

• 论 著 •

外周血生化指标对乳腺癌患者淋巴结转移的预测价值*

周思源¹, 周 杨², 毛 祎³, 周洪兴¹, 冯同保^{1△}

(南京医科大学附属常州第二人民医院: 1. 检验科; 2. 病理科; 3. 心胸外科, 江苏常州 213000)

摘 要: **目的** 分析外周血生化指标对乳腺癌患者淋巴结转移的预测价值。 **方法** 回顾性收集 300 例体检健康者(对照组)以及 306 例乳腺癌患者(乳腺癌组)的临床和生化指标资料, 同时, 根据乳腺癌患者是否发生淋巴结转移, 分为转移组和未转移组。比较对照组和乳腺癌组, 以及转移组和未转移组之间生化指标的差异, 并进一步利用 Logistic 回归筛选淋巴结转移的独立危险因素。 **结果** 乳腺癌组患者外周血中碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、三酰甘油(TG)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)、脂蛋白(a)[LP(a)]、总胆汁酸(TBA)水平显著高于对照组($P < 0.05$); 总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、球蛋白(GLO)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、ALT/天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、胆碱酯酶(CHE)、直接胆红素(DBIL)、肌酐(CREA)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平显著低于对照组($P < 0.05$)。转移组患者外周血中 ALT/AST 水平显著低于未转移组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); CK-MB、CK-MB/CK 水平高于未转移组患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, CK-MB/CK ($P = 0.006$, $OR = 24.744$) 以及 TBIL ($P = 0.019$, $OR = 1.065$) 是乳腺癌淋巴结转移的独立危险因素。 **结论** CK-MB/CK 和 TBIL 是乳腺癌淋巴结转移的独立危险因素, 对预测淋巴结转移可能具有一定价值。

关键词: 乳腺癌; 淋巴结转移; 肌酸激酶同工酶 MB; 总胆红素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.20.003

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2020)20-2445-05

文献标识码: A

Evaluation of biochemical indexes of peripheral blood in predicting lymph node metastasis of breast cancer patients*

ZHOU Siyuan¹, ZHOU Yang², MAO Yi³, ZHOU Hongxing¹, FENG Tongbao^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pathology; 3. Department of Cardio-Thoracic Surgery, The Affiliated Changzhou No. 2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu 213000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of biochemical indexes of peripheral blood in predicting lymph node metastasis of breast cancer patients. **Methods** The clinical and biochemical indexes data from 300 healthy subjects (control group) and 306 breast cancer patients (breast cancer group) were retrospectively analyzed. And according to the patients had lymph node metastasis or not, they were divided into metastasis group and non-metastasis group. Biochemical indexes between control group and breast cancer group, metastasis group and non-metastasis group of breast cancer patients were compared, furthermore, Logistic regression analysis was performed to screen the independent influencing factors of lymph node metastasis. **Results** In the breast cancer group, the levels of alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), CK-MB, urea nitrogen (BUN), uric acid (UA), triacylglycerol (TG), α -hydroxybutyrate dehydrogenase (α -HBDH), lipoprotein (a)[LP(a)], total bile acids (TBA) were significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). And levels of total protein (TP), albumin (ALB), globulin (GLO), alanine aminotransferase (ALT), ALT/aspartate aminotransferase (AST), cholinesterase (CHE), direct bilirubin (DBIL), creatinine (CREA), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significant lower than that of control group ($P < 0.05$). ALT/AST of metastasis

* 基金项目: 国家自然科学基金青年项目(31601156)。

作者简介: 周思源, 男, 技师, 主要从事医学检验方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: fengtongbao@hotmail.com。

本文引用格式: 周思源, 周杨, 毛祎, 等. 外周血生化指标对乳腺癌患者淋巴结转移的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(20): 2445-

group was significantly lower than that of non-metastasis group ($P<0.05$). CK-MB and CK-MB/CK of metastasis group were higher than that of non-metastasis group ($P<0.05$). Logistic regression analysis revealed that CK-MB/CK ($P=0.006, OR=24.744$) and TBIL ($P=0.019, OR=1.065$) were independent risk factors for lymph node metastasis of breast cancer. **Conclusion** CK-MB/CK and TBIL are the independent risk factors for lymph node metastasis of breast cancer, which might have a certain value in predicting lymph node metastasis.

Key words: breast cancer; lymph node metastasis; creatine kinase isoenzyme MB; total bilirubin

乳腺癌是严重威胁全球女性健康的最常见恶性肿瘤之一,亦是我国女性中最常见的恶性肿瘤^[1]。腋窝淋巴结是乳腺癌早期的主要转移部位,而淋巴结转移情况是影响乳腺癌的分期诊断、制订治疗方案及判断预后情况的重要因素^[2]。目前腋窝淋巴结清扫术是乳腺癌患者的常见治疗方法,但可能破坏局部淋巴系统 & 引起患侧手臂淋巴水肿等并发症^[3]。因此术前确定淋巴结是否转移对乳腺癌的分期、手术方式的选择等均具有十分重要的临床价值。

目前判断乳腺癌淋巴结转移尚缺乏简单、快捷的生物学指标,而且外周血生化指标对淋巴结转移的预测价值少有文献报道。本研究回顾性分析 300 例体检健康者和 306 例乳腺癌患者的临床和生化指标资料,分析两组之间生化指标的差异,以及乳腺癌淋巴结转移患者和未转移患者之间生化指标的差异,同时分析淋巴结转移的独立影响因素,旨在探讨外周血生化指标对乳腺癌患者淋巴结转移的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 12 月至 2018 年 7 月在本院住院的 306 例女性乳腺癌患者为乳腺癌组,年龄 27~89 岁,平均(52.8±11.8)岁。其中淋巴结转移 126 例(转移组),未转移 180 例(未转移组),且均未发生远处器官转移。纳入标准:所有病例经本院病理科对手术切除病灶行病理检查证实为乳腺癌,且术前均未进行放化疗等辅助治疗。排除标准:合并其他恶性肿瘤及肝、肾等重要器官病变;患有感染性疾病及血液系统疾病;近期服用保肝及调脂药物。同时选择同期 300 例女性体检健康者为对照组,年龄 27~81 岁,平均(48.3±8.6)岁。乳腺癌组 and 对照组研究对象年龄资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准通过。

1.2 方法 采集所有研究对象清晨空腹静脉血 3 mL 于促凝管中,2 136×g 离心 5 min,取上清液于

3 h 内完成检测。检测指标:总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、球蛋白(GLO)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、胆碱酯酶(CHE)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、肌酐(CREA)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、葡萄糖(GLU)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、α-羟丁酸脱氢酶(α-HBDH)、脂蛋白(a)[LP(a)]、总胆汁酸(TBA)、腺苷脱氨酶(ADA)。以上生化指标均采用罗氏 Cobas c702 全自动生化分析仪检测,所有检测项目质控结果均在控。

1.3 统计学处理 所有指标均用 GraphPad Prism 6.0 进行正态性检验,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用 SPSS22.0 进行多因素 Logistic 回归分析,方法为逐步向后法。将单因素分析中 $P<0.1$ 的指标纳入多因素 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和乳腺癌组生化指标的比较 结果显示,乳腺癌组患者外周血中 ALP、LDH、CK、CK-MB、BUN、UA、TG、α-HBDH、LP(a)、TBA 水平显著高于对照组 ($P<0.05$); TP、ALB、GLO、ALT、ALT/AST、CHE、DBIL、CREA、TC、HDL-C、LDL-C 水平显著低于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 乳腺癌淋巴结转移组和未转移组生化指标的比较 乳腺癌淋巴结转移组患者外周血中 ALT/AST 水平显著低于未转移组患者,差异有统计学意义 ($P<0.05$); CK-MB、CK-MB/CK 水平高于未转移组患者,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 生化指标在对照组和乳腺癌组间的比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	对照组($n=300$)	乳腺癌组($n=306$)	P
TP(g/L)	73.45(70.43,76.50)	70.00(66.00,74.30)	<0.001
ALB(g/L)	44.40(43.00,45.80)	42.30(40.00,44.90)	<0.001
GLO(g/L)	29.05(25.70,32.60)	27.80(24.98,30.13)	<0.001
ALB/GLO	1.52(1.34,1.78)	1.55(1.40,1.70)	0.590

续表 1 生化指标在对照组和乳腺癌组间的比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	对照组($n=300$)	乳腺癌组($n=306$)	P
ALT(U/L)	17.00(12.93,23.28)	15.10(12.00,19.93)	0.002
AST(U/L)	19.00(16.80,22.88)	19.00(16.00,22.00)	0.183
ALT/AST	0.90(0.65,1.24)	0.82(0.69,1.00)	0.027
ALP(U/L)	53.00(44.00,64.08)	61.35(49.75,75.08)	<0.001
CHE(U/L)	7 736(6 659,8 732)	7 271(6 228,8 516)	0.002
TBIL(μ mol/L)	10.00(7.90,12.70)	10.85(8.10,13.95)	0.133
DBIL(μ mol/L)	3.45(2.70,4.30)	3.20(2.48,4.10)	0.013
GGT(U/L)	13.35(10.63,19.98)	15.00(11.00,21.70)	0.201
LDH(U/L)	157.30(140.00,177.00)	165.30(147.80,188.30)	<0.001
CK(U/L)	65.55(47.33,88.15)	69.30(53.15,93.10)	0.024
CK-MB(U/L)	10.85(8.13,14.28)	11.90(9.30,15.23)	0.011
CK-MB/CK	0.17(0.16,0.17)	0.16(0.11,0.23)	0.647
CREA(μ mol/L)	73.60(65.40,80.20)	57.50(51.00,67.83)	<0.001
BUN(mmol/L)	4.50(3.80,5.10)	4.80(4.08,5.60)	<0.001
UA(μ mol/L)	244.90(214.00,288.50)	263.90(224.00,308.50)	0.003
GLU(mmol/L)	4.89(4.53,5.26)	4.90(4.60,5.36)	0.179
TC(mmol/L)	4.84(4.31,5.48)	4.54(3.98,5.21)	<0.001
TG(mmol/L)	0.95(0.71,1.37)	1.07(0.76,1.58)	0.010
HDL-C(mmol/L)	1.49(1.27,1.71)	1.36(1.16,1.61)	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.51(2.16,3.04)	2.49(2.02,2.83)	0.045
α -HBDH(U/L)	124.00(106.40,141.10)	127.00(115.00,149.00)	0.003
LP(a)(g/L)	0.10(0.05,0.20)	0.12(0.06,0.26)	0.044
TBA(μ mol/L)	2.70(1.70,4.38)	4.30(2.80,6.20)	<0.001
ADA(U/L)	15.00(11.10,18.60)	13.80(11.30,17.55)	0.147

表 2 各生化指标在乳腺癌淋巴结转移组和未转移组之间的比较

指标	未转移组($n=180$)	转移组($n=126$)	P
TP[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	69.85(65.85,74.38)	70.25(66.08,74.30)	0.753
ALB[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	42.20(39.83,44.88)	42.30(40.10,44.93)	0.898
GLO(g/L, $\bar{x}\pm s$)	27.68 $\pm$ 3.83	27.69 $\pm$ 3.97	0.981
ALB/GLO[$M(P_{25}, P_{75})$]	1.58(1.40,1.70)	1.52(1.40,1.70)	0.939
ALT[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	16.00(12.40,20.00)	14.95(12.00,19.15)	0.348
AST[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	19.00(16.00,21.23)	19.00(16.70,22.00)	0.205
ALT/AST[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.86(0.73,1.00)	0.79(0.64,0.99)	0.033
ALP[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	61.00(50.00,75.00)	62.50(49.00,76.77)	0.607
CHE[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	7 279(6 180,8 502)	7 271(6 247,8 538)	0.957
TBIL[μ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	10.70(8.00,13.45)	11.45(8.38,14.83)	0.086
DBIL[μ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.20(2.40,4.00)	3.25(2.58,4.53)	0.331
GGT[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	15.00(11.00,22.00)	15.20(10.40,20.93)	0.881
LDH[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	166.10(147.00,185.10)	164.00(148.00,193.50)	0.507
CK[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	72.20(53.30,93.75)	67.75(52.75,93.10)	0.420
CK-MB[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	11.50(8.88,14.90)	12.60(9.78,15.93)	0.038
CK-MB/CK[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.15(0.11,0.22)	0.18(0.12,0.24)	0.031

续表 2 各生化指标在乳腺癌淋巴结转移组和未转移组之间的比较

指标	未转移组(<i>n</i> = 180)	转移组(<i>n</i> = 126)	<i>P</i>
CREA[μmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	57.00(50.60,65.95)	60.05(51.55,70.85)	0.237
BUN[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	4.80(4.10,5.68)	4.80(4.00,5.53)	0.826
UA[μmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	263.60(224.50,309.50)	264.60(221.80,308.70)	0.948
GLU[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	4.90(4.63,5.40)	4.90(4.54,5.34)	0.463
TC[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	4.51(3.90,5.15)	4.58(4.11,5.23)	0.325
TG[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.07(0.77,1.53)	1.03(0.75,1.61)	0.943
HDL-C[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.36(1.15,1.61)	1.36(1.16,1.60)	0.984
LDL-C[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	2.44(1.97,2.79)	2.55(2.15,2.88)	0.099
α-HBDH[U/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	126.70(114.40,145.60)	130.50(116.60,150.30)	0.303
LP(a)[g/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.11(0.06,0.27)	0.13(0.06,0.25)	0.728
TBA[μmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	4.00(2.73,6.08)	4.70(2.90,6.33)	0.329
ADA[U/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	13.70(11.23,17.10)	14.00(11.50,18.03)	0.364

2.3 乳腺癌淋巴结转移的独立影响因素 采用 Logistic 回归进一步分析上述生化指标对乳腺癌淋巴结转移的预测价值,结果显示,CK-MB/CK(*P* = 0.006, β = 3.209, Wald χ^2 = 7.636, *OR* = 24.744, 95% *CI*: 2.542~240.892)和 TBIL(*P* = 0.019, β = 0.063, Wald χ^2 = 5.508, *OR* = 1.065, 95% *CI*: 1.010~1.122)是乳腺癌淋巴结转移的独立危险因素,CK-MB/CK 和 TBIL 每增加 1 个单位,乳腺癌淋巴结转移风险分别增加 24.744 倍和 1.065 倍。

3 讨 论

转移和复发是制约乳腺癌治疗效果的关键因素,而淋巴结转移预示乳腺癌患者预后不良^[4]。因此,术前预测乳腺癌患者是否发生淋巴结转移具有十分重要的临床价值。王晓英等^[5]报道乳腺癌组织中血管内皮生长因子(VEGF)和表皮生长因子受体(EGFR)的表达与淋巴结转移呈正相关,而 Smad4 与淋巴结转移呈负相关。此外血清可溶性白细胞介素-2 受体^[6]、基质金属蛋白酶-9^[7]、游离 DNA^[8]等指标均可用于预测乳腺癌淋巴结转移。本研究收集体检健康者及乳腺癌患者外周血共计 28 个生化指标,统计分析后发现,ALB、LDL-C、CK-MB 等指标在对照组和乳腺癌组之间差异有统计学意义(*P* < 0.05),ALT/AST、CK-MB、CK-MB/CK 在乳腺癌淋巴结转移组与未转移组之间差异有统计学意义(*P* < 0.05),进一步利用 Logistic 回归分析表明 CK-MB/CK(*P* = 0.006)和 TBIL(*P* = 0.019)是乳腺癌淋巴结转移的独立危险因素,可能对预测乳腺癌淋巴结转移具有一定价值。

胆红素作为反映肝功能的一项常见指标,是血红素在肝细胞内经过一系列复杂的化学反应分解代谢的终产物^[9]。多因素 Logistic 回归分析显示,TBIL 是乳腺癌淋巴结转移的独立危险因素,TBIL 每增加 1 μmol/L,乳腺癌淋巴结转移风险增加 1.065 倍。提示 TBIL 在女性乳腺癌淋巴结转移中可能发挥重要的促

进作用,具体作用机制有待深入研究。WYLD 等^[10]的研究表明,高胆红素水平是伴有肝转移的乳腺癌患者预后不良的影响因素。CAO 等^[11]研究发现,TBIL 与伴有肝转移的乳腺癌患者生存时间显著相关。此外,血清 TBIL 水平亦是胃癌患者总体生存率的独立预测指标^[12]。一项基于 2 425 例非转移性乳腺癌患者的研究显示,术前 TBIL 水平与非转移性乳腺癌 5 年总体生存率有关,然而,相比低 TBIL 水平的乳腺癌患者,高水平的患者死亡风险下降 40%^[13]。这可能与胆红素具有重要的抗氧化作用及参与调控肿瘤免疫有关^[9]。此外,GAO 等^[14]基于 469 例我国直肠癌患者的研究结果表明,DBIL 是直肠癌淋巴结转移的独立危险因素,并且高水平的 DBIL 与肿瘤分化程度差及预后不良密切相关;相比 DBIL ≤ 1.50 μmol/L 的患者,DBIL > 3.50 μmol/L 的直肠癌患者其淋巴结转移的风险增加 1.926 倍。本研究中,DBIL 在淋巴结未转移组的和转移组间比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),表明 DBIL 在不同肿瘤淋巴结转移的预测价值有所区别。

作为调节能量代谢的一种重要酶,CK 可逆地催化磷酸基团从 ATP 转移到肌酸生成磷酸肌酸。目前人体内已鉴定出 5 种亚型,细胞质中有 3 种亚型,即肌型(CK-MM)、脑型(CK-BB)和混合型(CK-MB),线粒体中有 2 种亚型,即广泛型(uMtCK)和肌膜型(sMtCK)^[15]。CK 和 CK-MB 是目前临床上常见的生化检测指标,一般被用于急性心肌梗死的辅助诊断。CHANG 等^[16]研究发现,高水平的 CK-MB/CK 常见于结直肠癌、肺癌、肝癌和乳腺癌等肿瘤患者中,并与肿瘤分期高、肝转移等不良事件密切相关。QIAN 等^[15]发现线粒体肌酸激酶(uMtCK)可抑制乳腺癌细胞凋亡而加速其生长,并与乳腺癌患者无进展生存期和总生存期降低显著相关,提示 uMtCK 可能成为预测乳腺癌预后不良的标志物^[15]。本研究利用多因素

Logistic 回归进行分析,结果显示,CK-MB/CK 是乳腺癌淋巴结转移的独立危险因素,关于 CK-MB 及 CK 调控乳腺癌淋巴结转移的具体机制有待进一步研究。

4 结 论

综上所述,CK-MB/CK 和 TBIL 是乳腺癌淋巴结转移的独立危险因素,提示 CK-MB/CK 和 TBIL 可能是诊断乳腺癌淋巴结转移简便、快捷的生物学指标,临床应该重视乳腺癌患者外周血生化指标的检测结果,可为乳腺癌患者手术方式的选择及预后等诊疗过程提供参考。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAAD P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.
- [2] WEIGELT B, PETERSE J L, VEER L J. Breast cancer metastasis: markers and models [J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5 (8): 591-602.
- [3] 王玲, 汪苗, 周丽华. 乳腺癌腋窝淋巴结清扫术后上肢淋巴水肿相关症状研究 [J/CD]. 中华乳腺病杂志 (电子版), 2017, 11 (2): 87-91.
- [4] CAVALLI L R. Molecular markers of breast axillary lymph node metastasis [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2009, 9 (5): 441-454.
- [5] 王晓英, 张卫卫, 施先君, 等. 乳腺癌组织中 VEGF、EGFR 和 Smad4 的表达及其与淋巴结转移的关系分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38 (23): 3300-3302.
- [6] HWA H L, KUO W H, CHANG L Y, et al. Prediction of breast cancer and lymph node metastatic status with tumour markers using logistic regression models [J]. J Eval Clin Pract, 2008, 14 (2): 275-280.
- [7] HEO D S, CHOI H, YEOM M Y, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 predict lymph node metastasis in breast cancer patients [J]. Oncol Rep, 2014, 31 (4): 1567-1572.
- [8] LEE J H, JEONG H, CHOI J W, et al. Liquid biopsy pre-

diction of axillary lymph node metastasis, cancer recurrence, and patient survival in breast cancer: a meta-analysis [J]. Medicine, 2018, 97 (42): e12862.

- [9] FUJIWARA R, HAAG M, SCHAEFFELER E, et al. Systemic regulation of bilirubin homeostasis: potential benefits of hyperbilirubinemia [J]. Hepatology, 2018, 67 (4): 1609-1619.
- [10] WYLD L, GUTTERIDGE E, PINDER S, et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer [J]. Br J Cancer, 2003, 89 (2): 284-290.
- [11] CAO R, WANG L P. Serological diagnosis of liver metastasis in patients with breast cancer [J]. Cancer Biol Med, 2012, 9 (1): 57-62.
- [12] SUN H, HE B, NIE Z, et al. A nomogram based on serum bilirubin and albumin levels predicts survival in gastric cancer patients [J]. Oncotarget, 2017, 8 (25): 41305-41318.
- [13] LIU X, MENG Q H, YE Y, et al. Prognostic significance of pretreatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with non-metastatic breast cancer [J]. Carcinogenesis, 2014, 36 (2): 243-248.
- [14] GAO C, FANG L, LI J T, et al. Significance and prognostic value of increased serum direct bilirubin level for lymph node metastasis in Chinese rectal cancer patients [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22 (8): 2576-2584.
- [15] QIAN X L, LI Y Q, GU F, et al. Overexpression of ubiquitous mitochondrial creatine kinase (uMtCK) accelerates tumor growth by inhibiting apoptosis of breast cancer cells and is associated with a poor prognosis in breast cancer patients [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 427 (1): 60-66.
- [16] CHANG C C, LIOU C B, SU M J, et al. Creatine kinase (CK)-MB-to-Total-CK ratio: a laboratory indicator for primary cancer screening [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16 (15): 6599-6603.

(收稿日期: 2020-01-02 修回日期: 2020-04-15)

(上接第 2444 页)

- [19] ZHOU C, ZHANG R, CAI X, et al. Trace elements profiles of maternal blood, umbilical cord blood, and placenta in Beijing, China [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32 (11): 1755-1761.
- [20] GUY M, ACCROMBESSI M, FIEVET N, et al. Toxics (Pb, Cd) and trace elements (Zn, Cu, Mn) in women during pregnancy and at delivery, South Benin, 2014—2015 [J]. Environ Res, 2018, 167: 198-206.
- [21] LIU X, ZHANG Y, PIAO J, et al. Reference Values of 14

Serum Trace Elements for Pregnant Chinese Women: A Cross-Sectional Study in the China Nutrition and Health Survey 2010—2012 [J]. Nutrients, 2017, 9 (3): 309-314.

- [22] TAKSER L, LAFOND J, BOUCHARD M, et al. Manganese levels during pregnancy and at birth: relation to environmental factors and smoking in a Southwest Quebec population [J]. Environ Res, 2004, 95 (2): 119-125.

(收稿日期: 2020-02-24 修回日期: 2020-06-20)