

## · 临床研究 ·

# 温州地区终末期马兜铃酸肾病患者伴发肿瘤的研究

孙梅 章建娜 刘毅 徐玉兰 林凡 许菲菲

**【摘要】** 目的 探讨因终末期马兜铃酸肾病(AAN)行肾脏替代治疗的患者发生肿瘤的情况。方法 收集 2004 年至 2013 年诊断为终末期 AAN 并在本院接受替代治疗的患者共 102 例,研究肿瘤特点及相关因素。结果 (1)伴发肿瘤患者共 42 例,占 41.2%,39 例(92.9%)为泌尿系肿瘤,其中 8 例发生转移,11 例膀胱癌反复复发。肿瘤组患者病死率升高(13/42 比 7/60,  $P = 0.022$ )。(2)其中 13 例患者在进入终末期肾病(ESRD)前即已发生肿瘤,另外 29 例患者在肾脏替代治疗后的 1~13 年[平均(4.62±3.31)年]相继发生肿瘤。(3)对 29 例进入肾脏替代治疗后发生肿瘤的患者进行 logistic 回归分析发现,肿瘤发病风险仅与马兜铃酸(AA)类药物剂量相关( $P = 0.091$ ),相对木通剂量 < 60 g 组,木通剂量 > 200 g 组发病风险增加 4.26 倍(95%CI 1.02, 17.83);而 3 种替代治疗方式的患者发生肿瘤的差异无统计学意义,但泌尿系肿瘤具体部位有所不同,其中血液透析患者单纯膀胱癌比例最高(72.72%),腹膜透析患者上尿路癌居多(66.67%),而移植患者复合性尿路癌比例相对较高(40.00%)。结论 温州地区终末期 AAN 患者中,泌尿系肿瘤发生率高,且表现为复合、多发、复发等特点。肿瘤的发生与肾功能存在分离现象,且呈现较明显的剂量依赖性。不同肾脏替代治疗方式对 AAN 患者肿瘤的发生无明显影响,但可能导致肿瘤发病部位有所不同。

**【关键词】** 马兜铃酸; 肿瘤; 肾替代疗法; 终末期肾病

## Study on malignancy of end-stage aristolochic acid nephropathy patients in Wenzhou area

SUN Mei, ZHANG Jian-na, LIU Yi, XU Yu-lan, LIN Fan, XU Fei-fei. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

Corresponding author: XU Fei-fei, Email: xffwenzhou@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the features of malignancy in end-stage aristolochic acid nephropathy (AAN) patients undergoing renal replacement therapy in the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. **Methods** One hundred and two patients diagnosed as end-stage AAN during 2004 to 2013 were enrolled in the study, and separately undergoing hemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplantation, to study the features of the malignancy and its risk factors. **Results** (1) There were totally 42 AAN patients suffering from malignancy, and 39 of them had urinary cancer. Eight cases of urinary cancer had metastasis, and 11 cases of bladder cancer had repeated recurrences. Patients suffering from malignancy had an increased mortality compared to patients without malignancy (13/42 vs 7/60,  $P = 0.022$ ). (2) Thirteen malignancy cases were diagnosed before the end-stage of AAN, the rest cases appeared in 1-13 years[(4.62±3.31) years] after renal replacement. (3) A further logistic regression analysis of the 29 malignancy patients after renal replacement showed that, the dose of aristolochic acid (counted by Mutong) was the only risk factor of malignancy ( $P = 0.091$ ), compared with the dose of Mutong less than 60 g, the patients with an accumulated dose of Mutong more than 200 g had a 4.26 folds (95%CI 1.02, 17.83) higher risk of malignancy. There was no statistic difference

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.10.002

作者单位: 325000 温州医科大学附属第一医院肾内科

通信作者: 许菲菲, Email: xffwenzhou@163.com

of the malignancy risk among different renal replacement therapies, which however might influence the pathogenic sites of the urinary cancer. The simple bladder cancer was the most common malignancy among the hemodialysis patients (72.72%), and the upper urinary tract cancer among the peritoneal dialysis patients (66.67%), while the complex of both were dominant among the renal transplantation patients (40.00%). **Conclusions** Among the end-stage of AAN patients undergoing renal replacement therapy in Wenzhou area, the incidence of urinary cancer is high, with a character of complex, multiple and repeated recurrences. The occurrence of malignancy seems to be separated from the renal function, but turns out obviously dose-dependent. There was no statistical difference of cancer risk among hemodialysis, peritoneal dialysis, and renal transplantation, which may induce different pathogenic sites of the urinary cancer.

**【Key words】** Aristolochic acid; Neoplasms; Renal replacement therapy; End-stage renal disease

近 10 余年来,随着国内外对中草药肾病和巴尔干肾病认识的深入,马兜铃酸肾病(AAN)已成为全球性问题<sup>[1]</sup>,并一度成为全球的研究热点。在温州地区,至本院肾内科许菲菲等<sup>[2]</sup>于 2004 年发现并报道“甘露消毒丸”引起慢性小管间质性肾炎以前,广为流行服用“防上火”的中成药“甘露消毒丸(含木通)”,导致了本地出现大量的 AAN 患者,这批患者相继进入终末期肾病(ESRD)并在本院行肾脏替代治疗,并且虽然停药数年,却仍陆续的显示出马兜铃酸(AA)的致癌性。国内曾有对血液透析或移植的 AAN 患者肿瘤情况的研究<sup>[3-4]</sup>,但样本量相对较少,且目前尚未见不同肾脏替代治疗方式对终末期 AAN 患者肿瘤发病影响方面的研究。本研究以相对较大的样本量,总结此类肿瘤的特点,并对 3 种不同肾脏替代治疗方式与 AAN 患者肿瘤发病风险的关系进行探讨,以指导临床。

## 对象与方法

1. 研究对象:收集 2004 年至 2013 年间在温州医学院附属第一医院诊断为终末期 AAN,并分别在我院接受过肾脏替代治疗的患者共 102 例,其中血液透析 36 例,腹膜透析 13 例,肾移植 53 例(其中 3 例移植肾失功后改行血液透析);截止目前存活 82 例,死亡 20 例。诊断 AAN 需符合下列情况:(1)出现肾功能减退和(或)发生肿瘤前长期较大剂量服用过含 AA 的中草药或中成药;(2)临床表现为夜尿增多、肾性糖尿、肾小管性蛋白尿、低渗透浓度尿、早期贫血以及进行性肾功能损害等慢性小管间质性肾病,和(或)病理表现为

寡细胞性肾间质纤维化;(3)除外原发性肾小球疾病、自身免疫性疾病、感染、高血压及其他药物(如抗生素、解热止痛药或化疗药物等)引起的肾小管间质病变。共有 84 例服用甘露消毒丸(其中 3 例同时合用龙胆泻肝丸,1 例合用排石冲剂,1 例合用减肥药),7 例服用排石汤(冲剂),6 例服用含木通为主的中草药,5 例服用龙胆泻肝丸。结合文献[5]报道,药物总剂量以含木通总量 60 g、200 g 为界进行估算。同时分析患者性别、年龄、替代治疗方式及时间、药物剂量、肾功能等因素与肿瘤的相关性。另外,2007 年我们曾对 91 例 AAN 患者进行参与 AA 代谢的醌氧化还原酶(NQO1)609 位点及细胞色素 P450(CYP1A1)4889 位点的基因进行多态性检测<sup>[6]</sup>,与目前病例仅有 66 例重叠,而 66 例患者中当时肿瘤患者只有 19 例,到如今已增加至 27 例,我们重新分析其基因多态性与 AAN 患者发生肿瘤的相关性。

2. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  或平均数描述,计数资料用例数、百分数或中位数描述,计量资料两组间比较采用 *t* 检验,基因多态性分析采用卡方检验, $P < 0.05$  视为差异有统计学意义。AAN 患者发生肿瘤的相关危险因素用 logistic 回归分析法进行分析,以  $P < 0.1$  为入选标准。

## 结 果

1. 肿瘤发生率、类型及转归:102 例终末期 AAN 患者中,共有 42 例伴发肿瘤,发生率 41.2%。其中 39 例(92.9%)为泌尿系肿瘤,具体部位、治疗及转归见表 1。AAN 患者泌尿系肿瘤临

床表现为无痛性肉眼血尿,或尿常规检到均一性镜下红细胞;进一步影像学检查(泌尿系 B 超或 MRI)上尿路肿瘤患者一般可见明显占位,术中或术后病理确诊,而膀胱癌患者则膀胱镜检查及活检确诊。病理类型除 2 例分别合并肾脏肉瘤样癌和囊性透明细胞癌外,均为尿路乳头状上皮癌或移行细胞癌, I ~ III 级。39 例泌尿系肿瘤患者中 26 例单纯或合并膀胱癌保留膀胱治疗的患者中 11 例(42.3%)复发或反复复发。共有 8 例泌尿系肿瘤(20.5%)发生转移,其中膀胱癌患者主要因膀胱部分切除、保守治疗和病灶电灼术后发生转移,上尿路肿瘤转移患者则病理级别相对较高,多为尿路上皮癌 III 级,或手术切除范围相对局限。肿瘤患者因转移使病死率较非肿瘤患者高(13/42 比 7/60,  $P < 0.05$ ),且自肾脏替代治疗之日起至目前,中位生存时间为 12.83 年,但肿瘤患者与非肿瘤患者相比平均生存时间的差异无统计学意义[(10.63±0.78)年比(12.45±0.55)年,  $P = 0.059$ ],生存曲线见图 1。

2. 与肾功能的关系: 42 例伴发肿瘤的 AAN 患者中,有 13 例在服用 AA 类药物后、进入 ESRD 前,甚至肾功能尚正常时即已发生肿瘤,进入 ESRD 后 10 例行血液透析治疗,3 例行肾移植,其中 1 例肾移植患者因膀胱癌反复复发多次行经尿道膀胱肿瘤电切术,目前 3 例移植肾功能均正

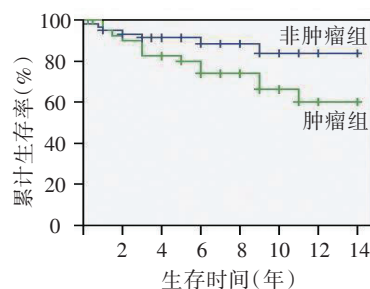


图 1 终末期 AAN 患者生存分析

常。另外 29 例患者在进入肾脏替代治疗后至肿瘤发生的时间为 1 ~ 13 年,平均(4.62±3.31)年。

3. 肿瘤相关因素分析: 对 29 例进入肾脏替代治疗后发生肿瘤的患者(其中移植患者 15 例,血液透析患者 11 例,腹膜透析患者 3 例)进行 logistic 回归分析,发现仅 AA 类药物剂量与肿瘤的风险相关( $P = 0.091$ ),相对木通剂量  $< 60$  g 组, 60 ~ 200 g 组发病风险增加 1.70 倍( $P = 0.544$ , 95% CI 0.3, 9.3),木通剂量  $> 200$  g 组发病风险增加 4.26 倍( $P = 0.048$ , 95% CI 1.02, 17.83)。而不同肾脏替代治疗方式和时间、发生肿瘤与否的年龄等因素与肿瘤风险无相关。见表 2。但不同肾脏替代治疗的患者,肿瘤的发生部位可能存在差异,血透患者单纯膀胱癌患者比例最高(72.72%),腹透患者上尿路癌的比例较高(66.67%),而移植患者复合性尿路癌居多(40.00%),其次为单纯性膀

表 1 42 例 AAN 患者伴发肿瘤的治疗与转归

肿瘤类型(部位)	例数	治疗方案	转归	死亡人数及原因
单纯膀胱癌	16	1 例行单纯膀胱全切除术,2 例行预防性双肾输尿管膀胱全切除术,1 例保守治疗后发生肝转移,其余均行经尿道膀胱肿瘤电切术,术后联合化疗药物膀胱灌注	4 例复发,3 例肝转移,1 例腰大肌转移	共 5 例,4 例死于肿瘤转移,1 例死于脑出血
复合性尿路癌(膀胱癌合并肾、肾盂和(或)输尿管癌)(4 例累及双侧)	13	上尿路肿瘤均行根治性手术切除术,其中 2 例单侧泌尿系肿瘤患者同时行对侧输尿管预防性切除术	7 例患者膀胱癌复发,1 例腹腔转移	共 4 例,1 例死于肿瘤转移,1 例因膀胱癌复发放弃,1 例脑梗死,1 例感染性休克
单纯上尿路肿瘤[(肾、肾盂和(或)输尿管癌)(3 例累及双侧)]	8	均行相应部位肿瘤切除术	1 例肝转移,1 例腰大肌转移	共 2 例,均死于肿瘤转移
其他部位肿瘤(1 例胃癌和乳腺癌,1 例乳腺癌,1 例直肠癌)	3	均行相应部位肿瘤切除术	1 例直肠癌患者发生肝转移	共 1 例,死于肿瘤转移
其他部位肿瘤合并泌尿系肿瘤(肝癌合并膀胱癌 1 例,右腮腺癌合并左肾盂输尿管癌)	2	前者肝癌射频消融术,后膀胱全切除术;后者两部位均根治性切除术	1 例(后者)发生腰大肌和腹腔转移	共 1 例,死于肿瘤转移

表 2 102 例 AAN 患者 ESRD 前后发生肿瘤与否的相关因素分析

组别	性别(例)		肿瘤发生 年龄(岁)	用药剂量(以木通计)(例)			替代方式(例)			替代时间 (年)	死亡人数	
	男	女		<60 g	60~200 g	>200 g	移植	血液透析	腹膜透析			
肿瘤	ESRD 前	12	1	58.46±9.83	0	5	8	3	10	0	4.71±4.41	7
	ESRD 后	17	12	56.88±12.57	3	4	22	15	11	3	4.62±3.31	6
非肿瘤	ESRD 后	24	36	56.48±10.90	17	18	25 <sup>a</sup>	35	15	10	6.12±3.48	7 <sup>a</sup>
合计		53	49		20	27	55	53	36	13		20

注:与肿瘤组患者比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05

胱癌(33.33%)和单纯上尿路癌(26.67%),见图 2。另外,对 66 例患者 NQO1 609 位点及 CYP1A14889 位点不同基因型的分析,经性别及年龄等校正后,在肿瘤发生风险方面差异无统计学意义。见表 3。

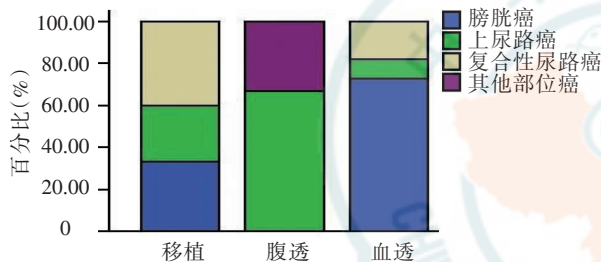


图 2 不同替代治疗方式肿瘤的发生部位比较

表 3 66 例 AAN 患者的基因多态性分析

组别	NQO1 C609T			CYP1A1 A4889G			合计
	CC	CT	TT	AA	AG	GG	
肿瘤组	8	16	3	17	8	2	27
非肿瘤组	7	25	7	22	14	3	39
合计	15	41	10	39	22	5	66

## 讨 论

AA 的高度致癌性早已引起国内外学者的普遍关注,除了中国大陆,中国台湾地区对传统中草药也同样热衷,据中国台湾医保处方统计,约有 1/3 的中国台湾人使用已知或可疑含有 AA 的中草药处方,且呈剂量依赖性的增加了泌尿系上皮癌的发生<sup>[5]</sup>。在欧洲,2007 年 Grollman 等<sup>[7]</sup>从 4 例巴尔干肾病(BEN)患者的肾皮质中鉴定出了 AA-DNA 加合物,从而第一次从分子生物学角度证实了 AA 为 BEN 的致病因素,同时发现 p53 外显子 2-11 的 A:T → T:A 易位突变为 AA 所致的特异性突变。目前 AA-DNA 所致 p53 热点位点的特

异性突变可能是 AA 所致泌尿系肿瘤的主要机制,并成为区别其他泌尿系肿瘤的标志<sup>[1]</sup>。但 Nortier 等<sup>[8]</sup>发现发生肿瘤 AAN 患者,虽然 AA 的累积剂量明显偏大,但与未发生肿瘤的患者相比 AA-DNA 加合物的含量无明显差异(*P* = 0.91),考虑可能不同患者之间,通过自身 DNA 修复和凋亡存在 AA-DNA 加合物形成和消失的动态平衡。Stiborová 等<sup>[9]</sup>也曾提出,经过肝肾 NQO1、CYP1A1 等酶的还原作用,AAI 可活化形成 DNA 加合物致突变,另一方面还可能通过还原为 AL-1 而解毒。AAI 是否产生肾毒性和致癌性的关键在于两种作用之间的平衡。基于此,我们曾研究过 NQO1、CYP1A1 等酶类的基因多态性对 AAN 发病的影响<sup>[6]</sup>,如今重新比较 AAN 患者发生肿瘤与未发肿瘤的患者 NQO1 609 位点及 CYP1A14889 位点的基因多态性,结果差异仍无统计学意义。我们的研究同样发现,肿瘤的发病呈现较明显 AA 剂量依赖性,木通累积剂量 > 200 g 时,肿瘤发病风险增加 4.26 倍。且 42 例伴发肿瘤的 AAN 患者中,有 13 例患者在肾功能尚正常或部分减退时即发生肿瘤,提示 AAN 患者肿瘤的发生与肾功能存在分离,AA 和 AA-DNA 可能通过不同的途径导致 AAN 和肿瘤的发生<sup>[10]</sup>。遗憾的是我们未能及时对肿瘤切除标本做进一步 AA-DNA 及 p53 基因等的检测,可能需要将来更多动物实验方面的进一步研究。

Nortier 等<sup>[8]</sup>也曾对 39 例终末期 AAN 患者行预防性的肾输尿管切除,发现 18 例(46.2%)患者存在尿路上皮癌。国内北京大学第一医院<sup>[3]</sup>和复旦大学附属中山医院<sup>[11]</sup>血液透析的 AAN 患者泌尿系为主的肿瘤发生率分别为 33.3%(22/66)和 44.7%(17/38),与我们的研究结果 41.2%(42/102)相似,但我们膀胱肿瘤复发率(42.3%)高于北京大学第一医院(27.8%)。22 例上尿路肿瘤患者中有 7 例(31.8%)累及双侧,均行手术切除,但仍有 4 例上尿路肿瘤患者发生转移,转移患者 2 例为高

级别(III级)尿路上皮癌,1例为病侧切除后因对侧再发肿瘤而转移,另外1例为病侧输尿管部分切除术后发生转移;而其中4例行预防性对侧或双侧肾输尿管切除术的患者则未见转移。故此类型患者如果一侧上尿路发生肿瘤且病例级别较高时,我们推荐同时行预防性对侧肾输尿管切除术,且因肿瘤常表现为肾盂输尿管多部位多发的特点,建议手术切除不要局限于病灶部位,而要尽量扩大切除范围甚至全切。对于膀胱癌患者,因经尿道膀胱肿瘤电切术或保守治疗后复发和转移风险较高,若非肾移植患者,建议尽量行膀胱全切术,肾移植患者需更多的权衡利弊。总体来说,早期积极手术治疗后肿瘤对 AAN 患者的总体生存率影响不大,与非肿瘤的 AAN 患者相比,自肾脏替代治疗至今两组患者平均生存时间的差异无统计学意义,与北京中日友好医院的研究结果相似<sup>[12]</sup>。

有关 ESRD 患者肿瘤发病情况的研究较多, Stewart 等<sup>[13]</sup>曾于 2003 年对美国、欧洲和澳洲的透析患者进行肾脏和尿路肿瘤的回顾性队列研究,发现不论何种病因导致的 ESRD 透析患者泌尿系肿瘤发生率均升高(肾癌 3.6 倍,膀胱癌 1.5 倍)。进一步研究发现,与 ESRD 相关的肿瘤(如肾癌、尿路癌等)发生率在透析和移植患者中的发病率无明显差异,但因移植患者免疫抑制剂的应用,与免疫缺陷相关的肿瘤(如淋巴瘤、皮肤黑素瘤等)移植患者明显增加<sup>[14]</sup>。最近在中国台湾地区的研究发现,血液透析和腹膜透析患者尿路上皮癌发生率较高,而移植患者则肾脏细胞癌发生率较高,且呈现明显的性别差异<sup>[15]</sup>。我们对终末期行肾脏替代治疗的 AAN 患者肿瘤的研究结果则显示,不同替代方式在肿瘤发病方面亦无明显差异,肾移植的 AAN 患者肿瘤发病风险未见明显升高或降低,且移植前即已发生肿瘤的 3 例患者移植后虽膀胱癌多次复发似乎仍不影响移植肾或整体的存活率,已发生肿瘤并非肾移植的禁忌证。但不同替代治疗方式患者肿瘤发生的具体部位似乎存在差异,血液透析患者单纯膀胱癌发生率较高,腹膜透析患者肾盂输尿管癌发生率较高,而移植患者上下尿路复合性癌发生率较高。推测可能与以下因素有关:(1)血液透析患者较透前尿量一般减少明显,对膀胱的冲洗作用减弱,脱落的上尿路上皮细胞随尿液种植在膀胱可

能有关,这与北京大学第一医院的研究结果相似<sup>[1]</sup>,他们也发现 AAN 患者的肿瘤均发生于残余尿 > 100 ml 的患者,透后无尿的患者中无发生。(2)移植患者当移植肾发挥作用后自体肾不再分泌尿液或分泌尿液减少,对上尿路的冲刷作用减弱,且因服用免疫抑制剂导致机体免疫监视机能降低,体液和细胞免疫缺陷,以及免疫药物直接致突变作用等综合因素可能共同导致了移植患者上下尿路肿瘤的发病率均增加。因腹膜透析及肿瘤的 AAN 患者数量偏少,是否也与残余尿量等因素有关目前较难推论。

综上所述,AAN 患者高度伴发肿瘤,以泌尿系尿路上皮癌为主,且呈现复合、多发、复发等特点,主要与服用 AA 类药物剂量有关,而与肾脏替代治疗方式无明显相关,但不同替代治疗方式可能导致肿瘤具体部位有所差异。AAN 患者应加强定期临床及影像学方面监测,肿瘤的及早发现和积极有效的手术治疗预后相对较好。国人对中草药的应用应由正规中医师开处方,切忌盲目从众长期大量服用。

#### 参 考 文 献

- [1] Slade N, Moll UM, Brdar B, et al. p53 mutations as fingerprints for aristolochic acid - an environmental carcinogen in endemic (Balkan) nephropathy. *Mutat Res*, 2009, 663: 1-6.
- [2] 许菲菲, 林凡, 吕吟秋, 等. 甘露消毒丸致肾小管间质肾病及与泌尿系肿瘤关系. *中华肾脏病杂志*, 2004, 20: 21-23.
- [3] 李卫华, 杨莉, 苏涛, 等. 服用含马兜铃酸成分药物对尿毒症透析患者伴发尿路移行细胞癌的影响. *中华医学杂志*, 2005, 85: 2487-2491.
- [4] Xiao J, Zhu X, Hao GY, et al. Association between urothelial carcinoma after kidney transplantation and aristolochic acid exposure: the potential role of aristolochic acid in HRas and TP53 gene mutations. *Transplant Proc*, 2011, 43: 3751-3754.
- [5] Lai MN, Wang SM, Chen PC, et al. Population - based case - control study of Chinese herbal products containing aristolochic acid and urinary tract cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102: 179-186.
- [6] Chen B, Bai Y, Sun M, et al. Glutathione S - transferases T1 null genotype is associated with susceptibility to aristolochic acid nephropathy. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44: 301-307.
- [7] Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104: 12129-12134.
- [8] Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial

carcinoma associated with the use of a Chinese herb (aristolochia fangchi). N Engl J Med, 2000, 342: 1686-1692.

[9] Stiborova M, Frei E, Schmeiser HH. Biotransformation enzymes in development of renal injury and urothelial cancer caused by aristolochic acid. Kidney Int, 2008, 73: 1209-1211.

[10] Nortier JL, Sehmeiser HH, Muniz Martinez MC, et al. Invasive urothelial carcinoma after exposure to Chinese herbal medicine containing aristolochie acid may occur without severe renal failure. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18: 426-428.

[11] 陈利明, 邹建洲, 刘中华, 等. 马兜铃酸肾病导致终末期肾病合并肿瘤的临床研究. 中国临床医学, 2012, 19: 331-333.

[12] Zhou L, Cao YL, Li WG, et al. Transitional cell carcinoma associated with aristolochic acid nephropathy: most common cancer in chronic hemodialysis patients in China. Chin Med J (Engl), 2012, 125: 4460-4465.

[13] Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L, et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. J Am Soc Nephrol, 2003, 14: 197-207.

[14] Stewart JH, Vajdic CM, van Leeuwen MT, et al. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24: 3225-3231.

[15] Chung CJ, Huang CY, Tsai HB, et al. Sex Differences in the development of malignancies among end-stage renal disease patients: a nationwide population-based follow-up study in Taiwan. PLoS One, 2012, 7: e44675.

(收稿日期: 2013-07-31)  
(本文编辑: 杨克魁)

· 读者·作者·编者 ·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

针对当前来稿中统计学方法交待不明或选用不合理以及表述不规范等问题,特提醒注意以下方面:

1. 统计学符号: 按 GB 3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。常用:(1)样本的算术平均数用英文小写  $\bar{x}$  (中位数仍用  $M$ );(2)标准差用英文小写  $s$ ;(3)标准误用英文小写  $S\bar{x}$ ;(4) $t$  检验用英文小写  $t$ ;(5) $F$  检验用英文大写  $F$ ;(6)卡方检验用希腊小写  $\chi^2$ ;(7)相关系数用英文小写  $r$ ;(8)自由度用希腊小写  $\nu$ ;(9)概率用英文大写  $P$ ( $P$  值前应给出具体检验值,如  $t$  值、 $\chi^2$  值、 $q$  值等)。

2. 研究设计: 应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,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(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述: 用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料,用  $M(QR)$  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,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数据轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择: 对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $t$  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及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $\chi^2$  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,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,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做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达: 当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;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、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等),统计量的具体值(如:  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等);在用不等式表示  $P$  值的情况下,一般情况下选用  $P > 0.05$ ,  $P < 0.05$  和  $P < 0.01$  三种表达方式即可满足需要,无须再细分为  $P < 0.001$  或  $P < 0.0001$ 。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% 可信区间。

本刊编辑部