

· 论 著 ·

# 临床 I 期非小细胞肺癌淋巴结转移风险的相关因素分析

孙云刚<sup>1</sup>, 周悦<sup>1</sup>, 于跃<sup>1</sup>, 赵飞<sup>1</sup>, 黄陈军<sup>1</sup>, 李俊<sup>1</sup>, 孟阳春<sup>1</sup>, 颜刚<sup>2</sup>, 王伟<sup>1</sup>

1. 南京医科大学第一附属医院胸外科, 江苏 南京 210029; 2. 高邮市中医医院预防保健科, 江苏 扬州 225600

**摘要:** **目的** 分析临床 I 期非小细胞肺癌淋巴结转移的相关危险因素, 为评估其淋巴结发生转移的风险提供依据。**方法** 收集 2014 年 12 月至 2016 年 12 月 305 例行肺叶切除术加系统性淋巴结清扫治疗且临床分期为 I 期非小细胞肺癌患者的临床资料, 包括性别、年龄、肿瘤的大小及肿瘤的分化程度。其中 207 例无淋巴结转移的病例作为对照组, 有淋巴结转移的 98 例病例作为观察组。采用 Logistic 回归模型分析临床 I 期非小细胞肺癌淋巴结转移的危险因素。**结果** 单因素 Logistic 回归分析显示, 年龄 ( $P=0.017$ )、性别 ( $P=0.041$ )、病理特征 ( $P=0.006$ )、肿瘤直径 ( $P<0.001$ )、肿瘤分化程度 ( $P=0.002$ )、侵犯支气管 ( $P=0.001$ )、脉管瘤栓 ( $P=0.000$ ) 和神经侵犯 ( $P=0.000$ ) 是临床 I 期非小细胞肺癌淋巴结转移的影响因素; 多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄  $\leq 63$  岁 ( $P=0.002$ )、肿瘤直径  $>2.0$  cm ( $P=0.004$ )、肿瘤 II + III 级 ( $P=0.007$ )、有脉管瘤栓 ( $P=0.006$ ) 和有神经侵犯 ( $P=0.040$ ) 是影响淋巴结转移的独立危险因素。**结论** 临床 I 期非小细胞肺癌患者的淋巴结转移危险因素较多, 对于年龄偏小、肿瘤较大、分化程度较差、侵犯脉管神经的患者, 其易发生淋巴结转移, 肺叶切除术 + 系统性淋巴结清扫应该作为标准治疗方案。

**关键词:** 非小细胞肺癌, 临床 I 期; 淋巴结转移; 淋巴结清扫; 危险因素

中图分类号: R 734.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2018)03-0321-05

## Lymph node metastasis risk-related factors in clinical stage I non-small-cell lung cancer

SUN Yun-gang\*, ZHOU Yue, YU Yue, ZHAO Fei, HUANG Chen-jun, LI Jun, MENG Yang-chun, YAN Gang, WANG Wei

\* Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: WANG Wei, E-mail: wangwei-doctor@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors of lymph node metastasis in clinical stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC) to provide a basis for evaluating the risk of lymph node metastasis. **Methods** Retrospective analysis was made on the clinical data of 305 patients with stage I NSCLC including gender, age, tumor size, tumor differentiation degree who receiving pulmonary lobectomy and systemic lymphadenectomy between December 2014 and December 2016. The patients without node metastasis were served as control group ( $n=207$ ), and the patients with node metastasis were served as observation group ( $n=98$ ). Logistic regression model was used to analyze the risk factors of lymph node metastasis. **Results** Univariate logistic regression analysis revealed that age ( $P=0.017$ ), gender ( $P=0.041$ ), pathological feature ( $P=0.006$ ), tumor diameter ( $P<0.001$ ), tumor differentiation degree ( $P=0.002$ ), bronchus invasion ( $P=0.001$ ), vessel carcinoma embolus ( $P<0.001$ ) and nerve invasion ( $P<0.001$ ) were the influence factors of lymph node metastasis in clinical stage I NSCLC. Multivariate logistic regression analysis showed that age less than 63 years ( $P=0.002$ ), tumor diameter  $>2.0$  cm ( $P=0.004$ ), tumor grade II + III ( $P=0.007$ ), vessel carcinoma embolus ( $P=0.006$ ) and nerve invasion ( $P=0.04$ ) were the independent risk factors of lymph node metastasis. **Conclusion** The risk factors of lymph node metastasis in clinical stage I NSCLC are more. The patients with smaller age, larger tumor, poor tumor differentiation degree, invasion of vessel and nerve are prone to lymph node metastasis. Pulmonary lobectomy combined with systemic

lymphadenectomy should be served as the standard treatment regimen.

**Key words:** Non-small-cell lung cancer, clinical stage I; Lymph node metastasis; Risk factors; Lymphadenectomy

目前,肺癌已经成为最常见的恶性肿瘤,在全世界癌症死亡原因中占首位<sup>[1]</sup>。在我国,不管男性还是女性,肺癌死亡率均占癌症死亡率的首位<sup>[2]</sup>。近年来随着医学的发展及胸部 CT 的普及,越来越多的早期肺癌被发现<sup>[3]</sup>。外科切除是早期肺癌的首选治疗方案,但对于早期肺癌淋巴结的清扫方式仍存在争议<sup>[4-6]</sup>。而肺癌常见转移途径是通过淋巴结转移,易造成患者术后复发,导致死亡<sup>[7]</sup>。因此,筛选出高淋巴结转移风险的早期肺癌患者,可以为外科医生选择合适的淋巴结清扫方式提供依据。本研究回顾性分析本院治疗的早期肺癌患者之淋巴结转移与临床病理因素的关系。总结如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 回顾性分析江苏省人民医院胸外科 2014 年 12 月至 2016 年 12 月收治的 305 例临床 I 期非小细胞肺癌(NSCLC)患者,所有患者均行肺叶切除术+系统性淋巴结清扫术。所有患者术前均接受常规胸部+上腹部 CT、头颅 MRI、正电子发射计算机断层显像(PET)、PET/计算机断层扫描(PETCT)等检查,美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版进行 TNM 临床分期。入组标准为:(1)术前未接受过放、化疗等辅助治疗;(2)术前胸部 CT 检查提示肿瘤直径 $\leq 4$  cm且未侵犯隆突、胸壁、心脏、喉返神经、食管等重要结构,淋巴结最大直径 $\leq 1$  cm;(3)脑部 MR、骨扫描、腹部超声、CT、PETCT 等检查未发现远处转移;(4)术前或同时不存在其他恶性肿瘤;(5)术后病理类型只限于鳞癌和腺癌;(6)排除不典型腺瘤样增生、原位腺癌等癌前病变。

**1.2 病理诊断方法** 所有的病理标本均采用甲醛溶液固定后常规取材,切片使用苏木精-伊红(H-E)染色,由两位病理科医师读片书写病理报告,并由上级医师阅片审核,最终统一诊断结果。

**1.3 统计学分析** 采用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计学分析。率的比较采用 $\chi^2$ 检验,计量连续型数据的比较采用  $t$  检验,单因素及多因素分析采用 Logistic 回归分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 305 例患者的临床特征和淋巴结转移情况** 研究共纳入 305 例临床 I 期 NSCLC 患者,其手术方式均为肺叶切除术+系统性淋巴结清扫术,全组患者无

术后 30 d 内死亡病例。所有患者均顺利完成肺叶切除术+系统性淋巴结清扫。根据患者术后病理检查有无淋巴结转移,分为对照组 207 例(无淋巴结转移)和观察组 98 例(有淋巴结转移)。对照组与观察组年龄、性别、病理特征、肿瘤直径、分化程度、支气管侵犯、脉管瘤栓或侵犯、神经侵犯均具有统计学差异( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),而两组是否吸烟、吸烟数量、肿瘤位置、胸膜侵犯、多源癌及淋巴结清扫的数目均无统计学差异( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。

表 1 有无淋巴结转移肺癌患者临床特征比较

变量	无淋巴结转移组 ( $n = 207$ )	有淋巴结转移组 ( $n = 98$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	62.04 $\pm$ 8.85	58.94 $\pm$ 8.83	2.859	0.004
性别(例)				
男	105	62	4.222	0.040
女	102	36		
吸烟(例)				
是	155	77	0.498	0.480
否	52	21		
吸烟数量 (支/年, $\bar{x} \pm s$ )	157.44 $\pm$ 327.96	174.01 $\pm$ 427.86	0.372	0.710
病理特征(例)				
腺癌	176	70	7.880	0.005
鳞癌	31	28		
肿瘤位置(例)				
右上叶	57	23	0.958	
右中叶	15	8		
右下叶	44	20		
左上叶	53	26		
左上叶	34	18		
混合叶	4	3		
肿瘤直径(cm, $\bar{x} \pm s$ )	2.15 $\pm$ 0.92	2.74 $\pm$ 0.83	5.393	0.000
分化等级(例)				
I	42	1	21.398	0.000
II	155	88		
III	10	9		
胸膜侵犯(例)				
是	148	71	0.030	0.863
否	59	27		
支气管侵犯(例)				
是	180	69	12.151	0.001
否	27	29		
多源癌(例)				
是	189	91	0.213	0.644
否	18	7		
脉管瘤栓或侵犯(例)				
是	197	75	23.946	0.000
否	10	23		
神经侵犯(例)				
是	203	84	18.277	0.000
否	4	14		
清扫淋巴结数目 (枚, $\bar{x} \pm s$ )	14.90 $\pm$ 5.75	15.74 $\pm$ 6.85	1.119	0.264

2.3 临床 I 期 NSCLC 淋巴结转移影响因素的 Logistic 回归分析 单因素 Logistic 回归分析提示,年龄、性别、病理特征、肿瘤直径、肿瘤分化程度、侵犯支气管、脉管瘤栓和神经侵犯是淋巴结转移的相关影响因素( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),吸烟、肿瘤位置、有无胸膜侵犯、多源癌等与肿瘤淋巴结转移无相关( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 2。多因素 Logistic 回归分析提示,年龄  $\leq 63$  岁、肿瘤直径  $> 2.0$  cm、肿瘤 II + III 级、有脉管瘤栓和有神经侵犯是影响淋巴结转移的独立危险因素( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表 3。

表 2 肺癌淋巴结转移的 Logistic 单因素分析

变量	OR(95% CI)	P 值
年龄(岁)		
$\leq 63$ vs $> 63$	0.54 (0.33 ~ 0.90)	0.017
性别		
男 vs 女	0.60 (0.37 ~ 0.98)	0.041
吸烟		
是 vs 否	0.81 (0.46 ~ 1.45)	0.481
病理特征		
腺癌 vs 鳞癌	2.27 (1.27 ~ 4.06)	0.006
肿瘤位置		
上叶 vs 中下叶	1.11 (0.68 ~ 1.81)	0.674
肿瘤直径(cm)		
$\leq 2.0$ vs $> 2.0$	3.21 (1.93 ~ 5.32)	0.000
分化程度		
I vs II + III	24.69 (3.35 ~ 182.25)	0.002
胸膜侵犯		
是 vs 否	0.95 (0.56 ~ 1.63)	0.863
支气管侵犯		
是 vs 否	2.80 (1.55 ~ 5.07)	0.001
多源癌		
是 vs 否	0.81 (0.33 ~ 2.00)	0.645
脉管瘤栓或侵犯		
是 vs 否	6.04 (2.75 ~ 13.29)	0.000
神经侵犯		
是 vs 否	8.46 (2.71 ~ 26.45)	0.000

表 3 肺癌淋巴结转移的多因素 Logistic 分析

变量	OR(95% CI)	P 值
年龄(岁)		
$\leq 63$ vs $> 63$	0.41 (0.23 ~ 0.73)	0.002
性别		
男 vs 女	0.67 (0.36 ~ 1.24)	0.200
病理特征		
腺癌 vs 鳞癌	1.28 (0.57 ~ 2.87)	0.551
肿瘤直径(cm)		
$\leq 2.0$ vs $> 2.0$	2.34 (1.32 ~ 4.16)	0.004
分化		
I vs II + III	16.67 (2.17 ~ 128.18)	0.007
支气管侵犯		
是 vs 否	1.01 (0.47 ~ 2.17)	0.972
脉管瘤栓或侵犯		
是 vs 否	3.36 (1.41 ~ 8.01)	0.006
神经侵犯		
是 vs 否	4.14 (1.07 ~ 16.12)	0.040

### 3 讨论

目前外科手术仍是治疗早期肺癌的主要手段,而肿瘤的转移和复发是影响肺癌手术治疗预后的主要原因。淋巴结转移是肺癌转移的主要途径,并影响肺癌的分期和预后<sup>[8]</sup>。系统性淋巴结清扫术是外科治疗转移淋巴结的主要手段,但是对早期肺癌且影像学检查未提示有转移淋巴结的患者是否一律需要行系统性淋巴结清扫术目前存在一定争议。虽然 PET、纵隔镜检查、超声内镜辅助纵隔镜淋巴结活检等已广泛应用于临床,有助于辨别有无淋巴结转移并确认转移的部位和数量。但是这些检查技术要求较高且费用昂贵,在我国很难推广应用,此外其也存在一定的假阴性结果<sup>[9-12]</sup>。因此,分析早期肺癌患者的临床病理因素及其与淋巴结转移的关系,有利于外科医生选择淋巴结清扫的术式和范围。

本研究提示年龄、性别、病理特征、肿瘤直径、肿瘤分化程度、侵犯支气管、脉管瘤栓或侵犯和神经侵犯是影响淋巴结转移的重要影响因素,而吸烟、肿瘤位置、有无胸膜侵犯、多源癌等与肿瘤淋巴结转移无明显相关;年龄  $\leq 63$  岁、肿瘤直径  $> 2.0$  cm、肿瘤分级 II + III 级、有脉管瘤栓和有神经侵犯是影响淋巴结转移的独立危险因素。很多研究显示肺癌发病以老年患者居多<sup>[13]</sup>,本研究 NSCLC 患者平均年龄为 61.05 岁。国内回顾性分析发现老年患者淋巴结转移率明显低于青年患者组<sup>[14]</sup>。本研究也证实年龄  $> 63$  岁的患者发生淋巴结转移的风险相对较低,这可能与老年人内分泌新陈代谢相对较慢、肿瘤活性较弱、生长缓慢有关。

笔者发现有淋巴结转移的 NSCLC 患者肿瘤直径明显大于无淋巴结转移的患者,多因素 Logistic 回归分析也发现肿瘤大小是影响淋巴结转移的独立因素。有文献报道 19.4% 的临床分期为 I 期的 NSCLC 患者会出现淋巴结转移,而肿瘤较大是预测其淋巴结转移的重要因素<sup>[15]</sup>。淋巴结转移率随着肿瘤直径的变大会逐渐升高, $< 2$  cm 的肿瘤淋巴结转移率为 19.5%, $2 \sim 3$  cm 的肿瘤上升为 32.5%<sup>[16]</sup>。很多学者认为肿瘤  $> 3$  cm 为淋巴结转移的高危因素<sup>[17-19]</sup>,而 Koike 等<sup>[7]</sup>认为肿瘤  $> 2$  cm 即为淋巴结转移的高危因素。笔者发现肿瘤  $> 2$  cm 后淋巴结转移风险明显增高,与这些结果一致。此外,也有学者指出即使  $< 1$  cm 的肺癌患者,其 N2 转移率也可以达到 3.8%<sup>[20]</sup>。本研究并未单独分析 N1、N2 淋巴结的转移率,有待进一步探讨。

肿瘤的大小除了在早期 NSCLC 中有着淋巴结阳

性的重要预测作用外,在局部有侵犯的 NSCLC 中有着同样重要的预测作用。肿瘤越大,胸膜及支气管侵犯的可能性越大,患者相应的预后较差<sup>[21]</sup>。但是本研究发现肿瘤侵犯肺胸膜与支气管受累并不是淋巴结转移的独立危险因素,这可能被肿瘤局部侵犯程度所掩盖,因此统计学上未发现关联。而神经侵犯及脉管瘤栓却是影响淋巴结转移的独立危险因素,神经侵犯可能是独立于肿瘤大小,被淋巴结直接侵犯,主要是喉返神经或者膈神经淋巴结直接侵犯所致。脉管瘤栓在 NSCLC 的发生率约为 5% ~ 30%,与其淋巴结转移具有一定的相关性<sup>[22]</sup>。很多文献均发现脉管瘤栓是肿瘤侵犯脉管系统和淋巴结转移的先决条件,是 NSCLC 的独立预后因子<sup>[23-25]</sup>,本研究结论与其一致。因此术中发现脉管瘤栓的患者,需要进行更彻底的系统淋巴结清扫,且术后根据需要进行辅助化疗。

早期肺癌淋巴结转移与肿瘤分化程度也存在一定的相关性。Wang 等<sup>[26]</sup>通过研究 292 例早期 NSCLC 患者,发现术后病理提示高分化的患者未出现淋巴结转移,而中分化、低分化肿瘤的淋巴结转移率分别为 7% 和 20%。这说明随着肿瘤分化恶性程度的增加,其淋巴结转移率也显著增加,笔者的结果与其一致。

美国肿瘤外科学院 (ACOSOG) Z0030 临床研究提出如早期肺癌患者淋巴结采样未发现转移,可以不需要行系统性淋巴结清扫术,该研究发现接受系统性淋巴结清扫与淋巴结采样的两组早期肺癌患者,局部复发率、区域复发率和远处转移率之间均无明显统计学差异<sup>[27]</sup>。Izbicki 等<sup>[28]</sup>的研究也证实了 ACOSOG Z0030 实验结论。因此对于早期肺癌患者,选择淋巴结采样和系统性淋巴结清扫可以达到同样的治疗效果,又可以降低早期肺癌患者手术损伤和术后并发症,从而可避免过度清扫淋巴结,尽量保护患者的淋巴免疫功能<sup>[29]</sup>。

综上所述,临床 I 期 NSCLC 淋巴结转移受多种因素影响,本研究发现年龄  $\leq 63$  岁、肿瘤直径  $> 2.0$  cm、肿瘤分级 II + III 级、有脉管瘤栓和有神经侵犯是影响淋巴结转移的独立危险因素。这为临床医生对术前方案的制定提供了很好的依据。应该在严格掌握适应证的同时,术前充分评估临床 I 期 NSCLC 患者淋巴结转移风险,以选择合理的治疗方案。本研究尚存在一些局限性,如样本量较少、单中心研究、未进行总体生存时间及无进展生存时间分析;亦并未单独分析 N1、N2 的淋巴结转移率及病理亚型的淋巴结转移率。

## 参考文献

- [1] Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study [J]. *Chest*, 2006, 130(6): 1791 - 1795.
- [2] 陈万青, 张思维, 邹小农. 中国肺癌发病死亡的估计和流行趋势研究 [J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13(5): 488 - 493.
- [3] 曹晓琴, 殷捷. 多层螺旋 CT 三维重建对肺癌诊断及淋巴结转移的预测价值 [J]. *中国临床研究*, 2017, 30(6): 835 - 837.
- [4] Kim S, Kim HK, Kang DY, et al. Intra-operative sentinel lymph node identification using a novel receptor-binding agent (technetium-<sup>99m</sup> neomannosyl human serum albumin, <sup>99m</sup>Tc-MSA) in stage I non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(6): 1450 - 1456.
- [5] Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999, 16 Suppl 1: S17 - S24.
- [6] Recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease [J]. *Am J Clin Pathol*, 2001, 115(6): 799 - 801.
- [7] Koike T, Koike T, Yamato Y, et al. Predictive risk factors for mediastinal lymph node metastasis in clinical stage IA non-small-cell lung cancer patients [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(8): 1246 - 1251.
- [8] Thomas PA, Piantadosi S, Mountain CF, et al. Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with non-small cell lung cancer? [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988, 95(5): 883 - 887.
- [9] Yoshioka M, Ichiguchi O. Selection of sublobar resection for c-stage IA non-small cell lung cancer based on a combination of structural imaging by CT and functional imaging by FDG PET [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 15(2): 82 - 88.
- [10] Annema JT, Veselić M, Versteegh MI, et al. Mediastinal restaging: EUS-FNA offers a new perspective [J]. *Lung Cancer*, 2003, 42(3): 311 - 318.
- [11] Steinert HC, Hauser M, Allemann F, et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling [J]. *Radiology*, 1997, 202(2): 441 - 446.
- [12] Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (< 1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (> 3 cm) lymph node lesions [J]. *Chest*, 2000, 117(3): 773 - 778.
- [13] Maione P, Rossi A, Sacco PC, et al. Treating advanced non-small cell lung cancer in the elderly [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2010, 2(4): 251 - 260.
- [14] 王卫谦. 青年与老年非小细胞肺癌的临床特征及预后比较 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2014.
- [15] Cho S, Song IH, Yang HC, et al. Predictive factors for node metastasis in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(1): 239 - 245.
- [16] Ginsberg RJ. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas [J]. *J*

- Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 111(6): 1123 - 1124.
- [17] Takamochi K, Nagai K, Suzuki K, et al. Clinical predictors of N2 disease in non-small cell lung cancer[J]. Chest, 2000, 117(6): 1577 - 1582.
- [18] Lee PC, Port JL, Korst RJ, et al. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2007, 84(1): 177 - 181.
- [19] Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, et al. Occult mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients diagnosed as clinical N0-1 by preoperative integrated FDG-PET/CT and CT: risk factors, pattern, and histopathological study[J]. Lung Cancer, 2011, 71(3): 333 - 337.
- [20] Zhang Y, Sun Y, Shen L, et al. Predictive factors of lymph node status in small peripheral non-small cell lung cancers; tumor histology is more reliable[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(6): 1949 - 1954.
- [21] Wang Y, Wang R, Zheng D, et al. Predicting the recurrence risk factors and clinical outcomes of peripheral pulmonary adenocarcinoma  $\leq 3$  cm with wedge resection[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(6): 1043 - 1051.
- [22] Ito T, Murakawa T, Sato H, et al. Simple preoperative computed tomography image analysis shows good predictive performance for pathological vessel invasion in clinical stage IA non-small cell lung cancer[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2012, 15(4): 633 - 638.
- [23] Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, et al. Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993, 106(1): 80 - 89.
- [24] Br  chet JM, Chevret S, Charpentier MC, et al. Blood vessel and lymphatic vessel invasion in resected nonsmall cell lung carcinoma. Correlation with TNM stage and disease free and overall survival[J]. Cancer, 1996, 78(10): 2111 - 2118.
- [25] Hanagiri T, Takenaka M, Oka S, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion for patients with stage I non - small cell lung cancer[J]. Eur Surg Res, 2011, 47(4): 211 - 217.
- [26] Wang L, Jiang W, Zhan C, et al. Lymph node metastasis in clinical stage IA peripheral lung cancer[J]. Lung Cancer, 2015, 90(1): 41 - 46.
- [27] Jones DR. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial[J]. Ann Thorac Surg, 2006, 81(3): 1013 - 1019.
- [28] Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial[J]. Ann Surg, 1998, 227(1): 138 - 144.
- [29] Ishiguro F, Matsuo K, Fukui T, et al. Effect of selective lymph node dissection based on patterns of lobe-specific lymph node metastases on patient outcome in patients with resectable non-small cell lung cancer: a large-scale retrospective cohort study applying a propensity score[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139(4): 1001 - 1006.

收稿日期: 2017 - 11 - 12 编辑: 王国品

(上接第 320 页)

- [10] 张丽. 冠心病患者行经皮冠状动脉介入术治疗前后的血清胱抑素 C 水平观察[J]. 中国临床研究, 2013, 26(10): 1043 - 1044.
- [11] Vidigal JA, Ventura A. The biological functions of miRNAs: lessons from in vivo studies[J]. Trends Cell Biol, 2015, 25(3): 137 - 147.
- [12] 张瑞萍, 李翠茹. 类风湿性关节炎患者血浆 microRNA - 221 检测及临床意义[J]. 中国临床研究, 2016, 29(6): 800 - 802.
- [13] 陆南佳, 刘艳芬, 王长义, 等. 循环 miRNAs 与心脑血管疾病的研究进展[J]. 生命科学研究, 2017, 21(2): 179 - 188.
- [14] 伍家燕, 高月, 曾帆, 等. miR-335 对 MDA-MB-231 乳腺癌细胞生物学特性的影响[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(14): 1406 - 1411.
- [15] 张家魁, 谢强, 刘继超, 等. MiR-335 表遗传学调控与胃癌临床病理特征和预后相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(21): 1680 - 1687.
- [16] 王勇, 王科峰, 赵伟. miR-335 靶向 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 1 抑制人骨肉瘤细胞 MG-63 侵袭转移的实验研究[J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(11): 801 - 807.
- [17] Stachowiak G, Zajac A, Nowak M, et al. Hemostatic disorders of the menopausal period: the role of microRNA[J]. Prz Menopause, 2015, 14(2): 144 - 148.
- [18] 王磊, 詹羽, 任飞, 等. 微小 RNA-335 调控缺氧复氧诱导下心肌微血管内皮细胞的凋亡[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(7): 739 - 743.
- [19] 袁梅, 周成芳, 汤永红, 等. 急性缺血性脑卒中患者外周血白细胞 miR-335 基因启动子甲基化状态及意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(7): 705 - 709.
- [20] Breidhardt T, Vanpoucke G, Potocki M, et al. The novel marker LT-BP2 predicts all-cause and pulmonary death in patients with acute dyspnoea[J]. Clin Sci, 2012, 123(9): 557 - 566.

收稿日期: 2017 - 08 - 27 修回日期: 2017 - 10 - 17 编辑: 周永彬