

• 论 著 •

宫颈癌患者血清叶酸受体-1 表达水平及早期诊断价值

李九龙¹, 刘 林¹, 张 湘¹, 李惠惠¹, 张玲琳¹, 刘 华¹, 刘 欣², 钟晓武¹, 龙 璠¹

(1. 南充市第五人民医院检验科, 四川南充 637100; 2. 川北医学院转化医学研究中心, 四川南充 637100)

摘 要:目的 探讨血清叶酸受体-1(叶酸受体-1)作为生物标志物在宫颈癌早期诊断中的价值。方法 收集 2017 年 1 月至 2019 年 1 月在南充市第五人民医院门诊(下称该院)行宫颈脱落细胞学检查 136 例人乳头瘤病毒(HPV)感染患者临床资料,经病理组织学确诊为宫颈上皮内瘤变组 58 例和宫颈癌组 78 例;另选择该院同期 52 例体检的健康女性作为健康对照组。收集 3 组研究对象临床资料,包括年龄、FOLR1 水平、HPV 感染、HPV16 型感染、孕次、流产史、肿瘤家族史等。分析血清 FOLR1 表达与宫颈癌组临床病理资料关系。采用酶联免疫吸附法检测血清 FOLR1,利用受试者工作曲线(ROC)评价血清 FOLR1 对宫颈癌的诊断效能。结果 3 组研究对象在年龄、FOLR1 水平、HPV 感染、HPV16 型感染比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);而在孕次、流产史、肿瘤家族史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清 FOLR1 水平与年龄、病理类型、组织分化、FIGO 分期、淋巴结转移有关($P < 0.05$);血清 FOLR1 水平与孕次、流产史、肿瘤家族史无关,差异无统计学意义($P > 0.05$)。宫颈癌组血清 FOLR1 水平(271.68 ± 109.38)ng/L 明显高于宫颈上皮内瘤变组(141.08 ± 60.05)ng/L、健康对照组的(124.52 ± 50.17)ng/L,差异具有统计学意义($t = 8.214, 8.587, P < 0.001$),而宫颈上皮内瘤变组与健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清 FOLR1 鉴别宫颈癌和宫颈上皮内瘤变的 AUC 为 0.884,灵敏度为 81.03%,特异度为 79.49%;血清 FOLR1 鉴别宫颈癌和健康对照组的 AUC 为 0.946,灵敏度为 84.62%,特异度为 92.31%。结论 宫颈癌患者血清 FOLR1 水平明显升高,高水平表达 FOLR1 与患者年龄、病理类型、组织分化、FIGO 分期、淋巴结转移有关,血清 FOLR1 可作为宫颈癌早期诊断指标之一。

关键词: 宫颈癌; 叶酸受体-1; 诊断价值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.01.023

中图法分类号: R737.33

文章编号: 1673-4130(2020)01-0091-05

文献标识码: A

Expression level of serum folate receptor-1 in patients with cervical cancer and its early diagnostic value

LI Jiulong¹, LIU Lin¹, ZHANG Xiang¹, LI Huihui¹, ZHANG Linglin¹,
LIU Hua¹, LIU Xin¹, ZHONG Xiaowu², LONG Fan¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the Fifth People's Hospital of Nanchong, Nanchong, Sichuan 637100, China; 2. Center for Transformation of Medical Studies, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637100, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of serum folate receptor-1(FOLR1) as a biomarker in the early diagnosis of cervical cancer. **Methods** The clinical data of 136 patients with HPV infection who were examined by cervical exfoliative cytology in the Fifth People's Hospital of Nanchong from January 2017 to January 2019 were collected. According to histopathological diagnosis, 58 cases were classified into cervical intraepithelial neoplasia group and 78 cases were cervical cancer group. Another 52 healthy women who were examined in the hospital at the same time were selected as healthy control group. The clinical data of the subjects were collected, including age, FOLR1 level, HPV infection, type 16 HPV infection, pregnancy, abortion history, tumor family history, etc. The relationship between serum FOLR1 expression and clinicopathological data of cervical cancer were analyzed. Serum FOLR1 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the diagnostic performance of serum FOLR1 in cervical cancer was evaluated by receiver operating curve (ROC). **Results** The differences in age, FOLR1 level, HPV infection, and 16 HPV infection were statistically significant among the three groups ($P < 0.05$), while there was no significant difference in pregnancy, abortion history, and family history of cancer ($P > 0.05$). Serum FOLR1 levels were associated with age, pathological type, tissue differentiation, FIGO stage, lymph node metastasis ($P < 0.05$), but not with pregnancy,

作者简介: 李九龙,男,主管检验师,主要从事医学检验技术方面的研究。

本文引用格式: 李九龙, 刘林, 张湘, 等. 宫颈癌患者血清叶酸受体-1 表达水平及早期诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 91-94.

abortion history, or tumor family history ($P > 0.05$). The serum FOLR1 content (271.68 ± 109.38) ng/L in cervical cancer group was significantly higher than that in cervical intraepithelial neoplasia group (141.08 ± 60.05) ng/L, and healthy control group (124.52 ± 50.17) ng/L ($P < 0.05$), while there was no significant difference between the cervical intraepithelial neoplasia group and the healthy control group ($P > 0.05$). The AUC of serum FOLR1 for differential diagnosis of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia was 0.884, sensitivity was 81.03%, and specificity was 79.49%. The AUC of serum FOLR1 for differential diagnosis of cervical cancer and healthy people was 0.946, sensitivity was 84.62%, and specificity was 92.31%. **Conclusion** FOLR1 levels of patients with cervical cancer are significantly elevated. High level of FOLR1 was associated with age, pathological type, tissue differentiation, FIGO stage, and lymph node metastasis. Serum FOLR1 level may be used as an early diagnostic indicator for cervical cancer.

Key words: cervical cancer; folate receptor-1; diagnostic value

近年来我国宫颈癌发病率呈逐年递增趋势,调查显示,宫颈癌患者浸润癌发病年龄 44~45 岁,原发性癌为 30~35 岁^[1]。大量研究证实^[2] 90% 宫颈癌伴有持续高危型人类乳头瘤样病毒(HPV)感染。随着宫颈细胞学不断发展,部分宫颈癌及癌前病变患者得以及时发现,并进行积极治疗,使宫颈癌发病率和病死率在一定程度有所降低。但由于宫颈癌发病隐匿,仍有部分患者确诊时已进入中晚期,错失最佳治疗时机,导致患者预后较差。因此宫颈癌的早期诊断和病情监测对于制定合理的治疗方案具有重要意义。目前宫颈癌的治疗方案主要基于宫颈液细胞学检测,但不同病理分期在预测宫颈癌生物学行为存在一定局限性,故寻找有价值的早期诊断宫颈癌的肿瘤标志物一直是临床研究的热点。叶酸受体-1(FOLR1)是糖基化磷脂酰基醇偶联的糖蛋白,相对分子质量 $38 \sim 40 \times 10^3$,由 FOLR1 基因编码,对叶酸在 DNA 合成、细胞代谢增殖分裂发挥出重要作用。研究发现^[3] FOLR1 可从肿瘤脱落的游离受体通过自身孔道进入血液系统,提示血清 FOLR1 可成为早期肿瘤标志物,在宫颈癌诊断、病情监测方面具有潜在价值,但临床缺乏相应研究。本研究利用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 FOLR1 表达水平,进一步探讨 FOLR1 对宫颈癌早期诊断价值,现将研究成果总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 1 月至 2019 年 1 月在南充市第五人民医院门诊行宫颈脱落细胞学检查 136 例 HPV 感染患者临床资料,在阴道镜直视下取宫颈组织进行病理组织学确诊,分为宫颈上皮内瘤变组 58 例和宫颈癌组 78 例。纳入标准:(1)所有患者均为首次诊断为宫颈病变;(2)近 3 月内未进行宫颈疾病相关治疗;(3)近 1 个月未服用 B 族维生素;(4)术前均未行内分泌、放化疗等抗癌治疗;(5)所有患者术前均签署知情同意书。排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)宫颈锥切史;(3)合并严重肝肾功能障碍者;(4)合并其他肿瘤病史;(5)生殖道炎症或其他妇科合并症。另选择同期 52 例医院体检的健康女性作为健康对照组,年龄 20~60

岁,平均(41.8 ± 7.7)岁。排除其他良恶性肿瘤、自身免疫性疾病。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 宫颈上皮内瘤变组和宫颈癌组于术前清晨空腹抽取肘静脉血 3 mL,以 2 500 r/min 高速离心 15 min,静置 10 min 后抽取上层血清,置于 -70°C 冰箱内保存备用。对照组于体检当日抽取肘静脉血 3 mL,样本处理方式同宫颈癌组。采用酶联免疫吸附试验检测 2 组血清 FOLR1 表达水平,检测设备为美国 MD SpectraMax M5 多功能酶标仪,试剂盒购自于武汉博士德生物工程公司,试验操作严格按照检测试剂盒说明书执行。

1.2.2 资料收集 收集 3 组研究对象临床资料,包括年龄、体质量指数、病理类型、组织分化、肿瘤分期、孕次、流产史、肿瘤家族史等。并将血清 FOLR1 表达与宫颈癌组临床病理资料进行分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件包进行数据处理,计数资料用百分比表示, χ^2 检验分析 3 组研究对象、血清 FOLR1 与患者临床资料的关系。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料比较采用 t 检验;根据血清 FOLR1 含量绘制受试者工作曲线(ROC)曲线,根据曲线下面积(AUC)评价其对宫颈癌的诊断效能。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象血清 FOLR1 含量比较 宫颈癌组血清 FOLR1 含量明显高于宫颈上皮内瘤变组、健康对照组,差异具有统计学意义($t = 8.214, 8.587, P < 0.001$),而宫颈上皮内瘤变组与健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 3 组研究对象临床资料比较 3 组研究对象在年龄、FOLR1、HPV 感染、16 型 HPV 感染比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);而在孕次、流产史、肿瘤家族史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 血清 FOLR1 含量与宫颈癌患者病理参数关系 根据宫颈癌患者血清 FOLR1 含量中位数 271.68 ng/L 将患者分为高表达组 42 例和低表达组 36 例。血

清 FOLR1 含量与年龄、病理类型、组织分化、FLGO 分期、淋巴结转移有关,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 FOLR1 含量与孕次、流产史、肿瘤家族史无关,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 血清 FOLR1 鉴别宫颈病变的诊断效能 血清 FOLR1 鉴别宫颈癌和宫颈上皮内瘤变的 AUC 为 0.884,根据最大约登指数(0.605)确定最佳界值为 201.13 ng/L,灵敏度为 81.03%,特异度为 79.49%。血清 FOLR1 鉴别宫颈癌和健康对照组的 AUC 为 0.946,根据最大约登指数(0.769)确定最佳界值为

187.53 ng/L,灵敏度为 84.62%,特异度为 92.31%,见表 4、图 1。

表 1 3 组研究对象血清 FOLR1 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	血清 FOLR1 水平
宫颈癌组	78	271.68±109.38*#
宫颈上皮内瘤变组	58	141.08±60.05
健康对照组	52	124.52±50.17

注:与宫颈上皮内瘤变组比较,* $P<0.05$;与健康对照组比较,# $P<0.05$ 。

表 2 3 组研究对象临床资料比较

临床资料	宫颈癌组(<i>n</i> =78)	宫颈上皮内瘤变组(<i>n</i> =58)	健康对照组(<i>n</i> =52)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(<i>n</i>)				7.756	0.021
≥45 岁	58	30	31		
<45 岁	20	28	21		
FOLR1(ng/L)	271.68±109.38	141.08±60.05	124.52±50.17	27.057	0.000
HPV(<i>n</i>)				107.38	0.000
阴性	6	27	52		
阳性	72	31	0		
16 型 HPV(<i>n</i>)				113.75	0.000
阴性	3	25	51		
阳性	75	33	1		
孕次(<i>n</i>)				0.680	0.712
>2 次	40	27	23		
≤2 次	38	31	29		
流产史(<i>n</i>)				3.398	0.183
是	53	35	27		
否	25	23	25		
肿瘤家族史(<i>n</i>)				2.372	0.305
有	9	5	2		
无	69	53	50		

表 3 血清 FOLR1 含量与宫颈癌患者临床资料关系(*n*)

临床资料	<i>n</i>	血清 FOLR1 含量		χ^2	<i>P</i>
		高表达(<i>n</i> =42)	低表达(<i>n</i> =36)		
年龄				4.695	0.030
≥45 岁	51	32	19		
<45 岁	27	10	17		
病理类型				6.154	0.013
鳞癌	58	36	22		
腺癌或其他	20	6	14		
组织分化				8.761	0.013
高分化	24	15	9		
中分化	32	21	11		
低分化	22	6	16		
FLGO 分期				5.014	0.025
I~II 期	37	15	22		

续表 3 血清 FOLR1 含量与宫颈癌患者临床资料关系(*n*)

临床资料	<i>n</i>	血清 FOLR1 含量		χ^2	<i>P</i>
		高表达(<i>n</i> =42)	低表达(<i>n</i> =36)		
III~IV 期	41	27	14		
淋巴结转移				5.626	0.018
阳性	31	22	9		
阴性	47	21	27		
孕次				0.368	0.544
>2 次	47	24	23		
≤2 次	31	18	13		
流产史				1.404	0.236
是	61	35	26		
否	17	7	10		
肿瘤家族史				0.673	0.412
有	9	6	3		
无	69	36	33		

表 4 血清 FOLR1 对宫颈上皮内瘤变、宫颈癌的诊断效能				
组别	特异度 (%)	灵敏度 (%)	截断值 (ng/mL)	AUC(95%CI)
宫颈上皮内瘤变组	79.49	81.03	201.13	0.884(0.830~0.938)
宫颈癌组	92.31	84.62	187.53	0.946(0.892~0.978)

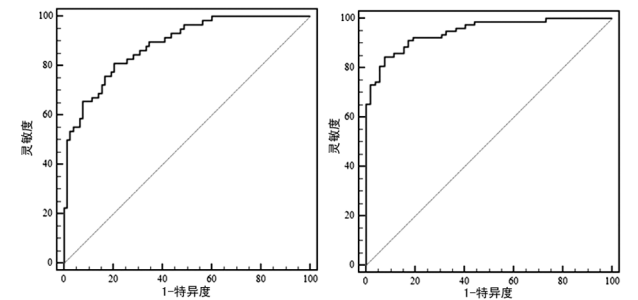


图 1 血清 FOLR1 诊断宫颈病变的 ROC 曲线

3 讨 论

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,发病率约占妇科肿瘤的 12% 左右,仅次于乳腺癌居于第二位^[4]。研究显示^[5]叶酸与胃癌、结肠癌、宫颈癌等多种肿瘤发生发展相关,叶酸是 S-腺苷蛋氨酸主要成分,而 S-腺苷蛋氨酸是维持机体甲基正常代谢提供者。研究证实^[6]机体低甲基化发生与叶酸缺乏有关,适量补充叶酸可逆转宫颈癌前病变,及时抑制恶性病变,提示叶酸在细胞增殖、分裂及组织生长方面发挥重要作用。研究发现^[7]宫颈癌是多因素导致慢性发病过程,其中 HPV 持续感染是常见的感染类型。HPV 与宫颈癌研究表明^[8],肿瘤细胞组织中叶酸缺乏可降低甲基化水平,导致宫颈癌的发生。本研究结果显示,宫颈癌的发生与 HPV 持续感染存在协同关系。有学者研究发现^[9] HPV16 型感染且叶酸浓度低宫颈上皮内瘤变患者明显增大癌变风险,提示这与叶酸缺乏可协同 HPV 增大宫颈癌病变的风险。

FOLR1 为一种膜蛋白,可与 GPI 偶联细胞膜,能够内吞介导叶酸进入细胞,对叶酸及衍生物具有高度亲和力^[10]。研究显示^[11] FOLR1 在恶性肿瘤上调是因为肿瘤细胞快速生长导致叶酸的代谢需求增加,表明 FOLR1 在细胞代谢、修复合成 DNA 及肿瘤细胞增殖分裂中发挥重要作用。本研究首次观察血清 FOLR1 与宫颈癌患者临床病理资料,结果发现血清 FOLR1 表达水平与年龄、病理类型、组织分化、FLGO 分期、淋巴结转移有关,与曾正莲等^[12]报道的 FOLR1 蛋白表达与宫颈癌患者临床病理资料的关系一致。说明血清 FOLR1 与宫颈癌发生发展有关,可以作为患者早期诊断的指标。研究发现^[13] FOLR1 在正常组织中呈低表达,而在特定上皮组织来源的恶性肿瘤中呈高表达,如非黏液性卵巢癌、原发性肾癌、子宫内膜癌、乳腺癌、鼻咽癌、胰腺癌等,并且与肿瘤发生、发展过程密切相关。王皓洁等^[14]发现将近 78% 的

I~II 期宫颈癌患者 FOLR1 呈高水平表达,这与 FOLR1 中晚期患者中比例相当,但晚期患者的 FOLR1 表达水平更高。本研究进一步检测血清 FOLR1 表达水平,结果证实宫颈癌患者血清 FOLR1 水平明显高于宫颈上皮内瘤变组和健康对照组,表明 FOLR1 可能在宫颈癌发生发展中发挥重要作用,这与苏敏君等^[15]报道相一致。而血清 FOLR1 水平在早期宫颈癌患者快速升高,并且随着 FIGO 肿瘤分期而增高,进一步表明 FOLR1 水平上调可能发生在宫颈癌疾病早期,提示血清 FOLR1 有作为检测宫颈癌病变的潜在价值。本研究利用 ROC 曲线分析血清 FOLR1 对宫颈癌的早期诊断价值,结果发现血清 FOLR1 鉴别宫颈上皮内瘤变的 AUC 为 0.884,诊断宫颈癌 AUC 为 0.946,说明血清 FOLR1 有望成为宫颈癌早期筛查和病情监测的肿瘤标志物之一。

4 结 论

宫颈癌患者血清 FOLR1 水平明显升高,高水平表达 FOLR1 与患者年龄、病理类型、组织分化、FLGO 分期、淋巴结转移有关,血清 FOLR1 可作为宫颈癌早期诊断指标之一。

参考文献

[1] 许振, 刘志强, 孟玮, 等. 宫颈癌组织中 maspin、AKT、p-AKT 表达变化及其与肿瘤微淋巴管密度的相关性[J]. 山东医药, 2017, 57(27): 23-26.

[2] 周玉飞, 岳青芬. miRNA-21、miRNA-34a 在宫颈癌、CIN、正常组织中的差异性表达及对宫颈癌早期诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(17): 2888-2891.

[3] DI FELICE E, CAROLI S, PATERLINI L, et al. Cervical cancer epidemiology in foreign women in Northern Italy: role of human papillomavirus prevalence in country of origin[J]. Eur J Cancer Prev, 2015, 24(3): 223-230.

[4] 胡咏. 35 岁以下宫颈癌患者的临床发病因素分析及其预后[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(2): 333-335.

[5] 陈国新, 龙振洪, 冼小珍, 等. 血清同型半胱氨酸和叶酸水平变化与宫颈癌的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(14): 2035-2036.

[6] 禹志韞, 陈江平, 张凡, 等. 叶酸对宫颈癌 Caski 细胞增殖及脆性组氨酸三联体基因表达的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(10): 2353-2355.

[7] JALILVAND S, SHOJA Z, NOURIJELYANI K, et al. Meta-analysis of type-specific human papillomavirus prevalence in iranian women with normal cytology, pre-cancerous cervical lesions and invasive cervical cancer: implications for screening and vaccination[J]. J Med Virol, 2015, 87(2): 287-295.

[8] ARBYN M, SNIJDERS P J, MEIJER C J, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(9): 817-826.

[9] 沈洁, 高丽丽, 张月, 等. 北京市宫颈癌筛(下转第 110 页)

- gene, 2017, 36(18):2483-2490.
- [67] BERGER-ACHITUV S, BRINKMANN V, ABED U A, et al. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoediting[J]. *Front Immunol*, 2013, 4:48.
- [68] COOLS-LARTIGUE J, SPICER J, MCDONALD B, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 1:67484.
- [69] NAJMEH S, COOLS-LARTIGUE J, RAYES R F, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via β 1-integrin mediated interactions[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(10):2321-2330.
- [70] OKLU R, SHETH R A, WONG K, et al. Neutrophil extracellular traps are increased in cancer patients but does not associate with venous thrombosis[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2017, 7(Suppl 3):S140-149.
- [71] RICHARDSON J, HENDRICKSE C, GAO-SMITH F, et al. Neutrophil extracellular trap production in patients with colorectal cancer in vitro[J]. *Int J Inflamm*, 2017, 2017:4915062.
- [72] ALBRENGUES J, SHIELDS M A, NG D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice[J]. *Science*, 2018, 361(6409):4227.
- [73] PARK J, WYSOCKI R W, AMOOZGAR Z, et al. Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(361):36.
- [74] 刘沛, 石磊, 张海艳, 等. 纳米光敏剂介导光动力治疗皮肤肿瘤安全性与疗效研究进展[J]. *中国激光医学杂志*, 2018, 27(06):404-412.
- [75] 贾亦斌. 肿瘤微环境对肿瘤预后及化疗耐药性的影响研究[D]. 山东: 山东大学, 2016.
- [76] SON B, LEE S, YOUN H, et al. The role of tumor micro-environment in therapeutic resistance[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3):3933-3945.
- [77] FINKE J, KO J, RINI B, et al. MDSC as a mechanism of tumor escape from sunitinib mediated anti-angiogenic therapy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(7):856-861.
- [78] SCHIFFMANN L M, FRITSCH M, GEBAUER F, et al. Tumour-infiltrating neutrophils counteract anti-VEGF therapy in metastatic colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(1):69-78.
- [79] GERSHKOVITZ M, FAINSOD-LEVI T, ZELTER T, et al. TRPM2 modulates neutrophil attraction to murine tumor cells by regulating CXCL2 expression[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(1):33-43.
- [80] SUN B, QIN W, SONG M, et al. Neutrophil suppresses tumor cell proliferation via fas /fas ligand pathway mediated cell cycle arrested[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(14):2103-2113.
- [81] FINISGUERRA V, DI CONZA G, DI MATTEO M, et al. MET is required for the recruitment of anti-tumoural neutrophils[J]. *Nature*, 2015, 522(7556):349-353.
- [82] GUTIÉRREZ-FERNÁNDEZ A, FUEYO A, FOLGUERAS A R, et al. Matrix metalloproteinase-8 functions as a metastasis suppressor through modulation of tumor cell adhesion and invasion[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(8):2755-2763.
- [83] BÖCKELMAN C, BEILMANN-LEHTONEN I, KAPRIO T, et al. Serum MMP-8 and TIMP-1 predict prognosis in colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):679.
- [84] HO A S, CHEN C H, CHENG C C, et al. Neutrophil elastase as a diagnostic marker and therapeutic target in colorectal cancers[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(2):473-480.
- [85] DE SOYZA A, PAVORD I, ELBORN J S, et al. A randomised, placebo-controlled study of the CXCR2 antagonist AZD5069 in bronchiectasis[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(4):1021-1032.
- [86] WU L, SAXENA S, AWAJI M, et al. Tumor-Associated Neutrophils in Cancer: Going Pro[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(4):564.

(收稿日期:2019-06-08 修回日期:2019-09-15)

(上接第 94 页)

- 查妇女中高危型 HPV 感染状况及在宫颈癌前病变中的分布[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(5):493-497.
- [10] 何川, 蔡昱, 翟建军, 等. 叶酸受体介导宫颈特殊染色法在诊断宫颈病变中的应用价值[J]. *广西医学*, 2016, 38(8):1115-1118.
- [11] LI R, WANG C, HU Y, et al. Electrochemiluminescence biosensor for folate receptor based on terminal protection of small-molecule-linked DNA[J]. *Biosens Bioelectron*, 2014, 58:226-231.
- [12] 曾正莲, 韩利蓉, 曹伟伟, 等. 叶酸受体蛋白 1 对卵巢癌患者的临床应用价值[J]. *微循环学杂志*, 2016, 26(4):33-37.
- [13] 臧艳姿, 万保罗, 李靖, 等. 叶酸受体 1 在鼻咽癌紫杉醇耐药细胞系中表达及意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(4):319-322.
- [14] 王皓洁, 王君, 宋菁华, 等. 宫颈特殊染色法在宫颈病变筛查中价值的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(4):835-837.
- [15] 苏敏君, 袁爱萍, 余春英, 等. FRD 特殊染色技术在宫颈病变检查中的意义[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(7):1538-1540.

(收稿日期:2019-05-18 修回日期:2019-08-29)