

· 全科医学论著 ·

D-二聚体与颅脑损伤后进展性出血性损伤的关系研究

李宁¹, 姚国权¹, 李军², 石碑田¹, 徐礼林¹, 周小舟¹, 肖波¹

1. 滁州市第一人民医院神经外科, 安徽 滁州 239000; 2. 滁州市第一人民医院影像科

摘要: **目的** 探讨血浆 D-二聚体(D-D)动态变化对颅脑损伤后颅内进展性出血(PHI)以及预后的影响, 评估 D-D 对急性颅脑损伤诊治过程中的辅助价值。**方法** 选取滁州市第一人民医院神经外科 2012 年 7 月—2016 年 8 月收治的 88 例急性颅脑损伤患者, 分时段采集患者伤后 24 h 内、第 3 天、第 7 天、第 15 天外周静脉血, 检测伤后血浆 D-D 动态变化; 所有患者入院后 24 h 内、第 3 天、第 7 天以及第 15 日均行颅脑 CT 检查, 根据 CT 检查结果分成 2 组, 颅脑 CT 复查提示颅内血肿较前明显增大者($\geq 25\%$)为 PHI 组, 未明显增大者为对照组。进一步进行临床资料分析研究, 分析 D-D 对颅脑损伤程度、PHI 及预后的影响。**结果** 88 例颅脑损伤患者中, 有 42 例为 PHI 患者, 发生率为 47.73%。PHI 患者伤后 24 h 内、第 3 天、第 7 天、第 15 天外周静脉血 D-D 含量均显著高于非 PHI 患者(24 h 内: 7.47 ± 6.35 vs. 2.01 ± 2.46 ; 第 3 天: 4.06 ± 3.43 vs. 1.41 ± 2.37 ; 第 7 天: 2.73 ± 3.03 vs. 0.91 ± 1.38 ; 第 15 天: 1.77 ± 3.15 vs. 0.41 ± 1.07 , 均 $P < 0.05$); GCS 评分 ≤ 8 分患者 D-D 含量明显较高, GCS ≥ 9 分患者 D-D 含量较低, 2 组差异有统计学意义($P < 0.05$); 死亡患者血浆 D-D 水平明显高于非死亡患者, 2 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。分析结果显示, D-D 含量较高者, PHI 发生率亦较高; 预后不同的患者 D-D 含量有显著差异。**结论** 急性颅脑损伤中 D-D 含量异常增高, 可作为 PHI 发生的预测因素, 是判断患者伤情及预后的重要指标, 有较高临床价值。

关键词: D-二聚体; 颅脑损伤; 进展性出血性损伤

中图分类号: R651.15 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)07-1123-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.07.009

Clinical study of D-dimer level in patients with progressive hemorrhagic injury after traumatic brain injury LIN Ning, YAO Guo-quan, LI Jun, et al. Department of Neurosurgery, the First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou, Anhui 239000, China

Abstract: Objective To investigate the dynamic changes of plasma D-dimer(D-D) level in patients with intracranial progressive hemorrhagic injury(PHI) after traumatic brain injury, and evaluate its auxiliary value in process of diagnosis and treatment of acute traumatic brain injury, and the influence on the prognosis. **Methods** Eighty-eight patients with acute craniocerebral injury in our hospital from July, 2012 to August, 2016 were enrolled. On 24 h, d1, d7 and d15, the peripheral venous blood was prepared for the test of D-D levels, and CT was performed in all patients, and according to the CT findings, the patients were divided into control group and PHI group(the intracranial hematoma increased significantly, $\geq 25\%$). The influence of D-D level on the degree of brain injury and prognosis was analyzed combined with the clinical data. **Results** Of the 88 patients, 42 were with PHI(47.73%). The levels of DD in peripheral venous blood were significantly higher than those in the control group[24 hours, (7.47 ± 6.35): (2.01 ± 2.46)], [3 days, (4.06 ± 3.43): (1.41 ± 2.37)], [7 days, (2.73 ± 3.03): (0.91 ± 1.38)], [15 days, (1.77 ± 3.15): (0.41 ± 1.07)], $P < 0.05$. GCS ≤ 8 points in patients with D-D level was significantly higher, GCS ≥ 9 points in patients with low D-D level, the two groups were significantly different; The plasma D-D level was significantly higher in the death group than in the non-death group($P < 0.05$). The results showed that the higher the D-D level, PHI incidence was also higher; the prognosis of patients with different D-D level was significantly different. **Conclusion** The abnormal increase of D-D level in patients with acute brain injury can be used as a predictive factor of PHI, and is an important index to judge the injury and prognosis of patients.

Key words: D-dimer; Brain injury; Progressive hemorrhagic injury

随着社会交通发展, 颅脑损伤的发生率逐年升高。颅脑损伤临床治疗时发现, 轻型颅脑损伤患者中部分患者发生病情进行性加重, 可发展至中、重型颅脑损伤, 或患者病情进一步恶化。经头颅 CT 等检查, 发现病情加重原因大多为颅内进展性出血。颅脑损伤继发进展性出血性损伤(progressive hemorrhagic injury, PHI), 是指脑外伤一段时间后经过再次 CT 扫描或者

手术证实, 比伤后首次 CT 扫描上所显示的出血性病灶扩大或者出现新的出血性病灶^[1]。这种病灶包括外伤后颅内迟发性硬膜外出血、硬膜下出血、脑内出血、蛛网膜下腔出血以及脑挫裂伤等颅脑损伤类型。PHI 是创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)后继发的损伤, 严重影响颅脑损伤患者的病情和预后^[2]。D-二聚体(D-Dimer, D-D)是纤维蛋白降解产物, 脑组织中富含纤溶酶原激活物, 颅脑损伤时大量释放, 引起纤溶亢进, 同时, 脑外伤还易起弥散性血管内凝血(DIC), 继而产生继发性纤溶亢进, 凝血系统激活时产生的纤

基金项目: 安徽省科技攻关计划(1604a0802092)

通信作者: 李宁, E-mail: 13855008080@vip.163.com

维蛋白分解,生成大量的D-二聚体,血浆D-二聚体浓度是PHI发生的一个危险因素。近几年国内较多学者^[3-6]研究显示,血浆D-二聚体含量变化与颅脑损伤所致的PHI有一定的相关性。现将我院2012年7月—2016年8月收治的88例颅脑损伤患者临床资料进行比较分析,以探讨血浆D-D水平与颅脑损伤后PHI的发生、颅脑损伤伤情程度及预后的关系,评估其临床价值,以期较早进行临床干预,提高临床救治水平,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取本院2012年7月—2016年8月收治的88例颅脑损伤患者为研究对象,患者入院后24 h内、第3天、第7天、第15日均行颅脑CT检查。根据CT检查结果分成2组,颅脑CT复查提示颅内血肿较前明显增大者($\geq 25\%$)为PHI组,未明显增大者为对照组。患者受伤到入院时间0.5~7.0 h,平均1.5 h,入院时GCS评分 > 13 分15例,9~12分46例, < 8 分27例。患者入院24 h内颅脑CT检查结果显示:单纯颅骨骨折2例,脑挫裂伤10例,硬膜外血肿11例,硬膜下血肿12例,蛛网膜下腔出血10例;其他类型颅脑多发伤如颅骨骨折、硬膜外血肿、硬膜下血肿、多发脑挫裂伤、脑内出血、蛛网膜下腔出血等43例。本组病例中有42例为PHI患者,发生率为47.73%,其中男性30例,女性12例,平均年龄 (41.7 ± 13.6) 岁。无PHI患者共46例,男性29例,女性17例,平均年龄 (40.2 ± 12.5) 岁。2组性别、年龄经统计分析差异无统计学意义($P < 0.05$)。入选标准:①闭合性颅脑损伤患者;②无严重合并伤,外伤后12 h内入院;③既往无凝血功能障碍病史,无肺栓塞、深静脉血栓形成、肿瘤、肝肾功能不全等疾病史,无口服抗凝药物史。排除标准:①入院时颅脑CT示血肿量较多需急诊手术者;②病情恶化未能复查以及患者或家属拒绝复查者。

1.2 标本采集

空腹12 h以上抽取肘静脉全血约5 ml,注入抗凝管和干燥管内,均于当天离心测定。D-二聚体测定为ACTOP700全自动凝血仪及其配套试剂。患者伤后分别于24 h内、第3天、第7天、第15天检测血浆D-二聚体含量水平(D-二聚体参考标准:0~0.55 mg/L)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行统计处理,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者伤后不同时间D-二聚体含量比较

2组患者伤后24 h内、第3天、第7天、第15天D-二聚体含量差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 不同GCS评分患者D-二聚体含量比较

GCS ≤ 8 分患者与GCS ≥ 9 患者D-二聚体含量差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 进展组与非进展组D-二聚体比较

平均值为8.56 mg/L与4.32 mg/L;GCS评分 ≤ 8 分27例患者,有23例出现PHI(发生率为85.18%),GCS评分GCS ≥ 9 分61例患者,有19例出现PHI(发生率为31.15%),两者差异显著;本组患者出现PHI后,有36例患者需要手术干预处理,死亡5例,大部分患者预后较差。

表1 2组颅脑损伤患者伤后不同时间D-二聚体含量比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	例数	24 h内	第3天	第7天	第15天
PHI组	42	7.47 \pm 6.35	4.06 \pm 3.43	2.73 \pm 3.03	1.77 \pm 3.15
对照组	46	2.01 \pm 2.46	1.41 \pm 2.37	0.91 \pm 1.38	0.41 \pm 1.07
t 值		5.407	4.247	3.679	2.760
P 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

表2 不同GCS评分患者D-二聚体比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	例数	D-D
GCS ≤ 8 分组	27	10.31 \pm 0.43
GCS ≥ 9 分组	61	6.18 \pm 0.66
t 值		29.787
P 值		< 0.01

2.4 PHI组患者中死亡与非死亡患者D-二聚体含量比较

死亡组与非死亡组D-二聚体含量比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 死亡组与非死亡组的D-二聚体含量比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	例数	D-D
死亡组	5	11.47 \pm 0.58
非死亡组	37	6.35 \pm 0.72
t 值		15.194
P 值		< 0.01

3 讨论

颅内出血是继发性颅脑损伤的一种,进展性出血性损伤(PHI)是其中最为凶险的类型。PHI的发病率从10%~60%不等^[2,6]。本组病例PHI发生率为47.73%(42/88),与文献报道发病率相近。诸多文献报道PHI发病率差别较大的原因可能是患者首次颅脑CT的检查时间不同、颅脑CT复查时间不一等因素所致。该病病情变化突然,如若不能及时发现及有效救治,会导致严重后果,患者病死率较高。本研究42例PHI患者中,死亡5例,病死率11.90%,低于相关文献报道,这可能与临床上及时发现病情并采取有效救治措施有关。PHI的患者预后恶劣,病死率较高。患者在入院前,外力所致颅脑的原发性损害已经产生不可逆改变,因此,应当积极防治继发的颅内损伤来提高颅脑损伤患者的临床治疗效果。然而一部分颅脑损伤患者颅脑创伤后,颅内进展出血并不一定伴有相应的临床症状以及生命体征改变,而在出现临床症状之时,颅

脑损伤继发的神经细胞损伤一般已难以逆转或再生,因此,对于颅脑损伤患者,若能够在病情进一步恶化之前作出预判,并及时采取积极救治措施,将会明显地改善病情,降低颅脑损伤患者致残率和病死率。诸多学者^[2,3,7-8]对 PHI 进行了大量研究,临床上 PHI 发生的预测因素的文献报道较多,包括年龄、GCS 评分、受伤到入院时间、凝血功能障碍等。颅脑创伤后颅内进展性出血性损伤 (PHI) 在临床很常见,它的发生是多因素共同作用的结果。颅脑损伤患者头颅 CT 首次检查并不能完全反应颅内出血的进展情况,较多临床研究表明,动态颅脑 CT 检查可早期监测颅内进展性出血性改变,江基尧等学者在《颅脑创伤临床救治指南》中推荐 24 h 内重复头颅 CT 扫描对于正确预判颅内病情和及时发现 PHI 无疑是非常必要的。PHI 的主要确认方法尚有赖于动态头颅 CT 扫描,根据 CT 发现的变化情况结合临床,指导进一步的治疗。然而单纯反复的头颅 CT 扫描并不一定总能给患者带来益处,由于颅脑创伤患者体位频繁搬动易加重患者病情。因此有必要对 PHI 的预测因素进行进一步的研究,找到有效的预测因子,指导临床救治,即使 PHI 患者能及时得到处理,又使 CT 检查做到有的放矢。因此,早期准确判断是否存在颅内进展性出血性损伤,可有利于临床医师对患者病情进行风险评估,有助于制定更为合理治疗方案,对患者进行相应临床处理措施,可能进一步改善患者预后。

D-二聚体可作为颅脑损伤进展性出血纤溶亢进和凝血改变等的有效指标,较多学者^[3-5]研究指出:D-二聚体可作为预测颅脑损伤患者进展性出血性损伤的独立监测指标,亦可作为患者病情预后的一种标志。D-二聚体属于交联纤维蛋白单体特异性降解产物,是特异性反映体内高凝状态和纤溶亢进的标志物之一。相比其他组织,脑组织含有较多的凝血活酶,颅脑外伤后血管受损,继之血脑屏障破坏等,激活凝血系统、纤溶系统,多种因素可造成颅脑损伤患者血浆 D-二聚体含量增多。凝血障碍是颅脑损伤患者一种常见并发症,亦是颅脑损伤后二次损伤的常见原因之一。凝血障碍加重颅脑损伤,影响预后。血浆 D-二聚体含量变化与患者伤情严重程度、伤后时限以及伤情的病情演变过程有一定关系^[5,9]。本文研究结果显示:急性颅脑损伤患者伤后第 1 天 D-二聚体含量即明显增高,第 3 天达到高峰,然后随着时间的延长逐渐降低。表 1 示 PHI 患者伤后 24 h 内、第 3 天、第 7 天、第 15 天外周静脉血 D-二聚体含量均显著高于非 PHI 患者 ($P < 0.05$),故血浆 D-D 水平是判断病情、预后的指标。本组研究表明,颅脑外伤后血浆 D-D 水平明显增高,且伤后 24 h D-D 水平升高明显,与诸多文献报道相符,脑外伤后患

者血浆 D-二聚体含量可以作为判断伤情和预后的重要指标。血浆 D-二聚体浓度在脑出血、脑梗死、肺栓塞等多种疾病中均明显升高,且与病情严重程度以及预后等显著相关^[10-11]。Chhabra G 等^[12]研究发现,入院时 D-二聚体升高是创伤性颅脑损伤后出血进展的独立危险因素。本研究结果显示,2 组间 D-二聚体含量差异有统计学意义,D-二聚体是进展性脑出血性损伤的危险因素。颅脑外伤后颅内进展性出血性损伤患者血浆中 D-二聚体含量明显较高,并且患者血浆中 D-二聚体水平越高,病情越严重。血浆 D-二聚体的含量增多,提示存在凝血功能障碍并伴有纤溶亢进,机体则处于易出血状态,颅脑损伤后,可能出现颅内进展性出血等。因此,血浆中 D-二聚体水平升高对颅脑外伤合并颅内进展性出血性损伤具有重要的诊断价值,有效反映了患者的病情,患者血浆中 D-二聚体含量水平越高,颅内损伤和出血性损伤程度越高,预后越差。王科等^[4]研究发现,进展性脑出血患者 D-二聚体 ≥ 5 mg/L 的比例明显高于非进展性脑出血患者。结合本研究结果,进展组与非进展组 D-二聚体平均值为 8.56 mg/L 与 4.32 mg/L,与王科等研究结论基本一致。国内多数学者研究亦表明^[6,13],通过检测颅脑损伤患者血浆中 D-二聚体含量水平,可监测颅内进展性出血性损伤的发生,及时积极采取相关干预措施,对患者的病情治疗以及改善预后具有重要意义。诸多文献报道,D-二聚体可作为急性血管栓塞性疾病的辅助诊断指标,本研究组 D-二聚体增高患者进一步通过动脉自旋标记灌注成像,对 13 例患者早期急性脑梗塞做出明确诊断,进一步指导临床医师及时调整治疗方案。动脉自旋标记灌注成像在急性脑梗塞的诊断辅助作用临床报道较多^[14-15],但仍没有具体统一意见。至于 D-二聚体、动脉自旋标记灌注成像等对诊断早期急性脑梗塞的作用,有待进一步研究。

本研究表明,入院时 GCS 评分 ≤ 8 分患者 D-D 含量明显较高,GCS ≥ 9 分患者 D-D 含量较低,2 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中,GCS 评分 ≤ 8 分的 27 例患者中,有 23 例出现 PHI (发生率为 85.18%),GCS 评分 ≥ 9 分的 61 例患者中,有 19 例出现 PHI (发生率为 31.15%),2 组差异显著。提示入院 GCS 评分越低,颅脑损伤越重,越有可能发生 PHI。许多文献表明 GCS 评分与重型急性颅脑创伤患者病情及预后有明显的关系^[16]。本组显示 GCS 评分较低者,D-二聚体含量明显较高;GCS 评分较低者,较易发生 PHI。关于入院 GCS 评分对于 PHI 的预测影响,诸多文献研究结果并不完全相同。部分学者^[4,7]研究支持 GCS 评分可以作为 PHI 发生的预测因素之一,但均尚未得出定论。对于患者 GCS 评分、D-二聚体含量水平和 PHI

之间的关系究竟如何还需要进一步的研究。本组患者出现 PHI 后,有 36 例患者需要手术干预处理,死亡 5 例,大部分患者预后较差。研究表明,死亡患者血浆 D-二聚体含量水平,明显高于非死亡组,2 组差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 D-二聚体含量较高患者明显预后不良,D-二聚体含量对预测患者病情预后亦有较高的参考价值。

研究表明,血浆 D-二聚体的含量水平可以作为预测 PHI 发生的高危因素。颅内损伤患者除常规的临床评估外,对早期 D-二聚体含量水平明显异常的患者,由于其出现 PHI 的风险较大,此类患者应更早行动态颅脑 CT 扫描,以及时发现 PHI,并及时做相应处理,改善患者预后。因此,对于颅脑损伤患者,临床监测 D-二聚体含量指标的变化,可以判断颅脑损伤病情程度及评估预后,通过早期监测颅脑损伤患者血浆 D-二聚体含量水平,及时把握时机,及时采取相应干预措施,以提高临床救治水平。

参考文献

[1] 文湘龙. 颅脑外伤后进展性出血性损伤的临床探讨[J]. 浙江创伤杂志,2016,21(4):691-692.
 [2] 卢香琼,吴惺,吴思荣,等. 单纯颅脑创伤患者血浆凝血因子 VII 活性变化与进展性颅内出血的相关性研究[J]. 中华创伤杂志,2015,31(8):686-690.
 [3] 李雪元,马林,王新军,等. 急性颅脑损伤后进展性出血性损伤高危因素分析[J]. 重庆医学,2014,43(8):915-917.
 [4] 王科,赵冬青,张建军,等. 进展性脑挫裂伤危险因素与预后关系

的分析[J]. 浙江大学学报(医学版),2015,44(4):410-416.
 [5] 章国海,过宓,黄杭斌,等. D-二聚体动态变化对进展性出血性颅脑损伤 PHI 及其预后的影响[J]. 浙江创伤杂志,2016,21(2):360-362.
 [6] 王建,陈海涛,顾涤恒,等. D-二聚体与进展性颅内出血的相关性研究[J]. 临床神经外科杂志,2013,10(5):284-286.
 [7] 张施远,石海平,曾春,等. 82 例颅脑创伤后进展性出血性损伤疗效分析[J]. 创伤外科杂志,2014,16(3):257-257.
 [8] 李兴伟,常剑,黄荣,等. 血浆 D-二聚体对判断颅脑损伤后迟发性脑内血肿的应用价值[J]. 新疆医科大学学报,2016,39(9):1135-1138.
 [9] 刘祥平. 重型颅脑损伤患者血浆 D-二聚体和 FDP 联合检测的临床价值[J]. 医学检验与临床,2014,25(1):58-59.
 [10] 邓爱明,沈粉秧. 急性颅脑损伤患者血 LP(a)、D-D、CRP 和 HCY 水平的动态测定与病情严重程度和预测价值的相关性研究[J]. 南通大学学报(医学版),2015,35(4):300-302.
 [11] 杨细平,涂悦,孙洪涛,等. 亚低温对重型颅脑创伤合并急性创伤性凝血病影响的临床研究[J]. 中华神经外科杂志,2013,29(2):142-145.
 [12] Chhabra G, Ssharma S, Subramanian A, et al. Coagulopathy as prognostic marker in acute traumatic brain injury[J]. J Emerg Trauma Shock, 2013, 6(3):180-185.
 [13] 王建,陈海涛,顾涤恒,等. D-二聚体与进展性颅内出血的相关性研究[J]. 临床神经外科杂志,2013,10(5):284-286.
 [14] 黄海涛,林敏,钱琦,等. 3D-ASL 在急性脑梗死模型评估中的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(2):150-152.
 [15] 张顺,张水霞,姚义好,等. 三维动脉自旋标记在缺血性脑血管病中的应用研究[J]. 放射学实践,2015,30(2):119-123.
 [16] 李季林,盛罗平,陈仁辉,等. 597 例住院颅脑损伤患者流行病学调查[J]. 中华全科医学,2014,12(12):1986-1989.
 (本文编辑:代莹莹) 收稿日期:2017-02-24

(上接第 1119 页)

[6] Kasacka J, Piotrowska Z, Filipek A, et al. Influence of doxazosin on biosynthesis of S100A6 and atrial natriuretic factor peptides in the heart of spontaneously hypertensive rats[J]. Experimental Biology and Medicine, 2016, 241(4):375-381.
 [7] Zhang J, Zhang K, Jiang X. S100A6 as a potential serum prognostic biomarker and therapeutic target in gastric cancer[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(9):2136-2144.
 [8] Ghosh D, Li ZH, Tan XF, et al. iTRAQ Based Quantitative Proteomics Approach Validated the Role of Calyculin Binding Protein (CaeyBP) in Promoting Colorectal Cancer Metastasis[J]. Mol Cell Proteomics, 2013, 12(7):1865-1880.
 [9] Duan L, Wu R, Zou ZY, et al. S100A6 stimulates proliferation and migration of colorectal carcinoma cells through activation of the MAPK pathways[J]. INT J ONCOL, 2014, 44(3):781-790.
 [10] Tamai H, Miyake K, Yamaguchi H, et al. AAV8 vector expressing IL24 efficiently suppresses tumor growth mediated by specific mechanisms in MLL/AF4-positive ALL model mice[J]. Blood, 2012, 119(1):64-71.
 [11] Ippolito DL, Abdulhameed MDM, Tawa GJ, et al. Gene Expression Patterns Associated With Histopathology in Toxic Liver[J]. Fibrosis Toxicol Sci, 2016, 149(1):67-88.
 [12] Yeung KR, Chiu CL, Pidsley R, et al. DNA methylation profiles in preeclampsia and healthy control placentas[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 310(10):H1295-H1303.
 [13] Lerchenmüller C, Heißenberg J, Damilano F, et al. S100A6 Regulates Endothelial Cell Cycle Progression by Attenuating Antiproliferative Signal Transducers and Activators of Transcription 1 Signaling[J].

Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(9):1854-1867.
 [14] Zihao G, Jie Z, Yan L, et al. Analyzing S100A6 expression in endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration specimens: A promising diagnostic method of pancreatic cancer[J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47(1):69-75.
 [15] Barry S, Chelala C, Lines K, et al. S100P is a metastasis-associated gene that facilitates transendothelial migration of pancreatic cancer cells[J]. Clin Exp Metastasis, 2013, 30(3):251-64.
 [16] Lyu XJ, Li HZ, Ma X, et al. High-Level S100A6 Promotes Metastasis and Predicts the Outcome of T1-T2 Stage in Clear Cell Renal Cell Carcinoma[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(1):279-290.
 [17] Schulze BB, Schröter R, Neugebauer U, et al. The kidney-specific expression of genes can be modulated by the extracellular osmolality[J]. FASEB J, 2016, 30(10):3588-3597.
 [18] Kilanczyk E, Graczyk A, Ostrowska H, et al. S100A6 is transcriptionally regulated by β -catenin and interacts with a novel target, lamin A/C, in colorectal cancer cells[J]. Cell Calcium, 2012, 51(6):470-477.
 [19] Kanojia D, Zhou W, Zhang J, et al. Proteomic profiling of cancer stem cells derived from primary tumors of HER2/Neu transgenic mice[J]. Proteomics, 2012, 12(22):3407-3415.
 [20] Bouchal P, Dvořáková M, Roumeliotis T, et al. Combined Proteomics and Transcriptomics Identifies Carboxypeptidase B1 and Nuclear Factor B (NF- κ B) Associated Proteins as Putative Biomarkers of Metastasis in Low Grade Breast Cancer[J]. Mol Cell Proteomics, 2015, 14(7):1814-1830.
 (本文编辑:陈子康) 收稿日期:2016-09-18