

PDE5 抑制剂与黑色素瘤风险的相关性研究进展*

陈红英¹ 许乃馨² 黄引² 曹德宏² 董强² 综述 魏强² 审校

(1. 四川大学华西医院公共实验技术中心, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院泌尿外科·泌尿外科研究所, 四川 成都 610041)

【摘要】 5 型磷酸二酯酶抑制剂(PDE5 抑制剂)是治疗勃起功能障碍的首选药物,其通过选择性抑制 PDE5 的活性,减少 cGMP 的降解,扩张阴茎海绵体血管,从而维持男性勃起反应。目前,部分基础研究表明 PDE5 抑制剂的作用机制可能会影响皮肤细胞的信号通路,导致患者黑色素瘤的风险增加。此外,较多临床研究也对 PDE5 抑制剂和黑色素瘤发病风险的相关性进行了评估,但目前尚未得出明确一致的结论。本文就上述研究进展进行综述。

【关键词】 PDE5 抑制剂;黑色素瘤;勃起功能障碍

【中图分类号】 R739.5 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 02. 031

Recent advance in the correlation between PDE5 inhibitors and the risk of melanoma

CHEN Hongying¹, XU Naixin², HUANG Yin², CAO Dehong², DONG Qiang² reviewing WEI Qiang² checking

(1. Research Core Facility, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. Department of Urology, Institute of Urology, West China Hospital, Sichuan University Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor is the drug of choice for the treatment of erectile dysfunction. It selectively inhibits the activity of PDE5, reduces the degradation of cGMP, and causes the vasodilation of the corpus cavernosum, thereby maintaining the male erectile response. At present, some studies have shown that the mechanism of action of PDE5 inhibitor may affect the signaling pathways of skin cells, leading to an increased risk of melanoma in patients. In addition, many epidemiological studies have also evaluated the association between PDE5 inhibitor and the risk of melanoma, but no clear consensus has yet been reached. This article reviews the progress of the above research.

【Key words】 Phosphodiesterase type 5 inhibitor; Melanoma; Erectile dysfunction

黑色素瘤是一种好发于皮肤的恶性肿瘤,来源于黑色素细胞^[1-3]。近年来,黑色素瘤的发病率持续增加^[4],全世界每年约有 20 万新发病例,中国每年新发病例约 2 万例^[5]。黑色素瘤恶性程度高,侵袭性强,是死亡率最高的皮肤癌类型^[6-7]。在诊断为早期黑色素瘤的患者中,约 20% 会发生难以治疗且预后不良的转移。转移性黑色素瘤 5 年生存率仅为 10%, 中位生存期小于 10 个月^[8-9]。

既往研究认为,黑色素瘤的主要风险因素包括阳光照射、家族史、痣、年龄、浅肤色、红发等^[10-12]。近年来,部分基础研究表明 5 型磷酸二酯酶抑制剂(Phosphodiesterase type 5 inhibitor, PDE5 抑制剂)也可能导致患者发生黑色素瘤的风险增

加^[13-15]。此外,许多临床研究也对 PDE5 抑制剂和黑色素瘤发病风险的相关性进行了评估,但研究结果尚存争议^[16-19]。本文对 PDE5 抑制剂与黑色素瘤的相关性研究现状进行综述,为 PDE5 抑制剂与黑色素瘤的进一步研究提供理论基础。

1 PDE5 抑制剂

PDE5 抑制剂,包括西地那非、伐他那非和他达拉非等,是广泛应用于临床治疗勃起功能障碍(Erectile dysfunction, ED)的一线药物^[20-22]。近年来随着人口平均寿命增加,ED 总体患病率显著上升^[23],预计 2025 年全球将有超过 3 亿男性受该疾病的困扰^[24]。在美国,超过 1800 万男性使用过 PDE5 抑制剂,且 20 岁以上男性中 PDE5 抑制剂使用率达 20%^[25]。

PDE5 抑制剂通过提高阴茎海绵体细胞中环磷鸟嘌呤核苷(cGMP)的浓度来改善勃起反应。在性刺激后,NO 从阴茎海绵体神经元突触中释放,进入平滑肌细胞导致鸟苷酸环化酶激活,此酶催化 cGMP 的合成,引起阴茎海绵体血管扩张,进一步增强了 NO 舒张血管的作用,导致阴茎充血发生勃起^[26]。5 型磷酸二酯酶(PDE5)是阴茎海绵体组织中含量最高的磷酸二酯

基金项目:国家自然科学基金(82000721)

通信作者:魏强,教授,博士生导师,E-mail: weiqiang339@126.com

引用本文:陈红英,许乃馨,黄引,等. PDE5 抑制剂与黑色素瘤风险的相关性研究进展[J]. 西部医学, 2022, 34(2): 309-312. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 02. 031

酶,可催化降解 cGMP。PDE5 抑制剂主要通过选择性抑制 PED5 的活性,减少 cGMP 降解,从而引发和维持男性勃起反应^[27-28]。PDE5 除了分布于阴茎海绵体外,还广泛分布于肺、胰腺、大脑、血管平滑肌细胞、血小板、骨骼肌细胞以及心肌细胞^[29-31]。因而 PDE5 抑制剂还可作为治疗肺动脉高压的一线用药,改善患者呼吸困难症状。Yanagisawa 等^[32]报道,西地那非可显著提高肺动脉高压患者的存活率并改善其生存质量,但 PDE5 抑制剂也可引起头痛、颜面潮红和鼻炎等常见不良反应。

2 PDE5 抑制剂影响黑色素瘤的生物机制

W. Clark 等^[33]通过对 50 名黑色素瘤患者进行组织病理学研究,发现长期使用 PDE5 抑制剂的两名患者瘤体血管显著扩张,PDE5 抑制剂可能在黑色素瘤的生长侵袭过程中起到一定作用。黑色素瘤增殖侵袭的生物学机制十分复杂,信号通路 RAS/RAF/MEK/ERK 通路(又称 MAPK 通路)在其中发挥关键作用^[34]。RAS 为小 GTP 蛋白连接膜结合配体,可激活下游的 RAF 蛋白激酶,RAF 磷酸化后又可激活蛋白激酶 MEK,MEK 进一步磷酸化并激活 ERK,该通路可调控细胞的增殖、分化和凋亡等多种生理过程。多项研究证实,在黑色素瘤细胞中,MAPK 通路被过度激活,90% 患者黑色素瘤细胞存在 ERK 的过度活化,其中 70% 是由于 RAF 基因中的 BRAF 基因突变所导致的^[35-37]。Liang 等^[38]进行了小干扰 RNA 降低黑色素瘤细胞 BRAF 基因表达活性的研究,研究结果发现敲除 BRAF 基因,在体外可抑制黑色素瘤细胞的迁移侵袭能力,而在小鼠体内可抑制黑色素瘤的肺转移。Arozarena 等^[13]的研究进一步明确了 BRAF 致癌基因的作用机制,BRAF 基因突变导致 PDE5 基因表达下调,PDE5 的生成减少,导致 cGMP 增加,从而诱导细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,增加了肌动蛋白-肌球蛋白的收缩性并诱导侵袭,导致黑色素瘤细胞对肺的定植增加。Dhayade 等^[15]的研究发现,鼠和人黑色素瘤细胞中存在 cGMP-cGKI 信号级联反应,该通路活化后以 p44/42 MAPK 依赖性的方式促进黑色素瘤细胞生长迁移。此外,他们发现给予小鼠西地那非可促进现有黑色素瘤的生长。这支持了 Feil R 的理论^[39],即在 cGMP 通路中抑制 PDE5 会加快黑色素瘤细胞的增殖。Zhang 等^[14]的研究发现 PDE5 抑制剂可促进黑色素合成。然而,黑色素可能会加剧黑色素瘤的发展,这也进一步支持了 PDE5 抑制剂与黑色素瘤风险之间存在正相关的观点^[40]。

矛盾的是,Meyer 等^[41]研究表明 PDE5 抑制剂可通过抗炎、促进抗肿瘤免疫和中和肿瘤微环境中的有害物质,延长黑色素瘤小鼠的存活时间。骨髓来源抑制细胞(MDSCs)可抑制抗肿瘤 T 细胞活性,增强肿瘤增殖和迁移能力^[42]。三项临床试验均发现给予患者口服 PDE5 抑制剂他达拉非,会抑制 MDSCs 活性,而增强了抗肿瘤 T 细胞免疫,对头颈部鳞状细胞癌和晚期转移性黑色素瘤的临床结果有改善^[43-45]。尽管总体存活率未证实有所增加,但结果提示 PDE5 抑制剂在恶性肿瘤中具有潜在的应用价值。

3 PDE5 抑制剂与黑色素瘤风险相关性的临床研究

多项研究显示,PDE5 抑制剂与黑色素瘤的风险存在显著相关性。Li 等^[16]对 25848 名美国男性进行了前瞻性队列研

究,调整了黑色素瘤危险因素(如年龄、体重指数、吸烟、体力活动、发色、严重晒伤次数、痣数和黑素瘤家族史等)后,发现 PDE5 抑制剂的使用与黑色素瘤发病存在显著相关性。Loeb 等^[18]利用瑞典综合人口数据进行了一项大型国家巢式病例对照研究,数据包括黑色素瘤分期和位置,社会经济因素(教育、收入和婚姻状况)以及其他合并症(前列腺癌和基底细胞癌)等,结果表明使用 PDE5 抑制剂的患者发生黑色素瘤的风险显著高于未使用者。Matthews 等^[46]通过对 706037 名男性的英国国家登记数据进行分析,进行了迄今为止最大的匹配队列研究,发现使用 PDE5 抑制剂的男性患黑色素瘤的风险有所升高。

部分研究进一步分析了 PDE5 抑制剂的使用剂量与黑色素瘤风险的关系。Loeb 等^[18]研究表明,在 PDE5 抑制剂的使用者中,仅有 1 次服药史的男性患黑色素瘤的风险显著高于有 2~5 次甚至 ≥ 6 次服药史的男性。此外,他们的研究表明,尽管伐他那非和他达拉非较西地那非拥有更长的半衰期,对黑色素瘤信号通路的影响时间更长,但服用伐他那非和他达拉非的男性患黑色素瘤的风险并无明显提高。Matthews 等^[46]也发现黑色素瘤的发病风险并未随着 PDE5 抑制剂服药次数的增加而增加。因此,PDE5 抑制剂的使用剂量与黑色素瘤发病风险可能不存在相关性。

我们认为黑色素瘤的发病风险取决于多种因素,包括易被忽视的潜在混杂因素-阳光照射。Loeb 等^[18]发现 PDE5 抑制剂与基底细胞癌(BCC)之间也存在相关性,而 BCC 是一种尚未发现与 cGMP 信号传导相关的疾病。这表明 PDE5 抑制剂与黑色素瘤的相关性缺乏特异性,可能受到黑色素瘤和 BCC 的共同危险因素-阳光照射的干扰。Matthews 等^[46]也发现 PDE5 抑制剂与 BCC 风险之间存在正相关,且他们分析发现在第一次服药前,PDE5 抑制剂使用者更可能患有日光性角化病,而日光性角化病与长期日晒密切相关,这表明使用者在基线时比非使用者更容易出现过度阳光照射。Ma 等^[47]进行了一项病例对照研究,纳入 730 例 PDE5 抑制剂使用者,发现 PDE5 抑制剂使用者与黑色素瘤中的恶性雀斑型相关性最高。然而,恶性雀斑型是一种与年龄和长期日晒相关的黑色素瘤亚型^[48],这进一步证实阳光照射可能是一个主要混杂因素。此外,其他混杂因素也可能影响到关联性的研究。Tang 等^[49]发现在欧洲人群中使用 PDE5 抑制剂与发生黑色素瘤的风险相关,而美国人群中则未见相关性。因此,种群差异也可能是 PDE5 抑制剂相关的黑色素瘤发生风险的重要因素。尽管上文提到,大量基础研究表明 PDE5 抑制剂可能在黑色素瘤的病因学中发挥一定作用,增加黑色素瘤的侵袭性。然而,Loeb 等^[18]的临床结果表明 PDE5 抑制剂的使用显著增加了 0 期和 I 期黑色素瘤的患病率,而非级别更高的 II 期、III 期和 IV 期,这与基础研究理论相矛盾。Pottgard 等^[19]也发现使用 PDE5 抑制剂的人群患 0 期或 I 期黑色素瘤的风险增高,而并非 II 期~IV 期。

目前为止,多项临床研究的结果仍不一致,一些研究甚至认为 PDE5 抑制剂与黑色素瘤并无关联。Lian 等^[17]和 Matthews 等^[46]都利用相同的英国国家登记数据进行了前瞻性队列研究,然而 Lian 等限制了受试者为患有 ED 的男性,研究排除了与 ED 和黑色素瘤共同相关的混杂因素,如久坐的生活

方式、肥胖、糖尿病和心血管疾病等混杂因素^[50], 结果表明 PDE5 抑制剂与黑色素瘤风险无关。Pottgard 等^[19]进行了两项独立的病例对照研究, 同样发现两种研究中 PDE5 抑制剂和黑色素瘤之间不存在关联。

4 小结与启示

PDE5 抑制剂为治疗 ED 和肺动脉高压的一线药物。尽管部分基础研究提示此类药物与黑色素瘤的发生相关, 并提出了可能的机制, 但目前在临床研究上其与黑色素瘤风险的相关性尚存争议。考虑到 PDE5 抑制剂临床应用的广泛性, 进一步开展高质量大规模研究来验证这一结论十分必要。

【参考文献】

[1] DUNN J, WATSON M, AITKEN J F, *et al.* Systematic review of psychosocial outcomes for patients with advanced melanoma [J]. *Psycho-oncology*, 2017, 26(11): 1722-1731.

[2] 胡敏, 陈俊杰, 王艳琼, 等. 干扰素 α -2b 治疗恶性黑色素瘤术后患者癌因性疲乏的临床价值 [J]. *西部医学*, 2018, 30(1): 84-88.

[3] 袁铭杰, 刘天一. 皮肤恶性黑色素瘤的外科学治疗进展 [J]. *中华整形外科杂志*, 2021, 37(1): 5.

[4] 中国抗癌协会肉瘤专业委员会软组织肉瘤及恶性黑色素瘤学组. 皮肤和肢端恶性黑色素瘤的外科治疗规范中国专家共识 1. 0 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 042(02): 81-93.

[5] CSCO 黑色素瘤专家委员会. 中国黑色素瘤诊治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

[6] INSTITUTE N N C. Skin Cancer(Including Melanoma)-Patient Version [Z]. 2020.

[7] 齐忠慧, 斯璐. 恶性黑色素瘤治疗新进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(5): 7-11.

[8] EVANS M S, MADHUNAPANTULA S V, ROBERTSON G P, *et al.* Current and future trials of targeted therapies in cutaneous melanoma [J]. *Advances in experimental medicine and biology*, 2013, 779: 223-255.

[9] KEILHOLZ U, ASCIERTO P A, DUMMER R, *et al.* ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma; under the auspices of the ESMO Guidelines Committee [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2020, 31(11): 1435-1448.

[10] RASTRELLI M, TROPEA S, ROSSI C R, *et al.* Melanoma; epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification [J]. *In vivo (Athens, Greece)*, 2014, 28(6): 1005-1011.

[11] SETH R, MESSERSMITH H, KAUR V, *et al.* Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline [J]. *Journal of clinical oncology*, 2020, 38(33): 3947-3970.

[12] 彭蕾蕾. 106 例老年面部皮肤基底细胞癌临床特征及危险因素分析 [J]. *实用老年医学*, 2020, 34(11): 1183-1185.

[13] AROZARENA I, SANCHEZ-LAORDEN B, PACKER L, *et al.* Oncogenic BRAF induces melanoma cell invasion by downregulating the cGMP-specific phosphodiesterase PDE5A [J]. *Cancer cell*, 2011, 19(1): 45-57.

[14] ZHANG X, YAN G, JI J, *et al.* PDE5 inhibitor promotes melanin synthesis through the PKG pathway in B16 melanoma cells [J]. *Journal of cellular biochemistry*, 2012, 113(8): 2738-4273.

[15] DHAYADE S, KAESLER S, SINNBERG T, *et al.* Sildenafil Potentiates a cGMP-Dependent Pathway to Promote Melanoma Growth [J]. *Cell reports*, 2016, 14(11): 2599-2610.

[16] LI W Q, QURESHI A A, ROBINSON K C, *et al.* Sildenafil use and increased risk of incident melanoma in US men: a prospective cohort study [J]. *JAMA internal medicine*, 2014, 174(6): 964-970.

[17] LIAN Y, YIN H, POLLAK M N, *et al.* Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and the Risk of Melanoma Skin Cancer [J]. *European urology*, 2016, 70(5): 808-815.

[18] LOEB S, FOLKVALJON Y, LAMBE M, *et al.* Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Erectile Dysfunction and Risk of Malignant Melanoma [J]. *Jama*, 2015, 313(24): 2449-2455.

[19] POTTEGÅRD A, SCHMIDT S A, OLESEN A B, *et al.* Use of sildenafil or other phosphodiesterase inhibitors and risk of melanoma [J]. *British journal of cancer*, 2016, 115(7): 895-900.

[20] SALONIA A, BETTOCCHI C, BOERI L, *et al.* European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction [J]. *European urology*, 2021, 80(3): 333-357.

[21] 陈赞, 张坚. PDE5 抑制剂也是勃起功能障碍治疗的引经良药 [J]. *中华男科学杂志*, 2019, 25(11): 82-86.

[22] 武志刚, 周超烽, 萧云备, 等. 小剂量 PDE5 抑制剂治疗 ED 伴亚临床代谢综合征的临床研究 [J]. *中华男科学杂志*, 2019, 25(06): 44-50.

[23] 田宇. 介入治疗动脉性勃起功能障碍 [J]. *中华男科学杂志*, 2017, 23(10): 946-950.

[24] SHAMLOUL R, GHANEM H. Erectile dysfunction [J]. *Lancet (London, England)*, 2013, 381(9861): 153-165.

[25] SELVIN E, BURNETT A L, PLATZ E A. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US [J]. *The American journal of medicine*, 2007, 120(2): 151-157.

[26] MITIDIERI E, CIRINO G, D'EMMANUELE DI VILLA BIANCA R, *et al.* Pharmacology and perspectives in erectile dysfunction in man [J]. *Pharmacology & therapeutics*, 2020, 208: 107493.

[27] AHMED W S, GEETHAKUMARI A M, BISWAS K H. Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors [J]. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedicine & pharmacotherapie*, 2021, 134: 111128.

[28] 王瑞, 郑涛, 张天标, 等. 西地那非规律服用治疗勃起功能障碍疗效及安全性评估 [J]. *中华男科学杂志*, 2019, 25(7): 603-607.

[29] ALA M, MOHAMMAD JAFARI R, DEHPOUR A R. Sildenafil beyond erectile dysfunction and pulmonary arterial hypertension: Thinking about new indications [J]. *Fundamental & clinical pharmacology*, 2021, 35(2): 235-259.

- [30] 徐凡, 雷鸣, 龙隆, 等. 磷酸二酯酶 5 抑制剂的神经保护作用研究进展[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(05): 603-606.
- [31] 孙欢, 于明, 赵绮旎, 等. 磷酸二酯酶在心力衰竭治疗中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(03): 115-120.
- [32] YANAGISAWA R, KATAOKA M, TAGUCHI H, *et al.* Impact of first-line sildenafil monotherapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation journal*, 2012, 76(5): 1245-1252.
- [33] LAMBERT W C, LAMBERT M W, RING C M, *et al.* How sildenafil (Viagra®) may cause melanoma: a histopathologic study providing a potential physiological/etiopathological mechanism [J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*: JEADV, 2018, 32(5): 202-204.
- [34] GRAY-SCHOPFER V, WELLBROCK C, MARAIS R. Melanoma biology and new targeted therapy [J]. *Nature*, 2007, 445(7130): 851-857.
- [35] COHEN C, ZAVALA-POMPA A, SEQUEIRA J H, *et al.* Mitogen-activated protein kinase activation is an early event in melanoma progression [J]. *Clinical cancer research*, 2002, 8(12): 3728-3733.
- [36] DAVIES H, BIGNELL G R, COX C, *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer [J]. *Nature*, 2002, 417(6892): 949-954.
- [37] LO J A, FISHER D E. The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics [J]. *Science (New York, NY)*, 2014, 346(6212): 945-949.
- [38] LIANG S, SHARMA A, PENG H H, *et al.* Targeting mutant (V600E) B-Raf in melanoma interrupts immunoeediting of leukocyte functions and melanoma extravasation [J]. *Cancer research*, 2007, 67(12): 5814-5820.
- [39] FEIL R. Viagra releases the brakes on melanoma growth [J]. *Molecular & cellular oncology*, 2017, 4(5): e1188874.
- [40] NOONAN F P, ZAIDI M R, WOLNICKA-GLUBISZ A, *et al.* Melanoma induction by ultraviolet A but not ultraviolet B radiation requires melanin pigment [J]. *Nature communications*, 2012, 3: 884.
- [41] MEYER C, SEVKO A, RAMACHER M, *et al.* Chronic inflammation promotes myeloid-derived suppressor cell activation blocking antitumor immunity in transgenic mouse melanoma model [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(41): 17111-17116.
- [42] SICA A, MASSAROTTI M. Myeloid suppressor cells in cancer and autoimmunity [J]. *Journal of autoimmunity*, 2017, 85: 117-125.
- [43] CALIFANO J A, KHAN Z, NOONAN K A, *et al.* Tadalafil augments tumor specific immunity in patients with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Clinical cancer research*, 2015, 21(1): 30-38.
- [44] WEED D T, VELLA J L, REIS I M, *et al.* Tadalafil reduces myeloid-derived suppressor cells and regulatory T cells and promotes tumor immunity in patients with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Clinical cancer research*, 2015, 21(1): 39-48.
- [45] HASSEL J C, JIANG H, BENDER C, *et al.* Tadalafil has biologic activity in human melanoma. Results of a pilot trial with Tadalafil in patients with metastatic Melanoma (TaMe) [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(9): e1326440.
- [46] MATTHEWS A, LANGAN S M, DOUGLAS I J, *et al.* Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and Risk of Malignant Melanoma: Matched Cohort Study Using Primary Care Data from the UK Clinical Practice Research Datalink [J]. *PLoS medicine*, 2016, 13(6): e1002037.
- [47] MA J E. Sildenafil use and risk of malignant melanoma: A population based case-control study (1998-2010) [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017, 76(6): AB235.
- [48] SWETTER S M, BOLDRICK J C, JUNG S Y, *et al.* Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: northern California and national trends 1990-2000 [J]. *The Journal of investigative dermatology*, 2005, 125(4): 685-691.
- [49] TANG H, WU W, FU S, *et al.* Phosphodiesterase type 5 inhibitors and risk of melanoma: A meta-analysis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(3): 480-488.
- [50] SALONIA A, CAPOGROSSO P, CLEMENTI M C, *et al.* Is erectile dysfunction a reliable indicator of general health status in men [J]. *Arab journal of urology*, 2013, 11(3): 203-211.

(收稿日期: 2021-05-07; 修回日期: 2021-07-25; 编辑: 王小菊)



(上接第 308 页)

- [21] XING H, ZHENG YJ, HAN J, *et al.* Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II versus alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review with meta-analysis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(6): 487-495.
- [22] MOROTA K, NAKAGAWA M, SEKIYA R, *et al.* A comparative evaluation of Golgi protein-73, fucosylated hemopexin, α -fetoprotein, and PIVKA-II in the serum of patients with chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(4): 711-718.
- [23] CUI R, WANG B, DING H, *et al.* Usefulness of determining a protein induced by vitamin K absence in detection of hepatocellular carcinoma [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(1): 42-45.
- [24] KIM K H, KIM J Y, YOO J S. Mass spectrometry analysis of glycoprotein biomarkers in human blood of hepatocellular carcinoma [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2019, 16(7): 553-568.

(收稿日期: 2021-05-10; 修回日期: 2021-12-15; 编辑: 王小菊)