

## 17 $\beta$ -HSD1在卵巢恶性上皮性肿瘤中的表达及临床意义

赵奕涵, 申颖, 戴姝艳

(中国医科大学附属盛京医院妇产科, 沈阳 110004)

**摘要** 目的 检测17 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶1 (17 $\beta$ -HSD1) 在卵巢恶性上皮性肿瘤组织中的表达, 分析其与病理特征和预后的关系。方法 选取卵巢恶性、交界性、良性上皮性肿瘤患者各70例。采用免疫组织化学染色检测17 $\beta$ -HSD1的表达情况。比较3组患者间17 $\beta$ -HSD1表达水平的差异, 分析17 $\beta$ -HSD1表达水平与患者各项临床病理特征及预后的关系。结果 17 $\beta$ -HSD1在卵巢恶性上皮性肿瘤组织中高表达, 卵巢恶性上皮性肿瘤组织中17 $\beta$ -HSD1的表达水平与FIGO分期、淋巴结转移、糖类抗原125 (CA125) 和人附睾蛋白4 (HE4) 水平相关 ( $P < 0.05$ ), 而与患者的绝经情况、肿瘤分化程度、病理类型、腹水无明显相关 ( $P > 0.05$ )。17 $\beta$ -HSD1表达水平、术前CA125和HE4水平、肿瘤分化程度、FIGO分期是卵巢恶性上皮性肿瘤预后的影响因素。多因素Cox回归分析提示, 17 $\beta$ -HSD1表达水平和FIGO分期是影响卵巢恶性上皮性肿瘤预后的独立危险因素。结论 17 $\beta$ -HSD1在卵巢恶性上皮性肿瘤组织中高表达, 与肿瘤的发生、发展密切相关, 是影响患者总生存期的独立危险因素之一。

**关键词** 雌激素; 17 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶1; 卵巢恶性上皮性肿瘤; 卵巢交界性上皮性肿瘤; 卵巢良性上皮性肿瘤

中图分类号 R711.75 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)11-1012-05

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20241120.1421.016>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.11.010

### Expression and clinical significance of 17 $\beta$ -HSD1 in malignant epithelial ovarian tumors

ZHAO Yihan, SHEN Ying, DAI Shuyan

(Department of Obstetrics and Gynecology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

**Abstract Objective** To detect 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (17 $\beta$ -HSD1) expression in malignant epithelial ovarian tumors and analyze its relationship with pathological features and prognosis. **Methods** The clinical data of 70 patients with malignant epithelial ovarian tumors, 70 with borderline epithelial ovarian tumors, and 70 with benign epithelial ovarian tumors were retrospectively analyzed. Immunohistochemistry was used to detect 17 $\beta$ -HSD1 expression. The difference in 17 $\beta$ -HSD1 expression levels among three groups were compared, and the relationship between 17 $\beta$ -HSD1 expression and various clinicopathological features and prognosis was analyzed. **Results** Malignant epithelial ovarian tumor tissues had high 17 $\beta$ -HSD1 expression that was closely related to FIGO stage, lymph node metastasis, and carbohydrate antigen 125 (CA125) and human epididymis protein 4 (HE4) levels ( $P < 0.05$ ), with no significant correlation with menopausal status, tumor differentiation degree, pathological type, and ascites ( $P > 0.05$ ). The 17 $\beta$ -HSD1 expression levels, preoperative CA125 and HE4 levels, tumor differentiation degree, and FIGO stage affected the prognosis of malignant epithelial ovarian tumors. Multivariate Cox regression analysis suggested that the 17 $\beta$ -HSD1 expression levels and FIGO stage were independent risk factors for malignant epithelial ovarian tumor. **Conclusion** Malignant epithelial ovarian tumors had high 17 $\beta$ -HSD1 expression, which is closely related to the occurrence and development of tumors and among the independent risk factors affecting the overall survival.

**Keywords** estrogen; 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1; malignant epithelial ovarian tumor; borderline epithelial ovarian tumor; benign epithelial ovarian tumor

卵巢恶性肿瘤是妇科恶性肿瘤患者死亡的第二常见原因。2022年我国新增卵巢恶性肿瘤57 090例, 死亡39 306例<sup>[1]</sup>。95%以上的卵巢恶性肿瘤为卵巢恶性上皮性肿瘤。卵巢恶性上皮性肿瘤患者缺

乏典型症状, 一般早期难以发现, 多数患者发现时已为晚期(III~IV期), 5年生存率约为30%, 严重威胁女性健康。目前, 卵巢恶性上皮性肿瘤的一线治疗仍以手术为主, 辅以化疗、放疗等综合治疗。近年来, 随着基因检测技术的推广, 化疗联合靶向治疗在一定程度上延长了患者的总生存期, 但与其他妇科肿瘤相比, 卵巢恶性上皮性肿瘤患者的预后仍很差。

17 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶1 (17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, 17 $\beta$ -HSD1) 为17 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶

基金项目: 辽宁省民生科技计划联合计划 (2021JH2/10300101); 沈阳市科学技术计划 (20-205-4-028)

作者简介: 赵奕涵 (1998-), 女, 硕士研究生。

通信作者: 戴姝艳, E-mail: daishy@sj-hospital.org

收稿日期: 2024-03-29

网络出版时间: 2024-11-21 10:36:38

家族的成员之一,参与雌酮(estrone,  $E_1$ )向雌二醇(estradiol,  $E_2$ )、雄烯二酮向二氢睾酮转化。17 $\beta$ -HSD1在激素相关性疾病中发挥重要作用。17 $\beta$ -HSD1在乳腺癌、子宫内膜癌和宫颈癌中表达上调,与肿瘤的发生、发展和预后密切相关<sup>[2-3]</sup>。已有研究<sup>[4]</sup>关注17 $\beta$ -HSD1抑制剂在肿瘤治疗方面的作用,其有望成为肿瘤治疗的新靶点。目前,关于17 $\beta$ -HSD1在卵巢恶性上皮性肿瘤组织中的表达及临床意义尚不明确。本研究通过回顾性分析卵巢恶性、交界性和良性上皮性肿瘤患者的临床资料和随访数据,探讨17 $\beta$ -HSD1的表达与卵巢恶性上皮性肿瘤临床病理特征的关系及其临床意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1月至12月我院收治的卵巢恶性上皮性肿瘤、卵巢交界性上皮性肿瘤、卵巢良性上皮性肿瘤患者各70例。纳入标准:(1)在我院进行首次治疗,术前未行新辅助化疗、放疗及任何手术治疗;(2)均行手术治疗,术后病理证实肿瘤良恶性且分期明确;(3)入院病史真实可靠,临床资料完整,术前检查常规肿瘤标志物。排除标准:(1)石蜡标本外院会诊病理结果与我院病理结果不符;(2)临床和随访资料不完整;(3)合并其他肿瘤;(4)妊娠;(5)患甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退或下丘脑及垂体疾病。本研究获得我院医学伦理委员会批准,所有患者知情同意。

### 1.2 试剂和实验方法

1.2.1 主要试剂:兔抗人17 $\beta$ -HSD1单克隆抗体[生工生物工程(上海)股份有限公司],抗体稀释液、磷酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液(pH6.0)、DAB试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司),Mayer苏木素(珠海贝索生物技术有限公司),中性树胶(国药集团化学试剂有限公司)。

1.2.2 免疫组织化学染色:将兔抗人17 $\beta$ -HSD1单克隆抗体稀释至1:100,使用免疫组化全自动染色机[徕卡显微系统(上海)贸易有限公司]进行免疫组织化学染色,严格按照说明书操作,中性树胶封片后,显微镜下观察。

1.2.3 结果判定:使用ImageJ 1.54f软件测定染色阳性区域的平均光密度值(average optical density,

AOD),AOD反映17 $\beta$ -HSD1的单位面积浓度,AOD值越高,17 $\beta$ -HSD1表达水平越高。显微镜下选取每张切片3个不同视野,计算17 $\beta$ -HSD1的AOD。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 27.0和R语言4.3.2处理数据。采用Kolmogorov-Smirnov检验分析计量资料是否服从正态分布。服从正态分布且满足方差齐性的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验或单因素方差分析进行比较;不服从正态分布的计量资料用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,采用Kruskal-Wallis检验进行比较。计数资料用率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验进行比较。采用Kaplan-Meier生存分析和log-rank检验进行预后影响因素的单因素分析,采用多因素Cox回归分析探究预后的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 17 $\beta$ -HSD1在卵巢恶性、交界性和良性上皮性肿瘤组织中的表达情况

免疫组织化学染色结果(图1)显示,17 $\beta$ -HSD1主要表达于细胞质中,表现为不同程度的黄色至棕黄色颗粒。卵巢恶性、交界性、良性上皮性肿瘤组织中17 $\beta$ -HSD1的表达水平分别为 $0.390 \pm 0.029$ 、 $0.332 \pm 0.035$ 和 $0.319 \pm 0.033$ 。卵巢恶性上皮性肿瘤组织中17 $\beta$ -HSD1表达水平明显高于卵巢交界性和良性上皮性肿瘤组织( $P < 0.05$ );卵巢交界性与良性上皮性肿瘤组织比较,17 $\beta$ -HSD1表达水平的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 17 $\beta$ -HSD1的表达与卵巢恶性上皮性肿瘤临床病理特征的关系

本研究中,卵巢恶性上皮性肿瘤患者的主要临床表现包括腹胀(27/70,38.5%)、腹痛(22/70,31.4%)、消瘦乏力(12/70,17.1%)、二便习惯改变(16/70,22.9%)和异常阴道流血(8/70,11.4%)等,部分患者(9/70,12.9%)仅因常规体检提示盆腔肿物就诊。卵巢恶性上皮性肿瘤患者中,17 $\beta$ -HSD1的表达水平与淋巴结转移情况、国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期、术前糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)和人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)水平相关( $P < 0.05$ ),而与绝经情况、有无腹水、肿瘤分化程度和病理类型无明显相关( $P > 0.05$ )。见表1。

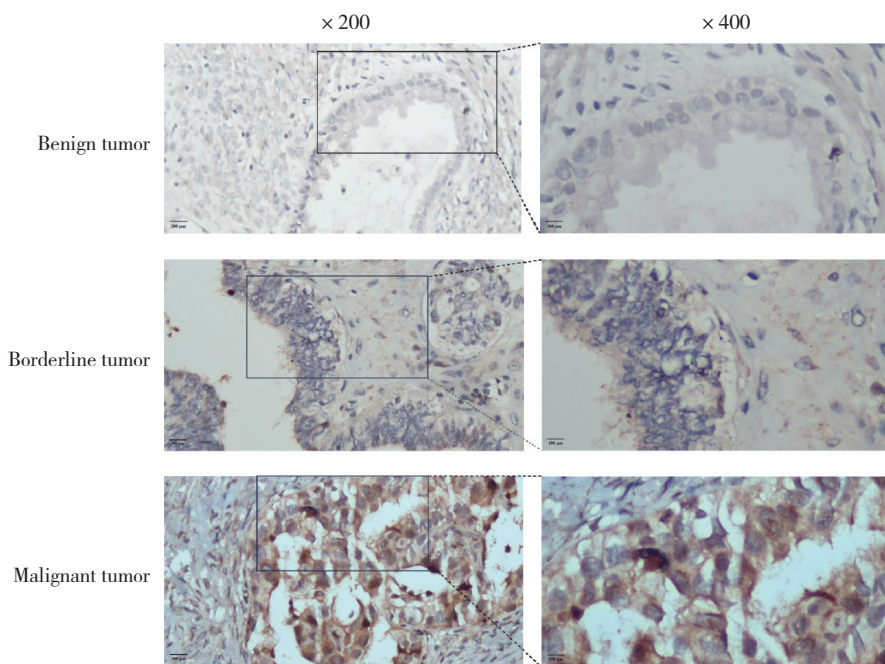


图1 免疫组织化学染色检测卵巢恶性、交界性、良性上皮性肿瘤组织中17β-HSD1的表达

Fig.1 17β-HSD1 expression in malignant, borderline, and benign ovarian epithelial tumor tissues detected by immunohistochemical staining

表1 17β-HSD1表达水平与卵巢恶性上皮性肿瘤临床病理特征的关系

Tab.1 Relationship between the 17β-HSD1 expression level and clinicopathological features of malignant ovarian epithelial tumor

Clinicopathological feature	<i>n</i>	17β-HSD1 expression level	<i>t</i>	<i>P</i>
Menopausal status			0.196	0.845
Menopausal	40	0.390 ± 0.029		
Premenopausal	30	0.389 ± 0.030		
Differentiation degree			1.745	0.086
Poor	56	0.393 ± 0.030		
Moderate/well	9	0.375 ± 0.018		
Pathological type			1.082	0.283
Serous	61	0.391 ± 0.029		
Non-serous	9	0.380 ± 0.026		
Lymph node metastasis			2.141	0.036
+	27	0.399 ± 0.029		
-	43	0.384 ± 0.028		
FIGO stage			-2.861	0.006
I - II	29	0.378 ± 0.024		
III - IV	41	0.398 ± 0.030		
Ascites			-1.122	0.266
+	45	0.387 ± 0.027		
-	25	0.395 ± 0.031		
CA125			2.577	0.012
≥35 U/mL	61	0.393 ± 0.028		
<35 U/mL	9	0.370 ± 0.027		
HE4			2.926	0.005
≥140 pmol/L	47	0.397 ± 0.029		
<140 pmol/L	23	0.376 ± 0.025		

### 2.3 预后分析

根据FIGO分期,卵巢恶性上皮性肿瘤患者中 I 期20例、II 期9例、III 期30例、IV 期11例。对全部卵巢恶性上皮性肿瘤患者进行随访,失访17例。随访内容包括患者的生存状态和总生存期,截至2023年6月死亡40例(57.1%)。随访时间为6~72个月,总生存期为7~72个月。

采用R语言中surv\_cutpoint函数,计算连续变量17β-HSD1表达水平、术前CA125和HE4水平的最佳截断值,分别为0.387、116.4 U/mL和111.4 pmol/L。17β-HSD1表达水平<0.387定义为17β-HSD1低表达组(29例),≥0.387定义为17β-HSD1高表达组(41例)。Kaplan-Meier生存曲线(图2)显示,17β-HSD1高表达组患者总生存期更短( $P < 0.05$ )。将可能影响生存的相关因素(包括17β-HSD1表达水平、术前

CA125和HE4水平、肿瘤分化程度、FIGO分期、发病年龄、腹水情况)纳入单因素Cox回归分析,设置 $P < 0.1$ ,结果显示,17β-HSD1≥0.387( $HR = 3.781$ ,  $90\%CI: 2.015\sim7.094$ )、CA125≥116.4 U/mL( $HR = 2.794$ ,  $90\%CI: 1.319\sim5.917$ )、HE4≥111.4 pmol/L( $HR = 3.322$ ,  $90\%CI: 1.653\sim6.677$ )、FIGO分期 III~IV 期( $HR = 3.639$ ,  $90\%CI: 1.979\sim6.694$ )、肿瘤低分化( $HR = 6.803$ ,  $90\%CI: 1.283\sim36.079$ )是卵巢恶性上皮性肿瘤患者预后不良的重要影响因素,而发病年龄和腹水情况与预后无关。进一步进行多因素Cox回归分析,结果显示,17β-HSD1≥0.387( $HR = 4.220$ ,  $95\%CI: 1.589\sim11.203$ )和FIGO分期 III~IV 期( $HR = 3.762$ ,  $95\%CI: 1.290\sim10.966$ )是影响卵巢恶性上皮性肿瘤患者预后的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表2。

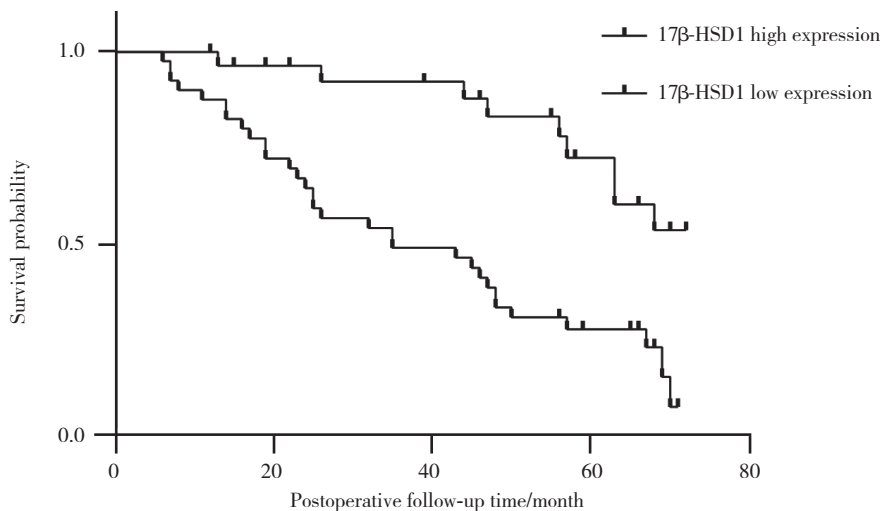


图2 17β-HSD1表达水平对卵巢恶性上皮性肿瘤患者预后的影响

Fig.2 Effect of 17β-HSD1 expression level on the prognosis of patients with malignant ovarian epithelial tumors

表2 卵巢恶性上皮性肿瘤预后影响因素的单因素和多因素Cox回归分析

Tab.2 Univariate and multivariate Cox regression analyses of prognostic factors for malignant ovarian epithelial tumors

Prognostic factor	Univariate Cox regression			Multivariate Cox regression		
	$\beta$	HR (90%CI)	P	$\beta$	HR (95%CI)	P
17β-HSD1	1.330	3.781 (2.015-7.094)	0.001	1.440	4.220 (1.589-11.203)	0.004
CA125	1.027	2.794 (1.319-5.917)	0.024	-0.949	0.387 (0.070-2.150)	0.278
HE4	1.201	3.322 (1.653-6.677)	0.005	0.602	1.825 (0.373-8.945)	0.458
FIGO stage	1.292	3.639 (1.979-6.694)	<0.001	1.325	3.762 (1.290-10.966)	0.015
Differentiation degree	1.917	6.803 (1.283-36.079)	0.059	0.966	2.627 (0.332-20.791)	0.360
Ascites	0.542	1.719 (0.980-3.016)	0.113	-	-	-
Age	-0.305	0.737 (0.432-1.259)	0.349	-	-	-

### 3 讨论

卵巢癌的发病原因仍不明确,目前认为遗传、激素、年龄、不孕、子宫内膜异位症、肥胖和社会经济因素等可能与卵巢癌的发生和发展有关<sup>[5]</sup>。在众多机制中,雌激素与卵巢癌的发生密切相关。雌激素在调节细胞增殖、分化和凋亡中起核心作用,这些过程失调可能使原癌基因和抑癌基因突变的细胞存活并克隆扩增。研究<sup>[6]</sup>发现,长时间外源性雌激素刺激增加与卵巢癌风险增加相关,而减少内源性雌激素暴露(即分娩、母乳喂养、输卵管结扎)与卵巢癌风险降低相关。

17 $\beta$ -HSD1主要参与E<sub>1</sub>向E<sub>2</sub>转化,雄烯二酮向二氢睾酮转化。研究<sup>[7-8]</sup>报道,17 $\beta$ -HSD1在雌激素依赖性恶性肿瘤中表达增加,同时伴随血浆或肿瘤环境中的E<sub>2</sub>/E<sub>1</sub>比值变化,17 $\beta$ -HSD1是与肿瘤细胞中E<sub>2</sub>浓度升高有关的主要因素。还有研究<sup>[9]</sup>提出,17 $\beta$ -HSD1可能抑制凋亡相关基因的转录,进而促进肿瘤细胞增殖,通过丝裂原活化蛋白激酶/胞外信号调节激酶途径影响肿瘤细胞的增殖、迁移能力,在乳腺癌中17 $\beta$ -HSD1可以通过激素依赖和非激素依赖的方式双重影响肿瘤细胞的扩散、转移。而有研究<sup>[10]</sup>报道17 $\beta$ -HSD1通过参与环磷酸腺苷信号通路在膀胱癌中发挥作用。

本研究中,免疫组织化学染色结果显示卵巢恶性上皮性肿瘤组织中17 $\beta$ -HSD1的表达水平显著高于卵巢交界性和良性上皮性肿瘤组织,并与FIGO分期、淋巴结转移、术前CA125和HE4水平密切相关。与本研究结果相似,有研究<sup>[7-8]</sup>报道17 $\beta$ -HSD1在乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌和膀胱癌等恶性肿瘤中均特异性表达,并参与调节肿瘤的发生和发展,与肿瘤的转移、增殖、侵袭能力相关。研究<sup>[11]</sup>表明,17 $\beta$ -HSD1的表达与乳腺癌增殖活性有关,17 $\beta$ -HSD1抑制剂可以降低肿瘤生长的能力。子宫内膜癌组织中,17 $\beta$ -HSD1的表达与FIGO分期有关<sup>[2]</sup>。通过子宫内膜癌小鼠模型发现,17 $\beta$ -HSD1抑制剂FP4643对肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移产生有利影响<sup>[12]</sup>。此外,非小细胞肺癌中17 $\beta$ -HSD1 mRNA和蛋白含量显著增加,17 $\beta$ -HSD1过表达与鳞状细胞癌和更高分期相关<sup>[7]</sup>。体外实验也证实,17 $\beta$ -HSD1抑制剂可以抑制雌激素依赖型Calu-1细胞增殖。

17 $\beta$ -HSD1异常表达不仅在恶性肿瘤的发生和发展中发挥重要作用,而且与患者的预后密切相关。目前,研究<sup>[13]</sup>认为17 $\beta$ -HSD1 mRNA是乳腺癌的独立预后标志物。GUNNARSSON等<sup>[14]</sup>发现,17 $\beta$ -HSD1高表达的患者复发风险增加,17 $\beta$ -HSD1 mRNA高表达患者的无进展生存期和总生存期显著低于低表达患者,这也与ODUWOLE等<sup>[13]</sup>的研究结果一致。研究<sup>[2]</sup>报道,在非小细胞肺癌和子宫内膜癌中,17 $\beta$ -HSD1增加与预后更差相关。由此可见,17 $\beta$ -HSD1的表达通常与恶性肿瘤生存期较短相关。本研究中,Kaplan-Meier生存分析结果表明,17 $\beta$ -HSD1高表达患者的总生存期更短,预后更差。多因素Cox回归分析结果进一步分析了17 $\beta$ -HSD1与卵巢恶性上皮性肿瘤患者预后的关系,结果表明,17 $\beta$ -HSD1是影响预后的独立危险因素。

综上所述,与卵巢交界性和良性上皮性肿瘤相比,卵巢恶性上皮性肿瘤组织中17 $\beta$ -HSD1高表达,且表达水平与FIGO分期、淋巴结转移、CA125和HE4水平密切相关,17 $\beta$ -HSD1和FIGO分期是卵巢恶性上皮性肿瘤患者预后不良的独立危险因素。结果提示,17 $\beta$ -HSD1表达水平对指导卵巢恶性上皮性肿瘤患者的治疗和随访管理有重要的临床意义。本研究为单中心回顾性研究,样本量较小,研究方法单一,存在一定局限性,可能对研究结果造成一定偏倚。未来需进行多中心临床研究,并通过细胞和动物实验进行进一步论证。

#### 参考文献:

- [1] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J, 2022, 135 (5): 584-590. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- [2] CORNEL KMC, KRAKSTAD C, DELVOUX B, et al. High mRNA levels of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 correlate with poor prognosis in endometrial cancer [J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 442: 51-57. DOI: 10.1016/j.mce.2016.11.030.
- [3] TOMASZEWSKA A, ROSZAK A, PAWLIC P, et al. Increased 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 levels in primary cervical cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2015, 72: 179-183. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.04.018.
- [4] ISLAM MR, TAYYEB JZ, PAUL HK, et al. In silico analysis of potential inhibitors for breast cancer targeting 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (17 $\beta$ -HSD1) catalyses [J]. J Cell Mol Med, 2024, 28 (15): e18584. DOI: 10.1111/jcmm.18584.
- [5] 常裕娇, 许何丽, 孙明辉, 等. 社会经济状态与卵巢癌预后关系的研究进展 [J]. 中国医科大学学报, 2023, 52 (6): 538-542. DOI: