

• 论 著 •

多种血清肿瘤标志物在转移性乳腺癌中的诊断价值及临床意义*

王 鹏¹, 江晓华¹, 冉凤伟¹, 李 微¹, 卢俊蒿², 李小松^{3△}

(1. 陆军军医大学第一附属医院肿瘤科, 重庆 400038; 2. 贵州医科大学第三附属医院医学检验科, 贵州都匀 558000; 3. 重庆医科大学第一附属医院临床分子医学检测中心, 重庆 400016)

摘 要:目的 探讨癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)19-9、CA125、CA15-3、组织多肽特异性抗原(TPS)等 5 项血清肿瘤标志物联合检测在转移性乳腺癌中的诊断价值和临床意义。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在陆军军医大学第一附属医院就诊的 120 例乳腺癌患者作为研究对象,以转移性乳腺癌患者 60 例作为观察组,无转移的 60 例乳腺癌患者作为对照组,分析比较两组的一般特征、肿瘤标志物和病理结果。**结果** 观察组血清 CEA、CA19-9、CA125、CA15-3、TPS 水平及阳性率均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);单项肿瘤标志物诊断转移性乳腺癌时,CEA 的灵敏度最高,CA125 的特异度最高,分别为 58.3% 和 95.0%;2 项肿瘤标志物联合应用诊断转移性乳腺癌时,CEA、TPS 联合诊断的灵敏度最高,为 78.5%,CEA、CA125 联合诊断的特异度最高,为 88.3%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血清 CEA、CA19-9、CA125、CA15-3、TPS 在不同分期乳腺癌中表达水平不同,连续动态监测有助于判断疗效、疾病进展和预后,联合检测提高了诊断的灵敏度和特异度,对监测乳腺癌复发或转移有较高的诊断价值。

关键词:肿瘤标志物; 乳腺癌; 肿瘤转移; 癌胚抗原; 糖类抗原 19-9; 糖类抗原 125; 糖类抗原 15-3; 组织多肽特异性抗原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.21.008

中图法分类号:R737.9

文章编号:1673-4130(2020)21-2595-05

文献标识码:A

Diagnostic value and clinical implication of multiple serum tumor markers in metastatic breast cancer*

WANG Peng¹, JIANG Xiaohua¹, RAN Fengwei¹, LI Wei¹, LU Jungao², LI Xiaosong^{3△}

(1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Department of Medical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Duyun, Guizhou 558000, China; 3. Clinical Molecular Medical Testing Center, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate serum tumor markers carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA) 19-9, CA125, CA15-3, and tissue peptide-specific antigens (TPS) and other five serum tumor markers combined diagnostic value and clinical significance in metastatic breast cancer. **Methods** A total of 120 patients with breast cancer who were treated in the First Affiliated Hospital of Army Medical University from January 2016 to December 2018 were taken as the research objects, of which 60 patients with metastatic breast cancer were used as the observation group, and 60 patients with non-metastatic breast cancer during the same period were selected as the control group. The general characteristics, tumor markers and pathological results between the two groups were analyzed. **Results** The levels of serum CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the positive rates were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). When single tumor marker was used in the diagnosis of metastatic breast cancer, CEA had the highest sensitivity, and CA125 had the highest specificity, 58.3% and 95.0%, respectively. When the two tumor markers were applied together for the diagnosis of metastatic breast cancer, the sensitivity of combined

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81871653);重庆市科卫联合医学科研项目(2018MSXM065)。

作者简介:王鹏,男,医师,主要从事肿瘤放射治疗方面的研究。△ 通信作者, E-mail:aleex24@163.com。

本文引用格式:王鹏,江晓华,冉凤伟,等.多种血清肿瘤标志物在转移性乳腺癌中的诊断价值及临床意义[J].国际检验医学杂志,2020,41(21):2595-2598.

diagnosis of CEA and TPS was the highest (78.5%), and the specificity of combined diagnosis of CEA and CA125 was the highest (88.3%), with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum CEA, CA19-9, CA125, CA15-3 and TPS have different expression levels in different stages of breast cancer. Continuous dynamic monitoring will help judge efficacy, disease progression and prognosis. Combined detection improves the sensitivity and specificity of diagnosis, and has higher diagnostic value for monitoring the recurrence or metastasis of breast cancer.

Key words: tumor marker; breast cancer; metastasis; carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigen 19-9; carbohydrate antigen 125; carbohydrate antigen 15-3; tissue peptide-specific antigens

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率位居全球第 2 位,在中国不同地区差异很大,并以每年 2%~8% 的速度递增^[1]。随着人们健康意识的提高、医学检测方法的改进和综合治疗的应用,近年来乳腺癌的病死率有所下降。虽然乳腺癌的诊治水平在不断提高,但仍然有约 30% 的早期乳腺癌进展为转移性乳腺癌(MBC),肿瘤转移严重影响了患者的生活质量,是乳腺癌死亡的主要原因^[2]。目前,影像学 and 病理学检查是判断肿瘤转移的主要方法,不适合作为早期 MBC 的筛查方法,反之,肿瘤标志物在许多恶性肿瘤的诊断、监测和预后中发挥重要作用^[3]。血清肿瘤标志物能反映人体动态变化情况,可多次检测,目前已广泛应用于转移性疾病的诊断和监测。理想的肿瘤标志物应具有高灵敏度和高特异度,血清水平与肿瘤大小、是否转移、恶性程度呈正相关,且临床上易于监测^[4]。目前,大多数研究集中在癌胚抗原(CEA)和糖类抗原(CA)15-3 在 MBC 诊断中的作用,本文回顾性分析了多种血清肿瘤标志物,如 CEA、CA19-9、CA125、CA15-3、组织多肽特异性抗原(TPS)的变化,探讨单项或多项肿瘤标志物联合检测在 MBC 的诊断或预后中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月陆军军医大学第一附属医院收治的乳腺癌患者 120 例作为研究对象,以 60 例 MBC 患者作为观察组,60 例无转移乳腺癌患者作为对照组。两组患者均为女性,主要病理类型:浸润性导管癌 81 例,占 67.5%;浸润性小叶癌 18 例,占 15.0%;黏液癌 10 例,占 8.3%;髓样癌 5 例,占 4.2%;其他类型 6 例,占 5.0%。骨、肺、肝是 MBC 的三大主要转移部位,分别为:32 例(53.3%)、16 例(26.7%)、8 例(13.3%),其他转移部位 4 例(6.7%)。观察组患者年龄 32~76 岁,平均(59.6±11.6)岁;对照组患者年龄 26~71 岁,平均(53.3±9.8)岁。所有患者临床资料完整,均经影像学检查和病理学检查诊断证实。纳入标准:所有患者手术后病理检查诊断为乳腺癌,临床资料完整,对照组术前全身骨扫描、穿刺无复发转移病变;观察组均

为术后复发,经骨扫描或影像学检查证实转移到其他部位。排除标准:非手术治疗患者,临床资料不完整,术后未复查,合并严重心、脑、血管疾病和其他恶性肿瘤患者。两组患者年龄、性别等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经陆军军医大学第一附属医院伦理委员会评审通过,所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 检查方法 两组患者均采集早晨空腹静脉血约 3 mL,放置半小时后室温下离心(3 000 r/min)10 min 后取上层血清检测血清肿瘤标志物。采用电化学发光免疫法测定血清肿瘤标志物 CA125、CEA、CA15-3、CA19-9 水平,仪器为罗氏公司 Elecs Ys-2010,试剂盒采用罗氏诊断试剂盒;TPS 采用酶联免疫吸附试验检测,试剂盒由 IDL 生物试剂公司生产,均严格按厂家说明书操作。统计两组患者各项肿瘤标志物水平,正常参考值分别为:CA125 < 35 U/mL,CEA < 5 ng/mL,CA15-3 < 25 U/mL,CA19-9 < 35 U/mL,TPS < 120 U/L。检测结果超过正常参考值上限,即可判断为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐的两独立样本比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,两组间率的比较采用 χ^2 检验。所有单项或联合检测标志物的灵敏度、特异度等比较采用 χ^2 检验;通过绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)计算各项检测指标的 ROC 曲线下面积(AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 5 项血清肿瘤标志物水平比较 观察组血清 CEA、CA19-9、CA125、CA15-3、TPS 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者 5 项血清肿瘤标志物阳性率比较 观察组血清 CEA、CA19-9、CA125、CA15-3、TPS 阳性率分别为 58.3%、36.7%、25.0%、45.0%、50.0%,均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者 5 项血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CEA(ng/mL)	CA19-9(U/mL)	CA125(U/mL)	CA15-3(U/mL)	TPS(U/L)
对照组	60	4.11±2.65	29.37±11.74	26.07±7.83	18.38±8.52	110.10±18.53
观察组	60	6.73±3.09	35.17±11.06	34.62±11.33	26.86±9.02	132.98±29.62
t		-4.979	-2.786	-4.807	-5.296	-5.071
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 两组患者 5 项血清肿瘤标志物阳性率比较[n(%)]

组别	n	CEA	CA19-9	CA125	CA15-3	TPS
对照组	60	10(16.7)	11(18.3)	3(5.0)	5(8.3)	6(10.0)
观察组	60	35(58.3)	22(36.7)	15(25.0)	27(45.0)	30(50.0)
χ^2		22.222	5.057	9.412	20.625	22.857
P		<0.001	0.025	0.002	<0.001	<0.001

2.3 血清 5 项肿瘤标志物对 MBC 诊断效能的 ROC 曲线分析 为了更好地评价肿瘤标志物在 MBC 患者中的诊断价值,绘制 ROC 曲线,计算 AUC 进行分析,结果见表 3、图 1、图 2。在 MBC 诊断中,采用单项肿瘤标志物检测时,AUC 最高为 CEA(AUC=0.813),AUC 最低为 CA125(AUC=0.674);CEA 灵敏度最高,CA125 特异度最高,分别为 58.3%和 95.0%;CEA 约登指数最高,CA19-9 最低,分别为 41.7%和 18.4%。2 项肿瘤标志物联合应用于 MBC 诊断时,AUC 最高为 CEA+TPS(AUC=0.841),最低为 CEA+CA15-3(AUC=0.802);CEA、TPS 联合诊断的灵敏度最高,CEA、CA125 联合诊断的特异度最高,分别为 78.5%和 88.3%;约登指数最高的是 CEA+TPS 组合,最低的是 CEA+CA19-9 组合,分别为 62.5%和 54.7%。肿瘤标志物联合检测的灵敏度和特异度均高于单项检测。

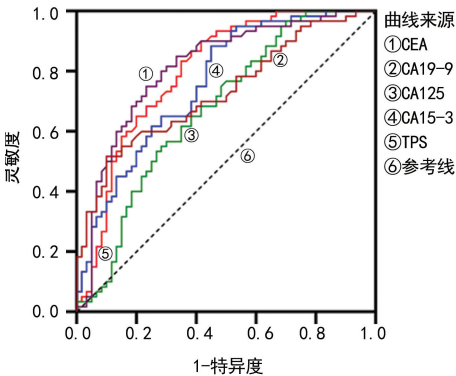


图 1 单项肿瘤标志物检测在 MBC 诊断中的 ROC 曲线

表 3 血清 5 项肿瘤标志物对 MBC 的诊断效能

肿瘤标志物	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数 (%)	P	95%CI
CEA	0.813	58.3	83.4	41.7	<0.001	0.719~0.880
CA19-9	0.729	36.7	81.7	18.4	<0.001	0.676~0.846

续表 3 血清 5 项肿瘤标志物对 MBC 的诊断效能

肿瘤标志物	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数 (%)	P	95%CI
CA125	0.674	25.0	95.0	20.0	<0.001	0.577~0.771
CA15-3	0.761	45.0	91.7	36.7	0.001	0.734~0.892
TPS	0.799	50.0	90.0	40.0	<0.001	0.639~0.819
CEA+CA19-9	0.828	76.7	78.0	54.7	<0.001	0.721~0.882
CEA+CA125	0.803	73.3	88.3	61.6	<0.001	0.753~0.904
CEA+CA15-3	0.802	71.7	87.0	58.7	<0.001	0.768~0.914
CEA+TPS	0.841	78.5	84.0	62.5	<0.001	0.724~0.881

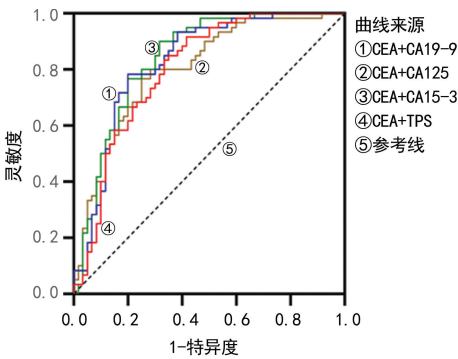


图 2 2 项肿瘤标志物联合检测在 MBC 诊断中的 ROC 曲线

3 讨论

乳腺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,其发病率居女性恶性肿瘤的首位^[5]。乳腺癌常见的治疗方式以手术治疗为主,化疗、放疗、激素治疗为辅,虽然疗效明显,但仍有部分患者转移或复发。据报道,乳腺癌术后局部复发率较高,达 35%以上^[6]。目前,乳腺癌随访管理指南建议将常规乳腺 X 线胸片和体格检查作为基本随访,而有症状的患者建议行骨扫描、CT、MR 等进一步检查^[7],但这些检查方法的灵敏度和实效性较差,早期转移肿瘤 X 线片难以发现微小病灶,而当临床症状和影像学表现较明显时,肿瘤分期已较晚,往往错过了最佳治疗时机^[8]。因此,较早建立合适的方法,准确监测和诊断乳腺癌转移对患者的治疗有重要意义。

目前已发现多种肿瘤标志物,如 CEA、CA15-3、甲胎蛋白、前列腺特异性抗原、人绒毛膜促性腺激素、鼠源性免疫球蛋白 G1 等,为预测肿瘤的复发和转移

提供了帮助。CEA 和 CA15-3 是检测乳腺癌比较常见的肿瘤标志物,已广泛应用于乳腺癌的诊断、治疗和预后监测^[9]。既往研究表明,CA15-3 作为诊断 MBC 的肿瘤标志物优于 CEA,CA15-3 在肿瘤细胞中高度表达,在有转移病灶患者中其阳性率明显升高,更能预示疾病的进展程度^[10]。TPS 是一种利用组织多肽抗原特异性表位的新标志物,是组织角蛋白 18 抗体识别的片段,其血清水平的高低反映肿瘤细胞在体内分裂和增殖强弱的情况,与肿瘤细胞增殖和侵袭活性相关,而与肿瘤组织的病理类型无关,能够辅助预测多种癌症的预后和治疗效果。CEA 是一种糖蛋白,是目前临床应用最广泛的肿瘤标志物之一,存在于胃肠道肿瘤和乳腺癌中,缺乏特异性,目前多用于监测乳腺癌的复发转移和判断治疗效果。CA125 最早发现于乳腺癌细胞中,在乳腺癌患者血清中的阳性表达率较高,且随癌细胞转移到其他部位而升高。CA19-9 是细胞膜上的糖脂质,在乳腺癌、胃癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤中表达水平均升高,术后很快下降,复发时又迅速升高,是早期筛查恶性肿瘤的辅助指标^[11]。单项肿瘤标志物的特异度较高,但灵敏度较低,在 MBC 中检测意义不大。本文通过 CAE、CA19-9、CA125、CA15-3 和 TPS 联合检测发现,在观察组与对照组中,其水平和阳性率有明显差异。ROC 曲线分析结果显示,单项标志物检测的 AUC 为 0.674~0.813,联合检测的 AUC 为 0.802~0.841,联合检测的约登指数和灵敏度均升高,特异度下降不明显,说明联合检测优于单项检测,能提高 MBC 的诊断效能。

血清肿瘤标志物检测有助于在亚临床阶段评估肿瘤的转移过程,评估转移癌患者对治疗的反应,且联合应用能提高监测 MBC 的灵敏度。本研究中单项检测 TPS 时,诊断灵敏度为 50.0%,特异度为 90.0%。2 项肿瘤标志物联合检测时,CEA 联合 TPS 诊断的灵敏度最高,为 78.5%,CEA 联合 CA125 的特异度最高,为 88.3%,CEA 联合 TPS 的约登指数最高,为 62.5%,由此提示 TPS 可以作为判断肿瘤增殖和侵袭活性的辅助标志物,比 CEA 和 CA15-3 更适合作为乳腺癌转移的监测指标。DI GIOIA 等^[12]研究表明,CA125、CEA 和 CA15-3 联合检测诊断 MBC 能使灵敏度提高 25.9%。SVOBODOVA 等^[13]则建议,在 MBC 治疗和随访过程中,CA15-3 应与 TPS 联合检测,以评估其疗效。因此作者认为,联合检测 CAE、CA19-9、CA125、CA15-3 和 TPS 在 MBC 患者随访和治疗中值得推荐。

除了传统的预后因素(如肿瘤大小、肿瘤分级、淋巴结转移状态)外,血清肿瘤标志物在乳腺癌患者的预后监测中也有重要意义^[14]。乳腺癌最常转移至腋窝、骨、肺、肝等部位,肿瘤标志物水平与肿瘤负荷(如

肿瘤体积大小、淋巴结转移和分期)之间存在相关性^[15]。CA15-3 和 TPS 在乳腺癌肝转移中的阳性率高于其他转移部位;骨转移患者中 CEA 和 CA15-3 的阳性率高于其他转移部位。血清肿瘤标志物水平变化比影像学检查诊断更灵敏,因此,推荐多种标志物联合检测,根据其一项或几项指标的异常升高,可推测肿瘤是否已发生转移或更可能转移到哪些部位,有利于后期进行相关检查和治疗^[16]。

4 结 论

肿瘤标志物作为临床监测和随访患者的一般指标,其优点是检测成本较低,减少了患者使用放射诊断方法(如 CT、PET CT、MRI 等),具有微创、取样量少、易于实施、简便快捷等优点,适合个人或大量人群筛查。但肿瘤标志物容易受客观因素(如使用药物、个体差异、设备精确性等)影响,并且本研究中病例数相对较少,限制了对单项肿瘤标志物的统计评估,不能对 MBC 患者预后的肿瘤标志物的重要性进行多因素分析。目前,肿瘤标志物作为术前和术后的常规检查,在优化乳腺癌患者的治疗方案和随访中发挥重要作用,期待随着临床检验新技术、新检测指标不断涌现,将有更多准确性、灵敏度更高的肿瘤标志物为临床服务。

参考文献

[1] 詹红泉. CEA、CA153、CA125、CA199、CYFRA21-1 联合检测乳腺癌的诊断价值[J]. 浙江临床医学,2016,18(3): 555-556.

[2] KUCERA R, TOPOLCAN O, FIALA O, et al. The Role of TPS and TPA in the diagnostics of distant metastases [J]. Anticancer Res, 2016, 36(2): 773-777.

[3] DAI D, CHEN B, TANG H, et al. Nomograms for predicting the prognostic value of pretherapeutic CA15-3 and CEA serum levels in TNBC patients [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161902.

[4] NICOLINI A, FERRARI P, FULCERI F, et al. An individual reference limit for early diagnosis of metastatic breast cancer during postoperative follow-up [J]. Biomark Med, 2015, 9(4): 307-317.

[5] YERUSHALMI R, TYLDESLEY S, KENNECKE H, et al. Tumor markers in metastatic breast cancer subtypes: frequency of elevation and correlation with outcome [J]. Ann Oncol, 2012, 23(2): 338-345.

[6] GHADGE M S, NAIK P P, TIWARI B P, et al. A comparative study of bone scan findings and serum levels of tumor marker CA15-3 in patients with breast carcinoma [J]. Indian J Clin Biochem, 2012, 27(1): 97-99.

[7] KHATCHERESSIAN J L, HURLEY P, BANTUG E, et al. Breast cancer follow-up and management after Primary treatment: American society of clinical oncology(下转第 2603 页)

[3] 刘珊珊,董健.脑白质疏松与脑卒中相关性肺炎的相关性[J].中国老年学杂志,2019,39(18):4412-4415.

[4] LIU D D,CHU S F,CHEN C,et al. Research progress in stroke-induced immunodepression syndrome (SIDS) and stroke-associated pneumonia (SAP) [J]. *Neurochem Int*, 2018,114(1):42-54.

[5] 石彦杰,郑惠,郑春雷,等.卒中相关性肺炎病原菌分布特征及其与免疫系统功能变化的关系[J].中国病原生物学杂志,2017,12(2):178-181.

[6] NAM K W,KIM T J,LEE J S,et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts stroke-associated pneumonia [J]. *Stroke*,2018,49(8):1886-1892.

[7] INANLI I,AYDIN M,CALISKAN A M,et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammatory markers in different states of bipolar disorder[J]. *Nord J Psychiatry*,2019,73(6):372-379.

[8] 丁勇,王飞,徐婷婷,等.脑出血评分对原发性脑出血患者发生卒中相关性肺炎的预测价值[J].中国脑血管病杂志,2018,15(2):73-76.

[9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.

[10] CRAIG J S,KISHORE A K,VAIL A,et al. Recommendations of the consensus group on stroke associated pneumonia[J]. *Internat J Cerebrovascular Dis*, 2016, 24 (2): 97-102.

[11] YU A Y X,ROGERS E,WANG M,et al. Population-based study of home-time by stroke type and correlation with modified rankin score[J]. *Neurology*,2017,89(19):1970-1976.

[12] 封萍,廖谷清,贺承健.中性粒细胞与淋巴细胞比值对脑卒中相关性肺炎的预测价值[J].中国现代医学杂志,2017,27(15):97-102.

[13] YANG W M,WANG X Z,ZHANG W H,et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are 2 new inflammatory markers associated with pulmonary involvement and disease activity in patients with dermatomyositis[J]. *Clin Chim Acta*,2017,465(1):11-16.

[14] 丁新苑,童宣霞,方传勤.中性粒细胞/淋巴细胞比值预测卒中相关性肺炎[J].国际脑血管病杂志,2017,25(11):979-983.

[15] JIALAL G,ADAMS-HUET B,JIALAL I,et al. Both the platelet count and the platelet:lymphocyte ratio are not increased in nascent metabolic syndrome[J]. *Platelets*, 2019,30(8):1057-1058.

[16] FEST J,RUITER R,IKRAM M A,et al. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the rotterdam study: a population-based prospective cohort study[J]. *Sci Rep*,2018,8(1):10566.

[17] ZIV-BARAN T,SHENHAR-TSARFATY S,ETZ-HADAR I,et al. The ability of the wide range CRP assay to classify individuals with low grade inflammation into cardiovascular risk groups[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 471 (1):185-190.

[18] LI Y J,YAO K,LU M X,et al. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio: a novel inflammation-based prognostic indicator in osteosarcoma[J]. *Oncotargets Ther*,2017,10(1):5255-5261.

[19] 黄兰花,李少杰,邹莹. CRP/ALB 比值对成人重症肺炎临床预后的评估价值[J].临床肺科杂志,2018,23(8):1442-1446.

(收稿日期:2020-02-02 修回日期:2020-06-25)

(上接第 2598 页)

clinical practice guideline update[J]. *Clin Oncol*,2013,31(7):961-965.

[8] 黄宏鑑,叶芳丽,欧武英.4 种血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的临床意义[J].国际检验医学杂志,2017,38(8):2060-2064.

[9] 沈林.5 种血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的临床价值[J].国际检验医学杂志,2014,35(18):2531-2532.

[10] HARA M,SATO M,TAKAHASHI H,et al. Carcinoembryonic antigen elevation in post-hepatectomy patients with colorectal cancer liver metastasis indicates recurrence with high accuracy [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013,60(128):1935-1939.

[11] 许建林,黄颖,梁晓燕,等.血清肿瘤标志物和乳腺钼靶在乳腺癌诊断中的应用价值[J].标记免疫分析与临床,2015,8(9):890-892.

[12] DI GIOIA D,BLANKENBURG I,NAGEL D,et al. Tumor markers in the early detection of tumor recurrence in breast cancer patients:CA 125,CYFRA 21-1,HER2 shed antigen,LDH and CRP in combination with CEA and CA 15-3[J]. *Clin Chim Acta*,2016,461:1-7.

[13] SVOBODOVA S,KUCERA R,FIALA O,et al. CEA, CA15-3, and TPS as prognostic factors in the follow-up monitoring of patients after radical surgery for breast cancer[J]. *Anticancer Res*,2018,38(1):465-469.

[14] 刘苑欢,魏荣兴,邱群芳,等.联合检测 CA15-3、CA125、CEA 对乳腺癌临床诊断价值探讨[J].实用癌症杂志,2014,29(4):406-408.

[15] LEE J S,PARK S,PARK J M,et al. Elevated levels of preoperative CA15-3 and CEA serum levels have independently poor prognostic significance in breast cancer [J]. *Ann Oncol*,2013,24(5):1225-1231.

[16] 傅丽敏,程雪,张小薇.血清肿瘤标记物癌胚抗原、CA153 和 CA125 检测对乳腺癌的临床诊断价值[J].检验医学,2016,54(20):104-107.

(收稿日期:2020-02-06 修回日期:2020-06-25)