

郑州大学学报(医学版)

Journal of Zhengzhou University(Medical Sciences)

ISSN 1671-6825,CN 41-1340/R

## 《郑州大学学报(医学版)》网络首发论文

题目: 食管癌家族遗传研究相关专业术语规范专家共识

作者: 王立东, 徐瑞华, 韩文莉, 雷玲玲, 王从高, 赵学科, 宋昕, 周福有, 王启鸣, 秦艳茹, 张毅, 常志伟, 万里新, 王献增, 孔祥东, 任书伟, 刘红彦, 黄改荣, 李秀敏, 张立国, 张建营, 岳文彬, 周英发, 郑鹏远, 贺利民, 袁翎, 高社干, 鲍启德, 魏锦昌, 丁广成, 马磊, 王延峰, 王画普, 王学中, 王建坡, 王能超, 王道存, 朱富国, 冯常炜, 任景丽, 刘志才, 齐义军, 李向楠, 李忠亮, 李爱丽, 杨万才, 杨海军, 库建伟, 张冬云, 张延瑞, 苗战会, 周云, 郑颖娟, 胡益民, 徐全晓, 秦合军, 高文俊, 郭军辉, 韩敏, 郭长青, 焦广根, 路平, 郭贵周, 郭永军, 宋运河, 梁银明, 陈贡斌, 于国栋, 王忠民, 帅金志, 井小会, 韦海涛, 陈运芳, 史可峰, 张卫国, 杨秋敏, 段战锋, 范瑞, 卢红, 徐克友, 纪爱芳, 张国政, 王盼盼, 杨苗苗

DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2020.03.053

收稿日期: 2020-03-08

网络首发日期: 2020-04-08

引用格式: 王立东, 徐瑞华, 韩文莉, 雷玲玲, 王从高, 赵学科, 宋昕, 周福有, 王启鸣, 秦艳茹, 张毅, 常志伟, 万里新, 王献增, 孔祥东, 任书伟, 刘红彦, 黄改荣, 李秀敏, 张立国, 张建营, 岳文彬, 周英发, 郑鹏远, 贺利民, 袁翎, 高社干, 鲍启德, 魏锦昌, 丁广成, 马磊, 王延峰, 王画普, 王学中, 王建坡, 王能超, 王道存, 朱富国, 冯常炜, 任景丽, 刘志才, 齐义军, 李向楠, 李忠亮, 李爱丽, 杨万才, 杨海军, 库建伟, 张冬云, 张延瑞, 苗战会, 周云, 郑颖娟, 胡益民, 徐全晓, 秦合军, 高文俊, 郭军辉, 韩敏, 郭长青, 焦广根, 路平, 郭贵周, 郭永军, 宋运河, 梁银明, 陈贡斌, 于国栋, 王忠民, 帅金志, 井小会, 韦海涛, 陈运芳, 史可峰, 张卫国, 杨秋敏, 段战锋, 范瑞, 卢红, 徐克友, 纪爱芳, 张国政, 王盼盼, 杨苗苗. 食管癌家族遗传研究相关专业术语规范专家共识[J/OL]. 郑州大学学报(医学版). <https://doi.org/10.13705/j.issn.1671-6825.2020.03.053>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

doi: 10.13705/j.issn.1671-6825.2020.03.053

# 食管癌家族遗传研究相关专业术语规范专家共识

王立东<sup>1,2)</sup>, 徐瑞华<sup>1,2)</sup>, 韩文莉<sup>2,3)</sup>, 雷玲玲<sup>2,3)</sup>, 王从高<sup>1,2)</sup>, 赵学科<sup>1,2)</sup>, 宋 昕<sup>1,2)</sup>, 周福有<sup>2,4)</sup>, 王启鸣<sup>2,5)</sup>, 秦艳茹<sup>1,2)</sup>, 张 毅<sup>1,2)</sup>, 常志伟<sup>1,2)</sup>, 万里新<sup>2,6)</sup>, 王献增<sup>2,7)</sup>, 孔祥东<sup>1,2)</sup>, 任书伟<sup>2,8)</sup>, 刘红彦<sup>2,9)</sup>, 黄改荣<sup>2,9)</sup>, 李秀敏<sup>2,10)</sup>, 张立国<sup>2,11)</sup>, 张建营<sup>2,12)</sup>, 岳文彬<sup>2,13)</sup>, 周英发<sup>2,14)</sup>, 郑鹏远<sup>2,15)</sup>, 贺利民<sup>2,16)</sup>, 袁 翎<sup>2,5)</sup>, 高社干<sup>2,17)</sup>, 鲍后德<sup>2,18)</sup>, 魏锦昌<sup>2,19)</sup>, 丁广成<sup>2,15)</sup>, 马 磊<sup>2,16)</sup>, 王延峰<sup>2,20)</sup>, 王画普<sup>2,7)</sup>, 王学中<sup>2,11)</sup>, 王建坡<sup>2,4)</sup>, 王能超<sup>2,4)</sup>, 王道存<sup>2,21)</sup>, 朱富国<sup>2,22)</sup>, 冯常炜<sup>2,14)</sup>, 任景丽<sup>2,14)</sup>, 刘志才<sup>2,23)</sup>, 齐义军<sup>2,17)</sup>, 李向楠<sup>1,2)</sup>, 李忠亮<sup>2,24)</sup>, 李爱丽<sup>2,23)</sup>, 杨万才<sup>2,25)</sup>, 杨海军<sup>2,4)</sup>, 库建伟<sup>2,26)</sup>, 张冬云<sup>2,27)</sup>, 张延瑞<sup>2,9)</sup>, 苗战会<sup>2,28)</sup>, 周 云<sup>2,9)</sup>, 郑颖娟<sup>1,2)</sup>, 胡益民<sup>2,24)</sup>, 徐全晓<sup>2,16)</sup>, 秦合军<sup>2,29)</sup>, 高文俊<sup>2,7)</sup>, 郭军辉<sup>2,30)</sup>, 韩 敏<sup>2,22)</sup>, 郭长青<sup>1,2)</sup>, 焦广根<sup>2,19)</sup>, 路 平<sup>2,28)</sup>, 郭贵周<sup>2,23)</sup>, 郭永军<sup>2,5)</sup>, 宋运河<sup>2,19)</sup>, 梁银明<sup>2,10)</sup>, 陈贡斌<sup>2,22)</sup>, 于国栋<sup>2,31)</sup>, 王忠民<sup>2,28)</sup>, 帅金志<sup>2,32)</sup>, 井小会<sup>2,33)</sup>, 韦海涛<sup>2,34)</sup>, 陈运芳<sup>2,35)</sup>, 史可峰<sup>2,36)</sup>, 张卫国<sup>2,17)</sup>, 杨秋敏<sup>2,22)</sup>, 段战锋<sup>2,37)</sup>, 范 瑞<sup>2,16)</sup>, 卢 红<sup>2,34)</sup>, 徐克友<sup>2,38)</sup>, 纪爱芳<sup>2,39)</sup>, 张国政<sup>2,40)</sup>, 王盼盼<sup>1,2)</sup>, 杨苗苗<sup>1,2)</sup>

1) 郑州大学第一附属医院省部共建食管癌防治国家重点实验室 郑州 450052 2) 河南省抗癌协会家族遗传性肿瘤专业委员会 郑州 450052 3) 郑州大学基础医学院病理学与病理生理学教研室 郑州 450001 4) 安阳市肿瘤医院肿瘤科 河南安阳 455000 5) 河南省肿瘤医院肿瘤科 郑州 450008 6) 南阳市中心医院肿瘤内科 河南南阳 473009 7) 林州市人民医院肿瘤科 河南林州 456550 8) 信阳市中心医院肿瘤内科 河南信阳 464099 9) 河南省人民医院肿瘤科 郑州 450003 10) 新乡医学院新乡市肿瘤分子治疗重点实验室 河南新乡 453003 11) 新乡市中心医院胸外科 河南新乡 453000 12) 郑州大学药物研究院 郑州 450052 13) 濮阳市油田总医院肿瘤内科 河南濮阳 457001 14) 郑州大学第二附属医院肿瘤科 郑州 450014 15) 郑州大学第五附属医院肿瘤科 郑州 450052 16) 南阳市第一人民医院肿瘤科 河南南阳 473002 17) 河南科技大学第一附属医院肿瘤内科 河南洛阳 471003 18) 安阳地区医院肿瘤内科 河南安阳 455000 19) 林州市食管癌医院胸外科 河南林州 456592 20) 郑州轻工业大学电器信息工程学院 郑州 450002 21) 濮阳市人民医院消化内科 河南濮阳 457000 22) 商丘市第一人民医院肿瘤科 河南商丘 476000 23) 林州市肿瘤医院肿瘤科 河南林州 456550 24) 商丘市中心医院消化内科 河南商丘 476000 25) 济宁医学院精准医学研究院 山东济宁 272002 26) 南阳医学高等专科学校第二附属医院内镜室 河南南阳 473000 27) 南阳医学高等专科学校病理学教研室 河南南阳 473004 28) 新乡医学院第一附属医院肿瘤科 河南卫辉 453100 29) 鹤壁市鹤煤集团总医院心胸外科 河南鹤壁 458030 30) 河南中医药大学第二附属医院肿瘤内科 郑州 450002 31) 上海张江转化医学研发中心有限公司医学转化实验室 上海 200120 32) 郑州博睿医学检验实验室有限公司分子实验室 郑州 450019 33) 平顶山市第一人民医院肿瘤内科 河南平顶山 467500 34) 河南大学淮河医院肿瘤科 河南开封 475000 35) 驻马店市中心医院肿瘤内科 河南驻马店 463000 36) 河南省胸科医院胸外科 郑州 450003 37) 许昌市中心医院肿瘤内科 河南许昌 461000 38) 周口市中心医院肿瘤内科 河南周口 466000 39) 长治医学院附属和平医院 山西长治 046000 40) 鹤壁市人民医院肿瘤内科 河南鹤壁 458000

关键词 食管癌; 遗传学; 核心家系; 家族史; 高癌家族

## 1 引言

遗传因素在肿瘤发生和发展中的作用愈来愈受到重视。相应的,遗传表型和基因型对肿瘤高危人

群的筛查、早期发现和防治的意义受到学者和大众的广泛关注。随着近年食管癌易感基因的发现,遗传和环境因素交互作用对食管癌发生和发展的影响成为新的研究热点。在遗传表型与基因型关系及临床应用研究中,食管癌遗传研究相关专业概念和术语规范化显得尤为重要。例如食管癌家族史的界定,先证者为食管癌,家族成员患其他器官肿瘤,或二级亲属患食管癌等等应该如何界定?参考近年国内外研究文献,结合河南省三代人 60 年河南食管癌

【基金项目】国家重点研发计划项目(2016YFC0901403);国家自然科学基金项目(81872032,U1804262)

【作者简介】王立东,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

高发现场研究结果和经验,河南省抗癌协会家族遗传性肿瘤专业委员会会同肿瘤临床和基础专业人员就食管癌遗传研究相关专业概念进行规范和界定,供同道参考。

## 2 食管癌家族遗传研究相关专业术语

**2.1 食管癌家族史(family history of esophageal cancer)** 食管癌家族史指以食管癌先证者为参照,家族中连续三代成员中食管癌的患病情况。家族中连续三代成员中 $\geq 2$ 位患食管癌且均经病理确诊为食管癌家族史阳性(图 1);否则为阴性<sup>[1-3]</sup>。食管癌家族史是重要的临床遗传表型之一。利用家族史阳性患者的食管癌组织和外周血标本进行易感基因的甄别和定位,进一步阐明食管癌临床遗传表型和基因型的关系,是目前食管癌分子遗传流行病学的重要研究内容和手段。必须指出的是,食管癌家族史是一个动态变化值。在发现先证者的即刻家族史为阴性,但在随访过程中家族史可能转变为阳性。此外,在食管癌高发区,因暴露于相同的高水平致癌因素环境,总体人群食管癌患病风险均较高,家族成员环境致癌因素暴露水平均等,这种情况下出现的家族史阳性可能仍是环境因素作用所致。换句话说,家族史阳性不一定完全代表遗传易感性升高,其确切的发病分子机制需通过临床遗传表型和基因型关联分析才能确定。

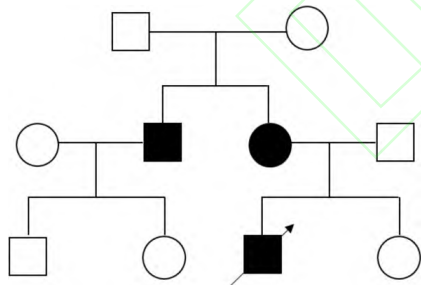


图 1 食管癌家族史阳性示意图

**2.2 食管癌肿瘤家族史(extraesophageal tumor family history of esophageal cancer)** 食管癌肿瘤家族史指以食管癌先证者为参照,其父母、同胞和子女中其他肿瘤的患病情况。若先证者的父母、同胞和子女中 $\geq 1$ 例患其他肿瘤为阳性(图 2);否则为阴性<sup>[7,16-20]</sup>。食管癌先证者家庭成员频发其他器官恶性肿瘤的分子机制尚不清楚,目前最常见的是贲门腺癌<sup>[21]</sup>,其遗传机制更为复杂。目前,对家庭成员频发其他恶性肿瘤的机制了解比较清楚的是李-佛美尼综合征(Li-Fraumeni syndrome),这是一种罕

见的由于胚胎细胞发生 p53 和 CHEK2 基因突变引起的自体显性遗传疾病,主要特征是早发性癌症(小于 45 岁),同时发生多部位癌症或肉瘤<sup>[22]</sup>。

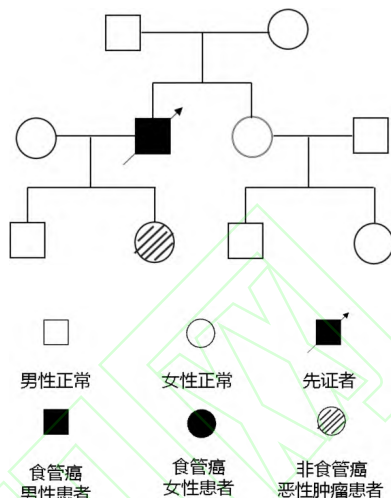


图 2 食管癌恶性肿瘤家族史阳性

**2.3 食管癌核心家系(nuclear pedigree of esophageal cancer)** 食管癌核心家系的定义是:连续两代家庭成员中 $\geq 2$ 例发生食管癌的家系<sup>[23-29]</sup>。主要包括 5 种类型,即父子型(父亲和至少一个儿子均患食管癌)、父女型(父亲和至少一个女儿均患食管癌)、母子型(母亲和至少一个儿子均患食管癌)、母女型(母亲和至少一个女儿均患食管癌)和同胞型(指同胞兄弟姊妹共患食管癌),见图 3。核心家系是食管癌家族史的独特类型。不同代患者食管癌因发病间隔时间较长,先证者被发现以后,很难获得其父亲或母亲的详细临床诊疗信息,收集所有患者完整的食管活检和(或)术后组织标本更加困难,导致有价值的食管癌核心家系研究资料奇缺。这正是该领域相关研究进展缓慢的主要原因。本研究团队在对建立的 50 万例食管癌和贲门癌患者临床诊疗和病理信息库及样本库中长达 46 年(1973 ~ 2019 年)生存随访资料进行分析时,常常意外发现典型的食管癌核心家系。本研究团队通过对已建立的 2 527 个食管癌核心家系的分析发现,父子型最常见(27.2%),其他类型依次为同胞型(22.7%),母子型(21.7%)和母女型(14.4%)。核心家系类型与基因型的关系尚不清楚。特别值得指出的是,由于这些核心家系多数是在对上述信息库和样本库的分析基础上发现的,因此,家系成员 90% 以上各种临床诊疗、病理和随访信息完整,并且,其中 60% 以上的核心家系中食管癌患者均已获得癌和癌旁组织标本。很显然,对这些核心家系特色资料库进行多维组学研究,



极有可能找到与食管癌遗传和环境相关的关键分子改变。

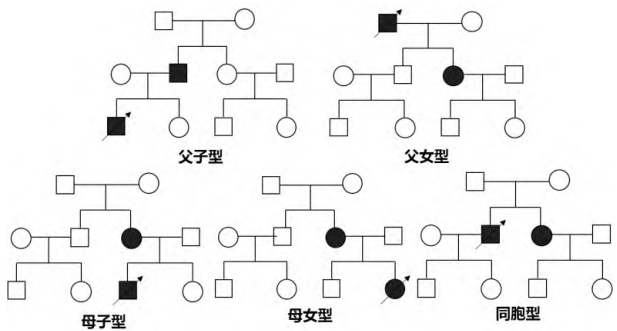


图3 食管癌核心家系示意图

2.4 食管癌高癌家族( highly aggregated esophageal cancer family) 食管癌高癌家族又称家族聚集,其定义是:连续三代家庭成员中,≥2 位成员患食管癌<sup>[29-34]</sup>(图4)。中国食管癌高发区主要分布在农村和山区,这些人群数代长期居住在同一个村庄,流动性很小,环境因素相似,遗传背景清晰稳定,家族成员较多,十分有利于揭示食管癌遗传的分子基础。食管癌高癌家族成员发生食管癌的风险明显高于散发家庭成员<sup>[10,30,35]</sup>。

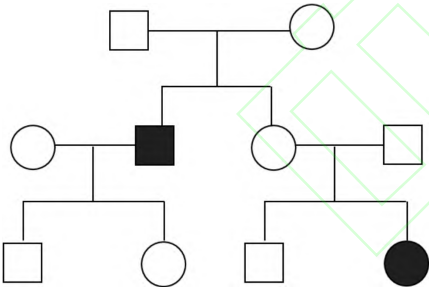


图4 食管癌高癌家族示意图

2.5 食管癌双 Y 核心家系( double Y nuclear pedigree of esophageal cancer) 食管癌双 Y 核心家系是指先证者的一级血缘亲属(同胞、父母),先证者配偶及配偶的一级血缘亲属(同胞、父母),共同构成的核心家系(图5)。先证者及其配偶均为食管癌者,即为夫妻癌。食管癌具有明显的家族聚集现象<sup>[1,29,36]</sup>,癌家族成员患癌的风险要远远高于其他人。食管癌阳性家族后代与阴性家族相比有更高的肿瘤易感性<sup>[4,37-39]</sup>。食管癌双 Y 核心家系比单纯的父子型、父女型、母子型、母女型食管癌核心家系的遗传表型更为复杂,特别是夫妻癌。如何阐明来自夫妻癌家系的食管癌患者遗传因素对子女食管癌发生风险的影响,是研究遗传和环境因素交互作用对食管癌发

生和发展的影响的又一重要科学问题。

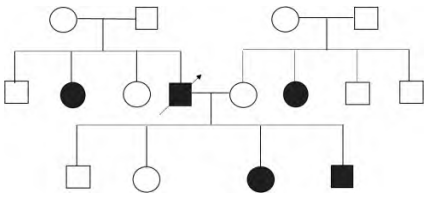


图5 食管癌双 Y 核心家系示意图

2.6 食管癌 I 级、II 级和 III 级亲属( The first, second and third relatives of esophageal cancer patient) I 级亲属指先证者的父母、子女以及兄弟姐妹(同父母)。II 级亲属指先证者的叔、伯、姑、舅、姨、祖父母、外祖父母,其基因有 1/4 可能相同。III 级亲属指先证者的表兄妹或堂兄妹。由于我国计划生育政策的执行,目前 II 级和 III 级亲属食管癌研究队列的收集难度加大,因此 I 级亲属的研究价值随之升高<sup>[6]</sup>。我们在调查食管癌先证者的家族成员肿瘤患病信息时发现,80% 以上的先证者不能完整提供 II 和 III 级亲属患病信息。这是导致 II 和 III 级亲属食管癌研究进展缓慢的主要原因。

2.7 同卵双胞胎食管癌特殊遗传家系队列( rare hereditary pedigree cohort of homozygous twin with esophageal cancer) 同卵双胞胎来自同一个受精卵,两个成员出生时的基因型和遗传表型完全相同,是研究环境和遗传因素对食管癌发生和发展影响机制的最佳研究队列。比较分析同卵双胞胎成员正常食管上皮、各级癌前病变和早期癌的分子变化,有助于探索食管癌变的关键基因和蛋白。这一独特人群对于阐明遗传和环境因素对食管癌发生的影响意义重大<sup>[40-47]</sup>。

2.8 食管癌遗传度( heritability of esophageal cancer) 食管癌遗传度指遗传因素在食管癌发生中所起作用的程度,以百分数表示。食管癌遗传度估算的最佳研究对象为同卵双胞胎患者。计算食管癌遗传度常用的方法有两种:根据先证者亲属的患病率和遗传率建立的 Falconer 公式,根据同卵双生患病一致率与异卵双生患病一致率而建立的 Holzinger 公式。李琮宇<sup>[6]</sup>采用 Falconer 方法计算得到食管癌 I 级亲属的遗传度为 52.62%, II 级亲属的遗传度为 31.16%, I、II 级亲属加权平均遗传度为 49.22%。一般说来,遗传度越高,提示遗传因素在食管癌发生中起的作用越大;遗传度越低,提示环境因素起的作用可能越大<sup>[35, 48-50]</sup>。估算食管癌遗传度有助于了解遗传因素对食管癌发生的影响,为进

一步界定食管癌高危人群提供依据。

## 2.9 食管癌前病变(esophageal precancerous lesions)和食管癌前疾病(esophageal precancerous disease)

2.9.1 食管癌前病变 食管癌前病变指食管上皮癌变极早期阶段的上皮异常增生,形态表现为基底细胞过度增生,轻、中和重度不典型增生及原位癌<sup>[51-55]</sup>。食管癌前病变突出的临床特征是其双向发展不稳定性,即其可向癌的方向持续发展,也可以停留在某一阶段多年不变,甚至可以退回到正常状态。很显然单纯从形态学角度难以解释这种现象。我们通过对高发区现场无症状人群(35岁以上)进行内镜和黏膜活检,定期复检和随访,建立了同一个体、不同阶段、不同程度食管上皮癌变多阶段演进信息库和样本库。利用这些数据库可以对比分析各级癌前病变的分子变化特征及其与形态学变化的关系,可能有助于揭示癌前病变双向发展不稳定性特征的分子机制,确定导致轻度病变持续向癌的方向发生、发展的分子机制。

近年,西方学者依据食管上皮不典型增生的程度,提出上皮内瘤变的说法,并将上皮内瘤变分为高级别(重度不典型增生)和低级别(轻度和中度不典型增生)<sup>[56]</sup>。我们认为这种说法有待商榷。中国学者60年前就依据细胞形态将食管脱落细胞分为单纯增生、轻度异性增生、重度异性增生和近癌等类型<sup>[57]</sup>;随后依据食管鳞状上皮增生异常的程度,将上皮增生性病变命名为基底细胞过度增生,轻度、中度、重度不典型增生和原位癌。这些命名已被国内外学者所接受,甚至西方学者在英文论文中将这些名称用英文和汉语拼音同时标注<sup>[58]</sup>。此外,按照中国人的文化传统“上皮内瘤变”易被误解成“肿瘤已形成”,较“癌前病变”“不典型增生”更容易造成患者的恐慌。食管癌前病变是指具有进一步发展成癌潜能的食管上皮病变,并不是癌,不能肯定发展成癌。我们认为,中国老一代食管癌研究学者的命名更适合描述中国人食管鳞状上皮的癌变过程,更能体现中国食管癌研究的历史和文化遗产。中国学者60年高发现场研究成果应该得到尊重<sup>[59]</sup>。

2.9.2 食管癌前疾病 食管癌前疾病是指与食管癌相关并有一定癌变率的良性病变,包括慢性食管炎、反流性食管炎、食管白斑症、食管憩室、贲门失弛缓症、Barrett食管和各种原因导致的食管良性狭窄等<sup>[60-63]</sup>。慢性食管炎病理学表现主要有基底细胞过度增生、固有膜乳头升高、炎症细胞浸润<sup>[64]</sup>。食管癌高发区35岁以上无症状人群慢性食管炎发生

率明显高于低发区<sup>[67]</sup>。慢性食管炎所造成的黏膜损伤增加了食管上皮细胞对致癌物的敏感性,营造了有利于癌发生的微环境。慢性食管炎可认为是在不典型增生之前的食管癌前疾病。伴有不典型增生的食管炎人群是高危人群<sup>[68]</sup>。Barrett食管是指食管下段正常的复层鳞状上皮被柱状上皮替代(肠上皮化生或不伴有杯状细胞)的病理变化,常继发于反流性食管炎。反流性食管炎是指胃、十二指肠内容物反流至食管内而引起的食管黏膜炎症,诊断金标准是内镜下可观察到食管黏膜异常改变,主要包括黏膜充血、血管纹理模糊不清、片状出血、渗出、糜烂、溃疡、狭窄及息肉样增生等。食管白斑症是由食管鳞状上皮角化过度所致,仍属于食管炎症反应的特殊结局。食管憩室是食管壁的一层或全层局限性膨出所形成的与食管腔相通的袋状病理结构。贲门失弛缓症是食管贲门部的神经肌肉功能障碍导致食管蠕动功能缺乏,引起食管下端括约肌弛缓不全,食物无法顺利通过而滞留,导致食管扩张的一种疾病。胃、十二指肠内容物反流或食物滞留,长期刺激食管黏膜,进一步引起黏膜损伤,发生慢性炎症,可能是这些疾病易诱发食管癌变的主要原因。

中西方食管癌在发病模式、主要危险因素、组织学类型等方面存在明显差异<sup>[69]</sup>。中国人群鳞癌是主要组织学类型(占97%);从正常→各级癌前病变→早期浸润鳞癌的多阶段演进过程是中国人群食管鳞癌的主要组织学发病模式。而西方人群食管癌变主要起源于Barrett食管腺上皮,食管腺癌是其主要的组织学类型(占80%);西方人群组织学发病模式为反流性食管炎→Barrett食管→不典型增生→早期浸润腺癌。维生素(特别是核黄素、维生素A和叶酸等)缺乏和亚硝胺暴露是中国人群食管癌发生的主要危险因素;而西方人群主要危险因素是肥胖和反流性食管炎,其所致的Barrett食管是西方人群主要的食管癌前疾病。

2.9.3 食管癌前病变与癌前疾病的区别与联系 食管癌前病变是一个组织细胞病理学概念。而食管癌前疾病则是一个临床概念,是指一类良性病变,包括了病因病理、临床症状、体征和辅助检查的异常改变等等。食管癌前疾病可通过癌前病变的多阶段演进最终发展成食管癌。例如,慢性食管炎是一种癌前疾病,是包括了病因、病理、临床症状和辅助检查异常改变等等一系列临床特征改变的疾病:其典型的病理变化是食管上皮细胞增生性改变(基底细胞过度增生和不典型增生等)、炎症细胞浸润和食管固有膜乳头升高。很显然,慢性食管炎作为一种癌



前疾病,有可能经过食管上皮基底细胞过度增生和不典型增生(癌前病变)而发展、演变为食管癌。食管癌前病变和癌前疾病均为良性病变,并且均具有双向发展不稳定特性,即经过及时治疗可以变为正常,但也可以进一步发展成癌。两者都具有发展成食管癌的潜在风险,但是癌前病变发展为食管癌的风险远远高于癌前疾病。

2.10 食管癌高易感性( high susceptibility to esophageal cancer) 和易感基因( susceptible genes) 食管癌高易感性是指由遗传因素决定的具有食管癌高发风险倾向性的一种现象<sup>[4,32,69-74]</sup>。食管癌高易感性人群指具有特定的遗传特征,即携带食管癌易感基因型的人群。食管癌易感基因是指一类能在相同环境因素下,提高个体食管癌发病风险或易感性的突变基因。这些易感基因多数是先天遗传<sup>[69,70,77-81]</sup>。易感基因决定的易感性是一个相对概念,即携带某种基因的个体发生食管癌的风险高于未携带者,单纯携带易感基因并不一定就发展成食管癌。携带易感基因,再加上环境因素或其他因素的反复作用和刺激,特别是后天发生的驱动基因突变的联合作用,即环境-遗传-基因交互作用,可能是食管癌发生的关键机制。不断丰富和完善食管癌多维组学的变化特征和规律,阐明食管癌多阶段演进的组学特征谱和相关易感基因和驱动基因的互作机制,建立高危人群分子分型,对于食管癌早期发现和个体化防治具有重要的指导意义。

2.11 食管癌环境-遗传-基因互作( interactions of environmental-hereditary-genetic factors on esophageal cancer) 环境-遗传-基因互作是指食管癌变的环境危险因素及这些环境危险因素导致的后天基因组变化与食管癌易感基因变异之间的相互作用<sup>[69,74,82-85]</sup>。近年发现的“核黄素(环境)-RFT2(遗传)-NOTCH1-P53-Rb(基因)”互作是食管癌变机制研究的典型例子<sup>[69,85]</sup>。环境致癌因素不但可以刺激食管上皮细胞发生不同程度的过度增生(形态学上的癌前病变),还可同时或累积作用于基因组DNA,进一步导致基因组改变(变异),这些基因变异进一步导致癌前病变持续向癌的方向发展(驱动基因),最终发展成早期癌。反过来,基因组变异也可以间接反映主要的环境致癌因素。环境致癌因素也可以作用于易感基因,在遗传变异的基础上,诱导易感基因发生新的突变<sup>[69]</sup>。驱动基因和易感基因也可相互影响<sup>[85]</sup>。易感基因变异常通过改变机体对某些重要维生素的利用障碍而提高个体食管癌的患病风险<sup>[69]</sup>。阐明环境致癌因素作用的分子机制,

食管早期癌变的关键分子事件,易感基因变异和环境危险因素的互作分子基础是进一步研究食管癌发生和发展及转归的主要内容和焦点。这些研究结果将为食管癌高危人群分子分型和早期发现奠定重要基础。

2.12 食管癌高危人群( high risk population of esophageal cancer) 食管癌高危人群是指具有食管癌发病高风险的一组人群。这一人群的主要特点是携带食管癌易感基因,长期暴露于环境致癌因素,食管上皮已发生不同程度癌前病变。建立高危人群界定标准是实现食管癌早期发现和精准预防的关键。很显然,阐明食管上皮从正常经各级癌前病变发展成早期癌的“环境-遗传-基因互作”机制,特别是多维组学关键分子改变,并进行组学和临床表型关联分析,利用生物计算建立食管癌高危人群分子分型模型(智能医学),将为建立高危人群界定标准和早期发现奠定重要基础。食管癌的发生受体内外环境多种因素的影响<sup>[91-93]</sup>。目前,尚无统一规范的食管癌高危人群界定标准<sup>[64-97]</sup>。我们研究团队通过对5.4万例无症状高危人群33 a(1985~)随访队列和50万例食管癌临床诊疗、病理信息及44 a(1973~)随访队列研究,建立了高危人群界定标准体系。这一技术体系主要包括:①来自食管癌高发区。②男性。③40岁以上。④家族史阳性。⑤吸烟。⑥饮酒。⑦细胞和(或)组织活检示癌前病变。⑧基于多维组学的分子分型阳性。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)阳性。⑩基于生物计算的智能医学风险模型<sup>[68,89]</sup>。筛查和甄别高危人群和无症状早期癌患者是研究食管癌早期发现的主要内容。早期发现是降低食管癌发病率和死亡率的关键。阐明形态学相似的不典型增生发生不同转归的机制,进而建立高危人群诊断和防治技术体系,是目前食管癌研究亟待解决的关键问题<sup>[69]</sup>。

建立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,利用一滴血检测靶标,确定高危人群,可以极大地促进食管癌的早诊早治及精准治疗,改善患者生存状况,提高生存率。

### 3 结语

显著的地域性分布差异(典型的高、低发区分布)和明显的家族聚集是中国人食管癌有别于西方人群的突出流行病学特征,提示环境和遗传因素在食管癌发生和发展中起重要作用。环境-遗传-基

因互作机制将成为食管癌防治研究的焦点之一。中国人群食管癌的另一个特点是高发区几乎均位于农村和山区,90% 以上的食管癌患者来自农村。20 世纪 60 年代食管癌高发区现场研究提示,缺水,经济落后,膳食结构单调,水果、蔬菜、肉蛋等缺乏导致的维生素和微量元素缺乏等与食管癌高发密切相关。综合这些因素,食管癌被称为“穷病”。

随着国家改革开放,农村居民的经济和生活水平正在发生翻天覆地的变化,上述环境因素正在得到纠正和改善。同时,农村文化、教育和医疗卫生水平也在显著提升,这一切都将对食管癌防治产生重大影响。与此同时,遗传因素对食管癌发生的影响将日益受到重视。

近年食管癌遗传易感基因的研究成果不但揭示了遗传因素影响食管癌发生的分子基础,并为高危人群分子分型界定标准提供了分子依据。很显然,一些遗传变异所导致的维生素利用障碍而造成的细胞内维生素缺乏是不会因为环境经济状况改变、提高营养素的膳食摄入,就能得到相应改善的。进一步阐明环境-遗传-基因互作机制对食管癌防治意义重大。本共识为进一步规范食管癌遗传防治研究提供了依据。

#### 参考文献

- [1] 郑伟慧,徐晓玲,刘玮,等. 浙江沿海与内陆地区食管癌家族史的分布比较 [J]. 转化医学电子杂志,2017,4(6):49
- [2] 姚鹏飞,张桂兰. 家族性食管癌二家系 [J]. 遗传与疾病,1987(1):14
- [3] 周玉仁. 肿瘤的家庭聚集现象 [J]. 癌症,1983(3):198
- [4] 李秀敏,赵志敏,张渊智,等. 食管癌高发区食管癌患者遗传易感性对生存期的影响 [J]. 实用医学杂志,2010,26(4):675
- [5] 闫二帅,赵宝生,刘尚国,等. 遗传因素在豫北地区食管癌中的作用分析 [J]. 现代肿瘤医学,2018,26(21):3418
- [6] 常志伟,王立东,秦艳茹,等. 河南林州食管癌家族史阳性患者比较基因组杂交特征 [J]. 南方医科大学学报,2009,29(6):1166
- [7] 赵德利,杨友德,陈明会,等. 肥城市食管癌的危险因素研究 [J]. 肿瘤防治杂志,2003,10(1):27
- [8] 沈月平,高玉堂,戴奇,等. 上海市区食管癌家族聚集性研究 [J]. 肿瘤,1998,18(6):13
- [9] 樊慧. 食管癌高低发区家族史、夫妻癌调查及同卵双胞胎食管贲门组织 p53、PCNA 蛋白的表达 [J]. 郑州:郑州大学,2009.
- [10] 袁艺,李兴川,路勤,等. 河南省青年食管癌家族史及环境和行为影响因素 [J]. 郑州大学学报(医学版),2012,47(3):284
- [11] 李爱丽,董金城,黄佳,等. 河南林州石村居民反流性食管炎发病特征和食管癌家族史调查 [J]. 河南大学学报(医学版),2014,33(1):6
- [12] 王立东,樊慧,焦新英,等. 河南食管癌高发区 95 对单卵双胞胎疾病谱和 2323 例食管癌患者家族史调查 [J]. 中华肿瘤防治杂志,2006,13(20):1521
- [13] 常云丽,郑鹏远,郭涛,等. 家族史阳性食管癌组织中 hMSH2 和 PTEN 蛋白的表达 [J]. 郑州大学学报(医学版),2009,44(1):28
- [14] JIANG X, TSENG CC, BERNSTEIN L, et al. Family history of cancer and gastroesophageal disorders and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas: a case-control study [J]. BMC Cancer,2014,14(1):60
- [15] BRRABI F, BOSETTI C, NEGRI E, et al. Family history of cancer provided by hospital controls was satisfactorily reliable [J]. J Clin Epidemiol,2007,60(2):171
- [16] 王海燕. 食管鳞状细胞癌与贲门腺癌患者家族史对比 [J]. 郑州:郑州大学,2010.
- [17] 陈龙. 恶性肿瘤家族史与恶性肿瘤相关信念和行为的 关系研究 [J]. 合肥:安徽医科大学,2018.
- [18] 曾小澜,马克荣,麦美霞,等. 食管癌家族易感性与免疫功能的研究:有家族史的食管癌患者及其亲属的免疫功能测定 [J]. 中华肿瘤杂志,1994,16(3):177
- [19] 潘恩春,孙中明,何源,等. 沿淮河食管癌高发区居民家族遗传与食管癌发病风险的关系 [J]. 现代预防医学,2016,43(14):2524
- [20] 黄佳,李爱丽,毛毅敏,等. 双胞胎吸烟行为与体重指数变化初步探讨 [J]. 河南大学学报(医学版),2013,32(3):167
- [21] 樊冰雨,鲍启德,孙雷,等. 食管癌高、低发区食管鳞癌相关多原发癌的临床特点 [J]. 郑州大学学报(医学版),2019,54(2):160
- [22] VALDEZ JM, NICHOLS KE, KESSERWAN C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition [J]. Br J Haematol,2017,176(4):539
- [23] 澹会芳. 食管癌核心家系患者临床病理特征及预后分析 [J]. 郑州:郑州大学,2019.
- [24] 澹会芳,赵学科,高社干,等. 食管癌核心家系患者临床病理特征及术后预后分析 [J]. 郑州大学学报(医学版),2019,54(2):164
- [25] 孙兆刚,侯瑞,王静. 一家系四例食管癌 [J]. 中华医学遗传学杂志,1993,10(3):187
- [26] CHEN T, CHENG H, CHEN X, et al. Family history of esophageal cancer increases the risk of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Sci Rep,2015,5:16038
- [27] MORITA M, KUWANO H, NAKASHIMA T, et al. Family



- aggregation of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: special reference to multiplicity of cancer in upper aerodigestive tract [J]. Int J Cancer, 1998, 76(4): 468
- [28] FU L, QIN YR, MING XY, et al. RNA editing of SLC22A3 drives early tumor invasion and metastasis in familial esophageal cancer [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(23): E4631
- [29] 王建明, 徐飏, 王理伟, 等. 食管癌 Y 型核心家系宏观遗传流行病学研究 [J]. 中国初级卫生保健, 2003, 17(10): 60
- [30] 李琮宇. 河南食管癌高发区食管癌家系收集和遗传流行病学分析 [J]. 郑州: 郑州大学, 2007.
- [31] 耿昌友, 李茂生, 王理伟, 等. 52 户上消化道癌高癌家族家谱调查分析 [J]. 镇江医学院学报, 1998, 6(3): 616
- [32] 李琮宇, 李萃娟, 吴会芳, 等. 河南食管癌高发区食管癌高癌家族调查 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2006, 41(1): 32
- [33] 王毓奎, 李光恒, 任力颀, 等. 山西阳城食管癌高癌家族成员体细胞的染色体畸变观察 [J]. 山西医药杂志, 1984, 13(3): 170
- [34] 吴玉清, 阮学珍. 食管癌遗传病因的研究 I: 林县食管癌高癌家族成员体细胞的染色体观察 [J]. 遗传学报, 1979, 6(3): 277
- [35] 沈靖, 徐耀初, 胡旭, 等. 食管癌的遗传度、分离比估算及比较流行病学研究 [J]. 中华流行病学杂志, 1995, 16(2): 105
- [36] 李兴川. 61781 例家族性和散发食管癌临床病理和生存期及与 PLCE1 和 RFT2 基因多态相关性 [J]. 郑州: 郑州大学, 2011.
- [37] 周福有, 赵学科, 张连群, 等. 食管鳞状细胞癌高/低发区肿瘤家族史流行病学病例对照分析 [J]. 河南大学学报(医学版), 2012, 31(3): 176
- [38] 王海燕, 王立东. 遗传因素对食管鳞状细胞癌, 贲门腺癌的影响 [J]. 山东医药, 2010, 50(37): 71
- [39] 常志伟, 王立东, 王宁博, 等. 家族史阳性和阴性食管癌患者癌组织中 FHIT 和 BRCA2 及 MLH1 的表达变化 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(18): 1371
- [40] 王立东. 同卵双胞胎与食管癌 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2009, 44(4): 698
- [41] 陈杰, 李学民, 周福有, 等. 河南食管/贲门癌高发区双胞胎胃体、胃窦黏膜组织病理学比较 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2012, 47(5): 619
- [42] 王海艳, 范宗民, 王立东, 等. 112 对同卵双胞胎贲门黏膜组织病理结果分析 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2011, 46(1): 4
- [43] 周胜理, 王立东, 岳文彬, 等. 同卵双胞胎食管鳞状细胞癌患者 7 对临床病理特征 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2011, 46(1): 123
- [44] 王晗晶, 王立东, 冯常炜, 等. 河南食管癌高发区同卵双
- 胞胎食管黏膜组织病理学研究 [J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(5): 359
- [45] 张广平, 王立东, 樊慧, 等. 食管癌高发区 108 对同卵双胞胎流行病学分析 [J]. 中国公共卫生, 2010, 26(4): 492
- [46] 樊慧, 王立东, 李吉林, 等. 同卵双胞胎食管、贲门组织 P53、PCNA 蛋白的表达 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2009, 44(1): 34
- [47] 张广平, 王立东, 冯常炜, 等. 食管癌高发区同卵双胞胎食管、贲门和胃窦活检组织病理比较 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2009, 44(1): 39
- [48] 沈靖, 王润田, 邢厚恂, 等. 胃癌双 Y 核心家系的遗传流行病学系列研究(II): 分离比和遗传度的研究 [J]. 癌症, 2000, 19(6): 582
- [49] 郭雪蓉, 王国平, 丁悌, 等. 山西省 658 例食管癌遗传流行病学分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(19): 1490
- [50] DAI J, SHEN W, WEN W, et al. Estimation of heritability for nine common cancers using data from genome-wide association studies in Chinese population [J]. Int J Cancer, 2017, 140(2): 329
- [51] 王立东. 食管和贲门癌癌变多阶段演进机制 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(5): 321
- [52] 秦艳茹, 范宗民, 庄则豪, 等. 细胞周期调节蛋白在食管癌前病变组织的表达及意义 [J]. 实用肿瘤杂志, 2004, 19(5): 394
- [53] 秦艳茹, 刘忠, 郭花芹, 等. 河南食管癌高发区食管癌前病变组织中 cyclinE 和 p27 的表达 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2002, 37(6): 763
- [54] 岳文彬, 高珊珊, 刘宾, 等. 河南食管癌高、低发区居民食管癌前病变和癌组织维甲酸受体  $\beta$  的表达 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2002, 37(6): 766
- [55] 杨万才. 食管癌前病变和癌组织中增生细胞核抗原与细胞凋谢变化的关系 [J]. 河南医科大学学报, 1997, 32(1): 15
- [56] WANG LD, ZHENG S, ZHENG ZY, et al. Primary adenocarcinomas of lower esophagus, esophagogastric junction and gastric cardia: in special reference to China [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(6): 1156
- [57] 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
- [58] LIU SF, SHEN Q, DAWSEY SM, et al. Esophageal balloon cytology and subsequent risk of esophageal and gastric-cardia cancer in a high-risk Chinese population [J]. Int J Cancer, 1994, 57(6): 775
- [59] 王立东, 韩文莉, 宋昕, 等. 食管癌研究关键科学问题的

- 认识和思考 [J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(2): 1
- [60] 杜百廉. 食管癌 [M]. 北京: 中国科技出版社, 1994.
- [61] 张富伟, 陶可胜. 正确认识食管癌的癌前疾病 [J]. 中国社区医师, 2012, 28(10): 7
- [62] 刘智力. 重庆地区食管癌及其癌前疾病内镜检出状况的分析 [J]. 重庆: 重庆医科大学, 2007
- [63] 鲍刘莉. 饮食因素及血清中几种 B 族维生素含量与食管癌前病变关系的研究 [J]. 扬州: 扬州大学, 2013
- [64] 李爱国, 高建华, 徐春明, 等. 癌前疾病与食管癌 (附 21 例报告) [J]. 河北医药, 2003, 25(12): 899
- [65] 薛玉凤, 赵聚宾, 张合林. 癌胚抗原, 唾液酸和单胺氧化酶对食管癌及癌前疾病诊断价值的探讨 [J]. 现代中西医结合杂志, 1995, 4(4): 118
- [66] 赵立群, 裘宋良, 杨观瑞. 慢性食管炎食管粘膜上皮的病理形态测量 [J]. 临床与实验病理学杂志, 1989, 5(4): 205
- [67] QIU SL, YANG GR. Precursor lesions of esophageal cancer in high-risk populations in Henan Province, China [J]. Cancer, 1988, 62(3): 551
- [68] 裘宋良, 杨观瑞, 赵立群, 等. 食管癌的 II 级预防研究 [J]. 河南医学研究, 1992, 1(1): 67
- [69] 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
- [70] WANG LD, BI X, SONG X, et al. A sequence variant in the phospholipase C epsilon C2 domain is associated with esophageal carcinoma and esophagitis [J]. Mol Carcinog, 2013, 52(Suppl1): E80
- [71] 王巍, 郝毅. 肿瘤的遗传易感性 [J]. 国外医学. 遗传学分册, 1992(4): 201
- [72] 胡楠, 吴旻. 肿瘤的遗传易感性 [J]. 遗传与疾病, 1987(4): 228
- [73] TURATI F, NEGRI E, LA VECCHIA C. Family history and the risk of cancer: genetic factors influencing multiple cancer sites [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2014, 14(1): 1
- [74] HANAHAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646
- [75] 庄则豪. 食管癌高易感性的分子基础 [J]. 河南医学研究, 2001, 10(2): 180
- [76] 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
- [77] 李洪雷, 范宗民, 王伟鹏, 等. AHDC1 基因变异及临床病理指标对食管癌高低发区患者生存期的影响 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2013, 48(1): 12
- [78] 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
- [79] 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
- [80] 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
- [81] 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
- [82] YANG CS, MIAO J, YANG W, et al. Diet and vitamin nutrition of the high esophageal cancer risk population in Linxian, China [J]. Nutr Cancer, 1982, 4(2): 154
- [83] 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
- [84] 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): 1
- [85] 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
- [86] 王立东, 任景丽, 宋昕, 等. 食管癌变过程中肿瘤相关蛋白的表达 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2009, 44(1): 13
- [87] CHEN H, WANG LD, GUO M, et al. Alterations of p53 and PCNA in cancer and adjacent tissues from concurrent carcinomas of the esophagus and gastric cardia in the same patient in Linzhou, a high incidence area for esophageal cancer in northern China [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(1): 16
- [88] 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
- [89] 王立东, 宋昕, 赵学科, 等. 河南省食管癌高发现场防治和实验室研究 60 年回顾与展望 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54(2): 149
- [90] 黄静, 刘利敏, 杨建学, 等. 贲门癌和其癌旁组织核黄素转运基因全基因外显子测序 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2012, 47(5): 727
- [91] ZHAO WX, SHI TX, GAO XP, et al. Association of p53, PCNA expression and trace element content in esophageal

- mucosa [J]. Ai Zheng, 2002, 21( 7): 757
- [2] 王媛, 韩小友, 丁悌, 等. 食管癌患者血缘亲属及不同性别食管癌患病风险比较研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31( 4): 409
- [3] MULLER LB, MEURER L, LOPES AB, et al. Stepwise expression of CDKN2A and RB1 proteins in esophageal mucosa from patients at high risk for squamous cell carcinoma [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2014, 22( 9): 669
- [4] 国家卫生健康委员会. 食管癌诊疗规范( 2018 年版) [J]. 中华消化病与影像杂志( 电子版), 2019, 9( 4): 158
- [5] 陈志峰, 丁镇伟, 张俊会, 等. 食管癌高危人群年龄界定探讨: 附 16763 例细胞学结果分析 [J]. 河南肿瘤学杂志, 2003, 16( 2): 88
- [6] 林小婷, 陈茹梅, 符之武, 等. 海口市食管癌高危人群肿瘤防治知识知晓情况 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35( 4): 1066
- [7] 郭兰伟, 刘曙正, 张萌, 等. 油炸食品与食管癌及癌前病变关系的多元有序 logistic 回归分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38( 12): 1616
- ( 2020-03-08 收稿 责任编辑王 曼)