

胸苷酸合成酶基因多态性与儿童急性淋巴细胞白血病风险的 Meta 分析

乔召华 娄 丹

摘 要 **目的** 综合评价胸苷酸合成酶(TS)基因 del6 多态性与儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)易感性的关系。**方法** 系统检索 Pubmed、Science Direct、Google Scholar、中国知网(CNKI)和万方数据库,获取有关 TS 基因 del6 多态性与儿童 ALL 发生风险的文献资料,评估纳入研究的方法学质量并提取相关数据。以比值比(OR)和 95% 可信区间(CI)作为效应指标评估关联强度,纳入研究之间的异质性检验和合并 OR 值计算采用 Revman 5.3 软件,发表性偏倚应用漏斗图评估。**结果** 共纳入 6 个病例-对照研究,包括 ALL 患儿 2104 例,对照 2320 例。Meta 分析结果显示,在整体人群比较中 4 种遗传模型均未发现 TS 基因 del6 多态性与儿童 ALL 易感性有显著性关联(杂合子模型:OR = 0.99, 95% CI: 0.85 ~ 1.15, $P = 0.87$; 纯合子模型:OR = 1.11, 95% CI: 0.90 ~ 1.38, $P = 0.33$; 隐性模型:OR = 0.97, 95% CI: 0.76 ~ 1.25, $P = 0.84$; 显性模型:OR = 1.01, 95% CI: 0.88 ~ 1.17, $P = 0.86$);根据种族进行分层分析也未发现显著性关联。漏斗图未检测到显著性发表性偏倚,敏感度分析表明合并结果是稳健可靠的。**结论** 目前的 Meta 分析表明 TS 基因 del6 多态性与儿童 ALL 易感性无关联。

关键词 急性淋巴细胞白血病 胸苷酸合成酶 基因多态性 Meta 分析

中图分类号 R551;R725.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.02.022

Meta - analysis of Thymidylate Synthase Gene Polymorphism and Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Risk. Qiao Zhaohua, Lou Dan. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Henan 471003, China

Abstract **Objective** To evaluate synthetically the association of thymidylate synthase(TS) gene del6 polymorphism with susceptibility to develop childhood acute lymphoblastic leukemia(ALL). **Methods** The Pubmed, Science Direct, Google Scholar, China National Knowledge Infrastructure and Wanfang databases were systematically searched to obtain the literatures about the association between TS del6 polymorphism and childhood ALL risk. The methodological quality of the included studies was assessed and relevant data were extracted. Odds ratios(OR) with 95% confidence intervals(CI) were applied to evaluate the strength of association. The heterogeneity test and combined ORs calculation of the included studies were performed by using Revman 5.3 software. The funnel plot was used to assess publication bias. **Results** Six case - control studies bearing 2104 children with ALL and 2320 controls were finally included in the meta - analysis. The combined results suggested that there was no significant association between TS del6 polymorphism and susceptibility to childhood ALL in overall comparisons under four genetic models(Heterozygote model: OR = 0.99, 95% CI: 0.85 - 1.15, $P = 0.87$; Homozygote model: OR = 1.11, 95% CI: 0.90 - 1.38, $P = 0.33$; Recessive model: OR = 0.97, 95% CI: 0.76 - 1.25, $P = 0.84$; Dominant model: OR = 1.01, 95% CI: 0.88 - 1.17, $P = 0.86$). No significant association was found in the stratification analysis according to ethnicity. No significant publication bias was detected by funnel plot and sensitivity analysis suggested robustness and credibility of the results. **Conclusion** The present meta - analysis suggested that TS del6 polymorphism was not associated with the susceptibility to childhood ALL.

Key words Acute lymphoblastic leukemia; Thymidylate synthase; Genetic polymorphism; Meta - analysis

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童最常见的肿瘤,约占全部儿童肿瘤

的 30% 和儿童白血病的 80%^[1]。尽管目前儿童 ALL 的治愈率达 80% 以上,然而其病因学和确切的病理机制尚不清楚,通常认为遗传易感因素与环境危险因素的交互作用导致白血病的发生^[2,3]。叶酸代谢不仅为 DNA 甲基化提供主要的甲基供体,也为 DNA 合成供给甲基基团,在维持细胞内 DNA 合成与修复、正常甲基化水平、基因组稳定等方面发挥着重要作用。

基金项目:洛阳市优秀科技杰出人才项目(2013150)

作者单位:471003 洛阳,河南科技大学临床医学院、河南科技大学第一附属医院儿科

通讯作者:娄丹,电子信箱:loudan96@163.com

叶酸代谢网络中关键酶基因的突变或表达水平异常,将直接引起 DNA 合成异常、修复过程障碍、甲基化状态改变以及基因组不稳定等,导致肿瘤等疾病的发生和发展^[4-6]。

胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)以 5, 10-亚甲基四氢叶酸为原料,催化尿嘧啶脱氧核苷甲基化为胸腺嘧啶脱氧核苷,此反应是细胞内重新合成胸腺嘧啶的唯一途径,而胸腺嘧啶参与 DNA 的生物合成。胸苷酸合成酶作为叶酸代谢途径的一个关键酶,在 DNA 合成与修复、细胞增殖与分化等过程中起着关键作用^[7]。TS 基因定位于 18 号染色体上(18p11.32),包含 7 个外显子和 6 个内含子。研究表明 TS 基因在人群中的分布是多态的,其中 3'非翻译区的 1494 位点存在 6bp 核苷酸片段缺失/插入多态性,该多态性影响了 TS 基因的转录水平、mRNA 稳定性和翻译效率,导致 TS 酶活性下降,进而与肿瘤等疾病的发生密切相关^[8-10]。目前已有关于 TS 基因 del6 多态性与儿童 ALL 易感性关系的报道,但研究结果各不相同。因此,本研究采用 Meta 分析综合评估 TS 基因 del6 多态性与儿童 ALL 易感性的关系,以期得到更加可靠的结论,为儿童 ALL 的病因学研究提供参考。

资料与方法

1. 文献检索:利用计算机网络系统检索 Pubmed、Science Direct、Google Scholar、中国知网(CNKI)和万方数据库,获取有关 TS 基因 del6 多态性与儿童 ALL 发生风险的中英文文献资料,检索截止至 2016 年 1 月。电子检索所采用的英文主题词或关键词为:“leukemia”、“acute lymphoblastic leukemia”、“ALL”、“childhood”、“pediatric”、“children”、“thymidylate synthase”、“TS”、“TYMS”、“polymorphism”、“mutation”、“variation”、“variant”;中文主题词或关键词为:“白血病”、“儿童”、“胸苷酸合成酶”、“多态性”。另外辅以附加检索,浏览各纳入文献的参考文献列表,其中有用的参考文献也作为入选文献。

2. 文献纳入标准:纳入本研究的文献资料需要满足以下标准:①已发表的英文或中文文献;②探索 TS 基因 del6 多态性与儿童 ALL 易感性的病例-对照研究;③儿童 ALL 患者诊断明确;④病例组和对照组中 del6 多态性各基因型分布频率表达清楚;⑤对照组中 del6 多态性各基因型分布频率符合哈迪-温

伯格平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。病例报道、综述以及评论类资料不作为入选文献。

3. 数据提取与质量评价:分别提取各纳入文献的基本数据,包括第一作者、发表年份、国家、研究人群种族、对照来源、基因分型方法、样本量、TS 基因 del6 多态性各基因型在病例组和对照组中的分布情况等。同时按照 NOS 量表评价各纳入资料的方法学质量^[11]。主要栏目包括:①研究人群选择(4 分);②组间可比性(2 分);③暴露因素测量(3 分),合计 9 分,其中总分 ≥ 6 分为高质量研究。两位作者独立进行,如有争议则共同复查原文后协商决定。

4. 统计学方法:应用 Revman 5.3 软件进行上述的统计学分析。采用 χ^2 检验判断各纳入研究对照组中 del6 多态性各基因型分布是否符合 HWE。以比值比(odds ratios, OR)和 95% 可信区间(confidence intervals, CI)作为效应指标评价 TS 基因 del6 多态性与儿童 ALL 易感性之间的关联强度,4 种遗传模型分别为杂合子模型(del6/ins6 vs ins6/ins6)、纯合子模型(del6/del6 vs ins6/ins6)、隐性模型(del6del6 vs ins6/ins6 + del6/ins6)、显性模型(del6/ins6 + del6/del6 vs ins6/ins6)。合并效应量的统计学意义采用 Z 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。 χ^2 检验评估纳入研究之间的异质性,如果纳入研究间无明显异质性($P > 0.05$)则采用固定效应模型(Mantel-Haenszel 算法);如纳入研究间存在明显异质性($P < 0.05$)则采用随机效应模型(DerSimonian-Laird 算法)。漏斗图评估纳入资料的发表性偏倚,采用逐一排除的方法进行敏感度分析评估结果的稳定性。

结 果

1. 纳入研究的基本情况:按照制定的文献检索策略共获取可能相关文献 216 篇,去除重复后共 150 篇,初步筛选排除明显不相关文献 126 篇;评估文献资料全文后排除 19 篇,最终共有 5 篇文献(6 个病例-对照研究)均符合纳入标准,包括 ALL 患儿 2104 例,对照 2320 例^[12-16]。在纳入的研究中,4 项来自亚洲人群,2 项研究来自白种人群;2 项研究的对照组基于健康人群,4 项研究的对照组基于医院人群。各纳入研究对照组中 del6 多态性各基因型分布都符合 HWE。5 项研究的方法学质量评价得分 ≥ 6 分,属于高质量研究,整体来看本研究所纳入的文献资料质量良好,保证了后续合并分析结果的可靠性。各纳入研究的主要特征列于表 1。

表 1 纳入研究的主要特征

纳入研究	国家	种族	对照来源	基因分型方法	样本量		HWE	质量评分
					病例	对照		
杨春兰 ^[12] (2013)	中国	亚洲人	HB	PCR; Sequencing	85	116	0.76	6
Gast 等 ^[13] (2007)	德国	白种人	PB	PCR	456	518	0.37	8
Chan 等 ^[14] (2011)	印尼	亚洲人	HB	PCR - RFLP	185	177	0.87	5
Lightfoot 等 ^[15] (2010)	英国	白种人	PB	TaqMan Assays	855	762	0.19	8
Yeoh 等 ^[16] (2010a)	新加坡	亚洲人	HB	PCR - RFLP	317	343	0.86	6
Yeoh 等 ^[16] (2010b)	马来西亚	亚洲人	HB	PCR - RFLP	206	404	0.76	6

HB. 基于医院人群;PB. 基于社区人群;PCR. 聚合酶链反应;RFLP. 限制性片段长度多态性;HWE. 哈迪 - 温伯格平衡

2. Meta 分析结果:隐性模型检验出纳入研究间存在显著异质性(隐性模型: $P_h = 0.02$),采用随机效应模型合并数据,其余 3 种遗传模型未发现纳入研究间有显著异质性(杂合子模型: $P_h = 0.69$;纯合子模型: $P_h = 0.19$;显性模型: $P_h = 0.74$),采用固定效应模型合并数据(表 2)。合并分析表明,在整体人群比较中 4 种遗传模型均未发现 TS 基因 del6 多态性与

儿童 ALL 易感性有显著性关联(杂合子模型:OR = 0.99,95% CI:0.85 ~ 1.15, $P = 0.87$;纯合子模型:OR = 1.11,95% CI:0.90 ~ 1.38, $P = 0.33$;隐性模型:OR = 0.97,95% CI:0.76 ~ 1.25, $P = 0.84$;显性模型:OR = 1.01,95% CI:0.88 ~ 1.17, $P = 0.86$)(图 1、表 2)。按照种族进行分层分析,在亚洲人群和白种人群 4 种遗传模型也均未发现显著性关联(表 2)。

表 2 TS 基因 del6 多态性与儿童 ALL 易感性的 Meta 分析结果

项目	研究数	杂合子模型			纯合子模型			隐性模型			显性模型		
		OR(95% CI)	P	P_h	OR(95% CI)	P	P_h	OR(95% CI)	P	P_h	OR(95% CI)	P	P_h
总体	6	0.99(0.85 ~ 1.15)	0.87	0.69	1.11(0.90 ~ 1.38)	0.33	0.19	0.97(0.76 ~ 1.25)	0.84	0.02	1.01(0.88 ~ 1.17)	0.86	0.74
种族													
亚洲人	4	1.07(0.75 ~ 1.53)	0.71	0.75	0.94(0.66 ~ 1.34)	0.73	0.30	0.88(0.69 ~ 1.12)	0.29	0.18	1.00(0.71 ~ 1.40)	0.99	0.50
白种人	2	0.97(0.83 ~ 1.14)	0.73	0.20	1.22(0.94 ~ 1.60)	0.14	0.13	1.19(0.71 ~ 2.00)	0.51	0.05	1.02(0.87 ~ 1.19)	0.84	0.55

P_h 为异质性检验

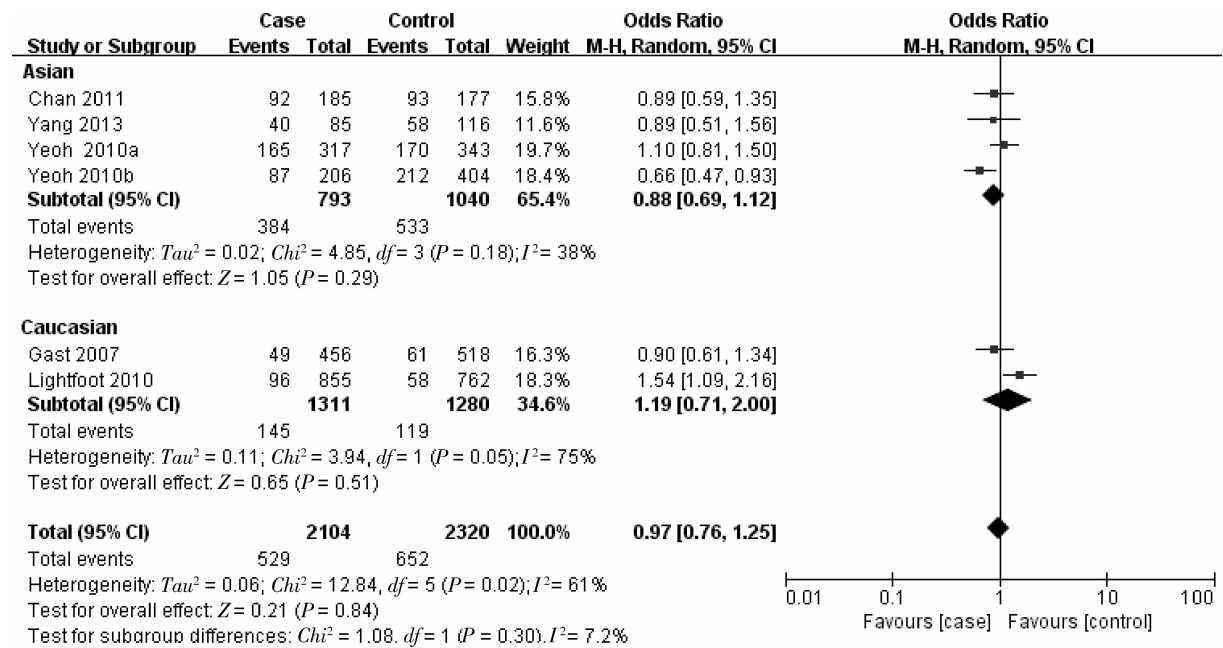


图 1 TS 基因 del6 多态性与儿童 ALL 易感性关系的森林图(隐性模型)

3. 发表性偏倚与敏感度分析:以 OR 值为横坐标,logOR 的标准误为纵坐标绘制倒置漏斗图,所有漏斗图中各点分布基本对称,Egger's 检验发现 $P > 0.05$,表明不存在明显的发表性偏倚(图 2)。敏感度分析结果发现没有研究能够显著改变合并效应量,说明目前所得结果稳健可信。

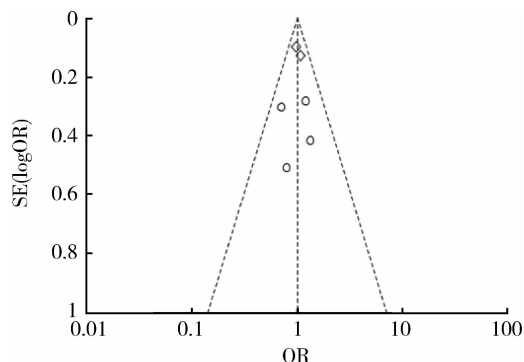


图 2 纳入研究发表性偏倚评估的漏斗图(显性模型)

讨 论

TS 作为机体内胸腺嘧啶脱氧核苷合成过程中的限速酶,其酶活性的下降将抑制 DNA 的生物合成,也提高了尿嘧啶的错误掺入水平,引起染色体损伤和 DNA 链断裂,导致细胞死亡^[17]。另外 TS 通过调节细胞周期相关蛋白的表达而参与调控细胞周期和细胞凋亡^[18]。TS 作为肿瘤化疗药物 5-氟尿嘧啶和甲氨蝶呤的靶向酶,通过对 TS 酶活性的抑制进而抑制肿瘤细胞的增殖和生长。研究表明 TS 基因多态性影响酶活性,酶活性改变引起 DNA 合成与修复、细胞增殖与分化的异常。因此 TS 基因多态性与肿瘤以及出生缺陷等多种疾病的发生、发展相关。TS 基因 del6 多态性的功能尚不清楚,研究表明其影响 TS 基因 mRNA 的稳定性和翻译效率^[8]。另外在结直肠癌中 6bp 核苷酸缺失引起 TS 基因 mRNA 转录本水平降低。近年来研究者对 TS 基因 del6 多态性与多种肿瘤的关系进行了探索,发现意大利人群中 del6 等位基因携带者罹患胃癌的风险增加^[19];ins6/ins6 基因型能够降低中国人群乳腺癌易感性,而增加约旦人群肺癌发生风险^[20,21]。

目前有关 TS 基因 del6 多态性与儿童 ALL 易感性关系的文献已有报道,但各研究结果并不相同,可能是由于单个研究样本量过小以及 TS 基因多态性分布的种族差异。Yeoh 等^[16]研究发现 TS 基因 del6 多态性与马来西亚儿童 ALL 的发生相关,ins6/del6 基因型能够增加 ALL 易感性(OR = 1.46, 95% CI:

1.02 ~ 2.08, $P = 0.039$)。Lightfoot 等^[15]也发现 del6 多态性与英国儿童 ALL 易感性有关,del6/del6 基因型增加 ALL 的发生风险(OR = 1.46, 95% CI: 1.02 ~ 2.08, $P = 0.04$)。而其他研究表明 TS 基因 del6 多态性的等位基因频率和基因型频率在病例组和对照组的分布无显著差异,与儿童 ALL 的发生不存在关联^[13,14]。Meta 分析能够合并分析多项研究结果存在差异的文献资料,通过增加样本量而提高效应值的估计精度。本文运用 Meta 分析方法,最终共纳入 6 个病例-对照研究。合并分析结果表明,在整体人群比较中 4 种遗传模型均未发现 TS 基因 del6 多态性与儿童 ALL 易感性有显著性关联;按照种族分层分析在亚洲人群和白种人群也均未发现显著性关联。因此,TS 基因 del6 多态性与儿童 ALL 易感性无关。漏斗图和 Egger's 检验未发现显著发表性偏倚,敏感度分析结果表明目前合并结果稳定可信。

需要注意的是,本文纳入的研究数量有限,白种人群亚组研究数太少,隐性遗传模型存在异质性,Meta 分析结果可能受到检验效能不足和混杂因素的影响。另外儿童 ALL 的发生是环境因素与遗传因素相互作用的结果,不同个体暴露的环境条件不同,机体叶酸摄入水平对 DNA 合成及甲基化都有着重要影响,而且 TS 基因与其他叶酸代谢相关基因存在相互作用等,TS 基因 del6 多态性与儿童 ALL 的关系可能受到环境、饮食、基因等相互作用的影响^[14,22]。然而纳入文献所提供的信息有限,未对饮食、基因的交互作用进行评估。

总之,目前的 Meta 分析表明 TS 基因 del6 多态性与儿童 ALL 的易感性无关联。为得到更可靠的结论,将来需要开展多中心、大样本量、设计良好的病例-对照研究,同时考虑基因与环境、基因与基因之间的相互作用,定期更新系统评价,为儿童 ALL 的病因学研究提供参考。

参考文献

- Koppen IJ, Hermans FJ, Kaspers GJ. Folate related gene polymorphisms and susceptibility to develop childhood acute lymphoblastic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2010, 148(1): 3-14
- Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(27): 2938-2948
- Wiemels J. Perspectives on the causes of childhood leukemia[J]. Chem Biol Interact, 2012, 196(3): 59-67
- Molloy AM. Genetic aspects of folate metabolism[J]. Subcell Biochem, 2012, 56: 105-130
- Ly A, Hoyt L, Crowell J, et al. Folate and DNA methylation[J].

- Antioxid Redox Signal, 2012, 17(2): 302–326
- 6 Lupo PJ, Noursome D, Kamdar KY, *et al.* A case – parent triad assessment of folate metabolic genes and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Causes Control, 2012, 23(11): 1797–1803
 - 7 贺文兴, 邓觐云. TS 及其基因多态性与肿瘤的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(5): 375–379
 - 8 Mandola MV, Stoecklacher J, Zhang W, *et al.* A 6 bp polymorphism in the thymidylate synthase gene causes message instability and is associated with decreased intratumoral TS mRNA levels[J]. Pharmacogenetics, 2004, 14(5): 319–327
 - 9 Zhuang W, Wu XT, Zhou Y, *et al.* Polymorphisms of thymidylate synthase in the 5′ – and 3′ – untranslated regions and gastric cancer [J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(7): 1379–1385
 - 10 Yuan JM, Lu SC, Van Den, *et al.* Genetic polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genes and risk of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2007, 46(3): 749–758
 - 11 Hou Q, Li S, Li L, *et al.* Association between SLC01B1 gene T521C polymorphism and statin – related myopathy risk: a Meta – analysis of case – control studies [J]. Medicine: Baltimore, 2015, 94(37): e1268
 - 12 杨春兰. 胸苷酸合成酶基因多态性与儿童急性白血病易感性及 HD – MTX 毒副作用的相关性[D]. 重庆:重庆医科大学, 2013
 - 13 Gast A, Bermejo JL, Flohr T, *et al.* Folate metabolic gene polymorphisms and childhood acute lymphoblastic leukemia: a case – control study[J]. Leukemia, 2007, 21(2): 320–325
 - 14 Chan JY, Ugrasena DG, Lum DW, *et al.* Xenobiotic and folate pathway gene polymorphisms and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Javanese children[J]. Hematol Oncol, 2011, 29(3): 116–123
 - 15 Lightfoot TJ, Johnston WT, Painter D, *et al.* Genetic variation in the folate metabolic pathway and risk of childhood leukemia[J]. Blood, 2010, 115(19): 3923–3929
 - 16 Yeoh AE, Lu Y, Chan JY, *et al.* Genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia shows protection in Malay boys: results from the Malaysia – Singapore ALL Study Group [J]. Leuk Res, 2010, 34(3): 276–283
 - 17 王芬芬, 崔莲花, 宋扬, 等. 叶酸代谢相关酶基因多态性与消化系统肿瘤的关系[J]. 肿瘤, 2010, 30(12): 1074–1076
 - 18 Ijichi K, Adachi M, Ogawa T, *et al.* Cell – cycle distribution and thymidylate synthase (TS) expression correlate with 5 – FU resistance in head and neck carcinoma cells [J]. Anticancer Res, 2014, 34(6): 2907–2911
 - 19 Graziano F, Kawakami K, Watanabe G, *et al.* Association of thymidylate synthase polymorphisms with gastric cancer susceptibility[J]. Int J Cancer, 2004, 112(6): 1010–1014
 - 20 Zhai X, Gao J, Hu Z, *et al.* Polymorphisms in thymidylate synthase gene and susceptibility to breast cancer in a Chinese population: a case – control analysis[J]. BMC Cancer, 2006, 6: 138
 - 21 Qasem WA, Yousef AM, Yousef M, *et al.* Thymidylate synthase polymorphisms and risk of lung cancer among the Jordanian population: a case control study [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(18): 8287–8292
 - 22 Liu P, Zhang M, Xie X, *et al.* Polymorphisms of 5,10 – methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase, dietary folate intake, and the risk of leukemia in adults [J]. Tumour Biol, 2016, 37(3): 3265–3275

(收稿日期:2016–07–24)

(修回日期:2016–07–24)

(上接第 65 页)

- 6 Guled M, Lahti L, Lindholm PM, *et al.* CDKN2A, NF2, and JUN are dysregulated among other genes by miRNAs in malignant mesothelioma – a miRNA microarray analysis[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2009, 48(7): 615–625
- 7 Rahbari R, Holloway AK, He M, *et al.* Identification of differentially expressed microRNA in parathyroid tumors [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(4): 1158–1166
- 8 Shao C, Yu Y, Yu L, *et al.* Amplification and up – regulation of microRNA – 30b in oral squamous cell cancers [J]. Arch Oral Biol, 2012, 57(8): 1012–1017
- 9 Liao WT, Ye YP, Zhang NJ, *et al.* MicroRNA – 30b functions as a tumour suppressor in human colorectal cancer by targeting Kras, PIK₃CD and Bcl2[J]. J Pathol, 2014, 232(4): 415–427
- 10 Lages E, Ipas H, Guttin A, *et al.* MicroRNAs: molecular features and role in cancer[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2012, 17: 2508–2540
- 11 Suh N, Belloch R. Small RNAs in early mammalian development; from gametes to gastrulation [J]. Development, 2011, 138(9): 1653–1661
- 12 Inoue T, Iinuma H, Ogawa E, *et al.* Clinicopathological and prognostic significance of microRNA – 107 and its relationship to DICER1 mRNA expression in gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2012, 27(6): 1759–1765
- 13 Qiao FC, Zhang K, Gong PH, *et al.* Decreased miR – 30b – 5p expression by DNMT1 methylation regulation involved in gastric cancer metastasis[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(9): 5693–5700
- 14 Zhu ED, Li N, Li BS, *et al.* miR – 30b, down – regulated in gastric cancer, promotes apoptosis and suppresses tumor growth by targeting plasminogen activator inhibitor – 1 [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e106049
- 15 Gu YF, Zhang H, Su D. micro – 30 expression predicted response to tyrosine kinase inhibitors as first line treatment in non – small cell lung cancer[J]. Chin Med J, 2013, 126(23): 4435–4445
- 16 Burel – Vandenbos F, Ambrosetti D, Coutts M, *et al.* EGFR mutation status in brain metastases of non – small cell lung carcinoma[J]. J Neurooncol, 2013, 111(1): 1–11

(收稿日期:2016–05–31)

(修回日期:2016–06–27)