

论著·临床研究

血清 E-cadherin、HMGB1 水平在卵巢癌中的价值及其与化疗疗效的关系

徐 晨¹, 黄丽霞²

(1. 聊城市第三人民医院妇产科, 山东聊城 252000; 2. 聊城市中心医院妇科, 山东聊城 252000)

摘要:目的 探讨血清上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)、高迁移率簇蛋白 B1(HMGB1)在卵巢癌中的价值及其与化疗疗效的关系。方法 选取 2012 年 10 月至 2014 年 10 月应用 ELISA 法测定 80 例初治卵巢癌患者行 NAC 化疗方案前后血清 E-cadherin、HMGB1 水平,并与 60 例健康体检者进行比,化疗后对患者随访 36~60 个月,分析血清 E-cadherin、HMGB1 水平与卵巢癌近远期疗效的关系。结果 卵巢癌化疗前血清 E-cadherin、HMGB1 水平高于卵巢良性肿瘤及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而化疗后血清 E-cadherin、HMGB1 水平低于化疗前,但仍高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。化疗后 CR+PR 组血清 E-cadherin、HMGB1 水平低于化疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),且与对照组相当;而 SD+PD 组患者血清 E-cadherin、HMGB1 水平明显高于对照组及 CR+PR 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。患者化疗后 E-cadherin、HMGB1 水平与临床分期、肿瘤大小及淋巴结转移有关($P<0.05$),经 Cox 风险模型分析可知,肿瘤临床分期、淋巴转移、化疗后 E-cadherin >2.10 mg/L、化疗后 HMGB1 >115 μ g/mL 是卵巢癌无进展生存期的独立危险因素($P<0.05$)。结论 化疗前后动态监测血清 E-cadherin、HMGB1 水平将有助于评价卵巢癌预后情况及复发情况,为下一步治疗提供指导。

关键词:上皮型钙黏素; 高迁移率簇蛋白 B1; 卵巢癌; 化疗疗效; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.03.015 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2018)03-0308-05 **文献标识码:**A

The value of serum E-cadherin and HMGB1 in ovarian cancer and its relationship with chemotherapy efficacy

XU Chen¹, HUANG Lixia²

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, the No. 3 People's Hospital of Liaocheng, Shandong 252000, China; 2. Department of Gynaecology, Liaocheng Central Hospital, Shandong 252000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of E-cadherin and HMGB1 in ovarian cancer and its relationship with the curative effect of chemotherapy. **Methods** The levels of E-cadherin and HMGB1 of 80 cases of newly diagnosed ovarian cancer patients before and after NAC chemotherapy and 60 cases of healthy controls were measured from October 2012 to October 2014. The patients were followed up after chemotherapy 24 ~ 36 months. The relationship between serum E-cadherin and HMGB1 and the long-term efficacy of ovarian cancer was analyzed. **Results** The levels of serum E-cadherin and HMGB1 in ovarian cancer before chemotherapy were significantly higher than those in ovarian benign tumor and control group ($P<0.05$). The levels of serum E-cadherin and HMGB1 before chemotherapy were significantly lower than those before chemotherapy. The levels of serum E-cadherin and HMGB1 in CR+PR group were lower than those before chemotherapy ($P<0.05$), and the levels of E-cadherin and HMGB1 in SD+PD group were significantly higher than those in control group and CR+PR group ($P<0.05$). The level of E-cadherin and HMGB1 were correlated with clinical stage, tumor size and lymph node metastasis ($P<0.05$). The Cox risk model showed that E-cadherin >2.10 mg/L after chemotherapy, lymph node metastasis. After chemotherapy, HMGB1 >115 μ g/mL was an independent risk factor for the progression-free survival of ovarian cancer ($P<0.05$). **Conclusion** The serum E-cadherin and HMGB1 levels before and after chemotherapy will help to evaluate the prognosis and recurrence of ovarian cancer, and provide guidance for the next treatment.

作者简介:徐晨,女,副主任医师,主要从事与妇产科相关的临床研究。

本文引用格式:徐晨,黄丽霞.血清 E-cadherin、HMGB1 水平在卵巢癌中的价值及其与化疗疗效的关系[J].国际检验医学杂志,2018,39(3):

Key words: E-cadherin; high mobility cluster protein B1; ovarian cancer; chemotherapeutic effect; correlation

卵巢癌是临床常见的妇科恶性肿瘤,具有较高的发病率及病死率,严重威胁女性身体健康^[1]。化疗是目前治疗卵巢癌重要的方法之一,以紫杉醇联合铂类(NAC)为首的化疗方案是目前治疗卵巢癌一线方案,但随着紫杉醇与铂类药物在临床上的广泛应用,使得卵巢癌患者对 NAC 化疗敏感性下降,导致患者 5 年生存率较低^[2]。近年肿瘤标记物在评价恶性肿瘤病情进展、复发及预后方面起到重要的作用。上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)是上皮细胞重要信号转导及细胞黏附分子,参与多种肿瘤发生,并与卵巢癌肿瘤浸润及转移有密切的关系^[3]。高迁移率簇蛋白 B1(HMGB1)是一种非组蛋白,可与真核细胞中染色体结合。研究表明^[4],HMGB1 作为肿瘤转移促进基因,可在多种肿瘤组织中表达,并参与肿瘤发生、浸润及转移过程。因此,本研究将动态监测卵巢癌患者应用 NAC 化疗方案治疗前后血清 E-cadherin、HMGB1 水平变化,探讨其对卵巢癌化疗近远期效果的评价意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 10 月至 2014 年 10 月选取本院收治的 80 例卵巢癌患者。纳入标准:(1)均为首次接受治疗者;(2)经病理学及细胞学确诊;(3)卡氏(KPS)评分>60 分;(4)均签署知情同意书。排除合并肝肾功能不全、甲状腺功能亢进、合并其他恶性肿瘤、入组前接受过放化疗治疗及病历资料不完整无法随访的患者。将纳入研究的 80 例患者作为卵巢癌组,年龄 49~70 岁,平均(58.9±3.5)岁;病程 3~18 个月,平均(8.2±2.3)个月;卵巢癌类型:黏液性腺癌 20 例,浆液性腺癌 22 例,子宫内膜样腺癌 15 例,透明细胞癌 13 例,移行细胞癌 10 例。病理分级参照 WHO 标准:高分化 22 例,中分化 28 例,低分化 30 例;临床分期参照 FIGO 标准:I 期 28 例,II 期 22 例,III 期 17 例,IV 期 13 例;直径<5 cm 48 例,直径≥5 cm 32 例,淋巴结转移 34 例;另选取同期行常规身体检查的 60 例健康体检者为对照组,年龄 45~75 岁,平均(58.2±3.2)岁。两组年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方式 卵巢癌患者均行 NAC 化疗方案(紫杉醇+铂类),治疗第 1 d 应用 75 mg/m² 顺铂(云南生物谷药业股份有限公司,国药准字 080283H84)静脉注射,同时给予 35 mg/m² 紫杉醇(辰欣药业股份有限公司,国药准字 H20057404,规格:5 mL:30 mg)静脉注射,治疗第 2 天给予紫杉醇 35 mg/m² 持

续静脉注射,21 d 为 1 周期,持续治疗 4 周期。化疗结束后对患者行卵巢切除手术,将卵巢、附件、子宫、大网膜联合切除并行淋巴结清扫术。

1.2.2 血清 E-cadherin、HMGB1 水平检测 卵巢癌第 1 次化疗前及化疗第 4 次结束后于清晨空腹抽取静脉血 3 mL,对照组于体检当天空腹抽取静脉血 3 mL,置于肝素抗凝试管中,离心半径为 8 cm,离心速度为 3 000 r/min 离心处理 10 min,留取上清液,并置于一 20 ℃ 冰箱中保存待测。应用 ELISA 法测定两组血清 E-cadherin、HMGB1 水平,E-cadherin 试剂盒购于上海润裕生物科技有限公司;HMGB1 试剂盒购于上海内含子生物科技有限公司,操作过程严格按照试剂盒说明书进行。E-cadherin 临界值为 2.10 mg/L, HMGB1 临界值为 115 μg/mL。

1.2.3 结果判断 分别于第 1 次化疗前及化疗第 4 次结束后,应用 CT 对患者病灶进行检查,并根据 2009 年实体瘤客观疗效评定标准(RECIST 1.1)对患者治疗效果进行评价,分为完全缓解(CR):肿瘤体积较治疗前缩小 50%~90%,临床体征完全消失;部分缓解(PR):肿瘤病灶最大垂直横径与最大直径乘积较治疗前缩小大于 50%,且无出现新病灶,原来病灶无增大;稳定(SD):肿瘤两径乘积缩小体积小于 50%且大于 25%,无新病灶出现,维持 4 周以上;进展(PD):治疗后肿瘤病灶两直径乘积增加大于 25%,并出现新病灶。无进展生存期是指患者从治疗指疾病进展或死亡时间。

1.2.4 出院后随访 患者出院后根据门诊或病房复诊信息进行电话随访、微信随访或上门随访,以病例癌因性死亡作为随访终点,每个月随访 1 次,随访时间为 6~24 个月,平均随访时间(12.2±3.2)个月,截至 2016 年 10 月 31 日。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计学软件分析数据。血清 E-cadherin、HMGB1 水平以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,采用 Cox 风险模型分析影响卵巢癌预后的危险因素; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢癌患者化疗后疗效分析 80 例卵巢癌患者经 NAC 化疗治疗后,其中 CR 26 例(32.50%),PR 30 例(37.50%),SD 14 例(17.50%),PD 10 例(12.50%)。

2.2 化疗前后血清 E-cadherin、HMGB1 水平变化 卵巢癌化疗前血清 E-cadherin、HMGB1 水平高于卵巢良性肿瘤及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),

而化疗后血清 E-cadherin、HMGB1 水平低于化疗前，但仍高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 1。

表 1 化疗前后血清 E-cadherin、HMGB1 水平变化($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	E-cadherin(mg/L)	HMGB1(μ g/mL)
对照组	60	1.98 $\pm$ 0.32	105.86 $\pm$ 8.26
卵巢癌化疗前	80	8.45 $\pm$ 0.78*	258.96 $\pm$ 10.58*
卵巢癌化疗后	80	6.25 $\pm$ 0.25* Δ	222.25 $\pm$ 15.89* Δ
<i>F</i>		266.80	279.78
<i>P</i>		0.000	0.000

注：与对照组比较，* $P<0.05$ ；与卵巢癌化疗前比较， $\Delta P<0.05$

2.3 血清 E-cadherin、HMGB1 水平与化疗近期疗效的关系 化疗后 CR+PR 组血清 E-cadherin、HMGB1 水平低于化疗前，差异有统计学意义($P<0.05$)，且与对照组相当；而 SD+PD 组患者血清 E-cadherin、HMGB1 水平明显高于对照组及 CR+PR 组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 2。

2.4 卵巢癌化疗后血清 E-cadherin、HMGB1 水平与临床特征的关系 患者化疗后 E-cadherin、HMGB1 水平与临床分期、肿瘤大小及淋巴结转移有关，差异

有统计学意义($P<0.05$)，见表 3。

表 2 血清 E-cadherin、HMGB1 水平与化疗近期疗效的关系			
组别	<i>n</i>	E-cadherin(mg/L)	HMGB1(μ g/mL)
对照组	60	1.98 $\pm$ 0.32	105.86 $\pm$ 8.26
卵巢癌化疗前	80	8.45 $\pm$ 0.78*	258.96 $\pm$ 10.58*
化疗后 CR+PR 组	56	2.05 $\pm$ 0.36 Δ	106.96 $\pm$ 7.02 Δ
化疗后 SD+PD 组	24	8.77 $\pm$ 1.45* [#]	260.96 $\pm$ 23.75* [#]
<i>F</i>		153.82	323.85
<i>P</i>		0.000	0.000

注：与对照组比较，* $P<0.05$ ；与卵巢癌化疗前比较， $\Delta P<0.05$ ；与化疗后 CR+PR 组比较，[#] $P<0.05$

2.5 影响卵巢癌无进展生存期的 Cox 风险模型分析 对 80 例卵巢癌化疗患者进行随访过程中，共有 75 例患者获得随访，获得随访率为 93.75%。卵巢癌行化疗治疗后，无进展期时间为 6~18 个月，平均(14.3 $\pm$ 2.5)个月；经 Cox 风险模型分析可知，肿瘤临床分期、淋巴转移、化疗后 E-cadherin >2.10 mg/L、化疗后 HMGB1 >115 μ g/mL 是卵巢癌无进展生存期的独立危险因素($P<0.05$)，见表 4。

表 3 卵巢癌化疗后血清 E-cadherin、HMGB1 水平与临床特征的关系($\bar{x}\pm s$)							
临床特征	<i>n</i>	E-cadherin			HMGB1		
		水平	<i>t/F</i>	<i>P</i>	水平	<i>t/F</i>	<i>P</i>
年龄							
<60 岁	42	6.28 $\pm$ 0.78	0.339	0.735	220.48 $\pm$ 13.25	0.856	0.394
$\geq$ 60 岁	38	6.22 $\pm$ 0.80			223.25 $\pm$ 15.02		
肿瘤直径							
<5 cm	48	5.20 $\pm$ 0.82	16.807	0.000	191.85 $\pm$ 10.85	17.639	0.000
$\geq$ 5 cm	32	8.31 $\pm$ 0.79			242.75 $\pm$ 14.96		
WHO 分型							
高分化	22	6.15 $\pm$ 0.85	0.176	0.839	221.82 $\pm$ 11.45	0.471	0.626
中分化	28	6.19 $\pm$ 0.82			222.05 $\pm$ 10.96		
低分化	30	6.28 $\pm$ 0.80			224.52 $\pm$ 12.02		
FIGO 分期							
I+II 期	50	5.02 $\pm$ 0.75	13.495	0.000	185.69 $\pm$ 9.42	30.045	0.000
III+IV 期	30	7.62 $\pm$ 0.96			252.63 $\pm$ 10.02		
卵巢癌类型							
黏液性腺癌	20	6.10 $\pm$ 0.88	0.326	0.725	220.12 $\pm$ 9.02	0.256	0.811
浆液性腺癌	22	6.09 $\pm$ 0.81			221.85 $\pm$ 12.22		
子宫内膜样腺癌	15	6.22 $\pm$ 0.79			222.09 $\pm$ 13.25		
透明细胞癌	13	6.30 $\pm$ 0.81			223.36 $\pm$ 12.52		
移行细胞癌	10	6.40 $\pm$ 0.76					
淋巴结转移							
是	34	8.52 $\pm$ 1.02	14.413	0.000	278.96 $\pm$ 20.45	17.199	0.000
否	46	5.45 $\pm$ 0.88			215.63 $\pm$ 12.36		

表 4 影响卵巢癌无进展生存期的 Cox 风险模型分析

变量	回归系数	标准差	S. E	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
肿瘤临床分期	0.425	0.112	0.213	0.986	2.222(0.910~4.963)	0.018
淋巴转移	0.556	0.145	0.369	0963	1.856(1.326~5.126)	0.002
化疗后 E-cadherin>2.10 mg/L	0.523	0.138	0.358	4566	1.785(1.236~6.325)	0.000
化疗后 HMGB1>115 μ g/mL	0.517	0.133	0.342	4.369	1.365(1.085~5.023)	0.004

3 讨 论

卵巢癌早期临床症状不典型,患者就诊时常为中晚期,肿瘤恶性程度高,容易发生广泛性转移、种植及浸润^[5]。研究表明,对于临床分期为Ⅱ期或以上的卵巢癌患者由于病灶在盆腔内种植、转移且相互融合形成较大的病灶,因此患者容易出现腹水,增加手术治疗难度^[6-7]。术前对患者行化疗治疗能有效控制病灶转移及缩小肿瘤体积,减少腹水形成,有利于手术的进行。NAC 作为卵巢癌一线化疗方案,能有效改善卵巢癌患者预后。但近年研究发现,部分卵巢癌患者对 NAC 化疗耐受性逐渐增强,该类患者通常预后较差^[8],因此临床上需寻找能方便、有效评价 NAC 化疗效果的标志物,以提高卵巢癌化疗治疗效果。

E-cadherin 是维持细胞间连接及上皮细胞极性的糖蛋白,在肿瘤发生、侵袭及转移过程中起到重要的作用。目前多项研究指出,E-cadherin 可参与卵巢癌发生、肿瘤细胞侵袭及扩散转移过程^[9-10]。ZHAO 等^[11]发现,E-cadherin 在卵巢癌组织中阳性表达轻度高于正常卵巢组织及良性卵巢组织,且 E-cadherin 表达强度与肿瘤分期及淋巴结转移有关。本研究中化疗前卵巢癌患者血清 E-cadherin 水平高于对照组,化疗后血清 E-cadherin 水平较化疗前下降,仍高于对照组,提示化疗在一定程度上能改善卵巢癌患者预后,但并不能有效清除肿瘤,患者体内仍有肿瘤残留,因此化疗后血清 E-cadherin 水平仍处于较高水平。此外,本研究发现临床分期越高的患者血清 E-cadherin 水平越高,肿瘤>5 cm 的患者血清 E-cadherin 水平高于<5 cm 者,淋巴结转移者血清 E-cadherin 水平高于非淋巴结转移者。经 Cox 风险模型可知,化疗后 E-cadherin>2.10 mg/L 是卵巢癌无进展期的危险因素。E-cadherin 影响卵巢癌预后的可能机制为 E-cadherin 基因突变、启动子甲基化、启动子单个核苷酸多态性及肿瘤活性部位蛋白酶活性增强等^[12]。

HMGB1 主要由坏死肿瘤细胞及单核巨噬细胞分泌,可与细胞基质相互作用并诱导新生血管形成,从而促进肿瘤浸润、侵袭及转移^[13]。目前研究发现, HMGB1 及其配体糖基化终产物在宫颈癌、胃癌、直肠癌等多种恶性肿瘤存在过度表达,且在肿瘤发生、浸润、侵袭及转移中起到重要的作用^[14]。本研究中卵巢癌患者血清 HMGB1 水平明显高于对照组,且与化

疗预后有密切的关系,化疗预后理想的患者血清 HMGB1 水平明显下降,而化疗预后不理想的患者血清 HMGB1 水平明显升高。经分析可知,影响化疗后血清 HMGB1 水平的相关因素包括肿瘤大小、临床分期及淋巴结转移,考虑可能因素为这些患者肿瘤已发生浸润或转移,肿瘤恶性程度高,因此化疗效果并不理想。经 Cox 风险模型可知,化疗后 HMGB1>115 μ g/mL 是卵巢癌无进展期的危险因素,提示血清 HMGB1 水平可作为卵巢癌化疗预后的评价指标。HMGB1 影响卵巢癌化疗预后的可能机制为 HMGB1 可与配体糖基化终产物结合,激活 P38、MAPK、P42/P44 等信号通路,从而激活成纤维蛋白溶酶级联下游靶点 MMP-2、MMP-9,从而促进细胞外基质降解及肿瘤浸润、转移,影响患者预后^[15]。

综上所述,化疗前后动态监测血清 E-cadherin、HMGB1 水平将有助于评价卵巢癌预后情况及复发情况,为下一步治疗提供指导。

参考文献

[1] 娄雪玲,张占薪,张喜红,等.新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术及术后腹腔热灌注化疗治疗晚期卵巢癌的疗效观察[J].中国肿瘤临床,2014,5(14):930-932.

[2] 舒进忠,谭诗生.紫杉醇联合顺铂腹腔灌注治疗晚期卵巢癌的临床疗效及其对免疫调节作用的研究[J].中国生化药物杂志,2014,4(2):120-122.

[3] 何波,郭晓青.E-cadherin 在晚期卵巢癌原发灶和转移灶中的表达及意义[J].中国妇幼保健,2014,29(9):1420-1423.

[4] 肖会廷,张文琪,刘文欣,等.高迁移率族蛋白 1 与卵巢上皮性癌患者预后及化疗敏感性的关系[J].现代妇产科进展,2014,2(10):783-786.

[5] 吴珂珂,廖光东,张竹,等.卵巢子宫内膜异位症恶变与卵巢癌的相关性研究及预后分析[J].实用妇产科杂志,2014,30(9):703-707.

[6] WEI W,LI N,SUN Y,et al. Clinical outcome and prognostic factors of patients with early-stage epithelial ovarian cancer[J]. Oncotarget,2016,11(4):85-90.

[7] BADORA-RYBICKA A,NOWARA E,STARZYCZNY-SO-TA D,et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio before chemotherapy as potential prognostic factors in patients with newly diagnosed epithelial ovarian cancer[J]. ESMO,2016,1(2):45-48. (下转第 315 页)

反应蛋白,在凝血功能中的作用至关重要,其水平与气道炎症及损伤程度关系较为密切^[14]。肺结核患者的 TT 及 FIB 水平升高,其原因可能与患者的肺纤溶活动的增强、纤维蛋白降解产物、血浆内肝素含量增多,以及机体的炎症反应等有关^[15]。本研究结果揭示,肺结核患者及肺结核伴 COPD 患者可能存在内皮损伤及血液的高凝状态。

综上所述,肺结核伴 COPD 患者的存在细胞免疫功能受损及凝血功能的异常,其受损及异常程度较单纯的肺结核更为严重,且各指标水平的变化与患者的肺功能指标具有相关性。

参考文献

- [1] 王丽,金顺喜. COPD 合并肺结核患者的体液与细胞免疫功能研究[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(16): 2479-2480.
- [2] 卢远彬,王万党,刘淦斌,等. 活动性肺结核患者外周血 CD11c+ 抗原提呈细胞增多且功能增强[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(3): 378-381.
- [3] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2013, 20(2): 7-11.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中国医学前沿杂志, 2014, 36(2): 67-79.
- [5] WANG F, NI S S, LIU H. Pollutional haze and COPD: etiology, epidemiology, pathogenesis, pathology, biological markers and therapy[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(1): 20-30.
- [6] 刘俊,王丹华,喻成波,等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者肺结核感染的临床诊治[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(21): 4917-4919.

- [7] ATTIA E F, MCGINNIS K A, FEEMSTER L C, et al. Association of COPD with risk for pulmonary infections requiring hospitalization in HIV-Infected veterans[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2015, 70(3): 280-288.
- [8] O' TOOLE R F, SHUKLA S D, WALTERS E H. TB meets COPD: an emerging global co-morbidity in human lung disease[J]. Tuberculosis (Edinb), 2015, 95(6): 659-663.
- [9] 智日增,李世波,李红玲. 结核感染对慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染的影响评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(4): 851-853.
- [10] 张占军,姚岚,唐神结. 慢性阻塞性肺疾病合并肺结核患者部分细胞因子水平的表达及其意义[J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(3): 189-193.
- [11] 欧阳成林. 老年慢性阻塞性肺疾病合并肺结核的诊治特点[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(2): 101-102.
- [12] 黄艳. 低分子量肝素钙对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能和凝血功能的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2014, 28(8): 777-780.
- [13] 张荣丽. 凝血功能和动脉血气分析指标在诊断慢性阻塞性肺疾病合并肺栓塞中的价值[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(12): 936-937.
- [14] 索涛,陈国忠. 慢性阻塞性肺疾病凝血状态与炎症反应的关系[J]. 武汉大学学报(医学版), 2013, 34(6): 909-911.
- [15] KAGER L M, BLOK D C, LEDE I O, et al. Pulmonary tuberculosis induces a systemic hypercoagulable state[J]. J Infect, 2015, 70(4): 324-334.

(收稿日期: 2017-07-21 修回日期: 2017-09-27)

(上接第 311 页)

- [8] KOCIC M, NIKOLIC S, ZEGARAC M, et al. Prognostic factors and outcomes of cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer-a single tertiary institution experience[J]. J BUON, 2016, 21(5): 1176-1183.
- [9] CHENG J C, CHANG H M, XIONG S, et al. Sprouty2 inhibits amphiregulin-induced down-regulation of E-cadherin and cell invasion in human ovarian cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(4): 25-28.
- [10] JUAN W, SHAN K, NA W, et al. The associations of genetic Variants in E-cadherin gene with clinical outcome of epithelial ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2016, 26(9): 1601-1607.
- [11] ZHAO J, KLAUSEN C, XIONG S, et al. Growth differentiation factor 8 induces SKOV3 ovarian cancer cell migration and E-cadherin down-regulation[J]. Cell Signal, 2016, 28(11): 1615-1622.

- [12] ZHAO J, KLAUSEN C, QIU X, et al. Betacellulin induces Slug-mediated down-regulation of E-cadherin and cell migration in ovarian cancer cells [J]. Oncotarget, 2016, 7(20): 28881-28890.
- [13] 李迎春,田菁,姚海荣,等. 高迁移率族蛋白在卵巢癌的诊 断价值及其对卵巢癌疾病进展的调控功能[J]. 中国肿瘤 临床, 2014, 4(7): 425-429.
- [14] ZHOU L Y, SHI L Y, XIAO Y. Changes of HMGB1 expression on angiogenesis of ovarian cancer and its mechanism[J]. J Biol Regul Homes' Agents, 2016, 30(1): 233-238.
- [15] ZHANG W, TIAN J, HAO Q. HMGB1 combining with tumor-associated macrophages enhanced lymphangiogenesis in human epithelial ovarian cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(3): 2175-2186.

(收稿日期: 2017-07-28 修回日期: 2017-09-16)