

• 论 著 •

血清 S100A4 水平与急性心肌梗死患者预后相关性分析

杨帆¹, 夏清¹, 沈晓飞², 李东梅^{3△}

(1. 中铁二局集团中心医院心内科, 四川成都 610031; 2. 四川省医学科学院四川省人民医院实验动物研究所, 四川成都 610000; 3. 四川省建筑医院心内科, 四川成都 610084)

摘要:目的 探讨血清钙卫蛋白 A4(S100A4)水平对急性心肌梗死(AMI)患者预后的预测价值。方法 选取中铁二局集团中心医院 2015 年 6 月至 2018 年 6 月诊治的 128 例 AMI 患者作为研究组,根据患者住院期间和出院后 30 d 主要心血管不良事件(MACE)发生情况分为非 MACE 组(37 例)和 MACE 组(91 例);同时选取 64 例体检健康人群作为对照组。检测研究对象血清 S100A4、B 型脑钠肽(BNP)和心肌肌钙蛋白 T(cTnT)水平。采用多因素 Logistic 回归分析 MACE 发生的危险因素,同时采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 S100A4、BNP 和 cTnT 对 AMI 患者发生 MACE 的预测价值。结果 非 MACE 组血清 S100A4、BNP 和 cTnT 水平显著性低于 MACE 组($P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析显示:S100A4 对 AMI 患者预后的预测价值优于 BNP 和 cTnT。多因素 Logistic 回归分析显示:年龄($OR=2.90, 95\%CI\ 1.24\sim6.74$)、Killip 分级($OR=5.02, 95\%CI\ 2.53\sim9.94$)、吸烟史($OR=1.67, 95\%CI\ 1.07\sim2.61$)、 $BNP>389.17\text{ pg/mL}$ ($OR=1.76, 95\%CI\ 1.19\sim2.61$)、 $cTnT>0.93\text{ ng/mL}$ ($OR=1.61, 95\%CI\ 1.05\sim2.49$)、 $S100A4>120.56\text{ pg/mL}$ ($OR=1.88, 95\%CI\ 1.16\sim3.02$)是 AMI 患者发生 MACE 的危险因素。结论 AMI 患者血清 S100A4 水平显著上升,可作为预测 AMI 患者 MACE 发生的标志物。

关键词:急性心肌梗死; 钙卫蛋白 A4; 脑钠肽; 心肌蛋白 T; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.04.021

中图法分类号:R542.2+2

文章编号:1673-4130(2020)04-0465-05

文献标识码:A

Correlation analysis between serum S100A4 level and prognosis in patients with acute myocardial infarction

YANG Fan¹, XIA Qing¹, SHEN Xiaofei², LI Dongmei^{3△}

(1. Department of Cardiology, Central Hospital of China Railway Second Bureau Group, Chengdu, Sichuan 610031, China; 2. Institute of Laboratory Animals, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China; 3. Department of Cardiology, Sichuan Province Building Hospital, Chengdu, Sichuan 610084, China)

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of serum calprotectin A4 (S100A4) level in the prognosis of patients with acute myocardial infarction(AMI). **Methods** A total of 128 patients with AMI diagnosed and treated in the Central Railway Hospital of China Railway Second Bureau Group from June 2015 to June 2018 were selected as the study group. According to the occurrence of major cardiovascular adverse events(MACE)during hospitalization and 30 d after discharge, patients were divided into non-MACE Group (37 cases)and MACE group (91 cases); 64 healthy people were selected as control group. Serum S100A4, B-type brain natriuretic peptide(BNP)and cardiac troponin T(cTnT)levels were measured. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of MACE, and the receiver operating characteristic curve(ROC curve)was used to analyze the predictive value of serum S100A4, BNP and cTnT on the occurrence of MACE in AMI patients. **Results** The levels of serum S100A4, BNP and cTnT in the non-MACE group were significantly lower than those in the MACE group($P<0.05$). ROC curve analysis showed that S100A4 was better than BNP and cTnT in predicting the prognosis of AMI patients. Multivariate Logistic regression analysis showed: age($OR=2.90, 95\%CI\ 1.24\sim6.74$), Killip's scale($OR=5.02, 95\%CI\ 2.53\sim9.94$), smoking histo-

作者简介:杨帆,男,主治医师,主要从事心血管疾病诊断与治疗方面的研究。△ 通信作者, E-mail:282170400@qq.com。

本文引用格式:杨帆,夏清,沈晓飞,等.血清 S100A4 水平与急性心肌梗死患者预后相关性分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(4):465-469.

ry($OR=1.67, 95\%CI\ 1.07-2.61$), $BNP>389.17\text{ pg/mL}$ ($OR=1.76, 95\%CI\ 1.19-2.61$), $cTnT>0.93\text{ ng/mL}$ ($OR=1.61, 95\%CI\ 1.05-2.49$), $S100A4>120.56\text{ pg/mL}$ ($OR=1.88, 95\%CI\ 1.16-3.02$) were a risk factor for MACE in AMI patients. **Conclusion** The serum S100A4 level in patients with AMI significantly increased, which can be used as a marker to predict the occurrence of MACE in AMI patients.

Key words: acute myocardial infarction; calprotectin A4; brain natriuretic peptide; myocardial protein T; prognosis

急性心肌梗死(AMI)是由于冠状动脉阻塞引起缺血缺氧,造成心肌细胞坏死的心血管疾病,是心血管疾病死亡的主要原因,给患者家庭及社会带来沉重的经济负担。据报道,欧美每年新发 AMI 患者达 150 万;中国每年发病人数约为 200 万,发病人数呈逐年增加趋势^[1-2]。虽然治疗策略和技术不断发展,尤其是早期经皮冠状动脉介入术的应用,但 AMI 患者的预后仍然较差,病死率接近 50%^[3]。临床上识别 AMI 患者短期发生主要心血管不良事件(MACE)和高危人群,仍面临挑战。因此,寻找敏感的生物学指标判断 AMI 患者短期预后发生 MACE 具有重要的意义^[4]。目前,临床上应用 B 型脑钠肽(BNP)和心肌钙蛋白 T(cTnT)等常用心肌损伤指标,作为 AMI 诊断和预后评价的辅助指标。研究表明,AMI 与炎症所致的斑块不稳定、内皮细胞损伤及血小板活化等因素有关^[5-6]。钙卫蛋白 A4(S100A4)作为炎症的敏感性指标,在恶性疾病如乳腺癌、结肠癌预后中发挥重要作用,而且与心脏疾病密切相关。但是,目前国内关于 S100A4 对 AMI 患者 MACE 的发生的报道尚少。本文通过探讨 AMI 患者 S100A4、BNP 和 cTnT 水平变化及其预测 AMI 预后的临床价值,为临床诊治和降低 AMI 患者 MACE 发生提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取中铁二局集团中心医院 2015 年 6 月至 2018 年 6 月诊治的 128 例 AMI 患者作为研究对象,其中男性 73 例,女性 55 例,平均年龄(62.35 ± 12.91)岁。根据患者住院期间和出院后 30 d,MACE 发生情况分为非 MACE 组(37 例)和 MACE 组(91 例)。纳入标准:(1)患者均符合中华医学会心血管病学分会制订的《急性心肌梗死诊断和治疗指南》^[7]中的诊断标准;(2)初次确诊者。排除标准:(1)陈旧性心肌梗死、心绞痛、心力衰竭及其他引

起心脏疾病者;(2)主动脉夹层者;(3)急性肺动脉栓塞者;(4)既往行冠状动脉支架植入或冠状动脉旁路手术者;(4)肿瘤者;(5)严重肝肾功能障碍者;(6)急慢性感染者。本研究经医院伦理委员会批准同意,研究对象均知情同意。

1.2 方法 入组后,收集研究对象临床基本资料,并采集静脉血 3 mL,按照 3 000 r/min 速度离心 10 min,吸取上清液备用检测 S100A4、BNP 和 cTnT 的水平。采用化学发光法检测血清 BNP 和 cTnT 水平;采用酶联免疫吸附测定法检测血清 S100A4 的水平,以上指标检测,严格按照相应试剂说明进行操作。记录患者住院期间和出院后 MACE 发生情况,出院后采用电话随访、门诊就诊记录和再次入院相关信息的方式,随访患者发生 MACE 的情况。MACE 事件:即再次血运重建、再发心绞痛、非致命性心肌梗死、严重心力衰竭、心源性死亡、非致死性卒中。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 和 MedCalc18.2 软件处理数据,服从正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较分析采用独立标本 t 检验;偏态分布的计量资料采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}\sim P_{75})$]表示,两组间比较分析采用 Mann-Whitney U 检验;各指标采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)比较,采用 DeLong 检验检测。采用 ROC 曲线分析血清 S100A4、BNP 和 cTnT 对急性心肌梗死短期预后的临床价值;采用 Logistic 回归分析急性心肌梗死患者短期预后的影响因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MACE 组和非 MACE 组血清 S100A4、BNP 和 cTnT 水平比较 MACE 组血清 S100A4、BNP 和 cTnT 水平高于非 MACE 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 MACE 组和非 MACE 组血清 S100A4、BNP 和 cTnT 水平比较

组别	<i>n</i>	S100A4[$M(P_{25}\sim P_{75})$,pg/mL]	BNP S100A4[$M(P_{25}\sim P_{75})$,pg/mL]	cTnT($\bar{x}\pm s$,ng/mL)
MACE 组	37	130.44(65.29~216.47)*	404.96(175.42~665.01)*	1.21±0.58*
非 MACE 组	91	73.76(4.93~138.75)	329.17(59.11~414.28)	0.96±0.26

注:与非 STEMI 组比较,* $P<0.05$ 。

表 2 血清 S100A4、BNP 和 cTn T 对急性心肌梗死预后的预测价值

指标	AUC(95%CI)	灵敏度(95%CI)	特异度(95%CI)	P
S100A4	0.874(0.803~0.926)	0.789(0.690~0.868)	0.790(0.627~0.904)	<0.05
BNP	0.740(0.655~0.814)	0.767(0.666~0.849)	0.658(0.486~0.804)	<0.05
cTnT	0.725(0.639~0.800)	0.622(0.514~0.722)	0.632(0.460~0.782)	<0.05

2.2 血清 S100A4、BNP 和 cTnT 对急性心肌梗死预后的预测价值 S100A4 与 BNP 和 cTnT 的 AUC 经 DeLong 检验显示,差异有统计学意义($Z=2.209$, $P=0.027$; $Z=2.872$, $P=0.004$)。ROC 曲线分析结果显示:S100A4 对急性心肌梗死预后的预测价值优于 BNP 和 cTnT,见表 2、图 1。

2.3 AMI 患者发生 MACE 危险因素分析 AMI 患者根据短期是否发生 MACE 作为因变量,单因素分析差异有统计学意义的指标[年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟、Killip 分级、BNP、cTnT、S100A4]作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。多因素 Logistic 回归分析结果显示:年龄($OR=2.90$, 95%CI 1.24~6.74)、Killip 分级($OR=5.02$, 95%CI 2.53~9.94)、吸烟史($OR=1.67$, 95%CI 1.07~2.61)、BNP>389.17 pg/mL ($OR=1.76$, 95%CI 1.19~2.61)、cTnT>0.93 ng/mL ($OR=1.61$, 95%CI 1.05~2.49)、S100A4>120.56 pg/mL ($OR=1.88$, 95%CI 1.16~3.02)是急性心肌梗死患者发生不良心血管事件的危险因素,见表 3、表 4。

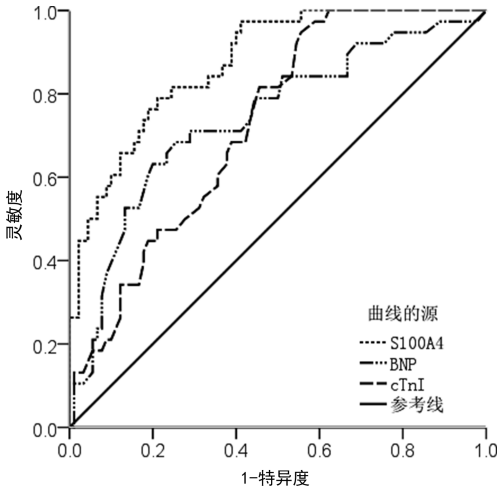


图 1 血清 S100A4、BNP 和 cTnT 预测急性心肌梗死预后的 ROC 曲线

表 3 影响 AMI 患者发生 MACE 单因素分析[n(%)]

指标	非 MACE 组 (n=91)	MACE 组 (n=37)	χ^2	P
年龄(岁)				
<60	44(48.35)	12(32.43)	4.359	0.037

续表 3 影响 AMI 患者发生 MACE 单因素分析[n(%)]

指标	非 MACE 组 (n=91)	MACE 组 (n=37)	χ^2	P
≥ 60	47(51.65)	25(67.57)		
性别				
男	46(50.55)	27(72.97)	5.397	0.020
女	45(49.45)	10(27.03)		
BMI(kg/m ²)				
<24	24(26.37)	8(21.62)	8.430	0.015
24~28	48(52.75)	12(32.43)		
>28	19(20.88)	17(45.95)		
吸烟				
是	40(43.96)	26(70.27)	7.293	0.007
否	51(56.04)	11(29.73)		
高血压				
是	42(46.15)	20(54.05)	0.657	0.417
否	49(53.85)	17(45.95)		
糖尿病				
是	22(24.18)	11(29.73)	0.424	0.515
否	69(75.82)	26(70.27)		
高脂血症				
是	31(34.07)	15(40.54)	0.479	0.489
否	60(65.93)	22(59.46)		
Killip 分级				
II	72(79.12)	4(10.81)	52.596	<0.001
III	10(10.99)	23(62.16)		
IV	9(9.89)	10(27.03)		
BNP				
<389.17 pg/mL	59(64.84)	11(29.73)	13.082	<0.001
≥ 389.17 pg/mL	32(35.16)	26(70.27)		
cTnT				
<0.93 ng/mL	65(71.43)	13(35.14)	14.556	<0.001
≥ 0.93 ng/mL	26(28.57)	24(64.86)		
S100A4				
<120.56 pg/mL	76(83.52)	8(21.62)	44.671	<0.001
≥ 120.56 pg/mL	15(16.48)	29(78.38)		

表 4 AMI 患者发生 MACE 危险因素分析

指标	β	χ^2	P	OR(95%CI)
年龄 ≥ 60 岁	1.063	6.083	0.014	2.90(1.24~6.74)
Killip 分级	1.613	21.361	<0.001	5.02(2.53~9.94)
吸烟史	0.512	4.999	0.025	1.67(1.07~2.61)

续表 4 AMI 患者发生 MACE 危险因素分析

指标	β	χ^2	P	OR(95%CI)
BNP $\geq$ 389.17 pg/mL	0.565	7.901	0.005	1.76(1.19~2.61)
cTnT $\geq$ 0.93 ng/mL	0.479	4.698	0.030	1.61(1.05~2.49)
S100A4 $\geq$ 120.56 pg/mL	0.629	6.700	0.010	1.88(1.16~3.02)

3 讨 论

随着中国老龄化加剧,生活方式、饮食习惯及生存环境的改变,心血管疾病的发病率呈现逐年上升的趋势。AMI 是常见的心血管疾病,发病迅速,病程进展快,若救治不及时,病死率较高,而且患者预后较差,易发生 MACE,严重威胁患者的生命健康和生存质量。因此,寻找可以早期预测 AMI 患者发生 MACE 的标志物,对减少 MACE 发生率和改善患者的预后至关重要。本文通过探讨血清 S100A4、BNP 和 cTnT 预测 AMI 患者 MACE 发生的临床价值,为临床诊治提供理论依据。

BNP 是心肌细胞合成的多肽类心脏神经激素,具有扩张血管、利尿和抑制交感神经系统等作用,与心功能分级有关,是评价心功能的辅助指标,可以反映 AMI 的预后^[8-10]。cTnT 是心肌受损的敏感性指标,心肌纤维细胞膜完整时,游离的 cTnT 不能穿过细胞膜,血清中检测不到;但是当心肌受损,血清 cTnT 水平便会持续升高而且存在时间较长,可作为 AMI 诊断和预后的指标^[11-12]。S100A4 是一种钙结合心肌蛋白,促进心肌细胞早期分化和增殖,参与心肌纤维和重构,参与急性心肌梗死发生发展过程^[13]。本研究结果显示,研究组血清 S100A4、BNP 和 cTnT 水平较对照组上升,差异有统计学意义($P<0.05$);非 MACE 组血清 S100A4、BNP 和 cTnT 水平较 MACE 组下降,差异有统计学意义($P<0.05$),与文献^[11-15]结果基本一致,进一步说明 S100A4、BNP 和 cTnT 在 AMI 患者发病及 MACE 发生过程中发挥重要的作用。

ROC 曲线分析表明,血清 S100A4 对 AMI 患者 MACE 发生的预测价值优于 BNP 和 cTnT。本研究经多因素 Logistic 回归分析显示:年龄、Killip 分级、吸烟史、BNP >389.17 pg/mL、cTnT >0.93 ng/mL 和 S100A4 >120.56 pg/mL 是急性心肌梗死患者发生不良心血管事件的危险因素,与既往研究结果类似^[8]。这可能是由于随着年龄的增长,基础性疾病增加,而且 Killip III 和 IV 患者所占比较随之增加,AMI 患者预后较差。烟草的中成分,能够增加血小板聚集性,升高纤维蛋白原,致使冠状动脉粥样斑块加速形成;而且吸烟还能抑制氧磷脂酶的活性,造成血清抗

氧化的能力降低,低密度脂蛋白氧化修饰增加,促使动脉硬化形成,增加 AMI 患者预后不良的风险^[16]。AMI 患者的心脏梗死区与非梗死区交界部位发生牵拉,引起心室壁张力增加,促使 BNP 分泌,其水平越高表明心肌受损的程度越严重,患者预后的危险程度增加^[17]。cTnT 是患者发生 AMI 时缺血再灌注下刺激机体释放的肌钙蛋白,缺血程度、心肌细胞受损程度和梗死面积越严重释放的水平越高,患者的预后就越差。S100A4 参与平滑肌迁移增生,促进动脉粥样斑块形成,而且还能刺激内皮细胞产生基质金属蛋白酶,促进斑块破裂,增加 AMI 患者预后不良的风险,但具体机制有待研究^[18-21]。

4 结 论

综上所述,AMI 患者血清 S100A4、BNP 和 cTnT 水平显著上升,与 MACE 发生存在一定关系,可作为预测 AMI 患者 MACE 发生的辅助标志物,但是 S100A4 预测 AMI 患者 MACE 发生的价值优于 BNP 和 cTnT。由于本研究标本量少,并且未动态观察血清 S100A4 水平的变化情况,尚存在一定的局限性,需日后加大标本量,连续动态观察血清 S100A4 水平的变化情况,从而深入研究血清 S100A4 在 AMI 患者发生 MACE 中的作用机制。

参考文献

[1] REED G W,ROSSI J E,CANNON C P. Acute myocardial infarction[J]. Lancet,2017,389(10065):197-210.

[2] 张成顺,成瑞玲. 心肌梗死致心力衰竭患者血清 GDF-15 水平及临床意义[J]. 河北医药,2018,40(22):3390-3393.

[3] POSS J,KOSTER J,FUERNAU G,et al. Risk stratification for patients in cardiogenic shock after acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol,2017,69(15):1913-1920.

[4] ZHANG X Y,YE Y,YANG C J,et al. Clinical significance of elevated urotensin ii levels in acute myocardial infarction[J]. Discov Med,2018,26(141):7-20.

[5] 许名东,杨溶海,梁建光. 联合检测血清 S100A/B、H-FABP 与 ST 段抬高型急性心肌梗死患者近期预后的相关性[J]. 实用医学杂志,2016,32(13):2217-2219.

[6] BRAUMANN S,THOTTAKARA T,STUCKER S,et al. S100A4 as a target of the e3-ligase asb2beta and its effect on engineered heart tissue[J]. Front Physiol,2018,9:1292.

[7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,编辑委员会中国循环杂志. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中国循环杂志,2001,16(6):407-422.

[8] 林德兴,王琳,范张欣. 急性心肌梗死患者前白蛋白、脑钠肽、心肌肌钙蛋白 T、肌酸激酶同工酶与短期预后的关系

- [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(12): 1507-1508.
 - [9] KOZAR E F, PLYUSHCH M G, POPOV A E, et al. Markers of myocardial damage in children of the first year of life with congenital heart disease in the early period after surgery with cardioplegic anoxia[J]. Bull Exp Biol Med, 2015, 158(4): 421-424.
 - [10] 王希荣. 急性心肌梗死患者血清 BNP、Hcy、hs-CRP 与甲状腺激素变化的检验分析[J]. 系统医学, 2018, 3(9): 66-68.
 - [11] 蔡玲, 范雪梅, 孙健, 等. 血清 H-FABP 和 cTnT 水平联合测定在急性心肌梗死诊断中的作用[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(7): 643-645.
 - [12] 苏周. 血清 BNP、HCY、hs-CRP 及心肌三联在急性心肌梗死中的诊断价值[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(30): 21-22.
 - [13] DOROUDGAR S, QUIJADA P, KONSTANDIN M, et al. S100A4 protects the myocardium against ischemic stress[J]. J Mol Cell Card, 2016, 100: 54-63.
 - [14] WANG Y P, WANG J H, WANG X L, et al. Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(11): 2677-2684.
 - [15] GONG X J, SONG X Y, WEI H, et al. Serum S100A4 levels as a novel biomarker for detection of acute myocardial infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(12): 2221-2225.
 - [16] 陆兆华, 卢谦, 叶少武, 等. 吸烟对青年急性心肌梗死患者治疗及预后的影响[J]. 海南医学, 2014, 25(1): 26-28.
 - [17] 封红灵. 脑钠素与急性心肌梗死预后关系的临床分析[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(5): 1062-1063.
 - [18] SAKIC A, CHAABANE C, AMBARTSUMIAN N, et al. Extracellular S100A4 and PDGF-BB act in synergy to induce smooth muscle cell phenotypic transition and activation: implications in atherosclerosis[J]. Eur Heart J, 2017, 38(1): 671.
 - [19] GONG XJ, SONG XY, WEI H, et al. Serum S100A4 levels as a novel biomarker for detection of acute myocardial infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(12): 2221-2225.
 - [20] MARUYAMA S, NAKAMURA K, PAPANICOLAOU KN, et al. Follistatin-like 1 promotes cardiac fibroblast activation and protects the heart from rupture[J]. EMBO Mol Med, 2016, 8(8): 949-966.
 - [21] SCHNEIDER M, KOSTIN S, STRØM CC, et al. S100A4 is upregulated in injured myocardium and promotes growth and survival of cardiac myocytes[J]. Cardiovasc Res, 2007, 75(1): 40-50.
- (收稿日期: 2019-06-12 修回日期: 2019-10-28)
-
- (上接第 464 页)
- [7] KORKMAZ G, RUI L, UGALDE A P, et al. Functional genetic screens for enhancer elements in the human genome using CRISPR-Cas9[J]. Nature Biotechnol, 2016, 34(2): 192-198.
 - [8] 黄喜顺, 邓立新, 邱耀辉, 等. 早期胃癌筛查血清学指标研究进展[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(8): 109-116.
 - [9] UNSOY G, GUNDUZ U. Targeted silencing of survivin in cancer cells by siRNA loaded chitosan magnetic nanoparticles[J]. Expert Re Anti Therapy, 2016, 16(7): 789-797.
 - [10] PHUONG N T T, SANG K K, JI H I, et al. Induction of methionine adenosyltransferase 2A in tamoxifen-resistant breast cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(12): 13902-13916.
 - [11] 金伟, 袁媛, 汤继春, 等. 他莫昔芬与辛伐他汀对人乳腺癌细胞 MCF-7 的协同效应及机制[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(5): 677-681.
 - [12] LI A, LI J, LIN J, et al. COL11A1 is overexpressed in gastric cancer tissues and regulates proliferation, migration and invasion of HGC-27 gastric cancer cells in vitro[J]. Oncol Res, 2017, 37(1): 333-340.
 - [13] DAI Y, JIN S, LI X, et al. The involvement of Bcl-2 family proteins in AKT-regulated cell survival in cisplatin resistant epithelial ovarian cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(1): 1354-1368.
 - [14] 张振华, 阚云珍, 苏自杰. miR-139 通过下调 CXCR4/CXCL12 生物轴抑制乳腺癌定向转移的分子机制研究[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 61-67.
 - [15] RIZVI S, YAMADA D, HIRSOVA P, et al. A hippo and fibroblast growth factor receptor autocrine pathway in cholangiocarcinoma[J]. J Bio Chem, 2016, 291(15): 8031.
- (收稿日期: 2019-06-08 修回日期: 2019-10-20)