

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.10.029

子宫内膜异位症患者血清可溶性 B7-H4 的水平及意义

吕冠军¹ 卢美松^{2△} 李 萌² 邓 锁² 汤小韩²

(1 哈尔滨医科大学 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:探讨子宫内膜异位症患者血清可溶性 B7-H4(sB7-H4)的水平及其临床意义。**方法:**用 ELISA 夹心法检测 43 例子宫内膜异位症患者术前血清 sB7-H4 的水平及 40 例子宫内膜异位症患者术后血清 sB7-H4 的水平,同时选取 30 例体检健康妇女血清 sB7-H4 水平作为对照。**结果:**子宫内膜异位症患者血清 sB7-H4 水平为 $(36.23 \pm 5.67) \mu\text{g/L}$, 体检健康者血清 sB7-H4 水平为 $(31.24 \pm 4.56) \mu\text{g/L}$, 两者比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。手术前,子宫内膜异位症患者血清 sB7-H4 水平为 $(36.23 \pm 5.67) \mu\text{g/L}$, 明显高于术后 $(32.54 \pm 4.27) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$)。子宫内膜异位症患者血清 sB7-H4 水平与 CA125 水平呈显著正相关($r = 0.531$, $P < 0.01$)。**结论:**血清可溶性 B7-H4 可能与子宫内膜异位症的发病有关,检测血清中可溶性 B7-H4 水平对内异症的辅助诊断和疗效观察可能具有一定的临床意义。

关键词:子宫内膜异位症; sB7-H4; 血清

中图分类号: R711.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)10-1923-03

Serum level of Soluble B7-H4 (sB7-H4) and its Significance in Endometriosis

LV Guan-jun¹, LU Mei-song^{2△}, LI Meng², DENG Suo², TANG Xiao-han²

(1 Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 The First Affiliated Hospital of Harbin medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To detect the serum soluble B7-H4 (sB7-H4) level in endometriosis and discuss its clinical significance.

Methods: Sandwich ELISA was applied to test the serum sB7-H4 level of 43 cases of endometriosis before operation and 40 cases of endometriosis after operation, as well as 30 cases of healthy women as the control group. **Results:** The serum sB7-H4 level in endometriosis patients was $(36.23 \pm 5.67 \mu\text{g/L})$, which was significantly higher than that of the healthy controls $(31.24 \pm 4.56 \mu\text{g/L})$, $P < 0.01$. The serum sB7-H4 level in patients with endometriosis before operation was $(36.23 \pm 5.67 \mu\text{g/L})$, which was significantly higher than that after operation $(32.54 \pm 4.27 \mu\text{g/L})$, $P < 0.05$. The serum sB7-H4 level was positively correlated with CA125 in the patients with endometriosis ($r = 0.531$, $P < 0.01$). **Conclusion:** The sB7-H4 may be correlated with the occurrence of endometriosis. Measurement of serum B7-H4 level may contribute to the diagnosis and evaluation of the prognosis of endometriosis.

Key words: Endometriosis; B7-H4; Serum

Chinese Library Classification(CLC): R711.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)10-1923-03

前言

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)简称内异症,是一种育龄期妇女常见的妇科疾病,也是造成女性不孕不育的常见原因之一^[1],其发病率可高达 10%-15%,且近年来有逐渐上升的趋势^[2]。EM 虽然是一种良性妇科疾病,但病变具有转移、种植和浸润生长的能力^[3],是一种难治性疾病,治愈率低、复发率高。目前,众多的研究结果显示:EM 与机体的免疫状态异常有关,尤其是细胞免疫^[4]。B7-H4 是协同刺激分子 B7 超家族的一个新成员,可以通过抑制 T 细胞的增殖、细胞因子(如 IL-2)的产

生和细胞周期(G0/G1 期)的进程负性调控 T 细胞的免疫应答^[5]。近年来,关于 B7-H4 与肿瘤关系的研究比较多见,尤其是可溶性 B7-H4 在卵巢癌患者血清中的研究^[6]。但关于 sB7-H4 与异位症的关系,国内外尚未见有文献报道。本研究拟采用 ELISA 夹心法测定 EM 患者血清中 sB7-H4 的水平,旨在探讨其在 EM 发生、发展中的作用及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取哈医大一院 2011-2012 年间住院行腹腔镜手术治疗的卵巢子宫内膜异位症患者 43 例,所有病例均经病理检查证实。术后随访病例缺失 3 例。病人年龄范围 23-42 岁,平均年龄 (31 ± 4.5) 岁。入选病例均无心、肝、肾等疾病,术前 6 个月均未接受任何治疗,且无子宫内膜病变等疾病。同时选取体检中心

作者简介:吕冠军(1984-),男,硕士研究生,主要研究方向:妇科肿瘤, E-mail: lvguanjuan1011@126.com

△通讯作者:卢美松, E-mail: lumsong3781@tom.com

(收稿日期:2013-08-12 接受日期:2013-09-11)

体检健康妇女 30 例,作为正常对照组,年龄 25-41 岁,平均年龄(32 ± 4.8)岁。两组年龄比较无明显差异($P > 0.05$)。标本采集前均签署知情同意书。

1.2 试剂和仪器

鼠抗人 sB7-H4 ELISA 试剂盒 (上海麦约尔生物科技有限公司);酶标测定仪(美国);其余由哈尔滨医科大学附属第一医院检验科提供。

1.3 血清标本的收集和检测

收集 EM 患者非月经期术前及术后一个月复查时空腹静脉血,体检健康者非月经期空腹静脉血,然后用离心机 3000r/min 离心 4 分钟,分离出血清,取上清液于 -80°C 冰箱保存待测,需在采血后 4h 内完成^[7]。用 ELISA 夹心法^[7]检测被试者血清中的 B7-H4 的含量,所有标本均于同一时间检测,每个

标本设立两个平行检测孔,取平均值作为标本中 B7-H4 的含量。血清 CA125 水平由哈尔滨医科大学附属第一医院检验科提供。

1.4 统计学分析

采用 SPSS13.0 统计学软件进行统计学分析,计量资料数据组间比较使用 t 检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 子宫内膜异位症患者与健康者血清 sB7-H4 水平的比较

如表 1 所示,子宫内膜异位症患者血清 sB7-H4 的水平 [36.23 ± 5.67 $\mu\text{g/L}$]明显高于健康对照组 [31.24 ± 4.56 $\mu\text{g/L}$],差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 子宫内膜异位症患者与健康者血清 sB7-H4 的水平比较

Table 1 Comparison of the serum sB7-H4 levels between patients with endometriosis and healthy subjects

Group	n	B7-H4($\mu\text{g/L}$)	P
Control group	30	31.24 ± 4.56	
Endometriosis group	43	36.23 ± 5.67	$P < 0.01$

2.2 子宫内膜异位症患者手术治疗前后血清 sB7-H4 水平的比较

如表 2 所示,内异症患者术前血清 sB7-H4 水平 [$36.23 \pm$

5.67 $\mu\text{g/L}$]显著高于术后 [32.54 ± 4.27 $\mu\text{g/L}$],差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 子宫内膜异位症患者术前与术后血清 sB7-H4 的水平比较

Table 2 Comparison of the serum sB7-H4 levels of patients with endometriosis before and after operation

Group	n	B7-H4($\mu\text{g/L}$)	P
Before operation	43	36.23 ± 5.67	
After operation	40	32.54 ± 4.27	$P < 0.05$

2.3 子宫内膜异位症患者血清 sB7-H4 水平与 CA125 水平的相关性

将 43 例子宫内膜异位症患者血清 sB7-H4 水平与 CA125 水平进行单因素直线相关分析,结果显示 sB7-H4 水平与 CA125 水平呈显著正相关($r = 0.531$, $P < 0.01$)。

3 讨论

子宫内膜异位症与机体免疫异常的关系,已经引起了广泛关注。众多的研究表明,机体免疫状态在异位内膜的转移和种植过程中起到了至关重要的作用。但是对于 EM 的确切病因及其发病机制,至今仍无定论,也缺乏十分有价值的生化指标。深入研究 EM 的发病机制,对于预防和治疗子宫内膜异位症具有重要的意义。

B7-H4 又称 B7S₁ 或 B7_x, 在正常组织中不表达或低表达,在多种肿瘤组织中呈现高表达,其与 T 细胞表面相应受体结合以后,可以抑制 CD4⁺T 细胞的增殖、细胞周期的进程、细胞因子的产生,还可以抑制 CD8⁺T 细胞的活性^[8]。最新研究^[9]发现 B7-H4 在肿瘤微环境中选择性表达,通过 B7-H4 阳性巨噬细胞诱导 T 细胞周期阻滞,由此抑制肿瘤特异性 T 细胞免疫,从而导致肿瘤细胞可以逃避免疫监视,而可溶性的 B7-H4 还可以抑

制同种反应性细胞毒性 T 细胞的产生^[10]。体内实验证实 B7-H4 还可以负性调节嗜中性粒细胞的免疫应答反应^[11]。肿瘤细胞中 B7-H4 蛋白的过表达有助于肿瘤细胞逃避机体的免疫攻击。Salceda 等^[12]研究表明,除免疫抑制作用外,肿瘤上皮细胞内高表达的 B7-H4 蛋白可促进上皮恶性转化及肿瘤形成。研究还发现 B7-H4 在肿瘤微环境中选择性表达,通过 B7-H4 阳性巨噬细胞诱导 T 细胞周期阻滞,由此抑制肿瘤特异性 T 细胞免疫,有助于肿瘤逃避免疫调控^[13]。B7-H4 还可以可溶性的形式存在于血液和体液中,大部分的人类肿瘤如卵巢癌^[14]、乳腺癌^[15]、肺癌^[16]、胃癌^[17]、肾癌^[18]、宫颈癌^[19]等患者血清 sB7-H4 水平显著升高。提示 sB7-H4 可能也参与了肿瘤的免疫逃逸,被认为是一种新的肿瘤标记物。

本实验研究结果显示,子宫内膜异位症患者血清 sB7-H4 水平明显高于健康对照人群,且内异症患者血清 sB7-H4 与 CA125 水平呈正相关,提示 sB7-H4 可能与内异症的发病有关。与其他肿瘤一样,EM 患者血清 sB7-H4 水平的升高,可能也抑制了 T 细胞的免疫监视作用,使异位的内膜组织能够逃避机体的免疫攻击,促使其在异位部位种植、生长。Simon 等^[20]研究发现血清 sB7-H4 水平不随年龄和月经周期而改变,而 CA125 的水平随月经年龄改变,提示 sB7-H4 可能成为子宫内膜异位症

的一种较好的肿瘤标志物。此外,本研究结果也显示内异症患者术后血清 sB7-H4 水平低于术前,表明内异症患者血清 sB7-H4 水平可能与其疗效和预后相关,尚需扩大样本量进一步研究。

综上所述,B7-H4 可能参与了子宫内异位症的异位内膜组织的免疫逃逸,使机体不能有效阻止异位内膜在盆腹腔中的种植生长,促进了子宫内异位病灶的形成。血清 sB7-H4 可能是内异症一种新的血清标记物,检测 sB7-H4 对 EM 的辅助诊断及疗效评估有一定的参考价值。

参考文献(References)

- [1] Taylor MM. Endometriosis-a missed malady [J]. AORN J, 2003, 77(2):298, 301-309, 312-313: quiz314-316
- [2] Matarese G, De Placido G, Nikas Y, et al. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease [J]. Trends Mol Med, 2003, 9(5):223-228
- [3] 郎景和. 子宫内异位症研究的新里程 [J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(1):3-4
Lang Jing-he. The new research mileage with endometriosis [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2005, 40(1):3-4
- [4] Berbic M, Schulke L, Markham R, et al. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis [J]. Hum Reprod, 2009, 24(2): 325-332
- [5] SICA G L, CHOI IH, ZHU G, et al. B7-H4, a molecule of the B7 family, negatively regulates T cell immunity [J]. Immunity, 2003, 18(6): 849-861
- [6] 黄以萍, 徐丛剑. B7-H4 在卵巢癌中的研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2008, 35(6):450-452
Huang Yi-ping, Xu Cong-jian. Recent progress in the study of the B7-H4 in ovarian cancer[J]. J Int Obstet Gynecol, 2008, 35(6):450-452
- [7] 胡国艳, 郑淑华, 刘伟等. 检测可溶性 B7-H4 ELISA 夹心法的建立 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(8):831
Hu Guo-yan, Zheng Shu-hua, Liu Wei, et al. Establishment of detection of soluble B7-H4 ELISA sandwich method[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2008, 24(8):831
- [8] Tskeshi A, Zhu GF, Xu HY, et al. Potential Role of Decoy B7-H4 in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: A mouse Model Informe-
- d by Clinical Data [J]. Plos Med, 2009, 10(6):1
- [9] Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour micro-environment[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8: 467-477
- [10] Sugamata R, Suetake H, Kikuchi K, et al. Teleost B7 Expressed on Monocytes Regulates T Cell Response [J]. Immunol, 2009, 26(2): 6799
- [11] Zhu G et al. B7-H4-deficient mice display augmented neutrophil mediated innate immunity [J]. Blood, 2009, 113:1759-1767
- [12] Salceda S, Tang T, Kmet M, et al. The immunomodulatory protein B7-H4 is over-expressed in breast and ovarian cancers and promotes epithelial cell transformation [J]. Exp Cell Res, 2005, 306: 128-141
- [13] Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour micro-environment[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8: 467-477
- [14] Janelle M, Fauci J, Michael Straughn Jr. et al. A review of B7-H3 and B7-H4 immune molecules and their role in ovarian cancer[J]. Gynecologic Oncology, 2012, 127: 420-425
- [15] Mugler KC, Singh M, Tringler B, et al. B7-H4 Expression in a Range of Breast Pathology: Correlation With Tumor T-cell Infiltration [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2007, 15(4):363-370
- [16] Chen C, Qu QX, Shen Y, et al. Induced expression of B7-H4 on the surface of lung cancer cell by the tumor-associated macrophages: A potential mechanism of immune escape [J]. Cancer Lett, 2012, 317: 99-105
- [17] Jiang J, Zhu Y, Wu C, et al. Tumorexpression of B7-H4 predicts poor survival of patients suffering from gastric cancer [J]. Cancer Immunol Immunother, 2010, 59:1707 - 1714
- [18] Zang X, Thompson RH, Al-Ahmadie HA, et al. B7-H3 and B7x are highly expressed in human prostate cancer and associated with disease spread and poor outcome [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(49):19458-19463
- [19] Hu GY, Zheng SH, Liu W, et al. Detection and clinical significance of soluble sB7-H4 in Cervical patients [J]. Clin Lab Diagn, 2010, 20(4):1425
- [20] Simon I, Zhuo S, Corral L, et al. B7-H4 is a novel membrane-bound protein and a candidate serum and tissue biomarker for ovarian cancer [J]. Cancer Res, 2006, 66(3): 1570

(上接第 1948 页)

- [16] 李艳红, 杨志彦, 雍文穆, 等. 有创 - 无创序贯通气在 COPD II 型呼吸衰竭中的应用临床观察 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(30): 5927-5928
Li Yan-hong, Yang Zhi-yan, Yong Wen-mu, et al. Clinical observation of the application of sequential invasive and noninvasive ventilation in the COPD type II respiratory failure [J]. Progress in Modern Biomedicine 2012, 12(30): 5927-5928
- [17] Anjos CF, Schettino GP, Park M, et al. A randomized trial of noninvasive positive end expiratory pressure in patients with acquired immune deficiency syndrome and hypoxemic respiratory failure [J]. Respir Care, 2012, 57(2): 211-220
- [18] 黄霞, 崔玉静, 李晓芳, 等. 机械通气对慢性阻塞性肺疾病患者红血球变化的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(18):3487-3489
Huang Xia, Cui Yu-jing, Li Xiao-fang, et al. Influence of mechanical ventilation on the erythrocyte change in the COPD patients [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009, 9(18): 3487-3489
- [19] Riviere S, Monconduit J, Zarka V, et al. Failure of noninvasive ventilation after lung surgery: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 39(5):769-776
- [20] 宋晓聪, 胡丹, 齐兆鹏, 等. 支气管—肺泡灌洗辅助治疗急性期 ARDS 的临床观察 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(10):1926-1928
Song Xiao-cong, Hu Dan, Qi Zhao-peng, et al. Clinical observation of adjuvant therapy of bronchial-alveolar wash for ARDS in the acute stage [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10(10):1926-1928