

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.05.025

❖ 临床研究 ❖

卵巢癌患者癌组织 MMP-10、IL-17A、HMGB1 表达与病情严重程度相关性

汪莹, 姚满红, 刘玉凤, 艾志刚

(唐山市妇幼保健院妇科, 河北 唐山 063000)

【摘要】目的: 探究卵巢癌患者癌组织基质金属蛋白酶 10 (MMP-10)、白细胞介素 17A (IL-17A)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 水平与病情严重程度相关性。**方法:** 将 407 例卵巢癌患者的临床资料作为观察组, 以同期就诊的 216 例良性卵巢肿瘤患者为对照组。检测并比较两组患者血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平, 分析不同参数下卵巢癌患者血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平, 利用 Spearman 分析卵巢癌患者血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 与 FIGO 分期、分化程度的相关性。**结果:** 入院时, 观察组患者血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。不同 FIGO 分期、分化程度、淋巴结转移卵巢癌患者中血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平有统计学差异 ($P < 0.05$)。Spearman 分析显示血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 与 FIGO 分期、分化程度均呈正相关关系 ($P < 0.05$)。**结论:** 血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 与 FIGO 分期、分化程度呈正相关, 可作为卵巢癌患者病情严重程度的诊断指标。

【关键词】 卵巢癌; 基质金属蛋白酶-10; 白细胞介素-17A; 高迁移率族蛋白 B1; 病情严重程度

【中图分类号】 R737.31 **【文献标志码】** A

Correlation between MMP-10, IL-17A and HMGB1 in cancer tissues and disease severity in patients with ovarian cancer

WANG Ying, YAO Man-hong, LIU Yu-feng, AI Zhi-gang

(Department of Gynaecology, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To explore the correlation between levels of matrix metalloproteinase-10 (MMP-10), interleukin-17A (IL-17A) and high mobility group protein B1 (HMGB1) in cancer tissues and disease severity in patients with ovarian cancer. **Methods:** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 407 patients with ovarian cancer (observation group) and 216 patients with benign ovarian tumors (control group). The levels of serum MMP-10, IL-17A and HMGB1 were detected at admission, and which were compared between the two groups. The levels of serum MMP-10, IL-17A and HMGB1 among ovarian cancer patients with different parameters were analyzed. The correlation between serum MMP-10, IL-17A, HMGB1 and FIGO staging, differentiation degree in patients with ovarian cancer was analyzed by Spearman analysis. **Results:** At admission, levels of serum MMP-10, IL-17A and HMGB1 in observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$). There were significant differences in levels of serum MMP-10, IL-17A and HMGB1 among patients with different FIGO staging, differentiation degree and lymph node metastases ($P < 0.05$). Spearman analysis showed that levels of serum MMP-10, IL-17A and HMGB1 were positively correlated with FIGO staging and differentiation degree ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum MMP-10, IL-17A and HMGB1 are positively correlated with FIGO staging and differentiation degree, which can be applied as diagnostic indexes for disease severity in patients with ovarian cancer.

【Key words】 Ovarian cancer; Matrix metalloproteinase-10; Interleukin-17A; High mobility group protein B1; Disease severity

卵巢癌发病较隐匿, 多数患者确诊时已进入中晚期, 生存率较低, 因此及早的诊断并给予合理治疗对于提高患者生存率、改善其生活质量具有重要意义^[1]。基质金属蛋白酶 10 (matrix metalloproteinase-10, MMP-10) 能够降解细胞质基质中纤维、胶原等物质从而介导肿瘤细胞的发生、转移, 在恶性肿瘤患者中表达水平异常增高, 与患者预后密切相关^[2]。白

细胞介素 17A (interleukin-17a, IL-17A) 已被证实在卵巢癌的发生发展中发挥重要作用, 在卵巢癌患者免疫微环境中高表达, 可导致癌细胞浸润, 进而侵袭组织、血管, 增加恶性肿瘤发生率^[3]。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 属于非组蛋白, 可与染色体结合, 诱导免疫细胞产生大量炎症因子, 具有较强的致炎作用^[4]。另外 HMGB1

还能介导核因子 κ B 信号通路,影响炎症因子的表达,进而促进肿瘤进展^[5]。本研究拟探讨卵巢癌患者癌组织 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平与病情严重程度相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 6 月至 2023 年 6 月唐山市妇幼保健院收治的 407 例卵巢癌患者的临床资料,将其作为观察组,以同期就诊的 216 例良性卵巢肿瘤患者的临床资料作为对照组。观察组年龄(48.45 ± 5.33)岁;对照组年龄(46.87 ± 6.09)岁,两组年龄无统计学差异($P > 0.05$)。纳入标准:(1)经组织病理学检查确诊;(2)入院前未接受相关手术、化疗等治疗;(3)临床资料完整;(4)均签署知情同意书。排除标准:(1)患有其他恶性肿瘤者;(2)肝肾等重要器官功能严重异常者;(3)凝血障碍者。

1.2 方法

两组患者入院后取其静脉血,利用酶联免疫吸附法检测其血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平。对比两组入院时血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 表达水平;分析不同年龄、国际妇产科学联合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期、分化程度等病理参数下卵巢癌患者血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平;利用 Spearman 法分析卵巢癌患者血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 与 FIGO 分期、分化程度的相关性。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 22.0 对数据进行统计学分析。通过正态和方差齐性检验的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较进行独立样本 t 检验或单因素方差分析;计数资料用[$n(\%)$]表示,组间比较行 χ^2 检验;使用 Spearman 进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平比较

入院时,观察组患者血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平均高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同病理参数下卵巢癌患者血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平

不同年龄、肿瘤直径、病理分型卵巢癌患者血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平均无统计学差异($P > 0.05$);不同 FIGO 分期、分化程度、淋巴结转移卵巢癌患者中血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平均有统

计学差异($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-10 (ng/mL)	IL-17A (pg/mL)	HMGB1 (μ g/L)
观察组($n=407$)	176.52 ± 30.86	65.77 ± 18.54	187.77 ± 31.25
对照组($n=216$)	103.26 ± 20.63	35.48 ± 15.66	69.26 ± 18.55
t 值	31.370	46.934	50.956
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同病理参数下卵巢癌患者血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平 ($\bar{x} \pm s$)

资料	MMP-10 (ng/mL)	IL-17A (pg/mL)	HMGB1 (μ g/L)
年龄(岁)			
>50($n=186$)	178.06 ± 32.16	66.75 ± 19.21	189.15 ± 33.16
≤50($n=221$)	175.22 ± 25.36	64.88 ± 18.40	184.77 ± 30.20
t 值	0.995	1.001	1.393
P 值	0.320	0.317	0.164
肿瘤直径(cm)			
>5($n=214$)	177.93 ± 35.42	66.08 ± 10.22	189.29 ± 30.42
≤5($n=193$)	175.01 ± 30.54	65.45 ± 9.01	186.08 ± 31.54
t 值	0.886	0.656	1.044
P 值	0.376	0.511	0.296
FIGO 分期			
I($n=111$)	132.61 ± 28.65	40.53 ± 7.54	153.71 ± 30.35
II($n=125$)	173.56 ± 30.64	68.01 ± 8.74	162.87 ± 34.26
III($n=96$)	193.50 ± 34.52	72.36 ± 8.69	215.81 ± 27.62
IV($n=75$)	224.73 ± 36.74	86.14 ± 8.77	227.10 ± 25.77
F 值	133.473	499.483	143.605
P 值	<0.001	<0.001	<0.001
淋巴结转移			
有($n=137$)	181.28 ± 28.55	69.77 ± 17.69	193.66 ± 25.39
无($n=270$)	174.11 ± 27.36	63.84 ± 15.70	184.78 ± 27.19
t 值	2.461	2.285	3.183
P 值	0.014	0.022	0.001
分化程度			
低($n=155$)	138.37 ± 18.69	48.39 ± 12.48	154.09 ± 19.68
中($n=149$)	185.10 ± 20.76	74.31 ± 10.58	186.07 ± 22.47
高($n=103$)	221.53 ± 26.29	79.55 ± 10.86	240.89 ± 32.48
F 值	478.184	296.747	389.761
P 值	<0.001	<0.001	<0.001
病理类型			
内膜性($n=120$)	177.90 ± 23.42	64.67 ± 16.62	189.14 ± 29.61
浆液性($n=140$)	175.84 ± 24.78	65.25 ± 15.26	186.37 ± 27.33
黏液性($n=127$)	176.09 ± 28.64	67.68 ± 16.41	188.22 ± 25.96
透明细胞($n=20$)	175.81 ± 30.45	64.51 ± 17.31	186.44 ± 26.67
F 值	0.162	0.868	0.246
P 值	0.922	0.458	0.864

2.3 血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 与 FIGO 分期、分化程度相关性

Spearman 相关分析显示血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 与 FIGO 分期、分化程度均呈正相关关系 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 与 FIGO 分期、分化程度间相关性

参数	FIGO 分期		分化程度	
	r 值	P 值	r 值	P 值
MMP-10	0.466	0.006	0.473	0.012
IL-17A	0.459	0.009	0.611	0.016
HMGB1	0.506	0.022	0.523	0.002

3 讨论

卵巢癌具有早期发病隐匿,中晚期疗效不理想等特点,尽管临床上在其诊疗方面已取得较大进展,然而患者预后情况仍不乐观^[6]。卵巢癌的危险因素包括遗传、不孕、未生产等,其中未生产、不孕因素会导致卵巢排卵增加,该过程产生大量白细胞介素、趋化因子、肿瘤坏死因子等,与卵巢上皮细胞结合后造成上皮细胞长期处于炎性环境中,从而增加癌变风险^[7]。卵巢癌发病机制较为复杂,再加之卵巢结构和功能复杂性,良性卵巢癌易发展为恶性病变,增加患者死亡风险。因此提高卵巢癌诊断效能,在患者发病早期给予有效治疗方案,对于提高其生存率具有重要意义^[8]。

本研究发现,入院时观察组患者血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平均显著高于对照组,说明上述指标参与了卵巢癌发生与发展过程。肿瘤细胞的侵袭转移过程是动态的,主要包括癌细胞脱离、穿过基底膜、基质,侵袭到其他组织细胞,该过程出现多次细胞基底膜与胞外基质降解,而 MMPs 家族是基底膜与胞外基质降解过程中最重要的蛋白酶^[9]。MMP-10 属于基质金属蛋白酶,主要由巨噬细胞、单核细胞合成,通常情况下与锌元素结合在细胞外基质的降解和重建过程以及血管的生成中发挥重要作用^[10]。此外,MMP-10 还参与肿瘤细胞的浸润、转移过程,张燕等^[11]研究显示血清 MMP-10 水平在卵巢癌患者、良性卵巢癌患者、正常人群中依次降低,且 MMP-10 联合其他肿瘤标志物用于卵巢癌早期诊断可提高其诊断正确率,与本研究结果基本一致。肿瘤患者多出现潜在的慢性持续性炎症状态,慢性炎症常早于癌症发生,因此探究卵巢癌患者免疫微环境是了解其疾病发生发展的关键^[12]。IL-17A 是由

淋巴细胞中辅助 T 细胞亚群产生的免疫淋巴因子,能促进白细胞介素 1、6 等促炎因子的表达,从而介导炎症反应。既往研究^[13]也表明 IL-17A 在卵巢癌、肺癌等多种癌症患者中表达水平升高,参与肿瘤细胞的转移、侵袭过程,与本研究结果类似。HMGB1 具有较强的致炎作用,在多种肿瘤中高表达,通过敲除 HMGB1 基因可有效抑制肿瘤细胞增殖,促进血管新生^[14]。因此血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平与卵巢癌患者疾病进展密切相关。

本研究还发现血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 与 FIGO 分期、分化程度均呈正相关关系,说明血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平增高会导致卵巢癌恶化。IL-17A、HMGB1 均与机体炎症反应相关,卵巢排卵和修复时大量趋化因子和细胞因子被释放,如前列腺素、白细胞介素、胶原酶等,免疫细胞被激活并补充到上皮细胞中,从而表现出炎症前活化状态,卵巢表面上皮细胞持续暴露在炎性环境中增加恶变风险,因此炎性介质水平增高说明肿瘤细胞进一步恶化^[15]。卵巢癌发展到中晚期肿瘤细胞发生转移,逐步扩散至其他组织,该过程包括癌细胞穿过基底膜、胞外基质等,而 MMPs 家族是基底膜与胞外基质降解过程中最重要的蛋白酶,因此血清 MMP-10 水平增高,可表示卵巢癌患者出现恶性病变,肿瘤细胞发生转移。

综上,观察组卵巢癌患者血清 MMP-10、IL-17A、HMGB1 水平高与良性卵巢癌者,且其与 FIGO 分期、分化程度正相关。

参考文献

- [1] 耿海慧,曹爱华. 卵巢癌患者多种血清肿瘤标志物表达水平及其对疾病的诊断价值研究[J]. 陕西医学杂志,2022,51(7): 886-889.
- [2] Momen RM, Ghahremanloo A, Javid H, et al. The effect of substance P and its specific antagonist (aprepitant) on the expression of MMP-2, MMP-9, VEGF, and VEGFR in ovarian cancer cells [J]. Molecular Biology Reports, 2022, 49(10): 9307-9314.
- [3] Watanabe T, Shibata M, Soeda S, et al. IL-17A in ovarian cancer [J]. Journal of Cancer Therapy, 2020, 11(10): 605-616.
- [4] 柯慧慧,段迎春,胡花,等. HMGB1/TLR4 在卵巢癌中的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(10): 2349-2353.
- [5] Cámara-Quílez M, Barreiro-Alonso A, Vizoso-Vázquez á, et al. The HMGB1-2 ovarian cancer interactome. the role of HMGB proteins and their interacting partners MIEN1 and NOP53 in ovary cancer and drug-response [J]. Cancers, 2020, 12(9): 2435.

(下转第 706 页)