

血清 CCL18 与 TM4SF1 水平检测在卵巢良恶性肿瘤鉴别诊断中的价值研究

丁洁, 李阿利, 李静 (中国人民解放军联勤保障部队第九八七医院妇产科, 陕西宝鸡 721000)

摘要: **目的** 研究血清趋化因子配体 18 (chemokine ligand 18, CCL18) 与四次跨膜蛋白 1 (transmembrane-4-L-six-family-member-1, TM4SF1) 水平检测在卵巢良恶性肿瘤鉴别诊断中的应用价值。**方法** 收集中国人民解放军联勤保障部队第九八七医院妇产科自 2018 年 7 月 ~ 2020 年 7 月收治的 84 例卵巢肿瘤患者作为研究对象, 患者均接受血清 CCL18 和 TM4SF1 检测。比较良性肿瘤与恶性肿瘤血清 CCL18 和 TM4SF1 水平, 分析血清 CCL18 和 TM4SF1 鉴别良恶性肿瘤的价值。**结果** 84 例卵巢肿瘤患者中良性和恶性分别为 48 例和 36 例。良性肿瘤与恶性肿瘤患者血清 CCL18, TM4SF1 水平比较, 差异均有统计学意义 ($t=9.05, 6.42$, 均 $P<0.05$)。受试者工作曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 分析显示血清 CCL18 和血清 TM4SF1 联合预测概率判断卵巢恶性肿瘤的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.85, 显著高于血清 CCL18 和血清 TM4SF1 单项检测, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 血清 CCL18 和 TM4SF1 联合检测有助于鉴别卵巢良恶性肿瘤。

关键词: 卵巢良恶性肿瘤; 血清趋化因子配体 18; 血清四次跨膜蛋白 1; 鉴别诊断

中图分类号: R737.31; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 04-093-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.04.019

Research on the Value of Detection of the Serum CCL18 and TM4SF1 Levels in Differential Diagnosis of Benign and Malignant Ovarian Tumors

DING Jie, LI A-li, LI Jing

(Department of Obstetrics and Gynecology, No. 987 Hospital of the Joint Service Support Force of the People's Liberation Army, Shaanxi Baoji 721000, China)

Abstract: Objective To study the application value of detection of the serum chemokine ligand 18 (CCL18) and transmembrane-4-L-six-family-member-1 (TM4SF1) in the differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors. **Methods** A total of 84 patients with ovarian tumor admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology of No. 987 Hospital of the Joint Logistic Support Force of the People's Liberation Army from July 2018 to July 2020 were collected as the research subjects, all patients received serum CCL18 and TM4SF1 detection. The serum levels of CCL18 and TM4SF1 in benign and malignant tumors were compared, the value of serum CCL18 and TM4SF1 in differentiating benign and malignant ovarian tumors were analyzed. **Results** There were 48 cases of benign and 36 cases of malignant among 84 cases of ovarian tumor. There were significant differences in serum CCL18 and TM4SF1 levels between benign and malignant tumor patients ($t=9.05, 6.42$, all $P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) analysis showed that the area under curve (AUC) of joint prediction probability of serum CCL18 and TM4SF1 to diagnose the ovarian cancer was 0.85, which was higher than that of single test of serum CCL18 and TM4SF1 and the difference were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of CCL18 and TM4SF1 is helpful to differentiate benign and malignant ovarian tumors.

Keywords: ovarian benign and malignant tumor; serum CCL18; serum TM4SF1; differential diagnosis

卵巢癌 (ovarian cancer) 是妇科常见恶性肿瘤, 其发病早期隐匿性强, 与良性肿瘤临床表现相近, 这给卵巢癌早期诊断带来困难, 也使部分卵巢癌患者失去最佳治疗时机, 影响患者预后^[1-2]。血清标记物检测一直是卵巢癌早期筛查和诊断的重要依据, 糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 和人附睾蛋白 4 (human epididymal secretory protein 4,

HE4) 是目前诊断卵巢癌最为广泛的肿瘤标记物^[3-4], 但近年来报道显示 CA125 特异度低, HE4 存在假阳性率, 且 CA125, HE4 表达受年龄、月经状态等因素影响^[5-6], 使诊断效能降低。趋化因子配体 18 (chemokine ligand 18, CCL18) 是具有调节肿瘤浸润、转移等作用的小分子分泌蛋白^[7], 四次跨膜蛋白 1 (transmembrane-4-L-six-family-member-1,

作者简介: 丁洁 (1978-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 妇产科, E-mail: baojidingjie@163.com。

通讯作者: 李阿利, 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: 312540153@qq.com。

TM4SF1) 则为 TM4SF 家族成员, 报道显示 TM4SF1 参与乳腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤癌变过程^[8]。本研究收集 84 例良恶性卵巢肿瘤患者临床资料, 探讨血清 CCL18 与 TM4SF1 在卵巢癌鉴别诊断中的价值。报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 7 月~2020 年 7 月 84 例卵巢肿瘤患者作为研究对象, 年龄 18~65 岁, 平均年龄 46.27 ± 16.51 岁; 体重指数 $20.14 \pm 1.95 \text{ kg/cm}^2$ 。

纳入标准: ①卵巢肿瘤均参照中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会推荐指南标准, 经病理检查确诊^[9]; ②临床病例资料完整; ③患者均对本研究内容知情同意, 并签署知情同意书。

排除标准: ①并发有子宫癌、乳腺癌等其他恶性肿瘤者; ②既往已接受手术治疗、生物治疗者; ③并发有泌尿系炎性疾病者。

1.2 仪器与试剂 CCL18 和 TM4SF1 试剂盒均由上海百蕊生物科技有限公司提供, 西门子 ADVIA 2400 型全自动血液生化分析仪。

1.3 方法 在确诊后 3 天内采集患者清晨空腹静脉血 5ml, 3 000r/min 离心 10min, 取上清液作为检测标本。采用酶联免疫吸附法检测血清 CCL18 与血清 TM4SF1 水平。操作方法按试剂盒说明进行。

表 2 血清 CCL18 和 TM4SF1 鉴别诊断价值分析

指标	AUC	SE	95%CI	P	敏感度	特异度	截断值
血清 CCL18	0.75	0.05	0.64 ~ 0.85	0.00	0.83	0.54	114.50
血清 TM4SF1	0.69	0.06	0.56 ~ 0.81	0.01	0.72	0.60	125.50
联合预测概率	0.85	0.04	0.77 ~ 0.94	0.00	0.81	0.81	--

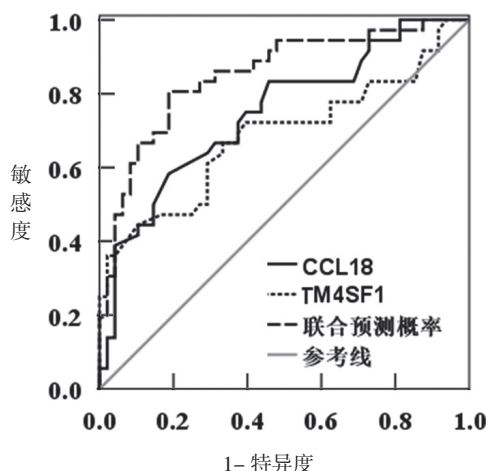


图 1 血清 CCL18 和 TM4SF1 鉴别诊断卵巢肿瘤的 ROC 分析

3 讨论

目前, 临床对卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断主要依靠细胞学病理活检, 但该方法为有创操作, 重复

1.3 统计学分析 选用 SPSS 20.0 软件包对数据进行统计学分析, 符合正态分布时, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行 t 检验, 计数资料以频数 (频率) 表示, 组间比较行卡方检验, 鉴别诊断价值采用受试者工作曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 分析, 结果以曲线下面积 (area under curve, AUC) 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 CCL18 和 TM4SF1 比较 见表 1。84 例卵巢肿瘤患者中 48 例为良性, 36 例为恶性。良性肿瘤与恶性肿瘤患者血清 CCL18, TM4SF1 水平比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 两组血清 CCL18 和 TM4SF1 比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

指标	良性肿瘤组 (n=48)	恶性肿瘤组 (n=36)	t 值	P 值
血清 CCL18	98.16 ± 29.45	162.07 ± 35.23	9.05	0.00
血清 TM4SF1	102.28 ± 40.46	172.39 ± 59.57	6.42	0.00

2.2 血清 CCL18 和 TM4SF1 鉴别诊断价值分析 见表 2, 图 1。ROC 分析显示血清 CCL18 和 TM4SF1 联合预测概率判断卵巢恶性肿瘤的 AUC 为 0.85, 显著高于血清 CCL18 和 TM4SF1 单项检测, 差异有统计学意义 ($Z = -1.98, -2.19, P = 0.03, 0.01$)。

性差, 且活检具有一定假阴性结果, 影响诊断效能。而血清肿瘤标记物检测重复性好, 方法简便, 在临床具有广阔应用前景^[10]。对于卵巢癌患者, CA125 是最为常用的肿瘤标记物, 但其特异度和敏感度均有限, HE4 是近年来新发现的卵巢肿瘤标记物, 动物实验证实敲除 HE4 基因后卵巢标准细胞株 SKOV3 细胞的表皮生长因子受体磷酸化过程被阻断^[11], 邢瑞青等^[12]还发现 HE4 较 CA125 诊断卵巢癌的准确性显著提高。但也有报道显示 CA125 与 HE4 诊断效能并无显著差异^[13]。因而, 单项检测在诊断价值方面难以获得显著优势。

TM4SF1 是四次跨膜蛋白家族的重要成员, 报道显示 TM4SF1 可通过抑制 caspase-3 表达, 促进肝癌发生发展^[14]。PARK 等^[15]的研究则发现 TM4SF1 水平与血管内皮细胞生长因子和 E-钙黏蛋白水平呈相关性, TM4SF1 可通过调控上述因子促进结肠癌肿瘤细胞增殖侵袭, 加快肿瘤生长。YE

等^[16]还证实 TM4SF1 可通过 Akt/mTOR, DDRI 信号通路直接调控乳腺癌肿瘤侵袭。上述结果说明 TM4SF1 可能是肿瘤进展重要的血清标记物。本研究也发现良恶性卵巢肿瘤患者血清 TM4SF1 水平差异显著,提示 TM4SF1 可能也参与卵巢肿瘤癌变。但目前有关其具体作用机制尚不明确,本研究进一步用 ROC 分析发现 TM4SF1 鉴别良恶性卵巢肿瘤的敏感度为 0.72,提示 TM4SF1 有助于卵巢恶性肿瘤的筛查。

CCL18 属炎症趋化性小分子分泌蛋白, CCL18 可促进肿瘤细胞染色体改变,增强细胞增殖能力,加快肿瘤癌变。朱军义等^[17]研究也说明 CCL18 高表达可增强卵巢癌 SKOV3 细胞侵袭能力。赵冰冰等^[18]病理检测也发现卵巢癌组织 CCL18 表达水平显著高于癌旁正常组织,这与本研究结果一致。高娜娜^[19]报道证实 CCL18 是卵巢癌三年生存率的独立高危因素。本研究显示卵巢良恶性肿瘤血清 CCL18 水平存在显著差异,进一步分析发现血清 CCL18 在卵巢良恶性肿瘤鉴别诊断中的敏感度达 0.83,而特异度仅 0.54,提示血清 CCL18 单项检测有助于卵巢癌的早期诊断,但特异度有限。为此,本研究根据串联诊断原则,即同时满足阳性结果才判断为阳性,利用 ROC 计算血清 TM4SF1 与 CCL18 联合预测概率判断卵巢恶性肿瘤的价值,结果显示血清 TM4SF1 与血清 CCL18 联合检测的预测概率判断卵巢癌的 AUC 达 0.85,特异度达 0.81,提示血清 TM4SF1 可弥补 CCL18 不足,这可能是因血清 TM4SF1 与 CCL18 可从不同途径解释卵巢恶性肿瘤的形成机制,因而联合检测可达到互补效果,上述结果说明联合检测对鉴别良恶性肿瘤具有重要价值。

综上,血清 TM4SF1 与 CCL18 联合检测有助于卵巢良恶性肿瘤的临床鉴别,具有较高应用价值。

参考文献:

- [1] 马欢,田小飞,李红霞.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[J].现代检验医学杂志,2019,34(5):81-83.
MA Huan,TIAN Xiaofei,LI Hongxia.Correlation between serum NDRG4 expression and clinical features and prognosis in patients with recurrent ovarian cancer[J].Journal of Modern Laboratory Medicine,2019,34(5):81-83.
- [2] 付妮娜,范婧晖,钟慧.CA125,HE4 和 MMP7 联合检测在 I 型和 II 型上皮性卵巢癌患者诊断中的价值[J].现代检验医学杂志,2019,34(6):109-112,156.
FU Nina,FAN Jinghui,ZHONG Hui.Diagnostic value of combined detection of CA125, HE4 and MMP7 in type I and II epithelial ovarian cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2019,34(6):109-112,156.
- [3] 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.
- [4] 马同敏,赵志强.血清 CA125,STIP1 和 IGF- I 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,STIP1 and IGF-I levels in early diagnosis of ovarian cancer[J].Journal of Modern Laboratory Medicine,2018,33(6):50-54,58.
- [5] 李玲,罗雅文,何霞,等.子宫内膜癌患者 BMI 与血清 HE4,CA125 联合检测的诊断价值[J].现代检验医学杂志,2018,33(5):91-94.
LI Ling, LUO Yawen,HE Xia,et al.Diagnostic value of combined detection of body mass index and serum HE4,CA125 in patients with endometrial carcinoma[J].Journal of Modern Laboratory Medicine,2018,33(5):91-94.
- [6] 赵枰,洪煜婧,陈相,等.上皮性卵巢癌患者外周血循环肿瘤细胞检测的临床意义[J].现代检验医学杂志,2017,32(4):50-51,56.
ZHAO Ping, HONG Yujing, CHEN Xiang,et al.Clinical significance of circulating tumor cells detection from peripheral blood of patients with epithelial ovarian cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017,32(4):50-51,56.
- [7] 郑福利,党森,张森芳,等.子宫内膜癌组织中趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 表达水平研究[J].现代检验医学杂志,2015,30(4):21-23,27.
ZHENG Fuli, DANG Miao, ZHANG Miaofang,et al.Expression of chemokine CXCL12 and its receptor CXCR4 in endometrial carcinoma tissues[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2015,30(4):21-23,27.
- [8] 姚红羽,阳志军.TM4SF1 在恶性肿瘤研究中的进展[J].医学与哲学,2018,39(6):60-63.
YAO Hongyu, YANG Zhijun. Progress of TM4SF1 in malignant tumours[J].Medicine & Philosophy,2018,39(6):60-63.
- [9] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会,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.
Gynecological Cancer Committee of China Anti Cancer Association.Guidelines for the diagnosis and treatment of ovarian malignancies (4th Edition)[J].Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2018,34(7):739-749.
- [10] 洪宏,袁建芬,喻海忠.乳腺癌患者血清长链非编码 RNA ATB 表达水平检测及临床诊断价值[J].现代检验医学杂志,2020,35(2):22-23,31.
HONG Hong,YUAN Jianfen, YU Haizhong. Detection and clinical diagnosis value of serum long non-coding RNA ATB in patients with breast cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2020,35(2):22-23,31.
- [11] 刘艺璇,戴岚,谢蕾,等.S1P/S1PR 对人卵巢癌 SKOV3 细胞的促血管生成作用的研究[J].国际妇产科学杂志,2018,45(3):337-341. (下转第 180 页)