

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.09.013

乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平及其与肿瘤病理特征的相关性分析

张斌伟, 苟思琪, 程钰益, 龙兆博[△]

陕西省西安市第三医院病理科, 陕西西安 710016

摘要:目的 分析乳腺癌患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (Tracp5b) 及黏蛋白 1 (MUC1) 的表达水平及其与肿瘤病理特征的相关性。方法 选择该院 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 106 例乳腺癌患者作为观察组, 另选择同期在该院体检的 106 例健康体检女性作为对照组。检测两组血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平, 并分析不同肿瘤病理特征的乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平。采用 Spearman 相关分析血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 与肿瘤最大径、病理分期、分化程度的关系。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 对腋窝淋巴结转移的预测效能。结果 观察组血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。肿瘤最大径 > 2 cm 患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平均高于肿瘤最大径 ≤ 2 cm 患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); I ~ III 期病理分期及低、中、高分化患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示, 乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平均与肿瘤最大径、病理分期呈正相关 ($P < 0.05$), 与分化程度呈负相关 ($P < 0.05$)。106 例乳腺癌患者中, 发生腋窝淋巴结转移 20 例为淋巴结转移组, 剩余 86 例为淋巴结未转移组, 淋巴结转移组血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平均高于非淋巴结转移组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 与 MUC1 联合预测腋窝淋巴结转移的曲线下面积 (AUC) 为 0.896, 明显大于 PCSK9、Tracp5b 和 MUC1 单项预测 (AUC 为 0.668、0.644、0.697), 差异均有统计学意义 ($Z = 2.365, 2.613, 2.874, P < 0.05$)。结论 乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平明显上调, 均与肿瘤最大径、病理分期、分化程度密切相关, 联合预测腋窝淋巴结转移的效能较好, 值得临床予以重视。

关键词: 乳腺癌; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b; 黏蛋白 1; 肿瘤病理特征; 腋窝淋巴结转移

中图法分类号: R737.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)09-1235-05

Expression levels of serum PCSK9, Tracp5b and MUC1 in breast cancer patients and their correlation with tumor pathological characteristics

ZHANG Binwei, GOU Siqi, CHENG Zhengyi, LONG Zhaobo[△]

Department of Pathology, Shaanxi Xi'an Third Hospital, Xi'an, Shaanxi 710016, China

Abstract: Objective To analyze the expression levels of serum proprotein convertase subtilisin 9 (PCSK9), tartrate-resistant acid phosphatase 5b (Tracp5b) and mucin 1 (MUC1) in breast cancer patients and their correlation with tumor pathological characteristics. **Methods** A total of 106 breast cancer patients admitted to the hospital from January 2019 to January 2022 were selected as the observation group, and 106 healthy women underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The expression levels of PCSK9, Tracp5b and MUC1 in serum of the two groups were detected, and the expression levels of PCSK9, Tracp5b and MUC1 in serum of breast cancer patients with different tumor pathological characteristics were analyzed. Spearman correlation analysis was used to analyze the relationship between serum PCSK9, Tracp5b and MUC1 and tumor diameter, pathological stage and degree of differentiation. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the prediction efficiency of serum PCSK9, Tracp5b and MUC1 for axillary lymph node metastasis. **Results** The expression levels of serum PCSK9, Tracp5b and MUC1 in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of serum PCSK9, Tracp5b and MUC

作者简介: 张斌伟, 男, 主管技师, 主要从事乳腺癌、胃癌临床方向研究。 [△] 通信作者, E-mail: 252708667@qq.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230329.1653.002.html\(2023-03-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230329.1653.002.html(2023-03-30))

1 in patients with tumor diameter > 2 cm were higher than those in patients with tumor diameter ≤ 2 cm with statistically significant difference ($P < 0.05$); the differences of expression levels of serum PCSK9, Tracp5b and MUC 1 among patients with different pathological stage (stage I, stage II and stage III) and patients with different differentiation degree (low, moderate and high) were statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the expression levels of PCSK9, Tracp5b and MUC1 in serum were positively correlated with tumor diameter and pathological stage ($P < 0.05$), but negatively correlated with differentiation degree ($P < 0.05$). Among 106 patients with breast cancer, axillary lymph node metastasis occurred in 20 patients, who were considered as the lymph node metastasis group, and the rest 86 cases were considered as the non-lymph node metastasis group. The expression levels of serum PCSK9, Tracp5b and MUC1 in the lymph node metastasis group were higher than those in the non-lymph node metastasis group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that the AUC of combination prediction of serum PCSK9, Tracp5b and MUC 1 was 0.896, which was significantly greater than that of single index of PCSK9, Tracp5b and MUC1 (AUC=0.668, 0.644, 0.697) alone, and the differences were statistically significant ($Z=2.365, 2.613, 2.874, P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of PCSK9, Tracp5b and MUC1 in serum of breast cancer patients are significantly up-regulated, which are closely related to tumor diameter, pathological stage and differentiation degree, the combined effect for axillary lymph node metastasis is good, which is worthy of clinical attention.

Key words: breast cancer; proprotein convertase subtilisin 9; tartrate-resistant acid phosphatase 5b; mucin 1; pathological features of tumor; axillary lymph node metastasis

乳腺癌是一种因乳腺上皮细胞增殖失控且恶性病变的恶性肿瘤,其发病率高居国内外女性恶性肿瘤的首位,严重影响女性的生命健康^[1]。近年来,随着影像学检查的广泛开展,越来越多的早期乳腺癌得以检出,然而关于乳腺癌的病因及发病机制仍不十分清楚。临床上手术治疗是乳腺癌的首选疗法,若能在术前准确地评估患者的病情,有助于为制订手术及相关辅助治疗方案提供重要依据。与此同时,早期乳腺癌患者发生腋窝淋巴结转移的可能性较低,若能有效预测腋窝淋巴结转移的发生风险,亦可减少不必要的术中淋巴结清扫。当前,临床亟需寻找与乳腺癌密切相关的血清标志物用于评估乳腺癌的病情。近年来,国内外研究表明,前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (Tracp5b) 及黏蛋白 1 (MUC1) 在恶性肿瘤患者血清中表达明显上调,然而三者在乳腺癌患者中的表达意义如何,是否与肿瘤病理特征有关,均有待明确^[2-4]。因此,本研究分析了乳腺癌患者中血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 的表达及其与肿瘤病理特征的相关性,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 106 例乳腺癌患者作为观察组。纳入标准: (1) 年龄 18~70 岁; (2) 女性; (3) 行手术治疗且进行腋窝淋巴结清扫。排除标准: (1) 合并可能显著增大手术风险的基础性疾病者; (2) 患有其他恶性肿瘤者; (3) 复发性乳腺癌者; (4) 近期接受放、化疗或内分泌治疗者。另选取同期在本院体检的 106 例健康体检女性作为对照组。观察组年龄 21~68 岁,平均

(50.42 $\pm$ 4.23) 岁; 体质指数 (BMI) 21~28 kg/m², 平均 (23.02 $\pm$ 1.42) kg/m²; 产次 0~4 次, 平均 (1.76 $\pm$ 0.53) 次; 肿瘤最大径 0.41~4.57 cm, 平均 (2.48 $\pm$ 1.32) cm; 病理分期: I 期 36 例, II 期 37 例, III 期 33 例; 分化程度: 高分化 43 例, 中分化 34 例, 低分化 29 例。对照组年龄 20~65 岁, 平均 (50.11 $\pm$ 4.06) 岁; BMI 20~27 kg/m², 平均 (22.15 $\pm$ 1.35) kg/m²; 产次 0~4 次, 平均 (1.55 $\pm$ 0.49) 次。两组年龄、BMI 和产次比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究受试者均签署知情同意书。

1.2 方法 两组受试者在入组 24 h 内, 采集肘静脉血 10 mL, 放置于抗凝管中, 离心提取血清, 储存于 -20 °C 冰箱中待测。使用酶联免疫吸附试验检测血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平, 采用迈瑞 MR-96A 酶标仪获取检测结果, 检测试剂盒分别购自上海联迈生物工程有限公司、上海舒话生物科技有限公司、天津胜发生物技术有限公司, 严格按照试剂盒说明书及操作规范完成检测操作。

1.3 观察指标 (1) 比较两组受试者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平; (2) 分析不同肿瘤病理特征的乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平; (3) 分析血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 与肿瘤最大径、病理分期、分化程度的关系; (4) 根据腋窝淋巴结清扫术后病理活检结果, 分为淋巴结转移组和非淋巴结转移组, 比较两组血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$

表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;采用 Spearman 相关分析血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 与肿瘤最大径、病理分期、分化程度的相关性;通过受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PCSK9、Tracp5b 联合 MUC1 对腋窝淋巴结转移的预测效能,组间曲线下面积(AUC)比较,采用 Delong 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与对照组血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平比较 观察组血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 观察组与对照组血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PCSK9(ng/mL)	Tracp5b(U/L)	MUC1(U/mL)
对照组	106	301.56±18.09	2.35±0.42	20.42±2.26
观察组	106	675.42±45.32	6.89±2.18	47.16±6.55
<i>t</i>		56.842	5.682	23.415
<i>P</i>		<0.001	0.023	<0.001

2.2 不同肿瘤病理特征的乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平比较 肿瘤最大径>2 cm 患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平均高于肿瘤最大径≤2 cm 患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);Ⅰ~Ⅲ期病理分期及低、中、高分化患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同肿瘤病理特征的乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

肿瘤病理特征	<i>n</i>	PCSK9(ng/mL)	Tracp5b(U/L)	MUC1(U/mL)
肿瘤最大径				
≤2 cm	79	461.23±28.79	4.44±1.28	42.91±4.76
>2 cm	27	726.84±56.43	7.99±2.63	56.62±7.82
<i>t</i>		64.781	5.872	26.498
<i>P</i>		<0.001	0.020	<0.001
病理分期				
Ⅰ期	36	379.45±24.62	4.65±1.08	32.63±2.74
Ⅱ期	37	676.91±46.08	6.61±2.22	48.08±4.63
Ⅲ期	33	758.90±58.95	7.58±2.56	67.69±7.98
<i>F</i>		64.892	12.452	23.418
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
分化程度				
高分化	43	543.69±30.07	4.71±1.19	35.65±2.09
中分化	34	675.18±46.45	6.76±2.34	46.27±4.53
低分化	29	758.12±55.34	7.83±2.95	59.91±7.62
<i>F</i>		71.469	10.247	26.985
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 与肿瘤病理特征的相关性分析 Spearman 相关性分析结果显示,乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平与肿瘤最大径、病理分期呈正相关($P<0.05$),与分化程度呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 与肿瘤病理特征的相关性分析

指标	肿瘤最大径		病理分期		分化程度	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PCSK9	0.365	<0.001	0.508	<0.001	-0.436	<0.0010
Tracp5b	0.384	<0.001	0.461	<0.001	-0.369	<0.001
MUC1	0.393	<0.001	0.519	<0.001	-0.415	<0.001

2.4 血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平与腋窝淋巴结转移的关系 106 例乳腺癌患者中,发生腋窝淋巴结转移 20 例;淋巴结转移组血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平均高于非淋巴结转移组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平与腋窝淋巴结转移的关系($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PCSK9(ng/mL)	Tracp5b(U/L)	MUC1(U/mL)
非淋巴结转移组	86	412.56±26.36	4.78±1.12	35.81±4.12
淋巴结转移组	20	768.42±61.08	8.10±2.73	68.43±7.76
<i>t</i>		69.892	6.316	27.813
<i>P</i>		<0.001	0.015	<0.001

2.5 血清 PCSK9、Tracp5b 与 MUC1 对腋窝淋巴结转移的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 与 MUC1 联合预测腋窝淋巴结转移的 AUC 为 0.896,明显大于 PCSK9、Tracp5b 和 MUC1 单项预测(AUC 分别为 0.668、0.644、0.697),差异均有统计学意义($Z=2.365$ 、 2.613 、 2.874 , $P<0.05$)。见表 5、图 1。

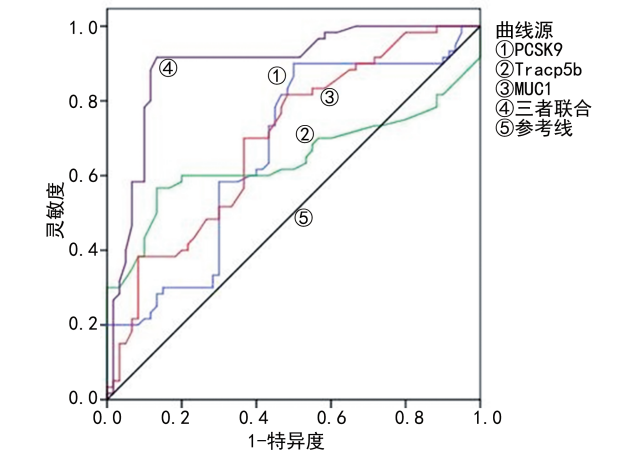


图 1 血清 PCSK9、Tracp5b 与 MUC1 单项及联合预测腋窝淋巴结转移的 ROC 曲线

表 5 血清 PCSK9、Tracp5b 与 MUC1 对腋窝淋巴结转移的预测价值

指标	AUC(95%CI)	P	灵敏度 (%)	特异度 (%)
PCSK9	0.668(0.569~0.766)	0.002	57.55	69.81
Tracp5b	0.644(0.538~0.749)	0.007	55.66	88.68
MUC1	0.697(0.603~0.790)	<0.001	70.75	65.01
PCSK9+Tracp5b+MUC1	0.896(0.835~0.957)	<0.001	90.56	86.79

3 讨 论

无论采用何种方法治疗乳腺癌,准确评估病情是制订理想治疗策略和增加临床效果的关键。对于拟进行手术治疗的乳腺癌患者,尤其是早期乳腺癌患者,在术前准确地评估患者是否存在腋窝淋巴结转移,可能是进行腋窝淋巴结清扫术的重要依据,在确保患者肿瘤治疗效果的基础上,减小手术风险,利于术后康复,减少并发症发生。近年来,越来越多的研究表明,血清 PCSK9、Tracp5b、MUC1 表达水平在恶性肿瘤患者中异常升高,均在相关影像学或临床症状等阳性结果出现前明显上调,有望在评估患者病情上取得显著进展^[5-6]。PCSK9 是一种新型的前蛋白转换酶,其过度表达可引起细胞周期、凋亡等通路失调,与恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[7]。Tracp5b 来源于破骨细胞,是反映破骨细胞功能的标志物之一,而乳腺癌骨转移主要呈破骨性改变,故血清 Tracp5b 表达水平可能与乳腺癌的病情进展有关^[8]。MUC1 是恶性肿瘤组织的重要标志物,广泛表达于癌细胞表面,可导致乳腺癌细胞增殖失控,增加其侵袭性^[9]。在本研究中,观察组血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平均高于对照组,与常庆龙等^[10]的研究结果相似,提示乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平均明显上调的原因可能为上述 3 个指标的表达水平与乳腺癌的病情进展有关,而 3 个指标与乳腺癌病理特征的关系如何,有待进一步明确。

在乳腺癌的发生、发展过程中,癌细胞异常分化、增殖和侵袭均是导致病情恶化,发生癌细胞转移的重要原因。本研究结果初步表明,血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 可能在乳腺癌的发病机制中发挥重要作用。MIRA-PASCUAL 等^[11]研究指出,血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 可以有效地反映恶性肿瘤的严重程度。也有研究显示,随着恶性肿瘤组织的生长,患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平随之明显升高^[12]。本研究结果显示,肿瘤最大径>2 cm 患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平均高于肿瘤最大径≤2 cm 患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);Ⅰ~Ⅲ期病理分期及低、中、高分化患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示乳腺癌患者血清

PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平与病情演变有关。基于本研究结果,推测若乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平持续升高时,往往预示癌细胞的增殖、侵袭和转移能力不断增强。与此同时,本研究采用 Spearman 相关分析结果显示,乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平与肿瘤最大径、病理分期呈正相关($P<0.05$),与分化程度呈负相关($P<0.05$),进一步证明了上述观点,提示血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 与乳腺癌的肿瘤病理特征密切相关,原因可能为血清 PCSK9 参与乳腺癌细胞的增殖,血清 Tracp5b 能反映乳腺癌的转移情况,血清 MUC1 在乳腺细胞癌变后可大量表达在细胞表面^[13]。由此可知,乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 对患者肿瘤病理特征具有一定评估价值,在临床实践中的应用价值仍有待高级别的证据支持。

由于乳腺癌患者在腋窝淋巴结转移时的病情极其隐匿,缺乏特异性症状,常规肿瘤标志物检测和 CT、MRI 等手段均并不能准确预测腋窝淋巴结转移情况。临床上有相当一部分早期乳腺癌且无腋窝淋巴结转移的患者接受了腋窝淋巴结清扫术,导致术后并发症发生率较高,康复周期长。近年来,相关研究显示,乳腺癌患者发生腋窝淋巴结转移,与癌细胞的增殖、侵袭和转移能力不断增强有关^[14]。因此,笔者推测乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平持续升高时,患者更容易发生腋窝淋巴结转移。DALGIC 等^[15]研究表明,血清 PCSK9 可使乳腺癌细胞周期调控异常,促进细胞分裂和增殖,增大癌细胞转移风险。也有研究显示,血清 Tracp5b 能够反映乳腺癌患者是否存在骨转移,其血清表达水平与癌细胞对破骨细胞功能的影响程度呈正相关^[16]。常庆龙等^[17]研究指出,乳腺癌患者血清 MUC1 表达水平与其病情进展密切相关。本研究结果显示,淋巴结转移组血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平均高于非淋巴结转移组,提示检测乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平,有助于早期预测腋窝淋巴结转移,与既往研究结果相契合。此外,本研究的 ROC 曲线分析结果显示,乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 与 MUC1 联合预测腋窝淋巴结转移的 AUC 为 0.896,明显大于 PCSK9、Tracp5b 和 MUC1 单项预测(AUC 分别为 0.668、0.644、0.697),有效说明了三者联合预测腋窝淋巴结转移的效能较高。基于上述研究结果,不难看出,乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b、MUC1 表达水平不仅有助于评估病情,还与癌细胞侵袭转移程度有关,有望成为预警腋窝淋巴结转移的重要指标。

综上所述,乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平明显上调,均与肿瘤最大径、病理分

期、分化程度密切相关,3 个指标联合预测腋窝淋巴结转移的效能较好,值得临床予以重视。本研究创新之处在于揭示了血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 与乳腺癌的关系,能够有效地反映乳腺癌的肿瘤病理特征及腋窝淋巴结转移状态。不足之处在于本研究规模较小,受试者均来源于单中心,导致研究结果可能存在偏倚,有待日后增加样本量,采取多中心研究,深入分析血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 在乳腺癌发生、发展中的作用机制。

参考文献

[1] 曹欣华,韩丽飞,吕建鑫,等. 恶性肿瘤家族史与乳腺癌患者临床病理特征的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(10):752-755.

[2] MIHAELA B R,ADRIAN C,MEHMET K,et al. Protein convertase subtilisin/kexin type 9 biology in nephrotic syndrome: implications for use as therapy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(10):1663-1674.

[3] 肖莉,任峰,李冰,等. 乳腺癌根治术患者术后血清抗酒石酸盐酸性磷酸酶 5b 和糖类抗原 15-3 及白细胞介素-6 水平与骨转移的关系[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(5): 441-443.

[4] 孙佳俊,卢仁泉,郑慧,等. 血清 HER2-ECD 水平在乳腺癌新辅助化疗中的应用价值分析[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(1):32-36.

[5] KIKUCHI W,ICHIHARA K,MORI K,et al. Biological sources of variations of tartrate-resistant acid phosphatase 5b in a healthy Japanese population[J]. Ann Clin Biochem, 2021, 58(4):358-367.

[6] RUGO H S,DELDORD J P,IM S A,et al. Safety and anti-tumor activity of pembrolizumab in patients with estrogen receptorpositive/human epidermal growth factor receptor 2negative advanced breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(12):2804-2811.

[7] 罗聪聪,鲍春荣,何斌. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 单克隆抗体治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的临床研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(3):339-342.

[8] 王洪伟,张建伟,吴云飞. 单光子发射计算机断层扫描仪核素骨显像联合血清 I 型胶原羧基端肽、抗酒石酸盐性

磷酸酶 5b 诊断乳腺癌骨转移 194 例分析[J]. 安徽医药, 2022, 26(3):578-581.

[9] BOLDRUP L,COATES P,GU X,et al. Levels of MUC1 in tumours and serum of patients with different subtypes of squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. On-col Lett, 2020, 20(2):1709-1718.

[10] 常庆龙,杨红星,贾国丛,等. 血清 HER2 ECD+VEGF+HE4 对乳腺癌术后复发转移的诊断价值[J]. 癌症进展, 2019, 17(3):328-330.

[11] MIRA-PASCUAL L,PATLAKA C,DESAI S,et al. A novel sandwich ELISA for tartrate-resistant acid phosphatase 5a and 5b protein reveals that both isoforms are secreted by differentiating osteoclasts and correlate to the type I collagen degradation marker ctx-i in vivo and in vitro[J]. Calcif Tissue Int, 2020, 106(2):194-207.

[12] HE C,BAI X,LI Y,et al. Runt-related transcription factor 1 contributes to lung cancer development by binding to tartrate-resistant acid phosphatase 5[J]. Cell Cycle, 2019, 18(23):3404-3419.

[13] 王成志,邓华云,庞智,等. MUC1 在 HER2 阳性乳腺癌发病中的作用及机制研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(7):839-846.

[14] 刘倩,丁兀兀,陈丽,等. 年轻乳腺癌临床病理特征及其腋窝淋巴结转移的影响因素[J]. 海南医学, 2019, 30(7): 820-823.

[15] DALGIC Y,ABACI O,KOCAS C,et al. The relationship between protein convertase subtilisin kexin type-9 levels and extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation myocardial infarction[J]. Coron Artery Dis, 2020, 31(1):81-86.

[16] TOMINAGA A,WADA K,KATO Y,et al. Early clinical effects,safety,and appropriate selection of bone markers in romosozumab treatment for osteoporosis patients: a 6-month study[J]. Osteoporos Int, 2020, 32(6):653-661.

[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.

(收稿日期:2022-04-06 修回日期:2022-11-21)

(上接第 1234 页)

合罗哌卡因腹横肌平面阻滞对腹腔镜下结直肠癌手术患者术后疼痛及免疫功能的影响[J]. 中国内镜杂志, 2020, 26(7):503-509.

[14] ELSAWY A G,ABOUELNASR A M,ELSAWY A. Dexmedetomidine is an excellent additive to local anaesthesia for postoperative analgesia in bilateral third molar teeth extraction surgery[J]. Al Int Med J, 2021, 11(3): 803-811.

[15] 陈浩,李慧利,周长浩,等. 不同剂量右美托咪定联合罗哌卡因腹横肌平面阻滞在腹腔镜胃肠手术中的镇痛效果及对患者认知功能的影响[J]. 中国医药, 2021, 16(4):1123-1126.

[16] 刘超磊,苑雪娇,孙章楠,等. 右美托咪定联合腹横肌平面阻滞对腹腔镜结直肠手术患者术后胃肠道功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(23):3026-3030.

(收稿日期:2022-08-16 修回日期:2022-12-28)