

女性肿瘤标志物联合检测的研究现状及其应用前景

Research status and application prospect of joint detection of female tumor markers

何伟明^{1a,b}, 吴庆金², 何玉清^{1b,c} (1. 广东医科大学 a. 公共卫生学院; b. 医学系统生物学研究所; c. 广东省分子诊断重点实验室, 广东 东莞 523808; 2. 广东合鑫生物科技有限公司, 广东 广州 510300)

[摘要] 女性肿瘤因大多数早期病变隐蔽, 且缺乏有效的筛查方法, 待确诊时多数患者已发展为中晚期, 严重威胁着女性健康及生活质量。单一肿瘤标志物检测的敏感性和特异性都不高, 不利于肿瘤的筛查和早期诊断。因此开发多种标志物的联合检测技术对女性肿瘤的早期诊断和早期治疗有重要意义。本文综述了女性肿瘤(乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌)肿瘤标志物及其联合检测的最新研究进展, 分析了其在肿瘤早期诊断中的临床价值和应用前景。

[关键词] 肿瘤标志物; 联合检测; 乳腺癌; 宫颈癌; 子宫内膜癌; 卵巢癌

[中图分类号] R737.3; R730.43 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)02-0192-06

女性肿瘤主要包括乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌等, 其发病率和病死率均不断升高, 且有年轻化趋势^[1-2]。其主要原因是缺乏有效的早期筛查手段, 多数患者在出现明显症状后才被确诊为癌症, 但此时多数已为晚期肿瘤。肿瘤标志物是指在肿瘤的发生发展过程中, 由肿瘤细胞本身或机体对肿瘤细胞反应而产生的、可反映肿瘤存在和生长的一类生物分子, 对肿瘤的诊断、肿瘤高危人群的筛查以及肿瘤预后监测等方面具有重要的参考价值^[3-4]。目前发现的与女性肿瘤相关的肿瘤标志物多达数十种, 但单项检测的敏感性和特异性不高, 因此研发多种肿瘤标志物的联合检测技术对女性肿瘤患者的早期诊断和预防、及时挽救患者的生命有重要意义。现将女性肿瘤标志物联合检测的研究现状及发展前景综述如下。

1 乳腺癌

1.1 糖链类抗原(carbohydrate antigen, CA)相关标志物

乳腺癌发病率占女性恶性肿瘤的第一位, 目前临床上发现的乳腺癌标志物主要有 CEA、CA199、CA125、CA15-3、TSGF 等^[5]。CA15-3 是目前对乳腺癌特异性较高的 CA 标志物^[5], 具有较强的器官特异性, 但单独检测敏感性较低。腰利云等^[6]研究表明, 与单独检测 CA15-3 比较, 联合检测 CA15-3、CA125 和 CEA 对乳腺癌诊断效能更高 ($Z=3.675$, $P=0.001$)。有研究^[7]显示, 人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)可作为重要的乳腺癌预后判断指标。也有研究^[8-9]表明, 血清 HER-2 用于乳腺癌检测的特异性高, 达 80.95%; 当其与碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)联合检测

时, 敏感性高达 90.91%; 与 CA15-3 联合检测的准确性最高, 为 78.05%。以上 3 种标志物的表达水平与乳腺肿瘤的大小、转移、复发及预后不良等密切相关。联合检测 CA15-3、CA125 和 CEA 的准确性较高 (AUC=0.9591)、分辨能力较强, 但敏感性稍低, 而 HER-2 与 b-FGF 联合检测时, 敏感性增高, 但特异性下降, 单方面的敏感性或特异性升高使其在临床应用和实践中存在一定的局限性。

1.2 非编码 RNA 标志物

越来越多研究^[10-12]表明, microRNA (miRNA) 在许多肿瘤中有差异性表达, 其中 miR-21 的表达水平被发现

[基金项目] 广东省杨帆计划引进紧缺拔尖人才资助项目 (No.201433005); 广州市科技计划项目产学研协同创新重大专项资助项目 (No.201704030073); 东莞市科技计划国际合作重点资助项目 (No.2013508152005); 东莞市社会发展重点资助项目 (No.2014108101055); 广东医科大学产学研特色资助项目 (No. CXY201304)。Project supported by Recruitment Shortage Talents Project of Guangdong "Yangfan Plan" (No.201433005), Guangzhou Science and Technology Collaborative Innovation Major Project of Industry-University-Research (No.201704030073), International Science & Technology Cooperation Key Program of Dongguan (No. 2013508152005), Science & Technology Key Program of Dongguan (No.2014108101055), and the Guangdong Medical University Integration of Industry, Education and Research (No.CXY201304)

[作者简介] 何伟明 (1993-), 男, 硕士生, 主要从事肿瘤防治的研究, E-mail: 741859762@qq.com

[通信作者] 何玉清 (HE Yuqing, corresponding author), 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事肿瘤发病机制和防治的研究, E-mail: dr. hyq@hotmail.com; 吴庆金 (WU Qingjin, corresponding author), 本科, 工程师, 主要从事重大疾病分子诊断的研究, E-mail: wuqingjin1985@163.com

在乳腺癌中异常升高,并与淋巴结转移和预后密切相关。Yang等^[11]对循环肿瘤细胞(CTCs)标志物(EpCAM、MUS1、HER2)阳性患者联合检测miR-21,可将转移性乳腺癌诊断的特异性提高到100%。Shimomura等^[12]研究结果显示,miR-1246、1307-3p、4634、6861-5p和miR-6875-5p可用于检测乳腺癌。另有研究^[13-14]表明,血液、尿液中的lncRNA也将成为肿瘤的无创性诊断手段之一,如lncRNA-HOTAIR已作为一种标志物广泛应用于胃癌和乳腺癌的筛查。Zhang等^[15]研究结果显示,乳腺癌患者的肿瘤组织和血浆中HOTAIR表达增加,且HOTAIR用于乳腺癌的诊断能力(AUC=0.82)比CA15-3(AUC=0.66)和CEA(AUC=0.52)高,3项联合检测诊断效能(AUC=0.84)和特异性(96.7%)高于HOTAIR单独检测,敏感性为46.7%,说明血浆中高表达的HOTAIR可作为诊断乳腺癌的潜在标志物。非编码RNA检测有微创或无创、特异性强等特点,具有成为新型生物标志物的潜能。但目前的基础研究存在样本量小、缺乏长期的随访资料、在检测和分析手段方面没有标准化等缺陷,导致其未能应用于临床,但有较高的临床应用价值和前景。

2 宫颈癌

2.1 鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCAg)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)和糖链类抗原CA125

宫颈癌的发病率仅次于乳腺癌,高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus, HR-HPV)感染是宫颈癌发生的主要致病因素。SCCAg在74%~88%的宫颈鳞癌患者术前都有不同程度的升高,是宫颈鳞癌的首选标志物^[16]。Xiong等^[17]研究发现,SCCAg和CYFRA21-1在宫颈癌诊断中特异性均为100%,而敏感性分别只有47%和36%,而联合检测可将敏感性提高到60%。能更大程度地筛查出早期宫颈鳞状细胞癌患者^[17-18]。单因素分析显示,CYFRA21-1的升高与宫颈癌的临床分期及肿瘤大小有关;而SCCAg的升高与病理类型、肿瘤大小、间质浸润程度及盆腔淋巴结转移有关。OPN是与肿瘤发生、发展及预后有关的磷酸化糖蛋白,在正常人中极少表达,其表达水平与宫颈癌的浸润程度、肿瘤大小和转移等密切相关,与SCCAg联合检测对宫颈癌的预后评价有重要的价值^[19-20]。此外,CA125也可用于筛选宫颈腺癌及鳞癌^[21-23],但单独检测其敏感性较低。

2.2 p16/Ki-67与HR-HPV检测

p16基因是参与细胞周期调控的抑癌基因,而Ki-67基因促进细胞增殖。两者的表达相互排斥,若

两者同时过表达,则提示HR-HPV诱导的细胞周期紊乱^[24-25]。Polman等^[24]研究结果表明,p16/Ki-67双染检测用于宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)2~3级(CIN2/3)的敏感性比HR-HPV检测稍低,但有较高的特异性。联合检测时敏感性和特异性均有提高,对于CIN2,分别为87.2%和74.2%;对于CIN3,分别为100.0%和70.2%。p16/Ki-67基因表达上调、HR-HPV检测与CIN2/3呈现良好的相关性,联合检测可用于CIN2/3患者的随访,接受治疗的CIN2/3患者常因过度治疗而产生副作用。因此,高特异性的p16/Ki-67双染检测策略对于避免过度治疗有重要意义,有利于对预后的评价。

2.3 人乳头状瘤病毒衣壳蛋白L1(HPV-L1)与人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)基因

HPV-L1是HPV的主要结构蛋白,其表达水平与宫颈病变程度呈负相关,随着宫颈病变进展,HPV-L1的表达逐渐消失,表明病毒基因组已经整合到人宫颈癌细胞基因组中^[26]。另外,宫颈癌细胞增殖过程中几乎都伴有hTERT基因的表达增强。Zhao等^[27]研究发现,hTERT基因CIN2、CIN3扩增的阳性率在宫颈鳞状细胞癌和腺癌中分别为18.2%、58.3%、80.0%和100.0%,提示hTERT基因扩增水平与其组织学级别呈正相关。Bin等^[26]研究表明,通过联合检测HPV-L1和hTERT,其敏感性达89.8%,但特异性下降为55.7%。以上研究结果显示,HPV-L1与hTERT的联合检测对早期宫颈病变诊断及其组织学分级有重要意义和价值。

3 卵巢癌

3.1 CA和人附睾蛋白4(human epididymis protein, HE4)

卵巢癌的5年存活率仅30%左右,严重威胁女性生命。CA125可用于卵巢癌的检测,但其单独检测敏感性、特异性均不够理想^[28-29]。而HE4在早晚期卵巢癌患者中均有较高表达,其敏感性和特异性高于CA125,提示通过联合检测CA125与HE4可以改善卵巢癌诊断的敏感性和特异性^[29-32]。Zhao等^[31]对卵巢癌患者联合检测CA125与HE4,敏感性达到82.7%,特异性达到91.4%,有较强的诊断意义。卵巢恶性肿瘤发病风险模型(risk model of ovarian malignant tumor, ROMA)是Moore等^[33]提出的,其可通过结合血清中CA125与HE4水平及患者是否绝经计算出可用于预测卵巢癌发病风险的ROMA指数的数学模型,在卵巢癌中已得到广泛应用。间皮素(mesothelin)也是一种细胞表面糖蛋白,在多种癌症如间皮瘤、卵巢癌和胰腺癌中高表达,其联合CA125或HE4检测卵巢癌,能提高诊断的敏感性^[34]。间皮素在血清

中为可溶性,因此亦称为可溶性间皮素相关蛋白(soluble mesothelin related proteins, SMRP)。Wu等^[35]研究表明,卵巢上皮癌患者中的血清SMRP浓度显著高于良性肿瘤患者及健康人,且卵巢上皮癌III~IV期显著高于I~II期,通过联合检测CA125与SMRP,其敏感性可达98.4%,特异性达88.9%,对于卵巢癌的诊断及其预后的监测有较高的应用价值。另外CA72-4、CA15-3与CA125的表达水平在卵巢癌患者中均有不同程度的升高,通过联合检测,其敏感性可达88.6%,特异性达71.6%,对早期卵巢癌诊断及其组织学分类有一定的应用价值^[36]。

3.2 激肽释放酶(kallikrein, KLK)和结合素4(nectin-4)

KLK属于丝氨酸蛋白酶。有研究^[37]证实, KLK在血管生长因子的激活和细胞外基质的降解中起重要作用,从而促进肿瘤的侵袭和转移。Koh等^[38]研究显示,人组织型激肽释放酶(human tissue kallikrein, HK)6、10和11在大多数卵巢癌,尤其是晚期患者中异常增高。联合检测CA125与HK6敏感性和特异性分别为28.4%和99.4%;联合检测CA125与HK10敏感性和特异性分别为34.0%和96.8%,表明联合检测能提高卵巢癌早期诊断能力^[38-39]。Nectin-4是免疫球蛋白超家族的一员,有研究^[40]发现, Nectin-4在原发性肿瘤、卵巢癌大网膜转移患者中表达,提示Nectin-4可能通过促进肿瘤的增殖、转移、侵袭来加快卵巢癌的发展。Nabih等^[41]研究表明, Nectin-4在卵巢癌患者中高表达,且其敏感性和特异性比CA125更高,通过联合检测CA125与Nectin-4,敏感性和特异性分别可达92.3%、97.8%。综上所述,当CA125与HK6或HK10联合检测时,虽然其特异性较高,但敏感性均较低,而与Nectin-4联合检测时敏感性和特异性均较高,说明Nectin-4有可能作为卵巢癌的早期诊断指标,并有较高的临床应用前景。

4 子宫内膜癌

4.1 人附睾蛋白4(human epididymis protein, HE4)、甲壳质酶蛋白40(chitinase-3-like-1 protein, YKL-40)与糖链类抗原(CA)

CA125、CA72-4及CA199等在许多肿瘤和组织病变中表达都会增强。虽然CA125是被认为是子宫内膜癌较理想的血清标志物,但单项CA125检测特异性不强^[28]。有研究^[42-45]报道, HE4阳性表达水平与肿瘤的分期、分级、肌层浸润程度等有关。Bian等^[46]研究显示,子宫内膜癌患者血清中HE4、CA125、CA72-4与CA199这4项标志物的浓度显著高于健康人,敏感性分别为58%、35.4%、11.3%和16.3%,4项标志物联合检测的敏感性为59.1%,稍提高了诊断的敏

感性;而联合检测CA125和HE4,敏感性可达81.2%,特异性为65.9%^[43],且较上述4项联合检测更为简便。YKL-40是哺乳动物18糖基水解酶家族成员之一,有研究^[47-48]表明,其在肿瘤细胞胞外基质降解、促进血管生成等方面有重要的作用,子宫内膜癌患者血清中YKL-40的水平明显高于健康人。杨彩虹等^[49]通过对子宫内膜癌患者联合检测CA125和YKL-40,其敏感性提高到74.19%、特异性提高到83.33%。当CA125与HE4或YKL-40联合检测时,敏感性和特异性均有效提高,联合检测有望提高早期子宫内膜癌患者的诊断率。

4.2 血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)、载脂蛋白(apolipoprotein A, APOA-I)、前清蛋白(trans-thyretin, TTR)与转铁蛋白(transferrin, TF)

SAA是一种急性期反应蛋白,在组织损伤和炎症反应的情况下明显升高,其在子宫内膜癌腺癌细胞中高表达,且其表达水平与肿瘤的分级有关。研究结果^[50]显示, HE4对于子宫内膜癌患者的敏感性和特异性最高,分别为75.0%和65.5%;通过联合检测HE4、SAA、CEA和CA125项标志物,敏感性可提高到84.0%、特异性提高到61.1%,而HE4联合CEA的敏感性和特异性最高,分别为81.7%和72.7%。可见联合标志物的检测可有效提高诊断的敏感性,有较高的临床价值。目前关于APOA-I、TTR与TF用于子宫内膜癌的诊断的报道较少, Farias-Eisner等^[51]的研究结果显示,单项检测CA125的敏感性和特异性分别为13%和41%,而APOA-I、TTR与TF联合检测的敏感性分别为71%和82%,特异性为88%和86%。提示APOA-I、TTR与TF可能成为早期子宫内膜癌诊断,预后评估及术后复发监测的新指标。

5 女性肿瘤标志物联合检测的应用前景

理想的肿瘤标志物应可用于肿瘤诊断、病理分级以及治疗和预后评价等。其需具有以下特点:(1)有较高的敏感性(能提示微量瘤细胞的存在)和特异性(组织器官特异性);(2)易于检出(能从血液、组织液或分泌液等标本中检测到);(3)能反映肿瘤的大小以及是否有侵袭和转移;(4)可评价治疗效果和预后转归。由于肿瘤本身的多样性,病理组织分型以及患者个体的差异等,导致单项检测某一种标志物其敏感性和特异性不高。但是肿瘤标志物的联合应用有利有弊,并非检测的标记物越多越好;如联合检测结果其特异性提高而敏感性降低,检测结果同样容易漏诊。部分学者^[12,27]认为,标志物联合应用可以根据不同的肿瘤类型进行3~4种组合,可兼顾敏感性、特异性和准确性。肿瘤标志物的联合检测作为影像学检测和病理检查的重要补

充,并通过监测肿瘤标志物,能检测肿瘤的发生、发展,更好地为临床决策提供针对性的参考意见,从而提高疗效。因此,寻找理想的肿瘤标志物及其联合检测方

式或将成为今后研究的重点。笔者总结了肿瘤标志物联合检测在女性肿瘤中的敏感性和特异性。见表1。

表1 女性肿瘤标志物联合检测汇的敏感性和特异性

肿瘤类型	肿瘤标志物	样品来源	检测方法	敏感性 (%)	特异性 (%)	临床意义	参考文献
乳腺癌	CA15-3、CA125和CEA	血清	Meta分析	56.0	95.0	可用于乳腺癌的预防、诊断和随访	[6]
	HER-2和VEGF	血清	ELISA	81.8	68.4	提示术后复发及转移	[8]
	HER-2和b-FGF	血清	ELISA	90.9	31.6	提示术后复发转移及肿瘤恶化的程度	[8]
	HER-2和EGF	血清	ELISA	81.8	57.9	预示肿瘤细胞的增殖、术后复发及转移	[8]
	HER-2和CEA	血清	ELISA	72.7	79.0	提示术后复发及转移	[8]
	HER-2和CA15-3	血清	ELISA	77.3	78.9	提示术后复发及转移	[8]
	miR-1246、miR-1307-3p、miR-4634、miR-6861-5p和miR-6875-5p	血清	基因芯片和qRT-PCR	97.3	82.9	提示肿瘤的侵袭与转移	[12]
	HOTAIR、CA15-3和CEA	肿瘤组织、血浆	qRT-PCR	46.7	96.7	预示乳腺癌的侵袭转移、淋巴结的转移及预后的不良,评估治疗效果及复发的监测	[15]
宫颈癌	SCCAg和CYFRA21-1	血清	微粒子酶免疫分析法和电化学发光分析法	60.0	100.0	预示临床分期、肿瘤大小、病理类型、间质浸润程度及盆腔淋巴结转移	[17]
	SCCAg和OPN	肿瘤组织、血浆	免疫组化染色和ELISA法	65.4	90.9	提示宫颈癌的浸润程度、肿瘤大小和转移	[20]
	p16/Ki-67和hrHPV检测(CIN2/CIN3)	肿瘤组织	p16、Ki-67免疫组化双染法	87.2 100.0	74.2 70.2	提示CIN级别	[24]
	HPV L1和hTERT	宫颈脱落细胞	免疫细胞化学法和荧光原位杂交法	89.8	55.7	提示HPV病毒的早期感染,组织学分级	[26]
卵巢癌	CA125和HE4	血清	EIA	82.7	91.4	预示临床分期,辅助早期卵巢癌的诊断	[22]
	CA125和SMRP	血清	化学发光法和ELISA	98.4	88.9	预示恶性肿瘤的发生,提示可能发生黏液性上皮性卵巢癌	[35]
	CA72-4、CA15-3和CA125	血清	电化学发光分析法	88.6	71.6	预示卵巢良性疾病的发生、预后的不良及早期卵巢癌的组织学类型	[36]
	CA125和HK6	血清	化学发光免疫分析法和ELISA法	28.4	99.4	预示肿瘤的侵袭和转移	[38]
	CA125和HK10	血清	化学发光免疫分析法和ELISA法	34.0	96.8	预示肿瘤的侵袭和转移	[38]
	CA125和Nectin-4	卵巢组织、血清	RT-PCR和ELISA法	92.3	97.8	预示肿瘤的侵袭和转移	[41]
	CA125和HE4	血清	化学发光微粒子免疫分析法	81.2	65.9	提示肿瘤的分期、分级、肌层浸润程度及复发的监测	[42-45]
	HE4、CA125、CA72-4和CA199	血清	电化学发光法	59.1	—	提示病理亚型、FIGO分期、临床分期、淋巴结转移	[46]
子宫内膜癌	CA125和YKL-40	血清	电化学发光免疫法和ELISA双抗体夹心法	74.2	83.3	提示恶性肿瘤的增殖、浸润及肿瘤组织周围的炎症	[49]
	HE4、S-AA、CEA和CA125	血清	电化学发光法	84.0	61.1	提示肌层浸润、肿瘤大小、侵袭、淋巴结转移	[50]
	APOA-I、TTR和TF	血清	化学发光法、化学分析法和免疫比浊法	71.0~82.0	86.0~88.0	预后评估及术后复发监测	[51]

6 结 语

本文综述了近几年肿瘤标志物联合检测在女性肿瘤中应用的研究进展,旨在能更全面地应用肿瘤标志物含量的变化来指导定制诊治方案,实现早发现早治疗。以上研究结果表明,某些肿瘤标志物极有可能成为女性肿瘤早期诊断和治疗监测的有效指标。而应用多种肿瘤生物标志物联合检测将可提高检测的敏感性和特异性,在女性肿瘤的早期诊断、预防、药物靶点确定疗效和预后的评估等方面具有较广阔的发展前景。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer Statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21387.
- [2] 丁朝霞, 闫丽萍, 孙华芹, 等. 上皮性卵巢癌患者术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值在诊断及复发预测中的作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(10): 1124-1128. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.10.014.
- [3] ZHAO C X, DONG L, ZHANG J, et al. Influence of neoadjuvant CAF chemotherapy on serum TSGF, CA153 and CA125 in patients with breast cancer[J]. *J Int Transl Med*, 2016, 4(3): 202-206. DOI: 10.11910/2227-6394.2016.04.03.04.
- [4] TANG S, WEI L, SUN Y, et al. CA153 in breast secretions as a potential molecular marker for diagnosing breast cancer: a meta analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163030[2017-11-01]. <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0163030>. DOI:10.1371/journal.pone.0163030.
- [5] 陈慧雁, 李晓翠, 沈宗姬. 5-Aza Cdr通过DNMT1调控卵巢癌细胞 ERCC1 基因甲基化及其表达[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(6): 627-631. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.06.009.
- [6] 腰利云, 施根林. 联合检测 CA153、CA125 和 CEA 对乳腺癌诊断价值的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(1): 54-61.
- [7] ZHU Y, GUO M, ZHANG L, et al. Biomarker triplet NAMPT/VEGF/HER2 as a de novo detection panel for the diagnosis and prognosis of human breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 454-462. DOI:10.3892/or.2015.4391.
- [8] 徐昊平, 金治宁, 马韬, 等. 血清 HER-2 单独及联合检测在乳腺癌随访中的意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(5): 899-903. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2010.05.21.
- [9] 李景艳, 梅家转, 赵继智, 等. HER2 阳性乳腺癌组织中 MICA/B 的表达及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(5): 544-546. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.05.015.
- [10] SONG N, LIANG B, WANG D. The function of MiR-21 expression differences and pathogenesis on familial and triple negative breast cancer serum[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2016, 29(2 Suppl): 679-684.
- [11] YANG X, WANG X, SHEN H, et al. Combination of miR-21 with circulating tumor cells markers improve diagnostic specificity of metastatic breast cancer[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(1): 87-91. DOI:10.1007/s12013-015-0573-0.
- [12] SHIMOMURA A, SHIINO S, KAWAUCHI J, et al. Novel combination of serum microRNA for detecting breast cancer in the early stage[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(3): 326-334. DOI:10.1111/cas.12880.
- [13] 钱莉, 刘阳, 叶枫, 等. NKG2D 配体 RAE1ε 对乳腺癌细胞 4T1 衍生 MDSC 功能的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(7): 721-726. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.07.005.
- [14] ZHAO W, SONG M, ZHANG J, et al. Combined identification of long non-coding RNA CCAT1 and HOTAIR in serum as an effective screening for colorectal carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14131-14140.
- [15] ZHANG K J, ZHANG Y, LUO Z L, et al. Long non-coding RNA HOTAIR in plasma as a potential biomarker for breast cancer diagnosis[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 36(4): 488-492.
- [16] KOTOWICZ B, FUKSIEWICZ M, JONSKA-GMYREK J, et al. The assessment of the prognostic value of tumor markers and cytokines as SCCAg, CYFRA 21.1, IL-6, VEGF and sTNF receptors in patients with squamous cell cervical cancer, particularly with early stage of the disease[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 1271-1278. DOI: 10.1007/s13277-015-3914-0.
- [17] XIONG Y, PENG X P, LIANG L Z, et al. Clinical significance of combined examination of pretreatment serum CYFRA21-1 and SCCAg in cervical cancer patients[J]. *Ai Zheng*, 2009, 28(1): 64-67.
- [18] DAVELAAR E M, VAN DE LANDE J, VON MENSENDORFF-POUILLY S, et al. A combination of serum tumor markers identifies high-risk patients with early-stage squamous cervical cancer[J]. *Tumour Biol*, 2008, 29(1): 9-17. DOI: 10.1159/000132566.
- [19] BAO L, SI Q, JIA L, et al. Detection of human papillomavirus and expression of osteopontin in cervical cancer specimens[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 447-453.
- [20] CHO H, HONG S W, OH Y J, et al. Clinical significance of osteopontin expression in cervical cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(8): 909-917. DOI: 10.1007/s00432-007-0351-5.
- [21] 汤继英, 蔡晓军, 汪选斌, 等. miR-134-5p 对宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响及其分子机制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(7): 742-747. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.07.008.
- [22] 李晶, 魏枫, 杨帆, 等. 宫颈癌细胞高迁移率族警报素的分泌与肿瘤浸润淋巴细胞的相关性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(3): 271-277. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.03.010.
- [23] LI X, ZHOU J, HUANG K, et al. The predictive value of serum squamous cell carcinoma antigen in patients with cervical cancer who receive neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery: a single-institute study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e122361[2017-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586888/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0122361.
- [24] POLMAN N J, UIJTERWAAL M H, WITTE B I, et al. Good performance of p16/ki-67 dual-stained cytology for surveillance of women treated for high-grade CIN[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(2): 423-430. DOI:10.1002/ijc.30449.
- [25] NGUGI CW, SCHMIDT D, WANYORO K, et al. p16(INK4a)/Ki-67 dual stain cytology for cervical cancer screening in Thika district, Kenya[J]. *Infect Agents Cancer*, 2015, 10(1): 25-31. DOI:10.1186/s13027-015-0020-2.
- [26] BIN H, RUIFANG W, RUIZHEN L, et al. Detection of HPV L1 capsid protein and hTERT gene in screening of cervical cancer[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2013, 16(6): 797-802.
- [27] ZHAO X Y, CUI Y, JIANG S F, et al. Human telomerase gene and high-risk human papillomavirus infection are related to cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(2):

- 693-697.
- [28] 张丽滢, 李力. 分子进化理论在卵巢癌发生及多药耐药的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(5): 553-557. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.05.017
- [29] LI L, WAN J, CAI G, et al. Value of serum human epididymis secretory protein 4 as a marker for differential diagnosis of malignant and benign gynecological diseases of patients in southern China[J]. Clin Chim Acta, 2016, 459(2): 170-176. DOI: 10.1016/j.cca.2016.06.010.
- [30] INNAO P, POTHISUWAN M, PENGSA P. Does human epididymis protein 4 (HE4) have a role in prediction of recurrent epithelial ovarian cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(9): 4483-4486.
- [31] ZHAO T, HU W. CA125 and HE4: measurement tools for ovarian cancer[J]. Gynecol Obstet Invest, 2016, 81(5): 430-435. DOI: 10.1159/000442288.
- [32] LEUNG F, BERNARDINI M Q, BROWN M D, et al. Validation of a novel biomarker panel for the detection of ovarian cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(9): 1333-1340. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1299.
- [33] MOORE R G, MCMEEKIN D S, BROWN A K, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1): 40-46. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.08.031.
- [34] MADEIRA K, DONDOSSOLA E R, FARIAS B F, et al. Mesothelin as a biomarker for ovarian carcinoma: a meta-analysis[J]. An Acad Bras Cienc, 2016, 88(2): 923-932. DOI: 10.1590/0001-3765201620150107.
- [35] WU X, LI D, LIU L, et al. Serum soluble mesothelin-related peptide (SMRP): a potential diagnostic and monitoring marker for epithelial ovarian cancer[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(6): 1309-1314. DOI: 10.1007/s00404-013-3128-x.
- [36] BIAN J, LI B, KOU X J, et al. Clinical significance of combined detection of serum tumor markers in diagnosis of patients with ovarian cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(11): 6241-6243.
- [37] WU Y, LU M, ZHOU Q. Kallikrein expression as a prognostic factor in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J BUON, 2015, 20(3): 855-861.
- [38] KOH S C, HUAK C Y, LUTAN D, et al. Combined panel of serum human tissue kallikreins and CA-125 for the detection of epithelial ovarian cancer[J]. J Gynecol Oncol, 2012, 23(3): 175-181. DOI: 10.3802/jgo.2012.23.3.175.
- [39] LAN Z, WANG F, YU X, et al. Diagnostic accuracy of serum kallikrein-related peptidases for ovarian cancer: a systematic review and meta-Analysis[J]. Int J Gynecol Cancer, 2016, 26(8): 1366-1374. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000781.
- [40] BOYLAN K L, BUCHANAN P C, MANION R D, et al. The expression of Nectin-4 on the surface of ovarian cancer cells alters their ability to adhere, migrate, aggregate, and proliferate[J]. Oncotarget, 2017, 8(6): 9717-9738. DOI: 10.18632/oncotarget.14206.
- [41] NABIH E S, ABDELMOTALEB F I, SALAMA F A. The diagnostic efficacy of nectin 4 expression in ovarian cancer patients[J]. Biomarkers, 2014, 19(6): 498-504. DOI: 10.3109/1354750X.2014.940503.
- [42] ZAMANI N, MODARES GILANI M, ZAMANI F, et al. Utility of pelvic MRI and tumor markers HE4 and CA125 to predict depth of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer[J]. J Family Reprod Health, 2015, 9(4): 177-183.
- [43] DOBRZYCKA B, MACKOWIAK-MATEJCZYK B, TERLIKOWSKA K M, et al. Utility of HE4 to identify patients with endometrioid endometrial cancer who may require lymphadenectomy[J]. Adv Med Sci, 2016, 61(1): 23-27. DOI: 10.1016/j.advms.2015.07.010.
- [44] BRENNAN D J, HACKETHAL A, MANN K P, et al. Serum HE4 detects recurrent endometrial cancer in patients undergoing routine clinical surveillance[J/OL]. BMC Cancer, 2015, 15: 33[2017-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4342867/>. DOI: 10.1186/s12885-015-1028-0.
- [45] ANGIOLI R, CAPRIGLIONE S, SCALETTA G, et al. The role of HE4 in endometrial cancer recurrence: how to choose the optimal follow-up program[J]. Tumour Biol, 2016, 37(4): 4973-4978. DOI: 10.1007/s13277-015-4324-z.
- [46] BIAN J, SUN X, LI B, et al. Clinical significance of serum HE4, CA125, CA724, and CA19-9 in patients with endometrial cancer [J]. Technol Cancer Res Treat, 2017, 16(4): 435-439. DOI: 10.1177/1533034616666644.
- [47] KEMIK P, SAATLI B, YLDRM N, et al. Diagnostic and prognostic values of preoperative serum levels of YKL-40, HE-4 and DKK-3 in endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2016, 140(1): 64-69. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.020.
- [48] 顾星, 曹方, 胡永伟, 等. 小脑锌指结构1基因在人子宫内膜癌中的表达及其预后预测价值[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(8): 875-879. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.08.010.
- [49] 杨彩虹, 杭悦霞, 张雪玉. 血清YKL-40和CA125联合检测在子宫内膜癌诊断中的应用价值[J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32(8): 685-687. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5949.2010.08.005.
- [50] OMER B, GENÇ S, TAKMAZ O, et al. The diagnostic role of human epididymis protein 4 and serum amyloid-A in early-stage endometrial cancer patients[J]. Tumour Biol, 2013, 34(5): 2645-2650. DOI: 10.1007/s13277-013-0814-z.
- [51] FARIAS-EISNER G, SU F, ROBBINS T, et al. Validation of serum biomarkers for detection of early- and late-stage endometrial cancer [J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 202(1): 73-81. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.07.049.

[收稿日期] 2017-08-11

[修回日期] 2017-12-01

[本文编辑] 王映红

欢迎访问《中国肿瘤生物治疗杂志》网站 www.biother.org