

· 综 述 ·

鳞状细胞癌抗原在宫颈鳞癌中的临床应用及研究进展

王微微, 林凯璇综述, 张 承, 刘 琦审校

[摘要] 鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)是鳞状上皮细胞中的一种高分子蛋白质,由 SCC-Ag1 和 SCC-Ag2 抗原组成。目前, SCC-Ag 作为临床最早应用于鳞癌诊断的肿瘤标志物,与鳞癌的发生发展密切相关。对于宫颈鳞癌,SCC-Ag 在辅助诊断、随访监测、疗效评价及预后评估方面均有重要的参考价值。文章就 SCC-Ag 在宫颈鳞癌中的应用现状及研究进展进行综述。

[关键词] 鳞状细胞癌抗原;宫颈鳞癌;肿瘤标志物

[中图分类号] R737.33 [文献标志码] A [文章编号] 1672-271X(2017)02-0179-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.02.017

宫颈癌是妇女生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,世界范围内发病率在女性肿瘤中居第二位仅次于乳腺癌。2012 年全球新发病 527600 例,死亡 265700 例,病死率达 50.36%。其中近 90% 发生在发展中国家,并呈年轻化趋势,严重威胁妇女的健康和生命^[1]。宫颈鳞癌是宫颈癌的主要组织类型,约占宫颈癌全部组织类型的 80%^[2]。自 1977 年 Kato 等^[3]发现鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag)以来,大量的临床应用资料显示,SCC-Ag 无论是对初始患者的诊断、治疗效果的判断、治疗方法的反应评估,或治疗后的监测随访、预后及复发的判断等,均有重要的参考价值。但在临床工作中发现,较多医院医师更重视宫颈癌的细胞学及影像学检查及随访,而忽略了我们认为物美价廉、准确性较好的 SCC-Ag 的临床应用,为此,文章就 SCC-Ag 在宫颈鳞癌的临床应用作一综述。

1 SCC-Ag 的生物学特点

SCC-Ag 又名 TA-4 抗原,属于丝氨酸蛋白酶抑制剂家族,由定位于常染色体 18q21.3 上的 SCC-Ag1 和 SCC-Ag2 两个高度同源性的串联排列基因编码组成,是鳞状上皮细胞产生的一种肿瘤相关蛋白,存在于鳞状细胞浆中,分子质量为 42~48 ku,属肿瘤基因表型标志物。通过等电聚焦电泳 SCC-Ag

可分为中性和酸性 2 个亚组份,SCC-Ag1 编码产物位于细胞内为中性物质,而 SCC-Ag2 编码产物为酸性蛋白,易于释放到细胞外进入到循环系统。有研究发现,SCC-Ag 不仅存在于鳞癌上皮胞浆中,也存在于正常上皮中,如表皮的颗粒层、棘层和宫颈外上皮中间层,但含量极微,而鳞癌患者血清中 SCC-Ag 的水平则较高^[4-6]。目前临床上主要通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清总 SCC-Ag 浓度。Chechlińska 等^[7-8]认为在人体体液中检测到的 SCC-Ag 可能来源于细胞分泌,也可能来源于死亡细胞,进展期血清 SCC-Ag 的升高可能与肿瘤进展所造成的继发反应有关,如癌细胞转移诱导形成炎症因子或微环境升高,继而与局部和全身炎症反应之间形成负反馈,从而参与血清 SCC-Ag 水平的升高。另外由于丝氨酸蛋白酶抑制剂与细胞间黏附有关,所以 SCC-Ag 在鳞癌的恶性行为如侵袭、转移中也起一定作用,但关于 SCC-Ag 的作用机制和具体的调节机制目前尚不清楚。

2 SCC-Ag 在宫颈鳞癌中的临床应用

2.1 SCC-Ag 在宫颈鳞癌诊断中的作用 Yan 等^[9]在对 424 例宫颈鳞癌患者的回顾性研究中发现,在治疗前 237 例患者已有血清 SCC-Ag 水平的升高,表明以 SCC-Ag 水平诊断宫颈鳞癌的敏感度为 55.9%,认为检测 SCC-Ag 对于宫颈鳞癌的诊断有重要参考价值。Farzaneh 等^[6]的研究提示 SCC-Ag 在宫颈癌早期诊断的检出率是 30%~90%之间。目前各文献所报道的宫颈鳞癌患者在治疗前伴有血清 SCC-Ag 升高的比例仍有一定差异,这可能是临床中各实验所采用的临床界值差异及不同研究者对临床分期构成的差异所导致的。欧洋华等^[10]对各期

基金项目:南京军区南京总医院科研基金(2016005)

作者单位:210002 南京,南京医科大学金陵医院(南京军区南京总医院)妇产科

通信作者:刘 琦, E-mail:liuqi02003@aliyun.com

引用格式:王微微,林凯璇,张 承,等.鳞状细胞癌抗原在宫颈鳞癌中的临床应用及研究进展[J].东南国防医药,2017,19(2):179-182.

宫颈鳞癌血清 SCC-Ag 水平进行分析,检测出 SCC-Ag 的临界值为 1.48 ng/mL (低于结果评定参考阈值 ≥ 2.5 ng/mL),提示降低 SCC-Ag 阳性检测值可能有助于提高宫颈鳞癌的诊断率(敏感度上升)。另有研究发现一些非肿瘤性疾病如肺部感染、反复发作的膀胱炎、盆腔感染、天疱疮和肾衰竭等也可导致血清 SCC-Ag 增高^[11-12]。此外,临床工作中也发现,一些非角化或分化差的宫颈鳞癌患者的血清 SCC-Ag 水平也较低,推测可能与肿瘤向鳞状上皮分化不良使 SCC-Ag 产生不佳有关。综上,SCC-Ag 对多数宫颈鳞癌仍具有一定诊断意义。

SCC-Ag 与某些辅助检查方法联合应用,也能提高宫颈鳞癌诊断的准确性及敏感性。郭勇峰等^[13]认为血液中可溶性尿激酶受体(SUPAR)在诊断宫颈鳞癌的过程中具有特异度高,敏感性低的特点,而这一特点恰好使得 SCC-Ag 与 SUPAR 联合检测出现了契机,即降低了漏诊率,又提高了诊断的准确性。Ikeda 等^[14]研究显示 SCC-Ag 与其他标记物如癌胚抗原,CA19-9 联合应用,也会提高诊断的特异性并很好的预测宫颈癌的转移。于秀艳等^[15]的研究结果显示高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV),HPV-DNA 基因型检测联合 SCC-Ag 检测宫颈癌准确率达 95.83%,提示 HPV-DNA 高危型检测联合 SCC-Ag 应用于宫颈癌的筛查当中,可减少漏诊和误诊率。

2.2 SCC-Ag 与宫颈鳞癌临床病理参数的关系 以往众多文献报道,血清 SCC-Ag 水平与宫颈鳞癌临床病理参数之间关系密切,但目前尚存在一定争议。多项研究表明 SCC-Ag 的水平 and 肿瘤的大小、间质的浸润深度、临床分期、肿瘤的分化程度、淋巴结受累情况等均有密切关系^[16-19]。Nakamura 等^[20]认为,血清 SCC-Ag 水平随原发性宫颈鳞癌的临床分期、肿瘤直径的增加而升高,但与宫颈鳞癌的整体生存率无关。王攀等^[21]研究也发现 SCC-Ag 与肿瘤生物学特征密切相关,随着肿瘤体积的增大而升高。但 Michela 等^[22]对 197 名 I-II 期的宫颈鳞癌患者的 SCC-Ag 随访调查后发现,血清 SCC-Ag 水平与宫颈鳞癌的病理分级和临床分期并无显著相关性(单因素分析 $P=0.95$; $P=0.83$),而与肿瘤复发显著相关($P<0.001$)。关于血清 SCC-Ag 水平与淋巴结转移之间的相关性国内外也有很多报道。Li 等^[16]的研究得出治疗前 SCC-Ag >3.5 ng/mL 是淋巴结转移的独立危险因素($P<0.001$)。而王静等^[23]对 60 例 IB2-II B 期原发性宫颈鳞癌患者淋巴结转移情况进行调查,淋巴结转移阳性的局部晚期宫颈

鳞癌患者 SCC-Ag 水平明显高于淋巴结转移阴性者,差异有统计学意义($P<0.01$),界值 SCC-Ag ≥ 4.0 ng/mL,提示以 SCC-Ag 4 ng/mL 为界值对判断淋巴结转移的风险有意义。对治疗前 SCC-Ag >4 ng/mL 局部晚期宫颈鳞癌患者,术中可行腹主动脉淋巴结术前取样。术后应加强监测、随访,提高治疗效果。Navamol 等^[24]在对 232 例 IB2-IVA 期的宫颈鳞癌患者进行回顾性分析,治疗前 SCC-Ag 水平与腹主动脉旁淋巴结转移有明显相关性($P=0.045$),而与盆腔淋巴结及宫旁浸润无明显相关性($P>0.05$),提示 SCC-Ag 对于远处转移的提示意义较大。对于宫颈鳞癌患者血清 SCC-Ag 水平与组织分化程度之间是否存在相关性,尚无一致说法,栾晓梅等^[18]对 1195 例宫颈鳞癌患者研究发现高中分化、中分化和中低分化患者血清 SCC-Ag 阳性率高于低分化者,与 SCC-Ag 高表达于角化细胞及未角化大细胞中而非小细胞中相一致。而王承缙等^[25]对 55 例宫颈上皮内瘤变(CIN) III 组和 90 例宫颈癌组患者进行分析,发现血清 SCC-Ag 水平与组织分化程度之间无明显相关性。

2.3 SCC-Ag 对宫颈鳞癌治疗效果及复发的监测

目前较为一致的结论是,SCC-Ag 最主要的临床用途为动态监测治疗效果及肿瘤复发。有研究报道显示,宫颈鳞癌患者血清 SCC-Ag 的阳性表达者经治疗后均转阴,如发现治疗数月后血清 SCC-Ag 水平仍保持较高水平或出现下降后很快升高常提示临床治疗无效或肿瘤高复发率,在后续随访动态监测中,血清 SCC-Ag 再升高者预示着肿瘤复发,且其发现异常的时间较传统的临床检查或影像学检查提前 3~9 个月,能更早的发现微小病灶的复发或者转移^[26-27]。因此,血清 SCC-Ag 水平不仅可反映宫颈鳞癌的疾病进展状况,而且还可作为动态监测治疗效果及肿瘤复发的重要指标。Oh 等^[28]的研究结果也显示,对于宫颈鳞癌患者治疗后的随访,与只进行基础检测(妇科肿瘤学会(SGO)和美国国家综合癌症网络(NCCN)建议的基础检测为:每次随访时进行病史回顾,体格检查以及每年一次宫颈刮片检查)相比同时监测 SCC-Ag 水平会显著提高诊断复发的灵敏度($P<0.001$),常规监测 SCC-Ag 水平可更好发现无症状的宫颈鳞癌复发。同时王红霞等^[29]将接受宫颈癌新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)患者的化疗反应率及治疗前后的 SCC-Ag 水平进行比较,NACT 后有效患者的 SCC-Ag 水平下降幅度 $\geq 50\%$,而无效患者中,SCC-Ag 值水平的下降幅度多数 $<50\%$ 。对于 NACT 后 SCC-Ag

下降的幅度,程金龙等^[30]做了更加细致的划分,以其下降百分比分为 <0.40 、 $(0.40, 0.70)$ 、 ≥ 0.70 ,这3组所对应的有效率分别为14.52%、80.46%、94.69%,提示随着 SCC-Ag 下降百分比的增加,化疗反应率明显提升,且这种差异具有显著的统计学意义($P < 0.0001$)。这两项研究均提示化疗后 SCC-Ag 下降幅度对宫颈癌 NACT 敏感性强弱也具有很好的评估价值。

关于治疗后 SCC-Ag 转阴时间与宫颈鳞癌复发之间的关系也有报道。李群等^[26]在统计了1394例术后完全缓解的宫颈鳞癌患者血清 SCC-Ag 水平后发现,95.04%在2个月内降至正常,而同步放化疗后的患者只有41.61%在2个月内降至正常;同步放化疗患者的复发率为35.89%,而手术治疗患者的复发率仅为6.49%,因此认为,SCC-Ag 转阴时间可能不仅与治疗方式和临床期别有关,还提示同期别的患者,治疗后 SCC-Ag 转阴时间越长,其复发的可能性越大,预后可能越差。该研究还显示,在复发的宫颈鳞癌患者中,盆壁复发和远处转移患者的 SCC-Ag 水平明显高于中心性复发患者($P < 0.01$),说明血清 SCC-Ag 水平的高低与复发部位有关。65.6%阴道残端或放疗后宫颈局部复发的患者以及31.2%盆壁复发患者,其血清 SCC-Ag 水平升高并不明显,因此在对宫颈鳞癌患者复查时,除了关注血清 SCC-Ag 水平外,子宫颈或阴道残端的妇科检查、细胞学检测同样要予以重视,必要时也应行影像学检查。

2.4 SCC-Ag 水平对宫颈鳞癌预后的判断 大量研究提示宫颈鳞癌患者的预后与治疗前血清 SCC-Ag 水平相关,术前 SCC-Ag 水平升高其复发率会显著增加。Ryu 等^[31]对783例患者中154例治疗后复发的宫颈鳞癌患者进行随访发现,若治疗前血清 SCC-Ag 水平较高,其复发的风险明显高于水平较低的患者(界值1.86 ng/mL),而这与肿瘤大小、病理分级和有无淋巴结转移无关,也提示 SCC-Ag 水平可能是一个预估宫颈鳞癌复发危险的因素。Salvatici 等^[22]在对197名诊断为I期或II期宫颈鳞癌患者的随访调查中发现,治疗前 SCC-Ag > 1.5 ng/mL与 ≤ 1.5 ng/mL的患者,总生存率和无复发生存率的风险比率分别是6.3(95% CI: 3.4 ~ 11.6, $P < 0.001$)和5.5(95% CI: 3.2 ~ 9.3, $P < 0.001$),也表明治疗前 SCC-Ag 的水平对于总生存率和无复发生存率是一个有统计学意义的判断因素。综上,当初始治疗时 SCC-Ag 水平较高,应高度警惕治疗后复发的可能性,尽管指南中并未重视此

类患者的后续治疗,但有限的证据提示,对治疗前 SCC-Ag 水平较高者给予辅助治疗可能有益。

3 结语与展望

针对该抗原靶向治疗方面的研究也是一个新的思路。Hsu 等^[32]首次报道了 SCC-Ag2 启动子驱动的溶瘤腺病毒能够特异性抑制转移性宫颈鳞癌的生长,尤其是对 SCC-Ag2 高表达的宫颈鳞癌效果更佳。在对有腹膜转移的宫颈鳞癌小鼠动物模型的研究中发现,SCC-Ag2 启动子驱动的溶瘤腺病毒,能特异地抑制肿瘤细胞的生长从而延长生存时间。Hamada 等^[33]首次对 SCC-Ag1 近端启动子区域进行的分析发现,SCC-Ag1 启动子转录活性在鳞癌细胞中表达上调,并确定 SCC-Ag1 基因的175 bp 的片段启动子活性最高,而由 SCC-Ag1 增强子——启动子复合物驱动的溶瘤腺病毒在体外和体内均可特异地裂解鳞癌细胞,且由于在鳞癌细胞中 SCC-Ag1 启动子较 SCC-Ag2 启动子更为活跃,推测针对 SCC-Ag1 启动子表达的治疗可能会成为宫颈鳞癌的潜在治疗方法。

综上所述,SCC-Ag 在宫颈鳞癌的早期诊断、肿瘤监测、疗效评价及预后评估方面均有重要的参考价值,为临床进一步治疗提供了重要依据。尽管目前其灵敏度及特异度尚不十分满意,但可通过联合检测等手段得到一定改善。因其价格低廉、检测快速方便,又可动态观察其数值的波动,因此仍不失为现阶段宫颈鳞癌的优秀检测指标。同时,该抗原的基因靶向方面的研究以及如何更好地与其他辅助诊断方法相结合的研究等都将可能成为未来针对该抗原的研究热点。另外,HPV 持续性感染是宫颈癌发生的最重要因素,HPV 的早期基因区编码早期调控蛋白中的 E6 蛋白与宫颈癌的发生发展密切相关^[34],因此 SCC-Ag 与 HPV 感染关系的研究也将可能成为未来针对该抗原的研究热点。

【参考文献】

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. Can J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer [OL]. National Comprehensive Cancer Network, 2016.
- [3] Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma [J]. Cancer, 1977, 40(4): 1621-1628.
- [4] 王兰兰, 许化溪. 临床免疫学检验 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 329-330.
- [5] Jeong BK, Choi DH, Huh SJ, et al. The role of squamous cell carcinoma antigen as a prognostic and predictive factor in carcinoma

- of uterine cervix[J]. *Radiat Oncol J*, 2011, 29(3):191-198.
- [6] Farzaneh F, Shahghasempour S, Noshine B, *et al*. Application of tumor markers SCC-Ag, CEA and TPA in patients with cervical precancerous lesions[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(9):3911-3914.
- [7] Chechlinska M, Kowalewska M, Brzoska-Wojtowicz E. Squamous cell carcinoma antigen 1 and 2 expression in cultured normal peripheral blood mononuclear cells and in vulvar squamous cell carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2010, 31(6):559-567.
- [8] Chechlinska M, Kowalewska M, Nowak R. Systemic inflammation as a confounding factor in cancer biomarker discovery and validation [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(1):2-3.
- [9] Wang Y, Cui T, Du L, *et al*. The Correlation Between the Serum Squamous Carcinoma Antigen and the Prognosis of Recurrent Cervical Squamous Carcinoma[J]. *J Clin Lab Anal*, 2017, 31(1). doi:10.1002/jcla.22020.
- [10] 欧洋华, 贾西彪, 陈 岑, 等. 血清鳞状细胞癌抗原检测对宫颈鳞癌的诊断价值[J]. *实用妇产科杂志*, 2013, 29(5):345-347.
- [11] Jao MS, Chang TC, Chang HP, *et al*. Long-term follow-up of cervical cancer patients with unexplained squamous cell carcinoma antigen elevation after post-therapy surveillance using positron emission tomography[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2010, 36(5):1003-1008.
- [12] 廖勇梅, 熊 霞. 鳞状细胞癌抗原在皮肤良性病变患者血清中的表达[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(6):622-624.
- [13] 郭勇峰, 郑曙民, 李新燕. 子宫颈癌患者可溶性尿激酶受体、鳞状细胞癌抗原、人乳头瘤病毒 16、18 联合检测的意义[J]. *肿瘤研究与临床*, 2014, 26(12):837-839.
- [14] Ikeda S, Yoshimura K, Onda T, *et al*. Combination of squamous cell carcinoma-antigen, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9 predicts positive pelvic lymph nodes and parametrial involvement in early stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2012, 38(10):1260-1265.
- [15] 于秀艳, 张晓伟, 吴雪峰, 等. 高危型 HPV-DNA 和 SCCA 在宫颈癌中的测定及临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29:5525-5526.
- [16] Li X, Zhou J, Huang K, *et al*. The predictive value of serum squamous cell carcinoma antigen in patients with cervical cancer who receive neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery: a single institute study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):1-12.
- [17] Hu YY, Fan W, Zhang X, *et al*. Complementary roles of squamous cell carcinoma antigen and ¹⁸F-FDG PET/CT in suspected recurrence of cervical squamous cell cancer[J]. *J Cancer*, 2015, 6(3):287-291.
- [18] 栾晓梅, 张 瑶, 王诗卓, 等. 检测血清鳞状细胞癌抗原对宫颈鳞状细胞癌诊治及预后的临床意义[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(19):1330-1333.
- [19] Kim DY, Shim SH, Kim SO, *et al*. Preoperative nomogram for the identification of lymph node metastasis in early cervical cancer [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(1):34-41.
- [20] Nakamura K, Okumura Y, Kodama J, *et al*. The predictive value of measurement of SUVmax and SCC-antigen in patients with pre-treatment of primary squamous cell carcinoma of cervix [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(1):81-86.
- [21] 王 攀, 晋其云, 王东红, 等. 血清鳞状细胞癌抗原和组织蛋白酶-D 检测在宫颈鳞癌诊治中的应用价值[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(11):2680-2682.
- [22] Salvatici M, Achilarr MT, Sandri MT, *et al*. Squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) during follow up of cervical cancer patients; Role in early diagnosis of recurrence [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(1):115-119.
- [23] 王 静, 田小飞, 袁 渊, 等. 鳞状上皮细胞癌抗原在局部晚期宫颈鳞癌中的临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(3):636-638.
- [24] Lekskul N, Charakorn C, Lertkhachonsuk AA, *et al*. The level of squamous cell carcinoma antigen and lymph node metastasis in locally advanced cervical cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(11):4719-4722.
- [25] 王承缙, 张月香, 李秋丽. 血清鳞状上皮细胞癌抗原对子宫颈癌及 CINⅢ的诊断价值[J]. *国际妇产科学杂志*, 2013, 40(3):280.
- [26] 李 群, 刘淑玉, 刘红丽, 等. 血清鳞状细胞癌抗原水平变化在诊断子宫颈鳞癌复发中的临床意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(2):131-136.
- [27] Shimura K, Mabuchi S, Yokoi T, *et al*. Utility of serum squamous cell carcinoma antigen levels at the time of recurrent cervical cancer diagnosis in determining the optimal treatment choice[J]. *J Gynecol Oncol*, 2013, 24(4):321-329.
- [28] Oh J, Lee HJ, Lee TS, *et al*. Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with locally advanced cervical cancer treated with radiation or chemoradiation [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2016, 59(4):269-278.
- [29] 王红霞, 丁晓萍, 侯庆香, 等. SCC-Ag 在宫颈癌新辅助化疗前后的改变及临床意义[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2015, 16(3):229-232.
- [30] 程金龙, 徐 冶, 谢宏宇, 等. 宫颈癌新辅助化疗前后 SCC-Ag 水平与化疗敏感性的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(23):3790-3793.
- [31] Ryu HK, Baek JS, Kang WD, *et al*. The prognostic value of squamous cell carcinoma antigen for predicting tumor recurrence in cervical squamous cell carcinoma patients [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2015, 58(5):368-76.
- [32] Hsu KF, Wu CL, Huang SC, *et al*. Conditionally replicating E1B-deleted adenovirus driven by the squamous cell carcinoma antigen 2 promoter for uterine cervical cancer therapy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2008, 15(8):526-534.
- [33] Hamada K, Zhang T, Desaki J, *et al*. Carrier cell-mediated cell lysis of squamous cell carcinoma cells by squamous cell carcinoma antigen 1 promoter-driven oncolytic adenovirus [J]. *J Gene Med*, 2010, 12(6):545-554.
- [34] 潘登华, 何融泉, 韦康来, 等. 人乳头状病毒 E6 蛋白与宫颈癌关系的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(11):1229-1232.

(收稿日期:2016-12-28; 修回日期:2017-02-19)

(本文编辑:刘玉巧)