

肿瘤出芽对于术前癌胚抗原正常的 ~ 期结直肠癌患者预后价值分析

林智¹, 叶倩文², 颜兵^{2*}

1. 琼中县人民医院(郑州大学琼中医院) 外科, 海南 琼中 572900

2. 解放军总医院海南医院 肿瘤科, 海南 三亚 572000

【摘要】 目的 探索肿瘤出芽(TB)对术前癌胚抗原(CEA)正常的 ~ 期结直肠癌患者预后价值。方法 回顾性收集解放军总医院海南医院经手术完整切除后病理确诊且术前 CEA 在正常范围内的 ~ 期结直肠癌病例 87 例, 通过苏木精-伊红染色判读 TB 后将患者分为 TB 低组和 TB 高组, 分析两组患者不同临床病理参数的不同及无病生存(DFS)期、总生存(OS)期的差异。结果 TB 高组患者更多表现为存在淋巴结转移(N_{1+2})、~ 期(均 $P < 0.01$); TB 低组患者不论是 DFS(Log rank=4.48, $P=0.03$)还是 OS(Log rank=5.74, $P=0.02$)均优于 TB 高组; 单因素分析显示 TB 是 DFS 和 OS 的预测因子, 但多因素分析仅显示 TB 是 OS 的独立预测因子($HR=3.25$, $95\%CI: 1.07\sim 9.83$, $P=0.04$)。结论 在 CEA 正常的 ~ 期结直肠癌患者中, TB 对患者预后判断具有重要价值, TB 较低的患者预后优于较高的患者。

【关键词】 结直肠癌; 肿瘤出芽; 癌胚抗原; 无病生存期; 总生存期

Prognostic implication of tumor budding for stage ~ colorectal cancer patients with normal carcinoembryonic antigen in pre-operative

Lin Zhi¹, Ye Qianwen², Yan Bing^{2*}

1. Department of Surgery, People's Hospital of Qiongzong County (Qiongzong Hospital of Zhengzhou University), Qiongzong 572900, Hainan, China

2. Department of Oncology, Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572000, Hainan, China

Corresponding author: Yan Bing, E-mail: y_bing41@163.com

【Abstract】 Objective To explore the prognostic implication of tumor budding (TB) in stage ~ colorectal cancer (CRC) patients with a normal pre-operative carcinoembryonic antigen (CEA). **Method** A total of 87 patients were retrospectively enrolled in Hainan hospital of Chinese PLA general hospital with a normal pre-operative CEA, the TB was read by hematoxylin eosin staining and patients were subsequently divided into TB-low and TB-high subgroups, the differences of different clinicopathological parameters as well as disease free survival (DFS), overall survival (OS) were estimated. **Result** TB-high was more apparent in patients with lymph node metastasis (N_{1+2}) and stage ~ (all $P < 0.01$); TB-low patients were superior in DFS (Log rank=4.48, $P=0.03$) and OS (Log rank=5.74, $P=0.02$) compared with the TB-high ones; TB was a risk factor for both DFS and OS by univariate analysis, but was an independent risk factor only for OS ($HR=3.25$, $95\%CI: 1.07\sim 9.83$, $P=0.04$) by multivariate analysis. **Conclusion** In CRC patients with a normal pre-operative CEA, TB plays an important prognostic role, the ones with TB-low would have a good survival.

【Key words】 Colorectal cancer; Tumor budding; Carcinoembryonic antigen; Disease free survival; Overall survival; Prognosis

基金项目: 三亚市医疗卫生科技创新项目(2018YW08)

* 通信作者: 颜兵, E-mail: y_bing41@163.com

在世界范围内结直肠癌目前仍是恶性肿瘤导致患者死亡的第2位原因^[1],其发病率和死亡率均无明显下降趋势^[2,3]。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是由结肠癌细胞或正常肠上皮细胞分泌的一种糖蛋白^[4],在结直肠癌患者诊治、预后判断等方面具有重要价值^[5],并已将其并入传统的TNM分期(即所谓的C分期)^[6-8]。在C分期中,CEA检测未知定义为C_x;在参考范围内(0~5 μg/L)定义为C₀;超过5 μg/L定义为C₁,多项研究证实将TNM和C分期合并能更加精准判断患者预后^[7,8]。然而值得注意的是,CEA在可切除的Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌患者中阳性率仅有21%~36%^[9],目前绝大多数C₀的结直肠癌患者仍缺乏可靠的预后标志物。

肿瘤出芽(tumor budding, TB)是指肿瘤组织中孤立的或者<5个癌细胞的细胞簇^[10]。在结直肠癌中,TB已被证实是经手术治疗的Ⅰ~Ⅲ期患者预后的独立预测因子^[11],是可以帮助判断Ⅰ~Ⅲ期患者是否应当接受术后辅助治疗^[12,13]。但上述研究中均纳入了相当部分的C_x和C₁患者^[11-13]。对术前为C₀的患者,TB是否仍为可靠的预后判断标记尚不可知。基于以上研究结果,本研究旨在通过回顾性分析术前为C₀的结直肠癌患者资料,分析TB对患者预后判断的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取解放军总医院海南医院2012年12月至2020年12月诊治的结直肠癌患者87例。患者纳入标准:年龄>18周岁;经手术完整切除病灶。排除标准:术前任何影像学检查提示存在远处转移;术前接受新辅助治疗;术前无体质量指数(body mass index, BMI, 计算方法同前参考文献^[14])、CEA检测结果为C_x(检测方法同前参考文献^[15])或C₁;术后病理提示为原位癌、多原发癌、纯黏液癌、神经内分泌癌等;术后缺失T分期、肿瘤大小数据或N分期;术后失访或总随访时间<3年。本研究经解放军总医院海南医院伦理委员会批准(批准号:301HLFFLL15)。

1.2 苏木精-伊红染色和TB判读 术后标本按解放军总医院海南医院病理科常规处理流程,新鲜标本经包埋、固定等处理后制作5 μm厚切片,采用常规苏木精-伊红染色,TB由对患者临床信息不知情的2位病理医师独立读取,方法参照2016年版国际肿瘤出芽共识会议(International

Tumor Budding Consensus Conference, ITBCC)^[16]。根据读取平均值并参考既往文献将患者分为TB低组(<5个)和TB高组(≥5个)^[17,18]。

1.3 患者随访及生存期的定义 术后通过电话、微信或病案资料查询等方式对患者进行随访,随访问期同前^[14]。无病生存(disease free survival, DFS)期定义为患者术后至经影像学检查发现的任何部位的复发、转移或死亡;总生存(overall survival, OS)期定义为患者术后至任何原因引起的死亡,末次随访时间为2021年5月。

1.4 统计分析 所有数据均采用SPSS 20.0进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用Student *t*检验。不同临床病理参数在TB低组和TB高组中分布的差异比较采用卡方检验,两组DFS期、OS期差异采用Kaplan-Meier分析,组间差异采用Log rank分析,采用单因素或多因素Cox比例分型模型分析不同临床病理参数对患者生存的影响。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者人口学特征分析 按纳入、排除标准筛选后共纳入分析患者87例,其中男性57例,女性30例。患者平均年龄58.90岁(范围37~84岁),平均随访时间53.46个月(范围1.00~102.00个月),其中Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期患者分别为22、33和32例。

2.2 不同临床病理参数在TB低组和TB高组中的差异 苏木精-伊红染色发现TB低组和TB高组患者的不同淋巴结转移状态(N₁₊₂)和TNM分期(Ⅰ~Ⅲ期)差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),其他临床病理参数差异无统计学意义($P > 0.05$)(图1、表1)。

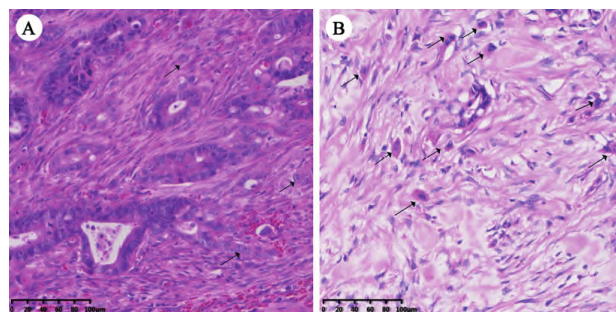


图1 苏木精-伊红染色后判读肿瘤出芽(tumor budding, TB) 注:A, TB低表达;B, TB高表达(黑色箭头指示TB, ×200倍)。

2.3 TB低组和TB高组患者DFS期和OS期差异 TB低组患者DFS期(Log rank=4.48, $P=0.03$)、OS期(Log rank=5.74, $P=0.02$)均优于TB高组,差异

有统计学意义(图2)。

2.4 不同临床病理参数对DFS、OS影响的Cox比例模型风险分析 通过单因素分析发现T分期($P=0.03$)、BMI($P<0.01$)和TB($P=0.04$)是其预测因子,将上述因子(均 $P<0.05$)纳入多因素分析后仅T分期($HR=9.56, 95\%CI: 1.27\sim 71.84, P=0.03$)和BMI($HR=0.79, 95\%CI: 0.68\sim 0.93, P<0.01$)是DFS的独立预测因子(表2);同理对于OS,通过单因素分析发现BMI($P=0.03$)、肿瘤大小($P=0.01$)和TB($P=0.03$)是其预测因子,而上述因子在多因

素分析中均显示为OS的独立预测因子(表3)。

3 讨论

本研究发现对于术前CEA为 C_0 的~期结直肠癌,TB对患者预后判断存在重要价值,其中TB较低的患者DFS期、OS期均优于较高的患者。

既往大量研究表明,CEA对结直肠癌患者诊治和预后具有重要价值,Kim等^[19]纳入336例经手术切除的~期患者,通过随访发现术后CEA预测~期或~期患者复发敏感性分别为37.0%、46.2%,特异性分别为91.4%、90.5%,术后CEA升高(不论术前水平)在~期或~期患者分别有41.8%和71.9%的可能性提示复发;同样的,Becerra等^[20]通过纳入69512例经手术切除的~期患者分析发现术前为 C_1 的患者较 C_0 的患者死亡风险增加62%。正因为如此,术前CEA检测

表1 不同临床病理参数在TB低组和TB高组中的分布差异

参数	例数	TB低组	TB高组	χ^2/t 值	P值
性别(例)				1.48	0.25
男	57	38	19		
女	30	16	14		
年龄(例)				0.06	0.83
≥ 60 岁	41	26	15		
<60 岁	46	28	18		
肿瘤位置(例)				0.28	0.78
右半结肠	16	9	7		
左半结肠	71	45	26		
病理分化(例)				2.46	0.20
低分化	12	5	7		
中高分化	75	49	26		
T分期(例)				2.89	0.14
T_1+T_2 期	27	19	6		
T_3+T_4 期	62	35	27		
N分期(例)				9.89	<0.01
N_0 期	55	41	14		
N_{1+2} 期	32	13	19		
TNM分期(例)				12.98	<0.01
+期	55	42	13		
期	32	12	20		
BMI($\bar{x}\pm s, kg/m^2$)	153	23.91 \pm 3.38	23.29 \pm 3.00	0.87	0.39
肿瘤大小($\bar{x}\pm s, cm$)	153	3.69 \pm 1.55	4.13 \pm 1.87	-1.21	0.23

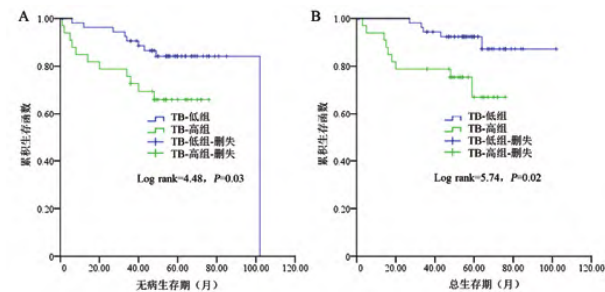


图2 TB低组和TB高组患者无病生存期(A)、总生存期(B)Kaplan-Meier分析结果

表2 单因素和多因素Cox比例模型风险分析不同临床病理参数对患者DFS期的危险性分析

因素	单因素			多因素		
	P值	HR值	95%CI	P值	HR值	95%CI
性别						
男	1					
女	0.18	0.47	0.16~1.43			
年龄分层						
≥ 60 岁	1					
<60 岁	0.65	0.81	0.33~2.00			
肿瘤位置						
右半结肠	1					
左半结肠	0.70	1.28	0.37~4.40			
肿瘤细胞分化程度						
低分化	1					
高中分化	0.17	0.46	0.15~1.39			
T分期						
T_1+T_2 期	1					
T_3+T_4 期	0.03	8.98	1.20~67.37	0.03	9.56	1.27~71.84
N分期						
N_0 期	1					
N_{1+2} 期	0.06	2.39	0.97~5.90			
TNM分期						
+	1					
期	0.06	2.39	0.97~5.90			
BMI	<0.01	0.80	0.68~0.93	<0.01	0.79	0.68~0.93
肿瘤大小	0.08	1.27	0.97~1.65			
TB						
TB低组	1					
TB高组	0.04	2.58	1.04~6.41			

表3 单因素和多因素 Cox 比例模型风险分析不同临床病理参数对患者 OS 期的危险性分析

因素	单因素			多因素		
	P 值	HR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI
性别						
男	1					
女	0.28	0.49	0.14~1.77			
年龄分层						
≥60 岁	1					
<60 岁	0.32	0.58	0.20~1.69			
肿瘤位置						
右半结肠	1					
左半结肠	0.61	1.48	0.33~6.63			
肿瘤细胞分化程度						
低分化	1					
高中分化	0.25	0.47	0.13~1.70			
T 分期						
T ₁ +T ₂ 期	1					
T ₃ +T ₄ 期	0.14	36.51	1.20~4239.21			
N 分期						
N ₀ 期	1					
N ₁₊₂ 期	0.21	1.96	0.69~5.60			
TNM 分期						
+	1					
	0.19	2.01	0.70~5.73			
BMI	0.03	0.81	0.68~0.98	0.04	0.82	0.68~0.99
肿瘤大小	0.01	1.46	1.08~1.98	0.02	1.44	1.07~1.95
TB						
TB 低组	1					
TB 高组	0.03	3.51	1.17~10.51	0.04	3.25	1.07~9.83

提示 C₁ 是 期患者高危因素之一,是进行术后辅助治疗的重要参考^[12,13,20]。然而,CEA 仍存在阳性率较低的缺陷,例如上述大样本病例报道阳性率为 34%^[20]。对于绝大多数术前 CEA 检测为 C₀ 的患者,目前尚缺乏可靠的预后标记,对此研究人员从不同方向进行了探索:第一,将 C₀ 患者进一步进行分层,如 Beom 等通过纳入 2021 例经手术切除的 ~ 期患者,通过分析以 2.1 μg/L 为分界,将患者分为 <2.1 μg/L 组和 2.1~5.0 μg/L 组,结果发现后者 DFS 明显劣于前者^[21]。与之相似,Huh 等^[22]通过纳入 1128 例经手术切除的患者(含 111 例 R1 切除),以 2.4 μg/L 为分界,得出了类似结论。第二,结合术后 CEA 变化趋势,如中国台湾地区学者 Lan 等通过纳入 738 例经手术切除分期为 ~ 期的患者,将术前为 C₀ 的患者进一步分为术后持平或下降组或上升组,发现上升组患者预

后明显劣于术后持平或下降组患者^[23]。第三,尝试寻找其他标志物,例如 Kuang 等^[24]纳入 295 例经手术切除的患者(含 22 例 期),发现 CA724 是患者 DFS 和 OS 的独立预测因子;此外中国台湾地区学者 Lin 等^[25]通过纳入 385 例经手术切除的 ~ 期患者,发现 CA19-9 能较好地判断患者预后且和术后肺转移密切相关;此外,Ishizuka 等^[26]通过纳入 271 例经手术切除的患者(含 16 例 0 期和 21 例 期),发现格拉斯哥预后评分能较好地预测患者预后。上述研究均从一定程度上提示在术前 CEA 检测提示为 C₀ 的患者中,可尝试其他寻找其他标志物准确判断患者预后。

近年来,一系列研究证实了 TB 在不同分期结肠癌患者治疗、预后等方面的重要价值^[27,28],目前已被推荐作为患者术后病理常规报告项目之一^[16,28]。特别是在 期患者中,TB 和 CEA 一样也被认为是患者应当接受术后辅助治疗的重要参考^[29]。值得注意的是,既往报道 TB 对患者的治疗、预后价值往往未筛选患者术前 CEA 水平,例如在前述大样本研究中 C₁+C_x 患者比例达 19.30% (810/4196)^[11] 或 72.15% (715/991)^[13],对 C₀ 患者 TB 是否同样具有预后判断价值报道较少。2017 年我国学者 Du 等^[30]纳入 134 例经手术切除的 期患者,根据术前 CEA 检测结果和 TB 读取结果(0~9 个为低组,≥10 个为高组),将患者分为低风险组(TB 低+C₀)、中风险组(TB 低+C₁ 或 TB 高+C₀)、高风险组(TB 高+C₁),发现低风险组 DFS 明显优于中、高风险组,但该研究仅纳入 期患者,且无法进一步准确分析低风险组(TB 低+C₀)和中风险组中 TB 高+C₀ 亚组的预后差异。本研究首次在术前 CEA 检测为 C₀ 的患者中分析 TB 对患者预后的判断价值,结果发现 TB 低组患者预后优于 TB 高组患者,TB 低组患者在临床病理参数上更多对为无淋巴结转移、TNM 分期为 ~ 期患者,均在一定程度上提示患者预后较好,对临床具有一定意义。

本研究尚存在以下不足:第一,纳入病例数仍偏少,研究结论可能存在一定偏倚;第二, 期和 期患者术后接受术后辅助治疗并不完全一致,可能对患者生存产生影响;第三,未能完整搜集患者分子病理情况,特别是微卫星不稳定状态(microsatellite instability, MSI),目前已有研究提示 TB 在不同 MSI 患者预后价值不完全相同^[31];第

四, 随访时间仍偏短, 未来仍需进一步扩大样本量, 延长随访时间后进一步确认本研究结论。

总之, 本研究发现, 在术前 CEA 为 C_0 的结直肠癌患者中, TB 是辅助判断预后的重要指标, 未来值得深入研究。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021,71(3):209-249.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, GODING SAUER A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(3):145-164.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016,66(2):115-132.
- [4] BREBOROWICZ J, EASTY GC, NEVILLE AM. The production of carcinoembryonic antigen (CEA) by human colonic carcinomas and normal colonic mucosa in monolayer and organ culture [J]. *Ann Immunol*, 1973,124(4):613-614.
- [5] LOCKER GY, HAMILTON S, HARRIS J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006,24(33):5313-5327.
- [6] COMPTON C, FENOGLIO-PREISER CM, PETTIGREW N, et al. American joint committee on cancer prognostic factors consensus conference: colorectal working group [J]. *Cancer*, 2000,88(7):1739-1757.
- [7] THIRUNAVUKARASU P, SUKUMAR S, SATHAIAH M, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011,103(8):689-697.
- [8] THIRUNAVUKARASU P, TALATI C, MUNJAL S, et al. Effect of incorporation of pretreatment serum carcinoembryonic antigen levels into AJCC staging for colon cancer on 5-year survival [J]. *JAMA Surg*, 2015,150(8):747-755.
- [9] CARRIQUIRY LA, PINEYRO A. Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 1999,42(7):921-929.
- [10] UENO H, MURPHY J, JASS JR, et al. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer [J]. *Histopathology*, 2002,40(2):127-132.
- [11] Oh BY, PARK YA, HUH JW, Y et al. Prognostic impact of tumor-budding grade in stages 1-3 colon cancer: a retrospective cohort study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018,25(1):204-211.
- [12] LAI YH, WU LC, LI PS, et al. Tumour budding is a reproducible index for risk stratification of patients with stage II colon cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2014,16(4):259-264.
- [13] UENO H, ISHIGURO M, NAKATANI E, et al. Prospective multicenter study on the prognostic and predictive impact of tumor budding in stage II colon cancer: results From the SACURA trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019,37(22):1886-1894.
- [14] 颜兵, 刘辉, 游俊浩, 等. 海南省部分地区胃肠道恶性肿瘤患者临床病理特征分析 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2017,29(8):556-560.
- [15] 颜兵, 刘辉, 游俊浩, 等. CYFRA21-1 和肠癌患者临床病理参数联系的回溯性分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017,24(7):472-476.
- [16] LUGLI A, KIRSCH R, AJIOKA Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016 [J]. *Mod Pathol*, 2017,30(9):1299-1311.
- [17] CHE K, ZHAO Y, QU X, et al. Prognostic significance of tumor budding and single cell invasion in gastric adenocarcinoma [J]. *Oncotargets Ther*, 2017,10:1039-1047.
- [18] TRINH A, LADRACH C, DAWSON HE, et al. Tumour budding is associated with the mesenchymal colon cancer subtype and RAS/RAF mutations: a study of 1320 colorectal cancers with Consensus Molecular Subgroup (CMS) data [J]. *Br J Cancer*, 2018,119(10):1244-1251.
- [19] KIM HS, LEE MR. Diagnostic Accuracy of elevated serum carcinoembryonic antigen for recurrence in postoperative stage II colorectal cancer patients: comparison with stage III [J]. *Ann Coloproctol*, 2013,29(4):155-159.
- [20] BECERRA AZ, PROBST CP, TEJANI MA, et al. Evaluating the prognostic role of elevated preoperative carcinoembryonic antigen levels in colon cancer patients: results from the national cancer database [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016,23(5):1554-1561.
- [21] BEOM SH, SHIN SJ, KIM CG, et al. Clinical significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen within the normal range in colorectal cancer patients undergoing curative resection [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020;27(8):2774-2783.
- [22] HUH JW, KIM CH, LIM SW, et al. Factors predicting long-term survival in colorectal cancer patients with a normal preoperative serum level of carcinoembryonic antigen [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013,139(9):1449-1455.
- [23] LAN YT, LIN JK, LIN TC, et al. Prognostic significance of perioperative change of CEA level in colorectal patients when pre-operative level is normal [J]. *Hepato-gastroenterology*, 2012,59(115):717-720.
- [24] KUANG J, GONG Y, XIE H, et al. The prognostic value of preoperative serum CA724 for CEA-normal colorectal cancer patients [J]. *Peer J*, 2020,8:e8936.
- [25] LIN PC, LIN JK, LIN CC, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a valuable prognostic factor in colorectal cancer patients with normal levels of carcinoembryonic antigen and may help predict lung metastasis [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2012,27(10):1333-1338.
- [26] ISHIZUKA M, NAGATA H, TAKAGI K, et al. Inflammation-based prognostic system predicts postoperative survival of colorectal cancer patients with a normal preoperative serum

- level of carcinoembryonic antigen [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(11):3422-3431.
- [27] AKABANE S, SHIMIZU W, TAKAKURA Y, et al. Tumor budding as a predictive marker for 5-fluorouracil response in adjuvant-treated stage III colorectal cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2021,26(7):1285-1292.
- [28] DAWSON H, GALUPPINI F, TRAGER P, et al. Validation of the international tumor budding consensus conference 2016 recommendations on tumor budding in stage I-IV colorectal cancer [J]. Hum Pathol, 2019,85:145-151.
- [29] PETRELLI F, PEZZICA E, CABIDDU M, et al. Tumour budding and survival in stage II colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis [J]. J Gastrointestinal Cancer, 2015, 46(3):212-218.
- [30] DU C, XUE W, DOU F, et al. Use of a combination of CEA and tumor budding to identify high-risk patients with stage II colon cancer [J]. Int J Biol Markers, 2017,32(3):267-273.
- [31] LUGLI A, VLAJNIC T, GIGER O, et al. Intratumoral budding as a potential parameter of tumor progression in mismatch repair-proficient and mismatch repair-deficient colorectal cancer patients [J]. Hum Pathol, 2011;42(12),1833-1840.

· 读者·作者·编者·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1 统计学研究设计 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法等)。主要做法应围绕4个原则:随机、对照、重复、均衡进行概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2 资料的表达与描述 用 $(\bar{x}\pm s)$ 表达近似正态分布的定量资料,用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的意义表达清楚,可使用表注在表格下方进行详细说明;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上的刻度值的标法符合数学原则,可使用图注进行必要的说明;用相对数时,分母不宜少于20,要注意区分百分率和百分比。

3 统计分析方法的选择 对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料条件和分析目的,选择合适的统计方法,不能盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选择合适的统计分析方法,不能盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不能盲目套用简单直线回归分析,对于具有重复数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面的解释和评价。

4 统计结果的解释和表达 当 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 时应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间的两两比较的 q 检验等)、统计量的具体值(如 $t=3.12, \chi^2=4.36, F=6.86$ 等)、具体的 P 值(如 $P=0.012$);当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%CI。