

• 临床检验研究 •

血清可溶性 B7-H4 水平对卵巢癌早期诊断和疗效评价的价值

郭天坤

(四川省江油市人民医院检验科 621700)

摘要:目的 探讨卵巢癌患者手术治疗前后血清中可溶性 B7-H4(sB7-H4)水平变化及临床意义。方法 收集卵巢癌患者组 49 例和健康对照组 50 例的血清。应用单克隆抗体夹心 ELISA 定量检测手术治疗前后血清 sB7-H4 水平,同时对手术治疗前后卵巢癌患者血清 CA 125 和肿瘤相关物质联合检测因子(TSGF)分别检测。结果 卵巢癌患者在手术治疗前血清 sB7-H4 水平均显著高于健康对照组($P < 0.01$),经手术治疗后则与健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),术后 2 个月左右机体 sB7-H4 降至正常水平,且卵巢癌患者血清 sB7-H4 水平与 CA125、TSGF 水平呈正相关($r = 0.679, r = 0.593, P < 0.01$)。结论 测定血清 B7-H4 水平的变化对卵巢癌的早期诊断、临床分期和术后预后评估有重要的临床价值。

关键词:卵巢肿瘤; 可溶性 B7-H4; CA 125; 恶性肿瘤特异性生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.21.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)21-2460-02

The early diagnosis and therapeutic evaluation value of serum sB7-H4, CA125 and TSGF levels in patients with ovarian cancer

Guo Tiankun

(Department of Clinical Laboratory, The People's Hospital of Jiangyou, Sichuan 621700, China)

Abstract: Objective To explore the clinical significance of changes of serum sB7-H4 levels after or before operation patients with ovarian cancer. **Methods** ELISA was used to detect the sB7-H4 level in 49 ovarian cancer patients and 50 healthy controls. Serum CA125 and TSGF were detected respectively. **Results** Before operation serum sB7-H4 level was significantly higher in the patients than it in controls ($P < 0.05$). After operation, the level was not significantly different from it in controls and returned to the normal level around the 2 months after operation. The level of sB7-H4 was positive correlation with the level of CA125 or TSGF ($r = 0.679, r = 0.593, P < 0.01$). **Conclusion** Detecting of serum sB7-H4 level is important clinical value for early diagnosis, clinical stage and prognosis in patients with ovarian cancer.

Key words: ovarian neoplasms; soluble B7-H4; CA125; tumor specific growth factor

B7-H4 是 2003 年由 Sica 等^[1]和 Prasad 等^[2]3 个实验室利用生物信息学的方法相继发现的,它能够通过抑制 T 细胞的增殖、细胞因子的产生和细胞周期的进程来负性调控 T 细胞的免疫应答。有研究表明,B7-H4 能以可溶性形式存在于血清中,并发现卵巢癌患者血清中可溶性 B7-H4 (soluble B7-H4, sB7-H4)明显增高^[3],使专家们意识到 sB7-H4 在卵巢癌的发生、发展中的作用,并认为它可能是卵巢癌的一种新型肿瘤标志物^[4]。CA125 被公认为是卵巢癌最有意义的肿瘤标志物,在卵巢癌的诊断和病情监测中有十分重要的价值^[5]。肿瘤相关物质联合检测因子(TSGF)是近年发现的一种广谱的恶性肿瘤抗原标志物,目前已广泛应用于恶性实体瘤的诊断、疗效观察、病情监测和预后判断^[6]。本实验对卵巢癌患者手术治疗前后血清 sB7-H4 水平变化进行了分析,旨在探讨其在卵巢癌诊断、疗效监测中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2007 年 12 月至 2009 年 12 月住院的卵巢癌患者 49 例(包括体征、B 超、实验室有关项目检测,最后经手术后病理切片明确诊断),年龄 21~70 岁,平均(53.7±10.9)岁;根据 2000 年 FIGO 手术病理分期标准进行分期,Ⅰ期 19 例、Ⅱ期 17 例、Ⅲ期 8 例、Ⅳ期 5 例,早期(Ⅰ/Ⅱ期)患者行卵巢癌根治术,晚期(Ⅲ/Ⅳ期)患者行肿瘤细胞减灭术。健康对照组 50 例,年龄 20~69 岁,平均(50.9±10.5)岁均为本院体检中心经健康体检正常的妇女,其肝、肾功能试验正常,近期无妇科附件炎症疾病,无心、肝、肺及肾等重要脏器疾病,家属中无肿瘤史。卵巢癌患者组和健康对照组的年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具可比性。

1.2 方法 研究对象清晨空腹静脉抽血 5 mL(卵巢癌患者术前一天清晨空腹采血),2 h 内 3 000 r/min 离心 10 min 取血清,置于 -40 ℃ 冰箱中待用。单克隆抗体 ELISA 检测 sB7-H4,抗人 B7-H4 单抗(克隆号:H74)购自 eBioscience 公司,利用标准曲线法计算未知样品的浓度,检测血清中 sB7-H4 采用 ELISA 夹心法^[4]。采用化学发光免疫分析法检测血清 CA125,试剂盒由北方生物制品研究所提供,严格按照说明书进行操作。采用化学法检测 TSGF,试剂盒由福建新大陆生物技术有限公司提供,严格按照说明书进行操作。

1.3 测定范围的确定 原浓度为 200 μg/L 的抗原倍比稀释为 1:1 000~1:256 000 后分别检测其 A₄₅₀ 值,结果 3~200 μg/L 时线性较好,以这段结果绘制标准曲线(图 1),回归方程为 $Y = 0.006 2X + 0.095 6 (r^2 = 0.993 2)$ 。抗原稀释到 1:128 000 时已检测不出,因此此方法最低检出限为 3 μg/L。

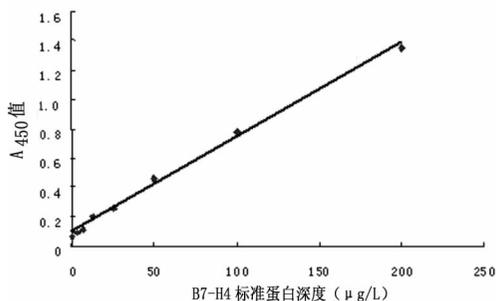


图 1 双抗夹心 ELISA 法检测 B7-H4 工作曲线

1.4 统计学处理 采用的 SPSS16.0 软件分析,数据采用(±s)

士s)表示,多个均数的比较使用单因素方差分析,两组或两亚组均数间的比较使用 *q* 检验(在 SPSS 软件之 ANOVA 统计模块中经由 LSD 分析实现);相关分析用 Spearman 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同临床分期卵巢癌组血清 sB7-H4、CA125 和 TSGF 水平比较 各组血清 sB7-H4、CA125 和 TSGF 水平差异均呈明显异常($F = 10.356, F = 20.571, F = 12.458, P < 0.01$);不同临床分期卵巢癌患者血清 sB7-H4、CA125 和 TSGF 水平随着病情加重均有增高趋势,但 I 期和 II 期血清 sB7-H4 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),血清 CA125 和 TSGF 水平比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);I、II 期卵巢癌患者血清 sB7-H4、CA125 和 TSGF 水平均显著低于 III/IV 期患者($P < 0.05$),见表 1。

表 1 不同临床分期卵巢癌患者血清 sB7-H4、CA125 和 TSG 水平的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	sB7-H4($\mu\text{g/L}$)	CA125 (U/mL)	TSGF(U/L)
卵巢癌 I 期	19	44.54 \pm 9.26●	284.96 \pm 71.98●	81.10 \pm 14.12●
卵巢癌 II 期	17	44.93 \pm 8.84●	300.72 \pm 80.33●*	82.21 \pm 14.53●*
卵巢癌 III/IV 期	13	51.14 \pm 8.53●*▲	452.75 \pm 97.87●*▲	111.21 \pm 21.57●*▲
健康对照组	50	30.76 \pm 7.19	15.91 \pm 4.40	36.21 \pm 5.41
F		10.356	20.571	12.458
P		<0.01	<0.01	<0.01

●: $P < 0.05$,与健康对照组比较;*: $P < 0.05$,与 I 期比较;▲: $P < 0.05$,与 II 期比较。

2.2 卵巢癌患者手术治疗前后血清 sB7-H4、CA125 和 TSGF 水平动态监测结果 对卵巢癌患者术后第 15、30、60 天血清 sB7-H4、CA125 和 TSGF 指标进行了检测,同术前比较,术后第 15 天 sB7-H4 水平显著降低,在术后 1 个月左右即可接近正常水平,而 CA125 和 TSGF 水平在术后 1 个月左右出现明显降低,术后 2 个月左右即可接近正常水平,见表 2。

表 2 卵巢癌患者手术治疗前后血清 sB7-H4、CA125 和 TSGF 水平动态监测结果($\bar{x} \pm s$)

研究对象	n	检测指标		
		sB7-H4($\mu\text{g/L}$)	CA125(U/mL)	TSGF(U/L)
健康对照组	50	30.76 \pm 7.19	15.91 \pm 4.40	36.21 \pm 5.41
术前	49	46.26 \pm 8.71	336.37 \pm 77.89	94.36 \pm 14.56
术后 15 d	49	35.31 \pm 7.21★	301.18 \pm 70.11	81.32 \pm 13.48
术后 1 个月	49	32.47 \pm 6.87★	108.13 \pm 24.65▲	57.04 \pm 10.72★
术后 2 个月	49	30.51 \pm 6.87★	16.22 \pm 4.27▲	35.76 \pm 5.83★

★: $P < 0.05$,▲: $P < 0.01$,与术前比较。

2.3 血清 sB7-H4 水平与 CA125、TSGF 水平进行相关性分析 相关性分析结果表明血清 sB7-H4 水平与 CA125、TSGF 水平呈明显正相关($r = 0.679, r = 0.593, P < 0.01$)。证明随血清 sB7-H4 水平的提高,CA125、TSGF 水平也随之升高。

3 讨 论

卵巢癌是女性生殖器三大恶性肿瘤之一,也是其中死亡率最高的一类肿瘤,严重威胁妇女的生命健康,这起因于缺乏特异的早期诊断手段,卵巢癌早期多无明显症状,大部分卵巢癌确诊时已在晚期,临床发现时大多已有盆腹腔转移、卵巢癌浸

润及扩散到子宫、双侧附件、大网膜、盆腔各器官,转移是造成其治疗困难的主要原因。有研究表明,如果卵巢癌能在早期(I 期)发现,以目前的医疗水平其治愈率能达到 94%^[7-8]。因此,早期发现卵巢癌已成为当前妇科专家攻克的难题和重点,而临床实施有效的筛查便是实现这一目标的重要举措。目前有关 B7-H4 的研究主要集中在探讨其与肿瘤的关系,已发现多种肿瘤细胞表达 B7-H4,B7-H4 在正常组织中无表达或有极低水平表达,但已经发现在多种肿瘤组织中高表达,尤其发现卵巢癌、乳腺癌和肺癌组织中 B7-H4 的表达较高。在肿瘤组织中 B7-H4 主要表达在肿瘤细胞和肿瘤浸润性巨噬细胞,而在肿瘤浸润性淋巴细胞中不表达。Simon 等^[8]采用 ELISA 法对卵巢癌组织溶解物中 B7-H4 含量进行检测,发现随着恶性程度的增高,B7-H4 的水平也升高,对患者进行了术后 150 个月的观察,结果 B7-H4 表达高的患者容易复发、死亡率也高。另外也发现卵巢癌组织中巨噬细胞表面 B7-H4 的表达强度与患者存活时间密切相关,因此目前认为 B7-H4 是一种新的肿瘤标志物^[9]。CA125 是 1983 年发现的存在于上皮性卵巢癌细胞膜上的糖蛋白,为特异性较高的卵巢上皮癌标志物,已常规用于卵巢癌的早期诊断、鉴别诊断、疗效监测、复发检测、预后评估^[10]。TSGF 是同种肿瘤生长相关的糖类物质和氨基酸代谢产物合成的一群小分子肿瘤标志物,它属于非血细胞生长因子大类。随着恶性肿瘤的形成和增长而逐渐释放到外周血液,具备肿瘤发生的共同特征,国内已广泛将其应用于多种恶性肿瘤的早期筛查、疗效观察、病情监测及预后判断,由于 TSGF 仅对恶性肿瘤血管增生起作用,而对非肿瘤血管增生无明显关系^[11]。

本研究结果显示,各组血清 sB7-H4、CA125 和 TSGF 水平差异均呈明显异常($F = 10.356, F = 20.571, F = 12.458, P < 0.01$);不同临床分期卵巢癌患者随着病情加重血清 sB7-H4、CA125 和 TSGF 水平均有增高趋势,I 期和 II 期血清 sB7-H4 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),血清 CA125 和 TSGF 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$);III/IV 期卵巢癌患者血清 sB7-H4、CA125 和 TSGF 水平均显著高于 I、II 期卵巢癌患者($P < 0.05$)。提示卵巢癌患者血清 sB7-H4、CA125 和 TSGF 水平与肿瘤分化程度和临床分期存在一定的关联,就其原因,可能是在卵巢癌发生、发展过程中,B7-H4、CA125 和 TSGF 具有促进肿瘤细胞分化和增殖的作用。对卵巢癌患者术后第 15、30、60 天血清 sB7-H4、CA125 和 TSGF 指标进行了检测,同术前比较,术后第 15 天 sB7-H4 水平显著降低,在术后 1 个月左右即可接近正常人水平,术后 2 个月左右即可接近正常人水平,推测 sB7-H4 同 CA125 和 TSGF 一样可作为判断预后、监测病情的指标,且能更早判断患者术后预后。Simon 等^[8]研究显示,与健康人和患妇科良性疾病的妇女相比,卵巢癌的患者血清标本中 B7-H4 的表达显著升高,B7-H4 分子的过度表达可以促进上皮细胞的恶性转化,促进在 SCID 中卵巢癌的形成,保护表皮细胞免于失巢凋亡,过表达 B7-H4 提示卵巢癌预后不良,促进卵巢癌的侵袭能力^[7]。也有研究表明,卵巢癌患者在手术前血清 CA125 和 TSGF 水平显著高于正常人,术后 6 个月则与正常人比较无显著性差异,与本结果相一致^[11]。本研究结果表明血清 sB7-H4、CA125 和 TSGF 水平的高低与卵巢癌的发生与发展有十分密切的关系,对卵巢癌的诊断具有重要的临床价值。sB7-H4 水平与 CA125、TSGF 水平相关性分析结果呈明显正相关($r = 0.679, r = 0.593, P < 0.01$),证明随血清 sB7-H4 水平提高,CA125、TSGF(下转第 2465 页)

分解单酰胺类和青霉素类抗菌剂,而且能分解第 3 代头孢菌素。产 ESBLs 是肠杆菌科细菌对 β -内酰胺类抗菌剂耐药的主要机制,而此类耐药基因易通过接合作用将耐药质粒转移到其他菌株引起耐药菌株在院内暴发流行^[9],应引起临床高度重视。

铜绿假单胞菌对头孢他啶的耐药率为 18.3% 较低,明显低于卞海林等^[10]的报道,而其他几种抗菌剂的耐药率相差不大,说明头孢他啶在本院可作为治疗 ICU 病房下呼吸道感染铜绿假单胞菌较好的药物。

鲍氏不动杆菌对常用抗菌剂的耐药均表现较高的耐药水平,与相关参考文献^[11]报道一致,ICU 病房往往由于病情危重,为控制感染患者往往入院时就选用高效广谱抗菌剂,如亚胺培南,第 3、4 代头孢菌素。有研究指出,应用碳青霉烯类药物是产生多重耐药的鲍氏不动杆菌(MDR-AB)和泛耐药的不动菌属(PDR-AB)的独立危险因素^[12],本组资料显示鲍氏不动杆菌对碳青霉烯类药物耐药率已大于 50%,而其调查中发现耐碳青霉烯类药物的鲍氏不动杆菌往往表现为泛耐药株,给临床治疗到来极大的困难,因此,提示临床实践中应严格把握抗菌剂使用原则,避免将碳青霉烯类抗菌剂作为首选用药,及时调整或缩短碳青霉烯类抗菌剂的应用,严防泛耐药鲍氏不动杆菌的发生。

综上所述,ICU 病房下呼吸道感染者多重耐药现象较为严重,及时对细菌谱进行调查及耐药性分析,为临床医师合理使用抗菌剂提供依据,主动与临床医师交流与沟通,对遏制耐药菌株的发生是非常有必要的。

参考文献

[1] 汪艳,董志扬,梁磊,等.重症监护病房病原菌分布与耐药性分析

(上接第 2461 页)

水平也随之升高,提示血清 sB7-H4 对早期卵巢癌表现出很好的诊断价值,可以与 CA125 和 TSGF 互补,可作为辅助 CA125 和 TSGF 的指标。

总之,检测卵巢癌患者手术治疗前后血清 sB7-H4 水平的变化在对卵巢癌的早期诊断、临床分期及患者的预后评估方面具有重要的临床价值。

参考文献

[1] Sica GL,Choi IH,Zhu G,et al. B7-H4, a molecule of the B7 family, negatively regulates T cell immunity[J]. *Immunity*, 2003, 18(6):849-861.
 [2] Prasad DV, Richards S, Mai XM, et al. B7S1, a novel B7 family member that negatively regulates T cell activation[J]. *Immunity*, 2003, 18(6):863-873.
 [3] Tringler B, Liu W, Corral L, et al. B7-H4 overexpression in ovarian tumors[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 100(1):44-52.
 [4] 何素丽, 牡丹丽. B7-H4、hK6 用于卵巢癌早期诊断的研究进展[J]. *蚌埠医学院学报*, 2009, 34(11):1051-1052.
 [5] 连利娟, 林巧稚. *妇科肿瘤学*[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,

[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(4):562-563.
 [2] 李萍,董明驹,史莉.重症监护病房鲍氏不动杆菌医院感染的耐药性检测[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(7):1013-1014.
 [3] 谢必会.铜绿假单胞菌医院感染现状及耐药性探讨[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(13):1939-1940.
 [4] 骆雪萍,孔晋亮,陈一强.呼吸机相关肺炎病原菌流行症特征及病原菌产 ESBLs 的相关因素分析[J]. *广西医科大学学报*, 2006, 23(3):433-435.
 [5] 蔡小秋,曹云,陈超,等.鲍氏不动杆菌感染的呼吸机相关肺炎 20 例[J]. *微生物与感染*, 2008, 3(1):27-29.
 [6] 谢万华,朱武,张波.肺炎克雷伯菌产超广谱 β -内酰胺酶情况及耐药药分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(10):1469-1469.
 [7] 孙宏利,王辉,陈民钧.2008 年中国十二家教学医院革兰阳性球菌耐药性研究[J]. *中华检验学杂志*, 2010, 33(3):224-230.
 [8] Sivert DM, Rudrik JT, Patel JB, et al. Vancomycin-resistant staphylococcus aureus in the United States, 2002-2006[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(5):668-674.
 [9] Ciske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, et al. Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(5):1-4.
 [10] 卞海林,张婷,彭伟,等.重症监护病房铜绿假单胞菌耐药性分析及对策[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(10):1470-1472.
 [11] 吴金. ICU 鲍氏不动杆菌医院感染临床研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(13):1931-1933.
 [12] Del Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant of acinetobacter baumannii: patient prognosis and risk-factors for colonization and infection[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11(7):540-546.

(收稿日期:2010-10-09)

2006:513.

[6] 陈芳华,骆曦,饶万楷.恶性肿瘤特异性生长因子对恶性肿瘤的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(11):1183-1186.
 [7] Simon I, Liu Y, Krall KL, et al. Evaluation of the novel serum markers B7-H4, Spondin 2, and DcR3 for diagnosis and early detection of ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 106(1):112-118.
 [8] Simon I, Katsaros D, Rigault de la Longrais I, et al. B7-H4 is over-expressed in early-stage ovarian cancer and is independent of CA125 expression[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 106(2):334-341.
 [9] Cheng L, Jiang J, Gao R, et al. B7-H4 expression promotes tumorigenesis in ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(9):1481-1486.
 [10] 潘美珍,黄旭东.卵巢癌患者手术治疗前后血清 sE-cad、P-seLectin 和 CA125 检测的临床意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2007, 20(3):223-224.
 [11] 刘书敏.卵巢癌患者手术治疗前后血清 IGF-I、CA125 和 TSGF 检测的临床意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2009, 22(3):208-210.

(收稿日期:2011-07-12)