

• 临床研究 •

探讨周围神经侵犯在结直肠癌患者中的预后价值

傅弟, 李良, 徐阿曼[△]

230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院 普外科 (傅弟、徐阿曼); 230011 合肥, 合肥市第二人民医院 普外科 (李良)

[摘要] 目的: 确定结直肠癌患者发生周围神经侵犯(peripheral nerve invasion, PNI)的危险因素, 并揭示 PNI 对结直肠癌患者临床预后的影响。方法: 选取本院 2009 年 2 月至 2019 年 3 月行结直肠癌根治术的 605 例患者临床资料和随访数据。于病理科调取符合入组条件患者的苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin staining, HE)切片, 重新读片, 根据 HE 染色判断 PNI 情况。采用统计学方法分析 PNI 与各临床病理因素的关系, 并对影响结直肠癌患者总体生存率的相关因素采用单因素和多因素 COX 回归分析。结果: 结直肠癌患者 PNI 发生率为 27.1% (164/605)。结直肠癌患者发生 PNI 与肿瘤分化程度、淋巴结转移显著相关, 低分化肿瘤 PNI 发生率明显高于中分化及高分化肿瘤, PNI (+) 组结直肠癌阳性淋巴结的数量显著高于 PNI (-) 组 (24.79 ± 14.47 vs 20.28 ± 10.76 , $P = 0.006$), 而与年龄、性别、体质量指数、肿瘤部位、其他恶性肿瘤病史、新辅助化疗、糖尿病病史、T 分期、N 分期、临床分期及脉管癌栓等相关临床病理指标无明显相关。PNI 既不是结直肠癌患者预后不良的危险因素, 也不是独立预后因素。PNI (+) 组与 PNI (-) 组患者 5 年总体生存率及无病生存率相比差异无统计学意义 ($P = 0.727$, $P = 0.472$)。结论: 结直肠癌患者 PNI 的发生率与肿瘤分化程度和淋巴结转移显著相关, 但它既不是结直肠癌患者预后不良的危险因素, 也不是独立预后因素。

[关键词] 结直肠癌; 外周神经侵犯; 预后

[中图分类号] R735.3+4; R730.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.02.008

引文格式: Fu D, Li L, Xu AM. Prognostic value of perineural invasion in patients with colorectal cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(2): 124-130. [傅弟, 李良, 徐阿曼. 探讨周围神经侵犯在结直肠癌患者中的预后价值[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(2): 124-130.]

Prognostic Value of Perineural Invasion in Patients with Colorectal Cancer

Fu Di, Li Liang, Xu Aman

Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China (Fu Di, Xu Aman); Department of General Surgery, The Second People's Hospital of Hefei, Hefei 230011, Anhui, China (Li Liang)

Corresponding author: Xu Aman, E-mail: 13855159715@163.com

[Abstract] **Objective:** To determine risk factors of perineural invasion (PNI) in patients with colorectal cancer, and reveal the impact of PNI on clinical prognosis of patients with colorectal cancer. **Methods:** Clinical data and follow-up data of 605 patients who underwent radical resection of colorectal cancer in the past 10 years were collected from the follow-up database of our hospital. Hematoxylin-eosin staining (HE) sections of eligible patients who met the criteria for admission were collected from the pathology department and re-read. PNI was judged by HE staining. Statistical methods were used to analyze the relationship between PNI and various clinicopathological factors, and relevant factors affecting the overall survival rate of patients with colorectal cancer. **Results:** The incidence of PNI in patients with colorectal cancer was 27.1% (164/605). The incidence of PNI in colorectal cancer patients was significantly correlated with the degree of tumor differentiation and lymph node metastasis. The incidence of poorly differentiated tumors was significantly higher than those of intermediately differentiated and highly differentiated tumors. The number of positive lymph nodes in the PNI (+) group was significantly

higher than that in the PNI (-) group (24.79 ± 14.47 vs 20.28 ± 10.76 , $P = 0.006$). PNI was not related to age, sex, body mass index, location of tumors, history of other malignant tumors, neoadjuvant chemotherapy, history of diabetes

[收稿日期] 2019-07-07 [修回日期] 2019-12-02

[通讯作者] [△]徐阿曼, E-mail: 13855159715@163.com

mellitus, T stage, N stage, clinical stage and venous tumor thrombus. PNI was neither a risk factor for poor prognosis of patients with colorectal cancer nor an independent prognostic factor. There were no significant differences in 5-year overall survival rate ($P=0.727$) and disease-free survival rate ($P=0.501$) between the PNI (-) group and the PNI (-) group.

Conclusion: The incidence of PNI in patients with colorectal cancer is significantly correlated with the degree of tumor differentiation and lymph node metastasis, but it is neither a risk factor for poor prognosis nor an independent prognostic factor for patients with colorectal cancer.

[Key words] Colorectal cancer; Perineural invasion; Prognosis

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤,近年来结直肠癌的发病率和死亡率均保持上升趋势,严重威胁着人类的健康。目前手术治疗是结直肠癌的主要治疗方式,术后辅助化疗有助于降低肿瘤的复发和转移,对提高结直肠癌患者的治愈率具有重要意义。

然而仅依靠组织学分型及 pTNM 分级对结直肠癌的预后及治疗方案进行决策,预测误差有时可达 30%~40%^[1]。周围神经侵犯(peripheral nerve invasion, PNI)最早在头颈部肿瘤中发现,肿瘤细胞常常会沿着神经纤维转移至颅内,从而影响患者预后;随后关于 PNI 的研究在前列腺癌和其他疾病中也逐渐开展起来^[2-4]。目前 PNI 在结直肠癌中作为一种新的生物学特征也越来越受到人们的关注,但是相关研究刚起步,其在结直肠癌患者中的临床意义尚无定论。基于此,本中心回顾性分析了本院过去 10 年内结直肠癌患者的临床病理信息,旨在确定结直肠癌患者发生 PNI 的危险因素,并揭示 PNI 对结直肠癌患者临床预后的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取我院 2009 年 2 月至 2019 年 3 月在本院消化道肿瘤的分子病理研究课题组行腹腔镜下结直肠癌切除术的患者为研究对象。纳入标准:1)行原发性结直肠癌根治术;2)病理证实手术为根治切除者(包括肿瘤全部切除,远、近端及直肠系膜环周切缘阴性);3)具有完整的临床及病理资料。排除标准:1)术后 1 个月内死亡者;2)随访期间死于其他疾病;3)伴有克罗恩病、家族性多发性结肠腺瘤或遗传性非息肉性直肠癌。本研究得到安徽医科大学伦理审查委员会批准,所有患者术前均已签署知情同意书。

1.2 实验方法

根据纳入、排除标准确定研究对象,从病理科调取纳入患者的苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin staining, HE)切片,重新读片,根据 HE 染色判断 PNI 情况,PNI 定义为包括接近神经结构的肿瘤细胞(至

少占神经周长的 33%)或位于神经鞘三层中的任何一层的肿瘤细胞^[5]。患者随访从手术后第 1 天开始,采用电话或来院就诊的随访方法,术后第 1~2 年内每 3 个月随访一次,第 3~5 年每半年随访一次,5 年后每年随访一次。对于复发患者,需结合临床症状体征和影像检查或肠镜组织学最终确认,终止事件定义为随访对象的失访或死亡,截尾值定义为患者失访或到了研究的终止期,患者尚未死亡或复发。无病生存期指从术前确诊结直肠癌开始至原发癌复发或由于结直肠癌进展导致患者死亡的时间。总生存期指从术前确诊结直肠癌开始至因任何原因引起死亡的时间。

1.3 统计学分析

采用 Graphpad Prism 8.0 统计软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,进行方差齐性检验,若方差齐,采用独立样本 t 检验,若方差不齐,采用秩和检验。计数资料采用卡方检验或者 Fisher 确切概率法检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Kaplan-Meier 法评估 PNI 阳性和阴性患者的累积生存概率,并用对数秩检验进行比较。采用单因素 Cox 比例危险回归模型和多因素 Cox 比例危险回归模型,通过计算危险比(hazard ratio, HR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI),评价影响总体生存的预后因素。

2 结果

2.1 随访结局

672 名患者中有 67 例患者失访,其余患者随访时间均超过 5 年;对剩余 605 有随访结果的患者进一步进行分析。

2.2 PNI 与各临床病理因素的关系

将所有符合入组条件的 605 例结直肠癌患者分为 PNI 阳性组(PNI+)和 PNI 阴性组(PNI-),其中肿瘤是否发生 PNI 侵犯的典型图片如图 1。PNI(+)组 164 例(27.1%)例,PNI(-)组 441 例(72.9%)。所有结直肠癌患者的临床病理信息与 PNI 的关系见表 1。由表 1 可见:结直肠癌患者 PNI 发生率与肿

瘤分化程度及阳性淋巴结的数目显著相关,低分化组 PNI 发生率显著高于中分化及高分化组 ($P < 0.001$), PNI(+) 组结直肠癌阳性淋巴结的数目显著高于 PNI(-) 组 (24.79 ± 14.47 vs. 20.28 ± 10.76 ,

$P = 0.006$)。PIN 与年龄、性别、体质量指数 (body mass index, BMI)、肿瘤部位、其他恶性肿瘤病史、新辅助化疗、糖尿病病史、T 分期、N 分期、临床分期及脉管癌栓等相关临床病理指标没有显著相关性。

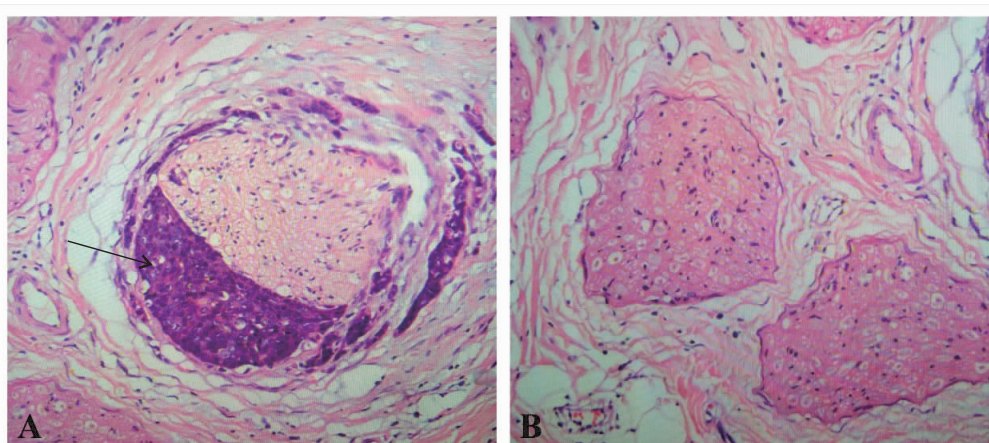


Figure 1. Pathologic Basis of Perineural Invasion in Colorectal Cancer

A: The arrow shows the presence of cancer cells in the nerve bundle, defined as PNI + ; B: No cancer cells were found inside and outside the nerve bundle, defined as PNI - (hematoxylin-eosin staining, $\times 200$)

表 1 结直肠癌中 PNI 的临床病理特征

Table 1. Clinicopathological Characteristics of PNI in Colorectal Cancer Patients

Variable	PNI (+) (n = 164)	PNI (-) (n = 441)	t/x ²	P
Age (year)	66.52 ± 12.75	68.85 ± 12.79	0.059 ^b	0.809
BMI (kg/m ²)	29.61 ± 20.10	28.63 ± 13.33	0.857 ^b	0.355
Gender, n (%)			0.102 ^a	0.264
Male	95 (57.9)	208 (47.2)		
Female	69 (42.1)	233 (52.8)		
Tumor location, n (%)			0.339 ^a	0.844
Right colon	48 (29.3)	130 (29.5)		
Left colon	70 (42.7)	178 (40.4)		
Rectum	46 (28.0)	133 (30.2)		
Tumor history, n (%)			0.880 ^a	0.348
No	140 (85.4)	389 (88.2)		
Yes	24 (14.6)	52 (11.8)		
Neoadjuvant chemotherapy, n (%)			1.095 ^a	0.295
No	156 (95.1)	409 (92.7)		
Yes	8 (4.9)	32 (7.3)		
History of diabetes, n (%)			0.013 ^a	0.908
No	75 (45.7)	204 (46.3)		
Yes	89 (54.3)	237 (53.7)		
Histology, n (%)			5.357 ^a	<0.001
Poor	154 (93.9)	19 (4.3)		
Moderate	8 (4.9)	366 (83.0)		
Well	2 (1.2)	56 (12.7)		

(Table 1 continues on next page)

(Continued from previous page)

Variable	PNI (+) (n = 164)	PNI (-) (n = 441)	t/x ²	P
T stage (%)			5.218 ^a	0.157
T1	2 (1.2)	19 (4.3)		
T2	31 (18.9)	76 (17.2)		
T3	118 (72.0)	296 (67.1)		
T4	13 (7.9)	50 (11.3)		
N stage (%)			0.212 ^a	0.899
N0	92 (56.1)	254 (57.6)		
N1	42 (25.6)	105 (23.8)		
N2	30 (18.3)	82 (18.6)		
TNM stage (%)			1.298 ^a	0.730
I	25 (15.2)	82 (18.6)		
II	62 (37.8)	156 (35.4)		
III	50 (30.5)	139 (31.5)		
IV	27 (16.5)	64 (14.5)		
Vascular invasion (%)			3.016 ^a	0.082
No	80 (48.8)	250 (56.7)		
Yes	84 (51.2)	191 (43.3)		
Number of positive lymph nodes	24.79 ± 14.47	20.28 ± 10.76 ^b	7.560 ^b	0.006

PNI: Perineural invasion; BMI: Body mass index.

^a: Chi-square test; ^b: t test.

2.3 结直肠癌患者总体生存率的单因素和多因素分析

所有入组结直肠患者总体生存率的单因素和多因素分析结果见表 2、3。年龄 ($P = 0.002$)、III 期 ($P = 0.002$)、IV 期 ($P < 0.001$)、脉管癌栓 ($P = 0.001$) 及阳性淋巴结个数 ($P < 0.001$) 是影响结直肠患者总体生存率的危险因素。多因素分析发现年龄 ($P < 0.001$)、III 期 ($P = 0.001$)、IV 期 ($P < 0.001$) 及阳性淋巴结数目 ($P = 0.013$) 是结直肠癌患者总体生存率的独立预后因素,而 PNI 既不是结直肠癌患者预后不良的危险因素,也不是独立预后因素。PNI (-) 组与 PNI (+) 组患者的总体生存率及无病生存率差异无统计学意义 ($P = 0.727, P = 0.501$, 图 2)。

表 2 结直肠患者总体生存率的单因素分析

Table 2. Univariate Analysis of Overall Survival in Colorectal Patients

Variable	Univariate analysis		P
	HR	95% CI	
Age (year)	1.024	1.008 - 1.039	0.002
Gender (male vs female)	1.072	0.744 - 1.522	0.697
Tumor history (yes vs no)	1.400	0.876 - 2.237	1.590
Histology (poor vs well/moderate)	0.714	0.627 - 1.325	0.389

Variable	Univariate analysis		P
	HR	95% CI	
TNM stage			
I	1		
II	1.555	0.683 - 3.544	0.293
III	3.449	1.557 - 7.640	0.002
IV	7.672	3.445 - 17.088	<0.001
Perineural invasion (yes vs no)	1.073	0.722 - 1.594	0.727
Vascular invasion (yes vs no)	1.807	1.272 - 1.569	0.001
Neoadjuvant chemotherapy (yes vs no)	2.687	1.609 - 4.488	0.210
Number of positive lymph nodes (n)	0.990	0.963 - 0.997	<0.001

表 3 结直肠患者总体生存率的多因素分析

Table 3. Multivariate Analysis of Overall Survival in Colorectal Patients

Project	Multivariate analysis		P
	HR	95% CI	
Age (year)	1.032	1.016 - 1.048	<0.001
Gender (male vs female)	0.951	0.665 - 1.359	0.781
Tumor history (yes vs no)	1.094	0.676 - 1.770	0.715

(Table 3 continues on next page)

(Continued from previous page)

Variable	Univariate analysis		P
	HR	95% CI	
Histology (poor vs well/moderate)	0.875	0.823 - 1.625	0.475
TNM stage			
I	1		
II	1.531	0.669 - 3.501	0.313
III	3.864	1.716 - 8.702	0.001
IV	8.077	3.486 - 18.716	<0.001
Perineural invasion (yes vs no)	0.900	0.372 - 2.151	0.812
Vascular invasion (yes vs no)	1.174	0.800 - 1.725	0.412
Neoadjuvant chemotherapy (yes vs no)	1.292	0.741 - 2.254	0.366
Number of positive lymph nodes (n)	0.978	0.961 - 0.995	0.013

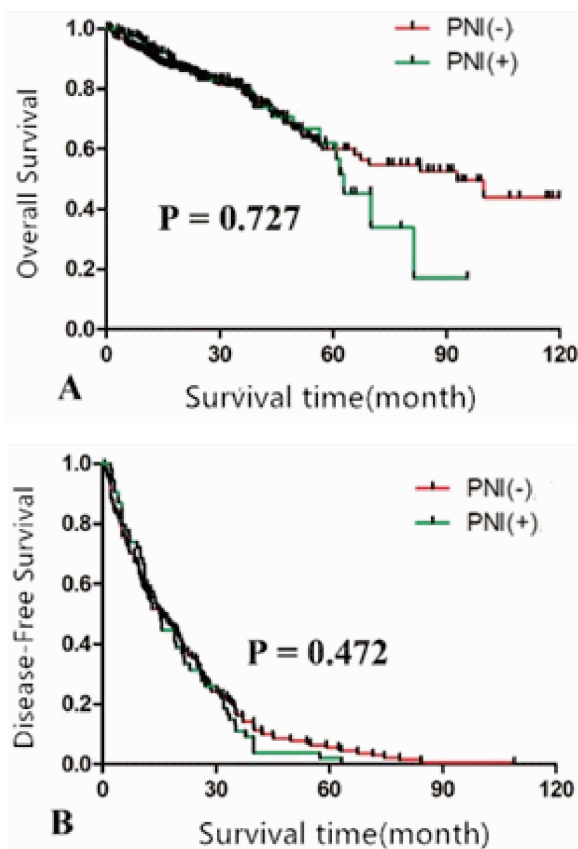


图 2 PNI(+)与PNI(-)总体生存率(A)和无病生存率(B)曲线图

Figure 2. Overall Survival and Disease-Free Survival of Patients in Groups PNI(+) and Group PNI(-)

3 讨论

目前中国结直肠癌发病率呈逐年上升趋势^[5]。既往研究通常依靠组织学分型和病理分期对结直肠

癌患者的预后进行判断,有一定的误差^[1]。结直肠肿瘤发生侵袭相关的比较确定的组织病理学因素包括分化程度差、T分期、淋巴和静脉侵犯等;PNI作为一种新的生物学特征越来越受到人们的关注,有研究提出,PNI可作为结肠直肠癌侵袭性表型的替代标志物^[6]。有研究提出,虽然大部分医院对结直肠癌标本的病理结果没有常规报道PNI,但研究认为,它在结直肠癌的分期中可以发挥重要作用,因此应考虑对原发性结直肠癌标本的“PNI”进行常规评估^[6-7]。有研究主张,对存在PNI的前列腺癌患者在进行前列腺根治术的同时必须行盆腔淋巴结清扫,因为既往研究结果证实前列腺癌存在PNI时骨转移明显增加^[7-9]。此外,在胃癌研究中^[10-12]也发现PNI可以作为患者预后的重要参考指标,PNI阳性的II期胃癌患者在关键基因表达水平及临床病理学特征方面与PNI阴性的患者差异明显,PNI阳性组总体生存率显著低于PNI阴性组,同时PNI与胃癌的临床分期及化疗耐药显著相关。

国外的研究表明消化道肿瘤患者PNI的发生率为13%~39%,平均检出率为26%^[13-14]。本研究入组结直肠癌患者PNI的发生率为27.1%,与文献报道结果相符合。Burdy等^[15]对T3、T4期结直肠癌患者的术后临床数据分析后发现:尽管单因素回归分析提示PNI是结直肠癌者预后不良的危险因素,但多因素分析提示PNI并不是独立预后因素。Di等^[16]指出II期结直肠癌患者的生存率与T4期肿瘤和年龄相关,而与PNI无关。此外Quah等^[17]对448例未行辅助化疗的II期结直肠癌患者生存相关影响因素进行分析发现:单因素和多因素分析结果中确定了与结直肠癌患者无病生存率显著相关的3个因素:肿瘤T4期(HR:2.7;95%CI:1.1~6.2;P=0.02);术前癌胚抗原(HR:2.1;95%CI:1.1~4.1;P=0.02);PNI(HR:2.1;95%CI:1~4.4;P=0.04)。我们的研究中发现,年龄、III期、IV期及阳性淋巴结数目与患者总体生存率明显相关(P<0.001,P=0.001,P<0.001,P=0.013),PNI(+)患者预后稍差于PNI(-)患者,但两组相比差异无明显统计学意义(HR:1.073;95%CI:0.722~1.594,P=0.727)。

Huh等^[18]分析了341例II期结直肠癌患者的临床数据发现:PNI是结直肠癌患者无病生存率的独立危险因素,然而和总体生存率无明显相关性,提出对于伴PNI的II期结直肠癌患者行辅助化疗可延长患者无瘤生存时间。我们的研究中,PNI(+)

患者总生存期和无病生存期均低于 PNI(-)患者,但两组相比差异无统计学意义($P = 0.727, P = 0.472$)。Huh 等^[5]对 224 例行根治性手术和淋巴结清扫的 T1 和 T2 期结直肠癌患者临床病理信息进行分析发现:淋巴管浸润和 PNI 是 T1、T2 期直肠癌是否发生淋巴结转移的重要因素,出现两者之一预示着更高的淋巴结转移可能,因此对于 T1、T2 伴 PNI 的结直肠癌应尽早行根治性手术及淋巴结清扫。我们的研究结果也表明,淋巴结阳性数多的患者 PNI 阳性率明显增加($HR:0.990;95\% CI:0.963 \sim 0.997, P < 0.001$),所以术前考虑有淋巴结转移的患者,术中淋巴结清扫时尽可能地清扫肿瘤周围神经。

本研究表明结直肠癌患者发生 PNI 与肿瘤分化程度显著相关,低分化肿瘤发生 PNI 的可能性明显高于中分化及高分化的患者;淋巴结阳性数越多的患者 PNI 阳性率越高。本研究发现,PNI 与年龄、性别、BMI、肿瘤部位、其他恶性肿瘤病史、新辅助化疗、糖尿病病史、T 分期、N 分期、临床分期及脉管癌栓等相关临床病理指标并没有显著相关性。尽管先前有部分研究提示 PNI 是结直肠癌患者预后不良的危险因素,然而本研究提示年龄、III 期、IV 期及阳性淋巴结数是结直肠癌患者总体生存率的独立预后因素,而 PNI 既不是结直肠癌患者预后不良的危险因素,也不是独立预后因素。此外,本研究发现结直肠癌患者发生 PNI 与总体生存率和无病生存率并没有明显相关性。本研究有一定的局限性,作为一项回顾性研究,不可避免地会存在选择偏倚因素。由于目前对于 PNI 对患者预后的影响还没有形成统一的定论,我们的结论仅是单中心研究的成果,更可靠的结论尚需要多中心大样本前瞻性临床试验加以验证。

总之,我们的研究结果显示结直肠癌患者发生 PNI 与肿瘤分化程度,淋巴结转移显著相关,但它既不是结直肠癌患者预后不良的危险因素,也不是独立预后因素。

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] Wang X, Hershman DL, Abrams JA, et al. Predictors of survival after hepatic resection among patients with colorectal liver metastasis[J]. Br J Cancer, 2007, 97(12): 1606-1612.
- [2] Amit M, Binenbaum Y, Trejo-Leider L, et al. International collaborative validation of intraneural invasion as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the head and neck [J]. Head Neck, 2015, 37(7): 1038-1045.
- [3] Sung MW, Kim KH, Kim JW, et al. Clinicopathologic predictors and impact of distant metastasis from adenoid cystic carcinoma of the head and neck[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 129(11): 1193-1197.
- [4] Ren ZH, Chickooree D, Liu JB, et al. Primary intraosseous ACC of mandible of possible salivary origin: A rare clinical entity[J]. Int J Surg Case Rep, 2014, 5(5): 222-225.
- [5] Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Lymphovascular or perineural invasion may predict lymph node metastasis in patients with T1 and T2 colorectal cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2010, 14(7): 1074-1080.
- [6] Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Prognostic value of perineural invasion in patients with stage II colorectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(8): 2066-2072.
- [7] Zareba P, Flavin R, Isikbay M, et al. Perineural invasion and risk of lethal prostate cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(5): 719-726.
- [8] Yang R, Cao K, Han T, et al. Perineural invasion status, gleason score and number of positive cores in biopsy pathology are predictors of positive surgical margin following laparoscopic radical prostatectomy[J]. Asian J Androl, 2017, 19(4): 468-472.
- [9] Lubig S, Thiesler T, Müller S, et al. Quantitative perineural invasion is a prognostic marker in prostate cancer[J]. Pathology, 2018, 50(3): 298-304.
- [10] Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BB, et al. Prognostic significance of perineural invasion in patients with gastric cancer who underwent curative resection[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(8): 2037-2044.
- [11] Jhawar M, Coit D, Brennan M, et al. Perineural invasion after preoperative chemotherapy predicts poor survival in patients with locally advanced gastric cancer: Gene expression analysis with pathologic validation[J]. Am J Clin Oncol, 2009, 32(4): 356-362.
- [12] Tianhang L, Guoen F, Jianwei B, et al. The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2008, 12(7): 1263-1267.
- [13] Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Prognostic value of perineural inva-

- sion in patients with stage II colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8) : 2066-2072.
- [14] Sun Q, Liu T, Liu P, et al. Perineural and lymphovascular invasion predicts for poor prognosis in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery[J]. *J Cancer*, 2019, 10(10) : 2243-2249.
- [15] Burdy G, Panis Y, Alves A, et al. Identifying patients with T3-T4 node-negative colon cancer at high risk of recurrence[J]. *Dis Colon Rectum*, 2001, 44(11) : 1682-1688.
- [16] Di Fabio F, Nascimbeni R, Villanacci V, et al. Prognostic variables for cancer-related survival in node-negative colorectal carcinomas[J]. *Dig Surg*, 2004, 21(2) : 128-133.
- [17] Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy[J]. *Dis Colon Rectum*, 2008, 51(5) : 503-507.
- [18] Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Prognostic value of perineural invasion in patients with stage II colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8) : 2066-2072.
-
- (上接第 123 页)
- [7] 袁瑛,唐秀琨,沈虹. 2018 年新上市肿瘤靶向及免疫治疗药物研究进展[J]. *浙江医学*, 2019, 41(1) : 1-5, 26.
- [8] Lin JZ, Long JY, Wang AQ, et al. Precision medicine : In need of guidance and surveillance[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(28) : 5045-5050.
- [9] 张百红,岳红云. 肿瘤化疗药物 10 年[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(1) : 175-178.
- [10] 郭芷汛. 2013-2016 全国五个地区抗肿瘤药物利用分析[D]. 成都: 电子科技大学, 2018.
- [11] 刘娜,王士博,陈衍. 肿瘤靶向治疗进展与加强医生继续教育的重要性[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2017, 16(5) : 445-448.
- [12] 张峥,沈燕,于冬梅,等. 导管室护士化疗职业防护现状调查[J]. *解放军护理杂志*, 2019, 36(4) : 11-15.
- [13] 蔡雨清,王秀兰. 三甲综合医院临床护士化疗药物职业防护评价指标体系的构建[J]. *重庆医学*, 2018, 47(6) : 851-853.
- [14] Somayah H, Hassan T, Sahar B, et al. Safe handling of cytotoxic drugs and risks of occupational exposure to nursing staffs[J]. *J Pharm Care* 2016, 3(1-2) : 11-15.
- [15] 余云霞,朱荣华,龙行安. 我国护理人员化疗职业防护研究进展[J]. *护理与康复*, 2018, 17(8) : 36-38.
- [16] Kanda K, Hirai K, Iino K, et al. Salient features and outline of the joint Japanese guidelines for safe handling of cancer chemotherapy drugs[J]. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2017, 4(4) : 304-312.
- [17] Hureaux J, Lacoueille F, Lagarce F, et al. Absence of lung fibrosis after a single pulmonary delivery of lipid nanocapsules in rats[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 8(12) : 8159-8170.
- [18] 蔡铭,游庆军,翁鸾,等. 肺癌雾化吸入化疗的肺脏病理学研究[J]. *山东医药*, 2006, 46(33) : 11-13.
- [19] Steinberg J, Halter J, Schiller HJ, et al. Metalloproteinase inhibition reduces lung injury and improves survival after cecal ligation and puncture in rats[J]. *J Surg Res*, 2003, 111(2) : 185-195.
- [20] 曲良超,焦燕,蒋章颖,等. 呼吸性酸中毒酸化预处理对缺血/再灌注后大鼠肺组织基质金属蛋白酶-9 表达的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(11) : 1177-1181.
- [21] 王前进,黄奕江,叶长青,等. 乌司他丁对水下爆炸继发性急性肺损伤兔基质金属蛋白酶-9 等的影响[J]. *创伤外科杂志*, 2018, 20(1) : 34-38.
- [22] 郑敏,柳月珍,邹春平,等. 基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 在全氟异丁烯吸入性肺损伤中的作用[J]. *中国工业医学杂志*, 2017, 30(5) : 323-327, 336.
- [23] Adegunsoye A, Balachandran J. Inflammatory response mechanisms exacerbating hypoxemia in coexistent pulmonary fibrosis and sleep apnea[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015 : 510105.
- [24] Zheng X, Qi C, Zhang S, et al. TGF- β 1 induces Fstll via the Smad3-c-Jun pathway in lung fibroblasts[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(2) : L240-L251.
- [25] Tatler AL, Goodwin AT, Gbolahan O, et al. Amplification of TGF β induced ITGB6 gene transcription may promote pulmonary fibrosis[J]. *PLoS one*, 2016, 11(8) : e0158047.
- [26] 韩宏浩,俞敏,孔辉,等. 紫杉醇影响 TGF- β 1 诱导的原代人肺成纤维细胞向肌成纤维细胞转化[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(8) : 1159-1166.