

• 论 著 •

血清 miR-1246、HE4、YKL-40 对浆液性卵巢癌级别的诊断价值及与预后的关系*

钱世庆¹, 杨海萍¹, 余 俊², 杨玉坤³

1. 安徽省庐江县人民医院, 安徽合肥 231500; 2. 六安市人民医院, 安徽六安 237000;
3. 合肥诺森医学检验中心, 安徽合肥 230000

摘要:目的 探讨血清 miR-1246、人附睾蛋白 4(HE4)、甲壳质酶蛋白-40(YKL-40)对浆液性卵巢癌级别的诊断价值及与预后的关系。方法 将安徽省庐江县人民医院 2019 年 1 月至 2020 年 7 月收治的浆液性卵巢癌患者 87 例纳入研究。根据病理检查确定的浆液性卵巢癌级别,将纳入研究的患者分为低级别组(30 例)与高级别组(57 例),比较两组血清 miR-1246、HE4、YKL-40 水平,分析各血清指标与浆液性卵巢癌级别的关系及诊断价值。对纳入研究的患者进行 2 年随访,统计 2 年生存率,对比不同血清 miR-1246、HE4、YKL-40 水平患者 2 年生存率。结果 高级别组血清 miR-1246、HE4、YKL-40 水平高于低级别组($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示,血清 miR-1246、HE4、YKL-40 与浆液性卵巢癌级别呈正相关($r=0.625, 0.714, 0.703, P<0.001$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,血清 miR-1246、HE4、YKL-40 联合诊断浆液性卵巢癌级别的曲线下面积(AUC)为 0.938(95%CI: 0.865~0.979),约登指数为 0.775,灵敏度为 84.21%,特异度为 93.33%,优于三者单独诊断。2 年随访过程中,有 4 例患者失访,剩余的 83 例浆液性卵巢癌患者 2 年生存率为 67.46%(56/83)。以通过绘制 ROC 曲线获取的最佳截断值作为患者各指标高、低水平的判断标准,血清 miR-1246、HE4、YKL-40 高水平患者 2 年生存率分别低于各指标低水平患者($P<0.05$)。结论 血清 miR-1246、HE4、YKL-40 与浆液性卵巢癌级别呈正相关,3 项指标联合诊断的价值最高,且与生存预后联系紧密,可为临床诊治提供参考。

关键词:浆液性卵巢癌; 病理级别; miR-1246; 人附睾蛋白 4; 甲壳质酶蛋白-40; 诊断价值; 生存预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.004 中图法分类号:R446.11
文章编号:1673-4130(2023)13-1552-05 文献标志码:A

Diagnostic value of serum miR-1246, HE4 and YKL-40 in the grade of serous ovarian cancer and their relationship with prognosis*

QIAN Shiqing¹, YANG Haiping¹, YU Jun², YANG Yukun³

1. Lujiang People's Hospital of Anhui Province, Hefei, Anhui 231500, China; 2. Lu'an People's Hospital, Lu'an, Anhui 237000, China; 3. Hefei Northern Medical Laboratory Center, Hefei, Anhui 230000, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum miR-1246, human epididymal protein 4 (HE4) and chitinase protein-40 (YKL-40) in the grade of serous ovarian cancer and their relationship with prognosis. **Methods** A total of 87 patients with serous ovarian cancer admitted to Lujiang People's Hospital of Anhui Province from January 2019 to July 2020 were enrolled in the study. According to the grade of serous ovarian cancer determined by pathological examination, the patients enrolled in the study were divided into the low-grade group (30 cases) and the high-grade group (57 cases). The serum levels of miR-1246, HE4 and YKL-40 in the two groups were compared, and the relationship between serum indicators and serous ovarian cancer grade and their diagnostic value were analyzed. The patients enrolled in the study were followed up for 2 years, the 2-year survival rate was calculated, and the 2-year survival rates of patients with different serum levels of miR-1246, HE4 and YKL-40 were compared. **Results** The levels of miR-1246, HE4 and YKL-40 in the high-grade group were higher than those in the low-grade group ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum miR-1246, HE4, YKL-40 were positively correlated with serous ovarian cancer grade ($r=0.625, 0.714, 0.703, P<0.001$). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum miR-1246, HE4, and YKL-40 combined in the diagnosis of serous ovarian

* 基金项目:安徽省卫生厅医药科研计划项目(12925KJ2017B44)。
作者简介:钱世庆,男,副主任技师,主要从事临床病理诊断的相关研究。

cancer was 0.938 (95%CI:0.865–0.979), the Yoden index was 0.775, the sensitivity was 84.21%, and the specificity was 93.33%, which is better than the 3 indicators used alone. During 2-year follow-up, 4 patients were lost to follow-up, and the 2-year survival rate of the remaining 83 patients with serous ovarian cancer was 67.46% (56/83). The optimal cut-off value obtained by drawing ROC curve was used as the criterion to judge the high and low levels of each indicator in patients. The 2-year survival rates of patients with high levels of serum miR-1246, HE4 and YKL-40 were lower than those of patients with low levels ($P<0.05$). **Conclusion** Serum miR-1246, HE4 and YKL-40 were positively correlated with the grade of serous ovarian cancer. The combined diagnosis value of the three indicators was the highest, and they were closely associated with survival prognosis, which could provide reference for clinical diagnosis and treatment.

Key words: serous ovarian cancer; pathological grade; miR-1246; human epididymal protein 4; chitinase protein-40; diagnostic value; survival prognosis

浆液性卵巢癌是临床常见的卵巢癌病理类型之一,其中高级别的浆液性卵巢癌具有恶性程度高、侵袭性强、预后较差等特点。据统计,即使此类患者接受积极治疗,半年内复发率仍高达 25% 左右,且 5 年生存率仅为 31%^[1-2]。因此,及早明确浆液性卵巢癌级别,寻找潜在的生物标志物,制订针对性的治疗方案以提高疗效具有重要意义。微小 RNA(miRNA) miR-1246 属于肿瘤促进因子,在结直肠癌、宫颈鳞癌等多种恶性肿瘤中呈高表达^[3]。人附睾蛋白 4(HE4)是一种分泌性糖蛋白,参与肿瘤发生、发展、迁移及侵袭过程^[4]。甲壳质酶蛋白-40(YKL-40)属于外壳质酶家族,与多种细胞的分化、增殖、细胞外组织重塑及血管形成等生物学行为联系紧密,在恶性肿瘤组织中存在特异性表达^[5]。但关于三者对浆液性卵巢癌级别的诊断价值及与预后的关系的研究报道较少,故本课题组对此进行了探讨,旨在为临床诊断提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将安徽省庐江县人民医院 2019 年 1 月至 2020 年 7 月收治的浆液性卵巢癌患者 87 例纳入研究。纳入研究的患者年龄 40~72 岁、平均(57.31±5.02)岁,体重指数(BMI)17~29 kg/m²、平均(24.88±1.16) kg/m²; FIGO 分期: I~II 期 45 例, III~IV 期 42 例;其中有吸烟史 18 例,有饮酒史 27 例。根据病理检查确定的浆液性卵巢癌级别将纳入研究的患者分为低级别组(30 例)与高级别组(57 例)。两组年龄、BMI、吸烟史、饮酒史比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组 FIGO 分期比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)经病理检查确诊为浆液性卵巢癌;(2)初诊患者;(3)参与本研究前未接受任何抗肿瘤治疗;(4)患者及家属均知情同意并自愿签订知情同意书。排除标准:(1)合并内分泌疾病;(2)心、肝、肾、肺等重要器官功能异常;(3)伴有其他部位良/恶性肿瘤;(4)并发全身急慢性感染;(5)合并结缔组织疾病;(6)妊娠期、哺乳期女性。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有纳入研究者于入院当日清晨

采集空腹静脉血 4 mL,置入不加抗凝剂的离心管(购自鑫联城润生物技术有限公司),在室温条件下静置 1 h,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,于-80 ℃冰箱保存备用。

表 1 两组一般资料比较				
资料	高级别组 (n=57)	低级别组 (n=30)	t/χ ²	P
年龄(岁)	57.54±4.81	56.87±4.39	0.636	0.527
BMI(kg/m ²)	24.92±1.03	24.80±1.12	0.501	0.618
吸烟史			0.013	0.908
有	12(21.05)	6(20.00)		
无	45(78.95)	24(80.00)		
饮酒史			0.408	0.523
有	19(33.33)	8(26.67)		
无	38(66.67)	22(73.33)		
FIGO 分期			31.748	<0.001
I~II 期	17(29.82)	28(93.33)		
III~IV 期	40(70.18)	2(6.67)		

1.3.2 血清 miR-1246 水平检测 采用 RNA 提取试剂盒(购自赛默飞公司)提取总 RNA,行逆转录后采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测,检测仪器为赛默飞公司的 Applied Biosystems PCR 仪,以 U6 为内参,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-1246 的相对表达水平。

1.3.3 血清 HE-4、YKL-40 水平检测 采用酶联免疫吸附双抗体夹心法检测血清 HE-4、YKL-40 水平,试剂盒购自瑞典康乃格公司,酶标仪购自 Molecular Devices 公司,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.4 随访 对纳入研究的患者进行 2 年随访。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS22.0 处理对数据进行处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用例数或百分率表示,组间比较采用 χ² 检验。采用 Spearman 相关分析血清 miR-1246、HE4、YKL-40 水平与浆液性卵巢癌级别的关系。诊断效能的评估通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线进行。对 3 项指

标联合诊断实施 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率 $\text{Logit}(P)$,将其作为独立检验变量。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。以 ROC 曲线获取的最佳截断值作为患者各指标高、低水平的判断标准,计算不同血清 miR-1246、HE4、YKL-40 水平患者 2 年生存率,并绘制生存曲线进行分析。

2 结 果

2.1 两组血清 miR-1246、HE4、YKL-40 水平比较 高级别组血清 miR-1246、HE4、YKL-40 水平均高于低级别组($P<0.05$),见表 2。

2.2 血清 miR-1246、HE4、YKL-40 与浆液性卵巢癌级别的关系 血清 miR-1246、HE4、YKL-40 均与浆液性卵巢癌级别呈正相关($r=0.625、0.714、0.703$, $P<0.05$)。

2.3 血清 miR-1246、HE4、YKL-40 单独及联合诊断浆液性卵巢癌级别的价值 以高级别组作为阳性样本,低级别组作为阴性样本,绘制 ROC 曲线,结果显

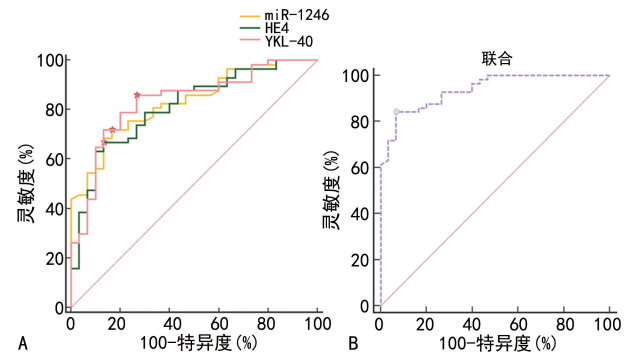
示,血清 miR-1246、HE4、YKL-40 诊断浆液性卵巢癌级别的曲线下面积(AUC)分别为 0.830(95%CI: 0.735~0.902)、0.812(95%CI: 0.714~0.888)、0.833(95%CI: 0.738~0.905)。3 项指标联合诊断浆液性卵巢癌级别的 AUC 为 0.938(95%CI: 0.865~0.979),约登指数为 0.775,灵敏度为 84.21%,特异度为 93.33%,优于各血清指标单独诊断,见表 3、图 1。

表 2 两组血清 miR-1246、HE4、YKL-40 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-1246 (fmol/L)	HE4 (pmol/L)	YKL-40 (ng/mL)
高级别组	57	4.92±1.64	435.67±126.73	126.75±21.49
低级别组	30	3.30±1.10	314.99±102.51	107.43±16.82
<i>t</i>		4.859	4.495	4.279
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 血清 miR-1246、HE4、YKL-40 诊断浆液性卵巢癌级别价值

指标	AUC	95%CI	约登指数	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>P</i>
miR-1246	0.830	0.735~0.902	0.553	4.24	71.93	83.33	<0.001
HE4	0.812	0.714~0.888	0.533	388.64 pmol/L	66.67	86.67	<0.001
YKL-40	0.833	0.738~0.905	0.593	115.68 ng/mL	85.96	73.33	<0.001
联合	0.938	0.865~0.979	0.775	—	84.21	93.33	<0.001



注:A为3项指标单独诊断的ROC曲线;B为3项指标联合诊断的ROC曲线。

图 1 血清 miR-1246、HE4、YKL-40 单独及联合诊断浆液性卵巢癌的 ROC 曲线

2.4 不同血清 miR-1246、HE4、YKL-40 水平患者 2 年生存率 随访 2 年,失访 4 例。83 例浆液性卵巢癌患者 2 年生存率为 67.46%(56/83),见图 2。生存曲

线分析显示,血清 miR-1246、HE4、YKL-40 高水平患者 2 年生存率分别为 53.49%(23/43)、52.50%(21/40)、56.60%(30/53),均低于低水平患者的 82.50%(33/40)、81.40%(35/43)、86.67%(26/30),差异有统计学意义($P<0.05$),见图 3。

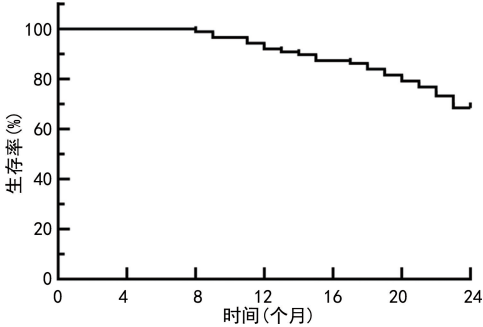


图 2 浆液性卵巢癌患者生存曲线

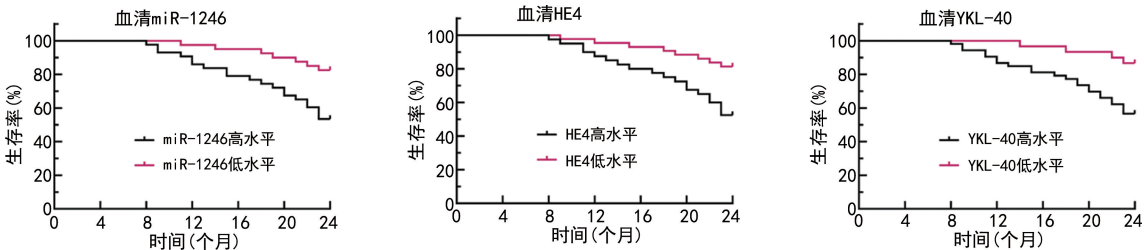


图 3 不同血清 miR-1246、HE4、YKL-40 水平患者 2 年生存曲线

3 讨 论

miRNA 在生物转录后基因表达的负向调节方面发挥至关重要的作用,可经由下游信号通路及调节靶基因等途径产生抑癌基因或促癌基因的作用^[6-7]。既往研究均指出,miRNA 失调与卵巢癌发生、发展联系紧密^[8-9]。其中,miR-1246 在多种肿瘤中发现其呈高表达,被认为有促癌基因的作用^[10]。楚丽等^[11]报道显示,miR-1246 能够加快肺上皮祖细胞增殖、分化,促进非小细胞肺癌进展。在此基础上,本研究发现,高级别组血清 miR-1246 水平高于低级别组,与浆液性卵巢癌级别呈正相关,可见 miR-1246 在浆液性卵巢癌发展过程中具有重要促进作用。分析原因,主要在于肿瘤细胞可选择性分泌富含 miR-1246 的外泌体,而这些外泌体会被周围巨噬细胞吞噬,促使巨噬细胞转化为与肿瘤相关的巨噬细胞,从而改变肿瘤细胞内部微环境,加快肿瘤细胞增殖、分化、侵袭及转移,提高肿瘤恶性程度^[12]。同时,一项体外实验证实,miR-1246 可以显著提高 SKOV3 卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭能力,抑制肿瘤细胞凋亡,促进卵巢癌进展^[13]。本研究还发现,血清 miR-1246 高水平患者 2 年生存率低于低水平患者,提示 miR-1246 表达异常升高还会对浆液性卵巢癌患者生存预后产生影响,可作为靶向治疗的靶点,以延长生存期,改善预后。

HE4 属于抑蛋白酶家族,最早是在人附睾上皮细胞中被发现,大量临床实践证实,HE4 是一种生殖相关、附睾特异性的蛋白^[14-15]。既往研究表明,HE4 在正常卵巢组织中不表达或处于低表达状态,在卵巢癌组织中呈高表达趋势,可作为临床诊断卵巢癌的生物标志物^[16-17]。本研究结果显示,高级别浆液性卵巢癌患者血清 HE4 水平明显高于低级别浆液性卵巢癌患者,说明 HE4 不仅参与卵巢癌发生过程,还能促进卵巢癌发展。结合 LIU 等^[18]报道考虑为 HE4 具有调节肿瘤细胞增殖、分化、转移及凋亡作用,异常高表达能显著提高肿瘤细胞侵袭能力,抑制肿瘤细胞凋亡,从而增加肿瘤组织恶性程度,加快卵巢癌病情进展。本研究结果表明,血清 HE4 与浆液性卵巢癌级别呈正相关,可为临床准确评估病理级别提供有效参考依据。同时,本研究还发现,HE4 显著升高表达会明显降低浆液性卵巢癌患者 2 年生存率,提示临床可将其作为生存预后判断的重要辅助指标。

YKL-40 是哺乳动物 18 糖蛋白家族中的成员之一,相关报道证实,其在炎症、细胞外基质重塑、肿瘤血管形成、恶性肿瘤细胞增殖浸润等多种生理病理过程中具有重要作用^[19]。杨华等^[20]、HAO 等^[21]研究报道证实,YKL-40 在子宫内膜癌、膀胱癌中呈高表达。本研究在此基础上发现,高级别组血清 YKL-40 水平高于低级别组,与浆液性卵巢癌级别呈正相关,可见血清 YKL-40 可作为临床评估浆液性卵巢癌级别的血清学指标。究其原因,主要是由于 YKL-40 具有肿瘤生长因子作用,可有效促进肿瘤新生血管形

成,加快肿瘤细胞浸润、侵袭,从而发挥加速肿瘤病情进展的作用,同时,中性粒细胞、巨噬细胞等间质细胞也会不同程度表达 YKL-40,随着卵巢恶性肿瘤组织浸润、侵袭及转移的范围更为广泛,其肿瘤间质成分还会增加,导致 YKL-40 被过多表达,进一步促进卵巢癌发展^[22-23]。本研究结果还表明,血清 YKL-40 高水平患者 2 年生存率低于低水平患者,可见 YKL-40 高表达会提高浆液性卵巢癌死亡风险,提示临床可通过监测其血清水平变化为评估生存预后提供有效信息。

此外,本研究发现,血清 miR-1246、HE4、YKL-40 单独诊断浆液性卵巢癌级别的价值欠佳,难以单独应用于临床诊断中。为此,本研究探讨了血清 miR-1246、HE4、YKL-40 联合诊断的价值,结果发现联合诊断的效能优于三者单独诊断,可以为临床及早准确评估浆液性卵巢癌级别提供新思路及可靠的数据支持。

综上可知,血清 miR-1246、HE4、YKL-40 与浆液性卵巢癌级别呈正相关,联合诊断价值较高,而且与生存预后联系紧密,可为临床诊治提供有效信息。本研究的不足之处:受临床资料收集和时间限制,仅随访并统计了患者 2 年的生存情况,今后应延长随访时间,以得出更全面可靠的结论。

参考文献

- [1] LISIO M A, FU L, GOYENECHE A, et al. High-grade serous ovarian cancer: basic sciences, clinical and therapeutic standpoints[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): 952-955.
- [2] 何天慧, 张洁, 尹忠楠, 等. 高级别浆液性卵巢癌腹水淋巴细胞组分及其与临床特征的相关性研究[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(30): 2375-2381.
- [3] SI G, LI S, ZHENG Q, et al. MiR-1246 shuttling from fibroblasts promotes colorectal cancer cell migration[J]. Neoplasma, 2021, 68(2): 317-324.
- [4] 李红兵, 邹晓旭, 廖清松, 等. 血清 PSA、F-PSA、HF4 在前列腺癌中的表达及意义[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(5): 724-727.
- [5] BOCKELMANN L C, FELIX T, CALABRO S, et al. YKL-40 protein expression in human tumor samples and human tumor cell line xenografts: implications for its use in tumor models[J]. Cell Oncol (Dordr), 2021, 44(5): 1183-1195.
- [6] 唐德平, 邢梦洁, 宋文涛, 等. microRNA 治疗在癌症及其他疾病中的研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2021, 41(11): 64-73.
- [7] 裴向春, 王志莲. MicroRNA 调控上皮间质转化对宫颈癌侵袭转移性影响的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(2): 341-345.
- [8] 陈丽, 张静怡, 王露玉, 等. miR-195-5p 通过靶向 STAT3 调控免疫抑制基因 PD-L1 参与卵巢癌增殖和侵袭的机制研究[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(7): 572-577.
- [9] 尚莹莹, 邵莹, 邓花娟. miR-876-5p 通过靶向 FBXO31 促进卵巢癌细胞增殖和侵袭的机制[J]. 解剖学研究, 2020, 42(5): 422-427.

- [11] ZHANG B, GU Y, JIANG G. Expression and prognostic characteristics of m(6) A RNA methylation regulators in breast cancer[J]. *Front Genet*, 2020, 11(7):6045-6057.
- [12] YEON S Y, JO Y S, CHOI E J, et al. Frameshift mutations in repeat sequences of ANK3, HACD4, TCP10L, TP53BP1, MFN1, LCMT2, RNMT, TRMT6, METTL8 and METTL16 genes in colon cancers[J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(3):617-622.
- [13] WANG X K, ZHANG Y W, WANG C M, et al. METTL16 promotes cell proliferation by up-regulating cyclin D1 expression in gastric cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14):6602-6617.
- [14] BROWN J A, KINZIG C G, DEGREGORIO S J, et al. Methyltransferase-like protein 16 binds the 3'-terminal triple helix of MALAT1 long noncoding RNA[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(49):14013-14018.
- [15] LI Y, WU Z, YUAN J, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes gastric cancer tumorigenicity and metastasis by regulating vasculogenic mimicry and angiogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2017, 395(3):31-44.
- [16] LAN Q, LIU P Y, BELL J L, et al. The emerging roles of RNA m(6) A methylation and demethylation as critical regulators of tumorigenesis, drug sensitivity, and resistance[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13):3431-3440.
- [17] SCARBOROUGH A M, FLAHERTY J N, HUNTER O V, et al. SAM homeostasis is regulated by CFI(m)-mediated splicing of MAT2A[J]. *Elife*, 2021, 10(9):125-131.
- [18] FRAU M, FEO F, PASCALE R M. Pleiotropic effects of methionine adenosyltransferases deregulation as determinants of liver cancer progression and prognosis[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(4):830-841.
- [19] CHEN Y W, DU Q R, HE Y J, et al. Circ_0044516 regulates miR-136/MAT2A pathway to facilitate lung cancer development[J]. *J Immunol Res*, 2021, 20(1):5510-5519.
- [20] ZHANG Y, YANG H, ZHAO J, et al. Activation of MAT2A-RIP1 signaling axis reprograms monocytes in gastric cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2):327-336.
- [21] MA M, KONG P, HUANG Y, et al. Activation of MAT2A-ACSL3 pathway protects cells from ferroptosis in gastric cancer[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 181(6):288-299.
- [22] ZHANG H, DENG T, LIU R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemoresistance in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):43-52.
- [23] ZHANG R, ZHANG Y, GUO F, et al. Knockdown of METTL16 disrupts learning and memory by reducing the stability of MAT2A mRNA[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):432-441.

(收稿日期:2022-10-22 修回日期:2023-03-18)

(上接第 1555 页)

- [10] WEI J, YANG L, WU Y N, et al. Serum mir-1290 and mir-1246 as potential diagnostic biomarkers of human pancreatic cancer[J]. *J Cancer*, 2020, 11(6):1325-1333.
- [11] 楚丽, 要雪品, 梁艳, 等. miR-1246 对肺癌细胞放疗敏感性的调控及对放疗所致肺损伤的影响[J]. *重庆医学*, 2021, 50(17):2900-2905.
- [12] 赵莉, 曹阳阳, 宋秀英, 等. 高级别浆液性卵巢癌患者血清 miR-1246 和 miR-2278 检测水平的临床诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(5):69-72.
- [13] CAI L, ZHANG Q, DU L, et al. Silencing of mir-1246 induces cell cycle arrest and apoptosis in cisplatin-resistant ovarian cancer cells by promoting ZNF23 transcription[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2021, 161(10):488-500.
- [14] 徐晓芳, 程黎明, 陈樑, 等. 血清人附睾蛋白 4 和共刺激分子 B7-H3 水平对宫颈癌术后患者预后的评估价值[J]. *贵州医科大学学报*, 2020, 45(9):1111-1116.
- [15] 陈晓悦, 余娜, 董玲玲, 等. 子宫内膜癌患者血浆溶血磷脂酸、血清癌抗原 125 及人附睾蛋白 4 的表达及临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(7):1261-1265.
- [16] DAI H Y, HU F, DING Y. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 and cancer antigen 125 in the patients with ovarian carcinoma: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(21):e25981.
- [17] 鞠明秀, 王纯雁. 卵巢癌患者绝经前后人附睾蛋白 4、糖类抗原 125 的差异性及卵巢癌风险预测模型指数的早期诊断效能分析[J]. *中国综合临床*, 2021, 37(1):79-84.
- [18] LIU Q, LIU D W, ZHENG M J, et al. Human epididymis protein 4 promotes P-glycoprotein-mediated chemoresistance in ovarian cancer cells through interactions with Annexin II[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(1):496.
- [19] 徐新强, 朱共元, 徐建国, 等. 腹腔镜结肠癌根治性手术的临床疗效及对血清电解质、血红素氧化酶-1 和人类糖蛋白 39 的影响[J]. *癌症进展*, 2020, 18(11):1152-1170.
- [20] 杨华, 于晓红, 高海午. 子宫内膜癌组织中 COX-2、YKL-40、NF- κ B 的表达及临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(2):242-246.
- [21] HAO H, CHEN H, XIE L, et al. YKL-40 promotes invasion and metastasis of bladder cancer by regulating epithelial mesenchymal transition[J]. *Ann Med*, 2021, 53(1):1170-1178.
- [22] 徐新胜. PET/CT 联合血清 CEA、YKL-40 诊断卵巢癌的价值分析[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2021, 19(6):137-140.
- [23] 苗雨莉, 杨维霞, 付欣, 等. 卵巢癌患者血清人附睾蛋白 4、糖类抗原 125 及甲壳质酶蛋白-40 水平与病理特征的相关性[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(4):26-30.

(收稿日期:2022-11-12 修回日期:2023-03-12)