doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.04.13

❖论著❖

ProGRP 联合 NUSAP1 在高原地区非小细胞肺癌患者中预后的检测价值

杨兴唐,马秀清,马慧英,贾军,秦慧萍,高兴娟
(青海红十字医院检验科,青海 西宁 810000)

【摘要】**目的:** 探讨促胃泌素释放肽前体(ProGRP)联合核仁纺锤体相关蛋白 1(NUSAPl)在高原地区非小细胞肺癌(NSCLC)患者中预后的检测价值。**方法:** 88 例高原地区确诊为 NSCLC 的患者,在新辅助化疗后行手术治疗。随访 3 年,根据患者生存情况分为生存组与非生存组,采用 ELISA 法(酶联免疫吸附法)ProGRP 水平,采用实时荧光定量 PCR 检测 NUSAPl mRNA 水平,采用免疫组化法检测癌组织 NUSAPl 表达,分析其与患者预后的相关性。**结果:** 治疗后存活组与未存活组不同病理类型患者 ProGRP 水平均较治疗前降低($P<0.05$)。存活组腺癌 NUSAP1 mRNA 表达低于鳞癌($P<0.05$);腺癌患者 NUSAP1 高表达率低于鳞癌患者($P<0.05$);存活组腺癌患者 NUSAP1 mRNA 表达低于未存活组($P<0.05$),且 NUSAP1 高表达率低于未存活组($P<0.05$)。NUSAP1 单独检测肺腺癌的 AUC 面积为 0.727,ProGRP 联合 NUSAP1 检测的 AUC 面积为 0.770。**结论:** 高原地区 NSCLC 患者治疗后 ProGRP 水平明显降低,NUSAP1 mRNA 水平升高及癌组织 NUSAP1 高表达的患者生存率更低,NUSAP1 与肺腺癌患者预后关系更为密切,可作为肺腺癌患者潜在的预后标记物。

【关键词】促胃泌素释放肽前体;核仁纺锤体相关蛋白 1;高原地区;非小细胞肺癌;预后
【中图分类号】R734.2 【文献标志码】A

ProGRP combined with NUSAP1 in the prognostic value of non-small cell lung cancer patients in plateau areas

YANG Xing-tang, MA Xiu-qing, MA Hui-ying, JIA Jun, QIN Hui-ping, GAO Xing-juan
(*Department of Clinical Laboratory, Qinghai Red Cross Hospital, Xining* 810000, *Qinghai, China*)

【**Abstract**】**Objective:** To explore the prognostic value of gastrin-releasing peptide precursor (ProGRP) combined with nucleolar spindle-associated protein 1 (NUSAPl) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in plateau regions. **Methods:** 88 patients diagnosed with NSCLC in the plateau region were selected as the research objects, and all patients underwent surgery after neoadjuvant chemotherapy. Follow-up for 3 year, divided into survival group and non-survival group according to the survival status of patients. ProGRP levels were measured by ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), NUSAPl mRNA level was detected by real-time fluorescent quantitative PCR, and NUSAPl expression was detected by immunohistochemistry, and the correlation between prognosis and prognosis was analyzed. **Results:** ProGRP levels of patients with different pathological types in the surviving group and the non-surviving group were lower than those before treatment ($P<0.05$). The expression of NUSAP1 mRNA in adenocarcinoma in surviving group was lower than that in squamous cell carcinoma ($P<0.05$), the high expression rate of NUSAP1 in patients with adenocarcinoma was lower than that in squamous cell carcinoma ($P<0.05$). The expression of NUSAP1 mRNA in survival group was lower than that in non survival group ($P<0.05$), and the high expression rate of NUSAP1 was lower than the non-surviving group ($P<0.05$). The AUC area detected by NUSAP1 alone for lung adenocarcinoma was 0.727, and the AUC area detected by ProGRP combined with NUSAP1 was 0.770. **Conclusion:** ProGRP levels of NSCLC patients in plateau areas are significantly reduced. Patients with elevated NUSAP1 mRNA levels and cancer tissues with high expression of NUSAP1 have lower survival rates, and NUSAP1 is more closely related to the prognosis of lung adenocarcinoma patients, which can be used as a potential prognostic marker for lung adenocarcinoma patients.

【**Key words**】Progastrin releasing peptide precursor; Nucleolar spindle-associated protein 1; Plateau area; Non-small cell lung cancer; Prognosis

临床上肺癌是我国及全世界发生率、死亡率最高的肿瘤,我国每年新诊断肺癌约 78.1 万,死亡约 62.6 万,严重威胁着民众的生命健康[1]。肺癌中约 80.0% 以上为非小细胞肺癌(non-small cell lung

基金项目: 青海省科技项目(2015-ZJ-766)
作者简介: 杨兴唐(1982 -),男,主管检验师。E-mail:yxt19820928@163.com

cancer,NSCLC),由于NSCLC较其他癌细胞增殖慢,发生转移及扩散的时间相对较晚,因此为新辅助化疗后手术治疗提供了条件[2]。但部分患者治疗后的生存率仍比较低,因此如何更好的选择治疗效果获益的患者、预测治疗的疗效是目前临床研究热点。促胃泌素释放肽前体(ProGRP)通过促进肿瘤细胞核的异型性改变,参与了肿瘤的发生、发展[3]。核仁纺锤体相关蛋白1(NUSAP1)是一种结合蛋白,参与了细胞有丝分裂过程,在维持细胞正常周期中起重要作用[4]。研究[5]已证实,NUSAP1在多个肿瘤组织中表达,肝癌组织中的高表达严重影响患者预后。高原地区由于特殊气候及地理环境的不同,是否影响ProGRP及NUSAP1在NSCLC治疗后的预测价值尚不清楚。本研究探讨ProGRP联合NUSAP1在高原地区NSCLC患者中预后的检测价值,为其临床研究提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择2017年8月至2018年12月88例高原地区确诊为NSCLC的患者作为研究对象,男性48例,女性40例;年龄34~79岁,平均(61.75±5.66)岁。

纳入标准:所有患者均久居高原地区,根据病理诊断为NSCLC,且为初次诊断,符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)》[6],且均完善胸部X线或CT检查,临床可以表现为不同程度的咳嗽、咳痰、胸闷、胸痛、体重下降等,预计生成时间超过3个月;体力状况ECOG评分0~1分。

排除标准:随访期间出现其他不能继续完成本研究的其他不良事件;精神异常或认知功能异常;其他部位恶性肿瘤或甲状腺疾病;已存在肝肾功能不全;结缔组织病等。

所有患者间均不存在任何血缘关系,自愿参与并签署知情同意书。本研究经伦理委员会讨论通过。

1.2 研究方法

所有患者均积极给予相应营养支持、新辅助化疗治疗,4~6周后根据具体情况行手术治疗。所有患者均随访3年,根据患者生存情况分为生存组与非生存组。

于治疗前及手术后抽取静脉血,采用ELISA法(酶联免疫吸附法)检测ProGRP水平(试剂购自北京康德生物科技有限公司)。

采用实时荧光定量PCR检测NUSAP1 mRNA水平:(1)总RNA提取:取新鲜组织后,用TRIZOL试剂提取RNA;(2)RNA定量检测:无菌去离子水稀释后在紫外线分光光度仪测260 nm及280 nm波长的吸光度,比值在1.8以上;(3)cDNA逆转录后进行实时荧光定量PCR,采用Primer Premier 5.0设计引物:NUSAP1上游引物:5'-AACTACAACAAC-CCATCC-3',下游引物:5'-GTTCTTCGTGCTTTCTT-3';内参GAPDH上游引物:5'-GGGTCACGGTTTGT-GTT-3',下游引物:5'-GCCTTTCAGTGTAGAC-3';反应条件:预变性93 ℃ 2 min,然后93 ℃ 1 min,55 ℃ 1 min,72 ℃ 1 min,共40做个循环,最后72 ℃ 7 min延伸。

采用免疫组化法检测癌组织NUSAP1表达[7]:组织切片后脱蜡、水化,消除内源性过氧化物酶的活性,滴加一抗稀释液,PBS(pH7.4)冲洗,复染,脱水,封片。两位病理科中级以上医师进行阅片:以PBS代替一抗作为阴性,着色为黄色或褐色的细胞为阳性;阳性细胞比例<5%计0分,6%~25%计1分,26%~50%计2分,51%~75%计3分,>75%计4分;染色强度:无着色计0分,黄色计1分,棕黄色计2分,棕褐色计3分;阳性结果:两项积分相乘后≥3分为阳性,≥5分为高表达。见图1、图2。

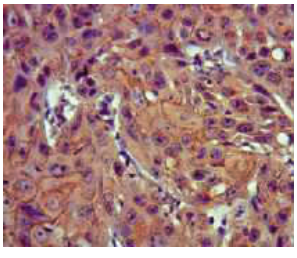


图1 腺癌NUSAP1表达

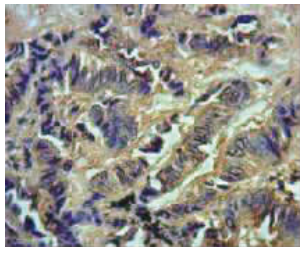


图2 鳞癌NUSAP1表达

1.3 统计学分析

实验数据采用SPSS 22.0软件包处理。采用($\bar{x}\pm s$)表示正态分布且方差齐的计量资料,行t检验;采用百分数表示计数资料,行χ^2检验,多组间比较采用方差分析。采用ROC曲线分析诊断及预测价值。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

随访3年,88例患者有68例存活,占77.3%;有20例死亡,占22.7%。两组性别、年龄、家族史、病理分型等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 不同病理类型患者ProGRP水平比较

组内比较,治疗后存活组与未存活组不同病理类型患者ProGRP水平均较治疗前降低($P<0.05$);组间比较,治疗前、后存活组与未存活组不同病理类型患者ProGRP水平比较均无统计学意义($P>$

0.05)。见表 2。

表 1　两组患者基本资料构成比[n(%)]

临床特征	存活组(n=68)	未存活组(n=20)	χ^2 值	P 值
性别			0.216	0.642
男	38(55.9)	10(50.0)		
女	30(44.1)	10(50.0)		
年龄≥65 岁			2.329	0.127
是	31(45.6)	13(65.0)		
否	37(54.4)	7(35.0)		
BMI≥25 kg/m^2			0.452	0.501
是	35(51.2)	12(60.0)		
否	33(48.5)	8(40.0)		
ECOG 评分			0.107	0.744
0	38(55.9)	12(60.0)		
1	30(44.1)	8(40.0)		
肺癌家族史			0.390	0.532
是	32(47.1)	11(55.0)		
否	36(52.9)	9(45.0)		
吸烟史			0.402	0.526
有	46(67.6)	12(60.0)		
无	22(32.4)	8(40.0)		
饮酒史			0.452	0.501
有	35(51.2)	12(60.0)		
无	33(48.5)	8(40.0)		
TNM 分期			0.097	0.755
Ⅰ-Ⅱ	50(73.5)	14(70.0)		
Ⅲ-Ⅳ	18(26.5)	6(30.0)		
淋巴结转移			2.817	0.093
有	10(14.7)	6(30.0)		
无	58(85.3)	14(70.0)		
后续抗肿瘤治疗			0.107	0.744
是	38(55.9)	12(60.0)		
否	30(44.1)	8(40.0)		
病理分型			0.155	0.694
腺癌	34(50.0)	11(55.0)		
鳞癌	34(50.0)	9(45.0)		

表 2　不同病理类型患者 ProGRP 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

类型	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
存活组腺癌	34	42.83±4.53	22.83±5.21	2.867	0.008
存活组鳞癌	34	45.83±6.13	23.83±6.11	2.179	0.042
未存活组腺癌	11	44.87±4.65	24.87±4.41	2.355	0.027
未存活组鳞癌	9	43.65±5.22	22.65±5.64	2.158	0.045

2.3　不同病理类型患者 NUSAP1 表达情况比较

存活组腺癌 NUSAP1 mRNA 水平低于鳞癌(P<0.05);腺癌患者 NUSAP1 高表达率低于鳞癌患者(P<0.05);未存活组腺癌及鳞癌 NUSAP1 mRNA 水平及 NUSAP1 高表达率比较,差异无统计学意义(P>0.05);存活组腺癌患者 NUSAP1 mRNA 水平低于未存活组(P<0.05),且 NUSAP1 高表达率低于未存活组(P<0.05);存活组与未存活组鳞癌患者 NUSAP1 mRNA 水平及 NUSAP1 高表达率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 3、图 3、图 4。

表 3　不同病理类型患者 NUSAP1 表达情况比较[($\bar{x}\pm s$),n(%)]

组别	n	NUSAP1 mRNA	NUSAP1 高表达
存活组腺癌	34	1.137±0.045	13(34.2)
存活组鳞癌	34	2.117±0.056	18(60.0)
t/χ^2 值		3.251	4.495
P 值		<0.001	0.034
未存活组腺癌	11	2.324±0.067	8(66.7)
未存活鳞癌	9	2.335±0.062	5(62.5)
t/χ^2 值		0.658	0.037
P 值		0.354	0.848

注:存活组腺癌与未存活组腺癌:NUSAP1 mRNA 水平比较,t=3.254,P<0.001;NUSAP1 高表达率比较,χ^2=3.944,P=0.047。存活组鳞癌与未存活组鳞癌:NUSAP1 mRNA 水平比较,t=0.584,P=0.421;NUSAP1 高表达率比较,χ^2=0.017,P=0.898。

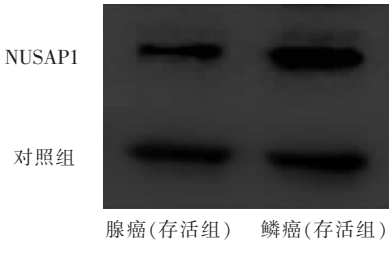


图 3　NUSAP1 mRNA 表达电泳图

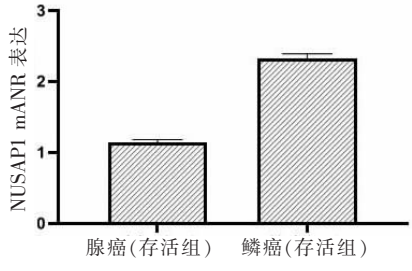


图 4　NUSAP1 mRNA 相对表达量

2.4　ProGRP 联合 NUSAP1 对 NSCLC 预后的检测价值

腺癌预后:ProGRP 联合 NUSAP1 检测的 AUC 面积为 0.770,明显大于 ProGRP 单独检测的 AUC 面积 0.530 及 NUSAP1 单独检测的 AUC 面积 0.727(P<0.05)。见图 5。鳞癌预后:ProGRP 联合 NUSAP1 检测的 AUC 面积为 0.607,与 ProGRP 单独检测的 AUC 面积 0.534 及 NUSAP1 单独检测的 AUC 面积 0.563 比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见图 6。

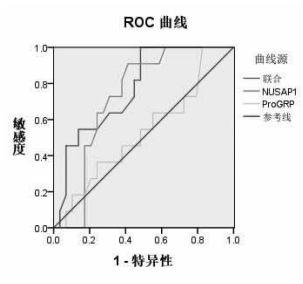


图5 腺癌预后的ROC曲线

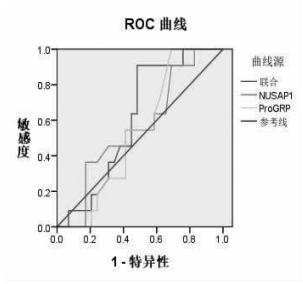


图6 鳞癌预后的ROC曲线

3 讨论

目前由于城市化、工业化的发展,空气污染、吸烟率日益增高,肺癌的发生率逐年上升,但由于多数肺癌早期无临床症状,尤其是NSCLC患者,因此发现时已为肺癌晚期[8]。临床上NSCLC患者仍以手术治疗为主,同时术前新辅助化疗已被证实可以有效降低原发病灶的病期,改善局部症状,缩小病灶,为手术治疗提供有利条件[9],但仍有部分患者生存期仍较短[10]。本研究随访发现,新辅助化疗后手术治疗的患者3年死亡率为22.7%。可见NSCLC患者即使积极治疗后仍有超过1/5的患者生存期短于3年。因此更好的选择合适患者给予合适的治疗方案,以便使其获益更多,需要提前预测不同NSCLC患者的预后差异。

ProGRP是胃泌素释放肽(GRP)的前体,而GRP已被证实正常人中水平较低[11-12],而肺癌患者明显升高,是癌细胞分泌的脑肠肽激素[13]。但由于其半衰期仅2 min,因此选择稳定性更好且与GRP正相关的ProGRP更适合临床研究[14]。研究发现[15-16],ProGRP通过促进恶性肿瘤细胞中肿瘤坏死因子家族成员的增殖影响癌细胞周期。本研究分析发现治疗后存活组与未存活组不同病理类型患者ProGRP水平均较治疗前降低。应晓珍等[17]研究发现NSCLC患者血清proGRP水平呈升高状态,术后血清proGRP水平均较术前降低($P<0.05$),但本研究发现治疗前后存活组与未存活组不同病理类型患者ProGRP水平比较均无统计学意义,提示ProGRP可能不能作为不同类型NSCLC预后的指标。

与多数恶性肿瘤相似,NSCLC的发生同样与有丝分裂失调有关[18-20]。NUSAPl可以特异性表达在增殖细胞中,通过稳定微管,抑制微管解聚参与细胞分裂过程[21-22],但NUSAPl表达增加则会造成微管发生深度捆绑,导致细胞异常增殖[23-24];而NUSAPl表达缺失则会导致纺锤体微管减少,引起细胞周期停滞[25]。本研究发现存活组腺癌NUSAP1 mRNA水平低于鳞癌;鳞癌及未存活组腺癌癌组织的NUSAP1高表达率超过60.0%,而存活组腺癌的NUSAP1高表达率仅34.2%。提示与鳞癌相比,NUSAP1癌组织低表达的肺腺癌患者治疗效果更佳,生存率更高。于哲等[26]对NSCLC患者进行生存分析发现,NUSAP1 mRNA水平与1926例患者的总生存期相关($P<0.001$);且NUSAP1 mRNA水平与肺腺癌患者的总生存期关系更为密切($P<0.001$),与鳞癌的总生存期无关($P=0.910$),支持本研究结果。

进一步进行NSCLC的预后预测研究发现,NUSAP1单独检测对肺腺癌的预测的AUC面积为0.727,ProGRP联合NUSAP1检测的AUC面积为0.770,提示NUSAP1单独预测肺腺癌患者预后有一定价值,虽然ProGRP单独检测意义不大,但与NUSAP1联合后仍可以提高其预测价值。但本研究由于纳入病例数较少,且随访时间较短,纳入研究人群为高原地区,因此研究结果仍需进一步大样本研究验证。

综上所述,本研究显示,高原地区NSCLC患者治疗后ProGRP水平明显降低,NUSAP1 mRNA水平升高及癌组织NUSAP1高表达的患者生存率更低,NUSAP1与肺腺癌患者预后关系更为密切,可作为肺腺癌患者潜在的预后标记物。

参考文献

[1] 陈万青,李贺,孙可欣,等.2014年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中华肿瘤杂志,2018,40(1):5-13.

[2] 陈一超,辇伟奇,冉静,等.肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断、病理分型和临床分期的临床价值[J].国际检验医学杂志,2018,39(1):32-37.

[3] 王玲.CEA、NSE、CYFRA21-1、ProGRP联合检测在肺癌诊断中的临床研究[J].临床检验杂志(电子版),2020,9(1):186-187.

[4] Yu Z, Li XM, Huai M, *et al*. Expression of NUSAP1 and its relationship with prognosis in non-small cell lung cancer[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2019, 41(7): 522-526.

[5] Yang Z, Li J, Feng G, *et al*. Hepatitis B virus X protein enhances hepatocarcinogenesis by depressing the targeting of NUSAP1 mRNA by miR-18b[J]. Cancer Biol Med, 2019, 16(2): 276-287.

[6] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J].肿瘤研究与临床,2018,30(12C):793-824.

[7] 陈波,李悦,位云艳,等.非小细胞肺癌中NUSAPl的表达及临床意义[J].国际呼吸杂志,2017,37(22):1681-1684.

[8] 宋仕聪.血清肿瘤标志物胃泌素释放肽前体和神经特异性烯醇化酶在小细胞肺癌辅助诊断及疗效评价中的意义[J].解放军医药杂志,2018,30(5):15-18.

[9] 沈隽霏,吴文浩,周佳烨,等.电化学发光法检测胃泌素释放肽前体的性能评价及临床应用评估[J].检验医学,2018,33(3):222-227.

[10] Lin JX, Wang W, Lin JP, *et al*. Preoperative Tumor Markers Independently Predict Survival in Stage III Gastric Cancer Patients: Should We Include Tumor Markers in AJCC Staging[J]. Annals of Surgical Oncology, 2018, 23(7): 1-10.

[11] 刘鹭,程建平,金跃. 血清 ProGRP、HE4、CA153、CEA 和 CYFRA21-1 联合检测在肺部良恶性疾病中的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(1):99 – 101.
[12] 古晓娟,张映华,唐欢. 血清 SCCA、CEA、ProGRP 表达对肺癌化疗患者预后的评估价值[J]. 实用医院临床杂志,2019,16(5):230 – 233.
[13] Walter JE, Heuvelmans MA, de Bock GH, *et al*. Relationship between the number of new nodules and lung cancer probability inincidence screening rounds of CT lung cancer screening: The NELSON study[J]. Lung Cancer,2018,125(4):103 – 108.
[14] 沈迪,韩彬彬,陈锋,等. 血清胃泌素释放肽前体用于诊断小细胞肺癌的临界参考值建立及诊断价值评估[J]. 中华医学杂志,2017,97(34):2657 – 2662.
[15] Chan YX, Knuiman M, Divitini ML, *et al*. Lower TSH and higher free thyroxine predict incidence of prostate but not breast, colorectalor lung cancer[J]. European Journal of Endocrinology, 2017, 177(4):297 – 308.
[16] 董傲然,张家丽,任秀宝,等. 促胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌的诊断价值[J]. 天津医科大学学报,2019,25(3):234 – 240.
[17] 应晓珍,林霞,鲍黎明,等. 非小细胞肺癌患者血清癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、胃泌素释放肽前体水平与患者预后关系研究[J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(10):1211 – 1213.
[18] 阳凯,董丰铭,刘屹立. NUSAP1 在膀胱尿路上皮癌中的表达及对预后评估的价值[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(13):2330 – 2334.
[19] 张善忠,付晓伟,刘芩,等. 核仁纺锤体相关蛋白 1 在胆管癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志,2019,28(2):173 – 178.
[20] Qian ZY, Li YP, Ma JW, *et al*. Prognostic value of NUSAP1 in progression and expansion of glioblastoma multiforme[J]. Journal of neuro-oncology,2018,140(2):199 – 208.
[21] 蒋浩海,肖锋,顾春燕,等. 核仁纺缍体相关蛋白 1 在结肠直肠癌中的表达及临床病理意义[J]. 实用临床医药杂志,2018,22(24):20 – 23.
[22] 顾杨阳,肖静文,张海燕,等. NuSAP1 在胃腺癌中的表达及临床病理意义[J]. 南通大学学报(医学版),2018,38(5):324 – 326.
[23] 刘曙光,章思思,邹振宁,等. FOXC2 在非小细胞肺癌细胞株及组织中的表达及意义[J]. 川北医学院学报杂志,2017,158(05):656 – 658.
[24] Ge Y, Li Q, Lin L, *et al*. Downregulation of NUSAP1 suppresses cell proliferation, migration, and invasion via inhibiting mTORC1 signalling pathway in gastric cancer[J]. Cell Biochem Funct, 2020,38(1):28 – 37.
[25] Zhang X, Pan Y, Fu H, *et al*. Nucleolar and Spindle Associated Protein 1 (NUSAP1) Inhibits Cell Proliferation and Enhances Susceptibility to Epirubicin In Invasive Breast Cancer Cells by Regulating Cyclin D Kinase (CDK1) and DLGAP5 Expression[J]. Med Sci Monit,2018,26(24):8553 – 8564.
[26] 于哲,李晓敏,槐梅,等. 核仁纺锤体相关蛋白 1 在非小细胞肺癌中的表达及其与患者预后的关系[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(7):522 – 526.

(收稿日期:2020-04-24　　学术编辑:付文胜)

(上接第 606 页)

参考文献

[1] 孙黎波,郑光勇. 口腔鳞癌诱导化疗的临床研究进展[J]. 口腔颌面外科杂志,2019,19(3):224 – 227.
[2] Kadashetti V ,Shivakumar KM ,Chaudhary M ,*et al*. Influence of risk factors on patients suffering from potentially malignant disorders and oral cancer: A case-control study[J]. Journal of Oral & Maxillofacial Pathology Jomfp,2017,21(3):455 – 456.
[3] Formosa J, Jenner R, Nguyenthi MD, *et al*. Awareness and Knowledge of Oral Cancer and Potentially Malignant Oral Disorders among Dental Patients in Far North Queensland, Australia[J]. National Center for Biotechnology Information,2015,16(10):4429.
[4] 雷雨广,张伟丽,陈超,等. siRNA 敲减缺氧诱导因子 1α 表达对口腔鳞癌细胞活力及癌胚抗原相关细胞黏附分子 1 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志,2018,34(10):1736 – 1741.
[5] 谭丹,黎春晖,聂敏海. 细胞角蛋白 19 在口腔鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. 上海口腔医学,2016,25(5):600 – 603.
[6] Jayasinghe RD, Sherminie LPG, Amarasinghe H, *et al*. Level of awareness of oral cancer and oral potentially malignant disorders among medical and dental undergraduates[J]. Ceylon Medical Journal,2016,61(61):77 – 79.
[7] Chen YR, Dai AG, Hu RC, *et al*. The expression of hypoxia-inducible factor-1α and its hydroxylases in pulmonary arteries of patient with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Applied Physiology,2012,28(3):234.
[8] 迟毓婧,李玫,禹祎萌,等. FAM3C 通过激活 Akt 促进口腔鳞癌细胞活力[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(3):48 – 53.
[9] 王明玲,孟箭. 超声热化疗联合根治性手术在口腔颌面部晚期鳞癌患者中的应用及护理[J]. 口腔材料器械杂志,2019,28(2):57 – 60.
[10] 王济民,张锡泽. 口腔颌面部鳞癌患者自然杀伤细胞活性研究[J]. 中华口腔医学杂志,2016,24(2):101 – 103.
[11] 叶秋芳,孟照辉,谢月辉. 人体癌胚抗原相关细胞黏附分子 1 的结构与功能[J]. 医学综述,2012,18(12):1851 – 1854.
[12] 林李芃,徐凯,袁峥鼎,等. 纳米复合材料结合分子影像技术及其在口腔鳞状细胞癌热疗中的应用[J]. 中国介入影像与治疗学,2019,16(7):439 – 443.
[13] Kizaka-Kondoh S, Itasaka S, Zeng L, *et al*. Selective Killing of Hypoxia-Inducible Factor-1-Active Cells Improves Survival in a Mouse Model of Invasive and Metastatic Pancreatic Cancer[J]. Clinical Cancer Research,2017,15(10):3433 – 3441.
[14] 刘玺章,王代友,陈婷. 口腔鳞状细胞癌体外药敏试验的临床研究[J]. 现代诊断与治疗,2016,27(2):239 – 240.
[15] 杨柳,陈娟,单忠艳,等. 口腔鳞状细胞癌患者外周血淋巴细胞免疫分型及临床意义[J]. 口腔医学研究,2018,34(5):548 – 553.

(收稿日期:2019-12-19　　学术编辑:李丽华)