

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.016

CCNE1 表达水平与卵巢癌术后抗血管生成治疗反应性及预后的关系*

付静静, 龚 珊, 冯 悦, 金海红, 李 苗, 朱东林[△]
河北省秦皇岛市第一医院院感科, 河北秦皇岛 066000

摘 要:目的 探讨细胞周期蛋白 E1(CCNE1)表达水平与卵巢癌术后抗血管生成治疗反应性及预后的关系。方法 选取 2019 年 6 月至 2021 年 6 月该院收治的卵巢癌患者 206 例为研究对象,采用免疫组织化学染色分析术后(抗血管生成治疗前)CCNE1 表达水平,根据组织学评分分为 CCNE1 高表达组和 CCNE1 低表达组,观察两组术后抗血管生成治疗反应,治疗 2 个疗程后比较两组客观缓解率(ORR)。同时随访 2 年,观察卵巢癌患者预后情况(以出现死亡为预后不佳),采用多因素 Logistic 回归分析筛选影响卵巢癌患者术后抗血管生成治疗反应性的相关因素,采用 Cox 回归分析影响卵巢癌患者预后的相关因素。结果 治疗 2 个疗程后,CCNE1 高表达组的 ORR 为 65.63%,明显高于 CCNE1 低表达组的 49.30%($P<0.05$)。治疗反应患者肿瘤最大径、CA125 水平低于无反应患者($P<0.05$),CCNE1 高表达比例高于无反应患者($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,CCNE1 高表达是卵巢癌患者抗血管生成治疗无反应的保护因素($P<0.05$),CA125 水平升高、肿瘤最大径增大均是卵巢癌患者抗血管生成治疗无反应的危险因素($P<0.05$)。随访 2 年,6 例失访(CCNE1 高表达组 2 例,CCNE1 低表达组 4 例),最终纳入 200 例,其中 92 例预后良好,108 例预后不佳。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,CCNE1 高表达组的生存率低于 CCNE1 低表达组(Log-rank $\chi^2=7.554$, $P=0.006$)。预后良好组肿瘤最大径、手术残余病灶最大径均小于预后不佳组($P<0.05$),CCNE1 高表达比例低于预后不佳组($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示,术后残余病灶最大径增大、CCNE1 高表达、肿瘤最大径增大均是卵巢癌患者术后抗血管生成治疗预后不佳的独立危险因素($P<0.05$)。结论 术后 CCNE1 表达水平是卵巢癌患者术后抗血管生成治疗反应性的影响因素,同时也是卵巢癌患者预后的影响因素。

关键词:细胞周期蛋白 E1; 卵巢癌; 抗血管生成治疗; 治疗反应性; 预后
中图分类号:R446.8;R737.31 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)19-2860-07

Relationship between CCNE1 expression level and anti-angiogenic treatment responsiveness and prognosis after ovarian cancer surgery*
FU Jingjing, GONG Shan, FENG Yue, JIN Haihong, LI Miao, ZHU Donglin[△]
Department of Nosocomial Infection, Qinhuangdao Municipal First Hospital,
Qinhuangdao, Hebei 066000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between cyclin E1 (CCNE1) expression level and anti-angiogenic treatment responsiveness and prognosis after ovarian cancer surgery. **Methods** A total of 206 patients with ovarian cancer admitted and treated in this hospital from June 2019 to June 2021 were selected as the study subjects. The immunohistochemical staining was used to analyze the expression level of CCNE1 after operation (before anti-angiogenesis treatment). The patients were divided into the CCNE1 high expression group and CCNE1 low expression group according to the histological score. The postoperative anti-angiogenesis treatment response in the two groups was observed. The objective response rates (ORR) after 2 courses of treatment were compared between the two groups. At the same time, a 2-year follow-up was conducted to observe the prognosis of ovarian cancer patients (with death as poor prognosis). The multivariate Logistic regression analysis was used to analyze and screen the related factors affecting the postoperative anti-angiogenic treatment response in the patients with ovarian cancer, and the Cox regression was used to analyze the related factors affecting the prognosis of the patients with ovarian cancer. **Results** After 2 courses of treatment, ORR of the CCNE1 high expression group was 65.63%, which was significantly higher than 49.30% of the CCNE1 low expression group ($P<0.05$). The tumor maximum diameter and CA125 level in the patients with treat-

* 基金项目:河北省秦皇岛市科学与技术研究发展计划项目(202004A071)。
作者简介:付静静,女,副主任医师,主要从事妇科感染方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:bspsbyly@163.com。

ment response were lower than those in the patients with non-response ($P < 0.05$), and the proportion of CCNE1 high expression was higher than that in the patients with non-response ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that high expression of CCNE1 was the protective factor for non-response to anti-angiogenic therapy in the patients with ovarian cancer ($P < 0.05$), while the elevated CA125 level and increased tumor maximum diameter were the risk factors for non-response to anti-angiogenic therapy in the patients with ovarian cancer ($P < 0.05$). After 2 years of follow-up, 6 cases were lost to follow-up (2 cases in the CCNE1 high expression group and 4 cases in the CCNE1 low expression group). Finally, 200 cases were included, in which 92 cases had the good prognosis and 108 cases had the poor prognosis. The Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the survival rate of the CCNE1 high expression group was lower than that of the CCNE1 low expression group (Log-rank $\chi^2 = 7.554$, $P = 0.006$). The tumor maximum diameter and maximum diameter of residual lesions after surgery in the good prognosis group were smaller than those in the poor prognosis group ($P < 0.05$), and the proportion of CCNE1 high expression was lower than that in the poor prognosis group ($P < 0.05$). The multivariate Cox regression analysis showed that the maximum diameter of residual lesions after surgery increase, high expression of CCNE1 and maximum tumor diameter increase were the independent risk factors for poor prognosis in postoperative anti-angiogenic therapy in the patients with ovarian cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The postoperative CCNE1 expression level is an influencing factor of postoperative anti-angiogenic therapy response in the patients with ovarian cancer, meanwhile which is also an influencing factor of the prognosis in the patients with ovarian cancer.

Key words: cyclin E1; ovarian cancer; anti-angiogenic therapy; treatment responsiveness; prognosis

卵巢癌术后的抗血管生成治疗是近年来研究的热点,尤其是以肿瘤血管为靶向的治疗已成为一个前沿性课题。肿瘤的生长、侵袭、转移等均依赖于丰富的血供及血管形成,新生血管是肿瘤细胞血行转移的重要环节^[1],抑制血管生成,可有效抑制肿瘤的生长和转移,这为卵巢癌术后治疗开辟了一条新的途径。但卵巢癌的高病死率和高复发率仍然是肿瘤治疗的巨大挑战。有研究显示血管生成抑制剂能够延长卵巢癌患者的无进展生存期(PFS),但没有观察到总生存期的改善^[2-3];研究发现细胞周期蛋白 E1(CCNE1)^[4]通过结合并激活细胞周期蛋白依赖的蛋白激酶 2(CDK2)表达,参与细胞周期 G₁ 期到 S 期的转换过程,在既往的研究中,CCNE1 已被证实为胃癌^[5]、乳腺癌^[6]等癌症预后相关的因子;另外,CCNE1 也可触发 DNA 复制及维持基因组稳定,但此过程需要完整的同源重组修复途径。KROEGER 等^[7]报道称肿瘤对铂类药物化疗的反应不足可能与同源重组途径功能障碍和互斥性 CCNE1 扩增有关,从而导致 CCNE1 过表达而影响肿瘤预后。而化疗耐药的患者中血小板衍生生长因子受体 β 、血管内皮生长因子高表达可能与抗血管生成治疗的作用机制有关^[8]。抗血管生成疗法^[9]可诱导细胞缺氧状态,从而下调 BRCA1、BRCA2 和 RAD51 同源重组相关基因表达,这可能使接受抗血管生成治疗对 CCNE1 扩增(即 CCNE1 高表达者)敏感。基于上述研究,笔者所在研究团队拟探讨 CCNE1 表达水平对卵巢癌术后抗血管生成治疗反应性和预后的关系,旨在为卵巢癌的治疗提供一定的理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经本院医学伦理委员会批准

(2020F013)。所有患者及家属均签署知情同意书。选取 2019 年 6 月至 2021 年 6 月本院收治的卵巢癌患者 206 例作为研究对象。纳入标准:(1)符合卵巢癌^[10]的诊断标准,组织来源于上皮性肿瘤,经病理检查确诊且均接受抗血管生成药物治疗;(2)年龄 18~60 岁;(3)存在可测量病灶。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)预计生存期小于 6 个月;(3)对抗血管生成药物过敏。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者年龄、病程、体质量指数、病理类型(浆液性癌、非浆液性癌)、肿瘤最大径、分化程度(低、中分化,高分化)、FIGO 分期(I~II 期、III~IV 期)、术后残余病灶最大径等资料。

1.2.2 实验室检查 抽取所有患者治疗前空腹肘静脉血 5 mL,采用离心机以 3 000 r/min (离心半径 15 cm)离心 10 min 后分离血清,置于 -20 ℃ 冰箱中待测。在全自动生化免疫分析仪(德国罗氏 Cobas e602)上,采用化学发光免疫分析检测血清糖类抗原 125(CA125)水平,采用电化学发光法分析血清附睾蛋白 4(HE4)水平,以上操作严格按照说明书进行。

1.2.3 治疗方案 所有患者均予以手术治疗,根据患者临床分期及手术指征制订手术方案。处于临床早期的卵巢癌患者予以全面分期手术;术前进行充分肠道准备,确保足够长的腹部纵行切口,抽取腹水或盆、腹腔冲洗液进行脱落细胞学检查,尽可能完整取出卵巢肿瘤进行病理学检查,全面探查腹腔,对可疑之处进行活检等,术后详细记录病变范围、大小等内容。对拟诊断为中晚期的卵巢癌患者行肿瘤细胞减灭术;术前进行充分的肠道准备并全面探查盆、腹腔,

特别注意横膈、双侧结肠旁沟并切除所有受累的网膜和盆、腹腔转移灶,尽可能切除所有病灶,使残留病灶最大径不超过 1 cm,术后详细记录病灶形态、范围等。术后根据《卵巢癌临床实践指南》^[11] 中建议,予以化疗+抗血管生成治疗。所有患者均予以卡铂+紫杉醇方案治疗。第 1 天,紫杉醇注射液(海南中化联合制药工业股份有限公司,批准文号:国药准字 H20057065,规格:5 mL:30 mg)175 mg/m²,静脉滴注;卡铂注射液(齐鲁制药厂,批准文号:国药准字 H20020180,规格:10 mL:100 mg)给药剂量按照血药浓度-时间的曲线下面积(AUC)为 5 计算,静脉滴注;从第 2 个周期第 1 天给予贝伐珠单抗注射液(瑞士罗氏制药公司,批准文号:国药准字 H0275B01,规格:400 mg:16 mL)15 mg/kg,第 1 天给药静脉滴注 90 min 以上,此后每次给药持续 60 min;21 d 为 1 个疗程。连续治疗 2 个疗程后评价抗血管生成治疗(贝伐珠单抗)反应性。

1.2.4 治疗反应性 治疗 2 个疗程后,参考实体瘤疗效标准(RECIST1.1)^[12] 对抗血管生成治疗反应疗效进行评定,其中靶病灶完全消失为完全缓解(CR);靶病灶较基线减小>30%为部分缓解(PR);靶病灶减少程度没有达到 PR,增加水平也没达到进展(PD)水平,介于两者之间为稳定(SD);以整个靶病灶的直径之和作为参照,现病灶直径之和相对增加 20%,且绝对值至少增加 5 mm,或出现新发病灶为 PD。客观缓解率(ORR)=(CR 例数+PR 例数)/总病例数×100%,CR+PR 为治疗反应,SD+PD 为无反应。

1.2.5 CCNE1 表达水平 术后获取肿瘤标本检测 CCNE1 表达水平,采用 CCNE1 的特异性一抗染色后切片,通过聚合物检测系统检测染色反应(Novolink Max Polymer,Novocastra)。在光学显微镜下分析免疫组织化学染色,应用组织学评分,根据核染色强度和染色细胞的百分比计算分数。如果未观察到染色,则细胞百分比记为 0 分;如果在少于 50%的细胞中看到染色,则记为 1 分;如果在超过 50%的细胞中看到染色,则记为 2 分。将组织学评分≥2 分作为 CCNE1 高表达,<2 分为 CCNE1 低表达。根据组织学评分分为 CCNE1 高表达组和 CCNE1 低表达组。

1.2.6 随访及预后 以电话、微信或来院复查形式进行随访,第 1 年每 3 个月随访 1 次,第 2 年每 6 个月

随访 1 次,随访观察 2 年,记录总生存率,出现死亡则纳入预后不佳组,反之则纳入预后良好组。

1.3 质量控制 统一培训并确定统一调查方案,严格执行纳排标准,以确保研究资料客观性和准确性,数据基于 Epidata 软件进行平行双录,保证数据无误。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 22.0 软件分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;绘制 Kaplan-Meier(K-M)生存曲线比较 CCNE1 不同表达组的生存率;采用多因素 Logistic 回归分析影响卵巢癌术后抗血管生成治疗反应的相关因素;采用 R 语言 survival 包和 survminer 包以 Schoenfeld 残差法评估指标是否满足比例风险假定,采用 Cox 回归分析影响卵巢癌术后抗血管生成治疗预后的相关因素。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 抗血管生成治疗反应性 根据组织学评分分为 CCNE1 高表达组(64 例)和 CCNE1 低表达组(142 例)。治疗 2 个疗程后,112 例患者有抗血管生成治疗反应。其中 CCNE1 高表达组 42 例有治疗反应,ORR 为 65.63%(42/64);CCNE1 低表达组 70 例有治疗反应、ORR 为 49.30%(70/142)。两组 ORR 比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.742, P=0.029$)。

2.2 卵巢癌术后抗血管生成治疗反应与无反应患者的临床资料比较 根据卵巢癌患者术后抗血管生成治疗反应性分为治疗反应 112 例和无反应 94 例。治疗反应患者的肿瘤最大径、CA125 水平小于或低于无反应患者,CCNE1 高表达比例高于无反应患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 多因素 Logistic 回归分析卵巢癌患者术后抗血管生成治疗反应的影响因素 以卵巢癌患者术后抗血管生成治疗反应性(反应=0,无反应=1)为因变量,以 CA125(实测值)、肿瘤最大径(实测值)、CCNE1(低表达=0,高表达=1)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:CCNE1 高表达是卵巢癌患者术后抗血管生成治疗无反应的保护因素($P<0.05$),CA125 水平升高、肿瘤最大径增大均是卵巢癌患者术后抗血管生成治疗无反应的危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 1 卵巢癌术后抗血管生成治疗反应与无反应患者的临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	<i>n</i>	年龄(岁)	体质量指数 (kg/m ²)	病程 (年)	肿瘤最大径 (cm)	术后残余病灶 最大径(mm)	分化程度	
							高分化	低、中分化
治疗反应	112	56.21±10.23	22.63±1.84	3.13±1.01	5.22±1.22	5.42±1.03	76(67.86)	36(32.14)
无反应	94	57.99±11.01	22.81±1.78	3.21±1.03	5.59±1.34	5.61±1.03	65(69.15)	29(30.85)
<i>t</i> 或 χ^2		-1.194	-0.712	-0.560	-2.056	-1.319	0.198	
<i>P</i>		0.234	0.477	0.576	0.041	0.189	0.843	

续表 1 卵巢癌术后抗血管生成治疗反应与无反应患者的临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	n	FIGO 分期		病理类型		CA125	HE4	CCNE1	
		I ~ II 期	III ~ IV 期	浆液性癌	非浆液性癌	(U/mL)	(pmol/L)	高表达	低表达
治疗反应	112	76(67.86)	36(32.14)	89(79.46)	23(20.54)	115.50±18.61	42.23±10.25	42(37.50)	70(62.50)
无反应	94	65(69.15)	29(30.85)	73(77.66)	21(22.34)	129.64±25.39	43.06±11.02	22(23.40)	72(76.60)
t 或 χ^2		0.198		0.099		4.483	0.556	4.742	
P		0.843		0.753		<0.001	0.579	0.029	

表 2 多因素 Logistic 回归分析卵巢癌术后抗血管生成治疗无反应的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
CA125	0.032	0.007	19.826	<0.001	1.033	1.018~1.047
肿瘤直径	0.276	0.122	5.153	0.023	1.318	1.038~1.672
CCNE1 表达水平	-0.753	0.330	5.224	0.022	0.471	0.247~0.898
常数	-5.330	1.202	19.667	<0.001	—	—

注：—表示无数据。

2.4 预后情况 随访观察 2 年,6 例失访(CCNE1 高表达组 2 例,CCNE1 低表达组 4 例),最终纳入 200 例,其中 92 例(46%)预后良好(预后良好组,早期 82 例,晚期 10 例),108 例(54%)预后不佳(预后不佳组,早期 64 例,晚期 44 例)。CCNE1 高表达组总生存率为 34.38%,低于低表达组的 51.47%($\chi^2=4.000$, $P<0.05$)。K-M 生存曲线分析显示,CCNE1 高表达组的生存率低于 CCNE1 低表达组(Log-rank $\chi^2=7.554$, $P=0.006$)。见图 1。

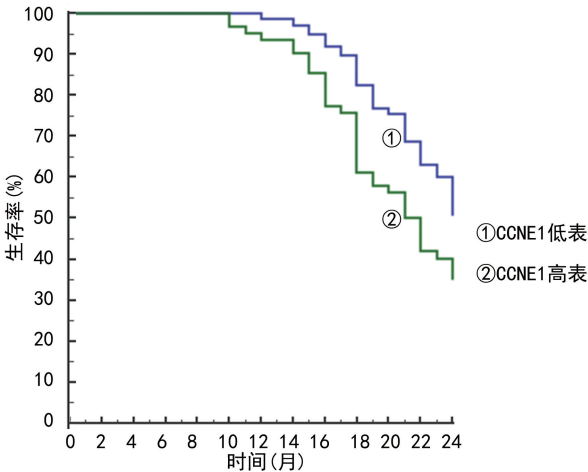


图 1 不同 CCNE1 表达水平患者的 K-M 生存曲线

2.5 预后良好组与预后不佳组临床资料比较 预后良好组肿瘤最大径、手术残余病灶最大径小于预后不佳组($P<0.05$),CCNE1 高表达比例低于预后不佳组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 预后良好组与预后不佳组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	年龄(岁)	体质量指数 (kg/m ²)	病程 (年)	肿瘤最大径 (cm)	术后残余病灶 最大径(mm)	分化程度	
							高分化	低、中分化
预后良好组	92	55.98±10.41	22.71±1.75	3.19±1.02	4.71±1.35	5.31±0.84	70(76.09)	22(23.91)
预后不佳组	108	57.01±11.21	22.96±1.68	3.22±1.05	5.34±1.24	6.09±1.13	71(65.74)	37(34.26)
t 或 χ^2		-0.673	-1.026	-0.205	-3.414	-5.587	1.595	
P		0.502	0.306	0.838	0.001	<0.001	0.111	

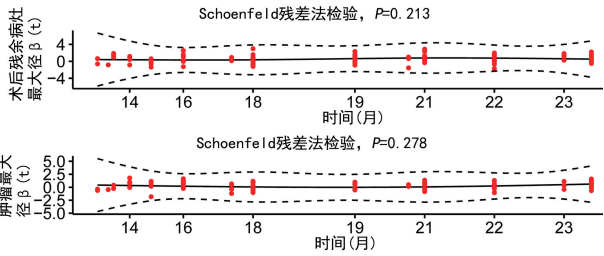
组别	n	FIGO 分期		病理类型		CA125	HE4	CCNE1	
		I~II期	III~IV期	浆液性癌	非浆液性癌	(U/mL)	(pmol/L)	高表达	低表达
预后良好组	92	72(78.26)	20(21.74)	78(84.78)	14(15.22)	119.26±19.62	41.06±10.27	22(23.91)	70(76.09)
预后不佳组	108	74(68.52)	34(31.48)	84(77.78)	24(22.22)	120.36±20.01	42.98±10.98	40(37.04)	68(62.96)
t 或 χ^2		1.145		-1.584		-0.392	1.276	4.001	
P		0.146		0.208		0.696	0.203	0.045	

2.6 卵巢癌患者术后抗血管生成治疗预后影响因素的 Cox 回归分析 Schoenfeld 残差法检验显示,术后残余病灶最大径、肿瘤最大径满足比例风险假定检验(均 $P>0.05$),见图 2。以不同预后(预后良好=0,预后不佳=1)和时间(T)为因变量,术后残余病灶大小

(实测值)、肿瘤最大径(实测值)、CCNE1(低表达=0,高表达=1)为自变量,进行多因素 Cox 回归分析。结果显示,术后残余病灶最大径增大、CCNE1 高表达、肿瘤最大径增大均是卵巢癌患者术后抗血管生成治疗预后不佳的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 Cox 回归分析卵巢癌患者术后抗血管生成治疗预后不佳的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	P	HR	HR 的 95%CI
术后残余病灶最大径	0.491	0.088	31.381	0.000	1.633	1.376~1.939
肿瘤最大径	0.219	0.073	9.049	0.003	1.244	1.079~1.435
CCNE1	0.514	0.200	6.602	0.010	1.671	1.130~2.472



注:图中分别为术后残余病灶最大径、肿瘤最大径的偏残差随时间变化变化情况,纵轴为相关变量的残差,横轴为时间,圆点为残差值,实线为拟合的均值曲线,虚线表示拟合的 ± 2 倍标准误差曲线。

图 2 相关变量的 Schoenfeld 残差与时间的相关性

3 讨 论

卵巢癌发病率在女性生殖系统恶性肿瘤中位居第 3 位,病死率居妇科恶性肿瘤之首^[13],尽管进行手术治疗,术后仍需予以化疗,可以采用抗血管生成剂靶向维持治疗。由于卵巢癌的发生、发展涉及多种遗传改变,部分患者抗血管生成治疗反应会因此受到影响^[14],因此,临床需要提高对卵巢癌发生的分子机制的理解,以指导卵巢癌的治疗。一项回顾性分析评估发现,肿瘤血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)水平可预测卵巢癌贝伐单抗反应性,但在更长的随访后,VEGFR2 作为贝伐单抗反应性预测生物标志物失败,这说明在缺乏抗血管生成标志物的情况下,无法预测抗血管生成治疗反应,同时也指出寻求抗血管生成反应性标志物及预后标志物的重要性^[15]。一项全基因组分析发现,单核苷酸多态性阵列将 CCNE1 鉴定为卵巢浆液性癌中最常见的扩增基因^[16];随后有研究观察到,在卵巢癌患者中 CCNE1 蛋白水平呈高表达状态^[17]。细胞周期控制的失调被认为是肿瘤发展的先决条件,由于 CCNE1 的过量表达,加速进入 S 期。此外,CCNE1 能够通过 DNA 复制和中心体复制的不适当启动来诱导染色体不稳定。几项研究一致表明,CCNE1 与各种恶性肿瘤的进展相关,并与乳腺癌^[18]、膀胱癌^[19]患者的不良预后相关。因此,检测 CCNE1 表达水平或可有助于预测卵巢癌术后抗血管治疗的反应性及预后。

在癌症基因组图谱数据集中,40.35% 的子宫癌肉瘤标本和 7.56% 的其他子宫组织学亚型均出现 CCNE1 扩增,且 19.01% 的卵巢癌标本出现 CCNE1 扩增^[20]。CCNE1 过度表达会导致细胞通过 G₁/S 期限限制点的速度加快,从而使基因组不稳定。在 CCNE1 过度表达的情况下,有丝分裂期间产生多倍体细胞的频率也显著增加。总体而言,这些异常在 CC-

NE1 扩增的肿瘤中无处不在,并增加了控制细胞增殖和存活的基因染色体突变率。考虑到 CCNE1 与其他常见卵巢癌基因改变之间的相互作用,CCNE1 扩增已被作为预测化疗药物耐药性的生物标志物,而其中的原理源于 CCNE1 放大肿瘤发生机制及其与 DNA 损伤反应途径、有丝分裂进展间的关系。LEPAGE 等^[21]使用 CCNE1 siRNA 对卵巢癌细胞进行基因型-表型相关性分析显示,具有 CCNE1 扩增的卵巢癌对细胞周期停滞、生长抑制和 CCNE1 siRNA 诱导细胞凋亡更敏感。这说明相较于没有 CCNE1 扩增者,CCNE1 扩增的卵巢癌患者更依赖于细胞周期的激活以促进细胞增殖和存活。另外,CCNE1 是卵巢癌中具有显著细胞生长和存活效应的驱动基因,这种现象被称为“癌基因成瘾”,也进一步为分子靶向治疗提供了理论依据^[22]。卵巢癌的特征在于促血管生成因子和抗血管生成因子之间的不平衡而使血管生成激活,这是肿瘤生长所必需的。为验证 CCNE1 在卵巢癌中的生物学功能及对预后的预测价值,本研究探讨了 CCNE1 表达水平与卵巢癌患者术后抗血管生成治疗反应间的关系,结果显示,CCNE1 高表达者对抗血管生成药物的治疗反应性佳,且 CCNE1 高表达是卵巢癌患者抗血管生成治疗无反应的保护因素,这说明 CCNE1 表达水平可成为预测卵巢癌患者抗血管生成治疗反应性的新型标志物。可能是 CCNE1 主要在介导不对称细胞分裂、特定细胞命运方面发挥作用^[23],特别是在驱动干细胞自我更新方面发挥作用,与细胞增殖中的活动无明显关系。本研究认为,抗血管生成治疗会导致同源重组缺陷,CCNE1 增加和这种同源重组缺陷是相互排斥的,这种关系可以解释 CCNE1 过表达与抗血管生成治疗的关系,即 CCNE1 高表达者会对抗血管生成治疗敏感,这种治疗反应性可以归因于 CCNE1 过表达肿瘤中所表现出的化学耐药性,而不单是抗血管生成治疗和 CCNE1 过表达之间的直接相互作用。另外,CA125 水平升高、肿瘤最大径增大是卵巢癌患者抗血管生成治疗反应性的危险因素,这在既往的研究中^[24]已得到证实,在本研究也得到体现。

在预后方面,尽管开发了治疗药物,晚期卵巢癌的 5 年生存率仍低于 50%,本研究中,54% 的患者出现预后不佳,这提示卵巢癌预后不理想,也说明了迫切改善这一现状的重要性。本研究结果还发现,CCNE1 高表达与卵巢癌患者总生存率的关系,CCNE1 过度表达与不良预后有关,说明 CCNE1 基因扩增或

蛋白质上调与更高的肿瘤等级和各种癌症的较差临床结局相关。一项荟萃分析显示,CCNE1 过度表达是卵巢癌预后不良的危险因素($HR = 1.48, 95\%CI: 1.12 \sim 1.85$)^[25];PETERSEN 等^[26]发现 CCNE1 扩增与较短的无病生存期和总生存期相关,其 CCNE1 基因扩增状态是标准铂类紫杉烷化疗后无病生存期和总生存期的独立影响因素。这些均支持本研究结果。就目前而言,CCNE1 过度表达与卵巢癌患者较短生存期之间关联的潜在机制尚未完全清楚,但可以明确的是卵巢癌患者的病死率与化疗后疾病的复发直接相关^[27]。这一情况可以认为 CCNE1 扩增可能赋予化疗耐药性和(或)增强化疗耐药复发肿瘤中的细胞增殖,最终影响患者的预后。由于肿瘤的发生和发展是多因素的,CCNE1 过度表达为肿瘤细胞提供更高的增殖活性和更低的凋亡活性。乳腺癌 CCNE1 基因过度表达者对靶向药物曲妥单抗产生耐药,把耐药细胞株的 CCNE1 基因沉默,发现与未沉默的细胞相比,CCNE1 基因沉默的乳腺癌细胞增殖明显减慢,且细胞凋亡增加,这也说明了 CCNE1 表达水平与肿瘤患者的预后之间具有一定关系^[28]。除此之外,本研究还显示,术后残余病灶最大径、肿瘤最大径增大也是卵巢癌患者术后抗血管生成治疗预后不佳的危险因素,这可能是因为术后残余病灶大小可影响肿瘤的再次生长,而且肿瘤最大径越大的肿瘤细胞对抗血管生成治疗的敏感性也越低,故在一定程度上可对预后造成影响。

综上所述,术后 CCNE1 水平可作为卵巢癌患者术后抗血管生成治疗反应的标志物,同时也是预测患者预后的标志物。由于样本量的限制,本研究仅在蛋白水平上观察 CCNE1 的表达,未能从基因水平上评估 CCNE1 水平,关于 CCNE1 水平与卵巢癌患者术后抗血管生成治疗反应和预后的相关性,仍需扩大样本量进行深入研究。

参考文献

- [1] KLOTZ D M, WIMBERGER P. Overcoming PARP inhibitor resistance in ovarian cancer; what are the most promising strategies? [J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 302(5):1087-1102.
- [2] KHAZAEI Z, NAMAYANDEH S M, BEIRANVAND R, et al. Worldwide incidence and mortality of ovarian cancer and Human Development Index (HDI); GLOBOCAN sources and methods 2018 [J]. J Prev Med Hyg, 2021, 62(1): E174-E184.
- [3] GUO C Z, YAN C D, QU L Y, et al. The efficacy and toxicity of angiogenesis inhibitors for ovarian cancer; a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 303(2): 285-311.
- [4] CHEN R Z, CHEN Y, YUAN Y Y, et al. Cx43 and AKAP95 regulate G1/S conversion by competitively binding to cyclin

- E1/E2 in lung cancer cells [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(6): 1594-1602.
- [5] KIM B, SHIN H C, HEO Y J, et al. CCNE1 amplification is associated with liver metastasis in gastric carcinoma [J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(8): 152434.
- [6] MILIOLI H H, ALEXANDROU S, LIM E, et al. Cyclin E1 and cyclin E2 in ER⁺ breast cancer; prospects as biomarkers and therapeutic targets [J]. Endocr Relat Cancer, 2020, 27(5): R93-R112.
- [7] KROEGER P T J, DRAPKIN R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2017, 29(1): 26-34.
- [8] NUSRAT O, BELOTTE J, FLETCHER N M, et al. The role of angiogenesis in the persistence of chemoresistance in epithelial ovarian cancer [J]. Reprod Sci, 2016, 23(11): 1484-1492.
- [9] RANI V, PRABHU A. Combining angiogenesis inhibitors with radiation; advances and challenges in cancer treatment [J]. Curr Pharm Des, 2021, 27(7): 919-931.
- [10] 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 362-370.
- [11] 卢淮武, 林荣春, 林仲秋. 2017 NCCN《卵巢癌临床实践指南(第一版)》解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(5): 485-493.
- [12] WATANABE H, OKADA M, KAJI Y S H, et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Gan To Kagaku Ryo-ho, 2009, 36(13): 2495-2501.
- [13] FITZMAURICE C, ALLEN C, BARBER R M, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015; a systematic analysis for the global burden of disease study [J]. JAMA Oncol, 2017, 3(4): 524-548.
- [14] WANG H H, XU T, ZHENG L F, et al. Angiogenesis inhibitors for the treatment of ovarian cancer; an updated systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(5): 903-914.
- [15] CHEN L H, CHENG X, TU W Z, et al. Apatinib inhibits glycolysis by suppressing the VEGFR2/AKT1/SOX5/GLUT4 signaling pathway in ovarian cancer cells [J]. Cell Oncol (Dordr), 2019, 42(5): 679-690.
- [16] STRONACH E A, PAUL J, TIMMS K M, et al. Biomarker assessment of HR deficiency, tumor BRCA1/2 mutations, and CCNE1 copy number in ovarian cancer; associations with clinical outcome following platinum monotherapy [J]. Mol Cancer Res, 2018, 16(7): 1103-1111.
- [17] GORSKI J W, UELAND F R, KOLESAR J M. CCNE1 amplification as a predictive biomarker of chemotherapy resistance in epithelial ovarian cancer [J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(5): 279.
- [18] ZHAO Z M, YOST S E, HUTCHINSON K E, et al. CCNE1 amplification is associated with poor prognosis in patients with triple negative breast cancer [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 96.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.017

妊娠合并甲状腺功能减退患者血清 PAPP-A、RBP-4 水平及其对妊娠结局的预测价值*

李 莎¹, 刘能英², 陈 莉¹, 段奉菊¹, 曾 丽^{1△}

四川省宜宾市第二人民医院:1. 产科;2. 检验科, 四川宜宾 644000

摘要:目的 探讨血清妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)和视黄醇结合蛋白 4(RBP-4)水平对甲状腺功能减退(简称甲减)患者妊娠结局的预测价值。方法 回顾性选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月在该院产检的 149 例妊娠合并甲减患者作为观察组,另选取同期在该院产检的 50 例产检正常的健康孕妇作为对照组。对观察组患者进行随访,根据患者妊娠结局划分为结局良好组和结局不良组;采用酶联免疫吸附试验检测各组甲状腺激素指标和血清 PAPP-A、RBP-4 水平;采用 Pearson 相关分析妊娠合并甲减患者血清 PAPP-A 与 RBP-4 水平间的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 PAPP-A、RBP-4 血清水平对妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的预测价值。结果 与对照组比较,观察组患者 PAPP-A、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)水平明显降低($P<0.05$),RBP-4 和促甲状腺素(TSH)水平明显升高($P<0.05$)。根据观察组患者妊娠结局分为结局良好组 96 例,结局不良组 53 例。与结局良好组比较,结局不良组患者 TSH、RBP-4 水平明显升高($P<0.05$),FT4、PAPP-A 水平明显降低($P<0.05$)。妊娠合并甲减患者血清 PAPP-A 水平与 RBP-4 水平呈负相关($r=-0.380, P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析表明,血清 FT4、PAPP-A 水平升高是妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的保护因素($P<0.05$),血清 TSH、RBP-4 水平升高是妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 PAPP-A、RBP-4 水平预测妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.857(95%CI:0.799~0.914)、0.876(95%CI:0.823~0.929),低于 2 项联合预测的 AUC[0.958(95%CI:0.930~0.986)],差异均有统计学意义($Z=3.136, P=0.002; Z=2.696, P=0.007$)。结论 妊娠合并甲减患者的血清 PAPP-A、RBP-4 水平与妊娠结局密切相关,2 项联合对妊娠合并甲减患者的妊娠结局具有一定的临床预测价值。

关键词:妊娠合并甲状腺功能减退; 妊娠结局; 妊娠相关血浆蛋白 A; 视黄醇结合蛋白 4; 甲状腺功能
中图分类号:R446.11;R714.25 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)19-2866-05

Serum PAPP-A and RBP-4 levels in patients with pregnancy complicating hypothyroidism and their predictive values for pregnancy outcomes*

LI Sha¹, LIU Nengying², Chen Li¹, DUAN Fengju¹, ZENG Li^{1△}

1. Department of Obstetrics; 2. Department of Clinical Laboratory, Yibin Municipal Second People's Hospital, Yibin, Sichuan 644000, China

Abstract: Objective To explore the predictive value of serum pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) and retinol binding protein 4 (RBP-4) levels for pregnancy outcomes in the patients with hypothyroidism. **Methods** A total of 149 patients with pregnancy complicating hypothyroidism undergoing prenatal checkups in this hospital from June 2021 to June 2023 were retrospectively selected as the observation group. Other 50 healthy pregnant women with normal prenatal examinations were selected as the control group. The observation group conducted the follow up and was divided into the good outcome group and adverse outcome group according to the pregnancy outcomes; the enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the thyroid hormone indicators and serum PAPP-A and RBP-4 levels in the subjects of three groups; the Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum PAPP-A level and RBP-4 level in pregnant women with hypothyroidism; the multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of adverse pregnancy outcomes in the patients with pregnancy complicating hypothyroidism; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum PAPP-A and RBP-4 levels for adverse pregnancy outcomes in pregnant women with hypothyroidism. **Results** Compared with the control

* 基金项目:四川省宜宾市卫生健康委员会科研课题(2020YW028)。

作者简介:李莎,女,副主任医师,主要从事妇产科临床方向的研究。△ 通信作者, E-mail: n35izw@163.com。