

· 医学综合研究 ·

基于 SEER 数据库的皮肤 Merkel 细胞癌预后分析

潘如菁, 张璃, 林孝华, 李智铭, 刘晶晶

温州医科大学附属第一医院皮肤科, 浙江 温州 325000

摘要:目的 确定皮肤 Merkel 细胞癌的预后因素, 并构建列线图预测经手术切除的 Merkel 细胞癌患者的肿瘤特异性生存率。方法 从美国国立癌症研究所的监测、流行病学、结果 (SEER) 数据库中收集 1 271 例患者, 按 7:3 比例采用随机数字表法分为建模组 (891 例) 和验证组 (380 例)。采用单因素及多因素 Cox 回归分析确定预后影响因素, 并将这些因素用于构建 Merkel 细胞癌患者的肿瘤特异性生存率的列线图。通过一致性指数 (C-index)、曲线下面积 (AUC) 和校准曲线评价 Cox 比例风险模型的区分度和一致性, 最后将模型的预测效果和传统 TNM 分期系统进行对比。结果 Cox 回归分析显示, 年龄、性别、肿瘤大小、N 分期、M 分期和癌症特异性生存率相关, 而种族、婚姻状况和放疗对肿瘤特异生存率没有显著影响。利用上述预后因素构建的列线图表现出比传统 TNM 分期更好地预测效果: 建模组使用新模型预测, C 指数为 0.761, 而使用 TNM 分期系统的 C 指数为 0.711; 新模型的 AUC 在建模组和验证组中均高于 TNM 分期。同时, 2 组的校准曲线一致性良好。结论 本次构建的列线图在预测经手术切除的 Merkel 细胞癌患者生存率方面的效果优于第 8 版 TNM 分期系统, 有助于临床医师对患者预后进行评估及个体化治疗。

关键词: 肿瘤特异性生存率; Merkel 细胞癌; 列线图; 预后

中图分类号: R739.5 R730.7 R73-31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2020)06-1030-05

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001420

Analysis of prognostic factors for Merkel cell carcinoma based on SEER database

PAN Ru-jing, ZHANG Li, LIN Xiao-hua, LI Zhi-ming, LIU Jing-jing

Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China

Abstract: Objective To identify prognosis factors and construct a nomogram for predicting cancer-specific survival in patients with resected Merkel cell carcinoma. **Methods** A total of 1 271 patients were extracted from the Surveillance, Epidemiology and End Results database and randomly divided into training cohort ($n = 891$) and validation cohort ($n = 380$). Univariable and multivariable cox analysis were used to determine prognostic factors, and these factors were used to construct a nomogram for predicting cancer-specific survival in patients with resected Merkel cell carcinoma. Model performance was evaluated by Harrell's concordance index (C-index), the area under the time-dependent receiver operating characteristic curve (AUC) and calibration plots. The predictive power of the model was compared with the traditional TNM staging system. **Results** Cox analysis indicated age, sex, tumor size, N stage, M stage were associated with cancer-specific survival, while race, marital status and radiation therapy did not show a significant effect on outcomes. The above positive factors were employed to build a nomogram and the nomogram was superior to the 8th TNM staging system. The C-index of the new model was 0.761, while that of the TNM staging system was 0.711. The AUC of the new model was significantly higher than that of the TNM staging system in both cohorts. Also, the nomogram displayed a good calibration. **Conclusion** The nomogram is superior to the 8th TNM staging system in predicting cancer-specific survival of patients with Merkel cell carcinoma and may help doctors to evaluate the prognosis of each patient and facilitate personalized treatments.

Key words: Cancer-specific survival; Merkel cell carcinoma; Nomogram; Prognosis

Merkel 细胞癌是一种罕见的神经内分泌性皮肤肿瘤, 它具有很强的侵袭性和致命性, 手术是目前治疗的主要手段^[1]。由于该病的罕见性, 目前缺乏大样本研究来证实经手术切除的 Merkel 细胞癌患者的预后因素。但与此同时, Merkel 细胞癌的发病率在迅速上升, 相关机构数据表明, 2000—2013 年美国 Merkel 细胞癌发病率增加了 95%^[2]。因此, 对该病进行预后分析并提供有效地个体化预后模型具有重要意义。传统的

TNM 分期有一定的预后预测能力, 但存在固有的缺陷, 因其只依赖解剖学指标, 缺乏多学科综合的度量指标^[3]。根据以往的研究, 以下因素也可能影响 Merkel 细胞癌的预后: 性别、年龄、肿瘤大小、婚姻状况、放疗、Merkel 细胞多瘤病毒感染等。结合多种预后因素的临床预后模型将更准确地评估癌症预后, 然而, 目前尚缺乏基于大样本的 Merkel 细胞癌预后分析。本研究使用美国国立癌症研究所的监测、流行病学和结果 (SEER) 数据库进行单因素和多因素 Cox 分析来评价预后因素^[4]。既往研究证实, 基于 Cox 模型的列线图

基金项目: 国家自然科学基金 (81703105)

通信作者: 刘晶晶, E-mail: liujingjing312@126.com

可用多种预测因素量化肿瘤发病风险,应用起来简单直观,可为患者提供个体化的监测及随访方案,为临床决策提供支持^[5-7]。因此,本研究构建了列线图用于个体化评价癌症特异性生存率,并将新模型的预测能力与第8版TNM分期系统的预测能力进行比较,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究从SEER数据库(<https://seer.cancer.gov/>)提取数据。该数据库由美国各州地区的18个注册管理机构共建,覆盖人群广,可提供大样本数据用于临床研究。利用SEER * Stat软件(8.3.6版本)进行数据采集,纳入标准:①病理诊断为Merkel细胞癌。②确诊时间在2010年1月—2015年12月之

间。2010年1月—2015年12月总共有3414例患者被病理诊断为Merkel细胞癌。排除标准:①仅根据尸检或死亡证明进行诊断的患者;②Merkel细胞癌不是第一原发肿瘤;③没有接受过手术;④生存时间<3个月;⑤以下信息不详,包括性别、年龄、种族、肿瘤大小、婚姻状况和放射治疗、T期、N期和M期。最终有1271例患者纳入最终的研究队列,根据目前国际惯例,建模组和验证组常用7:3或6:4分组,本研究中所有患者按7:3比例采用随机数字表法分为建模组(891例)和验证组(380例),患者基本临床特征见表1。由于数据采集于2010—2015年,当时使用的第7版TNM分期现在已不适用,现将其转化为对应的第8版TNM分期进行分析。

表1 Merkel细胞癌患者基本临床特征[例(%)]

组别	例数	年龄(岁)				性别		种族			婚姻状态	
		<60	60~69	70~79	>79	女	男	黑人	白人	其他	已婚	其他
建模组	891	94(10.55)	197(22.11)	287(32.21)	313(35.13)	336(37.71)	555(62.29)	10(1.12)	855(95.96)	26(2.92)	564(63.30)	327(36.70)
验证组	380	55(14.47)	82(21.59)	109(28.68)	134(35.26)	135(35.53)	245(64.47)	7(1.84)	362(95.26)	11(2.90)	246(64.74)	134(35.26)
合计	1271	149(11.72)	279(21.95)	396(31.16)	447(35.17)	471(37.06)	800(62.94)	17(1.34)	1217(95.75)	37(2.91)	810(63.73)	461(36.27)

组别	例数	TNM分期					T分期					N分期		
		I	IIa	IIb	III	IV	T0	T1	T2	T3	T4	N0	N1	N2/N3
建模组	891	428(48.04)	161(18.07)	12(1.35)	260(29.18)	30(3.37)	2(0.22)	560(62.85)	257(28.84)	41(4.60)	31(3.48)	608(68.24)	256(28.73)	27(3.03)
验证组	380	168(44.21)	70(18.42)	10(2.63)	113(29.74)	19(5.00)	2(0.53)	232(61.05)	102(26.84)	27(7.11)	17(4.47)	259(68.16)	113(29.74)	8(2.10)
合计	1271	596(46.89)	231(18.17)	22(1.73)	373(29.35)	49(3.86)	4(0.31)	792(62.31)	359(28.25)	68(5.35)	48(3.78)	867(68.21)	369(29.03)	35(2.75)

组别	例数	M分期		肿瘤大小(mm)					放疗		生存时间[M(P ₂₅ ,P ₇₅),月]	
		M0	M1	≤10	11~20	21~30	31~40	41~50	>50	是		否
建模组	891	861(96.63)	30(3.37)	286(32.10)	226(25.36)	156(17.51)	67(7.52)	37(4.15)	119(13.36)	481(53.98)	410(46.02)	28(16.47)
验证组	380	361(95.00)	19(5.00)	113(29.74)	107(28.16)	58(15.26)	33(8.68)	12(3.16)	57(15.00)	219(57.63)	161(42.37)	29(17.46)
合计	1271	1222(96.14)	49(3.86)	399(31.39)	333(26.20)	214(16.84)	100(7.87)	49(3.86)	176(13.85)	700(55.07)	571(44.93)	28(16.47)

1.2 研究方法

通过SEER数据库收集2010年1月—2015年12月之间病理诊断为Merkel细胞癌病例,根据上文排除标准筛选患者,在最终纳入研究的患者中,搜集以下信息:性别、年龄、种族、肿瘤大小、婚姻状况和放射治疗、T期、N期、M期、生存时间、生存状态。手术切除定义为原发病灶的切除。婚姻状态分为已婚和其他,“其他”包括:单身、丧偶、离婚、分居和家庭伴侣。将所有病例按照7:3的比例随机分为建模组和验证组,使用Cox回归分析获得影响预后的因素,用最终筛选出的预后因素建立临床预测模型,并在验证组中对模型进行验证。

1.3 统计学方法

使用Cox回归分析用于评估与生存相关的预后因素。考虑到只有4例T0患者,使用T分期进行Cox分析可能导致显著误差,故本研究使用肿瘤大小代替T分期。最后,将年龄、性别、种族、肿瘤大小、N和M分期、婚姻状况和放疗纳入预后分析。根据Cox回归分析结果,将单因素Cox分析结果中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素Cox分析。将多因素Cox分析中 $P < 0.05$ 的变量用于构建列线图,形成新的临床预测模型(Cox比例风险回归模型)。采用bootstrap法对

模型进行内部验证,自抽样次数 $B = 1000$,用C指数(C-index)和曲线下面积(AUC)评价模型的区分度,用校准图评价模型一致性。C指数越接近1表示模型可信度越高,校准曲线越贴近45°对角线,说明列线图的预测能力越好。最后将新模型的预测能力与第8版TNM分期系统进行比较。所有统计分析均使用R软件3.6.1版本进行。检验水准: $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 研究队列的基本特征

1271例患者中,<60岁为149例(11.72%),60~69岁为279例(21.95%),70~79岁为396例(31.16%),>79岁447例(35.17%)。多数患者为男性(62.94%)、白人(95.75%)、已婚(63.73%)、接受放疗(55.07%)。中位生存时间为28(16,47)个月,具体数据见表1。

2.2 变量筛选

使用单因素和多因素Cox回归探索可能的预后因素(见表2~3)。结果显示,老年人、男性、更大的肿瘤、更高的N和M分期往往提示不良预后,而种族、婚姻状况和放疗对肿瘤特异性生存率没有显著影响。

2.3 列线图建立

多因素Cox分析中 $P < 0.05$ 的变

量被纳入列线图中,用于预测队列3年和5年的生存期(图1)。根据列线图提示,M分期对预后的贡献最大,其次是N分期、肿瘤大小、年龄和性别。每个变量在分数量表上有一个对应的分数。通过对得分的合计和在总分表上的定位,可以对经手术切除的Merkel细胞癌患者的3年及5年生存率进行预测。

表2 Merkel细胞癌患者的单因素Cox分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P值	HR(95% CI)
年龄(岁)		0.017	18.720		
60~69	0.302			0.223	1.352(0.832~2.198)
70~79	0.333			0.160	1.395(0.875~2.222)
>79	0.775			<0.001	2.171(1.387~3.398)
男性	0.496	0.014	13.320	<0.001	1.641(1.258~2.142)
种族		0.006	2.480		
白人	-0.165			0.743	0.848(0.316~2.276)
其他	-0.938			0.185	0.391(0.098~1.565)
其他婚姻状态	0.194	0.015	2.430	0.119	1.214(0.951~1.549)
N分期		0.015	117.100		
N1	1.287			<0.001	3.622(2.829~4.638)
N2/N3	1.649			<0.001	5.201(3.079~8.788)
M1分期	2.128	0.011	140.600	<0.001	8.395(5.906~11.930)
肿瘤大小(mm)		0.018	37.780		
11~20	0.585			0.001	1.796(1.266~2.548)
21~30	0.553			0.006	1.739(1.171~2.583)
31~40	1.144			<0.001	3.140(2.036~4.845)
41~50	1.200			<0.001	3.320(1.872~5.887)
>50	0.854			<0.001	2.350(1.599~3.453)
未放疗	-0.097	0.016	0.620	0.430	0.908(0.713~1.155)

注:年龄为与<60岁比较;性别为与女性比较;种族为与黑人比较;婚姻状态为与已婚比较;N分期为与N0分期比较;M分期为与M0分期比较;肿瘤大小为与≤10 mm比较;放疗情况为与已放疗比较。

表3 Merkel细胞癌患者的多因素Cox分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P值	HR(95% CI)
年龄(岁)					
60~69	0.278	0.249	1.230	0.263	1.321(0.811~2.152)
70~79	0.389	0.239	2.619	0.104	1.475(0.923~2.358)
>79	0.832	0.230	12.933	<0.001	2.297(1.463~3.605)
男性	0.366	0.137	7.013	0.008	1.442(1.102~1.889)
N分期					
N1	1.117	0.132	71.181	<0.001	3.057(2.361~3.958)
N2/N3	1.455	0.273	27.755	<0.001	4.283(2.510~7.310)
M1分期	1.670	0.192	73.432	<0.001	5.310(3.648~7.729)
肿瘤大小(mm)					
11~20	0.405	0.181	5.024	0.025	1.499(1.051~2.138)
21~30	0.089	0.207	0.209	0.666	1.093(0.729~1.640)
31~40	0.580	0.230	6.432	0.012	1.786(1.137~2.805)
41~50	0.881	0.296	8.518	0.003	2.413(1.352~4.307)
>50	0.600	0.199	9.064	0.003	1.822(1.234~2.691)

注:年龄为与<60岁比较;性别为与女性比较;N分期为与N0分期比较;M分期为与M0分期比较;肿瘤大小为与≤10 mm比较。

2.4 列线图的准确度评价 C指数在建模组列线图中的表现明显高于第8版TNM分期:建模组列线图的C指数为0.761,95% CI为0.726~0.796,TNM分期的C指数为0.711,95% CI为0.672~0.750;验证组列线图的C指数为0.746,95% CI为0.697~0.795,

TNM分期的C指数为0.695,95% CI为0.638~0.752。AUC在列线图中的表现也高于第8版TNM分期:建模组列线图3年AUC为0.773,TNM分期为0.725(图2A);建模组列线图5年AUC为0.794,TNM分期0.746(图2B);验证组列线图3年AUC为0.785,TNM分期为0.721(图2C);验证组列线图5年AUC为0.783,TNM分期为0.708(图2D)。以上提示该模型预测能力良好且优于传统TNM分期。校准图显示(图3)预测的3年和5年生存率与2个队列中的实际观察值基本一致,散点基本落在45°对角线上,这表明列线图得到了很好的校准。以上3个指标反映了该模型有较高的区分度和一致性。

3 讨论

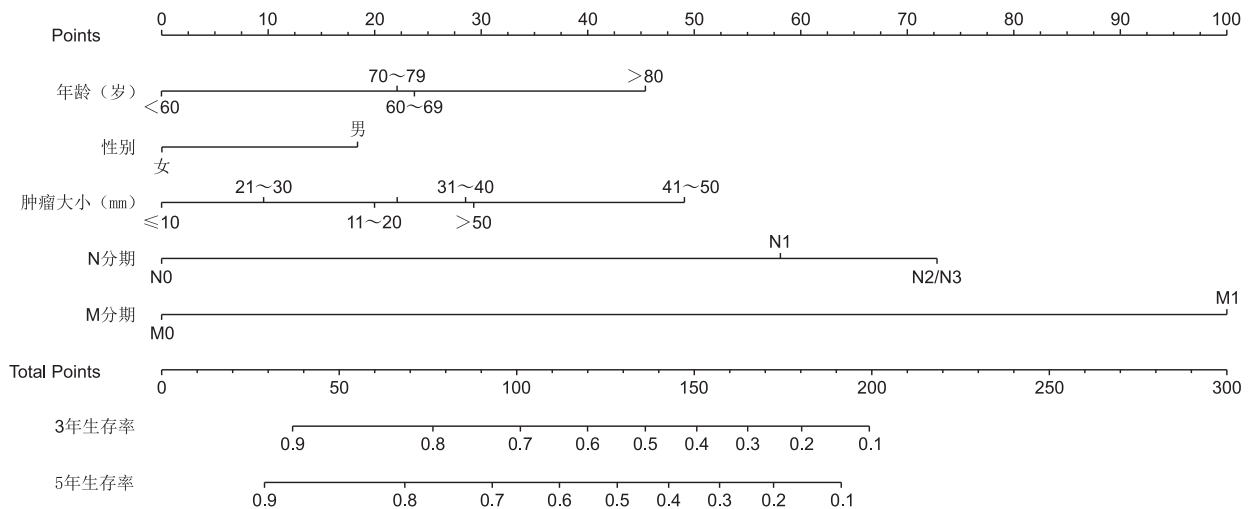
预后分析对于肿瘤患者的治疗、监测、随访具有重要价值。对于皮肤Merkel细胞癌患者的预后因素分析,以往的研究多局限于小样本、单中心,故偏倚较大,且目前未有研究给出Merkel细胞癌的预后模型。本研究从SEER数据库中采集了2010—2015年间经手术切除的Merkel细胞癌病例共1271例,大样本为模型的精确度及可信度提供了保障。

Cox回归分析提示:老年人、男性、更大的肿瘤、更高的N和M分期提示更差的预后,种族、婚姻状况和放疗对肿瘤特异生存率没有显著影响。和本研究结果相似,既往也有研究认为老年、男性是Merkel细胞癌的不良预后因素^[8-10]。一种可能的解释是,老年患者更容易出现与年龄相关的并发症,男性更容易吸烟或饮酒,故常导致不良预后,但这2个因素往往在总生存率中影响更大。放疗通常被推荐作为Merkel细胞癌患者的辅助治疗^[10-11]。在本研究中,放疗对肿瘤特异生存率没有显著影响。先前的一项研究表明,放疗改善的是总体生存率,对肿瘤特异生存率影响不大,这和本研究结果一致^[12]。有研究提出,未婚是Merkel细胞癌患者总体生存率不良预后因素^[8],可能的解释是婚姻能为患者提供更多的经济或者人际支持。本文研究的是肿瘤特异生存率,而非总体生存率,研究结果提示婚姻状态对肿瘤特异生存率没有显著影响,但仍需其他研究的进一步验证。

由于TNM分期主要针对的是肿瘤特征,因此不难理解TNM分期对肿瘤特异性生存率有一定预测作用,本研究中证实这3个因素在列线图中占的比重最大,总体来说,肿瘤越大预后越差,更高的N分期和M分期和更差的预后相关。

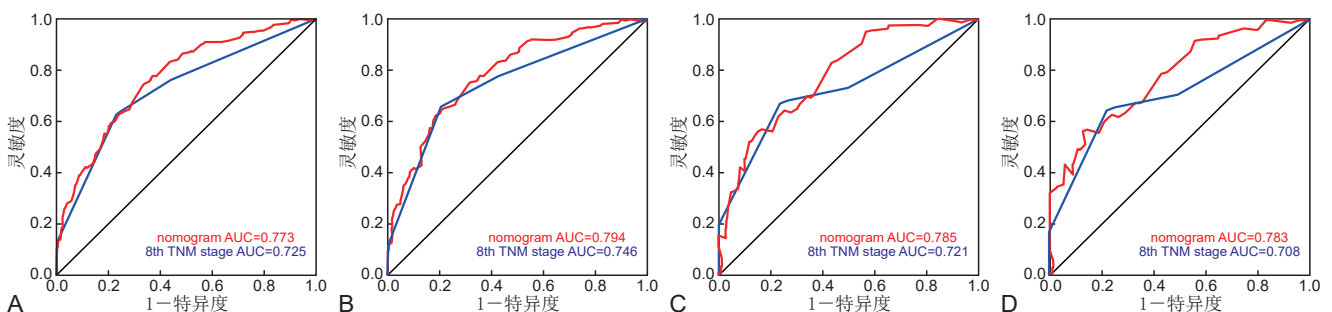
虽然TNM分期系统有一定的预测能力,但它的评价指标过于单一,相同的TNM分期可得出相同的预后预测,但即使在相同的TNM分期下,患者的生存率也存在显著的异质性。因此,本研究构建了包含综合指

标的预测模型来预测 Merkel 细胞癌患者的肿瘤生存率,并使用列线图将多种预后危险因素在预后中所占比重可视化地展示出来。



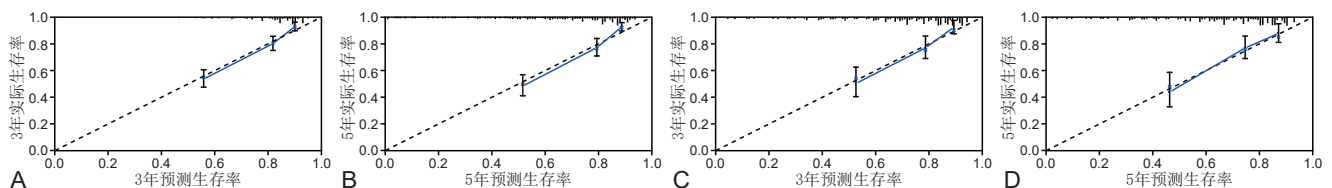
注:列线图使用方法为将每个变量对应的点向分数量表上(points)垂直投射的分数读出。将得分相加,在总分表上(total points)找到对应的定位,该定位垂直方向对应的3年和5年生存率即该患者对应时间的生存率。

图1 Merkel 细胞癌患者术后的3年及5年预测生存率列线图



注:A为建模组3年曲线下面积,B为建模组5年曲线下面积,C为验证组3年曲线下面积,D为验证组5年曲线下面积。AUC值越接近1越理想。

图2 预测模型的曲线下面积



注:A为建模组3年生存率校准图,B为建模组5年生存率校准图,C为验证组3年生存率校准图,D为验证组5年生存率校准图。横轴为预测生存率,纵轴为真实生存率,散点离对角线越近越准确。

图3 预测模型的校准曲线

值得指出的是,如果在预测模型中加入婚姻状况和放疗这2个因素,其C指数基本保持不变,侧面验证了本研究模型的准确性。为了进一步评估新模型是否比传统的TNM分期系统表现得更好,本研究使用C指数、AUC、校准曲线评价模型的准确性。2组数据使用新模型评价后,评价指标均高于最新版的TNM分期系统,这些结果证明了新模型的优越性。

本研究提出的预测模型是首个基于大样本构建的Merkel细胞癌临床预测模型。本研究优势之一是相对较大的队列规模,这使得研究结果比单中心研究更可靠。其次,研究获得了影响Merkel细胞癌肿瘤特异生存率的预后因素,并用这些因素构建了一个临床预测模型。值得一提的是,该模型对于肿瘤特异性生存率

的预测效果优于最新版的TNM分期系统。使用该列线图可为每个患者提供个体化预后预测,有助于临床医师评价患者预后情况及个性化治疗方案的制定^[13-14]。但本研究仍存在局限性:首先,回顾性数据可能存在录入错差、选择偏倚等固有缺陷;其次,SEER数据库内记录的病例来源于美国,亚洲人种的临床数据记录较少,可能使该列线图在国内应用产生一定局限^[6];另外,由于SEER数据库部分数据缺失或不完整,本研究未纳入其他研究提出的可能影响预后的变量,如前哨淋巴结活检结果、化疗、免疫治疗、Merkel细胞多瘤病毒感染等^[10-11,15-16]。本研究得到了内部验证,但仍需外部验证来进一步评估模型的准确性。

综上所述,本研究使用SEER数据库的大样本数

据对罕见神经内分泌性皮肤肿瘤——Merkel 细胞癌的预后因素进行评估,并首次构建了一个预后预测效能优于最新版 TNM 分期的新预测模型,对患者的个体化预后分析及治疗具有一定的指导意义。笔者将会持续跟进研究,获得更多 Merkel 细胞癌的相关信息,进一步改善预测模型的准确性和特异性。

利益冲突 无

参考文献

[1] 王志伟,李伟人,刘莉,等. 皮肤 Merkel 细胞癌 171 例临床及病理回顾分析[J]. 中华皮肤科杂志,2018,51(9):695.
 [2] PAULSON K G, PARK S Y, VANDEVEN N A, et al. Merkel cell carcinoma: current US incidence and projected increases based on changing demographics[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(3):457-463.
 [3] BALACHANDRAN V P, GONEN M, SMITH J J, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(4):e173-180.
 [4] 杨津,柳青青,耿辉,等. SEER 数据库的申请及数据提取方法与流程[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(7):781-784.
 [5] ZENG Y, MAYNE N, YANG C J, et al. A nomogram for predicting cancer-specific survival of TNM 8th edition stage I non-small-cell lung cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(7):2053-2062.
 [6] 宋羨,黎志宏. 基于 SEER 数据库骨肉瘤患者预后影响因素分析[J]. 中国医师杂志,2019,21(4):525-531.
 [7] 李伟栋,杨丽,邹兴文,等. 基于列线图的肿瘤风险预测及其效果评价[J]. 肿瘤预防与治疗,2019,32(4):305-310.
 [8] LIU M A, NGUYEN J, DRIVER J A. Influence of age and marital sta-

tus on stage at diagnosis and survival of patients with Merkel cell carcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results registry-based cohort study[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 79(6):1146-1148.

[9] VAN VEENENDAA L M, VAN AKKOOI A C J, VERHOEF C, et al. Merkel cell carcinoma: clinical outcome and prognostic factors in 351 patients[J]. J Surg Oncol, 2018, 117(8):1768-1775.
 [10] DELMARMOL V, LEBBÉ C. New perspectives in Merkel cell carcinoma[J]. Curr Opin Oncol, 2019, 31(2):72-83.
 [11] CHERAGHLOU S, AGOGO G O, GIRARDI M. Evaluation of lymph node ratio association with long-term patient survival after surgery for node-positive Merkel cell carcinoma[J]. JAMA Dermatol, 2019, 155(7):803-811.
 [12] CHEN M M, ROMAN S A, SOSA J A, et al. The role of adjuvant therapy in the management of head and neck Merkel cell carcinoma: an analysis of 4815 patients[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 141(2):137-141.
 [13] RUSSELL-JONES R. The value of Sentinel Lymph Node Biopsy in Merkel cell carcinoma[J]. Br J Dermatol, 2016, 175(3):649-650.
 [14] 谷鸿秋,周支瑞,章仲恒,等. 临床预测模型:基本概念、应用场景及研究思路[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(12):1454-1456,1462.
 [15] NGHIEM P, PARK S Y. Less toxic, more effective treatment—a win-win for patients with Merkel cell carcinoma[J]. JAMA Dermatol, 2019, 155(11):1223-1224.
 [16] COSTA A, MACKELFRESH J, GILBERT L, et al. Activation of protein kinase C ϵ in Merkel cell polyomavirus-induced Merkel cell carcinoma[J]. JAMA Dermatol, 2017, 153(9):931-932.
 (本文编辑:代莹莹) 收稿日期:2019-12-30

(上接第 908 页)

参考文献

[1] 许守明. ICU 患者肺部感染的国内临床研究现状[J]. 中国临床研究, 2015, 28(2):265-267.
 [2] SHERROD B A, JOHNSTON J M, ROCQUE B G. Risk factors for unplanned readmission within 30 days after pediatric neurosurgery: a nationwide analysis of 9799 procedures from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program[J]. J Neurosurg Pediatr, 2016, 18(3):350-362.
 [3] WAŁASZEK M. The analysis of the occurrence of nosocomial infections in the neurosurgical ward in the District Hospital from 2003-2012[J]. Przegl Epidemiol, 2015, 69(3):507-514.
 [4] 白亮,刘宝华. 小骨窗开颅显微镜下血肿清除术治疗高血压脑出血的临床研究[J]. 中国现代医生, 2015, 53(18):37-40.
 [5] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5):314-320.
 [6] 徐小群,许多,滕红林. 多点反馈管理模式对脊柱手术医院感染控制的效果观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(8):1273-1276.
 [7] 罗文娟,李兰兰,张影华,等. 开颅手术患者手术后肺炎的危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(4):300-304.
 [8] 路春雨,王斌,吴义天,等. 急诊开颅术后患者发生肺部感染的病原菌种类及易感因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2016, 11(10):931-936.
 [9] 金鹏. 开颅术后患者肺部感染的危险因素分析及防治措施[D]. 通辽:内蒙古民族大学, 2017.
 [10] 罗文娟. 开颅手术后肺炎的危险因素分析[D]. 南宁:广西医科大学, 2017.
 [11] 陈丽萍,唐凤鸣,罗麟洁,等. 颅脑术后患者肺部感染的危险因素及干预效果研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(1):120-123, 135.
 [12] 朱莉,金旒. ICU 院内感染多重耐药菌的种类、耐药性以及预防措施研究[J]. 中华全科医学, 2015, 13(10):1622-1624.

[13] 王卫青,黄伟,昌震,等. ICU 老年患者发生呼吸机相关性肺炎的影响因素及预防[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(4):55-58.
 [14] 宋甜田,杜金阁,孟威,等. GCS 评分对脑卒中手术患者医院感染的预测效果[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(6):561-565.
 [15] 秦德广,黄文勇,李娟,等. 老年高血压脑出血术后并发肺部感染临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(3):43-45.
 [16] 张国昌,张会. ICU 脑瘤术后患者肺部感染相关因素分析[J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(6):442-444.
 [17] 许国安. 颅脑外伤术后医院获得性肺炎的危险因素分析[D]. 太原:山西医科大学, 2018.
 [18] 田甜. 老年颅脑择期手术患者术后肺部感染的相关因素研究[D]. 南昌:南昌大学, 2017.
 [19] LASCARROU J B, LISSONDE F, LE THUAUT A, et al. Antibiotic therapy in comatose mechanically ventilated patients following aspiration: differentiating pneumonia from pneumonitis[J]. Crit Care Med, 2017, 45(8):1268-1275.
 [20] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4):255-280.
 [21] BALDWIN F, GRAY R, CHEQUERS M, et al. Audit of UK ventilator care bundles and discussion of subglottic secretion drainage[J]. Nurs Crit Care, 2016, 21(5):265-270.
 [22] 李欣,张春野,汪麟. 局部亚低温辅助治疗对老年急性脑出血患者应激激素及应激性疾病的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(13):3568-3570.
 [23] 杨尧,朱耀斌,范祥明,等. 脑保护液联合尼莫地平对深低温停循环大鼠的脑保护作用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(3):223-226.
 [24] 孙友桃,傅秀霞. 亚低温治疗导致的呼吸系统并发症及护理进展[J]. 当代护士(中旬刊), 2016, 23(12):6-8.
 [25] 孙一睿,胡锦,周良辅. 低温疗法对脑保护作用的研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2016, 32(11):1182-1185.
 (本文编辑:代莹莹) 收稿日期:2019-10-16