

泌尿生殖器肿瘤

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002580

血清 CD147 水平在卵巢癌中的诊断价值及对预后复发的影响

孙丽莎¹, 邓红玉², 黄宏君², 沈浩明², 唐真姿³, 单冬勇⁴, 屈斌²

(湖南省肿瘤医院 1. 输血科; 2. 检验科; 3. 妇瘤一科, 长沙 410009; 4. 中南大学湘雅三医院肿瘤科放疗中心, 长沙 410013)

【摘要】目的:探讨血清细胞外基质金属蛋白诱导子(CD147)在卵巢癌中的诊断价值及对预后和复发的影响。**方法:**收集 110 例卵巢癌患者、60 例卵巢良性疾病患者及 50 例健康体检者, ELSIA 检测血清 CD147 水平, 比较各组中的差异, 比较与 CA125、人附睾蛋白 4(HE4)之间的差异, 分析与不同临床病程、病理特征、病理分级、临床分期、复发率和无进展生存时间(progression-free survival, PFS)之间的相关性。**结果:**卵巢癌患者组血清 CD147 水平 $[(137.61 \pm 86.06) \text{ pg/mL}]$ 高于良性疾病组和健康体检组; CD147 的灵敏度、特异度和 AUC(72.3%、93.8%、0.882)与 CA125、HE4 相当, 差异均无统计学意义($P>0.05$); CD147、CA125、HE4 术后化疗 6 个疗程后水平明显低于术前水平($P>0.05$), 且三者术前、术后化疗 6 个疗程后均呈显著正相关($r=0.321, r=0.415, P<0.01$); 术前和术后化疗 6 个疗程后, CD147 水平在卵巢癌患者不同年龄、肿块大小、是否绝经、产次、组织分型、初潮时间中均无统计学差异($P>0.05$), 在不同 FIGO 分期、病理分级、浸润程度、淋巴是否转移和转移灶个数上存在统计学差异($P<0.05$); 化疗 6 个疗程结束后血清 CD147 水平与复发率和 PFS 呈显著性相关($\chi^2=22.275, \log\text{-rank}=20.400, P<0.01$)。**结论:**血清 CD147 对卵巢癌诊断具有一定意义, 其表达水平的变化与肿瘤的恶性程度、浸润、转移、预后和复发有密切联系, 动态观察血清 CD147 表达水平的变化可作为卵巢癌诊断、手术方法选择、疗效评价及预后监测的参考指标。

【关键词】卵巢癌; CD147; 诊断; 预后; 复发**【中图分类号】**R4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-11-11

Diagnostic value of serum CD147 level in ovarian cancer and its effect on prognosis and recurrence

Sun Lisha¹, Deng Hongyu², Huang Hongjun², Shen Haoming², Tang Zhenzi³, Shan Dongyong⁴, Qu Bin²

(1. Department of Blood Transfusion; 2. Department of Clinical Laboratory;

3. The First Section of Gynecological Cancer, Hunan Cancer Hospital;

4. Radiotherapy Center of Oncology, The Third Xiangya Hospital of Central South University)

【Abstract】Objective: To investigate the diagnostic value of serum extracellular matrix metalloprotein inductor(CD147) in ovarian cancer and its effect on prognosis and recurrence. **Methods:** A total of 110 ovarian cancer patients, 60 ovarian benign diseases patients and 50 healthy people were collected. Levels of serum CD147 were tested by ELSIA, and were compared among three groups; Serum CD147, CA125 and HE4 were compared; correlation of serum CD147 with clinical course, histology, pathologic stage, clinical stage, recurrence rate and progression-free survival(PFS) was analyzed. **Results:** The level of serum CD147 $[(137.61 \pm 86.06) \text{ pg/mL}]$ in the ovarian cancer group was higher than that in the benign disease group and the healthy group. The sensitivity, specificity and AUC of serum CD147 (72.3%, 93.8% and 0.882) were similar to those of CA125 and HE4, without significantly statistical differences ($P>0.05$). Levels of serum CD147, CA125 and HE4 after six chemotherapy courses were significantly lower than those before the therapy ($P>0.05$), and showed significant positive correlation both before and after six chemotherapy courses ($r=0.321, r=0.415, P<0.01$). Levels of serum CD147 before and after six chemotherapy courses had no statistical difference in age, tumor size, menopausal status, production time, histological type, menophania age of ovarian cancer patients ($P>0.05$), but had significant differences in FIGO staging, pathologic stage, infiltration, lymphatic metastasis and numbers of metastases ($P<0.05$). Levels of serum CD147 before therapy and after six chemotherapy courses were significantly correlated with recurrence rate and progression-free survival ($\chi^2=22.275, \log\text{-rank}=20.400, P<0.01$). **Conclusion:** The serum CD147 has certain significance for diagnosing ovarian cancer and its expression level is

closely related to the malignancy degree, invasion, metastasis, prognosis and recurrence of the tumor. Dynamic observation of the expression level of serum CD147 can be a reference index for diagnosing ovarian cancer, selecting surgical methods, evaluating therapeutic efficiency and monitoring prognosis.

【Key words】ovarian cancer; CD147; diagnosis; prognosis; recurrence

作者介绍: 孙丽莎, Email: 44028204@qq.com,

研究方向: 输血免疫诊断。

通信作者: 屈斌, Email: 120778562@qq.com。

基金项目: 湖南省自然科学基金青年资助项目(编号: 2018JJ3791);

湖南省卫计委科研资助项目(编号: 20200557)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200619.1517.018.html>

(2020-06-22)

卵巢癌是临床上较常见的女性生殖系统恶性肿瘤,其全球发病率仅位于宫颈癌、子宫体癌之后,死亡率在女性生殖系统恶性肿瘤中居首位^[1]。在中国,卵巢癌的发病率和死亡率相当高,并且逐年增加^[2]。由于卵巢癌的起病隐匿,使得卵巢癌的早期诊断仍然存在困难。尽管近年来卵巢癌的诊断发展迅速,已经开发了一些检测方法对卵巢癌进行筛查,但其主要依赖影像检查、病理学检测、血清学 CA125 检测等^[3]。这些方法存在一定局限性,如影像检验受限于场地与费用、病理学检查存在有创性与肿瘤的异质性、血清学 CA125 特异性不高,容易造成漏诊和误诊,使得大多数患者诊断时已属晚期,并且预后较差,患者 5 年总生存率仅 45%^[4-5]。可见,临床上缺乏可靠的检测手段来协助卵巢癌的早期诊断与疗效监测。

肿瘤生物标志物检测是癌症早期诊断和监测的重要方法,血液样本是检测的重要标本来源,克服了肿瘤组织的异质性,对肿瘤早期筛查、诊断和预后均具有重要价值^[6-7]。了解卵巢癌发生发展的机制可以为卵巢癌早期诊断和治疗提供新的检测方法及新的治疗靶点。研究表明,CD147 与卵巢癌的发生发展密切相关^[8]。CD147 是广泛存在于人体各组织器官细胞膜表面的单次跨膜糖蛋白,诱导肿瘤和基质细胞分泌基质金属蛋白酶和血管生成因子,调节肿瘤细胞锚定非依赖性生长,影响肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、血管生成与耐药等多方面生物学特性^[9]。CD147 在正常组织中低表达,而在卵巢癌、胃癌、乳腺癌等肿瘤细胞中高表达,与肿瘤的临床病理学特征和患者预后密切相关^[10-12]。本研究通过 ELSIA 技术检测卵巢癌患者血清 CD147 水平,旨在探讨 CD147 在卵巢癌中的表达及其相关性,为卵巢癌的早期临床筛查和治疗监测开辟新途径。

1 资料与方法

1.1 实验样本

标本采自 2017 年 1 月至 2018 年 1 月在湖南省肿瘤医院初诊的卵巢疾病患者。本研究共收集卵巢癌组患者 110 人,年龄(50.21 ± 10.11)岁。纳入标准:①所有患者术前均未接受任何放化疗治疗,均采用卵巢癌分期手术治疗,且均经病理、细胞学检查证实为卵巢癌。②全部患者接受肿瘤减灭

术,术后 2 周后开始接受以铂类为基础的联合化疗(TP 方案:紫杉醇+卡铂;PC 方案:顺铂+环磷酰胺;PAC 方案:顺铂+表柔比星+环磷酰胺),30 d 为一个疗程,6 个疗程结束后第 30 天抽血检测 CA125 和 CD147。通过临床表现、身体检查、血清 CA125 水平测定、超声或 CT 检查定期随访;当血清 CA125 水平重新升高和(或)出现影像学证据,诊断为复发。排除标准:伴有认知障碍或阅读、听写障碍者;伴有严重肝肾功能障碍者;伴有急性血液系统疾病或急性感染者。

收集卵巢良性疾病组患者(畸胎瘤、囊腺瘤、巧克力囊肿、卵巢囊肿等)60 人,年龄(48.57 ± 11.70)岁。收集体检正常的健康对照组妇女 50 人,年龄(49.10 ± 10.53)岁。经统计学分析,3 组年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 试剂和仪器

血清 CD147 ELISA 试剂盒采用上海沪鼎公司生产。HE4 和 CA125 ELISA 试剂盒采用瑞士康乃格公司生产。检测仪器:TDL4-2 低速离心机(长沙湘仪贝克仪器有限公司)、FX1800-II-B2 型生物安全柜(上海瑞仰净化设备有限公司)、ELX800 酶标仪(美国伯腾仪器有限公司)、宝特 800 酶联系统软件、HHBII360BS-II 恒温干燥箱(上海跃进医疗器械厂)、HHW21Cr600 II 型台式电子恒温水浴箱(汕头市医用设备厂有限公司)和移液器(赛默飞世尔上海仪器有限公司)等。

1.3 方法

所有样本均在早上 8:00 至 9:00 进行空腹采集静脉血 5 mL,实验组采集术前和 6 个化疗疗程结束后样本,常温下,1 500 r/min 离心 10 min,分离出血清。将血清吸出置于无菌干净的 EP 管中,−75 °C 保存,以供批量检测。收集所有患者的临床资料,包括年龄、临床病理分型、临床分期、淋巴转移、手术方式等病例信息。血清 CD147、CA125、HE4 采用 ELSIA 法测定,操作步骤严格按照说明书进行。所有患者通过电话和肿瘤门诊随访。至 2019 年 9 月,110 例中共 31 例复发,复发期最快为初次手术后 7 个月。随访时间 9~25 个月,中位随访时间 12 个月。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。各组数据采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)数表示,多组间比较采用 F 检验;两两组间比较采用 t 检验;根据绘制受试者工作曲线来判断 CD147 的诊断效能,百分率的比较采用卡方检验。CD147 与 CA125、HE4 血清浓度之间的相关性采用 Pearson 相关性分析。各组 AUC 的差异比较使用 MedCalc v16.2 软件。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 血清 CD147 在 3 组中的表达水平

卵巢癌组患者血清 CD147 水平为(147.61 ± 86.06) pg/mL,良性疾病组患者血清 CD147 水平为(53.17 ± 20.16) pg/mL,

健康对照组血清 CD147 水平为 (49.42 ± 17.33) pg/mL。卵巢癌组血清 CD147 水平明显高于良性疾病组和健康对照组,且差异具有统计学意义 ($t=8.766, t=8.884, P<0.05$) (图 1)。

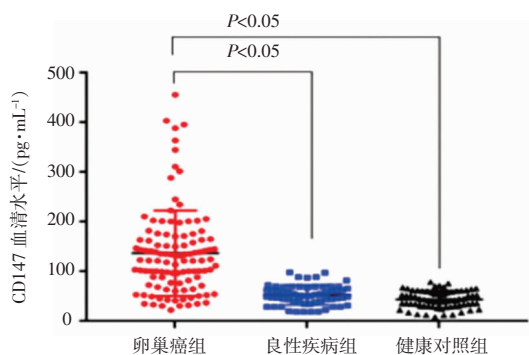


图 1 各组研究对象中血清 CD147 水平

2.2 血清 CD147、HE4、CA125 在卵巢癌中的诊断价值比较

通过绘制 ROC 曲线,选取灵敏度和特异度相加最大时的 CD147 血清水平作为 CUT-OFF 值,CD147 的 CUT-OFF 值为 73.43 pg/mL。CD147 与 CA125、HE4 的 AUC 差异无统计学意义 ($Z=1.012, Z=1.021, P>0.05$) (图 2、表 1)。CD147 的灵敏度低于 HE4 和 CA125 的灵敏度,但差异无统计学意义 ($\chi^2=0.960, \chi^2=0.658, P>0.05$)。CD147 的特异度低于 HE4 却高于 CA125,但差异无统计学意义 ($\chi^2=0.866, \chi^2=2.00, P>0.05$) (表 1)。

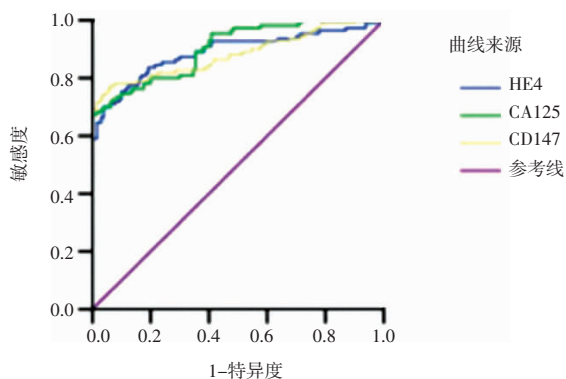


图 2 血清 CD147、HE4、CA125 单项检测 ROC 曲线图

表 1 患者血清 CD147、HE4 和 CA125 对卵巢癌的诊断效能

组别	灵敏度 /%	特异度 /%	正确度 /%	AUC	95%CI
CD147	72.3	93.8	83.0	0.882	0.868~0.940
HE4	78.2	96.2	87.2	0.859	0.844~0.934
CA125	77.5	87.7	82.6	0.893	0.865~0.940

2.3 卵巢癌组患者术前和术后 6 个疗程化疗结束后 CD147 与 CA125、HE4 血清水平及其相关性

卵巢癌组患者术后化疗 6 个疗程结束后,血清 CD147 水平明显低于术前血清 CD147 水平,且差异具有统计学意义

($t=8.341, P<0.05$)。卵巢癌患者术后化疗 6 个疗程结束后血清 CA125 水平明显低于术前血清 CA125 水平,且差异具有统计学意义 ($t=7.481, P<0.05$)。卵巢癌患者术后化疗 6 个疗程结束后血清 HE4 水平明显低于术前血清 HE4 水平,且差异具有统计学意义 ($t=8.751, P<0.05$)。术前和术后 6 个化疗疗程结束后 CD147 和 CA125、HE4 的血清水平呈显著正相关 ($r=0.321, r=0.415, r=0.355, r=0.397, P<0.01$) (表 2)。

表 2 术前和化疗 6 个疗程后 CD147 与 CA125、HE4 血清水平及其相关性分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	术前血清水平	术后化疗结束血清水平	t 值	P 值
CD147/(pg·mL ⁻¹)	157.61 ± 86.06	81.81 ± 43.95	8.341	<0.05
CA125/(IU·mL ⁻¹)	201.34 ± 97.56	68.36 ± 41.88	7.481	<0.05
HE4/(pmol·mL ⁻¹)	252.51 ± 91.10	52.44 ± 49.65	8.751	<0.05
r 值	0.321	0.415		
r 值	0.355	0.397		
P 值	<0.01	<0.01		

2.4 卵巢癌患者血清 CD147、CA125 和 HE4 水平与临床病理特征的相关性

根据年龄、初潮年龄、产次、是否绝经、转移、肿块大小、FIGO 分期、病理分级、组织分型、浸润程度、转移灶个数、手术方式、残余灶大小这 13 个因素分别对卵巢癌组患者进行分析,探究血清肿瘤标志物 CD147 和传统金标 CA125、HE4 在卵巢癌患者中的表达水平及其与这些卵巢癌发生相关因素的关系。结果显示,术前 CD147 和 CA125、HE4 血清达水平与年龄、肿块大小、是否绝经、产次、组织分型、初潮时间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术前和术后化疗 6 个疗程时 CD147、CA125 和 HE4 血清水平在不同 FIGO 分期、病理分级、淋巴是否转移、存在统计学差异 ($P<0.05$)。CD147、CA125 血清水平在浸润程度、转移灶个数存在统计学差异 ($P<0.05$)。HE4 血清水平在浸润程度、转移灶个数无统计学差异 ($P<0.05$)。术后 CD147、CA125 和 HE4 血清水平在手术方式、残余灶大小存在统计学差异,但术后化疗 6 个疗程后只有 CA125 在手术方式上存在统计学差异 ($P<0.05$)。CD147 和 HE4 在残余灶大小存在统计学差异 ($P<0.05$) (表 3、表 4)。

2.5 术后 6 个疗程化疗结束 3 种血清肿瘤标志物水平与卵巢癌患者术后复发的关系

卵巢癌患者 2 年复发率和 PFS 与术后 6 个化疗疗程结束后血清 CD147、CA125、HE4 水平呈显著相关 ($\chi^2=22.275, \chi^2=10.064, \chi^2=15.036; \log\text{-rank}=20.400, \log\text{-rank}=10.969, \log\text{-rank}=22.228; P<0.01$)。卵巢癌患者术后 6 个化疗疗程结束后尚未降至正常组,复发率较高而 PFS 较短。CD147、CA125、HE4 的中位复发时间为 16.50、19.22、18.98 个月,其中 CD147 中位复发时间最短,CA125 中位复发时间最长 (表 5、图 3、图 4、图 5)。

表 3 术前 3 种肿瘤标志物水平与临床病理特征的相关性 ($\bar{x} \pm s$)

临床特征		例数	CD147 水平 /(pg·mL ⁻¹)	F/t 值	P值	CA125 水平 /(IU·mL ⁻¹)	F/t 值	P 值	HE4 水平 /(pmol·mL ⁻¹)	F/t 值	P值
年龄/岁	>50	67	137.70 ± 86.85	0.015	0.988	197.46 ± 99.35	0.728	0.468	165.44 ± 99.36	0.034	0.853
	<50	43	137.43 ± 85.61			188.22 ± 82.46			152.35 ± 91.46		
初潮/岁	>14	65	142.18 ± 93.61	0.445	0.667	201.45 ± 79.82	0.064	0.512	172.14 ± 85.43	0.132	0.144
	<14	45	134.67 ± 81.44			203.56 ± 92.34			180.65 ± 90.12		
产次	<2	60	147.52 ± 98.92	0.115	0.154	196.48 ± 91.56	0.179	0.133	171.56 ± 79.82	0.153	0.139
	>2	50	145.04 ± 72.73			192.74 ± 88.34			185.43 ± 89.34		
绝经	否	39	144.04 ± 96.70	0.055	0.956	201.53 ± 98.22	0.074	0.832	190.25 ± 88.44	0.479	0.559
	是	71	137.97 ± 66.95			194.39 ± 89.46			181.46 ± 81.53		
大小/cm	>3	96	140.21 ± 85.33	0.032	0.924	201.88 ± 79.23	0.139	0.157	176.59 ± 94.88	0.147	0.253
	<3	14	137.36 ± 82.34			194.56 ± 89.46			182.45 ± 101.31		
FIGO 分期	Ⅲ~Ⅳ期	67	169.67 ± 91.23	5.489	<0.01	223.45 ± 71.86	6.329	<0.01	274.36 ± 92.53	6.459	<0.01
	I~Ⅱ期	44	87.66 ± 44.18			72.47 ± 42.15			72.11 ± 66.39		
病理分级	低	15	152.64 ± 97.51	3.151	<0.05	242.34 ± 98.15	4.213	<0.05	282.56 ± 101.43	4.215	<0.05
	中	30	91.06 ± 58.87			101.46 ± 77.88			145.33 ± 76.86		
	高	65	71.36 ± 44.24			56.47 ± 39.65			75.14 ± 65.35		
组织分型	浆液型	85	146.34 ± 87.27	0.145	0.153	212.47 ± 69.88	0.122	0.163	225.34 ± 65.39	0.415	0.109
	黏液型	25	142.55 ± 84.34			209.46 ± 57.25			237.48 ± 71.53		
浸润程度	浸润	80	157.70 ± 86.85	4.011	<0.01	209.46 ± 89.32	5.130	<0.01	252.46 ± 72.37	0.312	0.209
	浅表	31	67.43 ± 45.61			57.34 ± 39.66			244.39 ± 70.53		
转移	是	68	151.93 ± 89.98	3.572	<0.01	244.25 ± 97.23	2.749	<0.01	262.41 ± 99.34	4.552	<0.01
	否	43	83.45 ± 34.16			44.25 ± 32.12			89.53 ± 71.65		
转移灶个数	>10	7	312.46 ± 76.51	5.232	<0.01	297.63 ± 101.32	5.412	<0.01	179.46 ± 85.32	0.258	0.613
	5~10	34	208.63 ± 85.44			145.44 ± 87.15			188.45 ± 91.56		
	1~5	27	121.31 ± 67.23			79.32 ± 99.13			182.34 ± 89.34		
手术方式	姑息切除	68	115.97 ± 49.88	3.603	<0.05	153.64 ± 71.32	5.342	<0.01	146.34 ± 85.35	1.029	0.313
	根治切除	42	64.11 ± 29.30			48.66 ± 25.12			102.56 ± 79.60		
残余灶的大小/cm	>3	52	121.63 ± 56.41	3.590	<0.05	132.34 ± 77.23	4.132	<0.01	152.34 ± 88.32	4.866	<0.01
	<3	58	82.15 ± 20.62			42.15 ± 29.66			72.36 ± 44.15		

表 4 术后 6 个化疗疗程结束后 3 种肿瘤标志物与临床病理特征的相关性 (n, %)

临床特征	例数	CD147 水平 /(pg·mL ⁻¹)		χ ² 值	P 值	CA125 水平 /(IU·mL ⁻¹)		χ ² 值	P 值	HE4 水平 /(pmol·mL ⁻¹)		χ ² 值	P 值	
		<73.43	>73.43			<50	>50			<68	>68			
年龄/岁	>50	67	47	20	0.775	0.487	50	17	1.148	0.292	38	29	0.110	0.740
	<50	43	31	12			28	15			23	20		
初潮/岁	>14	65	47	18	0.679	0.518	50	15	2.786	0.135	50	15	1.634	0.201
	<14	45	33	12			28	17			39	6		
产次	<2	60	45	15	0.344	0.668	41	19	0.425	0.536	40	20	0.140	0.709
	>2	50	35	15			37	13			35	15		
绝经	否	39	30	9	0.536	0.510	29	10	0.449	0.663	27	12	0.381	0.537
	是	71	50	21			49	22			45	26		
大小/cm	>3	96	71	25	0.576	0.523	66	30	0.748	0.380	65	31	0.611	0.434
	<3	14	9	5			8	6			8	6		
FIGO 分期	Ⅲ~Ⅳ期	67	39	28	18.681	<0.01	39	28	6.755	<0.05	40	27	12.850	<0.01
	I~Ⅱ期	44	42	2			36	8			40	4		
病理分级	低	15	14	1	5.456	0.021	12	3	6.324	<0.05	12	3	0.723	0.395
	中	30	21	9			15	5			22	8		
	高	65	55	20			59	24			47	18		
组织分型	浆液型	85	60	25	0.863	0.448	58	27	1.296	0.322	57	28		
	黏液型	25	20	5			20	5			19	6		
浸润程度	浸润	80	52	28	9.223	0.002	49	31	13.742	<0.01	42	38	9.265	<0.01
	浅表	31	29	2			30	1			26	5		
转移	是	68	41	27	14.307	<0.01	39	29	16.336	<0.01	44	24	11.475	<0.01
	否	43	40	3			40	3			40	3		
转移灶个数	>10	7	1	6	8.523	<0.01	1	6	5.135	<0.01	2	4	0.713	0.385
	5~10	34	16	18			15	19			17	17		
	1~5	27	24	3			20	7			25	2		
手术方式	姑息切除	68	47	21	1.323	0.280	43	25	5.342	<0.05	52	16	0.200	0.655
	根治切除	42	34	9			35	75			32	12		
残余灶的大小/cm	>3	52	28	24	17.725	<0.01	32	20	4.198	0.058	30	22	2.628	0.105
	<3	58	52	6			46	12			42	16		

表 5 卵巢癌患者术后 6 个疗程化疗结束血清肿瘤标志物水平与 2 年复发率的单因素分析

类别	水平	复发率/%	χ^2 值	P 值
CD147 水平/(pg·mL ⁻¹)	>73.43	58.23	22.275	<0.01
	<73.43	14.66		
CA125 水平/(IU·mL ⁻¹)	>35	42.52	10.064	<0.01
	<35	15.71		
HE4 水平/(pmol·mL ⁻¹)	>68	53.12	15.036	<0.01
	<68	16.44		

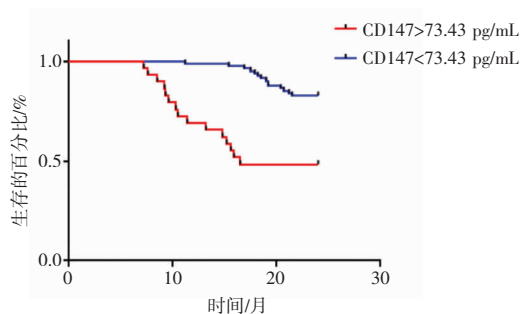


图 3 术后 6 个疗程化疗结束后不同血清 CD147 水平的卵巢癌患者 PFS

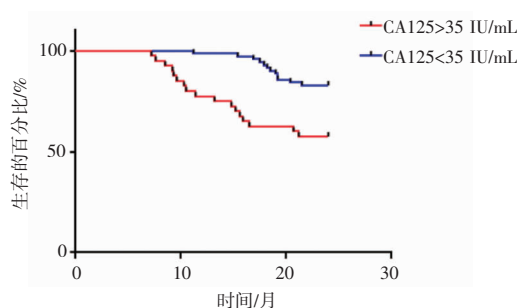


图 4 术后 6 个疗程化疗结束后不同血清 CA125 水平的卵巢癌患者 PFS

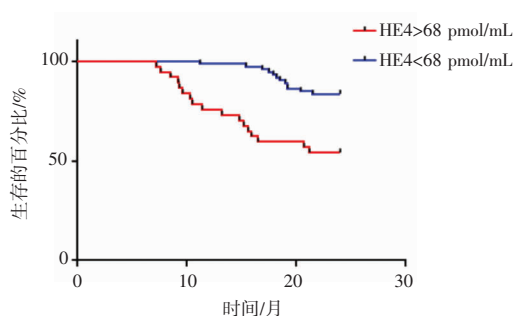


图 5 术后 6 个疗程化疗结束后不同血清 HE4 水平的卵巢癌患者 PFS

3 讨论

CD147 又称细胞外基质金属蛋白诱导因子(ex-

tracellular matrix metalloprotein inducer, EMMPRIN), 是一种跨膜蛋白, 编码基因位于 19p13.3 上, 编码 269 个氨基酸, 属于免疫超家族 (immune superfamily, IgSF) 成员^[13]。研究表明, CD147 是一种多功能诱导因子, 诱导邻近成纤维细胞、内皮细胞旁分泌产生基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs), 从而降解由胶原、弹性蛋白、黏着蛋白、蛋白聚糖等构成的细胞外基质, 为肿瘤细胞的转移运动提供条件, 促进其浸润与扩散^[14]。因此, CD147 在肿瘤的侵袭与转移过程中起着重要作用, 在肿瘤细胞中高度表达与肿瘤分化程度、浸润及转移密切相关。有研究证实, CD147 可作为卵巢癌不良预后的重要指标, 通过 MMP 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的产生, 调节肿瘤生长、刺激血管形成、增加卵巢癌的恶性进展^[15]。

血清肿瘤生物标志物对卵巢癌诊断、预后预测与病情进展的监测至关重要^[16]。本研究采用双抗体夹心 ELISA 方法检测了卵巢癌组患者和良性疾病组患者及健康对照组血清 CD147 表达。结果显示 CD147 在卵巢癌组患者中明显高表达, 诊断效能与 CA125 和 HE4 的诊断效能相当, 表现出较好的灵敏度和特异度, 在卵巢癌诊断中具有一定临床应用价值。CA125、HE4 水平目前是卵巢癌患者早期筛查和诊断的常规检测指标^[17], 本研究发现血清 CD147 与 CA125、HE4 呈正相关, 预示 CD147 在卵巢癌诊断中起重要作用。

有研究表明, 组织分化程度、是否转移、转移灶个数、浸润程度、残余灶大小、FIGO 分型与卵巢癌复发密切相关, 是卵巢癌预后的重要因素^[18]。CA125 可用于评估卵巢癌患者的治疗疗效, 是卵巢癌患者中最有临床价值的血清学指标^[19]。本研究尝试从不同角度探讨 CD147、CA125 和 HE4 水平, 以及其与卵巢癌预后和复发的关系, 发现 CD147 与 CA125、HE4 密切相关, 并且通过分析诊疗中的 2 个重要时间点 (手术前及 6 个疗程化疗结束时) 血清 CD147 水平与预后相关因素间的关系, 发现术前及术后 6 个疗程化疗结束时 CD147 水平与大多数预后相关因素有显著相关性, 且卵巢癌患者 CD147 表达水平愈高, 其复发率愈高, PFS 愈短, 即预后愈差。通过比较 3 种肿瘤标志物的复发率和 PFS, 发现 CD147 水平未达

到正常者复发率最高,PFS 最短,而 CA125 水平未达到正常者复发率最低,PFS 最长,故 CD147 能在一定程度上反映卵巢癌的恶性程度和病情进展。CD147 表达水平能够直接判断卵巢患者预后,指导卵巢癌的临床治疗。同时也提示临床对术后 6 个疗程化疗结束后血清 CD147 水平未达到正常者予以高度注意,探讨是否能够通过改变治疗方案或给予巩固治疗等强化初次化疗来延缓或减少复发。

综上所述,血清 CD147 对卵巢癌诊断有一定意义,其水平的变化与肿瘤的恶性程度、浸润、转移、预后和复发有着密切的关系,动态监测血清 CD147 水平的变化可作为卵巢癌诊断、手术方法选择、疗效评价及预后监测的参考指标。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Marchetti C, De Felice F, Perniola G, et al. Screening program in ovarian cancer: a logical step in clinical management? A meta-analysis [J]. Curr Probl Cancer, 2018, 42(2): 235-240.
- [4] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [5] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [6] Gasiorowska E, Michalak M, Warchol W, et al. Clinical application of HE4 and CA125 in ovarian cancer type I and type II detection and differential diagnosis[J]. Ginekol Pol, 2015, 86(2): 88-93.
- [7] Nowak M, Janas L, Stachowiak G, et al. Current clinical application of serum biomarkers to detect ovarian cancer[J]. Prz Menopauzalny, 2015, 14(4): 254-259.
- [8] Xin X, Zeng X, Gu H, et al. CD147/EMMPRIN overexpression and prognosis in cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 32804.
- [9] Gao J, Hu Z, Liu J, et al. Expression of CD147 and Lewis y antigen in ovarian cancer and their relationship to drug resistance[J]. Med Oncol, 2014, 31(5): 920.
- [10] Liu J, Liu Q, Wang Y, et al. Coexpression of Lewis Y antigen and CD147 in epithelial ovarian cancer is correlated with malignant progression and poor prognosis[J]. Int J Mol Med, 2019, 43(4): 1687-1698.
- [11] Hu C, Dong X, Wu J, et al. CD147 overexpression may serve as a promising diagnostic and prognostic marker for gastric cancer: evidence from original research and literature[J]. Oncotarget, 2017, 8(19): 30888-30899.
- [12] Zheng M, Zhang X, Guo H, et al. Highly expressed CD147 on CD4⁺ tumor infiltrating lymphocytes promotes the progress of breast cancer[J]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi, 2015, 31(7): 961-964.
- [13] Agrawal SM, Yong VW. The many faces of EMMPRIN—roles in neuroinflammation[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1812(2): 213-219.
- [14] Xiong L, Edwards CK 3rd, Zhou L. The biological function and clinical utilization of CD147 in human diseases: a review of the current scientific literature[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(10): 17411-17441.
- [15] Yang H, Chen B. CD147 in ovarian and other cancers[J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(1): 2-8.
- [16] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for molecular pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.
- [17] Zhang W, Niu C, He W, et al. Upregulation of centrosomal protein 55 is associated with unfavorable prognosis and tumor invasion in epithelial ovarian carcinoma[J]. Tumour Biol, 2016, 37(5): 6239-6254.
- [18] Sillanpaa S, Anttila M, Suhonen K, et al. Prognostic significance of extracellular matrix metalloproteinase inducer and matrix metalloproteinase 2 in epithelial ovarian cancer[J]. Tumour Biol, 2007, 28(5): 280-289.
- [19] Esselen KM, Cronin AM, Bixel K, et al. Use of CA-125 tests and computed tomographic scans for surveillance in ovarian cancer[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(11): 1427-1433.

(责任编辑:唐秋姍)