

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.15.025

NSCLC 患者胸腔积液 ROS1、EGFR 基因突变与 临床病理及靶向治疗的关系研究

伍秉翔¹, 杨雪荣², 刘 龙^{2△}

上海天佑医院: 1. 肿瘤科; 2. 中医科, 上海 200061

摘要:目的 探究非小细胞肺癌(NSCLC)患者胸腔积液肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶(ROS1)、表皮生长因子受体(EGFR)基因突变与临床病理及靶向治疗的关系。**方法** 选取 2018 年 10 月至 2021 年 2 月上海天佑医院收治的 285 例 NSCLC 患者作为研究对象,均抽取胸腔积液,其中 197 例患者采用靶向治疗(靶向治疗组),88 例患者采用传统化疗(化疗组),通过突变扩增系统-聚合酶链反应(ARMS-PCR)检测患者胸腔积液 ROS1、EGFR 基因突变情况。分析胸腔积液 ROS1、EGFR 基因突变与 NSCLC 患者临床特征及治疗效果的关系。**结果** NSCLC 患者胸腔积液 ROS1 基因突变率为 3.51%(10/285),EGFR 基因突变率为 41.05%(117/285)。女性 NSCLC 患者 ROS1、EGFR 基因突变率高于男性 NSCLC 患者($P < 0.05$);腺癌 NSCLC 患者 ROS1、EGFR 基因突变率高于非腺癌 NSCLC 患者($P < 0.05$);无吸烟史的 NSCLC 患者 ROS1、EGFR 基因突变率高于有吸烟史的 NSCLC 患者($P < 0.05$)。ROS1 基因突变阳性 NSCLC 患者中,靶向治疗组客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)与化疗组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。EGFR 基因突变阳性 NSCLC 患者中,靶向治疗组 ORR、DCR 分别为 61.25%、80.00%,均高于化疗组的 32.43%、51.35%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROS1 基因突变阳性的 NSCLC 患者靶向治疗组不良反应发生率与化疗组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),EGFR 基因突变阳性的 NSCLC 患者靶向治疗组恶心/呕吐、肝损害、骨髓抑制不良反应发生率均低于化疗组($P < 0.05$)。**结论** NSCLC 患者胸腔积液检测可见 ROS1、EGFR 基因突变,其与患者临床特征(性别、病理分型和吸烟史)、疗效及不良反应有关。

关键词:非小细胞肺癌; 胸腔积液; 肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶; 表皮生长因子受体; 基因突变; 临床特征

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)15-2250-06

Relationship between ROS1, EGFR gene mutation in pleural effusion and clinicopathology and targeted therapy of NSCLC patients

WU Bingxiang¹, YANG Xuerong², LIU Long^{2△}1. Department of Oncology; 2. Department of Traditional Chinese Medicine,
Tianyou Hospital, Shanghai 200061, China

Abstract: Objective To explore the relationship between ROS proto-oncogene 1-receptor tyrosine kinase (ROS1) and epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations and clinicopathologic and targeted therapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in pleural effusion. **Methods** A total of 285 patients with NSCLC in Tianyou Hospital from October 2018 to February 2021 were selected as the research subjects, all of whom underwent pleural fluid extraction, including 197 patients treated with targeted therapy (targeted therapy group) and 88 patients treated with traditional chemotherapy (chemotherapy group), and the patients' pleural fluid ROS1 and EGFR gene mutations were detected by mutation amplification system-polymerase chain reaction (ARMS-PCR). The relationship between the ROS1 and EGFR gene mutations in pleural effusion and the clinical characteristics and treatment effect of NSCLC patients was analyzed. **Results** The mutation rate of ROS1 gene in NSCLC patients with pleural effusion was 3.51% (10/285), and the mutation rate of EGFR gene was 41.05% (117/285). The mutation rates of ROS1 and EGFR genes in female NSCLC patients were higher than those in male NSCLC patients ($P < 0.05$); the mutation rates of ROS1 and EGFR genes in adenocarcinoma NSCLC patients were higher than those in non-adenocarcinoma NSCLC patients ($P < 0.05$); the mutation rates of ROS1 and EGFR genes in NSCLC patients without smoking history were higher than those in NSCLC patients with smoking history ($P < 0.05$). In ROS1 mutation-positive NSCLC patients, there were no significant differences in objective remission rate (ORR) and disease control

rate (DCR) between the targeted therapy group and the chemotherapy group ($P > 0.05$). In EGFR mutation-positive NSCLC patients, ORR and DCR in targeted therapy group were 61.25% and 80.00%, respectively, higher than 32.43% and 51.35% in chemotherapy group ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of adverse reactions in patients with NSCLC complicated with ROS1 gene mutations between the targeted therapy group and the chemotherapy group ($P > 0.05$). The incidence rates of adverse reactions such as nausea/vomiting, liver damage and bone marrow suppression of patients with NSCLC and EGFR gene mutations in the targeted therapy group were lower than those in the chemotherapy group ($P < 0.05$).

Conclusion ROS1 and EGFR gene mutations can be detected in the pleural effusion of patients with NSCLC, which are related to the clinical characteristics (gender, pathological type and smoking history), efficacy and adverse reactions of patients.

Key words: non-small cell lung cancer; pleural effusion; ROS proto-oncogene 1-receptor tyrosine kinase; epidermal growth factor receptor; gene mutations; clinical characteristics

国际癌症研究机构 2018 年公布的数据显示,在全球恶性肿瘤中,肺癌发病率为 11.6%,病死率为 18.4%,均排在首位^[1]。我国国家癌症报告中指出,肺癌发病率与病死率在恶性肿瘤中占比最高^[2]。根据病理分型,肺癌可分为小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC),后者在肺癌中占比约为 80.0%,主要为腺癌、鳞癌等^[3]。尽管临床诊治恶性肿瘤均获得了一定进展,但多数肺癌患者在确诊时已发展到中晚期,此时难以进行手术治疗。近年来,分子生物学技术的快速发展使特异性分子靶向治疗在临床恶性肿瘤治疗中应用增多。分子靶向治疗具有高度特异性,能够更好地作用于肿瘤特定位点,选择性杀死肿瘤细胞,有利于改善肺癌患者预后^[4]。在分子靶向治疗中,以肉瘤致瘤因子-受体酪氨酸激酶(ROS1)、表皮生长因子受体(EGFR)等为靶点的靶向药物酪氨酸激酶抑制剂(TKI)应用较多,但并非所有患者均可从 TKI 治疗中获得满意效果,ROS1、EGFR 基因突变是 TKI 药物靶向治疗的前提条件^[5]。有研究指出,EGFR 基因突变与患者性别、病理分型等有关^[6]。因此了解 NSCLC 患者 ROS1、EGFR 基因突变情况,并对患者特征进行分析总结,对指导临床治疗具有重要意义。因 NSCLC 患者确诊时多处于中晚期,大多不符合手术要求,而穿刺标本取样少,加之肿瘤组织本身具有异质性,故需寻找其他方法来完成检测。胸腔积液的获取安全性相对较高,实时性强,可作为 ROS1、EGFR 基因突变检测的生物学材料。本研究检测了 NSCLC 患者胸腔积液中 ROS1、EGFR 基因突变情况,并分析了胸腔积液 ROS1、EGFR 基因突变与患者临床特征及治疗效果的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 10 月至 2021 年 2 月上海天佑医院收治的 285 例 NSCLC 患者,其中有 197 例患者采用靶向治疗(靶向治疗组),88 例患者采用传统化疗(化疗组)。纳入标准:(1)符合《肿瘤综合诊疗新进展》^[7]中 NSCLC 相关的诊断标准,且经病理学检查确诊;(2)在进行胸腔积液 ROS1、EGFR 基因突变

检测前未行放化疗;(2)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)心、肝、肾功能不全;(3)合并免疫系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 (1)靶向治疗:口服厄洛替尼片(上海罗氏制药有限公司)150 mg/d,连续治疗 2 个月。(2)化疗:顺铂(江苏豪森药业集团有限公司)70 mg/m²,第 1 天静脉滴注;吉西他滨(南京正大天晴制药有限公司)1 000 mg/m²,第 1、8 天静脉滴注;每 21 天为 1 个周期,连续治疗 2 个周期。

1.2.2 检测方法

(1)胸腔积液 ROS1、EGFR 提取。取经细胞学检查确定有癌细胞的胸腔积液 50 mL,4 ℃ 保存并于 24 h 内进行 DNA 提取及基因检测。于 4 ℃ 环境中 3 000 r/min 离心 10 min;吸取上清液,再在 4 ℃ 环境中 3 000 r/min 离心 10 min;吸取上清液加入 Buffer SPL 和蛋白酶 K 溶液,于 63 ℃ 水浴消化。加入 DNA 示踪剂、异丙醇,1 000 r/min 离心 5 min。清洗 2 次,1 000 r/min 离心 5 min,收集 DNA。采用厦门艾德生物医药科技有限公司生产的人类 ROS1 融合基因检测试剂盒与 EGFR 基因突变检测试剂盒进行检测,检测仪器为 ABI7500 仪器,检测方法为突变扩增系统-聚合酶链反应(ARMS-PCR)。离心机为美国 Beckman Coulter 公司 Allegra 64R 台式高速冷冻离心机。

(2)ROS1 基因检测。于 -20 ℃ 冰箱中取出 ROS1 混合酶和 N(ROS1 样本数)条 8 联 PCR 反应管条,均离心 15 s。移取 1.5 μL ROS1 混合酶至待测样本 cDNA、阳性及阴性对照中,振荡混匀后快速离心 10 s。进行 PCR 扩增,扩增条件:第 1 阶段 95 ℃ 5 min;第 2 阶段 95 ℃ 25 s,64 ℃ 20 s,72 ℃ 20 s,15 个循环;第 3 阶段 93 ℃ 25 s,60 ℃ 35 s,72 ℃ 20 s,35 个循环。

(3)EGFR 基因检测。于 -20 ℃ 冰箱中取出 EGFR 混合酶和 N(EGFR 样本数)+2 条 8 联 PCR 反应管条,均离心 15 s。稀释 DNA,加入 2.7 μL EGFR 混

合酶,振荡后离心。行 PCR 扩增,扩增条件:第 1 阶段 95 °C 5 min;第 2 阶段 95 °C 25 s,64 °C 20 s,72 °C 20 s,15 个循环;第 3 阶段 93 °C 25 s,60 °C 35 s,72 °C 20 s,35 个循环。

1.2.3 基因检测结果判读 ROS1 基因检测位点包含 SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、SDC4-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1、LRIG3-ROS1、GOPC-ROS1,若未检测到上述突变则认为 ROS1 融合阴性。EGFR 基因检测位点包含 19-Del、L858R、T790M、20-Ins、G719X、S768I、L861Q。因 EGFR 基因除 18~21 外显子外的突变极少见且目前与用药不相关,故如果未检测到上述突变则判断为 EGFR 野生型。

1.3 疗效评价 采用实体瘤临床疗效评价标准(RECIST)评价治疗效果,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。客观缓解率(ORR)=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100.00%,疾病控制率(DCR)=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数×100.00%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或连续性校正 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NSCLC 患者胸腔积液 ROS1、EGFR 基因突变情况 NSCLC 患者胸腔积液 ROS1 基因突变率为 3.51% (10/285),EGFR 基因突变率为 41.05% (117/285)。在 ROS1 基因突变中,SLC34A2-ROS1 占比最高,其次为 CD74-ROS1;在 EGFR 基因突变中,19-Del 占比最高,其次为 L858R。见表 1。

2.2 NSCLC 患者 ROS1、EGFR 基因突变与临床特征的关系 女性 NSCLC 患者 ROS1、EGFR 基因突变率高于男性 NSCLC 患者($P < 0.05$);腺癌 NSCLC 患者 ROS1、EGFR 基因突变率高于非腺癌 NSCLC 患者($P < 0.05$);无吸烟史 NSCLC 患者 ROS1、EGFR 基因突变率高于有吸烟史 NSCLC 患者($P < 0.05$);但不同年龄、肿瘤最大径、解剖学部位、初诊 TNM 分期患者 ROS1、EGFR 基因突变率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 伴 ROS1 基因突变的 NSCLC 患者靶向治疗与化疗效果比较 伴 ROS1 基因突变的 NSCLC 患者

中,靶向治疗组 ORR、DCR 与化疗组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 伴 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者靶向治疗与化疗效果比较 伴 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者中,靶向治疗组 ORR、DCR 均高于化疗组($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 伴 ROS1 基因突变的 NSCLC 患者靶向治疗与化疗后的不良反应比较 伴 ROS1 基因突变的 NSCLC 患者靶向治疗组不良反应发生率与化疗组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

2.6 伴 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者靶向治疗与化疗后的不良反应比较 伴 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者靶向治疗组恶心/呕吐、肝损害、骨髓抑制的发生率均低于化疗组($P < 0.05$)。见表 6。

表 1 NSCLC 患者胸腔积液 ROS1、EGFR 基因突变类型[n(%)]

基因突变类型	构成
ROS1	
SLC34A2-ROS1	3(30.00)
CD74-ROS1	2(20.00)
SDC4-R0S1	1(10.00)
EZR-ROS1	1(10.00)
TPM3-R0S1	1(10.00)
LRIG3-R0S1	1(10.00)
G0PC-R0S1	1(10.00)
EGFR(单位点)	
19-Del	57(48.72)
L858R	45(38.46)
G719X	2(1.71)
T790M	2(1.71)
20-Ins	2(1.71)
S768I	2(1.71)
L861Q	1(0.85)
EGFR(双位点)	
19-Del/T790M	2(1.71)
19-Del/L858R	2(1.71)
G719X/S768I	1(0.85)
T790M/20-Ins	1(0.85)

表 2 NSCLC 患者 ROS1、EGFR 基因突变与临床特征的关系[n(%)]

临床特征	n	ROS1 基因突变			EGFR 基因突变		
		构成	χ^2	P	构成	χ^2	P
性别			5.413	0.020		8.168	0.004
男	172	2(1.16)			59(34.30)		
女	113	8(7.08)			58(51.33)		
年龄			0.412	0.521		0.256	0.613

续表 2 NSCLC 患者 ROS1、EGFR 基因突变与临床特征的关系[n(%)]

临床特征	n	ROS1 基因突变			EGFR 基因突变		
		构成	χ^2	P	构成	χ^2	P
<60 岁	128	3(2.34)			46(35.94)		
≥60 岁	157	7(4.46)			61(38.85)		
吸烟史			5.774	0.016		7.249	0.007
有	149	1(0.07)			50(33.56)		
无	136	9(6.62)			67(49.26)		
病理类型			6.909	0.026		9.755	0.006
腺癌	171	10(5.85)			81(47.37)		
鳞癌	88	0(0.00)			35(39.78)		
其他	26	0(0.00)			4(15.38)		
肿瘤最大径			0.037	0.847		0.528	0.468
<3 cm	134	5(3.73)			52(38.81)		
≥3 cm	151	5(3.31)			65(43.05)		
解剖学部位			0.02	0.887		0.07	0.792
中央型	122	4(3.28)			49(40.16)		
周围型	163	6(3.68)			68(41.72)		
初诊 TNM 分期			0.291	0.962		0.147	0.986
I 期	27	1(3.70)			11(40.74)		
II 期	67	3(4.48)			27(40.30)		
III 期	102	3(2.94)			41(40.20)		
IV 期	89	3(3.37)			38(42.70)		

表 3 伴 ROS1 基因突变的 NSCLC 患者靶向治疗与化疗效果比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
靶向治疗组	7	0(0.00)	3(42.86)	2(28.57)	2(28.57)	3(42.86)	5(71.43)
化疗组	3	0(0.00)	0(0.00)	1(33.33)	2(66.67)	0(0.00)	1(33.33)
χ^2						0.363	0.179
P						0.547	0.673

表 4 伴有 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者靶向治疗与化疗效果比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
靶向治疗组	80	0(00.00)	49(61.25)	15(18.75)	16(20.00)	49(61.25)	64(80.00)
化疗组	37	0(00.00)	12(32.43)	7(18.92)	18(48.65)	12(32.43)	19(51.35)
χ^2						8.419	10.072
P						0.004	0.002

表 5 伴 ROS1 基因突变的 NSCLC 患者靶向治疗与化疗后的不良反应比较[n(%)]

组别	n	恶心/呕吐	腹泻	肝损害	骨髓抑制	皮疹
靶向治疗组	7	2(28.57)	2(28.57)	1(14.29)	1(14.29)	2(28.57)
化疗组	3	2(66.67)	2(66.67)	1(33.33)	1(33.33)	1(33.33)
χ^2		0.179	0.179	0.030	0.030	0.363
P		0.673	0.673	0.863	0.863	0.547

表 6 伴 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者靶向治疗与化疗后的不良反应比较[n(%)]

组别	n	恶心/呕吐	腹泻	肝损害	骨髓抑制	皮疹
靶向治疗组	80	32(40.00)	21(26.25)	17(21.25)	15(18.75)	15(18.75)
化疗组	37	23(62.16)	16(43.24)	15(40.54)	14(37.84)	13(35.14)
χ^2		4.988	3.379	4.738	4.944	3.731
P		0.026	0.066	0.030	0.026	0.053

3 讨 论

外科手术、放化疗、免疫治疗是 NSCLC 治疗的常用手段,但由于多数患者确诊时已经处于癌症中晚期,故化疗使用更多。然而化疗不具有特异性,其在杀死肿瘤细胞的同时也会对正常细胞造成损害,引起明显不良反应。随着分子生物技术的不断发展,分子靶向治疗 NSCLC 逐渐兴起,与放化疗相比较,其可减少不良反应,更好地延长患者生存期。与 NSCLC 相关的基因较多,其中 ROS1、EGFR 基因为目前临床研究较多的驱动基因,本次研究选取上述 2 种基因,分析其在 NSCLC 患者胸腔积液中的突变率,并探讨了伴 ROS1、EGFR 基因突变的 NSCLC 患者临床特征和治疗效果。

ROS1 为单体型受体酪氨酸激酶,人 ROS1 基因定位于 6q21 染色体中,其发生重排时会丢失细胞外区域,重排位点主要见于 32~36 外显子^[8]。有研究显示,NSCLC 中 ROS1 基因主要和 CD74、SLC34A 融合,可促使下游 JAK/STAT、PI3K/AKT 等信号通路呈持续激活状态,继而促进肿瘤发生^[9-10]。有研究显示,ROS1 染色体重排在 NSCLC 中较少见,仅为 1%~2%^[11-12]。刘光峨等^[13]对黔北地区 NSCLC 患者 ROS1 基因突变进行检测,显示 ROS1 基因突变率为 1.2%。吴丹等^[14]研究显示,NSCLC 患者 ROS1 基因突变率为 2.7%。本研究结果显示,285 例 NSCLC 患者胸腔积液 ROS1 基因突变率为 3.51% (10/285),略高于以往研究,可能与患者居住地、生活习惯有关。EGFR 基因位于第 7 号常染色体 7p12-14 区,是人表皮生长因子受体家族成员之一,其发生突变或异常高表达均能够引发肿瘤^[15]。EGFR 基因突变主要区域为 TK 区域 18~21 外显子^[16],本研究中,EGFR 基因突变率为 41.05% (117/285),19-Del 占比最高(48.72%),其次为 L858R(38.46%)。鲁涛等^[17]研究显示,NSCLC 患者胸腔积液 EGFR 基因突变率为 54.5%,且突变类型以 19-Del、L858R 为主,可见尽管不同研究中 NSCLC 患者 EGFR 基因突变率存在差异,但总体而言 EGFR 基因突变率较高,且主要类型为 19-Del、L858R。

有研究显示,ROS1、EGFR 基因突变与性别、组织类型、地域等有关,多数 ROS1、EGFR 基因突变阳性者为女性、腺癌、东亚人群^[18-19]。本研究结果中,女性、腺癌、无吸烟史的 NSCLC 患者 ROS1、EGFR 基

因突变率高于男性、非腺癌、有吸烟史的 NSCLC 患者 ($P < 0.05$),但不同年龄、肿瘤最大径、解剖学部位、初诊 TNM 分期 ROS1、EGFR 基因突变率比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),提示性别、病理分型和吸烟史与 ROS1、EGFR 基因突变有关。ROS1、EGFR 基因突变是造成患者预后不良的影响因素之一,采用分子靶向药物治疗存在 ROS1、EGFR 基因突变位点的患者,可以减少不良反应,有效提升患者治疗耐受性和生存质量,延长其无进展生存期。本研究对采用靶向治疗或化疗的伴有 ROS1、EGFR 基因突变的 NSCLC 患者治疗效果进行观察分析,发现 ROS1 基因突变阳性患者中,靶向治疗组 ORR、DCR 分别为 42.86%、71.43%,高于化疗组的 0.00%、33.33%,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),这可能与例数太少有关,提示通过靶向治疗有提高伴 ROS1 基因突变 NSCLC 患者的疗效的可能。EGFR 基因突变阳性患者中,靶向治疗组 ORR、DCR 分别为 61.25%、80.00%,高于化疗组的 32.43%、51.35%,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),表明 EGFR 基因突变阳性患者采用靶向治疗可获得更好的效果。笔者还对治疗不良反应进行分析,显示伴 ROS1 基因突变的 NSCLC 患者靶向治疗组与化疗组不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),伴 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者靶向治疗组恶心/呕吐、肝损害、骨髓抑制不良反应发生率均低于化疗组 ($P < 0.05$),提示伴有 EGFR 基因突变阳性的 NSCLC 患者行靶向治疗可以降低不良反应发生率。虽然本次研究中胸腔积液 EGFR 基因突变检测结果没有对应的肿瘤组织检测结果予以对比验证,但是该检测结果指导下的靶向治疗效果与过去在肿瘤组织检测结果指导下的靶向治疗效果相符^[20],间接说明了在病理质控把关前提下的胸腔积液 EGFR 突变检测结果准确可靠,有确切的临床价值。

综上所述,NSCLC 患者胸腔积液检测可见 ROS1、EGFR 基因突变,其突变率分别为 3.51%、41.05%,ROS1、EGFR 基因突变与患者性别、病理分型和吸烟史等临床特征有关,且 EGFR 基因突变和疗效、不良反应存在关系。检测 NSCLC 患者胸腔积液能够有效指导 NSCLC 患者靶向治疗。本次研究也存在不足之处,纳入样本量相对较少,使 ROS1 基因突变阳性病例少,对研究结果会产生一定影响,还有待

后续扩大样本量研究。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries; global cancer statistics 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(Suppl 8):394-424.

[2] 赫捷, 李霓, 陈万青, 等. 中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021, 北京)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(3):243-268.

[3] 中国抗癌协会肺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组. Ⅲ期非小细胞肺癌多学科诊疗专家共识(2019版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(12):881-890.

[4] 胡鹏程, 耿德临, 魏慎海, 等. 晚期非小细胞肺癌靶向治疗的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(16):102-106.

[5] 吴伟, 曹紫阳, 侯立坤, 等. 非小细胞肺癌液基细胞学标本用于分子检测前的评估体系及表皮生长因子受体突变状态检测[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(12):955.

[6] 袁世洋, 贺荣芝, 谢军平, 等. 非小细胞肺癌患者 EGFR 基因突变[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(18):4434-4437.

[7] 罗荣城, 韩焕兴. 肿瘤综合诊疗新进展[M]. 3 版. 北京:人民军医出版社, 2003:75-88.

[8] 陶洁, 薛淑萍, 马晓梅. Ⅳ期肺癌患者 ROS1 基因状态与使用培美曲塞联合铂类方案化疗效果的关系[J]. 中国医药导报, 2022, 19(11):111-142.

[9] 江薇, 王懿娜. ROS1 融合基因突变在非小细胞肺癌诊断与治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(5):257-262.

[10] 张晴, 张杰. 非小细胞肺癌中 ROS1 融合基因及其检测技术的应用进展[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(10):741-744.

[11] 白冬雨, 张海萍, 索文昊, 等. 非小细胞肺癌患者中 EGFR 突变、ALK 和 ROS1 融合基因表达变化及其临床病理学意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2019, 28(1):32-

36.

[12] 王文娟, 许春伟, 宋勇. 非小细胞肺癌 ROS1 融合基因少见融合伙伴的故事[J]. 循证医学, 2019, 19(2):10-11.

[13] 刘光峨, 杨玲, 李佩洁, 等. 贵州黔北地区 922 例非小细胞肺癌 EGFR、ALK、ROS-1 基因突变状态及其临床病理特征分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(21):1691-1697.

[14] 吴丹, 李静, 姚梅宏, 等. 非小细胞肺癌表皮生长因子受体, 间变性淋巴瘤激酶, ROS1 基因突变及突变共存的临床病理学意义[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(3):251-253.

[15] 李文生, 郑幼伟, 孙君军, 等. 结肠癌组织表皮生长因子受体的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(7):1299-1301.

[16] 周建平, 徐德, 王代文, 等. 非小细胞肺癌患者癌组织表皮生长因子受体基因 18~21 号外显子的碱基序列突变情况观察[J]. 山东医药, 2018, 58(31):1-4.

[17] 鲁涛, 李强, 李岚, 等. 132 例晚期非小细胞肺癌胸腔积液 EGFR 基因突变检测结果及其临床意义:一项来自单中心的回顾性研究[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(12):1059-1065.

[18] 贺荣芝, 刘川, 蔡婧, 等. 非小细胞肺癌 EGFR, ALK, ROS1 基因突变和临床病理特征分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(7):843-845.

[19] 黄清洁, 陈天东, 陈海瑞, 等. 基于二代测序的 300 例非小细胞肺癌中驱动基因突变与临床病理特征的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(3):286-290.

[20] SHI Y K, WANG L, HAN B H, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study [J]. Ann Oncol, 2017, 28(10):2443-2450.

(收稿日期:2022-12-18 修回日期:2023-05-15)

(上接第 2249 页)

民卫生出版社, 2015:109-111.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:473-475.

[7] 赵辨. 湿疹面积及严重度指数评分法[J]. 中华皮肤科杂志, 2004, 37(1):3-4.

[8] 刘怡均, 林向英, 张燕. 中文版世界卫生组织生存质量测定量表简表用于终末期肾病的信效度验证[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(4):635-641.

[9] 费晓影, 王思农, 王亚红, 等. 藏药二十五味茶凝胶对慢性湿疹模型大鼠血清中 CCL17 及 CCL18 表达的影响[J]. 中医药信息, 2021, 38(12):31-35.

[10] LI Y, LI M, ZHOU B, et al. Efficacy and safety of qing-peng ointment for subacute and chronic eczema: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2021, 95(11):1-14.

[11] 尚佩生, 詹明峰, 沈晓峰. 皮炎洗剂联合地奈德乳膏治疗亚急性湿疹的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2018, 27(2):329-331.

[12] 张丽红, 闫志华, 方明, 等. 中医祛风除湿法治疗慢性湿疹疗效及对嗜酸性粒细胞和免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(6):662-665.

[13] 林红燕, 王焯, 何聪, 等. 中药植物紫草天然产物的生物合成及其功能研究进展[J]. 遗传, 2021, 43(5):459-472.

[14] 金阳, 葛金环, 刘思琦, 等. 当归多糖的化学结构、药理作用及构效关系研究进展[J]. 中医药信息, 2022, 39(2):69-77.

[15] 张梦鸽, 徐菁, 陈彦蓉, 等. 基于远期疗效优势的温阳健脾益肺固本方治疗慢性湿疹疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(10):1342-1346.

(收稿日期:2023-02-10 修回日期:2023-06-11)