

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.07.019

卵巢癌患者血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平与临床病理特征和预后的关系 *

玉婷婷 王永鹏 李雪梅 佟锐 屈娜

(辽宁省肿瘤医院 / 中国医科大学肿瘤医院妇科 辽宁 沈阳 110042)

摘要 目的: 研究卵巢癌患者血清肝素结合性表皮生长因子(HB-EGF)、胸苷激酶 1(TK1)、生长分化因子 15(GDF15)水平与临床病理特征和预后的关系。**方法:** 利用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 94 例卵巢癌患者和 60 例健康体检志愿者的血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平。Pearson 相关分析卵巢癌患者血清 HB-EGF、TK1、GDF15 三者的相关性。分析卵巢癌患者血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平与临床病理特征的关系。Kaplan-Meier 生存分析不同血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平的卵巢癌患者的生存率差异。单因素及多因素 COX 回归分析影响卵巢癌患者生存预后的因素。**结果:** 与健康对照组相比, 卵巢癌组患者血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平明显较高(均 $P < 0.05$)。卵巢癌组患者血清 HB-EGF 与 TK1、GDF15 水平呈正相关, TK1 与 GDF15 水平呈正相关(均 $P < 0.05$)。卵巢癌患者血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平与 FIGO 分期、分化程度有关(均 $P < 0.05$)。血清 HB-EGF、TK1、GDF15 高水平的卵巢癌患者 3 年总体生存率分别低于低水平患者($P < 0.05$)。血清 HB-EGF、TK1、GDF15 高水平、FIGO 分期为 III 期及低分化程度是影响卵巢癌患者预后的独立危险因素。**结论:** 卵巢癌患者血清中 HB-EGF、TK1、GDF15 水平升高, 三者水平与卵巢癌肿瘤 FIGO 分期、肿瘤分化程度有关, 检测血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平有助于评估卵巢癌患者的预后。

关键词: 卵巢癌; HB-EGF; TK1; GDF15; 临床病理特征; 预后

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)07-1286-06

Relationship between the Levels of Serum HB-EGF, TK1, GDF15 and Clinicopathological Characteristics and Prognosis in Patients with Ovarian Cancer*

YU Ting-ting, WANG Yong-peng, LI Xue-mei, TONG Rui, QU Na

(Department of Gynaecology, Liaoning Cancer Hospital/Cancer Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110042, China)

ABSTRACT Objective: To study the levels of serum heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF), thymidine kinase 1 (TK1) and growth differentiation factor 15 (GDF15) of patients with ovarian cancer and their relationship with clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods:** Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum HB-EGF, TK1 and GDF15 of 94 patients with ovarian cancer and 60 health examination volunteers. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the level of serum HB-EGF, TK1 and GDF15 of patients with ovarian cancer. The relationship of serum HB-EGF, TK1 and GDF15 with the clinicopathological characteristics of patients with ovarian cancer were statistically analyzed. Kaplan-Meier survival analysis was used to analyze the levels of serum HB-EGF, TK1 and GDF15 were different from those in patients with ovarian cancer. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to analyze the factors affecting the survival and prognosis of patients with ovarian cancer. **Results:** Compared with the healthy control group, the levels of serum HB-EGF, TK1 and GDF15 of patients with ovarian cancer were significantly higher (all $P < 0.05$). The level of serum HB-EGF of patients with ovarian cancer was positively correlated with the levels of TK1 and GDF15, and the levels of TK1 and GDF15 was positively correlated (all $P < 0.05$). The levels of serum HB-EGF, TK1 and GDF15 of patients with ovarian cancer were related to FIGO stage and degree of differentiation (all $P < 0.05$). The 3-year overall survival rates of patients with ovarian cancer with high level of serum HB-EGF, TK1 and GDF15 were lower than those with low level ($P < 0.05$). High level of serum HB-EGF, TK1 and GDF15, FIGO stage III and low differentiation were independent risk factors affecting the prognosis of patients with ovarian cancer. **Conclusion:** The levels of serum HB-EGF, TK1 and GDF15 in patients with ovarian cancer are elevated. Their levels are related to FIGO stage and tumor differentiation. They may be new tumor markers for prognosis evaluation of ovarian cancer.

Key words: Ovarian cancer; HB-EGF; TK1; GDF15; Clinicopathological Characteristics; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)07-1286-06

* 基金项目: 辽宁省科技攻关项目(2010225032)

作者简介: 玉婷婷(1985-), 女, 硕士, 主治医师, 从事妇科恶性肿瘤诊治方向的研究, E-mail: yutingting_19850220@126.com

(收稿日期: 2021-09-06 接受日期: 2021-09-30)

前言

卵巢癌是常见的女性生殖系统恶性肿瘤,全球每年发病例数达 23.9 万例,死亡例数达 15.2 万例^[1]。卵巢解剖位置隐匿,确诊时多已为中晚期,即使经积极治疗后,远期生存预后仍较差^[2]。深入研究卵巢癌的浸润转移的机制,对于改善患者的临床结局预后具有重要意义。肝素结合性表皮生长因子 (heparin-binding epidermal growth factor, HB-EGF) 是表皮生长因子家族的成员,广泛分布于肝、肺及骨骼肌等人体多种组织^[3]。研究发现,HB-EGF 在头颈部恶性肿瘤^[4]、肝癌^[5]中表达升高,HB-EGF 能够通过结合并激活表皮生长因子受体,促进肿瘤细胞的增殖,导致肿瘤进展,与肿瘤患者不良预后有关。卵巢癌中表皮生长因子受体也存在过度激活的现象,并能够促进肿瘤进展^[6]。因此,卵巢癌中表皮生长因子受体也可能受到 HB-EGF 的激活。胸苷激酶 1 (thymidine kinase 1, TK1) 能够将脱氧核苷转变为胸苷酸,在脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 合成期 G1 晚期至 S 期表达增加。研究表明,TK1 在肺癌、卵巢癌等肿瘤组织中表达增加,是肿瘤患者不良预后的重要指标^[7,8]。生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF15) 属于转化生长因子- β 超家族的成员。研究表明,GDF15 在宫颈癌等肿瘤中表达显著升高,GDF15 的表达能够促进丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (Serine/threonine Protein Kinase 1, AKT1) 及细胞外信号调节激酶 1 (extracellular signal-regulated kinases 1, ERK1) 的磷酸化,促进肿瘤细胞的增殖,导致肿瘤患者不良预后^[9]。卵巢癌中也存在 AKT1 异常活化的现象^[10],GDF-15 可能通过激活 AKT1 的活化,促进卵巢癌的进展。目前关于卵巢癌患者的血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平鲜有报道,本研究通过检测卵巢癌患者血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平,探讨三者与卵巢癌患者临床病理特征和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月至 2018 年 2 月期间我院诊治的 94 例卵巢癌患者作为研究对象并设为卵巢癌组。病例纳入标准:1) 临床及组织病理学检查明确诊断为卵巢癌^[11]。2) 未接受手术及化疗治疗。3) 临床资料和随访资料完整。排除标准:1) 妊娠期或哺乳期妇女。2) 卵巢转移癌。3) 伴其它恶性肿瘤。年龄 33~75

岁,平均(59.13 $\pm$ 6.20)岁;病理类型:黏液型 30 例,浆液型 64 例;FIGO 分期: I ~ II 期 58 例, III 期 36 例;分化程度:高中分化 61 例,低分化 33 例;腹腔积液量: ≥ 500 mL 者 29 例, < 500 mL 者 65 例;伴淋巴结转移者 41 例,无淋巴结转移 53 例。以同期健康体检的 60 例志愿者作为健康对照组,年龄 28~74 岁,平均年龄(57.15 $\pm$ 6.61)岁。两组研究对象在年龄之间无明显差异($P>0.05$),我院伦理委员会已批准本研究进行,所有研究对象均签署知情同意书。卵巢癌患者术后开始随访,每 3 个月电话随访一次,总随访时长为 3 年,内容包括患者生存情况、复发转移情况等,随访终止时间为患者死亡或随访期满。

1.2 研究方法

分别取各组研究对象清晨空腹静脉血约 5 mL,置于柠檬酸钠促凝管中,析出血清,吸取血清离心 10 min, 2500 rpm/min, 离心半径 10 cm, 留取上层血清置于 4℃ 冰箱待检。用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 HB-EGF、TK1 与 GDF15 水平,按照试剂盒说明书进行实验,HB-EGF 试剂盒购自上海信裕生物有限公司,货号 XY-E10725。TK1 试剂盒均购自泉州睿信生物有限公司,货号 RX-0542。GDF15 检测试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司,货号 ZN2197。最后用酶标仪检测各孔在 450 nm 处的 OD 值,根据标准品以浓度为横坐标,以吸光度值为纵坐标,绘制标准曲线,根据标准曲线得出将样品的浓度值。每个标本做三个复孔,结果取平均值。

1.3 统计学方法

应用 SPSS20.0 软件进行数据的统计分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间均数比较采用 t 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 生存分析。单因素及多因素 COX 分析影响卵巢癌患者生存的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平及相关性分析

卵巢癌组血清中 HB-EGF、TK1、GDF15 的水平明显高于健康对照组(均 $P<0.05$)。见表 1。Pearson 相关分析结果表明,卵巢癌组患者血清中 HB-EGF 与 TK1、GDF15 的水平呈正相关($r=0.534, 0.520, P=0.000, 0.000$),TK1 与 GDF15 的水平呈正相关($r=0.443, P=0.000$)。

表 1 两组血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of serum HB-EGF, TK1 and GDF15 between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	HB-EGF(ng/mL)	TK1(pmol/L)	GDF15(pg/mL)
Ovarian cancer group	94	597.45 $\pm$ 110.37	4.87 $\pm$ 1.12	860.21 $\pm$ 155.26
Healthy control group	60	302.36 $\pm$ 93.25	0.78 $\pm$ 0.22	306.19 $\pm$ 73.60
<i>t</i>		17.161	34.381	29.753
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平与卵巢癌临床病理特征的关系

卵巢癌患者血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平与 FIGO 分期、分化程度有关(均 $P<0.05$),与年龄、病理类型、腹腔积液量

及淋巴结转移无关(均 $P>0.05$)。FIGO 分期为 III 期、低分化卵巢癌患者血清中 HB-EGF、TK1、GDF15 的水平分别明显高于 I ~ II 期、高中分化患者(均 $P<0.05$),见表 2。

2.3 血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平与卵巢癌患者预后关系

本研究所有研究对象随访时间 2~36 个月,中位随访时间 29 个月,死亡 42 例,3 年总体生存率为 55.32%(52/94)。以血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平的平均值 597.45 ng/mL、4.87 pmol/L、

860.21 pg/mL 为临界值,将卵巢癌患者分别分为高表达组和低表达组。血清 HB-EGF、TK1、GDF15 高表达组卵巢癌患者 3 年总体生存率显著低于血清 HB-EGF、TK1、GDF15 低表达组卵巢癌患者,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 3,图 1。

表 2 血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平与卵巢癌临床病理特征的关系

Table 2 Relationship between the levels of serum HB-EGF, TK1 and GDF15 and clinicopathological characteristics of ovarian cancer

Clinicopathological characteristics	n	HB-EGF(ng/mL)			TK1(pmol/L)			GDF15(pg/mL)		
		$\bar{x}\pm s$	t	P	$\bar{x}\pm s$	t	P	$\bar{x}\pm s$	t	P
Age(years)			0.777	0.439		0.649	0.518		0.469	0.640
≤ 60	50	589.32±103.42			4.80±1.10			853.15±151.32		
>60	44	606.69±113.29			4.95±1.14			868.23±160.21		
Pathological type			0.496	0.621		0.652	0.516		0.601	0.549
Slurry type	64	601.34±107.54			4.92±1.09			866.78±150.14		
Mucinous	30	589.15±118.60			4.76±1.15			846.19±164.21		
FIGO stage			7.207	0.000		7.179	0.000		4.191	0.000
I ~ II	58	534.19±97.41			4.22±1.04			822.31±141.06		
III	36	699.37±123.37			5.92±1.23			921.27±162.27		
Degree of differentiation			6.557	0.000		7.109	0.000		2.597	0.011
High and medium differentiation	61	541.67±105.11			4.27±1.07			830.56±141.11		
Low differentiation	33	700.56±124.23			5.98±1.19			915.02±166.73		
Volume of peritoneal effusion(mL)			1.472	0.144		1.630	0.106		1.285	0.202
<500	65	586.62±102.26			4.75±1.03			847.32±139.19		
≥ 500	29	621.72±116.39			5.14±1.16			889.10±159.28		
Lymph node metastasis			1.707	0.091		1.621	0.108		1.318	0.191
Yes	41	619.71±119.33			5.08±1.19			884.20±161.37		
No	53	580.23±104.55			4.71±1.02			841.65±150.23		

表 3 血清不同 HB-EGF、TK1、GDF15 水平与患者预后关系

Table 3 Relationship between the levels of serum HB-EGF, TK1 and GDF15 and prognosis

Indexes	Groups	n	3-year survival rates(%)	Logrank χ^2	P
HB-EGF	High expression group	43	34.88(15/43)	15.411	0.000
	Low expression group	51	72.55(37/51)		
TK1	High expression group	48	35.42(17/48)	11.231	0.001
	Low expression group	46	76.09(35/46)		
GDF15	High expression group	45	35.56(16/45)	9.757	0.002
	Low expression group	49	73.47(36/49)		

2.4 单因素及多因素 COX 回归分析影响卵巢癌患者预后的因素

以卵巢癌患者的生存预后为因变量(赋值:1=死亡,0=生存,t=生存时间)。自变量包括年龄、病理类型、分化程度、FIGO 分期、腹腔积液量、淋巴结转移、HB-EGF、TK1、GDF15 为自变

量,纳入单因素 COX 回归分析。结果表明,分化程度、FIGO 分期、HB-EGF、TK1、GDF15 是影响卵巢癌患者预后的因素。进一步进行多因素 COX 回归分析,结果低分化程度、FIGO 分期为 III 期、HB-EGF 高水平、TK1 高水平与 GDF15 高水平是影响卵巢癌患者不良预后的独立危险因素。见表 4。

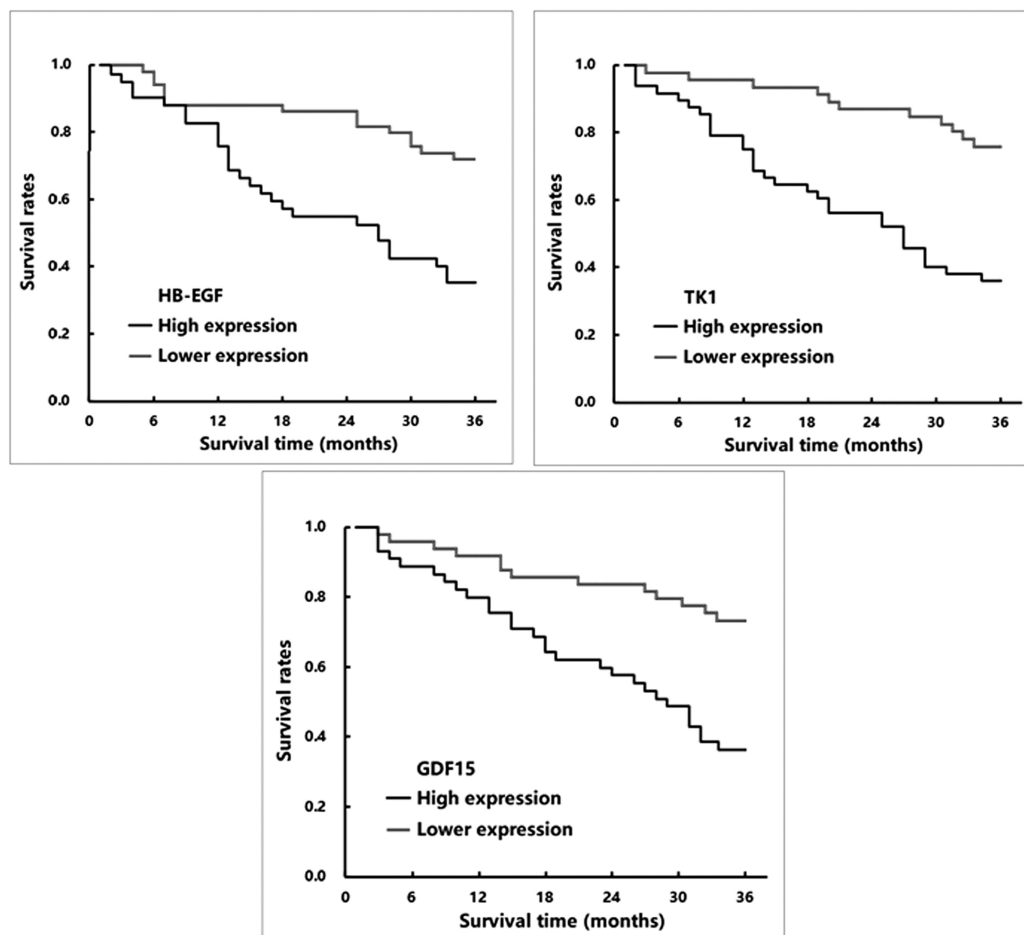


图1 Kaplan-Meier 分析不同血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平对卵巢癌生存预后的影响

Fig.1 Kaplan-Meier analysis of the effects of different the levels of serum HB-EGF, TK1 and GDF15 on the survival and prognosis of ovarian cancer

表 4 影响卵巢癌预后的单因素及多因素 COX 比例风险回归模型

Table 4 Univariate and multivariate COX proportional hazards regression models affecting the prognosis of ovarian cancer

Variable	Quantitative assignment	Univariate COX		Multivariate COX	
		HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Age	≤ 60 years=0, >60 years=1	1.172(0.913~1.504)	0.212	--	--
Pathological type	1=slurry type, 0=mucinous	1.260(0.795~1.996)	0.325	--	--
FIGO stage	I ~ II=0, III=1	2.979(1.614~5.499)	0.000	3.752(1.600~8.799)	0.002
Degree of differentiation	High and medium differentiation=0, low differentiation=1	1.890(1.284~2.783)	0.001	1.936(1.136~3.298)	0.015
Volume of peritoneal effusion	<500=0, ≥ 500=1	1.278(0.931~1.754)	0.129	--	--
Lymph node metastasis	No=0, yes=1	1.573(0.965~2.564)	0.069	--	--
HB-EGF	Low level=0, high level=1	3.461(1.853~6.463)	0.000	3.954(1.710~9.144)	0.001
TK1	Low level=0, high level=1	2.951(1.323~6.580)	0.008	2.973(1.265~6.987)	0.012
GDF15	Low level=0, high level=1	2.391(1.220~4.687)	0.011	3.278(1.184~9.072)	0.022

3 讨论

卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤,恶性程度高,预后较差,五年生存率仅为 26%~42%^[12]。目前卵巢癌的治疗以手术联合铂类化疗为主,但卵巢癌异质性高,治疗后易形成耐药,引起肿瘤

复发和转移,导致患者预后不良^[13]。深入研究卵巢癌肿瘤发生发展的分子机制,寻找评估预后的新的分子指标,具有重要的临床价值。

HB-EGF 是表皮生长因子超家族成员,具有较高的肝素亲和性,通过结合相应的受体,参与皮肤伤口愈合、心肌分化等生

理学过程。研究表明,HB-EGF 在肺癌、肝癌等恶性肿瘤中表达水平升高,通过结合激活肿瘤细胞表面的相应受体,促进下游癌基因的表达,促进肿瘤进展^[14,15]。本研究中,卵巢癌患者血清中 HB-EGF 的水平明显升高,提示 HB-EGF 可能与卵巢癌的肿瘤发生关系密切。肿瘤中 HB-EGF 的表达受到非编码 RNA 的表达调控,研究表明,miR-376c-3p 能结合并抑制 HB-EGF 信使 RNA 的表达,肿瘤发生时 miR-376c-3p 基因表达降低,导致 HB-EGF 表达水平明显上调,促进肿瘤的增殖及浸润能力^[16]。此外,卵巢癌中 HB-EGF 的水平与肿瘤分期和肿瘤分化程度有关。表明 HB-EGF 的水平升高参与促进卵巢癌的疾病进展。研究表明,HB-EGF 能够通过自分泌途径结合肿瘤细胞表面的表皮生长因子受体,而上调基质金属蛋白酶 2 的表达,促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[17]。TK1 编码基因位于人类 17 号染色体,参与细胞 DNA 合成过程,与细胞增殖密切相关。研究表明,TK1 在肝癌^[18]、宫颈癌^[19]、胰腺癌^[20]等多种人类恶性肿瘤中均表达上调,通过促进肿瘤细胞上皮-间质转化、血管生成的调控,促进肿瘤的侵袭和转移过程。本研究中,卵巢癌患者血清 TK1 的水平明显升高,分析其原因,肿瘤发生时 TK1 蛋白 C- 基末端调控区域缺失,导致蛋白降解受到抑制,引起表达水平升高^[21]。本研究中,TK1 的高水平与肿瘤低分化程度及较高肿瘤分期有关,提示卵巢癌中 TK1 的高水平参与促进肿瘤进展。TK1 不仅是肿瘤细胞周期过度增殖的产物,其同样能促进肿瘤进展。研究发现,肿瘤中 TK1 的表达能够激活丝裂原活化的蛋白激酶的表达,促进肿瘤细胞的增殖及转移,导致肿瘤进展^[22]。有研究发现,血清 TK1 表达水平升高能够促进肿瘤患者对周期素依赖激酶 4/6 抑制剂耐药性的形成,促进肿瘤进展^[23]。GDF15 是 TGF- β 家族成员,广泛参与细胞分化、凋亡等病理生理过程。近年来发现,GDF-15 在结肠癌^[24]、胃癌^[25]等恶性肿瘤中表达上调,GDF-15 能够结合神经营养因子家族受体 α 样受体,促进肿瘤细胞的能量代谢,促进肿瘤进展。本研究中,卵巢癌患者血清 GDF-15 水平明显升高,其水平升高的原因可能是肿瘤微环境中细胞因子如 IL-6 促进 GDF-15 的表达,研究表明,敲除细胞中 IL-6 的表达后能够明显抑制细胞 GDF-15 的表达,进一步证实 IL-6 对 GDF15 的表达调控作用^[26]。此外,GDF15 能够通过调控炎症信号通路,抑制肿瘤细胞的凋亡,促进肿瘤细胞的远处转移^[27]。因此,血清 HB-EGF、TK1 及 GDF-15 的高水平参与促进卵巢癌肿瘤进展。

本研究进一步分析卵巢癌患者血清中 HB-EGF、TK1 及 GDF-15 水平的临床预后价值,发现血清 HB-EGF、TK1 及 GDF-15 高水平患者的 3 年总体生存率较低,提示血清 HB-EGF、TK1 及 GDF-15 的高水平是卵巢癌患者不良生存的预后因素。多因素 COX 回归分析证实,血清 HB-EGF、TK1 及 GDF-15 的高水平是卵巢癌患者不良预后的独立危险因素。因此,对于预后不良的高危患者予以积极的干预治疗和密切的治疗后随访,以改善患者临床预后。此外,低分化程度、FIGO 分期为 III 期是影响卵巢癌患者不良预后的独立危险因素,与以往研究报道一致^[28,29]。因此,在对患者进行预后评估时,应结合患者 FIGO 分期和分化程度进行综合判断,提高预后评估的准确性。目前卵巢癌患者血清中 HB-EGF、TK1 及 GDF-15 之间的关系

尚不清楚。本研究发现,卵巢癌中 HB-EGF、TK1 及 GDF-15 水平呈正相关。卵巢癌中 HB-EGF 能够结合并激活肿瘤细胞表面的 ErbB2 受体,激活下游信号传导,而 GDF-15 在下游信号传导过程中能够磷酸化激活 AKT,使下游信号放大,促进肿瘤进展^[7,30]。因此,肿瘤中 HB-EGF 和 GDF-15 发挥相互协同的作用。此外,MALVI 等研究发现^[22],TK1 缺失能够降低肿瘤细胞中 GDF15 的表达,抑制肿瘤进展过程。因此,HB-EGF、TK1 及 GDF-15 在卵巢癌中共同促进肿瘤进展,但三者的具体作用机制有待深入探索。

综上所述,卵巢癌患者血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平升高,三者与卵巢癌肿瘤分化程度及 FIGO 分期有关,是卵巢癌患者的不良预后的独立危险因素,三者对于评估卵巢癌患者的预后有一定预测价值。但本研究样本例数有限,三者的临床预后预测价值及临床随访过程中的意义有待扩大样本量进行深入研究。

参考文献(References)

- [1] Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(4): 280-304
- [2] Gupta S, Nag S, Aggarwal S, et al. Maintenance therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: current therapies and future perspectives - a review[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 103-112
- [3] Yu HF, Duan CC, Yang ZQ, et al. HB-EGF Ameliorates Oxidative Stress-Mediated Uterine Decidualization Damage [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 20(9): 617-636
- [4] Fu E, Liu T, Yu S, et al. M2 macrophages reduce the radiosensitivity of head and neck cancer by releasing HB EGF [J]. Oncol Rep, 2020, 44(2): 698-710
- [5] Dong ZR, Sun D, Yang YF, et al. Tmprss4 Drives Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma by Promoting HB-EGF Expression and Proteolytic Cleavage[J]. Hepatology, 2020, 72(3): 923-939
- [6] Parashar D, Nair B, Geethadevi A, et al. Peritoneal Spread of Ovarian Cancer Harbors Therapeutic Vulnerabilities Regulated by FOXM1 and EGFR/ERBB2 Signaling[J]. Cancer Res, 2020, 80(24): 5554-5568
- [7] Wei YT, Luo YZ, Feng ZQ, et al. TK1 overexpression is associated with the poor outcomes of lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomark Med, 2018, 12(4): 403-413
- [8] Wang J, Liu Q, Zhou X, et al. Thymidine kinase 1 expression in ovarian serous adenocarcinoma is superior to Ki-67: A new prognostic biomarker[J]. Tumour Biol, 2017, 39(6): 101-128
- [9] Li S, Ma YM, Zheng PS, et al. GDF15 promotes the proliferation of cervical cancer cells by phosphorylating AKT1 and Erk1/2 through the receptor ErbB2[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 80-88
- [10] Ediriweera MK, Tennekoon KH, Samarakoon SR. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance[J]. Semin Cancer Biol, 2019, 59(3): 147-160
- [11] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(11): 1227-1229
- [12] Torre LA, Trabert B, Desantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 284-296
- [13] 文峰, 向燕, 周艳刚, 等. 胸腺肽对卵巢癌化疗患者的临床疗效及

- 免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(16): 3148-3152
- [14] Hsieh CH, Chou YT, Kuo MH, et al. A targetable HB-EGF-CITED4 axis controls oncogenesis in lung cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(21): 2946-2956
- [15] 程海林, 田德安, 刘梅, 等. 解整合素金属蛋白水解酶 12 和肝素结合表皮生长因子在肝癌组织中的表达[J]. *临床内科杂志*, 2007, 24(8): 561-564
- [16] Bai N, Hou D, Mao C, et al. MiR-376c-3p targets heparin-binding EGF-like growth factor (HBEGF) to inhibit proliferation and invasion in medullary thyroid carcinoma cells [J]. *Arch Med Sci*, 2020, 16(4): 878-887
- [17] Zhou ZN, Sharma VP, Beaty BT, et al. Autocrine HBEGF expression promotes breast cancer intravasation, metastasis and macrophage-independent invasion in vivo[J]. *Oncogene*, 2014, 33(29): 3784-3793
- [18] 胡涛, 卢仁泉, 郭林. TK1 检测在 HCC 辅助诊断及预后评估中的临床价值[J]. *检验医学*, 2021, 36(09): 914-919
- [19] 徐谦益, 王晶莹, 黄爱华. TCT 和 HPV 联合血清 TK1 IGF- II 及 TSGF 诊断宫颈癌的价值分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(16): 3824-3827
- [20] Zhu X, Shi C, Peng Y, et al. Thymidine kinase 1 silencing retards proliferative activity of pancreatic cancer cell via E2F1-TK1-P21 axis [J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(3): 124-132
- [21] Bitter EE, Townsend MH, Erickson R, et al. Thymidine kinase 1 through the ages: a comprehensive review [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 138-145
- [22] Malvi P, Janostiak R, Nagarajan A, et al. Loss of thymidine kinase 1 inhibits lung cancer growth and metastatic attributes by reducing GDF15 expression[J]. *PLoS Genet*, 2019, 15(10): 1008-1019
- [23] Del Re M, Bertolini I, Crucitta S, et al. Overexpression of TK1 and CDK9 in plasma-derived exosomes is associated with clinical resistance to CDK4/6 inhibitors in metastatic breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 178(1): 57-62
- [24] Guo Y, Ayers JL, Carter K, et al. Senescence-associated tissue microenvironment promotes colon cancer formation through the secretory factor GDF15[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(6): 13013-13020
- [25] Liu JY, Dong XX, Lu JN, et al. Utility of GDF-15 as a diagnostic biomarker in gastric cancer: an investigation combining GEO, TCGA and meta-analysis[J]. *FEBS Open Bio*, 2018, 9(1): 35-42
- [26] Oka M, Kobayashi N, Matsumura K, et al. New Role for Growth/Differentiation Factor 15 in the Survival of Transplanted Brown Adipose Tissues in Cooperation with Interleukin-6 [J]. *Cells*, 2020, 9(6): 134-145
- [27] Vocka M, Langer D, Fryba V, et al. Growth/differentiation factor 15 (GDF-15) as new potential serum marker in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(4): 869-874
- [28] 徐雁飞, 聂敦利, 曾敏. 卵巢癌患者血清 HB-EGF 水平及与临床病理参数和预后的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(10): 1911-1914
- [29] 张维维, 张正伟, 何朗. 342 例卵巢癌手术患者预后影响因素分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(17): 1288-1295
- [30] Levchenko V, Zheleznova NN, Pavlov TS, et al. EGF and its related growth factors mediate sodium transport in mpkCCDC14 cells via ErbB2 (neu/HER-2) receptor[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 223(1): 252-259

(上接第 1285 页)

- [19] 韦宇浩. 不同剂量静脉注射用免疫球蛋白治疗小儿重症病毒性脑炎的疗效对比[J]. *现代医学与健康研究(电子版)*, 2019, 3(5): 43-44
- [20] 董静静, 彭晓音, 高志杰, 等. 大剂量静脉注射用免疫球蛋白治疗小儿重症病毒性脑炎的临床疗效观察[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2015, 11(1): 46-49
- [21] 吕秀丽, 王翔, 刘伟. 大剂量静脉注射人免疫球蛋白联合洛纳酮治疗儿童重症病毒性脑炎疗效研究[J]. *中国合理用药探索*, 2021, 18(7): 45-48
- [22] 冉晓松. 更昔洛韦联合免疫球蛋白对病毒性脑炎患者氧化应激指标及神经损伤指标的影响[J]. *中国药物经济学*, 2020, 15(7): 81-83
- [23] 李晓娟, 李晓丽, 陈珊珊. 重组人干扰素 α -2b 联合常规抗病毒治疗病毒性脑炎患儿的疗效评价 [J]. *国际医药卫生导报*, 2020, 26(7): 913-916
- [24] 张伟东, 寇丽, 王幸丽, 等. 丙种球蛋白联合重组人干扰素 α 1b 治疗病毒性脑炎的疗效[J]. *安徽医学*, 2019, 40(9): 1041-1044
- [25] 胡伟伟, 刘志广, 李伟, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液和血清中 IFN- α 和 S100B 蛋白的表达及临床意义 [J]. *儿科药学杂志*, 2017, 23(9): 1-4
- [26] Czupryna P, Grygorczuk S, Pancewicz S, et al. Evaluation of NSE and S100B in patients with tick-borne encephalitis [J]. *Brain Behav*, 2018, 8(12): e01160
- [27] 薛军. 联合检测心肌酶谱、免疫球蛋白、NSE 在病毒性脑炎病情评估中的意义[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(4): 371-373
- [28] 刘保茹, 周江朝. 血清及脑脊液 S-100 β 、NSE、MBP 联合 sICAM-1 评估病毒性脑炎儿童神经功能的价值[J]. *山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报*, 2021, 42(6): 439-441
- [29] 谢秋桂, 周旭. 脑电图联合血清 NSE、MBP 对病毒性脑炎的诊断及病情评估价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(9): 1297-1300
- [30] 闫国贝, 田军. 病毒性脑炎患儿血清 MBP、MMP-9 的表达及意义 [J]. *临床医学*, 2021, 41(7): 57-58
- [31] 张保霞, 张晓, 徐瑞. 短程甲基强的松龙冲击联合高压氧对重症病毒性脑炎患儿血清 S100B 蛋白、NGF 水平及预后的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(21): 2638-2643
- [32] 倪智妍. 神经节苷脂在病毒性脑炎患者中的疗效及对神经功能指标的影响观察[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(8): 98-99
- [33] 闵晓兰, 蔡强, 卢玉容. 重组人干扰素 α -1b 联合大剂量丙种球蛋白治疗重症手足口病合并病毒性脑炎的疗效 [J]. *安徽医学*, 2019, 40(4): 392-395
- [34] 罗亚辉, 廖志雄, 向荣梅, 等. 丙种球蛋白联合亚低温对病毒性脑炎患儿血清 sVCAM-1、MBP、PCT 及神经功能的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(7): 959-962