

- lar atrophy[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(5):932-944.
- [16] ZMIRA O, HALPERN A I, DRORI T. Anti-neurofilament antibodies and neurodegeneration: markers and generators[J]. J Neuroimmunol, 2020, 344:577248.
- [17] HECKLER I, VENKATARAMAN I. Phosphorylated neurofilament heavy chain: a potential diagnostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurophysiol, 2022, 127(3):737-745.
- [18] LIAO J, ZHANG Y, CHEN X, et al. The roles of peroxiredoxin 6 in brain diseases[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(9):4348-4364.
- [19] 岐锦, 王静, 姚秀坤. 特发性免疫性血小板减少症患者血清中 ITGB3 和 PRDX6 水平及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(24):2949-2953.
- [20] SHARAPOV M G, NOVOSELOV V I, GUDKOV S V. Radioprotective role of peroxiredoxin 6[J]. Antioxidants (Basel), 2019, 8(1):15.
- (收稿日期:2023-12-26 修回日期:2024-05-01)
- 短篇论著 •

卵巢癌患者血清 CK18、HOXB7 水平与化疗效果及预后的关系研究

秦明丽, 詹平, 王霞

西南医科大学附属医院妇科, 四川泸州 646000

摘要:目的 探讨卵巢癌患者血清细胞角蛋白 18(CK18)、同源盒蛋白 B7(HOXB7)水平与化疗效果和预后的关系。方法 选择 2018 年 6 月 1 日至 2020 年 6 月 1 日该院收治的 148 例卵巢癌化疗患者作为卵巢癌组, 招募同期在该院体检的 140 例健康女性作为对照组。根据化疗效果将卵巢癌患者分为化疗有效组(76 例)和化疗无效组(72 例), 采用酶联免疫吸附试验测定血清 CK18、HOXB7 水平; 对卵巢癌患者随访 3 年, 根据预后差异分为存活组(110 例)和死亡组(38 例)。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CK18、HOXB7 水平对预后的预测价值, 多因素 COX 回归分析影响患者死亡的因素。结果 与对照组比较, 卵巢癌组血清 CK18 水平降低、HOXB7 水平升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与化疗有效组比较, 化疗无效组血清 CK18 水平降低, HOXB7 水平升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 死亡组年龄、国际妇产科联盟(FIGO)分期Ⅲ~Ⅳ期、低分化患者比例及 HOXB7 水平高于存活组, CK18 水平低于存活组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 血清 CK18、HOXB7 及二者联合预测卵巢癌患者 3 年发生死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.875、0.861、0.937; 多因素 COX 回归分析提示, CK18 水平降低是卵巢癌患者 3 年死亡的保护因素, HOXB7 水平升高是独立危险因素($P < 0.05$)。结论 卵巢癌患者血清 CK18 水平降低、HOXB7 水平升高, 二者与化疗效果及患者预后密切相关, 可能成为卵巢癌患者预后评估的分子标志物。

关键词: 卵巢癌; 细胞角蛋白 18; 同源盒 B7; 化疗效果; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.028

文章编号:1673-4130(2024)17-2173-04

中图法分类号:R446.1; R737.31

文献标志码:A

据报道, 全球每年约有 14 万名女性死于卵巢癌, 卵巢癌是目前全球妇科癌症相关死亡的第五大原因, 一旦确诊, 治疗选择往往很有限^[1-2]。目前, 卵巢癌的前期治疗很大程度上依赖无残留病变的减容手术和以铂类药物为基础的化疗, 且大多数卵巢癌患者在标准护理治疗后会复发, 且由于耐药性和癌细胞的高侵袭性, 对生存率的提高及治疗效果并不令人满意, 寻找有效的生物标记物对靶向预测卵巢癌的治疗效果和预后十分重要^[3]。细胞角蛋白(CK)属于细胞中间丝蛋白, 已发现 CK 具有 54 种基因型, 不同基因型的 CK 在人体不同类型上皮细胞中表达, 并可用于肿瘤患者的预后评估, 其中 CK18 与上皮内瘤变的发展密切相关^[4]。同源盒 B(HOXB)簇成员参与卵巢癌的发生和进展, HOXB7 是其成员之一, 通过卵巢癌相关通

路靶基因分析发现, HOXB7 在正常卵巢和卵巢癌肿瘤样本中发生改变, 被确定为卵巢癌变异的目标基因^[5]。然而, CK18、HOXB7 与卵巢癌患者化疗效果及预后的关系尚需进一步研究。本研究将通过检测血清 CK18、HOXB7 水平, 分析二者与卵巢癌患者化疗效果及预后的关系, 为卵巢癌的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 6 月 1 日至 2020 年 6 月 1 日本院收治的 148 例卵巢癌化疗患者作为卵巢癌组, 年龄 24~75 岁, 平均(57.92±12.50)岁。纳入标准: (1)年龄≥18 岁; (2)符合卵巢癌诊断标准^[6]; (3)病历资料完善, 均为首次化疗。排除标准: (1)合并严重的心、肝、脑、肾功能障碍; (2)自身免疫性疾病; (3)精神类疾病; (4)并发其他恶性肿瘤或发生远

端转移;(5)对化疗药物有禁忌证。另招募同期在本院体检的 140 例健康女性作为对照组,年龄 25~74 岁,平均(58.32±13.03)岁。所有受试者均签署知情同意书。本研究已获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 CK18、HOXB7 水平测定 采集入组受试者空腹外周静脉血,静置后离心后,收集上层血清,采用酶联免疫吸附试验试剂盒检测血清 CK18、HOXB7 水平,试剂盒分别购自美国 Thermo 公司(货号:P05783)和上海科艾博生物(货号:CB18086-Hu)。

1.2.2 治疗方案 卵巢癌患者采用卡铂+紫杉醇(TC)治疗方案:静脉滴注 175 mg/m² 的紫杉醇注射液,首次滴注 3 h,卡铂按照浓度-时间曲线下面积为 5 计算行静脉滴注,21 d 为 1 个疗程,连续给药 2 个疗程。

1.2.3 资料收集与分组 通过本院病历系统收集卵巢癌患者的基本资料,年龄、体重指数、国际妇产科联盟(FIGO)分期、分化程度、组织学类型等情况。根据世界卫生组织实体瘤疗效评估标准^[7],评估卵巢癌患者的化疗效果:完全缓解(CR),目标肿瘤均消失,持续超过 1 个月;部分缓解(PR),病灶减小超过 30%,无其他病变,持续时间超过 1 个月;稳定(SD),病灶减小不超过 30%或增大不到 20%,持续时间超过 1 个月;进展(PD):病灶增大超过 20%或出现新病灶。根据化疗效果将 148 例患者分为化疗有效(CR+PR)组与化疗无效(SD+PD)组。

1.2.4 预后随访 对入组的卵巢癌患者进行预后随访,通过门诊复查、电话等方式随访至 2023 年 6 月 1 日,随访内容为患者预后情况,每 3 个月随访 1 次,直至患者死亡或 3 年随访结束。根据患者生存状况,将患者分为存活组和死亡组。

1.3 统计学处理 采用 IBM 公司 SPSS25.0 软件进行数据统计和分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CK18、HOXB7 对卵巢癌患者预后的预测价值,多因素 COX 回归分析影响卵巢癌患者预后的因素。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组和卵巢癌组血清 CK18、HOXB7 水平比较 与对照组比较,卵巢癌组血清 CK18 水平降低、HOXB7 水平升高,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 不同化疗效果患者血清 CK18、HOXB7 水平比较 与化疗有效组比较,化疗无效组患者血清 CK18 水平降低,HOXB7 水平升高,差异均有统计学意义

(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 对照组和卵巢癌组血清 CK18、HOXB7 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CK18(ng/mL)	HOXB7(pg/mL)
对照组	140	1.94±0.25	72.98±9.29
卵巢组	148	1.75±0.21	80.24±9.35
<i>t</i>		6.964	6.607
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 不同化疗效果患者血清 CK18、HOXB7 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CK18(ng/mL)	HOXB7(pg/mL)
化疗有效组	76	1.87±0.22	74.11±8.65
化疗无效组	72	1.62±0.21	86.72±9.13
<i>t</i>		7.064	8.628
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 影响卵巢癌化疗患者预后的单因素分析 存活组和死亡组体重指数和组织学类型比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);死亡组年龄、FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期、低分化患者比例及 HOXB7 水平高于存活组,CK18 水平低于存活组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 影响卵巢癌化疗患者预后的单因素分析($\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%))

项目	存活组 (<i>n</i> =110)	死亡组 (<i>n</i> =38)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	55.47±6.95	65.00±7.02	7.269	<0.001
体重指数(kg/m ²)	23.42±3.15	23.38±3.36	0.066	0.947
FIGO 分期			14.163	<0.001
I~Ⅱ期	65(59.09)	9(23.68)		
Ⅲ~Ⅳ期	45(40.91)	29(76.32)		
分化程度			15.047	<0.001
低分化	41(37.27)	28(73.68)		
中高分化	69(62.73)	10(26.32)		
组织学类型			0.073	0.787
浆液性	58(52.73)	21(55.26)		
黏液性	52(47.27)	17(44.74)		
CK18(ng/mL)	1.82±0.22	1.54±0.19	6.993	<0.001
HOXB7(pg/mL)	76.85±8.69	90.07±9.52	7.887	<0.001

2.4 血清 CK18、HOXB7 对卵巢癌患者预后的预测价值 以卵巢癌患者血清 CK18、HOXB7 水平为检验变量,以患者 3 年是否发生死亡为状态变量绘制 ROC 曲线,结果提示,血清 CK18、HOXB7 单独及联合预测

卵巢癌患者 3 年发生死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.875、0.861、0.937。见图 1 和表 4。

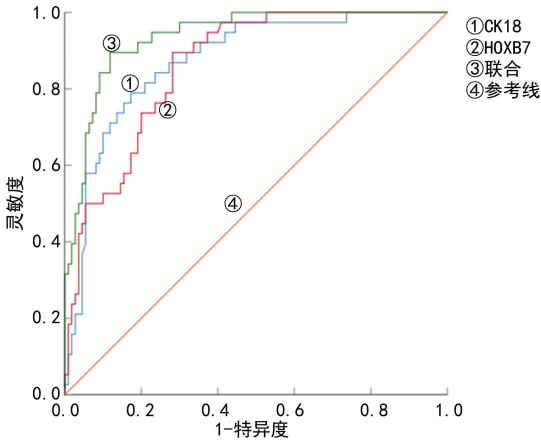


图 1 血清 CK18、HOXB7 预测卵巢癌患者死亡的 ROC 曲线

2.5 影响卵巢癌患者发生死亡的多因素 COX 回归分析 以卵巢癌患者是否发生死亡(是=1,否=0)为因变量,以 CK18、HOXB7、年龄、FIGO 分期、分化程度为自变量进行多因素 COX 回归分析,结果提示,CK18 降低是卵巢癌患者 3 年预后的保护因素($P<0.05$),HOXB7 升高是卵巢癌患者 3 年发生死亡的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 4 血清 CK18、HOXB7 对卵巢癌患者化疗后发生死亡的预测价值

指标	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	cut-off
CK18	0.875	0.810~0.923	78.95	82.73	1.68 ng/mL
HOXB7	0.861	0.795~0.912	89.47	71.82	81.18 pg/mL
联合	0.937	0.885~0.970	89.47	88.18	—

注:—表示此项无数据。

表 5 影响卵巢癌患者发生死亡的多因素 COX 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
CK18	原值输入	-1.457	0.208	49.048	0.233	0.155~0.350	<0.001
HOXB7	原值输入	0.997	0.293	11.586	2.711	1.527~4.814	<0.001
年龄	原值输入	0.577	0.358	2.599	1.781	0.883~3.593	0.107
FIGO 分期	Ⅲ~Ⅳ期=1,Ⅰ~Ⅱ期=0	0.721	0.411	3.075	2.056	0.919~4.601	0.079
分化程度	低分化=1,中高分化=0	0.427	0.310	1.894	1.532	0.834~2.813	0.167

3 讨 论

在所有妇科肿瘤中,卵巢癌被认为是最致命的,特别是晚期卵巢癌,其发病率高、生存率低。近年来,化疗的使用明显地提高了卵巢癌患者的生存率,但化疗药的不良反应和耐药性给患者带来极大的经济负担,影响患者预后。识别卵巢癌的危险因素对化疗效果和预后具有重要意义^[8-9]。

CK 是一种丝状不溶性形成蛋白,主要存在于脊椎动物上皮细胞中,通常表现出复杂的层次结构^[10]。CK 在维持上皮细胞完整性和构成细胞骨架方面不可或缺,CK 与波形蛋白共同作用促进上皮-间质转化,诱导干细胞特性表达、细胞转移、化疗耐药性和肿瘤复发^[11]。通过检索基因表达数据库发现,CK18 可以作为衰老指数的候选生物标志物,用于识别老年人受疾病、伤害和病死率增加的风险^[12]。MENZ 等^[13]研究发现,大多数肿瘤患者 CK18 呈弱阳性表达,CK18 表达下调或缺失与癌症的高级别转移和淋巴结转移有关。PĂVĂLEANU 等^[14]指出,CK18 与卵巢癌细胞免疫相关,对分化程度的判定有一定价值。本研究结果显示,卵巢癌患者血清 CK18 水平显著低于健康人群,化疗效果较好的患者血清 CK18 水平高于化疗

效果差的患者,原因可能是低水平的 CK18 有利于卵巢癌细胞的上皮-间质转化,促进卵巢癌的进展。

HOX 基因是一组含有同源结构域的转录因子,在机体早期发育中发挥重要的调节作用,是细胞和组织形成的基础,参与细胞周期调节和 DNA 修复。HOX 通常在成体细胞中少量表达,可作为肿瘤形成早期事件的标志并支持致癌表型^[15]。HOXB7 能够促进细胞增殖、阻碍伤口愈合过程、促进细胞迁移和侵袭、减轻细胞凋亡,加速胃癌^[16]、前列腺癌^[17]、肝癌^[18]等癌症的进展,且与疾病预后有关。CHEN 等^[19]也发现,卵巢癌细胞中 HOXB7 量较高,并且通过调节上皮-间质转化促进癌细胞迁移,且对顺铂的敏感性降低,导致顺铂化疗后的卵巢癌患者预后不良。本研究发现,卵巢癌患者血清 HOXB7 表达水平升高,化疗效果较好的患者血清 HOXB7 水平低于化疗效果差的患者,提示 HOXB7 促进癌细胞活力、抑制癌细胞凋亡,进而加速卵巢癌的发展,卵巢癌患者血清 HOXB7 水平过高与患者化疗效果较差有关。

本研究对卵巢癌患者随访 3 年,结果发现死亡组 CK18 水平低于存活组,HOXB7 水平高于存活组,ROC 曲线分析结果提示 CK18、HOXB7 对卵巢癌患

者化疗 3 年预后具有重要的预测价值,二者可作为预后预测的辅助指标。此外,多因素 COX 回归分析发现,CK18 降低是卵巢癌患者 3 年预后的保护因素,HOXB7 升高是独立危险因素。因此,在临床监测中,若发现卵巢癌患者血清 CK18 水平异常降低、HOXB7 水平异常升高,可尽早实施干预,减少化疗后疾病的进展,提高患者生存率。

综上所述,卵巢癌患者血清 CK18 水平降低、HOXB7 水平升高,与化疗效果及预后有关,临床治疗中可通过检测二者的水平评估化疗效果和预后。然而,本研究未分析血清 CK18、HOXB7 水平能否作为卵巢癌发生的生物标志物,有待后续进一步研究。

参考文献

[1] PENNY S M. Ovarian cancer: an overview[J]. Radiol Technol,2020,91(6):561-575.

[2] JIANG Y,WANG C,ZHOU S. Targeting tumor microenvironment in ovarian cancer:premise and promise[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer,2020,1873(2):1-10.

[3] LHEUREUX S,BRAUNSTEIN M,OZA A M. Epithelial ovarian cancer:evolution of management in the era of precision medicine[J]. CA Cancer J Clin,2019,69(4):280-304.

[4] 马延伟. 细胞角蛋白 CK14 和 CK18 在早期宫颈癌中的表达及意义分析[J]. 医学理论与实践,2021,34(12):2124-2126.

[5] WANG W,SONG F,FENG X,et al. Functional interrogation of enhancer connectome prioritizes candidate target genes at ovarian cancer susceptibility loci[J]. Front Genet,2021,12(1):1-10.

[6] ORR B,EDWARDS R P. Diagnosis and treatment of ovarian cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am,2018,32(6):943-964.

[7] VERNUCCIO F,GODFREY D,MEYER M,et al. Local tumor control and patient outcome using stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: iRECIST as a potential substitute for traditional criteria[J]. AJR Am J Roentgenol,2019,213(6):1232-1239.

[8] CHANDRA A,PIUS C,NABEEL M,et al. Ovarian cancer:current status and strategies for improving therapeutic outcomes[J]. Cancer Med,2019,8(16):7018-7031.

[9] 熊璐,苑雪萍,徐冲,等. 基于生物信息学分析卵巢癌免疫细胞浸润程度及其与预后的关系[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(17):2141-2145.

[10] ZHANG W,FAN Y. Structure of keratin[J]. Methods Mol Biol,2021,2347(1):41-53.

[11] KUBURICH N A,DEN HOLLANDER P,PIETZ J T,et al. Vimentin and cytokeratin: good alone, bad together [J]. Semin Cancer Biol,2022,86(Pt 3):816-826.

[12] CARDOSO A L,FERNANDES A,AGUILAR-PIMENTEL J A,et al. Towards frailty biomarkers: candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases[J]. Ageing Res Rev,2018,47(1):1-179.

[13] MENZ A,WEITBRECHT T,GORBOKON N,et al. Diagnostic and prognostic impact of cytokeratin 18 expression in human tumors: a tissue microarray study on 11 952 tumors[J]. Mol Med,2021,27(1):1-16.

[14] PĂVĂLEANU I,LOZNEANU L,BALAN R A,et al. Insights into molecular pathways of endometriosis and endometriosis-related ovarian carcinoma[J]. Rom J Morphol Embryol,2020,61(3):739-749.

[15] PRIMON M,HUNTER K D,PANDHA H S,et al. Kinase regulation of HOX transcription factors[J]. Cancers (Basel),2019,11(4):1-9.

[16] WU J,LONG Z,CAI H,et al. Homeobox B7 accelerates the cancer progression of gastric carcinoma cells by promoting epithelial-mesenchymal transition (EMT) and activating Src-FAK pathway[J]. Onco Targets Ther,2019,12(1):3743-3751.

[17] SONG Z,LIAO Z,CUI Y,et al. The relationship between homeobox B7 expression and the clinical characteristics of patient with prostate cancer[J]. J Cell Biochem,2019,120(4):6395-6401.

[18] GUO Y,QIN X,CHAI B,et al. The prognostic value of homeobox B7 expression in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol,2019,12(7):2682-2690.

[19] CHEN Y,ZHAO X H,ZHANG D D,et al. MiR-513a-3p inhibits EMT mediated by HOXB7 and promotes sensitivity to cisplatin in ovarian cancer cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(20):10391-10402.

(收稿日期:2024-01-10 修回日期:2024-05-20)