

# S100A4 在胰腺癌中的研究进展

贾富鑫 刘江伟<sup>△</sup> 张 东

(兰州军区乌鲁木齐总医院肝胆外科 新疆 乌鲁木齐 830000)

**摘要** 胰腺癌最重要的生物学特性是容易发生转移和侵袭,致使很多患者无法得到根治性治疗。外科手术是胰腺癌惟一可能治愈的手段,但仅有 10-20% 的患者有机会手术治疗。错过早期诊断、常规疗法普遍不明显及快速肿瘤扩散共同导致患者的预后不良。胰腺癌的发生、发展受多基因调控。S100A4 基因是近几年发现的一种具有促肿瘤作用的基因,目前研究认为该蛋白在胰腺癌的侵袭和转移中起重要作用。本文主要就 S100A4 与胰腺癌的有关研究进展加以综述。

**关键词** S100A4 蛋白 胰腺癌

中图分类号 R735.9 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2011)05-995-04

## Progress of the Related Research Between S100A4 Protein and Pancreatic Cancer

JIA Fu-xin, LIU Jiang-wei<sup>△</sup>, ZHANG Dong

(Department of Hepatobiliary Surgery, Urumuqi General Hospital of Lanzhou Military region Urumuqi 830000, China)

**ABSTRACT:** The most important biological characteristics of pancreatic cancer is prone to metastasis and invasion, Resulting in many patients can not be radical treatment. At present, surgery can offer the curability for pancreatic cancer, however, only 10-20% of patients with pancreatic cancer have a chance of curative resection. This dismal prognosis is due to a combination of late diagnosis, broad resistance to conventional therapies, and rapid tumor spread. The occurrence and progress of pancreatic tumor are regulated by many genes. S100A4 gene is a new found gene which can promote the progress of tumor in recent several years. Recent investigations concluded that S100A4 protein is also correlated with metastasis and invasion of pancreatic cancer. This paper mainly reviews the advancement in the study of the S100A4 protein and pancreatic cancer.

**Key words:** S100A4 protein; pancreatic cancer

Chinese Library Classification(CLC): R735.9 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2011)05-995-04

胰腺癌是一种起源于胰腺导管上皮的恶性肿瘤,恶性程度高、侵袭和转移率高,是消化系统预后较差的恶性肿瘤之一。在我国胰腺癌的死亡率占恶性肿瘤的第 6 位,一般中位生存时间为 3 个月至 5 个月,5 年生存率 < 5%,且近年来胰腺癌的发病率呈上升趋势<sup>[1-3]</sup>。由于缺乏有效的早期诊断方法,对胰腺癌的生物学特性了解有限及胰腺癌对放疗、化疗存在着不敏感性,而目前唯一可能根治胰腺癌的治疗方法是手术切除肿瘤,但只有不足 20% 的患者有手术切除的机会,而且还存在着术后复发等因素。因此对胰腺癌的治疗面临着巨大的挑战<sup>[4,5]</sup>。近年研究表明:S100A4 的过表达与肿瘤的浸润转移密切相关<sup>[6]</sup>,其将成为肿瘤防治研究的一个新靶点。本文结合国内外文献就 S100A4 在胰腺癌中的表达、肿瘤发生、发展及转移过程中所起作用的研究现状,以及 S100A4 与胰腺癌患者预后的关系作一综述。

### 1 S100A4 与胰腺癌的生物学行为

#### 1.1 S100A4 的生物学特性、结构及功能

S100 蛋白最先是 Moore 从牛脑中分离出的一组钙离子结合调节蛋白,因能溶于 100% 的硫酸铵溶液而被称为 S100 蛋白。S100A4 蛋白是通过反向转录脱氧核糖核酸(cDNA)文库基因表达分析(serial analysis of gene expression, SAGE)筛选出的一个与恶性肿瘤生物学行为密切相关的重要因子<sup>[7,8]</sup>。该蛋白是钙结合蛋白 S100 家族的成员之一,由于被几个不同研究小组分别克隆到的,分别又命名为 mts1、pEL98、18A2、42A 和 FSP1 等,现已被归类为“转移相关蛋白”,该蛋白是由 101 个氨基酸组成的多肽,分子量为 11.5kd。人类 S100A4 蛋白与 S100 家族中的另外 20 多个成员的编码基因都定位于 1 号染色体长臂 2 区 1 带(1q21),由 4 个外显子和 3 个内含子组成,该区稳定性差,故易发生各种染色体的缺失、易位、重叠等改变,这提示 S100 蛋白与肿瘤的发生、发展关系密切<sup>[1]</sup>。

S100A4 蛋白是以非共价结合二聚体存在于细胞内并以共价结合二聚体的形式分泌到细胞外,与  $\text{Ca}^{2+}$  结合后可导致 S100A4 蛋白构型改变,在表面暴露新的结合位点,并与一系列靶蛋白结合。在胞外基质中, S100A4 蛋白以一种单体和二聚

\* 基金项目 兰州军区医药卫生科研基金资助项目(LXH-2005019)

作者简介 贾富鑫(1981-),男,硕士研究生,研究方向:肝胆疾病。Tel:15276787306 E-mail:jiafuxin66@163.com

<sup>△</sup>通讯作者 刘江伟,博士后,主任医师,硕士生导师,研究方向:肝胆疾病及战创伤研究。

Tel: 13999891506 E-mail: ljw273@sohu.com

(收稿日期:2010-10-07 接受日期:2010-10-30)

体的状态共存,其比例受  $\text{Ca}^{2+}$  结合程度影响,胞内 S100A4 蛋白的同源二聚体和异源二聚体形式也是同时存在。S100A4 可形成同源聚体、异源二聚体及寡聚体的多种形式,可见其结构具有很强的可变性。这可能也是它在体内具有多种生物功能的结构基础。

S100A4 可参与细胞增殖、分化、信号传导、细胞黏附、胞外基质重建及细胞运动等多种生命活动。研究发现 S100A4 在多种肿瘤细胞中过表达,其阳性表达率:乳腺癌为 54.8%<sup>[9]</sup>,食管鳞癌为 25%<sup>[10]</sup>,胃癌为 55%<sup>[11]</sup>,非小细胞肺癌为 60%<sup>[12]</sup>,结肠癌为 94%<sup>[7]</sup>和胰腺癌为 83%<sup>[13]</sup>。其与恶性肿瘤的发生、侵袭、转移及预后差密切相关<sup>[14]</sup>。近年来 S100A4 与肿瘤生物学行为的关系受到学者的关注,其研究在各种肿瘤中相继展开,但作用机制尚未完全阐明。新近研究发现 S100 家族与胰腺癌的发生和发展密切相关<sup>[15,16]</sup>。

## 1.2 S100A4 与胰腺癌的生物学行为

Jang JY 等<sup>[17]</sup>对 41 例胰腺导管内乳突状粘蛋白肿瘤手术切除标本分析,发现 S100A4、K-ras 基因突变及 MUC2 的表达与胰腺导管内乳突状粘蛋白肿瘤的恶变有关,推测它们可能有助于胰腺导管内乳突状粘蛋白肿瘤的诊断及生物学行为的评估。Rosty 等<sup>[18]</sup>检测胰腺正常组织、良性病变及胰腺癌组织中 S100A4 的表达,反转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测显示:有 95%(18/19) 的胰腺癌细胞 S100A4 mRNA 呈过表达,免疫组织化学结果显示 93%(57/61) 的有侵袭行为的胰腺癌表达 S100A4,且与肿瘤的组织学分级呈正相关关系,17%(3/18) 的重度胰腺上皮内瘤变 S100A4 呈阳性表达,而轻度胰腺上皮内瘤变、正常组织及慢性胰腺炎组织均不表达 S100A4(0/69),且胰腺癌中 S100A4 蛋白的表达与肿瘤不良分化有着显著的相关性; CpG 岛甲基化分析发现:12 例胰腺癌细胞株中有 11 例 S100A4 第 1 内含子发生 100% 的低甲基化,统计分析表明 S100A4 过表达与其低甲基化密切相关。研究结果表明 S100A4 有可能成为胰腺癌早期诊断和基因治疗的有效靶点。Ai KX 等研究发现<sup>[19]</sup> 62 例胰腺癌中 S100A4 阳性者占 61.3%。且肿瘤组织中 S100A4 的阳性表达率随着肿瘤体积的增大而升高。在 TNM 临床分期中,随着临床分期的升高 S100A4 的阳性表达率也愈高。S100A4 的表达与胰腺癌不良预后、肿瘤大小及 TNM 分期密切相关。结果显示 S100A4 的过表达可能通过增强胰腺癌浸润能力而致胰腺癌患者预后不良。Naoki Ikenaga 等<sup>[20]</sup>利用定量逆转录多聚酶链反应检测 S100A4 的表达,研究结果:浸润性导管癌细胞中 S100A4 的表达高于导管乳突状粘蛋白肿瘤细胞 ( $P=0.002$ ) 及正常导管细胞中的表达,而导管乳突状粘蛋白肿瘤细胞与正常导管细胞没有统计学意义 ( $P=0.070$ ); 一定程度的 S100A4 mRNA 的表达与 S100A4 蛋白的表达有明显相关性 ( $P=0.028$ )。由此推测 S100A4 可作为胰腺癌的肿瘤标志物及胰腺癌预后的标志物。

目前 S100A4 在胰腺癌的研究尚处于初级阶段, S100A4 在胰腺癌中的表达报道不一,但是可以肯定的是在胰腺癌中 S100A4 是高表达的,也有报道其阳性表达率达 83%<sup>[13]</sup>。总之, S100A4 与胰腺癌的发生、发展及预后关系密切。

## 2 S100A4 在胰腺癌发生发展中可能的作用机制

### 2.1 S100A4 与胰腺癌的细胞增殖及凋亡

Mahon, P. C.<sup>[21]</sup> 等用 S100A4 小干扰 RNA 或控制小干扰 RNA 转染胰腺癌 CFPac-1 细胞系, 48 小时后 MTT 检测发现细胞活力增加。结果表明应用 siRNA 沉默 S100A4 基因可在细胞水平抑制胰腺癌细胞增殖,诱导凋亡、细胞周期停滞及凋亡介质激活。认为 S100A4 在胰腺癌中起着抗凋亡的作用有可能是通过激活核因子- $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) 和 p53 来诱导细胞凋亡,但是没有明确的证据表明究竟是哪条通路实现细胞凋亡。另外,敲除的 S100A4 可通过激活凋亡前信号蛋白,包括 caspase-3、caspase-9、多型核聚合酶及线粒体中细胞色素 c 的释放,促进细胞凋亡。与控制细胞比较,敲除 S100A4 与吉西他滨治疗的并用效果使人们对以上凋亡介质的激活认识更加清楚。BNIP3 是 Bcl-2 家族一个凋亡前的成员,已经被证实,其通过线粒体通透性转换孔的开放诱导坏死细胞死亡,在这个过程中没有细胞色素 c 的释放或 caspase 的激活<sup>[22]</sup>。Mahon, P. C. 等<sup>[21]</sup>这项研究中还发现 S100A4 促进 BNIP3 表达的抑制、化学抗药性及胰腺导管腺癌 (PDAC) 细胞凋亡抑制作用。Tabata T<sup>[23]</sup>等研究表明 RNA 干扰技术有效抑制胰腺癌细胞 S100A4 的表达可以较强的抑制细胞生长,诱导细胞停留在 G2 期,最终促使细胞凋亡并减少细胞迁移。进一步表明抑制 S100A4 表达可能对胰腺癌患者发挥抗肿瘤作用。

### 2.2 S100A4 与胰腺癌的血管生成

通过大量临床及动物实验研究,现已公认如没有新生血管来提供营养,肿瘤在达到 1-2mm 的直径或厚度后将不再增大,因此诱导血管生成也是恶性肿瘤浸润转移的必要前提。Brown 等<sup>[24]</sup>于 1993 年首次对胰腺癌标本进行免疫组织化学染色,发现血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的高表达,其表达与胰腺癌生长浸润有关。最近我国学者 Ai KX 等<sup>[19]</sup>也运用免疫组织化学 SP 法检测 62 例手术切除的原发性胰腺癌组织中 S100A4、VEGF 蛋白的表达并联合监测 S100A4 和 VEGF 的表达情况,结果发现 S100A4 和 VEGF 在胰腺癌中的表达呈正相关 ( $P<0.001$ ); 二者高表达的患者预后较差。众所周知,VEGF 是血管内皮细胞的促分裂原和促运动原,被认为是作用最强、特异性最高的血管生成调控因子,在许多肿瘤新生血管的形成中起关键作用,并与肿瘤的浸润、转移有关。据此认为<sup>[25]</sup> S100A4 在胰腺癌组织中高表达,在胰腺癌组织中可能是 S100A4 和 VEGF 的协同作用加强 VEGF 的过表达,最终促进了肿瘤血管生成的使动作用。在胰腺癌中 S100A4 促进血管生成的作用,使这种蛋白成为新的抗癌和抗血管生成疗法的有吸引力的靶点。

### 2.3 S100A4 与胰腺癌的侵袭及转移

S100A4 的过表达与肿瘤的浸润转移密切相关<sup>[6]</sup>, S100A4 促进肿瘤细胞运动、侵袭及细胞外基质重塑表明 S100A4 是肿瘤转移、侵袭的传递质<sup>[26]</sup>。S100A4 及 S100 家族其他成员与胰腺癌的发生和发展密切相关<sup>[15,16]</sup>。有报道<sup>[27]</sup>采用免疫组化方法检测 168 例胰腺癌组织芯片中 S100A4 和 E-Cadherin 的表达情况,发现 S100A4 和 E-Cadherin 在癌组织中分别有 82.4% 和 65.4% 的异常表达,癌旁 S100A4 表达率仅 9.8% (10/102); 粘液性囊腺瘤 57% (4/7)。E-Cadherin 在癌旁和正常胰腺 100% 表达,在粘液性囊腺瘤的异常表达率 30% (2/7)。分析表明 S100A4 和

E-Cadherin 异常表达在癌组织中呈正相关,S100A4 在胰腺癌中的过量表达反映了肿瘤的浸润、淋巴结转移( $P<0.01$ ),并与 E-Cadherin 的下调(异常表达)相关。另有研究<sup>[28]</sup>检测胰腺癌和癌旁正常胰腺组织各 20 例中 S100A4 及 S100 亚型表达水平,结果表明: S100A4 的表达水平与胰腺癌的发生、肿瘤分化、淋巴结转移及远处转移相关。Ai KX 等<sup>[19]</sup>研究认为 S100A4 过表达的胰腺癌患者预后不良可能是 S100A4 增强胰腺癌浸润能力引起的。当前 S100A4 与在胰腺癌侵袭及转移中的研究较少,其作用机制尚不完全清楚,需要进一步研究。

### 3 S100A4 与胰腺癌预后

多方面的证据表明 S100A4 能够促进肿瘤的浸润和转移并影响肿瘤预后<sup>[6,29]</sup>。Naoki Ikenaga 等<sup>[20]</sup>利用定量逆转录多聚酶链反应检测胰腺癌中 S100A4 的表达,研究发现 S100A4 高表达与患者低的总生存数有明显相关性( $P=0.023$ )。由此推测: S100A4 可作为胰腺癌的肿瘤标志物及胰腺癌预后差的标志物。Oida Y<sup>[30]</sup>等研究发现 S100A4 高表达与胰腺癌的临床病理分期和预后差密切相关,并与钙粘蛋白的低表达相关,研究表明 S100A4 在胰腺癌中可能是独立的预后因子。这与 Ai KX 等<sup>[19]</sup>研究结果相一致。S100A4 的过表达和 E-cadherin 的低表达已经证实与胰腺癌病人的预后相关<sup>[11]</sup>,在大多数胰腺癌中 S100A4 低甲基化的患者出现 E-cadherin 的下调,这表明 S100A4 可以作为胰腺癌患者治疗的靶点及潜在的预后指标<sup>[30,31]</sup>。Tabata T<sup>[23]</sup>等研究认为抑制 S100A4 表达可能在胰腺癌病人发挥抗肿瘤的增效。S100A4 在肿瘤中起重要作用,除了已经被证明有促进肿瘤转移作用,它也可作为胰腺癌存活因素的指标<sup>[21]</sup>。S100A4 蛋白对胰腺癌患者预后起到重要作用,对 S100A4 的检测可以作为评价胰腺癌患者预后的重要参考指标,有助于指导胰腺癌患者手术后的临床综合治疗。

### 4 展望

基因表达谱已经被用做胰腺癌的生物标记及治疗靶点<sup>[32,33]</sup>。基因识别与化学敏感性在改进胰腺癌治疗效果上已经得到证实,包括 S100A4、BNIP3、COX-2 及 periostin,一些不同的生物标记物作为肿瘤治疗靶点已经得到很大提高<sup>[21,34,35,36,37]</sup>。随着 S100A4 在胰腺癌中的研究不断深入,设法阻断 S100A4 在胰腺癌中的表达可能有效地抑制肿瘤的浸润生长,这也是胰腺癌的基因治疗的一种新思路。

#### 参考文献(References)

- [1] Yao R, Davidson DD, Lopez-Beltran A, et al. The S100 proteins for screening and prognostic grading of bladder cancer [J]. *Histol Histopathol*, 2007, 22(9): 1025
- [2] Guo X, Cui Z. Current diagnosis and treatment of pancreatic cancer in china [J]. *Pancreas*, 2005, 31: 13 - 22
- [3] Wang L, Rang GH, Li H, et al. The changing pancreatic cancer mortality in China (1991-2000) [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2005, 44: 509 - 513 (In Chinese)
- [4] Li C, Heidt DG, Dalrba P, et al. Identification of pancreatic cancer stem cell [J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 1030-1037
- [5] Rodriguez JA, Li M, Yao Q, et al. Gene overexpression in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and therapeutic implications [J]. *World J Surg*, 2005, 29: 297 - 305
- [6] Garrett SC, Varney KM, Weber DJ, et al. S100A4, a mediator of metastasis [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(2): 677-680
- [7] Taylor S, Herrington S, Prime W, et al. S100A4 (p9Ka) protein in colon carcinoma and liver metastases: association with carcinoma cells and T-lymphocytes [J]. *Br J Cancer*, 2002, 86(3): 409-416
- [8] Mazzucchelli L. Protein S100A4: too long overlooked by pathologists? [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(1): 7-13
- [9] Platt-Higgins AM, Renshaw CA, West CR, et al. Comparison of the metastasis inducing protein S100A4 (p9Ka) with other prognostic markers in human breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2000, 89(2): 198
- [10] Ninomiya I, Ohta T, Fushida S, et al. Increased expression of S100A4 and its prognostic significance in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2001, 18: 715
- [11] Yonemura Y, Endou Y, Kimura K, et al. Inverse expression of S100A4 and E-cadherin is associated with metastatic potential in gastric cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(11): 4234
- [12] Endo Y, Yonemura Y, Heizmann CW, et al. Clinical significance of S100A4 and E-cadherin-related adhesion molecules in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Oncol*, 2000, 16(6): 1125
- [13] Ryu B, Jones J, Blades NJ, et al. Relationships and differentially expressed genes among pancreatic cancers examined by large-scale serial analysis of gene expression [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(3): 819
- [14] Gribenko AV, Hopper J E, Makhatadze GI et al. Molecular characterization and tissue distribution of a novel member of the S100 family of EF-hand proteins [J]. *Biochemistry*, 2001, 40: 15538-15548
- [15] Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33(7): 637
- [16] Tarabykina S, Scott DJ, Herzyk P, et al. The dimerization interface of the metastasis-associated protein S100A4 (Mts1): in vivo and in vitro studies [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(26): 24212-24222
- [17] Jang JY, Park YC, Song YS, et al. Increased K-ras mutation and expression of S100A4 and MUC2 protein in the malignant intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009; 16(5): 668-74
- [18] Rosty C, Ueki T, Argani P, et al. Overexpression of S100A4 in pancreatic ductal adenocarcinomas is associated with poor differentiation and DNA hypomethylation. *Am J Pathol*, 2002, 160(1): 45-50
- [19] Ai KX, Lu LY, Huang XY, et al. Prognostic significance of S100A4 and vascular endothelial growth factor expression in pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2008; 14: 1931-1935
- [20] Naoki Ikenaga et al. S100A4 mRNA is a Diagnostic and Prognostic Marker in Pancreatic Carcinoma [J]. *J Gastrointest Surg*. 2009 13: 1852-1858
- [21] Mahon, P.C., Baril, P., Bhakta, V, et al. S100A4 contributes to the suppression of BNIP3 expression, chemoresistance, and inhibition of apoptosis in pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67 (14): p. 6786-6795
- [22] Vande Velde C, Cizeau J, Dubik D, et al. BNIP3 and genetic control of necrosis-like cell death through the mitochondrial permeability



- transition pore[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20: 5454-68
- [23] Tabata T, Tsukamoto N, Fooladi AA, et al. RNA interference targeting against S100A4 suppresses cell growth and motility and induces apoptosis in human pancreatic cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009,18; 390 (3): 475-480
- [24] Bromn LF, Berse B, Jackman RW, et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract [J]. Cancer Res, 1993, 53(19): 4727-4735
- [25] 贾富鑫, 张东, 刘江伟. S100A4 蛋白与肿瘤血管生成的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 2(10): 389-391
- Fu-Xin Jia, Zhang Dong, Jiang-wei Liu. Progress of the Related Research Between S100A4 Protein and pancreatic cancer. [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 2(10): 389-391
- [26] arrett SC, Varney KM, Weber DJ, Bresnick AR. S100A4, a mediator of metastasis[J]. J Biol Chem, 2006, 281: 677-680
- [27] 李春生, 倪灿荣. S100A4 和 E-Cadherin 在胰腺癌组织中的表达及与相关性研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 3(22): 207-208
- LI Chun-Sheng, NI Can-Rong. Expression of S100A4 and E-cadherin in pancreatic carcinoma and their relationship study [J]. Chin J Clin Hepatol, 2006, 3(22): 207-208
- [28] 刘苗, 董春燕, 邹多武, 等. S100 mRNA 在胰腺癌中的表达及其意义[J]. 胰腺病学, 2006, 6(4): 230-232
- LIU Miao, DONG Chun-Yan, ZOU Duo-Wu, LI Zhao-Shen, TU Zhen-Xing. Expression and Significance of S100 Family in Pancreatic Cancer[J]. Chin J Pancreatol, 2006, 6(4): 230-232
- [29] Tarabykina S, Griffiths TR, Tulchinsky E, et al. Metastasis-associated protein S100A4: spotlight on its role in cell migration[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2007, 7(3): 217
- [30] Oida Y, Yamazaki H, Tobita K, et al. Increased S100A4 expression combined with decreased E-cadherin expression predicts a poor outcome of patients with pancreatic cancer [J]. Oncol Rep, 2006, 16 (3): 457-463
- [31] onemura Y, Endou Y, Kimura K, et al. Inverse expression of S100A4 and E-cadherin is associated with metastatic potential in gastric cancer[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6: 4234-42
- [32] Logsdon CD, Simeone DM, Binkley C, et al. Molecular profiling of pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis identifies multiple genes differentially regulated in pancreatic cancer[J]. Cancer Res, 2003, 63: 2649-57
- [33] Lowe AW, Olsen M, Hao Y, et al. Gene expression patterns in pancreatic tumors, cells and tissues[J]. PLoS ONE, 2007, 2: e323
- [34] Eibl G, Takata Y, Boros LG, et al. Growth stimulation of COX-2-negative pancreatic cancer by a selective COX-2 inhibitor[J]. Cancer Res, 2005, 65: 982-90
- [35] Baril P, Gangeswaran R, Mahon PC, et al. Periostin promotes invasiveness and resistance of pancreatic cancer cells to hypoxia-induced cell death: role of the  $\beta 4$  integrin and the PI3k pathway[J]. Oncogene, 2007, 26: 2082-94
- [36] Akada M, Crnogorac-Jurcevic T, Lattimore S, et al. Intrinsic chemoresistance to gemcitabine is associated with decreased expression of BNIP3 in pancreatic cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11: 3094-101
- [37] 刘江伟, 李开宗, 襄科峰, 等. COX-2 抑制剂联合顺铂对胰腺癌细胞增生和凋亡的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(5): 1193-1143
- Jiang-Wei Liu, Kai-Zong Li, Ke-Feng Dou, et al. Effects COX-2 inhibitor With cisplatin on proliferation and apoptosis of pancreatic cancer cells[J]. World Chin J Digestol, 2004, 4; 12(5): 1139-1143

#### (上接第 1000 页)

- [10] Appel TR, Potzsch B, Muller J, von Lindern JJ, Bergi SJ, Reich RH. Comparison of three different preparations of platelet concentrates for growth factor enrichment [J]. Clin Oral Implants, 2002, 13: 522-5289
- [11] 袁南兵, 王椿等. 自体富血小板凝胶的制备及其生长因子分析[J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2008, 22(4): 468-471
- Nanbing Yuan, ChunWang. Preparation and growth factor analysis of the autologous platelet-rich gel [J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2008, 22(4): 468-471
- [12] 胡蕴玉主编. 现代骨科基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 88-115
- YunyuHu editor contemporary orthopaedics basic science and clinical practice [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 88-115
- [13] Anthony M. Harris, MD, Peter L. Althausen, MD, Complications Following Limb-Threatening Lower Extremity Trauma [J]. J Orthop Trauma, 2009, 23(1): 1-6
- [14] Jain AK, Sinha S. Infected nonunion of the long bones [J]. Clin Orthop Relat Res, 2005, (431): 57-65
- [15] 时述山, 李亚非. 长骨骨不连骨缺损的综合治疗 (附 31 例报告) [J]. 中国矫形外科杂志, 2001, 8(7): 662-664
- Shi Shu-shan, Li Ya-fei. Nonunion of long bones in the integrated treatment of bone defects (with 31 cases) [J]. Orthopedic Journal of China, 2001, 8(7): 662-664
- [16] Valerio Cervelli, Ludovico Palla. Autologous Platelet-Rich Plasma Mixed with Purified Fat Graft in Aesthetic Plastic Surgery [J]. Aesth Plast Surg, 2009, 33: 716-721
- [17] Lowery GL, Kulkarni S, Pennisi AE. Use of autologous growth factors in lumbar spinal fusion[J]. Bone, 1999, 25: 47S-50S
- [17] chao-ching Chiang, MD, Chen-Yao Su. Early Experience and Results of bone graft enriched with autologous platelet gel for recalcitrant nonunions of lower extremity[J]. J Trauma, 2007, 63: 655-661