

· 论 著 ·

外周血 NK 细胞、CD8⁺T 淋巴细胞水平预测早期 卵巢癌患者腹腔镜术后淋巴结转移分析*

曾海荣¹, 黄丹¹, 张建军², 华海琴³

儋州市人民医院: 1. 健康体检部; 2. 检验科; 3. 肿瘤科, 海南儋州 571700

摘要:目的 观察外周血自然杀伤细胞(NK)、CD8⁺T 淋巴细胞在早期卵巢癌(OC)患者中的水平,并分析二者预测早期 OC 患者腹腔镜术后淋巴结转移的价值。方法 回顾性分析 2016 年 3 月至 2018 年 3 月该院收治完成腹腔镜手术后 3 年内发生淋巴结转移的 40 例早期 OC 患者病历资料,设为转移组;另收集同期该院收治完成手术后 3 年内未发生淋巴结转移的 40 例早期 OC 患者资料,设为未转移组;均获得 3 年随访结果,随访时间截至 2021 年 3 月,查阅资料,记录患者基线资料及实验室指标,重点比较入院时外周血 NK 细胞、CD8⁺T 淋巴细胞水平,并分析二者预测早期 OC 患者术后淋巴结转移的价值。结果 转移组患者入院时血清糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白-4(HE4)、外周血 CD8⁺T 淋巴细胞水平高于未转移组,外周血 NK 细胞水平低于未转移组($P < 0.05$);回归分析发现,入院时 HE4、CD8⁺T 淋巴细胞高水平、NK 细胞低水平可能与患者术后淋巴结转移有关($P < 0.05$);绘制受试者工作特征曲线,入院时 NK 细胞、CD8⁺T 淋巴细胞单独及联合预测早期 OC 患者术后淋巴结转移风险的曲线下面积均 > 0.80 ,有一定预测价值;相关性检验,外周血 NK 细胞、CD8⁺T 淋巴细胞水平之间呈负相关($r = -0.446, P < 0.001$)。结论 外周血 NK 细胞低水平、CD8⁺T 淋巴细胞高水平对预测早期 OC 患者腹腔镜术后淋巴结转移风险具有一定价值。

关键词:早期卵巢癌; 自然杀伤细胞; CD8⁺T 淋巴细胞; 腹腔镜手术; 淋巴结转移

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.14.005 **中图法分类号:**R735.35

文章编号:1673-4130(2022)14-1684-05

文献标志码:A

An analysis on NK cells and CD8⁺T lymphocytes levels in peripheral blood for the prediction of lymph node metastasis in patients with early ovarian cancer after laparoscopic surgery*

ZENG Hairong¹, HUANG Dan¹, ZHANG Jianjun², HUA Haiqin³

1. Department of Health Examination; 2. Department of Laboratory Medicine;

3. Department of Oncology, Danzhou People's Hospital, Danzhou, Hainan 571700, China

Abstract: Objective To observe the levels of natural killer cells(NK) and CD8⁺T lymphocytes in peripheral blood of patients with early ovarian cancer(OC), and to analyze the value of the two in predicting lymph node metastasis in patients with early OC after laparoscopic surgery. **Methods** A retrospective analysis was conducted, the medical data of 40 patients with early OC who had lymph node metastasis within 3 years after laparoscopic surgery in a hospital from March 2016 to March 2018 were collected and set as metastasis group; in addition, the data of 40 patients with early OC who did not have lymph node metastasis within 3 years after surgery in a hospital during the same period were collected and set as non-metastasis group. All patients were followed up for 3 years, the follow-up time was up to March 2021, the information was consulted, the baseline data and laboratory indexes of patients were recorded, the levels of NK cells and CD8⁺T lymphocytes in peripheral blood at admission were mainly compared, the value of the two methods in predicting postoperative lymph node metastasis in patients with early OC was analyzed. **Results** The levels of serum carbohydrate antigen 125(CA125), human epididymal protein-4(HE4), CD8⁺T lymphocytes in peripheral blood in the metastasis group were higher than those in the non-metastasis group, and the levels of NK cells in peripheral blood were lower than those in the non-metastasis group($P < 0.05$). Regression analysis showed that the high level of HE4, CD8⁺T lymphocytes and low level of NK cells at admission might be related to postoperative lymph node metastasis of patients($P < 0.05$); The ROC curve was drawn, the AUC of NK cells, CD8⁺T lymphocytes at admission alone or combined to predict the risk of postoperative lymph node metastasis in patients with ear-

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(18A200027);国家自然科学基金项目(81660433)。

作者简介:曾海荣,女,主治医师,主要从事妇产科研究。

ly OC were all greater than 0.80, which had certain predictive value; through correlation test, there was a negative correlation between NK cells and CD8⁺ T lymphocytes in peripheral blood ($r = -0.446, P < 0.05$). **Conclusion** Low level of NK cells and high level of CD8⁺ T lymphocytes in peripheral blood have certain value in predicting the risk of lymph node metastasis in patients with early OC after laparoscopic surgery.

Key words: early ovarian cancer; natural killer cells; CD8⁺ T lymphocytes; laparoscopic surgery; lymph node metastasis

手术是治疗早期卵巢癌(OC)患者重要手段,可有效切除病灶,降低肿瘤负荷,提高患者生存时间^[1]。腹腔镜手术因具有无创、恢复快等优势被广泛用于OC手术中,成为开腹手术外,治疗早期OC的有效术式^[2]。尽管早期OC患者经腹腔镜手术治疗后生存时间得以延长,但术后淋巴结转移风险仍较高,增加病死风险,导致不良预后^[3-4]。因此,寻求可早期预测早期OC患者术后淋巴结转移风险新型指标十分必要。研究发现,OC发生、发展不仅与细胞增殖及侵袭等有关,还与患者免疫调节功能失调存在密切联系^[5]。淋巴细胞亚群在维持机体免疫平衡中具有重要作用,CD8⁺ T淋巴细胞是细胞毒性T淋巴细胞,主要功能是直接杀伤靶细胞,对辅助T淋巴细胞及B淋巴细胞免疫调节具有抑制作用,进而抑制细胞免疫形成^[6]。自然杀伤细胞(NK)是机体重要免疫细胞,与抗肿瘤、免疫调节等有关,可识别靶细胞、杀伤介质^[7]。结合NK、CD8⁺ T淋巴细胞机制及免疫与OC关系,推测NK、CD8⁺ T淋巴细胞可能与早期OC患者发展有关,目前关于NK、CD8⁺ T淋巴细胞与早期OC患者术后淋巴结转移关系的具体结论尚未证实,本研究主要观察外周血NK细胞、CD8⁺ T淋巴细胞在早期OC患者中表达,并分析二者对预测早期OC患者腹腔镜手术后淋巴结转移的价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年3月至2018年3月本院收治完成腹腔镜手术后3年内发生淋巴结转移的40例早期OC患者病历资料,设为转移组;另收集同期本院收治完成手术后3年内未发生淋巴结转移的40例早期OC患者资料,设为未转移组;两组患者年龄、疾病类型、合并基础疾病等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。见表1。

1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准 (1)OC符合《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)》^[8]中诊断标准,且经体格检查、实验室检查、病理组织学检查等确诊;(2)均为早期OC,无明显症状,患者临床分期^[9]为I期(肿瘤局限于卵巢)或II期(一侧或双侧卵巢肿瘤,伴盆腔内扩散);(3)患者均在本院完成腹腔镜手术治疗,且术后获得随访结果,随访时间为3年;(4)患者临床资料完整,资料中包含本次研究所需基线资料及重要实验室指标,如外周血NK细胞、CD8⁺ T淋巴细胞水平;(5)均为初次诊断,未进行放化疗治疗。

1.2.2 排除标准 (1)合并乳腺癌、宫颈癌等其他恶性肿瘤者;(2)合并肾衰竭、肝炎等重要脏器疾病者;(3)伴凝血功能障碍者;(4)确诊时即存在淋巴结转移患者;(5)随访期间病死、复发患者,或因各种原因未完成随访者。

1.3 方法

1.3.1 随访 全部患者腹腔镜手术后均在本院接受定期随访,随访方式主要以电话及门诊为主,术后第1~2年,每2~3个月到院复查,第3年,每4~6个月到院复查,内容包括询问患者症状,检测肿瘤标志物等,观察患者淋巴结转移情况。

1.3.2 资料中早期OC患者术后淋巴结转移评估及分组方法 查阅患者资料,记录淋巴结转移情况,查阅资料过程中,将发生淋巴结转移者纳入转移组,反之为未转移组;判断方式如下^[10]:使用Voluson E8阴道超声检查仪(美国GE)进行检查,探头频率5~9 MHz,指导患者排空膀胱,取膀胱截石位,利用已消毒的避孕套护住探头,缓慢进入阴道3~4 cm,观察卵巢大小、外形及内部回声等情况,观察淋巴结转移情况,一旦发现与圆形结节相似,单个淋巴结最小直径 ≥ 1.0 cm可判断淋巴结转移,并结合病理学检查确诊。

1.3.3 主要实验室指标搜集方法 收集本次研究所需的实验室相关指标数据,主要包括糖类抗原125(CA125)、人附睾蛋白-4(HE4)等常规肿瘤标志物及主要研究指标外周血NK细胞、CD8⁺ T淋巴细胞水平;检测简要方法如下:于患者入院时,采集清晨空腹外周静脉血6 mL,其中3 mL血液以3 000 r/min速率离心10 min(TD5Z型离心机,厂家:美国贝克曼公司),离心半径10 cm,取血清,置于冰冻环境下保存待检;分别采用酶联免疫吸附法、化学发光法测定血清HE4、CA125水平;试剂盒由美国R&D公司提供;操作遵照试剂盒说明书进行;剩余3 mL血液采用FACScalibur型流式细胞仪(美国BD公司)检测外周血NK细胞数量及CD8⁺ T淋巴细胞水平。

1.3.4 基线资料搜集方法及内容 查阅资料,设计一般资料填写表,采集并记录患者相关资料,主要包括年龄、疾病类型(上皮性癌/恶性生殖细胞肿瘤/其他)、临床分期(I期/II期)、合并基础疾病[包括高血压(收缩压 ≥ 140 mm Hg或舒张压 ≥ 90 mm Hg)、糖尿病(空腹血糖 ≥ 7 mmol/L,或葡萄糖负荷试验2 h血糖 ≥ 11.0 mmol/L)等]等。

1.4 统计学处理 采用SPSS23.0软件处理数据,计

数资料以 % 和 n 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 等级资料采用秩和检验; 计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比采用独立样本 t 检验; 偏态分布资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比采用 Mann-Whitney U 检验; 各主要指标与早期 OC 患者术后淋巴结转移关系的分析采用 Logistic 回归分析; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线), 并计算曲线下面积 (AUC) 值, 以检验外周血 NK 细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞水平预测早期 OC 患者术后淋巴结转移风险的价值 (AUC 值 >0.90 表示预测性能较高, $0.70 \sim 0.90$ 表示有一定预测效能, $0.50 \sim <0.70$ 表示预测效能较差); 外周血 NK 细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞水平相关性的分析采用一般线性双变量 Spearman 直线相关检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料、主要实验室指标比较 转移组患者入院时血清 CA125、HE4 水平、外周血 $CD8^+$ T 淋巴细胞水平高于未转移组, 外周血 NK 细胞水平低于未转移组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者其他基线资料比较差异无统计学意义 ($P >$

0.05)。见表 1。

2.2 各指标与早期 OC 患者术后淋巴结转移关系的回归分析结果 将 2.1 中比较有差异的变量纳入作为自变量 (均为连续变量), 将早期 OC 患者术后淋巴结转移状况作为因变量 (1 = 转移, 0 = 未转移), 经二元 Logistic 回归分析后, 将全部自变量纳入建立多元回归模型, 结果显示, 入院时 HE4、 $CD8^+$ T 淋巴细胞高水平、NK 细胞低水平均可能与患者术后淋巴结转移有关, 可能作为淋巴结转移发生的风险因子 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 入院时外周血 NK 细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞单独及联合预测早期 OC 患者术后淋巴结转移风险的价值 将早期 OC 患者术后淋巴结转移状况作为状态变量 (1 = 转移, 0 = 未转移), 将入院时外周血 NK 细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞水平作为检验变量, 绘制 ROC 曲线图, 见图 1。结果显示, 入院时 NK 细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞单独及联合预测早期 OC 患者术后淋巴结转移风险的 AUC 分别为 0.894、0.836、0.930, 均有一定预测价值, 且当二者 cut-off 值分别取 15.142%、25.208% 时, 可获得最佳预测价值。见表 3。

表 1 两组患者基线资料、主要实验室指标比较

因素	转移组 ($n=40$)	未转移组 ($n=40$)	统计值	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	54.69 \pm 4.57	54.21 \pm 3.96	$t=0.502$	0.617
疾病类型				
上皮性癌	35(87.50)	36(90.00)	$\chi^2=0.215$	0.898
恶性生殖细胞肿瘤	3(7.50)	2(5.00)		
其他	2(5.00)	2(5.00)		
临床分期				
I 期	25(62.50)	28(70.00)	$Z=0.503$	0.478
II 期	15(37.50)	12(30.00)		
合并基础疾病				
高血压	14(35.00)	11(27.50)	$\chi^2=0.524$	0.469
糖尿病	12(30.00)	10(25.00)	$\chi^2=0.251$	0.617
入院时 CA125 [$M(P_{25}, P_{75})$, kU/L]	546.82(528.83, 555.08)	511.48(496.55, 528.24)	$U=6.120$	<0.001
入院时 HE4 [$M(P_{25}, P_{75})$, pmol/L]	347.05(330.17, 355.57)	291.66(275.54, 313.20)	$U=7.303$	<0.001
入院时 NK 水平 [$M(P_{25}, P_{75})$, %]	13.21(11.64, 14.72)	17.08(15.35, 18.19)	$U=6.062$	<0.001
入院时 $CD8^+$ T 淋巴细胞水平 [$M(P_{25}, P_{75})$, %]	27.59(25.95, 29.47)	23.46(21.85, 25.12)	$U=5.177$	<0.001

表 2 各指标与早期 OC 患者术后淋巴结转移关系的回归分析结果

项目	β	SE	Walds	P	OR	95%CI
常量	3.096	5.502	0.317	0.574	—	—
入院时 CA125	0.088	0.046	3.509	0.061	1.090	0.996~1.194
入院时 HE4	0.150	0.055	7.411	0.006	1.161	1.043~1.294
入院时 NK 细胞	-1.097	0.295	13.821	<0.001	0.334	0.187~0.595
入院时 $CD8^+$ T 淋巴细胞水平	0.513	0.161	10.104	0.001	1.670	1.217~2.291

注: — 表示无数据。

表 3 入院时外周血 NK 细胞、CD8⁺T 淋巴细胞单独及联合预测早期 OC 患者术后淋巴结转移风险的价值

指标	AUC	95%CI	P	cut-off 值	特异度	灵敏度	约登指数
NK 细胞	0.894	0.828~0.959	<0.001	15.142%	0.725	0.875	0.600
CD8 ⁺ T 淋巴细胞	0.836	0.746~0.926	<0.001	25.208%	0.725	0.825	0.550
联合检测	0.930	0.874~0.986	<0.001	—	0.775	0.900	0.675

注：—表示无数据。

2.4 外周血 NK 细胞、CD8⁺T 淋巴细胞水平相关性分析 经一般线性双变量 Spearman 直线相关检验发现,入院时外周血 NK 细胞、CD8⁺T 淋巴细胞水平之间呈负相关($r = -0.446, P < 0.001$)。散点图见图 2。

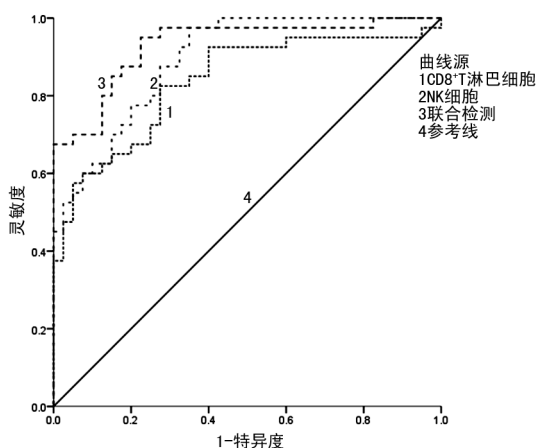


图 1 入院时外周血 NK 细胞、CD8⁺T 淋巴细胞单独及联合预测早期 OC 患者术后淋巴结转移风险的 ROC 曲线图

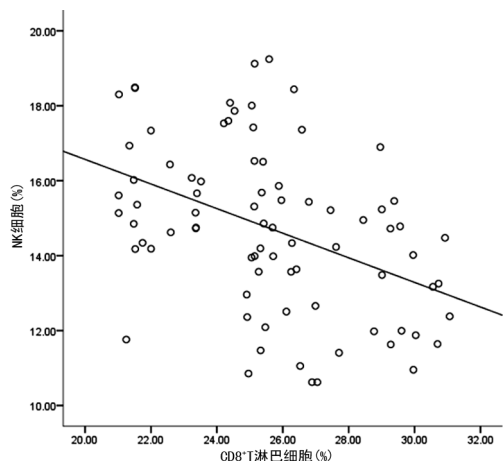


图 2 外周血 NK 细胞、CD8⁺T 淋巴细胞水平相关性分析的散点图

3 讨论

腹腔镜手术具有微创、腹腔暴露少、术后并发症风险低等优势,应用于早期 OC 患者中,可辅助术者精准切除肿瘤病灶,促进患者术后恢复,提高生存质量^[11]。但术后淋巴结转移仍是 OC 患者预后不良重要因素。因此,寻求可早期预测 OC 患者术后淋巴结转移的指标成为近年研究重难点。

CA125 虽被证实为评估 OC 患者病情及预后的

重要肿瘤标志物,但在乳腺癌、结肠癌或良性妇科疾病中表达也会异常升高,特异度较低^[12]。本研究中,转移组患者入院时血清 CA125 水平高于未转移组,但经回归分析发现,CA125 高水平并非早期 OC 术后淋巴结转移风险因子,这可能与 CA125 指标稳定性不佳、受其他因素影响有关。HE4 是诊断、评估 OC 的另一常用肿瘤标志物,在正常组织中表达水平较低,在 OC 患者中血清水平显著升高^[13]。据报道,血清 HE4 与 OC 淋巴结转移及预后有关,且该指标的灵敏度、特异度较 CA125 高^[14]。本研究结果显示,转移组患者入院时血清 HE4 水平高于未转移组,且经回归分析发现,HE4 高水平与早期 OC 患者术后淋巴结转移有关,但其风险系数 OR 值较 CD8⁺T 淋巴细胞水平低,出现这一结果可能与该指标易受年龄、基础病等因素影响有关。未来仍需寻求其他可能对预测 OC 患者术后淋巴结转移风险有一定价值的指标。

近年研究发现,肿瘤发生及发展与机体免疫功能有密切联系,免疫功能紊乱可能会导致肿瘤进一步发展,不利于预后^[15]。T 淋巴细胞是免疫反应重要参与者,是评价机体免疫功能重要指标,参与机体抗肿瘤免疫应答。CD8⁺T 淋巴细胞属于细胞毒性 T 淋巴细胞,主要功能是杀伤靶细胞,通过自身或抑制因子对免疫功能起负向调节作用,抑制 T 淋巴及 B 淋巴细胞免疫调节,抑制细胞免疫及抗体形成。在机体肿瘤发生及发展过程中,可刺激和诱导 CD8⁺T 淋巴细胞增值,而 CD8⁺T 淋巴细胞增多在一定程度上促进肿瘤细胞生长,增加转移及复发风险,不利于预后^[16]。赵艳勋等^[17]研究报道,CD8⁺T 淋巴细胞水平与 OC 分期呈正相关,可能参与疾病发展。推测外周血 CD8⁺T 淋巴细胞水平可能与早期 OC 腹腔镜术后淋巴结转移有关。NK 细胞是机体免疫系统重要组成部分,具有免疫清除及免疫监视功能,可分泌多种细胞因子,如干扰素、肿瘤坏死因子等协同其抗肿瘤^[18]。据报道,活化的 NK 细胞可抑制肿瘤生长及转移,通过扩增 NK 细胞数量、提高其活性,可增强抗肿瘤效果^[19]。推测外周血 NK 细胞可能与早期 OC 腹腔镜术后淋巴结转移有关。

本研究结果显示,转移组患者外周血 CD8⁺T 淋巴细胞水平高于未转移组,外周血 NK 细胞水平低于未转移组,且经回归分析发现,入院时 CD8⁺T 淋巴细胞高水平、NK 细胞低水平均可能与患者术后淋巴结转移有关,说明 CD8⁺T 淋巴细胞高水平、NK 细胞低

水平可能与早期 OC 患者腹腔镜术后淋巴结转移存在一定联系。分析其原因可能为, $CD8^+$ T 淋巴细胞水平异常升高, 加剧患者失调的免疫调控机制, 加重免疫损伤, 进一步促进疾病进展; 此外, $CD8^+$ T 淋巴细胞高水平抑制宿主免疫反应, 降低消除癌细胞能力, 导致肿瘤细胞持续生长, 增加淋巴结转移风险^[20]。NK 细胞低水平可能发挥免疫逃逸作用, 促进肿瘤细胞生长、增殖, 增加术后淋巴结转移风险^[21]。但 NK 细胞在 OC 患者中具体作用机制还需证实。进一步绘制 ROC 曲线发现, 入院时 NK 细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞单独及联合预测早期 OC 患者术后淋巴结转移风险均有一定价值, 且当二者 cut-off 值分别取 15.142%、25.208% 时, 可获得最佳预测价值, 尤其是二者联合检测预测价值更高, 提示未来临床可考虑早期监测早期 OC 患者外周血 NK 细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞水平, 一旦发现表达异常, 应及时采取相关免疫治疗措施, 降低术后淋巴结转移风险; NK 细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞可能作为肿瘤免疫治疗新靶点。此外, 本研究还观察外周血 NK 细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞之间相关性, 发现二者呈负相关, 提示 NK 细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞可能相互作用, 共同参与 OC 发生及发展, 但二者具体作用机制尚未明确, 具体结论还需进一步证实。

综上所述, 外周血 NK 细胞低水平、 $CD8^+$ T 淋巴细胞高水平与早期 OC 患者腹腔镜术后淋巴结转移有关, 二者对预测患者术后淋巴结转移风险具有一定价值。

参考文献

- [1] LAGO V, BELLO P, MATUTE L, et al. Sentinel lymph node technique in apparent early ovarian cancer: laparoscopic technique[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2020, 27(5):1019-1020.
- [2] YOO J G, KIM W J, LEE K H. Single-site robot-assisted laparoscopic staging surgery for presumed clinically early-stage ovarian cancer[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2018, 25(3):380-381.
- [3] CHEN S, ZHANG L, YAN G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a potential prognostic biomarker in patients with ovarian cancer: a meta-analysis [J]. BioMed Res Int, 2017, 26(10):2-7.
- [4] 孟立群, 朱海萍, 章宇. 卵巢癌患者 PLR, HE4 及 CA125 的表达及意义研究[J]. 重庆医学, 2020, 49(2):53-56.
- [5] 赵慧慧, 杜泽清, 渠冉, 等. 卵巢癌免疫治疗的研究进展[J]. 河北医药, 2019, 41(2):273-277.
- [6] BOBISSE S, GENOLET R, ROBERTI A, et al. Sensitive and frequent identification of high avidity neo-epitopespecific $CD8^+$ T cells in immunotherapy-naive ovarian cancer [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):1092.
- [7] 陈力川, 汪思亮, 余苏云, 等. NK 细胞在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 肿瘤, 2017, 37(1):101-106.
- [8] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(7):739-748.
- [9] LEBLANC E, QUERLEU D, NARDUCCI F, et al. Surgical staging of early invasive epithelial ovarian tumors[J]. Semin Surg Oncol, 2015, 19(1):36-41.
- [10] LEDERMANN J A, RAJA A F, FOTOPOULOU C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2010, 21(5):23-30.
- [11] LEE C L, KUSUNOKI S, HUANG C Y, et al. Surgical and survival outcomes of laparoscopic staging surgery for patients with stage I ovarian cancer[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(1):7-12.
- [12] GUO J, YU J, SONG X, et al. Serum CA125, CA199 and CEA combined detection for epithelial ovarian cancer diagnosis: a meta-analysis[J]. Open Med, 2017, 12(1):131-137.
- [13] 刘丽丹, 吴春林, 贺漪, 等. 早期卵巢癌患者血浆 D-二聚体, 血清白蛋白联合 HE4 检测的临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(15):27-32.
- [14] 王晓坤. 上皮性卵巢癌患者血清人附睾蛋白 4 的表达及其对预后的影响[J]. 中国综合临床, 2018, 34(5):468-470.
- [15] 朱莉, 邓飞, 秦惠萍, 等. 卵巢癌患者血清人附睾蛋白 4, 抗缪勒管激素水平与 T 淋巴细胞水平的相关性研究[J]. 癌症进展, 2019, 17(18):2201-2203.
- [16] WU M, LOU J, ZHANG S, et al. Gene expression profiling of $CD8^+$ T cells induced by ovarian cancer cells suggests a possible mechanism for $CD8^+$ treg cell production [J]. Cell Prolif, 2016, 49(6):669-677.
- [17] 赵艳勋, 刘苓, 王秋英. 卵巢癌患者临床分期与 T 淋巴细胞亚群的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(9):9-11.
- [18] 王文秀, 南雪, 岳文, 等. NK 细胞对人肝癌细胞的杀伤作用及其可能机制[J]. 军事医学, 2017, 41(9):775-783.
- [19] YUNUSOVA N V, STAKHEYEVA M N, MOLCHANOV S V, et al. Functional activity of natural killer cells in biological fluids in patients with colorectal and ovarian cancers[J]. Cent Eur J Immunol, 2018, 43(1):26-32.
- [20] GOODE E L, BLOCK M S, KALLI K R, et al. Dose-response relationship of $CD8^+$ tumor infiltrating lymphocytes and survival time in high-grade serous ovarian cancer[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(12):e173290.
- [21] 程洪艳, 叶雪, 马瑞琼, 等. 自然杀伤细胞的体外扩增及对卵巢上皮性癌细胞杀伤作用的实验研究[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(8):545-550.