

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.029

血清可溶性 CD276、生长分化因子 15 联合胸苷激酶对高、低级别浆液性卵巢癌的鉴别诊断及预后价值分析*

吴一凡 孟思彤 王月瑶 董峻伊 霍思晗

(北京中医医院顺义医院检验科 北京 101300)

摘要 目的:探讨血清 sCD276、CDF15 联合 TK1 对高、低级别浆液性卵巢癌的鉴别诊断及预后价值。**方法:**选取我院 2019.1 到 2021.1 收治的 60 例浆液性卵巢癌患者,分为高级别组(n=32)与低级别组(n=28),另选取同期收治的 30 例良性卵巢肿瘤患者作为对照组,比较三组相关指标;随访 3 年,分为预后不良组(n=20)和预后良好组(n=40),对比两组相关指标,并探讨预后预测价值。**结果:**高级别组患者 sCD276、CDF15、TK1 高于其他两组($P<0.05$);ROC 曲线显示三者联合诊断的灵敏度和特异度均高于单一诊断;预后分析中,FIGO 分期、淋巴结转移、远处转移、肿瘤分化程度、sCD276、CDF15、TK1 表达水平在两组之间存在差异($P<0.05$);*logistic* 回归分析表明:FIGO 分期、远处转移及 sCD276、CDF15、TK1 为高、低级别浆液性卵巢癌预后独立影响因素($P<0.05$)。**结论:**sCD276、CDF15、TK1 对浆液性卵巢癌的高、低级别鉴定具有重要意义,且三者联合诊断灵敏度、特异度较高,可进一步预测浆液性卵巢癌的预后水平。

关键词:sCD276;CDF15;TK1;浆液性卵巢癌

中图分类号:R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)20-3912-04

Differential Diagnosis and Prognostic Value Analysis of Serum Soluble CD276, Growth Differentiation Factor 15 Combined with Thymidine Kinase in High-grade and Low-grade Serous Ovarian Cancer*

WU Yi-fan, MENG Si-tong, WANG Yue-yao, DONG Jun-yi, HUO Si-han

(Department of Laboratory Medicine, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Shunyi Hospital, Beijing, 101300, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the differential diagnosis and prognostic value of serum sCD276, CDF15 and TK1 in high and low grade serous ovarian cancer. **Methods:** 60 patients with serous ovarian cancer admitted to our hospital from January 2019 to January 2019 were divided into high-grade group (n=32) and low-grade group (n=28), and 30 patients with benign ovarian tumor admitted during the same period were selected as control group. The patients were followed up for 3 years and divided into poor prognosis group (n=20) and good prognosis group (n=40). The correlation indexes of the two groups were compared and the prognostic value was discussed. **Results:** sCD276, CDF15 and TK1 in high-grade group were higher than those in other two groups ($P<0.05$); ROC curve showed that the sensitivity and specificity of combined diagnosis were higher than that of single diagnosis. In prognosis analysis, FIGO stage, lymph node metastasis, distant metastasis, tumor differentiation, sCD276, CDF15 and TK1 expression levels were different between the two groups ($P<0.05$). *logistic* regression analysis showed that FIGO stage, distant metastasis, sCD276, CDF15 and TK1 were independent prognostic factors of high and low grade serous ovarian cancer ($P<0.05$). **Conclusion:** sCD276, CDF15 and TK1 are of great significance in the identification of high and low grade serous ovarian cancer, and the combined diagnosis of sCD276, CDF15 and TK1 has high sensitivity and specificity, which can further predict the prognosis of serous ovarian cancer.

Key words: sCD276; CDF15; TK1; Serous ovarian cancer

Chinese Library Classification(CLC): R737.31 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2024)20-3912-04

前言

高级别浆液性卵巢癌恶性程度高发展快,具有早期远处转移倾向^[1]。因此,准确评估肿瘤分化程度十分重要^[2]。当前,血清学指标成为卵巢癌早期诊断、病理特征及转移评估的重要辅助手段,但针对高、低级别癌变的最佳鉴别指标尚未明确^[3]。近年

来,肿瘤浸润淋巴细胞对浆液性卵巢癌预后具有重要影响,血清 sCD276 因其在活化 T 细胞、促进炎症反应中的作用,与肿瘤免疫调控紧密相关^[4];CDF15 可作用于肿瘤发生与发展进程,在多种实体恶性肿瘤中呈现高表达状态^[5];TK1 与恶性肿瘤细胞的增殖与分裂相关^[6]。因此本研究探讨血清 sCD276、CDF15 联合 TK1 对高、低级别浆液性卵巢癌的鉴别诊断及预

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7224362)

作者简介:吴一凡(1995-),女,本科,技师,研究方向:临床检验,卵巢癌检验,E-mail: wyf0505807@163.com

(收稿日期:2024-05-05 接受日期:2024-05-31)

后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2019.1 到 2021.1 收治的 60 例浆液性卵巢癌患者, 依照病理诊断结果分为高级别组 (n=32) 与低级别组 (n=28), 另选取同期收治的 30 例良性卵巢肿瘤患者作为对照组。高级别组年龄为 43~72 岁, 平均年龄 (54.32±8.92) 岁。低级别组年龄为 42~72 岁, 平均 (54.28±7.38) 岁。对照组年龄为 45~70 岁, 平均 (54.27±6.86) 岁。研究经院伦理委员会批准。三组基线资料对比无明显差异 ($P>0.05$)。

1.2 纳排标准

纳入标准: 符合卵巢癌诊断标准, 组织学类型为浆液性腺癌^[7]; 临床资料完整; 初诊卵巢癌者; 均为女性; 知情同意。排除标准: 合并肝肾等重要脏器障碍者; 近期使用过激素类药物治疗者; 合并免疫功能障碍类疾病者; 有卵巢手术史者; 预计生存期 < 3 个月者。

1.3 方法

血清 sCD276、CDF15、TK1 检测方法: 取 3 mL 空腹静脉

血, 离心取上清, 应用全自动生化分析仪 (贝克曼库尔特公司; AU5800) 进行检测, 其中血清 sCD276、CDF15 表达水平采取酶联免疫吸附试验法检测, TK1 应用酶免疫点迹发光法检测, 检测步骤严格依照试剂盒 (康达医疗用品贸易有限公司) 说明书进行。

资料收集: 收集所有患者一般临床资料与病理学诊断资料。

随访方法: 对所有患者进行 3 年电话及门诊复查随访, 将死亡患者、实体病灶总和与最小值增加约 20%, 且半径的总增加绝对值 > 5 mm 或出现新病灶的患者判定为预后不良, 其他为预后良好。

1.4 统计学方法

采取 SPSS 23.0, 计数资料以 (n/%) 表示, χ^2 检验; 计量资料用 ($\bar{x}\pm s$) 表示, t/F 检验; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者血清 sCD276、CDF15、TK1 表达水平对比

高级别组患者血清 sCD276、CDF15、TK1 高于其他两组 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 三组患者血清 sCD276、CDF15、TK1 表达水平对比 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum sCD276, CDF15, and TK1 expression levels among three groups of patients ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	sCD276(pg/mL)	CDF15(ng/L)	TK1(pmol/L)
Advanced Group	32	411.35±76.21	938.25±135.25	1.76±0.28
Low level group	28	318.98±46.35	735.24±124.37	1.24±0.32
Matched group	30	221.46±51.16	433.86±76.15	0.51±0.13
<i>F</i>	-	23.373	18.791	21.263
<i>P</i>	-	0.001	0.001	0.001

2.2 sCD276、CDF15 联合 TK1 对高、低级别浆液性卵巢癌的诊断价值

ROC 曲线显示三者联合诊断的曲线下面积 (0.717 vs

0.631、0.601、0.568) 高于三者单一指标, 且三者联合的灵敏度和特异度均高于三者单一诊断。见表 2。

表 2 sCD276、CDF15 联合 TK1 对高、低级别浆液性卵巢癌的诊断价值

Table 2 Diagnostic value of sCD276, CDF15 combined with TK1 for high-grade and low-grade serous ovarian cancer

Project	Optimal threshold	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC	95%CI
sCD276	375.76 pg/mL	72.67	82.54	0.568	0.512-0.835
CDF15	912.59 ng/L	73.25	78.56	0.631	0.721-0.887
TK1	1.57 pmol/L	69.57	72.67	0.601	0.541-0.735
Joint efforts of the three parties	-	83.54	81.45	0.717	0.798-0.935

2.3 不同预后情况患者一般情况及各指标水平对比

预后良好组与预后不良组 FIGO 分期、淋巴结转移、远处转移、肿瘤分化程度、sCD276、CDF15、TK1 表达水平对比差异显著 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 sCD276、CDF15、TK1 对高、低级别浆液性卵巢癌的预后预测价值

logistic 分析结果表明: FIGO 分期、远处转移、sCD276、CDF15、TK1 为高、低级别浆液性卵巢癌预后独立影响因素 ($P<0.05$), 见表 4。

3 讨论

浆液性卵巢癌作为卵巢癌中最常见的一种, 具有高、低级别之分。术前准确鉴别浆液性卵巢癌的肿瘤分化情况十分重要^[2]。研究发现^[4,6], 血清 sCD276、CDF15、TK1 在一定程度上与浆液性卵巢癌的发生与发展具有一定关系, 但其是否可用于鉴别其高、低级别之分, 并对其预后进行预测尚无确切定论。

本研究显示, 高级别组患者血清 sCD276、CDF15、TK1 高于其他两组 ($P<0.05$), 与既往研究结果一致^[8-10]。具体而言,

表 3 不同预后情况患者一般情况及各指标水平对比

Table 3 General situation and comparison of various indicator levels in patients with different prognosis situations

Category	Poor prognosis group(n=20)	Good prognosis group(n=40)	χ^2/t	P
Age				
> 50 years	13(65.00%)	29(72.50%)	0.360	0.550
≤ 50 years	7(35.00%)	11(27.50%)		
FIGO staging				
Phase I - II	6(30.00%)	24(60.00%)	4.800	0.029
Phase III-IV	14(70.00%)	16(40.00%)		
Lymph node metastasis				
Yse	12(60.00%)	5(12.50%)	14.820	0.001
No	8(40.00%)	35(87.50%)		
Distant metastasis				
Yse	7(35.00%)	2(5.00%)	9.410	0.002
No	13(65.00%)	38(95.00%)		
Degree of tumor differentiation				
high level	18(90.00%)	14(35.00%)	16.210	0.001
Low level	2(10.00%)	26(65.00%)		
sCD276(pg/mL)	393.82±61.73	321.30±76.09	18.168	0.001
CDF15(ng/L)	933.31±126.75	815.46±137.48	10.592	0.001
TK1(pmol/L)	1.74±0.13	1.33±0.28	5.023	0.001

表 4 sCD276、CDF15、TK1 对高、低级别浆液性卵巢癌的预后预测价值

Table 4 Prognostic value of sCD276, CDF15, and TK1 for high-grade and low-grade serous ovarian cancer

Factor	Parameter Estimate	standard error	Wald	P	OR	95% CI
FIGO staging	0.464	0.105	8.484	0.016	2.774	1.876~4.010
Lymph node metastasis	0.288	0.117	0.572	0.247	2.576	1.362~3.026
Distant metastasis	0.684	0.057	7.362	0.005	1.252	0.636~2.145
degree of tumor differentiation	0.463	0.096	8.096	0.063	2.546	1.364~3.475
sCD276	0.635	0.108	10.484	0.028	0.464	0.210~1.347
CDF15	0.457	0.089	8.145	0.030	2.458	1.359~3.257
TK1	0.325	0.124	6.352	0.025	1.356	0.879~3.654

sCD276 为细胞跨膜糖蛋白，其高表达与浆液性卵巢癌的进展相关，尤其在晚期病例中更为显著，可通过介导细胞与基质间的特异性相互作用促进肿瘤生长与转移，为免疫治疗策略提供了潜在靶点^[8]。CDF15 则作为应激响应性细胞因子，其上调在恶性肿瘤如上皮性卵巢癌中常见，通过诱导细胞生长停滞和促进凋亡发挥作用^[9]。TK1 参与胸腺嘧啶核苷的代谢过程，对肿瘤细胞增殖至关重要，其异常表达与卵巢癌的发展密切相关^[10]。sCD276、CDF15 与 TK1 三者联合诊断的效能 (AUC=0.717) 高于单一指标，且联合诊断的灵敏度和特异度均有提升，这一发现填补了以往关于三者联合诊断高级别浆液性卵巢癌效能数据的空白。机制上，sCD276 通过调控炎症介质与细胞黏附促进

肿瘤发展，而 CDF15 和 TK1 则分别从信号通路异常激活和 DNA 合成角度影响肿瘤增殖，三者联合能更全面地反映肿瘤生物学特性，从而提高诊断准确性^[11-13]。预后分析显示，预后良好组与预后不良组 FIGO 分期、淋巴结转移、远处转移、肿瘤分化程度及上述三项标志物表达上存在显著差异 ($P < 0.05$)。特别是 sCD276 的高表达可能通过增强肿瘤细胞迁移与侵袭能力影响预后，CDF15 和 TK1 的高表达亦与不良预后相关，分别通过不同的分子机制影响肿瘤进程和预后评估。最后本研究发现，FIGO 分期、远处转移、sCD276、CDF15、TK1 为高、低级别浆液性卵巢癌预后独立影响因素 ($P < 0.05$)。因此，临床需针对 sCD276、CDF15、TK1 升高的浆液性卵巢癌患者需及时改良治

疗方案,进一步预防患者预后不良情况的发生。

综上所述,sCD276、CDF15、TK1 对浆液性卵巢癌的高、低级别鉴定具有重要意义,且三者联合灵敏度、特异度较高,可进一步预测浆液性卵巢癌的预后水平。

参考文献(References)

- [1] Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(11): 1222-1245.
- [2] 刘璐雯,邓思思,周晴晴,等.NLR、PLR 与高级别浆液性卵巢癌分期、BRCA 突变及淋巴结转移、HRD 状态的关系[J].*临床与实验病理学杂志*, 2023, 39(3): 261-264+270.
- [3] Funston G, Hardy V, Abel G, et al. Identifying Ovarian Cancer in Symptomatic Women: A Systematic Review of Clinical Tools [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3686.
- [4] Sieviläinen M, Almahmoudi R, Al-Samadi A, et al. The prognostic value of immune checkpoints in oral squamous cell carcinoma [J]. *Oral Dis*, 2019, 25(6): 1435-1445.
- [5] 范宏杰,涂生柯,宋奎.生长分化因子 15 在多发性骨髓瘤发病机制中的作用研究进展[J].*肿瘤药理学*, 2024, 14(3): 314-319.
- [6] 梅序桥,胡建达,杨婷,等.核仁素通过调控胸苷激酶 1 影响淋巴瘤增殖的研究[J].*中国实验血液学杂志*, 2023, 31(03): 699-706.
- [7] Reed N, Millan D, Verheijen R,等. 欧洲肿瘤内科协会对非上皮性卵巢癌的诊断、治疗和随访所制定的临床实践指南[J]. *国际妇产科学杂志*, 2011, 38(4): 339-342.
- [8] 周叶,邢秀月,李晓丽,等. 晚期高级别浆液性卵巢癌患者血清 sCD276 水平与肿瘤免疫浸润及预后的关系[J].*东南大学学报(医学版)*, 2022, 41(4): 484-490.
- [9] 严攀,范文涛,宋晓艳,等.超声血流参数变化与卵巢癌患者临床分期及血清 B7H4、TK-1 的关系[J].*中国性科学*, 2023, 32(9): 103-107.
- [10] 杨铎琦,敬敏,杨堃,等.血清 TK1、CA125、HE4 对卵巢癌诊断的价值研究[J].*河北医药*, 2022, 44(15): 2350-2353.
- [11] 周叶,邢秀月,李晓丽,等. 晚期高级别浆液性卵巢癌患者血清 sCD276 水平与肿瘤免疫浸润及预后的关系[J].*东南大学学报(医学版)*, 2022, 41(04): 484-490.
- [12] Alcázar JL, Rodriguez-Guzman L, Vara J, et al. Gynecologic Imaging and Reporting Data System for classifying adnexal masses [J]. *Minerva Obstet Gynecol*, 2023, 75(1): 69-79.
- [13] 吕磊,黄遂斌,吴维,等.沉默 TK1 对前列腺癌 PC3 细胞增殖及侵袭的影响[J].*中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(19): 1456-1461.
- [4] 马永梅,樊荣. 传染性单核细胞增多症患者血清 Toll 样受体 2、Toll 样受体 9 与外周血 T 淋巴细胞亚群变化及临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(11): 1416-1419.
- [5] 陈红梅,余艳艳,方喆,等. 中性粒细胞白细胞分化抗原 64 指数联合可溶性髓样细胞触发受体 1 对肺结核合并肺部细菌感染患者的诊断价值[J]. *中国医药*, 2021, 16(10): 1539-1542.
- [6] 魏琳,刘志红,张洪芝,等. 儿童难治性支原体肺炎外周血 TLR2 信号通路表达及其对疗效的诊断价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(4): 613-617.
- [7] 段树静,何志伟,郭楠楠,等. 外周血中性粒细胞 CD64 和血清纤维蛋白原对肝硬化腹水患者并发自发性细菌性腹膜炎的诊断价值 [J]. *国际消化病杂志*, 2023, 43(2): 103-107.
- [8] 王莉,杨红霞,郑飞彦,等. 外周血 sTREM-1、CD64、HBP 检测对支气管哮喘合并呼吸道细菌感染的诊断价值[J]. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16(7): 814-817.
- [9] Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(12): 1963-1973.
- [10] Claudine U, Kim JY, Kim EM, et al. Association between Sociodemographic Factors and Diarrhea in Children Under 5 Years in Rwanda[J]. *Korean J Parasitol*, 2021, 59(1): 61-65.
- [11] Wang H, Jiang B, Zhao Q, et al. Temperature extremes and infectious diarrhea in China: attributable risks and effect modification of urban characteristics[J]. *Int J Biometeorol*, 2023, 67(10): 1659-1668.
- [12] YANG CA, HUANG Y L, CHIANG B L, et al. Innate immune response analysis in COVID-19 and kawasaki disease reveals mis- c predictors[J]. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(3): 623-632.
- [13] 黄蕾,杨春艳,陈艺华,等. TLR2 和 TLR4 在维持性血液透析合并肺部感染患者外周血中的表达及意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(8): 1357-1361.
- [14] 刘江玲,陈琼. Toll 受体及下游基因和 T 细胞亚群在新生儿感染性疾病中的变化及相关性[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(3): 331-334, 338.
- [15] 郑瑶,周兴辉,金慧英,等. PCT、CRP 及 CD64 检测在儿童感染性腹泻诊断中的价值[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(19): 4481-4483.

(上接第 3911 页)