

• 论 著 •

宫颈癌样本中核转运蛋白 IPO7 表达及其在患者预后评估中的作用*

高 瑜, 黄海伟[△]

苏州大学附属张家港医院妇科, 江苏张家港 215600

摘 要:目的 探讨核转运蛋白(IPO7)在宫颈癌中的表达及其作为患者预后分子标志物的临床价值。方法 收集 2017 年 3 月至 2019 年 3 月间于该院接受根治性子宫切除和盆腔淋巴结清扫的 114 例 FIGO I B-II A 期宫颈癌患者的手术标本。通过免疫组织化学染色对宫颈癌组织中核转运蛋白 IPO7 表达进行分析,并根据表达水平将患者分为高、低表达组。评估 IPO7 表达与宫颈癌临床病理特征及总体生存(OS)的关系。采用单、多变量 Cox 回归模型进一步明确 IPO7 表达对宫颈癌患者 OS 的独立预测价值。结果 核转运蛋白 IPO7 主要表达于细胞核或细胞膜,在 114 例宫颈癌组织中的阳性表达率为 51.8%(59/114)。IPO7 高表达组患者盆腔淋巴结转移(37.1% vs. 17.3%, $\chi^2 = 5.485, P = 0.019$)和淋巴血管间隙侵犯(21.0% vs. 7.7%, $\chi^2 = 3.928, P = 0.047$)比例较低表达组更加频繁,FIGO II A 期的比例明显更高(54.8% vs. 23.1%, $\chi^2 = 11.853, P = 0.001$)。生存分析结果表明,IPO7 高表达患者 5 年 OS 率低于低表达患者($\chi^2 = 6.206, P = 0.013$)。此外,单、多变量 Cox 回归分析发现,IPO7 高表达和 FIGO 分期是 I B-II A 期宫颈癌患者预后不佳的独立预测因素,其风险比分别是 2.814(95%CI:1.044~7.588, $P = 0.041$)和 2.660(95%CI:1.081~6.548, $P = 0.033$)。结论 核转运蛋白 IPO7 在宫颈癌中的高表达与侵袭性肿瘤特征及患者不良预后相关,有望成为宫颈癌预后评估与治疗的潜在分子标志。

关键词:宫颈癌; 核转运蛋白; 导入蛋白 7; 免疫组织化学染色; 预后分子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.08.007

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2023)08-0931-06

文献标志码:A

Expression of nuclear transporter protein IPO7 in cervical cancer samples and its role in patient prognosis evaluation*

GAO Yu, HUANG Haiwei[△]

Department of Gynecology, Zhangjiagang Hospital Affiliated to Soochow University,
Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China

Abstract: Objective To investigate the expression of nuclear transport protein importin 7 (IPO7) in cervical cancer and its clinical value as a prognostic molecular marker for patients. **Methods** Totally, 114 cervical cancer patients with FIGO I B-II A stage who underwent radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection in the hospital from March 2017 to March 2019 were included and their surgical specimens were prospectively collected. The expression of nuclear import receptor IPO7 in cervical cancer tissues was detected by immunohistochemical staining, and all patients were divided into high and low expression group based on the expression level of IPO7. The relationships between IPO7 expression and clinicopathological features, and its impact on the overall survival (OS) of cervical cancer patients were analyzed. The independent prognostic value of IPO7 expression for cervical cancer patients was further clarified using the Univariate and multivariate Cox regression model. **Results** The nuclear import receptor IPO7 was mainly expressed in the nucleus and cellular membrane, and the positive rate of IPO7 expression in 114 cervical cancer samples was 51.8% (59/114). The pelvic lymph node metastasis (37.1% vs. 17.3%, $\chi^2 = 5.485, P = 0.019$) and lymphovascular space invasion (21.0% vs. 7.7%, $\chi^2 = 3.928, P = 0.047$) were frequently detected in patients with high IPO7 expression, and they had a higher proportion of FIGO II A stage (54.8% vs. 23.1%, $\chi^2 = 11.853, P = 0.001$) than those with low IPO7 expression. The data of survival analysis showed that the survival outcome of patients with high IPO7 expression was significantly poorer than that of those with low IPO7 expression. The 5-year OS rates of high and IPO7 expression group were 61.8% and 84.9%, respectively ($\chi^2 = 6.206, P = 0.013$). In

* 基金项目:江苏省妇幼保健科研项目(F202167);张家港市科技计划项目(zks2113)。

作者简介:高瑜,女,副主任医师,主要从事妇科微创、妇科盆底、妇科内分泌方向的研究。△ 通信作者,E-mail:qiaoy158wx@163.com。

addition, the univariate and multivariate Cox regression analysis identified high IPO7 expression and FIGO stage as independent predictors of poor OS for cervical cancer patients with FIGO I B- II A stage, and their hazard ratio for death were 2.814 (95%CI: 1.044-7.588, $P=0.041$) and 2.660 (95%CI: 1.081-6.548, $P=0.033$), respectively. **Conclusion** The high expression of nuclear transporter protein IPO7 in cervical cancer is associated with invasive tumor characteristics and poor patient prognosis, and is expected to become a potential molecular marker for prognostic evaluation and treatment of cervical cancer.

Key words: cervical cancer; nuclear import receptor; importin 7; immunohistochemical staining; prognostic biomarker

最近发布的全球癌症统计数据展示, 宫颈癌已成为仅次于乳腺癌、结直肠癌和肺癌的女性第 4 位常见恶性肿瘤^[1-2]。在过去的 2 年中, 宫颈癌的发病率和死亡率在全球范围内呈不断上升趋势, 据估计 2020 年全球新增病例已超过 60 万例, 死亡人数近 35 万, 该病已成为女性健康的主要威胁之一^[3-4]。目前, 手术配合术后同步放、化疗被认为是宫颈癌患者的理想治疗模式, 早期宫颈癌 (I B- II A 期) 在接受综合治疗后绝大多数展现出了良好的预后趋势, 但仍有一部分患者因肿瘤复发转移导致死亡^[5-7]。寻找能够有效识别患者不良预后的分子标志物或许是目前深入了解宫颈癌发生发展的生物学机制, 实现精准化治疗的可行方式。

在真核细胞中, 核转运系统连接着胞浆与细胞核。导入蛋白 7 (IPO7) 是核转运蛋白 β 家族成员之一, 有研究发现 IPO7 可以在两个方向穿过核膜, 并与细胞核内的 GTP 酶结合在组蛋白 H1 的核导入中发挥重要作用, 参与细胞内核蛋白的运输^[8-10]。值得注意的是, 越来越多的研究证据支持 IPO7 可作为癌基因和抑癌基因的重要核导入受体, 促进肿瘤的发生、发展。例如, IPO7 可以调节缺氧诱导因子 (HIF-1 α) 的核定位, 这是一种众所周知的具有转录因子活性的癌蛋白^[11]。还有研究报道, IPO7 可引起 p53 失活, 导致 p53 依赖的细胞周期阻滞, 在肿瘤细胞的生物学功能中起关键调节作用^[12-13]。最近的几项研究已证实, IPO7 在前列腺癌、结直肠癌和多形性胶质母细胞瘤等多种人类癌症中频繁表达上调^[14-17], 表明 IPO7 可能是肿瘤治疗的潜在干预靶点。然而, IPO7 是否在宫颈癌中同样存在异常过表达及其在宫颈癌中的临床意义仍有待进一步阐明。因此, 本研究使用免疫组织化学染色技术在宫颈癌组织对 IPO7 进行表达分析, 旨在明确 IPO7 表达与宫颈癌患者临床病理特征及预后的关系, 以证实其作为宫颈癌预后分子标志物的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 这项研究队列以 2017 年 3 月至 2019 年 3 月于本院妇科肿瘤组接受手术治疗的宫颈癌患者为主要对象, 具体术式为根治性子官切除+盆腔淋巴结清扫术, 所有患者宫颈癌的诊断均被术后病理组织检查证实, 且 FIGO 临床分期为 I B 或 II A

期。本研究排除了术前接受新辅助放化疗、局部晚期或转移性宫颈癌患者, 临床资料缺失或失访者亦被排除。

最终, 114 例有宫颈癌石蜡包埋标本和完整临床病理资料的患者符合本研究的纳入和排除标准, 全组患者年龄为 42 (23, 52) 岁, 人乳头瘤病毒 (HPV) 感染阳性率为 82.5% (94/114), 最常见的病理学类型为宫颈鳞状细胞癌, 占 74.6% (85/114); 114 例宫颈癌患者中, 58.8% (67/114) 有子宫肌层浸润, 6.1% (7/114) 累及子宫旁器官, 28.1% (32/114) 盆腔淋巴结转移。根据国际妇产科学联合会 FIGO 分期 (2009 版)^[18], 研究队列中 I B 期患者 68 例 (59.6%), II A 期 46 例 (40.4%), I B1、I B2、II A1 和 II A2 患者比例分别为 44.7% (51/114)、14.9% (17/114)、29.8% (34/114) 和 10.5% (12/114)。本研究已经过本院医学研究伦理委员会的审核批准, 所有组织标本与临床数据都在患者及其家属的知情同意下获得, 并签署知情同意书。

1.2 免疫组织化学染色与结果评估 将 114 例宫颈癌石蜡标本制成 4 μ m 厚的连续切片, 用常规二甲苯和梯度乙醇将其进行脱蜡和脱水处理, 使用高压锅在 pH6.0 的柠檬酸钠缓冲液中加热煮沸 0.5 h 进行抗原修复。随后, 向每张组织切片中添加 3% H_2O_2 溶液阻断内源性过氧化物酶活性, 室温下静置 15 min。PBS 缓冲液清洗切片 3 次后, 再次将其放入湿盒中, 添加 5% 胎牛血清清蛋白并在室温下封闭 30 min。使用兔抗人 IPO7 多克隆抗体 (货号: ab99273, 美国 Abcam 公司) 作为一级抗体, 以 1:1 000 浓度稀释后, 于 4 $^{\circ}$ C 下与组织切片共同孵育过夜。第 2 天将组织切片重新置于室温环境, 使用 PBS 缓冲液洗涤切片后, 加入辣根过氧化物酶标记的 IgG 二级抗体 (1:500, 美国 Santa 圣克鲁斯公司) 继续孵育 1 h。以二氨基联苯胺作为显色剂, 对免疫组织化学染色结果进行可视化。切片用苏木精复染 3~5 min, 经梯度乙醇脱水和二甲苯透明化后, 添加中性树胶封片固定, 在显微镜下仔细观察染色结果, 记录并拍照。

免疫组织化学染色的结果评估包括染色阳性细胞比例和染色强度两个方面, 染色强度分为 4 个等级: 阴性 (无染色)、弱 (浅黄色)、中等 (棕黄色) 和强染色 (棕褐色), 分别计为 0、1、2 和 3 分。染色阳性细胞

比例的计算方法是:在高倍镜(×400)下随机选择 5 个不同区域分别计数 200 个细胞,染色阳性细胞比例<5%计为 0 分,5%~25%为 1 分,>25%~50%为 2 分,>50%~75%为 3 分;>75%计为 4 分。最终结果以染色强度和染色阳性细胞比例的得分乘积进行半定量分析,按照评分值分为高表达组(≥4 分)与低表达组(<4 分)。所有免疫组织化学染色的结果由两位病理医师进行独立判读,并通过等效性评分进行质量控制。如果判读结果不一致,则通过协商讨论解决。

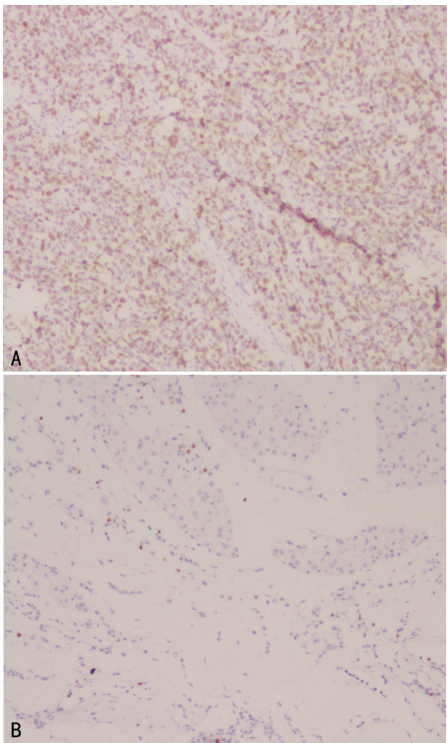
1.3 统计学处理 所有数据处理与统计分析均使用 SPSS23.0 软件进行,IPO7 表达与宫颈癌临床病理特征之间的关系采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验进行评估,生存分析的主要研究结局为总体生存(OS),即患者从确诊为宫颈癌起至术后因任何原因死亡的时间。采用 Kaplan-Meier 法绘制 IPO7 高表达组与低表达组的生存曲线,生存差异的评估采用 Log-rank 检验。使用单因素 Cox 回归分析对每一个临床病理参数与宫颈癌患者 OS 的关系进行测试,并将差异有统计学意义的变量进一步纳入至多因素 Cox 回归模型中,确定预后相关的独立因素,结果以风险比(HR)及其 95%置信区间(CI)表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 免疫组织化学染色结果 本研究对 114 例 FIGO I B-Ⅱ A 期宫颈癌患者的组织标本切片进行了分析,免疫组织化学染色显示 IPO7 在宫颈癌标本中的阳性表达率为 51.8%(59/114),主要表达部位见于细胞核或细胞膜,见图 1。

2.2 IPO7 表达与宫颈癌临床病理特征的关系 根据 IPO7 蛋白的表达状态,笔者将 114 例宫颈癌患者进一步分为 IPO7 高表达组与低表达组。结果表明,IPO7 高表达组盆腔淋巴结转移($\chi^2=5.485, P=0.019$)和淋巴血管间隙侵犯(LVSI)比例较低表达组更高($\chi^2=3.928, P=0.047$),FIGO Ⅱ A 期的比例明显更高($\chi^2=11.853, P=0.001$)。两组患者年龄、HPV 感染、组织学类型、病理组织学分化、肿瘤最大径、子宫肌层浸润及术后辅助治疗等临床病理资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.3 IPO7 表达与宫颈癌患者 OS 的关系 在本研究队列中,随访期为 46.0(41.0~56.0)个月,共有 20 例(13.9%)宫颈癌患者在随访期内死亡,患者的 3 年与 5 年 OS 率分别为 83.0%和 70.2%。IPO7 表达与 FIGO I B-Ⅱ A 期宫颈癌患者 OS 关系的 Kaplan-Meier 曲线见图 2,结果显示,IPO7 高表达患者和低表达患者的 5 年 OS 率分别为 61.8%和 84.9%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=6.206, P=0.013$)。



注:A 为 IPO7 阴性表达的组织;B 为 IPO7 阳性表达组织。

图 1 IPO7 在宫颈癌标本中的表达(×200)

表 1 宫颈癌组织中 IPO7 高表达与低表达者的
基线特征[n(%)]

临床变量	IPO7 表达		χ^2	P
	高表达组 (n=62)	低表达组 (n=52)		
年龄(岁)			1.690	0.194
≤45	27(43.5)	29(55.8)		
>45	35(56.5)	23(44.2)		
HPV 感染			2.023	0.155
无	8(12.9)	12(23.1)		
有	54(87.1)	40(76.9)		
组织学类型			1.432	0.231
鳞癌	49(79.0)	36(69.2)		
腺癌	13(21.0)	16(30.8)		
组织学分化			0.002	0.961
高分化	20(32.3)	17(32.7)		
中、低分化	42(67.7)	35(67.3)		
肿瘤最大径(cm)			2.715	0.099
<4	43(69.4)	43(82.7)		
≥4	19(30.6)	9(17.3)		
宫旁器官受累			0.023	0.880
否	58(93.5)	49(94.2)		
是	4(6.5)	3(5.8)		
子宫肌层浸润			0.957	0.328
否	23(37.1)	24(46.2)		
是	39(62.9)	28(53.8)		

续表 1 宫颈癌组织中 IPO7 高表达与低表达者的 基线特征[n(%)]				
临床变量	IPO7 表达		χ^2	P
	高表达组 (n=62)	低表达组 (n=52)		
盆腔淋巴结转移			5.485	0.019
无	39(62.9)	43(82.7)		
有	23(37.1)	9(17.3)		
LVSI			3.928	0.047
否	49(79.0)	48(92.3)		
是	13(21.0)	4(7.7)		
FIGO 分期			11.853	0.001
Ⅰ B	28(45.2)	40(76.9)		
Ⅱ A	34(54.8)	12(23.1)		
辅助放、化疗			2.445	0.118
否	22(35.5)	26(50.0)		
是	40(64.5)	26(50.0)		

笔者通过单、多因素 Cox 回归分析进一步评估了 IPO7 表达与不同临床病理变量在 FIGO Ⅰ B-Ⅱ A 期宫颈癌患者中的预后意义。对每一个变量进行分析后,结果显示,盆腔淋巴结转移($P=0.038$)、LVSI($P=0.032$)、FIGO 分期($P=0.009$)和 IPO7 表达

($P=0.020$)与宫颈癌患者不良 OS 存在一定联系,见表 2。将以上变量纳入多因素 Cox 回归模型中消除潜在的混杂作用,结果表明,除了 FIGO 分期($HR=2.660,95\%CI:1.081\sim6.548,P=0.033$)显示出对预后的独立预测价值外,IPO7 高表达也被认定为 I B-Ⅱ A 期宫颈癌患者不良 OS 一个新的预测因素($HR=2.814,95\%CI:1.044\sim7.588,P=0.041$)。见表 3。

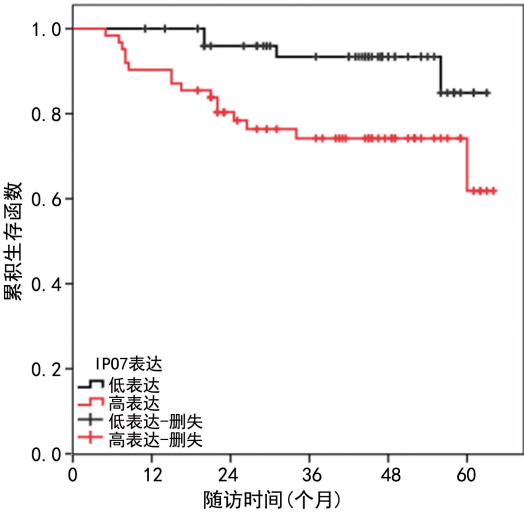


图 2 IPO7 高表达与低表达患者 OS 的 Kaplan-Meier 曲线

表 2 FIGO Ⅰ B-Ⅱ A 期宫颈癌患者预后结局的单因素 Cox 回归分析						
因素	偏回归系数	标准误	Wald	HR	95%CI	P
年龄(>45 岁 vs. ≤45 岁)	-0.249	0.451	0.305	0.780	0.322~1.886	0.581
HPV 感染(有 vs. 无)	0.535	0.746	0.515	1.708	0.396~7.367	0.473
组织学类型(腺癌 vs. 鳞癌)	0.105	0.459	0.047	1.111	0.426~2.898	0.829
组织学分化(中、低分化 vs. 高分化)	0.413	0.455	0.824	1.511	0.620~3.684	0.364
肿瘤最大径(≥4 cm vs. <4 cm)	0.692	0.627	1.218	1.997	0.585~6.823	0.270
宫旁器官受累(是 vs. 否)	-0.049	1.028	0.002	0.952	0.127~7.136	0.952
子宫肌层浸润(是 vs. 否)	-0.131	0.450	0.085	0.877	0.363~2.118	0.770
盆腔淋巴结转移(有 vs. 无)	0.950	0.457	4.323	2.586	1.056~6.335	0.038
LVSI(是 vs. 否)	1.050	0.489	4.613	2.858	1.096~7.450	0.032
FIGO 分期(Ⅱ A vs. Ⅰ B 期)	1.176	0.451	6.785	3.240	1.338~7.849	0.009
辅助放、化疗(是 vs. 否)	0.577	0.488	1.443	1.798	0.690~4.684	0.230
IPO7 表达(高 vs. 低)	1.300	0.560	5.388	3.668	1.224~10.993	0.020

表 3 FIGO Ⅰ B-Ⅱ A 期宫颈癌患者预后结局的多因素 Cox 回归分析						
因素	偏回归系数	标准误	Wald	HR	95%CI	P
盆腔淋巴结转移(有 vs. 无)	0.664	0.468	2.016	1.942	0.777~4.856	0.156
LVSI(是 vs. 否)	0.946	0.569	2.770	2.9577	0.845~7.855	0.096
FIGO 分期(Ⅱ A vs. Ⅰ B 期)	0.978	0.460	4.531	2.660	1.081~6.548	0.033
IPO7 表达(高 vs. 低)	1.108	0.569	3.788	2.814	1.044~7.588	0.041

3 讨 论

核转运机制异常是导致细胞核蛋白表达失调的重要环节之一,目前核转运蛋白的异常表达已在多种人类癌症中被发现,使其成为潜在的肿瘤生物标志物和治疗靶点^[19]。核转运蛋白 IPO7 位于 11 号染色体,属于 Ran 结合蛋白超家族,在结构上包含 Ran-GTP 结合域,可以介导 Ran-GTP 酶依赖的跨核膜转运,主要参与癌基因转录和 mRNA 剪接等生物学过程^[20-21]。由此可见,IPO7 可能在人类癌症的发生发展中扮演至关重要的作用。在本研究中,笔者通过对宫颈癌组织中 IPO7 表达进行免疫组织化学染色分析,发现这种核转运蛋白在宫颈癌中呈明显阳性表达,其表达水平与盆腔淋巴结转移、LVSI 和 FIGO 分期存在一定联系,且其是患者预后不良的独立预测因素。在之前的研究中,IPO7 被报道在前列腺癌、肺癌和胰腺癌等组织标本中过表达,并可影响肿瘤细胞的增殖和抗凋亡能力^[13-14,22]。LEE 等^[22]的研究报道了在 K-ras LA1 肺癌小鼠模型中敲除 IPO7 基因表达的作用,结果证实下调 IPO7 表达通过抑制 Akt 活性和诱导细胞凋亡,抑制肺癌的发生。最近,CHEN 等^[21]通过对 TCGA、GEO 数据库及 CPTAC 数据集进行生物信息学分析,结果发现 IPO7 在几乎所有人类癌症中均有 mRNA 和蛋白水平表达增加。进一步分析 IPO7 表达与宫颈癌患者的预后关系,结果显示 IPO7 高表达与患者低 OS 显著相关^[21]。本研究的结果进一步证实了这些生物信息学结果,表明 IPO7 表达上调可能是宫颈癌发生与进展的生物分子标志物,提示患者预后不佳。

据报道,IPO7 主要通过将特定蛋白运输到细胞核来调节癌细胞的功能,如核蛋白 karyopherin 的致癌功能已被证实与核蛋白的无序转运有关^[23]。XUE 等^[16]的研究表明,IPO7 通过增加胶质瘤相关癌基因同源物 1 (GLI1) 的核转运促进了胶质母细胞瘤的增殖与转移。胰腺癌标本中 IPO7 的表达上调亦与患者不良预后相关,其可明显促进胰腺癌细胞的增殖、抗凋亡和侵袭等恶性表型^[13]。在最近一项关于宫颈癌的研究中,CHEN 等^[21]发现,IPO7 通过将 GTF2I 转运到细胞核,激活了 PI3K/AKT-mTOR 通路,从而在宫颈癌细胞的发生发展中发挥致癌作用。这些研究进一步扩展了对核转运蛋白 IPO7 生物学功能与分子机制的理解,为今后抗肿瘤治疗提供了潜在的靶点与方向。

本研究通过免疫组织化学染色揭示了 IPO7 在宫颈癌标本中的表达水平及其预后意义。然而,受限与研究设计和样本量的大小,IPO7 在宫颈癌患者中的

预后价值仍需要在更大的样本人群中进一步验证。但目前的发现为未来继续开展体外试验,探索 IPO7 的生物学作用及潜在的分子机制提供了可能。

总之,本研究表明核转运蛋白 IPO7 在 I B-II A 期宫颈癌标本中呈明显高表达,与盆腔淋巴结转移、LVSI 和 FIGO 分期相关,是宫颈癌患者预后不良的独立预测因素。IPO7 或许是宫颈癌预后评估与治疗的潜在分子标志物。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview[J]. Int J Cancer, 2021, 140(4): 846-856.
- [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [4] ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(2): e191-e203.
- [5] COHEN P A, JHINGRAN A, OAKNIN A, et al. Cervical cancer[J]. Lancet, 2019, 393(10167): 169-182.
- [6] SMALL W J R, BACON M A, BAJAJ A, et al. Cervical cancer: a global health crisis[J]. Cancer, 2017, 123(13): 2404-2412.
- [7] KOH W J, ABU-RUSTUM N R, BEAN S, et al. Cervical Cancer, Version 3. 2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(1): 64-84.
- [8] WOHLWEND D, STRASSER A, DICKMANN S, et al. Thermodynamic analysis of H1 nuclear import: receptor tuning of importin beta/importin 7[J]. J Biol Chem, 2007, 282(14): 10707-10719.
- [9] GARCÍA-GARCÍA M, SÁNCHEZ-PERALES S, JARA-BO P, et al. Mechanical control of nuclear import by Importin-7 is regulated by its dominant cargo YAP[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1174.
- [10] HAKIM A, BARNES P J, ADCOCK I M, et al. Importin-7 mediates glucocorticoid receptor nuclear import and is impaired by oxidative stress, leading to glucocorticoid insensitivity[J]. FASEB J, 2013, 27(11): 4510-4519.
- [11] CHACHAMI G, PARASKEVA E, MINGOT J M, et al. Transport of hypoxia-inducible factor HIF-1alpha into the nucleus involves importins 4 and 7[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 390(2): 235-240.
- [12] GOLOMB L, BUBLIK D R, WILDER S, et al. Importin 7

and exportin 1 link c-Myc and p53 to regulation of ribosomal biogenesis[J]. *Mol Cell*, 2012, 45(2): 222-232.

[13] XU J, XU W, XUAN Y, et al. Pancreatic cancer progression is regulated by IPO7/p53/lncRNA MALAT1/miR-129-5p positive feedback loop[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 630262.

[14] SZCZYRBA J, NOLTE E, HART M, et al. Identification of ZNF217, hnRNP-K, VEGF-A and IPO7 as targets for microRNAs that are down regulated in prostate carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(4): 775-784.

[15] WISNIEWSKI J R, OSTASIEWICZ P, DUS K, et al. Extensive quantitative remodeling of the proteome between normal colon tissue and adenocarcinoma[J]. *Mol Syst Biol*, 2012, 8: 611.

[16] XUE J, ZHOU A, TAN C, et al. Forkhead Box M1 is essential for nuclear localization of glioma-associated oncogene homolog 1 in glioblastoma multiforme cells by promoting importin-7 expression[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(30): 18662-18670.

[17] PÉREZ-RAMÍREZ M, GARCÍA-MÉNDEZ A, SIORDIA-REYES A G, et al. Pediatric ependymoma: GNAO1, ASAH1, IMMT and IPO7 protein expression and 5-year prognosis correlation[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 186: 105488.

[18] FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2014, 125(2): 97-98.

[19] DU W, ZHU J, ZENG Y, et al. KPNB1-mediated nuclear translocation of PD-L1 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation via the Gas6/MerTK signaling pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(4): 1284-1300.

[20] KIMURA M, IMAMOTO N. Biological significance of the importin- β family-dependent nucleocytoplasmic transport pathways[J]. *Traffic*, 2014, 15(7): 727-748.

[21] CHEN J, HU Y, TENG Y, et al. Increased nuclear transporter importin 7 contributes to the tumor growth and correlates with CD8 T cell infiltration in cervical cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 732786.

[22] LEE A Y, KIM S, LEE S, et al. Knockdown of importin 7 inhibits lung tumorigenesis in K-ras (LA1) lung cancer mice[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(5): 2381-2386.

[23] TWYFFELS L, GUEYDAN C, KRUYSS V. Transportin-1 and Transportin-2: protein nuclear import and beyond[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(10): 1857-1868.

(收稿日期: 2022-09-10 修回日期: 2022-12-20)

(上接第 930 页)

[11] 梁涛, 燕东亮, 刘园园, 等. 患者血清及尿液中 TG、FBG、Glu、UA 表达水平与肾结石成分和治疗后复发的关联分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(12): 1767-1771.

[12] 吴金术. *临床胆石病学*[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 447-449.

[13] YEO D, PERINI M V, MURALIDHARAN V, et al. Focal intrahepatic strictures: a review of diagnosis and management[J]. *HPB*, 2012, 14(7): 425-434.

[14] 蓝天琦, 朱敏, 滕文汇, 等. 磁共振胰胆管水成像与 CT 检查在肝外胆管结石诊断中的效果对比探究[J]. *影像研究与医学应用*, 2021, 5(13): 114-115.

[15] WEN W, LI N. The association of gallstone disease and diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *Saudi Medical Journal*, 2014, 35(9): 1005-12.

[16] 刘清, 金俊哲, 吕洪洋, 等. 胆囊结石的相关危险因素分析[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(12): 1492-1495.

[17] 陈子广. 血糖、血脂水平与胆囊结石发病的关系分析[J]. *医学理论与实践*, 2015, 28(7): 910-911.

[18] 孙明德. 分析胆囊结石相关危险因素及防治对策[J]. *当代医学*, 2013, 19(25): 99.

[19] 李卓奇, 任艳红. 血清肿瘤标志物联合检测对肝胆肿瘤的诊断意义研究[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(3): 426-428.

[20] LIU F L, LU W B, NIU W X. XbaI polymorphisms of apolipoprotein B gene: Another risk factor of gallstone formation after radical gastrectomy[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(20): 2549-2553.

[21] 吴著学. 356 例机关工作人员脂肪肝和胆囊结石与血脂水平的关系分析[J]. *中国现代医生*, 2007, 45(9): 57.

[22] SCRAGG R K, CALVERT G D, OLIVER J R. Plasma lipids and insulin in gall stone disease: a case-control study[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 2019, 289(6444): 521-525.

[23] 沈安红. 胆囊结石患者血脂水平检测分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(20): 2552-2554.

[24] 朱颖, 吴治宇, 马向明, 等. 开滦集团职工胆囊结石临床流行病学调查[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(10): 1621-1624.

[25] 张静, 刘静, 陈丹, 等. 新疆地区体检人群胆囊结石与代谢综合征及其组分相关性分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(9): 894-896.

[26] 潘树波, 吴春利, 侯辉, 等. 基于倾向性评分匹配的开腹和腹腔镜肝切除术治疗肝左叶胆管结石的队列研究[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(7): 530-538.

(收稿日期: 2022-08-22 修回日期: 2023-01-21)