

血清 HE4、B7H4 水平变化与卵巢癌分期、淋巴结转移的关系及其诊断价值

孙培松^{1,2}, 白雪^{3,4}, 库亚西克孜·努尔买买提⁴, 张秀香⁴

(1.天津市中心妇产科医院妇产科, 天津 300100;

2.新疆和田地区人民医院妇产科, 新疆 和田 843000;

3.天津医院检验科, 天津 300100;

4.新疆和田地区人民医院检验科, 新疆 和田 843000)

摘要:目的 探讨血清附睾蛋白 4(HE4)、B7 同源体 4(B7H4)与卵巢癌临床分期、淋巴结转移的关系及对卵巢癌的诊断价值。方法 选取我院 2019 年 9 月~2020 年 2 月我院确诊的卵巢癌患者 94 例设为卵巢癌组,另选取同期我院体检健康妇女 94 例设为对照组,比较两组血清 HE4、B7H4 水平及卵巢癌组中不同临床分期、淋巴结转移患者血清 HE4、B7H4 水平,采用受试者工作曲线(ROC)分析 HE4、B7H4 水平联合检测卵巢癌的诊断价值。结果 卵巢癌组血清 HE4、B7H4 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);卵巢癌组中Ⅲ期和Ⅳ期、发生淋巴结转移的卵巢癌患者血清 HE4、B7H4 水平高于Ⅰ期和Ⅱ期、未发生淋巴结转移的卵巢癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 HE4、B7H4 联合检测鉴别诊断卵巢癌的灵敏度为 89.63%、特异度为 97.28%、漏诊率为 10.37%、误诊率为 2.72%、AUC 值为 0.941。结论 卵巢癌患者血清 HE4、B7H4 水平升高,并且与临床分期增高、淋巴结转移有关,二者联合检测有利于提高对卵巢癌的鉴别诊断能力。

关键词:血清附睾蛋白 4;B7 同源体 4;卵巢癌;临床分期;淋巴结转移

中图分类号:R737.31

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.16.026

文章编号:1006-1959(2020)16-0088-03

The Relationship Between the Changes of Serum HE4 and B7H4 Levels and the Stages of Ovarian Cancer, Lymph Node Metastasis and Its Diagnostic Value

SUN Pei-song^{1,2}, BAI Xue^{3,4}, Kuyasikyz Nurmamat⁴, ZHANG Xiu-xiang⁴

(1.Department of Obstetrics and Gynecology, Tianjin Central Obstetrics and Gynecology Hospital, Tianjin 300100, China;

2.Department of Obstetrics and Gynecology, Hotan District People's Hospital, Hotan 843000, Xinjiang, China;

3.Department of Laboratory Medicine, Tianjin Hospital, Tianjin 300100, China;

4.Department of Laboratory Medicine, Hotan District People's Hospital, Hotan 843000, Xinjiang, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between serum epididymal protein 4 (HE4), B7 homolog 4 (B7H4) and clinical staging of ovarian cancer, lymph node metastasis, and their diagnostic value for ovarian cancer. Methods 94 patients with ovarian cancer diagnosed in our hospital from September 2019 to February 2020 were selected as the ovarian cancer group, and 94 healthy women in our hospital during the same period were selected as the control group. The two groups of serum HE4 and B7H4 were compared. In the ovarian cancer group, the serum HE4 and B7H4 levels of patients with different clinical stages and lymph node metastasis were used. Receiver operating curve (ROC) was used to analyze the diagnostic value of combined detection of HE4 and B7H4 levels for ovarian cancer. Results Serum HE4 and B7H4 levels in the ovarian cancer group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); In the ovarian cancer group, the serum HE4 and B7H4 levels of ovarian cancer patients with stage III and IV and lymph node metastasis were higher than those of ovarian cancer patients with stage I and II without lymph node metastasis, the difference was statistically significant ($P<0.05$); The sensitivity of combined detection of serum HE4 and B7H4 in differential diagnosis of ovarian cancer was 89.63%, specificity was 97.28%, missed diagnosis rate was 10.37%, misdiagnosis rate was 2.72%, and AUC value was 0.941. Conclusion Serum HE4 and B7H4 levels in patients with ovarian cancer are elevated, and are related to increased clinical staging and lymph node metastasis. The combined detection of the two is beneficial to improve the ability of differential diagnosis of ovarian cancer.

Key words: Serum epididymis protein 4; B7 homolog 4; Ovarian cancer; Clinical staging; Lymph node metastasis

卵巢癌(ovarian cancer)是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一,5 年生存率低、死亡率高^[1],据报道^[2],卵巢癌的发病率可超过 495/10 万,在具有相关家族性遗传病史的患者中,其发病率更高。由于卵巢体积比较小,卵巢癌初期表现较不明显,往往确诊时即是晚期,因此早期诊断对于改善卵巢癌患者预后具有重要意义。血清学指标检测能够为卵巢癌的早期筛查提供依据,其中附睾蛋白 4(HE4)是上皮细胞恶性肿瘤的非特异性糖蛋白,在肿瘤细胞异常增殖的过程中,HE4 的表达可显著上升^[3];B7 同源体

4(B7H4)是 T 淋巴细胞共刺激家族分子,其能够抑制 T 淋巴细胞的免疫功能,降低 T 淋巴细胞对于肿瘤细胞的杀伤和吞噬功能,促进肿瘤细胞的免疫逃逸^[4]。基于此,本研究选取我院 2019 年 9 月~2020 年 2 月我院确诊的 94 例卵巢癌患者临床资料,探讨 HE4、B7H4 与卵巢癌临床分期、淋巴结转移的关系及对卵巢癌的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2019 年 9 月~2020 年 2 月确诊的卵巢癌患者 94 例设为卵巢癌组,纳入标准:

①卵巢癌诊断标准参考国际妇科肿瘤协会制定的标准^[5];②年龄 19~65 岁;③经手术后病理学检查证实

作者简介:孙培松(1969.5-),女,山东蓬莱人,硕士,副主任医师,主要从事妇科肿瘤的研究

为卵巢癌;④手术前患者无放化疗、免疫治疗病史。排除标准:①伴有结核感染者;②全身感染性疾病者;③免疫功能疾病者;④近 3 个月具有糖皮质激素类药物应用史者;⑤合并其他部位恶性肿瘤的患者。另选取同期体检的健康妇女 94 例设为对照组。卵巢癌组年龄 45~65 岁,平均年龄(56.33±6.26)岁;FIGO 分期:Ⅰ期 20 例、Ⅱ期 38 例、Ⅲ期 28 例、Ⅳ期 8 例;分化程度:高分化 20 例、中分化 37 例、低分化 33 例;伴有淋巴结转移 44 例。对照组年龄 42~65 岁,平均年龄(55.51±7.32)岁。两组年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得我院医学伦理委员会的批准,研究对象知情同意并自愿签订知情同意书。

1.2 方法 采集患者入院后 24 h 内或者治疗后 6~8 h 内的肘部静脉血 4 ml,以 1500 r/min 离心 15 min,收集上清液,在每个聚苯乙烯板中加入上述液体 0.1 ml,4℃过夜孵育,加入磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 3 次,3 min/次,在每个聚苯乙烯板孔中加入 HE4、B7H4 抗体(1:800,购自南京伯斯金生物公司),37℃孵育 30 min,加入 PBS 洗涤 3 次,3 min/次,每孔中加入 TMB 溶液底物 0.1 ml,37℃ 20 min,加入 2 mol/L 硫酸 0.05 ml 终止反应,采用 DG5033A 酶标仪(南京华东电子科技公司)进行 OD 值检测。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 16.0 处理所有数据,计

量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以(n)表示,采用 χ^2 检验;采用 ROC 曲线分析血清 HE4、B7H4 水平联合检测卵巢癌的诊断效能;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 HE4、B7H4 水平比较 卵巢癌组血清 HE4、B7H4 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 HE4、B7H4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HE4(pmol/L)	B7H4(μ g/L)
卵巢癌组	94	202.19±67.54	63.38±14.74
对照组	94	54.15±13.83	30.23±7.66
t		20.940	19.627
P		0.000	0.000

2.2 卵巢癌患者血清 HE4、B7H4 水平与 FIGO 分期、淋巴结转移的关系 卵巢癌组中Ⅲ期和Ⅳ期、发生淋巴结转移的卵巢癌患者血清 HE4、B7H4 水平高于Ⅰ期和Ⅱ期、未发生淋巴结转移的卵巢癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清 HE4、B7H4 水平联合检测卵巢癌的诊断价值 血清 HE4、B7H4 联合检测鉴别诊断卵巢癌的灵敏度、特异度高于 HE4、B7H4 单独检测,漏诊率、误诊率低于 HE4、B7H4 单独检测,见表 3、图 1。

表 2 卵巢癌患者血清 HE4、B7H4 水平与 FIGO 分期、淋巴结转移的关系($\bar{x}\pm s$)

项目	n	HE4(pmol/L)	t	P	B7H4(μ g/L)	t	P
FIGO 分期			-5.817	0.000		-12.333	0.000
Ⅰ期+Ⅱ期	58	175.32±62.06			48.18±14.36		
Ⅲ期+Ⅳ期	36	248.19±55.84			83.06±11.61		
淋巴结转移			7.417	0.000		10.107	0.000
是	44	252.38±55.74			77.35±12.88		
否	50	164.06±59.83			53.07±10.53		

表 3 血清 HE4、B7H4 水平联合检测卵巢癌的诊断价值

项目	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	漏诊率(%)	误诊率(%)	AUC 值
HE4	82.63	77.92	92.05	22.08	7.95	0.862
B7H4	44.32	71.39	85.77	28.61	14.23	0.816
HE4+B7H4	/	89.63	97.28	10.37	2.72	0.941

3 讨论

卵巢癌的发生主要考虑与卵巢生发上皮细胞的异常持续性增殖有关,在具有雌激素受体敏感性上升的人群中,卵巢癌的发病率和病死率可进一步上升^[6]。研究发现^[7],卵巢癌患者的总体生存时间不足 45%,其早期诊断水平不足 35%。因此,提高卵巢癌的早期诊断是改善患者生存质量的重要途径。血清肿瘤标记物的检测中除了糖类抗原 125(CA125)广泛用于卵巢癌的诊断、检测和预后评估外,HE4 及 B7H4 生物学标记物也作为卵巢癌诊断的辅助或补

充手段备受关注。研究发现^[8],采用 CA125 诊断卵巢癌具有一定的假阳性率和假阴性率。基于此,本研究主要分析 HE4 及 B7H4 对卵巢癌的诊断价值。

HE4 主要表达于胚胎上皮、神经组织及新生儿中胚层组织中,其能够通过丝氨酸及羧基末端的巯基结构,诱导下游肿瘤糖蛋白分子的激活,增加肿瘤相关信号通路的上调程度,从而参与到恶性肿瘤的发生发展过程^[9]。有研究表明^[10],HE4 蛋白的表达上升能够提高肿瘤细胞的浸润能力,并能够反应肿瘤细胞的生物学特征的改变过程。B7H4 是 T 淋巴细

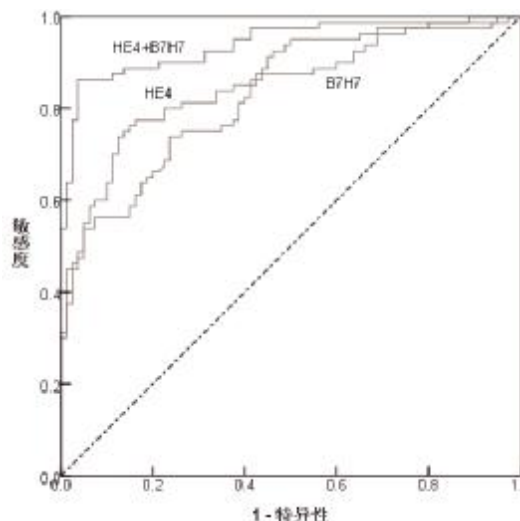


图 1 血清 HE4、B7H4 水平联合检测卵巢癌的 ROC 曲线图

细胞共刺激分子,其能够负向调控淋巴细胞免疫功能,抑制树突状细胞的抗原提呈能力,降低 T 淋巴细胞的免疫应答水平^[11]。萨伊普加玛丽·米吉提等^[12]研究中探讨了 HE4 表达与卵巢癌的关系,结果发现 HE4 的表达上升与卵巢癌的发生密切相关,同时认为 HE4 的检测能够协助卵巢癌的早期诊断,但缺乏对于 B7H4 的分析研究。本研究结果发现,卵巢癌组血清 HE4、B7H4 水平高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),提示 HE4、B7H4 的高表达参与了卵巢癌的发生发展。分析 HE4、B7H4 的异常表达与卵巢癌的疾病进展内在联系,考虑由于 HE4、B7H4 的病理生理性途径有关^[13,14]:①HE4 的表达上升能够反应卵巢生发上皮细胞的核分裂速度,评估癌细胞的异常扩增的风险;②B7H4 的表达上升能够影响到肿瘤细胞的凋亡过程,导致肿瘤细胞的凋亡比例减少,影响肿瘤细胞的免疫应答速度。本研究中卵巢癌组中Ⅲ期和Ⅳ期、发生淋巴结转移的卵巢癌患者血清 HE4、B7H4 水平高于Ⅰ期和Ⅱ期、未发生淋巴结转移的卵巢癌患者,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。吴澜等^[15]研究发现,在卵巢癌患者中 B7H4 的表达浓度可平均上升 40%以上,在具有明显的盆腔内转移或者明显腹水的患者中 B7H4 的表达浓度可进一步上升,且其研究还发现在Ⅲ期和Ⅳ期、发生淋巴结转移的卵巢癌患者的血清中 HE4、B7H4 蛋白的表达浓度明显上升,高于相应临床分期较早组,提示 HE4、B7H4 的高表达对于卵巢癌的疾病进展的影响。此外,本研究还探讨了 HE4、B7H4 的诊断学价值,结果发现血清 HE4、B7H4 联合检测鉴别诊断卵巢癌的灵敏度、特异度高于 HE4、B7H4 单独检测,漏诊率、误诊率低于 HE4、B7H4 单独检测,提示临床上可以通过联合检测 HE4、B7H4,进而评估卵巢癌的发生风险。

综上所述,卵巢癌患者血清 HE4、B7H4 水平升

高,并且与临床分期增高、淋巴结转移有关,二者联合检测有利于提高对卵巢癌的鉴别诊断能力。

参考文献:

- [1]Cramer DW,Fichorova RN,Terry KL,et al.Anti-CA15.3 and Anti-CA125 Antibodies and Ovarian Cancer Risk:Results from the EPIC Cohort[J].Cancer Epidemiology Biomarkers&Prevention,2018,27(7):790-804.
- [2]Akinwunmi BO,Babic A,Vitonis AF,et al.Chronic Medical Conditions and CA125 levels among Women without Ovarian Cancer[J].Cancer Epidemiology Biomarkers&Prevention,2018,34(7):1483-1490.
- [3]龚红霞,徐明娟.联合检测 HE4、CA125、CA19-9 和 CEA 在卵巢癌诊断中的应用[J].中国医学前沿杂志(电子版),2015,7(10):41-44.
- [4]郭立新,张丽丽.B7-H4 和 GLUT-1 在卵巢上皮性肿瘤中的表达及意义[J].中国妇幼保健,2016,31(1):180-182.
- [5]林仲秋.FIGO IGCS 妇癌分期和临床实践指南(之五)[J].中国实用妇科与产科杂志,2004,20(7):442-444.
- [6]Qin L,Huang H,Chen M,et al.Clinical study of a CT evaluation model combined with serum CA125 in predicting the treatment of newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer[J].Journal of Ovarian Research,2018,11(1):45-47.
- [7]Baert T,Van Camp J,Vanbrabant L,et al.Influence of CA125, platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio on the immune system of ovarian cancer patients[J].Gynecologic Oncology,2018,150(1):31-37.
- [8]Zhang D,Jiang Y,Luo S,et al.Serum CA125 levels predict outcome of interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer[J].Clinica Chimica Acta,2018,484(8):32-35.
- [9]散琴,刘洋,段玉平,等.血清 HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4、TPS 联合检测紫杉醇联合卡铂化疗对卵巢癌患者的效果[J].海南医学院学报,2017,23(14):1980-1982,1986.
- [10]龚时鹏,陈咏宁,张雅迪,等.血清 CA125、HE4 和哥本哈根指数在卵巢上皮性肿瘤良恶性鉴别诊断中的价值[J].南方医科大学学报,2017,37(5):628-632.
- [11]李晓娟,时燕萍,夏亲华.FOXP3、B7-H4 在卵巢子宫内膜异位囊肿组织中的表达及意义[J].山东医药,2017,57(14):89-91.
- [12]萨伊普加玛丽·米吉提,艾迪拜·木合买提,苏比努尔·买买提,等.HE4 联合 CA125 及彩色多普勒超声在上皮性卵巢癌诊断中的价值[J].中国妇幼保健,2017,32(6):1324-1327.
- [13]於永爱,金仙玉.HE4、Sp1 在上皮性卵巢癌中的表达及其临床意义[J].中国妇产科临床杂志,2016,17(5):391-394.
- [14]熊雯,周新娥,黄娟,等.血清 CA125、HE4 及 IL-17 检测对上皮性卵巢癌的早期诊断价值分析[J].中国计划生育和妇产科,2016,8(3):69-73.
- [15]吴澜,于晓红,吴海根.B7-H4 蛋白在卵巢子宫内膜样腺癌组织中的表达及临床病理意义[J].南昌大学学报(医学版),2017,57(1):35-39.

收稿日期:2020-07-17;修回日期:2020-08-04

编辑/杜帆