

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.23.006

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190809.1049.018.html>(2019-08-09)

脑外伤后血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平变化及临床意义*

吕庆平,金许洪,陈 怀,魏雨雨,庞晓骏,张子彬

(浙江省中西医结合医院神经外科,杭州 310003)

[摘要] **目的** 研究脑外伤后血清中 Tau、8-异前列腺素 F2 α (8-iso-PGF2 α)的水平变化及临床意义。**方法** 选择 2016 年 2 月至 2018 年 2 月该院收治的颅脑外伤患者 92 例作为研究组,进一步将所有研究组患者根据格拉斯哥昏迷评分(GCS)分为轻度组(GCS 13~15 分, $n=30$),中度组(GCS 9~12 分, $n=34$),重度组(GCS 3~8 分, $n=28$)。另随访患者 12 个月根据其生存状况将其分为死亡组($n=12$),存活组($n=80$)。另选取同期于该院接受体检的健康人员作为对照组($n=80$),比较各组入院时血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平,分析不同伤情严重程度患者入院时,入院后 3、7、30 d 血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平的变化。进一步分析脑外伤患者病情严重程度、生存状况与血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平的关系。**结果** 研究组血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平高于对照组($P<0.05$)。轻度组患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平低于中度组与重度组,而中度组血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平低于重度组($P<0.05$)。死亡组脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平均高于存活组(均 $P<0.05$)。与入院时比较,轻度、中度组患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平在入院 7 d 后出现显著下降,且入院 30 d 后其水平继续显著下降,重度组血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平在入院 3 d 时显著升高,但入院 7 d 后出现显著下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);经 Pearson 相关分析显示,脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平与 GCS 呈负相关($r=-0.506, -0.627, P=0.000, 0.000$), Tau 水平与 8-iso-PGF2 α 水平呈正相关($r=0.556, P=0.000$)。Logistics 回归分析提示年龄、低 GCS 评分、高血清 Tau 水平、高血清 8-iso-PGF2 α 水平为脑外伤患者死亡的危险因素。**结论** 脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平异常升高,患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平与病情严重程度密切相关,可能成为临床上脑外伤病情判断的有效指标。

[关键词] 脑损伤;tau 蛋白质类;8-异前列腺素 F2 α ;病人病情;生存状况

[中图法分类号] R651

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)23-3982-04

Changes of serum Tau and 8-iso-PGF2 α levels after brain trauma and its clinical significance*

LYU Qingping, JIN Xuhong, CHEN Huai, WEI Yuyu, PANG Xiaojun, ZHANG Zibin

(Department of Neurosurgery, Zhejiang Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310003, China)

[Abstract] **Objective** To study the changes and clinical significance of serum Tau and 8-iso-PGF2 α after brain trauma. **Methods** A total of 92 cases of brain trauma admitted to this hospital from February 2016 to February 2018 were selected as the study group. According to the Glasgow Coma Score (GCS), all the patients in the study group were further divided into the mild group (GCS 13–15 points, $n=30$), the moderate group (GCS 9–12 points, $n=34$), and the severe group (GCS 3–8 points, $n=28$). Patients who were followed up for 12 months were divided into the death group ($n=12$) and the survival group ($n=80$) according to their living conditions. In addition, 80 healthy people who received physical examination in the same period were selected as the control group. The serum levels of Tau and 8-iso-PGF2 α were compared in each group at the time of admission. The changes of serum Tau and 8-iso-PGF2 α levels in patients with different severity of injury at the time of admission, 3 days, 7 days and 30 days after admission were analyzed. The relationship between the severity of the patients' condition, the status of survival and the level of serum Tau and 8-iso-PGF2 α was analyzed. **Results** The serum levels of Tau and 8-iso-PGF2 α in the study group were higher than those in the control group at the time of admission ($P<0.05$). The serum levels of Tau and 8-iso-PGF2 α in the mild group were lower than that in the moderate and the severe group, and the moderate group was lower than that in the severe group at the time of admission ($P<0.05$). The serum levels of Tau and 8-iso-PGF2 α in the death

group were higher than those in the survival group ($P < 0.05$). Compared with the time of admission immediately, the serum levels of Tau and 8-iso-PGF2 α in the mild and the moderate groups decreased significantly after 7 days of admission, and continued to decrease significantly after 30 days of admission. The serum levels of Tau and 8-iso-PGF2 α in the severe group increased significantly on the 3rd day of admission, but decreased significantly after 7 days of admission when compared with the time of admission immediately ($P < 0.05$). The Pearson correlation analysis showed that the serum levels of Tau and 8-iso-PGF2 α in the patients with brain trauma were negatively correlated with the GCS score ($r = -0.506, -0.627, P = 0.000, 0.000$), and the level of Tau was positively correlated with the level of 8-iso-PGF2 α ($r = 0.556, P = 0.000$). Logistic analysis showed that age, GCS score, Tau level and 8-iso-PGF2 α level were risk factors for death in brain trauma patients. **Conclusion** The serum levels of Tau and 8-iso-PGF2 α in patients with traumatic brain injury is abnormal, and they are closely related to the severity and prognosis of the patients, which may be effective indicators for clinical judgment and prognosis of the traumatic brain injury.

[Key words] brain injuries; tau proteins; 8-isoprostaglandin F2 α ; patient acuity; living conditions

脑外伤是临床上常见的创伤类型,主要包括头皮损伤、脑损伤及颅骨损伤 3 种类型,具有发病率高、临床变化快、致死率高、致残率高等特点^[1]。有报道显示,我国每年发生脑外伤的患者约有 60 万人,发病率在全身创伤性疾病中位居第 2 位,其中约有 20% 的患者死亡,病死率位居首位^[2]。由于脑外伤病情变化快,临床上对脑外伤患者的预后评估较为困难。近年来,血清学标记物诊断逐渐得到临床的重视。其中 Tau 主要存在神经元细胞质与轴突内,具有稳定微管结构,促进微管蛋白聚合及维持神经的作用,其水平可以反映神经细胞损伤情况^[3]。8-异前列腺素 F2 α (8-iso-PGF2 α)则是近年来新发现的氧化应激相关分子,属于氧化应激反应过程中花生四烯酸和氧自由基反应的产物^[4]。而脑外伤作为一种创伤类型,会导致患者出现不同程度的氧化应激反应。两者可能有效反映脑外伤患者病情严重程度。本研究旨在探讨脑外伤后血清中 Tau、8-iso-PGF2 α 的水平变化及临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2016 年 2 月至 2018 年 2 月本院收治的脑外伤患者 92 例作为研究组。纳入标准^[5]: (1)所有患者均经头颅 CT 或 MRI 检查确诊为脑外伤; (2)入院前均未接受任何相关治疗; (3)所有患者均于伤后 24 h 内入院; (4)年龄大于 18 周岁; (5)临床病历资料完整。排除标准: (1)存在明显的复合伤或多发伤,即合并心肺腹等重要脏器损伤; (2)合并心、肝、肾等脏器功能严重障碍者; (3)既往有脑血管疾病病史或精神疾病病史者; (4)伴有严重感染性疾病或免疫系统疾病者; (5)妊娠期或哺乳期妇女; (6)正参与其他研究者。其中男 56 例,女 36 例,年龄 22~52 岁,平均(35.52 \pm 4.58)岁;致伤原因:车祸伤 36 例,打击伤 17 例,坠落伤 23 例,其他 16 例。另选取同期于本院接受体检的健康人员 80 例作为对照组。其中男 49 例,女 31 例,年龄 23~56 岁,平均(35.47 \pm 4.62)岁。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统

计学意义($P > 0.05$),组间存在可比性。两组人员均签署了知情同意书,研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法 (1)标本采集:分别于两组人员入院时及存活患者入院 3、7、30 d 后采集周静脉血 10 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清保存于 -80°C 冰箱中待检。(2)以酶联免疫吸附法(ELISA)分别检测血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平,相关试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。具体操作严格按照试剂盒说明书进行。(3)分组:①按照格拉斯哥昏迷评分(GCS)对患者病情严重程度进行评估^[5]:其中 GCS 13~15 分患者记为轻度组,共有 30 例;GCS 9~12 分患者记为中度组,共有 34 例;GCS 3~8 分患者记为重度组,共有 28 例。②对所有患者均进行为期 12 个月的随访观察,根据其生存状况不同分为死亡组 12 例与存活组 80 例。

1.3 观察指标 分别比较研究组与对照组、死亡组与存活组血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平,分析脑外伤患者病情严重程度及随访 12 个月时的生存状况与血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平的关系。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间对比采用单因素方差分析,计数资料以例数和百分比表示,比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关性分析明确血清 Tau 和 8-iso-PGF2 α 水平与病情严重程度的相关程度。采用多因素 Logistic 回归分析明确血清 Tau 和 8-iso-PGF2 α 水平与患者预后的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平比较 研究组入院时血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同病情严重程度或不同时间点脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 变化 轻度组脑外伤患者入院时血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平低于中度组与重度组,中度组血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平低于重度组,差异

均有统计学意义($P < 0.05$)。轻度、中度组脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平在 7 d 后出现下降,且随访 30 d 后其水平低于入院时;重度组血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平在入院 3 d 时较入院时显著升高,但入院 7 d 后出现下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Tau(ng/mL)	8-iso-PGF2 α (pg/mL)
研究组	92	27.39 \pm 8.93	577.32 \pm 74.33
对照组	80	1.54 \pm 0.21	98.44 \pm 11.25
<i>t</i>		15.875	37.038
<i>P</i>		0.000	0.000

表 2 不同病情严重程度脑外伤患者入院时及入院 3、7、30 d 后血清 Tau、8-iso-PGF2 α 变化($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	Tau(ng/mL)	8-iso-PGF2 α (pg/mL)
轻度组	30	入院时	21.59 \pm 4.31	433.26 \pm 57.39
		入院后 3 d	20.88 \pm 3.98	402.66 \pm 40.88
		入院后 7 d	10.21 \pm 2.08 ^{ab}	230.59 \pm 20.63 ^{ab}
		入院后 30 d	2.54 \pm 0.67 ^{abc}	100.69 \pm 14.33 ^{abc}
中度组	34	入院时	24.58 \pm 7.56 [#]	585.86 \pm 81.37 [#]
		入院后 3 d	28.64 \pm 5.32	632.22 \pm 100.44
		入院后 7 d	20.32 \pm 8.69 ^{ab}	367.44 \pm 50.76 ^{ab}
		入院后 30 d	15.21 \pm 4.91 ^{abc}	147.86 \pm 30.11 ^{abc}
重度组	28	入院时	32.66 \pm 15.27 ^{#Δ}	683.46 \pm 101.58 ^{#Δ}
		入院后 3 d	42.67 \pm 20.18 ^a	769.01 \pm 113.63 ^a
		入院后 7 d	38.87 \pm 14.64 ^{ab}	750.42 \pm 200.56 ^{ab}
		入院后 30 d	15.41 \pm 3.90 ^{abc}	149.66 \pm 50.18 ^{abc}

[#]: $P < 0.05$, 与轻度组比较; Δ : $P < 0.05$, 与中度组比较; ^a: $P < 0.05$, 与入院时比较; ^b: $P < 0.05$, 与入院后 3 d 比较; ^c: $P < 0.05$, 与入院后 7 d 比较

2.3 不同生存状况脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平对比 死亡组脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平均高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 不同生存状况脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Tau(ng/mL)	8-iso-PGF2 α (pg/mL)
存活组	80	26.83 \pm 8.34	532.16 \pm 70.99
死亡组	12	35.01 \pm 18.53	701.33 \pm 115.26
<i>t</i>		4.540	22.811
<i>P</i>		0.013	0.000

2.4 脑外伤患者病情严重程度与血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平的相关性 经 Pearson 相关分析显示,脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平与 GCS 呈负相关($r = -0.506$ 、 -0.627 , $P = 0.000$ 、 0.000),血清 Tau 水平与 8-iso-PGF2 α 水平呈正相关($r = 0.556$,

$P = 0.000$)。

2.5 脑外伤患者预后的影响因素分析 以患者预后情况为因变量,以年龄、性别、GCS、血清 Tau 及 8-iso-PGF2 α 为自变量。进行二元多因素 Logistics 回归分析,结果提示年龄、GCS、Tau、8-iso-PGF2 α 为脑外伤患者死亡的影响因素,见表 4。

表 4 脑外伤患者死亡影响因素的 Logistics 回归分析

项目	β	<i>SD</i>	<i>Walds</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.06	0.17	3.53	1.21	0.023	1.13~1.28
性别	0.28	0.18	2.18	1.13	0.105	0.90~1.22
GCS	-0.21	0.38	1.48	0.76	0.010	0.67~0.93
Tau	0.18	0.06	2.18	1.28	0.000	1.13~1.35
8-iso-PGF2 α	0.17	0.19	1.53	1.89	0.000	1.67~2.43

3 讨论

脑外伤主要是指因交通事故、工伤等一系列暴力作用于头部导致的头部软组织损伤、露骨骨折及脑损伤等外伤,具有发病急、病情危重、致残率和致死率较高的特点^[5-6]。由于脑外伤发病突然,且病情多变凶险,临床预后评估难度较大。目前临床上主要采用 CT、MRI 等影像学检查及损伤严重程度评分、急性生理学与慢性健康状况评分系统对脑外伤患者进行诊断及病情观察。然而在临床早期影像学资料与疾病严重程度往往不符,同时各项评分也无法有效评估预后^[7]。因此,寻找一种简单易行、能有效反映脑外伤患者病情及预后状况的方法显得尤为重要。有报道显示, Tau 是参与脑组织中细胞微管结构及轴突细胞骨架结构形成的重要蛋白之一^[8-9],当外界暴力对脑组织造成损伤会导致 Tau 大量释放进入细胞外间隙,进一步通过损伤的血脑屏障及脑脊液进入血液循环。另有研究报道显示, Tau 在细胞损伤过程中表现为异常高表达,并于局部组织中蓄积,从而对细胞微管结构及轴突功能产生影响,导致细胞过度凋亡^[10]。8-iso-PGF2 α 属于细胞膜、线粒体膜等结构中的花生四烯酸和氧自由基反应所生成的产物,与氧化应激损伤密切相关,是近年来新发现的氧化应激相关分子^[11]。

本研究结果发现,研究组血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平均高于对照组,这符合 SPENCER 等^[12]的研究报道,表明脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平存在明显高表达。分析原因主要是,脑外伤会对患者神经细胞造成破坏,从而使得中枢神经系统中的 Tau 蛋白被释放入血,从而导致患者血清 Tau 水平显著升高。与此同时,脑外伤会导致患者局部组织中氧自由基的生成增加,且会与细胞膜中的花生四烯酸发生反应,最终生成 8-iso-PGF2 α ,而逐渐生成的 8-iso-PGF2 α 会进入脑脊液并经由损伤的血脑屏障进入血液循环中,从而导致血清 8-iso-PGF2 α 水平升高^[13-14]。从不同病

情严重程度脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平比较来看,轻度组脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平低于中度组与重度组,而中度组血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平低于重度组,脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平与 GCS 呈正相关,提示随着脑外伤患者病情的逐渐进展,血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平不断升高。究其原因,作者认为随着脑外伤患者的病情不断加重,患者血脑屏障受损程度增加,从而促使大量的 Tau、8-iso-PGF2 α 被释放进入血液循环,同时机体氧化应激损伤和炎症反应可能进一步引起 Tau、8-iso-PGF2 α 被释放,导致血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平升高^[15-16]。这一结果也提示在临床工作中可通过对血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平的检测,来判断脑外伤患者的病情严重程度,进一步为临床治疗方案的制订提供参考依据。死亡组血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平均高于存活组,差异均有统计学意义($P>0.05$),表明脑外伤患者预后与血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平密切相关,且随着血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平的逐渐升高,患者预后越差。进一步分析不同病情严重程度脑外伤患者入院时,入院后 3、7、30 d 血清 Tau、8-iso-PGF2 水平,发现轻度、中度组脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平在入院后 7 d 出现显著下降,随访 30 d 后其水平要显著低于入院时;重度组血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平在入院后 3 d 较入院时显著升高,但入院后 7 d 出现显著下降。提示不同病情程度的脑外伤患者的血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平下降存在一定的差异,这说明两者的动态变化可能与脑外伤的病情恢复程度相关,重度组患者早期可能存在再灌注损伤、病情较重的可能性,血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平可能仍持续升高,在此期间对重度脑外伤患者进行干预可能对其病情恢复具有重要意义。成年患者年龄增加、低 GCS、高血清 Tau 水平及高血清 8-iso-PGF2 α 水平为脑外伤预后较差的危险因素。在临床工作中对血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平较高的脑外伤患者应予以密切关注,并予以针对性措施干预,从而改善预后。

本研究结果还显示, Tau 水平与 8-iso-PGF2 α 水平呈正相关,提示两者可能通过共同的机制在脑损伤的发生、发展中起重要作用,这对脑损伤发病机制的研究也提供了新的方向^[17]。因 8-iso-PGF2 α 与氧化应激存在密切相关,既往有研究提示抗氧化剂对其作用过程存在阻断机制,对脑外伤患者的治疗存在重要意义^[18]。局部组织中过度蓄积的 Tau 能够打破 Bcl-2/Bax 的平衡,影响细胞的凋亡^[15],针对细胞损伤后局部蓄积的 Tau 进行干预可对细胞的凋亡过程产生影响,进一步对脑外伤患者的病情预后产生影响。对脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 的作用过程进一步研究可为脑外伤患者的临床治疗提供新的治疗方式。

综上所述,脑外伤患者血清 Tau、8-iso-PGF2 α 均

呈异常高表达,且随着其表达水平的不断升高,患者病情严重程度逐渐增加,预后越差。因此,上述两项血清学指标可作为临床上脑外伤病情判断、预后评估的有效指标,进一步研究可能为脑外伤患者的临床治疗提供新靶点。

参考文献

- [1] 薛元峰,赵鹏来,杨平来,等.不同 GCS 评分颅脑损伤患者血清及 CSF 中 tau 及 A β 2 水平及其临床意义[J].卒中与神经疾病,2017,24(3):189-192.
- [2] 王军,程萍萍,袁俊英,等.缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑组织神经细胞凋亡情况及 Tau、p-Tau 蛋白表达变化[J].山东医药,2016,56(15):36-38.
- [3] 李腾,闫新明,冯杰,等.颅脑损伤患者 Tau 蛋白神经生长因子神经元特异性烯醇化酶变化的相关性研究[J].中国药物与临床,2016,16(5):694-696.
- [4] 牛洪泉,李俊,范明波,等.血清 Tau 蛋白对脑外伤患者病情严重程度及预后的评估[J].中华实验外科杂志,2016,33(9):2120-2122.
- [5] 许常林,张广华,巨虎,等.颅脑损伤患者入院后不同时间段血清中 Tau 蛋白浓度的诊断价值[J].广东医学,2017,38(2):243-246.
- [6] 王广涛.血清降钙素原检测对脑外伤术后颅内感染的预估价值及其与病情严重程度的相关关系[J].中国医师杂志,2017,19(11):1731-1733.
- [7] ZHENG H B, FU Y T, WANG G, et al. Hyperphosphorylation of protein Tau in hippocampus may cause cognitive dysfunction of propofol-anesthetized rats[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(11):3577-3585.
- [8] 李力敏,辛素芳,刘佩,等.脐血 Tau 蛋白、激活素 A 联合检测对新生儿脑损伤的诊断价值[J].现代中西医结合杂志,2015,24(14):1489-1491.
- [9] 赵子艾,周元国. Tau 蛋白过度磷酸化的致病机制及其在创伤性脑损伤中的作用[J].生理科学进展,2014,33(3):213-216.
- [10] QI B, HU L, ZHU L, et al. Metformin attenuates neurological deficit after intracerebral hemorrhage by inhibiting apoptosis, oxidative stress and neuroinflammation in rats [J]. Neurochem Res, 2017, 42(10):2912-2920.
- [11] 麦惠妍,王斌,陈衍晨,等.生物标记物对脑损伤患儿早期诊断及监测价值的研究进展[J].现代生物医学进展,2017,17(27):5376-5379.
- [12] SPENCER B, BRÜSCHWEILER S, SEALEY-CARDONA M, et al. Selective targeting of 3 repeat Tau with brain penetrating single chain antibodies for the treatment of neurodegenerative disorders [J]. Acta Neuropathol, 2018, 136(1):69-87.
- [13] 王东春,李晓丽,张坤,等. A2AR 活化在脑创伤后 tau 蛋白过度磷酸化中的作用与机制研究[J].中国生化药物杂志,2017,33(7):24-28.
- [14] HOLST A, BJÖRKE LUND C, METSINI A, et al. Cost-effectiveness analysis of internet-mediated cognitive behavioural therapy for depression in the (下转第 3990 页)

- [5] CAPPUZZO F, HIRSCH F R, ROSSI E, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(7):643-655.
- [6] TRAVIS W D. The 2015 WHO classification of lung tumors[J]. *Der Pathologe*, 2014, 35(2):188.
- [7] 方三高, 许春伟, 肖华亮, 等. 解读 2015 年 WHO 肺、胸膜、胸腺及心脏肿瘤分类(肺)[J]. *重庆医学*, 2017, 46(1):4-23.
- [8] OSAROGIAGBON R U, SMELTZER M P, FARIS N, et al. Comment on the proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10):1612-1614.
- [9] 杨长绍, 潘鑫艳, 冯强, 等. 云南宣威地区非小细胞肺癌表皮生长因子受体及 KRAS 基因突变检测分析[J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(4):226-230.
- [10] MÄKI-NEVALA S, RÖTY M, MOREL M, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in 510 Finnish non-small-cell lung cancer patients[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(6):886-891.
- [11] GAO N, XI Y, WANG Y, et al. Epidermal growth factor receptor KRAS and BRAF gene mutations and their correlation with clinicopathological characteristics in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res Clin*, 2015, 27(8):551-554.
- [12] LI Y, YANG T, WEI S, et al. Clinical significance of EML4-ALK fusion gene and association with EGFR and KRAS gene mutations in 208 Chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e52093.
- [13] SHI Y, LI J, ZHANG S, et al. Molecular epidemiology of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology-mainland China subset analysis of the PIONEER study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0143515.
- [14] SCHNEIDER B J. Non-small cell lung cancer staging: proposed revisions to the TNM system. Cancer imaging: the official publication of the international[J]. *Cancer Imaging*, 2008, 8(1):181-185.
- [15] 许崇安, 高艳, 李琳, 等. 贫血对晚期非小细胞肺癌患者化疗疗效及预后的影响[J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13(10):968-974.
- [16] PAN B, CHE D, CAO J, et al. Interleukin-17 levels correlate with poor prognosis and vascular endothelial growth factor concentration in the serum of patients with non-small cell lung cancer[J]. *Biomarkers*, 2015, 20(4):232-239.
- [17] BERSANELLI M, BUTI S, CAMISA R, et al. Gefitinib plus interleukin-2 in advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy[J]. *Cancers*, 2014, 6(4):2035-2048.
- [18] JING X, HUANG C, ZHOU H, et al. Association between serum C-reactive protein value and prognosis of patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7):10633-10639.
- [19] 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]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9:3873-3878.
- [20] 潘兆军, 易基群, 王林, 等. EGFR 和 K-ras 基因表达突变与非小细胞肺癌预后的关联分析[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(4):635-639.
- [21] SEQUIST L V, YANG J C, YAMAMOTO N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27):3327-3334.
- [22] IZAR B, SEQUIST L, LEE M, et al. The impact of EGFR mutation status on outcomes in patients with resected stage I non-small cell lung cancers[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(3):962-968.
- [23] NISHII T, YOKOSE T, MIYAGI Y, et al. Prognostic value of EGFR mutations in surgically resected pathological stage I lung adenocarcinoma[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017, 13(5):e204-211.

(收稿日期:2019-01-14 修回日期:2019-04-06)

(上接第 3985 页)

- primary care setting; results based on a controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(6):e019716.
- [15] 彭伟, 任民. 脑外伤患者血清中 Tau、8-iso-PGF2 α 含量与神经损伤及氧化应激程度的相关性[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(16):2285-2288.
- [16] 杨文进, 郭义君, 郑平, 等. 急性创伤性脑损伤患者血清 Tau 蛋白动态变化及其与认知功能障碍的相关性研究[J]. *中华创伤杂志*, 2018, 34(1):35-39.
- [17] HOWE C G, LI Z, ZENS M S, et al. Dietary B vitamin in-

take is associated with lower urinary monomethyl arsenic and oxidative stress marker 15-F2t-Isoprostane among new hampshire adults[J]. *J Nutr*, 2017, 147(12):2289-2296.

- [18] 施辉, 吴惠毅, 周辉, 等. 重型颅脑损伤患者血浆 8-表氧前列腺素 F₂(2α) 水平及抗氧化剂疗效评价[J]. *中华神经医学杂志*, 2006, 5(12):1240-1242.

(收稿日期:2019-01-18 修回日期:2019-04-10)