

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.08.032

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190325.0938.004.html>(2019-03-25)

Gli1 的活化与肿瘤发展的相关性研究进展*

刘 奇 综述, 范娅涵[△] 审校

(陆军军医大学第一附属医院输血科, 重庆 400038)

[摘要] Gli1 基因定位在人类 12 号染色体上, 是 Gli 家族成员之一, 也是 Hh 信号通路中最重要的核转录因子。研究发现 Gli1 在胰腺癌、肝癌、肺癌、鳞状细胞癌等中存在着异常激活。在结直肠癌、前列腺癌、胶质瘤中 Gli1 可以促进人端粒酶反转录酶(hTERT)的表达, 在胃癌中 hTERT 也可以影响 Gli1 的蛋白活性, 两者协同调控肿瘤的发展。此外 Gli1 可以促进肿瘤细胞发生上皮细胞间质转化(EMT), 影响肿瘤细胞的侵袭、转移。目前研究表明 Gli1 不仅与肿瘤的发生、增殖、侵袭、转移等关系密切, 还可能成为肿瘤预后、复发的监测指标。本文就 Gli1 的活化在肿瘤发展中的分子机制研究进展进行简单综述。

[关键词] Gli1 基因; 分子机制; hTERT; 表皮间质转化

[中图分类号] R246.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)08-1395-04

Gli(glioma-associated oncogene homolog)家族在哺乳动物中有 3 种同源亚型基因(Gli1、Gli2、Gli3), 均是锌指结构的蛋白转录因子, 锌指间由组氨酸、半胱氨酸连接, 定位在人类 12 号染色体 q13.2~13.3^[1]。在胚胎发育过程中, Gli1 蛋白在细胞核和细胞质中均有表达, Gli1 可以激活 Hh(hedgehog)信号通路的下游靶基因, 促进细胞的增殖和分化, 影响胚胎的发育^[2]。在肿瘤中, Gli1 作为一个促癌基因, 在大多数的肿瘤细胞和肿瘤组织中的表达显著升高。此外在 Gli 家族中, Gli1 是唯一需要全长入核才能发挥功能的转录因子。但目前关于 Gli1 在肿瘤中的调控机制还不十分完善。本文聚焦 Gli1 在肿瘤发展中的分子机制研究。Gli1 在胰腺癌、肝癌、肺癌、鳞状细胞癌等中都异常激活^[3], 与基质金属蛋白酶 9(MMP9)^[4]、黏蛋白(MUC5AC)^[5]、再生基因 IV(Reg IV)^[6]、甲基转移酶(DNMT)^[7]、微囊蛋白 1(caveolin-1)^[8]、蛋白激酶 B(AKT)^[9]、腺嘌呤核苷三磷酸结合转运蛋白 G 超家族成员 2 抗体(ABCG2)^[10]等癌基因相互作用调控各种癌症的发展。特别是近年来越来越多的研究除了把 Gli1 作为 Hh 信号通路活化的标志, 还重点关注 Gli1 在其他信号通路中所发挥的关键作用。

1 Gli1 与 Hh 信号通路

Hh 信号通路在胚胎发育阶段扮演了重要角色, 异常激活的 Hh 信号通路与人类的多种肿瘤密切相关。Hh 的同源基因包括 Sonic Hh(SHh)、Desert Hh(DHh)和 Indian Hh(IHh), 分别编码 Shh、Dhh 和 Ihh 蛋白^[11]。Hh 蛋白必须经过特定的翻译后修饰才能获得蛋白活性功能^[12-13]。Hh 信号激活受到靶细胞

膜上两种受体 Ptched(Ptc)和 Smothened(Smo)及 Gli1 的严密控制, Hh 信号通路能否发挥功能取决于 Gli1 能否全长入核。受体 Ptc 由肿瘤抑制基因 Ptched 编码, 是由 12 个跨膜区的单一肽链组成, 可以与 Hh 配体直接结合, 对 Hh 信号起负调控作用。原癌基因 Smo 编码受体 Smo, 对 Hh 信号起正调控作用^[14]。具体来说, 在细胞缺失 Hh 配体的情况下, Ptc 抑制 Smo 蛋白活性, 导致 Smo 失活, Gli2 和 Gli3 被蛋白激酶 A(PKA)磷酸化与糖原合成激酶 3 β (GSK3 β)形成一个能和 β -转导重复相容蛋白(β -TrCP)结合的位点。随后 Gli/ β -TrCP 复合物被泛素化降解形成转录抑制物 Gli2R 和 Gli3R, 转入核后抑制 Hh 靶基因的转录^[15]。但是当 Hh 配体存在时, Ptc 和 Hh 结合后, Ptc 就不能够再抑制 Smo 的蛋白活性, Smo 被激活, 并在初级纤毛膜处 Smo 与 β 抑制蛋白 2(Arrb2)和驱动蛋白 Kif3a 共同作用促进全长且具有转录活性的 Gli1 蛋白从 Sufu 游离出来, 使 Gli1 不被蛋白酶水解降解, 从而全长入核发挥功能^[16]。此外 Hh-Gli1 通路可以诱导 Ptc 的转录, 形成负反馈的调控环。纵观在 Hh 信号通路功能调节中, 实质上是对核转录因子 Gli1 的功能活性的调节进而控制下游基因转录活性的变化。

2 Gli1 在多种肿瘤中异常活化

胰腺癌被认为是最为致命的疾病之一, 生存率非常低。在所有的胰腺癌患者中几乎都可以检测到鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)基因的突变, 而 KRAS 被认为是 Gli1 的一个活化剂^[17]。此外 Gli1 调控许多的致癌基因促进胰腺癌的发生, 其中包括 MUC5AC, 其被认为是胰腺癌预后差的重要指标, INAGUMA 等^[5]

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81502044)。 作者简介: 刘奇(1992-), 本科, 主要从事临床输血治疗及细胞治疗研究。

[△] 通信作者, E-mail: yahanfan@139.com。

研究发现 Gli1 可以直接结合在 MUC5AC 的启动子区,调控 MUC5AC 的表达,影响肿瘤的侵袭、转移;在胰腺癌中另一个比较重要的 Gli1 靶基因是 Reg IV, Reg IV 与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及凋亡等密切相关,WANG 等^[6]通过免疫组织化学、Western blot 等实验发现在胰腺癌组织和细胞中 Gli1 与 Reg IV 的表达均显著升高且呈正相关,染色质免疫共沉淀(CHIP)和凝胶迁移实验(EMSA)检测显示 Gli1 蛋白可以与 Reg IV 启动子区 5'-GAT CAT CCA-3' 结合。HE 等^[7]研究表明在胰腺癌组织中 Gli1 和 DNA 甲基转移酶(Dnmt)的表达显著高于正常组织,芯片分析显示 Gli1 蛋白可以与 Dnmt1 结合。此外 Gli1 促进转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的表达,调节 β -连环蛋白(β -catenin)和 E-钙黏蛋白(E-cadherin)从而促进胰腺癌细胞的侵袭、转移,并且 Gli1 与 Wnt2B、白细胞介素 6(Interleukin-6)、信号转导与转录激活因子 3(STAT3)也存在相互调控作用^[18-19]。在肝癌中,CHEN 等^[20]通过 RNA 干扰技术在 7721 和 SK-Hep1 细胞系中干扰 Gli1,结果发现细胞的侵袭、转移能力明显降低,此外,Gli1 的下调显著降低了基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和 MMP-9 的表达和活性。组蛋白乙酰转移酶(PCAF)是真核细胞内一种重要的组蛋白乙酰转移酶,GAI 等^[21]发现在细胞质中 Gli1 蛋白的 518 处亮氨酸可以被 PCAF 乙酰化,从而阻止 Gli1 的入核,进一步实验发现 Gli1 可以促进 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)的表达,抑制 Gli1 又可以影响 PCAF 在肝癌增值方面的效果,具体的分子机制还有待更深入的研究。LU 等^[22]发现 Gli1 可以通过调控 ERK 信号通路的活性来影响 MMP-9 的表达,促进肝癌的发生。GAI 等^[8]研究表明小窝蛋白-1(caveolin-1)可以与 Gli1 相互作用影响肝癌的侵袭、转移能力,但具体的机制有待更深入的剖析。蟾毒灵(bufoalin)是传统中药蟾酥成分中的蟾毒配基之一,SHENG 等^[23]实验表明蟾毒灵可以影响肝癌细胞中 Gli1 的活性,抑制 Gli1 靶基因的表达,显著降低肝癌细胞的恶性生物学行为^[24]。在肺癌中,Gli1 可以与 ww45 相互作用,促进 Gli1 的泛素化,抑制 Gli1 的靶基因表达。肿瘤干细胞(CSCs)是一群在肿瘤组织中数量极少,但具有自我更新能力,以及具有使肿瘤细胞产生异质性能力的细胞,CHANG 等^[25]研究发现在非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)中三氧化二砷可以抑制 Gli1 的活性,抑制肺癌的增值,减少 CSCs 表面标志物 CD133 和干细胞转录因子(SOX2,OCT4)的表达。在鳞状细胞癌中,Gli1 可以促进血管内皮生长因子(VEGF)的表达从而提升细胞的侵袭、转移能力。在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中,SINGH 等^[10]研究发现 ATP 结合盒超家族 G 家族第 2 个成员(ABCG2)是 Gli1 的直接靶基因,并且 Gli1 可以通过

调节 ABCG2 的活性进而影响肿瘤的化学耐药,AGARWAL 等^[9]研究发现 Gli1 可以影响 AKT 的活性,Gli1 有助于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的生存。近年来在 Gli1 的靶基因研究中,其中与细胞周期调节有关的基因有细胞周期蛋白 D1/2(cyclin D1/2);增殖相关的基因有血小板衍生长因子受体(PDGFR)、C-myc 癌基因;细胞凋亡基因 Bcl-2;与血管生成相关的 VEGF、促血管生成素 1/2(ANG1/2);上皮细胞间质转化相关基因 MMP-9、snail 和自我更新及干性维持的基因 NANOG、SOX2。此外 Gli1 可能参与了 Wnt、Ras、CtBP2、Notch、TGF 等信号通路的调控,影响肿瘤的发生发展^[15]。

3 Gli1 与人端粒酶反转录酶(human telomerase reverse enzyme,hTERT)

hTERT 是端粒酶的一个亚单位,其表达直接决定了端粒酶的活性,并决定了细胞的复制能力。在良性细胞中,外源性的过表达或者干扰 Gli1 不会影响 hTERT 的表达,但是在结直肠癌、前列腺癌、胶质瘤细胞中,通过基因干扰技术或者药理抑制 Gli1 都可以抑制 hTERT 的表达,此外有研究报道 Gli1 可以直接结合在 hTERT 的启动子区从而调控 hTERT 的表达^[26]。在胃癌组织中 hTERT 与 Gli1 的表达呈显著正相关,通过构建 hTERT 的过表达质粒并转染到胃癌细胞 7901 中,结果发现 Gli1 的 mRNA 和蛋白水平显著升高。双荧光素酶实验发现 hTERT 可以促进 Gli1 的启动子区的活性,提示 hTERT 可能是通过转录水平调控 Gli1 的表达,此外抑制 Gli1 的表达可以降低胃癌细胞的侵袭、转移能力^[27]。

4 Gli1 与表皮细胞间质转化(EMT)

肿瘤细胞在发生侵袭转移的过程中一个非常重要的特征就是 EMT,经历 EMT 的细胞侵袭转移能力明显增强。有研究报道 Gli1 与 EMT 存在着非常重要的关系,过表达 Gli1 可以促进细胞发生 EMT。此外在多种癌症细胞中,无论是干扰还是过表达 Gli1,通过 Western blot 实验都可以观察到波形蛋白(vimentin),E-cadherin、N-cadherin、 β -catenin、twist 等的表达也发生相应变化^[28-31]。但是 Gli1 是如何调控 EMT 的分子机制还是有待更深入的研究,Snail1 是公认的调控 EMT 的一个非常重要的转录因子,Snail1 可以与 CtBP2 相互作用促进肿瘤的侵袭、转移,并有研究报道 Gli1 可以结合在 CtBP2 的启动子区促进 CtBP2 表达^[31]。E-cadherin 蛋白的缺失导致 β -catenin 的入核增加从而诱发细胞的侵袭、转移, β -catenin 是 Wnt 信号通路中非常重要的成员,在大多数的恶性肿瘤组织中都发现 β -catenin 和 Gli1 的高表达,并且在子宫内膜癌中 Gli1 可以促进 β -catenin 的表达^[32-33]。在卵巢癌中,过表达 Gli1 可以促进细胞的转移,在裸鼠中,注射过表达 Gli1 的卵巢癌细胞能够

促进肝转移和新陈代谢^[34]。基因芯片分析发现 Gli1 调控肿瘤侵袭转移的潜在因子可能包括 TGF- β 1、Ras、Wnt, (PI3K)/AKT、四跨膜蛋白超家族 (TM4SF)、重组人 S100 钙结合蛋白 A4 (S100A4)^[27]。但是在永生化细胞中过表达 Gli1 可以减少表皮生长因子受体(EGFR)的表达、抑制细胞外 ERK 的活性,不能诱发 EMT^[35]。为何会存在这种差异有待更深入的探索。

5 小结与展望

Gli1 作为核转录因子,在 Hh 信号通路活化的过程中发挥了极其关键的作用,并通过诱发 EMT 从而促进肿瘤的侵袭、转移。此外 Gli1 在肿瘤中通过与众多的致癌基因相互作用进而调控肿瘤的发生发展。但是 Gli1 在 DNA 损伤修复、细胞代谢、药物抵抗,肿瘤微环境等中的分子机制研究在将来的工作中有待进一步探索。尽管有研究支持在肿瘤干细胞治疗中靶向 Gli1 可以抑制肿瘤生长,改善肿瘤的耐药性,但是 Gli1 介导肿瘤干细胞的调控机制并不完善,还需要更深入的研究,并且目前临床上也还没有研究出针对 Gli1 很好的抑制剂,以及如何更好地将 Gli1 抑制剂和常规肿瘤治疗手段联合应用也需要更多研究去证实。因此对 Gli1 在肿瘤中的分子机制研究,可以帮助人们更好地理解 Gli1 在癌症中的复杂作用,可以使人们更好地掌握它的功能,从而为肿瘤的治疗提供更多的方案。

参考文献

- [1] YANG L, XIE G, FAN Q, et al. Activation of the hedgehog-signaling pathway in human cancer and the clinical implications[J]. *Oncogene*, 2010, 29(4): 469-481.
- [2] SCALES S J, DE SAUAQE F J. Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30(6): 303-312.
- [3] ELOISE M, MARIO M. Role and inhibition of GLI1 protein in cancer[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2018, 9: 35-43.
- [4] TAN H, LIU Z, QI J, et al. Tripartite motif 16 inhibits the migration and invasion in ovarian cancer cells[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(4): 551-558.
- [5] INAGUMA S, KASAI K, IKEDA H. GLI1 facilitates the migration and invasion of pancreatic cancer cells through MUC5AC-mediated attenuation of E-cadherin[J]. *Oncogene*, 2011, 30(6): 714-723.
- [6] WANG F, XU L, GUO C, et al. Identification of RegIV as a novel GLI1 target gene in human pancreatic cancer[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18434.
- [7] HE S, WANG F, YANG L, et al. Expression of DNMT1 and DNMT3a are regulated by GLI1 in human pancreatic cancer[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27684.
- [8] GAI X, LU Z, TU K, et al. Caveolin-1 is up-regulated by GLI1 and contributes to GLI1-driven EMT in hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84551.
- [9] AGARWAL N K, QU C, KUNKALLA K, et al. Transcriptional regulation of serine/threonine protein kinase (AKT) genes by glioma-associated oncogene homolog 1 [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(21): 15390-15401.
- [10] SINGH R R, KUNKALLA K, QU C, et al. ABCG2 is a direct transcriptional target of hedgehog signaling and involved in stroma-induced drug tolerance in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Oncogene*, 2011, 30(49): 4874-4886.
- [11] CHEN X, TUKACHINSKY H, HUANG C H, et al. Processing and turnover of the Hedgehog protein in the endoplasmic reticulum[J]. *J Cell Biol*, 2011, 192(5): 825-838.
- [12] CHAMOON Z, MANN R K, NELLEN D, et al. Skinny hedgehog, an acyltransferase required for palmitoylation and activity of the hedgehog signal[J]. *Science*, 2001, 293(5537): 2080-2084.
- [13] IZZI L, LEVESQUE M, MORIN S, et al. Boc and Gas1 each form distinct Shh receptor complexes with Ptch1 and are required for Shh-mediated cell proliferation[J]. *Dev Cell*, 2011, 20(6): 788-801.
- [14] ROHATGI R, MILENKOVIC L, CORCORAN R B, et al. Hedgehog signal transduction by Smoothed: pharmacologic evidence for a 2-step activation process [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(9): 3196-3201.
- [15] PALLE K, MANI C, TRIPATHI K, et al. Aberrant GLI1 Activation in DNA Damage Response, Carcinogenesis and Chemoresistance[J]. *Cancers*, 2015, 7(4): 2330-2351.
- [16] BRISCOE J, THÉRON D. The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(7): 416-429.
- [17] KASAI K. Gli1, a master regulator of the hallmark of pancreatic cancer[J]. *Pathol Int*, 2016, 66(12): 653-660.
- [18] JIANG H, LI F, HE C, et al. Expression of Gli1 and Wnt2B correlates with progression and clinical outcome of pancreatic cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(7): 4531-4538.
- [19] MILLS L D, ZHANG Y, MARLER R J, et al. Loss of the Transcription Factor GLI1 Identifies a Signaling Network in the Tumor Microenvironment Mediating KRAS Oncogene-induced Transformation[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(17): 11786-11794.
- [20] CHEN J S, LI H S, HUANG J Q, et al. Down-regulation of Gli-1 inhibits hepatocellular carcinoma cell migration and invasion[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 393(1/2): 283-291.
- [21] GAI X, TU K, LI C, et al. Histone acetyltransferase PCAF accelerates apoptosis by repressing a GLI1/BCL2/BAX axis in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1712.
- [22] LU J T, ZHAO W D, HE W, et al. Hedgehog signaling pathway mediates invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma via ERK pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*,

2012,33(5):691-700.

- [23] SHENG X, SUN X, SUN K, et al. Inhibitory effect of bufalin combined with Hedgehog signaling pathway inhibitors on proliferation and invasion and metastasis of liver cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(4):1513-1524.
- [24] LI X, ZHOU X, FAN Y, et al. WW45, a Gli1 binding protein, negatively regulated Hedgehog signaling in lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42):68966-68975.
- [25] CHANG K J, YANG M H, ZHENG J C, et al. Arsenic trioxide inhibits cancer stem-like cells via down-regulation of Gli1 in lung cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2):1133-1143.
- [26] MAZUMDAR T, SANDHU R, QADAN M, et al. Hedgehog signaling regulates telomerase reverse transcriptase in human cancer cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e75253.
- [27] 李阳, 张丹, 胡长江, 等. hTERT 调控 Gli1 的表达对胃癌侵袭转移的影响及其分子机制研究[J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37(23):2320-2323.
- [28] LI X, DENG W, LOBO-RUPPERT S, et al. Gli1 acts through Snail and E-cadherin to promote nuclear signaling by beta-catenin[J]. *Oncogene*, 2007, 26(31):4489-4498.
- [29] LI X, DENG W, NAIL C D, et al. Snail induction is an early response to Gli1 that determines the efficiency of epithelial transformation[J]. *Oncogene*, 2006, 25(4):609-621.

- [30] LIAO X, SIU M K, AU C W, et al. Aberrant activation of hedgehog signaling pathway contributes to endometrial carcinogenesis through beta-catenin [J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(6):839-847.
- [31] ZHENG X, SONG T, DOU C, et al. CtBP2 is an independent prognostic marker that promotes GLI1 induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6):3752-3769.
- [32] XU X, SU B, XIE C, et al. Sonic hedgehog-Gli1 signaling pathway regulates the epithelial mesenchymal transition (EMT) by mediating a new target gene, S100A4, in pancreatic cancer cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e96441.
- [33] XU X, ZHOU Y, XIE C, et al. Genome-wide screening reveals an EMT molecular network mediated by Sonic hedgehog-Gli1 signaling in pancreatic cancer cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e43119.
- [34] KE Z, CAIPING S, QING Z, et al. Sonic hedgehog-Gli1 signals promote epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer by mediating PI3K/AKT pathway[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(1):368.
- [35] NEILL G W, HARRISON W J, IKRAM M S, et al. Gli1 repression of ERK activity correlates with colony formation and impaired migration in human epidermal keratinocytes[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(4):738-746.

(收稿日期:2018-12-08 修回日期:2018-02-26)

(上接第 1394 页)

综上所述,该院儿科超长住院日影响因素中的可控因素为住院期间是否转科。因此,优化转科流程、做好不同科室间的转科衔接,从而降低超长住院日的发生,降低医院的平均住院日,提高病床使用率,提高医院的效率。

参考文献

- [1] 周昀,何露佳,程永忠,等.基于国内外平均住院日管理现状分析[J]. *中国卫生事业管理*, 2017, 34(10):739-742.
- [2] 刘茜,王耀刚.我国区域平均住院日与医院运行效率相关性研究[J]. *现代预防医学*, 2016, 43(11):1971-1975.
- [3] 李会玲,卜玮,张秀云,等.三级综合性医院平均住院日影响因素分析[J]. *中国医院管理*, 2014, 34(4):41-43.
- [4] 余江,周来新,张云福,等.开展院前检查合理缩短术前平均住院日的做法[J]. *中国医院管理*, 2016, 36(10):40-41.
- [5] 汪雅璇,张馨予,李书,等.医院床位资源利用与平均住院日的国内外比较分析[J]. *中华医院管理杂志*, 2016, 32(5):361-364.
- [6] 王玲,王承珠,缙文海.某院 316 例超长住院日病例统计分析[J]. *中国卫生统计*, 2015, 32(2):367-368.

- [7] 王玲,缙文海.超长住院日病例对平均住院日的影响分析[J]. *解放军医院管理杂志*, 2015, 22(2):148-149.
- [8] 韩丽珍,王平根,罗文龙.469 例超长住院日患者统计分析[J]. *中国病案*, 2015, 16(1):75-76.
- [9] 关赟,刘海云,周琰.超长住院日的 Logistic 回归分析[J]. *中国医院统计*, 2015, 22(1):32-35.
- [10] 朱岁松,董超雄,金洪长.减少一天住院日对医院经营效果的影响分析[J]. *中国病案*, 2015(2):76-78.
- [11] 聂静,刘佳.超长住院日患者分布特征与影响因素分析[J]. *中国医院管理*, 2015, 35(8):44-46.
- [12] 王瓴,钱邦富.某三甲综合医院 1293 例超长住院日患者分布特征及影响因素分析[J]. *现代预防医学*, 2018, 45(2):291-294.
- [13] 降凌燕,李秀芳,李韶霞,等.康复医学科超长住院日的影响因素分析[J]. *中国医院统计*, 2013, 20(4):251-253.
- [14] 冯丹,刘建超.超长住院日影响因素的 Logistic 回归分析[J]. *中国医院管理*, 2009, 29(4):40-42.
- [15] 梁晚福.影响患者住院天数超长的因素分析[J]. *中国医院统计*, 2014, 21(1):5-6,9.

(收稿日期:2018-12-28 修回日期:2018-02-02)