

我国新冠防治方针改变对体检人群肿瘤标志物水平的影响

许宁沁¹, 孟宪梅¹, 刘晓婷¹, 徐锦¹, 姚心怡¹, 陈兆军², 张腊红^{3*}

¹杭州师范大学临床医学院, 浙江 杭州

²杭州市第三人民医院检验科, 浙江 杭州

³杭州师范大学附属医院检验科, 浙江 杭州

收稿日期: 2024年3月11日; 录用日期: 2024年4月4日; 发布日期: 2024年4月12日

摘要

目的: 探究我国新冠防治方针改变对2022年及2023年体检人群肿瘤标志物(TM)检测水平的影响。方法: 以2022年12月我国新冠防治方针出现重大变化为节点, 回顾性收集2022年及2023年在杭州师范大学附属医院体检人群中血清肿瘤标志物的相关数据, 包括甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原153(CA153)、糖类抗原242(CA242)、细胞角蛋白19可溶性片段(CYFRA21-1)和前列腺特异性抗原(PSA)的检测结果, 分年龄段及年份进行统计分析。结果: 2022年12月方针改变前后, 男性体检人群的CYFRA21-1在18~30岁、60岁以上和PSA在18~30岁、51~60岁年龄段异常检出率有统计学差异(均 $P < 0.05$), 女性体检人群的CYFRA21-1在60岁以上、CA199在31~40岁和CA125在18~30岁年龄段异常检出率均有统计学差异(均 $P < 0.05$)。结论: 新冠防治方针改变前后体检人群肿瘤标志物异常检出率存在差异, 提示病毒感染可能影响这些肿瘤标志物的水平; 为提高临床诊断的准确性, 需根据流行病状况深入分析体检结果, 并结合临床上的其他检查进行明确诊断, 防止过度医疗。

关键词

肿瘤标志物, 体检人群, 新型冠状病毒肺炎

Impact of a Change in China's COVID-19 Prevention and Control Policy on Tumor Marker Levels in General Health Examination Population

Ningqin Xu¹, Xianmei Meng¹, Xiaoting Liu¹, Jin Xu¹, Xinyi Yao¹, Zhaojun Chen², Lahong Zhang^{3*}

*通讯作者。

文章引用: 许宁沁, 孟宪梅, 刘晓婷, 徐锦, 姚心怡, 陈兆军, 张腊红. 我国新冠防治方针改变对体检人群肿瘤标志物水平的影响[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 806-813. DOI: 10.12677/acm.2024.1441092

¹School of Clinical Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou Zhejiang

²Department of Clinical Laboratory, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou Zhejiang

³Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou Zhejiang

Received: Mar. 11th, 2024; accepted: Apr. 4th, 2024; published: Apr. 12th, 2024

Abstract

Objective: Exploring the impact of changes in China's COVID-19 prevention and control policy on tumor marker (TM) detection levels in the 2022 and 2023 medical examination populations. **Methods:** China's COVID-19 prevention and control policy changed in December 2022, we retrospectively collected data related to serum tumor markers from the population underwent health check-ups at the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University in the years of 2022 and 2023, including alpha fetoprotein (AFP), Carcinoembryonic antigen (CEA), Carbohydrate antigen 199 (CA199), Carbohydrate antigen 125 (CA125), Carbohydrate antigen 153 (CA153), Carbohydrate antigen 242 (CA242), Cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) and prostate-specific antigen (PSA), and they were statistically analyzed by age groups and years. **Results:** In the male medical examination population, the CYFRA21-1 positive rate in the 18~30 age group and 60 years or older age group, the PSA positive rate in the 18~30 age group and 51~60 age group differed significantly ($P < 0.05$) before and after the change of policy in 2022. In the female medical examination population, the CYFRA21-1 positive rate in the 60 years or older age group, the CA199 positive rate in the 31~40 age group and the CA125 positive rate in the 18~30 age group differed significantly ($P < 0.05$) before and after the change of policy in 2022. **Conclusion:** The abnormal detection rates of tumor markers differed significantly in the medical examination population before and after the change in policy of the COVID-19, which suggested that viral infection may affect the levels of these tumor markers. In order to improve the accuracy of clinical diagnosis and prevent over-treatment, an in-depth analysis of the results based on the epidemiological situation need to be conducted and other tests in the clinic are required for a definitive diagnosis.

Keywords

Tumor Marker, Medical Examination Population, COVID-19

Copyright © 2024 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. 引言

恶性肿瘤一直是全球公共卫生关注的重点,是影响全球死亡率的主要因素。2020年全球癌症统计结果显示,全球有1930万癌症新发病例和1000万癌症死亡病例,而且大多数发生在亚洲[1]。有研究表明,2022年中国大约新增482万癌症病例以及321万癌症死亡病例,其中我国最常见的癌症是肺癌[2]。在2000~2016年期间,我国女性患癌率以平均每年2.3%的速度快速上升[3],且发病年龄逐渐年轻化。恶性肿瘤的隐蔽性和侵袭性使得很多患者的预后往往不太乐观[4]。因此,肿瘤的早期筛查具有较高的临床研究价值,在对2200名体检患者进行肿瘤标志物检测时发现,70例患者出现两种以上肿瘤标志物检测阳

性, 阳性率为 3.2%, 根据病理学、影像学等检查确诊 12 例(0.5%)为早中期肿瘤, 8 例(0.4%)为恶性肿瘤, 可见肿瘤标志物在肿瘤早筛中发挥了重要作用[5] [6]。当前, 已经证实甲胎蛋白(Alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 199 (Carbohydrate antigen 199, CA199)、糖类抗原 125 (Carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原 153 (Carbohydrate antigen 153, CA153)、细胞角蛋白 19 可溶性片段(Cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)等在肝癌、结直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌和肺癌的诊断中具有临床价值[6] [7] [8] [9] [10]。

新冠大流行对人群肿瘤标志物水平有一定的影响。研究显示, COVID-19 感染患者血清中的 5 种肿瘤生物标志物明显高于健康对照组, 其中 CEA、CYFRA21-1 和 SCCA 在疾病发展的不同阶段存在显著差异, 并且可以用来预测 COVID-19 患者的临床结局[11]。还有研究表明, 新冠病毒的感染会使肿瘤细胞的代谢重编程, 进一步加速肿瘤的进展[12]。此外, 有研究表明新冠疫情期间感染 COVID-19 的癌症患者, 其住院率和死亡率均高于未感染 COVID-19 的癌症患者以及未患有癌症但感染了 COVID-19 的患者[13] [14]。

为有效应对新冠疫情, 我国的新冠防治方针在 2022 年 12 月出现改变, 因此在其前后一段时间内的人群肿瘤标志物水平可能受到了此政策的影响。为了解 2022 年 12 月的政策改变对体检人群肿瘤标志物水平的影响, 本研究遂针对杭州师范大学附属医院体检中心 2022 年及 2023 年体检人群的肿瘤指标进行回顾性研究。我们统计了男性体检人群的 AFP、CEA、CYFRA21-1、PSA、CA125、CA199、CA242, 及女性体检人群的 AFP、CEA、CYFRA21-1、CA125、CA153、CA199、CA242 的指标, 希望一方面了解防疫政策改变前后肿瘤标志物的水平, 另一方面为临床医生的临床实践提供更全面更准确的诊治依据, 现报道如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

收集 2022 年 1 月至 2023 年 12 月到杭州师范大学附属医院进行体检人群的基础个人信息和肿瘤标志物等相关临床资料。本研究共纳入 41,295 例体检者: 2022 年共 19,965 例, 其中男性 7780 例、女性 12,185 例; 2023 年共 21,330 例, 其中男性 8165 例、女性 13,164 例。男性体检人群检测 AFP、CEA、CYFRA21-1、PSA、CA125、CA199、CA242 共 15,946 例; 女性体检人群检测 AFP、CEA、CYFRA21-1、CA125、CA153、CA199、CA242 共 25,349 例。

2.2. 研究方法

所有体检人群均空腹采集静脉血, 以 3500 r/min 离心 10 min 后, 取血清进行检测, 避免使用有明显溶血和脂血的样本。肿瘤标志物(AFP、CEA、CA125、CA153、CA199)采用全自动化学发光免疫分析仪雅培 ARCHITECT I2000SR 及配套试剂进行检测; CA242、CYFRA21-1 采用全自动化学发光免疫分析仪 wan200+ (厦门优迈科医学仪器有限公司)及配套试剂进行检测。各项肿瘤指标的正常参考范围如下: AFP < 15.00 ng/mL, CA199 < 37.00 U/mL, CA242 < 25.00 U/mL, CEA < 5.00 ng/mL, CYFRA21-1 < 3.30 ng/mL, CA153 < 31.30 U/mL, PSA < 4.000 ng/mL, CA125 (女) < 35.00 U/mL; 因有研究显示男性 CA125 的异常与急性心衰相关[15], 故将其临界值设为 60.00 U/mL, 即 CA125 (男) < 60.00 U/mL。其他大于参考范围的检测数据均视为异常值, 我们分别从同一性别不同年份以及不同年龄段肿瘤指标的异常检出率进行分析。

2.3. 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析, 计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 男性 2022 与 2023 年份肿瘤标志物异常分布情况比较

男性体检人群 2022 年的 CYFRA21-1 异常检出率为 10.5%，明显低于 2023 年的 12%，差异有统计学意义($\chi^2 = 8.836, P < 0.05$)。PSA 在 2022 年的水平为 4%，2023 年为 3.2%，二者之间差异有统计学差异($\chi^2 = 6.907, P < 0.05$)。其他指标差异均无统计学差异($P > 0.05$)，见表 1。

Table 1. Comparison of the distribution of abnormal tumor markers in men in 2022 and 2023 (No. of cases [%])

表 1. 男性在 2022 年和 2023 年肿瘤标志物异常分布情况比较[例(%)]

肿瘤标志物(TM)	2022 (n = 7780)	2023 (n = 8165)	χ^2	P
AFP_3	19 (0.2)	14 (0.2)	1.021	0.312
CEA	260 (3.3)	269 (3.3)	0.028	0.867
CYFRA21-1	817 (10.5)	979 (12.0)	8.836	<0.05
PSA	312 (4.0)	264 (3.2)	6.907	<0.05
CA125	5 (0.1)	6 (0.1)	0.049	0.825
CA199	102 (1.3)	123 (1.5)	1.093	0.296
CA242	31 (0.4)	29 (0.4)	0.199	0.655

3.2. 男性 2022 年和 2023 年有统计学差异的肿瘤指标分年龄段的异常分布比较

2023 年的 CYFRA21-1 在 18~30 岁、>60 岁以上的体检人群异常检出率分别为 5.4%、28.2%，高于 2022 年的 3.6%、24.9%，差异有统计学意义(χ^2 分别为 5.603、5.102，均 $P < 0.05$)；而 2022 年 PSA 异常病例中 18~30 岁、51~60 岁的检出率分别为 0.5%、3.6%，高于 2023 年的 0.1%、2.3%，两者之间差异有统计学意义(χ^2 分别为 4.147、3.868，均 $P < 0.05$)。其他年龄段差异均无统计学差异($P > 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of abnormal distribution of statistically different tumor indicators by age in 2022 and 2023 in men (No. of cases [%])

表 2. 男性 2022 年和 2023 年有统计学差异的肿瘤指标分年龄段的异常分布比较[例(%)]

肿瘤标志物(TM)		2022 (n = 7780)	2023 (n = 8165)	χ^2	P
CYFRA21-1	18~30 岁	52 (3.6)	74 (5.4)	5.603	<0.05
	31~40 岁	60 (3.9)	88 (5.1)	2.958	0.085
	41~50 岁	104 (6.6)	143 (7.9)	2.297	0.130
	51~60 岁	137 (10.2)	159 (10.9)	0.324	0.569
	>60 岁	464 (24.9)	515 (28.2)	5.102	<0.05
PSA	18~30 岁	7 (0.5)	1 (0.1)	4.147	<0.05
	31~40 岁	14 (0.9)	17 (1.0)	0.065	0.799
	41~50 岁	11 (0.7)	13 (0.7)	0.008	0.929
	51~60 岁	48 (3.6)	34 (2.3)	3.868	<0.05
	>60 岁	232 (12.5)	199 (10.9)	2.178	0.140

3.3. 女性 2022 与 2023 年肿瘤标志物异常分布情况比较

女性体检人群 2023 年的 CA199、CYFRA21-1 异常检出率分别为 4.6%、7.6%，高于 2022 年的 3.9%、6.8%，差异有统计学意义(χ^2 分别为 7.342、5.724，均 $P < 0.05$)；而 2023 年 CA125 的异常水平低于 2022 年，分别为 4.2%、4.9%，两年份之间差异有统计学意义($\chi^2 = 8.305$, $P < 0.05$)。其他指标差异均无统计学差异($P > 0.05$)。见表 3。

Table 3. Comparison of the distribution of abnormal tumor markers in woman in 2022 and 2023 (No. of cases [%])

表 3. 女性在 2022 年和 2023 年肿瘤标志物异常分布情况比较[例(%)]

肿瘤标志物(TM)	2022 (n = 12,185)	2023 (n = 13,164)	χ^2	P
AFP_3	103 (0.8)	100 (0.8)	0.584	0.445
CEA	117 (1.0)	128 (1.0)	0.010	0.921
CYFRA21-1	829 (6.8)	998 (7.6)	5.724	<0.05
CA125	601 (4.9)	550 (4.2)	8.305	<0.05
CA153	21 (0.2)	17 (0.1)	0.789	0.374
CA199	471 (3.9)	599 (4.6)	7.342	<0.05
CA242	107 (0.9)	123 (0.9)	0.223	0.637

3.4. 女性 2022 年和 2023 年有统计学差异的肿瘤指标分年龄段的异常分布情况比较

60 岁以上的女性体检人群 2023 年的 CYFRA21-1 异常检出率为 23.5%，高于 2022 年的 20.1%；31~40 岁的女性体检人群 2023 年的 CA199 异常检出率为 4.8%，高于 2022 年的 3.8%；18~30 岁的女性体检人群 2022 年的 CA125 异常检出率为 7.6%，高于 2023 年的 5.8%，差异均有统计学意义(χ^2 分别为 7.614、4.616、7.148，均 $P < 0.05$)。其他年龄段差异均无统计学差异($P > 0.05$)。见表 4。

Table 4. Comparison of abnormal distribution of statistically different tumor indicators by age in 2022 and 2023 in woman (No. of cases [%])

表 4. 女性 2022 年和 2023 年有统计学差异的肿瘤指标分年龄段的异常分布情况比较[例(%)]

肿瘤标志物(TM)		2022 (n = 12,185)	2023 (n = 13,164)	χ^2	P
CYFRA21-1	18~30 岁	114 (4.3)	123 (4.7)	0.573	0.449
	31~40 岁	88 (2.6)	120 (3.2)	2.223	0.136
	41~50 岁	65 (2.7)	93 (3.3)	1.538	0.215
	51~60 岁	134 (8.4)	143 (8.1)	0.082	0.775
	>60 岁	428 (20.1)	519 (23.5)	7.614	<0.05
CA125	18~30 岁	202 (7.6)	150 (5.8)	7.148	<0.05
	31~40 岁	201 (5.9)	194 (5.2)	2.046	0.153
	41~50 岁	151 (6.2)	164 (5.8)	0.516	0.473
	51~60 岁	17 (1.1)	13 (0.7)	1.008	0.315
	>60 岁	30 (1.4)	29 (1.3)	0.068	0.794
CA199	18~30 岁	155 (5.8)	185 (7.1)	3.514	0.061
	31~40 岁	128 (3.8)	181 (4.8)	4.616	<0.05

续表

41~50 岁	104 (4.3)	132 (4.6)	0.364	0.546
51~60 岁	37 (2.3)	51 (2.9)	1.099	0.294
>60 岁	47 (2.2)	50 (2.3)	0.020	0.888

4. 讨论

2022 年 12 月我国的新冠防控政策调整后,一方面新冠感染人数增加,另一方面感染人群的社会流动性也增加,其中有不少感染者到医院接受体检。为了探究体检人群肿瘤标志物水平是否受政策改变的影响,分析体检指标的有效性在医疗环境变化下是否发生改变,我们回顾性总结了 2022 与 2023 年政策改变前后我院体检人群中肿瘤标志物水平的变化情况,并将不同性别肿瘤标志物的异常检出率分年龄段及年份进行了比较。

首先,我们发现 CYFRA21-1 在 2022 年 12 月前后存在差异;对同一性别、同年龄段间的进一步分析显示,>60 岁的年龄组不论性别如何,该标志物的异常率在政策改变后均显著升高。CYFRA21-1 是一种可溶于血清的细胞角蛋白-19 片段,是非小细胞肺癌尤其是鳞状细胞亚型敏感而特异的肿瘤标志物,它不仅能反应疾病的进程,还能反应疾病的预后[16]。有研究显示,肺癌患者较普通人更容易感染 COVID-19 [13],该病毒也可以通过启动糖酵解等进一步促进肿瘤的进展[12];COVID-19 患者血清中 CYFRA21-1 的水平比正常人高[17];老年人群新冠的患病率较高[18]。因此,我们的研究结果提示新冠病毒在影响肺功能、造成肺损伤的同时,也加速了肺癌的疾病进程;同时,由于老年人群基础疾病较多,免疫力低下,其罹患新冠以后所产生的肺损伤也更为严重,通过分析中国早期感染新冠的数据显示,COVID-19 的病死率随着年龄的增长而增加,从 40 岁及以下患者的 0.4%或更低、50 多岁患者的 1.3%、60 多岁的 3.6%、70 多岁的 8%增加到 80 多岁及以上的 14.8% [18]。当然,该年龄段 CYFRA21-1 的显著升高是否提示肿瘤发生的可能性?值得跟踪研究。

另外,我们发现女性 CA199、CA125 的异常比例在两年之间存在显著的差异,而男性的异常检出率在两个年份之间无统计学意义,因此我们推测这两个指标在女性人群中的改变可能并非主要源于新冠的感染。CA199 水平的升高对于胰腺癌的早期诊断起着重要的作用[8],它不仅可用于肿瘤的分期、可切除性和患者的总生存期,还能反应患者对治疗的敏感性,也有人认为在一些粘液性卵巢癌中 CA199 的水平会升高[19]。针对为何只有 31~40 岁年龄段的女性 CA199 的检出率升高的原因,我们并未找到合适的证据阐明原因,还需进一步的了解患者的其他情况进行分析。在我们将不同年龄段的 CA199 的异常比例进行比较时发现,女性在 18~30 岁的年龄段时异常检出率最高,该年龄段正是卵巢功能的活跃期,我们认为肿瘤标志物检出率的升高可能主要是由于该年龄段本身妇科疾病如子宫内膜异位症、卵巢良性肿瘤发生率高所致[20] [21],而绝经后患卵巢良性肿瘤的人数锐减[22],相应的 CA199 异常比例也发生下降。CA125 的水平受到较多因素的影响,如妊娠状态[23]、月经周期[23]、卵巢癌[9]、心衰[15]等,但临床上其在卵巢癌的诊断中更具有特异性。在本研究中,我们将两年之间 CA125 的异常比例进行了比较,发现 18~30 岁女性 CA125 的异常比例在我国新冠政策改变后明显下降。我们推测可能我国备孕女性为了胎儿的健康而避免在新冠流行期间怀孕,亦或新冠病毒的感染影响了女性的月经周期[24],进而导致 CA125 异常水平下降。因此,虽然新冠病毒可能并未直接导致 CA199、CA125 检出水平的显著变化,但其对人群生活方式产生较大影响,因而其对肿瘤标志物检出准确性产生的影响不可小觑。至于新冠感染是否影响这两个指标的检测水平,需要后续进一步研究。

PSA 过往被认为是早期诊断前列腺癌的特异性肿瘤标志物,有临床数据显示,当 PSA < 20 ng/ml 时

前列腺穿刺阳性率为 33.0%，>20 ng/ml 时为 62.7% [25]，经过进一步的研究证明良性前列腺疾病以及前列腺的物理创伤均会导致 PSA 的显著升高[26]。当我们将两年男性 PSA 的异常检出率进行比较时发现，2023 年的检出率显著降低，但目前暂无研究表明新冠的感染会直接导致 PSA 的水平下调，有文献报道认为前列腺可能不是 COVID-19 病毒感染的靶器官[27]，但其仍可能通过类似于上述的影响使肿瘤标志物水平得到改变，这可能需要更长时间的跟踪报道来加以明确。

当然，本研究也存在一定的局限性：(1) 本回顾性研究仅纳入本院的体检人群数据，得出的结论可能由于地域、设备等因素而有一定偏倚；(2) 本研究采用回顾性分析，但是没有随机对照或匹配分析来减少偏倚；(3) 本研究尚未能对新冠产生影响的具体靶点进行研究，其对相关肿瘤标志物水平变化的微观途径尚不明确。因此，我们后续可能需要进行多中心、随机化、排除个体化差异的系统性研究，来明确相关影响途径，研究靶点，以求为疾病诊断提供更准确的诊断依据乃至是金标准。

5. 结论

总之，通过回顾性研究我们发现我国新冠政策改变对肿瘤标志物中的 CYFRA21-1、CA125、CA199 及 PSA 的异常检出率有一定的影响，尽管潜在的影响因素尚有很多并不明确，但我们的研究结果提示为提高肿瘤标志物检出的准确性，我们有必要根据不同医疗环境、医疗政策进行适时、及时的改变，并引导临床医生对体检病人结果的解读需结合病人的实际内部外部条件进行更加科学、更加系统的判读，以免过度治疗。

基金项目

浙江省医药卫生科技计划，面上项目，基金号(2023KY183, 2023KY957, 2021KY888)；杭州市科技发展计划，杭州市农业与社会发展科研项目，20201203B206。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Xia, C., Dong, X., Li, H., et al. (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal*, **135**, 584-590. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108>
- [3] 胡志强, 游伟程, 潘凯枫, 等. 中、美两国癌症流行特征分析——《2023 美国癌症统计报告》解读[J]. 科技导报, 2023, 41(18): 18-28.
- [4] Zhang, R., Siu, M.K.Y., Ngan, H.Y.S., et al. (2022) Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 12041. <https://doi.org/10.3390/ijms231912041>
- [5] 袁佐杰, 邹斌, 程斌. 多项肿瘤标志物联合筛查在恶性肿瘤二级预防中的应用研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(7): 847-850.
- [6] 朱振国, 张军祥, 杜东海. 螺旋 CT 联合血清肿瘤标记物早期诊断肺癌的价值观察[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(8): 68-70, 76.
- [7] Gao, Y., Wang, J., Zhou, Y., et al. (2018) Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 2732. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21048-y>
- [8] Fahrman, J.F., Schmidt, C.M., Mao, X., et al. (2021) Lead-Time Trajectory of CA19-9 as an Anchor Marker for Pancreatic Cancer Early Detection. *Gastroenterology*, **160**, 1373-1383. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.052>
- [9] Zhang, M., Cheng, S., Jin, Y., et al. (2021) Roles of CA125 in Diagnosis, Prediction, and Oncogenesis of Ovarian Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1875**, Article ID: 188503. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188503>
- [10] Tarighati, E., Keivan, H. and Mahani, H. (2023) A Review of Prognostic and Predictive Biomarkers in Breast Cancer. *Clinical and Experimental Medicine*, **23**, 1-16. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00781-1>

- [11] He, B., Zhong, A., Wu, Q., *et al.* (2020) Tumor Biomarkers Predict Clinical Outcome of COVID-19 Patients. *Journal of Infection*, **81**, 452-482. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.069>
- [12] Li, Y., Ren, H. and Cao, J. (2022) Correlation of SARS-CoV-2 to Cancer: Carcinogenic or Anticancer? (Review). *International Journal of Oncology*, **60**, Article No. 42. <https://doi.org/10.3892/ijo.2022.5332>
- [13] Desai, A., Mohammed, T.J., Duma, N., *et al.* (2021) COVID-19 and Cancer: A Review of the Registry-Based Pandemic Response. *JAMA Oncology*, **7**, 1882-1890. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4083>
- [14] Elkrief, A., Wu, J.T., Jani, C., *et al.* (2022) Learning through a Pandemic: the Current State of Knowledge on COVID-19 and Cancer. *Cancer Discovery*, **12**, 303-330. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1368>
- [15] Núñez, J., De La Espriella, R., Miñana, G., *et al.* (2021) Antigen Carbohydrate 125 as a Biomarker in Heart Failure: A Narrative Review. *European Journal of Heart Failure*, **23**, 1445-1457. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2295>
- [16] Wieskopf, B., Demangeat, C., Purohit, A., *et al.* (1995) Cyfra 21-1 as a Biologic Marker of Non-Small Cell Lung Cancer. *Evaluation of Sensitivity, Specificity, and Prognostic Role*. *Chest*, **108**, 163-169. <https://doi.org/10.1378/chest.108.1.163>
- [17] Wei, X., Su, J., Yang, K., *et al.* (2020) Elevations of Serum Cancer Biomarkers Correlate with Severity of COVID-19. *Journal of Medical Virology*, **92**, 2036-2041. <https://doi.org/10.1002/jmv.25957>
- [18] Chen, Y., Klein, S.L., Garibaldi, B.T., *et al.* (2021) Aging in COVID-19: Vulnerability, Immunity and Intervention. *Ageing Research Reviews*, **65**, Article ID: 101205. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>
- [19] Lahlou, N. and Brun, J.L. (2013) Ovarian Tumor Markers of Presumed Benign Ovarian Tumors. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris)*, **42**, 752-759. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.030>
- [20] Yang, L., Du, L., Hou, B., *et al.* (2023) Clinical Value of Combined Multi-Indicator Tests in Diagnosis of Benign Ovarian. *International Journal of General Medicine*, **16**, 2047-2053. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S410393>
- [21] Shinmura, H., Yoneyama, K., Harigane, E., *et al.* (2020) Use of Tumor Markers to Distinguish Endometriosis-Related Ovarian Neoplasms from Ovarian Endometrioma. *International Journal of Gynecological Cancer*, **30**, 831-836. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001210>
- [22] 李玉珍. 1135 例卵巢良性肿瘤的构成比[J]. 神经药理学报, 1998(3): 39.
- [23] Muyldermans, M., Cornillie, F.J. and Koninckx, P.R. (1995) CA125 and Endometriosis. *Human Reproduction Update*, **1**, 173-187. <https://doi.org/10.1093/humupd/1.2.173>
- [24] Li, K., Chen, G., Hou, H., *et al.* (2021) Analysis of Sex Hormones and Menstruation in COVID-19 Women of Child-Bearing Age. *Reproductive BioMedicine Online*, **42**, 260-267. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.020>
- [25] 李波. 体检发现前列腺特异性抗原升高在前列腺疾病中的意义[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都医学院, 2018.
- [26] Stephan, C., Jung, K., Lein, M., *et al.* (2007) PSA and Other Tissue Kallikreins for Prostate Cancer Detection. *European Journal of Cancer*, **43**, 1918-1926. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.06.006>
- [27] Ruan, Y., Hu, B., Liu, Z., *et al.* (2021) No Detection of SARS-CoV-2 from Urine, Expressed Prostatic Secretions, and Semen in 74 Recovered COVID-19 Male Patients: A Perspective and Urogenital Evaluation. *Andrology*, **9**, 99-106. <https://doi.org/10.1111/andr.12939>