

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.03.006

文章编号: 1005-8982 (2018) 01-0028-07

临床研究 · 论著

HOX 转录反义 RNA 表达对胸腔镜食管癌 切除术后风险的预测价值研究

靳超, 郎保平, 张晓

(郑州大学附属洛阳市中心医院 胸外科, 河南 洛阳 471002)

摘要: **目的** 探讨 HOX 转录反义 RNA 表达对胸腔镜食管癌切除术后风险的预测价值。**方法** 收集该院接受胸腔镜食管癌切除术患者 92 例, 采用 RT-PCR 检测术后组织中 HOX 转录反义 RNA 表达情况, 分析 HOX 转录反义 RNA 表达与食管癌术后复发、生存状况之间的关系。**结果** RT-PCR 显示, 癌组织 HOTAIR 相对表达量为 (0.673 ± 0.076) , 而癌旁组织为 (0.387 ± 0.058) , 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。HOTAIR 对术后复发诊断的曲线下面积为 0.727 (95%CI: 0.684, 0.884), 对术后生存诊断的曲线下面积为 0.769 (95%CI: 0.692, 0.901)。术后 3 年内, HOTAIR 相对表达量 ≤ 0.5 组复发率低于 HOTAIR 相对表达量 > 0.5 组 ($P < 0.05$)。Cox 模型分析显示, 分化程度、临床分期、肿瘤直径、淋巴结转移及 HOTAIR 为预后的危险因素, 而术后辅助放、化疗为预后的保护因素。**结论** HOTAIR 为胸腔镜食管癌切除术后复发、生存状况的影响因素, 通过对 HOTAIR 的检测可以为临床选择合理的治疗方案提供参考依据。

关键词: 食管癌; 胸腔镜手术; HOX 转录反义 RNA; 生存率

中图分类号: R735.1

文献标识码: A

HOX Transcription Antisense RNA as prognostic biomarker in Patients with Thoracoscopic Esophageal Carcinoma

Chao Jin, Bao-ping Lang, Xiao Zhang

(Department of thoracic surgery, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University,
Luoyang, Henan 471002, China)

Abstract: Objective To investigate the prognostic value of HOX transcribed antisense RNA expression in patients with thoracoscopic esophagostomy. **Methods** Totally 92 patients undergoing thoracoscopic esophageal cancer resection were included in this study. Cancer tissue as well as para-cancer normal tissue was collected. RT-PCR was utilized to detect the expression of HOX transcribed antisense RNA. Correlation between HOX transcribed antisense RNA expression and postoperative recurrence as well as survival was analyzed. **Results** RT-PCR showed that the relative expression of HOTAIR in cancer tissue increased significantly when compared with that in normal tissue [(0.673 ± 0.076) vs (0.387 ± 0.058) , $P < 0.05$]. The area under the curve of HOTAIR for postoperative recurrence was 0.727 (95% CI: 0.684, 0.884), and that for postoperative survival was 0.769 (95% CI: 0.692, 0.901). At time point of the 3rd year post operation, recurrence rate in group with HOTAIR less than 0.5 was dramatically lower than that of group with HOTAIR > 0.5 group ($P < 0.05$). Cox model analysis indicated that the degree of differentiation, clinical stage, tumor diameter, lymph node metastasis and HOTAIR were risk factors while postoperative adjuvant radiotherapy and chemotherapy was beneficial for the prognosis of patients. **Conclusion** HOTAIR is the risk factor for the prognosis of patients experiencing thoracoscopic esophagostomy, which can serve

收稿日期: 2017-06-21

[通信作者] 张晓, E-mail: txzxd@163.com; Tel: 18603792288

as a prognostic biomarker of esophageal cancer.

Keywords: esophageal carcinoma; thoracoscopic surgery; hox transcriptional antisense rna; survival rate

食管癌是临床上较为常见的恶性肿瘤之一,其死亡率在全球范围内位居第4位,流行病学调查显示,我国每年有近15万人死于食管癌。早中期食管癌最佳的治疗手段仍然是手术切除肿瘤组织。研究发现^[1],食管癌切除术后患者5年生存率为27%~42%。多种因素影响患者预后生存状况,其中临床分期、分化程度、肿瘤大小以及淋巴结转移等已被认为与患者预后不佳、甚至死亡有关。HOX 转录反义 RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR) 是目前第一被发现反式作用的 lncRNA,且该 RNA 参与肝癌、乳腺癌、结直肠癌的发生、发展过程,可作为肿瘤早期诊断以及预后判断的一个新的分子标志物^[2-3],但是该基因对食管癌切除术后复发、患者预后生存情况的预测作用在国内报道较少。本研究旨在探讨 HOTAIR 表达与胸腔镜食管癌切除术后复发、预后生存之间的关系,从而为临床选择合适的治疗手段提供依据,也为临床研发新的靶向药物提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2011年4月-2014年4月在本院接受手术治疗的食管癌患者92例作为研究对象。其中,男性69例,女性23例;年龄42~71岁,平均(61.29±7.89)岁。纳入标准:①术前经纤维内镜行组织病理学检查确诊为食管癌;②术前经颈部彩超、胸部CT扫描等检查确诊临床分期在T₃N₁M₀以内;③食管钡餐造影显示食管肿瘤直径在5cm以内并无软组织阴影,若<5cm则以食管腔内生长为主,如腔内型、蕈伞型;④未出现颈部淋巴结肿大以及远处脏器转移,无肿大融合的纵隔淋巴结;⑤心肺功能良好。排除标准:①既往有胸腹手术史、放疗史;②有严重心肺功能不全、不能耐受长时间麻醉者,或者近4周内出现心绞痛;③癫痫发作、近期出现心肌梗死或者休克、严重甲状腺功能亢进或者胸腔感染所致的胸膜肥厚等;④高血压患者。

1.2 方法

1.2.1 临床资料的收集 收集患者主要临床资料有:年龄、性别、肿瘤位置、临床分期、是否出现淋巴结转移及术后是否进行辅助放化疗等。

1.2.2 胸腔镜食管癌切除术 术前行常规手术准备,采用静脉复合麻醉,经双腔气管插管,从而保证右胸手术能够正常操作。患者先取平卧位,于上腹正中切长约12cm切口,以便游离胃大、小弯以及腹段部分食管,将胃大弯侧网膜右侧血管弓保留,清扫胃左动脉旁以及贲门旁脂肪淋巴组织,离断贲门部位食管-胃组织,将胃-贲门断端缝合,将胃底缝合牵引线连接至远端食管,扩张食管裂孔,以便胃牵入胸腔或者与颈部吻合,待上述步骤完成后,将患者置于左侧卧位、前倾15°,胸壁前消毒,重新铺巾,左肺通气。于腋后线第6肋间切1.5cm切口并置入胸腔镜,在腋后线第8肋间切1.5cm切口、腋中线第5肋间切1.5cm切口作为主操作孔、在锁骨中线第4肋间做1cm切口作为肺牵拉孔,在腋前线第3肋间作1cm切口作为食管牵拉孔或吸引孔。将食管纵隔胸膜切口后,采用7号线结扎同时配合钛夹钳闭并缝合血管,离断奇静脉。牵引食管,采用电分离钩或者超声刀将全胸段食管及食管滋养血管游离,清扫气管旁、上腔静脉旁、右支气管隆凸下、下肺静脉旁淋巴结。所有受试对象均未处理胸导管,其中52例患者行右胸顶吻合、40例行右颈部吻合。术后需要给予抗炎、补液、化痰以及常规镇痛。术后第2天经空肠管实施肠内营养,协助患者咳嗽排痰。1周后行上消化道造影,观察是否出现吻合口瘘情况发生。

1.2.3 逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测组织中HOTAIR表达 术后取受试对象癌组织及癌旁组织各50mg,术后患者给予放化疗,于化疗后1年内到医院复诊,采用纤维内镜取组织进行检查,了解患者是否出现复发,将所得组织分为术后辅助放化疗组和术后未放化疗组。经液氮吹打呈粉末状,加入Trizol试剂提取组织中的RNA,将提取的RNA样品经分光光度计测定总RNA的浓度,而后行逆转录,严格按照Prime-Script™逆转录试剂盒(日本TaKaRa公司)执行各项操作,反应条件为:30℃10min,56℃40min,置于-80℃冰箱冷冻保存备用。PCR扩增则按照SYBR Green说明书配置反应体系:25μl,其中含有2.5μl的10×缓冲液、1.5μl氯化镁(浓度为25mmol/L)、2μl的dNTP(浓度为2.5mmol/L)、PCR

引物各 1.25 μ l, DNA 模板 2 μ l, 0.5 μ l Tag DNA 合成酶, 剩余加上双蒸水至 25 μ l。PCR 扩增条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 56 $^{\circ}$ C 退火 40 s, 73 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 共 39 个循环, 最后 73 $^{\circ}$ C 延伸 5 min。每个样品重复 3 个管。目的基因相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示。

1.2.4 随访 所有受试对象均采用电话询问、门诊随访等方式进行随访, 随访截止时间为 2017 年 5 月 1 日, 中位随访时间为 48 个月, 随访主要询问患者并发症、生活状况、术后 3 年内复发以及 5 年内的生存情况等。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 和 Excel 2010 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, t 检验或方差分析, 计数资料以率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验, 采用 ROC 曲线分析 HOTAIR 表达对术后复发和生存的预测价值, 用 Kaplan-Meier 法制作生存曲线, 采用 Long-rank χ^2 检验, 影响因素的分析采用 Cox 比例风险模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HOTAIR 表达

RT-PCR 结果显示, 癌组织 HOTAIR 相对表达量为 (0.673 \pm 0.076), 而癌旁组织为 (0.387 \pm 0.058), 两组比较差异有统计学意义 ($t = 14.923$, $P = 0.000$), 见图 1。不同临床分期、分化程度、肿瘤大小及淋巴结转移患者的 HOTAIR 表达有差异, 见表 1。术后 1 年内, 92 例患者中有 68 例患者愿意到医院复诊, 提取病理组织复检, 其中 39 例为术后辅助放化疗, 29 例为术后未放化疗, 其中术后放化疗组 HOTAIR 相对表达量为 (0.471 \pm 0.092), 而未放化疗组为 (0.746 \pm 0.103), 两组间差异有统计学意义 ($t = 17.709$, $P = 0.000$)。

2.2 HOTAIR 表达水平与食管癌切除术后复发的关系

研究结果显示, 术后 3 年内, HOTAIR 相对表达量 ≤ 0.5 组 (41 例) 复发率 29.27% 低于 HOTAIR 相对表达量 > 0.5 组 (51 例) 的 56.86% ($\chi^2 = 7.005$,



图 1 食管癌患者术后癌组织及癌旁组织中 HOTAIR 表达

$P = 0.008$), 而平均复发时间 ≤ 0.5 组为 (29.32 \pm 4.57) 个月, 高于 HOTAIR 相对表达量 > 0.5 组的 (21.22 \pm 6.09) ($t = 7.094$, $P = 0.003$)。

2.3 HOTAIR 表达对术后复发和生存的预测价值

ROC 曲线结果显示, HOTAIR 表达对术后复发的预测价值: 敏感性为 0.797, 特异性为 0.816, 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.727 (95%CI: 0.684, 0.884), 见图 2A; HOTAIR 表达对术后生存的预测价

表 1 HOTAIR 表达与临床因素的关系 ($\bar{x} \pm s$)

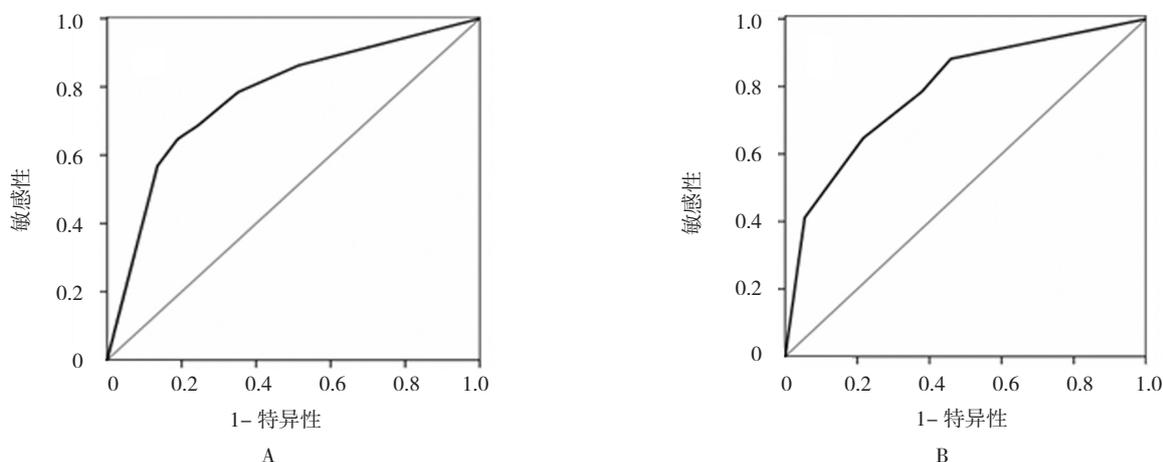
因素	例数	HOTAIR 相对表达量	t/F 值	P 值
性别				
男	69	0.681 \pm 0.082	1.213	0.107
女	23	0.622 \pm 0.071		
年龄				
<60 岁	57	0.638 \pm 0.089	1.119	0.121
≥ 60 岁	35	0.693 \pm 0.072		
病理类型				
腺癌	4	0.621 \pm 0.081	1.451	0.102
鳞癌	82	0.587 \pm 0.073		
未分化癌	6	0.697 \pm 0.066		
分化程度				
中、高分化	76	0.572 \pm 0.074	7.227	0.009
低分化	16	0.712 \pm 0.091		
肿瘤大小				
≤ 3 cm	29	0.553 \pm 0.079	6.791	0.013
3 ~ 5 cm	51	0.611 \pm 0.068		
≥ 5 cm	12	0.709 \pm 0.082		
肿瘤部位				
食管上段	4	0.639 \pm 0.090	0.928	0.219
食管中段	52	0.657 \pm 0.075		
食管下段	36	0.699 \pm 0.081		
淋巴结转移				
有	49	0.723 \pm 0.069	8.335	0.002
无	43	0.545 \pm 0.072		
临床分期				
I	28	0.471 \pm 0.080	11.543	0.000
II a	24	0.543 \pm 0.071		
II b	23	0.644 \pm 0.078		
III	17	0.708 \pm 0.089		

值: 敏感性为 0.813, 特异性为 0.838, AUC 为 0.769 (95%CI: 0.692, 0.901)。见图 2B。

2.4 食管癌切除术患者临床资料与生存率关系的单因素分析

研究结果显示, 食管癌切除术后患者 3 及 5 年的生

存率分别为 57.61% 和 42.39%。经单因素分析显示, 肿瘤分化程度、肿瘤大小、淋巴结转移、临床分期、术后辅助放化疗以及 HOTAIR 表达量升高均为术后患者 3 及 5 年生存率的影响因素。见表 2 和图 3。



A: 术后复发的 ROC 曲线; B: 术后生存的 ROC 曲线

图 2 HOTAIR 表达对食管癌术后的预测价值

表 2 食管癌切除术患者临床资料与生存率关系的单因素分析

因素	例数	3 年生存率 (n=53)			5 年生存率 (n=39)		
		生存率 例 (%)	χ^2 值	P 值	生存率 例 (%)	χ^2 值	P 值
性别							
男	69	38 (55.07)	1.276	0.117	28 (40.58)	1.276	0.117
女	23	15 (65.22)			11 (47.83)		
年龄							
<60 岁	57	33 (57.89)	0.278	0.836	24 (42.11)	0.362	0.742
≥ 60 岁	35	20 (57.14)			15 (42.86)		
病理类型							
腺癌	4	2 (50.00)	0.917	0.211	2 (50.00)	1.232	0.121
鳞癌	82	48 (58.54)			37 (45.12)		
未分化癌	6	3 (50.00)			1 (16.67)		
分化程度							
中、高分化	76	48 (63.16)	7.504	0.019	38 (50.00)	10.784	0.001
低分化	16	5 (31.25)			1 (6.25)		
肿瘤大小							
≤ 3 cm	29	20 (68.97)	7.267	0.009	16 (55.17)	8.651	0.003
3 ~ 5 cm	51	28 (54.90)			22 (43.14)		
≥ 5 cm	12	5 (41.67)			1 (8.33)		

续表 2

因素	例数	3 年生存率 ($n=53$)			5 年生存率 ($n=39$)		
		生存率 例 (%)	χ^2 值	P 值	生存率 例 (%)	χ^2 值	P 值
肿瘤部位							
食管上段	4	2 (50.00)			2 (50.00)		
食管中段	52	29 (55.77)	1.348	0.139	19 (36.54)	1.179	0.143
食管下段	36	22 (61.11)			18 (50.00)		
淋巴结转移							
有	49	19 (38.77)	15.226	0.000	11 (22.45)	17.073	0.000
无	43	34 (79.07)			28 (65.12)		
术后辅助放化疗							
是	59	41 (69.49)	9.510	0.002	31 (52.54)	6.940	0.008
否	33	12 (36.36)			8 (24.24)		
临床分期							
I	28	21 (75.00)	27.876	0.000	18 (64.29)	21.876	0.000
II a	24	15 (62.50)			12 (50.00)		
II b	23	12 (52.17)			8 (34.78)		
III	17	5 (29.41)			1 (5.88)		
HOTAIR 相对表达量							
≤ 0.5	41	31 (75.61)	9.018	0.002	24 (58.54)	7.895	0.005
>0.5	51	22 (43.14)			15 (29.41)		

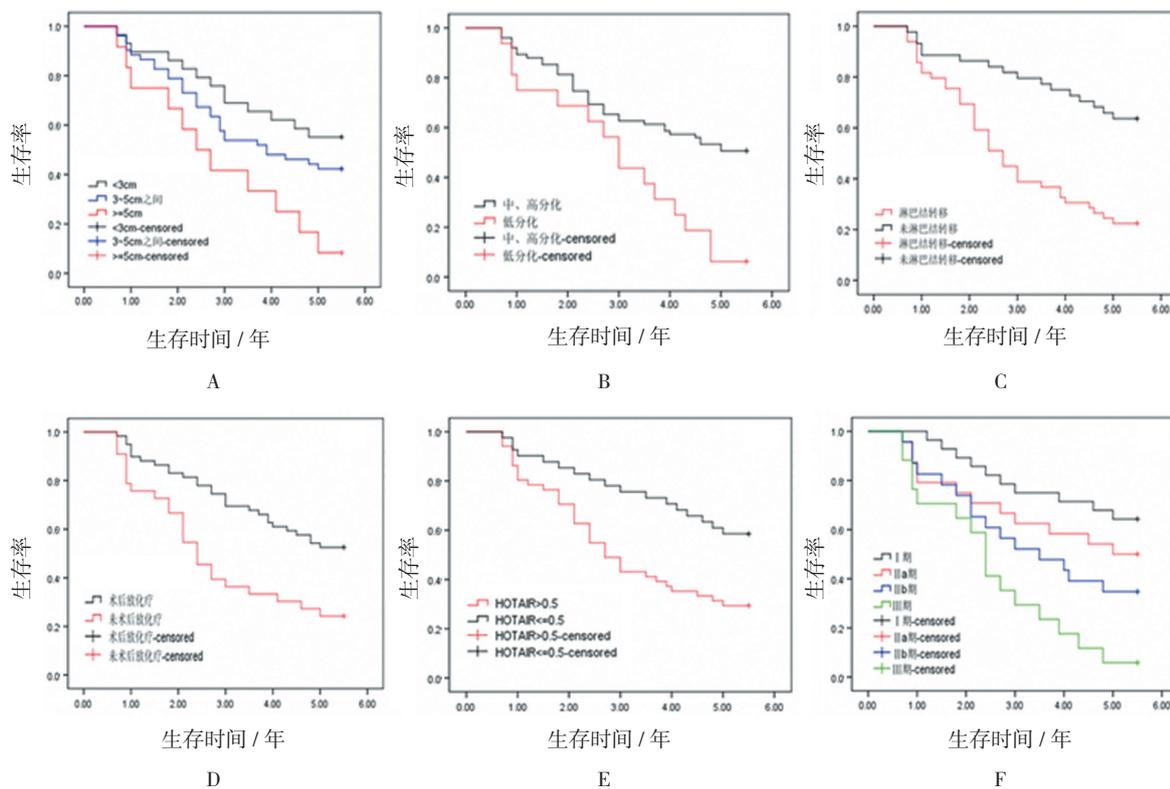
2.5 食管癌切除术预后多因素分析

以预后 5 年生存情况为因变量 (0 为生存, 1 为死亡), 经单因素分析中有统计学意义的因素作为自变量, 做一般多因素 Cox 生存分析, 结果显示分化程度、

临床分期、肿瘤大小、淋巴结转移及 HOTAIR 相对表达量为预后的危险因素, 而术后辅助放化疗为预后的保护因素, 见表 3 和图 3。

表 3 食管癌切除术预后多因素 Cox 生存分析相关参数

因素	b	S_b	b'	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95%CI	
							下限	上限
分化程度	0.596	0.389	0.147	6.347	0.031	1.696	1.211	3.799
临床分期	2.436	0.815	4.836	11.246	0.000	2.783	1.334	6.155
淋巴结转移	1.919	0.434	1.571	9.986	0.004	2.359	1.446	4.879
肿瘤大小	0.468	0.179	0.097	8.957	0.011	1.582	1.019	4.486
术后辅助放化疗	-0.611	0.517	0.331	7.152	0.011	1.967	1.024	4.536
HOTAIR 相对表达量	2.423	0.764	3.882	9.014	0.007	2.864	1.467	8.011



A: 肿瘤大小; B: 分化程度; C: 淋巴结转移; D: 术后辅助化疗; E: HOTAIR 表达情况; F: 临床分期

图 3 不同临床因素对食管癌术后生存率的影响

3 讨论

胸腔镜食管癌切除术相对于传统食管癌切除术避免对背阔肌、前锯肌以及肋间肌等肌群的伤害, 能够完整的保持胸廓, 减少手术所造成的创伤以及完整保留患者的呼吸功能。国内外有研究显示^[4-5], 采用胸腔镜辅助切除术与传统手术比较, 近期疗效更为显著, 而远期疗效两种手术基本相当。病灶组织切除范围以及淋巴结清扫状况是影响食管癌患者预后的重要因素。胸腔镜辅助手术扩大手术的视野, 术者以及助手能够跟清晰的分辨食管周围的组织结构, 充分暴露中各内淋巴结、尤其是双侧喉返神经的暴露较常规手术更为清晰, 研究甚至指出, 胸腔镜手术在清扫淋巴结方面完全达到开放手术的效果, 而在局部淋巴结清扫方面效果甚至优于开放手术。此外, 有研究指出^[6], 胸腹腔镜食管癌切除手术在减小创伤、并发症、肿瘤切除及淋巴结清扫等方面与传统手术方法基本相当; 有研究显示, 胸腔镜手术患者总胸引流量以及胃液引流量低于传统手术, 且无明显的肺部并发症, 随着胸腔镜手术的优势越来越明显, 国内开展该手术治疗早中期食管癌的临床报道越来越多。

影响癌症术后预后因素主要涵盖以下几方面: 一般临床资料(如性别、年龄及生活习惯等)、临床病理因素及术者操作因素。临床研究发现^[7], 食管癌患者多数为男性, 且预后女性多优于男性, 但进一步研究却发现预后男女性别之间并无差异, 该结论说明雌激素对食管癌的生长有抑制作用, 该机制有待进一步考证, 通过本研究发现入选的 92 例患者中 69 例为男性, 但进一步研究显示, 两者在 5 年内生存率并无差异, 提示性别对预后并无影响。目前对于年龄是否影响食管癌预后尚不能确定, 有研究指出^[8], 年龄在 60 岁以上人群, 因机体新陈代谢下降、免疫功能降低、术后机体恢复能力弱, 其预后差, 但也有研究发现年龄越大患者预后更好, 其认为年轻患者癌细胞活性更强、恶性细胞增殖更快, 预后差, 当然也有一部分研究指出年龄对食管癌术后预后并无影响, 本研究未发现年龄对胸腔镜食管癌切除术预后有影响, 笔者认为目前对于年龄是否影响食管癌手术预后, 其存在的争议主要可能缘于以下几点: ①入选时不同年龄段患者身体状况、免疫功能等存在一定差异, 其有可能对预后造成一定的影响; ②不同年龄段患者在入选时临床分期、肿瘤侵

及深度等也可能干扰年龄这一因素的影响作用。临床研究单因素分析结果显示,肿瘤位置与患者预后有关,但多因素显示肿瘤位置与预后无关,通过本研究单因素结果显示,食管癌位置与预后无关,其原因可能在于:①病灶位于食管上段患者的例数较少,统计时易出现偏差;②术者的准确操作有关。食管癌患者细胞的分化程度反映肿瘤细胞的恶性病变程度,分化程度越低,则恶性程度越高,肿瘤分化程度与食管癌预后的相关性已经得到多数学者的普遍认可^[9]。淋巴结转移已经被多数认为与食管癌预后存在相关性。临床分期是食管癌预后的重要影响因素,目前,根据肿瘤浸润深度、淋巴结转移情况以及远处脏器转移等组合的 TNM 分期是选择合适的治疗方案、评价治疗效果以及评估患者预后的重要依据^[10],临床分期对食管癌患者预后具有重要影响,一项研究显示临床病理分期每增加一期,死亡的危险增加多倍^[11]。通过本研究发现,无论单因素分析还是多因素回归分析,均显示肿瘤分化程度、淋巴结转移以及临床分期均为患者预后的危险因素,这与部分的临床研究报道基本一致。

HOTAIR 是 lncRNAs 家族中重要的一员,其主要位于人类第 12 号染色体 *HOXC12* 基因与 *HOXC11* 基因之间,其已经被认为与多种肿瘤的发生、发展有重要关系。研究发现, HOTAIR 在乳腺癌、肝癌、胰腺癌、结直肠癌患者病灶组织中表达量高于癌旁组织、正常组织;另有体外研究发现^[12],通过下调 HOTAIR 可以增加肝癌细胞对化疗药物的敏感性;国内也有研究指出^[13], HOTAIR 表达量与非小细胞肺癌临床分期、分化程度以及肿瘤大小存在相关性,且 HOTAIR 高表达患者生存期短。需要指出的是,目前国内对于 HOTAIR 表达是否影响食管癌预后的报道较少。通过本研究显示, HOTAIR 与食管癌患者临床分期、分化程度、肿瘤大小等相关,需要提出的是术后辅助化疗患者 HOTAIR 降低,提示术后辅助放化疗可能通过抑制 HOTAIR 表达,从而抑制食管癌细胞的增殖转移。本研究发现, HOTAIR 与患者术后复发存在相关,低表达 HOTAIR 患者术后 3 年内复发率低于高表达组,且复发时间延长,通过生存曲线以及 Cox 模型分析显示, HOTAIR 表达与食管癌患者预后存在相关,提示 HOTAIR 与胸腔镜食管癌切除术后复发、生存率存在相关,为患者预后危险因素。笔者认为,食管癌患者在手术后通过检测 HOTAIR 表达,从而对患者预后提供一定的临床参考,

也为临床医师选择更为合适的治疗方案以及临床效果评估提供一定的依据,同时笔者认为,为进一步开发更为有效的靶向分子药物治疗提供方向。

综上所述, HOTAIR 为胸腔镜食管癌切除术后复发、生存状况的影响因素,通过对 HOTAIR 的检测可以为临床选择合理的治疗方案提供参考依据。

参 考 文 献:

- [1] NING B, ABDELFAH M M, OTHMAN M O. Endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early stage esophageal cancer[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017, 6(2): 88-98.
- [2] GUPTA R A, SHAH N, WANG K C, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. *Nature*, 2010, 464(7291): 1071-1076.
- [3] ISHIBASHI M, KOGO R, SHIBATA K, et al. Clinical significance of the expression of long non-coding RNA HOTAIR in primary hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(3): 946-950.
- [4] 李小兵, 师晓天, 冯瑞庆, 等. 胸腔镜食管癌切除术临床经验总结 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2012, 32(6): 512-515.
- [5] WANG Y, CHEN C. Survival following video-assisted thoracoscopic versus open esophagectomy for esophageal carcinoma[J]. *J BUON*, 2016, 21(2): 427-433.
- [6] TAN J T, ZHONG J H, YANG Y, et al. Comparison of postoperative immune function in patients with thoracic esophageal cancer after video-assisted thoracoscopic surgery or conventional open esophagectomy[J]. *Int J Surg*, 2016(30): 155-160.
- [7] BOHANES P, YANG D, CHHIBAR R S, et al. Influence of sex on the survival of patients with esophageal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(18): 2265-2272.
- [8] DONOHOE C L, MACGILLYCUDDY E, REYNOLDS J V. The impact of young age on outcomes in esophageal and junctional cancer[J]. *Dis Esophagus*, 2011, 24(8): 560-568.
- [9] 刘尚国, 齐博, 赵宝生, 等. 相同病理分期食管癌患者预后影响因素分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(36): 93-96.
- [10] 何健, 王杰军, 钱建新, 等. 第 6 版和第 7 版 UICC-AJCC TNM 分期系统预测食管癌根治性切除术后生存情况的比较: 基于 400 例食管癌患者的临床分析 [J]. *肿瘤*, 2013, 33(2): 164-170.
- [11] JAIN S, DHINGRA S. Pathology of esophageal cancer and Barrett's esophagus[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017, 6(2): 99-109.
- [12] 张泽雨, 易升明, 张岩. 长链非编码 RNA HOTAIR 在非小细胞肺癌中的表达及意义 [J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(1): 102-105.
- [13] KOGO R, SHIMAMURA T, MIMORI K, et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(20): 6320-6326.

(王荣兵 编辑)