

## 卵巢癌患者血清中 ST2、CA125 和 HE4 水平检测及其临床意义

田春迎, 李 铤, 陈媛媛, 刘玟妍, 李睿尧, 于秀艳  
(吉林省肿瘤医院检验科, 吉林 长春 130012)

**[摘要]** **目的:** 探讨卵巢癌患者血清中生长刺激表达基因 2 蛋白 (ST2)、糖类抗原 125 (CA125) 和人附睾蛋白 4 (HE4) 水平在卵巢癌诊断中的价值, 阐明其与卵巢癌患者临床病理参数的关系。**方法:** 随机选取于本院就诊并经术后组织病理检查证实的卵巢良性病变和卵巢恶性肿瘤首诊患者 136 例作为研究对象, 其中卵巢良性病变组 53 例, 卵巢癌组 83 例, 另取同期体检的 55 名健康女性志愿者作为健康对照组。所有研究对象入院第 1 天抽取空腹肘静脉血并留取血清, 采用循环增强荧光免疫发光法检测各组研究对象 ST2 水平, 化学发光法检测各组研究对象血清中 CA125 和 HE4 水平。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估各指标诊断卵巢癌的性能, 计算截断值 (Cut-off 值) 和 ROC 曲线下面积 (AUC) 值, 以 AUC 值代表各指标的诊断性能。采用 Kendall 法分析血清中 ST2 表达水平与卵巢癌患者 TNM 分期、肿瘤最大直径、远端转移、淋巴结转移、腹膜转移、癌胚抗原 (CEA)、CA125、糖类抗原 199 (CA199)、HE4、P53 和 Ki67 的相关性。**结果:** 与健康对照组比较, 卵巢良性病变组患者血清中 CA125 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ); 与健康对照组和卵巢良性病变组比较, 卵巢癌组患者血清中 ST2、CA125 和 HE4 水平均明显升高 ( $P < 0.05$ )。ST2 的 AUC 值为 0.719 (95%CI: 0.616~0.822), CA125 的 AUC 值为 0.868 (95%CI: 0.794~0.942), HE4 的 AUC 值为 0.867 (95%CI: 0.793~0.942), ST2+CA125+HE4 联合检测的 AUC 值为 0.894 (95%CI: 0.832~0.955)。不同 TNM 分期及有无淋巴结转移、远端转移和腹膜转移的卵巢癌患者血清中 ST2、CA125 及 HE4 水平比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 不同年龄和肿瘤最大直径卵巢癌患者血清中 ST2、CA125 及 HE4 水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。卵巢癌患者血清中 ST2 水平与 TNM 分期、远端转移、淋巴结转移、腹膜转移、CA125 水平、HE4 水平和 Ki67 水平呈正相关关系 ( $P < 0.05$ ), ST2 水平与肿瘤最大直径、CEA、CA199 水平和 P53 水平无相关性 ( $P > 0.05$ )。**结论:** ST2、CA125 和 HE4 在卵巢癌患者血清中高表达, 血清 ST2、CA125 和 HE4 联合检测筛查卵巢癌具有较好的灵敏度及特异性, 可提高卵巢癌患者的诊断效能。ST2 与卵巢癌高 TNM 分期和癌转移有关, 可能参与了卵巢癌的发生发展过程。

**[关键词]** 卵巢癌; 生长刺激表达基因 2 蛋白; 糖类抗原 125; 人附睾蛋白 4; 血清

**[中图分类号]** R737.9 **[文献标志码]** A

## Detection of ST2, CA125, and HE4 levels in serum of ovarian cancer patients and their clinical significances

TIAN Chunying, LI Ting, CHEN Yuanyuan, LIU Wenyan, LI Ruiyao, YU Xiuyan

(Department of Clinical Laboratory, Tumor Hospital, Jilin Province, Changchun 130012, China)

[收稿日期] 2024-07-01 [录用日期] 2024-09-07

[基金项目] 吉林省卫健委科研基金项目 (2022LC019)

[作者简介] 田春迎 (1987-), 男, 吉林省松原市人, 主管技师, 医学硕士, 主要从事临床分子免疫学方面的研究。

[通信作者] 于秀艳, 主任技师 (E-mail: yuxiuyan1968@sohu.com)

©《吉林大学学报 (医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

**ABSTRACT Objective:** To discuss the diagnostic value of levels of growth stimulation expressed gene 2 protein (ST2), carbohydrate antigen 125 (CA125), and human epididymis protein 4 (HE4) in serum of the ovarian cancer patients, and to clarify their relationships with clinicopathological parameters of the ovarian cancer patients. **Methods:** A total of 136 patients with ovarian benign lesions or primary ovarian malignancies in our hospital confirmed by postoperative histopathology were randomly selected, including 53 cases in ovarian benign ovarian disease group and 83 cases in ovarian cancer group. Additionally, 55 healthy female volunteers during the same period were enrolled as healthy control group. The fasting venous blood from all the subjects was collected on the first day of admission, and serum was retained; cyclic enhanced fluorescence immunoassay was used to detect ST2 levels of the subjects in various groups; chemiluminescence method was used to detect serum CA125 and HE4 levels of the subjects in various groups; receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the diagnostic performance of each indicator; the Cut-off value and area under the ROC curve (AUC) were calculated, with AUC representing the diagnostic performance; Kendall's method was used to analyze the correlations between serum ST2 levels and TNM stage, maximum tumor diameter, distant metastasis, lymphnode metastasis, peritoneal metastasis, carcinoembryonic antigen (CEA), CA125, carbohydrate antigen 199 (CA199), HE4, P53, and Kiel-67(Ki67) in the ovarian cancer patients. **Results:** Compared with healthy control group, the serum CA125 level of the patients in ovarian benign ovarian disease group was significantly increased ( $P < 0.05$ ). Compared with healthy control group and ovarian benign group, the serum levels of ST2, CA125, and HE4 of the patients in ovarian cancer group were significantly increased ( $P < 0.05$ ). The AUC values were 0.719 (95%CI: 0.616–0.822) for ST2, 0.868 (95%CI: 0.794–0.942) for CA125, and 0.867 (95%CI: 0.793–0.942) for HE4. The combined detection of ST2+CA125+HE4 yielded an AUC of 0.894 (95%CI: 0.832–0.955). Significant differences were observed in serum ST2, CA125, and HE4 levels among ovarian cancer patients with different TNM stages, lymph node metastasis, distant metastasis, and peritoneal metastasis ( $P < 0.05$ ), while there were no significant differences in the patients with different ages or maximum tumor diameters ( $P > 0.05$ ). The ST2 level in serum of the ovarian cancer patients was positively correlated with TNM stage, distant metastasis, lymph node metastasis, peritoneal metastasis, CA125 level, HE4 level, and Ki67 level ( $P < 0.05$ ), but was not correlated with maximum tumor diameter, CEA, CA199 level, or P53 level ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** ST2, CA125, and HE4 are highly expressed in the serum of the ovarian cancer patients. Combined detection of serum ST2, CA125, and HE4 exhibits good sensitivity and specificity for ovarian cancer screening and improves diagnostic efficacy. ST2 is associated with advanced TNM stage and metastasis in ovarian cancer and may participate in the occurrence and progression of ovarian cancer.

**KEYWORDS** Ovarian cancer; Growth stimulation expressed gene 2 protein; Carbohydrate antigen 125; Human epididymis protein 4; Serum

生长刺激表达基因2蛋白 (growth stimulation expressed gene 2, ST2) 是白细胞介素 (interleukin, IL)-1受体家族的重要成员, 作为促肿瘤的预警因子, 通过调节IL-33/ST2信号通路参与肿瘤免疫和炎症反应, 促进免疫抑制性肿瘤微环境的形成。ST2还可通过调控不同的信号通路, 促进肿瘤生长和转移<sup>[1-2]</sup>。研究<sup>[3-5]</sup>显示: 在胃癌、乳腺癌和肝癌患者血清中ST2水平均明显升高, ST2水平与更晚的肿瘤分期、更高的肿瘤转移风险和更短的生存时间呈正相关关系。目前国内外卵巢癌中

ST2相关研究较少。TONG等<sup>[6]</sup>研究显示: 与正常卵巢组织和卵巢良性肿瘤组织比较, ST2蛋白在卵巢癌组织中高表达, 并且在转移部位组织中表达水平进一步升高。LIU等<sup>[7]</sup>研究表明: 与正常卵巢组织比较, 在卵巢癌组织及其转移灶中, ST2 mRNA表达水平明显升高, 且与卵巢癌患者生存时间呈负相关关系。但卵巢癌患者血清中ST2的表达及其与临床病理参数的关联性研究尚未见相关报道。本研究分析卵巢癌患者血清中ST2、糖类抗原125 (carbohydrate antigen 125,

CA125) 和人附睾蛋白4 (human epididymis protein 4, HE4) 水平诊断卵巢癌的价值, 为建立可行的卵巢癌早期诊断检测方法提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 随机选取2023年10月—2024年4月于吉林省肿瘤医院就诊并经术后组织病理检查证实为卵巢良性病变和卵巢恶性肿瘤首诊患者136例作为研究对象, 其中卵巢癌组83例(包括卵巢浆液性腺癌、卵巢黏液性腺癌和卵巢透明细胞癌等), 年龄30~81岁, 平均年龄(57.24±9.29)岁; 卵巢良性病变组53例(包括卵巢巧克力囊肿、卵巢浆液性囊腺瘤和黏液性囊腺瘤等), 年龄15~88岁, 平均年龄(49.00±14.86)岁; 另取同期于本院体检的55名健康女性志愿者作为健康对照组, 年龄32~81岁, 平均年龄(50.85±11.48)岁。收集3组研究对象一般资料, 3组研究对象年龄分布比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 诊断标准、纳入标准和排除标准** 诊断标准: 卵巢癌和卵巢良性病变均经病理确诊, 符合世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 分级标准及国际妇产科联合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 的分类标准。纳入标准: ①卵巢癌组和卵巢良性病变组患者均有术后病理学诊断依据; ②均为卵巢癌或卵巢良性病变首诊; ③术前未接受过放疗、化疗和内分泌治疗等治疗方案; ④患者均签订了知情同意书; ⑤健康对照组为同期于本院体检的女性人群, 行腹部超声检查排除卵巢疾病, 均签订了知情同意书。排除标准: ①卵巢癌组和卵巢良性病变组患者有既往肿瘤病史; ②并发其他部位的原发性肿瘤; ③并发高血压病(收缩压 $\geq 140$  mmHg或舒张压 $\geq 90$  mmHg)、心脏病、糖尿病和严重肝肾疾病; ④病历资料不完整, 检测样本为乳糜血、溶血或黄疸; ⑤健康对照组志愿者有既往肿瘤病史、高血压病(收缩压 $\geq 140$  mmHg或舒张压 $\geq 90$  mmHg)、心脏病、糖尿病、严重肝肾疾病和体检资料不完整及检测样本为乳糜血、溶血或黄疸。

**1.3 主要试剂和仪器** 人血清ST2水平测定采用星童医疗Pylon 3D全自动免疫分析系统及配套诊断试剂[星童医疗技术(上海)有限公司], 测定采用循环增强荧光免疫发光法, 按照说明书进行操作。人血清CA125和HE4水平测定采用安图AutoLumo A2000Plus全自动化学发光测定仪及配

套诊断试剂(郑州安图生物工程股份有限公司), 测定采用磁微粒化学发光法, 按照说明书进行操作。

**1.4 标本采集** 所有研究对象入院第1天抽取空腹肘静脉血5 mL, 于室温静置30 min以上, 3 500 r·min<sup>-1</sup>离心10 min, 取上清并分装保存于-20℃冰箱待检测。

**1.5 统计学分析** 采用SPSS 25.0统计软件进行统计学分析。3组研究对象血清中ST2、CA125和HE4水平经Shapiro-Wilk法行正态分布检验, 均不满足正态分布, 以中位数(四分位数)[ $M(P25, P75)$ ]表示。多组间比较采用Kruskal-Wallis检验, 组间两两比较采用Games-Howell法, 2组间比较采用Wilcoxon秩和检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估各指标诊断卵巢癌的性能, 计算截断值(Cut-off值)和ROC曲线下面积(area under curve, AUC)值, 以AUC值代表各指标的诊断性能。采用Kendall法分析卵巢癌患者血清中ST2水平与TNM分期、肿瘤最大直径、远端转移、淋巴结转移、腹膜转移、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA125水平、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)水平、HE4水平、P53水平和Ki67水平的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 3组研究对象血清中ST2、CA125和HE4水平** 与健康对照组比较, 卵巢良性病变组患者血清中CA125水平明显升高( $P<0.05$ ), ST2和HE4水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 与健康对照组和卵巢良性病变组比较, 卵巢癌组患者血清中ST2、CA125和HE4水平均明显升高( $P<0.05$ )。见表1。

**2.2 血清中ST2、CA125和HE4水平在卵巢癌中的诊断性能** ST2的AUC值为0.719(95%CI: 0.616~0.822), CA125的AUC值为0.868(95%CI: 0.794~0.942), HE4的AUC值为0.867(95%CI: 0.793~0.942), ST2+CA125+HE4联合检测的AUC值为0.894(95%CI: 0.832~0.955)。提示ST2+CA125+HE4联合检测卵巢癌的诊断性能最好。见图1和表2。

**2.3 卵巢癌患者血清中ST2、CA125和HE4水平与临床病理学参数的关系** 不同TNM分期、淋巴结转移、远端转移和腹膜转移的卵巢癌患者血清中ST2、CA125及HE4水平比较差异均有统计学意

表1 3组研究对象血清中ST2、CA125和HE4水平

Tab. 1 Levels of ST2, CA125, and HE4 in serum of subjects in three groups

[M(P25, P75)]

Group	n	ST2 [ $\rho_B/(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$ ]	CA125 [ $\lambda_B/(\text{U}\cdot\text{mL}^{-1})$ ]	HE4 [ $c_B/(\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1})$ ]
Healthy control	55	9.94(4.83,12.95)	9.23(6.97,13.52)	74.60(31.57,91.67)
Benign ovarian disease	53	9.99(7.10,15.00)	17.00(11.63,40.95)*	48.44(37.72,65.34)
Ovarian cancer	83	15.56(11.25,39.13)* <sup>△</sup>	228.59(49.59,1 809.36)* <sup>△</sup>	244.37(95.16,526.95)* <sup>△</sup>

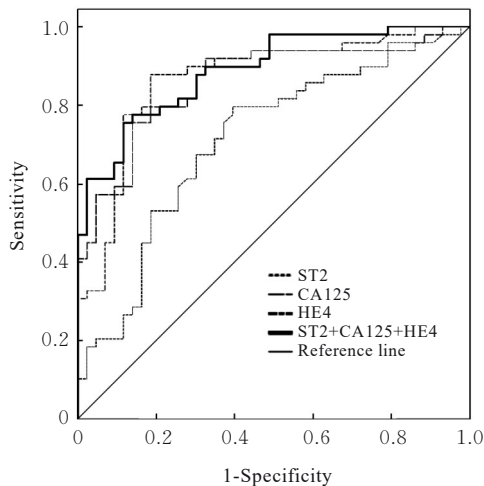
\* $P<0.05$  compared with healthy control group; <sup>△</sup> $P<0.05$  compared with benign ovarian disease group.

图1 血清中ST2、CA125、HE4和ST2+CA125+HE4联合诊断卵巢癌的ROC曲线

Fig. 1 ROC curves for combination diagnosis of ovarian cancer by ST2, CA125, HE4, and ST2+CA125+HE4

义 ( $P<0.05$ ), 不同年龄和肿瘤最大直径卵巢癌患者血清中ST2、CA125及HE4水平比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表3。

**2.4 卵巢癌患者血清中ST2水平与临床病理学参数相关性分析** 卵巢癌患者血清中ST2水平与TNM分期、远端转移、淋巴结转移、腹膜转移、血清中CA125水平、HE4水平和Ki67水平均呈正相关关系 ( $P<0.05$ ), 与肿瘤最大直径以及血清中CEA水平、CA199水平和P53水平无相关性 ( $P>0.05$ )。见表4。

### 3 讨论

卵巢癌早期缺乏典型的症状和体征, 且卵巢癌在1年内有由早期向晚期发展的侵袭性趋势, 超过70%的患者被诊断时已为晚期<sup>[8]</sup>。探寻灵敏度高和特异性强的分子标志物对于卵巢癌的早期诊断、治疗监测及预后评估尤为重要。CA125和HE4是临床常用的卵巢癌筛查标志物。CA125是卵巢癌诊断中应用最广泛的肿瘤标志物, 但其特异性较低, 在子宫内膜异位症、子宫平滑肌瘤和盆腔炎等多种良性疾病中CA125水平均升高<sup>[9]</sup>。CA125在卵巢、输卵管和腹膜等正常体腔上皮组织中也有表达<sup>[10]</sup>。因此, CA125不能作为卵巢癌的单一诊断依据。HE4是近年来广泛应用于卵巢癌诊断的新兴标志物, 在正常情况下水平相对较低, 但在卵巢癌组织中水平明显升高<sup>[11]</sup>。HE4较少受良性妇科疾病的影响, 其水平在子宫内膜异位症中无变化, 仅在子宫腺肌瘤患者中升高<sup>[12]</sup>。研究<sup>[13]</sup>显示: HE4水平诊断卵巢癌的特异度可达96%, 灵敏度为67%。提示HE4单独应用在卵巢癌的诊断中存在特异度高而灵敏度低的限制。现有肿瘤标志物无法灵敏和特异地诊断并监测卵巢癌的发生发展, 肿瘤标志物的联合检测方式有望解决上述标志物的局限性, 提高卵巢癌的诊断性能。

ST2是IL-1受体家族新成员, 其特异性配体是IL-33, ST2和IL-33在卵巢癌上皮细胞及成纤维细胞中均有表达, IL-33/ST2信号通路受肿瘤微环境

表2 卵巢癌患者血清中ST2、CA125和HE4水平对卵巢癌的诊断性能

Tab. 2 Diagnostic performances of levels of ST2, CA125, and HE4 in serum of ovarian cancer patients

Marker	Sensitivity( $\eta/\%$ )	Specificity( $\eta/\%$ )	Cut-off value	AUC	AUC(95%CI)
ST2	80.0	70.6	10.95 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	0.719	0.616—0.822
CA125	75.5	87.2	52.82 $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.860	0.794—0.942
HE4	77.6	89.4	99.81 $\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$	0.867	0.793—0.942
ST2+CA125+HE4	77.8	90.2	—	0.894	0.832—0.955

“—”: No data.

表3 卵巢癌患者血清中ST2、CA125和HE4水平与临床病理学参数的关系

Tab. 3 Relationship between levels of ST2, CA125, and HE4 in serum and clinicopathological parameters of ovarian cancer patients [M(P25, P75)]

Clinicopathological parameter	<i>n</i>	ST2[ $\rho_B/(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$ ]	Z/P	CA125[ $\lambda_B/(\text{U}\cdot\text{mL}^{-1})$ ]	Z/P	HE4[ $c_B/(\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1})$ ]	Z/P
Age(year)							
≤60	16	13.70(11.10, 18.60)	0.225/	248.80(40.90, 970.27)	1.526/	240.90(69.14, 499.89)	0.612/
>60	67	17.80(11.56, 39.26)	0.822	164.79(21.60, 856.54)	0.127	279.55(120.40, 434.52)	0.541
Maximum tumor size(cm)							
≤5	30	13.70(10.07, 27.70)	0.849/	137.15(52.41, 3 022.74)	1.131/	255.88(66.85, 427.31)	0.440/
>5	53	17.35(11.38, 34.32)	0.396	275.31(21.60, 856.54)	0.258	222.93(106.29, 495.83)	0.660
TNM stage							
I - II	22	11.55(9.17, 13.25)	3.652/	48.32(20.50, 216.96)	2.556/	193.78(80.87, 390.33)	2.031/
III - IV	61	18.50(13.65, 38.70)	<0.001	324.81(39.60, 2 241.24)	0.011	286.74(95.16, 495.83)	0.042
Lymphnode metastasis							
Yes	53	19.00(13.70, 41.56)	3.718/	388.47(33.78, 2 693.18)	2.119/	279.55(76.99, 499.89)	2.399/
No	30	12.00(7.94, 16.22)	<0.001	53.05(21.83, 269.08)	0.022	240.90(116.06, 438.47)	0.019
Distant metastasis							
Yes	55	18.75(13.70, 38.80)	3.428/	465.72(47.75, 2 731.36)	2.830/	304.45(152.36, 498.54)	3.117/
No	28	12.80(9.01, 14.90)	0.001	50.54(22.49, 121.44)	0.005	133.24(65.70, 294.06)	0.002
Peritoneal metastasis							
Yes	50	18.80(12.05, 38.80)	2.469/	461.49(109.03, 2 809.09)	4.191/	304.44(145.74, 495.83)	3.469/
No	33	13.60(10.41, 18.00)	0.014	52.42(20.50, 216.96)	<0.001	162.68(58.83, 395.31)	<0.001

表4 卵巢癌患者血清中ST2水平与各指标的相关性分析

Tab. 4 Correlation analysis on ST2 level in serum and various indexes of ovarian cancer patients

Index	ST2 level	
	<i>r</i>	<i>P</i>
TNM stage	0.365	<0.001
Maximum tumor size	0.024	0.708
Distant metastasis	0.366	<0.001
Lymphnode metastasis	0.387	<0.001
Peritoneal metastasis	0.281	0.001
CEA	0.016	0.800
CA125	0.186	0.001
CA199	0.028	0.669
HE4	0.224	0.001
P53	0.047	0.653
Ki67	0.234	0.017

中肿瘤相关成纤维细胞与上皮细胞相互作用的影响, IL-33通过ST2受体调控下游的核因子 $\kappa\text{B}$  (nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa\text{B}$ )和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路, 进而影响人肿瘤相关成纤维细胞中IL-6、IL-1 $\beta$ 和环加氧酶2 (prostaglandin-endoperoxide

synthase 2, PTGS2)的产生及分泌, 促进癌细胞的免疫逃逸, 并利于癌细胞的增殖、侵袭和血管生成<sup>[14]</sup>。IL-33/ST2信号通路可调控卵巢癌中癌相关成纤维细胞外泌体促进M2巨噬细胞极化, 从而通过转化生长因子 $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) /果蝇母本抗生存因子蛋白 (small mother against decapentaplegic, Smad) 信号通路调控上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的增强, 促进肿瘤的侵袭和转移<sup>[15]</sup>。IL-33和ST2的表达与患者生存时间的不良预后显著相关, IL-33/ST2信号通路通过细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 和c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号途径促进上皮性卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[6]</sup>。IL-33/ST2信号通路还可通过肿瘤坏死因子受体相关分子介导的诱导型一氧化氮合酶途径, 诱导一氧化氮产生, 进而促进肿瘤血管生成<sup>[16]</sup>。

既往针对ST2与恶性肿瘤的相关研究<sup>[6, 8, 15]</sup>多集中于肿瘤组织和肿瘤细胞系, 而ST2在恶性肿瘤血清中的表达和作用的研究较少。本研究结果显示: 卵巢癌患者血清中ST2水平明显高于卵巢良性病变组和健康对照组, 研究结果与BERGIS等<sup>[3]</sup>和

YANG等<sup>[4]</sup>在胃癌及乳腺癌患者血清中的研究结果一致。提示ST2可能与卵巢癌的恶性进展有关。并且卵巢癌患者血清中CA125和HE4水平均明显高于卵巢良性病变组及健康对照组,符合临床实际。ST2+CA125+HE4联合检测筛查卵巢癌的AUC值(AUC=0.894)最高,高于各指标单独检测的结果,灵敏度和特异度分别为77.8%及90.2%,联合检测的特异度优于各指标单独检测的特异度。因此,联合检测有效平衡各指标的利弊,弥补了单项指标检测中的不足,可有效提高卵巢癌的诊断效能。FENG等<sup>[15]</sup>研究表明:与癌旁组织比较,卵巢癌组织中的IL-33和ST2的水平更高。TONG等<sup>[6]</sup>在卵巢癌组织中的研究表明:ST2蛋白在卵巢癌组织中较在正常卵巢和卵巢良性肿瘤中表达上调,并且在转移部位的组织中表达水平进一步升高。本研究结果显示:Ⅲ-Ⅳ期较Ⅰ-Ⅱ期、淋巴结转移较非淋巴结转移、远端转移较非远端转移、腹膜转移较非腹膜转移的卵巢癌患者血清中ST2水平明显升高,与TONG等<sup>[6]</sup>在卵巢癌组织中的研究结论一致,提示ST2过表达与多项卵巢癌恶化的临床病理特征有关,ST2可能促进癌细胞增殖、侵袭和血管生成的生物学效应。

本研究结果显示:卵巢癌患者血清中ST2水平与TNM分期、远端转移、淋巴结转移、腹膜转移、CA125水平、HE4水平和Ki67水平均呈正相关关系。TONG等<sup>[6]</sup>研究显示:卵巢癌组织中ST2水平与Ki67表达水平呈明显正相关关系,与患者生存时间呈负相关关系,但是与TNM分期和肿瘤转移无相关性。提示在血清中的ST2水平更能直接反映出卵巢癌患者的肿瘤进展和恶性程度。Ki67是目前较为肯定的核增殖标志物,也是预测肿瘤发生发展中有重要参考价值的标志物,其表达程度可反映肿瘤细胞的增殖活跃和恶性分化<sup>[17]</sup>。本研究中血清ST2水平与Ki67水平呈明显正相关关系,提示ST2在卵巢癌侵袭和转移中的潜在作用。

综上所述,血清ST2+CA125+HE4联合检测对卵巢癌的诊断效能优于ST2、CA125和HE4单独检测,具备更高的灵敏度和特异度,有望成为卵巢癌早期筛查和诊断的有效方法。血清ST2水平检测可用于卵巢癌筛查诊断、恶性程度评估、转移判断及复发监测,相较于组织穿刺活检等侵入性操作,血清样本获得简便易行,患者的依从性高,适宜临床广泛开展。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

#### 作者贡献声明:

田春迎参与研究设计、数据分析和论文撰写及审校,李铤和陈媛媛参与数据分析、论文撰写及审校,刘玫妍和李睿尧参与实验设计及数据收集,于秀艳参与研究设计。

#### [参考文献]

- [1] CAYROL C, GIRARD J P. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 154-168.
- [2] MILLER J E, KOTI M, TAYADE C. IL-33-ILC2 axis in the female reproductive tract [J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(7): 569-582.
- [3] BERGIS D, KASSIS V, RADEKE H H. High plasma sST2 levels in gastric cancer and their association with metastatic disease[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(1): 117-125.
- [4] YANG Z P, LING D Y, XIE Y H, et al. The association of serum IL-33 and sST2 with breast cancer[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 516895.
- [5] BERGIS D, KASSIS V, RANGLACK A, et al. High serum levels of the interleukin-33 receptor soluble ST2 as a negative prognostic factor in hepatocellular carcinoma[J]. *Transl Oncol*, 2013, 6(3): 311-318.
- [6] TONG X G, BARBOUR M, HOU K Z, et al. Interleukin-33 predicts poor prognosis and promotes ovarian cancer cell growth and metastasis through regulating ERK and JNK signaling pathways [J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(1): 113-125.
- [7] LIU X Q, HANSEN D M, TIMKO N J, et al. Association between interleukin-33 and ovarian cancer[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(2): 1045-1050.
- [8] COLOMBO N, SESSA C, DU BOIS A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 672-705.
- [9] LIN H X, NI L. Diagnostic utility of LDH, CA125 and CYFRA21-1 in tuberculosis pleural effusion [J]. *Med Clin (Barc)*, 2022, 158(2): 70-72.
- [10] FUNSTON G, HAMILTON W, ABEL G, et al. The diagnostic performance of CA125 for the detection of ovarian and non-ovarian cancer in primary care: a population-based cohort study[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(10): e1003295.
- [11] ROWSWELL-TURNER R B, SINGH R K, URH A, et al. HE4 overexpression by ovarian cancer promotes a

- suppressive tumor immune microenvironment and enhanced tumor and macrophage PD-L1 expression[J]. *J Immunol*, 2021, 206(10): 2478-2488.
- [12] KIM B, PARK Y, KIM B, et al. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(1): e22624.
- [13] LI J P, DOWDY S, TIPTON T, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2009, 9(6): 555-566.
- [14] REIVAN ORTIZ G G, CIONGRADI C I, CHAITANYA M L, et al. Identification of novel candidate targets for suppressing ovarian cancer progression through IL-33/ST2 axis components using the system biology approach [J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1189527.
- [15] FENG C X, KOU L, YIN P Y, et al. Excessive activation of IL-33/ST2 in cancer-associated fibroblasts promotes invasion and metastasis in ovarian cancer [J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(5): 158.
- [16] SAIED E M, EL-ETREBY N M. The role and prognostic value of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and interleukin-33 (IL-33) in serous and mucinous epithelial ovarian tumours [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2017, 27: 62-68.
- [17] CUYLEN S, BLAUKOPF C, POLITI A Z, et al. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes[J]. *Nature*, 2016, 535(7611): 308-312.