

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.24.020

## HE4、ALDH1、CD44 在卵巢良恶性肿瘤鉴别诊断中的检测效能观察 \*

张娇珍<sup>1</sup> 张新平<sup>2</sup> 李 南<sup>1</sup> 陈鑫革<sup>3</sup> 邱 冰<sup>4</sup>

(1 海口市中医医院检验科 海南海口 570216; 2 三亚市人民医院检验科 海南三亚 572000;

3 海南省人民医院中心实验室 海南海口 572100; 4 海口市中医医院妇产科 海南海口 570216)

**摘要 目的:**观察人附睾蛋白 4(HE4)、乙醛脱氢酶 1(ALDH1)、黏附分子 CD44 在卵巢良恶性肿瘤鉴别诊断中的检测效能。**方法:**选取 2020 年 1 月~2022 年 5 月我院收治的 100 例卵巢癌患者、100 例卵巢良性肿瘤患者,分为纳入恶性组与良性组,另外选取同期体检的 100 例健康女性作为对照组。比较三组患者血清中 HE4、ALDH1 及组织中 CD44 的表达情况,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析其对卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断价值。**结果:**恶性组患者的 HE4、ALDH1 水平及 CD44 阳性表达率均高于良性组与对照组( $P<0.05$ ),良性组患者的 HE4、ALDH1 水平及 CD44 阳性表达率高于对照组( $P<0.05$ )。与临床分期为 I~II 期、未发生淋巴转移患者比较,临床分期为 III~IV 期、发生淋巴转移的卵巢癌患者 HE4、ALDH1 水平及 CD44 阳性表达率更高( $P<0.05$ ),Spesman 相关性分析结果显示,HE4、ALDH1 水平及 CD44 阳性表达率均与卵巢癌患者临床分期、淋巴转移成正相关( $P<0.05$ )。ROC 特征曲线结果显示,HE4、ALDH1、CD44 鉴别卵巢良恶性肿瘤的曲线下面积(AUC)分别为 0.837、0.768 及 0.610,采用 3 项指标联合(并联)鉴别卵巢良恶性肿瘤的 AUC 及敏感度均高于单一指标诊断( $P<0.05$ )。**结论:**卵巢恶性肿瘤患者血清中 HE4、ALDH1 及组织中 CD44 均呈现高表达,且表达水平与卵巢癌患者临床分期、淋巴转移密切相关,HE4、ALDH1 联合 CD44 检测对卵巢良恶性肿瘤具有较高的鉴别诊断价值。

**关键词:**人附睾蛋白 4; 乙醛脱氢酶 1; 黏附分子 CD44; 卵巢肿瘤; 鉴别诊断

**中图分类号:**R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)24-4701-05

## Performance of HE4, ALDH1 and CD44 in Differential Diagnosis of Benign and Malignant Ovarian Tumors\*

ZHANG Jiao-zhen<sup>1</sup>, ZHANG Xin-ping<sup>2</sup>, LI Nan<sup>1</sup>, CHEN Xin-ping<sup>3</sup>, QIU Bing<sup>4</sup>

(1 Laboratory Department of Haikou Traditional Chinese Medicine Hospital, Haikou, Hainan, 570216, China;

2 Laboratory Department of Sanya People's Hospital, Sanya, Hainan, 572000, China;

3 Central Laboratory of Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan, 572100, China;

4 Department of Obstetrics and Gynecology, Haikou Traditional Chinese Medicine Hospital, Haikou, Hainan, 570216, China)

**ABSTRACT Objective:** To observe the performance of human epididymis protein 4 (HE4), aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) and adhesion molecule CD44 in differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors. **Methods:** 100 patients with ovarian carcinoma and 100 patients with benign ovarian tumor who were admitted to the hospital from January 2020 to May 2022 were selected, and included in the malignant group and the benign group. At the same time, 100 healthy women were selected as the control group. The expression of HE4 and ALDH1 in serum and CD44 in tissues of the three groups was compared. The value of the three parameters in differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The levels of HE4 and ALDH1, and CD44 positive expression rate decreased in order from the malignant group, the benign group to the control group ( $P<0.05$ ). For the malignant group, the levels of HE4 and ALDH1, and CD44 positive expression rate were higher in patients with clinical stage III-IV and lymph node metastasis than those with clinical stage I-II and without lymph node metastasis ( $P<0.05$ ). Spesman correlation analysis found that the levels of HE4 and ALDH1, and CD44 positive expression rate were positively correlated with clinical stage and lymph node metastasis in patients with ovarian carcinoma ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) values of HE4, ALDH1, and CD44 in differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors were 0.837, 0.768, and 0.610, respectively. The AUC and sensitivity of combined diagnosis with the three indicators were higher than those of single diagnosis ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The expression of HE4 and ALDH1 in serum and CD44 in tissues of patients with malignant ovarian tumors is high. The expression level is closely related to clinical stage and lymph node metastasis of ovarian carcinoma. The combination of HE4, ALDH1 and CD44 is of high value in the differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors.

**Key words:** Human epididymis protein 4; Aldehyde dehydrogenase 1; Adhesion molecule CD44; Ovarian tumor; Differential diagnosis

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

**Article ID:** 1673-6273(2023)24-4701-05

\* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(21A200017)

作者简介:张娇珍(1979-),女,本科,副主任检验技师,研究方向:临床微生物,E-mail: 13807571007@163.com

(收稿日期:2023-05-23 接受日期:2023-06-18)

## 前言

卵巢癌是临床常见的一类女性生殖系统恶性肿瘤疾病,具有临床症状隐匿、早期确诊率低、死亡率高等特点,对女性的生命健康造成严重威胁<sup>[1]</sup>。据统计,卵巢癌发病率呈现逐年上升的趋势,其中70%左右患者就诊时已处于中晚期,大部分患者会在较短时间内出现复发与转移,而早期卵巢癌患者经治疗后生存率会显著增加,预后水平较好<sup>[2,3]</sup>。当前临床常采用糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)对卵巢癌进行筛查诊断,但其特异性较差,在部分妇科良性疾病患者中表达水平也较高,因此具有一定的局限性<sup>[4]</sup>。相关研究<sup>[5]</sup>报道,人附睾蛋白4(human epididymis protein-4, HE4)作为新型的妇科肿瘤标志物,在良性肿瘤患者中表达水平较低,而在卵巢癌等疾病中呈现高表达。乙醛脱氢酶1(acetaldehyde dehydrogenase 1, ALDH1)是干细胞标志物之一,能够激活上皮细胞转录基因,使上皮细胞持续异常增殖,当前在乳腺癌、肺癌等疾病中研究较多<sup>[6]</sup>。黏附分子CD44为跨膜糖蛋白,可通过结合细胞外基质分子影响细胞与基质之间的黏连<sup>[7]</sup>。当前ALDH1、CD44在卵巢癌患者中的表达情况研究较少,且HE4、ALDH1、CD44对卵巢良恶性肿瘤鉴别价值尚未明晰,鉴于此,本研究通过探究HE4、ALDH1、CD44在卵巢癌患者中的表达及临床意义,以期临床提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年1月~2022年5月我院收治的100例卵巢癌患者、100例卵巢良性肿瘤患者,分为纳入恶性组与良性组。纳入标准:①满足卵巢良、恶性诊断标准<sup>[8,9]</sup>,经临床病理证实;②入组前未接受化疗、放疗、免疫学治疗;③临床资料完善;④患者知情许可。排除标准:①伴有其他恶性肿瘤疾病;②伴有心、肝、肾等人体重要器官异常;③具有手术禁忌症;④处于哺乳期或妊娠期。另外选取同期体检的100例健康女性作为对照组。恶性组年龄29~58岁,平均年龄(51.58±3.64)岁;体质量指数(body mass index, BMI)为18.14~25.29 kg/m<sup>2</sup>,平均BMI为(22.25±2.31)kg/m<sup>2</sup>;病理类型为浆液性腺癌46例,黏液性腺癌48例,其他6例。良性组年龄28~60岁,平均年龄(52.47±4.25)岁;BMI为18.33~24.96 kg/m<sup>2</sup>,平均BMI为(22.37±2.44)kg/m<sup>2</sup>;病理类型为浆液性囊腺瘤32例,黏液性囊腺瘤37例,成熟性囊性畸胎瘤31例。对照组年龄26~57岁,平均年龄(52.09±5.16)岁;BMI为17.27~25.35 kg/m<sup>2</sup>,平均BMI为(22.01±2.07)kg/m<sup>2</sup>。三组年龄、BMI比较无显著差异( $P>0.05$ ),具有可比性。研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 血清 HE4、ALDH1 检测方法** 对照组在体检当日进行空腹静脉采血,恶性组与良性组患者在术前1 d行空腹静脉采血,均静脉取血4 mL,于室温下静置30 min后,对血液样品进行离心以分离血液中的血清,转速设为3000 r/min。采用酶联免疫吸附法检测HE4、ALDH1水平。

**1.2.2 CD44 检测方法** 将两组患者的卵巢组织标本经固定及包埋切片后,使用酒精、二甲苯进行脱蜡处理,并用蒸馏水漂洗。经热修复处理后冷却至室温,置于37℃恒温箱中孵育30

min后封闭,滴加一抗(兔抗人CD44单克隆抗体),继续于37℃恒温箱中孵育2 h,使用磷酸盐缓冲液进行洗片,共洗3次,5 min/次。滴加二抗(辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG),于37℃恒温箱中孵育30 min后,行二氨基联苯胺显色、复染、脱水、反蓝、封片后,于显微镜下观察CD44表达情况。由2位具有丰富诊断经验的病理科医师进行盲法阅片,其中CD44阳性为细胞膜呈现黄色或棕黄色颗粒。根据染色强度进行区分,其中0分为未着色、1分为淡黄色、2分为黄色、3分为棕黄色;根据染色百分率进行区分,其中0分为<5%、1分为5%~25%、2分为26%~50%、3分为52%~75%、4分为>75%。将染色程度得分与染色细胞百分率得分相加,≥4分则评定为阳性表达<sup>[10]</sup>。

### 1.3 观察指标

①观察恶性组、良性组与对照组患者的HE4、ALDH1、CD44表达情况。②观察恶性组不同病理特征患者的HE4、ALDH1、CD44表达情况。③观察HE4、ALDH1、CD44对卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断价值。

### 1.4 统计学方法

研究数据收集和整理后经软件SPSS 22.0完成分析,计数资料以百分比形式呈现,采用 $\chi^2$ 检验。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )形式呈现,多组间比较采用单因素方差分析,两组间对比采用独立样本t检验。分析不同病理特征时采用单因素Logistic回归分析,评估病理特征与HE4、ALDH1、CD44表达水平关系时采用Spearman相关性分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析HE4、ALDH1、CD44对卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患者 HE4、ALDH1、CD44 表达情况比较

恶性组患者的HE4、ALDH1水平及CD44阳性表达率均高于良性组与对照组( $P<0.05$ ),良性组患者的HE4、ALDH1水平及CD44阳性表达率高于对照组( $P<0.05$ )。三组患者的HE4、ALDH1、CD44表达情况比较差异显著( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 不同病理特征下恶性组患者 HE4、ALDH1、CD44 表达情况比较

与临床分期为I~II期、未发生淋巴转移的患者比较,临床分期为III~IV期、发生淋巴转移的患者HE4、ALDH1水平及CD44阳性表达率更高( $P<0.05$ )。不同年龄、病理类型的卵巢癌患者HE4、ALDH1、CD44表达情况比较差异不显著( $P>0.05$ )。见表2。

### 2.3 HE4、ALDH1 水平、CD44 阳性表达率与病理特征的相关性结果

Spearman相关性分析结果显示,HE4、ALDH1水平及CD44阳性表达率均与卵巢癌患者临床分期、淋巴转移成正相关( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 HE4、ALDH1、CD44 及联合3项指标对卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断价值

绘制ROC特征曲线,结果显示HE4、ALDH1、CD44鉴别卵巢良恶性肿瘤的曲线下面积(AUC)分别为0.837、0.768及0.610,采用3项指标联合(并联)鉴别卵巢良恶性肿瘤的AUC及敏感度均高于单一指标诊断( $P<0.05$ ),见表4与图1。

表 1 三组患者 HE4、ALDH1、CD44 表达情况的比较

Table 1 Comparison of HE4, ALDH1 and CD44 expression among the three groups

Item	N	HE4( $\bar{x} \pm s$ , pmol/L)	ALDH1( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)	CD44[n(%)]	
				Positive	Negative
Control group	100	59.21± 9.42	1.42± 0.17	7(7.00)	93(93.00)
Benign group	100	96.48± 22.14*	2.91± 0.48*	32(32.00)	68(68.00)*
Malignant group	100	132.55± 25.08* <sup>Δ</sup>	3.39± 0.51* <sup>Δ</sup>	54(54.00)	46(46.00)* <sup>Δ</sup>
F/ $\chi^2$		369.099		51.706	
P		<0.001	<0.001	<0.001	

Note: Compared with control group, \*P<0.05; Compared with benign group, <sup>Δ</sup> P<0.05.

表 2 不同病理特征下恶性组患者 HE4、ALDH1、CD44 表达情况的比较

Table 2 Comparison of HE4, ALDH1 and CD44 expression between patients with different pathological characteristics in the malignant group

Clinical parameters	HE4( $\bar{x} \pm s$ , pmol/L)	ALDH1( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)	CD44[n(%)]	
			Positive	Negative
Age(year)				
≤50(n=45)	133.41± 23.67	3.35± 0.41	25(55.56)	20(44.44)
>50(n=55)	131.84± 22.45	3.42± 0.46	29(52.73)	26(47.27)
t/ $\chi^2$	0.481	1.136	0.080	
P	0.631	0.257	0.778	
Pathological types				
Serous adenocarcinoma(n=46)	130.89± 20.97	3.41± 0.51	27(58.70)	19(41.30)
Mucinous adenocarcinoma(n=48)	134.06± 22.73	3.38± 0.44	25(52.08)	23(47.92)
Other types(n=6)	133.21± 20.16	3.40± 0.47	2(33.33)	4(66.67)
F/ $\chi^2$	0.251	0.047	1.511	
P	0.779	0.954	0.470	
Clinical stage				
Stage I - II (n=62)	128.76± 22.08	3.29± 0.49	26(41.94)	36(58.06)
Stage III-IV (n=38)	138.75± 26.39	3.56± 0.61	28(73.68)	10(26.32)
t/ $\chi^2$	2.903	3.451	9.560	
P	0.004	0.001	0.002	
Lymph node metastasis				
With(n=35)	137.07± 25.56	3.59± 0.64	25(71.43)	10(28.57)
Without(n=65)	130.12± 22.60	3.28± 0.47	29(44.62)	36(55.38)
t/ $\chi^2$	2.037	3.904	6.585	
P	0.043	<0.001	0.010	

表 3 HE4、ALDH1 水平、CD44 阳性表达率与病理特征的相关性结果

Table 3 Correlation analysis of HE4 and ALDH1 levels, CD44 positive expression rate, and pathological characteristics

Indicators	HE4 level		ALDH1 level		CD44 positive expression rate	
	r	P	r	P	r	P
Clinical stage	0.432	0.003	0.591	0.001	0.506	0.002
Lymph node metastasis	0.409	0.004	0.584	0.001	0.488	0.003

表 4 HE4、ALDH1、CD44 及联合 3 项指标鉴别卵巢恶性肿瘤的效能

Table 4 Performance of HE4, ALDH1, CD44, and their combination in distinguishing benign and malignant ovarian tumors

Variables	Optimal cut-off values	AUC	Standard error	Progressive Sig	95%CI	Youden index	Specificity (%)	Sensitivity (%)
HE4	117.535 pmol/L	0.837	0.028	0.000	0.781~0.892	0.610	81.00	80.00
ALDH1	3.155 ng/L	0.768	0.034	0.000	0.702~0.835	0.460	71.00	75.00
CD44	-	0.610	0.040	0.007	0.532~0.688	0.220	68.00	54.00
Combination of the three	-	0.910	0.023	0.000	0.864~0.956	0.720	81.00	91.00

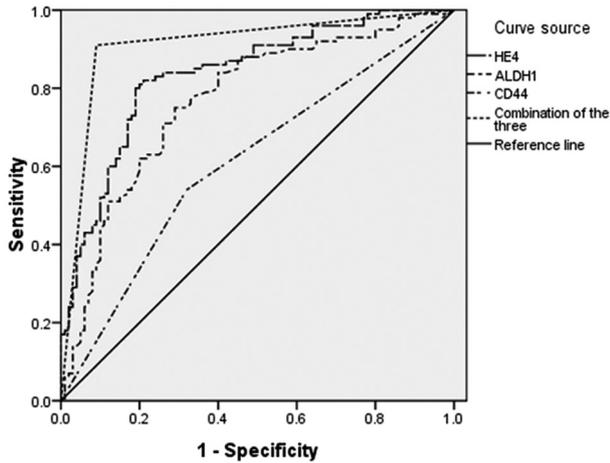


图 1 HE4、ALDH1、CD44 及联合 3 项指标鉴别卵巢恶性肿瘤的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of HE4, ALDH1, CD44, and their combination to differentiate benign and malignant ovarian tumors

### 3 讨论

当前卵巢癌的致病机制尚未明晰,普遍认为其与患者的生活习惯、遗传及环境等因素密切相关,尽管临床手术、放疗等技术不断提升,仍存在 50%以上的卵巢癌患者预后水平较差<sup>[11,12]</sup>。既往研究<sup>[13]</sup>报道,卵巢癌患者机体肿瘤细胞发生增殖、侵袭及转移等过程需在多因素、多步骤条件下完成,其中涉及多种细胞因子表达水平异常,因此通过检测相关因子的表达情况能间接反映病理状态,进而辅助临床进行病情评估与诊断。HE4 是一类新型的卵巢肿瘤血清标志物,已有研究<sup>[14]</sup>通过动物实验证实,卵巢标准细胞株敲除 HE4 基因后,其表皮生长因子对应受体的磷酸化过程会受阻,且 HE4 诊断卵巢癌的准确率高于 CA125。ALDH1 是与干细胞干性密切相关一类肿瘤标志物,可促进干细胞分化早期中视黄酸的合成,从而调控细胞增殖、分化与凋亡等生理过程<sup>[15,16]</sup>。CD44 作为分离及鉴定肿瘤干细胞的标记物,可与机体内透明质酸发生特异性结合,进而介导细胞与细胞、细胞与间质的特异性粘连过程,同时还能促进淋巴细胞转移,在卵巢癌、乳腺癌等恶性肿瘤的增殖、转移等过程中发挥重要的调控作用<sup>[17]</sup>。

本研究通过对比卵巢癌、卵巢良性肿瘤及正常女性的 HE4、ALDH1、CD44 表达情况,结果显示,恶性组患者的 HE4、ALDH1 水平及 CD44 阳性表达率均高于良性组与对照组 ( $P <$

0.05),良性组患者的 HE4、ALDH1 水平及 CD44 阳性表达率高于对照组 ( $P < 0.05$ ),说明与正常女性及卵巢良性肿瘤患者比较,卵巢恶性肿瘤患者血清中 HE4、ALDH1 及组织中 CD44 均呈现高表达。杨铎琦<sup>[18]</sup>等研究发现卵巢癌患者血清 HE4 水平高于卵巢良性肿瘤患者;王刚华<sup>[19]</sup>等研究显示卵巢癌患者血清 ALDH1 水平呈现高表达;梁运霞<sup>[20]</sup>等研究发现卵巢癌患者卵巢组织中 CD44 表达水平明显上调,可作为患者预后不良的生物学标志物,均与本研究结果一致。可能的原因在于转录因子 Sp1 受卵巢癌患者组织特异性因子的影响,使 HE4 基因转录活性发生异常,刺激 HE4 高表达,进而促进患者卵巢肿瘤细胞的生长及繁殖;ALDH1 能够诱导卵巢癌患者病灶内结构蛋白脱氢,进而刺激肿瘤恶化;CD44 能通过促进卵巢肿瘤干细胞中部分基因的表达,进而刺激肿瘤细胞增殖与分化过程,诱发癌变,因此表现为卵巢癌患者 HE4、ALDH1 及 CD44 表达上调<sup>[21,22]</sup>。本研究结果还显示,与临床分期为 I~II 期、未发生淋巴转移的患者比较,临床分期为 III~IV 期、发生淋巴转移的卵巢癌患者 HE4、ALDH1 水平及 CD44 阳性表达率更高 ( $P < 0.05$ ),Spearman 相关性分析结果显示,HE4、ALDH1 水平及 CD44 阳性表达率均与卵巢癌患者临床分期、淋巴转移成正相关 ( $P < 0.05$ ),提示 HE4、ALDH1 及 CD44 表达水平与卵巢癌患者临床分期、淋巴转移密切相关。这是因为随着卵巢癌患者血清 HE4、ALDH1 表达水平上调,癌细胞浸润能力与粘附性会随之增加,使得肿瘤细胞与内皮细胞之间的连结更为紧密,同时会促进肿瘤细胞突破卵巢基底膜组织,最终刺激肿瘤不断生长并形成转移灶,表现为病情进展,淋巴转移率增加<sup>[23,24]</sup>。此外 CD44 阳性表达率升高在一定程度上能反映患者卵巢癌细胞的增殖与分化能力提高,从而利于肿瘤细胞生长与转移<sup>[25]</sup>。

ROC 特征曲线结果显示,HE4、ALDH1、CD44 鉴别卵巢恶性肿瘤的曲线下面积(AUC)分别为 0.837、0.768 及 0.610,采用 3 项指标联合(并联)鉴别卵巢良恶性肿瘤的 AUC 及敏感度均高于单一指标诊断 ( $P < 0.05$ ),提示 HE4、ALDH1 联合 CD44 对卵巢良恶性肿瘤具有较高的鉴别诊断价值。这是因为多种指标相结合能够互为补充,发挥协同增效作用,增加临床对卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断效能,因此建议临床针对卵巢肿瘤患者密切监测上述指标水平,并及时给予针对性处理策略,以提高患者的预后水平。本研究局限性在于样本量较少,同时 HE4、ALDH1 及 CD44 对卵巢癌的具体致病机制尚未明晰,相关结论有待进一步论证。

综上所述,卵巢恶性肿瘤患者血清中 HE4、ALDH1 及组织

中CD44均呈现高表达,且表达水平与卵巢癌患者临床分期、淋巴转移密切相关,HE4、ALDH1联合CD44检测对卵巢恶性肿瘤具有较高的鉴别诊断价值,具有临床推荐价值。

#### 参考文献(References)

- [1] 张晖,连鹏,杨璐,等. DCE-MRI半定量参数联合血清学指标鉴别卵巢交界性肿瘤和上皮性卵巢癌的价值[J]. 重庆医学, 2021, 50(14): 2402-2406, 2411
- [2] Wei H, Guo J, Sun X, et al. Discovery of Natural Ursane-type SENP1 Inhibitors and the Platinum Resistance Reversal Activity Against Human Ovarian Cancer Cells: A Structure-Activity Relationship Study[J]. J Nat Prod, 2022, 85(5): 1248-1255
- [3] Envelope E G A P, A C K H, B L S, et al. Incidence, treatment, and survival trends in older versus younger women with epithelial ovarian cancer from 2005 to 2018: A nationwide Danish study [J]. Gynecol Oncol, 2022, 164(1): 120-128
- [4] 王海静,高萍,张晶晶,等. NLR、PLR联合CA125对上皮性卵巢癌诊断及预后评估的研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(1): 30-32
- [5] 刘检,李敏,陆明洋,等. 卵巢癌患者血液NLR, CA125, HE4水平联合检测的实验诊断和预后价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 28-32
- [6] 陈洁,陈香,郭艳雪,等. ALDH1、ErbB2表达与上皮性卵巢癌组织临床病理特征和预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(8): 1265-1268
- [7] 刘蓉,王德刚. 卵巢癌组织中SIRT-1、CD44的表达及临床意义[J]. 检验医学, 2022, 37(7): 632-635
- [8] 杜伊林,周琦,叶学正,等. 良性、交界性和恶性卵巢上皮性肿瘤超声鉴别诊断探讨[J]. 中华超声影像学杂志, 2004, 13(6): 446-449
- [9] 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(7): 739-749
- [10] 董亚娜,郭宝中,侯晶晶,等. 松果菊苷抑制卵巢癌SKOV3细胞的增殖、侵袭和干细胞样特性[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(10): 1289-1295
- [11] 赵爱月,苏云霞,傅德强. MiR-4772通过调控卵巢癌免疫相关基因改变肿瘤免疫微环境[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(11): 1638-1645
- [12] 高璐,孙静莉. 跨膜蛋白16F通过上调细胞周期蛋白D1的表达促进卵巢癌细胞增殖和侵袭的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(15): 1770-1773
- [13] 贾纪云,胡晓明,邢向茹. 术前NLR、PLR、血清CEA与上皮性卵巢癌病理特征的关系及对预后的临床预测价值[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(8): 1359-1362
- [14] 葛京京,徐红霞,谢丽霞,等. 人浆液性卵巢癌细胞体外培养体系的建立及其在化疗药物敏感性检测中的应用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(4): 999-1007
- [15] 陈永香,杨梦月,彭仁国,等. 靶向阻断CXCR4对上皮性卵巢癌细胞CD44和CD133表达的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(4): 410-414, 446
- [16] 李承秋. ALDH1和PLK4蛋白表达水平变化与卵巢肿瘤良恶性的关系[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(1): 38-41
- [17] 钱俏红,陈瑞芳,李晶,等. 去甲斑蝥素通过调节Hedgehog信号通路对卵巢癌耐药细胞株肿瘤干细胞活性的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2926-2930
- [18] 杨琦琦,敬敏,杨堃,等. 血清TK1、CA125、HE4对卵巢癌诊断的价值研究[J]. 河北医药, 2022, 44(15): 2350-2353
- [19] 王刚华,董晓红,刘惠,等. 术前外周血纤维蛋白原/白蛋白比值与乙醛脱氢酶1水平在卵巢癌患者中的预后意义[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(1): 121-124
- [20] 梁运霞,张玉文,秦珍珠,等. STAT2、CD24和CD44在卵巢癌组织中的表达及其与卵巢癌临床病理特征的关系[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2021, 30(4): 354-358
- [21] 周利,宣之东,李秀娟. 超声联合CA125、HE4检测对卵巢性索间质肿瘤的诊断分析[J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(3): 545-549
- [22] 刘守燕,朱景瑞,李培培,等. 肿瘤干细胞标记物乙醛脱氢酶1和巢蛋白与卵巢癌患者临床特征及预后的相关性分析[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(18): 3261-3266
- [23] 王琳琳,刘忠杰,蔺春红. Finkler超声评分联合血流阻力指数和HE4对老年卵巢癌患者诊断和化疗疗效评估[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(2): 279-282
- [24] 宋涛涛,李梦一,袁冰凡,等. 小檗碱通过抑制ALDH1活性降低卵巢癌细胞药物转运蛋白的表达逆转紫杉醇耐药[J]. 中国药师, 2022, 25(7): 1144-1150
- [25] 霍叶琳,王月,安娜,等. TIM-3基因在上皮性卵巢癌中高表达并促进癌细胞的增殖和迁移[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(2): 190-200

(上接第4650页)

- [20] 时文凤,曹艳,曹国胜,等. 矿物药石膏的研究进展[J]. 中药材, 2021, 44(7): 1793-1796
- [21] Li W, Liu YJ, Zhao XL, et al. Th1/Th2 Cytokine Profile and Its Diagnostic Value in Mycoplasma pneumoniae Pneumonia [J]. Iran J Pediatr, 2016, 26(1): e3807
- [22] 郭靖,刘亚楠,郝明明,等. 哮喘患儿合并肺炎支原体感染免疫状态及Th1/Th2平衡的变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 1412-1416
- [23] Zhang Y, Zhang Y, Gu W, et al. Th1/Th2 cell differentiation and molecular signals[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 48(841): 15-44
- [24] Butcher MJ, Zhu J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice[J]. Fac Rev, 2021, 2(10): 30
- [25] 王文学,郭亚雄,胡静雪. 麻杏石甘汤治疗肺炎支原体肺炎的疗效及机理研究[J]. 西南国防医药, 2019, 29(4): 493-495