

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.18.013

胃肠道间质瘤组织 S100A4、CD55 的表达及与临床病理参数及预后的关系研究 *

杨琳¹ 肖烨² 周克湘¹ 谭魏¹ 杨家群^{1Δ}

(1 重庆医科大学附属第三医院消化内科 重庆 400200;

2 陆军军医大学附属西南医院江北院区 / 陆军第 958 医院消化内科 重庆 400020)

摘要 目的:探讨胃肠道间质瘤组织 S100A4、衰变加速因子(CD55)的表达及与临床病理参数及预后的关系。**方法:**选取 2011 年 1 月-2015 年 12 月在陆军军医大学附属西南医院江北院区 / 陆军第 958 医院行手术切除并经术后病理确诊的 124 例 GIST 组织和对应的瘤旁正常组织病理蜡块,采用免疫组化法检测 S100A4、CD55 在 GIST 组织及瘤旁正常组织中的表达,分析其表达与 GIST 患者临床病理参数及预后的关系。**结果:**S100A4、CD55 在 GIST 组织中的高表达率明显高于瘤旁正常组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。S100A4、CD55 表达与 GIST 患者肿瘤大小、核分裂相、NIH 分级及远处转移有关($P<0.05$),与 GIST 患者年龄、性别、发生部位、组织学类型无关($P>0.05$)。S100A4、CD55 低表达的 GIST 患者术后复发率和转移率低于 S100A4、CD55 高表达的 GIST 患者,差异有统计学意义($P<0.05$);S100A4、CD55 低表达组患者 5 年中位无进展生存期明显高于 S100A4、CD55 高表达组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**S100A4、CD55 在 GIST 组织存在高表达,二者可能参与了 GIST 的侵袭与转移,并与患者术后的预后有关。

关键词:胃肠道间质瘤;S100A4;CD55;临床病理参数;预后

中图分类号:R735.2;R363 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)18-3462-05

Expression of S100A4 and CD55 in Gastrointestinal Stromal Tumors and Their Relationship with Clinicopathological Parameters and Prognosis*

YANG Lin¹, XIAO Ye², ZHOU Ke-xiang¹, TAN Wei¹, YANG Jia-qun^{1Δ}

(1 Department of Gastroenterology, The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400200, China;

2 Department of Gastroenterology, Jiangbei District of Southwest Hospital Affiliated to Army Medical University/958 Hospital of PLA, Chongqing, 400020, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of S100A4 and decay-accelerating factor(CD55) in gastrointestinal stromal tumors (GIST) and their relationship with clinicopathological parameters and prognosis. **Methods:** From January 2011 to December 2015, 124 cases of GIST tissue and corresponding adjacent normal tissue pathological wax block in Jiangbei District of Southwest Hospital Affiliated to Army Medical University/958 Hospital of PLA were selected, which were surgically resected and pathologically confirmed. Immunohistochemistry was used to detect the expression of S100A4 and CD55 in GIST tissue and adjacent normal tissues. The relationship between the expression of S100A4 and CD55 and clinicopathological parameters and prognosis of GIST patients was analyzed. **Results:** The high expression rates of S100A4 and CD55 in GIST tissues were significantly higher than those in adjacent normal tissues ($P<0.05$). The expression of S100A4 and CD55 were correlated with tumor size, mitotic phase, NIH grade and distant metastasis ($P<0.05$), but not with age, gender, location and histological type ($P>0.05$). The recurrence rate and metastasis rate of GIST patients with low expression of S100A4 and CD55 were lower than those with high expression of S100A4 and CD55, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); the 5-years median progression free survival of patients with low expression of S100A4 and CD55 was significantly higher than those with high expression of S100A4 and CD55, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions:** S100A4 and CD55 are highly expressed in GIST tissues, which may be involved in the invasion and metastasis of gist and related to the prognosis of patients after operation.

Key words: Gastrointestinal stromal tumor; S100A4; CD55; Clinicopathological parameters; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.2; R363 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)18-3462-05

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msmX0358)

作者简介:杨琳(1989-),女,本科,住院医师,研究方向:消化道肿瘤,E-mail: linlin50620@163.com

Δ 通讯作者:杨家群(1982-),女,本科,主治医师,研究方向:内镜下消化道早癌诊治,E-mail: yang134529@163.com

(收稿日期:2021-02-22 接受日期:2021-03-18)

前言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是源于消化道的最常见的间叶组织来源的肿瘤,多见于中老年,临床症状无特异性^[1,2]。GIST 的早期诊断和治疗能够提高患者的长期生存率,但非组织学检查方法无法对其进行确切诊断^[3,4]。近期研究发现,越来越多的蛋白标志物在 GIST 中表达,为临床医生在 GIST 的诊断和治疗策略中提供了有用的信息^[5,6]。S100 蛋白结合多种靶标并调节多种细胞过程,包括增殖、迁移和分化,适应性免疫应答、组织发育,在评估肿瘤不良预后以及化学抗癌性方面发挥重要作用^[7,8]。S100A4 是 S100 蛋白家族中至关重要的一员,在胰腺导管腺癌^[9]、乳腺癌^[10]、卵巢癌^[11]等恶性肿瘤中上调,通过多种机制在肿瘤增殖、侵袭和转移中起关键作用。衰变加速因子(decay-accelerating factor, CD55)为人类肿瘤相关的补体调节蛋白,直接与肿瘤细胞的运动、血管生成、肿瘤细胞的侵袭、转移相关,在口腔鳞状细胞癌^[12]、胆管癌^[13]、肺癌^[14]等肿瘤的发生、发展中起重要作用。在 GIST 的分子研究中, S100A4、CD55 与 GIST 相关性的研究甚少。本文旨在分析 S100A4、CD55 表达与 GIST 临床病理特征的关系及对患者预后的影响,为 GIST 的诊断、治疗及预后提供新的方向,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 1 月 -2015 年 10 月陆军军医大学附属西南医院江北院区 / 陆军第 958 医院住院并由病理科确诊为 GIST 且临床资料完整的 124 例患者。纳入标准:①有明确的病理诊断,确诊为原发 GIST 者;②术前未行放化疗及靶向治疗者;③有完整的住院临床资料、手术记录及相关检查、检验结果者。排除标准:①病理诊断提示肿瘤来源于其它组织;②术前接受其它治疗;③合并其他恶性肿瘤。其中男 69 例,女 55 例,年龄 28-84 岁,平均(47.25±4.28)岁,肿瘤位于胃 79 例、小肠 29 例、直肠 3 例和胃肠外 13 例。美国国家卫生研究院(NIH)分级:极低危 12 例,低危 32 例,中危 29 例、高危 51 例。陆军军医大学附属西南医院江北院区 / 陆军第 958 医院医学伦理委员会已批准本研究,所有患者或其家属签署知情同意书。

1.2 试剂与仪器

ThermoFitness+ 全自动石蜡切片机,OLYMPUS CX31 生物显微镜,上海珂淮 KD-P 生物摊烤片机。鼠抗人 S100A4 单克隆抗体工作液、鼠抗人 CD55 单克隆抗体工作液、DAB 显色试剂盒等购自北京生东科技有限公司。

1.3 免疫组化方法检测 S100A4、CD55 表达

选取手术切除的 GIST 组织及相对应的瘤旁正常组织用福尔马林溶液进行固定,石蜡包埋组织切片,厚 5 μm,常规烤片,二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,柠檬酸盐抗原修复液高温高压抗原修复,滴加一抗 S100A4、CD55 稀释液(工作浓度为 1:100),加入适量的 PBS 缓冲液置于 4℃冰箱中过夜,水浴,PBS 冲洗 5 min×3 次,滴加二抗,37℃水浴 30 min,DAB 显色,苏木精染液着色,梯度乙醇脱水透明,中性树脂封片。实验步骤严格按照试剂说明书进行操作。

1.4 结果判定

采用定量的方法来评估 S100A4、CD55 的表达。S100A4、CD55 定位于细胞质或细胞膜,依据相关文献制定染色结果评分标准^[15]:选取染色均匀肿瘤区 10 个高倍视野,(1)依据着色细胞占视野同类细胞比例评分:<5%为 0 分,5-25%为 1 分,26-50%为 2 分,51%-75%为 3 分,>75%为 4 分;(2)依据细胞着色强度计分:无着色 0 分,浅黄色 1 分,深黄色 2 分,褐色 3 分。最后将两项评分结果相乘,0-4 分为低表达,5-12 分为高表达。

1.5 随访

通过电话或门诊复诊的方式对患者进行随访。随访日期为出院之日至患者死亡或截止 2020 年 12 月 31 日。记录患者的复发、转移或存活状况。

1.6 统计学方法

数据应用 SPSS20.0 统计软件分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析,生存率的比较采用 log-rank 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 S100A4、CD55 在 GIST 组织及瘤旁正常组织中的表达

S100A4、CD55 在 GIST 组织中的高表达率明显高于瘤旁正常组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 S100A4、CD55 在 GIST 组织及瘤旁正常组织中的表达[n(%)]

Table 1 Expression of S100A4 and CD55 in GIST tissues and adjacent normal tissues[n(%)]

Groups	S100A4		CD55	
	High expression	Low expression	High expression	Low expression
GIST tissues(n=124)	80(64.52)	44(35.48)	82(66.13)	42(33.87)
Adjacent normal tissues(n=124)	11(8.87)	113(91.13)	16(12.90)	108(87.10)
χ^2 value	82.644		73.489	
P value	0.000		0.000	

2.2 S100A4、CD55 表达与 GIST 患者临床病理参数的关系

S100A4、CD55 表达与 GIST 患者肿瘤大小、核分裂相、NIH 分级及远处转移有关($P<0.05$);与 GIST 患者年龄、性别、

发生部位、组织学类型无关($P>0.05$)。见表 2。

2.3 S100A4、CD55 表达与 GIST 患者复发和转移的关系

124 例患者随访,失访 16 例,随访成功率为 87.10%

(108/124)。S100A4、CD55 低表达的 GIST 患者术后复发率和 学意义($P<0.05$)。见表 3。
转移率低于 S100A4、CD55 高表达的 GIST 患者, 差异有统计

表 2 S100A4、CD55 与 GIST 患者临床病理参数的关系

Table 2 Relationship between S100A4, CD55 and clinicopathological parameters in patients with GIST

Clinicopathological parameters		S100A4		χ^2 value	P value	CD55		χ^2 value	P value
		Low expression	High expression			Low expression	High expression		
		(n=44)	(n=80)			(n=42)	(n=82)		
Age	≤ 60 years	28	45	0.640	0.424	27	46	3.062	0.080
	>60 years	16	35			15	36		
Gender	Male	28	41	1.765	0.184	25	44	0.387	0.534
	Female	16	39			17	38		
Location	Stomach	28	51	1.931	0.534	29	50	0.863	0.632
	Small intestine	12	17			10	19		
Tumor size	Others	4	12			3	13		
	≥ 5 cm	20	64	15.50	0.000	21	63	9.501	0.002
Histological type	<5 cm	24	16	3		21	19		
	Spindle cell dominant type	27	55	0.825	0.723	27	55	0.537	0.861
Mitotic phase	Epithelial predominant type	12	17			8	21		
	Mixed type	5	8			7	6		
NIH grade	$\leq 5/50$ HPF	31	17	28.96	0.000	32	16	37.60	0.000
	$>5/50$ HPF	13	63	8		10	66	7	
Distant metastasis	Low or very low risk	29	15	27.57	0.000	29	15	31.25	0.000
	Medium or high risk	15	65	7		13	67	4	
	Yes	17	54	9.663	0.002	15	56	12.04	0.000
	No	27	26			27	26	5	

表 3 S100A4、CD55 表达与 GIST 患者复发和转移的关系[n(%)]

Table 3 Relationship between S100A4, CD55 expression and recurrence and metastasis of GIST patients[n(%)]

Prognosis	S100A4		χ^2 value	P value	CD55		χ^2 value	P value
	Low expression	High expression			Low expression	High expression		
	(n=30)	(n=78)			(n=36)	(n=72)		
Recurrence	4(13.33)	30(38.46)	6.342	0.012	6(16.67)	31(43.06)	7.339	0.007
Metastasis	7(23.33)	37(47.44)	5.214	0.022	6(16.67)	33(45.83)	8.681	0.003

2.4 患者 S100A4、CD55 表达与 GIST 患者无进展生存期关系

S100A4、CD55 低表达组患者 5 年中位无进展生存期明显高于 S100A4、CD55 高表达组, 差异有统计学意义($P=0.001$, $P=0.000$)。见图 1、图 2。

3 讨论

GIST 可发生于胃肠道的任何部位, 常见于胃, 发病较隐匿, 无特异性的临床表现, 腹痛和消化道出血为最常见的临床表现, 并随年龄增加而升高^[16-18]。手术治疗是 GIST 的首选方式,

分子靶向药物是重要的辅助治疗手段。近年来随着人们对胃肠道间质瘤起源的认识, 临床病理特点与免疫组化分子指标的综合判断已显著提高疾病的诊断率及治疗水平^[19,20]。在 GIST 的发生发展过程中, 相关的分子标志物发展过程中扮演重要的角色, 比如抑制抗肿瘤的细胞杀伤效应、参与调节机体免疫应答和组织的分化及发育、激活致癌性酪氨酸酶通路^[21,22]。S100A4 是 S100 家族的一种钙结合蛋白, 参与细胞增殖和分化、细胞凋亡、迁移和侵袭, 促进炎症过程的发生, 调节细胞内 Ca^{2+} 相关信号通路, 促进肿瘤血管形成, 与恶性肿瘤的发生、侵袭、转移及

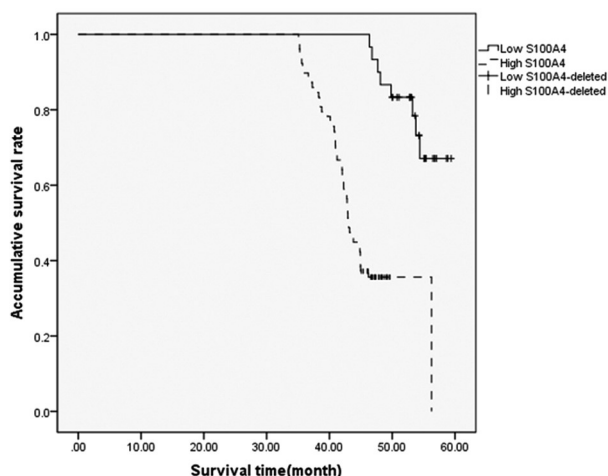


图1 S100A4低表达组与高表达组无进展生存期生存曲线

Fig.1 Progression free survival curve of S100A4 low expression group and high expression group

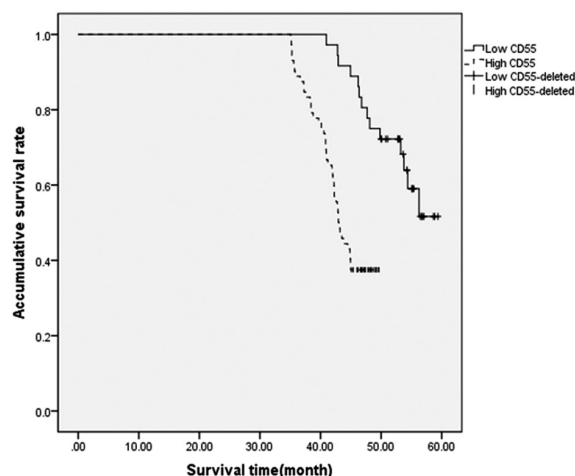


图2 CD55低表达组与高表达组无进展生存期生存曲线

Fig.2 Progression free survival curve of CD55 low expression group and high expression group

预后密切相关^[23,24]。敲除 S100A4 后可明显抑制肿瘤细胞的增殖和转移并诱导细胞凋亡^[25,26]。CD55 分布于活补系统的所有细胞,是补系统的抑制剂,是其跨膜受体 CD97 的配体,与癌症、疟疾、蛋白质丢失性肠病、阵发性夜间血红蛋白尿和自身免疫性疾病相关,作为肿瘤细胞信号分子促进肿瘤细胞增生^[27-29]。有研究显示,CD55 在三阴性乳腺癌中的表达水平高于正常乳腺组织,其表达与肿瘤大小、临床分期、脉管癌栓及淋巴结转移相关可表明 CD55 在肿瘤的发生、发展中起相应作用^[30]。S100A4 在结肠癌中高表达,并与肿瘤的分化程度、浸润程度及淋巴结转移相关,其通过与多种靶蛋白酶、受体、转录因子等的相互作用,参与肿瘤细胞的运动、血管生成^[31,32]。本次研究结果显示,S100A4、CD55 在 GIST 组织中的高表达率明显高于瘤旁正常组织中的表达,与 GIST 患者肿瘤大小、核分裂相、NIH 分级及远处转移密切相关,且随肿瘤恶性程度、肿瘤危险分级及肿瘤直径的增加表达率增高,提示 S100A4、CD55 对 GIST 的诊断、临床治疗方案制订、治疗结果的监测及预后的评估有一定的指导意义。

恶性肿瘤的预后与肿瘤的高转移和复发密切相关。手术切除是 GIST 唯一的根治性治疗,但术后经常发生复发和转移,降低了患者的 5 年生存率。分子生物学指标能更准确的判断肿瘤的恶性潜能及预后,有助于发现新的治疗靶点以协助治疗,帮助患者制定更加合理的治疗策略。基质细胞蛋白调节肿瘤的微环境,并被认为是有助于肿瘤细胞的侵袭和扩散。S100A4 降低细胞的黏附性、增强细胞的运动性、促进胞外基质降解与重塑、刺激肿瘤血管生成等途径促进肿瘤的转移。CAS9 介导的转移性肿瘤衍生细胞系中 S100A4 的敲除破坏了其转移潜能,表明 S100A4 在转移中的作用^[33]。S100A4 高表达患者可能预示着结肠癌患者较低的生存率,作为结肠癌患者预测 5 年生存率的分子标志物^[34]。CD55 可减少补体介导的肿瘤细胞裂解,促进新血管形成、侵袭和转移促进肿瘤的发生,并且与肿瘤的不良预后显著相关^[35]。本文研究中,S100A4、CD55 低表达患者与 S100A4、CD55 高表达患者相比,GIST 患者术后复发率和转移率明显更低。S100A4、CD55 表达增强有助于 GIST 癌细胞的增殖、侵袭和迁移。CD55 通过影响肿瘤的细胞周期而在肿瘤免疫

中起重要作用。S100A4 通过调节细胞分化运动及凋亡、信号通路促进癌细胞的迁移和侵袭。Kaplan-Meier 生存曲线分析发现 S100A4、CD55 低表达组患者 5 年中位无进展生存期明显高于 S100A4、CD55 高表达组,由此推测,S100A4、CD55 二者高表达可能预示着 GIST 患者较低的生存率,S100A4、CD55 可作为评估 GIST 患者预后的重要参考指标之一。监测 GIST 中的 S100A4 和 CD55 表达情况,判断其恶性程度,有助于治疗方式选择及预测 GIST 患者的预后,二者可能作为 GIST 预测 5 年中位无进展生存期的分子标志物。

综上所述,S100A4、CD55 在 GIST 组织中高表达,与患者的肿瘤大小、核分裂相、NIH 分级及远处转移密切相关,与患者的复发、转移和生存期具有相关性,可作为评估 GIST 患者预后的参考指标之一。

参考文献(References)

- [1] Li C, Su D, Xie C, et al. Lymphadenectomy is associated with poor survival in patients with gastrointestinal stromal tumors [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(20): 558
- [2] 李素琴.胃肠道间质瘤的诊断治疗进展[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(5): 525-529, 537
- [3] 蒋颖.胃肠道间质瘤术前及术后诊断的研究进展[J]. *南通大学学报(医学版)*, 2020, 40(3): 272-275
- [4] Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2019, 35(6): 555-559
- [5] Wu CE, Tzen CY, Wang SY, et al. Clinical Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): From the Molecular Genetic Point of View[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5): 679
- [6] 陆中奎,苏瑞祺,陈宇丽,等.肿瘤标志物在胃肠道间质瘤辅助诊断中的应用价值[J]. *癌症进展*, 2020, 18(14): 1442-1444, 1448
- [7] Xiao X, Yang C, Qu SL, et al. S100 proteins in atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, S0009-8981(19): 32141-32142
- [8] Saiki Y, Horii A. Multiple functions of S100A10, an important cancer promoter[J]. *Pathol Int*, 2019, 69(11): 629-636
- [9] Li H, Tian X, Xu Y, et al. Prognostic value of pre-treatment peripheral blood markers in pancreatic ductal adenocarcinoma and their association with S100A4 expression in tumor tissue[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18

- (5): 4523-4534
- [10] Kotnova AP, Lyanova BM, Dukhanina EA, et al. Thapsigargin, Inhibitor of Sarco-Endoplasmic Ca^{2+} -ATPase, Effectively Suppresses the Expression of S100A4 Protein in Human Breast Cancer Cell Line [J]. Quant Imaging Med Surg, 2019, 9(6): 1066-1075
- [11] Link T, Kuhlmann JD, Kobelt D, et al. Clinical relevance of circulating MACC1 and S100A4 transcripts for ovarian cancer [J]. Mol Oncol, 2019, 13(5): 1268-1279
- [12] 张德,刘苗苗,刘佩琦,等. HnRNPL 调控口腔癌细胞中 CD55 内含子 7 的可变剪切的研究[J].口腔医学研究, 2016, 32(10): 1006-1009
- [13] ZW M, MC L, HJ H, et al. Expression and prognostic value of soluble CD97 and its ligand CD55 in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Tumour Biol, 2017, 39(3): 1010
- [14] Dho SH, Kim SY, Chung C, et al. Development of a radionuclide-labeled monoclonal anti-CD55 antibody with theranostic potential in pleural metastatic lung cancer[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 8960
- [15] Zhang F, Ren G, Lu Y, et al. Identification of TRAK1 (Trafficking protein, kinesin-binding 1) as MGB2-Ag: a novel cancer biomarker[J]. Cancer Lett, 2009, 274(2): 250-258
- [16] Liu Z, Wu S, Gou S, et al. A Population-Based Study of the Incidence and Survival of Anorectal Gastrointestinal Stromal Tumor [J]. Med Sci Monit, 2019, 25(21): 5408-5417
- [17] 王军,张文胜,裴效瑞,等. 胃肠道间质瘤临床诊断与治疗研究进展[J].中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(1): 122-124
- [18] 廖延婷,王宇安. 胃肠道间质瘤诊治的研究进展[J].中华全科医学, 2018, 16(2): 291-295
- [19] 赵晶晶,邹晓平. 胃肠道间质瘤预后相关分子标记物的研究进展[J]. 中国临床研究, 2019, 32(5): 686-688
- [20] 杨晓玲,张俊萍. 胃肠道间质瘤分子靶向治疗的研究进展[J].中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(3): 253-259
- [21] Jilg S, Rassner M, Maier J, et al. Circulating cKIT and PDGFRA DNA indicates disease activity in Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)[J]. Int J Cancer, 2019, 145(8): 2292-2303
- [22] Liu X, Chu KM. Molecular biomarkers for prognosis of gastrointestinal stromal tumor[J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21(2): 145-151
- [23] Shikawa M, Osaki M, Yamagishi M, et al. Correlation of two distinct metastasis-associated proteins, MTA1 and S100A4, in angiogenesis for promoting tumor growth[J]. Oncogene, 2019, 38(24): 4715-4728
- [24] 张思明,李洪胜,柳玉梅,等. E-钙粘蛋白和 S100 钙结合蛋白 A4 在乳腺癌组织中的表达及其与病理特征的关系[J].现代生物医学进展, 2018, 18(22): 4308-4311
- [25] 郭旭,张辉,孙佩欣,等. miR-187 靶向 S100A4 抑制胶质瘤 U251 细胞增殖、侵袭、迁移并诱导细胞凋亡[J]. 解剖科学进展, 2019, 25(3): 285-288, 292
- [26] 谢顺明,王文晓,赵文武. miR-149-3p 通过靶向 S100A4 抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(1): 12-17
- [27] Lin WD, Fan TC, Hung JT, et al. Sialylation of CD55 by ST3GAL1 Facilitates Immune Evasion in Cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2021, 9(1): 113-122
- [28] Dho SH, Lim JC, Kim LK. Beyond the Role of CD55 as a Complement Component[J]. Immune Netw, 2018, 18(1): e11
- [29] 付宁,仲红娇,谢俞宁,等. CD55 启动子区多态性与直肠癌发病风险的研究[J].实用医学杂志, 2019, 35(18): 2886-2890
- [30] 彭湃,韩运涛,邹攀,等. CD97 和 CD55 在三阴性乳腺癌中的表达及其临床意义[J].中国现代医学杂志, 2019, 29(22): 18-22
- [31] Zhang J, Hou S, Gu J, et al. S100A4 promotes colon inflammation and colitis-associated colon tumorigenesis [J]. Oncoimmunology, 2018, 7(8): e1461301
- [32] 傅家欣,徐瑛,高志斌. 结肠癌组织中 AGR2、S100A4 的表达及与临床病理特征及预后的关系[J].重庆医学, 2020, 49(5): 709-713
- [33] 刘伟,王勇,丁妍,等. S100 A4 在结直肠癌组织及细胞系中的表达水平及与临床病理特征的相关性 [J]. 河北医药, 2019, 41(24): 3699-3703
- [34] 刘建捷,高华,许新才,等. 结肠癌中 AGR2 和 S100A4 的表达及临床意义[J].临床与实验病理学杂志, 2018, 34(4): 436-439
- [35] 李铁军,张海燕,姜伟. 促衰变因子在三阴性乳腺癌中的表达及其对预后的影响[J].中国医学装备, 2015, (12): 41-43, 44

(上接第 3430 页)

- [23] Achuff B J, Nicolson S C, Elci O U, et al. Intraoperative dexmedetomidine reduces postoperative mechanical ventilation in infants after open heart surgery[J]. Pediatr Crit Care Med, 2015, 16(5): 440
- [24] Wu L, Zhao H, Weng H, et al. Lasting effects of general anesthetics on the brain in the young and elderly: "mixed picture" of neurotoxicity, neuroprotection and cognitive impairment [J]. J Anesth, 2019, 33: 321-335
- [25] Cheng XQ, Mei B, Zuo YM, et al. A multicentre randomised controlled trial of the effect of intra-operative dexmedetomidine on cognitive decline after surgery[J]. Anaesthesia, 2019, 74: 741-750
- [26] Stowell RD, Sipe GO, Dawes RP, et al. Noradrenergic signaling in the wakeful state inhibits microglial surveillance and synaptic plasticity in the mouse visual cortex[J]. Nat Neurosci, 2019, 22: 1782-1792
- [27] Janke E L, Samra. Dexmedetomidine and neuroprotection [J]. Seminars in Anesthesia Perioperative Medicine & Pain, 2006, 25(2): 71-76
- [28] Mart MF, Williams Roberson S, Salas B, et al. Prevention and Management of Delirium in the Intensive Care Unit [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2021, 42: 112-126
- [29] Zhu Y, Li S, Liu J, et al. Role of JNK Signaling Pathway in Dexmedetomidine Post-Conditioning-Induced Reduction of the Inflammatory Response and Autophagy Effect of Focal Cerebral Ischemia Reperfusion Injury in Rats [J]. Inflammation, 2019, 42: 2181-2191
- [30] Chandrasekhar R, Hughes CG, Pun BT, et al. Statistical analysis plan for the Maximizing the Efficacy of Sedation and Reducing Neurological Dysfunction and Mortality in Septic Patients with Acute Respiratory Failure trial[J]. Crit Care Resusc, 2020, 22: 63-71