

高通量测序检测晚期肺腺癌患者 EGFR 基因结果与临床的相关性

李伟明 王景辉 宋学坤 丁瑞敏 王冠男 常宇 罗磊

450000 郑州,河南中医药大学(李伟明、王景辉、宋学坤、丁瑞敏、罗磊);450052 郑州大学第一附属医院(王冠男、常宇)

通信作者:罗磊,Email:18638213889@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2018.04.003

【摘要】 目的 研究晚期肺腺癌患者 EGFR 基因检测结果与临床的相关性。方法 对 53 例晚期肺腺癌患者的石蜡组织标本或血清标本,采用高通量基因检测技术,统计分析基因突变情况及其与临床的相关性。结果 53 例肺腺癌患者中,检测到 EGFR 基因突变 25 例,其中 18exon 突变 0 例,19exon 突变 13 例(52.0%),20exon 突变 1 例(4.0%),21exon 突变 11 例(44.0%);女性患者突变 11 例,突变率为 69.7%,高于男性患者的突变率(38.9%),差异有统计学意义($\chi^2=5.801, P=0.006$);吸烟患者 40 例,发生突变 15 例,突变率为 37.5%,高于非吸烟患者的突变率(30.8%),差异有统计学意义($\chi^2=2.013, P=0.024$)。从石蜡组织切片中检测的突变率为 40%,高于血清检测的突变率(10%),差异有统计学意义($\chi^2=4.935, P=0.007$)。25 例基因突变患者,19exon、21exon 的突变丰度表达量分别为 1.0850 ± 0.4228 、 0.9650 ± 0.3285 ,两组比较差异未见统计学意义。吉非替尼治疗 3 个月后,根据实体瘤疗效评价标准评价疗效,完全缓解(CR)3 例(12%),缓解(PR)17 例(68%),稳定(SD)4 例(16%),进展(PD)1 例(4%)。根据疗效回顾突变丰度表达量分别为 3.6400 ± 0.6288 、 0.9458 ± 0.2403 、 0.2725 ± 0.0439 ,四组比较差异有统计学意义($F=59.508, P=0.0014$),CR 组较 PR 组、SD 组,突变丰度显著升高($LSD-t=6.370, P=0.0014$); $LSD-t=4.760, P=0.0004$),PR 组较 SD 组突变丰度也显著升高($LSD-t=1.578, P=0.1369$)。EGFR 基因突变常见的不良反应为皮疹和腹泻,皮疹发生率为 52%,腹泻发生率为 24%,与其他不良反应发生率比较差异有统计学意义($\chi^2=2.762, P=0.048$)。结论 不吸烟的女性肺腺癌患者容易发生 EGFR 基因突变,而且突变率达到 40%,主要集中在 19exonDelK746-752 和 21exonL858R;吉非替尼对 EGFR 突变型的肺腺癌患者预后较好;常见的不良反应为皮疹和腹泻。

【关键词】 肺腺癌;基因检测;高通量测序;突变丰度;吉非替尼;临床分析

基金项目:河南省科技攻关计划项目(162102310457)

Relationship between high throughput sequencing for detection of EGFR gene results and clinical features in patients with advanced lung adenocarcinoma

Li Weiming, Wang Jinghui, Song Xuekun, Ding Ruimin, Wang Guannan, Chang Yu, Luo Lei

Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China (Li WM, Wang JH, Song XK, Ding RM, Luo L); The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Wang GN, Chang Y)

Corresponding author: Luo Lei, Email: 18638213889@163.com

【Abstract】 Objective To study the relationship between detection of EGFR gene results and clinical features in patients with advanced lung adenocarcinoma. **Methods** The paraffin embedded tissues or serum samples of the 53 patients with advanced lung adenocarcinoma were analyzed by high-throughput gene detection, the gene mutation and its correlation with clinic were collected and analyzed. **Results** Among the 53 patients with lung adenocarcinoma, 25 cases of EGFR gene mutation was detected, 18exon mutation in 0 case, 19exon mutation in 13 cases (52%), 20exon mutation in 1 case (4%), 21exon mutation in 11 cases (44%); 11 cases of female patients with mutations, the mutation rate was 52.9%, which was higher than that of male patients(38.9%, $\chi^2=5.801, P=0.006$). There were 40 smokers, mutation of 15 cases, the mutation rate was 37.5%, which was higher than that of

non-smokers (30.8%, $\chi^2 = 2.013$, $P = 0.024$). The mutation rate detected from paraffin embedded tissues was 40%, which was higher than the mutation detection rate of the serum (10%, $\chi^2 = 4.935$, $P = 0.007$). Among the 25 patients with gene mutation, the 21exon and 19exon mutation abundance expression levels were 1.0850 ± 0.4228 , 0.9650 ± 0.3285 , the two groups had no significant difference ($P > 0.05$). After 3 months of gefitinib treatment, according to the evaluation of therapeutic effect solid carcinoma, CR in 3 cases (12%), PR in 17 cases (68%), SD in 4 cases (16%), PD in 1 case (4%). Reviewed the mutation abundances based on curative effect, mutation was found in abundance average expression were 3.6400 ± 0.6288 , 0.9458 ± 0.2403 , 0.2725 ± 0.0439 , the difference among the four groups was significantly different ($F = 59.508$, $P = 0.0014$), CR group compared with PR group, SD group, mutation abundance increased significantly ($LSD-t = 6.370$, $P = 0.0014$; $LSD-t = 4.760$, $P = 0.0004$), PR group compared with SD group, the mutation abundance increased significantly ($LSD-t = 1.578$, $P = 0.1369$). The common adverse reactions of EGFR gene mutation were rash and diarrhea, the incidence of rash rate was 52%, and the incidence of diarrhea was 24%, there was significant difference compared with other adverse reactions ($\chi^2 = 2.762$, $P = 0.048$). **Conclusions** Female patients with lung adenocarcinoma without smoking habit prone to have EGFR gene mutations, and the mutation rate reaches 40%, mainly concentrates in the 19exonDelK746-752 and 21exonL858R; gefitinib on EGFR mutant lung adenocarcinoma patients with good prognosis; the common adverse reactions are rash and diarrhea.

【Keywords】 Lung adenocarcinoma; Gene detection; High throughput sequencing; Mutation abundance; Gefitinib; Clinical analysis

Fund program: Henan Province Science and Technology Project (162102310457)

肺腺癌属于非小细胞肺癌的一种,占肺原发肿瘤的40%,容易发生于女性及不抽烟者。肺腺癌起源于支气管黏膜上皮,少数起源于大支气管的黏液腺。发病率比鳞癌和未分化癌低,发病年龄较小,女性相对多见^[1]。多数腺癌起源于较小的支气管,为周围型肺癌。大多数肺腺癌患者就诊时已处于晚期,失去了手术机会,生存时间短,而且部分患者及家属不愿意接受放疗,更愿意选择口服的靶向药物,以表皮生长因子受体(EGFR)为研究靶点的药物-表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),经2003年批准为非小细胞肺癌(NSCLC)治疗的三线药物以来,已经有14年的时间,临床上取得了惊人疗效我国大约35%~40%的肺腺癌发生EGFR突变,虽然患者一般在1年左右出现耐药,但随着研究的深入,第二代、第三代的靶向药物来不断研发出,目前研究发现EGFR基因常见的突变位点在18、19、20、21号外显子(exon)上,其中19exon缺失突变占45%,21exon L858R点突变占40%~45%^[2]。本研究通过EGFR基因突变类型、突变丰度、临床疗效、不良反应的研究,观察EGFR基因突变与临床的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取医院2015年至2016年肺腺癌IV期患者为研究对象,入组标准:经影像学、病理学或细胞学确诊为肺腺癌IV期患者。根据上述标准,入组患者53

例,男36例,女17例,年龄37~83岁,有吸烟史者40例。选取53例肺腺癌患者石蜡切片或静脉取血,所有患者或家属均同意行EGFR基因检测,并签字同意,如有突变并愿意服用吉非替尼,全组无失访病例。

1.2 方法:

1.2.1 仪器和试剂:研究所用仪器均使用壹基因检测机器,使用德国Qiagen公司提供的试剂盒,设备采用Illumina NextSeqCN500进行样本DNA提取。

1.2.2 样本收集:空腹抽静脉血10ml,抽完立即轻轻上下颠倒10次,预防凝血,准备高通量测序(NGS)。

1.2.3 RNA提取及质控:按照QIAamp试剂盒说明书操作步骤,提取石蜡切片和血清RNA, -20℃保存。利用紫外分光光度计检测样本的RNA浓度和纯度。

1.2.4 基因测序:本实验在杭州壹基因公司进行,利用qT-PCR进行定量检验,按照试剂盒说明书,反应条件为预变性95℃、100min,95℃、15s,60℃、1min,扩增40个循环,所有样品均做3个平行孔,循环数取其均数。

1.2.5 药物治疗:对基因突变患者,均采用单药吉非替尼(阿斯利康公司)口服,250mg/次,1次/d,连续服用3个月,直至患者病情进展或出现不可耐受的不良反应,治疗前对患者的血常规、肝、肾功能、肿瘤标志物,心电图,胸部、上腹部CT,头颅MRI,骨扫描进行常规检查。

1.3 评价标准:服用3个月根据实体瘤疗效评价标准评价疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳

定(SD)、进展(PD)。总有效率(RR) = $\frac{CR + PR}{\text{患者总数}} \times 100\%$ 。

1.4 不良反应:不良反应的评价标准参照美国国立癌症研究所通用的毒性标准。

1.5 统计学方法:采用SPSS17.0进行数据分析,实验资料中的计量资料先做正态性检验,符合正态分布的资料,利用 χ^2 检验评估EGFR突变与临床的关系,利用秩和检验分析EGFR突变对临床疗效的影响。

2 结果

2.1 EGFR基因检测情况:53例肺腺癌患者中男36例,女17例,共检测到EGFR基因突变患者25例,男14例,基因突变比例为38.9%,女11例,基因突变比例为64.7%,女性明显高于男性($P = 0.023$)。53例肺腺癌患者中吸烟患者40例,基因突变15例(37.5%),不吸烟13例,基因突变4例(30.8%),吸烟者基因突变比例明显高于不吸烟者($P = 0.023$)。检测标本中,来源于组织切片的标本有25例,基因突变16例(64.0%),来源于血清的标本有28例,基因突变9例(32.1%),石蜡切片的基因突变率高于血清检测。在25例突变患者中,18exon突变0例,19exon突变13例(52.0%),20exon突变1例(4.0%),21exon突变11例(44.0%),其中21exon L858R 9例,21exon L861Q 2例(表1、图1~图4)。

2.2 EGFR基因突变与疗效的关系:25例基因突变患者,检测19exon、21exon的突变丰度表达量分别为 1.0850 ± 0.4228 、 0.9650 ± 0.3285 ,两组比较差异未见统计学意义($P > 0.05$)。吉非替尼治疗3个月后,根据实体瘤疗效评价标准评价疗效,完全缓解(CR)3例(12%),部分缓解(PR)17例(68%),稳定(SD)4例(16%),进展(PD)1例(4%)。根据疗效回顾突变丰度,突变丰度表达量分别为 3.6400 ± 0.6288 、 0.9458 ± 0.2403 、 0.2725 ± 0.0439 ,四组整体比较差异有统计学意义($F = 59.508$, $P = 0.0014$); CR组较PR组、SD组,突变丰度显著升高($LSD-t = 6.370$,

$P = 0.0014$; $LSD-t = 4.760$, $P = 0.0004$), PR组较SD组,突变丰度也显著升高($LSD-t = 1.578$, $P = 0.1369$),但差异未见统计学意义。提示突变的丰度与疗效有明显相关性(表2、图5)。

表1 25例肺腺癌基因突变患者的一般情况

患者	年龄	性别	吸烟	基因突变情况	
				石蜡	血清
1	82	女	否		19exonDelK
2	78	男	是		21exonL858R
3	80	男	是		21exonL858R
4	63	女	否	21exonL861Q	
5	49	男	是	19exonDelK	
6	60	女	否	21exonL858R	
7	76	男	是		19exonDelK
8	83	男	是		19exonDelK
9	47	女	是	19exonDelK	
10	66	男	是	21exonL858R	
11	66	女	否	21exonL858R	
12	37	男	是	21exonL858R	
13	65	男	是	19exonDelK	
14	75	女	否		20exon 插入突变
15	66	女	否	19exonDelK	
16	63	男	是	19exonDelK	
17	62	女	是	19exonDelK	
18	66	男	是		21exonL861Q
19	75	女	否		21exonL858R
20	48	男	是	19exonDelK	
21	55	男	是	19exonDelK	
22	60	女	否	21exonL858R	
23	60	女	否	19exonDelK	
24	80	男	是		19exonDelK
25	50	女	否	21exonL858R	

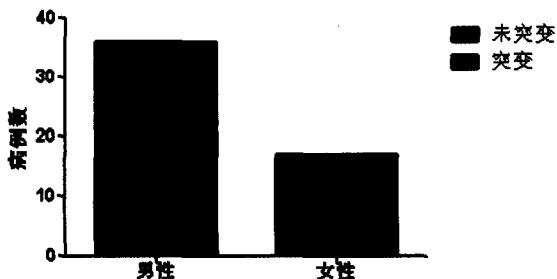


图1 基因突变与性别的关系

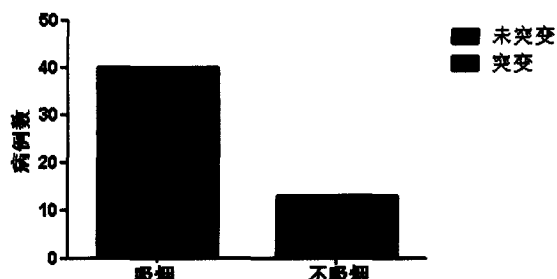


图2 基因突变与吸烟的关系

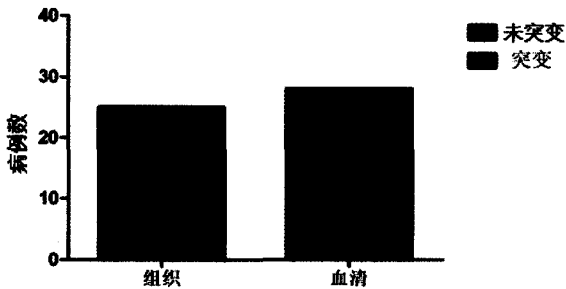


图3 基因突变与标本来源的关系

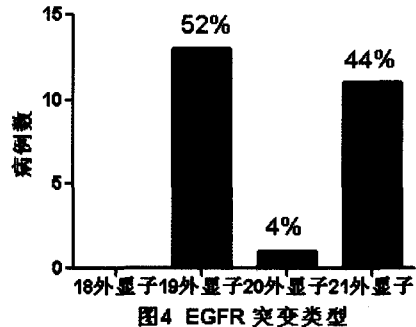


图4 EGFR 突变类型

表2 基因突变与疗效的关系

基因突变	例数	突变丰度 (%, $\bar{x} \pm s$)	疗效[例(%)]			
			CR	PR	SD	PD
19exon	13	1.0850 ± 0.4228	2(8.0)	8(32.0)	2(8.0)	1(4.0)
20exon	1	0.19	0(0)	1(4.0)	0(0)	0(0)
21exon	11	0.9650 ± 0.3285	1(4.0)	8(32.0)	2(8.0)	0(0)

注:CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:稳定;PD:进展

表3 基因突变与不良反应的关系[例(%)]

不良反应	例数	I	II	III	IV
皮疹	13	6(24.0)	4(16.0)	1(4.0)	2(8.0)
腹泻	6	3(12.0)	2(8.0)	1(4.0)	
重症肺炎	1	1(4.0)			
肝功能损伤	2	1(4.0)	1(4.0)		
恶心	1	1(4.0)			
白细胞减少	1	1(4.0)			

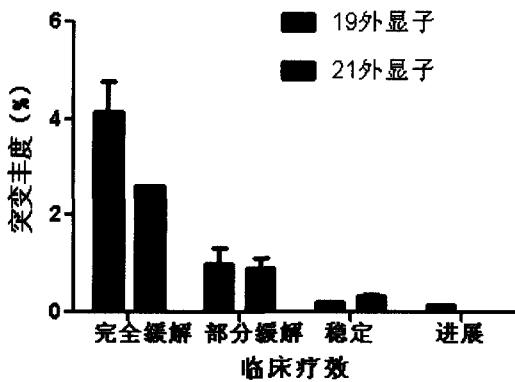


图5 突变丰度与临床疗效的关系

2.3 EGFR 基因突变的不良反应:EGFR 基因突变的不良反应主要为皮疹、腹泻、重症肺炎、转氨酶升高、恶心、白细胞减少等。不良反应中最常见的是皮疹,发生率为 52%,大多数为轻度皮疹,在红斑的基础上有时伴皮肤干燥发痒,表现为皮肤瘙痒,重度皮疹表现为疱疹水疱溃破。腹泻发生率为 24%,经对症治疗后有所缓解,无因此而减量或停药者。吉非替尼可能会导致间质性肺炎,如果患者出现咳嗽、胸闷、气喘等呼吸道症状,部分患者会因此死亡,应重视该不良反应的发生。肝功能损伤主要表现为转氨酶升高,骨髓抑制主要表现为白细胞的减少(表 3)。

3 讨论

肺癌的发生主要与吸烟有关,肺癌上分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌^[3]。肺腺癌是非小细胞肺癌中

最常见的一种病理类型,大约占肺癌的 40%,与鳞状细胞癌不同,腺癌大多数起源于较小的支气管,可单发、多发或表现为弥漫性,周围型肺癌是最常见的临床表现^[4]。淋巴转移和血行转移是其最主要的播散途径,很容易出现淋巴结转移和远处脏器转移^[5]。肺腺癌最常见于不吸烟者和既往吸烟者,女性多见^[6]。

目前肺癌的治疗采用的是多学科综合治疗(multi disciplinary team, MDT)模式,晚期肺腺癌在诊断明确后往往已经失去了手术时机,而且放化疗不能明显改善患者的总生存率,因此临床上迫切需要更好的治疗手段。EGFR 基因敏感突变于 2004 年首次由 Paez 和 Lynch 发现^[7],并几乎同时报道于 Science 和 New England 两个顶级的科学期刊上。自 2003 年首个 EGFR-TKI 吉非替尼获 FDA 批准上市以来,EGFR-TKI 药物的开发和临床研究从未间断过^[8]。EGFR 基因突变主要是在酪氨酸激酶(TK)区域的 18exon、19exon、20exon、21exon 上,而且其突变类型主要包括:缺失突变、插入突变、错义突变^[9]。常见有 19exon 的框内缺失突变(E746-A750),大约占 49%,21exon 核苷酸 T 变为 G 的错义突变(L858R),大约占 41%^[10]。目前研究的 EGFR 基因突变主要有两大突变类型,19 外显子缺失和 21 外显子突变,大约占 EGFR 突变的 90%^[11]。因此,非小细胞肺癌是一类具有鲜明基因突变特点的肿瘤,以分子突变为依据的肺癌分型更有益于规范临床靶向治疗的发展。EGFR 突变在中国肺腺

癌患者中大概占 50%^[12], 后续可以服用相关靶点用药, 药效确切, 服用时间也最长^[13]。进行 EGFR 基因检测后, 对突变阳性的患者建议首先进行 EGFR-TKI 治疗, 目前已经列入一线治疗的标准选择^[14]。一项评价吉非替尼对比卡铂紫杉双药化疗一线治疗临床选择的亚洲晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的疗效、安全性和耐受性的研究 (IPASS) 结果显示, 在 EGFR 基因敏感突变阳性的患者中, 一线吉非替尼治疗组的疾病无进展生存时间 (PFS) 明显优于化疗组, 由此建立了基于 EGFR 基因突变状态选择晚期 NSCLC 治疗策略的原则。IPASS 研究还对患者的生活质量进行了分析, 发现 EGFR 敏感突变阳性的患者一线接受吉非替尼治疗后生活质量较化疗组明显改善^[15]。

EGFR 基因检测的标本包括手术标本、活检标本、胸水、痰液、血液等, 手术标本通常较大, 能提供足够的肿瘤组织用于检测, 活检标本和细胞学标本较小, 因此容易出现漏诊^[16]。2017 年 NCCN 更新的非小细胞肺癌临床指南明确指出, 在晚期 NSCLC 治疗过程中, 对于无法反复取样进行组织活检的患者, 建议采用血液样本进行检测。血液检测 EGFR 基因突变已获得临床的广泛认可, 并进入临床实践阶段。目前 EGFR 突变检测方法有测序法、聚合酶链式反应-单链构象多态性分析、突变体富集 PCR、探针扩增阻滞突变系统、微数字 PCR、高分辨率溶解曲线分析技术、高效液相色谱法^[17]。DNA 测序法是进行 EGFR 突变检测的可靠方法, 也是使用最多的方法, 高通量测序技术又称“下一代”测序技术或深度测序技术, NGS 高通量测序的优势是可以一次性对几十万至几百万条 DNA 分子进行序列测定^[18], 现已广泛应用于基因组测序、基因表达分析、非编码 microRNA 鉴定、转录因子靶基因筛选、DNA 甲基化等相关的研究领域。测序平台其中一个为罗氏公司 (Roche) 的 454 测序仪 (Roch GS FLX sequencer), 另一个是 2006 年美国 Illumina 公司推出的 Solexa 基因组分析平台 (Genome Analyzer platform), 2007 年 ABI 公司推出了自主研发的 SOLiD 测序仪 (ABI SOLiD sequencer)。这三个测序平台即为目前高通量测序平台的代表^[19]。

本研究 53 例肺腺癌患者中, EGFR 基因突变 25 例, 其中 18exon 突变 0 例, 19exon 突变 13 例 (52.0%), 20exon 突变 1 例 (4.0%), 21exon 突变 11 例 (44.0%); 女性患者突变 11 例, 突变率为 52.9%, 高于男性患者 (38.8%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.801, P = 0.006$); 吸烟患者 40 例, 发生突变 15 例, 突变率为 37.5%, 高于非吸烟患者 (30.8%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 2.013, P = 0.024$)。从石蜡组织切片中检测的突变率为 40%, 高于从血清中检测的突变率 (10%), 差异有统计学意义

($\chi^2 = 4.935, P = 0.007$), 25 例基因突变患者 19exon、21exon 的突变丰度表达量分别为 1.0850 ± 0.4228 、 0.9650 ± 0.3285 , 两组比较差异未见统计学意义; 吉非替尼治疗 3 个月后, 根据实体瘤疗效评价标准评价疗效, CR 3 例 (12%), PR 17 例 (68%), SD 4 例 (16%), PD 1 例 (4%)。根据疗效回顾突变丰度, 突变丰度表达量分别为 3.6400 ± 0.6288 、 0.9458 ± 0.2403 、 0.2725 ± 0.0439 , 四组比较差异有统计学意义 ($F = 59.508, P = 0.0014$)。CR 组较 PR 组、SD 组, 突变丰度显著升高 ($LSD-t = 6.370, P = 0.0014$; $LSD-t = 4.760, P = 0.0004$), PR 组较 SD 组突变丰度也显著性升高 ($LSD-t = 1.578, P = 0.1369$), 但差异未见统计学意义。提示突变丰度与疗效有明显相关性。常见的不良反应是皮疹和腹泻, 皮疹发生率为 30%, 腹泻发生率为 14%, 与其他不良反应发生率比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 2.762, P = 0.048$)。

综上所述, 不吸烟的女性肺腺癌患者容易发生 EGFR 基因突变, 而且突变率达到 40%, 主要集中在 19exonDelK746-752 和 21exonL858R。吉非替尼对 EGFR 突变型的肺腺癌患者预后较好, 由于晚期肺腺癌患者很难获得组织标本, 进行血液的 EGFR 基因检测非常重要, 建议采用灵敏度更高的高通量测序方法, 而且基因突变的丰度与临床疗效密切相关, 其临床应用价值还需要进一步验证。

参考文献

- [1] 李伟, 孟雪, 孙新东, 等. EGFR 分子标志及其检测方法对肺癌患者 EGFR-TKI 疗效预测研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(21):1699-1702. DOI:10.3969/j.issn.1673-5269.2013.21.019.
- [2] 孙红奎, 郑积民, 张为民. 非小细胞肺癌 EGFR 突变状况与脑转移的研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(10):795-799.
- [3] 姜北, 李晶, 巩平. 非小细胞肺癌患者血清 EGFR 基因突变循环 DNA 检测 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(1):29-33. DOI:10.3969/j.issn.1673-5269.2014.01.007.
- [4] 陈萍. 突变型 K-ras 蛋白在非小细胞肺癌的表达及临床意义 [J]. 中国实用医刊, 2009, 36(14):24-25. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2009.14.011.
- [5] 张慧颖, 高全立. 晚期非鳞非小细胞肺癌治疗新进展 [J]. 中国实用医刊, 2014, 41(11):79-82. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2014.11.037.
- [6] Gou LY, Wu YL. Prevalence of driver mutations in non-small-cell lung cancers in the People's Republic of China [J]. Lung Cancer (Auckl), 2014, 5:1179-2728. DOI:10.2147/LCCT.S40817.
- [7] Doebele RC, Oton AB, Peled N, et al. New strategies to overcome limitations of reversible EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small lung cancer [J]. Lung Cancer, 2010, 69(1):1-12. DOI:10.1016/j.lungcan.2009.12.009.
- [8] Wang N, Chen WQ, Zhu WX, et al. Incidence trends and pathological characteristics of lung cancer in urban Beijing during period of 1998-2007 [J]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 2011, 45(3):249-54.

颅脑创伤术后并发脑梗死危险因素分析

周俊岭 卢君强 庄瑞强 张海刚 胡深 宋伟健

518052 广东省深圳市南山区人民医院神经外科

通信作者:周俊岭, Email: lcf2vl@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2018.04.004

【摘要】 目的 探讨颅脑创伤术后并发脑梗死的临床危险因素。方法 选取颅脑创伤行手术治疗患者 100 例作为研究对象,根据患者术后是否并发脑梗死分为梗死组 28 例和非梗死组 72 例,收集两组患者一般临床资料及可疑危险因素,采用单因素和多因素 Logistic 回归分析,探讨颅脑创伤术后并发脑梗死的危险因素。结果 单因素分析发现,年龄、合并高血压、合并糖尿病、合并高脂血症、颅脑创伤类型、颅脑损伤程度、伴随脑疝、伴随蛛网膜下腔出血在脑梗死组和非脑梗死组患者中比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析发现,年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、颅脑创伤类型、重度颅脑创伤、伴随脑疝蛛网膜下腔出血均为影响颅脑创伤术后并发脑梗死的危险因素。结论 颅脑创伤后并发脑梗死危险因素较多,临床中应针对性进行预防和干预,以降低术后脑梗死发病率,提高手术疗效,改善患者预后。

【关键词】 颅脑创伤;手术;脑梗死;危险因素

基金项目:深圳市医学科研项目(200405220)

Analysis of the risk factors of cerebral infarction after traumatic brain injury Zhou Junling, Lu

Junqiang, Zhuang Ruiqiang, Zhang Haigang, Hu Shen, Song Weijian

Department of Neurosurgery, Nanshan District People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518052, China

Corresponding author: Zhou Junling, Email: lcf2vl@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical risk factors of cerebral infarction after traumatic brain injury. **Methods** A total of 100 patients with traumatic brain injury who underwent surgery were

- [9] Chang S, Dai M, Ren JS, et al. Estimates and prediction on incidence, mortality and prevalence of lung cancer in China in 2008[J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2012, 33(4): 391-394.
- [10] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Ginitinib or chemotherapy for non-small-lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2380-2388. DOI: 10.1056/NEJM0a0909530.
- [11] An SJ, Chen ZH, Su J, et al. Identification of driver gene alterations of subgroups of non-small-lung cancer patients based on history smoking status [J]. PloS One, 2012, 7(6): e40109. DOI: 10.1371/journal.pone.0040109.
- [12] Li H, Pan Y, Li Y, et al. Frequency of well identified oncogenic driver mutations in lung adenocarcinoma of smokers varies with histological subtypes and graduated smoking does [J]. Lung Cancer, 2013, 79(1): 8-13. DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.09.018.
- [13] Ren S, Kuang P, Zheng L, et al. Analysis of driver mutation in female non-smoker Asian patients with pulmonary adenocarcinoma[J]. Cell Biochem Biophys, 2012, 64(2): 155-160. DOI: 10.1007/s12013-012-9384-8.
- [14] Sun Y, Ren Y, Fang Z, et al. Lung adenocarcinoma from east Asian never-smokers is a disease largely defined by targetable oncogenic mutant kinases[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(30): 4616-4620. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.6038.
- [15] Li Y, Yang T, Wei S, et al. Clinical significance of EML4-ALK fusion gene and association with EGFR and KARS gene mutations in 208 Chinese patients with non-small lung cancer [J]. PloS One, 2013, 8(1): 52093. DOI: 10.1371/journal.pone.0052093.
- [16] Liu S, Chen Q, Quan P, et al. Cancer incidence and mortality in Henan province, 2012[J]. Chin J Cancer Res, 2016, 28(3): 275-85. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.
- [17] Zhang SZ, Li XM, Zhang AP, et al. Detection of EML4-ALK fusion genes in non-small lung cancer patients with clinical features associated with EGFR mutations [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2012, 51(10): 925-932. DOI: 10.1002/gcc.21976.
- [18] Pao W, Girard N. New driver mutation in non-small lung cancer [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(2): 175-180. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70087-5.
- [19] Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small lung cancer [J]. J Clinical Oncol, 2009, 27(26): 4232-4235. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6661.

(收稿日期: 2017-12-26)

(本文编辑: 杨帆)