

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.02.019

循环肿瘤细胞水平与卵巢癌患者临床病理特征及生存率的关系研究 *

赵 营 赵光日 吴蕴瑜 吕晓刚 杜佩妍

(广州医科大学附属肿瘤医院妇科肿瘤外科 广东 广州 510095)

摘要 目的:研究循环肿瘤细胞(CTC)水平与卵巢癌患者临床病理特征及生存率的关系。**方法:**选择从2012年6月到2014年12月在我院就诊的卵巢癌患者94例记为观察组。根据所有患者CTC水平将其分成高CTC组(CTC水平 ≥ 7 个/5mL)57例及低CTC组(CTC水平 <7 个/5mL)37例,另选同期在我院体检的卵巢良性囊肿者90例记为对照组,分析CTC阳性与患者病理特征的关系、CTC水平与患者生存率和复发转移的关系以及CTC水平与患者病理特征、生存率、复发转移率的相关性。**结果:**对照组90例患者均未检测出CTC阳性。观察组94例患者中检测出68例CTC阳性,总阳性率为72.34%;观察组患者临床分期为II期和III期的CTC阳性率均明显高于I期,有淋巴结转移的CTC阳性率明显高于无淋巴结转移($P<0.05$)。高CTC组的1年、2年、3年生存率与低CTC组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。高CTC组的1年、2年、3年复发转移率均高于低CTC组($P<0.05$)。Spearman相关性分析结果显示,CTC水平与患者的临床分期、淋巴结转移以及复发转移率均呈正相关($P<0.05$),而与年龄、病理分型、病理分级及生存率均无明显相关性($P>0.05$)。**结论:**卵巢癌患者临床分期为II期和III期和有淋巴结转移的CTC阳性率较高,且CTC水平与复发转移率关系密切,临床通过检测CTC水平,可能有助于评估患者的预后。

关键词:循环肿瘤细胞;卵巢癌;临床病理特征;生存率;关系

中图分类号:R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)02-290-05

The Relationship Research between the Level of Circulating Tumor Cells and the Clinicopathological Features and Survival Rate of Ovarian Cancer Patients*

ZHAO Ying, ZHAO Guang-ri, WU Yun-yu, LV Xiao-gang, DU Pei-yan

(Department of Gynecologic Oncology Surgery, The Affiliated Cancer Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510095, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the level of circulating tumor cell (CTC) and the clinicopathological features and survival rate of ovarian cancer patients. **Methods:** 94 patients with ovarian cancer who were treated in our hospital from June 2012 to December 2014 were enrolled in this study as observation group. The patients were divided into high CTC group (CTC level ≥ 7 cases/5 mL) with 57 cases and low CTC group (CTC level <7 cases/5 mL) with 37 cases according to CTC level, another 90 patients with benign ovarian cysts who were examined in our hospital were enrolled as control group at the same time, the relationship between CTC positive and pathological features, the relationship between CTC level and survival rate, recurrence and metastasis rate, and the correlation between CTC level and pathological features, survival rate, recurrence and metastasis rate of patients were analyzed. **Results:** 90 patients in the control group were not detected positive for CTC, 68 cases of the 94 patients in the observation group were detected positive for CTC, and the total positive rate was 72.34%. The positive rate of CTC in stage II and stage III of the observation group were significantly higher than that in stage I, the positive rate of CTC in lymph node metastasis was significantly higher than that without lymph node metastasis ($P<0.05$). The 1 year, 2 years, 3 years survival rate in the high CTC group was not significantly different from that in the low CTC group ($P>0.05$). The 1 year, 2 years, 3 years rate of recurrence and metastasis in the high CTC group was significantly higher than that in the low CTC group ($P<0.05$). According to the method of Spearman correlation analysis showed that the level of CTC in patients with clinical stage, lymph node metastasis and recurrence rate were positively correlated ($P<0.05$), but not significantly correlated with age, pathological type, pathological grading and survival rate($P>0.05$). **Conclusion:** The positive rate of CTC in stage II and stage III, with lymph node metastasis of ovarian cancer patients is high, and the level of CTC is closely related to the recurrence and metastasis rate. Clinical detection of CTC level may help to evaluate the prognosis of patients.

Key words: Circulating tumor cell; Ovarian cancer; Clinicopathological features; Survival rate; Relationship

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

Article ID: 1673-6273(2019)02-290-05

* 基金项目:广东省医学科研基金项目(B20150152)

作者简介:赵营(1973-),女,本科,主任医师,研究方向:从事妇科肿瘤方面的研究,E-mail: iuxtvk@163.com

(收稿日期:2018-04-17 接受日期:2018-05-13)

前言

卵巢癌为临床妇科高发疾病类型,其严重威胁女性身体健康以及生命安全。多数卵巢癌患者初次确诊时已经进入晚期,失去了最佳手术时机,且预后效果不理想,死亡率也较高^[1-3]。有研究指出,造成该结果的直接原因在于临床惯用的糖类抗原 125(Carbohydrate antigen 125,CA125)以及人附睾蛋白 4(Human epididymis protein 4,HE4)等类型卵巢癌标志物虽然可以起到一定的诊断价值,但是均存在相应局限性,不适于辅助复发以及预后等指标的预估^[4-6]。如果能够做到在卵巢癌早期阶段确诊,并及时给予规范化有效治疗,患者通常能够获得较理想的康复效果^[7,8]。因此,寻找高效诊断卵巢癌的标志物是当前研究的重点。报道显示,当肿瘤原发灶或者转移灶发生脱落并进入人体血液循环系统之后,患者血液中则会存在一定量循环肿瘤细胞(Circulating tumor cell,CTC)^[9,10]。临床已经开始通过检测 CTC 来辅助部分肿瘤疾病的诊断以及预后预估等工作。有关 CTC 水平与卵巢癌之间存在何种联系,是否能够帮助临床诊疗工作,目前尚未明确,仍需深入研究。鉴于此,本文通过分析 CTC 水平与卵巢癌患者临床病理特征及生存率的关系,目的在于为临床诊治提供更加精准的数据支持,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择从 2012 年 6 月到 2014 年 12 月在广州医科大学附属肿瘤医院就诊的卵巢癌患者 94 例纳入本次研究,并记为观察组。入选标准:(1)经手术病理学确诊为卵巢癌;(2)年龄 >30 岁;(3)病历资料数据均齐全;(4)对此次研究均已知情同意。排除标准:(1)存在其他类别的恶性肿瘤者;(2)有血液疾病者;(3)研究期间失访者;(4)有心、肝、肾等脏器的严重性功能障碍者。观察组中患者的年龄为 31-79 岁,平均(54.62±3.21)岁,其中≤45 岁 10 例,46-54 岁 22 例,≥55 岁 62 例。病理分型:黏液型 30 例,浆液型 24 例,透明细胞瘤 24 例,混合性上皮瘤 10 例,未分化瘤 6 例。病理分级:G1 级 42 例,G2 级 28 例,G3 级 24 例。临床分期:I 期 38 例,II 期 34 例,III 期 22 例。淋巴结转移:有转移者 42 例,无转移者 52 例。另根据所有患者 CTC 的检测水平将其分成高 CTC 组(CTC 水平≥7 个/5 mL)57 例及低 CTC 组(CTC 水平<7 个/5 mL)37 例,其中高 CTC 组年龄为 31-76 岁,平均(54.38±2.97)岁,低 CTC 组年龄为 33-79 岁,平均(54.91±3.07)岁。另选同期在我院体检的卵巢良性囊肿者 90 例记为对照组,年龄 30-75 岁,平均(55.01±2.56)岁。各组的年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示可进行组间对比。广州医科大学附属肿瘤医院的伦理委员会已批准此次研究。

1.2 研究方法

1.2.1 仪器和试剂 (1)多聚甲醛和 PBS 缓冲液以及马血清(均购自美国的 Sigma 公司);(2)EpCAM 和 CK8/18/19、vimentin 和 twist 以及 CD45 等探针(均购自美国的 Invitrogen 公司);(3)E-Z96 真空管(购自美国的 Omega 公司);(4)荧光显微镜 BX53 型(购自日本的 Olympus 公司);(5)离心机(购自美国的 Beckman 公司);(6)红细胞裂解液、乙二胺四乙酸(EDTA)和 4',6'-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)(购自北京的百奥莱博

公司)。

1.2.2 CTC 检测 要求各组受试者在采血的前一晚禁食禁水,于次日晨间抽取其空腹肘静脉血约 6 mL,存放在经 EDTA 抗凝后的采血管内。通过 CanPatrol 法测定外周血内 CTC 水平。主要步骤为:将血液样本添加红细胞裂解液行裂解处理,再给予其 15 min 3000 r/min 的离心,取其下浊液,经多聚甲醛固定约 5 min,利用真空泵过滤器行过滤操作,而后将细胞固定在 24 孔板上。实施多重 RNA 的原位杂交测定,细胞予以蛋白酶处理,添加 EpCAM 和 CK8/18/19、vimentin 和 twist 以及 CD45 等探针实施原位杂交,放在 42℃ 的培养箱内孵育约 2 h,经 PBS 冲洗 3 次。再添加预扩增的工作液,放于 42℃ 的培养箱内共孵育约 20 min,经 PBS 冲洗 3 次,而后添加扩增工作液,重复孵育及冲洗步骤。添加进荧光标记的探针 -Alexa Fluor 594、488、647,重复孵育及冲洗步骤。最后添加 DAPI,在室温下染色约 5 min,通过显微镜对结果进行观察。其中 CTC 数目≥3 个/5 mL 记为阳性,<3 个/5 mL 记为阴性^[11]。

1.3 观察指标

对患者以门诊复查和电话方式进行为期 3 年的随访,仔细询问并记录患者的病情、生存及复发转移等预后资料。分析 CTC 阳性与患者病理特征的关系,CTC 水平与患者生存率及复发转移的关系以及 CTC 水平与病理特征、生存率及复发转移率的相关性。其中生存率 = 生存例数 / 总例数 × 100%。复发转移率 = 复发或转移例数 / 总例数 × 100%。

1.4 统计学方法

通过 SPSS21.0 统计软件对数据实施分析,计数资料用[n(%)]表示,比较选用 χ^2 检验,采用 Spearman 相关性分析对指标间的相关性进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CTC 表达与患者病理特征的关系分析

对照组 90 例患者均未检测出 CTC 阳性。观察组 94 例患者中检测出 68 例 CTC 阳性,总阳性率为 72.34%(68/94);观察组患者临床分期为 II 期和 III 期的 CTC 阳性率分别为 73.53%、95.45%,均明显高于 I 期的 57.89%($P<0.05$),有淋巴结转移的 CTC 阳性率为 92.86%,明显高于无淋巴结转移的 55.77%($P<0.05$)。不同年龄、病理分型及病理分级的 CTC 阳性率比较无统计学差异($P>0.05$),见表 1。

2.2 CTC 水平与患者生存率的关系分析

高 CTC 组的 1 年、2 年、3 年生存率与低 CTC 组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 CTC 水平与患者复发转移率的关系分析

高 CTC 组的 1 年、2 年、3 年复发转移率均高于低 CTC 组($P<0.05$),见表 3。

2.4 CTC 水平与病理特征、生存率及复发转移率的相关性分析

根据 Spearman 法相关性分析显示,CTC 水平与患者的临床分期及淋巴结转移以及复发转移率均呈正相关($r=0.481$ 、 0.543 、 0.306 , $P=0.000$ 、 0.000 、 0.000),而与年龄、病理分型、病理分级及生存率均无明显相关性($r=0.106$ 、 0.113 、 0.210 、 -0.159 , $P=0.129$ 、 0.132 、 0.087 、 0.103)。

表 1 CTC 表达与患者的病理特征的关系分析[n(%)]

Table 1 Analysis of the relationship between CTC positive and pathological features of the patients[n(%)]

Pathological features		n	CTC positive	χ^2	P
Age (years old)	≤ 45	10	8(80.00)	0.587	0.369
	46-54	22	16(72.73)		
	≥ 55	62	44(70.97)		
Pathological type	Mucinous	30	22(73.33)	0.216	0.704
	Serous type	24	18(75.00)		
	Hyaline cell tumor	24	17(70.83)		
	Mixed epithelioma	10	6(60.00)		
	Undifferentiated tumor	6	5(83.33)		
Clinical stage	Stage I	38	22(57.89)	3.684	0.001
	Stage II	34	25(73.53)*		
	Stage III	22	21(95.45)*		
Pathological grading	Grade G1	42	33(78.57)	0.359	0.611
	Grade G2	28	21(75.00)		
	Grade G3	24	14(58.33)		
Lymph node metastasis	Yes	42	39(92.86)	15.972	0.000
	No	52	29(55.77)		

Note: Compared with Stage I, *P<0.05.

表 2 CTC 水平与患者生存率的关系分析[n(%)]

Table 2 Analysis of the relationship between CTC level and survival rate of the patients[n(%)]

Groups	n	1 year survival rate	2 years survival rate	3 years survival rate
High CTC group	57	48(84.21)	42(73.68)	25(43.86)
Low CTC group	37	35(94.59)	32(86.49)	22(59.46)
χ^2	-	2.341	2.195	2.184
P	-	0.126	0.138	0.139

表 3 CTC 水平与患者复发转移率的关系分析[n(%)]

Table 3 Analysis of the relationship between CTC level and recurrence and metastasis rate of the patients[n(%)]

Groups	n	1 year recurrence and metastasis rate	2 years recurrence and metastasis rate	3 years recurrence and metastasis rate
		metastasis rate	metastasis rate	metastasis rate
High CTC group	57	15(26.32)	25(43.86)	40(70.18)
Low CTC group	37	3(8.11)	8(21.62)	18(48.65)
χ^2	-	4.804	4.870	4.400
P	-	0.028	0.027	0.036

3 讨论

卵巢癌具有发病率高、预后效果差以及病死率高等特点,该病已经成为世界范围内女性肿瘤致死率第一位的肿瘤^[12-14]。由于卵巢癌早期症状不明显,通常不会表现出具有特异性的症状或体征,因此能够获得早期诊断且及时接受根治性手术的患者数量较少。卵巢癌细胞比较特殊,对放疗以及化疗等治疗措施均体现出较低敏感性,使得卵巢癌临床预后效果较差。此外,卵巢癌术后极易出现复发情况,这也是导致卵巢癌患者临床治

疗失败的一项关键因素。有报道证实,卵巢癌患者是否能够获得较长生存时间,关键取决于肿瘤发现时间的早晚,而临床常用的 CA125 以及 HE4 等标志物对于卵巢癌复发以及预后等情况预估效果较差^[15,16]。经研究证实,卵巢癌患者血液内存在定量的 CTC,其是由上皮-间质转化作用(Epithelial mesenchymal transformation, EMT) 从原发肿瘤组织穿透血管壁最终进入血液循环当中^[17,18]。有报道指出,循环系统中 CTC 水平上升与肿瘤自身恶性程度以及转移复发等活动存在较大联系^[19-21]。因此,检测并分析 CTC 水平对卵巢癌患者的诊治十分必要。

本研究结果发现, 观察组临床分期为Ⅱ期和Ⅲ期的 CTC 阳性率均明显高于Ⅰ期, 有淋巴结转移的 CTC 阳性率高于无淋巴结转移($P<0.05$), 这与焦丽敏等人^[22,23]的报道结论基本相符, 提示了临床分期更高及有淋巴结转移的患者具有更高的 CTC 阳性率。分析原因, 可能与 CTC 的形成机制有关。具体而言, 当肿瘤病灶发展到一定大小时, 则导致 EMT 的发生。EMT 主要是指人体上皮细胞经特定程序发生转化, 成为间质表型特点细胞的一项生物学过程。其特点包括细胞黏附因子表达降低, 且细胞角蛋白类细胞骨架转化成以波形蛋白为主类型细胞骨架, 并且其形态具备间充质细胞各项特征^[24-26]。由于出现 EMT 的肿瘤细胞本身具有间质细胞特点, 所以极易从原发病灶上脱离出来并进入到血液循环系统中, 进而成为 CTC。同时, 高 CTC 组的 1 年、2 年、3 年生存率与低 CTC 组相比, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 且高 CTC 组的 1 年、2 年、3 年复发转移率均高于低 CTC 组($P<0.05$), 这提示了 CTC 水平的高低与患者的复发转移率有一定联系, 进一步根据 Spearman 相关性分析结果发现, CTC 水平与患者的临床分期及、淋巴结转移以及复发转移率均呈正相关, 而与年龄、病理分型、病理分级及生存率均无明显相关性, 这提示了 CTC 水平的高低主要与患者的预后有关, 而与生存率无明显相关性, 原因主要可能是因为本次研究样本量较少。CTC 为存在于外周血内各类肿瘤细胞总称, 其来源包括原发灶以及转移灶等, 其水平可用于反映人体内肿瘤各项动态情况。虽然一直以来 CTC 本身的富集以及鉴定是临床检测的难题, 但是伴随检测技术水平提高, 已有多项检测技术应用于 CTC 分离检测, 例如负性分选或者正性分选等^[27]。有多项报道显示, 应用 CTC 评估卵巢癌临床疗效以及预后等情况, 效果较理想^[28]。经研究还发现, 对于术前腹水或者术中残留病灶患者, 其 CTC 阳性率较大, 并且此类患者通常的手术分期属于晚期^[29,30]。因此, CTC 阳性卵巢癌患者其化疗结束之后发生复发或者转移等情况的风险更高, 对于该类患者应予以高度关注, 提高其随访频率。

综上所述, CTC 水平与卵巢癌患者的临床分期、淋巴结转移以及复发转移率均呈正相关, 临床上对 CTC 水平进行监测可能有助于更好地评估患者的预后。

参考文献(References)

- [1] Alulovski I, Tanturovski M, Jovanovic R, et al. Survival of Advanced Stage High-Grade Serous Ovarian Cancer Patients in the Republic of Macedonia[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2017, 5(7): 904-908
- [2] Yuan L, Li S, Zhou Q, et al. MiR-124 inhibits invasion and induces apoptosis of ovarian cancer cells by targeting programmed cell death 6[J]. Oncol Lett, 2017, 14(6): 7311-7317
- [3] Guo L, Peng Y, Sun L, et al. Ovarian cancer variant rs2072590 is associated with HOXD1 and HOXD3 gene expression [J]. Oncotarget, 2017, 8(61): 103410-103414
- [4] Wang W, Somers EB, Ross EN, et al. FCGR2A and FCGR3A Genotypes Correlate with Farletuzumab Response in Patients with First-Relapsed Ovarian Cancer Exhibiting Low CA125[J]. Cytogenet Genome Res, 2017, 152(4): 169-179
- [5] Plotti F, Scaletta G, Capriglione S, et al. The Role of HE4, a Novel Biomarker, in Predicting Optimal Cytoreduction After Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(4): 696-702
- [6] Capoluongo E, Ellison G, López-Guerrero JA, et al. Guidance Statement On BRCA1/2 Tumor Testing in Ovarian Cancer Patients [J]. Semin Oncol, 2017, 44(3): 187-197
- [7] 杨畅, 刘天伯, 刘心, 等. 循环肿瘤细胞在女性实体器官肿瘤中的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(30): 5998-6000
Yang Chang, Liu Tian-bo, Liu Xin, et al. Research Progress on Circulating Tumor Cells in Female Solid Tumors [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(30): 5998-6000
- [8] K G S, Mirza AA, Swamy S, et al. Metachronous Synchronous Sternal and Colonic Metastasis with Asymptomatic Colo-colic Fistula from Carcinoma Ovary Rare Presentation of Ovarian Cancer [J]. Indian J Surg Oncol, 2017, 8(4): 615-618
- [9] 张彩勤, 张海, 赵勇, 等. 人前列腺癌骨转移裸鼠移植模型的建立及其循环肿瘤细胞的特性[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(1): 14-19
Zhang Cai-qin, Zhang Hai, Zhao Yong, et al. Establishment of a nude mouse model of bone metastasis of human prostate cancer and the biological characteristics of circulating tumor cells [J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2016, 24(1): 14-19
- [10] Guo YX, Neoh KH, Chang XH, et al. Diagnostic value of HE4+ circulating tumor cells in patients with suspicious ovarian cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(7): 7522-7533
- [11] 梁秀婷, 丁晓萍, 麻利, 等. 外周血循环肿瘤细胞在卵巢癌化疗中的临床应用[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(5): 427-430
Liang Xiu-ting, Ding Xiao-ping, Ma li, et al. Clinical application of peripheral blood circulating tumor cells with therapeutic effect of chemotherapy in o-variant cancer [J]. Journal of Clinical Oncology, 2016, 21(5): 427-430
- [12] Färkkilä A, McConechy MK, Yang W, et al. FOXL2 402C>G Mutation Can Be Identified in the Circulating Tumor DNA of Patients with Adult-Type Granulosa Cell Tumor [J]. J Mol Diagn, 2017, 19(1): 126-136
- [13] Zhang M, Tian Z, Sun Y. Successful treatment of ovarian cancer with apatinib combined with chemotherapy: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(45): e8570
- [14] Xiong WD, Gong J, Xing C. Ferruginol exhibits anticancer effects in OVCAR-3 human ovary cancer cells by inducing apoptosis, inhibition of cancer cell migration and G2/M phase cell cycle arrest[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 7013-7017
- [15] Matsushita T, Takeshita T, Yamamoto A, et al. Serum CA125 Level after Neoadjuvant Chemotherapy is Predictive of Prognosis and Debulking Surgery Outcomes in Advanced Epithelial Ovarian Cancer[J]. J Nippon Med Sch, 2017, 84(4): 170-176
- [16] Plotti F, Scaletta G, Capriglione S, et al. The Role of HE4, a Novel Biomarker, in Predicting Optimal Cytoreduction After Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(4): 696-702
- [17] 陈卓, 许新华. 循环肿瘤细胞侵袭转移的研究进展[J]. 广东医学, 2015, 36(13): 2112-2113, 2114
Chen Zhuo, Xu Xin-hua. Advances in the invasion and metastasis of circulating tumor cells[J]. Guangdong Medical Journal, 2015, 36(13): 2112-2113, 2114
- [18] Duan H, Yan Z, Chen W, et al. TET1 inhibits EMT of ovarian cancer

- cells through activating Wnt/ β -catenin signaling inhibitors DKK1 and SFRP2[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(2): 408-417
- [19] Tien YW, Kuo HC, Ho BI, et al. A High Circulating Tumor Cell Count in Portal Vein Predicts Liver Metastasis From Periapillary or Pancreatic Cancer: A High Portal Venous CTC Count Predicts Liver Metastases[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(16): e3407
- [20] Lv C, Zhao B, Wang L, et al. Detection of circulating tumor cells in pulmonary venous blood for resectable non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 1103-1112
- [21] Geethadevi A, Parashar D, Bishop E, et al. ERBB signaling in CTCs of ovarian cancer and glioblastoma[J]. *Genes Cancer*, 2017, 8(11-12): 746-751
- [22] 焦丽敏,梁进,王琼,等.卵巢癌外周血循环肿瘤细胞水平及其与临床病理特征之间的关系[J]. *中国临床研究*, 2016, 29(1): 1-4
Jiao Li-min, Liang Jin, Wang Qiong, et al. Circulating tumor cells level in peripheral blood and its association with clinicopathologic features in patient with ovarian carcinoma [J]. *Chinese Journal of Clinical Research*, 2016, 29(1): 1-4
- [23] Christie EL, Fereday S, Doig K, et al. Reversion of BRCA1/2 Germline Mutations Detected in Circulating Tumor DNA From Patients with High-Grade Serous Ovarian Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(12): 1274-1280
- [24] Yue QY, Zhang Y. Effects of Linc00460 on cell migration and invasion through regulating epithelial-mesenchymal transition (EMT) in non-small cell lung cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(4): 1003-1010
- [25] 卢素娟,潘琦文,班婷,等.血清 HE4,CA125 联合经阴道超声对卵巢癌的的诊断价值[J].*现代生物医学进展*, 2016, 16(21): 4116-4119
Lu Su-juan, Pan Qi-wen, Ban Ting, et al. The Diagnostic Value of Serum HE4, CA125 and Transvaginal Sonography Combined Detection for Ovarian Cancer [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2016, 16(21): 4116-4119
- [26] Gasparri ML, Casorelli A, Bardhi E, et al. Beyond circulating micro-RNA biomarkers: Urinary microRNAs in ovarian and breast cancer [J].*Tumour Biol*, 2017, 39(5): 1010428317695525
- [27] 董小丽,赵恩锋.上皮-间质型循环肿瘤细胞在卵巢癌复发转移中的作用[J].*解放军医学杂志*, 2016, 41(9): 788-791
Dong Xiao-li, Zhao En-feng. Research progress on the effects of epithelial-mesenchymal transition circulating tumor cells in the recurrence and metastasis of ovarian cancer[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2016, 41(9): 788-791
- [28] Zou J, Wang E. eTumorType, An Algorithm of Discriminating Cancer Types for Circulating Tumor Cells or Cell-free DNAs in Blood[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2017, 15(2): 130-140
- [29] Lee M, Kim EJ, Cho Y, et al. Predictive value of circulating tumor cells (CTCs) captured by microfluidic device in patients with epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(2): 361-365
- [30] Cheng X, Zhang L, Chen Y, et al. Circulating cell-free DNA and circulating tumor cells, the "liquid biopsies" in ovarian cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2017, 10(1): 75

(上接第 278 页)

- [10] Rodríguez Lugo DA, Coronado Tovar JJ, Solano Villamarin GA, et al. Primary biliary cholangitis. Part 1. State of the art, epidemiology, physiopathology and clinical manifestations[J]. *Rev Gastroenterol Peru*, 2017, 37(4): 357-364
- [11] Adhoute X, Penaranda G, Raoul JL, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in hepatitis C virus-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals: a case-control study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(4): 368-375
- [12] Bihari C, Anand L, Rooge S, et al. Bone marrow stem cells and their niche components are adversely affected in advanced cirrhosis of the liver[J]. *Hepatology*, 2016, 64(4): 1273-1288
- [13] Wang L, Han Q, Chen H, et al. Allogeneic bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with UDCA-resistant primary biliary cirrhosis[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(20): 2482-2489
- [14] Gulbas Z. Haploidentical stem cell transplantation-bone marrow vs peripheral blood[J]. *Transfus Apher Sci*, 2018, 57(2): 168-170
- [15] Gautier SV, Shevchenko OP, Tsurulnikova OM, et al. The hematopoietic stem cell number in the peripheral blood of pediatric recipients correlates with the outcome after living donor liver transplantation[J]. *Pediatr Transplant*, 2015, 19(5): 531-537
- [16] Chen JD, Xiong YQ, Dong K, et al. Clinical significance of joint detection of serum VEGF, SIL-2R and HGF in patients with primary hepatocellular carcinoma before and after percutaneous microwave coagulation therapy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(11): 4545-4548
- [17] DiPaola F, Grimley M, Bucuvalas J. Pediatric acute liver failure and immune dysregulation[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(2): 407-409
- [18] Sun LJ, Yu JW, Shi YG, et al. Hepatitis C virus core protein induces dysfunction of liver sinusoidal endothelial cell by down-regulation of silent information regulator 1[J]. *J Med Virol*, 2018, 90(5): 926-935
- [19] Dong Z, Gao Q, Guo H. Glucocalyxin A Attenuates the Activation of Hepatic Stellate Cells Through the TGF- β 1/Smad Signaling Pathway[J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(3): 227-232
- [20] Zhang C, Kong PY, Li S, et al. Donor-derived CAR-T Cells Serve as a Reduced-intensity Conditioning Regimen for Haploidentical Stem Cell Transplantation in Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Case Report and Review of the Literature [J]. *J Immunother*, 2018, 41(6): 306-311