

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.18.010

上皮性卵巢癌患者血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平与 ROMA 指数和预后的关系*

马云芳,史 昭,张 慧,刘永芳

河北生殖妇产医院妇科,河北石家庄 050000

摘要:目的 探讨上皮性卵巢癌(EOC)患者血清胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、B7 同源蛋白 4(B7-H4)、微小核糖核酸-362(miR-362)水平与卵巢恶性肿瘤风险算法(ROMA)指数和预后的关系。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月该院收治的 140 例 EOC 患者作为研究组,另选取同期该院收治的卵巢良性肿瘤患者 70 例作为疾病对照组,以及同期该院体检健康女性 70 例作为健康对照组。比较 3 组血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平及 ROMA 指数,分析 EOC 患者血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平与 ROMA 指数的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 诊断 EOC 的价值。分析 EOC 患者血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 与临床病理特征的关系,并对比不同血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平 EOC 患者的 1 年生存率。**结果** 健康对照组血清 IGF-1、B7-H4 水平低于疾病对照组和研究组($P<0.05$),且疾病对照组低于研究组($P<0.05$),健康对照组 miR-362 水平高于疾病对照组和研究组($P<0.05$),且疾病对照组高于研究组($P<0.05$);研究组 ROMA 指数高于疾病对照组($P<0.05$)。EOC 患者血清 IGF-1、B7-H4 水平与 ROMA 指数呈正相关($P<0.05$),miR-362 水平与 ROMA 指数呈负相关($P<0.05$)。血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 诊断 EOC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.787、0.762、0.815,三者联合诊断 EOC 的 AUC 为 0.927,大于各指标单独诊断的 AUC ($P<0.05$)。血清 IGF-1、B7-H4 水平与 EOC 肿瘤最大径、国际妇产科联合会(FIGO)分期、淋巴结转移呈正相关($P<0.05$),与分化程度呈负相关($P<0.05$);miR-362 水平与 EOC 肿瘤最大径、FIGO 分期、淋巴结转移呈负相关($P<0.05$),与分化程度呈正相关($P<0.05$)。研究组随访 1 年,失访 3 例,1 年生存率为 80.29%(110/137)。血清 IGF-1、B7-H4 高表达患者 1 年生存率分别为 74.44%(67/90)、75.26%(73/97),低于低表达患者的 91.49%(43/47)、92.50%(37/40),miR-362 低表达患者 1 年生存率为 75.49%(77/102),低于高表达患者的 94.29%(33/35),差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** EOC 患者血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 与 ROMA 指数具有相关性,3 项指标对 EOC 均具有良好的诊断价值,且与临床病理特征密切相关,还对预后有一定影响。

关键词:上皮性卵巢癌; 胰岛素样生长因子 1; B7 同源蛋白 4; 微小核糖核酸-362; 卵巢恶性肿瘤风险算法指数; 预后

中图法分类号:R737.31;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)18-2504-06

Serum IGF-1, B7-H4 and miR-362 levels in relation to ROMA index and prognosis in epithelial ovarian cancer*

MA Yunfang, SHI Zhao, ZHANG Hui, LIU Yongfang

Department of Gynecology, Hebei Maternity and Child Health Care Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: Objective To investigate the association of serum levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), B7 homolog 4 protein (B7-H4) and microRNA-362 (miR-362) with the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) index and prognosis in patients with epithelial ovarian carcinoma (EOC). **Methods** A total of 140 patients with EOC admitted to the hospital from January 2022 to June 2023 were selected as the study group. Additionally, 70 patients with benign ovarian tumors admitted to the hospital during the same period were selected as the disease control group, and 70 healthy women undergoing physical examinations in the hospital were selected as the healthy control group. Serum IGF-1, B7-H4 and miR-362 levels and the ROMA index were compared among the three groups. The correlation between serum IGF-1, B7-H4 and miR-362 levels and the ROMA index in EOC patients was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve analy-

* 基金项目:河北省重点研发计划项目(22012000817D)。

作者简介:马云芳,女,主治医师,主要从事妇科疾病方向的研究。

引用格式:马云芳,史昭,张慧,等.上皮性卵巢癌患者血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平与 ROMA 指数和预后的关系[J].检验医学与临床,2025,22(18):2504-2509.

sis was used to evaluate the diagnostic value of serum IGF-1, B7-H4 and miR-362 for EOC. The relationship between serum IGF-1, B7-H4 and miR-362 levels and clinicopathological characteristics in EOC patients was analyzed. The 1-year survival rate was compared among EOC patients with different serum IGF-1, B7-H4 and miR-362 levels. **Results** Serum IGF-1 and B7-H4 levels were significantly lower in the healthy control group than those in the disease control group and the study group ($P < 0.05$), and lower in the disease control group than those in the study group ($P < 0.05$). Conversely, serum miR-362 level was significantly higher in the healthy control group than that in the disease control group and the study group ($P < 0.05$), and higher in the disease control group than that in the study group ($P < 0.05$). The ROMA index was significantly higher in the study group than that in the disease control group ($P < 0.05$). Serum IGF-1 and B7-H4 levels showed a significant positive correlation with the ROMA index in EOC patients ($P < 0.05$), while serum miR-362 level showed a significant negative correlation ($P < 0.05$). The areas under the curve (AUC) for serum IGF-1, B7-H4 and miR-362 in diagnosing EOC were 0.787, 0.762 and 0.815 respectively. The AUC for the combination of all three markers was 0.927, which was significantly greater than the AUC of any single marker alone ($P < 0.05$). Serum IGF-1 and B7-H4 levels were positively correlated with maximum tumor diameter, FIGO stage and lymph node metastasis ($P < 0.05$), but negatively correlated with tumor differentiation grade ($P < 0.05$). Conversely, serum miR-362 level was negatively correlated with maximum tumor diameter, FIGO stage and lymph node metastasis ($P < 0.05$), but positively correlated with tumor differentiation grade ($P < 0.05$). In the study group, 3 patients were lost to follow-up over 1 year. The 1-year survival rate was 80.29% (110/137). The 1-year survival rate for patients with high serum IGF-1 expression was 74.44% (67/90), which was significantly lower than the 91.49% (43/47) for patients with low expression ($P < 0.05$). The 1-year survival rate for patients with high serum B7-H4 expression was 75.26% (73/97), which was significantly lower than the 92.50% (37/40) for patients with low expression ($P < 0.05$). The 1-year survival rate for patients with low serum miR-362 expression was 75.49% (77/102), which was significantly lower than the 94.29% (33/35) for patients with high expression ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum IGF-1, B7-H4 and miR-362 levels demonstrate significant correlations with the ROMA index, exhibit valuable diagnostic potential for EOC, are closely associated with clinicopathological characteristics, and influence prognosis in EOC patients.

Key words: epithelial ovarian carcinoma; insulin-like growth factor-1; B7 homolog 4 protein; miRNA-362; risk of ovarian malignancy algorithm index; prognosis

卵巢癌是全球范围内癌症相关死亡的第 8 大原因,其中上皮性卵巢癌(EOC)是卵巢癌的主要类型,具有预后差、病死率高等特点^[1-2]。卵巢恶性肿瘤风险算法(ROMA)是一种定量评估卵巢恶性肿瘤风险的方法,在临床评估卵巢癌风险中具有较高的应用价值,但无法直接反映肿瘤的分子病理学特征和具体生物学改变^[3]。因此,仍需探索生物学指标在 EOC 患者中的变化情况及检测价值。胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)是一种生长调节素,具有促进有丝分裂、生长发育和抑制细胞凋亡的作用,在多种癌症中影响肿瘤细胞增殖和凋亡^[4]。B7 同源蛋白 4 (B7-H4)属于 T 淋巴细胞共刺激家族,可抑制 T 淋巴细胞杀伤肿瘤细胞,帮助肿瘤细胞实现免疫逃逸^[5]。微小核糖核酸(miRNA)-362(miR-362)作为 miRNA 分子,参与妇科肿瘤发生过程,其表达异常能够帮助临床辅助诊断妇科肿瘤^[6]。但关于三者与 ROMA 指数和 EOC 预后的关系仍缺乏充分的证据支持。鉴于此,本研究拟围绕该主题展开讨论,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月本

院收治的 140 例 EOC 患者作为研究组。患者年龄 32~65 岁,平均(47.63±5.08)岁;体质量指数(BMI) 17~24 kg/m²,平均(21.58±1.49)kg/m²;绝经情况:绝经 76 例,未绝经 64 例。另选取同期本院收治的卵巢良性肿瘤患者 70 例作为疾病对照组。患者年龄 30~66 岁,平均(47.28±4.85)岁;BMI 17~24 kg/m²,平均(21.30±1.32)kg/m²;绝经情况:绝经 39 例,未绝经 31 例。选择同期本院体检健康女性 70 例作为健康对照组。研究对象年龄 31~65 岁,平均(47.40±4.45)岁;BMI 17~23 kg/m²,平均(21.19±1.22)kg/m²;绝经情况:绝经 37 例,未绝经 33 例。3 组年龄、BMI、绝经情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准(审批号:2021-07-009),所有研究对象均知晓本研究方案,自愿签署知情同意书。

纳入标准:EOC 及卵巢良性肿瘤均经病理检查证实;EOC 均符合相关诊断标准^[7];EOC 及卵巢良性肿瘤患者入组前均未接受任何抗肿瘤治疗;体检健康女性各项检查指标均正常。**排除标准:**合并其他部位恶性肿瘤者;妊娠期、哺乳期女性;伴有急慢性感染者;

存在精神疾病、认知异常、交流障碍者；心、肝、肾等重要脏器功能不全者；合并免疫系统疾病者；既往 3 个月有糖皮质激素类药物使用史者。

1.2 方法

1.2.1 血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平检测 于所有患者入院后或体检健康者体检时采集 5 mL 空腹静脉血，3 000 r/min 离心 10 min，取血清，将血清分装，保存于-80 ℃冰箱中备用。采用 i6000 全自动化学发光仪(迈克医疗电子有限公司)检测血清 IGF-1、B7-H4 水平。采用 TRIzol 试剂盒(上海碧云天公司)提取血清中总 RNA，将 RNA 反转录为 cDNA。采用美国 ABI 公司的 ABI7500 型荧光定量 PCR 仪检测 miR-362 水平，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算血清 miR-362 相对表达量。

1.2.2 ROMA 指数计算与临床病理特征收集 根据文献[8]中的公式计算 ROMA 指数，绝经前 ROMA 指数 $\geq 11.4\%$ 、绝经后 ROMA 指数 $\geq 29.9\%$ 为卵巢癌高风险。临床病理特征资料收集：于 EOC 患者(研究组)入院后，通过电子病历系统收集肿瘤组织学类型、肿瘤最大径、国际妇产科联合会(FIGO)分期、分化程度及有无淋巴结转移等临床病理资料。

1.2.3 随访 随访计划为每 3 个月复查 1 次，随访 1 年。若患者连续错过 2 次预约复查或在 1 年随访期内未能完成至少 2 次复查，判定为失访。

1.3 观察指标 (1)比较 3 组血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平及 ROMA 指数。(2)分析血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 与 ROMA 指数的相关性。(3)分析血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 对 EOC 的诊断价值。(4)比较研究组不同临床病理特征患者的血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平。(5)分析血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 与 EOC 临床病理特征的相关性。(6)按血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 最佳截断值分层，统计不同血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平 EOC 患者 1 年生存率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件处理数据，满足正态性和方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，

2 组间比较采用独立样本 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 SNK- q 检验；计数资料以例数表示，组间比较采用 χ^2 检验；采用 Pearson 相关分析血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平与 ROMA 指数的相关性；采用点二列相关分析血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平与 EOC 临床病理特征的关系；采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 对 EOC 的诊断价值；采用 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析，曲线无交叉时采用 Log-rank 检验，有交叉时采用 Renyi 检验进行补充分析；若某些具体数据出现缺失值或异常值则以均值替代法(变量中未缺失观察值的均数)进行补充。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平及 ROMA 指数比较 血清 IGF-1、B7-H4 水平为健康对照组 $<$ 疾病对照组 $<$ 研究组，且两两比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，miR-362 水平为健康对照组 $>$ 疾病对照组 $>$ 研究组，且两两比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；研究组 ROMA 指数高于疾病对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 研究组血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平与 ROMA 指数的相关性 Pearson 相关分析结果显示，研究组患者血清 IGF-1、B7-H4 水平与 ROMA 指数呈正相关($r = 0.745, 0.765$ ，均 $P < 0.05$)，miR-362 水平与 ROMA 指数呈负相关($r = -0.590, P < 0.05$)。

2.3 血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 对 EOC 的诊断价值 研究组作为阳性样本，疾病对照组与健康对照组作为阴性样本，绘制 ROC 曲线，结果显示：血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 诊断 EOC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.787、0.762、0.815，最佳截断值分别为 28.99 $\mu\text{g/L}$ 、54.70 $\mu\text{g/L}$ 、0.88，灵敏度分别为 65.00%、70.71%、74.29%，特异度分别为 88.57%、74.29%、78.57%；3 项联合诊断 EOC 的 AUC 为 0.927，大于各指标单独诊断的 AUC($P < 0.05$)。见表 2、图 1。

表 1 3 组血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平及 ROMA 指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IGF-1($\mu\text{g/L}$)	B7-H4($\mu\text{g/L}$)	miR-362	ROMA 指数
研究组	140	35.28 $\pm$ 8.33 ^{ab}	62.35 $\pm$ 14.52 ^{ab}	0.58 $\pm$ 0.17 ^{ab}	73.62 $\pm$ 8.15 ^b
疾病对照组	70	20.54 $\pm$ 6.24 ^a	33.04 $\pm$ 8.34 ^a	1.16 $\pm$ 0.35 ^a	34.20 $\pm$ 5.74
健康对照组	70	12.79 $\pm$ 4.07	16.51 $\pm$ 5.13	2.31 $\pm$ 0.70	—
<i>F/t</i>		270.925	417.941	417.985	36.207
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：—表示无数据；与健康对照组比较，^a $P < 0.05$ ；与疾病对照组比较，^b $P < 0.05$ 。

2.4 研究组不同临床病理特征患者血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平比较 研究组不同组织学类型患者血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平比较，差异均无统

计学意义($P > 0.05$)；肿瘤最大径 ≥ 2 cm 患者血清 IGF-1、B7-H4 水平高于肿瘤最大径 < 2 cm 患者($P < 0.05$)，miR-362 水平低于肿瘤最大径 < 2 cm 患者

($P<0.05$);FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期患者血清 IGF-1、B7-H4 水平高于Ⅰ~Ⅱ期患者($P<0.05$),miR-362 水平低于Ⅰ~Ⅱ期患者($P<0.05$);淋巴结转移患者血清 IGF-1、B7-H4 水平高于无淋巴结转移患者($P<$

0.05),miR-362 水平低于无淋巴结转移患者($P<0.05$);低分化患者血清 IGF-1、B7-H4 水平高于中高分化患者($P<0.05$),miR-362 水平低于中高分化患者($P<0.05$)。见表 3。

表 2 血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 对 EOC 的诊断价值

项目	AUC	AUC 的 95%CI	P	约登指数	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
IGF-1	0.787	0.726~0.841	<0.001	0.536	28.99 μg/L	65.00	88.57
B7-H4	0.762	0.698~0.818	<0.001	0.450	54.70 μg/L	70.71	74.29
miR-362	0.815	0.755~0.865	<0.001	0.529	0.88	74.29	78.57
3 项联合	0.927	0.883~0.958	<0.001	0.721	—	89.29	82.86

注:—表示无数据。

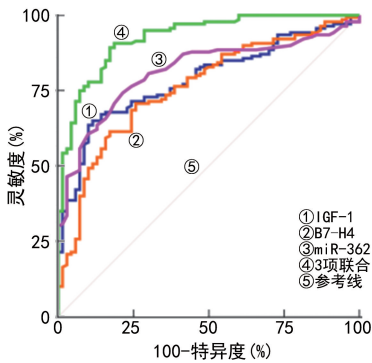


图 1 血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 单独及 3 项联合检测对 EOC 的诊断价值

2.5 血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平与 EOC 临床病理特征的相关性 点二列相关性分析结果显示,血清 IGF-1、B7-H4 水平与 EOC 肿瘤最大径、FIGO 分期、淋巴结转移呈正相关($P<0.05$),与分化程度呈负相关($P<0.05$),miR-362 与 EOC 肿瘤最大径、FIGO 分期、淋巴结转移呈负相关($P<0.05$),与分化程度呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

表 3 研究组不同临床病理特征患者血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	n	IGF-1(μg/L)	B7-H4(μg/L)	miR-362
组织学类型				
浆液性	74	35.41±7.52	62.57±10.69	0.59±0.12
黏液性	66	35.13±7.74	62.10±11.32	0.57±0.13
t		0.217	0.253	0.947
P		0.829	0.801	0.346
肿瘤最大径				
<2 cm	58	32.15±6.03	55.40±11.58	0.63±0.10
≥2 cm	82	37.49±6.49	67.27±13.10	0.54±0.08
t		−4.937	−5.537	5.907
P		<0.001	<0.001	<0.001
FIGO 分期				
Ⅰ~Ⅱ期	46	30.07±6.37	50.11±10.26	0.71±0.11
Ⅲ~Ⅳ期	94	37.83±7.55	68.34±13.29	0.52±0.15
t		−6.001	−8.181	7.639
P		<0.001	<0.001	<0.001
淋巴结转移				
无	80	32.56±6.17	56.34±12.18	0.68±0.13

续表 3 研究组不同临床病理特征患者血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平比较($\bar{x}\pm s$)

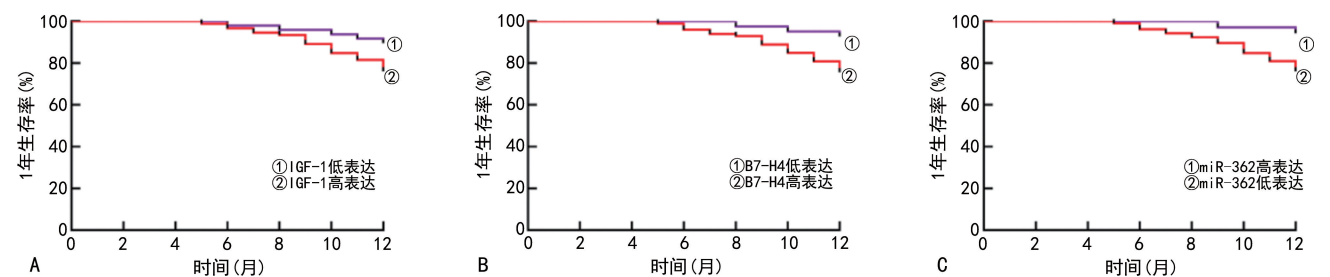
项目	n	IGF-1(μg/L)	B7-H4(μg/L)	miR-362
有	60	38.91±7.83	70.36±14.05	0.45±0.16
t		−5.367	−6.309	9.379
P		<0.001	<0.001	<0.001
分化程度				
中高分化	77	32.28±6.09	56.07±11.88	0.66±0.12
低分化	63	38.95±7.41	70.03±13.96	0.48±0.14
t		−5.847	−6.392	8.190
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 与 EOC 临床病理特征的关系

指标	IGF-1		B7-H4		miR-362	
	r	P	r	P	r	P
肿瘤最大径	0.629	<0.001	0.594	<0.001	−0.605	<0.001
FIGO 分期	0.681	<0.001	0.612	<0.001	−0.620	<0.001
淋巴结转移	0.703	<0.001	0.638	<0.001	−0.647	<0.001
分化程度	−0.665	<0.001	−0.617	<0.001	0.683	<0.001

2.6 不同血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平 EOC 患者 1 年生存率比较 研究组随访 1 年,失访 3 例,死亡 27 例,1 年生存率为 80.29%(110/137)。根据 ROC 曲线获取的最佳截断值,将血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 分为高表达(≥截断值)与低表达(<截断值)。血清 IGF-1 高表达患者 1 年生存率为 74.44%(67/90),低于低表达组的 91.49%(43/47),差异有统计学意义($\chi^2=5.669,P=0.017$);B7-H4 高表达患者 1 年生存率为 75.26%(73/97),低于低表达组的 92.50%(37/40),差异有统计学意义($\chi^2=5.321,P=0.021$);miR-362 低表达患者 1 年生存率为 75.49%(77/102),低于高表达组的 94.29%(33/35),差异有统计学意义($\chi^2=5.818,P=0.016$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,血清 IGF-1 与 B7-H4 高表达患者总生存曲线较低表达组差(Log-rank $\chi^2=2.715、2.693,P=0.022、0.024$),miR-362 低表达患者总生

存曲线较高表达组差 (Log-rank $\chi^2 = 2.811, P = 0.020$)。见图 2。



注:A 为 IGF-1;B 为 B7-H4;C 为 miR-362。

图 2 不同血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平 EOC 患者生存曲线

3 讨 论

IGF-1 是一种主要由肝脏合成并分泌的生长激素,具有调节人体组织和细胞生长的作用,还能参与血管生成、细胞黏附、细胞迁移等多种生物学过程^[9]。有研究表明,IGF-1 水平异常会对人体组织稳态产生直接影响,与肿瘤发生、发展密切相关^[10-11]。本研究结果显示,血清 IGF-1 水平在健康对照组、疾病对照组、研究组中依次升高,与 CHU 等^[12]报道的结果一致。本研究还发现 EOC 患者血清 IGF-1 水平与 ROMA 指数呈正相关,可见血清 IGF-1 水平升高与 EOC 发生有关。分析原因:在 EOC 中,IGF-1 可能通过结合受体使酪氨酸残基磷酸化,激活下游细胞信号转导通路,导致细胞分化失衡,向恶性转化,从而促进恶性肿瘤发生^[13]。同时,IGF-1 能够诱导细胞内原癌基因表达上调,加速肿瘤细胞增殖,抑制肿瘤细胞凋亡,致使肿瘤生长速度加快^[14]。本研究结果显示,血清 IGF-1 不仅对 EOC 具有良好诊断价值,还与 EOC 病理特征具有相关性,说明血清 IGF-1 与 EOC 病理进展有关。过表达的 IGF-1 可通过介导炎症因子促进肿瘤细胞生长、增殖,还具有促进肿瘤组织新生血管形成作用,从而加快疾病进展^[15]。因此,临床可通过检测血清 IGF-1 水平辅助 EOC 的诊断和病情评估。

B7-H4 属于 B7 家族重要分子之一,是一种 I 型跨膜蛋白,对 T 淋巴细胞的免疫功能具有负向调控作用,在多种实体肿瘤组织中异常表达^[16-17]。张丽静等^[18]研究显示,B7-H4 在卵巢癌患者血清中的水平显著高于健康女性。本研究结果发现,血清 B7-H4 水平在健康对照组、疾病对照组、研究组中依次升高,与 ROMA 指数呈正相关,对 EOC 具有良好诊断价值,提示血清 B7-H4 水平升高与 EOC 发生风险相关,能作为重要的辅助诊断指标。究其原因:B7-H4 水平升高会影响肿瘤免疫微环境,参与肿瘤发生过程^[19];过多的 B7-H4 会显著降低 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤能力,从而导致肿瘤细胞发生免疫逃逸,加快肿瘤细胞生长和增殖^[20]。此外,B7-H4 水平升高还会抑制肿瘤细胞凋亡,进一步促进肿瘤形成^[21]。本研究结果发现,血清 B7-H4 与 EOC 病理特征具有相关性,除了与上述作用机制有关之外,还因为肿瘤组织恶性增殖

会促使肿瘤细胞不断释放 B7-H4,从而达到加快肿瘤细胞生长、分化、增殖,抑制肿瘤细胞凋亡的目的,进而促进 EOC 病理进展^[22]。由上述分析可知,血清 B7-H4 在临床诊断 EOC 和评估病理进展中可发挥重要辅助作用。

miR-362 定位于人染色体 Xp11.23,能够调控多种转录因子表达,参与肿瘤细胞生长和凋亡过程^[23]。既往国内外相关报道指出,多种恶性肿瘤中 miR-362 呈异常低表达,并影响肿瘤进展^[24-25]。本研究发现,与健康女性、卵巢良性肿瘤患者比较,血清 miR-362 在 EOC 患者中呈低表达,且与 ROMA 指数呈负相关,对 EOC 具有良好的诊断价值。作用机制在于以下几个方面:miR-362 基因启动子区在肿瘤发生时会发生表观遗传修饰,导致 miR-362 表达沉默,发挥促进肿瘤发生、发展的作用^[26];miR-362 低表达会致使下游癌基因表达增加,促进肿瘤细胞的生长和迁移^[27];miR-362 表达下调会促使磷脂酰肌醇 3-激酶-C2 β 表达升高,加快肿瘤细胞增殖和侵袭,促进肿瘤恶性进展^[28]。同时,本研究结果显示,miR-362 与 EOC 肿瘤最大径、FIGO 分期、淋巴结转移、分化程度等多种临床病理特征具有相关性,可见 miR-362 会影响 EOC 病理进展过程,能为临床评估 EOC 病理进展情况提供参考依据。

此外,本研究对 EOC 患者随访 1 年发现:血清 IGF-1、B7-H4 高表达患者的 1 年生存率低于低表达患者,miR-362 低表达患者的 1 年生存率低于高表达患者,且 Kaplan-Meier 生存曲线显示,血清 IGF-1、B7-H4 高表达患者的整体生存曲线较低表达患者差,miR-362 低表达患者的整体生存曲线较高表达患者差,提示血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平还与 EOC 患者预后有关,这有助于临床早期预测预后。本研究不足之处是未详细探讨血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 在 EOC 中的相互作用机制,今后有待深入研究,以获取更为全面的数据对本研究结果进行佐证。

综上所述,EOC 患者血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平与 ROMA 指数相关,对 EOC 具有良好诊断价值,且与 EOC 患者临床病理特征密切相关,对预后有一定影响。

参考文献

- [1] WEBB P M, JORDAN S J. Global epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(5): 389-400.
- [2] SCHOUTROP E, MOYANO-GALCERAN L, LHEUREUX S, et al. Molecular, cellular and systemic aspects of epithelial ovarian cancer and its tumor microenvironment[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 207-223.
- [3] LEE S S, PARK J S, LEE K B, et al. Diagnostic performance of F-18 FDG PET/CT compared with CA125, HE4, and ROMA for epithelial ovarian cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(4): 1123-1127.
- [4] LIU H Y, GU H X, KUTBI E H, et al. Association of IGF-1 and IGFBP-3 levels with gastric cancer; a systematic review and Meta-analysis[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(11): e14764.
- [5] PEUKER K, STRIGLI A, TAURIELLO D V F, et al. Microbiota-dependent activation of the myeloid calcineurin-NFAT pathway inhibits B7H3- and B7H4-dependent anti-tumor immunity in colorectal cancer[J]. *Immunity*, 2022, 55(4): 701-717.
- [6] LI C, YANG Y, WANG H M, et al. MiR-362-3p suppresses ovarian cancer by inhibiting LRP8[J]. *Transl Oncol*, 2022, 15(1): 101284.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 卵巢癌诊疗规范(2018 年版)[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(2): 87-96.
- [8] ELORRIAGA M Á, NEYRO J L, MIEZA J, et al. Biomarkers in ovarian pathology: from screening to diagnosis. Review of the literature[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(11): 1115.
- [9] BAI Y, REN C C, WANG B J, et al. LncRNA MAFG-AS1 promotes the malignant phenotype of ovarian cancer by upregulating NFKB1-dependent IGF1[J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29(3/4): 277-291.
- [10] KASPRZAK A. Insulin-Like growth factor 1 (IGF-1) signaling in glucose metabolism in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6434.
- [11] SAIR A T, LIU R H. Molecular regulation of phenolic compounds on IGF-1 signaling cascade in breast cancer[J]. *Food Funct*, 2022, 13(6): 3170-3184.
- [12] CHU T Y, CHU S C, KHINE A A, et al. Effect of ovulation IGF and HGF signaling on the oncogenesis of murine epithelial ovarian cancer cell ID8[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 419(2): 113323.
- [13] MUKAMA T, SROUR B, JOHNSON T, et al. IGF-1 and risk of morbidity and mortality from cancer, cardiovascular diseases, and all causes in EPIC-Heidelberg[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(10): e1092-e1105.
- [14] BIRO F M, HUANG B, WASSERMAN H, et al. Pubertal growth, IGF-1, and windows of susceptibility: puberty and future breast cancer risk[J]. *J Adolesc Health*, 2021, 68(3): 517-522.
- [15] ZHANG Q, LI T F, WANG Z C, et al. lncRNA NR2F1-AS1 promotes breast cancer angiogenesis through activating IGF-1/IGF-1R/ERK pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(14): 8236-8247.
- [16] CHEN L Y, DONG J D, LI Z Y, et al. The B7H4-PDL1 classifier stratifies immuno-phenotype in cervical cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 3.
- [17] DAWIDOWICZ M, KULA A, MIELCARSKA S, et al. B7H4 expression is more frequent in MSS status colorectal cancer and is negatively associated with tumour infiltrating lymphocytes[J]. *Cells*, 2023, 12(6): 861.
- [18] 张丽静, 薛惠英, 胡捷. B7 H3、B7 H4 在上皮性卵巢癌组织及血清中的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(1): 49-52.
- [19] TOADER D, FESSLER S P, COLLINS S D, et al. Discovery and preclinical characterization of XMT-1660, an optimized B7-H4-targeted antibody-drug conjugate for the treatment of cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2023, 22(9): 999-1012.
- [20] 陈飞, 王颖, 曾传琴. B7-H4 在乳腺癌组织中的表达及其与患者新辅助化疗后腋窝淋巴结转移的相关性分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2023, 37(4): 360-366.
- [21] CHI J W, LIU Y C, YANG L X, et al. Silencing of B7H4 represses the development of oral squamous cell carcinoma through promotion of M1 macrophage polarization[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2022, 80(8): 1408-1423.
- [22] 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.
- [23] YANG S Y, SUN Y J, JIANG D B, et al. MiR-362 suppresses cervical cancer progression via directly targeting BAP31 and activating TGF β /Smad pathway[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(1): 305-316.
- [24] 祁美霞, 李晓娟, 卢慧, 等. 宫颈癌组织 miR-362、SIX1 mRNA 表达变化及其临床意义[J]. 山东医药, 2020, 60(7): 53-56.
- [25] GAO S, ZHANG X D, BAI W Q, et al. Circ-IGF1R affects the progression of colorectal cancer by activating the miR-362-5p/HMGB3-mediated Wnt/ β -Catenin signal pathway[J]. *Biochem Genet*, 2023, 61(3): 1210-1229.
- [26] 邓森灵, 兰代群, 曹雅文, 等. 上皮性卵巢癌患者血清 miR-362 和 miR-485 的表达水平及其与预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 35-37.
- [27] WU R M, PEI Z J, ZHANG H Q, et al. Effects of miR-362 in regulating the proliferation, invasion and apoptosis of gastric cancer by inhibiting the expression of tumor-promoting factor PRDM2[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2021, 31(1): 11-21.
- [28] WU S, LIU S H, CAO Y X, et al. Downregulation of ZC3H13 by miR-362-3p/miR-425-5p is associated with a poor prognosis and adverse outcomes in hepatocellular carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(5): 2304-2319.