

# 卵巢癌患者 NSE、CYFRA21-1、Fer 表达及与淋巴结转移的关系分析

马建新<sup>1</sup> 严丽花<sup>1</sup> 甘志忠<sup>1</sup> 许玉珍<sup>1</sup> 胡桂华<sup>1</sup> 梁声强<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨卵巢癌(OC)患者神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、铁蛋白(Fer)表达及与淋巴结转移(LNM)的关系。**方法:**选取 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日收治的 264 例 OC 患者为研究对象,其中 176 例为训练组创建模型,88 例为验证组评判模型,另选取同期卵巢良性肿瘤患者 88 例为对照 I 组,健康体检者 88 例为对照 II 组。对比训练组、对照 I 组、对照 II 组血清 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平,多因素非条件 logistic 回归方程筛选危险因素,并建立方程,通过受试者工作特征(ROC)曲线完成自身验证,K 折交叉进行组外验证。**结果:**训练组血清 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平高于对照 I 组、对照 II 组,对照 I 组血清 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平高于对照 II 组( $P < 0.05$ );发生 LNM 患者病灶直径大于无 LNM 患者,分化程度低于 LNM 患者,血清 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平高于无 LNM 患者( $P < 0.05$ );logistic 回归模型校正病灶直径、分化程度后,血清 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平升高仍是发生 LNM 的独立危险因素( $P < 0.05$ );三者联合评估 LNM 的 ROC 曲线下的面积大于单一指标评估值( $P < 0.05$ );利用 K 折交叉验证进行组外验证,以检验模型的稳定性,结果显示,10 组训练准确性为  $0.837 \pm 0.030$ ,预测准确性为  $0.871 \pm 0.029$ 。**结论:**NSE、CYFRA21-1、Fer 与 OC 患者 LNM 密切相关,三者联合可提高 LNM 诊断效能,经验证,诊断模型具有良好的准确性和稳定性,有助于临床诊断及治疗方案的决策。

**[关键词]** 卵巢癌;神经元特异性烯醇化酶;细胞角蛋白 19 片段;铁蛋白

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2023.02.005

**[中图分类号]** R737.31 **[文献标志码]** A

## Expression of NSE, CYFRA21-1 and Fer in patients with ovarian cancer and their relationship with lymph node metastasis

MA Jianxin YAN Lihua GAN Zhizhong XU Yuzhen HU Guihua LIANG Shengqiang  
(Department of Clinical Laboratory, 909th Hospital of Joint Logistic Support Force Dongnan Hospital of Xiamen University, Zhangzhou, 363000, China)

Corresponding author: LIANG Shengqiang, E-mail: liangshengqiang1@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the expression of neuron-specific enolase(NSE), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), ferritin(Fer) and their relationship with lymph node metastasis(LNM) in patients with ovarian cancer(OC). **Methods:** A total of 264 OC patients in our hospital from January 1, 2019 to December 31, 2021 were selected as the research objects, of which 176 were used as the training group to create the model, and the other 88 were used as the validation group to judge the model. During the same period, 88 patients with benign ovarian tumors were selected as the control group I, and 88 healthy subjects were selected as the control group II. The levels of serum NSE, CYFRA21-1 and Fer in the training group, control group I and control group II were compared. Multivariate unconditional logistic regression equation was used to screen risk factors, and the equation was established. Self-validation was done by receiver operating characteristic(ROC) curve, and out-of-group validation was done by K-fold crossover. **Results:** The serum levels of NSE, CYFRA21-1 and Fer in the training group were higher than those in the control group I and the control group II, and the serum NSE, CYFRA21-1 and Fer levels in the control group I were higher than those in the control group II( $P < 0.05$ ). The diameter of lesions in patients with LNM was larger than that in patients without LNM, the degree of differentiation was lower than that in patients with LNM, and the levels of serum NSE, CYFRA21-1 and Fer were higher than those in patients without LNM( $P < 0.05$ ). The AUC of the three combined evaluation of LNM was greater than the evaluation value of a single index( $P < 0.05$ ). K-fold cross-validation was used for out-of-group validation to test the stability of the model. The results showed that the training accuracy of 10 groups was  $0.837 \pm 0.030$ , and the pre-

<sup>1</sup> 联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院检验科(福建漳州,363000)

通信作者:梁声强,E-mail:liangshengqiang1@163.com

diction accuracy was  $0.871 \pm 0.029$ . **Conclusion:** NSE, CYFRA21-1 and Fer were closely related to LNM in OC patients. The combination of the three could improve the diagnostic efficiency of LNM. It might have been verified that the diagnostic model has good accuracy and stability, and it might be helpful for clinical diagnosis and decision-making of treatment plans.

**Key words** ovarian cancer; neuron-specific enolase; cytokeratin 19 fragment; ferritin

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是女性常见肿瘤。OC 发病率(7.48/10 万)在我国排名第 3,仅次于宫颈癌、宫体癌,且近年此疾病患病人数不断增加,还呈现出年轻化趋势<sup>[1]</sup>。研究证实,淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)是 OC 病灶转移的主要方式,亦是患者预后不良的独立危险因素<sup>[2]</sup>。但 LNM 隐匿性强,常需借助 MRI、CT 等影像学技术检测,操作复杂,且存在一定辐射,而如何通过简单有效手段评估 OC 患者 LNM 风险及明确相关分子机制,是临床急需解决问题之一<sup>[3]</sup>。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)是神经元及神经内分泌细胞所特有的酶,常被作用于神经细胞损伤严重程度及预后的评估指标,近年研究发现, NSE 在肿瘤患者外周血中水平显著升高,可能与肿瘤发生、发展有关<sup>[4]</sup>。细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment antigen21-1, CYFRA21-1)是 CK19 片段,正常情况下其在外周血内较少表达,但在上皮性癌细胞内高表达,而最新研究显示,输卵管内层(上皮)内正常细胞 RNA 序列可反映在单个 OC 细胞内,大部分 OC 细胞来源于上皮细胞<sup>[5]</sup>;铁蛋白(ferritin, Fer)是机体储存铁的一种可溶性组织蛋白,正常外周血内 Fer 含量较低,但在乳腺癌等患者外周中含量均显著升高<sup>[6]</sup>。本研究旨在探讨 OC 患者血清 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平与 LNM 之间的关系,为临床完善相关评估机制提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 对象

选取 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日我院 OC 患者 264 例作为研究对象,其中 176 例为训练组创建模型,88 例为验证组评判模型(未参与本文分析),另选取同期卵巢良性肿瘤患者 88 例为对照 I 组,健康体检者 88 例为对照 II 组。纳入标准:①经病理诊断确诊 OC<sup>[7]</sup>、卵巢良性肿瘤<sup>[8]</sup>;②首次确诊,入组前未经相关治疗;③OC 患者均进行手术治疗;④对照 II 组身体健康;⑤知情研究内容,签署同意书。排除标准:①合并其他肿瘤疾病;②多囊卵巢综合征;③存在肝、肾、心功能缺陷者;④感染性疾病者;⑤自身免疫性疾病。训练组年龄 36~68 岁,平均(51.89±6.41)岁;体重指数 18~26 kg/m<sup>2</sup>,平均(21.96±1.65) kg/m<sup>2</sup>;不良生活方式:吸烟 8 例,饮酒 13 例。验证组年龄 34~67 岁,平均(51.08±6.92)岁;体重指数 18~

26 kg/m<sup>2</sup>,平均(21.34±1.51) kg/m<sup>2</sup>;不良生活方式:吸烟 3 例,饮酒 7 例。对照 I 组年龄 35~67 岁,平均(50.93±7.11)岁;体重指数 18~26 kg/m<sup>2</sup>,平均(21.50±1.62) kg/m<sup>2</sup>;不良生活方式:吸烟 4 例,饮酒 8 例。对照 II 组年龄 36~68 岁,平均(51.22±6.431)岁;体重指数 18~26 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.02±1.59) kg/m<sup>2</sup>;不良生活方式:吸烟 3 例,饮酒 8 例。4 组年龄、体重指数、不良生活方式基线资料具有可比性( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

OC 患者均进行手术治疗,根据腹膜后淋巴结清扫术确定是否存在 LNM。均采用非抗凝真空分离胶采血管采集清晨空腹肘静脉血 5 mL,离心 10 min(3500 r/min),取分离胶上层血清,采用德国罗氏 Cobas E601 电化学发光分析仪检测 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平,操作均由资深检验科初级职称以上技师参照相应的 SOP 操作规范完成。

### 1.3 观察指标

①对比 3 组血清 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平;②是否发生 LNM 的单因素及多因素分析;③LNM 的 logistic 回归模型的建立及评价;④NSE、CYFRA21-1、Fer 评估 LNM 的价值;⑤组外验证。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行统计处理。计量资料进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验及 Bartlett 方差齐性检验,确认符合正态分布且具备方差齐性,以  $\bar{X} \pm S$  表示,多组间比较采用单因素方差及 LSD-*t* 检验,是否发生 LNM 患者间差异经独立样本 *t* 检验;计数资料以例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。对单因素分析中  $P<0.05$  纳入 logistic 多因素相关性分析, Hosmer-Lemeshow 检验模型拟合度。绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析 NSE、CYFRA21-1、Fer 评估 LNM 的价值,获取曲线下面积(AUC),联合评估实施 logistic 二元回归拟合,返回评估概率  $\text{logit}(P)$  作为独立检验变量。组外验证使用 K 折交叉验证,  $K=10$ 。均采用双侧检验,  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 对比 3 组血清 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平

训练组、对照 I 组、对照 II 组血清 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平经单因素方差分析,差异有统计

学意义 ( $P < 0.05$ ); 两两比较, 训练组血清 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平高于对照 I 组、对照 II 组, 对照 I 组血清 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平高于对照 II 组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 训练组是否发生 LNM 的 OC 患者资料比较

训练组 176 例患者经腹膜后淋巴结清扫术确诊发生 LNM 患者 69 例, 无 LNM 患者 107 例。患

者在年龄、体重指数、不良生活方式、妊娠次数、分娩次数、痛经、月经规律、病理分型、肿瘤位置比较, 差异无统计学意义。发生 LNM 患者病灶直径大于无 LNM 患者, 分化程度低于 LNM 患者, 血清 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平高于无 LNM 患者 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 3 组血清 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平

$\bar{X} \pm S$

组别	例数	NSE/(ng · mL <sup>-1</sup> )	CYFRA21-1/(ng · mL <sup>-1</sup> )	Fer/(μg · L <sup>-1</sup> )
训练组	176	20.99 ± 3.87	13.27 ± 4.06	248.94 ± 60.89
对照 I 组	88	9.08 ± 1.92	3.15 ± 0.92	114.92 ± 46.20
对照 II 组	88	5.48 ± 1.39	1.54 ± 0.36	50.94 ± 20.18
F		960.163	623.910	522.591

表 2 训练组是否发生 LNM 的 OC 患者资料比较

例(%),  $\bar{X} \pm S$

因素	LNM(69 例)	无 LNM(107 例)	$t/\chi^2$	P
年龄/岁	51.26 ± 5.91	52.30 ± 6.83	1.039	0.301
体重指数/(kg · m <sup>-2</sup> )	22.10 ± 1.34	21.87 ± 1.59	0.995	0.321
不良生活方式				
吸烟	3(4.35)	5(4.67)	0.010	0.920
饮酒	5(7.25)	8(7.48)	0.003	0.955
妊娠次数			0.012	0.914
≤ 3 次	42(60.87)	66(61.68)		
> 3 次	27(39.13)	41(38.32)		
分娩次数			0.002	0.966
≤ 2 次	46(66.67)	71(66.36)		
> 2 次	23(33.33)	36(33.64)		
痛经			0.169	0.681
有	22(31.88)	31(28.97)		
无	47(68.12)	76(71.03)		
月经规律			0.358	0.550
是	45(65.22)	65(60.75)		
否	24(34.78)	42(39.25)		
病灶直径			5.907	0.015
≤ 5 cm	29(42.03)	65(60.75)		
> 5 cm	40(57.97)	42(39.25)		
病理分型			2.455	0.293
浆液性囊腺癌	34(49.28)	40(37.38)		
黏液性囊腺癌	23(33.33)	45(42.06)		
其他	12(17.39)	22(20.56)		
分化程度			4.973	0.026
中低分化	49(71.01)	58(54.21)		
高分化	20(28.99)	49(45.79)		
肿瘤位置			3.742	0.154
左侧	26(37.68)	45(42.06)		
右侧	23(33.33)	44(41.12)		
双侧	20(28.99)	18(16.82)		
NSE/(ng · mL <sup>-1</sup> )	22.78 ± 4.03	19.84 ± 3.79	4.901	< 0.001
CYFRA21-1/(ng · mL <sup>-1</sup> )	15.02 ± 4.31	12.14 ± 4.02	4.510	< 0.001
Fer/(ng · mL <sup>-1</sup> )	275.78 ± 63.84	231.63 ± 57.94	4.741	< 0.001

2.3 OC 患者发生 LNM 的多因素分析

将病灶直径、分化程度、NSE、CYFRA21-1、Fer 作为自变量,LNM 情况作为因变量(表 3)纳入 logistic 回归模型分析,结果显示,校正病灶直径、分化程度后,血清 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平升高仍是发生 LNM 的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表 4。

2.4 LNM 的 logistic 回归模型的建立及评价

① 建立 logistic 回归模型:  $\text{logit}(P) = -32.678 + 1.346 \times \text{NSE} + 1.330 \times \text{CYFRA21-1} + 1.119 \times \text{Fer}$ 。② logistic 回归模型总有效性:似  $\chi^2 = 230.48, df = 8, P < 0.001$ ,模型建立有效。Wald 检验结果显示 Wald  $\chi^2 = 302.49, df = 6, P < 0.001$ ,回归方程的系数差异有统计学意义。

③ logistic 回归方程的拟合优度检验:经 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示, $\chi^2 = 3.998, df = 7, P = 0.472$ ,拟合度较好。见表 5。

表 3 赋值

变量	赋值
因变量	
LNM	有=1,无=0
自变量	
病灶直径	$\leq 5 \text{ cm} = 1, > 5 \text{ cm} = 2$
分化程度	中低分化=1,高分化=2
NSE	具体值
CYFRA21-1	具体值
Fer	具体值

表 4 LNM 的多因素分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
病灶直径	0.600	0.469	1.635	0.164	1.821	0.569~5.831
分化程度	-0.654	0.417	2.457	0.089	0.520	0.135~2.004
NSE	1.346	0.402	11.205	<0.001	3.841	2.165~6.813
CYFRA21-1	1.330	0.381	12.189	<0.001	3.782	2.004~7.136
Fer	1.119	0.369	9.914	0.002	3.061	1.871~5.009
常数项	-32.678					

表 5 Hosmer-Lemeshow 检验的随机性

检验次数	总例数	LNM=是		LNM=否	
		实际观察值	模型期望值	实际观察值	模型期望值
1	76	35	34.68	39	41.32
2	70	28	28.22	42	41.78
3	79	31	30.79	48	48.21
4	94	33	33.35	61	60.65
5	99	42	41.76	57	57.24
6	118	45	45.30	73	72.70
7	98	50	49.68	48	48.32
8	119	34	34.32	85	84.68
9	99	39	39.18	60	59.82
10	121	47	46.59	74	74.41

2.5 ROC 分析 NSE、CYFRA21-1、Fer 评估 LNM 的价值

NSE、CYFRA21-1、Fer 评估 LNM 的 AUC 分别为 0.740、0.721、0.767。三者联合评估 LNM 的 AUC 为 0.853,大于单一指标评估值( $P < 0.05$ ),

见表 6、图 1。

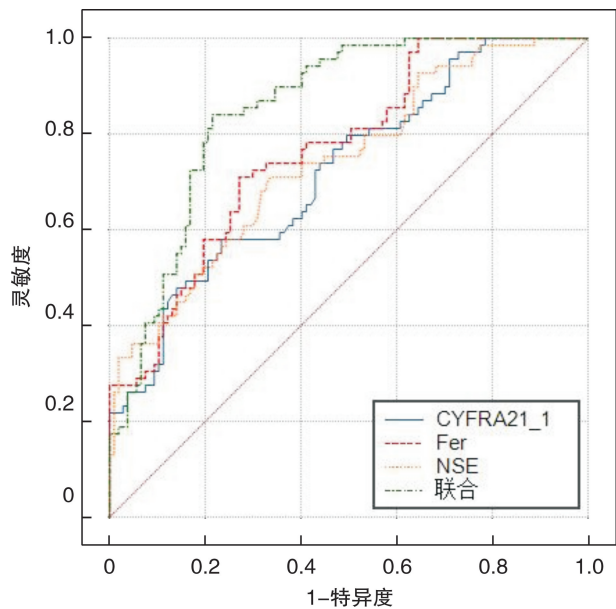


图 1 NSE、CYFRA21-1、Fer 评估 LNM 价值的 ROC 分析

表 6 NSE、CYFRA21-1、Fer 评估 LNM 的价值

指标	AUC	95%CI	$\chi^2$	cut-off 值/ $(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	Youden 指数	敏感度/%	特异度/%
NSE	0.740	0.669~0.803	6.305	$> 21.31$	0.374	71.01	66.36
CYFRA21-1	0.721	0.649~0.786	5.694	$> 14.03$	0.346	57.97	76.64
Fer	0.767	0.697~0.827	7.511	$> 255.39$	0.439	71.01	72.90
联合	0.853	0.791~0.901	12.624		0.626	84.06	78.50



### 2.6 组外验证

利用 K 折交叉验证进行组外验证,以检验模型的稳定性,结果显示,10 组训练准确性为 0.837±0.030,预测准确性为 0.871±0.029,见表 7。

表 7 K 折交叉验证

组号	预测准确性	训练准确性
1	0.821	0.879
2	0.843	0.859
3	0.839	0.878
4	0.902	0.911
5	0.879	0.835
6	0.815	0.811
7	0.824	0.896
8	0.806	0.859
9	0.827	0.903
10	0.809	0.874
$\bar{X} \pm S$	0.837±0.030	0.871±0.029

### 3 讨论

OC 是在环境因素、内分泌因素、遗传和家族因素等共同或单独作用下而诱发<sup>[9]</sup>。此疾病早期患者积极治疗 5 年生存率可达 90%,但存在 LNM 的中晚期患者 5 年生存率尚不足 40%<sup>[10-11]</sup>。因此,探明 OC 患者 LNM 相关分子机制或对指导临床完善治疗方案有重要意义。

NSE 是一种广泛分布在神经元、神经内分泌组织及周围神经组织的肝糖分解酶,当神经元或神经内分泌细胞破裂后可直接释放 NSE 入外周血<sup>[12]</sup>。机体的每个部分均受神经元支配,近来研究证实,肿瘤细胞可招募并操作神经元协助其向周围健康细胞寻找食物<sup>[13]</sup>。另外,CYFRA21-1 常以寡聚物形式存在,是细胞骨架中间丝状物组成部分<sup>[14]</sup>。基于肿瘤细胞增殖分裂过程中亦需维持自身细胞形态、内部结构有序性及对神经元招募的特殊性层面,近年被作为肿瘤标志物进行广泛研究。较多报道显示,NSE、CYFRA21-1 在宫颈、头颈部和消化道肿瘤内均存在一定阳性率,且 NSE、CYFRA21-1 水平显著升高时提示肿瘤可能已进展至晚期,或患者预后差,易复发<sup>[15-17]</sup>。本研究也发现,训练组患者血清 NSE、CYFRA21-1 水平高于对照 I 组、对照 II 组( $P < 0.05$ ),与上述研究结果一致,但二者水平变化是否与 LNM 有关尚无定论。进一步分析发现,发生 LNM 与未发生患者间血清 NSE、CYFRA21-1 水平存在显著差异,血清 NSE、CYFRA21-1 水平升高均是出现 LNM 的独立危险因素。此机制可能是 OC 内广泛分布有神经内分泌细胞以满足其向周围健康细胞“夺取”营养物质的调控需求<sup>[18]</sup>,且随 OC 细胞增殖,神经内分泌细

胞凋亡、更新活跃可生成 NSE、CYFRA21-1 并释放入血<sup>[19]</sup>。因此,OC 患者血清 NSE、CYFRA21-1 水平越高可能提示肿瘤生长越活跃,越易出现 LNM,提示 NSE、CYFRA21-1 或可为临床评估 LNM 提供参考。

铁代谢与肿瘤细胞增殖活性关系密切,在其增殖过程中存在多种铁代谢相关分子的异常改变<sup>[20]</sup>。Fer 是网状内皮系统的主要铁贮存形式,几乎全部外周血 Fer 均来自网状内皮系统的主动分泌和网状内皮细胞凋亡的被动释放<sup>[21]</sup>。临床已证实,III 期、IV 期神经母细胞瘤患者外周血内含量显著升高,且可作为此类患者预后的预测因子,即外周血 Fer 含量越高患者预后越差<sup>[22]</sup>。目前也有关于 Fer 在 OC 患者外周血水平变化的研究,但主要集中在诊断价值研究方面,缺乏对 OC 病情进展相关报道。本研究在现有研究基础进一步探讨发现,血清 Fer 水平变化不仅与 OC 发生有关,还可能参与 LNM 过程。分析主要是因铁是细胞增殖及 DNA 合成酶的关键因子,而体内铁缺乏时 Fer 可随时释放铁,随肿瘤增殖可调控网状内皮系统主动释放 Fer 进入外周血以满足肿瘤细胞增殖需求<sup>[23]</sup>;另外有研究发现,FTL 等癌基因可调控 Fer 的生成,造成肿瘤患者外周血 Fer 水平发生变化<sup>[24]</sup>。上述研究说明,Fer 可能是 OC 患者出现 LNM 的相关因素。但也有研究提出,OC 患者出现 LNM 是多个内外致病因素共同参与、逐步发展的结果,尤其是组织分化程度低时组织细胞聚集倾向差,易转移。本研究经 logistic 回归模型校正病灶直径、分化程度后发现,血清 NSE、CYFRA21-1、Fer 水平变化仍进入方程,客观说明三者是出现 LNM 的独立危险因素。继续 ROC 分析,三者联合评估 LNM 的 AUC 为 0.853,大于单一指标评估值,具有较高应用价值。进一步经组外研究显示,诊断模型具有良好的准确性和稳定性。

综上所述,基于 NSE、CYFRA21-1、Fer 构建 OC 患者 LNM 的诊断模型具有良好的准确性和稳定性,对提高 LNM 诊断效能具有重要意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

[1] 肖伟欢. HE4 联合 CA72-4、CA19-9 血清糖类抗原检测对卵巢癌患者的临床意义[J]. 临床血液学杂志, 2016,29(10):808-810.

[2] Srivastava AK, Banerjee A, Cui T, et al. Inhibition of miR-328-3p Impairs Cancer Stem Cell Function and Prevents Metastasis in Ovarian Cancer [J]. Cancer Res, 2019,79(9):2314-2326.

[3] Liu Y, Fan H, Dong D, et al. Computed tomography-based radiomic model at node level for the prediction of normal-sized lymph node metastasis in cervical cancer[J]. Transl Oncol, 2021,14(8):101113.

- [4] Mao Y, Wang N, Yu F, et al. Simultaneous detection of carcinoembryonic antigen and neuron-specific enolase in human serum based on time-resolved chemiluminescence immunoassay[J]. *Analyst*, 2019, 144(16): 4813-4819.
- [5] Dai L, Wang C, Song K, et al. Activation of SphK1 by adipocytes mediates epithelial ovarian cancer cell proliferation[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 62.
- [6] 张欣婷, 张歌, 李玲燕. HPV16 感染对卵巢癌患者血清中癌抗原 125、铁蛋白和 WNT5B 蛋白水平的影响[J]. *国际病毒学杂志*, 2019, (3): 185-187.
- [7] 李静, 雷俊梅, 金亮亮, 等. 曲妥珠单抗联合多西他赛化疗对 HER2 阳性晚期乳腺癌患者血清铁蛋白、IL-6、IL-8、IL-10 表达及甲状腺功能的影响[J]. *中国临床药学杂志*, 2020, 29(4): 257-261.
- [8] Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication[J]. *J Gynecol Oncol*, 2015, 26(2): 87-89.
- [9] Biggs WS, Marks ST. Diagnosis and Management of Adnexal Masses[J]. *Am Fam Physician*, 2016, 93(8): 676-681.
- [10] Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(2): 151-156.
- [11] Gardner AB, Charo LM, Mann AK, et al. Ovarian, uterine, and cervical cancer patients with distant metastases at diagnosis: most common locations and outcomes[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2020, 37(1): 107-113.
- [12] van Veenendaal LM, van Akkooi A. ASO Author Reflections: Neuron-Specific Enolase as a Valuable Biomarker for Patients with Merkel Cell Carcinoma in the Era of Immunotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(Suppl 3): 769-770.
- [13] Banh RS, Biancur DE, Yamamoto K, et al. Neurons Release Serine to Support mRNA Translation in Pancreatic Cancer[J]. *Cell*, 2020, 183(5): 1202-1218.
- [14] Hu K, Cheng J, Li J, et al. Perfluorosulfonic acid polymer based eATRP for ultrasensitive detection of CYFRA21-1 DNA[J]. *Anal Methods*, 2020, 12(22): 2827-2834.
- [15] 祁慧兰, 李鑫, 王春兰. 血清 NSE、TSGF、FERR 及 CA125 联合检测对卵巢癌的诊断价值[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(10): 2254-2259.
- [16] Rudhart SA, Schultz JD, Gehrt F, et al. CYFRA 21-1: a suitable tumor marker in patients with head and neck cutaneous squamous cell carcinoma? [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(12): 3467-3475.
- [17] Luo H, Shen K, Li B, et al. Clinical significance and diagnostic value of serum NSE, CEA, CA19-9, CA125 and CA242 levels in colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(1): 742-750.
- [18] Kahn BM, Lucas A, Alur RG, et al. The vascular landscape of human cancer[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(2): e136655.
- [19] Ayuso JM, Virumbrales-Munoz M, McMinn PH, et al. Tumor-on-a-chip: a microfluidic model to study cell response to environmental gradients[J]. *Lab Chip*, 2019, 19(20): 3461-3471.
- [20] Ye J, Wang Z, Chen X, et al. YTHDF1-enhanced iron metabolism depends on TFRC m6A methylation[J]. *Theranostics*, 2020, 10(26): 12072-12089.
- [21] Adameyko KI, Burakov AV, Finoshin AD, et al. Conservative and Atypical Ferritins of Sponges[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8635.
- [22] Moroz V, Machin D, Hero B, et al. The prognostic strength of serum LDH and serum ferritin in children with neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(8): e28359.
- [23] Collins JF. A Synthetic Ferritin Core Analog Functions as a Next-Generation Iron Supplement[J]. *J Nutr*, 2022, 152(3): 651-652.
- [24] Li Z, Liu J, Chen H, et al. Ferritin Light Chain (FTL) competes with long noncoding RNA Linc00467 for miR-133b binding site to regulate chemoresistance and metastasis of colorectal cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(4): 467-477.

(收稿日期: 2022-06-18 修回日期: 2022-08-22)