

## NOS3 G894T 基因多态性与肿瘤易感性的 Meta 分析

张冬, 陈良, 宋鹏, 鲁明, 赵庆洪<sup>△</sup>

(南京医科大学第二附属医院普外科, 南京 210011)

**摘要:**目的 探讨内皮型一氧化氮合酶(NOS3 或 eNOS)G894T 基因多态性与肿瘤易感性的关系。方法 通过计算机检索和手工检索,收集有关 NOS3 G894T 基因多态性与肿瘤易感性的文献,筛选出符合纳入和排除标准的文献,应用 Meta 分析软件对各项研究进行异质性检验,计算合并 OR 值及其 95%CI,并行敏感性分析和发表偏倚的评估。结果 19 篇文献纳入本研究,共计有 7 679 例肿瘤患者和 8 180 例对照人群。总体来说,NOS3 G894T 基因多态性与肿瘤无明显易感性(T versus G;OR=1.030,95%CI 0.964-1.101;TT versus GG;OR=1.056,95%CI 0.895-1.245;TG versus GG;OR=1.045,95%CI 0.977-1.119;TT/TG versus GG;OR=1.047,95%CI 0.981-1.117;TT versus TG/GG;OR=1.005,95%CI 0.900-1.123)。根据种族、肿瘤类型及对照组来源进行分层分析,没有发现有明显易感性。结论 NOS3 G894T 基因多态性与肿瘤不存在明显易感性。

**关键词:**NOS3 G894T;基因多态性;肿瘤;Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.01.015

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)01-0044-04

## A Meta analysis on NOS3 G894T polymorphism and cancer susceptibility

Zhang Dong, Chen Liang, Song Peng, Lu Ming, Zhao Qinghong<sup>△</sup>

(Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210011, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relation between polymorphism of NOS3 G894T and susceptibility of cancer. **Methods** Literatures under the inclusion and exclusion criteria about relation between polymorphism of NOS3 G894T and susceptibility of cancer were collected by computer-based retrieval and manual retrieval. The pools ORs with 95% CI were calculated to assess the association strength between polymorphism of NOS3 G894T and cancer risk by Meta methods. Sensitivity and publication bias were evaluated. **Results** 19 literatures with 7679 cases of cancer and 8180 cases as control group were included. The pooled result indicated that no significant association between its polymorphism and cancer(ORT versus G=1.030,95%CI=0.964-1.101;ORTT versus GG=1.056,95%CI=0.895-1.245;ORTG versus GG=1.045,95%CI=0.977-1.119;ORTT/TG versus GG=1.047,95%CI=0.981-1.117;ORTT versus TG/GG=1.005,95%CI=0.900-1.123). No significant association was observed in subgroup analysis based on ethnicity, cancer type, and source of control group. **Conclusion** There was no relationship between NOS3 G894T polymorphism and cancer susceptibility.

**Key words:** NOS3 G894T; polymorphism; cancer; Meta analysis

肿瘤在发达国家是第一位导致死亡的疾病,在发展中国家居第二位。最新研究报道:2011 年美国新发肿瘤患者为 1 596 670 例,因肿瘤死亡 571 950 例<sup>[1]</sup>。肿瘤已成为危害人类健康最主要的疾病之一。大量流行病学和分子遗传学研究结果表明:肿瘤形成是复杂的、多步骤的,归功于体内基因多态性与外界环境相互作用的结果。

NOS3 能持续性地在内皮细胞或上皮细胞上,催化左旋精氨酸生成一氧化氮(NO),其基因位于常染色体 7q36 上。NOS3 第 7 位外显子 894 位碱基 G→T 多态性可使密码子 298 处谷氨酸(Glu)被天门冬氨酸(Asp)替代,影响 NOS3 蛋白的功能、活性及 NO 的生成。研究表明:NO 在肿瘤形成过程中既可作为促进剂又可作为抑制剂。NO 能通过诱导 DNA 损伤、碱基变位和颠换、DNA 修复蛋白失活及肿瘤抑制蛋白失活来促进肿瘤的形成。此外,内皮细胞产生低浓度的 NO 通过血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)刺激血管形成导致肿瘤生长。另一方面,NO 能通过调节血流、肿瘤细胞黏附内皮细胞及促进凋亡保护宿主细胞。基因多态性决定 NO 对机体的敏感性或耐受性也许可解释这种矛盾。目前,有许多关于 NOS3 G894T 基因多态性与肿瘤易感性的

研究,但结果并不一致。因此,作者通过 Meta 分析验证 NOS3 G894T 基因多态性与肿瘤易感性的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 检索的方法** 使用检索词检索国内外相关数据库,以“eNOS”或“NOS3”或“endothelial nitric oxide synthase”、“polymorphism”、“cancer”或“carcinoma”为检索词在 Pubmed、Embase 和 CBM 进行搜索,在维普、万方、中国知网中以“eNOS”、“NOS3”或“内皮型一氧化氮合酶”、“多态性”、“肿瘤”为检索词进行文献检索。此外,可通过参考文献回溯法获取更多的相关文章。所有检索更新至 2012 年 12 月 01 日。

**1.2 文献纳入和排除标准** 纳入标准:(1)符合 NOS3 基因多态性与肿瘤易感性的论著文章;(2)必须关于人类的病例组和对照组;(3)可获得等位基因频率和(或)基因型频率的数据来评估 OR 值及 95%CI;(4)符合 HWE 平衡(遗传平衡、Hardy-Weinberg equilibrium);(5)相同研究重复发表仅纳入最近文章或样本量最多的。排除标准:(1)综述或评论类文章;(2)重复研究;(3)具有家族血缘关系的肿瘤;(4)仅有病例组或化疗药物及放疗干预的研究。

**1.3 资料提取** 两名研究者按照纳入和排除标准独立地提取

数据并最终达成共识。资料提取包括:第一作者姓名、发表年份、参与者所在国家、种族、肿瘤类型、病例组和对照组基因型频率及 HWE。不同种族可分为亚洲人群、高加索人群或混合人群。

**1.4 统计学处理** 采用 STATA11.0 软件(Stata Corp LP, College Station, TX, USA)进行统计分析,基因型或单体型在病例组和对照组分布的比较用比值比(OR)表示,各研究之间异质性差异判定用卡方检验。当  $P < 0.10$  时,有明显的异质性,则用随机效应模型,否则用固定效应模型。结果用 OR 值和 95%CI 表示,  $P < 0.05$  视为差异有统计学意义。统计检验用双侧检验,异质性检验水准定为  $P < 0.10$ ,其他检验水准定为  $P < 0.05$ 。漏斗图和 Egger 检验可评估文献潜在的发表性偏倚,  $P < 0.10$  时提示有潜在的发表偏倚<sup>[9]</sup>。

**2 结果**

**2.1 文献检索结果** 根据文献纳入和排除标准,最终有 19 篇

文献纳入本研究(病例组:7 679 例;对照组:8 180 例)。包括:结直肠癌 4 篇,前列腺癌 5 篇,膀胱癌 1 篇,胃癌 1 篇,脑胶质瘤 1 篇,脑膜瘤 1 篇,听神经瘤 1 篇,卵巢癌 1 篇,乳腺癌 6 篇;亚洲人群 6 篇;高加索人群 12 篇;混合人群 1 篇;PB(Population-based)4 篇;HB(Hospital-based)15 篇。主要特征如表 1 所示。

**2.2 统计学结果**

**2.2.1 NOS3 G894T 基因多态性与肿瘤无明显易感性**(T versus G;OR=1.030,95%CI 0.964-1.101;TT versus GG;OR=1.056,95%CI 0.895-1.245;TG versus GG;OR=1.045,95%CI 0.977-1.119;TT/TG versus GG;OR=1.047,95%CI 0.981-1.117;TT versus TG/GG;OR=1.005,95%CI 0.900-1.123)。根据种族、肿瘤类型及对照组来源进行分层分析,没有发现有明显易感性,具体数据如表 2 所示。

表 1 NOS3 G894T 基因多态性与肿瘤易感性关系的病例对照研究基本情况

作者	年份	国家	种族	肿瘤类型	来源	病例组			对照组			HWE
						TT	TG	GG	TT	TG	GG	
Jang <sup>[2]</sup>	2012	韩国	亚洲	结直肠癌	HB	9	102	417	2	76	431	0.484
Ziaei <sup>[3]</sup>	2012	伊朗	亚洲	前列腺癌	HB	11	23	44	6	33	48	0.919
Safarinejad <sup>[4]</sup>	2012	伊朗	亚洲	前列腺癌	PB	2	48	120	3	89	248	0.101
Arikan <sup>[5]</sup>	2012	土耳其	亚洲	结直肠癌	HB	7	42	35	22	50	27	0.900
Ryk <sup>[6]</sup>	2011	瑞典	高加索	膀胱癌	HB	28	106	128	13	62	75	0.971
陈淑勤 <sup>[7]</sup>	2010	中国	亚洲	胃癌	HB	2	74	248	1	53	146	0.097
Lee <sup>[8]</sup>	2009	美国	高加索	前列腺癌	HB	103	488	594	134	645	887	0.272
Yeh <sup>[9]</sup>	2009	台湾	亚洲	结直肠癌	HB	10	124	568	10	143	575	0.744
Rajaraman <sup>[10]</sup>	2008	美国	高加索	脑胶质瘤	HB	35	148	157	61	202	204	0.327
Rajaraman <sup>[10]</sup>	2008	美国	高加索	脑膜瘤	HB	14	57	52	61	202	204	0.327
Rajaraman <sup>[10]</sup>	2008	美国	高加索	听神经瘤	HB	5	25	33	61	202	204	0.327
Jacobs <sup>[11]</sup>	2008	美国	高加索	前列腺癌	PB	129	632	659	164	600	682	0.068
Conde <sup>[12]</sup>	2006	西班牙	高加索	结直肠癌	PB	60	160	135	87	235	216	0.090
Medeiros	2002	葡萄牙	高加索	前列腺癌	HB	15	61	49	18	65	70	0.626
Hefler	2002	奥地利	高加索	卵巢癌	HB	15	57	58	12	61	60	0.528
Zintzaras <sup>[13]</sup>	2010	希腊	高加索	乳腺癌	HB	39	46	15	38	50	12	0.468
Li <sup>[14]</sup>	2009	美国	混合	乳腺癌	PB	47	200	242	40	209	236	0.508
Hefler <sup>[15]</sup>	2006	奥地利	高加索	乳腺癌	HB	34	117	118	17	109	118	0.222
Royo <sup>[16]</sup>	2006	西班牙	高加索	乳腺癌	HB	68	205	167	45	146	130	0.697
Lu <sup>[17]</sup>	2006	美国	高加索	乳腺癌	HB	39	193	189	38	186	199	0.559
Ghilardi	2003	意大利	高加索	乳腺癌	HB	9	36	26	5	47	39	0.056

表 2 NOS3 G894T 基因多态性与肿瘤易感性关系的 Meta 分析

变量	TT versus GG		TG versus GG		TT/TG versus GG(显性)		TT versus TG/GG(隐性)	
	OR(95%CI)	P <sup>a</sup>	OR(95%CI)	P <sup>a</sup>	OR(95%CI)	P <sup>a</sup>	OR(95%CI)	P <sup>a</sup>
总体	1.056(0.895-1.245)	0.076	1.045(0.977-1.119)	0.820	1.047(0.981-1.117)	0.481	1.005(0.900-1.123)	0.105
肿瘤类型								
结直肠癌	0.952(0.405-2.237)	0.008	1.021(0.788-1.323)	0.083	0.995(0.724-1.366)	0.013	0.963(0.458-2.027)	0.021
前列腺癌	0.987(0.826-1.180)	0.253	1.101(0.993-1.220)	0.776	1.087(0.986-1.199)	0.813	0.939(0.791-1.115)	0.188
膀胱癌	1.262(0.616-2.585)	-	1.002(0.656-1.530)	-	1.047(0.701-1.564)	-	1.261(0.632-2.516)	-
胃癌	1.177(0.106-13.098)	-	0.822(0.547-1.236)	-	0.829(0.553-1.241)	-	1.236(0.111-13.720)	-
脑胶质瘤	0.746(0.468-1.187)	-	0.952(0.707-1.281)	-	0.904(0.683-1.197)	-	0.764(0.491-1.188)	-

续表 2 NOS3 G894T 基因多态性与肿瘤易感性关系的 Meta 分析

变量	TT versus GG		TG versus GG		TT/TG versus GG(显性)		TT versus TG/GG(隐性)	
	OR(95%CI)	P <sup>a</sup>	OR(95%CI)	P <sup>a</sup>	OR(95%CI)	P <sup>a</sup>	OR(95%CI)	P <sup>a</sup>
脑膜瘤	0.900(0.467-1.735)	—	1.107(0.725-1.690)	—	1.059(0.709-1.583)	—	0.855(0.461-1.586)	—
听神经瘤	0.507(0.190-1.354)	—	0.765(0.439-1.333)	—	0.705(0.416-1.195)	—	0.574(0.221-1.487)	—
卵巢癌	1.293(0.558-2.997)	—	0.967(0.560-1.611)	—	1.020(0.628-1.659)	—	1.315(0.590-2.930)	—
乳腺癌	1.243(0.987-1.565)	—	1.031(0.892-1.190)	0.903	1.071(0.934-1.228)	—	1.219(0.987-1.505)	0.461
种族类型								
亚洲	1.145(0.405-2.237)	—	0.978(0.835-1.145)	0.145	0.965(0.749-1.242)	0.038	1.202(0.537-2.694)	0.034
高加索	1.021(0.900-1.158)	—	1.074(0.992-1.162)	0.990	1.068(0.991-1.150)	0.912	0.991(0.880-1.116)	0.273
混合	1.146(0.725-1.812)	—	0.933(0.717-1.215)	—	0.967(0.752-1.244)	—	1.183(0.761-1.840)	—
对照组来源								
HB	1.088(0.877-1.350)	—	1.038(0.955-1.129)	—	1.054(0.973-1.142)	0.270	1.066(0.927-1.226)	0.122
PB	0.935(0.772-1.133)	—	1.059(0.943-1.190)	—	1.034(0.926-1.156)	0.899	0.910(0.759-1.092)	0.297

P<sup>a</sup> 代表异质性,当 P<0.10 时用随机效应模型,否则固定效应模型。

**2.2.2 异质性检验** 异质性可用检验统计量 Q 来表示,符合  $\nu=k-1$  的卡方 ( $\chi^2$ ) 分布。通过对隐性模型 (TT versus TG/GG) 的异质性检验分析:总体 ( $\chi^2=28.18, \nu=20, P=0.105$ )、种族 ( $\chi^2=0.62, \nu=2, P=0.732$ )、对照组的来源 ( $\chi^2=0.21, \nu=1, P=0.645$ ) 及肿瘤类型 ( $\chi^2=10.23, \nu=7, P=0.176$ ) 均表示无明显异质性。

**2.2.3 敏感性分析** 通过逐一剔除各个研究,合并的 OR 值及 95%CI 在整个人群中并未受到明显的影响 (未提供具体数据)。

**2.2.4 文献发表偏倚分析** 评估发表偏倚可通过漏斗图和 Egger 检验。漏斗图在所有研究中显示基本对称 (见图 1), Egger 检验的结果也显示无明显的发表偏倚 (隐性模型 TT versus TG/GG 的 P 值为 0.154), 表明结果可信度相对较高。

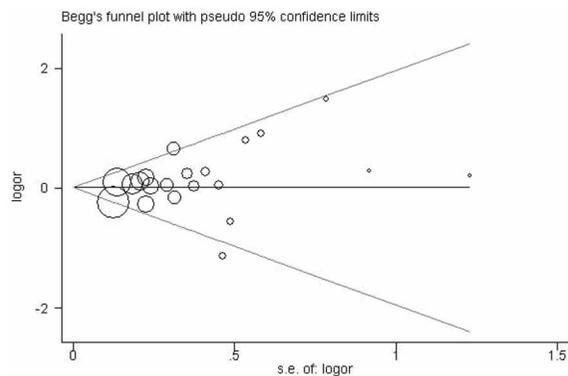


图 1 NOS3 G894T 基因多态性与肿瘤的漏斗图 (TT versus TG/GG)

### 3 讨论

本研究是最新及最大样本量的关于 NOS3 G894T 基因多态性与肿瘤易感性的 Meta 分析,共有 19 篇 (7 679 例肿瘤患者和 8 180 例对照人群) 病例对照文献纳入研究,研究结果表明: NOS3 G894T 基因多态性与肿瘤之间无明显的易感性,根据种族、肿瘤类型及对照组来源进行分层分析,没有发现有明显易感性。

研究报道 NOS3 基因的表达影响 NO 的水平, NOS3 第 7 位外显子 894 位碱基 G→T 多态性可使密码子 298 处谷氨酸 (Glu) 被天门冬氨酸 (Asp) 替代,降低 NO 生成。最近有关于 NOS3 G894T 基因多态性与乳腺癌易感性的 Meta 分析,结果

显示:有 11 篇文章纳入研究,分析有明显易感性<sup>[18]</sup>。但纳入标准不同,作者的结果在乳腺癌方面与 Fu 等<sup>[19]</sup>是一致的。在结肠癌方面, Arikan 等<sup>[5]</sup> 研究土耳其人群发现:患者携带 GG 基因型或 G 等位基因明显增加患结直肠癌的风险,而其他 3 篇关于 NOS3 G894T 基因多态性与结直肠癌易感性方面的文献没有发现易感性<sup>[2,9,12]</sup>。作者通过 Meta 分析也未发现具有易感性。同样,仅 Jacobs 等<sup>[11]</sup> 研究前列腺癌发现与 TG/GG 基因型相比, TT 基因型能降低患前列腺癌的风险<sup>[19]</sup>, 通过作者综合分析 NOS3 G894T 基因多态性与前列腺癌无明显易感性。

然而,在 Meta 分析中仍然有一定的局限性。(1) 对照组没有统一标准,对照组人群中也许有很多不同危险因素最终导致肿瘤的发生。(2) 没有根据性别、年龄、饮食、生活方式、环境因素等进行进一步分层分析。(3) 由于缺乏足够的基因与基因间及基因与环境间相互作用不能在 Meta 分析中得以阐述。很可能由于特殊的环境因素和生活方式改变 NOS3 G894T 基因多态性与肿瘤易感性的关系。(4) 纳入的文献缺乏非洲国家的研究也许会影响合并的结果及根据种族分层分析的结果。(5) 仅已发表的文章纳入本次研究,尽管使用漏斗图和 Egger 检验也许发表偏倚已发生。

总之,通过 Meta 分析发现 NOS3 G894T 基因多态性与肿瘤之间无明显的易感性,根据种族、肿瘤类型及对照组来源进行分层分析,没有发现有明显易感性。

### 参考文献:

- [1] Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011; the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4):212-236.
- [2] Jang MJ, Jeon YJ, Kim JW, et al. Association of eNOS polymorphisms (-786T>C, 4a4b, 894G>T) with colorectal cancer susceptibility in the Korean population[J]. Gene, 2013, 512(2):275-281.
- [3] Ziaei SA, Samzadeh M, Jamaldini SH, et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphism as a risk factor for prostate cancer[J]. Int J Biol Markers, 2013, 28(1):43-48.
- [4] Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N. Effects of the T-

- 786C,G894T,and Intron 4 VNTR (4a/b) polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene on the risk of prostate cancer[J]. *Urol Oncol*,2013,31(7):1132-1140.
- [5] Arian S,Cacina C,Guler E,et al. The effects of NOS3 Glu298Asp variant on colorectal cancer risk and progression in Turkish population[J]. *Mol Biol Rep*,2012,39(3):3245-3249.
- [6] Ryk C,Wiklund NP,Nyberg T,et al. Polymorphisms in nitric-oxide synthase 3 may influence the risk of urinary bladder cancer[J]. *Nitric Oxide*,2011,25(3):338-343.
- [7] 陈淑勤,洪斌斌,林贤东,等. eNOS G894T 基因多态性与胃癌发生发展关系的研究[J]. *重庆医科大学学报*,2010,35(12):1816-1819.
- [8] Lee KM,Kang D,Park SK,et al. Nitric oxide synthase gene polymorphisms and prostate cancer risk[J]. *Carcinogenesis*,2009,30(4):621-625.
- [9] Yeh CC,Santella RM,Hsieh LL,et al. An intron 4 VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with early-onset colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*,2009,124(7):1565-1571.
- [10] Rajaraman P,Hutchinson A,Rothman N,et al. Oxidative response gene polymorphisms and risk of adult brain tumors[J]. *Neuro Oncol*,2008,10(5):709-715.
- [11] Jacobs EJ,Hsing AW,Bain EB,et al. Polymorphisms in angiogenesis-related genes and prostate cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2008,17(4):972-977.
- [12] Conde MC,Ramirez-Lorca R,Lopez-Jamar JM,et al. Genetic analysis of caveolin-1 and eNOS genes in colorectal cancer[J]. *Oncol Rep*,2006,16(2):353-359.
- [13] Zintzaras E,Grammatikou M,Kitsios GD,et al. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene in breast cancer;a genetic association study and meta-analysis[J]. *J Hum Genet*,2010,55(11):743-748.
- [14] Li Y,Ambrosone CB,McCullough MJ,et al. Oxidative stress-related genotypes,fruit and vegetable consumption and breast cancer risk[J]. *Carcinogenesis*,2009,30(5):777-784.
- [15] Hefler LA,Grimm C,Lantzsch T,et al. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2006,98(2):151-155.
- [16] Royo JL,Moreno-Nogueira JA,Galan JJ,et al. Lack of association between NOS3 Glu298Asp and breast cancer risk;a case-control study[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2006,100(3):331-333.
- [17] Lu J,Wei Q,Bondy ML,et al. Promoter polymorphism (-786t>C) in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with risk of sporadic breast cancer in non-Hispanic white women age younger than 55 years[J]. *Cancer*,2006,107(9):2245-2253.
- [18] Hao Y,Montiel R,Huang Y. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 894 G>T polymorphism is associated with breast cancer risk;a meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2010,124(3):809-813.
- [19] Fu H,Zhang Y,Jin L,et al. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) G894T polymorphism is not associated with breast cancer risk; new evidence[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2011,128(2):595-598.

(收稿日期:2013-08-08 修回日期:2013-09-28)

(上接第 43 页)

- [2] Ring D,Gulotta L,Chin K,et al. Olecranon osteotomy for exposure of fractures and nonunions of the distal humerus[J]. *J Orthop Trauma*,2004,18(7):446-449.
- [3] Theivendran K,Duggan PJ,Deshmukh SC. Surgical treatment of complex distal humeral fractures; functional outcome after internal fixation using precontoured anatomic plates[J]. *J Shoulder Elbow Surg*,2010,19(4):524-532.
- [4] Sanchez-Sotelo J,Torchia ME,O'Driscoll SW. Complex distal humeral fractures; internal fixation with a principle-based parallel-plate technique[J]. *J Bone Joint Surg Am*,2003,90(Suppl 2 Pt 1):31-46.
- [5] Aslam N,Willett K. Functional outcome following internal fixation of intraarticular fractures of the distal humerus (AO type C)[J]. *Acta Orthop Belg*,2004,70(2):118-122.
- [6] Schildhauer TA,Nork SE,Mills WJ,Henley MB. Extensor mechanism-sparing paratricipital posterior approach to the distal humerus[J]. *J Orthop Trauma*,2003,17(5):374-378.
- [7] Ali AM,Hassanin EY,El-Ganainy AE,et al. Management of intercondylar fractures of the humerus using the extensor mechanism-sparing paratricipital posterior approach[J]. *Acta Orthop Belg*,2008,74(6):747-752.
- [8] Wilkinson JM,Stanley D. Posterior surgical approaches to the elbow;a comparative anatomic study[J]. *J Shoulder Elbow Surg*,2001,10(4):380-382.
- [9] O'Driscoll SW. Optimizing stability in distal humeral fracture fixation[J]. *J Shoulder Elbow Surg*,2005,14(1 Suppl S):186S-194S.
- [10] Pajarinen J,Bjorkenheim JM. Operative treatment of type C intercondylar fractures of the distal humerus; results after a mean follow-up of 2 years in a series of 18 patients[J]. *J Shoulder Elbow Surg*,2002,11(1):48-52.
- [11] Helfet DL,Kloen P,Anand N,et al. Open reduction and internal fixation of delayed unions and nonunions of fractures of the distal part of the humerus[J]. *J Bone Joint Surg Am*,2003,85(1):33-40.
- [12] Korner J,Lill H,Muller LP,Hessmann M,et al. Distal humerus fractures in elderly patients; results after open reduction and internal fixation[J]. *Osteoporos Int*,2005,16(Suppl 2):S73-79.

(收稿日期:2013-07-25 修回日期:2013-09-22)