

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.017

上皮性卵巢癌患者血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 与卡铂耐药和预后的关系研究 *

胡丽花¹ 袁 明² 赵嫦娥¹ 王亚莉¹ 宋成文^{1Δ}

(1 中部战区总医院妇产科 湖北 武汉 430061; 2 华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科 湖北 武汉 430030)

摘要 目的: 研究上皮性卵巢癌(EOC)患者血清癌抗原 125(CA125)、胰岛素生长因子 1(IGF1)、膜联蛋白 A3(Annexin A3)、人附睾蛋白 4(HE4)与卡铂耐药和预后的关系。**方法:** 选取 2015 年 4 月~2018 年 4 月期间中部战区总医院收治的 100 例 EOC 患者, 均接受以卡铂为主的化疗方案治疗, 将其按照是否出现卡铂耐药分成耐药组 25 例及无耐药组 75 例。检测并比较两组血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 水平, 比较两组的基线资料, 通过多因素 Logistic 回归分析 EOC 患者卡铂耐药的影响因素。此外, 对所有患者均进行 3 年随访, 根据预后差异将其分为死亡组 49 例和存活组 51 例, 比较两组血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 水平差异。**结果:** 耐药组血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 水平均高于无耐药组($P<0.05$)。耐药组 FIGO 分期为 III~IV 期的人数占比高于无耐药组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示: 血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 水平较高以及 FIGO 分期 III~IV 期是 EOC 患者卡铂耐药的危险因素 ($P<0.05$)。死亡组血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 水平均高于存活组 ($P<0.05$)。**结论:** 血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 水平升高是 EOC 患者卡铂耐药的影响因素, 并可能与 EOC 患者预后不良有关。**关键词:** 上皮性卵巢癌; 卡铂; 耐药; CA125; IGF1; Annexin A3; HE4; 预后

中图分类号: R737.31 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2022)18-3494-05

Relationship Study between Serum CA125, IGF1, Annexin A3, HE4 and Carboplatin Resistance and Prognosis in Patients with Epithelial Ovarian Cancer*

HU Li-hua¹, YUAN Ming², ZHAO Chang-e¹, WANG Ya-li¹, SONG Cheng-wen^{1Δ}

(1 Department of Obstetrics and Gynecology, Central Theater General Hospital, Wuhan, Hubei, 430061, China;

2 Department of Obstetrics and Gynecology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430030, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between serum cancer antigen 125 (CA125), insulin growth factor 1 (IGF1), Annexin A3, human epididymal protein 4 (HE4) and carboplatin resistance and prognosis in patients with epithelial ovarian cancer (EOC). **Methods:** 100 patients with EOC who were admitted to Central Theater General Hospital from April 2015 to April 2018 were selected, all patients were treated with carboplatin based chemotherapy. They were divided into drug-resistant group with 25 cases and non drug-resistant group with 75 cases according to whether there was carboplatin resistance. The levels of serum CA125, IGF1, Annexin A3 and HE4 in the two groups were detected and compared. The baseline data of the two groups were compared. The influencing factors of carboplatin resistance in patients with EOC were analyzed by multivariate Logistic regression. In addition, all patients were followed up for 3 years. According to the difference of prognosis, they were divided into 49 cases in the death group and 51 cases in the survival group. The levels of serum CA125, IGF1, Annexin A3 and HE4 were compared between the two groups. **Results:** The levels of serum CA125, IGF1, Annexin A3 and HE4 in drug-resistant group were higher than those in non drug-resistant group ($P<0.05$). The proportion of FIGO stage III ~ IV stage in drug-resistant group was higher than that in non drug-resistant group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the high levels of serum CA125, IGF1, Annexin A3 and HE4 and FIGO stage III ~ IV were the risk factors of carboplatin resistance in patients with EOC ($P<0.05$). The levels of serum CA125, IGF1, Annexin A3 and HE4 in the death group were higher than those in the survival group ($P<0.05$). **Conclusions:** The elevated levels of serum CA125, IGF1, Annexin A3 and HE4 are the influencing factors of carboplatin resistance in patients with EOC, and which may be related to the poor prognosis of patients with EOC.

Key words: Epithelial ovarian cancer; Carboplatin; Drug resistance; CA125; IGF1; Annexin A3; HE4; Prognosis

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

Article ID: 1673-6273(2022)18-3494-05

* 基金项目: 湖北省卫生计生委联合基金项目(WJ2018H0089)

作者简介: 胡丽花(1980-), 女, 本科, 主治医师, 从事妇产方向的研究, E-mail: cc522365670@163.com

Δ 通讯作者: 宋成文(1970-), 女, 硕士, 副主任医师, 从事妇产方向的研究, E-mail: 774560805@qq.com

(收稿日期: 2022-03-06 接受日期: 2022-03-29)

前言

卵巢癌属于临床上较为常见的一种生殖系统恶性肿瘤,病情往往进展快速^[1],我国每年因卵巢癌死亡病例数居妇科恶性肿瘤之首,已成为严重影响人类生命健康安全的重大疾病之一^[2]。上皮性卵巢癌(EOC)属于卵巢癌中最常见类型,病死率高,晚期患者5年生存率不足30%^[3]。化疗是EOC重要的辅助治疗方式,其中又以铂类药物为主的化疗综合治疗为主,但其对部分患者治疗效果欠佳,化疗耐药是导致治疗失败以及预后不良的关键性原因之一^[4]。癌抗原125(CA125)属于肿瘤相关抗原之一,不少研究学者发现其可提高肿瘤细胞的增殖能力以及抑制抗癌免疫应答,继而参与耐药过程^[5,6]。胰岛素生长因子1(IGF1)可通过激活MAPK以及PI3K/AKT信号通路,间接影响细胞增殖、凋亡等过程,可能参与了卵巢癌的耐药过程,其关键蛋白有望成为卵巢癌治疗的潜在靶点^[7,8]。膜联蛋白A3(Annexin A3)是近年来发现的膜联蛋白超家族的重要成员之一,其异常表达可能在肿瘤的发生、发展、转移以及耐药等过程中发挥了至关重要的作用,具有评价卵巢癌耐药性的潜在价值^[9,10]。人附睾蛋白4(HE4)属于新型卵巢癌肿瘤标志物,目前已在临床卵巢癌的诊断中得以广泛应用^[11,12]。本文通过研究上述四项血清学指标水平与EOC患者卡铂耐药和预后的关系,得出一些结论,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年4月~2018年4月期间中部战区总医院收治的100例EOC患者。年龄34~67岁,平均(48.32±6.15)岁;体重指数(BMI)17~31 kg/m²,平均(22.92±2.05)kg/m²;FIGO分期:I~II期43例,III~IV期57例;病理分型:浆液性腺癌67例,黏液性腺癌18例,透明细胞癌9例,其它6例;分化程度:低分化45例,中高分化55例。纳入标准:(1)经病理组织学检查证实为EOC;(2)入组前未接受任何形式的抗肿瘤治疗;(3)积极配合治疗,术后均接受4~6个疗程以上的以卡铂为主的联合化疗;(4)患者及其家属充分了解研究内容,签署知情同意书;(5)患者的临床资料完整。排除标准:(1)存在手术、化疗禁忌症或无法耐受治疗者;(2)合并急慢性感染;(3)合并重要脏器功能不全;(4)合并其它恶性肿瘤;(5)合并精神疾病者;(6)研究期间因故退出或失访者。中部战区总医院医学伦理委员会

已批准本研究。

1.2 治疗方案

所有患者均开展肿瘤细胞减灭术治疗,术后根据个体病情均予以卡铂为主的联合化疗方案:①紫杉醇+卡铂:紫杉醇135~200 mg/m²静脉滴注,第1 d;卡铂(AUC=3~5)静脉滴注,第2 d;以21 d为1个疗程。②环磷酰胺+卡铂:环磷酰胺500~800 mg/m²静脉滴注,第1 d;卡铂(AUC=3~5)静脉滴注,第2 d,以21 d为1个疗程。③多西他赛+卡铂:多西他赛150 mg/m²静脉滴注,第1 d;卡铂(AUC=3~5)静脉滴注,第2 d,以21 d为1个疗程。

1.3 耐药判定标准及分组

卡铂耐药判定标准^[13]:接受卡铂治疗后完全缓解,但肿瘤复发时间距末次化疗时间<6个月。根据是否出现卡铂耐药将100例患者分为耐药组25例和无耐药组75例。

1.4 研究方法

(1)血清CA125、IGF1、Annexin A3、HE4检测:采集所有患者治疗前空腹静脉血5 mL,离心处理(离心半径10 cm,离心速率3000 r/min,离心时间10 min)后取血清保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清CA125、IGF1、Annexin A3、HE4水平,操作步骤遵循试剂盒(京信帆生物技术有限公司)说明书完成。(2)预后随访及分组:对所有患者进行为期3年的随访追踪,随访方式以来院复诊、电话随访为主,随访终止事件为随访截止或患者死亡。根据最终预后差异将100例患者分为死亡组49例和存活组51例。(3)基线资料收集:通过医院病历系统收集所有患者的相关基线资料,包括年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、FIGO分期、病理分型、分化程度、产次、孕次、化疗周期等。

1.5 统计学方法

采用SPSS 27.0软件分析本研所得数据。饮酒史、吸烟史等计数资料以例(%)表示,比较采用卡方检验;血清CA125、IGF1等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用t检验;通过多因素Logistic回归分析EOC患者卡铂耐药的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 耐药组与无耐药组血清CA125、IGF1、Annexin A3、HE4水平对比

耐药组血清CA125、IGF1、Annexin A3、HE4水平均高于无耐药组($P < 0.05$),见表1。

表1 耐药组与无耐药组血清CA125、IGF1、Annexin A3、HE4水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of serum CA125, IGF1, Annexin A3 and HE4 between drug-resistant group and non drug-resistant group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CA125(kU/L)	IGF1(μ g/L)	Annexin A3(ng/ μ L)	HE4(pmol/L)
Drug-resistant group	25	1246.93±212.85	36.12±4.22	345.10±20.37	430.89±103.27
Non drug-resistant group	75	740.97±174.58	20.40±3.18	230.08±14.18	274.75±76.83
t	-	11.863	19.652	31.285	8.041
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 耐药组与无耐药组基线资料对比

耐药组FIGO分期为III~IV期人数占比高于无耐药组($P < 0.05$),两组间年龄、BMI、吸烟史、饮酒史人数占比、病理分

型、分化程度、产次、孕次、化疗周期差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表 2 耐药组与无耐药组基线资料对比

Table 2 Comparison of baseline data between drug-resistant group and non drug-resistant group

Items		Drug-resistant group (n=25)	Non drug-resistant group(n=75)	χ^2/t	P
Age(years)		49.26± 6.13	48.01± 5.88	0.911	0.365
BMI(kg/m ²)		22.87± 2.04	22.94± 2.06	0.147	0.883
Smoking history		4(16.00)	13(17.33)	0.024	0.878
Drinking history		8(32.00)	25(33.33)	0.015	0.902
FIGO stage	I ~ II stage	5(20.00)	38(50.67)	7.194	0.007
	III~IV stage	20(80.00)	37(49.33)		
Pathological classification	Serous adenocarcinoma	17(68.00)	50(66.67)	0.122	0.989
	Mucinous adenocarcinoma	4(16.00)	13(17.33)		
	Clear cell carcinoma	3(12.00)	8(10.67)		
	Other	1(4.00)	4(5.33)		
Degree of differentiation	Low differentiation	11(44.00)	34(45.33)	0.013	0.908
	Medium and high differentiation	14(56.00)	41(54.67)		
Production times(times)		2.03± 0.18	2.08± 0.15	1.371	0.173
Pregnancy times(times)		3.61± 0.26	3.66± 0.27	0.809	0.420
Chemotherapy cycle(times)		6.21± 1.03	6.24± 1.05	0.124	0.901

2.3 影响 EOC 患者卡铂耐药的多因素 Logistic 回归分析

以 EOC 患者卡铂耐药(赋值:耐药 =1,无耐药 =0)为因变量。以血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 水平以及 FIGO 分期(赋值: I ~ II 期 =0, III ~ IV 期 =1)为自变量,血清 CA125、

IGF1、Annexin A3、HE4 水平均为原值输入。多因素 Logistic 回归分析结果显示: 血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 水平较高以及 FIGO 分期 III ~ IV 期是 EOC 患者卡铂耐药的危险因素 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 影响 EOC 患者卡铂耐药的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of carboplatin resistance in patients with EOC

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
CA125	1.389	0.141	5.306	0.016	1.304	1.043~1.933
IGF1	1.834	0.253	10.305	0.000	1.589	1.145~2.478
Annexin A3	2.096	0.310	8.892	0.000	2.783	1.894~6.283
HE4	2.010	0.278	6.207	0.001	1.894	1.246~3.116
FIGO stage	1.568	0.189	7.409	0.000	1.205	1.001~3.207

2.4 死亡组与存活组血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 水平对比

死亡组血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 水平均高于存活组 ($P < 0.05$),见表 4。

表 4 死亡组与存活组血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the levels of serum CA125, IGF1, Annexin A3 and HE4 between death group and survival group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CA125(kU/L)	IGF1(μ g/L)	Annexin A3(ng/ μ L)	HE4(pmol/L)
Death group	49	1142.66± 208.39	31.50± 4.23	301.30± 18.38	399.47± 87.34
Survival group	51	844.27± 165.24	25.81± 3.26	197.47± 15.79	305.99± 72.67
t	-	7.950	7.552	30.340	5.827
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

目前,临床上针对 EOC 的治疗以个性化综合治疗为主,即对具备手术适应症的患者开展根治性手术,并辅以术前、术后放化疗或其他治疗手段,继而实现对肿瘤细胞的彻底灭杀,或抑制肿瘤转移、恶化进程,从而达到改善患者预后的目的^[14-16]。其中化疗是绝大部分 EOC 患者治疗过程中不可或缺的治疗手段,而患者对化疗药物的敏感性直接影响整体治疗方案的疗效^[17,18]。随着研究的不断深入,越来越多的学者指出铂类耐药基因或蛋白均是影响癌症患者治疗效果的因素之一,而是否对铂类耐药直接决定了患者治疗方案的选择^[19,21]。由此可见,对 EOC 患者治疗前进行相关耐药标志物的检测显得尤为重要,可为临床化疗方案的选取提供指导依据。

本文结果发现,耐药组血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 水平均高于无耐药组。且经多因素 Logistic 回归分析发现:血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 水平较高是 EOC 患者卡铂耐药的危险因素。提示血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 具有成为预测 EOC 患者卡铂耐药标志物的潜力。究其原因,CA125 是一种糖蛋白,正常生理状态下其不会进入血液循环,因此在血浆内的浓度较低,而 EOC 患者因肿瘤细胞对上皮基底膜完整性产生了破坏,继而导致 CA125 顺利进入血液循环,并表现出异常高表达,且其表达水平的升高往往反映了患者病情的加剧,肿瘤细胞抑制免疫应答的能力增强,从而产生卡铂耐药性^[22,23]。IGF1R 及其下游 PI3K/AKT 异常活化可能参与了耐药性的发生过程,其中纯化的 IGF1 可促使 IGF1R 的激活,从而导致多个卵巢细胞系出现对铂类的耐药^[24,25]。Annexin A3 属于钙离子依赖性磷脂结合蛋白家族重要成员之一,在肿瘤发生、转移以及耐药性中均扮演着至关重要的角色。这在既往相关研究中得到有力佐证^[26,27],其主要耐药机制可能是降低了肿瘤细胞内铂含量以及铂-DNA 结合量。然而,关于其引发 EOC 患者铂类耐药的具体作用机制尚未完全明确,也为今后的研究指明了方向。HE4 可通过调控肿瘤细胞周期,促使其从 G1 期跳跃至 S 期,以此维持肿瘤细胞的活力,促进细胞的增殖,同时对细胞凋亡产生抑制作用,且有效提高肿瘤细胞对药物治疗的抵抗性^[28-30],因此,其表达水平可有效反映 EOC 患者卡铂耐药情况。本文结果还发现,耐药组 FIGO 分期为 III~IV 期的人数占比高于无耐药组,且多因素 Logistic 回归分析结果显示 FIGO 分期 III~IV 期是 EOC 患者卡铂耐药的危险因素。分析原因,随着 FIGO 分期的升高,患者病情普遍较为严重,肿瘤增殖、抗凋亡能力较为明显,往往抗药性较强。此外,死亡组患者的血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 水平均高于存活组。这提示了上述四项血清学指标水平和 EOC 患者的预后转归密切相关。其中主要原因可能在于:随着上述血清学指标表达水平的升高,患者对卡铂的耐药性增加,从而影响了化疗治疗效果,最终导致预后不良。

综上所述,EOC 患者血清 CA125、IGF1、Annexin A3、HE4 水平的升高会在一定程度上增加卡铂耐药率,且会对预后转归造成负面影响,通过检测上述指标水平,可为临床化疗方案的制定提供一定的指导依据。

参考文献(References)

- [1] Alegría-Baños JA, Jiménez-López JC, Vergara-Castañeda 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): 96-97
- [2] 黄海涛,陈姝玉,耿旭,等. 2005-2016 年中国女性卵巢癌发病及死亡趋势研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(8): 990-994
- [3] 王学芹,满霞霞,刘东珍,等. 晚期上皮性卵巢癌患者 5 年生存率的影响因素[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(24): 4837-4839
- [4] 冯利园,李力. 去甲基化药物治疗卵巢上皮性癌化疗耐药的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(5): 357-360
- [5] Liao YC, Ou YC, Wu CH, et al. CA125 normalization within 60 days as an independent prognostic factor for patients with advanced epithelial ovarian cancer[J]. Cancer Biomark, 2021, 32(4): 559-567
- [6] Cui Y, Shi S, Zhang S, et al. Application value of Doppler ultrasound combined with CA125 and CA19.9 in the early diagnosis of epithelial ovarian cancer[J]. J BUON, 2021, 26(5): 1802-1808
- [7] Hoffmann M, Gogola J, Ptak A. Adiponectin Reverses the Proliferative Effects of Estradiol and IGF-1 in Human Epithelial Ovarian Cancer Cells by Downregulating the Expression of Their Receptors[J]. Horm Cancer, 2018, 9(3): 166-174
- [8] Somri-Gannam L, Meisel-Sharon S, Hantisteanu S, et al. IGF1R Axis Inhibition Restores Dendritic Cell Antitumor Response in Ovarian Cancer[J]. Transl Oncol, 2020, 13(8): 100790-100791
- [9] Zhang Z, Deng M, Huang J, et al. Microglial annexin A3 downregulation alleviates bone cancer-induced pain through inhibiting the Hif-1 α /vascular endothelial growth factor signaling pathway [J]. Pain, 2020, 161(12): 2750-2762
- [10] Jin Y, Feng LP, Jiang X, et al. Annexin A3 Is a Potential Predictor of Platinum Resistance in Epithelial Ovarian Cancer Patients in a Prospective Cohort[J]. J Cancer, 2015, 6(7): 678-685
- [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): 47-48
- [12] Muinao T, Deka Boruah HP, Pal M. Diagnostic and Prognostic Biomarkers in ovarian cancer and the potential roles of cancer stem cells - An updated review[J]. Exp Cell Res, 2018, 362(1): 1-10
- [13] Muallem MZ, Schouli J, Richter R, et al. Pre-operative serum CA125, peritoneal cancer index and intra-operative mapping score as predictors of surgical results in primary epithelial ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2020, 30(1): 62-66
- [14] Rong Y, Li L. Early clearance of serum HE4 and CA125, in predicting platinum sensitivity and prognosis in epithelial ovarian cancer [J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1): 2-3
- [15] Lorusso D, Guy H, Samyshkin Y, et al. Feasibility Study of a Network Meta-Analysis and Unanchored Population-Adjusted Indirect Treatment Comparison of Niraparib, Olaparib, and Bevacizumab as Maintenance Therapies in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(5): 1285
- [16] 张金莲,覃世运,陈美娟,等. 2 种化疗方案治疗晚期上皮性卵巢癌的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(12): 79-82
- [17] 马丽芳,邹冬玲. 阿帕替尼用于铂耐药复发卵巢癌二线以上化疗后维持治疗的临床观察 [J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(6): 659-661

- [18] 刘芳, 李正伟, 杨利华, 等. 多药耐药基因 1、DNA 拓扑异构酶 II、第 10 号染色体缺失性磷酸酶 - 张力蛋白同源物基因、凋亡抑制基因对上皮性卵巢癌患者化疗效果及预后的预测价值[J]. 中国医刊, 2021, 56(12): 1352-1357
- [19] Leung SOA, Konstantinopoulos PA. Advances in the treatment of platinum resistant epithelial ovarian cancer: an update on standard and experimental therapies [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2021, 30(7): 695-707
- [20] 刘芳, 宋玉芳. 多药耐药基因表达与上皮性卵巢癌化疗耐药的相关性[J]. 中国医刊, 2021, 56(5): 561-564
- [21] Yang L, Xie HJ, Li YY, et al. Molecular mechanisms of platinum based chemotherapy resistance in ovarian cancer (Review)[J]. Oncol Rep, 2022, 47(4): 82
- [22] Lee SS, Park JS, Lee KB, et al. Diagnostic Performance of F-18 FDG PET/CT Compared with CA125, HE4, and ROMA for Epithelial Ovarian Cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2021, 22(4): 1123-1127
- [23] 孔聪聪, 孙礼媛, 梁田, 等. 结合 CA-125, PA, 腹水, 卵巢癌侧性建立人工神经网络模型对上皮性卵巢癌结直肠转移进行预测诊断[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(6): 1093-1098
- [24] Wang X, Zhu Q, Lin Y, et al. Crosstalk between TEMs and endothelial cells modulates angiogenesis and metastasis via IGF1-IGF1R signalling in epithelial ovarian cancer [J]. Br J Cancer, 2017, 117(9): 1371-1382
- [25] Liu L, Wang X, Li X, et al. Upregulation of IGF1 by tumor-associated macrophages promotes the proliferation and migration of epithelial ovarian cancer cells[J]. Oncol Rep, 2018, 39(2): 818-826
- [26] Du R, Liu B, Zhou L, et al. Downregulation of annexin A3 inhibits tumor metastasis and decreases drug resistance in breast cancer[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 126-128
- [27] Xu R, Yin J, Zhang Y, et al. Annexin A3 depletion overcomes resistance to oxaliplatin in colorectal cancer via the MAPK signaling pathway[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9): 14585-14593
- [28] Gao J, Zhu L, Zhuang H, et al. Human Epididymis Protein 4 and Lewis y Enhance Chemotherapeutic Resistance in Epithelial Ovarian Cancer Through the p38 MAPK Pathway [J]. Adv Ther, 2022, 39(1): 360-378
- [29] Aarenstrup Karlsen M, Høgdall C, Nedergaard L, et al. HE4 as a predictor of adjuvant chemotherapy resistance and survival in patients with epithelial ovarian cancer[J]. APMIS, 2016, 124(12): 1038-1045
- [30] Steffensen KD, Waldstrøm M, Brandslund I, et al. The prognostic and predictive value of combined HE4 and CA-125 in ovarian cancer patients[J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(9): 1474-1482

(上接第 3503 页)

- [23] 程全科, 王凯, 朱向伟. 吉西他滨膀胱灌注化疗对非肌层浸润性膀胱癌患者经尿道膀胱肿瘤电切术后复发的影响 [J]. 癌症进展, 2021, 19(3): 268-271
- [24] 贾毅, 李守宾, 刘俊江, 等. 经尿道针状电极膀胱肿瘤整块切除术降低非肌层浸润性膀胱癌术后复发率的研究[J]. 微创泌尿外科杂志, 2020, 9(4): 110-114
- [25] 厉迪峰, 阮瑜, 周必发. 非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制与复发的相关性研究[J]. 中国性科学, 2020, 29(6): 4-8
- [26] 王磊, 唐启胜, 张波. 非肌层浸润性膀胱癌根治性膀胱切除术后尿道癌发生特征及危险因素的 Cox 回归分析[J]. 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(3): 196-199, 210
- [27] 陈冠球, 黄治鑫, 张朴, 等. 非肌层浸润性膀胱癌患者肿瘤残留及二次电切术后复发和进展的单中心因素分析[J]. 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(11): 838-842
- [28] 李蓉, 姜新, 金玉明, 等. 浸润性膀胱癌患者血清高尔基体磷酸化蛋白 3 和内皮生长因子水平与临床病理特征和术后生存率的关系研究[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(5): 103-106
- [29] 于浩, 李锴文, 胡海龙, 等. 膀胱灌注国产卡介苗对比表柔比星预防中高危 NMIBC 复发的多中心、随机、对照研究 2 年疗效报告及复发风险因素分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2020, 41(10): 724-730
- [30] 周正兴, 陈红兵, 程冬, 等. 经尿道膀胱肿瘤切除术结合髂动脉灌注化疗治疗复发浸润性膀胱肿瘤 24 例临床观察 [J]. 安徽医药, 2015, 19(4): 712-713, 714