

肿瘤实验室研究专题 · 论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.07.002

常规炎症指标辅助鳞癌相关抗原及糖类抗原 199 对宫颈腺癌的诊断价值*

刘云,孙静芳,丁爽[△]

徐州医科大学附属医院检验科,江苏徐州 221002

摘要:目的 评估炎症指标辅助鳞癌相关抗原(SCCAg)及糖类抗原 199(CA199)对宫颈腺癌的诊断价值。**方法** 选取该院 2017 年 3 月至 2020 年 3 月收治的初诊宫颈癌患者 290 例。根据病理类型将患者分为宫颈腺癌组(50 例)和宫颈鳞癌组(240 例)。按宫颈癌国际妇产科联盟(FIGO)标准对宫颈腺癌组患者进行分期,其中宫颈腺癌早期患者(I A~II A)40 例,宫颈腺癌中晚期患者(II B~IV)10 例。另选取该院女性体检健康者 40 例作为健康对照组。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各指标单独及联合检测在宫颈腺癌中的诊断效能。**结果** 与健康对照组比较,宫颈腺癌组患者淋巴细胞计数(LYM)、血细胞比容(HCT)较低,血小板压积(PCT)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)较高($P<0.05$);与宫颈鳞癌组比较,宫颈腺癌组患者 LYM、SCCAg 水平较低,CA199 水平较高($P<0.05$);与宫颈腺癌早期患者比较,中晚期患者血小板分布宽度(PDW)下降,红细胞分布宽度标准差/血小板比值(RPR)和 CA199 水平升高($P<0.05$)。在宫颈腺癌患者与健康对照者的诊断中,LYM+HCT+PCT+NLR+PLR 5 项联合诊断的效能最高,曲线下面积(AUC)为 0.867;在宫颈腺癌和鳞癌的鉴别诊断中,LYM+SCCAg+CA199 联合诊断的效能最高,AUC 为 0.832;在宫颈腺癌早期和中晚期的鉴别诊断中,RPR+CA199 联合诊断的效能最高,AUC 为 0.976。**结论** 联合 LYM 可以提高 SCCAg 和 CA199 对宫颈腺癌及鳞癌的鉴别诊断效能,但在宫颈腺癌早期和中晚期的鉴别中 RPR+CA199 联合诊断优于其他多项指标联合诊断。

关键词:中性粒细胞/淋巴细胞比值; 血小板/淋巴细胞比值; 鳞癌相关抗原; 糖类抗原 199; 宫颈腺癌
中图法分类号:R446.1;R737.33 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)07-0869-05

Diagnostic value of routine inflammatory markers combined with squamous cell carcinoma associated antigen and carbohydrate antigen 199 in cervical adenocarcinoma*

LIU Yun, SUN Jingfang, DING Shuang[△]

Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221002, China

Abstract: **Objective** To evaluate the diagnostic value of routine inflammatory markers combined with squamous cell carcinoma associated antigen (SCCAg) and carbohydrate antigen 199 (CA199) in cervical adenocarcinoma. **Methods** Totally 290 newly diagnosed cervical cancer patients in the hospital from March 2017 to March 2020 were selected and divided into cervical adenocarcinoma group (50 cases) and cervical squamous cell carcinoma group (240 cases) according to pathological types. According to FIGO standard, there were 40 cases of early stage (I A—II A) and 10 cases (II B—IV) of cervical adenocarcinoma. Forty healthy female subjects were randomly selected as the healthy control group. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of each indicator alone and combined in cervical adenocarcinoma. **Results** Compared with the healthy control group, the lymphocyte (LYM) and hematocrit (HCT) were lower, platelet crit (PCT), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were higher in cervical adenocarcinoma patients ($P<0.05$). Compared with squamous cell carcinoma, LYM and SCCAg levels were lower and CA199 levels were higher in cervical adenocarcinoma patients ($P<0.05$). Compared with early stage patients, platelet distribution width (PDW) was decreased, standard deviation of red blood cell distribution width to platelet ratio (RPR) and CA199 levels were increased in patients with cervical

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81900106)。

作者简介:刘云,女,主治医师,主要从事临床检验诊断学方面研究。 [△] 通信作者,E-mail:ds1012@126.com。

本文引用格式:刘云,孙静芳,丁爽.常规炎症指标辅助鳞癌相关抗原及糖类抗原 199 对宫颈腺癌的诊断价值[J].检验医学与临床,2021,18(7):869-873.

adenocarcinoma ($P < 0.05$). In the differential diagnosis of early and advanced cervical adenocarcinoma, the combined diagnosis efficiency of RPR+CA199 was the highest, with an AUC of 0.976. The combined diagnosis of LYM+HCT+PCT+NLR+PLR was the most effective in the diagnosis of cervical adenocarcinoma and healthy controls, with an AUC of 0.867. In the differential diagnosis of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, the combined diagnosis of LYM+SCCAg+CA199 was the most effective, with an AUC of 0.832. In the differential diagnosis of early and advanced cervical adenocarcinoma, the combined diagnosis efficiency of RPR+CA199 was the highest, with an AUC of 0.976. **Conclusion** In the differential diagnosis of cervical adenocarcinoma, combined detection of LYM, SCCAg and CA199 is better than single detection, but RPR+CA199 is better than other joint diagnosis in the differential diagnosis of early and advanced cervical adenocarcinoma.

Key words: neutrophil to lymphocyte ratio; platelet to lymphocyte ratio; squamous cell carcinoma associated antigen; carbohydrate antigen 199; cervical adenocarcinoma

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一,病理类型主要有鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌和部分罕见的病理类型癌,其中鳞癌最常见,腺癌居第二。目前随着医疗水平的不断进步,包括宫颈细胞学、液基细胞学和人乳头瘤病毒(HPV)检测等完善的宫颈癌筛查的普及,以及 HPV 疫苗的问世,宫颈癌患病率和病死率明显下降,但是世界范围内流行病学调查发现宫颈腺癌的发病率出现上升趋势,在宫颈癌患者中的比例从 5% 增长到 20%~25%^[1]。多项研究数据表明,在年轻患者群体中腺癌较其他病理类型宫颈癌占有更高的比例^[2-4]。造成这种现象的原因是多方面的,也可能是由于细胞学筛查在宫颈腺癌的筛检中效果不明显。有研究表明,宫颈原位腺癌中有 52.0% 的患者宫颈细胞学检查阴性,浸润性宫颈腺癌中有 24.3% 的患者宫颈细胞学检查阴性^[5-6]。逐渐升高的患病率、流行病学特点以及高漏检率使得宫颈腺癌成为近年来研究的热点。有研究显示,宫颈癌国际妇产科联盟(FIGO)分期为 I、II、III 期的腺癌患者的 5 年生存率分别为 93.4%、66.7%、30.0%,而能够早期治疗的原位腺癌患者 5 年生存率可达 100.0%,因此宫颈腺癌早期发现并积极治疗能够提高患者生存率^[7]。由于癌症的早期诊断、及时治疗与疾病的预后息息相关,目前多种肿瘤标志物应用于宫颈腺癌的诊断,但存在单独检测灵敏度和特异度不佳的缺陷^[8-9]。癌细胞的增殖、侵袭和转移与炎症细胞及其分泌的炎症介质构成的肿瘤微环境密切相关。本研究从临床常用的血常规指标出发,联合肿瘤标志物鳞癌相关抗原(SCCAg)及糖类抗原 199(CA199)检测,探究常规炎症指标辅助 SCCAg 及 CA199 对宫颈腺癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院 2017 年 3 月至 2020 年 3 月收治的初诊宫颈癌患者 290 例的临床资料。根据病理类型将患者分为宫颈腺癌组(50 例)和宫颈鳞癌组(240 例)。宫颈腺癌组年龄 27~79 岁,平均(50.15±12.57)岁;宫颈鳞癌组年龄 19~83 岁,平均(50.05±10.63)岁。按 FIGO 标准对宫颈腺癌组

进行分期,其中早期(I A~II A)患者 40 例,年龄 32~79 岁,平均(48.36±10.85)岁,中晚期患者(II B~IV)10 例,年龄 27~77 岁,平均(55.50±16.09)岁。随机选取本院女性体检健康者 40 例作为健康对照组,年龄 26~82 岁,平均(52.24±14.75)岁。本研究经医学伦理委员会的批准,且所有患者知情同意。各组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:经病理检查诊断为宫颈癌的初诊患者,且确诊前未经治疗。排除标准:(1)合并心、肝、肺、肾等脏器功能严重异常者;(2)合并其他类型恶性肿瘤者;(3)合并免疫系统、精神系统、内分泌系统疾病者;(4)临床资料及病理资料缺失的患者;(5)3 个月内有输血的患者。

1.3 方法 各组受试者基线资料及相关检测结果从本院电子病历系统和检验科实验室信息管理系统(LIS)获得。(1)基线资料:年龄、诊断分期;(2)血常规参数:白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、血小板计数(PLT)、血细胞比容(HCT)、红细胞分布宽度标准差(RDW-SD)、血小板分布宽度(PDW)、血小板压积(PCT)。通过计算得到中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、红细胞分布宽度标准差/血小板比值(RPR);(3)肿瘤标志物:CA199 和 SCCAg。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS18.0 统计软件进行统计学处理,对资料进行正态性和方差齐性检验。计量资料若符合正态分布则以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各指标单独及联合检测在宫颈腺癌中的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血常规相关指标和 SCCAg、CA199 比较 宫颈腺癌组与健康对照组相比,LYM、HCT 水平较低,PCT、NLR、PLR 水平较高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);不同病理分型患者各指标比较,宫颈鳞癌

组患者 LYM、SCCAg 水平高于宫颈腺癌组,CA199 水平低于宫颈腺癌组,差异有统计学意义($P<0.05$);不同分期宫颈腺癌组患者各指标比较,早期患者 PDW 水平高于中晚期患者,而 RPR 和 CA199 水平低于中晚期患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血常规相关指标和肿瘤标志物比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9$ /L)	NEU($\times 10^9$ /L)	LYM($\times 10^9$ /L)	HCT(%)	RDW-SD(fL)	PDW
宫颈鳞癌组	240	6.52±2.55	4.34±2.17	1.72±0.62 ^a	36.94±5.45	43.24±5.48	12.85±3.22
宫颈腺癌组	50	6.22±2.03	4.24±1.87	1.52±0.52 ^b	37.14±5.84 ^b	43.45±4.53	12.97±2.46
早期	40	6.42±2.13	4.42±1.97	1.57±0.50	36.83±6.26	43.45±4.83	13.17±2.58 ^c
中晚期	10	5.26±1.16	3.36±0.92	1.27±0.58	38.86±1.77	43.49±2.57	11.70±0.52
健康对照组	35	6.25±1.43	3.78±0.96	2.00±0.57	40.59±2.68	42.12±2.98	12.45±2.18

组别	<i>n</i>	PCT	NLR	PLR	RPR	SCCAg(ng/mL)	CA199(U/mL)
宫颈鳞癌组	240	0.27±0.07	2.77±1.67	165.73±76.82	0.18±0.07	23.28±22.28 ^a	15.18±13.08 ^a
宫颈腺癌组	50	0.28±0.08 ^b	3.34±2.66 ^b	188.06±100.13 ^b	0.19±0.08	1.66±1.05	51.18±49.56
早期	40	0.29±0.08	3.32±2.81	192.06±103.18	0.17±0.05 ^c	1.91±1.89	23.67±23.17 ^c
中晚期	10	0.25±0.07	3.49±1.81	162.01±79.95	0.27±0.15	4.01±3.92	639.32±356.19
健康对照组	35	0.24±0.04	1.97±0.52	125.31±35.31	0.19±0.04	1.67±0.48	9.65±4.31

注:与腺癌患者比较,^a $P<0.05$;与健康对照组比较,^b $P<0.05$;与中晚期患者比较,^c $P<0.05$ 。

2.2 血常规相关指标对宫颈腺癌诊断的 ROC 曲线分析 LYM+HCT+PCT+NLR+PLR 5 项联合诊断宫颈腺癌的曲线下面积(AUC)最大,见表 2。

2.3 LYM 联合 SCCAg、CA199 对宫颈腺癌及鳞癌鉴别诊断的 ROC 曲线分析 LYM+SCCAg+CA199 联合检测对 2 种病理类型宫颈癌鉴别诊断的 AUC 最大,优于 LYM+SCCAg、LYM+CA199 2 项

联合诊断和单项指标诊断,见表 3。

2.4 PDW、RPR 联合 CA199 对宫颈腺癌分期诊断的 ROC 曲线分析 CA199 对宫颈腺癌早期和中晚期的鉴别有较好的诊断效能,RPR+CA199 联合诊断的 AUC 最大,优于 PDW+RPR+CA199 3 项联合诊断和单项指标诊断,见表 4。

表 2 血常规相关指标应用于宫颈腺癌的 ROC 曲线分析

指标	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	95%CI	<i>P</i>
LYM	0.732	80.85	61.76	0.426	0.622~0.824	<0.001
HCT	0.703	58.70	76.47	0.352	0.590~0.800	<0.001
PCT	0.682	36.36	94.12	0.305	0.567~0.783	0.002
NLR	0.753	76.09	64.71	0.408	0.643~0.842	<0.001
PLR	0.758	71.11	76.47	0.476	0.648~0.847	<0.001
LYM+PCT	0.812	72.09	85.29	0.574	0.707~0.892	<0.001
NLR+PLR	0.782	68.18	76.47	0.447	0.674~0.868	<0.001
5 项联合检测	0.867	83.33	79.41	0.628	0.770~0.892	<0.001

表 3 LYM 联合 SCCAg、CA199 应用于宫颈腺癌及鳞癌鉴别诊断的 ROC 曲线分析

指标	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	95%CI	<i>P</i>
LYM	0.579	80.85	35.89	0.167	0.520~0.636	0.075
SCCAg	0.733	75.61	65.38	0.410	0.676~0.785	<0.001
CA199	0.580	23.81	96.83	0.206	0.518~0.641	0.580
LYM+SCCAg	0.759	77.50	68.26	0.458	0.704~0.809	<0.001
LYM+CA199	0.613	36.59	92.20	0.288	0.551~0.673	0.613
LYM+SCCAg+CA199	0.832	84.62	71.89	0.565	0.780~0.876	<0.001

表 4 PDW、RPR 联合 CA199 应用于宫颈腺癌早期与中晚期鉴别诊断的 ROC 曲线分析

指标	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	95%CI	P
PDW	0.651	44.74	100.00	0.447	0.493~0.789	0.076
RPR	0.712	43.59	100.00	0.436	0.557~0.837	0.064
CA199	0.930	86.49	100.00	0.865	0.807~0.986	<0.001
PDW+CA199	0.948	94.29	100.00	0.943	0.823~0.994	<0.001
RPR+CA199	0.976	94.44	100.00	0.944	0.870~0.999	<0.001
PDW+RPR+CA199	0.948	94.29	100.00	0.943	0.823~0.994	<0.001

3 讨 论

宫颈癌是一种在女性人群中有着高发病率、高病死率的恶性肿瘤,且其预后与肿瘤分期密切相关。有关报道表明,总体上早期宫颈癌治愈率为 90%,晚期宫颈癌患者治愈率仅为 10%,降低病死率、改善预后的关键在于早期确诊、及时治疗^[10-11]。随着宫颈癌筛查的普及、HPV 疫苗的应用,宫颈癌患病率和病死率有了明显的降低,但是有关报道指出宫颈腺癌与宫颈鳞癌在宫颈癌中的占比发生了变化,具体表现为宫颈腺癌的发病率表现出一定的上升趋势,且患病人群趋于年轻化^[12-13]。目前临床数据显示,宫颈腺癌较宫颈鳞癌的预后更差。宫颈腺癌与宫颈鳞癌相比,生物学特征、对放化疗的敏感性和干扰治疗效果的因素不同,术前易出现误诊,对诊断及治疗方法的选取存在较大干扰。

肿瘤标志物的研究有利于恶性肿瘤的早期诊断和治疗。但随着研究的深入,其不足之处也慢慢显现,肿瘤标志物作为非特异性抗原不仅存在于癌变时,由于个体差异,其在正常组织及良性病变时也会产生,应用单一标志物诊断的灵敏度和特异度通常不高,因此需要联合检测^[9]。目前,普遍的观点认为在肿瘤的发生、发展进程中,炎症反应和免疫状态发挥着重要的作用^[8]。

癌症可以引起以中性粒细胞及淋巴细胞为主的炎症反应^[14]。中性粒细胞和血小板通过提供血管生成因子、上皮和基质生长因子以及基质重塑酶,为肿瘤进展提供生物活性分子,改变肿瘤微环境^[15-17];淋巴细胞是机体重要的免疫细胞,对肿瘤起到监视、杀灭作用,淋巴细胞减少会影响其在对抗肿瘤细胞中的、作用,使其对恶性肿瘤的免疫反应降低,可增大肿瘤浸润转移的可能性^[18-20]。中性粒细胞、淋巴细胞和血小板相关检验参数,如 NLR、PLR、RPR、PCT、PDW 与肝癌、食管癌、结直肠癌、小细胞肺癌和卵巢癌等实体肿瘤的预后明显相关^[21-23]。NLR 可作为乳腺癌、卵巢癌、食管癌、胃癌、结肠癌和肾癌等恶性肿瘤疗效和预后的预测指标^[24]。NLR、PLR 可作为反映肿瘤患者免疫系统状态的指标,也是多种肿瘤不良预后的独立危险因素^[25]。SCCAg 是一种由鳞状上皮细胞产生的抗原,CA199 是最先在消化道肿瘤细胞中

被发现的一种糖类蛋白肿瘤标志物,SCCAg 和 CA199 作为经典的肿瘤标志物在众多癌症的诊断和预后判断中发挥重要作用,本研究联合常规炎症指标进一步探究了其在宫颈腺癌诊断中的价值。

本研究结果显示,宫颈腺癌中晚期患者与早期患者比较,PDW 水平下降,RPR 和 CA199 水平升高($P<0.05$),LYM+HCT+PCT+NLR+PLR 5 项联合诊断在宫颈腺癌与对照者中的诊断效能最高,LYM+SCC+CA199 联合检测对宫颈腺癌和鳞癌的鉴别诊断效能最好,RPR+CA199 联合诊断对宫颈腺癌早期和中晚期的鉴别诊断效能最优。本研究通过评估炎症指标和肿瘤标志物联合诊断的效果,旨在为临床医生早期诊断宫颈腺癌提供参考。但本次研究存在一定缺点,并未收集、记录宫颈癌患者的病因,可能掩盖了这些因素对患者炎症特征的影响,需进一步扩大样本量进行前瞻性多中心的研究。

参考文献

[1] FUJIWARA H, YOKOTA H, MONK B, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for cervical adenocarcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(9 Suppl 3):S96-S101.

[2] 王建国,孔为民,姜昊.国际妇产科联盟 2018 年宫颈癌分期及有关问题[J].中华肿瘤杂志,2020,42(2):94-98.

[3] 刘萍.中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(1):41-45.

[4] ZHANG S, MCNAMARA M, BATUR P. Cervical cancer screening: what's new? Updates for the busy clinician[J]. Am J Med, 2018, 131(6):702e1-702e5.

[5] STOLNICU S, HOANG L, SOSLOW R A. Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix[J]. Virchows Arch, 2019, 475(5):537-549.

[6] MOUKARZEL L A, ANGARITA A M, VANDEN-BUSSCHE C, et al. Preinvasive and invasive cervical adenocarcinoma: preceding low-risk or negative Pap result increases time to diagnosis[J]. J Low Genit Tract Dis, 2017, 21(2):91-96.

[7] 王鸿宇,陈奎生.宫颈原位腺癌的研究进展[J].肿瘤基础与临床,2015,28(6):549-552.

[8] MANTOVANI A. The inflammation-cancer connection [J]. FEBS J, 2018, 285(4):638-640.

- [9] 秦娟,王昕. 个体化循环肿瘤 DNA 标志物动态预测妇科肿瘤患者治疗[J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(4): 478.
- [10] CASTLE P E, PIERZ A. (At least) once in her lifetime: global cervical cancer prevention[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2019, 46(1): 107-123.
- [11] 段伟,胡海峰,年亮,等. 763 例宫颈癌患者预后影响因素分析[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2018, 16(1): 32-34.
- [12] 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.
- [13] 王宏景,夏林,耿建祥. 宫颈腺癌组织中人乳头瘤病毒感染型别分布的研究[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(12): 1291-1294.
- [14] LI Z, HONG N, ROBERTSON M, et al. Preoperative red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict survival in patients with epithelial ovarian cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7: 43001.
- [15] GRIVENNIKOV S I, GRETEN F R, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6): 883-899.
- [16] RIBATTI D. The concept of immune surveillance against tumors. The first theories[J]. Oncotarget, 2017, 8(4): 7175-7180.
- [17] KHORANA A A, SOFF G A, KAKKAR A K, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(8): 720-728.
- [18] VALLE-MENDIOLA A, GUTIERREZ-HOYA A, LAGUNAS-CRUZ M, et al. Pleiotropic effects of IL-2 on cancer: its role in cervical cancer[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 2849523.
- [19] LEE S, OH S Y, KIM S H, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 350.
- [20] GIESE M A, HIND L E, HUTTENLOCHER A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment[J]. Blood, 2019, 133(20): 2159-2167.
- [21] TIAN C, SONG W, TIAN X, et al. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: a meta-analysis[J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(5): e12917.
- [22] MEI Z B, DUAN C Y, LI C B, et al. Prognostic role of tumor PIK3CA mutation in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Oncol, 2016, 27(10): 1836-1848.
- [23] SHAO Y, GENG Y, GU W, et al. Assessment of lymph node ratio to replace the pN Categories system of classification of the TNM system in esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(10): 1774-1784.
- [24] LUÉ A, SERRANO M T, BUSTAMANTE F J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in European patients with hepatocellular carcinoma administered sorafenib[J]. Oncotarget, 2017, 8(61): 103077-103086.
- [25] KÄSMANN L, BOLM L, SCHILD S E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts outcome in limited disease small-cell lung cancer[J]. Lung, 2017, 195(2): 217-224.

(收稿日期: 2020-07-24 修回日期: 2020-12-22)

(上接第 868 页)

- [18] JIA L, LIU W, GUAN L, et al. Inhibition of calcium-activated chloride channel ANO1/TMEM16A suppresses tumor growth and invasion in human lung cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0136584.
- [19] BRITSCHGI A, BILL A, BRINKHAUS H, et al. Calcium-activated chloride channel ANO1 promotes breast cancer progression by activating EGFR and CAMK signaling[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(11): E1026-E1034.
- [20] SUI Y, SUN M, WU F, et al. Inhibition of TMEM16A expression suppresses growth and invasion in human colorectal cancer cells[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115443.
- [21] RODRIGO J P, MARTÍNEZ P, ALLONCA E, et al. Immunohistochemical markers of distant metastasis in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas[J]. Clin Exp Metastasis, 2014, 31(3): 317-325.
- [22] FUCHS Y, STELLER H. Live to die another way: modes of programmed cell death and the signals emanating from dying cells[J]. Nature Rev Mol Cell Biol, 2015, 16(6): 329-344.
- [23] WANITCHAKOOL P, OUSINGSAWAT J, SIRIANANT L, et al. Cl(-) channels in apoptosis[J]. Eur Biophys J, 2016, 45(7): 599-610.
- [24] DUVVURI U, SHIWARSKI D J, XIAO D, et al. TMEM16A induces MAPK and contributes directly to tumorigenesis and cancer progression[J]. Cancer Res, 2012, 72(13): 3270-3281.

(收稿日期: 2020-08-20 修回日期: 2020-12-28)