

基于数据挖掘和网络药理学探讨宋爱莉教授
治疗肉芽肿性小叶性乳腺炎的经验

许继升¹, 宋爱莉², 王 静¹, 陈翰翰², 李静蔚²

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南, 250014;
2. 山东中医药大学附属医院 乳腺甲状腺外科, 山东 济南, 250014)

摘要: **目的** 基于数据挖掘及网络药理学方法探讨宋爱莉教授治疗肉芽肿性小叶性乳腺炎(GLM)的用药规律及核心药对作用机制。**方法** 收集2021年6月—2022年6月山东省中医药大学附属医院宋爱莉教授门诊及住院诊治的GLM患者服用的中药处方。通过中医传承辅助平台挖掘相关用药规律,并利用网络药理学分析核心药对的作用机制。**结果** 共有248首中药处方纳入本研究,金银花-连翘药对为宋爱莉教授治疗本病的核心药对;金银花-连翘药对的重要活性成分有槲皮素、木犀草素、汉黄芩素等;金银花-连翘药对作用于GLM的关键靶点有肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、CXC趋化因子配体8(CXCL8)、趋化因子配体2(CCL2)等;药对活性成分调控的主要信号通路有白细胞介素-17(IL-17)信号通路、Toll样受体信号通路、TNF信号通路等。**结论** 宋爱莉教授辨证多从阳证论治GLM,以化痰散瘀、透脓解毒、益气养血为核心治法,金银花-连翘为核心药对,其可能通过调控IL-17信号通路、Toll样受体信号通路、TNF信号通路发挥治疗GLM的效果。

关键词: 肉芽肿性小叶性乳腺炎; 宋爱莉教授; 用药规律; 数据挖掘; 网络药理学; 中医药。

中图分类号: R 655; R 261 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2023)05-049-06 **DOI:** 10.7619/jcmp.20222860

Experience of professor Song Aili in the
treatment of granulomatous lobular mastitis based on
data mining and network pharmacology

XU Jisheng¹, SONG Aili², WANG Jing¹, CHEN Hanhan², LI Jingwei²

(1. the First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, 250014; 2. Department of Breast Gland and Thyroid Gland Surgery, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, 250014)

Abstract: **Objective** To explore the medication rules of professor Song Aili in treating granulomatous lobular mastitis (GLM) and the mechanism of core herbal pairs based on data mining and network pharmacology methods. **Methods** From June 2021 to June 2022, the traditional Chinese medicine prescriptions taken by GLM patients treated by Professor Song Aili in the outpatient and inpatient departments of the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine were collected. Relevant medication rules were explored through the TCM inheritance auxiliary platform, and the mechanism of core herbal pairs was analyzed by network pharmacology. **Results** A total of 248 traditional Chinese medicine prescriptions were included in this study, and the herbal pair of Jinyinhua (*Ionicerae japonicae flos*) with Lianqiao (*forsythiae fructus*) was the core herbal pair used by professor Song Aili for treatment of this disease; the important active ingredients of the herbal pair of Jinyinhua with Lianqiao were quercetin, luteolin and wogonin; the key targets of the herbal pair of Jinyinhua with Lianqiao on GLM were tumor necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), CXC chemokine ligand 8 (CXCL8), chemokine ligand 2 (CCL2) and etc.; the main signal

pathways regulated by active ingredients of herbal pair included interleukin - 17 (IL - 17) signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, TNF signaling pathway and etc. **Conclusion** Professor Song Aili mainly treat GLM from Yang syndrome based on syndrome differentiation. Removal of phlegm and blood stasis, permeation of sepsis and detoxification, and nourishment of qi and blood are regarded as the core therapeutic method, and Jinyinhua with Lianqiao as core herbal pair that may obtain therapeutic effect on GLM by regulating IL-17 signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway and TNF signaling pathway.

Key words: granulomatous lobular mastitis; professor Song Aili; medication rules; data mining; network pharmacology; traditional Chinese medicine

肉芽肿性小叶性乳腺炎 (GLM) 是以乳腺小叶为中心肉芽肿形成为主要特征的慢性炎症性疾病,其主要临床表现为乳房肿块、脓肿,溃后迁延难愈,易形成瘻管^[1]。中医对 GLM 未有明确记载,根据其临床表现可归属于“疮疡”“乳痈”等范畴,证型多分为肿块期、脓肿期及溃后期^[2-3]。近年来 GLM 的发病率逐年上升,严重影响患者的身心健康和生活质量^[4]。临床上常用的治疗方法包括类固醇激素治疗、免疫抑制剂治疗、泌乳素抑制治疗、抗生素治疗、手术治疗等^[5],但效果均不理想,副作用明显且复发率高^[6]。

中医药治疗 GLM 疗效确切,能显著提高患者生活质量^[7-8]。宋爱莉教授是山东中医药大学博士研究生导师、第 5 批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师、山东省名老中医,其从事乳腺疾病临床工作 40 余载,在中医药防治乳腺疾病方面经验丰富^[9-10]。本研究纳入宋爱莉教授治疗 GLM 中药处方,运用数据挖掘方法分析宋爱莉教授治疗 GLM 的用药规律,运用网络药理学分析核心药对的作用机制,为中医药防治 GLM 提供思路,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 处方来源

收集 2021 年 6 月—2022 年 6 月山东省中医药大学附属医院宋爱莉教授门诊及住院诊治的 GLM 患者服用的中药处方共计 248 首。

1.2 诊断标准

参照 2016 年中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组发布的《非哺乳期乳腺炎诊治专家共识》^[11] 中的诊断标准。

1.3 纳入标准及排除标准

纳入标准:首先是 GLM 的确诊患者,其次为治疗期间服用宋爱莉教授所开中药处方。排除标

准:中药处方记录不完全者。

1.4 数据规范化

将处方中的中药名称参考 2020 版《中华人民共和国药典》^[12] 对所录入方剂涉及到的中药名称进行规范统一,以确保系统进行数据分析时的准确性。

1.5 数据挖掘

将 248 首中药处方录入中医传承辅助系统软件 (V2.5),建立有关宋爱莉教授治疗 GLM 的数据库。对方处方中的药物、性味、归经等进行频次分析,运用关联规则分析并筛选出处方中关联性最强的核心药对。

1.6 核心药对的网络药理学分析

以数据挖掘分析中的核心药对为研究对象,利用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP),设置口服生物利用度 (OB) ≥30% 和类药性 (DL) ≥0.18,检索核心药对活性成分及靶点。应用 UniProt 数据库获取靶点标准基因名称。以“Granulomatous lobular mastitis”作为关键词,通过 GeneCards 数据库及 OMIM 数据库检索 GLM 疾病靶点基因,并与核心药对靶点取交集,筛选出核心药对与 GLM 的共同作用靶点。将交集靶点基因导入到 Cytoscape 软件,构建核心药对治疗 GLM 活性成分-靶点的网络图。将交集靶点上传至 STRING 数据库中建立蛋白质互作 (PPI) 网络图,获取蛋白间的相互作用关系,并利用 Cytoscape 软件进行可视化分析。应用 DAVID 数据库对交集靶点进行基因本体论 (GO)、京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。

2 结果

2.1 宋爱莉教授治疗 GLM 的处方数据挖掘

高频用药频次分析显示,录入的 248 首中药处方中用药频次 >90 次的有 17 味,见表 1。用药

性味及归经统计显示,所用中药的药性分布以寒性最多,药味分布以苦味、甘味最多,归经分布依次多于肺、肝、胃经,见图1。基于关联规则的组方规律分析显示,设置支持度为149(约为整体数据的60%)、置信度为0.9时,金银花-连翘药对在所有药对中的支持度最高,金银花-连翘药对为宋爱莉教授治疗本病的最常用药对。药物组合的关联规则见表2。

表1 高频用药频次分析(频次>90次)

排序	中药名称	频次/次	排序	中药名称	频次/次
1	连翘	221	10	桔梗	125
2	金银花	217	11	陈皮	123
3	黄芪	198	12	夏枯草	118
4	蒲公英	189	13	茯苓	113
5	当归	179	14	浙贝母	113
6	甘草	179	15	天花粉	106
7	皂角刺	133	16	白芷	101
8	赤芍	133	17	丹参	95
9	瓜蒌	128			

表2 药物组合的关联规则分析(支持度>0.6、置信度>0.9)

排序	关联规则	支持度	置信度
1	金银花→连翘	0.86	0.99
2	连翘→金银花	0.86	0.97
3	蒲公英→连翘	0.70	0.92
4	蒲公英→金银花	0.70	0.92
5	金银花、黄芪→连翘	0.69	0.99
6	连翘、蒲公英→金银花	0.69	0.98
7	金银花、蒲公英→连翘	0.69	0.98
8	连翘、黄芪→金银花	0.69	0.96
9	金银花、当归→连翘	0.62	1.00
10	金银花、甘草→连翘	0.62	0.98
11	连翘、当归→金银花	0.62	0.97
12	连翘、甘草→金银花	0.62	0.96

2.2 核心药对的作用机制

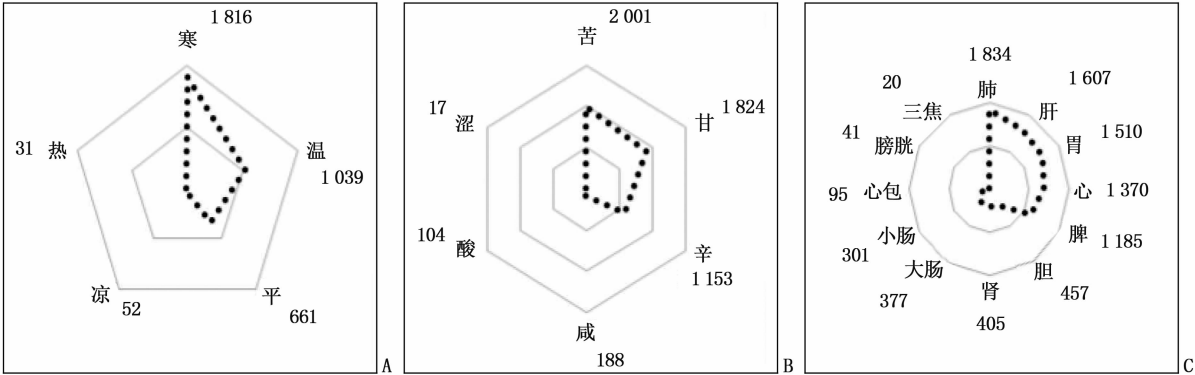
2.2.1 金银花-连翘与GLM共有靶点的筛选:以

OB≥30%、DL≥0.18为筛选条件,筛得金银花-连翘的活性化合物均为23个,其中4个活性化合物为二者所共有,删除重复项后得到金银花-连翘药对活性成分42个。42个活性成分中,有10个无对应的靶点,其余32个活性成分共得靶点647个,经UniPort数据库检索删除重复后得到234个有效靶基因。通过GeneCards和OMIM数据库检索去重后得到GLM相关疾病靶点76个。将234个金银花-连翘药对的作用靶点与76个GLM疾病靶点取交集,运用韦恩图软件映射,共获得金银花-连翘药对与GLM共有靶点17个,见图2。

2.2.2 金银花-连翘治疗GLM活性成分-靶点网络图:将金银花-连翘活性成分与17个共有作用靶点导入Cytoscape软件,化合物MOL000098(槲皮素)的靶点最多,为13个;MOL000006(木犀草素)、MOL000173(汉黄芩素)均为5个;推测这3个化合物可能是金银花-连翘治疗GLM的核心成分,见图3。

2.2.3 PPI网络分析:将获得的金银花-连翘药对与GLM疾病共同靶点导入STRING数据库中,获得蛋白间相互关系,并利用Cytoscape软件进行可视化分析,颜色越深代表该节点连线数(Degree值)越大,提示其蛋白间关系越密切,其为关键靶点的可能性越高。Degree值排名前5位的是肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1β(IL-1β)、CXC趋化因子配体8(CXCL8)、趋化因子配体2(CCL2),推测这些靶点可能是金银花-连翘药对治疗GLM的主要靶点,见图4。

2.2.4 GO富集:利用DAVID数据库对交集靶点进行GO分析,得到生物过程135个,细胞组分6个,分子功能11个,各项前5位的结果见图5。



A: 药性频次分布; B: 药味频次分布; C: 用药归经频次分布。

图1 用药性味及归经统计图

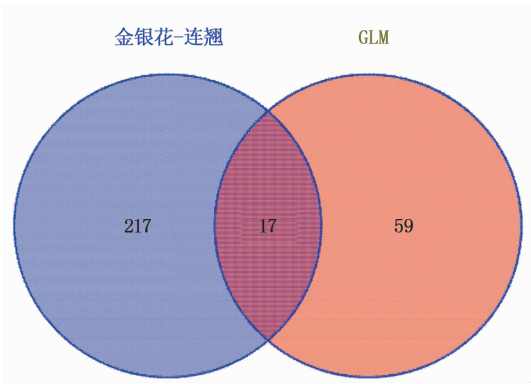


图 2 金银花-连翘有效成分与 GLM 靶点交集韦恩图

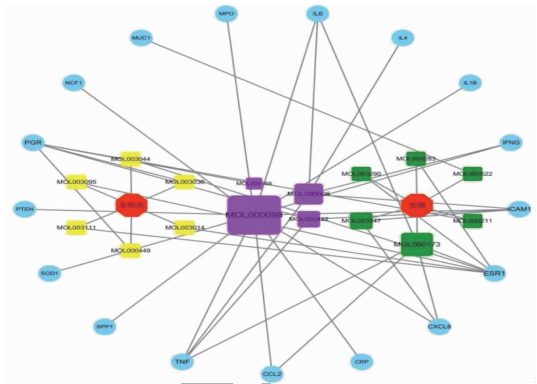


图 3 金银花-连翘治疗 GLM 活性成分-靶点网络图

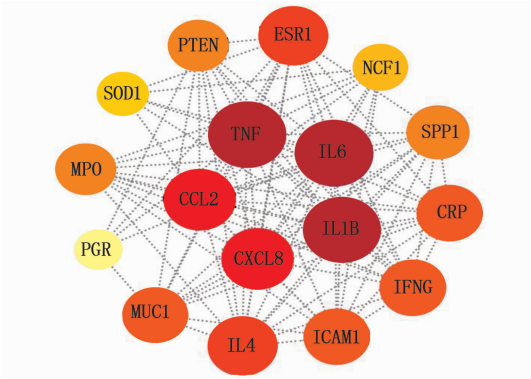


图 4 金银花-连翘与 GLM 重叠靶基因的 PPI 网络图

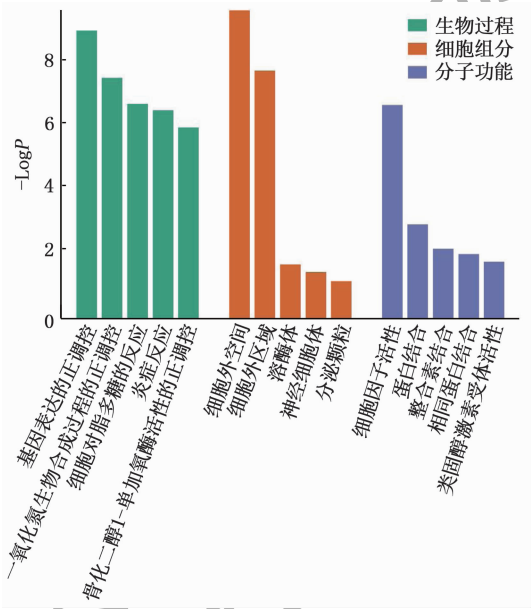


图 5 GO 富集分析

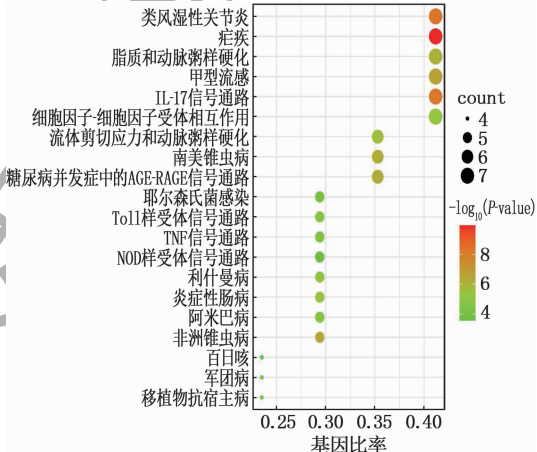


图 6 KEGG 信号通路富集分析

3 结 论

3.1 高频用药、性味及归经分析

宋爱莉教授认为 GLM 病变初期以情志不舒、外力碰撞为因；肿块期痰浊、瘀血交阻，因“不通则痛”而见局部肿块、肿胀、疼痛等特点；脓肿期以郁久化热、热盛肉腐而见脓肿形成为核心；溃后期以正虚邪恋、气血亏虚而见迁延难愈、反复发作作为特点；宋爱莉教授临证多采用分期论治 GLM。本研究高频用药按其功效可大致分为 5 个大类(C1 ~ C5)，C1 化痰祛湿药如瓜蒌、陈皮、茯苓、浙贝母、天花粉，C2 活血散瘀药如赤芍、丹参，C3 清热解毒药如连翘、金银花、蒲公英、夏枯草，C4 透脓外出药如皂角刺、桔梗、白芷，C5 益气养血药如黄芪、当归、甘草。本研究总结宋爱莉教授的核心治法为化痰散瘀、透脓解毒、益气养血，具体分期论治时，肿块期以消为贵，多选用化痰祛湿、活血散瘀之品以达到散结消肿、肿消痛减的目的；脓肿期以托为法，多选用清热解毒、透脓外出之品以达到脓随毒泄的目的；溃后期以补为宜，多选用益气养血之品以达到扶正驱邪、去腐生

2.2.5 KEGG 富集分析：利用 DAVID 数据库对交集靶点进行 KEGG 富集分析，得到 58 条通路，前 20 位的结果见图 6。分析发现金银花-连翘治疗 GLM 主要涉及白细胞介素-17(IL-17) 信号通路、Toll 样受体信号通路、TNF 信号通路等。

新之效。

从阴阳辨证角度来看,宋爱莉教授认为 GLM 大部分时期的辨证属阳证,肿块期时多为突发乳房肿块,伴局部皮肤焮红灼热、肿痛,均为阳证表现;脓肿期高肿红热,局部成脓,为热盛肉腐而成脓毒,亦属阳证表现;溃破后部分患者常出现新发病灶;故四气中使用最多为寒性药。五味中使用最多为苦性药,苦味药“能泄”是指清热泻火,缓解乳房红肿疼痛的症状;“能燥”指燥湿化痰,使痰湿从内而化,缓解局部肿胀症状;“能坚”指泻火存阴,以防阴虚火旺。使用频次第 2 位的是甘味药,甘味药“能补”是指一方面可防过用寒凉之药而耗伤脾阳,另一方面可补虚扶正,达到扶正祛邪的目的;“能和”是指调和诸药;“能缓”是指缓急止痛,缓解乳房局部疼痛的症状^[13]。乳头所属为肝经,乳房所循为胃经,明代陈实功《外科正宗》^[14]曰:“夫乳病者,乳房阳明胃经所司,乳头厥阴肝经所属,乳子之母,不能调养,以致胃汁浊而壅滞为脓。又有忧郁伤肝,肝气滞而结肿”,提示肝经、胃经与本病的发生密切相关。《外证医案汇编》曰:“治乳症,不出一气字定之矣”,肝升于左,肺藏于右,提示肝升肺降对维持机体气机升降具有重要作用^[15]。宋爱莉教授治疗 GLM 用药多归肺、肝、胃经。

3.2 核心药对分析

本研究运用关联规则的数据挖掘方法,得到支持度最高的核心药对为金银花-连翘药对。金银花味甘,性寒,归肺、心、胃经;连翘味苦,性微寒,归肺、心、小肠经;二者均具有清热解毒、散结消肿的功效^[16]。《疡医大全》提出“妇人乳有十二穰”的概念,“穰”即为乳络。宋爱莉教授结合 GLM 表现出来的乳腺小叶肉芽肿性改变,认为 GLM 的发病与痰、瘀等有形之邪阻塞乳络密切相关,结合 GLM 病程长、反复发作的特点,认为本病符合“久病入络”的基本特征。明代叶天士提出“久病在络,气血皆窒,当辛香缓”的观点以及“络以辛为泄”的治法。宋爱莉教授常运用“辛味通络”法治疗 GLM,临证多选用连翘、金银花等辛凉之品,以透邪外出、散结消肿。

3.3 机制初步探讨

本研究通过网络药理学平台研究金银花-连翘药对治疗 GLM 的潜在作用机制,结果表明,金银花-连翘药对治疗 GLM 中的重要活性成分有 MOL000098(槲皮素)、MOL000006(木犀草素)、

MOL000173(汉黄芩素)等。槲皮素具有调节机体免疫功能、抗炎、抗氧化以及修复损伤等多种生物活性^[17-18];木犀草素具有抑菌、抗氧化、抑制炎症反应等多种药理活性^[19-20];汉黄芩素具有抑制炎症反应、调控机体免疫功能等多种药理学活性^[21-22]。PPI 网络结果表明,金银花-连翘药对干预 GLM 作用的主要靶点为 TNF、IL-6、IL-1 β 、CXCL8、CCL2。GO 及 KEGG 富集分析亦证实,金银花-连翘药对能够调控如炎症反应、细胞因子活性、类固醇激素受体活性等相关生物学过程,通过调控 IL-17 信号通路、Toll 样受体信号通路、TNF 信号通路等治疗 GLM。IL-17 信号通路及 TNF 信号通路可介导 IL、TNF 等多种细胞因子的表达,在机体慢性炎症性疾病及自身免疫疾病的发生发展过程中发挥着重要的调控作用^[23-24]。Toll 样受体可以通过复杂的分子途径调节机体细胞免疫、体液免疫及慢性炎症反应,是机体自身免疫功能调节的重要组成部分^[25],这与目前认为的 GLM 发病机制与炎症反应、自身免疫性密切相关的观点相吻合^[26]。

综上所述,宋爱莉教授辨证多从阳证论治 GLM,以化痰散瘀、透脓解毒、益气养血为核心治法,金银花-连翘为核心药对,其可能通过调控 IL-17 信号通路、Toll 样受体信号通路、TNF 信号通路发挥治疗 GLM 的效果。

参考文献

[1] 李林,陈翰翰,孙小慧,等. 中医治疗肉芽肿性乳腺炎研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(8): 139 - 142.

[2] 张育兰,黄磊,王金昌,等. 中西医结合治疗肉芽肿性乳腺炎临证思路探讨[J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42(12): 91 - 93.

[3] 张晓清,卞卫和. 辨证分期内外合治肉芽肿性乳腺炎临证思路摘要[J]. 江苏中医药, 2018, 50(5): 43 - 45.

[4] 张超杰,胡金辉,赵希. 肉芽肿性小叶性乳腺炎诊治湖南专家共识(2021 版)[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(11): 1257 - 1273.

[5] 兰柳逸,冯秦玉,周瑞,等. 肉芽肿性小叶性乳腺炎研究进展[J]. 医学新知, 2021, 31(3): 186 - 196.

[6] 朱惠,钱军明. 肉芽肿性小叶性乳腺炎的治疗[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(9): 166 - 168.

[7] 丁小兵. 病灶单纯切除及保守抗菌药物治疗肉芽肿性乳腺炎的疗效及对血清白介素-2、白介素-4 水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(21): 5290 - 5291.

[8] 王蕾,刘晓雁. 肉芽肿性小叶性乳腺炎中西医研究进展[J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2017, 11(5): 305 - 309.

[9] 朱晴,刘晓菲,王楠,等. 宋爱莉教授治疗肉芽肿性乳腺

炎经验拾要[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(3): 87-89.

[10] 李静蔚, 王蕾, 谢瑞, 等. 宋爱莉辨治妊娠期肉芽肿性乳腺炎经验总结[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(11): 1389-1391.

[11] 周飞, 刘璐, 余之刚. 非哺乳期乳腺炎诊治专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(7): 755-758.

[12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部 2020 年版精)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1-10.

[13] 刘春媛, 刘晓菲, 孙颖, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨透脓散以 IL-6 为核心的免疫炎症调控干预肉芽肿性乳腺炎的机制及验证研究[J]. 中医药信息, 2023, 40(1): 43-51.

[14] 张嘉轩, 曾一. 从《外科正宗》痈疽思想论治肉芽肿性小叶性乳腺炎[J]. 四川中医, 2022, 40(3): 40-42.

[15] 王婷, 王永悦, 王鸿林, 等. 中医药治疗肉芽肿性乳腺炎疗效的 Meta 分析[J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(14): 114-118.

[16] 热孜亚·萨吾尔, 孙磊平, 耿金珠, 等. 中药配合病灶切除缝合手术治疗肉芽肿小叶性乳腺炎的临床研究[J/OL]. 辽宁中医杂志, 2022-08-17. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20220816.1525.148.html>.

[17] 司丽君, 王雪, 王林林, 等. 槲皮素的抗炎免疫及部分机制研究[J]. 中国医药导报, 2021, 18(27): 26-29, 34.

[18] 柯昌虎, 朱雪松, 朱军, 等. 槲皮素抗乳腺癌作用机制的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(16): 1420-1425.

[19] 施建丰, 王书侠, 曹萌, 等. 木犀草素对 BMDM 极性及炎症因子表达的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(23): 3568-3573.

[20] 胡泽香, 佟雷, 耿艳萌, 等. 木犀草素的药理活性及其制剂研究进展[J]. 中医临床研究, 2022, 14(10): 141-145.

[21] 石美玲, 王月洁, 胡朝阳, 等. HPLC 法同时测定苈石利咽口服液中 8 种成分及其镇咳、抗炎活性研究[J]. 中成药, 2022, 44(3): 712-717.

[22] 吴绮丽, 袁晓峰, 陈静柔, 等. 汉黄芩素诱导中性粒细胞凋亡保护免疫性肝损伤[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(12): 1512-1516, 1640.

[23] LI X X, BECHARA R, ZHAO J J, *et al.* IL-17 receptor-based signaling and implications for disease[J]. Nat Immunol, 2019, 20(12): 1594-1602.

[24] KALLIOLIAS G D, IVASHKIV I B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(1): 49-62.

[25] DUAN T H, DU Y, XING C S, *et al.* Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity[J]. Front Immunol, 2022, 13: 812774.

[26] 张萌. 肉芽肿性小叶性乳腺炎中西医研究进展[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(24): 4431-4433.

(本文编辑: 梁琥)

(上接第 25 面)

[5] VALDORA F, HOUSAMI N, ROSSI F, *et al.* Rapid review: radiomics and breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 169(2): 217-229.

[6] 中华医学会影像技术分会, 中华医学会放射学分会. 乳腺影像检查技术专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2016, 50(8): 561-565.

[7] YEO S K, GUAN J L. Breast cancer: multiple subtypes within a tumor[J]. Trends Cancer, 2017, 3(11): 753-760.

[8] KATSURA C, OGUNMWONYI I, KANKAM H K, *et al.* Breast cancer: presentation, investigation and management[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2022, 83(2): 1-7.

[9] 张晖, 单春辉, 王勇. 磁共振动态对比增强及扩散加权成像技术在诊断和预估乳腺癌复发中的价值[J]. 磁共振成像, 2017, 8(11): 827-833.

[10] 马佳琪, 梁秀芬, 戴强, 等. 乳腺微小病变的 X 线及 MRI 对比研究[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(8): 1274-1279.

[11] 郑爱秋, 魏建南, 杨勇, 等. 缺乏核素示踪的早期乳腺癌前哨淋巴结活检方法临床研究[J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2018, 19(4): 474-477.

[12] 杜欣, 余建群, 周隼. 核磁共振弥散加权成像联合血清肿瘤标志物检测在乳腺癌诊断中的应用[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(3): 98-101.

[13] 杨培, 常晓丹, 付蛟慧, 等. DCE-MRI 参考区域模型联合 DWI 对 luminal 型乳腺癌的应用研究[J]. 放射学实践, 2018, 33(7): 688-693.

[14] 连鹏, 张秋芳, 王利. 动态对比增强磁共振成像及扩散加权成像在乳腺癌术前诊断中的应用[J]. 实用放射学杂志, 2019, 35(10): 1599-1602.

[15] 翟战胜, 李正, 任继鹏, 等. DCE-MRI 定量参数联合 DWI 在评估乳腺癌新辅助化疗疗效的临床研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(10): 68-71.

[16] 王玲红, 颜廷波. DWI 联合 DCE-MRI 在乳腺癌诊断和疗效评估的应用价值[J]. 江苏医药, 2020, 46(5): 513-516.

[17] 张庆, 庄治国, 耿小川, 等. 乳腺 MRI 影像组学模型对小乳腺癌诊断效能的研究[J]. 中华放射学杂志, 2020, 54(8): 774-780.

[18] 朱振峰, 汤静远, 常冬霞, 等. 基于 GBDT 的商品分配层次化预测模型[J]. 北京交通大学学报, 2018, 42(2): 9-13, 45.

[19] 张寒. DWI 联合 DCE 的影像组学在乳腺癌诊断及分子分型预测价值研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2019.

[20] 徐丽娜, 唐竹晓, 李双标, 等. 基于 DWI 和 DCE-MRI 的影像特征对四种不同分子亚型乳腺癌的诊断价值探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(1): 116-120.

[21] PINKER K, MOY L, SUTTON E, *et al.* Diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient mapping for breast cancer detection as a stand-alone parameter: comparison with dynamic contrast-enhanced and multiparametric magnetic resonance imaging[J]. Invest Radiol, 2018, 53(10): 587-595.

[22] 赵文芮, 许茂盛, 王世威, 等. DCE-MRI 及 DWI 影像特征对乳腺癌病理组织学分级及 Ki-67 表达的预测研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2019, 38(2): 176-183.

(本文编辑: 陆文娟)