

# 胶质瘤患者血液 CD26 表达及其临床意义

张玉松 韩亚迪 冯 稳

**摘 要** **目的** 研究神经胶质瘤患者血清中 CD26 水平的表达,并探讨其临床意义。**方法** 根据 2016 版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类收集郑州大学附属肿瘤医院住院的 70 例不同病理级别的胶质瘤患者血液样本,应用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 70 例患者手术前和 20 例健康对照组血清 CD26 蛋白水平变化,并分析与 WHO 病理分级及患者临床病理特征的相关性。应用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)技术检测不同病理级别胶质瘤组患者和对照组 CD26 mRNA 水平变化。应用在线 String 数据库、GO 功能注释和京都基因与基因组百科全书 KEGG 数据库分析 CD26 相互作用的可能相关蛋白 PPI 网络及参与的信号通路。**结果** 胶质瘤患者手术前血液中 CD26 蛋白水平和 mRNA 水平显著高于健康对照组( $P=0.000, P<0.01$ ),并且随着 WHO 病理分级的增高而增加( $P=0.000$ )。进一步研究发现胶质瘤患者血清 CD26 水平与 IDH1/2 的状态密切相关( $P<0.05$ ),与年龄、性别、原发肿瘤直径、部位、远处转移、ATRX 状态、放化疗以及癫痫发生病史无关( $P>0.05$ )。PPI 网络结果发现与 CD26 蛋白相互作用的 10 个蛋白分子网络。GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析显示 CD26 参与遗传发育、信号通路过程。**结论** CD26 水平在胶质瘤中显著增加并与胶质瘤的病理级别密切相关,可作为胶质瘤的新型分子标志物,有助于评估病情和评价疗效。

**关键词** CD26 胶质瘤 临床病理参数 信号通路

**中图分类号** R73

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.09.015

**Change of Serum CD26 Level in Patients with Glioma and Its Clinical Significance.** Zhang Yusong, Han Yadi, Feng Wen. Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan 450008, China

**Abstract** **Objective** To explore the changes of CD26 level in patients with different grades of glioma and its clinical significance. **Methods** The serum of 70 patients with different pathological grades were collected in the affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University according to the 2016 WHO classification of central nervous system tumors. The serum CD26 levels of 70 patients and 20 healthy controls were measured by ELISA. Furthermore, CD26 mRNA level was tested using qRT-PCR method. The relationship between CD26 level and age, sex and diameter of primary tumor were investigated. Online String database, GO functional annotation and KEGG database were used to analyze the PPI network and signal pathway of CD26 interaction. **Results** The mRNA and protein level of CD26 in patients with glioma before operation was significantly higher than that in healthy controls ( $P=0.000$ ), accompanied by increasing pathological grades ( $P=0.000, P<0.01$ ). Furthermore, it was found that the level of serum CD26 in patients with glioma was closely related to the status of IDH1/2 ( $P<0.05$ ), but not related to age, sex, diameter of primary tumor, location, distant metastasis, ATRX status, radiotherapy and chemotherapy and history of epilepsy ( $P>0.05$ ). PPI network results showed that 10 protein networks interacted with CD26 protein. GO functional annotation and KEGG pathway enrichment analysis showed that CD26 was involved in genetic development and signal pathway. **Conclusion** Serum CD26 can be used as a molecular marker of glioma. Detection of serum CD26 level before and after operation is helpful to evaluate the condition and curative effect of glioma.

**Key words** CD26; Glioma; Clinicopathological parameters; Signal pathway

CD26 被称为二肽基肽酶 4(dipeptidyl peptidase-IV, DPP4), 是 DPP4 基因编码的一个具有酶活性跨膜蛋白<sup>[1]</sup>。基础与临床研究结果表明, CD26 参与癌症的发生、发展过程中, 如肺癌、胃癌<sup>[2,3]</sup>。CD26 可以透过细胞膜分泌到膜外, 成为可溶性 CD26 发挥作

用。因此, CD26 可作为一个新型的肿瘤标志物, 参与肿瘤免疫治疗<sup>[4]</sup>。课题组前期研究显示, CD26 水平在大鼠 C6 胶质瘤模型脑标本中表达增加, 提示其在胶质瘤发生中扮演重要角色<sup>[5]</sup>。一些临床与基础实验表明, CD26 与血糖平衡调节、酶的活性以及炎症通路密切相关<sup>[1]</sup>。本研究旨在探讨 CD26 在 WHO 不同病理分级胶质瘤患者血中的表达变化并分析其临床病理参数的关系, 利用在线数据库探讨 CD26 参与疾病过程的蛋白质相互作用关系网络及信号转导通路。

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(2018020500)

作者单位: 450008 郑州大学附属肿瘤医院病理科(张玉松、冯稳), 检验科(韩亚迪)

通讯作者: 张玉松, 电子信箱: songyu9789@163.com

材料与方法

1. 标本来源:收集 2016 年 1 月~2019 年 12 月来郑州大学附属肿瘤医院就诊的 70 例胶质瘤患者血液样本,其中 WHO I 级 9 例(毛细胞型星形细胞瘤),WHO II 级 29 例(弥漫性星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤),WHO III 级 24 例(间变性星形细胞瘤和间变性少突胶质细胞瘤),WHO IV 级 8 例(胶质母细胞瘤)。所有患者病理均由两名神经病理学家根据 2016 版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类进行组织学诊断,并从科室内网下载每个患者的临床信息。同时将 2019 年来医院体检的健康人 20 例作为对照组。本研究获得郑州大学附属肿瘤医院医学伦理学委员会批准并获得患者知情同意。

2. ELISA 方法:ELISA 方法检测血清中 CD26 变化水平。对采集的胶质瘤患者组和健康对照组血液样本行 3000r/min,离心 20min 后取上清,-80℃冰箱保存备用。CD26 ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司,严格按照操作说明书进行实验。酶标仪(美国 PerkinElmer 公司)上于 450nm 处读取数值。依据标准品的浓度及对应的 A 值绘制标准曲线,计算样品中蛋白浓度,并取平均值。

3. 荧光实时定量 PCR 检测(qRT-PCR)检测血液中 CD26 基因水平:提取胶质瘤患者组和对照组全血样本的总 RNA,利用 PCR 反转录试剂盒(天根生化,北京)立即将 RNA 反转录(冰上进行)成 cDNA 作为模板,加样后混匀离心。根据每个基因的 cDNA 序列设计特异的荧光定量 PCR 引物检测各个基因的表达情况;严格按照天根生化荧光定量试剂盒标准操作方法操作。反应条件:预变性 94℃ 1min,94℃ 变性 30s,退火 15s,68℃ 延伸 15s,40 个循环。本研究涉及 CD26 引物均使用 Primer Premier 5 设计,由上海生工公司合成,选取  $\beta$ -actin 基因为内参基因。数据由美国伯乐 IQ5 荧光实时定量 PCR 仪产生和分析。反应产物经融解曲线鉴定为单一产物,PCR 数据使用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算和统计。引物序列详见表 1。

表 1 CD26 的引物序列

| 基因名称           | 引物序列(5'→3')                     |
|----------------|---------------------------------|
| CD26           | 上游引物: GAGCTAATAACACCACTGAGGCAT  |
|                | 下游引物: GAGCAAAAAGTAGTACGTGCCAAG  |
| $\beta$ -actin | 上游引物: CACCCAGCACAATGAAGATCAAGAT |
|                | 下游引物: CCAGTTTTTAAATCCTGAGTCAAGC |

4. 蛋白质相互作用网络构建:选择蛋白-蛋白相

互作用网络构建数据库 String (<http://string?db.org/cgi/input.pl>),对 CD26 蛋白质相互作用间信息进行分析并构建分子 PPI 网络。利用 GO 和 KEGG 数据库研究 CD26 参与的蛋白质相互作用功能网络及信号转导通路。

5. 免疫组化:兔单抗 ATRX 抗体(1:500 稀释,ab97508)购自美国 Abcam 公司,Evision 两步法染色。判读标准:每张切片随意选取 5 个高倍镜,计算核阳性细胞的百分比,阳性细胞数目>10%为阳性,ATRX 表达; $\leq$ 10%为阴性,ATRX 失表达。

6. IDH1/2 测序分析:收集 70 例胶质瘤患者标本送到上海生工公司进行测序来检测 IDH1/2 突变与否,根据文献[5]进行操作。

7. 统计学方法:采用 Graphpad Prism 6.0 统计学软件对数据进行统计分析,两组比较分析用 t 检验,3 组或多组间比较使用单因素方差分析(One-Way ANOVA),数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 70 例胶质瘤患者临床资料分析:收集 70 例胶质瘤患者,其中 WHO I 级 9 例(毛细胞型星形细胞瘤),WHO II 级 29 例(弥漫性星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤),WHO III 级 24 例(间变性星形细胞瘤和间变性少突胶质细胞瘤),WHO IV 级 8 例(胶质母细胞瘤)。男性患者 39 例,女性患者 31 例,患者年龄 3~82 岁,平均年龄  $43.09\pm4.57$  岁。其他临床信息可从医院内网获的。健康对照组 20 例,男性 10 例,女性 10 例,平均年龄  $45.90\pm4.28$  岁,既往无神经系统疾病或肿瘤史。胶质瘤患者与对照组在年龄与性别上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2. 不同病理级别胶质瘤患者血清 CD26 水平变化情况:胶质瘤患者血清 CD26 水平(I 级:  $496.10\pm16.67$ pg/ml, II 级:  $553.10\pm12.81$ pg/ml, III 级:  $625.90\pm14.78$ pg/ml, IV 级:  $846.10\pm20.91$ pg/ml)显著高于健康对照组( $408.30\pm10.31$ pg/ml,  $P=0.000$ ),其中,II 级与 I 级、III 级与 II 级、IV 级与 III 级比较, $P$  均  $<0.05$ 。

3. 胶质瘤患者血清 CD26 水平与胶质瘤病理级别的关系:胶质瘤患者血清中 CD26 水平显著高于对照组( $P=0.000$ )。随着胶质瘤 WHO 病理分级的增高,血清 CD26 水平也随之增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ , $P=0.000$ )。血清 CD26 水平变化与胶质瘤病理分级具有相关性。

4. 胶质瘤患者血清 CD26 水平与临床病理特征的关系:胶质瘤患者血清 CD26 水平与 IDH1/2 的状态密切相关 ( $P < 0.05$ ), 与年龄、性别、原发肿瘤直径、部位、远处转移、ATRX 状态、放化疗以及癫痫发生病史无关 ( $P > 0.05$ ), 详见表 2。

表 2 胶质瘤患者血清 CD26 水平与临床病理特征的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 临床病理特征    | n  | 血清 CD26 水平 (pg/ml) | P    |
|-----------|----|--------------------|------|
| 年龄 (岁)    |    |                    |      |
| ≥70       | 29 | 570.00 ± 12.15     | 0.07 |
| <70       | 41 | 605.10 ± 15.70     |      |
| 性别        |    |                    |      |
| 男性        | 39 | 608.70 ± 22.14     | 0.06 |
| 女性        | 31 | 556.20 ± 14.72     |      |
| 肿瘤直径 (cm) |    |                    |      |
| <3        | 47 | 596.30 ± 16.70     | 0.41 |
| ≥3        | 23 | 620.50 ± 24.98     |      |
| IDH1/2    |    |                    |      |
| 野生型       | 27 | 658.30 ± 21.19     | 0.02 |
| 突变型       | 43 | 532.93 ± 35.69     |      |
| 部位        |    |                    |      |
| 额叶        | 27 | 608.12 ± 24.62     | 0.28 |
| 颞叶        | 20 | 612.68 ± 19.20     |      |
| 枕叶        | 19 | 642.90 ± 40.22     |      |
| 顶叶及脑干     | 4  | 598.30 ± 45.14     |      |
| 远处转移      |    |                    |      |
| 有         | 19 | 650.38 ± 39.84     | 0.15 |
| 无         | 51 | 629.53 ± 45.21     |      |
| ATRX 缺失   |    |                    |      |
| 有         | 36 | 610.21 ± 30.10     | 0.23 |
| 无         | 34 | 589.00 ± 40.28     |      |
| 放化疗       |    |                    |      |
| 有         | 35 | 587.65 ± 21.90     | 0.18 |
| 无         | 35 | 601.28 ± 43.69     |      |
| 癫痫        |    |                    |      |
| 有         | 18 | 582.50 ± 20.87     | 0.30 |
| 无         | 52 | 601.20 ± 31.10     |      |

5. 胶质瘤患者血液中 CD26 mRNA 水平变化:qRT-PCR 结果显示,与对照组比较,不同病理级别胶质瘤组患者 CD26 mRNA 水平显著增加,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。此外,随着胶质瘤病理级别的增加,CD26 mRNA 水平也显著增加 ( $P < 0.01$ ), 详见图 1。

6. CD26 与其他蛋白质之间 PPI 分析:采用 String (<http://string-db.org/>) 蛋白质相互作用数据库中的蛋白质信息进行分析,PPI 分子网络表明,CD26 与 INS、GIP、SLC5A2、SLC5A4、GCG、GLP1R、ADA、MME、ACE2、PRCP 这 10 个蛋白的相互作用较多, 详见图 2。

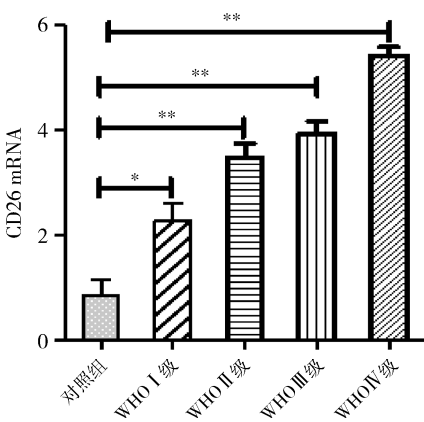


图 1 qRT-PCR 结果显示不同病理级别胶质瘤组患者血 CD26 mRNA 水平增加  
\*  $P < 0.01$ , \*\*  $P = 0.000$

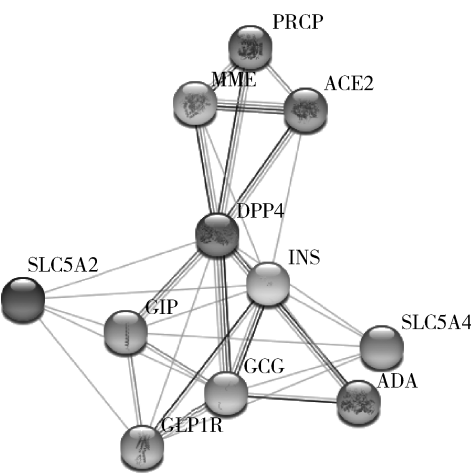


图 2 利用在线数据库研究与 CD26(DPP4) 相关的 PPI 分子网络图

7. CD26 的 GO 功能注释和 KEGG 通路分析:采用 GO 和 KEGG 富集通路数据库分析 CD26 参与的信号网络。结果表明,CD26 与机体生物学功能和细胞内外信号转导通路密切相关,详见表 3。

讨 论

胶质瘤又称神经胶质瘤,是一种神经系统常见的肿瘤,具体表现为侵袭性生长,对人类身体健康危害程度较大,临床主要手术切除并辅以放化疗治疗。CD26(DPP4)是一种具有酶活性的跨膜细胞表面蛋白,与 T 淋巴细胞的活化有关。最近,人们发现了 CD26 的可溶形式,其缺少细胞质区域和跨膜区域;CD26 除了能够降解肠促胰岛素,还能够调节多种趋化因子和神经肽 Y(nerve peptide Y, NPY)。在肝细胞性肝癌中,抑制 CD26 酶活性可以增强自然杀伤细

表 3 CD26 的 GO 和 KEGG 通路富集分析

| 类别      | ID         | 功能            | 数量(n) | P     |
|---------|------------|---------------|-------|-------|
| 生物学功能   | GO:0033632 | 调整合素介导的细胞黏附作用 | 2     | <0.01 |
| 生物学功能   | GO:0002003 | 调节血管紧张素的生成    | 2     | <0.01 |
| 生物学功能   | GO:0071377 | 调节血糖生成和反应     | 2     | <0.01 |
| 分子生物学功能 | GO:0008239 | 调节二肽基激酶活性     | 2     | <0.01 |
| 分子生物学功能 | GO:0008238 | 调节细胞外多肽酶活性    | 4     | <0.01 |
| 分子生物学功能 | GO:0005412 | 糖;钠离子通道活性     | 2     | <0.01 |
| 信号转导通路  | Hsa04614   | 肾素 - 血管紧张素系统  | 3     | <0.01 |
| 信号转导通路  | Hsa04911   | 胰岛素分泌         | 4     | <0.01 |
| 信号转导通路  | Hsa04974   | 蛋白的消化与吸收      | 4     | <0.01 |

Hsa. 人,根据取  $P\leq0.001$  列入

胞趋化因子细胞生物轴活性,改善肿瘤免疫功能<sup>[6]</sup>。CD26抑制剂也可以抑制肿瘤血管生成,激活淋巴细胞趋化因子生物轴降低小鼠肝细胞癌<sup>[7]</sup>。研究显示,外周血中 CD26 通过 Caveolin - 1 蛋白共同刺激淋巴细胞分化在糖尿病发生、血压调节及肾脏疾病发生中扮演重要角色<sup>[8]</sup>。此外,CD26 在甲状腺乳头状癌高水平表达,是其较有希望的肿瘤标志物<sup>[9]</sup>。本研究结果表明,与对照组比较,血清 CD26 水平在胶质瘤患者中显著增加,与上述结果保持一致<sup>[8,9]</sup>。此外,分析 CD26 水平与患者的临床病理参数关系发现,血清 CD26 水平与 IDH1/2 的状态密切相关,与年龄、性别、原发肿瘤直径、部位、远处转移、ATRX 状态、放化疗以及癫痫发生病史无关。文献报道, IDH1/2 突变的胶质瘤有较好的预后。研究结果显示,与 IDH1/2 突变型比较,CD26 水平在 IDH1/2 野生型胶质瘤中显著增加,提示 IDH1/2 突变型胶质瘤患者有较低的 CD26 水平。

研究显示,抑制 CD26 酶可以通过 CXCL12 (C - X - C motif chemokine ligand 12)/CXCR4 (C - X - C receptor 4)/mTOR 生物轴促进上皮 - 间充质转化,进而影响乳腺癌代谢<sup>[10]</sup>。在乳腺癌中 CD26 的表达与 TGF -  $\beta$  (transforming growth factor -  $\beta$ ) 和 SDF - 1 (stromalcell - derived factor - 1) 信号转导通路相关,敲低 TGF -  $\beta$  和 SDF - 1 可以增加 CD26 的表达水平并与乳腺癌的预后密切相关<sup>[11]</sup>。CD26 的表达在胃癌发生中起重要作用,它是胃癌侵袭能力、远处转移、临床病理分期以及早期预警的指标<sup>[12]</sup>。在结肠癌中,CD26 水平与性别及 DPP4 酶活性密切相关<sup>[13]</sup>。生物信息学方法可以提供基因水平表达以及参与的信号讨论,预测疾病潜在的治疗靶点。本研究通过在线数据库进一步分析 CD26 参与生命过程的信号通路及密切相关的基因功能网络。数据表明,CD26 参

与酶活性、蛋白的分泌和消化、糖的代谢、免疫系统的功能调节等生命过程中,进而参与疾病发生。胶质瘤是成人常见的中枢神经系统肿瘤,笔者课题组前期报道 CD26 蛋白和 mRNA 水平在胶质瘤大鼠模型标本中表达显著增加。此外,CD26 可以依赖其酶活性抑制胶质瘤细胞系的生长<sup>[14]</sup>。以上研究表明,CD26 可以作为新型的潜在肿瘤标志物<sup>[4,5,15]</sup>。

本研究中胶质瘤患者血标本中 CD26 蛋白和 mRNA 表达增加,这与之前的数据结果相一致<sup>[5]</sup>。CD26 酶抑制胶质瘤细胞系生长,说明 CD26 可能在胶质瘤发生、发展中扮演重要角色。近来研究表明, CXCL12/CXCR4 信号转导通路在胶质瘤侵袭和发展中起作用<sup>[16,17]</sup>。笔者推测 CD26 可以通过调控 CXCL12/CXCR4 信号转导通路进而影响胶质瘤发展过程。

参考文献

- 1 Wagner L, Kaestner F, Wolf R, *et al.* Identifying neuropeptide Y (NPY) as the main stress - related substrate of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in blood circulation [J]. *Neuropeptides*, 2016, 6 (57): 21 - 34
- 2 Jang JH, De Meester I, Arni S, *et al.* The CD26/DPP4 - inhibitor vildagliptin suppresses lung cancer growth via macrophage - mediated NK cell activity[J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(2): 324 - 334
- 3 Boccardi V, Marano L, Rossetti RRA, *et al.* Serum CD26 levels in patients with gastric cancer: a novel potential diagnostic marker[J]. *BMC Cancer*, 2015, 10(15): 703
- 4 Enz NVG, De Meester I, Jungraithmayr W. CD26/DPP4 - a potential biomarker and target for cancer therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 198: 135 - 159
- 5 Han YD, SunY, Zhang Y, *et al.* High DPP4 expression predicts poor prognosis in patients with low - grade glioma[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(3): 2189 - 2196
- 6 Nishina S, Yamauchi A, Hara Y, *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor enhances natural killer cell chemotaxis, improving tumor immunity against hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2016, 63(Supp 1): 237

(下转第 158 页)

- 10 Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, *et al.* Poor oral health and coronary heart disease[J]. J Dent Res, 1996, 75(9): 1631–1636
- 11 Horliana AC, Chambrone L, Foz AM, *et al.* Dissemination of periodontal pathogens in the bloodstream after periodontal procedures: a systematic review [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e98271
- 12 Ratto – Tespestini AC, Pérez – Chaparro PJ, Romito GA, *et al.* Comparison of independent and dependent culture methods for the detection of transient bacteremia in diabetic subjects with chronic periodontitis [J]. Biomedica, 2016, 36(1): 156–161
- 13 Chandy S, Joseph K, Sankaranarayanan A, *et al.* Evaluation of C – reactive protein and fibrinogen in patients with chronic and aggressive periodontitis: a clinico – biochemical study [J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(3): zc41 – zc45
- 14 Rathnayake N, Gustafsson A, Norhammar A, *et al.* Salivary matrix metalloproteinase – 8 and – 9 and myeloperoxidase in relation to coronary heart and periodontal diseases: a subgroup report from the PAROKRANK study (periodontitis and its relation to coronary artery disease) [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0126370
- 15 Moura MF, Navarro TP, Silva TA, *et al.* Periodontitis and endothelial dysfunction: periodontal clinical parameters and levels of salivary markers interleukin – 1 $\beta$ , tumor necrosis factor –  $\alpha$ , matrix metalloproteinase – 2, tissue inhibitor of metalloproteinases – 2 complex, and nitric oxide [J]. J Periodontol, 2017, 88(8): 778–787
- 16 Gocke C, Holtfrete B, Meisel P, *et al.* Abdominal obesity modifies long – term associations between periodontitis and markers of systemic inflammation [J]. Atherosclerosis, 2014, 235(2): 351–357
- 17 Al – Rasheed A. Elevation of white blood cells and platelet counts in patients having chronic periodontitis [J]. Saudi Dent J, 2012, 24(1): 17–21
- 18 Klarström Engström K, Khalaf H, Kälvegren H, *et al.* The role of Porphyromonas gingivalis gingipains in platelet activation and innate immune modulation [J]. Mol Oral Microbiol, 2015, 30(1): 62–73
- 19 Jockel – Schneider Y, Kobsar A, Stellzig – Eisenhauer A, *et al.* Wild – type isolates of porphyromonas gingivalis derived from periodontitis patients display major variability in platelet activation [J]. J Clin Periodontol, 2018, 45(6): 693–700
- 20 O’Boyle C, Haley MJ, Lemarchand E, *et al.* Ligature – induced periodontitis induces systemic inflammation but does not alter acute outcome after stroke in mice [J]. Int J Stroke J, 2020, 15(2): 175–187
- 21 Figuero E, Lindahl C, Marín MJ, *et al.* Quantification of periodontal pathogens in vascular, blood, and subgingival samples from patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysms [J]. J Periodontol, 2014, 85(9): 1182–1193
- 22 Sanz M, Del Castillo AM, Jepsen S, *et al.* Periodontitis and cardiovascular diseases. consensus report [J]. Glob Heart, 2020, 15(1): 1
- 23 Munz M, Richter GM, Loos BG, *et al.* Genome – wide association Meta – analysis of coronary artery disease and periodontitis reveals a novel shared risk locus [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13678
- 24 Aarabi G, Zeller T, Seedorf H, *et al.* Genetic susceptibility contributing to periodontal and cardiovascular disease [J]. J Dental Research, 2017, 96(6): 610–617
- 25 Kim HJ, Cha GS, Kim HJ, *et al.* Porphyromonas gingivalis accelerates atherosclerosis through oxidation of high – density lipoprotein [J]. J Periodont Implant Sci, 2018, 48(1): 60–68
- 26 Lönn J, Ljunggren S, Klarström – Engström K, *et al.* Lipoprotein modifications by gingipains of porphyromonas gingivalis [J]. J Periodon Res, 2018, 53(3): 403–413
- 27 Suh JS, Kim S, Boström KI, *et al.* Periodontitis – induced systemic inflammation exacerbates atherosclerosis partly via endothelial – mesenchymal transition in mice [J]. Int J Oral Sci, 2019, 11(3): 21  
(收稿日期: 2021 – 03 – 29)  
(修回日期: 2021 – 04 – 13)

(上接第 71 页)

- 7 Nishina SYA, Kawaguchi T, Kaku K, *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors reduce hepatocellular carcinoma by activating lymphocyte chemotaxis in mice[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2018, 7(1): 115–134
- 8 Nistala R, Savin V. Diabetes, hypertension, and chronic kidney disease progression: role of DPP4 [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 312(4): F661–F670
- 9 彭年春, 郭晓蕙, 袁振芳, 等. CD26/DPP4、galectin – 3 在甲状腺乳头状癌的表达及意义 [J]. 基础医学与临床, 2009, 29(10): 1079–1082
- 10 Yang F, Yoshitomi Y, Ikeda T, *et al.* Inhibition of dipeptidyl peptidase – 4 accelerates epithelial – mesenchymal transition and breast cancer metastasis via the CXCL12/CXCR4/mTOR Axis [J]. Cancer Res, 2019, 79(4): 735–746
- 11 Mezawa Y, Daigo Y, Takano A, *et al.* CD26 expression is attenuated by TGF –  $\beta$  and SDF – 1 autocrine signaling on stromal myofibroblasts in human breast cancers [J]. Cancer Med, 2019, 8(8): 3936–3948
- 12 王文军, 何蕾, 李佳嘉, 等. 胃癌组织中 CD26 的表达与临床病理特征及预后的相关性 [J]. 临床与实验病理杂志, 2020, 36(2): 148–153
- 13 De Chiara L, Páez de la Cadena M, Rodríguez – Berrocal J, *et al.* CD26 – related serum biomarkers: sCD26 protein, DPP4 activity, and anti – CD26 isotype levels in a colorectal cancer – screening context [J]. Dis Markers, 2020, 2020: 4347936
- 14 Busek P, Stremenova J, Sromova L, *et al.* Dipeptidyl peptidase – IV inhibits glioma cell growth independent of its enzymatic activity [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(5): 738–747
- 15 Ohnuma K, Hatano R, Komiya E, *et al.* A novel role for CD26/dipeptidyl peptidase IV as a therapeutic target [J]. Front Biosci: Landmark Ed, 2018, 23: 1754–1779
- 16 Zou S, Xu Z, Wen X, *et al.* JMJD3 promotes the epithelial – mesenchymal transition and migration of glioma cells via the CXCL12/CXCR4 axis [J]. Oncol Lett, 2019, 18(6): 5930–5940
- 17 Ehtesham MME, Issar NM, Kasl RA, *et al.* The role of the CXCR4 cell surface chemokine receptor in glioma biology [J]. J Neurooncol, 2013, 113(2): 153–162  
(收稿日期: 2020 – 12 – 26)  
(修回日期: 2021 – 01 – 20)