

· 论 著 ·

细胞因子受体 CXCR3 过表达对胃癌患者预后的研究

王昌敏, 赵 进, 黄 睿

(新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心, 乌鲁木齐 830001)

摘要:目的 探讨细胞因子受体 CXCR3 过表达对胃癌患者预后的临床意义。方法 采用免疫组织化学方法检测 96 例胃癌患者肿瘤组织及临近非肿瘤组织的 CXCR3 及其变体形式表达情况, 通过 qRT-PCR 方法检测 40 例新鲜胃癌标本及临近非肿瘤组织 CXCR3 mRNA 水平, 采用 Western blotting 检测 10 例胃癌组织及临近非肿瘤组织 CXCR3 蛋白表达情况。结果 与临近非肿瘤组织比较, 肿瘤组织 CXCR3 表达均上升, 且 CXCR3 过表达与肿瘤侵袭($P=0.030$)和迁移率($P=0.019$)呈负相关, 与患者总生存率($P=0.001$)改善呈正相关。多变量统计分析结果显示 CXCR3 是胃癌患者疾病预后的独立因素[HR=0.379(0.196~0.734); $P=0.004$]。CXCR3 2 种变体 CXCR3-A 和 CXCR3-B 在胃癌组织表达中均显著上升($P=0.006, 0.002$), 其中 CXCR3-B mRNA 水平显著高于 CXCR3-A, CXCR3-B/CXCR3-A 平均比例为 1.80。结论 CXCR3 表达检测对胃癌患者疾病预后的具有临床价值, 且 CXCR3-B 表达上升提示患者疾病预后良好。

关键词: CXCR3; 胃癌; 预后; 转移

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.022 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)14-2064-04

Over expression of the chemokine receptor CXCR3 and its correlation with favorable prognosis in gastric cancer

WANG Changmin, ZHAO Jin, HUANG Rui

(Clinical Laboratory Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China)

Abstract: Objective The purpose of this study is to investigate the clinical significance of the expression of cytokine receptor CXCR3 in the prognosis of gastric cancer patients. **Methods** In the present study, the expressions of CXCR3 and its variants were detected in 96 GC and corresponding nontumor gastric tissues by immunohistochemical staining, in 40 freshly frozen GC and nontumor gastric tissues by reverse-transcription polymerase chain reaction and quantitative real-time polymerase chain reaction, and in 10 freshly frozen GC and nontumor gastric tissues by Western blotting. **Results** The study revealed that an over expression of CXCR3 occurs in GC tissues as compared to the nontumor gastric. High level of CXCR3 expression was found to be inversely associated with invasion depth and metastasis ($P=0.030$ and $P=0.019$, respectively) and directly associated with improved overall survival (log-rank test, $P<0.001$). Furthermore, multivariate analysis showed that high CXCR3 expression acts an independent prognostic factor for GC patients [hazard ratio, 0.379(0.196-0.734), $P=0.004$]. The messenger RNA expression of both the CXCR3 variants, CXCR3-A and CXCR3-B, were up-regulated in GC tissues ($P=0.006$ and $P=0.002$, respectively), although CXCR3-B messenger RNA expression was significantly higher than CXCR3-A, with an average CXCR3-B to CXCR3-A ratio of 1.80. **Conclusion** Our study suggests a potential use of CXCR3 overexpression as a prognostic marker for GC and involvement of the up-regulation of CXCR3-B in favorable prognosis of GC patients.

Key words: CXCR3; gastric cancer; prognosis; metastasis

胃癌在临床恶性肿瘤中位列第 4, 全球胃癌病死患者占所有肿瘤相关疾病病死患者的第 2 位^[1]。早期胃癌患者经手术治疗患者 5 年生存率超过 90%, 然而, 晚期胃癌且发生局部或淋巴结转移患者的 5 年生存率不足 25%^[2-3]。因此, 临床急需新的诊断标志物及新的治疗策略。有研究表明细胞因子及其受体参与肿瘤发生的不同途径, 包括血管发生、肿瘤生长、侵袭和转移^[4-5]。越来越多的研究报道, 细胞因子及其受体在肿瘤的发生和发展中发挥重要的作用^[6]。目前, 根据氨基端半胱氨酸的保守性不同将细胞因子分成 4 个家族, 包括 CXC、CC、CX3C、C, 其中 CXC 细胞因子可根据是否存在“glu-leu-arg(ELR)”修饰进一步分为 ELR(+) 和 ELR(-) 细胞因子^[7]。ELR(+) 细胞因子, 如 CXCL1、CXCL5、CXCL8, 主要介导内皮迁移和增生。而 ELR(-) 细胞因子包括 CXCL9、CXCL10、CXCL11, 主要通过激活细胞毒性 T 淋巴细胞和移植内皮迁移、增生, 进而发挥抗肿瘤作用^[8-9]。

细胞因子受体 CXCR3 为 ELR(-) 细胞因子受体之一, 主要在肿瘤细胞内表达, 如结肠直肠癌、乳腺癌、肾透明细胞癌^[10-12]。CXCR3 在肿瘤发生、发展中也发挥着重要作用, CXCR3 在胃癌组织中的表达情况临床少见报道。有研究表明, CXCR3 受体存在 3 种不同形式的 mRNA, 包括 CXCR3-A、CXCR3-B、CXCR3-alt, 3 种受体的生理功能各不相同。CXCR3-A 属于典型的 CXCR3 受体, 主要参与细胞因子活化和增生; CXCR3-B 介导凋亡和移植细胞增生^[13]; CXCR3-alt 的生理功能目前尚不清楚。3 种受体的表达平衡的意义在人胃癌组织中尚未见表达。现检测 CXCR3 在胃癌组织中的表达情况, 并探讨其与患者临床病理学特征及与胃癌患者疾病预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究临床胃癌组织标本和临近非肿瘤组织标本(≥ 5 cm)均采自 2008—2013 年该院肿瘤科收治的 96 例

胃癌患者。其中一半标本保存于液氮中,另一半则存于 4% 甲醛溶液中。96 例患者手术前均未接受化疗。根据 Lauren's 分类方法将肿瘤组织学分为肠内型和弥散型,根据美国肿瘤联合委员会推荐方法对肿瘤进行 TNM 分期^[14]。本研究通过该院伦理委员会审查,使用的临床标本均获得患者本人同意,且均在患者手术治疗前采集,对胃癌患者进行随访。见表 1。

表 1 CXCR3 表达与胃癌患者临床病理学特征关系[n(%)]

临床资料	患者例数 (n=96)	高表达	低表达	P
性别				0.300
男性	69	38(67.9)	31(77.5)	
女性	27	18(32.1)	9(22.5)	
年龄(岁)				0.214
<55	48	31(55.4)	17(42.5)	
≥55	48	25(44.6)	23(57.5)	
Lauren's 分类				0.780
肠内型	40	24(42.9)	16(40.0)	
弥散型	56	32(57.1)	24(60.0)	
侵袭深度				0.030
T ₁ /T ₂	31	23(41.1)	8(20.0)	
T ₃ /T ₄	65	33(58.9)	32(80.0)	
TMN 分期				0.342
I+II	24	16(28.6)	8(20.0)	
III+IV	72	40(71.4)	32(80.0)	
肿瘤转移				0.019
N ₀	32	24(42.9)	8(20.0)	
N ₁₋₃	64	32(57.1)	32(80.0)	

1.2 免疫组织化学染色 石蜡组织切片(厚度 4 μm),脱蜡,采用不同浓度乙醇脱水,切片用 1% 过氧化氢处理 10 min,使内源性过氧化氢酶失活,10% FBS 封闭 30 min,使用柠檬酸盐(pH 6.0)稀释抗原,微波炉加热 5 min,切片应用抗人 CXCR3 多克隆抗体 4 ℃ 孵育过夜,环戊甲噻嗪敏感性 S-P 试剂孵育 30 min,PBS 洗涤后进行显色。由两位不了解患者临床病理特征的病理学医师进行评分,CXCR3 抗体细胞质染色判为阳性,根据染色程度和阳性细胞率综合得分:0 分表示阴性,细胞阳性率低于 5%;1 分表示弱阳性,阳性细胞率为 6%~25%;2 分表示中等染色,阳性细胞率为 26%~50%;3 分表示强染色,阳性细胞率大于 50%。每例标本随机挑选 3 个高倍镜视野进行打分,计算平均得分,≤1 分时判为低表达,反之为高表达。

1.3 总 RNA 提取及 PCR 检测 采用 LS TRIzol(Invitrogen, USA)试剂盒根据说明书提取组织标本总 RNA,使用 Prime-Script[®] 反转录试剂盒(Takara,大连,中国)对每例标本的 RNA 进行反转录合成 cDNA。定量 PCR 总体积 15 μL,包括 3 μL cDNA 模板,以 β-actin 为内参。应用 Light Cycler 480 SYBR Green I Master(罗氏)试剂进行定量扩增。PCR 反应条件为 95 ℃ 15 s,60 ℃ 15 s,72 ℃ 30 s,共 40 个循环。采用罗氏公司的 LC480 型定量 PCR 仪进行扩增。通过 2^{-ΔΔct} 计算 CXCR3 的相对表达水平。见表 2。

1.4 Western blotting 检测 提取 10 例液氮保存的胃癌组织标本及临近非肿瘤组织标本的总蛋白,每个标本取 10 μg 蛋白进行 10% SDS-PAGE 电泳,湿转至 PVDF 膜上,用含 5% 脱脂奶的 TBS 封闭 2 h,将膜放入含 1:2 000 稀释的兔抗人 CXCR3 单克隆抗体和 1:1 000 稀释的鼠抗人 CXCR3-B 单克隆抗体中,4 ℃ 孵育过夜,采用含 0.2% 吐温-20 的 TBS 进行洗

膜,之后分别采用 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 抗体和山羊抗鼠 IgG 抗体进行孵育,37 ℃,1 h,再次洗膜,加入显色液后进行曝光。

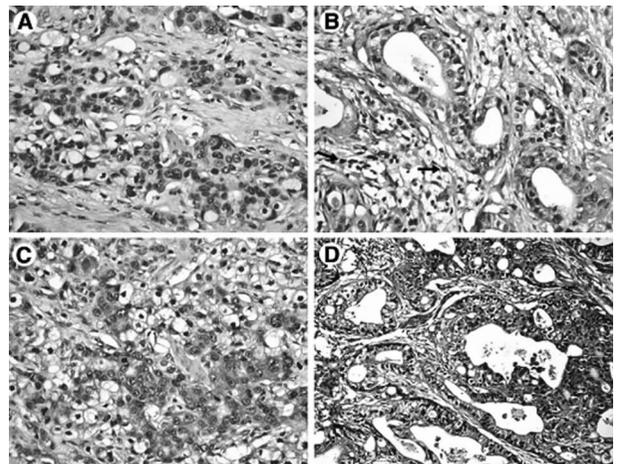
表 2 QPCR 引物序列

扩增基因	引物名称	序列
CXCR3	F-001	5'-AAAACAG CACCTCTCCCTA-3'
	R-001	5'-TCTGAACTTCACTCCCACA-3'
CXCR3-A	F-002	5'-ACCCAGCAGCCAGAGCA-CC-3'
	R-002	5'-TCATAGGAAGAGCTGAAGTTCTCCA-3'
CXCR3-B	F-003	5'-TGCCAGGCCTTTACACAGC-3'
	R-003	5'-TCGGCGTCAATTTAGCACTTG-3'
CXCR3-alt	F-004	5'-CCAATACAACCTCCACAGGGGT-3'
	R-004	5'-GTCTCA-GACCAGGAT GAATCCCG-3'
β-actin	F-005	5'-CTCTCTCTGAGCGCAAG-TACTC-3'
	R-005	5'-TCCTGCTTGCTGATCCACTATC-3'

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,胃癌组织与临床非肿瘤组织中 CXCR3 表达情况采用 Wilcoxon 显著性检验,CXCR3 表达及其与患者临床病理学特征的相关性采用 χ² 和 Mann-Whitney U 检验,患者 CXCR3 表达及其生存率采用秩和检验,应用 Kaplan-Meier 进行制图,使用相对危险回归模型进行预后因素及其对生存影响分析,qPCR 及 Western blotting 结果采用 Mann-Whitney U 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 种组织标本 CXCR3 表达结果比较 CXCR3 主要分布于胃癌细胞的胞质内,也在少数炎性免疫细胞中发现 CXCR3 表达(图中箭头),胃癌组织 CXCR3 的表达显著高于临近非肿瘤组织(P<0.01)。见图 1 和表 3。



注:A 表示阴性标本;B 表示弱阳性标本;C 表示中等染色标本;D 表示强阳性标本

图 1 胃癌组织 CXCR3 表达情况

2.2 CXCR 表达与胃癌患者临床病理学的相关性 与未发生肿瘤侵袭和淋巴结转移的患者比较,肿瘤侵袭和淋巴结转移患者 CXCR3 表达下调(P=0.030,0.019);CXCR 表达与患者性别(P=0.300)、年龄(P=0.214)、Lauren's 分类(P=0.780)、TNM 分期(P=0.342)无显著性关系。

表 3 2 种组织标本 CXCR3 表达结果比较[n(%)]

组织	例数 (n)	0分	1分	2分	3分	P
胃癌组织	96	18(18.8)	22(22.9)	30(31.2)	26(27.1)	0.001
临近非肿瘤组织	96	52(54.2)	30(31.2)	10(10.4)	4(4.2)	

2.3 胃癌患者预后的单一与多变量分析 患者生存时间中位数为 19.5 个月(1~54 个月)。Kaplan-Meier 分析显示, CXCR3 高表达患者的总生存期显著长于低表达患者($P < 0.01$)。患者的年龄($P = 0.147$)、Lauren's 分类($P = 0.95$)、侵袭深度($P = 0.221$)、肿瘤转移($P = 0.361$)对总生存期影响不显著。COX 相对危险回归模型分析, 所有变量中仅 CXCR3 表达是影响胃癌患者总生存期的独立因素。CXCR3 低表达患者的病死率是高表达患者的 1.04 倍[(HR = 0.379 (0.196~0.734), $P = 0.004$]。见表 4。

表 4 胃癌患者预后的单一与多变量分析

项目	患者例数 (n=96)	单一变量	多变量	HR	
		P	P	(95%CI)	
CXCR3 表达	高表达	56	0.001	0.004	0.379(0.196~0.734)
	低表达	40			
年龄(岁)	<55	48	0.147	0.559	1.204(0.645~2.248)
	≥55	48			
Lauren's 分类	肠内型	40	0.950	0.379	1.311(0.717~2.396)
	弥散型	56			
侵袭深度	T ₁ /T ₂	31	0.221	0.555	1.249(0.597~2.614)
	T ₃ /T ₄	65			
肿瘤转移	N ₀	32	0.361	0.353	0.693(0.320~1.501)
	N ₁₋₃	64			

2.4 2 种组织标本 CXCR3 及其变体形式 mRNA 表达结果比较 qPCR 方法检测结果显示, 胃癌组织 CXCR3 的 mRNA 表达量显著高于临近非肿瘤组织($P < 0.01$)。CXCR3 变体检测结果显示, 90% 患者的肿瘤组织为 CXCR3-A 和 CXCR3-B 阳性, 电泳结果表明与正常胃组织比较, 胃癌患者肿瘤组织 CXCR3-A 和 CXCR3-B 表达量显著增加, 而 CXCR3-alt 阳性率为 80%。qPCR 显示, 胃癌组织 CXCR3-A($P = 0.006$)和 CXCR3-B($P = 0.002$)表达显著升高, 而 CXCR3-alt 变化不明显($P = 0.640$)。胃癌组织和临近正常组织中 CXCR3-B/CXCR3-A 比例分别为 1.80 和 1.69。术中发现 9 例患者出现肿瘤转移, 23 例患者未转移, 肿瘤转移患者病灶 CXCR3-B mRNA 表达量显著低于未转移患者($P = 0.024$)。肿瘤转移和未转移患者 CXCR3-A 和 CXCR3-alt mRNA 表达水平比较, 差异无统计学意义($P = 0.133, 0.293$)。Kaplan-Meier 分析结果显示, CXCR3-B mRNA 高表达患者总生存期显著高于低表达患者($P = 0.042$), 但高表达与低表达患者总生存期比较, 差异无统计学意义($P = 0.191$)。

2.5 2 种组织 CXCR3 及其变体蛋白表达情况结果比较 采用 2 种分为 CXCR3 单克隆抗体和 CXCR3-B 单克隆抗体, 其中 CXCR3 单克隆抗体能识别全长 CXCR3-A(41 kDa)和 CX-

CR3-alt(30 kDa), 本研究检测 CXCR3 单克隆识别的 41 kDa 条带, 而 30 kDa 条带较为少见。正常胃组织 CXCR3 条带较弱, 而胃癌组织条带较为明显($P = 0.024$)。胃癌组织 CXCR3-B 条带显著亮于正常组织($P = 0.023$)。

3 讨 论

CXCR3 属于 ELR(-)细胞因子受体, 不仅在特定的免疫细胞和血管细胞中表达, 同时也在多种类型的肿瘤细胞中表达。与临近非肿瘤组织比较, 胃癌组织 CXCR3 表达量显著升高, 且采用 qPCR 和 Western blotting 2 种方法进行确认。CXCR3 表达及其与患者临床病理学特征的分析结果显示, CXCR3 过表达与肿瘤侵袭和转移呈负相关关系, 提示检测 CXCR3 表达水平可用于胃癌患者预后, 与 Furuya 等^[12]研究报道一致。本研究结果表明, CXCR3 过表达患者总生存期更长; 多变量分析 CXCR3 过表达是胃癌患者预后的独立因素。

CXCR3-A、CXCR3-B、CXCR3-alt 是 mRNA 差异较大的 3 种 CXCR3 受体。Furuya 等^[12]发现卵巢癌组织 CXCR3 表达上调, 进一步研究 CXCR3 变体, 证实变体中 CXCR3 表达上调, 而 CXCR3-B 表达下调, 与正常组织比较, 这种现象在卵巢癌组织中更为常见。同样在肾透明细胞癌组织中发现 CXCR3 也过表达, 且肿瘤坏死灶中以 CXCR3-B 表达上调为主。本研究结果显示, CXCR3-A 和 CXCR3-B mRNA 表达均上调, 但 CXCR3-B 表达上调水平显著高于 CXCR3-A, 胃癌患者组织中 CXCR3-B/CXCR3-A 比值为 1 : 80; 肿瘤转移患者的 CXCR3-B mRNA 表达量显著低于未转移患者; CXCR3-B mRNA 高表达患者的总生存期更长。提示 CXCR3 可能在胃癌患者肿瘤侵入途径中发挥重要调节作用, 是患者临床预后良好的肿瘤标志物。

综上所述, 胃癌患者肿瘤组织中 CXCR3 表达上调, 且该受体过表达与肿瘤侵袭、转移、疾病预后具有良好的相关性, 可能与胃癌组织 CXCR3-B 表达上调密切相关。因此, 可以认为 CXCR3 是胃癌患者临床治疗疾病和预后的独立因素。

参考文献

[1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917.

[2] Chen R, He Q, Cui J, et al. Lymph node metastasis in early gastric cancer [J]. Chin Med J, 2014, 127(3): 560-567.

[3] Keeley EC, Mehra B, Strieter RM. CXC chemokines in cancer angiogenesis and metastases [J]. Adv Cancer Res, 2010, 106(10): 91-111.

[4] Balkwill FR. The chemokine system and cancer [J]. J Pathol, 2012, 226(2): 148-157.

[5] Ma Y, Adjemian S, Galluzzi L, et al. Chemokines and chemokine receptors required for optimal responses to anti-cancer chemotherapy [J]. Oncoimmunology, 2014, 3(1): e27663.

[6] Wu Z, Han X, Yan J, et al. The prognostic significance of chemokine receptor CXCR3 expression in colorectal carcinoma [J]. Biomed Pharmacother, 2012, 66(5): 373-377.

[7] Li L, Chen J, Lu ZH, et al. Significance(下转第 2070 页)

前腹侧核等,调控甲状腺、肺、中枢神经系统^[12-13]。有研究发现 TTF-1 在肺癌组织存在特异性表达,有助于在肺活检标本中对肺鳞癌和肺腺癌的鉴别诊断^[14]。相对于病理组织活检的复杂性和创伤性,血液标本更加简便,有学者证实 TTF-1 在肺癌的发生、发展中起一定作用,其检测对肺腺癌的诊断具有重要的临床意义,过高表达有可能作为肺腺癌患者不良预后的评估指标^[15]。本研究从 TTF-1 术后水平变化,证实其对于监测 NSCLC 患者术后复发有一定的预警价值,是对 TTF-1 研究的补充。

综上所述,NSCLC 患者术后检测 PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 水平波动有助于肿瘤复发的早期预警监测。

参考文献

[1] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135.

[2] Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(13): 1189-1197.

[3] Wu YL, Zhou CC, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncology*, 2014, 15(2): 213-222.

[4] Leary J, Jenny S, Barr G, et al. Pentraxin-3 and the right ventricle; the multi-ethnic study of atherosclerosis-right ventricle study[J]. *Pulm Circ*, 2014, 4(2): 250-259.

[5] 周金花,刘瑞娟. 血清癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、细胞角化素蛋白片段 19 与肺癌的相关性研究进展[J]. *临床荟萃*, 2012, 27(21): 1920-1925.

[6] 唐彩云,岑玉兰. 甲状腺转录因子 1 在肺癌诊断与鉴别诊断中的应用及意义[J]. *检验医学与临床*, 2014(z2): 309-312.

[7] 曾宗鼎,邢崇浩,林敬明. 穿透素 3 对呼吸机相关性肺炎预后评价的临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(3): 243-246.

[8] 芦珂. CYFRA21-1、Pentraxin-3、ProGRP 对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(3): 378-380.

[9] 易甲其,范艳平,周宁加,等. 血清 PTX-3、CYFRA21-1 和 TPS 在非小细胞肺癌中的变化及临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(5): 58-61.

[10] Carneiro JG, Couto PG, Bastos-Rodrigues L, et al. Spectrum of somatic EGFR, KRAS, BRAF, PTEN mutations and TTF-1 expression in Brazilian lung cancer patients[J]. *Genet Res (Camb)*, 2014, 96(2): 1-9.

[11] Jimenez FR, Lewis JB, Belgique ST, et al. Developmental lung expression and transcriptional regulation of Claudin-6 by TTF-1, Gata-6, and FoxA2[J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 1-10.

[12] Gurda GT, Zhang L, Wang YT, et al. Utility of five commonly used immunohistochemical markers TTF-1, Napsin A, CK7, CK5/6 and P63 in primary and metastatic adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung: a retrospective study of 246 fine needle aspiration cases[J]. *Clin Transl Med*, 2015, 4(1): 1-13.

[13] Plantinga TS, Heinhuis B, Gerrits D, et al. mTOR inhibition promotes TTF1-Dependent redifferentiation and restores Iodine uptake in thyroid carcinoma cell lines[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7): E1368-E1375.

[14] 高福平,魏谨,马平,等. TTF-1 和 p63 在肺腺癌与鳞癌的鉴别中的意义[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(1): 112-113.

[15] 蒋榕,莫晓能. TTF-1 在肺腺癌患者血清中的表达及临床意义[J]. *中国热带医学*, 2013, 13(12): 1525-1527.

(收稿日期:2017-02-19 修回日期:2017-05-01)

(上接第 2066 页)

of chemokine receptor CXCR3 expression in breast cancer[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2011, 40(2): 85-88.

[8] Klatter T, Seligson DB, Leppert JT, et al. The chemokine receptor CXCR3 is an independent prognostic factor in patients with localized clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Urol*, 2008, 179(1): 61-66.

[9] Billottet C, Quemener C, Bikfalvi A. CXCR3, a double-edged sword in tumor progression and angiogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 36(2): 287-295.

[10] Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma; diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: An attempt at a histo-clinical classification [J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1965, 64(15): 31-49.

[11] Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual; stomach [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(12): 3077-3079.

[12] Furuya M, Yoneyama T, Miyagi E, et al. Differential expression patterns of CXCR3 variants and corresponding CXCR3 chemokines in clear cell ovarian cancers and endometriosis[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(3): 648-655.

[13] Mukaida N, Baba T. Chemokines in tumor development and progression[J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(2): 95-102.

[14] Murakami T, Kawada K, Iwamoto M, et al. The role of CXCR3 and CXCR4 in colorectal cancer metastasis[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(2): 276-287.

(收稿日期:2017-02-23 修回日期:2017-05-01)