本文引用:王黎伟,王志芬,孔丽茹,等. 超声造影联合血清基质细胞衍生因子-1 和磷酸化应激诱导蛋白 1 检测对卵巢癌的诊断价值[J]. 新乡医学院学报,2021,38(5):481-484. DOI:10.7683/xxyxyxb.2021.05.018.

【临床研究】

# 超声造影联合血清基质细胞衍生因子-1 和磷酸化应激诱导蛋白 1 检测对卵巢癌的诊断价值

王黎伟[1], 王志芬[2], 孔丽茹[1], 鲁广建[3]
(1. 新乡医学院第一附属医院超声科, 河南 卫辉 453100;2. 新乡医学院第一附属医院 PICC 门诊, 河南 卫辉 453100;3. 新乡医学院第一附属医院检验科, 河南 卫辉 453100)

**摘要: 目的** 探讨超声造影联合血清基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、磷酸化应激诱导蛋白 1(STIP1)检测对卵巢癌的诊断价值。**方法** 选择 2018 年 4 月至 2020 年 4 月新乡医学院第一附属医院收治的 104 例卵巢癌患者(观察组)和 104 例卵巢良性肿瘤患者(对照组)为研究对象。比较 2 组患者血清 STIP1、SDF-1 水平;以病理检查结果为金标准,评估超声造影检查和血清 STIP1、SDF-1 单独及联合检测对卵巢癌的诊断价值。**结果** 观察组患者血清 STIP1 和 SDF-1水平均显著高于对照组($P<0.05$)。以 SDF-1 $>3.47$ μg·$L^{-1}$、STIP1 $>2.32$ μg·$L^{-1}$作为阳性判定标准,超声造影联合 SDF-1 诊断卵巢癌的灵敏度显著高于血清 SDF-1、STIP1 单独诊断($P<0.05$),超声造影联合 SDF-1 和 STIP1 诊断卵巢癌的灵敏度显著高于血清 SDF-1、STIP1 及超声造影单独诊断($P<0.05$)。SDF-1 联合 STIP1、超声造影联合 STIP1、超声造影联合 SDF-1、超声造影联合 SDF-1 和 STIP1 诊断卵巢癌的特异度与超声造影、SDF-1、STIP1 单独诊断比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 超声造影检查和血清 SDF-1、STIP1 指标联合诊断卵巢癌的灵敏度高于各项单独诊断,三项联合检测对卵巢癌的诊断有一定的临床价值。

**关键词:** 卵巢癌;超声造影;基质细胞衍生因子-1;磷酸化应激诱导蛋白 1
**中图分类号:** R445.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2021)05-0481-04

## Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound combined with serum stromal cell-derived factor-1 and stress-induced phosphoprotein 1 for ovarian cancer

WANG Liwei[1], WANG Zhifen[2], KONG Liru[1], LU Guangjian[3]
(1. *Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui* 453100, *Henan Province, China*;2. *PICC Clinic, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui* 453100, *Henan Province, China*;3. *Department of Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui* 453100, *Henan Province, China*)

**Abstract: Objective** To explore the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound combined with serum stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) and stress-induced phosphoprotein 1 (STIP1) for ovarian cancer. **Methods** A total of 104 patients with ovarian cancer (observation group) and 104 patients with benign ovarian tumors (control group) admitted to the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from April 2018 to April 2020 were selected as the research objects. Serum STIP1 and SDF-1 levels of patients were compared between the two groups; pathological examination results were used as the gold standard to evaluate the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound and serum STIP1, SDF-1 detection alone and in combination for ovarian cancer. **Results** The serum STIP1 and SDF-1 levels of patients in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). SDF-1 $>3.47$ μg·$L^{-1}$ and STIP1 $>2.32$ μg·$L^{-1}$ were used as positive criteria, the sensitivity of the combined detection of contrast-enhanced ultrasound and SDF-1 in the diagnosis of ovarian cancer was significantly higher than that of the separate detection of serum SDF-1 or STIP1 ($P<0.05$), the sensitivity of the combined detection of contrast-enhanced ultrasound and SDF-1, STIP1 in the diagnosis of ovarian cancer was significantly higher than that of the separate detection of contrast-enhanced ultrasound or serum SDF-1, STIP1 ($P<0.05$). There was no statistical difference in the specificity of diagnosing ovarian cancer between the combined detection of SDF-1 and STIP1,

**DOI**:10.7683/xxyxyxb.2021.05.018
**收稿日期**:2020-10-27
**作者简介**:王黎伟(1982-),男,河南卫辉人,硕士,主治医师,研究方向:超声造影、超声介入治疗。

contrast-enhanced ultrasound and STIP1, contrast-enhanced ultrasound and SDF-1, contrast-enhanced ultrasound and SDF-1, STIP1 and the separate detection of contrast-enhanced ultrasound or serum SDF-1, STIP1 ($P>0.05$). **Conclusion** The sensitivity of combined detection of contrast-enhanced ultrasound examination and serum SDF-1, STIP1 in the diagnosis of ovarian cancer was higher than that of the separate detection, and the three combined detections have certain clinical value in the diagnosis of ovarian cancer.

**Key words**: ovarian cancer; contrast-enhanced ultrasound; stromal cell-derived factor-1, stress-induced phosphoprotein 1

卵巢癌是目前妇科病中常见的恶性肿瘤之一，早期卵巢癌患者通过手术治疗可以得到较好的临床疗效，而中晚期卵巢癌患者预后较差[1]。早期卵巢癌患者无明显的特异性症状，容易被忽视。多数卵巢癌患者出现特异性症状与体征时已为中晚期，治疗较困难，预后较差，病死率高，因此，早期诊断卵巢癌是改善患者预后的关键[2]。血清肿瘤标志物是对恶性肿瘤早期筛查的重要检查指标之一。有大量用于诊断恶性肿瘤的血清标志物被发现，并应用于卵巢癌的诊断[3]。其中，磷酸化应激诱导蛋白 1（stress-induced phosphoprotein 1，STIP1）是一种能够促进卵巢癌细胞增殖的热休克蛋白，其与热休克蛋白 70 等相结合而发挥一系列生物学效应[4]。血清基质细胞衍生因子-1（serum stromal cell-derived factor-1，SDF-1）是一类趋化因子，主要作用于机体细胞膜上，当人体组织癌变后其血清水平显著高于正常人，对于诊断卵巢癌具有参考价值[5]。近年来，超声造影技术广泛应用于诊断恶性肿瘤。应用超声造影技术对肿瘤新生血管结构与正常组织的血管管径、走形、血管网形态等多个方面的分析比较，可对恶性肿瘤做出准确诊断[6]。本研究旨在探讨超声造影技术联合血清 STIP1、SDF-1 对卵巢癌的诊断价值，以期为卵巢癌的早期诊断提供新的思路。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2018 年 4 月至 2020 年 4 月新乡医学院第一附属医院收治的 104 例卵巢癌患者（观察组）和 104 例卵巢良性肿瘤患者（对照组）为研究对象。纳入标准：（1）患者均行腹腔镜探查术 + 活检术，术后经组织病理学检查明确诊断；（2）患者符合盆腔超声的造影指征，且经普通超声不能准确判断卵巢肿物良恶性；（3）患者符合手术治疗指征；（4）患者均首次发现卵巢肿物，且未进行治疗。排除标准：（1）伴有严重的心脑血管疾病或重症肝肾功能不全者；（2）合并神经精神疾病者；（3）伴发其他恶性疾病者；（4）妊娠或哺乳期患者；（5）其他原因无法耐受或不能配合治疗者。观察组：年龄 24 ~ 65（43.51 ± 4.29）岁；病理分型：浆液性卵巢癌 46 例，子宫内膜样腺癌 25 例，黏液性卵巢癌 22 例，透明细胞癌 11 例。对照组：年龄 25 ~ 67（45.26 ± 4.17）岁；病理分型：浆液性囊腺瘤 41 例，黏液性囊腺瘤 31 例，成熟畸胎瘤 22 例，卵巢纤维瘤 10 例。2 组患者年龄、病理分型比较差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。本研究已通过医院伦理委员会审批，所有患者签署知情同意书。

**1.2 盆腔超声造影检查** 所有患者先行普通腹部超声检查，联合直肠或阴道检查，明确子宫与附件情况，包括肿块大小、形态、位置等。再继续进行增强检查，患者适当充盈膀胱，并且通过股静脉对其注射 Sonovue 微泡造影剂（意大利博莱科公司）1.5 ~ 2.4 mL，探头频率为 2.5 ~ 4.0 MHz，增益调节以二维灰阶为背景的回声消失，将探头固定于患者下腹部区域。待造影剂的微泡与目标区域相距离 5 mm 以内时，可对病灶区域进行扇形扫查，并及时了解造影剂的灌注。贮存 120 s 的内增强图像，仔细观察病灶的增强时间、增强水平和增强形态。进行造影时其内部无血流灌注为良性病变；增强时间较早并且消退比较快，增强的水平高或增强的形态不均匀即可能为恶性病变。超声造影检查结果由 2 个经验丰富的医师分别进行诊断，诊断结果一致确认为报告结果，如果不一致则重新核查数据以及影像，直至 2 位医师判读的结果一致方可得到报告结果。

**1.3 血清 STIP1、SDF-1 水平检测** 抽取所有患者术前晨起空腹肘静脉血 4 mL，3 000 r · min$^{-1}$离心 10 min，取上层血清保存于 -20 ℃的冰箱待用。采用酶联免疫吸附试验检测血清中 STIP1、SDF-1 水平，试剂盒购自上海酶联生物有限公司，所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

**1.4 阳性判定标准** 单项检测阳性判断标准：血清 STIP1、SDF-1 的阳性截断值通过受试者工作特征

(receiver operating characteristic,ROC)曲线获得,以最大约登指数时的截断值作为阳性、阴性的界定值。联合检测时有一项为阳性即判定为阳性。以术后组织病理检测结果为金标准。

**1.5　统计学处理**　应用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;采用 ROC 曲线评估血清 SDF-1、STIP1 及超声造影单独及联合检测对卵巢癌的诊断价值;$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结果

**2.1　2 组患者血清 STIP1、SDF-1 水平比较**　结果见表 1。观察组患者血清 STIP1 和 SDF-1 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

**表 1　2 组患者血清 STIP1、SDF-1 水平比较**

**Tab. 1　Comparison of the levels of serum STIP1, SDF-1 of patients between the two groups**　($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | $n$ | STIP1/(μg·L$^{-1}$) | SDF-1/(μg·L$^{-1}$) |
|---|---|---|---|
| 对照组 | 104 | 2.11 ± 0.78 | 3.78 ± 1.96 |
| 观察组 | 104 | 5.29 ± 1.32 | 6.16 ± 2.86 |
| $t$ | | 21.151 | 6.968 |
| $P$ | | <0.05 | <0.05 |

**2.2　血清 SDF-1、STIP1 水平检测对卵巢癌的诊断效能**　血清 STIP1、SDF-1 诊断卵巢癌的 ROC 曲线见图 1。SDF-1 诊断卵巢癌的 ROC 曲线下面积(area under curve,AUC)为 0.896,最大约登指数为 0.558,截断值为 3.47 μg·L$^{-1}$;STIP1 诊断卵巢癌的 AUC 为 0.944,最大约登指数为 0.500,截断值为 2.32 μg·L$^{-1}$。

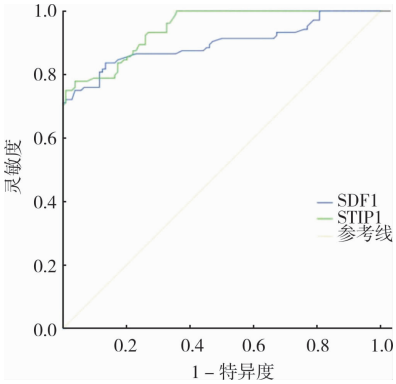



**图 1　血清 STIP1、SDF-1 诊断卵巢癌的 ROC 曲线**

**Fig. 1　ROC curve of serum STIP1 and SDF-1 in diagnosis of ovarian cancer**

**2.3　血清 SDF-1、STIP1 水平及超声造影单独及联合对卵巢癌的灵敏度和特异度比较**　结果见表 2。以 SDF-1 >3.47 μg·L$^{-1}$,STIP1 >2.32 μg·L$^{-1}$作为阳性判定标准。SDF-1 联合 STIP1、超声造影联合 STIP1 诊断卵巢癌的灵敏度与超声造影、SDF-1、STIP1 单独诊断比较差异均无统计学意义($P>0.05$);超声造影联合 SDF-1 诊断卵巢癌的灵敏度与超声造影比较差异无统计学意义($P>0.05$);超声造影联合 SDF-1 诊断卵巢癌的灵敏度显著高于血清 SDF-1、STIP1 单独诊断,差异有统计学意义($P<0.05$);超声造影联合 SDF-1 和 STIP1 诊断卵巢癌的灵敏度显著高于血清 SDF-1、STIP1、超声造影单独诊断,差异有统计学意义($P<0.05$)。SDF-1 联合 STIP1、超声造影联合 STIP1、超声造影联合 SDF-1、超声造影联合 SDF-1 和 STIP1 诊断卵巢癌的特异度与超声造影、SDF-1、STIP1 单独诊断比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

**表 2　血清 STIP1、SDF-1 水平及超声造影单独及联合对卵巢癌的诊断效能**

**Tab. 2　Diagnostic efficacy of the levels of serum STIP1, SDF-1 and contrast ultrasound alone or in combination for ovarian cancer**

| 检测指标 | $n$ | 真阳性/例 | 假阳性/例 | 真阴性/例 | 假阴性/例 | 灵敏度/% | 特异度/% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 超声造影 | 208 | 82 | 12 | 92 | 22 | 78.81 | 88.44 |
| SDF-1 | 208 | 71 | 13 | 91 | 33 | 68.34 | 87.50 |
| STIP1 | 208 | 69 | 17 | 87 | 35 | 66.45 | 83.71 |
| SDF-1 + STIP1 | 208 | 81 | 20 | 84 | 23 | 77.91 | 80.86 |
| 超声造影 + STIP1 | 208 | 76 | 18 | 86 | 28 | 73.12 | 82.73 |
| 超声造影 + SDF-1 | 208 | 84 | 21 | 83 | 20 | 80.83$^{ab}$ | 79.80 |
| 超声造影 + SDF-1 + STIP1 | 208 | 95 | 21 | 83 | 9 | 91.44$^{abc}$ | 79.88 |

注:与 SDF-1 比较$^{a}P<0.05$;与 STIP1 比较$^{b}P<0.05$;与超声造影比较$^{c}P<0.05$。

## 3　讨论

卵巢癌是一种危害女性生殖健康的恶性疾病,其病死率较高[7]。晚期卵巢癌患者多数会出现月经不规律及紊乱的症状,并且可伴有阴道出血,患者排卵后两侧的卵巢均可能会被癌组织侵犯,易出现提前闭经的症状[8-9]。卵巢癌尤其是晚期患者的病情发展迅速,且肿瘤的播散程度也会伴随着时间的推进加快,使其治疗有效率降低,术后复发率增加,因此,准确且及时诊断卵巢癌有着重大的临床意义[10]。当前,卵巢癌的主要诊断方法是影像学检查,如经阴道彩色多普勒超声造影检查、淋巴造影、CT 检查和腹腔镜检查等,用以辅助诊断的方法包括血清肿瘤标志物和免疫学检查[11]。尽管这些方法

在临床中有着较为广泛的应用,但对于早期卵巢癌的诊断效果并不理想。

经阴道彩色多普勒超声造影检查是目前明确诊断卵巢癌最常用的方法,该方法可以清晰地显示出卵巢组织以及卵巢病变的大小、位置、包膜以及血流分布等情况[12]。但对于早期卵巢癌患者发生的微小癌变容易出现漏诊。20 世纪 70 年代,肿瘤新生血管学说逐步占据了各类肿瘤早期影像学诊断的理论基础,有学说认为,新生血管对于癌组织的生长和发育有重要的作用[13]。肿瘤组织的直径或厚度为 1 ~ 2 mm 时,如果无丰富的血液进行供应,肿瘤组织将不会继续增大,甚至可能出现退化,因此,具有高分辨率的血管影像学的检查对于早期发现组织癌变的信息具有重要作用[14]。

本研究结果显示,观察组患者血清中 STIP1 和 SDF-1 水平均显著高于对照组,提示血清 STIP1 和 SDF-1 水平可能在卵巢癌发生、发展中发挥重要作用。SDF-1 是趋化因子中的一种,该因子主要是在细胞膜上发挥一定的作用,当机体的组织发生一定程度的癌变时,血清中 SDF-1 的水平会发生明显的改变[15]。SDF-1 属于趋化因子中的一类,当机体的肿瘤细胞发生一定程度的转移时,其可以趋向靶细胞,并且在该过程中其水平升高,因此可以为作为诊断卵巢癌的一种指标[16]。STIP1 可以和激活素受体样激酶 2 进行有效的结合,从而激活 SMAD 信号通路,促进肿瘤细胞的增殖;另外,STIP1 还可以和微管蛋白发生相互交错从而调节机体的细胞迁移和极化,从而促进肿瘤血管的生成[17]。马同敏等[18]研究发现,血清糖类抗原 125 水平较低的患者,STIP1 蛋白的检测有助于卵巢癌的诊断。

本研究中,超声造影检查、SDF-1、STIP1 单独应用诊断卵巢癌的特异度与灵敏度欠佳,三者联合诊断卵巢癌的灵敏度显著高于血清 SDF-1、STIP1、超声造影,说明联合检测效果好,具有一定的临床意义。超声造影检查、SDF-1 和 STIP1 分别从卵巢癌发病的不同方面进行检测,未有文献报道此三者用于联合诊断卵巢癌。有研究显示,卵巢癌是单项肿瘤标志物阳性率较低的肿瘤之一,血清糖类抗原 125、糖类抗原 19-9、基质金属蛋白酶-9 及血浆 D-二聚体联合检测对卵巢癌的早期诊断具有较高的准确性[19]。肿瘤的联合检测并不一定是标志物越多效果越好,而应该是合理优化的联合检测[20]。

综上所述,超声造影检查、SDF-1 和 STIP1 联合检测诊断卵巢癌的灵敏度高于三者单独检测,对卵巢癌的诊断有一定的临床价值。本研究的不足为样本量较少,有待进行大样本、前瞻性的研究验证。

**参考文献:**


[1] NITECKI R, DIVER E J, KAMDAR M M, *et al*. Patterns of palliative care referral in ovarian cancer: a single institution 5 year retrospective analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(3): 521-526.

[2] TUNCER S B, ERDOGAN O S, ERCIYAS S K, *et al*. miRNA expression profile changes in the peripheral blood of monozygotic discordant twins for epithelial ovarian carcinoma: potential new biomarkers for early diagnosis and prognosis of ovarian carcinoma[J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 99.

[3] JIANG Y T, GONG T T, ZHANG J Y, *et al*. Infertility and ovarian cancer risk: evidence from nine prospective cohort studies[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(8): 2121-2130.

[4] CHO H, KIM S, SHIN H Y, *et al*. Expression of stress-induced phosphoprotein1 (STIP1) is associated with tumor progression and poor prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53(4): 277-288.

[5] 朱宁. SDF-1、CXCR4 在卵巢癌组织中的表达探讨[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(21): 236-237.

[6] 陈倩, 孙国娟. 超声及超声造影对卵巢良恶性肿瘤的诊断价值研究[J]. 癌症进展, 2019, 17(20): 2448-2450, 2454.

[7] 田佳勋, 高岩, 崔晓丽, 等. 初始治疗结束后血清视黄醇结合蛋白水平与卵巢癌预后关系研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3): 280-282.

[8] 刘瑾杨, 张克强. 晚期卵巢癌新辅助化疗的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(2): 177-181.

[9] BOGANI G, CASARIN J, PINELLI C, *et al*. Management of patients with ovarian cancer in the COVID-19 era[J]. *J Surg Oncol*, 2020, 122(2): 122-123.

[10] 宋晨, 王春莲, 赵丽荣, 等. EN2 及 β-catenin 在卵巢癌组织中的表达及临床意义[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(5): 76-79.

[11] 王禹涵, 李佩玲. 卵巢癌肿瘤标志物的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(12): 1966-1969.

[12] 耿月, 王君梅, 李建玲. 多普勒超声联合血清可溶性间皮素相关肽及癌胚抗原检测对早期卵巢癌的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(33): 83-87.

[13] 马艳君, 马淑梅, 马俊秀. 彩色多普勒超声与超声造影对卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断价值[J]. 癌症进展, 2019, 17(20): 2451-2454.

[14] 徐玮. 超声造影诊断早期乳腺癌敏感性和特异性分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(1): 53-56.

[15] KAZIMIERCZYK R, BLASZCZAK P, JASIEWICZ M, *et al*. Increased platelet content of sdf-1alpha is associated with worse prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Platelets*, 2019, 30(4): 445-451.

[16] 赵丽萍, 陈文洁. 血清 SDF-1、CXCL5 及 CEA 联合检测在卵巢癌中的应用分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(20): 2975-2977.

[17] TSAI C L, TSAI C N, LIN C Y, *et al*. Secreted stress-induced phosphoprotein 1 activates the ALK2-SMAD signaling pathways and promotes cell proliferation of ovarian cancer cells[J]. *Cell Rep*, 2012, 2(2): 283-293.

[18] 马同敏, 赵志强. 血清 CA125, STIP1 和 IGF-Ⅰ联合检测对卵巢癌的早期诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6): 50-54, 58.

[19] 姚建荣. 血清 CA125、CA19-9、MMP-9 及血浆 D-dimer 联合检测在卵巢癌早期诊断中的价值研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(6): 855-858.

[20] 岳丽娟, 侯新丽, 薛玲, 等. 肿瘤标志物联合检测在卵巢癌复发中的诊断价值[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(1): 20-22.


(本文编辑:郭 潇)