

直肠癌患者术前新辅助化疗效果与血清 APE1-AAbs 和 HIF-1 α 水平变化的关系

王春娟

(山东省文登整骨医院检验科, 山东威海 264400)

摘要:目的 探讨直肠癌术前新辅助化疗效果与血清脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶 1 自身抗体(APE1-AAbs)和低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平变化的相关性。方法 将 2015 年 1 月至 2016 年 4 月该院接诊的 80 例直肠癌患者纳入本研究,通过随机数表法分为观察组($n=40$)和对照组($n=40$),观察组在给予 2 个疗程的新辅助化疗后再实施手术,对照组术前不进行化疗直接实施手术。比较两组临床疗效、围术期情况、血清 APE1-AAbs 和 HIF-1 α 的变化、术后并发症及复发率。结果 观察组临床疗效总缓解率为 52.50%,明显高于对照组的 30.00%($P<0.05$);两组手术时间、术中出血量比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组术后排气时间、排便时间明显短于对照组且保肛率明显高于对照组($P<0.05$);治疗后,血清 APE1-AAbs、HIF-1 α 较治疗前均显著降低($P<0.05$),观察组血清 APE1-AAbs、HIF-1 α 水平明显低于对照组[(2.17 \pm 0.15)ng/mL vs. (2.48 \pm 0.17)ng/mL, (104.34 \pm 16.21)pg/mL vs. (147.94 \pm 17.52)pg/mL, 均 $P<0.05$];两组尿路感染、吻合口瘘、吻合口出血、肠梗阻、尿潴留总发生率分别为 22.50%、30.00%,差异无统计学意义($P>0.05$);1 年的随访显示,观察组复发率为 10.00%,明显低于对照组的 30.00%($P<0.05$)。结论 直肠癌患者术前给予新辅助化疗效果显著,可明显提高疾病缓解率、保肛率,促进术后恢复,且可降低复发率,其内在机制可能与血清 APE1-AAbs、HIF-1 α 水平降低相关。

关键词:直肠癌; 新辅助化疗; 脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶 1 自身抗体; 低氧诱导因子-1 α

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.18.020

中图法分类号:R446.11;R735.3+7

文章编号:1673-4130(2019)18-2256-05

文献标识码:A

The relationship between preoperative neoadjuvant chemotherapy and serum APE1-AAbs and HIF-1 α concentrations in patients with rectal cancer

WANG Chunjuan

(Department of Clinical Laboratory, Wendeng Orthopaedic Hospital, Weihai, Shandong 264400, China)

Abstract: **Objective** To study the correlation between the effect of neoadjuvant chemotherapy before operation on rectal cancer and the concentration changes of serum apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 autoantibodies(APE1-AAbs) and Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α). **Methods** A total of 80 patients of rectal cancer who received therapy from January 2015 to April 2016 in the hospital were enrolled in the study. According to random number table, those patients were divided into the observation group ($n=40$) and the control group ($n=40$), the observation group received 2 courses of neoadjuvant chemotherapy before the implementation of surgery, the control group received operation without chemotherapy before operation. The clinical efficacy, perioperative situation, concentration changes of serum APE1-AAbs and HIF-1 α , postoperative complications and recurrence rate were compared between the two groups. **Results** The total remission rate in the observation group was 52.50%, which was significantly higher than that of 30.00% in the control group ($P<0.05$); there was no significant difference in operation time and intraoperative blood loss between the two groups ($P>0.05$), the postoperative exhaust time and defecation time in the observation group were significantly shorter than that of the control group, and the sphincter preserving rate was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$); after treatment, serum APE1-AAbs and HIF-1 α were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), the serum concentrations of APE1-AAbs and HIF-1 α in the observation group were significantly lower than that of the control group [(2.17 \pm 0.15)ng/mL vs. (2.48 \pm 0.17)ng/mL, (104.34 \pm 16.21)pg/mL vs. (147.94 \pm 17.52)pg/mL, $P<0.05$]; the total incidence of urinary tract infec-

作者简介:王春娟,女,副主任技师,主要从事骨折患者创面感染病原菌分布及耐药性分析的研究。

本文引用格式:王春娟. 直肠癌患者术前新辅助化疗效果与血清 APE1-AAbs 和 HIF-1 α 水平变化的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(18):2256-2259.

tion, anastomotic leakage, anastomotic bleeding, intestinal obstruction and urinary retention in the two groups were 22.50% and 30%, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$); the follow-up information of one year showed that the recurrence rate in the observation group was 10%, which was significantly lower than of 30% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Neoadjuvant chemotherapy before operation is well for rectal cancer, which can effectively improve the remission rate and sphincter preserving rate, promote postoperative recovery, and reduce the recurrence rate. The underlying mechanism may be related to the decreased expression of APE1-AAbs and HIF-1 α in serum. .

Key words: rectal cancer; neoadjuvant chemotherapy; apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 autoantibodies; hypoxia inducible factor-1 α

直肠癌是临床上常见的消化道恶性肿瘤, 发病率位于消化道恶性肿瘤的第二位, 仅次于胃癌, 对于该病的治疗通常采取根治性手术, 辅以后化疗以清除病灶、提高生存率^[1]。但由于直肠癌在确诊时通常处于晚期, 肿瘤体积较大、粘连严重, 会增加手术难度, 降低保肛率。有研究称, 直肠癌实施根治术后复发率仍处于较高水平, 也是引发患者死亡的重要因素^[2]。在肿瘤复发过程中, 血清脱嘌呤脱嘧啶核苷酸内切酶 1 自身抗体 (APE1-AAbs) 和低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 水平变化起着重要作用, 对其进行检测有助于了解疾病严重程度及预后^[3-4]。近年来较多研究指出, 通过术前给予新辅助化疗可缩小原发病灶、降低肿瘤分期, 为手术提供良好的条件, 利于提高手术根治率和保肛率^[5-6]。因此, 本研究旨在探讨直肠癌术前应

用新辅助化疗的价值, 并观察其对血清 APE1-AAbs、HIF-1 α 水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2015 年 1 月至 2016 年 4 月本院接诊的 80 例直肠癌患者纳入研究。纳入标准: (1) 符合直肠癌诊断标准^[7], 并通过病理检查得以确诊; (2) 经过超声、CT 检查临床分期为 II ~ III 期; (3) 具有直肠癌根治术指征; (4) 患者及家属知情并同意此研究, 能完成随访。排除标准: (1) 肿瘤无肺、肝和其余邻近脏器的转移; (2) 合并心、肝、肾等严重疾病; (3) 合并糖尿病、高血压等; (4) 合并其他恶性肿瘤; (5) 对研究药物过敏。通过随机数表法分为 2 组, 每组 40 例, 两组一般资料见表 1, 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	男/女 (n/n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	分化程度 [n (%)]			临床分期 [n (%)]	
				低分化	中分化	高分化	II 期	III 期
观察组	40	22/18	48.56 \pm 5.73	15 (37.50)	17 (42.50)	8 (20.00)	19 (47.50)	21 (52.50)
对照组	40	24/16	50.03 \pm 5.14	13 (32.50)	18 (45.00)	9 (22.50)	22 (55.00)	18 (45.00)
χ^2		0.205	1.208		0.461		0.450	
P		0.651	0.231		0.645		0.502	

1.2 方法 两组术前常规进行肠道准备, 并根据肿瘤位置、浸润程度、肿瘤下缘到肛门的距离选择合适的手术方式, 根治性手术使用淋巴结清扫全直肠系膜切除术, 保肛手术患者使用双吻合器吻合, 手术按照操作指南进行。观察组于手术前 4 ~ 6 周给予新辅助化疗, 第 1 d, 静脉滴注奥沙利铂 (规格 100 mL: 0.1 g, 厂家: 江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20050962) 13 mg/m², 2 h 滴注完毕; 第 1 ~ 5 d, 静脉滴注亚叶酸钙 (规格 10 mL: 0.1 g, 厂家: 江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20000584) 200 mg/m², 2 h 滴注完毕; 并持续输注氟尿嘧啶 (规格 10 mL: 0.25 g, 厂家: 天津金耀氨基酸有限公司, 国药准字 H12020959) 300 mg/m², 时间 24 h。以 14 d 为 1 个疗程, 连续化疗 2 个疗程, 化疗期间常规进行营养支持、止吐等治疗, 出现肝肾功能、血尿常规异常者进

行纠正治疗, 化疗结束后 1 周实施手术。术后继续进行新辅助化疗 8 个周期。对照组则直接进行手术, 术后使用和观察组相同的新辅助化疗方案, 连续化疗 12 个疗程。

1.3 观察指标 (1) 围术期情况: 包括手术时间、术中出血量、术后肛门排气时间、排便时间及保肛率; (2) 血清 APE1-AAbs 和 HIF-1 α 水平: 分别于治疗前、后, 采集 3 mL 空腹静脉血, 3 000 r/min 离心分离血清后, 使用半定量试剂盒 (天津华博特生物科技有限公司) 检测血清 APE1-AAbs, 血清 HIF-1 α 的检测采用酶联免疫吸附法, 试剂盒购于深圳晶美生物工程有限公司, 操作均严格按照说明书进行; (3) 记录术后并发症; (4) 随访 1 年, 记录复发率。

1.4 疗效评价标准 参照相关文献^[8], 完全缓解: 肿瘤完全消失, 无新发病灶, 维持时间 ≥ 1 个月; 部分

缓解:肿瘤体积得到 $\geq 50\%$ 的缩小,无新发病灶,维持时间 ≥ 1 个月;疾病稳定:肿瘤体积缩小程度 $< 50\%$,或增加程度 $\leq 25\%$,无新发病灶,维持时间 ≥ 1 个月;疾病进展:肿瘤增加程度 $> 25\%$,或出现新发病灶。以完全缓解+部分缓解为总缓解率。

1.5 统计学处理 以 SPSS18.0 软件包处理,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料的比较采用秩和检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 观察组临床疗效总缓解率为 52.50%,明显高于对照组的 30.00% ($P < 0.05$),

见表 2。

表 2 两组临床疗效比较[n(%)]						
组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总缓解率
观察组	40	3(7.50)	18(45.00)	17(42.50)	2(5.00)	21(52.50)
对照组	40	1(2.50)	11(27.50)	24(60.00)	4(10.00)	12(30.00)
u/χ^2		2.102	4.178			
<i>P</i>		0.036	0.041			

2.2 两组围术期情况比较 两组手术时间、术中出血量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);观察组术后排气时间、排便时间明显短于对照组,且保肛率明显高于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组术后肛门排气时间、排便时间及保肛率比较

组别	<i>n</i>	手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	术中出血量 ($\bar{x} \pm s$, mL)	肛门排气时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	排便时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	保肛率 [<i>n</i> (%)]
观察组	40	149.34 \pm 18.53	97.34 \pm 15.96	1.86 \pm 0.26	3.49 \pm 0.37	30(75.00)
对照组	40	152.17 \pm 17.94	95.70 \pm 17.42	2.33 \pm 0.34	4.17 \pm 0.42	21(52.50)
t/χ^2		0.694	0.439	6.945	7.684	4.381
<i>P</i>		0.490	0.662	0.000	0.000	0.036

2.3 两组血清 APE1-AAbs 和 HIF-1 α 比较 治疗前,两组血清 APE1-AAbs 和 HIF-1 α 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后,血清 APE1-AAbs 和 HIF-1 α 较治疗前均显著降低 ($P < 0.05$),观察组血清 APE1-AAbs 和 HIF-1 α 明显低于对照组 ($P < 0.05$),见表 4。

2.4 两组术后并发症比较 两组尿路感染、吻合口瘘、吻合口出血、肠梗阻、尿潴留总发生率比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 5。

表 4 两组血清 APE1-AAbs 和 HIF-1 α 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	APE1-AAbs(ng/mL)		HIF-1 α (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	2.96 \pm 0.21	2.17 \pm 0.15*	178.42 \pm 18.59	104.34 \pm 16.21
对照组	40	3.03 \pm 0.20	2.48 \pm 0.17*	180.17 \pm 16.58	147.94 \pm 17.52
<i>t</i>		1.527	8.648	0.444	11.553
<i>P</i>		0.131	0.000	0.658	0.000

表 5 两组术后并发症比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	尿路感染	吻合口瘘	吻合口出血	肠梗阻	尿潴留	总发生率
观察组	40	1(2.50)	3(7.50)	2(5.00)	1(2.50)	2(5.00)	9(22.50)
对照组	40	1(2.50)	1(2.50)	4(10.00)	3(7.50)	3(7.50)	12(30.00)
χ^2		0.000	1.053	0.721	1.053	0.213	0.581
<i>P</i>		1.000	0.305	0.396	0.305	0.644	0.446

2.5 两组复发率比较 在随访过程中显示,观察组复发率为 10.00%,明显低于对照组的 30.00%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 6。

表 6 两组复发率比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	复发
观察组	40	4(10.00)
对照组	40	12(30.00)
χ^2		5.000
<i>P</i>		0.025

3 讨 论

近年来,我国直肠癌的发病率、病死率均呈不断上升趋势,该病的发病机制较为复杂,和社会环境、遗传、饮食等均存在着密切关系^[9]。目前对于该病的治疗仍主要以外科手术并辅以放化疗为主,在手术方式的选择上,主要取决于患者肿瘤大小和肿瘤至肛门的距离,而积极的保留肛门和盆腔自主神经功能在改善生活质量中也有积极意义。有研究指出,齿状线和肛缘平均距离为 2.5 cm,齿状线上约 0.5 cm 处则是肛

提肌,如果要保留肛提肌的完整性,则在肿瘤切除过程中,至少需将肛管直肠保留 3 cm 以上,切除肿瘤下缘肠管 2~3 cm,才可保证肿瘤彻底性切除,即肿瘤下缘至肛门距离至少要有 5 cm 才可实施保肛手术^[10-11]。但大多数患者肿瘤至肛门的距离不足 5 cm,因而不能实施保肛手术,极大地增加了患者的痛苦。

新辅助化疗主要指在进行其余方式治疗肿瘤前进行的化疗,有报道称,在直肠癌术前给予化疗可保证淋巴管、肿瘤各级血管不受损伤,令局部化疗药物浓度增加,提高治疗效果^[12]。MARKOVINA 等^[13]研究显示,在直肠癌术前给予以氟尿嘧啶为主的化疗方案可明显缩小肿瘤,降低肿瘤分期。SUN 等^[14]报道也显示,新辅助化疗有助于增加肿瘤下缘到肛门的距离,为保肛治疗创造良好条件。

本研究中的新辅助化疗方案主要使用奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶,该治疗方案已在晚期结直肠癌方面取得了令人满意的成效。研究结果显示,术前进行新辅助化疗的患者临床疗效总缓解率高达 52.50%,且术后肛门排气时间、排便时间和保肛率均高于直接进行手术的患者,提示该方式可增加肿瘤下缘到肛门的距离,提高保肛率和根治率,促进术后恢复,效果优异,和既往研究结果相似。而且术前进行新辅助化疗也并未增加手术时间、术中出血量以及并发症发生率,安全性较高。此外,随访结果显示,术前进行新辅助化疗的患者复发率为 10.00%,明显低于直接进行手术患者的 30.00%,原因可能和术前进行新辅助化疗可缩小肿瘤体积、提高疾病缓解率相关。

而对于直肠癌的检测,临床上通常使用结肠镜检查、影像学检查、血清肿瘤标志物筛查的方式,但此类方式敏感性、特异度均较低,且结肠镜检查对患者创伤较大,不宜频繁使用。APE1 是较多恶性肿瘤中稳定的组织标志物,而 APE1 表达模式的改变可刺激机体产生 APE1-AAbs。JUHNKE 等^[15]研究证实,在前列腺癌患者中,血清 APE1-AAbs 明显高于健康人,且和组织、外周血中的 APE1 之间存在明显相关性,而原因则是在癌变组织内,APE1 的表达过量,随着肿瘤细胞的增殖,坏死或凋亡的肿瘤细胞裂解后可释放较多的胞内蛋白,继而对免疫系统产生激活作用,生成 APE1-AAbs。何乐等^[16]的试验也显示,在结直肠癌分期高的患者中,由于肿瘤负荷较大,癌变组织的 APE1 蛋白水平较高,令机体产生更显著的免疫应答,造成 APE1-AAbs 水平的明显增加,且 APE1-AAbs 的诊断灵敏度明显高于常规肿瘤中标志物。此外,在恶性实体肿瘤的微环境改变中最明显的特征便是缺氧,血管生成和细胞对缺氧的适应性也是导致肿瘤发生、发展的重要因素,而在此过程中,HIF-1 α 的作用十分关键^[17-18]。谢兆弟等^[19]报道也显示,在直肠癌根治术后,复发组血清 HIF-1 α 的表达明显比未复发组

高,其原因则是 HIF-1 α 可增加新生血管数量,为细胞提供充足的应用物质,促进细胞增殖、肿瘤生长,而对其的检测有助于评价肿瘤复发。

本研究结果显示,术前采用新辅助化疗的患者治疗后血清 APE1-AAbs、HIF-1 α 的表达明显比直接进行手术的患者低,通过分析由于术前采用新辅助化疗可缓解肿瘤细胞增殖、改善机体微环境的作用相关,这也可可是术前采用新辅助化疗的患者预后更佳的内在机制之一,也提示通过对 APE1-AAbs、HIF-1 α 的检测可帮助了解疾病预后。

4 结 论

在直肠癌患者术前给予新辅助化疗效果显著,可明显提高疾病缓解率、保肛率,促进术后恢复且可降低复发率,其内在机制可能与血清 APE1-AAbs、HIF-1 α 的表达降低相关。

参考文献

- [1] 熊艺灿,邓颖红,胡立珍. PICC 与 PVC 在结直肠癌患者 FOLFOX4 化疗中的应用比较[J]. 医学临床研究,2016,33(3):623-624.
- [2] MAK J C,FOO D C,WEI R A. Sphincter-Preserving surgery for low rectal cancers:incidence and risk factors for permanent stoma[J]. World J Surg,2017,41(11):2912-2922.
- [3] 何乐,刘勇,张诗珩,等. APE1 免疫组化表达与恶性肿瘤相关性的 Meta 分析[J]. 重庆医学,2015,44(26):3664-3668.
- [4] MIYAZAWA K,TANAKA T,NAKAI D,et al. Immunohistochemical expression of four different stem cell markers in prostate cancer: High expression of NANOG in conjunction with hypoxia-inducible factor-1 alpha expression is involved in prostate epithelial malignancy[J]. Oncol Lett,2014,8(3):985-992.
- [5] KONDO K,SHIMBO T,TANAKA K,et al. Clinical implications of preoperative chemoradiotherapy prior to laparoscopic surgery for locally advanced low rectal cancer[J]. Mol Clin Oncol,2017,6(1):23-28.
- [6] 陈功,万德森. 直肠癌术前新辅助治疗最新进展[J]. 结直肠肛门外科,2015,21(1):9-15.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 结直肠癌诊疗规范(2015 年版)[J]. 中国实用外科杂志,2015,35(11):1177-1191.
- [8] 吴在德,吴肇汉. 外科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2003:517.
- [9] 李道娟,李倩,贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势[J]. 肿瘤防治研究,2015,42(3):305-310.
- [10] 王维刚. 保肛手术对低位直肠癌患者的疗效、生活质量及肛门功能恢复的效果分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2017,14(2):180-183.
- [11] KLOSE J,TARANTINO I,KULU Y,et al. Sphincter-Preserving surgery for low rectal cancer:do we overshoot the mark[J]. J Gastrointest Surg,2017,21(5):885-891.
- [12] 范宜楚,汪笑冬,迟明友,等. 术前新辅(下转第 2263 页)

组、中重度组以及轻度组中呈依次降低,表明活动期 TAO 病情越严重,血清 sICAM-1、sVCAM-1 表达水平越高,对于 TAO 活动期患者而言,病情程度能影响 sICAM-1、sVCAM-1 表达。本文相关性分析显示,活动期患者病情程度与血清 sICAM-1、sVCAM-1 表达呈显著正相关,而非活动期患者则无此相关性,与张晓斌等^[16]观点一致。说明 TAO 活动期,随着病情加重,将导致 sICAM-1、sVCAM-1 水平随之升高。

4 结 论

TAO 活动期病情越严重,血清 sICAM-1、sVCAM-1 表达水平越高,对其进行检测能为 TAO 诊治提供参考。

参考文献

[1] 欧阳明,刘桂琴,樊宁,等.小蘗碱对甲状腺相关眼病眼眶前脂肪细胞分化的影响[J].眼科新进展,2016,36(1):12-14.

[2] 张赞,余相均,余心洁,等.甲状腺相关眼病患者角膜生物力学研究[J].中华眼科杂志,2016,52(4):263-267.

[3] 刘芳,胡源,徐飞鸿,等.甲状腺相关眼病眼表损害研究进展[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(2):161-164.

[4] 许诺,崔乙,郑宓,等.甲状腺相关眼病眼眶炎症与眼表功能关系探讨[J].福建医科大学学报,2017,51(2):113-116.

[5] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A J, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 18(3): 333-346.

[6] 夏晓玲,汤玮,孙亮亮,等.甲状腺相关性眼病患者外周血 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞百分比及细胞表面程序性死亡

蛋白 1 表达的改变及其意义[J].第二军医大学学报, 2016, 37(6): 704-710.

[7] 杨于力,罗清礼,吕红彬.甲状腺相关眼病与 Th1/Th2 免疫平衡[J].中华实验眼科杂志,2016,34(11):971-977.

[8] 屠晓芳,张洪梅.甲状腺相关性眼病的评估方法及激素治疗进展[J].中国全科医学,2017,20(18):2294-2298.

[9] 俞丹洋,刘凤权,曹芳,等.胰岛素样生长因子 1 受体在甲状腺相关性眼病眼眶脂肪细胞增殖和分化中的作用[J].第二军医大学学报,2016,37(12):1488-1494.

[10] 沈玲,竺慧,李萧萧,等.甲状腺相关眼病患者生存质量的影响因素研究[J].中华眼科杂志,2017,53(8):575-582.

[11] 王蕾,马建民.甲状腺相关眼病发病机制的研究进展[J].中华眼科杂志,2017,53(6):474-480.

[12] 代佳灵,何为民,罗梦绮.胰岛素样生长因子-1 对甲状腺相关眼病眼眶成纤维细胞的促生长作用[J].中华实验眼科杂志,2017,35(9):805-810.

[13] 何小寒,刘桂琴,蒋丽琼,等.甲状腺相关眼病患者和正常人眼眶脂肪组织中脂肪特异性磷脂酶 A2 的表达[J].眼科新进展,2016,36(9):841-843.

[14] 王秋红,曾程程,牟旆,等.香烟烟雾提取物及尼古丁诱导甲状腺相关眼病患者眼眶成纤维细胞氧化应激反应并上调 NF- κ B 表达[J].第二军医大学学报,2016,37(10):1239-1244.

[15] 赵勇.甲状腺相关眼病患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 及微小 RNA-146 a 的表达[J].国际眼科杂志,2017,17(3):580-582.

[16] 张晓斌,李青春,操盛春.血清脂联素、抵抗素、瘦素及炎症因子在甲状腺相关眼病患者中的表达和意义[J].广东医学,2017,38(11):1728-1730.

(收稿日期:2019-02-10 修回日期:2019-06-17)

(上接第 2259 页)

助化疗对局限期小细胞肺癌预后的影响研究[J].中国全科医学,2016,19(14):1653-1658.

[13] MARKOVINA S, YOUSSEF F, ROY A, et al. Improved metastasis-and disease-free survival with preoperative sequential short-course radiation therapy and FOLFOX chemotherapy for rectal cancer compared with neoadjuvant long-course chemoradiotherapy: results of a matched pair analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 99(2): 417-442.

[14] SUN Z, ADAM M, KIM J, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation improves survival in patients with locally advanced rectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2017, 60(10): 1050-1056.

[15] JUHNKE M, HEUMANN A, CHIRICO V, et al. Apurinic/aprimidinic endonuclease 1 (APE1/Ref1) overexpression is an independent prognostic marker in

prostate cancer without TMPRSS2:ERG fusion[J]. Mol Carcinog, 2017, 56(9): 2135-2145.

[16] 何乐,杨宇馨,张诗珩,等.血清 APE1 自身抗体在结直肠癌诊断中的价值[J].第三军医大学学报,2016,38(11):1297-1301.

[17] 林萍,邓涛,叶彦,等.人结直肠癌组织中 mTOR、HIF-1 α 、PKM2 的表达及临床意义[J].疑难病杂志,2015,14(4):380-383,441.

[18] LIU Q, SUN Y, LV Y F, et al. TERT alleviates irradiation-induced late rectal injury by reducing hypoxia-induced ROS levels through the activation of NF- κ B and autophagy[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(3): 785-793.

[19] 谢兆弟,武强,黄键,等.结肠癌根治术后血清 VEGF、HIF-1 α 含量与肿瘤复发及复发病灶中癌细胞恶性程度的关系[J].海南医学院学报,2016,22(23):2841-2843.

(收稿日期:2019-02-11 修回日期:2019-05-02)