

• 短篇论著 •

上皮性卵巢癌组织中 MUC1、BDNF 的表达及意义

李娅茹, 林 萍

河北省衡水市人民医院妇科, 河北衡水 053000

摘要:目的 研究上皮性卵巢癌组织中黏蛋白 1(MUC1)、脑源性神经营养因子(BDNF)的表达及意义。方法 采用前瞻性研究的方法,以 2015 年 9 月至 2017 年 12 月在该院诊治的 62 例上皮性卵巢癌患者作为研究对象。采用聚合酶链反应检测癌组织和癌旁组织 MUC1、BDNF mRNA 的相对表达量。对比癌组织及癌旁组织的 MUC1、BDNF mRNA 表达水平,对比不同临床病理特征、不同预后患者癌组织中 MUC1、BDNF mRNA 的表达水平,并对患者癌组织中 MUC1、BDNF mRNA 的表达水平与患者临床病理特征、生存情况的相关性进行分析。结果 上皮性卵巢癌组织的 MUC1、BDNF mRNA 表达水平均高于癌旁组织($P < 0.05$)。不同年龄患者癌组织的 MUC1、BDNF mRNA 表达水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);浆液性癌组织的 MUC1、BDNF mRNA 表达水平明显高于黏液性癌($P < 0.05$);国际妇产科协会(FIGO)分期Ⅲ~Ⅳ期癌组织的 MUC1、BDNF mRNA 表达水平明显高于Ⅰ~Ⅱ期($P < 0.05$);低分化程度的患者癌组织 MUC1、BDNF mRNA 表达水平明显高于中、高分化程度的患者($P < 0.05$);生存组癌组织的 MUC1、BDNF mRNA 表达水平均明显低于死亡组($P < 0.05$)。上皮性卵巢癌组织 MUC1、BDNF mRNA 表达水平与患者生存情况呈负相关($r = -0.689, -0.551, P < 0.05$),与病理类型由黏液性癌变为浆液性癌呈正相关($r = 0.581, 0.462, P < 0.05$),与 FIGO 分期等级呈正相关($r = 0.470, 0.774, P < 0.05$),与癌组织分化程度呈负相关($r = -0.592, -0.513, P < 0.05$)。结论 上皮性卵巢癌组织 MUC1、BDNF mRNA 表达水平与患者生存情况、病理类型、FIGO 分期及分化程度密切相关,今后有望成为患者治疗效果及疾病进展评估的重要依据。

关键词: 上皮性卵巢癌; 黏蛋白 1; 脑源性神经营养因子**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.023**中图法分类号:** R446.8**文章编号:** 1673-4130(2022)01-0110-04**文献标志码:** A

有流行病学调查显示,在妇科肿瘤性疾病中,上皮性卵巢癌患者的 5 年生存率仅达到 30% 左右^[1]。上皮性卵巢癌的发病较为隐匿,往往在患者确诊为上皮性卵巢癌时,疾病已经进展至中晚期或发生转移。目前对于上皮性卵巢癌的诊断方法还未形成统一的标准^[2]。有研究报道显示,上皮性卵巢癌患者的进展与多种分子以及遗传变化相关^[3]。已有的研究显示,上皮性卵巢癌的进展与基因组的结构、生长因子受体以及抑癌基因的平衡相关^[4]。黏蛋白 1(MUC1)水平在多种腺癌中都明显升高,其主要由高度糖基化及非糖基化的区域性蛋白质形成,在正常的细胞中, MUC1 含有大量的糖基化片段,而在肿瘤细胞中,由于细胞表面的免疫抗原表位支链覆盖,所以在肿瘤细胞中 MUC1 水平明显上升^[5]。脑源性神经营养因子(BDNF)主要存在于神经系统中,该蛋白的异常表达可进一步激活磷脂酰肌醇-3 激酶信号通路,促进肿瘤细胞的恶性增殖以及对周边组织的浸润^[6]。本研究主要研究上皮性卵巢癌组织中 MUC1、BDNF mRNA 表达水平与患者预后的相关性,为上皮性卵巢癌的临床治疗以及效果评估提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

9 月至 2017 年 12 月在本医院进行诊断并治疗的 62 例上皮性卵巢癌患者作为研究对象。患者年龄 30~64 岁,平均 (43.52 ± 2.44) 岁;平均体质指数为 $(24.56 \pm 2.55) \text{ kg/m}^2$;病理类型:黏液性癌 23 例,浆液性癌 39 例;分化程度:低分化 22 例,中分化 26 例,高分化 14 例;国际妇产科协会(FIGO)分期:Ⅰ~Ⅱ期 33 例,Ⅲ~Ⅳ期患者 29 例。所有研究对象均签署知情同意书,并经医院伦理委员会论证通过。

纳入标准: (1)符合上皮性卵巢癌诊断标准^[7]; (2)预计生存时间 > 6 个月; (3) KPS^[6] 评分均 ≥ 70 分; (4)入组后,所有患者均进行手术治疗。排除标准: (1)心、肝、肾功能严重不全者; (2)存在交流障碍的患者。采用门诊复查或电话形式对患者进行 3 年随访,截止时间为死亡或随访结束。

1.2 方法 取患者的病灶部位以及癌旁组织进行匀浆处理后,以 Trizol 法进行总 RNA 提取,然后进行反转录反应合成 cDNA,采用 SYBR Green I 实时荧光 PCR 法进行扩增,检测癌组织和癌旁组织中 MUC1 和 BDNF 的 mRNA 表达水平。MUC1 上游引物: 5'-CCCACCAATTTCTCGGACACT-3', MUC1 下游引物: 5'-CAGTTCAGGATCCCCGCTATC-3'; BDNF 上游引物: 5'-TACATCTGGCTACTGGGTGTCG-

TATC-3', BDNF 下游引物: 5'-TCGCAGGGTC-CGAGGTATTC-3'; 以 GAPDH 作为内参基因, GAPDH 上游引物: 5'-TCATGGGTGTGAACCAT-GAGAA-3', GAPDH 下游引物: 5'-GGCATGGACT-GTGGTCATGAG-3'。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 MUC1、BDNF mRNA 的相对表达量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;采用 Pearson 相关进行相关性分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织和癌旁组织 MUC1、BDNF mRNA 表达水平比较 癌组织的 MUC1、BDNF mRNA 表达水平平均高于癌旁组织($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 癌组织和癌旁组织的 MUC1、BDNF mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组织	<i>n</i>	MUC1 mRNA	BDNF mRNA
癌组织	62	8.29±1.24	0.57±0.12
癌旁组织	62	3.30±1.06	0.32±0.11
<i>t</i>		24.086	8.783
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同临床病理特征患者癌组织 MUC1、BDNF mRNA 表达水平比较 不同年龄上皮性卵巢癌患者癌组织的 MUC1、BDNF mRNA 表达水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。病理类型为浆液性癌的患者癌组织中 MUC1、BDNF mRNA 表达水平明显高于黏液性癌患者($P < 0.05$);FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期的患者癌组织中 MUC1、BDNF mRNA 表达水平明显高于Ⅰ~Ⅱ期患者($P < 0.05$);低分化程度的患者癌组织中 MUC1、BDNF mRNA 水平明显高于中、高分化的患者($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床病理特征患者癌组织 TMUC1、BDNF mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	MUC1 mRNA	BDNF mRNA
年龄(岁)			
≤50	19	8.24±1.23	0.52±0.14
>50~60	27	8.33±1.27	0.59±0.17
>60~70	16	8.27±1.20	0.60±0.17
<i>F</i>		0.031	1.393
<i>P</i>		0.969	0.256
病理类型			
黏液性癌	23	6.86±1.20	0.43±0.09
浆液性癌	39	9.13±1.32	0.81±0.18
<i>t</i>		6.760	9.431
<i>P</i>		<0.001	<0.001
FIGO 分期			

续表 2 不同临床病理特征患者癌组织 TMUC1、BDNF mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	MUC1 mRNA	BDNF mRNA
Ⅰ~Ⅱ期	33	7.50±1.23	0.44±0.11
Ⅲ~Ⅳ期	29	9.18±1.37	0.72±0.17
<i>t</i>		5.088	7.790
<i>P</i>		<0.001	<0.001
分化程度			
低分化	22	10.51±1.39	0.51±0.13
中分化	26	9.01±1.31	0.59±0.17
高分化	14	6.02±1.24	0.63±0.13
<i>F</i>		49.438	3.183
<i>P</i>		<0.001	0.030

2.3 不同预后患者癌组织 MUC1、BDNF mRNA 表达水平比较 随访结束后,生存组 42 例,死亡组 20 例,生存组患者癌组织 MUC1、BDNF mRNA 表达水平均明显低于死亡组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后患者癌组织 MUC1、BDNF mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MUC1 mRNA	BDNF mRNA
生存组	42	7.54±1.29	0.51±0.14
死亡组	20	9.86±1.38	0.69±0.12
<i>t</i>		6.473	5.451
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 相关性分析 上皮性卵巢癌组织 MUC1、BDNF mRNA 表达水平与患者生存情况呈负相关($r = -0.689$ 、 -0.551 , $P < 0.05$),与病理类型由黏液性癌变为浆液性癌呈正相关($r = 0.581$ 、 0.462 , $P < 0.05$),与 FIGO 分期呈正相关($r = 0.470$ 、 0.774 , $P < 0.05$),与癌组织分化程度呈负相关($r = -0.592$ 、 -0.513 , $P < 0.05$)。见表 4。

表 4 癌组织中 MUC1、BDNF mRNA 水平与患者临床病理特征、预后的相关性分析

因素		MUC1 mRNA	BDNF mRNA
生存情况	<i>r</i>	-0.689	-0.551
	<i>P</i>	<0.001	<0.001
病理类型	<i>r</i>	0.581	0.462
	<i>P</i>	<0.001	<0.001
FIGO 分期	<i>r</i>	0.470	0.774
	<i>P</i>	<0.001	<0.001
分化程度	<i>r</i>	-0.592	-0.513
	<i>P</i>	<0.001	<0.001

3 讨论

上皮性卵巢癌是女性生殖系统最常见的恶性肿

瘤之一,在妇科恶性肿瘤的发病率中,上皮性卵巢癌位列第 3^[8]。在临床诊疗过程中,上皮性卵巢癌因其较高的病死率和发病率,已经成为临床医师共同关注的焦点。目前对于上皮性卵巢癌的发病机制尚不明确,多数患者在明确诊断时已处于中晚期,这也是造成上皮性卵巢癌患者病死率较高的原因之一^[8]。目前在上皮性卵巢癌的治疗中,化疗是主要的辅助性手段,但有严重的不良反应,所以临床对于靶向治疗药物的研发具有重要的意义^[9]。有研究显示,在上皮性卵巢癌患者的治疗中,MUC1 可作为重要的靶向治疗点^[10]。BDNF 主要存在于机体的神经系统中,BDNF 异常高表达能够通过激活磷脂酰肌醇-3 激酶信号通路,进而促进肿瘤细胞的恶性增殖以及向周边组织的浸润^[11]。

本研究显示,与癌旁组织相比,上皮性卵巢癌患者癌组织的 MUC1、BDNF mRNA 表达水平均升高($P < 0.05$)。有分析认为,随着患者 BDNF mRNA 表达水平的升高,BDNF/TrkB 信号通路呈现明显的过度活化,从而增强肿瘤细胞的增殖能力^[12-13]。也有研究显示,BDNF 可通过对钙离子依赖性酪氨酸激酶的磷酸化,促进钙离子的流动性,进一步促进肿瘤细胞的进展^[14]。闫洪亮等^[15]通过下调上皮性卵巢癌组织的 BDNF 基因表达,降低了 Akt 磷酸化水平,进而促进人上皮性卵巢癌 OV2008 细胞凋亡和侵袭能力减弱。有研究报道显示,MUC1 可通过与核因子- κ B 结合,促进细胞程序死亡-配体 1(PDL1)水平的升高,在一定程度上增强了免疫逃逸机制,从而促进肿瘤细胞的增殖^[16]。在直肠癌患者的治疗中,通过对患者的 MUC1 靶向抑制性作用,可抑制肿瘤细胞的增生^[17]。李程程等^[18]对上皮性卵巢癌患者的 MUC1 水平进行了分析,发现随着疾病的进展,患者的 MUC1 水平呈现明显上升趋势,并且与卵巢癌细胞的黏附性相关。在本研究中,上皮性卵巢癌组织 MUC1、BDNF mRNA 表达水平比较,死亡组高于生存组($P < 0.05$),病理类型为浆液性癌的患者高于黏液性癌患者($P < 0.05$),FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期的患者高于Ⅰ~Ⅱ期患者($P < 0.05$),低分化程度的患者高于中、高分化程度患者($P < 0.05$),这均与上述研究相互印证。

本研究相关性分析显示,上皮性卵巢癌患者癌组织 MUC1、BDNF mRNA 表达水平与患者生存情况呈负相关($r < 0, P < 0.05$),与病理类型由黏液性癌变为浆液性癌呈正相关($r > 0, P < 0.05$),与 FIGO 分期等级呈正相关($r > 0, P < 0.05$),与分化程度呈负相关($r < 0, P < 0.05$),提示分析上皮性卵巢癌组织的 MUC1、BDNF mRNA 表达水平对于患者预后判断具有积极意义。但是本研究存在一定的局限性,即样本量少,有待日后采集更大样本量进行分析。

综上所述,上皮性卵巢癌组织中 MUC1、BDNF mRNA 表达水平与患者生存情况、病理类型、FIGO

分期及分化程度密切相关,可为评估患者治疗效果及疾病进展提供重要依据。

参考文献

- [1] BLASSL C, KUHLMANN J D, WEBERS A, et al. Gene expression profiling of single circulating tumor cells in ovarian cancer-establishment of a multi-marker gene panel [J]. *Molecular Oncology*, 2016, 10(7): 1030-1042.
- [2] 张丹静. 新辅助化疗联合中间性肿瘤细胞减灭术对晚期上皮性卵巢癌患者近期疗效及生存情况的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(7): 1347-1349.
- [3] 李琰, 张会兰, 康山, 等. PD-1 基因遗传变异与上皮性卵巢癌发病风险的关联[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(11): 1541-1545.
- [4] 林秀贤, 于丽金, 郭韧. miR-145 与肿瘤相关研究及其临床应用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2015, 31(10): 1038-1043.
- [5] 马艳芳, 宋益庆. MUC-1 在上皮性卵巢癌中的表达及临床病理意义[J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2016, 14(4): 11-14.
- [6] 李德丽, 胡双九, 薛智欣. MUC-1 在妇科肿瘤中的表达及相关性研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2010, 18(5): 138-139.
- [7] STEWART D, CRISTEA M. Antibody-drug conjugates for ovarian cancer: current clinical development[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2019, 31(1): 18-23.
- [8] FORTNER R T, SCHOCK H, LE CORNET C, et al. Ovarian cancer early detection by circulating CA125 in the context of anti-CA125 autoantibody levels: results from the EPIC cohort[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(7): 1355-1360.
- [9] SCHUSTER H, PEPPER J K, BÖSMÜLLER H C, et al. The immunopeptidomic landscape of ovarian carcinomas [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(46): E9942-E9951.
- [10] SATO S, KATO T, ABE K, et al. Pre-operative evaluation of circulating KL-6 levels as a biomarker for epithelial ovarian carcinoma and its correlation with tumor MUC1 expression[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1): 776-786.
- [11] 杨东, 杨宇, 白云波, 等. 卵巢癌组织 miR-204、BDNF 表达变化及其临床意义[J]. *山东医药*, 2020, 60(7): 6-10.
- [12] 冶俊玲, 苟笑丹, 韩静琦, 等. BDNF 和 TrkB 在食管癌组织中表达 BDNF 对食管癌细胞生物学行为的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(9): 1828-1832.
- [13] 郑伟平, 黎敏华. BDNF/TrkB 信号通路在肿瘤中的研究进展[J]. *全科医学临床与教育*, 2020, 18(6): 543-545.
- [14] BAE J S, LEE J, PARK Y, et al. Attenuation of MUC4 potentiates the anticancer activity of auranofin via regulation of the Her2/Akt/FOXO3 pathway in ovarian cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2417-2425.
- [15] 闫洪亮, 李杨, 靳翠平, 等. miR-204 靶向 BDNF 调控上皮性卵巢癌细胞抗失巢凋亡的实验研究[J]. *现代妇产科进展*, 2019, 28(9): 647-650.

[16] HOU R JIANG L, LIU D, et al. Lewis(y) antigen promotes the progression of epithelial ovarian cancer by stimulating MUC1 expression[J]. Int J Mol Med, 2017, 40(2):293-302.

[17] AHMAD R, ALAM M, HASEGAWA M, et al. Targeting MUC1-C inhibits the AKT-S6K1-eIF4A pathway regulating

TI-GAR translation in colorectal cancer[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1):33-36.

[18] 李程程, 姚舒, 褚然, 等. MUC1 在上皮性卵巢癌中的表达及临床价值[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(4):33-37.

(收稿日期:2021-01-29 修回日期:2021-07-17)

• 短篇论著 •

孕妇血清 IL-6、sVEGFR-1 预测早发型胎儿生长受限最佳分娩时机的临床价值*

王 艳, 焦 波, 文精灵

海南省三亚市妇幼保健院产科, 海南三亚 574000

摘 要:目的 筛查孕妇血清中与早发型胎儿生长受限(FGR)有关的细胞因子谱,并探讨血清白细胞介素-6(IL-6)、可溶性血管内皮生长因子受体-1(sVEGFR-1)与 FGR 胎儿最佳分娩时机的关系。方法 选取 2020 年 4—12 月该院早发型 FGR 的单胎妊娠孕妇 162 例作为 FGR 组,另选取同期 20 例胎儿发育正常妊娠 26~32 周的孕妇作为对照组。方案 1:随机选择 FGR 组与对照组各 20 份血清标本,采用 Bio-Plex Pro 悬液芯片技术检测血清细胞因子谱。方案 2:将 FGR 组其余 142 例孕妇根据分娩时间分为诊断 FGR 2 周内分娩组(102 例)和诊断 FGR 2 周后分娩组(40 例),采用酶联免疫吸附试验检测血清细胞因子水平。采用 Logistic 回归模型分析血清细胞因子对 FGR 分娩时间的影响,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清细胞因子谱预测 FGR 孕妇 2 周内分娩的价值。结果 与 FGR 孕妇分娩时间相关的因素包括羊水过少、子痫前期、胎心监护异常、脐动脉或导管静脉舒张末期血流缺失/逆流;血清 IL-6、sVEGFR-1、胎盘生长因子(PLGF)、可溶性 CD40 配体(sCD40L)、瘦素水平与早发型 FGR 孕妇分娩时机有关($P<0.05$)。与诊断 FGR 2 周后分娩组相比,诊断 FGR 2 周内分娩组孕妇血清 IL-6、sVEGFR-1、sCD40L、瘦素水平均升高,而血清 PLGF 水平降低($P<0.05$);Logistic 回归模型分析显示,血清 IL-6、sVEGFR-1 水平升高是早发型 FGR 2 周内分娩的独立影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 IL-6、sVEGFR-1 单独和联合检测预测 FGR 2 周内分娩的曲线下面积分别为 0.778(95%CI:0.693~0.864)、0.844(95%CI:0.780~0.908)、0.875(95%CI:0.815~0.936)。结论 孕妇血清 IL-6、sVEGFR-1 水平升高分别与羊水过少及子痫前期相关,检测血清 IL-6、sVEGFR-1 水平可以预测早发型 FGR 最佳分娩时机。

关键词:细胞因子谱; 胎儿生长受限; 分娩时间; 相关因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.024

中图法分类号:R714.5

文章编号:1673-4130(2022)01-0113-06

文献标志码:A

胎儿生长受限(FGR)具有较高的死胎或胎儿窒息风险以及较差的围生期结局^[1];FGR 若发生在妊娠 32 周及以前则诊断为早发型 FGR,其与晚发型 FGR 在临床表现、与子痫前期的关系、胎儿结局等方面有所不同^[2]。早发型 FGR 增加了早产胎儿窒息的风险,且更易发生早产并发症,因此,选择最佳分娩时机对于平衡胎儿和新生儿风险至关重要^[3]。目前,对于早发型 FGR 的评估标准尚未达成一致意见,寻找有助于准确识别早发型 FGR 的孕妇在 2 周内分娩风险的血清分子生物标志物尤为重要。早发型 FGR 胎

盘血流灌注明显中断,进而诱导胎盘中凋亡颗粒的大量分泌。此外 FGR 孕妇胎盘膜厚度增加和表面积减少可能导致氧分子在胎盘膜上的扩散受损及分布减少,促使活性氧簇在细胞内毒性积累,进而刺激促炎细胞因子的释放,引起细胞损伤甚至凋亡^[4]。这些潜在的病理改变机制为寻找有效的 FGR 生物标志物提供了理论基础。因此,笔者推测母体血清中的某些细胞因子水平变化可能提示胎儿缺氧或母体子痫前期引起的早发型 FGR。本研究旨在利用悬浮芯片技术分析早发型 FGR 孕妇血清细胞因子谱,并最终筛选可用于

* 基金项目:海南省自然科学基金项目(813265)。

本文引用格式:王艳,焦波,文精灵. 孕妇血清 IL-6、sVEGFR-1 预测早发型胎儿生长受限最佳分娩时机的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1):113-118.