

• 论 著 •

卵巢癌患者血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 表达水平与病理分期及预后的相关性研究

吴 玮¹, 汪 婕², 陆 泓^{3△}1. 南通市肿瘤医院检验科, 江苏南通 226300; 2. 启东市中医院检验科, 江苏南通 226200;
3. 南通市肿瘤医院妇科, 江苏南通 226300

摘要:目的 探讨卵巢癌(OC)患者血清趋化因子(C-X3-C 基序)受体 1(CX3CR1)、含甲酸同源 2 结构域 3(FHOD3)、G 蛋白偶联受体 176(GPR176)表达水平与病理分期的关系,并分析三者联合对预后的预测价值。方法 选择 2021 年 1 月至 2023 年 3 月南通市肿瘤医院收治的 OC 患者 175 例为 OC 组,根据随访结果分为预后良好组 114 例和预后不良组 61 例。另选择同期接受治疗的卵巢良性肿瘤患者 100 例为良性肿瘤组,以及 100 例健康体检者为对照组。采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 的表达水平;Spearman 法分析 OC 患者血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 的表达水平与病理分期的相关性,Pearson 法分析 OC 患者血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 表达水平与糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)的相关性,Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 与 OC 患者预后的关系,Cox 回归分析 OC 患者预后的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 对 OC 患者预后的预测价值。结果 OC 组患者血清 CA125、HE4 及 CX3CR1、FHOD3、GPR176 的 mRNA 表达水平显著高于良性肿瘤组和对照组,且不同病理分期 OC 患者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。OC 患者血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 表达水平与病理分期($r = 0.502, 0.429, 0.499$)及 CA125($r = 0.512, 0.493, 0.486$)、HE4($r = 0.394, 0.382, 0.454$)均呈正相关($P < 0.05$)。预后不良组患者中病理分期 III~IV 期、低分化程度的占比、血清 CA125、HE4 及 CX3CR1、FHOD3、GPR176 的 mRNA 表达水平显著高于预后良好组($P < 0.05$)。CX3CR1、FHOD3、GPR176 低表达患者 2 年无进展生存率均高于各自高表达患者(80.95%、71.26%、73.26% vs. 50.55%、59.09%、57.30%);Log-Rank $\chi^2 = 18.354, 4.565, 5.959$, 均 $P < 0.05$)。病理分期 III~IV 期、低分化程度以及血清 CA125、HE4、CX3CR1、FHOD3、GPR176 表达水平升高是影响 OC 患者预后的危险因素($P < 0.05$)。血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 以及三者联合预测 OC 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.800、0.815、0.806、0.910,三者联合检测预测效果更佳($Z_{三者联合-CX3CR1} = 2.496, Z_{三者联合-FHOD3} = 2.000, Z_{三者联合-GPR176} = 2.506$, 均 $P < 0.05$)。结论 OC 患者血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 表达水平升高,与病理分期及预后密切相关,三者联合评估 OC 患者预后预测效果更佳。

关键词: 卵巢癌; 趋化因子(C-X3-C 基序)受体 1; 含甲酸同源 2 结构域 3; G 蛋白偶联受体 176; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.08.003 **中图法分类号:**R737.31;R730.43

文章编号:1673-4130(2026)08-0907-08 **文献标志码:**A

Study on the correlation between serum CX3CR1, FHOD3, GPR176 with pathological staging and prognosis in ovarian cancer patients

WU Wei¹, WANG Jie², LU Hong^{3△}

1. Department of Clinical Laboratory, Nantong Tumor Hospital, Nantong, Jiangsu 226300, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Qidong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong, Jiangsu 226200, China; 3. Department of Gynaecology, Nantong Tumor Hospital, Nantong, Jiangsu 226300, China

Abstract: Objective To explore the relationship between the expression levels of serum chemokine (C-X3-C motif) receptor 1 (CX3CR1), formin homology 2 domain containing 3 (FHOD3), and G-protein coupled receptor 176 (GPR176) in ovarian cancer (OC) patients and pathological staging, and to analyze the predictive value of the combination of the three for prognosis. **Methods** Totally 175 patients with OC admitted to Nantong Tumor Hospital from January 2021 to March 2023 (OC group) were included. Based on the follow-up results, patients were divided into good prognosis group (114 cases) and poor prognosis group (61 cases).

Meantime, another 100 patients with benign ovarian tumors who received treatment (benign tumor group) and 100 healthy individuals who underwent physical examine (control group) were included. Real-time quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect serum CX3CR1, FHOD3, and GPR176 expression levels. Spearman method was used to analyze the correlation between serum CX3CR1, FHOD3, GPR176 expression levels and pathological staging in OC patients. Pearson method was used to analyze the correlation between serum CX3CR1, FHOD3, GPR176 expression levels and CA125 and HE4. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between serum CX3CR1, FHOD3, GPR176 and the prognosis of OC patients. Cox regression was performed to discuss the factors influencing the prognosis of OC patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was performed to discuss the predictive value of serum CX3CR1, FHOD3, and GPR176 for the prognosis of OC patients. **Results** Serum cancer antigen 125 (CA125), human epididymis protein 4 (HE4), and mRNA expression levels of CX3CR1, FHOD3, and GPR176 were significantly higher in the OC group compared to the benign tumor group and there was a statistically significant difference between different pathological stages ($P < 0.05$). The expression levels of CX3CR1, FHOD3, and GPR176 in serum of patients with OC were positively correlated with pathological staging ($r = 0.502, 0.429, 0.499$), CA125 ($r = 0.512, 0.493, 0.486$), and HE4 ($r = 0.394, 0.382, 0.454$, all $P < 0.05$). The proportion of patients with pathological stages III – IV and low differentiation degree, as well as the mRNA expression levels of serum CA125, HE4, CX3CR1, FHOD3, and GPR176, were significantly higher in the poor prognosis group compared to the good prognosis group ($P < 0.05$). The 2-year progression-free survival rate of patients with low expression of CX3CR1, FHOD3, and GPR176 was higher than that of patients with high expression of each respective gene (80.95%, 71.26%, 73.26% vs. 50.55%, 59.09%, 57.30%, Log Rank $\chi^2 = 18.354, 4.565, 5.959$, all $P < 0.05$). Pathological stage III – IV, low differentiation degree, and elevated expression levels of serum CA125, HE4, CX3CR1, FHOD3, and GPR176 are risk factors affecting the prognosis of OC patients ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum CX3CR1, FHOD3, GPR176, and their combination in predicting the prognosis of OC patients were 0.800, 0.815, 0.806, and 0.910, respectively. The combined detection of these three markers demonstrated superior predictive performance ($Z_{\text{combination-CX3CR1}} = 2.496, Z_{\text{combination-FHOD3}} = 2.000, Z_{\text{combination-GPR176}} = 2.506$, all $P < 0.05$). **Conclusion** Serum CX3CR1, FHOD3, and GPR176 expression levels are elevated in patients with OC, and they are closely related to pathological staging and prognosis. In addition, the combination of the three factors has a better predictive effect on the prognosis of OC patients.

Key words: ovarian cancer; chemokine (C-X3-C motif) receptor 1; formin homology 2 domain containing 3; G-protein coupled receptor 176; prognosis

卵巢癌(OC)是一种侵袭性恶性疾病,其发病率和病死率均较高。由于OC早期症状不明显,多数患者确诊时已处于晚期,预后较差^[1]。OC的治疗方式主要以手术为主,辅以化疗、靶向治疗等综合治疗手段,虽然均具有一定的临床疗效,但其5年生存率仍较低,仅为40%~50%^[2]。趋化因子(C-X3-C基序)受体1(CX3CR1)主要在免疫细胞膜上表达,能与其唯一的内源性配体CX3CL1结合,介导免疫细胞的趋化和黏附功能。CX3CR1/CX3CL1信号通路在炎症反应、新生血管生成、免疫细胞迁移、肿瘤细胞增殖和侵袭等过程中发挥重要作用^[3]。研究发现,在乳腺癌、前列腺癌和胰腺癌中,CX3CR1参与肿瘤细胞的扩散和转移^[4]。含甲酸同源2结构域3(FHOD3)是一种肌动蛋白聚合调节因子,参与细胞骨架重塑,细胞迁移、增殖和分化,与癌症发生发展密切相关^[5]。G蛋白偶联受体176(GPR176)属于G蛋白偶联受体1家族,与G蛋白亚类(Gz/Gx)相关,能够减少环磷酸

腺苷的产生^[6]。据报道,GPR176通过恶化侵袭性表型参与乳腺癌的发生和进展^[7]。目前,关于血清CX3CR1、FHOD3、GPR176与OC的相关研究较少,三者与OC病理分期及预后的关系尚不可知。因此,本研究旨在探讨OC患者血清CX3CR1、FHOD3、GPR176表达水平与病理分期及预后的关系,并分析三者联合对OC患者预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2021年1月至2023年3月南通市肿瘤医院(下称本院)收治的OC患者175例作为OC组,年龄20~78岁,平均(51.59±7.04)岁;病程2~5年,平均(3.22±1.02)年;组织学分型:卵巢上皮性癌159例,性索间质肿瘤3例,生殖细胞肿瘤9例,转移性肿瘤4例;肿瘤最大径2~7cm,平均(3.52±0.82)cm;病理分期:I~II期73例,III~IV期102例;分化程度:低分化61例,中高分化114例;淋巴结转移82例;腹水35例。另选择同期接受治疗的卵巢

良性肿瘤患者 100 例作为良性肿瘤组,年龄 19~75 岁,平均(50.33±6.72)岁;病程 2~5 年,平均(3.08±1.23)年;组织学分型:浆液性卵巢囊肿 66 例,黏液性卵巢囊肿 23 例,卵巢纤维瘤 11 例;肿瘤最大径 2~6 cm,平均(3.34±0.73)cm。同期选择 100 例健康体检者作为对照组,年龄 19~80 岁,平均(52.22±6.51)岁。本研究经本院伦理委员会批准,研究对象均知情并签署知情同意书(伦理批号:2020106)。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)符合 OC^[8] 和卵巢良性肿瘤诊断标准,并经病理活检证实;(2)初次发病且未接受放疗和化疗等治疗;(3)接受根治性手术切除。排除标准:(1)既往接受过 OC 治疗或其他恶性肿瘤患者;(2)全身性多器官衰竭或中枢神经系统疾病患者;(3)伴有宫颈炎、子宫肌瘤等宫颈疾病患者;(4)无糖尿病等慢性病史患者;(5)合并全身炎症性疾病或血液、感染性疾病患者。

1.3 方法

1.3.1 主要仪器设备 高速低温离心机购自上海信帆生物科技有限公司(货号:XF-SX1081),超微量紫外分光光度计购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司,TRIzol 试剂盒购自北京简石生物技术有限公司(货号:TR205),M-MLV 逆转录酶试剂盒购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司(货号:R021-01),SYBR Green qPCR 试剂盒购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司(货号:S272945),BKI2200 全自动化学发光免疫分析仪购自企晟(上海)医疗器械有限公司。

1.3.2 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 法检测 CX3CR1、FHOD3、GPR176 的 mRNA 表达水平 收集 OC 患者和卵巢良性肿瘤患者入院次日清晨的空腹静脉血 5 mL,离心分离血清,在-80℃下保存。使用 TRIzol 试剂盒提取血清中的总 RNA;使用超微量紫外分光光度计检测 RNA 的浓度与纯度;使用 M-MLV 逆转录酶试剂盒按照生产商方案进行逆转录反应;使用 SYBR Green RT-qPCR 试剂盒(货号:S272945,上海阿拉丁生化科技股份有限公司)进行 RT-qPCR。GAPDH 用作内参。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 的相对表达量。见表 1。

1.3.3 血清糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4

(HE4)水平检测 采用化学发光免疫定量分析法检测 CA125、HE4 水平。

1.4 随访 在 OC 患者治疗后通过门诊复查、电话联系等方式进行随访,为期 2 年。记录患者预后状况,预后不良定义为术后复发转移或死亡。根据随访结果分为预后良好组(114 例)和预后不良组(61 例)。

1.5 统计学处理 使用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料采用例数或百分率表示,两组间采用 χ^2 检验。采用 Spearman 法分析 OC 患者血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 水平与病理分期的相关性;Pearson 法分析 OC 患者血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 水平与 CA125、HE4 的相关性, $r \geq 0.8$ 时,两变量间高度相关, $0.5 \leq r < 0.8$ 时,两变量中度相关, $0.3 < r < 0.5$ 时,两变量基本不相关;Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 与 OC 患者预后的关系;Cox 回归分析 OC 患者预后的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 对 OC 患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 引物名称及序列

基因	引物序列	产物大小 (bp)
CX3CR1	上游:5'-ACTTTGAGTACGATGATTTGGCT-3'	135
	下游:5'-GGTAAATGTCGGTGACACTCTT-3'	
FHOD3	上游:5'-ATCATCCTTCAGGCAGCACC-3'	218
	下游:5'-ATGAGGGGCTATGGCTCAGA-3'	
GPR176	上游:5'-TTGAGGCGCAAGAGAGAGCTA-3'	152
	下游:5'-GTCCACCACTCGGTGAAGAAA-3'	
GAPDH	上游:5'-ACACCCACTCCTCCACCTTT-3'	110
	下游:5'-TTACTCCTTGGAGGCCATGT-3'	

2 结果

2.1 两组血清 CA125、HE4 及 CX3CR1、FHOD3、GPR176 的 mRNA 表达水平比较 OC 组患者血清 CA125、HE4 及 CX3CR1、FHOD3、GPR176 的 mRNA 表达水平显著高于良性肿瘤组及对照组,且良性肿瘤组与对照组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清 CA125、HE4 及 CX3CR1、FHOD3、GPR176 的 mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)	CX3CR1	FHOD3	GPR176
对照组	100	12.43±3.21	48.32±12.43	1.01±0.25	1.04±0.27	1.08±0.32
良性肿瘤组	100	23.56±4.28 ^a	74.15±22.22 ^a	1.46±0.26 ^a	1.58±0.36 ^a	1.35±0.32 ^a
OC 组	175	90.22±28.15 ^{ab}	170.26±50.63 ^{ab}	2.05±0.29 ^{ab}	2.23±0.34 ^{ab}	1.97±0.29 ^{ab}
F		651.740	416.603	489.273	430.442	298.347
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与良性肿瘤组相比,^b $P < 0.05$ 。

2.2 OC 患者不同病理分期血清 CA125、HE4 及 CX3CR1、FHOD3、GPR176 的 mRNA 表达水平比较 Ⅲ~Ⅳ期 OC 患者血清 CA125、HE4 及

CX3CR1、FHOD3、GPR176 的 mRNA 表达水平显著高于 I~II 期 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 OC 患者不同病理分期血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 的 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分期	n	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)	CX3CR1	FHOD3	GPR176
I~II 期	73	81.61±12.35	154.49±37.46	1.88±0.20	2.07±0.28	1.81±0.21
III~IV 期	102	97.05±20.44	184.49±45.23	2.17±0.28	2.35±0.33	2.08±0.28
t		5.495	4.979	7.572	5.888	6.955
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 OC 患者血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 水平与病理分期及 CA125、HE4 的相关性分析 OC 患者血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 水平与病理分期

($r = 0.502, 0.429, 0.499$) 及 CA125 ($r = 0.512, 0.493, 0.486$)、HE4 ($r = 0.394, 0.382, 0.454$) 均呈正相关 ($P < 0.05$)。见图 1~3。

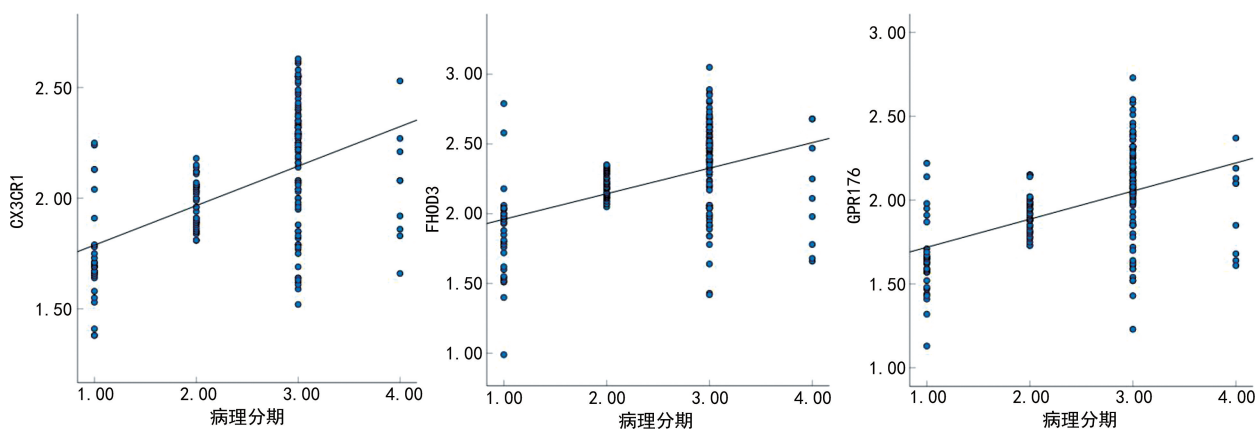


图 1 OC 患者血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 水平与病理分期的相关性

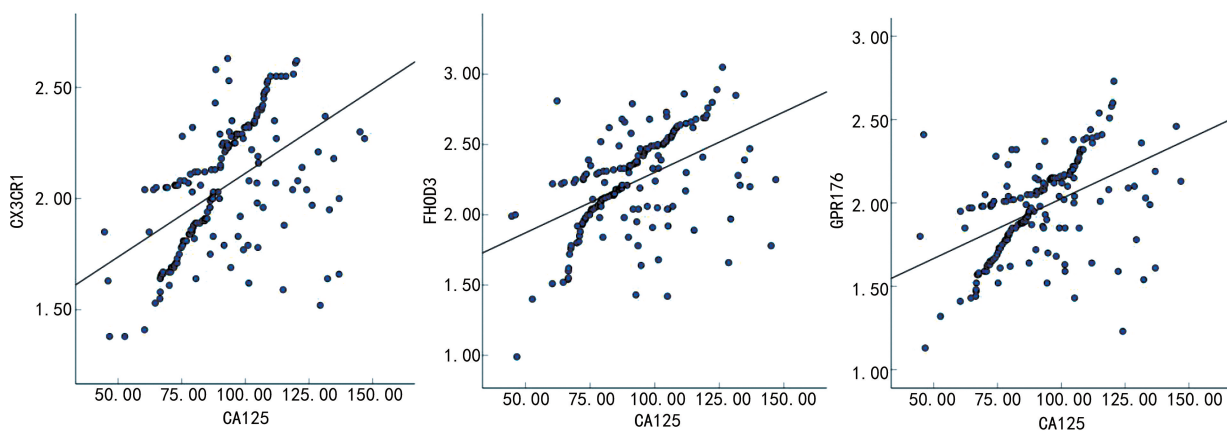


图 2 OC 患者血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 水平与 CA125 的相关性

2.4 OC 患者预后临床资料及血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 的 mRNA 表达水平比较 两组患者年龄、病程、组织学分型、肿瘤最大径、淋巴结转移、腹水比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),预后不良组

患者病理分期 III~IV 期、低分化程度占比、血清 CA125、HE4 及 CX3CR1、FHOD3、GPR176 的 mRNA 表达水平显著高于预后良好组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 OC 患者预后临床资料及血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 mRNA 水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	预后良好组 (n=114)	预后不良组 (n=61)	t/χ ²	P
年龄(岁)	51.14±6.54	52.43±7.12	1.205	0.230
病程(年)	3.15±0.88	3.35±1.13	1.294	0.197

续表 4 OC 患者预后临床资料及血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 mRNA 水平比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	预后良好组($n=114$)	预后不良组($n=61$)	t/χ^2	P
组织学分型			0.546	0.909
卵巢上皮性癌	102(89.47)	57(93.44)		
性索间质肿瘤	3(2.63)	0(0.00)		
生殖细胞肿瘤	6(5.26)	3(4.92)		
转移性肿瘤	3(2.64)	1(1.64)		
肿瘤最大径(cm)	3.46 \pm 0.74	3.63 \pm 0.86	1.367	0.173
病理分期			4.300	0.038
I~II期	54(47.37)	19(31.15)		
III~IV期	60(52.63)	42(68.85)		
分化程度			5.030	0.025
低分化	33(28.95)	28(71.05)		
中高分化	81(45.90)	33(54.10)		
淋巴结转移			2.966	0.085
否	66(57.89)	27(44.26)		
是	48(42.11)	34(55.74)		
腹水			2.271	0.132
无	95(83.33)	45(73.77)		
有	19(16.67)	16(26.23)		
CA125(U/mL)	82.61 \pm 20.19	104.44 \pm 24.52	6.315	<0.001
HE4(pmol/L)	160.20 \pm 32.15	189.06 \pm 45.33	4.884	<0.001
CX3CR1	1.95 \pm 0.25	2.21 \pm 0.24	7.456	<0.001
FHOD3	2.11 \pm 0.29	2.45 \pm 0.32	7.217	<0.001
GPR176	1.87 \pm 0.26	2.15 \pm 0.24	7.067	<0.001

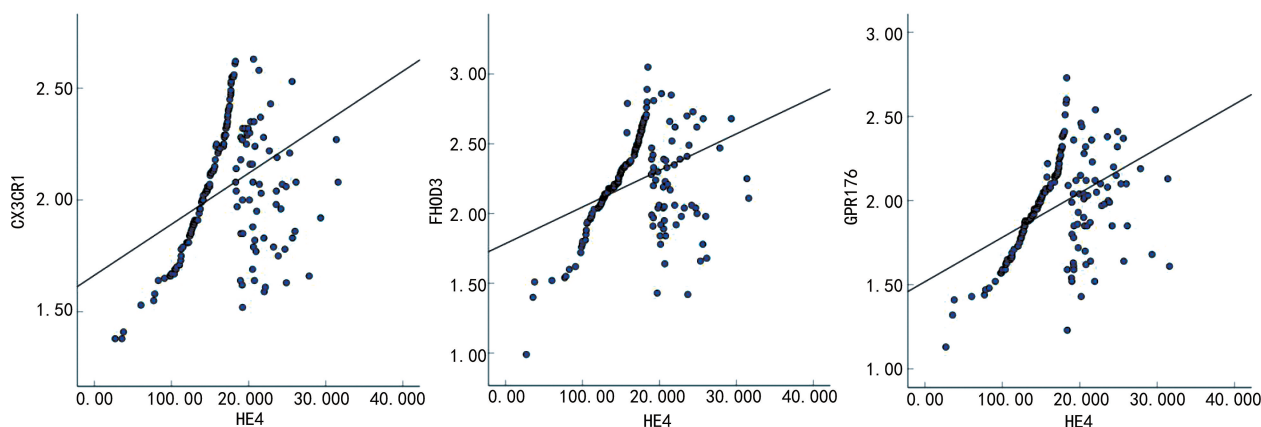


图 3 OC 患者血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 水平与 HE4 的相关性

2.5 血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 与 OC 患者预后的关系 以 OC 患者血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 水平均值为临界值,将患者分为 CX3CR1 低表达组($n=84$)与高表达组($n=91$)、FHOD3 低表达组($n=87$)与高表达组($n=88$)、GPR176 低表达组($n=86$)与高表达组($n=89$)。175 例 OC 患者术后复发 42 例,死亡 19 例,2 年无进展生存率为 65.14%。CX3CR1 低表达组 2 年无进展生存率为

80.95%,高于 CX3CR1 高表达组的 50.55%($\chi^2 = 18.354, P < 0.001$);FHOD3 低表达组 2 年无进展生存率为 71.26%,高于 FHOD3 高表达组的 59.09%($\chi^2 = 4.565, P = 0.033$);GPR176 低表达组 2 年无进展生存率为 73.26%,高于 GPR176 高表达组的 57.30%($\chi^2 = 5.959, P = 0.015$)。见图 4~6。

2.6 Cox 回归分析 OC 患者预后的影响因素 以 OC 患者 2 年预后状况为因变量(不良=1,良好=0),

以病理分期(I~II期=0, III~IV期=1)、分化程度(中高分化=0, 低分化=1)以及血清 CX3CR1(低表达=0, 高表达=1)、FHOD3(低表达=0, 高表达=1)、GPR176(低表达=0, 高表达=1)及 CA125、HE4(实测值)为自变量。Cox 回归分析结果显示, 病理分期 III~IV 期、低分化程度以及血清 CA125、HE4、CX3CR1、FHOD3、GPR176 水平升高是影响 OC 患者预后的危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

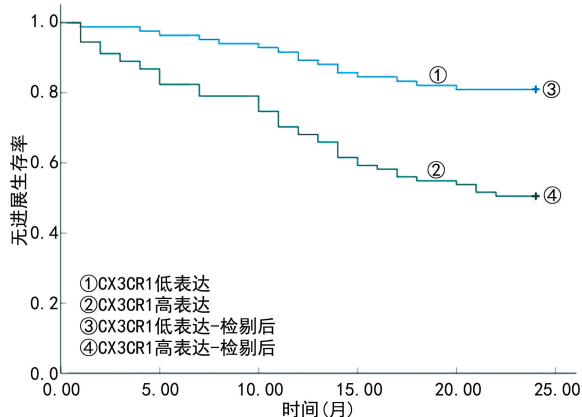


图 4 血清 CX3CR1 与 OC 患者预后的关系

2.7 血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 对 OC 患者预后的预测价值 血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 以及三者联合预测 OC 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.800、0.815、0.806、0.910, 三者联合检测预测效果更佳($Z_{三者联合-CX3CR1} = 2.496$ 、 $Z_{三者联合-FHOD3} = 2.000$ 、 $Z_{三者联合-GPR176} = 2.506$, $P = 0.013$ 、 0.046 、

0.012)。见表 6。

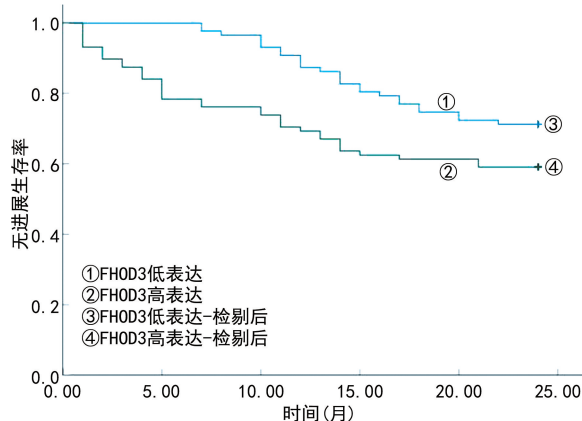


图 5 血清 FHOD3 与 OC 患者预后的关系

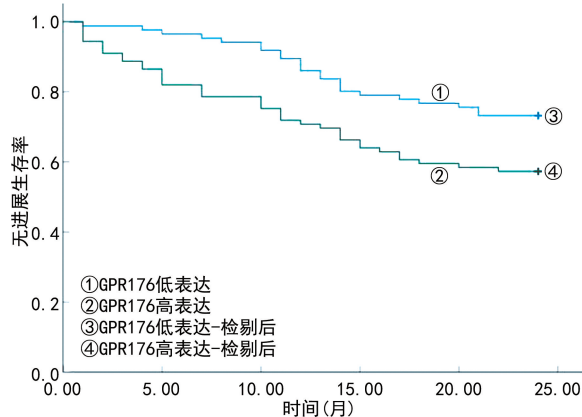


图 6 血清 GPR176 与 OC 患者预后的关系

表 5 Cox 回归分析 OC 患者预后的影响因素

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
病理分期	0.261	0.124	4.424	0.035	1.298	1.018~1.655
分化程度	0.376	0.173	4.716	0.030	1.456	1.037~2.044
CA125	0.367	0.157	5.477	0.019	1.444	1.062~1.964
HE4	0.268	0.105	6.502	0.011	1.307	1.064~1.606
CX3CR1	0.557	0.217	6.583	0.010	1.745	1.140~2.670
FHOD3	0.768	0.315	5.948	0.015	2.156	1.163~3.997
GPR176	0.629	0.254	6.135	0.013	1.876	1.140~3.086

表 6 血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 对 OC 患者预后的预测价值

项目	AUC	截断值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
CX3CR1	0.800	2.15	0.733~0.857	75.41	82.46	0.579
FHOD3	0.815	2.37	0.750~0.870	80.33	90.35	0.707
GPR176	0.806	2.07	0.740~0.862	75.41	84.21	0.596
三者联合	0.910	—	0.858~0.948	96.72	84.21	0.809

注:—表示无数据。

3 讨论

OC 的病死率在女性生殖系统恶性肿瘤中位居首

位, 由于其位于盆腔深部、起病隐匿且进展迅速, 导致多数患者确诊时已处于晚期(病理分期为 III~IV

期)^[9]。据统计,OC 患者 I 期 5 年生存率为 76%~93%,II 期为 60%~74%,III 期为 23%~41%,IV 期为 11%^[10]。目前临床上以病理活检用作诊断卵巢肿瘤的金标准,但其为有创检查,不宜作为常规检查^[11]。因此,迫切需要寻找有效的生物标志物用于 OC 的早期诊断、病情评估及预后判断。

本研究通过检测发现,OC 患者血清中 CX3CR1、FHOD3、GPR176 的 mRNA 表达水平显著升高,且与病理分期呈显著正相关,提示 CX3CR1、FHOD3、GPR176 可能参与了 OC 的发生与发展进程。推测在 OC 发生过程中,缺氧和炎症反应促进 CX3CR1 表达,CX3CR1 高表达通过调节肿瘤微环境中的血管生成、细胞极化并诱导细胞可塑性^[12-13],并以 CX3CL1 依赖性方式促进癌细胞与间皮细胞的黏附、癌细胞的增殖和迁移^[14]。FHOD3 基因可能通过激活 Ras 同源家族成员 A/Rho 相关蛋白激酶 1/LIM 结构域激酶 1 信号通路发挥致癌作用^[15],并参与调节肿瘤细胞的肌动蛋白细胞骨架和抑制胱天蛋白酶 3 介导的级联反应,促进肿瘤细胞的迁移和侵袭,保护肿瘤细胞免受凋亡机制的杀伤^[5]。而 GPR176 通过与 GNAS 结合,持续激活磷腺苷/蛋白激酶 A/BCL2 相互作用蛋白 3 样级联反应,并进一步抑制线粒体自噬的激活^[16]。三者可能构成了一个协同促进 OC 进展的网络:GPR176 接收外界信号,FHOD3 驱动细胞形态改变与运动,CX3CR1 则引导其向特定微环境定向迁移,共同促进癌症进展。本研究预后分析发现,预后不良组患者血清 CX3CR1、FHOD3、GPR16 的 mRNA 表达水平显著升高,其低表达患者 2 年无进展生存率均高于各自高表达患者,是 OC 患者预后的影响因素。表明高水平的 CX3CR1、FHOD3、GPR16 可能导致患者预后不良,CX3CL1/CX3CR1 编码区存在多种氨基酸替换的单核苷酸多态性(SNPs),例如 T280M SNP 和 V249I SNP,这些突变可能影响肿瘤细胞的表达、功能和活性,进而更易出现复发和转移,降低患者的生存率^[15]。FHOD3 可能通过调节肿瘤细胞的骨架重塑和迁移能力,促进肿瘤的转移和复发。此外,FHOD3 还可能参与 OC 的上皮-间质转化过程,增强癌细胞的侵袭和转移能力,导致患者预后不佳^[17]。GPR176 可能通过增加 B 淋巴细胞瘤-2/Bcl-2 相关 X 蛋白或激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶点通路来促进增殖并抑制细胞凋亡,并通过增加 Zeb1、Snail 和 Twist1 在 OC 中启动上皮间质转化,影响患者预后^[18]。

此外,相关性分析发现,OC 患者血清中 CX3CR1、FHOD3、GPR176 与经典肿瘤标志物 CA125 及 HE4 水平呈低至中度正相关,表明本研究的新标志物与经典标志物在反映 OC 肿瘤负荷和

疾病进展方面具有一致性。CX3CR1、FHOD3 和 GPR176 在卵巢癌的生物行为中,可能扮演着不同于 CA125 和 HE4 的独特角色。CX3CR1 可能与促进肿瘤细胞的迁移、侵袭及塑造免疫抑制微环境有关^[14],FHOD3 表达上调可能与肿瘤细胞的迁移和侵袭有关^[5],GPR176 可能参与调控肿瘤细胞的内部信号转导,影响其增殖或存活^[16],三者可能与主要反映肿瘤总量的 CA125 和 HE4 形成功能互补,共同推动癌症进展。经 ROC 曲线分析显示,血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 单独预测 OC 患者预后的 AUC 分别为 0.800、0.815、0.806,而三者联合检测的 AUC 为 0.910,其预测效果优于单独预测,表明三者联合检测可提高准确性,在临床应用上具有一定的价值。卢建军等^[19]研究表明,术前血清 HE4、CA125 预测子宫内膜癌患者预后的 AUC 分别为 0.724、0.588。本研究构建的 CX3CR1/FHOD3/GPR176 联合预测模型在区分预后方面的效能显著优于传统标志物,凸显了其较大的临床转化潜力与应用价值。此外,三者与 CA125/HE4 并非竞争关系,而是构成了一个有价值的补充,能够从分子机制层面提供增量信息,从而实现更精准的预后风险分层。

综上所述,OC 患者血清 CX3CR1、FHOD3、GPR176 的表达水平与其病理分期及预后密切相关,且在 OC 的发生、发展、侵袭和转移过程中发挥着重要作用,有望成为 OC 诊断、病情评估及预后判断的新型生物标志物。然而,目前的研究仍存在一些不足之处,本研究为单中心研究,样本量有限,可能存在选择偏倚,且仅检测了血清中的 mRNA 表达水平,未能进一步在组织蛋白层面验证其表达,并深入探讨其具体的功能机制。未来需要在更大的、独立的前瞻性队列中,使用预先设定的固定临界值进行验证。需要进一步深入研究,以更好地阐明它们的作用机制和临床应用价值,为 OC 患者的精准治疗提供理论依据和技术支持。

参考文献

- [1] KONSTANTINOPOULOS P A, MATULONIS U A. Clinical and translational advances in ovarian cancer therapy[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(9): 1239-1257.
- [2] ZHANG R, SIU M K Y, NGAN H Y S, et al. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 12041.
- [3] SHAO D, ZHOU H, YU H, et al. CX3CR1 is a potential biomarker of immune microenvironment and prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(3): e36891.
- [4] RIVAS-FUENTES S, SALGADO-AGUAYO A, ARRATIA-QUIJADA J, et al. Regulation and biological func-

- tions of the CX3CL1-CX3CR1 axis and its relevance in solid cancer: a mini-review[J]. *J Cancer*, 2021, 12(2): 571-583.
- [5] HUANG Y, ZHANG Y, SHEN Z, et al. FHOD3 shows clinical significance in progression of ovarian cancer through regulation of caspase-3 signaling pathway[J]. *Gene*, 2025, 933(1): 148943.
- [6] YUN W J, LI J, YIN N C, et al. The promoting effects of GPR176 expression on proliferation, chemoresistance, lipogenesis and invasion of oesophageal cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(16): 14641-14655.
- [7] YUN W J, XUE H, YANG N, et al. Oncogenic roles of GPR176 in breast cancer: a potential marker of aggressiveness and a potential target of gene therapy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2023, 25(10): 3042-3056.
- [8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)卵巢癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社: 2019.
- [9] 岳红, 汤进, 陈钢. 血清 ALP、HE4 联合 SII 指数与卵巢癌肿瘤良恶性程度相关性及其预后影响因素分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(22): 2412-2416.
- [10] TIAN L, LI X, LAI H, et al. SLC11A2: a promising biomarker and therapeutic target in ovarian cancer[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 1132.
- [11] 王兴霞, 张雪, 赵亚南, 等. 卵巢癌患者组织及血清 AD-*PN*、*CA-125*、*CRABP2* 表达与临床病理特征及预后的相关性[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2024, 32(5): 921-927.
- [12] CHAUDHRI A, BU X, WANG Y, et al. The CX3CL1-CX3CR1 chemokine axis can contribute to tumor immune evasion and blockade with a novel CX3CR1 monoclonal antibody enhances response to anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14(1): 1237715.
- [13] SZUKIEWICZ D. CX3CL1 (Fractalkine)-CX3CR1 axis in inflammation-induced angiogenesis and tumorigenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4679.
- [14] XIE J, BARBOLINA M V. Dual targeting of CXCR1 and PARP in models of High-Grade serous ovarian carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(22): 3728.
- [15] WANG X C, ZHOU H, JIANG W J, et al. Effect of CX3CL1/CX3CR1 gene polymorphisms on the clinical efficacy of carboplatin therapy in Han patients with ovarian cancer[J]. *Front Genet*, 2023, 13(1): 1065213.
- [16] TANG J, PENG W, JI J, et al. GPR176 promotes cancer progression by interacting with G protein GNAS to restrain cell mitophagy in colorectal cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(12): e2205627.
- [17] PENG Z, WANG J, HUAN Z, et al. FHOD3 promotes the progression of lung cancer by regulating the Caspase-3-Mediated signaling pathway[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2024, 18(10): 2174.
- [18] YANG N, YUN W J, CUI Z G, et al. The oncogenic roles of GPR176 in ovarian cancer: a molecular target for aggressiveness and gene therapy[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2024, 44(1): 2347430.
- [19] 卢建军, 宋建东. 子宫内膜癌术前血清 HE4, *CA125*, *OPN*, *YKL-40* 检测评估预后价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2023, 31(1): 95-99.

(收稿日期: 2025-10-01 修回日期: 2025-12-25)

(上接第 906 页)

- sistent thrombocytopenia and lethal outcome: a population study of patients with suspected sepsis requiring intensive care[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8(1): 730553.
- [14] YING J, ZHANG C, WANG Y, et al. Sulodexide improves vascular permeability via glycocalyx remodelling in endothelial cells during sepsis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14(1): 1172892.
- [15] SAORAYA J, WONGSAMITA L, SRISAWAT N, et al. Plasma syndecan-1 is associated with fluid requirements and clinical outcomes in emergency department patients with sepsis[J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 42(1): 83-89.
- [16] ZANDERS L, KNY M, HAHN A, et al. Sepsis induces interleukin 6, gp130/JAK2/STAT3, and muscle wasting[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(1): 713-727.
- [17] GENG L, LIAO B, JIN L, et al. β -Klotho promotes glycolysis and glucose-stimulated insulin secretion via GP130[J]. *Nat Metab*, 2022, 4(5): 608-626.
- [18] JIANG S, SHI D, BAI L, et al. Inhibition of interleukin-6 trans-signaling improves survival and prevents cognitive impairment in a mouse model of sepsis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119(1): 110169.
- [19] MCALLISTER E, JELLUSOVA J. BAFF signaling in B cell metabolism[J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 71(1): 69-74.
- [20] CHEUNG CK, BARRATT J, LIEW A, et al. The role of BAFF and APRIL in IgA nephropathy: pathogenic mechanisms and targeted therapies[J]. *Front Nephrol*, 2024, 3(1): 1346769.
- [21] LIAO W, XIAO H, HE J, et al. B-Cell-activating factor contributes to elevation of the content of regulatory B cells in neonatal sepsis[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2023, 175(1): 72-77.
- [22] PANG J, LI Y, TAO R, et al. Correlation between B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family level in serum and immune inflammation in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and its clinical value[J]. *Immunol Invest*, 2024, 53(4): 559-573.

(收稿日期: 2025-09-07 修回日期: 2025-11-20)