

• 论 著 •

HER-2、CA153 及 HE4 联合检测对乳腺癌的诊断价值

刘永波, 陈奕至, 李艳萍, 冯 宇, 郭怡辉[△]

(首都医科大学附属北京世纪坛医院乳腺外科, 北京 100038)

摘 要:目的 探讨联合检测血清人表皮生长因子 2(HER-2)、癌抗原 153(CA153)及人附睾蛋白 4(HE4)对乳腺癌的诊断价值。方法 选取该院收治的乳腺癌患者 60 例(乳腺癌组), 乳腺良性疾病患者 80 例(乳腺良性疾病组)及同期的体检健康妇女 60 例(对照组)为研究对象。比较 3 组患者血清 HER-2、CA153 及 HE4 水平, 并分析 3 项指标单独及联合检测对乳腺癌的诊断价值。结果 乳腺癌组患者血清 HER-2、CA153 及 HE4 水平 $[(27.64 \pm 7.49) \text{ mg/mL}, (48.25 \pm 11.36) \text{ U/mL}, (183.46 \pm 27.39) \text{ pmol/L}]$ 显著高于乳腺良性疾病组和对照组 $[(13.57 \pm 3.51) \text{ mg/mL}, (20.14 \pm 6.24) \text{ U/mL}, (81.35 \pm 21.46) \text{ pmol/L}; (10.26 \pm 2.37) \text{ mg/mL}, (14.37 \pm 3.92) \text{ U/mL}, (43.77 \pm 14.51) \text{ pmol/L}]$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。乳腺癌组 HER-2、CA153 及 HE4 表达阳性率(30.0%、48.3%、36.7%)显著高于乳腺良性疾病组和对照组(5.0%、13.8%、8.8%; 0.0%、3.3%、1.7%), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且乳腺癌患者 CA153 表达阳性率(48.3%)显著高于 HER-2 和 HE4(30.0%、36.7%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。乳腺癌患者Ⅳ期血清 HER-2、CA153 及 HE4 水平 $[(40.27 \pm 12.45) \text{ mg/mL}, (78.25 \pm 17.36) \text{ U/mL}, (193.82 \pm 32.66) \text{ pmol/L}]$ 显著高于Ⅰ~Ⅱ期和Ⅲ期 $[(12.48 \pm 3.14) \text{ mg/mL}, (25.73 \pm 7.48) \text{ U/mL}, (142.16 \pm 21.37) \text{ pmol/L}; (22.63 \pm 6.38) \text{ mg/mL}, (43.61 \pm 13.62) \text{ U/mL}, (153.49 \pm 25.61) \text{ pmol/L}]$, Ⅲ期血清 HER-2、CA153 及 HE4 水平 $[(22.63 \pm 6.38) \text{ mg/mL}, (43.61 \pm 13.62) \text{ U/mL}, (153.49 \pm 25.61) \text{ pmol/L}]$ 显著高于Ⅰ~Ⅱ期 $[(12.48 \pm 3.14) \text{ mg/mL}, (25.73 \pm 7.48) \text{ U/mL}, (142.16 \pm 21.37) \text{ pmol/L}]$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 HER-2、CA153 及 HE4 联合检测的灵敏度(71.9%)及准确度(80.0%)均显著提高($P < 0.05$)。结论 血清 HER-2、CA153 及 HE4 联合检测可提高对乳腺癌的检出率, 且还可作为病情严重程度和治疗监测的辅助检查指标。

关键词:人表皮生长因子受体 2; 癌抗原 153; 人附睾蛋白 4; 乳腺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.02.018 **中图法分类号:**R737.9;R446.1

文章编号:1673-4130(2020)02-0201-04 **文献标识码:**A

The diagnostic value of combined detection of HER-2, CA153 and HE4 in breast cancer

LIU Yongbo, CHEN Yizhi, LI Yanping, FENG Yu, GUO Yihui[△]

(Department of Breast Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of combined detection of human epidermal growth factor-2 (HER-2), cancer antigen 153 (CA153) and human epididymal protein 4 (HE4) in breast cancer. **Methods** The 60 cases of breast cancer patients (breast cancer group), 80 cases of benign breast diseases (benign breast disease group) and 60 cases of healthy women (control group) in the same period were selected from our hospital. The serum levels of HER-2, CA153 and HE4 were compared between the three groups, and the diagnostic value of the three indexes alone and in combination in breast cancer was analyzed. **Results** The levels of serum HER-2, CA153 and HE4 in breast cancer group $[(27.64 \pm 7.49) \text{ mg/mL}, (48.25 \pm 11.36) \text{ U/mL}, (183.46 \pm 27.39) \text{ pmol/L}]$ were significantly higher than those in benign breast disease group and control group $[(13.57 \pm 3.51) \text{ mg/mL}, (20.14 \pm 6.24) \text{ U/mL}, (81.35 \pm 21.46) \text{ pmol/L}; (10.26 \pm 2.37) \text{ mg/mL}, (14.37 \pm 3.92) \text{ U/mL}, (43.77 \pm 14.51) \text{ pmol/L}]$, the difference of breast cancer was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate of HER-2, CA153 and HE4 expression(30.0%, 48.3%, 36.7%) in breast cancer group were significantly higher than that in benign breast disease group and control group(5.0%, 13.8%, 8.8%; 0.0%, 3.3%, 1.7%), the difference of breast cancer was statistically significant($P < 0.05$), and the positive rate of CA153 expression(48.3%) in breast cancer group was significantly higher than that of HER-2 and HE4(30.0%, 36.7%), the difference of breast cancer was statistically significant($P < 0.05$). The levels

作者简介:刘永波,男,住院医师,主要从事乳腺癌的防治研究。 [△] **通信作者,** E-mail:gyh11888@163.com。

本文引用格式:刘永波,陈奕至,李艳萍,等. HER-2、CA153 及 HE4 联合检测对乳腺癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(2): 201-204.

of serum HER-2,CA153 and HE4[(40.27±12.45) mg/mL,(78.25±17.36) U/mL,(193.82±32.66) pmol/L]in stage IV in patients with breast cancer were significantly higher than those in stage I—II and III [(12.48±3.14) mg/mL,(25.73±7.48) U/mL,(142.16±21.37) pmol/L;(22.63±6.38) mg/mL,(43.61±13.62) U/mL,(153.49±25.61) pmol/L],and serum HER-2,CA153 and HE4 levels[(22.63±6.38) mg/mL,(43.61±13.62) U/mL,(153.49±25.61) pmol/L]in stage III were significantly higher than in stage I—II [(12.48±3.14) mg/mL,(25.73±7.48) U/mL,(142.16±21.37) pmol/L],the difference of breast cancer was statistically significant($P<0.05$). The sensitivity (71.9%) and accuracy (80.0%) of the combined detection of serum HER-2,CA153 and HE4 were significantly improved ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of HER-2,CA153 and HE4 in serum can improve the detection rate of breast cancer, and can also be used as an auxiliary index of disease severity and treatment monitoring.

Key words:human epidermal growth factor receptor 2; human tumor antigen 153; human epididymis protein 4; breast cancer

乳腺癌是妇科常见的恶性肿瘤之一,给女性的生命健康带来严重危害,其发病率和病死率呈逐年上升趋势^[1]。提高乳腺癌治愈率和生存率的关键是早发现、早诊断和早治疗。人表皮生长因子 2(HER-2)、癌抗原 153(CA153)及人附睾蛋白 4(HE4)均是临床乳腺癌诊断和病情监测的常用肿瘤标志物,但单项标志物检测具有局限性。近年来,不同标志物的联合检测不断受到研究者的关注^[2-3]。为探讨血清 HER-2、CA153 及 HE4 联合检测对乳腺癌的诊断价值,本文选取 60 例乳腺癌患者、80 例乳腺良性疾病患者及 60 例健康妇女进行对照研究。现将其研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 6 月至 2017 年 4 月,选取本院收治的 60 例乳腺癌患者作为乳腺癌组,均经过病理检查确诊,临床分期为 I~II 期 28 例,III 期 18 例,IV 期 14 例;年龄 28~60 岁,平均(43.5±3.8)岁。乳腺良性疾病组 80 例,年龄 29~59 岁,平均(44.1±4.2)岁,包括乳腺良性肿瘤 36 例,乳腺增生 25 例,乳腺炎 19 例。选取同期进行体检的健康妇女 60 例作为对照组,各项指标均正常,且无乳腺疾病史,年龄 26~58 岁,平均(44.5±4.7)岁。3 组研究对象基础资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 研究方法 所有研究对象于清晨抽取空腹静脉血 4 mL,待其凝固后分离获得血清,HER-2 采用酶联免疫法检测,试剂盒来自陕西中瑞国森生物试剂有限公司。CA153 和 HE4 采用罗氏公司 Cobase601 电化

学发光分析仪及原装配套试剂盒进行检测。阳性结果标准:HER-2 水平>15 mg/mL,CA153 水平>25 U/mL,HE4 水平>140 pmol/L。免疫组织化学:采用免疫组织化学 SP 两步法,用二氨基联苯胺(DAB)显色。CA153 以细胞质着色为阳性,HER-2 以细胞膜着色为阳性,HE4 以细胞核及细胞质中着色为阳性,每张切片随机选取 5 个高倍视野进行观察,阳性细胞率:阳性细胞数<5%为(-),5%~<25%为(+),25%~50%为(++),>50%为(+++)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件对研究结果进行分析处理,血清 HER-2、CA153 及 HE4 水平为计量资料,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,3 组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;诊断学指标为计数资料,以率(%)表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 HER-2、CA153 及 HE4 水平比较 乳腺癌组血清 HER-2、CA153 及 HE4 水平显著高于乳腺良性疾病组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 3 组 HER-2、CA153 及 HE4 表达情况比较 乳腺癌组 HER-2、CA153 及 HE4 表达阳性率显著高于乳腺良性疾病组和对照组($P<0.05$),且乳腺癌患者 CA153 表达阳性率显著高于 HER-2 和 HE4($P<0.05$)。结果见图 1、表 2。

表 1 3 组血清 HER-2、CA153 及 HE4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HER-2(mg/mL)	CA153(U/mL)	HE4(pmol/L)
乳腺癌组	60	27.64±7.49 ^{ab}	48.25±11.36 ^{ab}	183.46±27.39 ^{ab}
乳腺良性疾病组	80	13.57±3.51 ^a	20.14±6.24 ^a	81.35±21.46 ^a
对照组	60	10.26±2.37	14.37±3.92	43.77±14.51

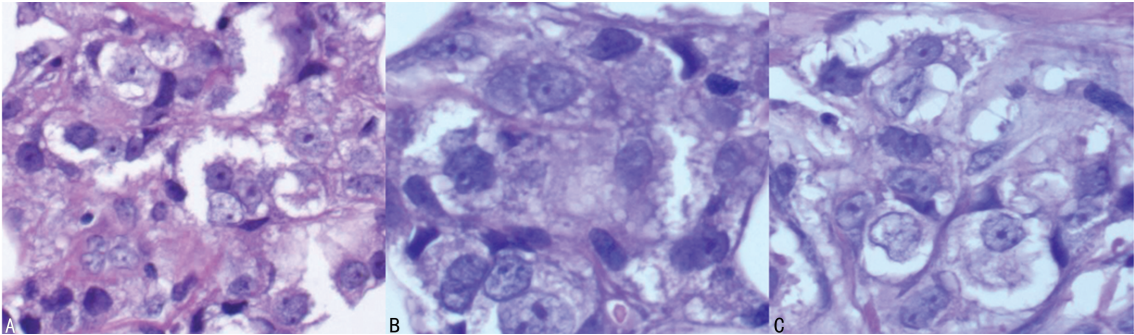
注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与乳腺良性疾病组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 不同临床分期乳腺癌患者血清 HER-2、CA153 及 HE4 水平比较 乳腺癌患者 IV 期血清 HER-2、CA153 及 HE4 水平显著高于 I~II 期和 III 期,III 期血清 HER-2、CA153 及 HE4 水平显著高于 I~II

期,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 HER-2、CA153 及 HE4 对乳腺癌的诊断学指标比较 血清 HER-2、CA153、HE4 联合检测的

灵敏度(71.9%)及准确度(80.0%)均显著提高($P<0.05$),但特异度(89.3%)差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。



注:A 表示 CA153 在乳腺癌高强度表达(+++)细胞质着色;B 表示 HE4 在乳腺癌较强表达(++)细胞质着色;C 表示 HER-2 在乳腺癌较强表达(++)细胞膜着色。

图 1 ER-2、CA153 及 HE4 在乳腺癌细胞膜的着色情况(EnVision 染色,×400)

表 2 3 组 HER-2、CA153 及 HE4 表达情况比较[n(%)]				
组别	n	HER-2	CA153	HE4
乳腺癌组	60	18(30.0) ^{ab}	29(48.3) ^{ab}	22(36.7) ^{ab}
乳腺良性疾病组	80	4(5.0) ^a	11(13.8) ^a	7(8.8) ^a
对照组	60	0(0.0)	2(3.3)	1(1.7)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与乳腺良性疾病组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 不同临床分期乳腺癌患者血清 HER-2、CA153 及 HE4 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	n	HER-2 (mg/mL)	CA153 (U/mL)	HE4 (mg/L)
I~II期	60	12.48±3.14 ^a	25.73±7.48 ^a	142.16±21.37 ^a
III期	80	22.63±6.38 ^b	43.61±13.62 ^b	153.49±25.61 ^b
IV期	60	40.27±12.45	78.25±17.36	193.82±32.66

注:与 III 期和 IV 期比较,^a $P<0.05$;与 IV 期比较,^b $P<0.05$ 。

表 4 血清 HER-2、CA153 及 HE4 对乳腺癌的诊断学指标比较(%)					
检测指标	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
HER-2	40.6	92.9	65.0	86.7	57.8
CA153	56.3	96.4	75.0	94.7	67.5
HE4	46.9	92.9	68.3	88.2	60.5
HER-2、CA153、HE4 联合	71.9	89.3	80.0	88.5	73.5

3 讨 论

HER-2 是一种相对分子质量为 185×10^3 (P185) 的具有络氨酸激酶活性的跨细胞膜糖蛋白,由 HER-2/neu 癌基因编码。HER-2 结构可分为胞外区、跨膜区和胞内区 3 部分,不同的区域分别执行不同的生理功能^[4]。胞外区可与相应配体结合,产生激活信号,胞内区则具有络氨酸激酶活性及 ATP 结合位点,通过某些途径可降低抑癌因子 p53 表达,抑制细胞 M 期的调控,促进细胞的有丝分裂,抑制凋亡,通过促进

新生血管生成,导致肿瘤细胞侵袭性的增加。有研究表明,HER-2 过表达与乳腺癌的发生、发展及转移有密切关系^[5]。有研究显示,乳腺癌患者血清 HER-2 水平及阳性检出率均显著高于乳腺良性疾病组和健康对照组($P<0.05$),且血清 HER-2 水平随着乳腺癌患者临床分期的增加而增高($P<0.05$)^[6-7]。有国外文献报道,HER-2 阳性表达患者肿瘤侵袭性高,预后不良,提示 HER-2 水平可以对乳腺癌预后进行有效预测^[8]。美国临床肿瘤学会及美国病理学家学会指南也建议将 HER-2 作为乳腺浸润性导管癌的常规检测指标。

CA153 是临床用来诊断乳腺癌的常用肿瘤标志物,是乳腺上皮细胞表面糖蛋白的变异体。CA153 参与细胞黏附,可减少细胞与细胞或基质的相互作用,抑制细胞毒性 T 细胞和淋巴因子对杀伤细胞的激活作用,促进乳腺癌的进展,参与启动乳腺癌侵袭和转移。在乳腺癌患者血清中,CA153 呈过度表达,且其水平与乳腺癌淋巴结转移有密切关系,因此,可以将其作为乳腺癌疗效和预后监测的指标。王英等^[9] 研究结果显示,早期乳腺癌淋巴结转移组 CA153 水平显著高于无淋巴结转移组($P<0.05$),经 Logistic 回归分析显示,CA153 水平是影响早期乳腺癌淋巴结转移的独立危险因素。张红雨等^[10] 研究表明,乳腺癌组血清 CA153 水平显著高于乳腺良性疾病组和对照组($P<0.05$)。乳腺癌患者 III~IV 期血清 CA153 水平显著高于 I~II 期($P<0.05$)。

HE4 基因最早是从人的附睾中克隆,HE4 属于一种酸性小分子分泌型糖蛋白,为乳清酸性 4-二硫化中心蛋白家族成员,与细胞外蛋白酶抑制剂具有较高的同源性,其在自然免疫中可能产生重要作用。后经过多年的研究发现,HE4 在卵巢癌、乳腺癌、肺腺癌、胰腺癌及移行细胞癌中均有不同程度的高表达^[11]。早在 2011 年,美国食品药品监督管理局就公开表示,HE4 联合 CA125 可以对卵巢癌进行有效诊断^[12]。

党小军等^[13]研究结果显示, HE4 在乳腺癌患者血清中显著升高, 将 HE4 与 CA153 联合检测, 会提高乳腺癌的检出率, 其灵敏度为 52. 00%, 特异度为 70. 59%。

本研究结果中, 乳腺癌组血清 HER-2、CA153 及 HE4 水平显著高于乳腺良性疾病组和对照组 ($P < 0. 05$), 乳腺癌组 HER-2、CA153 及 HE4 表达阳性率显著高于乳腺良性疾病组和对照组 ($P < 0. 05$)。说明 HER-2、CA153 及 HE4 在乳腺癌中高表达, 可能参与了乳腺癌的发生、发展过程。另外, 随着乳腺癌患者分期的提高, 血清 HER-2、CA153 及 HE4 水平不断提高 ($P < 0. 05$), 提示这 3 项指标可能与乳腺癌的分期有关, 血清 HER-2、CA153 及 HE4 水平的升高可能提示肿瘤恶性程度较高, 容易发生癌细胞转移。本文通过诊断学研究显示, 血清 HER-2、CA153、HE4 联合检测的灵敏度 (71. 9%) 及准确度 (80. 0%) 差异有统计学意义 ($P < 0. 05$), 但特异度 (89. 3%) 差异无统计学意义 ($P > 0. 05$)。3 项指标联合检测显著提高了乳腺癌诊断的灵敏度, 还保持较高的特异度, 对乳腺癌具有较大的辅助诊断价值, 可有效减少漏诊, 值得进一步探究各指标参与乳腺癌的具体作用机制。

4 结 论

血清 HER-2、CA153 及 HE4 联合检测可提高对乳腺癌的检出率, 且还可作为病情严重程度和治疗监测的辅助检查指标。

参考文献

[1] 王娇, 温健, 涂巍, 等. ER 和 PR 及 HER-2 表达与乳腺癌分子分型及临床特征和预后的关系[J]. 中国现代普通外科进展, 2014, 17(2): 99-103.

[2] 刘崇, 陈波, 姜佳怡, 等. 血清 CA153 和 HE4 检测在乳腺癌的临床意义[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(5): 565-567.

[3] 李帆. ER、PR、HER-2、Ki67 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 医学综述, 2014, 20(13): 2361-2363.

[4] 耿强, 钱晓龙, 付丽. 乳腺癌 HER-2 检测的概况与进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41, 7(10): 671-674.

[5] LUO I, DONG LY, YAN Q G, et al. Researchprogressin-napplying proteomicstechnology to explore early diagnosisbiomarkers of breast cancer, lung cancerand ovarian cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prey, 2014, 15(20): 8529-8538.

[6] 南永刚, 许建林, 李楠, 等. CA153、CA125 联合 HER-2 检测在乳腺癌各临床分期诊断中的应用[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(19): 3070-3073.

[7] 南永刚, 刘新芸, 施常备, 等. 血清 CA153 和 HER-2 联合检测在乳腺癌诊断中的研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(7): 731-733.

[8] HAN K, NOFECH-MOZES S, NTROD S, et al. Expression of HER2neu in ductal carcinomain situ is asociated with local recurrence[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012, 24(3): 183-189.

[9] 王英, 李佩章, 黄玲莎, 等. HE4 和 CA153 联合表达在预测早期乳腺癌淋巴结转移中的意义[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(3): 390-392.

[10] 张红雨, 马兴璇. 联合检测 D-二聚体和 CA153 在乳腺癌诊治中的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(2): 137-138.

[11] 郭变琴, 吴立翔. 血清人附睾蛋白 4、糖类抗原 153 在监测术后乳腺癌复发转移的探讨[J]. 检验医学与临床, 2015, 9(12): 1676-1677.

[12] BRENNAN D J, HACKETHAL A, METCALF A M, et al. Serum HE4 as a prognostic marker in endometrial cancer: a poler lation based studyE[J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(1): 159-165.

[13] 党小军, 张华, 王欣. 人附睾蛋白 4 (HE4) 在乳腺癌诊断中的价值[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6): 84-85.

[1] 王娇, 温健, 涂巍, 等. ER 和 PR 及 HER-2 表达与乳腺癌分子分型及临床特征和预后的关系[J]. 中国现代普通外科进展, 2014, 17(2): 99-103.

[2] 刘崇, 陈波, 姜佳怡, 等. 血清 CA153 和 HE4 检测在乳腺癌的临床意义[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(5): 565-567.

[9] 葛晓平, 金小璐. 阿托伐他汀钙对老年慢性心力衰竭患者心功能及炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(5): 1058-1060.

[10] 林绍侠, 刘志兵, 蔡铁海, 等. 血清 sST2 联合 NT-proBNP 检测对心力衰竭患者预后的预测价值[J]. 山东医药, 2016, 56(26): 61-62.

[11] 高全彩, 吴红葵, 林小娟. 白芍总苷对稳定期慢性心力衰竭的疗效及对炎症水平的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(9): 918-921.

[12] 苏晓, 林松, 韦永先, 等. 厄贝沙坦氢氯噻嗪联合甲状腺素治疗老年重症慢性心力衰竭的效果[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(7): 1556-1559.

[13] ZHANG F, ZHOU G, GUO L, et al. Comparison of clinical efficacy of metoprolol combined with irbesartan and hydrochlorothiazideand non-invasive ventilator in the emergency treatment of patients with severe heart failure [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 5059-5066.

[14] 陆铭, 蒋庆渊, 刘春兰, 等. 心率控制对慢性心力衰竭患者炎症因子及心功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(19): 3235-3239.

[15] AJAM T, AJAM S, DEVARAJ S, et al. Effect on mortality of higher versus lower β -blocker (metoprolol succinate or carvedilol) dose in patients with heart failure[J]. Am J Cardiol, 2018, 122(6): 994-998.

[3] 李帆. ER、PR、HER-2、Ki67 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 医学综述, 2014, 20(13): 2361-2363.

[4] 耿强, 钱晓龙, 付丽. 乳腺癌 HER-2 检测的概况与进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41, 7(10): 671-674.

[5] LUO I, DONG LY, YAN Q G, et al. Researchprogressin-napplying proteomicstechnology to explore early diagnosisbiomarkers of breast cancer, lung cancerand ovarian cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prey, 2014, 15(20): 8529-8538.

[6] 南永刚, 许建林, 李楠, 等. CA153、CA125 联合 HER-2 检测在乳腺癌各临床分期诊断中的应用[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(19): 3070-3073.

[7] 南永刚, 刘新芸, 施常备, 等. 血清 CA153 和 HER-2 联合检测在乳腺癌诊断中的研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(7): 731-733.

[8] HAN K, NOFECH-MOZES S, NTROD S, et al. Expression of HER2neu in ductal carcinomain situ is asociated with local recurrence[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012, 24(3): 183-189.

[9] 王英, 李佩章, 黄玲莎, 等. HE4 和 CA153 联合表达在预测早期乳腺癌淋巴结转移中的意义[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(3): 390-392.

[10] 张红雨, 马兴璇. 联合检测 D-二聚体和 CA153 在乳腺癌诊治中的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(2): 137-138.

[11] 郭变琴, 吴立翔. 血清人附睾蛋白 4、糖类抗原 153 在监测术后乳腺癌复发转移的探讨[J]. 检验医学与临床, 2015, 9(12): 1676-1677.

[12] BRENNAN D J, HACKETHAL A, METCALF A M, et al. Serum HE4 as a prognostic marker in endometrial cancer: a poler lation based studyE[J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(1): 159-165.

[13] 党小军, 张华, 王欣. 人附睾蛋白 4 (HE4) 在乳腺癌诊断中的价值[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6): 84-85.

(收稿日期: 2019-05-24 修回日期: 2019-10-05)

(上接第 200 页)

[9] 葛晓平, 金小璐. 阿托伐他汀钙对老年慢性心力衰竭患者心功能及炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(5): 1058-1060.

[10] 林绍侠, 刘志兵, 蔡铁海, 等. 血清 sST2 联合 NT-proBNP 检测对心力衰竭患者预后的预测价值[J]. 山东医药, 2016, 56(26): 61-62.

[11] 高全彩, 吴红葵, 林小娟. 白芍总苷对稳定期慢性心力衰竭的疗效及对炎症水平的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(9): 918-921.

[12] 苏晓, 林松, 韦永先, 等. 厄贝沙坦氢氯噻嗪联合甲状腺素治疗老年重症慢性心力衰竭的效果[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(7): 1556-1559.

[13] ZHANG F, ZHOU G, GUO L, et al. Comparison of clinical efficacy of metoprolol combined with irbesartan and hydrochlorothiazideand non-invasive ventilator in the emergency treatment of patients with severe heart failure [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 5059-5066.

[14] 陆铭, 蒋庆渊, 刘春兰, 等. 心率控制对慢性心力衰竭患者炎症因子及心功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(19): 3235-3239.

[15] AJAM T, AJAM S, DEVARAJ S, et al. Effect on mortality of higher versus lower β -blocker (metoprolol succinate or carvedilol) dose in patients with heart failure[J]. Am J Cardiol, 2018, 122(6): 994-998.

(收稿日期: 2019-06-03 修回日期: 2019-10-11)