

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 14. 023

信迪利单抗联合改良 DCF 方案治疗晚期胃癌的临床研究

卫春燕, 宋丽丽

上海市奉贤区中心医院药剂科, 上海 201400

摘要:目的 观察信迪利单抗联合改良 DCF 方案治疗晚期胃癌的疗效, 及其对 Th1/Th2 漂移的影响。**方法** 选择 2019—2020 年在该院治疗的晚期胃癌患者 86 例为研究对象, 按照随机数字法分为观察组和对照组, 每组各 43 例。对照组予以改良 DCF 方案治疗, 观察组在对照组的基础上予以信迪利单抗治疗。观察两组治疗后的疗效及不良反应, 两组治疗前后癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)199、CA242、CD168、CD151、CD9、CD63、干扰素(IFN)- γ 、白细胞介素(IL)-12、IL-9 和 IL-13 水平的变化。**结果** 观察组的客观有效率和疾病控制率分别为 58.14% 和 88.37%, 明显高于对照组的 32.56% 和 65.12%, 差异有统计学意义($\chi^2=4.692, P<0.05; \chi^2=5.277, P<0.05$)。两组肝功能异常、骨髓抑制、蛋白尿、腹泻、输液反应和肺炎发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗前 CEA、CA242、CA199、CD168、CD151、CD9、CD63、IFN- γ 、IL-12、IL-9 和 IL-13 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组的 CEA、CA242、CA199、CD168、CD151、IL-9 和 IL-13 水平均较治疗前明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 两组 CD9、CD63、IFN- γ 和 IL-12 水平较治疗前明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组以上各项指标的降低和升高水平较对照组更明显, 差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 信迪利单抗联合改良 DCF 方案治疗晚期胃癌的疗效显著, 与信迪利单抗能够改善 Th1/Th2 漂移有关。

关键词:晚期胃癌; 信迪利单抗; 改良 DCF 方案; Th1/Th2 漂移; 靶向治疗
中图分类号:R735.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)14-1970-05

Clinical study of Cindilimab combined with modified DCF regimen in the treatment of advanced gastric cancer WEI Chunyan, SONG Lili

Department of Pharmacy, Shanghai Fengxian District Central Hospital, Shanghai 201400, China

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of Cindilimab combined with modified DCF regimen in the treatment of advanced gastric cancer and its impact on Th1/Th2 drift. **Methods** A total of 86 patients with advanced gastric cancer treated in Shanghai Fengxian District Central Hospital from 2019 to 2020 were randomly divided into observation group and control group, with 43 cases in each group. The control group was treated with modified DCF regimen, and the observation group was treated with Cindilimab on the basis of the control group. The efficacy and adverse reactions were observed in the two groups. The levels of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA) 199, CA242, CD168, CD151, CD9, CD63 and interferon (IFN)- γ , interleukin (IL)-12, IL-9 and IL-13 were compared in the two groups before and after treatment. **Results** The objective response rate and disease control rate in the observation group were 58.14% and 88.37% respectively, which were significantly higher than 32.56% and 65.12% in the control group ($\chi^2=4.692, P<0.05; \chi^2=5.277, P<0.05$). There was no significant difference on the incidence rates of abnormal liver function, bone marrow suppression, proteinuria, diarrhea, infusion reaction and pneumonia between the two groups ($P>0.05$). The levels of CEA, CA242, CA199, CD168, CD151, CD9, CD63, IFN- γ , IL-12, IL-9 and IL-13 had no difference between the two groups before treatment, after treatment the levels of CEA, CA242, CA199, CD168, CD151, IL-9 and IL-13 in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the levels of CD9, CD63, IFN- γ and IL-12 levels were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), the decreased and increased levels in the observation group were more obvious than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The efficacy of Cindilimab combined with modified DCF regimen in the treatment of advanced gastric cancer is obvious, which relates to the improvement of Th1/Th2 drift by

Cindilimab.

Key words:advanced gastric cancer; Cindilimab; improved DCF regimen; Th1/Th2 drift; targeted therapy

胃癌是常见的胃肠道恶性肿瘤,在全球每年的发病率约为 13.86/100 000,每年死于胃癌的患者约 70 万^[1]。我国胃癌的发病率仅次于肺癌,病死率居各类恶性肿瘤的第 3 位。由于胃癌发病比较隐匿,在确诊时往往处于晚期,而晚期胃癌患者往往失去手术机会,主要采用化疗为主的综合治疗,但仍无标准的化疗方案,且疗效仍不理想^[2]。近年来,胃癌多采用靶向药物联合化疗药物治疗,以提高疗效,从而达到延长生命的目的。自 2019 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准帕博利珠单抗应用于晚期食管癌的治疗后,适应证陆续扩大,应用到肺癌、胃癌和结肠癌等肿瘤的治疗中^[3]。信迪利单抗是我国上市的程序性死亡受体 1(PD-1)抗体,在晚期胃癌的治疗中仍缺乏有效的数据。本研究采用信迪利单抗联合改良 DCF 方案(多西他赛+奥沙利铂+替吉奥方案)治疗晚期胃癌取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019—2020 年在本院治疗的晚期胃癌患者 86 例为研究对象。纳入标准:所有患者均经病理学检查确诊为腺癌,病理分期为ⅢB~Ⅳ期;卡氏评分>60 分;预计生存期在 3 个月及以上者。排除标准:对研究药物过敏者;全身广泛转移或者全身衰竭患者;心、肝、肾等重要器官功能不全者;智力障碍或者精神疾病者;既往接受过化疗者。按照随机数字法将 86 例患者分为观察组和对照组,每组各 43 例。观察组中男 28 例,女 15 例;年龄 45~79 岁,平均(53.73±5.37)岁;病程 1~12 个月,平均(6.28±2.63)个月;未分化癌 13 例,低分化癌 13 例和高分化癌 17 例;肝转移 33 例,无肝转移 10 例;对照组中男 25 例,女 18 例;年龄 45~79 岁,平均(53.06±6.05)岁;病程 1~12 个月,平均(6.73±3.15)个月;未分化癌 15 例,低分化癌 15 例和高分化癌 13 例;肝转移 31 例,无肝转移 12 例。两组患者年龄、性别、病程和病理类型等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组予以改良 DCF 方案治疗,观察组在对照组的基础上予以信迪利单抗治疗。改良 DCF 方案:第 1 天,多西他赛按照 60 mg/m²,静脉滴注 1 h;第 1 天,奥沙利铂 130 mg/m²,溶于 250 mL 的 5%葡萄糖溶液中静脉滴注 1~5 h;第 1~14 天,替吉奥胶囊 60 mg/m²,每日早晚餐后各服 1 次,休息 1

周,21 d 为 1 个周期,3 个周期后观察疗效。信迪利单抗治疗方案:第 1 天,信迪利单抗注射液 200 mg 静脉滴注,21 d 为 1 个周期,3 个周期后评价疗效。

1.2.2 疗效评价 根据实体瘤疗效评价标准进行疗效评价。病灶完全消失并且超过 1 个月以上为完全缓解(CR);肿瘤的体积(肿瘤最大横向直径与最大垂直直径的乘积)缩小>50%为部分缓解(PR);肿瘤体积缩小 25%~50%为病情稳定(SD);肿瘤体积缩小<25%或者出现新病灶为疾病进展(PD)。客观有效率(ORR)=(CR+PR)/总病例数×100%;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总病例数×100%。

1.2.3 血液标本检测 患者入院后抽取肘静脉血约 5 mL,在室温下静置约 20 min,然后采用离心机以 3 000 r/min 的转速离心 10 min,离心半径为 15 cm,去上清液约 3 mL,放置在一 80 ℃ 的冰箱中待测。肿瘤抑制因子(CD9 和 CD63)和肿瘤促进因子(CD168 和 CD151)采用流式细胞仪进行检测。采用酶联免疫吸附试验检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)199、CA242、干扰素(IFN)-γ、白细胞介素(IL)-12、IL-9 和 IL-13,所有试剂盒采用 R&D 公司产品,严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.4 观察指标 观察两组治疗后的疗效及不良反应,两组治疗前后 CEA、CA199、CA242、CD168、CD151、CD9、CD63、IFN-γ、IL-12、IL-9 和 IL-13 水平的变化。

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。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组的 ORR 和 DCR 分别为 58.14%和 88.37%,明显高于对照组的 32.56%和 65.12%,差异有统计学意义($\chi^2=4.692, P<0.05$; $\chi^2=5.277, P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组疗效比较						
组别	<i>n</i>	CR (<i>n</i>)	PR (<i>n</i>)	SD (<i>n</i>)	PD (<i>n</i>)	ORR (%)
观察组	43	4	21	13	5	58.14
对照组	43	1	13	14	15	32.56

2.2 两组治疗前后血清 CEA、CA242 和 CA199 水平比较 两组治疗前血清 CEA、CA242 和 CA199 水平

比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组 CEA、CA242 和 CA199 水平均较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组以上指标降低水平较对照组更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后 CD168、CD151、CD9 和 CD63 水平的变化 两组治疗前 CD168、CD151、CD9 和 CD63 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组的 CD168 和 CD151 水平均较治疗前明显降低,两组 CD9 和 CD63 水平较治疗前明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组以上指标的降低和升高水平较对照组更明显,差异有统计学意义($P<$

0.05)。见表 3。

2.4 两组治疗前后血清 IFN- γ 、IL-12、IL-9 和 IL-13 水平的变化 两组治疗前血清 IFN- γ 、IL-12、IL-9 和 IL-13 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组 IFN- γ 和 IL-12 水平均较治疗前明显升高,两组 IL-9 和 IL-13 水平较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组以上指标升高或者降低水平较对照组更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 两组治疗后不良反应发生情况比较 两组肝功能异常、骨髓抑制、蛋白尿、腹泻、输液反应和肺炎发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 2 两组治疗前后血清 CEA、CA242 和 CA199 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)		CA242(mg/L)		CA199(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	22.38±4.29	10.38±1.28 [*]	85.27±12.38	34.84±8.28 [*]	453.28±37.43	196.37±21.27 [*]
对照组	43	23.12±5.18	15.49±1.63 [*]	86.19±13.29	59.26±9.74 [*]	461.37±42.27	263.13±32.27 [*]
<i>t</i>		0.722	16.168	0.332	12.526	0.940	11.327
<i>P</i>		0.473	<0.001	0.741	<0.001	0.350	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

表 3 两组治疗前后 CD168、CD151、CD9 和 CD63 水平的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CD168		CD151		CD9		CD63	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	88.34±5.87	34.59±9.67 [*]	86.46±7.58	36.86±8.65 [*]	29.65±7.56	88.65±9.89 [*]	36.85±4.64	88.76±6.87 [*]
对照组	43	89.15±6.64	45.75±11.92 [*]	85.78±5.79	48.38±9.15 [*]	30.64±8.65	79.36±9.87 [*]	37.26±4.20	77.56±6.27 [*]
<i>t</i>		0.599	4.768	0.468	5.999	0.565	4.360	0.430	7.896
<i>P</i>		0.551	<0.001	0.641	<0.001	0.574	<0.001	0.669	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

表 4 两组治疗前后血清 IFN- γ 、IL-12、IL-9 和 IL-13 水平的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IFN- γ (ng/mL)		IL-12(ng/mL)		IL-9(pg/mL)		IL-13(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	10.76±1.75	21.86±3.24 [*]	11.86±2.07	22.65±3.74 [*]	33.76±2.18	9.37±1.38 [*]	21.93±2.18	8.27±1.97 [*]
对照组	43	11.09±2.18	16.25±2.28 [*]	12.05±2.16	17.37±2.05 [*]	33.89±2.04	14.79±1.56 [*]	22.38±2.42	12.74±2.08 [*]
<i>t</i>		0.774	9.285	0.417	8.118	0.286	17.064	0.906	10.232
<i>P</i>		0.441	<0.001	0.678	<0.001	0.776	<0.001	0.368	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

表 5 两组治疗后不良反应发生情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	肝功能异常	骨髓抑制	蛋白尿	腹泻	输液反应	肺炎
观察组	43	18(41.86)	28(65.12)	9(20.93)	4(9.30)	3(6.98)	6(13.95)
对照组	43	16(37.21)	34(79.07)	7(16.28)	6(13.95)	1(2.33)	2(4.65)
χ^2		0.049	1.225	0.077	0.113	0.262	1.240
<i>P</i>		0.825	0.229	0.782	0.737	0.609	0.215

3 讨 论

化疗已成为晚期胃癌治疗的首选方法。目前胃癌化疗的一线方案较多,尚无统一的标准。最为常用的几种方案包括顺铂+5-氟尿嘧啶(CF)方案、表柔比星+顺铂+氟尿嘧啶(ECF)方案和多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶(DCF)方案,其中以 DCF 方案最为常用,但不良反应较多,对患者生活质量产生严重影响^[4]。现在临床已经对 DCF 方案进行了改良,采用多西他赛+奥沙利铂+替吉奥方案,即改良 DCF 方案,其中替吉奥是由吉美嘧啶、奥替拉西钾和替加氟组成的复方制剂,与传统的 5-氟尿嘧啶相比能提高血药浓度,增强抗癌效果,减轻了不良反应^[5];同时奥沙利铂是第三代铂类化疗药物,肾毒性较轻,周围神经炎在停药后能够逐渐恢复;多西他赛是一种合成紫杉醇类化疗药物,是一种微管抑制剂,对胃癌、乳腺癌和卵巢癌等肿瘤具有很好的抑制作用。本研究发现观察组采用信迪利单抗联合改良 DCF 方案治疗晚期胃癌的疗效明显优于对照组采用改良 DCF 方案的疗效,两组不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明信迪利单抗能够提高治疗晚期胃癌的疗效,且并不增加化疗后的不良反应。同时本研究发现联合治疗后,两组患者血清 CEA、CA242 和 CA199 水平较治疗前明显降低,而观察组较对照组降低更明显,说明信迪利单抗能够提高晚期胃癌的治疗效果,降低肿瘤负荷,使血清 CEA、CA242 和 CA199 水平降低。现已知恶性肿瘤患者常常出现免疫系统的紊乱,同时化疗也会加重免疫功能紊乱,导致机体免疫功能降低。近年来通过提高机体的免疫功能而达到治疗目的的药物不断涌现,其中信迪利单抗通过特异性结合 PD-1,阻断 PD-1 与程序性死亡配体(PD-L)1 和 PD-L2 的结合,解除了免疫抑制,有效激活了 T 细胞,增强 T 细胞杀伤肿瘤细胞的能力,形成有效的肿瘤免疫应答。

本研究结果显示,治疗后,两组的 CD168 和 CD151 水平均较治疗前明显降低,且观察组较对照组降低更明显,说明信迪利单抗能够降低机体 CD168 和 CD151 水平。现已知 CD168 和 CD151 是促肿瘤分子,CD168 是一类细胞表面受体,与透明质酸受体结合后,触发细胞的酶联级联反应,促进细胞的游走和迁移^[6]。CD151 是一种跨膜蛋白超家族成员,能够与周围组织黏附,介导癌细胞的局部浸润和血液转移^[7]。临床研究发现,血清 CD168 和 CD151 常用于预测恶性肿瘤预后,其高表达说明肿瘤具有较强的增殖和侵袭能力,结合本研究结果信迪利单抗能够降低机体 CD168 和 CD151 水平,说明信迪利单抗能够降低肿瘤细胞的增殖和侵袭能力。本研究结果发现,治疗后,两组血清 CD9 和 CD63 水平均较治疗前明显升

高,而观察组血清 CD9 和 CD63 水平较对照组升高更明显。CD9 又称运动蛋白 1,是一种白细胞分化抗原,对细胞运动具有明显的抑制作用^[8];CD63 是一种跨膜蛋白的超家族成员,对多种恶性肿瘤的迁移和侵袭具有明显的抑制作用^[7]。在正常条件下,机体的细胞免疫监视能够清除异常增殖的细胞,当机体 CD9 和 CD63 表达不足,以及 CD168 和 CD151 表达增加,免疫功能受到明显抑制时,异常增殖的肿瘤细胞无法被清除,而出现恶性肿瘤细胞的免疫逃逸,这是恶性肿瘤细胞发生增殖和迁移的分子基础。本研究结果显示,信迪利单抗治疗后能够升高 CD9、CD63 表达,以及降低 CD168、CD151 表达,从而提高机体的免疫功能,达到治疗的目的。

本研究结果显示,治疗后,两组 IFN- γ 和 IL-12 水平均较治疗前明显升高,两组 IL-9 和 IL-13 水平较治疗前明显降低,且观察组以上指标较对照组升高或者降低水平更明显,说明信迪利单抗能够提高机体 IFN- γ 、IL-12 水平,降低 IL-9、IL-13 水平。现已知辅助性 T(Th)细胞分为 Th1 和 Th2 两个亚群,并且具有不同的功能。Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- γ 和 IL-12 等细胞因子,有助于细胞免疫应答,促进细胞毒性 T 细胞的激活,激活巨噬细胞和影响 B 细胞的功能^[9-10];而 Th2 主要分泌 IL-4、IL-9 和 IL-13 等细胞因子,引起机体的体液免疫应答,一定程度上抑制机体的抗肿瘤免疫功能^[11]。当体内 Th1 细胞较 Th2 细胞减少,机体的免疫功能受到影响时,可促进肿瘤的发生、发展。在正常情况下,Th1 和 Th2 两组亚群相互制约、相互作用,维持机体细胞因子的平衡,任何一个亚群出现增多或者减少均会引起 Th1/Th2 的漂移,引起机体免疫调节功能的失衡,从而导致免疫功能紊乱^[12]。现已知 IL-12 是具有多种生物活性的免疫细胞生长刺激因子,主要具有抗原递呈的功能^[13],而 IL-13 的高表达对肿瘤细胞的免疫逃逸具有重要作用^[14]。IL-9 是机体的重要免疫因子,能够促进肿瘤细胞的增殖和迁移^[15]。结合本研究结果,说明信迪利单抗能纠正晚期胃癌患者 Th1/Th2 的漂移,表现为血清 IFN- γ 和 IL-12 水平升高,IL-9 和 IL-13 水平降低,从而达到抑制肿瘤的疗效。

综上所述,信迪利单抗联合改良 DCF 方案治疗晚期胃癌的疗效显著,与信迪利单抗能够改善 Th1/Th2 漂移有关。

参考文献

[1] VENERITO M,VASAPOLLI R,ROKKAS T,et al. Gastric cancer:epidemiology,prevention,and therapy[J]. Helicobacter,2018,23(Suppl 1):e12518.

[2] JOHNSTON F M,BECKMAN M. Updates on manage-

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)