

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.03.033

## 三维能量多普勒超声联合血清 HE4、TK1、YKL-40 对绝经后出血患者 子宫内膜癌的预测价值\*

谢爱萍<sup>1</sup> 黄敏<sup>1</sup> 刘小凤<sup>2</sup> 陈相<sup>3</sup> 李恬<sup>4</sup>

(1 湖南师范大学附属长沙医院(长沙市第四医院)超声医学科 湖南长沙 410006; 2 慈利县人民医院妇科 湖南张家界 427200;  
3 长沙县妇幼保健院超声科 湖南长沙 410100; 4 湖南妇女儿童医院健康管理中心 湖南长沙 410006)

**摘要 目的:** 研究三维能量多普勒超声联合血清人附睾蛋白 4(HE4)、胸苷激酶 1(TK1)、甲壳质酶蛋白 40(YKL-40)对绝经后出血患者子宫内膜癌的预测价值。**方法:** 选择我院 2019 年 10 月~2022 年 10 月收治的 150 例绝经后出血患者。将其按照病理检查结果的差异分为子宫内膜癌组 31 例与子宫内膜良性增生组 119 例。对所有患者均开展三维能量多普勒超声检查,并检测血清 HE4、TK1、YKL-40 水平。以受试者工作特征曲线(ROC)分析三维能量多普勒超声联合血清 HE4、TK1、YKL-40 水平预测绝经后出血患者子宫内膜癌的效能。**结果:** 子宫内膜癌组血流指数(FI)、血管形成指数(VI)、血管形成-血流指数(VFI)以及由该三参数构建的综合指数 I 相较于子宫内膜良性增生组均更高(均  $P<0.05$ )。子宫内膜癌组血清 HE4、TK1、YKL-40 水平相较于子宫内膜良性增生组均更高(均  $P<0.05$ )。经 ROC 曲线分析发现:三维能量多普勒超声联合血清 HE4、TK1、YKL-40 水平预测绝经后出血患者子宫内膜癌的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度以及约登指数均高于上述四项单独预测。**结论:** 三维能量多普勒超声联合血清 HE4、TK1、YKL-40 水平预测绝经后出血患者子宫内膜癌的效能较佳。

**关键词:** 三维能量多普勒超声; HE4; TK1; YKL-40; 绝经后出血; 子宫内膜癌; 预测价值

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)03-574-04

## Predictive Value of Three-Dimensional Energy Doppler Ultrasound Combined with Serum HE4, TK1 and YKL-40 for Endometrial Cancer in Postmenopausal Bleeding Patients\*

XIE Ai-ping<sup>1</sup>, HUANG Min<sup>1</sup>, LIU Xiao-feng<sup>2</sup>, CHEN Xiang<sup>3</sup>, LI Tian<sup>4</sup>

(1. Department of Ultrasound Medicine, Changsha Hospital Affiliated to Hunan Normal University (the Fourth Hospital of Changsha), Changsha, Hunan, 410006, China; 2 Department of Gynecology, Cili County People's Hospital, Zhangjiajie, Hunan, 427200, China;  
3 Department of Ultrasound, Changsha County Maternal and Child Health Hospital, Changsha, Hunan, 410100, China;  
4 Health Management Center, Hunan Women and Children's Hospital, Changsha, Hunan, 410006, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the predictive value of three-dimensional energy Doppler ultrasound combined with serum human epididymal protein 4 (HE4), thymidine kinase 1 (TK1) and chitinase protein 40 (YKL-40) for endometrial cancer in postmenopausal bleeding patients. **Methods:** 150 postmenopausal bleeding patients who were admitted from October 2019 to October 2022 in the our hospital were selected. They were divided into endometrial carcinoma group (31 cases) and endometrial benign hyperplasia group (119 cases) according to the difference of pathological examination results. Three-dimensional energy Doppler ultrasound was performed in all patients, and serum HE4, TK1, YKL-40 levels were detected. The efficacy of three-dimensional energy Doppler ultrasound combined with serum HE4, TK1, and YKL-40 levels in predicting endometrial cancer in postmenopausal bleeding patients was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results:** Blood flow index (FI), angiogenesis index (VI), angiogenesis - blood flow index (VFI) and the composite index I constructed by these three parameters in endometrial cancer group were higher than those in endometrial benign hyperplasia group (all  $P<0.05$ ). The serum levels of HE4, TK1 and YKL-40 in endometrial cancer group were higher than those in endometrial benign hyperplasia group (all  $P<0.05$ ). Through ROC curve analysis found that the area under the curve (AUC), sensitivity, specificity and Yoden index of three-dimensional energy Doppler ultrasound combined with serum HE4, TK1 and YKL-40 levels in predicting endometrial cancer in postmenopausal bleeding patients were higher than those of the four independent predictions. **Conclusion:** Three-dimensional energy Doppler ultrasound combined with serum HE4, TK1 and YKL-40 levels were more effective in predicting endometrial cancer in postmenopausal bleeding patients.

**Key words:** Three-dimensional energy Doppler ultrasound; HE4; TK1; YKL-40; Postmenopausal bleeding; Endometrial cancer; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)03-574-04

\* 基金项目: 湖南省卫生健康委科研计划项目(D20230926855)

作者简介: 谢爱萍(1984-), 女, 本科, 主治医师, 从事妇产超声方向的研究, E-mail: 13873159503@163.com

(收稿日期: 2023-07-06 接受日期: 2023-07-30)

## 前言

子宫内膜癌(EC)属于女性生殖系统恶性肿瘤之一,随着人们生活方式的日益转变以及精神压力的不断增加,该病发病率呈逐年上升趋势,已成为严重威胁女性健康的重大疾病之一<sup>[1]</sup>。据有关报道显示,大部分子宫内膜癌均发生于绝经后女性,尤其是绝经后出血女性发生子宫内膜癌的风险较高<sup>[2]</sup>。经阴道二维超声是目前临床上用以筛查子宫内膜癌的最常见手段,然而二维超声存在敏感度以及特异度均欠佳的缺陷<sup>[3]</sup>。三维能量多普勒超声是基于二维超声发展而来的一种新型影像学技术,可实现对微小血管以及低速度血流的检测,能清晰显示肿瘤和正常肌层交界处的特征,在一定程度上可避免主观判断所引起的误差<sup>[4]</sup>。血清人附睾蛋白 4(HE4)是近年来所发现的新型肿瘤相关生物学指标,属于蛋白质类标志物之一,目前已在子宫内膜癌的诊疗中获得良好应用<sup>[5]</sup>。胸苷激酶 1(TK1)于四聚体之一,与细胞增殖密切相关,已被证实发生在子宫内膜癌的发生、发展中存在异常表达<sup>[6]</sup>。甲壳质酶蛋白 40(YKL-40)属于肿瘤细胞生长因子,其水平与子宫内膜癌的病情严重程度相关<sup>[7]</sup>。鉴于此,本文探讨三维能量多普勒超声联合血清 HE4、TK1、YKL-40 对绝经后出血患者子宫内膜癌的预测价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择我院 2019 年 10 月~2022 年 10 月收治的 150 例绝经后出血患者。年龄 42~78 岁,平均(61.38±2.39)岁;体质指数 18~32 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.51±2.08)kg/m<sup>2</sup>;将其按照病理检查结果的差异分为子宫内膜癌组 31 例与子宫内膜良性增生组 119 例。纳入标准:(1)所有患者均先经诊断性刮宫后进行病理诊断;(2)均为绝经 6 个月后出血;(3)临床资料完整;(4)入组前并未接受过任何抗肿瘤治疗。排除标准:(1)合并慢性系统疾病;(2)妊娠妇女;(3)伴有其他恶性病变;(4)全身凝血性相关疾病。入组人员均已签同意书,该研究经我院医学伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

(1)三维能量多普勒超声:选用美国 GE 公司生产的 Voluson E8 彩色多普勒超声诊断仪,腔内容积探头,频率为 5~9MHz。检查前叮嘱所有患者排空尿液,之后取膀胱截石位,首先采用二维腔内超声进行盆腔的扫查,明确子宫以及卵巢状

况。待排除子宫、宫腔以及双侧附件区明显占位后,选择子宫纵切面测量内膜厚度并观察回声情况,之后以彩色多普勒超声诊断仪检测子宫内膜和病灶血流分布情况,获取血流频谱。在二维模式下清晰显示子宫矢状面以及内膜形态之后启动三维模式,实施子宫内膜三维扫描成像。之后采用 VOCAL 软件进行有关数据的测量,包括血流指数(FI)、血管形成指数(VI)、血管形成-血流指数(VFI)。其中 FI 即三维扫描时间段内的血流强度;VI 即子宫内膜癌组织内血管数量;VFI 即血流以及血管化总和。(2)血清 HE4、TK1、YKL-40 水平检测:采集所有患者治疗前 1 d 晨起空腹静脉血 5 mL,将血液标本放置在未加抗凝剂的真空采血管之中,置于室温条件下自然凝固 10~20 min,之后进行 20 min 的离心处理,离心速率 3000 r/min,离心半径 10 min。获取上清液保存至聚丙烯 EP 管之中,置于 -20℃ 冰箱中备用。采用直接化学发光法检测血清 HE4、TK1 水平,具体操作遵循试剂盒说明书实现,HE4 试剂盒购自上海透景生命科技股份有限公司,TK1 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司。采用酶联免疫吸附试验检测血清 YKL-40 水平,具体操作遵循试剂盒说明书实现,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

### 1.3 观察指标

(1)比较两组各项三维能量多普勒检测参数以及血清 HE4、TK1、YKL-40 水平。(2)为方便后续 ROC 分析,以三维能量多普勒检测参数 VI(%)、FI、VFI 构建对应的综合指数 I (Composite index I), $I=(VI(\%)\times FI\times VFI)^{1/3}$ ,即三个参数的几何平均值。(3)以受试者工作特征曲线(ROC)曲线分析三维能量多普勒超声联合血清 HE4、TK1、YKL-40 水平对绝经后出血患者子宫内膜癌的预测价值。

### 1.4 统计学方法

以 SPSS 24.0 软件分析数据,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,检验方法选用 t 检验。计数资料表示方法为[n(%)],检验方法采用  $\chi^2$  检验。以受试者工作特征曲线(ROC)分析三维能量多普勒超声联合血清 HE4、TK1、YKL-40 水平预测绝经后出血患者子宫内膜癌的效能。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组各项三维能量多普勒检测参数对比

子宫内膜癌组 VI、FI、VFI 以及三参数构建的综合指数 I 相较于子宫内膜良性增生组均更高(均  $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组各项三维能量多普勒检测参数对比( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of three-dimensional energy Doppler ultrasound detection indexes between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	n	VI(%)	FI	VFI	Composite index I
Endometrial carcinoma group	31	12.77±3.04	30.58±4.24	6.85±1.27	13.88±3.07
Endometrial benign hyperplasia group	119	5.11±1.05	21.38±2.71	3.48±0.75	7.24±1.26
t value	-	13.816	11.485	14.146	11.787
P value	-	0.000	0.000	0.000	0.000

### 2.2 两组血清 HE4、TK1、YKL-40 水平对

子宫内膜癌组血清 HE4、TK1、YKL-40 水平相较于子宫内

膜良性增生组均更高(均  $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组血清 HE4、TK1、YKL-40 水平对比( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of serum HE4, TK1, and YKL-40 levels between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	HE4(pmol/L)	TK1(pmol/L)	YKL-40( $\mu$ g/L)
Endometrial carcinoma group	31	85.67 $\pm$ 21.02	3.92 $\pm$ 0.58	102.08 $\pm$ 32.17
Endometrial benign hyperplasia group	119	51.88 $\pm$ 15.36	1.90 $\pm$ 0.32	35.18 $\pm$ 10.36
t value	-	8.386	18.665	11.425
P value	-	0.000	0.000	0.000

### 2.3 三维能量多普勒超声 (综合指数 I) 联合血清 HE4、TK1、YKL-40 水平对绝经后出血患者子宫内膜癌的预测价值 ROC 曲线分析

进一步探讨三维能量多普勒超声 (综合指数 I) 联合血清 HE4、TK1、YKL-40 水平对绝经后出血患者子宫内膜癌的预测价值:以子宫内膜癌组(31 例)为阳性样本,子宫内膜良性增生组(119 例)为阴性样本,建立 ROC 预测分析模型。分析结果显

示:三维能量多普勒超声 (综合指数 I)、血清 HE4、TK1、YKL-40 水平单独及联合应用时,对绝经后出血患者子宫内膜癌的预测价值:ROC-AUC (0.95CI) 分别为 0.741 (0.550~0.916)、0.756 (0.555~0.943)、0.708 (0.478~0.931)、0.740 (0.514~0.942)、0.911(0.859~0.929),其中联合应用诊断效能很高,AUC 及灵敏度、特异度、准确度均较各单独应用指标有明显提升。见表 3 和图 1。

表 3 三维能量多普勒超声(综合指数 I)联合血清 HE4、TK1、YKL-40 水平对绝经后出血患者子宫内膜癌的预测价值 ROC 曲线分析

Table 3 ROC curve analysis of the predictive value of three-dimensional energy Doppler ultrasound (composite index I) combined with serum HE4, TK1, and YKL-40 levels for endometrial cancer in postmenopausal bleeding patients

Index	AUC	Threshold	Sensitivity	Specificity	Youden index	Accuracy	95%CI
Composite index I	0.741	10	0.742	0.706	0.448	0.713	0.550~0.916
HE4	0.756	66 pmol/L	0.774	0.723	0.497	0.733	0.555~0.943
TK1	0.708	2.8 pmol/L	0.710	0.681	0.391	0.687	0.478~0.931
YKL-40	0.740	64 $\mu$ g/L	0.710	0.706	0.416	0.707	0.514~0.942
Combination	0.911	9	0.903	0.866	0.769	0.873	0.859~0.929

Note: The threshold is rounded appropriately according to clinical practice. The threshold for joint application of virtual indicators is calculated based on the Log (P/1-P) model (9.081 rounded to 9).

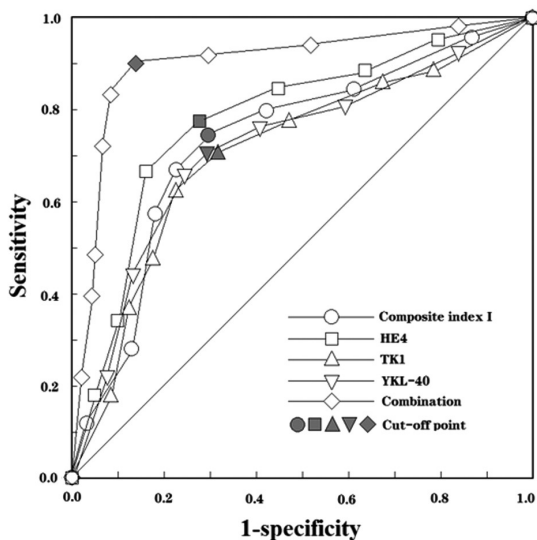


图 1 三维能量多普勒超声(综合指数 I)联合血清 HE4、TK1、YKL-40 水平对绝经后出血患者子宫内膜癌的预测价值的 ROC 分析

Fig.1 ROC analysis of the predictive value of three-dimensional energy Doppler ultrasound (composite index I) combined with serum HE4, TK1, and YKL-40 levels for endometrial cancer in postmenopausal bleeding patients

### 3 讨论

子宫内膜癌主要是指子宫内膜上皮细胞在多种因素的共同作用下失去正常的生长增殖规律,进一步引发癌变,在癌变过程中伴随血管异常增生,从而促进肿瘤的生长、浸润以及转移<sup>[8,9]</sup>;该病多发生于绝经后女性人群,且由于缺乏典型症状,可能表现出和绝经后出血类似症状,进而不利于临床早期检出,从而使得治疗延误,预后不良<sup>[10]</sup>。故此,如何有效诊断绝经后出血子宫内膜癌显得尤为重要,亦是广大医务工作者共同关注的热点。超声是目前临床上广泛用以筛查子宫内膜病变的影像学技术。有研究报道显示,通过对子宫内膜厚度进行测量并观察回声情况,可实现对子宫内膜癌的预测,特别是对绝经后阴道出血患者的预测价值较高<sup>[11,12]</sup>。随着近年来超声技术的持续发展和应用,三维能量多普勒超声作为新型的可评价血流以及异常增生血管的技术开始被广泛应用于子宫内膜病变的诊断<sup>[13,14]</sup>。

本文结果显示子宫内膜癌组 VI、FI 以及 VFI 相较于子宫内膜良性增生组均更高。反映了三维能量多普勒超声能较好鉴别子宫内膜良、恶性病变。分析原因,三维能量多普勒超声的血流成像不会受彩色血流方向以及声束等因素的影响,可全方位获取感兴趣区内的血流信号,从而较为清晰、全面地显示子宫内膜血管的走行以及分布,避免彩色混叠,最终获得“动态血管造影”的效果<sup>[15,16]</sup>。同时,VI 反映 ROI 内血管数量多少,FI 反映了三维扫描 ROI 血流平均密度,VFI 则反映了组织灌注效

应,而综合指数是由上述三项参数计算而来,可更为全面反映病灶情况。三维能量多普勒超声可实现对上述参数定量检测,从而促使子宫内膜病变组织血管数目以及血流量获得量化<sup>[16,17]</sup>。HE4是近年来所发现的一种新型肿瘤标志物,其在卵巢上皮癌恶性肿瘤中存在异常高表达,而在正常及良性病变组织中表达低下<sup>[19]</sup>。TK1属于四聚体之一,介导了细胞周期的调控,和细胞分裂有关,与子宫内膜癌病理分级相关<sup>[20]</sup>。YKL-40是一种分泌蛋白,主要作用包括降解IV型胶原以及层黏连蛋白,往往在恶性肿瘤中被异常激活,参与子宫内膜癌的发生、发展过程<sup>[21]</sup>。本文结果发现:子宫内膜癌组血清HE4、TK1、YKL-40水平相较于子宫内膜良性增生组均更高。提示了绝经后出血患者子宫内膜癌的发生会导致血清中HE4、TK1、YKL-40水平异常升高。考虑原因,HE4最早是在人附睾远端上皮细胞中被发现的蛋白质类标志物之一,可在93%的卵巢浆液性癌以及100%的卵巢子宫内膜癌组织中高表达,且能早于糖类抗原125(CA125)进入血液中,从而导致其在血液中的表达升高<sup>[22,23]</sup>。正常生理状态下成年女性体内的TK1含量极少,而在机体内细胞急剧增殖时,其水平会快速升高,因此有较高的恶性肿瘤细胞增殖敏感性、特异性<sup>[24,25]</sup>。YKL-40属于哺乳类动物壳多糖酶样蛋白家族成员之一,具有一定程度的促炎作用,随着机体内异常炎症反应的加剧,其表达水平逐渐升高,促进肿瘤细胞的增殖、凋亡以及转移<sup>[26,27]</sup>。本文结果经ROC曲线分析发现:三维能量多普勒超声(综合指数I)联合血清HE4、TK1、YKL-40水平预测绝经后出血患者子宫内膜癌的曲线下面积、灵敏度、特异度以及约登指数均高于上述四项单独预测。说明三维能量多普勒超声联合检测上述三项血清学指标可为诊断子宫内膜癌提供参考依据,进而达到提高诊断效能的目的。

综上所述,三维能量多普勒超声联合血清HE4、TK1、YKL-40水平预测绝经后出血患者子宫内膜癌的效能较佳。然而,本文存在一定的不足之处,如研究对象的年龄跨度较大,从而可能导致研究结果出现偏倚,应予以重点关注。

#### 参考文献(References)

- [1] Van den Heerik ASVM, Horeweg N, de Boer SM, et al. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(4): 594-604.
- [2] Weijiao Y, Fuchun L, Mengjie C, et al. Immune infiltration and a ferroptosis-associated gene signature for predicting the prognosis of patients with endometrial cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(12): 16713-16732.
- [3] 冯琳娜. 阴道多普勒超声与二维超声分析在子宫内膜癌患者中的应用价值对比[J]. *贵州医药*, 2020, 44(7): 1158-1159.
- [4] 耿华锋,张树颖,赫东芸. 子宫内膜癌术前影像学应用进展[J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(11): 866-868.
- [5] 陈玲,黄抗珍. 子宫内膜细胞学联合血清HE4、CA724检测对早期子宫内膜癌诊断价值 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(9): 2150-2153.
- [6] 李燕. 血清胸苷激酶1联合经阴道超声、宫腔镜对子宫内膜癌的早期诊断价值[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2021, 19(2): 161-164.
- [7] 赖世平,沈伟卫. 子宫内膜癌患者血清中甲壳质酶蛋白-40的表达及其与临床病理因素的相关性研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(7): 1331-1333.
- [8] 张敏. 超声评估子宫内膜癌肌层浸润深度的研究进展[J]. *海南医学*, 2021, 32(2): 250-253.
- [9] 赵海英,马雪梅,庞海燕,等. 彩色多普勒超声在子宫内膜癌早期诊断中血流动力学参数测定的价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(23): 5695-5697.
- [10] 顾琼雯,王贇,康茹,等. 血清糖类抗原125、胸苷激酶-1、半乳糖素-9水平与子宫内膜癌患者临床病理特征和预后的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(20): 3956-3961.
- [11] Lin XL, Zhang DS, Ju ZY, et al. Diagnostic value of different color ultrasound diagnostic method in endometrial lesions[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(19): 5037-5045.
- [12] 张亮,黄震,袁德利,等. 超声造影联合HE4、CA125、CA153在子宫内膜癌诊断中的价值研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(22): 4358-4362.
- [13] 王丽,毛文军,白娥,等. 三维能量多普勒超声对女性绝经后出血罹患子宫内膜癌的预测价值 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 40(6): 954-958.
- [14] 倪晓鸽,朱琳娜,房玉珠,等. 经阴道三维超声联合CA125、CA199、NLR及PLR检测对绝经后子宫内膜癌的诊断效能 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(9): 1771-1775.
- [15] 冯金凤,郑卫,陈宇翔,等. 三维能量多普勒超声血流定量参数测定对子宫内膜良性病变的诊断价值 [J]. *河北医药*, 2021, 43(10): 1554-1556.
- [16] Xydias EM, Kalantzi S, Tsakos E, et al. Comparison of 3D ultrasound, 2D ultrasound and 3D Doppler in the diagnosis of endometrial carcinoma in patients with uterine bleeding: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022, 277: 42-52.
- [17] 李天刚,杨磊,李娟,等. 经阴道三维能量多普勒超声及磁共振成像对子宫内膜癌肌层浸润判断的对比研究[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2019, 11(5): 66-69.
- [18] Liao YM, Li Y, Yu HX, et al. Diagnostic value of endometrial volume and flow parameters under 3D ultrasound acquisition in combination with serum CA125 in endometrial lesions [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2021, 60(3): 492-497.
- [19] Blackman A, Mitchell J, Rowswell-Turner R, et al. Analysis of serum HE4 levels in various histologic subtypes of epithelial ovarian cancer and other malignant tumors[J]. *Tumour Biol*, 2021, 43(1): 355-365.
- [20] 朱婕曼,陈丽华. 子宫内膜癌患者血清PTEN与TK1水平变化及其阳性表达与预后的关系 [J]. *解放军医学杂志*, 2020, 32(12): 19-22.
- [21] 王晓诺,包香香,陈芳. 甲壳质酶蛋白40、糖类抗原125和人附睾蛋白4在子宫内膜癌病人血清中的表达及诊断价值 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(9): 1766-1770.
- [22] 汤希凡,秦辛玲,蓝兰. 人附睾蛋白4在子宫内膜癌诊断中的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(11): 1440-1441.
- [23] 陈美波,陈清梅,张彧. 癌抗原125中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白及人附睾蛋白4在子宫内膜癌患者血清中的表达水平及诊断价值[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(10): 1881-1883.
- [24] 石丽娟,罗廷科. 子宫内膜癌患者血清人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因及胸苷激酶1水平与预后的相关性分析[J]. *中国医药*, 2021, 16(10): 1503-1506. (下转第595页)

- 展[J]. 中医学报, 2023, 51(2): 109-112.
- [11] 林稼樱, 曹云, 黄佳钦, 等. 基于网络药理学探讨丹参治疗肝纤维化的作用机制[J]. 北京中医药, 2021, 40(5): 542-545.
- [12] 张瑞婷, 周涛, 宋潇潇, 等. 灵芝活性成分及其药理作用的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2018, 46(3): 18-19, 22.
- [13] 姜海慧, 唐凯, 张化为, 等. 基于网络药理学研究南五味子对肝损伤的保护作用机制分析 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(5): 759-768.
- [14] Rezzani R, Franco C. Liver, Oxidative Stress and Metabolic Syndromes[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 301.
- [15] Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 17(3): 360438.
- [16] Wang Y, Branicky R, Noë A, et al. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(6): 1915-1928.
- [17] 张秀春, 冯建英. 五灵胶囊治疗肝硬化心肌缺血临床疗效[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(10): 1897-1899.
- [18] 王博, 吴俊英, 徐超. CD137 表达与慢性乙型肝炎患者肝脏免疫病理损伤程度的相关性研究 [J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(9): 1125-1128.
- [19] 王彩, 魏素莉. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞与肿瘤免疫研究进展[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(9): 1196-1199.
- [20] 李彩东, 陈锡莲, 田鹏飞, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血中 T 淋巴细胞亚群和 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 调节性 T 淋巴细胞的表达水平与 HBV DNA 定量的相关分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(4): 541-545.
- [21] 王胜春, 胡咏武, 李剑锋, 等. 复方中药五灵胶囊对小鼠免疫功能的影响[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(16): 1518-1521.
- [22] Sánchez-Lorencio MI, Saenz L, Ramirez P, et al. Matrix Metalloproteinase 1 as a Novel Biomarker for Monitoring Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Patients[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(2): 623-627.
- [23] 张意钊, 罗胜强, 岑美婷. IL-33、TIMP-1、MMP-2 联合乙肝五项指标诊断慢性 HBV 肝纤维化的应用价值 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(13): 1387-1390.
- [24] Ikebuchi Y, Ishida C, Okamoto K, et al. Association of TIMP-1 and TIMP-2 gene polymorphisms with progression of liver fibrosis in patients with type C chronic liver disease [J]. *Biochem Genet*, 2013, 51(7-8): 564-574.
- [25] 谢志宏, 陈燕. 五灵胶囊联合恩替卡韦治疗老年慢性乙型病毒性肝炎疗效及对细胞因子和氧化应激的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(14): 3388-3391.

(上接第 577 页)

- [25] Jagarlamudi KK, L S, M Z, et al. Analytical and clinical characterization of an optimized dual monoclonal sandwich ELISA for the quantification of thymidine kinase 1 (TK1) protein in human blood samples[J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): e0275444.
- [26] Chen IM, Johansen AZ, Dehlendorff C, et al. Prognostic Value of Combined Detection of Serum IL6, YKL-40, and C-reactive Protein in Patients with Unresectable Pancreatic Cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29(1): 176-184.
- [27] Krečak I, Gverić-Krečak V, Lapić I, et al. Circulating YKL-40 in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms [J]. *Acta Clin Belg*, 2021, 76(1): 32-39.