[54] Hasan A, Akhter N, Al-Roub A, et al. TNF-α in combination with palmitate enhances IL-8 production via the MyD88- independent TLR4 signaling pathway: potential relevance to metabolic inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(17):4112.

[55] Matheus VA, Monteiro L, Oliveira RB, et al. Butyrate reduces high-fat diet-induced metabolic alterations, hepatic steatosis and pancreatic beta cell and intestinal barrier dysfunctions in prediabetic mice [J]. Exp Biol Med(Maywood), 2017,242(12):1214 - 1226.

[收稿日期 2022 - 07 - 02][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

曹雨之,王 倩,孟昱君,等. 妊娠期糖尿病与肠道菌群改变的研究进展[J]. 中国临床新医学,2022,15(12):1192 - 1197.

新进展综述

液体活检在乳腺癌诊疗中的研究进展

沈嘉悦, 唐小其, 周涛声, 潘登华(综述), 李 富(审校)

基金项目: 广西高校中青年教师基础能力提升项目(编号:2018KY0103); 广西重点研发计划资助项目(编号:桂科 AB18126054)

作者单位: 530021 南宁,广西医科大学第一附属医院胃肠腺体外科(沈嘉悦,唐小其,周涛声,李 富); 530007 南宁,广西医科大学第二附属医院超声科(潘登华)

作者简介: 沈嘉悦,在读硕士研究生,研究方向:乳腺癌的基础与临床研究。E-mail:1664461795@qq.com

通信作者: 李 富,医学博士,副主任医师,研究方向:乳腺癌的基础与临床研究。E-mail:266321@163.com

[**摘要**] 液体活检作为乳腺癌诊疗的新兴技术,主要通过无创或微创的方式对患者的血液、尿液、唾液等体液取样,检测癌性标志物用以诊断、预后评估及随访。液体活检技术对于乳腺癌的早期诊断、个体化治疗、改善预后具有重要的临床意义。该文从循环肿瘤细胞、循环肿瘤 DNA、微小 RNA 等方面对液体活检在乳腺癌中的研究进展作一综述。

[**关键词**] 液体活检; 乳腺癌; 循环肿瘤细胞; 循环肿瘤 DNA; 微小 RNA

[**中图分类号**] R 737 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1674 - 3806(2022)12 - 1197 - 05

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2022.12.21

Research progress of liquid biopsy in diagnosis and treatment of breast cancer *SHEN Jia-yue, TANG Xiao-qi, ZHOU Tao-sheng, et al. Department of Gastrointestinal and Glandular Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning* 530021, *China*

[**Abstract**] As an emerging detection technology, liquid biopsy is mainly used to take samples of patients' blood, urine, saliva and other body fluids by a non-invasive or minimally invasive way to detect cancer markers in them for diagnosis, prognosis assessment and follow-up. Liquid biopsy technique has important clinical significance for the early diagnosis, individualized treatment and improvement of prognosis of breast cancer. This paper introduces the research progress of liquid biopsy in breast cancer from the aspects of circulating tumor cells(CTCs), circulating tumor deoxyribonucleic acid(ctDNA) and micro ribonucleic acid(microRNA, miRNA).

[**Key words**] Liquid biopsy; Breast cancer; Circulating tumor cells(CTCs); Circulating tumor deoxyribonucleic acid(ctDNA); Micro ribonucleic acid(microRNA, miRNA)

乳腺癌是严重损害我国女性健康的恶性肿瘤[1]。如何在超早期诊断乳腺癌、动态评估乳腺癌治疗疗效及精准监测乳腺癌的复发转移是临床实践中的难点及热点。目前乳腺癌诊疗依赖宏观的临床资料,包括影像学检查、活检病理结果等,难以超早期评估和诊断病变。传统的组织活检方法受限于肿瘤的大小、取材部位的定位等条件。对于微小的肿瘤病灶发现不及时,导致病情延误甚至肿瘤转移,而侵入式的取材方式也给患者带来一定的风险(如出血和感染等)。液体活检作为一种新兴的肿瘤检测方法,主要通过无创或微创的方式对患者的血液、尿液、唾液等体液取样,检测所取体液中的肿瘤生物标志物,如循

环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)、循环肿瘤基因(circulating tumor DNA, ctDNA)、微小 RNA(microRNA, miRNA)等来获得关于肿瘤的相关信息,用于肿瘤的超早期诊断及个体化治疗方案的制定、疗效的评估及随访。相较于传统的组织活检,液体活检具有采样风险小、限制少、准确性高、方便连续采样、动态监测等优点。在乳腺癌的诊疗中,主要通过检测患者血液样本中的 CTCs、ctDNA 等来实现对乳腺癌的精准诊疗[2]。

1 CTCs

1.1 CTCs 的定义 CTCs 是指在肿瘤的形成和发展过程中,从实体肿瘤病变脱落并进入外周血循环的各类肿瘤细胞的统称[3]。CTCs 一般由肿瘤的原发灶或者转移灶脱落,通过血管或淋巴管转移至外周血循环。它是一类具有完整生物活性的肿瘤细胞,包含了患者肿瘤的 DNA、蛋白质组等信息,除了作为肿瘤标志物帮助诊疗外,还可以进行体外培养用于药物敏感度研究。CTCs 存在于肿瘤发展的各个阶段,但由于从肿瘤脱落的细胞在进入到外周血过程中,容易受到机械因素、免疫系统和药物的影响而被损伤破坏,导致其进入到外周血的数量极少,且大小、形态不一,难以被检测和计数。CTCs 的这一特性使其作为标准对乳腺癌进行诊断和预后评估时,需要利用多种技术对其进行富集和检测[4-5]。

1.2 CTCs 的检测方式与技术 目前用于富集和检测 CTCs 的新技术是基于 CTCs 的一种或多种特征,将其与周围的正常血细胞区分开,例如生物学特征(表面蛋白表达、突变的存在、特定基因的表达、生存力)或物理特性(大小、密度、酸碱度、电荷和可变形性)。目前常用的富集方法包括基于形态学的富集法及免疫磁珠法,前者价格低廉但缺乏特异性,免疫磁珠法又包括阳性富集法和阴性富集法[6]。由美国强生公司开发的 CTC 检测系统 Cell Search 主要利用肿瘤细胞表达上皮细胞黏附因子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)在上皮起源细胞表面表达的一种蛋白质标记,通过使用 EpCAM 抗体包被的磁珠对 CTCs 进行富集[7]。同时美国食品药品监督管理局正在对新型液体活检技术 Parsortix 用于转移性乳腺癌患者的申请进行审查。与 Cell Search 不同的是,Parsortix 利用细胞分离技术,尽可能地捕获所有类型的 CTCs 以及 CTC 簇。此外较为常见的还有 CTC-iChip 的负浓缩技术。这项技术首先使用覆盖表面蛋白(CD45 和 CD15)的磁性珠子来识别免疫细胞,以标记白细胞,以便当 CTCs 通过微流控芯片时洗掉红细胞、血小板、血浆蛋白和剩余的蛋白[8]。

1.3 CTC 簇 有学者发现外周血中以细胞簇状态聚集存在的 CTCs 可避免“失巢凋亡”,并且对细胞毒性药物具有更高的耐受性[9]。与孤立的 CTCs 相比,CTC 簇在血液中更为罕见,但它们预测的肿瘤转移准确度是单个 CTC 的 23 ~ 50 倍。Wang 等[10]对纵向收集的 CTCs 和 CTC 簇进行了时间依赖性分析,CTC 簇比单个 CTC 增加了额外的预后价值,乳腺癌合并症患者的血液样本中如果发现较大的 CTC 簇则预示着更高的病死率。有研究通过尿激酶型纤溶酶原激活剂阻止了 CTC 簇的组装,成功地提高了乳腺癌小鼠模型的总体存活率,这是 CTC 簇用于相关治疗的首创[11]。也有研究表明,CTC 簇在肿瘤的转移中起到关键的作用,转移的发展在一定程度上取决于 CTC 簇的大小和数量[12]。然而,目前只有少数设备能检测 CTC 簇[13-14]。近年来,检测 CTCs 的技术快速发展,随着技术的进步,CTCs 的作用机制将进一步阐明。CTCs 有望作为评估转移性乳腺癌患者预后的独立预测因子,对超早期乳腺癌的诊断及微小病灶的发现同样具有重大意义[15-17]。

2 ctDNA

2.1 ctDNA 的定义 在细胞的凋亡和坏死过程中,释放到血液中游离的 DNA 片段称为循环基因(circulating free DNA, cfDNA)[18]。癌症患者血液中部分 cfDNA 与肿瘤来源的 DNA 一致,具有与肿瘤相同的基因和表观遗传学改变[19],称之为 ctDNA,其主要来自肿瘤坏死。除此之外,肿瘤细胞凋亡、肿瘤细胞直接分泌,以及已经被巨噬细胞包裹的坏死性恶性肿瘤细胞也可以释放 ctDNA。相较于 CTCs 分析培养可以完整地显示出具有 RNA 和 DNA 大分子及蛋白质的整个癌细胞,ctDNA 包含的信息仅限于基因及其变化,包括基因突变[20]。在肿瘤细胞的凋亡和坏死过程中,可从 ctDNA 中获得肿瘤 DNA 本身的点突变、重排、扩增等信息,因为从理论上说,ctDNA 含有与肿瘤 DNA 完全相同的片段[21]。同时,ctDNA 比 CTCs 更为敏感,更易被检测出来,已经证实在没有任何 CTCs 的情况下,ctDNA 也可以在血浆中被检测出来。

2.2 ctDNA 与 cfDNA ctDNA 的半衰期为 15 min ~ 2 h,可用作动态的肿瘤标志物,以实时准确监测肿瘤负荷,评估乳腺癌新辅助化疗疗效等。ctDNA 片段的大小在 70 ~ 200 bp,通常大于非肿瘤的 cfDNA[3],并且大约只占 cfDNA 的 0.01%。在健康人群中,cfDNA 的血浆浓度范围为 3 ~ 15 ng/ml,但在晚期癌症患者中,cfDNA 的血浆浓度范围上升至 10 ~ 1 000 ng/ml。ctDNA/cfDNA 的比例取决于肿瘤和免疫学因素,包括

肿瘤进展、肿瘤负荷和血液清除机制等。从外周血提取出 ctDNA 后,通过检测其数量和基因组成等,可以达到对肿瘤进行监测。但由于 ctDNA 的半衰期较短,若机体处于炎症或损伤状态时,大量 cfDNA 将被释放进入外周循环中,导致血液中的 ctDNA/cfDNA 比值下降,因此 ctDNA 受取样时间、温度以及患者体内除肿瘤外等因素影响较大[22],从而要求 ctDNA 的检测方法有极高的灵敏度。

2.3 ctDNA 的检测技术与手段 ctDNA 现有的检测技术未及 CTCs 成熟,主要有聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)技术和二代测序技术。PCR 技术包括突变扩增系统(amplification refractory mutation system,ARMS)PCR、肽核酸钳制 PCR、微滴式数字 PCR(digital PCR,dPCR)[23] 和 BEAMing 技术(基于小珠、乳浊液、扩增、磁性、结合 dPCR 以及流式技术的一种检测手段)[24]。dPCR 只能分析有限数量的单个碱基对变化,并且通量相对较低,因此只能用于热点突变检测,而不能用于发现新突变。而 ARMS 方法目前已获得中国食品药品监督管理局批准用于临床 ctDNA 检测并广泛应用于临床。二代测序技术与 PCR 技术不同,二代测序不专注于检测热点突变,而是扫描更大区域的基因组变化,它能同时对上百万个 DNA 模板的序列进行测序,并且能够快速识别 ctDNA 中肿瘤来源的变异。灵活运用这两项技术可以同时在一个或多个样本中研究多个目的基因。当二代测序已经通过分析找到肿瘤特定基因组改变时,可以运用 PCR 技术对该特定基因进行热点突变检测,进一步提高 ctDNA 检测的效率和准确率。

2.4 ctDNA 的临床应用 ctDNA 的临床应用包括转移性疾病的早期发现,治疗开始前及治疗后评估预后的价值。对于乳腺癌而言,携带 ctDNA 的体细胞突变具有潜在的敏感性和特异性,使 ctDNA 可以作为肿瘤标志物用于乳腺癌实时检测。在晚期及转移性乳腺癌的 ctDNA 中,检测到的突变基因以 ESR1、PIK3CA、TP53、REBB2 等基因为主[25]。而对于无任何宏观转移证据的乳腺癌患者来说,ctDNA 仍然可以作为评估乳腺癌是否转移的超早期监测指标,并且具有高度的特异性。同样,通过二代测序分析乳腺癌原发灶,以确定是否存在可能的基因组改变。在 78% 的肿瘤中至少检测到一种突变,然后通过单独的 dPCR 在血浆样品中追踪鉴定出的突变。在不同时间点至少可获得 3 个样本:在新辅助治疗之前,手术后以及随后每 6 个月进行一次基线随访。在基线随访中,69% 的血浆样本中检测到 ctDNA,与肿瘤分析非常吻合,并且中位数 13.6 个月内发现了残留疾病。该研究也验证了 ctDNA 预测乳腺癌转移和复发方面的价值。此外,乳腺癌患者的局部淋巴结中亦可检出 ctDNA,表明对患者淋巴结行 ctDNA 检测对乳腺癌的诊断应有所帮助[26]。

3 miRNA

3.1 miRNA 的定义 miRNA 是一种非编码性微小 RNA,通常由 21 ~ 25 个核苷酸组成,在细胞增殖、分化、凋亡等众多过程中起到了重要作用,影响着肿瘤发生、发展[27]。细胞外囊泡(extracellular vesicles,EVs),包括微泡和外泌体,是由脂质双层包围的纳米颗粒,在循环中不受酶降解的影响。EVs 具有异质性,而较大的 EVs,如凋亡小体(50 ~ 5 000 nm)或微泡(100 ~ 1 000 nm)大多含有片段 DNA,较小的 EVs 如外泌体(30 ~ 150 nm)富含细胞类型特异性非编码、调节性微小 RNA[28],在细胞间的信息交流发挥作用[29]。外泌体释放 RNA 是细胞之间遗传信息交换的重要机制,miRNA 由外泌体分泌到体液中,而位于循环中的 miRNA 非常稳定,可以方便地用作复杂疾病的信息性生物标志物。在正常组织和病变组织中,miRNA 的表达谱呈现出很大的差异,并表现出特定环境下的特征,对血浆、血清和其他体液中循环 miRNA 的研究表明,与健康个体相比,循环中的 miRNA 在口腔鳞癌患者的体液中显示出不同的水平。外泌体释放的 miRNA 约占循环中无细胞 miRNA 总量的 3%。由于 miRNA 的这种特性,因此 miRNA 可以作为液体活检中的一种标志物,用以乳腺癌的诊断及治疗[30]。

3.2 miRNA 的检测技术与手段 高通量 miRNA 测序技术可用于在外泌体中检测 miRNA,而目前研究不能提供外泌体中详细的 miRNA 表达谱,因此只能大概进行对比辨别 miRNA 的来源及表达谱[31]。miRNA-195 是乳腺癌生物标志物研究的 miRNA 之一。一项研究描述了 miRNA 在乳腺癌患者的全血中的表达明显高于对照组。来自同一研究组的另一项研究也证实,与其他类型癌症组成的队列相比,miRNA-195 过表达的准确性仅能检测出乳腺癌患者,而不能检测患有其他类型癌症患者。同样,另一项研究中证实了与对照组相比,乳腺癌患者血清中 miRNA-195 显著过表达。而有研究表明,miRNA-193 和 miRNA-210 在不同分子亚型的乳腺癌中亦有表达,且 miRNA-210 在抑制后可对乳腺恶性肿瘤的增殖,尤其是在侵袭性最强的三阴性人乳腺癌细胞增殖起调控作用[32]。还有 miRNA-21 和 miRNA-221/222 与新辅助化疗和雌激素受体阳性患者中的他莫昔芬耐药程度有关。miRNA 与外泌体可以在基因表达谱层面上对乳腺癌进行分析,与 CTCs

及 ctDNA 通过检测数目及浓度进行诊疗相比，侧重点有所不同，能更精确地反映乳腺癌的个体化差异。然而，受限于目前基因谱数据的挖掘、miRNA 检验方法的选择、数据分析的差异，miRNA 应用于临床乳腺癌液体活检还有很长的道路[33]。

4　小结

CTCs 在判断乳腺癌患者预后方面有着较大的优势，ctDNA 则更利于动态追踪肿瘤的转移以及复发。miRNA 作为新兴的液体活检肿瘤标志物，虽然还未能应用于临床，但也展现出其在乳腺肿瘤诊疗中的巨大潜力。目前液体活检的普及还面临着许多困难，如难以保持每次检测的精确度和灵敏度，检测结果尚缺临床上的统一标准。随着生物技术快速发展，液体活检在乳腺癌诊疗中的优势将更为明显，将广泛用于乳腺癌的超早期诊断、新辅助化疗疗效评估、术后复发转移的监测以及预后评估等。细胞微粒、血小板等其他肿瘤标志物尚待进一步研究。

参考文献

[1] 唐建周. 乳腺癌新辅助化疗的研究概况[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(7): 728 - 732.

[2] Alimirzaie S, Bagherzadeh M, Akbari MR. Liquid biopsy in breast cancer: a comprehensive review[J]. Clin Genet, 2019, 95(6): 643 - 660.

[3] Zhang X, Ju S, Wang X, et al. Advances in liquid biopsy using circulating tumor cells and circulating cell-free tumor DNA for detection and monitoring of breast cancer[J]. Clin Exp Med, 2019, 19(3): 271 - 279.

[4] Krog BL, Henry MD. Biomechanics of the circulating tumor cell microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1092: 209 - 233.

[5] Pantel K, Alix-Panabières C. Functional studies on viable circulating tumor cells[J]. Clin Chem, 2016, 62(2): 328 - 334.

[6] 吴　江, 胡晨曦, 惠开元, 等. 乳腺癌患者外周血循环肿瘤细胞阴性富集法检测及其临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(5): 302 - 306, 311.

[7] Okajima W, Komatsu S, Ichikawa D, et al. Liquid biopsy in patients with hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and cell-free nucleic acids[J]. World J Gastroenterol, 2017, 3(31): 5650 - 5668.

[8] Janni WJ, Rack B, Terstappen LW, et al. Pooled analysis of the prognostic relevance of circulating tumor cells in primary breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(10): 2583 - 2593.

[9] 杨延巍, 刘彦虹. 液体活检在常见肿瘤中的应用[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2017, 6(2): 135 - 138.

[10] Wang C, Mu Z, Chervoneva I, et al. Longitudinally collected CTCs and CTC-clusters and clinical outcomes of metastatic breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 161(1): 83 - 94.

[11] Garona J, Alonso DF. Urokinase exerts antimetastatic effects by dissociating clusters of circulating tumor cells—letter[J]. Cancer Res, 2016, 76(16): 4908.

[12] Aghamir SMK, Heshmat R, Ebrahimi M, et al. Liquid biopsy: the unique test for chasing the genetics of solid tumors[J]. Epigenet Insights, 2020, 13: 2516865720904052.

[13] Au SH, Edd J, Stoddard AE, et al. Microfluidic isolation of circulating tumor cell clusters by size and asymmetry[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2433.

[14] Wang G, Benasutti H, Jones JF, et al. Isolation of breast cancer CTCs with multitargeted buoyant immunomicrobubbles[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2018, 161: 200 - 209.

[15] Chaffer CL, San Juan BP, Lim E, et al. EMT, cell plasticity and metastasis[J]. Cancer Metastasis Rev, 2016, 35(4): 645 - 654.

[16] Cheung KJ, Ewald AJ. A collective route to metastasis: seeding by tumor cell clusters[J]. Science, 2016, 352(6282): 167 - 169.

[17] Papadaki MA, Stoupis G, Theodoropoulos PA, et al. Circulating tumor cells with stemness and epithelial-to-mesenchymal transition features are chemoresistant and predictive of poor outcome in metastatic breast cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(2): 437 - 447.

[18] Cristiano S, Leal A, Phallen J, et al. Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer[J]. Nature, 2019, 570(7761): 385 - 389.

[19] Salvianti F, Gelmini S, Costanza F, et al. The pre-analytical phase of the liquid biopsy[J]. N Biotechnol, 2020, 55: 19 - 29.

[20] Esposito A, Criscitiello C, Locatelli M, et al. Liquid biopsies for solid tumors: understanding tumor heterogeneity and real time monitoring of early resistance to targeted therapies[J]. Pharmacol Ther, 2016, 157: 120 - 124.

[21] Thompson JC, Yee SS, Troxel AB, et al. Detection of therapeutically targetable driver and resistance mutations in lung cancer patients by next-generation sequencing of cell-free circulating tumor DNA[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(23): 5772 - 5782.

[22] Parpart-Li S, Bartlett B, Popoli M, et al. The effect of preservative and temperature on the analysis of circulating tumor DNA[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(10): 2471 - 2477.

[23] Goh JY, Feng M, Wang W, et al. Chromosome 1q21.3 amplification is a trackable biomarker and actionable target for breast cancer recurrence[J]. Nat Med, 2017, 23(11): 1319 - 1330.

[24] García-Foncillas J, Alba E, Aranda E, et al. Incorporating BEAMing technology as a liquid biopsy into clinical practice for the management of colorectal cancer patients: an expert taskforce review[J]. Ann Oncol, 2017, 28(12): 2943 - 2949.

[25] 张晓彤, 周亚男, 胡成进, 等. 循环肿瘤 DNA 突变在乳腺癌诊疗中的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(8): 612 - 616.

[26] Miyamura Y, Kagara N, Miyake T, et al. Drainage of tumor-derived DNA into sentinel lymph nodes in breast cancer patients[J]. Pathol Oncol Res, 2019, 25(4): 1635 - 1643.

[27] Bell E, Taylor MA. Functional roles for exosomal microRNAs in the tumour microenvironment[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2016, 15: 8 - 13.

[28] von Felden J, Garcia-Lezana T, Schulze K, et al. Liquid biopsy in the clinical management of hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2020, 69(11): 2025 - 2034.

[29] Basu B, Chakraborty J, Chandra A, et al. Genome-wide DNA methyl-

ation profile identified a unique set of differentially methylated immune genes in oral squamous cell carcinoma patients in India[J]. Clin Epigenetics, 2017,9:13.
[30] Shabaninejad Z, Yousefi F, Movahedpour A, et al. Electrochemical-based biosensors for microRNA detection: nanotechnology comes into view[J]. Anal Biochem, 2019,581:113349.
[31] Liu T, Zhang Q, Zhang J, et al. EVmiRNA: a database of miRNA profiling in extracellular vesicles[J]. Nucleic Acids Res, 2019,47(D1):D89 - D93.
[32] Evangelista AF, Oliveira RJ, O Silva VA, et al. Integrated analysis of mRNA and miRNA profiles revealed the role of miR-193 and miR-210 as potential regulatory biomarkers in different molecular subtypes of breast cancer[J]. BMC Cancer, 2021,21(1):76.
[33] 韩肖骅,汪 洁. 乳腺癌诊断技术的研究进展[J]. 上海医药, 2021,42(20):3 - 8.

[收稿日期 2021 - 10 - 25][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

沈嘉悦,唐小其,周涛声,等. 液体活检在乳腺癌诊疗中的研究进展[J]. 中国临床新医学,2022,15(12):1197 - 1201.

文献研究

作者来稿中医学统计学常见问题分析

余 军, 黄晓红, 韦挥德, 潘洪平, 吕文娟, 韦 颖, 蓝斯琪, 刘 慧

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)《中国临床新医学》杂志编辑部
作者简介: 余 军,医学硕士,编辑,研究方向:流行病与卫生统计学,医学期刊编辑与出版。E-mail:515308986@qq.com
通信作者: 黄晓红,研究生学历,编审,研究方向:医学期刊编辑与出版。E-mail:xiaohong.h.@163.com

[**摘要**] 在医学科研论文中,统计学相关问题比较常见,统计学方法使用正确与否直接关系到研究结果、结论的可靠性和科学性。为提高医学科研工作者对常用统计学方法的认识,减少统计学方法错误,提高科研论文的水平,该文总结了《中国临床新医学》的来稿论文中常见的统计学相关问题,并结合期刊编辑的工作体会对其进行分析,以期引起作者、编辑和审稿专家对统计学问题的关注,共同提高论文质量。

[**关键词**] 稿件; 医学统计学; 常见问题
[**中图分类号**] G 237.5 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1674 - 3806(2022)12 - 1201 - 05
doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2022.12.22

Analysis of common problems in medical statistics in authors' manuscripts *YU Jun, HUANG Xiao-hong, WEI Hui-de, et al. Editorial Department of Chinese Journal of New Clinical Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region(Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning* 530021, *China*

[**Abstract**] The errors related to statistics are common problems in the writing of medical research papers. The correct use of statistical methods is directly related to the reliability and scientificity of research results and conclusions. In order to improve medical researchers' understanding of common statistical methods, reduce the errors of statistical methods and improve the writing level of scientific research papers, this paper summarizes the common problems related to statistics in the authors' manuscripts submitted to *Chinese Journal of New Clinical Medicine*, and analyzes these problems based on the work experience of the author as a journal editor to attract the attention of authors, editors and reviewers to the problems of statistics, and jointly improve the writing quality of medical research papers.

[**Key words**] Manuscript; Medical statistics; Common problems

医学统计学是应用概率论和数理统计的基本原理和方法,研究医学领域中数据的收集、整理、分析和推断的一门应用科学[1],已广泛地应用到医学科研中。统计学方法的正确应用是医学论文具有科学性和可靠性的重要保证,论文中误用、错用统计学方法,直接影响研究结果的可信度,导致论文质量不高或者结论错误,甚至会对临床实践造成严重的后果[2-5]。有研究显示,在应用统计学方法的作者投稿文章中,有92.0%存在着统计学相关问题[6]。2012 年中华医学会系列杂志专家组在对 496 篇文章进行统计学审读