doi:10.11659/jjssx.10E023108

·临床研究·

血清DCLK1、LTBP2联合经阴道实时剪切波弹性成像对宫颈癌的早期诊断价值

王 君,徐 宁,关三丽,乔敏霞,王利娜,张 慧 (西安市人民医院/西安市第四医院超声医学中心,陕西 西安 710004)

[摘 要] **目的** 探讨血清双皮质素样激酶1(DCLK1)、潜在转化生长因子结合蛋白2(LTBP2)联合经阴道实时剪切波弹性成像(SWE)对宫颈癌的早期诊断价值。**方法** 选取2021年8月至2022年12月于本院就诊的宫颈病变患者155例为研究对象,经手术病理确诊宫颈癌患者75例(宫颈癌组)和宫颈上皮内瘤变(CIN)患者80例(CIN组),另取同期于本院体检的无宫颈相关疾病志愿者80例作为对照组。各组受试者均进行血清DCLK1、LTBP2水平检测及经阴道SWE检查。受试者工作特征(*ROC*)曲线分析血清DCLK1、LTBP2对宫颈癌的诊断价值;采用四格表法分析血清DCLK1、LTBP2联合经阴道SWE对宫颈癌的诊断价值。**结果** 宫颈癌组患者血清DCLK1、LTBP2水平显著高于CIN组及对照组($P<0.05$)。与术前相比,宫颈癌患者术后1、3、6个月的血清DCLK1、LTBP2水平逐渐下降,各时间点两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清DCLK1、LTBP2诊断宫颈癌的曲线下面积分别为0.868、0.754,敏感度为86.67%、78.67%,特异度为81.25%、60.00%,最佳截断值为1.49 ng/mL、19.02 μg/mL。宫颈癌组患者病灶组织的最大弹性模量、平均弹性模量均显著高于CIN组($P<0.05$)。血清DCLK1、血清LTBP2、经阴道SWE诊断宫颈癌的阳性率分别为86.67%、78.67%、82.67%,与金标准均具有一致性(*Kappa*=0.624、0.501、0.673,$P<0.001$),三项联合诊断宫颈癌的阳性率为97.33%,与金标准的一致性较高(*Kappa*=0.846,$P=0.001$);三项联合诊断的敏感度、准确度均显著高于血清DCLK1、血清LTBP2、经阴道SWE单一指标诊断,三项联合诊断的特异度显著高于血清DCLK1、LTBP2单一指标诊断,三项联合的误诊率均显著低于血清DCLK1、LTBP2单一指标诊断,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血清DCLK1、LTBP2联合经阴道SWE在宫颈癌诊断中应用价值较高,可提升诊断的敏感度、准确度,降低误诊率。

[关键词] 双皮质素样激酶1;潜在转化生长因子结合蛋白2;经阴道实时剪切波弹性成像;宫颈癌
[中图分类号] R445.1;R737.33 [文献标志码] A [收稿日期] 2023-10-25

Early diagnostic value of serum DCLK1, LTBP2 combined with transvaginal real-time shear wave elastography for cervical cancer

WANG Jun, XU Ning, GUAN San-li, QIAO Min-xia, WANG Li-na, ZHANG Hui (Ultrasound Medical Center, Xi'an People's Hospital/Xi'an Fourth Hospital, Xi'an Shannxi 710004, China)

Abstract: Objective To investigate the early diagnostic value of serum double cortin-like kinase 1 (DCLK1), latent transforming growth factor binding protein 2 (LTBP2) combined with transvaginal real-time shear wave elastography (SWE) for cervical cancer. **Methods** A total of 155 patients with cervical lesions treated in our hospital from August 2021 to December 2022 were selected as the research objects. Seventy-five patients with cervical cancer (the cervical cancer group) and 80 patients with cervical intraepithelial neoplasia (the CIN group) were diagnosed by surgical pathology, another 80 volunteers without cervical related diseases who participated in physical examinations at our hospital during the same period were selected as the control group. All subjects of each groups underwent serum DCLK1 and LTBP2 levels detection and transvaginal SWE examination. *Receiver operating characteristic* (*ROC*) curve was used to analyze the diagnostic value of serum DCLK1 and LTBP2 for cervical cancer; the diagnostic value of serum DCLK1 and LTBP2 combined with transvaginal SWE for cervical cancer was analyzed by fourfold table analysis. **Results** The serum levels of DCLK1 and LTBP2 of patients in the cervical cancer group were obviously higher than those in the CIN group and the control group ($P<0.05$). Compared with before surgery, the serum levels of DCLK1 and LTBP2 1, 3, and 6 months after surgery in cervical cancer patients gradually decreased, and there were statistical differences in pairwise comparisons at each time point ($P<0.05$). The area under the curve of serum DCLK1 and LTBP2 for diagnosing cervical cancer were 0.868 and 0.754, respectively, with sensitivity of 86.67% and 78.67%, specificity of 81.25% and 60.00%, and optimal cutoff values of 1.49 ng/mL and 19.02 μg/mL. The maximum and average elastic modulus of lesion tissue in the cervical cancer group were obviously higher than those in the CIN group ($P<0.05$). The positive rates of serum DCLK1, serum LTBP2, and transvaginal SWE in the diagnosis of cervical cance were 86.67%, 78.67%, and 82.67%, respectively, which were consistent with the gold standard (*Kappa*=0.624,

[基金项目] 西安市科技计划项目[20YXYJ0005(1)]
[通信作者] 张 慧,E-mail:lianzum3294@163.com

0.501,0.673,*P*<0.001),and the positive rate of the combination of them in the diagnosis of cervical cancer was 97.33%,which was highly consistent with the gold standard (*Kappa*=0.846,*P*<0.001). The sensitivity and accuracy of the three combined diagnosis were obviously higher than those of the single indicator diagnosis of serum DCLK1, LTBP2, and transvaginal SWE, the specificity of the three combined diagnosis was obviously higher than that of the single indicator diagnosis of serum DCLK1 and LTBP2, the misdiagnosis rate of the three combined diagnosis was obviously lower than that of the single indicator diagnosis of serum DCLK1 and LTBP2, and the differences were all statistically significant (*P*<0.05). **Conclusion** Serum DCLK1 and LTBP2 combined with transvaginal SWE has high application value in the diagnosis of cervical cancer, which can further improve the sensitivity and accuracy of diagnosis, and reduce the misdiagnosis rate.

Keywords: double cortin-like kinase 1;latent transforming growth factor binding protein 2;transvaginal real-time shear wave elastography;cervical cancer

宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤,其发病率仅次于乳腺癌,是危害女性健康的危险因素之一[1]。乳腺癌疾病进展较缓慢,从癌前病变到原位癌再到浸润癌共经历3个阶段,但是由于早期临床症状不明显,诊断较为困难,患者确诊时大多错过最佳治疗时机,导致预后不良[2]。临床确诊宫颈癌的金标准是宫颈组织活检病理,但其为有创性操作,且费用较昂贵,患者接受度较低[3]。经阴道实时剪切波弹性成像(real-time shear wave elastography,SWE)是近些年新兴的超声成像技术,通过肿块硬度的模量值以及剪切波弹性图反映肿块的硬度分布情况,通过病灶组织弹性差异进一步鉴别病灶良恶性[4]。但受病灶位置以及肿瘤大小的影响,影像学诊断存在一定的误诊漏诊,因此需联合血清学指标提高诊断的效能。相关研究表明,双皮质素样激酶1(double cortin-like kinase 1,DCLK1)在宫颈癌患者体内水平升高,与淋巴结转移及病理分期有关,对患者预后具有一定的预测价值[5]。潜在转化生长因子结合蛋白2(latent transforming growth factor binding protein 2,LTBP2)在老年宫颈癌患者体内水平上升,对宫颈癌手术前后病情评估具有一定的临床价值[6]。由此可见,血清DCLK1、LTBP2均可作为诊断宫颈癌的潜在血清学指标,但关于血清DCLK1、LTBP2联合经阴道SWE在宫颈癌患者早期诊断中的价值目前尚不清楚。基于此,本研究探讨血清DCLK1、LTBP2联合经阴道SWE在宫颈癌患者早期诊断中的价值,旨在为宫颈癌早期诊断提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 临床资料

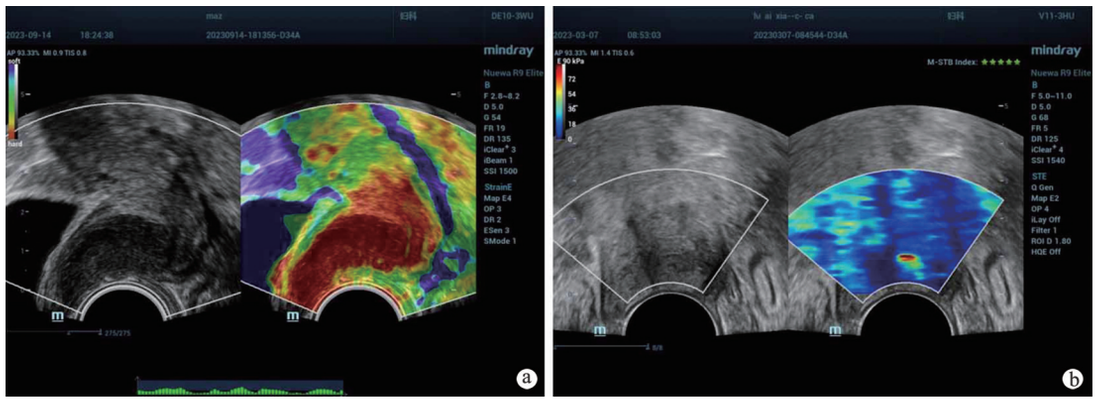
选取2021年8月至2022年12月于本院就诊的宫颈病变患者155例为研究对象,经组织活检确诊为宫颈癌患者75例(宫颈癌组),宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neosplasia,CIN)患者80例(CIN组)。宫颈癌组患者年龄(53.69±6.08)岁;BMI(23.62±2.98)kg/m^2;HPV高危分型:HPV 16型53例,HPV 18型13例,其他型9例;FIGO分期:ⅠB期32例,ⅡA期43例。CIN组患者年龄(53.25±6.36)岁,BMI(23.07±2.71)kg/m^2。另取同期于本院体检的无宫颈相关疾病志愿者80例作为对照组,年龄(52.88±6.22)岁,BMI(22.98±2.34)kg/m^2。3组受试者年龄、BMI、妇科疾病史比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。纳入标准:符合宫颈癌组织病理学相关诊断标准[7];CIN患者符合相关诊断标准[8];行经阴道SWE检查;患者均行宫颈锥切术治疗。排除标准:合并其他恶性肿瘤;有放疗、化疗及宫颈手术史;伴有心、肝、肾功能不全;凝血功能障碍。本研究符合世界医学协会《赫尔辛基宣言》,经本院伦理委员会审核批准(批准号:202107041509),患者及家属均对本研究知情同意。

1.2 血清DCLK1和LTBP2水平检测

对照组受试者在体检当天空腹采集静脉血,CIN组患者在入院后第2天采集静脉血,宫颈癌组患者在入院第2天及术后1、3、6个月空腹采集静脉血4 mL,经离心后,收集上清液即为血清,保存待用。采用ELISA法检测血清DCLK1、LTBP2水平。血清DCLK1、LTBP2阳性诊断标准:血清DCLK1水平>1.49 ng/mL、血清LTBP2水平>19.02 μg/mL。

1.3 经阴道SWE检查

所有检查对象排空膀胱,取截石位,探头缓慢进入阴道后轻触宫颈口表面,先使用彩色多普勒超声诊断仪行常规二维超声检查(图1),设定3~12 MHz的频率,观察宫颈病灶数量、大小、形态、位置、边界等情况,筛选病变的重点观察区域,切换SWE模式,设置最大弹性模量为150 kPa,等待3~5 s,确保彩色完全填充且图像稳定,冻结图像,统一设定直径为3 mm,通过Q-BOX定量分析系统测量最大弹性模量,重复测量3次求平均值。所有检查均由2名具有5年经验的超声科医师进行,所有患者均使用同一台仪器进行检查。经阴道SWE阳性诊断标准:最大弹性模量>32 kPa且平均弹性模量>27.22 kPa。



a:宫颈(以后唇为主)35 mm×43 mm,术后诊断为宫颈鳞状细胞癌IB2期;b:宫颈(以前唇为主)19 mm×12 mm,术后诊断为宫颈鳞状细胞癌IB1期

图1　宫颈癌典型诊断图

1.4　观察指标

比较宫颈癌组、CIN组及对照组受试者血清DCLK1、LTBP2水平;比较宫颈癌患者手术前后血清DCLK1、LTBP2水平;比较宫颈癌组、CIN组及对照组受试者经阴道SWE弹性模量。

1.5　统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行数据分析,计数资料以频数或百分比(%)表示,组间比较采用χ^2检验(进一步两两比较采用分割χ^2检验),采用*Bonferroni*法校正。计量资料均符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(进一步两两比较采用*SNK-q*检验)。采用受试者工作特征(*receiver operating characteristic*,*ROC*)曲线分析血清DCLK1、LTBP2对宫颈癌的诊断价值;采用四格表法分析血清DCLK1、LTBP2联合经阴道SWE对宫颈癌的诊断价值。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　血清DCLK1、LTBP2水平比较

宫颈癌组患者血清DCLK1、LTBP2水平显著高于CIN组及对照组($P<0.05$);CIN组与对照组受试者血清DCLK1、LTBP2比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1　血清DCLK1、LTBP2水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	DCLK1(ng/mL)	LTBP2(μg/mL)
宫颈癌组	75	1.75±0.58*#	23.12±5.98*#
CIN组	80	1.10±0.36	16.45±5.11
对照组	80	1.03±0.06	15.21±4.38
F		79.120	51.718
P		<0.001	<0.001

*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与CIN组比较,$P<0.05$

2.2　宫颈癌患者手术前后血清DCLK1、LTBP2水平比较

与术前相比,宫颈癌患者术后1、3、6个月的血清DCLK1、LTBP2水平逐渐下降,各时间点两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2　宫颈癌患者手术前后血清DCLK1、LTBP2水平比较($\bar{x}\pm s$)

时间	DCLK1(ng/mL)	LTBP2(μg/mL)
术前	1.75±0.58	23.12±5.98
术后1个月	1.58±0.32*	21.25±3.31*
术后3个月	1.41±0.30*#	19.32±4.05*#
术后6个月	1.24±0.22*#△	17.11±3.62*#△
F	25.035	26.175
P	<0.001	<0.001

*:与术前比较,$P<0.05$;#:与术后1个月比较,$P<0.05$;△:与术后3个月比较,$P<0.05$

2.3　血清DCLK1、LTBP2水平诊断宫颈癌的价值

血清DCLK1诊断宫颈癌的曲线下面积为0.868(95%*CI*:0.804~0.917),敏感度为86.67%,特异度为81.25%,最佳截断值为1.49 ng/mL;血清LTBP2诊断宫颈癌的曲线下面积为0.754(95%*CI*:0.679~0.820),敏感度为78.67%,特异度为60.00%,最佳截断值为19.02 μg/mL,见图2。

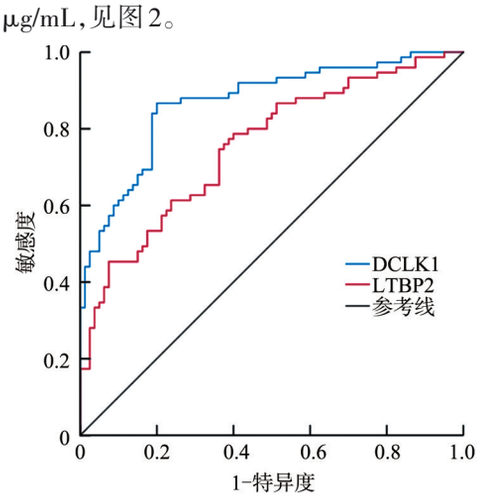


图2　血清DCLK1、LTBP2水平诊断宫颈癌的*ROC*曲线

2.4 经阴道SWE弹性模量比较

宫颈癌组患者宫颈病灶组织的最大弹性模量、平均弹性模量均显著高于CIN组和对照组(P<0.05),CIN组与对照组受试者病灶组织最大弹性模量、平均弹性模量比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表3。

表3 经阴道SWE弹性模量比较($\bar{x}\pm s$,kPa)

组别	n	最大弹性模量	平均弹性模量
宫颈癌组	75	91.35±27.12*#	73.64±18.43*#
CIN组	80	21.52±4.25	17.61±3.14
对照组	80	20.35±4.01	16.82±3.02
F		514.255	708.165
P		<0.001	<0.001

*:与对照组比较,P<0.05;#:与CIN组比较,P<0.05

2.5 血清DCLK1、血清LTBP2、经阴道SWE及三项联合诊断宫颈癌结果

经阴道SWE检查,宫颈癌阳性70例,阴性85例,与金标准具有一致性(P<0.05);血清DCLK1、LTBP2诊断宫颈癌的阳性率分别为86.67%(65/75)、78.67%(59/75),与金标准均具有一致性(P<0.05);三项联合诊断宫颈癌的阳性率为97.33%(73/75),与金标准的一致性较高(P<0.05),见表4。

表4 血清DCLK1、血清LTBP2、经阴道SWE及三项联合诊断宫颈癌结果(例)

检查方式		组织病理学结果		*Kappa*	*P*
		阳性(n=75)	阴性(n=80)		
血清DCLK1	阳性	65	15	0.624	<0.001
	阴性	10	65		
血清LTBP2	阳性	59	32	0.501	<0.001
	阴性	16	48		
经阴道SWE	阳性	62	8	0.673	<0.001
	阴性	13	72		
三项联合	阳性	73	5	0.846	<0.001
	阴性	2	75		

2.6 各种方式对宫颈癌的诊断效能比较

三项联合诊断宫颈癌的敏感度、准确度均显著高于血清DCLK1、血清LTBP2、经阴道SWE单一指标诊断(P<0.05),三项联合诊断宫颈癌的特异度显著高于血清DCLK1、LTBP2单一指标诊断(P<0.05),三项联合的误诊率均显著低于血清DCLK1、LTBP2单一指标诊断(P<0.05),见表5。

表5 各种方式对宫颈癌的诊断效能比较(%)

诊断方式	敏感度	特异度	准确度	误诊率
血清DCLK1	86.67*	81.25*	83.87*	18.75*
血清LTBP2	78.67*	60.00*	69.03*	40.00*
经阴道SWE	82.67*	90.00	86.45*	10.00
三项联合	97.33	93.75	95.48	6.25

*:与三项联合比较,P<0.05

3 讨论

宫颈癌的发生多见于过早性行为、多孕多产、多个伴侣以及免疫功能低下的女性,主要表现为阴道排液、接触性出血及持续流血等,具有一定的遗传倾向。宫颈癌发病原因较复杂,CIN是宫颈癌发生的前提,其早期Ⅰ级可随时间推移自行消退,Ⅱ~Ⅲ级则有5%~12%可能发展为宫颈癌[9]。目前宫颈癌的发病率呈逐渐增加趋势,严重威胁患者生命健康,因此,寻找宫颈癌诊断的特异性指标,并明确其发病机制是临床研究的热点。

DCLK1属于一种丝氨酸和苏氨酸激酶,其与大脑或胚胎发育时脑相关信号转导和神经元损伤有关[10];同时,其与胰腺上皮病变组织的特异性标志物协同表达,促使上皮细胞微绒毛结构消失,增加了胰腺癌的发生风险[11]。除此之外,DCLK1还参与结直肠癌、胆管癌、食管鳞癌的发生发展[12]。李伟枫等[5]发现,DCLK1水平升高对宫颈癌的形成具有一定的促进作用,且与病理恶性程度密切相关。王雯智等[13]发现,DCLK1与临床分期、淋巴结转移、浸润深度密切相关,不仅参与宫颈癌的进展,还与宫颈癌病情严重程度显著相关,提示DCLK1参与宫颈癌的发生发展。本研究在此基础上进行验证,结果显示,宫颈癌患者血清DCLK1水平显著高于CIN患者及健康受试者,且与术前比较,宫颈癌患者术后1、3、6个月血清DCLK1水平逐渐下降,证实了DCLK1参与宫颈癌形成过程,发挥促癌功能。于晓等[14]指出,宫颈癌患者放疗后的血清DCLK1水平显著低于放疗前,放疗或手术可以有效控制肿瘤进展,通过监测该指标水平可以判断疾病转归,本研究结果与之类似。分析原因为宫颈癌患者体内癌细胞促进DCLK1启动子的激活及进一步的转录翻译,导致血清DCLK1水平上升;而手术切除大量肿瘤细胞后,肿瘤细胞减少进而导致DCLK1分泌减少[15]。另外,本研究*ROC*曲线分析显示,血清DCLK1诊断宫颈癌的曲线下面积为0.868,截断值为1.49 ng/mL,敏感度为86.67%,特异度为81.25%,提示DCLK1对宫颈癌具有一定的诊断价值,当血清DCLK1水平高于1.49 ng/mL时,提示CIN患者有进一步发展为宫颈癌的风险,临床医师应及时诊断和调整治疗策略,防止疾病进展。

LTBP2是一种胞外分泌蛋白,并参与细胞外基质的组成,在弹性纤维聚集及细胞黏附等生物学活动中至关重要,其参与肝癌、子宫内膜癌及乳腺癌的发病过程[16-17]。唐固平等[6]发现,LTBP2在宫颈癌患者体内水平增加,与宫颈癌临床分期及淋巴结转移等病理特

征密切相关。本研究结果显示,宫颈癌患者血清LTBP2水平显著高于CIN患者及健康受试者,且与术前比较,宫颈癌患者术后1、3、6个月的血清LTBP2水平逐渐下降,提示LTBP2表达水平的上升增加了宫颈癌的发病风险。本研究*ROC*曲线分析显示,血清LTBP2诊断宫颈癌的曲线下面积为0.754,截断值为19.02 μg/mL,提示血清LTBP2对宫颈癌具有一定的诊断价值,当血清LTBP2水平高于19.02 μg/mL时,CIN患者有进一步发展为宫颈癌的可能,临床医师应及时诊断并调整治疗方案,防止病情进一步发展。另外,本研究结果显示,血清LTBP2诊断宫颈癌的敏感度为78.67%,特异度仅为60.00%,说明单一LTBP2并不能很好地诊断宫颈癌,需要联合其他诊断方式提高诊断的特异度,降低误诊率。

宫颈癌的主要检查方式包括白带常规检查、HPV检查、宫颈细胞学检查,但以上方法难以确定早期肿瘤侵犯范围。虽然病理学检查是宫颈癌诊断的金标准,但其具有有创性,患者接受度较低。影像学技术可大大提高宫颈癌的诊断效能,经腹部超声检查对于宫底大型包块具有良好效果,但其对组织穿透力低,对较小病灶的检出效果较差,不能有效区分良恶性,误诊率和漏诊率较高[18]。与经腹部超声检查相比,经阴道超声检查探头频率较高,与宫颈距离缩短,可以清晰辨别宫颈内部结构,对血流信号更加敏感,更容易测出血流频谱,能够有效突破患者胃肠气体较多、膀胱充盈程度较差、腹部过厚等的限制[19]。但经阴道超声检查对患者性生活史、阴道异常及身体情况要求较高,具有一定的局限性。经阴道SWE是一种在超声成像基础上新兴的超声技术,通过检测组织的弹性模量来反映组织的硬度,具有无创、简便、可实时测量等优点,对于早期宫颈癌具有一定的诊断及评估价值。生物组织的弹性是指经外力作用后恢复原始形状的能力,当机体出现肿瘤时,组织性质和硬度发生变化,弹性成像是在视觉上唯一可以展示组织硬度信息的方法,通过弹性模量判断组织硬度,弹性模量越大,对应的局部组织硬度越大。李小利等[20]发现,宫颈癌患者最大弹性模量和平均弹性模量均远远高于健康受试者,且最大弹性模量对早期宫颈癌诊断的敏感度为88.00%,特异度为78.00%。曾曼婷等[21]发现,最大弹性模量及平均弹性模量临界值为100.08 kPa、95.7 kPa时诊断宫颈病变的敏感度为81.00%,特异度为90.00%。以上结果说明,最大弹性模量和平均弹性模量可有效诊断宫颈病变及宫颈癌。本研究结果亦显示,宫颈癌组患者宫颈病灶组织的最大弹性模量、平均弹性模量均显著高于CIN组,且经阴道SWE诊断宫颈癌的敏感度为82.67%,特异度为90.00%,与陶玉华等[22]的研究结果相似。但不同病变组织的弹性系数可能会存在一定的重叠,因此研究的可重复性存在一定的局限性。本研究将血清DCLK1、LTBP2联合经阴道SWE诊断宫颈癌,结果显示,三项联合的特异度显著高于血清DCLK1、LTBP2单一指标诊断,误诊率低于血清DCLK1、LTBP2单一指标诊断,提示血清DCLK1、LTBP2联合经阴道SWE诊断宫颈癌具有较高的效能。

综上所述,血清DCLK1、LTBP2联合经阴道SWE在宫颈癌诊断中具有较高的临床应用价值,进一步提升了诊断的敏感度、准确度,降低了误诊率。但本研究为单中心研究,样本量偏小,结果可能存在偏倚,后期将加大样本量,扩大取样范围,进行更深入的研究。

[参考文献]

[1] Sharma S, Deep A, Sharma AK. Current treatment for cervical cancer: an update[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2020, 20(15): 1768-1779. doi:10.2174/1871520620666200224093301.

[2] Ditto A, Bogani G, Maggiore ULR, et al. Oncologic effectiveness of nerve-sparing radical hysterectomy in cervical cancer[J]. J Gynecol Oncol, 2018, 29(3): 104-107. doi:10.3802/jgo.2018.29.e41.

[3] 陈 斌, 钟彝璞. PET-CT融合显像技术在宫颈癌术前分期诊断中的应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(12): 124-126. doi:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.12.038.

[4] 张惠敏, 叶新华, 刘 辉, 等. 经阴道实时剪切波弹性成像技术联合阴道镜检查在宫颈癌中的诊断应用[J]. 河北医药, 2022, 44(2): 272-274. doi:10.3969/j.issn.1002-7386.2022.02.030.

[5] 李伟枫, 林铁成, 谢 咏, 等. 血清miR-15b、DCLK1水平与宫颈癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(28): 19-22. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2021.28.005.

[6] 唐固平, 李昭会, 陈丽融, 等. 潜在转化生长因子结合蛋白2在老年宫颈癌病人血清中的表达及临床意义[J]. 实用老年医学, 2021, 35(5): 483-486. doi:10.3969/j.issn.1003-9198.2021.05.013.

[7] 李 静, 索红燕, 孔为民. 《国际妇产科联盟(FIGO)2018癌症报告: 宫颈癌新分期及诊治指南》解读[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(6): 646-649. doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2019.06.008.

[8] 郎景和. 子宫颈上皮内瘤变的诊断与治疗[J]. 中华妇产科杂志, 2001, 9(5): 340-341. doi:10.3969/j.issn.1672-2876.2011.05.013.

[9] 黄 晨, 杨 悦, 李红侠. 宫颈上皮内瘤变患者血清和病灶中HLA-E、HLA-G表达与临床病理特征及术后复发的关系分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(5): 72-77. doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2022.05.20.

[10] Hayakawa Y, Sakitani K, Konishi M, et al. Nerve growth factor promotes gastric tumorigenesis through aberrant cholinergic signaling[J]. Cancer Cell, 2017, 31(1): 21-34. doi:10.1016/j.ccell.2016.11.005.

[11] Li J, Wang Y, Ge J, et al. Doubl ecortin-like kinase I (DCLK1) regulates B cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1 (Bmi-1) and is associated with metastasis and prognosis in pancreatic cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(1): 262-277. doi:10.1159/000495228.