

## ·临床研究 Clinical research·

## 超声引导下介入治疗对卵巢巧克力囊肿患者血清转录因子活化蛋白激酶 B、糖类抗原 125、白细胞介素-6 的影响

肖丽珍, 方锋凯, 陈开良

**【摘要】 目的** 探讨超声引导下介入治疗对卵巢巧克力囊肿患者血清转录因子活化蛋白激酶 B (JUNB)、糖类抗原 125 (CA125)、白细胞介素-6 (IL-6) 的影响, 为巧克力囊肿患者的预后评估提供一定的理论依据。**方法** 前瞻性纳入 2016 年 8 月至 2018 年 9 月收治的 96 例卵巢巧克力囊肿患者为研究对象, 均接受超声引导下介入治疗。在介入治疗前、治疗后 6 个月检测血清中 JUNB、CA125、IL-6 水平, 同时收集患者治疗后 6 个月的随访信息, 根据是否复发分为复发组 ( $n=78$ ) 和未复发组 ( $n=18$ ), 比较两组治疗前、治疗后 3、6 个月时血清中 JUNB、CA125、IL-6 的差异, 并分析 3 个指标的变化趋势, 同时运用受试者工作特征 (ROC) 曲线判断血清中 JUNB、CA125、IL-6 在评估患者预后中的价值, 计算曲线下面积 (AUC)、灵敏度和特异度。**结果** 未复发治疗后 6 个月时血清 JUNB、CA125、IL-6 均呈下降趋势 ( $P<0.05$ ), 而复发组仅在治疗后 6 个月有上升趋势 ( $P<0.05$ )。JUNB 在治疗前、治疗后 3、6 个月时的 AUC 分别为 0.490、0.661、0.922; CA125 分别为 0.471、0.946、0.979; IL-6 分别为 0.519、0.647、0.852。其最佳截断值分别为 1.752、64.82、46.62。**结论** 超声引导下介入治疗可降低卵巢巧克力囊肿患者血清中 JUNB、CA125、IL-6 的水平, 复发患者以上指标均有上升趋势, 血清 JUNB 和 IL-6 可在一定程度上评估患者预后。

**【关键词】** 卵巢巧克力囊肿; 转录因子活化蛋白激酶 B; 糖类抗原 125; 白细胞介素-6

中图分类号: R737.31 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2020)-11-1131-05

**Effect of ultrasound-guided interventional therapy on serum JUNB, CA125 and IL-6 in patients with ovarian chocolate cyst** XIAO Lizhen, FANG Fengkai, CHEN Kailiang. Department of Ultrasound Medicine, Hainan West Central Hospital, Danzhou, Hainan Province 571799, China

Corresponding author: FANG Fengkai, E-mail: 27692487@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of ultrasound-guided interventional therapy on serum JUNB, CA125 and IL-6 in patients with ovarian chocolate cysts so as to provide a theoretical basis for the prognostic evaluation of patients with chocolate cysts. **Methods** A total of 96 patients with ovarian chocolate cysts, who were admitted to authors' hospital from August 2016 to September 2018, were enrolled in this prospective study. All patients underwent ultrasound-guided interventional treatment. Before and 6 months after treatment, the serum JUNB, CA125 and IL-6 levels were tested. The patients' follow-up information was collected at 6 months after treatment. Based on whether there was recurrence or not, the patients were divided into recurrent group ( $n=78$ ) and non-recurrent group ( $n=18$ ). The serum levels of JUNB, CA125 and IL-6 were tested before the treatment and 3, 6 months after the treatment, the results were compared between the two groups. The variation tendency of the above three indexes were analyzed. By using the receiver operating curve (ROC), the prognostic values of serum JUNB, CA125 and IL-6 were evaluated. The area under the curve (AUC), sensitivity and specificity were calculated. **Results** The pre-treatment and 6-month post-treatment serum levels of JUNB, CA125 and IL-6 showed a downward trend in non-recurrent group ( $P<0.05$ ), while the 6-month post-treatment serum levels of JUNB, CA125 and IL-6 showed an up-going trend in recurrent group ( $P<0.05$ ). Before the treatment and 3, 6 months after the treatment, the AUCs of serum levels of JUNB were 0.490, 0.661 and 0.922 respectively, the AUCs of serum levels of CA125 were 0.471, 0.946 and 0.979

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2020.11.015

作者单位: 571799 海南儋州 海南西部中心医院超声医学科(肖丽珍、方锋凯); 海南医学院附属第一医院超声医学科(陈开良)

通信作者: 方锋凯 E-mail: 27692487@qq.com

respectively, and the AUCs of serum levels of IL-6 were 0.519, 0.647 and 0.852 respectively. The serum levels of 6-month post-treatment JUNB, pre-treatment CA125 and 3-month post-treatment IL-6 had good sensitivity and specificity, and their optimal cut-off values were 1.752, 64.82 and 46.62 respectively.

**Conclusion** Ultrasound-guided interventional therapy can reduce the serum levels of JUNB, CA125 and IL-6 in patients with ovarian chocolate cysts. The above indexes in patients developing recurrence show an up-going trend. The serum levels of JUNB and IL-6 have certain sensitivity and specificity for the evaluation of prognosis. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 1131-1135)

**【Key words】** ovarian chocolate cyst; JUNB; CA125; IL-6

卵巢巧克力囊肿作为子宫内膜异位症(endometriosis, EM)的常见类型,具有与恶性肿瘤类似的转移能力,是女性生殖系统难治的疾病之一<sup>[1-2]</sup>。目前该病的发病机制尚不完全明确,曾有研究报道,与正常的内膜相比,巧克力囊肿异位内膜分泌糖类抗原125(CA125)的功能是正常内膜分泌能力的2~4倍,且CA125的水平与疾病的严重程度成正相关,因此CA125在临床上常用于EMs的初筛和预后评估<sup>[3-4]</sup>。同时也有研究报道,免疫因子参与巧克力囊肿的发生和发展<sup>[5]</sup>,Kalu等<sup>[6]</sup>和Mohammadi等<sup>[7]</sup>曾报道与正常妇女相比,巧克力囊肿患者血液中、腹腔液中白细胞介素-6(IL-6)水平明显升高。近年研究发现,转录因子活化蛋白激酶B(JUNB)还可以通过发挥免疫调节、血管形成、炎性反应、促进上皮细胞生长等作用参与巧克力囊肿的发生发展<sup>[8]</sup>。随着近年来超声引导下的介入治疗在临床上凸显各种优势,采用该法治疗后辅助药物治疗已成为巧克力囊肿的常规治疗方案<sup>[9-10]</sup>。关于疗效判断的标准大多采用超声检查病灶形态的方法,而对于治疗前后对相关因子水平的变化鲜有报道。本研究通过探讨超声引导下介入治疗对卵巢巧克力囊肿患者血清JUNB、CA125和IL-6的动态变化,为巧克力囊肿的患者的预后评估提供一定的理论依据,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

前瞻性纳入2016年8月至2018年9月本院收治的96例卵巢巧克力囊肿患者,入选标准:①患者签署知情同意书,依从性较好,可配合完成研究;②年龄18~40岁;③经腹部超声扫查和临床实验室检查排除卵巢癌等可使血清CA125明显升高的疾病;④超声引导下介入治疗后均经病理证实为巧克力囊肿。排除标准:①合并严重感染;②患有严重的心、脑血管疾病;③严重的肝肾功能异常;④患者临床资料不全;⑤患者依从性差,不

能完成随访。所有患者均接受了超声引导下介入治疗,并收集到完整的治疗后6个月的随访信息。根据治疗后6个月时是否复发分为复发组( $n=78$ )和未复发组( $n=18$ )。该研究已经得到了本院医学伦理委员会的批准。两组患者平均年龄、平均病程、囊肿平均大小、体质指数(BMI)等基本资料见表1,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

表1 两组基本资料比较

| 参数                       | 未复发组<br>( $n=78$ ) | 复发组<br>( $n=18$ ) | $T$ 值 | $P$ 值 |
|--------------------------|--------------------|-------------------|-------|-------|
| 平均年龄/岁                   | 31.32±3.57         | 30.96±2.27        | 0.408 | 0.684 |
| 平均病程/年                   | 2.74±0.77          | 2.68±0.64         | 0.307 | 0.760 |
| 囊肿平均大小/cm                | 5.86±1.24          | 5.93±1.28         | 0.092 | 0.927 |
| BMI/(kg/m <sup>2</sup> ) | 19.54±2.31         | 19.72±2.42        | 0.295 | 0.768 |

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 运用GE E9彩色多普勒超声诊断仪和凸阵探头,选择频率为3~5 MHz。在患者接受介入治疗前进行超声检查,观察双侧卵巢和子宫的情况,明确囊肿的超声位置及特征。在超声引导下在囊肿位置刺入穿刺针(图1),用注射器吸取囊腔内的液体,同时以温和的0.9%NaCl溶液反复冲洗,待囊内的液体无浑浊后撤出注射器,再将2%利多卡因5 mL注入囊腔,然后再注入95%乙醇,医用乙醇剂量的最大用量不超过100 mL,约为囊内液的1/2,结束后观察患者是否发生不良反应,如未发生不良反应则可退出穿刺针,并压迫止血,完成介入治疗。如在治疗期间有不良反应发生,则需进行对症处理。治疗后需口服孕三烯酮3个月,同时需要在介入治疗结束后3、6个月时分别复查超声(如图2),收集患者的随访信息。

**1.2.2 观察指标** 采集患者治疗前、治疗后3个月和6个月的清晨静脉空腹血,血清中JUNB、CA125、IL-6水平均采用ELISA的方法检测。JUNB ELISA试剂盒(货号DEIA-XYA1083)购自美国Creative diagnostics公司,CA125 ELISA试剂盒(货号CSB-



表 3 血清中 JUNB、CA125、IL-6 在评估患者预后中的价值

| 指标       | AUC   | 95%CI       | 最佳截断值 | 灵敏度   | 特异度   |
|----------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| JUNB     |       |             |       |       |       |
| 治疗前      | 0.490 | 0.349~0.631 | 1.392 | 0.987 | 0.474 |
| 治疗后 3 个月 | 0.661 | 0.539~0.783 | 1.431 | 0.974 | 0.512 |
| 治疗后 6 个月 | 0.922 | 0.850~0.993 | 1.752 | 0.854 | 0.784 |
| CA125    |       |             |       |       |       |
| 治疗前      | 0.471 | 0.307~0.635 | 64.82 | 0.872 | 0.541 |
| 治疗后 3 个月 | 0.946 | 0.896~0.996 | 47.31 | 0.944 | 0.128 |
| 治疗后 6 个月 | 0.979 | 0.954~1.000 | 50.30 | 0.893 | 0.217 |
| IL-6     |       |             |       |       |       |
| 治疗前      | 0.519 | 0.368~0.670 | 42.27 | 0.833 | 0.282 |
| 治疗后 3 个月 | 0.647 | 0.507~0.788 | 46.62 | 0.654 | 0.632 |
| 治疗后 6 个月 | 0.852 | 0.758~0.946 | 40.89 | 0.944 | 0.231 |

个月具有较好的灵敏度和特异度,其最佳截断值分别为 1.752、64.82、46.62。

### 3 讨论

巧克力囊肿是女性群体中较为常见的良性妇科疾病,因其生物学行为与恶性肿瘤相似,为疾病的治疗增加了难度。尽管其发病机制目前尚不完全明了,但已有相关研究显示,细胞黏附、侵入、炎症免疫应答、血管形成等与巧克力囊肿的发生和发展密切相关<sup>[8]</sup>。

既往有报道证实巧克力囊肿患者的盆腔粘连与血清 CA125 的水平呈正相关,同时认为血清 CA125 水平升高能够可降低机体的免疫力<sup>[11-12]</sup>。尽管临床研究已证实腹腔镜手术或开腹手术后,患者仍有较高的复发率,但在手术去除囊肿的病灶时,患者血清 CA125 也将随之降低<sup>[13-15]</sup>。本研究显示,巧克力囊肿患者治疗后 3 个月血清 CA125 水平均有不同程度的降低,但治疗后 6 个月时,出现复发的患者其血清 CA125 水平则呈显著上升趋势,推测与巧克力囊肿的复发有关,即可能是由于囊肿复发而促进 CA125 的分泌从而导致 CA125 升高。

JUNB 参与血管生成、免疫调节、组织粘连、炎症反应等多个生物学过程,在血管形成、肿瘤细胞转移等方面发挥重要作用,是肿瘤研究的热点因子<sup>[8]</sup>。尽管 JUNB 在巧克力囊肿研究领域尚不多见,但仍有相关研究证实其可以促进巧克力囊肿的发生和发展<sup>[16]</sup>。本研究显示,巧克力囊肿患者血清 JUNB 水平明显升高,再次证实 JUNB 在巧克力囊肿中的作用。同时,采用超声引导下的介入治疗后的 3 个月时,其水平有显著下降趋势。推测其可能是由于治疗过程中,95%乙醇在硬化囊壁细胞的同时,也阻塞了新生血管,从而降低了 JUNB 的表达。

进一步随访发现,治疗后 3 个月和 6 个月时,未复发患者血清 JUNB 水平显著下降,而复发患者在治疗后 3 个月时虽然有小幅下降,但治疗后 6 个月时又显著上升,出现反弹现象。据此推测,血清 JUNB 可能是促进巧克力囊肿复发的一个因素。但由于影响因素较多,包括年龄较大、囊肿壁厚度、术后是否有残余包块、术后药物 GnRH-a 的使用等<sup>[17]</sup>,因此,究竟是血清 JUNB 升高引起治疗后囊肿复发,还是因囊肿复发导致血清 JUNB 升高,未来还需进一步深入研究证实。

IL-6 是炎症反应的重要因子,在巧克力囊肿患者的血液和腹腔液中均呈现高表达<sup>[18]</sup>。本课题通过研究患者治疗前、治疗后 3 个月和 6 个月时的 IL-6 的变化趋势,结果发现,所有患者治疗后 IL-6 水平均呈现显著下降趋势,而复发患者中有反弹趋势,推测可能是由于复发的巧克力囊肿触发了机体的炎症反应,从而引起血清 IL-6 水平上升。

为了进一步研究 JUNB、CA125 和 IL-6 在不同时间点的水平在预测复发中的价值,本研究运用 ROC 曲线对上述指标进行了分析,结果表明, JUNB 在治疗后 6 个月、IL-6 在治疗后 3 个月时具有较好的灵敏度和特异度,其最佳截断值分别为 1.752 和 46.62,而 CA125 仅在治疗前提示具有较好的其灵敏度和特异度。这表明, JUNB 和 IL-6 两个指标可作为预测巧克力囊肿患者介入治疗后预测疗效的良好指标,当术后患者血清 JUNB 水平超过 1.752 ng/L, IL-6 高于 46.62 ng/L 时,提示患者可能出现了复发,需要重点关注,尽早进一步检查确诊。

由于本研究样本量有限,可能影响结果的外延,此外,本研究为回顾性研究,在因果推断方面尚存在不足,未来尚需进一步扩大样本量,开展多种新前瞻性的相关研究,以进一步验证研究结论。

综上所述,超声引导下介入治疗对可降低卵巢巧克力囊肿患者血清中 JUNB、CA125、IL-6 的水平,复发患者以上指标均有上升趋势,血清 JUNB 和 IL-6 可在一定程度上评估患者预后。

### [参考文献]

- [1] Wingfield BD, Ambler JM, Coetzee MPA, et al. Draft genome sequences of *Armillaria fuscipes*, *Ceratocystis minima*, *Ceratocystis adiposa*, *Endoconidiophora laricicola*, *E. polonica* and *Penicillium freii* DAOMC 242723[J]. IMA Fungus, 2016, 7: 217-227.



- [2] 朱应合,刘彦平. 卵巢囊肿的 CT 诊断与 CT 引导下经皮穿刺硬化治疗[J]. 介入放射学杂志, 2003, 12:458-459.
- [3] Mukonoweshuro P, McCluggage WG. Endocervicosis involving axillary lymph nodes: first case report[J]. Int J Gynecol Pathol, 2014, 33:620-623.
- [4] Wang SM, Cai HQ, Dong XQ, et al. Correlation between ovarian chocolate cyst and serum carbohydrate antigen 125 level and the effect of ultrasound - guided interventional sclerotherapy on serum carbohydrate antigen 125 level[J]. J Obst Gynaecol Res, 2015, 41: 92-98.
- [5] Zhu J, Arsovska B, Sterjovska-Aleksovska A, et al. Acupuncture treatment of subfertility and ovarian endometrioma[J]. Mac J Med Scis, 2018, 6: 519-522.
- [6] Kalu E, Sumar N, Giannopoulos T, et al. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2007, 33:490-495.
- [7] Mohammadi S, Kayedpoor P, Karimzadeh-Bardei L, et al. The effect of curcumin on TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP expression in a model of polycystic ovary syndrome as an inflammation state[J]. J Reprod Infertil, 2017, 18:352-360.
- [8] 姜珊珊,董晓秋,王璐璐,等. 卵巢巧克力囊肿介入治疗前后血清 IL-6、JunB、 $\beta$ -1,4-GalT-I 的表达差异[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30:917-920.
- [9] Wu X, Xu Y. Gestrinone combined with ultrasound-guided aspiration and ethanol injection for treatment of chocolate cyst of ovary[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2015, 41:712-716.
- [10] Rajmane R, Adams AM, Rajmane O, et al. Cyst rupture after endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration [J]. J Bronchology Interv Pulmonol, 2016, 23:e20-e22.
- [11] Wang LL, Dong XQ, Shao XH, et al. Ultrasound - guide d interventional therapy for recurrent ovarian chocolate cysts [J] Ultrasound Med Biol, 2011, 37:1596-1602.
- [11] Kataoka T, Watanabe Y, Hoshiai H. Retrospective evaluation of tumor markers in ovarian mature cystic teratoma and ovarian endometrioma[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2012, 38:1071-1076.
- [12] Nicolaides NC, Schweizer C, Somers EB, et al. CA125 suppresses amatuximab immune-effector function and elevated serum levels are associated with reduced clinical response in first line mesothelioma patients[J]. Cancer Bio Ther, 2018, 19:622-630.
- [13] 王凤英,程玲慧. 卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术后复发因素分析[J]. 山东医药, 2016, 56:65-67.
- [14] 杨欲晓,杨宏亮,李发兵,等. 超声引导不同硬化剂注射治疗卵巢子宫内膜异位囊肿 86 例疗效对比[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24:1078-1081.
- [15] Koninckx PR, Muyldermans M, Moerman P, et al. CA125 concentrations in ovarian 'chocolate' cyst fluid can differentiate an endometriotic cyst from a cystic corpus luteum[J]. Hum Reprod, 1992, 7:1314-1317.
- [16] Yasuo Y Ikeda T, Saito H, et al. JunB regulates angiogenesis and neurovascular parallel alignment in mouse embryonic skin[J]. J Cell Sci, 2017, 130:916-926.
- [17] 刘海霞. 回顾分析介入超声治疗卵巢巧克力囊肿术后复发的疗效[J]. 中国医药指南, 2009, 7:28-29.
- [18] Sapan HB, Paturusi I, Jusuf I, et al. Original article pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma[J]. Int J Burns Trauma, 2016, 6:37-43.

(收稿日期:2019-12-10)

(本文编辑:俞瑞纲)