

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.14.022

CD109、STAT3 在宫颈鳞状细胞癌中的 表达及其与 HPV 感染的关系

黄丽娟¹, 李 芳², 舒 超³, 张秀娟¹, 孔 红¹

1. 新疆生产建设兵团第二师库尔勒医院病理科, 新疆巴音郭楞 841000; 2. 河北省保定市第二医院病理科, 河北保定 071051; 3. 库尔勒市第一人民医院病理科, 新疆巴音郭楞 841000

摘 要:目的 探讨白细胞分化抗原 109(CD109)、信号转导和转录激活因子 3(STAT3)在宫颈鳞状细胞癌(SCC)和宫颈鳞状上皮内病变(SIL)中的表达及其与人乳头状瘤病毒(HPV)感染的关系。方法 27 例正常宫颈上皮(NCE)、78 例 SIL、31 例 SCC 患者分别纳入 NCE 组、SIL 组、SCC 组,采用免疫组化法检测各组中 CD109、STAT3 的表达。采用杂交捕获-化学发光法检测 HPV 感染情况,并探讨 CD109 与 STAT3、HPV 感染的相关性。结果 在 NCE 组中未见 CD109 阳性表达,在 SIL 组及 SCC 组中 CD109 的阳性率分别为 35.90% 和 58.06%,NCE 组、SIL 组和 SCC 组中 STAT3 的阳性率分别为 29.63%、57.69% 和 90.32%,HPV 在 NCE 组、SIL 组和 SCC 组中的阳性率分别 18.52%、76.92% 和 93.55%。进一步研究表明,在 SIL 中 CD109、STAT3 和 HPV 的阳性率随着病变级别的升高而增加,宫颈高级别鳞状上皮内病变组织中 CD109、STAT3、HPV 的阳性率均高于宫颈低级别鳞状上皮内病变组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。CD109 的阳性率在有淋巴结转移 SCC 患者中明显高于无淋巴结转移 SCC 患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。CD109 与 STAT3、HPV 感染呈正相关($P<0.05$)。结论 CD109、STAT3 和 HPV 可能共同参与了 SCC 的癌变过程。

关键词:宫颈鳞状细胞癌; 宫颈鳞状上皮内病变; 白细胞分化抗原 109; 信号转导和转录激活因子 3; 人乳头状瘤病毒

中图法分类号:R446.8

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)14-1966-05

Expression of CD109 and STAT3 in cervical squamous cell carcinoma and their correlations with HPV infection

HUANG Lijuan¹, LI Fang², SHU Chao³, ZHANG Xiujuan¹, KONG Hong¹

1. Department of Pathology, Bayingolin Hospital of the Second Division of Xinjiang Production and Construction Corps, Bayingolin, Xinjiang 841000, China; 2. Department of Pathology, the NO. 2 Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 071051, China; 3. Department of Pathology, Korla First People's Hospital, Bayingolin, Xinjiang 841000, China

Abstract: Objective To investigate the expression of leukocyte differentiation antigen 109 (CD109) and signal transduction and transcription activator 3 (STAT3) in cervical squamous cell carcinoma (SCC) and cervical squamous intraepithelial lesion (SIL) and their relationships with human papillomavirus (HPV) infection. **Methods** A total of 27 cases of normal cervical epithelium (NCE), 78 cases of SIL and 31 cases of SCC were collected into NCE group, SIL group and SCC group respectively. The expression of CD109 and STAT3 in each group were detected by immunohistochemical method. HPV infection was detected by hybridization capture-chemiluminescence method, and the correlations between CD109, STAT3 and HPV infection were investigated. **Results** CD109 didn't express in NCE group, and the positive rates of CD109 in SIL group and SCC group were 35.90% and 58.06% respectively. The positive rates of STAT3 were 29.63%, 57.69% and 90.32% respectively. The positive rates of HPV in NCE group, SIL group and SCC group were 18.52%, 76.92% and 93.55% respectively. Further studies showed that the positive rates of CD109, STAT3 and HPV in SIL increased with the increase of lesion grade, and the positive rates in high-grade squamous intraepithelial lesion of the cervix tissues were higher than those in low-grade squamous intraepithelial lesion of the cervix tissues, with statistical significance ($P<0.05$). The positive rate of CD109 in SCC patients with lymph node metastasis was significantly higher than that in SCC patients without lymph node metastasis, the difference

was statistically significant ($P<0.05$). CD109 related positively with STAT3, HPV infection ($P<0.05$).

Conclusion CD109, STAT3 and HPV might be all involved in the carcinogenesis of cervical SCC.

Key words: cervical squamous cell carcinoma; cervical squamous intraepithelial lesion; leukocyte differentiation antigen 109; signal transduction and transcription activator 3; human papillomavirus

宫颈鳞状细胞癌(SCC)是一种较为常见的女性生殖道恶性肿瘤,该肿瘤经历了由上皮内病变逐步发展为癌的一个渐进的病理过程。白细胞分化抗原 109 (CD109)是一种细胞表面糖蛋白抗原,与糖基化磷脂酰肌醇联结^[1]。信号转导和转录活化因子(STAT)家族是一个由 STAT 基因编码合成的蛋白质家族,其中 STAT3 为凋亡抑制基因,有研究表明 STAT3 与多种肿瘤的发展关系密切^[2]。长期持续性的高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染是导致 SCC 和宫颈鳞状上皮内病变(SIL)的高危因素,90%以上的宫颈癌患者被检测出 HR-HPV^[3]。本研究采用免疫组化法检测正常宫颈上皮(NCE)、SIL、SCC 组织中 CD109 和 STAT3 的表达情况,采用杂交捕获-化学发光法检测 NCE、SIL 和 SCC 组织中 HR-HPV 的感染情况,探讨 CD109、STAT3 及 HPV 在 SCC 癌变过程中的表达、与临床病理特征的关系及三者间的相互关系。希望能进一步探讨 SCC 的发病机制,为 SCC 患者的诊断和治疗提供一定的理论支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2020 年 9 月新疆生产建设兵团第二师库尔勒医院病理科收集的 136 例患者手术切除或宫颈活检标本的存档石蜡包埋蜡块为研究对象。因子宫肌瘤或腺肌症行全子宫切除的 27 例 NCE 作为对照,纳入 NCE 组;SIL 患者 78 例纳入 SIL 组,其中低级别鳞状上皮内病变(LSIL)23 例(29.49%,23/78)、高级别鳞状上皮内病变(HSIL)55 例(70.51%,55/78)分别纳入 LSIL 组、HSIL 组;SCC 患者 31 例纳入 SCC 组,SCC 组中角化型 1 例(3.23%,1/31)、非角化型 30 例(96.77%,30/31)。NCE 组年龄 25~64 岁,平均(47.03±11.29)岁;LSIL 组年龄 20~66 岁,平均(46.57±11.24)岁;HSIL 组年龄 25~78 岁,平均(47.25±12.25)岁;SCC 组年龄 37~89 岁,平均(53.01±13.37)岁。所有的病理切片均经过 2 名高年资病理医师复诊。本研究已通过新疆生产建设兵团第二师库尔勒医院医学伦理委员会审查。

1.2 方法

1.2.1 收集资料 收集所有研究对象年龄、肿瘤最大径、组织分化程度^[4]、临床分期(FIGO2018 临床分期^[5])、淋巴结转移情况等资料。

1.2.2 免疫组化染色 标本经 10%中性甲醛溶液固定,脱水、透明、石蜡包埋、切片后进行常规 HE 染色

及免疫组化染色。兔抗人 CD109 多克隆抗体、鼠抗人 STAT3 单克隆抗体(OTI21E7)均购自 OriGene 公司,免疫显色试剂购自 Leica 公司。免疫组化染色使用 LEICA BOND-MAX 全自动免疫组化仪进行。

1.2.3 杂交捕获-化学发光法 136 例患者均使用专用 HPV 标本采样刷采集宫颈脱落细胞,检测 HPV 感染情况。标本及试剂恢复至室温后,按照试剂盒说明书进行变性、杂交、捕获、检测、化学发光读数。HPV 核酸检测试剂盒购于杭州德同生物技术有限公司。捕获微孔板 A 和(或)捕获微孔板 B 显示阳性为 HPV 阳性结果。

1.2.4 免疫组化染色评定标准 CD109 定位于细胞质和细胞膜,其阳性表达主要为细胞质和细胞膜有棕黄色颗粒。STAT3 定位于细胞质,少部分在细胞核,在细胞质内呈现棕黄色颗粒为阳性。根据阳性细胞占肿瘤区域的百分比进行评分^[6],评分标准如下:阳性肿瘤细胞数占总的肿瘤细胞数<10%为 0 分、10%~<30%为 1 分、30%~<60%为 2 分、≥60%为 3 分。无着色记为 0 分、淡黄色记为 1 分、棕黄色记为 2 分、棕褐色记为 3 分。两项得分相乘结果为 0~4 分判为阴性,≥5 分判为阳性。

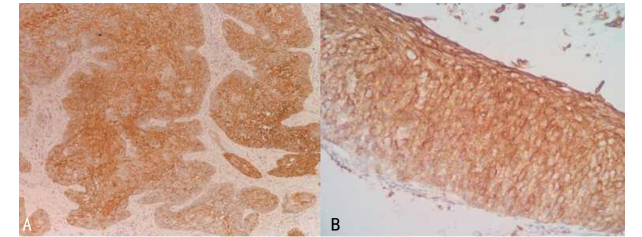
1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关进行相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD109 免疫组化染色结果 免疫组化染色结果表明,NCE 组中未见 CD109 阳性表达,SIL 组和 SCC 组中 CD109 的阳性率分别为 35.90%和 58.06%,SCC 组的 CD109 阳性率高于 SIL 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。在不同级别的 SIL 组织中,CD109 的阳性率随 SIL 病变程度的增加而升高,HSIL 组 CD109 的阳性率明显高于 LSIL 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。CD109 在 SCC 和宫颈 HSIL 中的阳性表达见图 1。进一步研究 SCC 组,发现 CD109 的阳性率在有淋巴结转移患者中(100.00%)明显高于无淋巴结转移患者(48.00%),差异有统计学意义($P<0.05$),而其他不同临床病理特征 SCC 患者 CD109 的阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

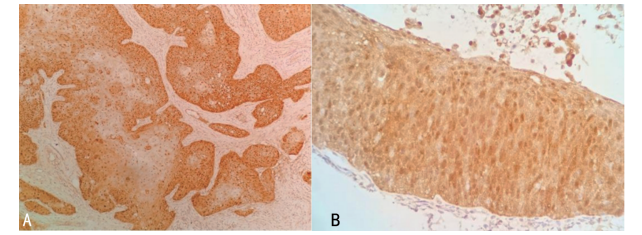
2.2 STAT3 免疫组化染色结果 NCE 组、SIL 组和 SCC 组中 STAT3 的阳性率分别为 29.63%、57.69%

和 90.32%，SCC 组的 STAT3 的阳性率明显高于 NCE 组和 SIL 组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 1。STAT3 在 SIL 组中的阳性率也随 SIL 病变程度的增加而升高，HSIL 组的 STAT3 的阳性率明显高于 LSIL 组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 2。STAT3 在 SCC 和宫颈 HSIL 中的表达见图 2。SCC 组中，STAT3 的阳性率在不同临床病理特征患者间比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，见表 3。



注：A 为 CD109 在 SCC 中的阳性表达(×100)；B 为 CD109 在宫颈 HSIL 中的阳性表达(×400)。

图 1 CD109 的阳性表达



注：A 为 STAT3 在 SCC 中的阳性表达(×100)；B 为 STAT3 在宫颈 HSIL 中的阳性表达(×400)。

图 2 STAT3 的阳性表达

表 3 CD109、STAT3、HPV 在不同临床病理特征 SCC 患者中的阳性表达情况分析[n(%)]

特征	n	CD109			STAT3			HPV		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
年龄(岁)										
<50	10	5(50.00)	0.394	0.530	9(90.00)	0.002	0.967	10(100.00)	1.018	0.313
≥50	21	13(61.90)			19(90.48)			19(90.48)		
肿瘤最大径(cm)										
>4	13	8(61.54)	0.111	0.739	11(84.62)	0.834	0.361	12(92.31)	0.057	0.811
≤4	18	10(55.56)			17(94.44)			17(94.44)		
分化程度										
角化型	1	1(100.00)			1(100.00)	0.111	0.739	1(100.00)	0.071	0.790
非角化型	30	17(56.67)	0.746	0.388	27(90.00)			28(93.33)		
临床分期										
I a~ I b	24	14(58.33)	0.003	0.955	22(91.67)	0.220	0.639	23(95.83)	0.919	0.338
II a~ II b	7	4(57.14)			6(85.71)			6(85.71)		
淋巴结转移										
有	6	6(100.00)	5.373	0.020	5(83.33)	0.416	0.519	5(83.33)	1.286	0.257
无	25	12(48.00)			23(92.00)			24(96.00)		

2.4 CD109 与 STAT3 表达、HPV 感染的相关性分析

136 例研究对象中 CD109 与 STAT3 呈正相关

2.3 HPV 感染率 NCE 组、SIL 组、SCC 组中 HPV 阳性率分别为 18.52%、76.92% 和 93.55%。SCC 组和 SIL 组 HPV 阳性率明显高于 NCE 组，差异有统计学意义($P<0.05$)，SCC 组的阳性率也高于 SIL 组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 1。HSIL 组 HPV 的阳性率高于 LSIL 组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 2。SCC 组中，HPV 阳性率在不同临床病理特征患者间比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，见表 3。

表 1 NCE、SIL、SCC 组中 CD109、STAT3 和 HPV 的阳性表达情况[n(%)]

组别	n	CD109	STAT3	HPV
NCE 组	27	0(0.00)	8(29.63)	5(18.52)
SIL 组	78	28(35.90)*	45(57.69)*	60(76.92)*
SCC 组	31	18(58.06)*#	28(90.32)*#	29(93.55)*#
χ^2		22.09	22.38	43.28
P		<0.001	<0.001	<0.001

注：与 NCE 组比较，* $P<0.05$ ；与 SIL 组比较，# $P<0.05$ 。

表 2 LSIL 组、HSIL 组中 CD109、STAT3 和 HPV 的阳性表达情况[n(%)]

组别	n	CD109	STAT3	HPV
LSIL 组	23	2(8.70)	8(34.78)	14(60.87)
HSIL 组	55	26(47.27)	37(67.27)	46(83.64)
χ^2		10.49	7.01	4.74
P		<0.001	0.008	0.030

($r=0.208, P<0.001$), CD109 表达与 HPV 感染呈正相关($r=0.291, P<0.001$)。

3 讨 论

宫颈癌是一种常见的生殖道肿瘤,病死率很高。全球每年大约有 50 万人因宫颈癌而就诊,大多数死亡患者和新发患者在发展中国家。宫颈癌筛查和 HPV 疫苗接种有助于减少宫颈癌的发生^[7]。目前普遍认为,宫颈癌的高风险因素是 HPV 感染,而持续性 HPV 感染很可能引发宫颈病变^[8]。本研究发现,随着患者宫颈病变级别逐渐升高,患者 HPV 阳性率升高,提示 HPV 感染与宫颈病变严重程度关系密切。CD109 是一种细胞表面抗原,研究发现,在健康人睾丸组织及某些肿瘤细胞系(包括鳞状细胞癌及胶质母细胞瘤细胞)中 CD109 呈高表达^[9]。HASHIMOTO 等^[10]对 33 例肺癌患者进行分析,发现约 1/2 鳞状细胞癌组织中 CD109 表达明显升高,而在腺癌、小细胞肺癌和大细胞肺癌组织中 CD109 均未见表达。除了肺鳞状细胞癌,ZHANG 等^[11]报道,相较于子宫内膜样腺癌、正常宫颈鳞状上皮及正常子宫内膜腺上皮,SCC 组织中 CD109 的表达升高。可见在一些肿瘤组织中,尤其是鳞状细胞癌组织中 CD109 的表达上调。STAT 是一种细胞质转录因子,可以与细胞核中的 DNA 结合,并参与靶基因的调控,从而介导一系列病理、生理变化(包括肿瘤细胞增殖、肿瘤细胞侵袭、肿瘤细胞浸润、肿瘤细胞转移和凋亡)^[12]。因此,STAT 是恶性肿瘤发生和发展的重要调控因子。STAT3 是表皮生长因子受体(EGFR)、IL-6/JAK、Src 等多个致癌性酪氨酸激酶信号通路汇聚的焦点,在多种肿瘤细胞和组织中都有过度表达^[13]。

本研究采用免疫组化及杂交捕获-化学发光法对 NCE、SIL、SCC 做了初步研究,旨在探讨 CD109、STAT3、HPV 与宫颈癌发生、发展的关系,CD109、STAT3、HPV 的表达随着病变级别的升高而逐渐升高,提示 3 项指标可以作为 SIL 进展成癌的早期标志物。本研究还发现,在不同年龄、肿瘤最大径、分化程度、临床分期 SCC 患者中,CD109、STAT3、HPV 的表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而 CD109 在有淋巴结转移与无淋巴结转移 SCC 患者中比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 CD109 的高表达更易于淋巴结转移,与肿瘤预后不良有关。从 LSIL、HSIL 到 SCC,CD109 在子宫颈鳞状上皮癌变过程中的表达呈逐渐升高的趋势,并且在 SCC 组中,CD109 的表达与淋巴结转移有关;CD109 与 STAT3 呈正相关关系,在宫颈癌的癌变过程中起协同作用。该结果与 MO 等^[14]研究具有一定的相似性,MO 等^[14]发现,CD109 在 SCC 组织中的表达明显高于正常宫颈组织,并且 CD109 在不同临床 TNM 分期/分级 SCC 组织间表达差异无统计学意义($P>0.05$)。

有研究显示,TGF- β 信号通路的异常与 SCC 的发生、发展有关^[15]。CD109 是 TGF- β /Smads 信号通路中新的辅助受体,在人类角质形成细胞中 CD109 可负性调节 TGF- β 。CD109 在某些肿瘤的发生、发展中发挥着重要作用,且 CD109 作为 TGF- β 受体,可以和 TGF- β 1 绑定形成异构体复合物 TGF- β 受体 I 和 II (TGF β R I /TGF β R II),并加速 TGF β R1 蛋白酶体的降解^[16]。但 CD109 在 SCC 中与 TGF- β 信号通路有无关联,当前尚未知。STAT3 与多种肿瘤的发展有密切关系,白细胞介素、生长因子等能引发 STAT3 磷酸化,磷酸化的 STAT3(p-STAT3)进入细胞核显示出致癌作用,参与肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭、转移、血管生成及抗凋亡,STAT3 过度表达可导致细胞增殖和恶性转化。在 SCC 中,CD109 影响 STAT3 信号转换器和激活因子的激活,可能是由 EGFR 介导的。具体为 CD109 的高表达会提高体外和体内的致瘤性及侵袭性,同时该因子可能诱导 EGFR 介导的 STAT3 磷酸化,进而影响 STAT3 所介导的细胞迁移、增殖等^[15]。同样本研究也发现 CD109 与 STAT3 存在明显的正相关,进一步证实了以上结果的科学性。但当前相关的机制分析文献报道甚少,关于 CD109 如何促进宫颈癌肿瘤侵袭性的详细机制尚不清楚,其具体机制还有待深入分析。

本研究采用免疫组化及杂交捕获-化学发光法对 CD109、STAT3、HPV 在 SCC 癌变过程中的作用做了初步研究,可以相信,随着研究的不断推进,CD109、STAT3、HPV 作为宫颈癌诊断标志物的价值将会逐渐清晰。

参考文献

- [1] 李王丽,佟晓,陈斌. 宫颈鳞状细胞癌中 MUC4、EGFR 和 p-AKT 的表达及意义[J]. 实用癌症杂志,2019,34(7): 1068-1071.
- [2] 李建丽,李永梅,康鸿斌,等. ANXA2、STAT3、VEGF 在乳腺癌中的表达及与肿瘤转移的关系[J]. 癌症进展,2020,18(3):241-244.
- [3] OLUSOLA P, BANERJEE H N, PHILLEY J V, et al. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities[J]. Cells, 2019, 8(6): 622.
- [4] BARRA F, LEONE R M, BOGANI G, et al. New prophylactics human papilloma virus (HPV) vaccines against cervical cancer[J]. J Obstet Gynaecol, 2019, 39(1): 1-10.
- [5] JU B, WANG J, YANG B, et al. Morphologic and immunohistochemical study of clear cell carcinoma of the uterine endometrium and cervix in comparison to ovarian clear cell carcinoma[J]. Int J Gynecol Pathol, 2018, 37(4): 388-396.
- [6] 张淦梅. 肿瘤病理诊断中特殊染色联合免疫组化技术的应用效果及检测阳性率评价[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2019, 8(4): 262-263. (下转第 1974 页)

ment of gastric cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(8): 67.

[3] SELIM J H, SHAHEEN S, SHEU W C, et al. Targeted and novel therapy in advanced gastric cancer[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2019, 8: 25.

[4] WAGNER A D, SYN N L, MOEHLER M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(8): CD004064.

[5] ILSOON D H. Advances in the treatment of gastric cancer [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018, 34(6): 465-468.

[6] ISHIGAMI S, UENO S, NISHIZONO Y, et al. Prognostic impact of CD168 expression in gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 106.

[7] DENG Y, CAI S, SHEN J, et al. Tetraspanins: novel molecular regulators of gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 702510.

[8] DING X Q, WANG Z Y, XIA D, et al. Proteomic profiling of serum exosomes from patients with metastatic gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1113.

[9] LIN W, NIU Z, ZHANG H, et al. Imbalance of Th1/Th2 and Th17/Treg during the development of uterine cervical cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(9): 3604-3612.

[10] PICHLER R, GRUENBACHER G, CULIG Z, et al. Intratumoral Th2 predisposition combines with an increased Th1 functional phenotype in clinical response to intravesical BCG in bladder cancer[J]. *Cancer Immunol*

Immunother, 2017, 66(4): 427-440.

[11] DEA-AYUELA M A, SEGARRA S, SERRANO D R, et al. Nucleotides and AHCC enhance Th1 responses in vitro in leishmania-stimulated/infected murine cells[J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3918.

[12] SIMONOVIC S Z, MIHALJEVIC O, MAJSTOROVIC I, et al. Cytokine production in peripheral blood cells of patients with differentiated thyroid cancer: elevated Th2/Th9 cytokine production before and reduced Th2 cytokine production after radioactive iodine therapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(1): 75-82.

[13] ZHAO X, LIU J, GE S, et al. Saikosaponin a inhibits breast cancer by regulating Th1/Th2 balance[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 624.

[14] OSANN K, WILFORD J, WENZEL L, et al. Relationship between social support, quality of life, and Th2 cytokines in a biobehavioral cancer survivorship trial[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(9): 3301-3310.

[15] LEE H L, JANG J W, LEE S W, et al. Inflammatory cytokines and change of Th1/Th2 balance as prognostic indicators for hepatocellular carcinoma in patients treated with transarterial chemoembolization[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3260.

(收稿日期: 2021-10-18 修回日期: 2022-03-26)

(上接第 1969 页)

[7] 杨旄, 陈飞, 沈铿. HPV 疫苗对宫颈癌筛查的影响与启示 [J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(11): 64-66.

[8] 方莉, 韩瑜, 许媛, 等. 高危型 HPV 感染与宫颈癌前病变及宫颈癌的相关性研究[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 15(4): 602-605.

[9] 丁宁, 王敬君, 刘欢, 等. 类风湿关节炎组织 CD109 表达与疾病严重程度及局部炎症反应的关系研究[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2021, 40(3): 6.

[10] HASHINMOTO M, KIWAI K, ICHIHARA M, et al. Expression of CD109 in human cancer [J]. *Oncogene*, 2004, 23(20): 3716-3720.

[11] ZHANG J M, FLASHIMINO M, KAWAI K, et al. CD109 expression in squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. *Pathol Int*, 2005, 55(4): 165-169.

[12] 方丽文, 刘明明, 蔡琳玲. 常春藤皂苷元(hederagenin)通过抑制 STAT3 通路降低 CaSki 宫颈癌细胞增殖能力并促进其凋亡[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(2):

140-145.

[13] 李新, 牛冰, 李庆辉, 等. 姜黄素联合 KLF8 基因 siRNA 调控 JAK2/STAT3 信号通路对乳腺癌细胞生长抑制作用的研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(1): 69-73.

[14] MO X T, LEUNG T H, TANG H W, et al. CD109 mediates tumorigenicity and cancer aggressiveness via regulation of EGFR and STAT3 signalling in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(5): 833-843.

[15] 李巧稚, 阿提开姆·阿布都克热木, 王燕, 等. 子宫颈癌中 Snad4 和 Runx3 表达与 HPV16 感染的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2012, 28(10): 1112-1115.

[16] MIKOTO T, MAIANH N H, HOSOKAWA K, et al. A GPI-anchored protein, CD109, protects hematopoietic progenitor cells from erythroid differentiation induced by TGF- β [J]. *Blood*, 2019, 134(Supple 1): 3736.

(收稿日期: 2021-11-08 修回日期: 2022-03-29)