

# 非家族性青年三阴性乳腺癌与 BRCA1 基因突变的关系

刘晓丹, 许文婷, 杨亮, 吴涛, 王斌, 吐鲁洪·沙吾列, 赵倩, 迪力夏提·金斯汗, 朱丽萍

**摘要** 目的 探讨非家族性青年三阴性乳腺癌(TNBC)与BRCA1基因突变的关系以及突变者与未突变者的临床病理组织特征的差别。方法 应用PCR扩增联合DNA直接测序法检测新疆地区50例非家族性青年TNBC患者BRCA1基因突变情况,同时对分析突变者与未突变者的临床病理组织特征。结果 ①50例非家族性青年TNBC患者BRCA1突变率为26%(13/50),其中汉族高于少数民族(27.6% vs 23.8%),但差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.599$ )。②50例非家族性青年TNBC患者中发现13例BRCA1突变的12个位点,其中4个为新发现的位点;2个BRCA1基因突变“热点”;③50例非家族性青年TNBC BRCA1突变者与未突变者相比,腋窝淋巴结转移率高(69.2% vs 35.1%),TNM分期晚(77% vs 37.8%),差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 新疆地区非家族性青年TNBC患者BRCA1基因突变率高;212+1G>T和2077G>A可能为新疆地区非家族性青年TNBC患者遗传易感位点,尚需扩大样本进一步研究;突变者与未突变者相比,存在临床病理组织差异。

**关键词** BRCA1基因;突变;非家族性;青年女性;三阴性乳腺癌;临床病理特征

中图分类号 R 737.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)08-1168-05

BRCA1基因是重要的抑癌基因,其结构和功能的异常与乳腺癌的发生密切相关<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>表明, BRCA1基因具有显性遗传特性,约45%的家族性乳腺癌中检测出BRCA1基因突变。近年来,随着乳腺癌发病率的增加,发病年龄日趋年轻化,青年乳腺癌在临床上已不少见。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)因受体均为阴性,治疗手段较

单一,疗效不佳。这类乳腺癌侵袭性高,组织学分级较高,局部复发和全身转移快,死亡率高<sup>[3]</sup>。青年TNBC患者预后较差。近年来国内外对于家族性及青年性乳腺癌已有报道,但对于非家族性青年TNBC鲜有报道,因此主要以新疆地区非家族性青年TNBC患者( $\leq 40$ 岁)为研究对象,分析BRCA1突变情况,探讨BRCA1与非家族性青年TNBC的关系。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 收集2012年4月~2014年1月新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺外科收治的经病理确诊、符合TNBC标准的青年女性乳腺癌患者50例,其中汉族29例,少数民族21例;患者发病年龄26~40岁,中位发病年龄34岁。均首次诊断为原发性乳腺癌,既往无其他肿瘤史,无化疗、放疗史,排除妊娠期、哺乳期乳腺癌。按BRCA1基因突变与否分为BRCA1基因突变组( $n = 13$ )与BRCA1基因未突变组( $n = 37$ ),获得知情同意后抽取外周静脉血,置入5.0 ml含EDTA-K2抗凝的真空采血管中,放入-80℃冰箱中保存。该研究已获得新疆医科大学附属肿瘤医院伦理委员会批准,入组患者均已签署BRCA1基因检测知情同意书。

**1.2 主要试剂与器材** 血液基因组DNA提取系统(非离心柱型)、Super Pure dNTP Mix、Pfu DNA Polymerase(北京天根公司);Marker DL2000、6×Loading Buffer(大连TaKaRa公司);琼脂糖、50×TAE(上海生工公司);核酸蛋白定量仪(北京凯奥公司);台式离心机(上海安亭科学仪器制造厂);电泳仪电源、电泳槽(北京市六一仪器厂);梯度PCR仪(美国Bio-Rad公司);凝胶成像系统(美国UVP公司)。

## 1.3 实验方法

**1.3.1 基因组DNA提取** 使用血液基因组DNA

2015-03-24 接收

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(编号:2012211A031)

作者单位:新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺外科,乌鲁木齐 830011

作者简介:刘晓丹,女,硕士研究生;

朱丽萍,女,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: zlp\_1005@sina.com

between SLE patients without renal damage and healthy controls ( $P > 0.05$ ). ② Meanwhile, significant positive correlation was shown between serum OPN and serum IL-17 level, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>IL-17A<sup>+</sup> T cell ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** OPN plays an important regulatory role in abnormal Th17 cells of SLE patients with renal damage.

**Key words** systemic lupus erythematosus; osteopontin; Th17 cell

提取系统按试剂盒说明提取 DNA ,电泳、保存。

**1.3.2 PCR 扩增** PCR 反应体系: dNTP Mix( 10 mmol/L) 0.6  $\mu$ l ,10  $\times$  Pfu Buffer 3  $\mu$ l , Primer F( 10  $\mu$ mol/L) 0.6  $\mu$ l , Template 0.6  $\mu$ l , Primer R ( 10  $\mu$ mol/L) 0.6  $\mu$ l , Pfu DNA Polymerase 0.3  $\mu$ l , ddH<sub>2</sub>O 24.3  $\mu$ l 相对应的 DNA 为 50 ng ,总反应体系为 30  $\mu$ l。PCR 程序: 95  $^{\circ}$ C 5 min , 95  $^{\circ}$ C 30 s , 退火温度 30 s , 72  $^{\circ}$ C 60 s , 40 个循环 , 然后 72  $^{\circ}$ C 延伸 5 min , 4  $^{\circ}$ C 保存 ,引物序列和退火温度见表 1。

**1.3.3 直接测序与分析** 将 PCR 扩增产物 5  $\mu$ l 在 2.0% 琼脂糖凝胶电泳为单一亮条带 ,取目的片段送至乌鲁木齐欧易生物医学科技有限公司进行正反双向测序 ,将测序结果与 GenBank 中的 BRCA1 标准序列( NM\_007300.3) 进行比对 ,判断有无基因突变 ,再将突变的位点在乳腺癌信息中心网站数据库( breast cancer information core ,BIC) 上作对照 ,判定是致病性突变位点、核苷酸多态性位点还是新发现的突变位点。根据 HUGO 推荐的规则对碱基插入和丢失进行命名。

表 1 部分 PCR 引物序列和退火温度

引物	序列(5'→3')	产物大小 (bp)	退火温度 T ( $^{\circ}$ C)
BRCA1-E2	R: AAGGTCAATTCTGTCATTTCG F: AGGACGTTGTCATTAGTCTTTG	319	59
BRCA1-E5	R: AGAGTCCTGTGTTTCTACCTTAACACT F: ACTGCCATCACACGGTTTATACAGA	644	59
BRCA1-E10-1	R: TCATCTACCTCATTTAGAACGTCCTA F: TGATTTCCACCTCCAAGGTGTATGA	680	55
BRCA1-E10-2	R: GAAGACTTCCTCCTCAGCCTATTCT F: GTTCTGATGACTCAGATGATGGGGA	669	59
BRCA1-E10-3	R: TTAGTCCCTTGGGGTTTTCAAATGC F: CGAAAGCTGAACCTATAAGCAGCAG	669	65
BRCA1-E10-4	R: TGACTTGATGGGAAAAAGTGGTGCT F: TACCTGGTACTGATTATGGCACTCA	650	63
BRCA1-E10-5	R: ACGCTTTTGCTAAAAACAGCAGAAC F: GAGGCAACGAACTGGACTCATTAC	667	63
BRCA1-E10-6	R: AATAGACTGGGGCAACACAAAAAAC F: CTGAGACACCTGATGACCTGTTAGA	695	65
BRCA1-E18	R: GAAGAATGACAGAGGAGGTCCTT F: ACTTCATATCAGCCTCCCTAGACT	700	65
BRCA1-E20	R2: GAATCCAAATTACAGCCTCTC F2: TGCCTTAATATGACGTGCTGTC	407	59

**1.4 雌激素受体( estrogen receptor ,ER)、孕激素受体( progesterone receptor)、人表皮生长因子受体( human epidermal growth factor-2 ,HER-2) 检测方法**及结果判定 使用 PV9000 法对患者进行 ER、PR 和 HER-2 表达的检测。ER、PR 以细胞核内有棕

色颗粒者视为阳性细胞 ,着色阳性细胞数 >10% 视为阳性; Her-2 以 >10% 细胞膜出现连续性的棕黄色表达视为阳性 ,10% ~ 30% 为( +) ,31% ~ 50% 为( ++ ) ,>50% 为( +++ )。对于 HER-2( + +) 者再行荧光原位杂交( fluorescence in situ hybridization ,FISH) 法检测确定 HER-2 基因扩增情况。ER、PR、HER-2 均为阴性则定义为 TNBC ,其中任何一项阳性则定义为非 TNBC<sup>[4]</sup>。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析 ,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示 ,计数资料以  $n$  或 % 表示 ,组间率的比较采用  $\chi^2$  检验 ,危险因素采用二项 Logistic 回归分析 ,对各项参数进行赋值。

## 2 结果

**2.1 BRCA1 基因突变检测** 对本组 50 例非家族性青年 TNBC 患者 BRCA1 基因突变进行检测 ,共发现 13 例 BRCA1 突变的 12 个位点 ,突变率 26% ( 13/50) ,包括 5 例致病性突变( FS、NS) 和 9 例意义不明突变( MS、SP) ;其中 2 个 BRCA1 基因突变“热点”: 5 号外显子第 212 + 1 基因拼接点区 G > T 和 10 号外显子 2077G > A; 突变位点中有 4 个位点在 BIC 中未有报道 ,为新发现的位点。见表 2。非家族性青年 TNBC 患者 BRCA1 突变率汉族高于少数民族( 27.6% vs 23.8% ) ,但差异无统计学意义(  $\chi^2 = 1.599$  )。

**2.2 BRCA1 基因突变临床病理特征** 本组 50 例新疆非家族性青年 TNBC 中 ,BRCA1 基因突变组腋窝淋巴结转移率高于 BRCA1 基因未突变组( 69.2% vs 35.1% ) ,差异有统计学意义(  $\chi^2 = 4.539$  , $P < 0.05$  )。BRCA1 基因突变组较 BRCA1 基因未突变组在 TNM Ⅲ、Ⅳ期比例高( 77% vs 37.8% ) ,差异有统计学意义(  $\chi^2 = 8.596$  , $P < 0.05$  )。BRCA1 基因突变组与 BRCA1 基因未突变组在民族、病理类型、组织学分级、肿瘤大小以及 Ki-67 之间差异均无统计学意义。见表 3。

**2.3 BRCA1 基因突变组免疫组化及临床病理分期的 Logistic 回归分析** 新疆地区 50 例非家族性青年 TNBC 患者中 13 例 BRCA1 突变组乳腺癌的 Logistic 分析结果显示: Ki-67 > 14%、组织学分化较差、淋巴结转移、浸润性导管癌、TNM 分期较晚( Ⅲ、Ⅳ期) 的患者发生 BRCA1 突变的概率分别是 Ki-67  $\leq 14\%$ 、组织学分化较好、淋巴结未转移、非浸润性导管癌、TNM 分期较早( I、II 期) 患者的 2.800、2.183、4.154、0.521、5.476 倍。见表 4、5。

表2 50例非家族性青年TNBC患者BRCA1突变检测结果

编号	民族	年龄(岁)	突变位置	碱基序列改变	氨基酸改变	突变类型	病理类型	BIC 报道
2	维吾尔族	30	Exon10	2077G > A	Asp693Asn	错义突变	浸润性导管癌	是
4	维吾尔族	35	Exon10	2077G > A	Asp693Asn	错义突变	浸润性导管癌	是
7	维吾尔族	33	Exon10	2077G > A	Asp693Asn	错义突变	浸润性导管癌	是
13	汉族	34	Exon10	3294delT	Leu1098Stop	移码突变	髓样癌	否
13	汉族	34	Exon10	2941C > G	Pro981Ala	错义突变	髓样癌	否
13	汉族	34	Exon10	2939T > A	Ile980Lys	错义突变	髓样癌	否
14	汉族	35	Exon10	2952delT	Phe984Stop	移码突变	原位癌	否
16	汉族	35	Exon24	5533_5540del	Ile1845ASP	移码突变	髓样癌	否
23	哈萨克	34	Exon16	4946T > C	Met1649Thr	错义突变	浸润性导管癌	否
40	汉族	34	Exon10	3640G > T	Glu1214Stop	拼接点突变	浸润性导管癌	是
41	汉族	35	Exon5	212 + 1G > T	-	拼接点突变	髓样癌	是
42	汉族	35	Exon5	212 + 1G > T	-	拼接点突变	浸润性导管癌	是
43	汉族	34	Exon10	2073delA	Stop	移码突变	浸润性导管癌	否
44	维吾尔族	35	Introns16	IVS16 + 1G > A	-	拼接点突变	浸润性导管癌	是
45	汉族	32	Exon10	2394C > T	Gln759Stop	无义突变	浸润性导管癌	是

GenBank 参照: BRCA1、U14680; Exon: 外显子; Glu: 谷氨酸; Lys: 赖氨酸; Gln: 谷氨酰胺; Met: 甲硫氨酸; Asp: 天冬氨酸; Thr: 苏氨酸; Asn: 天冬酰胺; Leu: 亮氨酸; Pro: 脯氨酸; Ala: 丙氨酸; Ile: 异亮氨酸; Phe: 苯丙氨酸; A: 腺嘌呤; G: 鸟嘌呤; C: 胞嘧啶; T: 胸腺嘧啶; IVS16 + 1G > A: 在第16号内含子区基因拼接点向下1bp的位置碱基G变为A; BIC: 乳腺癌信息中心数据库; -: 意义不清楚

表3 临床病理特征比较[n( % )]

临床病理特征	BRCA1 基因 突变组	BRCA1 基因 未突变组	$\chi^2$ 值	P 值
民族				
汉族	8( 61.5)	21( 56.8)	1.599	0.66
维吾尔族	4( 30.8)	9( 24.3)		
哈萨克族	1( 7.7)	3( 8.1)		
回族	0( 0.0)	4( 10.8)		
肿瘤大小( cm)				
≤2	6( 46.2)	18( 48.7)	0.033	0.984
2~5	6( 46.2)	16( 43.2)		
>5	1( 7.7)	3( 8.1)		
淋巴结状态				
未转移	4( 30.8)	24( 64.9)	4.539	0.033
转移	9( 69.2)	13( 35.1)		
Ki-67				
≤14	1( 7.7)	7( 18.9)	0.902	0.342
>14	12( 92.3)	30( 81.1)		
病理类型				
浸润性导管癌	10( 76.9)	32( 86.5)	0.655	0.418
非浸润性导管癌	3( 23.1)	5( 13.5)		
组织学分级				
I	2( 15.4)	13( 35.2)	3.419	0.181
II	4( 30.8)	14( 37.8)		
III	7( 53.8)	10( 27.0)		
TNM 分期				
I	2( 15.3)	15( 40.6)	8.596	0.035
II	1( 7.7)	8( 21.6)		
III	5( 38.5)	11( 29.7)		
IV	5( 38.5)	3( 8.1)		

表4 观察参数统计赋值表

变量	赋值
Ki-67	≤14 = 1, >14 = 2
组织学分级	I 级 = 1, II、III 级 = 2
淋巴结状态	未转移 = 1, 转移 = 2
病理类型	非浸润性导管癌 = 1, 浸润性导管癌 = 2
TNM 分期	I、II 期 = 1, III、IV 期 = 2

表5 13例非家族性青年TNBC患者BRCA1基因

突变免疫组化及临床病理分期的Logistic回归分析

临床病理特征	B	S. E.	Wald	df	P 值	Exp( B)	95% 可信区间
Ki-67	1.030	1.122	0.842	1	0.359	2.800	0.310 ~ 25.260
组织学分级	0.781	0.445	3.082	1	0.079	2.183	0.913 ~ 5.220
淋巴结状态	1.424	0.693	4.227	1	0.040	4.154	1.069 ~ 16.143
病理类型	-0.652	0.815	0.640	1	0.424	0.521	0.105 ~ 2.574
TNM 分期	1.700	0.740	5.274	1	0.022	5.476	1.283 ~ 23.374

B: 回归系数; S. E.: 标准误; Exp( B): 相对危险度

位,发病年龄也逐渐年轻化<sup>[5]</sup>。据国外文献<sup>[6]</sup>报道,青年乳腺癌占全部乳腺癌的15%~25%。BRCA1基因是与乳腺癌发病高度相关的肿瘤抑癌基因,在高危人群(家族性乳腺癌、TNBC、早发性乳腺癌、双侧乳腺癌等)中BRCA1突变率较高,国内外关于家族性乳腺癌与BRCA1的报道已很多。

本研究以50例非家族性青年TNBC患者为研究对象,其BRCA1的突变率为26%(13/50)。国外文献<sup>[7]</sup>报道,不同的研究人群TNBC中BRCA1突变率约11%~38%。而丁晓曼等<sup>[8]</sup>检测北京地区10例早发性乳腺癌BRCA1突变率为10%。本研究与国外同类报道<sup>[7]</sup>基本一致,高于国内同类报道<sup>[8]</sup>,

### 3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,发病率逐年上升,在部分大城市已成为女性恶性肿瘤之首

提示本研究 BRCA1 基因突变可能与新疆地区非家族性青年 TNBC 患者密切相关。其中汉族患者 BRCA1 基因突变率高于少数民族,但差异无统计学意义。本研究中 5 例 BRCA1 致病性突变:3 例移码突变 3294delT、2952delT、2073delA 和 1 例无义突变 2394C > T 均位于 Exon10,1 例移码突变 5533\_5540del 位于 Exon 24。此外发现的 9 例意义不明突变中 5 例位于 Exon10 2 例位于 Introns16 2 例位于 Exon5; 其中 13 号标本 Exon10 上发现了 3 个突变位点。本研究显示 BRCA1 突变大多位于 Exon10,这相关文献<sup>[9-10]</sup>报道基本一致。同时发现 2 个 BRCA1 基因突变“热点”:212+1G > T 位于 Exon5,2077G > A 位于 Exon10,可能为新疆地区遗传易感位点,尚需扩大样本进一步研究。突变位点中有 4 个位点(3294delT、2941C > G、2939T > A、2073delA 均位于 Exon10)在 BIC 中未有报道,为新发现的位点,丰富了中国 BRCA1 突变携带谱。这些突变可能与新疆地区非家族性青年 TNBC 患者的地域或种族不同有关系。

本研究中的 13 例非家族性青年 TNBC 患者 BRCA1 基因突变组病理类型多为浸润性导管癌,仅 3 例髓样癌,与 BRCA1 基因未突变组相比差异无统计学意义;且组织学分级两组相比差异也无统计学意义,但 BRCA1 基因突变组青年 TNBC 患者腋窝淋巴结转移率高,TNM 分期晚。这与 Levanat et al<sup>[11]</sup>报道的 BRCA1 基因突变相关性乳腺癌具有髓样癌及 Luminal A 亚型比例高、肿瘤细胞分级高等特点不同。而与刘秀兰等<sup>[12]</sup>报道的结果相一致。BRCA1 基因突变者与 BRCA1 基因未突变者相比,存在临床病理组织差异,应考虑个体化治疗。

本研究通过非条件 Logistic 回归发现乳腺癌病理和免疫组化特点对 BRCA1 的突变有影响:Ki-67 > 14%、组织学分化较差、淋巴结转移、TNM 分期较晚(Ⅲ、Ⅳ期)是 BRCA1 突变的危险因素。本研究

表明,可以通过病理检测肿瘤分化程度和病理免疫组化法来预测 BRCA1 突变的概率。BRCA1 的研究对乳腺癌的病因、预防、诊断和治疗提供有力的支持,但本次研究样本量较少,尚需继续扩大样本量进一步研究。

## 参考文献

- [1] Narod S A, Salmena L. BRCA1 and BRCA2 mutations and breast cancer[J]. *Discov Med* 2011, 12(66): 445-53.
- [2] Irminger-Finger I, Siegel B D, Jeung W C. The functions of breast cancer susceptibility gene1 (BRCA1) product and its associated proteins[J]. *Biol Chem*, 1999, 380(2): 117-28.
- [3] Cleator S, Heller W, Coombes R C. Triple-negative breast cancer: therapeutic options[J]. *Lancet Oncol* 2007, 8(3): 235-44.
- [4] 王颖芳,李智贤,曾健,等. 三阴性乳腺癌超声表现及临床、病理特征[J]. *中国医学影像技术* 2011, 27(1): 87-90.
- [5] 孔薇,李海燕,牟晓阳,等. 乳腺癌组织学分级下目标基因提取及转录调控网络构建[J]. *安徽医科大学学报* 2014, 49(10): 1365-70.
- [6] El-Zaemey S, Nagi N, Fritschi L, et al. Breast cancer among Yemeni women using the National Oncology Centre Registry 2004-2010[J]. *Cancer Epidemiol* 2012, 36(3): 249-53.
- [7] Kwon J S, Gutierrez-Barrera A M, Young D, et al. Expanding the criteria for BRCA mutation testing in breast cancer survivors[J]. *J Clin Oncol* 2010, 28(27): 4214-20.
- [8] 丁晓曼,郎景和. BRCA1 基因在早发性乳腺癌中的突变[J]. *中华医学杂志* 2000, 80(2): 111-3.
- [9] 刘军杰,陈圆圆,李智贤,等. 广西地区散发性乳腺癌 BRCA1 突变及其相关临床、组织病理特征的研究[J]. *广西医科大学学报* 2013, 30(4): 496-9.
- [10] Young S R, Pilarski R T, Donenberg T, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer[J]. *BMC Cancer* 2009, 9: 86.
- [11] Levanat S, Cvok M L. Molecular basis of breast cancer related to BRCA1 and BRCA2 genes: characteristics and targeting therapy[J]. *Lijec Vjesn* 2010, 132(1-2): 34-7.
- [12] 刘秀兰,陈世杰. 41 例青年乳腺癌临床病理学特征分析[J]. *吉林医学* 2012, 33(1): 50-2.

## The relationship between non-familial young triple negative breast cancer and BRCA1 mutations

Liu Xiaodan, Xu Wenting, Yang Liang, et al

(Dept of Surgery of Breast, The Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011)

**Abstract Objective** To explore the relationship between non-familial young triple negative breast cancer (TNBC) and BRCA1 gene mutation and discuss the difference of clinical and pathological features between patients with BRCA1 gene mutation and without it. **Methods** BRCA1 gene mutations of 50 cases non-familial young TNBC

## 不同温度下停循环选择性脑灌注在急性 I 型 Stanford A 主动脉夹层中的应用

程光存, 严中亚, 李建华, 卢中, 吴一军, 雷虹, 汤丹丹, 程明光, 董桂福, 蔡燕, 姜波

**摘要** 目的 评价急性 I 型 Stanford A 主动脉夹层手术在不同温度下停循环选择性脑灌注技术中的临床效果。方法

50 例行主动脉全弓置换者按照开始停循环的最低温度分为 5 组: A 组(10 例, 鼻咽温 16~18℃)、B 组(10 例, 18~20℃)、C 组(10 例, 20~22℃)、D 组(10 例, 22~24℃)、E 组(10 例, 24~26℃)。观察 5 组患者手术及临床预后情况。结果 术后患者出现 1 例永久性神经功能障碍(PND)患者放弃治疗, 5 例短暂性神经系统功能障碍(TND), 4 例一过性肾功能障碍, 手术中无死亡, 术后无严重低心排出量综合征和多脏器功能衰竭, 治愈出院。50 例患者中, 49 例痊愈出院, 1 例自动出院。各组开始选择性脑灌注鼻咽温和直肠温度如下: A 组(17.1±1.8)℃、(20.5±1.2)℃; B 组(18.9±3.1)℃、(22.4±1.2)℃; C 组(21.2±1.1)℃、(24.4±1.9)℃; D 组(23±1.2)℃、(26.2±1.8)℃; E 组(25±1.1)℃、(27.2±1.7)℃。5 组患者复温时间比较: 体外循环时间差异均有统计学意义( $F=6.572, P<0.05$ )。5 组患者术后 1 例 PND 发生率为 2%, TND 发生率为 10%, 差异无统计

学意义( $F=1.283, P>0.05$ )。术后呼吸机辅助时间、肾功能衰竭发生率、监护室停留时间、住院时间差异无统计学意义( $F=0.935, P>0.05$ )。结论 急性 Stanford A 型主动脉夹层在不同温度下, 停循环选择性脑灌注技术用于手术, 可以明确减少体外循环转机时间, 并未增加患者术后神经系统并发症, 在中低温下行停循环加选择性脑灌注在主动脉夹层中的应用更加安全可靠。

**关键词** 主动脉夹层; Stanford A; 心肺转流; 脑保护; 停循环; 选择性脑灌注

中图分类号 R 654.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)08-1172-05

急性 I 型 Stanford A 主动脉夹层是一种危重疾病, 临床预后不良, 目前最理想的治疗方法, 是外科手术<sup>[1]</sup>, 大血管疾病常规体外循环灌注的方法, 难以保证复杂手术的操作, 亦难以避免脑缺血所造成的神经系统损害等并发症发生<sup>[2-3]</sup>。深低温停循环给患者带来的副作用不容忽视, 部分大血管中心开始采用中浅低温停循环选择性脑灌注技术, 以尽可能避免深低温的一系列并发症发生<sup>[4]</sup>。深低温停循环加选择性脑灌注技术已成为主动脉弓部手术的常规灌注方法, 是深低温停循环加选择性脑灌注技术, 临床上对停循环选择性脑灌注的开始合适温度仍未取得共识。现通过对 5 组不同温度下停循环加

2015-05-07 接收

基金项目: 安徽省卫生厅医学科研课题(编号: 09A006)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院心脏外科、安徽省心血管病研究所, 合肥 230001

作者简介: 程光存, 男, 副主任医师;

严中亚, 男, 教授, 主任医师, 责任作者, E-mail: yan20047@163.com

patients were detected by PCR-DNA sequencing in Xinjiang region. Clinical and pathological features were compared and analyzed between patients with BRCA1 gene mutation and without it. **Results** ① The prevalence of BRCA1 mutations in 50 non-familial young TNBC cases was 26% (13/50), which is higher than ethnic minorities (27.6% vs 23.8%), but the difference was not statistically significant ( $\chi^2=1.599$ ). ② 13 cases of BRCA1 mutations with 12 loci in 50 cases of non-familial young TNBC patients were found, 4 of which were new loci; 2 BRCA1 gene mutation "hot spots" were found. ③ Compared with no BRCA1 mutation patients, BRCA1 mutation patients in 50 cases of non-familial young TNBC had higher rate of axillary lymph node metastasis (69.2% vs 35.1%) and later rate of TNM stage (77% vs 37.8%), the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** The prevalence of BRCA1 mutations in patients with non-familial young TNBC is higher in multi-ethnic region of Xinjiang. 212+1G>T and 2077G>A may be genetic susceptible spot in non-familial young TNBC in Xinjiang region and require more samples to confirm the results. Differences exist in clinical and pathological features between patients with BRCA1 gene mutation and without of it.

**Key words** BRCA1 genes; mutation; non-familial; young women; TNBC; clinical pathological features