



弥漫性大B细胞淋巴瘤组织中IP-10及受体CXCR3表达与细胞增殖、侵袭、耐药蛋白表达的相关性  
苏智祥, 于滨, 魏晓辉, 张燕军

引用本文:

苏智祥,于滨,魏晓辉,张燕军. 弥漫性大B细胞淋巴瘤组织中IP-10及受体CXCR3表达与细胞增殖、侵袭、耐药蛋白表达的相关性[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(4): 487-490.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.04.015>

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### LncRNA PCBP1-AS1对口腔鳞癌细胞增殖、侵袭和凋亡的影响

Effect of LncRNA PCBP1-AS1 on the proliferation, invasion and apoptosis of oral squamous carcinoma cells  
蚌埠医学院学报. 2021, 46(2): 154-158 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.004>

### miR-17-5p及PTEN在弥漫性大B细胞淋巴瘤中的表达及其意义

Expression and significance of miR-17-5p and PTEN in diffuse large B-cell lymphoma  
蚌埠医学院学报. 2021, 46(12): 1654-1659 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.12.003>

### 长链非编码RNA LINC00173在紫杉醇耐药乳腺癌细胞中的作用

Role of long non-coding RNA LINC00173 in paclitaxel-resistant breast cancer cells  
蚌埠医学院学报. 2020, 45(9): 1153-1158 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.09.003>

### 紫杉醇长循环纳米胶束联合vMIP-II N端肽逆转乳腺癌细胞耐药的研究

Study on the paclitaxel long-circulating nanomicelles combined with NT21MP to reverse drug resistance in breast cancer MCF-7/PR cells  
蚌埠医学院学报. 2020, 45(9): 1141-1146 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.09.001>

### PD-L1对肝细胞癌细胞增殖、侵袭及迁移的影响

Effect of PD-L1 on the proliferation, invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells  
蚌埠医学院学报. 2020, 45(5): 565-568 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.05.002>

# 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤组织中 IP-10 及受体 CXCR3 表达与细胞增殖、侵袭、耐药蛋白表达的相关性

苏智祥<sup>1</sup>, 于 滨<sup>2</sup>, 魏晓辉<sup>1</sup>, 张燕军<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:研究弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)病人组织中重组人干扰素诱导蛋白-10(IP-10)及受体 CXC 亚族趋化因子受体 3(CXCR3)的表达及与细胞增殖、侵袭、耐药蛋白表达的相关性。方法:选取 60 例 DLBCL 病人资料,30 例反应性淋巴结增生病人作为对照组,比较 2 组 IP-10、CXCR3、细胞增殖指标 Ki67、增殖细胞核抗原(PCNA)、白细胞分化抗原 44 变异体 6(CD44V6)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、P-糖蛋白(P-gp)、多药耐药相关蛋白 1(MRP1)的表达。结果:DLBCL 组中 IP-10、CXCR3、Ki67、PCNA、CD44V6、MMP-9、P-gp、MRP1 的表达明显高于对照组( $P < 0.01$ ),在 DLBCL 组织中,IP-10、CXCR3 的表达与细胞增殖相关蛋白(Ki67、PCNA)及肿瘤侵袭相关蛋白(PCNA、CD44V6)具有相关性( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),而与细胞耐药相关蛋白(P-gp、MRP1)表达无相关性( $P > 0.05$ )。结论:在 DLBCL 组织中 IP-10 及受体 CXCR3 表达明显增高,IP-10 及受体 CXCR3 表达可能增加了肿瘤细胞的增殖及侵袭性,与肿瘤细胞的耐药性可能无关。

**[关键词]** 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;重组人干扰素诱导蛋白-10;CXC 亚族趋化因子受体 3;增殖;侵袭

**[中图分类号]** R 733.1

**[文献标志码]** A

**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.04.015

## Study on the correlation between the expression levels of IP-10 and CXCR3 in diffuse large B-cell lymphoma tissue, and cell proliferation, invasion and drug resistance proteins expression

SU Zhi-xiang<sup>1</sup>, YU Bin<sup>2</sup>, WEI Xiao-hui<sup>1</sup>, ZHANG Yan-jun<sup>1</sup>

(1. Department of Internal Medicine, 2. Department of Integrated and Western Medicine,

Shaanxi Provincial Tumor Hospital, Xi'an Shaanxi 710061, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the correlation between the expression levels of recombinant human interferon inducible protein-10 (IP-10) and CXC subfamily chemokine receptor 3 (CXCR3) in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) tissue, and cell proliferation, invasion and drug resistance proteins expression. **Methods:** Sixty DLBCL patients and 30 patients with reactive lymph node hyperplasia were divided into the DLBCL group and control group, respectively. The levels of IP-10, CXCR3, cell proliferation indicator Ki67, proliferating cell nuclear antigen (PCNA), leukocyte differentiation antigen 44V6 (CD44V6), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), P-glycoprotein (P-gp) and multidrug resistance associated protein 1 (MRP1) were compared between two groups. **Results:** The expression levels of IP-10, CXCR3, Ki67, PCNA, CD44V6, MMP-9, P-gp and MRP1 in DLBCL group were significantly higher than those in control group ( $P < 0.01$ ). In DLBCL group, the expression levels of IP-10 and CXCR3 were correlated with the expression of cell proliferation-related proteins (Ki67 and PCNA) and tumor invasion-related proteins (PCNA and CD44V6) ( $P < 0.05$  to  $P < 0.01$ ), and not correlated with the expression of cell drug-resistance-related proteins (P-gp and MRP1) ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** In DLBCL, the expression levels of IP-10 and CXCR3 increase significantly. The expression of IP-10 and CXCR3 may increase the proliferation and invasion of tumor cells, which may not be related to the drug resistance of tumor cells.

**[Key words]** diffuse large B-cell lymphoma; interferon-inducible protein-10; CXC subfamily chemokine receptor 3; proliferation; invasion

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是在我国最常见的一种侵袭性非霍奇金淋巴瘤 (NHL), 通过免疫治疗联合化疗后有近半数以上的病人可长期存活, 但仍有相当一部分病人因淋巴瘤进展而死亡。如何

进一步评估 DLBCL 病人的预后, 以及采用生物学分型和制定个体化治疗方案是当前研究的热点之一。重组人干扰素诱导蛋白-10 (IP-10) 作为一种趋化因子, 在实体上皮恶性肿瘤中研究较多, 在淋巴瘤的研究报道很少。有报道称初诊的 DLBCL 病人, 外周血 IP-10 水平越高, 提示疾病复发可能性越大并且有着更短的生存时间<sup>[1-2]</sup>。对于淋巴瘤, 目前认为细胞增殖指数、侵袭性蛋白表达增高及化疗耐药蛋白高表达与恶性度增高密切相关。为此, 我们主要通过

[收稿日期] 2019-12-05 [修回日期] 2020-09-28

[基金项目] 陕西省卫生计生科研基金项目(2016D053)

[作者单位] 陕西省肿瘤医院 1. 内三科, 2. 中西医结合科, 陕西 西安 710061

[作者简介] 苏智祥(1978-), 男, 硕士, 主治医师。

免疫组织化学方法检测淋巴瘤组织中 IP-10、CXC 亚族趋化因子受体 3 (CXCR3)、细胞增殖指标 Ki67、增殖细胞核抗原(PCNA)、白细胞分化抗原 44 变异体 6 (CD44V6)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、P 糖蛋白 (P-gp)、多药耐药相关蛋白 1 (MRP1) 的表达,探讨 IP-10 及其受体 CXCR3 与 Ki67、PCNA、CD44V6、MMP-9、P-gp、MRP1 表达的关系。现作报道。

## 1 资料与方法

1.1 标本选择 60 例 DLBCL 标本均来自我院病理科 2008 - 2019 年病理存档石蜡包埋标本,所有病人都经活组织检查病理及免疫组织化学证实,按照 2016 版 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类标准诊断为 DLBCL,纳入观察组。纳入标准:(1)人类免疫缺陷病毒 (HIV) 检测阴性、EB 病毒阴性、肝脏、肾脏、心脏检查结果为大致正常;(2)年龄 18 ~ 70 岁;(3)知情同意,并签署知情同意书。选取 30 例本院外科手术切取的病理为反应性淋巴结增生病人为对照组。

1.2 方法 采用免疫组织化学 S-P 法对病人 IP-10、CXCR3、Ki67、PCNA、CD44V6、MMP-9、P-gp、MRP1 表达进行检测。取存档蜡块制 4  $\mu\text{m}$  厚连续切片。石蜡切片经二甲苯脱蜡,梯度脱水,于体积分数 0.03 的  $\text{H}_2\text{O}_2$  中室温下孵育 15 min;浸入 0.01 mol/L 的枸橼酸盐缓冲液 (pH 6.1) 中,微波抗原修复;以体积分数 0.10 的非免疫性牛血清蛋白封闭,分别加入一抗 (1:200 兔抗人多克隆抗体,均购自北京博奥森生物技术有限公司),于 37  $^{\circ}\text{C}$  温箱中孵育 1 h;加入通用型免疫组织化学羊抗兔二抗 (购

自北京博奥森生物技术有限公司),37  $^{\circ}\text{C}$  温箱孵育 10 min;DAB 显色,苏木精复染,二甲苯透明,中性树脂胶封片。严格按说明书进行操作。以 PBS 替代一抗作为阴性对照。

1.3 结果判定标准 IP10 及 CXCR3 阳性常规染色均应定位于肿瘤细胞的细胞质及细胞膜,MMP-9 阳性常规染色均应定位于在肿瘤间质及细胞质中,Ki67、PCNA 阳性常规染色均应定位于在肿瘤细胞核中。P-gp、CD44V6、MRP1 阳性常规染色均应定位于肿瘤细胞膜。所有病人都常规行病理及免疫组织化学检查。所有切片均采用双盲法由 2 位高级职称病理学专家阅片。结果采用计分方法对染色程度及阳性细胞百分数进行计分。首先将染色强度打分,0 分为无色,1 分为淡黄色,2 分为棕黄色,3 分为棕褐色。再将阳性细胞所占的百分比打分,0 分为阴性,1 分为阳性细胞数  $\leq 10\%$ ,2 分为  $>10\% \sim 50\%$ ,3 分为  $>50\% \sim 75\%$ ,4 分为  $>75\%$ ,染色强度与阳性细胞百分比分值的乘积  $>3$  分为免疫反应 (+)。

1.4 统计学方法 采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

2.1 DLBCL 病人与对照组相关检测结果比较 DLBCL 组病人 IP-10、CXCR3、Ki67、PCNA、CD44V6、MMP-9、P-gp、MRP1 表达阳性率均较对照组高 ( $P < 0.01$ ) (见表 1)。在对照组中,Ki-67 和 PCNA 阳性细胞主要集中于滤泡生发中心内,生发中心以外的区域只有极少数散在分布的大细胞呈现阳性反应,分别有 2 例及 1 例高表达 (不包括生发中心)。

表 1 DLBCL 病人与对照组 IP-10、CXCR3、Ki67、PCNA、CD44V6、MMP-9、P-gp、MRP1 检测表达比较

分组	n	IP-10		CXCR3		Ki67		PCNA		CD44V6		MMP-9		P-gp		MRP1	
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
DLBCL 组	60	48	12	46	14	40	20	36	24	38	22	45	15	35	25	33	27
对照组	30	14	16	12	18	2	28	1	29	2	28	3	27	4	26	3	27
$\chi^2$	—	10.37		11.73		28.93		24.24		23.76		31.39		16.49		16.88	
P	—	<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01	

2.2 DLBCL 组织 IP-10 与 Ki67、PCNA、CD44V6、MMP-9、P-gp、MRP1 的表达相关性分析 DLBCL 组织中 IP-10 表达与 Ki67、PCNA、CD44V6、MMP-9 表达之间存在着相关性 ( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),与 P-gp 和 MRP 表达之间无相关性 ( $P > 0.05$ ) (见表 2)。

2.3 DLBCL 组织 CXCR3 与 Ki67、PCNA、CD44V6、MMP-9、P-gp、MRP1 的表达相关性分析 DLBCL 组织中 CXCR3 表达与 Ki67、PCNA、CD44V6、MMP-9 表达之间存在着相关性 ( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),与 P-gp 和 MRP1 表达之间无相关性 ( $P > 0.05$ ) (见

表 3)。

表 2 IP-10 与 Ki67、PCNA、CD44V6、MMP-9、P-gp、MRP1 的表达相关性分析

项目	IP-10		$\chi^2$	P
	阳性	阴性		
Ki67				
阳性	36	4	5.74	<0.05
阴性	12	8		
PCNA				
阳性	33	3	5.94	<0.05
阴性	15	9		
CD44V6				
阳性	32	2	9.77	<0.01
阴性	16	10		
MMP-9				
阳性	40	5	6.81	<0.01
阴性	8	7		
P-gp				
阳性	30	5	1.71	>0.05
阴性	18	7		
MRP1				
阳性	27	6	0.15	>0.05
阴性	21	6		

表 3 CXCR3 与 Ki67、PCNA、CD44V6、MMP-9、P-gp、MRP1 的相关性分析

项目	CXCR3		$\chi^2$	P
	阳性	阴性		
Ki67				
阳性	35	5	6.16	<0.05
阴性	11	9		
PCNA				
阳性	32	3	10.23	<0.01
阴性	14	11		
CD44V6				
阳性	33	5	6.00	<0.05
阴性	13	9		
MMP-9				
阳性	40	5	12.42	<0.01
阴性	6	9		
P-gp				
阳性	26	9	0.27	>0.05
阴性	20	5		
MRP1				
阳性	25	8	0.03	>0.05
阴性	21	6		

### 3 讨论

IP-10 是在研究 IFN- $\gamma$  诱发的免疫应答时,用分子生物学技术从活化 U937 细胞株的基因表达产物中筛选出来的,称干扰素诱导蛋白 10,IP-10 也被命名为 CXCL10(C-X-C motif chemokine 10)。后来发现在 IFN- $\gamma$  刺激下,活化的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞、上皮细胞、内皮细胞、纤维母细胞、角质细胞等多种细胞也可以分泌、表达的 IP-10。IP-10 通过与唯一的 A 亚族趋化因子受体 3(CXCR3)结合发挥作用。

IP-10 作为一种趋化因子,在实体上皮恶性肿瘤中已经有较多的研究,国内外已有大量文献报道 IP-10/CXCR3 的高表达与上皮来源恶性肿瘤的侵袭和转移有关<sup>[3-5]</sup>,并且因此可作为多种上皮恶性肿瘤的一种不良预后的判断指标<sup>[6-8]</sup>。并有研究<sup>[9]</sup>报道通过抑制 IP-10 的 TLR 通路,可以抑制乳腺癌细胞株的侵袭性转移。

但是 IP-10 在血液系统肿瘤-淋巴瘤中的研究报道较少。STEPHEN 等<sup>[1]</sup>收集 254 例新诊断的 DLBCL 病人血清,检测了 30 种血清因子,给予标准 RCHOP 方案联合依帕珠单抗及 RCHOP 两种方案治疗后发现在这 30 种血清细胞因子中只有 IP-10 增高可以作为 2 种标准化疗方案的疗效及预后指标,治疗前 IP-10 水平越高提示疾病复发可能性越大并且有着更短的生存时间。WITZIG 等<sup>[2]</sup>对 295 例初治的 DLBCL 给予 RCHOP 方案化疗,也发现 IP-10 增高的病人有着更短的无进展生存时间。RCHOP 方案是目前仍是众多指南推荐的 DLBCL 治疗标准一线化疗方案,并被全世界众多国家作为金标准方案使用,然而上述两项研究结果提示在 DLBCL 病人中,血清 IP-10 可以作为标准方案治疗效果不佳的预测指标。但对于具体的作用机制未见后续报道。

对于淋巴瘤,目前仍认为细胞增殖指数(如 Ki67、PCNA 等)、侵袭性蛋白表达增高(如 CD44、MMP-9 等)及化疗耐药蛋白(P-gp、MRP1 等)等高表达与恶性度增高密切相关<sup>[10-12]</sup>。IP-10 的表达与 DLBCL 的恶性度相关研究国内外都鲜见研究报道。本研究发现,在 DLBCL 组织中,IP-10 及 CXCR3 的表达与淋巴瘤细胞的增殖及侵袭指标密切相关,而与淋巴瘤细胞的耐药指标无相关性,因此笔者认为,对于 DLBCL 病人,IP-10 通过 IP-10/CXCR3 轴可能增强 DLBCL 细胞的增殖性及侵袭性,这也可能是

血清 IP-10 水平增高作为标准方案治疗效果不佳的一个原因。HONG 等<sup>[13]</sup>研究发现 CXCL 具有促进 DLBCL 病人体内肿瘤细胞及 DLBCL 细胞株的侵袭性作用,我们的研究与之有相似性,对于 DLBCL 细胞株是否也有 IP-10/CXCR3 自分泌机制导致侵袭性增加值得进一步研究。且 DLBCL 是我国恶性淋巴瘤中最多见的一种病理类型,人们已在其他实体恶性肿瘤中对 CXCL10/CXCR3 反应轴进行了深入研究并且用于指导治疗<sup>[14]</sup>,因此,随着对 IP-10 在 DLBCL 中作用机制研究不断深入研究,IP-10/CXCR3 可能成为 RCHOP 标准治疗效果不佳 DLBCL 治疗的一个新靶点,并将为淋巴瘤的分子靶向治疗及免疫治疗赋予崭新的内容及广阔的应用前景。

### [参 考 文 献]

- [1] STEPHEN M, MATTHEW J, STEVEN C, *et al.* Elevated pretreatment serum levels of interferon-inducible protein-10 (CXCL10) predict disease relapse and prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87 (9): 865.
- [2] WITZIG TE, MAURER MJ, STENSON MJ, *et al.* Elevated serum monoclonal and polyclonal free light chains and interferon inducible protein-10 predicts inferior prognosis in untreated diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89 (4): 417.
- [3] ZENG YJ, LAI W, WU H, *et al.* Neuroendocrine-like cells - derived CXCL10 and CXCL11 induce the infiltration of tumor-associated macrophage leading to the poor prognosis of colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (19): 27394.
- [4] ZHOU H, WU J, WANG T, *et al.* CXCL10/CXCR3 axis promotes the invasion of gastric cancer via PI3K/AKT pathway-dependent MMPs production [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82: 479.
- [5] 孙书豪, 巩发海, 彭根远, 等. CXCL10/CXCR3 轴对结直肠癌 SW480、SW620 细胞侵袭及上皮间质化的影响 [J]. *宁夏医科*

大学学报, 2019, 41 (6): 541.

- [6] LI L, ZHU YH, LI Y, *et al.* Identification of chemokine CXCL10 in tumor microenvironment by antibody array as a prognostic marker in hepatocellular carcinoma [J]. *Neoplasma*, 2017, 64 (5): 778.
- [7] JAFARZADEH A, FOOLADSERESHT H, NEMATI M, *et al.* Higher circulating levels of chemokine CXCL10 in patients with breast cancer: Evaluation of the influences of tumor stage and chemokine gene polymorphism [J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16 (4): 545.
- [8] BAI M, CHEN X, BA YI. CXCL10/CXCR3 overexpression as a biomarker of poor prognosis in patients with stage II colorectal cancer [J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4 (1): 23.
- [9] XU M, LI D, YANG C, *et al.* MicroRNA-34a Inhibition of the TLR signaling pathway via CXCL10 suppresses breast cancer cell invasion and migration [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46 (3): 1286.
- [10] MOTEGI T, TOMIYASU H, GOTO-KOSHINO Y, *et al.* Prognostic value of CD44 variant isoform expression in dogs with multicentric high-grade B-cell lymphoma [J]. *Am J Vet Res*, 2018, 79 (9): 961.
- [11] 韦花媚, 刘坤平, 罗春英, 等. MMP-9 及 HIF-1 $\alpha$  在鼻 NK/T 细胞淋巴瘤表达中的作用研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32 (6): 863.
- [12] 葛建娟, 杨书云, 宋诸臣, 等. 耐药相关基因在复发难治性非霍奇金淋巴瘤中的表达及临床意义 [J]. *江苏医药*, 2016, 42 (15): 1669.
- [13] HONG JY, RYU KJ, LEE JY, *et al.* Serum level of CXCL10 is associated with inflammatory prognostic biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35 (4): 480.
- [14] LIN C, YAN H, YANG J, *et al.* Combination of DESI2 and IP10 gene therapy significantly improves therapeutic efficacy against murine carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (34): 56281.

(本文编辑 刘梦楠)

(上接第 486 页)

- [20] 张伽涓, 程安春, 汪铭书. CD40/CD40L 在抗病毒免疫应答过程中的作用 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34 (1): 90.
- [21] 卞相丽, 国志, 张金萍. 肺炎支原体感染的哮喘患儿发病中血清 CD40L、VCAM-1 水平的意义 [J]. *实用药物与临床*, 2018, 21 (4): 395.
- [22] 李艳霞, 柴燕玲.  $\gamma$  干扰素和白介素-4 的特点及其在慢性阻塞性肺疾病发病过程中的作用 [J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24 (6): 1139.
- [23] 陈萍, 夏训和. 匹多莫德辅助治疗细菌感染性肺炎的疗效及其对患儿血清炎症因子和 Th1/Th2 细胞因子的影响 [J]. *海南医学*, 2019, 30 (5): 566.
- [24] 范芸, 归巧娣, 施瑞洁, 等. 不同类型肺炎患儿血清 hs-CRP 和 PCT 及部分外周血 T 细胞免疫指标的变化 [J]. *贵州医科大学学报*, 2020, 45 (1): 108.

- [25] MÉNDEZ R, MENÉNDEZ R, AMARA-ELORI I, *et al.* Lymphopenic community-acquired pneumonia is associated with a dysregulated immune response and increased severity and mortality [J]. *J Infect*, 2019, 78 (6): 423.
- [26] 唐国英, 张连花. 儿童细菌性肺炎患儿血清 CD40L、VCAM-1 表达变化与其疾病严重程度相关关系研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24 (5): 827.
- [27] 冯雪, 田庆玲, 张双, 等. 儿童社区获得性肺炎病原体分析及对患儿 T 细胞水平的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35 (3): 104.
- [28] 甘文磊, 黄静, 朱家馨, 等. 血清中五种炎症标志物在社区获得性肺炎感染与危重度评估中的价值 [J]. *结核病与肺部健康杂志*, 2017, 6 (1): 41.

(本文编辑 周洋)