

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2024.020

· 妇科肿瘤 ·

FOLR- α 在妇科肿瘤中的应用及研究进展

林森, 张颐

中国医科大学附属第一医院妇科, 辽宁 沈阳 110001

通信作者: 张颐, E-mail: syzi@163.com

摘要: 叶酸受体 (folate receptor, FOLR) 是高亲和力 and 低通量的转运蛋白。FOLR- α 是相对分子质量为 38 000~40 000 的糖基磷脂酰肌醇锚定的细胞表面糖蛋白, 通常存在于胎盘、脉络丛、子宫、视网膜和肾脏的正常上皮细胞中。FOLR- α 在多种恶性肿瘤中高表达, 包括卵巢、子宫、乳腺、肺、结肠和肾脏。近年来, 许多研究提出 FOLR- α 与妇科肿瘤的发生和发展具有相关性。本文参考国内外研究, 主要围绕 FOLR- α 与妇科肿瘤发生和发展的相关性以及在妇科肿瘤临床诊疗中的应用及研究进展作一综述。

关键词: 叶酸受体- α ; 妇科肿瘤; 子宫内膜癌; 卵巢癌; 子宫颈癌

子宫内膜癌、卵巢癌和子宫颈癌是 3 种常见的妇科恶性肿瘤。2021 年, 全世界子宫内膜癌新发病例 417 336 例, 死亡 97 370 例, 是第六大常见的女性癌症^[1-2]。2020 年, 全球卵巢癌新发病例 313 959 例, 死亡 207 252 例, 为全球女性癌症死亡的第七大常见原因。子宫颈癌为妇科三大恶性肿瘤之一, 是女性第四大常见癌症, 2020 年新增 604 127 例, 死亡 341 831 例, 占女性癌症死亡例数的近 8%^[1,3]。近年来妇科肿瘤出现发病率升高和患病群体年轻化

等问题。早期诊断、精准治疗和改善预后成为临床诊疗过程中迫切需要解决的问题。近年来, 叶酸受体 (folate receptor, FOLR) 与恶性肿瘤之间的相关性逐渐被证实。其在妇科肿瘤中的应用也成为研究热点。FOLR- α 在妇科肿瘤组织中的高表达预示其可能为临床诊疗提供新的思路和靶点。本文结合国内外研究, 针对 FOLR- α 与子宫内膜癌、卵巢癌和子宫颈癌三大常见妇科肿瘤的相关性及其在妇科肿瘤诊断、治疗和预后方面的应用和研究进展进行综述。

基金项目: 辽宁省应用基础研究计划 (2022JH2/101300039); 2022 年沈阳市科技计划 (22-321-33-08); 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心 (HDSL202003005)

lar endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases[J]. EMBO J, 1996, 15(2): 290-298.

[34] Lohela M, Bry M, Tammela T, et al. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis[J]. Curr Opin Cell Biol, 2009, 21(2): 154-165.

[35] Ueda M, Terai Y, Yamashita Y, et al. Correlation between vascular endothelial growth factor-C expression and invasion phenotype in cervical carcinomas[J]. Int J Cancer, 2002, 98(3): 335-343.

[36] Xu ZJ, Jiang SX, Ma J, et al. Comprehensive analysis of ferroptosis-related lncRNAs in breast cancer patients reveals prognostic value and relationship with tumor immune

microenvironment[J]. Front Surg, 2021, 8: 742360.

[37] Liu JC, Zhang ZP, Liu XD, et al. Predictive role of ferroptosis-related long non-coding RNAs in bladder cancer and their association with immune microenvironment and immunotherapy response[J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 47.

[38] Shibao S, Minami N, Koike N, et al. Metabolic heterogeneity and plasticity of glioma stem cells in a mouse glioblastoma model[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(3): 343-354.

[39] Qi XL, Fu YP, Sheng J, et al. A novel ferroptosis-related gene signature for predicting outcomes in cervical cancer[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 1813-1825.

(收稿日期: 2022-06-29)

1 FOLR 的结构与功能

叶酸在一碳代谢中具有重要的作用, 供给和接收一碳单位。一碳代谢在合成核苷酸 [嘌呤和脱氧胸苷单磷酸 (deoxythymidine monophosphate, dTMP)]、合成蛋氨酸 (生成甲基供体 S-腺苷蛋氨酸所必需) 以及甘氨酸和丝氨酸的相互转化中起作用^[4]。叶酸代谢在许多生化过程中承担重要作用, 支持关键的细胞功能, 如细胞增殖和线粒体呼吸等^[5]。叶酸及其单碳衍生物不能通过简单扩散穿透生物膜。其通过 3 种不同的叶酸转运蛋白进入细胞, 包括还原叶酸载体 1 (reduced folate carrier 1, RFC1)、质子偶联叶酸转运蛋白 (proton-coupled folate transporter, PCFT) 和 FOLR。这 3 种蛋白在叶酸摄取中起关键作用。FOLR 是高亲和力 and 低通量的转运蛋白, 包含 FOLR- α 、 β 、 γ 和 δ 。FOLR- β 在巨噬细胞和单核细胞亚群中表达^[6]。FOLR- γ 在中性粒细胞和单核细胞中表达, 是一种分泌蛋白, 能够与血液中的叶酸结合。FOLR- δ 在调节性 T 细胞和哺乳动物卵细胞中表达, 但不能结合叶酸。在卵子中, FOLR- δ 与精子蛋白结合以允许受精。

FOLR- α 是相对分子质量为 38 000~40 000 的糖基磷脂酰肌醇锚定的细胞表面糖蛋白, 通常存在于胎盘、脉络丛、子宫、视网膜和肾脏的正常上皮细胞中。FOLR- α 在卵巢、子宫、乳腺、肺、结肠和肾脏等的恶性肿瘤组织中过表达^[7]。FOLR- α 对还原的叶酸 (如 5-甲基四氢叶酸和四氢叶酸) 和叶酸有很高的亲和力。这些叶酸与 FOLR- α 的结合促进受体-配体复合体在细胞膜上的聚集, 通过细胞内陷使囊泡内的复合体内化。这些小泡随后与溶酶体融合并酸化, 从而释放叶酸, 然后在涉及碳运输的几个反应中使用^[8]。

2 FOLR- α 与妇科肿瘤

由于叶酸是 DNA 合成修复及细胞代谢过程中的重要组成部分, 故快速增殖的癌细胞对于叶酸的需求可能更大。这有可能导致 FOLR 的过表达。FOLR- α 可能也在肿瘤细胞迁移和侵袭中起作用。FOLR- α 过表达与肿瘤进展有关。叶酸已被证明通过 JAK-STAT 信号通路促进 FOLR- α 过表达的细胞增殖^[9]。

子宫内膜癌与子宫内膜细胞异常增殖有关。由于人口老龄化和肥胖等因素, 近年来子宫内膜

癌的发病率在世界范围内呈上升趋势^[10], 是常见女性癌症的第三大死因^[11]。FOLR- α 在 41%~89% 的子宫内膜癌中表达, 在 40% 的子宫内膜癌中有高表达; 在 63%~81.1% 的子宫内膜样癌中有表达, 高表达率为 12%~50.5%; 在 82% 的浆液性癌中有表达, 高表达率为 33%~41%; 在 83% 的透明细胞癌中有表达, 高表达率为 25%^[12]。

卵巢癌是妇科癌症死亡的最常见原因, 可发生于任何年龄, 中位无进展生存期只有 18 个月^[13], 5 年总生存率约为 30%^[14]。在卵巢癌细胞株中, 敲低 FOLR- α 会抑制细胞增殖、迁移和侵袭能力^[15]。

2018 年 5 月, 世界卫生组织发声呼吁全球共同采取行动消除宫颈癌。即使在人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 疫苗获批和宫颈癌筛查的宣传与普及的推动下, 我国仍是全球宫颈癌高患病率的国家之一^[1]。研究发现, 宫颈鳞癌组织中的 phospho-extracellular regulated protein kinases 1/2 (p-ERK1/2)、p-c-Fos 和 p-c-Jun 蛋白表达水平与 FOLR- α 蛋白表达水平呈正相关 (均 $P < 0.05$)^[16]。体外实验表明, 小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 下调 FOLR- α 表达可抑制宫颈癌细胞增殖, 促进细胞凋亡, 诱导细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期, 并降低 p-ERK1/2、p-c-Fos 和 p-c-Jun 蛋白的表达^[16]。这表明 FOLR- α 与子宫颈癌的进展相关, 并通过磷酸化 ERK1/2、c-Fos 和 c-Jun (ERK 信号通路的关键因子) 调节子宫颈癌细胞的生长。

3 FOLR- α 在妇科肿瘤诊断中的应用

根据国内外子宫内膜癌诊断与治疗指南, 患者出现不规则阴道流血和排液等症状后通过子宫内膜活检、影像学检查和肿瘤标志物检测等辅助检查可进一步明确诊断子宫内膜癌^[17-18]。常用标志物为糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 和人附睾蛋白 4 (human epididymis protein 4, HE4), 但这 2 种标志物水平受多种因素影响, 辅助诊断的效能并不高, 因此目前尚无特异且敏感的肿瘤标志物可用于子宫内膜癌的诊断和随访。多项研究结果显示, FOLR- α 在子宫内膜癌组织中的表达高于非典型增生的子宫内膜和正常组织^[19-20]。研究显示, 在组织中, FOLR- α 和 CA125 水平用于诊断子宫内膜癌的敏感度分别为 92.0% 和 78.0%, 特异度为 86.7% 和 63.3%; 而在血清中, FOLR- α 和 CA125 检测的敏感度分别为

68.0% 和 66.0%，特异度为 76.7% 和 66.7%；血清中 FOLR- α 联合 CA125 检测的敏感度和特异度为 78.0% 和 73.3%；在组织和血清中，FOLR- α 水平的特异度和敏感度均高于 CA125 水平，且二者联合检测可提高诊断准确度^[21]。杨静等^[19]的研究结果也得到相同结论。这提示 FOLR- α 有望成为应用于临床中辅助诊断子宫内膜癌的肿瘤标志物。

2021 年，有研究团队将叶酸与 ZW800-1 偶联，构建叶酸两性离子近红外荧光团（folic acid-zwitterionic near infrared fluorophore, ZW-FA）^[12]。ZW800-1 具有高亲水性、结构稳定、电荷平衡和超低非特异性组织摄取等特点。ZW-FA 可用于体外诊断子宫内膜癌和癌前病变的细胞学试验。该方法的敏感度高（90.8%），对疾病筛查具有重要意义。体外诊断中，ZW-FA 基于抗原-抗体特异性结合的原理，可有效地鉴定子宫内膜标本。ZW-FA 具有高亲水性、发射近红外线和光稳定性好等特点，在靶向 FOLR- α 阳性和阴性样本时表现出良好的靶向性和低的非特异性结合。经 ZW-FA 处理的样本不影响进一步的 HE 染色和病理诊断，对 ZW-FA 阳性的患者建议进一步检查以确定诊断。该策略应用免疫组织化学和荧光图像分析，减少因病理医师水平不同而带来的主观偏差，提高诊断的客观性。与 HE 染色比较，该方法不需要阅读大量的图像，减轻细胞病理学医师的工作负担，提高筛查效率；与免疫组织化学技术比较，该方法经济、方便且步骤简单，1 d 之内就能得到诊断结果，实现快速诊断。综上所述，此方法具有诊断客观、筛查效率高、所需时间短和经济简单等特点。使用 ZW-FA 是体外诊断子宫内膜癌和癌前病变的一种有效的细胞学策略，且更适用于大人群的筛查。

卵巢癌因卵巢位置深在早期病变缺乏明显体征和症状时不易被发现，80% 的患者确诊时已为晚期，肿瘤已经扩散到整个腹腔，故找到早期诊断的有效方法并尽早接受治疗尤为重要。可靠的生物标志物对卵巢癌疾病管理和预后有重大影响。多项研究表明，FOLR- α 在卵巢癌组织中表达高于卵巢良性肿瘤和正常卵巢组织^[22-23]。FOLR- α 有望成为诊断卵巢癌的一项临床参考指标，且联合其他指标对卵巢癌诊断更有意义。

多项研究发现，FOLR- α 在宫颈癌组织中表达高于正常宫颈组织，且其高表达与宫颈病变的严重程度呈正相关^[24-25]。这可能对宫颈癌的筛查和诊断具有一定价值。有研究表明，FOLR- α

在宫颈癌组织中的高表达率为 40.7%，在正常组织中的高表达率为 12.1%^[16]。这提示 FOLR- α 可作为宫颈癌早期诊断的肿瘤标志物。并且，即使在调整了潜在的混杂因素后，FOLR- α 的过度表达也与宫颈癌风险的增加有关。以上研究提示，FOLR- α 或许可作为宫颈癌一个独立的危险因素，在宫颈癌的早期诊断中具有辅助意义。

4 FOLR- α 在妇科肿瘤治疗中的应用

4.1 靶向近红外荧光成像

近红外荧光成像是一种非侵入性的实时可视化技术。与传统的荧光染料比较，近红外染料显示超低的自发荧光，提供高信号背景比的图像^[26]。

OTL38 是一种近红外（796 nm）荧光剂，可结合 FOLR- α ，可在 >90% 的上皮性卵巢癌中表达^[27]，提示这种特定的术中近红外成像剂可以用于提高卵巢癌患者的肿瘤切除效果，为后续研究首次提供支持。这表明使用 FOLR- α 相关的肿瘤特异性试剂进行术中实时近红外荧光成像是可行的，并且可能对临床有益。一项纳入 116 例高危子宫内膜癌患者的研究对注射 OTL38 后通过荧光成像识别切除的病变进行 FOLR- α 检测并进行组织病理学评估^[28]。结果证实，在 63% 的子宫内膜样癌和 82% 的非子宫内膜样癌中发现 FOLR- α 表达；在 38% 的子宫内膜样癌中发现 FOLR- α 过表达，而非子宫内膜样癌的过表达率为 46%；荧光成像能够清晰地检测出所有经组织学证实的转移性淋巴结，即使这些淋巴结位于腹膜层或其他组织的覆盖之下；荧光检测转移性淋巴结的敏感度、特异度和阳性预测值分别为 100%（16/16）、70%（39/56）和 48%（16/33）。这验证了 OTL38 在子宫内膜癌患者中的应用可行性。OTL38 还具有一些有利的药代动力学特性，包括在肿瘤中的停留时间长和相对快速的血浆清除。这些特性为外科医师提供了一个长时间窗口，在此窗口内可以检测到肿瘤病变。与末端半衰期更长的荧光素标记抗体不同，OTL38 可以在术前不久注射。尽管与传统方法比较，术中使用 OTL38 荧光成像可以显示和切除更多的肿瘤沉积物，但需要进行更多的前瞻性研究，以确定术中成像的最佳剂量、配方和时间窗口及对总体生存的影响等，并应在更大的患者群体中进一步评估 OTL38 荧光成像的诊断准确度，从而提高子宫内膜癌患者术中切除转移性淋巴结及其他病灶的准确性，从而评估哪些患者可以受益于

FOLR- α 靶向成像, 进一步探索 FOLR- α 在妇科肿瘤患者临床诊治中的价值。

4.2 抗体-药物结合物

米维妥昔单抗 (mirvetuximab soravtansine-gynx) 是一种抗 FOLR- α 的抗体-药物偶联物 (antibody drug conjugate, ADC), 米维妥昔单抗与细胞上表达的 FOLR- α 结合, 导致 FOLR- α 受体-ADC 复合物的内化和溶酶体降解, 导致细胞周期停滞和细胞死亡。在体内, 米维妥昔单抗在 FOLR- α 阳性的卵巢癌的小鼠异种移植模型中显示出抗肿瘤活性^[29]。SORAYA 研究是一项单臂 II 期试验, 共纳入 106 例铂耐药上皮性卵巢癌患者^[30]。结果表明, 在 105 例可评估疗效的患者中, 客观缓解率为 32.4% (95% CI: 23.6%~42.2%), 包括 5 例完全缓解及 29 例部分缓解; 中位缓解持续时间为 6.9 个月 (95% CI: 5.6~9.7 个月)。这表明米维妥昔单抗在铂耐药上皮性卵巢癌患者中展示了良好的抗肿瘤活性。2022 年 11 月 14 日, 美国食品与药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 加速批准米维妥昔单抗用于治疗既往接受过 1~3 次全身治疗的 FOLR- α 阳性、铂耐药上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成年患者^[31]。2023 年美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南中新增 FOLR- α 阳性的铂耐药复发卵巢癌患者首选应用米维妥昔单抗^[32]。

ERK1/2 在调节细胞的增殖、存活、分化和凋亡中起关键作用。ERK 在许多癌症 (如乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌和肺癌) 中异常表达并增强肿瘤细胞活性^[33]。p-ERK 在子宫颈癌中表达增加, 并随着子宫颈病变程度的增加, p-ERK1/2 的高表达增加。ERK1/2 与子宫颈癌的发生和发展有关。在子宫颈鳞癌组织中 FOLR- α 和 p-ERK1/2 蛋白的表达呈正相关, 且 FOLR- α 可能通过激活 ERK1/2 来调节子宫颈癌细胞的生长。c-Fos 和 c-Jun 在多种癌症的发生和发展中起重要作用, 在许多肿瘤组织中过表达。p-c-Fos 和 p-c-Jun 蛋白的过表达与子宫颈癌及其癌前病变关系密切, 且其表达水平与 FOLR- α 表达水平呈正相关。在 FOLR- α 沉默的子宫颈癌细胞中, p-c-Fos 和 p-c-Jun 蛋白表达下调。ERK1/2 可调节子宫颈癌细胞株 p-c-Fos 和 p-c-Jun 的蛋白表达^[34], 提示 FOLR- α 可能通过激活 ERK1/2 下游靶点 p-c-Fos 和 p-c-Jun 来调节子宫颈癌细胞的生长。FOLR- α 可能通过激活 ERK 信

号通路的关键因子 ERK1/2、c-Fos 和 c-Jun 来调节子宫颈癌细胞的生长^[16]。FOLR- α 有望成为子宫颈癌治疗的新靶点, 但仍需进一步的前瞻性研究。

5 FOLR- α 与妇科肿瘤预后的关系

目前, CA125 等生物标志物已被用于监测卵巢癌治疗反应和检测复发, 具有高特异性。但是 CA125 不具有监测初级治疗完全反应的最佳敏感性; 卵巢癌复发时症状和体征变化发生较晚, CA125 水平只能早于症状和体征变化发生前 4.8 个月发生变化, 不能更早监测疾病进展和复发。为尽早监测疾病进展和复发, 研究者对新的血清生物标志物如 HE4 的作用越来越感兴趣。事实上, 到目前为止, FDA 只批准在卵巢癌随访中使用 HE4 和 CA-125 标志物检测评估疾病进展和复发。一项前瞻性研究首次评估 FOLR 在卵巢癌监测中的作用^[35]。该研究监测 28 例接受最佳减瘤术的卵巢癌患者的 FOLR 和 CA125 水平。其中 11 例检测到 FOLR 高表达可预测复发, 因为其水平从未恢复到基线水平, 而其 CA125 水平较低甚至没有出现指标升高; 提示一簇肿瘤细胞具有 FOLR 高表达和 CA125 低表达的特征。还需要其他研究来了解该标志物预测卵巢癌复发的能力。该团队已启动一项前瞻性临床试验研究 FOLR 水平在卵巢癌的前期诊断和监测中的可行性。

FOLR- α 在卵巢癌患者的转移灶和复发癌中保持表达^[36]。这可能与高水平 FOLR- α 可影响细胞叶酸代谢、促进癌细胞叶酸的转运及释放以及诱导癌细胞增殖、分化和迁移从而参与癌症的发生和发展有关。多项研究提出, FOLR- α 与卵巢癌临床分期、组织学分级及分化程度有关, 高水平 FOLR- α 提示预后更差^[22-23]。卵巢癌患者化疗的不同时间, 血清 FOLR- α 均降低, 提示血清 FOLR- α 的变化与卵巢癌治疗反应也存在一定的关联^[37]。2023 年 NCCN 指南中, FOLR- α 增入对复发性卵巢癌患者的分子检测项目^[32]。

一项对 FOLR- α 高表达预测癌症预后不良的 meta 分析提示, FOLR- α 高表达与癌症患者的生存不良有关; 在不同类型的癌症中, 高水平 FOLR- α 通常预示不良预后; FOLR- α 可能成为部分癌症患者判断预后的参考指标, 其中子宫内膜癌患者中 FOLR- α 水平高与总生存差有关, FOLR- α 高表达与子宫内膜恶性肿瘤分期和 FIGO 分期等有关, 但与肿瘤大小和化疗的关联性较小^[38]。然而也有学

者提出, FOLR- α 可在部分子宫内膜癌患者接受化疗后保持表达^[39]。FOLR- α 是未来监测子宫内膜癌治疗反应提示预后的 1 个潜在的临床指标, 但仍需更多的研究证实其可行性。

研究显示, FOLR- α 阳性表达的宫颈癌患者生存期较阴性表达者短, 对评估宫颈癌预后具有一定价值^[40]。另一项研究显示, FOLR- α 在正常宫颈组织、CIN I 组、CIN II/III 组及宫颈癌鳞状细胞癌组中的高表达率分别为 12.1%、16.7%、20.0% 和 40.7%; FOLR- α 在宫颈癌组织中的高表达率 >40%, 是正常宫颈组织或 CIN 组织的 2 倍以上; 这表明随着宫颈病变严重程度增加, FOLR- α 表达也呈增加趋势^[16]。FOLR- α 是否可用于预测宫颈癌期别和分化程度以及提示不良预后仍需要更大样本量和更细致的研究分析。

6 结 语

部分子宫内膜癌患者常因缺乏明显症状而错过最佳诊疗时间, 而对于有转移和复发或病情较重的患者, 临床治疗效果及肿瘤学结局通常较差。由于卵巢具有分泌性激素的功能、可发生于任何年龄且早期难以发现, 晚期总体预后不佳, 故卵巢癌对女性生育功能及身心健康影响巨大。尽管根治性手术和以铂和紫杉醇为基础的化疗最初有较高的反应率, 但多数卵巢癌患者都会复发。临床中迫切需要新的治疗方法以及能够识别可能受益于特定新疗法的女性的生物标志物来尽力改善卵巢癌患者的预后。目前宫颈癌患病群体多为年轻女性, 尽管早期筛查和 HPV 疫苗接种等防治策略逐渐普及, 但尽早诊断、精准治疗和改善预后才是完成消除宫颈癌目标的基本途径^[41]。FOLR- α 与多种妇科肿瘤的发生和发展密切相关, 且现有研究提示了在部分妇科恶性肿瘤中 FOLR- α 对于疾病诊断、提供治疗靶点、反映治疗反应和提示不良预后的可行性及发展空间。目前关于妊娠滋养细胞肿瘤及子宫肉瘤等其他妇科恶性肿瘤与 FOLR- α 的相关性研究尚未有结论, 这可能成为未来的研究方向。FOLR- α 与妇科肿瘤诊疗和预后的相关性仍需进一步研究证明, 为临床诊疗提供新的方案, 努力改善患者预后, 提高生存率。

参考文献:

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 88.

[3] Goh JCH, Gourley C, Tan DSP, et al. Optimizing treatment selection and sequencing decisions for first-line maintenance therapy of newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol Rep, 2022, 42: 101028.

[4] Khan KM, Jialal I. Folic acid deficiency[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024.

[5] Zarou MM, Vazquez A, Vignir Helgason G. Folate metabolism: a re-emerging therapeutic target in haematological cancers[J]. Leukemia, 2021, 35: 1539-1551.

[6] Nawaz FZ, Kipreos ET. Emerging roles for folate receptor FOLR1 in signaling and cancer[J]. Trends Endocrinol Metab, 2022, 33(3): 159-174.

[7] Qu YQ, Hao CF, Zhai RN, et al. Folate and macrophage folate receptor- β in idiopathic pulmonary fibrosis disease: the potential therapeutic target?[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131: 110711.

[8] Scaranti M, Cojocaru E, Banerjee S, et al. Exploiting the folate receptor α in oncology[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(6): 349-359.

[9] Hansen MF, Greibe E, Skovbjerg S, et al. Folic acid mediates activation of the pro-oncogene STAT3 via the folate receptor alpha[J]. Cell Signal, 2015, 27(7): 1356-1368.

[10] de Sousa FG, Prates ABC, Leal ANA, et al. Identifying areas at risk of endometrial cancer increase in Latin America: development of a geospatial model[J]. Lancet Oncol, 2022, 23: S41.

[11] Gao YF, Dai XJ, Chen LM, et al. Body mass index is positively associated with endometrial cancer in Chinese women, especially prior to menopause[J]. J Cancer, 2016, 7(9): 1169-1173.

[12] Liang DX, Tuo XQ, Wang Q, et al. Near-infrared fluorescent agent for *in vitro* screening of endometrial cancer and precancerous lesions[J]. Front Oncol, 2021, 11: 713583.

[13] Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer[J]. BMJ, 2020, 371: m3773.

[14] Perrone MG, Luisi O, De Grassi A, et al. Translational theragnosis of ovarian cancer: where do we stand?[J]. Curr Med Chem, 2020, 27(34): 5675-5715.

[15] Siu MKY, Kong DSH, Chan HY, et al. Paradoxical impact of two folate receptors, FR α and RFC, in ovarian cancer: effect on cell proliferation, invasion and clinical outcome[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e47201.

[16] Liu CL, Ding L, Bai LX, et al. Folate receptor alpha is associated with cervical carcinogenesis and regulates

- cervical cancer cells growth by activating ERK1/2/c-Fos/c-Jun[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(4): 1083–1091.
- [17] Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, et al. Uterine neoplasms, version 1.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(2): 181–209.
- [18] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 501–512.
- [19] 杨静, 张红. FRA、Adropin 和 HE4 联合检测在子宫内膜癌疾病诊断中的意义研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(11): 1639–1643.
- [20] 周洋, 孙昊, 金志军, 等. 子宫内膜癌组织中叶酸受体 α 与 CA125 的表达及临床意义[J]. *国际生殖健康 / 计划生育杂志*, 2019, 38(3): 209–213, 265.
- [21] 刘颖慧. 不同分型分期子宫内膜癌叶酸受体 α 的表达与诊断性能评估[D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [22] 黄华民, 康燕, 崔英, 等. 叶酸受体 1、间皮素蛋白在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. *癌症进展*, 2021, 19(11): 1128–1131.
- [23] 汪冠军, 宋立强. 叶酸结合蛋白 1、间皮素在卵巢癌组织中的表达及临床病理意义[J]. *肿瘤基础与临床*, 2021, 34(1): 17–20.
- [24] 尹瑞雪. 叶酸受体 α 在宫颈癌及 CIN 中的表达及其筛查价值的探究[D]. 西安: 西安医学院, 2020.
- [25] 钟璧璟, 邹娜, 吴敏. FR- α 、Ki-67 蛋白在不同宫颈组织中的表达差异及在宫颈癌组织中的临床意义[J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(13): 104–107.
- [26] Lee S, Lim W, Ryu HW, et al. ZW800-1 for assessment of blood-brain barrier disruption in a photothrombotic stroke model[J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(13): 1430–1435.
- [27] Hoogstins CE, Tummers QR, Gaarenstroom KN, et al. A novel tumor-specific agent for intraoperative near-infrared fluorescence imaging: a translational study in healthy volunteers and patients with ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(12): 2929–2938.
- [28] Boogerd LSF, Hoogstins CES, Gaarenstroom KN, et al. Folate receptor- α targeted near-infrared fluorescence imaging in high-risk endometrial cancer patients: a tissue microarray and clinical feasibility study[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(1): 791–801.
- [29] Ab O, Whiteman KR, Bartle LM, et al. IMG853, a folate receptor- α (FR α)-targeting antibody-drug conjugate, exhibits potent targeted antitumor activity against FR α -expressing tumors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(7): 1605–1613.
- [30] Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: results from the SORAYA study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(13): 2436–2445.
- [31] Dilawari A, Shah M, Ison G, et al. FDA approval summary: mirvetuximab soravtansine-gynx for FR α -positive, platinum-resistant ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(19): 3835–3840.
- [32] 卢淮武, 叶栋栋, 吴斌, 等.《2023 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第1版)》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(1): 58–67.
- [33] Ullah R, Yin Q, Snell AH, et al. RAF-MEK-ERK pathway in cancer evolution and treatment[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 123–154.
- [34] Bai LX, Mao R, Wang JT, et al. ERK1/2 promoted proliferation and inhibited apoptosis of human cervical cancer cells and regulated the expression of c-Fos and c-Jun proteins[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(3): 57.
- [35] Giampaolino P, Foreste V, Della Corte L, et al. Role of biomarkers for early detection of ovarian cancer recurrence[J]. *Gland Surg*, 2020, 9(4): 1102–1111.
- [36] Kalli KR, Oberg AL, Keeney GL, et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(3): 619–626.
- [37] 陶玉华, 缪娴, 赵冬耕, 等. 上皮性卵巢癌患者血清 FOLR1、Smac 水平与患者临床病理特征及预后的关系[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(3): 255–257.
- [38] Liu YT, Lian T, Yao Y. A systematic review and meta-analysis of higher expression of folate receptor alpha (FOLR1) predicts poor cancer prognosis[J]. *Biomarkers*, 2020, 25(5): 367–374.
- [39] Despierre E, Lambrechts S, Leunen K, et al. Folate receptor alpha (FRA) expression remains unchanged in epithelial ovarian and endometrial cancer after chemotherapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(1): 192–199.
- [40] 王敏, 邓晶, 谢环. 叶酸受体 α 及 Ki-67 在宫颈癌组织中表达及意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(9): 891–894.
- [41] 彭巧华, 吕卫国. 2022 年第 1 版《NCCN 宫颈癌临床实践指南》解读[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(3): 205–214.

(收稿日期: 2022-10-27)