肿瘤预防与治疗 ZHONGLIU YUFANG YU ZHILIAO

月刊 2020年 第33卷 第6期 2020年6月25日出版

主　管
四川省卫生健康委员会
主　办
四川省肿瘤医院
协　办
四川省抗癌协会
编辑出版
《肿瘤预防与治疗》编委会
地址：成都市武侯区人民南路四段55号
邮政编码：610041
电话：028-85420233
传真：028-85420115
E-mail：zlyfyzl@163.com
网址：www.zlyfyzl.cn
主　编　郎锦义
广告经营许可证号
5100004000310
印　刷
成都市新都华兴印务有限公司
发　行
四川省报刊发行局
订　阅
全国各地邮局
邮发代号：62-142
定　价
每册15.00元　全年180.00元
中国标准连续出版物号
ISSN 1674-0904
CN 51-1703/R

本刊刊出的所有文章不代表《肿瘤预防与治疗》杂志编委会的观点，除非特别声明。

2020年版权归《肿瘤预防与治疗》编委会所有

本刊如果有印刷装订质量问题请向本刊编辑部调换

目　次

专家述评

从临床实践因素再论局部晚期非小细胞肺癌放射治疗的剂量问题
李文辉 …… (457)

国际交流

Adenosquamous Carcinoma of the Larynx: A Case Report and Literature Review
Chen Le, Zhao Limin, Chen Qi, Li Cai, Zhou Liang, Deng Weiye, Zhang Ming …… (463)

临床研究

ALDH1和Ki67在乳腺癌患者中的表达特点及临床意义
周飞，马爽，乔娜，宋根，张静，李锐 …… (468)

基于circRNA芯片数据的肺癌生物信息学分析
翟西华，李霞，孙秋文，白津，马凯 …… (475)

合并恶性肿瘤的终末期肾病维持性血液透析患者临床特征及预后分析
周海洋，殷胜强，冉亮，罗玉凯，刘娇，游晓蓉 …… (481)

TPF和GP诱导化疗联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效分析
刘俊玲，路顺，彭昕皓，兰美，谭明宇，徐鹏，郎锦义 …… (487)

预防研究

基于中国部分农村上消化道癌筛查地区的癌症防治核心知识知晓情况分析

滕菲,李贺,曹毛毛,孙殿钦,何思怡,陈万青 …… (493)

四川省上消化道癌高发区 40~69 岁居民 2017~2018 年上消化道癌筛查结果及影响因素分析
陈颖怡,乔良,李博,刘潇霞,赵宇倩,马婧,李婷媛,包郁,王影 …… (501)

临床经验与技术交流

三维水箱测量系统在超长服役直线加速器质控中的应用
谷珊珊,巩汉顺,王运来,戴相昆,宋圆源,吴青南,鞠忠建 …… (507)

甲状腺乳头状癌再次手术的原因及初步经验
吴斐,周阳,刘珊珊,陈晓东,杨辉,刘锦秀,周翔宇 …… (513)

医院焦虑抑郁量表用于耳鼻咽喉科住院患者心理状态评估的调查研究
马莹,刘艳军,李春燕,唐梓轩,余文兴 …… (519)

肝癌切除术后急性食管坏死 1 例暨文献复习
赵佩,徐珊玲 …… (525)

综述

DNA 修复蛋白 RAD52 在同源重组中的作用及其在肿瘤中的研究进展
周湾,吴伟莉 …… (531)

脑部恶性肿瘤热消融治疗的现状研究
廖继芬,卢漫 …… (537)

CRISPR- Cas9 基因编辑技术用于肿瘤细胞模型的研究进展
陈燕,刘芷兮,肖洪涛 …… (542)

·读者·作者·编者·

英文摘要的定义及其特点 …… (474)
《肿瘤预防与治疗》文章荐读 …… (486)
本刊对统计学处理的有关要求 …… (518)
《肿瘤预防与治疗》2021 年征订启事 …… (536)

本期责任编辑:谢瑞梦

期刊基本参数:CN51-1703/R * 1973 * m * 16 * 96 * zh+en * P * ¥15.00 * 1000 * 15 * 2020-06

JOURNAL OF CANCER CONTROL AND TREATMENT

Vol. 33 No. 6 June 25, 2020 (Monthly)

Supervisor
Health Commission of Sichuan Province
Sponsor
Sichuan Cancer Hospital
Cooperator
Sichuan Anti-Cancer Association
Editorial Office & Publisher
Editorial Board of Journal of Cancer Control and Treatment
55, 4th Section, Renmin Road South, Chengdu 610041, Sichuan, China
Tel: +86-028-85420233
Fax: +86-028-85420115
E-mail: zlyfyzl@163.com
www.zlyfyzl.cn
Editor-in-Chief
Lang Jinyi
Advertising Management License
5100004000310
Printer
Printing Factory of Chengdu Xindu Huaxin Co. Ltd.
Distributor
Sichuan Post Distributive CO.
Subscription
Local Post Office
RMB ¥15.00 Per Issue
CSSN
ISSN 1674-0904
CN 51-1703/R

All articles published do not reflect the official policy of the Editorial Board, unless this is clearly specified.

Copyright 2020 by the Editorial Board of Journal of Cancer Control and Treatment

CONTENTS IN BRIEF

Expert Review

Radiation Therapy Dosage for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Based on Clinical Practice
Li Wenhui ····· (457)

International Exchange

Adenosquamous Carcinoma of the Larynx: A Case Report and Literature Review
Chen Le, Zhao Limin, Chen Qi, Li Cai, Zhou Liang, Deng Weiye, Zhang Ming ····· (463)

Clinical Research

Clinical Significance of ALDH1 and Ki67 Expression in Women with Breast Carcinoma
Zhou Fei, Ma Shuang, Qiao Na, Song Gen, Zhang Jing, Li Rui ····· (468)

Bioinformatics Analysis of Lung Cancer Based on CircRNA Microarray Data
Zhai Xihua, Li Xia, Sun Qiuwen, Bai Jin,Ma Kai ····· (475)

Clinical Characteristics and Prognosis of Patients with End Stage Renal Disease and Malignant Tumor Undergoing Maintenance Hemodialysis

Zhou Haiyang, Yin Shengqiang, Ran Liang, Luo Yukai, Liu Jiao, You Xiaorong ····· (481)

TPF and GP Induction Chemotherapy plus Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

Liu Junling, Lu Shun, Peng Xinhao, Lan Mei, Tan Mingyu, Xu Peng, Lang Jinyi ····· (487)

Prevention Research

Core Knowledge of Cancer Prevention in Some Upper Gastrointestinal Cancer Screening Areas of Rural China

Teng Fei, Li He, Cao Maomao, Sun Dianqin, He Siyi, Chen Wanqing ····· (493)

Clinical Experience and Technical Exchange

Use of Three-Dimensional Water Scanning System in Quality Control of Long Service Linear Accelerator

Gu Shanshan, Gong Hanshun, Wang Yunlai, Dai Xiangkun, Song Yuanyuan, Wu Qingnan, Ju Zhongjian··· (507)

Reasons and Preliminary Experience of Reoperation for Thyroid Papillary Carcinoma

Wu Fei, Zhou Yang, Liu Shanshan, Chen Xiaodong, Yang Hui, Liu Jinxiu, Zhou Xiangyu ····· (513)

Use of Hospital Anxiety and Depression Scale in Psychological Assessment of Inpatients from Department of Otorhinolaryngology

Ma Ying, Liu Yanjun, Li Chunyan, Tang Zixuan, Yu Wenxing ····· (519)

Esophageal Necrosis after Liver Resection in a Patient with Hepatic Cancer: A Case Report of Literature review

Zhao Pei, Xu Shanling ····· (525)

Reviews

Application of DNA Repair Protein RAD52 in Homologous Recombination and Its Relation to Tumor

Zhou Wan, Wu Weili ····· (531)

Current Status of Thermal Ablation for Malignant Brain Tumors: A Review

Liao Jifen, Lu Man ····· (537)

Advances in the Application of CRISPR-Cas9 Gene Editing Technology in Tumor Cell Model

Chen Yan, Liu Zhixi, Xiao Hongtao ····· (542)

● 专家述评 ●

[专家简介] 李文辉,医学博士,二级教授,博导。云南省肿瘤医院/昆明医科大学第三附属医院/云南省癌症中心副院长、云南省肿瘤放射治疗研究中心主任、国务院特殊津贴专家、云岭学者、云岭名医、云南省突出贡献优秀专业技术人才、云南省医学领军人才、美国(芝加哥)伊州大学癌症中心博士后研究员。中华医学会放射肿瘤治疗学分会常务委员、中国医师协会肿瘤放射治疗分会常务委员、中国抗癌协会肿瘤放射治疗专委会委员、西部放射治疗协会副理事长。4 个省级专委会第一届主任委员(省医学会放射肿瘤治疗学分会、医师协会肿瘤放射治疗分会、抗癌协会肿瘤放射治疗专委会、医院协会肿瘤专委会)。主持国家自然科学基金 2 项、国家重点研发计划子课题 1 项、省重点项目 3 项、其他省厅级项目 20 项。获云南省科技进步三等奖 2 项。发表论文 150 余篇,其中 SCI 收录 30 篇(影响因子 >80),编写专著 8 部。

从临床实践因素再论局部晚期非小细胞肺癌放射治疗的剂量问题*

李文辉△

650118 昆明,云南省肿瘤医院/昆明医科大学第三附属医院/云南省癌症中心 放射治疗中心

[摘要] 局部晚期非小细胞肺癌放射治疗的剂量问题还不止于放疗技术和放射生物学,更包括证据基础上的临床因素、生存期与生存质量等实际问题。肿瘤分期、综合治疗原则、全程管理、干预药物和精细化的靶区定义与照射技术等因素影响照射剂量。放射生物学原理指导下的“中间剂量”与更高剂量照射的探讨也提示利用图像引导放射治疗、四维放疗技术和深吸气屏气等最新精细化放射治疗技术,可以严格限制危及器官照射剂量,减少相关毒性,有利于更高剂量的个体化的放射治疗。

[关键词] 非小细胞肺癌;放射治疗;RTOG 0617

[中图分类号] R734.2;R730.55 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.001

引文格式:Li WH. Radiation therapy dosage for locally advanced non-small cell lung cancer based on clinical practice [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(6):457 -462.[李文辉. 从临床实践因素再论局部晚期非小细胞肺癌放射治疗的剂量问题[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020,33 (6):457 -462.]

Radiation Therapy Dosage for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Based on Clinical Practice

Li Wenhui

Department of Radiation Oncology, Yunnan Cancer Hospital & The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University & Yunnan Cancer Center, Kunming 650118, *Yunnan, China*

Corresponding author: Li Wenhui, E-mail: wenhuili64@aliyun.com

This study was supported by Natinal Natural Science Foundation of China (NO. 81660504).

[**Abstract**] The issue on radiation dosage on locally advanced non-small cell lung cancer is related not only to radiotherapy techniques and radiation oncology but also clinical factors based on the evidence, life span and qualities of life and so on. Those, such as tumor Staging, principles of comprehensive treatment, full managements, intervention drugs and refined target definition and irradiation techniques, etc. can influence on radiation dose. The investigations on the intermediate or the higher radiation doses guided by the principles of radiobiology suggested that it is benefit of a higher dose individualized radiation therapy via fine irradiation techniques, eg. Image-guided radiation therapy, 4-dimensional radiotherapy and deep inhalation breath hold technique to strictly limiting irradiation exposure to organs at risk and reduction of related toxicity.

[收稿日期] 2020-04-13

[基金项目] *国家自然科学基金(编号:81660504)

[通讯作者] △李文辉,E-mail: wenhuili64@aliyun.com

[**Key words**] Non-small cell lung cancer; Radiation therapy; RTOG 0617

局部晚期非小细胞肺癌(locally advanced non-small cell lung cancer, LA-NSCLC)放射治疗目前采用 60 Gy 的“标准剂量(standard dose, SD)”主要来源于 RTOG 0617 试验结果,笔者曾经两次论述 SD 与放疗技术和放射生物学的关系问题[1-2],指出临床实践过程中的放射治疗剂量个体化差异还应该从放射治疗技术和放射生物学的层面与角度具体考虑。本文试图进一步说明临床医生不能目无患者只讲“证据”与“规范”或者目无全身只讲局部治疗与手段,应该包括在证据基础上更多的临床因素、生存期、生命与生存质量的关系等。要首先对患者和病情进行评价与预后评估,然后才能考虑证据和更多综合因素基础上的个体化综合治疗与放射治疗。

1　临床实践综合因素影响放疗个体化设计

放射治疗科医生经常会更多地针对局部占位、破坏、症状和近期控制,强调 LA-NSCLC 患者“靶区如何勾画”、“照射剂量多少”,忽略全身评价与长远效应。其实,治疗决策与预后评估中,肿瘤(TNM)分期、综合治疗原则、全程管理、多种手段的应用尽用、干预药物、放射增敏与防护……都要认真考虑。2 500 多年前,“西方医学之父”古希腊希波克拉底就强调,要正确地理解医学,“一定要考虑到一年中四季的影响,以及四季的不同。注意到风、寒冷和温暖,国家和地域的差别”,也“必须观察人如何生存、有何喜好、吃些什么、喝些什么、是否进行身体锻炼、是否懒惰、粗俗……找准位置,对症下药”[3]。

这些谆谆教导,至今应该依然有存在价值。近几年,肿瘤界十分重视肿瘤患者“全程管理”和多种手段应用尽用。特别是 LA-NSCLC 等晚期肿瘤患者,年龄、卡氏评分、吸烟、肺功能、危及器官、干预药物、全身总受照剂量、营养、季节、地域性差别、气候、雾霾、内科处置能力……都会影响到病情状况和生存期长短。春夏季与冬秋季,空气质量良好、风调雨顺的云贵地区与风沙、雾霾严重的京津冀等地,呼吸道感染、疾病情况明显不同,肺癌放射治疗中的放射性肺炎也就存在效应差别。

放射治疗科医生“重局部、轻全身”的另一个常见表现是:单纯强调病症局部的照射剂量规定、均匀性和适形度,以及各种“指南、规范”提到的心、肺和食道等的 V_5(5Gy 照射体积,下类同)、V_{10}、V_{20}、V_{30}、危及器官平均剂量……局部放射损伤效应,忽略全身总受照剂量。但放射生物学原理则认为,射线影响生物体并导致个体死亡还有一个重要因素是照射剂量和照射体积的关系。照射体积大小、全身总受照剂量多少影响到生物体的营养、免疫及血液系统功能,这很关键。局部照射 60 Gy、80 Gy、100 Gy……甚至更高,如果体积不大,主要是局部损伤表现,但如果哺乳动物一次性全身照射 5 Gy 就会导致半数死亡,小鼠等生物体全身照射超过 8 Gy,则死亡率明显增加[4]。

再者,LA-NSCLC 患者放射治疗前期、中期与结束后的全程管理和其他干预因素,流感季节、综合医疗等内科处置能力与水平,护理与生活照顾、心理……等因素,在 RTOG 0617[5] 等临床试验中不太可能全面涵盖设计,只有在真实世界中认真分析、思考。

2　放射治疗精细化影响照射剂量高低

放射治疗的根本目的是:正常组织与重要器官的最小照射与损伤前提下的肿瘤局部高控制率。精确放射治疗时代,对于 LA-NSCLC 就是要放射毒性最小化的适度高剂量(high dose, HD)精确放疗。按照这样的原则,放射计划没有最好,只有更好。

2.1　尽量减少危及器官照射

一个好的放射治疗计划不应该是心、肺、食管等 V_5、V_{10}、V_{20}、V_{30}、危及器官平均剂量等简单地达到“指南”或“规范”要求即可。如非小细胞肺癌美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南[6]要求放射治疗肺 $V_5 \leqslant 65\%$、$V_{20} \leqslant 35\%$、肺平均照射剂量 $\leqslant 20$ Gy;心脏 $V_{40} \leqslant 80\%$,心脏平均照射剂量 $\leqslant 35$ Gy;食管平均剂量 $\leqslant 34$ Gy……放射治疗医生与物理师不能只求“达到”,而应该追求更合理的计划指标,努力达到更低的剂量水平,如肺 $V_5 \leqslant 60\%$、$V_{20} \leqslant 30\%$ 等。并在整个精确放射治疗过程:定位、固定、扫描、靶区勾画、计划、复位、验证、实施投照和重复……中都要精确,要考虑到 CT 扫描层厚,更多地使用图像引导放射治疗(image-guided radiation therapy, IGRT)、调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)精确技术,减少三维适形放疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)技术,确保运动减少、摆位重复性好。如此,RTOG 0617 试验许多部分都没能够考察,也就是临床实际突破了 RTOG 0617 试验

前置条件后,其“SD(60 Gy)优于 HD(74 Gy)”的结果也就不复存在,需要放射治疗医生个体化考虑。

2.2 放射治疗靶区勾画应该小而精确

LA-NSCLC 规范化的放射治疗靶区定义是应该明确大体靶区(gross target volume, GTV)、临床靶区(clinical target volume, CTV)、内靶区(internal target volume, ITV)和计划靶区(planning target volume, PTV)的要求。然而,越来越多的临床试验和报道证明 LA-NSCLC 放射治疗靶区定义省略 CTV 是可行的[7-9]。云南省肿瘤医院放射治疗中心同样是 GTV 勾画后考虑到靶区活动度情况,直接设定 ITV,最后形成 PTV。

摒弃 LA-NSCLC 放射治疗 CTV“鳞 6(mm)腺 8(mm)”外扩概念是有依据的。其外扩 CTV 原文证据来自于 2000 年《国际放射肿瘤学物理学和生物学杂志》Giraud 等[10]报道,70 例肺癌患者手术标本 354 个切片镜下浸润情况,腺癌 176 个切片,鳞癌 178 个切片,标本固定后的肉眼观察与镜下所见作为测量指标,得出结论:肺鳞癌肉眼边界外扩 6 mm 即可包括 95% 标本的镜下病灶,即“CTV”;肺腺癌肉眼边界要外扩 8 mm 才可以包括 95% 标本的镜下病灶。仔细研究发现,该结论无法指导 LA-NSCLC 放射治疗靶区定义。首先,是小样本统计,仅 70 例患者;其次,既然是手术标本,必定大多数是早中期肿瘤,不能代表晚期肿瘤;第三,切除标本的肉眼与镜下所见与活体实践情况存在差异。最后,作者混淆了“CTV”概念,认为 CTV 就是镜下所见,然而,根据国际辐射单位和测量委员会(International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU)50 号(ICRU50 #)和 62 号(ICRU62 #)文件规定[11-12],CTV 是指“GTV 基础上可能还有的肿瘤播散组织”,这种播散可以是检查到的,也可以是技术手段检查不到但容易复发的组织部分。这样,“镜下所见”就不是完整的 CTV 概念。

LA-NSCLC 放射治疗 CTV 靶区定义更合适的证据是 2001 年 Chan 等[13]的研究,发现 LA-NSCLC 影像学与病理学表现关系是“大包块、小癌灶”(表 1),并可以忽略多数“毛刺征”。指出影像学包块越大,实际病理检测出来的肿瘤组织病灶比例越小,很多“毛刺征”,特别是粗毛刺,并不是肿瘤侵犯。

更多、更精确的生物影像工具,如正电子发射计算机断层显像(positron Emission Tomography-computed tomography, PET-CT)检查也提示 GTV(PET-CT)小于 GTV(CT)。所以 CT 影像工具定义 LA-NSCLC 放射治疗 GTV 和 CTV 时就应该更小、更严控。正是由于这些不确定因素,RTOG 0617 试验美国和加拿大 185 个机构里的 544 例合格入组患者靶区勾画就难以“标准化”[1-2]。真实世界中欧美医生放射治疗靶区勾画差异很大[1-2],也侧面反映出中国医生之间可能同样存在差异。

表 1 非小细胞肺癌 CT 与病理定义 GTV 和 CTV 范围比较(mm)

标本	CT 定义范围	镜下定义范围	镜下定义 + 炎性病变范围
1	2.63	2.47	4.63
2	6.07	3.14	5.72
3	8.81	4.33	6.01
4	21.21	17.53	20.63
5a	32.67	19.53	28.36
5b	33.23	20.88	29.53
5c	46.02	22.01	31.31

2.3 应用深吸气屏气(deep inhalation breath hold, DIBH)技术使得放射治疗更加精细

DIBH 是指在深吸气末屏住呼吸,同时给予放射治疗。LA-NSCLC 放射治疗过程中,IMRT 技术优于三维适形放射治疗,IGRT、4D 放射治疗优于静态 IMRT 技术。但这些技术实施均需要先进、精密的特殊放疗技术与质控设备,保证剂量检测、系统误差、摆位误差等治疗质量控制与保证(quality assurance and quality control, QA & QC)的精确性。DIBH 却相对最简单方便,也最重要,它不需要较多特殊设备,只要在较简单设备帮助下,患者深吸气后憋住气一定时间就行。专著普遍认为,该方法最大的弊端是肺癌患者多数存在肺功能不全,憋气时间很短的问题,所以,实际中使用的机构和医生不多。然而,云南省肿瘤医院对 21 名晚期肺癌患者测试证明多数在 30 秒以上,基本满足 CT 快速检查或静态 IMRT 一次固定野照射的需要(表 2)。

其次,常规自由呼吸(free breathing, FB)条件下与 DIBH 条件下的 CT 和 PET-CT 检查,结果发现也不一样。Meirelles 报道[14],肺癌患者 FB 条件下 CT 检查发现病灶数 33 个,DIBH CT 检查则发现病灶数 63 个,近一倍的差别。而且能发现很小的病灶,微小结节从 22 个增加到了 49 个。FB 与 DIBH 不同技术条件下的 CT 或 PET-CT 影像质量、纹理、肿块的清晰度、大小、炎性表现等也完全不一样,DIBH 时影像检查更好,技术既简单,又容易得到比较真实的结果。提示放射治疗科医生接诊患者阅读胸部 CT 等影像资料,或者摆位获取定位 CT 扫描片时,

需要特别注意扫描是否在 DIBH 条件下进行。但如果放射治疗定位 CT 是在 DIBH 条件下进行的，随后整个患者放射治疗过程包括靶区勾画、复位、验证和投照均需要满足 DIBH 这一条件，应该考虑到其可行性。

包括 PET-CT 检查，FB 与 DIBH 状态下 SUV 值也不同[14]，而 ACRIN 6668/RTOG 0235 试验一系列报道不同的（standard uptake value，SUV）值与放射敏感性反应有关，放射治疗预后不一样[15-17]。以此为依据，SUV 值变化可以指导放射治疗的个体化剂量选择。DIBH 技术还有利于鉴别肿瘤定位与诊治。如图 1 提示，同一个患者 FB 与 DIBH 状态时肿瘤不同位置表现，FB 状态时肿瘤局限于肺内，DIBH 状态时肿瘤扩散转移在肋骨。这种不同的肿瘤位置甚至会造成分期的完全不同，预后的不同，最终临床决策和治疗技术都会有差异，因为放射治疗靶区勾画、治疗计划和照射时都应该考虑分期、全身状况、生存期和综合治疗。针对 LA-NSCLC 晚期肿瘤患者，首先要做的是评价患者病情状况和生存期长短，生存期 1 ~ 2 年或更长时间的患者与仅仅 3 ~ 4 月者比较，靶区勾画肯定不一样，肿瘤局部杀灭与正常组织、重要器官保护和剂量要求也会有不同的侧重。有时为了保证生活质量和避免损伤，可以牺牲一些靶区的精准性或者降低照射剂量；有时又希望更多、更久的局部控制，证据基础上应该个体化设计，所以，根据 RTOG 0617 结果设定 SD 为 60 Gy 往往就不切合实际。

表 2　21 例晚期肺癌放射治疗患者呼吸屏气评估

编号	性别	年龄	诊断	屏气/秒	编号	性别	年龄	诊断	屏气/秒
1	男	64	右肺癌	27	12	男	59	右肺鳞癌	30
2	男	42	左肺癌术后	51	13	男	43	左肺鳞癌术后	30
3	男	57	右肺鳞癌术后	27	14	男	42	右肺癌	40
4	女	64	左肺腺癌	50	15	男	48	左肺鳞癌	20
5	男	63	右肺鳞癌	27	16	男	57	左肺癌	24
6	男	40	左肺鳞癌	18	17	男	59	左肺癌	26
7	男	67	左肺癌术后	21	18	女	57	左肺癌脑转移	47
8	女	41	左肺肺癌	71	19	男	37	右肺癌	17
9	男	54	左肺癌脑转移	55	20	男	59	右肺上叶鳞癌	35
10	男	68	左上肺鳞癌	25	21	男	58	右肺癌	30
11	男	68	左肺鳞癌	40					

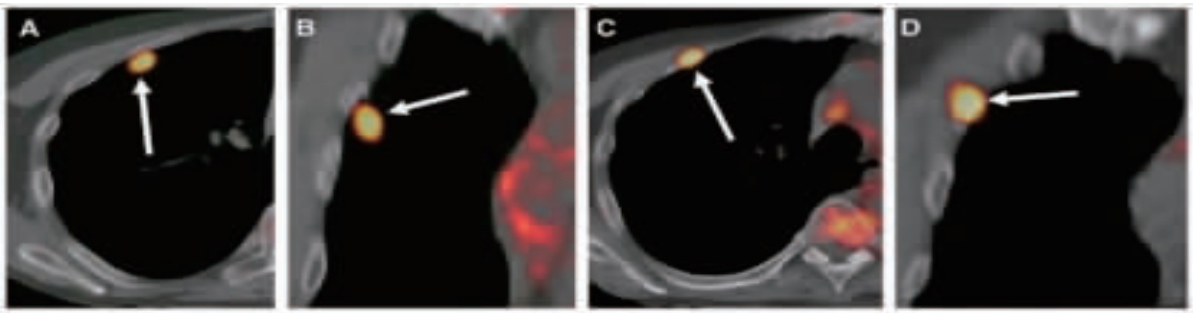

图 1　FB 与 DIBH 状态时 PET/CT 检查同一肿瘤不同位置表现

A 和 B 为临床自由呼吸时横断和冠状显像，病灶浓聚位于右肺上叶，箭头所示；C 和 D 为 DIBH 时横断和冠状显像，病灶浓聚位于右侧第三肋骨，箭头所示。明显提示标准 FB 时 PET/CT 检查的位置偏差。

以上这些因素 RTOG 0617 试验都没有涉及，说明 LA-NSCLC 放化同期治疗 SD 是 60 Gy 的应用还要注意前提与技术限定。RTOG 0617 临床试验结果的技术基础是 3D-CRT 和 IMRT，没有呼吸门控与屏气技术，没有四维放射治疗（four-dimensional radiation therapy，4DRT）、IGRT、DIBH 和生物影像引导的放射治疗（biologic guided radiation therapy，BGRT）。近年来，在靶区定义过程中，根据 PET/CT 检查 SUV 值大小勾画肿瘤 GTV，开展 CT 结合 MR 和/或 PET 影像融合技术，精确度更加提高，预后判断，个体化放射剂量指导也有更多依据。

3 中间剂量(intermediate dose,ID)探讨与放射生物学原理的指导

SD(60 Gy)主要来源,即 RTOG 0617 试验仅仅探讨了在三维适形放疗(three dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT)和 IMRT 治疗时 SD(60 Gy)和 HD(74 Gy)的疗效优劣问题。人们自然要问,试验考察之外的其他剂量如何,比如二者的 ID 是否会有不同? 2015 年 Rodrigues 等[18] 以 RTOG 0617 试验 SD(60 Gy)和 HD(74 Gy)为基线,倾向评分匹配法比较分析 13 个放疗机构 1 274 例 III 期非小细胞肺癌患者同期放化疗 SD 和 ID 组疗效。配比对照 SD 组和 ID 组 60 个月总生存率无统计学差异(P = 0.594),但是 15 个月后两个组的总生存率比较,ID 组有较好趋势,Ⅲ ~ Ⅴ级肺毒性也较高。文章结论是 ID 组总生存率较 SD 组无改善,反而Ⅲ或更高级肺毒性增加,随访 15 个月后生存曲线分开提示 ID 组总生存率可能获益。解读该结论仍然需要考虑到放射治疗精确性与危及器官毒性耐受损伤的因素,ID 组肺毒性增加导致总生存率下降抵消了肿瘤局部控制效果不能排除。

笔者在《放射生物学因素对局部晚期非小细胞肺癌放射治疗剂量的影响》[2] 一文中指出,传统放射生物学认为随着照射剂量增加,生物学效应提高,放射治疗就是追求最好的控制肿瘤而最小的正常组织损伤。早期证据也提示,肺癌患者肿瘤控制率随放射生物效应剂量增加而提高(图 2)[19-20]。

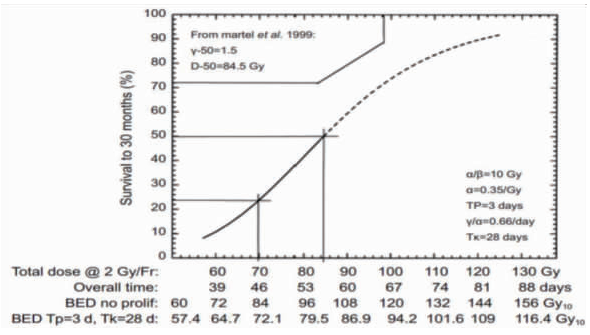

图 2 放射生物效应剂量与肿瘤控制可能性

密西根大学非小细胞肺癌剂量早期爬坡实验研究提示剂量效应呈 sigmoidal 函数关系。

2014 年 Kong 等[20] 就 LA-NSCLC 放疗剂量效应做综述,基本观点是早期肺癌患者 HD 放疗明显获益,而局部晚期肺癌患者 HD 放疗临床获益受到 RTOG 0617 结果挑战,主要原因是 HD 放疗的治疗相关毒性。可见,精确放射治疗依然应该遵循放射生物学效应原理和更加的技术精细化,在靶区更加精细化、严格限制危及器官照射后,个体化 HD 放疗是可行的,这就提示不能盲目执行 RTOG 0617 试验结果的 SD(60 Gy)。

4 总 结

RTOG 0617 试验得出 LA-NSCLC SD(60 Gy)的结果对于临床实践有普遍的指导意义,有利于放射治疗的标准化和规范化,2013 年进入 NCCN 指南至 2019 最新版本[6] 一直沿用。但结合临床实践仍有许多值得思考的问题,对其分析、点评持续不断,发酵至今,可以说既是经典,又是热点。仅检索 2016 年以来 Pubmed 至少又有 20 篇关于 RTOG 0617 试验的文章。如何考虑 LA-NSCLC 放化疗同期的放疗剂量依然是焦点,试验结果对 LA-NSCLC 放化疗同期的高低放疗剂量之争还未能划上“句号”,它的最大贡献不是一项结论,而是一系列问题。该试验考察的是 IMRT 和 3DCRT 技术条件下 SD(60 Gy)和 HD(74 Gy)照射疗效优劣,后者带来更多的心、肺、食管毒性,密西根大学孔凤鸣教授最近提出还有心包毒性和心包积液[21],都可以导致死亡率增加,其中 IMRT 适形度、精确度好于 3DCRT,放射毒性更小。在解读和遵循指南实践时,既应该以证据为基础,又要充分考虑临床综合因素、放射生物学指导、放疗技术和 QA & QC。特别是最新技术,如 IGRT、4D-RT 和 BGRT 的应用后,应该以危及器官限制照射最小化为原则,更多地个体化设计放疗剂量与照射分割方式。另外,DIBH 技术是一个简单实际有效的方法,值得推广应用。

关于放射治疗毒性,放射治疗学家通常普遍关注的是肿瘤周围危及器官,以放射治疗计划 DVH 工具评价。“指南”或“规范”都设定一定剂量照射的器官体积(Vx),如 V_5、V_{10}、V_{20}、V_{30}、V_{40}……以及器官平均受照剂量上限要求。但放射治疗医生与物理师不能简单追求“达到指南(上限)要求”即可,应该精益求精,尽力优化减少危及器官照射,在允许的条件下努力追求“最精技术、最小毒性、最佳适型”的 HD 精确放疗。同时,关注局部也要关注全身,关注疾病也要关注患者,不能忽略患者对放射治疗的全身耐受性和照射总体积与总剂量。要非常重视 LA-NSCLC 患者全身营养支持,否则营养不良,恶性消瘦,体能下降……恶液质、感染、电解质紊乱等一系列并发症接踵而至,无可救药。最后,还是以希波克拉底思想体系自然主义精神结束:多一些实践,少一些教条[3]。

[参考文献]

[1] 李文辉,王丽,柏晗,等. 试论放疗技术因素对局部晚期非小细胞肺癌放射治疗剂量的影响[J]. 医学与哲学,2019,40(19):77-81.

[2] 李文辉,常莉,王丽,等. 从放射生物学角度析辫局部晚期非小细胞肺癌的放射治疗剂量[J]. 医学与哲学,2019,40(9):20-24.

[3] [英]罗伯特·玛格塔. 医学的历史[M]. 李城, 译. 太原:希望出版社,2003.

[4] 沈瑜,糜福顺. 肿瘤放射生物学[M]. 北京:中国医药出版社,200:344-345.

[5] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): A randomised, two-by-two factorial phase 3 study[J]. Lancet Oncol,2015,16(2):187-199.

[6] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 4. 2018) [EB/OL]. http://guide.medlive.cn/guideline/15462. 2018-04-26.

[7] 赵丹,傅小龙,王绿化,等. 病例为基础的局部晚期 NSCLC 靶区勾画共识与争议[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2017,26(9):985-991.

[8] 梁香存,余荣,石安辉,等. Ⅲ期非小细胞肺癌调强放疗省略临床靶区外扩区域的回顾性分析[J]. 肿瘤, 2015, 35(6):675-682.

[9] Xia F, Zhou L, Yang X, et al. Is a clinical target volume (CTV) necessary for locally advanced non-small cell lung cancer treated with intensity-modulated radiotherapy? [J]. J Thorac Dis,2017,9(12):5194-5202.

[10] Douglas Jones, Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2000,48 (4):1015-1024.

[11] Jones DICRU report 50: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy[J]. Med Phy,1994,21(6):833-834.

[12] ICRU Report 62: Prescribing, recording, and reporting photonbeam therapy(supplement to ICRU Report 50)[S]. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda. 1999: 33:1-51.

[13] Chan R, He Y, Haque A, et al. Computed tomographic-pathologic correlation of gross tumor volume and clinical target volume in non-small cell lung cancer: A pilot experience[J]. Arch Pathol Lab Med,2001,125(11):1469-1472.

[14] Meirelles GS, Erdi YE, Nehmeh SA, et al. Deep-inspiration breath-hold PET/CT: Clinical findings with a new technique for detection and characterization of thoracic lesions[J]. J Nucl Med, 2007,48(5):712-719.

[15] Machtay M, Duan F, Siegel BA, et al. Prediction of survival by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer undergoing definitive chemoradiation therapy: Results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(30):3823-3830.

[16] Ohri N, Duan F, Machtay M, et al. Pretreatment FDG-PET metrics in stage III non-small cell lung cancer: ACRIN 6668/RTOG 0235[J]. J Natl Cancer Inst,2015,107(4):djv004.

[17] Bazan JG, Duan F, Snyder BS, et al. Metabolic tumor volume predicts overall survival and local control in patients with stage III non-small cell lung cancer treated in ACRIN 6668/RTOG 0235 [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017,44(1):17-24.

[18] Rodrigues G, Oberije C, Senan S, et al. Is intermediate radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer beneficial? A multi-institutional propensity score matched analysis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 91(1):133-139.

[19] Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, et al. Estimation of tumor control probability model parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients[J]. Lung Cancer, 1999,24(1):31-37.

[20] Kong FM, Zhao J, Wang JB, et al. Radiation dose effect in locally advanced non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2014,6(4):336-347.

[21] Xue J, Han C, Jackson A, et al. Doses of radiation to the pericardium, instead of heart, are significant for survival in patients with non-small cell lung cancer[J]. Radiother Oncol. 2019,133: 213-219.

• 国际交流 •

导读：

喉腺鳞癌在组织学上同时存在腺癌和鳞癌两种成分，临床罕见，恶性程度高，预后较差。既往相关研究较少，多为单个病例报道。本文作者既往已对喉部非鳞状细胞恶性肿瘤做了大量总结，该文通过临床资料的汇报，并结合文献对喉腺鳞癌的病理、治疗和预后进行了相对全面的探讨，对临床上喉腺鳞癌的诊治有指导意义。

董　频
上海交通大学附属第一人民医院　耳鼻咽喉—头颈外科

Adenosquamous Carcinoma of the Larynx: A Case Report and Literature Review

Chen Le[#], Zhao Limin[#], Chen Qi, Li Cai, Zhou Liang, Deng Weiye, Zhang Ming
#Contributed equally
Department of Otolaryngology, Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai, 200031, *China* (*Le Chen, Qi Chen, Cai Li, Liang Zhou, Ming Zhang*); *Department of Otolaryngology-Head Neck Surgery, Children's Hospital of Shanghai, Shanghai Jiaotong University, Shanghai*, 200062, *China* (*Limin Zhao*); *Department of Otolaryngology, Jing'an District Centre Hospital of Shanghai, Shanghai*, 200040, *China* (*Qi Chen*); *Department of Radiation Oncology, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX*, 75390, *USA* (*Deng Weiye*)
Corresponding author: Deng Weiye, E-mail: weiye.deng@utsouthwestern.edu; Ming Zhang, E-mail: ent_zhm@126.com
This study was supported by Natural Science Foundation of Shanghai (NO. 17ZR1404700).

[**Abstract**] **Objective**: To retrospectively analyze the clinical characteristics of laryngeal adenosquamous carcinoma (ASC) and review the related literature. **Methods**: We retrospectively analyzed five male patients with confirmed ASC of the larynx between 2005 and 2010 in our hospital, accounting for 0.2% of the laryngeal malignant tumors in the same period. **Results**: All patients underwent surgeries including horizontal partial laryngectomy (2 cases), vertical partial laryngectomy (1 case) and total laryngectomy (2 cases). One of the two who underwent total laryngectomy also received post-operative chemoradiotherapy. Four also underwent neck dissections. The mean follow-up time was 77.4 ± 14.98 months. At the end of follow-up, two suffered regional metastasis and another local relapse. They all underwent related operations again and were still alive. The therapeutic approach might follow that of squamous cell carcinoma of the larynx. **Conclusion**: Our limited cases suggest that the prognosis of adenosquamous carcinoma of the larynx is similar to that of squamous cell carcinoma of the larynx.

[**Key words**] Laryngeal neoplasm; Adenosquamous carcinoma; Histopathology; Clinical protocol
Received November 14, 2019
Accepted December 6, 2019
doi: 10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.002

Cite this article as: Chen L, Zhao LM, Chen Q, et al. Adenosquamous carcinoma of the larynx: A case report and literature review [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(6): 463 – 467.

INTRODUCTION

Adenosquamous carcinoma (ASC) of the head and neck is a rare entity; it is a malignant tumor with histological features of both a true adenocarcinoma and a squamous cell carcinoma. It was first described by Gerughty et al in 1968 in a series of 10 patients, with fewer than 100 cases reported in the English language literature to date. The larynx is the most common site of involvement within the head and neck[1-2]. Accord-

ing to the literature, ASC is an aggressive malignant neoplasm with a poor prognosis, characterized by local recurrence, early cervical lymph node metastasis, and distant dissemination[3-4]. However, its histogenesis, treatment, and prognosis remain controversial. To further understand the clinicopathological features of this unusual tumor, we present five cases of ASC of the larynx and describe the clinical characteristics with an emphasis on an improved prognosis.

METHODS

Five cases of ASC of the larynx treated between January 2005 and December 2010 were identified from the files in otolaryngology and pathology departments of Eye & ENT Hospital of Fudan University. This retrospective clinical study has been approved by Ethics Committee of Eye & ENT Hospital of Fudan University. Clinical information regarding the presentation, pathology, treatment, and outcome was obtained from a review of patient charts. The follow-up time until last contact was determined for all patients. Hematoxylin and eosin (HE) and immunohistochemically stained slides were reviewed and confirmed in all cases by two experienced pathologists.

RESULTS

Patient demographics

Five males with ASC of the larynx were evaluated (Table 1). The mean age at diagnosis was 62.6 ± 6.58(55 – 72) years. The mean course of the disease was 2 months. Three of the five patients had a tobacco history, and none admitted alcohol addiction or a history of exposure to environmental carcinogenic substances. The presenting complaints included hoarseness, pharyngalgia and odynophagia. According to the tumor-node-metastasis (TNM) staging system developed by the American Joint Committee on Cancer, the patients' tumors were in stages II ($n = 1$), III ($n = 3$) and IVa ($n = 1$).

Table 1. Clinical Characteristics of 5 Cases of Adenosquamous Carcinoma of the Larynx

Case	Age*/sex	Smoking history	Presentation	Tumour site	TNM classification	Initial treatment	Recurrence/ treatment	Follow-up+ /status
1	55/M	Yes	Hoarseness	Epiglottis, left false vocal cord	$T_2N_0M_0$	HPL + SND	Regional/ RND	96/AWD
2	72/M	No	Hoarseness	Bilateral vocal cords	$T_3N_0M_0$	TL + SND	No	75/AWOD
3	58/M	Yes	Pharyngalgia	Epiglottis, left false vocal cord	$T_2N_1M_0$	HPL + SND	Regional/ RND	67/AWD
4	65/M	No	Hoarseness	Right vocal cord	$T_3N_0M_0$	VPL	Local/TL	60/AWOD
5	63/M	Yes	Odynophagia	Epiglottis, left aryepiglottic fold	$T_3N_2M_0$	TL + RND + CRT	No	89/AWOD

* Year; + Month.

HPL: Horizontal partial laryngectomy; SND: Selective neck dissection; RND: Radical neck dissection; AWD: Alive with disease; TL: Total laryngectomy; AWOD: Alive without disease; VPL: Vertical partial laryngectomy; CRT: Chemoradiotherapy.

Diagnosis and pathology

ASC of the larynx was diagnosed after the initial biopsy of the neoplasm by operative microlaryngoscopy, and was confirmed after complete resection. Histopathologically, the tumors exhibited features of both adenocarcinomas and squamous cell carcinomas (Figure. 1).

Treatment and follow-up

The five patients underwent various surgeries with curative intent (Table 1). The therapeutic principles followed those for squamous cell carcinoma of the larynx. One patient received post-operative chemoradiotherapy.

The average length of follow-up was 77.4 ± 14.98 (60-96) months. At the time when this case report was written, the five patients were alive and being followed; two suffered ipsilateral cervical lymph node metastasis and underwent a radical neck dissection, and

one suffered local recurrence and received a total laryngectomy. No patient had distant metastasis.

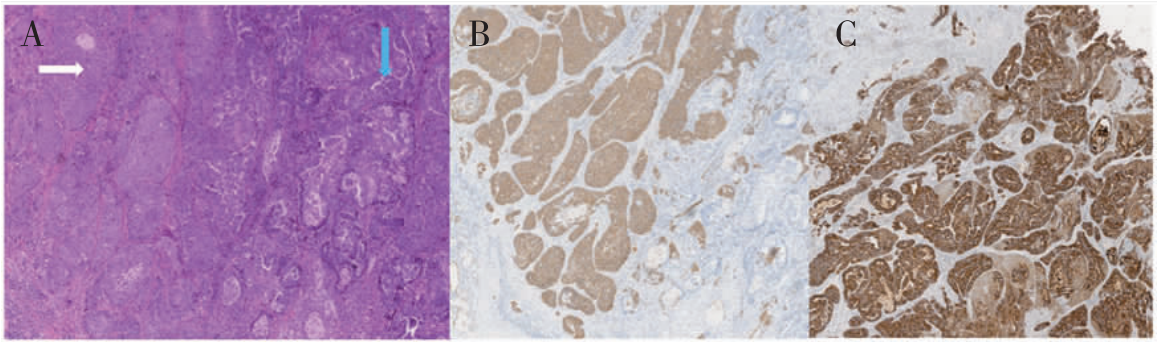

Figure 1. Pathological Characteristics of Adenosquamous Carcinoma of the Larynx (40 × Magnification)

A: HE stain showed the adenocarcinoma component (as indicated by the blue arrow) and squamous cell carcinoma component (as indicated by the white arrow); B: Immunodetection of squamous cell carcinoma marker (CK5/6); C: Immunodetection of adenocarcinoma marker (CK7).

DISCUSSION

ASC of the larynx is an extremely rare, malignant tumor with both squamous cell carcinoma and adenocarcinoma components[5-7]. The histogenesis of ASC is still controversial, although it is becoming more accepted that ASC of the head and neck originates from the mucosal epithelium of the upper respiratory tract[2]. A strong male predilection is observed, with a high incidence during the 6th and 7th decades of life[8]. The larynx is the most common site of origin (almost 50%) in the upper aero-digestive tract, with the supraglottis as the preferred subsite[3]. In our series, five male patients were confirmed with ASC of the larynx in our hospital between 2005 and 2010, accounting for 0.2% of the laryngeal malignant tumors in the same period. The mean age at diagnosis was 62.6 ± 6.58 years. Three tumors were located in the supraglottis and two in the glottis (one tumor per capita).

A definitive diagnosis of ASC depends on the histological and immunohistochemical identification of squamous and glandular components in close proximity but in generally distinct areas, although mixed areas or confluence areas may also exist[9-10]. Generally, the squamous cell carcinoma component was observed most commonly in the superficial part of the tumor, which can be in situ or invasive and ranges from well to poorly differentiated[11]. The adenocarcinoma, in turn, tends to occur in the deeper part of the tumor, which can have a tubular, alveolar, and/or glandular morphology[12]. The majority of the tumors are moderately differentiated, with the squamous cell carcinoma component in predominance. Immunohistochemical evaluation was performed and showed a squamous and glandular differentiation. In this study, squamous cell carcinoma marker CK5/6 and adenocarcinoma marker CK7 were assayed (Figure 1. B, Figure 1. C). Because of its peculiar characteristics, the exact diagnosis may only be established after assessment of the completely resected specimen. Sheahan et al suggested that ASC may be more common than reported in the published data, given that many cases may have been missed, particularly when diagnoses are made on the basis of small biopsies or when one of the components predominates over the other[13]. This may also explain that why most patients were in advanced stage at the time of diagnosis.

Typically, it has been reported that ASC of the head and neck is an extremely aggressive neoplasm, characterized by local recurrence, cervical lymph node metastasis, and distant dissemination, with the lung as the most common site, and a poor long-term prognosis[14-15]. In a review of 58 cases of ASC of the head and neck, Keelawat et al reported 46.7% of local recurrences, 64.7% of regional metastases, and 23.1% of distant dissemination. The 3-, 5- and 10-year survival rates were 32.1%, 13% and 4.5%, respectively, with 42.9% of patients died of their disease at a mean follow-up period of 24.7 months[16]. These findings were from an investigation of all head and neck sites, including the larynx, oral cavity, nasal cavity/paranasal sinuses, and pharynx. We reviewed ASC of

the larynx that were included in the three largest English-language reports (Table 2)[12,16-17]. There were 15 cases of ASC of the larynx with sufficient follow-up data, in which stage I (2/15), II (5/15), III (1/15), and IV (7/15) cancer patients were reported. The prognosis was obviously different between stages I-II and stages III-IV, with 6 stage I-II (6/7) and 1 stage III-VI (1/8) cancer patients alive. These results confirmed the correlation between the outcome and the stage of the tumor, and at the same time, suggested that ASC of the larynx had a slightly better prognosis than that of other sites in the head and neck. For example, Passon et al reported a patient with a T2N0M0 ASC of the supraglottis who had a 15-year disease-free survival[3]. In our series, all five patients (stage II, $n=1$; stage III, $n=3$; stage IV, $n=1$) were alive during the follow-up period, although three had experienced regional/local recurrence. Some authors have attributed this to the relatively sparse lymphatic drainage of the larynx compared to other head and neck sites, although there are few reports of longer survival of ASC arising in other head and neck sites[2,18].

Little is known about the factors affecting prognosis, mainly because of the condition's rarity and the lack of any large, controlled studies. Our series was too small to reach any valuable conclusion about prognosis, except that the patients seemed to have better prognoses than those in most other reports. Indeed, most authors have suggested that the higher the stage, the worse the prognosis, thus demonstrating a worse prognosis in stages III and IV cancer patients than in stages I and II cancer patients[16,19]. However, it is still important to investigate various factors that affect prognosis, including perineural invasion, node status (N), human papillomavirus status, the degree of tumor differentiation, and the proportions of the glandular and squamous components in the tumor[20-22].

No treatment has been standardized, again because of the condition's rarity. Most authors recommend early and aggressive surgical resection for the treatment of ASC in the head and neck, which includes a wide local excision and neck dissection, even in the absence of clinically evident lymph node metastases[23]. In fact, for ASC of the larynx, we suggest that the primary mode of treatment should be surgery, with the choice of surgical method and the application of postoperative radiotherapy/radiochemotherapy in accordance with the laryngeal squamous cell carcinoma[24-26]. In our series, two suffered regional metastasis, and one local relapse at the end of follow-up. Among them, two cases with regional metastasis survived with tumor after salvage surgery, indicating that comprehensive treatment, especially postoperative radiotherapy/radiochemotherapy may be very important.

Table 2. ASC of the Larynx Included in the Three Largest English-Language Reports

Case	Keelawat et al.			Masand et al.			Alos et al. Case		
	Sex/age	Stage	Follow-up	Sex/age	Stage	Follow-up	Sex/age	Stage	Follow-up
1	F/64	III	N/A	M/59	IV	DOD/8	M/48	IV	AWOD/54
2	M/72	IV	DOD/11	M/43	II	AWOD/128	M/58	II	DOD/35
3	M/56	IV	DOD/33	M/60	II	AWOD/54	M/70	IV	DOD/21
4	M/81	III	DOD/31	M/69	IV	DOD/1.5	M/66	II	AWD/36
5	F/72	IV	DOD/11	M/51	I	AWOD/42	M/61	I	AWOD/60
6				M/66	II	AWD/26			
7				M/58	IV	N/A			

DOD: Dead of disease; AWOD: Alive without disease; AWD: Alive with disease.

CONCLUSIONS

ASC of the larynx is a very rare tumor, but the larynx is the most common site of involvement within the head and neck. It is characterized pathologically by the simultaneous presence of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. The therapeutic approach might follow that of squamous cell carcinoma of the larynx. Clinically, our limited cases suggest that the prognosis of ASC of the larynx is similar to that of squamous cell carcinoma of the larynx. Further investigations and more detailed data are needed to fully understand the

clinical characteristics of ASC of the larynx.

REFERENCES

[1] Gerughty RM, Hennigar GR, Brown FM. Adenosquamous carcinoma of the nasal, oral and laryngeal cavities[J]. Cancer, 1968, 22(6):1140-1155.

[2] Nadeau DP, Shick PC, Lindsay R. Adenosquamous carcinoma of the lateral oropharyngeal wall[J]. Ear Nose Throat J, 2010, 89(11):E18-E21.

[3] Passon P, Tessitori G, Lombardo M, et al. Long-surviving case of adenosquamous carcinoma of the larynx: Case report and review of literature[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2005, 25(5):301-303.

[4] Lee RJ, Lin T, Lee SA, et al. Importance of tumor extent in adenosquamous carcinoma of the head and neck: A retrospective cohort study[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2017, 124(2):114-120.

[5] Mehrad M, Trinkaus K, Lewis Jr. JS. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: A case-control study with conventional squamous cell carcinoma[J]. Head Neck Pathol, 2016, 10(4):486-493.

[6] Allon I, Vered M, Kaplan I, et al. Rare variants of head and neck squamous cell carcinoma-differential immunohistochemical profiles[J]. Acta Histochem, 2019, 121(8):151444.

[7] Evans M, Liu Y, Chen CQ, et al. Adenosquamous carcinoma of the esophagus: An NCDB-Based investigation on comparative features and overall survival in a rare tumor[J]. Oncology, 2017, 93(5):336-342.

[8] López F, Williams MD, Cardesa A, et al. How phenotype guides management of non-conventional squamous cell carcinomas of the larynx? [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274(7):2709-2726.

[9] Schick U, Pusztaszeri M, Betz M, et al. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: Report of 20 cases and review of the literature[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2013, 116(3):313-320.

[10] Ravn T, Trolle W, Kiss K, et al. Adenosquamous carcinoma of the larynx associated with necrotizing sialometaplasia--a diagnostic challenge[J]. Auris Nasus Larynx, 2009, 36(6):721-724.

[11] Thompson LD. Laryngeal dysplasia, squamous cell carcinoma, and variants[J]. Surg Pathol Clin, 2017, 10(1):15-33.

[12] Masand RP, El-Mofty SK, Ma XJ, et al. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: Relationship to human papillomavirus and review of the literature[J]. Head Neck Pathol, 2011, 5(2):108-116.

[13] Sheahan P, Toner M, Timon CV. Clinicopathological features of head and neck adenosquamous carcinoma[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2005, 67(1):10-15.

[14] Dubal PM, Unsal AA, Echanique KA, et al. Laryngeal adenosquamous carcinoma: A population-based perspective[J]. Laryngoscope, 2016, 126(4):858-863.

[15] Tan E, Mody MD, Saba NF. Systemic therapy in non-conventional cancers of the larynx[J]. Oral Oncol, 2018, 82:61-68.

[16] Keelawat S, Liu CZ, Roehm PC, et al. Adenosquamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: A clinicopathologic study of 12 cases and review of the literature[J]. Am J Otolaryngol, 2002, 23(3):160-168.

[17] Alos L, Castillo M, Nadal A, et al. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: Criteria for diagnosis in a study of 12 cases[J]. Histopathology, 2004, 44(6):570-579.

[18] Yoshimura Y, Mishima K, Obara S, et al. Clinical characteristics of oral adenosquamous carcinoma: Report of a case and an analysis of the reported Japanese cases[J]. Oral Oncol, 2003, 39(3):309-315.

[19] Damiani JM, Damiani KK, Hauck K, et al. Mucoepidermoid-adenosquamous carcinoma of the larynx and hypopharynx: A report of 21 cases and a review of the literature[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1981, 89:235-43.

[20] Hughes RT, Beuerlein WJ, O'Neill SS, et al. Human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma of the larynx or hypopharynx: Clinical outcomes and implications for laryngeal preservation[J]. Oral Oncol, 2019, 98:20-27.

[21] 窦明亮,罗晓,兰小娇,等. 应用胸骨舌骨肌联合会厌-舌骨固定术重建喉垂直部分切除术后喉功能[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(3):253-258.

[22] Nowinska K, Ciesielska U, Podhorska-Okolow M, et al. The role of human papillomavirus in oncogenic transformation and its contribution to the etiology of precancerous lesions and cancer of the larynx: A review[J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(3):539-547.

[23] Mokhtari S, Mohsenifar Z, Mokhtari S. Diagnostic histological features of metastatic lymph nodes in adenosquamous carcinoma[J]. Pathol Res Pract, 2012, 208(6):360-362.

[24] 赵谦,赵瑞敏,姚小宝,等. 声门癌术后复发危险因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(7):594-600.

[25] Pedregal-Mallo D, Sanchez Canteli M, Lopez F, et al. Oncological and functional outcomes of transoral laser surgery for laryngeal carcinoma[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2018, 275(8):2071-2077.

[26] Kass JI, Lee SC, Abberbock S, et al. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: Molecular analysis using CRTC-MAML FISH and survival comparison with paired conventional squamous cell carcinoma[J]. Laryngoscope, 2015, 125(11):E371-E376.

• 临床研究 •

ALDH1 和 Ki67 在乳腺癌患者中的表达特点及临床意义*

周飞△, 马爽, 乔娜, 宋根, 张静, 李锐

161005 黑龙江 齐齐哈尔, 齐齐哈尔市第一医院南院 乳腺二科; 510515 广州, 南方医科大学附属齐齐哈尔医院 乳腺二科

[摘要] **目的:** 乳腺癌在全球女性中是最常见的恶性肿瘤, 并且中国女性乳腺癌的发病率正逐年升高。ALDH1 是由原始干细胞分化出来的一种肿瘤标记物, 能够氧化细胞内的醛, 将视黄醇转化为视黄酸, 具有肿瘤干细胞的活性。Ki67 的表达水平可作为一个评价预后的指标, 用作持续监测患者在接受了全身治疗之后的疾病发展情况及复发可能。本研究主要探讨女性乳腺癌组织中 ALDH1 及 Ki67 之间的表达特点及其与临床病理特征之间的联系。**方法:** 对 ALDH1 和 Ki67 之间的表达特点与乳腺癌临床病理特征之间的关系, 以及 ALDH1 和 Ki67 分别在乳腺癌组织中及正常组织中的表达特点进行评价, 检验方法为卡方检验, 以 $P<0.05$ 具有统计学意义。ALDH1 和 Ki67 之间表达关系的评估用 Spearman 秩的相关性进行分析。**结果:** 与正常乳腺组织相比, ALDH1 和 Ki67 在乳腺癌组织呈高表达, 差异有统计学意义($P<0.05$)。ALDH1 在乳腺癌分化越差的组织中, 表达的阳性率越高。同时, 在 III/IV 期乳腺癌组织中, ALDH1 的表达水平明显高于 I/II 期的乳腺癌患者。在淋巴结转移患者中的淋巴结组织中, ALDH1 和 Ki67 的阳性表达率明显高于没有淋巴结癌转移的患者。**结论:** ALDH1 可以作为乳腺癌的一种特殊的标记物。ALDH1 和 Ki67 在女性乳腺癌组织中的表达呈正相关性, 这对于指导患者治疗及提示预后或许具有重要的临床应用意义。

[关键词] 乙醛脱氢酶 1; Ki67; 女性乳腺癌; 肿瘤干细胞; 间接荧光免疫

[中图分类号] R737.9; R730.21　[文献标志码] A　doi: 10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.003

引文格式: Zhou F, Ma S, Qiao N, et al. Clinical significance of ALDH1 and Ki67 expression in women with breast carcinoma [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(6): 468 - 474. [周飞, 马爽, 乔娜, 等. ALDH1 和 Ki67 在乳腺癌患者中的表达特点及临床意义[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(6): 468 - 474.]

Clinical Significance of ALDH1 and Ki67 Expression in Women with Breast Carcinoma

Zhou Fei, Ma Shuang, Qiao Na, Song Gen, Zhang Jing, Li Rui

Department of Second Breast Surgery, The Souththern Branch of the First Hospital of Qiqihar, Qiqihar 161005, *Heilongjiang, China; Department of Second Breast Surgery, Affiliated Qiqihar Hospital, Southern Medical University, Guangzhou* 510515, *Guangdong, China*

Corresponding author: Zhou Fei, E-mail: zhoufei789@outlook.com

This study was supported by grants from Heilongjiang Postdoctoral Science Foundation (NO. LBH-Q17176) and Qiqihaer Science and Technology Bureau (NO. SFZD-2019038).

[**Abstract**] **Objective:** Breast cancer is the most prominent cancer among women worldwide. ALDH1, catalyzing the oxidation of intracellular aldehydes and converting retinol into retinoic acid, serves as a biomarker of early stem cell differentiation. Ki67 levels are prognostic or residual risk biomarkers after primary therapy and can predict the effects of systemic therapies, or to monitor patients for sustained response or resistance to the administered therapies. This study aimed to investigate the correlation between ALDH1 and Ki67 expression and clinicopathological parameters among women with breast cancer. **Methods:** Associations between ALDH1 and Ki67 and clinicopathological parameters of breast cancer and that between

[收稿日期] 2020-01-02　[修回日期] 2020-04-01

[基金项目] *黑龙江省博士后科研启动基金(编号: LBH-Q17176); 黑龙江省齐齐哈尔市科技局指导项目(编号: SFZD-2019038)

[通讯作者] △周飞, E-mail: zhoufei789@outlook.com

ALDH1 and Ki67 expression in breast cancer and healthy tissue were evaluated using the chi – squaretest. A P – value less than 0.05 was considered statistically significant. The correlation between ALDH1 and Ki67 expression was assessed via Spearman's rank correlation analysis. **Results**: ALDH1 and Ki67 were upregulated in breast cancer tissue rather than in normal breast tissue ($P < 0.05$). Furthermore, ALDH1 expression was further upregulated with an advancement in the breast cancer grade, i.e., ALDH1 expression levels were higher in patients with stage III/IV breast cancer than in those with stages I/II breast cancer. Furthermore, ALDH1 and Ki67 were upregulated in the presence of lymphatic metastasis rather than in the absence of lymphatic metastasis. **Conclusion**: ALDH1 may be considered a pathognomonic marker for breast cancer. ALDH1 and Ki67 expression are significantly positively correlated in women with breast cancer.

[**Key words**] Aldehyde dehydrogenase 1; Ki67; Breast carcinoma in women; Cancer stem cell; Indirect fluorescent immunostaining

乳腺癌是在全球女性中是最常见的恶性肿瘤，2018 年在全球癌症死亡率中位居女性首位[1]。目前，中国乳腺癌的发病率超过了全球平均乳腺癌发病率的 2 倍多，尤其在中国东南部及沿海城市这种表现更为突出[2]。

ALDH1 是一种解毒酶，能氧化细胞内的醛，将视黄醇转化为视黄酸[3-5]，在原始干细胞的分化中扮演着重要的角色[3]。在小鼠和人类的造血系统、神经系统和祖细胞中，均发现有 ALDH1 的表达，并且在正常干细胞和恶性肿瘤干细胞中也可见其表达[6-7]。目前已有研究分析显示 ALDH1 在正常组织中低表达，而在一些恶性肿瘤组织中如乳腺癌、肺癌及食管癌中高表达[8-10]。Ki67 为单克隆抗体 Ki67 的抗原标志物，是增生细胞中表达的核抗原。Ki67 表达越高，肿瘤越难消退。临床上常把 Ki67 作为评价预后与复发风险的一种标记物，可以对患者接受了全身治疗后的预后及恢复情况进行监测与评估[11-12]。

然而，乳腺癌组织中 ALDH1 和 Ki67 的表达与肿瘤细胞的分化情况、淋巴转移情况和 TNM 分期尚不明确。本次研究采用间接荧光染色的研究方法[13]，来研究它们的表达特点与乳腺癌临床病理特征之间的关系。

1 材料及方法

1.1 患者和组织标本

乳腺组织标本取自于齐齐哈尔市第一医院乳腺科接诊的女性乳腺癌患者，时间跨度为 2009 年 1 月至 2014 年 1 月。所有入组患者手术前均未接受过化疗、放疗等综合治疗。50 例乳腺癌标本中，按组织学分级(G)分为高分化组 10 例(G1)，中分化组 20 例(G2)，低分化组 20 例(G3)。正常乳腺组织的标本取自于距离乳腺癌组织至少 5 cm 以上的正常乳腺组织中。所有组织石蜡标本采用间接免疫荧光染色。全部患者同意参与入组并签署知情同意书。所有组织标本的组织学分级由两位病理学专家分别独立进行评价。

1.2 间接荧光免疫染色

按间接荧光抗体染色试剂盒(美国 Sigma 公司产品)说明书提供的方法进行操作。将组织切片用二甲苯脱蜡，梯度乙醇水化，高压煮沸法进行抗原修复；三乙醇胺缓冲盐水溶液(tris buffered saline, TBS)冲洗，加入封闭液 37 ℃封闭 30 min；加入 1∶400 稀释的兔抗人 ALDH1 单克隆抗体(美国 Earthox 公司产品，HZ348711)4℃反应过夜；次日，加入 1∶100 稀释的荧光标记的羊抗兔免疫球蛋白 G 二抗(美国 Earthox 公司产品，E032120-01)，37℃反应 30 min；TBS-T 漂洗 3 次，盖上涂有防褪色封固剂的盖玻片，在荧光显微镜下(Nikon, Tokyo, Japan)检测荧光染色阳性的细胞百分比，并评估染色率。Ki67 间接荧光染色法与 ALDH1 相似，稀释浓度为 1∶50。

1.3 评价标准

对 ALDH1 和 Ki67 的免疫组织染色评价由两名病理学专家分别单独进行。随机选择 3 ~ 5 个视野(×200)，每个视野计数 100 个细胞，计算 ALDH1 荧光染色阳性的细胞百分率，以荧光染色率≥20%，视为阳性表达，低于此标准视为 ALDH1 阴性表达[14]。Ki67 的细胞染色阳性表达率≥20% 视为 Ki67 阳性表达，低于此标准视为阴性表达[15]。

1.4 统计学分析

ALDH1 和 Ki67 的乳腺癌临床病理特征及其在乳腺癌中和正常组织中的表达情况使用卡方检验进行评估，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。ALDH1 和 Ki67 的表达相关性通过 Spearman 秩的相关性分析进行评估。所有数据使用 SPSS 12.0 软件进行分析(SPSS, Chicgo, IL, USA)。

2 结 果

2.1　患者情况

本次研究共纳入 50 例乳腺癌患者，所有患者均为女性，病理类型均为浸润性导管癌，中位年龄为 50.3 岁（范围在 28 岁至 65 岁之间）。其中有 19 例患者年龄≥60 岁（38%），31 例患者年龄 <60 岁（62%）。所有蜡块通过组织学分级分为 G1（高分化），G2（中分化）及 G3（低分化）。G1 组为 10 例（20%），G2 组为 20 例（40%），G3 组为 20 例（40%）。20 例（40%）患者为 TNM 分期的 I/II 期，30 例（60%）患者为 TNM 分期的 III/IV 期。腋窝存在淋巴结转移的患者 34 例（68%）（表 1）。

2.2　ALDH1 及 Ki67 在正常乳腺组织中和乳腺癌组织中的表达特点

实验发现 ALDH1 在乳腺癌组织中的细胞质中表达。与正常乳腺组织相比，在乳腺癌组织中 ALDH1 的阳性表达率明显升高（$\chi^2 = 4.349$，$P < 0.05$）。ALDH1 在正常乳腺组织中的阳性表达率为 12%。而在 50 例乳腺癌患者中，ALDH1 阳性表达率却为 66%。在 50 例乳腺癌组织标本中，有 22 例为 Ki67 阳性表达，而在正常乳腺组织标本中，仅有 13 例为 Ki67 阳性表达，差异有统计学意义（$\chi^2 = 4.781$，$P < 0.05$）（表 2）。

表 1　患者特征（N =50）

Table 1. Characteristics of Patients (N =50)

Clinical data	N（%）
Age（year）	
≥60	19（38.0）
<60	31（62.0）
Median（year）	50.3（28 – 65）
Histological grade	
G1	10（20.0）
G2	20（40.0）
G3	20（40.0）
TNM stage	
Ⅰ + Ⅱ	20（40.0）
Ⅲ + Ⅳ	30（60.0）
Lymph node metastasis	
Positive	34（68%）
Negative	16（32%）

表 2　乳腺癌与正常乳腺组织中 ALDH1 和 Ki67 表达的比较

Table 2. ALDH1 and Ki67 Expression in Breast Cancer and Normal Breast Tissue

Group	N	ALDH1-positive（%）	χ^2	P	Ki67-positive（%）	χ^2	P
Breast cancer tissue	50	33（66）	4.349	0.041	22（44）	4.781	0.035
Normal breast tissue	50	6（12）			13（26）		

2.3　ALDH1 和 Ki67 的表达与乳腺癌临床病理特征之间的关系

ALDH1 和 Ki67 的表达特点与临床病理特征之间的关系见表 3。ALDH1 在女性不同年龄中的表达也不同（$\chi^2 = 5.6$，$P < 0.05$）。在年龄 <60 岁的女性中，ALDH1 表达的阳性率占 70.9%；而在年龄≥60 岁女性却占 57.8%。同时，研究也发现 ALDH1 的表达与乳腺癌的组织学分级是相关的。随着乳腺癌的组织学分级的升高，ALDH1 的表达水平也在增加。与 G1 和 G2 组织相比，ALDH1 的阳性表达率在 G3 组织中明显增加（$\chi^2 = 21.185$，$P < 0.05$）（图 1）。但是，Ki67 的表达水平却与组织学分级没有明显关系（图 2）。乳腺癌分期为 III/IV 期的乳腺癌患者 ALDH1 的阳性表达率（83.3%）比 I/II 期患者明显升高（40%；$\chi^2 = 3.89$，$P < 0.05$）。除此之外，ALDH1 的表达与腋窝的淋巴结转移同样具有相关性。与没有淋巴结转移的组织相比（18.75%），有淋巴结转移的组织中，ALDH1 的表达阳性率同样也是上升的（58.8%；$\chi^2 = 5.882$，$P < 0.05$）（图 3）。研究还发现了 Ki67 的表达虽然与年龄因素无明显差异，却与 TNM 分期有关。与 I/II 期乳腺癌相比（30%），Ki67 在 III/IV 期乳腺癌组织中阳性表达率明显高表达（53.3%；$\chi^2 = 5.741$，$P < 0.05$）。此外，Ki67 在淋巴结有转移的组织中的阳性表达率也明显高于没有淋巴结转移的组织（47.06%；$\chi^2 = 5.04$，$P < 0.05$）（图 4）。

表 3　乳腺癌女性 ALDH1 阳性和 Ki67 阳性表达与临床病理特征的关系

Table 3. Association of Clinicopathologic Features of Breast Cancer Women with ALDH1-Positive and Ki67-Positive Expression

Variable	N	ALDH1-positive N（%）	χ^2	P	Ki67-positive N（%）	χ^2	P
Age（year）			5.60	0.030		0.19	0.380
≥60	19	11（57.8）			10（52.6）		
<60	31	22（70..9）			12（38.7）		

（Table 3 continues on next page）

(Continued from previous page)

Variable	N	ALDH1-positive N(%)	χ^2	P	Ki67-positive N(%)	χ^2	P
Grade of histology			21.18	0.020		2.89	0.420
G1	10	2(20)			3(30)		
G2	20	7(35)			12(60)		
G3	20	19(95)			8(40)		
TNM			3.89	0.030		5.74	0.020
I + II	20	8(40)			6(30)		
III + IV	30	25(83.3)			16(53.3)		
Lymph node metastasis			5.882	0.040		5.04	0.030
Positive	34	20(58.8)			16(47.1)		
Negative	16	3(18.75)			6(37.5)		

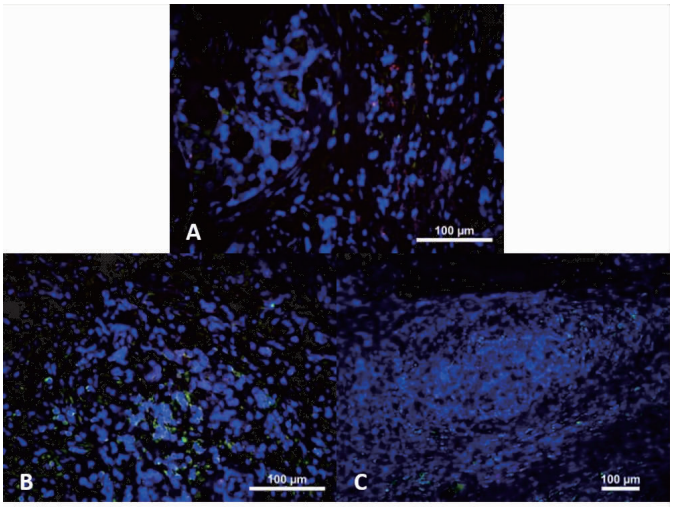

图 1　乳腺癌肿瘤细胞中 ALDH1 荧光染色的表达特点(×200)

Figure 1. Immunofluorescence Staining of ALDH1 Expression in Breast Tumor Cells (×200)

A. Well-differentiated breast tumors (G1); B. Moderately differentiated breast tumors (G2); C. Poorly differentiated breast tumors (G3).

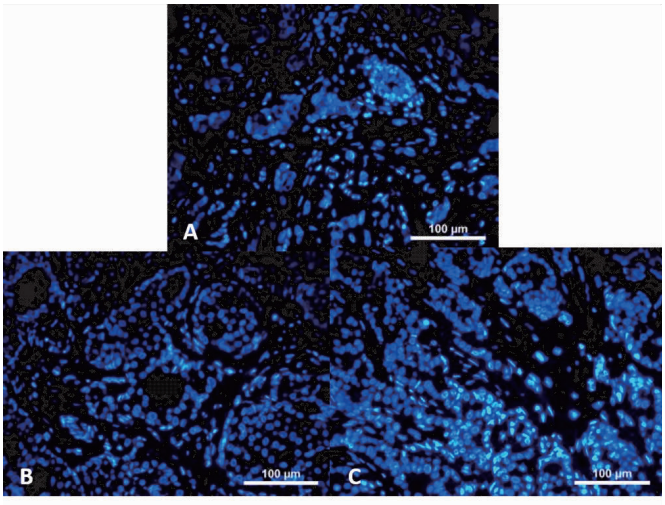

图 2　乳腺癌肿瘤细胞中 Ki67 荧光染色的表达特点(×200)

Figure 2. Immunofluorescence Staining of Ki67 Expression in Breast Tumor Cells (×200)

A. Well-differentiated breast tumors (G1); B. Moderately differentiated breast tumors (G2); C. Poorly differentiated breast tumors (G3).

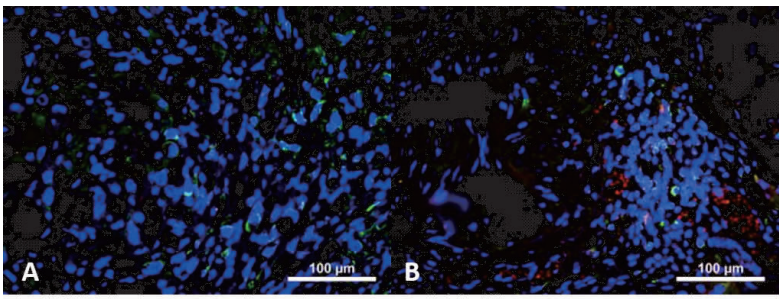

图 3　在有或无淋巴结转移的乳腺癌患者的肿瘤细胞中 ALDH1 荧光染色的表达特点(×200)

Figure 3. Immunofluorescence Staining for ALDH1 Expression in Cancer Cells from Breast Cancer Patients with or without Lymphatic Metastasis (×200)

A. Cancer cells from breast cancer patients with lymphatic metastasis; B. Cancer cells from breast cancer patients without lymphatic metastasis.

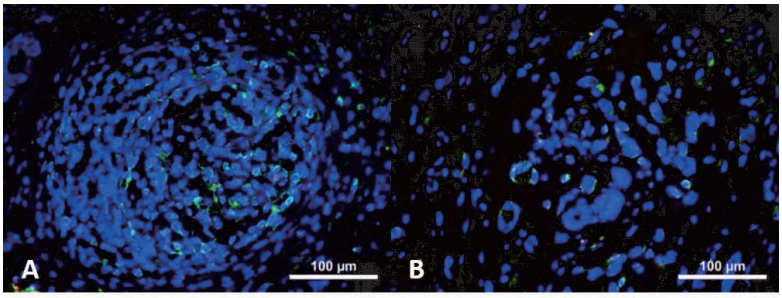

图 4　在有或无淋巴结转移的乳腺癌患者的肿瘤细胞中 Ki67 荧光染色的表达特点(×200)

Figure 4. Immunofluorescence Staining for Ki67 Expression in Cancer Cells from Breast Cancer Patients with or without Lymphatic Metastasis (×200)

A. Cancer cells from breast cancer patients with lymphatic metastasis; B. Cancer cells from breast cancer patients without lymphatic metastasis.

2.4　ALDH1 和 Ki67 在乳腺癌中表达的相关性

在 50 例标本中,10 例中可见 ALDH1 和 Ki67 表达,而 12 例中未见 ALDH1 和 Ki67 表达。仅有 1 例显示了 ALDH1 表达阳性而 Ki67 表达阴性。通过对比研究发现,有 10 例出现了 ALDH1 阴性表达而 Ki67 阳性表达。Spearman 秩的相关性分析证实 ALDH1 和 Ki67 在女性乳腺癌组织中的表达呈正相关($r=0.976$, $P<0.05$;表 4)。

表 4　乳腺癌中 ALDH1 和 Ki67 表达之间的关系

Table 4. Association between ALDH1 and Ki67 Expression in Breast Cancer

ALDH1	Ki67		*r*	*P*
	Positive	Negative		
Positive	10	11	0.976	0.032
Negative	12	17		
Sum	22	28		

3　讨　论

乳腺癌是全球女性中最常见的恶性肿瘤,在 2014 年,中国女性乳腺癌新发病例约 27.89 万例,占女性恶性肿瘤的 16.51%,位居女性恶性肿瘤发病率的首位[16],它的高发病率主要与肥胖、高脂饮食、饮酒、晚婚晚育以及遗传因素等有关[17]。

目前,乳腺癌以手术治疗、放疗以及化疗等综合治疗为主,但治疗效果有限,仍然会有部分患者出现肿瘤复发、转移等问题。在恶性肿瘤的治疗中,恶性肿瘤的早期诊断以及治疗尤为重要。肿瘤干细胞理论的提出是人们开始认识肿瘤干细胞的基础,肿瘤干细胞数量极少,但具有自我维持、自我更新能力,可分化产生异常肿瘤细胞群并导致肿瘤复发和转移,即具有致瘤性,并具有产生构成肿瘤的多种类型细胞的潜力[18]。ALDH1 是一种解毒酶,能氧化细胞内的醛,是一种肿瘤干细胞表面的特异标记物[19]。本研究中通过与正常乳腺组织相比,乳腺癌组织中 ALDH1 的阳性率明显增加,由此可以提示 ALDH1 存在于乳腺癌组织中的表达水平有实际意义。

根据表 3 中可发现,ALDH1 的表达水平在年龄小于 60 岁的乳腺癌患者中表达更高,这也间接地证

明了年轻乳腺癌患者的临床预后更差可能与其 ALDH1 高表达有关。除此之外，肿瘤的组织学分级（G1，G2 和 G3）与 ALDH1 的表达也有着重要关系，间接免疫荧光染色结果也证实 ALDH1 的表达水平与乳腺癌的组织学分级具有相关性。TNM 分期在 III/IV 期的乳腺癌患者，它的 ALDH1 表达水平比 I/II 期的更高。研究还显示了在有淋巴结转移的样本中，ALDH1 的阳性表达率高于没有淋巴结转移的组织标本。张琼霞等[20]研究表明，高表达 ALDH1 与 Ki67、癌胚抗原 CEA 以及三阴乳腺癌均密切相关。此外，周文辉等[21]用免疫组织化学双染法分别对 ALDH1 阳性与 ER、Ki67、Her-2 状态的相关性进行检测，发现 ALDH1 的阳性表达更倾向于 ER-、Ki67-、Her-2 + 的肿瘤细胞，ALDH1 阳性表达的肿瘤具有生物学侵袭行为，与乳腺癌的不良预后密切相关。通过本次实验研究，同样也证实了 ALDH1 和 Ki67 在乳腺癌患者中的表达具有正相关性。细胞增殖标志物及癌旁抗原作为肿瘤标志物，已经被广泛应用于临床，作为判断患者预后不良的指标。对于乳腺癌患者结合病理组织中二者表达情况的特点，可以对那些可能出现预后不好的患者进行初步筛查，随访中及时发现问题及时干预和治疗，希望可以改善患者的生存质量或者延长生存期。当然这仍需在后续的研究中继续跟进和研究。

总之，ALDH1 和 Ki67 与女性乳腺癌的临床病理特征关系密切。但是由于样本量少，本研究并不能证明 ALDH1 可以作为一个绝对特异的乳腺癌独立预后因素。在未来的研究中，仍需加大样本量进一步研究 ALDH1 的表达特点与乳腺癌肿瘤信号传导通路及肿瘤微环境等的关系，希望从肿瘤干细胞产生机制入手，寻找产生肿瘤干细胞的根源，消灭肿瘤干细胞，从而从根本上来消灭肿瘤细胞产生的来源。

作者声明：本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任；并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存，可接受核查。

学术不端：本文在初审、返修及出版前均通过中国知网（CNKI）科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议：经同行专家双盲外审，达到刊发要求。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权：本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

［参考文献］

[1] Freddie B, Jacques F, Isabelle S, et cal. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68: 394-424.

[2] Xu B, Zhou YH, Liu TS, et al. The effect of the number of complications on the tolerance and survival of adjuvant therapy in elderly women with breast cancer[J]. Chinese Clin Med, 2015, 22(3): 363-366.

[3] Shen JX, Liu J, Li GW, et al. Mining distinct aldehyde dehydrogenase 1 ALDH1) isoenzymes in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(18): 25340-25349.

[4] Lee A, Won KY, Cho SY, et al. ALDH1 and tumor infiltrating lymphocytes as predictors for neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer[J]. Pathol Res Pract, 2018, 214: 619-624.

[5] Chatterjee D, Bal A, Das A, et al. Proliferation rate and breast cancer subtype, but not ALDH1 expression, predict pathological response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer[J]. Virchows Arch, 2015, 467: 303-310.

[6] Natalia BK, Paulina N, Anna Ż, et al. Stromal expression of ALDH1 in human breast carcinomas indicates reduced tumor progression[J]. Oncotarget, 2015, 6 (29): 26789-26803.

[7] Holah NS, Aiad HA, Asaad NY, et al. Evaluation of the role of ALDH1 as cancer stem cell marker in colorectal carcinoma: An immunohistochemical study[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(1): EC17-EC23.

[8] Hale D, Ozgecan D, Bugra TG, et al. Prognostic value of aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) in invasive breast carcinomas [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2018, 18(4): 313-319.

[9] Lei Z, Lan Y, Bo Z, et al. Metastasis-associated in colon cancer-1 and aldehyde dehydrogenase 1 are metastatic and prognostic biomarker for non-small cell lung cancer[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 876.

[10] Hong C, Zhang ZQ, Zhou F, et al. Clinical significance of ALDH1 combined with esophageal carcinoma [J]. Oncol Lett, 2017, 14: 4878-4881.

[11] Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: Recommendations from the International Ki67 in breast cancer working group[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(22): 1656-1664.

[12] Arvydas L, Benoit P, Aida L. A methodology to ensure and improve accuracy of Ki67 labelling index estiation by automated digital image analysis in breast cancer tissue[J]. Breast Cancer Res, 2014, 16: R35.

[13] Vlierberghe RL, Sandel MH, Prins FA, et al. Four-color staining combining fluorescence and brightfield microscopy for simultaneous immune cell phenotyping and localization in tumor tissue sections [J]. Microsc Res Tech, 2005, 67: 15-21.

[14] Huang EH, Hynes MJ, Zhang T, et al. Aldehyde dehydrogenase

1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and tracks SC overpopulation during colon tumorigenesis [J]. Cancer Res, 2009, 69(8): 3382-3389.

[15] Azambuja E, Cardoso F, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: A meta-analysis of published studies involving 12155 patients[J]. Br J Cancer, 2007, 96: 1504-1513.

[16] 蔡剑虹,唐海波,汤玲,等. 乳腺癌术后患者体力活动水平、血管内皮舒张功能与生存质量的相关关系研究[J]. 肿瘤预防与治疗,2020,33(2):164-168.

[17] Nasim M, Paul DPP, Kyriaki M, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 107(5): 1-15.

[18] Pan H, Wu NP, Huang YY, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 expression correlates with the invasion of breast cancer[J]. Diag Pathol, 2015, 10: 66.

[19] Ma F, Li HH, Li YY, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) expression is an independent prognostic factor in triple negative breast cancer (TNBC)[J]. Medicine, 2017, 96: 14.

[20] 张琼霞,王希成,陈树鹏,等. 干细胞标志物 ALDH1 与大样本乳腺癌患者的预后关系[J]. 临床医学工程,2016,23(12):1585-1587.

[21] 周文辉,易晓雷,唐中华. 乙醛脱氢酶 1 与乳腺癌的分子亚型和临床病理特征的相关性[J]. 肿瘤药学,2014,4(06):419-425.

·读者·作者·编者·

英文摘要的定义及其特点

摘要(abstract)是现代科技论文中必不可少的内容,GB/T6447－1986《文摘编写规则》对摘要的定义为:文摘是"以提供文摘内容梗概为目的,不加评论和补充解释,简明、确切地记叙文献重要内容的短文"。英文摘要作为科技论文的重要组成部分,有其特殊的意义和作用,它是国际间知识传播、学术交流与合作的桥梁和媒介,尤其是目前国际上各主要检索机构的数据库对英文摘要的依赖性很强;因此,好的英文摘要对于增加期刊和论文的被检索和引用机会、吸引读者、扩大影响起着不可忽视的作用。

摘要是论文主体的高度浓缩,它应该能提炼论文的主要观点,简明地描述论文的内容和规范,简短地进行概括和总结。

英文摘要的基本特点

1)通常为一段,应统一、连贯、简明、独立;

2)应顺序体现论文的目的、方法、结果、结论和建议等;

3)各个部分之间的联系和转换逻辑上要严谨;

4)不能添加论文涉及范围以外的新的信息,但可以总结本文;

5)能被更加广泛的读者所理解;

6)通常用被动语态,弱化作者,强化信息。

英文摘要的可能用途

1)作者在准备一篇论文的时候会自己或要求其助手为他从不同水平的期刊摘取相关论文的摘要,供其快速决定是否需要阅读其全文;

2)读者通常先阅读摘要,然后判断是否值得花费时间阅读全文;

3)图书馆采购人员通过摘要对期刊或系列读物内容得出一个总体判断;

4)一些组织或会议的报纸也会为其会员提供有关的文章摘要。

本刊编辑部

·临床研究·

基于 circRNA 芯片数据的肺癌生物信息学分析*

翟西华,李霞,孙秋文,白津,马凯△

221000 江苏 徐州,徐州医科大学 医学信息与工程学院(翟西华、马凯);221000 江苏 徐州,徐州医科大学附属医院 肿瘤科(李霞);221000 江苏 徐州,徐州医科大学 医学影像学院(孙秋文);221000 江苏 徐州,徐州医科大学 肿瘤防治研究所(白津)

[摘要] **目的:** 环状 RNA(circRNA)在肿瘤的发展过程中起着重要作用,但具体作用机制并不明确。本文旨在寻找肺癌与癌旁正常组织的差异表达 circRNA 并预测与其结合的 MicroRNA(miRNA)的靶基因。**方法:**从基因表达数据库(Gene Expression Omnibus,GEO)下载 circRNA 表达谱数据,芯片 GSE101684 与 GSE112214 共包含 7 例肺癌患者样本与 7 例肺癌患者癌旁正常样本。首先,利用 R 软件筛选出样本中差异表达的 circRNA;接着,在癌症特异性数据库(Cancer-Specific circRNA Database,CSCD)中找到与差异表达显著的 circRNA 结合的 miRNA;然后,利用 Perl 编程预测 miRNA 的靶基因;最后,利用生物学信息手段对靶基因进行基因本体论(Gene Ontology,GO)生物学功能富集分析与京都基因与基因组大百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,KEGG)信号通路富集分析。**结果:**共筛选出 350 个差异表达的 circRNA,上调的 circRNA 有 169 个,下调的 circRNA 有 181 个,其中 hsa_circ_0039908 上调最明显。与 hsa_circ_0039908 结合的 miRNA 共有 35 个,对这些 miRNA 进行靶基因预测。GO 富集分析结果显示与 hsa_circ_0039908 结合的 miRNA 靶基因主要参与肌肉组织发育、对类固醇激素的反应与细胞酰胺代谢过程的负调控等生物学过程。KEGG 富集分析结果显示与 hsa_circ_0039908 结合的 miRNA 靶基因主要富集的信号通路有调节干细胞多能性的信号通路、FoxO 信号通路与 AMPK 信号通路等。**结论:**hsa_circ_0039908 在肺癌组织中显著上调,可能通过与其结合的 miRNA 间接调控靶基因 *SOCS7*、*BTG2* 与 *RLF* 等在肺癌中的作用。

[关键词] 肺癌;CircRNA;miRNA;生物信息学;GEO 数据库;靶基因

[中图分类号] R734.2;R730.231 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.004

引文格式: Zhai XH, Li X, Sun QW, et al. Bioinformatics analysis of lung cancer based on circRNA microarray data [J]. J Cancer Control Treat, 2020,33(6):475-480. [翟西华,李霞,孙秋文,等. 基于 circRNA 芯片数据的肺癌生物信息学分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020,33(6):475-480.]

Bioinformatics Analysis of Lung Cancer Based on CircRNA Microarray Data

Zhai Xihua, Li Xia, Sun Qiuwen, Bai Jin, Ma Kai

School of Medical Informatics Engineering, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, *Jiangsu, China* (*Zhai Xihua, MA Kai*); *Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou* 221000, *Jiangsu, China* (*Li Xia*); *College of Medical Imaging, Xuzhou Medical University, Xuzhou* 221000, *Jiangsu, China* (*Sun Qiuwen*); *The Institute of Cancer Prevention and Treatment, Xuzhou Medical University, Xuzhou* 221000, *Jiangsu, China*(*Bai Jin*)

Corresponding author: Ma Kai, E-mail: cumtbmakai@126.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (NO. 81872304).

[**Abstract**] **Objective**: CircRNAs play important roles in the development of tumors. However, the specific mechanism is not clear. This paper aims to find differentially expressed circRNAs between lung cancer and adjacent normal tissue and predict the target genes of miRNAs that bind to the differentially expressed circRNAs. **Methods**: CircRNA expression profiles were downloaded from Gene Expression Omnibus. GSE101684 and GSE112214 totally contain 7 samples of lung cancer tissue and 7 samples of adjacent normal tissue. First, R software was used to select differentially expressed circRNAs of the sam-

[收稿日期] 2020-01-06 [修回日期] 2020-04-24

[基金项目] *国家自然科学基金(编号:81872304)

[通讯作者] △马凯,E-mail:cumtbmakai@126.com

ples. Besides, the miRNAs that bind to significantly differentially expressed circRNAs were found in cancer-specific circRNA database. Perl, a programming language, was then used to predict miRNA target genes. Finally, the target genes were subjected to Gene Ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. **Results**: Among 350 differentially expressed circRNAs, 169 up-regulated circRNAs and 181 down-regulated circRNAs were screened, and hsa_circ_0039908 was up-regulated most significantly. Target genes of 35 miRNAs that bind to hsa_circ_0039908 were predicted. Results of GO enrichment analysis showed that the target genes of miRNAs combined with hsa_circ_0039908 were mainly involved in the biological processes such as development of muscle tissue, responses to steroid hormones and negative regulation of cellular amide metabolic process etc. Results of KEGG enrichment analysis showed that target genes of miRNAs combined with hsa_circ_0039908 were mainly enriched in FoxO, AMPK and signaling pathways regulating pluripotency of stem cells. **Conclusion**: Hsa_circ_0039908 is significantly up-regulated in lung cancer tissue and may indirectly regulate the role of target genes, such as SOCS7, BTG2 and RLF, through associative miRNAs.

[**Key words**] Lung cancer; CircRNA; miRNA; Bioinformatics; GEO; Target gene

肺癌是对人类生命威胁最大的恶性肿瘤之一。肺癌分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌两种[1]，其中非小细胞肺癌包括腺癌、大细胞癌和鳞状细胞癌。近年来，尽管在肺癌的诊断、分类和治疗方面的研究逐步有了新的进展，但肺癌患者的总体生存率仍然很低，晚期或转移性肺癌患者的预后更差[2]。肺癌已成为全球公共卫生的挑战。因此，进一步了解肺癌的分子机制，寻找新的治疗靶标对于肺癌的治疗非常重要[3]。

CircRNA 是一类特殊的非编码 RNA，具有闭合环状结构，类似于长链非编码 RNA[4]，被认为是转录物异常剪接产生的环状结构中的 RNA 分子。越来越多的数据表明，circRNA 在许多生物学过程中都可以发挥重要作用。例如：细胞增殖[5]、侵袭[6]和分化[7]。相关报道表明，circRNA 在肺癌、结直肠癌及肝癌等多种肿瘤中具有重要功能。Zong 等[8]研究表明，circRNA_102231 在肺癌组织表达上调，并可能成为肺癌患者的潜在生物标志物和治疗靶标。Yao 等[9]报道在非小细胞肺癌组织中 circRNA_100876 表达显著上调，并与淋巴结转移和肿瘤分期密切相关。Wan 等[10]提出 circRNA-ITCH 通过抑制 Wnt/β-catenin 途径抑制肺癌细胞的增殖。本文利用生物信息学方法分析肺癌的 circRNA 表达谱芯片，对比肺癌组织与正常组织，寻找差异表达 circRNA 并预测其潜在靶基因，为 circRNA 在肺癌中的作用机制与临床治疗提供新方向。

1　材料与方法

1.1　获取肺癌芯片数据

从美国生物技术信息中心的基因表达数据库（Gene Expression Omnibus，GEO）[11]中下载肺癌组织的 circRNA 芯片数据，GSE101684 包含 4 例肺癌患者的组织样本与 4 例肺癌癌旁正常组织的样本。GSE112214 包含 3 例肺癌患者的组织样本与 3 例肺癌癌旁正常组织的样本。共有 7 例肺癌患者的组织样本（癌症组）与 7 例肺癌癌旁正常组织的样本（正常组）。

1.2　芯片数据处理

利用 Perl 脚本文件将芯片矩阵数据中安捷伦（Agilent）私有的 circRNA 名称转换为标准的 circRNA 标志号（identity document，ID）（本文转化为：hsa_circ_0039908）。接着，利用 R 软件读取芯片矩阵数据，对其中 circRNA 的表达值进行 log2 对数转换[12]。表达矩阵中相同的 circRNA 通过取平均表达值的方法合并数据。CircRNA 探针信息均通过平台文件 GPL21825（芯片数据集的平台文件）注释。

1.3　差异表达 circRNA

利用 R 语言中“limma”算法包对上述处理后的芯片数据进行差异表达 circRNA 的筛选。首先，对 circRNA 芯片数据进行归一化处理[13]，并在二维坐标系中绘制火山图。癌症组和正常组之间的 circRNA 表达值通过 t 检验计算 P 值，BH 法校正 P 值[14]。差异 circRNA 的筛选条件为差异倍数 $|\log2FoldChange| > 1$ 且校正后的 P 值 < 0.05。根据火山图找到差异表达的 circRNAs，并展示分析结果。同时，使用 R 语言中的“pheatmap”绘图方法绘制热图，展现筛选出的 circRNA 表达量的差异性。

1.4　miRNA 靶基因预测

环状 RNA 数据库（CircBase）[15]统一了成套的 circRNA，能够在基因组环境中访问、下载和浏览支持它们表达的证据。数据库中收录了人类、小鼠等多个物种的 circRNA 序列信息[16]。根据 circRNA 的 ID 可以在该数据库中得到该 circRNA 所在的基因名称和染色体的位置，circRNA 所在的样品名以

及 fasta 碱基序列，便于寻找与 circRNA 相结合的 miRNA。

CircRNA 可通过吸附 miRNA，导致 miRNA 不能与其他线性 RNA 结合，其他线性 RNA 表达变高，从而间接调控基因的表达[17]。根据 circBase 数据库得到的 circRNA 所在染色体的位置信息，在 CSCD 在线分析软件中，可得到 circRNA 相对应部分结合的 miRNA ID 及结合位置。利用 Perl 脚本文件在软件预测的哺乳动物 miRNA 靶基因数据库（Search for Predicted MicroRNA Targets in Mammals，TargetScan）、实验验证的 miRNA 靶基因数据库（Experimentally Validated MicroRNA-target Interactions Database，miRTarBase）与 miRNA 靶基因数据库（MicroRNA Target Prediction Database，miRDB）中进一步筛选，得到与 circRNA 结合的 miRNA 靶基因。

1.5 靶基因富集分析

首先利用 Perl 脚本文件将上述得到的 miRNA 的靶基因名转化为靶基因 ID，利用 R 软件中“Cluster Profiler”包对其靶基因分别进行基因本体论（gene ontology，GO）生物学功能富集分析与京都基因与基因组大百科全书（Kyoto Encyclopedia for Genes and Genomes，KEGG）信号通路富集分析。GO 富集包括分子功能、生物过程与细胞组成 3 个类别[18]。$P<0.05$ 为富集有统计学意义。KEGG 由系统信息、基因组信息、化学信息与健康信息四类数据库组成，利用 KEGG 数据库[19]对差异转录本进行通路分析（结合 KEGG 注释结果），得到肺癌发展过程中关键的通路。

2 结 果

2.1 差异 circRNA 筛选

如图 1 所示，对 GSE101684 与 GSE112214 进行数据处理，聚类分析表明两组样本中 circRNA 的表达存在差异。对比癌症组与正常组筛选出 350 个差异 circRNA，其中上调的 circRNA 有 169 个，下调的 circRNA 有 181 个，如图 2 差异表达 circRNA 火山图所示。此外，如表 1 所示，在差异 circRNA 上调与下调最显著的前 10 个 circRNA 中，hsa_circ_0039908 上调最明显。

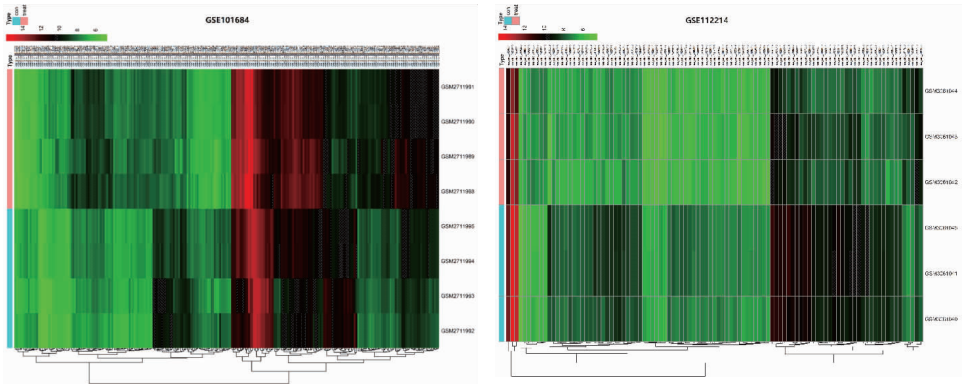

图 1 GSE101684 与 GSE112214 数据集中差异表达基因热图

Figure 1. Differentially Expressed Genes in Dataset GSE101684 and GSE112214

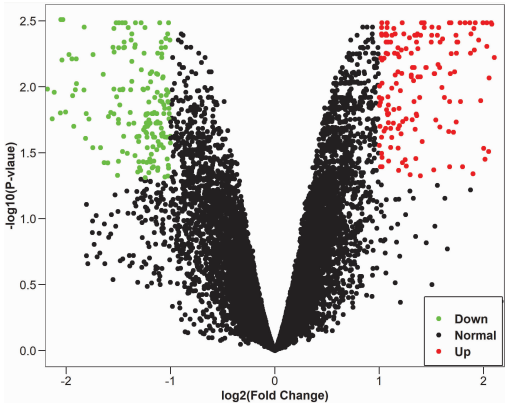

图 2 差异表达 circRNA 火山图

Figure 2. Differentially Expressed CircRNAs in the Subjects

表 1 差异最显著的上调与下调的 circRNA

Table 1. Most Significantly Up-or Down-Regulated CircRNAs in the Subjects

Circrna	Expression level	logFC	*P*
Hsa_circ_0039908	Up-regulated	2.828	0.011
Hsa_circ_0067301	Up-regulated	2.689	0.003
Hsa_circ_0001806	Up-regulated	2.571	0.005
Hsa_circ_0006349	Up-regulated	2.459	0.003
Hsa_circ_0080968	Up-regulated	2.408	0.003
Hsa_circ_0001955	Up-regulated	2.335	0.004
Hsa_circ_0000700	Up-regulated	2.308	0.004
Hsa_circ_0089761	Up-regulated	2.298	0.065
Hsa_circ_0031968	Up-regulated	2.284	0.005

（Table 1 continues on next page）

(Continued from previous page)

Circrna	Expression level	logFC	*P*
Hsa_circ_0050648	Up-regulated	2.249	0.007
Hsa_circ_0000317	Down-regulated	-2.626	0.016
Hsa_circ_0008234	Down-regulated	-2.450	0.006
Hsa_circ_0006677	Down-regulated	-2.378	0.016
Hsa_circ_0001947	Down-regulated	-2.293	0.012
Hsa_circ_0001946	Down-regulated	-2.235	0.011
Hsa_circ_0072305	Down-regulated	-2.180	0.004
Hsa_circ_0001320	Down-regulated	-2.134	0.025
Hsa_circ_0016123	Down-regulated	-2.114	0.038
Hsa_circ_0001640	Down-regulated	-2.056	0.018
Hsa_circ_0007386	Down-regulated	-2.051	0.005

2.2　靶基因预测结果

对上述差异最显著的 circRNA，即 hsa_circ_0039908，进一步分析。首先，根据 hsa_circ_0039908 的 ID 信息在 CSCD 在线软件中确定与该 circRNA 结合的 miRNA。经软件分析，共有 35 个 miRNA 与 hsa_circ_0039908 结合，包括：hsa-miR-136-5p、hsa-miR-3119 与 hsa-miR-375 等。基于 miRDB、miRTarBase 与 TargetScan 三个数据库，利用 Perl 脚本，得到这 35 个 miRNA 的靶基因。表 2 所示为与 hsa_circ_0039908 结合的 35 个 miRNA 中的 10 个代表性 miRNA 及其靶基因。通过构建竞争内源性 RNA 调控网络(ceRNA regulation network，ceRNA)与进一步分析，得到了关键的几对“circRNA-miRNA-mRNA”信息，具体包括：“hsa_circ_0039908”-“hsa-miR-136-5p”-“*SOCS7*”，“hsa_circ_0039908”-“hsa-miR-3119”-“*BTG2*”与“hsa_circ_0039908”-“hsa-miR-375”-“*RLF*”(图 3)。

表 2　miRNA 及其靶基因

Table 2. miRNAs and Its Target Genes

MiRNA	Target genes	Number of sites
Hsa-miR-136-5p	*SOCS7*, *MTMR4*, *ZNF148*, *MLS2*, *MTPN*, *FCGR3B*	6
Hsa-miR-3119	*BTG2*, *KIAA1143*, *TXNIP*, *SDCBP*, *ECHDC3*, *ZMAT1*, *ZBTB21*, *CCDC85C*	8
Hsa-miR-375	*RLF*, *ELAVL4*	2
Hsa-miR-4677-5p	*GRPEL2*, *SLC45A4*, *STX6*, *MB21D2*, *LMAN2*, *EIF2S1*, *ARHGAP21*, *SEC24A*, *ADSS*, *STYK1*, *AZIN1*	11
Hsa-miR-6834-3p	*PHAX*, *TM9SF3*, *TBL1XR1*, *ANP32E*, *NUCKS1*	5
Hsa-miR-6844	*EBNA1BP2*, *TAF2*, *PDPK1*, *PLCL1*, *HBS1L*, *SYNJ2BP*, *ARNTL*, *UBE2H*	8
Hsa-miR-599	*ABI2*, *PLXDC2*	2
Hsa-miR-5586-5p	*TNRC6B*, *ORC4*, *TRMT5*, *KLHL28*, *NR3C1*, *C9orf78*, *ZBTB18*, *MIER1*, *PLEKHO1*, *HMGN2*, *FOS*, *LRIG2*	12
Hsa-miR-3918	*SGPL1*, *CSDC2*, *SSTR3*, *OLFML2A*, *HOXA3*, *FLOT2*, *RNF44*, *SAMD4B*, *ABT1*, *ATG7*, *SURF4*	11
Hsa-miR-513a-5p	*ELOVL1*, *UBE2D1*, *USP46*, *DDT*, *ALG9*, *TNPO1*, *UBXN7*, *CTNND1*, *CCND1*, *AK2*, *SMAD4*, *MKLN1*, *BUB3*, *NAA20*, *GNG13*, *RBM12B*	16

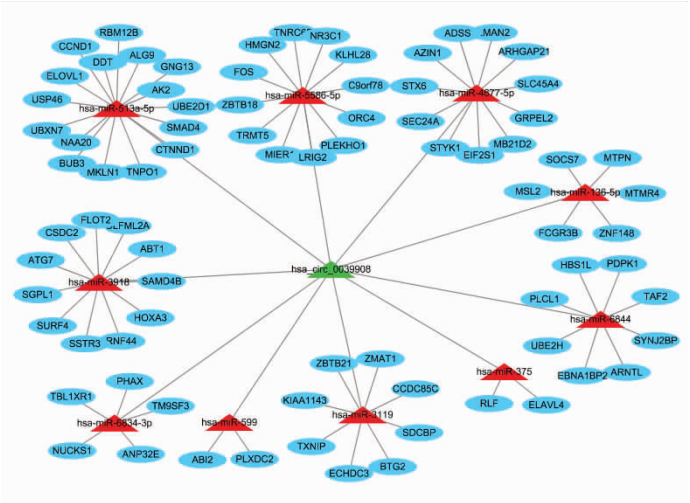

图 3　ceRNA 调控网络图

Figure 3. ceRNA Regulatory Network

2.3 靶基因 GO 富集分析

对与 hsa_circ_0039908 结合的 miRNA 靶基因进行 GO 富集分析。如图 4 靶基因 GO 富集分析图所示，靶基因主要参与肌肉组织发育、对类固醇激素的反应和细胞酰胺代谢过程的负调控等生物学过程。

DUS2 基因与肺癌发生有关，*DUS2L* 基因由 *DUS2* 编码，是 hsa_circ_0039908 的来源基因。*DUS2* 编码的蛋白可以通过抑制干扰素诱导的蛋白激酶来提高翻译速率。由 GO 富集结果分析图可知，hsa_circ_0039908 的靶基因主要富集于细胞质应激颗粒和蛋白激酶复合物。从而进一步说明，hsa_circ_0039908 可能影响蛋白激酶参与的生物学过程，调控肺癌的发生发展。

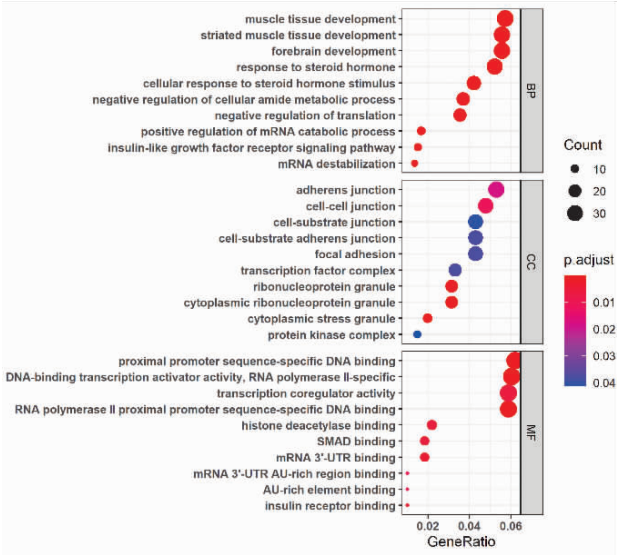

图 4 靶基因 GO 富集分析

Figure 4. GO Enrichment Analysis of the Target Genes

GO: Gene Ontology.

2.4 靶基因 KEGG 富集分析

对与 hsa_circ_0039908 结合的 miRNA 靶基因进行 KEGG 富集分析。如图 5 靶基因 KEGG 富集分析图所示，共得到 7 条 KEGG 统计结果，靶基因主要与调节干细胞多能性的信号通路、FoxO 信号通路、AMPK 信号通路和催乳素信号通路等有关。

FoxO 信号通路包含 *circ-FoxO3* 基因。实验表明，circ-FoxO3 在肺癌细胞中高表达。P53 充当诱导细胞周期停滞并促进由于 DNA 损伤引起的细胞凋亡修复的介质。*Circ-FoxO3* 可以促进癌基因 *MDM2* 与 p53 之间的结合，促进 *MDM2* 诱导的 p53 泛素化和降解，抑制 p53 的表达，进而抑制肿瘤细胞的增殖。由此说明，hsa_circ_0039908 可以通过影响 FoxO 信号通路，影响肺癌的进展。

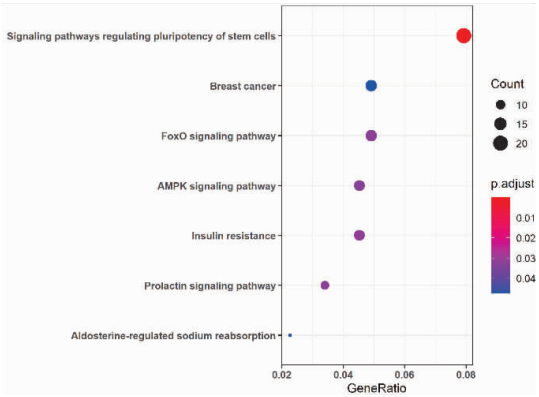

图 5 靶基因 KEGG 富集分析

Figure 5. KEGG Enrichment Analysis of the Target Genes

KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes.

3 讨 论

传统分子生物学方法对 circRNA 数量和丰度的检测能效有限。因此，一直以来 circRNA 被认为是异常剪切的副产物。近年随着 RNA 测序技术和生物信息分析的发展，通过高通量测序和生物信息学方法已经鉴定了大量的 circRNA，同时发现 circRNA 能够间接调控基因的表达。随着基因芯片技术的发展，越来越多地将生物信息学方法用于寻找癌症治疗靶点和诊断标志物，以实现对恶性肿瘤的诊断与治疗。研究发现大多数 circRNA 包含有 miRNA 结合位点，能吸附 miRNA 从而调控 miRNA 的靶基因[20]。

本研究选取 GEO 数据库的肺癌芯片数据，包括 7 例肺癌患者样本与 7 例癌旁正常组织样本。通过比较 2 组 circRNA 表达水平，共找出 350 个差异表达的 circRNA，其中上调的 circRNA 有 169 个，下调的 circRNA 有 181 个。结果显示，与癌旁组织相比，hsa_circ_0039908 在肺癌组患者中上调最显著，提示该基因可能在肺癌中具有一定特异性。

利用 miRDB、miRTarBase 与 TargetScan 三个数据库对 hsa_circ_0039908 进行 miRNA 靶基因预测。CircRNA 富含 miRNA 结合位点，能作为 miRNA 海绵，间接调控 miRNA 靶基因的表达。因此，为了研究 hsa_circ_0039908 的功能，利用“Cluster Profiler”软件包对 hsa_circ_0039908 的 miRNA 靶基因进行 GO 与 KEGG 富集分析。结果表明，靶基因参与肌肉组织发育、对类固醇激素的反应与细胞酰胺代谢过程的负调控等生物学过程。神经酰胺[21]与肿瘤的发生发展有密切的关系。研究表明[22]，神经酰胺通过不同信号途径，能促进或者抑制细胞增殖。“细胞酰胺代谢过程的负调控”是 hsa_circ_0039908 的 miRNA 靶基因参与的生物学过程。因此，hsa_

circ_0039908 的表达失常可能与癌细胞代谢异常高度相关。KEGG 富集分析结果表明，miRNA 靶基因富集的信号通路有调节干细胞多能性的信号通路、FoxO 信号通路与 AMPK 信号通路。AMPK 信号通路可以调控癌细胞自噬过程，在肺癌发生发展过程中自噬有两种作用方式，其一，“自噬”能清除细胞内有毒物质，预防肺癌；其二，“自噬”能为压力状态下的肺癌细胞提供能量，促进肺癌细胞存活。因此推测 hsa_circ_0039908 的上调可能会间接激活 AMPK 信号通路从而影响癌细胞“自噬过程”。

综上所述，利用生物信息学方法确定可能参与肺癌发生发展的 circRNA，通过 GO 与 KEGG 分析确定了细胞酰胺代谢过程的负调控、AMPK 信号通路与调节干细胞多能性的信号通路可能参与肺癌的发生发展。当前，circRNA 在癌症发展过程中的作用机制与生物学功能尚不明确。需要更多深层次的研究探索 circRNA 在肺癌中的功能机制。由于样本数据的限制，无法根据肺癌的类型，针对性地研究 circRNA 对鳞状上皮细胞癌、小细胞未分化癌、大细胞未分化癌与腺癌等的作用机制。所以本研究存在一定局限性，仍需融合更多类型数据，进一步研究 circRNA 在不同类型肺癌发生发展中的作用机制。

作者声明：本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任；并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存，可接受核查。

学术不端：本文在初审、返修及出版前均通过中国知网（CNKI）科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议：经同行专家双盲外审，达到刊发要求。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权：本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer[J]. Cancer, 2002, 23(1):65-81.

[2] Ye YT, Zhong W, Sun P, et al. Apoptosis induced by the methanol extract of Salvia miltiorrhiza Bunge in non-small cell lung cancer through PTEN-mediated inhibition of PI3K/Akt pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 200(37):107-116.

[3] Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by mutations: The predictive value of mutation subtype in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(4):612-623.

[4] 成星宇，申洪. 环状 RNA 在肺癌研究中的进展[J]. 中国肺癌杂志，2018，21(1):50-56.

[5] Wang H, Xiao Y, Wu L, et al. Comprehensive circular RNA profiling reveals the regulatory role of the circRNA-000911/miR-449a pathway in breast carcinogenesis[J]. Int J Oncol, 2018, 52(3): 743-754.

[6] Zhang W, Qian S, Yang G, et al. MicroRNA-199 suppresses cell proliferation, migration and invasion by downregulating RGS17 in hepatocellular carcinoma[J]. Gene, 2018, 659(30):22-28.

[7] Jiang H, Zhang H, Hu X, et al. Knockdown of long non-coding RNA XIST inhibits cell viability and invasion by regulating miR-137/PXN axis in non-small cell lung cancer[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 111(2):623-631.

[8] Zong L, Sun Q, Zhang H, et al. Increased expression of circRNA_102231 in lung cancer and its clinical significance[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102(56):639-644.

[9] Yao JT, Zhao SH, Liu QP, et al. Over-expression of CircRNA_100876 in non-small cell lung cancer and its prognostic value[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(5):453-456.

[10] Wan L, Zhang L, Fan K, et al. Circular RNA-ITCH suppresses lung cancer proliferation via inhibiting the Wnt/β-Catenin pathway [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016(1):1-11.

[11] Sun G, Li Y, Peng Y, et al. Identification of differentially expressed genes and biological characteristics of colorectal cancer by integrated bioinformatics analysis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(9):15215-15224.

[12] 龚倩倩，宋春江，龙秀英，等. 恶性肿瘤相关性脑梗死的临床特点及相关危险因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗，2019，32(2):193-198.

[13] Li C, Zhang H, Wang S, et al. Bioinformatics analysis in differences of RNA expression in the tendon according to anatomic outcomes in rotator cuff repair: Letter to the editor[J]. Ame J Sports Med, 2017, 45(13):NP30-NP30.

[14] 秦娟，吴艳，朱晓荣，等. 2 型糖尿病合并恶性肿瘤患者代谢相关因素与肿瘤临床特征的相关性分析[J]. 肿瘤预防与治疗，2018,31(2):99-102.

[15] 王书鹏，吴松，蔡志明，等. 前列腺癌基因表达谱芯片的生物信息学分析[J]. 安徽医科大学学报，2017，52(2):199-202.

[16] 魏红辉，何明骏，牛威，等. 抑郁症外周血 circRNA 的生物信息学分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志，2017,26(5):421-425.

[17] 郭行雅，章瑞南，何崇信，等. 人环状 RNA-0046366 与肝细胞脂肪变性的相关性及其机制研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2017，26(6):713-717.

[18] Friesner J, Assmann SM, Bastow R, et al. The next generation of training for arabidopsis researchers: Bioinformatics and quantitative biology[J]. Plant Physiol 2017, 175(4):1499-1509.

[19] Kanehisa M, Furumichi M, Tanabe M, et al. KEGG: New perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(70):D353-D361.

[20] Qi X, Zhang DH, Wu N, et al. ceRNA in cancer: Possible functions and clinical implications[J]. J Med Genet, 2015, 52(10): 710-718.

[21] Liu LK, Choudhary V, Toulmay A, et al. An inducible ER-Golgi tether facilitates ceramide transport to alleviate lipotoxicity[J]. J Cell Biol, 2017, 216(1):131-147.

[22] Morad SAF, Cabot MC. Ceramide-orchestrated signalling in cancer cells[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 13(1):51-65.

·临床研究·

合并恶性肿瘤的终末期肾病维持性血液透析患者临床特征及预后分析*

周海洋,殷胜强,冉亮,罗玉凯,刘娇,游晓蓉△
401220 重庆,重庆医科大学附属长寿人民医院/重庆市长寿区人民医院 肾内血液科

[摘要] **目的**:分析是否合并恶性肿瘤的终末期肾病(end stage real disease,ERSD)维持性血液透析(maintenance hemodialysis,MHD)患者的临床特征,探讨恶性肿瘤与患者预后生存率的关系。**方法**:回顾性收集 2014 年 1 月至 2018 年 12 月在重庆市长寿区人民医院行 MHD 的 ERSD 患者作为研究对象,以是否合并恶性肿瘤作为分层因素进行组间临床特征比较,并运用 Kaplan-Meier 法计算患者的生存率,描绘是否合并恶性肿瘤患者的生存曲线;采用 Log-rank 法比较行 MHD 的 ERSD 患者是否合并恶性肿瘤与预后的关系。**结果**:合并恶性肿瘤组患者的男性构成比、平均年龄、平均透析龄、血管通路为临时管的比例、ESRD 病因中糖尿病肾病和高血压肾病的占比均高于未合并恶性肿瘤的 ESRD 患者,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);血生化及透析指标中,合并恶性肿瘤组患者透析前的 C 反应蛋白、血钙、血磷和钙磷乘积亦高于未合并恶性肿瘤组,而合并恶性肿瘤组的血清白蛋白、碱性磷酸酶、尿酸、甲状旁腺素、血肌酐、尿素清除指数低于未合并恶性肿瘤组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。合并恶性肿瘤的 MHD 患者的 1、2、3、5 年存活率(overall survival,OS)分别为 94.90%、74.65%、63.27%、37.96%,未合并恶性肿瘤的 MHD 患者的 1、2、3、5 年 OS 分别为 97.66%、93.22%、80.17%、57.59%;经 Log-rank 检验,合并恶性肿瘤患者的存活率明显更低($\chi^2=16.157$, $P<0.001$)。**结论**:改善营养状态、积极纠正贫血、有效控制血磷代谢紊乱、提高透析充分性,将有利于提高合并恶性肿瘤 ESRD 患者的长期生存率。

[关键词] 终末期肾病;维持性血液透析;恶性肿瘤;预后
[中图分类号] R730.7 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.005

引文格式:Zhou HY, Yin SQ, Ran L, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with end stage renal disease and malignant tumor undergoing maintenance hemodialysis[J]. J Cancer Control Treat,2020,33(6):481-486. [周海洋,殷胜强,冉亮,等. 合并恶性肿瘤的终末期肾病维持性血液透析患者临床特征及预后分析[J]. 肿瘤预防与治疗,2020,33(6):481-486.]

Clinical Characteristics and Prognosis of Patients with End Stage Renal Disease and Malignant Tumor Undergoing Maintenance Hemodialysis

Zhou Haiyang, Yin Shengqiang, Ran Liang, Luo Yukai, Liu Jiao, You Xiaorong
Department of Renal Medicine and Hematology, Changshou People's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University & People's Hospital of Changshou, Chongqing, Chongqing 401220, *China*
Corresponding author: You Xiaorong, E-mail: 604037897@qq.com

This study was supported by grants from Scientific Committee of Changshou District, Chongqing (NO. CS2018030).

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the clinical characteristics of patients with end stage renal disease (ESRD) and malignant tumor undergoing maintenance hemodialysis (MHD), and explore the relationship between malignant tumors and patients' prognosis. **Methods**: ERSD patients who underwent MHD at the People's Hospital of Changshou, Chongqing from January 2014 to December 2018 were retrospectively collected as objects, and the clinical characteristics of the patients with or without malignant tumors were compared. Kaplan-Meier method was used to estimate the survival rates and plot survival curves. The association between malignant tumors and the prognosis of ERSD patients who underwent MHD were assessed using Log-rank test. **Results**: Proportion of males, av-

[收稿日期] 2020-01-25 [修回日期] 2020-04-21
[基金项目] *重庆市长寿区科委面上项目(编号:CS2018030)
[通讯作者] △游晓蓉,E-mail:604037897@qq.com

erage age, average dialysis time, proportion of temporary vascular access and the proportion of diabetic nephropathy and hypertensive nephropathy out of all ESRD causes in patients combined with malignancy were significantly higher than those without malignancy ($P<0.05$). C-reactive protein, blood calcium, blood phosphorus and Ca × P before dialysis in patients with malignancy were significantly higher than those in patients without malignancy ($P<0.05$). Serum albumin, alkaline phosphatase, uric acid, parathyroid hormone, serum creatinine and urea clearance index (kt/V) in patients with malignant tumor were significantly lower than those in patients without malignant tumor ($P<0.05$). The 1-, 2-, 3- and 5-year overall survival of patients with malignant tumors were 94.90%, 74.65%, 63.27% and 37.96%, respectively. The 1-, 2-, 3 and 5-year OS of patients without malignant tumors were 97.66%, 93.22%, 80.17% and 57.59%, respectively. The survival rates of patients with malignant tumors were significantly lower than that of patients without malignant tumors according to results of log rank test ($\chi^2=16.157$, $P<0.001$). **Conclusion**: Improving nutritional status, correcting anemia actively, controlling phosphorus metabolism disorder effectively and improving dialysis sufficiency will help to improve the long-term survival rate of ESRD patients with malignant tumor.

[**Key words**] End-stage renal disease; Maintenance hemodialysis; Malignant tumor; Prognosis

维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)由于其安全、经济、便捷等特点[1],目前仍然是治疗终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)最主要的肾脏替代疗法之一[2]。随着国内MHD技术的发展和完善,患者的生存率也得到了提高[3],但是MHD相关的并发症,如恶性肿瘤、营养不良、感染、心脑血管事件等仍然威胁ESRD患者的生命健康,患者的死亡风险仍然较大[4-5]。近年来有研究显示,血液透析人群的恶性肿瘤患病率明显高于普通人群[6],慢性肾功能衰竭患者的长期血液透析状态是恶性肿瘤发生、发展的高危因素[7],血液透析合并恶性肿瘤的患者越来越多,约有6%的患者在透析过程中罹患恶性肿瘤[8],而是否合并恶性肿瘤可能与MHD患者的预后生存存在关联[9-10]。因此,分析是否合并恶性肿瘤的MHD患者的临床特点,探讨恶性肿瘤与患者预后的关系,将有助于识别高死亡风险的MHD患者,在一定程度上对改善患者预后、提高生存质量有积极意义。

1　对象与方法

1.1　研究对象

回顾性收集2014年1月至2018年12月期间在重庆市长寿区人民医院肾内血液科行MHD的780例ERSD患者作为研究对象,全部患者随访至2020年1月31日。纳入标准:①年龄≥18周岁;②符合ESRD的诊断标准;③患者规律MHD治疗时间>3个月,且还需继续接受MHD;④患者临床及随访资料完整。排除标准:①入组前已接受过肾移植、腹膜透析等肾脏替代治疗者;②随访过程中患者通过手术或药物治疗后病情稳定,暂不需要接受MHD治疗者;③急性肾损伤的临时血液透析患者;④合并严重器质性疾病或精神疾患。本研究全部患者的知情同意均已获得,且通过医院伦理委员会批准。

1.2　研究方法

1.2.1　*透析方法*　所有ESRD患者均规律行MHD治疗,每周行血液透析2次、血液透析滤过1次,4h/次。采用德国费森尤斯4008B型血液透析机,透析器膜面积1.4~1.8m^2,血流速200~250mL/min,采用碳酸氢盐透析液,透析液流速500mL/min。

1.2.2　*资料收集*　从医院病案管理系统中,查阅并记录患者临床信息资料,包括一般资料:包括性别、年龄、身高、体重、透析龄、原发肾病病因、血管通路、透析并发症等;血生化及透析指标:包括透析前的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血红蛋白、血清白蛋白(serum albumin, Alb)、甘油三酯、血清总胆固醇、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、尿酸(uric acid, UA)、甲状旁腺素(intact parathyroid hormone, IPTH)、血钙(Ca)、血磷(P)、钙磷乘积(Ca × P)、血肌酐(SCr)、尿素氮、尿素清除指数(KT/V)等。

1.2.3　*随访及分组*　采用门诊随访、电话随访等方式对患者的生存结局进行随访,随访截止日期为2020年1月31日。通过随访主要获取患者的生存结局和生存时间,生存结局包括全因死亡或存活(含随访期间肾移植和转腹膜透析患者),生存时间是指从入组之日起,截止至随访截止日期或出现全因死亡。根据是否合并恶性肿瘤将入组的780例行MHD治疗的ESRD患者分为合并恶性肿瘤组(下称:MT组)和未合并恶性肿瘤组(下称:NMT组),合并恶性肿瘤包括既往合并恶性肿瘤以及进入血液透析后并发恶性肿瘤的患者,其中MT组74例(9.5%)、NMT组706例(90.5%)。

1.3　统计学处理

将所有数据导入SPSS 16.0软件,对服从正态

或近似正态分布计量资料采用均数 ± 标准差(Mean ± SD)进行统计描述,组间比较采用 t 检验;非正态分布计量资料采用中位数及四分位间距 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 进行统计描述,组间比较采用 Mann-Whitney U 非参数秩和检验;计数资料例数构成比 n(%)进行描述,组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法;运用 Kaplan-Meier 法计算患者的生存率,并描绘是否合并恶性肿瘤患者的生存曲线;采用 Log-rank 法比较合并恶性肿瘤与患者预后的关系。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料

按照入组条件,共有 780 例行 MHD 的 ESRD 患者纳入,其中男性 484 例(62.05%),女性 296 例(37.95%),男女性别比为 1.64:1;患者年龄 28 ~ 87 岁,平均年龄(58.35 ± 12.97)岁,其中 >60 岁 384 例(49.23%),≤60 岁 396 例(50.77%);患者透析龄 3 个月 ~ 12 年,平均(37.25 ± 18.74)个月;血管通路中,475 例(60.90%)为自体动静脉内瘘、155 例(19.87%)为临时中心静脉管、150 例(19.23%)为其它管;ESRD 患者的原发病因:慢性肾小球肾炎 319 例(40.90%)、糖尿病肾病 141 例(18.08%)、高血压性肾病 102 例(13.08%)、遗传性及先天性肾病 43 例(5.51%)、多囊肾病 34 例(4.36%)、狼疮肾炎 28 例(3.59%)、慢性间质性肾炎 24 例(3.08%)、马兜铃酸肾病 19 例(2.44%)、痛风性肾病 18 例(2.31%)、急进性肾炎 15 例(1.92%)、肾结石 12 例(1.54%)、肾移植失功 7 例(0.90%)、梗阻性肾病 6 例(0.77%)、乙肝相关性肾炎 7 例(0.51%)、不明原因 8 例(1.03%)。

2.2 两组患者一般资料、临床特点及血生化透析指标

合并恶性肿瘤组患者的男性构成比、平均年龄、平均透析龄、血管通路为临时管的比例、ESRD 病因中糖尿病肾病和高血压肾病的占比均高于未合并恶性肿瘤的 ESRD 患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);血生化及透析指标中,合并恶性肿瘤组患者透析前的 CRP、Ca、P 和 Ca × P 亦高于未合并恶性肿瘤组,而合并恶性肿瘤组的 Alb、ALP、UA、IPTH、SCr、KT/V 低于未合并恶性肿瘤组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 是否合并恶性肿瘤患者一般资料、临床特点及血生化透析指标比较

Table 1. General Data, Clinical Characteristics and Hemodialysis Parameters of Patients with or without Malignant Tumor

Variable	MT (n = 74)	NMT (n = 706)	χ^2/t	P
Gender [n, (%)] *			6.445	0.011
Male	56(75.68)	428(60.62)		
Female	18(24.32)	278(39.38)		
Age ($\bar{x} \pm s$, year)	62.18 ± 8.95	57.77 ± 11.59	3.175	0.002
Dialysis time ($\bar{x} \pm s$, m) *	41.17 ± 12.22	36.88 ± 17.23	2.087	0.037
Vascular access			80.614	<0.001
Arteriovenous fistula	24(32.43)	451(63.88)		
Temporary central venous catheter	44(59.46)	111(15.72)		
Other catheters	6(8.11)	144(20.40)		
Etiology of ESRD			28.383	<0.001
Chronic glomerulonephritis	22(29.73)	297(42.07)		
Diabetic nephropathy	28(37.84)	113(16.01)		
Hypertensive nephropathy	14(18.92)	88(12.46)		
Other nephropathies	10(13.51)	208(29.46)		
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	19.98 ± 9.46	13.58 ± 8.91	5.844	<0.001
Hb ($\bar{x} \pm s$, g/L)	102.32 ± 18.55	101.06 ± 22.86	0.458	0.647
Alb ($\bar{x} \pm s$, g/L)	36.36 ± 4.99	40.17 ± 4.08	−7.471	<0.001
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.46 ± 0.89	1.45 ± 0.78	0.103	0.918
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.62 ± 0.93	4.59 ± 0.82	0.295	0.768

(Table 1 continues on next page)

(Continued from previous page)

Variable	MT (n =74)	NMT (n =706)	χ^2/t	P
ALP ($\bar{x}\pm s$, U/L)	135.17 ±122.40	244.26 ±148.53	−6.104	<0.001
UA ($\bar{x}\pm s$, μmol/L)	453.80 ±103.40	499.46 ±122.54	−3.092	0.002
IPTH ($\bar{x}\pm s$, ng/L)	601.54 ±566.69	630.23 ±523.47	−0.445	0.656
Ca ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.20 ±0.23	2.05 ±0.37	3.418	0.001
P ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.08 ±0.59	1.88 ±0.67	2.469	0.014
Ca × P (, mg2/dl2)	51.18 ±9.71	47.31 ±5.52	5.245	<0.001
SCr ($\bar{x}\pm s$, μmol /L)	852.87 ±277.84	1129.67 ±308.15	−7.417	<0.001
BUN ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	23.95 ±6.76	25.53 ±7.76	−1.686	0.092
Urea clearance (KT/V)	1.26 ±0.17	1.30 ±0.15	−2.154	0.032

*: χ^2 test, the rest are done by t test;

MT: Malignant tumor; NMT: Non-malignant tumor; ESRD: End stage renal disease; CRP: C-reactive protein; Hb: Hemoglobin; Alb: Albumin; TG: Triglyceride; TC: Totalcholesterol; ALP: Alkaline phosphatase; UA: Uric acid; IPTH: Intact parathyroid hormone; SCr: Serum creatinine; BUN: Blood urea nitrogen.

2.3　转归及总生存率分析

780 例行 MHD 治疗的 ESRD 患者的随访时间为 1 ~ 73 个月，中位随访时间 42 个月；随访期间有 10 例患者失访，失访率为 1.28%；有 173 例(22.22%)患者死亡，597 例随访存活患者中，有 4 例进行了肾移植、16 例转行腹膜透析、577 例继续在本院进行 MHD 治疗。

780 例 ESRD 患者 MHD 治疗期间的生存时间为 1 ~ 73 个月，平均生存时间(27.69 ± 19.78)个月，中位生存时间 21(14 ~ 37)个月，Kaplan-Meier 生存分析显示患者 1、2、3、5 年总生存率(overal survival，OS)分别为92.62%、83.51%、71.00%、53.25%。见图 1。

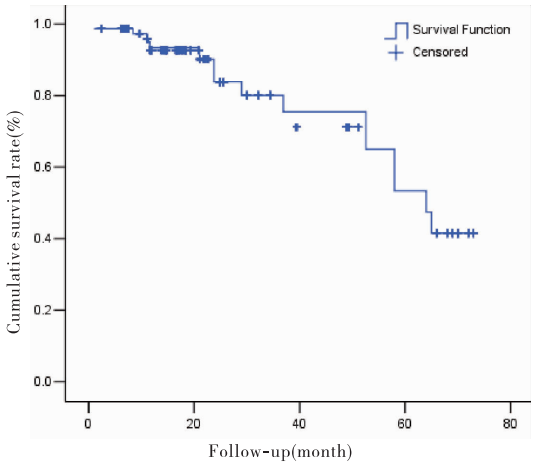

图 1　行 MHD 治疗 ESRD 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1. Kaplan-Meier Survival of ESRD Patients Treated with MHD

ESRD: End-stage renal disease; MHD: Maintenance hemodialysis.

2.4　合并恶性肿瘤与预后

合并恶性肿瘤的 MHD 患者的 1、2、3、5 年 OS 分别为 94.90%、74.65%、63.27%、37.96%，未合并恶性肿瘤的 MHD 患者的 1、2、3、5 年 OS 分别为 97.66%、93.22%、80.17%、57.59%；经 Log-rank 检验，合并恶性肿瘤患者的存活率明显更低(χ^2 = 16.157，P <0.001)。见图 2。

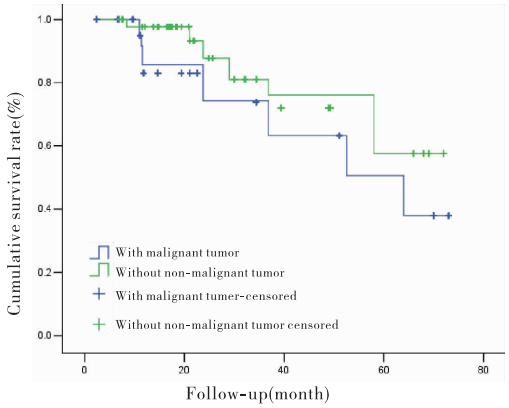

图 2　是否合并恶性肿瘤行 MHD 治疗 ESRD 患者生存曲线

Figure 2. Survival of ESRD Patients with or without MHD

Abbreviations as indicated Figure 1.

3　讨　论

ESRD 是由于各种肾脏疾病引起的肾脏功能不可逆的衰竭或丧失，属于肾衰竭进展的终末期阶段[11]。目前 ESRD 的发病率在全球范围内呈现逐年上升的趋势，而全球 ESRD 行 MHD 治疗的人数正也正在以每年 7% 的比例增加[12]；我国 ESRD 的发病率也呈现快速增长趋势，每年有约总人口 2% 的患者进入 ESRD[13]。MHD 是 ESRD 患者最主要的肾脏替代治疗模式，尽管近年来血液透析技术不断完善，但患者的生存率仍不理想，如何改善延长患者生存时间、提高生存率、降低死亡率成为了血液透析治疗领域的重要课题及最终目标，而合并恶性肿瘤

是影响患者预后的重要危险因素，因此，分析是否合并恶性肿瘤的 MHD 患者的临床特征，探讨合并恶性肿瘤与患者预后的相关关系，可以为进一步分析如何提高患者生存率提供参考。

流行病学大数据显示[14]，我国 ESRD 的病因依次为肾小球肾炎（45%）、糖尿病肾病（19%）和高血压肾病（13%）；而欧美国家糖尿病肾病和高血压性肾病一直稳居 ESRD 病因的前 2 位，其中又以糖尿病肾病的发病率最高[15]。但近年来，随着我国糖尿病、高血压等代谢性疾病发病率的快速上升，使得糖尿病肾病、高血压肾病等的发病率也随着上升[16]。本研究中 ESRD 患者的原发疾病的前 3 位依次为：慢性肾小球肾炎（40.90%）、糖尿病肾病（18.08%）、高血压性肾病（13.08%），慢性肾小球肾炎仍是 ESRD 的首要病因，但已出现下降趋势。

相关文献报道[8,17]，ESRD 患者的血液透析状态是与恶性肿瘤相互影响，互为危险因素。本研究中合并恶性肿瘤组患者的男性构成比、平均年龄、平均透析龄、血管通路为临时管的比例、ESRD 病因中糖尿病肾病和高血压肾病的占比，CRP、Ca、P 和 Ca×P 均高于未合并恶性肿瘤的 ESRD 患者，而 Alb、ALP、UA、IPTH、SCr、KT/V 均低于未合并恶性肿瘤的 ESRD 患者。说明男性、高龄、透析年限长、临时血管通路、病因为糖尿病肾病和高血压肾病的 ESRD 患者在血液透析状态下更容易合并恶性肿瘤，同时合并恶性肿瘤的 ESRD 患者其“微炎症状态”更为明显，即患者体内的 CRP 等炎性指标明显高于正常值的上限，但并不引起明显的感染发生[18]。因此，炎性介质的控制及清除对提高合并恶性肿瘤的 ESRD 患者的生存预后具有重要意义。肾性贫血是 ESRD 患者的常见并发症，而恶性肿瘤患者亦易发生贫血，对于合并恶性肿瘤的 ESRD 患者更应当警惕贫血对病情的影响[19]。钙磷代谢紊乱是 ESRD 患者 MHD 治疗期间常见的并发症之一，合并恶性肿瘤 ESRD 患者的钙磷代谢紊乱明显高于未合并恶性肿瘤患者，会明显降低其预后生存率[20]。

本组行 MHD 治疗的 ESRD 患者的 1、2、3、5 年 OS 分别为 92.62%、83.51%、71.00%、53.25%。边晓慧等[21]报道的 1、3、5 年的累计存活率分别为 90.6%、64.2%、50.9%；张晓华等[22]报道的 1、3、5 年的累计存活率分别为 93.7%、81.4%、76.2%。本研究结果与国内文献报道结果基本一致，只是在 5 年存活率方面略低。而是否合并恶性肿瘤的 ESRD 患者的 1、2、3、5 年 OS 分别为 94.90%、74.65%、63.27%、37.96% 和 97.66%、93.22%、80.17%、57.59%，未合并恶性肿瘤患者的生存时间明显长于合并恶性肿瘤患者，说明恶性肿瘤是行 MHD 治疗的 ESRD 患者预后的主要影响因素。

综上所述，合并恶性肿瘤的 ESRD 患者在 MHD 治疗过程中微炎症状态、钙磷代谢紊乱、肾性贫血等临床特征与未合并恶性肿瘤组存在明显差异。合并恶性肿瘤 ESRD 患者的生存率明显低于未合并恶性肿瘤患者。因此，改善营养状态、积极纠正贫血、有效控制血磷代谢紊乱、提高透析充分性，将有利于提高合并恶性肿瘤 ESRD 患者的长期生存率。

作者声明：本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任；并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存，可接受核查。

学术不端：本文在初审、返修及出版前均通过中国知网（CNKI）科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议：经同行专家双盲外审，达到刊发要求。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权：本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] Canaud B, Vienken J, Ash S, et al. Hemodiafiltration to address unmet medical needs ESKD patients [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13(9): 1435-1443.

[2] 周晓燕，赵琦，王娜，等. 上海市松江区某社区成年人慢性肾病流行现况调查[J]. 中华流行病学杂志，2018，39(12)：1555-1559.

[3] 张晓华，李静，王利华. 维持性血液透析患者的长期生存分析[J]. 中国血液净化，2019，18(12)：826-829.

[4] 雷莹，张云芳，钟碧贤，等. 不同透析龄的血液透析患者死亡相关危险因素分析 [J]. 中华肾脏病杂志，2019，35(2)：147-149.

[5] 周琦，李志平，赵娅琴，等. Xp11.2 易位性肾癌的临床特点、治疗及预后[J]. 肿瘤预防与治疗，2019，32(3)：207-211，232.

[6] Park KH, Yoon JA, Kim HS, et al. Clinical features and outcomes in kidney transplant recipients with renal cell carcinoma：A single-center study [J]. Kidney Res Clin Pract, 2019, 38(4): 517-524.

[7] Chinnadurai R, Flanagan E, Jayson GC, et al. Cancer patterns and association with mortality and renal outcomes in non-dialysis dependent chronic kidney disease: A matched cohort study [J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 380.

[8] 李思倩,王颖轶,李明喜. 慢性肾功能衰竭血液透析状态和恶性肿瘤的相互关系研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2018,12(1):53-56.
[9] Thariat J, Etienne-Grimaldi MC, Launay-Vacher V, et al. Pharmacokinetics of trabectedin on hemodialysis: An application for the management of cancer patients with end-stage renal disease [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68(5):1363-1367.
[10] Ankudowicz A, Król E, Dębska-Ślizień A, et al. Level of Education and Knowledge of Skin Cancer Risk Factors in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis [J]. Transplant Proc, 2018, 50(6):1621-1624.
[11] 乔勤,顾波,马骏. 我国与全球终末期肾脏病的流行现状[J]. 中国血液净化,2014,13(10):729-732.
[12] Wallace ZS, Wallwork R, Zhang YQ, et al. Improved survival with renal transplantation for end-stage renal disease due to granulomatosis with polyangiitis: Data from the United States Renal Data System [J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(9):1333-1338.
[13] Zhang L, Zhao MH, Zuo L, et al. China kidney disease network (CK-NET) 2015 annual data report [J]. Kidney Int Suppl (2011), 2019, 9(1):e1-e81.
[14] 中国医院协会血液净化中心管理分会血液透析登记组. 我国面临快速增长的终末期肾病治疗负担[J]. 中国血液净化,2010,9(1):47-49.
[15] Prischl FC, Auinger M, Säemann M, et al. Diabetes-related end-stage renal disease in Austria 1965-2013 [J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(11):1920-1927.
[16] Bailey RA, Wang Y, Zhu V, et al. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: An updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO) staging [J]. BMC Res Notes, 2014, 7:415.
[17] Motwani SS, Herlitz L, Monga D, et al. Paraprotein-related kidney disease: Glomerular diseases associated with paraproteinemias [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(12):2260-2272.
[18] 胡美玲,蒙如庆. 维持性血液透析患者微炎症状态的治疗进展[J]. 医学综述,2019,25(1):87-92.
[19] He J, Shlipak M, Anderson A, et al. Risk factors for heart failure in patients with chronic kidney disease: The CRIC(chronic renal insufficiency cohort) study[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(5):e005336.
[20] 杨军,曾建,孙红亮. 维持性血液透析患者血清钙磷及 PTH 水平与心脏结构功能的相关性[J]. 中国临床研究,2019,32(4):527-530.
[21] 边晓慧,刘大军,郑华,等. 维持性血液透析患者预后的五年随访研究[J]. 中国全科医学,2014,17(7):777-780.
[22] 张晓华,李静,王利华. 维持性血液透析患者的长期生存分析[J]. 中国血液净化,2019,18(12):826-829.

·读者·作者·编者·

《肿瘤预防与治疗》文章荐读:晚期卵巢癌新辅助化疗及间歇性肿瘤细胞减灭术后的问题与思考

目前对于晚期(FIGO ⅢC-Ⅳ期)卵巢癌的治疗主要有两种模式:(1)初始肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery,PDS)+化疗;(2)新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy,NACT)后,再进行间歇性肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery,IDS)+化疗。前者是晚期卵巢癌的标准治疗模式,后者是术前高危因素多、手术难以达到满意减灭(R0)水平时的选择方法。R0 是晚期卵巢癌患者最重要的预后因素,所以两种治疗模式的目的均是将肿瘤细胞减灭术争取做到满意的 R0。NACT 组患者在手术并发症较低的状态下,IDS 更容易达到满意减瘤的手术效果。尽管研究表明两种治疗模式的 5 年生存率没有显著差异,但 NACT 组手术的切净率更高,围手术期的并发症与死亡率更低,而受到大多数妇科肿瘤医师的推崇。

从手术的质量来说,新辅助化疗及间歇性肿瘤细胞减灭术(neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery,NACT-IDS)优于 PDS,但手术质量的优势并没有转化为生存疗效的优势,因此,NACT-IDS 治疗模式中,除了已经被人们所关注的 NACT 的化疗疗程数、给药途径以及 IDS 后化疗疗程数以外,还存在一些指南并没有说明的值得探讨的问题。该文作者对这些妇科肿瘤医师关注的临床问题进行阐述,旨在引发大家对 NACT-IDS 的进一步重视与思考,更加合理应用于临床工作与临床研究。

阅读该文请登录本刊网站 www.zlyfyzl.cn 或点击推荐文章链接:http://125.71.214.100:801/Jwk_zlyf/CN/abstract/abstract392.shtml 查看。

本刊编辑部

• 临床研究 •

TPF 和 GP 诱导化疗联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效分析*

刘俊玲, 路顺, 彭新皓, 兰美, 谭明宇, 徐鹏, 郎锦义△

646000 四川 泸州,西南医科大学 临床医学院(刘俊玲、郎锦义);610041 成都,四川省肿瘤医院·研究所,四川省癌症防治中心,电子科技大学医学院 头颈放疗科(路顺、徐鹏),肿瘤整合医学治疗中心(兰美、谭明宇),放疗中心(郎锦义);610054 成都, 电子科技大学 医学院(彭新皓)

[摘要] **目的:**比较诱导化疗多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶方案(Docetaxel + Cisplatin + Fluorouracil,TPF)和吉西他滨+顺铂方案(Gemcitabine + Cisplatin,GP)治疗局部晚期鼻咽癌的疗效及毒副反应。**方法:**收集我院 2009 年 6 月至 2016 年 12 月 III ~ IV 期鼻咽癌患者(初诊无远处转移)共 149 例纳入研究,其中 TPF(多西他赛 60mg/m^2 + 顺铂 60mg/m^2 + 氟尿嘧啶 600mg/m^2 d1 ~ 5,3 周方案)诱导化疗组 73 例;GP(吉西他滨 1 000mg/m^2 d1,d8 + 顺铂 25mg/m^2 d1 ~ 3,3 周方案)诱导化疗组 76 例。同步化疗方案采用以顺铂(70 ~ 80mg/m^2)为基础的化疗 2 ~ 3 周期,3 周方案。比较两组的生存结果和毒副反应。**结果:**随访时间截止到 2019 年 8 月, 中位随访时间 57(13 ~ 120)个月。GP 组及 TPF 组 5 年 OS 分别为 82.8% 和 90.9%(P = 0.255);5 年 PFS 分别为 74.8% 和 85.6%(P = 0.102);5 年 LRFS 分别为 89.7% 和 89.7%(P = 0.712);5 年 DMFS 分别为 84.4% 和 91.2%(P = 0.290)。GP 组和 TPF 组 3 ~ 4 级白细胞减少发生率分别为 61.8% 和 75.3%(P = 0.076);3 ~ 4 级中性粒细胞减少发生率分别为 51.3% 和 65.7%(P = 0.074);3 ~ 4 级血小板减少发生率分别为 38.1% 和 13.7%(P =0.001);3 ~ 4 级血红蛋白减少发生率分别为 30.2% 和 11.0%(P = 0.004);3 ~ 4 级口腔粘膜炎发生率分别为 18.4% 和 32.9%(P =0.043)。**结论:**TPF 组较 GP 组更易出现 3 ~ 4 级放射性口腔粘膜炎,而 GP 组更易出现 3 ~ 4 级血小板减少和血红蛋白减少。TPF 诱导化疗方案和 GP 诱导化疗方案两组疗效无显著差异,期待多中心前瞻性临床研究进一步验证。

[关键词] 鼻咽癌;诱导化疗;生存分析;毒副反应

[中图分类号] R739.63;R730.53;R730.55 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.006

引文格式: Liu JL, Lu S, Peng XH, et al. TPF and GP induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. J Cancer Control Treat, 2020,33(6):487 - 492. [刘俊玲, 路顺,彭新皓,等. TPF 和 GP 诱导化疗联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效分析[J]. 肿瘤预防与治疗,2020,33(6):487 - 492.]

TPF and GP Induction Chemotherapy plus Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

Liu Junling, Lu Shun, Peng Xinhao, Lan Mei, Tan Mingyu, Xu Peng, Lang Jinyi

School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, *Sichuan, China* (*Liu Junling, Lang Jinyi*); *Head and Neck Radiotherapy Department, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu* 610041, *Sichuan, China* (*Lu Shun, Xu Peng*); *School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu* 610054, *Sichuan, China* (*Peng Xinhao*); *Cancer Integrative Medical Treatment Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu* 610041, *Sichuan, China* (*Lan Mei, Tan Mingyu*); *Radiotherapy Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu* 610041, *Sichuan, China* (*Lang Jinyi*)

Corresponding author: Lang Jinyi, E-mail: lang610@163.com

This study was supported by National Key Research

[收稿日期] 2019-11-20 [修回日期] 2020-04-21

[基金项目] *国家重点研发计划(编号:2017YFC0113100)

[通讯作者] △郎锦义,E-mail:lang610@163.com

and Development Program of China (NO. 2017YFC0113100).

[**Abstract**] **Objective**: The purpose of this study is to compare the efficacy of the induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and fluorouracil (known as the TPF regimen) and that with gemcitabine and cisplatin (knwon as the GP regimen) on locally advanced nasopharyngeal carcinoma. **Methods**: A total of 149 patients with nasopharyngeal carcinoma of stage III-IV (no distant metastasis) from June 2009 to December 2016 in our Hospital were retrospectively analyzed. Among these patients, 73 were treated by the TPF regimen (docetaxel 60 mg/m^2, cisplatin 60 mg/m^2, 5-fluorouracil 600 mg/m^2 day 1 – 5, every 3 weeks), and 76 by the GP regimen (gemcitabine 1000mg/m^2 on day 1 and 8, cisplatin 25 mg/m^2 d1 – 3, every 3 weeks). The concurrent chemotherapy was based on cisplatin (70 ~ 80 mg/m^2) for 2 – 3 cycles, every 3 weeks. Survival and side effects were compared between the two groups. **Results**: The follow-up was up to August 2019, with a median follow-up of 57 (13 – 120) months. Five-year overall survival, progression-free survival, local recurrence-free survival and distant metastasis-free survival in group GP and group TPF were 82.8% *vs* 90.9% (P = 0.255), 74.8% *vs* 85.6% (P = 0.102), 89.7% *vs* 89.7% (P = 0.712) and 84.4% *vs* 91.2% (P = 0.290), respectively. Incidence of grade 3 – 4 leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, hemoglobin decrease and oral mucositis in group GP and group TPF were 61.8% *vs* 75.3% (P = 0.076), 51.3% *vs* 65.7% (P = 0.074), 38.1% *vs* 13.7% (P = 0.001), 30.2% *vs* 11.0% (P = 0.004) and 18.4% *vs* 32.9% (P = 0.043), respectively. **Conclusion**: Group TPF is more prone to grade 3 – 4 oral mucositis, while group GP is more prone to grade 3 – 4 thrombocytopenia and hemoglobin decrease. There is no significant difference in survival between group TPF and group GP. Multicenter prospective clinical studies are expected to verify the results.

[**Key words**] Nasopharyngeal carcinoma; Induction chemotherapy; Survival analysis; Toxicity

鼻咽癌是起源于鼻咽黏膜上皮的头颈部恶性肿瘤,好发于我国南方及东南亚地区。同步放化疗是局部晚期鼻咽癌的标准治疗方案[1],随着调强放疗(intensity modulated radiation therapy IMRT)的快速发展,鼻咽癌的局控率可达 80% 以上,远处转移是鼻咽癌治疗失败的主要模式[2-3]。对于局部晚期鼻咽癌患者,诱导化疗能缩小肿瘤体积,消除放疗前的微转移,降低远处转移率,受到了广泛关注[4-6]。既往两项国内多中心三期临床研究发现多西他赛 + 顺铂 + 氟尿嘧啶方案(Docetaxel + Cisplatin + Fluorouracil,TPF)和吉西他滨 + 顺铂方案(Gemcitabine + Cisplatin,GP)3 周期诱导化疗后联合同步放化疗 3 年生存较单纯同步放化疗获益,且毒性反应可耐受[7-8]。目前局部晚期鼻咽癌诱导化疗最佳方案尚不明确,本研究旨在直接对比诱导化疗 TPF 方案和 GP 方案治疗局部晚期鼻咽癌的疗效及毒副反应。

1　材料及方法

1.1　一般资料

回顾性收集 2009 年 6 月至 2016 年 12 月在我院接受治疗且病理证实为鼻咽癌的患者。排除单纯放疗未化疗、治疗中断未完成、采用二维放疗、初诊时已远处转移、原发二重癌的患者。将接受 TPF 诱导化疗(73 例)和 GP 诱导化疗(76 例)的患者共 149 例纳入研究。收集患者的基本资料,包括性别、年龄、病理诊断、诊断日期、T 分期、N 分期、吸烟史、饮酒史、放射剂量、化疗方案(表 1)。

表 1　患者基线资料

Table 1. Baseline Characteristics of Patients

Variable		GP (n = 76)	TPF (n = 73)	t/χ^2	P
Age* (y)		47.5 ± 10.8	46.1 ± 11.9	0.768*	0.444
Sex	Male	55	50	0.269	0.604
	Female	21	23		
Tobacco use	Yes	27	31	0.754	0.385
	No	49	42		
Alcohol use	Yes	23	23	0.027	0.870
	No	53	50		

(Table 1 continues on next page)

(Continued from previous page)

Variable		GP (n =76)	TPF (n =73)	t/χ^2	P
T stage	T1	0	2	2.982	0.394
	T2	9	11		
	T3	24	25		
	T4	43	35		
N stage	N0	5	2	2.928	0.403
	N1	11	6		
	N2	36	38		
	N3	24	27		
Clinical stage	III	15	18	0.523	0.470
	IV	61	55		

* Independent-sample t test.

GP = Gemcitabine + Cisplatin; TPF = Docetaxel + Cisplatin + Fluorouracil.

1.2 治疗方法

1.2.1 *放疗* TPF 组和 GP 组均采用 IMRT。治疗前进行定位增强 CT 扫描及 MRI 扫描,各计划靶区处方剂量分别为:肿瘤原发灶 GTVnx 为 70 ~ 74 Gy,阳性淋巴结 GTVnd 为 66 ~ 70 Gy,高危临床靶区 CTV1 为 60 ~ 66 Gy,低危临床靶区 CTV2 为 56 ~ 60 Gy,双侧颈部淋巴引流区 CTVln 为 50 ~ 54 Gy。具体放疗技术方法参考本中心其他放疗相关研究[9]。

1.2.2 *化疗* TPF 诱导化疗方案:多西他赛 60 mg/m^2 + 顺铂 60 mg/m^2 + 氟尿嘧啶 600 mg/m^2 d1 ~ 5,每 3 周重复一次;GP 诱导化疗方案:吉西他滨 1 000 mg/m^2 d1, d8 + 顺铂 25 mg/m^2 d1 ~ 3, 3 周方案。诱导化疗 2 个周期后行同步放化疗。同步化疗方案采用以顺铂(70 ~ 80 mg/m^2)为基础的化疗 2 ~ 3 周期,3 周方案。治疗期间定期复查血常规及生化,必要时行升白细胞、升血小板等对症治疗,当患者出现严重不良反应时则暂停治疗。

1.3 观察指标

主要研究终点为总生存期(overall survival, OS):从治疗结束到任何原因死亡的时间;无进展生存期(progress-free survival, PFS):从治疗结束到疾病进展或死亡的时间;无局部复发生存期(local recurrence-free survival, LRFS):从治疗结束到出现局部复发的时间;无远处转移生存期(distant metastasis-free survival, DMFS):从治疗结束到出现远处转移的时间。次要观察指标为毒副反应,根据常见不良事件评价标准 V4.0 评估毒副反应。

1.4 随访

患者随访方式包括门诊复查和电话随访,治疗结束后 2 年内每 3 个月随访 1 次, 2 ~ 5 年每 6 个月复查 1 次, 5 年以后每年复查 1 次。复查内容包括:血常规及生化、鼻咽镜及鼻咽 MRI、胸片或低剂量胸部 CT、腹部超声和骨扫描。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。年龄用平均数 ± 标准差表示, 采用 t 检验;性别、吸烟史、饮酒史、T 分期、N 分期、临床分期、诱导化疗周期、同步化疗周期、毒副反应采用卡方检验计算组间差异;采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,组间差异采用 Log-rank 检验。P <0.05 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 化疗完成情况

TPF 组 71 例(97.3%)完成 2 周期诱导化疗,2 例(2.7%)完成 3 周期诱导化疗。GP 组 73 例(96.1%)完成 2 周期诱导化疗,3 例(3.9%)完成 3 周期诱导化疗。两组诱导化疗周期差异无统计学意义(表 2)。

同步化疗期间,TPF 组 25 例(34.2%)完成 3 周期化疗,43 例(58.9%)完成 2 周期化疗,5 例(6.9%)仅同步化疗 1 周期,原因为化疗后恶心呕吐(1 例)及 4 级白细胞减少(4 例)。GP 组 30 例(39.5%)完成 3 周期化疗,40 例(52.6%)完成 2 周期化疗,6 例(7.9%)仅同步化疗 1 周期,原因为患者拒绝继续行化疗(3 例)、严重的恶心呕吐反应(1 例)及 4 级血小板减少(2 例)。两组同步化疗周期差异无统计学意义(表 3)。

2.2 生存结果

随访时间截止到 2019 年 8 月,中位随访时间为 57(13 ~ 120)个月。GP 组及 TPF 组 5 年 OS 分别为

82.8%和90.9%(*P*=0.255);5 年 PFS 分别为74.8%和85.6%(*P*=0.102);5 年 LRFS 分别为 89.7%和89.7%(*P*=0.712);5 年 DMFS 分别为 84.4%和91.2%(*P*=0.290)(图 1)。

表 2　纳入患者诱导化疗周期

Table 2. Cycle of Induction Chemotherapy

Group	2 cycle (%)	3 cycle (%)	χ^2	*P*
GP	73(96.1)	3(3.9)	0.167	0.682
TPF	71(97.3)	2(2.7)		

表 3　纳入患者同步化疗周期

Table 3. Cycle of Concurrent Chemotherapy

Group	1 cycle(%)	2 cycle(%)	3 cycle(%)	χ^2	*P*
GP	6(7.9)	40(52.6)	30(39.5)	0.594	0.743
TPF	5(6.9)	43(58.9)	25(34.2)		

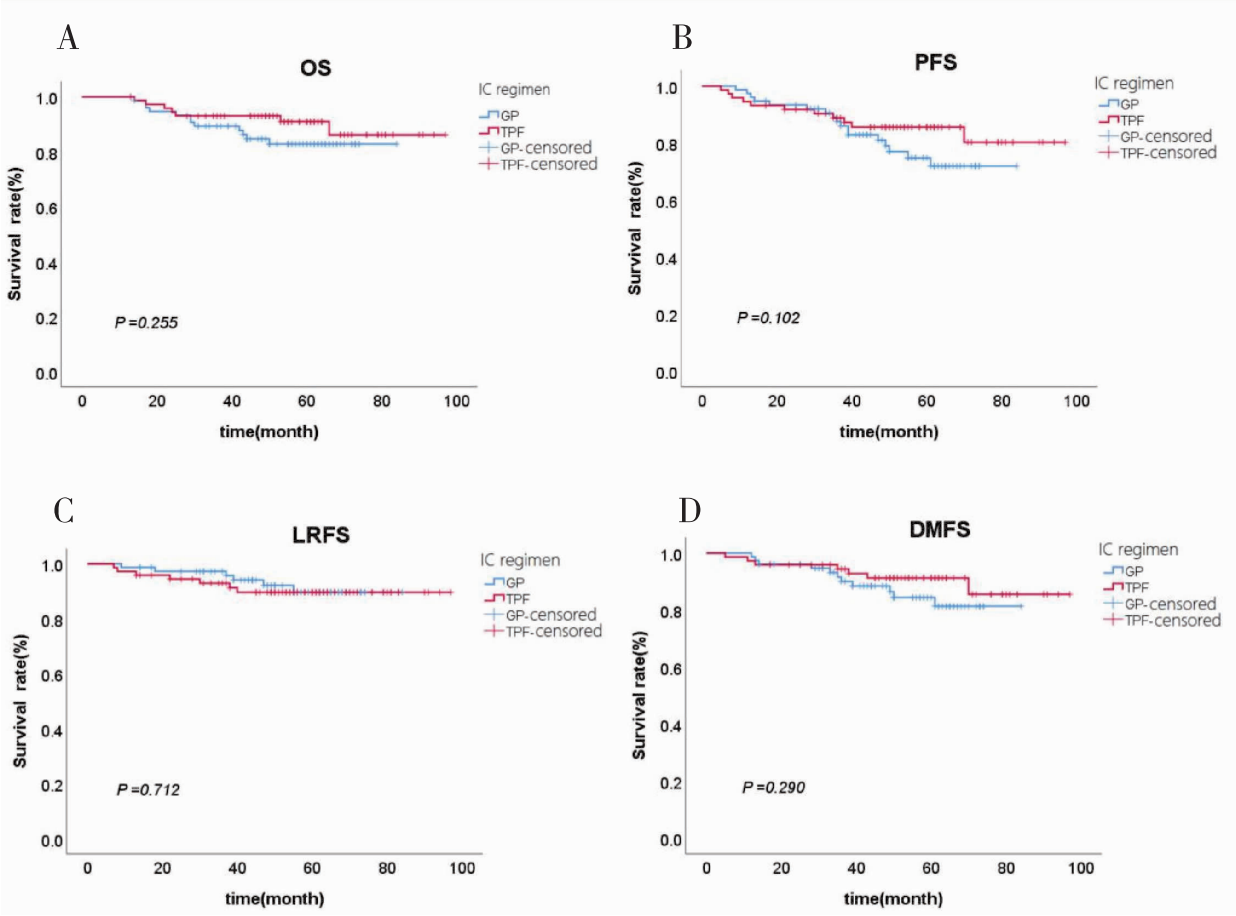

图 1　TPF 和 GP 两组 Kaplan-Meier 生存曲线图

Figure 1. Kaplan – Meier Survival of Patients in Different Groups

OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; LRFS: Local recurrence-free survival; DMFS: Distant metastasis-free survival.

2.3　失败模式

所有患者的总失败率为 18.1%(27 例)。死亡 19 例(12.8%),局部复发 7 例(4.7%),区域复发 2 例(1.3%),远处转移 16 例(10.7%)。中位死亡时间为 25 个月(14 ~ 66 个月),中位复发时间为 33.5 个月(7 ~ 55 个月),中位远处转移时间为 35 个月(5 ~ 61 个月)。最常见的转移部位为骨(8 例,50.0%),其次为肺(3 例,18.75%),肝脏(1 例,6.25%),腮腺(1 例,6.25%)和腋窝淋巴结(1 例,6.25%),2 例(12.5%)转移到多个部位。

2.4　毒副反应

血液学毒性方面,GP 组和 TPF 组 3 ~ 4 级白细胞减少发生率分别为 61.8%和 75.3%(*P*=0.076);3 ~ 4 级中性粒细胞减少发生率分别为 51.3%和65.7%(*P*=0.074);3 ~ 4 级血小板减少发生率分别为 38.1%和 13.7%(*P*=0.001);3 ~ 4 级血红蛋白减少发生率分别为 30.2%和 11.0%(*P*=0.004)(表 4)。非血液学毒性方面,两组均未发生严重肝损害或肾毒性;GP 组和 TPF 组 3 ~ 4 级呕吐发生率分别为 23.7%和 17.8%(*P*=0.377);3 ~ 4 级口腔粘膜炎发生率分别为 18.4%和 32.9%(*P*=0.043)(表 5)。

表 4 两组患者治疗期间血液学毒性

Table 4. Hematologic Toxicity during Treatment in Two Groups

Variable	Grade 1 – 2				Grade 3 – 4			
	GP(%)	TPF(%)	χ^2	*P*	GP(%)	TPF(%)	χ^2	*P*
Leukopenia	26(34.2)	18(24.7)	1.633	0.201	47(61.8)	55(75.3)	3.143	0.076
Neutropenia	31(40.8)	24(32.9)	1.001	0.317	39(51.3)	48(65.7)	3.195	0.074
Thrombocytopenia	37(48.7)	37(50.7)	0.060	0.807	29(38.1)	10(13.7)	11.528	0.001
Hemoglobin decrease	36(47.4)	37(50.7)	0.164	0.686	23(30.2)	8(11.0)	8.421	0.004

Abbreviations as indicated in Table 1.

表 5 两组患者治疗期间非血液学毒性

Table 5. Non-Hematologic Toxicity during Treatment in Two Groups

Variable	Grade 1 – 2				Grade 3 – 4			
	GP(%)	TPF(%)	χ^2	*P*	GP(%)	TPF(%)	χ^2	*P*
Hepatoxicity	27(35.5)	22(30.1)	0.490	0.484	0(0)	0(0)	—	—
Nephrotoxicity	4(5.3)	2(2.7)	0.614	0.433	0(0)	0(0)	—	—
Vomiting	31(40.8)	28(38.4)	0.092	0.761	18(23.7)	13(17.8)	0.780	0.377
Mucositis	55(72.4)	46(63.0)	1.492	0.222	14(18.4)	24(32.9)	4.095	0.043

Abbreviations as indicated in Table 1.

3 讨 论

对于局部晚期鼻咽癌,诱导化疗能在短时间内减轻局部肿瘤负荷,缩小后续放疗靶区,更好地保护正常器官,且能早期消灭微小转移灶,降低远处转移率,提高局部晚期鼻咽癌患者的生存[10-12]。

TPF 诱导化疗方案用于其他头颈部肿瘤的优势已被证实[13-14],Sun 等[7]发现 TPF3 周期诱导化疗加同步放化疗能提高 III ~ IV 期鼻咽癌 3 年无失败生存期;Peng 等[15]比较了 TPF,多西他赛 + 顺铂(Docetaxel + Cisplatin,TP)和顺铂 + 氟尿嘧啶(Cisplatin + Fluorouracil,PF)诱导化疗方案,发现 TPF 在顺铂累积剂量 < 200 mg/m^2 的亚组中优于 TP 和 PF,在 N2 ~ 3 期鼻咽癌患者中能降低远处转移发生率。一项 pooled 分析纳入了 4 项鼻咽癌流行地区诱导化疗加同步放化疗对比单纯同步放化疗的临床试验,建立独立患者数据资料,发现诱导化疗能明显提高患者 5 年 PFS、5 年 OS 和 5 年 DMFS,不同诱导化疗方案之间无明显统计学差异,但与单纯同步放化疗相比,只有 TPF 诱导化疗方案明显提高了 PFS 和 OS[16]。

GP 是复发转移鼻咽癌的首选化疗方案[3],Zhang 等[8]报道在同步放化疗基础上加 GP 方案诱导化疗能提高 3 年 OS 和 PFS;Zhao 等[17]比较了 GP、TP 和 PF 诱导化疗方案,发现 GP 方案能提高 N 分期较晚患者的 OS。杨佑琦等[18]比较了 GP、PF 及 TPF 方案诱导化疗联合 IMRT 及辅助化疗的疗效,发现 TPF、GP 方案均优于 PF 方案,而 TPF 方案未优于 GP 方案,且 TPF 组中性粒细胞减少发生率高于其他两组,但该研究并未采用同步放化疗,而是联合辅助化疗。

目前尚无直接对比 GP 诱导化疗方案和 TPF 诱导化疗方案的 III 期临床研究,本研究旨在对比 TPF 诱导化疗方案和 GP 诱导化疗方案联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效及毒副反应。两组诱导化疗方案之间 5 年 OS、PFS、LRFS、DMFS 差异均无统计学意义,这与 Zeng 等[19]研究中局部晚期鼻咽癌诱导化疗 TPF 方案和 GP 方案两组 3 年生存无明显差异一致,提示 TPF 诱导化疗方案与 GP 诱导化疗方案治疗局部晚期鼻咽癌可能不存在明显的疗效差异。

关于诱导化疗的毒副反应,治疗期间两组 1 ~ 2 级毒副反应差异均无统计学意义,GP 组更易出现 3 ~ 4 级血小板减少及血红蛋白减少,而 TPF 组更易出现 3 ~ 4 级放射性口腔粘膜炎,差异有统计学意义,两组 3 ~ 4 级白细胞减少、中性粒细胞减少、呕吐发生率差异无统计学意义。两组患者均有较好的耐受性,不良反应经对症治疗后均可好转,两组均无因严重不良反应而死亡的病例。

本研究为回顾性研究,样本量偏小,存在选择偏倚,可能对结果造成一定影响。需要大样本、多中心、前瞻性临床研究进行验证,为局部晚期鼻咽癌诱

导化疗方案的选择提供依据。

综上所述，TPF 组较 GP 组更易出现 3 ~ 4 级放射性口腔粘膜炎，而 GP 组更易出现 3 ~ 4 级血小板减少和 3 ~ 4 级血红蛋白减少。两组诱导化疗方案疗效差异无统计学意义，期待多中心前瞻性临床研究进一步验证。

作者声明：本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任；并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存，可接受核查。

学术不端：本文在初审、返修及出版前均通过中国知网（CNKI）科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议：经同行专家双盲外审，达到刊发要求。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权：本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

［参考文献］

［1］ Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup study 0099［J］. J Clin Oncol, 1998, 16(4): 1310-1317.

［2］ Ou XM, Zhou X, Shi Q, et al. Treatment outcomes and late toxicities of 869 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with definitive intensity modulated radiation therapy: New insight into the value of total dose of cisplatin and radiation boost［J］. Oncotarget, 2015, 6(35): 38381-38397.

［3］ Zhang L, Huang Y, Hong SD, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial［J］. Lancet, 2016, 388(10054): 1883-1892.

［4］ Li WF, Chen L, Sun Y, et al. Induction chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma［J］. Chin J Cancer, 2016, 35(1): 94.

［5］ Ma J, Mai HQ, Hong MH, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma［J］. J Clin Oncol, 2001, 19(5): 1350-1357.

［6］ Oh JL, Vokes EE, Kies MS, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal cancer［J］. Ann Oncol, 2003, 14(4): 564-569.

［7］ Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3, multicentre, randomised controlled trial［J］. Lancet Oncol, 2016, 17(11): 1509-1520.

［8］ Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma［J］. N Engl J Med, 2019, 381(12): 1124-1135.

［9］ Wang W, Feng M, Fan ZX, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of 695 nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy［J］. BioMed Res Int, 2014, 2014: 814948.

［10］ Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma［J］. J Clin Oncol, 2009, 27(2): 242-249.

［11］ 杨健筌，郭文，文世民，等. 新辅助化疗联合同步放化疗对局部晚期鼻咽癌预后影响的 Meta 分析［J］. 肿瘤预防与治疗，2017，30(3)：174-181.

［12］ Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A pooled data analysis of two phase III trials［J］. J Clin Oncol, 2004, 23(6): 1118-1124.

［13］ Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer［J］. N Engl J Med, 2007, 357(17): 1705-1715.

［14］ Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, ± docetaxel for larynx preservation［J］. J Natl Cancer Inst, 2015, 108(4): djv368.

［15］ Peng H, Tang LL, Chen BB, et al. Optimizing the induction chemotherapy regimen for patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A big-data intelligence platformbased analysis［J］. Oral Oncol, 2018, 79: 40-46.

［16］ Chen YP, Tang LL, Yang Q, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in endemic nasopharyngeal carcinoma: Individual patient data pooled analysis of four randomized trials［J］. Clin Cancer Res, 2018, 24(8): 1824-1833.

［17］ Zhao LN, Xu M, Jiang W, et al. Induction chemotherapy for the treatment of non-endemic locally advanced nasopharyngeal carcinoma［J］. Oncotarget, 2017, 8(4): 6763-6774.

［18］ 杨佑琦，区晓敏，周鑫，等. GP、PF 及 TPF 方案化疗联合调强适形放疗治疗鼻咽癌的临床疗效［J］. 中国癌症杂志，2018，28(8)：602-608.

［19］ Zeng Z, Yan RN, Tu L, et al. Assessment of concurrent chemoradiotherapy plus induction chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel versus gemcitabine and cisplatin［J］. Sci Rep, 2018, 8(1): 15581.

• 预防研究 •

基于中国部分农村上消化道癌筛查地区的癌症防治核心知识知晓情况分析*

滕菲, 李贺, 曹毛毛, 孙殿钦, 何思怡, 陈万青△
100021 北京, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 癌症早诊早治办公室

[摘要] **目的**: 了解我国部分农村上消化道癌筛查地区居民对癌症防治核心知识的认知情况, 并探讨影响认知的可能因素, 为有效提高知晓率, 促进癌症筛查及早诊早治的接受度提供科学依据。**方法**: 采用横断面调查方法, 对 2007 ~ 2016 年间, 江苏、安徽、山东及河南 4 省首次参加食管癌或胃癌早诊早治项目的 40 ~ 69 岁居民进行癌症防治核心知识的问卷调查, 共计覆盖 22 个区县 132 195 人。描述性分析癌症防治知识知晓率, 利用卡方检验和多因素 Logistic 回归分析癌症防治核心知识知晓率的影响因素。**结果**: 本研究共计纳入 128 787 份有效调查问卷进行分析。调查人群防癌核心知识总体知晓率为 48.08%, 其中男性(49.51%)高于女性(46.82%)。按年龄分组, 40 ~ 49 岁居民防癌核心知识知晓率最高(49.44%)。居民文化程度越高, 知晓率越高, 其中, 高中及以上组的知晓率最高, 为 50.15%, 未正式上过学组的知晓率最低, 为 41.79%。收入较高组的知晓率(52.22%)高于收入较低组(44.76%); 有恶性肿瘤家族史组(57.00%)高于无家族史组(46.96%)。多因素 Logistic 回归分析结果表明, 性别为男性(*OR* = 1.038)、文化程度高(高中及以上 *OR* = 1.391、小学/中学 *OR* = 1.351), 收入水平较高(*OR* = 1.210)以及有恶性肿瘤家族史(*OR* = 1.311)人群的癌症防治核心知识知晓率高, 年龄为 50 ~ 59 岁(*OR* = 0.938)人群的癌症防治核心知识知晓最低。**结论**: 我国农村地区癌症核心知识的总体知晓水平较低。且性别、年龄、文化程度、收入水平及恶性肿瘤家族史是影响居民防癌意识的因素, 今后应针对不同人群采取不同的宣传策略。

[关键词] 上消化道癌; 癌症防治; 核心知识; 知晓率; 影响因素
[中图分类号] R730.1 [文献标志码] A doi: 10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.007

引文格式: Teng F, Li H, Cao MM, et al. Core knowledge of cancer prevention in some upper gastrointestinal cancer screening areas of rural china[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(6): 493 - 500. [滕菲, 李贺, 曹毛毛, 等. 基于中国部分农村上消化道癌筛查地区的癌症防治核心知识知晓情况分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(6): 493 - 500.]

Core Knowledge of Cancer Prevention in Some Upper Gastrointestinal Cancer Screening Areas of Rural China

Teng Fei, Li He, Cao Maomao, Sun Dianqin, He Siyi, Chen Wanqing
Office of Early Diagnosis and Treatment of Cancer, National Cancer Center/National Clinical Research Center for cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, *China*
Corresponding author: Chen Wanqing, E-mail: chenwq@cicams.ac.cn

This study was supported by National Key R&D Program of China (NO. 2018YFC1313100) and Special Fund for Health Research in the Public Interest (NO. 2016-12M-2-004).

[**Abstract**] **Objective**: To assess residents' current cognitive status on core knowledge of cancer prevention among upper gastrointestinal (UGI) cancer screening areas in rural areas of Center China, and analyze its potential influential factors, so as to provide scientific evidence for effectively improving the awareness rate of the knowledge on cancer prevention and the acceptance on cancer screening. **Methods**: A cross-sectional survey regarding core knowledge of cancer prevention was con-

[收稿日期] 2020-02-25 [修回日期] 2020-05-27
[基金项目] *国家重点研发计划(编号: 2018YFC1313100); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(编号: 2016-I2M-2-004)
[通讯作者] △陈万青, E-mail: chenwq@cicams.ac.cn

ducted among 22 townships, which participated in the early diagnosis and treatment of esophageal cancer or stomach cancer for the first time, in Jiangsu, Anhui, Shandong and Henan Province from 2007 to 2016. A total of 132,195 residents aged 40 – 69 years were approached and investigated. Descriptive analysis was used to analyze the awareness rate of cancer prevention, and the chi-square test and multivariate Logistic regression were used to determine factors associated with the awareness rate of cancer prevention knowledge. **Results**: A total of 128,787 valid questionnaires constituted the final analysis. The overall awareness rate of residents' cancer prevention knowledge was 48.08% [male (49.51%) *vs* female (46.82%)]. Residents aged 40 – 49 had the highest awareness rate (49.44%) among all age groups. The awareness rate was correlated with the educational level; the highest rate occurred in residents with education level of high school and above (50.15%), and the lowest rate occurred in residents without education (41.79%). Higher awareness rates could be found in residents with higher income (52.22%) than those with lower income (44.76%), and in participants with a family history of cancer (57.00%) than those without a family history of cancer (46.96%). Multivariable Logistic regression analysis showed that higher awareness rate of cancer prevention knowledge could be observed among male participants (*OR* = 1.038), participants with higher education (*OR* = 1.391 for degree of high school and above, *OR* = 1.351 for degree of primary/secondary school), participants with higher income (*OR* = 1.210), and participants with a family history of cancer (*OR* = 1.311). Whereas, participants aged 50 – 59 years old (*OR* = 0.938) had a lower awareness rate of cancer prevention knowledge. **Conclusion**: The overall awareness rate of cancer prevention knowledge is low among residents in UGI cancer screening areas in rural areas of Center China. In addition, gender, age, education level, income and family history of cancer were significantly associated with the awareness rate of cancer prevention knowledge. Therefore, various publicity strategies should be adopted for different subgroups in the future.

[**Key words**] Upper gastrointestinal cancer; Cancer prevention and control; Core knowledge of cancer prevention; Awareness rate; Influential factor

上消化道癌(食管癌及胃癌)是威胁我国居民健康的主要恶性肿瘤,2018 年全球上消化道癌新发病例约 160.6 万(食管癌 57.2 万、胃癌 103.4 万),死亡病例约 129.2 万(食管癌 50.9 万、胃癌 78.3 万),其中一半以上的上消化道癌新发病例和死亡病例出现在中国[1]。在我国,上消化道癌疾病负担的地区分布也存在较大的差异,主要体现在:农村明显高于城市,中部地区高于东部和西部地区[2]。由此可见,采取有效措施降低中国(尤其是农村地区)人群上消化道癌疾病负担是我国乃至全球上消化道癌防控工作的重点。

国内外相关研究表明,针对高危人群开展内镜筛查及早诊早治是降低人群上消化道癌疾病负担的有效策略之一[3-4]。我国以人群为基础的上消化道癌筛查与早诊早治工作始于 20 世纪 70 年代,并在本世纪发展迅速,但是人群筛查参与率较低[3,5-6]。研究表明,人群对癌症防治核心知识的认知水平及对筛查的态度是影响筛查顺应性的重要因素[7]。因此,掌握上消道癌筛查地区居民对癌症防治核心知识的实际情况将为早诊早治项目宣传动员工作提供直接依据,促进项目的有效开展。因此,本研究利用我国四省(江苏、安徽、山东及河南)农村地区于 2007 ~ 2016 年间首次参加上消化癌(食管癌或胃癌)早诊早治项目的人群癌症防治核心知识调查数据,评价调查人群对癌症综合防治知识的认知水平,并探讨影响认知的可能因素,以期为有效提高知晓率,促进癌症筛查及早诊早治的接受度提供科学依据。

1　资料与方法

1.1　研究人群

2007 ~ 2016 年间,江苏、安徽、山东及河南 4 省 22 个区、县首次参加食管癌或胃癌早诊早治项目,年龄为 40 ~ 69 岁且自愿参加癌症核心知识调查的常住户籍居民。本研究共计调查 132 195 人。

1.2　调查方法与调查内容

问卷由国家项目办制定,调查内容包括性别、年龄、婚姻状况等一般人口学资料,癌症防治核心知识以及健康体检意愿三部分内容[8]。问卷的核心知识部分共 9 个条目,包括 5 个单选题和 4 个多选题。采用一对一面对面的访谈形式,由调查员为参与对象填写纸质问卷。

1.3　评分标准及指标定义

1.3.1　*癌症防治核心知识评分*　对问卷中与癌症防治核心知识有关的 9 个条目赋以分值,其中单选题每答对 1 题记 1 分,多选题每答对 1 项计 1 分,将得分转化为百分制分数,最终问卷评分范围为 0 ~ 100 分。

1.3.2　*整体癌症防治核心知识知晓率*　回答正确

题目数/全部应回答题目数×100%。

1.3.3 个体癌症防治核心知识知晓的定义 中国癌症防治 3 年行动计划中要求的癌症防治核心知识知晓率超过 60%[9],故本研究将个体知晓水平按照问卷得分 <60 分定义为“知晓不足”,≥60 分定义为“知晓”。

1.4 统计学分析

应用 SAS 9.4 软件进行数据整理与统计分析。对调查对象的一般人口社会学特征进行统计描述(频数、百分比),计数资料间的比较采用 χ^2 检验。以癌症防治核心知识知晓情况为因变量,采用多因素 Logistic 回归,运用逐步回归法分析影响调查人群防癌知识水平的因素。

2 结 果

2.1 调查人群一般情况

本研究共计调查 132 195 人,其中 3 408 人因缺乏一般人口学信息(性别、年龄、文化程度、教育水平)、恶性肿瘤家族史信息,或未完整回答题目而被剔除,最终获得 128 787 份合格问卷,有效率为 97.42%。调查对象年龄范围为 40 ~ 69 岁,中位年龄为 53 岁,其中 40 ~ 49 岁年龄组人数最多,女性多于男性。调查对象中文化程度为小学及初中占比最高,为 75.36%;55.51% 调查对象的人均年收入低于 5 000 元,11.10% 调查对象有恶性肿瘤家族史。详见表 1。

表 1 不同年龄调查人群的主要基本人口学信息

Table 1. Demographic Information of Respondents of Different Ages

Characteristic	Total(128,787)	40 – 49 years (51,550)	50 – 59 years (42,105)	60 – 69 years (35,132)	χ^2	P
Gender					73.869	<0.001
Male	60,159 (46.71)	23,967 (46.49)	19,143 (45.46)	17,049(48.53)		
Female	68,628 (53.29)	27,583 (53.51)	22,962 (54.54)	18,083 (51.47)		
Education level					10,090.222	<0.001
Without education	30,068 (23.35)	5,316 (10.31)	10,972 (26.06)	13,780 (39.22)		
Primary or junior high school	97,056 (75.36)	45,526 (88.31)	30,447 (72.31)	21,083 (60.01)		
High school and above	1,663 (1.29)	708 (1.37)	686 (1.63)	269 (0.77)		
Income (yuan)					787.501	<0.001
≤5,000	71,490 (55.51)	26,593 (55.59)	23,384 (54.54)	21,513 (61.23)		
>5,000	57,297 (44.49)	24,957 (44.41)	18,721 (44.46)	13,619 (38.77)		
Family history of cancer					135.772	<0.001
No	114,488 (88.90)	46,122 (89.47)	36,819 (87.45)	31,547 (89.80)		
Yes	14,299 (11.10)	5,428 (10.53)	5,286 (12.55)	3,583 (10.20)		

2.2 癌症防治核心知识知晓情况影响因素的单因素分析

调查人群防癌核心知识知晓率为 48.08%(61 917/128 787),其中男性居民防癌核心知识知晓率为 49.51%(29 782/60 159),女性居民为 46.82%(32 135/68 628),差异有统计学意义(χ^2 = 92.275, P <0.001)。各年龄组间人群的癌症防治核心知识知晓率差异有统计学意义(χ^2 = 63.626, P <0.001),40 ~ 49 岁居民防癌核心知识知晓率为 49.44%,略高于其他两个年龄组人群;不同文化程度人群的癌症防治核心知识知晓率差异有统计学意义(χ^2 = 620.751, P <0.001),未正式上过学的居民防癌核心知识知晓率为 41.79%,低于其他文化水平的居民。人均年收入水平较高者的防癌核心知识知晓率(52.22%)高于人均年收入水平较低者(44.76%),差异有统计学意义(χ^2 = 708.217, P <0.001);有恶性肿瘤家族史居民的防癌核心知识知晓率(57.00%)高于无恶性肿瘤家族史的居民(46.96%),差异有统计学意义(χ^2 = 512.677, P <0.001)。详见表 2。

2.3 癌症核心知识知晓率调查问卷条目及正确率

调查对象在以下 4 个防癌核心知识条目的正确率超过 90%:“肺癌,肝癌,胃癌,食管癌为我国常见癌症”、“吸烟、饮酒为我国癌症的主要危险因素”、“戒烟,少饮酒可以减少癌症的发生”和“肿块、疼痛为就诊的警示症状”。调查对象对以下 3 条防癌核心知识的知晓率低于 30%:“大便习惯改变或功能障碍为就诊的警示症状”、“职业危害为我国癌症的主要危险因素”和“消除职业危害可以减少癌症的发生”。

男性居民对防癌核心知识中绝大多数条目的正确率高于女性居民,其中对以下 4 个条目的知晓率较女性高 2% 以上:“结直肠癌为我国常见癌症”、“合理膳食和适当的锻炼可以减少癌症的发生”、

“不合理的饮食习惯为我国癌症的主要危险因素”和“早期发现、早期诊断、早期治疗可根治约 1/3 的癌症”；女性对于“乳腺癌，宫颈癌为我国常见癌症”防癌知识条目的正确率高于男性。

不同年龄组调查人群对不同防癌知识条目的知晓情况存在差异，其中低年龄组居民对以下 6 个条目的正确率较高：“乳腺癌，宫颈癌为我国常见癌症”、“结直肠癌为我国常见癌症”、“在我国，恶性肿瘤是一种常见的死因”、“在我国，恶性肿瘤是一种常见的疾病”、“结直肠癌为我国常见癌症”、“早期发现、早期诊断早期治疗可根治约 1/3 的癌症”；高年龄组人群对以下 3 个条目的正确率较高：“不明原因的上腹不适为就诊的警示症状”、“自上世纪 70 年代以来我国患癌的人数逐渐增长”和“大便习惯改变或功能障碍为就诊的警示症状”。详见表 3。

表 2　不同特征调查人群癌症防治核心知识总体知晓情况

Table 2. Core Knowledge of Cancer Prevention in Different Subgroups

Variable	Survey number	Awareness rate (%)	χ^2	*P*
Total	128,787	48.08	NA	NA
Gender			92.275	<0.001
Male	60,159	49.51		
Female	68,628	46.82		
Age (year)			63.626	<0.001
40 – 49	51,550	49.44		
50 – 59	42,105	47.12		
60 – 69	35,132	47.23		
Education level			620.751	<0.001
Without education	30,068	41.79		
Primary or junior high school	97,056	49.99		
High school and above	1,663	50.15		
Income (yuan)			708.217	<0.001
≤5,000	71,490	44.76		
>5,000	57,297	52.22		
Family history of cancer			512.677	<0.001
No	114,488	46.96		
Yes	14,299	57.00		

表 3　不同年龄组及不同性别人群癌症防治核心知识的具体知晓率 (%)

Table 3. Awareness Rate of Core Knowledge of Cancer Prevention in Different Ages and Genders

Content	Total (%)	Age (year)					Gender			
		40 – 49 (%)	50 – 59 (%)	60 – 69 (%)	χ^2	*P*	Male (%)	Female (%)	χ^2	*P*
1 Cancer has been a common disease in China	52.20	52.41	53.62	50.19	91.921	<0.001	52.53	51.91	4.917	0.027
2 Cancer has been a common cause of death in China	60.42	61.07	61.13	58.62	65.460	<0.001	61.20	59.74	28.698	<0.001
3 The number of people who has cancer getting more and more since the 70's	78.71	78.06	78.72	79.67	32.242	<0.001	78.47	78.93	3.989	0.046
4 One out of three cancers can be reduced by effective preventive measures	66.52	66.75	66.82	65.83	62.379	<0.001	67.56	65.61	54.682	<0.001
5 One out of three cancers can be cured if they are discovered, diagnosed or treated in the early stage	74.45	75.49	74.28	73.12	62.379	<0.001	75.65	73.39	86.099	<0.001
6 What are the common cancers in China (multiple choice)										
6.1 Lung cancer, liver cancer, stomach cancer, esophageal cancer	95.75	95.63	95.88	95.76	3.569	0.1678	96.08	95.46	30.216	<0.001
6.2 Colorectal cancer	43.42	44.78	42.37	42.66	66.021	<0.001	45.36	41.71	174.016	<0.001

(Table 3 continues on next page)

(Continued from previous page)

Content	Total (%)	Age (year)					Gender			
		40 – 49 (%)	50 – 59 (%)	60 – 69 (%)	χ^2	*P*	Male (%)	Female (%)	χ^2	*P*
6.3 Breast cancer, cervical cancer	46.97	48.68	46.50	45.05	116.024	<0.001	46.28	47.59	22.046	<0.001
7 What are the main risk factors for cancer in China (multiple choice)										
7.1 Smoking, drinking	91.83	91.58	92.03	91.94	7.027	0.030	92.14	91.55	14.929	<0.001
7.2 Various infectious factors	34.95	35.56	34.99	34.02	21.825	<0.001	35.74	34.26	30.778	<0.001
7.3 Inappropriate dietary habit	47.78	49.10	46.27	47.65	74.482	<0.001	49.06	46.66	73.638	<0.001
7.4 Occupational hazards	17.45	17.59	16.93	17.88	13.134	0.001	18.50	16.53	86.078	<0.001
8 Which of the following preventive measures can reduce the incidence of cancer (multiple choice)										
8.1 Quit smoking and drink less alcohol	92.27	92.03	92.56	92.27	9.222	0.010	92.64	91.95	21.602	<0.001
8.2 Inoculation against the hepatitis vaccine	35.47	36.18	35.55	34.32	32.003	<0.001	36.22	34.81	27.923	<0.001
8.3 Balanced diet and proper workout	48.32	49.68	46.91	48.01	72.997	<0.001	49.60	47.19	74.456	<0.001
8.4 Eliminate occupational hazards	17.96	17.81	17.58	18.62	15.177	0.001	18.91	17.12	69.471	<0.001
9 A considerable portion of cancers have warning symptoms. As long as you remain vigilant and see a doctor in time, you can find them early. Which of the following symptoms should you go to the hospital for examination in time? (multiple choice)										
9.1 Lump, pain	90.26	90.06	90.22	90.60	6.981	0.031	90.25	90.27	0.008	0.929
9.2 Inexplicable bleeding	62.80	63.21	62.42	62.65	6.501	0.039	63.41	62.27	17.687	<0.001
9.3 Inexplicable abdominal discomfort	49.00	48.97	48.09	50.15	31.901	<0.001	49.41	48.65	7.371	0.007
9.4 Change or dysfunction in defecation habit	26.60	25.37	26.19	28.87	133.986	<0.001	27.22	26.06	21.642	<0.001

2.4 癌症防治核心知识知晓情况的多因素 Logistic 回归分析

变量赋值见表 4，多因素分析结果显示，男性居民的防癌知识知晓率高于女性，*OR* 值为 1.038（95% *CI*：1.014 ~ 1.062）；低年龄组人群的防癌知识知晓率较高，其中 50 ~ 59 岁年龄组人群的防癌知识知晓率比 40 ~ 49 岁年龄组低 6.2%（*OR* = 0.938，95% *CI*：0.913 ~ 0.963）。文化程度越高，防癌知识知晓率越高，与未正式上过学的居民相比，文化程度为小学/初中、高中及以上居民的防癌知晓率的 *OR* 值分别为 1.351（95% *CI*：1.313 ~ 1.390）和 1.391（95% *CI*：1.257 ~ 1.540）。平均年收入水平为 5000 元以上的居民防癌知识的知晓率高于平均年收入水平为 5000 以下者，*OR* 值为 1.210（95% *CI*：1.182 ~ 1.240）。有恶性肿瘤家族史者的防癌知识的知晓率高于无恶性肿瘤家族史者，*OR* 值为 1.311（95% *CI*：1.264 ~ 1.359）。详见表 5。

表 4 多因素 logistic 回归分析变量赋值

Table 4. Variable Assignment for Multivariate Logistic Regression Analysis

Variable	Assignment
Core knowledge awareness rate of Cancer prevention	0 = Lack of knowledge 1 = Know
Gender	1 = Male 2 = Female
Age (year)	1 = 40 – 69 2 = 50 – 59 3 = 60 – 69
Education level	1 = Without education 2 = Primary or junior high school 3 = High school and above
Family history of cancer	0 = No 1 = Yes
Income (yuan)	1 = ≤5,000 2 = >5,000

表 5　癌症防治核心知识知晓情况影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 5. Multivariate Logistic Regression Analysis of Factors Affecting the Knowledge of Cancer Prevention and Control

Variable	β	SE	χ^2	P	OR (95% CI)
Gender					
Female					1
Male	0.037	0.012	9.903	0.002	1.038 (1.014 – 1.062)
Age (year)					
40 – 49					1
50 – 59	–0.064	0.014	22.009	<0.001	0.938 (0.913 – 0.963)
60 – 69	–0.002	0.015	0.014	0.907	0.998 (0.970 – 1.028)
Education level					
Without education					1
Primary or junior high school	0.301	0.015	424.290	<0.001	1.351 (1.313 – 1.390)
High school and above	0.330	0.052	40.528	<0.001	1.391 (1.257 – 1.540)
Income (yuan)					
≤5,000					1
>5,000	0.191	0.012	244.178	<0.001	1.210 (1.182 – 1.240)
Family history of cancer					
No				1	
Yes	0.271	0.019	244.178	<0.001	1.311 (1.264 – 1.359)

3　讨　论

本研究作为人群上消化道癌早诊早治中的一项基础工作，旨在摸清筛查地区人群的癌症防治核心知识知晓率基本情况。调查对象来源于 4 个省 22 个区、县，人群来源广泛，采用国家项目办制定的标准问卷，调查人员经过专业培训并以面对面访谈的形式开展调查，保证了调查质量。问卷的有效率为 97.42%，分析结果可以较好地代表调查人群的癌症防治核心知识知晓水平。本研究结果显示，2007 ~ 2016 年间，江苏省、山东省、安徽省和河南省参加食管癌或胃癌筛查与早诊早治项目的居民癌症防治核心知识总知晓率为 48.08%，低于《中国癌症防治 3 年行动计划》中要求的癌症防治核心知识知晓率超过 60% 的目标值[9]，也低于浙江省、四川省、辽宁省等地区居民的平均水平[10-12]，仅高于个别地区的人群的平均水平，如山西省阳城市食管癌筛查人群[13]，这可被本研究为上消化道癌筛查项目地区癌症防治核心知识知晓率的摸底调查，调查开展于项目宣传动员前所解释。但相关调查提示农村地区居民的癌症防治核心知识的知晓率较低，仍是未来癌症预防宣传工作的重点人群。

本研究结果显示，调查人群的癌症防治核心知识知晓率分布有以下特点：(1) 癌症防治核心知识知晓率男性高于女性；(2) 知晓率随年龄的增长而降低；(3) 知晓率随文化程度的增长而升高；(4) 高收入人群的知晓率高于低收入人群；(5) 有恶性肿瘤家族史者的知晓率高于无恶性肿瘤家族史的居民。(6) 对我国主要恶性肿瘤、主要危险因素及相应的预防措施、常见就诊症状的认识不全面；(7) 不同性别、年龄组人群癌症防治核心知识的盲点存在差异。2015 年，我国农村地区癌症标化发病率为 182.70/10 万，其中男性 (206.04/10 万) 高于女性 (161.27/10 万)[14]，然而本研究结果显示男性居民癌症防治核心知识的知晓率高于女性，这提示农村男性居民仍然是未来一级预防关注的重点人群。此外，本研究结果提示，女性居民仅对“乳腺癌，宫颈癌为我国常见癌症”等直接与女性相关癌种的知晓率高于男性，而对绝大多数防癌知识的认知水平均低于男性居民。因此，未来癌症防控宣传工作的重点关注人群仍为女性，帮助其全面掌握癌症防控知识可以大幅度帮助女性居民养成良好的生活行为习惯与主动防癌意识；针对男性居民，在大力宣传癌症防治知识的同时，采取有效措施帮助居民养成健康的生活行为方式 (如远离烟酒等) 可能更为有益。

我国人群肿瘤登记数据显示，农村地区恶性肿瘤的发病率在 40 岁前较低，此后快速升高，并在 80 岁年龄组达到高峰[14]。本研究结果显示，低年龄组

人群的癌症防治核心知识知晓率较高，但是与高年龄组人群的知晓率相差不足 3%，这与佟爽等人的研究结果相似[12]。此外，不同年龄组人群对各项防癌知识的掌握情况存在差异，低年龄组人群对我国癌症现况（条目 1、条目 2）、癌症的可防可治（条目 5）、我国主要恶性肿瘤（条目 6）等知识的知晓率较高，而高年龄组人群对就诊的警示症状尤其是“不明原因的上腹部不适”及“大便习惯改变或功能障碍”的知晓率更高。以上结果提示上述地区在今后的癌症防治知识的宣传动员时，高年龄居民仍为癌症一级预防关注的重点人群，此外，也应该根据宣教人群的年龄特点着重强调基础认知水平较低的癌症防治知识。

本研究结果显示，调查居民对癌症防治核心知识的掌握不平衡，对知晓率影响比较大的因素除了性别、年龄，还有文化程度、收入水平和恶性肿瘤家族史。文化程度越高，癌症防治核心知识知晓率越高，这与佟爽、王悠清等多项研究结果一致[10,12]。收入水平较高的居民（OR = 1. 210，95% CI：1. 182 ~ 1. 240）及具有恶性肿瘤家族史的居民（OR = 1. 311，95% CI：1. 264 ~ 1. 359）具有较高的癌症防治核心知识知晓率，这与林小婷、阿尔达可·纳汗、祝德等人的研究结果一致[15-17]。提示上述上消化道癌筛查早诊早治项目在未来开展肿瘤防治宣教工作时，应重点关注文化水平较低尤其是未正式上过学的居民、经济水平较低的群体及无恶性肿瘤家族史群体。

本次调查发现，22 个上消化道癌筛查区、县居民对于癌症防治核心知识的掌握情况存在严重的局限性。对于癌症疾病负担现况，调查人群对“自上世纪 70 年代以来我国患癌的人数越来越多”的知晓率较高（78. 71%），但对“在我国，恶性肿瘤是一种常见的疾病”的认知率不足 60%，提示居民对恶性肿瘤的严重程度认识不足。对于我国常见的恶性肿瘤类型，调查人群对“肺癌，肝癌，胃癌，食管癌”的知晓率较高，达 95. 75%，但对结、直肠癌，以及乳腺癌、宫颈癌的知晓率不足 50%，提示居民对威胁我国居民健康的主要恶性肿瘤的认识不全面。对于恶性肿瘤常见危险因素及相应预防措施方面的知识，调查人群对“吸烟，饮酒”为主要危险因素及“戒烟、限酒”为主要预防行为措施的认知率最高，分别为 91. 83% 和 92. 27%，但对其他常见危险因素及相应预防行为的认知率较低。研究显示，中国每年约有 103. 6 万人死于 23 种致癌因素（5 大类：行为因素、饮食因素、代谢因素、环境因素和感染性因素）引起的癌症，占全部 20 岁及以上癌症死亡人数的 45. 2%[18]。因此，帮助居民正确掌握可导致癌症发生的常见危险因素，进而尽量减少/避免危险因素的暴露是经济可行的科学防癌方式之一。对于就诊预警症状方面，调查人群对“肿块、疼痛”的知晓率较高（90. 26%），但是对其他症状的认知水平较低，其中，居民对“大便习惯改变或功能障碍”为就诊症状的知晓率最低（26. 60%）。癌细胞从形成到发生、发展至癌需历经漫长的时间，并伴随相应的临床症状，如果患者能通过疾病预警症状主动就医，将极大促进“早发现、早诊断、早治疗”的实现，本研究结果提示调查人群对癌症预警症状的认知能力较差，极有可能错过疾病最佳治疗时期。

本研究存在一定的局限性：第一，该问卷并未收集潜在危险因素，如吸烟、饮酒、饮食习惯等（相关信息在筛查项目的“健康因素调查表”中收集）。本研究由于数据的局限性，未对更多可能会对结果产生影响的变量进行多因素调整。接下来，我们会对多个调查表进行链接，并在后续研究中充分探讨其他潜在危险因素及交互作用对癌症防治核心知识知晓率的影响。第二，本研究结果仅能反应 22 个区、县首年开展食管癌/胃癌早诊早治项目的人群癌症防治核心知晓率水平，目前，距最先开展问卷调查的人群已历时 10 余年，随着近年来癌症知识的普及与宣传，知晓率可能会升高。

综上所述，参加上消化道癌筛查项目部分地区居民的癌症防治核心知识知晓率较低，尚未达到中国癌症防治三年行动计划要求（知晓率达 60%），其中男性，低年龄组人群，受教育程度较高人群，收入水平较高人群及有恶性肿瘤家族史人群的癌症防治知识知晓率较高。此外，居民对癌症防治核心知识的掌握存在不全面、不均衡等问题，提示上述筛查地区负责部门对癌症防治知识的宣传工作力度亟需进一步提高，各筛查项目中心需结合本地区人群对癌症防治知识的具体知晓情况，掌握存在知识盲点的内容及重点关注人群，有针对性地进行综合性防癌科普教育，帮助群众全面性、系统性的掌握癌症防治核心知识，提升大众主动防癌的意识与行动力。

作者声明：本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任；并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存，可接受核查。

学术不端：本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议：经同行专家双盲外审，达到刊发要求。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权：本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 1-14.

[3] Wei WQ, Chen ZF, He YT, et al. Long-term gollow-up of a community assignment, one-time endoscopic screening study of esophageal cancer in China[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(17): 1951-1957.

[4] Zhang X, Li M, Chen ST, et al. Endoscopic screening in asian countries is associated with reduced gastric cancer mortality: A meta-analysis and systematic review[J]. Gastroenterology, 2018, 155(2): 347-354.

[5] 林艳苹, 马洁, 张强, 等. 2015～2018 年云南省昆明市上消化道癌筛查结果分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(6): 411-416.

[6] 周天虹, 顾晓芬, 朱俊宇, 等. 乌鲁木齐市 40～69 岁上消化道癌高危人群内窥镜筛查结果分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(10): 781-785.

[7] Jia S, Li H, Zeng H, et al. Association of cancer prevention awareness with esophageal cancer screening participation rates: Results from a population-based esophageal cancer screening program in rural China[J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31(4): 601-608.

[8] 李贺, 曾红梅, 邹小农, 等. 基于我国中部农村地区 28 万人群的防癌认知调查分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(08): 561-7.

[9] National Health and Family Planning Commission of the PRC. China's cancer prevention and treatment three-year action plan (2015-2017)[EB/OL]. http://en.nhfpc.gov.cn/2016-01/08/c_68740.htm. 2020-01-25.

[10] 王悠清, 杜灵彬, 李辉章, 等. 浙江省居民癌症防治核心知识知晓情况调查分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(12): 921-925.

[11] 李博, 赵宇倩, 何海, 等. 四川省癌症防治核心知识知晓情况调查[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(4): 278-281.

[12] 佟爽, 阎佳宁, 尚德高, 等. 辽宁省城乡居民癌症防治核心知识知晓情况分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2019, 27(11): 845-848.

[13] 张晶晶, 王国平, 张永贞, 等. 山西省阳城县食管癌筛查人群癌症防治知识水平及影响因素分析[J]. 中国健康教育, 2010, 26(12): 905-908.

[14] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.

[15] 林小婷, 陈茹梅, 符之武, 等. 海口市食管癌高危人群肿瘤防治知识知晓情况[J]. 中国老年学杂志, 2015, (4): 1066-1067.

[16] 阿尔达可·纳汗, 周君. 乌鲁木齐市部分地区上消化道癌高危人群癌症防治知识水平及影响因素分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(4): 268-271.

[17] 祝德, 杨健全, 王中琼, 等. 四川巴中市食管癌早诊早治结果分析及居民防癌知识认知调查[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(10): 834-837.

[18] Chen WQ, Xia CF, Zheng RS, et al. Disparities by province, age, and sex in site-specific cancer burden attributable to 23 potentially modifiable risk factors in China: A comparative risk assessment[J]. Lancet Glob Health, 2019, 7(2): e257-e269.

• 预防研究 •

四川省上消化道癌高发区 40～69 岁居民 2017～2018 年上消化道癌筛查结果及影响因素分析*

陈颖怡，乔良，李博△，刘潇霞，赵宇倩，马婧，李婷媛，包郁，王影
610041 成都，四川省肿瘤医院·研究所，四川省癌症防治中心，电子科技大学医学院 癌症防治中心办公室（陈颖怡、乔良、李博、刘潇霞、赵宇倩、马婧、李婷媛），内镜诊治部（包郁），病理科（王影）

［摘要］ **目的**：了解四川省高发区上消化道癌的发病状况，探究上消化道癌发病相关的影响因素。**方法**：采用横断面研究方法，使用整群抽样获取样本，先对研究对象进行问卷调查，内容包括个人信息、生活习惯、饮食因素、疾病史及心理因素，再进行内镜检查和病理诊断。影响因素分析采用 χ^2 检验和非条件 Logistic 回归分析方法。**结果**：23 201 例筛查对象中，共发现阳性病例 255 例，检出率为 1.10%，早期病例 205 例，早诊率为 80.39%。多因素分析显示：男性（OR = 1.58）、年龄大（OR_1 = 6.81；OR_2 = 25.19）、吸烟（OR = 1.93）、饮酒（OR = 1.49）、会在吃饭时生气（OR = 1.94）是影响上消化道癌发病的独立危险因素（P < 0.05）。**结论**：对于四川省上消化道癌高发地区 40～69 岁居民，生活习惯、心理因素对其上消化道癌的发病有一定影响。针对该地区人群，应重视癌症预防工作，注重运用新型健康宣传教育，将早癌筛查项目工作与健康宣教相结合，多方位促进和评估高危人群知信行的改变，不断探索适宜本地区的癌防健康教育模式。

［关键词］ 上消化道癌；筛查；影响因素；四川
［中图分类号］ R73-31；R730.1 ［文献标志码］ B doi：10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.008

引文格式：Chen YY, Qiao L, Li B, et al. Results and influencing factors of upper digestive tract cancer screening for 40-69-year-old residents in Sichuan Province, 2017－2018[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(6)：501－506.［陈颖怡，乔良，李博，等. 四川省上消化道癌高发区 40～69 岁居民 2017～2018 年上消化道癌筛查结果及影响因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗，2020，33(6)：501－506.］

随着发病率和死亡率不断上升，癌症已成为我国居民的主要死亡原因，造成严重的国民经济负担，是一项重大的公共卫生问题[1]。上消化道癌包括食管、贲门和胃癌，其中食管癌和胃癌是我国常见恶性肿瘤。根据全国肿瘤登记中心数据显示，2015 年胃癌和食管癌在我国肿瘤发病率中位居第 2、3 位，死亡率排第 2、4 位[2]。在中国，四川省是上消化道癌的高发地区之一。四川省肿瘤防治状况报告显示，2015 年胃癌和食管癌发病率分别为 20.01/10^5 和 19.59/10^5，在全省所有恶性肿瘤中位居第 4 位和第 5 位，胃癌和食管癌死亡率分别为 14.96/10^5 和 15.09/10^5，在全省所有恶性肿瘤中位居第 4 位和第 3 位。近年来，四川省食管癌和胃癌的发病率和死亡率仍然呈现上升趋势，上消化道癌的防控仍然刻不容缓。同时，中晚期上消化道癌的治疗效果往往较差，5 年生存率也仅约 20%[3]。

因此，对四川省上消化道癌高发地区居民进行其发病影响因素的相关研究，将有助于降低人群的发病率和死亡率。本研究依托国家 2017～2018 年度农村上消化道癌早诊早治项目筛查数据，以上消化道癌高发区（四川省）40～69 岁人群为研究对象，对上消化道癌筛查结果及其影响因素进行分析，探究上消化道癌发病的膳食和行为相关影响因素，为其防治提供科学依据。

1 研究内容和方法

1.1 研究现场与对象

本研究是基于农村地区自然人群的多中心横断面研究，筛查现场为上消化道癌高发地区四川盐亭县、巴中市、阆中市、仪陇县、南部县、遂宁市、广元市、南江县、苍溪县、射洪县、西充县和宣汉县 12 个市县。采取整群抽样方法选取研究对象，纳入标准：年龄 40～69 岁，知情同意并愿意参与研究；排除标准：妊娠期妇女、有碘过敏史者、有呼吸系统疾病等

［收稿日期］ 2019-07-07 ［修回日期］ 2019-10-22
［基金项目］ *国家重点研发计划（编号：2016TFC1302800）；四川省科技厅重大项目（编号：2019JDPT0008）；成都市科技局重点研发支撑计划技术创新研发项目（编号：2018-YF05-01368-SN）；四川省卫生健康委员会科研课题（编号：19ZD017）
［通讯作者］ △李博，E-mail：2359472927@qq.com

不宜接受消化内镜检查者。

1.2　研究内容及方法

对研究对象进行基本信息及健康因素问卷调查，采用内镜下碘染色及指示性活检技术进行筛查，并经组织病理学确诊。问卷调查、内镜检查及病理诊断方法均依据《上消化道癌筛查及早诊早治技术方案(2014 年版)》实施。

1.2.1　*问卷调查*　调查内容包括个人基本信息和健康因素，个人基本信息问卷包括性别、年龄、婚姻状况、平均年收入以及居住状况等，健康因素问卷包括生活习惯、饮食因素、疾病史以及心理因素等。

1.2.2　*内镜检查*　筛查对象先进行一般体格检查，确认适合内镜检查后，采用利多卡因胶浆行表面麻醉，经口缓慢插入内镜，从距门齿 16 cm 开始，慢慢地推进内镜，仔细观察每 1 cm 的黏膜状态，并拍照记录，及时冲洗黏液泡，对上消化道黏膜进行染色并观察染色情况，可使用窄带成像技术、放大内镜、超声内镜技术进一步鉴别病变，对可疑病灶进行活检。

1.2.3　*病理诊断*　在可疑病灶取活检后，立刻对组织进行展平，随后置于 10% ~13% 福尔马林缓冲液中，在 6 ~48 h 内固定；将组织切片垂直定向包埋，连续切 6 ~8 个组织面；用常规苏木精——伊红染色、封片。病理诊断结果是本次筛查的金标准。影响因素分析中阳性组和阴性组以病理结果进行分组。阳性组：即筛查阳性病例，包括食管重度异型增生或原位癌、食管癌、贲门高级别上皮内肿瘤、贲门癌、胃高级别上皮内肿瘤、胃癌；阴性组：包括正常鳞状上皮、正常腺上皮、食管中度异型增生及以下病变、贲门低级别上皮内肿瘤及以下病变、胃低级别上皮内肿瘤及以下病变。

1.3　统计学方法

统计学分析基于 SPSS 21.0 软件进行，采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行单因素分析，将单因素分析中差异有统计学意义的因素纳入模型进行多因素非条件 Logistic 回归分析。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4　质量控制

为保证筛查结果的准确可靠，采取以下措施进行质量控制：1) 严格按照《上消化道癌筛查及早诊早治技术方案(2014 年版)》进行内镜筛查和病理诊断；2)内镜筛查和病理专业技术人员经过全面系统的学习和培训，已具备实施筛查的技术能力；3)有专人对筛查对象进行流行病学调查，问卷录入及质量控制；4)选用正确的统计分析方法，注意控制混杂和偏倚。

2　结　果

2.1　筛查对象上消化道阳性病例及早期病变检出情况

2017 ~2018 年度在四川省 12 个市县共进行上消化道癌内镜筛查 23 201 例，发现食管、贲门、胃癌分别为 196、23、38 例(其中有 1 例同时为贲门癌和胃癌，有 1 例同时为食管癌和贲癌)，共发现阳性病例数 255 例，检出率为 1.10%；早期食管、贲门、胃癌分别为 167、12、26 例，共有早期病例数 205 例，早诊率为 80.39%。

2.2　上消化道癌影响因素的单因素分析

对上消化道癌影响因素进行单因素分析，共纳入包括社会人口学特征、相关疾病史、生活及心理因素、饮食状况共 23 项因素。

结果显示上消化道癌阳性和阴性两组在性别、年龄、文化程度、是否曾患肠胃炎、是否吸烟、是否饮酒、是否曾在吃饭时生气、食新鲜水果、豆类食品、腌制食品、油炸食品、烫热食品、霉变食品的频率间分布差异具有统计学意义($P < 0.05$)；两组在婚姻状况、平均年收入、独居状况、是否曾患胃、十二指肠溃疡、是否曾患食管炎、是否曾患肝炎、是否饮茶、近些年是否曾受过较大精神创伤、食新鲜蔬菜、食肉蛋奶类频率间分布差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

Table 1. Univariate Analysis of Influencing Factors of Upper Digestive Tract Cancers

Variable	Control group (n =22,946)	Case group (n =255)	Detection rate (%)	χ^2	P
Gender					
Male	10,461(45.6)	163(63.9)	1.53	34.14	<0.001
Female	12,485(54.4)	92(36.1)	0.73		
Age (year)					
40 – 49	5,974(26.0)	5(2.0)	0.08	186.94	<0.001
50 – 59	7,995(34.9)	45(17.6)	0.56		
60 – 69	8,971(39.1)	205(80.4)	0.22		

(Table 1 continues on next page)

(Continued from previous page)

Variable	Control group (n = 22,946)	Case group (n = 255)	Detection rate (%)	χ^2	P
Education level					
Primary school or below	14,240(64.6)	192(75.3)	1.33	12.87	<0.001
Junior high school	7,094(32.2)	56(22.0)	0.78		
High school or above	717(3.3)	7(2.7)	0.97		
History of gastroenteritis					
No	21,350(93.1)	215(84.3)	1.00	30.37	<0.001
Yes	1,572(6.9)	40(15.7)	2.48		
History of smoking					
No	17982(81.9)	176(69.0)	0.97	27.93	<0.001
Yes	3979(18.1)	79(31.0)	1.95		
History of drinking					
No	18991(86.6)	198(77.6)	1.03	17.33	<0.001
Yes	2937(13.4)	57(22.4)	1.90		
Being angry when eating					
No	12,105(52.8)	77(30.2)	0.63	51.72	<0.001
Yes	10,817(47.2)	178(69.8)	1.61		
Fresh fruit					
Never	934(4.1)	11(4.3)	1.16	9.88	<0.001
Occasionally	11,750(51.3)	155(60.8)	1.30		
Often	10,238(44.7)	89(34.9)	0.86		
Soy food					
Never	1,371(6.0)	14(5.5)	1.01	13.05	<0.001
Occasionally	11,088(48.4)	96(37.6)	0.86		
Often	10,463(45.6)	145(56.9)	1.37		
Pickled food					
Never	1,285(5.6)	15(5.9)	1.15	38.78	<0.001
Occasionally	16,239(70.8)	138(54.1)	0.84		
Often	5,398(23.5)	102(40.0)	1.85		
Fried food					
Never	1,933(8.4)	24(9.4)	1.23	6.25	0.040
Occasionally	19,430(84.8)	204(80.0)	1.04		
Often	1,559(6.8)	27(10.6)	1.70		
Hot food					
Never	9,241(40.3)	131(51.4)	1.40	22.30	<0.001
Occasionally	10,862(47.4)	83(32.5)	0.76		
Often	2,819(12.3)	41(16.1)	1.43		
Moldy food[#]					
Never	21,248(92.7)	252(98.8)	1.17		<0.001
Occasionally	1,637(7.1)	2(0.8)	0.12		
Often	37(0.2)	1(0.4)	2.64		

Uncollected data < 5%.

[#] Fisher's exact test.

2.3　上消化道癌发病的多因素非条件 Logistic 回归分析

将影响上消化道癌发病的单因素分析结果中有意义的性别、年龄、文化程度、是否有肠胃炎疾病史、是否吸烟、是否饮酒、是否曾在吃饭时生气、食新鲜水果、豆类、腌制、油炸、烫热、霉变食物的频率这 13 项纳入多因素非条件 Logistic 回归模型。结果显示，男性（OR = 1. 58）、年龄大（OR_1 = 6. 81；OR_2 = 25. 19）、吸烟（OR = 1. 93）、饮酒（OR = 1. 49）、会在吃饭时生气（OR = 1. 94）是影响上消化道癌发病的独立危险因素（P < 0. 05）（表 2、表 3）。

Table 2. Variable Assignment of Single-Factor Non-Conditional Logistic Regression Analysis of Influencing Factors of Upper Digestive Tract Cancers

Variable	Variable assignment
Dependent variable	
Whether it is an upper digestive tract cancer	0 = No, 1 = Yes
Independent variable	
Sex	0 = Female, 1 = Male
Age	0 = 40 – 49, 1 = 50 – 59, 2 = 60 – 69
Education level	0 = Primary school or below, 1 = Junior high school, 2 = High school or above
History of gastroenteritis	0 = No, 1 = Yes
History of smoking	0 = No, 1 = Yes
History of drinking	0 = No, 1 = Yes
Being angry when eating	0 = No, 1 = Yes
Fresh fruit	0 = Never, 1 = Occasionally, 2 = Often
Soy food	0 = Never, 1 = Occasionally, 2 = Often
Pickled food	0 = Never, 1 = Occasionally, 2 = Often
Fried food	0 = Never, 1 = Occasionally, 2 = Often
Hot food	0 = Never, 1 = Occasionally, 2 = Often
Moldy food	0 = Never, 1 = Occasionally, 2 = Often

Table 3. Single-Factor Non-Conditional Logistic Regression Analysis of Influencing Factors of Upper Digestive Tract Cancers

Variable	β	S_x	Wald χ^2	P	OR	95% CI
Sex						
Female					1.00	
Male	0.46	0.15	9.54	<0.001	1.58	1.18 – 2.11
Age (year)						
40 – 49					1.00	
50 – 59	1.92	0.47	16.51	<0.001	6.81	2.70 – 17.18
60 – 69	3.23	0.45	50.43	<0.001	25.19	10.34 – 61.38
History of smoking						
No					1.00	
Yes	0.66	0.19	12.16	<0.001	1.93	1.33 – 2.78
History of drinking						
No					1.00	
Yes	0.40	0.18	4.73	0.030	1.49	1.04 – 2.13
Have you ever been angry when eating meals?						
No					1.00	
Yes	0.67	0.15	18.87	<0.001	1.94	1.44 – 2.63

3 讨 论

本研究采取横断面研究、整群抽样方法,对四川省 12 个市县人群进行了问卷调查、上消化道癌内镜筛查以及病理诊断。以了解上消化道癌的发病状况,首次探究四川省地区上消化道癌发病相关的影响因素,为此地区上消化道癌防控提供有用的理论依据。结果显示:23 201 例筛查对象中,共发现阳性病例 255 例,检出率为 1.10%,早期病例 205 例,早诊率为 80.39%。男性、年龄较大、吸烟、饮酒、会在吃饭时生气是影响上消化道癌发病的独立危险因素,将会增加患上消化道癌的风险。

在山丹县、肥城市的两项研究均显示,性别为男性将增加上消化道癌发生的风险[4-5],这与本研究结论相同,本研究中上消化道癌检出率男性(1.53%)大于女性(0.73%),这可能是由于男性相比于女性,生活及饮食习惯不同。一项研究报道,上消化道癌的高发年龄为 50 ~ 60 岁[6]。乌鲁木齐地区关于上消化道癌影响因素的研究也显示,高年龄组是上消化道癌的高危人群[7],本文中也显示年龄组 50 ~ 59 岁和 60 ~ 69 岁上消化道癌检出率(0.56%,0.22%)高于 40 ~ 49 岁年龄组(0.08%),可能是人口老龄化所致,或是由于年老者相比于中年人体质较差,并且已患有一些慢性病,较易罹患癌症[8]。多项研究显示,吸烟、饮酒是上消化道癌发生的危险因素,两者单独或者协同增加上消化道癌罹患的风险。烟中含苯并芘、二苯并芘等致癌物质,同时烟吸入后会使胃中的硫氰基增加,促使生成亚硝胺致癌物[9]。酒精不仅是致癌物质,其代谢产物乙醛也存在一定的致癌作用。有研究表明过量饮酒将降低食管的运动,增加胃食管反流,导致食管癌前病变和食管癌[10]。Meta 分析显示酒精对食管鳞癌的和胃癌的发生率呈现剂量反应关系[11-12]。在美国的一项研究显示,每日饮酒精 12 g,食管癌发病的相对危险度(relative risk,RR)为 1.37,当每日饮酒精增加至 72 g,则 RR 上升至 5.8。是否会在吃饭时生气阳性组检出率(1.61%)高于阴性组(0.63%),这可能由于恶劣或不良情绪下进食,中枢神经受抑制,会减少各种消化液的分泌,胃肠蠕动失调等不良反应。另外,尽管甘肃省的多项研究表明喜食烫热食品是患上消化道癌的危险因素[4,13-14],而四川地区居民喜食烫热、辛辣类食品,但本研究仅在单因素分析时显示有统计学意义,当纳入多因素分析排除混杂因素后显示无统计学意义。这可能由于在该地区两者之间本无关联性,或者由于抽样误差所致。

总之,上消化道癌通常并非由单一发病影响因素导致,而是多种因素单独或者协同作用的结果。除遗传因素外,90% 以上与个人疾病史、生活习惯、饮食、环境等因素[15-16]相关,这些因素是可防可控的,通过改变或改善这些因素,可有效阻止癌症的发生。癌症的预防是抗击癌症的首要防线,有 1/3 的癌症能够预防,1/3 的癌症能够通过早期诊断治愈[17]。一项调查研究显示四川省居民癌症防治知识知晓情况较低[18]。因此在四川地区,应加强和重视居民的群体预防。一是积极对居民进行内容丰富、形式多样的上消化道癌防治的健康科普宣教,注重运用新型科普模式,如运用科普影视剧、网络科普互动平台、网络科普游戏等方式进行传播,由于结合了声音、图像信息,传播内容会更加直观具体,亦更具表达力和感染力[19]。二是对高危地区高危人群进行上消化道癌筛查和早诊早治的同时,应注重将健康宣教科普和早诊早治工作有效结合,如在早癌筛查工作开展过程中通过建立微信群、动员村医帮扶、开展健康讲座等方式,对筛查人群进行防癌的医学知识科普,另外可充分利用动机访谈、知-信-行理论促进筛查对象健康相关行为的改变,先通过问卷调查获取每位对象的危险因素信息,据此将筛查对象分类并进行针对性健康宣教,通过随访调查评估对象行为的改变程度,不断探索适宜本地区的健康教育途径和方式[20-21]。通过健康宣教和早诊早治筛查项目,提升居民防癌知识水平及早癌筛查的意识,提高上消化道癌的早诊率,将有助于降低四川省地区上消化道癌的发病率和病死率,减轻人群疾病经济负担。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] 陈世耀,杜玄凌,韦怡超. 开展早癌筛查研究面临的问题[J]. 中国癌症防治杂志,2017,9(2):90-93.

[2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. Ca Cancer J Clin, 2016, 66 (2):115-132.

[3] Zeng H, Zheng R, Guo Y, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: A population-based study [J]. Int J, 2015, 136 (8): 1921-1930.

[4] 温永秀,梁聚民,钱春花,等. 甘肃省山丹县 40 ~ 69 岁居民上消化道癌发病筛查结果及影响因素分析[J]. 中国肿瘤,2017,26(4):253-258.

[5] 李琪欢,尹承勇,李海彬,等. 肥城市居民上消化道癌及癌前病变的筛查结果及影响因素分析[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(5):396-399.

[6] 高静,杨兰泽,谢顺清,等. 4255 例消化道恶性肿瘤的统计分析[J]. 河南科技大学学报(医学版),2004,22(2):118-119.

[7] 乌鲁木齐市部分地区上消化道癌高危人群癌症防治知识水平及影响因素分析[J]. 中国肿瘤,2017,26(4):268-271.

[8] 陈万青. 重视我国癌症年龄变化开展有效应对措施[J]. 中华预防医学杂志,2018,52(6):561-563.

[9] 高浦. 吸烟对上消化道的致癌作用[J]. 滨州医学院学报,1999,(2):198-199.

[10] Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer [J]. Lancet Oncol, 2006, 7 (2):149-156.

[11] Ma K, Baloch Z, He T T, et al. Alcohol Consumption and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 238-246.

[12] Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose | [ndash] | response meta-analysis [J]. Br J, 2015, 112 (3):580-593.

[13] 常敏. 甘肃省上消化道癌筛查结果分析及风险评分模型的建立[D]. 银川:宁夏医科大学,2018.

[14] 丁高恒. 甘肃省武威市居民上消化道癌早诊早治筛查及其影响因素分析[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2018.

[15] Shah R, Willingham F F. Endoscopic Resection for Early-Stage Esophageal Cancer, Are We There for Squamous As Well? [J]. Clin Translat Gastroenterol, 2017, 8 (12):e130.

[16] Yoshida N, Watanabe M, Baba Y, et al. Risk factors for pulmonary complications after esophagectomy for esophageal cancer [J]. Surgery Today, 2014, 44 (3):526-532.

[17] 孟瑞琳,夏亮,蔡秋茂,等. 癌症的预防与控制[J]. 华南预防医学,2015,41(1):96-98.

[18] 李博,赵宇倩,何海,等. 四川省癌症防治核心知识知晓情况调查[J]. 肿瘤预防与治疗,2018,31(4):48-51.

[19] 戴小亚,焦晓栋,臧远胜,等. 社区肺癌防治科普新模式探索及效用评价[J]. 中华全科医学,2018,16(5):681-685.

[20] 动机访谈式健康教育减盐干预对高血压患者和高危人群知信行及氯化钠摄入量改变效果分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2018,26(12):895-899.

[21] 张小平. 健康教育知、信、行模式对社区居民健康相关行为改变的影响[J]. 临床医学工程,2016,23(8):1133-1134.

• 临床经验与技术交流 •

三维水箱测量系统在超长服役直线加速器质控中的应用*

谷珊珊,巩汉顺,王运来,戴相昆,宋圆源,吴青南,鞠忠建△
100853 北京,解放军总医院 放射治疗科

[摘要] **目的:** 利用三维水箱对超长服役直线加速器进行质控,分析实施过程和质控结果,以更好地监测加速器的性能,保障临床治疗的准确性。**方法:**收集 2017 年 7 月至今的 Elekta Synergy 直线加速器月检质控数据。测量使用德国 PTW 公司生产的三维水箱系统,共计 26 组有效数据。采用机器验收标准分析输出数据,6MV、10MV 能量射线平坦度标准参考值为 100% ±6%、对称性标准参考为 100% ±3%。6MV、10MV 能量 X 射线质参考值分别为 67.5%、73.0%,误差允许范围为 ±2%。记录每次水箱架设时间。分析其中出现的非理性现象。**结果:**Y、X 轴方向,6MV 能量射野平坦度测量误差为 4.01% ±0.44%、4.93% ±0.44%,对称性测量误差为 0.76% ±0.35%、0.95% ±0.43%;10MV 能量射线平坦度测量误差为 3.53% ±0.72%、5.07% ±0.59%,对称性测量误差为 0.79% ±0.32%、1.31% ±0.66%。6MV、10MV 射线质测量误差为 0.59% ±0.26%、1.36% ±0.44%。6MV、10MV 能量射线平坦度、对称性、射线质测量结果均在误差允许范围内。水箱从架设到调试成功的时间为(37.19 ±6.89) min。**结论:**测量结果表明,在严密的质控实施下,加速器运行状况良好。

[关键词] 三维水箱 ;月检; 质量控制;医用直线加速器
[中图分类号] R730.55 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.009

引文格式: Gu SS, Gong HS, Wang YL, et al. Use of three-dimensional water scanning system in quality control of long service linear accelerator [J]. J Cancer Control Treat, 2020,33(6):507 -512. [谷珊珊,巩汉顺,王运来,等. 三维水箱测量系统在超长服役直线加速器质控中的应用[J]. 肿瘤预防与治疗,2020,33(6):507 -512.]

Use of Three-Dimensional Water Scanning System in Quality Control of Long Service Linear Accelerator

Gu Shanshan, Gong Hanshun, Wang Yunlai, Dai Xiangkun, Song Yuanyuan, WU Qingnan, Ju Zhongjian
Department of Radiation Oncology, Chinese PLA General Hospital & Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, *China*
Corresponding author: Ju Zhongjian, E-mail: 15801234725@163.com

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (NO. 2016YFC0105715) and National Natural Science Foundation of China (NO. 2017FCTSYS3027).

[**Abstract**] **Objective**: To monitor the long service linear accelerator for accurate clinical treatment by using the three-dimensional (3D) water scanning system. **Methods**: The monthly tested data of Elekta Synergy Medical Linear Accelerator from July 2017 up to the present were collected and measured using the PTW 3D water scanning system for a total of 26 valid datasets. The acceptance criteria was used to analyze the output data. The standard reference value of flatness was 100% ± 6%, and the symmetry was 100% ±3% for 6MV, 10MV energy X-ray. The X-ray quality reference values of 6MV, 10MV energy were 67.5% and 73.0%, respectively, and the tolerance range was ±2%. The time of 3D water tank erection was recorded. **Results**: The flatness, symmetry, and ray quality reference measurement results of 6MV, 10MV energy ray were within the allowable error range. In the Y and X directions, the measurement errors of the 6MV energy field flatness were 4.01% ±0.44% and 4.93% ±0.44%, and the measurement errors of symmetry were 0.76% ±0.35% and 0.95% ±0.43%; the measurement errors of the 10MV energy ray flat-

[收稿日期] 2019-11-06 [修回日期] 2020-01-17
[基金项目] *国家重点研发计划(编号:2016 YFC0105715);国家自然科学基金(编号:2017FCTSYS3027)
[通讯作者] △鞠忠建,E-mail:15801234725@163.com

ness were 3.53% ±0.72% and 5.07% ±0.59%, the measurement errors of symmetry was 0.79% ±0.32% and 1.31% +0.66%. The measurement errors of 6MV and 10MV ray quality were 0.59% ±0.26% and 1.36% ±0.44%. The time from tank erection to commissioning success was (37.19 ±6.89) min. **Conclusion**: The quality control of the 3D water tank are well assured, and the accelerator works well.

[**Key words**] Three-dimensional water tank; Monthly test; Medical linear accelerator

医用直线加速器超长服役是国内普遍存在的问题[1]。限于经济因素等客观条件，设备更新换代慢，患者众多且放疗设备少，机器长时间超负荷运行，导致设备老化，故障频发，一方面影响临床工作流程，另一方面直接影响肿瘤的辐照剂量分布[2-3]。因而，对医用直线加速器的质量保证和质量控制工作非常重要，以保证机器性能良好，保障临床治疗[4]。

对于超长期运行加速器，质控工作尤其重要。一是随着时间推移，机器硬件老化严重，电器元件接触失灵、线路橡胶外皮易发硬破损，造成机器各种故障频发；二是超长期运行加速器维修频繁，需保障维修后机器各项参数在正常范围内，方可投入临床治疗[5-6]。测量本身的质控工作十分繁锁，需要耗费工作人员大量的时间和精力。日常测量设备有剂量仪、二维电离室矩阵、EBT 胶片、晨检仪等设备[7-10]。三维水箱由于操作复杂，常用于年检或加速器维修后的检测，是保证医用电子加速器正常运行不可或缺的测量设备。JJG589 – 2008《医用电子加速器辐射源》检定规程指出医用电子加速器检测时，测量辐射质、辐射野的均整度、辐射野的对称性等计量性能必须使用射线分析仪，即二维或三维水箱。但是其架设繁琐，一般架设调试时间需 1 小时左右，限制了其临床使用。

本单位 Synergy 直线加速器高负荷运行已达 12 年，故障高发，但仍然承担着重要的临床治疗任务。为保证其精确运行，周密而细致的质控尤为重要。本研究使用 PTW 公司生产的三维水箱，在月检时测量加速器 X 线的射线平坦度、对称性、射线质，记录分析各参数的测量结果。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　直线加速器　医科达公司生产的 Synergy 直线加速器，如图 1 所示。2007 年装机，常年治疗负荷 12 小时/天。配有 6MV、10MV 能量的 X 线、电子线，多页光栅为 40 对，叶片厚度为 0.4 cm，因此参考射野定义为 10.4 cm × 9.6 cm，最大射野为 21 cm × 16 cm。并配置有 3D 验证的 X 线旋转容积成像，2D 验证的电子射野验证装置。

1.1.2　PTW 三维水箱系统　采用德国 PTW 公司生产的 MP3 型三维扫描水箱（图 2），主体部分包括 MP3 大型水箱，水箱相关的调整装置，MP3 蓄水柜和升降台；电器装置包括剂量探头、标准电子附件、控制组件、悬挂式操纵台和 TANDEM 双通道静电计。探头行程为 600 mm，扫描尺寸（L × W × H，mm）为 500 × 500 × 400，扫描分辨率为 0.1 mm。测量及参考电离室均为 PTW 公司生产的 0.125cc 指型电离室，型号为 31010，灵敏体积长度为 6.5 mm，灵敏体积直径为 5.5 mm，中心极材料为铝。水箱数据采集及分析软件为 MEPHYSTO mcc 3.0（图 3）。

图 1　医科达 Synergy 直线加速器

Figure 1. Elekta Synergy Linear Accelerator

图 2　PTW 三维水箱

Figure 2. PTW Three-Dimensional Water Tank

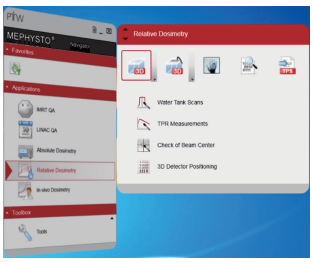

图 3 MEPHYSTO mcc 3.0 软件

Figure 3. MEPHYSTO mcc 3.0

1.2 方法

1.2.1 数据标准 因 2017 年下半年开始，直线加速器机器故障频发，故障总数 71 次，月均故障数 2.54 次，其中更换电子元器件、电路板等维修结束后，需水箱测量各项参数。故收集 2017 年 7 月至今的直线加速器月检质控数据，共 26 组有效数据。

按机器验收标准，对称性定义为源皮距为 100 cm 时，模体 10 cm 深度处，最大射野 80% 宽度范围内，偏离中心轴对称的两点之间剂量率的最大比值（公式 1）。6MV、10MV 能量射线对称性的标准参考值为 100% ±3%。

$$\text{Symmetry}(\%) = \left(\frac{D_x}{D_{-x}}\right)_{max} \times 100\% \quad (1)$$

其中 D_x、D_{-x}表示射野中心轴外对称的两点的吸收剂量。

平坦度（flatness）定义为在 X 射线束轴水下 10 cm 处垂直于射线束轴的平面上，10 cm × 10 cm 照射野下最大、最小吸收剂量的比值（公式 2）。6MV、10MV 能量射线平坦度标准参考值为 100% ± 6%。

$$\text{Flatness}(\%) = \frac{D_{max}}{D_{min}} \times 100\% \quad (2)$$

其中 D_{max}、D_{min}分别表示最大、最小吸收剂量。

射线质定义为在射野中心轴上水下 10 cm 处的吸收剂量 D_{10} 与参考深度处的吸收剂量 D_0 之比的百分数（公式 3）。6MV、10MV 能量 X 射线质参考值分别为 67.5%、73.0%，误差允许范围为 ±2%。

$$\text{Ray quality}(\%) = \frac{D_{10}}{D_0} \times 100\% \quad (3)$$

1.2.2 月检数据采集 测量条件设置如下：源皮距 100 cm，射野 10.4 cm × 9.6 cm，指型电离室长轴垂直于射野中心轴，沿径向扫描。

测量步骤如下：按检测规范放置三维水箱，注入足够的水，水深 > 40 cm。在无限出束模式下设置 6MV、10MV 光子线出束剂量率为 200MU/min。百分深度剂量（percentage depth dose，PDD）最大测量深度为 40 cm。Profile 参考深度处设为水下 10 cm。测量射线在 X 轴和 Y 轴两个面上的 Profile 的剂量场分布。测量结果自动存入计算机进行处理分析，得到平坦度、对称性、射线质 3 个参数的测量分析结果，3 个参数均测量 3 次求平均值作为测量最终值。

记录每次水箱从架设到调试成功的时间。

2 结 果

2.1 6MV 射线测量结果

26 组有效测量数据中，6MV 射线的测量分析数据如表 1 和图 4 所示。6MV 射线的测量射野平坦度在 Y 轴方向上，测量最大值为 104.63%，最小值为 102.76%，中位数为 104.1%，误差为 4.01% ± 0.44%；X 轴方向上，测量最大值为 105.67%，最小值为 103.71%，中位数为 105.04%，误差为 4.93% ± 0.44%。6MV 射线的对称性在 Y 轴方向上，测量最大值为 101.24%，最小值为 100.44%，中位数为 100.57%，误差均值为 0.76% ± 0.35%；X 轴方向上，测量最大值为 101.53%，最小值为 100.26%，中位数为 100.63%，误差为 0.95% ± 0.43%。6MV 射线的射线质测量最大值为 67.89%，最小值为66.75%，中位数为 67.07，误差均值为 0.59% ± 0.26%。

6MV X 射线测得的 PDD 和 Profile 曲线如图 5 所示。

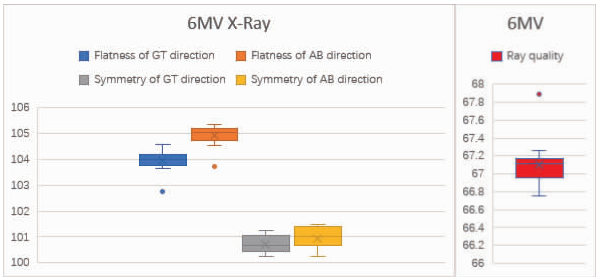

图 4 6MV 射线测量数据

Figure 4. Data of 6MV X-Ray

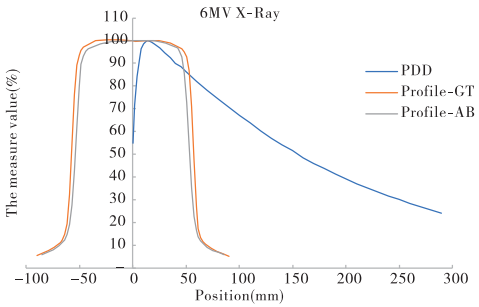

图 5 6MV X 射线的 PDD 和 Profile 曲线

Figure 5. PDD and Profile of 6MV X-Ray

PDD: Percentage depth dose.

表 1　6MV 射线测量数据

Table 1. Data of 6MV X-Ray

6MV	Direction	Maximum	Minimum	Median	Error
Flatness (%)	Y	104.63	102.76	104.1	4.01 ±0.44
	X	105.67	103.71	105.04	4.93 ±0.44
Symmetry (%)	Y	101.24	100.44	100.57	0.76 ±0.35
	X	101.53	100.26	100.63	0.95 ±0.43
Ray quality (%)		67.89	66.75	67.07	0.59 ±0.26

2.2　10MV 射线测量结果

26 组有效测量数据中，10MV 射线的测量分析数据如表 2、图 6 所示。10MV 射线的射野平坦度在 Y 轴方向上，测量最大值为 105.4%，最小值为 102.45%，中位数为 103.34%，误差为 3.53% ±0.72%；X 轴方向上，测量最大值为 105. 7%，最小值为 104.74%，中位数为 105.16%，误差为 5.07% ±0.59%。10MV 射线的对称性在 Y 轴方向上，测量最大值为 101.42%，最小值为 100.34%，中位数为 100.72%，误差为 0.79% ±0.32%；X 轴方向上，测量最大值为 103. 00%，最小值为 100. 22%，中位数为 101.08%，误差为1. 31% ±0. 66%。10MV 射线的射线质测量最大值为 72.65%，最小值为 71.93%，中位数为 72.23%，误差为 1.36% ±0.44%。

10MV X 射线测得的 PDD 和 Profile 曲线如图 7 所示。

表 2　10MV 射线测量数据

Table 2. Data of 10MV ray

10MV	Direction	Maximum	Minimum	Median	Error
Flatness (%)	Y	105.4	102.45	103.34	3.53 ±0.72
	X	105.7	104.74	105.16	5.07 ±0.59
Symmetry (%)	Y	101.42	100.34	100.72	0.79 ±0.32
	X	103.00	100.22	101.08	1.31 ±0.66
Ray quality (%)		72.65	71.93	72.23	1.36 ±0.44

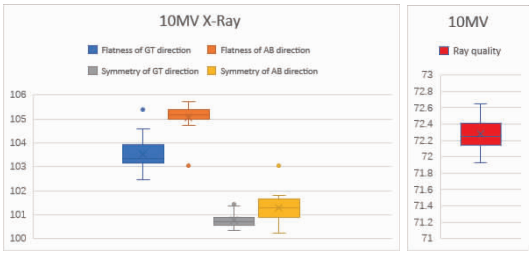

图 6　10MV 射线测量数据

Figure 6. Data of 10MV X-Ray

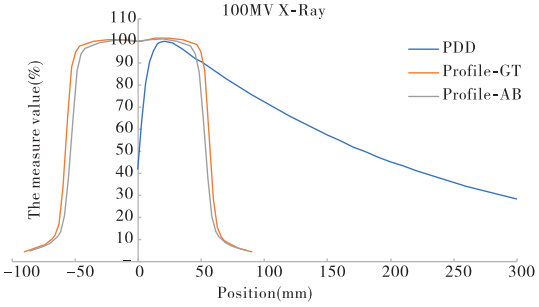

图 7　10MV X 射线的 PDD 和 Profile 曲线

Figure 7. PDD and Profile of 10MV X-Ray

PDD: Percentage depth dose.

2.3　水箱架设调试时间

水箱从架设到调试成功的平均时间为(37. 19 ±6. 89) min，其中架设所需最长时间为 65 min，最短时间为 30 min。26 次架设调试时间记录如表 3 所示，其中，2017 年 9 月月检时，水箱调试时间较长，原因为机器故障，多次重启服务器。2018 年 4 月月检时，水箱调试时间较长，排除原因为指型电离室连接线故障。

表 3　26 次三维水箱架设调试时间

Table 3. Erection and Debugging Time of the Three-Dimensional Water Tank

Date of monthly inspection	Time of erection and debugging (min)	Date of monthly inspection	Time of erection and debugging (min)
2017.07	35	2018.09	34
2017.08	40	2018.10	38
2017.09	65	2018.11	32
2017.10	36	2018.12	35
2017.11	38	2019.01	36
2017.12	39	2019.03	38
2018.01	30	2019.04	36
2018.03	39	2019.05	37
2018.04	51	2019.06	33

(Table 3 continues on next page)

(Continued from previous page)

Date of monthly inspection	Time of erection and debugging (min)	Date of monthly inspection	Time of erection and debugging (min)
2018.05	35	2019.07	41
2018.06	31	2019.08	35
2018.07	35	2019.09	34
2018.08	31	2019.10	33

3 讨 论

测量结果表明,在严密的质量保证和质量控制下,加速器运行状况良好,机器性能稳定。水箱从架设到调试成功的平均时间约为半个小时,时间短,效率高。

放射治疗是肿瘤治疗的重要手段[11]。直线加速器剂量性能的稳定情况直接影响肿瘤放射治疗的疗效,运用恰当的质控工具监测加速器的各项性能指标非常重要[12-13]。医用电子直线加速器是肿瘤放射治疗中最主要的设备之一[14]。在大型医院中,患者数量多、工作负荷大,直线加速器往往故障频繁,加速器更换关键部位配件或调整机器等重大维修后,必须使用三维水箱采集加速器数据,分析机器性能是否达到临床治疗标准[15]。三维水箱是开展肿瘤放射治疗的必备仪器,水箱精密的设计结构和测量原理能确保测量结果准确[16]。国家药品食品卫生监督局将三维水箱归类为 II 类医疗器械管理。国内大部分大型肿瘤放疗中心、省级以上医院放疗科、各省计量院、职业病防治院、各省疾控中心等单位都有配置。但中小型医院放疗科,尤其是偏远地区、地市级以下医院很少购置。目前国家卫生行政部门虽然并没有强制执行医院放疗科配置三维水箱,但卫生部 46 号令做出明确规定:“放射治疗场所配备放疗剂量仪、剂量扫描装置和个人剂量报警仪”。同时,国家肿瘤诊疗质控中心发布的《放射治疗质量控制基本指南》指出,水箱为开展常规放射治疗基本的质控仪器,自动扫描水箱为开展精确放射治疗的质控仪器。

长期服役的医用直线加速器,因使用频率高,待机时间长,各部件存在老化或更换的问题,如何精确地保障加速器正常运行非常重要。使用三维水箱测量直线加速器各项参数,所测数据能准确地反映出机器运行状态,是各种测量设备比较的基准参考,其测量的准确性是其他质控工具无法达到的[17]。三维水箱功能强大,除常用测量指标如对称性、平坦度、射线质等,其扫描数据还可分析射线半影、半高宽、最大剂量点深度等参数[18]。能保证临床放射治疗的顺利实施。

我科 Elekta Synergy 医用电子直线加速器 2007 年投入使用,迄今已服役 11 年,加速器各项参数测量结果稳定,机器运行状态良好,仍能承担繁重的临床治疗任务,与平时细致的质控工作密不可分,尤其三维水箱测量精确,保证加速器性能稳定,从而保障肿瘤剂量分布准确,保证临床治疗效果。水箱测量能验证周检日检的准确性,及时发现问题,如因机架偏沉导致的对称性改变、靶击穿导致的输出剂量改变等重大机械参数的变化。超长服役的医用加速器,为保证机器各项参数稳定,使用三维水箱作为月检工具,可为临床工作提供翔实的基础测量质控数据。

PTW 三维水箱操作复杂,架设时间长短主要取决于测量人员的操作熟练程度,与水箱连接部件也有一定关系。以下原因会导致水箱调试失败:连接线多,测量人员误操作;设备老旧后易出现接触不良等现象;指型电离室连接线对折磨损严重;直线加速器操作失误。尽管水箱操作繁琐,但对于超长服役且没有强制报废的加速器,三维水箱是最重要的质控设备,对保障临床治疗必不可少。通过加速器重大维修后和月检水箱测量,加速器在日常质控时表现稳定。

综上所述,PTW 三维水箱对我科加速器的测量结果表明,超长服役的加速器仍能保持稳定的性能,可以满足临床治疗需要。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] 王一琳, 李璐, 方鹏骞. 我国医院进口与国产医用直线加速器

配置及使用情况分析[J]. 医学与社会,2019,32(6):69-72.
[2] 刘浩武. 关于医用电子直线加速器的故障与维护方法探讨[J]. 信息系统工程,2019(5):119.
[3] 耿国星. 医用直线加速器剂量率故障的关键因素[J]. 工程技术研究,2017(6):138-139.
[4] Barnes MP, Rowshanfarzad P, Greer PB. VMAT linear accelerator commissioning and quality assurance: Dose control and gantry speed tests[J]. J Appl Clin Med Phys,2016,17(3):246-261.
[5] 郭瑞锋, 梁玉新, 李伶,等. ELEKTA Precise 直线加速器电离室故障分析[J]. 中国医疗器械信息,2018,24(21):151-152.
[6] 黄宝添, 张基永, 陆佳扬. TrueBeam 直线加速器 6MV 无均整滤过器射束输出稳定性故障的排查[J]. 中国医疗设备,2016,31(7):162-164.
[7] Biltekin F, Yedekci Y, Ozyigit G. Feasibility of novel in vivo EPID dosimetry system for linear accelerator quality control tests[J]. Australas Phys Eng Sci Med,2019,42(4):995-1009.
[8] Somayeh G, Reza MH, Ali JA, et al. Dose distribution verification for GYN brachytherapy using EBT Gafchromic film and TG-43 calculation[J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2016,21(5):480-486.
[9] Looe H-K, Delfs B, Poppinga D, et al. 2D convolution kernels of ionization chambers used for photon-beam dosimetry in magnetic fields: The advantage of small over large chamber dimensions[J]. Phys Med Biol, 2018,63(7):075013.
[10] Retna P, Ravikumar M, Sathiyan S, et al. Evaluation of optically stimulated luminescence dosimeter for exit dose in vivo dosimetry in radiation therapy[J]. Cancer Res Ther, 2018,14(6):1341-1349.
[11] 谭明宇, 冯梅, 黄建鸣,等. 基于 DNA 损伤反应基因的肿瘤放射治疗剂量分割模式的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗,2018,31(5):369-373.
[12] Hirashima H, Nakamura M, Miyabe Y, et al. Quality assurance of non-coplanar, volumetric-modulated arc therapy employing a C-arm linear accelerator, featuring continuous patient couch rotation [J]. Radiat Oncol,2019,14(1):62.
[13] Rijken J, Schachenmayr H, Crowe S, et al. Distributive quality assurance and delivery of stereotactic ablative radiotherapy treatments amongst beam matched linear accelerators: A feasibility study[J]. J Appl Clin Med Phys,2019,20(4):99-105.
[14] Dosanjh M, Aggarwal A, Pistenmaa D, et al. Developing innovative, robust and affordable medical linear accelerators for challenging environments[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol),2019,31(6):352-355.
[15] O'Daniel JC, Yin FF. Quantitative approach to failure mode and effect analysis for linear accelerator quality assurance[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2017,98(1):56-62.
[16] Martins JC, Saxena R, Neppl S, et al. Optimization of phase space files from clinical linear accelerators[J]. Phys Med,2019,64 :54-68.
[17] Smith K, Balter P, Duhon J, et al. AAPM Medical Physics Practice Guideline 8. a.: Linear accelerator performance tests[J]. J ApplClin Med Phys,2017,18(4):23-39
[18] Jarrad B, J AS, Trent C, et al. Technical note: Experimental characterization of the dose deposition in parallel MRI-linacs at various magnetic field strengths[J]. Med Phys, 2019,46(11):5152-5158.

·临床经验与技术交流·

甲状腺乳头状癌再次手术的原因及初步经验*

吴斐,周阳,刘珊珊,陈晓东,杨辉,刘锦秀,周翔宇△
646000 四川 泸州,西南医科大学附属医院 甲状腺外科(吴斐、周阳、陈晓东、杨辉、周翔宇),全科医学科(刘珊珊);646000 四川 泸州,西南医科大学 临床医学院 (刘锦秀)

[摘要] **目的:** 探讨并分析甲状腺乳头状癌(thyroid papillary carcinoma, PTC)再次手术的原因及影响因素,总结初步经验。**方法:** 回顾性分析 2014 年 10 月至 2019 年 9 月于西南医科大学附属医院甲状腺外科因 PTC 术后复发而再次手术的 42 例患者的临床资料,从性别、年龄、复发间隔时间、初次及再次手术方式、淋巴结转移等分析其再次手术的原因。**结果:** 42 例再次手术的 PTC 患者中,男 12 例,女 30 例,平均年龄(44 ± 5)岁(范围 13 ~ 71 岁),<55 岁者 31 例,≥55 岁者 11 例,复发时间为术后 100 日 ~ 12 年,≤1 年内复发 21 例(50.0%),1 ~ 2 年(含 2 年)内复发 7 例(16.7%),2 ~ 5 年内复发 6 例(14.3%),≥5 年复发 8 例(19.0%);县区级及以下医院初治 27 例(64.3%),地市级及以上医院初治 15 例(35.7%)。42 例 PTC 术后复发再次手术患者均完成颈部淋巴结清扫。完成中央区淋巴结清扫 34 例,其中 13 例(31.0%)仅单纯行中央区淋巴结清扫术;完成颈侧区淋巴结清扫 29 例,其中 19 例(45.2%)行中央区淋巴结清扫 + 患侧颈侧区淋巴结清扫术;存在双侧颈侧区淋巴结转移,5 例(11.9%)行中央区淋巴结清扫 + 双颈侧区淋巴结清扫术;5 例(11.9%)行患侧颈侧区淋巴结清扫术。**结论:** 甲状腺乳头状癌复发再次手术可能因为是手术不规范与术中甲状腺腺叶切除范围不足;或是受限于初诊医院水平,对 PTC 的评估不充分,标准化术式掌握不好,甲状腺手术技巧不熟练等。再次手术时,建议由经验丰富的专科医师完成手术,注意把握手术的时机及术式,术中注意加强保护甲状旁腺及喉返神经。

[关键词] 甲状腺乳头状癌;再次手术;手术范围
[中图分类号] R736.1;R733.4 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.010

引文格式: Wu F, Zhou Y, Liu SS, et al. Reasons and preliminary experience of reoperation for thyroid papillary carcinoma [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(6):513 - 518. [吴斐,周阳,刘珊珊,等. 甲状腺乳头状癌再次手术的原因及初步经验[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020,33(6):513 - 518.]

Reasons and Preliminary Experience of Reoperation for Thyroid Papillary Carcinoma

Wu Fei, Zhou Yang, Liu Shanshan, Chen Xiaodong, Yang Hui, Liu Jinxiu, Zhou Xiangyu
Department of Thyroid Surgery, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, *Sichuan, China* (*Wu Fei, Zhou Yang, Chen Xiaodong, Yang Hui, Zhou Xiangyu*); *Department of General Medicine, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou* 646000, *Sichuan, China* (*Liu Shanshan*); *School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou* 646000, *Sichuan, China* (*Liu Jinxiu*)
Corresponding author: Zhou Xiangyu, E-mail: xiangyuzhou971@vip.126.com
This study was supported by grants from China Soong Ching Ling Foundation (NO. 2018MZFT-176).

[**Abstract**] **Objective:** To discuss and analyze the causes and influencing factors of thyroid papillary carcinoma (PTC) reoperation, and summarize the preliminary experience. **Methods:** Clinicopathological data of 42 PTC patients who underwent reoperation in the Department of Thyroid Surgery in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from October 2014 to September 2019 were retrospectively analyzed, and reasons for reoperation such as gender, age, recurrence interval, initial and reoperation methods, and lymph node metastasis were analyzed. **Results:** Among the 42 PTC

[收稿日期] 2019-10-05 [修回日期] 2020-05-11
[基金项目] *中国宋庆龄基金会呼吸疾病临床研究公益基金项目(编号:2018MZFT-176)
[通讯作者] △周翔宇,E-mail:xiangyuzhou971@vip.126.com

patients undergoing reoperation, there were 12 males and 30 females. The mean age was 44 ± 5 (13 – 71) years old, with < 55, 31 cases younger than 55 and 11 cases older than 55. Time of postoperative recurrence ranged from 100 days to 12 years, including ≤1 year in 21 cases (50.0%), 1 – 2 years (including 2 years) in 7 cases (16.7%), 2 – 5 years in 6 cases (14.3%) and ≥5 years in 8 cases (19.0%). 27 cases (64.3%) were initially treated in hospitals at the county level or below, and 15 cases (35.7%) in hospitals at the prefectural level or above. Cervical lymph node dissection was performed in 42 patients with recurrent PTC. Among the 34 patients who completed central lymph node dissection, 13 (31.0%) were treated with central lymph node dissection alone. 29 patients (45.2%) underwent lateral cervical lymph node dissection, of which 19 (45.2%) underwent central lymph node dissection plus lateral cervical lymph node dissection. Bilateral cervical lymph node metastasis was found in 5 patients (11.9%) who underwent central lymph node dissection plus bilateral cervical lymph node dissection. 5 cases (11.9%) underwent lymph node dissection in the affected side of the neck. **Conclusion**: The recurrence of and reoperation for PTC may be due to reasons such as nonstandard initial operation, insufficient scope of intraoperative thyroidectomy, limited level of the initial hospital, inadequate evaluation of PTC, poor mastery of standardized operation, and unskilled thyroid surgery skills etc. For the second operation, experienced specialist are recommended, the timing and mode of the operation should be properly chosen, and parathyroid gland and recurrent laryngeal nerve should be well protected during the operation.

[**Key words**] Thyroid papillary carcinoma; Reoperation; Surgical scope

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是头颈部最常见的恶性肿瘤之一,是甲状腺癌中最常见的类型[1]。PTC 患病率近年来增长迅速,已成为威胁我国女性生命健康的第四位高发恶性肿瘤[2]。通常认为 PTC 恶性程度低、临床预后良好,经积极规范治疗后患者 10 年生存率可达 90% 以上[3]。然而,在初次手术后 PTC 如果出现肿瘤的复发或者转移,则 5 年生存率会显著降低 50%[4]。同时复发后的再次手术不仅会增加患者的经济和心理负担,亦会增加喉返神经、甲状旁腺等结构损伤的风险。因此,合理分析 PTC 术后复发再次手术患者的相关因素是值得进行的。本研究通过回顾性分析 2014 年 10 月至 2019 年 9 月于西南医科大学附属医院甲状腺外科就诊并行再次手术的 PTC 患者的临床资料,分析其复发的原因,探讨并总结经验,为后期规范诊疗 PTC 提供临床依据。

1　资料与方法

1.1　PTC 复发

定义为 PTC 经过手术切除、^{131}I 清甲和(或)促甲状腺激素抑制等治疗后,在随访过程中所发现的新的病灶。复发的肿瘤可以出现在甲状腺床,也可通过淋巴道、血行和种植等途径出现在甲状腺床以外的部位[5]。

1.2　纳入标准条件

1)至少接受过一次及以上甲状腺手术,且术后病理检查均证实为 PTC 或转移性 PTC;2)再次行手术治疗,术后病理证实为 PTC 或转移性 PTC;3)充足的临床病理资料;4)无其他恶性肿瘤病史。

1.3　再次手术的适应症

1)颈部淋巴结穿刺活检后,证实为淋巴结的甲状腺癌转移;2)甲状腺癌局部切除或一侧腺叶部分切除后,B 超或 CT 等影像学怀疑仍有甲状腺肿瘤;3)甲状腺原发灶切除后,超声怀疑有颈部淋巴结转移者[6]。

1.4　临床资料

收集 2014 年 10 月至 2019 年 9 月于我院甲状腺外科就诊并诊断为 PTC 术后复发的 42 例患者。分析性别、年龄、初次手术医院、复发间隔时间、初次及再次手术方式等资料。42 例 PTC 复发再次手术患者临床特征情况如下表 1。

表 1　42 例甲状腺乳头状癌再次手术患者临床特征情况

Table 1. Clinical Characteristics of 42 Cases Undergoing Reoperation for Thyroid Papillary Carcinoma

Clinical characteristic	Number of cases	Proportion (%)
Gender		
Male	12	28.6
Female	30	71.4
Age (year)		
<55	31	73.8
≥55	11	26.2
First operation hospital		
County level and below	15	35.7
Prefecture level and above	27	64.3
Recurrence interval (year)		
≤1	21	50.0
>1, ≤2	7	16.7
2 – 5	6	14.3
≥5	8	19.0

1.5 术后随访

对术后患者随访采用门诊复诊 + 电话方式进行,随访时间至 2019 年 10 月,内容主要包括术后是否声音嘶哑、是否手脚/口周麻木、复查甲状腺 B 超、甲状旁腺激素、血钙等。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,资料的比较采用卡方检验,检验水准 $a = 0.05$. 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

根据纳入标准,本研究共分析了 42 例因 PTC 术后复发于我院再次手术的 42 例患者,其中男 12 例,女 30 例,平均年龄(44 ± 5)岁(范围 13 ~ 71 岁),<55 岁 31 例,>55 岁 11 例。

2.1 初次手术方式

如表 2 所示,42 例患者中行甲状腺结节微波消融术 1 例(2.4%);单纯甲状腺包块切除术 6 例(14.3%);单侧或双侧甲状腺腺叶次全切除术 4 例(9.5%);单侧甲状腺腺叶全切 + 中央区淋巴结清扫术 8 例(19.0%);单侧甲状腺腺叶全切 + 对侧甲状腺腺叶大部切除 + 中央区淋巴结清扫术 3 例(7.1%);双侧甲状腺腺叶全切 + 中央区淋巴结清扫术 7 例(16.7%);双侧甲状腺腺叶全切 + 中央区淋巴结清扫 + 颈侧区淋巴结清扫术 7 例(16.7%);手术方式不详 6 例(14.3%)。

表 2 初次手术的术式

Table 2. Mode of the First Operation

Primary operation mode	*N*	Proportion (%)
Microwave ablation of thyroid nodules	1	2.4
Simple thyroidectomy	6	14.3
Unilateral or bilateral subtotal thyroidectomy	4	9.5
Unilateral thyroidectomy and central lymphadenectomy	8	19.0
Unilateral thyroidectomy, contralateral thyroidectomy and central lymphadenectomy	3	7.1
Total thyroidectomy and central lymphadenectomy	7	16.7
Bilateral thyroidectomy, central lymphadenectomy and cervical lymphadenectomy	7	16.7
Unknown	6	14.3

2.2 复发后再次手术方式

复发后再次手术如下:1 例(2.4%)行中央区淋巴结清扫术;5 例(11.9%)行单颈侧区淋巴结清扫术,3 例(7.1%)行双颈侧区淋巴结清扫术;3 例(7.1%)行中央区淋巴结 + 颈侧区淋巴结清扫术;8 例(19.0%)行患侧残余甲状腺腺叶切除 + 中央区淋巴结清扫术,4 例(9.5%)行患侧残余甲状腺腺叶切除 + 对侧甲状腺腺叶全切除 + 中央区淋巴结清扫术;15 例(35.8%)行患侧残余甲状腺腺叶切除 + 对侧甲状腺腺叶全切除 + 中央区淋巴结清扫 + 患侧颈侧区淋巴结清扫术;1 例(2.4%)患者行患侧残余甲状腺腺叶切除 + 中央区淋巴结清扫 + 患侧颈侧区淋巴结清扫术;2 例(4.8%)患者行患侧残余甲状腺腺叶切除 + 对侧甲状腺腺叶全切除 + 中央区淋巴结清扫 + 双颈侧区淋巴结清扫术(表 3)。

表 3 再次手术方式

Table 3. Reoperation method

Reoperation method	*N*	Proportion (%)
Central lymphadenectomy	1	2.4
Single neck lateral lymphadenectomy	5	11.9
Bilateral lateral neck lymphadenectomy	3	7.1
Lymphadenectomy of central and cervical lymph nodes	3	7.1
Resection of residual thyroid gland lobes and central lymphadenectomy	8	19.0
Residual thyroidectomy, total thyroidectomy and central lymphadenectomy	4	9.5
Residual thyroidectomy, total thyroidectomy, central lymphadenectomy and cervical lymphadenectomy	15	35.8
Residual thyroidectomy, central lymphadenectomy and cervical lymphadenectomy	1	2.4
Residual thyroidectomy on the affected side, total thyroidectomy on the opposite side, central lymph node dissection and bilateral neck lymph node dissection	2	4.8

2.3　淋巴结转移及清扫情况

在 42 例 PTC 术后复发再次手术患者，均完成颈部淋巴结清扫。完成中央区淋巴结清扫 34 例，其中 13 例（31.0%）患者仅单纯行中央区淋巴结清扫术；完成颈侧区淋巴结清扫 29 例，其中 19 例（45.2%）行中央区淋巴结清扫 + 患侧颈侧区淋巴结清扫术；存在双侧颈侧区淋巴结转移，5 例（11.9%）行中央区淋巴结清扫 + 双颈侧区淋巴结清扫术；5 例（11.9%）行患侧颈侧区淋巴结清扫术。

2.4　术后甲状腺腺叶残留癌情况

该 42 例 PTC 复发再次手术术后病理结果证实，1 例甲状腺结节消融手术患者腺叶内癌复发，残癌率 100.0%（1/1）；6 例单纯甲状腺包块切除术，腺叶内癌复发 5 例，残癌率 83.3%（5/6），淋巴结癌转移 1 例；4 例甲状腺腺叶次全切除，腺叶内癌复发 1 例，残癌率 25.0%（1/4），淋巴结癌转移 3 例；11 例单侧甲状腺腺叶全切，腺叶内癌复发 3 例，残癌率 27.3%（3/11），淋巴结癌转移 8 例；14 例双侧甲状腺腺叶全切，腺叶内癌复发 0 例，残癌率 0%（0/14），淋巴结癌转移 14 例；首次手术甲状腺切除范围小于侧叶切除者的残癌率为 85.7%（6/7），明显高于单侧腺叶全切 27.3%（3/11）和双侧腺叶全切 0%（0/14），差异均有统计学意义（$P < 0.05$）（表 4）。

表 4　术后甲状腺腺叶残留癌情况

Table 4. Residual Carcinoma of Thyroid Gland Lobe after Operation

Primary operation mode	*N*	Recurrence of intralobular carcinoma (*N*)	Residual cancer rate (%)
Microwave ablation of thyroid nodules	1	1	100
Simple thyroidectomy	6	5	83.3
Subtotal thyroidectomy	4	1	25.0
Unilateral thyroidectomy	11	3	27.3
Bilateral thyroidectomy	14	0	0.0

2.5　初诊医院及复发类型

42 例 PTC 患者首次就诊医院均有差异，主要可分为县区级及以下医院和地市级及以上医院两类，其比例分别为 27 例（64.3%）和 15 例（35.7%）。不同就诊医院其复发类型具有差异，可分为残余甲状腺复发、中央区淋巴结癌转移、颈侧区淋巴结癌转移、对侧甲状腺新发及其他（B 超误诊、无法完成手术）等。县区级及以下医院 PTC 复发主要原因是残余甲状腺复发 66.7%（18/27）；地市级及以上医院 PTC 复发主要原因是颈侧区淋巴结癌转移 80.0%（12/15）（图 1）。

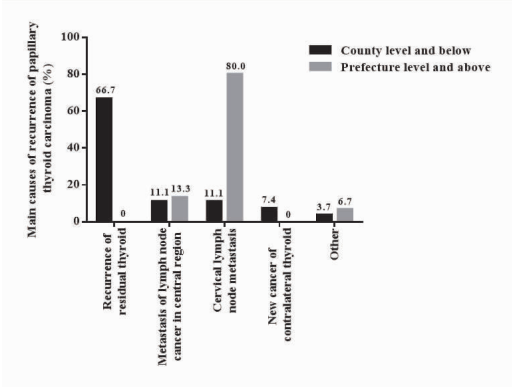

图 1　初次就诊不同级别医院手术患者甲状腺乳头状癌复发的主要原因

Figure 1. Main Causes of Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma in Patients Operated in Different Levels of Hospitals at the First Visit

2.6　术后随访

42 例 PTC 复发患者，再次手术术后随访，4 例患者失访，失访率为 9.5%（4/42），颈部切口感染 2.6%（1/38）、声音嘶哑 10.5%（4/38）、一过性的低钙血症 18.4%（7/38）、永久性的低钙血症 0%（0/38）。所有 PTC 复发患者均接受规范化的后续治疗，但仍有 5.2%（2/38）患者再次复发。

3　讨　论

影响甲状腺癌复发的因素很多，目前尚无定论。有研究认为，甲状腺癌复发与性别、年龄、医院医疗水平、初次手术方式以及淋巴结转移情况等相关[7-8]。研究表明[9]，女性是 PTC 初诊术后复发的一个危险因素。我们的结果也显示，在复发病例中男女比例为 1∶2.5，这与人群 PTC 男女发病比例（1∶2 ~ 3）接近，性别是否影响 PTC 复发需要进一步研究。

初次规范化手术方式的选择和初诊医院医疗水平是影响 PTC 术后复发的重要危险因素。尽管国内外指南对 PTC 的临床管理提供了参考，然而受限于医院医疗设备水平、临床医师对指南的掌握和对疾病的认识、手术技巧等仍造成不规范的手术方式，从而导致癌灶残余和（或）淋巴结转移灶残留[10-11]，进而导致肿瘤的复发和进一步转移。有学者认为手术不彻底可能导致较高的肿瘤残留率，初次手术应尽可能切除癌组织，减少残留[12]。结合我们的结果，县区级及以下医院完成手术后残余甲状腺癌复发比例较高（66.7%），不规范的术式可能为其主要因素。淋巴结转移情况，有文献报道，PTC 患者有

20% ~90% 发生淋巴结转移[13-16]。我们的数据显示发生中央区、颈侧区淋巴结癌转移分别为 11.9%(5/42)和 28.6%(12/42)。可能的原因,一是首诊医师对淋巴结诊断认识不足,导致部分淋巴结转移未能及时发现;二是清扫不彻底导致淋巴结残留。尤其值得注意的是,本研究中,初次手术中中央区淋巴结清扫患者仍然有 31.25%(5/16)出现中央区淋巴结再次复发。因此,加强基层医院医师对 PTC 诊疗指南的掌握和标准术式[17]的科学选择是必要的。

有关 PTC 复发再次手术时机的选择,一旦明确 PTC 复发,需再次手术,建议 1 个月以内完成手术,此时主要为纤维性渗出,尚未形成致密粘连,解剖关系易于辨认,手术操作相对较容易;若明确 PTC 复发在 3 个月以后,建议尽早完成手术。再次手术方式的选择:①对于残余甲状腺或对侧甲状腺癌的病人,行患侧甲状腺全切除术,术中预防性清扫中央区淋巴结;②患侧甲状腺已切除的患者,此次发现中央区淋巴结转移,在 B 超检查定位后,行治疗性中央区淋巴结清扫术;③术前证实侧方淋巴结转移的,行该侧方淋巴结清扫。如有残余甲状腺,一并切除;④曾清扫过侧方淋巴结,再次发现侧方(侧颈部)淋巴结转移者,B 超检查定位后行该区域侧方淋巴结清扫术。

研究表明,PTC 患者复发再次手术,颈部切口感染、声音嘶哑、一过性的低钙血症、永久性的低钙血症等并发症发生的风险增加[9]。我们的数据也显示,PTC 复发患者再次手术后,颈部切口感染、喉返神经损伤、以及术后低钙血症的发生几率明显升高。因此,再次手术需要加强对甲状旁腺和喉返神经等重要结构的保护。把每一枚旁腺都作为最后一枚旁腺保留,因下旁腺与中央区淋巴结的关系密切,应在实现彻底清扫的前提下合理选择自体移植或原位保留,如果肿瘤侵犯甲状旁腺时,应将其一并切除;如果甲状腺位置周围未探及淋巴结,则术中不必强行解剖分离瘢痕组织,以免造成甲状旁腺血供损伤。术中应依据标志寻找喉返神经,建议使用神经探测仪,切记不要在没有全程显露喉返神经前轻易切断与气管垂直的纤维条索,尽量在未动的区域入手,尽可能保留神经的分支。

另外值得重视的问题是,再次手术后仍然存在复发的风险[9]。本研究中,再次手术后即使均接受规范化的后续治疗,但仍有 5.2%(2/38)的患者出现复发,1 例为再次手术时肿瘤组织侵及喉返神经,术中沿喉返神经表面剥离;1 例为再次手术时肿瘤组织侵及颈内静脉,术中沿颈内静脉表面剥离。因此,我们建议应将再次手术患者按复发风险高危组进行多学科合作加强术后管理,加快复查周期,早发现早治疗,尽可能降低多次手术风险。

总之,PTC 复发再次手术原因可能是受限于初诊医院水平,对 PTC 的评估不充分,标准化术式掌握不好,甲状腺手术技巧不熟练等因素影响。再次手术,建议由经验丰富的专科医师完成手术,注意把握手术的时机及术式,术中注意加强保护甲状旁腺及喉返神经。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al, Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin. 2016, 66(2):115-32.

[2] 曹毛毛,陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. 中国肿瘤临床,2019,46(03):145-149.

[3] Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(23):2307.

[4] W Zhao, Chen S, Hou X, et al. CHK2 promotes anoikis and is associated with the progression of papillary thyroid cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(4):1590-1602.

[5] 林岩松,张彬,梁智勇,等. 复发转移性分化型甲状腺癌诊治共识[J]. 中国癌症杂志,2015,25(07):481-496.

[6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会甲状腺癌专家委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)持续/复发及转移性分化型甲状腺癌诊疗指南-2019[J]. 肿瘤预防与治疗,2019,32(12):1051-1080.

[7] Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014[M]. Lyon, France:IARC, WHO Press, 2014:738-750.

[8] Tian W, Xi HQ. Analysis of the survival status of patients with thyroid carcinoma[J]. Chin J Pract Surg, 2016, 36(5):489-493.

[9] 刘文,程若川,张建明,等. 云南省单中心 279 例甲状腺乳头状癌再手术原因分析[J]. 中国普通外科杂志,2017,26(11):1383-1391.

[10] Edafe O, Antakia R, Laskar N, et al. Systematic review and meta analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia[J]. Br J Surg, 2014, 101(4): 307-320.
[11] Liu W, Yan XJ, Cheng RC, et al. Progress of early detection of hypocalcemia after thyroid surgery[J]. Chin J Pract Surg, 2016, 36(11): 1234-1237.
[12] Wesley L. Management of differentiated thyroid carcinoma[J]. Surg-Edi, 2001, 46(8): 216-223.
[13] Rotstein L. The role of lymphadenectomy in the management of papillary carcinoma of the thyroid[J]. J Surg Oncol, 2009, 99(4): 186-188.
[14] Shindo M, Wu JC, Park EE, et al. The importance of central compartment elective lymph node excision in the staging and treatment of papillary thyroid cancer[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 132(6): 650-654.
[15] Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T, et al. Clinical signififi cance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe[J]. World J Surg, 2006, 30(10): 1821-1828.
[16] Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, et al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: Validity of prophylactic modified radical neck dissection[J]. World J Surg, 2007, 31(11): 2085-2091.
[17] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. Thyroid, 2016, 26(1): 1-133.

·读者·作者·编者·

本刊对统计学处理的有关要求

1. 科研设计：应交代科研方法的名称和主要做法。如调查设计（分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究）；实验设计（应交代具体的设计类型，如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等）；临床试验设计（应交代属于第几期临床试验，采用了何种盲法措施等）。主要做法应围绕 4 个基本原则（随机、对照、重复、均衡）概要说明，尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述：用 $x \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料，用 $M(P_{25} \sim P_{25})$ 2. 表达呈偏态分布的定量资料；用统计表时，要合理安排纵横表目（三线表），并将数据的含义表达清楚；用统计图时，所用统计图的类型应与资料性质相匹配，并使数轴上刻度值的标法符合数学原则；用相对数时，分母不宜小于 20，要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择：对于定量资料，应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的，选用合适的统计分析方法，不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析；对于定性资料，应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的，选用合适的统计分析方法，不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析，应结合专业知识和散点图，选用合适的回归类型，不应盲目套用简单线性回归分析，对具有重复实验数据的回归分析资料，不应简单化处理；对于多因素、多指标资料，要在一元分析的基础上，尽可能运用多元统计分析方法，以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达：当 $P<0.05$（或 $P<0.01$）时，应说明对比组之间的差异有统计学意义，而不应说对比组之间具有显著性（或非显著性）的差别；应写明所用统计分析方法的具体名称（如：成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等），应尽可能给出统计量的具体值（如 $t=3.454$，$\chi^2=4.682$，$F=6.791$ 等）和具体的 P 值（如 $P=0.023$）；当涉及到总体参数（如总体均数、总体率等）时，在给出显著性检验结果的同时，再给出 95% 置信区间。

本刊编辑部

• 临床经验与技术交流 •

医院焦虑抑郁量表用于耳鼻咽喉科住院患者心理状态评估的调查研究

马莹, 刘艳军, 李春燕, 唐梓轩, 余文兴△

629000 四川 遂宁, 遂宁市中心医院/重庆医科大学附属遂宁市中心医院/川北医学院附属遂宁医院 耳鼻咽喉科(马莹、李春燕、唐梓轩、余文兴); 629000 四川 遂宁, 遂宁市第一人民医院 急诊科(刘艳军)

[摘要] **目的:** 探讨医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HAD)量表用于耳鼻咽喉科住院患者心理评估中的应用, 为住院患者的心理干预提供依据。**方法:** 以我院耳鼻咽喉科 2015 年 1 月至 2017 年 12 月收治的成年住院患者作为研究对象, 采用 HAD 量表对耳鼻咽喉科住院患者的焦虑、抑郁情况进行自评和辅助询问评估, 以 >7 分作为临界值, 筛选焦虑和(或)抑郁患者, 并对不同状态患者进行相关因素分析。**结果:** 耳鼻咽喉科住院患者的焦虑症状检出率为 8.40%(52/619), 抑郁症状检出率为 7.11%(44/619)。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)、头颈部恶性肿瘤、周围性面瘫、感音神经性聋、良性阵发性位置性眩晕、慢性鼻 - 鼻窦炎、真菌性鼻 - 鼻窦炎、喉麻痹、分泌性中耳炎和声带息肉等 10 类疾病患者存在焦虑抑郁症状(HAD >7 分), OSAHS、头颈部恶性肿瘤和周围性面瘫患者表现为中度焦虑抑郁(HAD >11 分)。相关性分析显示, OSAHS 和头颈部恶性肿瘤患者周围性面瘫患者随着病程的增加, 随着病程的增加, 焦虑抑郁评分也随着上升; 焦虑抑郁评分也随着上升(均 $P<0.05$)。**结论:** 在耳鼻咽喉科住院患者中, OSAHS、头颈部恶性肿瘤和周围性面瘫患者表现出显著的焦虑抑郁症状, 在临床诊治过程中应注意心理干预。

[关键词] 耳鼻咽喉科; 住院患者; 焦虑; 抑郁; 心理评估

[中图分类号] R730.1; R762 [文献标志码] A doi: 10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.011

引文格式: Ma Y, Liu YJ, Li CY, et al. Use of Hospital Anxiety and Depression Scale in psychological assessment of inpatients from the department of otolaryngology[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(6): 519 - 524. [马莹, 刘艳军, 李春燕, 等. 医院焦虑抑郁量表用于耳鼻咽喉科住院患者心理状态评估的调查研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(6): 519 - 524.]

Use of Hospital Anxiety and Depression Scale in Psychological Assessment of Inpatients from the Department of Otolaryngology

Ma Ying, Liu Yanjun, Li Chunyan, Tang Zixuan, Yu Wenxing

Department of Otolaryngology, Suining Central Hospital, Suining 629000, *Sichuan, China* (*Ma Ying, Li Chunyan, Tang Zixuan, Yu Wenxing*); *Department of Emergency, Suining First people's Hospital, Suining* 629000, *Sichuan, China* (*Liu Yanjun*)

Corresponding author: Yu Wenxing, E-mail: 22381184@qq.com

[**Abstract**] **Objective:** To investigate the use of Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in the psychological assessment of inpatients in the department of otolaryngology, to provide the basis for psychological intervention in inpatients. **Methods:** Adult patients admitted to the department of otolaryngology of our hospital from January 2015 to December 2017 were used as the research subjects. HADS was used to evaluate anxiety and depression of inpatients in the department of otolaryngology with >7 as the critical value. Demographic data and clinical information of patients from hospital records were reviewed and analyzed. **Results:** The detection rate of anxiety symptoms was 8.40% (52/619) in the department of otolaryngology, and the rate of depression symptoms was 7.11% (44/619). The HADS scores of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS), head and neck malignant tumors, peripheral facial paralysis, sensorineural deafness, benign paroxysmal positional vertigo, chronic rhino-

[收稿日期] 2019-12-16 [修回日期] 2020-03-22

[通讯作者] △余文兴, E-mail: 22381184@qq.com

sinusitis, fungal rhinosinusitis, laryngeal paralysis, secretory otitis media, and vocal cord polyps were greater than 7; and patients with OSAHS, head and neck malignant tumors and peripheral facial paralysis showed moderate anxiety and depression (HADS > 11). With the development of OSAHS, head and neck malignant tumors and peripheral facial paralysis, the HADS score of those patients increased ($P < 0.05$). **Conclusion**: In the department of otolaryngology, patients with OSAHS, head and neck malignant tumors and peripheral facial paralysis showed significant anxiety and depression symptoms, and psychological intervention should be added to the process of clinical diagnosis and treatment.

[**Key words**] Otorhinolaryngology; Inpatients; Anxiety; Depression; Psychological assessment

医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale,HAD)是一种广泛应用于综合医院临床诊疗评估焦虑、抑郁情绪的自评性质量表[1-2];与其它临床症状评价量表相比,HAD 量表具有简单、便捷、不拘泥于具体躯体化症状等优点[3-4]。国内外已有相关研究用于评估综合医院或基层医疗机构的各类疾病患者的焦虑和抑郁状态的评估,证明具有较好的信度和效度[5-6]。而关于 HAD 量表在耳鼻咽喉科住院患者心理状态的评估少有报道,因此,本研究收集了 2015 年 1 月至 2017 年 12 月近 3 年较大样本量的成年耳鼻咽喉科住院患者,行 HAD 量表评估,并分析焦虑和(或)抑郁的发生情况及相关影响因素,以期为耳鼻喉科医师对相关住院患者的治疗提供另一方面适应证,为耳鼻咽喉科住院患者的心理干预提供依据。现将相关结果报告如下。

1　对象与方法

1.1　研究对象

选取四川省遂宁市中心医院耳鼻咽喉科 2015 年 1 月至 2017 年 12 月收治的符合纳入排除标准的 619 例住院患者作为研究对象。纳入标准:①患者病情平稳,处于非急性疾病发作期;②年龄≥18 周岁;③小学及以上文化程度,能进行正常的语言沟通交流,无认知及行为障碍,能准确理解问卷内容并能够自行完成问卷评估。排除标准:①患有或既往患有精神疾患;②近期有重大精神应激事情(如亲人离世、突然失业等);③有焦虑或抑郁症疾病史患者;④需长期服药的慢性病患者(如高血压、糖尿病、免疫系统疾病等)。所有患者知情同意且自愿参加本研究,本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2　研究方法

1.2.1　*研究工具*　①一般资料调查表:调查患者的人口学资料,包括姓名、性别、年龄、文化程度、婚姻状况、居住地、职业类别、家庭经济收入情况、医疗费用支付方式、疾病类型等。②自编相关影响因素问卷:包括疾病病程、手术情况、治疗情况、基础疾病情况、住院天数、是否急诊入院、住院期间睡眠情况、住院期间是否有持续 2 周以上的情绪低落等不良情绪等。③HAD 量表:HAD 量表由 14 个条目组成,分为焦虑和抑郁 2 个分量表,焦虑和抑郁量表分别包含 7 个条目,每个条目按照 0 ~ 3 分评分,焦虑和抑郁总分范围为 0 ~ 21 分。HAD 量表分值 > 7 分作为是否有焦虑和(或)抑郁的区分值,8 ~ 10 分为轻度焦虑和(或)抑郁、11 ~ 14 分为中度焦虑和(或)抑郁、15 ~ 21 分为重度焦虑和(或)抑郁[7]。

1.2.2　*资料收集方法*　由研究者本人及经过专门培训的医务人员发放调查问卷,简要介绍调查目的和填写要求后,进行面对面的自评和辅助询问式评估。全部调查问卷现场核查后统一收回。

1.3　统计学分析

采用 Epidata 3.1 软件进行数据录入,并建立逻辑核查文件,再将数据全部导入采用 SPSS 22.0 统计软件,并进行统计学分析。对符合正态分布的定量资料,采用均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述;对定性资料采用率或构成比或百分比(%)进行统计描述。采用 Pearson 或 Spearman 进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　一般资料

本研究共纳入有完整问卷调查资料的耳鼻咽喉科住院患者 619 例,其中男性 374 例(60.42%),女性 245 例(44.43%),男女性别比为 1.53∶1;患者年龄 18 ~ 86 岁,平均年龄(44.51 ± 16.27)岁。患者基本情况及疾病类型、疾病病程等资料,见表 1。

2.2　耳鼻咽喉科住院患者焦虑抑郁检出率

对全部住院患者进行 HAD 测评,焦虑症状检出率为 8.40%(52/619),抑郁症状检出率为 7.11%(44/619)。

2.3　不同疾病耳鼻咽喉科住院患者焦虑抑郁评分

耳鼻咽喉科住院患者中,焦虑抑郁评分 > 7 分的疾病类型有:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)、头颈部恶性肿瘤、周围性面瘫、感音神经性

聋、良性阵发性位置性眩晕、慢性鼻 - 鼻窦炎、真菌性鼻 - 鼻窦炎、喉麻痹、分泌性中耳炎和声带息肉 10 类疾病。焦虑和抑郁评分 >11 分的中度焦虑抑郁疾病类型均分别为：OSAHS、头颈部恶性肿瘤和周围性面瘫。见表 2。

表 1　耳鼻咽喉科住院患者一般资料(*n*=619)

Table 1. General information of Inpatients in the Department of Otolaryngology (*N*=619)

Variable	*N*(%)	Variable	*N*(%)
Gender		Type of disease	
Male	374(60.42)	Chronic suppurative otitis media	87(14.05)
Female	245(44.43)	Sensorineural deafness	71(11.47)
Age (year)		Chronic rhino - sinusitis	61(9.85)
18 - 29	102(16.48)	Chronic tonsillitis	50(8.08)
30 - 39	119(19.22)	Secretory otitis media	46(7.43)
40 - 49	128(20.68)	OSAHS	42(6.79)
50 - 59	98(15.83)	Foreign body in esophagus	38(6.14)
60 - 69	78(12.60)	Benign paroxysmal positional vertigo	34(5.49)
70 - 79	54(8.72)	Deviation of nasal septum	32(5.17)
≥80	40(6.46)	Vocal cord polyp	30(4.85)
Education		Head and neck cancer	26(4.20)
Primary school	58(9.37)	Peripheral facial paralysis	21(3.39)
Junior middle school	179(29.82)	Nasal bone fracture	20(3.23)
Secondary school/high school	195(31.50)	Laryngeal paralysis	18(2.91)
Junior college	66(10.66)	Acute laryngitis	17(2.75)
University and above	121(19.55)	Acute epiglottitis	14(2.26)
Marital status		Fungal rhinosinusitis	12(1.94)
Unmarried	82(13.25)	Course of disease	
Married	499(80.61)	1 - 7d	181(29.24)
Divorced/separated/widowed	38(6.14)	8 - 30d	65(10.50)
Character		1 - 12m	88(14.22)
Introvert	276(44.59)	1 - 2m	105(16.96)
Extrovert	343(55.41)	>2m	180(29.08)

OSAHS: Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome.

表 2　不同疾病住院患者焦虑抑郁评分描述

Table 2. HADS Scores of Inpatients with Different Diseases

Type of disease	Min	Max	Average($\bar{x} \pm s$)	Anxiety rank	Depression rank
Chronic suppurative otitis media				13	13
Anxiety score	5	14	5.42 ± 2.10		
Depression score	5	14	5.95 ± 2.31		
Sensorineural deafness				4	6
Anxiety score	6	15	10.94 ± 2.44		
Depression score	5	15	10.42 ± 2.21		
Secretory otitis media				9	9
Anxiety score	5	13	8.83 ± 1.92		
Depression score	4	13	8.86 ± 1.85		
Head and neck cancer				2	2
Anxiety score	6	14	11.68 ± 1.55		

(Table 2 continues on next page)

(Continued from previous page)

Type of disease	Min	Max	Average($\bar{x} \pm s$)	Anxiety rank	Depression rank
Depression score	9	15	11.97 ± 1.52		
Chronic rhino-sinusitis				6	4
Anxiety score	7	15	10.55 ± 1.12		
Depression score	7	15	10.61 ± 1.07		
Deviation of nasal septum				12	12
Anxiety score	5	9	6.18 ± 1.67		
Depression score	5	8	6.07 ± 1.35		
Fungal rhinosinusitis				7	7
Anxiety score	8	12	9.38 ± 1.80		
Depression score	7	11	9.27 ± 1.65		
Vocal cord polyp				10	10
Anxiety score	8	11	8.27 ± 0.94		
Depression score	6	10	7.88 ± 0.85		
Chronic tonsillitis				14	14
Anxiety score	5	9	5.02 ± 0.88		
Depression score	5	9	5.47 ± 0.92		
Acute laryngitis				11	11
Anxiety score	4	9	6.28 ± 1.27		
Depression score	4	9	6.46 ± 1.21		
Acute epiglottitis				17	17
Anxiety score	5	7	4.02 ± 1.37		
Depression score	4	7	3.98 ± 1.29		
Foreign body in esophagus				16	16
Anxiety score	4	8	4.82 ± 1.27		
Depression score	4	8	4.52 ± 1.34		
Laryngeal paralysis				8	8
Anxiety score	8	12	9.31 ± 1.04		
Depression score	8	11	8.88 ± 0.84		
OSAHS				1	1
Anxiety score	8	18	12.77 ± 2.54		
Depression score	8	17	12.88 ± 2.17		
Benign paroxysmal positional vertigo				5	6
Anxiety score	8	14	10.73 ± 1.83		
Depression score	8	13	10.44 ± 1.95		
Peripheral facial paralysis				3	3
Anxiety score	9	16	11.61 ± 1.58		
Depression score	8	15	11.54 ± 1.62		
Nasal bone fracture				15	15
Anxiety score	4	8	4.88 ± 1.42		
Depression score	4	7	4.61 ± 1.72		

Abbreviations as indicated in Table 1.

2.4 中度焦虑抑郁疾病患者与不同人口学特征的相关性分析

分别对中度焦虑抑郁的 OSAHS、头颈部恶性肿瘤和周围性面瘫患者的焦虑抑郁评分与性别、年龄、文化程度、性格类型、疾病病程进行相关性分析，OSAHS 患者随着病程的增加，焦虑抑郁评分也随着上升；头颈部恶性肿瘤患者随着文化程度的增加，焦虑抑郁评分也随着上升；周围性面瘫患者随着病程的增加，焦虑抑郁评分也随着上升（均 $P<0.05$）。而其他人口学特征与上述三种疾病尚未显示有明显相关性（$P>0.05$）。见表 3。

表 3 中度焦虑抑郁疾病患者与不同人口学特征的相关性分析

Table 3. Correlation of Anxiety and Depression to Different Demographic Characteristics

Variable	Anxiety score		Depression score	
	r	*P*	*r*	*P*
OSAHS				
Gender	0.125	0.487	0.143	0.401
Age	0.227	0.321	0.252	0.324
Education	0.334	0.127	0.318	0.152
Character type	0.287	0.451	0.301	0.449
Course of disease	0.452	0.014	0.437	0.011
Head and neck cancer				
Gender	0.174	0.561	0.189	0.545
Age	0.323	0.124	0.288	0.241
Education	0.328	0.009	0.387	0.010
Character type	0.315	0.247	0.338	0.597
Course of disease	0.268	0.114	0.298	0.127
Peripheral facial paralysis				
Gender	0.212	0.367	0.254	0.524
Age	0.287	0.712	0.297	0.699
Education	0.412	0.518	0.409	0.502
Character type	0.288	0.459	0.291	0.461
Course of disease	0.501	0.001	0.522	0.005

Abbreviations as indicated in Table 1.

3 讨 论

随着生物医学模式向生物－心理－社会医学模式转变，住院患者焦虑抑郁的相关研究也越来越受到大家的普遍关注，在综合性医院的住院患者中存在焦虑抑郁情绪等心理障碍的现象已十分普遍，陶建青等[8]对我国综合医院住院患者抑郁焦虑障碍患病率的系统评价共纳入 51626 例患者，显示，焦虑、抑郁及焦虑抑郁共病的患病率分别为 8.1%、13.6% 和 5.2%。吴国平等[9]对基层综合医院住院患者焦虑抑郁状况调查结果显示，焦虑、抑郁因子的阳性检出率分别为 27.6%、24.3%。李桂亮等[10]对综合医院老年住院患者焦虑与抑郁状态调查结果显示，老年住院患者焦虑和抑郁可疑及肯定症状的检出率分别为 61.19% 和 71.23%。本研究中，对耳鼻咽喉科住院患者的调查结果显示，焦虑和抑郁症状的检出率分别为 8.40% 和 7.11%。低于国内文献报道的检出率，尤其低于老年住院患者焦虑抑郁患病率，这可能与本研究的样本分布有关，本研究中患者平均年龄 44.51 ± 16.27 岁，60 以上老年人仅占 27.79%（172/619）。如何认识及正确诊治耳鼻咽喉科住院患者的心理障碍，是摆在综合性医院医务工作者面前的重要挑战，在关注生物医学范畴的疾病诊疗过程中，也应当更多的关注患者心理医学这一方面的适应证，以期更好的治疗和促进患者的身心健康[11-12]。

本研究的一般资料亦显示，涉及的耳鼻咽喉科疾病种类共 17 种，其中慢性化脓性中耳炎、感音神经性聋、分泌性中耳炎的疾病构成最多，鼻骨骨折患者最少，与本学科患者分布情况相符，样本具有代表性。本研究结果显示，存在明显焦虑抑郁症状的疾病类型有：OSAHS、头颈部恶性肿瘤、周围性面瘫、感音神经性聋、良性阵发性位置性眩晕、慢性鼻－鼻窦炎、真菌性鼻－鼻窦炎、喉麻痹、分泌性中耳炎和声带息肉 10 类疾病。表现为中度焦虑抑郁的疾病类型有：OSAHS、头颈部恶性肿瘤和周围性面瘫。OSAHS 患者和周围性面瘫患者均表现为十分明显的焦虑抑郁症状，并且都随着病程的增加，焦虑抑郁评分也随着上升，与病程时间具有正相关关系，疾病症状本身不断诱发患者的心理困扰，病程时间越长，对患者造成的心理困扰就越大[13-15]。头颈部恶性肿瘤患者，同样表现为十分明显的焦虑抑郁症状[16]，随着文化程度的增加，焦虑抑郁评分也随着上升，与文化程度之间存在正相关关系。这可能与患者文化程度越高，对疾病的了解情况也就越多[17-18]。

综上所述，耳鼻咽喉科住院患者中，OSAHS、头颈部恶性肿瘤和周围性面瘫等诸多疾病患者伴有明显的焦虑抑郁症状，因此在针对该类疾病患者的日常诊疗过程中，需要医护人员在救护疾病本身的同时，应多关注其心理状态，以期提高患者的身心健康。

作者声明：本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任；并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存，可接受核查。

学术不端：本文在初审、返修及出版前均通过中国知网（CNKI）科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议：经同行专家双盲外审，达到刊发要求。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权：本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

［参考文献］

［1］ 谢玲，饶慧燕，欧阳莉，等. 医院焦虑抑郁量表在综合医院内科住院患者中的应用研究[J]. 当代医学，2016，22(35)：20-22.

［2］ Joseph LA, Routledge JA, Burns MP, et al. Value of the Hospital Anxiety and Depression Scale in the follow up of head and neck cancer patients [J]. J Laryngol Otol, 2013, 127(3)：285-294.

［3］ Beekman E, Verhagen A. Clinimetrics: Hospital anxiety and depression scale [J]. J Physiother, 2018, 64(3)：198.

［4］ 韩学青. 焦虑抑郁量表在综合医院的应用[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科，2014，21(11)：583-584.

［5］ Terkawi AS, Tsang S, AlKahtani GJ, et al. Development and validation of arabic version of the hospital anxiety and depression scale [J]. Saudi J Anaesth, 2017, 11(S1)：S11-S18.

［6］ 孙振晓，刘化学，焦林瑛，等. 医院焦虑抑郁量表的信度及效度研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版)，2017，11(2)：198-201.

［7］ 周俐，李俐，丘梅青，等. 综合医院焦虑抑郁量表应用于支气管哮喘患者心理评估[J]. 中华哮喘杂志(电子版)，2013，7(6)：414-417.

［8］ 陶建青，龚冀荣，陆锦滢，等. 我国综合医院患者抑郁焦虑障碍患病率的 Meta 分析[J]. 四川精神卫生，2018，31(1)：73-78.

［9］ 吴国平，万大勇，龚华军. 基层综合医院住院患者焦虑抑郁状况调查[J]. 浙江临床医学，2015，17(6)：1041-1042.

［10］ 李桂亮. 综合医院老年住院患者焦虑与抑郁状态的影响因素[J]. 中国基层医药，2015，22(11)：1739-1740.

［11］ Risal A, Manandhar K, Linde M, et al. Reliability and Validity of a Nepali-language Version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [J]. Kathmandu Univ Med J (KUMJ), 2015, 13(50)：115-124.

［12］ 孙渊博，祝扬，李丁，等. 某综合医院住院患者精神障碍患病率、识别率及危险因素调查分析[J]. 中国现代医学杂志，2018，28(4)：68-75.

［13］ Siupsinskiene N, Razbadauskas A, Dubosas L. Psychological distress in patients with benign voice disorders [J]. Folia Phoniatr Logop, 2011, 63(6)：281-288.

［14］ 赵雅宁，郭霞，王红阳，等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者情绪与血浆 5-羟色胺水平关系研究[J]. 中国全科医学，2014，(33)：3922-3925，3937.

［15］ 刘维英，余勤，张佳宾，等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征血浆 β 内啡肽神经肽 Y 及人生长激素释放多肽的变化及其与情绪相关性研究[J]. 中国实用内科杂志，2012，32(6)：468-470.

［16］ 李乐，王斌全，高太虎，等. 头颈肿瘤住院患者术前心理学特征初步分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2018，53(1)：21-26.

［17］ 郭晔，白春梅，李志铭，等. 复发转移性头颈部鳞癌的免疫治疗进展[J]. 肿瘤预防与治疗，2019，32(7)：572-579.

［18］ 余爵波，程泽星，练状，等. 老年头颈部肿瘤患者生命质量、情绪状态及其影响因素的研究[J]. 中国基层医药，2018，25(6)：774-780.

·临床经验与技术交流·

肝癌切除术后急性食管坏死 1 例暨文献复习

赵佩，徐珊玲△

610041 成都，四川省肿瘤医院·研究所，四川省癌症防治中心，电子科技大学医学院 重症医学科

[摘要] **目的：**提高临床工作中对急性食管坏死的诊治水平，从而实现早期干预，并积极改善患者预后。**方法：**通过介绍一例肝癌切除术后感染性休克的患者诊疗过程，确诊患者发生急性食管坏死，并行文献复习。**结果：**结合大量文献复习，我们发现该病的发生率高，与多种因素有关，并且这些高危因素在重症加强护理病房患者中非常常见。该病的死亡率高，尤其对于合并有癌症、糖尿病酮症、休克、抗生素使用、乳酸酸中毒及多器官功能不全的高危因素的患者，临床医生更需警惕该病的发生。**结论：**急性食管坏死发生率高，易漏诊，病死率高。对于临床有高危因素的患者，当原发病情加重，或出现不明原因恶心、胸骨后疼痛、上腹疼痛、呕吐、消化道出血甚至呈休克表现时，应警惕此并发症的发生，尽早行内镜检查，确诊后予大剂量质子泵抑制剂抑酸，早期干预，治疗原发疾病，积极改善患者一般情况，最终改善患者预后。

[关键词] 重症监护室；急性食管坏死；脓毒症；休克；肝癌；糖尿病酮症

[中图分类号] R735.7；R730.6 [文献标志码] A doi：10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.012

引文格式：Zhao Pe, Xu SL. Esophageal necrosis after liver resection in a patient with hepatic cancer: A case report and literature review [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(6): 525 - 530. [赵佩，徐珊玲. 肝癌切除术后急性食管坏死 1 例暨文献复习[J]. 肿瘤预防与治疗，2020，33(6)：525 - 530.]

Esophageal Necrosis after Liver Resection in a Patient with Hepatic Cancer: A Case Report and Literature Review

Zhao Pei, Xu Shanling

Intensive Care Unit, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, *Sichuan, China*

Corresponding author: Xu Shanling, E-mail: xushanling_30@163.com

[**Abstract**] **Objective:** To improve the diagnosis and treatment of acute esophageal necrosis in clinical practice, and improve the prognosis of patients with early intervention. **Methods:** By introducing the diagnosis and treatment of a patient with septic shock, this complication was confirmed in the patient, and the literature was reviewed. **Results:** Through literature review, we found that the occurrence of the disease was associated with a variety of factors, and that the occurrence of risk factors in patients in ICU was very common, with a high mortality rate, especially for those with cancer, diabetic ketosis, lactic acidosis, shock, antibiotic use and the multiple organ dysfunction, who need to be alert to the occurrence of the disease. **Conclusion:** The incidence of the disease is far higher than we expected. Missed diagnosis and mortality rate are high. Clinical patients with high-risk factors, primary disease progression, or unexplained nausea, chest pain, upper abdominal pain, vomiting, gastrointestinal bleeding and shock should be alert to the occurrence of the complications and take endoscopy examination as soon as possible. Using high doses of proton pump inhibitors after diagnosis, early intervention, treating primary disease and actively improve patients' general condition could improve the prognosis of patients eventually.

[**Key words**] Intensive care unit; Acute esophageal necrosis; Sepsis; Shock; Hepatic cancer; Diabetic ketosis

急性食管坏死又称为黑色食管或 Gurvits 综合症，是一种罕见的食管疾病。目前国外有 100 余例病例报告，国内仅发现 2 例[1-2]病例报告。关于急性食管坏死最早的报道是 1914 年一名年轻男性，患有严重的结核病和败血症，去世前出现严重的吞咽困难，尸检时发现黑色食管病变[3]。此后 1967 年 Brennan 报道一例 84 岁男性，在头部外伤后使用激

[收稿日期] 2019-06-13 [修回日期] 2019-12-24

[通讯作者] △徐珊玲，E-mail：xushanling_30@163.com

素治疗，因意识障碍入院，入院后呕咖啡色样胃液，患者入院后 2 天死亡，尸检同样发现患者食管广泛坏死，整个食管的下部 3/4 呈黑色坏死，但坏死在胃食管交界部突然中断[4]。1990 年 Goldenberg 等[5]首次报道消化道内镜下发现急性食管坏死。此后国外对该病逐渐重视，但国内对该病认识不足。为提高对该病的认识，现报道一例急性食管坏死病例并进行文献复习。

1　患者资料

患者女性，67 岁，2019 年 4 月 29 日因“右上腹痛伴呕吐一月余”入院。院外 CT 检查提示肝左叶低密度影，胆总管稍扩张，胆总管下段可见高密度影。既往有糖尿病 12 年，应用胰岛素控制血糖，血糖控制尚可；3 年前肺结核病史，自诉已治愈。个人史及家族史无特殊。入院诊断：1）肝占位性病变；2）胆囊结石胆总管占位伴胆道梗阻；3）2 型糖尿病。入院后核磁提示：1）肝左叶占位，考虑肿瘤可能或其他，磁共振胰胆管造影示肝内外胆管扩张，肝左叶肝内胆管扩张为著；2）结石性胆囊炎；3）双肺散在斑片及条索、结节影；4）双侧胸膜稍厚强化，左侧胸腔少许积液。完善术前准备，控制血糖后，5 月 9 日在全麻下行腹腔镜下左半肝及复杂性肝癌切除术，门静脉修补术，胆囊切除术，腹腔粘连松解术。术后病理提示：腺癌，中低分化胆管细胞癌。

术后第 5 天，患者因胆瘘于超声引导下安置腹腔引流管，引流胆汁样液 100 ~ 200 mL/日，血糖控制不佳，10 ~ 20 mmol/L，间断诉腹部疼痛伴恶心呕吐胃内容物，术后第 17 天，因休克转入重症医学科。心电监护：心率 130 次/分，呼吸 24 次/分，血压 71/39 mmHg，氧饱和度 73%。查体：急性面容，呼之睁眼，烦躁不安，胃管引出少量淡绿色胃液，双肺呼吸音粗，散在湿啰音，腹软，压痛，无明显反跳痛，移动性浊音阴性，腹腔引流管引出墨绿色液体，全身湿冷，脉搏微弱，肢端循环差。降钙素原 <0.1 ng/mL，血气分析：PH 7.18，PCO_2 44.6 mmHg，PO_2 72.6 mmHg，BE −11.9 mmol/L，HCO_3 16.7 mmol/L，Lac 8.0 mmol/L。血液分析：白细胞 35.41×10^9，中性粒细胞比例 84.1%，血红蛋白 87 g/L，红细胞压积 28%，血小板 437×10^9，超敏 C 反应蛋白 117.97 mg/L。生化：直接胆红素 10.4 μmol/L，白蛋白 26.4 mg/L，血糖 32.38 mmol/L，血酮 8 mmol/L。床旁超声检查发现：腹腔积气明显，双侧胸腔少量积液，心肌收缩有力，下腔静脉受气体干扰显影不清。床旁胸片提示：双肺散在多发斑片条索及结节影，部分系炎性病灶，部分结节性质待定，请结合临床及 CT 检查。双侧胸膜增厚，以胸顶为著，较前相似。双侧胸腔少量积液，较前新增。腹部不全性肠梗阻征象。

入重症加强护理病房（intensive care unit，ICU）初步诊断为：1. 感染性休克；2. 糖尿病酮症酸中毒；3. 腹腔感染？；4. 肺部感染，呼吸衰竭等。立即建立人工气道行呼吸机辅助呼吸，并予以多巴胺联合去甲肾上腺素维持血压，亚胺培南西司他丁抗感染。安置脉波指示剂连续心排出量监测仪行有效的液体复苏等。通过治疗，患者血压逐渐稳定，小时尿量 80 mL 以上，生命体征逐渐平稳。

送检血标本、导管标本、痰标本及腹腔引流液标本进行培养；行急诊胸腹部 CT：下纵隔食管周围、近左膈面多发含气液囊腔影，邻近肺组织受压，余纵隔内少许散在气体，双胸腔少量积液，部分呈包裹性，右胸上份包裹性液气腔，左下胸脊柱旁小气泡影，双肺部分压迫性不张。心包少许积液，冠状动脉走行区钙化，腹盆腔散在少量积液，腹膜稍增厚。结合患者腹部手术病史，有胆道瘘，考虑膈疝不能完全除外。为进一步明确诊断于 B 超定位下行双侧胸腔穿刺，左侧胸腔引流出褐色液体，较腹腔胆瘘管颜色浅，与黄色胃液颜色差别大（图 1）。

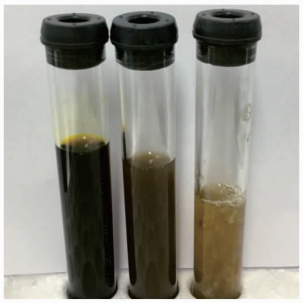

图 1　患者胆汁、胸腔穿刺液和胃液特点

Figure 1. Characteristics of Bile, Pleural and Gastric Fluid from Patients

A: Bile; B: Pleural fluid; C: Gastric fluid

由于胸腹腔脏器穿孔部位不明，为进一步明确穿孔部位，经胃管注入造影剂后，再次急诊 CT（图 2）发现：下纵隔食管周围、近左膈面多发含气液囊腔影，囊腔内有造影剂进入，不排除纵隔食管瘘。急诊内镜（图 3 A − C）发现距齿 18 ~ 32 cm 食管四壁粘膜溃烂，表面附着黄白色坏死物；距齿 30 ~ 32 cm 处 3 点至 6 点方位可见瘘口，瘘口粘膜溃烂；距齿 35 cm 可见食管 − 胃交接部黏膜完整：1）食管粘膜广泛溃烂；2）食管下段瘘。予安置瘘口引流管，空

肠营养管。故明确患者本次入 ICU 诊断为:1)急性食管坏死,食管穿孔,胸腔感染,感染性休克;2)糖尿病酮症酸中毒;3)肺部感染,呼吸衰竭;4)左肝胆管细胞癌切除术后;5)胆瘘;6)低蛋白血症;7)中度贫血。继续予呼吸支持,艾司奥美拉唑(8 mg/h)抑酸,结合血真菌葡聚糖试验阳性试验高,胸水培养有白色念珠菌,予以亚胺培南西司他丁(1g q8h)抗细菌治疗,并予氟康唑(400 mg qd)抗真菌感染,肠内联合肠外营养支持,胸腔穿刺置管引流胸液。患者病情逐渐平稳,入 ICU 一周后停用血管活性药物。两周后复查消化道内镜,见食管粘膜略充血,未见明显糜烂及坏死,并且距齿 32 cm 处可见食管瘘口已修复。四周后再次复查胃镜瘘口提示食道狭窄,食管下段局部凹陷(图 3D)较前比较瘘口已不明显,提示瘘口基本愈合。3 月后患者出院前再次复查内镜(图 3E),提示食管中下段四壁黏膜充血,覆盖较多白苔,管壁略显狭窄,未见明显瘘口。考虑患者合并念珠菌食道炎,予以口服氟康唑抗感染治疗,患者带口服药物出院。

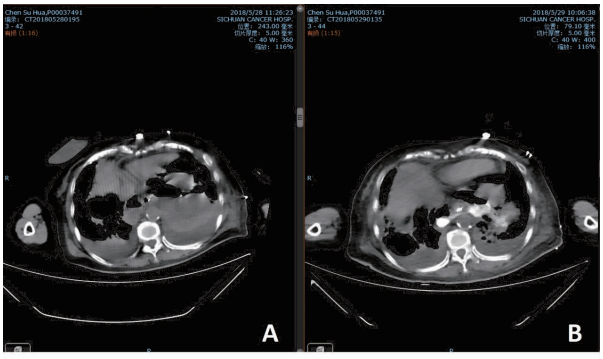

图 2　胃管注入造影剂前后 CT 对比

Figure 2. CT before and after Gastric Tube Injection with Contrast Agent

A. Near the left diaphragmatic surface around the esophagus of the lower mediastinum, there are many cystic shadows containing gas and fluid, and the adjacent lung tissue are compressed. There are a few scattered gases in the remaining mediastinum, a small amount of effusion in the double thorax, part of which is enveloping; B. Near the left diaphragmatic surface around the lower mediastinal esophagus, there are multiple cystic shadows containing gas and liquid.

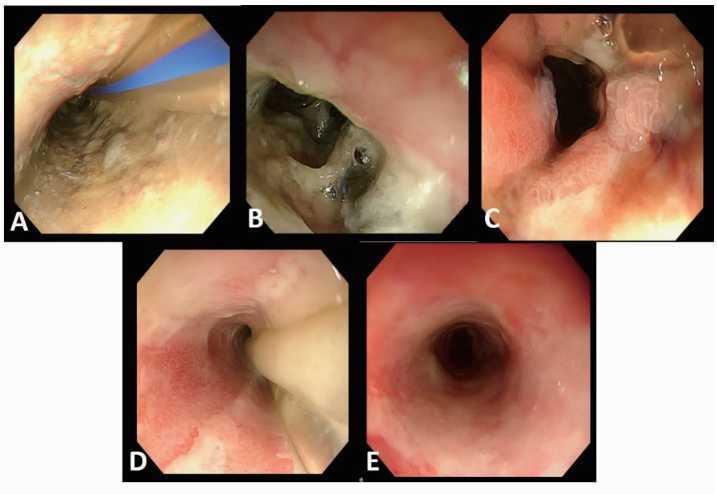

图 3　上消化道内镜检查结果

Figure 3. Endoscopic Inspection of Upper Digestive Tract

A: The mucosa of the walls of the esophagus between 18cm and 32cm below the distal tooth ulcerated, with yellow-white necrotic material attached to the surface; B: A fistula can be seen at 30 – 32 cm 3 – 6 points of the distance teeth, and the mucosa of the fistula is ulcerated; C: The esophagogastric junction is visible at 35cm from the tooth; D: Esophageal stenosis and local depression in the lower segment of the esophagus showed that the fistula was less obvious than before, indicating that the fistula was basically healed; E: The mucosa of the middle and lower esophagus was hyperemic, covered with white moss, and the wall of the tube was slightly narrow, with no obvious fistula.

2　讨　论

2.1　流行病学及病因

急性食管坏死发病率低,发生非常罕见,尸检系列估计患病率为 0.2%[6-7]。随着消化内镜的发展,Moretó 等[8]报道在 16 年 80 000 上消化道内镜检查患者中仅发现 10 例患者,其患病率为 0.015%。但最近一项为期一年的前瞻性研究发现,在 3 900 例常规内镜检查的患者中有 8 例新发病例,发病率为 0.2%[9]。Day 等[10]回顾性研究了 112 例个案报道,发现急性食管坏死主要发生于男性,男女比例 4:1,平均年龄是 68.44 岁。目前报道最小的患者仅有 7 岁[11]。但近期研究发现急性食管坏死并不像报道的内镜检查那样罕见。急性食管坏死的发生似乎与患者全身状况不佳有关,并非单纯的局部病变[9]。急性食管坏死与多种因素有关,已报道的有:酗酒[12-13]、药物(抗结核药[14]、抗精神病药物[15]、抗肿瘤药物等[16])、感染[12-13](如白色假丝酵母菌、巨细胞病毒、疱疹病毒[17]和肺炎克雷伯杆菌)、食管旁疝[18]、高血糖症、糖尿病酮症酸中毒[12-14, 17, 19]、Stevens-Johnson 综合征、抗心磷脂抗体综合征[20]、主动脉夹层[21]。患者往往合并多种疾病,如脓毒症[22]、恶性肿瘤[12-13, 16-17]、休克[12-13]、肾功能不全、暴发性肝炎,腹膜炎[12, 17, 22],心功能不全[23]及严重出血[17]。医源性因素:鼻胃管损伤的并发症[9, 13],肾移植[24]、肝切除[25]、胰腺切除[26]等大手术,术后并发急性食管坏死或穿孔的文献近年来也陆续有发表[25]。目前报道的危险因素见表 1,这些危险因素在 ICU 患者中非常常见,因此,重症监护病房的中老年患者是急性食管坏死的典型罹患者。

表 1　急性食管坏死高危因素

Table 1. High Risk Factor of Acute Esophageal Necrosis

Type of risk factor	High risk factor
External factor	Excessive drinking, wound
Co-morbidity	Cancer, aortic dissection, anticardiolipin, diabetes, diabetic ketoacidosis, infection (Candida albicans, virus, etc), sepsis, shock, renal insufficiency
Iatrogenic factor	Surgical, injury of nasogastric tube, drug (antituberculotic, antipsychotic drug, anti-tumor drug)

2.2　发病机制

该病发生机制尚不完全清楚,现认为与食管缺血,组织灌注不足有关,目前有几种病因学理论,其中之一是血流动力学损害和低灌注造成的缺血性损伤,胃酸引起的黏膜损伤可能是黑食管的危险因素。观察发现短暂减少食管的血流可导致广泛食管坏死,当血流恢复正常后可迅速恢复,这支持上述假设[23]。此外,急性食管坏死往往发生在食管下 1/3 段,这部分食管的血供相对少于食管的其他部分。最后,食管黏膜和黏膜下层的坏死、微血栓形成和快速恢复均与在缺血性结肠炎中观察到的变化相似。另一种解释是营养不良及虚弱的患者食管黏膜屏障衰竭[27]。

2.3　临床表现与诊断

急性食管坏死的临床主要表现有 65% 的患者表现为上消化道出血,呕血或呕吐咖啡渣样物,其次是上腹部疼痛 8%、吞咽困难 7%、便血 5%,另有 14% 患者症状不明或表现为其它症状[10]。最常见的并发症是休克和低血压,大概占 20%[12-13]。

食管穿孔是食管坏死的一种急性严重并发症,发生率小于 7%,其死亡率高,需尽快进行手术干预[23]。如果存在持续性严重的胸骨后或背部疼痛,可能表明已经发生了食管穿孔。在穿孔后数小时内,患者可出现吞咽痛、呼吸困难、脓毒症,在体格检查中可发现发热、呼吸过速、心动过速、发绀和低血压。还可发生胸腔积液。远期并发症为食管狭窄,发生率为 25% ~40%[12]。食管狭窄患者通常表现为逐步进展性吞咽困难,需在内镜下进行扩张。

该病的实验室检查结果无特异性,检查结果经常反映的是基础疾病。导致该病的高危因素,包括:乳酸酸中毒、低白蛋白血症、贫血、肾功能不全、高血糖,酮症。内镜检查和活检:其内镜下特征表现为食管远端弥漫性环形黑色粘膜,至胃食管交界处突然中断。病变通常累及食管的远段[8],仅有少量报道有近端食管受累的描述。Peychl[28]在 30 年内收集了 25 例病例,有 15 例患者全部食管弥漫性受累,其余 10 例患者病变累及食管的下 1/3 至 1/2 段。随着病情的进展,食管可能部分被黏稠的白色渗出物覆盖,渗出物很容易脱落并露出粉色的肉芽组织。这些渗出物最有可能是脱落的黏膜细胞。在组织学上,食管黏膜和黏膜下层存在严重的坏死。偶尔可出现炎症和邻近肌纤维的部分破坏,有时可出现血管血栓形成或闭塞[8, 10, 29]。食管黏膜活检有助于区分急性食管坏死和其他伴黏膜变黑的病症[10, 30],并有助于排除急性食管坏死的感染性原因(如白色假丝酵母菌、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒和肺炎克雷伯杆菌)。

急性食管坏死大部分是患者因上消化道出血,

行上消化道内镜检查时,被偶然诊断的。虽然内镜下的表现具有特征性,但仍需进行食管活检以排除其他病因,并确定急性食管坏死的诊断。

2.4 治疗

对症治疗方式不尽相同,但大多数学者对治疗达成以下共识,即增加血流灌注,使用质子泵抑制剂,恰当的抗生素控制感染;而对于食管穿孔形成纵隔脓肿的患者,应早期予以外科手术干预,如胸腔镜安置引流管等治疗[25, 31]。对单纯的食管坏死是否应用抗生素目前尚有争议,但对于合并有感染的患者应积极抗感染治疗。本例患者食管穿孔,发生胸腔感染,脓毒症休克,由于食管坏死面积大,患者一般情况差,合并恶性肿瘤,糖尿病,器官功能不全,为避免二次打击,未行外科手术治疗,给予积极胸腔引流,抗感染等对症支持治疗,患者顺利康复。有些学者认为提供全肠外营养,避免全肠内营养相关损伤的发生。但笔者认为,在急性食管坏死出现食管穿孔的患者接受营养管饲,滋养肠道,维持肠道功能及肠黏膜屏障,防止消化系统并发症加剧,利于全身营养改善,促进患者恢复。本例患者肠内营养安全,有效,瘘口第四周愈合顺利。因此在急性食管坏死食管穿孔患者中,安置胃管行胃肠减压,避免胃酸返流腐蚀食管,同时放置空肠营养管保证肠内营养是安全有效的。

2.5 预后

通过抑酸、营养等对症支持性治疗,大多数患者内镜下的表现可改善。部分有食管狭窄的远期并发症,15% ~25% 的患者需要食管扩张改善食管狭窄症状[32]。然而,目前报道,急性食管坏死患者的死亡率仍高达 33% ~50%[9,13,33],死亡很大程度上是由于该病发现晚,患者的基础疾病重,合并了食管穿孔、休克、感染等严重并发症预后与年龄及并发症相关,与食管坏死本身关系不大[9]。

3 总 结

急性食管坏死作为一种严重的临床并发症,近些年不断有文献报道此并发症的检出,其发生率可能远较我们预想高,易漏诊,病死率高。本例女性患者年龄 67 岁,左肝胆管癌术后,合并糖尿病史,既往肺结核病。术后营养状况不佳,曾有呕吐,酮症酸中毒,她具有急性食管坏死的高危因素:高龄,肿瘤、糖尿病病史、糖尿病酮症、膈疝、念珠菌食管炎及营养不良的高危因素。但在整个病程中未见明显呕血,胃液颜色为黄绿色,故在早期识别食管坏死,消化道穿孔时存在一定困难。最终内镜下明确:食管黏膜广泛坏死,食管穿孔。故临床有高危因素的患者,原发病情加重,或出现不明原因恶心、胸骨后疼痛、上腹疼痛、呕吐、消化道出血甚至呈休克表现时,应警惕此并发症的发生,尽早行内镜检查明确,确诊后予大量质子泵抑制剂抑酸,早期干预,积极改善患者一般情况,最终改善患者预后。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] 戴结,胡炳德. 急性食管坏死 1 例并文献复习[J]. 国际消化病杂志,2018,38(4):281 -282.

[2] 宗湘裕,张海燕. 罕见急性食管坏死(黑色食管)1 例并文献复习[J]. 胃肠病学,2018,232(2):127-128.

[3] Brekke A. Nekrose av oesophagus [J]. Med Rev, 1914,31 : 210-214.

[4] Brennan JL. Case of extensive necrosis of the oesophageal mucosa following hypothermia[J]. J Clin Pathol, 1967,20(4):581-584.

[5] Goldenberg SP, Wain SL, Marignani P. Acute necrotizing esophagitis[J]. Gastroenterology 1990,98(90):493-496.

[6] Etienne JP, Roge J, Delavierre P, Veyssier P. Esophageal necrosis of vascular origin[J]. Sem Hop 1969,45 :1599.

[7] Postlethwait RW, Musser AW. Changes in the esophagus in 1,000 autopsy specimens[J]. J Thorac Cardiovasc Surg,1974,68 :953.

[8] Moretó M, Ojembarrena E, Zaballa M, Tánago JG, et al. Idiopathic acute esophageal necrosis: Not necessarily a terminal event[J]. Endoscopy,1993,25(8):534-538.

[9] Ben Soussan E, Savoye G, Hochain P, et al. Acute esophageal necrosis: A 1-year prospective study [J]. Gastrointest Endosc 2002,56 :213-217.

[10] Day A, Sayegh M. Acute oesophageal necrosis: A case report and review of the literature[J]. Int J Surg, 2010,8(1):6-14.

[11] Kruse A. Black oesophagus[J]. Folia Gastroenterol Hepatol, 2004,2 :57-58.

[12] Gurvits GE, Cherian K, Shami MN, et al. Black esophagus: New insights and multicenter international experience in 2014[J]. Dig

Dis Sci, 2015, 60 : 444.

[13] Lacy BE, Toor A, Bensen SP, et al. Acute esophageal necrosis: Report of two cases and a review of the literature[J]. Gastrointest Endosc, 1999, 49 : 527-532.

[14] Hyunwoo Oh, Hyoyoung Lee, Ki Su Chang. Emphysematous gastritis with concomitant portal venous air and acute necrotizing esophagitis in type 1 diabetes with diabetic ketoacidosis: A case report and literature review of a rare complication in diabetes[J]. J Korean Diabetes, 2016, 17 : 139-145.

[15] Hejna P, Ublová M, Vo ríšek V. Black esophagus: Acute esophageal necrosis in fatal haloperidol intoxication[J]. Forensic Sci, 2013, 58(5) : 1367-1369.

[16] Mohammad D, Albasri A, Lipton J, et al. Acute Esophageal Necrosis Complicated by Severe Upper Gastrointestinal Bleeding in Association with Bosutinib Treatment for Chronic Myelogenous Leukemia[J]. Clin Oncol, 2017, 2 : 1266.

[17] Grudell AB, Mueller PS, Viggiano TR. Black esophagus: Report of six cases and review of the literature[J]. Dis Esophagus, 2006, 19 : 105-110.

[18] Hwang J, Tracey L. Weigel. Acute Esophageal Necrosis: "Black Esophagus" [J]. JSLS, 2007, 11 : 165-167.

[19] Augusto F, Fernandes V, Cremers MI, et al. Acute necrotizing esophagitis: A large retrospective case series[J]. Endoscopy, 2004, 36(5) : 411-415.

[20] Cappell MS. Esophageal necrosis and perforation associated with the anticardiolipin antibody syndrome[J]. Am J Gastroenterol, 1994, 89 : 1241-1245.

[21] van de Wal-Visscher E, Nieuwenhuijzen GA, van Sambeek MR, et al. Type B aortic dissection resulting in acute esophageal necrosis[J]. Ann Vasc Surg, 2011, 25 : 837.

[22] de la Serna-Higuera C, Martin-Arribas MI, Rodriquez-Gomez S, et al. Acute necrotizing esophagitis[J]. Gastrointest Endosc, 2001, 54 : 225.

[23] Haviv YS, Reinus C, Zimmerman J. "Black esophagus": A rare complication of shock[J]. Am J Gastroenterol, 1996, 91 : 2432-2434.

[24] Reichart M, Busch OR, Bruno MJ, et al. Black esophagus: A view in the dark[J]. Dis Esophagus, 2000, 13 : 311-313.

[25] Groenveld RL, Bijlsma A, Steenvoorde P, et al. A black perforated esophagus treated with surgery: Report of a case[J]. World J Gastrointest Surg, 2013, 5(6) : 199-201.

[26] Bonaldi M, Sala C, Mariani P, et al. Black esophagus: Acute esophageal necrosis, clinical case and review of literature[J]. Surg Case Rep, 2017, 2017(3) : rjx037.

[27] Gurvits GE. Black esophagus: Acute esophageal necrosis syndrome[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16 : 3219-3225.

[28] Peychl L. Hemorrhagic necrosis of the esophagus[J]. Ces Slov Patol, 2001, 37 : 61-64.

[29] Burtally A, Gregoire P. Acute esophageal necrosis and low- ow state[J]. Can J Gastroenterol, 2007, 21(4) : 245-247.

[30] Katsinelos P, Pilpilidis I, Tsolkas P, et al. Acute Esophageal Necrosis: Is it a so Uncommon Endoscopic Finding? [J]. Ann Gastroenterol, 2004, 17, 313-316.

[31] Gurvits GE, Shapsis A, Lau N, et al. Acute esophageal necrosis: A rare syndrome[J]. Gastroenterol, 2007, 42(1) : 29.

[32] Worrell SG, Oh DS, Greene CL, et al. Acute esophageal necrosis: A case series and long-term follow-up[J]. Ann Thorac Surg, 2014, 98(1) : 341-342.

[33] Cattan P, Cuillerier, Cellier C, et al. Black esophagus associated with herpes esophagitis [J]. Gastrointest Endosc, 1999, 49 : 105-107.

·综述·

DNA 修复蛋白 RAD52 在同源重组中的作用及其在肿瘤中的研究进展*

周湾 综述，吴伟莉△审校

550001 贵阳，贵州医科大学临床医学院 肿瘤学教研室（周湾、吴伟莉）；550001 贵阳，贵州医科大学附属医院 头颈肿瘤科（吴伟莉）；550001 贵阳，贵州省肿瘤医院 头颈肿瘤科（吴伟莉）

[摘要] DNA 损伤修复在维持细胞基因组稳定性和机体存活中发挥重要作用。DNA 双链断裂（double strand breaks，DSBs）是 DNA 损伤最严重的形式。同源重组修复是体内参与 DSBs 损伤修复的重要机制之一，其中 DNA 修复蛋白 RAD52 是体内参与同源重组 DNA 修复的关键因子。RAD52 的表达水平异常与非小细胞肺癌、胃癌、鼻咽癌、乳腺癌等肿瘤的发生、发展相关。本文对 DNA 修复蛋白 RAD52 在肿瘤研究中的应用这一热点问题进行综述。

[关键词] DNA 修复蛋白 RAD52；同源重组；DNA 修复；肿瘤

[中图分类号] R730.231 [文献标志码] A doi：10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.013

引文格式：Zhou W, Wu WL. Application of DNA repair protein RAD52 in homologous recombination and its relation to tumor [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(6): 531-536. [周湾，吴伟莉. DNA 修复蛋白 RAD52 在同源重组中的作用及其在肿瘤中的研究进展 [J]. 肿瘤预防与治疗，2020，33(6)：531-536.]

Application of DNA Repair Protein RAD52 in Homologous Recombination and Its Relation to Tumor

Zhou Wan, Wu Weili

Department of Oncology, School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550001, *Guizhou, China* (*Zhou Wan, Wu Weili*); *Department of Head and Neck Oncology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guizhou Cancer Hospital, The Affiliated Cancer Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang* 550001, *Guizhou, China* (*Wu Weili*)

Corresponding author: Wu Weili, E-mail: wwlmhy@163.com

This study was supported by grants from Education Department of Guizhou Province (NO. KY[2017]038).

[**Abstract**] DNA damage repair plays an important role in maintaining the stability of genome and the survival of the organism. Double strand breaks (DSBs) are the most serious form of DNA damage. Homologous recombination repair is one of the important mechanisms involved in the repair of DSBs damage in vivo, and the DNA repair protein RAD52 is a key factor involved in homologous recombination DNA repair in vivo. The abnormal expression level of RAD52 is related to the occurrence and development of non-small cell lung cancer, gastric cancer, nasopharyngeal cancer and breast cancer. This article reviews the application of DNA repair protein RAD52 in tumor research.

[**Key words**] DNA repair protein RAD52; Homologous reorganization; DNA repair; Tumor

肿瘤是世界范围内的公共卫生健康问题，目前恶性肿瘤治疗中常用的放化疗，主要作用机制是通过放射线或药物损伤肿瘤细胞的 DNA，从而达到杀灭肿瘤的目的，当 DNA 修复能力恢复或增强时，通常会导致肿瘤细胞对放疗和化疗等耐受[1]，因此，DNA 修复机制在肿瘤的发生、发展和治疗中均具有十分重要的作用，也是当今肿瘤学研究的重点。同源重组修复（homologous recombination repair，HRR）

[收稿日期] 2020-02-14 [修回日期] 2020-05-11

[基金项目] *贵州省教育厅创新群体重大研究项目（编号：黔教合 KY 字[2017]038）

[通讯作者] △吴伟莉，E-mail：wwlmhy@163.com

是一种高度保守的途径，在 DNA 双链断裂（double strand breaks，DSBs）的修复中发挥重要作用，DSBs 是由电离辐射及化学试剂在修复过程中诱导的最有害的 DNA 损伤类型，这种损伤既可由内源性 DNA 复制错误引起，也可通过外源性损伤所致，为了确保 DSBs 得到修复，目前主要通过两种途径进行修复：非同源末端连接或 HRR，其中 HRR 有两种修复模型[2]，分别为经典双链断裂修复模型（double-strand breaks repair，DSBR）和合成相关链退火模型（synthesis-dependent strand annealing，SDSA）。HRR 在维持基因组完整性中起重要作用。DSBs 的修复是异常复杂的过程，需要多种因素才能完成，其中一个因素便是 RAD52 蛋白。RAD52 是关键的 HRR 蛋白之一，RAD52 在 HRR 中起着非常重要的作用，与同源互补序列的退火密切相关[3]。RAD52 的突变破坏了 DSBs 和 DNA 的修复，可导致遗传性疾病和癌症的发生。本综述主要阐述 RAD52 在 HRR 中的活性和功能及其在肿瘤细胞中的表达及其作用。

1　DNA 修复蛋白 RAD52 的结构简述

RAD52 作为 DSBs 修复和同源重组（homologous recombination，HR）的关键蛋白，是从突变的酵母菌株分离而来，又称为酵母蛋白，位于人类 12 号染色体上的 p12.2 – 13 区域，编码 417 个氨基酸，全基因组长 37.6kb。RAD52 是参与修复电离辐射诱导 DSBs 的上位性基因群的决定性成员，由这组蛋白质催化的双链断裂修复通常是无错误的[4]。RAD52 是一种多域蛋白质，由 3 个具有不同分子功能的区域组成。DNA 结合域既存在于氨基末端，也存在于羧基末端；它们结合单链 DNA（single-stranded DNA，ssDNA）和双链 DNA，但更倾向于前者。RAD52 的氨基末端可与 DNA 修复蛋白 RAD59 结合，并有两个结构域，共同组成七聚体环，催化 DNA 退火并介导 DNA 修复蛋白 RAD51 催化的链入侵。人 RAD52 的一个氨基末端片段的三维结构显示，环的外侧有一个带正电的凹槽，作为 DNA 结合位点。RAD52 的中端和羧基端区域具有单链 DNA 结合复制蛋白（ssDNA binding replication protein A，RPA）和重组酶 RAD51，不同的结合域被用来支持 RAD52 的不同功能，第一种功能催化 RPA 在 ssDNA 上与 RAD51 的交换，称为介体功能；第二种功能催化 DNA 退火，RAD52 的两个 DNA 结合区独立地催化 DNA 退火并表现出介体活性[5]。

2　DNA 修复蛋白 RAD52 在 HR 中的作用及其与 DNA 修复的关系

当细胞处在某些情况下会发生 DSBs，包括 DNA 基础的化学添加或破坏，如交联和 DNA 加合物等多种情况，造成细胞一定程度的损伤。在电离辐射、缺氧环境、DNA 交联剂等情况下，在可能导致损伤的各种途径中，最严重的是放射线或铂类药物所致的 DSBs 损害[6]。此时由 HR 对 DNA 的修复起到至关重要的作用。当 DSBs 通过不准确的修复过程恢复时，也会发生 DNA 损伤，导致突变[7]。如果修复过程无效或无功能，累积的 DNA 损伤可能导致基因突变和染色体损伤，导致基因组不稳定或癌症基因组不稳定，意味着细胞在其生命周期中获得基因组改变的趋势增加，这可能是肿瘤发生的主要驱动力[8]。但如果损伤程度超过可持续水平，也可能导致肿瘤细胞死亡。因此我们可以认为，为了保持基因组的完整性，DNA 必须受到保护，及时修复 DNA 损伤是保护细胞完整性的重要保护机制，并且使 HR 在 DNA 修复过程中维持动态平衡显得十分重要[9]。研究发现 RAD52 参与的 DSBs 修复途径，可能通过扩增 DNA 损伤，使基因组不稳定的癌细胞过载到不能繁殖来起作用，进行机体的自我保守[10]。RAD52 作为 HR 的关键蛋白，是在酿酒酵母中进行基因遗传筛选时被初步鉴定的，在基因筛选过程中，同时还鉴定一些其他 HRR 蛋白，如 DNA 修复蛋白 RAD50、RAD51、RAD54、RAD55、RAD57、RAD59 等；在这些 HRR 蛋白中，RAD52 对 DNA 修复作用最强[11]。当 DSBs 形成 DNA 损伤后，便可形成由蛋白复合物形成的核灶区，若出现 RAD52 蛋白高表达，受损的 DNA 残端便与高表达的 RAD52 蛋白相结合，随后在单链 DNA 上聚集，形成连续的 RAD52-ssDNA 复合物，启动一系列 HR 的修复功能。RAD52 的缺失或变异导致 DSBs 的异常修复，增加癌症发生的风险[12]。RAD52 蛋白与 DNA 存在密切关系，能与之结合并产生活性，发挥不同功能[13]。且研究证明 RAD52 在人类细胞 HR 中可与乳腺癌等位基因 1 或 2（breast cancer allele 1 or 2，*BRCA1/2*）协同起作用[14-15]，在没有 *BRCA1/2* 的情况下，RAD52 对 HRR 仍是至关重要的。简而言之，当 DNA 损伤反应途径激活后，DNA 末端被切除，暴露 ssDNA，成为 RPA 结合的底物，在没有 *BRCA2* 的情况下，RAD52 可以招募 RAD51 以装载到 ssDNA 上，取代 RPA 进行同源修复。RAD52 与多种肿瘤

抑制基因如 *P53*、*BRCA2* 等之间存在某种联系[16]，但它们之间具体相关性的机制至今仍然不明确。

3 DNA 修复蛋白 RAD52 在不同类型肿瘤中的表达及研究进展

3.1 DNA 修复蛋白 RAD52 与肺癌

肺癌是我国常见的恶性肿瘤，其发病率及死亡率一直居于前列[17]。Shi 等[18]研究发现 12p13.33 染色体上有一个区域存在包括 RAD52 在内的肺鳞癌的易感位点，提示 RAD52 的变化是肺癌发生的一个因素。在 Lieberman 等[19]的研究中发现 RAD52 的过度表达导致癌细胞增殖率增加，RAD52 的耗尽不仅降低了肿瘤细胞的生长速度，而且增加了 DNA 的损伤。说明在肺癌细胞中存在 RAD52 过度表达，提示 RAD52 在肺癌中可能为潜在促癌基因。DNA 修复通路关键基因的遗传变异与肺癌铂类药物化疗疗效和预后有关，李洪敏等[20]通过检测 939 例接受铂类药物化疗的小细胞肺癌患者 *RAD52* 基因不同单核苷酸多态位点的基因型，分析其与患者化疗疗效和总生存时间的关系，结果表明 *RAD52* 的遗传变异位点可作为影响小细胞肺癌患者铂类药物化疗疗效的独立因素，提示 *RAD52* 可能成为预测肺癌患者铂类药物化疗疗效的重要标志物。另外，还有资料说明，肺癌细胞分化程度与野生型 RAD52 蛋白表达水平异常相关[21]。这同时说明 RAD52 的表达水平异常与肿瘤发生发展有一定关系，但目前 RAD52 在人类肺癌中的确切作用仍需要进一步研究。

3.2 DNA 修复蛋白 RAD52 与肝癌和胃癌

肝癌、胃癌为腹部常见肿瘤，严重危害人类健康，目前认为它们的发生是遗传因素和环境因素相互作用的结果[22]。Li 等[23]通过检测 70 个肝癌组织及癌旁组织 RAD52 的 mRNA 及蛋白的表达水平，结果显示 RAD52 在肝癌组织的 mRNA 和蛋白表达水平比癌旁组织高；并通过体外实验验证 RAD52 过表达显著促进肝癌细胞的增殖和迁移。王坚武等[24]通过病例对照分析 *RAD52* 基因型分布与肝癌遗传易感性的关系，结果表明 *RAD52* 基因 3′-UTR 区域 miRNA 结合位点 rsl051669 与 rsl051672 与肝细胞癌易感性可能有关。提示 *RAD52* 在肝癌发病机制中起重要作用。蒋振强等[25]通过对手术切除的胃癌组织标本及癌旁黏膜组织进行 HE 及免疫组化染色方法分析，发现 RAD52 蛋白阳性表达率在胃癌组织中高于相应的癌旁组织，这与刘坤等[26]研究结果一致，均提示 RAD52 在胃癌细胞中处于高表达状态，RAD52 高表达的胃癌细胞发生 DSBs 修复的概率可能显著高于正常癌旁组织，亦说明 RAD52 蛋白表达与胃癌发生有关，DNA 修复在胃癌发生发展中起重要作用，史荣亮等[27]通过使用靶向抑制剂使胃癌患者的 RAD52 沉默，检测沉默后胃癌患者对放化疗的敏感性，结果提示胃癌患者的生存率得到一定程度的提高。因此，*RAD52* 在肝癌及胃癌组织中可能为潜在促癌基因，但是 *RAD52* 是如何调控肿瘤细胞增殖的机制尚需进行更深入的研究。

3.3 DNA 修复蛋白 RAD52 与结直肠癌

近年来中国结直肠癌的发病率和死亡率呈现上升趋势[28]。Zhang 等[29]对中国汉族 281 名结直肠癌患者和 309 位健康对照者的 RAD52 的五种基因型（rs1051669，rs10774474，rs11571378，rs6489769 和 rs7963551）进行了分析，结果表明 *RAD52* rs7963551 多态性与中国汉族结直肠癌患者淋巴结转移之间存在显著相关性。Vincent 等[30]通过检测 179 例直肠癌手术患者（包括 40 例新辅助治疗患者）的肿瘤标本中 RAD52 的表达，发现 RAD52 蛋白高表达的患者，其无病生存率和总生存率明显低于 RAD52 蛋白低表达的患者，研究表明 RAD52 的表达是直肠癌的一个潜在的预后因素，体现 RAD52 在直肠癌中可能的促癌作用；但对 40 名接受新辅助放疗的直肠癌患者进行的亚队列分析中，发现术前 RAD52 的表达水平较低与无病生存率和总生存率降低有关，提示 RAD52 的表达水平较低可能导致对放疗的抵抗力增加，这一现象进一步体现了 DNA 损伤修复是一个复杂的过程，任何一条 DNA 修复通路中的功能障碍都可能通过另一条通路得到补偿，从而导致抗辐射性增加，RAD52 水平过高或过低均对 DNA 修复有一定影响，因此，进一步探索 RAD52 在怎样的表达范围才能正确精准地进行 DNA 修复，RAD52 的表达水平在直肠癌组织中 HR 的机制尚待进一步研究。

3.4 DNA 修复蛋白 RAD52 与脑胶质瘤

胶质瘤是一种预后不良的肿瘤，约占中枢神经系统恶性肿瘤的 80%[31]。虽然胶质瘤的病因尚不完全清楚，但大剂量电离辐射已被发现是胶质瘤的主要危险因素之一。Bethke 等[32]通过候选基因方法对 DNA 修复基因多态性在胶质瘤风险中的作用进行了全面分析。结果发现在白种人中 *RAD52* 基因变异与胶质瘤风险关联，但是，这些研究都没有发现 *RAD52* 多态性与这些人群中的胶质瘤风险显著

相关。Lu 等[33]首次发现中国汉族人群中的功能性 *RAD52*-rs7963551 多态性与胶质瘤的发病率有关，但具体的作用机制尚不明确，因此更深入研究中国人群中 RAD52 与胶质瘤的关系是具有一定价值的。

3.5　DNA 修复蛋白 RAD52 与鼻咽癌

放疗是鼻咽癌的重要治疗手段，主要通过放射线损伤 DNA 而杀伤肿瘤细胞，局部复发及远处转移是常见的治疗失败的原因[34]。韦黎黎等[35]的研究显示，在鼻咽癌组织中 RAD52 的阳性表达率及表达强度明显高于癌旁黏膜组织，这一结果还提示，RAD52 蛋白的高表达在肿瘤的发展过程中可能起着重要的作用，RAD52 强阳性表达患者的生存率明显低于阴性表达者，推测与强阳性表达患者的癌细胞增殖程度更活跃且损伤细胞得到快速修复有关，因此，放疗后强阳性表达者癌细胞有更多残存而导致复发的可能，从而影响患者生存率。许斌等[36]研究证实鼻咽癌中潜伏膜蛋白、胶质瘤相关癌基因同源蛋白 1 及 RAD52 的高表达能够促进癌细胞的上皮间质转化及细胞周期的进程。这些数据均表明 DNA 损伤反应因子的表达可能直接导致癌症的转移、生长加速。提示 *RAD52* 可能作为潜在的致癌基因，有望成为鼻咽癌新的治疗靶点。

3.6　DNA 修复蛋白 RAD52 与乳腺癌、卵巢癌及宫颈癌

乳腺癌、卵巢癌及宫颈癌是女性常见的肿瘤，长期威胁着女性的健康。RAD52 已被证实与乳腺癌易感基因 *BRCA1* 和 *BRCA2* 有关，当在 *BRCA1* 或 *BRCA2* 缺失的肿瘤细胞中敲除 *RAD52* 时，HRR 频率可明显降低，表明 *RAD52* 可在 *BRCA1* 缺失的肿瘤细胞中，替代 *BRCA1* 与 *RAD51* 相互作用，促进其下游通路激活，发挥 DNA 修复作用，这体现了 RAD52 在同源修复中的积极影响[37]。RAD52 的作用之一是通过单链退火（single-strand annealing，SSA）作为 DSBs 修复的关键介质，*RAD52* 基因突变导致 SSA 在 DSBs 中修复的作用降低[38]。RAD52 在体外和体内均保持 ssDNA 退火活性，目前有研究人员利用其在 HRR 中的作用，已鉴定出能够通过 RAD52 破坏 ssDNA 结合的化合物，从而对 *BRCA1/2* 突变的癌细胞产生抗肿瘤活性[39]。Shi 等[40]收集了 2008 年至 2009 年间接受了根治性手术的 154 例宫颈鳞状细胞癌患者组织标本进行体外药敏检测，结果显示，RAD52 的 *rs1 0774474* 和 *rsl051669* 基因型的蛋白水平与铂类药物化疗敏感性有关。Kelemen 等[41]通过病例对照研究评估 *RAD52-Y415X* 多态性与卵巢癌发生发展的关系，结果表明它们之间尚无相关性，但目前对于国内卵巢癌及宫颈癌等疾病与 RAD52 修复蛋白的研究尚少，RAD52 修复蛋白是否与铂类耐药机制相关有待继续深入研究。

3.7　DNA 修复蛋白 RAD52 与膀胱癌、肾癌

Yinan 等[42]使用 TCGA 数据库分析了不同类型癌症的数据，以此确定 RAD52 表达水平高低与总体生存率的关系，结果发现在膀胱尿路上皮癌和头颈鳞癌中 RAD52 低表达的患者总生存率显著降低。但在肾癌患者中却呈相反的趋势，说明 RAD52 在不同肿瘤中所扮演的角色可能不同，RAD52 表达水平在不同肿瘤中的作用亦不同。

4　前景与展望

RAD52 是体内参与 HR 的关键因子，近年文献相继报道了其结构、功能及其与肿瘤的发生、发展和治疗的相关性研究，RAD52 在肺癌、胃癌、鼻咽癌等肿瘤中呈现高表达，提示可能作为促癌基因与肿瘤的发生、发展、增殖密切相关。同时，RAD52 在肿瘤进展和治疗中可能起着关键作用。然而，在直肠癌、肾癌等肿瘤中，有研究提示，RAD52 低表达与生存率降低有关，提示其可能为潜在抑癌基因。因此，在未来的工作中，尚需进一步探索 RAD52 在怎样的表达范围才能正确精准地进行 DNA 修复，降低肿瘤细胞的 DNA 损伤修复能力，从而提高肿瘤治疗的疗效。更深入地研究 DNA 修复蛋白 RAD52 在肿瘤发生发展中的机制及其治疗中的作用，希望能为抗肿瘤治疗提供一个更好的应用前景。

作者声明：本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任；并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存，可接受核查。

学术不端：本文在初审、返修及出版前均通过中国知网（CNKI）科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议：经同行专家双盲外审，达到刊发要求。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权：本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

［参考文献］

［1］　Ferreira S, Dutreix M. DNA repair inhibitors to enhance radiothera-

py: Progresses and limitations [J]. Cancer Radiother, 2019, 23(8): 883-890.

[2] San Filippo J, Sung P, Klein H, et al. Mechanism of eukaryotic homologous recombination [J]. Annurev Biochem, 2008, 77(1): 229-257.

[3] Mika S, Kengo S, Takeshi Y, et al. Structural basis of homology-directed DNA repair mediated by *RAD*52 [J]. iScience, 2018, 25(3): 50-62.

[4] Bhowmick R, Minocherhomji S, Hickson ID. *RAD*52 facilitates mitotic DNA synthesis following replication stress [J]. Mol Cell, 2016, 64(6): 1117-1126.

[5] Yan Z, Xue C, Kumar S, et al. *Rad*52 restrains resection at DNA double-strand break ends in yeast [J]. Mol Cell, 2019, 7(6): 699-711.

[6] Gao D, Herman JG, Guo M. The clinical value of aberrant epigenetic changes of DNA damage repair genes in human cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(24): 37331-37346.

[7] Xue C, Greene EC. New roles for *RAD*52 in DNA repair [J]. Cell Res, 2018, 28(12): 1127-1128.

[8] Roos WP, Kaina B. DNA damage-induced cell death: From specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis [J]. Cancer Lett, 2013, 332(2): 237-248.

[9] Verma P, Dilley RL, Zhang T, et al. *RAD*52 and SLX4 act nonepistatically to ensure telomere stability during alternative telomere lengthening [J]. Genes Dev, 2019, 33(3): 221-235.

[10] Welty S, Teng Y, Liang Z, et al. *RAD*52 is required for RNA-templated recombination repair in post-mitotic neurons [J]. J Biol Chem, 2018, 293(4): 1353-1362.

[11] Liu J, Heyer WD. Who's who in human recombination: *BRCA*2 and *RAD*52 [J]. Proc Natl Acad Sci, 2011, 108(2): 41-42.

[12] Mahajan S, Raina K, Verma S, et al. Human *RAD*52 protein regulates homologous recombination and checkpoint function in *BRCA*2 deficient cells [J]. Int J Biochem, 2019, 107(1): 128-139.

[13] Lok BH, Powell SN. Molecular Pathways: Understanding the role of Rad52 in homologous recombination for therapeutic advancement [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(23): 6400-6406.

[14] Rahul B, Sheroy M, Ian DH. *RAD*52 facilitates mitotic DNA synthesis following replication stress [J]. Mol Cell, 2016, 64(6): 1117-1126.

[15] Lok BH, Carley AC, Tchang B, et al. *RAD*52 inactivation is synthetically lethal with deficiencies in *BRCA*1 and *PALB*2 in addition to *BRCA*2 through RAD51-mediated homologous recombination [J]. Oncogene, 2013, 32(30): 3552-3558.

[16] Katherine SR, Elisabeth BG, Yashodhara D, et al. Simultaneous targeting of *PARP*1 and *RAD*52 triggers dual synthetic lethality in *BRCA*-deficient tumor cells [J]. Cell Rep, 2018, 23(11): 3127-3136.

[17] Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(2): 7-34.

[18] Shi J, Chatterjee N, Rotunno M, et al. Inherited variation at Chromosome 12p13.33, including *RAD*52, influences the risk of squamous cell lung carcinoma [J]. Cancer Discov, 2012, 2(2): 131-139.

[19] Lieberman R, Xiong D, James M, et al. Functional characterization of *RAD*52 as a lung cancer susceptibility gene in the 12p13.33 locus [J]. Mol Carcinog, 2016, 55(5): 953-963.

[20] 李洪敏, 袁苑, 于典科, 等. DNA 修复基因 *RAD*52 遗传变异与小细胞肺癌铂类药物化疗疗效的关系 [J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(7): 504-509.

[21] Lieberman R, Pan J, Zhang Q, et al. *Rad*52 deficiency decreases development of lung squamous cell carcinomas by enhancing immuno-surveillance [J]. Oncotarget, 2017, 8(21): 34032-34044.

[22] 李道娟, 梁迪, 靳晶, 等. 上消化道恶性肿瘤流行病学趋势 [J]. 肿瘤预防与治疗 [J]. 2018, 31(1): 62-68.

[23] Li P, Xu Y, Zhen Z, et al. Evaluating the role of *RAD*52 and its interactors as novel potential molecular targets for hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Cell Int, 2019, 279(190): 1-15.

[24] 王坚武, 于祥远, 王倩倩, 等. DNA 修复基因 *RAD*52miRNA 靶序列单核苷酸多态性与肝细胞癌遗传易感性研究 [J]. 中国癌症防治杂志, 2018, 10(2): 99-104.

[25] 蒋振强, 马学柱, 尤文斌, 等. DNA 修复蛋白 *RAD*52 在胃癌组织中的表达及临床意义 [J]. 山西医药杂志, 2015, 44(10): 1182-1184.

[26] 刘坤, 杨小丽, 窦东伟. DNA 修复蛋白 *RAD*52 在胃癌中的表达及意义 [J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(2): 239-243.

[27] 史荣亮, 李建芳, 瞿颖, 等. 肿瘤转移相关基因 *Ezrin* 在胃癌中的表达及意义 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2006, 9(5): 2181-2191.

[28] Naccarati A, Rosa F, Vymetalkova V, et al. Double-strand break repair and colorectal cancer: Gene variants within 3′UTRs and microRNAs binding as modulators of cancer risk and clinical outcome [J]. Oncotarget, 2016, 7(17): 23156-23169.

[29] Zhang L, Zhang Y, Tang CH, et al. *RAD*52 gene polymorphisms are associated with risk of colorectal cancer in a chinese han population [J]. Medicine, 2017, 96(49): e8994.

[30] Vincent H, Liping C, Amandeep S, et al. Aberrant expression of *RAD*52, its prognostic impact in rectal cancer and association with poor survival of patients [J]. Mol Sci, 2020, 21(1768): 2-16.

[31] Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, et al. Brain tumor epidemiology: Consensus from the brain tumor epidemiology consortium [J]. Cancer, 2010, 113(7): 1953-1968.

[32] Bethke L, Webb E, Murray A, et al. Comprehensive analysis of the role of DNA repair gene polymorphisms on risk of glioma [J]. Hum Mol Genet, 2007, 17(6): 800-805.

[33] Lu C, Chen YD, Han S, et al. A *RAD*52 genetic variant located in a miRNA binding site is associated with glioma risk in Han Chinese [J]. Neurooncol, 2014, 120(1): 11-17.

[34] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma [J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64-80.

[35] 韦黎黎, 杨小丽, 明慧馨, 等. 鼻咽癌 *Rad*52 的表达及其临床意义 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(7): 486-489.

[36] 许斌, 蔡莹, 宋启斌, 等. LMP2A、AnnexinA2、Rad52、Gli1 在鼻咽癌中的表达及其与肿瘤恶性程度的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(14): 1945-1948.

[37] Fei H, Nadish G, Katherine S, et al. Targeting BRCA1- and BRCA2-deficient cells with *RAD*52 small molecule inhibitors [J].

Nucleic Acids Res, 2016(9): 4189-4199.

[38] Jiang Y, Qin Z, Hu Z, et al. Genetic variation in a hsa-let-7 binding site in *RAD*52 is associated with breast cancer susceptibility[J]. Carcinogenesis, 2013, 34(3): 689-693.

[39] Sullivan K, Cramer-Morales K, McElroy DL, et al. Identification of a small molecule inhibitor of *RAD*52 by structure based selection [J]. PLoS ONE, 2016, 11(1): e0147230.

[40] Shi TY, Yang G, Tu XY, et al. *RAD*52 variants predict platinum resistance and prognosis of cervical cancer [J]. PLoS ONE, 2012, 7(11): e50461.

[41] Kelemen L, Spurdle AB, Purdie DM, et al. *RAD*52 Y415X truncation polymorphism and epithelial ovarian cancer risk in Australian women [J]. Cancer Let, 2005, 218(2): 0-197.

[42] Yinan K, Nizar N, Batada, et al. Human somatic cells deficient for *RAD*52 are impaired for viral integration and compromised for most aspects of homology-directed repair [J]. DNA Rep, 2017, 4(55): 64-75.

·读者·作者·编者·

《肿瘤预防与治疗》2021 年征订启事

《肿瘤预防与治疗》系《中国科技论文统计源期刊》(即《中国科技核心期刊》), CN51 - 1703/R, ISSN1674 - 0904, 大 16 开, 月刊, 每月 25 日出版。

本刊主要报道国内外肿瘤防治研究领域的新成果、新进展。开设栏目有专家述评、国际交流、应用基础研究、临床研究、临床经验与技术交流、肿瘤流行病学、综述与讲座、短篇与个案报道等。所征稿件内容: 肿瘤流行病学、基础研究、肿瘤病理、临床研究、临床诊治经验、病例报告、国外研究动态等。

敬请读者及作者踊跃投稿, 欢迎订阅, 每期定价 15.00 元, 全年订价 180.00 元。需订阅者请到当地邮局订阅, 邮发代号 62 - 142, 错过订阅时间可直接向编辑部订阅, 款汇至成都市武侯区人民南路四段 55 号《肿瘤预防与治疗》编辑部。

邮编: 610041;　电话: 028 - 85420233

E - mail: zlyfyzl@163.com;　网址: www.zlyfyzl.cn

欢迎订阅, 欢迎使用网上投稿。

本刊编辑部

·综述·

脑部恶性肿瘤热消融治疗的现状研究*

廖继芬 综述，卢漫△审校

637000 四川 南充，川北医学院 医学影像学院（廖继芬、卢漫）；610041 成都，四川省肿瘤医院·研究所，四川省癌症防治中心，电子科技大学医学院 超声医学中心（卢漫）

[摘要] 恶性脑肿瘤极具侵袭性，尽管随着医学的发展，恶性脑肿瘤已经有了很多种标准治疗方法，如手术、放疗和化疗等，但患者的平均生存时间仍然很短。热消融作为一种新兴的脑肿瘤治疗方式，目前已经在动物实验和人类的临床治疗中证明其有效性和优越性。随着影像学发展，融合成像导航的热消融治疗作为更前沿的脑肿瘤的新兴治疗手段，因其术前肿瘤定位、术中融合成像引导消融位置较深或不宜手术切除的脑肿瘤及消融引发积极免疫等优势，在恶性脑肿瘤治疗领域中得到广泛研究。在本综述中，我们主要总结几种主要的恶性脑肿瘤热消融方法的发展及现状。

[关键词] 恶性脑肿瘤；热消融治疗；影像引导

[中图分类号] R739.41；R730.5 [文献标志码] A doi：10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.014

引文格式：Liao JF, Lu M. Current status of thermal ablation for malignant brain tumors: A review [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(6): 537-541. [廖继芬，卢漫. 脑部恶性肿瘤热消融治疗的现状研究 [J]. 肿瘤预防与治疗，2020，33(6)：537-541.]

Current Status of Thermal Ablation for Malignant Brain Tumors: A Review

Liao Jifen, Lu Man

School of Medical Imaging, North Sichuan Medical College, Nanchong 737000, *Sichuan, China* (*Liao Jifen, Lu Man*); *Medical Ultrasound Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu* 610041, *Sichuan, China* (*Lu Man*)

Corresponding author: Lu Man, E-mail: graceof@163.com

This study was supported by grants from Chengdu Science and Technology Bureau (NO. 2018-YF05-01445-SN).

[**Abstract**] Malignant brain tumors are extremely aggressive. Despite medical advances in standard treatments for brain tumors such as surgery, radiation therapy, chemotherapy, and a combination of these treatments, the mean survival time of patients is still very short. Thermal ablation, as a new treatment method for brain tumors, has been proved effective and superior in animal experiments and clinical treatment for humans. With the development of medical imaging, the thermal ablation navigated by fusion imaging as a more frontier treatment for brain tumors has been widely studied in the field of malignant brain tumor treatment because of its advantages such as preoperative tumor localization, intraoperative fusion imaging-guided ablation of deep located or inoperable brain tumors, and positive immune responses to thermal ablation. In this review, we mainly review the development and status of thermal ablation for malignant brain tumors.

[**Key words**] Malignant brain tumor; Thermal ablation; Image-guided treatment

恶性脑肿瘤是中枢神经系统具有异质性的原发或者转移的颅内新生物，极具侵袭性，已成为我国居民常见恶性肿瘤之一，其发病率在男性和女性中均位列前 10，且患者生存率低[1]。

恶性脑部肿瘤常见的治疗方法包括手术、放疗

[收稿日期] 2019-11-28 [修回日期] 2020-02-14

[基金项目] *成都市科技项目-重点研发支撑计划（编号：2018-YF05-01445-SN）

[通讯作者] △卢漫，E-mail：graceof@163.com

和化疗,最主要的治疗方法为手术切除,但基于肉眼观察和经验的切除在肿瘤和周围正常脑组织鉴别方面存在局限性,无法定量实施精确的手术,术后常易复发。因肿瘤位置或其他原因不能手术的恶性脑肿瘤患者常使用放疗及化疗。放疗在脑肿瘤减瘤及抑制复发方面的疗效是得到公认的,但是放疗后如脑水肿、神经损伤甚至持续放疗后双重脑肿瘤等并发症,也是有目共睹的[2-4]。由于血脑屏障的存在,化疗药物常不能到达颅内肿瘤靶向位置,因此化疗对恶性脑肿瘤的作用也不尽如人意。不能进行传统外科手术的恶性脑肿瘤患者如何最大程度地去除脑肿瘤并尽可能少地损伤肿瘤周围正常脑组织,成为恶性脑肿瘤治疗需要解决的难题,也亟待开发新的治疗方式。

在 20 世纪 70 年代,现代影像技术(如超声、CT、MRI 等)问世之后,发展起来的微创肿瘤灭活新技术,在临床得到了迅速推广和应用。融合成像引导的消融技术的出现是脑肿瘤治疗方式的一种革新。目前脑肿瘤消融方式主要是热消融,该技术以多种形式的物理因子为治疗源,通过能量转换,使肿瘤靶区温度迅速升高,达到或超过 60℃,诱导体内肿瘤组织发生凝固性坏死,对局部肿瘤起到原位灭活的治疗作用。对于瘤体位置较深或者复发不能手术的患者,热消融是一种有效的替代治疗方式。且热消融过程中温度的升高能暂时、局部地打开血脑屏障,增强化疗药物的效果并引起免疫系统的积极反应[5]。MRI 术中实时测温技术的出现,也使得热消融治疗更加安全[6-8]。术中融合成像的引导,使手术的安全性和有效性大大提高。这使得脑肿瘤的热消融方式日渐多样。现就影像引导下脑肿瘤的主要热消融治疗方法展开讨论:

1　射频/微波消融

射频消融和微波消融的原理均是利用电磁波来诱导高热,用高温诱导目标区域的肿瘤细胞变性坏死。射频消融是集束点击射频电极发出高频率射频波,激发组织细胞进行等离子震荡从而产生高温。而微波消融技术是通过释放的微波磁场使周围分子高速旋转运动并摩擦升温。

射频消融是目前最流行和研究最广泛的热消融方式,而微波消融正被迅速着重研究并开发应用于临床。近年来,多种影像方法(包括 MRI、CT、超声及 MRI 与术中实时超声的融合成像)引导的微波及射频消融已经广泛应用于肝癌、肺癌、骨肿瘤及肾肿瘤的治疗并取得了一定的疗效[9-14]。在脑肿瘤治疗方面,20 世纪 80 年代和 90 年代进行了一些有希望的临床试验[15-16],将微波或射频热疗与放射治疗结合起来,但是由于无法精确控制深部组织区域的加热位置及加热时所产生的消融区域形状,目前这两种技术在脑肿瘤治疗领域多处于临床前实验阶段,临床实践较少。2002 年,Miao 等[17]用兔子进行了磁共振引导下脑肿瘤射频消融的影像组织学评价实验,12 只荷瘤实验兔中的 6 只脑肿瘤被根除,其中 3 只生存时间超过 3 个月。2012 年,王立淑等[18]进行了超声引导下扩大微波消融活体犬脑组织安全性和可行性的实验研究,对 20 只家犬的 37 个病灶进行了超声引导下微波消融,实验研究结果初步表明,在 20w×60s～40w×150s 时间功率组合范围内 ,消融灶随微波输出功率及消融时间增加而消融范围增大,在此时间功率组合范围内增加脑组织微波消融范围安全、可行。2019 年,Ramírez 等[19]对 12 位患者的脑肿瘤或颅底肿瘤实施了超声引导下的微波消融治疗,在一个或两个疗程中,所有肿瘤都进行了全部或部分消融,实现的病灶切除率为 75.4%,其中两例出现并发症:术后第 3 同侧颅神经暂时性麻痹及经口消融时的唇部烧伤。与射频消融相比,微波消融可提供更大的消融范围,更短的治疗时间,更彻底的肿瘤杀伤效应。微波消融也较少受到灌注介导的热沉效应的影响,这有助于治疗血液供应丰富的肿瘤。但在恶性脑肿瘤消融术中,消融针如何在损伤最小的情况下精准到达靶向位置,是这两种治疗方法在向临床转化中必须解决的难题。

2　激光

激光间质热疗于 1983 年由 Bown 提出,由立体定向技术将激光光头准确定位于肿瘤组织中,利用激光的光热效应杀死肿瘤细胞[20],它是目前为止唯一广泛应用于临床的脑肿瘤热消融方法。由 Sugiyama 等[21]于 1990 年首次应用于脑部肿瘤的治疗,5 例原发或转移脑肿瘤的患者接受了使用 CT-立体定向技术的激光消融。这些患者的脑肿瘤在 CT 扫描上消失,患者最长随访时间 31 个月,5 例患者中有 3 例存活,无复发,2 例死于原发疾病。但是,有研究标明激光在单独使用时,热消融区边缘处的少数细胞能够存活下来并且复制,这就增加了复发的风险[22]。所以现在很多激光消融治疗是以复合方式出现,Wright 等[23]创造了对体积大且传统手术方法难以接近的脑肿瘤在 CT 引导下立体定向激光消融

之后再微创经鞘膜切除的新技术,10 名患者接受了治疗,肿瘤体积中位值为 38.0 cm^3(范围 10.6 ~ 77.7 cm^3),术后经强化 CT 证实肿瘤的切除范围中位值为 92%(范围为 84% ~ 100%),术后随访表明:平均无进展生存时间为 280 天,总生存时长中位值为 482 天。而 Fan 等[24]在体外小鼠模型中实现了生物发光成像和双光子显微镜(two-photon microscopy,TPM)引导激光消融治疗脑胶质瘤,具体方法为用生物荧光成像技术(bioluminescence imaging,BLI)指定手术烧灼路线和边界,术后用 TPM 对 GBM 细胞进行了成像,以显示体内激光消融区。实验结果证明在 BLI 的指导下,激光烧蚀的精度达到毫米以下水平,切除率达到 99% 以上。将组织病理学切片与 TPM 图像进行比较,图像高度重合。这一临床前研究使激光治疗脑肿瘤的精准度大大提高。以上学者的研究成果可以在很大程度上提升 ILTT 治疗后肿瘤激光热疗区边缘的细胞有效灭活问题。

3 高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound,HIFU)

HIFU 是目前唯一真正意义上的非侵入性脑部恶性肿瘤热消融方法。HIFU 的主要原理是利用超声波的透射性,将体外较低能量超声波聚焦于体内深部肿瘤病灶,通过聚焦区高能超声产生的瞬态高温效应和空化效应杀死肿瘤细胞[25]。因该方法具有良好的定向性、穿透性和可控性,及 HIFU 还能瞬时打开血脑屏障,增加靶向脑肿瘤药物通过,在肿瘤消融治疗中,具有良好的应用前景。

已报道的治疗肿瘤种类有肝癌、骨肿瘤、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌等[25],国内外多名学者的研究也表明磁共振引导下的脑肿瘤 HIFU 消融是可靠且安全的[25-26]。2014 年瑞士学者 Coluccia 等[27]采用磁共振引导的 HIFU 介导的热消融术治疗丘脑和下丘脑区域复发性胶质母细胞瘤,平均体积为 6.5 mL。术前对侧偏瘫从运动 3/5 级改善到术后 4/5 级,治疗后无任何不良反应。在术后 5 天,在 T1 加权图像上的超声肿瘤组织中发现非增强区域,这种效应持续了 21 天的随访期。近年来,HIFU 作为脑肿瘤的一种无创治疗模式也吸引了越来越多学者的注意,在 Jacquelyn 等[28]的研究中,前期动物实验优化之后,在机器人辅助的磁共振引导下对 6 头实验猪实施了 7 次磁共振引导下的间质 HIFU 消融术。术后两周,存活下来的 2 头猪除有穿透路径上的轻度灼伤之外,没有严重的神经损伤症状,术中及术后的影像学检查与组织学检查有相关性。这些临床及动物研究使得 HIFU 作为一种脑肿瘤传统手术的替代治疗方式稳步发展。但是,由于穿透路径上的颅骨及其它软组织会吸收超声束的能量并产生热效应,在 HIFU 治疗脑肿瘤的过程中,每隔几分钟的时间就需要进行降温,这导致了 HIFU 治疗时间长,及患者需要长时间保持同一治疗体位,这些原因造成一部分患者不耐受。HIFU 是通过多束较弱的超声源汇聚成为高能量的焦域,因超声束具有空化效应,当 HIFU 治疗脑肿瘤时,超声束穿过脑实质,可能导致多路径损伤及空化诱导的致命性颅内大出血。且在不移除颅骨的情况下,热消融时颅内压可能极度升高并引发脑疝。以上问题是 HIFU 技术治疗恶性脑肿瘤的局限所在。

4 磁性纳米粒子

目前,纳米医学使用纳米粒子和纳米复合材料结合热疗法,在提高肿瘤治疗的效果方面提供了巨大的前景和新的机遇。研究者们采用不同的制备方法得到了不同材质和结构的纳米材料,使纳米微粒的作用从单一走向复合,大大提高了光热性能、药物携带性能、靶向性等,从而能更好地应用于发热、成像、治疗等不同领域中[29-32]。其中磁性纳米粒子是一种广泛应用的纳米材料类型,其尺寸范围在 1 ~ 100 nm 之间。磁性纳米粒子对肿瘤的热消融是利用金属微粒在交变的磁场中振动发热,局部产生高温达到对组织细胞的杀伤作用的原理。在 Landeghem 等[33]的初步临床研究中,3 例患者因脑胶质瘤接受了多通道注入纳米铁粒子,然后在交变磁场中对脑肿瘤热消融,术后患者生存时长分别为 14 天、2.1 月及 7.9 月,患者的尸检报告没有显示有害的聚集物或反应(包括肉瘤肿瘤、无菌脓肿或异物巨细胞反应),这说明磁性纳米粒注入体内并不会引起身体的有害反应。Yi 等[34]的实验表明高温条件下,磁性纳米粒能够杀死脑肿瘤细胞并使肿瘤体积缩小:对 10 只脑肿瘤模型大鼠进行磁共振引导下注入磁性纳米粒子,然后在交变磁场中进行热消融,每一只大鼠均接受 3 个疗程的热疗,在整个过程中,只有 6 只大鼠存活了 3 周。治疗后的 6 只大鼠的活动性和食欲增强。核磁共振检查显示肿瘤体不同程度缩小,脑积水减轻,中线移位减少。在脑肿瘤之外的实验中,Jiang 等[35]以前列腺癌的小鼠模型实验证明,掺杂钆的氧化铁纳米粒子(the gadolinium-doped iron oxide nanoparticles,GdIONP)在磁场诱导热疗结

合放疗的基础上，还能破坏血管和改善氧合而增加肿瘤反应，在该实验中作者开发了具有超顺磁性和比报道的 Fe_3O_4 的比吸收率值高 4 倍的 GdIONP，治疗后的免疫组织化学染色显示联合热疗后肿瘤缺氧区减少，血管破裂，肿瘤广泛坏死。这些结果表明，GdIONP 介导的热疗可以通过其在高温消融（温度大于 45°C）和轻度温度热疗（温度在 39 ~ 42°C 之间）的双重功能介导的复氧来提高对肿瘤的疗效。这为脑肿瘤的纳米粒子热疗提示了新的方向。但是如何能将磁性纳米粒浓聚于靶点，仍然是这一方法的难点。将磁性纳米粒直接注入肿瘤靶区的局限之处在于：注入的制剂并不会平均分布于肿瘤而是集中在注入的区域。所以，要求在整个肿瘤区多点注入磁性液体，及缺乏对肿瘤靶向运输的非侵入性的方法，是目前这种治疗的主要限制。

5　总　结

综上几种主要的恶性脑肿瘤热消融方法，不仅可对脑肿瘤细胞有直接的杀伤作用，其消融过程中的细胞坏死产物还可诱发重要的免疫学应答，带来治疗效益，也可能由此产生新型癌症免疫治疗方法。磁共振与术中实时超声融合成像引导的脑肿瘤热消融因其微创性及精准性成为脑部肿瘤富有前景的治疗方式，而 MRI 实时测温的应用，更大程度地减轻了对肿瘤周围正常脑组织的影响。并且温度升高能暂时性地打开血脑屏障，还有若干潜在的有益于免疫治疗的作用。或许不远的将来，多模态融合成像引导的脑肿瘤热消融技术会转化为脑肿瘤临床的主要治疗方式之一。

作者声明：本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任；并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存，可接受核查。

学术不端：本文在初审、返修及出版前均通过中国知网（CNKI）科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议：经同行专家双盲外审，达到刊发要求。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权：本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

［参考文献］

［1］ 郑荣寿，孙可欣，张思维，等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析［J］. 中华肿瘤杂志，2019，41（1）：19-28.

［2］ Kim MS, Park SH, Park ES, et al. Quantitative analysis in peritumoral volumes of brain metastases treated with stereotactic radiotherapy［J］. J Neuroradiol, 2018, 45(5): 310-315.

［3］ Todorova PK, Fletcher-Sananikone E, Mukherjee B, et al. Radiation-induced DNA damage cooperates with heterozygosity of TP53 and PTEN to generate high-grade gliomas［J］. Cancer Res, 2019, 79(14): 3749-3761.

［4］ 中国放射性脑损伤多学科协作组，中国医师协会神经内科分会脑与脊髓损害专业委员会. 放射性脑损伤诊治中国专家共识［J］. 中华神经医学杂志，2019，18（6）：541-549.

［5］ Slovak R, Ludwig JM, Gettinger SN, et al. Immuno-thermal ablations - boosting the anticancer immune response［J］. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 15-78.

［6］ 丁炎，吴鹏西. MRI 无创测温技术在高强度聚焦超声治疗肿瘤中的应用［J］. 现代中西医结合杂志，2011，20（33）：4316-4318.

［7］ 樊华，邹建中，王芷龙，等. MRI 监控高强度聚焦超声辐照升温的有效性和准确性研究［J］. 临床超声医学杂志，2010，12（3）：148-151.

［8］ Nathan MD, Tempany CM, Fennessy FM, et al. Uterine leiomyomas: MR imaging-based thermometry and thermal dosimetry during focused ultrasound thermal ablation［J］. Radiology, 2006, 240(1): 263-272.

［9］ Serra C, Cucchetti A, Felicani C, et al. Assessment of radiofrequency ablation efficacy for hepatocellular carcinoma by histology and pretransplant radiology［J］. Liver Transplant, 2019, 25(1): 88-97.

［10］ Beyer T, van Rijswijk CSP, Villagrán JM, et al. European multicentre study on technical success and long-term clinical outcome of radiofrequency ablation for the treatment of spinal osteoid osteomas and osteoblastomas［J］. Neuroradiology, 2019, 61(8): 935-942.

［11］ Marshall HR, Shakeri S, Hosseiny M, et al. Long-Term survival after percutaneous radiofrequency ablation of pathologically proven renal cell carcinoma in 100 patients［J］. J Vasc Interv Radiol, 2020, 31(1): 15-24.

［12］ Das SK, Huang Y, Li B, et al. Comparing cryoablation and microwave ablation for the treatment of patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer［J］. Oncol Lett, 2020, 19(1): 1031-1041.

［13］ Wu MH, Xiao LF, Yan FF, et al. Use of percutaneous microwave ablation for the treatment of bone tumors: A retrospective study of clinical outcomes in 47 patients［J］. Cancer Imaging, 2019, 19(1): 87.

［14］ Lin ZY, Chen J, Yan Y, et al. Microwave ablation of hepatic malignant tumors using 1.5T MRI guidance and monitoring: Feasibility and preliminary clinical experience［J］. Int J Hyperthermia, 2019, 36(1): 1216-1222.

［15］ Salcman M, Samaras GM. Interstitial microwave hyperthermia for brain tumors. Results of a phase-1 clinical trial［J］. J Neurooncol, 1983, 1(3): 225-236.

［16］ Ryan TP, Trembly BS, Roberts DW, et al. Brain hyperthermia: I. interstitial microwave antenna array techniques—the Dartmouth

experience[J]. Int J Radiat Oncol, 1994, 29(5): 1065-1078.

[17] Miao Y, Ni YC, Yu J, et al. Evaluation of radiofrequency ablation as an alternative for the treatment of brain tumor in rabbits [J]. J Neurooncol, 2002, 56(2): 119-126.

[18] 王立淑,何文,程令刚,等. 超声引导下扩大微波消融活体犬脑组织安全性和可行性的实验研究[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2012, 9(1): 77-81.

[19] Ramírez A, Rodríguez P, Gutiérrez SE, et al. Preliminary experience in the management of brain and skull-base tumors with microwave ablation; feasibility guided by ultrasound, report from 23 cases[J]. Surg Neurol Int, 2019, 10: 17.

[20] Bown SG. Phototherapy in tumors[J]. World J Surg, 1983, 7(6): 700-709.

[21] Sugiyama K, Sakai T, Fujishima I, et al. Stereotactic interstitial laser-hyperthermia using Nd-YAG laser[J]. Stereot Funct Neuros, 1990, 54-55: 501-505.

[22] Paul Christian S, Volker A, Christoph B, et al. Effects of laser-induced thermotherapy (LITT) on proliferation and apoptosis of glioma cells in rat brain transplantation tumors[J]. Lasers Surg Med, 2002, 30(3): 227-232.

[23] Wright J, Chugh J, Wright CH, et al. Laser interstitial thermal therapy followed by minimal-access transsulcal resection for the treatment of large and difficult to access brain tumors[J]. Neurosurg Focus, 2016, 41(4): E14.

[24] Fan Y, Sun Y, Chang W, et al. Bioluminescence imaging and two-photon microscopy guided laser ablation of GBM decreases tumor burden[J]. Theranostics, 2018, 8(15): 4072-4085.

[25] Hsiao YH, Kuo SJ, Tsai HD, et al. Clinical application of high-intensity focused ultrasound in cancer therapy[J]. J Cancer, 2016, 7(3): 225-231.

[26] Macdonell J, Patel N, Rubino S, et al. Magnetic resonance-guided interstitial high-intensity focused ultrasound for brain tumor ablation[J]. Neurosurg Focus, 2018, 44(2): E11.

[27] Coluccia D, Fandino J, Schwyzer L, et al. First noninvasive thermal ablation of a brain tumor with MR-guided focused ultrasound [J]. J Ther Ultrasound, 2014, 2(1): 17-24.

[28] Jacquelyn MD, Niravkumar P, Gregory F, et al. Robotic assisted MRI-guided interventional interstitial MR-guided focused ultrasound ablation in a swine model[J]. Neurosurgery, 2019, 5(5): 1138-1148.

[29] Liu QM, Song LW, Chen S, et al. A superparamagnetic polymersome with extremely high T2 relaxivity for MRI and cancer-targeted drug delivery[J]. Biomaterials, 2017, 114: 23-33.

[30] Huang KW, Chieh JJ, Yeh CK, et al. Ultrasound-induced magnetic imaging of tumors targeted by biofunctional magnetic nanoparticles[J]. ACS Nano, 2017, 11(3): 3030-3037.

[31] Sato I, Umemura M, Mitsudo K, et al. Simultaneous hyperthermia-chemotherapy with controlled drug delivery using single-drug nanoparticles[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24629.

[32] 王浩,张世文. 金纳米棒光热治疗肿瘤的生物安全性评估[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(10): 935-939.

[33] Landeghem FKHV, Maier-Hauff K, Jordan A, et al. Post-mortem studies in glioblastoma patients treated with thermotherapy using magnetic nanoparticles[J]. Biomaterials, 2009, 30(1): 52-57.

[34] Yi GQ, Gu B, Chen LK. The safety and efficacy of magnetic nano-iron hyperthermia therapy on rat brain glioma[J]. Tumor Biol, 2014, 35(3): 2445-2449.

[35] Jiang PS, Tsai HY, Drake P, et al. Gadolinium-doped iron oxide nanoparticles induced magnetic field hyperthermia combined with radiotherapy increases tumour response by vascular disruption and improved oxygenation[J]. Int J Hyperthermia, 2017, 33(7): 770-778.

● 综述 ●

CRISPR-Cas9 基因编辑技术用于肿瘤细胞模型的研究进展*

陈燕,刘芷兮 综述,肖洪涛 审校△

610041 成都,四川省肿瘤医院 · 研究所,四川省癌症防治中心,电子科技大学医学院 临床药学部(陈燕、刘芷兮、肖洪涛);610072 成都,个体化药物治疗四川省重点实验室(肖洪涛)

[摘要] 成簇的规律间隔的短回文重复序列/相关核酸酶 9(CRISPR-Cas9)是存在于细菌和古生细菌中的一种抵御外源基因入侵的适应性免疫反应系统。与传统的锌指核酸酶和转录激活样因子效应物核酸酶基因编辑技术相比,CRISPR-Cas9 具有操作简便、高效且脱靶效率低的优点。近年来,该项技术已在构建基因编辑肿瘤细胞模型、肿瘤治疗及治疗机制研究中得到广泛关注。本文就其在肿瘤细胞模型建立、肿瘤治疗及机制方面的研究应用进行综述,旨在为 CRISPR/Cas9 的临床前研究提供一定的理论依据与参考,为基因治疗提供基础。

[关键词] 成簇的规律间隔的短回文重复序列;肿瘤治疗;基因编辑细胞

[中图分类号] R73 - 35 + 4　[文献标志码] A　doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.015

引文格式:Chen Y, Liu ZX, Xiao HT. Advances in the application of CRISPR-Cas9 gene editing technology in tumor cell model [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(6):542 - 548.[陈燕,刘芷兮,肖洪涛. CRISPR-Cas9 基因编辑技术用于肿瘤细胞模型的研究进展[J].肿瘤预防与治疗,2020,33(6):542 - 548.]

Advances in the Application of CRISPR-Cas9 Gene Editing Technology in Tumor Cell Model

Chen Yan, Liu Zhixi, Xiao Hongtao

Department of Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, *Sichuan, China* (*Chen Yan, Liu Zhixi, Xiao Hongtao*); *Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu* 610072, *Sichuan, China* (*Xiao Hongtao*)

Corresponding author: Xiao Hongtao, E-mail: xht927@163.com

This study was supported by Science and Technology Program of Sichuan Province (NO. 2020JDTD0029, 2020YFS0412), Cadre Health Care Research Project of Sichuan (NO. 2019-801) and Zambon Pharmaceutical Scientific Research Foundation of Chengdu Pharmaceutical Association (NO. 201905).

[**Abstract**] CRISPR-Cas9 is an adaptive immune system of bacteria and archaea that resists the invasion of foreign genes. Compared with the traditional zincfinger nucleases and transcription activator-like effector nuclease gene editing technologies, CRISPR-Cas9 has the advantages of simple operation, high efficiency and low off-target efficiency. In recent years, this technique has been widely used in the construction of gene editing tumor cells. In this paper, the application of CRISPR-Cas9 in the construction of gene-editing tumor cells were reviewed, aiming to provide theoretical basis for the preclinical study of CRISPR-Cas9.

[**Key words**] CRISPR; Cancer therapy; Genome-editing cells

[收稿日期] 2019-04-23　[修回日期] 2019-10-31

[基金项目] *四川省科技厅项目(编号:20CXTD0043,2020JDTD0029);四川省卫健委干部保健科研课题(编号:2019-018);成都市药学会 - 赞邦药学科研基金资助课题(编号:2019-05)

[通讯作者] △肖洪涛,E-mail:xht927@163.com

成簇的规律间隔的短回文重复序列(Clustered regularly interspaced short palindromic repeat, CRISPR)由一系列短的高度保守的正向重复序列与

长度相似的间隔序列排列组成。相关核酸酶 9（Cas9）基因编码的蛋白质不仅具有与核酸结合的功能，还具有与核酸酶、聚合酶、解旋酶等酶结合的活性。基于 CRISPR-Cas9 系统的作用原理，研究人员通过体外人工合成引导 RNA（guide RNA，gRNA）成功实现对特定基因片段的精确靶向与剪切，由此开创了一种由 gRNA 的指导、Cas9 定位于特定的基因序列上对 DNA 双链进行切割的新型基因编辑技术。该项技术与传统的锌指核酸酶（zincfinger nucleases，ZFNs）和转录激活样因子效应物核酸酶（transcription activator-like effector nudeases，TALEN）基因编辑技术相比，具有编辑效率更高、操作步骤更简单、价格更适宜以及编辑范围更为广泛等优势。

肿瘤的发生与发展是一个由多基因参与的、不同信号通路相互调控与作用的复杂过程。同一基因在不同肿瘤、不同阶段、不同患者中时常发挥着截然不同的生物信息学作用。过去肿瘤的基因组学研究多局限于全基因组关联分析等观察层面上，近年来随着 CRIPSR-Cas9 基因编辑技术的深入研究，使得肿瘤治疗从基因治疗层面上取得了较多的应用成果。本文就 CRISPR-Cas9 基因编辑技术在构建肿瘤细胞模型研究与应用中的新进展进行综述，旨在为肿瘤临床前研究提供新的思路和策略。

1 CRISPR-Cas 9 基因编辑技术

1.1 技术简介

CRISPR-Cas 系统在自然界中分为 3 种类型[1]，在基因编辑技术中最常使用的是Ⅱ型 CRISPR-Cas9 系统。该系统包含 3 个核心元件，CRISPR RNA（cr RNA）、Cas9 蛋白、反式激活 RNA（trans-activating RNA，tracr RNA）。cr RNA 和 tracr RNA 部分互补配对形成一股双链 RNA，再由发挥引导作用的 Cas9 靶向切割目标 DNA，因此该双链 RNA 通常又称为导向 RNA（gRNA）[1]。Jinek 等[2]将 CRISPR-Cas9 系统中的双链 gRNA 创造性的改造为单链 gRNA（single guide，sgRNA），极大方便了该技术的应用与拓展，使得该项技术具有同时编辑多个靶点基因的功能。其具体作用原理介绍如下[3]：sgRNA 可与靶向序列互补配对形成杂交双链，Cas9 识别同时切割靶点的 DNA 双链，形成特异性 DNA 双链断裂。发生断裂的 DNA 双链主要有 2 种修复方式[4]：一种是非同源末端连接（non-homologous end joining，NHEJ），修复不需要同源模板链，利用 NHEJ 修复中碱基的插入或删除可实现基因突变和基因敲除；另一种是同源直接修复，该种修复需同源模板链，可通过基因编辑提供外源性模板以实现基因突变、基因标记以及目的基因插入等。CRISPR-Cas9 系统识别靶位点的关键在于 sgRNA 中与 DNA 互补配对的约 20 个碱基的引导序列。因此针对不同靶向位点，仅需设计相应的引导序列。与 ZFN 和 TALEN 等传统的基因编辑技术相比[5]，该技术具有操作简单、快速且成本低的优点。不仅如此，通过同时设计多个 sgRNA，可靶向编辑全基因组序列多个位点，极大的提高了基因编辑效率。目前 CRISPR-Cas9 技术用于肿瘤细胞模型及动物模型构建，多采用 sgRNA 手段。

1.2 CRISPR-Cas 基因编辑过程

CRISPR-Cas 系统对于外源 DNA 的作用机制分为三个过程[6]（图 1）：1）组织编码，即组织编码 Cas 蛋白的基因和 CRISPR 序列，包括重复序列和间隔序列；2）转录与表达，即将新的间隔序列插入 CRISPR 序列中，并由 crRNA 序列进行转录，Cas9 蛋白与加工成熟的 crRNA 进行组装并表达；3）靶向剪切，通过 Cas9 破坏和裂解目标 DNA 或 RNA。具体而言，当外源 DNA 入侵宿主细胞，Cas 蛋白识别并将外源 DNA 整合于宿主的 CRISPR 序列中，生成新的间隔序列，由此形成对外源 DNA 的第一次“记忆”（图 1A）。当该外源 DNA 再次入侵时，该外源 DNA 片段的 CRISPR 基因转录成前 crRNA（pre-crRNA），pre-crRNA 经转录 RNA、Cas 蛋白及 RNA 合成酶Ⅲ的加工、剪切，转变为成熟的短链 crRNA（图 1B）。该成熟的 crRNA 与 tracr RNA 结合形成新的双链 RNA，即 gRNA。gRNA 引导复合体识别外源 DNA 中的前间隔序列临近基序（protospacer adjacent motif，PAM）。PAM 通常由 NGG 三个碱基构成（N 为任意碱基），并由 Cas9 在 PAM 上游 3 个碱基处进行靶向切割，造成 DNA 或 RNA 的双链断裂（图 1C）。由此，将设计合成的序列通过碱基互补配对的方式，插入到原有的 DNA 或 RNA 中，形成新的 DNR 或 RNA。已有研究表明，tracrRNA 和 crRNA 已被简化成一段大小约 100 个核苷酸的 sgRNA。该 sgRNA 包含位于 5 端 20 个核苷酸的 DNA 互补区、crRNA 以及位于 3 端的 70～80 个核苷酸的 tracrRNA，且该 sgRNA 保留了 DNA 切割序列的特异性。

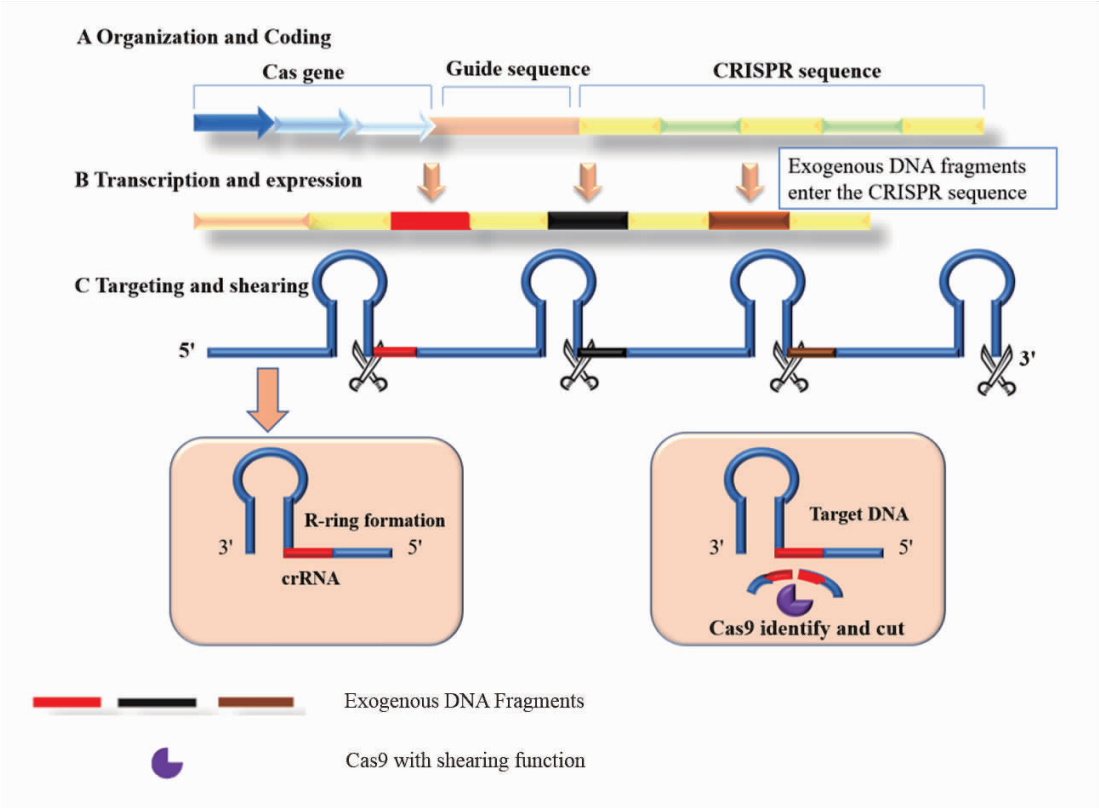

图 1　CRISPR-Cas9 作用机制图

Figure 1. Mechanism of CRISPR-Cas9

2　CRISPR-Cas9 技术在基因编辑肿瘤细胞模型上的应用

CRISPR-Cas9 技术在编辑肿瘤细胞模型上，根据不同研究目的，对肿瘤细胞所采取的编辑策略有所不同，目前肿瘤细胞编辑主要有以下 3 种方式[6]：基因敲除、诱导突变和基因插入。通过编辑，可以建立新的肿瘤细胞模型、检验体外治疗效果、探讨药物作用机制、阐明发病机制。本文将按照 2018 年度全球肿瘤数据中临床肿瘤疾病危害程度及 CRISPR 技术应用于相应肿瘤疾病的报道依次举例阐明[7]。

2.1　基因编辑肺癌细胞模型

肺癌是我国常见的、发病率和致死率均居首位的恶性肿瘤[7]。miR-362 是为于人基因组 Xp11.23 位点且在乳腺癌、胃癌、神经母细胞瘤等肿瘤发挥着重要的促癌因子[8]。罗丹等[9]为探讨 miR-362 在非小细胞肺癌发生、增殖、转移中的作用机制，以 pre-miR-362 作为模板设计建立 CRISPR-Cas9 系统，DNA 测序结果表明 CRISPR-Cas9 系统作用后，在 pre-miR-362 第 53 位和第 54 位核苷酸间插入了长为 161bp 的碱基。插入的碱基对可能对 pre-miRNA 的二级结构产生影响，进而影响 miR-362 成熟的生物加工过程，最终结果导致 miR-362 表达的显著下调。研究以脂质体为质粒递送载体，将含目标基因的 PX330-MIR362-sgRNA7 质粒和 DONOR-362 质粒共转染至 95-D 细胞，通过细胞侵袭实验初步证明 miR-362 基因可促进非小细胞肺癌的迁移和侵袭。该研究利用 CRISPR-Cas9 技术验证 miR-362 基因在肺癌细胞模型上的作用机制，为肺癌的治疗提供一个新的治疗靶点。

2.2　基因编辑乳腺癌细胞模型

乳腺癌是发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤。BECN1 基因被报道是乳腺癌治疗中单倍体不足模型的癌基因[10-11]。Wu 等[12]选择 BECN1 TSS 下游的 3 个 G(N19)NGG 序列(B432，GTCCAACAA-CAGCACCATGCAGG；B497，GGACACGAGTTTCAA GATCCTGG；B525，GTCACCATCCAGGAACTCACAG G)作为潜在靶位点，以 CRISPR-Cas9 同源重组途径将 *BECN1* 基因外显子 2 在三阴性乳腺癌细胞株(MDA-MB-231)进行敲除。同时构建 B432、B497 和 B525 sgRNA 慢病毒质粒，分别以引物对为模板，分别进行 PCR 扩增。以 CRISPR-Cas9 从人源上皮乳腺癌细胞株 BT-474、人源胚胎肾细胞 239T 和 293A 3 株细胞株筛选出 *BECN1* 基因敲除稳定表达型细胞株。通过体外细胞药效学考察敲除 *BECN1* 基因

的 MDA-MB-231 细胞在体外细胞增殖、菌落形成能力上与野生型细胞相比显著降低($P < 0.05$),且其作用机理为通过部分影响上皮间充质转化信号通路,从而降低 MDA-MB-231 细胞增殖与侵袭功能。在 *BECN1* 基因敲除 BT-474、239T、293A 稳定表达细胞株中发现,敲除细胞株在 G_0/G_1 期积累较多,而在细胞周期 S 期和 G_2/M 期细胞比例降低。研究者 Wu 的结果与 Li 报道[13]的在宫颈癌 Hela 细胞株上敲除 *BECN1* 的结果相反;Li 等研究结果表明 *BECN1* 敲除后,大部分 Hela 细胞积累在细胞周期 G_1/S 期。因 *BECN1* 是染色体的聚集和外着丝点的聚集是必不可少的关键因素,其缺失通常将导致细胞分裂异常和基因组不稳定。因此,在不同细胞株上进行 *BECN1* 基因的敲除,将对细胞周期产生不同的影响。以上研究提示,CRISPR-Cas9 技术靶向敲除高危性乳腺癌相关癌基因,可为乳腺癌发病机理及治疗方案提供技术支持。

2.3 基因编辑肝癌细胞模型

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是目前世界范围内第三大癌症相关死亡原因[13]。由于大多数 HCC 被诊断出来已是晚期,因此包括手术在内的传统治疗策略在控制或延长 HCC 生存期方面通常无效[14]。目前,基因治疗和免疫治疗[15]成为 HCC 治疗的前沿并取得了一定的进展。Liu 等[16]利用 CRISPR-Cas9 基因组编辑技术在人肝癌 SMMC-7721 细胞上进行低氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1α)外显子 1 的敲除,结果显示,*HIF-1α* 基因敲除的 SMMC-7721 细胞其侵袭性和迁移性显著降低,且以 $CoCl_2$ 模拟缺氧条件下可增加诱导细胞凋亡率。以上发现证实 CRISPR-Cas9 介导的 *HIF-1α* 基因敲除可能是一种有效的治疗肝癌的手段。

2.4 基因编辑宫颈癌细胞模型

最新研究表明,全球每年报告的新发宫颈癌病例超过 5 000 万例,且宫颈癌的发病率有年轻化趋势[17]。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是宫颈癌高危致病因素, HPV16 型 HPV 能将其自身的 DNA 传递到宿主细胞染色体中,这使得该型 HPV 病毒在宫颈癌患者中更难以清除[18]。在 HPV 基因中,*E6* 和 *E7* 基因可以整合到宿主细胞染色体中,因此具有非常重要的研究意义[19]。Cheng 等[20]通过 CRISPR-Cas9 系统定位 HPV16 型 *E6* 基因中 T1 位点,在其启动子上设计替换以实现敲除 *E6* 基因,以考察 *E6* 基因在宫颈癌 SiHa 细胞中的作用。同时构建 HPV16 型假病毒质粒、Cas9 质粒、E6-gRNA 质粒并将其分别转入 293TF 细胞,确定表达后,将 HPV16-E6gRNA-RFP(含红色荧光的携带 HPV16 假病毒- E6gRNA 质粒)、Cas9-EGFP(含绿色荧光的-Cas9 质粒)及 p16sheLL(HPV16 L1/L2 结构蛋白表达质粒)以慢病毒为载体分别转入 SiHa 细胞,结果显示,HPV16-E6gRNA-RFP 的 mRNA 和蛋白表达水平均下调,提示 HPV16 假病毒确实具有递送 CRISPR-Cas9 质粒以及 CRISPR-Cas9 系统可准确定位敲除 *E6* 基因的作用。该研究后期,将野生型 SiHa 细胞接种于裸鼠皮下,并以 HPV16 假病毒为载体将 Cas9 + E6-gRNA 质粒、Cas9 质粒、E6-gRNA 质粒注入小鼠体内,结果表明以 HPV 伪型病毒介导的 CRISPR-Cas9 系统在抑制人乳头状瘤病毒 *E6* 基因和治疗子宫颈癌的具有显著作用。

2.5 基因编辑胰腺癌细胞模型

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinomas, PDAC)是一种恶性程度较高的肿瘤[21],统计数据表明,到 2030 年它将成为癌症相关死亡的第二大原因[22]。基因突变和黏液型 O-糖基化(O-glycosylation)模式的异常变化是 PDAC 诊断与治疗的重要指征之一,而糖蛋白 N-乙酰半乳糖胺 3-半乳糖基转移酶 1 (glycoprotein-N-acetylgalactosamine 3-beta-galactosyltransferase 1, C1GALT1)抑癌基因失活将导致 O-glycosylation 的过表达[23]。因此为考察 O-glycosylation 与 PDAC 的发展和进展的内在机制,Chugh 等[24]通过 CRISPR-Cas9 靶向 C1GALT1 抑癌基因启动子,对启动子进行敲除,以构建 C1GALT1 敲除型胰腺导管腺癌细胞株(T3M4 和 CD18/HPAF)。通过体外细胞试验证实,C1GALT1 敲除将导致 PDAC 的发生和转移的基因表达量增加。由此,以 CRISPR-Cas9 构建癌基因敲除型 PDAC 细胞,并结合基因编辑小鼠融合试验可为 PDAC 的治疗提供一个全新的治疗思路。

2.6 基因编辑甲状腺癌细胞模型

甲状腺再分化癌(anaplastic carcinoma of the thyroid, ATC),又称未分化甲状腺癌,是所有甲状腺肿瘤中最不常见但最具侵袭性和致死性的甲状腺恶性肿瘤[25]。研究表明,对放射性碘有耐药性的 ATC 患者目前没有有效的治疗方案[26]。Huang 等[27]从肿瘤细胞库[Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE-https://cancergenome.nih.gov/)]中筛选出 1 036 例肿瘤患者,并从癌症基因组图谱[Cancer Genome Atlas (TCGA-https://cancergenome.nih.gov/)]中收

集 8 215 个肿瘤基因，经筛选比较发现，表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）在甲状腺癌中的表达量明显高于其他类型的癌症。课题组利用 CRISPR-Cas9 靶向 EGFR 外显子 9，将携带有编码 EGFR 的 sgRNA 慢病毒转染进甲状腺癌 SW579 细胞株中。通过基因插入的方式，编辑成具有高表达 EGFR 能力的 SW579 细胞株。以美国食品药品监督管理局批准的用于靶向 EGFR 的阿法替尼作为阳性药物，考察其对 EGFR 阳性的 SW579 细胞生长情况的影响，结果表明 EGFR 阳性的 SW579 对阿法替尼的治疗更加灵敏。且该研究证实使用 CRISPR-Cas9 系统编辑的 EGFR sgRNA 无脱靶效应。该研究以 CRISPR-Cas9 基因组编辑术，将 EGFR 基因插入 ATC 细胞株，提高靶向 EGFR 小分子靶向药物治疗敏感性，并阐释药物作用机制。

2.7　基因编辑髓系肿瘤细胞模型

髓系恶性肿瘤包括骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndrome，MDS）、急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）、骨髓纤维化和慢性髓单胞白血病[28]。*ASXL1* 癌基因参与细胞的表观遗传和调控[29]，且该基因的突变在 MDS、AML、骨髓纤维化和慢性髓单胞白血病中较为常见[30]。鉴于此，Wu 等[31]利用 CRISPR-Cas9 基因组编辑技术，靶向癌基因 *ASXL1* 外显子 5-10，构建 *ASXL1* 基因突变型 U937 细胞系。通过与野生型 U937 细胞相比，*ASXL1* 突变型细胞在细胞生长和细胞周期中并无明显差异，但在单核细胞/巨噬细胞分化中表现出明显缺陷，其分化缺陷机制与细胞色素 b-245β 链和 c 型凝集素域家族 5 成员 A 的改变有关。以上研究提示以 CRISPR-Cas9 构建的突变型白血病细胞，可为阐明诱导白血病发生的潜在分子机制研究提供一定的支持。

2.8　基因编辑恶性胸膜间皮瘤（malignant pleural mesothelioma，MPM）细胞模型

MPM 是一种起源于胸膜间皮细胞的侵袭性肿瘤，其发生于与石棉接触有关[32]。由于缺乏早期诊断方法和药物治疗，目前临床上罹患 MPM 的患者急需找到一种有效的治疗手段[33]。*NF2* 是一种抑癌基因，其在 MPM 中被证实突变发生率较高[34]。Wahiduzzaman 课题组[35]利用 CRISPR-Cas9 系统，构建了敲除 NF2 外显子 8 的人内皮细胞 MeT-5A 细胞模型。在 NF2 敲除细胞系中，细胞生长、克隆、迁移活性与野生型（NF2-WT）细胞株相比，其侵袭活性明显降低。且在 NF2-敲除细胞系中成纤维细胞生长上调因子受体 2（fibroblast growth factor receptor2，FGFR2）随 JNK、c-Jun 和视网膜母细胞瘤中磷酸化水平增加而增加；而以上水平的增加可随外源性增加 NF2 表达而降低。由此提示 NF2 基因缺失可能通过介导 FGFR2 表达缺失，从而在人胸膜内皮中肿瘤的发生中发挥作用。以上研究表明，通过 CRISPR-Cas9 系统设计靶向 FGFR2 的 sgRNA 可作为治疗 *NF2* 抑癌基因缺失型 MPM 的一个候选治疗方案。

2.9　基因编辑骨肉瘤细胞模型

骨肉瘤是最常见的原发性骨恶性肿瘤，其在青春期的发病率较高[36]。骨肉瘤的标准治疗方案包括手术切除原发性病灶及肺损害联合多药化疗方案，其中多药化疗耐药率较高[37]。分化簇 44（cluster of differentiation 44，CD44）癌基因是透明质酸（hyaluronic acid，HA）的受体，通过与 HA 结合参与骨肉瘤的进展、转移[38]。Zheng 等[39]通过收集 56 例骨肉瘤患者的 96 份骨肉瘤组织，对其进行 CD44 表达的检测，以评价骨肉瘤组织的 CD44 平均表达水平。以 CRISPR-Cas9 系统特异性敲除骨肉瘤耐药细胞系（KHOSR2 和 U-2OSR2）中的 CD44 外显子 1。通过与非敲除型耐药株相比，敲除 CD44 基因后，耐药株的迁移和侵袭活性受到了显著抑制，且敲除该基因可提高化疗药物治疗敏感性。该发现证实 CRISPR-Cas9 系统敲除 CD44 基因的策略，可为改善骨肉瘤耐药提供一种新的治疗策略。

利用 CRISPR-Cas9 技术在前列腺癌[40]、鼻咽癌[41]、结直肠癌[42]、肾癌[43]等肿瘤中构建基因编辑细胞均有所报道。本文将 CRISPR-Cas9 在不同肿瘤细胞模型中的研究归纳见表 1。

表 1　CRISPR-Cas9 在不同肿瘤细胞模型中的研究与应用

Table 1. Research and Application of CRISPR-Cas9 in Different Tumor Cell Models

Tumor cell model	Application and research of CRISPR in tumor cells
Lung cancer cell model	Inserting a base between the 53th and 54th nucleotides of miR-362 down-regulates miR-362 expression. Invasion experiments preliminarily prove that *miR-362* gene can promote the migration and invasion of non-small cell lung cancer.
Breast cancer cell model	CRISPR-Cas9 targeted knockout of *BECN1* gene of MDA-MB-231 high-risk breast cancer cells. MDA-MB-231 cells have significantly lower cell proliferation and colony forming ability in vitro than wild-type cells.

（Table 1 continues on next page）

(Continued from previous page)

Tumor cell model	Application and research of CRISPR in tumor cells
Liver cancer cell model	CRISPR-Cas9 technology knocks out exon 1 of hypoxia inducible factor -1α on human liver cancer SMMC-7721 cells. the knocked-out SMMC-7721 cells have significantly reduced invasiveness and mobility, and CoCl 2 can increase the rate of induced cell apoptosis under simulated hypoxia conditions.
Cervical cancer cell model	The T1 site in HPV16 *E6* gene was located by CRISPR-Cas9 system, and the replacement was designed on its promoter to knock out *E6* gene. The results show that CRISPR-Cas9 system mediated by HPV pseudotype virus has significant effect on inhibiting human papillomavirus *E6* gene and treating cervical cancer.
Pancreatic cancer cell model	The promoter of C1GALT1 tumor suppressor gene was targeted by CRISPR-Cas9 and knocked out to construct C1GALT1 knocked-out pancreatic ductal adenocarcinoma cell lines (T3M4 and CD18/HPAF). In vitro cell tests confirmed that C1GALT1 knockout will lead to increased gene expression of PDAC generation and transfer.
Thyroid cancer cell model	By using CRISPR-Cas9 genome editing, *EGFR* gene is inserted into ATC cell line to improve the sensitivity of targeted EGFR small molecule targeted drug therapy and explain the mechanism of drug action.
Myeloid tumor cell model	By using CRISPR-Cas9 genome editing technology, the *ASXL1* gene mutant U937 cell line was constructed by targeting exon 5-10 of *ASXL1* oncogene. Compared with wild-type U937 cells, it shows obvious defects in monocyte/macrophage differentiation. The mechanism of differentiation defects is related to the changes of cytochrome b-245β chain and C-type lectin domain family 5 member A.
Malignant Pleural Mesothelioma Cell Model	By using CRISPR-Cas9 system, a MeT-5A cell model of human endothelial cells with *NF2* exon 8 knocked out was constructed. In NF2 knockout cell lines, their invasive activity is significantly lower than that of wild-type cell lines. In NF2- knockout cell lines, fibroblast growth up-regulating factor receptor 2 increases with increasing phosphorylation levels in JNK, c-Jun and retinoblastoma. However, the increase of the above level can be decreased with the exogenous increase of NF2 expression.
Osteosarcoma cell model	Exon 1 of *CD44* in osteosarcoma drug-resistant cell lines (KHOSR2 and U-2OSR2) was specifically knocked out by CRISPR-Cas9 system. Compared with non-knock-out drug-resistant strains, after knocking out *CD44* gene, the migration and invasion activity of drug-resistant strains are significantly inhibited, and knocking out the gene can improve the therapeutic sensitivity of chemotherapy drugs.

3 展 望

CRISPR-Cas9 是细菌的适应性防御系统,通过 RNA 介导,可实现特异性地切割外源遗传物质的功能。目前,CRISPR-Cas9 技术除在构建基因模型细胞模型上取得了一定的成绩,在肿瘤免疫临床治疗及改善肿瘤药物耐药等相关研究方面亦获得了一定认可。但 CRISPR-Cas9 技术仍存在脱靶现象。由于 Cas9 蛋白能接受的 sgRNA 与基因组 DNA 的不完全匹配,导致细胞中的 Cas9 蛋白浓度越高,脱靶现象越严重。目前已有许多学者致力于该项技术的改进。随着 CRISPR-Cas9 基因编辑技术的完善,其可为研究基因功能的缺失、突变等与肿瘤表型的相关性、肿瘤基因致癌机理及肿瘤抑癌基因的研究、肿瘤的基因治疗等提供新的方向与策略。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] Sánchez-Rivera FJ. Applications of the CRISPR-Cas9 system in cancer biology. Nat Rev Cancer, 2015,15:387-395.

[2] Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity[J]. Science, 2012, 337(6096):816-821.

[3] 姜舒畅,施明,彭晖. CRISPR/Cas9 基因编辑技术在肿瘤耐药研究中的应用进展[J]. 国际药学研究杂志,2017,44(04):299-305.

[4] Janssen JM, Chen X, Liu J. The chromatin structure of CRISPR-Cas9 target DNA controls the balance between mutagenic and homology-directed gene-editing events[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 16:141-154.

[5] Shah SZ, Rehman A, Nasir H, et al. Advances in research on genome editing Crispr-Cas9 technology[J]. JAMC, 2019,31(1):108-122.

[6] Lee J, Jung MH, Jeong E. Using sniper-Cas9 to minimize off-target effects of CRISPR-Cas9 without the loss of on-target activity via directed evolution[J]. J Visualized Experiments, 2019,(144):e59202.

[7] 龚娇芳,胡娟,鲁兵,等. miR-199a-3p 通过调控 CBX7 对肺癌细胞 A549 侵袭与迁移的影响[J]. 肿瘤预防与治疗,2019,32(09):764-772.

[8] Zheng X, Jia W, Ayub Abdulle, et al. Targeting CD44 by CRISPR-Cas9 in multidrug resistant osteosarcoma cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(4):1879-1893.

[9] 罗丹, 王莉娟, 孙秀璇, 等. 应用 CRISPR/Cas9 技术构建

miR-362 敲除的 95-D 肺癌细胞株[J]. 中国生物工程杂志, 2017,37(11):94-100.

[10] Rezuchova I, Hudecova S, Soltysova A, et al. Type 3 inositol 1, 4,5-trisphosphate receptor has antiapoptotic and proliferative role in cancer cells[J]. Cell Death Disease, 2019,10(3):186.

[11] Liang XH, Jackson S, Seaman M, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1[J]. Nature, 1999, 402 :672-676.

[12] Wu CL, Zhang SM, Lin L, et al. BECN1-knockout impairs tumor growth, migration and invasion by suppressing the cell cycle and partially suppressing the epithelial-mesenchymal transition of human triple-negative breast cancer cells[J]. Int J Oncol, 2018,53(3):1301-1312.

[13] Li Z, Ji X, Wang D, Liu J, et al. Autophagic flux is highly active in early mitosis and differentially regulated throughout the cell cycle[J]. Oncotarget,2016, 7 :39705-39718.

[14] Frémont S, Gérard A, Galloux M, et al. Beclin-1 is required for chromosome congression and proper outer kinetochore assembly [J]. EMBO Rep, 2013,14 :364-372.

[15] Jabbour, E, Kantarjian, H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring[J]. Am J Hematol, 2016, 91(2):252-265.

[16] Liu Q, Fan D, Adah D, et al. CRISPR/Cas9mediated hypoxia inducible factor1α knockout enhances the antitumor effect of transarterial embolization in hepatocellular carcinoma [J]. Oncology Rep, 2018, 40(5):2547-2557

[17] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. Cancer J Clin,2016, 66(1):7-30.

[18] Hartke J, Johnson M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Semin Diagn Pathol, 2017,34(2):153-159.

[19] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015,65(2):87-108.

[20] Cheng YX, Chen GT, Yang X, et al. Effects of HPV pseudotype virus in cutting E6 gene selectively in SiHa cells[J]. Current Medical Sci,2018, 38(2):212-221.

[21] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States[J]. Cancer Res, 2014, 74(11):2913-2921.

[22] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017,67(1):7-30.

[23] Bergstrom K, Liu X, Zhao Y, et al. Defective intestinal mucin-type O-glycosylation causes spontaneous colitis-associated cancer in mice [J]. Gastroenterology, 2016, 151(1):152-164. e11.

[24] Chugh S, Barkeer S, Rachagani S, et al. Disruption of C1galt1 gene promotes development and metastasis of pancreatic adenocarcinomas in mice[J]. Gastroenterology, 2018, 155(5):1608-1624.

[25] Spartalis E, Athanasiadis DI, Chrysikos D, et al. Histone deacetylase inhibitors and anaplastic thyroid carcinoma[J]. Anticancer Research, 2019,39(3):1119-1127.

[26] Molinaro E, Romei C, Biagini A, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies [J]. Nat Rev Endocrinol, 2017,13(11):644-660.

[27] Huang LC, Tam KW, Liu WN, et al. CRISPR/Cas9 genome editing of epidermal growth factor receptor sufficiently abolished oncogenicity in anaplastic thyroid cancer [J]. Disease Markers, 2018, 2018(1):14.

[28] Alvarez Argote J. ASXL1 mutations in myeloid neoplasms: pathogenetic considerations, impact on clinical outcomes and survival [J]. Curr Med Res Opin,2018,34(5):757-763.

[29] Functional and cancer genomics of ASXL family members[J]. British J Cancer, 2013,109(2):299-306.

[30] Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes[J]. N. Engl. J. Med., 2011,364(26):2496-2506.

[31] Wu ZJ, Zhao X, Banaszak LG, et al. CRISPR/Cas9-mediated ASXL1 mutations in U937 cells disrupt myeloid differentiation [J]. Int J Oncol, 2018,52(4):1209-1223.

[32] Bolognesi C, Martini F, Tognon M, et al. A molecular epidemiology case control study on pleural malignant mesothelioma[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(7):1741-1746.

[33] Patel SC, Dowell JE. Modern management of malignant pleural mesothelioma[J]. Lung Cancer, 2016, 7 :63-72.

[34] Wahiduzzaman M, Karnan S, Ota A, et al. Establishment and characterization of CRISPR/Cas9-mediated NF2-/- human mesothelial cell line: Molecular insight into fibroblast growth factor receptor 2 in malignant pleural mesothelioma [J]. Cancer Sci, 2018,110(1):180-193.

[35] Wahiduzzaman M, Sivasundaram K, Akinobu O, et al. Establishment and characterization of CRISPR/Cas9- mediated NF2-/- human mesothelial cell line: Molecular insight into fibroblast growth factor receptor 2 in malignant pleural mesothelioma[J]. Cancer Sci, 2018,1-14. DOI: 10.1111/cas.13871

[36] 吴进,刘庆军,曾文容,等. 沉默 Ether à go-go 1 基因调控 VEGF/PI3K/AKT 抑制骨肉瘤增殖和血管生成的研究[J]. 肿瘤预防与治疗,2016,29(4):193-198.

[37] Simpson, Siobhan, de Brot S, et al. Comparative review of human and canine osteosarcoma: Morphology, epidemiology, prognosis, treatment and genetics[J]. Acta Vet Scand. 2017, 59(1):71.

[38] Gao Y, Feng Y, Shen JK, et al. CD44 is a direct target of miR-199a-3p and contributes to aggressive progression in osteosarcoma [J]. Sci Rep, 2015, 5 :11365.

[39] Zheng X, Jia W, Ayub Abdulle, et al. Targeting CD44 by CRISPR-Cas9 in multidrug resistant osteosarcoma cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(4):1879-1893.

[40] 吴萍. CRISPR/Cas9 敲除 BLM 解旋酶基因对前列腺癌细胞增殖的影响[D]. 贵阳:贵州大学,2017.

[41] 王思思, 廖晓敏, 邵钟铭, 等. 基于 CRISPR/Cas9 技术构建 SETD2 基因敲除鼻咽癌细胞株并分析其增殖特性[J]. 中国病理生理杂志, 2018,34(12):2172-2179.

[42] 沈伟男, 谢阳阳, 范晓翔, 等. CRISPR/Cas9 基因编辑系统在结直肠癌中的应用进展[J]. 医学综述, 2018,24(24):4852-4857.

[43] Roy A, Goodman JH, Begum G, et al. Generation of WNK1 knockout cell lines by CRISPR/Cas-mediated genome editing[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 308(4):F366-376.