

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.020

IL-1RN-2018 多态性及 IL-1Ra/IL-1 β 比值与非小细胞肺癌的关系李君蕊¹,肖颖²,付盈菊³,张雅丽¹,卢玉娟⁴,亢瑞娜¹,赵宝春¹

(河北医科大学附属唐山工人医院:1.感染科;2.肿瘤内科;3.急诊内科;4.检验科 063000)

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素受体拮抗剂(IL-1Ra)编码基因 2018(IL-1RN-2018)多态性及血清 IL-1Ra/IL-1 β 比值与非小细胞肺癌(NSCLC)的相关性。**方法** 2012 年 1 月至 2014 年 1 月选取 85 例 NSCLC 患者作为 NSCLC 组,80 例健康体检者作为对照组,采用荧光定量 PCR 为基础的高分辨率熔解曲线(HRM)技术检测 IL-1RN-2018 T/C 基因 SNP,随机选取 10% 进行基因测序验证,应用 ELISA 法测定两组血清中 IL-1Ra 及 IL-1 β 水平。**结果** (1)NSCLC 组患者 IL-1RN-2018 基因的 TC 型、TC+CC 型的 NSCLC 发病风险分别为 TT 型的 2.646 倍和 2.315 倍,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)鳞癌患者与腺癌患者比较,IL-1RN-2018 T/C 基因型分布及等位基因频率差异无统计学意义($P > 0.05$)。(3)NSCLC 组患者的血清中 IL-1Ra、IL-1 β 水平显著高于对照组,IL-1Ra/IL-1 β 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(4)NSCLC 组中各基因型患者的血清 IL-1Ra 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** IL-1RN-2018 的 C 等位基因携带者的 NSCLC 患病风险增加;IL-1Ra/IL-1 β 的降低可能预示 NSCLC 患病风险。

[关键词] 白细胞介素 1 受体拮抗剂;白细胞介素 1 β ;基因多态性;癌,非小细胞肺**[中图分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)14-1924-04Association between IL-1RN-2018 gene polymorphism and IL-1Ra/IL-1 β with non-small cell lung cancerLi Junrui¹, Xiao Ying², Fu Yingju³, Zhang Yali¹, Lu Yujuan⁴, Kang Ruina¹, Zhao Baochun¹

(1. Department of Infectious Disease; 2. Department of Oncology; 3. Department of Emergency; 4. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Tangshan Worker's Hospital of Hebei Medical University, Tangshan, Hebei 063000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association between interleukin receptor antagonist (IL-1Ra) encoded genes (IL-1RN-2018) polymorphisms and serum IL-1Ra/IL-1 β with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Totally 85 cases of NSCLC were selected as the NSCLC group and 80 cases of healthy physical examination were selected as the control group from January 2012 to January 2014. The IL-1RN-2018 T/C gene polymorphisms of the two groups were determined with the fluorescence quantitative PCR technique based on high resolution melting, 10% randomly selected samples were sequenced to prove the accuracy. The levels of IL-1Ra and IL-1 β of two groups were determined with ELISA. **Results** (1) The onset risk of NSCLC in TC and TC+CC genotypes on IL-1RN-2018 site in the NSCLC group were increased by 2.646 times and 2.315 times respectively compared with TT genotype, the difference had statistical significance ($P < 0.05$). (2) No statistically significant difference of IL-1RN-2018 T/C were found between patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinomas ($P > 0.05$). (3) The serum IL-1Ra and IL-1 β levels in the NSCLC group were significantly higher than those in the control group, but IL-1Ra/IL-1 β in the NSCLC group was significantly lower ($P < 0.05$). (4) The serum IL-1Ra levels in the NSCLC group had no statistically significant difference among genotypes ($P > 0.05$). **Conclusion** The C allele in IL-1RN-2018 site may increase the onset risk of NSCLC; the reduction of serum IL-1Ra/IL-1 β may presage the risk of NSCLC.

[Key words] interleukin 1 receptor antagonist; interleukin 1 beta; polymorphism; carcinoma, non-small cell lung

非小细胞肺癌(NSCLC)的发病率和病死率极高,其病因和发病机制尚未完全阐明,有流行病学调查研究显示吸烟、日常饮食及生活环境等因素在肺癌的发生、发展中起重要的作用^[1],近年研究发现基因在其中扮演了重要的角色^[2-3]。白细胞介素-1(IL-1)与 NSCLC 发生、发展有密切的关系,白细胞介素受体拮抗剂(IL-1Ra)可通过竞争性与 IL-1 受体结合从而参与肿瘤免疫反应和调节过程^[4]。本研究将通过检测 IL-1Ra 编码基因 2018(IL-1RN-2018) rs419598 位点的单核苷酸多态性(SNP)及血清 IL-1Ra 水平、IL-1 β 水平、IL-1Ra/IL-1 β ,探讨其与 NSCLC 的关系,为 NSCLC 尽早诊断及治疗提供依据。

1 资料及方法

1.1 一般资料 2012 年 1 月至 2014 年 1 月选取 85 例 NSCLC 患者为研究对象(NSCLC 组),纳入标准:(1)患者 Karnofsky 评分(KPS) ≥ 60 分;(2)患者均经病理组织学、影像学确诊;(3)患者 TNM 分期为 I ~ III 期;(4)患者在知情同意下参与研究。其中男 48 例,女 37 例,年龄 28 ~ 78 岁,平均

(52.63 \pm 4.12) 岁,病程 3 个月至 2 年,平均病程(8.12 \pm 2.12) 个月。TNM 分期为 I 期 35 例,II 期 30 例,III 期 20 例。鳞癌 52 例,腺癌 23 例,其他类型 10 例。其中接受手术治疗者 60 例,余下的患者行放射化学治疗。排除急慢性感染,肝、肾、心脑血管及内分泌疾病者。另选取同期在本院行身体检查的 80 例健康体检者为对照组,其中男 44 例,女 36 例,年龄 35 ~ 80 岁,平均(51.98 \pm 4.24) 岁,患者影像学、血液肿瘤标记物及实验室生化指标诊断确诊为健康人群。

1.2 方法

1.2.1 DNA 的提取 空腹抽取各组静脉血 3 mL,经离心处理后留取上清液,采用乙二胺四乙酸二钾抗凝全血标本,采用日本 TOYOBO 磁珠法 DNA 提取试剂盒提取 DNA,操作过程严格按照试剂盒说明进行,将 DNA 标本置入 -80 °C 冰箱中保存。

1.2.2 引物及探针的设计与合成 IL-1RN-2018 rs419598 基因序列 PCR 扩增引物及探针由上海生工生物有限公司合成,由北京赛百盛生物技术公司提供。上游引物 5'-GGG ATG

TTA ACC AGA AG ACCT TCT ATCT-3', 下游引物 5'-CAA CCA CTC ACC TTC TAA ATT GAC ATT-3', DNA 探针 5'-A(FAM)AC AAC CAA CTA GTT GCT GGA TAC TTG CA (TAMRA)-3', 探针 3' 端阻断, 避免反应过程中延伸。

1.2.3 以荧光定量 PCR 为基础的高分辨率熔解曲线 (HRM) 分型 PCR 采用 ABI 公司生产的 5700 型 PCR 扩增仪。PCR 缓冲液、dNTP、rTaqDNA 聚合酶等由 TaKaRa 公司生产。反应体系中上下游引物浓度比为 1:10, 反应体系 10 μL, 上游引物终浓度 0.3 pmol, 下游引物终浓度 3 pmol, 探针 3 pmol, PCR 扩增长度 163 bp, 探针与 T 特异互补。循环参数: 95 °C 将 DNA 预变性 2 min, 95 °C 变性 15 s, 72 °C 延伸 10 s, 60 °C 复性 20 s, 55 个反复循环扩增, 后进入溶解曲线, 60~95 °C。采用荧光定量 PCR 仪 Roche Light Cyclerly® 480 软件分析溶解曲线, 得出基因型。纯合子用 TT、CC 表示, 杂合子用 TC 表示。等位基因频率 = (2 × 纯合子 + 杂合子) / (2 × 受体人数)。

1.2.4 基因测序验证 将 DNA 模板抽样共 10 例, 经 PCR 法对 IL-1RN-2018 基因目的片段进行扩增, 扩增长度 163 bp, 引物同前, PCR 反应总体积为 50 μL, 包括 dNTP 4.0 μL (2.5 mmol/L), Tap 0.25 μL, 10 × PCR 缓冲液 5 μL, 上下游引物 (10.0 μmol/L) 各 4 μL, 模板 DNA 各 4 μL, 用灭菌去离子水补充至 50 μL, 反应条件: 95 °C 将 DNA 预变性 2 min, 95 °C 变性 15 s, 72 °C 延伸 10 s, 56 °C 退火 30 s, 35 个反复循环, 再于 72 °C 延伸 5 min; PCR 扩增产物送上海生工生物公司进行 DNA 测序, 结果与荧光定量 PCR 结果相符。

1.2.5 血清 IL-1Ra、IL-1β 水平测定 抽取 NSCLC 组及对照组患者静脉血 3 mL, 以 3 000 r/min 离心处理 10 min, 留取血清。采用 ELISA 法进行测定, 试剂盒由上海生物试剂有限公司提供, 操作过程严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析, 以 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验确认样本是否具有群体代表性, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验或方差分

析; 计数资料采用构成比表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HRM 分型及 DNA 测序结果 IL-1RN-2018 位点基因型分为 TT、TC 及 CC 3 种基因型, 见图 1、2。

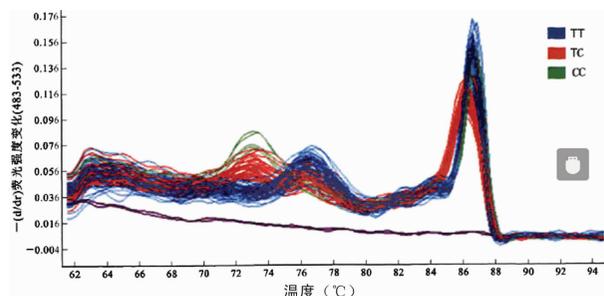
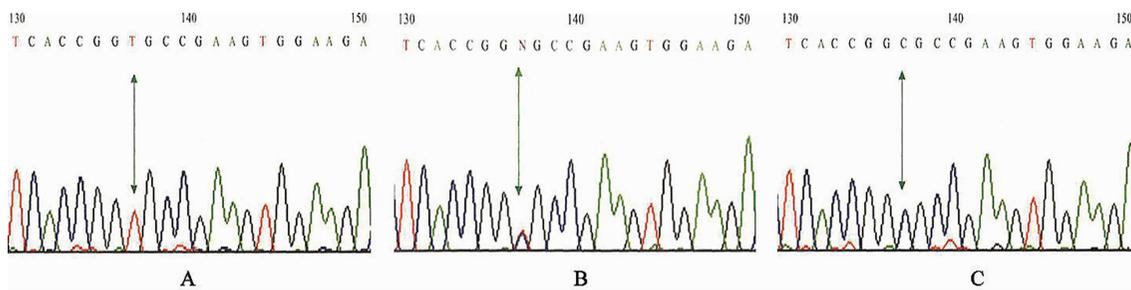


图 1 IL-1RN-2018 位点 HRM 分型结果

2.2 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检测 经 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检测 IL-1RN-2018 基因 rs419598 位点, 对照组和 NSCLC 组基因型的实际值和预测值结果差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 本实验样本具有代表性及可比性。

2.3 NSCLC 组与对照组 IL-1RN-2018 基因多态性对比 IL-1RN-2018 基因型及等位基因两组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.831, P = 0.020$)。分析结果表明, 携带 IL-1RN-2018 位点的 TC 基因型人群发病危险性是携带 TT 基因型的 2.646 倍 (95% CI: 1.327~5.280), TC+CC 基因型人群发病危险性是携带 TT 基因型患者的 2.315 倍 (95% CI: 1.233~4.347), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。NSCLC 组携带 C 等位基因的比例明显高于对照组 ($\chi^2 = 4.562, P = 0.033$), 见表 1。

2.4 NSCLC 组鳞癌患者与腺癌患者基因型对比 鳞癌与腺癌患者 IL-1RN-2018 基因型及等位基因频率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.074, P = 0.964$)。



A: T/T; B: T/C; C: C/C。

图 2 IL-1RN-2018 测序结果

表 1 NSCLC 组与对照组 IL-1RN-2018 基因型比较

IL-1RN-2018	NSCLC 组 [n(%)] (n=85)	对照组 [n(%)] (n=80)	χ^2	P	OR(95%CI)
基因型					
TT	39(45.9)	53(66.2)			
TC	37(43.5)	19(23.8)	7.814	0.005	2.646(1.327~5.280)
CC	9(10.6)	8(10.0)	0.648	0.421	1.529(0.541~4.318)
TC+CC	46(54.1)	27(33.8)	6.930	0.008	2.315(1.233~4.347)
等位基因					
T	115(67.6)	125(78.1)			
C	55(32.4)	35(21.9)	4.562	0.033	

2.5 NSCLC 组与对照组各基因型血清中 IL-1Ra 对比 NSCLC 组中患者血清 IL-1Ra、IL-1 β 水平显著高于对照组,而 IL-1Ra/IL-1 β 明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 NSCLC 组与对照组血清中 IL-1Ra、IL-1 β 及 IL-1Ra/IL-1 β 的比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

分组	n	IL-1Ra	IL-1 β	IL-1Ra/IL-1 β
NSCLC 组	85	450.36 \pm 42.15	45.25 \pm 12.12	10.07 \pm 3.16
对照组	80	181.78 \pm 52.02	14.12 \pm 4.03	13.01 \pm 5.32
t		36.536	22.401	-4.283
P		0.001	0.001	0.001

2.6 不同病理类型 NSCLC 患者血清 IL-1Ra 表达水平对比 虽然鳞癌患者的血清 IL-1Ra 水平高于腺癌 ($P < 0.05$),但 IL-1Ra/IL-1 β 在两种病理类型的患者中未见明显差别 ($P > 0.05$),见表 3。

表 3 鳞癌与腺癌患者血清中 IL-1Ra、IL-1 β 及 IL-1Ra/IL-1 β 的比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

分组	n	IL-1Ra	IL-1 β	IL-1Ra/IL-1 β
鳞癌	52	537.09 \pm 38.35	44.25 \pm 13.04	12.05 \pm 4.62
腺癌	23	489.64 \pm 50.54	48.12 \pm 9.62	10.61 \pm 6.22
t		4.470	1.276	1.116
P		0.001	0.206	0.268

2.7 NSCLC 组中不同基因型患者的血清 IL-1Ra 水平的比较 NSCLC 组中 TT、TC、CC 型患者的血清 IL-1Ra 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨 论

肺癌发生的微环境中包含一部分炎症细胞,这些细胞可以产生一些细胞因子、生长因子,以及促进肿瘤发展及转移的黏附因子等,而 IL-1 是引起肿瘤免疫反应重要的细胞因子。IL-1 有 2 个结构亚型,为 IL-1 α 和 IL-1 β ,是肿瘤免疫中的重要细胞因子,其可刺激细胞产生 IL-6、血管内皮生长因子(VEGF)等细胞因子,从而诱导肿瘤细胞的移动、增殖,还可刺激内皮细胞增殖与分裂,增强基质蛋白酶活性,从而促进血管生成,参与 NSCLC 的生长、浸润和转移过程^[5-6]。IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 等多种细胞因子及趋化因子可活化核因子- κ B,继而易位到细胞核,诱导与肿瘤相关的基因表达^[7]。IL-1Ra 可由中性粒细胞及单核巨噬细胞产生,可竞争性地与 IL-1 受体结合,阻断信号转导,进而特异地抑制 IL-1 的生物学功能,从而抑制肿瘤生长^[4]。

肺癌的发生、发展受多种因素影响,宿主的基因多态性的影响不容忽视,IL-1Ra 的编码基因 IL-1RN 存在多基因位点的多态性,目前多项研究表明 IL-1RN 的 VNTR 区的 2 等位基因可减低肺癌的发病、进展和转移^[7-9]。而目前 IL-1RN 其他基因位点与肺癌的关系研究较少。

本研究对 IL-1RN-2018 位点进行了研究,结果显示 NSCLC 组患者 CT 型、CC 型及 CT+CC 型比例显著高于对照组,C 等位基因频率高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),TC 基因型人群发病危险性是携带 TT 基因型的 2.646 倍,TC+CC 基因型人群发病危险性是携带 TT 的携带者 2.315 倍,提示 IL-1RN-2018 C 基因的携带者 NSCLC 的患病风险增加。进一步比较鳞癌与腺癌之间差异无统计学意义

($P > 0.05$)。该位点的基因多态性与多种肿瘤的发生密切相关,Burada 等^[10]对结肠癌的研究结果显示 IL-1RN-2018 CC 基因型与大肠癌的早期发病存在明显的相关性,Al-Moundhri 等^[11]研究结果显示 IL-1RN-2018 CT 及 CT+CC 基因型的胃癌发病率是 TT 基因型的 2.6 倍和 2.2 倍,C 等位基因与胃癌发病相关。肺癌的发病可能与该基因的多态性相关,但各病理类型间无明显差别,表明宿主的基因因素可能影响肺癌的发病风险,但其发生可能涉及多途径、多因素共同作用的结果。

多种肺癌肿瘤标志物的检测应用到临床上,如 CEA、NSE、CYFRA21-1、胃泌素释放肽前体(pro-GRP)等,有研究表明包括 IL-1Ra、基质金属蛋白酶-2 及 TNF- α 在内的炎症指标也可作为早期诊断肺癌的有效指标^[12]。本研究结果显示 NSCLC 组的 IL-1 β 及 IL-1Ra 水平均高于对照组,肿瘤引起的免疫反应可引起炎症因子水平的增加,但二者增加的水平不平行,NSCLC 组中 IL-1Ra/IL-1 β 比值明显低于对照组,多项研究表明 IL-1Ra 对肺癌的发生、进展存在一定的保护作用,IL-1Ra/IL-1 β 比值的降低可能增加 NSCLC 的风险。Shiels 等^[13]研究显示 IL-1Ra 的升高可降低肺癌的发病风险,且 Bunt 等^[14]研究发现 IL-1Ra 生成缺陷的小鼠的肺癌的发病风险明显增加。有研究显示,给带瘤的小鼠注射缓释的 IL-1Ra 可延缓肿瘤的生长,这些结果均支持 IL-1Ra 对 NSCLC 存在一定的保护作用^[15-16]。在肿瘤的发生、发展过程中 IL-1 β 起促进作用,高水平的 IL-1Ra 更能有效与 IL-1 β 竞争受体,从而阻断 IL-1 的生物活性,对肺癌的发生起到一定的保护作用。Bar 等^[15]研究显示包括 IL-1Ra、基质金属蛋白酶-2 及 TNF- α 在内的炎症指标可作为早期诊断肺癌的有效指标。此外,在霍奇金淋巴瘤、结肠肿瘤及妇科肿瘤患者血中都可检测到 IL-1Ra 增高^[7],因此,IL-1Ra 及 IL-1Ra/IL-1 β 可能作为非特异的肿瘤标志物进行包括 NSCLC 的检测。

IL-1Ra 的产生和调节受多种因素的影响,如机体的免疫状态,各细胞因子间的相互作用及基因调节等,本试验结果显示 NSCLC 组各基因型患者的血清 IL-1Ra 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),表明该基因位点可能不是 IL-1Ra 的产生原因,可能是其他基因位点的调节因素,如 IL-1RN 的 VN-TR 的 II 等位基因可使 IL-1Ra 的产生明显增加^[10],也有研究其产生可能受 IL-1 β 基因的影响^[16],机体对各种物质的调节均有其复杂性,其调节机制有待进一步研究。

IL-1RN-2018 的基因型检测及 IL-1Ra/IL-1 β 比值的测定可能为早期识别肺癌发病的风险及尽早干预提供依据,但肺癌的发病机制复杂,还有待于加大样本量,多种族多地区联合,优化试验方法,进一步加以验证。

参考文献

- [1] De Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention[J]. Radiol Clin North Am, 2012, 50(5):863-876.
- [2] Landvik NE, Hart K, Haugen A, et al. Functional analysis of a lung cancer risk haplotype in the IL1B gene regulatory region[J]. J Hum Genet, 2012, 57(11):747-752.
- [3] Kaabachi S, Kaabachi W, Rafrafi A, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in Tunisian patients with non-small cell lung cancer[J]. Clin Lab, 2013, 59(11/12):1389-1395.
- [4] Melo Barbosa HP, Martins LC, Dos Santos SE, et al. Interleukin-1 and TNF-alpha polymorphisms and Helico-

- bacter pylori in a Brazilian Amazon population[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(12):1465-1471.
- [5] Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project; proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours [J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(8):706-714.
- [6] Yao PL, Lin YC, Wang CH, et al. Autocrine and paracrine regulation of interleukin-8 expression in lung cancer cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 32(6):540-547.
- [7] Cheng CY, Hsieh HL, Sun CC, et al. IL-1 beta induces urokinase-plasminogen activator expression and cell migration through PKC alpha, JNK1/2, and NF-kappaB in A549 cells[J]. J Cell Physiol, 2009, 219(1):183-193.
- [8] Hu Z, Shao M, Chen Y, et al. Allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist Gene (IL1RN * 2) is associated with a decreased risk of primary lung cancer [J]. Cancer Lett, 2006, 236(2):269-275.
- [9] Lim WY, Chen Y, Ali SM, et al. Polymorphisms in inflammatory pathway genes, host factors and lung cancer risk in Chinese female never-smokers [J]. Carcinogenesis, 2011, 32(4):522-529.
- [10] Burada F, Dumitrescu T, Nicoli R, et al. IL-1RN + 2018 T>C polymorphism is correlated with colorectal cancer [J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(4):2851-2857.
- [11] Al-Moundhri MS, Al-Nabhani M, Al-Bahrani B, et al. Interleukin-1beta gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphisms and gastric cancer risk in an Omani Arab population [J]. Gastric Cancer, 2006, 9(4):284-290.
- [12] Farlow EC, Vercillo MS, Coon JS, et al. A multi-analyte serum test for the detection of non-small cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 2010, 103(8):1221-1228.
- [13] Shiels MS, Pfeiffer RM, Hildesheim A, et al. Circulating inflammation markers and prospective risk for lung cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(24):1871-1880.
- [14] Bunt SK, Yang L, Sinha P, et al. Reduced inflammation in the tumor microenvironment delays the accumulation of myeloid-derived suppressor cells and limits tumor progression [J]. Cancer Res, 2007, 67(20):10019-10026.
- [15] Bar D, Apte RN, Voronov E, et al. A continuous delivery system of IL-1 receptor antagonist reduces angiogenesis and inhibits tumor development [J]. FASEB J, 2004, 18(1):161-163.
- [16] Vomnov E, Carmi Y, Apte RN. Role of IL-1-mediated inflammation in tumor angiogenesis [J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 601(9):265-270.

(收稿日期:2015-01-10 修回日期:2015-02-20)

(上接第 1923 页)

损伤时后外侧结构连同骨与软组织损伤较重,复位后早期关节功能训练时,腓骨头失去对后外侧骨块的支撑和限制作用,损伤的后外侧结构也不能在对抗膝关节训练的轴向剪切应力时发挥作用,单纯前外侧固定中发挥作用的螺钉不足以对抗反复的屈膝活动形成循环往复的轴向应力,导致了后外侧柱骨折复位后的继发复位丢失,形成不稳定从而影响功能。

3.5 不足 本研究虽然尽可能地追求研究对象的一致性,但在患者具体内固定物的选择,以及在患者接受治疗和康复训练的配合程度等方面无法完全趋向一致,且限于实际情况,累及后外侧柱的复杂胫骨平台样本数量较少,随访时间不够长,进行随访记录的内容较为单一,未研究不同手术方式不良并发症的发生率,系本研究的不足之处。

参考文献

- [1] Luo CF, San H, Zhang B, et al. Three-column fixation for complex tibial plateau fractures [J]. J Orthop Trauma, 2010, 24(6):683-692.
- [2] 于吉文, 刘建, 何维栋, 等. 根据 CT 扫描及三维重建改良胫骨平台骨折的 Schatzker 分型 [J]. 实用骨科杂志, 2011, 17(1):28-32.
- [3] 胡勇, 尹宗生, 张辉, 等. 累及后柱的胫骨平台骨折的手术治疗 [J]. 中华骨科杂志, 2012, 32(12):1138-1144.
- [4] 罗从风, 陈健, 孙辉, 等. 胫骨平台后柱骨折的手术治疗 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2008, 10(9):804-807.
- [5] Galla M, Lobenhoffer P. The direct, dorsal approach to

the treatment of unstable tibial posteromedial fracture-dislocations [J]. Unfallchirurg, 2003, 106(3):241-247.

- [6] 张巍, 罗从风, 曾炳芳, 等. 四种不同内固定治疗胫骨平台后外侧剪应力骨折的生物力学研究 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2011, 12(11):1069-1073.
- [7] Brunner A, Honigmann P, Horisberger M, et al. Open reduction and fixation of medial Moore type II fractures of the tibial plateau by a direct dorsal approach [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2009, 24(11):1233-1238.
- [8] Froese KH, Balcerek P, Walde T, et al. A new posterolateral approach without fibula osteotomy for the treatment of tibial plateau fractures [J]. J Orthop Trauma, 2010, 24(6):515-520.
- [9] 庄岩, 王鹏飞, 张堃, 等. 经腓骨截骨入路治疗胫骨平台后外侧骨折的疗效观察 [J]. 中华骨科杂志, 2012, 32(8):732-738.
- [10] Ricci WM, Budzki JR, Borrelli J. Treatment of complex proximal tibia fractures with the less invasive skeletal stabilization system [J]. J Orthop Trauma, 2004, 18(8):521-527.
- [11] 杨星光, 赵金忠, 皇甫小桥, 等. 关节镜辅助下治疗胫骨平台后外侧塌陷骨折 [J]. 中华骨科杂志, 2008, 28(7):571-575.

(收稿日期:2014-12-28 修回日期:2015-02-15)