

[5] 许婷媛,彭华生,徐贤华,等.对糖尿病合并多种慢性疾病老年患者的综合评估调查[J].西南国防医药,2012,22(7):809-811.

[6] 刘福平,彭雁,徐保真.葡萄糖调节异常的现代认识与干预治疗[J].中国综合临床,2002,18(12):1057-1058.

[7] 陈菁.2型糖尿病患者脑白质微结构改变的弥散张量成像初步研究[D].广州:南方医科大学,2013.

[8] 李先荣,黄远泉.参与式方法在社区糖尿病患者健康管理中的应用[J].中华全科医学,2012,10(8):1312-1313.

[9] Kramer MK, McWilliams JR, Orchard TJ. A Community-Based diabetes prevention program: evaluation of the group lifestyle balance program delivered by diabetes educators in the US[J]. Diabetes, 2010, 59(1):112-120.

[10] 刘树馨,时立新,张森,等. HbA1c 对中老年人糖尿病及糖调节受损诊断价值的探讨[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2016, 36(6):361-365.

[11] Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, et al. Screening for pre-diabetes to predict future diabetes using various cut-off points for HbA1c and impaired fasting glucose; the Toranomon Hospital Health Management Center Study 4 (TOPICS 4)[J]. Diabet Med, 2012, 29(9):e279-e285.

[12] 贾玉敏.艾塞那肽治疗初诊肥胖 2 型糖尿病合并 OSAHS 的临床观察[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2015.

[13] 李婷,娄培安,陈培培,等.体重指数与腰围预测徐州市居民罹患高血压、糖尿病风险的横断面研究[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(10):803-807.

[14] 王慧,刘华平.低血糖指数饮食对 2 型糖尿病中长期血糖和血脂控制的研究现状[J].中华护理杂志,2010,45(9):858-861.

[15] 虞濛濛,尹雪.中青年糖尿病患者合并冠心病的健康教育[J].白求恩医学院学报,2010,8(1):66.

(收稿日期:2017-03-14 修回日期:2017-04-21)

• 临床探讨 •

晚期非小细胞肺癌患者 EGFR 基因突变及其与血清肿瘤标志物的相关性^{*}

牛艳柳^{1,2#}, 邹明瑾^{1#}, 阿尔孜古丽³, 李晋¹, 赵晓文², 任浩¹, 苏小红², 张义^{1△}

(1. 山东大学齐鲁医院检验医学中心, 济南 250012; 2. 山东省聊城市人民医院东区检验科 252000; 3. 新疆维吾尔自治区人民医院检验科, 乌鲁木齐 830001)

摘要:目的 利用扩增阻滞突变系统(ARMS)检测晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者表皮生长因子受体(EGFR)基因突变情况,探讨其与患者临床特征和血清肿瘤标志物的相关性。**方法** 收集 2015 年 1 月至 2016 年 4 月山东大学齐鲁医院收治的 92 例晚期 NSCLC 患者血浆标本,采用 ADx-ARMS 方法检测 EGFR 基因突变情况,采用化学发光法检测癌胚抗原(CEA)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、糖类抗原(CA)125、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、唾液酸(SA)水平。**结果** 晚期 NSCLC 患者 EGFR 基因总突变率为 32.6%(30/92)。其中,EGFR19-del 突变率为 15.2%(14/92),EGFR21-L858R 突变率为 12.0%(11/92),EGFR20-T790M 突变率为 2.2%(2/92)。晚期 NSCLC 患者 EGFR 基因突变与患者性别、吸烟史、病理类型具有明显相关性。与 EGFR 基因野生型患者比较,EGFR 基因突变患者 CEA 水平明显升高($P<0.05$),CA125、CYFRA21-1、SCC-Ag 水平明显降低($P<0.05$)。**结论** 晚期 NSCLC 患者 EGFR 基因突变者血清肿瘤标志物 CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC-Ag 水平与未突变患者存在明显差异,为发现 EGFR 基因突变与血清肿瘤标志物的相关性乃至筛选表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗的优势人群提供参考。

关键词:非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 扩增阻滞突变系统; 癌胚抗原; 鳞状上皮细胞癌抗原

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.17.033 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)17-2583-04

研究证实,表皮生长因子受体(EGFR)基因突变状态是决定表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)疗效的关键因素,EGFR 敏感突变者,有效率大于 80.0%,突变阴性者,有效率仅为 1.1%^[1]。但是对于晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者来说,其往往失去了手术的机会,组织标本常难以获取,给 EGFR 基因突变检测带来挑战。2015 年 12 月发表的《非小细胞肺癌血液 EGFR 基因突变检测中国专家共识》提出,当肿瘤组织难以获取时,血液是 EGFR 基因突变检测合适的替代生物材料^[2]。扩增阻滞突变系统(ARMS)是目前成熟且最常用的血液 EGFR 基因突变检测方法。本研究采用 ADx-ARMS 方法对经治后复发或转移的 NSCLC 患者血浆 EGFR 基因(19-del、21-L858R 和 20-T790M)突变情况进行检

测,并分析 EGFR 基因突变与患者临床特征及其他血清肿瘤标志物的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2016 年 4 月在山东大学齐鲁医院接受治疗的晚期 NSCLC 患者 92 例。其中男 50 例,女 42 例;60 岁以下者 49 例,60 岁及以上者 43 例,年龄 27~84 岁,中位年龄 61.5 岁;吸烟者 33 例,非吸烟者 59 例;世界卫生组织病理组织学分型:腺癌 79 例,鳞癌 12 例,腺鳞癌 1 例;临床分期:ⅢB 期 24 例,Ⅳ期 68 例。所有患者均同时经 2 名经验丰富的病理医师证实为 NSCLC。

1.2 仪器与试剂 仪器为美国 Thermo Fisher 公司 Nano-Drop2000 分光光度计、罗氏 Cobas e601 全自动电化学发光免

^{*} 基金项目:山东大学齐鲁医院科研基金资助项目(2015QLMS47)。

[#] 同为第一作者。 [△] 通信作者,E-mail:zhangyi-3144@163.com。

疫分析仪、ABI7500 实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪。试剂为厦门艾德公司的血清/血浆游离 DNA 分离试剂盒(离心柱型)、厦门艾德公司的人类 EGFR 基因突变检测试剂盒(荧光 PCR 法)、罗氏 Cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 血浆 DNA 提取 采用厦门艾德公司的血清/血浆游离 DNA 分离试剂盒(离心柱型),按试剂盒说明书提取基因组 DNA 后使用美国 Thermo Fisher 公司的 Nano Drop2000 分光光度计检测所提取 DNA,要求 D_{260}/D_{280} 在 1.8~2.0,并且 $D_{260}/D_{230}>2.0$,DNA 水平调整至 5.0 ng/ μ L,置于-20℃冰箱备用。

1.3.2 ADx-ARMS 法检测 EGFR 突变 采用厦门艾德公司的人类 EGFR 基因突变检测试剂盒(荧光 PCR 法),试剂盒采用八联 PCR 管设计,管内装有相应的 EGFR 突变检测试剂和质控试剂。检测时将 42.3 μ L 模板 DNA 和 2.7 μ L Taq 酶混匀,向相应管内加入 5.0 μ L 以上混合物,构成 PCR 反应体系。PCR 反应条件:95℃ 5 min,1 个循环;95℃ 25 s,64℃ 20 s,72℃ 20 s,15 个循环;93℃ 25 s,60℃ 35 s,72℃ 20 s,31 个循环。在延伸过程中 60℃时收集信号。所用仪器为 ABI7500 实时荧光定量 PCR 仪。如果收集到的信号满足以下 4 点则认为检测成功、结果可信:(1)阴性对照无 FAM 信号升起;(2)阳性对照 Ct 值 <20 ;(3)外控 FAM 信号升起且 Ct 值在 13~19;(4)内控 HEX 信号或 VIC 信号升起。

1.3.3 血清肿瘤标志物检测 采用电化学发光法,使用罗氏 Cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数检验分析 EGFR 基因突变型和 EGFR 基因野生型 NSCLC 患者肿瘤标志物水平的差异;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验分析具有不同临床病理特征(性别、年龄、吸烟史、临床分期、病理类型)的 NSCLC 患者 EGFR 基因突变率的差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 患者 EGFR 基因突变情况 92 例 NSCLC 患者共检测出 EGFR 基因突变 30 例,EGFR 基因总突变率为 32.6%(30/92)。其中,EGFR19-del 突变 14 例,突变率为 15.2%(14/92),占总突变阳性的 46.7%(14/30);EGFR21-

L858R 突变 11 例,突变率为 12.0%(11/92),占总突变阳性的 36.7%(11/30);EGFR20-T790M 突变 2 例,突变率为 2.2%(2/92),占总突变阳性的 6.7%(2/30)。此外,发现了 3 例罕见的双位点突变病例,突变率为 3.3%(3/92),占总突变病例的 10.0%(3/30),分别是 EGFR21-L858R 和 EGFR20-T790M 双突变 2 例,突变率为 2.2%(2/92);EGFR19-del 和 EGFR20-T790M 双突变 1 例,突变率为 1.1%(1/92)。

2.2 EGFR 基因突变与患者临床特征的关系 在本研究中,男性患者 EGFR 基因总突变率为 20.0%(10/50),女性患者 EGFR 基因总突变率为 47.6%(20/42),差异有统计学意义($P<0.05$)。腺癌患者 EGFR 基因突变率为 36.7%(29/79),非腺癌患者 EGFR 基因突变率为 7.7%(1/13),差异有统计学意义($P<0.05$)。非吸烟患者 EGFR 基因突变率为 45.8%(27/59),吸烟患者 EGFR 基因突变率为 9.1%(3/33),差异有统计学意义($P<0.01$)。不同年龄、分期患者的突变率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.3 EGFR 基因突变与血清肿瘤标志物的相关性 以 EGFR 基因突变与否将 92 例 NSCLC 患者分为基因突变型组和基因野生型组,分别检测 6 种血清肿瘤标志物的水平。基因突变型组癌胚抗原(CEA)水平明显高于基因野生型组,差异有统计学意义($P=0.019$)。基因突变型组鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、糖类抗原(CA)125、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)水平均明显低于基因野生型组,差异有统计学意义(P 分别为 0.011、0.033、0.015)。基因突变型组的神经元特异性烯醇化酶(NSE)、唾液酸(SA)水平与基因野生型组相比,差异无统计学意义(P 分别为 0.647、0.393),见表 2。

表 1 血浆 EGFR 基因突变率与临床特征的关系[n(%)]					
项目	<i>n</i>	基因突变型	基因野生型	χ^2	<i>P</i>
性别	男	50	10(20.0)	40(80.0)	7.923 0.005
	女	42	20(47.6)	22(52.4)	
年龄	<60 岁	49	18(36.7)	31(63.3)	0.812 0.367
	≥ 60 岁	43	12(27.9)	31(72.1)	
分期	ⅢB 期	24	7(29.2)	17(70.8)	0.175 0.676
	Ⅳ 期	68	23(33.8)	45(66.2)	
吸烟史	非吸烟	59	27(45.8)	32(54.2)	12.951 <0.01
	吸烟	33	3(9.1)	30(90.9)	
病理类型	腺癌	79	29(36.7)	50(63.3)	4.277 0.039
	非腺癌	13	1(7.7)	12(92.5)	

表 2 EGFR 基因突变与血清肿瘤标志物水平的关系[M(P_{25}, P_{75})]

组别	<i>n</i>	CA125(U/mL)	CY21-1(ng/mL)	SCC-Ag(ng/mL)	NSE(ng/mL)	SA(mg/dL)	CEA(ng/mL)
基因突变型组	30	30.51(19.84,79.41)	3.32(2.09,6.57)	0.80(0.50,1.30)	17.88(13.78,22.59)	66.70(60.45,75.63)	25.86(10.54,102.80)
基因野生型组	62	68.34(27.45,128.16)	6.04(3.18,17.10)	1.20(0.70,2.25)	17.58(14.91,24.36)	71.45(59.18,85.83)	10.40(3.45,41.02)
<i>Z</i>		-2.132	-2.436	-2.537	-0.458	-0.854	-2.349
<i>P</i>		0.033	0.015	0.011	0.647	0.393	0.019

3 讨论

治疗 NSCLC 的靶向药物 EGFR-TKIs,如易瑞沙、特罗凯、拉帕替尼已投入临床。这些靶向药物的敏感性和耐药性与肿瘤细胞 EGFR 的突变情况密切相关,美国国立综合癌症网络建议在使用 EGFR-TKIs 前先检测 EGFR 基因突变情况,以预测可能的受益人群。

外周血循环肿瘤 DNA(ctDNA)是一种主要来自肿瘤组织,因肿瘤细胞坏死脱落,在外周血中凋亡坏死时释放的

DNA,与肿瘤 DNA 具有相同的遗传变异,其特征可以良好地体现肿瘤遗传基因的特征^[3]。多项回顾性和前瞻性研究表明,当肿瘤组织难以获取时,血液 ctDNA 是突变分析合适的替代选择^[2]。许耀灿^[4]通过一项基于 19 篇文献,2 256 例患者的 Meta 分析发现,NSCLC 患者血浆 EGFR 基因突变率较配对的肿瘤组织略低(33.21% vs. 37.36%),差异无统计学意义($P=0.29$)。

大多数 NSCLC 患者初次就诊时即为晚期,无法获得足够

的肿瘤组织进行 EGFR 基因突变检测,通过外周血血浆检测 EGFR 基因突变具有创伤小,患者易接受,可重复取材等优势,尤其适用于晚期 NSCLC 患者。本研究用 ADx-ARMS 方法检测 92 例晚期 NSCLC 患者血浆 EGFR 基因(19-del、21-L858R 和 20-T790M)突变,发现晚期 NSCLC 患者 EGFR 基因总突变率为 32.6%(30/92),略高于文献[5-6]报道的 31.4% 和 27.8%。这可能和所选病例性别比例不同有关。以往报道显示,NSCLC 患者 EGFR 基因突变以女性多发^[7-8]。本研究所选病例男女比例为 1.19:1,而文献[5-6]研究的病例中男女比例分别为 1.87:1、1.78:1。在本研究中亦发现 NSCLC 患者 EGFR 基因突变女性多发,女性患者 EGFR 基因总突变率为 47.6%(20/42),男性为 20.0%(10/50),二者比较差异有统计学意义($P<0.05$),这和以往报道一致^[7-8]。既往文献[9]报道,亚洲人群、女性、非吸烟者和肺腺癌患者是 EGFR 基因突变的优势人群。本研究亦发现此结果,而与患者的年龄和肿瘤分期无关($P>0.05$)。

EGFR 基因共 28 个外显子,编码酪氨酸激酶区的是 18—21 外显子。研究表明,EGFR19-del 和 EGFR21-L858R 突变是最常见的突变类型,被称作经典突变或热点突变,而且这两种突变类型对治疗 NSCLC 的靶向药物 EGFR-TKIs 有较好的反应^[10-11]。本研究结果显示,这两个外显子突变率累计 30.4%(28/92),占总突变病例的 93.3%(28/30),提示 19 和 21 外显子容易受到环境中致癌物质的影响,突变后可能进一步激活 EGFR 基因信号转导通路,在 NSCLC 的发生、发展中起重要作用。此外,本研究发现了 3 例罕见的双位点突变病例,突变率为 3.3%(3/92),占总突变病例的 10.0%(3/30),分别是 EGFR21-L858R 和 EGFR20-T790M 双突变 2 例,EGFR19-del 和 EGFR20-T790M 双突变 1 例,这一现象提示 NSCLC 患者中也存在 EGFR 基因联合突变。同时发现了罕见的 EGFR20-T790M 突变 2 例。既往研究已证实,血浆 EGFR20-T790M 突变表明患者预后差,与未突变的患者相比,在发生活化突变的患者中更为常见^[12-13]。在患者接受 EGFR-TKIs 治疗前,血浆 EGFR20-T790M 突变可能与 EGFR 敏感突变同时出现,但这种概率较低^[12]。血浆循环游离 DNA 的 EGFR20-T790M 突变频率可能低于现在研究中 ARMS 的最低检测限。为了加以证实,需要用灵敏度更高的方法如数字 PCR 检测血浆和肿瘤组织的 EGFR20-T790M 突变。

血清肿瘤标志物,如 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag 等在 NSCLC 的诊断和预后判断中具有较高的敏感度和特异度。但血清肿瘤标志物能否作为预测 EGFR 基因突变的指标仍需大量研究。以往的研究大多以血清肿瘤标志物的水平分组,比较组间 EGFR 基因突变率,探讨血清肿瘤标志物与 EGFR 基因突变的相关性^[7-8,14],而直接分析 EGFR 基因突变型和野生型血清肿瘤标志物水平的报道鲜见。本研究通过分析晚期 NSCLC 患者血清肿瘤标志物 CEA、CA125、SCC-Ag、CYFRA21-1、NSE、SA 水平,探讨血清肿瘤标志物水平与 EGFR 基因突变的相关性。研究显示,肺腺癌患者血清 CEA 水平与 EGFR 基因突变相关^[11-12]。Kataoka 等^[15]报道,治疗前 CEA 高表达者比 CEA 正常者对 EGFR-TKIs 治疗疗效更好。文献[16]报道,随着 CEA 水平增加,EGFR 基因突变阳性率升高。张连民等^[17]研究发现,CEA 水平升高更易出现在 EGFR 基因突变阳性的患者中。本研究发现,基因突变型组 CEA 水平明显高于基因野生型组,差异有统计学意义($P=0.019$),这从另一角度证实了 CEA 水平与 EGFR 基因突变的相关性。

Park 等^[18]研究发现,SCC-Ag、CYFRA21-1 对于诊断鳞癌具有较高的特异性。既往研究已证实,EGFR 基因突变多发生于腺癌^[7-9]。张连民等^[17]研究发现,术前 SCC-Ag 和 CY21-1 水平升高在 EGFR 基因野生型组中更常见。本研究发现,EGFR 基因突变型组 SCC-Ag 和 CY21-1 水平明显低于 EGFR 基因野生型组,差异有统计学意义(P 分别为 0.011、0.015),这可能和 SCC-Ag、CY21-1 与鳞癌关系密切有关。

CA125 为卵巢癌的一项敏感度及特异度相对较高的肿瘤标志物,其在进展期 NSCLC 中的研究甚少。Yu 等^[19]研究显示,血清 CA125 为进展期 NSCLC 预后差的标志物。有研究显示,CA125 正常与否与 EGFR 基因敏感突变无相关性^[14,20]。本研究发现,基因突变型组 CA125 水平明显低于基因野生型组,差异有统计学意义($P=0.033$)。本研究所选病例均为进展期 NSCLC 患者,都经过了一线或二线化疗。有研究报道,化疗可降低血清 CA125 水平^[21]。这可能导致晚期 NSCLC 患者基因突变型组和基因野生型组 CA125 水平降低的程度不同,导致基因突变型组 CA125 水平明显低于基因野生型组,具体机制值得进一步研究。

NSE 存在于神经元和神经内分泌细胞中,也会在神经内分泌组织肿瘤中表达。有研究报道,NSE 对于诊断小细胞肺癌有较高的特异性^[18]。SA 是神经氨酸衍生物,是细胞表面糖蛋白的重要成分,是一种广谱肿瘤标志物。NSE 和 SA 在进展期 NSCLC 中与 EGFR 基因突变的相关性鲜见报道,本研究发现,基因突变型组 NSE 和 SA 水平与基因野生型组相比,差异无统计学意义(P 分别为 0.647、0.393)。

本研究证实,女性、腺癌、非吸烟者是 EGFR 基因突变的优势人群,EGFR 基因突变患者的血清肿瘤标志物水平与未突变患者存在明显差异,为发现 EGFR 基因突变与血清肿瘤标志物的相关性乃至进一步筛选 EGFR-TKIs 治疗的优势人群提供參考。

参考文献

- [1] Chen G, Kronenberger P, Teugels E, et al. Effect of siRNAs targeting the EGFR T790M mutation in a non-small cell lung cancer cell line resistant to EGFR tyrosine kinase inhibitors and combination with various agents[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 431(3): 623-629.
- [2] 《非小细胞肺癌血液 EGFR 基因突变检测中国专家共识》制订专家组. 非小细胞肺癌血液 EGFR 基因突变检测中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(46): 3721-3726.
- [3] Guo N, Lou F, Ma Y, et al. Circulating tumor DNA detection in lung cancer patients before and after surgery[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 33519.
- [4] 许耀灿. 检测外周血 EGFR 突变对非小细胞肺癌患者临床意义的 meta 分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
- [5] Liu X, Lu Y, Zhu G, et al. The diagnostic accuracy of pleural effusion and plasma samples versus tumour tissue for detection of EGFR mutation in patients with advanced non-small cell lung cancer: comparison of methodologies[J]. J Clin Pathol, 2013, 66(12): 1065-1069.
- [6] Liu Y, Liu B, Li XY, et al. A comparison of ARMS and direct sequencing for EGFR mutation analysis and tyrosine kinase inhibitors treatment prediction in body fluid samples of non-small-cell lung cancer patients[J]. J Exp Clin

- Cancer Res, 2011, 30(30):111.
- [7] 赵钊,陈盼盼,张萍. NSCLC 患者 EGFR 基因突变与血清肿瘤标志物相关性分析研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 23(24):2217-2222.
- [8] 肖何,王阁,王东,等. 非小细胞肺癌血浆 EGFR 突变与肿瘤标志物水平的关系[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(14):1520-1523.
- [9] Li X, Ren R, Ren S, et al. Peripheral blood for epidermal growth factor receptor mutation detection in non-small cell lung cancer patients[J]. Transl Oncol, 2014, 7(3):341-348.
- [10] Yoshida T, Ishii G, Goto K, et al. Solid predominant histology predicts EGFR tyrosine kinase inhibitor response in patients with EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(10):1691-1700.
- [11] Siegelin MD, Borczuk AC. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma [J]. Lab Invest, 2014, 94(2):129-137.
- [12] He C, Zheng L, Xu Y, et al. Highly sensitive and noninvasive detection of epidermal growth factor receptor T790M mutation in non-small cell lung cancer[J]. Clin Chim Acta, 2013, 425(1):119-124.
- [13] Wang Z, Chen R, Wang S, et al. Quantification and dynamic monitoring of EGFR T790M in plasma cell-free DNA by digital PCR for prognosis of EGFR-TKI treatment in advanced NSCLC[J]. PLoS One, 2014, 9(11):e110780.
- [14] 王倩荣,陈衍,斯晓明,等. 血清肿瘤标志物 CEA、CA125 与肺癌 EGFR 突变率的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2014, • 临床探讨 •
- 22(9):2101-2104.
- [15] Kataoka Y, Okamoto K, Kitamura T, et al. A case of postoperative thymic carcinoma recurrence that was effectively treated with combination chemotherapy of nedaplatin and docetaxel[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2013, 40(13):2561-2563.
- [16] Cai Z. Relationship between serum carcinoembryonic antigen level and epidermal growth factor receptor mutations with the influence on the prognosis of non-small-cell lung cancer patients [J]. Oncol Targets Ther, 2016, 9(30):3873-3878.
- [17] 张连民,郝李刚,张华,等. 血清癌胚抗原与非小细胞肺癌 EGFR 突变的关系及其对预后的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(17):1075-1079.
- [18] Park J, Yang JS, Jung G, et al. Subunit-specific mass spectrometry method identifies haptoglobin subunit alpha as a diagnostic marker in non-small cell lung cancer[J]. J Proteomics, 2013, 94(1):302-310.
- [19] Yu D, Du K, Liu T, et al. Prognostic value of tumor markers, NSE, CA125 and SCC, in operable NSCLC patients [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(6):11145-11156.
- [20] Pan JB, Hou YH, Zhang GJ. Correlation between EGFR mutations and serum tumor markers in lung adenocarcinoma patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(2):695-700.
- [21] 郭克锋,李宗民,常英英. NSCLC 放化疗前后血清 CEA、CA12-5、CYFRA21-1 变化及临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(10):1852-1854.
- (收稿日期:2017-03-12 修回日期:2017-04-19)

罗哌卡因联合地佐辛对腹腔镜胆囊切除术后的镇痛效果分析*

贾暄东,周脉涛[△],韩金凤,刘 婷

(中国人民解放军第一〇一医院,江苏无锡 214000)

摘要:目的 观察罗哌卡因联合地佐辛对腹腔镜胆囊切除术患者的镇痛效果。方法 选择该院行腹腔镜胆囊切除术的患者 80 例,随机分成 4 组,每组 20 例;罗哌卡因组(A 组),术毕予切口浸润 0.75%罗哌卡因;罗哌卡因+地佐辛组(B 组),术毕静脉滴注地佐辛 0.1 mg/kg 并切口浸润罗哌卡因;地佐辛组(C 组),术毕静脉滴注地佐辛 0.1 mg/kg;对照组(D 组)切口浸润生理盐水。记录 4 组患者麻醉苏醒后 1、4、8、12、24 h 镇痛模拟评分(VAS 评分),记录术后恶心、呕吐、呼吸抑制等不良反应及辅助镇痛药物使用情况。结果 与 D 组比较, A 组、B 组和 C 组术后各时间点 VAS 评分明显降低($P<0.05$);与 C 组比较, A 组和 B 组术后 1、4、8 h 的 VAS 评分降低($P<0.05$);A 组与 B 组术后 VAS 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组、B 组患者术后使用辅助镇痛药物者明显少于 D 组($P<0.05$);A 组、B 组和 C 组术后恶心、呕吐发生率组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 切口浸润罗哌卡因可有效减轻腹腔镜胆囊切除术患者术后疼痛。

关键词:镇痛; 罗哌卡因; 地佐辛; 胆囊切除术; 腹腔镜

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.17.034 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)17-2586-03

与传统的开腹手术相比,腹腔镜胆囊切除术作为一种快捷、微创的方法,具有手术时间短、创伤小、术后恢复快等优势,

在临床已成为治疗胆囊良性疾病的首选手术方式^[1]。但腹腔镜胆囊切除术后早期患者出现切口疼痛,二氧化碳气腹刺激会

* 基金项目:江苏大学医学临床科技发展基金资助项目(JLY20140164)。

[△] 通信作者, E-mail:zhoumaitaotao@126.com。