

• 论著 •

NSCLC 患者基因突变与其临床病理特征的相关性^{*}

董跃华 王贵刚 杨燕君 魏玉磊 高永山 姜伟华

(河北北方学院附属第一医院胸心外科, 河北 张家口 075000)

【摘要】 目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者表皮生长因子受体(EGFR)、Runx3 和间质上皮转化因子(Met)突变与其病理分型、TNM 分期及生存期的相关性。**方法** 收集 2014 年 2 月~2016 年 8 月我院经手术途径留取新鲜肿瘤标本 96 例。对新鲜肿瘤样本采用免疫组化法检测 EGFR、Runx3 和 Met 表达,并通过二代测序技术(NGS)检测组织样本中 EGFR、Runx3 和 Met 基因突变情况。生存期随访时间从病例确诊至 2019 年 12 月 31 日。研究 NSCLC 患者 EGFR、Runx3 和 Met 表达、突变情况与其病理分型、TNM 分期及生存期的相关性。**结果** Runx3 表达与分期、复发转移有关($P<0.05$); Met 表达与分期、组织学分型有关($P<0.05$)。EGFR 突变与组织学分型、生存时间有关($P<0.05$); Runx3 突变与患者组织学分型、分期、复发转移、生存时间有关($P<0.05$); EGFR、Runx3 突变均与患者生存时间呈正相关($P<0.05$); Runx3 的表达及突变与患者复发转移呈正相关($P<0.05$); Met 突变情况与患者组织学分型、分期、复发转移、生存时间、病理分化均无相关性($P>0.05$)。**结论** EGFR 突变可与 Runx3、Met 突变共存, Met 突变率较低。EGFR 与 Runx3 的突变有望成为 NSCLC 患者组织学分型、判断预后的潜在指标,为实施精准治疗提供理论支撑。

【关键词】 非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;Runx3 基因;间质上皮转化因子;生存时间

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 04. 005

Relationship of gene mutations and clinicopathologic features
in patients with non-small cell lung cancer

DONG Yuehua, WANG Guigang, YANG Yanjun, WEI Yulei, GAO Yongshan, JIANG Weihua

(Department of Cardiothoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Hebei North University,

Zhangjiakou 075000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective To explore the mutations of EGFR, Runx3, Met in non-small-cell lung carcinoma patients and their correlation with pathological classification, TNM stage and survival period. **Methods** A total of 96 fresh tumor specimens were collected from June 2014 to February 2016 through surgical procedures. The expressions of EGFR, Runx3 and Met were detected by immunohistochemistry, and the mutations of EGFR, Runx3 and Met genes in tissue samples were detected by next generation sequencing (NGS) to study the correlation of EGFR, Runx3 and Met expression, mutation status with pathological classification, TNM stage and survival period in NSCLC patients. The patients were follow-up by telephone or outpatient service. The follow-up time will be from the diagnosis of the case to December 31, 2019. **Results** Runx3 expression was related to TNM stage, recurrence and Metastasis ($P<0.05$). Met expression was related to stage and histological typing ($P<0.05$). EGFR mutation is related to patient's gender, smoking history, histological classification and survival time ($P<0.05$). Runx3 mutation was related to patient age, histological classification, stage, recurrence and metastasis, survival time ($P<0.05$). The EGFR and Runx3 mutation have the positive correlation with the survival time. The expression and mutation of Runx3 have the positive correlation with the recurrence and metastasis. In contrast, the patient's age, gender, smoking history, histological classification, stage, recurrence and metastasis, survival time, and pathological differentiation were not related to the Met mutation ($P>0.05$). **Conclusion** EGFR mutations can coexist with Runx3 and Met mutations, and the Met mutation rate is low. The mutations of EGFR and Runx3 are expected to become potential indicators for histological typing and prognosis of NSCLC pa-

基金项目:河北省 2017 年度医学科学研究重点课题计划(20170779)

引用本文:董跃华,王贵刚,杨燕君,等. NSCLC 患者基因突变与其临床病理特征的相关性[J]. 西部医学, 2022, 34(4):493-497. DOI:10. 3969/

j. issn. 1672-3511. 2022. 04. 005

tients, and provide theoretical support for the implementation of precise treatment.

【Key words】 Non-small-cell lung carcinoma; Epidermal growth factor receptor; Runx3; Met; Survival time

在我国恶性肿瘤发病及致死率中,肺癌居首位^[1]。非小细胞肺癌(Non-small-cell lung carcinoma, NSCLC)则是肺癌中主要类型。虽手术、放化疗等治疗方式已应用多年,但整体疗效不尽理想,且多数患者在初诊之时已错过治疗最佳时机^[2-5]。随着人们对癌基因依赖研究不断深入,EGFR 基因靶向疗法以其良好的药物响应率及低副作用等特点逐渐成为 NSCLC 主要治疗手段之一^[6]。因此,对致癌基因的研究,尤其对致癌基因与病理分型及预后关系的探讨,有助于在治疗过程中筛选优势人群^[7-9]。Runx3 是 TGF- β 信号通路中重要的调节因子之一,其表达缺失将限制 Smad 蛋白功能,干扰 TGF- β 信号通路的生物活性,导致肿瘤发生^[10]。间质上皮转化因子(Met)及下游信号通路的异常激活介导肺癌等多种肿瘤的演进,且 Met 基因扩增与 EGFR 敏感性突变患者耐药性产生密切相关^[11]。研究^[12]显示,TGF- β 与 HGF/c-Met 信号通路在癌症发展过程中存在负相关性。基于 EGFR、Runx3、Met 三者在 NSCLC 发病过程中的作用及联系,本研究探讨 NSCLC 患者 EGFR、Runx3 和 Met 突变情况与其病理分型、TNM 分期及生存期的相关性,旨在为 NSCLC 的个体化靶向治疗提供更多临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 2 月~2016 年 8 月我院经手术途径留取新鲜肿瘤标本 96 例。入选标准:①经术后病理确诊为 NSCLC。②亚裔患者。③未接受过分子靶向药物、放疗及化疗药物治疗。④既往无身体其他部位恶性肿瘤病史。其中男性 63 例,女性 33 例;60 岁以下 41 例,60 岁及以上 55 例;吸烟 32 例,不吸烟 64 例。按照国际抗癌联盟(UICC)(2016)分期标准^[13],I 期 23 例,II 期 22 例,III 期 29 例,IV 期 22 例。以 2012 年 WHO 制定的肺、胸膜、胸腺和心脏肿瘤病理学和遗传学中对肺癌的组织学分型标准^[14],其中腺鳞癌 3 例,腺癌 26 例,鳞癌 67 例。本研究所有程序均经医院的医学伦理委员会审核批准(BFFY20140027)。本研究入选患者对研究过程知情,且自愿签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 仪器:LightCycler[®]96 全自动荧光定量 PCR 系统(Roche 公司,96 通量),切片机(德国莱卡公司,2135),台式高速冷冻离心机(德国 ELRCRON 公司),37℃ 恒温培养箱(上海天呈科技有限公司)。试剂:免疫组化 S-P 试剂盒、胃蛋白酶、DAB 显

色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司),鼠抗人 EGFR 单克隆抗体、兔抗人 Runx3 单克隆抗体、鼠抗人 Met 单克隆抗体(上海基尔顿生物科技有限公司),Trizol 试剂(invitrogen 公司),多聚赖氨酸(Sigma 公司)。

1.3 DNA 提取及基因突变检测 将经 10% 中性福尔马林固定的样本进行常规 HE 染色,筛选出 >50% 肿瘤成分的瘤组织蜡块切片。肿瘤组织切片后置于离心管保存,一抗孵育前经柠檬酸缓冲液(0.01 mol/L)进行抗原修复,采用免疫组化法测定 EGFR、Runx3 和 Met 表达。同时,对制备好的组织切片进行 DNA 提取,采用 Nanodrop one 测定 DNA 浓度,并以 A260/A280 值在 1.8~2.0 为有效值判断纯度。采用人多基因突变检测通用试剂盒进行扩增,应用二代测序仪进行高通量测序。所有检测依据试剂说明书及实验室规范进行操作。

1.4 随访 以电话或门诊形式进行随访,随访时间从病例确诊至 2019 年 12 月 31 日。随访期间记录患者后续治疗、肿瘤转移和复发等资料,并对患者的无进展生存时间进行统计。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件包进行统计学分析,其中计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间的比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。等级资料采用秩和检验。EGFR、Runx3 和 Met 突变情况与临床病理特征的相关性采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EGFR、Runx3 和 Met 表达与临床病理特征关系 EGFR 表达与患者年龄、性别、吸烟史、分期、组织学分型、复发转移、生存时间、病理分化均无关($P > 0.05$);Runx3 表达与分期、复发转移有关($P < 0.05$),与年龄、性别、吸烟史、组织学分型、生存时间、病理分化均无关($P > 0.05$);Met 表达与分期、组织学分型有关($P < 0.05$),与患者年龄、性别、吸烟史、复发转移、生存时间、病理分化均无关($P > 0.05$),见表 1。

2.2 EGFR、Runx3 和 Met 突变情况与临床病理特征的相关性 EGFR 突变与患者组织学分型、生存时间有关($P < 0.05$),与分期、复发转移、病理分化无关($P > 0.05$);Runx3 突变与患者组织学分型、分期、复发转移、生存时间有关($P < 0.05$),与病理分化无关($P > 0.05$);Met 突变情况与患者组织学分型、分期、

复发转移、生存时间、病理分化均无关($P>0.05$)。 见表 2。

表 1 EGFR、Runx3 和 Met 表达与临床病理特征关系

Table 1 Relationship between the expressions of EGFR, Runx3, Met and clinicopathological features of disease

临床病理参数	<i>n</i>	EGFR		阳性率 ($\times 10^{-2}$)	χ^2	<i>P</i>	Runx3		阳性率 ($\times 10^{-2}$)	χ^2	<i>P</i>	Met		阳性率 ($\times 10^{-2}$)	χ^2	<i>P</i>
		+	-				+	-				+	-			
年龄(岁)					0.603	0.437				0.341	0.559				1.634	0.201
<60	41	26	15	63.41			15	26	36.59			29	12	70.73		
≥60	55	39	16	70.91			17	38	30.91			45	10	81.82		
性别					2.361	0.124				0.831	0.362				1.553	0.213
男	63	45	18	73.02			19	44	30.16			51	12	80.95		
女	33	20	13	57.58			13	20	39.39			23	10	69.70		
吸烟					1.167	0.280				0.506	0.444				1.445	0.229
是	32	24	8	75.00			9	23	28.13			27	5	84.38		
否	64	41	23	64.06			23	41	35.94			47	17	73.44		
分期					0.413	0.521				9.224	0.002				27.048	<0.001
I+II期	45	29	16	64.40			22	23	48.90			24	21	53.30		
III+IV期	51	36	15	70.60			10	41	19.60			50	1	98.00		
组织学分型					0.013	0.993				0.195	0.907				11.749	0.003
腺鳞癌	3	2	1	66.70			1	2	33.30			1	2	33.30		
腺癌	26	15	11	57.69			6	20	23.10			25	1	96.20		
鳞癌	67	38	29	56.72			15	52	22.40			43	24	64.20		
3年复发、转移					0.000	0.996				10.234	0.001				2.989	0.084
是	67	37	30	55.20			13	54	19.40			41	26	61.20		
否	29	16	13	55.20			15	14	51.70			23	6	79.30		
生存时间(年)					0.278	0.598				0.237	0.626				0.127	0.722
<3	60	30	30	50.00			14	46	23.30			43	17	71.70		
≥3	36	20	16	55.60			10	26	27.80			27	9	75.00		
病理分化					0.011	0.916				0.454	0.500				3.597	0.058
低分化	41	28	13	68.30			13	28	31.70			23	18	56.10		
高中分化	55	37	18	67.30			14	41	25.50			41	14	74.50		

注:+:阳性;-:阴性

表 2 EGFR、Runx3 和 Met 突变情况与临床病理特征的相关性

Table 2 Relationship between the mutations of EGFR, Runx3, Met and clinicopathological features of disease

临床病理参数	<i>n</i>	EGFR		阳性率 ($\times 10^{-2}$)	χ^2	<i>P</i>	Runx3		阳性率 ($\times 10^{-2}$)	χ^2	<i>P</i>	Met		阳性率 ($\times 10^{-2}$)	χ^2	<i>P</i>
		+	-				+	-				+	-			
分期					0.178	0.673				6.776	0.009				0.008	0.929
I+II期	45	21	24	46.70			9	36	20.00			1	44	2.20		
III+IV期	51	26	25	51.00			23	28	45.10			1	50	2.00		
组织学分型					7.947	0.019				10.754	0.005				2.721	0.257
腺鳞癌	3	0	3	0.00			0	3	0.00			0	3	0.00		
腺癌	26	6	20	23.10			10	16	38.50			1	25	3.80		
鳞癌	67	3	64	4.50			7	60	10.40			0	67	0.00		
3年复发、转移					0.005	0.942				6.037	0.014				0.014	0.905
是	67	18	49	26.90			20	47	29.90			2	65	3.00		
否	29	8	21	27.60			2	27	6.9			1	28	3.40		
生存时间(年)					15.120	<0.001				4.417	0.036				0.023	0.880
<3	60	1	59	1.70			20	40	33.30			2	58	3.30		
≥3	36	10	26	27.80			5	31	13.90			1	35	2.80		
病理分化					0.494	0.482				2.398	0.122				0.111	0.739
低分化	41	10	31	24.40			7	34	17.10			1	40	2.40		
高中分化	55	17	38	30.90			17	38	30.90			2	53	3.60		

注:+:突变;-:未突变

2.3 EGFR、Runx3 和 Met 表达和突变情况与患者生存时间的相关性 EGFR 突变与 Runx3 突变与患者生存时间呈正相关($P < 0.05$); Runx3 的表达及突变与患者复发转移呈正相关($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 EGFR、Runx3 和 Met 表达和突变情况与患者生存时间的相关性
Table 3 Correlation between EGFR, Runx3 and Met expression and mutation status and patient survival time

项目	生存时间		复发转移	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
EGFR 表达	0.142	0.335	1.000	—
Runx3 表达	0.023	0.714	0.640	0.001
Met 表达	1.000	—	1.000	—
EGFR 突变	0.398	0.005	0.068	0.644
Runx3 突变	0.433	0.002	0.292	0.044
Met 突变	0.194	0.188	0.142	0.335

3 讨论

近年来,我国肺癌发病率、致死率逐年攀升^[15]。自 1991 年起,我国的肺癌死亡率跃居各类癌症之首, NSCLC 占肺癌病理类型的 80.85%。尽管 NSCLC 治疗方法取得了不少进展,但 NSCLC 总的 5 年生存率仍低于 15%^[16]。高特异性、高疗效、低毒性的分子靶向药物能够对肿瘤细胞特定靶点起效,成为肿瘤精准医疗的一大利器。以 EGFR 为分子靶标开发的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂是目前 NSCLC 治疗中应用最广泛、最典型的分子靶标药物^[17]。因此,深入研究致癌基因与病理分型及预后关系,对在 NSCLC 治疗过程中筛选优势人群颇有益处。

鉴于 EGFR 在 NSCLC 发生、发展中的作用,本研究探讨了 EGFR 表达、突变与 NSCLC 病理分化、TNM 分期、生存期等临床病理特征的关系。结果显示,EGFR 表达在不同病理分化、TNM 分期、生存期等临床病理特征间无差异,但 EGFR 突变与组织学分型有关($P < 0.05$),该结果与汪园园等^[18]的研究一致。有学者^[19]认为 EGFR 酪氨酸激酶编码区基因突变是 EGFR 分子靶向药物奏效的必要条件之一,推测亚裔女性、无吸烟史、腺癌患者对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂可能有较高的药物敏感反应,该推测在 Seow 等^[20]研究中得以证实。

Runx3 为重要的新近抑癌基因,以往研究^[21]显示,Runx3 表达程度与肺癌患者生存率呈正相关,且 Runx3 低表达的患者肺癌复发转移率高、癌细胞多为低分化。本研究结果显示,Runx3 表达与分期、复发转移有关($P < 0.05$),提示 Runx3 的表达在 NSCLC 的发生、发展中可能起重要作用。此外,本研究结果表明,Runx3 突变与患者组织学分型、分期、复发转移、生存时间有关($P < 0.05$),60 岁以下、腺癌患者

Runx3 突变率较高,与以往报道^[22]相符。Tang 等^[23]研究则指出 NSCLC 的Ⅲ期患者比Ⅰ、Ⅱ期患者更容易发生 Runx3 突变,与本研究结果相一致。同时,本文结果表明,Runx3 突变率在出现复发转移、生存期低于三年患者中更高,证实了 Runx3 突变是预后不良的重要原因。

Met 基因扩增是 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂获得性耐药产生机制之一,此外,Met 所介导的 HGF/c-Met 信号通路与 Runx3 参与的 TGF- β 通路在肿瘤发展过程中存在负相关性^[24]。因此,Met 基因在 NSCLC 发生发展及预后中更为关键。本研究发现,Met 表达与分期、组织学分型有关($P < 0.05$)。Li 等^[25]研究表明,Met 基因 mRNA 表达水平在腺癌患者中更高,且阳性率与患者 TNM 分期有关,与本研究研究结果相一致。目前对于 Met 基因突变与临床病理特征之间是否拥有联系尚无定论。本研究中 Met 基因突变率为 2.6%~6.5%,与以往研究在 NSCLC 中的总发生率为 3%~6%相符^[26]。本文结果显示,Met 突变与病理分型、生存期等无关,可能由于 Met 总突变发生率较低,本文病例较少所致。因此,有关 Met 基因突变与临床病理特征的影响有待后续进一步研究。

4 结论

NSCLC 患者中 EGFR 突变可与 Runx3、Met 突变共存,Met 突变率较低。EGFR 突变与患者组织学分型、生存时间有关; Runx3 突变与患者组织学分型、分期、复发转移、生存时间有关。因此 EGFR 与 Runx3 的突变有望成为 NSCLC 患者组织学分型、判断预后的潜在指标,为实施精准治疗提供理论支撑。

【参考文献】

- [1] 陈万青,张思维,邹小农. 中国肺癌发病死亡的估计和流行趋势研究[J]. 中国肺癌杂志,2010,13(5):488-493.
- [2] 张倩. 阿法替尼与非小细胞肺癌 T790M 基因的研究进展[J]. 西部医学,2018,30(9):1397-1400,1404.
- [3] 戴斌,杨颖乔. Gemcitabine 治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国急救医学,2015,35(2):35-36.
- [4] 金静思,贺中钊,周黎明. 非小细胞肺癌分子靶向治疗药物的现状及进展[J]. 中国肿瘤临床,2015,42(17):881-885.
- [5] 尚聪聪,张力. 非小细胞肺癌免疫治疗进展[J]. 中国肿瘤临床,2018,7(4):205-208.
- [6] MINEO C, GILL G N, ANDERSON R G. Regulated migration of epidermal growth factor receptor from caveolae[J]. J Biol Chem, 1999, 274(43):30636-30643.
- [7] 邢晓清,赵婷,刘洪涛,等. 非小细胞肺癌基因变异与靶向治疗药物的选择[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(24):81-85.
- [8] 陈顺平,苏海燕,吴文乔,等. 非小细胞肺癌 EGFR 基因突变与扩增及蛋白表达的相关性分析[J]. 临床与实验病理学杂志,

- 2015,31(6):657-661.
- [9] 张海艳,胡春生,刘斌,等. 中国非小细胞肺癌 BRAF V600、EGFR 基因突变患者的临床病理特征分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019,24(6):559-562.
- [10] KIM H J, PARK J, LEE S K, *et al.* Loss of RUNX3 expression promotes cancer-associated bone destruction by regulating CCL5, CCL19 and CXCL11 in non-small cell lung cancer[J]. J Pathol, 2015,237(4):520-531.
- [11] QU J, LIU L, HENG J, *et al.* A study evaluating the different treatment modalities for EGFR mutation positive advanced NSCLC patients that acquire c-MET amplification after EGFR TKI therapy resistant[J]. Ann Oncol, 2019, 30 (Suppl 2): 51-53.
- [12] PAPA E, WELLER M, WEISS T, *et al.* Negative control of the HGF/c-MET pathway by TGF- β : a new look at the regulation of stemness in glioblastoma [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(12): 3210-3213.
- [13] JAMES D B, MARY K G, CHRISTIAN W. The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition[J]. Union for International Cancer Control, 2016:16-103.
- [14] TRAVIS W D, BRAMBILL A E, BURKE A P, *et al.* WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart 4th edition[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2012:7-67.
- [15] 汪育锦,黄静宇,胡卫东,等. 2 403 例肺癌临床流行病学分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019,46(8):460-465.
- [16] 中国抗癌协会专业委员会. 非小细胞肺癌术后辅助治疗共识[J]. 循证医学, 2004,4(4):236-238.
- [17] DIAOZ, HANY, ZHANG R, *et al.* Circulating tumour DNA: A new biomarker to monitor resistance in NSCLC patients treated with EGFR-TKIs [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(2):188363-188365.
- [18] 汪园园,刘希,柯璟,等. 吸烟与非小细胞肺癌 EGFR 基因突变状态的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, (5):539-543.
- [19] PENUEL E. Identification of a region within the ErbB2/HER2 intracellular domain that is necessary for ligand-independent association [J]. J Biol Chem, 2002,277(32):28468-28473.
- [20] SEOW W J, MATSUOKA, HSIUNG C A, *et al.* Association between GWAS-identified lung adenocarcinoma susceptibility loci and EGFR mutations in never-smoking Asian women, and comparison with findings from Western populations[J]. Hum Mol Genet, 2017,26(2):454-465.
- [21] CHEN X, DENG Y, SHI Y, *et al.* Loss of expression rather than cytoplasmic mislocalization of RUNX3 predicts worse outcome in non-small cell lung cancer [J]. Oncol Lett, 2018,15(4):5043-5055.
- [22] XU L, WAN J, LI J, *et al.* Clinicopathological significance and potential drug target of RUNX3 in non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Drug Des Devel Ther, 2015,3(9):2855-2865.
- [23] TANG Y, WU F, HU C H. RUNX3 promoter hypermethylation and prognosis of early surgically resected non-small cell lung cancers[J]. J Centr South Uni Medi Sci, 2011,36(7):650-654.
- [24] 李帅虎. TGF- β /IL-11/STAT3 信号通路在肺腺癌 EGFR TKI 耐药中作用与机制的研究[D]. 深圳:深圳大学, 2019.
- [25] LI D, LI F, WU Y, *et al.* Quantification of serum MET in non-small-cell lung cancer and its clinical significance [J]. Clin Biochem, 2015,48(3):110-114.
- [26] GOW C H, HSIEH M S, WU S G, *et al.* A comprehensive analysis of clinical outcomes in lung cancer patients harboring a MET exon 14 skipping mutation compared to other driver mutations in an East Asian population[J]. Lung Cancer, 2017,103(2017):82-89.

(收稿日期:2020-09-22;修回日期:2021-12-10;编辑:黎仕娟)

(上接第 492 页)

- [18] CATANIA J M, CHEN G, PARRISH A R. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2007,292:F905-F911.
- [19] 乔实,贾化平,梁会泽,等. 超声造影时间-强度曲线对急性肾损伤的诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2017,33(9):833-836.
- [20] KUCUK A, KABADERE S, TOSUN M, *et al.* Protective effects of doxycycline in ischemia/reperfusion injury on kidney[J]. J Physiol Biochem, 2009,65(2):183-191.
- [21] 钱清富,薛恩生,陈志奎,等. 超声造影评价基质金属蛋白酶抑制剂对睾丸缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中华超声影像学杂志, 2018,27(3):265-269.
- [22] FATİH YAŞAR N, OZDEMİR R, İHTİYAR E, *et al.* Effects of doxycycline on intestinal ischemia reperfusion injury induced by abdominal compartment syndrome in a rat model[J]. Curr Ther Res Clin Exp, 2010,71(3):186-198.
- [23] 曾祯,胡经纬,李璇,等. 超声造影定量分析重度失血性休克再灌注模型大鼠复苏期的肾血流灌注[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(8):1201-1206.
- [24] 孙晓颖,邝斌,罗志建,等. 超声造影在评价地塞米松改善大鼠肾缺血再灌注损伤中的应用价值[J]. 实用医学杂志, 2019,35(7):1069-1072,1078.
- [25] 陈静,王燕,胡龙妃,等. 血清胱抑素 C、血肌酐及血尿素氮对窒息新生儿肾功能损害的临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(13):2547-2550.
- [26] 左蕾,孙虎,拜合提尼沙·吐尔地. 肾皮质超声造影定量分析可预测脓毒症发生急性肾损伤的风险[J]. 内科急危重症杂志, 2021,27(4):294-298.

(收稿日期:2021-08-22;修回日期:2021-10-12;编辑:黎仕娟)