

与乳腺癌相关的肿瘤标志物研究进展

涂 强 覃 键

柳州市人民医院 广西柳州 545006

〔摘要〕乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，为继肺癌之后的第 2 位女性肿瘤相关死因。由于肿瘤标志物在临床上对肿瘤的早期发现，肿瘤普查、筛查，肿瘤的诊断、鉴别诊断与分期，肿瘤患者手术、化疗、放疗疗效监测，肿瘤复发的指标，肿瘤的预后判断，寻找不知来源的转移肿瘤的原发灶有重要意义。本文就与乳腺癌诊断相关的肿瘤标志物研究进展予以综述。

〔关键词〕乳腺癌；肿瘤标志物

〔中图分类号〕R737.9 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165 (2020) 05-220-04

Tumor markers associated with breast cancer diagnosis are reviewed

TuQiang QinJian (Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, China)

〔Abstract〕Breast cancer is the most common malignant tumor for women, Women is second only to lung cancer related death. As a result of tumor markers in early detection of tumor, clinical tumor census, screening, diagnosis, differential diagnosis and staging of the tumor and the tumor patients with surgery, chemotherapy, radiation therapy, therapeutic effect monitoring, indicators of tumor recurrence, tumor prognosis judgement, looking for the transfer of unknown origin tumor primary tumors has important significance. In this paper, the progress of tumor markers associated with the diagnosis of breast cancer were reviewed.

〔Key words〕Breast cancer; Tumor marker

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，亦是乳腺外科的常见病之一。据美国癌症协会 (American Cancer Society) 发表在影响因子最高的杂志 CA CANCER J CLIN 上报告预估，2014 年乳腺癌新发病例数约 232670 例，4 万人死于乳腺癌。一般认为钼靶摄片是影像学最有效检出乳腺癌的方法，乳腺癌的诊断和分期则需由病理切片确定，手术及化疗是其主要治疗方法。尽管多种筛查、治疗手段相继被应用于乳腺癌，其仍为继肺癌之后的第 2 位女性肿瘤相关死因^[1]。高效的肿瘤标志物可以用于指导乳腺癌的预防筛查、治疗，对于乳腺癌的及时发现和合理治疗具有一定意义。现将近年乳腺癌肿瘤标志物检测的研究进展综述如下。

1 临床上常用的乳腺癌血清肿瘤标志物

1.1 癌胚抗原 (CEA)：癌胚抗原 (CEA) 是一种与细胞膜相关的糖蛋白，主要存在于胚胎组织，但在某些正常组织中也能查出。最初认为 CEA 特异性地存在于胃肠道癌肿的血清中，但随着乳腺癌的进一步研究，乳腺癌患者的血清中 CEA 水平也有增高，其增高的百分比随乳癌的转移部位而异，骨髓内脏转移者，血清 CEA 水平增高大于软组织转移者。复发性乳癌 CEA 水平增高大于软组织转移者。复发性乳癌 CEA 水平也见增高，而且，血清 CEA 水平增高的晚期乳癌患者的存活率下降。故 CEA 是晚期乳癌患者最适宜检测的标志物，特别是用于有骨转移的乳癌患者的随访。

1.2 糖类抗原 CA153：糖类抗原 CA153 是一种粘多糖蛋白，包括一个跨膜区，一个胞内区和一个富含糖基的胞外区。它存在于乳腺、肺、卵巢和胰腺的恶性肿瘤中。具 350 ~ 450KD 不等的高分子量，其抗原决定簇由糖和多肽两部分组成，属于肿瘤相关抗原。它位于细胞表面，当细胞癌变，细胞膜上的蛋白酶和唾液醇酶活性增高，可使细胞的骨架破坏，最终导致抗原脱落，进而血液中的 CA153 增高。健康人群血清中 CA153 的参考值是 30U/ml，最高不能超 33U/ml。有研究显示，对乳腺癌 CA153 的敏感性高于 CEA^[2]，与乳腺良性疾病和健康人群比较，乳腺癌 CA153 的阳性率为 53.9%^[3]，所以检测血清 CA153 能较早地发现乳腺癌复发或转移，有助于乳腺癌的疗效监测及预后，是进展期乳腺癌的一个独立预测指标。

1.3 糖类抗原 CA125：糖类抗原 CA125 是一种卵巢相关抗原。

其升高除可见于卵巢癌患者外，还可见其他恶性肿瘤如乳腺癌、肺癌、胰腺癌等。在乳腺癌中的阳性率可高达 40%。因为肝炎、妊娠及某些妇科炎症也可致血清 CA125 升高，故也存在一定的假阳性。

1.4 联合应用：张璞选择乳腺良性疾病、健康人群、乳腺癌分组检测血清 CA153、CA125、CEA，结果显示三项标志物对乳腺癌的诊断均有显著意义，联合检测对乳腺癌诊断的敏感性、特异性和 Youden 指数分别达到 91.6%、90.7% 和 0.723^[4]。是目前临床广泛应用的有效手段。

2 临床上可反映肿瘤生物学行为、预示乳腺癌预后的标志物

2.1 ER 和 PR：ER 基因位于第 6 号染色体，其 mRNA 长 6322bp，编码 595 个氨基酸，是分子量为 66KkD 的蛋白质；PR 基因位于第 11 号染色体，cDNA 序列全长 4014bp，编码 933 个氨基酸^[5]。临床研究表明，高分化癌组、无转移组的 ER、PR 阳性率均分别高于低分化癌组和淋巴结转移组，且 ER、PR 表现为阴性者，其预后较差。这一结论表明 ER、PR 可以作为判断乳腺癌患者预后的较好指标。目前，ER 和 PR 的检测已经实现了内分泌预见性的治疗。乳腺癌一线内分泌治疗 ER、PR 均为阳性者有效率为 60% ~ 70%。ER (+)、PR (-) 或 ER (-)、PR (+) 的有效率为 20% ~ 30%。而对 ER (-)、PR (-) 的有效率仅为 5%。

2.2 p53 抑癌基因：p53 抑癌基因片段位于第 17 号染色体上，如果它发生了基因突变，就会导致表达出来的蛋白质出现变化。其正常蛋白表达产物 p53 是一种 53kD 的核内磷酸蛋白，维持细胞的正常生长和分化是它的主要功能和作用之一。野生型 p53 对细胞的生长增殖起负调控作用，若细胞 DNA 受损时，野生型 p53 可以使细胞于 G1/S 期停止。它的作用表现在两个方面，一方面，它可以使受损伤的细胞得到修复；另一方面，如果它不能修复 DNA 受损伤的细胞，那么它就会诱导有恶变倾向的细胞发生凋亡，以免其发生癌变。若致癌因子对 p53 基因进行攻击，会使其发生突变，发生突变的 p53 基因不但不能发挥其正常的功能，而且因突变表达出来的异常蛋白质而具有致癌作用。野生型 p53 基因因其表达出来的蛋白质，无论在质还是在量上均和一般 p53 基因的有所不同，所以一般情况下，野生型 p53 蛋白采用免疫组织化学的方法

检测不出来。如果能够测出,则说明 p53 基因已经发生了基因突变。突变型 p53 基因所表达出的蛋白抗体能够直接激活 PCNA 基因的启动子,进而促使部分细胞发生增殖和转化,成为肿瘤细胞,从而导致肿瘤的发生和发展。突变型 p53 是判断乳腺癌预后的一个重要的独立指标,多种肿瘤的发生都与其相关,约 50% 的乳腺癌患者都会发生 p53 突变。P53 蛋白表达阳性率与肿瘤病程的进展呈正相关。临床研究表明^[6],肿瘤组织分化的越差,那么 p53 阳性表达率就会越高,这一规律在一定程度上说明淋巴转移和乳腺癌细胞的侵袭能力有很大关系,淋巴转移能力越强,癌细胞的侵袭能力就会越大。

2.3 P16 蛋白: P16 蛋白是目前研究发现的乳腺癌的一种新的标志物质,其实质是多肿瘤抑制基因(MTS1)基因表达的蛋白。MTS1 基因是一种肿瘤抑制基因,可以抑制乳腺癌的发生和发展。P16 蛋白属于 CDK4 抑制因子。它在肿瘤细胞增值过程中表达强度较高,因其直接参与了这一过程并对其进行抑制性调节,但同时有研究发现,它在原发性乳腺癌中表达强度相对较低,这表明 MTS1 基因的改变与乳腺癌的发生发展有关^[7]。由于 MTS1 具有抑制性质,所以相应的 p16 蛋白表达与乳腺癌的恶性程度、淋巴转移、临床分期呈负相关关系,且这一规律已得到临床研究证实。

2.4 nm23 基因: nm23 基因在人基因组中存在着两个 nm23 基因,即 nm232H1 和 nm231H2,它们具有抑制肿瘤细胞转移的作用。目前,对它们的研究最多。nm23 基因在分化良好的肿瘤细胞中可以高水平表达,然后通过其编码产物来达到抑制肿瘤细胞转移的效果。nm23 基因表达与淋巴转移呈负相关,与无病生存期和整个生存期呈正相关^[8]。因 nm23 基因具有以上特点,所以可作为判断肿瘤转移的标志物,广泛用于乳腺癌的预后估计。

2.5 C-erbB-2 (HER-2/neu) 基因: HER-2/neu 定位于 17 号染色体上,其结构与表皮生长因子受体(EGFR)有高度的同源性,为 185kd 的跨膜糖蛋白,又称 p185 蛋白,具有内在酪氨酸激酶活性,可以促进细胞分裂和蛋白水解酶的分泌,并增强细胞的运动能力,从而促进肿瘤的侵袭和转移。它的病理研究首先多见于乳腺癌,其作用也较明确。目前普遍认为, p185 蛋白的阳性表达可作为判断乳腺癌预后的一个独立指标。

2.6 研究表明,环氧酶-2 的体内表达与肿瘤大小、结转移有关,而与年龄、雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)均无关,它在乳腺癌新生血管生成中起重要作用^[9]。

2.7 外源激活途径相关标志物:尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase plasminogen activator, uPA)是外源性激活途径的组成部分,这一途径产生的纤溶酶可以使 MMP-3 等基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)活化, MMP 可调节参与纤溶的 uPA 的活性及纤溶酶原的量。MMP 与纤溶系统间的相互作用除可调节纤溶系统的活性,亦与创伤修复、肿瘤侵袭、血管形成、癌细胞的转移有关。纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor type-1, PAI-1)主要由内皮细胞和血小板产生,是抑制纤溶系统活性的物质,可抑制 uPA。uPA 和 PAI-1 的检测方法通常以酶联免疫吸附剂(enzyme linked immunosorbent assay ELISA)检测为主,亦有报道使用 RT-PCR 和 IHC 检测。Schmitt 等^[10]议要获得可靠的 uPA 和 PAI-1 结果,需对乳腺癌组织进行 ELISA 检测, IHC 检测结果不够可靠。值得注意的是,由于 uPA 在功能上与组织损伤修复相关,在术前采集粗针活检样本对手术切除瘤体中的 uPA 值可能产生影响。可靠的 uPA 和 PAI-1 检测要求患者术前行活检。由于切除的肿瘤组织基质和细胞中都含有 uPA。Hildenbrand 等^[11]通过进行基于激光捕获显微切割技术的实验,指出选择不同来源的 uPA 进行检测不会对乳腺癌预后的估计产生影响, uPA 联合 PAI-1 检测对乳腺癌复发和预后有更好的预测作用,且对于未接受辅助化疗的无淋巴转移的患者,该预测作用不受肿瘤的大小、分期、激素受体状况影响,无淋巴转移伴高 uPA、PAI-1 水平的患者其乳腺癌再发的概率与多于三

个淋巴结受侵犯的患者大致相当。uPA 和 PAI-1 的过表达与复发和预后有很强的相关性,亦可用于化疗和内分泌治疗的监测手段,给予 uPA 和 PAI-1 水平较高的患者以 CMF 为基础的辅助化疗有明显益处^[12]。

2.8 增殖相关标志物:增殖相关标志物检测包括流式细胞术和免疫组化两种,流式细胞术的增殖相关标志物检测通常采用对处于 S 期的细胞进行计数等方法^[13]。一般认为结果增高的患者预后较差,从化疗中受益的可能性更大;免疫组化的增殖相关标志物检测多以 Ki67、cyclin A、cyclin D、cyclin E、p27、p21、胸苷激酶(thymidine kinase, TK)、拓扑异构酶 II(topoisomerase II, topoisomerase II α)为标志物, Ki67 是由 MK167 基因编码的一种存在于增殖细胞中的核抗原,与细胞有丝分裂有关。多种实体恶性肿瘤中 Ki67 的表达均高于正常组织,并与恶性肿瘤的发展、转移及预后相关。Khan 等^[14]对乳腺细针穿刺样本进行检测,指出 Ki67 升高与乳腺细胞的异型性相关。Cheang 等^[15]指出 Ki67 升高的乳腺癌患者预后较差,复发的可能性较高。Cyclin 是一类细胞周期正调节蛋白,与 CDKs、CKIs 共同参与细胞周期的调控。Cyclin 可分为 8 类 11 亚类,分别是 A、B1、B2、C、D1、D2、D3、E、F、G 和 H,其含量随细胞周期而变化,不同的 Cyclin 在其相应周期时相达到含量和活性的高峰,激活相应的 CDKs,随后迅速降解失活。Cyclin C、D、E 在 G1 期达到最大活性,并调节 G1 期向 S 期的过渡。其表达增加可见于多种原发性恶性肿瘤, Cyclin D1 的升高与乳腺癌的发生有关^[16], Mittendorf 等^[17]指出,在 HER2 过表达患者中, Cyclin E 的水平升高与低生存率高度相关。P27 是 CDKIs 中 cip/kip 即 p21 中的一员,可通过与 CyclinE-CDK2, CyclinA-CDK2 和 CyclinD2-CDK4 等复合物结合,负性调节细胞周期。P27 被认为是一种潜在的肿瘤抑制基因,它抑制肿瘤的功能通过表达产物实现。TK 是胸腺嘧啶核苷合成 DNA 的关键酶,其有两种同工酶,分别为胞质 TK(TK1)和线粒体 TK(TK2), TK1 与细胞分裂相关,在细胞分裂 G1 期含量较低,到 S 期后逐渐升高,至 G2 期达峰, TK1 升高常提示细胞过度增殖。拓扑异构酶 II 是一种能催化 DNA 拓扑异构体变换、调节 DNA 三维结构的核酶。其与染色质或染色体的组装、DNA 重组、基因转录及 DNA 损伤后修复等均有密切的关系。多种实体恶性肿瘤都有拓扑异构酶 II 的过表达。但亦有研究指出增殖相关标志物检测缺乏统一的标准,在指导临床方面说服力较差^[18]。

2.9 多参数基因表达谱检测:测量多参数基因表达谱以估计肿瘤生物学行为的方法。对这些基因的测量可多参数基因表达谱分析是对肿瘤组织表达的多种基因进能有助于乳腺癌的诊断、个体化治疗方案的制定以及对预后的估计。多参数基因分析试图在乳腺癌现有的基于 ER、PR、HER2 分型的基础上对其进一步分类,以期得到更加同质化的分组指导个体化治疗。多参数基因表达谱分析主要有 cDNA 文库、寡核苷酸芯片、多重引物 PCR(multiplex PCR)。目前已商业化的分析方法有两种: Oncotype DX 及 MammaPrint。Oncotype DX 是一种基于 RT-PCR 的检查,其通过对 21 种基因的测量通过计算得出 RS 评分,高 RS 评分与复发相关。有报道指出,高 RS 评分的乳腺癌患者更有可能从辅助化疗(CMF 方案)中受益^[19]。MammaPrint 检测基于由荷兰癌症研究所及其协作机构筛选出的 70 个与乳腺癌远处转移相关的基因。这 70 个基因中包括与细胞增殖调节相关的基因以及参与肿瘤侵袭、转移、血管生成的基因。但 MammaPrint 检测标本处理方面要求较高,在一定程度上限制了其广泛应用。

2.10 表皮生长因子受体(EGFR)是一种跨膜分布的细胞表面传感器,是含有 1186 个氨基酸,具有酪氨酸激酶活性的糖蛋白。它的分子结构是由富含半胱氨酸的细胞外区、跨膜区以及具有激酶活性的细胞内区 3 个部分组成,它属于一种跨膜糖蛋白。如果 EGFR 在跨膜区的结构发生了变化,那么其细胞内区的结构因具有激酶活性就会容易被激活, EGFR 就可以和 ATP 酶结合,导致分子

发生自磷酸化和转磷酸化,同时导致细胞内底物的磷酸化,进而产生多种信息传入细胞核,再通过细胞核的控制表达,可促使细胞发生分化、增殖和迁移等。EGFR 发生高表达,可促进肿瘤内血管增生并抑制肿瘤细胞的凋亡,与肿瘤的发生、转移和侵袭密切相关,是判断肿瘤患者预后的不良指标之一。

2.11 血管内皮生长因子(VEGF)是以同源聚体的方式存在的糖蛋白,是一种内皮细胞分裂素。VEGF 能够与内皮细胞表面的 III 型酪氨酸激酶受体 Flt1 和 KDR/Flk1 特异性地结合在一起,进而刺激血管内皮细胞的有丝分裂,促进细胞的增殖,同时它还可以提高单层内皮血管的通透性。此外,VEGF 还可以通过促进和抑制肿瘤细胞凋亡相关的基因 Bcl-2 的表达,进一步的促进肿瘤细胞增殖和生长。综上所述,VEGF 高表达的主要作用就是促进肿瘤细胞的增殖和转移。

3 其他标志物

3.1 蛋白组学检测:蛋白组学分析通过对肿瘤组织所含的蛋白质进行分析,从而得出某些具有特定生物学行为的肿瘤的特异的蛋白质表达模式。近年来,多种新技术如 SELDI(surface-enhanced laser desorption and ionization)、MALDI(matrix-associated laser desorption and ionization)被广泛应用于蛋白组学,大大提高了灵敏度和效率,使得乳头溢液或细针穿刺取得的标本量即足以进行检测^[20]。

3.2 骨髓微转移:骨髓微转移检测是通过对乳腺癌患者的骨髓穿刺标本进行 IHC 或 PCR、RT-PCR、流式细胞术检查,以发现正常的腺上皮细胞为阳性结果。有文献指出这种方法可作为腋窝淋巴结活检的补充,甚至可以在一定程度上替代前者。骨髓微转移通常提示复发风险较高、预后较差^[21]。但亦有文献指出健康志愿者的骨髓中偶尔也可检出上皮细胞,骨髓中发现少量上皮细胞是否为正常生理现象尚不明确;其次,骨髓中的造血干细胞与低分化的上皮细胞无论是在形态学还是在标志物上进行区分均存在一定困难;再次,腋窝淋巴结活检阳性的患者即使未经辅助化疗,在 20 年的随访过程中仍有 25% 不会发生复发。在乳腺癌患者骨髓中发现的上皮细胞是否具有如同腋窝淋巴结中发现的腺上皮相同的生物学特征尚不明确^[22]。

3.3 循环肿瘤细胞检测:循环肿瘤细胞是从瘤体脱落后进入血液循环的一类具有特异抗原或基因细胞。循环肿瘤细胞检测通常使用免疫磁珠法,富集到待检细胞后再联合使用 RT-PCR 对特定基因进行检测可提高特异性。Nakamura 等^[23]进行的多中心研究证实了乳腺癌转移患者血液中的循环肿瘤细胞水平与疾病进展相关。

3.4 最新的一些研究发现 Nectin-4 是一种新的肿瘤相关抗原,而且是乳腺癌的可靠指标,其在肿瘤细胞系及乳房来源的肿瘤中高表达,而在正常的乳腺上皮组织中未发现。Fabre-Falay 等^[24]研究发现,Nectin-4 在正常乳腺上皮细胞中没有被发现,而在乳腺导管癌中的表达为 61%,小叶癌中为 6%,它的表达与 EGFR、P53 和 P-cadherin 关系密切,而与 ER、PR、CATA3 的表达关系不显著,除了 ER/PR 阴性的肿瘤外,所有的肿瘤患者都有 Nectin-4 的表达,CEA/CA153 的联合检测乳腺癌复发和转移敏感性为 67%,而 CEA/CA153/Nectin-4 的联合检测可将敏感性提高到 74%,血清 Nectin-4 是疾病进展和肿瘤转移的指标,同时在 90% 的病例中发现它也是观察临床治疗有效率的相关指标。综上所述,在对转移性乳腺癌患者的随访中,Nectin-4 可作为一种敏感可靠且对现有的肿瘤标志物具有补充意义的血清学标志物。已有的研究证明根据传统的组织学分类方法判断病人的病情和监测复发转移不够精确,敏感度低,因此目前特别强调分子生物学表达的重要性,乳腺癌分子水平的肿瘤标志物有助于提高乳腺癌的发现率、分类、诊断、预后、随访及治疗水平。不同的分子学指标和结构将传统的乳腺癌再细分是有益的。因此,筛选鉴别出新的乳腺癌肿瘤分子标志物进行分子学水平的分类以提高乳腺癌的诊治水平是一项迫在眉睫的工作,从而使得对 Nectin-4 的研究具

有非常重要的意义。

4 小结

虽然近年来有大量关于乳腺癌肿瘤标记的研究,但其敏感性和特异性大约在 50% 左右,美国临床肿瘤学会通过对 MEDLINE Cochrane 协作网中关于乳腺癌肿瘤标记的研究的系统综述进行文献检索后,仅证实尿激酶原刺激物、血浆酶原激活物抑制剂 1、雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体 2、癌胚抗原、CA153 等有临床应用价值,并指出目前尚无足够证据推荐将蛋白组学分析、增殖相关标志检测、循环肿瘤细胞以及骨髓微转移灶检测应用于临床实践^[25]。因此,探索新的高效乳腺癌肿瘤标志物及检测手段将有助于乳腺癌早期诊断和治疗,提高患者的生存期,是我们今后的努力方向。

[参考文献]

- [1]Jemal A,Siegel R,Ward E,et al.Cancer Statistics,2009.CA Cancer J Clin,2009,59(4): 225-249.
- [2]秦海明,万楠,王璐,等.VEGF、CA153、CA125 和 CEA 在乳腺癌诊断及预后判断中的应用[J].中国肿瘤临床与康复,2006,13(6): 497.
- [3]周新,颖魏彬.乳头溢液中 CA153、CA125 联合测定对乳腺癌诊断的准确性分析[J].河北医药,2011,33(5): 723.
- [4]张璞.血清 CA153、CA125、CEA 检测在乳腺癌诊断中的临床意义[J].中国实验诊断学,2011,15(10): 1705-1707.
- [5]程广源.乳腺癌标志物的临床意义[J].癌症进展,2004,2(5): 400-405.
- [6]刘玉河,王庆宝,孙喜波,等.乳腺癌患者术前 p53 癌基因蛋白的表达及意义[J].泰山医学院学报,2006,28(5): 392-394.
- [7]丁志杰,齐春莲,袁媛,等.p16 蛋白在乳腺癌中的表达及其临床意义[J].中国医科大学学报,2000,30(2): 35-37.
- [8]张丽华,侯振江.nm32 基因在肿瘤预后监测中的应用[J].中国肿瘤临床与康复,2006,13(1): 85-88.
- [9]郭贵龙,姚榛祥.环氧化酶-2 在人乳腺癌中的表达及对肿瘤血管形成的影响[J].中华外科杂志,2004,42(20): 1271-1272.
- [10]Schmitt M,Sturmheit AS,Welk A,et al.Procedures for the quantitative protein determination of urokinase and its inhibitor,PAI-1, in human breast cancer tissue extracts by EUSA. Methods in Molecular Medicine. Humana Press Inc. 2006: 245-265.
- [11]Hildenbrand R,Schaaf A,Dorn-Beineke A,et al.Tumor stroma is the predominant uPA-, uPAR-, PAI-1-expressing tissue in human breast cancer: prognostic impact. Histol Histopathol,2009,24(7): 869-877.
- [12]Bomtnar S,Sadikov A,Mozina B,et al.High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. Breast Cancer Res Treat,2010,121(3): 615-624.
- [13]Goodale D,Phay C,Brown W,et al.Flow cytometric assessment of monocyte activation markers and circulating endothelial cells in patients with localized or metastatic breast cancer. Cytometry part b-clinical cytometry,2009,76B(2): 107-117.
- [14]Khan QJ,Kimhr BF,O / tea AP,et al.Mananographic density does not correlate with Ki-67 expression or cytomorphology in benign breast cells obtained by random periareolar fine needle aspiration from women at high risk for breast cancer. Breast Cancer Res,2007,9(3): 7.
- [15]Cheang MCU,Chia SK,Voduc D,et al.Ki67 Index,HER2 Status,and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. J Natl Cancer Inst,2009,101(10): 736-750.
- [16]Aaltonen K,Amini RM,Landberg G,et al.Cyclin D1 expression is associated with poor prognostic features in estrogen receptor

(下转第 225 页)

2. 10 护理人员定期进行培训

护士是预防患者跌倒工作中最重要的人员。因此，护士长要对全科的护士进行安全防范教育，学习相关医疗事故的处理条例，让每位护士能够知法、懂法、依法行护；针对患者跌倒或坠床的案例进行原因分析，强调发生事故的责任人是护士，以加强护理人员责任感。加强对护士进行跌倒相关知识的培训，以便当患者发生跌倒时护士能够及时准确地处理各种意外风险，检查患者伤情，测量各种生命体征等，及时通知主治医师以减少患者的等待时间。

综上所述，老年卒中患者跌倒率已作为内科临床护理质量控制的一个显著性指标，目前仍是困扰医护人员的主要问题之一。为使住院卒中患者安全康复及有效功能锻炼，制定针对卒中老年住院患者新的干预措施，已成为必须研究的重要课题。

[参考文献]

[1] Gates S, Fisher JD. Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2008, 19(1): 130 - 133.
 [2] 陈延芳. 综合护理干预在脑卒中后吞咽障碍患者护理中的应用[J]. *中西医结合护理(中英文)*, 2016, 2(4): 76-78.
 [3] 陈晓云, 王飞, 徐红. 延续康复护理干预对脑卒中患者康复的疗效分析[J]. *淮海医药*, 2017, 35(2): 227-229.
 [4] 敬杰. 院前急救护理路径在脑卒中患者急救中的应用[J].

中国现代药物应用, 2015, 9(1): 209-210.
 [5] 李威. 加强急诊重症脑卒中患者急救护理环节管理的体会[J]. *中国卫生标准管理*, 2015, 6(26): 196-197.
 [6] 乔艳华, 王爱东, 孙晓妮. 康复护理在治疗脑卒中方面的临床效果[J]. *当代医药论丛*, 2017, 15(3): 173-174.
 [7] 李林涛, 王声. 老年跌倒的疾病负担与危险因素[J]. *中华流行病学杂志*, 2001, 21(4): 28-30.
 [8] 张薇平. 卒中中恢复期患者意外跌倒危险因素的分析与对策[J]. *天津护理*, 2009, 17(3): 156-157.
 [9] 刘静. 急性卒中中急诊快捷护理流程的应用效果探讨[J]. *中国医药指南*, 2017, 15(6): 239-240.
 [10] 汝惠萍. 内科住院患者跌倒因素分析与护理措施[J]. *上海护理*, 2008, 8(3): 36-38.
 [11] 滕金蓉. 卒中中偏瘫患者的康复护理进展[J]. *护理实践与研究*, 2016, 13(8): 26-27.
 [12] 赵蒙. 授权理论在卒中病人护理中的应用进展[J]. *护理研究:下旬版*, 2016, 30(12): 4492-4496.
 [13] Tutuarima JA, Meulen JH, Haan R J, et al. Risk factors for falls of hospitalized stroke patients[J]. *Stroke*, 1997, 28(2): 297-301.
 [14] 张玉兰, 毕艳媛, 毛勇琴. 老年脑血管病患者跌倒的危险因素调查[J]. *护理研究*, 2005, 10(9): 2174 - 2175.
 [15] 夏秋欣. 卒中单元护理与药物治疗[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 1, 264.

(上接第 222 页)

positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113(1): 75-82.
 [17] Miaendorf EA, Liu Y, Tucker SL, et al. A novel interaction between HER2 / neu and cyclin E in breast cancer. *Oncogene*, 2010, 29(27): 3896-3907.
 [18] Coiozza M, Azambuja E, Cardoso F, et al. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? *Ann Oncol*, 2005, 16(11): 1723-1739.
 [19] Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in Women with node-negative estrogen receptor-positive breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24(23): 3726-3734.
 [20] Goncalves A, Bertucci F. Clinical Application of Proteomics in Breast Cancer: State of the Art and Perspectives. *Med Principles Pract*, 2011, 20(1): 4-18.
 [21] Park JM, Kim KS, Hur LN, et al. Predictive value of bone

marrow micrometastasis detected by nested RT-PCR for cytokeratin 19 in breast cancer patients. *ejc supplements*, 2010, 8(3): 102-102.
 [22] Redmond KC, Wang JH, Austin KK, et al. 18 immunohistochemical analysis an appropriate diagnostic technique for bone marrow micrometastases? *J Clin Oncol*, 2001, 19(15): 3589-3590.
 [23] Nakamura S, Yagata H, Ohno S, et al. Multi-center study evaluating circulating tumor cells as a surrogate for response to treatment and overall survival in metastatic breast cancer. *Breast Cancer*, 2010, 17(3): 199-204.
 [24] Fabre-Lafay S, Monville F, Garni S, et al. Nectin-4 is a new histological and serological tumor associated marker for breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2007, 2(7): 73.
 [25] Harris L, Fritsbe H, Mennel R, et al. American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25(33): 5287-5312.

(上接第 223 页)

[6] 潘景雪, 张劲松, 帅澜等. 学龄前儿童注意缺陷多动障碍共患对立违抗障碍执行功能的研究[J]. *中华精神科杂志*, 2018, 51(3): 182-187.
 [7] 余智荣, 陈创鑫, 姜尚林等. 盐酸哌甲酯缓释片联合感觉统合训练治疗儿童注意缺陷多动障碍临床效果分析[J]. *白求恩医学杂志*, 2019, 17(2): 112-114.
 [8] 马岭, 蔡婧, 任艳玲等. 边缘智力与注意缺陷多动障碍儿童行为问题及执行功能特征研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(6): 481-486.
 [9] 杨圣海, 王立文, 王珺等. 静灵口服液和盐酸托莫西汀联合治疗儿童注意力缺陷多动障碍疗效观察[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(3): 381-383, 386.
 [10] 唐其民, 涂一世. 补脾益肾颗粒联合脑电生物反馈治疗注意力障碍型儿童注意缺陷多动症[J]. *长春中医药大学学报*, 2016, 32(6): 1235-1238.

[11] 刘海润, 秦岭, 张鸿等. Das-Naglieri 认知评估系统对注意缺陷多动障碍儿童认知过程评估的对照研究[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(7): 540-543.
 [12] 杨晨, 周惠至, 王少华等. 哌醋甲酯治疗癫痫共病注意缺陷伴多动障碍有效性和癫痫发作风险的系统综述[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(11): 869-872.
 [13] 衡惠, 宋梓祥, 孙晓静等. 重复经颅磁刺激联合认知行为训练治疗注意力缺陷伴多动障碍儿童的疗效[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(8): 1639-1642.
 [14] 田佩瑶. 盐酸哌甲酯缓释片联合感觉统合训练治疗儿童注意缺陷多动障碍的临床观察[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(6): 227-228.
 [15] 肖秋林, 秦晓敏. 注意力缺陷多动障碍患儿血清低氧诱导因子 1α 的表达及其与呼吸功能的关系研究[J]. *中国基层医药*, 2017, 24(9): 1390-1393.