

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.18.013

应用 ROC 评价 LDH、BXTM、 β_2 -MG、CRP 和 D-D 指标在 NHL 骨髓浸润中的风险评估价值*

张宇晴¹,徐优慧²,陈 荣¹,邹学森¹
(1. 江西省肿瘤医院检验科临床血液病实验室,南昌 330029;2. 江西中医药大学基础医学院病理教研室,南昌 330004)

[摘要] **目的** 探讨非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者乳酸脱氢酶(LDH)、血清肿瘤相关物质(BXTM)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、C-反应蛋白(CRP)和 D-二聚体(DD)指标变化及其与淋巴瘤细胞骨髓浸润程度的关系。**方法** 回顾性分析 74 例初治 NHL 患者,通过骨髓穿刺细胞学检查分为骨髓侵犯(BMI)组 26 例、淋巴瘤细胞白血病(LMCL)组 31 例和无 BMI(N-BMI)组 17 例,分别检测各组患者的相关指标水平,并描绘受试者工作特征曲线(ROC)进行分析。**结果** BMI 组和 LMCL 组的 LDH、 β_2 -MG、CRP 和 D-D 指标水平均高于 N-BMI 组($P<0.05$);并基于 ROC 曲线分析,确定了骨髓浸润时各指标最佳诊断分界点,其 CRP 和 LDH 均有很好的敏感性(100.00%)、特异性(80.00%~100.00%)及诊断准确性(80.00%~100.00%),在 LMCL 组 β_2 -MG、DD 和 BXTM 诊断准确性为 63.30%~100.00%。**结论** NHL 患者 LDH、CRP、 β_2 -MG 和 DD 指标变化与淋巴瘤细胞骨髓浸润严重程度一致,对分期、疗效判定及预后均具有很好的临床价值。

[关键词] 非霍奇金淋巴瘤;乳酸脱氢酶;C 反应蛋白质; β_2 微球蛋白;D-二聚体;血清肿瘤相关物质
[中图分类号] R733.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)18-2486-03

Application of ROC curve for evaluating risk evaluation value of serum LDH,BXTM, β_2 -MG, CRP and DD in bone marrow infiltration of non-Hodgkin's lymphoma*

Zhang Yuqing¹,Xu Youhui²,Chen Rong¹,Zou Xuesen¹
(1. Hemopathic Diseases Laboratory,Department of Clinical Laboratory,Jiangxi Provincial Tumor Hospital, Nanchang,Jiangxi 330029,China;2. Teaching and Researching Section of Pathology, School of Basic Medicine,Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine,Nanchang,Jiangxi 330004,China.)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between the indexes change of lactate dehydrogenase(LDH),serum tumor associated material(BXTM), β_2 -microglobulin(β_2 -MG),C-reactive protein(CRP) and D-dimer(DD) with lymphoma cell bone marrow infiltration(BMI) degree in the patients with non-Hodgkin's lymphoma(NHL). **Methods** Seventy-four cases of initially treated NHL were retrospectively analyzed and divided into the bone marrow invasion group(BMI,26 cases),lymphoma cell leukemia group(LMCL,31 cases) and non-BMI group(N-BMI,17 cases). The related indexes levels in each group were detected,ROC curve was drawn and analyzed. **Results** The levels of LDH, β_2 -MG,CRP and DD levels in the BMI group and LMCL group were higher than those in the N-BMI group($P<0.05$). Based on the ROC curve analysis,the optimal diagnostic cut-off points of each index in BMI were determined. The CRP and LDH had good sensitivity(100.00%),specificity(80.00%—100.00%) and diagnostic accuracy(80.00%—100.00%). In the LMCL group,the diagnostic accuracy of DD,BXTM and β_2 -MG was 63.30%—100.00%. **Conclusion** The changes of LDH,CRP, β_2 -MG and DD in the patients with NHL are consistent with the BMI severity of lymphoma cells,which has a good clinical value in staging,curative effect judgment and prognosis.

[Key words] non-Hodgkin's lymphoma;lactate dehydrogenase;C-reactive protein;beta 2-microglobulin;D-dimer;bo xin serum tumor associated material

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma,NHL)是一组高度异质性的淋巴-造血系统恶性肿瘤,晚期淋巴瘤细胞活动状态发生改变,导致容易浸润骨髓造成骨髓侵犯(bone marrow involvement,BMI),甚至形成淋巴瘤细胞白血病(lymphoma cell leukaemia,LMCL),如合并骨髓浸润后具有治疗难、易复发、生存期短、病死率高的特点。临床诊断主要依靠骨髓穿刺或病理组织学检查,而检查给患者带来比较大的创伤导致不能及时发现。本研究通过检测 NHL 患者 C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、

血清肿瘤相关物质(bo xin serum tumor associated material,BXTM)、 β_2 -微球蛋白(beta 2-microglobulin, β_2 -MG)和 D-二聚体(D-Dimer,DD)指标预测导致淋巴瘤细胞骨髓浸润的相关性,探讨上述指标在恶性淋巴瘤发展中的相关临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 1 月至 2015 年 5 月在江西省肿瘤医院血液肿瘤内科住院的 NHL 患者 74 例,男 43 例,女 31 例,年龄 12~86 岁。均经病理检查和骨髓细胞形态学、免疫学检查确诊。参照文献[1]以骨髓涂片细胞分类进行分组:淋巴瘤

* 基金项目:江西省卫计委中医药科研课题资助项目(2015A037);江西省卫生和计划生育委员会科技计划资助项目(20165425)。 作者简介:张宇晴(1978—),副主任医师,硕士研究生,主要从事淋巴瘤的诊断和治疗研究。

表 1 各组患者相关指标水平比较

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	D-D(μ g/ mL)	β_2 -MG(mg/L)	BXTM(U/mL)	LDH(U/L)
N-BMI 组	17	0.98 $\pm$ 0.29	0.58 $\pm$ 0.09	2.23 $\pm$ 0.16	106.92 $\pm$ 3.88	201.71 $\pm$ 13.95
BMI 组	26	47.07 $\pm$ 8.17 ^a	1.61 $\pm$ 0.24 ^a	3.26 $\pm$ 0.40 ^a	120.29 $\pm$ 6.49	379.95 $\pm$ 35.35 ^a
LMCL 组	31	34.95 $\pm$ 4.37 ^a	3.30 $\pm$ 0.40 ^{ab}	3.72 $\pm$ 0.42 ^a	122.76 $\pm$ 4.08 ^a	435.91 $\pm$ 34.86 ^a

^a:*P*<0.05,与 N-BMI 组比较;^b:*P*<0.05,与 BMI 组比较。

表 2 各指标对于 BMI 程度诊断价值评价结果(以 N-BMI 组为对照)

项目	BMI 组					LMCL 组				
	CRP	D-D	β_2 -MG	BXTM	LDH	CRP	D-D	β_2 -MG	BXTM	LDH
AUC 组	1.00	0.82	0.68	0.71	0.95	1.00	0.97	0.87	0.78	1.00
最佳诊断界值	7.09	1.69	3 101.00	110.50	188.50	10.23	1.77	3 041.50	112.50	254.00
敏感性(%)	100.00	50.00	50.00	66.70	100.00	100.00	83.30	83.30	83.30	100.00
特异性(%)	100.00	100.00	100.00	80.00	80.00	100.00	100.00	100.00	80.00	100.00
<i>P</i>	0.00	0.04	0.23	0.18	0.00	0.00	0.00	0.02	0.07	0.00
诊断准确性(%)	100.00	50.00	50.00	46.70	80.00	100.00	83.30	83.30	63.30	100.00

细胞小于 5%者归为无 BMI 组(N-BMI 组,*n*=17);淋巴瘤细胞 5%~<20%者为 BMI 组(*n*=26);淋巴瘤细胞大于或等于 20% 者为 LMCL 组(*n*=31)。患者为初诊未接受过放化疗,所有患者均除外可能引起血清 LDH、BXTM、 β_2 -MG、CRP 和 D-D 水平升高的其他疾病,如 3 个月内的感染、妊娠、肝硬化、肝炎及其他肿瘤,无心、肝、肾功能损伤。

1.2 方法

1.2.1 骨髓涂片处理 取髂后上棘骨髓液涂于载玻片上,选取长短厚薄适宜的骨髓涂片 2~3 片进行瑞-吉姆萨复合染色。涂片标本采集后在 8 h 内送检。加瑞-吉姆萨复合染液在涂片上,用洗耳球将染液荡散,直至布满整个玻片为止;然后加入双倍量的缓冲液,用洗耳球来回轻轻吹动液面,充分混匀;通常情况下,室温染色 30 min。待干燥后从血膜体尾交界处开始,由上之下或由下之上,计数各类有核细胞至少 200 个。

1.2.2 血液标本处理 患者清晨空腹抽取静脉血,免疫比浊法检测 CRP(参考范围 0~10 mg/L,试剂盒购自上海执诚生物科技股份有限公司),放射免疫分析法检测 β_2 -MG(参考范围 0~3 000 ng/mL,试剂盒购自天津舒普公司),比色法检测 BXTM(参考范围 0~95 U/mL,青岛博新生物技术有限公司),速率法检测 LDH(参考范围 90~250 U/L,试剂盒购自上海执诚生物科技股份有限公司),免疫比浊法检测 D-D(参考范围 0~1 μ g/mL,试剂盒购自西门子医疗诊断产品有限公司)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用 Games-Howell 进行检验,对检测结果作图绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC),分析各指标诊断效能,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组患者相关指标水平比较 LMCL 和 BMI 组患者 CRP、D-D、 β_2 -MG、LDH 水平明显高于 N-BMI 组(*P*<0.05);LMCL 组 D-D 水平明显高于 BMI 组(*P*<0.05),BXTM 水平高于 N-BMI 组(*P*<0.05),见表 1。

2.2 各组患者相关指标 ROC 分析 ROC 曲线下的面积(AUC)值为 1.00~0.50。在 AUC>0.50 的情况下,AUC 越接近于 1.00,说明判断骨髓浸润诊断效果越好。AUC 为

0.50~0.70 时有较低准确性,AUC>0.70~0.90 时有一定准确性,AUC>0.90 时有较高准确性。分析结果表明 CRP 和 LDH 在存在淋巴瘤细胞 BMI 均有较高准确性(*P*<0.05);在 BMI 组 AUC 各指标大小顺序为 CRP>LDH>D-D>BXTM> β_2 -MG,其中 CRP、LDH 和 D-D 差异有统计学意义(*P*<0.05);在 LMCL 组 AUC 各指标大小顺序为 CRP/LDH>D-D> β_2 -MG>BXTM,其中 CRP、LDH、D-D 和 β_2 -MG 差异有统计学意义(*P*<0.05),见图 1、2。

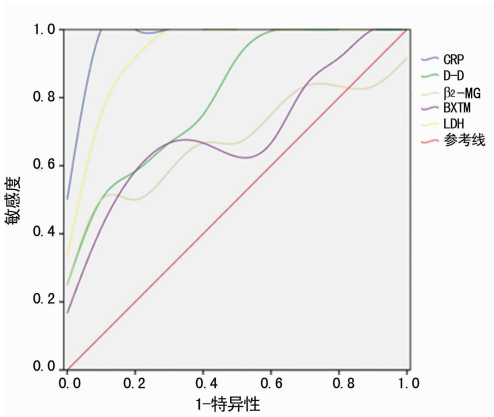


图 1 BMI 各指标的 ROC(以 N-BMI 组为对照)

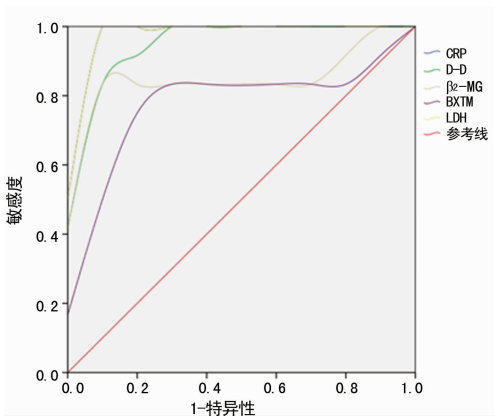


图 2 LMCL 各指标的 ROC(以 N-BMI 组为对照)

2.3 各指标对于 BMI 程度诊断价值评价结果 以 N-BMI 组为对照,存在淋巴瘤细胞 BMI 时 CRP 和 LDH 均有最高诊断准确性,敏感性和特异性均在 80.00%~100.00%;在 LMCL 组 D-D 和 β_2 -MG 具有较高诊断准确性,敏感性和特异性均在 80.00%以上,见表 2。

3 讨论

临床工作中根据肿瘤细胞增殖速度及特点分为高度侵袭性、侵袭性和惰性,其中高度侵袭性 NHL 肿瘤增殖速度快,易导致骨髓受侵。随着对于 NHL 的免疫学、细胞遗传学和分子生物学等方面特点的不断更新认识,还没有适用于淋巴瘤预后判断的有效金指标。目前 NHL 长期生存最有效的预后评估指标多采用国际预后指标 (IPI),而其评分的临床价值还需不断完善。因此,有必要探索新的指标来帮助预测疾病的预后。本研究通过检测 NHL 患者血液中淋巴瘤细胞活动性相关标志物,并应用 ROC 进行了多个指标间的比较和确定了诊断准确性,还利用它标定了临床最佳诊断分界值,以此可协助判定淋巴瘤细胞是否有骨髓浸润及其程度。

CRP 在机体组织损伤或急性炎症发生时发挥类似免疫球蛋白的功能,可通过激活补体系统增强免疫作用及抵御外来病原体的入侵,是一种急性时相蛋白,其主要由肝脏产生。有研究表明,治疗前血清 CRP 水平代表同结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者临床预后的独立预测因子,这个新的预测模型的预测价值优于 IPI 指数^[2]。CRP 水平不受放化疗、常用抗生素或皮质激素治疗的影响,然而肿瘤发生时常有升高^[3]。本研究发现,只要 NHL 患者发生淋巴瘤细胞骨髓浸润时,CRP 水平就明显升高。而 LMCL 时的 CRP 水平却低于 BMI 时的水平,可能此时机体的免疫功能受抑制造成。CRP 变化对于判断骨髓浸润具有很高判断价值,在高敏感性和特异性时的最佳诊断界值可运用于指导临床。

由于肿瘤细胞不断增殖可释放各种促凝物质,导致恶性肿瘤患者机体普遍存在着高凝状态或合并血栓形成,直接或间接方式可激活纤溶亢进导致血浆 D-D 水平升高,然而凝血和纤溶系统在肿瘤细胞的侵袭过程中起着非常重要的作用^[4]。凝血系统激活后,纤维蛋白在肿瘤细胞表面形成保护层从而免受宿主免疫系统的攻击,而且纤维蛋白和凝血酶能刺激肿瘤细胞和正常内皮细胞形成新生血管,促进肿瘤的生长和转移^[5]。因此,凝血系统激活后纤维蛋白降解产物 D-D 可作为 NHL 病情预后指标。本研究表明,D-D 随着淋巴瘤细胞骨髓浸润得越深越广泛,D-D 水平越来越高,说明与淋巴瘤细胞浸润程度相关,且其也具有较高诊断效能。在多变量分析中^[6],一个 D-D 水平大于 1.2 $\mu\text{g/mL}$ 是一个坏的生存期的独立预测因子。这与本研究确定的最佳骨髓浸润时诊断分界点数值稍高一点,说明在较低水平就可能就存在骨髓浸润,D-D 可以作为一个简单而有效的诊断患者的不良预后因子。

由于 LDH 存在于机体所有组织细胞的细胞质内,肿瘤不断增殖刺激周围组织发生反应性释放,LDH 的水平可以反映肿瘤的增殖活性、肿瘤负荷大小及中枢神经侵犯^[7-8]。同时,肿瘤细胞内 LDH 合成及释放增多,水平高低可反映肿瘤的增殖扩增活性^[9]。多因素分析显示,血清 CRP 水平和高 LDH 水平是生存期独立的不良预后因素^[2]。本研究显示 BMI/LMCL 血清 LDH 明显增高,且与浸润程度明显相关,ROC 分析显示敏感性和特异性高,具有高诊断准确性。因此,可作为 NHL 骨髓侵犯诊断的辅助指标之一。

正常人体血内 β_2 -MG 合成、释放量水平相当恒定。 β_2 -

MG 是一种相对分子质量较小的蛋白质,所有的有核细胞都能不同程度地产生,但主要由淋巴细胞产生。代谢活跃的恶性肿瘤细胞也可相对大量产生,在排除肝肾和自身免疫性疾病后,如血清 β_2 -MG 持续升高,提示肿瘤的恶性度及复发。研究套细胞淋巴瘤患者发现^[10],治疗前血清 β_2 -MG 水平变化是一个独立的预后因素, β_2 -MG 水平与肿瘤负荷相关,广泛病变者高于局限性病变者^[11]。本研究结果表明存在 BMI 患者 β_2 -MG 水平比 N-BMI 高,且淋巴瘤细胞骨髓浸润程度越深其血清水平越高。因此, β_2 -MG 指标可提示病情变化,其水平升高与疾病分期、恶性程度和细胞类型及增生活跃程度相关。当恶性肿瘤细胞发生增殖、转移、浸润时,细胞黏附性降低,血清中唾液酸水平会升高^[12-13];当肿瘤浸润破坏大量骨和分解胶原时,释放出羟脯氨酸增多,故羟脯氨酸水平对肿瘤骨转移判断较敏感^[14-15]。BXTM 通过特殊的高分子载体检测末端唾液酸,识别特定的寡糖序列并与之发生反应^[16]。本研究表明只有达到更深层次的广泛骨髓转移,BXTM 水平才明显增高,但在 BMI 患者升高不明显。

综上所述,动态监测血清相关指标水平有助于判断淋巴瘤的恶性转化及预后。目前备受关注的是开发新肿瘤标志分子,而如何选择特异性肿瘤活动性标志物,怎样最佳组合有利于提高肿瘤活动状态监测的问题探讨比较少。本研究为淋巴瘤患者病情判断提供可靠的预测评估依据,对临床化疗方案的制订及期限的决定具有一定的临床价值。特别是同时联合以上相关肿瘤活动标志物的检测,可进一步提高对淋巴瘤细胞活性监测的灵敏性、特异性和预期值。

参考文献

- [1] 吴晓芝. 血液病诊断与鉴别诊断图谱[J]. 北京:人民卫生出版社,2009:221-226.
- [2] Li YJ, Li ZM, Xia Y, et al. Serum C-reactive protein (CRP) as a simple and independent prognostic factor in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type[J]. PLoS One, 2013, 8(5):e64158.
- [3] 程道盛, 赵又美, 黄胜起. 血清 CRP 检测在鉴别肝细胞癌和肝硬化中的作用[J]. 中国实验诊断学, 2002, 6(3): 136-138.
- [4] Kvolik S, Jukic M, Matijevic M, et al. An overview of coagulation disorders in cancer patients[J]. Surg Oncol, 2010, 19(1):e33-46.
- [5] Marinho FC, Takagaki TY. Hypercoagulability and lung cancer[J]. J Bras Pneumol, 2008, 34(5):312-322.
- [6] Bi XW, Wang L, Zhang WW, et al. High pretreatment D-Dimer levels correlate with adverse clinical features and predict poor survival in patients with natural killer/T-cell lymphoma[J]. PLoS One, 2016, 11(3):e0152842.
- [7] Benboubker L, Valat C, Linassier C, et al. A new serologic index for low-grade non-Hodgkin's lymphoma based on initial CA125 and LDH serum levels[J]. Ann Oncol, 2000, 11(11):1485-1491.
- [8] Terragni R, Morselli-Labate AM, Vignoli M, et al. Is Serum total LDH evaluation able to differentiate between alimentary lymphoma and inflammatory bowel disease in a real world clinical setting? [J]. PLoS One, 2016, 11(3):e0151641.

(下转第 2491 页)

黄色,术中视野清楚、便于精细操作,沿甲状旁腺被膜完整剥离,手术损伤小,手术时间相对缩短。术后血钙、血磷、血 iPTH 明显下降,随访至术后 6 个月,术前术后血钙、血磷、血 ALP、血 iPTH 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。少数手术患者存在手足麻木症状,经过口服和静脉补钙调整后,仅有 1 例发生严重的低血钙症状。患者四肢关节疼痛、皮肤瘙痒等症状得到缓解,术后随访 6 个月,无癌变发生。

综上所述,第 3 代淋巴示踪剂纳米碳混悬液的诞生,为更多的 CKD 5 期 SHPT 及甲状腺外科手术患者提供了强有力的后盾及技术支持,其为局部用药,并随手术清除,不进入血液循环,对与之同时混合使用的药物吸收和代谢不产生影响,对机体无明显毒性或致畸、致癌作用^[13-15];其在临床方面的价值越发凸显出来,且被越来越多的医务人员所接受。本研究结果显示,纳米碳混悬液示踪剂在 CKD 5 期 SHPT 患者行 PTX 中能够对甲状旁腺做到实时、精准的切除,可于临床推广应用。

参考文献

[1] Lorenzoni V, Pierotti F, Turchetti G. PUK9-early timing of the use of paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism (Shpt) in chronic kidney patients (CKD): a budget impact analysis(Bi)[J]. Value Health, 2014, 17(3): A291.

[2] Davies EW, Matza LS, Worth G, et al. PUK26-impact of major clinical events on utilities in the context of secondary hyperparathyroidism(SHPT) and chronic kidney disease(CKD) treated with dialysis[J]. Value Health, 2013, 16(7): A634.

[3] Messa P. Parathyroidectomy and patient survival in CKD patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(12): 1944-1946.

[4] Khan S, Marx S, Nissenson A, et al. Paricalcitol treated hemodialysis patients utilize less erythropoietin than patients not receiving treatment for secondary hyperparathyroidism[J]. Am J Kidney Dis, 2010, 55(4): B70.

[5] Aladrén Regidor MJ. Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients[J]. Clin Nephrol, 2009,

71(2): 207-213.

[6] Souberbielle JC, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD[J]. Kidney Int, 2010, 77(2): 93-100.

[7] Wang TS, Pasieka JL, Carty SE. Techniques of parathyroid exploration at north american endocrine surgery fellowship programs: what the next generation is being taught[J]. Am J Surg, 2014, 207(4): 527-532.

[8] Cai HK, He HF, Tian W, et al. Colorectal cancer lymph node staining by activated carbon nanoparticles suspension in vivo or methylene blue in vitro[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(42): 6148-6154.

[9] Paes JE, Hua K, Nagy R, et al. The relationship between body massindex and thyroid cancer pathology features and outcomes: a clinic pathological cohort[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9): 4224-4250.

[10] Weissleder R, Nahrendorf M, Pittet MJ. Imaging macrophages with nanoparticles[J]. Nat Mater, 2014, 13(2): 125-138.

[11] Yang F, Jin C, Yang D, et al. Magnetic functionalized carbon nanotubes as drug vehicles for cancer lymph node metastasis treatment[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(12): 1873-1882.

[12] 顾佳磊, 王佳峰, 赏金标. 甲状腺外科术中甲状旁腺的识别与保护[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(6): 466-470.

[13] Baowan D, Cox B, Hill J. Instability of carbon nanoparticles interacting with lipid bilayers[J]. RSC Adv, 2015, 5(8): 5508-5515.

[14] Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer[J]. Anesth Analg, 2002, 95(2): 385-388.

[15] 翟新法, 龚建军, 王蓉, 等. 纳米碳在甲状腺癌手术中识别甲状旁腺的应用分析[J]. 吉林医学, 2016, 37(12): 2972-2973.

(收稿日期: 2017-02-02 修回日期: 2017-04-03)

(上接第 2488 页)

[9] Alici S, Bavbek SE, Kaytan E, et al. Survival outcomes in aggressive non-Hodgkin's lymphoma according to the International Prognostic Index[J]. J BUON, 2003, 8(2): 121-126.

[10] Yoo C, Yoon DH, Kim S, et al. Serum beta-2 microglobulin as a prognostic biomarker in patients with mantle cell lymphoma [J]. Hematol Oncol, 2016, 34(1): 22-27.

[11] 江红, 李佩章, 劳明. 血清 LDH 和 β_2 -MG 水平与非霍奇金淋巴瘤的预后关系[J]. 医学研究杂志, 2008, 37(10): 91-92.

[12] Mitic N, Milutinovic B, Jankovic M. Assessment of sialic acid diversity in cancer- and non-cancer related CA125 antigen using sialic acid-binding Ig-like lectins (Siglecs) [J]. Dis Markers, 2012, 32(3): 187-194.

[13] Chrostek L, Cylwik B, Panasiuk A, et al. Lipid-bound sial-

ic acid(LSA) in liver diseases of different etiologies[J]. Ann Hepatol, 2011, 10(2): 150-154.

[14] Montgomery H, Rustogi N, Hadjisavvas A, et al. Proteomic profiling of breast tissue collagens and site-specific characterization of hydroxyproline residues of collagen alpha-1(I)[J]. J Proteome Res, 2012, 11(12): 5890-5902.

[15] Prakobwong S, Charoensuk L, Hiraku Y, et al. Plasma hydroxyproline, MMP-7 and collagen I as novel predictive risk markers of hepatobiliary disease-associated cholangiocarcinoma[J]. Int J Cancer, 2012, 131(4): e416-424.

[16] Li CG, Huang XE, Xu L, et al. Clinical application of serum tumor associated material(TAM) from non-small cell lung cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(1): 301-304.

(收稿日期: 2017-01-03 修回日期: 2017-04-01)