

CC、CXC类趋化因子在宫颈癌中作用的研究进展

杨强, 周留林*, 钱丽华, 印慧琴

泰兴市人民医院, 江苏 泰兴

收稿日期: 2022年7月11日; 录用日期: 2022年8月5日; 发布日期: 2022年8月12日

摘要

趋化因子在宫颈癌中能激活免疫检查点调节因子, 并与肿瘤细胞增殖、侵袭、血管生成、化疗抵抗和免疫抑制等预后因素有关。为了更好地治疗宫颈癌并寻找新的有效的治疗靶点, 对趋化因子有一个清晰的认识具有重大的现实意义。本文综述了CC、CXC两类趋化因子的起源和分类, 以及作为生物标志物, 在宫颈癌发生发展中的机制及潜在作用。

关键词

宫颈癌, CC趋化因子, CXC趋化因子, 趋化因子受体

Research Progress of CC and CXC Chemokines in Cervical Cancer

Qiang Yang, Liulin Zhou*, Lihua Qian, Huiqin Yin

Taixing People's Hospital, Taixing Jiangsu

Received: Jul. 11th, 2022; accepted: Aug. 5th, 2022; published: Aug. 12th, 2022

Abstract

Chemokines can activate immune checkpoint regulators in cervical cancer and are associated with prognostic factors, such as tumor cell proliferation, invasion, angiogenesis, chemotherapy resistance and immunosuppression. In order to better treat cervical cancer and find new effective therapeutic targets, it is of great practical significance to have a clear understanding of chemokines. This article reviews the origin and classification of CC and CXC chemokines, as well as the mechan-

*通讯作者。

ism and potential role of CC and CXC chemokines as biomarkers in the occurrence and development of cervical cancer.

Keywords

Cervical Cancer, CC Chemokine, CXC Chemokine, Chemokine Receptor

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌是女性中第四常见的癌症，仅次于乳腺癌、结直肠癌和肺癌。在 20 至 39 岁的妇女中，宫颈癌是癌症致死的第二大原因，在这一年龄组中每周造成 10 人过早死亡[1]。其主要病理类型为鳞状细胞癌，约占 70%，其次是腺癌，约占 10%~25% [2]。宫颈癌的发生与高危人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)持续感染密切相关。

趋化因子是细胞因子的一个亚组，能够与靶细胞上特异性 G 蛋白的耦联受体结合，它们与受体的相互作用在人体细胞的生长发育、分化和凋亡，以及肿瘤细胞的生长和转移，淋巴细胞向炎症部位的聚集等许多生理和病理过程中发挥重要作用。趋化因子根据非常保守的前两个半胱氨酸残基的位置，细分为四个明确定义的亚群：CC、CXC、CX3C、C。CC 趋化因子亚家族成员有两个相邻的半胱氨酸，CXC 趋化因子亚家族的成员在前两个半胱氨酸之间有一个中间氨基酸。CC 趋化因子对单核细胞和一小部分淋巴细胞趋化，CXC 趋化因子对中性粒细胞趋化[3]。本文对 CC、CXC 两类趋化因子的研究进展综述如下。

2. 宫颈癌生物学中的 CC 趋化因子及其受体

2.1. CCL2

趋化因子 CCL2 又称为单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), 是调控单核细胞或巨噬细胞迁移和浸润的最重要的趋化因子之一。CCL2 是单核细胞与 HPV 感染的宫颈上皮细胞相互作用的重要因素。CCL2 也参与了 HPV 癌基因 E6/E7 和 CCL2 基因表达之间的负反馈环[4]。研究发现除宫颈癌外，增生性鳞状上皮细胞中 CCL2 的表达较高，浸润性巨噬细胞数量增多。一项体外研究表明，使用病毒载体的宫颈癌 ME180 细胞过表达 CCL2 并不影响其增殖。然而，当用低剂量顺铂治疗时，CCL2 转导的克隆体的肿瘤形成明显减少。组织学检查显示大量巨噬细胞浸润 CCL2 转导细胞的肿瘤部位，初步提示该细胞因子参与免疫检查点[3]。一项组织病理学研究显示，CCL2 和 CCL19 的表达与非典型趋化因子受体的表达呈负相关，包括 CCX-CKR、DARC 和 D6，这些受体参与了宫颈鳞状细胞癌患者的肿瘤侵袭和转移[5]。另有研究发现，宫颈鳞状细胞癌细胞激活单核细胞产生自己的 CCL2，以进一步招募单核细胞，并在分化和成熟为树突状细胞(dendritic cell, DC)过程中对其功能进行重新编码。研究数据还表明，宫颈癌细胞抑制了表型成熟 DCs 中趋化因子受体 CCR7 的诱导，并阻止它们迁移到淋巴结中的趋化因子，这是启动适应性免疫反应所必需的[6]。体外研究一种物质 TPCA-1，又称为 NF- κ B 抑制剂，其显著抑制了 HeLa 细胞(宫颈腺癌) CCL2 的释放。IL-1 β 通过靶向 NF- κ B/CCL2 通路增加 HeLa 细胞迁移、增殖和侵袭。TPCA-1 明显逆转 IL-1 β 对 HeLa 细胞活力的促进作用。IL-1 β 、NF- κ B 和 CCL2 的相互作用在子宫颈腺癌的治疗和预防中具有重要的研究价值[7]。

2.2. CCL3, CCL4, CCL5 和 CCL8

趋化因子 CCL5, 它由 T 淋巴细胞激活后分泌, 经 TNF- α 、IL-1 β 和 IFN- γ 刺激后由成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞分泌。CCL5 是单核细胞、记忆性 T 细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞的强大的化学引诱剂。在宫颈癌中, CCL5 在原发肿瘤和转移灶(淋巴结或皮肤)中含量显著增加[8]。

CCR5 属于 G 蛋白偶联受体, 在 CC 趋化因子家族中扮演趋化因子受体的角色。CCR5 结合几种趋化因子: CCL3, CCL4, CCL5 和 CCL8。趋化因子受体 CCR5 Delta32 基因多态性患者在 IB 期宫颈癌中风险显著升高[9]。

在 CCL8 方面, 已经有研究表明, 缺氧诱导的 ZEB1 通过 CCL8 依赖的肿瘤相关巨噬细胞募集促进宫颈癌的进展。其中, 缺氧诱导的 ZEB1 激活了 CCL8 的表达, CCL8 通过 CCR2-NF- κ B 信号通路吸引巨噬细胞。此外, 基于 Cancer Genome Atlas (TCGA) 的数据分析发现, ZEB1 和 CCL8 是宫颈癌患者的独立预后因素[10]。

2.3. CCL17

CCL17 是一种新型趋化因子。对体外 HeLa 和 SiHa (鳞状细胞癌) 细胞的研究表明, 缺氧增加了 CCL17 受体(CCR4)的表达。重组 CCL17 在这些细胞培养中导致了剂量依赖性的细胞增殖增加。而抗人 CCL17 抗体(α -CCL17)对 CCL17 的阻断作用则相反。体外缺氧可诱导 HeLa 和 SiHa 细胞增殖; α -CCL17 则逆转了这种效应。c-Jun N 端激酶抑制剂(JNK)或信号转导和转录 5 信号通路激活因子(STAT5)刺激可降低 HeLa 和 SiHa 细胞的增殖。这些结果表明, 通过 JNK 和 STAT5 通路诱导宫颈鳞状细胞和腺癌增殖, 这一病变过程的重要诱因是 CCL17 的表达增加[11]。

2.4. CCL20 和 CCL22

CCL20 对淋巴细胞和中性粒细胞起趋化作用, 但对单核细胞不起作用。CCL20 参与了 IL17 阳性 T 辅助细胞(Th17)的招募和 T 调节细胞(Treg)在炎症灶上的关联。在宫颈癌发生过程中, HPV16 E6/E7 诱导 CCL20 下调。免疫系统控制 HPV 感染的的能力降低可以通过抑制 CCL20 来解释[12]。此外, CCL20 是其 MicroRNA21 (miR-21)的靶基因之一。同组显示, miR-21 在人宫颈癌组织和细胞系中显著过表达。miR-21 的测量与肿瘤分化和淋巴结状态相关。miR-21 调控 HPV16(+)宫颈鳞状细胞的增殖、凋亡和迁移[13]。

Th17 细胞在肿瘤组织内积聚与宫颈癌患者的复发相关。有一项体外迁移实验表明, CCL20 对循环中的 Th17 细胞有有效的趋化作用, Th17 细胞通过 CCR6-CCL20 信号转导途径被优先招募到肿瘤组织中。这一新发现可能成为宫颈癌治疗的新靶点[14]。另一项研究表明, 在宫颈癌进展阶段, 间质成纤维细胞通过 IL6/C/EBP β 诱导 CCL20, 以支持 Th17 细胞的招募。本研究解释了宫颈癌细胞如何形成其局部微环境的新的分子机制, 是通过刺激成纤维细胞以旁分泌 IL-6/C/EBP β 依赖的方式支持 Th17 细胞的浸润[15]。一项研究假设 CCL20 可抑制高危 HPV 型病灶 E6 和 E7, 以逃避免疫应答, 此研究表明 HPV16 型高危宫颈病变中 E6 和 E7 水平与 CCL20 和朗汉斯细胞存在相关性[12]。

CCL22 可以将 Treg 招募到肿瘤组织中, 并且在许多人类肿瘤中表达。然而, CCL22 在宫颈癌中的预后作用直到最近才被明确。应用组织芯片技术对 230 例宫颈癌患者中 CCL22 和 FOXP3 进行免疫组化染色分析。浸润 CCL22^{hi}细胞的数量与浸润 FOXP3⁺细胞的数量呈正相关。与 CCL22^{lo}组相比, CCL22^{hi}组的总生存期(overall survival, OS)较低。此外, CCL22^{hi}是缩短 OS 的独立预后因素。无论 FIGO 分期、疾病亚型, 联合组 CCL22^{hi}FOXP3^{hi}总生存率均显著低于联合组 CCL22^{lo}FOXP3^{lo}总生存率。Cox 回归分析显示, 对于 CCL22^{hi}FOXP3^{hi}, 这种组合是一个较短 OS 的独立指标。在 CCL22^{hi}FOXP3^{hi}组中, 尽管宫

颈腺癌无进展生存时间明显低于 CCL22^{lo}FOXP3^{lo} 组,但 CCL22^{hi}FOXP3^{hi} 并不是独立的指标。结果表明, CCL22(+)浸润细胞升高的宫颈癌患者需要更积极的治疗[16]。

3. 宫颈癌生物学中 CXC 趋化因子及其受体

3.1. CXCL1、CXCL2、CXCL3

CXCL1 属于 CXC 趋化因子家族,对多种免疫细胞,尤其是中性粒细胞起趋化引诱作用,它还在调节免疫和炎症反应中发挥重要作用。血浆通过 HeLa 细胞中血管生成趋化因子的表达发挥作用,从而通过 CXCL1 信号转导特异性地调节血管功能。体外实验表明,HeLa 细胞通过 HUVECs 上的 CXCR2 受体诱导内皮细胞形成管状结构的网络,揭示了血浆在 IL-8 和促血管生成趋化因子 CXCL1 的帮助下调节 HeLa 细胞血管功能的分子机制[17]。

AKIP1 在宫颈癌细胞中刺激 CXCL1、CXCL2 和 CXCL8 的表达。这些趋化因子通过与内皮受体 CXCR2 结合,参与了内皮管的形成、宫颈癌细胞的增殖以及 AKIP1 过表达诱导的克隆形成。AKIP1 诱导的趋化因子表达被核因子 κ B 激酶 β 亚基的负诱导剂抑制。因此,AKIP1 通过增加 NF- κ B 依赖的趋化因子 CXCL1、CXCL2 和 CXCL8 的水平,对宫颈癌的血管生成和生长至关重要[18]。

在体内外联合研究中分析 CXCL3 的表达,与 HeLa 细胞中的 CXCL5 表达密切相关。在体外,过表达 CXCL3 的 HeLa 细胞增殖和迁移活性增强,在 HeLa 细胞肿瘤异种移植模型中也检测到了 CXCL3 的过表达。研究表明 CXCL3 过表达影响了与细胞外信号调节激酶(ERK)通路相关的基因表达,包括 ERK1/2、Bcl-2 和 Bax,外源性的 ERK1/2 阻断剂可减弱 CXCL3 诱导的增殖和迁移效应[19]。

3.2. CXCL5, CXCL6, CXCL8, CXCL10

CXCL5 及其受体 CXCR2 在 HeLa 细胞中表达,CXCL5 在宫颈癌组织中表达上调。CXCL5 的表达与年龄呈正相关,而与临床分期和肿瘤浸润程度无关。CXCL5 的过表达和 CXCL5 的外源性给药促进了 HeLa 细胞的体外增殖和迁移活性。CXCL5 过表达还在基因水平调控肿瘤相关基因的表达[20]。此外,CXCL5 有助于宫颈癌的致瘤性,并受到 miR-577 的转录后调控。在 HeLa 和 SiHa 细胞中通过特异性的 siRNA 转染下调 CXCL5,可以显著抑制细胞增殖和迁移,诱导细胞凋亡,表明 CXCL5 是 miR-577 的直接靶点[21]。

MicroRNA-101-5p 通过抑制 CXCL6,抑制宫颈癌细胞的生长和转移。CXCL6 是 miR-101-5p 在宫颈癌中的靶蛋白,miR-101-5p 的过度调节可降低宫颈癌细胞体内肿瘤生长。CXCL6 mRNA 水平与宫颈癌组织中 miR-101-5p 水平呈负相关[22]。

在微阵列数据集(GSE9750 和 GSE7803)中,一种新型细胞因子 CXCL8 在 HeLa 和 Caski (宫颈鳞癌)细胞株中高表达。在宫颈癌组织和细胞系中,CXCL8 mRNA 和蛋白表达较正常宫颈组织和宫颈上皮细胞系增高。CXCL8 蛋白表达与临床分期、远处转移、组织学类型、组织学分级显著相关。可见,CXCL8 高表达是宫颈癌患者的一个负向独立预后参数[23]。此外,miR-302c-3p 和 miR-520a-3p 通过靶向 CXCL8 抑制宫颈癌细胞增殖,抑制 CXCL8 联合 miR-302c-3p 和/或 miR-520a-3p 过表达对宫颈癌细胞具有抑制增殖和刺激凋亡的作用。相比之下,恢复 CXCL8 则减弱 miR-302c-3p 和 miR-520a-3p 诱导的抗增殖和促凋亡作用[24]。

CXCL10,也称为干扰素- γ -诱导蛋白 10 (IP-10),随着疾病的进展而减少。因此,宫颈癌中 CXCL10 低表达的患者预后较差。此外,CXCL10 水平与宫颈癌中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平呈显著负相关。CXCL10 在未来可抑制 VEGF 相关的血管生成,并可作为宫颈鳞癌和腺癌的预后指标[25]。另有实验数据显示 CXCL10 可通过调节微血管的形成和 HPV 癌蛋白 E6、E7 的表

达抑制宫颈癌的生长, 此结果也为 CXCL10 的抗肿瘤作用提供了进一步的证据, 这可能与进一步探索该分子在宫颈癌治疗中的潜在应用有关[26]。

3.3. CXCL11 和 CXCL12

趋化因子配体 CXCL11 (它也激活 CXCR3)和 CXCL12 (它也激活 CXCR4)结合到趋化因子受体 CXCR7。CXCR7 不激活 G 蛋白信号通路, 但激活 β -抑制素。CXCR7 的表达与宫颈癌患者无病生存率和疾病特异性生存率的降低有关。最近的一项研究也表明 CXCR7 和表皮生长因子受体的表达与较短的无病生存期(disease free survival, DFS)和 OS 有关[3]。CXCR7 基因的下调显著降低了宫颈鳞癌细胞的体外增殖和侵袭能力。此外, CXCL12 在 HeLa 细胞系中高表达。CXCR7 的沉默抑制了 CXCL12 刺激的 HeLa 细胞的增殖、迁移和侵袭。在异种移植瘤模型中, CXCR7 沉默抑制了异种移植瘤的体积和重量[3]。

特异性于 CXCL12 的是 CXCR4 受体, 这是一种对淋巴细胞具有强烈趋化活性的 α 趋化因子受体, CXCL12 是髓系细胞贩运的主要调节因子。研究证实宫颈鳞癌和腺癌患者中 CXCR4 表达的增加, 这些患者有较大的肿瘤大小、深间质浸润、浸润淋巴间隙或淋巴结转移。虽然已被证实 CXCR4 在多数癌症中表达, 但最初 CXCR4 是被报道调节淋巴细胞向炎症组织的迁移[27]。通过体外实验进一步评价 CXCL12 对宫颈癌细胞增殖的影响, 发现 CXCR4 在所有宫颈癌组织、转移淋巴结和 Hela 细胞的 SCC 细胞上表达, 但在正常宫颈组织中不表达, CXCL12 也在淋巴结的免疫细胞上表达。CXCL12 以浓度依赖的方式诱导 Hela 细胞定向迁移; 这种迁移诱导可被 CXCR4 单抗抑制[28]。在宫颈癌细胞系和原发肿瘤活检中, CXCL12 常被下调, 其启动子被高甲基化[29]。重组 CXCL12 外源性治疗抑制了宫颈癌细胞株(HeLa, SiHa 和 C-33A)中促进转移的细胞迁移、细胞侵袭和非锚定细胞生长事件。

3.4. CXCL13 和 CXCL16

最近有研究表明 CXCL13 基因启动子处单个 CpG 双核苷的高甲基化会刺激宫颈癌细胞迁移。CXCL13 的下调与宫颈癌细胞系和原发肿瘤活检中某些基因的高甲基化有关。在 CXCL13 过表达和 S110 治疗的异种移植模型中, 肿瘤生长和肝转移受到抑制, 而其低表达增加了宫颈癌患者的死亡风险[30]。

一种新研究的细胞因子(CXCL16)与趋化因子受体组合 CXCL12/CXCR4 和 CXCL16/CXCR6 在宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasias, CIN)和宫颈癌中的作用。有研究表明, CXCL12/CXCR4 和 CXCL16/CXCR6 在 CIN 和宫颈癌中的共表达水平升高, 表明在宫颈癌的发展过程中存在一个持续的过程。此外, CXCL16/CXCR6 复合体可能是一种有用的宫颈癌生物标志物和有价值的预后因子[28]。

4. 总结

约数一半的宫颈癌患者是局部晚期疾病, 失去手术机会, 但这些病例可能通过放疗和顺铂化疗治愈, 然而有些肿瘤对化疗耐药。淋巴结浸润和复发是晚期患者的主要问题, 我们迫切需要新的靶向治疗方法来克服耐药性和减少转移。本文分析了 CC、CXC 两类趋化因子的表达水平与宫颈癌的关联, 探究了其导致宫颈癌患者不良预后的可能机制, 为宫颈癌的基础研究、找寻新的靶向治疗方法提供了新的思路 and 方向, 以趋化因子及其受体为重点的免疫肿瘤学研究可能是有前景的。

参考文献

- [1] Buskwofie, A., David-West, G. and Clare, C.A. (2020) A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *Journal of the National Medical Association*, **112**, 229-232. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2020.03.002>
- [2] Huang, J., Luo, F., Shi, M., Luo, J., Ma, C., Li, S., et al. (2021) Construction and Validation of a Metabolic Gene-Associated Prognostic Model for Cervical Carcinoma and the Role on Tumor Microenvironment and Immunity. *Aging*, **13**, 25072-25088. <https://doi.org/10.18632/aging.203723>

- [3] Garrido, F., Wild, C.M., Mittelberger, J., Dobler, F., Schneider, M., Ansorge, N., *et al.* (2021) The Role of Chemokines in Cervical Cancers. *Medicina*, **57**, Article No. 1141. <https://doi.org/10.3390/medicina57111141>
- [4] Jamiyan, T., Kuroda, H., Yamaguchi, R., Abe, A. and Hayashi, M. (2020) CD68- and CD163-Positive Tumor-Associated Macrophages in Triple Negative Cancer of the Breast. *Virchows Archiv*, **477**, 767-775. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02855-z>
- [5] Wangmo, D., Premssirirut, P.K., Yuan, C., Morris, W.S., Zhao, X. and Subramanian, S. (2021) ACKR4 in Tumor Cells Regulates Dendritic Cell Migration to Tumor-Draining Lymph Nodes and T-Cell Priming. *Cancers*, **13**, Article No. 5021. <https://doi.org/10.3390/cancers13195021>
- [6] Zhang, L., Mao, Z., Lai, Y., Wan, T., Zhang, K., Zhou, B., *et al.* (2020) A Review of the Research Progress in T-Lymphocyte Immunity and Cervical Cancer. *Translational Cancer Research*, **9**, 2026-2036. <https://doi.org/10.21037/tcr.2020.01.33>
- [7] Tao, L., Liu, S., Xiong, J., Yang, H., Wu, Y. and Xu, A. (2021) IL-1 β Promotes Cervical Cancer through Activating NF- κ B/CCL-2. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **14**, 426-433.
- [8] Halle, M.K., Munk, A.C., Engesæter, B., Akbari, S., Frafjord, A., Hoivik, E.A., *et al.* (2021) A Gene Signature Identifying CIN3 Regression and Cervical Cancer Survival. *Cancers*, **13**, Article No. 5737. <https://doi.org/10.3390/cancers13225737>
- [9] Karin, N. (2021) Chemokines in the Landscape of Cancer Immunotherapy: How They and Their Receptors Can Be Used to Turn Cold Tumors into Hot Ones? *Cancers*, **13**, Article No. 6317. <https://doi.org/10.3390/cancers13246317>
- [10] Jiang, Y. and Chen, S. (2022) Functional New Transcription Factors (TFs) Associated with Cervical Cancer. *Journal of Healthcare Engineering*, **2022**, Article ID: 8381559. <https://doi.org/10.1155/2022/8381559>
- [11] Kobari, L., Auclair, M., Piau, O., Ferrand, N., Zaoui, M., Delhommeau, F., *et al.* (2022) Circulating Cytokines Present in Multiple Myeloma Patients Inhibit the Osteoblastic Differentiation of Adipose Stem Cells. *Leukemia*, **36**, 540-548. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01428-6>
- [12] Tuong, Z.K., Lukowski, S.W., Nguyen, Q.H., Chandra J, Zhou C, Gillinder K, *et al.* (2021) A Model of Impaired Langerhans Cell Maturation Associated with HPV Induced Epithelial Hyperplasia. *iScience*, **24**, Article ID: 103326. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103326>
- [13] Sharma, P.C. and Gupta, A. (2020) MicroRNAs: Potential Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Different Cancers. *Translational Cancer Research*, **9**, 5798-5818. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-1294>
- [14] Yang, Y., Ding, R. and Wang, R. (2022) Identification of Candidate Targets and Mechanisms Involved in miRNA Regulation in Multiple Myeloma. *World Journal of Surgical Oncology*, **20**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02482-1>
- [15] Kfoury, Y., Baryawno, N., Severe, N., Mei, S., Gustafsson, K., Hirz, T., *et al.* (2021) Human Prostate Cancer Bone Metastases Have an Actionable Immunosuppressive Microenvironment. *Cancer Cell*, **39**, 1464-1478.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.09.005>
- [16] Wang, Q., Schmoeckel, E., Kost, B.P., Kuhn, C., Vattai, A., Vilsmaier, T., *et al.* (2019) Higher CCL22+ Cell Infiltration Is Associated with Poor Prognosis in Cervical Cancer Patients. *Cancers*, **11**, Article No. 2004. <https://doi.org/10.3390/cancers11122004>
- [17] Pannunzio, A. and Coluccia, M. (2018) Cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-1 Inhibitors in Cancer: A Review of Oncology and Medicinal Chemistry Literature. *Pharmaceuticals*, **11**, Article No. 101. <https://doi.org/10.3390/ph11040101>
- [18] Zhang, W., Wu, Q., Wang, C., Yang, L., Liu, P. and Ma, C. (2018) AKIP1 Promotes Angiogenesis and Tumor Growth by Upregulating CXC-Chemokines in Cervical Cancer Cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **448**, 311-320. <https://doi.org/10.1007/s11010-018-3335-7>
- [19] Qi, Y.L., Li, Y., Man, X.X., Sui, H.Y., Zhao, X.L., Zhang, P.X., *et al.* (2020) CXCL3 Overexpression Promotes the Tumorigenic Potential of Uterine Cervical Cancer Cells via the MAPK/ERK Pathway. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 4756-4765. <https://doi.org/10.1002/jcp.29353>
- [20] Feng, X., Zhang, D., Li, X., Ma, S., Zhang, C., Wang, J., *et al.* (2018) CXCL5, the Upregulated Chemokine in Patients with Uterine Cervix Cancer, *in Vivo* and *in Vitro* Contributes to Oncogenic Potential of Hela Uterine Cervix Cancer Cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **107**, 1496-1504. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.149>
- [21] Bai, L., Yao, N., Qiao, G., Wu, L. and Ma, X. (2020) CXCL5 Contributes to the Tumorigenicity of Cervical Cancer and Is Post-Transcriptionally Regulated by miR-577. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **13**, 2984-2993.
- [22] Shen, W., Xie, X.Y., Liu, M.R. and Wang, L.L. (2019) MicroRNA-101-5p Inhibits the Growth and Metastasis of Cervical Cancer Cell by Inhibiting CXCL6. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 1957-1968.

-
- [23] Gu, L., Yao, Y. and Chen, Z. (2021) An Inter-Correlation among Chemokine (C-X-C Motif) Ligand (CXCL) 1, CXCL2 and CXCL8, and Their Diversified Potential as Biomarkers for Tumor Features and Survival Profiles in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Translational Cancer Research*, **10**, 748-758. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-2539>
- [24] Ding, H.M., Zhang, H., Wang, J., Zhou, J.H., Shen, F.R., Ji, R.N., *et al.* (2021) miR-302c-3p and miR-520a-3p Suppress the Proliferation of Cervical Carcinoma Cells by Targeting CXCL8. *Molecular Medicine Reports*, **23**, Article No. 322. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11961>
- [25] Li, X., Zhong, Q., Luo, D., Du, Q. and Liu, W. (2019) The Prognostic Value of CXC Subfamily Ligands in Stage I-III Patients with Colorectal Cancer. *PLOS ONE*, **14**, Article ID: e0214611. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214611>
- [26] Chen, X., He, H., Xiao, Y., Hasim, A., Yuan, J., Ye, M., *et al.* (2021) CXCL10 Produced by HPV-Positive Cervical Cancer Cells Stimulates Exosomal PDL1 Expression by Fibroblasts via CXCR3 and JAK-STAT Pathways. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 629350. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.629350>
- [27] Fujimoto, N. and Dieterich, L.C. (2021) Mechanisms and Clinical Significance of Tumor Lymphatic Invasion. *Cells*, **10**, Article No. 2585. <https://doi.org/10.3390/cells10102585>
- [28] Oany, A.R., Mia, M., Pervin, T., Alyami, S.A. and Moni, M.A. (2021) Integrative Systems Biology Approaches to Identify Potential Biomarkers and Pathways of Cervical Cancer. *Journal of Personalized Medicine*, **11**, Article No.363. <https://doi.org/10.3390/jpm11050363>
- [29] Kong, W., Zhao, G., Chen, H., Wang, W., Shang, X., Sun, Q., *et al.* (2021) Analysis of Therapeutic targets and Prognostic Biomarkers of CXC Chemokines in Cervical Cancer Microenvironment. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 399. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02101-9>
- [30] Ma, D., Fan, S.B., Hua, N., Li, G.H., Chang, Q. and Liu, X. (2020) Hypermethylation of Single CpG Dinucleotides at the Promoter of CXCL13 Gene Promoting Cell Migration in Cervical Cancer. *Current Cancer Drug Targets*, **20**, 355-363. <https://doi.org/10.2174/1568009620666200102123635>