

子宫内膜癌患者术前血清 apo AI 和 Apelin 水平检测对预测淋巴脉管间隙浸润风险的价值研究

梁燕茹¹, 郑瑜¹, 李倩² (1. 石家庄市妇幼保健院妇产科, 石家庄 050000;
2. 保定市妇幼保健院妇产科, 河北保定 071000)

摘要: 目的 分析子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)患者术前血清载脂蛋白 AI (apolipoprotein A1, apo AI) 和 Apelin 水平检测对预测子宫内膜癌淋巴结脉管间隙浸润(lymph vascular space invasion, LVSI) 风险的价值。方法 选取 2020 年 2 月~2022 年 6 月石家庄市妇幼保健院 97 例 EC 患者为研究对象, 统计 EC 患者 LVSI 发生情况并比较不同结果患者的一般资料, 采用 Logistic 回归分析 EC 患者 LVSI 风险的影响因素, 采用 ROC 分析术前血清 apo AI 和 Apelin 水平评估 EC 患者 LVSI 风险的价值, 绘制决策曲线分析术前血清 apo AI 和 Apelin 水平评估 EC 患者 LVSI 风险的净受益率, 比较血清 apo AI 和 Apelin 术前不同表达水平的患者 LVSI 发生情况。结果 97 例 EC 患者中 LVSI 阴性和阳性分别为 69 例和 28 例; Logistic 回归分析显示, 肿瘤 ≥ 2 cm、非子宫内膜样腺癌、低分化、肌层浸润 $\geq 1/2$ 和血清 Apelin 水平升高是 EC 患者 LVSI 阳性的独立危险因素, 血清 apo AI 升高是 LVSI 阳性的保护因素($t/\chi^2=6.592, 8.686, 4.697, 9.098, 4.001, 2.738$ 均 $P < 0.05$); ROC 曲线分析显示术前血清 apo AI, Apelin 联合检测评估 EC 患者 LVSI 风险的 AUC 值为 0.801, 高于二者单独评估的 AUC 值($P < 0.001$); 决策曲线分析显示当风险阈值为 0~0.55 时, 术前血清 apo AI, Apelin 联合检测的净受益率大于单独检测。结论 术前血清 apo AI, Apelin 水平变化对评估 EC 患者 LVSI 风险具有一定预测价值。低水平 apo AI 与高水平 Apelin 表明患者 LVSI 风险较高。

关键词: 子宫内膜癌; 载脂蛋白 AI; Apelin; 淋巴脉管间隙浸润

中图分类号: R737.33; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 05-053-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.010

Value of Preoperative Serum Apo AI and Apelin Levels in Predicting the Risk of Lymph Node Vascular Space Infiltration in Patients with Endometrial Cancer

LIANG Yanru¹, ZHENG Yu¹, LI Qian² (1. Department of Obstetrics and Gynecology, Shijiazhuang Maternal and Child Health Care Hospital, Shijiazhuang 050000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Baoding Maternal and Child Health Care Hospital, Hebei Baoding 071000, China)

Abstract: Objective To analyze the preoperative serum apolipoprotein AI (apo AI) levels in patients with endometrial cancer(EC), and the value of testing Apelin levels in predicting the risk of lymphatic vessel infiltration(LVSI) in endometrial cancer. **Methods** 97 cases of EC patients in the Shijiazhuang Maternal and Child Health Care Hospital from February 2020 to June 2022 were selected as the study group, and 97 cases of endometrium patients with proliferative stage were selected as the control group. Preoperative serum apo AI and Apelin levels were compared between the two groups, and the results of LVSI in EC patients were statistically analyzed and the general data of patients with different results were compared. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of LVSI risk in EC patients, ROC was used to analyze the value of preoperative serum apo AI and Apelin levels in evaluating LVSI risk in EC patients, and a decision curve was drawn to analyze the net benefit rate of preoperative serum apo AI and Apelin levels in evaluating LVSI risk in EC patients. The occurrence of LVSI in patients with different expression levels of serum apo AI and Apelin before operation was compared. **Results** Among 97 EC patients, 69 cases were negative and 28 cases were positive for LVSI. The proportion number of LVSI of ≥ 2 cm, non-endometrioid adenocarcinoma, poorly differentiated, and myoinfiltration patients with muscle infiltration $\geq 1/2$ in LVSI-positive patients was higher than that in LVSI-negative patients, the preoperative serum apo AI level was lower than that in LVSI-negative patients, and the Apelin level was higher than that in LVSI-negative patients($t/\chi^2=6.592, 8.686, 4.697, 9.098, 4.001, 2.738$, all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC value of apo AI and

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20200277): 术前血清因子预测子宫内膜癌 LVSI 风险的价值研究。

作者简介: 梁燕茹(1987-), 女, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 子宫内膜癌的诊治工作, E-mail: liangyanru87@sina.com。

Apelin combined preoperative serum in the assessment of LVSI risk in EC patients was 0.801, which was higher than the AUC value of APO AI and Apelin alone ($P < 0.001$). Decision curve analysis showed that when the risk threshold was 0 ~ 0.55, the net benefit rate of preoperative serum apo AI and Apelin combined detection was greater than that of single detection. **Conclusion** Preoperative changes in serum apo AI and Apelin levels are predictive of LVSI risk in EC patients. Low levels of apo AI and high levels of Apelin indicate high risk of LVSI in EC patients.

Keywords: endometrial cancer; apolipoprotein AI; apelin; lymph vascular space invasion

子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC) 主要病理特征为子宫内膜量增多, 镜下可见腺体数量及大小明显增加、形态异常, 多发于绝经后女性, 近年来患者群体有年轻化趋势。EC 可直接改变子宫内膜形态及内环境, 且多伴有异常子宫出血, 威胁其他器官安全, 影响患者身心健康。子宫切除术联合淋巴结切除术是治疗 EC 的重要方案, 但术后淋巴管间隙浸润 (lymph vascular space invasion, LVSI) 是影响患者淋巴结转移的独立因素, 已有研究^[1]证实存在 LVSI 的 EC 患者术后淋巴结转移风险较高。因此, 通过寻找可预测 EC 患者 LVSI 风险的指标以指导临床方案制定具有一定价值。载脂蛋白 AI (apolipoprotein AI, apo AI) 是高密度脂蛋白主要成分, 具有促进脂质代谢、胆固醇运输的作用, 近年来有研究^[2-3]将其作为肿瘤诊断标志物, 指出其水平异常降低是恶性肿瘤患者预后不佳的重要因素。Apelin 由脂肪细胞分泌, 是一种新型脂肪因子, 广泛存在于中枢神经、心血管、肺、肾等器官或组织中, 可调控代谢平衡、能量生成, 且对调控内环境稳定有一定影响, 其异常表达可导致代谢性疾病^[4-5], 关于其在肿瘤增殖中的作用机制是近年来研究热点。目前临床中关于 apo AI, Apelin 与 EC 关系的相关文献较少, 且是否与 LVSI 有关尚未见研究报道。本研究选取石家庄市妇幼保健院 EC 患者, 探究血清 apo AI, Apelin 水平预测 EC 患者 LVSI 风险的价值, 旨在为临床提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 2 月 ~ 2022 年 6 月石家庄市妇幼保健院妇产科 EC 患者 97 例为研究组。纳入标准: 符合 EC 诊断标准^[6], 均经病理学检查确诊, 且均于石家庄市妇幼保健院行子宫切除术, 手术前后病理检查结果一致。排除标准: ①术前经放化疗干预; ②并发其他恶性肿瘤; ③近期服用激素类药物。年龄 48 ~ 62 (55.38 ± 3.27) 岁; 体质指数 19.4 ~ 28.6 (24.67 ± 2.31) kg/m^2 ; 绝经 70 例。本研究经石家庄市妇幼保健院伦理委员会审批通过。

1.2 仪器与试剂 血清 apo AI 检测试剂盒 (美国 Abcam 公司), 血清 Apelin 检测试剂盒 (上海科艾博生物技术有限公司), DAKO Omnis 全自动免疫组化染色机 (赛默飞世尔)。

1.3 方法

1.3.1 血清 apo AI, Apelin 检测: 入院 24 h 内采集空腹静脉血 4 ml, 室温静置 2 h, 转速 3 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, -80°C 保存, 采用免疫荧光法检测血清 apo AI 水平; 酶联免疫法检测血清 Apelin 水平, 具体操作严格按照试剂说明书进行。

1.3.2 LVSI 评估: 采用免疫组织化学法, 取病理标本切片后由石家庄市妇幼保健院 2 名经验丰富的病理科医师进行盲检, 并判定结果, 若判定结果不明确则组织其他病理医师讨论, 直至意见一致。LVSI 三级评估: 弥漫性 LVSI: 周围存在多病灶或喷雾样 LVSI; 局灶性 LVSI: 单个 LVSI 病灶; 不存在 LVSI。其中弥漫性 LVSI, 局灶性 LVSI 均定义为 LVSI 阳性, 不存在 LVSI 定义为 LVSI 阴性。

1.4 统计学分析 通过 SPSS22.0 处理数据, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 t 检验; 计数资料以 n (%) 表示, 采用 χ^2 检验; 采用 Logistic 回归分析 EC 患者 LVSI 风险的影响因素; 采用 ROC 分析术前血清 apo AI, Apelin 水平评估 EC 患者 LVSI 风险的价值, 获取曲线下面积 (area under curve, AUC)、95% 置信区间 (95%CI)、敏感度、特异度、Youden 指数及 cut-off 值, 不同方案间曲线下面积比较采用 MedCalc 软件分析, 进行 DeLong 检验, 联合检测实施 Logistic 二元回归拟合, 返回预测概率 $\text{logit}(p)$, 将其作为独立检验变量, 其中 AUC 值 > 0.7 表明价值较高; 采用 R 语言 4.2.1 软件 Decision Curve 包, 以风险阈值为横坐标、净收益率为纵坐标绘制决策曲线, 分析术前血清 apo AI, Apelin 水平评估 EC 患者 LVSI 风险的净受益率。检验标准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 EC 患者 LVSI 结果及一般资料比较 见表 1。97 例 EC 患者中 LVSI 阴性 69 例, 阳性 28 例。LVSI 阳性患者肿瘤 ≥ 2 cm, 非子宫内膜样腺癌、低分化、肌层浸润 $\geq 1/2$ 的比例多于 LVSI 阴性患者, 术前血清 apo AI 水平低于阴性患者, Apelin 水平高于阴性患者 (均 $P < 0.05$)。

2.2 EC 患者 LVSI 风险的影响因素分析 见表 2。EC 患者 LVSI 结果为因变量 (赋值: 阴性 = 0, 阳性 = 1), 以 LVSI 阳性患者肿瘤大小、病理类型、分化程度、肌层浸润程度、血清 apo AI, Apelin 水

平为自变量，采用 Logistic 回归分析，结果显示，肿瘤 $\geq 2\text{cm}$ 、非子宫内膜样腺癌、低分化、肌层浸润 $\geq 1/2$ ，血清 Apelin 水平升高是 EC 患者 LVSI 阳性的独立危险因素，血清 apo AI 升高是 LVSI 阳性的保护因素（均 $P < 0.05$ ）。

表 1 不同 LVSI 结果的 EC 患者一般资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

类 别		阳性 ($n=28$)	阴性 ($n=69$)	χ^2	P
年龄 (岁)	≥ 55	11 (39.29)	29 (42.03)	0.062	0.804
	< 55	17 (60.71)	40 (57.97)		
体质量指数 (kg/m^2)	≥ 25	10 (35.71)	30 (43.48)	0.496	0.482
	< 25	18 (64.29)	39 (56.52)		
绝经	是	21 (75.00)	49 (71.01)	0.158	0.692
	否	7 (25.00)	20 (28.99)		
流产史	有	8 (28.57)	13 (18.84)	1.112	0.292
	无	20 (71.43)	56 (81.16)		
并发症	糖尿病	6 (21.43)	4 (5.80)	3.709	0.054
	高血压	4 (14.29)	2 (2.90)	2.705	0.100
	高血脂	3 (10.71)	1 (1.45)	2.299	0.130
肿瘤大小 (cm)	≥ 2	19 (67.86)	27 (39.13)	6.592	0.010
	< 2	9 (32.14)	42 (60.87)		
病理类型	子宫内膜样腺癌	18 (64.29)	63 (91.30)	8.686	0.003
	非子宫内膜样腺癌	10 (35.71)	6 (8.70)		
分化程度	高、中分化	12 (42.86)	46 (66.67)	4.697	0.030
	低分化	16 (57.14)	23 (33.33)		
子宫颈间质浸润	有	6 (21.43)	4 (5.80)	3.709	0.054
	无	22 (78.57)	65 (94.20)		
肌层浸润深度	$\geq 1/2$	20 (71.43)	26 (37.68)	9.098	0.003
	$< 1/2$	8 (28.57)	43 (62.32)		
卵泡刺激素 (U/L)		4.86 ± 1.03	4.93 ± 0.99	0.312	0.756
促性腺激素 (U/L)		4.43 ± 0.95	4.29 ± 0.91	0.678	0.499
雌二醇 (pmol/L)		295.37 ± 61.04	310.52 ± 66.49	1.045	0.299
apo AI (g/L)		0.83 ± 0.19	0.96 ± 0.22	2.738	0.007
Apelin ($\mu\text{g}/\text{L}$)		440.76 ± 60.37	387.89 ± 58.42	4.001	< 0.001

表 2 EC 患者 LVSI 风险的影响因素分析

类 别	赋值	β	SE	Wald χ^2	OR	P	95%CI
肿瘤大小	$< 2\text{cm}=1$, $\geq 2\text{cm}=2$	0.909	0.418	4.733	2.483	0.039	1.435 ~ 4.296
病理类型	子宫内膜样腺癌 =0, 非子宫内膜样腺癌 =1	0.789	0.385	4.201	2.201	0.042	1.229 ~ 3.943
分化程度	高、中分化 =1, 低分化 =2	1.113	0.469	5.635	3.044	0.026	1.827 ~ 5.073
肌层浸润程度	$< 1/2=0$, $\geq 1/2=1$	1.263	0.514	6.036	3.535	0.021	2.043 ~ 6.118
apo AI	实际值	-1.164	0.403	8.346	0.312	0.013	0.103 ~ 0.946
Apelin	实际值	1.179	0.375	9.889	3.252	0.002	1.781 ~ 5.938

2.3 术前血清 apo AI, Apelin 水平评估 EC 患者 LVSI 风险的 ROC 分析 见表 3, 图 1。术前血清 apo AI, Apelin 评估 EC 患者 LVSI 风险的 AUC 值分别为 0.741, 0.712, 提示术前血清 apo AI, Apelin 评估 EC 患者 LVSI 风险具有较高价值 ($P < 0.001$)。

进一步分析显示，术前血清 apo AI, Apelin 联合检测评估 EC 患者 LVSI 风险的 AUC 值为 0.801，高于二者单独评估的 AUC 值，表明术前血清 apo AI, Apelin 联合检测评估 EC 患者 LVSI 风险具有更高价值 ($P < 0.001$)，其敏感度和特异度分别

为73.91%, 85.71%。

表3 血清 apo AI, Apelin 水平评估 EC 患者 LVSI 风险

项目	AUC	95%CI	χ^2	P	cut-off 值	Youden 指数	敏感度 (%)	特异度 (%)
apo AI	0.741	0.632 ~ 0.851	13.027	< 0.001	0.87 g/L	1.411	76.81	64.29
Apelin	0.712	0.606 ~ 0.818	12.584	< 0.001	409.58 μ g/L	1.407	47.83	92.86
联合检测	0.801	0.695 ~ 0.906	26.467	< 0.001	-	1.596	73.91	85.71

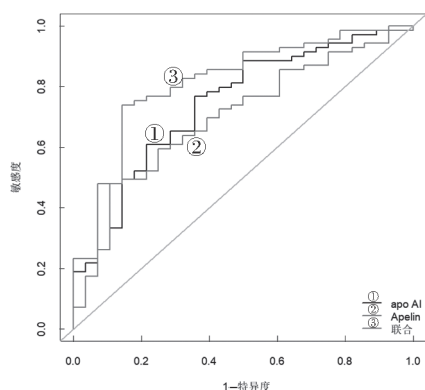


图1 术前血清 apo AI, Apelin 水平评估 EC 患者 LVSI 风险

2.4 术前血清 apo AI, Apelin 水平评估 EC 患者 LVSI 风险的决策曲线分析 见图2。以风险阈值为横坐标、以净收益率为纵坐标绘制决策曲线,结果显示,当风险阈值为0 ~ 0.6时净受益率>0,表明具有临床意义,且当风险阈值越小时净受益率越大,净受益率最大为0.3。当风险阈值为0 ~ 0.55时,术前血清 apo AI, Apelin 联合检测的净受益率大于单独检测。

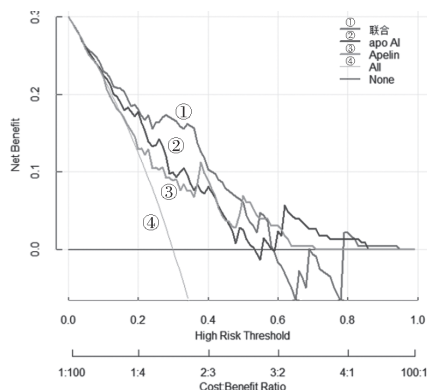


图2 术前血清 apo AI, Apelin 水平评估 EC 患者 LVSI 风险

3 讨论

淋巴脉管间隙浸润 (LVSI) 的形成过程较为复杂,肿瘤细胞突破基底膜浸润、侵袭周围组织时可能侵犯间质中的小血管、淋巴管,并在小血管、淋巴管形成同聚物,即为脉管内癌栓,若 LVSI 在淋巴管、小血管内游走或扩散至其他器官、组织时,则造成肿瘤转移。因而很多学者^[7-8]认为 LVSI 是肿瘤细胞转移的关键步骤,临床需加以重视。相关研究^[9]指出, LVSI 与 EC 淋巴结转移密切相关,且发生 LVSI 后患者复发率明显提高、生存率有所下

降。另有研究^[10-11]证实, LVSI 是 EC 患者预后的重要因素,且对患者生存期有一定影响。因此,在术前预测 EC 患者 LVSI 风险具有一定参考价值。

随着近年来对肿瘤病理机制研究的不断深入,有学者^[12]认为血清 apo AI 水平异常降低与肿瘤转移密切相关,这在肝癌、肺癌、结肠癌等肿瘤^[13-15]相关研究中得到证实。相关研究^[16]指出 apo AI 主要通过抑制肿瘤增殖活力达到抑制肿瘤增殖的目的,在此基础上,本研究进一步发现, LVSI 阳性的 EC 患者血清 apo AI 水平明显降低,在保持其他因素不变的情况下,血清 apo AI 水平变化仍是 EC 患者 LVSI 阳性的独立影响因素,表明血清 apo AI 水平降低对 EC 患者术后发生 LVSI 有促进作用。apo AI 可通过激活磷酸腺苷蛋白激酶改善葡萄糖代谢,进而加快降解 Nanog,下调肿瘤细胞活性,达到抑制肿瘤转移的目的。

Apelin 是一种新型脂肪因子,具有调控代谢平衡与内环境稳定、提高胰岛素敏感性、改善胰岛抵抗、促进外周组织脂肪酸氧化等作用,可纠正糖脂代谢平衡,其水平异常表达与多种代谢性疾病密切相关^[17]。多种代谢疾病如高血压、糖尿病、肥胖等均会提高 EC 发病风险,而 Apelin 是否与 EC 直接相关,仍需进一步相关数据证实。作为新发现的脂肪相关因子,目前关于 Apelin 的研究主要集中于肿瘤及心血管疾病领域,其对新生血管生成有促进作用^[18]。近年研究显示, Apelin 通过对宿主血管的旁分泌作用,刺激肿瘤新生血管肿瘤新生血管形态和功能成熟^[19]。这可能是 Apelin 参与 EC 发生、进展的重要机制。本研究通过 Logistic 回归分析,发现术前血清 Apelin 水平高表达是 EC 患者 LVSI 阳性的独立危险因素。但关于 Apelin 的信号转导机制尚未有权威论证,推测可能为 Apelin 通过作用于 APJ 受体参与磷酸腺苷蛋白激酶受体,且与受体结合后可激活 Gi 蛋白加快摄取葡萄糖,但其下游机制还需进一步证实。

本研究通过 ROC 曲线分析发现,术前血清 apo AI, Apelin 评估 EC 患者 LVSI 风险均具有较高价值,且二者联合检测的价值高于单独检测,提示通过检测术前血清 apo AI, Apelin 水平或可作为评估 EC 患者 LVSI 发生风险的参考指标。为进一步分析术前血清 apo AI, Apelin 预测子宫内膜癌 LVSI 风

险的价值,本研究通过绘制决策曲线进行分析,当风险阈值为0~0.55时,术前血清 apo AI, Apelin 联合检测的净受益率大于单独检测,进一步证实二者联合检测具有一定临床应用价值,这或对临床治疗方案制定有参考作用。决策曲线方法2006年提出,目前临床如何选择阈值概率仍较难达成共识,使其推广应用受到一定限制。而建立较为准确的预测模型后,决策曲线利于医生在风险与获益中选择,以实现利益最大化。

综上,EC患者术前血清 apo AI, Apelin 水平均存在异常表达,血清 apo AI 低表达、Apelin 高表达表明患者 LVSI 风险较高,通过检测二者水平对预测 LVSI 风险具有一定临床价值。但本研究受限于临床实际,无法通过进一步扩大样本量对该预测模型进行扩展性验证,研究结果可能存在一定偏倚,有待临床多中心、选取更多样本进行验证。

参考文献:

- [1] 赵昌芹,张瑞林,廖丽川.早期子宫内膜癌淋巴管间隙浸润与盆腔淋巴结转移的关系及其预后价值[J].癌症进展,2019,17(18):2176-2179.
ZHAO Changqin, ZHANG Ruilin, LIAO Lichuan. The relationship between lymphovascular space invasion and pelvic lymph node metastasis in early-stage endometrial carcinoma and the prognostic value[J]. Oncology Progress, 2019, 17(18): 2176-2179.
- [2] 方美丹,郑群,袁远.载脂蛋白 A1 与脂蛋白 a 在肺癌患者中的诊断价值[J].中国卫生检验杂志,2022,32(1):19-22,45.
FANG Meidan, ZHENG Qun, YUAN Yuan. Diagnostic value of apolipoprotein A1 and lipoprotein a in lung cancer patients[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2022, 32(1): 19-22, 45.
- [3] 沈静,杨融辉,张永超,等.载脂蛋白 A1 对多发性骨髓瘤预后的影响[J].中华血液学杂志,2020,41(8):675-679.
SHEN Jing, YANG Ronghui, ZHANG Yongchao, et al. The influence of apolipoprotein A1 on the prognosis of multiple myeloma[J]. Chinese Journal of Hematology, 2020, 41(8): 675-679.
- [4] CHENG Hai, CHEN Yuhan, LI Xueling, et al. Involvement of apelin/APJ axis in thrombogenesis in valve heart disease patients with atrial fibrillation[J]. International Heart Journal, 2019, 60(1): 145-150.
- [5] 姚希,张凯旋.血清 Apelin 和补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9 与糖尿病肾病慢性肾脏病 V 期患者血管钙化的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(9):955-958.
YAO Xi, ZHANG Kaixuan. Relationships of serum Apelin and CTRP9 with vascular calcification in patients with diabetic nephropathy chronic kidney disease stage- V [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2020, 34(9): 955-958.
- [6] 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组,中国医院协会妇产医院分会妇科肿瘤专业学组,中国优生科学协会肿瘤生殖学分会.子宫内膜浆液性癌诊治的中国专家共识(2022年版)[J].癌症进展,2022,20(9):865-874,879.
Gynecologic Oncology Group of Minimally Noninvasive Medical Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Gynecologic Oncology Specialty Group of Obstetrics and Gynecology Hospital Branch of Chinese Hospital Association, Cancer Reproduction Branch of China Healthy Birth Science Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of uterine serous carcinoma(2022 Edition) [J]. Oncology Progress, 2022, 20(9): 865-874, 879.
- [7] KLAPDOR R, WÖLBER L, HANKER L, et al. Predictive factors for lymph node metastases in vulvar cancer: an analysis of the AGO-CaRE-1 multicenter study[J]. Gynecologic Oncology, 2019, 154(3): 565-570.
- [8] 周滢.早期宫颈鳞癌淋巴管间隙浸润与淋巴结转移的关系及其预后价值[J].实用妇产科杂志,2018,34(2):109-112.
ZHOU Ying. The relationship between lymphatic vascular space infiltration and lymph node metastasis in early cervical cancer and its prognostic value[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2018, 34(2): 109-112.
- [9] RESTAINO S, TORTORELLA L, DINOI G, et al. Semiquantitative evaluation of lymph-vascular space invasion in patients affected by endometrial cancer: Prognostic and clinical implications [J]. European Journal of Cancer, 2021, 142: 29-37.
- [10] 李功娟,张治洋,樊阳阳.FEZF1-AS1 在子宫内膜癌中的表达及其与患者临床特征的相关性[J].现代检验医学杂志,2021,36(1):77-80.
LI Gongjuan, ZHANG Zhiyang, FAN Yangyang. Expression of FEZF1-AS1 in endometrial carcinoma and its correlation with clinical characteristics of patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1): 77-80.
- [11] 林颖欣,张月华,张滢梅,等.免疫组化联合半定量法检测淋巴管间隙浸润在早期子宫内膜癌的预后价值[J].陆军军医大学学报,2022,44(13):1370-1377.
LIN Yingxin, ZHANG Yuehua, ZHANG Ganmei, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion evaluated by immunohistochemistry and stratification with a semi-quantitative scoring system for early-stage endometrial cancer [J]. Journal of Third Military Medical University, 2022, 44(13): 1370-1377.
- [12] RICHART A L, REDDY M, KHALAJI M, et al. Apo AI nanoparticles delivered post myocardial infarction moderate inflammation [J]. Circ Res, 2020, 127(11):1422-1436.
- [13] 闫伟,霍方杰,戴雪娥.小细胞肺癌患者 Apo-E, ApoC- III 和 NSE 水平测定和临床意义[J].中国肿瘤临床与康复,2019,26(8):915-919.
YAN Wei, HUO Fangjie, DAI Xue'e. Determination of Apo-E, ApoC- III and NSE levels in patients with small cell lung cancer and its clinical significance [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2019, 26(8): 915-919.

- LIU Xiaoji, HE Chun, XIE Hongjie. The predictive effect of serum YKL-40 on liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2020, 27(1): 128-131, 167.
- [11] QIN Rong, HUANG Weikang, HUANG Yun, et al. LncRNA MEG3 modulates hepatic stellate cell activation by sponging miR-145 to regulate PPAR γ [J]. Molecular Medicine Reports, 2022, 25(1): 3.
- [12] 张丽云, 邓家琦, 张双, 等. 长链非编码 RNA EXOC7 在非酒精性脂肪性肝病中的表达及临床意义 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 391-394.
- ZHANG Liyun, DENG Jiaqi, ZHANG Shuang, et al. Expression and significance of the long non-coding RNA EXOC7 in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2020, 36(2): 391- 394.
- [13] HE Guannan, BAO Naren, WANG Shuang, et al. Ketamine induces ferroptosis of liver cancer cells by targeting LncRNA PVT1/miR-214-3p/GPX4[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2021, 15: 3965-3978.
- [14] 叶凤, 肖锋, 宋彩霞. 长链非编码 RNA PVT1 通过调控 miR-455 的表达影响糖尿病肾病足细胞损伤和凋亡 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(7): 608-610.
- YE Feng, XIAO Feng, SONG Caixia. Long chain non coding RNA PVT1 affects podocyte injury and apoptosis in diabetes nephropathy by regulating the expression of miR-455[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2020, 21(7): 608-610.
- [15] ZHANG Han, NIU Qinghui, LIANG Kun, et al. Effect of LncPVT1/miR-20a-5p on lipid metabolism and insulin resistance in NAFLD[J]. Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity, 2021, 14(1): 4599-4608.
- [16] CHENG Yinqin, HU Qiaosheng, ZHOU Jie. Silencing of LncRNA PVT1 ameliorates streptozotocin-induced pancreatic β cell injury and enhances insulin secretory capacity by regulating miR-181a-5p[J]. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2021, 99(3): 303-312.
- [17] FENG Kun, LIU Yu, XU Lijuan, et al. Long noncoding RNA PVT1 enhances the viability and invasion of papillary thyroid carcinoma cells by functioning as ceRNA of microRNA-30a through mediating expression of insulin like growth factor 1 receptor [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 104: 686-698.
- [18] ZHANG Rui, LI Jinbo, HUANG Tao, et al. Danggui buxue tang suppresses high glucose-induced proliferation and extracellular matrix accumulation of mesangial cells via inhibiting LncRNA PVT1[J]. American Journal of Translational Research, 2017, 9(8): 3732-3740.
- [19] 王艳, 邓卫平, 李瑞明. 血清外泌体 LncRNA NEAT1 在非酒精性脂肪性肝病肝纤维化中的诊断价值 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(10): 933-938.
- WANG Yan, DENG Weiping, LI Ruiming. Diagnostic value of serum exosomal LncRNA NEAT 1 for liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases, 2021, 31(10): 933-938.
- [20] YU Fujun, DONG Buyuan, DONG Peihong, et al. Hypoxia induces the activation of hepatic stellate cells through the PVT1-miR-152-ATG14 signaling pathway[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2020, 465(1): 115-123.
- 收稿日期: 2023-01-13
修回日期: 2023-04-20

(上接第 57 页)

- [14] SUH Y, AFAQ F, JOHNSON J J, et al. A plant flavonoid fisetin induces apoptosis in colon cancer cells by inhibition of COX2 and Wnt/EGFR/NF-kappaB-signaling pathways[J]. Carcinogenesis, 2009, 30(2): 300-307.
- [15] SMITH R C, BULANADI J C, GILL A J, et al. Pancreatic adenocarcinoma preferentially takes up and is suppressed by synthetic nanoparticles carrying apolipoprotein A-II and a lipid gemcitabine prodrug in mice [J]. Cancer Letters, 2020, 495: 112-122.
- [16] ZHANG Hangyu, WANG Yongfang, LIU Changgang, et al. The apolipoprotein C1 is involved in breast cancer progression via EMT and MAPK/JNK pathway [J]. Pathology Research and Practice, 2022, 229: 153746.
- [17] 张之梁, 任华, 马燕, 等. 老年颈动脉硬化患者血清 Vaspin, Apelin, Omentin-1 水平与糖脂代谢及骨密度的关系 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19(11): 1097-1101.
- ZHANG Zhiliang, REN Hua, MA Yan, et al. The relationship between serum Vaspin, Apelin, Omentin-1 levels and glucose and lipid metabolism and bone mineral density in elderly patients with carotid atherosclerosis [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2020, 19(11): 1097-1101.
- [18] 张建平, 林文静, 石银华, 等. H 型高血压合并急性缺血性脑卒中患者血清 Apelin-13, Irisin 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2021, 61(7): 1-5.
- ZHANG Jianping, LIN Wenjing, SHI Yinhua, et al. Changes of serum Apelin-13 and Irisin levels in patients with H-type hypertension combined with acute ischemic stroke and their clinical significance [J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61(7): 1-5.
- [19] 白翠林, 贾李侠, 李宁, 等. 老年肺炎患者血清 Apelin-13 水平与疾病严重程度和预后的相关性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(23): 4554-4558.
- BAI Cuilin, JIA Lixia, LI Ning, et al. Study on the correlation between serum Apelin-13 level and disease severity and prognosis in elderly patients with pneumonia[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2021, 21(23): 4554-4558.
- 收稿日期: 2022-11-18
修回日期: 2023-06-29