

视神经脊髓炎患者焦虑抑郁与临床特点相关性研究*

苗晓慧, 石紫燕, 陈虹西, 周红雨, 杨蓉[△]

四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

【摘要】目的 研究视神经脊髓炎(NMO)患者焦虑、抑郁现状及其与临床特点的相关性。**方法** 对符合标准的 NMO 患者使用汉密尔顿焦虑量表-14(HARS-14)、汉密尔顿抑郁量表-21(HDRS-21)和扩展残疾状况量表(EDSS)进行评分,并分析焦虑、抑郁障碍与临床特点的关系。**结果** 65 例 NMO 患者(5 例男性,60 例女性),平均年龄(39.85 ± 10.36)岁,EDSS 评分中位数为 2.5 分,躯体疼痛平均得分为(37.37 ± 20.44)分,血清 NMO-IgG 阳性比例 76.9%。焦虑评分结果平均值为(11.03 ± 6.95)分,抑郁评分结果平均值为(11.74 ± 7.78)分。65 例患者中,有焦虑患者占 27.69%(18/65),有抑郁患者占 24.62%(16/65)。单因素分析显示,EDSS 评分与焦虑评分($r = 0.285, P = 0.004$)、抑郁评分($r = 0.328, P = 0.008$)呈低度正相关,躯体疼痛与焦虑评分($r = -0.561, P < 0.001$)、抑郁评分($r = -0.496, P < 0.001$)呈中度负相关,复发次数与焦虑评分($r = 0.285, P = 0.022$)呈低度正相关。年龄、性别、病程、NMO-IgG 对患者焦虑、抑郁均无影响。Logistic 回归分析显示,躯体疼痛是 NMO 患者焦虑、抑郁的主要危险因素(比值比分别为 1.052、1.046, $P < 0.05$)。**结论** NMO 患者残疾状态与焦虑、抑郁均相关,发作次数与焦虑相关,躯体疼痛是 NMO 患者焦虑、抑郁的主要危险因素。

【关键词】 视神经脊髓炎 焦虑 抑郁 躯体疼痛

Anxiety and Depression in Patients with Neuromyelitis Optica MIAO Xiao-hui, SHI Zi-yan, CHEN Hong-xi, ZHOU Hong-yu, YANG Rong[△]. Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: hxyangrong2014@163.com

【Abstract】 Objective To assess anxiety and depression in patients with neuromyelitis optica (NMO). **Methods** Eligible patients with NMO were assessed with Hamilton anxiety rating scale-14 (HARS-14), Hamilton depression rating scale-21 (HDRS-21) and expanded disability status scale (EDSS). **Results** A total of 65 NMO patients [(39.85 ± 10.36) yr., male/female: 5/60] participated in this study. They had a median EDSS score of 2.5 and a mean score of (37.37 ± 20.44) for bodily pain. About 76.9% of patients were NMO-IgG seropositive. The participants had (11.03 ± 6.95) HARS-14 scores and (11.74 ± 7.78) HDRS-21 scores, with 27.69% (18/65) being diagnosed with anxiety and 24.62% (16/65) being depressed. The EDSS scores were correlated with HARS-14 scores ($r = 0.285, P = 0.004$) and HDRS-21 scores ($r = 0.328, P = 0.008$). Bodily pain was negatively correlated with HARS-14 scores ($r = -0.561, P < 0.001$) and HDRS-21 scores ($r = -0.496, P < 0.001$). Relapse was correlated with anxiety ($r = 0.285, P = 0.022$). Age, sex, duration of disease, and serum NMO-IgG were not correlated with HARS-14 scores and HDRS-21 scores. The logistic regression model identified bodily pain as a predictor of anxiety and depression in NMO patients ($OR = 1.052, 1.046$, respectively, $P < 0.05$). **Conclusion** Disability and bodily pain are associated with anxiety and depression in NMO patients, while relapse is associated with anxiety only. Bodily pain is a predictor of anxiety and depression in NMO patients.

【Key words】 Neuromyelitis optica Anxiety Depression Bodily pain

视神经脊髓炎(NMO)是一种主要累及视神经和脊髓的中枢神经系统自身免疫性疾病^[1]。该病好发于中青年,呈反复发作,可造成累积性神经功能缺损,不仅影响患者的日常生活、社会活动,而且为家庭及社会增添了巨大负担,患者的生活质量明显下降^[2]。研究^[3]表明焦虑、抑郁是 NMO 患者生活质

量的重要预测因子,目前国内相关研究较少且样本量较小,为进一步探讨 NMO 患者焦虑、抑郁的相关影响因素,本研究对 NMO 患者的焦虑、抑郁现状及与临床特点的相关性进行分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 3 月 1 日至 2016 年 4 月 1 日在四川大学华西医院神经内科门诊、住院部就诊的

* 国家自然科学基金(No. 81271321)和四川省科技厅项目(No. 2013FZ0015)资助

[△] 通信作者, E-mail: hxyangrong2014@163.com

NMO 患者为研究对象。纳入标准:(1)NMO 诊断符合文献^[4]在 2006 年修订版的诊断标准,包括①必要条件:a 视神经炎;b 急性脊髓炎;②支持条件:a 脊髓磁共振显像(MRI)异常病灶 ≥ 3 个椎体节段;b 头颅 MRI 不符合多发性硬化(MS)诊断标准;c 血清 NMO-IgG 阳性。具备必要条件的全部和支持条件中的 2 条,即可诊断为 NMO。(2)处于临床缓解期。(3)具有基本的阅读和理解能力。(4)知情后自愿参加此次调查。排除标准:伴有其他神经系统疾病、癌症等慢性或严重影响生活疾病的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 基本资料 收集患者人口学资料和疾病资料,人口学资料包括性别、年龄、婚姻状态和学历,疾病资料包括病程、残疾状态、复发次数、年复发率(ARR)、血清 NMO-IgG 状态(细胞免疫荧光方法测定)、有无使用免疫抑制剂(如吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、环孢素)等。学历分为初级组(小学)、中级组(初中)和高级组(高中及以上);残疾状态由一名专业的神经内科医生对患者进行详细体格检查并评分;复发定义为“急性或亚急性出现的新的神经症状和体征,或原有神经症状和体征恶化,且持续超过 24 h,发生在距离前一次发作后至少 1 个月以后”,ARR 指每例患者平均每年复发的次数。

1.2.2 评定量表 焦虑和抑郁:使用汉密尔顿焦虑量表-14(HARS-14)^[5]和汉密尔顿抑郁量表-21(HDRS-21)^[6]评估患者的焦虑和抑郁症状。HARS 共计 14 个条目,总分为 56 分,HARS < 7 分为没有焦虑症状,7 分 $\leq$ HARS < 14 分为可能有焦虑,14 分 $\leq$ HARS < 21 分为肯定有焦虑,21 分 $\leq$ HARS < 29 分为明显焦虑,HARS ≥ 29 分为严重焦虑。HDRS 共计 21 个条目,总分为 64 分,HDRS < 17 分为没有或可能有轻度抑郁症状,17 分 $\leq$ HDRS < 33 分为中等抑郁,HDRS ≥ 33 分为严重抑郁。

扩展残疾状况量表(EDSS):共分为锥体束、脑干、大脑、小脑等 8 个功能系统的评价,每项功能分 5 个不同等级,评分范围为 0~10 分,得分越高,神经功能缺失程度越重^[7]。EDSS 评分 ≤ 2.5 分为低分组,2.5 分 $<$ EDSS 评分 < 6.5 分为中分组,EDSS 评分 ≥ 6.5 分为高分组^[7]。疼痛:使用中文版简化 36 医疗结局研究量表(MOSSF-36,简称 SF-36 量表)中的躯体疼痛分项(第 7、8 条目)评估患者过去 4 周的疼痛程度及对生活影响。本研究在 SF-36 原计分方法基础上进行反向计分,计分如下:①7、8 均为逆向条目,在计时时进行正向变换;②计算实际

初得分;③将实际初得分依据以下公式转换为暂得分:暂得分 $=[(\text{实际初得分}-2)/10]\times 100$ 。④对暂得分进行反向计分,转换为本研究疼痛终得分:终得分 $=100-\text{暂得分}$ 。疼痛分值为 0~100 分,得分越高,表示疼痛越重、对生活影响越大。

1.2.3 评分方法 告知符合标准的患者此次研究目的和意义,患者自行考虑并同意后,患者自行填写人口学资料和疼痛评分(视力障碍、肢体不便的患者由调查员协助患者进行),同一时间,由神经内科医生收集患者疾病资料,并进行 EDSS 评分,由心理卫生中心医生使用 HARS 和 HDRS 对患者焦虑、抑郁症状进行评估。

1.3 统计学方法

门诊和住院部、不同性别、学历(初级、中级和高级)、有无使用免疫抑制剂、NMO-IgG(阴性组与阳性组)、不同病程和年复发率等分组患者的焦虑、抑郁得分采用成组 t 检验(正态分布)或单因素方差分析;符合正态分布的两变量相关性分析采用 Pearson 相关分析,不符合正态分布的则采用 Spearman 相关分析,当相关性有统计学意义($P<0.05$)时,根据 r 值判断相关度高低: $r<0.4$ 为低度相关,0.4 $\leq r\leq 0.7$ 为中度相关, $r>0.7$ 为高度相关。以单因素分析中差异有统计学意义的因素为自变量,有无焦虑、抑郁为因变量,使用二分类 logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NMO 患者基本资料及评分

65 例 NMO 患者中,43 例来源于门诊、22 例为住院部;女 60 例、男 5 例;平均年龄为(39.85 $\pm$ 10.36)岁;61 例患者已婚、3 例未婚、1 例丧偶;10 例患者为初级教育水平、31 例为中级、24 例为高级。患者病程中位数为 3.17 年,四分位数间距为 5.99 年;EDSS 评分为 0~8 分,中位数为 2.5 分,四分位数间距为 3 分;32 例患者为低分组,31 例为中分组,2 例为高分组;复发次数中位数为 3 次,四分位数间距为 3 次,ARR 中位数为 1 次/年,四分位数间距为 0.725 次/年;NMO-IgG 阴性患者 15 例,NMO-IgG 阳性患者 50 例;34 例患者使用了免疫抑制剂,31 例未使用免疫抑制剂。

所有 NMO 患者焦虑平均得分为(11.03 $\pm$ 6.95)分,抑郁平均得分为(11.74 $\pm$ 7.78)分,疼痛平均得分为(37.37 $\pm$ 20.44)分。其中,19 例 NMO 患者(29.23%)没有焦虑症状,28 例(43.08%)可能有

焦虑,12 例(18.46%)肯定有焦虑,4 例(6.15%)明显焦虑,2 例(3.08%)严重焦虑,有焦虑者占 27.69%(18/65);49 例(75.38%)无或可能有轻度抑郁症状,15 例(23.08%)中等抑郁,1 例(1.54%)严重抑郁,有抑郁患者占 24.62%(16/65)。

2.2 NMO 患者焦虑、抑郁评分与临床特点的相关性

单因素分析(表 1)显示,门诊和住院部、不同性别、不同学历、有无使用免疫抑制剂、NMO-IgG(阴性组与阳性组)、不同病程和年复发率等组间 NMO 患者焦虑、抑郁得分差异均无统计学意义($P>$

0.05)。EDSS、年龄、复发次数、躯体疼痛与焦虑、抑郁相关分析结果为:EDSS 评分与焦虑($r=0.285$, $P=0.004$)、抑郁($r=0.328$, $P=0.008$)呈低度正相关;复发次数与焦虑($r=0.285$, $P=0.022$)呈低度正相关,与抑郁($r=0.219$, $P=0.079$)相关性无统计学意义;躯体疼痛与焦虑($r=-0.561$, $P<0.001$)、抑郁($r=-0.496$, $P<0.001$)均呈中度负相关。年龄与焦虑($r=-0.193$, $P=0.123$)、抑郁($r=-0.066$, $P=0.602$)相关性均无统计学意义。

多因素 logistic 回归分析(表 2)显示,躯体疼痛是 NMO 患者发生焦虑($P=0.007$, $OR=1.052$)和

表 1 影响 NMO 患者焦虑、抑郁得分的单因素分析
Table 1 Factors associated with anxiety and depression in NMO patients

Factor	<i>n</i>	Anxiety			Depression		
		HARS-14 score	<i>t/F</i>	<i>P</i>	HDRS-21 score	<i>t/F</i>	<i>P</i>
Sample			−0.349	0.728		−0.427	0.671
Outpatient	43	10.81±6.48			11.44±7.87		
Inpatient	22	11.45±7.94			12.32±7.77		
Gender			−0.276	0.783		−0.375	0.709
Male	5	10.20±3.70			13.00±4.30		
Female	60	11.11±7.17			11.63±8.02		
Education level			0.072	0.930		0.633	0.534
Primary	10	11.00±7.29			13.00±9.39		
Secondary	31	11.35±6.89			12.42±7.63		
Higher	24	10.63±7.18			10.33±7.41		
Immunosuppressive agent administration			−0.321	0.749		−1.352	0.181
Yes	34	10.76±6.49			10.50±7.29		
No	31	11.32±7.53			13.09±8.19		
NMO-IgG			−0.783	0.437		−0.713	0.479
Negative	15	12.27±9.64			13.00±9.35		
Positive	50	10.66±6.00			11.36±7.32		
Duration of disease			0.890	0.377		0.527	0.600
<3.17 years	32	10.25±6.13			11.22±7.88		
≥3.17 years	33	11.79±7.69			12.24±7.78		
ARR			−0.462	0.646		−0.646	0.520
<1.00	32	11.44±7.62			12.38±8.32		
≥1.00	33	10.64±6.33			11.12±7.30		

ARR: Annualized relapse rate

表 2 影响 NMO 患者焦虑、抑郁得分的 logistic 回归分析
Table 2 Predictors of anxiety and depression in NMO patients in the logistic regression model

Factor	β	<i>SE</i>	Wald	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
Anxiety						
Constant	−5.013	1.412	12.600	0.001	0.007	—
EDSS	0.085	0.179	0.225	0.635	1.089	(0.766,1.548)
Relapse	0.104	0.110	0.907	0.341	1.110	(0.896,1.376)
Bodily pain	0.051	0.019	7.202	0.007	1.052	(1.014,1.091)
Depression						
Constant	−4.969	1.413	12.368	0.001	0.007	—
EDSS	0.268	0.183	2.139	0.144	1.308	(0.913,1.874)
Bodily pain	0.045	1.413	12.368	0.017	1.046	(1.008,1.086)

β : Partial regression; *SE*: Standard error; *OR*: Odds ratio; 95%*CI*: 95% confidence interval

抑郁($P=0.017$, $OR=1.046$)的危险因素,躯体疼痛越严重,患者焦虑和抑郁发生的可能性越大,其他因素无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

多项研究已证实大部分 MS 患者存在心理问题,焦虑、抑郁障碍最常见,目前 NMO 患者中相关研究较少。本研究结果显示:65 例 NMO 患者中,27.69% 患者有焦虑障碍,24.62% 患者有抑郁障碍;焦虑、抑郁障碍与 EDSS、躯体疼痛相关,焦虑与复发相关;此外,本研究发现疼痛是 NMO 患者产生焦虑、抑郁的主要危险因素。

3.1 疼痛与焦虑、抑郁

多项研究^[8-11]显示 80% NMO 患者长期伴有疼痛,且与 MS 患者相比更为严重。回顾 MS 类似研究,多数研究^[12-14]已证实 MS 抑郁、焦虑与疼痛也存在相关性,这与本研究单因素分析结果一致。相比其他调查^[8],本研究还发现疼痛是 NMO 患者焦虑、抑郁发生的主要危险因素,这提醒我们在临床中应更加重视对 NMO 患者疼痛的全面和精确评估,有学者还指出^[15]疼痛应与 NMO 患者损伤部位和疾病发展相结合进行动态分析观察,更好了解疼痛产生机制。而目前国内外学者对 NMO 疼痛机制关注较少,调查^[12]显示,现阶段 NMO 疼痛治疗大多无效或效果不佳。推测疼痛与焦虑、抑郁关系可能为:①NMO 患者长期伴有控制不佳的疼痛,部分患者需依靠他人或工具才能活动,这加重了其自卑心理,同时长期疼痛使其精神紧张;②患者对疼痛的期待可以提高焦虑水平,而焦虑患者疼痛体验增强;疼痛可加重患者抑郁情绪,抑郁又降低了患者应付疼痛的能力。疼痛与焦虑、抑郁相互作用和影响,最终促使患者症状均加重^[16]。

3.2 EDSS 与焦虑、抑郁

2011 年 CHANSON 等^[2]对 40 例 NMO 患者进行调查,结果显示患者 NMO-IgG 抗体、年龄、病程与抑郁得分均无相关性,与本研究结果一致。近期研究^[2-3]显示 EDSS 与 NMO 患者抑郁、疲劳、生活质量下降均相关,是 NMO 疾病进展的重要因子之一。有学者^[17]认为焦虑、抑郁障碍可能会降低患者治疗依从性,影响患者预后。目前 NMO 尚无法治愈,药物仅能预防复发、减缓病程,EDSS 评分越高的患者越担心疾病复发,患者产生焦虑状态,长期促使抑郁障碍。但对比 MS 类似研究,国内学者殷晓菁研究^[17]显示 EDSS 是 MS 患者抑郁的主要因

素之一,而本次研究结果显示患者 EDSS 评分与焦虑、抑郁呈低度正相关($P<0.05$),但多因素分析结果显示,EDSS 并不是焦虑、抑郁的危险因素。我们推测这可能是:①由于二者疼痛产生机制有所差异,NMO 患者疼痛较 MS 更为严重,在焦虑、抑郁发生中影响更大;②相比 NMO 患者,EDSS 量表可能更加适用于评估 MS 患者。

3.3 其他因素与焦虑、抑郁

本研究发现患者复发次数越高,患者焦虑得分越高,而病程与焦虑、抑郁无关。其原因可能是 NMO 患者复发次数越多,神经功能累积受损越严重,同时患者对自身疾病发展越担心,导致焦虑得分越高。此外,本研究显示 NMO-IgG 抗体对焦虑、抑郁得分并无影响。NMO-IgG 于 2004 年发现,2015 年最新诊断标准将患者分为 NMO-IgG 阳性和 NMO-IgG 阴性,部分学者认为 NMO-IgG 是 NMO 重要特异性抗体,其滴度可能影响疾病进展。但部分学者认为目前相关研究均为小样本,仍需国际多中心长期纵向随访研究加以证实^[18]。

NMO 患者焦虑、抑郁障碍的病因学较为复杂,与生物学、心理社会学等均有关,本研究仅调查了缓解期 NMO 患者焦虑、抑郁与人口学资料、疾病资料的相关性,与抗焦虑抑郁用药、社会支持等因素的相关性并未调查。本研究为横断面调查,NMO 疾病发展对患者焦虑、抑郁状态的影响仍需进一步观察随访。同时,本研究仅使用了 SF-36 中疼痛条目简单评估了 NMO 患者的疼痛程度和对生活的影响,若能系统评估疼痛性质、持续时间等,或可具体了解疼痛对焦虑、抑郁的影响。此外,logistic 回归中 BP 虽为主要影响因素,但其 OR 值均接近 1,结论的可信度尚需扩充样本量进行验证。

综上所述,EDSS 评分与 NMO 患者焦虑、抑郁呈正相关,复发次数与焦虑呈正相关,疼痛是 NMO 患者焦虑、抑郁发生的主要危险因素,这提示临床医生在常规评定 NMO 患者 EDSS 评分外,应特别重视全面和精确评估患者疼痛,从而指导临床医生关注患者焦虑、抑郁并进行必要干预。

参 考 文 献

- [1] WINGERCHUK DM, LENNON VA, LUCCHINETTI CF, *et al.* The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 2007,6(9):805-815.
- [2] CHANSON JB, ZÉPHIR H, COLLONGUES N, *et al.* Evaluation of health-related quality of life, fatigue and depression in neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*, 2011,18(6):836-841.

- [3] SHI Z, CHEN H, LIAN Z, *et al.* Factors that impact health-related quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder: anxiety, disability, fatigue and depression. *J Neuroimmunol*, 2016, 293: 54-58 [2016-04-15]. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.02.011>.
- [4] WINGERCHUK DM, LENNON VA, PITTOCK SJ, *et al.* Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2006, 66(10): 1485-1489.
- [5] HAMILTON M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*, 1959, 32(1): 50-55.
- [6] HAMILTON M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*, 1967, 6(4): 278-296.
- [7] MILLER A, DISHON S. Health-related quality of life in multiple sclerosis: the impact of disability, gender and employment status. *Qual Life Res*, 2006, 15(2): 259-271.
- [8] KANAMORI Y, NAKASHIMA I, TAKAI Y, *et al.* Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology*, 2011, 77(7): 652-658.
- [9] KIM SM, GO MJ, SUNG JJ, *et al.* Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch Neurol*, 2012, 69(8): 1026-1031.
- [10] QIAN P, LANCIA S, ALVAREZ E, *et al.* Association of neuromyelitis optica with severe and intractable pain. *Arch Neurol*, 2012, 69(11): 1482-1487.
- [11] ZHAO S, MUTCH K, ELSONE L, *et al.* Neuropathic pain in neuromyelitis optica affects activities of daily living and quality of life. *Mult Scler*, 2014, 20(12): 1658-1661.
- [12] KALIA LV, O'CONNOR PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2005, 11(3): 322-327.
- [13] BRUCE JM, ARNETT P. Clinical correlates of generalized worry in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2009, 31(6): 698-705.
- [14] NEWLAND PK, FEARING A, RILEY M, *et al.* Symptom clusters in women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*, 2012, 44(2): 66-71.
- [15] BRADL M, KANAMORI Y, NAKASHIMA I, *et al.* Pain in neuromyelitis optica—prevalence, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(9): 529-536.
- [16] NAQVI F, CERVO F, Fields S. Evidence-based review of interventions to improve palliation of pain, dyspnea, depression. *Geriatrics*, 2009, 64(8): 8-10, 12-14.
- [17] 殷晓菁, 胡玲玲, 谢红娜, 等. 多发性硬化与抑郁、焦虑的相关性研究. *卒中与神经疾病*, 2012, 19(4): 237-239.
- [18] 冯凯, 张星虎, 许贤豪. 视神经脊髓炎研究发展史. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14(9): 744-750.

(2017-03-26 收稿, 2017-07-05 修回)

编辑 沈进

(上接第 879 页)

总之,本研究证实了 PI-PLC ϵ 1 在结肠癌组织中的表达显著低于其癌旁正常组织,并且肿瘤分化程度对结肠癌组织中 PI-PLC ϵ 1 的表达量没有影响。为进一步研究 PI-PLC ϵ 1 及其介导的信号通路在肿瘤发生过程中的作用并指导肿瘤的临床治疗具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤*, 2015, 24(1): 1-10.
- [2] ABNET CC, FREEDMAN ND, HU N, *et al.* A shared susceptibility locus in PLCE1 at 10q23 for gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet*, 2010, 42(9): 764-767.
- [3] KELLEY GG, REKS SE, ONDRAKO JM, *et al.* Phospholipase C ϵ : a novel Ras effector. *EMBO J*, 2001, 20(4): 743-754.
- [4] BUNNEY TD, HARRIS R, GANDARILLAS NL, *et al.* Structural and mechanistic insights into ras association domains of phospholipase C epsilon. *Mol Cell*, 2006, 21(4): 495-507.
- [5] WING MR, BOURDON DM, HARDEN TK. PLC- ϵ : a shared effector protein in Ras-, Rho-, and G α β γ -mediated signaling. *Mol Interv*, 2003, 3(5): 273-280.
- [6] SONG C, HU CD, MASAGO M, *et al.* Regulation of a novel human phospholipase C, PLC ϵ , through membrane targeting by Ras. *J Biol Chem*, 2001, 276(4): 2752-2757.
- [7] WANG LD, ZHOU FY, LI XM, *et al.* Genome-wide association study of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese subjects identifies susceptibility loci at PLCE1 and C20orf54. *Nat Genet*, 2010, 42(9): 759-763.
- [8] WU C, HU Z, HE Z, *et al.* Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for esophageal squamous-cell carcinoma in Chinese populations. *Nat Genet*, 2011, 43(7): 679-684.
- [9] CHEN J, WANG W, ZHANG T, *et al.* Differential expression of phospholipase C epsilon 1 is associated with chronic atrophic gastritis and gastric cancer. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47563 [2016-02-12]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047563>.
- [10] WANG Q, CHEN P, CHEN D, *et al.* Association between phospholipase C epsilon gene (PLCE1) polymorphism and colorectal cancer risk in a Chinese population. *J Int Med Res*, 2014, 42(2): 270-281.
- [11] LI M, EDAMATSU H, KITAZAWA R, *et al.* Phospholipase C ϵ promotes intestinal tumorigenesis of ApcMin/+ mice through augmentation of inflammation and angiogenesis. *Carcinogenesis*, 2009, 30(8): 1424-1432.

(2017-04-05 收稿, 2017-08-30 修回)

编辑 汤洁