

• 论 著 •

结直肠癌肿瘤组织中 TMPRSS4、c-Met、KIF18A 表达水平与其病理特性和生存状态的关系

雷新键, 杨千洪[△], 郑款恒, 李 瑾, 李 峰
宁德师范学院附属宁德市医院肿瘤外科, 福建宁德 352200

摘 要:**目的** 探讨结直肠癌肿瘤组织中跨膜丝氨酸蛋白酶 4(TMPRSS4)、间质表皮转化因子(c-Met)、驱动蛋白家族成员 18A(KIF18A)表达水平与其病理特性和生存状态的关系。**方法** 选取该院于 2015 年 3 月至 2017 年 6 月确诊的 102 例结直肠癌患者作为研究对象,比较癌变组织和癌旁组织 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平的差异,不同病理状态及生存状态患者的 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平的差异,分析患者的病理状态及生存状态与 TMPRSS4、c-Met 阳性率和 KIF18A 水平的相关性。**结果** 癌变组织 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平明显高于癌旁组织($P<0.05$);不同性别、年龄患者 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),而不同病程、TNM 分期、临床分型患者之间比较差异有统计学意义($P<0.05$);通过对患者的随访,生存患者 61 例,死亡患者 41 例,生存组 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平明显低于死亡组($P<0.05$);患者的 TNM 分期、临床分型、病程及生存状态与 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 的水平呈正相关($r=0.165\sim0.998, P<0.05$)。**结论** 结直肠癌肿瘤组织中 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平与其病理特性和生存状态存在一定的相关性,可作为结直肠癌患者诊断辅助参考之一。

关键词: 结直肠癌; 跨膜丝氨酸蛋白酶 4; 间质表皮转化因子; 驱动蛋白家族成员 18A
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.02.013 **中图法分类号:**R735.3
文章编号:1673-4130(2022)02-0194-05 **文献标志码:**A

Relationship between the expression level of TMPRSS4, c-Met and KIF18A in colorectal cancer and their pathological characteristics and survival status

LEI Xinjian, YANG Qianhong[△], ZHENG Kuanheng, LI Jin, LI Feng
Department of Oncology Surgery, Ningde Hospital Affiliated to Ningde Normal University, Ningde, Fujian 352200, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression level of transmembrane serine protease 4 (TMPRSS4), c-Mesenchymal-epithelial transition factor (c-Met) and Kinesin Family Member 18A (KIF18A) in colorectal cancer and their pathological characteristics and survival status. **Methods** A total of 102 patients with colorectal cancer diagnosed in the hospital from March 2015 to June 2017 were selected as the research objects. The difference of positive rates of TMPRSS4, c-Met and KIF18A level in cancer tissues and adjacent tissues, the differences of positive rates of TMPRSS4, c-Met and KIF18A level in patients with different pathological and survival states were compared. The relationship between pathological and survival states and positive rates of TMPRSS4, c-Met and KIF18A level was analyzed. **Results** The positive rates of TMPRSS4, c-Met and KIF18A level in cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues ($P<0.05$). There were no significant differences in the positive rates of TMPRSS4, c-Met and KIF18A level in patients of different genders and ages ($P>0.05$), but there were significant differences in patients with different course, TNM stage and clinical classification ($P<0.05$). According to the follow-up of the patients, 61 patients survived and 41 died, the positive rates of TMPRSS4, c-Met and KIF18A level in the survival group were significantly lower than those in the death group ($P<0.05$). The TNM stage, clinical classification, course of disease and survival status of the patients were positively correlated with positive rates of TM-

作者简介:雷新键,男,主治医师,主要从事胃癌、结直肠癌方向的研究。 [△] **通信作者,** E-mail:157390495@qq.com。
本文引用格式:雷新键,杨千洪,郑款恒,等. 结直肠癌肿瘤组织中 TMPRSS4、c-Met、KIF18A 表达水平与其病理特性和生存状态的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(2): 194-197.

PRSS4, c-Met and KIF18A level ($r=0.165-0.998, P<0.05$). **Conclusion** The positive rates of TMPRSS4, c-Met and KIF18A level in colorectal cancer tissues are correlated with their pathological characteristics and survival status, which could be used as an important target for diagnosis and treatment of colorectal cancer in the future.

Key words: colorectal cancer; transmembrane serine protease 4; c-Mesenchymal-epithelial transition factor; Kinesin Family Member 18A

流行病学调查显示,结直肠癌的发病率为 25.84/100 000^[1],其发病率仅次于肺癌及乳腺癌。随着我国居民生活方式及饮食结构的改变,结直肠癌的发病率及病死率呈现逐年上升趋势,但是结直肠癌的早期症状不典型,患者在确诊时往往已处于中晚期,所以在临床治疗中,及时有效地对结直肠癌进行诊断,对预后具有积极意义^[2]。结直肠癌的发病机制较为复杂,目前统一的认知认为,基因的突变、肿瘤细胞的侵袭、转移及逃离自身免疫系统检查对于肿瘤的发展具有重要意义。跨膜丝氨酸蛋白酶(TMPRSSs)参与细胞外介质的降解,可促进细胞在组织内的迁移及扩散,从而促进肿瘤细胞的远处转移播散^[3]。间质表皮转化因子(c-Met)是重要的受体酪氨酸激酶,其表达的过度激活会造成正常细胞向肿瘤细胞的转化,进一步促进肿瘤细胞的侵袭^[4]。驱动蛋白家族成员 18A(KIF18A)属于驱动蛋白超家族中的重要成员,在机体的微管末端发挥重要的解聚酶作用,进而影响肿瘤的进展^[5]。本研究主要通过研究结直肠癌肿瘤组织中 TMPRSS4 阳性率、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平与患者病理特性和生存率的关系,进而对患者的临床诊断提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 3 月至 2017 年 6 月确诊的 102 例结直肠癌患者作为研究对象,平均年龄(45.44 ± 7.44)岁;男 67 例,女 35 例;体质量指数(23.52 ± 1.59)kg/m²;临床 TNM 分期:T1~T2 期 50 例,T3~T4 期 52 例;临床分型:肿块型 45 例,溃疡型 32 例,侵袭型 25 例。所有患者均签署知情同意书,并经医院伦理委员会论证通过。纳入标准:(1)符合结直肠癌诊断标准^[6];(2)入院前未进行抗肿瘤治疗;(3)无肿瘤远处转移;(4)已获得知情同意。排除标准:(1)严重心脏、肝、肾功能障碍;(2)入院前 3 个月服用过糖皮质激素或受体拮抗剂类药物;(3)中途停止治疗或者转院。

1.2 研究方法 本研究在对患者的治疗中,及时对患者的癌变组织及癌旁正常组织(距离病灶部位 2 cm 以上)进行收集。在对患者组织的收集过程中,遵循知情自愿原则。

1.2.1 TMPRSS4、c-Met 水平检测 对患者的病灶

组织进行常规脱蜡处理后,采用 DAB 进行显色及复染,使用已知的组织切片作为参照,对患者的 TMPRSS4、c-Met 蛋白水平进行检测。根据患者细胞质内出现棕黄色及棕褐色颗粒的数量计算阳性率。在 TMPRSS4、c-Met 切片的两个视野进行随机检测,阳性率<10%为 0 分,阳性率为 10%~25%为 1 分,>25%~50%为 2 分,>50%~75%为 3 分,>75%为 4 分,两个视野的评分乘积为免疫评分,以其评分≤2 分为阴性,评分>2 分为阳性^[7]。

1.2.2 KIF18A 水平检测 使用 Trizol 试剂,按试剂盒说明书从机体病灶组织提取总 RNA,匀浆后依次加入 Trizol、氯仿、异丙醇及 75% 乙醇抽提标本总 RNA,获取 RNA 后使用反转录试剂盒中 RNA 保存液溶解,于-20℃保存。向总 RNA 中先后加入去除 gDNA 的 DNA eraser 及反转录酶,按说明书配制成 20 μL 的体系,在 37℃条件下行反转录聚合酶链反应(RT-PCR)15 min,在 85℃的条件下维持 15 s 后终止。以反转录得到的 cDNA 作为模板进行实时荧光定量 PCR(qPCR)。以 GAPDH 的表达量作为内参。

1.3 观察指标 比较癌变组织及癌旁组织 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平。分别对不同性别、年龄、病程、临床分型、TNM 分期患者的 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平进行比较。对患者随访 3 年,以患者的死亡作为终点事件,比较生存组及死亡组患者 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平。

1.4 统计学处理 所有数据均使用统计软件 SPSS 16.0 进行数据处理及统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 检验,对单因素分析有统计学意义的进一步行 Logistic 回归分析,采用 Spearman 相关性分析分析患者的病理状态及生存状态与 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平的相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌变组织及癌旁组织 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平比较 癌变组织的 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平明显高于癌旁组织($P<$

0.05)。见表 1。

表 1 癌变组织及癌旁组织 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平比较

组别	<i>n</i>	TMPRSS4 阳性 [<i>n</i> (%)]	c-Met 阳性 [<i>n</i> (%)]	KIF18A ($\bar{x}\pm s$, %)
癌变组织	102	88(86.27)	92(90.20)	0.95±0.08
癌旁组织	102	22(21.57)	24(23.53)	0.45±0.02
χ^2/t		88.412	92.412	61.237
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病理组织 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平比较 不同性别、年龄患者 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而不同病程、TNM 分期、临床分型患者 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同病理组织 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平比较

项目	<i>n</i>	TMPRSS4 阳性 [<i>n</i> (%)]	c-Met 阳性 [<i>n</i> (%)]	KIF18A ($\bar{x}\pm s$, %)
性别				
男	67	48(47.06)	52(50.98)	0.97±0.27
女	35	40(39.22)	40(39.22)	0.91±0.29
χ^2/t		1.281	2.851	1.039
<i>P</i>		0.258	0.091	0.301
年龄(岁)				
≤50	16	12(75.00)	15(93.75)	0.96±0.17
>50~60	40	35(87.50)	37(92.50)	0.94±0.25
>60~70	46	41(89.13)	40(86.96)	0.96±0.33
χ^2/F		2.091	1.012	0.342
<i>P</i>		0.351	0.602	0.662
病程(年)				
0~1	42	32(76.19)	34(80.95)	0.85±0.17
>1~2	60	56(93.33)	58(96.67)	1.04±0.22
χ^2/t		6.491	6.901	4.698
<i>P</i>		0.011	0.008	<0.001
TNM 分期				
T1~T2 期	50	38(76.00)	35(70.00)	0.78±0.19
T3~T4 期	52	50(96.15)	45(86.54)	1.13±0.23
χ^2/t		8.741	4.421	8.361
<i>P</i>		0.001	0.042	<0.001
临床分型				
肿块型	45	34(75.56)	37(82.22)	0.77±0.22
溃疡型	32	29(90.63)	30(93.75)	0.85±0.37
浸润型	25	24(96.00)	25(100.00)	1.40±0.22
χ^2/F		8.091	6.451	7.552
<i>P</i>		0.018	0.041	<0.001

2.3 不同生存状态 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平比较 通过对患者的随访,生存患者 61 例,死亡患者 41 例,生存组 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平明显低于死亡组($P<0.05$),见表 3。

表 3 不同生存状态 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平比较

组别	<i>n</i>	TMPRSS4 阳性 [<i>n</i> (%)]	c-Met 阳性 [<i>n</i> (%)]	KIF18A ($\bar{x}\pm s$, %)
生存组	61	47(77.05)	52(85.25)	0.59±0.19
死亡组	41	41(100.00)	40(97.56)	1.51±0.22
χ^2/t		10.912	4.212	22.493
<i>P</i>		0.001	0.040	<0.001

2.4 相关性分析 患者 TNM 分期、临床分型、病程及生存状态与 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平均呈正相关($r=0.165\sim0.998$, $P<0.05$),见表 4。

表 4 相关性分析

项目	TMPRSS4 阳性率	c-Met 阳性率	KIF18A 水平
TNM 分期			
<i>r</i>	0.352	0.699	0.756
<i>P</i>	0.035	0.002	0.002
临床分型			
<i>r</i>	0.165	0.356	0.465
<i>P</i>	0.045	0.003	0.002
病程			
<i>r</i>	0.441	0.499	0.662
<i>P</i>	0.012	0.022	0.002
生存状态			
<i>r</i>	0.552	0.396	0.998
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

结肠癌是临床常见的恶性肿瘤之一。流行病学调查显示,结直肠癌患者的病死率在所有恶性肿瘤中排于第 4 位^[8]。近年来,随着治疗方法及手术方式的不断改进,结直肠癌患者的生存率仍然不够理想^[9]。而绝大多数患者在确诊时已发展为中晚期,因此,早期诊断并针对性治疗结肠癌具有重要的临床意义。

本研究通过对癌变组织及癌旁组织的 TMPRSS4 分析显示,癌变组织的 TMPRSS4 阳性率明显高于癌旁组织。通过对不同病理状态患者的 TMPRSS4 阳性率进行分析,随着机体病理状态的不断加重及生存状态的恶化,TMPRSS4 阳性率明显升高。目前有研究发现,TMPRSS4 能够干预胚胎发育及癌细胞的生长。有动物实验已经证实,在对动物进行 TMPRSS4

基因敲除后会导致动物的组织发育及细胞分化出现严重缺陷,进一步提示 TMPRSS4 黏附分子可参与器官的发育^[10]。有研究显示,在肿瘤细胞中,癌变组织 TMPRSS4 水平明显高于癌旁组织,且 TMPRSS4 对肿瘤细胞的增殖具有调节作用^[11]。此外,TMPRSS4 可通过抑制转录抑制因子分泌影响 E-cadherin 的表达,进一步促进结直肠癌患者肿瘤细胞的不断侵袭。同时,TMPRSS4 可以激活黏着斑激酶和细胞外信号调节激酶等下游转导通路,让癌细胞侵袭性增加。而在本研究中,癌变组织的 TMPRSS4 阳性率明显升高,提示肿瘤的增殖能力明显提高。廖和强等^[12]发现,TMPRSS4 水平随着患者肿瘤细胞侵袭性的增强呈现明显升高趋势,这揭示了 TMPRSS4 水平可以用于预测结直肠癌的侵袭转移能力。

本研究结果显示,随着患者病理状态的加重及生存状态的恶化,其 c-Met 阳性率明显升高,c-Met 主要参与了结直肠癌患者肿瘤的扩散。有研究认为,人类的 c-Met 基因主要通过编辑跨膜受体,进而产生自身磷酸化的活性。通过自身的磷酸化及活化信号的转导,下游中间体发生自身磷酸化,这在一定程度上提高了细胞的运动能力^[13]。而肿瘤细胞随着自身的运动能力提升逐渐向内皮细胞和上皮细胞分散,增加了其侵袭性。同时,c-Met 在一定程度上对新生血管的生成具有诱导作用,进一步增强了肿瘤细胞的侵袭能力,导致患者的预后较差。在本研究中,癌变组织的 c-Met 阳性率明显高于癌旁组织,提示局部病灶部位的微血管密度呈现明显升高趋势,且患者肿瘤细胞随着血液循环向其他组织器官扩散的风险升高。张翔等^[14]在对结直肠癌患者 c-Met 基因水平的分析中发现,患者的预后与 c-Met 水平呈负相关,而本研究也显示癌变组织 c-Met 阳性率升高,提示 c-Met 参与了结直肠癌的发生和发展。

KIF18A 主要参与了细胞器及染色体转运,在细胞的有丝分裂中发挥重要作用。有研究报道,KIF18A 在运动过程中可沿着微管正极运动^[15]。且在运动过程中,可在微管的末端发挥解聚酶作用。而微管的长度在一定程度上决定了其解聚能力。在正常人体细胞分裂过程中,若 KIF18A 水平异常升高,会造成有丝分裂过程出现异常,导致出现大量的非整倍体,诱导正常细胞转变为肿瘤细胞。有研究发现,KIF18A 水平与细胞周期素 b1 的表达量相似,KIF18A 水平明显升高可能提示患者的预后能力较差^[16]。本研究中,死亡组的 KIF18A 水平明显高于生存组。提示随着患者 KIF18A 水平的升高,肿瘤细胞的分裂能力明显提高,这对患者的预后具有消极作用。

李斌等^[17]在对肿瘤细胞 KIF18A 水平的分析中发现,患者的 KIF18A 水平与生存关系存在显著相关,提示 KIF18A 可作为结直肠癌病情进展的重要参考。

综上所述,结直肠癌肿瘤组织中 TMPRSS4、c-Met 阳性率及 KIF18A 水平与患者病理特性和生存率存在一定的相关性,可作为结直肠癌诊断的辅助参考之一。

参考文献

- [1] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,中华医学会消化内镜学分会,等.中国早期结直肠癌筛查流程专家共识意见(2019,上海)[J].中华医学杂志,2019,99(38):2961-2970.
- [2] 周海,张旋,沈正海,等.2014—2017 年昆明城市人群结直肠癌筛查结果分析[J].中华胃肠外科杂志,2019,22(11):1058-1063.
- [3] 梁辉,张圣平,张建文,等.慢病毒介导跨膜丝氨酸蛋白酶 2: ERG 融合基因短发卡 RNA 靶向抑制前列腺癌细胞生长[J].中华实验外科杂志,2015,32(6):1300-1302.
- [4] 孙加林,王彤.肝细胞生长因子受体 c-Met 调控肝癌细胞上皮间质转化的作用机制[J].中华肝胆外科杂志,2017,23(2):142-144.
- [5] 李斌,冯联忠,王春华,等.驱动蛋白超家族 18A 在结直肠癌组织中的表达及意义[J].中国中西医结合外科杂志,2019,25(4):432-437.
- [6] 俞东梅.WHO(2000)结直肠癌诊断标准在术前活组织检查病理诊断中的分析[J].中国医药指南,2016,14(11):128-129.
- [7] WELLS R G,STONE J B,BLAIR C R. The type III TGF-beta receptor betaglycan transmembrane-cytoplasmic domain fragment is stable after ectodomain cleavage and is a substrate of the intramembrane protease gamma-secretase[J]. Biochim Biophys Acta,2011,1813(2):332-339.
- [8] 林艳苹,龙庭凤,周永春,等.2005—2014 年云南省肿瘤医院结直肠癌临床流行病学特征变化趋势分析[J].中国肿瘤,2020,29(7):497-502.
- [9] 徐朝波,陈正伟,梅伟军. TMPRSS4 在胃癌中的表达及其与患者预后相关性:基于 Oncomie 和 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析[J].世界华人消化杂志,2019,27(19):1193-1200.
- [10] 皇甫深强,展鹏远,郭伟,等.跨膜丝氨酸蛋白酶 4 蛋白在直肠癌中的表达及临床意义[J].现代肿瘤医学,2017,25(17):2764-2767.
- [11] 连文清.高迁移率族蛋白 B1 与晚期糖基化终产物受体对前列腺癌 PC-3 细胞生物学行为的影响[D].广州:南方医科大学,2015.
- [12] 廖和强,李源,隋春阳,等.跨膜丝氨酸蛋白酶 4 在结直肠癌中表达情况的研究[J].中华生物医学工程杂志,2018,24(3):209-214.

种黏附分子。CD44 与 HA 结合,可促进肿瘤细胞的黏附、迁移和侵袭,介导多种恶性肿瘤的发病机制。在肿瘤疾病中,CD44 结合 HA 还可以激活肝细胞生长因子受体 CMET,促进淋巴管生成,从而促进肿瘤细胞发生淋巴结转移。TSGF 是与恶性肿瘤生长有关的碳水化合物和代谢物质的总称。在肿瘤形成的早期,其水平非常高,这与其他肿瘤标志物不同^[13]。TSGF 水平升高可促进肿瘤组织的血管生成,参与肿瘤组织的形成、生长和扩散^[14]。

本研究结果显示,宫颈癌组 IGF1、HA 和 TSGF 水平均高于宫颈上皮内瘤变组和对照组,宫颈上皮内瘤变组 IGF1、HA 和 TSGF 水平高于对照组($P<0.05$),提示宫颈癌和宫颈上皮内瘤变患者血清 IGF1、HA 和 TSGF 水平均高于健康者,血清 IGF1、HA 和 TSGF 可作为诊断宫颈癌与宫颈其他疾病的标志物。本研究中,IGF1、HA、TSGF 诊断宫颈癌的灵敏度为 83.30%~95.10%,特异度为 80.00%~99.00%,ROC 曲线分析结果显示,IGF1、HA、TSGF 诊断宫颈癌的 AUC 分别为 0.985、0.996、0.868,提示 IGF1、HA、TSGF 诊断宫颈癌的灵敏度、特异度和准确性均较高。与病理检查比较,血清学肿瘤指标可重复检测,经济性和便捷度更高,检测血清中可反映宫颈癌的肿瘤标志物有助于初期肿瘤恶变程度和淋巴结转移情况的监测^[15]。多元线性回归分析结果显示,HA 和 TSGF 水平对宫颈癌的浸润深度有一定影响,IGF1、TSGF 水平对宫颈癌的淋巴结转移情况有一定影响($P<0.05$)。

综上所述,血清 IGF1、HA 和 TSGF 水平可作为预测宫颈癌与宫颈其他疾病的标志物,上述指标诊断宫颈癌的灵敏度、特异度和准确性均较高,宫颈癌患者 IGF1、HA 和 TSGF 水平对宫颈癌的浸润深度和淋巴结转移情况会产生一定的影响。

参考文献

[1] LIU C, XIAO C, CHEN J, et al. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 622-629.

[2] VARMA K R, DABBS D J. Cervical carcinoma with divergent neuroendocrine and gastrointestinal differentia-

(上接第 197 页)

[13] ZHANG S, WANG Q, ZHOU C, et al. Colorectal cancer, radiotherapy and gut microbiota[J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31(1): 212-222.

[14] 张翔, 杨觅, 胡静, 等. 结直肠癌中 c-Met、COX-2、MSS、Ki-67 的表达及其与预后的相关性分析[J]. 贵州医药, 2018, 42(8): 922-925.

[15] YIN J, BAI Z, ZHANG J, et al. Burden of colorectal cancer in China, 1990—2017: findings from the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31

tion[J]. Int J Gynecol Pathol, 2018, 37(5): 488-491.

[3] JAVED S, BHATTACHARYYA S, BAGGA R, et al. Insulin growth factor-1 pathway in cervical carcinoma cancer stem cells[J]. Mol Cell Biochem, 2020, 473(1/2): 51-62.

[4] DELIA P, SANSOTTA G, PONTORIERO A, et al. Clinical evaluation of low-molecular-weight hyaluronic acid-based treatment on onset of acute side effects in women receiving adjuvant radiotherapy after cervical surgery: a randomized clinical trial[J]. Oncol Res Treat, 2019, 42(4): 217-223.

[5] 朱敏. 血清鳞状上皮细胞癌抗原、癌胚抗原、肿瘤特异性生长因子、血清附睾蛋白 4 水平联合检测对宫颈癌患者诊断效能的影响[J]. 实用医技杂志, 2020, 27(12): 1656-1657.

[6] 魏丽惠. 第 16 届 FIGO 会议纪要(妇科恶性肿瘤 TNM 分期)[J]. 中国妇产科临床杂志, 2001, 2(1): 62-64.

[7] HE Y, ZHAO H, LI X M, et al. Use of mesothelin as a tumor-associated antigen in cervical squamous cell carcinoma[J]. Gene, 2019, 30(690): 30-37.

[8] 汪晓峰, 魏仙凤, 唐春妍. 宫颈癌患者血清中肿瘤标志物检测的临床分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(1): 63-65.

[9] 赵东丽, 白济东, 段仙芝. 应用生物信息学分析筛选与鉴定宫颈癌的关键生物标志物[J]. 重庆医学, 2020, 49(23): 139-142.

[10] 杨超文, 丁成明, 桂谱程, 等. 微小 RNA1503p 靶向调控 IGF1 表达及对胃癌细胞侵袭迁移的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(9): 769-773.

[11] 张瑞敏, 芦晓, 晏妮. 宫颈癌患者血清胰岛素样生长因子 1、基质金属蛋白酶 9 的水平及临床意义[J]. 癌症进展, 2019, 17(18): 2204-2206.

[12] 杨文婷, 徐瑞. PRDM4 通过 PI3K/AKT 信号通路抑制宫颈癌细胞的侵袭和转移[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(9): 1055-1062.

[13] 付超, 王珊, 罗维. 卵巢癌及宫颈癌与血清中透明质酸含量的相关性研究[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(5): 994-997.

[14] 邓岳红, 钱沁佳. 血清 miR-375、TSGF、SCC 联合检测对宫颈癌的诊断价值[J]. 山东医药, 2018, 58(38): 66-68.

[15] 魏荣富, 陈晓萍. MRI 联合血清 SCCA、CA125 对宫颈癌的诊断意义[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18(7): 101-103.

(收稿日期: 2021-04-22 修回日期: 2021-09-11)

(3): 489-498.

[16] GIUSEPPE L, GIUSEPPE I, ANTONIO M, et al. Unexpected mediastinal mass in a liver transplanted patient[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2019, 18(2): 199-201.

[17] 李斌, 冯联忠, 王春华, 等. 驱动蛋白超家族 18A 在结直肠癌组织中的表达及意义[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(4): 432-437.

(收稿日期: 2021-03-12 修回日期: 2021-08-03)