

孕妇血清 L-精氨酸水平检测对妊高症的预测价值分析*

汪海瑛¹, 杨金光¹, 李红霞² (1. 安康市中心医院产科, 陕西安康 725000;
2. 延安大学附属医院妇科, 陕西延安 716000)

摘要:目的 评估血清 L-精氨酸的浓度在预测妊娠期高血压症(pregnancy induced hypertension, PIH)发展中是否起到作用, 分析其作为临床预测指标的有效性。方法 研究共纳入 186 例妊娠期孕妇, 出现妊娠期高血压症(PIH)的孕妇为实验组, 健康孕妇为对照组, 对其进行回顾性调查研究, 对比健康孕妇和妊娠期高血压症孕妇(PIH)在妊娠期不同阶段血清 L-精氨酸以及脐带血血清 L-精氨酸的浓度, 分析血清 L-精氨酸和脐带血血清 L-精氨酸在妊娠期高血压发展中的诊断效能。结果 实验组和对照组受试者在年龄($\chi^2=2.426, P=0.119; t=1.218, P=0.229$)和妊娠前吸烟($\chi^2=2.088, P=0.148$)方面差异无统计学意义, 但两组患者的 BMI($\chi^2=8.772, P=0.003$)和孕产次($\chi^2=6.083, P=0.014$)差异有统计学意义。两组受试者妊娠不同阶段的血清 L-精氨酸的浓度差异无统计学意义, 且脐带血血清 L-精氨酸的浓度差异也无统计学意义。孕产次不同的受试者, 脐带血血清 L-精氨酸的浓度差异有统计学意义, 年龄, BMI 和以及是否吸烟等特征不同的受试者, 血清 L-精氨酸浓度和脐带血血清 L-精氨酸浓度无显著差异。血清 L-精氨酸浓度和脐带血血清 L-精氨酸浓度的 ROC 曲线分析结果显示, 其对妊娠期高血压的诊断效能较低。结论 妊娠期孕妇 L-精氨酸水平与 PIH 的发展与 BMI 和孕产次存在相关性。但由于样本量限制, L-精氨酸对 PIH 的诊断效能分析还需要更进一步研究确定。

关键词:妊高症; 血清 L-精氨酸; 妊娠期; ROC 曲线

中图分类号: R714.246; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)04-052-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.04.015

Predictive Value of Detecting Serum L-Arginine Levels in Pregnant Woman with PIH

WANG Hai-ying¹, YANG Jin-guang¹, LI Hong-xia² (1. Department of Obstetrical,
Ankang City Central Hospital, Shaanxi Ankang 725000, China; 2. Department of Gynecology,
Affiliated Hospital of Yan'an University, Shaanxi Yan'an 716000, China)

Abstract: Objective The evaluate action of serum L-arginine levels for predicting development of pregnant women with PIH, and analyze its effectiveness as clinical predictor. **Methods** Collecting 186 patients was performed a retrospective study. The PIH pregnant women was the experiment group, and the health pregnant women was the control group. In order to analyse the effect, the levels of L-arginine were measured in the early, middle and late period of pregnant women. Compared with the serum L-arginine in different groups with χ^2 -test and t -test based on data type. **Results** Experimental group and control group subjects in age ($\chi^2=2.426, P=0.119; t=1.218, P=0.229$) and smoking before pregnancy ($\chi^2=2.088, P=0.148$), there was no significant differences, but the two groups of patients with BMI ($\chi^2=8.772, P=0.003$) and parity ($\chi^2=6.083, P=0.014$) was statistically. In different stages of pregnancy, the concentration of serum L-arginine had no statistical differences, and in the concentration of umbilical cord blood, serum L-arginine also had no statistical difference. There was a statistical differences in the serum L-arginine concentration of the cord blood for different number of pregnancies, but the concentrations of L-arginine in cord blood and in serum L-arginine. There were no significant difference in age, BMI and smoking pregnant. According to ROC curve analysis, for the diagnostic of concentration in serum L-arginine and in umbilical cord blood, the results indicate low efficiency to the diagnosis of pregnancy hypertension during pregnancy. **Conclusion** L-arginine level and the development of PIH and body mass index and maternal correlation for the pregnant women. Because the sample size limitations, L-arginine in the diagnosis of PIH also needs to be further research to determine the effectiveness of predicting.

Keywords: pregnancy induced hypertension (PIH); serum L-arginine; gestation; ROC curve

L-精氨酸(L-arginine)^[1,2]是一种重要的必需氨基酸,是一氧化氮(NO)转化过程中的关键因素,在人体内 NO 循环中起着非常重要的作用。NO 具有软化和扩张血管,降低血小板敏感度的重要作用,是最重要的血管信号分子之一,研究认为

NO 具有改善氧化应激和抗氧化能力,所以 L-精氨酸在心脑血管疾病的治疗和预防中的作用已经越来越受重视。妊娠高血压^[3,4](pregnancy induced hypertension, PIH),简称妊高症,主要受子宫胎盘缺血,免疫遗传以及前列腺素缺乏因素影响,被认

* 基金项目:陕西省教育厅自然科学研究项目,编号 2013JK0782。

作者简介:汪海瑛(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:妇产科常见病的研究, E-mail: wanghaiying19834@126.com。

为和血管内皮细胞障碍相关,血管内皮细胞能够增强内皮素的形成,活性氧和增加血管紧张素Ⅱ的敏感性,促使血管舒张,而血管内皮细胞障碍将降低NO和环前列腺素等血管舒张因子在人体内的转化。研究调查^[5]表明在怀孕期间补充L-精氨酸和抗氧化维生素将减少子痫的发生率,也有报道^[6]认为L-精氨酸可以用来治疗PIH病史或首次PIH孕妇。因此,血清L-精氨酸(serum L-arginine)水平可作为预测指标在妊娠期预测PIH的发展,但国内对这方面的研究较少^[7]。因此,我们对正常怀孕的孕妇和妊娠期高血压孕妇L-精氨酸水平的变化进行了分析,同时对脐带血的L-精氨酸浓度也进行测定分析,评估分析L-精氨酸浓度与妊高症的关系,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2013年1月~2015年6月间安康市中心医院接收的妇产科妊娠期患者。纳入标准:选取我院妇产科进行检查的妊娠期孕妇,且孕妇自13周妊娠期至分娩均在我院进行检查和治疗,基于排除标准筛选,排除标准:孕妇具有高血压,既往子痫前期病史,子痫前期家族史,心脏病,糖尿病,羊水过少,中风以及肾脏失调等症状的患者,共计186例患者符合纳入标准。全部妊娠期没有任何并发症,且分娩出健康新生儿的孕妇被定义为对照组($n=132$)。孕妇在妊娠期间出现高血压,140/90 mmHg以上,或24 h尿液样本中蛋白质大于300 mg,则为实验组($n=54$)。所有研究对象或患者家属知情并同意本研究;经我院伦理道德委员会审核通过。

1.2 试剂和仪器 欧姆龙智能管理血压计,酶联免疫试剂盒(上海酶联生物科技有限公司);1612-1型高速离心机(上海医疗器械集团有限公司);5418型高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司)。

1.3 方法 采血及其血清分离,所有受试者在签署同意后第二日早晨空腹抽取静脉血5 ml。在妊娠早期(11.3 ± 1.3 周),妊娠中期(25.4 ± 1.3 周)和妊娠后期(37.4 ± 0.4 周),同样各抽取静脉血5 ml。脐带血样本在产房分娩后获取。在血样采集24 h后进行血清分离,离心后取血清置于 -80°C 冷藏。

血清L-精氨酸浓度定量测定是严格根据L-精氨酸酶联免疫试剂盒使用说明操作。本研究浓度的测量是由专业测试人员在重复测定结果。在测定中含量的变异度(CV) $<6\%$,并且通过对照确定了准确性,孕妇的血压(妊娠期16周后每月测量一次,每次测量两次,间隔6 h,取平均值)和尿蛋白(妊娠期16周后每月测量一次)。

记录统计所有受试者和新生儿的基本信息,包括孕妇年龄、孕妇状态(身体质量指数和吸烟)、怀孕产次和病史等信息。新生儿基本信息包括分娩方式、胎龄、性别、出生体重等,且在出生后对新生儿进行1 min和5 min阿普伽评分等。

1.4 统计学分析 所有数据均用SPSS 19.0软件进行统计分析,连续数据使用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,利用独立样本 t 检验对实验组和对照组的计量数据进行对比分析,利用单因素方差分析(S-N-K)对实验组患者血清中TSH浓度进行对比分析,对于分类数据,使用 χ^2 检验或Fisher精确检验分析计算。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 基本特征比较 见表1。根据纳入标准,186例患者符合纳入标准。其中实验组54例,对照组132例,对于两组孕妇的基本特征分析结果显示,两组患者在年龄和妊娠前吸烟方面差异无统计学意义,但两组患者的BMI和孕产次差异存在统计学意义。

表1 正常组和PIH组的基本特征对比

特 征	对照($n=132, \%$)	实验($n=54, \%$)	t 或 χ^2	P值
年龄(岁)	>30	28(51.90)	2.426	0.119
	≤ 30	26(48.10)		
	平均	29 ± 3.3	1.218	0.229
BMI(kg/m^2)	>25	30(55.60)	8.772	0.003
	≤ 25	24(44.40)		
孕产次(次)	>1	45(83.30)	6.083	0.014
	≤ 1	9(16.70)		
妊娠前吸烟	是	12(22.20)	2.088	0.148
	否	42(77.80)		

备注: $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.2 实验组和对照组孕妇与新生儿临床特征分析

见表2。

表2 孕妇和新生儿临床特征分析

项目	对照组(n=132)	实验组(n=54)	t或 χ^2	P值
孕妇舒张压(mmHg)	118.5±8.95	147.9±9.38	8.367	<0.001
孕妇收缩压(mmHg)	66.9±6.38	91.6±4.16	6.581	<0.001
孕龄(周)	39.4±1.24	39.8±1.38	0.986	0.328
出生体重(g)	546±14.32	597±15.34	1.023	0.311
新生儿性别(男/女)	76/56	34/20	0.460	0.498
1min apgar 评分	8.6±1.54	8.7±1.02	0.564	0.575
5min apgar 评分	9.5±0.24	9.4±0.35	0.486	0.629
脐动脉血 pH	7.29±0.15	7.25±0.09	0.762	0.449
脐动脉血 BE	-2.6±0.95	-2.3±0.87	0.834	0.408

备注: $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

研究表明,实验组和对照组孕妇舒张压和收缩压存在极显著差异($P<0.001$),其他临床特征差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 血清 L-精氨酸测定结果分析 见表3。实验组和对照组孕妇在妊娠早期、中期、后期以及脐带血的 L-精氨酸浓度不存在统计学差异。

为进一步研究分析,我们基于孕妇基本特征分类,对比实验组和对照组孕妇血清 L-精氨酸含量差异,结果显示对于脐带血血清 L-精氨酸浓度,两组患者不同孕产次间均存在显著差异,对于其他因素,孕妇血清 L-精氨酸和脐带血血清 L-精氨酸浓度差异均无统计学意义。

表3 不同组孕妇血清 L-精氨酸浓度差异分析

特征		孕妇血清 L-精氨酸				脐带血血清 L-精氨酸			
		实验组	对照组	t值	P值	实验组	对照组	t值	P值
年龄(岁)	>30	87.5±9.8 ^a	89.4±9.5 ^a	0.56	0.57	87.2±8.3 ^a	86.5±9.8 ^a	0.24	0.81
	≤30	85.6±8.6 ^a	86.3±8.6 ^a	0.28	0.78	84.4±8.7 ^a	85.2±8.5 ^a	0.15	0.88
BMI(kg/m ²)	>23	88.3±6.7 ^a	90.4±7.5 ^a	0.51	0.61	91.4±9.2 ^a	88.4±9.1 ^a	0.62	0.54
	≤23	85.9±7.2 ^a	87.2±6.9 ^a	0.48	0.63	86.3±8.4 ^a	84.3±7.8 ^a	0.53	0.60
孕产次(次)	>1	87.3±8.1 ^a	90.2±9.3 ^a	0.63	0.53	81.9±5.2 ^a	81.4±6.3 ^a	0.12	0.90
	≤1	84.2±8.8 ^a	86.6±8.3 ^a	0.37	0.71	88.9±6.3 ^b	89.3±5.8 ^b	0.28	0.78
妊娠前吸烟	是	87.1±6.8 ^a	85.2±7.2 ^a	0.58	0.56	84.9±7.3 ^a	84.2±9.2 ^a	0.16	0.87
	否	89.9±8.9 ^a	89.4±9.2 ^a	0.19	0.85	88.4±6.4 ^a	89.3±6.3 ^a	0.58	0.56

备注:字母 a 和 b 表示,对于同一组孕妇,实验组或者对照组,不同的基本特征下孕妇血清 L-精氨酸差异,采用 t 检验分析,相同字母表示差异无统计学意义,反之字母不同则表示存在统计学差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2.4 ROC 曲线分析 见图1。

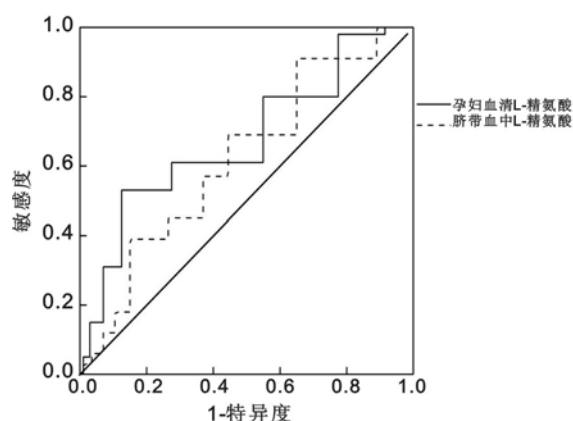


图1 L-精氨酸诊断怀孕期间妊高症发展的 ROC 曲线

孕妇血清 L-精氨酸的 ROC 曲线下的面积值 AUC 为 0.62,其 95%置信区间为 0.139~0.915,敏感度和特异度为 73%和 48%。脐带血中 L-精氨酸的 ROC 曲线下的面积值 AUC 为 0.61,其 95%置信区间为 0.538~0.915,敏感度和特异度为 64%和 52%。

3 讨论 本研究中,妊娠早期血清 L-精氨酸的平均值不受年龄、体重指数、怀孕前习惯如吸烟和孕产次的影响,大约为 86.7 $\mu\text{mol/L}$,之前有研究^[8]显示妊娠早期 L-精氨酸含量与 BMI 也不存在统计学差异,但是吸烟会显著影响男性的血清 L-精氨酸含量,大部分结果与本研究相似,且本研究妊娠早期血清 L-精氨酸浓度与之前研究相似,不同部分可能与性别、烟龄等存在一定的关系,且本研究未对受试者的烟龄进行分类统计。对于 L-精氨酸

含量随着妊娠时间的变化规律,我们目前也无法完全解释,妊娠早期到中期产妇的L-精氨酸水平的减少可能是由于胎儿的消耗或血管舒张的一氧化氮的需求增加,引起L-精氨酸的消耗和降解。研究表明^[9],在妊娠期一氧化氮的产生有可能减少L-精氨酸,客观上这一趋势可能与妊娠中后期子痫前期的发病有关。

PIH孕妇的脐带血L-精氨酸浓度比正常孕妇的低,这与之前的研究结果相似^[10]。此外,研究结果显示初产孕妇的脐带血L-精氨酸水平明显的低于经产妇,这主要是由于初产孕妇的胎盘精氨酸酶的表达较多,因此孕妇脐带血的L-精氨酸浓度较低。研究认为^[11],婴儿在子宫内接触妊娠高血压疾病,经常会遗传到心脑血管疾病,包括高血压,脐带血L-精氨酸的水平可能有一定的因素。

与之前研究一致,本研究表明新生儿出生时的胎龄、出生体重和胎盘重量没有明显受到妊娠期孕妇血清L-精氨酸浓度的影响^[12]。通过1 min和5 min apgar评分和脐动脉pH值的分析比较,在妊娠期L-精氨酸浓度值较小的孕妇其新生儿的健康程度高于L-精氨酸浓度值高的产妇的新生儿。此外,L-精氨酸浓度较小的产妇的新生儿的1 min apgar评分显著高于L-精氨酸较高的新生儿。但是脐带血清L-精氨酸的浓度低与1 min apgar分数值间并不存在显著统计学关系,所以,不能确定妊娠期L-精氨酸水平与1 min apgar分数的变化或脐动脉的pH值有关。因此,具体阐明新生儿的健康与产妇L-精氨酸和脐带血L-精氨酸之间的关系,仍需要大量的数据和研究更大范围的预测分析。

对妊娠期高血压产妇与正常产妇的血清L-精氨酸水平进行分析发现^[10,13],在妊娠期L-精氨酸水平降低,有助于减少子痫前期,早产或流产的情况,因此,在妊娠早期血清L-精氨酸浓度低可能与产科并发症有关,但是由于本研究中实验组患者人数较少,发生并发症的患者人数更少,无法进行有效的数理统计分析。相较于高水平的L-精氨酸浓度,较低的血清L-精氨酸水平妊娠周期更长,因此脐带血清L-精氨酸的浓度也可以用于分析早产儿。在我们的研究中几乎所有的样本来自正常怀孕,这就导致了局限性的存在。大量来自早产或小于妊娠年龄的婴儿的数据可能有助于阐明L-精氨酸浓度对于婴儿出生时的影响。此外,PIH患者的数量也在目前的研究中有限。本研究通过ROC曲线计算的截断值为65 $\mu\text{mol/L}$,但受试者L-精氨酸浓度低于65 $\mu\text{mol/L}$ 的人数,在分析统计时样本较小($n=9$)。分析大量的妊娠期高血压患者可能

会为预测PIH的发展提供一个更精确的截断值^[14]。

总之,孕妇血清和脐带血的L-精氨酸水平在PIH和正常受试者中不存在统计学差异,孕妇L-精氨酸水平从妊娠早期到中期是下降的,且妊娠期孕妇L-精氨酸不受孕妇年龄或是否吸烟的影响。新生儿出生体重、性别也不受母体或胎儿L-精氨酸值的影响。然而,在妊娠早期孕妇L-精氨酸水平与PIH的发展和体重指数($\text{BMI}>25\text{ kg/m}^2$)和孕产次存在相关性。但L-精氨酸的诊断效能分析还需要更多的进一步研究确定。

参考文献:

- [1] Roberts BW, Mitchell J, Kilgannon JH, et al. Nitric oxide donor agents for the treatment of ischemia/reperfusion injury in human subjects: a systematic review[J]. Shock, 2013, 39(3): 229-239.
- [2] Khalil A, Hardman L, O'Brien P. The role of arginine, homoarginine and nitric oxide in pregnancy[J]. Amino Acids, 2015, 47(9): 1715-1727.
- [3] Kintiraki E, Papakatsika S, Kotronis G, et al. Pregnancy-induced hypertension[J]. Hormones (Athens Greece), 2015, 14(2): 211-223.
- [4] 潘秀林, 朱玩秀. 妊高症患者血清CysC, HCY及mALB联合检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(3): 145-146, 150.
Pan XL, Zhu WX. Clinical significance of serum Cys C, HCY and mALB joint detection to HDCC patients [J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(3): 145-146, 150.
- [5] Hristina K, Langerholc T, Trapecar M. Novel metabolic roles of L-arginine in body energy metabolism and possible clinical applications[J]. The Journal of Nutrition, Health & Aging, 2014, 18(2): 213-218.
- [6] Tamás P, Bódis J, Sulyok E, et al. L-arginine metabolism in early-onset and late-onset pre-eclamptic pregnancies[J]. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2013, 73(5): 436-443.
- [7] 王忠民, 汪洁萍, 叶萍. L-精氨酸对妊高征的治疗作用及其机制的探讨[J]. 微循环学杂志, 2004, 14(1): 31-33.
Wang ZM, Wang JP, Ye Ping. Effect and mechanism of L-Arginine in treating pregnancy induced hypertension syndrome[J]. Chinese Journal of Microcirculation, 2004, 14(1): 31-33.
- [8] Sobczak A, Prokopowicz A, Radek M, et al. Tobacco smoking decreases plasma concentration of the emerging cardiovascular risk marker, L-homoarginine[J]. Circulation Journal, 2014, 78(5): 1254-1258.
- [9] Dorniak-Wall T, Grivell RM, Dekker GA, et al. The role of L-arginine in the prevention and treatment of pre-eclampsia: a systematic review of randomised trials[J]. Journal of Human Hypertension, 2014, 28

- (4);230-235.
- [10] Pimentel AM, Pereira NR, Costa CA, et al. L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with pre-eclampsia[J]. *Hypertension Research*, 2013, 36(9):783-788.
- [11] Herrera-Garcia G, Contag S. Maternal preeclampsia and risk for cardiovascular disease in offspring[J]. *Current Hypertension Reports*, 2014, 16(9):475.
- [12] Bener A, Saleh NM. The impact of socio-economic, lifestyle habits, and obesity in developing of pregnancy-induced hypertension in fast-growing country: global comparisons[J]. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 2012, 40(1):52-57.
- [13] Khalil AA, Tsikas D, Akolekar R, et al. Asymmetric dimethylarginine, arginine and homoarginine at 11-13 weeks' gestation and preeclampsia: a case-control study[J]. *Journal of Human Hypertension*, 2013, 27(1):38-43.
- [14] 顾益凤, 朱自力, 张金业, 等. 利用 ROC 曲线选择血清 HE-4 对卵巢癌的最佳诊断界点[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(4):141-143.
- Gu YF, Zhu ZL, Zhang JY, et al. Selecting the best cut-off point of serum HE-4 in ovarian cancer by ROC curve[J]. *J Mod Lab Med*, 2015, 30(4):141-143.

收稿日期:2017-03-17

修回日期:2017-04-28

(上接 51 页)外周血 CTCs 含量与上皮性卵巢癌患者的年龄、组织学类型、病理分化程度、腹腔积液量、肿块大小以及有无淋巴结转移无关(均 $P > 0.05$),而与肿瘤的国际妇产科联盟(FIGO)分期和远处转移有关(均 $P < 0.05$)。

3 讨论 CTCs 是指来源于肿瘤原发灶或转移灶,自发或因诊疗操作释放进入外周血循环的肿瘤细胞(非血液来源)^[5]。是肿瘤进展的早期事件,与肿瘤的转移、复发关系密切,对多种恶性肿瘤的早期筛查、疗效评价、转移复发监测和预后判断都具有特定的临床价值^[6]。CellSearch 系统是通过美国食品和药物管理局(FDA)的审核,主要应用于乳腺癌等患者外周血 CTCs 的检测^[7]。而流式细胞术是一种可快速、高效地对细胞进行分析的技术,它可利用抗肿瘤细胞表面单克隆抗体结合荧光物质使肿瘤细胞染色,然后进行分析。是当前作为肿瘤细胞学研究领域的一线仪器,广泛应用于临床。EpCAM 是一种参加细胞间黏附的细胞表面分子,几乎在所有的上皮性肿瘤中都有高表达,国内外也有一些关于 EpCAM 作为循环肿瘤细胞检测的临床研究报告。本研究采用免疫磁珠为基础的阴性筛选结合流式细胞术,检测上皮性卵巢癌患者外周血中的 CTCs,结果显示外周血 CTCs 检测在诊断上皮性卵巢癌的灵敏度、特异度和阳性预测值分别为 55.4%, 96.8% 和 97.3%, ROC 曲线下面积(AUC) > 0.8 ,具有较高的诊断准确性,其中灵敏度不尽人意,可能与肿瘤细胞脱落入血过程中出现凋亡、抗原表达减弱和为上皮-间质细胞转换(Epithelial mesenchymal transitions, EMT)等有关,但 CTCs 在诊断方面还是体现出一定的临床应用价值。外周血 CTCs 含量与上皮性卵巢癌患者的临床 FIGO 分期(I + II, III + IV)和远处转移有关,提示其与上皮性卵巢癌的临床进展密切相

关,动态检测患者 CTCs,有利于及早发现转移、及时评估患者预后,为患者合理化及个体化治疗方案提供依据。

总之,CTCs 检测的临床应用仍处于起步阶段,也存在着一些分歧,但不可否认其有着很好的临床应用前景和研究价值,对上皮性卵巢癌的诊断有一定的价值,与 FIGO 分期、存在远处转移相关。

参考文献:

- [1] 郑福利,张颖,王建.血清 S100A6 检测对卵巢上皮性癌的诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(5):22-23, 27.
- Zheng FL, Zhang Y, Wang J. Study on diagnostic value of detecting serum s100A6 in the epithelial ovarian carcinoma[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2015, 30(5):22-23, 27.
- [2] Jenks S. Setting the bar higher for ovarian cancer survival[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(1):dju037.
- [3] Ashworth T. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death[J]. *Aust Med J*, 1869(14):146-149.
- [4] Weissenstein U, Schumann A, Reif M, et al. Detection of circulating tumor cells in blood of metastatic breast cancer patients using a combination of cytokeratin and EpCAM antibodies[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(1):206.
- [5] Liu MC, Shields PG, Warren RD, et al. Circulating tumor cells: a useful predictor of treatment efficacy in metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31):5153-5159.
- [6] Krebs MG, Sloane R, Priest L, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non small-cell-lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12):1556-1563.
- [7] Mego M, Gao H, Cohen EN, et al. Circulating tumor cells (CTC) are associated with defects in adaptive immunity in patients with inflammatory breast cancer[J]. *Journal of Cancer*, 2016, 7(9):1095-1104.

收稿日期:2017-01-24

修回日期:2017-03-21