

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.18.031
网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200724.1057.004.html\(2020-07-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200724.1057.004.html(2020-07-24))

人端粒酶逆转录酶鉴别良恶性乳腺肿瘤的 临床价值的 meta 分析*

唐铃丰,严 萍,刘 丽,涂 刚
(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科 400016)

[摘要] **目的** 系统评价人端粒酶逆转录酶(hTERT)在鉴别良恶性乳腺肿瘤中的临床价值。**方法** 检索中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方、维普、PubMed、The Cochrane Library、Web of Science、EMbase 数据库中有关 hTERT 检测与乳腺肿瘤良恶性相关的文章,检索时间均从建库至 2019 年 10 月 9 日。采用 Stata15.0 和 Meta-Disc1.4 软件进行统计分析。**结果** 共纳入 17 个研究,共计 1 436 例患者(恶性肿瘤组 852 例,对照组 584 例)。结果显示,hTERT 诊断乳腺恶性肿瘤的合并灵敏度($Sen_{合并}$)、合并特异度($Spe_{合并}$)、合并阳性似然比($+LR_{合并}$)、合并阴性似然比($-LR_{合并}$)和合并诊断比值比($DOR_{合并}$)分别为 0.81(95%CI:0.79~0.84)、0.83(95%CI:0.79~0.86)、4.75(95%CI:3.35~6.74)、0.21(95%CI:0.15~0.30)、26.93(95%CI:15.02~48.28);汇总受试者工作特征(SROC)曲线下面积(AUC)=0.906 5, $Q^*=0.838 3$ 。**结论** hTERT 检测有助于临床鉴别乳腺肿瘤良恶性。

[关键词] 乳腺肿瘤;人端粒酶逆转录酶;诊断,鉴别;meta 分析

[中图法分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)18-3112-06

**Meta-analysis on the value of human telomerase reverse transcriptase in
identifying benign and malignant breast tumors***
TANG Lingfeng,YAN Ping,LIU Li,TU Gang
(Department of Breast Surgery,the First Affiliated Hospital of Chongqing
Medical University,Chongqing 400016,China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the clinical value of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) in the differentiation of benign and malignant breast tumors. **Methods** A computer based online search was conducted in PubMed,the Cochrane Library,Web of Science,EMbase,CBM,CNKI,Wan-Fang,VIP database from the establishment of the databases to October 9,2019 to collect the relevant diagnostic studies of hTERT for benign and malignant breast tumors. Then screened literatures,extracted datas and assessed the methodological quality of included studies. Meta-analysis was performed by Stata 15.0 and Meta-Disc 1.4 softwares. **Results** A total of 17 studies involving 1 436 patients(852 cases in the malignant tumor group and 584 cases in the control group) were finally included. Meta-analysis showed that the combined sensitivity,combined specificity, $-LR_{combined}$, $+LR_{combined}$,and $DOR_{combined}$ of hTERT in differentiation of benign and malignant breast tumors were 0.81(95%CI:0.79-0.84),0.83(95%CI:0.79-0.86),4.75(95%CI:3.35-6.74),0.21(95%CI:0.15-0.30),26.93(95%CI:15.02-48.28),respectively. The AUC of ROC was 0.906 5, $Q^*=0.838 3$. **Conclusion** hTERT detection is helpful to distinguish benign and malignant breast tumors.

[Key words] breast neoplasms;human telomerase reverse transcriptase;diagnosis,differential;meta-analysis

目前在全球女性恶性肿瘤中,乳腺癌的发病率及病死率均位居第一^[1]。随着科技与医疗技术的不断进步,对于乳腺肿块的诊断方法众多,但部分早期乳腺癌或合并其他乳腺疾病者仍旧可能发生被误诊或漏诊,错过最佳治疗时期^[2]。而同样以乳腺包块为主的良性肿瘤,如乳腺硬化性腺病、乳腺纤维腺瘤等,易被误诊为乳腺癌而过度治疗。因此,诊断与鉴别乳腺肿瘤良恶性在临床工作中至关重要。

据报道端粒酶活性在绝大部分恶性肿瘤细胞中上调,而正常细胞(除生殖细胞、淋巴细胞、造血干细

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81372398)。 作者简介:唐铃丰(1994—),硕士,主要从事乳腺外科临床与基础研究工作。 △ 通信作者,E-mail:tugang68@126.com。

胞等再生细胞)不表达端粒酶,由此提示端粒酶可能是特异性较好的一种广泛肿瘤标志物^[3]。端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)为端粒酶三个亚单位之一。hTERT 具有逆转录酶活性,是端粒酶活性高低的限速调节因子,决定端粒酶活性的关键部分。它的过度表达在人类恶性肿瘤的发生发展中起着关键作用,并有希望成为一个较好的肿瘤治疗靶点^[4]。为进一步明确 hTERT 在乳腺肿瘤中的价值,本文采用 meta 分析对纳入的文献进行综合分析,以期为临床辅助诊断与治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准,(1)研究类型:hTERT 诊断乳腺肿瘤良恶性的诊断性试验,纳入文献语种限中文、英文。(2)研究对象:① 恶性乳腺肿瘤患者、良性乳腺肿瘤患者及健康人,分别接受分子标志物 hTERT 的检测和病理学检查;② 能获得 hTERT 检测诊断乳腺肿瘤的真阳性值(TP)、假阳性值(FP)、假阴性值(FN)、真阴性值(TN)等原始数据。(3)诊断方法:待评价试验为组织 hTERT mRNA 或蛋白诊断乳腺肿瘤的诊断性试验,金标准为组织病理学或细胞学检查。(4)评价指标:灵敏度(Sen)、特异度(Spe)、诊断比值比(DOR)、受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC),Q*指数。排除标准,(1)文摘、会议、讲座类文献;(2)文献中患者诊断不明确或未通过金标准来证实;(3)重复文献;(4)检测物质为端粒酶,检测部位为外周血;(5)病例数小于或等于 10 例;(6)诊断试验质量评价(QUADAS)为低质量(<7 分)。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方、维普、PubMed、The Cochrane Library (2018 年 10 期)、Web of Science、EMbase 数据库,搜索有关 hTERT 与乳腺肿瘤良恶性相关的研究,检索时间从建库至 2019 年 10 月 9 日。中文检索词包括“端粒酶逆转录酶”“乳腺肿瘤”“乳腺癌”等,英文检索词为“breast neoplasms”“breast cancer”“breast tumors”“human telomerase reverse transcriptase”“hTERT”“telomerase”等,采用主题词与自由词相结合的方式进行搜索。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由 2 位评价员独立地筛选出相关文献、提取资料并进行交叉核对,发生分歧时,须咨询第三方协助判断。资料提取内容包括:(1)纳入研究的基本信息,包括第一作者、发表时间、国家、研究的金标准、样本来源地、检测产物、检测方法、阳性阈值等;(2)研究设计方式及类型、质量评价需要的关键要素;(3)恶性肿瘤组(恶性乳腺肿瘤)与对照组(良性乳腺肿瘤、健康人)患者基本情况;(4)诊断四格表评价数据(TP、FP、FN、TN)。然后采用 QUADAS^[5]评估每一篇文献研

究的方法学质量。

1.4 统计学处理

采用 Meta-Disc1.4 软件^[6]进行 meta 分析。首先分析异质性及异质性来源。通过 ROC 曲线平面图和计算 Spearman 相关系数来检验有无阈值效应,ROC 曲线平面图呈“肩臂状”分布或 Spearman 相关系数 $P<0.05$,均提示存在阈值效应。如存在阈值效应,则数据合并的最佳方式是拟合 ROC 曲线并计算 AUC,或应用其他统计量如 Q*指数。当纳入研究间不存在阈值效应时,进一步采用 χ^2 检验分析纳入研究结果间的统计学异质性,并结合 I^2 定量判断异质性的 大小。若 $I^2<50\%$,采用固定效应模型进行合并分析,反之则采用随机效应模型进行合并分析。对于非阈值效应所致异质性,通过 meta 回归探寻异质性来源,然后进行亚组分析。采用 Stata15.0 软件绘制漏斗图并评估发表偏倚。meta 分析的检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 文献检索结果

初检文献 1 038 篇,经过逐层筛选,最终纳入 17 篇文献进行 meta 分析,共 1 436 例研究对象(恶性肿瘤组 852 例、良性病变组 503 例、健康组 81 例,其中良性病变组和健康组合称对照组)。文献筛选流程及结果见图 1。

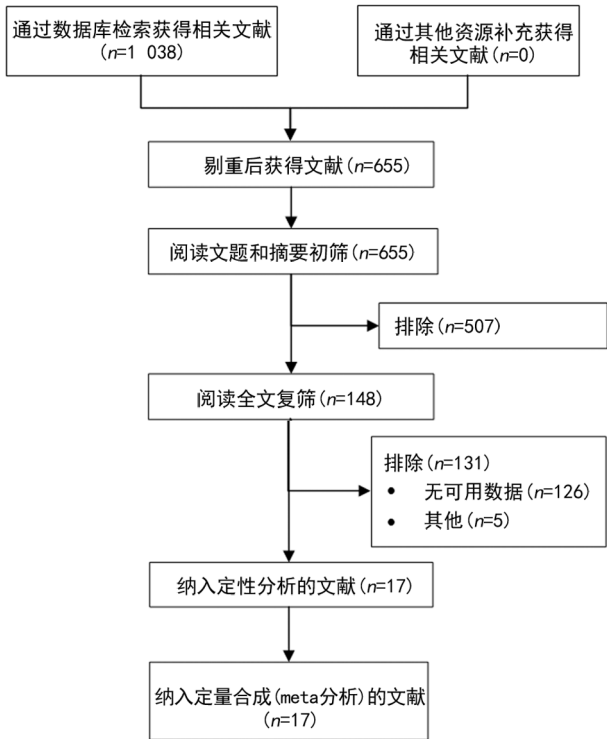


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

纳入研究的基本特征见表 1,纳入研究的质量评价见表 2。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 异质性检验

表 1 纳入文献的基本特征

文献及发表年	国家	检测产物	检测方法	对照组 (n)	恶性肿瘤组 (n)	TP (n)	FP (n)	FN (n)	TN (n)
陈启明等 ^[7] 2005	中国	mRNA	RT-PCR	良性+健康,28	42	35	3	7	25
范瑞芳等 ^[8] 2004	中国	mRNA	RT-PCR	良性,66	48	44	21	4	45
高金亮等 ^[9] 2016	中国	mRNA	RT-PCR	良性,14	55	40	1	15	13
胡锦辉等 ^[10] 2006	中国	mRNA	RT-PCR	良性+健康,40	48	43	7	5	33
唐峰等 ^[11] 2006	中国	mRNA	RT-PCR	良性,24	38	35	6	3	18
李贵新等 ^[12] 2002	中国	mRNA	原位杂交	良性,53	46	42	2	4	51
刘怀等 ^[13] 2006	中国	mRNA	原位杂交	良性,68	26	24	10	2	58
唐峰等 ^[14] 2006	中国	mRNA	原位杂交	良性,27	43	37	5	6	22
魏文等 ^[15] 2008	中国	蛋白	免疫组织化学 SP 法	良性,22	45	32	2	13	20
赵同伟等 ^[16] 2007	中国	蛋白	免疫组织化学 SP 法	良性,25	79	73	5	6	20
吉巧红等 ^[17] 2012	中国	蛋白	免疫组织化学 SP 法	良性+健康,65	56	48	9	8	56
李博等 ^[18] 2011	中国	蛋白	免疫组织化学 SP 法	正常,20	40	23	1	17	19
李孟圈等 ^[19] 2007	中国	蛋白	免疫组织化学 SP 法	良性,42	48	42	4	6	38
范春玲等 ^[20] 2007	中国	蛋白	免疫组织化学 SP 法	良性,16	52	33	3	19	13
卫建平 ^[21] 2004	中国	蛋白	免疫组织化学	良性,25	88	75	3	13	22
YANO 等 ^[22] 2002	日本	蛋白	免疫组织化学	良性,31	53	30	11	23	20
IKEDA 等 ^[23] 2005	韩国	蛋白	免疫组织化学	良性,18	45	37	9	8	9

表 2 纳入研究的偏倚风险评价 (QUADAS)

文献及发表年	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
陈启明等 ^[7] 2005	是	是	是	是	是	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	—
范瑞芳等 ^[8] 2004	是	是	是	是	是	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	—
高金亮等 ^[9] 2016	是	是	是	是	是	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	—
胡锦辉等 ^[10] 2006	是	是	是	是	是	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	—
唐峰等 ^[11] 2006	是	是	是	是	是	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	—
李贵新等 ^[12] 2002	是	是	是	是	是	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	—
刘怀等 ^[13] 2006	是	是	是	是	是	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	—
唐峰等 ^[14] 2006	是	是	是	是	是	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	—
魏文等 ^[15] 2008	是	是	是	是	是	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	—
赵同伟等 ^[16] 2007	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	—
吉巧红等 ^[17] 2012	是	是	是	是	是	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	—
李博等 ^[18] 2011	否	是	是	是	是	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	—
李孟圈等 ^[19] 2007	是	是	是	是	是	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	—
范春玲等 ^[20] 2007	是	是	是	是	是	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	—
卫建平 ^[21] 2004	是	是	是	是	是	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	—
YANO 等 ^[22] 2002	是	是	是	是	是	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	—
IKEDA 等 ^[23] 2005	是	是	是	是	是	是	是	是	否	—	是	是	是	—

1~14 项目为 QUADAS 评估标准;—:此项无数据。

制作 ROC 曲线平面图,其不呈“肩臂状”分布,计算得出 Spearman 相关系数为 0.159, $P=0.541$,均提示不存在阈值效应。进一步对非阈值效应进行异质性检验,所有结局指标均 $I^2>50\%$,因此采用随机效应模型进行 meta 分析。

2.3.2 合并分析结果

hTERT 诊断恶性乳腺肿瘤的合并灵敏度($Sen_{\text{合并}}$)、合并特异度($Spe_{\text{合并}}$)、合并阳性似然比($+LR_{\text{合并}}$)、合并阴性似然比($-LR_{\text{合并}}$)、合并诊断比值比($DOR_{\text{合并}}$)分别为 0.81(95%CI:0.79~0.84)、0.83(95%CI:0.79~0.86)、4.75(95%CI:3.35~6.74)、0.21(95%CI:0.15~0.30)、26.93(95%CI:15.02~48.28); $AUC=0.906\ 5$, $Q^*=0.838\ 3$,见图 2~7。

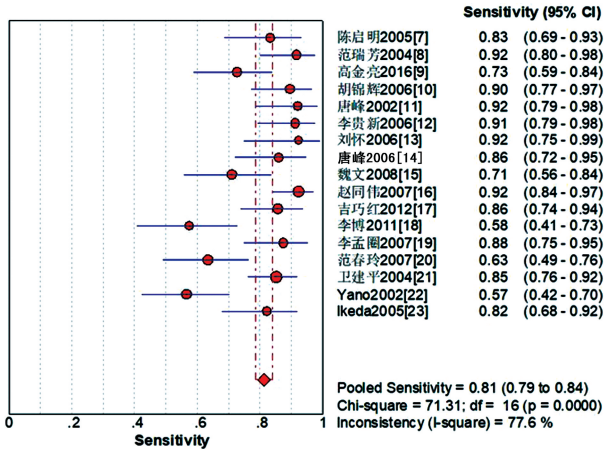


图 2 hTERT 诊断乳腺肿瘤良恶性的 $Sen_{\text{合并}}$ 森林图

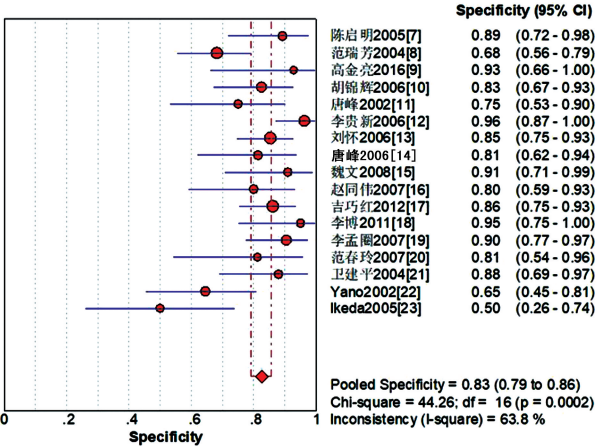


图 3 hTERT 诊断乳腺肿瘤良恶性的 Spe_{合并} 森林图

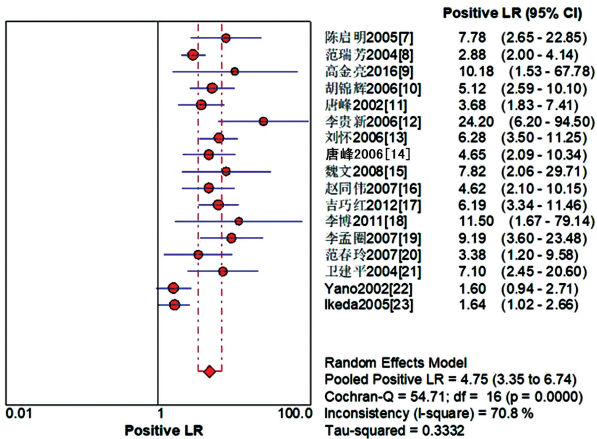


图 4 hTERT 诊断乳腺肿瘤良恶性的 +LR_{合并} 比森林图

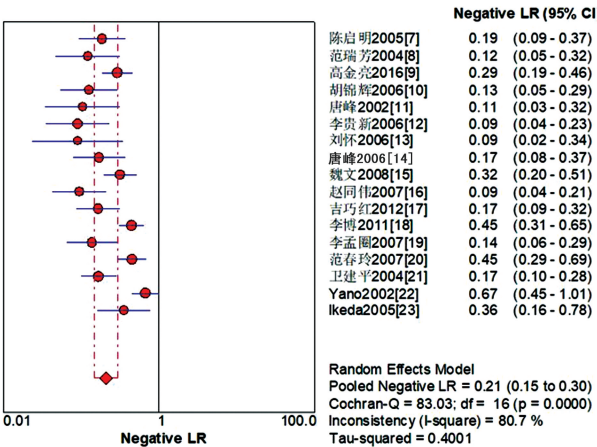


图 5 hTERT 诊断乳腺肿瘤良恶性的 -LR_{合并} 森林图

2.3.3 meta 回归和亚组分析

纳入研究存在非阈值效应引起的异质性,考虑可能与检测方法、检测产物、作者国家有关,对上述因素行 meta 回归分析,结果显示异质性主要来源为作者国家($P < 0.001$),剔除两篇国外文献后行亚组分析,采用固定效应模型计算 $DOR_{合并} = 35.89$ ($I^2 = 0.0\%$), $AUC = 0.9242$, $Q^* = 0.8582$ 。

2.3.4 发表偏倚分析

Deek 漏斗图检验结果提示纳入的研究基本呈对称分布($P = 0.15$),提示本次 meta 分析未检测到明显的发表偏倚,见图 8。

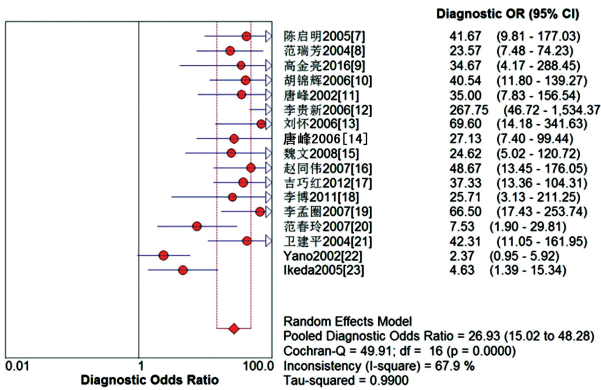


图 6 hTERT 诊断乳腺肿瘤良恶性的 DOR_{合并} 森林图

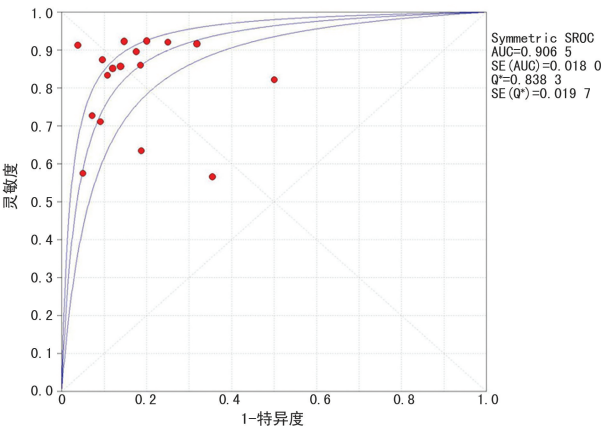


图 7 hTERT 诊断乳腺肿瘤良恶性的 ROC 曲线

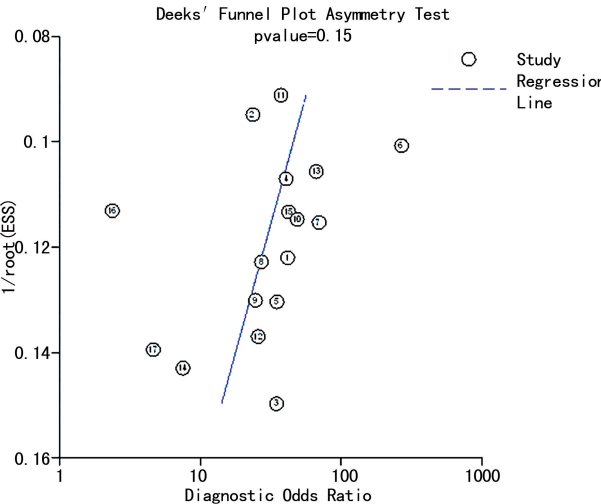


图 8 识别发表偏倚的 Deek 漏斗图

3 讨论

目前对乳腺肿瘤的鉴别诊断方法很多,包括影像学检查及有创的活检术,而诊断乳腺肿瘤良恶性的金标准仍旧是粗针穿刺检查和外科手术病理活检,其中超声引导下穿刺活检术诊断乳腺肿瘤良恶性与手术后活检有相似的临床价值^[24]。乳腺癌最常用的肿瘤标志物是癌抗原(CA)15.3 和癌胚抗原(CEA)。然而,两者对乳腺癌的诊断特异度和敏感度较低,常用于乳腺癌患者初筛及预后监测^[25]。

端粒酶是一种高度保守的酶,是一种特殊的细胞逆转录酶,利用其自身的 RNA 模板催化端粒 DNA

的合成和延伸,通过端粒维持来补偿末端复制问题导致的端粒丢失^[26]。端粒酶自身不会导致细胞癌变,但在恶性肿瘤的发生发展中,端粒酶往往会被重新激活,通过高水平的端粒酶维持端粒的长度,使肿瘤细胞获得永生性,所以针对端粒酶的肿瘤靶向治疗被广泛研究^[27]。而 hTERT 则是端粒酶活性的主要决定因素,是目前最有潜力的分子标志物之一,有望在所有肿瘤中获得约 85% 的靶向谱^[28]。研究表明 hTERT 的表达增强了癌细胞的化疗耐受性,并且有效的治疗与 hTERT 表达的降低有关,因此 hTERT 也具有一定的治疗指导价值^[29]。

本研究搜索了国内外公开发表的关于 hTERT 鉴别诊断乳腺肿瘤良恶性的文献,依据纳入和排除标准共纳入 17 篇文献(中文 14 篇、英文 3 篇),包括 1 436 例研究对象(恶性肿瘤组 852 例、对照组 584 例),以组织学病理检查诊断为金标准,评价了 hTERT 的诊断价值。在 meta 分析汇总前进行异质性的检验,结果显示,灵敏度和特异度在 ROC 曲线平面图中不呈“肩臂状”,同时 Spearman 系数为 0.159, $P=0.541$,提示纳入研究项阈值效应所引起的异质性较低。但进一步对非阈值效应进行异质性检验,所有结局指标均 $I^2>50\%$,因此采用随机效应模型计算合并统计量,最终得到 $Sen_{合并}$ 为 0.81[95%CI:0.79~0.84]、 $Spe_{合并}$ 为 0.83[95%CI:0.79~0.86],提示 hTERT 对于恶性肿瘤的诊断灵敏度及特异度均较高,因此可看出 hTERT 在诊断乳腺肿瘤良恶性时有着较高的临床价值。绘制 hTERT 检测乳腺肿瘤良恶性的 ROC 曲线,结果显示 $AUC=0.906\ 5$, $Q^*=0.838\ 3$,同样提示诊断价值较高。meta 回归分析发现异质性来源主要为作者国家,主要原因可能是对 hTERT 阳性结果的判定差异,其次可能是实验中纳入的患者病情程度有差异。剔除两篇国外文献后行亚组分析发现 $DOR_{合并}$ 为 35.89 ($I^2=0.0\%$), $AUC=0.924\ 2$, $Q^*=0.858\ 2$ 。对纳入文献绘制漏斗图,通过漏斗图分析显示纳入文章无明显的发表偏倚。

hTERT 基因检测已成为多种恶性肿瘤诊断鉴别及对病情评估的研究热点。在 HINES 等^[30] 研究中测定了 36 例乳腺癌患者肿瘤组织及 5 例健康人群乳腺组织 hTERT 基因的表达水平,乳腺癌中 hTERT 基因明显高表达,并且提示其表达程度与恶性程度呈正相关。此后 PORIKA 等^[31] 研究有着相同的结论。同时 hTERT 基因过表达与肿瘤的化疗敏感性也可能相关^[32-33]。大量研究发现 hTERT 的表达与甲状腺癌、骨癌、胃癌等恶性肿瘤发生发展同样相关^[34-36]。提示 hTERT 是一个广谱肿瘤诊断标志物,其表达高低可能与癌症细胞分裂能力和病情进展程度相关。

综上所述,hTERT 是一个具有较高临床诊断价值的端粒酶亚基,hTERT 基因检查表现出较好的鉴别诊断能力。但存在纳入人群较少,各个实验设计无统一标准等缺陷,最终其能否运用于临床实践还需更

多大型临床研究证实。

参考文献

[1] 师金,梁迪,李道娟,等. 全球女性乳腺癌流行情况研究[J]. 中国肿瘤,2017,26(9):683-690.

[2] 牡丹,王玉玲,王珂. 高频彩色多普勒超声在乳腺癌诊断中漏诊误诊情况分析[J]. 实用医技杂志,2019,26(8):977-979.

[3] IVANCICH M, SCHRANK Z, WOJDYLA L, et al. Treating cancer by targeting telomeres and telomerase[J]. Antioxidants, 2017, 6(1): 15.

[4] JAFRI M A, ANSARI S A, ALQAHTANI M H, et al. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies[J]. Genome Med, 2016, 8(1): 69.

[5] WHITING P, RUTJES A W S, REITSMA J B, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews [J]. BMC Med Res Methodol, 2003, 3: 25.

[6] ZAMORA J, ABRAIRA V, MURIEL A, et al. Coomarasamy A. Meta-Disc: a software for meta-analysis of test accuracy data[J]. BMC Med Res Methodol, 2006, 6: 31.

[7] 陈启明. 乳腺癌中 RASSF1 A 及 hTERT 的表达及其意义[M]. 广州: 广东医学院, 2005.

[8] 范瑞芳, 柴福录, 卫立辛, 等. 乳腺肿瘤端粒酶活性及 hTERT mRNA 检测的临床意义[J]. 西北国防医学杂志, 2004, 26(4): 254-256.

[9] 高金亮, 周勇. 抑癌基因 TCEAL7 在乳腺组织中的表达及与人端粒酶逆转录酶的关系[J]. 广东医学, 2016, 37(7): 1030-1034.

[10] 胡锦涛, 魏明, 樊有龙, 等. 端粒酶与端粒酶催化亚单位在乳腺肿瘤组织中的表达及其意义[J]. 江西医学院学报, 2006, 51(4): 144-146.

[11] 唐峰, 陈忠清, 包芸, 等. 实时 RT-PCR 检测人端粒酶逆转录酶 mRNA 用于乳腺癌鉴别诊断及与 c-Myc 基因的相关性[J]. 复旦学报(医学版), 2006, 51(6): 727-731.

[12] 李贵新, 王会东, 张永庆, 等. 端粒酶基因 hTERT 在乳腺癌中的表达[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(5): 481.

[13] 刘怀, 谢福生, 石寅. hTERT、Ki-67 和 AgNOR 在乳腺癌组织中的表达及意义[J]. 山东医药, 2006, 50(20): 6.

[14] 唐峰, 顾栋桦, 王虹, 等. 端粒酶 hTERT mRNA 表达在乳腺癌进展中的意义及其与 p53 的相关性[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(3): 192-195.

- [15] 魏文,姚晓莉,孙圣荣. 端粒酶逆转录酶、环氧化酶-2 在乳腺癌中的表达及其意义[J]. 中华实验外科杂志,2008,25(8):1024-1026.
- [16] 赵同伟,卢丽琴,张英,等. 乳腺良恶性病变组织中 ER、c-myc 和 hTERT 的表达[J]. 肿瘤学杂志,2007,13(1):50-52.
- [17] 吉巧红,冯艳铭,张朝晖,等. Bmi-1 和 hTERT 与乳腺癌发生发展的关系[J]. 中国实验诊断学,2012,16(7):1230-1233.
- [18] 李博. 人乳头瘤病毒 16F6 蛋白与人端粒酶逆转录酶在乳腺癌中的表达及意义[M]. 太原:山西医科大学,2011.
- [19] 李孟圈,李靖若,李建章. 乳腺癌中端粒酶及凋亡相关蛋白的表达[J]. 肿瘤研究与临床,2007,19(5):302-304.
- [20] 范春玲,周景华,胡成乙. 乳腺癌中的 HPV16 感染对 hTERT 蛋白表达的影响[J]. 黑龙江医学,2007,36(7):490-492.
- [21] 卫建平,张波,吴丽然,等. 乳腺肿物 hTERT 蛋白表达与激素受体的相关研究[J]. 中国肿瘤临床,2004,42(9):53-56.
- [22] YANO Y, YOSHIDA K, OSAKI A, et al. Expression and distribution of human telomerase catalytic component, hTERT, in human breast tissues[J]. Anticancer Res, 2002, 22(6C):4101-4107.
- [23] IKEDA S, SHIBATA T, FUNAKOSHI N. Immunohistochemical detection of telomerase reverse transcriptase (TERT) protein in benign and malignant tumor cells of the breast[J]. Rinsho Byori, 2005, 53(6):487-493.
- [24] 徐锋,葛淑君,陈彬,等. 细针穿刺细胞学检查诊断乳腺肿块良恶性价值的 meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2017,17(6):644-651.
- [25] DUFFY M J. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? [J]. Clin Chem 52(3):345-351.
- [26] LAETITIA M, SAMAH M, STÉPHANE C. Solving the telomere replication problem[J]. Genes, 2017, 8(2):55.
- [27] MENG L, RONG F W, CHUN L Z, et al. Non-invasive imaging of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) messenger RNA with 99mTC-radiolabeled antisense probes in malignant tumors[J]. J Nucl Med, 2007, 48: 2028-2036.
- [28] HIYAMA E, HIYAMA K. Telomerase as tumor marker[J]. Cancer Lett, 2003, 194(2):221-233.
- [29] 李翠,罗瑛. 端粒及其类似物在肿瘤靶向治疗中的研究进展[J]. 重庆医学, 2019(15): 3440-3441.
- [30] HINES W C. Quantitative and spatial measurements of telomerase reverse transcriptase expression within normal and malignant human breast tissues[J]. Mol Cancer Res, 2005, 3(9): 503-509.
- [31] PORIKA M, TIPPANI R, BOLLAM S R, et al. Serum human telomerase reverse transcriptase: a novel biomarker for breast cancer diagnosis[J]. Int J Clin Oncol, 2011, 16(6): 617-622.
- [32] 董学君,刘安定,郑海斌,等. siRNA 干扰抑制乳腺癌细胞 hTERT 基因表达提高阿霉素化疗的敏感性[J]. 浙江检验医学杂志, 2009, 7(2): 25-29.
- [33] GUO X L, MA N, NZHOU F G. Up-regulation of hTERT expression by low-dose cisplatin contributes to chemotherapy resistance in human hepatocellular cancer cells[J]. Oncol Rep, 2009, 22(3): 549-556.
- [34] REN H, SHEN Y, HU D, et al. Co-existence of BRAFV600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinoma is associated with tumor aggressiveness, but not with lymph node metastasis[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 1005-1013.
- [35] 丽敏,孙鲁山,冯长梅,等. 外周血人端粒酶反转录酶 mRNA 及四种肿瘤标志物检测在胃癌诊断中的价值[J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(4): 245-249.
- [36] JAISWAL R K, KUMAR P, KUMAR M, et al. hTERT promotes tumor progression by enhancing TSPAN13 expression in osteosarcoma cells[J]. Mol Carcinog, 2018, 57(8): 1028-1054.

(收稿日期:2020-03-09 修回日期:2020-05-23)