

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.18.020

奥拉帕尼联合 GEMOX 化疗方案对晚期卵巢癌血管生成和细胞凋亡的影响

葛曦茜

复旦大学附属妇产科医院妇科,上海 200090

摘要:目的 观察奥拉帕尼联合 GEMOX 化疗方案对晚期卵巢癌的疗效,及其对血管生成和细胞凋亡的影响。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2020 年 1 月在该院接受治疗的 96 例晚期卵巢癌患者作为研究对象,根据随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组 48 例。对照组予以 GEMOX 方案化疗,观察组在对照组的基础上予以奥拉帕尼治疗。观察 2 组治疗效果、不良反应及治疗前后血清糖类抗原(CA)125、 β -绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、人附睾蛋白(HE)-4、癌胚抗原(CEA)、血管生成素(Ang)-2、血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素酪氨酸激酶蛋白受体(Tie)-2、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、程序化死亡因子(PDCD)-5、B 淋巴细胞瘤基因(Bcl)-2、Bcl-2 相关 X(Bax)和 Bcl-2 结合抗凋亡基因(Bag)-1 水平的变化。**结果** 观察组的客观有效率、疾病控制率为 43.75%、77.08%,高于对照组的 18.75%、47.92% ($P < 0.05$)。观察组的胃肠道反应发生率为 66.67%,高于对照组的 41.67% ($P < 0.05$)。2 组治疗前血清 CA125、 β -HCG、HE-4、CEA、Ang-2、VEGF、Tie-2、MIF、Bax、PDCD-5、Bcl-2 和 Bag-1 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组治疗后血清 Bax、PDCD-5 水平较治疗前明显升高 ($P < 0.05$),而 CA125、 β -HCG、HE-4、CEA、Ang-2、VEGF、Tie-2、MIF、Bcl-2 和 Bag-1 水平较治疗前明显降低 ($P < 0.05$),且观察组升高或降低的程度较对照组更为明显 ($P < 0.05$)。**结论** 奥拉帕尼能够提高 GEMOX 化疗方案治疗晚期卵巢癌的疗效,其作用机制可能与肿瘤血管生成受到抑制和细胞凋亡增加有关。

关键词: 卵巢癌; 细胞凋亡; 细胞因子; 化疗; 靶向治疗

中图法分类号: R737.31

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)18-2703-05

Effect of olaparib combined with GEMOX chemotherapy regimen on angiogenesis and apoptosis in advanced ovarian cancer

GE Xiqian

Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200090, China

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of olaparib combined with GEMOX chemotherapy regimen on advanced ovarian cancer and its effect on angiogenesis and apoptosis. **Methods** A total of 96 patients with advanced ovarian cancer who were treated in the hospital from January 2018 to January 2020 were selected as research objects. According to the random number table method, they were divided into observation group and control group, with 48 cases in each group. The control group was treated with GEMOX chemotherapy, and the observation group was treated with olaparib on the basis of the control group. The therapeutic effects, adverse reactions and the changes of serum carbohydrate antigen (CA) 125, β -Chorionic gonadotropin (β -HCG), human epididymal protein (He)-4, carcinoembryonic antigen (CEA), angiopoietin (Ang)-2, vascular endothelial growth factor (VEGF), angiopoietin tyrosine kinase protein receptor (TIE)-2, macrophage migration inhibitory factor (MIF), programmed death factor (PDCD)-5, B lymphocytoma gene (BCL)-2, BCL-2 related X (Bax) and Bcl-2 binding anti apoptotic gene (Bag)-1 levels before and after treatment were observed. **Results** The objective effective rate and disease control rate of the observation group were 43.75% and 77.08%, which were higher than 18.75% and 47.92% of the control group ($P < 0.05$). The incidence of gastrointestinal reactions in the observation group was 66.67%, which was higher than 41.67% in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of serum CA125, β -HCG, HE-4, CEA, Ang-2, VEGF, Tie-2, MIF, Bax, PDCD-5, Bcl-2 and Bag-1 between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The levels of serum

作者简介: 葛曦茜,女,护师,主要从事妇科恶性肿瘤临床干预研究。

本文引用格式: 葛曦茜. 奥拉帕尼联合 GEMOX 化疗方案对晚期卵巢癌血管生成和细胞凋亡的影响[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(18): 2703-2707.

Bax and PDCD-5 levels in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), while CA125, β -HCG, HE-4, CEA, Ang-2, VEGF, Tie-2, MIF, Bcl-2 and Bag-1 were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the degree of increase or decrease in the observation group was more significant than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Olaparib can improve the efficacy of GEMOX chemotherapy regimen in the treatment of advanced ovarian cancer, and its mechanism of action may be related to the inhibition of tumor angiogenesis and the increase of cell apoptosis.

Key words: ovarian cancer; apoptosis; cytokines; chemotherapy; targeted therapy

卵巢癌是妇科的常见恶性肿瘤之一,仅次于宫颈癌和子宫内膜癌,位于妇科肿瘤的第 3 位。由于其恶性程度较高,总体预后极差,死亡率高居妇科恶性肿瘤之首,近年来其发病率呈逐年增高的趋势^[1]。由于卵巢位置较深,发病时往往没有任何症状,并且缺乏早期特异性的诊断指标,早期诊断率较低。70% 的患者在确诊时已经属于晚期,手术难以彻底切除,因此术后需要联合化疗。化疗现在最主要的问题是有 25% 的患者出现耐药^[2],而三线化疗方案对疾病的缓解率仅为 25.7%^[3],故晚期卵巢癌的治疗仍是需要突破的重要瓶颈。随着基础医学不断深入,多种新型治疗手段运用于临床,主要包括靶向治疗、生物治疗和免疫治疗等,其中靶向治疗在临床运用具有较好的疗效,尤其抗新生血管的靶向药物在治疗肿瘤的过程中取得了较好的临床疗效,新生血管与恶性肿瘤具有密切的联系^[4]。血管生成过程中往往受到细胞因子的调控,如血管内皮生长因子(VEGF)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、血管生成素(Ang)和血管生成素酪氨酸激酶蛋白受体(Tie)-2 等因子^[5]。贝伐珠单抗是比较经典的抗血管生成药物,通过抑制血管的生成起到抗肿瘤生长作用,临床上已经广泛运用于卵巢癌和结直肠癌的辅助治疗^[6-7]。本研究采用奥拉帕尼治疗晚期卵巢癌,观察其疗效及其对血管生成和细胞凋亡的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2020 年 1 月在本院接受治疗的 96 例晚期卵巢癌患者作为研究对象。纳入标准:所有患者经病理学确诊为晚期卵巢癌,病理 TNM 分期为 III~IV 期;首次确诊且未行化疗或者放疗的患者;卵巢原发恶性肿瘤患者。排除标准:对治疗药物过敏的患者;近 6 个月接受放疗、化疗和免疫治疗的患者;血液性疾病和免疫性疾病患者;哺乳期妇女和孕妇;心、肝和肺等重要脏器功能不全者;肿瘤出现中枢神经系统转移者;其他恶性肿瘤患者。根据随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组 48 例。观察组年龄 40~79 岁、平均(56.43±8.87)岁,体质量 45~72 kg、平均(57.68±7.68)kg;对照组年龄 41~76 岁、平均(55.87±9.45)岁,体质量 42~76 kg、平均(57.01±8.37)kg。2 组患者年龄

和体质量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者均知晓本研究并签署知情同意书。本研究经医院医学伦理学委员会审核批准。

1.2 治疗方法及疗效评价 患者入院后予以完善化疗前检查,确保无化疗禁忌,化疗前予以止吐治疗。对照组予以 GEMOX 方案化疗:吉西他滨 1 000 mg/m²,静脉滴注,在化疗第 1 天和第 8 天使用;奥沙利铂 130 mg/m²,静脉滴注,在化疗第 1 天使用。在化疗期间严密观察不良反应,并且避免受凉和接触冷食等,3 周为 1 个疗程,总共 3 个疗程。观察组在对照组的基础上予以奥拉帕尼 500 mg 口服,每天 1 次,连续使用 2 周后患者如无明显不良反应,可以提高剂量到 750 mg,每天 1 次,直到病情进展或者不能耐受为止。化疗期间严密监测生化指标,在疗程结束时,根据实体肿瘤疗效评价标准版(RECIST 1.1)进行疗效评估,评价标准:肿瘤消失,全部病理性淋巴结短直径必须减少至 1 cm 以下为完全缓解(CR);治疗后肿瘤直径之和较化疗前减少 30% 以上为部分缓解(PR);治疗后肿瘤直径之和较治疗前增加不低于 20%,并且直径之和的绝对增加值不小于 5 mm 或者有新病灶的出现为疾病进展(PD);肿瘤介于 PR 和 PD 两者之间的为疾病稳定(SD)。病根据疗效评价计算出客观有效率(ORR)和疾病控制率(DCR)。ORR=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%;DCR=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数×100%。

1.3 标本采集和检测 分别于患者入院时和疗程结束时,采集空腹静脉血约 5 mL,静置大约 30 min,以 3 000 r/min,半径 15 cm,离心 15 min,留取上清液备用。采用化学发光微粒子分析技术检测肿瘤标志物[血清糖类抗原(CA)125、 β -绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、人附睾蛋白(HE)-4 和癌胚抗原(CEA)]水平;采用酶联免疫吸附试验检测血清血管相关因子(Ang-2、VEGF、Tie-2、MIF)和凋亡因子[程序化死亡因子(PDCD)-5、B 淋巴细胞瘤基因(Bcl)-2、BCL-2 相关 X(Bax)和 Bcl-2 结合抗凋亡基因(Bag)-1]水平。所有试剂盒均购自上海酶联生物,严格按照试剂盒说明书操作。

1.4 观察指标 观察并记录 2 组治疗效果、不良反应及治疗前后肿瘤标志物、血管相关因子和凋亡因子的

水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 对数据进行统计分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料以频数、率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验或 Fish 确切概率检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组近期治疗效果比较 观察组的 ORR、DCR 为 43.75%、77.08%,高于对照组的 18.75%、47.92% ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组近期治疗效果比较							
组别	<i>n</i>	CR (<i>n</i>)	PR (<i>n</i>)	SD (<i>n</i>)	PD (<i>n</i>)	ORR [<i>n</i> (%)]	DCR [<i>n</i> (%)]
观察组	48	3	18	16	11	21(43.75)	37(77.08)
对照组	48	0	9	14	25	9(18.75)	23(47.92)
χ^2						5.867	7.511
<i>P</i>						<0.05	<0.05

2.2 2 组治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 2 组治疗前血清 CA125、 β -HCG、HE-4 和 CEA 水平差异

无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$),且观察组较对照组降低程度更为明显 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 2 组治疗前后血清血管相关因子水平比较 2 组治疗前血清 Ang-2、VEGF、Tie-2 和 MIF 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$),且观察组较对照组降低程度更为明显 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 2 组治疗前后血清凋亡因子水平比较 2 组治疗前血清 Bax、PDCD-5、Bcl-2 和 Bag-1 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后 Bax 和 PDCD-5 水平均较治疗前明显升高 ($P < 0.05$),而 Bcl-2 和 Bag-1 水平则较治疗前降低 ($P < 0.05$),观察组较对照组升高或降低的程度更为明显 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 2 组不良反应发生情况的比较 观察组的胃肠道反应发生率为 66.67% (32/48),高于对照组的 41.67% (20/48) ($P < 0.05$),2 组进行对症治疗后均能缓解。2 组肝功能损害、心脏毒性、过敏反应、神经系统毒性和骨髓抑制的发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 5。

表 2 2 组治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)									
组别	<i>n</i>	CA125(U/L)		β -HCG(mU/mL)		HE-4(pmol/L)		CEA(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	236.58±28.37	46.98±7.64 ^a	23.72±5.68	4.86±1.48 ^a	24.92±5.67	3.16±1.24 ^a	35.62±5.94	5.94±1.25 ^a
对照组	48	234.76±36.28	98.37±12.65 ^a	22.94±6.14	15.35±3.52 ^a	25.38±6.28	6.48±1.86 ^a	34.81±7.91	12.66±3.82 ^a
<i>t</i>		0.274	24.092	0.646	19.033	0.377	10.290	0.567	11.583
<i>P</i>		0.785	<0.001	0.520	<0.001	0.707	<0.001	0.572	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 2 组治疗前后血清血管相关因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)									
组别	<i>n</i>	Ang-2(mg/L)		VEGF(pg/mL)		Tie-2(mg/L)		MIF(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	4.68±0.83	2.05±0.65 ^a	37.95±4.27	15.92±4.64 ^a	35.27±4.28	24.38±2.93 ^a	21.52±3.94	10.95±1.38 ^a
对照组	48	4.87±0.96	2.82±0.73 ^a	38.37±5.18	23.76±5.06 ^a	36.18±5.24	28.64±2.38 ^a	20.95±4.27	16.64±1.57 ^a
<i>t</i>		1.037	5.458	0.434	7.912	0.932	7.819	0.680	18.859
<i>P</i>		0.302	<0.001	0.666	<0.001	0.354	<0.001	0.498	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后血清凋亡因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)									
组别	<i>n</i>	Bax(ng/mL)		PDCD-5(mU/mL)		Bcl-2(ng/mL)		Bag-1(μ g/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	4.39±1.38	16.73±2.76 ^a	0.86±0.38	2.64±0.86 ^a	2.38±0.38	0.56±0.16 ^a	40.67±8.34	7.64±1.38 ^a
对照组	48	4.28±1.16	12.67±2.68 ^a	0.91±0.41	1.96±0.78 ^a	2.43±0.45	1.25±0.39 ^a	42.72±9.68	11.67±1.67 ^a
<i>t</i>		0.423	7.312	0.620	4.058	0.588	11.340	1.112	12.888
<i>P</i>		0.674	<0.001	0.537	<0.001	0.558	<0.001	0.269	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 5 2 组不良反应发生情况比较(n)

组别	n	肝功能 损伤	心脏 毒性	过敏 反应	神经 系统毒性	胃肠道 反应	骨髓 抑制
观察组	48	2	4	1	2	32	19
对照组	48	5	9	3	4	20	23
χ^2		0.616	1.434	0.261	0.178	5.077	0.381
P		0.432	0.233	0.610	0.673	0.024	0.537

3 讨 论

晚期卵巢癌的预后差,临床上主要使用以铂类为基础的化疗方案进行治疗,但病情缓解后约有 70% 的患者出现复发^[8]。因此,寻找具有确切疗效和毒副作用小的治疗方法,已经成为学者们研究的热点。随着分子生物学和靶向治疗研究的深入,使用血管靶向药物已经成为晚期癌症重要的治疗手段,其能够提高肿瘤对化疗的敏感性,抑制肿瘤转移和延长患者的生存期。在肿瘤的发展过程中,新生血管是肿瘤发生、进展和转移的重要前提条件,阻断血管增殖的信号通路可为恶性肿瘤的治疗提供新的路径^[9]。现有的 VEGF 抑制剂贝伐珠单抗在治疗晚期卵巢癌方面效果肯定,但由于其价格较为昂贵,需要长期静脉注射,患者依从性较差。而奥拉帕尼为口服制剂,是聚腺苷二磷酸核糖聚合酶强抑制剂,主要抑制基因同源重组缺陷,具有杀伤突变癌细胞的作用^[10]。现有的临床研究证实,奥拉帕尼治疗晚期恶性肿瘤疗效较好,在胃癌的研究中能够明显延长胃癌患者的生存期和提高化疗的敏感性,在晚期卵巢癌的研究中也有零星报道^[11-12]。本研究发现,观察组的 ORR 和 DCR 均明显优于对照组,虽然奥拉帕尼治疗会增加机体胃肠道反应的发生率,但经对症治疗后患者均能耐受;2 组在肝功能损害、心脏毒性、过敏反应、神经系统毒性和骨髓抑制不良反应方面差异均无统计学意义($P>0.05$),尤其在骨髓抑制方面,需要扩大样本量,减少研究中的偏倚。本研究说明奥拉帕尼能够提高 GEMOX 化疗方案对晚期卵巢癌的疗效,虽有增加胃肠道反应的风险,但临床处理后患者均可耐受。

卵巢癌患者在疾病的发生、发展过程中可出现一系列的分子表达异常,这些指标在诊断和疗效评估中具有重要的临床价值。CA125 是一种广谱肿瘤标志物,在消化道系统和生殖系统呈高表达^[5];β-HCG 是滋养层细胞分泌的激素类标志物,β-HCG 升高时癌细胞迁移及侵袭力增强,而 β-HCG 沉默时癌细胞迁移及侵袭力下降,说明 β-HCG 与卵巢癌的迁移和侵袭具有密切关系^[13];HE-4 在卵巢癌患者中呈高表达,是预测卵巢癌预后的重要指标,其血清水平越高预后越差^[14];CEA 是肠道常见肿瘤指标,由于其缺乏特异性,往往可以作为多种肿瘤病情判断的辅助指标^[15]。本研究显示,观察组治疗后血清 CA125、β-HCG、HE-4 和 CEA 水平降低程度更为明显($P<0.05$),说明奥拉帕尼能够提高 GEMOX 化疗方案的疗效,从而降低肿瘤标志物水平。

本研究显示,观察组治疗后血清 Ang-2、VEGF、Tie-2 和 MIF 水平较治疗前降低,且降低程度较对照组更明显($P<0.05$),说明奥拉帕尼联合 GEMOX 化疗更能抑制肿瘤生长,治疗效果更佳。MIF 是具有调节免疫和炎症的生物活性物质,主要由活化的巨噬细胞、T 淋巴细胞和血管平滑肌细胞产生,其能促进金属蛋白酶和组织蛋白酶的分泌,促进细胞外基质降解和 VEGF 表达,最终促进血管的生成^[16]。VEGF 一方面可以通过血管内皮的增殖,与相关受体结合诱导新生血管产生,另一方面内皮细胞分泌金属蛋白酶和组织蛋白酶,降解细胞外基质,增加血管通透性和参与新生血管的重建,在血管损伤和修复的过程中具有重要作用,故肿瘤组织中高表达 VEGF 能够促进肿瘤血管生成和转移^[17]。Ang-2 是 Ang 家族的重要成员,与血管生成关系密切,其与内皮细胞特有的受体 Tie-2 结合后,引起血管细胞与周围细胞的分离,并参与肿瘤新生血管生成。现已经证实 Tie-2/Ang-2 系统对肿瘤患者新生血管的生成具有重要调节作用,可改善局部的血液循环,参与血管的新生^[18]。Tie-2/Ang-2 系统与 VEGF 和 MIF 共同作用,促进内皮细胞以出芽的方式生成新生血管,并且促进内皮细胞增殖,促进血管重构和可塑状态。

本研究发现,与对照组比较,观察组 Bax、PDCD-5 水平升高和 Bcl-2 和 Bag-1 水平降低的程度更为明显($P<0.05$),说明奥拉帕尼能够提高 GEMOX 化疗方案的疗效,可能与机体血清 Bax 和 PDCD-5 升高和 Bcl-2 和 Bag-1 降低具有一定的关系,具体机制还需要进一步研究。肿瘤细胞的增殖与肿瘤细胞的促凋亡和抗凋亡失衡具有密切的关系,检测凋亡因子对于肿瘤恶性程度和预后评估具有重要临床价值。Bcl-2 和 Bax 同属一个家族,其生物学功能却相反。Bcl-2 对肿瘤细胞的凋亡具有抑制作用,其主要通过抑制肿瘤细胞的程序化死亡使肿瘤细胞过度增殖;而 Bax 主要是促进肿瘤细胞的凋亡,抑制肿瘤细胞的增殖,二者相互制约,往往处于一个动态平衡状态^[19]。Bcl-2 过表达会出现肿瘤细胞的增殖和转移,而 Bax 过表达则促进肿瘤细胞的凋亡。Bag-1 是一种比较经典的抑制肿瘤细胞凋亡的基因,在肿瘤细胞中呈高表达,在正常细胞中呈低表达或者不表达。Bag-1 可与血小板生长因子和干细胞生长因子受体等结合,抑制肿瘤细胞的凋亡,同时可与多种激素受体结合,促进肿瘤细胞的增殖^[20]。PDCD-5 是一个新的基因,参与了肿瘤细胞凋亡调控的过程,在凋亡过程中不仅表达增加,而且在凋亡早期就出现核转位的现象,是一种新型的早期凋亡标志物,对细胞凋亡具有促进作用^[21]。现有研究显示,PDCD-5 在肿瘤细胞中呈低表达,在正常细胞中表达明显增加,并且与肿瘤分期和预后具有明显关系,低表达预示着肿瘤预后不良^[22]。

综上所述,奥拉帕尼能够提高 GEMOX 化疗方案治疗晚期卵巢癌的疗效,其作用机制可能与肿瘤血管生成受到抑制和细胞凋亡增加有关。

参考文献

- [1] REID B M, PERMUTH J B, SELLERS T A. Epidemiology of ovarian cancer: a review[J]. *Cancer Biol Med*, 2017, 14(1): 9-32.
- [2] 陈珊, 李荣清. 卵巢癌靶向治疗新进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(23): 4617-4621.
- [3] 方勇. Gem 和 CarBo 和 5-Fu 三线治疗 PVB 及 VAC 晚期卵巢癌的观察[J]. *医药论坛杂志*, 2016, 37(9): 148-150.
- [4] ORR B, EDWARDS R P. Diagnosis and treatment of ovarian cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(6): 943-964.
- [5] GUO J, YANG W L, PAK D, et al. Osteopontin, macrophage migration inhibitory factor and anti-interleukin-8 autoantibodies complement CA125 for detection of early stage ovarian cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5): 596-599.
- [6] 刘端, 李红雨, 臧星卉, 等. VEGF、MMP-9 在卵巢癌组织中的表达及贝伐单抗联合顺铂对卵巢癌细胞 SKOV3 的作用[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2018, 53(4): 516-520.
- [7] 赵成帅, 王蕾, 王梅. 结肠癌与直肠癌生物学行为及临床治疗的差异[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(10): 979-986.
- [8] 赫艳玲, 徐鑫, 韩丽英. 复发性卵巢癌的治疗研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(1): 229-234.
- [9] GUAN L Y, LU Y. New developments in molecular targeted therapy of ovarian cancer[J]. *Discov Med*, 2018, 26(144): 219-229.
- [10] IVY S P, LIU J F, LEE J M, et al. Cediranib, a pan-VEGFR inhibitor, and olaparib, a PARP inhibitor, in combination therapy for high grade serous ovarian cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25(5): 597-611.
- [11] 路平, 郭玉琪. 奥拉帕尼联合贝伐珠单抗在复发性铂类敏感卵巢癌患者中的疗效观察[J]. *中国合理用药探索*, 2020, 17(7): 77-82.
- [12] 刘宗谕, 范丽梅, 张嘉玲, 等. 奥拉帕尼在乳腺癌基因突变的晚期卵巢癌中的应用[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(2): 422-425.
- [13] LIU N, PENG S M, ZHAN G X, et al. Human chorionic gonadotropin beta regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis in human ovarian cancer[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3): 1464-1472.
- [14] POTENZA E, PARPINEL G, LAUDANI M E, et al. Prognostic and predictive value of combined HE-4 and CA-125 biomarkers during chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2020: 347080645.
- [15] GUO J H, YU J T, SONG X J, et al. Serum CA125, CA199 and CEA combined detection for epithelial ovarian cancer diagnosis: a meta-analysis[J]. *Open Med (Wars)*, 2017, 12(1): 131-137.
- [16] PATTERSON A M, KAABINEJADIAN S, MCMURTRY C P, et al. Human leukocyte antigen-presented macrophage migration inhibitory factor is a surface biomarker and potential therapeutic target for ovarian cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(2): 313-322.
- [17] JI H Y, LIU N, YIN Y C, et al. Oxytocin inhibits ovarian cancer metastasis by repressing the expression of MMP-2 and VEGF[J]. *J Cancer*, 2018, 9(8): 1379-1384.
- [18] ZHANG L, YANG N, PARK J W, et al. Tumor-derived vascular endothelial growth factor up-regulates angiopoietin-2 in host endothelium and destabilizes host vasculature, supporting angiogenesis in ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(12): 3403-3412.
- [19] SAKURAGI N, SALAH-ELDIN A E, WATARI H, et al. Bax, Bcl-2, and p53 expression in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2002, 86(3): 288-296.
- [20] AUST S, PILS S, POLTERAUER S, et al. Expression of Bcl-2 and the antiapoptotic BAG family proteins in ovarian cancer[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2013, 21(6): 518-524.
- [21] 刘宏峰, 张彩虹, 张秀芳, 等. PDCD5 通过 Wnt/ β -catenin 通路抑制肾细胞癌侵袭转移及其机制研究[J]. *中国医药生物技术*, 2018, 13(3): 232-237.
- [22] 黄茜, 张春莹, 栗军. 肺癌患者血清中 PDCD5、Bax 含量与肿瘤病灶内病理特征的相关性研究[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(8): 857-860.

(收稿日期: 2020-11-09 修回日期: 2021-07-05)

(上接第 2702 页)

- [6] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2 Suppl): S12-S154.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2015, 7(3): 26-89.
- [8] 任凤梅. 血清 CysC 与尿 NAG、RBP 联合检测在 2 型糖尿病早期肾损伤中的应用[J]. *糖尿病新世界*, 2020, 23(13): 194-195.
- [9] SALEM N A, EI HELALY R M, ALI I M, et al. Urinary cyclophilin A and serum cystatin C as biomarkers for diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2020, 21(5): 846-855.
- [10] ARCEO E S, DIZON G A, TIONGCO R E G. Serum cystatin C as an early marker of nephropathy among type 2 diabetics: a meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(6): 3093-3097.
- [11] 冯敏, 徐成波, 温俊平, 等. 老年 2 型糖尿病患者血清铁代谢与糖尿病肾病的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(3): 547-549.
- [12] 徐琳, 贺菲菲. 糖尿病肾病患者血清铁代谢指标与尿蛋白排泄量相关性分析[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(10): 1281-1284.

(收稿日期: 2020-12-10 修回日期: 2021-07-08)