



· 论 著 ·

二维斑点追踪成像技术结合心肌做功评价蒽环类药物对乳腺癌患者左心室功能的影响

苗爱雨, 智文祥, 周瑾, 刘雅静, 王宇, 常才

复旦大学附属肿瘤医院超声诊断科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

【摘要】 背景与目的: 应用二维斑点追踪成像 (two-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI) 结合心肌做功评价蒽环类药物对乳腺癌患者左心室功能的影响。方法: 前瞻性选择2019年9月—2020年3月在复旦大学附属肿瘤医院行蒽环类药物治疗的35例乳腺癌患者, 分别于化疗前、化疗2个周期后、4个周期后行常规超声心动图检查并获取动态二维图像, 同时使用肱动脉袖带血压计测量患者收缩期及舒张期血压值, 测量左房内径 (left atrial diameter, LAD)、左心室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、舒张末期室间隔厚度 (diastolic interventricular septal depth, IVSD)、左心室舒张末期容积 (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩末期容积 (left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、二尖瓣口舒张早期峰值流速 (early diastolic peak velocity, E峰)、舒张晚期峰值流速 (late diastolic tissue velocity, A峰)、二尖瓣环间隔处舒张早期峰值速度 (early diastolic tissue velocity, e'), 并计算 E/A、E/e'; 应用EchoPac软件脱机分析, 获取左心室整体纵向应变 (global longitudinal strain, GLS)、左心室分层纵向应变 (GLSendo、GLSmid、GLSepi), 以及左心室心肌整体做功指数 (global myocardial work index, GWI)、整体有用功 (global constructive work, GCW)、整体无用功 (global wasted work, GWW)、整体做功效率 (global myocardial work efficiency, GWE); 并行统计学分析。结果: 与化疗前比较, 化疗2个周期乳腺癌患者GLSendo、GLS有所减低, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); GWW增加, GWE降低 ($P<0.05$); 化疗4个周期后GLS、GLSendo、GWI、GCW、GWE均降低, GWW增加。与化疗2个周期后比较, 化疗4个周期后乳腺癌患者GLS、GLSendo、GWI、GCW、GWE降低, GWW增加 ($P<0.05$)。与化疗前比较, 化疗4个周期后乳腺癌患者E/e'升高 ($P<0.05$)。各周期结束后的其余各项超声心动图参数与化疗前比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。结论: 2D-STI能早期检测乳腺癌患者在蒽环类药物化疗中左心室功能的早期改变, GWW及GWE较其他参数更敏感。

【关键词】 超声心动描记; 二维斑点追踪成像; 心室功能; 心肌做功, 左; 乳腺癌; 蒽环类药物

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.10.012

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)10-0806-06

Evaluation of the effect of anthracyclines on left ventricular function in breast cancer patients using two-dimensional speckle tracking imaging combined with myocardial work MIAO Aiyu, ZHI Wenxiang, ZHOU Jin, LIU Yajing, WANG Yu, CHANG Cai (Department of Medical Ultrasound, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: CHANG Cai E-mail: changcai@sina.com

【Abstract】 **Background and purpose:** This study aimed to evaluate the effect of anthracyclines on left ventricular function in patients with breast cancer using two-dimensional speckle tracking imaging (2D-STI) combined with myocardial work. **Methods:** Thirty-five breast cancer patients who received anthracycline chemotherapy were prospectively enrolled in the study from Sep. 2019

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (81830058); 上海市科学技术委员会引导项目 (18411967400); 国家自然科学基金 (81801701)。

通信作者: 常才 E-mail: changcai@sina.com

to Mar. 2020 in Fudan University Shanghai Cancer Center. All the patients underwent traditional echocardiography and 2D-STI before and after the completion of two cures (160-180 mg/m²) and four cures of the regimen (320-360 mg/m²). The brachial artery cuff blood pressure was also obtained. The basic parameters of two-dimensional ultrasound were obtained and calculated, including left atrial diameter (LAD), left ventricular end-diastolic diameter(LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), diastolic interventricular septal depth (IVSD), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular ejection fraction (LVEF), early diastolic peak velocity (E), late diastolic tissue velocity (a') and early diastolic peak velocity/early diastolic tissue velocity (E/e'). The off-line EchoPac software was used to obtain left ventricular global longitudinal strain (GLS), longitudinal strain of three-layer myocardium (GLSendo, GLSmid, GLSepi), global myocardial work index (GWI), global constructive work (GCW), global wasted work (GWW) and myocardial work efficiency (GWE). **Results:** Compared with those before chemotherapy, the GLSendo and GLS of breast cancer patients after two cycles of chemotherapy were reduced, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$); GWW increased while GWE decreased significantly after two cycles of chemotherapy ($P<0.05$). After four cycles of chemotherapy, GLSendo, GWI, GCW and GWE decreased whereas GWW increased significantly compared with those at baseline and after two cycles of chemotherapy ($P<0.05$). Compared with before chemotherapy, E/e' increased after four cycles of chemotherapy ($P<0.05$). There was no significant difference between the other echocardiographic parameters during the whole procedure ($P>0.05$). **Conclusion:** 2D-STI can detect early changes of left ventricular function in breast cancer patients during anthracycline chemotherapy. GWW and GWE are more sensitive than other parameters.

[**Key words**] Echocardiography; Two-dimensional speckle tracking imaging; Ventricular function; Myocardial work, left; Breast cancer; Anthracycline

蒽环类药物作为乳腺癌化疗方案中最广泛使用的广谱抗肿瘤药物,抗肿瘤作用强,但具有明显的剂量累积性心肌毒性作用,可引起潜在的、不可逆的心肌毒性,限制了此类药物的临床应用^[1],对心肌毒性的早期检测为临床关注热点。二维超声斑点追踪成像(two-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI)能敏感准确地评价心肌组织局部及整体功能。在此基础上衍生出来的无创性左心室压力-应变环(pressure-strain loop, PSL)及心肌做功(myocardial work)参数是一种评价心肌功能的新方法,被认为比左心室整体应变更加客观有效^[2]。本研究应用2D-STI联合心肌做功评价蒽环类化疗药物对乳腺癌患者左心室心肌功能的影响,探讨二者联合应用在评估心肌毒性反应中的价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

前瞻性选择2019年9月—2020年3月来复旦大学附属肿瘤医院诊治的乳腺癌患者35例,均为女性患者,年龄35~60岁(46±9.2)岁。纳入标准:①初次接受治疗的乳腺癌患者;②化疗方案采用以表柔比星为主的化疗方案。排除标准:

冠心病、心脏瓣膜病、心肌炎、心肌病、先天性心脏病患者;伴有高血压、糖尿病及心律失常的患者;既往有心力衰竭病史;化疗同时接受辅助放疗的患者;妊娠期及哺乳期妇女;无法获得清晰心脏超声图像及无法配合检查的患者。所有患者均采用表柔比星为主的化疗方案(EPI或AC),表柔比星用量为80~90 mg/m², 21 d为1个周期,共4个周期。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器

GE Vivid E9彩色多普勒超声诊断仪, M5S探头,频率为1.5~4.5 Hz,帧频55~90帧/s[平均(60.3±8.1)帧],配备EchoPac图像分析工作站。

1.2.2 图像采集与参数测量

所有患者分别于化疗前、化疗2个周期后(表柔比星累积剂量160~180 mg/m²)、化疗4个周期后(累积剂量320~360 mg/m²)进行超声心动图检查及图像采集。使用肱动脉袖带血压计测量患者舒张压及收缩压,并将其输入超声心动图诊断仪患者基本信息栏;同时输入患者身高及体重。嘱受检者左侧卧位,暴露左前胸部,同步连接心电图。使用M5S探头,于患者平静呼吸状态下,进行常规超声心动图检查。于胸骨旁左心

室长轴切面测量左房内径 (left atrial diameter, LAD)、左心室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic depth, LVEDD)、左心室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、舒张末期室间隔厚度 (diastolic interventricular septal depth, IVSD); 于心尖四腔心切面采用双平面Simpson法测量及计算左心室舒张末期容积 (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩末期容积 (left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF); 于心尖四腔心切面获取二尖瓣口血流速度频谱及二尖瓣环间隔处组织多普勒频谱, 分别测量二尖瓣前向舒张早期峰值流速 (early diastolic tissue velocity, E)、舒张晚期峰值流速 (late diastolic tissue velocity, A) 及二者比值 E/A、二尖瓣环间隔处舒张早期峰值速度 (early diastolic tissue velocity, e'), 并计算 E/e'。显示心尖四腔心、二腔心及三腔心切面, 分别存储其中质量稳定的3个连续心动周期动态图像, 导入EchoPac工作站中。进入工作站二维斑点追踪模式, 自动追踪左心室壁心肌运动并生成感兴趣区 (region of interest, ROI), 手动调整ROI位置及宽度, 使其与左心室心肌范围相重合。运行软件计算功能, 获取左心室纵向整体应变相关参数: 左心室心肌整体、内膜、中层及外膜的纵向应变 (GLS、GLSendo、GLSmid、GLSepi)。由左心室流出道血流速度频谱确定二尖瓣及主动脉瓣开放及关闭时间, 继续点击进入心肌做功模式, 根据超声动态图像及心电图确定二尖瓣及主动脉瓣开放和关闭时间点, 获取左心室整体心肌做功指数 (global myocardial work index, GWI)、整体有用功 (global constructive work, GCW)、整体无用功 (global wasted work, GWW)、整

体做效率 (global myocardial work efficiency, GWE) 及PSL图像。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件进行统计学分析。连续性计量资料经正态性分布检验后用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布用中位数 (四分位数) 表示。组间参数比较采用单因素方差分析, 进一步组间两两比较采用SNK检验。随机抽取病例20例, 计算组内及组间相关系数 (ICC) 进行重复性检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床资料及常规超声心动图参数比较

随访期间有1例患者因化疗4个周期后出现心律失常 (频发室性早搏) 出组。化疗前及不同化疗阶段乳腺癌患者的心率、血压、身高及体质量的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 常规超声心动图参数LVEDd、IVSd、LVEDV、LVEF、LAD、E、E/A差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与化疗前比较, 化疗4个周期后E/e'有所增加 ($P < 0.05$, 表1、2)。

2.2 二维应变参数及心肌做功参数比较

与化疗前比较, 化疗2个周期乳腺癌患者GLSendo、GLS有所减低, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); GWW增加, GWE降低 ($P < 0.05$); 化疗4个周期后GLS、GLSendo、GWI、GCW、GWE均降低, GWW增加。与化疗2个周期后比较, 化疗4个周期后乳腺癌患者GLS、GLSendo、GWI、GCW、GWE降低, GWW增加 ($P < 0.05$)。与化疗前比较, 化疗4个周期后乳腺癌患者E/e'升高 ($P < 0.05$)。各周期结束后的其余各项超声心动图参数与化疗前比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表3, 图1)。

表1 乳腺癌患者化疗中与化疗前临床基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of basic clinical data of breast cancer patients during and before chemotherapy

Time	HR (b/min)	Height l/cm	Weight m/kg	SBP ρ /mmHg	DBP ρ /mmHg
Before chemotherapy	68.6 \pm 14.2	163.9 \pm 9.6	58.7 \pm 9.9	110.7 \pm 12.9	72.6 \pm 8.1
After 2 cycles of chemotherapy	72.7 \pm 12.7	163.5 \pm 8.8	58.6 \pm 10.6	109.5 \pm 11.7	73.4 \pm 7.1
After 4 cycles of chemotherapy	73.8 \pm 15.5	163.6 \pm 8.7	57.9 \pm 10.4	107.6 \pm 12.0	70.4 \pm 8.3
F value	0.003	0.065	0.006	1.203	1.026
P value	0.600	0.892	0.833	0.46	0.442

表 2 乳腺癌患者化疗中与化疗前常规超声心动图参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of conventional echocardiographic parameters during and before chemotherapy in breast cancer patients

Time	LAD //cm	LVEDD //cm	IVSD //cm	LVEDV //mL
Before chemotherapy	31.78 ± 3.20	45.80 ± 2.20	8.31 ± 1.50	83.66 ± 15.80
After 2 cycles of chemotherapy	31.92 ± 3.80	46.60 ± 1.90	8.56 ± 1.50	84.82 ± 13.30
After 4 cycles of chemotherapy	32.64 ± 3.50	47.20 ± 1.80	8.53 ± 1.40	85.62 ± 12.70
F value	0.046	1.780	0.060	1.929
P value	0.763	0.462	0.981	0.056

Time	LVEF/%	E (cm/s)	E/A	e' (cm/s)	E/e'
Before chemotherapy	67.80 ± 4.20	81.10 ± 9.20	1.30 ± 0.40	10.70 ± 2.90	8.40 ± 2.10
After 2 cycles of chemotherapy	66.08 ± 4.30	78.90 ± 10.40	1.20 ± 0.40	10.60 ± 3.00	8.80 ± 2.40
After 4 cycles of chemotherapy	66.72 ± 5.10	77.24 ± 11.20	1.20 ± 0.50	9.50 ± 3.50	9.70 ± 3.00*
F value	2.012	3.110	6.433	0.091	8.900
P value	0.586	0.630	0.059	0.089	0.401

*: $P < 0.05$, compared with before chemotherapy

表 3 乳腺癌患者化疗中与化疗前应变及心肌做功参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of strain and myocardial work parameters in breast cancer patients during and before chemotherapy

Time	GLS/%	GLSepi/%	GLSmid/%	GLSendo/%
Before chemotherapy	-21.20 ± 2.60	-17.89 ± 1.43	-21.65 ± 1.23	-24.67 ± 1.91
After 2 cycles of chemotherapy	-19.90 ± 3.10	-16.68 ± 1.76	-20.83 ± 1.73	-22.41 ± 2.08
After 4 cycles of chemotherapy	-18.50 ± 2.40**	-15.31 ± 1.82	-20.01 ± 2.09	-21.09 ± 2.78**
F value	6.023	7.991	9.040	6.661
P value	0.009	0.238	0.226	0.039

Time	GCW (mmHg%)	GWW (mmHg%)	GWI (mmHg%)	GWE/%
Before chemotherapy	2 347 ± 344	82 (62-121)	2 048 ± 310	96.00 (95.00-97.1)
After 2 cycles of chemotherapy	2 411 ± 435	89 (70-133) ⁺	2 001 ± 342	91.21 ± 2.20 ⁺
After 4 cycles of chemotherapy	2 115 ± 339**	98 (83-157)**	1 921 ± 353**	87.33 ± 1.80**
F value	1.762	8.248	1.436	7.880
P value	0.022	0.003	0.003	0.001

⁺: $P < 0.05$, compared with after 2 cycles of chemotherapy; ^{**}: $P < 0.05$, compared with before chemotherapy

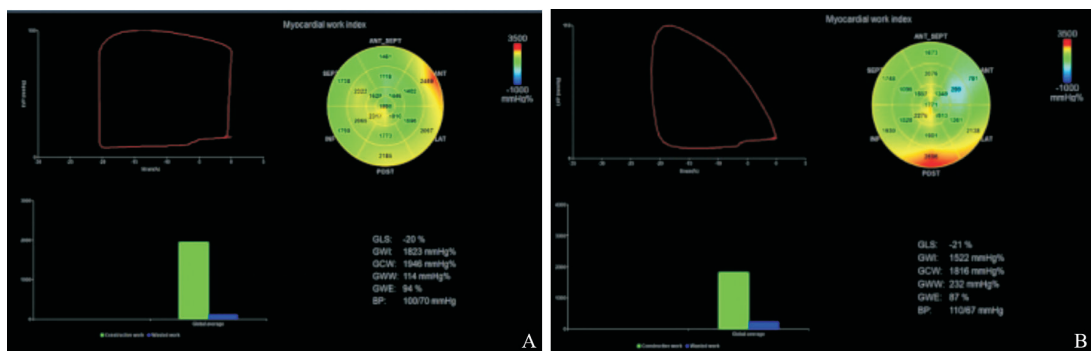


图 1 化疗前 (A)、化疗2个周期后 (B) 左室PSL及MW各参数对比示意图

Fig. 1 Comparison diagram of left ventricular PSL and MW parameters before chemotherapy (A) and after 2 cycles of chemotherapy (B)

2.3 重复性检验

左心室GWI、GCW、GWW、GWE同一观察者组内ICC分别为0.778、0.794、0.882、0.895，

不同观察者组间ICC分别为0.912、0.903、0.754、0.763，提示重复性良好 (表4)。

表 4 心肌做功参数的重复性检验

Tab. 4 Repeatability test of myocardial work parameters

Parameters	Intra-observer		Inter-observer	
	ICC	95% CI	ICC	95% CI
GWl	0.778	0.745-0.870	0.912	0.824-0.936
GCW	0.794	0.782-0.885	0.903	0.873-0.911
GWW	0.882	0.829-0.902	0.754	0.737-0.793
GWE	0.895	0.845-0.913	0.763	0.742-0.805

3 讨 论

蒽环类药物在乳腺癌治疗中应用广泛且疗效显著, 覆盖术后辅助化疗、术前新辅助化疗、复发转移后及晚期乳腺癌治疗等多个治疗阶段。随着乳腺癌患者生存期明显延长, 蒽环类药物的心肌毒性已成为影响患者治疗过程及生存质量的重要因素, 严重影响患者预后。2D-STI是一项发展迅速的超声新技术, 通过测量心肌组织的各种生物力学参数, 可敏感准确地评价心肌组织局部及整体功能, 且不受声束入射角度的影响^[3]。蒽环类药物对心肌产生的不良反应的早期阶段, 患者可无左心室射血分数等常规超声心动图参数的改变, 也无明显临床症状, 而仅发生左心室局部心肌力学的细微改变; 2D-STI可以评价心脏整体及节段心肌的运动情况, 通过应变等参数量化心肌力学运动, 能够在早期发现心脏的亚临床损伤。

本研究中, 与化疗前比较, 化疗2个周期后、化疗4个周期后左心室内径及射血分数等常规超声心动图参数均无明显变化; GLS于化疗2个周期后有所降低, 但差异无统计学意义, 于化疗4个周期后显著降低。本文结果与文献报道^[4]一致, 提示左心室心肌纵向应变的变化可反映低剂量蒽环类药物引起的早期心肌功能损伤, 而LVEF、LVEDD、E值等常规超声心动图参数此时尚未发生改变。既往研究亦表明蒽环类化疗药物是心脏毒性的独立预测因子, GLS下降10%~15%被认为是预测心脏毒性有价值的指标^[5]; 欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)指南亦强烈推荐在具有心肌毒性化疗药物的治疗随访过程中检测GLS^[6]。本研究亦显示, 与化疗前比较, GLSendo于化疗2个周期后出现降低, 化疗4个周

期后进一步降低, 提示在左心室纵向心肌应变的参数中GLSendo较GLSmid、GLSepi敏感, 说明内层心肌较中层及外层心肌更易受损, 原因可能为内层心肌特殊的血窦结构使得药物浓度更易在内层心肌相对聚集增高并发挥作用, 提示应联合GLSendo和GLS共同监测蒽环类药物的早期心肌毒性效应。

尽管左心室纵向应变已成为一种可靠且重复性好的指标, 可用于评估整体和节段性心室功能并检测亚临床心肌功能障碍, 但纵向应变仅评估左心室的形变, 不能反映心肌做功和耗氧情况。左心室PSL面积反映局部心肌性能和代谢需求, 但该指标的临床使用受到有创测量心室内压力的限制。Russell等^[7]最近提出了一种通过PSL分析对局部和整体心肌做功进行无创评估的方法, 采取无创性肱动脉袖带血压来替代有创测量左心室内压力值, 利用二尖瓣及主动脉瓣开放及关闭的时间点确定左心室内压力变化的模拟动态曲线, 通过斑点追踪技术的左心室应变参数来反映左心室心肌的位移, 将心肌做功估计为整个心动周期的时间函数, 从而获得反映左心室心肌做功的新力学指标。

左心室PSL作为2D-STI衍生的一种评估方法, 可减少心脏后负荷对传统心肌应变测量结果的影响, 并将不同的心肌做功成分区分为GCW、GWW。本研究结果显示, 与化疗前比较, 化疗2个周期后GWW增加, GWE降低, 而其他常规超声心动图参数及GLS等应变参数无显著变化, 反映出心肌做功能力受损, 首先表现为无用功成分的增加。本研究化疗4个周期后GWW进一步增加, GCW、GWl及GWE均显著降低, 表明随着蒽环类药物剂量的累积, 左心室心肌做功进一步受损。本研究的不同化疗周期后患者的血压值无显著变化, 即左心室心肌的后负荷不变

的情况下, 心肌做功成分中GWW的变化要早于GLS的变化, 说明对心肌做功成分的分析可以更有效地提示心肌收缩功能的早期改变。

此外, 本研究结果显示, 与化疗前比较, 化疗第4个周期后E/e' 增加 ($P<0.05$), 提示蒽环类药物对左心室舒张功能有一定损伤。但该指标受左心室前负荷、心率等影响较大, 重复性较差, 临床应用受到一定限制。

综上所述, PSL是由2D-STI衍生的无创定量评价心肌做功的新参数, 其中GWW、GWE可以在早期评价蒽环类药物对乳腺癌患者的心肌毒性作用, 为临床监测心肌功能的受损情况提供重要依据。

本研究的局限性: ① 研究样本量较小, 可能会降低研究的效能, 还需进一步扩大样本量验证研究结果; ② 化疗4个周期后未能进行更长期的随访; ③ 利用肱动脉袖带血压代替左心室腔内压力值, 不适用于主动脉瓣狭窄及肱动脉疾病患者。

【参 考 文 献】

- [1] MCGOWAN J V, CHUNG R, MAULIK A, et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity [J]. *Cardiovascular Drug Ther*, 2017, 31(1): 63-75.
- [2] EL MAHDIUI M, VAN DER BIJL P, ABOU R, et al. Global left ventricular myocardial work efficiency in healthy individuals and patients with cardiovascular disease [J]. *J Ame Society*

Echocardiograph, 2019, 32(9): 1120-1127.

- [3] 胡小涛, 魏 然. 二维斑点追踪成像技术评价射血分数正常的系统性硬皮病患者左心室收缩功能的价值 [J]. *肿瘤影像学*, 2018, 27(5): 402-405.
- HU X T, WEI R. Value of two-dimensional speckle-tracking imaging in evaluation of left ventricle systolic function in systemic sclerosis patients with normal ejection fraction [J]. *Oncoradiology*, 2018, 27(5): 402-405.
- [4] 宋飞艳, 程蕾蕾, 史 静, 等. 二维斑点追踪显像联合实时三维超声心动图监测淋巴瘤患者蒽环类药物化疗后左心室亚临床功能的改变 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2016, 25(3): 192-197, 202.
- SONG F Y, CHENG L L, SHI J, et al. Evaluation of subclinical dysfunction of left ventricle induced by anthracycline in patients with lymphoma by two-dimensional speckle tracking echocardiography and real-time three-dimensional echocardiography [J]. *Chin J Ultrasonography*, 2016, 25(3): 192-197, 202.
- [5] THAVENDIRANATHAN P, POULIN F, LIM K, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy [J]. *J Ame College Cardiol*, 2014, 63(25): 2751-2768.
- [6] ZAMORANO J L, LANCELLOTTI P, RODRIGUEZ MUÑOZ D, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines [J]. *Euro Heart J*, 2016, 37(36): 2768-2801.
- [7] RUSSELL K, ERIKSEN M, AABERGE L, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work [J]. *Euro Heart J*, 2012, 33(6): 724-733.

(收稿日期: 2020-07-17 修回日期: 2020-09-20)

(上接797页)

- [13] MERMOD M, BONGIOVANNI M, PETROVA T V, et al. Prediction of occult lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx using peritumoral Prospero homeobox protein 1 lymphatic nuclear quantification [J]. *Head Neck*, 2016, 38(9): 1407-1415.
- [14] PARK K J, CHO S B, PARK Y L, et al. Prospero homeobox 1 mediates the progression of gastric cancer by inducing tumor cell proliferation and lymphangiogenesis [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1): 104-115.
- [15] ŞAHİN S, BATUR Ş, AYDIN Ö, et al. Programmed death-ligand-1 expression in non-small cell lung cancer and prognosis [J]. *Balkan Med J*, 2019, 36(3): 184-189.
- [16] LUTFI W, SCHUCHERT M J, DHUPAR R, et al. Node-positive segmentectomy for non-small cell lung cancer: risk factors and outcomes [J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(4): e463-e469.
- [17] ZHU D, ZHOU J, LIU Y, et al. LncRNA TP73-AS1 is

upregulated in non-small cell lung cancer and predicts poor survival [J]. *Gene*, 2019, 710: 98-102.

- [18] 郭雁翔, 郭 欢, 张斌明. 乳腺癌组织中PROX1的表达和临床病理参数之间的相关性及其共表达基因分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(8): 1879-1884.
- GUO Y X, GUO X, ZHANG B M. Correlation between Prox1 expression and clinicopathological parameters and analysis of co-expression genes in breast cancer [J]. *Maternal Child Health Care China*, 2019, 34(8): 1879-1884.
- [19] UETA K, OTOWA Y, KAKEJI Y, et al. PROX1 is associated with cancer progression and prognosis in gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(11): 6139-6145.
- [20] GAO T, MA C, LI Y, et al. High expression of prospero-related homeobox-1 (PROX1) is associated with poor prognosis in patients with salivary adenoid cystic carcinoma [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 76(7): 1440-1446.

(收稿日期: 2020-05-15 修回日期: 2020-07-16)