

有统计学意义($P < 0.01$)。说明跨越楼层式中央监护站的建立,在减轻护士职业倦怠、提高护理质量的同时,还能明显改善患者预后,提高了患者满意度。这主要是因为:(1)跨越楼层式中央监护站工作人员 24 h 不间断值班,只需在工作站监测患者各项生命体征并及时记录。发现生命体征异常可以第一时间通知相关科室值班人员,便于值班人员第一时间了解患者病情变化,采取有效的治疗措施,使患者得到及时救治,大大节省了护理人力资源,有效降低了临床护士的日常工作量,提高了护士的工作质量,同时降低了并发症、致残及致死率发生,提高了患者满意度^[10]。(2)跨越楼层式中央监护站的实施,减轻了护士的工作及心理压力,而且为提高患者抢救成功率和满意度创造了有效、有利的条件,大大提高了护士的护理质量。

综上所述,跨越楼层式中央监护站能够减轻护士职业倦怠感,提高护理质量,改善患者预后及提高患者满意度,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 时昆,安丽萍,席晶.急性心梗 24 h 内并发恶性心律失常的心电监测及护理[J].黑龙江医学,2012,36(8):626-627.
 [2] 谭伟峰,李迎新,陈能太,等.基于 HL7 的中央监护系统通信网关设计[J].中国卫生信息管理杂志,2011,8(4):74-75.
 [3] 骆宏,张菡,顾利慧.单次聚焦解决模式自我干预对护士·临床探讨· DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.12.036

职业倦怠的影响[J].中华护理杂志,2013,48(1):7-9.
 [4] 冯志英,王建荣.应用专家咨询法设计患者对医院护理工作满意度量表[J].护理管理杂志,2007,7(2):6-9.
 [5] 王晓云,林兴凤,邢介玲,等.护理安全日历在病区和护理部动态监控护理不良事件中的作用[J].中华护理杂志,2012,47(10):910-912.
 [6] DE SOUZA URBANETTO J, TRAVI CANABARRO S, PRADO LIMA FIGUEIREDO A E, et al. Correlation between the TISS-28 and NEMS indicators in an intensive care unit[J]. Int J Nurs Pract, 2014, 20(4):375-381.
 [7] 张小曼,刘莹莹,许铁.急诊科护士职业倦怠与大五人格特征的相关性研究[J].护理管理杂志,2012,12(3):165-167.
 [8] 吴疆,肖红著,张雅芳.决策树分析法在护理质量综合评价中的应用[J].中华医院管理杂志,2013,29(7):517-520.
 [9] MANN S L, MARSHALL M R, WOODFORD B J, et al. Predictive performance of acute physiological and chronic health evaluation releases II to IV: a single New Zealand centre experience [J]. Anaesth Intensive Care, 2012, 40(3):479-489.
 [10] 陈嘉.重症监护护理工作量表评分系统在重症监护室护理人力资源配置中的应用研究[J].延边大学医学学报,2013,36(3):202-204.

(收稿日期:2017-10-26 修回日期:2018-01-22)

结直肠癌患者靶标基因检测与化疗敏感性的相关性研究*

郭 轶¹, 廖 刚², 卢小刚^{1△}

(1. 重庆市中医院普外科 400021; 2. 重庆医科大学附属第一医院胃肠外科 400016)

摘要:目的 探讨结直肠癌(CRC)患者靶标基因检测与化疗敏感性的相关性及其临床意义。方法 将 2014 年 10 月至 2016 年 2 月在重庆市中医院和重庆医科大学附属第一医院行术前新辅助化疗或术前后伴远处转移化疗的 85 例 CRC 患者分为常规化疗组(41 例)和基因检测组(44 例),常规化疗组按美国国家综合癌症网络指南制定化疗方案化疗,基因检测组按基因检测结果制定化疗方案,于 2 个周期后比较两组化疗效果及化疗不良反应。结果 常规化疗组采用奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶方案(FOLFOX 方案)18 例(43.9%),奥沙利铂、卡培他滨方案(XELOX 方案)17 例(41.5%),伊立替康、亚叶酸钙、氟尿嘧啶方案(FOLFIRI 方案)6 例(14.6%);基因检测组患者用 FOLFOX 方案 12 例(27.3%),XELOX 方案 11 例(25.0%),FOLFIRI 方案 10 例(22.7%),卡培他滨单药化疗 11 例(25.0%),两组化疗方案比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间肿瘤完全缓解率、部分缓解率、无变化率、进展率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。常规化疗组化疗不良反应发生率高于基因检测组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 基因检测可有效个体化评估化疗相关药物的有效性及毒性,制定更优化的化疗方案,减少联合用药,可以有效减少化疗不良反应,提高患者耐受性及依从性。

关键词:结直肠癌; 靶标基因; 化疗敏感性; 化疗不良反应

中图分类号:R735.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)12-1817-04

结直肠癌(CRC)是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率逐年增高,手术联合放、化疗是治疗

CRC 的主要方法^[1]。随着循证医学的发展,辅助化疗已经成为进展期 CRC 术前和术后治疗的重要手段之

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目(20142070)。

△ 通信作者, E-mail:412600792@qq.com。

—[2]。当前 CRC 的主要化疗方案包括奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶方案(FOLFOX 方案),伊立替康、亚叶酸钙、氟尿嘧啶方案(FOLFIRI 方案),奥沙利铂、卡培他滨方案(XELOX 方案),3 种方案均存在不同程度的胃肠道反应、骨髓抑制、神经毒性等不良反应,如何更准确、合理地为 CRC 患者选择化疗方案成为临床医生面临的难题之一[3]。随着肿瘤相关基因研究的深入,肿瘤基因与化疗药物的相关性研究也越来越广泛,化疗药物敏感性相关基因检测可能为患者化疗药物的选择提供指导并评估其预后[4]。本研究检测 CRC 患者相关标靶基因的表达,并根据相应检查结果制定化疗方案,随访观察患者化疗效果和和不良反应发生率,并与 CRC 常规化疗患者进行比较,分析二者之间的差异,以期找到标靶基因与化疗敏感性的相关性,为其临床应用提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2014 年 10 月至 2016 年 2 月重庆市中医院和重庆医科大学附属第一医院收治的 85 例术前新辅助化疗或术前术后伴远处转移的 CRC 患者分为两组,常规化疗组 41 例,男 25 例,女 16 例,平均年龄(50.0±6.7)岁;基因检测组 44 例,男 27 例,女 17 例,平均年龄(53.0±8.5)岁。两组患者的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 基因检测 基因检测组收集患者血液及组织标本送基因检测公司进行 X 线片修复交叉互补基因 1(ERCC1)、胸苷酸合成酶基因(TYMS)和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶基因 1A1(UGT1A1)检测。

1.2.2 化疗方案选择 常规化疗组按《美国国家综合癌症网络(NCCN)指南》[5]推荐选择化疗方案,基因检测组按基因检测结果选择化疗方案。

1.2.3 化疗疗效及化疗不良反应评价 依照 WHO 肿瘤化疗疗效评估标准(RECIST),以肿瘤完全缓解

(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)和进展(PD)4 个等级评价化疗效果[6]。依照 WHO 肿瘤化疗不良反应分级标准评价化疗不良反应[7]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析处理,计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因检测组 ERCC1、TYMS 和 UGT1A1 基因检测结果 本组 44 例患者中,ERCC1 低表达 19 例(43.2%),中表达 10 例(22.7%),高表达 15 例(34.1%);TYMS 低表达 11 例(25.0%),中表达 11 例(25.0%),高表达 22 例(50.0%);UGT1A1 低风险 26 例(59.1%),中风险 15 例(34.1%),高风险 3 例(6.8%)。

2.2 两组化疗方案选择比较 常规化疗组 41 例患者中,选择 FOLFOX 方案 18 例(43.9%),选择 XELOX 方案 17 例(41.5%),选择 FOLFIRI 方案 6 例(14.6%),选择卡培他滨单药化疗 0 例(0.0%);基因检测组 44 例患者中,选择 FOLFOX 方案 12 例(27.3%),选择 XELOX 方案 11 例(25.0%),选择 FOLFIRI 方案 10 例(22.7%),选择卡培他滨单药化疗 11 例(25.0%)。两组化疗方案选择比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组化疗有效率比较 常规化疗组 CR 2 例(4.9%),PR 16 例(39.0%),NC 21 例(51.2%),PD 2 例(4.9%);基因检测组 CR 3 例(6.8%),PR 19 例(43.2%),NC 20 例(45.5%),PD 2 例(4.5%)。两组化疗有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 两组化疗不良反应分布情况 见表 1。常规化疗组血液系统、胃肠道、神经毒性不良反应患者分布与基因检测组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);常规化疗组肝肾功能和皮肤不良反应患者分布与基因检测组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组化疗不良反应患者分布情况(n)

组别	n	血液系统					胃肠道				
		0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
常规化疗组	41	12	18	6	4	1	6	12	20	3	0
基因检测组	44	20	20	3	1	0	8	22	11	3	0
P		<0.05					<0.05				

组别	n	肝肾功能					皮肤					神经毒性				
		0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
常规化疗组	41	26	15	0	0	0	35	6	0	0	0	25	11	5	0	0
基因检测组	44	31	13	0	0	0	40	4	0	0	0	35	9	0	0	0
P		>0.05					>0.05					<0.05				

3 讨 论

CRC 是最常见的肿瘤之一,肿瘤复发与转移是 CRC 患者死亡的主要因素,手术联合放、化疗是 CRC 的主要治疗方法^[2]。新辅助化疗已经成为进展期 CRC 术前和术后的重要治疗手段之一。但化疗药物有多种不良反应,对患者机体有较大损害,为进一步提高化疗效果及减少化疗不良反应,选择合理的、个体化的化疗方案对患者越来越重要。随着基因研究的深入,多种肿瘤相关基因被发现,肿瘤相关基因的作用机制也被逐渐阐明,肿瘤基因与化疗药物的相关性研究也越来越广泛。因此,对 CRC 患者进行化疗药物敏感性相关基因的检测,可能为化疗药物的选择提供指导并评估其预后。有研究报道,ERCC1 基因及其基因多态性与铂类化疗药物的敏感性密切相关^[8];MSI 基因及其基因多态性与氟尿嘧啶类化疗药物的敏感性密切相关^[9-10];UGT1A1 基因及其基因多态性与拓扑异构酶抑制剂类化疗药物的毒性密切相关^[11]。当前,CRC 主要的化疗方案中又以铂类、氟尿嘧啶类及拓扑异构酶抑制剂类药物为主要基础药物。因此,本研究对 CRC 患者进行 ERCC1、TYMS 和 UGT1A1 检测并根据检测结果制订化疗方案,观察化疗疗效及化疗不良反应,并与常规化疗组进行比较,以评估相关基因检测对化疗药物选择的指导意义。

本研究结果显示,基因检测组 ERCC1 低表达 19 例(43.2%),中表达 10 例(22.7%),高表达 15 例(34.1%)。因 ERCC1 的表达与铂类药物敏感性呈负相关,提示 34.1% 的患者可能对铂类药物化疗效果差。基因检测组 TYMS 低表达 11 例(25.0%),中表达 11 例(25.0%),高表达 22 例(50.0%)。因 TYMS 的表达与氟类药物敏感性呈负相关,结果显示 50.0% 的患者可能对氟类药物化疗效果差。基因检测组 UGT1A1 低风险 26 例(59.1%),中风险 15 例(34.1%),高风险 3 例(6.8%)。因 UGT1A1 风险与拓扑异构酶抑制剂类药物发生严重不良反应呈正相关,结果显示可能有 6.8% 的患者存在拓扑异构酶抑制剂类药物化疗高风险。根据基因检测结果,基因检测组 FOLFOX、XELOE、FOLFIRI 及希罗达单药 4 种化疗方案的例数基本相当,但选择 FOLFOX 方案的患者仍最多;常规化疗组以 FOLFOX 和 XELOE 方案为主选,例数明显多于 FOLFIRI 方案,没有选择希罗达单药方案的患者,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。与常规化疗组比较,基因检测组 CR 率和 PR 率稍有提高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);基因检测组 NC 率稍有下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$);两组肿瘤 PD 率差异无统计学意义($P > 0.05$)。基因检测组患者血液系统、胃肠道、神经毒性不良反应患者分布与常规化疗组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但在肝肾功能和皮肤不良反应患者分布比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

基因检测组化疗不良反应评级低于常规化疗组,可能与以下原因有关:(1)基因检测组联合用药患者比例下降,可能药物的累积作用降低^[12];(2)基因检测组根据基因检测结果选用化疗方案,避免了选择可能存在严重不良反应的药物^[13];(3)基因检测组根据基因检测结果选择化疗方案,做到了比较个体化用药,降低了药物敏感性的个体差异^[14]。但本研究样本量仍较少,随访时间较短,需进一步研究以明确基因检测的临床应用价值。

总之,基因检测可有效个体化评估化疗相关药物的有效性及毒性,制订更优化的化疗方案,减少联合用药。在保证化疗疗效的基础上,可有效减少化疗不良反应,提高患者耐受性及依从性,进而提高 CRC 患者的治疗效果,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, et al. Cancer statistics 2009[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2009, 59(4): 225-249.
- [2] TOSHIKI W, MICHIO I, YASUHIRO S, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer[J]. *Internat J Clin Oncol*, 2015, 23(3): 703-715.
- [3] PUSZTAI L. Molecular and gene expression-based predictors of response to preoperative chemotherapy[J]. *Breast Cancer Research*, 2007, 9(5): 1-10.
- [4] GIRÁLDEZ M D, LOZANO J J, CUATRECASAS M, et al. Gene-expression signature of tumor recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with 5' fluorouracil-based adjuvant chemotherapy [J]. *Internat J Cancer*, 2013, 132(5): 1090-1097.
- [5] PROVENZALE D, JASPERSON K, AHNEN D J, et al. Colorectal cancer screening, version 1, 2015 [J]. *JNCCN*, 2015, 13(8): 959-968.
- [6] JANG H J, KIM B C, KIM H S, et al. Comparison of RECIST 1.0 and RECIST 1.1 on computed tomography in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Oncology*, 2014, 86(2): 117-122.
- [7] GUSTAV J U, EVA R, MARIA L. Summary of maximum grade for toxicity (aggregate for all treatment cycles) (NCI CTCAE, V3, 0.) [J]. *PLoS One*, 2015, 22(59): 325-332.
- [8] HUANG M Y, TASI H L, LIN C H, et al. Predictive value of ERCC1, ERCC2, and XRCC1 overexpression for stage III colorectal cancer patients receiving FOLFOX-4 adjuvant chemotherapy [J]. *J Surg Oncol*, 2013, 108(7): 457-464.
- [9] DEENEN M J, TOL J, BURYLO A M, et al. Relationship between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in DPYD and toxicity and efficacy of capecitabine in advanced colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(10): 3455-3468.
- [10] NOGUCHI T, TANIMOTO K, SHIMOKUNI T, et al. Ab-

errant methylation of DPYD promoter, DPYD expression, and cellular sensitivity to 5-fluorouracil in cancer cells[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(20):7100-7107.

[11] HAZAMA S, MISHIMA H, TSUNEDOMI R, et al. UGT1A1 *6, 1A7 *3, and 1A9 *22 genotypes predict severe neutropenia in FOLFIRI-treated metastatic colorectal cancer in two prospective studies in Japan[J]. Cancer Sci, 2013, 104(12):1662-1669.

[12] JAWED I, WILKERSON J, DUFFY A G, et al. Twenty years of chemotherapy for colorectal cancer(CRC): Progress made, insights gleaned[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(40):596-599.

[13] ABRAMOVA N A, VLADIMIROVA L Y, VODOLAZHISKY D I, et al. UGT1A1 gene polymorphism and irinotecan-induced toxicity in chemotherapy(CT) for colorectal cancer(CRC)[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(15):14557-14562.

[14] OCHIAI T, NISHIMURA K, WATANABE T, et al. Individualized chemotherapy for colorectal cancer based on the collagen gel droplet-embedded drug sensitivity test[J]. Oncol Lett, 2012, 4(4):621-624.

(收稿日期:2017-10-28 修回日期:2018-01-24)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.12.037

甲胎蛋白异质体在乙型肝炎病毒相关肝癌中的临床价值

丰先明

(湖北省荣军医院检验医学部, 武汉 430079)

摘要:目的 探讨血清甲胎蛋白(AFP)异质体(AFP-L3)检测在乙型肝炎病毒(HBV)相关原发性肝癌(HCC)中的临床价值。**方法** 选取2013年4月至2017年5月在该院住院治疗的慢性HBV感染患者257例作为研究对象,根据疾病阶段不同分为3组:慢性乙型肝炎(CHB)患者46例作为CHB组、乙型肝炎肝硬化(LC)患者92例作为LC组、HCC患者119例(包括初发者55例、复发者45例、经治者19例)作为HCC组,并对初发HCC患者进行TNM分期。所有患者常规检测血清总胆红素、清蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、凝血酶原时间、AFP和AFP-L3,比较不同组别之间各项目表达水平和阳性率差异。**结果** CHB组AFP水平、AFP阳性率明显高于LC组,HCC组AFP-L3阳性率明显高于其他两组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。AFP-L3诊断初发HCC患者的特异度和准确度均明显高于AFP,晚期[TNM(III+IV)期]HCC患者AFP水平和AFP-L3阳性率均高于早期[TNM(I+II)期]患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。初发和复发HCC患者AFP水平、AFP和AFP-L3阳性率均高于经治HCC患者,但只有复发和经治HCC患者AFP-L3阳性率差异有统计学意义($P = 0.042$)。**结论** AFP-L3对HCC有较好的诊断特异度和准确度,并且与肿瘤阶段、治疗及复发与否相关。

关键词:乙型肝炎病毒; 肝癌; 甲胎蛋白; 甲胎蛋白异质体

中图分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)12-1820-04

原发性肝癌(HCC)的早期诊断是临床的挑战之一,其中甲胎蛋白(AFP)用于HCC诊断数十年,但其敏感度和特异度有限^[1-2]。其他肿瘤标志物,如 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)和碱性磷酸酶(ALP),它们仅仅是辅助诊断指标,无法很好地满足临床需求。近年来发现了很多新的生物标志物,其中AFP异质体(AFP-L3)由于商品试剂盒的成功开发已在临床逐渐得到推广,但对AFP-L3的临床认知、使用和客观评价仍存在^[3]。全球约45%的HCC由HBV引起,而我国HCC患者中约80%伴有HBV感染^[4-5]。本研究回顾性分析AFP-L3在HBV相关HCC中的检测数据,旨在进一步理清该指标的临床应用价值,为HCC诊疗策略的制订提供循证医学理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年4月至2017年5月在本院住院治疗的慢性HBV感染患者257例作为研究对象,其中男200例,女57例;年龄23~84岁,平均(52.76±12.01)岁;诊断标准参照《慢性乙型肝炎防

治指南(2015年新版)^[6]和《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)^[7]。根据疾病阶段不同分为3组:慢性乙型肝炎(CHB)46例作为CHB组、乙型肝炎肝硬化(LC)92例作为LC组、HBV相关HCC 119例作为HCC组。另HCC患者分为3个亚组:HCC初发患者组(55例)、HCC复发患者组(45例)、HCC经治患者组(19例),并对肝癌初发患者依据2010年国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会制定的标准进行TNM分期。

1.2 排除标准 合并其他病毒性肝炎(酒精性、药物性)和自身免疫性肝病,合并人类免疫缺陷病毒感染,妊娠女性,临床数据缺失者。

1.3 检测方法 空腹抽取患者静脉血并分离血清,总胆红素(TB)、清蛋白(ALB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、ALP、GGT等生化指标采用西门子ADVIA2400生化仪和配套试剂检测,AFP检测采用西门子ADVIACentaur XP全自动免疫分析仪和配套试剂,AFP-L3检测采用亲和吸附离心法,试剂盒购自北京热景生物技术公司。同时