

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.06.021

结合 CA-125, PA, 腹水, 卵巢癌偏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*

孔聪聪 孙礼媛 梁 田 贺亚楠 曲延峻[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院 妇科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:基于上皮性卵巢癌患者的最优临床指标建立人工神经网络模型(ANN's Model),预测卵巢癌患者结直肠转移情况,以期在降低诊断成本的同时,能够更好地进行结直肠转移风险预估,为个体化治疗方案的制定提供参考。**方法:**采用回顾性研究对2015年1月至2019年11月期间由哈尔滨医科大学附属第一医院、哈尔滨医科大学附属第二医院和哈尔滨医科大学附属肿瘤医院收治的801例确诊为上皮性卵巢癌患者的血清肿瘤标志物等临床常用血液指标进行分析,其中2015年1月至2017年12月所收集的附属肿瘤医院病例资料做建模组(534例),2018年1月至2019年11月所收集的附属一院及附属二院病例资料做外部验证组(267例)。利用Medcalc V15.2.0.0软件计算建模组534例卵巢癌患者包括血常规、尿常规、肝肾功能、肿瘤标志物、凝血象等临床指标曲线下面积(area under the curve, AUC),筛选出结直肠转移相关指标;Graphpad Prism V6.0软件计算结直肠转移相关指标共线性,进一步获得结直肠转移相关优势指标来构建ANN模型,并用最优ANN模型对267例外部验证组卵巢癌患者结直肠转移进行预测,验证其能效。**结果:**血液学指标AUC结果显示CA-125和血清前蛋白(Prealbumin, PA)AUC值分别为0.68、0.67(P 均 <0.0001),为人工神经网络模型优势参数,纳入CA125、PA建立ANN I模型AUC值为0.716($P<0.0001$),其对卵巢癌结直肠转移预测的敏感性 & 特异性分别为69.81%、62.50%。在ANN I模型基础上进而结合术中卵巢癌发生偏侧性(单侧卵巢受累或双侧卵巢受累)、有无腹水情况所建立ANN II模型AUC值为0.745($P<0.0001$),其对卵巢癌结直肠转移预测的敏感度 & 特异性分别为65.38%、78.24%。**结论:**1)卵巢癌伴结直肠转移患者其血清CA-125升高更明显,PA降低更明显。伴有腹水及双侧卵巢受累的上皮性卵巢癌患者,更易出现结直肠转移。2)根据卵巢癌患者治疗前CA-125、PA所建立的人工神经网络模型ANN I及在ANN I基础上进一步结合卵巢癌偏侧性及腹水情况所建立的人工神经网络模型ANN II,其二者对上皮性卵巢癌结直肠转移有一定预测能效,且预测性能较单独的CA-125及PA更为理想,为上皮性卵巢癌结直肠转移临床预测提供参考。

关键词:上皮性卵巢癌;结直肠转移;人工神经网络

中图分类号:R737.31 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)06-1093-06

An Artificial Neural Network Model Combining CA-125, PA, Ascites and Lateralization of Ovarian Cancer was Established to Predict and Diagnose Colorectal Metastasis of Epithelial Ovarian Cancer*

KONG Cong-cong, SUN Li-yuan, LIANG Tian, HE Ya-nan, QU Yan-jun[△]

(Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: This study investigated the relationship between colorectal metastasis and the clinical parameters, and then use selected parameters to build ANN (Artificial neural network) models to diagnose colorectal metastasis. At the same time of reducing the cost of diagnosis, it can better estimate the risk of colorectal metastasis, providing a reference for the development of individualized treatment plan. **Methods:** Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for all the blood texts and clinical pathological parameters of 534 ovarian cancer patients from The Tumor Hospital of Harbin Medical University in 2015.1-2017.12 was performed using Medcalc V15.2.0.0, parameters with $P<0.0001$ are selected, related blood parameters were used for ANN models' building after removing collinearity by using Graphpad Prism V6.0. The best ANN model was selected by AUC and then external validation for ovarian cancer colorectal metastasis was conducted using the ANN model with 267 ovarian cancer patients of The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University in 2018.1-2019.11. **Results:** 78 blood parameters were analyzed and two blood parameters(CA-125 and PA) were selected in ANN I for the best performance of combination at last (the sensitivity, specificity, AUC were 69.81%, 62.50%, 0.716, $P<0.0001$, respectively). After adding ascites and ovarian focuses with these three parameters, ANN2 models had a better performance than ANN1 model with the sensitivity, specificity were 65.38%, 78.24% respectively

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(引导项目)(LH2019H021)

作者简介:孔聪聪(1991-),女,硕士,住院医师,主要研究方向:卵巢癌相关研究,E-mail:13766865255@163.com

[△] 通讯作者:曲延峻(1975-),女,博士研究生,主任医师,主要研究方向:卵巢癌相关研究,E-mail:1345875120@qq.com

(收稿日期:2020-08-08 接受日期:2020-09-12)

(AUC=0.745, $P<0.0001$). **Conclusions:** 1). Ovarian cancer patients with colorectal metastasis were characterized with higher CA-125 and lower PA compared with no-colorectal metastasis group, patients with ascites and bilateral ovarian focus were more likely to have colorectal metastasis. 2). ANN1 model and ANN2 model may have a role in the prediction of epithelial ovarian cancer colorectal metastasis, and provide a reference for the clinical prediction of colorectal metastasis of epithelial ovarian cancer.

Key words: Epithelial ovarian cancer; Colorectal metastasis; Artificial neural network

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

Article ID: 1673-6273(2021)06-1093-06

前言

经流行病学研究显示, 卵巢癌是女性癌症死亡第五大原因, 也是所有妇科癌症中死亡率最高癌症^[1-3]。上皮性卵巢癌是卵巢癌中最常见的病理类型^[4,5]。卵巢恶性肿瘤的盆腹腔转移瘤中对患者威胁最大的是肠道相关转移瘤^[6,7], 一个进展期卵巢癌肠转移瘤, 可能造成肠穿孔并急性腹膜炎和肠瘘等并发症, 更严重的是可发展为致命的肠梗阻^[8]。若不积极干预, 患者短期内可死于肠梗阻, 且晚期卵巢癌具有盆腹腔广泛扩散和肠转移高发率, 这些因素都为晚期卵巢癌的治疗增加了难度。关于卵巢癌的积极预防、早期筛查与诊断、识别卵巢癌转移风险已成为现今卵巢癌研究领域所关切的热点问题。而结直肠作为卵巢癌最常见的转移部位之一, 对卵巢癌术中处理、化疗效果及预后有很大影响, 也常预示着不满意的减瘤手术及不良预后。

ANN 代表了一种很有前景的建模技术, 现已有大量关于使用 ANN 进行临床诊断、分期、预后以及癌症治疗的研究^[9-12]。在卵巢癌领域, 人工神经网络模型被应用于处理纷杂的临床信息, 为卵巢肿瘤的早期诊断、良恶性区分、预后判断及复发的判别等提供参考文献^[13,14]。

本研究利用 ANN 模型具有处理非线性关系的数据集能力和深度学习的算法能力, 结合临床中易获取且价格低廉的临床常见指标, 尝试探索建立卵巢癌结直肠转移的辅助诊断系统, 可以一定程度上辅助医生诊断及预判卵巢癌肠转移进展程度, 为医生和患者提供最优的解决方案。临床治疗前对卵巢癌结直肠转移状态的评估不仅有利于对整体病情的评估及治疗方案的选择, 寻找其转移相关影响因素, 还可为将来的转移机制研究提供线索及方向。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集哈尔滨医科大学附属第一医院、哈尔滨医科大学附属第二医院和哈尔滨医科大学附属肿瘤医院病案室电子病例系统中 2015 年 1 月至 2019 年 11 月期间收治的卵巢癌患者病例资料共 801 例, 其中 2015 年 1 月至 2017 年 12 月间附属肿瘤医院资料共 534 例用做建模组, 以构建卵巢癌结直肠转移风险的人工神经网络模型, 2018 年 1 月至 2019 年 11 月间附属一院及附属二院两所医院收治的卵巢癌病例资料共 267 例用做外部验证组, 验证模型对结直肠转移预测的能效性。

1.2 内容与方法

1.2.1 数据收集与处理 由两人独立收集符合入选标准的卵巢癌患者病例资料, 内容包括患者一般信息、术前相关临床检验指标、手术记录部分、术后病理, 其中一般信息包括患者病案

号、年龄; 手术记录包括术中所见转移部位、单侧或双侧卵巢受累, 是否合并腹水; 术后病理包括病理诊断内容; 术前相关临床指标包括肿瘤标志物、血常规、尿常规、肝肾功能、凝血象共 78 项指标。将上述内容录入 Microsoft Office 2013 表格, 核对两人所录数据, 将结果不一致者重新查询病例系统, 删除无法查询的患者病例信息。数据核对无误后, 剔除非常规检查项目、剔除临床参数较少患者、均值替代法填补空缺值。

1.2.2 纳入与剔除标准 纳入标准, ① 患者均行手术治疗, 且将符合要求的患者进行手术分期或肿瘤细胞减灭术; ② 患者术前均未经过任何临床干预, 如化疗、放疗等; ③ 患者术后病理诊断均为上皮性卵巢癌; ④ 患者病例资料均录入电子病例系统, 且资料完整。剔除标准, ① 外院已手术或已化疗者; ② 有其他恶性肿瘤、周围血管疾病、慢性炎症、严重肝硬化、栓塞抗凝、血液系统疾病及子宫内膜异位症者; ③ 患有高血压、糖尿病、肾脏疾病、结缔组织病者; ④ 近期使用抗凝药物或抗炎药物者; ⑤ 合并其他感染性疾病者。本次研究已通过哈尔滨医科大学伦理委员会审核通过, 符合《赫尔辛基宣言》。

1.2.3 建立模型

(1) 结直肠转移相关参数挑选 计算各临床指标曲线下面积, 根据 $P<0.0001$ 选取结直肠转移相关血液学指数共 8 项。

(2) 去除结直肠转移相关指标共线性 应用 GraphPad Prism V6.0 计算结直肠转移相关指标的相互关系, 并依此去除共线性的临床指标, 剩余共 4 项。

(3) ANN 模型建立 应用 STATISTICA Neural Networks (SNN, Release 4.0E), 依据前进步法进行参数挑选。根据 AUC 值从高到低依次添加相关临床指标, 从而构建卵巢癌结直肠转移模型 ANN。

(4) 独立样本外部验证 应用独立的样本验证所建立的 ANN 模型, 从而检验模型效能。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据统计和分析。MedCalc V15.2.0.0 软件计算各指标 AUC 值; GraphPad Prism V6.0 软件检测结直肠转移相关指标的共线性; STATISTICA Neural Networks (SNN, Release 4.0E) 软件建立 ANN 模型; 计数资料用率表示, 组间比较采用卡方检验; 计量资料应用 Mann Whitney 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

在 534 例建模组卵巢癌患者病例中有结直肠转移者共 318 例, 约占 59.55%; 无结直肠转移者 216 例, 约占 40.45%。结直肠转移组 CA-125、PA 计数值分别为 1265 ± 1169.46 U/mL、

174.11± 63.12 mg/L;无结直肠转移组 CA-125、PA 计数均值分别为 684.65± 841.85 U/mL、212.15± 66.00 mg/L, 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。外部验证组共 267 例,有结直肠转移者共 134 例,占 50.19%。结直肠转移组较无转移组 CA-125 明显升高,计数均值分别为 1176.46± 1322.90 U/mL、504.31± 755.32 U/mL,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结直肠转移组 PA 均值为 182.53± 77.18 mg/L,无结直肠转移组为 227.83± 84.32 mg/L,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

建模组中共 353 例(66.10%)患者伴有双侧卵巢癌病灶,其中伴结直肠转移者 248 例,约占 70.25%;单侧卵巢癌患者共 181 例,约占 34.46%,其中伴结直肠转移共 70 例,卡方结果显示具有统计学意义($P<0.0001$)。建模组中卵巢癌伴有腹水者 74.53%,其中伴结直肠转移共 261 例,约占 65.58%,与无腹水的患者相比,卡方结果显示具有统计学意义($P<0.05$),具体数据见表 1。

表 1 534 例卵巢癌患者临床病理学资料

Table 1 The pathological dates of 534 cases of ovarian cancer

	Group of colorectal metastasis(%)(n)	Group of non-colorectal metastasis(%)(n)	χ^2	P
Lateralization of ovarian cancer				
Unilateral	38.67(70)	61.33(111)	20.86	< 0.0001
Bilateral	70.25(248)	29.75(105)		
Ascites				
Negative	41.91(57)	58.09(79)	11.69	0.0006
Positive	65.58(261)	34.42(137)		

2.2 建立结直肠转移人工神经网络模型

2.2.1 临床参数筛选及评价 534 例建模组病例信息中,根据 AUC 的统计学指标 $P<0.0001$ 挑选结直肠转移相关的临床参

数。其中,肿瘤标记物 CA-125 的 AUC 结果为 0.68($P<0.0001$);PA 的 AUC 结果为 0.67($P<0.0001$)。其余参数 AUC 结果及其 P 值详见表 2。

表 2 ANNI 模型入选指标及 AUC 结果

Table 2 Selected parameters for ANNI models, and the results of AUC

	AUC	P
CA-125	0.68	<0.0001
PA	0.67	<0.0001
LYMPH%	0.64	<0.0001
NEUT%	0.65	<0.0001
NEUT#	0.61	<0.0001
PLT	0.63	<0.0001
PTC	0.60	<0.0001
LYMPH#	0.60	<0.0001

2.2.2 共线性诊断 将上述 8 项结直肠转移相关指标,依据 AUC 的大小倒序排列,将相关数据导入至 Graphpad Prism V6.0 中,计算结直肠转移相关指标相互之间的 Spearman Rho(ρ),并定义 $|\rho|>0.5$ 为存在共线性,依此剔除存在共线性的结直肠转移相关指标,降低信息冗余,详见表 -3。

2.2.3 建立模型 对剔除共线性后,保留下来的结直肠转移相关指标进行数据归一化处理,然后进行人工神经网络模型的建立。根据 AUC 值的大小优化选取模型所需参数,并逐个增加模型输入个数,对比模型 AUC 选出最优组合,详见图 1。

由上表可见,由 CA-125、PA 所组成 ANNI 模型其 AUC 值最高,AUC 为 0.716($P<0.0001$),其模型对卵巢癌结直肠转移预测的敏感度、特异性分别为 69.81%、62.50%,详见表 4。

本研究缺少相关影像学资料,患者是否有腹水及卵巢癌单侧或双侧受累是术前影像学可提供的诊断,可当做术前临床资料对卵巢癌患者是否发生肠转移进行预测,因此结合术中腹水、卵巢癌位置的临床资料代替缺少的影像学资料建立模型 ANN II,其 AUC 为 0.745($P<0.0001$),其中模型对卵巢癌结直肠转移预测的敏感度、特异性分别为 65.38%、78.24%,详见表 5,其整体效果优于 ANN I,具体见图 4。

3 讨论

在肿瘤相关领域,筛查癌症风险一直是临床追求的目标^[15-18],但对于病死率最高的卵巢癌早期筛选工具或方法,目前并没有很多具体研究成果。如果能够有效及时的诊断或预判卵巢癌及

表 3 共线性诊断结果
Table 3 Collinearity diagnostics

	CA-125	PA	NEUT%	LYMPH%	PLT	NEUT#	LYMPH#	PCT
CA-125		-0.38	0.34	-0.38	0.33	0.24	-0.30	0.31
PA	-0.38		-0.45	0.48	-0.41	-0.29	0.44	-0.35
NEUT%	0.34	-0.45		-0.95	0.35	0.79	-0.64	0.33
LYMPH%	-0.38	0.48	-0.95		-0.38	-0.78	0.69	-0.36
PLT	0.33	-0.41	0.35	-0.38		0.40	-0.11	0.88
NEUT#	0.24	-0.29	0.79	-0.78	0.40		-0.16	0.40
LYMPH#	-0.30	0.44	-0.64	0.69	-0.11	-0.16		-0.07
PCT	0.31	-0.35	0.33	-0.36	0.88	0.40	-0.07	

其是否发生转移,将对这种毁灭性疾病的治疗效果和总体生存率带来巨大好处。关于卵巢癌的早期筛查与卵巢癌转移风险评估一直是卵巢癌相关研究领域所热切关注的核心问题。因此,研究并开发一种能够预判卵巢癌及其转移进展程度,降低卵巢

癌转移风险的工具或方法显得非常必要。基于常规医学临床检查指标可能是潜在的生物标志物来源的观点,我们尝试在临床实践中寻找一种依靠极易获取的医学检查来监测卵巢癌进展的替代方法^[19,20]。

表 4 ANNI 模型及卵巢癌结直肠转移相关指标的 ROC 结果

Table 4 The ROC results of parameters and ANNI model

	AUC	P	SE(%)	SP(%)
CA-125	0.68	<0.0001	81.76	46.30
PA	0.672	<0.0001	69.18	58.80
ANN I	0.716	<0.0001	69.81	62.50

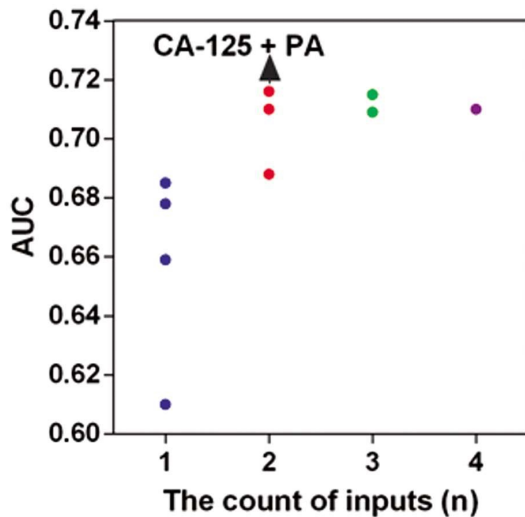


图 1 人工神经网络模型筛选

Fig.1 The selection for ANN model

根据卵巢癌病理特点,我们认为通过监测肿瘤细胞的扩散,有助于了解肿瘤确切状态,有助于肿瘤有效治疗。目前还没有足够成熟的生物标记物用于监测肿瘤细胞的扩散,从而导致卵巢癌的病理进展。现在 CA-125 是临床中卵巢癌常用和广泛认可的临床诊断指标,但由于其敏感性及其特异性有限,单独使用 CA-125 作为卵巢癌肿瘤标志物是不被推荐的^[21-23]。有研究表明 CA-125 联合 microRNA 在监测卵巢癌的肿瘤进展方面具有潜在价值,本研究想探索利用 CA125 联合其他临床常见指

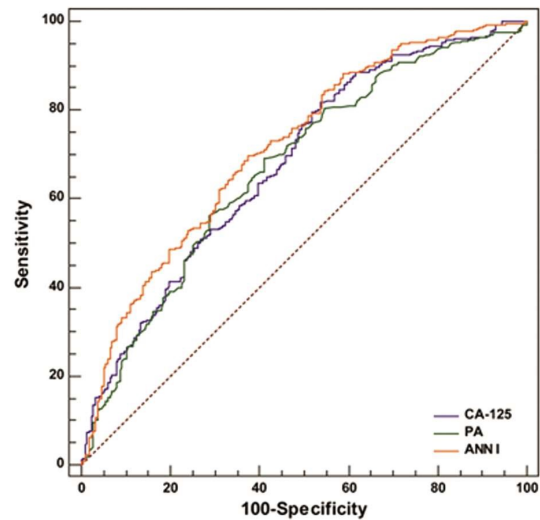


图 2 ANNI 模型及入选参数的 ROC 曲线

Fig.2 Receiver operating characteristic (ROC) curve demonstrating the ability of the ANNI model to predict the colorectal metastasis of ovarian cancer. ANNI model had the best performance with the AUC 0.716 compared with model parameters.

标,借助 ANN 模型自身优势以期预测卵巢癌患者是否合并结直肠转移状态。本次研究结果显示,CA-125 值越高,卵巢癌患者越容易发生结直肠转移。在卵巢癌结直肠转移的预测性能上,就单一的常规临床指标而言,CA-125 的效果是最好的,其 AUC 为 0.68($P<0.0001$),其中 CA-125 对卵巢癌结直肠转移预测的敏感度、特异性分别为 81.76%、46.30%。显然,因其特异性

较低,致使单一的 CA-125 并不能很好地区分发生卵巢癌结 直肠转移与未发生肠转移的患者。

表 5 ANNII 模型及卵巢癌结直肠转移相关指标的 ROC 结果

Table 5 The ROC results of parameters and ANNII model

	AUC	P	SE(%)	SP(%)
Ascites	0.593	<0.0001	82.08	36.57
Laterality	0.647	<0.0001	77.99	51.39
ANN II	0.745	<0.0001	65.38	78.24

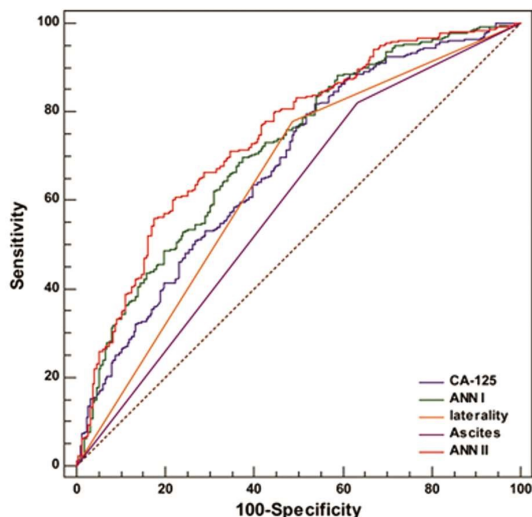


图 3 CA-125、腹水、卵巢癌偏侧性及 ANNI、ANNII 的 ROC 曲线

Fig.3 Receiver operating characteristic (ROC) curve demonstrating the ability of CA-125, ascites, position and the ANNI and ANNII models to predict the colorectal metastasis of ovarian cancer. ANNII model has a better performance with the AUC 0.84 than ANNI and other parameters.

由于恶性肿瘤细胞生长活跃,致使患者常处于恶病质状态,且癌细胞产生的毒素对肝细胞合成蛋白的影响,这些都可致使恶性肿瘤患者血清 PA 值降低^[24]。由于 PA 的变化在疾病早期就可快速反应,有研究将其应用于肺癌、胰腺癌等的早期诊断及良恶性判别。Kozak 等人在分析对比卵巢良恶性肿瘤及正常人血清蛋白组成时发现了三种标记物可以用以区分肿瘤的良恶性,其中一种即为 PA。在其研究中发现早期卵巢癌患者 PA 与正常人相比即可下降,提出 PA 可以作为卵巢癌早期诊断的血清标志物^[25]。本次研究结果显示,PA 值越低,卵巢癌患者越容易发生结直肠转移。在卵巢癌结直肠转移的预测性能上,就单一的常规临床指标而言,PA 的效果仅次于 CA-125,其 AUC 为 0.672($P<0.0001$),其中 PA 对卵巢癌结直肠转移预测的敏感度、特异性分别为 69.18%、58.80%。显然,单一的 PA 指标也不能很好识别卵巢癌患者是否发生结直肠转移。

与其他癌症相比,卵巢癌是恶性腹水形成的最常见原因^[26]。恶性腹水为肿瘤细胞提供了一个最佳的转移站,可促进肿瘤细胞传播到远处器官^[27-29]。与腹水相比,偏侧性被认定为多器官转移的另一个强有力的指标。根据临床报道,约有 60%恶性卵巢癌被发现为双侧卵巢受累^[30]。

本研究应用人工神经网络模型结合临床血液指标 CA-125、PA 首次对卵巢癌结直肠转移进行了预测,在外部验证组中,随着病例数量增加,ANN 模型的表现结果适度增长。

通过以上分析,根据 CA-125、PA 建立的人工神经网络模型 ANN I 可以将临床常见、成本低又极易被忽略的临床指标联合,用以预测卵巢癌患者是否发生结直肠转移;在 ANNI 模型基础上结合腹水及卵巢癌偏侧性后,人工神经网络模型 ANNII 表现进一步提高,证明人工神经网络模型对于诊断和预测卵巢癌结直肠转移有一定的应用价值,可以一定程度上辅助临床医师在术前更加全面的考虑、评估患者病情,预先对术中可能遇到的问题进行预判和术前准备,为可能的治疗方案的选择提供依据。对本模型进一步验证还需后续更多的病例支持,随着不断增加建模组样本量的临床数据,所建 ANN 模型的稳定性及预测能效将有所提升。今后可根据更大的样本量行随机对照试验,加入更具特异性的指标,使该研究具有前瞻性的指导意义。综上所述,卵巢癌伴结直肠转移患者其血清 CA-125 升高更明显,PA 降低更明显。伴有腹水及双侧卵巢受累的上皮性卵巢癌患者,更易出现结直肠转移。

根据卵巢癌患者治疗前 CA-125、PA 所建立的人工神经网络模型 ANN I 及在 ANNI 基础上进一步结合卵巢癌偏侧性及腹水情况所建立的人工神经网络模型 ANN II, 其二者对上皮性卵巢癌结直肠转移有一定预测能效,且预测性能较单独的 CA-125 及 PA 更为理想,为上皮性卵巢癌结直肠转移临床预测提供参考。

参考文献(References)

- [1] Menon U, Karpinskyj C, Gentry-Maharaj A. Ovarian Cancer Prevention and Screening [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2018, 131 (5): 909-927
- [2] Webb P M, Jordan S J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2017, (41): 3-14
- [3] Lheureux S, Gourley C, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer[J]. *The Lancet*, 2019, 393(10177): 1240-1253
- [4] 王安娜,王丹波. 卵巢癌的诊治进展 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2019, 31 (10): 695-697
- [5] 宗丽菊,向阳. 上皮性卵巢癌的免疫治疗现状与问题[J]. *实用妇产科杂志*, 2020, (2): 93-95
- [6] Grimm C, Harter P, Alesina PF, et al. The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(3): 498-503
- [7] Lee K C, Lin H, Changchien C C, et al. Difficulty in diagnosis and different prognoses between colorectal cancer with ovarian metastasis and advanced ovarian cancer: An empirical study of different surgical adoptions [J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2017, 56(1): 62-67

- [8] Kim J R, Kim B M, Kim Y M, et al. Colonic Metastasis Presenting as an Intraluminal Fungating Mass 8 Years After Surgery for Ovarian Cancer[J]. *Annals of Coloproctology*, 2015, 31(5): 198-201
- [9] 蔡鸿宁, 张蕾, 张敦兰, 等. 人工神经网络在宫颈癌预后预测中的应用[J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(9): 1117-1119
- [10] Xingyu, Zhu, Nan, et al. An Overview of the Application of Artificial Neural Networks in Lung Cancer Research [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2019, 22(4): 245-249
- [11] Chavarino C P, Lecea J M S M D. Artificial neural networks in Neurosciences[J]. *Psicothema*, 2011, 23(4): 738-744
- [12] V Renganathan. Overview of artificial neural network models in the biomedical domain[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2019, 120(7): 536-540
- [13] Donach M, Yu Y, Artioli G, et al. Combined use of biomarkers for detection of ovarian cancer in high-risk women [J]. *Tumour Biol*, 2010, 31(3): 209-215
- [14] 马超, 边云, 陆建平. 人工智能在胰腺肿瘤成像中的应用及挑战[J]. *中华胰腺病杂志*, 2019, 19(5): 343-346
- [15] 孔梓任, 王裕, 马文斌, 等. 癌症筛查在中国的开展前景[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(9): 173-177
- [16] 吴菲, 刘霄宇, 赵根明, 等. 癌症筛查成本效果评估的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(2): 81-87
- [17] 张超杰, 喻洁. 浅谈我国癌症筛查的利弊 [J]. *医学与哲学*, 2020, 1(1): 5-10
- [18] 刘昊, 牛明玥, 杨晨曦. 癌症早期筛查与过度诊断[J]. *医学与哲学*, 2020, 1(1): 11-13
- [19] Nossov V, Amneus M, Su F, et al. The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we really do better than serum CA-125?[J]. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2008, 199(3): 215-223
- [20] Qu Y, He Y, Li Z, et al. Constructing an ovarian cancer metastasis index by dissecting medical records [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (60): 102212-102222
- [21] 郭俊英, 廖沁园. 卵巢癌分子标志物及靶向治疗研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 9(96): 88-89
- [22] Yang Z J, Zhao B B, Li L. The significance of the change pattern of serum CA125 level for judging prognosis and diagnosing recurrences of epithelial ovarian cancer [J]. *Journal of Ovarian Research*, 2016, 9 (1): 57
- [23] Yuan Q, Song J, Yang W, et al. The effect of CA125 on metastasis of ovarian cancer: old marker new function[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 50015-50022
- [24] 吴志浩, 魏祥松, 汤汇明, 等. 血清前白蛋白测定在恶性肿瘤中的临床应用 [J]. *国外医学 (临床生物化学与检验学分册)*, 2005, 7(10): 759-760
- [25] Kozak KR, Su F, Whitelegge JP, et al. Characterization of serum biomarkers for detection of early stage ovarian cancer[J]. *Proteomics*, 2005, 5(17): 4589-4596
- [26] 牛星燕, 张冬萍, 李飞霞, 等. 卵巢恶性肿瘤化疗研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 2(2): 125-128
- [27] 赖影. 不同方法治疗卵巢癌的效果及对患者生存质量的影响比较 [J]. *中国当代医药*, 2020, 1(2): 110-113
- [28] Kim S, Kim B, Song YS. Ascites modulates cancer cell behavior, contributing to tumor heterogeneity in ovarian cancer [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(9): 1173-1178
- [29] MikulA-Pietrasik J, Uruski P, Szubert S, et al. Malignant ascites determine the transmesothelial invasion of ovarian cancer cells[J]. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2017, 5(92): 6-13
- [30] Weidle UH, Birzele F, Kollmorgen G, et al. Mechanisms and Targets Involved in Dissemination of Ovarian Cancer [J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2016, 13(6): 407-423

(上接第 1072 页)

- [21] Wu J, Zhao L, Lin K, et al. Chinese Herbal Medicines for Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *J Altern Complement Med*, 2019, 25 (10): 983-992
- [22] Holmes DR Jr, Barsness GW. Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusions [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(8): e008321
- [23] Wu L, Zhang Q, Shu Q, et al. Sex-dependent changes in physical, mental, and quality of life outcomes in metoprolol-treated Chinese chronic heart failure patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(50): e18331
- [24] Meloche M, Khazaka M, Kassem I, et al. CYP2D6 polymorphism and its impact on the clinical response to metoprolol: A systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86 (6): 1015-1033
- [25] Lee MC, Bond S, Wheeler D, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial of the influence of the HCN channel blocker ivabradine in a healthy volunteer pain model: an enriched population trial[J]. *Pain*, 2019, 160(11): 2554-2565
- [26] Perissinotti L, Guo J, Kudaibergenova M, et al. The Pore-Lipid Interface: Role of Amino-Acid Determinants of Lipophilic Access by Ivabradine to the hERG1 Pore Domain [J]. *Mol Pharmacol*, 2019, 96 (2): 259-271
- [27] Banavalikar B, Shenthur J, Padmanabhan D, et al. Clinical and Electrophysiological Correlates of Incessant Ivabradine-Sensitive Atrial Tachycardia[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(8): e007387
- [28] Chiu MH, Howlett JG, Sharma NC. Initiation of ivabradine in cardiogenic shock[J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6(5): 1088-1091
- [29] 柯贤进, 徐宏伟, 曾彬. 伊伐布雷定联合芪苈强心胶囊治疗老年缺血性心肌病的临床疗效及对炎症因子水平的影响[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2019, 40(6): 1008-1012
- [30] Bouabdallaoui N, O'Meara E, Bernier V, et al. Beneficial effects of ivabradine in patients with heart failure, low ejection fraction, and heart rate above 77 b.p.m[J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6(6): 1199-1207