

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423252

· 头颈肿瘤专栏 ·

趋化因子受体4及其配体12 在下咽鳞状细胞癌中的表达及其临床意义

任雪燕,刘琳,孙凯丽,杨雪,要兆旭,冯志星,马海滨,韩海平

(邯郸市中心医院耳鼻咽喉头颈外科,河北邯郸 056001)

摘要: **目的** 探究趋化因子受体4(CXCR4)及趋化因子配体12(CXCL12)在下咽鳞状细胞癌(HSCC)中的表达及其临床意义。**方法** 以2017年1月—2022年11月收治的90例HSCC患者为研究对象,以HSCC患者手术切除的HSCC组织、癌旁组织为实验材料,采用免疫组织化学染色法检测HSCC组织和癌旁组织中CXCR4、CXCL12的表达情况;采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测HSCC组织和癌旁组织中CXCR4 mRNA、CXCL12 mRNA水平;收集并记录HSCC患者临床病理特征,分析CXCR4、CXCL12表达水平与患者临床病理特征的关系;采用Pearson分析CXCR4与CXCL12水平相关性。**结果** CXCR4在HSCC组织中的表达率为60.00%,明显高于癌旁组织的17.78% ($P < 0.05$);CXCL12在HSCC组织中的表达率为57.78%,明显高于癌旁组织的24.44% ($P < 0.05$)。HSCC组织中CXCR4、CXCL12水平均与淋巴结是否转移、TNM分期、分化程度有关($P < 0.05$)。与癌旁组织相比较,HSCC组织CXCR4、CXCL12水平均显著升高($P < 0.05$)。Pearson分析显示,HSCC患者中CXCR4水平与CXCL12水平呈正相关($r = 0.538, P < 0.05$)。**结论** CXCR4、CXCL12在HSCC组织中呈高表达,两者与HSCC淋巴结转移、分化程度、TNM分期有关。

关键词: 下咽鳞状细胞癌;趋化因子受体4;趋化因子配体12;临床意义

中图分类号:R739.63

Expressions and clinical significances of chemokine receptor 4 and its ligand 12 in hypopharyngeal squamous cell carcinoma

REN Xueyan, LIU Lin, SUN Kaili, YANG Xue, YAO Zhaoxu, FENG Zhixing, MA Haibin, HAN Haiping
(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Handan Central Hospital, Handan 056001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expressions and clinical significances of chemokine receptor 4 (CXCR4) and chemokine ligand 12 (CXCL12) in hypopharyngeal squamous cell carcinoma (HSCC). **Methods** A total of 90 patients with HSCC admitted from January 2017 to November 2022 were selected as the study objects, and their HSCC tissues and adjacent tissues were used as the experimental materials. The expressions of CXCR4 and CXCL12 in HSCC tissues and adjacent tissues were detected by immunohistochemical staining. Real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect CXCR4 mRNA and CXCL12 mRNA levels in HSCC tissues and adjacent tissues. The clinicopathological characteristics of HSCC patients were collected and recorded, and the relationships between the expression levels of CXCR4 and CXCL12 and the clinicopathological characteristics of patients were analyzed. Pearson analysis was applied to analyze the correlation between CXCR4 and CXCL12 levels. **Results** The expression rate of CXCR4 in HSCC tissues was 60.00%, which was significantly higher than that in adjacent tissues (17.78%) ($P < 0.05$). The expression rate of CXCL12 in HSCC tissues was 57.78%, which was obviously higher than that in adjacent tissues (24.44%) ($P < 0.05$). The expression levels of CXCR4 and CXCL12 in HSCC tissues were correlated with lymph node metastasis, TNM stage and differentiation ($P < 0.05$). Compared with the adjacent tissues, the levels of CXCR4 and CXCL12 in HSCC tissues were significantly increased ($P < 0.05$). Pearson analysis showed that CXCR4 level was positively correlated with CXCL12 level in HSCC patients ($r = 0.538, P < 0.05$). **Conclusion** CXCR4 and CXCL12 are highly expressed in HSCC tissues,

which are related to lymph node metastasis, differentiation degree and TNM stage of HSCC.

Keywords: Hypopharyngeal squamous cell carcinoma; Chemokine receptor 4; Chemokine ligand 12; Clinical significance

下咽鳞状细胞癌(hypopharyngeal squamous cell carcinoma, HSCC)是一种侵袭性的头颈部鳞状细胞癌,在所有头颈部鳞状细胞癌中其预后最差^[1]。据统计,每年HSCC新发病例超过160 000例,死亡病例高达83 000例,在过去的20年,HSCC患者5年生存率从未超过55%^[2]。HSCC是一种存活率极低的肿瘤,高达30%的HSCC患者在治疗后一年内因癌细胞转移而死亡^[3]。由于颈部淋巴结转移风险高,临床症状不明显,且HSCC多位于梨状窝,病变位置隐匿,HSCC的早期诊断和治疗极为困难,给其治疗带来了极大的挑战^[4]。因此,了解HSCC的致癌机制并确定用于HSCC诊断的标志物对于改善HSCC诊疗和预后至关重要。趋化因子是可溶性小蛋白质,包括17个CXC成员,通过影响肿瘤微环境调节各类肿瘤的细胞增殖、侵袭和转移,趋化因子受体4(chemokine receptor 4, CXCR4)也称为血小板因子4,常与其他转录因子(如SDF1 α)共同作用,介导口腔鳞状细胞癌患者淋巴结转移,参与肿瘤发展^[5]。多项研究表明,CXCR4在口腔鳞状细胞癌中的表达上调,并且CXCR4高表达与淋巴结转移、肿瘤复发以及预后不良有关,被认为是癌症治疗的新靶点^[6]。趋化因子配体12(chemokine ligand 12, CXCL12)是趋化因子CXCR4的配体,CXCL12/CXCR4轴具有促进肿瘤生长、侵袭和转移的作用^[7]。研究发现CXCL12在口腔鳞状细胞癌诊断和治疗中具有潜在价值^[8]。本研究通过检测CXCR4和CXCL12在HSCC中的表达,探究两者在HSCC诊疗中的临床意义,以期对HSCC的诊疗提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以邯郸市中心医院耳鼻咽喉科2017年1月—2022年11月收治的90例HSCC患者为研究对象,其中男63例,女27例;年龄21~84岁,平均年龄(57.67 \pm 11.35)岁。患者TNM临床分期根据国际抗癌联合会制定的TNM分期标准^[9]进行分期,其中I、II期26例,III、IV期64例;肿瘤直径通过MRI检测,肿瘤直径<2 cm患者50例, \geq 2 cm患者40例;发生淋巴结转移患者37例,未发生淋巴结转

移患者53例;低分化患者21例,中分化患者45例,高分化患者24例;发生在梨状窝区41例,环后区22例,咽后壁区27例。纳入标准:①患者均经临床确诊患有HSCC^[10];②所有患者均通过病理学确诊;③未接受过放/化疗;④所有研究对象知情且同意;⑤临床资料完整。排除标准:①患有其他恶性肿瘤者;②患有免疫系统、血液系统疾病者;③存在认知障碍者;④妊娠期哺乳期女性。本研究经本院伦理委员会审批同意。

1.2 方法

1.2.1 样本收集 收集HSCC患者手术切除的HSCC组织以及癌旁组织备用,所有患者均经病理学确诊为HSCC。

1.2.2 免疫组织化学染色 使用福尔马林溶液固定手术切除的HSCC组织及其癌旁组织,24 h后进行石蜡包埋、切片,制作成4 μ m常规切片,按照免疫组织化学试剂盒(上海西宝生物科技有限公司,货号:3100010105)检测HSCC组织和癌旁组织CXCR4、CXCL12的表达。切片脱蜡后进行乙醇梯度水化,过氧化物酶封闭,煮沸修复抗原,自然冷却用磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)进行5 min冲洗,加入一抗CXCR4(上海雅吉生物公司,货号:IH-1011R)和一抗CXCL12(上海信裕生物公司,货号:XY-6612)(1:100稀释),37 $^{\circ}$ C孵育1~2 h,置于4 $^{\circ}$ C冰箱孵育16 h, PBS液冲洗3 min,3次,加具有生物素标记的二抗(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,货号:E-IR-R212)(1:100稀释),置于37 $^{\circ}$ C恒温培养箱孵育30 min, PBS冲洗二氨基联苯胺染色,显色后去离子水冲洗终止反应,苏木素复染,脱水至透明,切片置于通风橱吹干,中性树脂封片。显微镜下观察CXCR4、CXCL12染色情况。同时分别以PBS液代替一抗为阴性对照,当细胞质染色呈黄色或棕黄色时,认为CXCR4和CXCL12蛋白呈阳性表达^[11]。

1.2.3 免疫组织化学染色结果判定 以组织中呈现黄色或棕色颗粒为CXCR4、CXCL12蛋白阳性表达,根据以下两种方式进行分级^[12]。①根据高表达细胞率分级:高表达细胞率<50%为0分,高表达细胞率50%~75%为1分,高表达细胞率>75%为2分;②根据染色强度分级:无着色为0分,淡黄棕

色为1分,黄棕色为2分,棕色为3分。两种分级得分之和 ≤ 2 分为低表达, >2 分为高表达。

1.2.4 实时荧光定量 PCR (real-time quantitative PCR, qRT-PCR) 测定 CXCR4 mRNA 及 CXCL12 mRNA 水平 采用 Trizol 法从样本中提取样品 mRNA, 通过变性凝胶电泳检查 RNA 数量, 结果显示至少两条不同的条带代表 28S 和 18S 核糖体 RNA, 表明没有 DNA 污染或 RNA 降解, 可进行下一步实验。采用反转录试剂盒 (中国艾德莱公司, 货号: PC4402) 对所提取总 RNA 进行反转录, 合成 cDNA; 使用全自动核酸蛋白分析仪 (德国 QIAGEN 公司, 型号: QIAxcel Advanced) 测定产物浓度和吸光度值, D260/D280 比值在 1.9 ~ 2.1 表示 RNA 纯度较高、质量较好, 可进行下一步实验。采用 qRT-PCR 检测 CXCR4 和 CXCL12 的表达水平, 以 GADPH 作为内参基因, 每个样品反应设置 3 个技术重复。qRT-PCR 反应体系: 模板 2 μL , 引物 F 0.8 μL , 引物 R 0.8 μL , Rox dye 0.4 μL , 2 \times SYBR green mix 10 μL , DEPC H₂O 6 μL 。qRT-PCR 反应程序: ①95 $^{\circ}\text{C}$ 10 s; ②95 $^{\circ}\text{C}$ 10 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 30 s, 40 cycles; ③做 55 ~ 95 $^{\circ}\text{C}$ 熔解曲线分析, 温度以 0.5 $^{\circ}\text{C}$ 梯度上升, 每个温度停留 5 s, 采集荧光信号。通过 NCBI 网站获得 CXCR4、CXCL12、GADPH 碱基序列, 使用 primer 5.0 软件设计 qRT-PCR 反应引物, 由擎科生物合成。引物碱基序列见表 1。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 25.0 软件对所得数据进行统计学分析; 计数资料以例和百分率 (%) 表示, 计量资料以

表 1 引物列表

基因名称	引物碱基序列
CXCR4	F: 5' -AGCTGTTGGTGAAGGCTGGTCTATG-3'
	R: 5' -GCGTCTCTGGTGGCCCTTGGAGTGTG-3'
CXCL12	F: 5' -CCGCGCTCTGCCTCAGCGACGGGAAG-3'
	R: 5' -CTTGTTTAAAGCTTCTCCAGGACT-3'
GADPH	5' -GACAGTCAGCCGCATCTTCT-3'
	5' -TTAAAAGCAGCCCTGGTGAC-3'

注: CXCR4(趋化因子受体 4); CXCL12(趋化因子配体 12)。下同。

$\bar{x} \pm s$ 表示, 组间数据使用 χ^2/t 检验比较; 采用 Pearson 分析 HSCC 组织中 CXCR4 水平与 CXCL12 水平相关性。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学染色法检测 CXCR4、CXCL12 在 HSCC 组织及癌旁组织中的表达

CXCR4 在 HSCC 组织中的高表达率为 60.00% (54/90), 明显高于癌旁组织 17.78% (16/90) 的高表达率 (P < 0.05); CXCL12 在 HSCC 组织中的高表达率为 57.78% (52/90), 明显高于癌旁组织 24.44% (22/90) 的高表达率 (P < 0.05)。见图 1。

2.2 CXCR4、CXCL12 表达水平与 HSCC 临床病理特征的关系

CXCR4、CXCL12 在 HSCC 组织中的表达情况与患者临床病理特征分析结果显示, HSCC 组织中的 CXCR4、CXCL12 水平均与淋巴结是否转移、分化程度、TNM 分期有关 (P < 0.05); 与性别、年龄、肿瘤直径、发生部位无关 (P > 0.05)。见表 2。

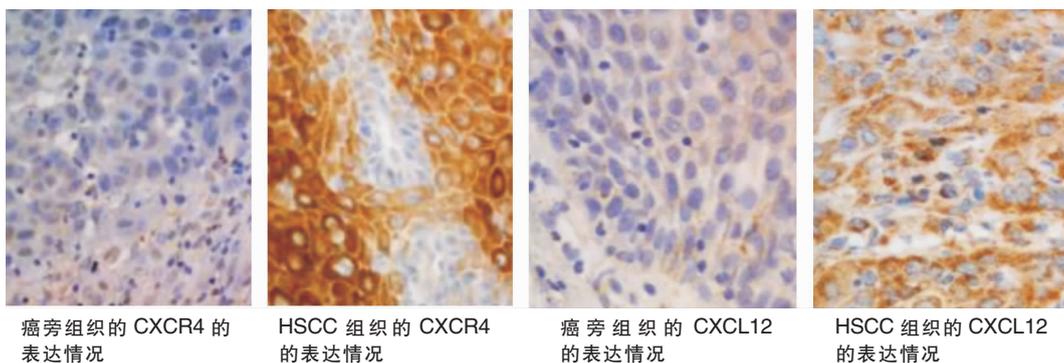


图 1 癌旁组织与 HSCC 组织 CXCR4、CXCL12 蛋白表达情况 (免疫组化 $\times 400$) 注: HSCC(下咽鳞状细胞癌)。下同。

表2 CXCR4、CXCL12表达水平与HSCC临床病理特关系分析 [例(%)]

病理特征	例数	CXCR4				CXCL12			
		高表达	低表达	χ^2	<i>P</i>	高表达	低表达	χ^2	<i>P</i>
性别				2.257	0.133			1.466	0.226
男	63	41(65.08)	22(34.92)			39(61.90)	24(38.10)		
女	27	13(48.15)	14(51.85)			13(48.15)	14(51.85)		
年龄(岁)				0.119	0.730			0.244	0.622
<50	47	29(61.70)	18(38.30)			26(55.32)	21(44.68)		
≥50	43	25(58.14)	18(41.86)			26(60.47)	17(39.53)		
肿瘤直径(cm)				3.000	0.083			2.790	0.095
<2	50	26(52.00)	24(48.00)			25(50.00)	25(50.00)		
≥2	40	28(70.00)	12(30.00)			27(67.50)	13(32.50)		
淋巴结转移				6.433	0.011			5.947	0.015
是	37	28(75.68)	9(24.32)			27(72.97)	10(27.03)		
否	53	26(49.06)	27(50.94)			25(47.17)	28(52.83)		
TNM分期				7.067	0.008			8.041	0.005
I、II期	26	10(38.46)	16(61.54)			9(34.62)	17(68.38)		
III、IV期	64	44(68.75)	20(31.25)			43(67.19)	21(32.81)		
分化程度				7.619	0.022			7.268	0.026
低分化	21	18(85.71)	3(14.29)			17(80.95)	4(19.05)		
中分化	45	24(53.33)	21(46.67)			25(55.56)	20(44.44)		
高分化	24	12(50.00)	12(50.00)			10(41.67)	14(58.33)		
发生部位				2.624	0.269			0.742	0.690
梨状窝	41	27(65.85)	14(34.15)			25(60.98)	16(39.02)		
环后区	22	10(45.45)	12(54.55)			11(50.00)	11(50.00)		
咽后壁	27	17(62.96)	10(37.04)			16(59.26)	11(40.74)		

2.3 HSCC组织与癌旁组织中CXCR4 mRNA、CXCL12 mRNA水平分析

与癌旁组织相比较,HSCC组织中CXCR4 mRNA、CXCL12 mRNA水平水平均显著升高($P < 0.05$)。见表3。

表3 癌旁组织与HSCC组织CXCR4、CXCL12水平分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CXCR4 mRNA/GADPH	CXCL12 mRNA/GADPH
癌旁组织	90	1.02 ± 0.33	0.96 ± 0.28
HSCC组织	90	2.15 ± 0.72	1.72 ± 0.41
<i>t</i>		13.535	14.522
<i>P</i>		0.000	0.000

2.4 HSCC患者中CXCR4与CXCL12水平相关性分析

Pearson相关分析结果显示,HSCC患者中CXCR4水平与CXCL12水平呈正相关($r = 0.538, P < 0.05$)。见图2。

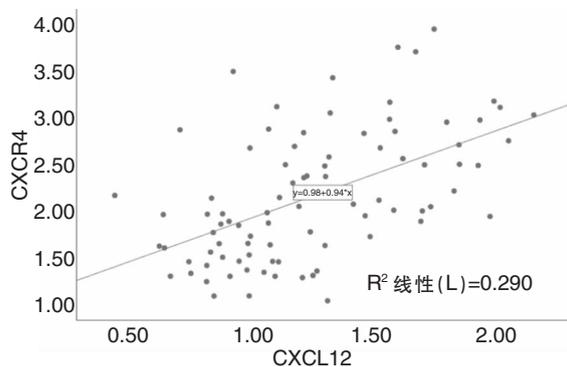


图2 HSCC患者中CXCR4与CXCL12水平相关性分析

3 讨论

HSCC具有极强的侵袭转移力,其确诊患者中约60%~85%为III、IV期疾病,因此,尽管当代医疗水平已取得很大进步,但其预后仍然不良^[13]。目前,手术是治疗HSCC最主要的方法之一,但由于喉部在解剖学上接近气管,手术时又希望保留呼吸、吞

咽和言语等功能,这都为 HSCC 的治疗增加了难度,使其治愈率降低^[13]。研究显示,淋巴结转移在预测 HSCC 预后中具有重要价值,淋巴结转移数量越多,HSCC 患者死亡率越高^[14]。低分化 HSCC 患者多为Ⅲ、Ⅳ期,其预后明显较高分化 HSCC 患者差^[15]。因此,临床应更加注重低分化和Ⅲ、Ⅳ期 HSCC 患者的治疗。

CXCR4 由 352 个氨基酸组成,包括一个细胞外 N 末端结构域、7 个跨膜螺旋、3 个细胞外环、3 个细胞内环和 1 个细胞内 C 末端结构域,可以作为单体,二聚体,高阶低聚物或纳米团簇存在于质膜中^[16]。临床数据表明,靶向 CXCR4 过表达细胞已成为当前癌症治疗中一种极具前景的治疗方法^[17]。在头颈部鳞状细胞癌原发性肿瘤中发现,过表达 CXCR4 与患者治疗后局部区域复发、癌细胞远处转移风险较高以及总生存期较差有关^[18]。此外,在口腔鳞状细胞癌组织中 CXCR4 表达增加,可通过负调控 CXCR4 来抑制口腔鳞状细胞的体内外增殖、迁移^[19]。本研究发现,CXCR4 在 HSCC 组织中的表达显著上调,与上述研究结果一致。HSCC 组织中 CXCR4 表达水平与患者淋巴结是否转移、分化程度、TNM 分期有关,与 Zhao 等^[20]研究结果相似,CXCR4 表达与淋巴结转移和肿瘤分期有关,其可能通过促进 HSCC 细胞的转移影响 HSCC 进程。

CXCL12 由癌症相关成纤维细胞分泌,在肿瘤微环境中起免疫抑制作用^[21]。高水平 CXCL12 可以募集高度致瘤的肿瘤细胞,并促进其增殖、血管生成和转移,在口腔鳞状细胞癌的发生和发展中起重要作用,CXCL12 在与口腔鳞状细胞共培养的肌肉细胞中显著上调,口腔鳞状细胞激活肌肉细胞中的 CXCL12 表达,促进肿瘤发展^[22]。本研究发现,CXCL12 在 HSCC 组织中的表达显著上调,与上述研究结果相似。HSCC 组织中 CXCL12 表达水平还与患者淋巴结是否转移、分化程度、TNM 分期有关,与 Zhang 等^[23]研究结果相似,在 HSCC 患者中 CXCL12 表达与患者肿瘤分期相关,CXCL12 可能通过促进 HSCC 细胞的转移影响 HSCC 进程。CXCR4 与其受体 CXCL12 相互作用形成 CXCR4/CXCL12 轴,与肿瘤的发生发展密切相关,CXCR4/CXCL12 轴在肿瘤微环境的形成中起关键作用,主要是抑制免疫反应^[24]。本研究通过 Pearson 分析显示,HSCC 患者中 CXCR4 水平与 CXCL12 水平呈正相关,支持了 Li 等^[25]提出的 CXCL12/CXCR4 轴在包括口腔鳞状细胞癌在内的各种恶性肿瘤的进展中起着关键作用的

说法。CXCL12/CXCR4 轴通过抑制宿主免疫反应,促进癌细胞转移,影响 HSCC 发展。

综上所述,CXCR4、CXCL12 在 HSCC 组织中显著上调,两者与 HSCC 淋巴结转移、分化程度、TNM 分期有关。本研究样本数量有限,可扩大样本进行进一步研究。

参考文献:

- [1] Wang H, Wang F, Ouyang W, et al. MALAT1 knockdown inhibits hypopharyngeal squamous cell carcinoma malignancy by targeting microRNA-194[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(1):173-182.
- [2] Zhu Z, Yu S, Niu K, et al. LGR5 promotes invasion and migration by regulating YAP activity in hypopharyngeal squamous cell carcinoma cells under inflammatory condition [J]. *PLoS One*, 2022, 17(10):e0275679.
- [3] Cui P, Jing P, Liu X, et al. Prognostic significance of PD-L1 expression and its tumor-intrinsic functions in hypopharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:5893-5902.
- [4] Lian M, Chen J, Shen X, et al. Pparg may promote chemosensitivity of hypopharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *PPAR Res*, 2020, 2020:6452182.
- [5] Ray S, Saha D, Alam N, et al. Exposure to chewing tobacco promotes primary oral squamous cell carcinoma and regional lymph node metastasis by alterations of SDF1 α /CXCR4 axis[J]. *Int J Exp Pathol*, 2021, 102(2):80-92.
- [6] Toyoma S, Suzuki S, Kawasaki Y, et al. SDF-1/CXCR4 induces cell invasion through CD147 in squamous cell carcinoma of the hypopharynx[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2):1817-1823.
- [7] Shi Y, Riese DJ 2nd, Shen J. The role of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 chemokine axis in cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:574667.
- [8] Jin Y, Yang Y. Identification and analysis of genes associated with head and neck squamous cell carcinoma by integrated bioinformatics methods[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(8):e857.
- [9] 李武杰, 李大军, 张樊苹, 等. 下咽鳞状细胞癌组织 claudin-1 的表达及与微淋巴管生成的关系[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(3):294-299.
- [10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)头颈部肿瘤诊疗指南《2022年版》[M]. 北京:人民卫生出版社, 2022:1-80.
- [11] 孙海滨, 邱灵, 刘颜彬, 等. 趋化因子受体 CXCR2、CXCR4、CCR5 及 CCR7 在口腔鳞癌中的表达及其与颈淋巴结转移的关系[J]. *北京口腔医学*, 2020, 28(4):186-189.
- [12] Monteiro LS, Delgado ML, Ricardo S, et al. Phosphorylated mammalian target of rapamycin is associated with an adverse outcome in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2013, 115(5):638-645.
- [13] Tsai YT, Chen WC, Chien CY, et al. Treatment patterns and survival outcomes of advanced hypopharyngeal squamous cell carcinoma.

- ma[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1):82.
- [14] Abdeyrim A, He S, Zhang Y, et al. Prognostic value of lymph node ratio in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 49(1):31.
- [15] 陈学军, 黄志刚, 房居高, 等. 低分化与高分化下咽鳞状细胞癌患者配对生存分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2022, 29(3):137-140.
- [16] Bianchi ME, Mezzapelle R. The chemokine receptor CXCR4 in cell proliferation and tissue regeneration [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:2109.
- [17] Rioja-Blanco E, Arroyo-Solera I, Álamo P, et al. CXCR4-targeted nanotoxins induce GSDME-dependent pyroptosis in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):49.
- [18] Rioja-Blanco E, Arroyo-Solera I, Álamo P, et al. Self-assembling protein nanocarrier for selective delivery of cytotoxic polypeptides to CXCR4+ head and neck squamous cell carcinoma tumors [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(5):2578-2591.
- [19] Jiang Q, Cao Y, Qiu Y, et al. Progression of squamous cell carcinoma is regulated by miR-139-5p/CXCR4 [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2020, 25(9):1732-1745.
- [20] Zhao J, Li X, Wang M, et al. Diagnostic value of MRI combined with CXCR4 expression level in lymph node metastasis head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022:4073918.
- [21] Garg B, Giri B, Modi S, et al. NF κ B in pancreatic stellate cells reduces infiltration of tumors by cytotoxic T cells and killing of cancer cells, via up-regulation of CXCL12 [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3):880-891. e8.
- [22] Yorozu A, Sekiguchi S, Takasawa A, et al. CXCL12 is expressed by skeletal muscle cells in tongue oral squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(5):5953-5963.
- [23] Zhang B, Wu C, Zhang Z, et al. CXCL12 is associated with FoxP3+ tumor-infiltrating lymphocytes and affects the survival of patients with oral squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2):1099-1106.
- [24] Mezzapelle R, Leo M, Caprioglio F, et al. CXCR4/CXCL12 activities in the tumor microenvironment and implications for tumor immunotherapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9):2314.
- [25] Li Y, Wu T, Gong S, et al. Analysis of the prognosis and therapeutic value of the CXC chemokine family in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 10:570736.

(收稿日期:2023-08-09)

本文引用格式:任雪燕,刘琳,孙凯丽,等. 趋化因子受体4及其配体12在下咽鳞状细胞癌中的表达及其临床意义[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(3):40-45. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423252

Cite this article as:REN Xueyan, LIU Lin, SUN Kaili, et al. Expressions and clinical significances of chemokine receptor 4 and its ligand 12 in hypopharyngeal squamous cell carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(3):40-45. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423252