

• 论 著 •

PFKFB4、CXCL8 与宫颈癌临床病理特征的关系及
在预后评估中的临床价值*丁文艳¹, 陈亚军¹, 王 平^{2△}

1. 南京医科大学附属妇产医院/南京市妇幼保健院检验科, 江苏南京 210004;

2. 江苏省肿瘤医院肿瘤内科, 江苏南京 210009

摘要:目的 探讨 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 4(PFKFB4)及 CXC 趋化因子配体 8(CXCL8)在宫颈癌(CESC)组织中的表达,构建 CESC 不良预后预测模型并分析其临床应用价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在南京医科大学附属妇产医院接受根治性手术的 62 例 CESC 患者作为研究对象。采用免疫组织化学法检测组织中 PFKFB4、CXCL8 水平,并分析其与 CESC 临床病理特征的关系,Kaplan-Meier 生存曲线分析 PFKFB4、CXCL8 表达对 CESC 生存情况的影响,多因素 Logistic 回归模型评估 CESC 不良预后的危险因素,并由此构建风险预测模型并转化为风险评分体系,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价模型预测 CESC 不良预后的效能。结果 CESC 组织中 PFKFB4 和 CXCL8 表达水平高于正常对照组织,差异有统计学意义($P < 0.05$),并且 PFKFB4 和 CXCL8 表达水平升高,患者的生存率降低(Log-rank $P = 0.028$ 、 1.5×10^{-5});PFKFB4、CXCL8 表达水平在不同 TNM 分期、肿瘤分化程度、宫颈浸润深度及淋巴结转移的患者中比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示,TNM II a 期、肿瘤低分化程度、宫颈浸润深度 $\geq 2/3$ 、有淋巴结转移,以及 PFKFB4、CXCL8 高表达是 CESC 患者不良预后的危险因素($P < 0.05$)。由此构建的预测模型曲线下面积为 0.872,灵敏度为 0.925 9,特异度为 0.828 6。结论 构建的模型对 CESC 不良预后的预测具有较好的参考价值,可为临床筛选 CESC 不良预后高风险人群提供评价依据。

关键词: 宫颈癌; 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 4; CXC 趋化因子配体 8; 不良预后; 预测模型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.08.001

中图法分类号:R737.33;R446.1

文章编号:1673-4130(2024)08-0897-06

文献标志码:A

Relationship between PFKFB4, CXCL8 and clinicopathological characteristics of
cervical cancer and their clinical value in prognosis evaluation*DING Wenyan¹, CHEN Yajun¹, WANG Ping^{2△}1. Department of Clinical Laboratory, Nanjing Women and Children's Healthcare
Hospital/Women's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210004, China;

2. Department of Oncology, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing, Jiangsu 210009, China

Abstract: Objective To explore the expression of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 4 (PFKFB4) and CXC chemokine ligand 8 (CXCL8) in cervical cancer (CESC) tissue, to construct a poor prognosis warning model for CESC, and to analyze its clinical application value. **Methods** A total of 62 CESC patients who received radical surgery in the Nanjing Maternal and Child Health Hospital from January 2018 to December 2019 were selected as the study objects. Immunohistochemistry was used to detect the levels of PFKFB4 and CXCL8 in tissues, and the relationship between the expression of PFKFB4 and CXCL8 and the clinicopathological features of CESC was analyzed. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between the PFKFB4, CXCL8 expression and CESC survival. A multivariate Logistic regression model was used to evaluate the risk factors for poor prognosis in CESC, and a risk warning model was constructed based on this model and transformed into a risk scoring system. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficacy of the model in predicting poor prognosis of CESC. **Results** The expression levels of PFKFB4 and CXCL8 in CESC tissue were significantly higher than those in normal tissues adjacent to

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82102717)。

作者简介:丁文艳,女,主管技师,主要从事临床生化检验研究。△ 通信作者,E-mail:fydingwenyan@163.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20240405.1929.002.html\(2024-04-08\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20240405.1929.002.html(2024-04-08))

cancer, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). Moreover, an increase in PFKFB4 and CXCL8 expression levels resulted in a decrease in patient survival rate (Log-rank $P = 0.028, 1.5 \times 10^{-5}$). The expression of PFKFB4 and CXCL8 was compared among patients with different TNM stages, tumor differentiation, cervical infiltration depth, and lymph node metastasis, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that TNM stage II a, low tumor differentiation, cervical infiltration depth $\geq 2/3$, lymph node metastasis, and high expression of PFKFB4 and CXCL8 were risk factors for poor prognosis in CESC patients ($P < 0.05$). The area under the curve of the constructed warning model was 0.872, the sensitivity was 0.925 9, and the specificity was 0.828 6. **Conclusion** The constructed warning model has good reference value for predicting poor prognosis of CESC, and can provide an evaluation tool for screening high-risk populations with poor prognosis of CESC in clinical practice.

Key words: cervical cancer; 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 4; CXC chemokine ligand 8; poor prognosis; warning model

宫颈癌(CESC)是威胁女性健康的常见妇科恶性肿瘤,发病率仅次于乳腺癌、结直肠癌和肺癌^[1]。肿瘤细胞侵袭力强、恶性程度高、易复发和远处转移是限制 CESC 疗效和影响预后的主要因素^[2]。结合 CESC 患者的临床病理特征,寻找新型有效的生物标志物来预测 CESC 不良预后,对指导临床治疗策略、监测复发、提高疗效具有十分重要的意义。6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 4(PFKFB4)基因编码的蛋白质通过糖酵解的变构调节来调控糖酵解和磷酸戊糖途径代谢通量,以满足肿瘤细胞恶性增殖的生物需求,因此,PFKFB4 可作为恶性肿瘤的预后标志物及潜在的治疗靶标,具有较高的临床研究价值^[3]。CXC 趋化因子配体 8(CXCL8)作为一种重要的多功能趋化细胞因子,以自分泌或旁分泌的方式与肿瘤微环境中的细胞相互作用,促进肿瘤细胞的生长、侵袭、远处转移及血管生成,基于此 CXCL8 有望成为某些恶性肿瘤具有预后评估价值的分子靶标^[4]。本研究通过检测 CESC 组织中 PFKFB4、CXCL8 的表达水平,分析 PFKFB4、CXCL8 表达水平与 CESC 患者临床病理特征及预后的相关性,旨在明确二者在 CESC 患者不良预后评估中的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在南京医科大学附属妇产医院/南京市妇幼保健院(以下简称本院)接受根治性手术的 62 例 CESC 患者作为研究对象;年龄 36~70 岁,平均(54.34±8.87)岁;TNM 分期:Ⅰa/Ⅰb 期 38 例,Ⅱa 期 24 例;肿瘤最大径 ≤ 3 cm 44 例, > 3 cm 18 例;分化程度:低分化 24 例,中/高分化 38 例;宫颈浸润深度 $\geq 2/3$ 26 例,宫颈浸润深度 $< 2/3$ 36 例;病理类型:鳞癌 50 例,非鳞癌 12 例。纳入标准:(1)参照《宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)》,经阴道镜检查、宫颈组织活检、术后病理学确诊为 CESC;(2)入组前未接受 CESC 相关放、化疗和免疫治疗;(3)临床资料和随访资料完整。排除标准:(1)合并其他系统恶性肿瘤者;(2)合并心、肝、肾等器官功能不全者;(3)合并认知障碍及精神性疾病者。本研究经医

院伦理委员会审核批准并获得患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法检测 PFKFB4、CXCL8 蛋白表达 采用免疫组织化学 SP 法(上海经科化学科技有限公司)检测 PFKFB4、CXCL8 蛋白表达水平。手术获取宫颈癌组织置于 -80°C 超低温冰箱保存。将肿瘤组织以 10% 甲醛溶液固定、脱水、包埋后,制成 4~5 μm 石蜡切片。PFKFB4 和 CXCL8 抗体均购于 Abcam 公司(稀释度 1:200)。二氨基联苯显色后,苏木精复染,以组织细胞核或细胞质中出现棕褐色或棕黄色颗粒判定为 PFKFB4 和 CXCL8 蛋白阳性表达。染色强度评分如下:0 分(组织无着色);1 分(组织呈淡黄染色);2 分(组织呈棕黄染色);3 分(组织呈棕褐染色)。阳性细胞占比如下:0 分($< 5\%$),1 分($5\% \sim 25\%$),2 分($> 25\% \sim 50\%$),3 分($> 50\% \sim 75\%$),4 分($> 75\%$)。以细胞染色强度与阳性细胞占比乘积 > 6 分为高表达,0~5 分为低表达。

1.2.2 CESC 患者随访 随访时间为 3 年。随访采用门诊复诊或电话回访方式,以首次手术日期为随访开始时间,随访截止时间为 2022 年 12 月 30 日。将 CESC 患者术后复发/转移或死亡定义为预后不良。

1.2.3 基因表达谱数据动态分析(GEPIA)数据库分析 PFKFB4、CXCL8 基因在 CESC 中的表达 从 GEPIA 在线网站(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)上获取 306 例 CESC 组织和 13 例正常对照组织中 PFKFB4、CXCL8 的表达情况。

1.2.4 Kaplan-Meier Plotter 数据库对 PFKFB4、CXCL8 基因与 CESC 患者预后的相关性分析 利用 Kaplan-Meier Plotter 平台(<http://www.kmplot.com>)分析不同 PFKFB4 和 CXCL8 表达水平 CESC 患者生存情况,组间比较采用 Log-rank 检验。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数或百分率 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验进行两组间比较。采用多因素 Logistic 回归模型分析 CESC 不良预后的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线对 CESC 不良预后模型的预测效

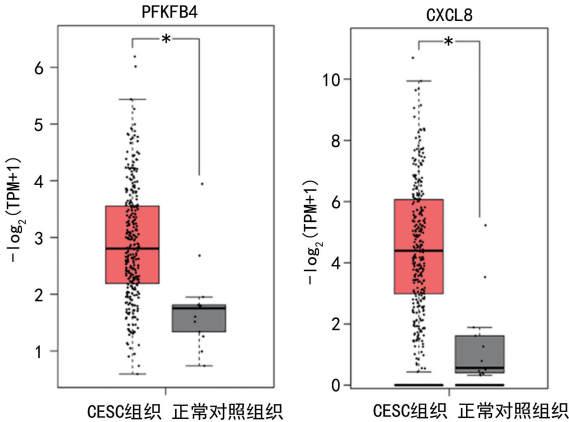
能进行评价,采用 Kaplan-Merier 生存曲线及 Log-rank 检验比较生存情况。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同 PFKFB4、CXCL8 表达水平 CESC 患者生存情况比较 通过 GEPIA 在线数据库对 306 例 CESC 组织和 13 例正常对照组织中 PFKFB4、CXCL8 表达水平进行分析,结果显示,CEC 组织中 PFKFB4 和 CXCL8 表达水平高于正常对照组织 ($P<0.05$),见图 1。Kaplan-Meier 曲线生存分析表明,随着 PFKFB4 和 CXCL8 表达水平升高,CEC 患者生存率降低,差异有统计学意义 (Log-rank $P=0.028$ 、 1.5×10^{-5}),见图 2。PFKFB4 和 CXCL8 的风险比 (HR) 分别为 1.7、2.9 ($HR>1$ 为疾病的危险因素),提示 PFKFB4 和 CXCL8 高表达是 CESC 患者不良预后的危险因素。

2.2 PFKFB4、CXCL8 表达水平与临床病理特征的关系 CESC 患者的临床病理参数中,PFKFB4、CXCL8 表达水平在不同 TNM 分期、肿瘤分化程度、宫

颈浸润深度及淋巴结转移患者中比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。而 PFKFB4、CXCL8 表达水平在不同年龄、肿瘤最大径、肌层浸润及病理类型 CESC 患者中比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。



注: * $P<0.05$ 。
图 1 GEPIA 在线数据库分析 PFKFB4 和 CXCL8 蛋白的表达

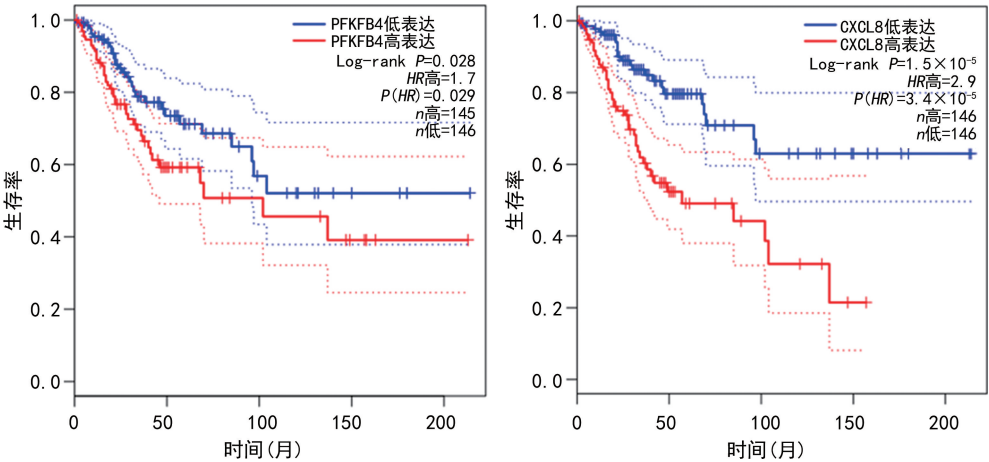


图 2 不同 PFKFB4 和 CXCL8 表达水平 CESC 患者生存情况比较

表 1 不同临床病理参数 CESC 患者 PFKFB4、CXCL8 表达水平比较[n(%)]

项目	n	PFKFB4				CXCL8			
		低表达(n=29)	高表达(n=33)	χ^2	P	低表达(n=27)	高表达(n=35)	χ^2	P
年龄				0.460	0.498			0.338	0.561
≤60 岁	25	13(52.0)	12(48.0)			12(48.0)	13(52.0)		
>60 岁	37	16(43.2)	21(56.8)			15(40.5)	22(59.5)		
肿瘤最大径				3.676	0.055			1.077	0.299
≤3 cm	44	24(54.5)	20(45.5)			21(47.7)	23(52.3)		
>3 cm	18	5(27.8)	13(72.2)			6(33.3)	12(66.7)		
TNM 分期				10.584	0.001			5.480	0.019
I a/ I b 期	38	24(63.2)	14(36.8)			21(55.3)	17(44.7)		
II a 期	24	5(20.8)	19(79.2)			6(25.0)	18(75.0)		
分化程度				7.457	0.006			11.510	0.001
低分化	24	6(25.0)	18(75.0)			4(16.7)	20(83.3)		
中/高分化	38	23(60.5)	15(39.5)			23(60.5)	15(39.5)		

续表 1 不同 CESC 患者临床病理参数 PFKFB4、CXCL8 表达水平比较[n(%)]

项目	n	PFKFB4				CXCL8			
		低表达(n=29)	高表达(n=33)	χ^2	P	低表达(n=27)	高表达(n=35)	χ^2	P
宫颈浸润深度				7.088	0.008			7.633	0.006
≥2/3	26	7(26.9)	19(73.1)			6(23.1)	20(76.9)		
<2/3	36	22(61.1)	14(38.9)			21(58.3)	15(41.7)		
淋巴结转移				5.931	0.015			9.449	0.002
有	25	7(28.0)	18(72.0)			5(20.0)	20(80.0)		
无	37	22(59.5)	15(40.5)			22(59.5)	15(40.5)		
病理类型				2.834	0.092			0.021	0.884
鳞癌	50	26(52.0)	24(48.0)			22(44.0)	28(56.0)		
非鳞癌	12	3(25.0)	9(75.0)			5(41.7)	7(58.3)		
肌层浸润				0.495	0.482			0.412	0.521
有	27	14(51.9)	13(48.1)			13(48.1)	14(51.9)		
无	35	15(42.9)	20(57.1)			14(40.0)	21(60.0)		

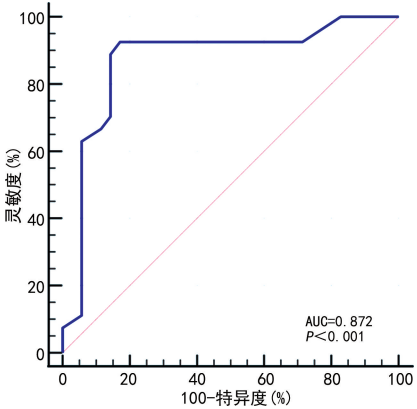
2.3 CESC 患者不良预后的多因素分析 Logistic 回归分析结果显示,TNMⅡa 期、肿瘤低分化程度、宫颈浸润深度≥2/3、有淋巴结转移及 PFKFB4、CXCL8 高表达是 CESC 患者不良预后的危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 影响 CESC 不良预后的危险因素分析

变量	B	SE	Wald χ^2	df	P	Exp(B)	95%CI	
							下限	上限
常量	2.952	1.012	8.510	1	0.004	19.141	—	—
TNM Ⅱa 期	1.658	0.577	8.249	1	0.004	5.250	1.693	16.278
肿瘤低分化程度	1.338	0.556	5.780	1	0.016	3.810	1.280	11.335
宫颈浸润深度≥2/3	1.310	0.573	5.221	1	0.022	3.706	1.205	11.399
有淋巴结转移	1.455	0.558	6.790	1	0.009	4.286	1.434	12.806
PFKFB4 高表达	1.516	0.552	7.545	1	0.006	4.552	1.544	13.424
CXCL8 高表达	2.606	0.705	13.649	1	<0.001	13.538	3.398	53.936

注:变量赋值,1=复发/转移、0=未复发/未转移;自变量赋值,1=TNM 分期Ⅱa 期、0=TNM 分期Ⅰa/Ⅰb 期,1=低分化、0=中/高分化,1=宫颈浸润深度≥2/3、0=宫颈浸润深度<2/3,1=淋巴结有转移、0=淋巴结无转移,1=PFKFB41 高表达、0=PFKFB41 低表达,1=CXCL8 高表达、0=CXCL8 低表达;—表示此项无数据。

2.4 CESC 不良预后风险预测模型评分规则及 ROC 曲线验证 采用参考逻辑评分法,将 CESC 不良预后风险预测模型转化为风险评分体系。依据 Logistic 回归方程中最小的偏回归系数(1.310)为基数,赋值为 1 分,其他变量赋值得分为每个自变量的偏回归系数除以最小的偏回归系数所的数值,取整数部分,总计评分为 0~7 分,其中,0~2 分为低风险,3~5 分为中风险,6~7 分为高风险。采用 ROC 曲线对 CESC 不良预后风险预测模型的能力进行评估,AUC 为 0.872(95%CI:0.763~0.943, $P<0.001$),见图 3 及表 3。以 Youden 指数最大值为最佳临界点,该预测模型灵敏度为 0.925 9,特异度为 0.828 6,提示该模型对 CESC 不良预后风险预测效果较好。



注:预警模型由 TNM 分期、分化程度、宫颈浸润深度、淋巴结转移、PFKFB4 表达、CXCL8 表达共 6 项指标构建。

图 3 CESC 不良预后风险预测模型 ROC 曲线

表 3 CESC 不良预后风险评分

预测变量	类别	偏回归系数	得分(分)
TNM 分期	Ⅱ a 期	1. 658	1
分化程度	低分化	1. 338	1
宫颈浸润深度	≥2/3	1. 310	1
淋巴结转移	有	1. 455	1
PFKFB4 表达	高表达	1. 516	1
CXCL8 表达	高表达	2. 606	2
得分合计	—	—	7

注：—表示此项无数据。

3 讨 论

CEC 发生发展是由多基因、多因素参与的复杂的病理生理过程,宫颈上皮细胞的非典型增生导致原位癌的形成,CEC 在晚期表现出转移性或复发性的恶性攻击性行为,且部分 CEC 患者对化疗不敏感,总体预后较差,5 年生存率相对较低^[5-7]。因此,结合 CEC 的分子生物学特征和组织病理学特征,迫切需要寻找敏感性好、特异性高的生物标记物,早期预测肿瘤的转归和预后,以获得更好的治疗策略,对 CEC 患者进行指导治疗。有报道显示,PFKFB4 基因促进小细胞肺癌的化疗耐药与不良预后关系密切,是小细胞肺癌潜在的治疗靶点及化疗敏感性的预测因子^[8]。另一项研究表明,膀胱癌组织中 PFKFB4 基因高表达,诱使肿瘤细胞代谢异常,沉默 PFKFB4 基因表达或使用 PFKFB4 基因的阻断剂有望成为膀胱癌新型的治疗策略,这为膀胱癌的治疗提供新的研究方向^[9]。HAN 等^[10]研究发现,CXCL8 基因表达与上皮间质转化和细胞基质血管化密切相关,由此促进肿瘤细胞的侵袭和转移,这在一定程度上解释了 CXCL8 基因具有预测肿瘤转移的能力。

本研究从生物信息学分析及组织层面分析了 PFKFB4 和 CXCL8 的表达水平及其与 CEC 的临床病理特征的紧密关系。在线 GEPIA 数据库分析显示,CEC 组织中 PFKFB4 和 CXCL8 表达水平显著高于正常对照组织。然而,GEPIA 在线网站并未提供 306 例 CEC 组织的临床病理特征,为了弥补 GEPIA 在线网站的不足之处,本研究对 62 例 CEC 患者组织中 PFKFB4 和 CXCL8 表达水平与 CEC 患者临床病理特征(包含年龄、肿瘤最大径、TNM 分期、肿瘤分化程度、宫颈浸润深度、淋巴结转移、肌层浸润及病理类型)的关系进行分析。本研究结果表明,过表达 PFKFB4 和 CXCL8 与 CEC 患者 TNM Ⅱ a 期、肿瘤低分化程度、宫颈浸润深度≥2/3 及有淋巴结转移密切相关。生存曲线分析结果显示,随着 PFKFB4 和 CXCL8 表达水平升高,患者的生存率降低。本研究将 PFKFB4 和 CXCL8 与 CEC 进展联系起来,并将 PFKFB4 和 CXCL8 高表达作为 CEC 患者不良预后的重要危险因素。PFKFB4 参与了 CEC 的发生发

展,可能与 PFKFB4 在许多实体肿瘤中过表达,通过加强肿瘤细胞的糖酵解通量,调控自噬形成和细胞周期进程,促进血管生成、肿瘤侵袭和转移等过程有关^[11-13]。由此推测,PFKFB4 在 CEC 进展中发挥了重要作用,是 CEC 不良预后潜在的新型预测因子。CXCL8 通过促进上皮间充质转化、引发中性粒细胞外陷阱的形成以及促进血管生成途径导致肿瘤侵袭和远处转移,研究显示,CXCL8 基因表达与肿瘤转移具有很强的相关性并能准确预测肿瘤转移^[14-16]。由此推测,CXCL8 是另外一种潜在的 CEC 预后相关生物标志物和治疗靶点。

综上所述,CEC 患者组织中 PFKFB4、CXCL8 呈高表达,二者能够成为 TNM 期、肿瘤分化程度、宫颈浸润深度及淋巴结转移等临床病理特征的有力补充,由此构建的 CEC 不良预后风险模型具有良好的评估效果,能够指导临床医生精准评估 CEC 预后,有效监测高风险人群,进行早期预防和及时治疗,有助于降低 CEC 复发、转移风险,因此具有重要的临床应用价值。

参考文献

[1] BUSKWOFIE A, DAVID-WEST G, CLARE C A. A review of cervical cancer: incidence and disparities [J]. J Natl Med Assoc, 2020, 112(2): 229-232.

[2] MAURIICIO D, ZEYBEK B, TYMON-ROSARIO J, et al. Immunotherapy in cervical cancer [J]. Curr Oncol Rep, 2021, 23(6): 61.

[3] ZHOU Y, FAN Y, QIU B, et al. Effect of PFKFB4 on the prognosis and immune regulation of NSCLC and its mechanism [J]. Int J Gen Med, 2022, 15: 6341-6353.

[4] REN X, CHEN X, FANG K, et al. CXCL8 promotes proliferation and invasion in prostate cancer and is one of seven Gleason-related genes that predict recurrence-free survival [J]. Front Oncol, 2021, 11: 583083.

[5] SHEN S, ZHANG S, LIU P, et al. Potential role of microRNAs in the treatment and diagnosis of cervical cancer [J]. Cancer Genet, 2020, 248/249: 25-30.

[6] MAYADEV J S, KE G, MAHANTSHETT Y U, et al. Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2022, 32(3): 436-445.

[7] GADDUCCI A, COSIO S. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: review of the literature and perspectives of clinical research [J]. Anticancer Res, 2020, 40(9): 4819-4828.

[8] WANG Q, ZENG F, SUN Y, et al. Etk interaction with PFKFB4 modulates chemoresistance of small-cell lung cancer by regulating autophagy [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(4): 950-962.

[9] YAO Z, ZHANG H, ZHANG X, et al. Identification of tumor microenvironment-related signature for predicting prognosis and immunotherapy response in patients(下转第 907 页)

- literature and future challenges [J]. *J Public Health Res*, 2013, 2(1): 9-16.
 - [4] VAN DER BURG M, MAHLAOUI N, GASPARD H B, et al. Universal newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) [J]. *Front Pediatr*, 2019, 18(9): 7:373.
 - [5] 文旻, 王晓川. 重症联合免疫缺陷病新生儿 T 淋巴细胞受体切割环筛查概况 [J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(1): 73-77.
 - [6] TANGYE S G, ALHERZ W, BOUSFIHA A, et al. The ever-increasing array of novel inborn errors of immunity: an interim update by the IUIS Committee [J]. *J Clin Immunol*, 2021, 41(3): 666-679.
 - [7] AMATUNI G S, CURRIER R J, CHURCH J A, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010-2017 [J]. *Pediatrics*, 2019, 143(2): e20182300.
 - [8] HEIMALL J, PUCK J, BUCKLEY R, et al. Current knowledge and priorities for future research in late effects after hematopoietic stem cell transplantation (HCT) for severe combined immunodeficiency patients: a Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on late effects after pediatric HCT [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(3): 379-387.
 - [9] 杨茹莱. 原发性免疫缺陷病和脊髓性肌萎缩症临床特点及新生儿早期联合筛查实践 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2022, 30(7): 697-701.
 - [10] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 57-58.
 - [11] 刘超凡, 翟晓文. 造血干细胞移植治疗原发性免疫缺陷病的进展 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2020, 25(1): 41-44.
 - [12] 陈静. 原发性免疫缺陷病造血干细胞移植和基因治疗 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(11): 817-820.
 - [13] AMATUNI G S, SCIORTINO S, CURRIER R J, et al. Reference intervals for lymphocyte subsets in preterm and term neonates without immune defects [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(6): 1674-1683.
 - [14] 王文第, 毛宝宏, 王晶晶, 等. 流式细胞术建立甘肃地区学龄前汉族儿童外周血淋巴细胞亚群相对计数的正常参考值范围 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2019, 14(3): 181-185.
 - [15] 詹文丽, 杨笑涵, 郭浩, 等. 826 例 0 岁至学龄前健康儿童外周血淋巴细胞亚群分布的调查分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(2): 180-183.
 - [16] 陈迟, 张超, 周朵, 等. 重症联合免疫缺陷病 X-连锁无丙种球蛋白血症及脊髓性肌萎缩症新生儿筛查研究进展 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2023, 38(1): 58-63.
 - [17] KNIGHT V, HEIMALL J R, WRIGHT N, et al. Follow-up for an abnormal newborn screen for severe combined immunodeficiencies (NBS SCID): a clinical immunology society (CIS) survey of current practices [J]. *Int J Neonatal Screen*, 2020, 6(3): 52.
 - [18] 黄淑敏, 赵正言. 重症联合免疫缺陷病新生儿筛查及免疫系统重建研究进展 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2019, 48(4): 351-357.
 - [19] LYSZKIEWICZ M, ZIETARA N, FREY L, et al. Human FCHO1 deficiency reveals role for clathrin-mediated endocytosis in development and function of T cells [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1031.
 - [20] 关军, 胡倩倩, 王兰兰, 等. 1 种新的 ADA 基因复合杂合突变致晚发型非典型重症联合免疫缺陷病 [J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(11): 988-994.
-
- (收稿日期: 2023-09-25 修回日期: 2024-02-29)
-
- (上接第 901 页)
- with bladder cancer [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 923768.
- [10] HAN Z J, LI Y B, YANG L X, et al. Roles of the CXCL8-CXCR1/2 axis in the tumor microenvironment and immunotherapy [J]. *Molecules*, 2021, 27(1): 137.
- [11] JALAA S, ZHANG T, DENG J, et al. β -elemene isopropanolamine derivative LXX-8250 induces apoptosis through impairing autophagic flux via PFKFB4 repression in melanoma cells [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 900973.
- [12] GAO R, LI D, XUN J, et al. CD44ICD promotes breast cancer stemness via PFKFB4-mediated glucose metabolism [J]. *Theranostics*, 2018, 8(22): 6248-6262.
- [13] WU Y, ZHANG L, BAO Y, et al. Loss of PFKFB4 induces cell cycle arrest and glucose metabolism inhibition by inactivating MEK/ERK/c-Myc pathway in cervical cancer cells [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(6): 2399-2405.
- [14] ZHANG M, HUANG L, DING G, et al. Interferon gamma inhibits CXCL8-CXCR2 axis mediated tumor-associated macrophages tumor trafficking and enhances anti-PD1 efficacy in pancreatic cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000308.
- [15] MISHRA A, SUMAN K H, NAIR N, et al. An updated review on the role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in the progression and metastasis of breast cancer [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(9): 6551-6561.
- [16] GALLAZZI M, BACI D, MORTARA L, et al. Prostate cancer peripheral blood NK cells show enhanced CD9, CD49a, CXCR4, CXCL8, MMP-9 production and secrete monocyte-recruiting and polarizing factors [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 586126.
-
- (收稿日期: 2023-08-18 修回日期: 2023-12-29)