

# 尼美舒利联合奥沙利铂对食管癌大鼠移植瘤生长及免疫功能的影响

李萌<sup>1\*</sup>, 何勇<sup>2</sup>, 肖飞<sup>1</sup>, 田远耀<sup>1</sup>(1.安徽医科大学附属巢湖医院药剂科, 安徽巢湖 238000; 2.池州市人民医院药剂科, 安徽池州 247000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)16-2208-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.16.13

**摘要** 目的:研究尼美舒利联合奥沙利铂对食管癌大鼠移植瘤生长及免疫功能的影响。方法:将大鼠随机分为模型组(ig 羧甲基纤维素钠溶液+尾 iv 5%的葡萄糖注射液)、尼美舒利组(ig 20 mg/kg)、奥沙利铂组(尾 iv 13.6 mg/kg)及联用组,每组 10 只,ih 食管癌 Eca109 细胞建立移植瘤模型。建模成功后各组大鼠按相应方式给予相应药物,ig 每天 1 次,尾 iv 每 4 d 1 次。8 周后处死大鼠,测量各组大鼠瘤体积和瘤质量,计算抑瘤率,检测血清中肿瘤标志物(CEA、CYFRA21-1、SCCAg)含量、外周血中免疫细胞(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞)百分比。结果:与模型组比较,其余 3 组大鼠瘤体积和瘤质量减小( $P < 0.05$ );肿瘤标志物含量减少( $P < 0.05$ );尼美舒利组大鼠 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞百分比增高,CD8<sup>+</sup> T 细胞百分比降低( $P < 0.05$ );奥沙利铂组和联用组大鼠 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞百分比降低,CD8<sup>+</sup> T 细胞数量百分比增高( $P < 0.05$ )。与尼美舒利组和奥沙利铂组比较,联用组大鼠抑瘤率增加( $P < 0.05$ ),肿瘤标志物含量减少( $P < 0.05$ ),免疫细胞百分比比较尼美舒利组降低、较奥沙利铂组增高( $P < 0.05$ )。结论:尼美舒利能增强奥沙利铂对食管癌的抑瘤作用,降低奥沙利铂对大鼠免疫功能的抑制程度。

**关键词** 食管癌;尼美舒利;奥沙利铂;免疫功能;大鼠

## Effects of Nimesulide Combined with Oxaliplatin on Transplanted Tumor Growth and Immune Function of Rats with Esophageal Cancer

LI Meng<sup>1</sup>, HE Yong<sup>2</sup>, XIAO Fei<sup>1</sup>, TIAN Yuanyao<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anhui Chaohu 238000, China; 2. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Chizhou City, Anhui Chizhou 247000, China)

- [5] 徐庆春,张永海,李湖,等.戈舍瑞林对减少经尿道前列腺切除术中出血的机制研究[J].现代泌尿外科杂志,2011,16(4):332-335.
- [6] 潘家骅,陈海戈,陈奇,等.术前短期醋酸戈舍瑞林注射结合等离子前列腺电切治疗高危BPH的临床研究[J].微创泌尿外科杂志,2012,1(1):92-94.
- [7] Sakai M, Elhilali M, Papadopoulos V. The GnRH antagonist degarelix directly inhibits benign prostate hyperplasia cell growth[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(12):925-931.
- [8] Sakai M, Martinez-Arguelles DB, Patterson NH, et al. In search of the molecular mechanisms mediating the inhibitory effect of the GnRH antagonist degarelix on human prostate cell growth[J]. *PLoS One*, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0120670.
- [9] 黄洪,徐庆春,张源锋,等.戈舍瑞林对前列腺组织微血管密度及血管内皮生长因子影响的基础研究[J].河北医学,2015,21(6):891-894.
- [10] 李伟,张华东,李自强,等. VEGF、HIF-1 $\alpha$ 在不同前列腺病变组织中的表达及临床意义[J].解放军医药杂志,2012,24(5):11-13.
- [11] Kervancioglu E, Kosan M, Erinanc H, et al. Predictive values of vascular endothelial growth factor and microvessel-density levels in initial biopsy for prostate cancer[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2015, 32(2):74-79.
- [12] Abo EI-Enen M, Tawifik A, EI-Abd AS, et al. Goserelin acetate before transurethral resection of moderately enlarged benign prostatic hyperplasia: prospective randomised-controlled clinical trial[J]. *Arab J Urol*, 2016, 14(1):59-65.
- [13] 吴宗林,袁亚,耿和,等.免疫性炎症与前列腺体积及雄激素受体表达的关系[J].现代泌尿外科杂志,2011,16(16):3059-3061.
- [14] 张枢,韩江彬,冷广意,等.戈舍瑞林缓释剂在大鼠体内的药代动力学及药效动力学[J].中国药理学与毒理学杂志,2014,28(3):398-402.

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0551-82324114。E-mail:ahlemon@163.com

(收稿日期:2016-08-07 修回日期:2017-05-20)

(编辑:邹丽娟)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the effects of nimesulide combined with oxaliplatin on transplanted tumor growth and immune function of rats with esophageal cancer. METHODS: Rats were randomly divided into model group (intragastrically given Sodium carboxymethyl cellulose solution+intravenously given 5% Glucose injection in tail), nimesulide group (intragastrically given 20 mg/kg), oxaliplatin group (intravenously given 13.6 mg/kg in tail) and combination group, 10 in each group. Esophageal cancer Eca109 cells were subcutaneously injected to develop transplanted tumor model. After modeling, rats in each group received relevant medicines by corresponding ways, once a day for ig, once every 4 d for iv in tail. Rats were sacrificed after 8 weeks, tumor volume and quality of rats were measured, tumor inhibition rate was calculated, and contents of tumor markers (CEA, CYFRA21-1, SCCAg), percentages of immune cells (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> T cells and NK cell) in peripheral blood were detected. RESULTS: Compared with model group, tumor volume and quality in other 3 groups were decreased ( $P<0.05$ ); contents of tumor markers were decreased ( $P<0.05$ ). Percentages of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> T cells and NK cell in nimesulide group were increased, percentages of CD8<sup>+</sup> T cell was decreased ( $P<0.05$ ). Percentages of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> T cells and NK cell in oxaliplatin group and combination group were decreased, percentages of CD8<sup>+</sup> T cell was increased ( $P<0.05$ ). Compared with nimesulide group and oxaliplatin group, tumor inhibition rate in combination group was increased ( $P<0.05$ ); contents of tumor markers were decreased ( $P<0.05$ ); percentages of immune cells were lower than nimesulide group and higher than oxaliplatin group ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Nimesulide can enhance the oxaliplatin's antitumor effect on esophageal cancer, and decrease its inhibition degree on immune functions.

**KEYWORDS** Esophageal cancer; Nimesulide; Oxaliplatin; Immune function; Rats

食管癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一,多数患者确诊时已经发展至中晚期,需要通过静脉化疗来延缓病情发展、延长患者生存时间<sup>[1]</sup>。奥沙利铂是临床常用的食管癌化疗药物,对癌细胞具有杀伤效应,但是受到其胃肠道反应、神经毒性和骨髓移植等不良反应的影响,导致患者预后并不理想<sup>[2]</sup>。近年来关于消化道恶性肿瘤的研究证实,环氧合酶2(COX-2)与肿瘤的发生和发展密切相关,COX-2是催化花生四烯酸转化为前列腺素的限速酶,其表达量升高能促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭。尼美舒利是新型非甾体类抗炎药物,能够高选择性抑制COX-2的活性<sup>[3]</sup>。因此,本文设计研究了尼美舒利联合奥沙利铂对食管癌大鼠移植瘤生长及免疫功能的影响,以期为提高奥沙利铂的临床疗效提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

7600全自动生化分析仪(日本日立公司);CytoFLEX流式细胞分析仪(美国贝克曼库光特公司);Heraeus Pico 21 Centrifuge 离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

### 1.2 药品与试剂

尼美舒利片(广东惠德勒药业有限公司,批号:153924681,规格:每片0.1 g);奥沙利铂甘露醇注射液(辰欣药业股份有限公司,批号:152205678,规格:每100 mL含奥沙利铂50 mg、甘露醇5.1 g);DMEM培养基和胎牛血清(美国Promega公司);癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白片段19(CYFRA21-1)、鳞状上皮细胞癌相关抗原(SCCAg)试剂盒(瑞士Roche公司);CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T细胞及NK细胞荧光素标记单克隆抗体(英国Abcam公司)。

### 1.3 细胞与动物

食管癌Eca109细胞购买于中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。清洁级SD大鼠40只,♂,4~5周龄,体质量160~200 g,购于扬州大学动物实验中心,许可证号:SCXK(苏)2015-0143,在恒温(22~25℃)、恒湿(40%~60%)条件下饲养,本次研究报请医院动物伦理委员会批准。

## 2 方法

### 2.1 细胞培养及移植瘤模型建立

Eca109细胞复苏后采用含10%胎牛血清的DMEM培养基进行培养,扩增传代后收集对数生长期细胞并调节细胞密度至 $1\times 10^7$ 个/mL。取大鼠,于右侧前肢腋下ih 0.5 mL细胞悬液建立移植瘤模型,4 d后肿瘤体积约为100 mm<sup>3</sup>表示建模成功。

### 2.2 分组与给药

将建模成功的大鼠随机分为模型组、尼美舒利组、奥沙利铂组及联用组,每组10只。尼美舒利组大鼠ig尼美舒利20 mg/kg(用羧甲基纤维素钠溶液溶解);奥沙利铂组大鼠尾iv奥沙利铂13.6 mg/kg(用5%的葡萄糖注射液1 mL溶解);联用组大鼠同时ig尼美舒利20 mg/kg和尾iv奥沙利铂13.6 mg/kg;模型组大鼠同时ig等剂量羧甲基纤维素钠溶液和尾iv 5%的葡萄糖注射液1 mL。ig每天1次,尾iv每4 d 1次,连续给药8周。

### 2.3 肿瘤生长情况观察

给药8周后处死大鼠,测量肿瘤病灶的长径以及与其垂直的短径,计算瘤体积;同时称瘤质量,计算抑瘤率,抑瘤率(%)=(1-给药组瘤质量/模型组瘤质量) $\times$ 100%。

### 2.4 血清中肿瘤标志物含量测定

给药8周后处死大鼠,摘取眼球取血2 mL,1 000 $\times$ g离心15 min,收集血清置于-80℃冰箱中保存。采用酶

联免疫吸附法(ELISA),按相应试剂盒说明操作,检测各组大鼠血清中肿瘤标志物CEA、CYFRA21-1、SCCAg的含量。

## 2.5 外周血中CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞及NK细胞百分比检测

给药8周后处死大鼠,摘取眼球取血2 mL,分离外周血单个核细胞,用冰生理盐水清洗,4℃下300×g离心15 min,弃上清,向沉淀中分别加入5 μL CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>细胞及NK细胞荧光素标记单克隆抗体,吹打均匀,4℃孵育60 min。加入细胞洗液,混匀,300×g离心3 min,弃上清,用洗液洗3次;加入破膜液1 mL,振荡避光保存12 min;加入1 mL细胞洗液,300×g离心5 min;加入各组对应的抗体20 μL,避光孵育30 min;加入1 mL细胞洗液,300×g离心5 min,弃去上清。加细胞洗液定容至0.5 mL,将沉淀吹打均匀,然后用流式细胞仪测定被标记的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞及NK细胞的百分比。

## 2.6 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行*t*检验;计数资料以百分数表示,进行卡方检验。*P*<0.05表示差异具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 肿瘤生长情况

与模型组比较,其余3组大鼠瘤体积和瘤质量均减小(*P*<0.05)。与尼美舒利组比较,奥沙利铂组和联用组大鼠瘤体积和瘤质量均减小(*P*<0.05),抑瘤率均增加(*P*<0.05);其中联用组瘤体积、瘤质量减小程度和抑瘤率增加程度均较奥沙利铂组更明显(*P*<0.05)。各组大鼠肿瘤的生长情况见表1。

表1 各组大鼠肿瘤的生长情况( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 1 Tumor growth of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	瘤体积,mm <sup>3</sup>	瘤质量,g	抑瘤率,%
模型组	1 526.72±236.84	1.552±0.345	
尼美舒利组	1 321.35±221.35*	1.345±0.286*	13.34±2.25
奥沙利铂组	1 046.12±146.78**	0.985±0.245**	36.53±4.54 <sup>#</sup>
联用组	704.15±93.12*** <sup>Δ</sup>	0.687±0.124*** <sup>Δ</sup>	55.73±6.25 <sup>Δ</sup>

注:与模型组比较,\**P*<0.05;与尼美舒利组比较,<sup>#</sup>*P*<0.05;与奥沙利铂组比较,<sup>Δ</sup>*P*<0.05

Note: vs. model group, \**P*<0.05; vs. nimesulide group, <sup>#</sup>*P*<0.05; vs. oxaliplatin group, <sup>Δ</sup>*P*<0.05

### 3.2 血清中肿瘤标志物含量

与模型组比较,其余3组大鼠血清中CEA、CYFRA21-1、SCCAg含量均减少(*P*<0.05)。与尼美舒利组比较,奥沙利铂组和联用组大鼠血清中CEA、CYFRA21-1、SCCAg含量均减少(*P*<0.05),其中联用组减少程度较奥沙利铂组更明显(*P*<0.05)。各组大鼠血清中肿瘤标志物的含量见表2。

表2 各组大鼠血清中肿瘤标志物的含量( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 2 Contents of tumor markers in rat serum in each group ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	CEA, μg/mL	CYFRA21-1, ng/mL	SCCAg, μg/L
模型组	7.05±0.92	5.58±0.89	2.29±0.34
尼美舒利组	6.30±0.74*	3.95±0.65*	1.98±0.26*
奥沙利铂组	4.42±0.51**	3.59±0.57**	1.27±0.19**
联用组	2.71±0.33*** <sup>Δ</sup>	2.05±0.36*** <sup>Δ</sup>	0.52±0.08*** <sup>Δ</sup>

注:与模型组比较,\**P*<0.05;与尼美舒利组比较,<sup>#</sup>*P*<0.05;与奥沙利铂组比较,<sup>Δ</sup>*P*<0.05

Note: vs. model group, \**P*<0.05; vs. nimesulide group, <sup>#</sup>*P*<0.05; vs. oxaliplatin group, <sup>Δ</sup>*P*<0.05

### 3.3 外周血中免疫细胞百分比

与模型组比较,尼美舒利组大鼠外周血中CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T细胞和NK细胞百分比增高,CD8<sup>+</sup>T细胞百分比降低(*P*<0.05);奥沙利铂组和联用组大鼠外周血中CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T细胞和NK细胞百分比降低,CD8<sup>+</sup>T细胞百分比增高(*P*<0.05)。与尼美舒利组比较,奥沙利铂组和联用组大鼠外周血中CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T细胞和NK细胞百分比降低,CD8<sup>+</sup>T细胞百分比增高(*P*<0.05),其中联用组大鼠外周血中免疫细胞百分比介于尼美舒利组和奥沙利铂组中间(*P*<0.05)。各组大鼠外周血中免疫细胞的百分比见表3。

表3 各组大鼠外周血中免疫细胞的百分比( $\bar{x} \pm s, n=10, \%$ )

Tab 3 Percentages of immune cells in rat peripheral blood in each group ( $\bar{x} \pm s, n=10, \%$ )

组别	CD3 <sup>+</sup> T细胞	CD4 <sup>+</sup> T细胞	CD8 <sup>+</sup> T细胞	NK细胞
模型组	45.28±5.94	25.15±3.14	30.35±4.52	12.54±1.25
尼美舒利组	52.42±6.24*	27.12±3.42*	27.28±3.22*	15.32±1.36*
奥沙利铂组	30.42±4.25**	16.15±1.42**	38.10±4.12**	7.72±1.05**
联用组	40.56±7.12*** <sup>Δ</sup>	21.36±2.68*** <sup>Δ</sup>	34.52±3.35*** <sup>Δ</sup>	10.68±1.13*** <sup>Δ</sup>

注:与模型组比较,\**P*<0.05;与尼美舒利组比较,<sup>#</sup>*P*<0.05;与奥沙利铂组比较,<sup>Δ</sup>*P*<0.05

Note: vs. model group, \**P*<0.05; vs. nimesulide group, <sup>#</sup>*P*<0.05; vs. oxaliplatin group, <sup>Δ</sup>*P*<0.05

## 4 讨论

食管癌是一种总体生存率极低的恶性肿瘤,常采用联合化疗的方式来控制病情的发展<sup>[4-5]</sup>。铂类药物、伊立替康、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨均被用于此疾病的治疗<sup>[6]</sup>。近年来对于奥沙利铂治疗食道癌的报道很多<sup>[7-8]</sup>,因此本研究采取与尼美舒利联用的方案来考察其对食道癌大鼠移植瘤生长及免疫功能的影响,选用尼美舒利作为联合药物旨在降低奥沙利铂的不良反应。

近年来,关于消化道恶性肿瘤的研究证实,COX-2能够通过合成前列腺素来调控癌细胞的生长、分化、侵袭、迁移以及血管新生,进而促进肿瘤病情的发展<sup>[9-10]</sup>。尼美舒利是新型非甾体类抗炎药物,能够高选择性抑制

COX-2的活性,主要成分为2-苯氧基甲基磺酰苯胺,口服后1~2 h能够达到血浆浓度峰值,有效治疗浓度持续时间为6~8 h,相对生物利用度高达95%左右<sup>[11]</sup>。动物实验证明,尼美舒利能够预防恶性肿瘤的发生,抑制肿瘤的发展、转移与浸润<sup>[11]</sup>。李佳等<sup>[12]</sup>的研究认为尼美舒利对胰腺癌PANC-1细胞的生长具有抑制作用,杨凤玉等<sup>[13]</sup>的研究认为尼美舒利对宫颈癌HeLa细胞的凋亡具有促进作用。本研究发现,联用组大鼠瘤体积和瘤质量均明显低于尼美舒利组、奥沙利铂组( $P<0.05$ ),抑瘤率明显高于尼美舒利组、奥沙利铂组( $P<0.05$ ),提示尼美舒利能增强奥沙利铂对食管癌的抑瘤作用。

肿瘤标志物检测是临床上早期筛查恶性肿瘤以及判断恶性肿瘤病情进展程度的常用方法,与食管癌相关的肿瘤标志物包括CEA、CYFRA21-1、SCCAg<sup>[14]</sup>。CEA是临床筛查消化道恶性肿瘤最常用的标志物,CYFRA21-1是细胞角蛋白19的可溶性片段,SCCAg是鳞状上皮细胞恶变过程中产生的糖蛋白,3种指标均能反映肿瘤负荷情况<sup>[15]</sup>。本研究中,联用组大鼠血清中肿瘤标志物含量均明显低于尼美舒利组、奥沙利铂组( $P<0.05$ ),提示尼美舒利能增强奥沙利铂对食管癌的抑瘤作用,治疗后血清中肿瘤标志物含量更低。

化疗药物会造成不同程度的免疫功能损伤,淋巴细胞T细胞亚群与NK细胞均是检验免疫功能的特异性与敏感性标志物<sup>[16]</sup>。本研究中,联用组大鼠外周血中免疫细胞百分比介于尼美舒利组和奥沙利铂组中间( $P<0.05$ ),提示尼美舒利能降低奥沙利铂治疗对大鼠免疫功能的抑制程度。

综上所述,尼美舒利与奥沙利铂联用能抑制食管癌模型大鼠的肿瘤生长,其作用机制可能与降低肿瘤标志物含量、改善免疫功能有关,但由于本文只是一个实验性动物研究,缺乏对血管内皮生长因子表达的比较,因此尼美舒利与奥沙利铂联用治疗食管癌的临床疗效还有待于进一步研究。

## 参考文献

[1] 曹彦坤,李润霄,田志辉,等.食管鳞癌单纯放疗预后及相关因素分析[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(16):1297-1302.

[2] Fakhrian K, Ordu AD, Haller B, *et al.* Cisplatin- vs. oxaliplatin-based radiosensitizing chemotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus: a comparison of two pre-operative radiochemotherapy regimens[J]. *Strahlenther Onkol*, 2014, 190(11):987-992.

[3] 唐涛,费素娟,刘军权,等. PPAR- $\gamma$ 通路在尼美舒利抑制胃癌小鼠癌细胞生长中的作用[J].肿瘤学杂志,2013,19(5):327-331.

[4] 王丕明,冉旺旺,谭柏清,等.尼美舒利联合奥沙利铂对食

管癌模型大鼠微血管密度及免疫功能的影响[J].中国药房,2017,28(4):505-508.

[5] 张质钢,王小虎,张秋宁,等.低剂量奈达铂联合放疗治疗中晚期食管癌的疗效与安全性的Meta分析[J].中国药房,2013,24(28):2657-2661.

[6] 乔建兵,陈文革,王琳,等.西妥昔单抗顺铂对荷食管鳞癌裸鼠移植瘤的抑制作用[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(12):907-910.

[7] McNamara MJ, Adelstein DJ, Bodmann JW, *et al.* A phase II trial of induction epirubicin, oxaliplatin, and fluorouracil, followed by surgery and postoperative concurrent cisplatin and fluorouracil chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(10):1561-1567.

[8] 张芳芳,邝先奎,董文杰,等.多西他赛联合奥沙利铂与氟尿嘧啶治疗晚期食管癌疗效观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(2):197-199.

[9] Yu L, Chen M, Li Z, *et al.* Celecoxib antagonizes the cytotoxicity of cisplatin in human esophageal squamous cell carcinoma cells by reducing intracellular cisplatin accumulation[J]. *Mol Pharmacol*, 2011, 79(3):608-607.

[10] Liu JR, Wu WJ, Liu SX, *et al.* Nimesulide inhibits the growth of human esophageal carcinoma cells by inactivating the JAK2/STAT3 pathway[J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(6):426-434.

[11] 郎哲,陈刚,王东昌.尼美舒利联合奥沙利铂对人肺癌裸鼠移植瘤生长及淋巴转移的抑制作用[J].中华肿瘤杂志,2015,34(10):739-744.

[12] 李佳,林德安,刘志明.尼美舒利对人胰腺癌PANC-1细胞生长及细胞周期分布的影响[J].广西医科大学学报,2013,30(1):27-30.

[13] 杨凤玉,孙海清,张玉荣,等.尼美舒利对人宫颈癌HeLa细胞株的抑制作用及其机制研究[J].中国医药导报,2013,10(4):4-7.

[14] Nozaki Y, Nishida T, Hori Y, *et al.* Chemoradiotherapy is effective for primary esophageal adenosquamous cell carcinoma but ineffective for the metastatic adenocarcinoma component[J]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*, 2015, 112(2):278-286.

[15] 潘晴.食管癌放疗前后CEA、SCCAg和CYFRA21-1水平的变化[J].检验医学与临床,2014,11(2):215-217.

[16] 张伟,于在诚.食管癌患者不同术式围手术期细胞免疫与体液免疫的监测分析[J].广东医学,2015,36(10):1545-1547.

(收稿日期:2016-09-02 修回日期:2017-04-06)

(编辑:邹丽娟)