

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.16.026

lncRNA H19、VEGF、TSGF 在卵巢癌中的表达 及与卵巢超声血流参数的相关性

苏立贞¹, 孟 洁^{2△}, 晋 婕³

1. 西安高新医院生殖医学科, 陕西西安 710075; 2. 西安高新医院输血科, 陕西西安 710075;
3. 西安金城医学检验所有限公司, 陕西西安 710075

摘要:目的 探讨长链非编码 RNA H19(lncRNA H19)、血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)在卵巢癌中的表达,并分析其与卵巢超声血流参数的相关性。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月西安高新医院收治的卵巢癌患者 116 例作为卵巢癌组,另选取同期 100 例卵巢良性肿瘤患者作为良性组,100 例健康体检女性作为对照组。检测 3 组研究对象的 lncRNA H19、VEGF、TSGF 水平,并测定其卵巢超声血流参数[收缩期峰值血流速度(PSV)、舒张末期血流速度(EDV)、血管搏动指数(PI)、阻力指数(RI)]。采用受试者工作特征曲线分析 lncRNA H19、VEGF、TSGF 对卵巢癌的诊断价值,采用 Pearson 相关分析卵巢癌患者 lncRNA H19、VEGF、TSGF 水平与卵巢超声血流参数的相关性。**结果** 卵巢癌组 lncRNA H19、VEGF、TSGF 水平明显高于良性组、对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。lncRNA H19、VEGF、TSGF 联合检测诊断卵巢癌的灵敏度和特异度分别为 88.3%和 85.9%,曲线下面积为 0.902,高于各项指标单独检测。卵巢癌组 PSV、EDV 明显高于良性组、对照组,PI、RI 明显低于良性组、对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);良性组 PSV、EDV 明显高于对照组,PI、RI 明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。卵巢癌患者 lncRNA H19、VEGF、TSGF 水平与 PSV、EDV 均呈正相关($P < 0.05$),与 PI、RI 均呈负相关($P < 0.05$)。**结论** lncRNA H19、VEGF、TSGF 水平在卵巢癌患者中明显升高,且其水平与卵巢超声血流参数密切相关,3 项指标联合检测有助于卵巢癌患者的早期诊断及病情评估,值得临床推广应用。

关键词: 卵巢癌; 长链非编码 RNA H19; 血管内皮生长因子; 肿瘤特异性生长因子; 血流参数
中图分类号: R737.31 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2022)16-2263-04

Expression of lncRNA H19, VEGF, TSGF in ovarian cancer and their correlation with ovarian ultrasound blood flow parameters

SU Lizhen¹, MENG Jie^{2△}, JIN Jie³

1. Department of Reproductive Medicine, Xi'an High-tech Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China;
2. Department of Blood Transfusion, Xi'an High-tech Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China;
3. Xi'an Jinyu Medical Laboratory Co., Ltd, Xi'an, Shaanxi 710075, China

Abstract: Objective To investigate the expressions of long non-coding RNA H19 (lncRNA H19), vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor-specific growth factor (TSGF) in ovarian cancer, and to analyze their correlation with ovarian ultrasound blood flow parameters. **Methods** A total of 116 ovarian cancer patients admitted to Xi'an High-tech Hospital from January 2019 to December 2020 were selected as the ovarian cancer group, in the same period, another 100 patients with benign ovarian tumors were selected as the benign group, and 100 healthy women underwent physical examination were selected as the control group. The levels of lncRNA H19, VEGF and TSGF in the three groups were detected. The ovarian ultrasound blood flow parameters [peak systolic blood flow velocity (PSV), end-diastolic blood flow velocity (EDV), vascular pulsatility index (PI), resistance index (RI)] were measured. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the diagnostic value of lncRNA H19, VEGF and TSGF for ovarian cancer. Pearson correlation was used to analyze the correlation between the levels of lncRNA H19, VEGF, TSGF and ovarian ultrasound blood flow parameters of ovarian cancer patients. **Results** The levels of lncRNA H19, VEGF and TSGF in the ovarian cancer group were significantly higher than those in the benign group and the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of combined detection of lncRNA

H19, VEGF and TSGF in the diagnosis of ovarian cancer were 88.3% and 85.9% respectively, and the area under the curve was 0.902, which was higher than that of each index alone. The PSV and EDV in the ovarian cancer group were significantly higher than those in the benign group and the control group, while the PI and RI were significantly lower than those in the benign group and the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The PSV and EDV in the benign group were significantly higher than those in the control group, while the PI and RI in the benign group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of lncRNA H19, VEGF and TSGF in ovarian cancer patients were positively correlated with PSV and EDV ($P < 0.05$), and negatively correlated with PI and RI ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of lncRNA H19, VEGF and TSGF are significantly increased in patients with ovarian cancer, and their levels are closely related to ovarian ultrasound blood flow parameters. The combined detection of the 3 indexes is helpful for early diagnosis and disease evaluation of patients with ovarian cancer, and is worthy of clinical application.

Key words: ovarian cancer; long non-coding RNA H19; vascular endothelial growth factor; tumor-specific growth factor; blood flow parameters

卵巢癌是女性高发的恶性肿瘤之一,发病率仅次于宫颈癌,病死率高居妇科恶性肿瘤的首位,严重威胁女性健康^[1]。卵巢癌发病初期症状不明显但进展迅速,临床确诊时多已发展到中晚期,错过了最佳治疗时机。早期卵巢癌患者 5 年生存率高达 90%,而晚期卵巢癌患者 5 年生存率显著下降,仅为 20%~30%^[2]。因此,早发现、早治疗对提高卵巢癌患者治疗效果、延长生存期至关重要。长链非编码 RNA H19(lncRNA H19)可通过调节癌细胞增殖、迁移来促进上皮性卵巢癌的发生、发展^[3]。血管内皮生长因子(VEGF)可以促进内皮细胞增殖,增加肿瘤组织内血管的通透性,诱导形成新生血管,促进肿瘤转移^[4]。肿瘤特异性生长因子(TSGF)与肿瘤形成、生长密切相关,而且有助于恶性肿瘤血管网的形成,参与肿瘤的形成和转移过程^[5]。卵巢癌的卵巢超声血流参数具有低阻力、高流速的特点,因此,超声检查可用于卵巢癌鉴别诊断、评估分期及血管新生情况^[6]。本研究主要探讨 lncRNA H19、VEGF、TSGF 在卵巢癌患者中的表达情况,并分析其与卵巢超声血流参数的相关性,旨在为卵巢癌患者的病情评估提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性分析的方法,选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月西安高新医院收治的卵巢癌患者 116 例作为卵巢癌组,患者年龄 30~65 岁,平均(45.3±8.1)岁。纳入标准:(1)首次确诊为卵巢癌的患者,临床资料完整;(2)符合《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021 年版)》^[7]的相关诊断标准;(3)经术后病理组织检查确诊为卵巢癌。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并生殖系统严重疾病;(3)合并重要器官功能不全;(4)无性生活史,不能进行阴道超声检查;(5)有精神疾病史。选取同期 100 例卵巢良性

肿瘤患者作为良性组,年龄 30~65 岁,平均(44.9±8.0)岁,良性组患者均经术后病理组织检查确诊为卵巢良性肿瘤。同期收集 100 例健康体检女性作为对照组,年龄 30~65 岁,平均(45.0±8.5)岁。良性组与对照组均无阴道超声检查禁忌证。3 组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 指标检测方法 抽取所有研究对象空腹静脉血 5 mL 注入无添加剂的干燥试管,颠倒混匀数次后以 3 000 r/min 的速度离心 10 min,吸取上清液置于 -80 °C 超低温冰箱中保存,统一检测。lncRNA H19 采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)进行检测,仪器为 ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪。VEGF、TSGF 采用罗氏 Cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪及其配套试剂进行检测。所有操作均由同一检验师在同一台仪器上完成,严格按照标准操作规程进行检测,室内、室间质控均在控。

1.3 超声检查 采用美国 GE 公司生产的 Voluson E8 超声仪,探头频率 2.5~10.0 Hz。所有研究对象避开月经期,嘱其排尿后仰卧,采取膀胱截石位,外阴消毒后将探头涂抹耦合剂,套上避孕套后将探头置入阴道内进行扫查。图像稳定后连续测量 3 次卵巢超声血流参数[收缩期峰值血流速度(PSV)、舒张末期血流速度(EDV)、血管搏动指数(PI)、阻力指数(RI)],取平均值进行记录。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用 F 检验,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断效能评价;采用 Pearson 相关进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 lncRNA H19、VEGF、TSGF 水平比较 卵巢癌组 lncRNA H19、VEGF、TSGF 水平明显高于良性组及对照组, 良性组 lncRNA H19、VEGF、TSGF 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 3 组 lncRNA H19、VEGF、TSGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	lncRNA H19	VEGF (pg/mL)	TSGF (U/mL)
卵巢癌组	116	2.98 ± 0.64	302.44 ± 70.62	102.33 ± 25.07
良性组	100	1.09 ± 0.26*	217.54 ± 48.23*	53.15 ± 14.65*
对照组	100	0.89 ± 0.12*#	151.49 ± 37.75*#	20.33 ± 5.88*#
F		20.569	22.081	20.322
P		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与卵巢癌组比较, * $P < 0.05$; 与良性组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 lncRNA H19、VEGF、TSGF 单独及联合检测对卵巢癌的诊断价值 lncRNA H19、VEGF、TSGF 联合检测诊断卵巢癌的灵敏度和特异度分别为 88.3% 和 85.9%, 曲线下面积 (AUC) 为 0.902, 高于各项指标单独检测, 见表 2 和图 1。

2.3 3 组 PSV、EDV、PI、RI 比较 卵巢癌组 PSV、EDV 明显高于良性组、对照组, PI、RI 明显低于良性组、对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 良性组 PSV、EDV 明显高于对照组, PI、RI 明显低于对照组,

差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 lncRNA H19、VEGF、TSGF 单独及联合检测对卵巢癌的诊断效能

项目	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI	P
lncRNA H19	77.8	90.6	0.809	0.749~0.931	<0.001
VEGF	76.1	71.1	0.770	0.696~0.887	<0.001
TSGF	71.7	70.0	0.712	0.623~0.809	<0.001
3 项联合	88.3	85.9	0.902	0.854~0.963	<0.001

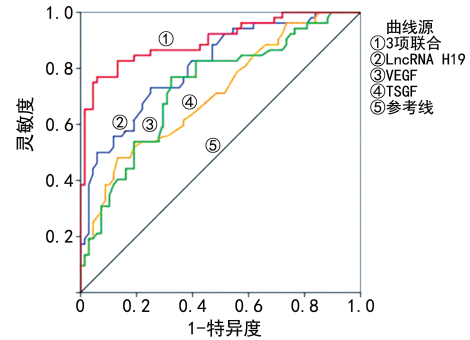


图 1 lncRNA H19、VEGF、TSGF 单独及联合检测诊断卵巢癌的 ROC 曲线

2.4 卵巢癌患者 lncRNA H19、VEGF、TSGF 水平与卵巢超声血流参数的相关性 卵巢癌患者 lncRNA H19、VEGF、TSGF 水平与 PSV、EDV 均呈正相关 ($P < 0.05$), 与 PI、RI 均呈负相关 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 3 组 PSV、EDV、PI、RI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PSV(cm/s)	EDV(cm/s)	PI	RI
卵巢癌组	116	25.98 ± 6.68	14.01 ± 3.66	0.63 ± 0.11	0.48 ± 0.15
良性组	100	18.37 ± 4.01*	8.52 ± 2.11*	1.15 ± 0.25*	0.73 ± 0.20*
对照组	100	14.31 ± 3.26*#	5.75 ± 1.30*#	1.87 ± 0.36*#	0.95 ± 0.25*#
F		37.433	41.302	39.004	36.553
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与卵巢癌组比较, * $P < 0.05$; 与良性组比较, # $P < 0.05$ 。

表 4 卵巢癌患者 lncRNA H19、VEGF、TSGF 水平与卵巢超声血流参数的相关性

项目	PSV		EDV		PI		RI	
	r	P	r	P	r	P	r	P
lncRNA H19	0.672	0.003	0.711	0.002	-0.678	0.007	-0.719	0.003
VEGF	0.631	0.005	0.689	0.005	-0.649	0.009	-0.688	0.002
TSGF	0.602	0.007	0.653	0.008	-0.600	0.010	-0.607	0.002

3 讨论

卵巢癌是女性肿瘤死亡的第 5 大原因, 发病机制尚未完全明确, 可能与内分泌功能改变、遗传因素、微生物感染等相关^[8-9]。卵巢癌早期发病隐匿, 且缺乏

早期评估患者病情的方法, 75% 的卵巢癌患者确诊时已处于 III 期或 IV 期, 发生盆腹腔转移^[10]。因此, 早发现、早治疗是提高卵巢癌患者生存率的关键。血清学指标检测因具有创伤小、可重复检测的特点而被广泛

应用于临床。经阴道超声检查是妇科疾病的常用检查手段之一,可以为卵巢癌病情评估提供参考。

lncRNA H19 是最早被证实的与肿瘤相关的非编码 RNA。lncRNA H19 位于染色体 11P15.5 编码区域,在细胞质和细胞核中均有表达,主要影响细胞的增殖和分化^[11]。既往研究显示,lncRNA H19 在卵巢癌患者中呈高表达,是影响患者预后的危险因素^[12]。VEGF 是一种寡二聚体糖蛋白,是最重要的促血管生长因子,具有促进血管内皮细胞分裂和增殖的作用,可作为卵巢癌早期诊断、鉴别、预后判断的参考指标^[13]。TSGF 是由肿瘤血管分泌的生长因子,富含糖蛋白和氨基酸,可促进肿瘤血管生成,在肿瘤早期就可以大量释放入血^[14]。研究发现,TSGF 在卵巢癌患者中具有较高的临床应用价值,可用于早期诊断、预测复发^[15]。本研究中,卵巢癌患者 lncRNA H19、VEGF、TSGF 水平明显高于卵巢良性肿瘤患者和健康体检女性,说明这些指标均参与了卵巢癌的发生。采用 ROC 曲线分析 lncRNA H19、VEGF、TSGF 对卵巢癌的诊断价值,发现 3 项指标联合检测的诊断价值明显提高,灵敏度和特异度分别可达 88.3% 和 85.9%,优于各项指标单独检测。

临床上常常采用 PI、RI 作为判断良恶性肿瘤的参考指标,而 PSV、EDV 则是辅助参考标准^[16]。本研究显示,与良性组比较,卵巢癌组的 PSV、EDV 明显升高,而 PI、RI 明显下降,符合卵巢癌患者卵巢超声血流参数高流速、低阻力的特征,在卵巢癌的发生、发展过程中,癌细胞处于高代谢状态,其异常增殖、生长需要大量的新生血管,导致血流加速、阻力下降。相关性分析结果显示,lncRNA H19、VEGF、TSGF 水平与卵巢超声血流参数密切相关,提示 lncRNA H19、VEGF、TSGF 在一定程度上可以反映卵巢癌的血流情况,但具体机制有待进一步研究。

综上所述,lncRNA H19、VEGF、TSGF 水平在卵巢癌患者中明显升高,且其水平与卵巢超声血流参数密切相关。联合检测上述 3 项指标有助于卵巢癌患者的早期诊断及病情评估,值得临床推广应用。但本研究样本量较小,可能存在选择偏倚,后期仍需扩大样本量进一步对结果进行验证。

参考文献

[1] HEN D,JI L,LIN T, et al. Screening for ovarian cancer updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force[J]. JAMA, 2018, 319(6):

595-606.

- [2] REID B M,PERMUTH J B,SELLERS T A. Epidemiology of ovarian cancer: a review[J]. Cancer Biol Med, 2017, 14(1):9-32.
- [3] 赖慧超,肖婷婷,刘剑英,等. LncRNA H19、P21 在上皮性卵巢癌中的表达及其临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(16):2000-2004.
- [4] 董雪茹,王鹏远. VEGF 和 MMP-10 在上皮性卵巢癌发生、发展中的作用及预后分析[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(7):1080-1083.
- [5] 李敏,冯岗,李汶珊,等. 多普勒彩超联合血清 CA125、TSGF 在卵巢癌诊断中的应用分析[J]. 四川医学, 2020, 41(12):1287-1290.
- [6] 杨小芳,迟娇,王萍,等. 经阴道超声检测老年卵巢癌患者血流参数及其与微血管密度的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(19):4103-4106.
- [7] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6):490-500.
- [8] LHEUREUX S,GOURLEY C,VERGOTE I, et al. Epithelial ovarian cancer[J]. Lancet, 2019, 393(10177):1240-1253.
- [9] 李丹,张虹. 卵巢癌发病机制与免疫治疗的临床研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(12):908-911.
- [10] 赵慧慧,杜泽清,渠冉,等. 卵巢癌免疫治疗的研究进展[J]. 河北医药, 2019, 41(2):273-277.
- [11] 朱敏,郗雪艳,杜伯雨. LncRNA H19 在肿瘤发病中的作用机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(7):883-887.
- [12] 粟芳,岳琳,欧海,等. lncRNA H19 在卵巢癌中的表达及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(7):691-693.
- [13] 唐耀华,刘勋. 彩色多普勒超声结合 VEGF 检测对卵巢上皮性肿瘤诊断的意义[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(5):718-720.
- [14] 顾万娟,杜希林. IL-6、TSGF 联合肿瘤标记物 CEA、CA724 检测在胃癌中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(12):1709-1711.
- [15] 谭雯,胡彩萍,薛莎莎,等. 多种肿瘤标志物检测对卵巢癌诊断及复发的临床价值[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(7):826-829.
- [16] 韩建梅,葛玲,任冰,等. 卵巢癌患者经阴道彩色多普勒超声血流参数与血管新生及肿瘤恶性程度的关系[J]. 临床超声医学杂志, 2018, 20(5):314-317.

(收稿日期:2021-12-06 修回日期:2022-03-22)