

# 宫颈癌相关肿瘤标志物研究进展

张超飞<sup>1</sup>, 钱延玲<sup>1\*</sup>, 张慧萍<sup>1</sup>, 任雪慧<sup>2</sup>

<sup>1</sup>延安大学附属医院妇产科, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安市人民医院妇产科, 陕西 延安

Email: \*854822342@qq.com

收稿日期: 2020年12月19日; 录用日期: 2021年1月14日; 发布日期: 2021年1月21日

## 摘要

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一, 绝大多数宫颈癌的发生发展都有较长时间的癌前病变, 但由于各种检测方法和经济条件的限制, 多数患者发现时已为中晚期, 导致病死率很高, 早期发现、诊断明确、及时采取有效措施能预防和终止病情的发展。宫颈癌的诊断方法多种多样, 现常用液基细胞学检查(Thinprep cytologic test, TCT)及HPV联合筛查。而肿瘤标志物检测也是常用方法之一, 其因客观、无创、便捷而发挥重要作用。肿瘤相关标志物检测对宫颈癌的筛查、辅助诊断、判别类型、评估预后、评价疗效、定位诊断、靶向治疗等均具有重要指导意义。

## 关键词

宫颈癌, 肿瘤标志物, 鳞状细胞癌抗原

# Research Progress of Cervical Cancer Related Tumor Markers

Chaofei Zhang<sup>1</sup>, Yanling Qian<sup>1\*</sup>, Huiping Zhang<sup>1</sup>, Xuehui Ren<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Gynecology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Gynecology, Yan'an People's Hospital, Yan'an Shaanxi

Email: \*854822342@qq.com

Received: Dec. 19<sup>th</sup>, 2020; accepted: Jan. 14<sup>th</sup>, 2021; published: Jan. 21<sup>st</sup>, 2021

## Abstract

Cervical cancer is one of the most common gynecological malignancies. Most cervical cancers have

\*通讯作者。

文章引用: 张超飞, 钱延玲, 张慧萍, 任雪慧. 宫颈癌相关肿瘤标志物研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(1): 213-219. DOI: 10.12677/acm.2021.111031

long-term precancerous lesions in their occurrence and development. However, due to the limitations of various detection methods and economic conditions, most patients are already in the middle and advanced stages when discovered, leading to a high mortality rate. Early detection, clear diagnosis, and timely effective measures prevent and stop the development of the disease. There are various diagnostic methods for cervical cancer. Liquid-based cytologic test (Thinprep cytologic test, TCT) and HPV combined screening are commonly used. The detection of tumor markers is also one of the commonly used methods, which plays an important role due to its objectiveness, non-invasiveness and convenience. The detection of tumor-related markers has important guiding significance in the screening, auxiliary diagnosis, type identification, prognosis evaluation, evaluation of curative effect, localized diagnosis, and targeted therapy of cervical cancer.

## Keywords

Cervical Cancer, Tumor Markers, SCC-Ag

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

近年来宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一，宫颈癌的发病率和死亡率均居全球第4位。2018年全球新增宫颈癌病例57.0万例，死亡31.1万例，分别占有女性癌症发病和死亡的6.6%和7.5%。宫颈癌标化发病率为13.1/10万，女性0~74岁累积发病风险为1.36% [1]。西方发达国家由于宫颈癌筛查的普及，宫颈癌发病率缓慢下降。在中国，每年新增宫颈癌病例约14万，死亡约3.7万[2]。大多数宫颈癌都有较长时间的癌前病变阶段，早期宫颈癌常无明显症状和体征，如子宫颈管型，其外观正常易漏诊或误诊。虽然近几年宫颈癌筛查及宫颈癌疫苗的接种，宫颈癌发病率有所下降，但由于受到各种检测方法、经济条件及文化思想的限制，出现症状时已到中晚期，失去最佳治疗时机。在宫颈癌组织类型中，约75%~80%为鳞状细胞癌，20%~25%为腺癌，还有少数为腺鳞癌、小细胞癌或神经内分泌肿瘤[3]。

肿瘤标志物是肿瘤细胞异常表达所产生的蛋白抗原或生物活性物质，非肿瘤患者体液中不存在或表达水平较低。在肿瘤患者组织、体液及排泄物中检测出。在早期宫颈癌或颈管型子宫颈癌中，影像学或常规筛查方法未检出，但是血清肿瘤标志物已在不同程度上有升高趋势，故检测肿瘤相关标志物对宫颈癌的筛查、辅助诊断、判别类型、评估预后、评价疗效、定位诊断、靶向治疗等均具有重要指导意义。

### (一) 常用宫颈癌肿瘤标志物

1) 鳞状细胞癌抗原(Squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag)，是从子宫颈鳞癌上皮细胞分离得到的一种肿瘤糖蛋白相关抗原，并且其含量不受月经周期、妊娠和年龄等影响，SCC-Ag可在正常鳞状上皮组织及假复层柱状上皮组织中表达，在宫颈癌患者中，由于SCC-Ag的主被动分泌和释放后外周血SCC-Ag值升高[4]。鳞癌中SCC-Ag编码酸性产物合成亢进而使其浓度升高，对起源于鳞状上皮细胞的恶性肿瘤具有良好的诊断作用[5]。SCC-Ag对大部分鳞状上皮细胞癌均有较高特异性。大于70%的子宫颈鳞状细胞癌患者血清SCC-Ag含量升高，但在子宫颈腺癌约15%升高，对鳞状细胞癌(外阴及阴道)敏感性为40%~50%。血清SCC-Ag含量与子宫颈鳞状细胞癌患者的发生、进展及临床分期有关。若肿瘤侵犯了淋巴结，SCC-Ag明显升高。当患者治疗痊愈后，SCC-Ag较前明显下降。SCC-Ag还可作为宫颈癌患者治疗效果评价的指标之一，当化疗后SCC-Ag持续上升，提示宫颈癌对此化疗方案不敏感，应更替

化疗方案或使用其他治疗方案。SCC-Ag 对预测复发性癌的敏感性可达 65%~85%，并且在影像学方法确定前 3 个月，SCCA 水平就开始持续上升[3]。章家青等研究表明随宫颈鳞癌分期进展，患者血清中 SCC-Ag 的含量增加，且 SCC-Ag 含量与宫颈癌细胞的增殖、侵袭、自噬活性直接相关，可作为宫颈癌早期诊断、病情评估的重要指标[6]。张雨馨、吴诗妍等人研究表明 SCC-Ag 水平在宫颈癌治疗过程中下降，治疗后正常化，可以判断疗效、预测复发，在随访过程中，血清 SCC-Ag 含量的上升常常先于临床复发，可以作为初始筛查复发前检测手段[7]。然而其对宫颈腺癌或者腺鳞癌临床诊断价值并不高。血清 SCC-Ag 浓度与肿瘤分期、肿瘤大小、治疗后残留肿瘤、复发或进展疾病以及生存期有关，治疗前 SCC-Ag 浓度升高可能提示淋巴结转移或宫颈外扩散的存在，但 SCC-Ag 浓度在参考区间内并不排除淋巴结转移的存在[8]。

2) 糖链抗原 125 (CA125)，在胚胎时期的体腔上皮及羊膜有阳性表达，一般表达水平低并且有一定的时限。正常的宫颈细胞中检测不到 CA125，CA125 对子宫颈腺癌有一定敏感性，宫颈腺癌病灶位于宫颈管被覆的柱状上皮和间质腺体内，具有一定隐蔽性，诊断较宫颈鳞癌困难，预后差，宫颈活检易漏诊，对原发性腺癌，其敏感度为 40%~60%，而对腺癌的复发诊断敏感性达 60%~80% [3]。CA125 在评估宫颈腺癌患者有无宫旁浸润及淋巴转移的意义较 CA199 更大[9]。血清 CA125 是宫颈腺癌独立预测因素，与临床分期、病理分化程度、肿瘤直径大小及淋巴结转移有相关性。宫颈腺癌患者血清 CA125 增高，FIGO 分期 II 期患者血清 CA125 增高超过 40% [10]。宫颈鳞癌 CA125 阳性率很低，即使 III、IV 期也仅为 33.3%。但是，在腺癌和腺鳞癌，II 期时阳性率已达 40%以上[11]。故 CA125 对腺癌及腺鳞癌的诊断、治疗及其预后较大的意义。

3) 糖链抗原 199 (CA199)是直肠癌细胞系相关抗原制备的单克隆抗体，除在消化道肿瘤表达外，在卵巢癌、子宫内膜癌及宫颈腺癌中也可阳性表达。研究显示 CA199 在宫颈癌患者的血清中也会出现升高，约占 50%左右[12]。其在宫颈腺癌中的表达水平大于宫颈鳞癌，且与其临床分期及分化程度有关，临床分期越大，阳性率越高；组织分化级别越低，CA199 表达越高[13]。宫颈腺癌和腺鳞癌患者血清 CA199 水平均升高，但它在宫颈鳞癌中的表达水平及阳性率远远低于宫颈腺癌，对宫颈腺癌及腺鳞癌临床疗效和预后检测具有重要的指导意义[14]。CA199 用于评估宫颈腺癌患者预后的意义较 CA125 更大[15]。

4) 癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)，1965 年首先从结肠癌和胚胎组织中提取的一种肿瘤相关抗原，是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白。其广泛存在于内胚叶起源(肠腔上皮和消化腺上皮)的消化系统恶性肿瘤，出生后慢慢消失或仅存极少，当细胞发生恶变时，CEA 表达明显上升，细胞分泌产生 CEA，进入体液中，使患者血清中 CEA 表达水平出现明显升高的现象，且其抗原能够引起机体的一系列免疫反应，对转移性癌症具有明显的诊断意义[3]。CEA 是一个广谱性肿瘤标志物，CEA 与宫颈癌的临床分期、淋巴结转移及预后相关。陈竹，徐龙研究表明宫颈癌组中，临床 III~IV 期患者的 CEA 阳性率均大于 I 期及 II 期患者，II 期患者的 CEA 单独检测阳性率均大于 I 期患者，宫颈癌随着期别的增加，阳性率增高。随着宫颈癌病程的进展，患者血清的 CEA 的表达水平也会持续上升，III~IV 期患者的单独检测及联合检测阳性率均达到 100% [15]。CEA 应用于宫颈癌的鉴别诊断、病情监测和预后评估，CEA 水平升高可作为宫颈癌预后指标。对于宫颈腺癌患者预测效果等同淋巴结阴阳性对预后的判断，可通过治疗前检测 CEA 的表达水平，来预测辅助治疗状况[16]。

## (二) 宫颈癌潜在肿瘤标志物

1) 血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)，VEGF 的高表达与多种恶性肿瘤的早期转移和预后不良以及高血管密度相关。且有研究报道显示，宫颈癌患者血清 VEGF 含量明显升高[17]。VEGF 的有三种主要受体，肿瘤细胞躲避免疫监视；在内皮细胞(血管及淋巴管)表达，不仅可以促进内皮细胞存活、形成和增殖，并且增加血管通透性，促进淋巴管生成；作用于淋巴内皮细胞，阻断细胞凋

亡途径；增加血管之间的融通性；具有促使肿瘤细胞的特异性蛋白通过通透性增强的淋巴管，增加淋巴结转移风险。有研究表明 VEGF-C 对宫颈癌早期发现、预测宫颈癌淋巴结转移、预测宫颈癌预后具有重要意义，且认为宫颈癌血清中 VEGF-C 蛋白的高表达是肿瘤复发的独立危险因素[18]。

2) 特异性生长因子(Tumor specific growth factor, TSGF): TSGF 在 1989 年由北美洲学者第一个发现是存在恶性肿瘤患者血清中的一种蛋白质，有利于肿瘤细胞血管形成，其于肿瘤细胞的发生、发展、转移密切相关，在恶性肿瘤的早期形成释放到血液中，并达到一定浓度。有研究报道，TSGF 在宫颈癌其他肿瘤标记物改变之前就会明显升高，而且对宫颈癌的早期诊断较为敏感[19]。苏玥辉，张梦真等研究显示，宫颈癌患者血清 TSGF 表达水平明显大于正常人群，与分化程度、临床分期及淋巴转移之间均有密切关系，且呈正相关，可作为预测宫颈癌的重要指标[20]。研究显示，血清 SCC、TSGF 浓度随宫颈癌临床分期的增加而增高，提示 SCC 和 TSGF 表达水平与病情的严重程度存在着某种关联。宫颈癌治疗前 TSGF 水平可作为患者预后的指标[21]。

3) 骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)是一种分泌型、粘附性的磷酸糖蛋白，广泛分布于体内多种组织及细胞中，无论机体处于生理及病理状态下，均可检测到 OPN 的表达。OPN 早在 1979 年首次被报道为由转化的恶性上皮细胞分泌的磷蛋白，其作为一种多功能蛋白，在肿瘤生长，侵袭，转移和血管生成的各环节起着重要作用[22]。有研究显示，OPN 能够通过激活癌基因表达，抑制细胞凋亡，同时促进细胞黏附等多种途径促进肿瘤的发生。研究显示，宫颈癌患者血清 OPN 表达水平明显高于正常人群，且与分化程度、临床分期及淋巴转移之间均有密切关系，且呈正相关，OPN 异常表达与宫颈癌的发生、发展关系较为密切，可当作预测宫颈癌的重要指标[20]。冯婉雯等研究表明宫颈癌患者中 OPN 在组织或血清中高表达，提示放疗抵抗，且血清高水平提示预后不良；血清 OPN 联合检测 MMP-9 水平，提高了评价放疗敏感性的特异度，有助于制定个体化治疗方案；OPN 在宫颈癌的发生发展、侵袭、转移中也起着非常大的作用[22]。

4) 血清细胞角蛋白 19 片段抗原(Cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)，在正常组织表面如鳞状上皮、腺泡、子宫内膜以及肝细胞等均广泛分布。在正常的生理状态下，其在体液、血液及淋巴结中无表达或呈低表达状态。而发生上皮恶性肿瘤时，其相关机制可以加速细胞降解，进而大量的 CYFRA21-1 可溶性片段释放进入血液循环[23]。在宫颈癌患者中，CYFRA21.1 的含量随着疾病的进展而升高。其升高会伴随有 42%~63%的宫颈鳞癌，25%~40%的宫颈腺癌或腺鳞癌。王晓娟，散琴等人研究显示 CYFRA21-1 与宫颈肿瘤直径、疾病分期、浸润程度相关。研究证明宫颈癌患者血清 CYFRA21-1 浓度与分化程度、临床分期及淋巴转移之间均有密切关系，呈正相关，可作为预测宫颈癌的重要标志物[24]。而熊樱，梁立治等研究显示，CYFRA21-1 升高与分期、肿瘤大小等临床病理特征、治疗后复发及远期生存无明显关系[25]。

5) 抑癌基因 p53 (p53)是人类肿瘤相关性的抑癌基因，有野生型和突变型两种。研究表明，p53 与宫颈病变发展有关，其表达随着宫颈病变严重程度(宫颈低级别上皮内瘤变，宫颈高级别上皮内瘤变，宫颈癌)的增加而增加。p53 可作为宫颈癌前病变分级、宫颈癌(鳞癌)病理诊断的参考指标[23]。联合检测宫颈癌组织中 p53 和 Ebp1 的表达，有助于临床医生判断宫颈癌的恶性程度和转移率，为宫颈癌的预防、诊断和治疗提供依据[26]。

6) p16/Ki-67p16 为多肿瘤抑制基因，其编码产物为 p16 蛋白。p16 在细胞周期的阻滞期具有抑制细胞增殖，而 Ki-67 则促使细胞增殖。因此，在同一个细胞周期中，正常生理机能的细胞中不可能同时表达 p16 与 Ki-67，如它们同时表达，则提示细胞周期增殖失控[27]。研究表明 p16 蛋白与宫颈癌有、无淋巴结转移相关，随宫颈癌淋巴结转移，p16 蛋白表达上调。提示 p16 蛋白可能是宫颈癌进展的促进因素，参与了肿瘤的转移[28]。p16、Ki-67 参与宫颈上皮内瘤变的发生、发展，且阳性表达率随宫颈上皮内瘤变分级增大而上升，与宫颈癌变密切相关[29]。p16/Ki-67 双染作为一种生物学标志物，具有方便、客观、

高效、可重复等优点，为宫颈癌的有效初筛提供了一种新的选择[25]。p16/Ki-67 的敏感性、特异性均高于 HR-HPVDNA，故可以考虑改善宫颈癌前病变筛查时的细胞学分流[23]。

7) 环氧合酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2)，是花生四烯酸转化为前列腺素的关键酶，COX-2 的过度表达被认为是包括宫颈癌在内的不同恶性肿瘤转移侵袭性的指标。然而，无论组织学类型如何，COX-2 是放疗或化疗反应差的有力预测因子[30]。COX-2 与 Fax、Ki-67 三者的联合检测，在宫颈癌的临床进展及淋巴结转移中有着重要作用，可以作为判断宫颈癌恶性程度及淋巴结转移的生物学指标[31]。在正常宫颈组织中没有发现 COX-2 的阳性表达，在宫颈癌及宫颈癌前病变中有 COX-2 的阳性表达。宫颈癌的 COX-2 阳性表达明显高于正常宫颈组织，中低分化高于高分化，COX-2 检测有助于反映宫颈癌生物学行为、分化程度等，对临床治疗及评价预后具有积极的指导意义[32]。

8) CD44 属于细胞黏附分子家族中的透明质酸黏素(hyaladherin)，是一种跨膜糖蛋白，既是细胞黏附分子，又是淋巴细胞归巢机制(细胞-细胞和细胞-基质)，并参与肿瘤的生长、扩散和侵袭。标准的 CD44 蛋白和变异蛋白 CD44v1-9 都可以在宫颈癌患者的组织细胞和血清中找到，因为它们是从细胞表面脱落的[31][33]。CD44 在宫颈鳞癌肿瘤细胞中高表达，在腺癌肿瘤细胞中不表达[34]。CD44v6 强表达参与宫颈癌(鳞癌)的侵袭与转移，可能作为判断宫颈癌患者预后的重要生物学指标[35]。

9) 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是重要的基质金属蛋白酶，已知与基底膜的破坏有关，而基底膜是癌症侵袭的先决条件。MMP-9 表达是宫颈癌患者的一个独立的预后因素，这可能是宫颈癌潜在的诊断甚至治疗靶点。潘冰，陈慧等研究示随着宫颈癌期别越高，MMP-9 阳性率越高；低分化 MMP-9 阳性率高于高、中分化，淋巴结转移 MMP-9 阳性率高于无淋巴结转移，提示不同临床分期、分化程度和淋巴结转移与 MMP-9 表达密切相关，且随着病情进展表达越高[36]。

10) 微小 RNA (miRNA)是一类机体内源性表达的非编码单链 RNA 分子，广泛参与基因转录后水平的调控，可用于宫颈癌早期诊断、治疗效果动态监测及预测患者预后，并有望成为宫颈癌诊断的新标记物和治疗的新靶点[37]。miRNA 参与调控宫颈癌的侵袭与迁移及参与调控宫颈癌的增殖和凋亡，在宫颈癌发生、发展过程中起着重要的作用，治疗效果及患者的预后，提供参考指标[38]。潘旭，陈元花研究示，血清 miRNA 表达水平与可能参与宫颈癌发生发展、临床分期、淋巴结转移及远处转移，为宫颈癌早期诊断、病情进展和预后评估的潜在生物标志物[39]。

11) 组织多肽抗原(Tissue polypeptide antigen, TPA)是肿瘤细胞增殖活动性的特异性指标，能很好的预测宫颈癌的预后和反映宫颈癌的病变程度，常与其他标志物一起作为诊断。

TKT 是磷酸戊糖途径(PPP)非氧化途径中的关键酶，是肿瘤生长所必需的。一些研究表明，TKT 的高表达水平在肿瘤的发生、发展中起着重要作用。治疗后 TKT 的表达与正常人接近，提示 TKT 可能是宫颈癌的一个预后标志物。FGA 是在肝脏合成的人纤维蛋白原，预测早期宫颈癌患者复发的有价值的生物标志物。脂质代谢相关蛋白(APOA4, APOA1, APOE)在宫颈鳞癌中功能紊乱，被认为是宫颈癌的生物标志物，确定 APOA1 是宫颈癌的候选预后血清标志物[40]。

## 2. 结论与展望

宫颈癌的诊断方法多种多样，肿瘤标志物检测是常用方法之一，其因客观、无创、便捷而发挥重要作用。宫颈肿瘤标志物联合宫颈液基细胞学细胞学筛查及宫颈 HPV，早期发现宫颈癌，早期治疗。宫颈癌治疗前了解包括淋巴结转移在内的病灶、扩散情况，治疗中及治疗后判定疗效及预后，早期预测复发，且可以提示早期微转移，同时对宫颈癌复发相关高危因素综合分析，准确预测其复发风险。但肿瘤标志物种类较多，其对宫颈癌分型、临床分期、分化程度、淋巴结转移等不同侧重点也不同。虽然近些年来宫颈癌肿瘤标志物的研究发展尚快，但较为理想的高敏感性、高特异性的用于宫颈癌早期诊断及预后评

估的标志物尚未发现。单一指标容易受炎症、出血等影响,且在肿瘤发展的不同时期,肿瘤标志物的表达也有所不同。同时联合几种特异性或灵敏性较高的标志物检测,可互相补充,以提高诊断的阳性率及对预后做出评价。

## 参考文献

- [1] 王宁,刘硕,杨雷,张希,袁延楠,李慧超,季加孚. 2018 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 87-97.
- [2] 周琦,吴小华,刘继红,李力,朱笕青,白萍,盛修贵. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 613-622.
- [3] 谢辛,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [4] 侯勇丽,平毅. 血清鳞状细胞癌抗原及其变化对宫颈鳞状细胞癌新辅助化疗敏感性的预测价值[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2018, 14(3): 283-290.
- [5] 唐慧琳,郭秀娟,应春妹. 鳞状细胞癌相关抗原、CA153、CA199 联合检测对宫颈癌诊断及预后判断的临床价值[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(17): 3935-3937.
- [6] 章家青. 宫颈癌患者血清中 SCC-Ag 含量与肿瘤恶性生物学行为的关系[J]. 实用预防医学, 2019, 26(2): 238-241.
- [7] 张雨馨,吴诗妍,楼寒梅. 血清鳞状细胞癌抗原在宫颈鳞状细胞癌临床管理中的进展[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(4): 346-349.
- [8] Sturgeon, C.M., Duffy, M.J., Hofmann, B.R., Lamerz, R., Fritsche, H.A., Gaarenstroom, K., Bonfrer, J., Ecke, T.H., Grossman, H.B., Hayes, P., Hoffmann, R.T., Lerner, S.P., Löhe, F., Louhimo, J., Sawczuk, I., Taketa, K. and Diamandis, E.P. (2010) National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Liver, Bladder, Cervical, and Gastric Cancers. *Clinical Chemistry*, 56, e1-48. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.133124>
- [9] 易启华,陈琳,郑莹. 术前 CA199 与 CA125 对早期宫颈腺癌转移及预后预测价值分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020(1): 31-33.
- [10] 周新华,宋磊. 联合检测血清 CA125 和 CA199 在宫颈腺癌患者中诊断价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(7): 699-700.
- [11] 姚嘉斐,高娜,黄立. 子宫颈癌与肿瘤标志物[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2003, 19(3): 5-8.
- [12] 王若琪,韩菲菲. CA125、CA153、CA199 和 SCC 联合检测对宫颈癌的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(11): 1744-1746.
- [13] 梁艳萍. 血清肿瘤标记物与宫颈癌高危因素的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2016.
- [14] 张伟. 血清 CA125、CA199 和 CEA 联合检测在早期宫颈癌辅助诊断中的应用[J]. 宁夏医科大学学报, 2014, 36(8): 936-938.
- [15] 陈竹,徐龙. 血清 CA125 和 CEA 联合检测在宫颈癌诊断中的临床价值探讨[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(1): 27-29.
- [16] 杜鲁涛,靖旭,段伟丽. 妇科肿瘤标志物应用专家共识[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(10): 3-8.
- [17] 杨碧锋,周晓明. 血清炎症因子、肿瘤标志物、血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9 表达在宫颈癌中的临床价值研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(1): 70-72.
- [18] 郝琴,陈美霓. VEGF-C 与宫颈癌的研究进展[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2017, 15(1): 73-75.
- [19] 李好山,王军海,田君. 紫杉醇联合卡铂化疗方案对中晚期宫颈癌患者免疫功能及血清 SCC-Ag、TSGF 水平的影响[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(4): 556-560.
- [20] 苏玥辉,张梦真. 血清 CYFRA21-1、TSGF、OPN 在宫颈癌晚期中的表达及意义[J]. 实用癌症杂志, 2020(8): 1278-1280.
- [21] 潘飒,王慧,王远,吴静影. 血清 TSGF、SCC 联合检测在宫颈癌诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(5): 697-699.
- [22] 冯婉雯. OPN 联合 MMP-9 评价中晚期宫颈癌化疗敏感性的临床意义[D]: [硕士学位论文]. 济南: 济南大学, 2018.
- [23] 路会侠,李绍波. 宫颈癌相关肿瘤标志物的检测进展[J]. 医学综述, 2017, 23(23): 4638-4643.

- [24] 王晓娟, 散琴, 王月明, 崔莹莹, 孙锐, 陈光志. CEA、CA125、SCC-Ag、CA199 及 CYFRA21-1 等肿瘤标志物在宫颈癌中诊断的价值和意义[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(18): 2573-2576.
- [25] 熊樱, 梁立治, 郑敏, 刘继红. 血清 CYFRA21-1 与宫颈癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(9): 674-677.
- [26] Liu, L., Li, X.D., Chen, H.Y., Cui, J.S. and Xu, D.Y. (2015) Significance of Ebp1 and p53 Protein Expression in Cervical Cancer. *Genetics and Molecular Research*, **14**, Article ID: 118606.
- [27] 李雨聪, 雷海科, 易琳, 王冬. p16/Ki-67 双染在宫颈癌及癌前病变初筛中的应用价值研究[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(10): 760-763
- [28] 朱璘. PD-L1、P16 和 COX-2 蛋白表达对评价宫颈癌患者预后的意义[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [29] 尹璐, 郑磊贞, 马成斌, 赵学军. 宫颈上皮内瘤样病变发生发展与 p16/Ki-67 共表达的相关性研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(6): 1032-1035.
- [30] Dasari, S., Wudayagiri, R. and Valluru, L. (2015) Cervical Cancer: Biomarkers for Diagnosis and Treatment. *Clinica Chimica Acta, International Journal of Clinical Chemistry*, **445**, 7-11.
- [31] 董静茹, 李丽, 潘龙. COX-2 与 Fax、Ki-67 在宫颈癌中表达的临床意义[J]. 中国实用医药, 2014(36): 4-5.
- [32] 陈勤. 宫颈癌与宫颈上皮内瘤变组织中 mPGES-1 与 COX-2 的表达及意义[J]. 现代妇产科进展, 2011, 20(5): 358-360.
- [33] Darai, E., Walker-Combrouze, F., Bénifla, J.L., Hénin, D., Feldmann, G., Madelenat, P. and Scoazec, J.Y. (2000) E-Cadherin and CD44 Expression in Cervical Intraepithelial Neoplasia: Comparison between HIV-Positive and HIV-Negative Women and Correlation with HPV Status. *Gynecologic Oncology*, **76**, 56-62.
- [34] 周云灿. CD44 与 Galectin-9 在宫颈癌中的表达及临床意义[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [35] 王娟. 肿瘤干细胞标志物 CD44 变异体在宫颈癌中的表达分析[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- [36] 潘冰, 陈慧, 郑炜智, 谭玲. 宫颈癌患者临床病理特点及 P16、SDF-1、MMP-9 和 VEGF-C 的表达[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(22): 5105-5107.
- [37] 陈梦圆, 王艳林, 黄利鸣. miRNA 与宫颈癌相关性的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(1): 73-75.
- [38] 王庆玮, 倪观太. miRNA 与宫颈癌的关系[J]. 沈阳医学院学报, 2019, 21(5): 461-463+468.
- [39] 潘旭, 陈元花, 郭文晴. 宫颈癌患者血清 miR-196a 的表达及其与 SCC-Ag 及 CEA 的相关性研究[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(15): 2685-2688.
- [40] Chen, Y.N., Xiong, X.F., Wang, Y.F., Zhao, J.M., Shi, H.Y., Zhang, H.H., Wang, Y., Wei, Y.M., Xue, W.J. and Zhang, J. (2019) Proteomic Screening for Serum Biomarkers for Cervical Cancer and Their Clinical Significance. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, **25**, 288-297.