

• 论 著 •

子宫内膜癌和卵巢癌患者血清唾液酸水平检测及其临床价值评估

于 腾, 丛培珊, 任立晟, 孙桂荣[△]

(青岛大学附属医院检验科/山东省医药卫生重点实验室, 山东青岛 266003)

摘要:目的 评估血清唾液酸(SA)对子宫内膜癌和卵巢癌的辅助诊断价值。方法 利用酶法和电化学发光法分别检测 47 例子宫内膜癌、30 例子宫良性疾疾病、117 例卵巢癌、83 例卵巢良性肿瘤患者及 60 例健康对照者血清 SA、糖类抗原 125(CA125)和人附睾蛋白 4(HE4)水平,以 CA125、HE4 作为对照指标评估 SA 诊断子宫内膜癌和卵巢癌的价值。结果 早、晚期子宫内膜癌组和卵巢癌患者血清 SA 水平均明显高于健康组和子宫良性疾疾病组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与血清 CA125 指标比较,无论以健康组还是子宫良性疾疾病组为对照,子宫内膜癌组患者血清 SA 受试者操作特性曲线下面积(ROC-AUC)比较差异无统计学意义($P>0.05$);卵巢癌组患者血清 SA 的 ROC-AUC 当以健康组为对照时,SA 的 ROC-AUC 低于 CA125,以卵巢良性疾疾病组为对照时则比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在约登指数最大点处,以健康组作为对照时,SA 对子宫内膜癌诊断的特异度明显高于 CA125,差异有统计学意义($P<0.05$)。以卵巢良性疾疾病组为对照时,SA 对卵巢癌诊断的敏感度和特异度与 CA125 和 HE4 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 SA 对子宫内膜癌和卵巢癌均有较高的敏感度和特异度,适用于两大妇科肿瘤的筛查。

关键词:唾液酸; 糖类抗原 125; 人附睾蛋白 4; 子宫内膜癌; 卵巢癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.03.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)03-0349-04

Detection of serum sialic acid level in patients with endometrial cancer and ovarian cancer and its clinical value evaluation

YU Teng, CONG Peishan, REN Lisheng, SUN Guirong[△]

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Qingdao University/Key Laboratory of Shandong Province in Medicine and Health, Qingdao, Shandong 266003, China)

Abstract: Objective To evaluate the assisted diagnostic value of serum sialic acid (SA) in endometrial cancer and ovarian cancer. **Methods** The serum levels of SA, CA125 and HE4 in 47 patients with endometrial cancer, 30 patients with benign uterine diseases, 117 patients with ovarian cancer, 83 patients with benign ovarian tumor and 60 healthy controls were determined by using the enzymatic method and electrochemiluminescence method. The value of SA in the diagnosis of endometrial cancer and ovarian cancer was evaluated by comparing with CA125 and HE4 as the control indexes. **Results** The serum SA levels in the early and late stage endometrial cancer and ovarian cancer group were significantly higher than those in the healthy group and benign uterine disease group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with serum CA125 index, no matter with the healthy group or benign uterine diseases group as the control, the comparison of the area under the receiver operating characteristic curves (ROC-AUC) of serum SA in the endometrial cancer group had no statistical difference ($P>0.05$); with the healthy group as the control, the ROC-AUC of SA in the ovarian cancer group was lower than that of CA125, with the benign uterine disease group as the control, the difference was statistically significant ($P<0.05$). At the largest Youden index point of ROC, with the healthy group as the control, the specificity of SA in diagnosing endometrial cancer was statistically higher than that of CA125, the difference was statistically significant ($P<0.05$). With the benign ovarian disease group as the control, the specificity and sensitivity of SA in diagnosing endometrial cancer showed no statistical difference compared with those of CA125 and HE4 ($P>0.05$). **Conclusion** SA has higher sensitivity and specificity for diagnosing endometrial cancer and ovarian cancer and is suitable for the screening of these two gynecological cancers.

Key words: sialic acid; carbohydrate antigen 125; human epididymis protein 4; endometrial cancer; ovarian cancer

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤,发病率仅次于子宫颈癌,致死率占各类妇科肿瘤的首位,5 年生存率仅为 25%~30%,故早期诊断对提高患者的生存率特别重要。子宫内膜癌的发病率近年呈逐渐上升趋势,并对妇女健康和生命造成严重威胁。糖类抗原 125(CA125)是临床应用最广泛的卵巢癌肿瘤标志物,但其敏感性和特异性均不甚理想。血清唾液酸(SA)是在机体组织细胞和体液中广泛存在的一种氨基糖类物质,其本质是神经氨酸的乙酰化衍生物,能敏感地反映肿瘤细胞的状态。近年研究发现,SA 参与恶性肿瘤细胞的增殖、转

移、浸润等过程,被认为是一种广泛有效的肿瘤标志物^[1]。SA 与多种肿瘤密切相关,但其对子宫内膜癌及卵巢癌的临床价值研究报道较少。本研究以 CA125 和人附睾蛋白 4(HE4)为对照指标,观察了子宫内膜癌、卵巢癌患者血清中 SA 水平的变化、分析评估了其在子宫内膜癌及卵巢癌的辅助诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 8 月至 2014 年 7 月因妇科肿瘤在青岛大学附属医院住院,拟行手术治疗的患者作为研究对

象。以术后病理报告为依据将研究对象分为以下 4 组:子宫良性疾病组 30 例,年龄 28~70 岁,平均(50.7±2.0)岁,包括子宫肌瘤 23 例、子宫内膜异位症 2 例、子宫腺肌病 2 例及子宫内膜单纯性增生 3 例;子宫内膜癌组 47 例,年龄 39~80 岁,平均(55.8±2.0)岁,依据国际妇产科联盟(FIGO)2000 年标准,将其分为早期(I~II 期)42 例与晚期(III~IV 期)5 例;卵巢良性肿瘤组 83 例,年龄 23~82 岁,平均(43.2±2.0)岁,包括卵巢囊肿 19 例、浆液性囊腺瘤 15 例、囊性畸胎瘤 15 例、黏液性囊腺瘤 13 例、巧克力囊肿 10 例、纤维瘤 5 例、卵泡膜细胞瘤 3 例、中肾管源性囊肿 3 例;卵巢癌组 117 例,年龄 22~82 岁,平均(54.6±2.0)岁,根据 FIGO(2000)标准,分为早期(I~II 期)36 例、晚期(III~IV 期)81 例。另选择同期在本院体检健康的妇女 60 例作为健康组,年龄 22~71 岁,平均(50.6±2.0)岁,排除乳腺、生殖、呼吸及内分泌疾病。由于 SA 水平可能受肾功能影响,所有组别均排除肾功能不全等疾病^[2]。各组间年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准后实施。

1.2 方法 用普通真空试管于清晨采集所有受试者静脉血 3 mL,手术患者于术前空腹,以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血

清,-20 ℃冰箱保存待用。

1.3 仪器与试剂 血清 SA 水平采用日立 7600 型全自动生化分析仪检测,SA 试剂盒、标准品及质控品均购自浙江东瓯诊断产品有限公司;血清 CA125 与 HE4 水平测定采用全自动电化学发光免疫分析系统(cobas e601,瑞士罗氏公司)及其配套的试剂盒、标准品、质控品,测定过程均严格按照仪器说明书操作。

1.4 统计学处理 计量资料呈偏态分布者用中位数及四分位数表示,多组间的数据比较采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验,两两比较采用 Mann-Whitney U 检验。不同指标间敏感度与特异度的比较采用 χ^2 检验。各检测指标的 ROC-AUC 比较用 Z 检验。所有统计分析均采用 SPSS21.0 软件操作。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 SA、CA125 和 HE4 水平比较 表 1 所示,早、晚期子宫内膜癌组 SA 与 HE4 的中位数水平均明显高于健康组和子宫良性疾病组,差异有统计学意义($P<0.05$)。早、晚期卵巢癌组 SA、CA125、HE4 水平也明显高于健康组和卵巢良性肿瘤组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 各组 SA、CA125 及 HE4 水平的比较[中位数(四分位数)]

组别	<i>n</i>	SA(mg/dL)	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)
健康组	60	60.3(52.8~65.8)	14.5(12.1~17.5)	46.2(41.9~49.5)
子宫良性疾病组	30	62.0(56.2~65.2)	16.6(10.4~30.2)	57.7(56.2~64.9)
子宫内膜癌组				
早期	42	66.7(60.3~74.3)*	23.3(16.2~37.6)	89.5(77.2~102.2)*
晚期	5	68.5(56.6~83.6)*	23.1(12.0~42.1)	113.3(59.0~273.2)*
卵巢良性肿瘤组	83	56.9(54.8~57.7)	31.3 (23.3~43.6)	51.3(48.8~56.2)
卵巢癌组				
早期	36	67.2(62.5~82.9)#	181.8(68.8~364.5)#	89.9(65.1~172.4)#
晚期	81	83.6(77.4~88.9)#	729.2(334.5~941.7)#	287.0(200.8~471.1)#

注:与健康组、子宫良性疾病组比较,* $P<0.05$;与健康组、卵巢良性疾病组比较,# $P<0.05$ 。

2.2 单项及三项指标联合检测的 ROC-AUC 比较 分别以健康组和子宫良性疾病组为对照,绘制子宫内膜癌组 SA、CA125 和 HE4 单项及联合检测的 ROC 曲线。由图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)可见,以健康组作为对照,子宫内膜癌组 SA 单项检测的 ROC-AUC 与 CA125 比较,差异无统计学意义(Z 值为 0.735, $P>0.05$);与 HE4 及三者联合检测的 ROC-AUC 比较,差异有统计学意义(Z 值分别为 2.140、3.590, $P<0.05$);以子宫良性疾病组为对照时,子宫内膜癌组 SA 单项检测的 ROC-AUC 分别与 CA125、HE4 比较,差异无统计学意义(Z 值分别为 0.652、1.300, $P>0.05$),与三者联合检测的 ROC-AUC 比较,差异有统计学意义(Z 值为 2.664, $P<0.05$)。

分别以健康组、卵巢良性疾病组和健康组+卵巢良性疾病组作为对照,绘制卵巢癌组 SA、CA125 和 HE4 单项及三者联合检测的 ROC 曲线。由图 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)可见,以健康组为对照时,卵巢癌组 SA 单项检测的 ROC-AUC 与 CA125 比较,差异有统计学意义(Z 值为 3.482, $P<0.05$);与 HE4 比较,差异无统计学意义(Z 值为

1.771, $P>0.05$),3 种指标单项检测的 ROC-AUC 分别与三项联合检测相比,SA 和 HE4 与三项联合检测之间的差异有统计学意义(Z 值分别为 4.103、2.605, $P<0.05$)。以卵巢良性疾病组为对照时,SA 单项检测的 ROC-AUC 分别与 CA125、HE4 比较,差异无统计学意义(Z 值分别为 0.029、0.283, $P>0.05$);SA、HE4 和 CA125 这 3 种指标单项检测的 ROC-AUC 分别与三项指标联合检测的 ROC-AUC 比较,差异无统计学意义(Z 值分别为 1.883、1.567、1.558, $P>0.05$)。以健康组+卵巢良性疾病组作为对照组时,SA 单项检测的 ROC-AUC 分别与 CA125、HE4 比较,差异无统计学意义(Z 值分别为 1.535、0.614, $P>0.05$),SA、CA125 和 HE4 三种指标单项检测 ROC-AUC 分别与三项指标联合检测比较,差异有统计学意义(Z 值分别为 3.239、2.119、2.684, $P<0.05$)。

2.3 SA、CA125 及 HE4 对子宫内膜癌和卵巢癌诊断敏感度和特异度比较 在 ROC 曲线上选取约登指数最大的点作为临界值,以健康组为对照,子宫内膜癌组临界值分别是 SA 为 66.3 mg/dL、CA125 为 15.9 U/mL、HE4 为 70.0 pmol/L。SA、CA125 与 HE4 联合检测较 SA 与 CA125 单项检测敏感度

明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。以子宫良性疾病组为对照时,子宫内膜癌组临界值分别是 SA 为 65.9 mg/dL、CA125 为 10.5 U/mL、HE4 为 79.8 pmol/L。CA125 单项检测的敏感度高于 SA,差异有统计学意义($P<0.05$)见表 3。无论以健康组还是以子宫良性疾病组为对照,SA 单项检测的特异度较 CA125 明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 子宫内膜癌组与健康组 ROC-AUC 及敏感度、特异度比较

指标	ROC-AUC	敏感度(%)	特异度(%)
SA	0.73	57.4	81.7
CA125	0.68	72.3	55.0
HE4	0.87	70.2	93.3
SA+CA125+HE4	0.93	78.7	96.7

表 3 子宫内膜癌组与子宫良性疾病组 ROC-AUC 及敏感度、特异度比较

指标	ROC-AUC	敏感度(%)	特异度(%)
SA	0.67	57.4	80.0
CA125	0.61	93.6	30.0
HE4	0.77	63.8	90.0
SA+CA125+HE4	0.87	78.7	90.0

以健康组为对照,卵巢癌组临界值分别是 SA 为 72.0 mg/dL、CA125 为 38.5 U/mL、HE4 为 85.7 pmol/L。卵巢癌组 CA125 的敏感度为 89.7%,明显高于 SA(66.7%),差异有统计学意义($P<0.05$)。以卵巢良性肿瘤组作对照,卵巢癌组临界值分别是 SA 为 68.0 mg/dL、CA125 为 129.3 U/mL、HE4 为 94.8 pmol/L。以健康组+卵巢良性疾病组作为对照,卵巢癌组临界值分别是 SA 为 68.2 mg/dL、CA125 为 64.8 U/mL、HE4 为 87.4 pmol/L。CA125 单项检测的敏感度明显高于 SA,差异有统计学意义($P<0.05$),SA、CA125 与 HE4 的联合检测可显著提高 SA 单项检测的敏感度,差异有统计学意义($P<0.05$),SA 的特异度明显高于 CA125,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4~6。

表 4 卵巢癌组与健康组 ROC-AUC 及敏感度、特异度比较

指标	ROC-AUC	敏感度(%)	特异度(%)
SA	0.85	66.7	98.3
CA125	0.95	89.7	96.7
HE4	0.91	71.8	100.0
SA+CA125+HE4	0.97	92.3	100.0

表 5 卵巢癌组与卵巢良性肿瘤组 ROC-AUC 及敏感度、特异度比较

指标	ROC-AUC	敏感度(%)	特异度(%)
SA	0.88	71.8	94.0
CA125	0.88	75.2	91.6
HE4	0.87	70.1	96.0
SA+CA125+HE4	0.93	82.1	91.6

表 6 卵巢癌组与健康组联合卵巢良性肿瘤组 ROC-AUC 及敏感度、特异度比较

指标	ROC-AUC	敏感度(%)	特异度(%)
SA	0.86	71.8	93.0
CA125	0.91	85.5	86.0
HE4	0.88	70.9	97.2
SA+CA125+HE4	0.96	87.2	93.7

3 讨 论

早期卵巢癌患者临床症状不明显,鉴别其组织类型及良、恶性相当困难,70%左右的卵巢癌在明确诊断时已经扩散,预后差,所以卵巢癌的早期诊断尤其重要。CA125 是目前临床上用于卵巢癌辅助诊断的主要肿瘤标志物,但其在卵巢良性疾病患者血清中水平也明显升高^[3]。HE4 基因最早在人附睾上皮细胞中发现^[4],近年国内外学者相继报道血清 HE4 水平对卵巢癌和子宫内膜癌有较好的诊断价值^[5-6],并且已逐步应用于临床。SA 作为一种参与恶性肿瘤细胞增殖、转移、浸润的氨基糖类物质,参与构成细胞膜表面受体,并对细胞间识别起重要作用^[7],细胞正常代谢时,血清中 SA 水平保持相对稳定。在正常细胞转化为癌细胞的过程中,由于原癌基因的表达增加,细胞膜上的糖脂及糖蛋白合成活跃,糖脂各组间无法正常转化,使 SA 更多的脱落或分泌入血^[8],导致肿瘤患者血清中 SA 水平升高^[9-10]。国内有学者研究发现 SA 在消化系统恶性肿瘤筛查、诊断、术后疗效评价及检测均有重要意义^[11]。SA 对卵巢癌和子宫内膜癌是否也有较好的诊断价值,目前研究尚少。本研究观察到,早、晚期子宫内膜癌和卵巢癌患者血清中 SA 水平与健康组和相应的良性疾病组比较差异有统计学意义($P<0.05$),且与国内学者的研究结果一致^[12-13]。

本实验采用 ROC 曲线评估 SA 的对子宫内膜癌和卵巢癌的诊断价值,用约登指数确定其诊断的临界值,并联合 ROC 曲线下面积及敏感度和特异度多项指标综合评价 SA 对子宫内膜癌和卵巢癌的辅助诊断价值。分析结果表明,无论以健康组和相应的良性疾病组为对照,子宫内膜癌组 SA 的 ROC 曲线下面积(分别为 0.73 和 0.67)与 CA125 单项检测相比,差异均无统计学意义($P>0.05$);对卵巢癌组患者,以卵巢良性疾病组,健康组+卵巢良性疾病组分别为对照时,SA 的 ROC 曲线下面积(分别为 0.88、0.86)与 CA125 及 HE4 单项检测比较,都无统计学差异。表明 SA 对于卵巢癌和子宫内膜癌的诊断有着较好的辅助价值,与 CA125 和 HE4 相当。而且 SA 检测采用酶反应速率法^[14],相比 CA125 及 HE4 检测目前普遍采用的化学发光、电化学发光法,检测成本更低廉,试验操作性更强,检测性能符合临床需求,有利于初筛健康人群中卵巢癌和子宫内膜癌患者。除此之外,单个肿瘤标志物检测用于肿瘤的辅助诊断易误诊或漏诊,与其他标志物的联合检测有助于提高癌症的检出率^[15]。肿瘤标志物术前检测的目的主要是提高恶性肿瘤的检出率,因此在卵巢癌组中选取健康组+良性卵巢疾病作为对照组进行比较,发现 SA+CA125+HE4 联合检测的 ROC-AUC 明显高于 SA、HE4 和 CA125 单项检测,说明三者的联合检测有助于提高卵巢癌的检出率。

研究者比较在约登指数最大点处,SA、HE4 和 CA125 的敏感度和特异度。实验发现,以健康组为对照组,血清 SA 诊

断子宫内膜癌的敏感度与 CA125、HE4 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),当 CA125、HE4 与 SA 联合检测时,其敏感度为 78.7%,明显高于 SA 单项检测的敏感度,差异有统计学意义($P<0.05$),表明 SA 单项检测即对子宫内膜癌有较好的诊断价值,而与 CA125、HE4 联合检测,可显著提高子宫内膜癌诊断的准确性。而以子宫良性疾病组为对照,CA125 诊断子宫内膜癌的敏感度要高于 SA,差异有统计学意义($P<0.05$);无论以健康组还是子宫良性疾病组为对照,SA 单项检测的特异度明显高于 CA125,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 SA 与 CA125 比较而言,对子宫内膜癌可疑人群的鉴别有着更重要的价值。在卵巢癌组中,以卵巢良性疾病组为对照,SA 诊断卵巢癌的敏感度和特异度与 CA125、HE4 相比差异无统计学意义($P>0.05$),表明 SA 对于诊断卵巢肿瘤,特别是良恶性肿瘤的鉴别诊断,有着与 HE4、CA125 相似的辅助诊断价值。以健康组+卵巢良性疾病组为对照时,HE4 诊断卵巢癌的敏感度与特异度分别为 70.9%与 97.2%,CA125 诊断卵巢癌的敏感度与特异度分别为 85.5%与 86.0%,与国内文献报道相比,HE4 的实验结果一致,而 CA125 在本实验中敏感度相对较高,可能是由于本实验检测 CA125 的方法采用电化学发光法,敏感度高于 ELISA 法所导致^[3]。三者联合检测诊断卵巢癌的敏感度高于 SA 与 HE4,特异度高于 CA125,说明三者的联合检测能够兼顾敏感度和特异度,对卵巢癌的诊断有着一定的临床价值。由于子宫内膜癌样本数相对较少,未在子宫内膜癌组中选取健康组+良性卵巢疾病作为对照组,未来仍需做更大样本的验证。

综上所述,血清 SA 作为一种广谱肿瘤标志物,检测便利,成本低廉,且对子宫内膜和卵巢癌的筛查具有很高的检出能力,对鉴别卵巢和子宫良恶性肿瘤也具有较好的价值,与 CA125 和 HE4 的联合检测则对卵巢癌和子宫内膜癌更具辅助诊断价值。

参考文献

[1] Miyagi T, Wada T, Yamaguchi K, et al. Human sialidase as a cancer marker[J]. Proteomics, 2008, 8 (16): 3303-3311.

[2] 公帅,孙桂荣,刘明军,等. 异常凝血酶原和唾液酸在慢性肾功能不全患者血清中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(7): 900-903.

[3] 董丽,昌晓红,叶雪,等. 血清人附睾分泌蛋白 4 和 CA125 水平检测在卵巢恶性肿瘤中的诊断价值[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(12): 931-936.

[4] Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence

homology to extracellular proteinase inhibitors[J]. Biol Reprod, 1991, 45(2): 350-357.

[5] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus[J]. Gynecol Oncol, 2008, 110(2): 196-201.

[6] 丛培珊,孙桂荣,张娜娜,等. 人附睾蛋白 4 对子宫内膜癌和卵巢癌早期辅助诊断价值的评估[J]. 检验医学, 2011, 26(7): 447-451.

[7] 程铖,高春芳. 唾液酸的生物学意义及其在肝病中的研究进展[J]. 检验医学, 2013, 28(4): 333-336.

[8] Li PL, Zhang X, Li TF, et al. Combined detection of sialic acid and hydroxyproline in diagnosis of ovarian cancer and its comparison with human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125[J]. Clin Chim Acta, 2015, 439(2): 148-153.

[9] Dadhich M, Prabhu V, Pai VR, et al. Serum and salivary sialic acid as a biomarker in oral potentially malignant disorders and oral cancer[J]. Indian J Cancer, 2014, 51(3): 214-218.

[10] Ghosh S. Sialic acids: biomarkers in endocrinal cancers [J]. Glycoconj J, 2015, 32(3/4): 79-85.

[11] 张铁,王萍,李京华,等. 血清唾液酸对消化系统恶性肿瘤诊断价值的研究[J]. 中华健康管理学杂志, 2011, 5(5): 302-305.

[12] 赵文娟. 卵巢癌患者手术治疗前后血清 TNF- α 、SA 和 SIL-2R 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2009, 22(6): 588-589.

[13] 李惠新,李晶. 血清脂质结合唾液酸,组织多肽抗原,组织蛋白酶,卵巢癌抗原 X1 及 CA125 联合检测对卵巢癌上皮性癌的诊断价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 12(28): 942-944.

[14] 戴谦,吴炯,郭玮,等. 酶法检测唾液酸的性能验证及临床应用评估[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(3): 189-193.

[15] 吴琼. 卵巢癌相关肿瘤标志物的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(8): 1450-1499.

(收稿日期:2016-09-14 修回日期:2016-11-04)



(上接第 348 页)

[13] 王玥,曲芃芃. 血清人附睾分泌蛋白 4 联合糖类多肽抗原 125 对卵巢癌患者的早期诊断和预后评估的价值[J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(3): 312-314.

[14] 鲜枫,谢忠. 恶性肿瘤相关性血栓栓塞研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(5): 432-434.

[15] 李琳,李佩玲,王洋洋,等. D-二聚体在卵巢癌及宫颈癌中

的应用价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(9): 126-128.

[16] 刘萍,郭志,刘文欣,等. 术前血浆 D-二聚体水平与浆液性卵巢癌一线化疗疗效及预后的相关性评价[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(18): 916-920.

(收稿日期:2016-08-06 修回日期:2016-10-29)