

• 论 著 •

应用 ROMA 指数评估卵巢良恶性肿瘤的诊断价值*

张 丹¹, 席向红², 张建荣², 崔 洁², 焦婷婷³, 王立新^{2,3,△}

(1. 宁夏医科大学, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学总医院医学实验中心, 银川 750004;

3. 宁夏医科大学总医院心脑血管病医院医学检验科, 银川 750004)

摘要:目的 研究恶性肿瘤风险评估(ROMA)指数在卵巢良恶性肿瘤的诊断价值。方法 回顾性分析卵巢肿瘤接受手术治疗的患者 288 例, 采用 Cobas 602 全自动免疫分析仪检测 132 例卵巢良性肿瘤和 156 例卵巢癌患者血清中人附睾分泌蛋白 4 (HE4) 与糖类抗原(CA)125 水平, 计算 ROMA 指数及 ROMA 风险评估的截断值, 联合绝经状态评估患者患卵巢恶性肿瘤的风险性。结果 血清 CA125、HE4 及 ROMA 指数在卵巢癌组中分别为 302.60(104.69, 595.03) U/mL、222.65(116.38, 485.30) pmol/L、83.85%(58.89%, 95.46%), 均高于对照组和卵巢良性肿瘤组($P<0.017$)。卵巢良性肿瘤组与对照组比较仅 CA125 水平有升高($P<0.017$)。ROMA 指数最优截断值拟定为绝经前 9.96%, 绝经后 43.35%。绝经前各指标在鉴别卵巢良恶性肿瘤中的价值如下: ROMA 指数(Youden 指数 0.639, 灵敏度 83.8%, 特异度 80.1%, 曲线下面积 0.896), HE4(Youden 指数 0.662, 灵敏度 66.2%, 特异度 100.0%, 曲线下面积 0.886), CA125(Youden 指数 0.578, 灵敏度 88.2%, 特异度 69.6%, 曲线下面积 0.854)。绝经后分别是: ROMA 指数(Youden 指数 0.882, 灵敏度 93.2%, 特异度 95.0%, 曲线下面积 0.958), HE4(Youden 指数 0.750, 灵敏度 75.0%, 特异度 100.0%, 曲线下面积 0.953)、CA125(Youden 指数 0.748, 灵敏度 89.8%, 特异度 85.0%, 曲线下面积 0.952)。结论 应用 ROMA 指数能显著提高卵巢恶性肿瘤风险评估的灵敏度、特异度以及准确性, 提高诊断效能。

关键词: 卵巢肿瘤; 人附睾蛋白 4; 糖类抗原 125; ROMA 指数; 截断值

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.23.013 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)23-3461-04

Diagnostic value of ROMA index in evaluating ovarian benign and malignant tumor*

ZHANG Dan¹, XI Xianghong², ZHANG Jianrong², CUI Jie², JIAO Tingting³, WANG Lixin^{2,3,△}

(1. Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 2. Medical Laboratory Center,

General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China;

3. Department of Medical Laboratory, Hospital of Cardio-Cerebral Vascular Disease,

General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

Abstract: **Objective** To observe the diagnostic value of ROMA index in ovarian benign and malignant tumors. **Methods** A total of 288 patients underwent surgical treatment of ovarian tumors were retrospectively analyzed. The levels of HE4 and CA125 in serum of 132 patients with ovarian benign tumors and 156 patients with ovarian cancer were detected by Cobas 602 automatic immunoassay. The ROMA index and its cut-off were calculated, combined with menopausal status to assess the risk of ovarian cancer in patients. **Results** The levels of serum CA125, HE4 and ROMA were 302.60(104.69, 595.03) U/mL, 222.65(116.38, 485.30) pmol/L and 83.85%(58.89%, 95.46%), respectively, which were significantly higher than control group and benign tumor group ($P<0.017$). Compared with the healthy control group, only the level of CA125 was significantly increased in the benign ovarian tumor group ($P<0.017$). The optimal cut-off value of ROMA index was 9.96% for menopause and 43.35% for postmenopausal. Pre-menopausal diagnostic evaluations were as following: ROMA index (Youden index 0.639, sensitivity 83.8%, specificity 80.1%, area under curve 0.896), HE4 (Youden index 0.662, sensitivity 66.2%, specificity 100.0%, area under curve 0.886), CA125 (Youden index 0.578, sensitivity 88.2%, specificity 69.6%, area under curve 0.854), and the postmenopausal diagnostic criteria were as following: ROMA index (Youden index 0.882, sensitivity 93.2%, specificity 95.0%, area under curve 0.958), HE4 (Youden index 0.750, sensitivity 75.0%, specificity 100.0%, area under curve 0.953), CA125 (Youden index 0.748, sensitivity 89.8%, specificity 85.0%, area under curve 0.952). **Conclusion** The ROMA index could significantly improve the sensitivity, specificity and accuracy of ovarian cancer risk assessment and improve the diagnostic efficiency.

Key words: ovarian cancer; human epididymis protein 4; carbohydrate antigen 125; ROMA index; cut-off value

卵巢癌是女性生殖系统常见恶性肿瘤, 其发病率仅次于宫颈癌和子宫癌, 但病死率高居首位^[1]。卵巢癌早期临床症状不典型, 患者不易察觉, 且与卵巢良性肿瘤很难区分, 缺乏早期诊断的有效方法。70%~80% 的卵巢癌患者在诊断时已处于晚期^[2], 错过最佳诊疗时机。有研究表明, I 期卵巢癌患者 5 年

生存率超过 90%, 仅 20% 患者可获得早期诊断^[3], III 期及 IV 期卵巢癌 5 年生存率仅 10%~30%^[4]。因此卵巢肿瘤的早期鉴别诊断有利于卵巢癌患者得到规范治疗, 提高疗效。已知经典的肿瘤标志物糖类抗原 CA125 对疾病诊断及预后有一定价值, 但特异度低, 假阳性率较高。近年来, 人附睾分泌蛋白 4

* 基金项目: 宁夏回族自治区科技支撑计划(2015); 宁夏医科大学项目(XM2015065)。

作者简介: 张丹, 女, 在读硕士研究生, 主要从事医学检验方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 13895630916@163.com。

(HE4)和卵巢恶性肿瘤风险评估模型(ROMA)受到了很多学者的重视,HE4 作为新型卵巢癌标志物,在卵巢癌中过度表达,在癌旁组织或正常组织中表达较低^[5],其特异度优于 CA125,被确定为卵巢上皮癌早期检测的血清标志物,并已获得美国食品和药物管理局(FDA)认可。而 Moore 等^[6]研究发现 ROMA 模型可同时提高上皮性卵巢癌诊断的灵敏度及特异度,降低漏诊和误诊率。鉴于 ROMA 指数截断点的确定目前仍缺乏统一的说法,本文通过计算 ROMA 指数最优截断点,探讨 ROMA 指数截断值及 ROMA 模型在评估有盆腔包块女性罹患卵巢恶性肿瘤的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 10 月在宁夏医科大学总医院以盆腔包块待查拟行外科手术治疗的患者共 288 例。将患者按照术后病理学检查(参照 2003 世界卫生组织的卵巢肿瘤组织学分类)结果分为卵巢良性肿瘤组和卵巢癌组。卵巢良性肿瘤 132 例,其中卵巢子宫内膜异位囊肿 32 例,卵巢黏液性囊腺瘤 16 例,卵巢浆液性囊腺瘤 12 例,卵巢交界性囊腺瘤 6 例,卵巢成熟性囊性畸胎瘤 23 例,卵巢黄素囊肿 8 例,卵巢单纯囊肿 13 例,卵巢纤维卵泡膜细胞瘤 4 例,其他卵巢良性肿块 18 例;绝经前 112 例,绝经后 20 例;年龄 14~77 岁,平均(38.13±13.50)岁。卵巢癌组 156 例,按病理分型,卵巢浆液性囊腺癌 70 例,卵巢黏液性囊腺癌 45 例,子宫内膜腺癌 19 例,非上皮性腺癌 22 例(包括卵巢颗粒细胞瘤、内胚窦瘤、未成熟畸胎瘤、转移性腺癌);按 2012 版国际妇产科联盟 FIGO 的手术病理分期:Ⅰ/Ⅱ期 71 例,Ⅲ/Ⅳ期 85 例;绝经前 68 例,绝经后 88 例;年龄 19~79 岁,平均(54.02±12.42)岁。对照组选自本院体检健康女性,肝肾功能正常,无高血压、糖尿病等基础疾病,无盆腔病变等;共 151 例,绝经前 98 例,绝经后 53 例;年龄 25~75 岁,平均(47.57±10.73)岁。3 组研究对象的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与检测 所有纳入对象在接受手术前抽取空腹抗凝血 3~5 mL,3 500 r/min 离心 10 min 分离血清并上机检测。采用罗氏 Cobas 602 电化学发光免疫分析仪检测血清

CA125、HE4。CA125 的参考范围:0~35 U/mL;HE4 的参考范围:0~140 pmol/L。

1.2.2 ROMA 指数计算 ROMA 指数引用 Moore 等^[6]提出的计算公式:绝经前 $PI = -12.0 + 2.38 \times \text{LN}(\text{HE4}) + 0.0626 \times \text{LN}(\text{CA125})$,绝经后 $PI = -8.09 + 1.04 \times \text{LN}(\text{HE4}) + 0.732 \times \text{LN}(\text{CA125})$ 。其中 LN 为自然对数,而不是 Log10;PI 为预测指数。ROMA 指数即预测概率(PP), $PP = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] \times 100$ 。其中 $\exp(PI) = e^{PI}$ 。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件进行统计分析,正态分布计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;偏态分布计量资料使用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC)比较 CA125、HE4 和 ROMA 指数诊断卵巢恶性肿瘤的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象 CA125、HE4 和 ROMA 指数水平比较 卵巢癌组的血清 CA125、HE4 及 ROMA 指数均明显高于卵巢良性肿瘤组 and 对照组,差异有统计学意义($P<0.017$,3 组研究对象两两比较,检验水准 $\alpha=0.05/3=0.017$)。卵巢良性肿瘤组 CA125 水平高于对照组($P<0.017$)。而卵巢良性肿瘤组 HE4、ROMA 指数水平与对照组相比差异均无统计学意义($P=0.128, P=0.107$),见表 1。

2.2 不同特异度时 ROMA 指数的截断值 对于绝经前的患者,当特异度为 80%时,ROMA 指数鉴别卵巢良性肿瘤与恶性肿瘤的灵敏度为 83.3%,灵敏度与特异度之和最大为 1.633,此时 ROMA 指数的截断值最优,为 9.96%,即 $\text{ROMA} \geq 9.96\%$,提示卵巢恶性肿瘤高风险性。对于绝经后的患者,当特异度为 95%时,ROMA 指数鉴别卵巢良性肿瘤与恶性肿瘤的灵敏度为 92.9%,灵敏度与特异度之和最大为 1.879,此时 ROMA 指数的截断值最优,为 43.35%,即 $\text{ROMA} \geq 43.35\%$,提示卵巢恶性肿瘤高风险性。此时,以上两个值作为绝经前后 ROMA 指数风险评估截断值,见表 2。

表 1 各组 CA125、HE4 和 ROMA 值比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)	ROMA 指数(%)
卵巢良性肿瘤组	132	20.75(13.59,38.18)	49.31(44.15,55.83)	7.61(5.80,10.86)
卵巢癌组	156	302.60(104.69,595.03)*	222.65(116.38,485.30)*	83.85(58.89,95.46)*
对照组	151	12.90(9.90,13.70)##	52.50(46.30,62.00)##	10.40(6.28,11.83)##

注:与卵巢良性肿瘤组比较,* $P<0.017$;与卵巢癌组比较,## $P<0.017$

表 2 不同特异度时 ROMA 指数的截断点

特异度	绝经前			绝经后		
	ROMA 指数截断点(%)	对应的灵敏度(%)	灵敏度+特异度	ROMA 指数截断点(%)	对应的灵敏度(%)	灵敏度+特异度
50%	7.38	94.4	1.444	19.37	92.9	1.429
55%	7.61	88.9	1.439	20.13	92.9	1.479
60%	7.99	83.3	1.433	20.83	92.9	1.529
65%	8.41	83.3	1.483	21.59	92.9	1.579
70%	8.74	83.3	1.533	21.98	92.9	1.629
75%	9.29	83.3	1.583	23.17	92.9	1.679
80%	9.96	83.3	1.633	25.57	92.9	1.729
85%	11.10	77.8	1.628	26.26	92.9	1.779
90%	13.92	72.2	1.622	32.49	92.9	1.829
95%	20.22	66.7	1.617	43.35	92.9	1.879

表 3 CA125、HE4、ROMA 指数在鉴别卵巢良恶性疾病的诊断价值

指标	时间	灵敏度 (%)	特异度 (%)	误诊率 (%)	漏诊率 (%)	阳性 预测值	阴性 预测值	正确率 (%)	Youden 指数	AUC
CA125	绝经前	88.2	69.6	30.36	11.76	63.8	90.7	76.7	0.578	0.854
HE4		66.2	100.0	0.00	33.82	100.0	83.0	87.2	0.662	0.886
ROMA 指数		83.8	80.1	19.64	16.18	72.2	89.1	81.7	0.639	0.896
CA125		89.8	85.0	15.00	10.23	96.3	65.4	88.9	0.748	0.952
HE4		75.0	100.0	0.00	25.00	100.0	45.5	79.6	0.750	0.953
ROMA 指数	绝经后	93.2	95.0	5.00	6.82	98.8	76.0	93.5	0.882	0.958

2.3 CA125、HE4、ROMA 指数在鉴别卵巢良恶性疾病的诊断评价 采用 ROC 曲线分析绝经前后 CA125、HE4、ROMA 指数鉴别卵巢良恶性疾病的灵敏度、特异度、误诊率、漏诊率、阳性预测值、阴性预测值、正确率、Youden 指数,以及曲线下面积(AUC)。结果见表 3。

3 讨 论

目前常规的卵巢癌筛查指标包括妇科、影像学 and 血清学检查等。但前两者对医生经验和水平要求较高,主观性强,并且不能分辨肿瘤良恶性;同时由于卵巢深居盆腔,活检取材困难,而且存在医源性肿瘤包膜破裂导致肿瘤播散及穿刺部位肿瘤种植的风险,因此术前穿刺活检可行性不高。血清肿瘤标志物检测因其简便、无创、快速等优点广泛应用于临床,在肿瘤筛查、诊断、疗效评估、复发监测及预后等方面有重要价值。血清 CA125 对卵巢恶性肿瘤的辅助诊断、治疗效果评价及预后监测的意义都得到了认可。但研究表明,大约 20% 的卵巢恶性肿瘤患者 CA125 水平并不高,且在其他恶性肿瘤如乳腺癌、肺癌、消化道的肿瘤,以及妇科良性疾病中 CA125 也会有不同程度的升高^[7],同时 CA125 的产生还受月经周期的影响,这些因素都导致了 CA125 在筛查卵巢良恶性肿瘤方面的灵敏度和特异度均不理想。HE4 最初在附睾远端的上皮中测得,在早期卵巢癌组织中有不同表达上调,尤其在 I 期卵巢癌,HE4 是良好的诊断标志物^[8]。所以,HE4 作为新的肿瘤标志物,对卵巢良恶性疾病的鉴别诊断有一定的优势。ROMA 模型是联合 HE4 和 CA125 及患者的绝经状态,对卵巢恶性肿瘤进行预测评估。

本研究结果显示,血清 CA125、HE4、ROMA 指数在卵巢癌组均高于卵巢良性肿瘤组和对照组,差异有统计学意义($P<0.017$);卵巢良性肿瘤组 CA125 水平高于对照组($P<0.017$);而其余两项与对照相比差异均无统计学意义($P>0.017$)。Wei 等^[2]研究也显示,CA125 水平在卵巢良性肿瘤组中高于健康对照组,而 HE4 在这两组中水平相似。CA125 不仅在卵巢恶性肿瘤中明显升高,在部分良性肿瘤中也出现表达上调,说明它在鉴别卵巢良恶性肿瘤中,特异度低,诊断意义不大;但 HE4 和 ROMA 指数仅在卵巢恶性肿瘤中异常升高,可更好地用于卵巢肿瘤良恶性的鉴别诊断,提示 HE4、ROMA 指数在鉴别卵巢良恶性肿瘤及筛查卵巢恶性肿瘤高风险人群中有一定的临床价值。

卵巢癌的发病与患者绝经状态有一定的关系^[9],所以在后续的分组中,分为绝经前和绝经后。对于 ROMA 指数的截断值,国内外学者的研究缺乏统一。Lendard 等^[10]使用 ROMA 模型在 95% 特异度下获得了对于附件肿块鉴别诊断的最高灵敏度(ROMA:76.6%)。Moore 等^[6]在最初的预试验和先前验证试验中,设定 75% 的特异度,绝经前和绝经后女性的 ROMA 指数截断值分别为 13.1% 和 27.7%。本研究中,分别选择了

绝经前后最优的截断点,绝经前为 9.96% (特异度为 80%),绝经后为 43.35% (特异度为 95%),计算灵敏度、特异度、误诊率、漏诊率、阳性预测值、阴性预测值、正确率、Youden 指数后,结果显示,绝经前后,ROMA 指数的灵敏度均与 CA125 相近(绝经前分别为 83.8%、88.2%,绝经后分别为 93.2%、89.8%),且明显高于 HE4 (绝经前为 66.2%,绝经后为 75.0%)。ROMA 指数与 HE4 的特异度(绝经前分别为 80.1%、100.0%,绝经后分别为 95.0%、100.0%),高于 CA125 (绝经前为 69.6%,绝经后为 85%)。ROMA 指数的误诊率、漏诊率、阳性预测值、阴性预测值、正确率的结果均较为理想。本文计算新的 ROMA 指数截断值,与 Moore 等^[6]研究相比,绝经前 ROMA 指数的灵敏度由 76.5% 上升到 83.8%,特异度由 74.8% 上升到 80.1%;绝经后 ROMA 指数的灵敏度由 92.3% 上升到 93.2%,特异度由 74.7% 上升到 95.0%。这说明,ROMA 指数在最优截断值时,诊断效率最高,优于 CA125、HE4 单项检测。本文研究显示,绝经后 ROMA 指数的诊断效果最佳,优于 HE4 和 CA125;而绝经前 HE4 (正确率 87.2%、Youden 指数 0.662) 的综合诊断评价略优于 ROMA 指数(正确率 81.7%、Youden 指数 0.639),分析原因可能是本研究 HE4 绝经前后截断值都使用试剂说明书提供的 140 pmol/L,而 Moore 等^[11]报道的健康女性绝经前 HE4 的第 95 百分位数是 89 pmol/L,所以使用 140 pmol/L 作为绝经前 HE4 截断值,提高了 HE4 的诊断价值。另外,本研究通过绘制 CA125、HE4 和 ROMA 指数的 ROC 曲线显示,绝经前后 CA125、HE4 和 ROMA 指数 AUC 逐渐升高,ROMA 指数 AUC 最大,说明了 ROMA 模型在筛查卵巢恶性肿瘤中有更高的诊断效能。但与其他研究相比^[12],HE4 和 ROMA 指数之间的 AUC 差异较小,分析原因可能为绝经前后群体数量选择差异导致 ROMA 指数优势降低;同时卵巢恶性肿瘤例数较少,且在病例选择中既有上皮性卵巢癌(浆液性、黏液性、交界性),又有非上皮性卵巢癌(卵巢颗粒细胞瘤、卵巢转移性腺癌等),所以结果存在一定的偏差,但是更符合临床实际。

综上所述,计算 ROMA 指数最优截断点,能显著提高 ROMA 模型对于卵巢恶性肿瘤风险评估的灵敏度及特异度,提高诊断效能,能更快捷地为临床医生提供建议,有利于患者得到规范治疗,从而显著提高疗效。

参考文献

[1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
[2] Wei SU, Li H, Zhang B. The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer[J]. Biomed Rep, 2016, 5(1): 41-44.
[3] Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Martin(下转第 3466 页)

验中发现 SS 患者 AQP5 染色主要在浆液性腺泡和黏液性腺泡的基侧膜,而在顶膜的染色很少。而健康人群 AQP5 不仅在浆液性腺泡和黏液性腺泡的基侧膜和顶膜都有较强的染色,还在涎腺的闰管、纹状管、分泌管等有较强的染色。说明了 AQP5 的分布在 SS 患者的唇腺中发生的异常,必定导致腺体破坏,导致唾液分泌减少,引起口眼干燥等 SS 症状,并且有研究以 AQP5 为靶点观察中医治法及疗效^[10]。王丹等^[11]发现生津药、解毒药及通络药配伍上调颌下腺 AQP5 的表达,改善大鼠口干症状。张前德等^[12]发现小复方丹芪颗粒增强颌下腺水分子通道的释放,改善唾液分泌功能,其机制与上调 AQP5 的表达有关。马武开等^[13]发现 SS 模型小鼠涎腺损害的主要特征是 AQP5 表达的降低,而解毒化瘀药方和泼尼松均能够影响 SS 模型小鼠涎腺组织 AQP5 表达,改善 SS 模型小鼠症状。在本研究中发现铁皮石斛可改善唾液分泌功能,抑制唇腺破坏,其作用机制可能与 AQP5 在唇腺上调有关。

综上所述,研究中发现铁皮石斛可以改善 SS 患者唇腺病理改变、下调炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 、调节 T 细胞亚群,缓解炎症细胞因子对唇腺的破坏,上调 AQP5 基因表达,增加唾液分泌功能,表明细胞因子和 AQP5 在唾液分泌过程中发挥重要作用。

参考文献

- [1] Risselada AP, Looije MF, Kruize AA, et al. The role of ectopic germinal centers in the immunopathology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 42(4): 368-376.
- [2] Zhang Q, Wang X, Chen H, et al. Sjogren's syndrome is associated with negatively variable impacts on domains of health-related quality of life: evidence from Short Form 36 questionnaire and a meta-analysis[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2017, 11: 905-911.
- [3] 吴国琳, 李天一, 普兴宏, 等. 养阴益气活血方药对干燥综合征 NOD 小鼠血清及颌下腺 TNF- α , IL-1 β 表达的影响

[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(3): 780-782.

- [4] Ambudkar IS. Calcium signalling in salivary gland physiology and dysfunction[J]. *J Physiol*, 2016, 594(11): 2813-2824.
- [5] 柳莲芳. 铁皮石斛的最新研究进展[J]. *安徽农业科学*, 2012, 40(11): 6426-6428.
- [6] 赵竹陶, 王松灵, 朱宣智. 唾液量的检测[J]. *中华口腔医学杂志*, 1998, 33(5): 317-318.
- [7] 邓剑兰, 范媛. 肿瘤坏死因子- α 、B 细胞刺激因子、细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1 在原发性舍格伦综合征患者血清中的水平变化[J]. *口腔医学*, 2016, 36(11): 1011-1013.
- [8] 张朋, 赵莹, 杨舒婷, 等. 舍格伦综合征病因和发病机制及 AQP5 在其中的作用[J]. *海南医学*, 2016, 27(13): 2171-2173.
- [9] Chen YT, Nikulina K, Lazarev S, et al. Interleukin-1 as a phenotypic immunomodulator in keratinizing squamous metaplasia of the ocular surface in Sjogren's syndrome[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(3): 1333-1343.
- [10] 李伟, 熊均平, 夏东彬, 等. 中西医结合治疗舍格伦综合征 48 例[J]. *中国当代医药*, 2009, 16(16): 195-196.
- [11] 王丹, 赵浩, 陆秋菊, 等. 解毒药、通络药及生津药配伍对干燥综合征大鼠 AQP5 表达的对比分析[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(19): 25-26.
- [12] 张前德, 魏睦新, 林青. 丹芪颗粒干预干燥综合征模型大鼠颌下腺水通道蛋白-5 的表达研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(15): 105-109.
- [13] 马武开, 王莹, 唐芳, 等. 解毒化瘀方对干燥综合征(SS)模型小鼠颌下腺水分子通道蛋白 AQP5 表达的调控作用[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(1): 95-96.

(收稿日期: 2017-04-24 修回日期: 2017-07-24)

(上接第 3463 页)

- JR, et al. Incidence of and risk factors for postoperative ileus in women undergoing primary staging and debulking for epithelial ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(3): 614-620.
- [4] 周艳清. MALAT-1 在上皮性卵巢癌中的表达及促进卵巢癌侵袭转移机制的初步探讨[D]. 广州: 广州医科大学, 2015.
- [5] Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas[J]. *Gene*, 1999, 238(2): 375-385.
- [6] Moore RG, Mcmeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(1): 40-46.
- [7] Wang J, Gao J, Yao H, et al. Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6): 6127-6138.
- [8] Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, et al. Evalua-

tion of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(3): 374-382.

- [9] Yen ML, Yen BL, Bai CH, et al. Risk factors for ovarian cancer in Taiwan: a case-control study in a low-incidence population[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 89(2): 318-324.
- [10] Lenhard M, Stieber P, Hertlein L, et al. The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(12): 2081-2088.
- [11] Moore RG, Miller MC, Eklund EE, et al. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206(4): e1-e7.
- [12] 陈燕, 林莺莺, 郑瑜宏, 等. 血清 HE4、CA125 和 ROMA 指数评估卵巢癌风险性的初步评价[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(2): 168-174.

(收稿日期: 2017-05-11 修回日期: 2017-08-13)