



特约述评作者简介

王立东,男,河南获嘉县人,医学博士,教授,国家杰出青年科学基金获得者,国务院有突出贡献专家,全国优秀科技工作者,中原学者,河南省首届杰出专业技术人才,河南卫生科技创新突出贡献奖获得者。现任郑州大学第一附属医院河南省食管癌重点开放实验室主任,中国抗癌协会食管癌专业委员会常委,中国抗癌协会肿瘤病因专业委员会副主任委员,河南省抗癌协会副理事长。历 20 余年时间,建立 50 万例食管癌和贲门癌临床诊疗、病理和随访信息大数据库和生物样品库;发现 15 个食管癌和贲门癌易感基因(《Nature Genetics》2010、2014,《Human Molecular Genetics》2012,《GUT》2016,《Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America》2017)和 3 个突变基因(《Cancer Discovery》2012),从遗传学角度阐明老一代科学家发现的维生素和微量元素缺乏及亚硝酸胺暴露等食管癌高危因素的分子基础,进一步揭示“环境-遗传-基因互作”对食管癌发生的影响。主持 12 项国家自然科学基金项目(3 项重点项目),6 项 863 项目和 1 项 973 项目,1 项美国 NCI 项目(子课题)和 1 项香港特区重点项目。出版专著 9 部,发表论文 573 篇,SCI 收录论文 111 篇,其中 JCR 1 区 24 篇,SCI 他引 5 229 次;13 篇 SCI 论文他引 >100 次。获 3 项河南省科技进步一等奖(2001、2014、2017)和 1 项浙江省科技进步一等奖(2015)。

doi: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.12.084

河南省食管癌高发发现场防治和实验室研究 60 年回顾与展望

王立东¹⁾,宋昕¹⁾,赵学科¹⁾,韩文莉^{1,2)},周福有^{1,3)},高社干^{1,4)},秦艳茹^{1,5)},常志伟^{1,5)},王启鸣^{1,6)},李爱丽^{1,7)},李吉林^{1,8)},李学民^{1,9)},冯笑山^{1,4)},任景丽^{1,10)},李秀敏^{1,11)},裘宋良¹⁾

1) 郑州大学第一附属医院河南省食管癌重点开放实验室,省部共建食管癌防治国家重点实验室 郑州 450052 2) 郑州大学基础医学院病理学与病理生理学教研室 郑州 450001 3) 安阳市肿瘤医院胸外科 河南安阳 455000 4) 河南科技大学第一附属医院肿瘤科 河南洛阳 471003 5) 郑州大学第一附属医院肿瘤科 郑州 450052 6) 郑州大学附属肿瘤医院肿瘤科 郑州 450008 7) 林州食管癌医院病理科 河南林州 456592 8) 林州市肿瘤医院肿瘤科 河南林州 456550 9) 河北磁县医院病理科 河北磁县 056500 10) 郑州大学第二附属医院病理科 郑州 450014 11) 新乡医学院第三附属医院消化内科 河南新乡 453000

关键词 食管癌;分子分型;早期发现;研究历史;河南省

1959 年,河南省委和省政府指派河南医学院等河南多家医疗单位的教学、科研和医务人员组成了河南医疗队[河南省林县食管癌防治研究协作组(后文简称协作组)]进驻林县(现改名为林州市)开展食管癌防治现场研究工作,至 2019 年已 60 年^[1-2]。期间,河南数代学者立足河南食管癌高发发现场研究基地,围绕食管癌发生的危险因素、发生机制及防治,开展从基础到临床多学科交叉研究,取得一系列原创性研究成果,积累了丰富的食管癌高发发现

场防治研究经验。本文重点围绕 60 年间河南省细胞、组织和分子病理学专业领域专家学者沈琼、裘宋良、王立东、高社干、周福有、李学民、秦艳茹等坚持食管癌高发发现场防治和实验室研究,对食管癌发生分子机制、高危人群分子分型和早期发现方向的研究进展作简要回顾和展望,并以此文纪念郑州大学医学院“河南林县食管癌防治高发发现场研究基地建设”60 周年(1959~2019)。

1 林县(现林州市)食管癌高发发现场防治和实验室研究历史回顾

1.1 林县食管癌独特发病模式 河南是中国食管癌高发省份,食管癌高发区(发病率 > 60/10 万)人口超过 4 371 万,占全省人口的 41%,分布在 11 个市,9 万多平方公里的区域,占全省面积的 55%^[3-4]。

【基金项目】国家科技部国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项(2016YFC0901403);国家自然科学基金资助项目(81872032, U1804262)

【作者简介】王立东,通信作者,男,1958 年 8 月生,博士,教授,研究方向:食管、贲门癌变机制及防治,E-mail: ldwang2007@126.com

河南、河北和山西三省交界的太行山地区 特别是河南的林县、安阳、辉县等地是中国,也是世界上食管癌发病率和死亡率最高的地区。以河南林县地区为中心,随着半径逐渐增大,食管癌的发病率呈明显降低的趋势,例如,与林县相距仅200公里的河南范县,食管癌发病率已由林县地区的160/10万人下降到25/10万人左右^[5]。河南林县食管癌高发区这种独特的发病模式提示环境和遗传因素可能在食管癌发生中起重要作用^[6]。

1.2 河南医疗队 1957年11月,时任林县县委书记的杨贵同志在全国山区生产座谈会上汇报了林县“三不通”(水、路和食管不通)的问题。该发言被会议简报收录,引起了周恩来总理的高度关注,并指派国务院办公厅找到杨贵了解情况,指示“摸清情况,研究出对策”^[7]。1959年11月,河南省委和省政府指派河南医学院(现郑州大学医学院)、河南中医学院、河南省人民医院、安阳地区医院等单位的教学、科研和医务人员组成了协作组进驻林县开展食管癌防治现场研究工作^[8-12]。从此,在党和各级政府主导和支持下,全社会参与的食管癌综合防治工作在林县和其他高发地区蓬勃开展起来。以刘芳园、沈琼、裘宋良、杨文献、王瑞林、刘桂亭、邵令芳、苗健、苏济豪等为代表的协作组专家长期驻扎在林县,开展从基础到临床的多学科、大规模、长时间的系统研究,在食管癌的发病危险因素、发病机制和防治方面获得了一系列原创性研究成果^[13-19]。其中,肿瘤病理学专家沈琼和裘宋良教授从1959年11月进驻林县,一直到1978年12月才回到河南医学院,在林县潜心进行食管癌高发现场和病理学研究近20年^[20-22]。1960年,沈琼等教授发明了“食管细胞采取器”(简称拉网),创立了食管脱落细胞学诊断标准^[17-19, 23],明显提高了早期食管癌发现率。1971年,刘桂亭教授在国际上率先证实霉菌毒素(互隔交链孢霉菌)和亚硝酸的存在可能是林县食管癌发生的重要危险因素^[9-10]。1989年,裘宋良教授有关高发区无症状人群食管镜检查 and 黏膜活检组织病理学检查的重要研究成果在国际顶级杂志《柳叶刀》上发表^[20]。这些研究工作集中揭示了该地区食管癌人群流行病学分布特征,食管癌变早期的细胞和组织形态学变化特征,提出早期食管癌和食管癌前病变的概念^[16, 22, 24],建立了食管癌危险因素鉴定标准,并利用食管拉网进行大范围无症状人群早癌筛查、早期发现和预防等工作,积累了防霉、去胺、施钼肥、治增生、改变不良饮食生活习惯等防控经验^[1, 25-26]。协作组的工作深受林县人民的欢迎,并

被亲切地称为“河南医疗队”。

1.3 北京医疗队 1958年8月,时任中国医学科学院日坛医院(现肿瘤医院)李冰副院长到林县了解食管癌情况,传达周总理对食管癌等疾病要“摸清情况,研究出对策”的重要指示^[1, 27-28]。1959年,北京阜外医院吴英凯院长、中国医学科学院日坛医院黄国俊教授也奉周总理的指示先后到林县实地调查食管癌发病情况^[7]。1964年,由中国医学科学院日坛医院哈献文、王建璋、杨简、张大为、王国清、胡育华等组成的医疗队到林县进行食管癌流行病学调查。1969年,国家指派中国医学科学院日坛医院、中国科学院生物物理研究所、地球物理研究所等单位组成的中央医疗队(亦称北京医疗队、驻林医疗队)进驻林县,以姚村公社(现姚村镇)为基地,与河南医疗队一起进行林县食管癌防治联合研究^[29]。

在听取林县食管癌防治研究工作汇报后,周恩来总理指示“林县食管癌防治点要坚持办好,像林县这样的点全国应多办几个”^[7]。随后,林县食管癌研究成果被作为林县经验和模式,广泛用于我国其他高发肿瘤(胃癌、鼻咽癌、宫颈癌、肝癌和肺癌等)现场防治研究并取得明显效果。

1.4 食管癌防治国际合作研究 1980年,英国广播公司(BBC)专门赴林县食管癌防治研究基地,制作了《中国林县癌症探索者》(The Cancer Detectives of Linxian)科教专题片,向全球介绍林县食管癌防控经验,产生了广泛的国际影响。国际癌症研究中心(IARC)和美国国家癌症研究所(NCI)等也先后到林县考察访问。1980年至今,来自美国、德国、英国、法国等众多国际一流肿瘤研究机构的专家学者到河南林县开展食管癌合作研究^[19-20, 30-35]。

2 河南食管癌研究的传承和主要成果

1981年国家恢复学位制。同年,河南医学院以食管癌肿瘤病理为主要研究方向和基础申报病理学硕士学位点,出人意料的是,国务院学位办将申报的病理学硕士学位点评审为博士学位点。1995年,以王立东等为学术带头人,在已积累的扎实的食管癌研究基础上,进一步突出临床、实验室和高发现场研究相结合的食管癌研究思路,河南医科大学(现郑州大学医学院)成功申报消化道肿瘤博士学位点。从此,河南食管癌研究高层次专业人才培养进入快速发展期,同时,也大大加强了河南食管癌这一独具特色的恶性肿瘤的传承研究。60年来,河南食管癌病理研究团队从细胞、组织和分子病理学等角度,揭示食管癌变多阶段演进的组织学模式和相关分子机

制 积极开展食管癌 I 级预防(病因学预防) 和癌前病变干预阻断的 II 级预防(发病学预防) , 积累了丰富的食管癌现场防治经验和研究资料。

2.1 河南师徒三代食管癌病理学研究团队 从 1959 年开始, 以沈琼、裘宋良、杨文献、刘桂亭等为代表的河南医疗队专家组(河南第一代食管癌研究专家) 长驻林县开展高发区食管癌防治研究, 从此揭开了连续三代人、长达 60 年的食管癌高发现场防治研究工作的序幕。沈琼和裘宋良教授是我国第一批赴林县食管癌高发区进行现场人群研究的病理专家, 坚持在林州工作和生活近 20 年, 研发出食管“拉网”检查方法, 建立了国际上首个食管癌和癌前病变脱落细胞学诊断标准等^[19]。研究生培养制度恢复后, 老一代科学家培养了一大批青年人才。其中, 以王立东(师从裘宋良教授)、董子明(师从刘桂亭教授) 等为代表的学者, 秉承老一代专家的无私、奉献、创新和爱国精神, 1985 年至今继续坚持林县食管癌高发现场防治和实验室研究, 形成了河南第二代食管癌研究专家群体。1995 年以来, 以王立东教授培养的高社干、周福有、秦艳茹、王启鸣和李秀敏博士等为代表的食管

癌研究专家(河南第三代食管癌研究专家) 又相继投入这一工作。期间, 还有许多有师承关系的第二代和第三代学者, 例如, 董子钢(师承刘桂亭教授)、王尧河(师承张云汉教授) 等一批青年才俊于国外继续从事肿瘤研究, 并取得杰出成就。本文仅以裘宋良教授领衔的食管癌肿瘤病理师徒三代人坚持河南林县食管癌高发现场和实验室研究为例, 对其研究传承进展作简要回顾和展望。

2.2 新老学者食管癌研究思路和研究内容的联系和区别 近 20 年来, 师承裘宋良教授(第一代) 的王立东博士(第二代) 领衔和培养了一批河南第三代食管癌研究专家, 包括冯笑山、周福有、高社干、秦艳茹、任景丽、王启鸣、袁翎、库建伟、周建伟、周英发、王道存、李健、岳文彬、刘红彦、丁广成、张冬云、赵学科和宋昕等 61 名博士。他们在食管癌发生的分子机制、高危人群分子分型和早期发现方面取得了新的突破和进展, 并在国内外食管癌研究领域产生较大影响, 其研究思路和内容是在老一代学者研究基础上的延续和深入(图 1)。研究技术和手段的进步为新一代学者提供了更宽广、更深入的研究空间。

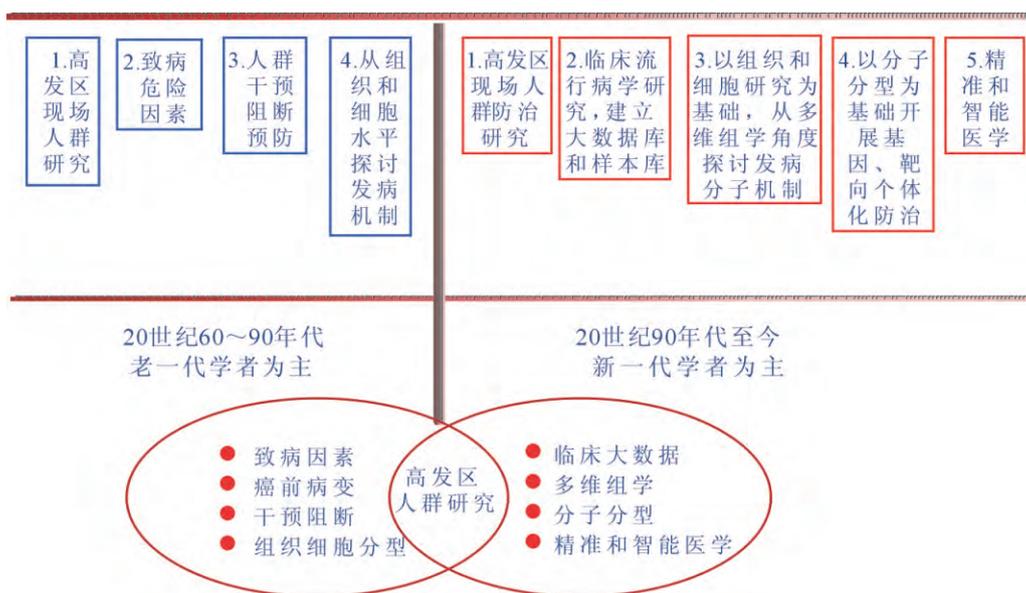


图 1 新老学者研究内容的联系与区别

新老学者的共识: 早期发现是降低食管癌死亡率的关键。食管癌前病变双向不稳定发展特性(向癌的方向发展, 或停留多年不变, 甚或退回正常) 是精准甄别无症状高危人群和个体化防治的难点。单纯从形态改变无法解释食管癌前病变双向不稳定发展的特

性。利用多维组学结合临床表型大数据关联分析, 阐明食管癌变分子机制, 将有助于揭示食管癌前病变恶性发展的分子特征和建立高危人群分子分型的客观评价体系, 进一步实现精准预测癌前病变进展, 是提高早期食管癌发现率、降低发生率的重要保证。

2.3 食管癌和癌前病变患者临床诊疗、病理和随访信息大数据和生物样品库的建设及应用 王立东领衔的食管癌研究团队历 20 余年,走访全国高发区 4 000 多个乡镇,12 万个自然村,700 多家医院,建立 5.4 万例无症状高危人群随访(1985~2018)队列和 50 万例食管癌和贲门癌患者随访(1973~2018)、病理和诊疗信息数据库及 10 万例手术切除组织、8 万例内镜活检组织、6 万例血样本和 1.6 万例临床诊疗和随访信息完整、并已去世的食管癌患者癌组织芯片生物样本库^[36-37]。利用这些大数据和样本库,已发现 15 个食管癌和贲门癌易感基因和 8 个致病基因,研究结果连续在《Nature Genetics》(2010、2014),《GUT》(2016),《Nature Communications》(2018)和《Cancer Discovery》(2012)等国际知名杂志上发表^[38-42]。这些研究阐明了环境和遗传因素交互作用对食管癌发生的影响,揭示老一代科学家发现的食管癌致病危险因素(维生素和微量元素缺乏及亚硝胺暴露等)导致食管癌发生的分子基础,为食管癌精准防治提供新的研究思路和方法。

2.4 食管癌病因学研究最新进展 作为第三代河南食管癌研究团队代表之一的高社干研究团队首次发现牙龈卟啉单胞菌(*porphyromonas gingivalis*, PG)可能是食管鳞状细胞癌发生的一个重要危险因素^[43]。这一研究成果为食管癌病因学研究提供了新的研究方向和领域,对食管癌预防将产生重要影响。

2.5 食管癌发生分子机制、高危人群分子分型和早期发现研究进展

2.5.1 食管鳞状细胞癌遗传易感性的分子基础及其与环境致癌因素的交互作用 发现中国人食管癌易感基因 PLCE1 和 C20orf54,纠正了原有食管癌高危人群评价标准,加深了对核黄素、维生素 A 和叶酸预防食管癌的认识,揭示“环境-遗传-基因互作”模式对食管癌高危人群预警筛查和个体化防治的影响。王立东课题组针对 2.5 万例中国汉族食管鳞状细胞癌患者和对照的全基因组关联分析(GWAS)发现 2 个中国人食管鳞状细胞癌重要易感位点 rs2274223、rs13042395,分别定位于 10q23 的 PLCE1 和 20p13 的 C20orf54 基因(又称核黄素转运基因, RFT2);这 2 个 SNP 位点也明显与新疆哈萨克族和维吾尔族人群食管鳞状细胞癌高风险密切相关^[38]。这些结果在《Nature Genetics》发表后,得到国内外学术界的关注。随后,发表在《Nature Genetics》杂志上的另外 2 项中国不同地区食管鳞状细胞癌的 GWAS 也重复验证了 PLCE1 为易感基因^[44-45]。该项目组联合其他 2 个研究小组进行多中心联合分析,

PLCE1 又得到重复验证^[39]。PLCE1 基因功能研究^[46]发现 5780G 等位基因变异可通过上调 PLCE1 mRNA、蛋白表达和酶活性导致食管上皮炎症加剧,进一步增加食管癌的高易感性。PLCE1 还明显促进食管癌细胞系的增殖^[47]。

2.5.2 发现中国人群主要致病因素核黄素、维生素 A 和叶酸体内利用障碍和环境暴露亚硝胺导致 DNA 烷基化损伤修复缺陷的分子基础,并据此提出个体化预防的新见解 20 世纪 60 年代已发现维生素缺乏,特别是核黄素、维生素 A 中间代谢产物维甲酸和叶酸缺乏,是中国人食管鳞状细胞癌主要致病危险因素。长期膳食补充这些维生素(如核黄素强化盐)干预效果明显,但存在个体差异^[48-53]。王立东课题组发现 3 个中国人食管鳞状细胞癌高风险易感基因 RFT2^[38]、亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)(维持叶酸在体内正常代谢)^[54]和维甲酸受体 β 基因(发生启动子区域甲基化)^[55],从而导致基因、蛋白异常表达或基因沉默,进一步导致这些维生素利用障碍,最终引起细胞增生紊乱和癌变。亚硝胺暴露可能是食管癌又一重要致病危险因素。该项目发现河南林州高发区人群发生明显 O⁶ 烷基鸟嘌呤 DNA 烷基转移酶基因多态改变,这种基因多态性导致亚硝胺烷基修复缺陷,从而提高食管癌易感性^[56]。上述研究阐明了食管鳞状细胞癌高易感的分子遗传基础,揭示了环境和遗传因素交互作用影响食管癌变的分子机制,从分子遗传水平极大丰富了中国老一代科学家所发现的维生素缺乏和亚硝胺暴露与食管癌变关系的理论,并据此提出了个体化预防的新见解。这些研究成果为食管鳞状细胞癌高危人群筛查、早期发现和个体化预防及新药研制提供了理论依据、分子靶标和新思路。

2.5.3 发现导致食管癌前病变进展的重要分子事件,阐明食管癌前病变双向发展不稳定特性的分子机制 王立东课题组与美国 Johns Hopkins 大学 Stephen Melter 课题组合作得到了中西方食管鳞状细胞癌全基因组外显子的测序结果,发现 NOTCH1 基因突变发生在食管癌前病变组织,并与这些病变的恶性进展有关;同时发现中西方食管鳞状细胞癌组织均发生 NOTCH1 基因突变,但食管腺癌未检测到^[42]。随后连续在《Nature》和《Nature Genetics》上发表的 3 篇有关中国人食管鳞状细胞癌测序研究报告均重复验证了这一重要发现^[57-59]。

2.5.4 p53-Rb 信号传导通路变异是中国人食管鳞状上皮癌变极早期阶段的关键分子改变,亦是导致早期轻度病变持续向癌发展的主要分子机制 王立

东课题组利用 7 073 例食管鳞状细胞癌和配对癌旁正常上皮以及无症状人群食管癌前病变和正常活检组织,系统分析了 p53-Rb 信号通路基因突变,杂合缺失,甲基化和磷酸化以及 mRNA 和蛋白表达,主要包括 p53、Rb、p14、p15、p16、p21、Cyclin D1、PCNA、Bax、MDM2 和 Bcl2 等的变化特征及其与癌前病变形态学和病变进展的关系^[5 60-67]。

2.5.5 预测食管癌前病变的血清自身抗体的甄别和高危人群分子分型的分子靶标的建立 王立东课题组发现利用蛋白质组技术和基因组技术所发现的

食管癌前病变和癌组织特异蛋白谱可通过检测外周血自身抗体反映出来^[68-71]。进一步研究发现,血清自身抗体能够甄别和预测食管癌前病变进展^[70-71]。将这些靶标用于北方太行山和南方浙江仙居食管癌高发区 46 955 例无症状居民,早期癌发现率较传统内镜筛查提高了 14 倍(毛伟敏,凌志强,王立东,等,浙江省科技进步一等奖,2015)。

3 河南食管癌研究大事记 见表 1。

表 1 河南食管癌高发现场防治和实验室研究大事记(1959~2019)

年份	事件
1957	时任林县县委书记的杨贵同志提到了林县“三不通”(水不通、路不通、食管不通)的问题,引起了周恩来总理的高度关注并作重要指示“摸清情况,研究出对策” ^[7]
1959	以刘芳园教授为队长,沈琼、裘宋良、杨文献等为主要成员的协作组成立,并受河南省委和省政府指派驻林县开展食管癌防治现场研究工作 ^[8-12]
1960	沈琼、裘宋良教授发明了“食管细胞采取器”(简称拉网),创立了食管脱落细胞学诊断标准 ^[17-19 23]
1963	第一篇食管癌脱落细胞学工作总结
1964	由中国医学科学院日坛医院哈献文、王建璋、杨简、张大为、王国清、胡育华等组成的医疗队到林县进行食管癌流行病学调查
1969	国家指派中国医学科学院日坛医院、中国科学院生物物理研究所、地球物理研究所等单位组成的中央医疗队(北京医疗队、驻林医疗队)进驻林县,以姚村公社为基地,与河南医疗队一起进行林县食管癌防治联合研究 ^[29]
1971	刘桂亭教授在国际上率先证实霉菌毒素(互隔交链孢霉菌)和亚硝酸胺的存在可能是林县食管癌发生的重要危险因素 ^[9-10]
1973	周恩来总理指示“林县食管癌防治点要坚持办好,像林县这样的点全国应多办几个” ^[7]
1978	以沈琼和裘宋良教授为代表的协作组最后一批驻林县专家结束近 20 年现场研究返回河南医学院 河南省肿瘤防治研究办公室等单位完成的“食管癌发病情况和流行因素(包括鸡咽食管癌)的调查”获第一次全国科学大会和全国医药卫生科学大会国家级奖 河南省肿瘤防治研究队等单位完成的“食管癌病因的研究”“食管癌的早期诊断”获第一次全国科学大会和全国医药卫生科学大会国家级奖, “食管上皮增生与癌变关系的研究”获第一次全国科学大会和全国医药卫生科学大会部级奖, “食管癌外科手术改进”获第一次全国科学大会和全国医药卫生科学大会省级奖 河南医学院组织胚胎学教研室完成的“食管癌和贲门癌的组织化学研究”获第一次全国科学大会和全国医药卫生科学大会省级奖 河南医学院等单位完成的“食管癌患者细胞免疫功能测定”获第一次全国科学大会和全国医药卫生科学大会省级奖
1980	张潭沐研究团队完成的“冬凌草抗肿瘤实验研究”获河南省科技进步二等奖 李鼎九研究团队完成的“食管腔内微波加热器治疗食管癌”获河南省科技进步二等奖 英国广播公司(BBC)专门赴林县食管癌防治研究基地摄制了《中国林县癌症探索者》科教专题片,向全球介绍林县食管癌防控经验 美国新泽西州纽瓦克新泽西医学院杨中枢教授到河南开展中美食管癌合作研究 ^[72]
1982	美国国立癌症研究所科学家到中国开展中美食管癌合作研究
1983	河南医学院主编的国内首部《食管癌》专著由人民卫生出版社出版发行 ^[3]
1988	德国癌症研究中心、德国海德堡大学、英国剑桥大学、国际癌症研究中心、意大利国家癌症研究中心、美国路易斯安那州立大学等多家国际科研院所及癌症研究中心的科学家到河南开展食管癌国际合作研究工作 ^[73-74]
1989	裘宋良教授有关食管活检组织癌前病变的重要研究成果在《柳叶刀》上发表 ^[20]
1990	程存栓研究团队完成的“部分咽下壁、全食管切除术治疗颈段食管癌的研究”获河南省科技进步二等奖
1992	刘桂亭研究团队完成的“互隔交链孢霉菌在人食管癌中的病因学意义”获卫生部二等奖
1993	王立东研究团队在《Cancer Research》杂志首次报道了 P53 蛋白改变与食管癌发生的关系 ^[60]
1994	河南医科大学杜百廉校长主编的《食管癌》专著由中国科学技术出版社再版发行 ^[4]

续表 1

年份	事件
1996	河南省肿瘤医院等单位完成的“肿瘤热疗的研究(以食管腔内微波热疗研究为主)”获河南省科技进步二等奖
1997	王立东研究团队食管癌 p53 基因研究论文被《美国消化病年鉴》收录 ^[75]
1998	王瑞林研究团队完成的“醛氢叶酸/氟尿嘧啶-顺铂疗法治疗食管癌增效作用研究”获河南省科技进步二等奖 袁珂研究团队完成的“冬凌草抗癌活性成分提取分离新工艺的研究”获河南省科技进步二等奖
2000	王立东教授主持的“食管癌变多阶段演进的分子机制”获国家杰出青年科学基金项目支持
2001	王立东研究团队完成的“食管癌变机制研究”获河南省科技进步一等奖
2003	赵卫星研究团队完成的“食管癌高低发区人群食管黏膜及发内微量元素含量与癌基因突变关系”获河南省科技进步二等奖
2005	河南省食管癌重点开放实验室成立 赵治国研究团队完成的“ γ -谷氨酰转肽酶在食管癌防治中应用价值的研究”获河南省科技进步二等奖 樊青霞研究团队完成的“通过检查食管癌 P53、PCNA、EGFR、TS 和 ERCC1 基因预测化疗敏感性”获河南省科技进步二等奖 董子明研究团队完成的“食管癌中 DNA 聚合酶 β 基因突变的研究”获河南省科技进步二等奖 郑玉玲研究团队完成的“豆根管食通口服液治疗食管癌疗效机制的研究”获河南省科技进步二等奖
2007	宋太民研究团队完成的“老年人食管癌的介入治疗”获河南省科技进步二等奖 汲振余研究团队完成的“影响食管早期癌和癌前病变光动力学疗效的因素及其机制研究”获河南省科技进步二等奖
2008	贺付成研究团队完成的“分化相关基因 NDRG1 在食管癌的表达及诱导分化治疗研究”获河南省科技进步二等奖
2010	王立东研究团队发现食管癌易感基因 PLCE1 和 C20orf54 ^[38] 《中国科技通讯》报道王立东研究团队“食管癌易感基因 PLCE1 和 C20orf54 研究” ^[76] 买玲研究团队完成的“食管小细胞癌凋亡机制的研究”获河南省科技进步二等奖
2011	王立东研究团队食管癌易感基因 PLCE1 和 C20orf54 研究论文被写进《中国医学科技发展报告》 ^[77] 高社干研究团队完成的“食管癌光动力治疗及其机制研究”获河南省科技进步二等奖 陈奎生研究团队完成的“PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路与食管癌发生发展关系的研究”获河南省科技进步二等奖
2012	王立东研究团队发现食管癌致病基因 NOTCH1 及 5 个位于 2 号染色体 q33 的 CASP8/ALS2CR12/TRAK2 基因区域的食管鳞状细胞癌易感位点 rs10931936、rs13016963、rs9288318、rs10201587 和 rs7578456 ^[42, 78] 秦艳茹研究团队有关食管鳞状细胞癌 RNA 测序研究的论文在《Gastroenterology》上发表、有关食管鳞状细胞癌生长和转移分子机制研究的论文在《GUT》上发表 ^[79-80] 刘红春研究团队完成的“TPX2 与食管鳞状细胞癌的浸润、转移关系的研究”获河南省科技进步二等奖 葛红研究团队完成的“细胞凋亡与食管鳞状细胞癌放射敏感性、预后相关关系的研究”获河南省科技进步二等奖 齐宇研究团队完成的“食管鳞状细胞癌中 Srcasm 负调控 Src 家族酪氨酸激酶 Fyn 机制研究”获河南省科技进步二等奖 冯若研究团队完成的“P38 在 DTT 与顺铂诱导食管癌 Eca109 细胞凋亡中的作用”获河南省科技进步二等奖
2013	秦艳茹研究团队完成的“食管鳞状细胞癌中 RBMS3/SOX6/PCAF 和 PLCE1 基因功能研究”获河南省科技进步二等奖
2014	王立东研究团队发现 3 个新的食管鳞状细胞癌易感位点,分别为位于 5 号染色体 q31.2 的 TMEM173 基因 rs7447927、17 号染色体 p13.1 的 ATP1B2/TP53 基因 rs1642764 和 6 号染色体 p21.32 的 HLA class II 基因 rs35597309 ^[39] 王立东研究团队完成的“中国人食管癌全基因组关联分析及功能研究”获河南省科技进步一等奖 秦艳茹研究团队有关食管鳞状细胞癌转移机制研究的论文在《Gastroenterology》上发表 ^[81]
2015	王立东和毛伟敏研究团队完成的“食管鳞状细胞癌分子特征和综合治疗关键技术的研究及临床应用”获浙江省科技进步一等奖
2016	王立东研究团队发现 3 个贲门癌易感位点,分别为位于 5 号染色体 p13.1 的 PRKAA1 基因 rs10074991、6 号染色体 p21.1 的 UNC5CL/TSPO2 基因 rs2294693 和 1 号染色体 q22 的 MUC1 基因 rs4072037 ^[40] 秦艳茹研究团队有关食管鳞状细胞癌干细胞功能研究的论文在《Nature Communication》上发表 ^[82]
2017	王立东研究团队完成的“食管鳞状细胞癌和贲门腺癌组学特征谱变异对比”获河南省科技进步一等奖
2018	王立东研究团队建立肿瘤易感基因和易感位点高通量功能研究新方法 ^[41] 李印研究团队有关食管癌快速康复研究的论文在《Annals of Surgery》上发表 ^[83] 秦艳茹研究团队有关食管鳞状细胞癌转移信号通路研究的论文在《Nature Communications》上发表 ^[84]
2019	国家科技部批准建设省部共建食管癌防治国家重点实验室

4 食管癌研究重要科学问题和展望

4.1 食管癌防治研究背景和林县高发现场防治研究的认识

4.1.1 食管癌是极具中国特色的恶性肿瘤 中、西方人群食管癌在流行特征、组织学发生和发病危险因素等方面存在巨大差异,导致中西方学者关注的科学问题明显不同,食管癌的研究成果共享困难。全球每年新增的约 50 万例食管癌患者中,一半以上发生在中国,比西方国家的发病率高 100 倍,而 5 a 生存率仅 15% 左右;中国人食管癌组织学类型以鳞状细胞癌为主,占 97%,主要危险因素是维生素缺乏(特别是核黄素、维生素 A、叶酸等)和亚硝酸胺暴露。西方人群以食管腺癌为主(80%),主要危险因素是肥胖和反流性食管炎。中国食管癌流行特征具有显著的地域性分布差异(高、低发区发病率相差 500 倍)和明显的家族聚集现象(家族史阳性患者占 40%),提示环境和遗传因素在中国食管癌发生中起重要作用,而西方人群这两种特征均不明显。高发现场人群普查、随访和防治研究所积累的流行病学调查信息数据库和食管癌前病变样本库是阐明中国人食管癌变机制的重要基础^[6]。

4.1.2 食管癌研究重要科学问题 早期发现是降低食管癌发病率和死亡率的关键;早期发现指的是无症状重度癌前病变患者和早期癌患者。目前,临床上 90% 的食管癌患者就诊时已属中晚期,导致此结局的主要原因是患者早期无特异症状,缺乏无症状高危人群预警筛查的分子靶标。传统上,“高发区、40 岁以上、男性、吸烟、饮酒、家族史阳性的无症状人群”被笼统界定为“食管癌高危或高风险人群”,也是食管癌早期筛查的主要对象。目前,色素内镜和黏膜活检是食管癌早期发现的重要筛查方法。但是,内镜筛查有创伤、成本高且效率低(例如,常规高发区内镜筛查高危人群,早期癌的发现率仅 2% 左右,约 90% 以上的无症状高危人群均为“陪伴检查”)^[85] 这些限制了内镜筛查在无症状人群中的推广应用。很显然,应结合现代多维组学研究最新成果,通过分子分型和组织分类(重度癌前病变)精准界定高危人群。

4.1.3 食管癌高危人群界定标准的变化 1959 年至今,由于研究技术的进步和研究成果的积累,对食管癌高危人群的认识更加全面和系统,其界定标准也发生了明显变化。1959~1970 年,高危人群界定标准主要包括:①来自高发区,②男性,③40 岁以上,④家族史阳性,⑤吸烟,⑥饮酒;1980~2000 年

增加了⑦细胞和(或)活检组织癌前病变;2000 年至今又逐渐增加了⑧基于多维组学的分子分型,⑨液体活检(主要包括肿瘤相关基因蛋白、自身抗体、SNP 和代谢组学指标等)和⑩基于生物计算的智能医学风险模型^[6,70-71,85]。

4.2 癌前病变进展精准预测 食管癌前病变的形态学改变主要是上皮细胞不典型增生。近年,国际上把这一病变归类为上皮内瘤变。癌前病变的主要特点是双向发展不稳定性:发展成癌,或多年不变,或退回到轻度病变^[86-87]。很显然,单纯从形态学改变难以预测癌前病变进展,但尚无能精准预测癌前病变进展的标志物,也缺乏针对癌前病变组织的全基因组特征谱分析,这可能是导致癌前病变进展精准预测困难的主要原因之一。此外,因癌前病变多为黏膜活检组织,病变细胞数量极少,有效 DNA 量也较少,导致癌相关组学研究进展缓慢。近年,随着分子生物学技术的进步,50~200 ng 的全基因组 DNA 已能获得满意测序数据。西方学者对重度不典型增生 Barrett's 食管癌前病变活检组织全基因组外显子测序已取得重要进展^[88]。

4.2.1 分子分型和靶向治疗 许多长期困扰医师和患者的临床现象亟待阐明其机制,如:早期食管癌(T1N0M0)5 a 生存率尽管明显优于中晚期,但是,临床上约 3% 的中晚期患者生存期超过 10 a。甚至一些个案在探查手术发现无法实施根治切除而放弃外科治疗后,也能奇迹般地生存超过 10 a^[89]。而早期癌患者实施外科根治手术治疗后,仍有 8% 的患者 1 a 内死亡,主要死因是短时间内暴发性全身大器官广泛血道转移^[90]。这种一般认为死亡风险很高反而有很好的预后,而死亡风险很低反而预后很差的矛盾现象显然很难单纯从临床角度解释。多组学分子变异,并利用多维组学特征谱对疾病进行分类(分子分型),可能有助于阐明这种现象。目前,国内外尚无食管鳞状细胞癌和贲门腺癌靶向治疗方案。

4.2.2 复发转移、放化疗敏感性和预后关键分子标志物 复发转移和放化疗抵抗是导致食管癌高死亡率的主要因素。利用组学特征谱进行多中心大规模验证,分析组学和临床表型的关系,从而确定复发转移、放化疗敏感性和预后关键分子标志物,进行分子分型是实施精准医疗、提高生存率的又一关键问题。建立食管癌和贲门癌临床诊疗、病理和随访信息大数据库和生物样品库是实现上述目标的关键和条件。目前,国外尚无食管鳞状细胞癌和贲门腺癌临床大队列和标本库的报道。国内近年许多医院和科

研机构都在建立相应数据库和标本库,但多数都在起步阶段,尤其是随访资料更需长时间积累。

4.3 食管癌防治研究领域发展趋势和前景

4.3.1 基于生物计算的智能医学研究将是食管癌防治领域新趋势

近年来,高通量测序技术发展迅速,积累了基因组、表观组及转录组等多种生物学数据。现有生物学数据库越来越多,包括 Cancer Genome Atlas(CGA)数据库、美国国家生物技术中心数据库、蛋白质相互作用数据库,以及生物代谢途径数据库等。据统计,全世界每年的生物学数据产生总量已经高达 EB 级,如此海量数据为深入了解癌症的发生发展机制及生物学过程等提供了条件和基础。生物计算是以生物技术实现信息处理的一个新兴研究领域,具有分布式、离散性、算法性、可扩展性、易读性以及并行性等许多适用于生物系统建模仿真的优点,已受到生物学界的广泛关注。目前,生物计算作为生物技术、计算机科学以及临床医学等技术的交叉研究领域,致力于发展高性能计算模型和算法,是探索癌症诊疗研究的重要工具。

食管癌的发生发展是一个多基因参与的病理过程,分子病理学改变贯穿了癌变的全过程,开发分子水平上的指标用于监测食管癌的发生发展具有重要应用价值。因此,研究挖掘标志物方法,从食管癌病理模型中准确寻找标记食管癌各亚型和癌前状态的分子,对于食管癌的早期发现和防治预测有重要研究价值。

传统的疾病预测模型尚不足以早期发现食管癌。现阶段疾病预测模型研究存在问题:一是预测模型忽略了肿瘤异质性;二是预测模型多基于线性模型及决策树模型,难以刻画疾病发生发展的动态过程;三是现阶段的预测模型或多或少遗漏了某些重要因素。基于食管癌的高通量测序数据,构建反映食管癌发生发展特征的系统模型,综合生活环境、饮食习惯、年龄、性别等多因素建立个性化、系统化的食管癌早期预测模型是早期准确预测食管癌发生发展,提高食管癌患者生存率的关键。相关科学问题主要包括:如何基于短序列高维数据构建能够反映食管癌多进程性、异质性的模型;如何有效识别食管癌各亚型的标志物;如何综合考虑肿瘤标志物、性别、年龄、人种、地域、饮食习惯等食管癌的影响因素,建立适用于食管癌早期发现的多因素个性化预测模型^[91]。

4.3.2 “高发区人群-实验室-高发区人群”的循环研究策略

未来食管癌的研究将充分利用我国食管癌的病例资源优势,采用多维组学整合并与临床表

型大数据关联分析等技术,获得癌前病变进展及食管癌组学特征谱,进行多中心规模化验证,获得可用于精准预测食管癌前病变进展、复发转移和放化疗敏感性及预后的关键分子标志物,为食管癌精准诊疗提供重要的技术支撑。组学和临床流行病学大数据的积累将为实现食管癌精准医学(防治)奠定重要基础,也是未来中国食管癌研究有望取得重大突破的主要领域。

目前尚无规范化食管癌高危人群预警筛查早期发现和防治指南。基于“环境-遗传-基因互作”食管癌变机制的新模式,建立界定高危人群的分子分型标准,确定用于预警筛查、早期发现、早期诊断和个体化防治的分子靶标,利用一滴血检测这些分子标志物,确定高危人群,然后对高危人群进行色素内镜和活检病理检查,将极大提高早期癌和癌前病变患者的检出率,从而为最终降低食管癌发病率和死亡率提供重要技术支撑。利用这一思路,王立东课题组对食管癌高发区无症状 1.1 万例居民进行外周血易感基因位点、自身抗体等检测,确定 660 例高危人群,然后对高危人群进行色素内镜和黏膜活检病理检查,发现 234 例食管癌患者,极大提高了早期癌的筛查效率。越来越多的组学研究结果正在不断丰富“环境-遗传-基因互作”食管癌变机制的新模式。这些研究为进一步建立和完善规范化食管癌高危人群预警筛查、早期发现和防治指南奠定了重要基础。

4.3.3 化学预防

高危人群确定之后,针对癌前病变的干预阻断和化学预防就成为降低食管癌发病率的焦点之一。个体化预防是以食管癌变早期阶段的多维组学变化特征和高易感分子机制为靶向基础,设计不同预防策略。

4.3.4 细胞与基因治疗和靶向药物治疗

单纯依靠传统的手术和放化疗已很难进一步提高食管癌治疗效果。新的治疗方法和传统治疗方法结合是提高中晚期食管癌患者 5 a 生存率的关键。郑州大学王尧河课题组和刘宏民课题组在细胞与基因治疗和靶向药物研究方面已取得重要进展,这些研究成果具有重要临床应用前景。

5 小结

60 年来,河南三代食管癌病理研究团队前仆后继,采取从“高发区人群-实验室-高发区人群”的循环研究策略,建立食管癌和癌前病变患者临床诊疗、病理和随访信息大数据库和生物样品库,以无症状高危人群分子分型和早期发现的关键分子靶标和理论体系为主要研究内容,以提高早期发现率为主要

研究目标,以分子遗传学和分子病理学及多维组学技术和人群普查为主要技术手段,基于临床表型和多维组学关联分析的生物计算,建立食管癌早期发现和个体化防治的智能医学模型体系,系统阐明食管癌变分子机制,食管癌变早期分子变化特征及其与癌前病变组织形态变化和转归的关系,进一步揭示环境和遗传因素交互作用对食管癌变的影响,为食管癌高危人群筛查、早期发现和个体化防治提供重要理论和技术支撑。

致谢:河南省肿瘤医院/肿瘤研究所杨文献教授和林州市肿瘤医院刘志才主任医师提供有关河南医疗队1959年开始长驻林县开展食管癌协作研究的相关信息和材料;郑州大学第一附属医院河南省食管癌重点开放实验室韩文莉在论文参考文献整理过程中给予的巨大帮助。

参考文献

- [1] 杨文献,王瑞林,刘桂亭,等. 林州食管癌防治战略与对策研究50年回顾[J]. 中国肿瘤,2010,19(1):15
- [2] 裘宋良. 探索之路:一位病理学工作者的回顾[J]. 中国肿瘤,2008,17(6):463
- [3] 河南医学院. 食管癌[M]. 北京:人民卫生出版社,1982.
- [4] 杜百廉. 食管癌[M]. 北京:中国科技出版社,1994.
- [5] WANG LD,SHI ST,ZHOU Q,et al. Changes in p53 and cyclin D1 protein levels and cell proliferation in different stages of human esophageal and gastric-cardia carcinogenesis[J]. Int J Cancer,1994,59(4):514
- [6] 王立东,宋昕,赵学科,等. 食管癌环境和遗传危险因素交互作用的分子基础和精准预防[J]. 中国肿瘤临床,2016,43(12):515
- [7] 杨增和,郝建生. 周恩来关心林县地方病防治、红旗渠建设和干部的成长[J]. 党的文献,1998,1:37
- [8] 河南省林县食管癌研究协作组. 早期食管癌的诊断与手术治疗[J]. 中华医学杂志,1975,1:340
- [9] 河南省肿瘤防治研究队,河南医学院食管癌病因研究组. 霉菌与食管癌关系的研究(一、发霉食物诱发大鼠食管癌的初步观察;二、发霉食物与亚硝胺协同致癌的实验观察)[J]. 肿瘤防治研究,1975,3:19
- [10] 河南省林县食管癌防治研究协作组. 170例早期食管癌的诊断和外科治疗[J]. 医学研究通讯,1975(10):17
- [11] QIU SL,SHEN Q. Pathology of early esophageal squamous cell carcinoma[J]. Chin Med J (Engl),1977,3(3):180
- [12] 刘芳园,沈琼,裘宋良,等. 早期食管癌的诊断(附三例报告)[J]. 河南医学院学报,1965(20):72
- [13] 裘宋良. 食管鳞癌癌旁上皮的观察[J]. 中华病理学杂志,1964,3:186
- [14] 沈琼. 河南省林县食管炎临床病理的初步分析[J]. 中华病理学杂志,1965,4(增刊):407
- [15] 苗健,杨文献,黄梅,等. 河南省食管癌高低发区居民维生素营养状况[J]. 营养学报,1983(2):151
- [16] 裘宋良. 食管的癌前病变[J]. 中华肿瘤学杂志,1980,2(1):79
- [17] SHEN QY. Cytology as a screening method for esophageal carcinoma in the People's Republic of China[M]. Boca Raton: CRC Press,1982:3
- [18] SHEN Q. Diagnostic cytology and early detection[M]. Berlin: Springer Press,1984:155
- [19] SHEN Q,LIU SF,DAWSEY SM,et al. Cytologic screening for esophageal cancer: results from 12,877 subjects from a high-risk population in China[J]. Int J Cancer,1993,54(2):185
- [20] WAHRENDORF J,CHANG-CLAUDE J,QIU SL,et al. Precursor lesions of oesophageal cancer in young people in a high-risk population in China[J]. Lancet,1989,2(8674):1239
- [21] CHANG-CLAUDE JC,WAHRENDORF J,QIU SL,et al. An epidemiological study of precursor lesions of esophageal cancer among young persons in a high-risk population in Huixian,China[J]. Cancer Res,1990,50(8):2268
- [22] QIU SL,YANG GR. Precursor lesions of esophageal cancer in high-risk populations in Henan Province,China[J]. Cancer,1988,62(3):551
- [23] 沈琼,裘宋良,赵恒忠,等. 食管细胞学研究[J]. 河南医学院学报,1964(17):1
- [24] WANG LD,LIPKIN M,QIU SL,et al. Labeling index and labeling distribution of cells in esophageal epithelium of individuals at increased risk for esophageal cancer in Huixian,China[J]. Cancer Res,1990,50(9):2651
- [25] 杨文献,陆士新,刘桂亭,等. 我国食管癌高发现场的防治战略与对策研究[C]//第十三届中国科协年会第18分会场——癌症流行趋势和防控策略研究研讨会论文集. 天津:中国学术期刊电子出版社,2011:199
- [26] 王立东,郑树. 食管癌研究的历史回顾和哲学思考[J]. 医学与哲学,2001,22(9):1
- [27] 王建璋. 在林县当医疗队员的日子[J]. 抗癌之窗,2006,1(4):3
- [28] 张晓丹. 红旗渠故事背后的故事——访原河南省林县县委书记杨贵[J]. 抗癌之窗,2006,1(4):30
- [29] 李冰. 新中国肿瘤病防治事业的回顾[J]. 江淮文史,1998,6(1):97
- [30] YANG CS. Research on esophageal cancer in China: a review[J]. Cancer Res,1980,40(8 Pt 1):2633
- [31] CHANG-CLAUDE J,BECKER H,BLETTNER M,et al. Familial aggregation of oesophageal cancer in a high incidence area in China[J]. Int J Epidemiol,1997,26(6):1159
- [32] YU Y,TAYLOR PR,LI JY,et al. Retrospective cohort study of risk-factors for esophageal cancer in Linxian,Peo-

- ples-Republic-of-China [J]. *Cancer Causes Control* ,1993 4 (3) : 195
- [33] LIU FS ,DAWSEY SM ,WANG GQ ,et al. Correlation of epithelial proliferation and squamous esophageal histology in 1185 biopsies from Linxian , China [J]. *Int J Cancer* ,1993 , 55(4) : 577
- [34] DAWSEY SM ,WANG GQ ,WEINSTEIN WM ,et al. Squamous dysplasia and early esophageal cancer in the Linxian region of China-distinctive endoscopic lesions [J]. *Gastroenterology* ,1993 ,105(5) : 1333
- [35] DAWSEY SM ,WANG GQ ,TAYLOR PR ,et al. Effects of vitamin mineral supplementation on the prevalence of histological dysplasia and early cancer of the esophagus and stomach-results from the dysplasia trial in Linxian , China [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ,1994 3(2) : 167
- [36] KU JW ,ZHANG DY ,SONG X ,et al. Characterization of tissue chromogranin A (CgA) immunostaining and clinicohistopathological changes for the 125 Chinese patients with primary small cell carcinoma of the esophagus [J]. *Dis Esophagus* 2017 30(8) : 1
- [37] LI XM ,SONG X ,ZHAO XK ,et al. The alterations of cytokeratin and vimentin protein expressions in primary esophageal spindle cell carcinoma [J]. *BMC Cancer* ,2018 ,18 (1) : 356
- [38] WANG LD ,ZHOU FY ,LI XM ,et al. Genome-wide association study of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese subjects identifies susceptibility loci at PLCE1 and C20orf54 [J]. *Nat Genet* 2010 42(9) : 759
- [39] WU C ,WANG Z ,SONG X ,et al. Joint analysis of three genome-wide association studies of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese populations [J]. *Nat Genet* 2014 46 (9) : 1001
- [40] HU N ,WANG Z ,SONG X ,et al. Genome-wide association study of gastric adenocarcinoma in Asia: a comparison of associations between cardia and non-cardia tumours [J]. *Gut* 2015 65(10) : 1611
- [41] ZHANG P ,XIA JH ,ZHU J ,et al. High-throughput screening of prostate cancer risk loci by single nucleotide polymorphisms sequencing [J]. *Nat Commun* ,2018 ,9(1) : 2022
- [42] AGRAWAL N ,JIAO YC ,BETTEGOWDA C ,et al. Comparative genomic analysis of esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Discov* ,2012 ,2 (10) : 899
- [43] GAO SG ,LI SG ,MA ZK ,et al. Presence of porphyromonas gingivalis in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer [J]. *Infect Agent Cancer* 2016 11(11) : 3
- [44] ABNET CC ,FREEDMAN ND ,HU N ,et al. A shared susceptibility locus in PLCE1 at 10q23 for gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Nat Genet* 2010 42(9) : 764
- [45] WU C ,HU Z ,HE Z ,et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for esophageal squamous-cell carcinoma in Chinese populations [J]. *Nat Genet* 2011 43(7) : 679
- [46] WANG LD ,BI XL ,POHL N ,et al. A sequence variant in the phospholipase C epsilon C2 domain is associated with esophageal carcinoma and esophagitis [J]. *Cancer Res* , 2011 71(8) : E80
- [47] ZHAI SC ,LIU C ,ZHANG LC ,et al. PLCE1 promotes esophageal cancer cell progression by maintaining the transcriptional activity of Snail(1) [J]. *Neoplasia* ,2017 ,19 (3) : 154
- [48] 沈琼 ,王东煜 ,蔡祥生 ,等. 复合核黄素阻断治疗食管癌前增生的效果评价(报告之四) [J]. *中国肿瘤临床* , 1997 24(5) : 331
- [49] 曹巍 ,沈琼 ,杨文献 ,等. 复合核黄素抗亚硝胺致癌作用的动物实验研究 [J]. *河南肿瘤学杂志* ,1996 9(2) : 88
- [50] 沈琼 ,王东煜 ,项芸岩 ,等. 复合核黄素阻断治疗食管癌前增生研究报告 [J]. *中国肿瘤临床* ,1994 21(4) : 250
- [51] 黄梅 ,林英 ,王旗 ,等. 复合核黄素对食管癌前增生转化的影响 [J]. *河南医科大学学报* ,1991 26(4) : 334
- [52] 沈琼 ,郑虎智 ,蔡祥生 ,等. 复合核黄素阻断治疗食管上皮重度增生人群 12 年结果分析 [J]. *河南肿瘤学杂志* , 1991 4(1) : 1
- [53] HE Y ,YE L ,SHAN B ,et al. Effect of riboflavin-fortified salt nutrition intervention on esophageal squamous cell carcinoma in a high incidence area , China [J]. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009 ,10(4) : 619
- [54] WANG LD ,GUO RF ,FAN ZM ,et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase promoter polymorphisms with genetic susceptibility to esophageal and cardia cancer in a Chinese high-risk population [J]. *Dis Esophagus* 2005 ,18(3) : 177
- [55] WANG Y ,FANG MZ ,LIAO J ,et al. Hypermethylation-associated inactivation of retinoic acid receptor beta in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res* , 2003 9(14) : 5257
- [56] DENG C ,XIE D ,CAPASSO H ,et al. Genetic polymorphism of human O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase: identification of a missense variation in the active site region [J]. *Pharmacogenetics* ,1999 9(1) : 81
- [57] SONG Y ,LI L ,OU Y ,et al. Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer [J]. *Nature* , 2014 509(7498) : 91
- [58] GAO YB ,CHEN ZL ,LI JG ,et al. Genetic landscape of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Nat Genet* 2014 ,

- 46(10) : 1097
- [59] LIN DC ,HAO JJ ,NAGATA Y ,et al. Genomic and molecular characterization of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Nat Genet* ,2014 ,46(5) : 467
- [60] WANG LD ,HONG JY ,QIU SL ,et al. Accumulation of p53 protein in human esophageal precancerous lesions: a possible early biomarker for carcinogenesis [J]. *Cancer Res* , 1993 ,53(8) : 1783
- [61] WANG LD ,ZHOU Q ,HONG JY ,et al. p53 protein accumulation and gene mutations in multifocal esophageal precancerous lesions from symptom free subjects in a high incidence area for esophageal carcinoma in Henan , China [J]. *Cancer* ,1996 ,77(7) : 1244
- [62] XING EP ,NIE Y ,SONG YL ,et al. Mechanisms of inactivation of p14 (ARF) , p15 (INK4b) , and p16 (INK4a) genes in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res* ,1999 ,5(10) : 2704
- [63] GAO HK ,WANG LD ,ZHOU Q ,et al. P53 tumor-suppressor gene mutation in early esophageal precancerous lesions and carcinoma among high-risk populations in Henan , China [J]. *Cancer Res* ,1994 ,54(16) : 4342
- [64] SHI ST ,FENG B ,YANG GY ,et al. Immunohistoselective sequencing(IHSS) of p53 tumor suppressor gene in human oesophageal precancerous lesions [J]. *Carcinogenesis* , 1996 ,17(10) : 2131
- [65] YANG GY ,ZHANG ZH ,LIAO J ,et al. Immunohistochemical studies on Waf1p21 , p16 , pRb and p53 in human esophageal carcinomas and neighboring epithelia from a high-risk area in northern China [J]. *Int J Cancer* ,1997 ,72(5) : 746
- [66] WANG LD ,ZHOU Q ,YANG WC ,et al. Apoptosis and cell proliferation in esophageal precancerous and cancerous lesions: study of a high-risk population in northern China [J]. *Anticancer Res* ,1999 ,19(1A) : 369
- [67] XING EP ,NIE Y ,WANG LD ,et al. Aberrant methylation of p16(INK4a) and deletion of p15(INK4b) are frequent events in human esophageal cancer in Linxian , China [J]. *Carcinogenesis* ,1999 ,20(1) : 77
- [68] QI YJ ,CHIU JF ,WANG LD ,et al. Comparative proteomic analysis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Proteomics* ,2005 ,5(11) : 2960
- [69] XU YW ,PENG YH ,CHEN B ,et al. Autoantibodies as potential biomarkers for the early detection of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Am J Gastroenterol* ,2014 , 109(1) : 36
- [70] ZHOU SL ,YUE WB ,FAN ZM ,et al. Autoantibody detection to tumor-associated antigens of P53 , IMP1 , P16 , cyclin B1 , P62 , C-myc , Survivin , and Koc for the screening of high-risk subjects and early detection of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Dis Esophagus* ,2014 ,27(8) : 790
- [71] ZHOU SL ,KU JW ,FAN ZM ,et al. Detection of autoantibodies to a panel of tumor-associated antigens for the diagnosis values of gastric cardia adenocarcinoma [J]. *Dis Esophagus* ,2015 ,28(4) : 371
- [72] 杨中枢. 营养与癌 [J]. *河南医药* ,1981(1) : 32
- [73] 裘宋良 ,杨观瑞 ,赵立群 ,等. 食管癌高发区青年的食管癌前病变 [J]. *河南肿瘤学杂志* ,1991 ,4(1) : 6
- [74] 赵立群 ,杨观瑞 ,裘宋良 ,等. 食管癌高发区青少年食管炎发病率和发病因素研究 [J]. *河南肿瘤学杂志* ,1991 , 4(4) : 7
- [75] NORTON JG ,FRANK GM. Year book of digestive diseases [M]. USA: Mosby ,1997: 35
- [76] 中华人民共和国科学技术国际合作司. 中国科学家发现食管癌易感基因位点: 位于 PLCE1 和 C20orf54 [Z]. *中国科技通讯* ,2010(593) : 2
- [77] 赫捷. 中国医学科技发展报告 [M]. 北京: 科学出版社 , 2011: 18
- [78] ABNET CC ,WANG Z ,SONG X ,et al. Genotypic variants at 2q33 and risk of esophageal squamous cell carcinoma in China: a meta-analysis of genome-wide association studies [J]. *Hum Mol Genet* ,2012 ,21(9) : 2132
- [79] MA S ,BAO JY ,KWAN PS ,et al. Identification of PTK6 , via RNA sequencing analysis , as a suppressor of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Gastroenterology* ,2012 , 143(3) : 675
- [80] KONG KL ,KWONG DL ,CHAN TH ,et al. MicroRNA-375 inhibits tumour growth and metastasis in oesophageal squamous cell carcinoma through repressing insulin-like growth factor 1 receptor [J]. *Gut* ,2012 ,61(1) : 33
- [81] LI Y ,FU L ,LI JB ,et al. Increased expression of EIF5A2 , via hypoxia or gene amplification , contributes to metastasis and angiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Gastroenterology* ,2014 ,146(7) : 1701
- [82] MING XY ,FU L ,ZHANG LY , et al. Integrin $\alpha 7$ is a functional cancer stem cell surface marker in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Nat Commun* , 2016 ,7: 13568
- [83] SUN HB ,LI Y ,LIU XB ,et al. Early oral feeding following McKeown minimally invasive esophagectomy an open-label , randomized , controlled , noninferiority trial [J]. *Ann Surg* ,2018 ,267(3) : 435
- [84] ZHANG BZ ,ZHANG Z ,LI L ,et al. TSPAN15 interacts with BTRC to promote oesophageal squamous cell carcinoma metastasis via activating NF- κ B signaling [J]. *Nat Commun* ,2018 ,9(1) : 1423
- [85] 王立东 ,牡丹凤 ,宋昕 ,等. 食管癌“环境-遗传-基因互作”组学研究: 核黄素 ,核黄素转运基因 2 和 NOTCH1-

P53-Rb 互作关系[J]. 郑州大学学报(医学版) 2018, 53(1):1

[86] WANG LD, ZHOU Q, FENG CW, et al. Intervention and follow-up on human esophageal precancerous lesions in Henan northern China a high-incidence area for esophageal cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho 2002, 29(Suppl 1): 159

[87] WANG LD, YANG HH, FAN ZM, et al. Cytological screening and 15 years' follow-up(1986-2001) for early esophageal squamous cell carcinoma and precancerous lesions in a high-risk population in Anyang County, Henan Province, Northern China[J]. Cancer Detect Prev 2005, 29(4): 317

[88] SECRIER M, LI XD, DE SILVA N, et al. Mutational signatures in esophageal adenocarcinoma define etiologically dis-

tinct subgroups with therapeutic relevance[J]. Nat Genet, 2016, 48(10): 1131

[89] 王立东, 刘敏, 卢彦龙, 等. 食管癌超长期和短期生存患者临床病理变化对比分析[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(3): 193

[90] 侯志超. 早期食管鳞癌预后影响因素和死因分析、rs1位点变异与临床分期关系[D]. 郑州: 郑州大学, 2014.

[91] PARASA S, VENNALAGANTI S, GADDAM SA, et al. Development and validation of a model to determine risk of progression of Barrett's esophagus to neoplasia[J]. Gastroenterology 2018, 154(5): 1282

(2018-12-17 收稿 责任编辑徐春燕)

doi: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.12.077

食管癌高、低发区食管鳞癌相关多原发癌的临床特点

樊冰雨¹⁾, 鲍启德²⁾, 孙雷³⁾, 徐瑞华¹⁾, 杨海军⁴⁾, 李贝¹⁾, 澹会芳¹⁾, 韩文莉⁵⁾, 范宗民¹⁾, 韩雪娜¹⁾, 赵学科¹⁾, 宋昕¹⁾, 王立东¹⁾

1) 郑州大学第一附属医院河南省食管癌重点开放实验室; 省部共建食管癌防治国家重点实验室 郑州 450052 2) 安阳市地区医院肿瘤科 河南安阳 455000 3) 淇县人民医院病理科 河南淇县 456750 4) 安阳市肿瘤医院病理科 河南安阳 455000 5) 郑州大学基础医学院病理学与病理生理学教研室 郑州 450001

关键词 高发区; 低发区; 食管鳞癌; 多原发癌; 临床特点
中图分类号 R735.1

摘要 目的: 分析食管癌高、低发区食管鳞癌(ESCC)相关多原发癌(ESCC-MPMs)的临床特点。方法: 回顾性分析136 279例食管鳞癌患者的临床诊疗资料, 数据均来自河南省食管癌重点开放实验室 50 万例食管癌和贲门癌临床信息数据库, 分析高、低发区 ESCC-MPMs 的临床特点。结果: ESCC-MPMs 患病率为 1.5% (2 050/136 279), 其中高发区患病率为 1.7% (1 466/88 614), 低发区为 1.2% (584/47 665), 高发区高于低发区 ($P < 0.001$)。高、低发区男性 ESCC-MPMs 患病率均高于女性 ($P < 0.001$)。高发区同时多原发癌比例最大 (57.7%), 而低发区晚于 ESCC 的异时多原发癌比例最大 (53.6%)。高、低发区 ESCC-MPMs 发生部位分布相似, 常见的 ESCC-MPMs 主要有贲门腺癌、胃癌、肺癌和肝癌。晚于 ESCC 的胃癌、肺癌和肝癌与 ESCC 确诊间隔时间中位数 (P_{25} , P_{75}) 高发区分别为 2.0 (1.0-5.0)、2.4 (1.1-4.8)、1.9 (1.0-6.0) a, 低发区分别为 2.4 (0.8-6.0)、2.3 (1.4-4.4)、2.0 (0.8-4.4) a。结论: 食管癌高、低发区 ESCC-MPMs 的临床特点相似; 应重视 ESCC-MPMs 的预防和早诊早治。

Clinical characteristics of multiple primary malignancies associated with esophageal squamous carcinoma from high- and low- incidence areas

FAN Bingyu¹⁾, BAO Qide²⁾, SUN Lei³⁾, XU Ruihua¹⁾, YANG Haijun⁴⁾, LI Bei¹⁾, TAN Hui Fang¹⁾, HAN Wenli⁵⁾, FAN Zongmin¹⁾, HAN Xuena¹⁾, ZHAO Xueke¹⁾, SONG Xin¹⁾, WANG Lidong¹⁾

【基金项目】国家自然科学基金项目(U1804262 81872032)

【作者简介】王立东, 通信作者, 男, 1958年8月生, 博士, 教授, 研究方向: 食管、贲门癌变机制及防治, E-mail: ldwang2007@126.com