

卵巢上皮性癌血清肿瘤标志物的研究进展

张莹, 姜付显

天津中医药大学第一附属医院 肿瘤科, 天津 300193

摘要: 卵巢上皮性癌占卵巢恶性肿瘤 85%~90%, 由于缺乏有效的早期诊断和发现的方法, 75%的患者就诊时已属晚期。血清学标志物以其检测方便、利于大规模筛查的优势在卵巢上皮性癌的早期诊断中起着重要作用。近几年众多学者对其进行了广泛深入研究, 发现许多肿瘤标志物与卵巢上皮性癌密切相关, 如 CA125、HE4、TGF- β 1、 β 2-MG、YKL-40、lyGD I、hK6、hK10、bcl-2、HMGB1、Notch3、P-选择素和肿瘤自身抗体等。寻找特异度、敏感度高的肿瘤标志物, 发展以血清学为基础的筛选方法, 对于提高卵巢癌早期诊断水平, 改善治疗效果、降低卵巢癌患者的病死率具有重要意义。

关键词: 卵巢上皮性癌; 血清; 标志物

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2012)05 - 0507 - 05

Research progress in serum tumor biomarkers of epithelial ovarian cancer

ZHANG Ying, JIANG Fu-xian

Department of Oncology, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

Abstract: Epithelial ovarian cancer is the most common form of ovarian cancers accounting for 85%—90%. Due to the lack of effective screening strategies and the absence of symptoms in early-stage of disease, 75% of cases have developed to an advanced stage at the time of primary diagnosis. Serological markers are convenient to detect and easy to mass screening as well as play an important role in epithelial ovarian cancer early diagnosis. Extensive researches showed that many of the tumor markers are closely related to epithelial ovarian cancer, such as CA125, HE4, TGF- β 1, β 2-MG, YKL-40, lyGD I, hK6, hK10, bcl-2, HMGB1, Notch3, P-choose element, and tumor autoantibody, etc. To look for specific and high sensitivity tumor markers, screening method based on serology could improve ovarian cancer early diagnosis level, promote the treatment effect, and reduce the mortality of patients with ovarian cancer.

Key words: epithelial ovarian cancer; serum; biomarker

卵巢上皮性癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 占卵巢恶性肿瘤 85%~90%, 因卵巢深居盆腔, 早期发现相对困难, 其发生率在女性生殖器恶性肿瘤中虽居第 3 位, 但死亡率却居第 1 位。2010 年 12 月 22 日《柳叶刀》在线发布了一项国际癌症标准合作关于英国、挪威、加拿大、丹麦、澳大利亚 5 国卵巢癌生存率的研究, 结果表明年龄标准化 1 年卵巢癌相对生存率为 65%~75.2%, 5 年相对生存率为 36.1%~41.9%, 其中 I 期卵巢癌的 5 年相对生存率可达 90%, 而进展期 (III 和 IV 期) EOC 患者 5 年相对生存率仅为 15%~45%^[1]。血清学标志物以其检测方便、利于大规模筛查的优势在 EOC 的早期诊断中起着重要作用。目前 EOC 标志物的研究多采用通

过鉴定肿瘤和正常卵巢细胞间的蛋白质、多肽及核酸类分子等的差异表达。最近众多学者对其进行了广泛深入研究, 发现许多肿瘤标志物与 EOC 密切相关, 如 CA125、HE4、TGF- β 1、 β 2-MG、YKL-40、lyGD I、hK6、hK10、bcl-2、HMGB1、Notch3、P-选择素和肿瘤自身抗体等。做好卵巢癌筛查及寻找特异度、敏感度高的肿瘤标志物, 发展以血清学为基础的筛选方法对于实现卵巢癌的早期诊断具有较好的应用价值, 因此本文对相关 EOC 标志物进行了综述。

1 糖链多肽抗原 125 (CA125)

CA125 是一种高分子糖蛋白, 相对分子质量 2.00×10^5 , 由卵巢癌上皮、胎儿及成人支气管上皮

收稿日期: 2012-06-24

作者简介: 张莹 (1977—), 女, 天津人, 硕士, 副主任医师, 2004 年毕业于天津中医药大学, 从事中西医结合肿瘤临床及科研工作。

Tel: (022)27432431 E-mail: zhangyingzhongyi@sina.com

分泌, 血清内正常值 < 35 U/mL, CA125 的升高较临床上能检测到肿瘤要早 3~6 个月, 是 EOC 的首选标志物。有研究采用酶联免疫吸附试验方法测定 150 例女性血清 CA125 水平, 其对早期卵巢癌的检测阳性率 33.3%, 特异度 78.2%、阳性预测值 72.7%^[2]。另有研究结果显示 CA125 在 48.86 U/mL 时约顿指数最大 (0.602), 敏感性为 73.3%, 特异性为 86.9%^[3]。钟倩等^[4]将 CA125 浓度 > 35 U/mL 作为阳性判断标准时, 其预测卵巢癌的灵敏度、特异度及标准性分别为 83.1%、39.3%、60.7%, 阳性预测值 57%, 阴性预测值 70.6%, 假阳性率 60.7%, 假阴性率 16.9%。由于其检测方便、利于大规模筛查的优势在 EOC 的早期诊断中起着不可替代的作用。

但是 CA125 在检测 EOC 时仍有不足, 首先假阳性率高, 在其他癌症 (如胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌、肝癌、肺癌) 及生理条件 (月经、妊娠) 中也可出现阳性表达; 其次 I 期卵巢癌仅有 50%~60% 的患者 CA125 值升高, 单用 CA125 诊断阳性率不高。因此 CA125 对诊断早期卵巢癌的敏感度与特异度是不够的, 因此寻找新的肿瘤标志物具有重要意义。

2 人附睾分泌蛋白 4 (HE4)

近 5 年研究发现新的肿瘤标志物 HE4 对 EOC 的早期诊断具有重要价值, 被誉为 25 年来第一个有效的新的卵巢癌标志物^[5]。多项研究表明 HE4 对于早期卵巢癌的敏感度高于 CA125。Moore 研究结果说明就单一标志物而言, HE4 诊断卵巢癌的敏感度最高 (72.9%), 其特异性达 95.0%^[6], 为最佳单用标志物。有研究以 395 例健康人群为对照检测 133 例 I、II 期和 67 例 III 期卵巢癌患者血清 HE4 浓度水平, 结果 I、II 期的敏感度 82.7%, III 期 92.5%, 特异度 86.3%^[7]。卢仁泉等^[8]研究 EOC 患者血清 HE4 浓度水平, 总灵敏度可达 72.4%, 特异度为 90.1%, 总符合率为 83.6%, 阳性预期值为 80.8%, 阴性预期值为 85%。特别是对于早期患者敏感度为 59.1%, 要比 CA125 (45.5%) 高, 表明 HE4 具有较高的灵敏度、特异性, 临床上在 EOC 的辅助诊断中具有较好的应用价值。另据研究表明血清 HE4 测定值在 148.8 pmol/L 时诊断值最大, 其特异性为 97.5%, 敏感度为 86.4%, FIGO 分期、是否有远处转移及术后残余灶大小为卵巢恶性肿瘤患者生存的独立影响因素^[9]。因此, HE4 可望成为卵巢癌肿瘤标志物的一个新的方向, 在 EOC 的鉴别、早期诊断、治疗、

预后及监测复发等方面发挥较好的作用。

3 转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)

TGF- β 1 作为 TGF- β 细胞因子超家族的成员, 它是一种强大的免疫抑制因子, 肿瘤细胞正是通过大量分泌 TGF- β 1 来逃避免疫系统的攻击, 促使肿瘤的恶性进展。刘娟等^[10]采用 ELISA 法测定 63 例 EOC 患者和 27 例正常女性的血清 TGF- β 1 浓度, 结果 EOC 患者血清 TGF- β 1 的水平明显高于健康对照组 ($P < 0.01$); III~IV 期卵巢癌患者血清 TGF- β 1 的水平明显高于 I~II 期患者 ($P < 0.01$); 低分化的卵巢癌患者血清 TGF- β 1 的水平略高于高、中分化的患者 ($P > 0.05$); 肿瘤细胞减灭术可使血清 TGF- β 1 浓度显著下降。因此 EOC 血清 TGF- β 1 水平较正常女性显著增高, 且与淋巴结转移、临床分期密切相关。蔡冬梅等^[11]应用逆转录-巢式 PCR 法检测 EOC 40 例、卵巢良性肿瘤 40 例及正常卵巢 20 例组织中 TGF- β 1 mRNA 表达, 并通过凝胶图像系统分析其相对表达量, 同时采用免疫组化方法分析组织中 TGF- β 1 蛋白的定位和表达。结果显示 EOC 组织中 TGF- β 1 蛋白表达率和表达强度均明显高于卵巢良性肿瘤组织和正常卵巢组织, 且 TGF- β 1 表达强度与卵巢癌淋巴结转移、腹水形成和肿瘤分期有关。因此 TGF- β 1 可能作为一种新的肿瘤标志物应用于卵巢癌的诊断。

4 β 2-微球蛋白 (β 2-MG)

β 2-MG 是人类白细胞抗原 I 类分子编码的轻链 β 链部分, 是诊断早期肾功能不全的一项重要指标。EOC 患者血清 β 2-MG 含量增高的机制可能为肿瘤细胞本身合成和分泌 β 2-MG 加速, 超过了正常细胞而致其含量增高; 肿瘤细胞异常增生, 大量的细胞破坏而致 β 2-MG 释放量增加; 肿瘤细胞直接浸润肾组织, 产生免疫原性物质而致肾损伤, 使 β 2-MG 的吸收、降解减少等^[12]。黄学梅等^[13]采用胶乳免疫比浊法对 50 例体检健康者和 15 例卵巢癌患者血清进行 β 2-MG 检测, 研究结果表明健康体检者的血清 β 2-MG 含量显著高于健康体检者 ($P < 0.01$), 且按照血清 β 2-MG 含量的阈值标准, 卵巢癌的灵敏度为 40%。因此 β 2-MG 可作为非特异性肿瘤标志物, 常规实验室容易开展, 不需特殊仪器, 标本也容易获取, 患者易接受, 对 EOC 有一定的辅助诊断价值。

5 人软骨糖蛋白 39 (YKL-40)

YKL-40 是一种属于壳质酶家族的分泌型糖蛋

白,其相对分子质量 4.0×10^4 ,基因位于 1 号染色体 q32。吴文英等^[14]研究表明,YKL-40 在卵巢癌组织的阳性表达率高于良性组,早期卵巢癌(I、II 期)组织中阳性表达率低于晚期卵巢癌(III、IV 期)组织中阳性表达率,YKL-40 组织中表达水平与卵巢癌临床分期呈正相关。上皮性良性卵巢肿瘤、交界性卵巢肿瘤及卵巢癌患者中,血清 YKL-40 的中位数分别为 41.42、44.34、130.25 $\mu\text{g/L}$ 。在卵巢癌组织中 YKL-40 表达水平随临床分期期别的增高而增加。研究结果提示 YKL-40 可能参与了卵巢癌发生发展过程的重要环节,组织中 YKL-40 表达增强与肿瘤细胞由良性向恶性的转化,肿瘤细胞的增殖、侵袭、浸润、转移有关。因此,血清 YKL-40 水平检测在卵巢癌的诊断、临床分期、疗效及预后评价方面均有较大的临床价值。

6 lyGD I

Rho 蛋白属于小 G 蛋白,作为一种分子开关,Rho 在细胞信号传导通路中起着重要作用。LyGD I (RhoGD I 2) 参与调控 Rho 蛋白的小 GTP 酶循环,并与多种恶性肿瘤的生成相关。甄红英等^[15]评价卵巢癌、良性卵巢肿瘤和正常人群 3 组血清中 lyGD I 的表达水平,结果显示血清中 lyGD I 水平的平均值和中位数在卵巢癌患者为 3.10、2.31 mg/L,明显高于良性卵巢疾病人群 1.10、0.97 mg/L ($P < 0.05$) 及正常人 1.17、0.55 mg/L ($P < 0.001$); 组织化学染色,lyGD I 在卵巢癌组织中高表达,在良性卵巢组织中不表达。因此过度表达的 lyGD I 在用于 EOC 的检测方面可以作为一种潜在的标志物。

7 人激肽释放酶 6 (hK6)

人类激肽释放酶家族(KLK)是丝氨酸蛋白酶家族的一个亚家族,包括 15 个成员。KLK6 是 KLK 成员之一,其编码蛋白被命名为 hK6。陈文萍等^[16]采用酶免疫吸附法分析 30 例 EOC 患者、26 例卵巢良性肿瘤患者及 32 例正常妇女血清 hK6 水平,显示 EOC 患者血清 hK6 水平显著高于卵巢良性肿瘤组和对照组 ($P < 0.01$),而卵巢良性肿瘤组和对照组之间差异无显著性 ($P > 0.05$)。I/II 期与 III/IV 期 EOC 患者血清中 hK6 水平相比较,差异有显著性 ($P < 0.01$)。卵巢癌患者术后 1 周血清 hK6 水平低于术前水平 ($P < 0.05$); 未能手术切除的卵巢癌患者血清 hK6 水平高于手术切除的患者 ($P < 0.05$)。因此,血清 hK6 可作为一种新的卵巢上皮细胞癌的肿瘤标志物,其水平检测在卵巢上皮细胞癌的诊断

方面具有较大的临床价值。

8 人激肽释放酶 10 (hK10)

hK10 是目前国外研究较多的 EOC 标志物之一,研究报道 hK10 基因在卵巢癌组织表达明显增强^[17],有望成为卵巢癌的肿瘤标志物。王翠翠等^[18]研究结果表明卵巢癌组血清 hK10 水平显著高于卵巢良性肿瘤组、妇科良性疾病组、妇科其他恶性肿瘤组及正常对照组,差异有显著性 ($P < 0.01$); III/IV 期卵巢癌组血清 hK10 水平和阳性率高于 I/II 期卵巢癌组 ($P < 0.01$)。卵巢癌组术前血清 hK10 水平高于术后; 妇科良性疾病组血清 CA125 均升高(阳性率为 100%),而 hK10 的阳性率为 15.38%,提示对于卵巢癌的诊断 hK10 特异性好于 CA125, hK10 有望成为新一代卵巢癌的肿瘤标志物,提高卵巢癌诊断水平。

9 bcl-2

细胞凋亡相关基因 bcl-2 在细胞周期中起重要作用,在人体多种肿瘤组织中过度表达。近年已有将血清 bcl-2 作为诊断卵巢癌标志物的报道。有研究发现血清 bcl-2 诊断卵巢癌的敏感度为 68%,特异度为 84.21%^[19],可作为卵巢癌的术前诊断辅助性肿瘤标志物。

10 人高迁移率组蛋白 B1

人高迁移率组蛋白 B1 (high-mobility group box-1, HMGB1) 是与染色体结合的非组蛋白成员之一,贺小燕等^[20]研究结果显示卵巢癌患者血清中 HMGB1 水平明显高于卵巢良性肿瘤和正常女性血清中,并且应用免疫组织化学染色得到进一步证实,在卵巢癌中呈强阳性表达,而卵巢良性肿瘤中表达微量甚至不表达。这一点说明 HMGB1 的检测有助于卵巢良恶性肿瘤的鉴别。在卵巢癌组中有淋巴结及远处转移者 HMGB1 含量高于无转移者,二者比较差异有统计学意义; III~IV 期患者血清中 HMGB1 水平高于 I~II 期者,二者比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),表明 HMGB1 与卵巢癌的侵袭、浸润和转移有密切关系。

11 Notch3

盆腹腔种植、侵袭和转移是卵巢癌重要的生物学行为,也是影响患者预后的重要因素。近年来的研究发现,Notch 家族是一类跨膜蛋白受体,在多种人类肿瘤中异常表达,对细胞的增殖、分化、血管生成及细胞凋亡等有重要作用^[21]。王中显等^[22]应用免疫组织化学 SP 法检测 91 例卵巢肿瘤组织中

Notch3 的表达和 CD34 标记的微血管密度(MVD), 结合临床病理特征进行综合分析。结果表明在恶性和交界性卵巢肿瘤组织中 Notch3 阳性率及 MVD 计数均显著高于正常卵巢和良性卵巢肿瘤。Notch3 在 FIGO III~IV 期、低分化和有腹水的卵巢癌患者中的阳性率高于 FIGO I~II 期、高、中分化和无腹水者, MVD 计数与患者组织学分级和有无腹水相关, Notch3 在卵巢癌组织中的表达与 MVD 计数之间存在相关性。

12 P-选择素

近年来, 细胞黏附分子 P-选择素在卵巢癌的侵袭和转移尤其是血行转移中的作用越来越被肯定并得到深入的研究。田秀娟等^[23]随机选取 118 例手术切除的组织标本, 其中正常卵巢组织 20 例、卵巢良性上皮性肿瘤组织 20 例、卵巢交界性上皮性肿瘤 18 例和 EOC 组织 60 例。应用免疫组织化学法对组织进行染色以检测 P-选择素的表达情况。结果表明 P-选择素在不同性质的卵巢组织的细胞膜或细胞浆中均有表达, 主要表达于细胞膜中, 正常卵巢组织、良性上皮性肿瘤、交界性上皮性肿瘤、上皮性癌中的阳性表达率依次为 10.0%、20.0%、27.8%、63.3%, 整体之间的阳性表达率比较, 差异具有显著性; P-选择素在 EOC 中的表达随着手术-病理分期和组织病理学分级的升高而增加。因此 P-选择素可能参与 EOC 的发生发展, 在卵巢恶性肿瘤的发展中起着重要的作用; P-选择素高表达促进了肿瘤的侵袭和转移, 表达越高, 恶性程度越高、预后越差、越易复发。

13 肿瘤自身抗体

在 EOC 早期, 尤其是在尚未形成新生血管的微小肿瘤或癌前阶段, 循环血液中这些肿瘤标志物的水平变化不显著。最新研究发现, 在细胞恶性转化早期, 病变细胞的抗原成分即可诱导机体产生特异性免疫应答反应, 并且诱导产生的特异性肿瘤自身抗体能够反映恶性肿瘤的疾病进程和分子特征^[24]。肿瘤自身抗体往往先于肿瘤相关抗原达到可检测水平, 因此肿瘤自身抗体对于恶性肿瘤尤其是早期恶性肿瘤可能具有更高的诊断价值^[25]。吴冬等^[26]采用 ELISA 法检测 2007—2009 年 40 例 EOC 患者、20 例良性上皮性卵巢肿瘤患者和 20 例正常对照女性的血清 HER-2/neu 自身抗体水平, 研究结果表明 EOC 患者血清 HER-2/neu 自身抗体水平显著高于良性上皮性卵巢肿瘤患者和正常女性($P < 0.05$)。ROC

曲线分析显示 HER-2/neu 自身抗体用于 EOC 诊断的灵敏度和特异性分别为 47.5%、97.5%, 联合 CA125 检测可提高诊断特异性至 90%且不降低灵敏度。因此, 血清 HER-2/neu 自身抗体水平与 EOC 相关, 有望成为 EOC 诊断的一种新血清学标志物。

14 结语

肿瘤标志学作为肿瘤学中一个重要的新学科、新领域, 具有良好的发展潜力。肿瘤标志物的存在或量变可以提示肿瘤的性质, 借以了解肿瘤的组织发生、细胞分化、细胞功能, 以帮助肿瘤的诊断、分类、预后判断以及治疗指导。探索和发现 EOC 血清标志物, 对 EOC 的研究必将起到重要的促进作用。

参考文献

- [1] Hensley M L. A step forward for two-step screening for ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2128-2130.
- [2] 张东妹, 徐惠贞, 杨景阳. 血清 HE4 及 CA125 水平检测在早期卵巢恶性肿瘤诊断中的价值 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2010, 17(4): 327-330.
- [3] 姚永良, 刘琴, 李祥元. 血清 HE4、TPS 和 CA125 联检在卵巢癌诊断中的应用价值 [J]. *放射免疫学杂志*, 2010, 23(4): 409-411.
- [4] 钟倩, 刘婉敏, 芦雅萍, 等. 5 种肿瘤标志物检测在卵巢肿瘤的临床意义 [J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14(6): 876-878.
- [5] Barbieri R L. In women who have a pelvic mass: Have you tried this new ovarian Ca biomarker? [J]. *OBG Management*, 2010, 22(4):8-12.
- [6] Moore R G, Brown A K, Miller M C, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(2): 402-408.
- [7] Havrilesky L J, Whitehead C M, Rubatt J M, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(3): 374-382.
- [8] 卢仁泉, 郭林, 沈焯红. HE4 在卵巢癌诊治中的临床应用评价 [J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(9): 680-685.
- [9] 罗兆芹, 赵冰冰, 张玮, 等. 血清 HE4 浓度测定对卵巢恶性肿瘤的诊断价值 [J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(3): 312-317.
- [10] 刘娟, 生秀杰. TGF- β 1 在卵巢上皮性癌的表达水平及意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(1): 131-132.
- [11] 蔡冬梅, 刘蓉. 转化生长因子- β 1 在上皮性卵巢癌中

- 的表达及意义 [J]. 交通医学, 2011, 25(3): 244-247.
- [12] 聂宇波, 谢海燕. β_2 -微球蛋白在肿瘤诊断中的应用 [J]. 赣南医学院学报, 2005, 25(5): 662.
- [13] 黄学梅, 易玲, 蒋蓉蓉, 等. 血清 β_2 -MG 微球蛋白检测在恶性肿瘤诊断中的临床应用 [J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(15): 1680-1681.
- [14] 吴文英, 杨艳华, 徐春琳. 上皮性卵巢癌患者肿瘤组织及血清中 YKL-40 的表达及临床意义 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(7): 25-26.
- [15] 甄红英, 王淑玲, 吴后男, 等. 一种新的肿瘤标志物 LyGD I 在卵巢癌中的表达 [J]. 中国生育健康杂志, 2009, 20(1): 6-11.
- [16] 陈文萍, 刘香萍, 郝艳华, 等. 血清激肽释放酶 6 在卵巢上皮细胞癌诊断和预后评价中的应用 [J]. 广东医学, 2009, 30(4): 603-604.
- [17] 张晓霞, 王影, 黄蓉, 等. 人激肽释放酶 10 在卵巢癌组织中的表达及其意义 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2008, 34(4): 661-664.
- [18] 王翠翠, 张晓霞, 王丽娜, 等. 卵巢癌患者血清人激肽释放酶 10 的检测及其临床意义 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2010, 36(3): 540-542.
- [19] 王淑丽, 苑中甫. 联合检测血清及尿液中 bcl-2 与血清 CA125 水平对卵巢上皮性癌的诊断价值 [J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(1): 41-43.
- [20] 贺小燕, 王海琳, 陈晓红, 等. HMGB1 在卵巢癌中的表达及临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(4): 695-697.
- [21] Wang Z, Li Y, Banerjee S, *et al.* Emerging role of Notch in stem cells and cancer [J]. *Cancer Lett*, 2009, 279(1): 8-12.
- [22] 王中显, 陶涛, 周志刚, 等. Notch3 在卵巢上皮性癌中的表达及临床意义 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2011, 40(3): 264-267.
- [23] 田秀娟, 王晓辉, 曹璐, 等. 卵巢上皮性癌中 P-选择素的表达及临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(7): 1108-1110.
- [24] Desmetz C, Maudelonde T, Mangé A, *et al.* Identifying autoantibody signatures in cancer: a promising challenge [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2009, 6(4): 377-386.
- [25] Tan H T, Low J, Lim S G, *et al.* Serum autoantibodies as biomarkers for early cancer detection [J]. *FEBS J*, 2009, 276(23): 6880-6904.
- [26] 吴冬, 王猛, 惠宁. 卵巢上皮性癌患者血清中 HER-2/neu 自身抗体的表达及诊断价值 [J]. 第三军医大学学报, 2010, 31(10): 1076-1080.