

· 论著 ·

上皮性卵巢癌组织中ALDH1、Notch3表达情况及与预后的相关性分析

姜旭丰* 李继尧

平顶山市妇幼保健院病理科(河南 平顶山 467000)

【摘要】目的 分析上皮性卵巢癌组织中乙醛脱氢酶1(ALDH1)、Notch3表达情况及与预后的相关性。**方法** 将2017年2月至2021年2月于本院进行诊治的行上皮性卵巢癌手术患者138例患者作为研究对象,对所有患者的性别、年龄、临床分期、淋巴结转移情况等统计,采用聚合酶链式反应(PCR)方法对患者肿瘤组织ALDH1、Notch3表达进行检测。对所有患者进行2年的随访,记录患者的生存状况,按照随访结果分为死亡组和生存组,其中生存组110例,死亡组28例。将ALDH1、Notch3表达情况与上皮性卵巢癌临床病理特征的相关性进行分析,对上皮性卵巢癌患者预后的影响因素进行单因素分析,对上述因素进一步分析,筛选影响上皮性卵巢癌患者预后的危险因素。**结果** ALDH1表达与患者年龄、肿瘤最大直径、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况均无明显相关性(均 $P>0.05$),而与临床分期存在相关性($P<0.05$);Notch3表达与患者年龄、肿瘤最大直径无相关性($P>0.05$),而与肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结转移情况存在相关性(均 $P<0.05$);单因素分析结果显示,生存组临床分期为I~II期的患者占比相较于死亡组升高,存在淋巴结转移的患者占比相较于死亡组下降,生存组患者ALDH1、Notch3相对表达量比死亡组低(均 $P<0.05$);进一步分析发现,影响上皮性卵巢癌患者预后的危险因素有临床分期、淋巴结转移、ALDH1表达、Notch3表达(OR=2.633、2.649、2.622、2.399,均 $P<0.05$)。**结论** 上皮性卵巢癌组织中ALDH1、Notch3表达情况与临床病理特征之间存在着密切的关系,ALDH1、Notch3表达可用于对上皮性卵巢癌患者的预后进行评估,通过对ALDH1、Notch3进行靶向抑制可为临床的治疗提供参考,从而对上皮性卵巢癌细胞的增殖进行抑制,对细胞的凋亡起到促进作用。

【关键词】 上皮性卵巢癌;乙醛脱氢酶1;Notch3;病理特征;预后;相关性

【中图分类号】 R737.31

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.2.044

ALDH 1 and Notch3 Expression and Correlation with Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer Tissues

JIANG Xu-feng*, LI Ji-yao.

Department of Pathology, Maternal and Child Health Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan 467000, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the expression of acetaldehyde dehydrogenase 1 (ALDH 1) and Notch3 and the correlation with prognosis in epithelial ovarian cancer tissues. **Methods** For 138 patients undergoing epithelial ovarian cancer surgery from February 2017 to February 2021, the sex, age, clinical stage, lymph node metastasis were calculated, and the expression of the ALDH 1 and Notch3 in the patients was detected by polymerase chain reaction (PCR) method. All patients were followed up for 2 years to record the survival status, and were divided according to the death group and survival groups, including 110 in the survival group and 28 in the death group. The correlation between ALDH 1 and Notch3 expression and the clinicopathological characteristics of epithelial ovarian cancer was analyzed, and the univariate factors influencing the prognosis of epithelial ovarian cancer patients were analyzed, and the above factors were further analyzed to screen the risk factors affecting the prognosis of epithelial ovarian cancer patients. **Results** There was no obvious correlation between ALDH 1 expression and patient age, maximum tumor diameter, tumor differentiation, and lymph node metastasis (all $P>0.05$). And there was a correlation with the clinical stage ($P<0.05$). There was no correlation between Notch3 expression and patient age and maximum diameter of tumor ($P>0.05$). However, there was a correlation with tumor differentiation, clinical stage and lymph node metastasis ($P<0.05$). The results of the univariate analysis showed that, the proportion of patients with clinical stage I~II in the survival group increased compared to the death group. The proportion of patients with lymph node metastasis decreased compared to the death group. The relative expression of ALDH 1 and Notch3 in the survival group was lower than that in the death group ($P<0.05$). Further analysis revealed that, the risk factors affecting the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer were clinical stage, lymph node metastasis, ALDH 1 expression, and Notch3 expression (OR=2.633, 2.649, 2.622, 2.399, all cases: $P<0.05$). **Conclusion** There is a close relationship between ALDH 1 and Notch3 expression and clinicopathological features. The expression of ALDH 1 and Notch3 can be used to evaluate the prognosis of epithelial ovarian cancer patients. Targeted inhibition of ALDH 1 and Notch3 can provide a reference for clinical treatment, so as to inhibit the proliferation of epithelial ovarian cancer cells and promote the apoptosis of cells.

Keywords: Epithelial Ovarian Cancer; Acetaldehyde Dehydrogenase 1; Notch3; Pathological Features; Prognosis; Correlation

作为临床病死率较高的妇科恶性肿瘤,大部分卵巢癌患者确诊时已处于晚期,因此死亡率一直居高不下^[1]。上皮性卵巢癌患者早期并无明显症状,当出现盆腔肿瘤增大时可出现腹胀、腹痛等,而晚期患者则可出现消瘦、食欲缺乏、胃肠功能紊乱等。随着医学技术的不断进步,手术、化疗方案的改进,该病的死亡率有一定程度的下降,但其有效治疗率仍较低。因此,临床应重点关注恶性肿瘤的早期诊断,并早期对患者预后进行评估。肿瘤干细胞可能引发了肿瘤的产生,而干细胞分化后可产生多种多样的分化细胞,而这也是当前肿瘤治疗有效率较低的原因。乙醛脱氢酶1(ALDH1)作为肿瘤干细胞的标志物,其属于醛脱氢酶家族,其在多种组织分化中均起到重要作用^[2],据相关报道证实,ALDH1可作为大部分恶性肿瘤干细胞分子的标志物,但其是否可用于上皮性卵巢癌患者预后的评估尚不明确^[3]。Notch3属于

一种跨膜蛋白受体,其在大部分恶性肿瘤中异常表达,在细胞的增殖、分化等过程中占有重要的位置^[4]。有学者的研究显示,Notch3在卵巢癌中呈高表达,与该疾病的发生与发展存在着密不可分的关系^[5]。鉴于此,本研究将2017年2月至2021年2月于本院进行诊治的行上皮性卵巢癌手术患者138例患者作为研究对象,重点探讨了上皮性卵巢癌组织中ALDH1、Notch3表达情况及与预后的相关性,现作如下报道。

1 资料与方法

1.1 研究对象 将2017年2月至2021年2月于本院进行诊治的行上皮性卵巢癌手术患者138例患者作为研究对象,年龄35~66岁,平均(48.86±5.80)岁;病理类型:浆液性癌88例,黏液性癌50例。纳入标准:与《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)》^[6]

【第一作者】姜旭丰,女,主治医师,主要研究方向:妇科病理诊断。E-mail: 1713843365@qq.com

【通讯作者】姜旭丰

中的相关诊断标准符合者，且经病理检查结果确诊者；患者在半个月内未使用过抗炎药物治疗者；术前未接受过防、化疗治疗者等。排除标准：患有精神疾病者；伴有其他恶性肿瘤者；伴有其他重大器官严重疾病者等。

1.2 研究方法 选择所有患者肿瘤组织样本，采用爱必信生物科技有限公司生产的TRIZol RNA试剂盒对总RNA进行提取，采用紫外分光光度计对总RNA的浓度、纯度进行检测。采用上海联迈生物工程有限公司生产的反转录试剂盒对总RNA进行反转录反应，对反转录产物进行聚合酶链式反应(PCR)扩增，并对各组基因的相对表达量进行计算。

1.3 随访情况 对所有患者的性别、年龄、临床分期、淋巴结转移情况等统计，对所有患者进行2年的随访，记录患者的生存状况，按照随访结果分为死亡组和生存组，其中生存组110例，死亡组28例。

1.4 观察指标 将ALDH1、Notch3表达情况与上皮性卵巢癌临床病理特征的相关性进行分析。对上皮性卵巢癌患者预后的影响因素进行单因素分析。将上述因素中有统计学差异的因素进一步分析，筛选影响上皮性卵巢癌患者预后的危险因素。

1.5 统计学方法 采用SPSS 24.0统计软件处理数据，计数资料以

[例(%)]表示，采用 χ^2 检验；计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用t检验，采用多因素Logistic回归分析对影响上皮性卵巢癌患者预后的危险因素进行分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ALDH1、Notch3表达情况与上皮性卵巢癌临床病理特征的相关性 ALDH1表达与患者年龄、肿瘤最大直径、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况均无明显相关性(均 $P > 0.05$)，而与临床分期存在相关性($P < 0.05$)；Notch3表达与患者年龄、肿瘤最大直径无相关性($P > 0.05$)，而与肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结转移情况存在相关性(均 $P < 0.05$)，见表1。

2.2 单因素分析 单因素分析结果显示，生存组临床分期为I~II期的患者占比相较于死亡组升高，存在淋巴结转移的患者占比相较于死亡组下降，生存组患者ALDH1、Notch3相对表达量比死亡组低($P < 0.05$)，见表2。

2.3 多因素Logistic回归分析 将表2中的因素进一步分析进行筛选发现，临床分期、淋巴结转移、ALDH1表达、Notch3表达是影响上皮性卵巢癌患者预后的危险因素($OR = 2.633、2.649、2.622、2.399$ ，均 $P < 0.05$)，见表3。

表1 ALDH1、Notch3表达情况与上皮性卵巢癌临床病理特征的相关性

| 临床病理参数 | 例数 | ALDH1 mRNA | t值 | P值 | Notch3 mRNA | t值 | P值 |
|---------|-----|------------|-------|--------|-------------|-------|-------|
| 年龄 | | | 0.502 | 0.616 | | 0.037 | 0.970 |
| ≥60岁 | 74 | 5.38±1.09 | | | 2.05±1.56 | | |
| <60岁 | 64 | 5.47±1.00 | | | 2.06±1.58 | | |
| 肿瘤最大直径 | | | 0.517 | 0.606 | | 0.099 | 0.921 |
| >3 cm | 102 | 5.39±1.08 | | | 2.06±1.02 | | |
| ≤3 cm | 36 | 5.50±1.15 | | | 2.08±1.09 | | |
| 肿瘤分化程度 | | | 0.053 | 0.958 | | 2.046 | 0.043 |
| 高 | 52 | 5.40±1.02 | | | 1.89±0.85 | | |
| 中、低 | 86 | 5.41±1.10 | | | 2.20±0.87 | | |
| 临床分期 | | | 7.318 | <0.001 | | 2.175 | 0.031 |
| I~II期 | 115 | 4.28±1.00 | | | 2.03±0.35 | | |
| III~IV期 | 23 | 6.19±1.70 | | | 2.21±0.42 | | |
| 淋巴结转移 | | | 1.093 | 0.277 | | 2.273 | 0.025 |
| 有 | 16 | 5.80±1.20 | | | 2.13±0.14 | | |
| 无 | 122 | 5.50±1.01 | | | 2.04±0.15 | | |

注：ALDH1：乙醛脱氢酶1。

表2 上皮性卵巢癌患者预后的影响因素

| 因素 | 例数 | 生存组(110例) | 死亡组(28例) | χ^2/t 值 | P值 |
|-------------|-----|------------|-----------|--------------|--------|
| 年龄 | | | | 0.185 | 0.667 |
| ≥60岁 | 74 | 60(81.08) | 14(18.92) | | |
| <60岁 | 64 | 50(78.13) | 14(21.88) | | |
| 肿瘤最大直径 | | | | 3.174 | 0.075 |
| >3 cm | 102 | 85(83.33) | 17(16.67) | | |
| ≤3 cm | 36 | 25(69.44) | 11(30.56) | | |
| 肿瘤分化程度 | | | | 2.270 | 0.132 |
| 高 | 52 | 38(73.08) | 14(26.92) | | |
| 中、低 | 86 | 72(83.72) | 14(16.28) | | |
| 临床分期 | | | | 28.102 | <0.001 |
| I~II期 | 115 | 101(87.83) | 14(12.17) | | |
| III~IV期 | 23 | 9(39.13) | 14(60.87) | | |
| 淋巴结转移 | | | | 22.999 | <0.001 |
| 有 | 16 | 5(31.25) | 11(68.75) | | |
| 无 | 122 | 105(86.07) | 17(13.93) | | |
| ALDH1相对表达量 | | 5.11±1.10 | 6.40±1.81 | 4.788 | <0.001 |
| Notch3相对表达量 | | 2.05±0.10 | 2.14±0.16 | 3.715 | 0.000 |

表3 影响上皮性卵巢癌患者预后的危险因素

| 变量 | β值 | SE值 | Wald × ² 值 | P值 | OR值(95%CI值) |
|----------|-------|-------|-----------------------|-------|--------------------|
| 临床分期 | 0.968 | 0.417 | 4.558 | 0.033 | 2.633(1.163~5.961) |
| 淋巴结转移 | 0.974 | 0.425 | 8.365 | 0.004 | 2.649(1.151~6.092) |
| ALDH1表达 | 0.964 | 0.432 | 4.326 | 0.038 | 2.622(1.124~6.115) |
| Notch3表达 | 0.875 | 0.411 | 6.552 | 0.010 | 2.399(1.072~5.369) |

3 讨论

作为妇科较为常见的恶性肿瘤，卵巢癌可发生于任何年龄段，有关报道指出，肿瘤微环境的复杂性可直接对卵巢癌患者预后产生影响^[7]。且慢性炎症与卵巢癌的发生、发展存在着密不可分的关系，炎症反应会使细胞受损，产生基因突变，进而对肿瘤的发展进程产生影响^[8]。上皮性卵巢癌的发生率占卵巢癌总发生率的60%左右，由于该病发病较为隐匿，约80%左右的患者在发现时已出现腹腔内种植、肝实质转移等，因此该病的死亡率较高^[9]。

临床对于上皮性卵巢癌诊断率的提高多依赖于影像学检查、CA125的检测等，但大部分医院不具备上述条件。根据上皮性卵巢癌患者的临床分期的不同，选择合适的治疗方法有助于延长患者的生存期。目前多通过肿瘤细胞减灭术对上皮性卵巢癌患者进行治疗，其治疗原则在于最大程度对全部的原发瘤、转移瘤进行切除，包括全子宫、双附件、腹膜后系统淋巴结切除术；还可通过化疗方案、激素治疗、再次剖腹探查术等进行治疗，上述治疗方法虽取得了一定的治疗效果，但该病的死亡率仍较高^[10-11]。采取合适的指标对上皮性卵巢癌患者的预后进行评估是临床亟待解决的问题。ALDH1作为醛脱氢酶家族的成员之一，其主要作用在于参与多种组织的分化，是卵巢癌干细胞生长的不可或缺的条件之一；卵巢癌的发生与肿瘤干细胞之间存在相关性，卵巢癌的组织中肿瘤干细胞中包括许多标志物，其中就有ALDH1，肿瘤干细胞在肿瘤组织中含量较少，但却是引发肿瘤复发、转移的重要物质。本研究中对反转录产物进行PCR扩增，之后检测得出卵巢癌组织中ALDH1 mRNA的水平较高，这一研究结果表明ALDH1可用于对卵巢癌的诊断，而肿瘤组织的干细胞数量可直接反映卵巢癌患者预后状况。王刚华等^[12]的研究结果显示，可将ALDH1用于评估肿瘤患者的预后，其原因在于，ALDH1表达的异常升高则预示着肿瘤患者预后较差。

Notch信号通路在其进化的过程中较为保守，其直接接触细胞，对细胞的增殖与分化进行调节^[13]。上世纪90年代，Notch信号通路被证实与肿瘤之间存在关系。Notch信号通路在多种肿瘤的发生与发展中均起到关键的作用，其主要对细胞的分化、增殖进行调节，Notch受体包括Notch1、Notch2、Notch3，以及Notch4，当其受体结合配体后，Notch信号通路则被激活，而HesL也随之处于被激活的状态，Notch信号通路被证实多种肿瘤中起到不同的作用，可起到抗癌作用，同时也可起到促进癌症进展的作用，如在皮肤癌、前列腺癌中，Notch信号通路可起到促进癌症进展的作用^[14]。随后有学者的研究继续发现，Notch信号通路在卵巢癌组织中呈现异常表达的状态^[15]。近期有研究结果显示，Notch基因在卵巢癌的进展过程中起着至关重要的作用，对Notch3进行抑制即可对肿瘤细胞的增殖进行抑制^[16]。本研究中对ALDH1、Notch3表达情况与上皮性卵巢癌临床病理特征的相关性进行分析发现，ALDH1表达与患者年龄、肿瘤最大直径、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况均无明显相关性，而与临床分期存在相关性；Notch3表达与患者年龄、肿瘤最大直径无相关性，而与肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结转移情况存在相关性，表明ALDH1、Notch3表达可能作为一种致癌基因参与了上皮性卵巢癌的发生、发展过程。本研究对上皮性卵巢癌患者预后的影响

因素进行了单因素及多因素分析，结果得出，影响上皮性卵巢癌患者预后的危险因素在于临床分期、淋巴结转移、ALDH1表达、Notch3表达，提示ALDH1、Notch3表达可用于对上皮性卵巢癌患者的预后进行评估，与陈洁等^[17]的研究结果基本相符。

综上所述，上皮性卵巢癌组织中ALDH1、Notch3表达情况与临床病理特征之间存在着密切的关系，ALDH1、Notch3表达可用于对上皮性卵巢癌患者的预后进行评估，通过对ALDH1、Notch3进行靶向抑制可为临床的治疗提供参考，从而对上皮性卵巢癌细胞的增殖进行抑制，对细胞的凋亡起到促进作用，但本研究尚存在一定的不足之处，可扩大样本量进行深入研究，以保证研究结果的准确性。

参考文献

- [1]DSIJ Dionísio,Cunha A I,Saraiva I A,et al.LRP1B expression as a putative predictor of response to pegylated liposomal doxorubicin treatment in ovarian cancer[J].Pathobiology,2021,88(6):400-411.
- [2]Jakob M,Sharaf K,Schirmer M,et al.Role of cancer stem cell markers ALDH1,BCL11B,BMI-1,and CD44 in the prognosis of advanced HNSCC[J].Strahlenther Onkol,2021,197(3):231-245.
- [3]马爽,乔娜,张静,等.肿瘤干细胞标志物ALDH1在恶性肿瘤中表达特点与预后关系的研究进展[J].医学综述,2020,26(5):920-923,929.
- [4]Jia D,Underwood J,Xu Q,et al.NOTCH2/NOTCH3/DLL3/MAML1/ADAM17 signaling network is associated with ovarian cancer[J].Oncol Lett.2019,17(6):4914-4920.
- [5]Pei Y,Li K,Lou X,et al.miR-1299/NOTCH3/TUG1 feedback loop contributes to the malignant proliferation of ovarian cancer[J].Oncol Rep.2020,44(2):438-448.
- [6]中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(7):739-749.
- [7]Palavalli Parsons LH,Challa S,Gibson BA,et al.Identification of PARP-7 substrates reveals a role for MARYLUNG in microtubule control in ovarian cancer cells[J].Elife.2021,10:e60481.
- [8]He L,Bulanova D,Oikkonen J,et al.Network-guided identification of cancer-selective combinatorial therapies in ovarian cancer[J].Brief Bioinform,2021,22(6):bbab272.
- [9]喻朝霞,潘陶强,张云荣,等.上皮性卵巢癌组织中TGF-β1和MDR1表达与患者临床病理特征的关系[J].贵州医科大学学报,2021,46(1):120-124.
- [10]侯晓茹,郭田田,秦峰.新辅助化疗联合中间性肿瘤细胞减灭术治疗晚期上皮性卵巢癌的疗效及对HE4、VEGF、CA125水平的影响[J].癌症进展,2018,16(6):722-725.
- [11]邵思齐,冯炜炜.晚期上皮性卵巢癌中间减灭术的手术结局及预后相关因素分析[J].现代妇产科进展,2022,31(5):346-351.
- [12]王刚华,董晓红,刘惠,等.术前外周血纤维蛋白原/白蛋白比值与乙醛脱氢酶1水平在卵巢癌患者中的预后意义[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(1):121-124.
- [13]郭强,廖新伟.miR-139-5p通过调节Notch信号通路对乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响[J].现代肿瘤医学,2020,28(1):22-26.
- [14]贺敏.腹腔灌注联合静脉化疗对晚期上皮性卵巢癌的疗效及其对Notch3、CD133的影响[J].实用癌症杂志,2016,31(10):1700-1702.
- [15]李根林,刘杰,谢晶,等.miR-122-5p靶向ADAM10调控Notch信号通路对人卵巢癌细胞SKOV-3的上皮-间质转化的抑制作用[J].安徽医科大学学报,2021,56(1):54-59.
- [16]乔谷媛,申向丽,刘春燕,等.Notch信号通路在低剂量铅暴露对卵巢癌细胞体外致瘤功能中的作用[J].实用预防医学,2019,26(12):1519-1521.
- [17]陈洁,陈香,郭艳雪,等.ALDH1、ErbB2表达与上皮性卵巢癌组织临床病理特征和预后的关系[J].实用癌症杂志,2022,37(8):1265-1268.

(收稿日期: 2023-04-25)

(校对编辑: 赵望淇)