

· 论 著 ·

血清 Stathmin、TFF3 与上皮性卵巢癌患者初始肿瘤细胞 减灭术治疗结局和术后复发的关系*

韩 晴, 何爱琴, 李 咏, 邱云芬, 刘春花[△]

南通市肿瘤医院/南通大学附属肿瘤医院妇科, 江苏南通 226361

摘要:目的 研究血清微管解聚蛋白(Stathmin)、三叶因子 3(TFF3)与上皮性卵巢癌患者初始肿瘤细胞减灭术治疗结局和术后复发的关系。方法 选取 2016 年 7 月至 2020 年 1 月该院收治的 177 例上皮性卵巢癌患者,收集患者的临床资料,采用酶联免疫吸附试验检测 Stathmin、TFF3 水平。根据手术结局将患者分为满意组和不满意组,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Stathmin 联合 TFF3 对治疗结局不满意的预测价值;统计手术治疗满意患者的复发情况,根据是否复发分为复发组和未复发组,采用单因素及多因素 Logistic 回归模型分析影响患者术后复发的危险因素,并分析血清 Stathmin 联合 TFF3 对术后复发的预测价值。结果 手术治疗结局满意 113 例(满意组),不满意 64 例(不满意组)。满意组血清 Stathmin、TFF3 水平低于不满意组($t = -14.302, -8.405, P < 0.05$)。血清 Stathmin 联合 TFF3 预测治疗结局不满意的曲线下面积(AUC)为 0.826,灵敏度为 78.1%、特异度为 83.2%,预测效能高于 Stathmin、TFF3 单独检测。复发患者 47 例(复发组),未复发 66 例(未复发组)。多因素 Logistic 回归分析显示,术前血清 Stathmin、TFF3 水平升高为患者术后复发的独立危险因素[OR(95%CI)=3.402(1.599~7.231)、1.031(1.014~1.049), $P < 0.05$]。血清 Stathmin 联合 TFF3 联合预测术后复发的 AUC 为 0.834,灵敏度为 80.9%、特异度为 83.3%,预测效能高于 Stathmin、TFF3 单独检测。结论 血清 Stathmin、TFF3 水平在上皮性卵巢癌患者中异常升高且与初始肿瘤细胞减灭术治疗结局和术后复发有关。

关键词:上皮性卵巢癌; 微管解聚蛋白; 三叶因子 3; 初始肿瘤细胞减灭术

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.23.007

中图法分类号:R737.31

文章编号:1673-4130(2023)23-2848-06

文献标志码:A

Association of serum Stathmin and TFF3 with treatment outcome and postoperative recurrence after initial cytoreductive surgery in patients with epithelial ovarian cancer*

HAN Qing, HE Aiqin, LI Yong, QIU Yunfen, LIU Chunhua[△]

Department of Gynaecology, Nantong Tumor Hospital/Cancer Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226361, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of serum microtubule depolymerizing protein (Stathmin) and trefoil factor 3 (TFF3) with the outcome and recurrence of epithelial ovarian cancer after initial cytoreductive surgery. **Methods** A total of 177 patients with epithelial ovarian cancer admitted to the hospital from July 2016 to January 2020 were selected, and their clinical data were collected. The levels of Stathmin and TFF3 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The patients were divided into satisfactory group and unsatisfactory group according to the surgical outcome. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum Stathmin combined with TFF3 for unsatisfactory treatment outcome. The recurrence of patients with satisfactory surgical treatment was analyzed. The patients were divided into recurrence group and non-recurrence group according to the presence or absence of recurrence. Univariate and multivariate Logistic regression models were used to analyze the risk factors affecting postoperative recurrence. The predictive value of serum Stathmin combined with TFF3 for postoperative recurrence was analyzed. **Results** A total of 113 patients were satisfied with the surgical treatment outcome (satisfactory group) and 64 patients were not satisfied (unsatisfactory group). The serum levels of Stathmin and TFF3 in the satisfactory group were lower than those in the unsatisfactory group ($t = -14.302, -8.405, P < 0.05$).

* 基金项目:国家重点研发计划课题(2019YFC0907462)。

作者简介:韩晴,女,主治医师,主要从事卵巢恶性肿瘤诊治相关研究。△ 通信作者,E-mail:69455071@qq.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20231127.1718.010.html\(2023-11-29\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20231127.1718.010.html(2023-11-29))

The area under the curve (AUC) of serum Stathmin combined with TFF3 for predicting unsatisfactory treatment outcome was 0.826, with a sensitivity of 78.1% and a specificity of 83.2%. The predictive efficacy of serum Stathmin combined with TFF3 was higher than Stathmin or TFF3 alone. There were 47 patients with recurrence (recurrence group) and 66 patients without recurrence (non-recurrence group). Multivariate Logistic regression analysis showed that the increase of preoperative serum Stathmin and TFF3 levels were independent risk factors for postoperative recurrence [OR (95% CI) = 3.402 (1.599–7.231), 1.031 (1.014–1.049), $P < 0.05$]. The AUC of serum Stathmin combined with TFF3 in predicting postoperative recurrence was 0.834, the sensitivity was 80.9%, and the specificity was 83.3%. The predictive efficacy was higher than that of Stathmin or TFF3 alone. **Conclusion** The serum levels of Stathmin and TFF3 are abnormally elevated in patients with epithelial ovarian cancer and are associated with the outcome of initial cytoreductive surgery and postoperative recurrence.

Key words: epithelial ovarian cancer; microtubule depolymerizing protein; trefoil factor 3; initial cytoreductive surgery

卵巢癌为威胁全球女性生命健康的常见恶性肿瘤,发病率居第 7 位,病死率居第 8 位^[1]。该肿瘤发病隐匿,目前缺乏有效的筛查与早期诊断方式,5 年生存率约为 47%^[2]。上皮性卵巢癌多发于绝经后的女性,确诊患者多处于中晚期,此时可能合并脏器或淋巴结转移,错失最佳治疗时机^[3]。初始累及盆腔及上腹部浸润性上皮性卵巢癌应尽可能切除癌病灶^[4]。初始肿瘤细胞减灭术适用于中晚期卵巢癌患者,能较大程度切除病灶组织,抑制病情进展^[5]。初始肿瘤细胞减灭术的满意标准为残余癌灶最大径不足 1 cm,尽可能肉眼看不见残留病灶^[6]。初始肿瘤细胞减灭术结局满意为提高患者术后生存率的关键,术前评估其结局可为治疗方案选择提供参考,但治疗后高复发率也是一大难题,寻找患者术后复发的危险因素是临床关注重点^[7]。微管解聚蛋白(Stathmin)属于微管不稳定调节蛋白,对细胞微管功能有影响,可改变细胞增殖周期^[8]。研究指出,Stathmin 参与了肿瘤发生、治疗后复发转移等^[9]。三叶因子 3(TFF3)为三叶因子家族中最晚发现的小分子分泌多肽,可参与黏膜保护、上皮修复等过程,在多种肿瘤中水平较高^[10-11]。研究显示,TFF3 与宫颈癌等术后复发有关^[12],但是血清 Stathmin、TFF3 与上皮性卵巢癌术后复发是否相关尚不清楚。为此,本研究通过分析血清 Stathmin、TFF3 对上皮性卵巢癌患者初始肿瘤细胞减灭术治疗结局和术后复发的影响,旨在为临床早期诊疗和降低复发率提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月至 2020 年 1 月本院收治的 177 例上皮性卵巢癌患者为研究对象,年龄 35~78 岁,平均(57.93±6.39)岁;国际妇产科联盟(FIGO)分期:Ⅲ期 86 例、Ⅳ期 91 例;组织分级:低分化 74 例、中高分化 103 例;淋巴结转移 83 例;超出腹腔外的远处转移 87 例。纳入标准:(1)符合《妇产科学》中卵巢癌诊断标准^[13],经计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)或超声等影像学检查与病理检查

确诊为上皮性卵巢癌,Finkler 超声评分 ≥ 7 分;(2)患者 FIGO 分期为Ⅲ~Ⅳ期,符合指征,接受初始肿瘤细胞减灭术治疗;(3)预计生存期超过 3 个月,临床资料完整;(4)患者知情同意并签署同意书。排除标准:(1)无法耐受手术患者;(2)合并其他肿瘤患者;(3)术前有新辅助化疗患者;(4)感染性疾病患者;(5)化疗禁忌证患者;(6)严重肝肾功能障碍患者;(7)精神疾病患者。本研究取得本院伦理委员会批准(批号:2016xjs084)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集患者临床资料,包括年龄、FIGO 分期、组织分级、腹水、化疗方法及淋巴结转移、超出腹腔外的远处转移等资料,并收集患者术后肿瘤标志物糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)检测结果。

1.2.2 血清 Stathmin、TFF3 检测 术前抽取患者入院第 2 日清晨空腹静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 转速离心(离心半径为 10 cm)0.5 h,取其血清置于一 80 °C 冰箱中冷冻保存备用。采用酶联免疫吸附试验检测血清 Stathmin、TFF3 水平,Stathmin 试剂盒购于深圳市康初源有限公司,TFF3 试剂盒购于上海泽叶生物科技有限公司,操作过程严格按说明书进行。

1.2.3 手术方法和手术结局评价 初始肿瘤细胞减灭术:术前做好充分的肠道准备,患者入手术室后常规消毒铺巾,麻醉后于腹部做一足够长的纵形切口,抽取腹水或腹腔冲洗液行脱落细胞学检查,全面探查盆腹腔,切除包括全子宫、大网膜、双附件、盆腹腔癌灶与盆腔或腹主动脉淋巴结,必要时游离输尿管。根据术中探查情况切除受累的肠管、部分膀胱等脏器,尽可能剥离切除受累腹膜。手术由同一组经验丰富的主任医师进行操作。手术结局:以肉眼下完全无残留癌灶(R0)或单个残留癌灶最大径不超过 1 cm(R1)为满意,单个残留癌灶最大径 > 1 cm(R2)为不满意^[14]。

1.3 随访和复发标准 对患者行 3 年随访,第 1~2 年每隔 2~3 个月随访 1 次,第 3 年每隔 4~6 个月随访 1 次,随访截止时间为 2023 年 1 月或患者死亡。复发标准:CA125、HE4 等肿瘤标志物水平升高,CA125 正常范围为 0~35 U/mL,HE4 正常范围为 0~140 pmol/L,高于正常值则判断为水平升高;经 CT 或 MRI 等检查、体格检查显示肿块;不明原因的肠梗阻;出现腹水。患者经手术治疗满意半年后发生以上任两项表现即可确诊为复发^[15]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据分析和处理。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,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 χ^2 检验;采用单因素及多因素 Logistic 回归模型分析影响患者术后复发的危险因素,并据以构建多因子联合应用的回归预测模型(Log *P* 模型);采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Stathmin、TFF3 对治疗结局不满意与术后复发的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 满意组与不满意组基线资料比较 177 例患者治疗结局满意 113 例(满意组),满意率为 63.84%,不满意 64 例(不满意组)。满意组与不满意组年龄、FIGO 分期、组织分级、淋巴结转移与超出腹腔外的远处转移比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),满意组血清 CA125、HE4 水平低于不满意组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 满意组与不满意组基线资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

基线资料	满意组 (<i>n</i> =113)	不满意组 (<i>n</i> =64)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	57.95±6.41	57.89±6.77	0.059	0.953
FIGO 分期			3.641	0.056
Ⅲ期	61(53.98)	25(39.06)		
Ⅳ期	52(46.02)	39(60.94)		
组织分级			0.311	0.577
低分化	49(43.36)	25(39.06)		
中高分化	64(56.64)	39(60.94)		
淋巴结转移	52(46.02)	31(48.44)	0.096	0.757
超出腹腔外的远处转移	52(46.02)	35(54.69)	1.229	0.268
CA125(U/L)	35.07±2.26	37.46±3.64	-5.388	<0.001
HE4(pmol/L)	141.51±12.16	150.22±13.07	-4.456	<0.001

2.2 满意组与不满意组血清 Stathmin、TFF3 水平

比较 满意组血清 Stathmin、TFF3 水平低于不满意组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 Stathmin、TFF3 对治疗结局不满意的预测价值 将血清 Stathmin、TFF3 以 Logistic 回归法构建联合应用的回归预测模型(Log *P* 模型),模型为: $\text{Ln}(P/1-P) = 0.8291 \times \text{Stathmin} + 0.0225 \times \text{TFF3}$ 。以其模型值为预测指标,进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 Stathmin、TFF3 单独及联合应用预测手术结局不满意的曲线下面积(AUC)分别为 0.756、0.731、0.826,其中联合应用预测效能较高,AUC 及灵敏度、特异度、准确度均较各指标单独应用有明显提升。见表 3。

2.4 复发组与未复发组临床相关资料比较 随访结果显示,治疗结局满意患者复发 47 例(复发组),复发率为 41.59%,未复发 66 例(未复发组)。复发组与未复发组年龄、化疗方法比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),两组 FIGO 分期、组织分级、腹水、CA125、HE4、淋巴结转移、超出腹腔外的远处转移及血清 Stathmin、TFF3 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 满意组与不满意组血清 Stathmin、TFF3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Stathmin(ng/mL)	TFF3($\mu\text{g/L}$)
满意组	113	1.64±0.39	248.39±65.31
不满意组	64	2.59±0.48	335.21±67.28
<i>t</i>		-14.302	-8.405
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 影响术后复发的多因素分析 以表 3 中差异有统计学意义的指标:FIGO 分期(Ⅳ期=1,Ⅲ期=0)、组织分级(低分化=1,中高分化=0)、腹水($>1000 \text{ mL}=1, \leq 1000 \text{ mL}=0$)、CA125($>35 \text{ U/L}=1, \leq 35 \text{ U/L}=0$)、HE4($>400 \text{ pmol/L}=1, \leq 400 \text{ pmol/L}=0$)、淋巴结转移(有=1,无=0)、超出腹腔外的远处转移(有=1,无=0)、Stathmin(连续性变量,原值输入)、TFF3(连续性变量,原值输入)为自变量,有无复发(复发=1,未复发=0)为因变量行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,FIGO 分期Ⅳ期、腹水 $>1000 \text{ mL}$ 、淋巴结转移、超出腹腔外的远处转移及术前血清 Stathmin、TFF3 水平升高为患者术后复发的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 血清 Stathmin、TFF3 对手术结局不满意的预测价值

项目	AUC(95%CI)	最佳临界值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
Stathmin	0.756(0.536~0.980)	2.1 ng/mL	0.719	0.814	0.533	0.780
TFF3	0.731(0.486~0.962)	300 $\mu\text{g/L}$	0.656	0.779	0.435	0.734
二者联合(Log <i>P</i>)	0.826(0.692~0.940)	8.3	0.781	0.832	0.613	0.814

2.6 血清 Stathmin、TFF3 对术后复发的预测价值 血清 Stathmin、TFF3 构建联合应用的回归预测模型(Log *P* 模型),模型为: $\ln(P/1-P)=1.224 1 \times \text{Stathmin}+0.0313 \times \text{TFF3}$ 。结果显示:血清 Stath-

min、TFF3 两指标单独及联合应用预测术后复发的 AUC 分别为 0.781、0.720、0.834,联合应用预测效能更高。见表 6。

表 4 复发组与未复发组临床相关资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

临床相关资料	<i>n</i>	复发组(<i>n</i> =47)	未复发组(<i>n</i> =66)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁)				0.043	0.837
35~60	59	24(51.06)	35(53.03)		
>60~78	54	23(48.94)	31(46.97)		
FIGO 分期				22.445	<0.001
Ⅲ期	61	13(27.66)	48(72.73)		
Ⅳ期	52	34(72.34)	18(27.27)		
组织分级				8.611	0.003
低分化	49	28(59.57)	21(31.82)		
中高分化	64	19(40.43)	45(68.18)		
腹水(mL)				9.951	0.002
≤1 000	72	22(46.81)	50(75.76)		
>1 000	41	25(53.19)	16(24.24)		
化疗方法				1.245	0.265
静脉化疗	74	28(59.57)	46(69.70)		
静脉与腹腔化疗	39	19(40.43)	20(30.30)		
CA125(U/L)				5.468	0.019
>35	55	29(61.70)	26(39.39)		
≤35	58	18(38.30)	40(60.61)		
HE4(pmol/L)				8.300	0.004
>400	54	30(63.83)	24(36.36)		
≤400	59	17(36.17)	42(63.64)		
淋巴结转移				12.879	<0.001
有	52	31(65.96)	21(31.82)		
无	61	16(34.04)	45(68.18)		
超出腹腔外的远处转移				13.100	<0.001
有	52	31(65.96)	21(31.82)		
无	61	16(34.04)	45(68.18)		
Stathmin(ng/mL)		2.25±0.68	1.21±0.23	11.549	<0.001
TFF3(μg/L)		322.86±90.12	195.36±50.14	9.604	<0.001

表 5 影响术后复发的多因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
常数	-0.067	0.027	6.168	0.013	-	-
FIGO 分期Ⅳ期	1.031	0.287	12.922	<0.001	2.805	1.598~4.919
腹水>1 000 mL	0.637	0.251	6.447	0.011	1.890	1.156~3.092
淋巴结转移	0.795	0.215	13.664	<0.001	2.215	1.453~3.375
超出腹腔外的远处转移	1.251	0.355	12.392	<0.001	3.495	1.741~7.011
Stathmin 升高	1.224	0.385	10.114	0.001	3.402	1.599~7.231
TFF3 升高	0.031	0.009	12.755	<0.001	1.031	1.014~1.049

注:—为此项无数据。

表 6 血清 Stathmin、TFF3 对术后复发的预测价值

指标	AUC(95%CI)	最佳临界值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
Stathmin	0.781(0.621~0.937)	2.4 ng/mL	0.787	0.773	0.560	0.779
TFF3	0.720(0.504~0.936)	310 μg/mL	0.702	0.742	0.444	0.726
二者联合(Log P)	0.834(0.719~0.943)	12.2	0.809	0.833	0.642	0.823

3 讨 论

上皮性卵巢癌多发于中老年女性,其早期诊断率较低,患者病死率高,该肿瘤发病较为隐匿、病情进展快,治疗以手术为主,辅助化疗,强调综合治疗^[16]。初始肿瘤细胞减灭术为上皮性卵巢癌治疗的重要方式,需尽可能切除盆腔、腹部及腹膜后肿瘤的所有病灶^[17]。因部分患者为晚期,肿瘤已侵犯多器官,粘连较为严重,初始肿瘤细胞减灭术可能无法取得满意效果^[18]。术前评估手术结局对治疗方案选择、改善患者预后具有一定指导作用。患者晚期上皮性卵巢癌肿瘤细胞减灭术后易复发,复发将进一步加重病情,治疗难度更大。故寻找血清指标以预测患者术后复发极为重要。

Stathmin 为近年来研究较多的微管调节蛋白,多存在于细胞质内,能够经磷酸化调节自身活性,改变细胞中微管系统动力平衡,在细胞周期中有重要作用^[19]。该蛋白于乳腺癌^[19]、结直肠癌^[20]等多种肿瘤中水平升高。赵车冬等^[21]指出,胃癌根治术后患者血清 Stathmin 水平与肿瘤复发转移有关。师路等^[22]研究指出,胸腔镜食管癌切除术患者术后血清 Stathmin 水平与复发转移具有相关性,对术后复发转移具有预测价值。张军港等^[23]研究发现,Stathmin 参与卵巢癌 C13K 细胞的发生发展,但血清中 Stathmin 水平在上皮性卵巢癌患者的表达尚不清楚。本研究不满意组血清 Stathmin 水平高于满意组,提示血清 Stathmin 水平可能与初始肿瘤细胞减灭术后治疗结局有关。该结果原因可能为:Stathmin 的作用靶点为微管蛋白,磷酸化水平与微管平衡及细胞周期转化有关,当细胞进入有丝分裂期,Stathmin 磷酸化水平升高而促进细胞退出有丝分裂期,抑制正常细胞增殖而促进卵巢癌细胞增殖、侵袭、转移等能力^[24]。研究指出,野生型 p53 基因能通过抑制 Stathmin 启动子活性以参与其表达的负性调节,而 Stathmin 高表达则越过 p53 介导的细胞周期阻滞,对癌细胞增殖、分化等产生促进作用^[25]。

TFF3 于肠黏膜损伤时可保护肠黏膜,对上皮愈合具有促进作用。TFF3 通过多种机制在妇科恶性肿瘤发生发展中发挥重要作用,研究发现健康女性生殖组织中的 TFF3 无表达或表达较低,但在宫颈癌等肿瘤中表达升高^[11]。TFF3 表达受雌激素调控,在不典型增生组织和子宫内膜癌组织中异常升高^[26]。TFF3 与血管内皮生长因子具有协同作用,可激活信号转导

通路促进肿瘤细胞侵袭与肿瘤生长^[26]。MORITO 等^[27]研究指出,TFF3 在结直肠癌中术后复发中表达升高。康婷等^[12]指出,TFF3 水平升高的宫颈癌患者术后 2 年易复发,但是血清 TFF3 在上皮性卵巢癌患者中的表达及是否与术后复发有关尚不清楚。本研究中不满意组血清 TFF3 水平高于满意组,提示 TFF3 可能与初始肿瘤细胞减灭术后治疗结局有关,其原因可能为 TFF3 通过表皮生长因子受体等信号通路对癌细胞存活、转移等过程产生促进作用^[28]。TFF3 高表达促进肿瘤发生发展,抑制癌细胞黏附以促进肿瘤浸润、侵袭,对细胞凋亡有明显抑制作用,进而促进癌细胞转移与扩散,导致初始肿瘤细胞减灭术的治疗结局不满意^[29]。

复发组 Stathmin、TFF3 水平高于未复发组,进一步经多因素 Logistic 回归分析显示,术前血清 Stathmin、TFF3 水平升高为患者术后复发的独立危险因素,该结果原因为 Stathmin 能调节微管动力与纺锤体形成,对有丝分裂具有影响,进而改变细胞周期以影响细胞生物学行为,水平过高对癌细胞侵袭转移有促进作用,增加了术后复发风险^[30-31]。TFF3 可抑制 E-钙黏蛋白表达,增加肿瘤侵袭性,TFF3 表达上调抑制细胞凋亡,促进癌细胞增殖、侵袭、转移过程,术后更易复发^[32]。血清 Stathmin、TFF3 联合检测对预测治疗结局不满意、术后复发的 AUC 分别为 0.826、0.834,其灵敏度及特异度均高于 Stathmin、TFF3 单独检测,提示二者联合应用可以提升预测价值。与临床常用的血清 CA125 和 HE4 相比较,血清 Stathmin、TFF3 联合检测的预测效能略高,血清 CA125 和 HE4 的 AUC 在 0.65~0.70,而血清 Stathmin、TFF3 单独及联合检测的 AUC 均>0.73,且血清 Stathmin、TFF3 这两个新指标采集难度与血清 CA125、HE4 相似,作为预测评估指标更适用。因此,Stathmin、TFF3 有望作为临床早期评估上皮性卵巢癌患者治疗结局和预后的潜在生物标志物。但对于血清 Stathmin、TFF3 在上皮性卵巢癌中具体作用机制仍需展开进一步研究。

综上所述,血清 Stathmin、TFF3 在上皮性卵巢癌中水平升高,能有效预测患者初始肿瘤细胞减灭术治疗结局和术后复发风险,也是影响患者术后复发的危险因素,可作为临床诊疗与复发风险评估的潜在生物标志物。

参考文献

- [1] GAONA-LUVIANO P, MEDINA-GAONA L A, MAG AÑA-PÉREZ K. Epidemiology of ovarian cancer[J]. *Chin Clin Oncol*, 2020, 9(4): 47.
- [2] MOUFARRI S, DANDAPANI M, ARTHOFER E, et al. Epigenetic therapy for ovarian cancer: promise and progress[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 7.
- [3] NAG S, AGGARWAL S, RAUTHAN A, et al. Maintenance therapy for newly diagnosed epithelial ovarian cancer-a review[J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 88.
- [4] 潘璐璐, 陈昌贤. 晚期上皮性卵巢癌初始治疗相关预测手段研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(21): 1129-1132.
- [5] 陆胜莲, 彭小波, 蔡圣芸. 新辅助化疗联合间歇性肿瘤细胞减灭术与初始肿瘤细胞减灭术治疗晚期卵巢癌的疗效比较[J]. *中国临床医学*, 2023, 30(2): 287-292.
- [6] 祖逸峥, 马少寒, 李茹月, 等. 影响上皮性卵巢癌患者满意肿瘤细胞减灭术的相关因素分析[J]. *宁夏医学杂志*, 2021, 43(10): 881-884.
- [7] 石金明, 张颐. 二次肿瘤细胞减灭术治疗复发性卵巢癌的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(2): 357-362.
- [8] 西尔扎曼, 玉素甫. Stathmin 在胃肠道间质瘤组织中的表达与临床病理因素之间的关系[J]. *临床消化病杂志*, 2021, 33(4): 265-269.
- [9] 孙志红, 李勇强, 陈鑫. 不同手术入路途径对胸中段食管癌患者血清 Stathmin、VEGF-C 表达及复发转移的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36(1): 53-57.
- [10] WANG X, QIN H. TFF3 promotes pituitary tumor cell migration and angiogenesis via VEGFA[J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2022, 82(2): 237-243.
- [11] 谭尧, 熊雨静, 徐檬, 等. 三叶因子 3 在不同组织类型宫颈癌中的差异表达及临床意义[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2022, 43(2): 238-242.
- [12] 康婷, 刘易婷, 刘敏, 等. 血清甘露聚糖结合凝集素相关蛋白 19 和三叶因子 3 及精子相关抗原 9 水平对宫颈癌患者术后 2 年复发的预测价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(10): 1047-1050.
- [13] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 789-792.
- [14] 潘红旭, 李艺, 祝洪澜, 等. III C 和 IV 期卵巢上皮癌初次肿瘤细胞减灭术满意率与围手术期并发症关系的病例对照研究[J]. *现代妇产科进展*, 2014, 23(4): 256-260.
- [15] 刘宝莲, 韩萍. 卵巢上皮性癌复发的相关因素研究[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(20): 3250-3254.
- [16] LHEUREUX S, GOURLEY C, VERGOTE I, et al. Epithelial ovarian cancer [J]. *Lancet*, 2019, 393(10177): 1240-1253.
- [17] 吴利英, 魏莉, 谢婷婷, 等. 新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术对晚期卵巢癌患者的疗效及对血流动力学参数的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(19): 3657-3660.
- [18] 张圆圆, 候晓东, 张楚琚, 等. 间歇性肿瘤细胞减灭术与初始肿瘤细胞减灭术对晚期上皮性卵巢癌的疗效评价[J]. *癌症进展*, 2020, 18(5): 493-495.
- [19] YANG H. Tau and stathmin proteins in breast cancer: A potential therapeutic target [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2022, 49(4): 445-452.
- [20] LEIPHRAPAM P D, LAZENBY A J, SMITH L M, et al. Stathmin expression in metastatic colorectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2021, 123(8): 1764-1772.
- [21] 赵车冬, 张键, 吴文婧, 等. 胃癌根治术后血清 MIP-3 α 、CA125、Stathmin 水平与复发转移的相关性分析[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(11): 13-16.
- [22] 师路, 何家杰, 王聆宇, 等. 胸腔镜食管癌切除术患者术后血清 Stathmin VEGF-C 表达与复发转移的相关性分析[J]. *河北医学*, 2021, 27(1): 97-101.
- [23] 张军港, 石英. Stathmin 对卵巢癌 C13K 细胞侵袭迁移能力的影响[J]. *中国卫生检验杂志*, 2016, 26(6): 778-781.
- [24] NIE L, ZHANG C, SONG H, et al. Overexpression of stathmin 1 predicts poor prognosis and promotes cancer cell proliferation and migration in ovarian cancer[J]. *Dis Markers*, 2022, 40: 3554100.
- [25] CHEN S, ZHAO Y, SHEN F, et al. Introduction of exogenous wild-type p53 mediates the regulation of oncoprotein 18/stathmin signaling via nuclear factor- κ B in non-small cell lung cancer NCI-H1299 cells[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(3): 2051-2059.
- [26] TURAN H, VITALE SG, KAHRAMANOGLU I, et al. Diagnostic and prognostic role of TFF3, Romo-1, NF- κ B and SFRP4 as biomarkers for endometrial and ovarian cancers: a prospective observational translational study [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 306(6): 2105-2114.
- [27] MORITO K, NAKAMURA J, KITAJIMA Y, et al. The value of trefoil factor 3 expression in predicting the long-term outcome and early recurrence of colorectal cancer [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2): 563-568.
- [28] 杨雨, 李彤, 李岩, 等. RNA 干扰 TFF3 基因对卵巢癌 SK-OV3 细胞增殖和侵袭的影响[J]. *解剖科学进展*, 2019, 25(2): 130-132.
- [29] LUO W, TAHARA S, KAWASAKI K, et al. The expression of trefoil factor 3 is related to histologic subtypes and invasiveness in lung adenocarcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(1): 63.
- [30] 张子扬, 廖欣, 王启峰. 探讨 Stathmin 对卵巢癌细胞增殖、粘附、侵袭、转移的作用研究[J/CD]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2017, 4(33): 116-117.
- [31] 刘琴, 杨瑞娟, 赵航, 等. TCT 联合 Stathmin、p16~(INK4a) 对宫颈上皮内瘤变的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(16): 1975-1979.
- [32] TURAN H, VITALE S G, KAHRAMANOGLU I, et al. Diagnostic and prognostic role of TFF3, Romo-1, NF- κ B and SFRP4 as biomarkers for endometrial and ovarian cancers: a prospective observational translational study [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 306(6): 2105-2114.