

• 论 著 •

血清 IL-31、IL-33 水平与中晚期子宫内膜癌患者
新辅助化疗效果的关系*

何宏月,任小苗[△]

西安市人民医院妇产科,陕西西安 710000

摘要:目的 分析血清白细胞介素-31(IL-31)、白细胞介素-33(IL-33)水平与中晚期子宫内膜癌患者新辅助化疗效果的关系。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2020 年 1 月在该院接受新辅助化疗[AP 方案(阿霉素+顺铂化疗)]的 123 例中晚期子宫内膜癌患者作为研究对象,每 3 周为 1 个化疗周期,均化疗 3 个周期后观察至少 1 个月,评价入选者临床疗效并分为无效组和缓解组。比较两组一般资料、实验室指标水平,重点分析新辅助化疗前血清 IL-31、IL-33 水平与患者化疗无效的关系。**结果** 123 例中晚期子宫内膜癌患者经新辅助化疗 3 个周期后,无效组 34 例,无效率为 27.64%,其中疾病稳定 24 例,疾病进展 10 例。无效组血清缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、IL-31、IL-33 水平均高于缓解组($P<0.05$);组间其他资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。回归分析结果显示,化疗前血清 HIF-1 α 、VEGF、IL-31、IL-33 与中晚期子宫内膜癌患者化疗无效有关,上述指标过表达可能是中晚期子宫内膜癌患者化疗无效的风险因子($OR>1, P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线结果显示,化疗前血清 HIF-1 α 、VEGF、IL-31、IL-33 水平预测中晚期子宫内膜癌患者化疗无效风险的曲线下面积(AUC)均 >0.800 ,且化疗前血清 HIF-1 α 、VEGF、IL-31、IL-33 的最佳截断值分别为 51.410 ng/L、233.597 pg/mL、170.991 pg/mL、108.163 pg/mL 时,预测价值较理想。相关性分析结果显示,中晚期子宫内膜癌患者化疗前血清 IL-31 水平与 IL-33 水平呈正相关($r=0.338, P<0.05$)。**结论** 血清 HIF-1 α 、VEGF、IL-31、IL-33 水平与中晚期子宫内膜癌患者新辅助化疗无效有关,上述指标过表达可能是患者化疗无效的风险因子,且其对预测患者新辅助化疗无效风险有一定价值。

关键词:子宫内膜癌; 新辅助化疗; 白细胞介素-31; 白细胞介素-33

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.02.009 **中图法分类号:**R737.33

文章编号:1673-4130(2022)02-0172-06 **文献标志码:**A

Relationship between serum IL-31, IL-33 levels and the effect of neoadjuvant chemotherapy
in patients with endometrial cancer in middle and late stages*

HE Hongyue, REN Xiaomiao[△]

Department of Obstetrics and Gynecology, Xi'an People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum interleukin-31 (IL-31), interleukin-33 (IL-33) levels and the effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with endometrial cancer in middle and late stages. **Methods** A total of 123 patients with endometrial cancer in middle and late stages who received neoadjuvant chemotherapy [AP regimen (adriamycin+ cisplatin chemotherapy)] in the hospital from January 2017 to January 2020 were selected as research objects, every 3 weeks was a cycle of chemotherapy, and all the patients were observed for at least one month after 3 cycles of chemotherapy, and the clinical efficacy of selected patients was evaluated and the patients were divided into the ineffectiveness group and the remission group. General data and laboratory indexes between the two groups were compared, the relationship between serum IL-31, IL-33 before neoadjuvant chemotherapy and the ineffective chemotherapy of patients was mainly analyzed. **Results** Among the 123 patients with endometrial cancer in middle and late stages, 34 patients were

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2019SF-216)。

作者简介:何宏月,女,主治医师,主要从事子宫内膜异位症、子宫内膜增生症、妇科肿瘤等方向的研究。[△] **通信作者,** E-mail: 924208698@qq.com。

本文引用格式:何宏月,任小苗.血清 IL-31、IL-33 水平与中晚期子宫内膜癌患者新辅助化疗效果的关系[J].国际检验医学杂志,2022,43(2):172-177.

ineffective after 3 cycles of neoadjuvant chemotherapy, and the ineffective rate was 27.64%, of which 24 cases were stable and 10 cases were progressive in disease. The levels of serum HIF-1 α , VEGF, IL-31 and IL-33 in the ineffectiveness group were higher than those in the remission group ($P < 0.05$). There were no statistical significant differences on other data between the groups ($P > 0.05$). Regression analysis showed that serum HIF-1 α , VEGF, IL-31 and IL-33 levels before chemotherapy were related to the ineffective chemotherapy in patients with endometrial cancer in middle and late stages. The overexpression of above indexes might be a risk factor for the ineffective chemotherapy in patients with endometrial cancer in middle and late stages ($OR > 1, P < 0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curve results showed that the area under the curve (AUC) of serum HIF-1 α , VEGF, IL-31 and IL-33 levels before chemotherapy in predicting the risk of ineffective chemotherapy in patients with endometrial cancer in middle and late stages were all > 0.800 , when the cut-off values of serum HIF-1 α , VEGF, IL-31 and IL-33 before chemotherapy were 51.410 ng/L, 233.597 pg/mL, 170.991 pg/mL and 108.163 pg/mL, the predictive value was ideal. The correlation analysis results showed that there was a positive correlation between serum IL-31 level and IL-33 level before chemotherapy in patients with endometrial cancer in middle and late stages ($r = 0.338, P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum HIF-1 α , VEGF, IL-31 and IL-33 are related to the ineffective neoadjuvant chemotherapy in patients with endometrial cancer in middle and late stages, which might be risk factors of ineffective chemotherapy in patients, and have certain value in predicting the risk of ineffectiveness after neoadjuvant chemotherapy.

Key words: endometrial cancer; neoadjuvant chemotherapy; interleukin-31; interleukin-33

子宫内膜癌因早期临床症状不明显,且发病隐匿,多数患者在确诊时已进展至中晚期,治疗难度增加,即便是符合新辅助化疗适应证,也仍有部分患者会出现化疗无效的情况^[1]。因此,早期准确预测中晚期子宫内膜癌患者新辅助化疗无效风险尤为关键。研究发现,人附睾分泌蛋白 E4 和糖类抗原(CA125)等均可用于诊断子宫内膜癌,但需要注意的是,该研究仅仅针对诊断^[2]。白细胞介素-31(IL-31)主要由 CD4⁺T 细胞产生,能够促使机体中血管内皮因子呈过表达状态^[3]。此外,有研究证实,IL-31 的表达与上皮性卵巢癌的发生及发展密切相关^[4]。白细胞介素-33(IL-33)可经 ST2 受体传导,诱发新生血管生成^[5]。有文献指出,IL-33 在胃癌组织中呈过表达状态,且与胃癌患者的预后有关^[6]。结合上述 IL-31、IL-33 在肿瘤疾病中的表达特点,推测血清 IL-31、IL-33 异常表达可能与子宫内膜癌患者新辅助化疗效果有关,但尚未被证实。基于此,本研究主要分析血清 IL-31、IL-33 与子宫内膜癌患者新辅助化疗效果的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究内容经西安市人民医院医学伦理委员会批准同意实施,且患者及其家属均知晓并签署知情同意书。选取 2017 年 1 月至 2020 年 1 月于本院接受新辅助化疗的 123 例中晚期子宫内膜癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)经诊断性刮宫病理检查确诊为中晚期子宫内膜癌。(2)接受新辅助化疗。(3)Ⅱ~Ⅳ期。(4)符合新辅助化疗适应证^[7](①

Ⅱ~Ⅳ期患者;②经影像学或腹腔镜下探查初步评估难以实现满意的肿瘤细胞减灭术的Ⅳ期患者;③合并严重内科疾病,或体能状态差,不能耐受侵袭性手术者)。排除标准:(1)合并心、肝、肾等器官功能不全或衰竭;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并严重传染性疾病或感染性疾病;(4)合并免疫系统疾病;(5)存在其他子宫内膜癌的高危因素(如肥胖、高血压、糖尿病、多囊卵巢等);(6)既往有放疗史。123 例子宫内膜癌患者年龄 59~66 岁;绝经年龄 45~50 岁;分化程度:低分化 37 例,中分化 53 例,高分化 33 例。

1.2 方法

1.2.1 新辅助化疗方法 全部患者均接受 AP 方案(阿霉素+顺铂化疗),每 3 周为 1 个化疗周期,均化疗 3 个周期。

1.2.2 化疗效果评价及分组方法 全部患者均于化疗 3 个周期后观察至少 1 个月,根据文献[8]评估疗效,完全缓解为所有患者病变部位完全消失,维持时间 > 1 个月;部分缓解为病变部位最大横径与最大直径相乘的缩小程度 $\geq 50\%$,维持时间 > 1 个月;疾病稳定为病变部位最大横径与最大直径相乘的缩小程度 $< 50\%$,维持时间 > 1 个月;疾病进展为出现新病灶或病变部位最大横径与最大直径相乘的增大程度 $\geq 25\%$ 。临床缓解率 $=[(完全缓解人数+部分缓解人数)/总人数] \times 100\%$ 。将完全缓解、部分缓解患者纳入缓解组,疾病稳定、疾病进展患者纳入无效组。

1.2.3 一般资料收集方法 采用医院自制基线资料调查量表调查两组患者的一般资料,Cronbach's α 系

数为 0.86,重测效度为 0.88,包括年龄、妊娠次数(>3 次、≤3 次)、分娩次数(>2 次、≤2 次)、初始月经来潮年龄(≤13 岁、>13 岁)、绝经年龄。

依据穿刺活检结果,并结合《临床肿瘤学》^[9]明确肿瘤分布形态(弥漫型、局限型),淋巴结转移(有、无),病理类型(腺癌、鳞癌、其他),肌层浸润程度(I a、I b、I c),分化程度(低分化、中分化、高分化),病理分期(Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期)。

1.2.4 实验室指标检测方法 分别于两组患者接受新辅助化疗当天早晨抽取患者空腹外周静脉血 5 mL,使用 TD5A 自动脱盖离心机(长沙英泰仪器有限公司)取血清。缺氧诱导因子 1α(HIF-1α):以 5 000 r/min 的速度离心 10 min 后取血清,经酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。血管内皮生长因子(VEGF):以 3 000 r/min 的速度离心 15 min 后取血清,经 ELISA 检测。IL-31、IL-33:以 2 500 r/min 的速度离心 10 min 后取血清,经 ELISA 检测。ELISA 试剂盒均由合肥莱尔生物科技有限公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据处理及统计分析,全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验,偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料用频数

或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。偏态分布变量间的相关性采用双变量 Spearman 直线相关性分析。采用 Logistic 回归分析各指标与子宫内膜癌化疗无效的关系。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评估主要指标预测子宫内膜癌患者化疗无效风险的价值,以曲线下面积(AUC)评价,AUC≤0.500 为无预测价值,0.500<AUC≤0.700 为预测价值较低,0.700<AUC≤0.900 为预测价值中等,AUC>0.900 为预测价值较高。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 新辅助化疗效果 123 例中晚期子宫内膜癌患者经新辅助化疗 3 个周期后,缓解组 89 例(72.36%)中完全缓解 6 例,部分缓解 83 例;无效组 34 例(27.64%)中疾病稳定 24 例,疾病进展 10 例。

2.2 无效组与缓解组基线资料、实验室指标水平比较 两组年龄、妊娠次数、分娩次数、初始月经来潮年龄、绝经年龄、肿瘤分布形态、淋巴结转移、病理类型、肌层浸润程度、分化程度、病理分期比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);无效组血清 HIF-1α、VEGF、IL-31、IL-33 水平均高于缓解组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 无效组与缓解组基线资料、实验室指标水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})/n(\%)$]

因素	无效组($n=34$)	缓解组($n=89$)	$U/\chi^2/Z$	P
年龄(岁)	63.00(62.00,63.00)	63.00(62.00,63.00)	0.939	0.348
妊娠次数(次)			0.275	0.600
>3	12(35.29)	36(40.45)		
≤3	22(64.71)	53(59.55)		
分娩次数(次)			1.042	0.307
>2	10(29.41)	35(39.33)		
≤2	24(70.59)	54(60.67)		
初始月经来潮年龄(岁)			0.314	0.575
≤13	13(38.24)	39(43.82)		
>13	21(61.76)	50(56.18)		
绝经年龄(岁)	47.00(46.00,48.00)	48.00(47.00,49.00)	1.818	0.069
肿瘤分布形态			0.359	0.549
弥漫型	14(41.18)	42(47.19)		
局限型	20(58.82)	47(52.81)		
淋巴结转移			2.396	0.122
有	10(29.41)	15(16.85)		
无	24(70.59)	74(83.15)		
病理类型			0.628	0.730
腺癌	10(29.41)	21(23.60)		
鳞癌	9(26.47)	29(32.58)		
其他	15(44.12)	39(43.82)		

续表 1 无效组与缓解组基线资料、实验室指标水平比较[$M(P_{25},P_{75})/n(\%)$]

因素	无效组($n=34$)	缓解组($n=89$)	$U/\chi^2/Z$	P
肌层浸润程度			1.080	0.583
I a	9(26.47)	32(35.96)		
I b	14(41.18)	30(33.71)		
I c	11(32.35)	27(30.34)		
分化程度			1.920	0.383
低分化	8(23.53)	29(32.58)		
中分化	18(52.94)	35(39.33)		
高分化	8(23.53)	25(28.09)		
病理分期			0.006	0.995
Ⅱ期	9(26.47)	30(33.71)		
Ⅲ期	19(55.88)	36(40.45)		
Ⅳ期	6(17.65)	23(25.84)		
HIF-1 α (ng/L)	53.62(51.89,54.69)	48.86(47.83,49.75)	5.418	<0.001
VEGF(pg/mL)	264.16(263.24,265.51)	232.79(232.03,233.45)	5.191	<0.001
IL-31(pg/mL)	171.94(171.09,173.27)	170.18(169.23,171.18)	5.650	<0.001
IL-33(pg/mL)	110.88(109.59,112.10)	105.23(104.47,106.27)	5.983	<0.001

2.3 各指标与中晚期子宫内膜癌患者化疗无效关系的 Logistic 回归分析 将中晚期子宫内膜癌患者化疗前血清 HIF-1 α 、VEGF、IL-31、IL-33 水平分别作为协变量,化疗效果作为因变量(1=无效,0=缓解),经二元回归分析后将 2.2 中全部资料纳入,建立多元 Logistic 回归模型,结果显示,化疗前血清 HIF-1 α 、VEGF、IL-31、IL-33 与中晚期子宫内膜癌患者化疗无效有关,HIF-1 α 、VEGF、IL-31、IL-33 过表达可能是中晚期子宫内膜癌患者化疗无效的风险因子($OR>1,P<0.05$)。见表 2。

表 2 各指标与中晚期子宫内膜癌患者化疗无效关系的 Logistic 回归分析							
变量	B	SE	$Wald$	P	OR	95%CI	
						下限	上限
常量	7.287	0.567	14.637	<0.001	—	—	—
HIF-1 α	1.217	0.183	4.410	0.035	1.805	1.563	2.152
VEGF	1.083	0.033	6.491	0.011	1.720	1.663	1.981
IL-31	1.623	0.284	4.815	0.028	1.936	1.308	2.912
IL-33	1.540	0.137	15.589	<0.001	1.982	1.445	2.762

注:—表示无数据。

2.4 各项指标预测中晚期子宫内膜癌患者化疗无效风险的效能分析 将中晚期子宫内膜癌患者化疗前

血清 HIF-1 α 、VEGF、IL-31、IL-33 水平分别作为检验变量,化疗效果作为状态变量(1=无效,0=缓解),绘制 ROC 曲线,结果显示,化疗前血清 HIF-1 α 、VEGF、IL-31、IL-33 水平分别预测中晚期子宫内膜癌患者化疗无效风险的 AUC 均>0.800,预测价值均较理想,见图 1。依据 ROC 曲线得出,化疗前血清 HIF-1 α 、VEGF、IL-31、IL-33 的最佳截断值分别为 51.410 ng/L、233.597 pg/mL、170.991 pg/mL、108.163 pg/mL。见表 3。

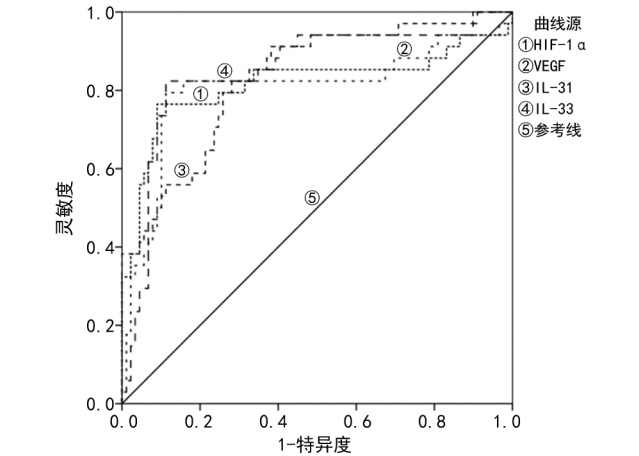


图 1 各项指标预测中晚期子宫内膜癌患者化疗无效风险的 ROC 曲线图

表 3 各项指标预测中晚期子宫内膜癌患者化疗无效风险的效能分析结果								
指标	AUC	95%CI	标准误	P	最佳截断值	特异度(%)	灵敏度(%)	约登指数
HIF-1 α	0.817	0.710~0.923	0.055	<0.001	51.410 ng/L	89.9	76.5	0.664
VEGF	0.803	0.697~0.909	0.054	<0.001	233.597 pg/mL	84.3	82.4	0.667
IL-31	0.830	0.749~0.912	0.042	<0.001	170.991 pg/mL	71.9	79.4	0.513
IL-33	0.850	0.765~0.934	0.043	<0.001	108.163 pg/mL	88.8	82.4	0.712

2.5 中晚期子宫内膜癌患者化疗前血清 IL-31 水平与 IL-33 水平间的相关性分析 双变量 Spearman 直线相关性分析结果显示,中晚期子宫内膜癌患者化疗前血清 IL-31 水平与 IL-33 水平呈正相关($r=0.338$, $P=0.005$)。见图 2。

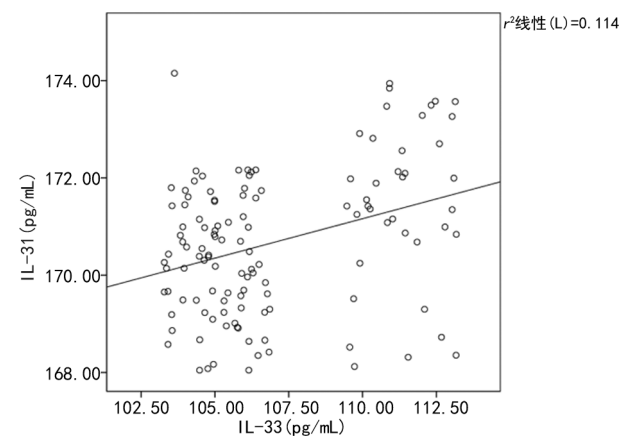


图 2 中晚期子宫内膜癌患者化疗前血清 IL-31 水平与 IL-33 水平的相关性散点图

3 讨 论

作为一种上皮性恶性肿瘤,子宫内膜癌不仅是女性生殖系统常见的肿瘤,也是导致女性病死排名第 3 位的妇科恶性肿瘤。新辅助化疗是现阶段子宫内膜癌主要的治疗手段之一,但疾病早期因缺乏特异性的表现及体征,易出现误诊、漏诊情况,多数患者确诊时已错失最佳治疗时机,可能对化疗的反应不佳,存在较高的化疗无效风险^[10]。

VANDENPUT 等^[11]研究指出,子宫内膜浆液性癌Ⅳ期患者经新辅助化疗 3 个周期后仍有 30%左右的患者化疗无效。本研究结果显示,123 例中晚期子宫内膜癌患者,经新辅助化疗 3 个周期后,化疗无效 34 例,无效率为 27.64%,其中疾病稳定 24 例,疾病进展 10 例,与上述研究相近,表明部分中晚期子宫内膜癌患者在接受新辅助化疗后仍有无效风险。因此,本研究着重分析可能与中晚期子宫内膜癌患者新辅助化疗无效有关的因子。有研究指出,缺氧、血管新生在肿瘤发生、发展中起着关键性作用,而 HIF-1 α 、VEGF 是常见缺氧诱导因子、血管内皮生长因子^[12-13]。且本研究也证实,中晚期子宫内膜癌患者新辅助化疗无效组 HIF-1 α 和 VEGF 水平高于缓解组。分析二者参与中晚期子宫内膜癌新辅助化疗无效的可能机制为:HIF-1 α 能够稳定肿瘤细胞的能量代谢,增加肿瘤细胞的侵袭性,提高远处转移风险,继而增加化疗无效风险^[14]。而 VEGF 能够激活蛋白酶,使细胞外基质减少,更利于新生血管的生成,进而促进肿瘤细胞发生转移,影响化疗效果^[15]。

白细胞介素是白细胞或免疫细胞间相互作用的

淋巴因子,已被证实能够与血细胞生长因子相互协调、相互作用,共同参与机体多种生理及病理功能的调节^[16]。IL-31、IL-33 是白细胞介素家族中的主要成员,已被诸多研究证实其不仅与免疫调节有关,还可进一步引发并加重机体炎性反应,增加组织、细胞的受损程度,为肿瘤细胞的浸润及侵袭创造条件,不利于预后^[17-18]。本研究结果显示,无效组血清 IL-31、IL-33 水平均高于缓解组,初步推测血清 IL-31、IL-33 异常表达可能与中晚期子宫内膜癌患者新辅助化疗效果有关。且以上推测均在进一步的回归分析中被证实,表明中晚期子宫内膜癌患者新辅助化疗实施前血清 IL-31、IL-33 异常表达不仅与化疗效果有关,还可能是化疗无效的风险因子。分析可能的原因如下:IL-31 可通过辅助性 T 细胞 2(Th2 细胞)进一步加重患者体内炎性反应,使体内 VEGF 呈过表达状态;此外,IL-31 还能直接刺激肿瘤细胞,使其释放大量的 VEGF,促进大量新生血管生成^[19]。而研究证实,肿瘤组织处大量新生血管的生成可提高血管通透性,使血管内皮细胞大量产生及血管内物质发生渗漏,继而可影响肿瘤细胞的凋亡机制^[20]。因此,当中晚期子宫内膜癌患者体内 IL-31 呈过表达状态时,不利于肿瘤细胞的凋亡,可进一步影响新辅助化疗效果,导致化疗无效。IL-33 能够增加血管通透性,使血管收缩,不利于肿瘤细胞凋亡;同时,IL-33 还能在病灶处募集大量炎症因子,进一步加重体内炎性反应程度,增加肿瘤细胞转移风险^[21]。此外,有研究显示,IL-33 在结直肠癌组织中呈过表达状态,可通过改变肿瘤组织内微环境,诱导肿瘤血管新生,进而启动肿瘤细胞的转移机制^[22]。因此,当中晚期子宫内膜癌患者体内 IL-33 呈过表达时提示肿瘤存在转移风险,这将影响新辅助化疗的效果,进一步导致化疗无效。

本研究对各项指标预测中晚期子宫内膜癌患者化疗无效风险绘制了 ROC 曲线,结果显示,化疗前血清 HIF-1 α 、VEGF、IL-31、IL-33 水平分别预测中晚期子宫内膜癌患者化疗无效风险的 AUC 均>0.800,预测价值较理想。上述结果证实,新辅助化疗前血清 IL-31、IL-33 水平不仅是中晚期子宫内膜癌患者新辅助化疗无效的风险因子,还可作为患者化疗前预测化疗无效风险的关键标志物。但需要注意的是,血清 HIF-1 α 、VEGF 的定量检测技术日益增多,且各种检测技术之间仍存在着差异,在应用价值方面仍有局限。因此,未来临床若早期监测到中晚期子宫内膜癌患者新辅助化疗前血清 IL-31、IL-33 水平有异常,可在治疗原发病的同时实施合理干预,如对患者实施消炎、抗感染治疗,以改善患者血清 IL-31、IL-33 水平,可能对提高患者整体化疗效果有积极意义。此外,本

研究对中晚期子宫内膜癌患者化疗前血清 IL-31 水平与 IL-33 水平的相关性分析结果显示,二者间呈正相关,说明中晚期子宫内膜癌患者化疗前血清 IL-31 水平与 IL-33 水平可能存在一定联系,二者可能相互影响、相互作用,共同参与了中晚期子宫内膜癌患者新辅助化疗无效的发生,这可能与二者均是炎症相关因子有关,其中某一指标水平改变均可能影响另一指标的变化。但由于对 IL-31、IL-33 之间关系的研究较少,尚不能根据本研究结果推断上述指标之间在疾病中的具体关系,仍需要在未来增加样本量、延长观察时间并查阅大量文献加以验证。

综上所述,血清 HIF-1 α 、VEGF、IL-31、IL-33 水平与中晚期子宫内膜癌患者新辅助化疗无效有关,可能是患者化疗无效的风险因子,对预测患者新辅助化疗无效风险有一定价值。

参考文献

- [1] 马焱,董志红,刘爽,等.新辅助化疗治疗晚期子宫内膜癌的临床疗效及并发症分析[J].中国妇产科临床杂志,2017,18(5):404-406.
- [2] 严浩.血清人附睾分泌蛋白 E4 和 CA125 联合检测对子宫内膜癌诊断的临床价值[J].中国妇幼保健,2015,30(34):5999-6001.
- [3] LI Q, TANG T, ZHANG P, et al. Correlation of IL-31 gene polymorphisms with susceptibility and clinical recurrence of bladder cancer[J]. Fam Cancer, 2018, 17(4): 577-585.
- [4] CHENLU L, YANYUN W, HUIZI S, et al. Genetic association of interleukin-31 gene polymorphisms with epithelial ovarian cancer in Chinese population[J]. Dis Mark, 2018, 36(12):11-17.
- [5] CAYROL C, GIRARD J P. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family[J]. Immunol Rev, 2018, 42(1):154-168.
- [6] 许隽颖,阮婷彦,刘超英,等.胃癌患者血清 IL-27 和 IL-33 的表达及其临床意义[J].江苏医药,2016,42(17):1915-1917.
- [7] 周际昌.实用肿瘤内科治疗[M].北京:科学技术出版社,2016:470-471.
- [8] EISENHAUER E A, VERWEIJ J. 11 new response evaluation criteria in solid tumors; Recist Guideline Version 1.1[J]. Eur J Cancer Suppl, 2009, 45(2):228-247.
- [9] 张贺龙,刘文超.临床肿瘤学[M].西安:第四军医大学出版社,2016:388-390.
- [10] 罗丹,冯绣梅.子宫内膜癌治疗的研究进展[J].医学综述,

- 2020,26(8):92-96.
- [11] VANDENPUT I, CALSTER B V, CAPOEN A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV): a new preferred treatment[J]. Br J Cancer, 2009, 21(2):244-249.
- [12] ZHANG W J, CHEN C, ZHOU Z H, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha correlates with tumor-associated macrophages infiltration, influences survival of gastric cancer patients[J]. J Cancer, 2017, 8(10):1818-1825.
- [13] 郭艳娟,何艳舫,赵楠楠,等.血清 VEGF、sFLT1 和 CD105 水平预测子宫内膜癌转移的价值[J].现代肿瘤医学,2020,28(5):99-103.
- [14] TAWADROS A, KHALAFALLA M. Expression of programmed death-ligand 1 and hypoxia-inducible factor-1 α proteins in endometrial carcinoma[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(19):1063-1069.
- [15] ALEKSANDROVICH D, MD Z, PRANJOL Z I, et al. The potential roles of MELF-pattern, microvessel density, and VEGF expression in survival of patients with endometrioid endometrial carcinoma: a morphometrical and immunohistochemical analysis of 100 cases[J]. J Pathol Transl Med, 2017, 51(5):456-462.
- [16] YAN H, HE D, HUANG X, et al. Role of interleukin-32 in cancer biology[J]. Oncol Lett, 2018, 16(1):41-47.
- [17] HEIKE M H. Oncostatin M and interleukin-31: cytokines, receptors, signal transduction and physiology[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26(5):545-558.
- [18] AKIMOTO M, TAKENAGA K. Role of the IL-33/ST2L axis in colorectal cancer progression[J]. Cell Immunol, 2019, 50(343):103740.
- [19] 崔麦玲,王雯,卢淑丽.白介素 31 和白介素 33 水平变化在子宫内膜癌患者中的临床意义[J].癌症进展,2017,15(1):43-46.
- [20] 董志超.原发性肝癌患者血清 CXCL13 和 IL-31 检测的临床意义探讨[J].实用肝脏病杂志,2017,20(6):779-780.
- [21] JAFARZADEH A, MINAEE K, FARSINEJAD A R, et al. Evaluation of the circulating levels of IL-12 and IL-33 in patients with breast cancer: influences of the tumor stages and cytokine gene polymorphisms[J]. Iran J Basic Med Sci, 2015, 18(12):1189-1198.
- [22] 赵学勤,王东明,朴纪颖,等. IL-33 及白细胞介素 1 受体样分子 1(IL-1RL1)在结直肠癌组织中高表达及预后分析[J].细胞与分子免疫学杂志,2019,35(5):447-451.