

# 复发性卵巢癌患者血清 NDRG4 水平表达与临床特征及预后的相关性研究\*

马欢<sup>1a</sup>, 田小飞<sup>1b</sup>, 李红霞<sup>2</sup> (1. 榆林市第一医院绥德院区 a. 妇产科; b. 小儿一科, 陕西榆林 718000; 2. 延安大学附属医院妇科, 陕西延安 716000)

**摘要:**目的 探讨复发性卵巢癌(recurrent ovarian cancer, ROC)患者血清抑癌基因 N-myc 下游调节因子 4(N-myc downstream regulated gene 4, NDRG4)蛋白质的表达水平及其对预后的影响。方法 通过电化学发光法检测课题组 2010 年 1 月~2014 年 12 月所收集到的 147 例 ROC 患者血清 NDRG4 蛋白质的表达水平,并分析其蛋白质水平与 ROC 患者临床特征之间的关联。结果 NDRG4 蛋白在 ROC 患者不同临床分期患者之间的表达差异有统计学意义( $F=20.311, P<0.001$ ),高 NDRG4 蛋白水平和临床分期较晚呈正相关( $\gamma=0.326, P<0.001$ ),且 NDRG4 蛋白质水平与 ROC 患者的吸烟( $\chi^2=10.600, P=0.001$ )、饮酒( $\chi^2=5.033, P=0.028$ )、肿瘤临床分期( $\chi^2=9.918, P=0.003$ )、T 分期( $\chi^2=33.344, P<0.001$ )、N 分期( $\chi^2=12.392, P<0.001$ )和 M 分期( $\chi^2=6.714, P=0.013$ )相关。结论 NDRG4 在 ROC 中发挥抑癌作用,血清 NDRG4 水平较高的 ROC 患者预后较好。

**关键词:**复发性卵巢癌;血清;抑癌基因 N-myc 下游调节因子 4(NDRG4);预后

中图分类号:R737.31;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)05-081-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.05.020

## Correlation between Serum NDRG4 Expression and Clinical Features and Prognosis in Patients with Recurrent Ovarian Cancer

MA Huan<sup>1a</sup>, TIAN Xiao-fei<sup>1b</sup>, LI Hong-xia<sup>2</sup>

(1a. Department of Obstetrics and Gynecology; 1b. Department of Pediatric, Suide Hospital of Yulin First Hospital, Shaanxi Yulin 718000, China; 2. Department of Gynaecology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Shaanxi Yan'an 716000, China)

**Abstract:**Objective To explore the expression level and effect of NDRG4 protein in serum of patients with recurrent ovarian cancer (ROC). Methods Detected the expression level of NDRG4 protein in the serum of recurrent ROC patients using electrochemiluminescence, and analysed the correlation of the NDRG4 protein level and clinical characteristics. Results NDRG4 protein was differently expressed in different clinical stage of recurrent ovarian cancer (ROC) patients ( $F=20.311, P<0.001$ ), and the high level of NDRG4 protein was correlated with the late clinical stage ( $\gamma=0.326, P<0.001$ ) of the patients. NDRG4 protein level was correlated with smoking ( $\chi^2=10.600, P=0.001$ ), drinking ( $\chi^2=5.033, P=0.028$ ), clinical stage ( $\chi^2=9.918, P=0.003$ ), T stage ( $\chi^2=33.344, P<0.001$ ), N stage ( $\chi^2=12.392, P<0.001$ ), M stage ( $\chi^2=6.714, P=0.013$ ). Conclusion NDRG4 acted as a tumor suppressor in ROC patients with higher level of serum NDRG4 protein would had a better prognosis.

**Keywords:** recurrent ovarian cancer (ROC); serum; N-myc downstream regulated gene 4(NDRG4); prognosis

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是常见的妇科恶性肿瘤之一,在我国妇科肿瘤导致的死亡中居第 9 位<sup>[1-3]</sup>,2019 年美国肿瘤年报显示在女性肿瘤导致的死亡人数中 OC 居第 5 位<sup>[4-6]</sup>,根据全球癌症统计(GLOBOCAN)组织 2018 年肿瘤统计数据估计 OC 全球新发病例 295 414 例,死亡 184 799 例<sup>[7]</sup>,严重危害女性健康。目前认为 OC 发展到晚期才能确诊,并且并发转移、耐药、复发等因素才导致了 OC 的高病死率。现代肿瘤治疗中,肿瘤相关标志物的发现为肿瘤治疗和预后提供了科学依据<sup>[5-6,8]</sup>,为提高 OC 患者诊断和治疗的成功率,医务工作者同样开展了大量生物标志物相关研究。有研究报

道抑癌基因 N-myc 下游调节因子 4(N-myc downstream regulated gene 4, NDRG4)在 OC 中低表达<sup>[9]</sup>,提示 NDRG4 可作为 OC 患者生存和预后的生物标志物,但是尚未见到 NDRG4 蛋白质在复发性卵巢癌(recurrent ovarian cancer, ROC)患者血清中的研究报道,本研究着眼于 ROC 患者血清中 NDRG4 蛋白质的表达及其对患者生存和预后的影响,开展以下研究,以期 ROC 患者生存和预后提供可行的生物标志物。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究所用到的 147 例 ROC 患者血液标本均为 2010 年 1 月~2014 年 12 月收集

\* 基金项目:陕西省教育厅自然科学研究项目(2013JK0782)。

作者简介:马欢(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:妇产科, E-mail: suimah@163.com。

于榆林市第一医院,课题组每三个月对以上患者电话随访一次,追踪随访时间最短1个月,最长68个月,随访时间中位数为23个月。患者平均年龄 $55.4 \pm 11.3$ 岁。患者相互之间不存在血缘关系。

1.2 仪器与试剂 本研究电化学发光法采用德国罗氏E411全自动电化学发光仪,试剂购买于北京陆桥技术公司。

1.3 方法 本研究采用电化学发光法测定NDRG4蛋白质在血清中的含量,每次测定均进行室内质控,每个样品重复测量3次,取平均值作为最终浓度结果,血清NDRG4水平按浓度分为2组( $<20.0$  ng/ml,  $\geq 20.0$  ng/ml)。

1.4 统计学分析 采用Pearson卡方检验分析组间差异,kendall's tau b相关性检验分析等级相关性,采用K-M法绘制生存曲线,用log-rank检验不同组患者生存时间之间的差异。统计过程使用SPSS13.0软件运行,所有检验均为双侧检验, $\alpha=0.05$ , $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同临床分期 ROC 患者血清 NDRG4 蛋白质水平对比 见表1。通过分析不同临床分期 ROC 患者血清 NDRG4 蛋白质水平发现,分期愈高者其血清 NDRG4 水平越低,且组间差异具有统计学意义( $F=20.311$ ,  $P<0.001$ )。

表1 不同临床分期 ROC 患者血清 NDRG4 水平比较

临床分期	百分比[n(%)]	血清 NDRG4 水平( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml)
I 期	38(25.9)	150.76 $\pm$ 88.64
II 期	41(27.9)	68.61 $\pm$ 55.08
III 期	18(12.2)	53.78 $\pm$ 49.65
IV 期	50(34.0)	39.28 $\pm$ 56.91
总数	147(100)	81.73 $\pm$ 79.88

2.2 ROC 患者血清 NDRG4 蛋白质水平与临床分期之间的相关性 见表2。经kendall's tau b相关性检验分析发现,ROC 患者血清 NDRG4 水平与临床分期之间呈正相关,且正相关差异具有统计学意义( $\gamma=0.326$ ,  $P<0.001$ )。

表2 ROC 患者血清 NDRG4 蛋白质水平与临床分期之间的相关性[n(%)]

血清 NDRG4 水平(ng/ml)	I 期	II 期	III 期	IV 期
$<20.0$	10(26.3)	16(39.0)	3(16.7)	37(74.0)
$\geq 20.0$	28(73.7)	25(61.0)	15(83.3)	13(26.0)
合计	38(100)	41(100)	18(100)	50(100)

2.3 血清 NDRG4 蛋白质水平与 ROC 患者临床特征之间的关系 见表3。通过分析血清 NDRG4 蛋白质水平与 ROC 患者临床特征之间的关系可见,血清 NDRG4 蛋白质水平与 ROC 患者的吸烟、饮酒、肿瘤临床分期、T 分期、N 分期和 M 分期等因素相关。

表3 血清 NDRG4 蛋白质水平与 ROC 患者临床特征之间的关系[n(%)]

临床特征	n	$<20.0$ ng/ml (n=66)	$\geq 20.0$ ng/ml (n=81)	$\chi^2$	P
年龄(岁)				0.102	0.859
	$<50$	47	22(33.3)		
	$\geq 50$	100	44(66.7)		
吸烟				10.600	0.001
	否	64	19(28.8)		
	是	83	47(71.2)		
饮酒				5.033	0.028
	否	90	47(71.2)		
	是	57	19(28.8)		
临床分期				9.918	0.003
	I+II	79	26(39.4)		
	III+IV	68	40(60.6)		
T 分期				33.344	$<0.001$
	1+2	83	20(30.3)		
	3+4	64	46(69.7)		
N 分期				12.392	$<0.001$
	0+1+2	126	64(97.0)		
	3	21	2(3.0)		
M 分期				6.714	0.013
	0	123	61(92.4)		
	1	24	5(7.6)		

2.4 血清 NDRG4 蛋白质水平与 ROC 患者预后之间的关系 通过进一步分析血清 NDRG4 蛋白质水平与 ROC 患者预后之间的关系,发现血清 NDRG4 蛋白质水平较高的 ROC 患者生存期较低表达患者生存期短,且经 log rank 检验差异有统计学意义( $\chi^2=5.94$ ,  $P \log \text{rank}=0.0148$ )。见图1。

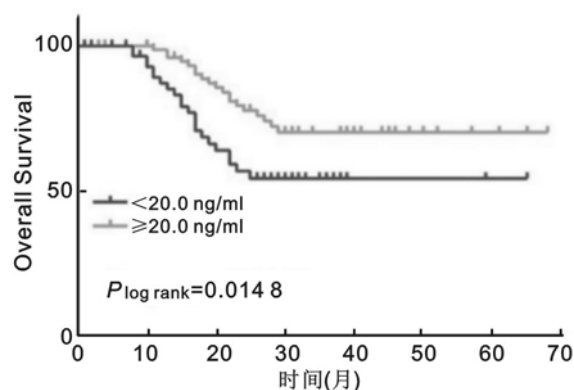


图1 血清 NDRG4 水平与 ROC 患者预后之间的关系

3 讨论 卵巢癌是女性生殖系统常见恶性肿瘤之一,但在各种生殖系统恶性肿瘤的死亡率中却位居首位<sup>[9-11]</sup>,对女性健康造成了严重威胁。因卵巢癌早期无症状或症状较轻,待有症状并最终确诊时相当一部分卵巢癌患者已是肿瘤终晚期<sup>[12-13]</sup>,故,对卵巢癌的诊断和治疗提出了巨大挑战。在造成卵巢癌患者死亡的原因中,ROC 占到了很大的比重,因复发的特性,其恶性程度往往高于首发,且往往伴随着肿瘤转移,其造成的死亡率比首发卵巢癌更高<sup>[14-15]</sup>。

NDRG4 在多种肿瘤中发挥抑癌基因的作用,其中包括卵巢癌<sup>[16-20]</sup>,NDRG4 蛋白质在卵巢癌组织中的表达显著低于正常组织<sup>[19]</sup>,在宫颈癌细胞中的表达较正常宫颈内皮细胞低,且抑制 DNRG4

基因的表达能够促进宫颈癌细胞迁移和侵袭<sup>[20]</sup>。本研究中,通过分析 ROC 患者血清 NDRG4 蛋白质的表达情况,发现 NDRG4 蛋白质水平较高的患者临床分期较靠前,且 NDRG4 蛋白质水平较高的患者生存期较低水平 NDRG4 蛋白质患者明显延长,说明 NDRG4 在卵巢癌中发挥抑癌基因的效应,如早期检测发现患者血清 NDRG4 蛋白质水平较低,则该患者有较大可能预后较差,这与曹雪娇等<sup>[9]</sup>的研究相符。

本研究虽揭示了 NDRG4 蛋白质与 ROC 患者之间的生物学关联,但是尚未探讨其生物学机制, NDRG4 如何抑制卵巢癌,特别是 ROC 的生物学机制尚未明确,需进一步探讨。

#### 参考文献:

- [1] 郑荣寿,张思维,吴良有,等.中国肿瘤登记地区 2008 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2012,21(1):1-12.  
ZHENG Rongshou, ZHANG Siwei, WU Liangyou, et al. Report of incidence and mortality from China cancer registries in 2008[J]. China Cancer, 2012, 21(1): 1-12.
- [2] 曾红梅,郑荣寿,张思维,等.1989~2008 年中国恶性肿瘤死亡趋势分析[J].中华肿瘤杂志,2012,34(7):525-531.  
ZENG Hongmei, ZHENG Rongshou, ZHANG Siwei, et al. Trend analysis of cancer mortality in China between 1989 and 2008[J]. Chinese Journal of Oncology, 2012, 34(7): 525-531.
- [3] CHEN Wenqing. Cancer statistics: Updated cancer burden in China[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 1.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [5] 张善弟,荆成宝,禹梅.血清 CEA, CA125 和 HE4 联合检测对卵巢癌的诊断价值[J].现代检验医学杂志,2018,33(6):122-124,131.  
ZHANG Shandi, JING Chengbao, YU Mei. Clinical value of combined detection of serum CEA, CA125, and HE4 in the diagnosis of ovarian cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(6): 122-124, 131.
- [6] 马同敏,赵志强.血清 CA125, STPI 和 IGF-1 联合检测对卵巢癌的早期诊断价值研究[J].现代检验医学杂志,2018,33(6):50-54,58.  
MA Tongmin, ZHAO Zhiqiang. Clinical value of combined detection of serum CA125, STPI and IGF-1 level in early diagnosis of ovarian cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(6): 50-54, 58.
- [7] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [8] 徐金良,杜丹丹,翟志敏,等.卵巢良恶性肿瘤患者血液 NIR, IMR, RDW, PLR 四项参数的变化及其临床意义[J].现代检验医学杂志,2018,33(2):16-18,22.  
XU Jinliang, DU Dandan, ZHAI Zhimin, et al. Changes and clinical significance of four parameters of NLR, LMR, RDW and PLR in patients with benign and malignant ovarian tumors[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(2): 16-18, 22.
- [9] 曹雪娇,董丽娜,谭文华,等. NDRG4 在卵巢癌中的表达[J].哈尔滨医科大学学报,2017,51(5):434-437.  
CAO Xuejiao, DONG Lina, TAN Wenhua, et al. Expression of NDRG4 in ovarian cancer[J]. Journal of Harbin Medical University, 2017, 51(5): 434-437.
- [10] CHEN Wanqing, SUN Kexin, ZHENG Rongshou, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1): 1-12.
- [11] CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou, ZHANG Siwei, et al. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(1): 1-10.
- [12] DESANTIS C E, LIN C C, MARIOTTO A B, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(4): 252-271.
- [13] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018[J]. Eur J Cancer, 2018, 103: 358-387.
- [14] KASSEBAUM N J, BERTOZZI-VILLA A, COGGESHALL M S, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013 [J]. Lancet, 2014, 384 (9947): 980-1004.
- [15] SMITH R A, MANASSARAM-BAPTISTE D, BROOKS D, et al. Cancer screening in the united states, 2015: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 30-54.
- [16] ZENG Hongmei, ZHENG Rongshou, GUO Yuming, et al. Cancer survival in China, 2003~2005: a population-based study[J]. Int J Cancer, 2015, 136(8): 1921-1930.
- [17] 赵慧霞,李秋文,董伟伟,等. NDRG4 基因甲基化检测在结直肠癌早期诊断中的应用研究[J].中国医药导报,2012,9(13):29-31.  
ZHAO Huixia, LI Qiwen, DONG Weiwei, et al. Study of early diagnosis of colorectal cancer by analysis of NDRG4 gene methylation[J]. China Medical Herald, 2012, 9(13): 29-31.
- [18] 严志进,刘云龙,邹秉杰,等.粪便中大肠癌特异性 NDRG4 基因甲基化水平的超高灵敏定量检测法[J].医学研究生学报,2016,29(10):1031-1035.  
YAN Zhijin, LIU Yunlong, ZOU Bingjie, et al. Ultra-sensitive quantification of the colorectal cancer-specific NDRG4 gene methylation levels in stool[J]. J Med Postgrad, 2016, 29(10): 1031-1035.
- [19] 商远方,朱耀明,朱晨宇. NDRG4 基因的表达调控及生物学效应研究进展[J].生命科学,2012,24(7):691-695.  
SHANG Yuanfang, ZHU Yaoming, ZHU Chenyu. Research advancement of expression regulation and biological effects of NDRG4 gene[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2012, 24(7): 691-695.
- [20] 罗会芳,张勇. NDRG4 在宫颈癌细胞中的表达及其对增殖的影响[J].实用医学杂志,2016,32(22):3673-3676.  
LUO Huifang, ZHANG Yong. Expression of NDRG4 in cervical cancer cells and its effects on the proliferation of cervical cancer cells[J]. Journal of Practical Medicine, 2016, 32(22): 3673-3676.

收稿日期:2019-04-03

修回日期:2019-06-04