

基于超声和癌症指标构建乳腺癌术后生存列线图

吴歆¹, 梁博²

(1. 南通大学附属医院 医学超声科, 江苏 南通, 226001;

2. 江苏省南通市第一人民医院 医学超声科, 江苏 南通, 226000)

摘要:目的 探讨乳腺癌患者无进展生存期(PFS)的预后因素,构建并验证基于临床病理特征、术前癌症指标及超声图像特征的预后列线图模型。**方法** 回顾性分析2011年11月—2015年12月南通大学附属医院经手术治疗的260例乳腺癌患者的临床病理特征、术前癌症指标及超声资料,通过Cox风险比例模型逐步确定乳腺癌患者PFS的独立预后因素,建立预测模型并进行内部验证。**结果** 多因素Cox风险比例分析结果显示,肿块最大径、淋巴结转移、雌激素受体(ER)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原153(CA153)及生长方向是PFS的独立预测因素($P < 0.05$)。根据以上指标构建列线图预测模型,验证结果表明,5年PFS的受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积为0.844,一致性指数为0.793(95%CI为0.736~0.850),其3、5年校正曲线接近参考线,显示出良好的一致性。**结论** 本研究构建了综合乳腺癌患者临床病理特征、术前癌症指标及超声图像特征的预后预测列线图模型,为乳腺癌患者提供可视化的生存评估。

关键词: 乳腺癌; 超声; 预后; 列线图模型; 无进展生存期; 临床病理特征

中图分类号: R 737.9; R 445.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)23-062-07 DOI: 10.7619/jcmp.20213928

Construction of a postoperative survival nomogram for breast cancer based on ultrasound and cancer indicators

WU Xin¹, LIANG Bo²

(1. Department of Medical Ultrasound, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226001;

2. Department of Medical Ultrasound, Nantong City First People's Hospital of Jiangsu Province, Nantong, Jiangsu, 226000)

Abstract: Objective To investigate the prognostic factors of progression free survival (PFS) in patients with breast cancer, and to construct and validate prognosis nomogram model based on clinicopathological features, preoperative cancer indicators and ultrasound features. **Methods** Clinicopathological features, preoperative cancer indicators and ultrasound data of 260 breast cancer patients in the Affiliated Hospital of Nantong University from November 2011 to December 2015 after surgical treatment were analyzed retrospectively, and the Cox risk model was used to gradually determine the independent prognostic factors of PFS in breast cancer patients. A prediction model was established and conducted with internal validation. **Results** The results of multivariate Cox analysis showed that the largest diameter of tumor, lymph node metastasis, estrogen receptor (ER), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 153 (CA153) and growth direction were the independent predictors of PFS ($P < 0.05$). A nomogram model was established based on the above indicators, and the validation results showed that the area under the curve of the receiver operating characteristic (ROC) curve for 5-year PFS was 0.844, and the C-index was 0.793 (95% CI, 0.736 to 0.850), and the 3- and 5-year calibration curves of the nomogram was close to the reference line and showed a good consistency. **Conclusion** In this study, we construct a prognostic prediction nomogram model that combines the clinicopathological features, preoperative cancer markers and ultrasonographic features to provide a visual survival assessment for breast cancer patients.

Key words: breast cancer; ultrasound; prognosis; nomogram model; progression free survival; clinicopathological features

乳腺癌是女性常见的癌症类型,也是继肺癌后导致女性癌症死亡的重要原因^[1]。外科手术、放疗和化疗等能够提高乳腺癌患者的生存率,但乳腺癌是异质性很大的肿瘤,综合治疗后仍有部分患者会复发及转移^[2]。目前,乳腺癌多采用影像学筛查和免疫组织化学(IHC)进行诊断。IHC可表征肿瘤组织中细胞内抗原的表达,在预后和治疗决策中起着关键作用^[3]。但IHC也存在局限性,例如采样和分析不确定性等问题。与钼靶和磁共振成像(MRI)相比,乳腺超声具有价格低、无辐射、耐受性好等优点,以非侵入性方式捕获肿瘤特征^[4]。研究^[5]表明,术前癌症指标结合其他指标有助于预测乳腺癌患者的预后。本研究将临床病理特征、术前癌症指标及超声图像特征相结合,建立列线图模型并评估其效能,以提高对乳腺癌患者无进展生存期(PFS)的个性化预测价值,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2011 年 11 月—2015 年 12 月在南通大学附属医院接受手术治疗的 260 例女性乳腺癌患者的临床资料。纳入标准:①经病理证实原发肿瘤为乳腺癌者;②接受过术前超声检查者;③接受过术前癌症指标检查者。排除标准:①接受任何新辅助治疗者;②合并恶性肿瘤或既往有恶性肿瘤病史者。

1.2 临床病理特征

本研究通过电子化病历记录了所有患者的临床病理特征,包括诊断时的年龄、病灶象限、组织分级、病理类型、脉管浸润、TNM 分期、淋巴结转移、肿块最大径、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、Ki-67 以及人类表皮生长因子受体 2(HER-2)。肿块最大径以 2 cm 作为阈值,依据是《美国癌症联合委员会 TNM 分期(第 8 版)》中原发肿瘤(T)分期标准;Ki-67 的表达是以 14% 作为分界值,依据是《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊断指南 2020 版》结合本院实验室实际情况。

1.3 癌症指标

采集患者静脉血 3 mL 并分离血清。本研究采用美国雅培 ARCHITECT I2000S 全自动化学发光仪测定癌症指标,包括癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 153(CA153)。试剂盒均为仪器配套试剂,

由各公司提供。

1.4 超声特征

超声检查应用 Vision Preirus (HITACHI, 日本)和 ACUSON Sequoia 512 (SIEMENS, 美国)彩色多普勒超声仪和线阵变频探头(4~14 MHz),获取二维图像并存储图像相关信息,包括乳腺肿块的形态、生长方向、边界、边缘、后方回声、内部钙化、声晕以及内部回声,采用美国放射学会-乳腺影像报告和数据系统(ACR BI-RADS[®] Atlas)第 4 版及第 5 版进行分析。

1.5 随访和预后评估

本研究通过电话咨询、医保记录以及最近的医疗记录收集癌症患者生存信息和随访数据,每例患者至少随访 5 年。PFS 的定义是从手术到疾病进展或患者因任何原因死亡的时间。

1.6 统计学分析

采用 X-tile 软件(3.6.1 版,耶鲁大学,美国),通过 Log-rank χ^2 统计数据中的最小 P 值来确定连续性变量的最佳分界点,从而将其转换为分类变量。本研究选取的截断值:CEA 为 2.1 ng/mL, CA199 为 5.1 U/mL, CA125 为 7.0 U/mL, CA153 为 18.7 U/mL。采用 SPSS 26.0 统计软件及 R4.0.4 统计软件分析数据,计数资料均以 $n(\%)$ 表示;通过单因素 Cox 比例危险回归模型评估患者的预后以确定相关的独立预测因素,并对独立预后因素绘制 Kaplan-Meier 曲线,并通过 Log-rank 检验进一步验证。以多因素 Cox 比例危险回归模型进一步筛选出独立影响因素,建立最终的列线图模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线确定其曲线下面积(AUC)。通过有放回的自抽样 1 000 次的 Bootstrap 方法进一步计算一致性指数(C-index)以量化评价列线图的分辨性能,并绘制列线图的 3 年及 5 年的校准曲线,评估理想预测值与实际预测值之间的精准度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征、癌症指标及超声征象与预后的单因素 Cox 回归分析

截至最后随访日期,260 例乳腺癌患者中共计 61 例(23.4%)发生疾病进展事件。单因素 Cox 回归模型分析结果显示,脉管浸润、肿块最大径、淋巴结转移、TNM 分期以及 ER 与 PFS 具有相关性($P < 0.05$),见表 1。乳腺癌患者癌症指标

与 PFS 的单因素 Cox 回归分析结果表明, CEA ($P = 0.035$)、CA125 ($P = 0.008$) 和 CA153 ($P = 0.001$) 水平升高者的预后更差, 见表 2。超声参数与乳腺癌患者 PFS 的单因素 Cox 回归分析结果显示, 生长方向是 PFS 的预后因素 ($P < 0.001$), 见表 3。各项参数与预后有关的 Kaplan-Meier 生存曲线, 见图 1。

2.2 乳腺癌患者 PFS 的多因素 Cox 回归分析

乳腺癌患者 PFS 的多因素 Cox 回归分析表明, 肿块最大径 ($HR = 2.468$, 95% CI 为 1.358 ~ 4.488, $P = 0.003$)、淋巴结转移 ($HR = 1.828$, 95% CI 为 1.005 ~ 3.323, $P = 0.048$)、ER ($HR = 2.096$, 95% CI 为 1.187 ~ 3.700, $P = 0.011$)、CA125 ($HR = 2.245$, 95% CI 为 1.043 ~ 4.830, $P = 0.039$)、CA153 ($HR = 2.093$, 95% CI 为 1.111 ~ 3.943, $P = 0.022$) 以及生长方向 ($HR = 5.124$, 95% CI 为 2.885 ~ 9.100, $P < 0.01$) 是其

独立预后因素。基于独立预后因素绘制乳腺癌患者 5 年 PFS 的 ROC 曲线下面积为 0.844, 见图 2。

2.3 预测列线图模型的建立及验证

根据肿块最大径、淋巴结转移、ER、CA125、CA153 及生长方向 6 个指标建立 PFS 列线图预测模型, 对应的 3、5、10 年疾病无进展生存率分别为 0.90 ~ 0.99、0.80 ~ 0.99、0.70 ~ 0.99, 其 C-index 为 0.793 (95% CI 为 0.736 ~ 0.850)。该模型 3、5 年的校准曲线在理想预测值和实际预测值之间拟合度良好, 显示出较好的一致性。见图 3。

3 讨论

乳腺癌是目前全球范围内女性发病率最高的癌症, 且呈逐年升高趋势^[1]。临床阶段和分子分型是影响治疗决策和预测乳腺癌预后的主要因素, 但这种分类不能满足特定亚组的医学需求, 因此迫切需要额外的生物标记物来指导治疗和评估

表 1 乳腺癌患者临床病理参数与 5 年 PFS 的单因素 Cox 回归分析

临床病理参数	否 ($n=199$)		是 ($n=61$)		P	
	n	比率/%	n	比率/%		
年龄	≤55 岁	101	50.8	29	47.5	0.770
	>55 岁	98	49.2	32	52.5	
病灶象限	内上	39	19.6	12	19.7	0.886
	内下	15	7.5	4	6.6	
	中央	35	17.6	9	14.8	
	外下	22	11.1	10	16.3	
	外上	88	44.2	26	42.6	
组织分级	I ~ II 级	113	56.8	35	57.4	0.551
	III 级	69	34.7	25	41.0	
	NA	17	8.5	1	1.6	
病理类型	浸润性导管癌	160	80.4	53	86.9	0.255
	其他类型	39	19.6	8	13.1	
脉管浸润	否	180	90.5	49	80.3	0.035
	是	19	9.5	12	19.7	
肿块最大径	≤2 cm	109	54.8	16	26.2	<0.001
	>2 cm	90	45.2	45	72.8	
淋巴结转移	否	123	61.8	20	32.8	<0.001
	是	76	38.2	41	67.2	
TNM 分期	0 ~ II 期	160	80.4	37	60.7	0.001
	III 期	39	19.6	24	39.3	
ER	阴性	52	26.1	24	39.3	0.037
	阳性	147	73.9	37	60.7	
PR	阴性	73	36.7	28	45.9	0.197
	阳性	126	63.3	33	54.1	
HER-2	阴性	139	11.6	36	59.0	0.060
	阳性	37	69.8	18	29.5	
	NA	23	18.6	7	11.5	
Ki-67	≤14	35	17.6	5	8.2	0.083
	>14	164	82.4	56	91.8	

表 2 乳腺癌患者癌症指标与 5 年 PFS 的单因素 Cox 回归分析

癌症指标参数	否 ($n=199$)		是 ($n=61$)		P	
	n	比率/%	n	比率/%		
CEA	≤ 2.1 ng/mL	130	65.3	31	50.8	0.035
	> 2.1 ng/mL	60	30.2	27	44.3	
	NA	9	4.5	3	4.9	
CA199	≤ 5.1 U/mL	84	42.2	20	32.8	0.186
	> 5.1 U/mL	103	51.8	37	60.6	
	NA	12	6.0	4	6.6	
CA125	≤ 7.0 U/mL	62	31.2	8	13.1	0.008
	> 7.0 U/mL	127	63.8	49	80.3	
	NA	10	5.0	4	6.6	
CA153	≤ 18.7 U/mL	179	89.9	44	72.1	0.001
	> 18.7 U/mL	17	8.6	15	24.6	
	NA	3	1.5	2	3.3	

CEA: 癌胚抗原; CA: 糖类抗原; NA: 缺失数据。

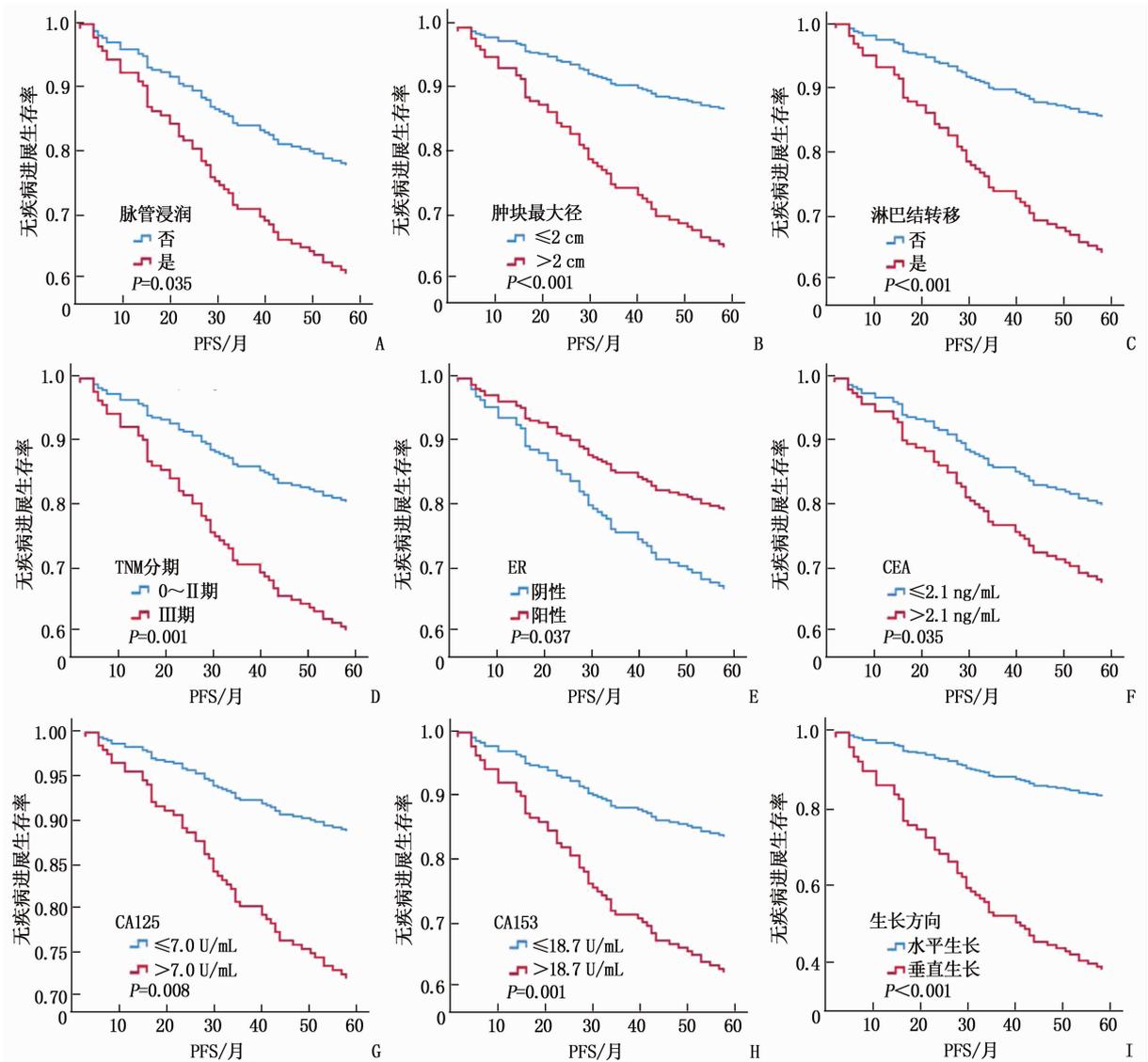
表 3 乳腺癌患者超声参数与 PFS 的单因素 Cox 回归分析

超声参数	否 ($n=199$)		是 ($n=61$)		P	
	n	比率/%	n	比率/%		
形态	规则	18	9.0	2	3.3	0.152
	欠规则	181	91.0	59	96.7	
生长方向	平行	188	94.5	38	62.3	< 0.001
	垂直	11	5.5	23	37.7	
边界	清晰	64	32.2	15	24.6	0.235
	模糊	135	67.8	46	75.4	
边缘	光滑/分叶	21	10.6	10	16.4	0.206
	成角/毛刺	178	89.4	51	83.6	
后方回声	不变	99	49.8	27	44.3	0.650
	增强	47	23.6	14	22.9	
	衰减	53	26.6	20	32.8	
钙化	无	89	44.7	27	44.3	0.952
	有	110	55.3	34	55.7	
声晕	无	153	76.9	49	80.3	0.578
	有	46	23.1	12	19.7	
内部回声	高回声/等回声	11	5.5	3	4.9	0.899
	低回声	183	92.0	56	91.8	
	极低回声	5	2.5	2	3.3	

预后^[6]。研究^[7]认为,肿块直径越大、淋巴结发生转移、组织分级越高以及脉管浸润与乳腺癌患者的不良预后密切相关。此外,ER 通常被认为是乳腺癌的保护性受体,其阳性表达代表预后较好^[8],这与本研究结果一致。其他被认为与预后有关的因素如组织分级、HER-2,在本研究中并未显示与 PFS 有显著相关性,这可能是部分患者的临床病理资料缺失造成的统计误差所致,需要进一步扩大样本量研究分析。此外,PR 也未显示与 PFS 有显著相关性,可能是本研究只统计了乳腺癌患者的 PFS,未能进一步统计特异性生存期,导致了部分病理数据与预后之间的统计学偏

差。SHAO Y 等^[9]分析乳腺癌患者预后的单因素指标,结果显示 ER、PR 与无复发生存期无显著差异,但与总体生存期有相关性。

乳腺癌中的血清肿瘤标志物如 CEA 和 CA153,已被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于乳腺癌肿瘤监测^[10]。CA153 是乳腺癌的代表性肿瘤标志物,是 Mucin-1 基因家族的产物^[11]。研究^[12-13]发现,在大多数具有远处转移的乳腺癌患者中发现血清 CA153 水平升高,并认为其与不良预后高度相关。本研究选取 CA153 的截断值为 18.7 U/mL。IBCSG 试验^[14]收集了 CA153 截断值,但目前尚无明确的结论,其他研究



A: 基于脉管浸润的 PFS 生存曲线; B: 基于肿块最大径的 PFS 生存曲线 C: 基于淋巴结转移的 PFS 生存曲线;
 D: 基于 TNM 分期的 PFS 生存曲线; E: 基于 ER 的 PFS 生存曲线; F: 基于 CEA 的 PFS 生存曲线;
 G: 基于 CA125 的 PFS 生存曲线; H: 基于 CA153 的 PFS 生存曲线; I: 基于生长方向的 PFS 生存曲线。

图 1 基于 PFS 的乳腺癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线

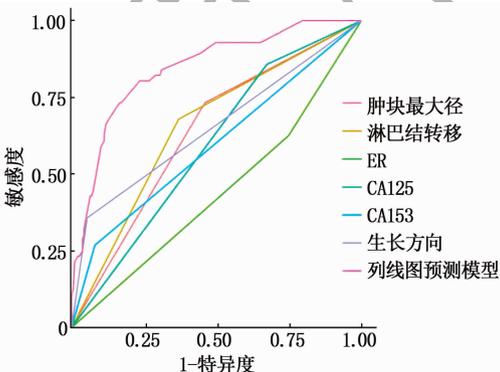
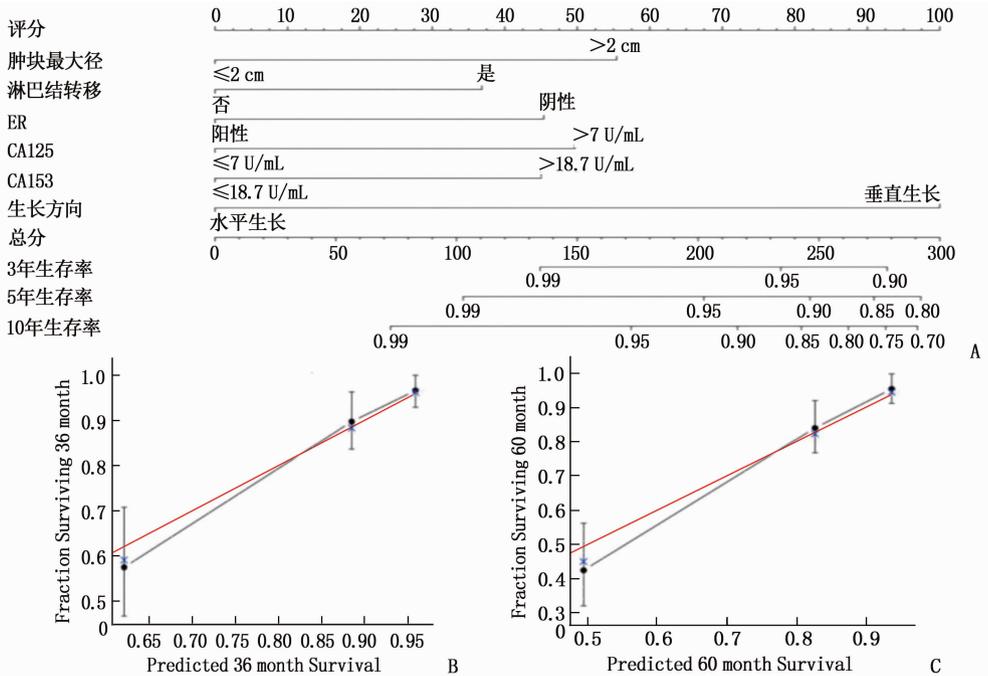


图 2 基于乳腺癌术后 PFS 独立预后因素的 ROC 曲线 (列线图预测模型 AUC=0.844)

CA125 是 MUC16 基因的产物,在卵巢癌和乳腺癌中过表达,从而促进肿瘤的生长、转移和侵袭^[15]。然而,目前 CA125 对乳腺癌的确切影响仍不明确。研究^[16]报道, CA125 可监测乳腺癌患者的复发转移,并且似乎可以在病程中提供预测性信息。本研究表明,乳腺癌患者术前 CA125 及 CA153 高表达预示着肿瘤复发转移更早和生存周期更短。

超声是临床最常用于评价乳腺肿块的影像学方法之一,有研究^[17-18]表明超声能够有效反映乳腺癌肿瘤生长情况并鉴别良恶性,是一种预测潜在复发转移风险的方法,但目前还缺乏系统性的研究分析。本研究中,相比于无进展患者,发生疾病进展的患者肿块在声像图上更倾向于表现为垂

的临界值范围为 22 ~ 60 U/mL。MUC16 是卵巢癌及乳腺癌中多种细胞生存通路的关键调控因子,



A: 联合肿块最大径、淋巴结转移、ER、CA125、CA153 和生长方向预测乳腺癌术后 3、5、10 年 PFS 的列线图;
 B: 乳腺癌术后 3 年 PFS 的校准曲线; C: 乳腺癌术后 5 年的 PFS 校准曲线。B、C 图中黑色实线代表实际预测模型,
 红色线代表理想预测模型; 垂直虚线代表 95% 置信区间。

图 3 乳腺癌患者术后 3 年、5 年及 10 年 PFS 列线图预测模型及校准曲线

直生长 ($HR = 5.124$, 95% CI 为 2.885 ~ 9.100, $P < 0.01$), 这可能与垂直方向生长的乳腺肿瘤增殖活性和攻击性更强有关^[19-20]。WANG H 等^[21]研究发现, 肿块生长方向与三阴性乳腺癌患者的 RFS ($HR = 3.24$, 95% CI 为 1.66 ~ 6.31, $P = 0.001$) 及 BCSS ($HR = 7.03$, 95% CI 为 3.20 ~ 15.44, $P < 0.01$) 密切相关。GUO Q 等^[22]报道, 高危患者更容易在超声图像上呈现出垂直生长、边缘成角、较高的 CDFI 分级。乳腺肿块呈垂直生长这一影像学特征表明癌细胞突破正常乳腺组织水平生长, 从而侵犯周围正常乳腺组织, 肿块的侵袭能力和迁移能力更强, 患者转移和复发的风险也随之增高^[23]。

本研究提出的综合列线图预测模型可以减少混杂因素的影响, 本研究中列线图预测模型的 AUC 为 0.844, 显著高于其他单一因素的 AUC, 说明综合预测效率优于其他单独预测方法。本研究的优势: 可视化列线图模型中综合了临床病理特征、术前癌症指标及术前超声图像特征等各个方面, 该模型不仅具有较高的临床应用性能, 各项指标也具有较高的经济价值, 而且内部验证一致性较高, C-index 为 0.793 (95% CI 为 0.736 ~ 0.850)。本研究的局限性: 本研究为回顾性、单中心研究, 可能导致研究人群基本特征不可避免

地存在偏倚; 本研究总体样本量相对较小。

综上所述, 本研究确定肿块最大径、淋巴结转移、ER、CA125、CA153 和生长方向是乳腺癌患者 PFS 的独立预后因素, 并建立相关的列线图预测模型, 为乳腺癌患者生存评估、辅助治疗和术后长期管理提供参考。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer Statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] 赵港美, 章立楠. 乳腺癌患者术后复发转移的危险因素 logistic 回归分析 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(5): 1147-1149.
- [3] CIMINO-MATHEWS A. Novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls [J]. Mod Pathol, 2021, 34(suppl 1): 62-77.
- [4] GUO Y, HU Y, QIAO M, *et al.* Radiomics analysis on ultrasound for prediction of biologic behavior in breast invasive ductal carcinoma [J]. Clin Breast Cancer, 2018, 18(3): e335-e344.
- [5] DI GIOIA D, DRESSE M, MAYR D, *et al.* Serum HER2 in combination with CA 15-3 as a parameter for prognosis in patients with early breast cancer [J]. Clin Chim Acta, 2015, 440: 16-22.
- [6] MELICHAR B. Laboratory medicine and medical oncology: the tale of two Cinderellas [J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(1): 99-112.
- [7] NGUYEN D, YU J, REINHOLD W C, *et al.* Association of

- independent prognostic factors and treatment modality with survival and recurrence outcomes in breast cancer [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(7): e207213.
- [8] TANG J N, CUI Q X, ZHANG D, *et al.* An estrogen receptor (ER)-related signature in predicting prognosis of ER-positive breast cancer following endocrine treatment [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 4980-4990.
- [9] SHAO Y, SUN X, HE Y, *et al.* Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133830.
- [10] UEHARA M, KINOSHITA T, HOJO T, *et al.* Long-term prognostic study of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3) in breast cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2008, 13(5): 447-451.
- [11] XU F, LIU F, ZHAO H, *et al.* Prognostic significance of mucin antigen MUC1 in various human epithelial cancers: a meta-analysis [J]. *Medicine: Baltimore*, 2015, 94(50): e2286.
- [12] LI J, LIU L, FENG Z, *et al.* Tumor markers CA15-3, CA125, CEA and breast cancer survival by molecular subtype: a cohort study [J]. *Breast Cancer*, 2020, 27(4): 621-630.
- [13] ZHANG J Y, WEI Q, DONG D, *et al.* The role of TPS, CA125, CA15-3 and CEA in prediction of distant metastasis of breast cancer [J]. *Clin Chimica Acta*, 2021, 523: 19-25.
- [14] LI X, DAI D, CHEN B, *et al.* Prognostic values of preoperative serum CEA and CA125 levels and nomograms for young breast cancer patients [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 8789-8800.
- [15] REINARTZ S, FAILER S, SCHUELL T, *et al.* CA125 (MUC16) gene silencing suppresses growth properties of ovarian and breast cancer cells [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(10): 1558-1569.
- [16] ZHAO S, MEI Y, WANG J, *et al.* Different levels of CEA, CA153 and CA125 in milk and benign and malignant nipple discharge [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157639.
- [17] 朱琳, 郑燕, 薛剑桥, 等. 常规超声联合超声造影对乳腺囊实性复合肿块良恶性的鉴别诊断价值 [J]. *中华医学超声杂志: 电子版*, 2020, 17(12): 1162-1167.
- [18] PAN B, YAO R, ZHU Q L, *et al.* Clinicopathological characteristics and long-term prognosis of screening detected non-palpable breast cancer by ultrasound in hospital-based Chinese population (2001-2014) [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47): 76840-76851.
- [19] CHAE E Y, MOON W K, KIM H H, *et al.* Association between ultrasound features and the 21-gene recurrence score assays in patients with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, invasive breast cancer [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158461.
- [20] DIALANI V, GAUR S, MEHTA T S, *et al.* Prediction of low versus high recurrence scores in estrogen receptor-positive, lymph node-negative invasive breast cancer on the basis of radiologic-pathologic features: comparison with oncotype DX test recurrence scores [J]. *Radiology*, 2016, 280(2): 370-378.
- [21] WANG H, ZHAN W, CHEN W, *et al.* Sonography with vertical orientation feature predicts worse disease outcome in triple negative breast cancer [J]. *Breast*, 2020, 49: 33-40.
- [22] GUO Q, ZHANG L, DI Z, *et al.* Assessing Risk Category of Breast Cancer by Ultrasound Imaging Characteristics [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(4): 815-824.
- [23] 杨韵贤, 李世梅, 姚继祎, 等. 美国癌症联合委员会第八版乳腺癌预后分期 I-III 期与肿物 BI-RADS 分类超声特征的关系 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(22): 3140-3143.

(本文编辑: 梁琥)

(上接第 61 面)

- [14] AKBAR A, YIANGOU Y, FACER P, *et al.* Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain [J]. *Gut*, 2008, 57(7): 923-929.
- [15] HAN W, WANG Z, LU X, *et al.* Protease activated receptor 4 status of mast cells in post infectious irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(2): 113-9, e82.
- [16] FOND G, LOUNDOU A, HAMDANI N, *et al.* Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2014, 264(8): 651-660.
- [17] JANSSENS K A, ZIJLEMA W L, JOUSTRA M L, *et al.* Mood and anxiety disorders in chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and irritable bowel syndrome: results from the LifeLines cohort study [J]. *Psychosom Med*, 2015, 77(4): 449-457.
- [18] KOVÁCS Z, KOVÁCS F. Depressive and anxiety symptoms, coping strategies in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease [J]. *Psychiatr Hung*, 2007, 22(3): 212-221.
- [19] 吴寒, 张振玉. 肠易激综合征东西方指南对比解读 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28(9): 961-967.
- [20] (明)张介宾, 孙玉信, 朱平生主校. 景岳全书 [M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2006: 1.
- [21] 黄翌, 赵长鹰. 肠易激综合征从情志论治探讨 [J]. *山东中医杂志*, 2004, 23(10): 579-581.
- [22] 李聪. 痛泻要方对内脏高敏性肠易激综合征大鼠模型作用及机制 [J]. *创伤与急危重病医学*, 2019, 7(2): 109-111, 117.
- [23] 孙羽中, 潘伟娟, 陈富丽, 等. 痛泻要方对肠易激综合征肝郁脾虚证大鼠中枢神经系统 SERT 的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(6): 1408-1411.
- [24] 高耀, 李肖, 周玉枝, 等. 代谢组学在逍遥散抗抑郁药理研究中的应用 [J]. *中草药*, 2019, 50(14): 3453-3460.
- [25] 王海燕, 邓素萍, 陈奕霞. 四逆散合痛泻要方加味对腹泻型肠易激综合征患者血清 IL-1 β 及 IL-8 水平的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2015, 22(5): 487-488.
- [26] 岳竹君, 李冬华, 白霞. 肠易激综合征模型大鼠不同脑区核团 c-fos 的蛋白表达 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(4): 857-858.
- [27] 周晓凤, 王晓妍, 曹志群. 基于脑-肠轴探析肠易激综合征发病机制 [J]. *山东中医药大学学报*, 2021, 45(1): 68-71.

(本文编辑: 梁琥)