

# PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 在高级别浆液性卵巢癌组织中的表达及其意义

张萍<sup>1</sup> 马岚<sup>2</sup> 陈桦<sup>3</sup>

(1 青岛大学基础医学院, 山东 青岛 266071; 2 临沂市平邑县中医院病理科; 3 青岛市市立医院病理科)

**[摘要]** 目的 探讨孕烷 X 受体(PXR)、多药耐药蛋白 1(MDR1)、细胞色素 P450 3A5(CYP3A5)和细胞色素 P450 2B6(CYP2B6)在高级别浆液性卵巢癌(high grade serous ovarian cancer, HGSOC)组织中的表达及其意义。方法 选取 2019 年 9 月—2021 年 12 月青岛市市立医院妇科收治的 56 例 HGSOC 患者作为试验组,据其对铂类药物的耐药情况分为耐药组(24 例)和敏感组(32 例),另外选取妇科同期收治的 16 例子宫肌瘤患者作为对照组。采用免疫组织化学、实时定量荧光 PCR 及蛋白印迹法对试验组患者 HGSOC 组织和对照组患者正常输卵管组织中 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 的表达情况进行检测。结果 与对照组相比较,试验组患者 PXR、MDR1、CYP3A5、CYP2B6 阳性表达率显著升高( $\chi^2=12.879\sim 17.174, P<0.05$ ), mRNA 相对表达量显著升高( $t=9.746\sim 17.640, P<0.05$ ), 蛋白表达量显著升高( $t=13.312\sim 60.448, P<0.05$ );与敏感组相比,耐药组患者 PXR、MDR1、CYP3A5、CYP2B6 阳性表达率显著升高( $\chi^2=4.371\sim 8.549, P<0.05$ ), mRNA 相对表达量显著升高( $t=6.859\sim 19.000, P<0.05$ ), 蛋白表达量显著升高( $t=8.693\sim 27.670, P<0.05$ )。HGSOC 患者 PXR 与 CYP3A5、CYP2B6 的表达呈正相关( $r=0.332, 0.308, P<0.05$ ), 与 MDR1 的表达无明显相关性( $P>0.05$ )。结论 PXR、MDR1、CYP3A5、CYP2B6 在 HGSOC 患者的肿瘤组织中呈高表达,其可能参与 HGSOC 的发生发展过程。PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 的表达检测可用于判断 HGSOC 对化疗的敏感性,有助于为术后化疗提供指导意见。

**[关键词]** 高级别浆液性卵巢癌;PXR;MDR1;CYP3A5;CYP2B6;多药耐药;化疗耐药

**[中图分类号]** R737.3 **[文献标志码]** A

**EXPRESSION OF PXR, MDR1, CYP3A5, AND CYP2B6 IN HIGH-GRADE SEROUS OVARIAN CANCER AND ITS SIGNIFICANCE** ZHANG Ping, MA Lan, CHEN Hua (School of Basic Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the expression and significance of progesterone X receptor (PXR), multidrug resistant protein 1 (MDR1), cytochrome P450 3A5 (CYP3A5), and cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) in high-grade serous ovarian cancer (HGSOC). **Methods** A total of 56 patients with HGSOC admitted to the Department of Gynecology, Qingdao Municipal Hospital from September 2019 to December 2021 were included in the experimental group. The patients were further divided into drug resistant group (24 cases) and sensitive group (32 cases) according to their resistance to platinum chemotherapy drugs. The control group included 16 patients with uterine fibroids admitted during the same period. The expression of PXR, MDR1, CYP3A5, and CYP2B6 in HGSOC and normal fallopian tubes were determined by immunohistochemistry, real-time quantitative PCR, and Western blotting. **Results** Compared with the control group, the positive expression rates of PXR, MDR1, CYP3A5, and CYP2B6 were significantly increased in the experimental group ( $\chi^2=12.879-17.174, P<0.05$ ), their relative expression of mRNA was significantly increased ( $t=9.746-17.640, P<0.05$ ), and their protein expression was significantly increased ( $t=13.312-60.448, P<0.05$ ). Compared with the sensitive group, the positive expression rates of PXR, MDR1, CYP3A5, and CYP2B6 were significantly increased in the drug-resistant group ( $\chi^2=4.371-8.549, P<0.05$ ), their relative expression of mRNA was significantly increased ( $t=6.859-19.000, P<0.05$ ), and their protein expression was significantly increased ( $t=8.693-27.670, P<0.05$ ). In HGSOC patients, PXR expression was positively correlated with CYP3A5 and CYP2B6 ( $r=0.332, 0.308, P<0.05$ ), but had no significant correlation with MDR1 ( $P>0.05$ ). **Conclusion** PXR, MDR1, CYP3A5, and CYP2B6 are highly expressed in HGSOC, which may be involved in its occurrence and development. The detection of PXR, MDR1, CYP3A5, and CYP2B6 expression can be used to determine the sensitivity of HGSOC to chemotherapy, which is helpful to provide guidance for postoperative chemotherapy.

**[KEY WORDS]** High grade serous ovarian cancer; PXR; MDR1; CYP3A5; CYP2B6; MDR; Chemotherapy resistant

卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,其发病率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌<sup>[1]</sup>,患者 5 年生存率低于 45%。近年来,全球卵巢癌发病率呈逐年上升

趋势<sup>[2]</sup>。卵巢癌分为不同的组织学亚型,这些亚型在细胞起源、分子模式和临床特征上有所不同。最常见的亚型是高级别浆液性卵巢癌(high grade serous ovarian cancer, HGSOC),其也是卵巢癌患者死亡率较高的亚型之一<sup>[3]</sup>。随着分子病理学发展和

[收稿日期] 2023-01-11; [修订日期] 2023-03-25

[通讯作者] 陈桦, Email: chenhuahua62@163.com

靶向药物研发, HGSOE 的诊疗取得了很大进步, 但复发性和多药耐药 (MDR) 仍旧是其治疗上的主要障碍<sup>[4]</sup>。且孕烷 X 受体 (PXR)、多药耐药蛋白 1 (MDR1)、细胞色素 P450 3A5 (CYP3A5) 和细胞色素 P450 2B6 (CYP2B6) 可通过不同的方式参与药物代谢, 引起肿瘤的化疗耐药<sup>[5]</sup>。有研究显示, PXR 基因能调控 CYP3A5、CYP2B6、MDR1 基因的表达<sup>[6]</sup>, 引起相应基因表达产物改变, 从而影响相应的药物代谢, 导致 MDR 的出现<sup>[7]</sup>。本研究通过免疫组织化学、实时定量荧光 PCR 及蛋白印迹等方法, 对 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 蛋白及基因进行检测, 比较其在 HGSOE 和非 HGSOE 患者及 HGSOE 化疗耐药和敏感患者间的差异表达, 以求为 HGSOE 患者个体化治疗提供更多理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 9 月—2021 年 12 月青岛市市立医院妇科收治的 56 例 HGSOE 患者作为试验组。患者纳入标准: ①原发性 HGSOE 者; ②未合并其他脏器恶性疾病者; ③既往无卵巢手术史者; ④行腹腔镜或者开腹全子宫+双侧附件+盆腔淋巴结清扫术, 且术后行铂类药物化疗者。排除标准: ①认知功能或精神异常者; ②合并有心肝肺等重要脏器疾病者; ③临床资料缺损或丢失者。根据 HGSOE 患者对铂类化疗药的耐药情况, 将初次采用铂类药物作为基础化疗药物并获得缓解, 且停药超过 6 个月未复发者设为敏感组; 将初次采用铂类药物作为基础化疗药物治疗有效, 但完成化疗 6 个月内复发者设为耐药组。另选取妇科同期收治的行子宫+双侧输卵管切除术的 16 例子宫肌瘤患者作为对照组。

### 1.2 主要试剂和仪器

PXR 鼠抗人单克隆抗体购自美国 SantaCruz 公司, MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 鼠抗人单克隆抗体购自美国 Abcam 公司, 免疫组化二抗 PV-6000 试剂盒、DAB 试剂盒和山羊血清封闭液购自北京中杉金桥生物科技有限公司, GAPDH 抗体、兔/鼠二抗购自上海艾比玛特医药科技有限公司, RNA 提取试剂盒购自北京天根生化科技有限公司, 荧光定量 PCR 试剂盒和反转录试剂盒购自赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司, PCR 引物由上海生工生物工程股份有限公司设计, 蛋白印迹预制胶购自上海雅酶生物医药科技有限公司, 电泳液、转膜液及裂解液购自上海碧云天生物科技有限公司, TBST 购自北京索

莱宝生物科技有限公司。仪器包括超微量分光光度计 (上海凌光技术公司)、实时定量 PCR 仪 CFX96 Real-Time PCR Detection System (美国伯乐公司) 和电泳仪 (北京君意东方电泳设备有限公司) 等。

### 1.3 研究方法

#### 1.3.1 免疫组织化学检测

将试验组 HGSOE 患者肿瘤组织及对照组子宫肌瘤患者的正常输卵管组织置于 40 g/L 的甲醛溶液中固定, 后脱水、包埋、切片、烤片、脱蜡, 在柠檬酸盐缓冲液中加热进行抗原修复, 使用山羊血清封闭; 分别滴加 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 一抗, 37 °C 下孵育 1 h, PBS 清洗后滴加二抗, 室温孵育 30 min; 继续用 PBS 清洗 3 次, DAB 显色, 苏木精复染, 封片处理<sup>[8]</sup>。显微镜下观察, 每张切片随机选取 10 个具有代表性着色的高倍视野作为最终结果。使用 AxioVision Rel.4.6 计算机化图像分析系统进行拍照。所有切片请病理学专家评估组织染色的程度, 染色区域评分如下: 0 分 (染色区域接近 0)、1 分 (染色区域小于 10%)、2 分 (染色区域 11%~35%)、3 分 (染色区域 36%~75%)、4 分 (染色区域 76%~100%); 染色强度评分如下: 0 分 (无染色)、1 分 (弱染色)、3 分 (中度染色) 和 4 分 (强染色)。最终使用染色指数 (SI) 评分 (SI 评分 = 染色区域评分 × 染色强度评分) 评价蛋白表达程度, SI 评分 ≥ 4 为阳性, SI 评分 < 4 为阴性<sup>[9]</sup>。统计各组患者中 PXR、MDR1、CYP3A5、CYP2B6 的阳性例数, 并计算各组上述指标的阳性表达率。

#### 1.3.2 实时荧光定量 PCR 检测

将试验组 HGSOE 肿瘤组织及对照组正常输卵管组织分别在液氮中磨碎, 按 RNA 提取试剂盒说明书步骤提取组织 RNA, 并用分光光度计测量吸光度值计算 RNA 浓度, 根据各组浓度按照逆转录和扩增试剂盒说明书分别加入试剂和引物 (表 1)。在实时定量 PCR 仪上用两步法行 PCR 扩增, 首先 95 °C 预变性 30 s; 然后 95 °C 变性 5 s, 60 °C 退火 30 s, 共进行 40 个循环, 从而得到各组的溶解曲线。根据 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 基因扩增的 CT 值, 以 GAPDH 作为内参照, 使用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算出各组 PXR、MDR1、CYP3A5、CYP2B6 mRNA 的相对表达量。

#### 1.3.3 蛋白质印迹分析

将试验组 HGSOE 肿瘤组织及对照组正常输卵管组织分别剪碎并充分研磨, 加入裂解液和蛋白酶抑制剂及少量液氮匀浆; 放置于预冷离心机中, 在 4 °C 下以 12 000 r/min 离心 20 min; 离心后 EP 管中吸取中间层, 用 BCA 法检测蛋白浓度; 加入 Loading Buffer, 100 °C 下煮沸

10 min。根据测得蛋白浓度进行电泳、转膜,用含体积分数 0.05 脱脂奶粉的 TBST 液室温封闭 2 h;以后分别加入 PXR (1 : 1 000)、MDR1(1 : 2 000)、CYP3A5(1 : 1 000)、CYP2B6(1 : 1 000)和 GAPDH(1 : 8 000)一抗进行孵育,4 ℃ 环境下过夜。TBST 清洗后,加入兔/鼠二抗(1 : 8 000)室温孵育 1 h,TBST 溶液清洗 3 次后显影。使用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值,以 GAPDH 为内参计算各组 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 相对表达量。

表 1 PCR 引物名称及序列

| 引物名称   | 引物序列                      | 引物长度(bp) |
|--------|---------------------------|----------|
| PXR    | 5'-ACCAAGCGACCAAGGAT-3'   | 17       |
|        | 5'-GGGAAGTGGGAGACAGG-3'   | 17       |
| MDR1   | 5'-CAGCATTAACCACCTTTGC-3' | 19       |
|        | 5'-TCGCTTCCCTTCCATA-3'    | 17       |
| CYP3A5 | 5'-CCCATCATGCCAGTAT-3'    | 17       |
|        | 5'-TTCCCGCCTCAAGTTTC-3'   | 17       |
| CYP2B6 | 5'-CAGGGAGATTGAACAGGTG-3' | 19       |
|        | 5'-GGGAGAAGGTCCGAAAAAT-3' | 18       |
| GAPDH  | 5'-CCTTCCGTGTCCCACT-3'    | 17       |
|        | 5'-GCCTGCTTACCACCTTC-3'   | 18       |

## 2 结 果

### 2.1 试验组及对照组患者 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 表达情况比较

本研究试验组 56 例患者中耐药组 24 例,敏感组 32 例;对照组患者 16 例。免疫组化染色结果显示,试验组患者 HGSCO 组织中 PXR、CYP3A5 和 CYP2B6 表达呈阳性,肿瘤细胞胞质呈现棕黄色,MDR1 表达呈阳性,肿瘤细胞膜呈棕黄色;对照组患者正常输卵管组织 PXR、CYP3A5 和 CYP2B6 表达呈弱阳性或阴性,细胞质淡黄色或不着色,MDR1

表达呈弱阳性或阴性,肿瘤细胞膜淡黄色或不着色(图 1)。试验组患者 HGSO 组织中 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 的阳性表达率分别为 71.4%、75.0%、73.2%和 76.8%,对照组患者中上述指标的阳性表达率分别为 43.8%、37.5%、31.3%和 43.8%,试验组患者 HGSCO 组织上述指标的阳性率均显著高于对照组( $\chi^2=12.879\sim17.174, P<0.05$ )。

实时荧光定量 PCR 检测结果显示,试验组患者 HGSO 组织中 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 mRNA 相对表达量分别为  $0.79\pm0.18$ 、 $0.93\pm0.06$ 、 $0.87\pm0.07$  和  $1.01\pm0.11$ ,对照组患者正常输卵管组织中上述指标 mRNA 相对表达量分别为  $0.30\pm0.05$ 、 $0.35\pm0.03$ 、 $0.31\pm0.021$  和  $0.59\pm0.05$ ,两组比较差异有显著性( $t=9.746\sim17.640, P<0.05$ )。

蛋白印迹实验结果显示,试验组患者 HGSO 组织中 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 蛋白的相对表达量分别为  $1.15\pm0.16$ 、 $0.96\pm0.03$ 、 $1.13\pm0.14$  和  $1.18\pm0.07$ ,对照组患者正常输卵管组织中上述指标的相对表达量分别为  $0.56\pm0.00$ 、 $0.68\pm0.06$ 、 $0.54\pm0.05$  和  $0.58\pm0.08$ ,两组比较差异有显著性( $t=13.312\sim60.448, P<0.05$ )。见图 2。

### 2.2 敏感组及耐药组患者 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 表达情况比较

耐药组患者的 HGSO 组织中 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 的阳性表达率分别为 87.50%、91.70%、87.50%和 95.80%,敏感组患者 HGSO 组织中上述 4 指标的阳性表达率则分别为 59.40%、62.50%、62.50%和 62.50%,两组比较差异有显著性( $\chi^2=4.371\sim8.549, P<0.05$ )。

实时荧光定量 PCR 检测结果显示,耐药组患者 HGSO 组织中 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6

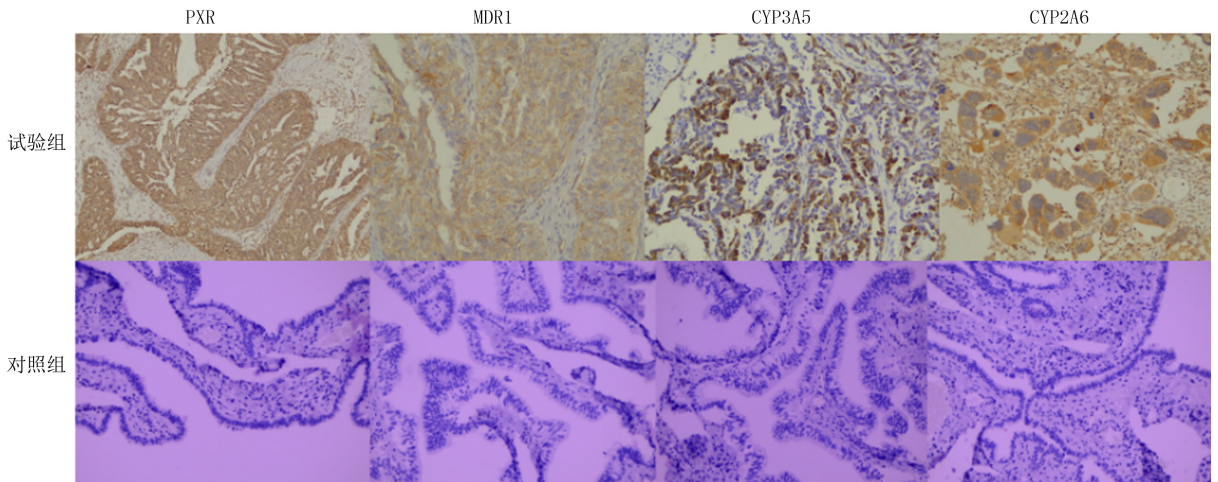


图 1 试验组与对照组患者相应组织 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 免疫组织化学染色结果(HE 染色,400 倍)

的 mRNA 相对表达量分别为  $0.83 \pm 0.10$ 、 $0.93 \pm 0.08$ 、 $0.87 \pm 0.08$  和  $1.01 \pm 0.09$ ，敏感组患者 HG-SOC 组织中上述指标 mRNA 的相对表达量分别为  $0.57 \pm 0.07$ 、 $0.50 \pm 0.04$ 、 $0.55 \pm 0.02$  和  $0.49 \pm 0.08$ ，两组比较差异具有显著性 ( $t = 6.859 \sim 19.000, P < 0.05$ )。

蛋白印迹实验结果显示，耐药组患者 HGSOC 组织中 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 蛋白相对表达量分别为  $1.01 \pm 0.02$ 、 $1.13 \pm 0.10$ 、 $0.90 \pm 0.07$  和  $1.23 \pm 0.04$ ，敏感组患者 HGSOC 组织中上述指标的蛋白相对表达量分别为  $0.73 \pm 0.04$ 、 $0.47 \pm 0.06$ 、 $0.44 \pm 0.26$  和  $0.60 \pm 0.14$ ，两组比较差异有显著性 ( $t = 8.693 \sim 27.670, P < 0.05$ )。见图 3。

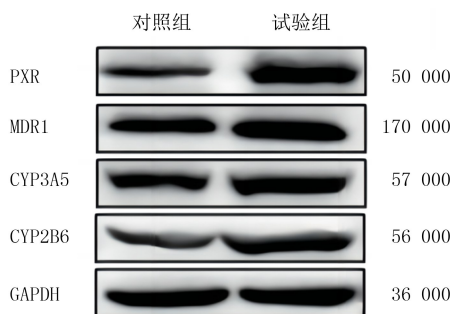


图2 试验组与对照组患者 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 蛋白的表达量

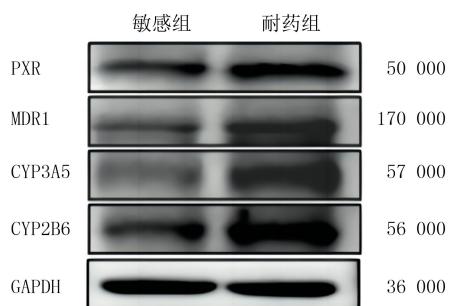


图3 耐药组与敏感组患者 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 蛋白的表达量

### 2.3 试验组患者 HGSOC 组织中 PXR 与 MDR1、CYP3A5、CYP2B6 的相关性分析

Spearman 相关性分析显示，试验组患者 HG-SOC 组织中 PXR 与 CYP3A5、CYP2B6 的表达呈正相关 ( $r = 0.332, 0.308, P < 0.05$ )，而与 MDR1 无明显相关性 ( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

约 80% 卵巢癌患者在行全子宫 + 双侧附件 + 盆腔淋巴结清扫术后，会接受卡铂或顺铂和紫杉醇辅助化疗，其中 70% 患者会复发，进而对标准化疗方案中的铂类药物产生耐药，尤其是 HGSOC 患

者，在治疗中面临着 MDR 的挑战，其预后往往较差<sup>[10-11]</sup>。有研究指出 MDR 潜在的机制有：①通过外排泵，如 ABCB1 编码的 MDR1，增加药物的泵出；②通过药物代谢转运体（如 MDR1 表达的 P-糖蛋白）使药物摄取减少；③激活细胞色素 P450 酶系（CYPs）和谷胱甘肽转移酶等药物代谢酶<sup>[12-13]</sup>，从而分解药物并促进其排出。本研究通过免疫组化、实时定量荧光 PCR 以及蛋白印迹方法，证明了 PXR、MDR1、CYP3A5 以及 CYP2B6 在试验组患者 HG-SOC 组织中表达升高；其中耐药组中患者 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 的 mRNA 及蛋白相对表达量均显著高于敏感组，提示了 HGSOC 患者肿瘤组织中 PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 的高表达可能与耐药相关。因此可以通过检测上述因子，来预测 HGSOC 患者对化疗的敏感性，或者通过靶向抑制这些因子的表达来提高 HGSOC 患者对化疗药物的敏感性，以获得更有效的治疗效果。

PXR 是核受体超家族的典型成员，在细胞内的主要功能是通过配体依赖的方式与调控基因序列结合，在细胞增殖、细胞周期等过程中发挥着重要作用<sup>[14]</sup>。PXR 与宫颈癌、结肠癌及肺癌等多种恶性肿瘤相关<sup>[5]</sup>。PXR 在解毒过程中也发挥着重要的作用，内源性化合物及化疗药物等外源性化合物在体内都可以通过结合配体激活 PXR，上调药物代谢酶和转运体（例如 CYPs 和多药耐药蛋白等）的表达，从而加速自身在体内的代谢和清除<sup>[15]</sup>，上述过程使化疗药物的效果大打折扣。本研究中，试验组患者中 PXR 阳性表达率和 mRNA 及蛋白相对表达量均明显高于对照组，说明 PXR 可能参与 HGSOC 的发生发展过程，这与 VETTER 等<sup>[16]</sup>的研究结果一致。MDR1 是一种膜结合的 ABC 转运蛋白，它编码的 P-糖蛋白参与多种抗癌药物（包括阿霉素、紫杉烷和铂类）的 MDR。人体内 MDR1 可以广泛结合多种底物化合物，并利用 ATP 水解作用将化疗药物排出癌细胞<sup>[17]</sup>，降低化疗药物的疗效。因此其存在是卵巢癌化疗失败的重要原因之一<sup>[18]</sup>。本研究中，试验组患者 MDR1 阳性表达率和 mRNA 及蛋白相对表达量均明显高于对照组。另外既往研究显示 MDR1 与卵巢癌的发生、发展及临床预后有关<sup>[19]</sup>。喻朝霞等<sup>[20]</sup>的研究也发现，MDR1 的高表达参与了上皮性卵巢癌的发生及由良性到恶性的进展过程。这也与本研究的结论一致，提示 MDR1 可以作为 HGSOC 发生发展，尤其是从正常组织或良性病变进展为恶性病变的辅助诊断标志物之一。

CYPs 是药物代谢的主要催化剂之一,其功能受基因多态性的影响较大,从而导致了药物疗效和(或)个体间差异显著<sup>[21]</sup>。CYP3A5 基因位点的遗传变异影响了包括免疫抑制剂他克莫司、环孢素等在内的多种临床药物代谢<sup>[22]</sup>。SEELIG 等<sup>[18]</sup>发现 CYP3A5 蛋白在多种恶性肿瘤中呈高表达,重要的是,它在外分泌型肿瘤中会降低肿瘤细胞的药物敏感性,使其对酪氨酸激酶抑制剂和紫杉醇产生耐药性,这使得 CYP3A5 可能成为检验化学药物疗效和肿瘤早期诊断的预测因子。CYP2B6 是人类唯一属于 CYP2B 亚家族的酶,其主要在成人肝脏中表达<sup>[23]</sup>,可参与抗逆转录病毒、抗疟疾、抗癌以及抗抑郁药物的代谢过程,但是受自身基因多态性的影响<sup>[24]</sup>,其催化活性和表达在个体之间差异较大。本研究中,试验组患者 CYP3A5、CYP2B6 的阳性表达率和 mRNA 及蛋白相对表达量均明显高于对照组,提示 CYP3A5、CYP2B6 的高表达可能参与了 HGSOC 的增殖侵袭过程。

为进一步探究 HGSOC 患者肿瘤组织中 PXR、MDR1、CYP3A5 以及 CYP2B6 间关系,本研究进行了 Spearman 相关分析,结果显示 PXR 与 CYP3A5 和 CYP2B6 的表达正相关,也与已有报道一致<sup>[25]</sup>;CREAMER 等<sup>[15]</sup>的研究表明 PXR 可调控 MDR1 的表达并存在协同作用,而本研究中 PXR 与 MDR1 无相关性,故后续可通过扩大样本量、细化实验如体外卵巢癌细胞培养、干扰 PXR 表达及观察 MDR1 表达有无变化等进一步研究两者间的关系。

综上所述,PXR、MDR1、CYP3A5、CYP2B6 在 HGSOC 患者的肿瘤组织中呈高表达,其可能参与 HGSOC 的发生发展过程。PXR、MDR1、CYP3A5 和 CYP2B6 的表达水平可用于判断 HGSOC 对化疗药物的敏感性,有助于为术后化疗提供指导意见。

**伦理批准和知情同意:**本研究涉及的所有试验均已通过青岛市市立医院科学伦理委员会的审核批准(文件号 2022 临审字第 093 号)。所有试验过程均遵照《青岛市市立医院中心实验室守则》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

**作者声明:**张萍、马岚和陈桦参与了研究设计;张萍、陈桦参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

## 【参考文献】

[1] FARINELLA F, MERONE M, BACCO L, et al. Machine learning analysis of high-grade serous ovarian cancer proteomic dataset reveals novel candidate biomarkers[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):3041.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2016,66(1):7-30.

[3] KOSSAI M, LEARY A, SCOAZEC J Y, et al. Ovarian cancer: A heterogeneous disease[J]. *Pathobiology*, 2018,85(1-2):41-49.

[4] WILCZYŃSKI J R, WILCZYŃSKI M, PARADOWSKA E. Cancer stem cells in ovarian cancer—A source of tumor success and a challenging target for novel therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5):2496.

[5] SKANDALAKI A, SARANTIS P, THEOCHARIS S. Pregnane X receptor (PXR) polymorphisms and cancer treatment [J]. *Biomolecules*, 2021,11(8):1142.

[6] MANI S, DOU W, REDINBO M R. PXR antagonists and implication in drug metabolism[J]. *Drug Metab Rev*, 2013,45(1):60-72.

[7] LAMBA J, STROM S, VENKATARAMANAN R, et al. MDR1 genotype is associated with hepatic cytochrome P450 3A4 basal and induction phenotype[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006,79(4):325-338.

[8] 陈媛媛,王斌俏,兰霄霄,等. 转铁蛋白受体在子宫颈癌中的表达及其临床意义[J]. *温州医科大学学报*, 2017,47(4):254-257,262.

[9] 王小玉,唐寅,孔佑虔,等. 上皮性卵巢癌中 Bax,Gal-3 及 GST- $\pi$  表达与顺铂化疗耐药的关系[J]. *西部医学*, 2021,33(10):1544-1548.

[10] CRUZ I N, COLEY H M, KRAMER H B, et al. Proteomics analysis of ovarian cancer cell lines and tissues reveals drug resistance-associated proteins[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2017,14(1):35-51.

[11] MATULONIS U A, SOOD A K, FALLOWFIELD L, et al. Ovarian cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16061.

[12] YANG L, XIE H J, LI Y Y, et al. Molecular mechanisms of platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2022,47(4):82.

[13] CHO Y, KIM Y K. Cancer stem cells as a potential target to overcome multidrug resistance[J]. *Front Oncol*, 2020,10:764.

[14] XING Y Q, YAN J, NIU Y D. PXR: A center of transcriptional regulation in cancer[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020,10(2):197-206.

[15] CREAMER B A, SLOAN S N B, DENNIS J F, et al. Associations between pregnane X receptor and breast cancer growth and progression[J]. *Cells*, 2020,9(10):2295.

[16] VETTER M, STADLMANN S, BISCHOF E, et al. Hormone receptor expression in primary and recurrent high-grade serous ovarian cancer and its implications in early maintenance treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22):14242.

[17] HAQUE A, BAIG G A, ALSHAWLI A S, et al. Interaction analysis of MRP1 with anticancer drugs used in ovarian cancer: In silico approach[J]. *Life (Basel)*, 2022,12(3):383.

[18] SEELIG A. P-glycoprotein: One mechanism, many tasks and the consequences for pharmacotherapy of cancers[J]. *Front Oncol*, 2020,10:576559.

- [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2022,22(2):280-290.
- [7] FENG J F, WANG L, YANG X. The preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet (HALP) score is a useful predictor in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2021,21(6):773-781.
- [8] GUO Y D, SHI D H, ZHANG J F, et al. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is a novel significant prognostic factor for patients with metastatic prostate cancer undergoing cytoreductive radical prostatectomy[J]. *J Cancer*, 2019,10(1):81-91.
- [9] ZHAI B Q, CHEN J, WU J C, et al. Predictive value of the hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) in patients with non-small cell lung cancer after radical lung cancer surgery[J]. *Ann Transl Med*, 2021,9(12):976.
- [10] TIAN M K, LI Y F, WANG X, et al. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is associated with poor outcome of acute ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2020,11:610318.
- [11] PENG D, ZHANG C J, GONG Y Q, et al. Prognostic significance of HALP (hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet) in patients with bladder cancer after radical cystectomy [J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):794.
- [12] IADECOLA C, BUCKWALTER M S, ANRATHER J. Immune responses to stroke: Mechanisms, modulation, and therapeutic potential[J]. *J Clin Investig*, 2020,130(6):2777-2788.
- [13] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,彭斌,等.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].*中华神经科杂志*,2018,51(9):666-682.
- [14] KOCAOGLU S, ALATLI T. The efficiency of the HALP score and the modified HALP score in predicting mortality in patients with acute heart failure presenting to the emergency department[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2022,32(6):706-711.
- [15] PENG D, ZHANG C J, TANG Q, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin and albumin levels and lymphocyte and platelet counts (HALP) in patients with renal cell carcinoma after nephrectomy[J]. *BMC Urol*, 2018,18(1):20.
- [16] SCHAFTENAAR F, FRODERMANN V, KUIPER J, et al. Atherosclerosis: The interplay between lipids and immune cells[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27(3):209-215.
- [17] GISTERÅ A, HANSSON G K. The immunology of atherosclerosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017,13(6):368-380.
- [18] YE W Y, LI J, LI X, et al. Predicting the one-year prognosis and mortality of patients with acute ischemic stroke using red blood cell distribution width before intravenous thrombolysis [J]. *Clin Interv Aging*, 2020,15:255-263.
- [19] TAVERNA M, MARIE A L, MIRA J P, et al. Specific antioxidant properties of human serum albumin[J]. *Ann Intensive Care*, 2013,3(1):4.
- [20] DZIEDZIC T, SLOWIK A, SZCZUDLIK A. Serum albumin level as a predictor of ischemic stroke outcome[J]. *Stroke*, 2004,35(6):e156-e158.
- [21] KIM J, SONG T J, PARK J H, et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction[J]. *Atherosclerosis*, 2012,222(2):464-467.
- [22] KOKLU E, YUKSEL I O, ARSLAN S, et al. Predictors of symptom development in intermediate carotid artery stenosis: Mean platelet volume and platelet distribution width[J]. *Angiology*, 2016,67(7):622-629.
- [23] YANG M, PAN Y S, LI Z X, et al. Platelet count predicts adverse clinical outcomes after ischemic stroke or TIA: Subgroup analysis of CNSR II [J]. *Front Neurol*, 2019,10:370.
- [24] WANG L, CHENG Q T, PENG M, et al. The relationship between the platelet to leukocyte ratio and mechanical thrombectomy outcomes in acute ischemic stroke patients[J]. *Neurol Res*, 2020,42(10):890-896.
- [25] AZUAR C, LEGER A, ARBIZU C, et al. The aphasia rapid test: An NIHSS-like aphasia test[J]. *J Neurol*, 2013, 260(8):2110-2117.
- [26] SINGER O C, HARING H P, TRENKLER J, et al. Age dependency of successful recanalization in anterior circulation stroke: The ENDOSTROKE study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013,36(5-6):437-445. (本文编辑 耿波 厉建强)
- ~~~~~
- (上接第 139 页)
- [19] JUNG E, KOH D, LIM Y, et al. Overcoming multidrug resistance by activating unfolded protein response of the endoplasmic reticulum in cisplatin-resistant A2780/CisR ovarian cancer cells[J]. *BMB Rep*, 2020,53(2):88-93.
- [20] 喻朝霞,潘陶强,张云荣,等.上皮性卵巢癌组织中 TGF- $\beta$ 1 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.
- [21] MANGÓ K, KISS Á F, FEKETE F, et al. CYP2B6 allelic variants and non-genetic factors influence CYP2B6 enzyme function[J]. *Sci Rep*, 2022,12(1):2984.
- [22] RODRIGUEZ-ANTONA C, SAVIEO J L, LAUSCHKE V M, et al. PharmVar GeneFocus: CYP3A5[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022,112(6):1159-1171.
- [23] NOLL E M, EISEN C, STENZINGER A, et al. CYP3A5 mediates basal and acquired therapy resistance in different subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Nat Med*, 2016, 22(3):278-287.
- [24] LANGMIA I M, JUST K S, YAMOUNE S, et al. CYP2B6 functional variability in drug metabolism and exposure across populations-implication for drug safety, dosing, and individualized therapy[J]. *Front Genet*, 2021,12:692234.
- [25] BU H L, LI Y W, JIN C J, et al. Overexpression of PRC1 indicates a poor prognosis in ovarian cancer[J]. *Int J Oncol*, 2020,56(3):685-696. (本文编辑 范睿心 厉建强)