

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.16.033

彩色多普勒超声结合血清 CA153、MUC1、GDF3 对 早期乳腺癌的诊断价值研究 *

王绪麟¹ 孟娟² 李慧璇¹ 王丽华¹ 刘新梅^{1Δ}

(1 海口市人民医院乳腺甲状腺外科 海南 海口 570208; 2 海口市人民医院肿瘤内科 海南 海口 570208)

摘要 目的:分析彩色多普勒超声结合血清糖类抗原 153(CA153)、黏蛋白 1(MUC1)、人生长分化因子 3(GDF3)对早期乳腺癌的诊断价值。**方法:**选取 2019 年 1 月至 2022 年 10 月我院收治的 105 例乳腺癌患者(乳腺癌组)。另选取我院同期收治的乳腺良性疾病患者 94 例(良性组)及体检健康女性 91 例(对照组)。三组均进行彩色多普勒超声和 CA153、MUC1、GDF3 水平检查,并以临床病理诊断为金标准,分析彩色多普勒超声、血清 CA153、MUC1、GDF3 单独及联合对早期乳腺癌的诊断价值。**结果:**对照组超声双侧乳腺的轮廓清晰,未见明显的增厚,腺体结构未见明显异常改变,回声均匀。乳腺癌组纵横比 ≥ 1 、血流分级 II-III 级、肿瘤形态不规则、后方回声衰减、边界模糊、有微小钙化、有毛刺征所占比例高于良性组($P < 0.05$)。乳腺癌组血清 CA153、MUC1、GDF3 水平平均高于对照组和良性组($P < 0.05$),且良性组高于对照组($P < 0.05$)。乳腺癌组血清 CA153、MUC1、GDF3 和彩色多普勒超声及 4 项联合检测阳性率明显高于良性组和对照组($P < 0.05$),良性组和对照组 CA153、MUC1、GDF3 及 4 项联合检测阳性率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而良性组彩色多普勒超声检出阳性率高于对照组($P < 0.05$)。3 项血清标志物中 CA153 的灵敏度、特异度、准确度最高为 52.38%、89.73%、76.21%,彩色多普勒超声的灵敏度、特异度、准确度分别为 84.76%、83.24%、83.79%,4 项联合的灵敏度、准确度最高为 94.28%、88.27%,特异度为 84.86%。**结论:**CA153、MUC1、GDF3 在乳腺癌患者中均呈现高水平状态,彩色多普勒超声联合上述 3 类指标检测可提高对早期乳腺癌的诊断效能。

关键词:乳腺癌;彩色多普勒超声;CA153;MUC1;GDF3;诊断价值

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)16-3169-04

Diagnostic Value Study of Color Doppler Ultrasound Combined with Serum CA153, MUC1 and GDF3 in Early Breast Cancer*

WANG Xu-lin¹, MENG Juan², LI Hui-xuan¹, WANG Li-hua¹, LIU Xin-mei^{1Δ}

(1 Breast and Thyroid Surgery, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan, 570208, China;

2 Internal Medicine-Oncology, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan, 570208, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the diagnostic value of color Doppler ultrasound combined with serum carbohydrate antigen 153 (CA153), mucin 1 (MUC1) and human growth differentiation factor 3 (GDF3) in early breast cancer. **Methods:** 105 breast cancer patients (breast cancer group) who were admitted to our hospital from January 2019 to October 2022 were selected. In addition, 94 patients with benign breast diseases (benign group) who were admitted to our hospital during the same period and 91 healthy women in physical examination (control group) were selected. Color Doppler ultrasound and CA153, MUC1 and GDF3 levels were performed in all three groups. The clinicopathological diagnosis was taken as the gold standard, and the diagnostic value of color Doppler ultrasound, serum CA153, MUC1 and GDF3 alone and in combination in early breast cancer were analyzed. **Results:** In the control group, the contour of bilateral mammary glands was clear, no obvious thickening was found, the gland structure was not significantly abnormal, and the echo was uniform. The ratio of aspect ratio ≥ 1 , grade II-III blood flow grade, irregular tumor shape, attenuation of posterior echo, blurred boundary, micro calcification and burr sign in the breast cancer group were higher than those in the benign group ($P < 0.05$). The CA153, MUC1 and GDF3 levels in the breast cancer group were higher than those in the control group and benign group ($P < 0.05$), and the benign group was higher than the control group ($P < 0.05$). The positive rates of CA153, MUC1, GDF3 and color Doppler ultrasound and the 4 items combined tests in the breast cancer group were significantly higher than those in the benign group and control group ($P < 0.05$), but there were no significant differences between the positive rates of the benign group and control group in CA153, MUC1, GDF3 and the 4 items combined tests ($P > 0.05$). The positive rate of color Doppler ultrasound in the benign group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Among the 3 items serum markers the sensitivity, specificity and accuracy of CA153 were the highest of 52.38%, 89.73% and 76.21%, the sensitivity, specificity and accuracy of color Doppler ultrasound were 84.76%, 83.24% and 83.79%, respectively. the sensi-

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(22A200121)

作者简介:王绪麟(1973-),男,硕士,副主任医师,研究方向:乳腺甲状腺外科,E-mail: zly20011811@163.com

Δ 通讯作者:刘新梅(1963-),女,硕士,主任医师,研究方向:乳腺甲状腺外科,E-mail: lxm@163.com

(收稿日期:2023-01-13 接受日期:2023-02-10)

tivity and accuracy of the 4 items combined were the highest of 94.28%, 88.27%, the specificity was 84.86%. **Conclusion:** CA153, MUC1 and GDF3 all present high levels in breast cancer patients. Color Doppler ultrasound combined with the above 3 indexes can improve the diagnostic effect of early breast cancer.

Key words: Breast cancer; Color Doppler ultrasound; CA153; MUC1; GDF3; Diagnostic value

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

Article ID: 1673-6273(2023)16-3169-04

前言

乳腺癌为妇科常见恶性肿瘤,其流行病学调查显示,近年来乳腺癌发病年龄年轻化、发病率呈逐年上升趋势,多数患者确诊时已为晚期,预后较差,因此早期诊断、治疗是改善患者预后的关键^[1,2]。目前彩色多普勒超声广泛应用于临床多种疾病检查中,在乳腺疾病筛查及诊断中也具有较高应用价值,但单独应用存在一定局限性^[3]。糖类抗原 153(CA153)是诊断乳腺癌的特异性标志物,既往研究显示在乳腺癌患者中可见 CA153 水平明显升高^[4]。黏蛋白 1(MUC1)是肿瘤组织中重要的生物学标志物,研究显示,MUC1 在乳腺癌中水平明显上升,常用于乳腺癌的诊断^[5]。人生长分化因子 3(GDF3)是转化生长因子- β 中的一员,与机体早期胚胎发育、脂肪生成有密切联系,在乳腺癌患者血清中水平明显升高,对乳腺癌临床诊断具有一定参考价值^[6]。基于此,本研究通过分析血清 CA153、MUC1、GDF3 在乳腺癌中的水平以及不同病情程度乳腺疾病患者彩色多普勒超声征象,探讨超声结合血清学指标在乳腺癌早期诊断中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2022 年 10 月我院收治的 105 例乳腺癌患者(乳腺癌组)。纳入标准:(1)符合相关诊断标准^[7],经磁共振成像(MRI)等影像学及病理检查确诊;(2)早期乳腺癌即美国癌症联合会(AJCC)第 8 版分期 II 期及以下,包括 0 期(原位癌)、I 期及 II 期^[8];(3)患者或其家属均知晓本次研究,签署知情同意书;(4)入组前未接受相关治疗;(5)临床资料完整;(6)均为女性。排除标准:(1)合并凝血功能障碍者;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并感染性疾病者;(4)有其他严重靶器官疾病者。乳腺癌组年龄 35~71 岁,平均年龄(49.35 $\pm$ 4.50)岁;临床分期 I 期 71 例,II 期 21 例;原位癌 13 例。另选取我院同期收治的乳腺良性疾病患者 94 例(均为女性)以及体检健康女性 91 例,分别设为良性组与对照组。其中良性组年龄 34~71 岁,平均年龄(48.79 $\pm$ 5.15)岁,疾病类型:乳腺增生 48 例,乳腺囊肿 32 例,纤维腺瘤 14 例;对照组年龄 33~71 岁,平均年龄(48.66 $\pm$ 4.91)岁,对照组均无肿瘤家族史、妇科疾病或其他影响本研究疾病。三组年龄比较无明显差异($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法

1.2.1 彩色多普勒超声检查 三组均使用西门子彩色多普勒超声诊断仪(Acuson Sequoia 512 型)进行检查,选择腹部 4C-1 凸阵探头(频率:2.5-5MHz),对比脉冲序列。检查时,患者取仰卧位,双手上举,先行二维超声检查,发现病灶后记录其纵横比、位置、后方回声情况、大小、边界、形态、内部回声、是否伴有

钙化、液化情况,二维及病灶周围或内部是否有丰富的血流信号等,随后模式更改为弹性超声进行检查,检查时叮嘱患者保持平稳呼吸,配合检查,获取最佳病灶图像。超声结果由 2 名高年资超声医生采用“双盲法”进行评估,出现争议时一起商讨最终确定结果。彩色多普勒超声诊断乳腺癌阳性标准^[9]:即肿块纵横比 ≥ 1 ,为无规则性团块状、分叶状,呈浸润性生长,边缘毛刺改变,实质回声非均匀分布,后方弱回声,边界模糊,无包膜,内部点状强回声,淋巴结血流紊乱,内部见血流信号。

1.2.2 血清 CA153、MUC1、GDF3 水平检测 乳腺癌组和良性组于入院次日、对照组于体检当日抽取空腹肘静脉血 5 mL,以 3000 r/min 离心 10 min,提取上清液待检。采用酶联免疫吸附法检测 MUC1、GDF3 水平,使用 BIOBASE-EL10A 型全自动酶标仪(山东博科生物产业有限公司)检测标本血清中 MUC1(试剂盒:南京卡米洛生物工程有限公司)、GDF3(试剂盒:上海信裕生物科技有限公司)浓度的吸光度(OD 值),最终通过绘制标准曲线精确计算标本中 MUC1、GDF3 浓度。采用化学发光法检测 CA153 水平,检测设备为 ADVIA Centaur XP 化学发光全自动免疫分析仪(德国西门子公司)及其配套试剂。阳性:CA153:0 U/mL~25 U/mL,MUC1:0 U/mL~30 U/mL,GDF3:16 pg/mL~100 pg/mL,大于临界值上限判断为阳性。

1.3 统计学方法

数据处理采用 SPSS 26.0 软件进行,CA153、MUC1、GDF3 等计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,多组比较采用方差分析(F 检验),进一步两两比较采用 SNK-q 检验;临床分期、疾病类型、彩色多普勒超声征象等计数资料通过[n(%)]表示,行 χ^2 检验。以病理结果为诊断金标准,评估彩色多普勒超声结合血清 CA153、MUC1、GDF3 对早期乳腺癌的诊断价值,均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、良性组与乳腺癌组彩色多普勒超声征象比较

对照组超声双侧乳腺的轮廓清晰,未见明显的增厚,腺体结构未见明显异常改变,回声均匀。乳腺癌组纵横比 ≥ 1 、血流分级 II-III 级、肿瘤形态不规则、后方回声衰减、边界模糊、微小钙化、有毛刺征所占比例高于良性组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 三组血清 CA153、MUC1、GDF3 水平比较

乳腺癌组血清 CA153、MUC1、GDF3 水平均高于对照组和良性组($P<0.05$),且良性组高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 彩色多普勒超声联合血清 CA153、MUC1、GDF3 对早期乳腺癌的诊断阳性率比较

乳腺癌组彩色多普勒超声和血清 CA153、MUC1、GDF3 及 4 项联合检测阳性率明显高于良性组和对照组($P<0.05$),良性组和对照组 CA153、MUC1、GDF3 及 4 项联合检测阳性率比较

差异无统计学意义($P>0.05$),而良性组彩色多普勒超声检出 阳性率高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 1 良性组与乳腺癌组彩色多普勒超声征象比较[n(%)]

Table 1 Comparison of color Doppler ultrasound signs between benign group and breast cancer group[n(%)]

Category		Benign group(n=94)	Breast cancer group(n=105)	t/χ^2	P
Tumor shape	Regular	78(82.98)	26(24.76)	67.377	<0.001
	Irregular	16(17.02)	79(75.24)		
Boundary	Clear	57(60.64)	23(21.90)	30.953	<0.001
	Blurred	37(39.36)	82(78.10)		
Burr sign	Yes	31(32.98)	77(73.33)	32.545	<0.001
	No	63(67.02)	28(26.67)		
Posterior echo	Attenuation	34(36.17)	81(77.14)	34.133	<0.001
	Enhanced/unchanged	60(63.83)	24(22.86)		
Micro calcification	Yes	30(31.91)	71(67.62)	25.296	<0.001
	No	64(68.09)	34(32.38)		
Aspect ratio	≥ 1	22(23.40)	84(80.00)	63.819	<0.001
	<1	72(76.60)	21(20.00)		
Blood flow grade (grade)	0-I	76(80.85)	19(18.10)	78.292	<0.001
	II-III	18(19.15)	86(81.90)		

表 2 三组血清 CA153、MUC1、GDF3 水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of serum CA153, MUC1 and GDF3 levels in the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	CA153(U/mL)	MUC1(U/mL)	GDF3(pg/mL)
Control group	91	14.33 $\pm$ 2.88	25.94 $\pm$ 3.15	82.39 $\pm$ 11.61
Benign group	94	16.64 $\pm$ 2.15*	28.41 $\pm$ 4.64*	89.58 $\pm$ 11.24*
Breast cancer group	105	55.69 $\pm$ 5.81* [△]	42.69 $\pm$ 6.71* [△]	149.64 $\pm$ 18.30* [△]
F	-	319.42	309.89	724.55
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

Note:*compared with the control group, $P<0.05$. [△] compared with benign group, $P<0.05$.

表 3 彩色多普勒超声联合血清 CA153、MUC1、GDF3 对早期乳腺癌的诊断阳性率比较[n(%)]

Table 3 Comparison of diagnostic positive rates of CA153, MUC1 and GDF3 combined with color Doppler ultrasound in early breast cancer[n(%)]

Groups	CA153	MUC1	GDF3	Color Doppler ultrasound	4 items combined
Control group(n=91)	1(1.10)	2(2.20)	2(2.20)	0(0.00)	10(10.99)
Benign group(n=94)	3(3.19)	5(5.32)	3(3.19)	12(12.77)*	15(15.96)
Breast cancer group (n=105)	55(52.38)* [△]	42(40.00)* [△]	36(34.29)* [△]	89(84.76)* [△]	97(92.38)* [△]

Note: *compared with the control group, $P<0.05$. [△] compared with benign group, $P<0.05$.

2.4 彩色多普勒超声联合血清 CA153、MUC1、GDF3 对早期乳腺癌的诊断价值

3 项血清标志物中 CA153 的灵敏度、特异度、准确度最高为 52.38%、89.73%、76.21%, 彩色多普勒超声的灵敏度、特异度、准确度分别为 84.76%、83.24%、83.79%, 4 项联合的灵敏度、准确度最高为 94.28%、88.27%, 特异度为 84.86%。见表 4。

3 讨论

以往有研究显示, 乳腺癌患者早期接受治疗可提高 5 年生存率, 而保障其治疗效果的基本前提是早期确诊乳腺癌^[9,10]。针对乳腺组织致密的女性进行筛查, 推荐 40 岁~69 岁的一般风险女性人群接受乳腺钼靶筛查^[11]。乳腺钼靶对微小病灶检出率低, 存在一定电离辐射, 临床使用存在局限性, 有研究结果显示

表 4 彩色多普勒超声联合血清 CA153、MUC1、GDF3 对早期乳腺癌的诊断价值

Table 4 Diagnostic value of color Doppler ultrasound combined with serum CA153, MUC1 and GDF3 in early breast cancer

Diagnostic mode	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Accuracy(%)
CA153	52.38	89.73	76.21
MUC1	40.00	83.24	67.58
GDF3	34.28	85.40	66.89
Color Doppler ultrasound	84.76	83.24	83.79
4 items combined	94.28	84.86	88.27

超声检查作为诊断手段比乳腺钼靶具有更好的灵敏度,以及相似的特异度,可为乳腺癌早期诊断提供重要超声学信息参考^[12]。彩色多普勒超声为指南推荐的乳腺癌筛查措施,具有无创、操作快捷、成像清晰等优点,可弥补乳腺钼靶的不足。目前文献报道^[13]均认为在检查乳腺肿块时出现的实质性低回声、形态不规整、毛刺状、虫蚀样或蟹足样改变、“恶性晕”、颗粒样或形强回声钙化、后方回声衰减、肿瘤内部和/或周边可探及丰富的血流信号及周边(腋窝)淋巴结肿大等是乳腺癌的特征性超声图像。本研究发现与良性组患者相比,乳腺癌组患者具有病灶边界模糊、内部回声不均,有较丰富的血流信号,病灶部位的血流阻力指数相对更高等征象。病灶模糊与恶性肿瘤具有侵袭的特性有关,容易通过直接蔓延的方式发生原发肿瘤周边组织的侵袭以及转移;内部回声不均或与乳腺实质的过度性增生有关;血流信号丰富及血流阻力指数高与恶性肿瘤局部生长速度快,新生血管多,代谢旺盛有关^[14]。同时彩色多普勒超声检查将图像资料通过设备处理转化为数据资料,为诊断者提供直观的病灶信息,可根据各类超声学资料判断病灶情况^[15]。可有效降低诊断者主观判断误诊率、漏诊率^[16]。

近年来,分子生物学研究逐渐揭示各类实验室指标在恶性肿瘤疾病中的作用,超声学检查辅助实验室多类肿瘤标志物联合诊断是当下研究的热点课题方向,随着有关肿瘤生物学的行为及发病机制的研究不断深入,且临床实用性强,使得肿瘤标志物在肿瘤早期筛查及诊断中逐渐广泛应用^[17,18]。CA153 是机体中的黏液蛋白,属于乳腺癌特异性的肿瘤标志物,以往研究显示 50%的乳腺癌患者可出现 CA153 水平升高的表现^[19]。由于 CA153 可促进细胞黏附,在细胞癌变后,CA153 细胞表面糖类性状异常,促使 CA153 大量生成,最终被释放到血液中,导致其水平升高^[20]。此外,CA153 还可作为乳腺癌患者预后评估的参考指标,有研究显示,乳腺癌治疗后高水平 CA153 患者预后不良风险高^[21,22]。MUC1 是一类高度糖基化的大分子量蛋白质,主要由糖链及肽核心组成,与多种肿瘤发生、发展相关^[23]。研究显示,MUC1 水平与腺细胞顶端有关,当细胞癌变后可失去极性导致细胞表面所在区域有大量 MUC1 表达^[24]。GDF3 由脂肪细胞所生成,是胚胎干细胞的标志物之一,可促进早期胚胎发育,既往研究表明 GDF3 在乳腺癌患者中异常升高^[25]。本研究发现,不同人群中 CA153、MUC1、GDF3 水平存在差异性,乳腺癌组血清 CA153、MUC1、GDF3 水平均显著高于良性组和对照组,与以往研究结果相符^[26,27],提示 CA153、MUC1、GDF3 水平上升可能与乳腺癌组织恶变存在重要关联。同时血清 CA153、MUC1、GDF3 和乳腺癌组彩色多普勒超声及 4 项联合

检测阳性率明显高于良性组和对照组,且 4 项联合的灵敏度、准确度、特异度分别为 94.28%、88.27%、84.86%,表明彩色多普勒超声、CA153、MUC1、GDF3 联合检测,可为临床提供更全面的参考依据,提高对早期乳腺癌的诊断效能。

综上所述,CA153、MUC1、GDF3 在乳腺癌患者中均异常升高,彩色多普勒超声联合 CA153、MUC1、GDF3 检测辅助诊断早期乳腺癌的效能较高,对乳腺癌早期诊疗有积极意义。

参考文献(References)

- [1] Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 53(1152): 9-29
- [2] 张雪,董晓平,管雅喆,等. 女性乳腺癌流行病学趋势及危险因素研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 87-92
- [3] 王丽,马张艳,朗晓林. 彩色多普勒超声联合血清 CA199 和 CA153 对乳腺癌的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(4): 964-966
- [4] Nam SE, Lim W, Jeong J, et al. The prognostic significance of preoperative tumor marker (CEA, CA15-3) elevation in breast cancer patients: data from the Korean Breast Cancer Society Registry [J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 177(3): 669-678
- [5] Şahin S, Caglayan MO, Üstündağ Z. Recent advances in aptamer-based sensors for breast cancer diagnosis: special cases for nanomaterial-based VEGF, HER2, and MUC1 aptasensors [J]. Mikrochim Acta, 2020, 187(10): 549
- [6] 王海,汤新星,刘红莲,等. 磁共振联合血清 GDF3、CYFRA211、CEA 检测在乳腺癌诊断中的临床意义 [J]. 肿瘤药学, 2017, 7(6): 708-712
- [7] 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(2017 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-759
- [8] 张婧姝,郑慧. 彩色多普勒超声诊断乳腺癌的价值 [J]. 安徽医药, 2018, 22(8): 1475-1477, 1644
- [9] Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(11): 1387-1397
- [10] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): 791-800
- [11] 杨孜,彭学鸣,黄华勇,等. 选择性斜位单相钼靶摄片在 10 万妇女乳腺癌普查中的综合评估 [J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(32): 4730-4732
- [12] 黄少玲,陈兰芳,蒋志宏,等. 乳腺钼靶联合超声检查在早期乳腺癌筛查中的应用[J]. 海南医学, 2022, 33(22): 2955-2958

(下转第 3128 页)

- insights into the unstable features of the coronary atherosclerotic plaques: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(1): e13671
- [20] Andreassi MG, Borghini A, Vecoli C. Micronucleus assay for predicting coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2021, 787(18): 108348
- [21] Feng X, Liu Y, Yang J, et al. Prevalence of Healed Plaque and Factors Influencing Its Characteristics Under Optical Coherence Tomography in Patients With Coronary Artery Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8(1): 761208
- [22] Sanz-Sánchez J, Mashayekhi K, Agostoni P, et al. Device entrapment during percutaneous coronary intervention [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2022, 99(6): 1766-1777
- [23] Ozaki Y, Garcia-Garcia HM, Beyene SS, et al. Effect of Statin Therapy on Fibrous Cap Thickness in Coronary Plaque on Optical Coherence Tomography- Review and Meta-Analysis[J]. *Circ J*, 2019, 83(7): 1480-1488
- [24] Albadrani MS, Elhusein AM, Alotaibi YA, et al. Efficacy of ticagrelor compared to clopidogrel in improving endothelial function in patients with coronary artery disease: a systematic review [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2022, 23(9): 589-596
- [25] Kalvelage C, Stoppe C, Marx N, et al. Ivabradine for the Therapy of Chronic Stable Angina Pectoris: a Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Korean Circ J*, 2020, 50(9): 773-786
- [26] Nedoshivin A, Petrova PTS, Karpov Y. Efficacy and Safety of Ivabradine in Combination with Beta-Blockers in Patients with Stable Angina Pectoris: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Adv Ther*, 2022, 39(9): 4189-4204
- [27] Huiping W, Yu W, Pei J, et al. Compound salvia pellet might be more effective and safer for chronic stable angina pectoris compared with nitrates: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(9): e14638
- [28] Saeidifard F, Wang Y, Medina-Inojosa JR, et al. Multicomponent Cardiac Rehabilitation and Cardiovascular Outcomes in Patients With Stable Angina: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2021, 5(4): 727-741
- [29] 李颖珂. 伊伐布雷定片对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者经皮冠状动脉介入治疗术后心功能及血流介导性舒张功能 NO 内皮素水平的影响[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(23): 3857-3860
- [30] 诺明, 陶慧, 哈森塔娜, 等. 舒芬太尼对心肌缺血再灌注大鼠心肌细胞凋亡及 Bcl-2, LC3 II, Beclin-1 表达的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 23(1): 50-54

(上接第 3172 页)

- [13] 杨大才, 陈鹤, 彭良琴, 等. 彩色多普勒超声联合 CYFRA21-1、sTNFR-P55 及 HE4 检测在乳腺癌早期诊断中的应用[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(9): 1574-1577
- [14] 王爱珠, 王宾, 黄吁宁, 等. 彩色多普勒超声应用于乳腺癌诊断及新辅助化疗疗效评价的临价值研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(4): 768-771, 751
- [15] Ren H, Shen Z, Shen J, et al. Diagnostic value of Doppler ultrasound parameters combined with MMP-11 in early breast cancer and benign breast diseases[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2): 1028-1032
- [16] 赵晓乐. 应用高频彩色多普勒超声诊断乳腺癌对降低漏诊误诊的作用分析[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(22): 123-125
- [17] 常庆龙, 杨红星. 血清 PSA、GDF3 与 MUC1 蛋白的联合检测在早期乳腺癌患者中的诊断意义 [J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(3): 424-425
- [18] Mérida de la Torre FJ, Moreno Campoy EE. Diagnostic role of tumor markers[J]. *Med Clin (Barc)*, 2019, 152(5): 185-187
- [19] Khushk M, Khan A, Rehman A, et al. The Role of Tumor Markers: Carcinoembryonic Antigen and Cancer Antigen 15-3 in Patients With Breast Cancer[J]. *Cureus*, 2021, 13(7): e16298
- [20] Chen R, Jiang C, Zhu Q, et al. Combining the tumor abnormal protein test with tests for carcinoembryonic antigens, cancer antigen 15-3, and/or cancer antigen 125 significantly increased their diagnostic sensitivity for breast cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(29): e21231
- [21] 吴彬, 聂琛, 佟萌. 乳腺癌患者血清 CYFRA21-1 TK1 及 CA15-3 表达与预后相关性分析[J]. *河北医学*, 2019, 25(4): 529-532
- [22] Ali HQ, Mahdi NK, Al-Jowher MH. The value of CA15-3 in diagnosis, prognosis and treatment response in women with breast cancer[J]. *J Pak Med Assoc*, 2013, 63(9): 1138-1141
- [23] 高璐, 牟兰兰, 朱蓉, 等. 黏蛋白 1 在肿瘤中的研究进展[J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(2): 108-112
- [24] 任洪伟, 罗杰, 罗涛. 外周血 OPN、CK-19 及 MUC1 表达水平在乳腺癌中的临床意义[J]. *医学综述*, 2016, 22(5): 1003-1005
- [25] 刘晶晶, 丁琼, 高明, 等. 人生长分化因子 3 白细胞介素 -1 β 及胸苷激酶 1 在乳腺癌患者中的表达及意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(12): 2700-2702
- [26] 邓君, 刘蔚, 洪华, 等. MUC1 基因表达与其它肿瘤标志物在乳腺癌诊断中的应用[J]. *实用医院临床杂志*, 2016, 13(6): 23-24, 25
- [27] 任云, 黄广岩, 宋兴广, 等. 肿瘤标志物联合检测在乳腺癌临床诊断中的应用[J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(7): 871-874