

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.020

血清 Ang-2、CD147 和 TK1 在孤立性肺结节良恶性鉴别诊断中的临床价值

乔 弟,王 强[△],曾颖鸥,戴 斌,邬云龙,王 勤

上海健康医学院附属周浦医院胸外科,上海 201318

摘 要:目的 探讨血清血管生成素-2(Ang-2)、细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(CD147)和胸苷激酶 1(TK1)在孤立性肺结节(SPN)良恶性鉴别诊断中的临床价值。方法 选择 2019 年 1 月至 2021 年 6 月在该院诊断为 SPN 的患者 100 例为研究对象,根据病理结果分为良性结节组(32 例)和恶性结节组(68 例)。比较良性结节组和恶性结节组血清 Ang-2、CD147、TK1、细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)和癌胚抗原(CEA)水平;分析血清 Ang-2、CD147 和 TK1 水平在预测 SPN 良恶性中的诊断效能;分析恶性 SPN 患者各临床指标间的关系。结果 恶性结节组血清 Ang-2、CD147、TK1、CYFRA21-1 和 CEA 水平明显高于良性结节组($P<0.01$)。血清 Ang-2、CD147 和 TK1 水平预测 SPN 恶性的效能明显优于 CYFRA21-1 和 CEA($P<0.01$)。Ang-2、CD147、TK1 联合检测的灵敏度为 94.1%,特异度为 97.1%,曲线下面积(AUC)为 0.976,明显高于 Ang-2($Z=2.890, P<0.01$)、CD147($Z=3.635, P<0.01$)和 TK1($Z=3.959, P<0.01$)单独检测,而这 3 个指标之间的 AUC 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。恶性 SPN 患者血清 Ang-2、CD147 和 TK1 水平与肿瘤最大径和淋巴结转移有关($P<0.01$),而与性别、症状、吸烟情况、部位和组织学类型无关($P>0.05$)。恶性 SPN 患者血清 Ang-2 水平与 CD147 水平($r=0.573, P<0.01$)和 TK1 水平($r=0.683, P<0.01$)呈正相关,血清 CD147 水平与 TK1 水平呈正相关($r=0.620, P<0.01$)。结论 血清 Ang-2、CD147 和 TK1 在 SPN 良恶性鉴别诊断中具有重要的临床价值,联合检测优于单个指标检测,值得进一步推广应用。

关键词:血管生成素-2; 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子; 胸苷激酶 1; 孤立性肺结节; 鉴别诊断

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)19-2667-05

Clinical value of serum Ang-2,CD147 and TK1 in the differential diagnosis of benign and malignant solitary pulmonary nodules

QIAO Di,WANG Qiang[△],ZENG Ying'ou,DAI Bin,WU Yunlong,WANG Meng

Department of Thoracic Surgery,Zhoupu Hospital Affiliated to Shanghai

Health Medical College,Shanghai 201318,China

Abstract: Objective To observe the clinical value of serum angiopoietin-2 (Ang-2),extracellular matrix metalloproteinase inducible factor (CD147) and thymidine kinase 1 (TK1) in the differential diagnosis of benign and malignant solitary pulmonary nodules (SPN). **Methods** A total of 100 patients diagnosed with SPN in this hospital from January 2019 to June 2021 were divided into benign nodules group (32 cases) and malignant nodules group (68 cases) according to the pathological results. The serum Ang-2,CD147,TK1,cyto-keratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1) and carcinoembryonic antigen (CEA) levels were compared between the benign nodules group and malignant nodules group. The serum levels of Ang-2,CD147 and TK1 in predicting the diagnostic efficacy of malignant SPN were observed,the relationship between those and the clinical indexes of patients with malignant SPN,and the relationship among them were also observed. **Results** The levels of serum Ang-2,CD147,TK1,CYFRA21-1 and CEA in patients with SPN in the malignant nodules group were significantly higher than those in the benign nodules group ($P<0.01$). The diagnostic efficacy of serum Ang-2,CD147 and TK1 levels in patients with SPN in predicting malignancy were significantly better than CYFRA21-1 and CEA ($P<0.01$). The combined detection (Ang-2+CD147+TK1) had a sensitivity of 94.1%,specificity of 97.1%,and the area under curve (AUC) of 0.976 was significantly higher than that of Ang-2 ($Z=2.890, P<0.01$),CD147 ($Z=3.635, P<0.01$) and TK1 ($Z=3.959, P<0.01$). There were no statistically significant difference in AUC among these indicators ($P>0.05$). The serum Ang-2,CD147 and TK1 levels of SPN malignant patients were significantly correlated with tumor diameter and lymph node me-

tastasis ($P < 0.01$), but not significantly correlated with gender, symptoms, smoking, location and histological type ($P > 0.05$). The serum Ang-2 levels in patients with malignant SPN were positively correlated with CD147 ($r = 0.573, P < 0.01$) and TK1 ($r = 0.683, P < 0.01$), and the serum CD147 level was positively correlated with TK1 ($r = 0.620, P < 0.01$). **Conclusion** The serum Ang-2, CD147 and TK1 levels have important clinical value in the differential diagnosis of SPN benign and malignant. The combined detection is better than single index detection, it is worthy of further promotion and application.

Key words: angiopoietin-2; extracellular matrix metalloproteinase inducible factor; thymidine kinase 1; solitary pulmonary nodule; differential diagnosis

肺癌是最为常见的癌症,是主要的癌症死亡原因,其病死率居于男性癌症之首,在女性中仅次于乳腺癌。肺结节是肺癌 CT 上的早期表现,孤立性肺结节 (SPN) 主要表现为最大径 ≤ 3.0 cm 的单发病变,可以伴有淋巴结转移、肺不张或者胸腔积液^[1]。SPN 在鉴别良恶性方面缺乏特异性的影像学表现,临床症状不典型,早期难以鉴别。薄层 CT 虽然能够明显提升 SPN 良恶性鉴别诊断的灵敏度,但仍不能满足临床的需求^[2-3]。部分恶性 SPN 患者的早期血清肿瘤指标水平有一定的升高,但其灵敏度仍较低,如细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1 (CYFRA21-1) 和癌胚抗原 (CEA) 等肿瘤指标的灵敏度不高,对临床诊断的指导作用有限^[4]。虽然病理检查是 SPN 诊断的金标准,但取材检测病理标本均为有创,患者的依从性仍较低,学者们寻找无创、方便、灵敏度和特异度高的指标,成为鉴别 SPN 良恶性的研究热点。血液标本收集简单,依从性好,具有可以重复采集等优势,成为各种指标检测标本库。新生血管与肺癌发生发展具有密切联系,参与肿瘤的营养供应和生长过程,血管生成素-2 (Ang-2) 在肿瘤的新生血管形成过程中具有重要作用^[5]; 胸苷激酶 1 (TK1) 是一种与 DNA 合成相关的酶,在多种肿瘤中呈异常表达^[6]; 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子 (CD147) 对细胞基质金属蛋白酶的产生具有重要作用,对肿瘤具有促进侵袭和迁移的作用^[7]。本研究联合检测血清 Ang-2、CD147 和 TK1 水平,观察其在预测 SPN 良恶性中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2021 年 6 月在本院就诊且诊断为 SPN 的患者 100 例,患者均经过病理确诊。根据病理结果分为良性结节组 (32 例) 和恶性结节组 (68 例)。恶性结节组中男 35 例,女 33 例; 平均年龄 (54.10 ± 13.86) 岁; 吸烟史 46 例,肺癌家族史 4 例,慢性肺部疾病 16 例; 组织学类型: 腺癌 54 例,鳞癌 10 例和其他 4 例; I a 期肺癌 58 例,伴有淋巴结转移 II a 期 4 例, III a 期 6 例。良性结节组男 17 例,女 15 例; 平均年龄 (53.91 ± 14.76) 岁; 吸烟史 19 例,肺癌家族史 2 例,慢性肺部疾病 6 例; 组织学类型: 错构瘤 10 例,非特异性炎性结节 9 例,真菌感染 6 例,结核感染 5 例,硬化性血管瘤 2 例。纳入标准: 所

有患者术前均未行化疗、放疗和靶向等治疗; 均签署知情同意书且经医院伦理委员会审核通过; 临床资料完整。排除标准: 肺部结节最大径 > 3.0 cm; 有其他部位肿瘤史; 免疫性和血液性疾病; 肺不张。

1.2 方法 患者入院后抽取肘静脉血约 5 mL, 在室温下静置约 20 min, 采用 3 000 r/min 的离心机离心 10 min, 离心半径为 15 cm, 去上清液约 3 mL, 放置于 -80 °C 的冰箱中待测。CEA 的检测采用化学发光微粒免疫法; CYFRA21-1 采用电化学发光免疫法; 采用酶联免疫吸附试验测定血清 Ang-2、CD147、TK1 水平, 所有试剂盒采用 R&D 公司产品, 严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 观察指标 比较两组血清 Ang-2、CD147、TK1、CYFRA21-1 和 CEA 水平; 分析血清 Ang-2、CD147 和 TK1 水平在预测 SPN 良恶性中的诊断效能; 分析患者各临床指标间的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 对数据进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 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 Pearson 相关对各指标间的相关性进行分析。采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 检测各个指标在预测 SPN 良恶性中的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 Ang-2、CD147、TK1、CYFRA21-1 和 CEA 水平比较 恶性结节组血清 Ang-2、CD147、TK1、CYFRA21-1 和 CEA 水平明显高于良性结节组 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 血清 Ang-2、CD147 和 TK1 水平在预测 SPN 患者良恶性中的效能 根据 SPN 是否为恶性将 Ang-2、CD147 和 TK1 指标进行二元 Logistic 回归分析, 得到方程 $Y = 2.87 \times X_{\text{Ang-2}} + 1.99 \times X_{\text{CD147}} + 2.87 \times X_{\text{TK1}} - 15.53$ 获得联合检测结果, Ang-2、CD147 和 TK1 联合检测的灵敏度为 94.1%, 特异度为 97.1%, 曲线下面积 (AUC) 为 0.976, 明显高于 Ang-2 ($Z = 2.890, P < 0.01$)、CD147 ($Z = 3.635, P < 0.01$) 和 TK1 ($Z = 3.959, P < 0.01$) 单独检测的 AUC, 而这 3 个指标单独检测的 AUC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者 Ang-2、CD147、TK1、CYFRA21-1 和 CEA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Ang-2 (ng/mL)	CD147(ng/mL)	TK1(pmol/L)	CYFRA21-1(ng/mL)	CEA(ng/mL)
恶性结节组	68	1.93±0.82	4.89±1.33	2.21±0.87	4.58±1.27	5.13±1.53
良性结节组	32	0.92±0.31	3.17±0.98	1.32±0.39	3.87±0.78	4.18±0.57
<i>t</i>		9.122	7.491	7.145	3.494	4.562
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 血清 Ang-2、CD147 和 TK1 水平在预测 SPN 患者良恶性中的效能

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
Ang-2	1.38 ng/mL	76.5	97.1	0.881	0.802~0.937
CD147	3.77 ng/mL	82.4	85.7	0.867	0.786~0.926
TK1	1.68 pmol/L	73.5	85.7	0.832	0.746~0.898
CYFRA21-1	4.75 ng/mL	44.1	91.4	0.678	0.578~0.766
CEA	4.99 ng/mL	52.9	97.1	0.690	0.591~0.777
Ang-2+CD147+TK1	—	94.1	97.1	0.976	0.924~0.996

注:—表示该项无数据。

2.3 血清 Ang-2、CD147 和 TK1 水平与恶性 SPN 患者临床指标的关系 恶性 SPN 患者血清 Ang-2、CD147 和 TK1 水平与肿瘤最大径和淋巴结转移情况有关($P<0.01$),而与性别、症状、吸烟情况、部位和组织学类型无关($P>0.05$)。见表 3。

2.4 恶性 SPN 患者血清 Ang-2、CD147 和 TK1 水平的相关性分析 恶性 SPN 患者血清 Ang-2 水平与 CD147 水平($r=0.573, P<0.01$)和 TK1 水平($r=0.683, P<0.01$)呈正相关,血清 CD147 水平与 TK1 水平呈正相关($r=0.620, P<0.01$)。

表 3 血清 Ang-2、CD147 和 TK1 水平与临床指标的关系($\bar{x}\pm s$)

临床指标	<i>n</i>	Ang-2(ng/mL)	CD147(ng/mL)	TK1(pmol/L)
性别				
男	35	1.84±0.86	4.81±1.43	2.14±0.90
女	33	2.03±0.77	4.99±1.22	2.28±0.85
症状				
有	22	1.94±0.72	5.03±1.25	2.24±0.79
无	46	1.93±0.86	4.83±1.37	2.20±0.92
吸烟				
有	46	1.89±0.84	4.87±1.38	2.19±0.89
无	22	2.01±0.77	4.94±1.24	2.25±0.85
部位				
左侧	26	1.99±0.80	5.08±1.26	2.29±0.88
右侧	42	1.90±0.84	4.78±1.35	2.16±0.88
肿瘤最大径(cm)				
<1	8	0.57±0.29 [#]	2.93±0.68 [#]	1.00±0.22 [#]
1~2	33	1.65±0.32 [#]	4.27±0.47 [#]	1.82±0.29 [#]
>2~3	27	2.68±0.55	6.24±0.74	3.05±0.68

续表 3 血清 Ang-2、CD147 和 TK1 水平与临床指标的关系($\bar{x}\pm s$)

临床指标	<i>n</i>	Ang-2(ng/mL)	CD147(ng/mL)	TK1(pmol/L)
组织学类型				
腺癌	54	1.88±0.84	4.84±1.36	2.18±0.90
鳞癌	10	2.07±0.47	5.10±0.96	2.27±0.52
其他	4	2.31±1.22	5.15±1.88	2.49±1.32
淋巴转移				
有	10	3.23±0.56 [*]	7.09±0.40 [*]	3.77±0.59 [*]
无	58	1.71±0.62	4.52±1.03	1.94±0.58

注:与无淋巴结转移者比较,^{*} $P<0.05$;与肿瘤最大径 $>2\sim 3$ cm 比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨 论

SPN 是胸外科的常见病,主要是肺实质内出现最大径不超过 3 cm 的结节,这些结节的良恶性需要进行病理确诊,患者的依从性仍不高,但 SPN 中 40%以上的结节为恶性,70%以上确诊的肺癌患者失去了最佳的治疗时间,因此,早期诊断必须引起临床和患者的足够重视^[7]。高分辨率 CT 在 SPN 良恶性的判断中为常用的方法,但因为 SPN 形态学具有多样性,CT 诊断在鉴别 SPN 良恶性方面仍有很高的难度。临床上常将肿瘤指标应用到良恶性 SPN 的诊断中,最为常用的有 CEA 和 CYFRA21-1,CEA 水平在多种肿瘤中均可以升高,在肺癌病情发生和预后的判断中具有一定的价值,但在诊断肺癌方面由于其灵敏度和特异度均较低,因此早期诊断肺癌的价值有限^[8]。CYFRA21-1 是角蛋白可溶性片段,在正常组织细胞表面具有较为广泛的表达,在恶性肿瘤细胞内激活蛋白酶促进细胞角蛋白片段的释放,恶性肿瘤患者出现血清 CYFRA21-1 水平显著升高,但其在 SPN 良恶性鉴别

方面价值仍有限^[9]。本研究发现恶性结节组血清 Ang-2、CD147、TK1、CYFRA21-1 和 CEA 水平明显高于良性结节组($P < 0.05$),并且发现血清 Ang-2、CD147 和 TK1 水平在鉴别 SPN 恶性方面的诊断效能明显优于 CEA 和 CYFRA21-1,故本研究采用 Ang-2、CD147 和 TK1 共 3 个指标进行后续研究。

Ang-2 是促血管生成素家族的重要成员,在肿瘤血管发生过程中发挥重要作用,在肺癌的预后方面具有重要临床意义。Ang-2 对血管的作用与血管内皮生长因子(VEGF)有关^[10-11]:环境中无 VEGF 时,Ang-2 对血管生成具有抑制作用,而当 VEGF 增多时 Ang-2 具有促进血管生成,提高血管通透性的作用;同时 Ang-2 可以对外周基质具有破坏作用,使血管内皮和基质对生长因子的敏感性增强,且 VEGF 对血管生成具有促进作用,对新生血管再建具有诱导作用^[12]。本研究显示,恶性结节组的 Ang-2 水平明显高于良性结节组($P < 0.05$),并且发现当 Ang-2 > 1.38 ng/mL 时,在预测 SPN 良恶性方面具有较高的诊断价值,其灵敏度为 76.5%,特异度为 97.1%,AUC 为 0.881,说明血清 Ang-2 水平越高,SPN 恶性的可能性越大。Ang-2 是一种分泌型单链碱性蛋白,有利于对外周血中 Ang-2 的检测,可能成为诊断恶性肿瘤的理想肿瘤标志物。本研究显示,恶性 SPN 患者血清 Ang-2 水平与肿瘤最大径和淋巴结是否发生转移具有一定关系,说明血清 Ang-2 与 SPN 的严重程度有关。肿瘤细胞分泌 VEGF 后,在 Ang-2 的共同作用下,激活血管内皮细胞发生迁移和增殖,并形成血管^[13],因此,Ang-2 在肿瘤早期形成血管,促进肿瘤增殖和转移中具有重要作用,血清 Ang-2 水平升高可能是肿瘤血管生成的早期信号,可能是肿瘤早期诊断的重要指标。

CD147 是一种免疫铁蛋白超家族成员,也是一种糖蛋白,在肿瘤的发生发展过程中具有重要的调控作用,通过一种或者多种信号通路使基质金属蛋白分泌明显增加,对肿瘤细胞的生长和侵袭具有重要作用,并能调控肿瘤细胞的增殖和血管形成^[14]。本研究显示,恶性结节组血清 CD147 水平明显高于良性结节组($P < 0.05$),并且当 CD147 > 3.77 ng/mL 时预测 SPN 为恶性结节的灵敏度为 82.4%,特异度为 85.7%,AUC 为 0.867,说明血清 CD147 水平在预测 SPN 良恶性中具有较高的价值,与 CD147 表达水平在预测非小细胞肺癌良恶性中的价值接近^[15]。已有研究显示,CD147 在非小细胞肺癌等恶性肿瘤中呈高表达,并且与肿瘤的进展和预后具有密切关系^[16]。同时有学者发现,小细胞肺癌组织的 CD147 表达明显高于癌旁组织和正常肺组织,并且发现 CD147 的表达与肿瘤分化程度、病理分期,肿瘤大小和淋巴结转移密切相关^[17]。

TK1 是一种与细胞增殖具有明显相关性的酶,存在于细胞质中,可以将雄胸苷催化为 1-磷酸胸苷酸,是细胞发生癌变时 DNA 必须合成的前体物质。TK1 在健康者的体内水平极低,当机体发生癌变时,体内出现大量异常增殖的细胞,血清 TK1 水平迅速升高,且能够达到正常水平的百倍以上,目前已经被公认为细胞异常增殖的标志物^[18]。本研究显示,恶性结节组血清 TK1 水平明显高于良性结节组($P < 0.05$),并且发现血清 TK1 > 1.68 pmol/L 时,其预测 SPN 为恶性的灵敏度为 73.5%,特异度为 85.7%,AUC 为 0.832,说明血清 TK1 水平在预测 SPN 的良恶性方面具有较高的诊断效能,与文献^[19]报道的结果相近。本研究显示,恶性 SPN 患者血清 TK1 水平与肿瘤最大径和淋巴转移具有明显相关性,说明血清 TK1 水平与恶性 SPN 患者预后相关。现有研究报道血清 TK1 水平与肺癌远处转移情况有关,并认为血清 TK1 水平有助于了解肿瘤细胞的增殖和病情判断^[20]。本研究显示,联合检测血清 Ang-2、CD147 和 TK1 水平预测 SPN 患者良恶性的灵敏度为 94.1%,特异度为 97.1%,AUC 为 0.976,明显高于 Ang-2、CD147 和 TK1 单独检测,说明联合检测有助于提高鉴别诊断 SPN 良恶性的效能。本研究发现,恶性 SPN 患者血清 Ang-2 水平与 CD147 和 TK1 水平呈正相关($P < 0.05$),血清 CD147 水平与 TK1 水平呈正相关($P < 0.05$),3 种指标在人体内具有一定的联系,确切机制需要进一步研究。虽然这 3 个指标联合检测鉴别 SPN 具有较高的灵敏度和特异度,但本研究仍有不足之处:病例数较少,需要在今后的临床工作中进一步增加样本量;组织标本的 Ang-2、CD147 和 TK1 表达情况和病理机制,仍需要进一步研究。

综上所述,血清 Ang-2、CD147 和 TK1 在 SPN 良恶性鉴别诊断中具有重要的临床价值,联合检测优于单个指标检测,值得进一步推广应用。

参考文献

- [1] SENENT-VALERO M, LIBRERO J, PASTOR-VALERO M. Solitary pulmonary nodule malignancy predictive models applicable to routine clinical practice: a systematic review[J]. Syst Rev, 2021, 10(1): 308.
- [2] FERNANDES S, WILLIAMS G, WILLIAMS E, et al. Solitary pulmonary nodule imaging approaches and the role of optical fibre-based technologies[J]. Eur Respir J, 2021, 57(3): 2002537.
- [3] OHNO Y, FUJISAWA Y, YUI M, et al. Solitary pulmonary nodule: comparison of quantitative capability for differentiation and management among dynamic CE-perfusion MRI at 3T system, dynamic CE-perfusion ADCT and FDG-PET/CT[J]. Eur J Radiol, 2019, 115: 22-30.
- [4] XIAO F, LIU D, GUO Y, et al. Novel and convenient

- method to evaluate the character of solitary pulmonary nodule-comparison of three mathematical prediction models and further stratification of risk factors[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e78271.
- [5] HU W, TANG C H, CHEN H T, et al. Correlations between angiopoietin-2 gene polymorphisms and lung cancer progression in a Chinese Han population[J]. J Cancer, 2019, 10(13): 2935-2941.
 - [6] MALVI P, JANOSTIAK R, NAGARAJAN A, et al. Loss of thymidine kinase 1 inhibits lung cancer growth and metastatic attributes by reducing GDF15 expression[J]. PLoS Genet, 2019, 15(10): e1008439.
 - [7] QIAO X, GU Y, YU J, et al. The combination of CD147 and MMP-9 serum levels is identified as novel chemotherapy response markers of advanced non-small-cell lung cancer[J]. Dis Markers, 2020, 2020: 8085053.
 - [8] ZHONG M, ZHANG Y, PAN Z, et al. Clinical Utility of Circulating Tumor Cells in the Early Detection of Lung Cancer in Patients with a Solitary Pulmonary Nodule[J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 2091183943.
 - [9] 午翔, 向林, 李楠. 卵巢癌患者血清 CEA、SCCA 和 Cyfra21-1 含量的检测价值[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(2): 289-291.
 - [10] YANG M, LI J, GU P, et al. The application of nanoparticles in cancer immunotherapy: targeting tumor microenvironment[J]. Bioact Mater, 2021, 6(7): 1973-1987.
 - [11] LEONG A, KIM M. The angiopoietin-2 and TIE pathway as a therapeutic target for enhancing antiangiogenic therapy and immunotherapy in patients with advanced cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8689.
 - [12] YUAN L, HUANG X, ZHOU K, et al. Sea cucumber extract TBL-12 inhibits the proliferation, migration, and invasion of human prostate cancer cells through the p38 mitogen-activated protein kinase and intrinsic caspase apoptosis pathway[J]. Prostate, 2019, 79(8): 826-839.
 - [13] VIDAL O, SORIANO-IZQUIERDO A, PERA M, et al. Positive VEGF immunostaining independently predicts poor prognosis in curatively resected gastric cancer patients; results of a study assessing a panel of angiogenic markers[J]. J Gastrointest Surg, 2008, 12(6): 1005-1014.
 - [14] HUANG H K, LEE S Y, HUANG S F, et al. Isoorientin decreases cell migration via decreasing functional activity and molecular expression of proton-linked monocarboxylate transporters in human lung cancer cells[J]. Am J Chin Med, 2020, 48(1): 201-222.
 - [15] 乔晓娟, 邢智伟, 赵美娜, 等. 肺癌病人血清 CD147 表达及临床意义[J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(1): 31-33.
 - [16] ZHANG X, TIAN T, ZHANG X, et al. Elevated CD147 expression is associated with shorter overall survival in non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(23): 37673-37680.
 - [17] SAVARESE-BRENNER B, HEUGL M, RATH B, et al. MUC1 and CD147 are promising markers for the detection of circulating tumor cells in small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2022, 42(1): 429-439.
 - [18] JIANG Z F, WANG M, XU J L. Thymidine kinase 1 combined with CEA, CYFRA21-1 and NSE improved its diagnostic value for lung cancer[J]. Life Sci, 2018, 194: 1-6.
 - [19] WEI Y T, LUO Y Z, FENG Z Q, et al. TK1 overexpression is associated with the poor outcomes of lung cancer patients; a systematic review and meta-analysis[J]. Biomark Med, 2018, 12(4): 403-413.
 - [20] 叶珩, 钱科卿, 黄薇. 肺癌患者血清 TK1 水平与临床病理学特点及预后关系的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(21): 1047-1049.

(收稿日期: 2021-12-22 修回日期: 2022-04-08)

(上接第 2666 页)

- 血清 SAA、25(OH)D3 表达变化及其与血脂代谢和炎症因子的关联性[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(21): 2285-2289.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
 - [7] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会. 基层糖尿病微血管病变筛查与防治专家共识 (2021 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2021, 13(6): 16-38.
 - [8] 谭晓霞, 曾庆祥, 洪荣荣, 等. 糖尿病微血管病变程度与骨质疏松症的相关性研究[J]. 中国医学创新, 2021, 18(31): 15-19.
 - [9] 王嫒, 闫朝丽. RBP4、α2-MG、SAA 在 2 型糖尿病及其微血管病变中的表达意义[J]. 重庆医学, 2021, 50(11): 1909-1914.
 - [10] 李阳波, 李健, 贾志刚, 等. miR-152 通过调控 FOXR2 表达抑制人前列腺癌细胞增殖的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(9): 1113-1116.
 - [11] 李凌, 王成, 王静, 等. 2 型糖尿病微血管并发症患者血清 miR-152、β₂-GPI/ox-LDL 和 β₂-GP I-Lp(a) 水平联合检测的价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(2): 61-65.
 - [12] 胡雅楠, 李宝新, 田茜, 等. 糖尿病肾脏疾病患者血清脑啡肽酶及几丁质酶 1 水平变化及影响因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(6): 443-447.
 - [13] 郝怡然, 刘华. 血清淀粉样蛋白 A 在糖尿病肾脏病发生、发展的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(6): 172-176.
 - [14] 黄珂, 石守森, 张艳芳. 老年 2 型糖尿病微血管病变相关危险因素分析[J]. 中国老年保健医学, 2020, 18(2): 14-16.

(收稿日期: 2021-12-26 修回日期: 2022-04-17)