

## 论 著

## MRI联合血清TSGF、NDRG4在上皮性卵巢癌诊断中的作用\*

柯楠<sup>1</sup> 刘凯<sup>1</sup> 陈娇<sup>2</sup>  
汪晶<sup>3,\*</sup>1.长江大学附属黄冈市中心医院医学  
影像科(湖北黄冈 438000)2.长江大学附属黄冈市中心医院老年  
医学科(湖北黄冈 438000)

3.武汉大学人民医院妇科(湖北武汉 430060)

【摘要】目的 探讨血清肿瘤特异性生长因子(TSGF)、N-Myc下游调节基因4(NDRG4)在上皮性卵巢癌血清中的表达以及联合磁共振成像(MRI)在上皮性卵巢癌诊断中的作用。方法 收集本院2021年1月~2022年8月期间进行手术的60例上皮性卵巢癌患者(卵巢癌组)作为研究对象,同时选取与上皮性卵巢癌患者临床资料一致的妇科良性肿瘤患者(良性组)和健康体检者(对照组)各60例。比较各组血清TSGF、NDRG4水平;ROC曲线分析血清TSGF、NDRG4分别对上皮性卵巢癌的诊断效能;四表格法分析MRI联合血清TSGF、NDRG4对上皮性卵巢癌的诊断效能。结果 卵巢癌组血清TSGF水平显著高于良性组和对照组( $P<0.05$ ),血清NDRG4水平显著低于良性组和对照组( $P<0.05$ );良性组血清TSGF水平显著高于对照组( $P<0.05$ ),血清NDRG4水平显著低于对照组( $P<0.05$ )。MRI联合血清TSGF、NDRG4诊断上皮性卵巢癌的准确率为93.33%,敏感性为95.00%,特异性为91.67%。其中,三项联合诊断的特异性高于NDRG4、MRI单独诊断( $P<0.05$ ),三项联合诊断的准确率和敏感性高于TSGF、NDRG4单独诊断( $P<0.05$ )。结论 上皮性卵巢癌患者血清TSGF的表达水平显著升高,NDRG4的表达水平显著降低,MRI联合血清TSGF、NDRG4对上皮性卵巢癌具有一定的诊断价值。

【关键词】磁共振成像;肿瘤特异性生长因子;  
N-Myc下游调节基因4;上皮性卵巢癌;  
诊断

【中图分类号】R445.2; R44

【文献标识码】A

【基金项目】湖北省自然科学基金(WJ2019A265)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.04.037

## The Role of MRI Combined with Serum TSGF and NDRG4 in The Diagnosis of Epithelial Ovarian Cancer\*

KE Nan<sup>1</sup>, LIU Kai<sup>1</sup>, CHEN Jiao<sup>2</sup>, WANG Jing<sup>3,\*</sup>.

1. Medical Imaging Department of Huanggang Central Hospital of Yangtze University, Huanggang 438000, Hubei Province, China

2. Department of Geriatrics, Huanggang Central Hospital of Yangtze University, Huanggang 438000, Hubei Province, China

3. Department of Gynecology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

## ABSTRACT

**Objective** To investigate the expression of tumor specific growth factor (TSGF) and N-Myc downstream regulator gene 4 (NDRG4) in serum of epithelial ovarian cancer and the role of combined magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of epithelial ovarian cancer. **Methods** Sixty patients with epithelial ovarian cancer (ovarian cancer group) who underwent surgery in our hospital from January 2021 to August 2022 were collected as research subjects, meantime, 60 patients with gynecological benign tumor (benign group) and 60 healthy people (control group) were selected, which were consistent with the clinical data of patients with epithelial ovarian cancer. The levels of serum TSGF and NDRG4 in each group were compared; receiver operating characteristic was applied to analyze the diagnostic efficacy of serum TSGF and NDRG4 for epithelial ovarian cancer; four grid table method were applied to analyze the diagnostic efficacy of MRI combined with serum TSGF and NDRG4 in epithelial ovarian cancer. **Results** The serum TSGF level in the ovarian cancer group was obviously higher than that in the benign and control groups ( $P<0.05$ ), and the serum NDRG4 level was obviously lower than that in the benign and control groups ( $P<0.05$ ); the serum TSGF level in the benign group was obviously higher than that in the control group ( $P<0.05$ ), while the serum NDRG4 level was obviously lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). The accuracy, sensitivity, and specificity of MRI combined with serum TSGF and NDRG4 in diagnosing epithelial ovarian cancer were 93.33%, 95.00%, and 91.67%, respectively. Among them, the specificity of the three combined diagnoses was higher than that of NDRG4 and MRI alone ( $P<0.05$ ), and the accuracy and sensitivity of the three combined diagnoses were higher than those of TSGF and NDRG4 alone ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression level of serum TSGF is obviously increased in patients with epithelial ovarian cancer, while the expression level of NDRG4 is obviously reduced. MRI combined with serum TSGF and NDRG4 has certain diagnostic value for epithelial ovarian cancer.

**Keywords:** Magnetic Resonance Imaging; Tumor Specific Growth Factor; N-Myc downstream regulator gene 4; Epithelial Ovarian Cancer; Diagnosis

卵巢癌是一种涉及卵巢、输卵管、腹膜的异质性恶性肿瘤,发病率高,是妇女中第七大最常见的恶性肿瘤,是第八大癌症死亡原因<sup>[1]</sup>。绝大多数(约90%)卵巢肿瘤来自上皮,因此被称为上皮性卵巢癌,以I型和II型两种不同的致癌途径发展,绝大多数遵循II型途径,在腹腔内癌变广泛、迅速,预后差、死亡率高<sup>[2]</sup>。然而由于缺乏早期典型症状和准确的诊断方法,大多数上皮性卵巢癌患者确诊时已经处于晚期阶段<sup>[3]</sup>。由于成像技术的进步,成像生物系统的应用受到大量关注,MRI是确定卵巢肿块特征的有效工具,可识别上皮性卵巢癌的不同亚型,在患者复发方面的预测也有较好效用,然而在临床应用上也存在准确率不高的问题<sup>[4]</sup>。因此,探索与上皮性卵巢癌发生的更敏感的生物标志物,以及新的治疗靶点,并积极采取干预措施,对上皮性卵巢癌的临床治疗具有重要意义。肿瘤特异性生长因子(TSGF)是由恶性肿瘤细胞产生和增殖过程中分泌的多肽,可促进肿瘤的生长和周围毛细血管的增殖,可以被释放到血液中,可用于恶性肿瘤的一般筛查和早期诊断<sup>[5]</sup>。N-Myc下游调节基因4(NDRG4)属于NDRG家族,在多种人体器官中表达,在诊断和评估胃癌、胰腺癌、结肠癌、膀胱癌、肝癌、子宫内膜癌、卵巢癌等多种癌症的发生、发展和预后方面发挥着重要作用<sup>[6]</sup>。然而,目前TSGF、NDRG4在上皮性卵巢癌血清中的表达,以及联合MRI在上皮性卵巢癌诊断中的作用,尚不清晰。因此,本研究通过检测血清TSGF、NDRG4在上皮性卵巢癌中的表达并联合MRI,探索联合检测在上皮性卵巢癌诊断中的作用,为上皮性卵巢癌的早发现、早治疗提供一定的参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 收集本院2021年1月至2022年8月期间进行手术的60例上皮性卵巢癌患者(卵巢癌组)作为研究对象,同时选取与上皮性卵巢癌患者临床资料一致的妇科良性肿瘤患者(良性组)和健康体检者(对照组)各60例。

纳入标准:符合上皮性卵巢癌<sup>[7]</sup>诊断标准;均经过手术病理结果确诊;研究对象本

【第一作者】柯楠,男,主治医师,主要研究方向:医学影像诊断。E-mail: ki9mat@163.com

【通讯作者】汪晶,女,主治医师,主要研究方向:妇产科疾病诊疗。E-mail: kivi2008@163.com

人详知此项研究内容，并自愿签署同意书。排除标准：有过卵巢手术史患者；术前有激素治疗或放、化疗治疗史；其他部位恶性肿瘤；免疫系统缺陷患者。本研究遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》，通过医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 MRI检查 所有患者保持仰卧位后，采用MRI扫描仪扫描患者常规矢状面SE序列T<sub>1</sub>WI成像、横断面T<sub>2</sub>WI成像、快速SE序列T<sub>2</sub>WI成像，激发次数为4，扫描范围为整个病灶。所有数据均传送到工作站，并生成ADC图，在轴位面积最大的层面，沿病灶轮廓手动选取感兴趣区(ROI)，测两次取平均值。由具有2年以上从事腹部影像诊断的临床医师诊断鉴别是否为上皮性卵巢癌(阳性)，两位医师结果不一致时，协商一致。

1.2.2 样本收集 对照组入院检查当日，上皮性卵巢癌和妇科良性肿瘤患者，清晨空腹，静脉采血约3~5mL于干燥试管，离心半径为12cm，时间为10min，分离血清后，放入-20℃冰箱中保存，待检。

1.2.3 检测血清中TSGF和NDRG4表达水平 利用Varioskan LUX多功能酶标仪(美国赛默飞公司)，使用TSGF酶联免疫试剂盒(货号：ml058329，上海酶联生物科技有限公司)，NDRG4酶联免疫试剂盒(货号：JK-SJ-00197，上海晶抗生物工程有限公司)，于450nm波长处，检测卵巢癌组、良性组、对照组三组患者血清中TSGF、NDRG4的表达水平。

1.3 统计学方法 数据以SPSS 25.0软件进行统计学分析，经正态性检验，TSGF、NDRG4等计量数据均符合正态分布，以( $\bar{x} \pm s$ )描述，多组间计量资料的比较采用单因素方差分析，进一步两两比较行Snk-q检验；ROC曲线分析血清TSGF、NDRG4对上皮性卵巢癌的诊断效能；四表格法分析MRI联合血清TSGF、NDRG4对上皮性卵巢癌的诊断效能。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组血清TSGF、NDRG4表达水平比较 卵巢癌组血清TSGF水平显著高于良性组和对照组(P<0.05)，血清NDRG4水平显著低于良性组和对照组(P<0.05)；良性组血清TSGF水平显著高于对照组(P<0.05)，血清NDRG4水平显著低于对照组(P<0.05)。见表1。

表1 三组血清TSGF、NDRG4表达水平比较

| 组别   | n  | TSGF(U/mL)               | NDRG4(ng/L)               |
|------|----|--------------------------|---------------------------|
| 对照组  | 60 | 20.53±3.75               | 164.78±16.84              |
| 良性组  | 60 | 48.46±5.67 <sup>a</sup>  | 104.36±14.18 <sup>a</sup> |
| 卵巢癌组 | 60 | 57.32±6.85 <sup>ab</sup> | 87.59±9.63 <sup>ab</sup>  |
| F值   |    | 712.551                  | 513.865                   |
| P值   |    | 0.000                    | 0.000                     |

注：与对照组比较，<sup>a</sup>P<0.05；与良性组比较，<sup>b</sup>P<0.05。

2.2 血清TSGF、NDRG4对上皮性卵巢癌的诊断效能 血清TSGF诊断上皮性卵巢癌的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.68，最佳截断值为53.96 U/mL；血清NDRG4诊断上皮性卵巢癌的AUC为0.857，最佳截断值为93.46 ng/L。见表2和图1。

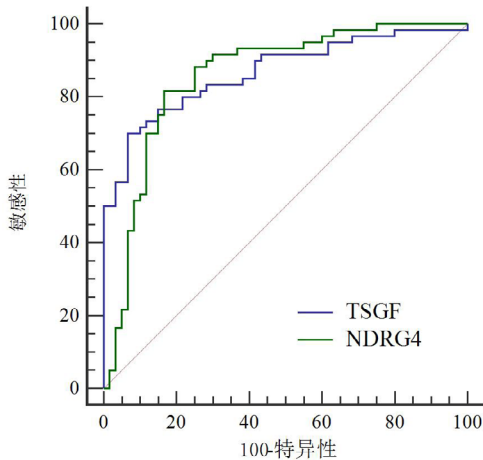


图1 血清TSGF、NDRG4诊断上皮性卵巢癌的ROC曲线

表2 血清TSGF、NDRG4对上皮性卵巢癌的诊断效能

| 变量    | AUC   | 最佳截断值      | 95%CI       | 敏感性(%) | 特异性(%) | Youden指数 |
|-------|-------|------------|-------------|--------|--------|----------|
| TSGF  | 0.868 | 53.96 U/mL | 0.793~0.922 | 70.00  | 93.33  | 0.633    |
| NDRG4 | 0.857 | 93.46 ng/L | 0.781~0.914 | 81.67  | 83.33  | 0.650    |

2.3 MRI检查结果分析 MRI结果显示，上皮性卵巢癌呈阳性63例，阴性57例，MRI检查诊断上皮性卵巢癌的敏感度为86.67%(52/60)，特异度为81.67%(49/60)，准确率为84.17%(101/120)。见表3。

表3 MRI检查结果(例)

| MRI检查 | 病理结果 |    | 合计  |
|-------|------|----|-----|
|       | 阳性   | 阴性 |     |
| 阳性    | 52   | 11 | 63  |
| 阴性    | 8    | 49 | 57  |
| 合计    | 60   | 60 | 120 |

2.4 MRI联合血清TSGF、NDRG4对上皮性卵巢癌的诊断效能 以ROC曲线的最佳截断值作为临界值，当血清TSGF>53.96 U/mL、NDRG4<93.46 ng/L时判定为上皮性卵巢癌(阳性)。MRI、血清TSGF、NDRG4三项联合诊断时，其中一项为阳性即判定为联合诊断阳性。

MRI联合血清TSGF、NDRG4诊断上皮性卵巢癌的准确率为93.33%，敏感性为95.00%，特异性为91.67%。其中，三项联合诊断的特异性高于NDRG4、MRI单独诊断(P<0.05)，三项联合诊断的准确率和敏感性高于TSGF、NDRG4单独诊断(P<0.05)。见表4。

表4 MRI联合血清TLR4、HMGB1对上皮性卵巢癌的诊断效能

| 诊断方法  | 准确率                         | 敏感性                         | 特异性                        |
|-------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| TSGF  | 81.67%(98/120) <sup>a</sup> | 70.00%(102/60) <sup>a</sup> | 93.33%(56/60)              |
| NDRG4 | 82.50%(99/120) <sup>a</sup> | 81.67%(49/60) <sup>a</sup>  | 83.33%(50/60) <sup>a</sup> |
| MRI   | 84.17%(101/120)             | 86.67%(52/60)               | 81.67%(49/60) <sup>a</sup> |
| 联合诊断  | 93.33%(112/120)             | 95.00%(57/60)               | 91.67%(55/60)              |

注：与联合诊断比较，<sup>a</sup>P<0.05。

3 讨 论

上皮性卵巢癌是一种致命的妇科癌症，由于发病早期没有明显症状，该疾病通常在晚期才被诊断出来，即使采取最佳护理，全球范围内的5年生存率也在30%至40%之间<sup>[8]</sup>。术前检测腹膜癌病变，避免不必要的切除对上皮性卵巢癌患者选择最佳治疗方法至关重要。MRI是一种非侵入性的方法，通过获取肿瘤的大小、位置和其他基本成像信息来检测肿瘤，且其检测方便、无创、无放射性、可重复性好，患者依从性好，在上皮性卵巢癌的诊断方面有较好的应用<sup>[9]</sup>。本研究发现，MRI检查诊断上皮性卵巢癌准确率为84.17%，对上皮性卵巢癌的发生具有较好的诊断价值。研究表明在影像学检查诊断基础上，检测血清生物标志物，可以提高临床诊断的准确率<sup>[10]</sup>。

TSGF在肿瘤发生的早期就存在于外周血中，其在血清中的表达水平与肿瘤的发生、发展和预后密切相关，也是一种广谱生物标志物，在急性炎症、胶原蛋白疾病和其他临床病症中血清水平升高<sup>[11]</sup>。Yu等<sup>[12]</sup>发现，TSGF原发性肝癌产生和增殖过程中分泌，且分泌机制与肝囊肿、肝硬化等良性肝脏疾病引起的肝损伤无关，其在血清中高表达可以区分原发性肝癌和肝硬化，与其它血清指标和多层螺旋计算机断层扫描联合检测对原发性肝癌的诊断具有巨大潜力。Shao等<sup>[13]</sup>发现，TSGF可以区分口腔鳞状细胞癌和对照组，可以作为口腔鳞状细胞癌的新型循环生物标志物。Song等<sup>[14]</sup>发现，高分期癌症且复发的患者中TSGF的表达水平显著升高，与非肿瘤血管增殖无明显相关性，是区分癌细胞与非癌细胞的有力指标，TSGF联合其它血清生物标志物和彩色多普勒超

声,可显著提高乳腺癌的诊断的准确率,促进的早期诊断和临床应用。本研究发现,上皮性卵巢癌组血清TSGF水平显著高于良性组和对照组,诊断上皮性卵巢癌的准确率为81.67%,提示TSGF可能是在上皮性卵巢癌发生中分泌,是区分上皮性卵巢癌与良性病变和对照组的有力指标,与上皮性卵巢癌的发生密切相关。

NDRG4是一种37-40 kDa的细胞内蛋白,最初被发现在大脑和心脏中特异性表达,保护神经元免于细胞死亡,促进心肌增殖以及心外膜细胞在纤连蛋白基底上的定向迁移,参与细胞的增殖、分化、发育、氧化应激,其表达失调与多种癌症的发生、发展密切相关<sup>[15-16]</sup>。Zhao等<sup>[17]</sup>发现,急性心肌梗死大鼠NDRG4的表达水平显著降低,心脏组织中NDRG4过度表达可以有效抑制缺血/缺氧诱导的细胞活力下降和细胞凋亡率增加,改善急性心肌梗死引起的心脏功能和结构破坏。Vaes等<sup>[18]</sup>发现,NDRG4通过参与胃肠道囊泡运输,参与分泌作用,原代肠神经系统通过NDRG4缺失,影响结直肠癌的发生,敲除NdrG4促进类器官的生长,导致结直肠癌的发展。Shi等<sup>[19]</sup>发现,NDRG4在胰腺导管腺癌组织和细胞中显著下调,且NDRG4低表达的患者预后较差,细胞中NDRG4的上调会导致ATP产生减少、线粒体膜电位降低、线粒体碎片增加等线粒体功能减弱,高甲基化驱动的NDRG4沉默可以通过调节线粒体功能来促进胰腺导管腺癌,NDRG4可以作为胰腺导管腺癌患者的潜在生物标志物。Jandrey等<sup>[20]</sup>发现,NDRG4的表观遗传沉默通过将 $\beta$ 1-整合素组装成位于肿瘤细胞前缘的大点状簇来调节整合素信号传导,从而减少细胞对纤连蛋白的粘附,并增加细胞对人体淋巴结的重要组成部分玻连蛋白的粘附和迁移,是乳腺癌的潜在生物标志物,在功能上与转移性疾病相关。本研究发现,对照组、良性组、卵巢癌组血清NDRG4水平依次显著降低,诊断上皮性卵巢癌的准确率为82.50%,提示上皮性卵巢癌血清NDRG4的低表达,可能导致线粒体功能减弱,玻连蛋白的粘附和迁移,下游物质的分泌等多种进程,导致上皮性卵巢癌的发生,其表达水平可作为上皮性卵巢癌的重要的生物标志物。进一步研究发现,MRI联合血清TSGF、NDRG4诊断上皮性卵巢癌的特异性高于NDRG4、MRI单独诊断,三项联合诊断的准确率和敏感性高于TSGF、NDRG4单独诊断,提示临床上可将三项联合,提高上皮性卵巢癌的诊断效能。

综上所述,上皮性卵巢癌患者血清TSGF水平显著升高,NDRG4水平显著降低,MRI联合血清TSGF、NDRG4对上皮性卵巢癌具有一定的诊断价值。然而TSGF、NDRG4参与上皮性卵巢癌的具体机制仍需进一步探究。

## 参考文献

- [1] Gupta S, Nag S, Aggarwal S, et al. Maintenance therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: current therapies and future perspectives - a review[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 1-15.
- [2] Schoutrop E, Moyano-Galceran L, Lheureux S, et al. Molecular, cellular and systemic aspects of epithelial ovarian cancer and its tumor microenvironment[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(3): 207-223.
- [3] Zhang W, Ou X, Wu X. Proteomics profiling of plasma exosomes in epithelial ovarian cancer: a potential role in the coagulation cascade, diagnosis and prognosis[J]. Int J Oncol, 2019, 54(5): 1719-1733.

- [4] Forstner R. Early detection of ovarian cancer[J]. Eur Radiol, 2020, 30(10): 5370-5373.
- [5] Zhang X, Chen Z. Tumor-specificity growth factor combined with tumor markers in nuclear medicine imaging to identify prostate cancer osteonosis[J]. J Healthc Eng, 2021, 10(1): 1-9.
- [6] Xu X, Wang W, Sun T, et al. The predicting role of serum TSGF and sIL-2R for the lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. Dis Markers, 2022, 2(1): 1-7.
- [7] 国家癌症中心, 国家肿瘤质控中心卵巢癌质控专家委员会. 中国卵巢癌规范诊疗质量控制指标(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(7): 609-614.
- [8] 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): 1-18.
- [9] Lei R, Yu Y, Li Q, et al. Deep learning magnetic resonance imaging predicts platinum sensitivity in patients with epithelial ovarian cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12(1): 1-12.
- [10] Zhang G, Yao W, Sun T, et al. Magnetic resonance imaging in categorization of ovarian epithelial cancer and survival analysis with focus on apparent diffusion coefficient value: correlation with Ki-67 expression and serum cancer antigen-125 level[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 1-9.
- [11] Tang L, Zhang X M. Serum TSGF and miR-214 levels in patients with hepatocellular carcinoma and their predictive value for the curative effect of transcatheter arterial chemoembolization[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(4): 2111-2117.
- [12] Yu C, Sun C. Diagnostic value of multislice spiral computed tomography combined with serum AFP, TSGF, and GP73 assay in the diagnosis of primary liver cancer[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 6(1): 1-5.
- [13] Shao T, Huang J, Zheng Z, et al. SCCA, TSGF, and the long non-coding RNA AC007271.3 are effective biomarkers for diagnosing oral squamous cell carcinoma[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(1): 26-38.
- [14] Song X, Liang B, Wang C, et al. Clinical value of color Doppler ultrasound combined with serum CA153, CEA and TSGF detection in the diagnosis of breast cancer[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(2): 1822-1828.
- [15] Li R, He C, Shen L, et al. NDRG4 sensitizes CRC cells to 5-FU by upregulating DDIT3 expression[J]. Oncol Lett, 2021, 22(5): 1-8.
- [16] Wen L, Liu L, Tong L, et al. NDRG4 prevents cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting neuronal apoptosis[J]. Genes Dis, 2019, 6(4): 448-454.
- [17] Zhao C, Ren Y, Zhang Y. NDRG4 alleviates myocardial infarction-induced apoptosis through the JAK2/STAT3 Pathway[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 4(1): 1-13.
- [18] Vaes N, Schonkeren S L, Rademakers G, et al. Loss of enteric neuronal NdrG4 promotes colorectal cancer via increased release of Nid1 and Fbln2[J]. EMBO Rep, 2021, 22(6): 1-17.
- [19] Shi H H, Liu H E, Luo X J. Hypermethylation-mediated silencing of NDRG4 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating mitochondrial function[J]. BMB Rep, 2020, 53(12): 658-663.
- [20] Jandrey E H F, Moura R P, Andrade L N S, et al. NDRG4 promoter hypermethylation is a mechanistic biomarker associated with metastatic progression in breast cancer patients[J]. NPJ Breast Cancer, 2019, 5(1): 1-12.

(收稿日期: 2023-08-01)

(校对编辑: 孙晓晴)