

## 囊性纤维化跨膜转导调节因子与急性白血病患者 临床特征及预后的关系\*

王慧芳, 杨曦, 刘雪花, 娜仁朵兰, 桑丽娜, 严天友, 郑雪, 李亚容, 张楠晨, 龚玉萍<sup>△</sup>

四川大学华西医院 血液科(成都 610041)

**【摘要】目的** 检测细胞囊性纤维化跨膜转导调节因子(CFTR)在急性白血病及其亚型中的表达情况,分析其与急性白血病患者的临床特征及预后的关系。**方法** 纳入115例急性白血病患者为实验组,以同期体检健康者为对照组,收集其外周血或骨髓,分离单个核细胞,采用Western blot法检测细胞的CFTR蛋白相对表达量,分析CFTR蛋白表达与急性白血病患者的临床特征及预后的关系。**结果** 正常人外周血单个核细胞未检测出CFTR蛋白表达,而一半以上急性白血病包括急性髓系白血病(AML)和急性淋巴细胞白血病(ALL)患者CFTR蛋白表达阳性,而急性早幼粒细胞白血病(M3)患者均未检测到CFTR蛋白阳性表达。在AML患者中,CFTR蛋白表达阳性和阴性患者在外周血白细胞计数(WBC)、外周血原始细胞数、血小板(PLT)和血红蛋白(HGB)等方面差异无统计学意义,也与*NPM1*、*CEBPA*、*FLT3-ITD*、*C-Kit*等基因突变无相关性,CFTR蛋白阴性患者2疗程完全缓解(CR)率略高于阳性患者,生存期略长于阳性患者,但差异无统计学意义。在ALL患者中,CFTR蛋白与患者的临床特征及预后均无关。**结论** 本研究尚未发现CFTR蛋白与急性白血病患者临床特征、治疗反应及预后有相关性。

**【关键词】** 囊性纤维化跨膜转导调节因子 急性白血病 临床特征 预后

**Relationship of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Expression with Clinical Features and Prognosis in Patients with Acute Leukemia** WANG Hui-fang, YANG Xi, LIU Xue-hua, NAREN Duo-lan, SANG Li-na, YAN Tian-you, ZHENG Xue, LI Ya-rong, ZHANG Nan-chen, GONG Yu-ping<sup>△</sup>. Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

<sup>△</sup> Corresponding author, E-mail: gongyuping@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein in patients with acute leukemia and its relationship to clinical features and prognosis of acute leukemia. **Methods** A total of 115 patients with acute leukemia were enrolled in the experimental group and 20 healthy individuals were used as control. Peripheral blood or bone marrow samples were collected, and mononuclear cells were isolated. The expression of CFTR protein was detected by Western blot. The relationships of CFTR protein expression to clinical features and prognosis was analyzed. **Results** The expression of CFTR protein was not detected in peripheral blood mononuclear cells of normal control, while it was positive in more than half of acute leukemias including acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL), but negative in the patients with acute promyelocytic leukemia (M3). In the patients with AML, there was no difference in peripheral white blood cells (WBC), peripheral blast cells, platelet and hemoglobin (HGB) between CFTR-positive and CFTR-negative patients. There was no relationship between the expression of CFTR protein and gene mutations such as *NPM1*, *CEBPA*, *FLT3-ITD*, and *C-Kit*. Complete remission (CR) rate after two course in CFTR-negative patients was slightly higher than that in positive patients. The survival time of CFTR-negative patients was little longer than that of positive patients, but the difference was not statistically significant. **Conclusions** The expression of CFTR protein seems not associated with clinical features, treatment response and prognosis in the patients with acute leukemia

**【Key words】** Cystic fibrosis transmembrane transduction regulator Acute leukemia Clinical features Prognosis

囊性纤维化为一种常染色体隐性遗传性疾病,由囊性纤维化跨膜转导调节因子(CFTR)基因突变所致<sup>[1]</sup>。近年研究发现CFTR不仅是一种阴离子通道蛋白,更可以作为调节器,

通过蛋白之间的相互作用,调节其他蛋白的功能<sup>[2-3]</sup>。目前有研究报道CFTR表达异常参与了胃癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、肺癌等肿瘤的发生发展<sup>[4-8]</sup>,但关于血液肿瘤方面的文献甚少。我们前期研究发现CFTR在慢性粒细胞白血病急变细胞株K562、Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病细胞株SUP-B15高表达,而在急性早幼粒细胞白血病细胞株NB4和HL60表达阴性<sup>[9]</sup>。在此基础上,我们进一步研究急性白血病

\* 四川省中医药管理局基金(2014A038)、四川省科技厅基金(2015SZ0234-5)、成都市科技局基金(2016-HM01-00001-SF)、四川省人社厅基金(2016-183-25)资助

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: gongyuping@aliyun.com

患者外周血或骨髓单个核细胞CFTR蛋白的表达,分析CFTR蛋白表达与急性白血病患者临床特征及预后的关系。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

收集2012年10月至2015年2月在四川大学华西医院血液科住院的115例能够获得可用标本的急性白血病患者资料,作为实验组,其中急性髓细胞白血病(AML)78例,急性淋巴细胞白血病(ALL)37例,按WHO血液肿瘤分型标准诊断。收集患者外周血(原始细胞大于50%)或骨髓标本,采用人淋巴细胞分离液分离单个核细胞备用,以体检中心20例健康体检者作为对照组,收集其外周血,分离单个核细胞用于检测。收集患者基本临床信息、细胞形态学、免疫表型和细胞/分子遗传学特征、治疗方案、治疗反应,随访观察患者总体生存时间。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 淋巴细胞分离液分离外周血或骨髓中的单个核细胞**  
取新鲜抗凝血或骨髓,与生理盐水1:1混匀后,小心加于淋巴细胞分离液液面上,离心20 min,收集第二层细胞,生理盐水洗涤后即得所需单个核细胞。

**1.2.2 Western blot法检测细胞CFTR蛋白表达** 取上述分离的单个核细胞,抽提蛋白,Western blot法检测细胞CFTR蛋白表达(鼠抗人CFTR单抗购自Abcam,货号ab2784)。以正常人呼吸道上皮细胞株HBE作为阳性对照,人胚肾上皮细胞株HEK293作为阴性对照, $\beta$ -actin作为内参蛋白。使用Immobilon ECL Substrate和X光胶片曝光显影,采用Quantity One软件采集图像分析蛋白的表达,以目的蛋白灰度值与内参蛋白灰度值比值作为目的蛋白的相对表达量,其比值 $\geq 0.1$ 定义为CFTR蛋白表达阳性。

### 1.3 治疗方案与疗效评估:

急性髓系白血病(非早幼粒细胞白血病)患者:诱导方案为蒽环类抗生素+阿糖胞苷(Ara-C)的联合化疗。根据遗传学危险度分组选择不同的缓解后治疗:预后良好组完全缓解(CR)后大剂量阿糖胞苷(Ara-C)巩固化疗4~6疗程;预后不良组或有合适供者的预后中等组患者CR后巩固数疗程后行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),无移植条件者给予联合化疗,巩固化疗方案包括中、大剂量Ara-C或标准剂量蒽环类+Ara-C联合、高三尖杉酯碱(HHT)的化疗方案。诱导失败后选用大剂量Ara-C为基础的方案、二线方案、参加临床试验及行异基因造血干细胞移植等治疗。疗效评估标准参考成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011版)<sup>[10]</sup>。

急性早幼粒细胞白血病患者的治疗方案及疗效评估均参照中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2011版)<sup>[11]</sup>。

急性淋巴细胞白血病的治疗方案及疗效评估参照中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识(2012版)<sup>[12]</sup>。

### 1.4 随访

所有患者随访至2017年2月24日,总生存(OS)时间从确诊之日起至随访截止日止,死亡患者则计算至死亡之日止。

### 1.5 统计学方法

计量数据比较采用独立样本t检验,不满足方差齐或正态分布的数据用中位数(最小~最大)表示,比较采用非参数检验,率的比较采用卡方检验,单因素生存分析应用Kaplan-Meier法,多因素生存分析采用COX回归风险模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的临床特征

78例AML患者中,男性49例,女性29例,M1型17例,M2型14例,M3型7例,M4型15例,M5型16例,M6型1例,其他类型8例(2例骨髓增生异常综合征转化的AML,1例骨髓纤维化转化的AML,1例急性混合细胞白血病,4例未分型AML),年龄46(15~76)岁,WBC 58.495(0.4~430.43) $\times 10^9 L^{-1}$ ,血红蛋白(HGB)83(46~152) g/L,PLT 36(3~251) $\times 10^9 L^{-1}$ 。37例ALL患者中,男性21例,女性16例,Ph<sup>+</sup>-ALL 24例,Ph<sup>-</sup>-ALL 13例,年龄39(15~76)岁,WBC 67.28(1.11~391.2) $\times 10^9 L^{-1}$ ,HGB 69(28~131) g/L,PLT 27(2~303) $\times 10^9 L^{-1}$ 。

### 2.2 CFTR蛋白的表达

结果显示,20例正常人外周血单个核细胞CFTR蛋白表达全部为阴性。78例AML患者中,37例CFTR蛋白表达为阴性,41例为阳性,阳性率为52.56%,其中,以M1、M2型阳性率最高,M4、M5型次之,M3型AML患者无阳性表达。在37例ALL患者中,15例患者CFTR蛋白表达为阴性,22例为阳性,阳性率为59.46%。Ph<sup>+</sup>-ALL患者与Ph<sup>-</sup>-ALL患者之间的CFTR蛋白表达阳性率分别为62.5%和53.8%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。AML与ALL患者CFTR蛋白表达阳性率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.3 CFTR蛋白与患者临床特征之间的关系

如表2所示,CFTR蛋白阳性表达和阴性表达AML患者的WBC、外周血原始细胞数、PLT、HGB、乳酸脱氢酶(LDH)未见差异( $P > 0.05$ );在ALL患者中,CFTR蛋白阳性患者WBC略高于CFTR阴性患者( $P = 0.101$ ),同样的,CFTR蛋白阳性者外周血原始细胞计数有高于CFTR阴性患者的趋势( $P = 0.145$ ),但两者的差异均无统计学意义。CFTR蛋白表达与AML和ALL患者的其他临床特征无相关性(表3,表4)。

### 2.4 CFTR蛋白表达与急性白血病疗效及OS之间的关系

在AML患者中,CFTR蛋白阴性患者1疗程CR率(43%)和2疗程CR率(65%)均略高于CFTR蛋白阳性患者(34%、49%),但差异无统计学意义( $P = 0.41$ 、 $P = 0.43$ )。CFTR蛋白阴性患者OS略长于阳性患者,但差异无统计学意义( $P = 0.415$ )(附图)。进一步对AML患者进行单因素及多因素分析,发现外周血

表 1 CFTR蛋白在急性白血病各分型中的表达情况/例数(%)

Table 1 Expression of CFTR protein in different types of acute leukemia/case (%)

| CFTR protein | AML( <i>n</i> =78) |         |        |         |         |        |         | ALL( <i>n</i> =37) |                 |
|--------------|--------------------|---------|--------|---------|---------|--------|---------|--------------------|-----------------|
|              | M1                 | M2      | M3     | M4      | M5      | M6     | Others  | Ph <sup>+</sup>    | Ph <sup>-</sup> |
| Positive     | 13(76.5)           | 8(57.0) | 0      | 6(40.0) | 8(50.0) | 1(100) | 5(62.5) | 15(62.5)           | 7(53.8)         |
| Negative     | 4(23.5)            | 6(43.0) | 7(100) | 9(60.0) | 8(50.0) | 0      | 3(37.5) | 9(37.5)            | 6(46.2)         |
| Total        | 17                 | 14      | 7      | 15      | 16      | 1      | 8       | 24                 | 13              |

表 2 CFTR蛋白表达与急性白血病患者实验室检查的关系

Table 2 Relationship between CFTR protein expression and laboratory tests in patients with acute leukemia

| laboratory tests       | AML                          |                              |          | ALL                          |                              |          |
|------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|------------------------------|------------------------------|----------|
|                        | CFTR positive( <i>n</i> =41) | CFTR negative( <i>n</i> =37) | <i>P</i> | CFTR positive( <i>n</i> =22) | CFTR negative( <i>n</i> =15) | <i>P</i> |
| Peripheral blast cells | 73.0±92.4                    | 54.9±65.4                    | 0.869    | 126.2±125.4                  | 62.7±74.6                    | 0.145    |
| WBC                    | 86.8±97.4                    | 81.7±78.7                    | 0.696    | 148.1±134.4                  | 71.6±77.1                    | 0.101    |
| HGB                    | 87.1±22.7                    | 86.5±24.9                    | 0.749    | 84.5±32.4                    | 76.3±20.7                    | 0.439    |
| PLT                    | 52.1±51.4                    | 46.8±41.1                    | 0.900    | 53.3±73.7                    | 34.9±23.2                    | 0.889    |
| LDH                    | 694±667                      | 597±498                      | 0.700    | 1294±1723                    | 1392±1723                    | 0.710    |

表 3 不同临床特征AML患者的CFTR蛋白表达/例数(%)

Table 3 CFTR protein expression in patients with different clinical features in AML/case (%)

| Factor  | Total | CFTR positive | CFTR negative | <i>P</i> | Factor    | Total | CFTR positive | CFTR negative | <i>P</i> |
|---|-------|---------------|---------------|----------|-----------|-------|---------------|---------------|----------|
|   |       |               |               |          |           |       |               |               |          |
| Male  | 49    | 26(53)        | 23(47)        |          | Yes       | 10    | 7(70)         | 3(30)         | 0.499    |
| <60 yr.   | 57    | 30(53)        | 27(47)        | 0.984    | No        | 46    | 24(52)        | 22(48)        |          |
| ≥60 yr.   | 21    | 11(52)        | 10(48)        |          | FLT3-ITD  |       |               |               |          |
| Risk stratification (cell and molecular genetics) |       |               |               |          | Mutant    | 11    | 5(45)         | 6(55)         | 0.608    |
| Low risk  | 18    | 8(44)         | 10(56)        | 0.432    | Wild-type | 47    | 28(60)        | 19(40)        |          |
| High risk   | 60    | 33(55)        | 27(45)        |          | C-Kit     |       |               |               |          |
| NPM1 Mutant                                       | 18    | 8(44)         | 10(56)        | 0.357    | Mutant    | 2     | 2(100)        | 0(0)          | 0.501    |
| NPM1 Wild-type                                    | 39    | 24(62)        | 15(38)        |          | Wild-type | 56    | 31(55)        | 25(45)        |          |

表 4 不同临床特征ALL患者的CFTR蛋白表达/例数(%)

Table 4 CFTR protein expression in patients with different clinical features of ALL/case (%)

| Factor  | Total | CFTR positive | CFTR negative | <i>P</i> | Factor              | Total | CFTR positive | CFTR negative | <i>P</i> |
|---------|-------|---------------|---------------|----------|---------------------|-------|---------------|---------------|----------|
| Sex     |       |               |               |          | Risk stratification |       |               |               | 0.405    |
| Female  | 16    | 9(56)         | 7(44)         | 0.749    | Standard risk       | 1     | 0(0)          | 1(100)        |          |
| Male    | 21    | 13(62)        | 8(38)         |          | High risk           | 36    | 22(61)        | 14(39)        |          |
| Age/yr. |       |               |               | 0.059    | BCR-ABL             |       |               |               | 0.73     |
| <60     | 34    | 22(65)        | 12(35)        |          | Mutant              | 24    | 15(63)        | 9(37)         |          |
| ≥60     | 3     | 0(0)          | 3(100)        |          | Wild-type           | 13    | 7(54)         | 6(46)         |          |

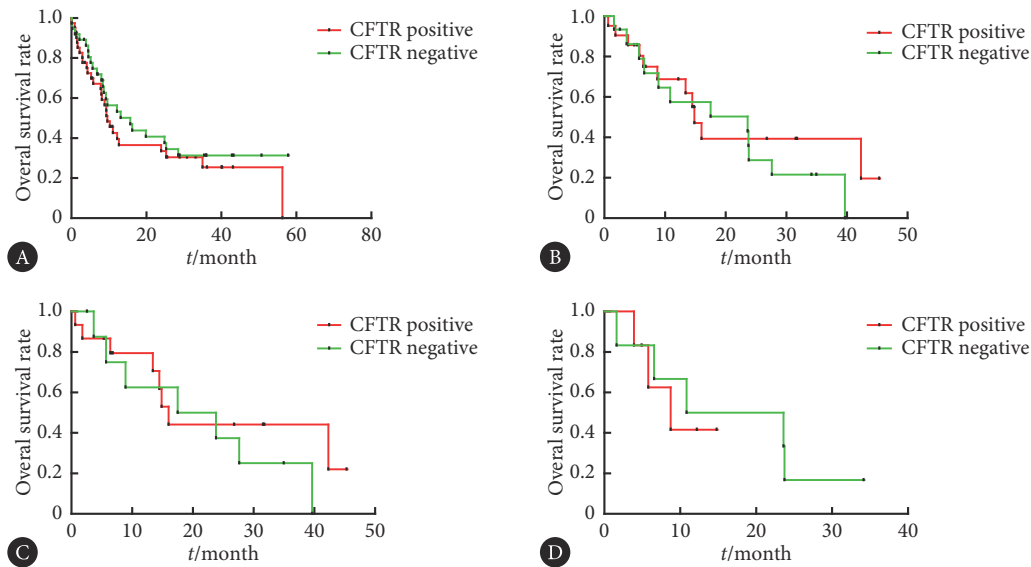
原始细胞数、2疗程是否完全缓解、危险分层及是否接受中大剂量Ara-C治疗为影响患者OS的独立预后因素。将上述因素作为分层因素分层后进一步分析CFTR蛋白与预后的关

系,在各亚层中仍未发现CFTR蛋白对AML患者的OS有影响。

在ALL患者,CFTR蛋白阳性患者的1疗程CR率(64%)和

2疗程CR率(68%)均与CFTR蛋白阴性患者(60%、66%)相似, CFTR蛋白阳性和阴性患者的OS也未见差异。在Ph<sup>+</sup>-和Ph<sup>-</sup>-

ALL患者的分层分析中, CFTR蛋白阳性与阴性患者的OS未见差异(附图)。



附图 不同类型急性白血病及不同CFTR蛋白表达患者的生存分析

Fig Survival analysis of CFTR protein expression in patients with different types of acute leukemia

A: AML patients; B: ALL patients; C: Ph<sup>+</sup>-ALL patients; D: Ph<sup>-</sup>-ALL patients

### 3 讨论

CFTR是一种具有1480个氨基酸的糖蛋白,属于ATP结合(ABC)转运体超家族的成员,是一种cAMP依赖的Cl<sup>-</sup>通道,介导Cl<sup>-</sup>和HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>的转运<sup>[13]</sup>。CFTR基因长约230 kb,包含27个外显子<sup>[1]</sup>。CFTR蛋白相对分子质量约168×10<sup>3</sup>,由5个结构域组成:两个跨膜结构域形成氯离子通道,两个核苷酸结合结构域(NBD)参与ATP的结合和水解,和一个可被蛋白激酶A(PKA)、蛋白激酶C(PKC)等磷酸化的胞内调节结构域(R)控制通道活性<sup>[14-15]</sup>。最初发现CFTR离子通道的主要功能是介导Cl<sup>-</sup>的分泌,广泛表达于人呼吸道、消化道和生殖道上皮组织,以及神经细胞、免疫细胞等非上皮细胞中。其功能缺陷会导致多种病理生理状态,CFTR蛋白功能缺陷引起呼吸道、消化道、泌尿生殖道上皮细胞外分泌功能异常,导致囊性纤维化病变(cystic fibrosis, CF),包括慢性肺部病变、胰腺功能减退、胎粪性肠梗阻、男性不育、汗液中盐浓度增高<sup>[16]</sup>。

近几十年研究发现CFTR蛋白可以作为其他离子通道和转运蛋白调节器<sup>[17]</sup>,也可以通过形成大分子复合物来调节其他重要的细胞过程<sup>[18]</sup>。最近,在美国进行的一项队列研究显示,囊性纤维化患者淋巴瘤的风险增加<sup>[19]</sup>,可能是由于CFTR表达异常参与血液系统肿瘤的发病过程。YANG等<sup>[9]</sup>的研究发现,CFTR在Ph<sup>+</sup>急性白血病细胞系和患者标本中的表达明显高于Ph<sup>-</sup>-B ALL和CML慢性期细胞,CFTR的高表达对Ph<sup>+</sup>急性白血病的存活至关重要,高CFTR表达抑制PP2A的磷酸酶活性,通过与胞液中的PP2A<sub>A</sub>亚基的相互作用保护和

维持BCR-ABL和定性的Wnt/β-catenin信号的持续激活,该研究认为Ph<sup>+</sup>阳性急性白血病的治疗和预后具有重要临床意义。这些研究仅仅局限在调查CFTR在白血病细胞中的表达情况、离子通道功能、作用机制等方面,尚未在临床层面对CFTR与急性白血病临床特征及预后之间的关系进行研究。本研究发现一半以上急性白血病(非M3)患者单个核细胞CFTR蛋白表达阳性,而正常人和M3型患者的CFTR蛋白表达阴性,这提示CFTR蛋白表达异常可能参与急性白血病的发病过程。本研究尚未发现CFTR蛋白与患者临床特征、治疗反应及预后的相关性。

综上,本研究显示CFTR蛋白在半数以上急性白血病细胞中异常高表达。但CFTR蛋白在白血病中是否发挥了重要作用?怎样发挥作用?还有待于更大样本量的临床研究和基础研究。

### 参 考 文 献

- [1] RIORDAN JR, ROMMENS JM, KEREM B, *et al*. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*, 1989, 245(4922): 1066-1073.
- [2] GUGGINO WB, STANTON BA. New insights into cystic fibrosis: molecular switches that regulate CFTR. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(6): 426-436.
- [3] WU Y, WANG S, LI C. In vitro analysis of PDZ-dependent CFTR macromolecular signaling complexes. *J Vis Exp*, 2012(66): e4091[2018-12-10]. <https://www.jove.com/video/4091/in-vitro-analysis-pdz-dependent-cfr-macromolecular-signaling>doi: 10.3791/4091(2012).
- [4] LIU H, WU W, LIU Y, *et al*. Predictive value of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) in the diagnosis of gastric

- cancer. *Clin Invest Med*, 2014, 37(4): E226-E232.
- [5] SUN T T, WANG Y, CHENG H, *et al*. Disrupted interaction between CFTR and AF-6/afadin aggravates malignant phenotypes of colon cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(3): 618-628.
- [6] ZHANG JT, JIANG XH, XIE C, *et al*. Downregulation of CFTR promotes epithelial-to-mesenchymal transition and is associated with poor prognosis of breast cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(12): 2961-2969.
- [7] XIE C, JIANG XH, ZHANG JT, *et al*. CFTR suppresses tumor progression through miR-193b targeting urokinase plasminogen activator (uPA) in prostate cancer. *Oncogene*, 2013, 32(18): 2282-2291, 2291.
- [8] PENG X, WU Z, YU L, *et al*. Overexpression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is associated with human cervical cancer malignancy, progression and prognosis. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(2): 470-476.
- [9] YANG X, YAN T, GONG Y, *et al*. High CFTR expression in Philadelphia chromosome-positive acute leukemia protects and maintains continuous activation of BCR-ABL and related signaling pathways in combination with PP2A. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24437-24448.
- [10] 中华医学会血液学分会. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011年版). *中华血液学杂志*, 2011, 32(11): 804-806.
- [11] 中华医学会血液学分会. 急性早幼粒细胞白血病中国诊疗指南(2011年版). *中华血液学杂志*, 2011, 32(12): 885-886.
- [12] 中华医学会血液学分会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识. *中华血液学杂志*, 2012, 33(9): 789-792.
- [13] ANDERSON MP, RICH DP, GREGORY RJ, *et al*. Generation of cAMP-activated chloride currents by expression of CFTR. *Science*, 1991, 251(4994): 679-682.
- [14] PRAT AG, XIAO Y F, AUSIELLO D A, *et al*. cAMP-independent regulation of CFTR by the actin cytoskeleton. *Am J Physiol*, 1995, 268(6 Pt 1): C1552-C1561.
- [15] DECHECCHI MC, ROLFINI R, TAMANINI A, *et al*. Effect of modulation of protein kinase C on the cAMP-dependent chloride conductance in T84 cells. *FEBS Lett*, 1992, 311(1): 25-28.
- [16] DAVIES JC, ALTON EW, BUSH A. Cystic fibrosis. *BMJ*, 2007, 335(7632): 1255-1259.
- [17] GABRIEL SE, CLARKE LL, BOUCHER RC, *et al*. CFTR and outward rectifying chloride channels are distinct proteins with a regulatory relationship. *Nature*, 1993, 363(6426): 263-268.
- [18] LI C, KRISHNAMURTHY PC, PENMATSA H, *et al*. Spatiotemporal coupling of cAMP transporter to CFTR chloride channel function in the gut epithelia. *Cell*, 2007, 131(5): 940-951.
- [19] MAISONNEUVE P, MARSHALL BC, KNAPP EA, *et al*. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(2): 122-129.

(2018-09-27收稿, 2018-12-04修回)

编辑 汤洁