doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.11.017

吞咽困难对食管早期肿瘤及癌前病变患者食管动力、心理状态和临床相关症状的影响 *

吕美慧 姜柳琴 汤玉蓉 王美峰 林 琳△

（南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏 南京 210029）

摘要 目的：探讨吞咽困难对食管早期肿瘤及癌前病变患者食管动力、心理状态和临床相关症状的影响。**方法：**纳入 2020 年 3 月-2021 年 9 月在南京医科大学第一附属医院消化内科住院确诊为食管早期肿瘤及癌前病变拟行内镜治疗的 60 例患者，根据有无合并吞咽困难将患者分为吞咽困难组和无吞咽困难组，分别比较两组患者在临床特征、高分辨率食管测压（HRM）参数以及焦虑自评量表（SAS）、抑郁自评量表（SDS）、胃食管反流病自评量表（GERDQ）评分的差异，分析 HRM 异常参数与原发病灶参数的相关性。**结果：**吞咽困难组患者的食管下括约肌（LES）中心点位置低于无吞咽困难组患者，LES 静息压、LES 残余压、无效吞咽百分比显著高于无吞咽困难组患者（$P<0.05$），HRM 异常参数与原发病灶参数之间未见明显相关性（$P>0.05$），吞咽困难组患者的 SAS、SDS 评分高于无吞咽困难组（$P<0.05$），而两组患者 GERDQ 评分比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**食管早期肿瘤及癌前病变患者出现的吞咽困难症状与合并的异常食管动力有关，同时在一定程度上影响了患者的心理状态，对患者的临床相关症状无明显影响。

关键词：早期食管癌；癌前病变；高分辨率食管测压；食管动力；吞咽困难；心理状态

中图分类号：R735.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2022)11-2091-05

Effects of Dysphagia on Esophageal Motility, Psychological Status and Clinical Symptoms in Patients with Early Esophageal Tumors and Precancerous Lesions*

LÜ Mei-hui, JIANG Liu-qin, TANG Yu-rong, WANG Mei-feng, LIN Lin△

(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of dysphagia on esophageal motility, psychological state and clinical symptoms in patients with early esophageal tumors and precancerous lesions. **Methods:** 60 patients with early esophageal tumors and precancerous lesions who were diagnosed in the Department of Gastroenterology of the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from March 2020 to September 2021 were included. The patients were divided into dysphagia group and non dysphagia group according to the presence or absence of dysphagia. The differences in clinical characteristics, high-resolution esophageal manometry (HRM) parameters, self rating Anxiety Scale (SAS), self rating Depression Scale (SDS) and self rating gastroesophageal reflux disease scale (gerdq) were compared between the two groups. The correlation between HRM abnormal parameters and primary lesion parameters was analyzed. **Results:** The central position of lower esophageal sphincter (LES) in dysphagia group was lower than that in non dysphagia group. Les resting pressure, Les residual pressure and the percentage of ineffective swallowing were significantly higher than those in non dysphagia group($P<0.05$). There was no significant correlation between HRM abnormal parameters and primary lesion parameters ($P>0.05$). The scores of SAS and SDS in dysphagia group were higher than those in non dysphagia group ($P<0.05$), but there was no significant difference in gerdq score between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Dysphagia in patients with early esophageal tumors and precancerous lesions is related to the combined abnormal esophageal motility. At the same time, it affects the psychological state of patients to a certain extent, and has no significant effect on the clinical symptoms of patients.

Key words: Early esophageal cancer; Precancerous lesions; High resolution esophageal manometry; Esophageal motility; Dysphagia; Psychological state

Chinese Library Classification(CLC): R735.1 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)11-2091-05

* 基金项目：江苏省 "333" 工程项目（LGY2016010）

作者简介：吕美慧（1994-），女，硕士，住院医师，研究方向：胃肠动力，E-mail: lv289770@163.com

△ 通讯作者：林琳（1957-），女，博士，主任医师，教授，研究方向：胃肠动力，E-mail: lin9100@aliyun.com

（收稿日期：2022-01-08 接受日期：2022-01-31）

前言

食管癌作为常见的消化系统恶性肿瘤，发病率呈上升趋势，不仅极大地威胁了人们的生命健康，同时严重影响了患者的生活质量和心理状态，因此早期诊断、早期治疗对患者的预后尤为重要[1-3]。早期食管肿瘤及癌前病变常常缺乏特异性的临床症状，部分患者可能表现为轻度的咽下困难[4]。吞咽困难症状是否完全由肿瘤病灶引起尚不明确，因为食管动力异常同样会引起食管蠕动功能[5]。高分辨率食管测压（HRM）是临床常见的一种可评估患者的食管动力的检测方法，其通过对分布在患者食管全段的压力传感器同步进行收集，可以准确清晰地获得检测结果[6,7]。同时，HRM 可客观测量不同食团从咽部到胃部驱动力，不仅有助于区分食管功能性疾病，还能帮助临床医师了解食管运动功能与相应症状之间的关系，是检测食管运动功能的金标准[8,9]。本研究的目的是分析食管早期肿瘤及癌前病变合并吞咽困难症状对食管动力的改变、心理障碍和临床相关症状的影响，现作以下报道。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以单中心、前瞻性的研究方法开展本项研究，所有患者都签署了书面知情同意书，本研究通过了南京医科大学第一附属医院的伦理委员会批准（项目伦审号：2020-SR-050）。选取 2020 年 3 月 -2021 年 9 月在南京医科大学第一附属医院消化内科住院因食管早期肿瘤及癌前病变拟行内镜治疗的 60 例患者。纳入标准：（1）经检查确诊为食管早期肿瘤及癌前病变患者；（2）患者经病理检查显示癌症病变浸润深度未超过黏膜下层上 1/3；（3）年龄 >18 岁。排除标准：（1）病变浸润过深或内镜下评估无法完整切除者；（2）手术禁忌症患者；（3）合并其他恶性肿瘤者；（4）不能配合或不同意检查者，进展期食管癌。每位入选患者在术前完成 HRM、临床心理状态评分 [焦虑自评量表（SAS）和抑郁自评量表（SDS）]以及 Eckardt 评分、胃食管反流病自测量表（GERDQ）、实验室指标等检查。根据是否合并吞咽困难症状分为无吞咽困难组（n=39）和吞咽困难组（n=21）。

1.2 研究方法

1.2.1 HRM 检测方法 采用美国 Sierra Scientific Instruments 公司生产的 Manoscan360TM 固态高分辨率胃肠动力学检查系统。所有患者检查前 3 天停用促动力药物与抑酸药物，24 小时内忌烟酒、咖啡，空腹状态（禁食至少 6 小时）下进行，检查时患者取坐位，采用固态环绕电极，经鼻孔插管，记录静息压，再进行 10 次湿咽，每次吞咽 5 mL 温开水，记录各项参数[4,5]。检测指标：食管下括约肌（LES）中心点位置、LES 长度、食管长度、LES 静息压及残余压、松弛率、远端收缩积分（DCI）平均值及最高值、食团内部压力（IBP）、无效吞咽百分比、远端收缩延迟（DL）、食管上括约肌（UES）静息压及残余压、松弛压力最低点时间、松弛持续时间、恢复时间。

1.2.2 吞咽困难、临床相关症状及心理状态评估 （1）Eckardt 评分：评估吞咽困难程度（0 分：无吞咽困难，1 分：可以吃一些固体食物，2 分：可以吃流质食物，3 分：只能吞咽液体，4：不能吞咽任何事物），评分 1 分以及以上为吞咽困难[10]。（2）GERDQ 评分[11]：GERDQ 量表共 6 项内容，要求患者回忆过去 1 周内各种症状（烧心、反流、上腹痛、恶心、睡眠障碍、额外使用非处方药）发生的频率，按 0-3 分进行评分，总分为 0-18 分，以 6 项总积分≥ 8 分作为提示 GERD 的诊断。（3）心理状态：采用 SAS、SDS 评定，分数越高，焦虑、抑郁倾向越明显[12,13]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23. 0 统计学软件，计数资料以%表示，符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示并采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验，符合正态分布的连续变量的相关性采用 Pearson 相关分析，等级变量的相关性采用 Spearman 秩相关分析，P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有无吞咽困难的食管早期肿瘤及癌前病变患者一般资料和术前食管测压结果异常比例比较

两组患者在年龄、性别、既往史、病变位置、病变纵向长度、病变占食管周径的比例、病理类型、IPCL 分型以及实验室检查指标方面差异无统计学意义（P>0.05）；两组患者在术前食管测压结果异常比例方面存在显著差异（P<0.05），具体见表 1。

2.2 有无吞咽困难的食管早期肿瘤及癌前病变患者 HRM 参数的比较

吞咽困难组患者的 LES 中心点位置显著低于无吞咽困难组患者，而 LES 静息压、LES 残余压明显高于无吞咽困难组患者，无效吞咽百分比例也高于无吞咽困难组患者，差异有统计学意义（P<0.05），其余食管测压参数无明显差异（P>0.05），具体见表 2。

2.3 HRM 异常参数与原发病灶的关系

将表 2 中有统计学差异的 HRM 参数纳入 Spearman 秩相关分析，结果显示，HRM 异常参数与原发病灶参数之间未见明显相关性（P>0.05），具体见表 3。

2.4 有无吞咽困难的食管早期肿瘤及癌前病变患者心理状态和临床相关症状比较

吞咽困难组患者的 SAS、SDS 评分显著高于无吞咽困难组，差异有统计学意义（P<0.05），而两组患者 GERDQ 评分比较差异无统计学意义（P>0.05）。具体见表 4。

3 讨论

食管癌患者典型的临床症状为进行性吞咽困难，这与病灶逐渐堵塞食管管腔有关，但食管早期肿瘤及癌前病变的临床症状多不典型，部分患者仅表现为轻度吞咽不畅[14,15]。本研究通过 HRM 及症状、心理问卷等检查，发现食管早期肿瘤及癌前病变患者出现的吞咽困难症状与异常的食管动力有关，吞咽困难组患者 LES 中心位置低于无吞咽困难组患者（P<0.05），同时吞咽困难组的 LES 静息压、残余压高于无吞咽困难组（P<0.05），无效吞咽百分比的发生率也高于无吞咽困难组（P<0.05）。进一步对异常的食管测压参数与原发病灶参数进行相关性分析后却发现二者无明显相关（P 均 >0.05），考虑到食管早期肿瘤及癌前病变患者出现的吞咽困难症状，可能并不完全是由病灶本身所致。合并的食管动力异常可能也是导致该症状的原因之一，LES 的功能障碍是影响食管早癌出现吞咽困难症状的重要因

表 1 两组一般资料和术前 HRM 比较

Table 1 Comparison of general data and preoperative HRM between the two groups

General information and preoperative HRM	Non dysphagia group(n=39)	Dysphagia group(n=21)	t/χ^2	*P*
Age(year)	64.28± 7.46	64.38± 9.13	-0.045	0.964
Gender[n(%)]				
Male	22(56.41)	17(80.95)	3.614	0.057
Female	17(43.59)	4(19.05)		
Past history[n(%)]				
Smoking history	23(58.97)	9(42.86)	1.425	0.233
Drinking history	21(53.85)	8(38.10)	1.356	0.244
Family history	5(12.82)	1(4.74)	0.293	0.588
Lesion location[n(%)]				
Upper esophagus	5(12.92)	3(14.29)	0.604	0.739
Middle esophagus	13(33.33)	5(23.81)		
Lower esophagus	21(53.85)	13(61.90)		
Longitudinal length of lesion[n(%)]				
<5 cm	10(25.64)	7(33.33)	2.995	0.218
5～10 cm	25(64.10)	9(42.86)		
≥ 10 cm	4(10.26)	6(23.81)		
Proportion of lesions in peripheral diameter of esophagus[n(%)]				
<1/2	12(30.77)	5(23.81)	0.340	0.844
1/2～3/4	14(35.90)	8(38.10)		
≥ 3/4	13(33.33)	8(38.09)		
Pathological type[n(%)]				
Low grade intraepithelial neoplasia	10(25.64)	2(9.52)	3.022	0.221
High grade intraepithelial neoplasia	12(30.77)	10(47.62)		
Early esophageal cancer	17(43.59)	9(42.86)		
IPCL[n(%)]				
Fine grain sense	3(7.69)	1(4.76)	2.116	0.066
B1	24(61.54)	19(90.48)		
B1,part B2	12(30.77)	1(4.76)		
Preoperative esophageal manometry was abnormal[n(%)]	9(23.08)	12(57.14)	4.693	0.010
White blood cell count(× 10^9/L)	5.38± 1.66	5.47± 1.11	-0.223	0.825
Neutrophil count(× 10^9/L)	3.63± 1.31	3.30± 0.99	1.008	0.318
Red blood cell count(× 10^{12}/L)	4.40± 0.39	4.44± 0.37	-0.352	0.756
Hemoglobin content(g/L)	134.71± 12.98	135.67± 10.25	-0.293	0.771
Platelet count(× 10^9/L)	173.54± 55.67	187.28± 65.44	-0.857	0.395
Albumin content(g/L)	40.45± 2.97	41.17± 3.23	-1.544	0.128
Alanine aminotransferase(IU/L)	25.03± 6.59	26.33± 4.72	-0.799	0.428
Low density lipoprotein(mmol/L)	2.67± 0.56	2.74± 0.65	-0.436	0.664
High density lipoprotein(mmol/L)	1.12± 0.25	1.17± 0.39	-0.604	0.548

表 2 两组患者 HRM 参数比较

Table 2 Comparison of HRM parameters between the two groups

HRM parameter	Non dysphagia group (n=39)	Dysphagia group(n=21)	t	*P*
LES center point location (nostril distalis/cm)	45.01± 2.78	43.45± 2.25	2.209	0.031
LES length(cm)	3.36± 0.79	3.42± 0.93	-0.264	0.793
Esophageal length(cm)	24.77± 2.00	25.82± 1.90	-1.973	0.053
LES resting pressure (respiratory mean/mmHg)	18.55± 5.55	28.72± 10.38	-4.962	0.000
LES residual pressure (average value/mmHg)	7.49± 4.30	12.36± 6.44	-3.501	0.001
Relaxation rate(%)	62.08± 12.77	64.57± 19.17	-0.602	0.550
DCI average value(mmHg)	1304.29± 957.54	1332.84± 1084.13	-0.105	0.917
DCI highest value(mmHg)	2488.32± 508.27	2431.42± 467.11	0.425	0.672
Internal pressure of food pellet(Average maximum/mmHg)	12.13± 4.82	12.58± 5.41	-0.330	0.741
Distal systolic delay(DL)	6.69± 1.32	7.47± 2.83	-1.459	0.151
Percentage of ineffective swallowing(%)	6.84± 10.29	25.24± 6.55	-7.140	0.000
UES center point (Nostril distalis/cm)	18.84± 1.67	19.05± 1.60	-0.741	0.649
UES resting pressure (average value/mmHg)	76.50± 33.94	84.88± 65.47	-0.655	0.515
UES residual pressure (average value/mmHg)	4.00± 1.91	3.89± 0.97	0.247	0.806
Time to relax to the lowest point of pressure(ms)	187.64± 105.68	192.38± 123.72	-0.156	0.877
Relaxation duration(ms)	562.09± 174.04	604.71± 270.10	-0.742	0.461
Recovery time(ms)	397.95± 164.05	402.33± 213.63	-0.087	0.931

表 3 HRM 参数与原发病灶的相关性分析

Table 3 Correlation Analysis between HRM abnormal parameters and primary lesions

	LES center point location		LES resting pressure		LES residual pressure		Percentage of ineffective swallowing	
	r_s	*P*	r_s	*P*	r_s	*P*	r_s	*P*
Lesion location	0.029	0.786	0.093	0.478	-0.031	0.776	0.234	0.145
Longitudinal length of lesion	0.123	0.441	-0.204	0.147	-0.134	0.393	0.012	0.691
Proportion of lesions in peripheral diameter	-0.039	0.834	0.041	0.735	-0.029	0.845	0.129	0.363
Pathological type	-0.142	0.354	0.187	0.296	0.078	0.596	0.129	0.347
IPCL	-0.099	0.486	-0.168	0.281	-0.238	0.088	0.132	0.362

素[16,17]。已有多项研究报道贲门失弛缓症、食管无效动力、胡桃夹子食管等原发性食管动力障碍以及硬皮病食管失蠕动、糖尿病食管等继发性食管运动障碍疾病均可导致患者出现不同程度的吞咽困难表现[18-20],但尚缺乏食管早期肿瘤及癌前病变合并的食管动力改变的相关研究。国外仅有个别学者等对浅表性食管癌在行广泛周向内镜黏膜下剥离术后的食管动力进行了研究,发现内镜黏膜下切除术后吞咽困难组食管动力障碍患者的比例显著高于无吞咽困难组[21]。Takahashi 等[22]使用单变量回归分析比较了 20 例浅表性食管癌内镜治疗后食管动力的变化,他们发现 DCI 与环周粘膜缺损率、狭窄预防和狭窄解决率

表 4 有吞咽困难症状与无吞咽困难症状患者心理状态和临床相关症状比较

Table 4 Comparison of psychological status and clinical related symptoms between patients with dysphagia and patients without dysphagia

Indexes	Non dysphagia group (n=39)	Dysphagia group(n=21)	t	*P*
SAS(score)	31.53± 5.57	35.43± 5.72	-2.563	0.013
SDS(score)	29.40± 5.53	33.61± 4.74	-2.951	0.005
GERDQ(score)	7.41± 1.96	7.29± 2.05	0.223	0.825

呈显著负相关。

此外,本研究还发现焦虑、抑郁等身心障碍与吞咽困难症状有关,患者合并吞咽困难不适,焦虑、抑郁评分越高(P<0.05),但是吞咽困难对患者的临床相关症状无明显影响。这与既往多项研究结果相符[23,24],心理因素可以通过脑肠轴作用、降低内脏刺激的感觉阈值、削弱食管粘膜的屏障功能等多种机制影响食管蠕动功能[25,26]。这是因为食管早癌及癌前病变的食管动力功能出现减退,患者的进食功能受到影响,表现为吞咽功能障碍,可能导致患者出现焦虑和抑郁症状[27,28],并且由于吞咽障碍的影响,患者在进食过程中产生严重的不适感,会直接导致患者产生焦虑、烦躁不安等不良情绪。另外,受到吞咽功能障碍的影响,患者不能正常地完成进食过程,导致患者自身的营养健康状况也处于偏低水平,也会促使患者产生不同程度的焦虑抑郁等不良心理状态[29,30]。

综上所述,食管早癌及癌前病变患者出现的吞咽困难症状与合并的食管动力异常密切相关。同时,合并的焦虑、抑郁等身心障碍在一定程度上也会影响患者的食管蠕动功能, 因此,食管早期肿瘤及癌前病变患者行内镜手术前建议适当评估食管功能情况以及心理状况,充分了解患者的临床症状与原发病灶本身、动力改变、心理因素的关系,有助于为患者制定个体化的治疗方案。本研究样本量偏少,后续研究将扩大样本量进一步验证本文的结论。

参 考 文 献(References)

[1] Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment[J]. Asian J Surg, 2018, 41(3): 210-215

[2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(01): 19-28

[3] Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors [J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13(6): 1010-1021

[4] Kelly RJ. Emerging Multimodality Approaches to Treat Localized Esophageal Cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17 (8): 1009-1014

[5] Kachaamy T, Prakash R, Kundranda M, et al. Liquid nitrogen spray cryotherapy for dysphagia palliation in patients with inoperable esophageal cancer[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 88(3): 447-455

[6] Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0[J]. Neurogastroenterol Motil, 2021, 33(1): e14058

[7] Yadlapati R. High-resolution esophageal manometry: interpretation in clinical practice[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2017, 33(4): 301-309

[8] Rogers BD, Gyawali CP. Enhancing High-Resolution Esophageal Manometry: Use of Ancillary Techniques and Maneuvers [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49(3): 411-426

[9] Fox MR, Sweis R, Yadlapati R, et al. Chicago classification version 4.0 () technical review: Update on standard high-resolution manometry protocol for the assessment of esophageal motility [J]. Neurogastroenterol Motil, 2021, 33(4): e14120

[10] 李泽宇, 黄留业. 高分辨率食管测压在经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症中的应用价值[J]. 中国内镜杂志, 2021, 27(2): 55-60

[11] 赵迎盼, 廖宇, 钟家珮, 等. 胃食管反流病问卷(GerdQ)与反流性疾病问卷(RDQ)的比较研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(5): 572-574

[12] 青少年心理健康编辑部. 焦虑自评量表 (SAS) [J]. 青少年心理健康, 2006, 12(3): 14-15

[13] 段泉泉, 胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度[J]. 中国心理卫生杂志, 2012, 26(9): 676-679

[14] 王泉, 李大华, 张曼, 等. 食管癌住院患者营养风险筛查及营养不良状况对生活质量和预后的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21 (11): 2094-2098, 2103

[15] Mönig S, Chevallay M, Niclauss N, et al. Early esophageal cancer: the significance of surgery, endoscopy, and chemoradiation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2018, 1434(1): 115-123

[16] 戴萌, 王杰, 卫小梅, 等. 高分辨率测压评价脑干卒中患者食管期吞咽动力学特征的研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(1): 13-17

[17] 齐美娜, 马丹, 徐欣萍, 等. 脑卒中合并吞咽困难患者上食管括约肌动力特征[J]. 医学临床研究, 2011, 28(11): 2050-2054

[18] Peña-Vélez R, Toro-Monjaraz E, Avelar-Rodríguez D, et al. Esophageal motility disorders in children with dysphagia: the utility of the Chicago classification[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2020, 112(11): 850-853

[19] Sarbinowska J, Wiatrak B, Waśko-Czopnik D. Esophageal Motility Disorders in the Natural History of Acid-Dependent Causes of Dysphagia and Their Influence on Patients' Quality of Life-A Prospective Cohort Study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18 (21): 11138

[20] Nakato R, Manabe N, Kamada T, et al. Age-Related Differences in Clinical Characteristics and Esophageal Motility in Patients with Dysphagia[J]. Dysphagia, 2017, 32(3): 374-382

[21] Kuribayashi Y, Iizuka T, Nomura K, et al. Esophageal Motility after Extensive Circumferential Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Esophageal Cancer[J]. Digestion, 2018, 98(3): 153-160

[22] Takahashi K, Sato Y, Takeuchi M, et al. Changes in esophageal motility after endoscopic submucosal dissection for su perficial esophageal cancer: a high-resolution manometry study[J]. Diseases of the Esophagus, 2017, 30(11): 1-8

(下转第 2132 页)

[12] Oudkerk M, Liu S, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction-evidence, pitfalls and future perspectives[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(3): 135-151

[13] Jingyi H, Zhengrong H, Linzhi H, et al. Mechanisms and management of 3rdgeneration EGFRTKI resistance in advanced nonsmall cell lung cancer (Review)[J]. Int J Oncol, 2021, 59(5): 90

[14] Yu S, Sha H, Qin X, et al. EGFR E746-A750 deletion in lung cancer represses antitumor immunity through the exosome-mediated inhibition of dendritic cells[J]. Oncogene, 2020, 39(13): 2643-2657

[15] Wu F, Wang L, Zhou C. Lung cancer in China: current and prospect [J]. Current Opinion in Oncology, 2021, 33(1): 40-46

[16] 石远凯. Ⅳ期原发性肺癌中国治疗指南 (2020 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(1): 1-16

[17] 高鸣, 周清. 晚期肺鳞癌治疗进展[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(10): 9

[18] Xia L, Liu Y, Wang Y. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions [J]. Oncologist, 2019, 24(Suppl 1): S31-S41

[19] Doroshow DB, Sanmamed MF, Hastings K, et al. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(15): 4592-4602

[20] Budau L, Wilhelm C, Moll R, et al. Low number of intrafollicular T cells may predict favourable response to rituximab-based immuno-chemotherapy in advanced follicular lymphoma: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. Randomized Controlled Trial, 2019, 145(8): 2149-2156

[21] Milcent B, Josseaume N, Petitprez F, et al. Recovery of central memory and naive peripheral T cells in Follicular Lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy based regimen[J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 13471

[22] Xu J, Bai Y, Xu N, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(17): 4542-4550

[23] Shen L, Guo J, Zhang Q, et al. Tislelizumab in Chinese patients with advanced solid tumors: an open-label, non-comparative, phase 1/2 study[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000437

[24] 张志红, 倪秉强, 陈日新, 等. 艾迪注射液联合化疗治疗晚期肺癌临床疗效及对炎性因子, 免疫功能的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(6): 17-20

[25] Wu SP, Liao RQ, Tu HY, et al. Stromal PD-L1-Positive Regulatory T cells and PD-1-Positive CD8-Positive T cells Define the Response of Different Subsets of Non-Small Cell Lung Cancer to PD-1/PD-L1 Blockade Immunotherapy[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(4): 521-532

[26] Härtel Christoph, Lutz F, Nina S, et al. Delayed Cytokine mRNA Expression Kinetics after T-Lymphocyte Costimulation: A Quantitative Measure of the Efficacy of Cyclosporin A-based Immunosuppression[J]. Clin Chem, 2020, 48(12): 2225-31

[27] Al-Ghabban M, Al-Bayati N Y, Al-Mayah Q S, et al. The role of cytotoxic T-Lymphocyte antigen-4+49A/G gene polymorphism in cutaneous leishmaniasis[J]. Microb Pathog, 2021, 158(2): 105073

[28] Ricaud G, Lim D, Bernier J. Environmental Exposition to Aromatic Hydrocarbon Receptor Ligands Modulates the CD4 T Lymphocyte Subpopulations Profile[J]. Expos Health, 2021, 7(1): 1-16

[29] Tanaka R, Kimura K, Eguchi S, et al. Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predicts Tumor-infiltrating $CD8^{+}$T Cells in Biliary Tract Cancer [J]. Anticancer Res, 2020, 40 (5): 2881-2887

[30] Song K, Wu Z M, Peng L Y, et al. Canine distemper virus increased the differentiation of $CD4^{+}CD8^{+}$T cells and mRNA expression of inflammatory cytokines in peripheral blood lymphocyte from canine [J]. Microb Pathog, 2019, 131(2): 254-258

（上接第 2095 页）

[23] 张艳丽, 方秀才, 柯美云. 精神心理因素与功能性食管病 [J]. 胃肠病学, 2008, 13(2): 68-71

[24] Carlson DA, Gyawali CP, Roman S, et al. Esophageal Hypervigilance and Visceral Anxiety Are Contributors to Symptom Severity Among Patients Evaluated With High-Resolution Esophageal Manometry[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2020, 115(3): 1

[25] 刘杰, 韦瑞玲, 吴德卫, 等. 55 例非梗阻性吞咽困难患者的高分辨率食管测压特征和精神心理特征分析 [J]. 临床消化病杂志, 2019, 31(05): 271-274

[26] 白芳, 王雪娇, 符秋蓉, 等. 住院吞咽障碍患者心理弹性与心理健康、应对方式及吞咽功能的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40 (15): 3339-3343

[27] 崔燕, 元小冬, 王淑娟, 等. 心理康复对脑卒中吞咽障碍并发认知和心理障碍患者的疗效 [J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(12): 1167-1170

[28] 王爱霞, 唐起岚, 郭丽娜. 心理及认知行为干预对脑卒中吞咽障碍患者功能恢复的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(12): 1373-1378

[29] 楼巍敏, 葛黎菁, 李海龙, 等. 脑卒中后吞咽障碍患者焦虑和抑郁情绪影响因素研究[J]. 预防医学, 2019, 31(5): 441-444

[30] Sadeghi Z, Ghoreishi ZS, Flowers H, et al. Depression, Anxiety, and Stress Relative to Swallowing Impairment in Persons with Multiple Sclerosis[J]. Dysphagia, 2021, 36(5): 902-909