

论 著

MRI联合血清SDF-1、NDRG4诊断卵巢癌的应用价值*

王静静 李莹 相世峰*

邯郸市中心医院CT室 (河北邯郸 056000)

【摘要】目的 分析磁共振成像(MRI)联合血清基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、N-myc下游调节因子4(NDRG4)诊断卵巢癌的应用价值。方法 选取2021年11月至2023年11月本院收治的96例经病理学确诊的卵巢癌患者即为卵巢癌组,同期收治确诊为卵巢良性肿瘤患者96例为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清中SDF-1、NDRG4水平;血清SDF-1、NDRG4对卵巢癌的诊断价值绘制ROC曲线。采用四格表检测MRI联合血清SDF-1、NDRG4对卵巢癌的诊断价值。结果 与对照组相比,卵巢癌组患者血清中SDF-1水平显著升高,NDRG4水平显著降低($P<0.05$)。卵巢癌患者血清SDF-1、NDRG4水平与TNM分期、淋巴结转移、分化程度、CA125相关($P<0.05$)。血清SDF-1、NDRG4联合诊断卵巢癌发生的AUC显著高于单独诊断的AUC值($Z_{SDF-1+SDF-1+NDRG4}=2.084$, $P=0.037$; $Z_{NDRG4+SDF-1+NDRG4}=2.570$, $P=0.010$)。MRI联合血清SDF-1、NDRG4检测诊断卵巢癌的敏感性低于单一指标,特异性高于单一指标。结论 卵巢癌患者血清中SDF-1高表达、NDRG4低表达,MRI联合血清SDF-1、NDRG4检测能够提高对卵巢癌的诊断效能。

【关键词】磁共振成像;基质细胞衍生因子-1;N-myc下游调节因子4;卵巢癌;诊断

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】河北省2024年度医学科学研究课题计划(20240432)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.01.046

Application Value of MRI Combined with Serum SDF-1 and NDRG4 in the Diagnosis Of Ovarian Cancer*

WANG Jing-jing, LI Ying, XIANG Shi-feng*

CT Room, Handan Central Hospital, Handan 056000, Hebei Province, China

ABSTRACT

Objective To analyze the application value of magnetic resonance imaging (MRI) combined with serum stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) and N-myc downstream regulated gene 4 (NDRG4) in the diagnosis of ovarian cancer. **Methods** A total of 96 ovarian cancer patients diagnosed by pathology admitted to our hospital from November 2021 to November 2023 were regarded as the ovarian cancer group, while 96 patients diagnosed with benign ovarian tumors admitted were regarded as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the levels of SDF-1 and NDRG4 in serum; Diagnostic value of serum SDF-1 and NDRG4 in ovarian cancer. ROC curve was plotted. Four grid table was applied to detect the diagnostic value of MRI combined with serum SDF-1 and NDRG4 for ovarian cancer. **Results** Compared with the control group, the serum SDF-1 level in the ovarian cancer group was obviously increased, while the NDRG4 level was obviously reduced ($P<0.05$). the serum levels of SDF-1 and NDRG4 in ovarian cancer patients were correlated with TNM staging, lymph node metastasis, differentiation degree, and CA125 ($P<0.05$). The combined diagnosis of serum SDF-1 and NDRG4 for ovarian cancer had a obviously higher AUC value than single diagnosis ($Z_{SDF-1+SDF-1+NDRG4}=2.084$, $P=0.037$; $Z_{NDRG4+SDF-1+NDRG4}=2.570$, $P=0.010$). The sensitivity of MRI combined with serum SDF-1 and NDRG4 detection in diagnosing ovarian cancer was lower than that of a single indicator, and the specificity was higher than that of a single indicator. **Conclusion** SDF-1 is highly expressed and NDRG4 is low expressed in the serum of ovarian cancer patients. MRI combined with serum SDF-1 and NDRG4 detection can improve the diagnostic efficacy of ovarian cancer.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging; Stromal Cell Derived Factor 1; N-myc Downstream Regulated Gene 4; Ovarian Cancer; Diagnosis

卵巢癌是女性所有癌症的第五大死亡原因,人类上皮性卵巢癌约占卵巢恶性肿瘤的90%^[1]。尽管进行了积极的治疗,但5年生存率仍然很低,约为25%^[2]。磁共振成像(MRI)针对软组织的检测具有高敏感性,可以检测出彩超无法显示的微小病灶,在癌症疾病检测中已被广泛应用,但单独使用MRI检测具有一定的局限性^[3]。因此寻找新的卵巢癌诊断方法有重要的临床意义。趋化因子基质细胞衍生因子-1(SDF-1)与其唯一的受体CXCR4相互作用,在癌细胞的生物学行为中起重要作用^[4]。CXCR4存在于多种人类癌症中,如乳腺癌、前列腺癌和口腔鳞状细胞癌,CXCR4也表达于卵巢癌组织和细胞株中,近年来的研究证实了SDF-1/CXCR4轴与肿瘤细胞增殖、浸润和定向迁移之间的存在密切联系^[5]。N-myc下游调节因子4(NDRG4)被认为是一种肿瘤抑制因子,不仅有助于激素、离子、体液代谢和其他细胞代谢过程,还有助于应激反应,如缺氧环境下的应激反应和脂质毒性^[6]。研究证实,NDRG4与神经肿瘤、胃肠肿瘤、泌尿生殖系统肿瘤等癌症之间存在相关性^[7]。目前关于MRI联合血清SDF-1、NDRG4在卵巢癌中的研究甚少,基于此,本次通过研究MRI联合血清SDF-1、NDRG4对卵巢癌的诊断效能,以期对卵巢癌早期诊断提供更多的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 于2021年11月到2023年11月在本院收治的经病理学确诊的卵巢癌患者96例(卵巢癌组),同期收治确诊为卵巢良性肿瘤患者96例(对照组)。卵巢癌组年龄在45~58(52.30 ± 5.42)岁,身体质量指数(BMI)为(20.50 ± 2.10) kg/m^2 ,按照病理类型分为浆液性腺癌30例,内膜性腺癌24例,黏液性腺癌27例,其他15例。按照TNM分期来分I~II期54例,III~IV期42例;按照分化程度分为高分化32例,中分化38例,低分化26例;发生淋巴结转移39例;肿瘤直径 $<2\text{cm}$ 的有48例和 $\geq 2\text{cm}$ 的有48例。对照组年龄在44~58(52.24 ± 5.74)岁,BMI为(20.63 ± 2.18) kg/m^2 。两组一般资料比较无显著性差异($P>0.05$)。本研究已经通过本院伦理委员会的审批。

纳入标准:均经过组织病理学检测确诊;术前未进行放、化疗;符合《卵巢癌诊断的研究进展》^[8]中的诊断标准。排除标准:存在其他恶性肿瘤的患者;患有严重肝脏、肾脏、心脏功能异常的患者;存在传染性疾病患者;存在免疫性疾病的患者;存在精神异常的患者。本次研究所有研究对象均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血清SDF-1、NDRG4水平检测 所有研究对象在入院次日清晨空腹状态下抽取静脉血5mL,以669 $\times$ g的相对离心力离心10min,收集上清液,于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱待用。采用ELISA法检测血清中SDF-1(货号:EK196,购自于江莱生物科技有限公司)、NDRG4(货

【第一作者】王静静,女,主治医师,主要研究方向:医学影像学。E-mail: b06ugi@163.com

【通讯作者】相世峰,男,主任医师,主要研究方向:腹部影像诊断。E-mail: t97jhl@163.com

号：12184-1-AP，购自于武汉三鹰生物技术有限公司)水平，重复三遍取均值。

1.2.2 MRI检测 使用GE Discovery MR750 3.0T磁共振扫描仪进行MRI检查，所有研究对象均充盈膀胱，扫描下腹至盆底，检查序列为T1WI、T2WI。使用Gd-DTPA增强对比剂(0.1-0.2mmol/kg) T1WI：TR779ms，TE8.7ms，平扫使用T2WI：TR4877ms，矩阵为320mm×256mm，FOV为40mm×40mm。阳性判定为形态不规则，与周围交界模糊，增强后病灶明显强化；阴性为边界清楚，光滑，增强后轻微强化^[9]。

1.2.3 联合检查 以病理结果为“金标准”，确诊卵巢癌为阳性。MRI影像、血清SDF-1、NDRG4检测任意一项或一项以上诊断卵巢癌为阳性即判定三者联合检查为阳性。

1.3 统计学方法 采用软件SPSS 21.0分析数据，卵巢癌组和对照组的计数资料采用卡方检验，用n(%)表示。卵巢癌组和对照组的计量资料(正态分布且方差齐)比较行独立t检验。血清SDF-1、NDRG4对卵巢癌的诊断价值绘制ROC曲线并通过Z检验进行分析。采用四格表检测MRI联合血清SDF-1、NDRG4对卵巢癌的诊断价值。P<0.05视为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清SDF-1、NDRG4的比较 与对照组相比，卵巢癌组患者血清中SDF-1水平显著升高，NDRG4水平显著降低(P<0.05)。见表1。

表1 两组血清中SDF-1、NDRG4的比较(ng/mL)

组别	例数(n)	SDF-1	NDRG4
卵巢癌组	96	12.21±1.45	22.84±2.30
对照组	96	10.97±1.23	25.10±2.64
t	-	6.390	6.324
P	-	<0.001	<0.001

2.2 卵巢癌患者血清SDF-1、NDRG4水平与临床特征的关系 根据卵巢癌患者血清SDF-1、NDRG4水平的平均值将其分为高表达组(48例≥12.21ng/mL、49例≥22.84ng/mL)和低表达组(48例<12.21ng/mL、47例<22.84ng/mL)。卵巢癌患者SDF-1、NDRG4表达水平与年龄、BMI、病理类型、肿瘤直径无关(P>0.05)，与TNM分期、淋巴结转移、分化程度、CA125相关(P<0.05)。见表2所示。

2.3 血清SDF-1、NDRG4对卵巢癌的诊断价值 血清SDF-1、NDRG4诊断卵巢癌发生的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.721(95%CI: 0.652-0.783)和0.698(95%CI: 0.627-0.762)，截断值为11.675ng/mL、23.287ng/mL，敏感性分别为68.81%、69.23%，特异性分别为74.70%、59.84%。血清中两者联合诊断卵巢癌发生的AUC为0.774(95%CI: 0.708-0.831)，其敏感度、特异性分别为82.29%、55.46%，其中二者联合诊断的AUC显著高于单独诊断的AUC值(Z_{SDF-1~SDF-1+NDRG4}=2.084，P=0.037；Z_{NDRG4~SDF-1+NDRG4}=2.570，P=0.010)，见图1。

表2 卵巢癌患者血清SDF-1、NDRG4水平与临床特征的关系[n(%)]

临床特征	n	SDF-1高表达组(n=48)	SDF-1低表达组(n=48)	χ ² 值	P值	NDRG4高表达组(n=49)	NDRG4低表达组(n=47)	χ ² 值	P值
年龄(岁)									
≥50	50	28(58.33)	22(45.83)	1.503	0.220	27(55.10)	23(48.94)	0.365	0.545
<50	46	20(41.67)	26(54.17)			22(44.90)	24(51.06)		
BMI(kg/m ²)									
<20.5	47	25(52.08)	22(45.83)	0.375	0.540	26(53.06)	21(44.68)	0.674	0.412
≥20.5	49	23(47.92)	26(54.17)			23(46.94)	26(55.32)		
病理类型									
浆液性腺癌	30	15(31.25)	15(31.25)	3.081	0.379	16(32.65)	14(29.79)	2.585	0.460
内膜性腺癌	24	14(29.17)	10(20.83)			15(30.61)	9(19.15)		
黏液性腺癌	27	10(20.83)	17(35.42)			11(22.45)	16(34.04)		
其他	15	9(18.75)	6(12.50)			7(14.29)	8(17.02)		
TNM分期									
I~II	54	10(20.83)	44(91.67)	48.931	<0.001	42(85.71)	12(25.53)	35.307	<0.001
III~IV	42	38(79.17)	4(8.33)			7(14.29)	35(74.47)		
分化程度									
高分化	32	13(27.08)	19(39.58)	10.348	0.006	18(36.73)	14(29.79)	15.469	<0.001
中分化	38	15(31.25)	23(47.92)			26(53.06)	12(25.53)		
低分化	26	20(41.67)	6(12.50)			5(10.20)	21(44.68)		
淋巴结转移									
是	39	30(62.50)	9(18.75)	19.045	<0.001	7(14.29)	32(68.09)	28.786	<0.001
否	57	18(37.50)	39(81.25)			42(85.71)	15(31.91)		
肿瘤直径(cm)									
<2	48	23(47.92)	25(52.08)	0.167	0.683	27(55.10)	21(44.68)	1.042	0.307
≥2	48	25(52.08)	23(47.92)			22(44.90)	26(55.32)		
CA125(U/mL)									
<200	66	22(45.83)	44(91.67)	23.467	<0.001	44(89.80)	22(46.81)	20.634	<0.001
≥200	30	26(54.17)	4(8.33)			5(10.20)	25(53.19)		

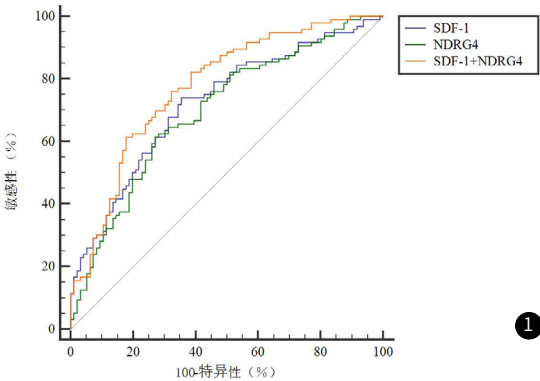


图1 ROC曲线分析结果图。

2.4 MRI联合血清SDF-1、NDRG4检测对卵巢癌的诊断价值 以病理检测为“金标准”，以血清SDF-1(≥11.675ng/mL为阳性)、NDRG4(<23.287ng/mL为阳性)判定。MRI联合血清SDF-1、NDRG4检测诊断卵巢癌的敏感性低于单一指标，特异性高于单一指标。见表3、4所示。

表4 MRI联合血清SDF-1、NDRG4检测对卵巢癌的诊断价值

诊断方法	敏感性(%)	特异性(%)	准确度(%)	约登指数
MRI	70.37	76.19	72.92	0.466
SDF-1	68.81	74.70	71.35	0.435
NDRG4	69.23	59.84	63.02	0.291
MRI+SDF-1+NDRG4	68.25	84.85	73.96	0.531

表3 MRI联合血清SDF-1、NDRG4检测对卵巢癌的诊断效能(n)

金标准	MRI		SDF-1		NDRG4		MRI+SDF-1+NDRG4		合计
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	
阳性	76	20	75	21	45	51	86	10	96
阴性	32	64	34	62	20	76	40	56	96
合计	108	84	109	83	65	127	126	66	192

3 讨 论

由于卵巢癌的初始症状不明确，大多数患者直到进入晚期才得到诊断^[10]。MRI能够检测卵巢的整体结构，可以多方面鉴别病灶，软组织的分辨率较高^[11]。但其难以区别直径<1cm的淋巴结和炎性结节，对卵巢表面粘连以及小范围的肿瘤侵袭诊断较为困难，并且对不典型的卵巢癌和囊肿的鉴别效能较低^[12]。因此寻找合适的卵巢癌诊断方式对早期治疗有重要的意义。

SDF-1作为肿瘤细胞化学引诱剂和内皮干细胞引诱剂，在自分泌生长刺激中具有多效性作用，可促进肿瘤血管形成，并可抑制肿瘤免疫，此外，SDF-1的表达可预测结直肠癌、食管癌和乳腺癌的淋巴结转移^[13]。SDF-1存在于95%的卵巢癌腹水中，而CXCR4是唯一在卵巢癌细胞中表达的趋化因子受体，在大约80%的卵巢癌组织中表达，但在正常卵巢上皮中不表达，使其成为卵巢癌靶向治疗的一个有前途的靶点^[14]。SDF-1通过CXCR4促进肿瘤生长、增强肿瘤血管生成、抑制肿瘤免疫、参与肿瘤转移，在肿瘤发病机制中具有多种作用^[15]。SDF-1还可以促进TNF-α表达，从而激活核因子κB(NF-κB)并作用于肿瘤细胞，诱导细胞表面CXCR4表达^[16]。在本次研究中，与对照组相比，卵巢癌组患者血清中SDF-1水平显著升高，与前人研究结果基本一致^[14]，表明SDF-1参与卵巢癌的发生过程。

NDRG4在人类肿瘤中表达降低，而其过表达可抑制癌细胞增殖、迁移、代谢和侵袭能力，与癌症临床病理状况呈负相关^[17]。在胶质母细胞瘤中，NDRG4对星形胶质细胞的存活至关重要^[18]。在恶性脑膜瘤中，NDRG4还通过抑制p53表达来抑制细胞凋亡，从而发挥癌基因作用^[19]。然而，目前对其他肿瘤的研究发现，NDRG4可作为肿瘤抑制因子发挥作用，这种反向效应可能表明NDRG4在不同类型的癌症中具有组织特异性^[20]。在胃癌中，NDRG4表达水平显著降低更可能导致预后不良^[21]。在乳腺癌中，NDRG4在致癌过程中表达降低，在NDRG4表达较高的患者中发现预后良好^[22]。在本次研究中，与对照组相比，卵巢癌组患者血清中NDRG4水平显著降低，表明NDRG4与卵巢癌的发生有关。

卵巢癌患者血清SDF-1、NDRG4水平与TNM分期、淋巴结转移、分化程度、CA125相关，提示SDF-1、NDRG4能够影响卵巢癌病理特征。血清SDF-1、NDRG4联合诊断卵巢癌发生的AUC显著高于单独诊断的AUC值，表明血清SDF-1、NDRG4有成为诊断卵巢癌发生的生物学标志物的可能。MRI联合血清SDF-1、NDRG4检测诊断卵巢癌的特异性高于单一指标，提示三者联合诊断能够提高卵巢癌的诊断效能，降低诊断失误风险，弥补单一诊断的不足之处。

综上所述，卵巢癌患者血清中SDF-1水平高表达，NDRG4水平低表达，MRI联合血清SDF-1、NDRG4对卵巢癌有较高的诊断价值。但本次研究纳入的样本量有限，后续将扩大样本量深入探究。

参考文献

[1] 武文月, 邓迎红. 彩超联合血清CA125对卵巢上皮性肿瘤的诊断价值[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(5): 64-65.

[2] 钟艳, 李秀敏, 曹淑玲. 二甲双胍对非糖尿病肥胖的卵巢癌患者化疗耐药性和生存期的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(5): 461-463.

[3] 刘荣亮, 赵仁源, 夏顺英. 动态对比增强磁共振成像在卵巢癌中的应用观察[J]. 中国CT和MRI杂志, 2024, 22(4): 122-124.

[4] 郑洋, 郝海静, 刘晓奇. SDF-1/CXCR4在骨微环境及骨疾病中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(1): 160-163, 166.

[5] 陈霞, 武馨馨, 刘星佑, 等. 过表达NKx2.5基因间充质干细胞增强SDF-1/CXCR4轴归巢改善心肌梗死功能[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(6): 660-666.

[6] 李委佳, 贾朝阳, 冯书君, 等. NDRG4通过Wnt/β-catenin信号转导通路抑制卵巢癌细胞的迁移和侵袭能力[J]. 实用肿瘤杂志, 2019, 34(6): 497-502.

[7] 罗会芳, 张勇. NDRG4在宫颈癌细胞中的表达及其对增殖的影响[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(22): 3673-3676.

[8] 周恒, 张晓霞. 卵巢癌诊断的研究进展[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(4): 15-18.

[9] 姜文婧, 张绒绒. MRI检查联合血清CA19-9检测对卵巢癌的诊断价值[J]. 癌症进展, 2019, 17(18): 2137-2139, 2222.

[10] 杨平, 赵帅华. 卵巢癌组织LGR4蛋白表达与临床病理特征、术后复发的关系研究[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(7): 92-95.

[11] 李刚, 郑继爱, 于鹏. MRI与超声对胎盘植入深度评估的对比分析[J]. 浙江实用医学, 2020, 25(1): 68-71.

[12] Schmidt S, Meuli R A, Achdari C, et al. Peritoneal carcinomatosis in primary ovarian cancer staging comparison between mdct, mri, and 18 f-fdg pet/ct[J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(5): 371-377.

[13] Khare T, Bissonnette M, Khare S. CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis in colorectal cancer: therapeutic target in preclinical and clinical studies[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7371-7378.

[14] 王妮妮, 王芳. 奥拉帕利维持治疗铂敏感复发性卵巢癌疗效及血清HE4, SDF-1, CA125变化分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(3): 373-377.

[15] 时周云, 陈红晶, 钱琳玉, 等. SEMA3F通过CXCR4/JAK2/STAT3通路抑制子宫内腺癌细胞增殖, 侵袭, 迁移及血管生成[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(7): 1218-1225.

[16] Zhao Y, Pu G, Li Y, et al. Serum levels of CXCR4, SDF-1, MCP-1, NF-κB and ERK1/2 in patients with skeletal fluorosis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(24): 16555-16562.

[17] Vaes N, Schonkeren SL, Rademakers G, et al. Loss of enteric neuronal NdrG4 promotes colorectal cancer via increased release of Nid1 and Fb1n2[J]. EMBO Rep, 2021, 22(6): 51913-51921.

[18] 柯楠, 刘凯, 陈娇, 等. MRI联合血清TSGF、NDRG4在上皮性卵巢癌诊断中的作用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2024, 22(4): 119-121.

[19] Kotipatruni RP, Ren X, Thotala D, et al. NDRG4 is a novel oncogenic protein and p53 associated regulator of apoptosis in malignant meningioma cells[J]. Oncotarget, 2015, 6(19): 17594-17604.

[20] Shi HH, Liu HE, Luo XJ. Hypermethylation-mediated silencing of NDRG4 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating mitochondrial function[J]. BMB Rep, 2020, 53(12): 658-663.

[21] 刘银花. 胃癌组织中SFRP2和NDRG4的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(1): 31-34.

[22] Jandrey EHF, Moura RP, Andrade LNS, et al. NDRG4 promoter hypermethylation is a mechanistic biomarker associated with metastatic progression in breast cancer patients[J]. NPJ Breast Cancer, 2019, 5(2): 1-11.

(收稿日期: 2024-01-10)
(校对编辑: 江丽华)