

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.22.018

超声造影定量参数联合癌胚抗原、中性粒细胞 / 淋巴细胞比值 对乳腺癌改良根治术后复发转移的预测价值*

霍晶 高琪磊 沈琪琪 蒋慈原 范晓芳[△]

(江南大学附属医院超声医学科 江苏 无锡 214000)

摘要 目的:探讨超声造影定量参数联合癌胚抗原(CEA)、中性粒细胞 / 淋巴细胞比值(NLR)对乳腺癌改良根治术后复发转移的预测价值。**方法:**选择 2020 年 12 月至 2022 年 1 月我院收治的 120 例行改良根治术治疗的乳腺癌患者,所有患者均行乳腺超声造影检查获得超声造影特征图像及超声造影定量参数,检测血清 CEA 水平和 NLR,统计术后复发转移的发生情况。受试者工作特征(ROC)曲线分析超声造影定量参数联合 CEA、NLR 预测乳腺癌改良根治术后复发转移的价值。**结果:**两组术前超声造影特征比较,复发转移组增强强度略高,大部分为高增强或整体增强,造影剂分布尚均匀。18 例术后发生复发转移(复发转移组),复发转移组峰值强度(PI)大于未复发转移组,血清 CEA 水平和 NLR 高于未复发转移组,达峰时间(TTP)小于未复发转移组($P < 0.05$)。PI、TTP、CEA、NLR 预测乳腺癌改良根治术后复发转移的曲线下面积(AUC)为 0.693、0.764、0.763、0.781,联合 PI、TTP、CEA 和 NLR 预测乳腺癌改良根治术后复发转移的 AUC 为 0.909,大于各指标单独预测。**结论:**乳腺癌改良根治术后复发转移患者超声造影参数 PI 增大、TTP 降低,血清 CEA 和 NLR 增高,联合检测 TTP、PI、CEA 和 NLR 在乳腺癌改良根治术后复发转移中具有较高的预测价值。

关键词:乳腺癌;改良根治术;复发;转移;超声造影;癌胚抗原;中性粒细胞 / 淋巴细胞比值

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)22-4289-05

Predictive Value of Quantitative Parameters of Contrast-enhanced Ultrasound Combined with Carcinoembryonic Antigen and Neutrophil/lymphocyte Ratio for Recurrence and Metastasis of Breast Cancer after Modified Radical Mastectomy*

HUO Jing, GAO Qi-lei, SHEN Qi-qi, JIANG Ci-yuan, FAN Xiao-fang[△]

(Department of Ultrasound Medicine, Jiangnan University Affiliated Hospital, Wuxi, Jiangsu, 214000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the predictive value of quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound combined with carcinoembryonic antigen (CEA) and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) for recurrence and metastasis of breast cancer after modified radical mastectomy. **Methods:** 120 patients with breast cancer who underwent modified radical mastectomy in our hospital were selected from December 2020 to January 2022. All patients underwent breast CEUS to obtain contrast-enhanced images and quantitative CEUS parameters. Serum CEA levels and NLR were measured, and the incidence of recurrence and metastasis after surgery were statistically analyzed. The ROC curve of subjects was used to analyze the value of quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound combined with CEA and NLR in predicting the recurrence and metastasis of breast cancer after modified radical mastectomy. **Results:** Compared the preoperative sonographic features of the two groups, the recurrent metastasis group showed slightly higher enhancement intensity, most of which were hyperenhanced or globally enhanced, and the contrast agent distribution was not yet uniform. The results showed that 18 patients experienced postoperative recurrence and metastasis (in the recurrence and metastasis group). The peak intensity (PI) of the recurrence and metastasis group was higher than that of the non recurrence and metastasis group, and the serum CEA level and NLR were higher than those of the non recurrence and metastasis group. The time to peak (TTP) was lower than that of the non recurrence and metastasis group ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) predicted by PI, TTP, CEA and NLR for recurrence and metastasis of breast cancer after modified radical mastectomy were 0.693, 0.764, 0.763 and 0.781, and the AUC predicted by PI, TTP, CEA and NLR for recurrence and metastasis of breast cancer after modified radical mastectomy was 0.909, which was greater than that predicted by each index alone. **Conclusion:** In patients with recurrence and metastasis of breast cancer after modified radical mastectomy, contrast-enhanced ultrasound parameters PI increased and TTP decreased, serum CEA and NLR increased. Combined detection of TTP, PI,

* 基金项目:江苏省卫生健康委员会科研基金项目(KJ2018043)

作者简介:霍晶(1993-),女,硕士,住院医师,研究方向:超声医学,E-mail: jingjinghuo1993@126.com

△ 通讯作者:范晓芳(1967-),女,硕士,教授、主任医师,研究方向:超声医学,E-mail: xiaofangdoctor@126.com

(收稿日期:2023-05-06 接受日期:2023-05-30)

CEA and NLR has a high predictive value in recurrence and metastasis of breast cancer after modified radical mastectomy.

Key words: Breast cancer; Modified radical mastectomy; Recurrence; Metastasis; Contrast-enhanced ultrasound; Carcinoembryonic antigen; Neutrophil / lymphocyte ratio

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)22-4289-05

前言

乳腺癌是全世界妇女中诊断出的最常见的恶性肿瘤,也是导致女性癌症死亡的主要原因,随着社会经济的快速发展和人们生活方式的改变,我国已成为乳腺癌高负担国家^[1,2]。手术是乳腺癌的主要治疗方法,改良根治术可保留胸大肌,维持胸壁外观,减轻术后上肢水肿,在乳腺癌手术中具有重要价值^[3,4]。尽管在诊断和联合治疗方面取得了较大的进展,但乳腺癌患者的预后仍不尽如人意,复发转移是乳腺癌相关死亡的主要原因之一,极大程度地影响手术疗效^[5,6]。因此,寻找能有效预测乳腺癌改良根治术后复发转移的指标,对于改善乳腺癌患者的预后具有重要意义。超声和钼靶 X 线是乳腺肿瘤检查常用的方法,但常规超声对低速血流和微小血管显像较差,钼靶 X 线无法了解肿瘤血供情况,超声造影是利用造影剂散射回声增强提高诊断敏感性的技术,能够增强血流信号,观察组织内微血管灌注情况,基于时间强度曲线的定量指标可鉴别肿瘤良恶性和侵袭性,并可预测前列腺癌治疗后生化复发和肝癌消融后复发等不良结局^[7,8]。但单独超声造影预测达不到理想效果。癌胚抗原(CEA)是一种广谱肿瘤标志物,在乳腺癌诊断^[9]、胃癌患者术后复发转移^[10]中均具有重要价值。炎症在肿瘤进展和转移中起着关键作用,中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)是一种炎症反应标志物,研究显示 NLR 增加与乳腺癌患者接受新辅助化疗后未得到病理完全缓解^[11]、结直肠癌肝转移和低生存率相关^[12]。本研究拟探讨超声造影定量参数联合 CEA、NLR 在乳腺癌改良根治术后复发转移的预测价值,以期为临床乳腺癌患者预后分析提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2020 年 12 月至 2022 年 1 月我院收治的 120 例乳腺癌患者,纳入标准:①接受改良根治术治疗,符合手术指征^[13](不适宜行保乳手术治疗的早期乳腺癌患者,腋窝淋巴结阳性,可行 R0 切除);② TNM 分期 I~IIIA 期;③ 年龄 18 周岁及以上的女性乳腺癌患者。排除标准:①合并其他部位恶性肿瘤;②术前接受新辅助放疗;③急性感染性疾病、自身免疫性疾病;④凝血功能障碍;⑤合并严重肝肾、心肺等重要器官功能障碍;⑥妊娠期及哺乳期患者。年龄 51~70 岁,平均(62.06±8.19)岁;病理类型:导管内癌 65 例,浸润性导管癌 53 例,其他 2 例;肿块直径 1~3 cm,平均(2.23±0.47)cm;分化程度:低分化 56 例,中分化 43 例,高分化 21 例;TNM 分期: I 期 39 例, II 期 62 例, IIIA 期 19 例;淋巴结转移 70 例。本研究已经获得我院伦理委员会批准,患者或其家属均知情同意并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术方案 者接受乳腺癌改良根治术,清扫乳腺癌灶组

织以及第 I、II 组腋窝淋巴结,保留外缘胸大肌神经、血管、第 III 组淋巴结。术后给予环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶(CEF 方案)、紫杉醇+多柔比星(TA 方案)、环磷酰胺+多柔比星+氟尿嘧啶(CAF 方案)辅助化疗 4~6 个疗程。腋窝淋巴结转移阳性数量>3 个或原发肿瘤直径>4 cm 或肿瘤侵犯胸壁和皮肤患者化疗结束后 1 个月行区域淋巴结、胸壁以及内乳区的局部放疗。雌激素受体(ER)和/或孕激素受体(PR)阳性行内分泌治疗,阴性给予他莫西芬或者芳香化酶抑制剂治疗。

1.2.2 乳腺超声造影检查 患者术前均接受乳腺超声造影检查 SonoScape 超声成像系统,配有 9L-A 和 12L-A 探头(频率分别为 9-12MHZ)。超声检查及图像分析由 2 名具有 8 年乳腺超声工作经验的资深超声医师完成。先用二维灰阶超声观察乳腺肿瘤大小、位置、边缘、形态、血供、血流情况。选取最佳切面切入造影模式,经肘静脉快速推注 SonoVue 超声造影剂(意大利 Bracco SpA 公司),观察乳腺病灶动态灌注过程,再 5 mL 生理盐水快速冲注,行乳腺多切面扫查,记录存储动态图像。利用超声成像系统中的时间强度曲线分析软件计算感兴趣区域的时间强度曲线指标,包括峰值强度(PI)、平均渡越时间(MTT)、达峰时间(TTP)和曲线下面积(AUC)。

1.2.3 CEA 和 NLR 检查 者术前采集外周静脉血 5 mL,其中 2 mL 注入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝试管混匀,采用 PE-7000 全自动血细胞分析仪(深圳市普康电子有限公司)检测中性粒细胞计数和淋巴细胞计数,计算 NLR=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。另 3 mL 注入干燥试管,在室温下静置 30 min 后待血液凝固,取上层液离心(相对离心力 3 260×g,时间 5 min)后置入 -80℃ 冰箱中保存待检。采用 Varioskan™ LUX 多功能酶标仪(美国赛默飞公司)应用酶联免疫吸附试验检测血清 CEA 水平,试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司。

1.3 随访

所有患者术后接受门诊复查随访(随访 1 年,每 3 个月随访 1 次),检查胸片和胸部 CT、肿瘤标志物、骨显像等,随访截止 2023 年 1 月,统计随访期间肿瘤复发和转移情况,复发包括局部复发和区域复发,其中局部复发定义为原患侧乳腺或胸壁再次检出乳腺癌肿块,区域复发定义为患侧淋巴引流区检出乳腺癌肿块。转移定义为远处脏器包括骨骼、肺、脑以及肝等器官出现肿瘤转移^[13]。根据肿瘤复发和转移情况将患者分为复发转移组和未复发转移组。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 进行数据分析,计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验。受试者工作特征(ROC)曲线分析超声造影定量参数联合 CEA、NLR 预测乳腺癌改良根治术后复发转移的价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 复发转移组和未复发转移组术前超声造影特征比较

随访一年后,根据肿瘤复发和转移情况将患者分为复发转移组(18例)和未复发转移组(102例)。两组病灶外形不规则,均为向心性高增强、等增强或整体增强,大部分造影剂分布

尚均匀,少部分内部有坏死灶而分布不均;但复发转移组的增强强度略高,大部分为高增强或整体增强,造影剂分布尚均匀,见图1、图2。

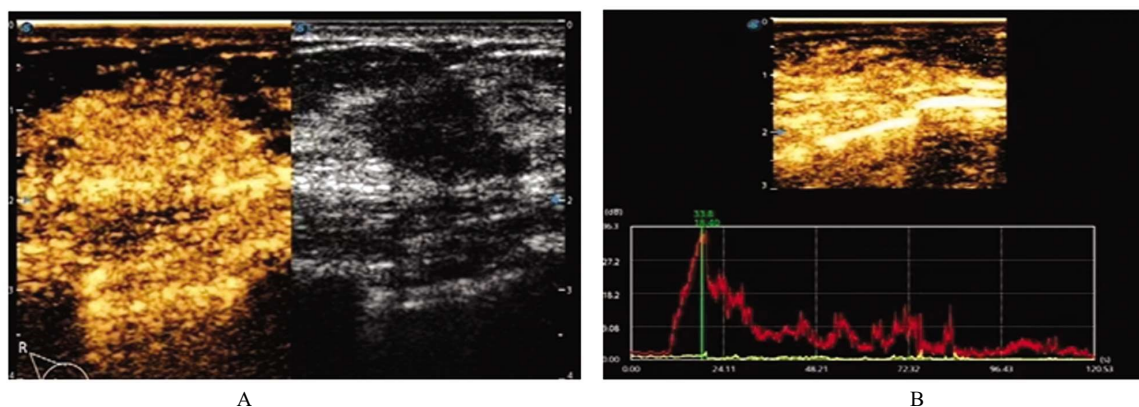


图1 未复发转移组超声造影特征

Fig.1 Ultrasound contrast-enhanced features of non recurrent and metastatic group

Note:A:Contrast enhanced ultrasound image, showing radiating high enhancement and extending to the heart shape, reaching its peak at 28 seconds.B: Time intensity curve.

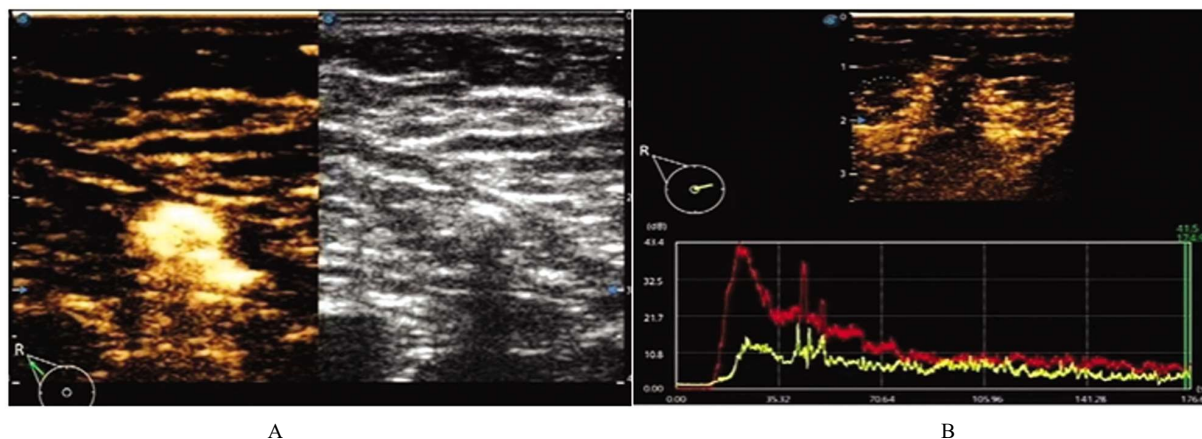


图2 复发转移组超声造影特征

Fig.2 Ultrasound contrast-enhanced features of recurrence and metastasis group

Note: A: Contrast enhanced ultrasound imaging, with strong enhancement intensity and expansion towards the heart type range, reaching its peak at 19 seconds.B:Time intensity curve.

2.2 复发转移组和未复发转移组术前超声造影定量参数比较

复发转移组 PI 大于未复发转移组 ($P < 0.05$), TTP 小于未

复发转移组 ($P < 0.05$), 两组 MTT、AUC 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 复发转移组和未复发转移组术前超声造影定量参数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of preoperative contrast-enhanced ultrasound quantitative parameters between the recurrence and metastasis group and the non recurrence and metastasis group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	PI	MTT(s)	TTP(s)	AUC(dB/s)
Recurrence and metastasis group	18	8.36± 2.03	29.83± 2.06	19.21± 2.36	406.35± 69.87
Non recurrence and metastasis group	102	4.21± 1.11	30.58± 2.03	27.02± 4.16	377.24± 65.71
t		12.644	1.442	7.731	1.717
P		0.000	0.152	0.000	0.089

2.3 复发转移组和未复发转移组 CEA、NLR 比较

复发转移组血清 CEA 水平和 NLR 高于未复发转移组

($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 复发转移组和未复发转移组 CEA、NLR 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of CEA and NLR between the recurrence and metastasis group and the non recurrence and metastasis group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CEA(ng/mL)	NLR
Recurrence and metastasis group	18	43.26± 6.09	4.12± 1.02
Non recurrence and metastasis group	102	18.23± 2.04	3.21± 0.65
t		32.808	4.977
P		0.000	0.000

2.4 超声造影定量参数联合 CEA、NLR 预测乳腺癌改良根治术后复发转移的价值分析

PI、TTP、CEA、NLR 预测乳腺癌改良根治术后复发转移的

AUC 为 0.693、0.764、0.763、0.781，联合 PI、TTP、CEA 和 NLR 预测乳腺癌改良根治术后复发转移的 AUC 为 0.909，大于 PI、TTP、CEA 和 NLR 单独预测，见表 3 和图 3。

表 3 超声造影定量参数联合 CEA、NLR 预测乳腺癌改良根治术后复发转移的价值

Table 3 Value of quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound combined with CEA and NLR in predicting recurrence and metastasis of breast cancer after modified radical mastectomy

Factors	AUC(95%CI)	Critical value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index
PI	0.693(0.552~0.833)	6.02	66.67	71.57	0.382
TTP	0.764(0.637~0.891)	20.35 s	66.67	76.95	0.436
CEA	0.763(0.649~0.876)	30.26 ng/mL	66.67	71.58	0.383
NLR	0.781(0.668~0.894)	3.50	72.22	79.41	0.516
Combined	0.909(0.837~0.981)	-	88.89	70.59	0.595

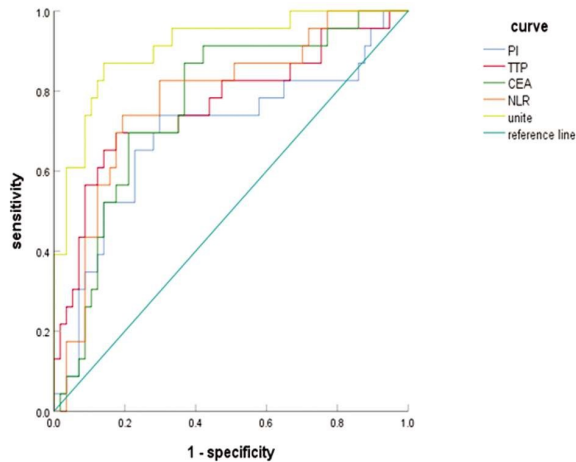


图 3 超声造影定量参数联合 CEA、NLR 预测乳腺癌改良根治术后复发转移的 ROC 图

Fig.3 ROC diagram of quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound combined with CEA and NLR to predict recurrence and metastasis of breast cancer after modified radical mastectomy

3 讨论

复发转移是乳腺癌患者死亡的主要原因，确定乳腺癌发生和转移的关键因素对选择治疗靶点和治疗方法，改善预后具有重要意义。临床多采用 TNM 分期评估乳腺癌的浸润程度及其预后，其中复发和远处转移风险是影响患者预后的重要因素之一，但是同一分期患者也存在较大的预后差异，无法准确预估复发转移风险。

超声是一种无创、方便、经济的成像技术，二维超声可识别

肿瘤结节的大小、数量和边界，彩色多普勒超声可观察肿瘤血管分布和血流，但这两种超声方法均不能预测和诊断肿瘤的复发和转移^[14]。近年来，超声造影在恶性肿瘤血流成像方面取得了突破性进展，与其他超声方法相比，超声造影能实时提供肿瘤微循环动态信息，其先进的时间强度曲线可定量分析肿瘤血管的形成以及肿瘤的侵袭和转移倾向，已成为评估肿瘤发展和转移的重要方法^[15]。本研究发现两组病灶外形不规则，均为向心性高增强、等增强或整体增强，大部分造影剂分布尚均匀，少部分内部有坏死灶而分布不均；但复发转移组的增强强度略高，大部分为高增强或整体增强，造影剂分布尚均匀。定量超声血管造影参数分析结果显示与未复发转移患者相比，复发转移患者癌组织灌注区超声造影显示出动脉期快速高强度，复发转移组 TTP 较低，PI 较高，管小凤等^[16]报道也指出乳腺癌腋窝淋巴结转移与超声造影强度增强有关，超声造影特征与乳腺癌患者预后有一定相关性。分析原因为乳腺癌组织供血需求增加，肿瘤细胞诱导更多的新生血管形成，形成大量动静脉瘘，使造影剂在癌灶内冲进冲出，因此造影剂的灌注明显大于周围组织，表现为快进快出模式，TTP、PI 增高^[17,18]。ROC 分析 TTP、PI 预测乳腺癌复发转移的 AUC 分别为 0.693、0.705，说明 PI 增大和 TTP 减小提示乳腺癌更容易复发转移。但是单独超声造影参数预测乳腺癌患者复发转移效能偏低，联合血清学指标可提高预测的准确性，为临床预防提供更可靠的参考。

CEA 是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白，存在于内胚层细胞分化而来的癌细胞表面，通过细胞膜分泌到细胞外并进入外周体液中，结直肠癌^[19]、乳腺癌^[20]、肺癌^[21]等恶性肿瘤患者血清 CEA 水平显著升高，在良恶性肿瘤鉴别诊断、疗效

评价和预后分析中具有重要价值。研究显示术前血清 CEA 水平可预测直肠癌术后复发转移^[22],血清 CEA 水平增高与结直肠癌复发和肝转移有关^[23]。本研究发现血清 CEA 水平增高与乳腺癌改良根治术后复发转移也有关,CEA 预测乳腺癌改良根治术后复发转移的 AUC 为 0.759,说明 CEA 可作为乳腺癌术后复发转移的标志物。分析原因为 CEA 水平增高可促使乳腺癌细胞增殖、侵袭和转移,与更高的 TNM 分期及组织学分期有关^[24,25],因此 CEA 水平增高提示乳腺癌细胞增殖、侵袭和转移风险增加,极易发生复发转移。

肿瘤微环境中炎症细胞和介质通过诱导肿瘤细胞增殖转移或促进血管生成,在癌症进展中发挥重要作用^[26]。NLR 是全身炎症反应的一个指标,其中中性粒细胞可促使肿瘤炎症,淋巴细胞起到增强免疫监视和抗肿瘤作用,NLR 增高提示中性粒细胞与淋巴细胞间失衡以及肿瘤微环境形成,与肿瘤恶性进展有关^[27]。研究显示高 NLR 与食管癌术后复发转移有关^[28]。NLR 增高提示结直肠癌分化差,转移早且与肿瘤复发以及生存预后较差密切相关^[29]。本研究结果显示复发转移组 NLR 显著高于未复发转移组,NLR 预测乳腺癌改良根治术后复发转移的 AUC 为 0.781,表明 NLR 可作为乳腺癌复发转移的标志物。推测可能的机制为:中性粒细胞在肿瘤微环境中积聚并促使肿瘤细胞增殖、血管生成和免疫抑制,还可形成中性粒细胞外陷阱以刺激乳腺癌细胞侵袭和迁移^[30],导致乳腺癌复发转移。

ROC 分析联合 TTP、PI、CEA 和 NLR 后预测乳腺癌改良根治术后复发转移的 AUC 明显扩大,大于单独指标预测,表明联合超声造影参数和生物学标志物有助于提高乳腺癌不良预后的预测效果,对临床治疗和预防更具有指导意义。

综上所述,乳腺癌改良根治术后复发转移患者超声造影参数 PI 增大、TTP 降低,血清 CEA 和 NLR 增高,联合 TTP、PI、CEA 和 NLR 可提高对乳腺癌改良根治术后复发转移的预测价值,更有助于识别乳腺癌改良根治术后预后不良的风险。

参考文献(References)

[1] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e279-e289

[2] Li T, Mello-Thoms C, Brennan PC. Descriptive epidemiology of breast cancer in China: incidence, mortality, survival and prevalence [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 159(3): 395-406

[3] Wu HX, Lin ZW, Song TY, et al. Efficacy of breast conservative surgery versus modified radical mastectomy for triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Asian J Surg*, 2022, 45(7): 1491-1493

[4] Huang J, Yu Y, Wei C, et al. Harmonic Scalpel versus Electrocautery Dissection in Modified Radical Mastectomy for Breast Cancer: A Meta-Analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142271

[5] 黄正春, 杨枋, 孙智强, 等. 乳腺癌患者改良根治术后生活质量调查及复发转移的影响因素分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(5): 984-987, 1000

[6] Gouri A, Benarba B, Dekaken A, et al. Prediction of Late Recurrence and Distant Metastasis in Early-stage Breast Cancer: Overview of Current and Emerging Biomarkers [J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(10): 1008-1025

[7] Mei JJ, Zhao YX, Jiang Y, et al. Association Between

Contrast-Enhanced Ultrasound Indicators and Prostate Cancer Biochemical Recurrence After Treatment [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12(6): 4959-4968

[8] Gao Y, Zheng DY, Cui Z, et al. Predictive value of quantitative contrast-enhanced ultrasound in hepatocellular carcinoma recurrence after ablation[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(36): 10418-10426

[9] 史苇, 蒋球, 谭黎明, 等. CH3L1、CEA 及 CA15-3 联合检测在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. *实用预防医学*, 2020, 27(8): 930-933

[10] 史健, 袁梦. CEA、PAK5 联合循环肿瘤细胞对 III B 期胃癌患者术后复发转移的早期精准预测 [J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(9): 672-675

[11] Graziano V, Grassadonia A, Iezzi L, et al. Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients [J]. *Breast*, 2019, 28(44): 33-38

[12] Tang H, Li B, Zhang A, et al. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Colorectal Liver Metastasis: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159447

[13] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(8): 637-693

[14] 俞吉英. 高频二维超声和彩色多普勒成像技术在乳腺肿瘤良恶性鉴别诊断中的价值[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(23): 5186-5188

[15] Rennert J, Georgieva M, Schreyer AG, et al. Image fusion of contrast enhanced ultrasound (CEUS) with computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) using volume navigation for detection, characterization and planning of therapeutic interventions of liver tumors[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2011, 49(1-4): 67-81

[16] 管小凤, 余丽惠, 邓琦, 等. 乳腺癌超声造影及其预后因素的相关性分析[J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(12): 1069-1072

[17] 丁敏侠, 柏艳红, 唐凤珍, 等. 超声造影联合超声 BI-RADS 分级在临床疑似乳腺癌病变中的诊断价值[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(7): 1184-1186

[18] 丁波, 李秀兰, 肖艳, 等. 乳腺癌超声造影血流动力学参数与 VEGF、Flk-1/KDR 表达相关性研究 [J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2018, 16(9): 47-50

[19] Campos-da-Paz M, Dórea JG, Galdino AS, et al. Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Hepatic Metastasis in Colorectal Cancer: Update on Biomarker for Clinical and Biotechnological Approaches [J]. *Recent Pat Biotechnol*, 2018, 12(4): 269-279

[20] Tang S, Zhou F, Sun Y, et al. CEA in breast ductal secretions as a promising biomarker for the diagnosis of breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Breast Cancer*, 2016, 23(6): 813-819

[21] Dal Bello MG, Filiberti RA, Alama A, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 74

[22] Deng HY, Zhu XQ, Ding YY, et al. Multislice spiral CT images combined with CEA and lymphocyte-to-neutrophil ratio predict recurrence and post-operative metastasis of rectal cancer[J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 34(50): 101502

- 组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682
- [9] Runde D. Calculated Decisions: NIH stroke scale/score (NIHSS)[J]. *Emerg Med Pract*, 2020, 22(7): CD6-CD7
- [10] 王少石, 周新雨, 朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(8): 685-693
- [11] 林白浪, 王曙红, 安学芳, 等. 脑卒中后抑郁的发生率与危险因素的研究[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(18): 3492-3495
- [12] 湛清扬, 孔繁一, 吕亚男, 等. 脑卒中后抑郁发病机制的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(4): 369-371
- [13] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 184-188
- [14] 马志明, 王毅韬, 陈健, 等. 脑卒中后抑郁的致病机制、诊断及治疗研究进展[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2021, 30(1): 69-74
- [15] Pourhamzeh M, Moravej FG, Arabi M, et al. The Roles of Serotonin in Neuropsychiatric Disorders [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(6): 1671-1692
- [16] 罗爱华, 卢长东, 王任昌, 等. 血清肥胖抑制素、脑源性神经营养因子水平与缺血性脑卒中并发抑郁的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(1): 135-140
- [17] 翟亚玲, 朱厉, 张宏. 增殖诱导配体在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(4): 311-314
- [18] 徐倩倩, 钱旭东, 孙凡, 等. 老年脑卒中后抑郁水平与 5-HT、炎症因子和 BDNF 水平的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(6): 1004-1007
- [19] 李艳彬, 蔡玉芬, 李博. 维生素 D、5-HT、BDNF 及 NE 在卒中后抑郁患者中的变化及与抑郁病情的关系[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(12): 1874-1876
- [20] Morin V, Hozer F, Costemale-Lacoste JF. The effects of ghrelin on sleep, appetite, and memory, and its possible role in depression: A review of the literature[J]. *Encephale*, 2018, 44(3): 256-263
- [21] 许可, 张菁华, 李鑫, 等. 脑梗死后抑郁与血清 Ghrelin、Obestatin 的相关性分析[J]. 重庆医学, 2020, 49(15): 2528-2532
- [22] Engh JA, Ueland T, Agartz I, et al. Plasma Levels of the Cytokines B Cell-Activating Factor (BAFF) and A Proliferation-Inducing Ligand (APRIL) in Schizophrenia, Bipolar, and Major Depressive Disorder: A Cross Sectional, Multisite Study [J]. *Schizophr Bull*, 2022, 48(1): 37-46
- [23] 冷雯静. 首发急性缺血性卒中患者血清 BAFF 和 APRIL 水平与卒中后抑郁的研究[D]. 山西: 山西医科大学, 2021
- [24] Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 864-870
- [25] Menon D, Sukumaran S, Varma R, et al. Impact of obstructive sleep apnea on neurological recovery after ischemic stroke: A prospective study[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136(5): 419-426

(上接第 4293 页)

- [23] Wang X, Yang Z, Tian H, et al. Circulating MIC-1/GDF15 is a complementary screening biomarker with CEA and correlates with liver metastasis and poor survival in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24892-24901
- [24] 刘淳, 林顺欢, 郑锐年, 等. 乳腺癌患者血清 CEA、Ki67 及 HIF-1 α 水平与临床病理参数的相关性[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(8): 960-963
- [25] 刘一雄, 郝跃文. 血浆 ER、PR、VEGF、CA15-3、CA125 及 CEA 联合检测在乳腺癌预后评估中的作用 [J]. 山东医药, 2018, 58(25): 60-62
- [26] Marozzi M, Parnigoni A, Negri A, et al. Inflammation, Extracellular Matrix Remodeling, and Proteostasis in Tumor Microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8102
- [27] Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(6): dju124
- [28] 吴风华, 杨莉莉, 刘丽丽, 等. 术前糖类抗原 CA724、中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板与淋巴细胞比值对食管癌术前分期和术后复发转移的评估价值 [J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(3): 165-168
- [29] 费丽娜, 王一杉, 高天翼, 等. 术前外周血中性粒细胞和淋巴细胞比值在结直肠癌预后评价中的意义 [J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(1): 79-82, 99
- [30] Park J, Wysocki RW, Amoozgar Z, et al. Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(361): 361ra138