

血清微小 RNA-375 和微小 RNA-760 联合肝脏增强 CT 技术对肝细胞癌的诊断效能

刘梦雯, 柳群力, 杨洁

(河南大学第一附属医院 医学影像科, 河南 开封, 475002)

摘要: **目的** 探讨血清微小 RNA-375 (miR-375)、微小 RNA-760 (miR-760) 联合肝脏增强 CT 技术对肝细胞癌 (HCC) 的诊断效能。**方法** 选取 144 例 HCC 患者纳入癌症组, 另选取同期 144 例非肿瘤肝病患者纳入良性组, 检测 2 组患者血清 miR-375、miR-760 表达水平。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 分析血清 miR-375、miR-760 表达水平联合肝脏增强 CT 对 HCC 的诊断价值。采用 Kappa 检验分析血清 miR-375、miR-760 表达水平和肝脏增强 CT 单独及联合诊断 HCC 与“金标准”病理结果的一致性。**结果** 癌症组患者血清 miR-375、miR-760 表达水平均低于良性组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。HCC 患者血清 miR-375、miR-760 表达水平均与肿瘤数目、肿瘤直径、TNM 分期、远处器官转移、分化程度、门静脉癌栓、乙型肝炎表面抗原相关 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 miR-375、miR-760 和肝脏增强 CT 联合诊断 HCC 的曲线下面积 (AUC) 显著大于三者单独诊断的 AUC ($P < 0.05$), 与病理结果的一致性极高 (Kappa = 0.826)。**结论** HCC 患者血清 miR-375、miR-760 表达水平低于非肿瘤肝病患者, 血清 miR-375、miR-760 水平和肝脏增强 CT 技术三者联用可显著提升对 HCC 的诊断效能。

关键词: 肝细胞癌; 微小 RNA-375; 微小 RNA-760; 肝脏增强 CT; 诊断效能

中图分类号: R 735.7; R 445; R 446 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)23-047-05 DOI: 10.7619/jcmp.20233549

Diagnostic efficacy of serum microRNA-375 and microRNA-760 combined with liver enhancement computed tomography in hepatocellular carcinoma

LIU Mengwen, LIU Qunli, YANG Jie

(Department of Medical Imaging, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng, Henan, 475002)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic efficacy of serum microRNA-375 (miR-375) and microRNA-760 (miR-760) combined liver enhancement computed tomography (CT) in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 144 patients with HCC were included in cancer group, and another 144 patients with benign liver tumors in the same period were included in benign group. The expression levels of serum miR-375 and miR-760 were measured in both groups. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to analyze the diagnostic value of serum miR-375 and miR-760 expression levels combined with liver enhancement CT in HCC. The Kappa test was used to analyze the consistency of lonely detection of serum miR-375, miR-760 levels and liver enhancement CT, and their combined diagnosis for HCC with the gold standard pathological results. **Results** The expression levels of serum miR-375 and miR-760 in the cancer group were significantly lower than those in the benign group ($P < 0.05$). The expression levels of serum miR-375 and miR-760 in patients with HCC were correlated with the number of tumor, tumor diameter, TNM stage, distant organ metastasis, degree of differentiation, portal vein tumor thrombus, and hepatitis B surface antigen ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of combined diagnosis of HCC using serum miR-375, miR-760, and liver enhancement CT was significantly greater than the AUC of individual diagnosis of the three methods ($P < 0.05$), and there was a high consistency with pathological results (Kappa = 0.826). **Conclusion** The expression levels of serum miR-375 and miR-760

in patients with HCC are lower than those in patients with benign liver tumors. The combined use of serum miR-375 and miR-760 levels and liver enhancement CT technology can significantly improve the diagnostic efficacy of HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma; microRNA-375; microRNA-760; liver enhancement computed tomography; diagnostic efficacy

肝细胞癌(HCC)是临床常见的原发性肝癌类型,发病率与致死率均极高^[1]。HCC具有症状隐蔽、发病急、进展快、侵袭性强、复发率高等特点,一旦错过最佳治疗时机,不良预后风险会大大增加^[2],故尽早准确诊断HCC非常重要。目前,穿刺活检是临床诊断HCC的“金标准”,但其为有创操作,患者耐受性差,且可能导致感染、转移等后果,临床应用受限^[3]。近年来,增强CT等影像学技术被广泛用于HCC诊断,但灵敏度与准确度偏低,诊断效能并不理想^[4]。微小RNA-375(miR-375)是一种可通过介导肿瘤细胞上皮-间质转化(EMT)过程和影响Wnt信号通路、核因子- κ B(NF- κ B)通路等调控癌症进展的非编码RNA^[5]。miR-375在前列腺癌患者血浆中异常表达,可作为诊断前列腺癌的潜在生物标志物^[6]。微小RNA-760(miR-760)在多种癌症患者血清中均异常表达,可作为多种癌症的预后标志物^[7]。miR-760还可介导Akt通路,参与乳腺癌进展过程^[8]。相关研究^[9]将影像学指标与血清指标联合用于HCC的诊断,获得了较理想的效果。本研究探讨血清miR-375、miR-760表达水平联合肝脏增强CT对HCC的诊断效能,以期为早期诊治HCC提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月—2023年1月河南大学第一附属医院收治的144例HCC患者纳入癌症组。纳入标准:①满足《2010年美国肝病年会(AASLD)肝细胞癌诊疗指南》^[10]中HCC诊断标准,且经穿刺活检或术后病理诊断确诊者;②原发性HCC,年龄18~75岁者;③入院前未接受放疗等相关治疗者;④接受肝脏增强CT检查和血清miR-375、miR-760水平检测者;⑤临床资料完整者。排除标准:①合并其他部位或其他类型恶性肿瘤者;②有癌症疾病史、治疗史者;③合并心、肺等其他脏器严重功能障碍者;④孕期、哺乳期女性;⑤合并免疫系统、血液系

统、消化系统等疾病者;⑥对增强CT对比剂过敏者。另选取医院同期收治的144例非肿瘤肝病者纳入良性组,其中肝血管瘤或肝上皮样血管瘤平滑肌脂肪瘤45例、脂肪肝或肝囊肿59例、局灶性结节增生13例、慢性乙型肝炎16例、肝硬化11例,以上疾病均经病史询问、腹部超声、CT或MRI检查、病理检查确诊。癌症组男83例,女61例;年龄32~75岁,平均(51.43±11.18)岁。良性组男99例,女45例;年龄30~74岁,平均(52.50±9.58)岁。2组患者的性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经河南大学第一附属医院医学伦理委员会审批,且受试对象或家属对本研究知情同意。

1.2 肝脏增强CT检查

使用32排螺旋CT扫描仪(西门子)对所有患者进行肝脏增强CT检查,设置管电流、管电压、层厚度参数分别为150 mAs、120 kV、10 mm。以4 mL/s速度注射80~100 mL碘海醇,于注射完成后第25、60、180秒分别进行扫描,依次得到动脉期、静脉期、延迟期的增强CT图像。2位影像科医师采用双盲法判定诊断结果,诊断均依据《肝细胞癌临床CT诊断》^[11]中的HCC螺旋CT诊断标准进行。

1.3 血清miR-375、miR-760表达水平测定

采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测2组患者血清miR-375、miR-760表达水平。①采集2组患者治疗前空腹静脉血5 mL,于4℃环境中静置30 min,以4 000 r/min离心20 min(离心半径为10 cm)分离上层血清,保存于-80℃冰箱待测;②使用Trizol试剂盒(上海海方生物技术有限公司)提取总RNA;③使用反转录试剂盒(北京伊塔生物科技有限公司)获取互补DNA(cDNA);④使用qRT-PCR扩增仪(美国BIO-RAD公司)和SYBR Green实时定量PCR试剂盒(美国Genecopoeia公司)进行miR-375、miR-760的扩增和测定。以U6为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算血清miR-375、miR-760相对表达量,引物序列见表1。

表1 引物序列

基因	上游引物	下游引物
miR-375	5'-AGCCGTTTGTTCGTCGCCT-3'	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'
miR-760	5'-AATCTGGTGGCTGTGCACAC-3'	5'-CCTTGGGCTGAATGGAGT-3'
U6	5'-CATCCGATAA AATTGGAACCA-3'	5'-TTTGTGCGTGTCACTCTGCC-3'

miR-375: 微小RNA-375; miR-760: 微小RNA-760。

1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0统计学软件处理数据。计量资料均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以 [$n(\%)$] 描述,比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清 miR-375、miR-760 表达水平和肝脏增强 CT 单独及联合诊断 HCC 的效能。采用 Kappa 检验分析血清 miR-375、miR-760 表达水平和肝脏增强 CT 单独及联合诊断 HCC 与“金标准”病理结果的一致性,其中 Kappa > 0.8 表示一致性极高, Kappa > 0.4 ~ 0.8 表示一致性较高, Kappa ≤ 0.4 表示一致性较差。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝脏增强 CT 诊断 HCC 与病理诊断结果的一致性

肝脏增强 CT 诊断 HCC 的灵敏度为 70.14%

(101/144), 特异度为 92.36% (133/144), 准确度为 81.25% [(101 + 133)/288], 误诊率为 7.64% (11/144), 与病理诊断结果的一致性较高 (Kappa = 0.625), 见表 2。

表2 肝脏增强 CT 诊断 HCC 与病理诊断结果的一致性分析

肝脏增强 CT	病理诊断结果		Kappa	P
	肝细胞癌	良性肝肿瘤		
肝细胞癌	101	11	0.625	< 0.001
良性肝肿瘤	43	133		
合计	144	144		

2.2 癌症组和良性组血清 miR-375、miR-760 表达水平比较

癌症组患者血清 miR-375、miR-760 水平依次为 (0.83 ± 0.18)、(0.79 ± 0.15), 低于良性组的 (1.03 ± 0.09)、(0.99 ± 0.11), 差异有统计学意义 ($t = 11.926, 12.902, P < 0.05$)。

2.3 血清 miR-375 和 miR-760 表达水平与 HCC 病理特征的相关性分析

HCC 患者血清 miR-375、miR-760 表达水平均与肿瘤数目、肿瘤直径、TNM 分期、远处器官转移、分化程度、门静脉癌栓、乙型肝炎表面抗原相关 ($P < 0.05$), 见表 3。

表3 miR-375、miR-760 表达水平与 HCC 患者病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

病理特征	分类	n	miR-375			miR-760		
			表达水平	t	P	表达水平	t	P
性别	男	83	0.85 ± 0.19	1.631	0.105	0.80 ± 0.17	0.786	0.433
	女	61	0.80 ± 0.17			0.78 ± 0.12		
年龄	< 50 岁	76	0.85 ± 0.20	1.315	0.191	0.81 ± 0.16	1.542	0.125
	≥ 50 岁	68	0.81 ± 0.16			0.77 ± 0.15		
肿瘤数目	单发	82	0.86 ± 0.19	2.289	0.024	0.82 ± 0.14	2.793	0.006
	多发	62	0.79 ± 0.17			0.75 ± 0.16		
肿瘤直径	< 5 cm	95	0.87 ± 0.17	3.776	< 0.001	0.83 ± 0.17	4.404	< 0.001
	≥ 5 cm	49	0.75 ± 0.20			0.71 ± 0.12		
TNM 分期	I ~ II 期	89	0.89 ± 0.20	5.109	< 0.001	0.85 ± 0.16	6.248	< 0.001
	III 期	55	0.73 ± 0.15			0.69 ± 0.13		
远处器官转移	有	118	0.81 ± 0.16	2.834	0.005	0.77 ± 0.14	3.077	0.003
	无	26	0.92 ± 0.25			0.87 ± 0.19		
分化程度	中/高分化	98	0.85 ± 0.18	2.214	0.028	0.81 ± 0.16	2.591	0.011
	低分化	46	0.78 ± 0.17			0.74 ± 0.13		
门静脉癌栓	有	31	0.74 ± 0.13	3.031	0.003	0.71 ± 0.12	3.236	0.002
	无	113	0.85 ± 0.19			0.81 ± 0.16		
乙型肝炎表面抗原	阳性	111	0.81 ± 0.19	2.522	0.013	0.77 ± 0.13	2.991	0.003
	阴性	33	0.90 ± 0.14			0.86 ± 0.21		

2.4 血清 miR-375、miR-760 和肝脏增强 CT 单独及联合诊断 HCC 的效能

ROC 曲线显示,血清 miR-375、miR-760 单独诊断 HCC 的截断值分别为 0.90、0.88, 灵敏度分

别为 72.22% (104/144)、73.61% (106/144), 特异度分别为 89.58% (129/144)、87.50% (126/144), 曲线下面积(AUC)分别为 0.839(95% CI: 0.791 ~ 0.879)、0.845(95% CI: 0.798 ~ 0.885),

与病理结果一致性较高 ($Kappa = 0.618, 0.611$)。血清 miR-375、miR-760 和肝脏增强 CT 联合诊断 HCC 的灵敏度、特异度、AUC 分别为 96.53% (139/144)、86.11% (124/144)、0.913 (95% CI: 0.875 ~ 0.943)，与病理结果一致性极高 ($Kappa = 0.826$)。3 项指标联合诊断的 AUC 显著大于 miR-375、miR-760、肝脏增强 CT 单独诊断的 AUC ($Z = 2.448, 2.303, 4.789, P < 0.05$)，见图 1。

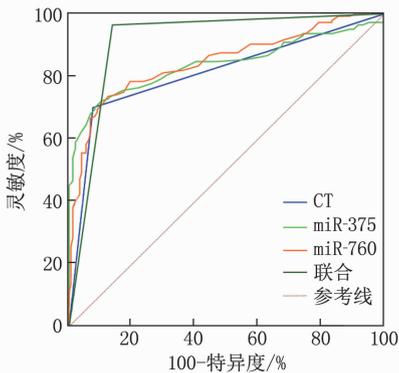


图 1 血清 miR-375、miR-760 和肝脏增强 CT 单独或联合诊断 HCC 的 ROC 曲线

3 讨论

HCC 是全球范围内第 5 大常见癌症，致死率高^[12]，即使接受活体肝移植手术，HCC 患者的 1、3、5 年生存率也仅有 85%、75%、70%^[13]。尽早诊治是改善 HCC 患者预后和提升生存率的关键，但 HCC 早期无特异性临床症状，难以及时诊断，故探索高效而准确的诊断方法尤为重要^[14]。目前，肝脏增强 CT 是肝癌的主要检查方法之一，主要通过注射对比剂获取更丰富的影像信息，可一定程度提升诊断准确性，但由于注射剂量无统一标准，增强效果因人而异，诊断效能不够理想^[15]，故探索更高效的 HCC 诊断方法十分必要。

微小 RNA (miRNA) 是一类长度 20 ~ 22 nt 的保守型非编码 RNA，常通过与基因 3' 末端非翻译区 (3' UTR) 结合抑制信使 RNA (mRNA) 转录，促使 mRNA 降解，在肿瘤生长、转移等生物进程中发挥着关键作用^[16]。miR-375 是 miRNA 家族重要成员之一，常发挥抑癌功效，其表达与肝癌、肺癌等癌症的进展紧密相关，参与癌症的机制主要是靶向结合目标基因，降解 mRNA，阻滞蛋白合成，抑制癌细胞增殖、侵袭、转移，促进癌细胞凋亡^[17]。miR-375 可通过靶向溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 诱发 SLC7A11 依赖性铁死亡，发挥

削弱胃癌细胞干性的功效，在胃癌中发挥抑癌作用^[18]。miR-375 表达水平会随着肝癌的进展呈现明显下降趋势，其可通过靶向调控缺氧诱导因子-1 α 减弱 HCC 细胞的浸润能力，而 miR-375 抑制剂可引发肝癌在缺氧条件下的浸润与转移，减少肝癌细胞凋亡，促进肝癌进展^[19]。XU R 等^[20]发现，HCC 患者癌组织中，高迁移率蛋白 A2 (HMGA2) 表达上升，miR-375 表达下降，且 miR-375 可通过靶向结合 HMGA2 抑制 HCC 细胞的增殖与糖酵解，诱发癌细胞凋亡，发挥抑癌功效。miR-760 位于 1 号染色体 1p22.1 位点，在结直肠癌、胃癌、肺癌等多种癌症中表达下调，发挥抑癌作用^[21]。WANG Q H 等^[22]报道，在 HCC 患者中，甲基化会导致 miR-760 表达下调，且 miR-760 可直接靶向结合 HMGA2 的 3' UTR 位点抑制癌细胞增殖、转移和侵袭。研究^[23]显示，miR-760 在 HCC 中发挥抑癌功效，其在 HCC 细胞系中高表达可缓解伏隔核相关蛋白 1 (NACC-1) 介导的癌细胞转移与侵袭，可作为 HCC 患者的预后标志物。miR-760 在结直肠癌患者癌组织中表达下调，下调长链非编码 RNA LINC00659 则可上调 miR-760 的表达，削弱癌细胞活力，减少癌细胞集落形成与迁移，抑制结直肠癌发展^[24]。本研究发现，HCC 患者血清 miR-375、miR-760 表达水平均下调，证实 miR-375、miR-760 在 HCC 中发挥抑癌作用，其可能是通过靶向调控下游基因表达，削弱下游产物的促癌作用，阻断相关信号通路，进而抑制癌症的发生与发展。

本研究发现，HCC 患者血清 miR-375、miR-760 表达水平均与肿瘤数目、直径、TNM 分期、远处器官转移、分化程度、门静脉癌栓、乙型肝炎表面抗原相关，证实 miR-375、miR-760 参与 HCC 进展。临床医师可通过分析 HCC 患者血清 miR-375、miR-760 水平，更准确地判断 HCC 的临床病理特征，为 HCC 的准确诊断和 HCC 的特异性治疗提供依据，这对提升临床疗效和改善患者预后具有重大意义。本研究 ROC 曲线分析结果显示，血清 miR-375、miR-760 表达水平和肝脏增强 CT 三者联合诊断 HCC 的灵敏度、AUC 分别达到 96.53%、0.913，与病理结果一致性极高 ($Kappa = 0.826$)，显著提升了诊断效能。分析可能原因，miR-375、miR-760 表达与 HCC 发展密切相关，对 HCC 的诊断准确度更高，将两者与增强 CT 检查联用，可从基因学与影像学层面进行诊断，规避了单一指标

诊断的偶然性、异质性等,提升了诊断效能。但本研究选取样本量偏少,且未深入探讨 2 种 miRNA 参与 HCC 的具体机制,还需进一步深入研究加以验证。

综上所述,miR-375、miR-760 在 HCC 患者血清中的表达均下调,且与患者的临床病理特征相关,两者与肝脏增强 CT 技术联用可显著提升对 HCC 的诊断效能。

参考文献

[1] VOGEL A, MEYER T, SAPISOCHIN G, *et al.* Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2022, 400 (10360): 1345 - 1362.

[2] 王丽菲, 罗龙龙, 郑英, 等. 巨噬细胞移动抑制因子在肝细胞癌中的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27 (14): 126 - 130.

[3] 彭敏. 动态增强 CT 诊断肝细胞癌的影像表现及应用价值[J]. *现代诊断与治疗*, 2021, 32(20): 3311 - 3312.

[4] 刘向东, 闫松果, 孙世松. 动态增强 CT 扫描与 MRI 对肝细胞癌的诊断价值及影像学特征分析[J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(1): 89 - 91.

[5] WEI J H, LU Y R, WANG R Q, *et al.* MicroRNA-375: potential cancer suppressor and therapeutic drug [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(9): BSR20211494.

[6] JOKOVIC S M, DOBRIJEVIC Z, KOTARAC N, *et al.* MiR-375 and miR-21 as potential biomarkers of prostate cancer: comparison of matching samples of plasma and exosomes[J]. *Genes*, 2022, 13(12): 2320.

[7] MANVATI M K S, KHAN J, VERMA N, *et al.* Association of miR-760 with cancer: an overview[J]. *Gene*, 2020, 747: 144648.

[8] HUANG X J, LAI S Q, QU F L, *et al.* CCL18 promotes breast cancer progression by exosomal miR-760 activation of ARF6/Src/PI3K/Akt pathway [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 25: 1 - 15.

[9] 黄伟康, 文戈, 吴水天, 等. CT 扫描联合血清 AFP-L3、CEA 在诊断肝细胞癌中的应用价值分析[J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(5): 810 - 813.

[10] 王莉琳, 张永宏, 陈新月. 2010 年美国肝病年会 (AASLD) 肝细胞癌诊疗指南[J]. *北京医学*, 2011, 33 (3): 236 - 251.

[11] 郑可国, 许达生, 李子平. 肝细胞癌临床 CT 诊断[M]. 广州: 广东世界图书出版公司, 2003: 22 - 67.

[12] CALDERARO J, SERAPHIN T P, LUEDDE T, *et al.* Artificial intelligence for the prevention and clinical management of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2022, 76 (6): 1348 - 1361.

[13] SUGAWARA Y, HIBI T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Biosci Trends*, 2021, 15(3): 138 - 141.

[14] LLOVET J M, BAERE T D, KULIK L, *et al.* Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(5): 293 - 313.

[15] 吴建峰, 李林静, 方春, 等. 个体化碘对比剂注射速率方案在肝脏增强 CT 中提高增强质量一致性的价值[J]. *中国医师杂志*, 2022, 24(3): 456 - 458.

[16] LIU C F, LI J, WANG W, *et al.* MiR-206 inhibits liver cancer stem cell expansion by regulating EGFR expression[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(10): 1077 - 1088.

[17] LIU Y, WANG Q Y, WEN J, *et al.* MiR-375: a novel multi-functional regulator[J]. *Life Sci*, 2021, 275: 119323.

[18] NI H W, QIN H, SUN C, *et al.* MiR-375 reduces the stemness of gastric cancer cells through triggering ferroptosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 325.

[19] WANG C, LUO J, CHEN Z H, *et al.* MiR-375 impairs the invasive capabilities of hepatoma cells by targeting HIF1 α under hypoxia[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(2): 493 - 502.

[20] XU R, YIN S W, ZHENG M, *et al.* Circular RNA circZFR promotes hepatocellular carcinoma progression by regulating miR-375/HMGA2 axis [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66 (12): 4361 - 4373.

[21] WU X D, CHEN H, LIU N, *et al.* Curcumin suppresses lung cancer progression via circRUNX1 mediated miR-760/RAB3D axis[J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(5): 506 - 516.

[22] WANG Q H, WANG G, XU X D, *et al.* MiR-760 mediated the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells by regulating HMGA2 [J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 222: 153420.

[23] YIN L N, SUN T T, LIU R B. NACC-1 regulates hepatocellular carcinoma cell malignancy and is targeted by miR-760[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2020, 52(3): 302 - 309.

[24] LI J F, QIN Y Y, WANG W J, *et al.* Peiminine inhibits the progression of colorectal cancer through up-regulating miR-760 via declining the expression of long noncoding RNA LINC00659[J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32 (2): 148 - 156.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋; 校对: 索晓灿)

(上接第 46 面)

[18] LECHNER M, LIU J, MASTERSON L, *et al.* HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19 (5): 306 - 327.

[19] LI Y B, JIANG B F, HUANG M D, *et al.* Retrospective study of the clinicopathological characteristics and prognosis of elderly patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(6): 3000605211016662.

[20] CHERAGHLOU S, YU P K, OTREMBIA M D, *et al.* Treatment

deintensification in human papillomavirus-positive oropharynx cancer: outcomes from the National Cancer Data Base[J]. *Cancer*, 2018, 124(4): 717 - 726.

[21] 李卫芹, 杨雷, 王胜锋, 等. 生存数据的多状态竞争风险模型分析方法探索[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55 (12): 1524 - 1529.

[22] 朱志高, 梁凯. 口咽状细胞癌患者预后影响因素分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(11): 44 - 46, 49.

(本文编辑: 周娟 钱锋; 校对: 陆文娟)