

• 论 著 •

上皮性卵巢癌患者血清 APRIL、Gal-1 水平与临床特征和预后的关系*

刘素华¹, 王浩丽¹, 王 静¹, 姚俊叶¹, 刘 肖¹, 王晓清^{1△}, 高谋林²

1. 河北省邯郸市邯钢医院妇产科, 河北邯郸 056002; 2 河北省张家口市妇幼保健院妇产科, 河北张家口 075000

摘要:目的 分析上皮性卵巢癌(EOC)患者血清增殖诱导配体(APRIL)、半乳糖凝集素-1(Gal-1)水平与临床特征和预后的关系。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 6 月在河北省邯郸市邯钢医院就诊的 EOC 患者($n=132$)作为癌症组,并根据患者出院后 3 年生存情况分为生存组($n=56$)和死亡组($n=76$),同时选取体检健康者($n=68$)作为健康组。采用酶联免疫吸附试验检测所有受试者血清 APRIL、Gal-1 水平;收集所有患者的临床资料,并分析其与血清 APRIL、Gal-1 水平、预后的关系;采用 Kaplan-Meier 法分析血清 APRIL、Gal-1 水平与 EOC 患者预后的关系;采用 Cox 回归分析影响 EOC 患者预后死亡的相关因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 APRIL、Gal-1 预测 EOC 患者预后的价值。结果 癌症组的血清 APRIL、Gal-1 水平显著高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$),且死亡组血清 APRIL、Gal-1 水平显著高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$);临床资料分析显示,血清 APRIL、Gal-1 水平与 EOC 患者的年龄无关($P>0.05$),与肿瘤位置、肿瘤最大径、国际妇产科联盟(FIGO)分期、分化程度、是否有淋巴结转移、组织学分型及糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)水平有关,且 FIGO 分期、分化程度、是否有淋巴结转移、组织学分型、CA125、HE4 水平也影响患者预后情况($P<0.05$);FIGO 分期Ⅲ+Ⅳ期、低分化程度、淋巴结转移、浆液性组织学分型、CA125 ≥ 200 U/mL、HE4 ≥ 200 pmol/L 及高表达的 APRIL、Gal-1 均是 EOC 患者预后死亡的危险因素($P<0.05$);APRIL 高表达患者 3 年生存率(25.37%)显著低于低表达患者(60.00%),Gal-1 高表达患者 3 年生存率(27.94%)显著低于低表达组(57.81%),差异有统计学意义($P<0.05$);ROC 曲线表明,APRIL、Gal-1 联合对预后预测的曲线下面积(AUC)为 0.925,明显高于二者单独诊断($Z_{\text{联合-APRIL}}=4.061, P<0.001; Z_{\text{联合-Gal-1}}=3.424, P<0.001$),其灵敏度、特异度分别为 86.84%、83.93%。结论 血清 APRIL、Gal-1 水平在 EOC 患者中显著升高,其水平的高低与肿瘤位置、肿瘤最大径、FIGO 分期、淋巴结转移、组织学分型、CA125、HE4、分化程度有关,且二者表达水平在 EOC 患者的预后评估中具有较大应用价值。

关键词: 上皮性卵巢癌; 增殖诱导配体; 半乳糖凝集素-1; 临床特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.22.016

中图法分类号:R737.31

文章编号:1673-4130(2024)22-2767-06

文献标志码:A

Relationship between serum APRIL and Gal-1 levels with clinical features and prognosis in patients with epithelial ovarian cancer*

LIU Suhua¹, WANG Haoli¹, WANG Jing¹, YAO Junye¹, LIU Xiao¹,
WANG Xiaoping^{1△}, GAO Moulin²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Handan Hangang Hospital of Hebei Province, Handan, Hebei 056002, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Zhangjiakou Maternal and Child Health Hospital, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum a proliferation inducing ligand (APRIL) and galactin-1 (Gal-1) levels with clinical features and prognosis in patients with epithelial ovarian cancer (EOC). **Methods** EOC patients ($n=132$) who admitted in Handan Hangang Hospital of Hebei Province from January 2018 to June 2020 were selected as the cancer group, and were grouped into a survival group ($n=56$) and a death group ($n=76$) based on their three-year survival after discharge. Meanwhile, healthy individuals ($n=68$) who underwent physical examination were regarded as the healthy group. Enzyme linked immunosorbent assay was applied to detect serum APRIL and Gal-1 levels in all subjects. Clinical data of all patients were collected and their relationship with serum APRIL, Gal-1 levels and prognosis was analyzed. Kaplan-Meier method was applied to analyze the relationship between serum APRIL and Gal-1 levels and the prognosis of EOC patients. Cox regression was applied to analyze the relevant factors affecting the prognostic

* 基金项目:河北省 2024 年度医学科学研究课题计划项目(20240431)。

作者简介:刘素华,女,主治医师,主要从事妇产科方面的研究。△ 通信作者, E-mail: j23yxe@163.com。

death of EOC patients. The prognostic value of serum APRIL in patients with EOC was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The serum APRIL and Gal-1 expression levels in the cancer group were greatly higher than those in the healthy group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum APRIL and Gal-1 levels in the death group were greatly higher than those in the survival group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Clinical data analysis showed that serum APRIL and Gal-1 levels were not related to the age of EOC patients ($P>0.05$), but were related to tumor location, tumor diameter, The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging, differentiation degree, lymph node metastasis, histological classification, and levels of cancer antigen 125 (CA125) and human epididymis protein 4 (HE4), and FIGO staging, differentiation degree, lymph node metastasis, histological classification, and levels of CA125 and HE4 also significantly affected the prognosis of patients ($P<0.05$). FIGO stage III + IV, low differentiation, lymph node metastasis, serous tissue classification, $CA125 \geq 200$ U/mL, $HE4 \geq 200$ pmol/L, and high expression of APRIL and Gal-1 were all risk factors for prognostic death in EOC patients ($P<0.05$). The three-year survival rate of APRIL high expression patients (25.37%) was greatly lower than that of APRIL low expression patients (60.00%), and the three-year survival rate of Gal-1 high expression patients (27.94%) was greatly lower than that of Gal-1 low expression patients (57.81%), and the differences were statistically significant ($P<0.05$). ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of the combination of APRIL and Gal-1 for predicting the prognosis was 0.925, which was significantly higher than that of the diagnosis of the two alone, ($Z_{combined-APRIL} = 4.061, P<0.001, Z_{combined-Gal-1} = 3.424, P<0.001$), with a sensitivity and specificity of 86.84% and 83.93%, respectively. **Conclusion** The expression levels of serum APRIL and Gal-1 are greatly elevated in EOC patients, and their levels are related to tumor location, tumor diameter, FIGO staging, lymph node metastasis, histological classification, CA125, HE4, and differentiation degree. The expression levels of both have great application value in the prognosis evaluation of EOC patients.

Key words: epithelial ovarian cancer; a proliferation inducing ligand; galactin-1; clinical features; prognosis

卵巢癌是常见的妇科疾病之一,发病率在女性生殖系统疾病中仅次于子宫颈癌、子宫体恶性肿瘤,并且呈现逐年上升的趋势,严重危害女性生命安全^[1-2]。上皮性卵巢癌(EOC)是卵巢癌中最常见的发病类型,其发生率约占所有类型卵巢癌的 70%。由于 EOC 患者早期无典型特征,极易被忽视。EOC 患者有明显临床症状时,已进入中晚期阶段,此时临床治疗效果不大,EOC 是女性死亡的主要原因^[1-3]。因此,需要寻找灵敏度、特异度高的标志物可帮助临床尽快做出判断、确诊病情^[4]。增殖诱导配体(APRIL)属于肿瘤坏死因子家族的一员,是一类跨膜蛋白,可被蛋白酶水解从膜上释放到体液中,能与 B 细胞抗原相互作用,在癌细胞中高表达,促进癌细胞增殖分化,增强癌细胞作用^[5]。半乳糖凝集素-1(Gal-1)能识别并结合半乳糖苷位点,调控下游信号通路,参与细胞炎症、免疫、致癌等多种生命过程^[6]。有研究发现,血清 APRIL、Gal-1 水平变化均会影响卵巢癌细胞增殖、迁移等过程,与患者预后生存密切相关^[7-8]。因此,本研究利用本院就诊的 132 例 EOC 患者探究血清 APRIL、Gal-1 水平变化,及其与临床特征和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 6 月于河北省邯郸邯钢医院(下称本院)就诊的 EOC 患者

132 例作为癌症组,并根据患者出院后 3 年生存情况分为生存组($n=56$)和死亡组($n=76$)。另选取同期来本院体检的健康者 68 例作为健康组。纳入标准:(1)临床病理学检测为 EOC,并符合《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)》中关于 EOC 的基本标准^[9];(2)所有受试者大于 18 岁。排除标准:(1)患有心脑血管、脏器性损伤等疾病者;(2)入院前已进行过相关治疗者;(3)入院前患有其他重症妇科疾病者;(4)患有传染性疾病者;(5)认知异常,或正在服用神经类药物者;(6)患有免疫性疾病、血液疾病者。所有受试者均知晓本研究并签署知情同意书。本院医学伦理委员会已审核批准本研究方案。

1.2 方法

1.2.1 临床基本资料收集 入院后收集患者的年龄、肿瘤位置、肿瘤最大径、国际妇产科联盟(FIGO)分期、分化程度、是否有淋巴结转移、EOC 患者癌组织学分型、糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)水平。

1.2.2 血清 APRIL、Gal-1 水平检测方法 所有受试者入院后采集其空腹静脉血 6 mL,2 500 r/min 离心 20 min,留上层血清置于-20℃备用。采用酶联免疫吸附试验(酶联免疫吸附试剂盒均购于武汉华美生物工程有限公司)检测血清 APRIL、Gal-1 水平(严格按照试剂盒说明书进行操作),用酶标仪测量波长

在 450 nm 处的吸光度(A)。以 A₄₅₀ nm 为横坐标,A-PRIL、Gal-1 浓度为纵坐标绘制 APRIL、Gal-1 标准曲线,并根据标准曲线计算血清 APRIL、Gal-1 浓度。

1.2.3 随访及预后 患者出院后根据入院时预留的联系方式进行预后随访。每 3 个月随访 1 次,随访 3 年,统计患者 3 年的生存死亡情况,并进行生存曲线分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组数据比较采用 *t* 检验。计数资料采用例数或百分率描述,组间比较采用 χ^2 检验。分析 EOC 患者预后的影响因素采用 Cox 回归分析。用 Kaplan-Meier 法分析血清 A-PRIL、Gal-1 水平与 EOC 患者预后的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 APRIL、Gal-1 预测 EOC 患者预后的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 癌症组与健康组血清 APRIL、Gal-1 水平比较 癌症组的血清 APRIL、Gal-1 水平显著高于健康

组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 癌症组与健康组血清 APRIL、Gal-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	APRIL(ng/mL)	Gal-1(ng/L)
健康组	68	22.57±5.64	1.33±0.35
癌症组	132	34.17±8.93	2.41±0.67
<i>t</i>		9.750	12.437
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 血清 APRIL、Gal-1 水平与临床资料的关系 分别将患者血清 APRIL、Gal-1 水平的均值(34.17 ng/mL、2.41 ng/L)作为临界值,将癌症组患者分为 APRIL 高表达($n = 67$)、APRIL 低表达($n = 65$)、Gal-1 高表达($n = 68$)、APRIL 低表达($n = 64$)。结果显示,血清 APRIL、Gal-1 水平与 EOC 患者的年龄无关($P > 0.05$),与肿瘤位置、肿瘤最大径、FIGO 分期、分化程度、是否有淋巴结转移、组织学分型、CA125、HE4 水平有关($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 患者血清 APRIL、Gal-1 水平与临床资料的关系[*n*(%)]

临床资料	<i>n</i>	APRIL				Gal-1			
		高表达($n = 67$)	低表达($n = 65$)	χ^2	<i>P</i>	高表达($n = 68$)	低表达($n = 64$)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)				0.792	0.373			2.047	0.152
≥60	72	34(47.22)	38(52.78)			33(45.83)	39(54.17)		
<60	60	33(55.00)	27(45.00)			35(58.33)	25(41.67)		
肿瘤位置				12.287	<0.001			5.276	0.022
单侧	71	26(36.62)	45(63.38)			30(42.25)	41(57.75)		
双侧	61	41(67.21)	20(32.79)			38(62.30)	23(37.70)		
肿瘤最大径(cm)				9.839	<0.001			16.091	<0.001
≥3	65	42(64.62)	23(35.38)			45(69.23)	20(30.77)		
<3	67	25(37.31)	42(62.69)			23(34.33)	44(65.67)		
FIGO 分期				5.914	0.015			8.690	0.003
I + II 期	63	25(39.68)	38(60.32)			24(38.10)	39(61.90)		
III + IV 期	69	42(60.87)	27(39.13)			44(63.77)	25(36.23)		
淋巴结转移				9.855	0.002			15.964	<0.001
是	75	47(62.67)	28(37.33)			50(66.67)	25(33.33)		
否	57	20(35.09)	37(64.91)			18(31.58)	39(68.42)		
组织学分型				8.729	0.003			5.864	0.015
浆液性	70	44(62.86)	26(37.14)			43(61.43)	27(38.57)		
非浆液性	62	23(37.10)	39(62.90)			25(40.32)	37(59.68)		
分化程度				6.565	0.038			19.041	<0.001
低	49	31(63.27)	18(36.73)			35(71.43)	14(28.57)		
中	51	25(49.02)	26(50.98)			26(50.98)	25(49.02)		
高	32	11(34.37)	21(65.63)			7(21.88)	25(78.12)		
CA125(U/mL)				14.857	<0.001			5.276	0.022
≥200	61	42(68.85)	19(31.15)			38(62.30)	23(37.70)		
<200	71	25(35.21)	46(64.79)			30(42.25)	41(57.75)		
HE4(pmol/L)				23.735	<0.001			5.065	0.024
≥200	69	49(71.01)	20(28.99)			42(60.87)	27(39.13)		
<200	63	18(28.57)	45(71.43)			26(41.27)	37(58.73)		

2.3 不同预后患者血清 APRIL、Gal-1 水平比较 死亡组患者的血清 APRIL、Gal-1 表达水平显著高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后情况血清 APRIL、Gal-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	APRIL(ng/mL)	Gal-1(ng/L)
生存组	56	28.22±6.81	1.86±0.43
死亡组	76	38.56±10.67	2.82±0.95
<i>t</i>		6.357	7.044
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 血清 APRIL、Gal-1 水平与 EOC 患者预后的关系 通过 Kaplan-Meier 法分析血清 APRIL、Gal-1 水平与 EOC 患者 3 年生存率的关系。APRIL 高表达组生存 17 例,死亡 50 例,生存率为 25.37%(17/67);低表达组生存 39 例,死亡 26 例,生存率为 60.00%(39/65);APRIL 高表达组患者 3 年生存率显著低于低表达组,差异有统计学意义($\chi^2=16.195, P<0.001$)。Gal-1 高表达组生存 19 例,死亡 49 例,生存率为 27.94%(19/68);低表达组生存 37 例,死亡 27 例,生存率 57.81%(37/64);Gal-1 高表达组患者 3 年生存率显著低于低表达组,差异有统计学意义($\chi^2=12.044, P=0.001$)。见图 1、图 2。

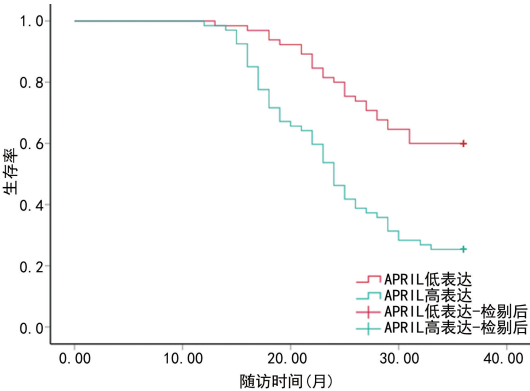


图 1 EOC 患者 3 年生存率与血清 APRIL 水平的关系

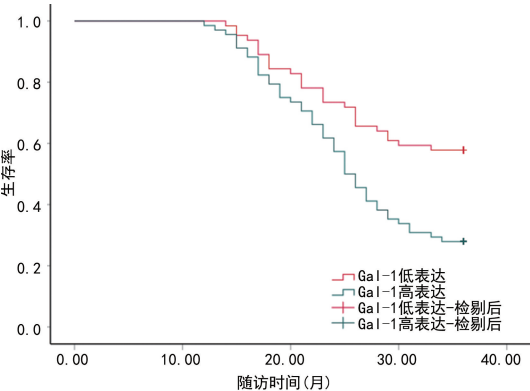


图 2 EOC 患者 3 年生存率与血清 Gal-1 水平的关系

2.5 生存组与死亡组的临床资料比较 生存组与死亡组年龄、肿瘤位置、肿瘤最大径比较,差异无统计意义($P>0.05$),FIGO 分期、淋巴结是否转移、组织学分型、分化程度及不同 CA125、HE4 水平占比在生

存组与死亡组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 生存组与死亡组的临床资料比较[*n*(%)]

临床资料	<i>n</i>	生存组 (<i>n</i> =56)	死亡组 (<i>n</i> =76)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)				0.037	0.847
≥60	72	30(41.67)	42(58.33)		
<60	60	26(43.33)	34(56.67)		
肿瘤位置				1.034	0.309
单侧	71	33(46.48)	38(53.52)		
双侧	61	23(37.70)	38(62.30)		
肿瘤最大径(cm)				0.252	0.616
≥3	65	29(44.62)	36(55.38)		
<3	67	27(40.30)	40(59.70)		
FIGO 分期				18.725	<0.001
I+II 期	63	39(61.90)	24(38.10)		
III+IV 期	69	17(24.64)	52(75.36)		
淋巴结转移				5.877	0.015
是	75	25(33.33)	50(66.67)		
否	57	31(54.39)	26(45.61)		
组织学分型				9.418	0.002
浆液性	70	21(30.00)	49(70.00)		
非浆液性	62	35(56.45)	27(43.55)		
分化程度				7.043	0.030
低	49	28(57.14)	21(42.86)		
中	51	18(35.29)	33(64.71)		
高	32	10(31.25)	22(68.75)		
CA125(U/mL)				12.177	<0.001
≥200	61	16(26.23)	45(73.77)		
<200	71	40(56.34)	31(43.66)		
HE4(pmol/L)				6.575	0.010
≥200	69	22(31.88)	47(68.12)		
<200	63	34(53.97)	29(46.03)		

2.6 影响 EOC 患者预后的多因素 Cox 回归分析 将 EOC 患者是否死亡作为因变量(否=0,是=1),FIGO 分期(I+II 期=0,III+IV 期=1)、淋巴结转移(否=0,是=1)、组织学分型(非浆液性=0,浆液性=1)、分化程度(低=0,中+高=1)、CA125(<200 U/mL=0,≥200 U/mL=1)、HE4(<200 pmol/L=0,≥200 pmol/L=1)、APRIL 水平(低表达=0,高表达=1)、Gal-1 水平(低表达=0,高表达=1)作为自变量,进行多因素 Cox 回归分析。结果显示,FIGO 分期 III+IV 期、低分化程度、淋巴结转移、浆液性组织学分型、CA125≥200 U/mL、HE4≥200 pmol/L 及高表达的 APRIL、Gal-1 均是 EOC 患者预后死亡的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

2.7 APRIL、Gal-1 预测 EOC 患者预后的价值

ROC 曲线显示, APRIL 对预后预测的曲线下面积 (AUC) 为 0.788, 截断值为 32.15 ng/mL, 其灵敏度、特异度分别为 71.05%、75.00%; Gal-1 对预后预测的 AUC 为 0.831, 截断值为 2.18 ng/L, 其灵敏度、特异度分别为 78.95%、73.21%; CA125 对预后预测的 AUC 为 0.720, 截断值为 193.64 U/mL, 其灵敏度、

特异度分别为 55.26%、80.36%; HE4 对预后预测的 AUC 为 0.679, 截断值为 189.71 pmol/L, 其灵敏度、特异度分别为 60.53%、71.43%; APRIL、Gal-1 联合对预后预测的 AUC 为 0.925, 明显高于二者单独诊断 ($Z_{\text{联合-APRIL}} = 4.061, P < 0.001; Z_{\text{联合-Gal-1}} = 3.424, P = 0.001$), 其灵敏度、特异度分别为 86.84%、83.93%。见表 6。

表 5 影响 EOC 患者预后的多因素 Cox 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
FIGO 分期	0.379	0.132	8.249	0.004	1.461	1.128~1.892
淋巴结转移	0.321	0.107	9.020	0.003	1.379	1.118~1.701
组织学分型	0.856	0.213	16.155	<0.001	2.354	1.551~3.574
分化程度	-0.304	0.096	10.015	0.002	0.738	0.611~0.891
CA125	0.477	0.119	16.099	<0.001	1.612	1.277~2.035
HE4	0.503	0.206	5.952	0.015	1.653	1.104~2.475
APRIL	0.440	0.115	14.609	<0.001	1.552	1.239~1.944
Gal-1	0.553	0.151	13.427	<0.001	1.739	1.293~2.338

表 6 APRIL、Gal-1 预测 EOC 患者预后的价值

预测项目	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	截断值
APRIL	0.788	0.756~0.890	71.05	75.00	0.461	32.15 ng/mL
Gal-1	0.831	0.709~0.855	78.95	73.21	0.522	2.18 ng/L
CA125	0.720	0.635~0.795	55.26	80.36	0.356	193.64 U/mL
HE4	0.679	0.593~0.758	60.53	71.43	0.320	189.71 pmol/L
APRIL 与 Gal-1 联合	0.925	0.866~0.964	86.84	83.93	0.708	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

EOC 是卵巢癌中最常见的类型, 有较高的发病率及病死率^[1-4]。由于患者早期无明显症状, 无法及时得到临床关注, 基本等到进入Ⅲ~Ⅳ期时才能确诊治疗。目前临床多以手术、化疗、药物等多种复杂方式联合治疗为主, 虽然对患者病症有轻微的改善, 但仍存在较高的复发率与致死率^[3-4]。因此, 临床不仅需要有效的治疗方法, 同样需要更灵敏、准确的诊断指标^[4]。CA125 是临床上常用于检测卵巢癌的生物学指标, 但其临床检测缺乏特异度与灵敏度^[4], 所以, 仍需探寻更准确、特异的检测指标, 帮助卵巢癌患者更早地确诊病情, 提高生存率。

APRIL 因在各种癌症细胞中高表达而被发现, 主要由骨髓细胞合成, 与 B 淋巴细胞活化因子有 30% 的同源性, 均可参与 B 细胞的生命活动。APRIL 能与 B 细胞成熟抗原受体相互作用, 参与 B 细胞的成熟过程, 促进记忆 B 细胞与浆细胞生成, 也同样参与 T 细胞的成熟分化过程, 在体液免疫过程发挥重要作用^[5,10-11]。由于 APRIL 可以作为 B 细胞活化因子, 但当 APRIL 水平异常升高时, 可导致体内免疫反应过度, 产生大量的免疫球蛋白, 引起过敏性紫癜、系统性

红斑狼疮等免疫性疾病^[12-13]。除此之外, APRIL 能与癌细胞表面的硫酸肝素蛋白聚糖相互结合, 促进癌细胞进一步繁殖^[10]。APRIL 可参与多种疾病的发生发展过程, 在 MATHUR 等^[11]的综述中阐明, 在肾病患者体内 APRIL 表达水平显著升高, 且其水平与患者蛋白尿水平呈正比。表明 APRIL 可能参与肾病发生过程。APRIL 也与胃癌的发生有关, ZHANG 等^[14]研究发现, APRIL 与患者体内幽门螺杆菌的数目成正比, APRIL 可以通过激活核转录因子- κ B(NF- κ B)通路信号促进胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭等过程。在 KIM 等^[7]的研究中, APRIL 水平在卵巢癌患者体内升高, 可以作为诊断卵巢癌的生物学指标。本研究中, EOC 患者血清 APRIL 水平显著高于健康组, 而死亡组水平也显著高于生存组。患者 3 年生存分析结果也显示, APRIL 高表达组生存率显著低于低表达组。ROC 曲线显示, APRIL 预测 EOC 患者预后的 AUC 为 0.788, 其灵敏度、特异度分别为 71.05%、75.00%, 具有一定的预测价值, 表明血清 APRIL 水平变化可能作为评估 EOC 患者预后情况辅助指标。

Gal-1 通过与 β 半乳糖苷活性位点结合, 调控人体各种生命活动。有研究发现, Gal-1 与人体疾病的

发生密切相关^[6,8]。Gal-1 是一种天然的免疫调节分子,能抑制 T 细胞增殖分化,促进 T 细胞凋亡,抑制人体免疫活动^[15]。而 Gal-1 也能增强甲状腺髓样癌细胞增殖扩散,促进癌细胞血管增生^[16]。在 ZHU 等^[17]的研究中,锌指蛋白 64 抗体可以在转录水平上促进 Gal-1 表达。随着 Gal-1 水平升高,胃癌细胞进一步增殖、转移,侵入人体健康细胞,增加癌细胞数量,加重患者病情。有研究表明,Gal-1 水平升高也会导致胃癌患者预后情况更差,表明 Gal-1 可以作为评估胃癌患者预后的指标。因为 Gal-1 能加强多种癌细胞生命活动,促进癌细胞扩增转移,未来有望被作为治疗癌症的靶分子^[18-19]。本研究中,血清 Gal-1 水平在 EOC 患者体内升高,且会影响患者预后情况,Gal-1 高表达组生存率也显著低于低表达组。Gal-1 对预后预测的 AUC 为 0.831,灵敏度、特异度分别为 78.95%、73.21%,具有一定的预测价值,表明血清 Gal-1 参与卵巢癌的发展,其水平变化可能作为 EOC 患者预后评估的指标。

除此之外,临床病理特征分析发现,血清 APRIL、Gal-1 水平变化与肿瘤位置、肿瘤最大径、FIGO 分期、分化程度、是否有淋巴结转移、组织学分型、CA125、HE4 水平有关;且 Cox 回归分析显示 FIGO 分期Ⅲ+Ⅳ期、低分化程度、淋巴结转移、浆液性组织学分型、CA125≥200 U/mL、HE4≥200 pmol/L 及高表达的 APRIL、Gal-1 均是 EOC 患者预后死亡的危险因素。且 ROC 曲线结果表明,APRIL、Gal-1 联合对预后预测的 AUC 为 0.925,高于二者单独诊断,进一步证实了血清 APRIL、Gal-1 的表达水平可能与 EOC 患者的病情严重程度及预后状况密切相关。

综上所述,EOC 患者血清 APRIL、Gal-1 水平显著升高,二者水平变化与肿瘤位置、肿瘤最大径、FIGO 分期、分化程度、淋巴结转移、组织学分型等临床病理特征及预后情况有关。因此,血清 APRIL、Gal-1 水平可能作为 EOC 患者预后评估的生物学指标,帮助临床改善预后情况。然而本研究也有较多不足之处,选取的研究对象仅在本院范围内,数量也较少,缺乏普遍性。未来将扩大范围、增加数量,深入探索本研究内容,进一步充实本研究结果。

参考文献

[1] ARMSTRONG D K, ALVAREZ R D, BACKES F J, et al. NCCN guidelines® insights: ovarian cancer, version 3. 2022[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(9): 972-980.

[2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[3] KURNIT K C, FLEMING G F, LENGYEL E. Updates and new options in advanced epithelial ovarian cancer treatment[J]. Obstet Gynecol, 2021, 137(1): 108-121.

[4] NEBGEN D R, LU K H, BAST R C JR. Novel approa-

ches to ovarian cancer screening[J]. Curr Oncol Rep, 2019, 21(8): 75.

[5] ULLAH M A, MACKAY F. The BAFF-APRIL system in cancer[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(6): 1791.

[6] HERMENEAN A, OATIS D, HERMAN H, et al. Galectin-1-a key player between tissue repair and fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10): 5548.

[7] KIM H, WON B H, CHOI J I, et al. BRAK and APRIL as novel biomarkers for ovarian tumors[J]. Biomark Med, 2022, 16(9): 717-729.

[8] GOUD N S, BHATTACHARYA A. Human Galectin-1 in multiple cancers: a privileged molecular target in oncology[J]. Mini Rev Med Chem, 2021, 21(15): 2169-2186.

[9] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(7): 739-749.

[10] NOWACKA K H, JABLONSKA E. Role of the APRIL molecule in solid tumors[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2021, 61: 38-44.

[11] MATHUR M, CHAN T M, OH K H, et al. A proliferation-inducing ligand (APRIL) in the pathogenesis of immunoglobulin a nephropathy: a review of the evidence[J]. J Clin Med, 2023, 12(21): 6927.

[12] 陈祺, 张贝, 唐长玖. 过敏性紫癜患儿血清 APRIL、25(OH)D、补体 C3 的表达及与体液免疫的关系[J]. 现代免疫学, 2022, 42(2): 133-138.

[13] 刘丹, 王晓霞, 王洪, 等. 以 BAFF/APRIL 为靶点药物治疗系统性红斑狼疮临床研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(6): 535-539.

[14] ZHANG Q, NI Y, ZHI X, et al. Involvement of APRIL in helicobacter pylori-related gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(6): 1685-1697.

[15] KANE B J, FETTIS M M, FARHADI S A, et al. Site-specific cross-linking of galectin-1 homodimers via poly(ethylene glycol) bismaleimide[J]. Cell Mol Bioeng, 2021, 14(5): 523-534.

[16] TAUSANOVIC K M, ZIVALJEVIC V R, ZORIĆ G V, et al. Predictive value of calcium test for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in patients with moderately elevated basal calcitonin[J]. Endocr Pract, 2021, 27(11): 1077-1081.

[17] ZHU M, ZHANG P, YU S, et al. Targeting ZFP64/GAL-1 axis promotes therapeutic effect of nab-paclitaxel and reverses immunosuppressive microenvironment in gastric cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 14.

[18] CORRAL J M, PUERTO-NEVADO L D, CEDEÑO M, et al. Galectin-1, a novel promising target for outcome prediction and treatment in SCLC[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 156: 113987.

[19] GOUD N S, SOUKYA P S L, GHOSH M, et al. Human galectin-1 and its inhibitors: privileged target for cancer and HIV[J]. Mini Rev Med Chem, 2019, 19(16): 1369-1378.