

• 论 著 •

多种血清肿瘤标志物联合应用在卵巢癌诊断中的临床价值*

肖 叶¹, 陈玉群¹, 董 严², 李建军², 王 鹏^{2△}

陆军军医大学第一附属医院:1. 健康管理科;2. 肿瘤科, 重庆 400038

摘 要:**目的** 探讨血清人附睾蛋白 4 (HE4)、糖类抗原 125 (CA125)、糖类抗原 19-9 (CA19-9)、糖类抗原 15-3 (CA15-3)、癌胚抗原 (CEA) 单个或联合检测在卵巢癌诊断中的临床价值。**方法** 选取该院 2020 年 1—12 月卵巢癌患者 89 例 (恶性组)、卵巢良性肿瘤患者 133 例 (良性组), 以及体检的健康女性 140 例 (对照组) 为研究对象。采用电化学发光免疫法测定 HE4、CA125 水平, 采用流式荧光发光法测定 CA19-9、CA15-3 和 CEA 水平。统计分析单项和联合检测的灵敏度、特异度, 并作诊断效能评价。**结果** 恶性组患者血清 HE4、CA125、CA19-9、CA15-3 和 CEA 水平明显高于良性组和对照组 ($P < 0.001$)。HE4、CA125、CA19-9、CA15-3 和 CEA 单独检测诊断卵巢癌的灵敏度分别为 69.66%、63.90%、55.06%、43.82% 和 58.43%, 特异度分别为 90.90%、71.60%、79.70%、84.20%、63.20% ($P < 0.001$)。联合两种或多种肿瘤标志物检测比单一肿瘤标志物灵敏度更高, HE4+CA125 联合检测, 其灵敏度为 70.79%, 特异度为 89.47%。HE4+CA125 联合 CA19-9、CA15-3 和 CEA 检测时, 灵敏度为 87.64%, 特异度为 84.96%。单项肿瘤标志物检测的受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 最高为 HE4 (0.852), 最低为 CEA (0.628); 联合检测时, HE4+CA125+CA19-9+CA153 的 AUC 最高 (0.919), HE4+CA125 的 AUC 最低 (0.870)。**结论** 多种肿瘤标志物联合检测可提高卵巢癌患者诊断效率, 在卵巢良、恶性肿瘤的鉴别诊断中也具有重要价值。

关键词: 卵巢癌; 肿瘤标志物; 临床价值; 联合检测

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.14.017

中图法分类号: R737.31

文章编号: 1673-4130(2022)14-1744-05

文献标志码: A

Application of multiple serum tumor markers detection in the diagnosis of ovarian cancer*

XIAO Ye¹, CHEN Yuqun¹, DONG Yan², LI Jianjun², WANG Peng^{2△}

1. Department of Health Management; 2. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract:**Objective** To investigate the diagnostic value of the single and combined use of serum human epithelial protein 4 (HE4), crbohydrate antigen 125 (CA125), crbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), crbohydrate antigen 15-3 (CA15-3), and carcinoembryonic antigen (CEA) in ovarian cancer. **Methods** 89 patients with ovarian cancer (malignant group), 133 patients with benign ovarian tumors (benign group), and 140 healthy women (control group) were selected as research objects in the hospital from January to December 2020. HE4 and CA125 levels were measured by electrochemiluminescence immunoassay, while CA19-9, CA15-3 and CEA levels were measured by flow-through fluorescence luminescence. The diagnostic sensitivity and specificity of the single and combined tests were statistically analyzed, and the diagnostic efficacy was evaluated. **Results** When compared with the benign and control groups, the serum HE4, CA125, CA19-9, CA15-3 and CEA levels of the malignant group were significantly higher ($P < 0.001$). The diagnostic sensitivity of HE4, CA125, CA19-9, CA15-3 and CEA in diagnosis of ovarian cancer were 69.66%, 63.90%, 55.06%, 43.82% and 58.43%, respectively. However, the specificity were 90.90%, 71.60%, 79.70%, 84.20%, and 63.20%, respectively ($P < 0.001$). The combined use of two or more tumor markers was more sensitive than a single tumor marker, and the diagnostic sensitivity of HE4+CA125 was 70.79% and the specificity was 89.47%. When HE4+CA125 was combined with CA19-9, CA15-3 and CEA, the sensitivity was 87.64% and the specificity was 84.96%. The highest area under working characteristic curve (AUC) of single serum HE4 for diagnosis of ovarian cancer was 0.852, the lowest AUC of CEA was 0.628. The AUC for combined assays was

* 基金项目: 陆军军医大学高新技术培育项目 (CX2019JS104)。

作者简介: 肖叶, 女, 技师, 主要从事临床检验研究。△ 通信作者, E-mail: 13012320529@163.com。

highest for HE4+CA125+CA19-9+CA153(0.919) and lowest for HE4+CA125(0.870). **Conclusion** The combination of multiple tumor markers could improve the diagnostic accuracy of ovarian cancer. It also can be regarded as an effective method for differential diagnosis between benign and malignant ovarian tumors.

Key words:ovarian cancer; tumor markers; clinical value; joint detection

2020 年国际癌症研究机构报告卵巢癌是女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一,发病率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌,病死率仅次于宫颈癌,严重威胁女性生命健康^[1]。卵巢癌发病隐匿,早期临床症状或体征不明显,不易发现。卵巢癌患者早期诊断率仅有 25%,治疗效果和预后较差,5 年生存率为 20%~30%^[1]。因此,寻找有效的早期诊断标志物对卵巢癌的治疗和预后具有重要意义。血清肿瘤标志物具有简单、快速、无创的特点,在女性生殖系统肿瘤早期筛查、诊断和随访中起重要作用。人附睾蛋白 4 (HE4) 是一种新的肿瘤标记物,在卵巢癌和子宫内膜癌中高表达,在正常组织和良性肿瘤中表达水平较低,对卵巢癌的早期筛查和诊断具有优势^[3]。糖类抗原 125 (CA125)在正常卵巢组织中几乎不表达,在卵巢浆液性肿瘤中高表达,其诊断的灵敏度较高,但特异度较低。但是在生理状况(如怀孕)和非恶性疾病(如子宫内膜异位症、盆腔炎和子宫肌瘤)情况下 CA125 表达增加^[4]。糖类抗原 19-9(CA19-9)和癌胚抗原(CEA)是妇科生殖系统肿瘤筛查的标志物,但特异度较低,如盆腔慢性炎症和子宫内膜异位症 CA19-9 和 CEA 表达均增加^[5]。这些标志物在诊断和监测卵巢癌都有较高的临床实用价值,但多种肿瘤标志物联合检测可以进一步提高卵巢癌诊断的灵敏度和特异度,减少误诊率。因此,本研究检测血清中 HE4、CA125、CA19-9、CA15-3 和 CEA,分析肿瘤标志物单个或联合应用对卵巢癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1—12 月陆军军医大学第一附属医院收治的 89 例经病理确诊的卵巢癌患者为恶性组,主要病理类型为浆液腺癌、黏液腺癌、卵巢内膜样腺癌和非上皮性卵巢癌,年龄 25~69 岁,平均(48.48±10.04)岁。同时选取经病理证实 133 例卵巢良性肿瘤为良性组,主要临床诊断为黏液性囊腺瘤、浆液性囊腺瘤、成熟囊性畸胎瘤、子宫内膜样囊

肿、单纯性囊肿等,年龄 22~72 岁,平均(46.99±11.89)岁。选择同期 140 例在本院体检的健康女性为对照组,年龄 21~64 岁,平均(44.00±10.03)岁。

1.2 仪器与试剂 采用电化学发光免疫法测定血清肿瘤标志物 HE4、CA125 水平,检测系统为罗氏 Cobas6000 全自动生化分析仪,试剂盒购自罗氏公司(上海,中国),使用原装配套试剂、质控品,严格按标准操作规程及试剂说明操作。采用流式荧光发光法测定血清肿瘤标志物 CA199、CA153 和 CEA 水平,检测系统为全自动流式荧光发光免疫分析仪 Tesmi F4000,试剂盒购自透景生命科技有限公司(上海,中国),使用原装配套试剂、质控品,严格按标准操作规程及试剂说明操作。

1.3 方法 所有研究对象均采集早晨空腹静脉血约 3 mL 于分离胶采血管中,放置 0.5 h 后室温下离心(3 000 r/min)10 min 后取上层血清上机检测血清肿瘤标志物。统计 3 组研究对象各项肿瘤标志物水平,正常参考值如下:HE4<60.5 pmol/L、CA125<35 U/mL、CA19-9<37 U/mL、CA15-3<28 U/mL 和 CEA<5 ng/mL,当检测水平超过参考范围时,即可判定结果为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行描述,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,分类资料采用频数和百分比描述,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)比较两种标记物或两组标记物之间的差异。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组各项血清生物标志物比较 恶性组 HE4、CA125、CA19-9、CA15-3 和 CEA 水平明显高于良性组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);良性组 HE4、CA125、CA19-9、CA15-3 和 CEA 水平与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.001$)。见表 1。

表 1 3 组各项血清肿瘤标志物水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	HE4(pmol/L)	CA125(U/mL)	CA19-9(U/mL)	CA153(U/mL)	CEA(U/mL)
恶性组	89	77.5(54.1,137.7)	48.2(39.2,62.1)	32.8(24.1,40.7)	25.5(15.8,33.5)	2.6(1.6,3.9)
良性组	133	44.2(38.8,50.5)	34.1(24.9,43.8)	24.5(18.1,29.9)	19.2(12.9,25.6)	1.9(1.4,2.9)
对照组	140	45.1(40.3,52.7)	14.2(10.7,19.5)	9.6(6.4,14.5)	3.6(2.8,5.9)	1.3(0.9,2.0)
Z_1		-8.896	-6.046	-4.798	-3.831	-3.243
P_1		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

续表 1 3 组各项血清肿瘤标志物水平比较[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	n	HE4(pmol/L)	CA125(U/mL)	CA19-9(U/mL)	CA153(U/mL)	CEA(U/mL)
Z ₂		-8.587	-11.572	-10.696	-12.358	-6.920
P ₂		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Z ₃		-0.990	-11.500	-10.743	-12.955	-4.870
P ₃		0.322	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: Z₁、P₁ 表示恶性组与良性组比较; Z₂、P₂ 表示恶性组与对照组比较; Z₃、P₃ 表示良性组与对照组比较。

2.2 5 项肿瘤标志物单独或联合检测在卵巢癌诊断中价值分析 从表 2 可以看出,当检测单项肿瘤标志物时,灵敏度最高的是 HE4、其他依次为 CA125、CEA、CA19-9、CA15-3。ROC 曲线分析提示,单项检

测肿瘤标志物 AUC,最高为 HE4,最低为 CEA,见图 1;多项肿瘤标志物联合 AUC,最高为 HE4 + CA125 + CA19-9 + CA153 + CEA,最低为 HE4 + CA125,见图 2。

表 2 5 项肿瘤标志物单独和联合检测诊断卵巢癌的价值

肿瘤标志物	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P
HE4	0.852	0.797~0.907	69.66	90.98	<0.001
CA125	0.739	0.821~0.939	63.90	71.65	<0.001
CA19-9	0.690	0.617~0.762	55.06	79.70	<0.001
CA153	0.651	0.578~0.725	43.82	84.21	<0.001
CEA	0.628	0.553~0.703	58.43	63.16	0.001
HE4+CA125	0.870	0.820~0.920	70.79	89.47	<0.001
HE4+CA125+CA19-9	0.911	0.871~0.951	79.78	90.23	<0.001
HE4+CA125+CA19-9+CA153	0.914	0.874~0.953	84.27	87.22	<0.001
HE4+CA125+CA19-9+CA153+CEA	0.919	0.881~0.956	87.64	84.96	<0.001

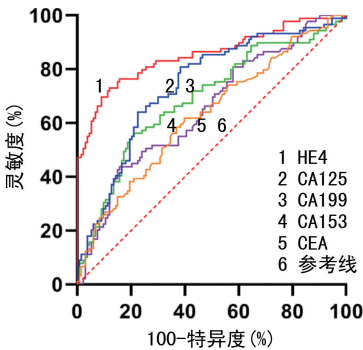


图 1 5 种肿瘤标志物单项检测卵巢癌的 ROC 曲线

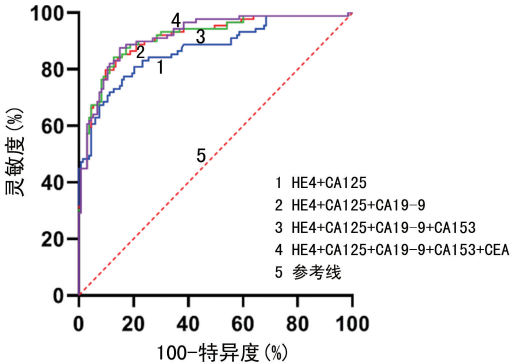


图 2 5 种肿瘤标志物联合检测卵巢癌的 ROC 曲线

3 讨 论

早期诊断和早期治疗对提高卵巢癌患者的生存率至关重要,但卵巢癌早期临床症状不明显,目前尚

无有效的早期诊断策略,因此提高早期诊断率是提高卵巢癌患者预后和生存率的关键^[6-7]。肿瘤标志物是特征性存在于恶性肿瘤细胞或由恶性肿瘤细胞异常产生的物质,或宿主对肿瘤的刺激、反应而产生的物质。肿瘤标志物检测对肿瘤早期诊断、治疗、预后、复发转移等情况具有重要意义。正常情况下,肿瘤标志物在血清中几乎检测不到,而在肿瘤组织、体液和排泄物中能够用免疫学、生物学及化学方法检测到。不同类型的肿瘤标志物对不同肿瘤的诊断具有不同的特异度,目前用于肿瘤筛查的肿瘤标志物较多,如 HE4、CA125、AFP、PSA 和 CEA 等。单个肿瘤标志物的灵敏度和特异度较低,不能满足临床需要,常需检测多种肿瘤标志物,提高灵敏度和特异度。

有研究发现,HE4 作为一种分泌型糖蛋白在上皮性卵巢癌中高表达,证明 HE4 是新型的卵巢癌特异性标志物^[8]。CHEN 等^[9]通过比较 196 例卵巢癌患者和 386 例健康受试者之间的血清 HE4 水平,发现卵巢癌患者的血清 HE4 水平比健康组显著升高。使用单一肿瘤标志物进行卵巢癌诊断时,血清 HE4 灵敏度 69.66% 和特异度 90.98%,当使用 HE4 和 CA125 联合检测时,灵敏度 70.79%,特异度 89.47%。不同类型卵巢癌及同一类型不同分期的卵巢癌 HE4 的表达也有差异。如 93% 的浆液上皮性卵巢癌、50% 的透明细胞卵巢癌 HE4 表达增加,而黏液

性卵巢癌 HE4 几乎不表达^[10]。LIU 等^[11]研究发现卵巢癌腹水中 HE4 水平可反映卵巢癌患者的治疗效果, HE4 表达增加提示化疗药物耐药和腹水形成的可能性增大。HE4 在卵巢癌的早期诊断、疗效监测和预后评价等方面具有重要的临床意义, 灵敏度和特异度均较高。

CA125 是临床上用于女性恶性肿瘤早期筛查和定期监测常见的肿瘤标志物。CA125 在卵巢癌早期诊断的灵敏度较低, 在卵巢囊肿、子宫肌瘤、子宫内膜异位症等良性疾病中表达升高, 且在月经和妊娠等生理条件下也可导致血清 CA125 水平升高^[12]。有研究显示, 与无筛查相比, CA125 筛查组在卵巢癌或输卵管癌早期(Ⅰ/Ⅱ期)的检出率要高 39%, 而在卵巢癌或输卵管癌晚期(Ⅲ或Ⅳ期)检出率则低 10.2%。但是与无筛查组相比, CA125 筛查组的卵巢癌和输卵管癌病死率比较差异无统计学意义($P=0.58$)^[13]。未来可尝试在 CA125 基础上联合其他有潜力的标志物, 比如其他肿瘤标志物、自身抗体、循环肿瘤 DNA、microRNAs 和 DNA 甲基化等^[14]。因此, CA125 需与其他肿瘤标志物联合应用可早期发现卵巢癌, 并可积极早期干预治疗。

CA19-9 是一种低聚糖肿瘤相关抗原, 在健康人肺、胃、胰腺中表达水平很低, 主要作为胰腺癌、胆囊癌和结直肠癌的辅助诊断指标^[15]。近年来, 研究发现 CA19-9 也对卵巢浆液性癌和黏液性癌有较好的诊断价值^[16]。CA15-3 是一种糖蛋白, 常用于监测乳腺癌治疗后有否复发和转移^[17], 在转移性卵巢癌中血清水平可见不同程度增高。CEA 是一种广谱肿瘤标志物, 是结肠癌和直肠癌早期诊断的特异性标志物^[18], CEA 在一些卵巢癌患者中升高, 但是特异度不强, 但与多种肿瘤标志物联合使用, 可减少恶性肿瘤误诊率, 在病情监测、疗效评价等多方面有重要的临床价值。

本研究分析了 362 例患者血清中 HE4、CA125、CA19-9、CA15-3 和 CEA 的水平, 结果显示卵巢癌患者血清中肿瘤标志物水平显著高于卵巢良性肿瘤患者和健康人群, 差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步分析发现, 单项检测和联合检测灵敏度和特异度各不相同。HE4 单项诊断卵巢癌的灵敏度和特异度均最高, 和 CHEN 等^[9]研究结果一致。联合检测时, HE4+CA125+CA19-9+CA153+CEA 灵敏度最高, HE4+CA125+CA19-9 特异度最高。本研究发现 3 种及以上肿瘤标志物联合检测时, 与 HE4+CA125 组合相比, 灵敏度升高, 特异度变化不明显。本研究显示, AUC 结果显示, HE4(0.852)、HE4+CA125(0.870)、HE4+CA125+CA19-9+CA153+CEA(0.919), 3 种以上标志物联合使用能显著提高卵巢癌诊断的灵敏度, 与国内外研究结果一致^[19-20], 但

是本研究仅探讨了肿瘤标志物联合检测在卵巢癌早期诊断中的意义, 未深入研究肿瘤标志物与不同的临床病理表现、治疗、转移和复发等关系。有研究发现 CA125 与 HE4 联合检测可以预测卵巢癌新辅助治疗的疗效, CA125、HE4 和 CEA 对卵巢癌病情发展检测和预后评估有重要意义^[21-22]。

在卵巢癌的早期筛查和诊断中, 肿瘤标志物联合使用比单一检测的灵敏度和特异度更高, 血清 HE4 和 CA125 联合检测可作为卵巢癌早期筛查的常规选择, 多项肿瘤标志物的互补组合更能显著提高卵巢癌的诊断效能。本研究存在局限性, 首先本研究是小样本回顾性研究, 其次由于对卵巢良性肿瘤类型、卵巢癌患者的疾病分期和病理类型存在差异, 因此很难直接比较研究的灵敏度和特异度。未来, 可以结合其他新型标志物比如循环肿瘤 DNA、microRNAs 和 DNA 甲基化等提高早期诊断的灵敏度^[23]。

HE4、CA125、CA19-9、CA15-3、CEA 在卵巢良、恶性肿瘤的诊断和鉴别诊断中具有重要意义, 虽然每个指标的诊断性能取决于疾病的分期和病理类型, 但是在卵巢癌的早期筛查和诊断中, HE4 联合 CA125 使用比单一肿瘤标志物有优势。通过提高卵巢癌的早期诊断效率并降低其病死率, 还需要进行大规模的临床验证和检测技术进一步开发。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [3] 李玮珊, 王丹波. 肿瘤标志物 HE4 在卵巢癌中的应用研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(6): 1095-1098.
- [4] ZHANG M, CHENG S, JIN Y, et al. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875(2): 188503.
- [5] 李琰, 慕珂珂, 董炎红, 等. CEA、CA19-9、CA125、HE4 与绝经期 ROMA 值测定对子宫内膜癌临床分期的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(3): 304-307.
- [6] MENON U, KARPINSKY J C, GENTRY-MAHARAJ A. Ovarian cancer prevention and screening[J]. Obstet Gynecol, 2018, 131(5): 909-927.
- [7] LHEUREUX S, BRAUNSTEIN M, OZA A M. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(4): 280-304.
- [8] HELLSTROM I, RAYCRAFT J, HAYDEN-LEDBETTER M, et al. The HE4(WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma[J]. Cancer Res, 2003, 63(13):

3695-3700.

- [9] CHEN F, SHEN J, WANG J, et al. Clinical analysis of four serum tumor markers in 458 patients with ovarian tumors; diagnostic value of the combined use of HE4, CA125, CA19-9, and CEA in ovarian tumors[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10(1):1313-1318.
- [10] ZANOTTI L, BIGNOTTI E, CALZA S, et al. Human epididymis protein 4 as a serum marker for diagnosis of endometrial carcinoma and prediction of clinical outcome[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(12):2189-2198.
- [11] LIU D, KONG D, LI J, et al. HE4 level in ascites may assess the ovarian cancer chemotherapeutic effect[J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1):47.
- [12] FUNSTON G, HAMILTON W, ABEL G, et al. The diagnostic performance of CA125 for the detection of ovarian and non-ovarian cancer in primary care: a population-based cohort study [J]. *PLoS Med*, 2020, 17(10):e1003295.
- [13] MENON U, GENTRY-MAHARAJ A, BURNELL M, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10290):2182-2193.
- [14] HURWITZ L M, PINSKY P F, TRABERT B. General population screening for ovarian cancer[J]. *Lancet*, 2021, 397(10290):2128-2130.
- [15] FAHRMANN J F, SCHMIDT C M, MAO X, et al. Lead-time trajectory of CA19-9 as an anchor marker for pancreatic cancer early detection[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(4):1373-1383.
- [16] LERTKHACHONSUK A A, BURANAWONGTRAKOON S, LEKSKUL N, et al. Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(11):2287-2291.
- [17] ARAZ M, BEYPINAR I, KAZAN S, et al. Are preoperative serum CA15-3 levels different in breast cancer subgroups[J]. *Curr Probl Cancer*, 2019, 43(2):115-122.
- [18] MORETTO R, ROSSINI D, CONCA V, et al. CEA increase as a marker of disease progression after first-line induction therapy in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(6):839-845.
- [19] DOCHEZ V, RANDET M, RENAudeau C, et al. Efficacy of HE4, CA125, risk of malignancy index and risk of ovarian malignancy index to detect ovarian cancer in women with presumed benign ovarian tumours: a prospective, multicentre trial[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11):1784.
- [20] 李东杰, 张亚梅, 吴涛, 等. 血清 CA125、HE4、SMRP 联合检测对卵巢癌的诊断价值研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(10):1282-1284.
- [21] ALEGRIA-BANOS J A, JIMENEZ-LOPEZ J C, VERGARA-CASTANEDA A, et al. Kinetics of HE4 and CA125 as prognosis biomarkers during neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1):96.
- [22] WAN Q, LIU Y, LV B, et al. Correlation of molecular tumor markers CA125, HE4, and CEA with the development and progression of epithelial ovarian cancer[J]. *Iran J Public Health*, 2021, 50(6):1197-1205.
- [23] ZILOVIC D, CIURLIENE R, SABALIAUSKAITE R, et al. Future screening prospects for ovarian cancer [J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(15):3840.

(收稿日期:2021-08-23 修回日期:2022-06-30)

(上接第 1743 页)

- [14] HEINING L, GIESA C, EWIG S. MR-proANP, MR-proADM, and PCT in patients presenting with acute dyspnea in a medical emergency unit[J]. *Lung*, 2016, 194(2):185-191.
- [15] TRAVAGLINO F, RUSSO V, DE BERARDINIS B, et al. Thirty and ninety days mortality predictive value of admission and in-hospital procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin testing in patients with dyspnea; results from the VERYfing DYspnea trial[J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(4):334-341.
- [16] ATAMANUK A N, LITEWKA D F, BARATTA S J, et al. Vitamin D deficiency among patients with pulmonary hypertension[J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1):258.
- [17] ENTEZARI-MALEKI T, TALASAZ A H, SALARIFAR M, et al. Plasma vitamin D status and its correlation with risk factors of thrombosis, P-selectin and hs-CRP level in patients with venous thromboembolism; the first study of Iranian population[J]. *Iran J Pharm Res*, 2014, 13(1):319-327.
- [18] FOLSOM A R, ROETKER N S, ROSAMOND W D, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of venous thromboembolism: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(9):1455-1460.
- [19] LI Y C, KONG J, WEI M, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(2):229-238.
- [20] CALLEJO M, MONDEJAR-PARREÑO G, MORALES-CANO D, et al. Vitamin D deficiency downregulates TASK-1 channels and induces pulmonary vascular dysfunction[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 319(4):627-640.

(收稿日期:2021-07-29 修回日期:2022-07-01)