

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.014

# 血清 NDRG4、sB7-H4 对上皮性卵巢癌患者肿瘤细胞减灭术后复发的预测价值

裴益明<sup>1</sup>, 王 蕾<sup>2</sup>, 王 苗<sup>1△</sup>

咸阳市第一人民医院:1. 检验科;2. 妇产科, 陕西咸阳 712000

**摘 要:**目的 探讨血清抑癌基因 N-myc 下游调节因子 4(NDRG4)、可溶性 B7-H4(sB7-H4)对上皮性卵巢癌(EOC)患者肿瘤细胞减灭术(PTCR)后复发的预测价值。方法 选择 2015 年 6 月至 2018 年 6 月在咸阳市第一人民医院妇产科行 PTCR 的 85 例 EOC 患者为研究对象,术前检测血清 NDRG4、sB7-H4 水平,术后均给予常规化疗,出院后均定期随访 3 年,统计复发例数,根据复发情况将患者分为复发组和未复发组。分析 EOC 患者 PTCR 后复发的影响因素以及血清 NDRG4、sB7-H4 预测 EOC 患者 PTCR 后复发的价值。结果 随访 3 年,失访 2 例,剩余 83 例患者中复发 32 例,未复发 51 例,复发率为 38.55%。复发组术前血清 NDRG4 水平低于未复发组( $P<0.05$ ),sB7-H4 水平高于未复发组( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,残余病灶最大径 $\geq 1$  cm、NDRG4 水平降低、sB7-H4 水平升高是 EOC 患者 PTCR 后复发的危险因素( $P<0.05$ )。联合 NDRG4、sB7-H4 预测 EOC 患者 PTCR 后复发的曲线下面积为 0.806,高于两指标单独检测的 0.706、0.711。结论 血清 NDRG4 水平降低、sB7-H4 水平升高、残余病灶最大径 $\geq 1$  cm 是 EOC 患者 PTCR 后复发的危险因素,联合检测 NDRG4、sB7-H4 对于术后复发风险具有一定预测价值。

**关键词:** N-myc 下游调节因子 4; 可溶性 B7-H4; 上皮性卵巢癌; 肿瘤细胞减灭术; 复发; 预测价值

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)19-2643-05

## Predictive value of serum NDRG4 and sB7-H4 for recurrence after primary tumor cell reduction in patients with epithelial ovarian cancer

PEI Yiming<sup>1</sup>, WANG Lei<sup>2</sup>, WANG Miao<sup>1△</sup>

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Xianyang First People's Hospital, Xianyang, Shaanxi 712000, China

**Abstract: Objective** To investigate the predictive value of serum tumor suppressor gene N-myc downstream regulator 4 (NDRG4) and soluble B7-H4 (sB7-H4) for recurrence after primary tumor cell reduction (PTCR) in patients with epithelial ovarian cancer (EOC). **Methods** A total of 85 patients with EOC who underwent PTCR in Xianyang First People's Hospital from June 2015 to June 2018 were selected. Serum NDRG4 and sB7-H4 levels were detected before surgery, and routine chemotherapy was given after surgery. All patients were followed up for 3 years after discharge. The number of recurrence cases were counted, and patients were divided into recurrence group and non-recurrence group according to the recurrence situation. Influencing factors of recurrence PTCR in patients with EOC were analyzed, and the value of serum NDRG4 and sB7-H4 in predicting recurrence after PTCR in patients with EOC. **Results** In the follow-up of 3 years, two cases were lost to follow-up, 32 cases recurred, 51 cases did not relapse, and the recurrence rate was 38.55%. The preoperative serum NDRG4 level in the recurrence group was lower than that in the non-recurrence group ( $P<0.05$ ). The sB7-H4 level was higher than that in the non-recurrence group ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression showed that residual lesion  $\geq 1$  cm, reduced NDRG4 level, and increased sB7-H4 level were risk factors for recurrence after PTCR in patients with EOC ( $P<0.05$ ). Combined with NDRG4 and sB7-H4, the area under the curve for predicting the recurrence after PTCR in patients with EOC was 0.806, which was higher than 0.706 and 0.711 detected by the two indexes alone. **Conclusion** The decrease of serum NDRG4 level, the increase of sB7-H4 level and residual lesion  $\geq 1$  cm are the risk factors of recurrence after PTCR in patients with EOC. The combined detection of NDRG4 and sB7-H4 has a certain predictive value for the risk of postoperative recurrence.

**Key words:** N-myc downstream regulator 4; soluble B7-H4; epithelial ovarian cancer; primary tumor cell reduction; recurrence; predictive value

卵巢癌是全球范围内女性第七大常见恶性肿瘤,也是导致癌症死亡的第八大原因<sup>[1]</sup>,多数上皮性卵巢癌(EOC)患者失去根治性手术机会,肿瘤细胞减灭术(PTCR)是治疗中晚期 EOC 的主要方法,但是术后复发率较高,复发促使癌症进展<sup>[2]</sup>。分析 EOC 复发相关因素以及预测复发的生物学标志物对于改善患者预后十分重要。抑癌基因 N-myc 下游调节因子 4(NDRG4)是一种新型广谱抑癌基因,可抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和血管生成,促使肿瘤细胞凋亡,NDRG4 低表达与肿瘤复发转移密切相关<sup>[3]</sup>。可溶性 B7-H4(sB7-H4)是 T 细胞共抑制分子,可下调抗原特异性免疫反应,抑制 T 细胞增殖、细胞周期进程和细胞因子产生,在食管鳞状细胞癌、胰腺癌、胃癌等各种人类肿瘤中过度表达,与肿瘤进展密切相关<sup>[4]</sup>。本研究通过检测血清 NDRG4、sB7-H4 水平,分析其与 EOC 患者 PTCR 后复发的关系以及其预测复发的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 6 月至 2018 年 6 月咸阳市第一人民医院妇产科收治的 85 例 EOC 患者为研究对象,年龄 42~65 岁,平均(58.12±5.49)岁;组织学类型:浆液性癌 68 例,黏液性癌 12 例,内膜样癌 5 例;分化程度:中高度分化 32 例,低度分化 53 例;国际妇产科学联合会(FIGO)分期:Ⅲ期 48 例,Ⅳ期 37 例。本研究获得咸阳市第一人民医院伦理委员会批准,患者及其家属均签署同意书。纳入标准:(1)经病理学证实为 EOC;(2)符合手术指征,且无禁忌证,均接受 PTCR;(3)术前未接受任何形式的治疗。排除标准:(1)经临床确诊的其他部位恶性肿瘤;(2)严重肝肾功能障碍、急慢性感染、骨髓抑制;(3)其他原因无法完成 PTCR。

1.2 仪器与试剂 FLUO star Omega 全自动多功能酶标仪(德国 BMG LABTECH 公司),罗氏 Elec-sys2010 全自动电化学发光免疫分析仪,sB7-H4 试剂盒购自艾美捷科技有限公司,NDRG4 试剂盒购自北京科美东雅生物技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 血清 NDRG4、sB7-H4 水平检测 所有患者术前采集静脉血 3 mL 注入干燥试管,待血液凝固后取上层液离心(相对离心力 699×g)5 min 取上清液上机检测。酶联免疫吸附试验检测血清 sB7-H4 水平,电化学发光免疫法检测血清 NDRG4 水平。

1.3.2 治疗、随访和分组 治疗:所有患者均接受 PTCR,切除全子宫、双附件、大网膜、盆腹腔肿瘤病灶(黏液性卵巢癌切除阑尾),并进行盆腔或腹主动脉旁淋巴结切除术。术后 2 周左右进行常规静脉化疗 6~8 个周期,化疗方案均为 TC(紫杉醇+卡铂)。随访及分组:所有患者自出院起均进行为期 3 年的随访,随访方式主要以患者返院复查为主,结合电话随

访,术后第 1 年每 2 个月复查 1 次,之后每半年复查 1 次。统计随访期间患者肿瘤复发例数,复发定义为糖类抗原(CA)125>35 U/mL,人附睾蛋白 4(HE4)>72 pmol/L;影像学检查发现卵巢出现新发病灶;发生不明原因肠梗阻;出现胸腔积液和腹水<sup>[5]</sup>。根据复发情况将患者分为复发组和未复发组。

1.4 统计学处理 应用 SPSS25.0 软件进行数据分析。采用 Shapiro-Wilk 检验计量资料是否符合正态分布,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以百分数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 Logistic 回归分析 EOC 患者 PTCR 后复发的因素。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析血清 NDRG4、sB7-H4 预测 EOC 患者 PTCR 后复发的价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发情况 随访 3 年,85 例患者失访 2 例,剩余 83 例复发 32 例(复发组),未复发 51 例(未复发组),复发率为 38.55%。

2.2 复发组、未复发组术前血清 NDRG4、sB7-H4 水平比较 复发组术前血清 NDRG4 水平低于未复发组(*P*<0.05),sB7-H4 水平高于未复发组(*P*<0.05),见表 1。

表 1 复发组、未复发组术前血清 NDRG4、sB7-H4 水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | NDRG4(ng/L)  | sB7-H4(pg/mL) |
|----------|----------|--------------|---------------|
| 复发组      | 32       | 81.03±26.35  | 0.95±0.21     |
| 未复发组     | 51       | 141.41±30.08 | 0.39±0.11     |
| <i>t</i> |          | 9.326        | 15.914        |
| <i>P</i> |          | <0.001       | <0.001        |

2.3 EOC 患者 PTCR 后复发的单因素分析 单因素分析结果显示,复发组 FIGO 分期为Ⅳ期、残余病灶最大径≥1 cm、腹水≥1 000 mL、术后 2 周 CA125≥35 U/mL 的比例高于未复发组(*P*<0.05),两组年龄、分化程度、组织学类型、是否接受新辅助化疗比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 2 影响 EOC 患者 PTCR 后复发的单因素分析结果[*n*(%)]

| 因素      | 复发组<br>( <i>n</i> =32) | 未复发组<br>( <i>n</i> =51) | $\chi^2$ | <i>P</i> |
|---------|------------------------|-------------------------|----------|----------|
| 年龄(岁)   |                        |                         |          |          |
| ≥50     | 21(65.62)              | 30(58.82)               | 0.384    | 0.535    |
| <50     | 11(34.38)              | 21(41.18)               |          |          |
| FIGO 分期 |                        |                         |          |          |
| Ⅲ期      | 13(40.63)              | 33(64.71)               | 4.615    | 0.032    |
| Ⅳ期      | 19(59.37)              | 18(35.29)               |          |          |

| 续表 2 影响 EOC 患者 PTCR 后复发的单因素分析结果[n(%)] |               |                |          |       |
|---------------------------------------|---------------|----------------|----------|-------|
| 因素                                    | 复发组<br>(n=32) | 未复发组<br>(n=51) | $\chi^2$ | P     |
| 分化程度                                  |               |                |          |       |
| 低分化                                   | 22(68.75)     | 31(60.78)      | 0.541    | 0.462 |
| 中高分化                                  | 10(31.25)     | 20(39.22)      |          |       |
| 组织学类型                                 |               |                |          |       |
| 浆液性癌                                  | 23(71.88)     | 43(84.31)      | 2.017    | 0.365 |
| 黏液性癌                                  | 6(18.75)      | 6(11.76)       |          |       |
| 内膜样腺癌                                 | 3(9.37)       | 2(3.93)        |          |       |
| 接受新辅助化疗                               |               |                |          |       |
| 是                                     | 10(31.25)     | 19(37.25)      | 0.312    | 0.577 |
| 否                                     | 22(68.75)     | 32(62.75)      |          |       |
| 残余病灶最大径(cm)                           |               |                |          |       |
| ≥1                                    | 21(65.63)     | 19(37.25)      | 6.339    | 0.012 |
| <1                                    | 11(34.37)     | 32(62.75)      |          |       |
| 腹水(mL)                                |               |                |          |       |
| ≥1 000                                | 19(59.38)     | 18(35.29)      | 4.615    | 0.032 |
| <1 000                                | 13(40.62)     | 33(64.71)      |          |       |
| 术后 2 周 CA125(U/mL)                    |               |                |          |       |
| ≥35                                   | 18(56.25)     | 17(33.33)      | 4.234    | 0.040 |
| <35                                   | 14(43.75)     | 34(66.67)      |          |       |

2.4 EOC 患者 PTCR 后复发的多因素分析 以术

后是否复发为因变量(赋值:0 为“否”,1 为“是”),以表 1、表 2 中差异有统计学意义的因素/指标为自变量,赋值:FIGO 分期(0 为“Ⅲ期”,1 为“Ⅳ期”)、残余病灶最大径(0 为“<1 cm”,1 为“≥1 cm”)、腹水(0 为“<1 000 mL”,1 为“≥1 000 mL”)、术后 2 周 CA125(0 为“<35 U/mL”,1 为“≥35 U/mL”)、NDRG4(原值代入)、sB7-H4(原值代入)为自变量,建立非条件 Logistic 回归模型,回归过程采用逐步后退法( $\alpha_{退出}=0.10$ , $\alpha_{纳入}=0.05$ ),最终分析结果得出:残余病灶最大径≥1 cm、NDRG4 水平降低、sB7-H4 水平升高是 EOC 患者 PTCR 后复发的危险因素( $P<0.05$ ),见表 3。

2.5 血清 NDRG4、sB7-H4 对 EOC 患者 PTCR 后复发的预测价值分析 进一步探讨血清 NDRG4、sB7-H4 对 EOC 患者 PTCR 后复发的预测价值:以复发组为阳性样本( $n=32$ ),以未复发组为阴性样本( $n=51$ ),建立 ROC 曲线预测分析模型。两指标单独应用:两指标均参考临床实践划分成若干个组段,再以软件拟合出 ROC 曲线读取约登指数最大值点,对应计算理论阈值和各项参数。并按实测样本计算灵敏度、特异度、准确度。联合应用:基于前述回归结果,建立 LogP 回归预测模型, $\text{Log}[P/(1-P)]=0.098-0.115\times\text{NDRG4}+0.579\times\text{sB7-H4}$ ,而后仍参考上述方法(1)进行 ROC 曲线分析。分析结果显示,两指标联合应用时,诊断效能较高,曲线下面积(AUC)及灵敏度、特异度、准确度均较各单独应用指标有明显提升。见表 4。

表 3 影响 EOC 患者 PTCR 后复发的多因素 Logistic 回归分析

| 指标      | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | P      | OR    | 95%CI       |
|---------|---------|-------|---------------|--------|-------|-------------|
| 常数      | 0.098   | 0.048 | 4.157         | 0.041  | 1.103 | 1.004~1.212 |
| 残余病灶最大径 | 0.823   | 0.234 | 12.354        | <0.001 | 2.277 | 1.439~3.603 |
| NDRG4   | -0.115  | 0.038 | 9.469         | 0.002  | 0.891 | 0.828~0.959 |
| sB7-H4  | 0.579   | 0.133 | 19.073        | <0.001 | 1.784 | 1.376~2.313 |

表 4 NDRG4、sB7-H4 单独及联合检测预测 EOC 患者 PTCR 后复发的效能

| 指标     | AUC(95%CI)         | 阈值          | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 约登指数  | 准确度(%) |
|--------|--------------------|-------------|--------|--------|-------|--------|
| NDRG4  | 0.706(0.464~0.939) | ≤110 ng/L   | 68.8   | 70.6   | 0.394 | 69.9   |
| sB7-H4 | 0.711(0.498~0.930) | ≥0.65 pg/mL | 71.9   | 70.6   | 0.425 | 71.1   |
| 联合应用   | 0.806(0.636~0.973) | —           | 81.3   | 78.4   | 0.597 | 79.5   |

注:—表示该项无数据。

3 讨 论

EOC 是最常见的卵巢癌类型,占卵巢癌全部病理类型的 85%~90%<sup>[6]</sup>。EOC 通常在中晚期被诊断出来,虽然在初次治疗中可获得较好的反应性,但复发率较高,目前对复发性 EOC 的治疗多采取血管内皮生长因子抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂等靶向治疗,但疗效非常有限,尽管总生存期可能有所延长,但是无

进展生存期并没有增加<sup>[7]</sup>。CA125 既往被用于诊断和监测卵巢癌对治疗的反应性<sup>[8]</sup>,但没有证据表明 CA125 可预测患者生存获益。因此急需寻找能够有效预测 EOC 治疗反应性和复发的生物学标志物。

NDRG4 属于 N-myc 下游调控基因成员,主要在健康人脑部和心脏中表达,发挥保护神经和心肌细胞的作用<sup>[9]</sup>。NDRG4 与恶性肿瘤的发生密切相关,但

是其在恶性肿瘤中的作用尚存有争议,已有研究证实,NDRG4 在食管腺癌<sup>[10]</sup>、大肠癌<sup>[11]</sup>中表达下调,通过调控 Cyclin D1、CDK4 和 CDK6 表达<sup>[10]</sup>或通过抑制磷脂酰肌醇-3 激酶-蛋白激酶 B 活性<sup>[11]</sup>发挥抑癌作用。但在侵袭性脑膜瘤中 NDRG4 表达上调,并发挥致癌基因作用<sup>[12]</sup>。本研究发现,复发组术前血清 NDRG4 水平低于未复发组( $P<0.05$ ),回归分析结果显示,血清 NDRG4 水平降低是 EOC 患者 PTCR 后复发的危险因素,说明术前血清 NDRG4 水平降低可能提示术后高复发风险。曹雪娇等<sup>[13]</sup>报道显示,卵巢上皮性肿瘤组织中及卵巢上皮性交界性肿瘤组织中 NDRG4 表达均低于正常卵巢组织,马欢等<sup>[14]</sup>研究结果显示,血清 NDRG4 水平降低与肿瘤临床分期以及 T、N 分期增加有关。推测 NDRG4 表达缺失导致其抑制作用下降,促使肿瘤进展和复发,体外试验也发现 NDRG4 表达上调可抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 细胞信号通路,进而阻止上皮间质转化,降低卵巢癌恶性侵袭行为<sup>[15]</sup>,沉默 NDRG4 后,卵巢癌细胞增殖能力增加<sup>[16]</sup>。本研究 ROC 曲线分析结果显示,NDRG4 单独预测 EOC 患者 PTCR 后复发的 AUC 为 0.706,灵敏度为 0.688,特异度为 0.706,表明检测术前血清 NDRG4 水平一定程度上可预测肿瘤细胞减灭术后复发,分析原因为 NDRG4 缺失其抑癌作用减弱,导致癌症进展和复发,但是 NDRG4 预测效能一般,表明 EOC 患者 PTCR 后复发可能受其他因素影响,需结合其他因素进行综合评估。

sB7-H4 是一种新型 B7 配体,可通过抑制 T 淋巴细胞活化和增殖,减少 T 淋巴细胞相关因子分泌,抑制肿瘤免疫应答,促使免疫逃逸及肿瘤发生和进展<sup>[17]</sup>。现有研究表明,sB7-H4 与多种恶性肿瘤有关,肝细胞癌患者血清 sB7-H4 水平明显增高,且与 TNM 分期、淋巴结转移和分化程度有关<sup>[18]</sup>。sB7-H4 在非小细胞肺癌患者血清中明显高于良性肺肿瘤患者和健康志愿者,sB7-H4 被认为是鉴别非小细胞肺癌的标志物<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,复发组血清 sB7-H4 水平明显高于未复发组( $P<0.05$ ),回归分析结果显示高水平 sB7-H4 是 EOC 患者 PTCR 后复发的危险因素,提示 sB7-H4 水平增高与 EOC 患者 PTCR 后复发风险增高有关,术前检测血清 sB7-H4 水平可为 EOC 术后复发预测提供参考。于文亮<sup>[20]</sup>报道结果也显示,卵巢癌患者血清 sB7-H4 水平增高,且随着 FIGO 分期的增高而增加,说明 sB7-H4 在卵巢癌发病和发展过程中发挥致癌基因作用。ROC 曲线分析结果显示,术前血清 sB7-H4 在预测 EOC 患者 PTCR 后复发中的 AUC 为 0.711,与 NDRG4 接近。原因可能为 sB7-H4 参与肿瘤免疫逃逸,抑制抗肿瘤免疫反应,因此高水平 sB7-H4 提示肿瘤侵袭、转移风险较大,术后复发的概率更高。但是单独检测 sB7-H4 预

测效能仍一般,当联合 NDRG4 和 sB7-H4 两项指标后预测效能明显提高,提示血清 NDRG4 水平降低同时 sB7-H4 水平增高预示着更高的复发风险,对临床更具有价值。

多因素 Logistic 回归分析显示,残余病灶最大径与 EOC 患者 PTCR 后复发也存在密切关系,残余病灶最大径 $\geq 1$  cm 时,术后 EOC 复发风险较高,分析原因为残余病灶最大径越大,体内残留肿瘤细胞越多,随着肿瘤细胞增殖、生长、侵袭,可导致疾病复发和进展,临床在实施 PTCR 时应最大程度切除肿瘤病灶,以降低复发率和提高存活率。

综上所述,EOC 患者 PTCR 后复发患者血清 NDRG4 水平降低,sB7-H4 水平增高,低水平 NDRG4、高水平 sB7-H4 是 EOC 患者 PTCR 后复发的危险因素,联合两项指标检测可提高 EOC 患者 PTCR 后复发的预测价值。术前检测血清 sB7-H4 水平增高、NDRG4 水平下降的患者应高度警惕术后复发的可能,并采取积极的干预措施,加强术后随访,以避免和降低术后复发风险。

## 参考文献

- [1] COBURN S B, BRAY F, SHERMAN M E, et al. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(11):2451-2460.
- [2] 彭翔云,王岚,李秋萍.晚期 EOC 肿瘤细胞减灭术后 1 年内复发影响因素分析[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2020, 12(6):69-73.
- [3] 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):782.
- [4] AZUMA T, SATO Y, OHNO T, et al. Serum soluble B7-H4 is a prognostic marker for patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7):e0199719.
- [5] 贾素娟,王治洁,张美琴,等.血清 CA125、HE4 和影像学检查在上皮性卵巢癌术后复发诊断中的应用价值[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(6):452-456.
- [6] 王芳,张阳,金丹婷,等.外周血 NLR、CA125、HE-4 联合检测在 EOC 鉴别诊断中的价值[J]. *海南医学*, 2017, 28(23):3880-3883.
- [7] 王慧敏,贾鑑慧,段宏燕.复发 EOC 治疗进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 283(1):168-172.
- [8] 孔聪聪,孙礼媛,梁田,等.结合 CA-125、PA、腹水,卵巢癌侧性建立人工神经网络模型对 EOC 结直肠转移进行预测诊断[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(6):1093-1098.
- [9] SCHONKEREN S L, MASSEN M, RAISA-VAN-DER H, et al. Nervous NDRGs: the N-myc downstream-regulated gene family in the central and peripheral nervous system[J]. *Neurogenetics*, 2019, 20(4):173-186.

状细胞癌生存率的年龄和性别分层:监测、流行病学和最终结果分析[J]. 中国口腔颌面外科杂志,2019,17(1):47-48.

[2] 贺智凤,蒲玉梅,胡勤刚. 口腔鳞状细胞癌切缘状态评估及其影响因素分析[J]. 中华口腔医学杂志,2017,52(7):445-449.

[3] YUN W,ZHANG X,ZHI W,et al. LncRNA-p23154 promotes the invasion-metastasis potential of oral squamous cell carcinoma by regulating Glut1-mediated glycolysis [J]. Cancer Lett,2018,10(10):172-183.

[4] WANG J,LUO J,LIU G,et al. Circular RNA hsa\_circ\_0008285 inhibits colorectal cancer cell proliferation and migration via the miR-382-5p/PTEN axis [J]. Biochem Biophys Res Commun,2020,527(2):503-510.

[5] 韩听锋,李春燕,侯青霞,等. 微小 RNA-382-5p 靶向作用核因子蛋白 90 对乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 医学研究杂志,2018,47(9):139-143.

[6] CHEN X,JIANG C,SUN R,et al. Circular noncoding RNA NR3C1 acts as a miR-382-5p sponge to protect RPE functions via regulating PTEN/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Mol Ther,2020,28(3):929-945.

[7] 尚伟,郑家伟. 2019 年 NCCN 口腔咽喉癌诊疗指南更新解读[J]. 中国口腔颌面外科杂志,2019,17(6):481-485.

[8] 李兵,傅尧,符义富,等. 口腔鳞状细胞癌患者血清中 CCL2 和 VEGF 表达的初步研究[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(4):64-66.

[9] 张雯雯,刘可可,刘璐瑶,等. 肿瘤相关成纤维细胞在口腔鳞状细胞癌中的作用及其靶向治疗的研究进展[J]. 中国

医药导报,2019,16(14):29-32.

[10] 曹娟,刘可可,刘璐瑶,等. 口腔鳞状细胞癌肿瘤微环境细胞间相互作用的研究进展[J]. 中国医药导报,2019,16(20):45-48.

[11] 汤伟伟,祝常青,何永文. microRNA 与口腔鳞状细胞癌的研究新进展[J]. 临床与病理杂志,2018,38(1):156-161.

[12] 赵树鹏,姬颖华,关庆凯,等. miR-382-5p 过表达介导 PTEN 的表达下调对人脑胶质瘤 U251 细胞恶性生物学行为的影响[J]. 四川大学学报(医学版),2020,51(5):630-635.

[13] 刘冬冬,刘北忠,袁桢,等. miR-382-5p 通过靶基因 PTEN 阻滞 NB4 细胞分化[J]. 中国细胞生物学学报,2019,41(1):63-71.

[14] 董爱芬,李旭升. PTEN、MMP-7、血清 HGF、uPA 在口腔鳞状细胞癌中的诊断价值及其与组织分化和淋巴结转移的关系[J]. 中国实验诊断学,2018,22(7):1130-1133.

[15] PORS J,TESSIER-CLOUTIER B,THOMPSON E,et al. Targeted molecular sequencing of recurrent and multifocal non-HPV-associated squamous cell carcinoma of the vulva[J]. Int J Gynecol Pathol,2020,40(4):391-399.

[16] LI J Y,HUANG W X,ZHOU X,等. Numb 通过舌癌中的 RBP-J $\kappa$  依赖性 Notch1/PTEN/FAK 信号传导途径抑制上皮-间质转化[J]. 中国口腔颌面外科杂志,2019,17(4):315-316.

(收稿日期:2021-12-16 修回日期:2022-04-08)

(上接第 2646 页)

[10] CAO L,HU T,LU H,et al. N-MYC downstream regulated gene 4 (NDRG4), a frequent downregulated gene through dna hypermethylation, plays a tumor suppressive role in esophageal adenocarcinoma[J]. Cancers (Basel), 2020,12(9):2573.

[11] CHU D,ZHANG Z,ZHOU Y,et al. NDRG4, a novel candidate tumor suppressor, is a predictor of overall survival of colorectal cancer patients[J]. Oncotarget,2015,6(10):7584-7596.

[12] KOTIPATRUNI R P,REN X,THOTAL A 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.

[13] 曹雪娇,董丽娜,谭文华,等. NDRG4 在卵巢癌中的表达[J]. 哈尔滨医科大学学报,2017,51(5):434-437.

[14] 马欢,田小飞,李红霞. 复发性卵巢癌患者血清 NDRG4 水平表达与临床特征及预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志,2019,34(5):81-83.

[15] 李委佳,贾朝阳,冯书君,等. NDRG4 通过 Wnt/ $\beta$ -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.

[16] 刘巍,贾朝阳,潘文婧,等. 下调 NDRG4 表达对卵巢癌细胞增殖、凋亡的影响及机制[J]. 山东医药,2019,59(17):5-8.

[17] HAN S,LI Y,ZHANG J,et al. Roles of immune inhibitory molecule B7-H4 in cervical cancer [J]. Oncol Rep, 2017,37(4):2308-2316.

[18] YUAN L,DONG L,YU G,et al. Aberrant expression of B7-H4 may contribute to the development of hepatocellular carcinoma[J]. Mol Med Rep,2016,14(6):5015-5024.

[19] XU C H,WANG W,WANG Y C,et al. Diagnosis value of serum soluble B7-H4 expression in non-small cell lung cancer[J]. Clin Respir J,2018,12(1):134-139.

[20] 于文亮. 卵巢癌患者血清中 ROBO4、sB7-H4 含量与肿瘤病理特征的相关性研究[J]. 海南医学院学报,2019,25(11):877-880.

(收稿日期:2021-12-16 修回日期:2022-04-08)