

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.12.007

## 冰冻血小板的临床疗效及其保存液二甲亚砜对人体的影响研究\*

江灵<sup>1</sup>,王洁<sup>1</sup>,杨倩<sup>2</sup>,杨莉<sup>2</sup>,黄远帅<sup>1△</sup>

(1.西南医科大学附属医院输血科,四川泸州 646000;2.西南医科大学研究生院,四川泸州 646000)

**[摘要]** **目的** 评价冰冻血小板临床输注的有效性,以及冰冻血小板的保存液二甲亚砜(DMSO)对人体的影响。**方法** 选择 2016 年 1 月 1 日至 2017 年 6 月 30 日在西南医科大学附属医院输注过血小板并符合纳入标准的 319 例患者,按输注血小板制品的不同分为 3 组,单采组(新鲜单采血小板)105 例;浓缩组(手工浓缩血小板)102 例;冰冻组(冰冻血小板)112 例。检测 3 组患者的 24 h 血小板纠正指数(CCI),输注血小板的有效率,输血不良反应率,比较 3 组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总清蛋白(TP)、碱性磷酸酶(ALP)。**结果** 3 组间的 24 h CCI 比较差异有统计学意义( $Z=15.288, P<0.01$ )。3 组间的输血不良反应率比较差异有统计学意义( $\chi^2=6.054, P=0.048$ )。患者输注冰冻血小板和新鲜单采血小板前后的生化指标(ALT,AST,TP,ALP)比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );同病种的患者输注不同剂量的冰冻血小板后的生化指标,以及输注相同剂量的冰冻血小板后不同时间段生化指标的变化值比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 冰冻血小板输注疗效好,其保存液 DMSO 对人体无明显的毒副作用,值得推广。

**[关键词]** 二甲亚砜;冰冻血小板;生化指标;临床疗效;毒副作用**[中图分类号]** R446.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)12-2009-05

## Clinical effect of frozen platelet and influence of its preserving solution dimethyl sulfoxide on human body\*

JIANG Ling<sup>1</sup>,WANG Jie<sup>1</sup>,YANG Qian<sup>2</sup>,YANG Li<sup>2</sup>,HUANG Yuanshuai<sup>1△</sup>

(1. Department of Blood Transfusion, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Graduate School, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the effectiveness of frozen platelet clinical transfusion and the effect of its preserving solution dimethyl sulfoxide(DMSO) on human body. **Methods** A total of 319 patients who had received platelet infusion in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from January 1, 2016 to June 30, 2017 and met the inclusion criteria were selected and divided into 3 groups according to different platelet infusion products: 105 cases in the apheresis group (fresh apheresis platelet), 102 cases in the concentration group (manual-concentration platelet), 112 cases in the frozen group (frozen platelet). The platelet correction index (CCI), the effective rate of platelet transfusion and the adverse reaction rate were detected in the 3 groups. Alanine aminotransferase (ALT), aspartic aminotransferase (AST), total albumin (TP) and alkaline phosphatase (ALP) were compared in the 3 groups. **Results** There were statistically significant differences in 24 h CCI among the 3 groups ( $Z=15.288, P<0.01$ ). The adverse reaction rate among the 3 groups was statistically significant ( $\chi^2=6.054, P=0.048$ ). There were no statistically significant differences in the biochemical indexes (ALT, AST, TP, ALP) before and after administration of frozen platelets. There were no statistically significant differences in the biochemical indexes of patients with the same disease after the transfusion of different doses of frozen platelets and the changes in biochemical indexes at different periods after the transfusion of same dose of frozen platelets. **Conclusion** Frozen platelet transfusion is effective, and its preserving solution DMSO has no obvious toxic and side effects on human body, which is worth promoting.

**[Key words]** dimethyl sulfoxide; frozen platelets; biochemical indexes; clinical efficacy; side effect

输血治疗在临床疾病的诊治中发挥着越来越重要的作用,其中,血小板输注更是难以替代。现阶段,我国的血小板处于严重供不应求的状态,在临床治疗

中若只靠临时分离血小板,远不能满足需要,所以探寻长期有效的血小板保存方法就显得极为重要。因此,本文对保存液二甲亚砜(DMSO)对人体的影响及

冰冻血小板的临床输注疗效进行研究,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2016 年 1 月 1 日至 2017 年 6 月 30 日在西南医科大学附属医院行血小板输注治疗的住院患者,纳入符合条件且资料完整的患者共计 319 例,按输注血小板制品的不同分为 3 组,即单采组(新鲜单采血小板)105 例,浓缩组(手工浓缩血小板)102 例,冰冻组(冰冻血小板)112 例,男女比为 1.00:1.02,年龄 3~79 岁,平均(38.5±20.3)岁。患者一般资料见表 1。纳入标准:根据我国现行的行业规范和准则,符合血小板输注指征并且临床资料完整的患者。患者和家属均知情同意,并都签署了统一的知情同意书。排除标准:排除治疗期间输注过非单一品种血小板制品的患者,病情危重放弃治疗者或资料不全者。

表 1 研究对象一般资料(n)

组别	单采组 (n=105)	浓缩组 (n=102)	冰冻组 (n=112)
性别			
男	49	54	55
女	56	48	57
血型			
A	36	44	47
B	21	22	23
O	38	32	33
AB	10	4	9
年龄(岁)			
0~≤20	24	27	30
>20~≤40	26	32	27
>40	55	43	55
疾病分类			
再生障碍性贫血	18	16	19
白血病	55	55	57
肿瘤	10	12	7
血小板减少症	8	12	10
创伤/手术	14	7	19

## 1.2 方法

**1.2.1 血小板的制备与种类** 血小板均由泸州市中心血站制备提供,1 个治疗量血小板的标准:(1)单采血小板,血小板计数大于或等于  $2.5 \times 10^{11}$  个/袋。(2)手工浓缩血小板 6~12 U,血小板计数大于或等于  $2.0 \times 10^{11}$  个/袋。(3)冰冻血小板是由有效期内的单采血小板按行业标准加入 DMSO 制备而成,DMSO 的最终浓度为 4%~5%。

### 1.2.2 冰冻血小板临床疗效评价

**1.2.2.1 比较 3 组研究对象 24 h 血小板纠正指数(CCI)及临床疗效** 记录研究对象身高,体质量,输注前血小板计数,输注后 24 h 计数,输注血小板的总量,计算 CCI,24 h CCI>4.5 判断为有效。 $CCI = (\text{输后血小板计数} - \text{输前血小板计数}) \times \text{体表面积} / \text{输入血小板总数}$ ,体表面积 =  $0.0061 \times \text{身高}(\text{cm}) + 0.0128 \times \text{体质量}(\text{kg}) - 0.01529$ 。

**1.2.2.2 比较输血不良反应率** 记录 3 组研究对象输注血小板后发生输血不良反应的情况。

**1.2.3 评价 DMSO 对人体的影响** 回顾性统计分析冰冻组的 112 位患者输注冰冻血小板前后的生化指标值,即丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总清蛋白(TP)、碱性磷酸酶(ALP)。将单采组和冰冻组做对比分析,分别计算输注新鲜单采血小板和冰冻血小板后生化指标的变化值,对差值进行统计分析。评价输注不同剂量冰冻血小板后生化指标的差异,将相同疾病的患者按输入的冰冻血小板剂量的不同进行分组对比分析。随机回访冰冻组 50 例患者,根据复查生化指标的时间间隔小于等于 6 个月的纳入半年组,共 31 例;大于 6 个月的纳入 1 年组,共 19 例。对比分析两组患者生化指标的变化值。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料采取  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验,不符合正态分布的计量资料采取中位数和四分位数 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示,采用秩和检验;计数资料用率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组患者输注血小板后 24 h CCI 及临床疗效的比较** 冰冻组患者输注血小板后 24 h CCI 低于单采组和浓缩组,3 组间 24 h CCI 比较差异有统计学意义 ( $Z = 15.288, P < 0.01$ );血小板的输注有效率 3 组间比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 5.574, P = 0.062$ ),见表 2。

表 2 3 组患者输注后 24 h CCI 及临床有效率的比较

组别	n	输后 24 h CCI [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	有效率 [n(%)]
单采组	105	9.6(2.1,18.4)	69(65.7)
浓缩组	102	9.6(0.9,20.3)	64(62.7)
冰冻组	112	4.5(0.7,9.22)	57(50.9)
Z/ $\chi^2$		15.288	5.574
P		<0.01	0.062

**2.2 3 组患者输注血小板后的输血不良反应率比较** 本研究中,3 组患者输注血小板后发生输血不良反应分别为:单采组 8 例(7.4%),浓缩组 14 例(13.7%),冰冻组 5 例(4.5%),3 组间比较差异有统

计学意义( $\chi^2=6.054, P=0.048$ )。单采组与浓缩组间比较,差异无统计学意义( $\chi^2=2.031, P=0.154$ ),单采组与冰冻组间比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.958, P=0.328$ ),浓缩组和冰冻组间比较差异有统计学意义( $\chi^2=5.660, P<0.01$ ),冰冻血小板不良反应率低于手工浓缩血小板。

**2.3 输注冰冻血小板前后生化指标的比较** 冰冻组的 112 例患者输注冰冻血小板前后的生化指标的比较见表 3。输注冰冻血小板前后的 ALT、AST、TP、ALP 比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.4 单采组和冰冻组生化指标变化值比较** 两组研究对象输注血小板前后的生化指标的变化值比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

**2.5 输注不同剂量的冰冻血小板后生化指标变化值的比较** 相同疾病的患者输注不同剂量的冰冻血小

板后生化指标的变化值比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 5。

表 3 输注冰冻血小板前后生化指标的比较[M( $P_{25}, P_{75}$ )]

项目	输前	输后	Z	P
ALT(U/L)	15.9(12.3,31.1)	18.4(13.8,30.4)	0.250	0.802
AST(U/L)	18.2(13.8,33.3)	19.7(10.9,35.8)	1.925	0.054
TP(g/L)	61.8(53.5,68.7)	58.5(55.3,65.1)	1.812	0.070
ALP(U/L)	79.4(58.2,101.1)	83.2(66.6,97.6)	1.293	0.196

**2.6 输注冰冻血小板后不同时间生化指标的比较** 回访 50 例输注冰冻血小板的患者,输注相同剂量的冰冻血小板后不同时间段的生化指标变化比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 6。

表 4 单采组和冰冻组输注血小板后生化指标变化值的比较[M( $P_{25}, P_{75}$ )]

组别	$\Delta$ ALT(U/L)	$\Delta$ AST(U/L)	$\Delta$ TP(g/L)	$\Delta$ ALP(U/L)
单采组	-1.5(-6.8,1.3)	-2.5(-9.2,1.9)	-1.8(-5.7,2.9)	1.5(-10.8,19.1)
冰冻组	-4.0(-5.5,4.7)	-1.6(-7.1,2.9)	-2.9(-5.8,4.7)	-2.1(-13.2,18.3)
Z	1.623	1.198	0.058	0.024
P	0.105	0.231	0.953	0.981

表 5 相同疾病患者输注不同剂量冰冻血小板后生化指标变化值的比较[M( $P_{25}, P_{75}$ )]

病种	血小板总量 (治疗量)	n	$\Delta$ ALT(U/L)	$\Delta$ AST(U/L)	$\Delta$ TP(g/L)	$\Delta$ ALP(U/L)
再生障碍性贫血	1	14	-2.3(-9.3,1.5)	-5.3(-6.0,0.8)	-4.8(-10.5,-0.2)	-2.6(-12.4,4.9)
	2	4	6.0(-0.4,6.1)	2.2(-3.8,4.5)	-4.9(-8.2,7.3)	-1.1(-41.1,2.1)
	$\geq 3$	1	-5.7(-5.7,-5.7) <sup>a</sup>	-10.3(-10.3,-10.3) <sup>a</sup>	3.0(3.0,3.0) <sup>a</sup>	40.1(40.1,40.1) <sup>a</sup>
Z			5.391	4.998	1.223	2.199
P			0.068	0.082	0.542	0.333
白血病	1	45	-1.4(-6.2,4.6)	-0.8(-7.7,4.5)	-0.7(-4.7,4.8)	7.7(-23.3,28.8)
	2	3	-10.7(-10.7,1.3)	8.7(4.5,8.7)	-7.2(-7.2,4.6)	0.9(0.9,27.5)
	$\geq 3$	9	-12.1(-2.4,49.7)	-0.8(-5.7,61.6)	-3.3(-12.1,2.4)	19.1(-8.5,33.6)
Z			5.922	3.220	0.975	0.586
P			0.052	0.200	0.614	0.749
PLT 减少	1	6	2.9(0.6,6.3)	-0.8(-11.5,4.8)	-2.9(-3.8,6.9)	13.6(-3.8,51.6)
	2	2	1.5(1.5,1.5) <sup>b</sup>	-0.7(-0.7,-0.7) <sup>b</sup>	-3.8(-3.8,-3.8) <sup>b</sup>	18.3(18.3,18.3) <sup>b</sup>
	$\geq 3$	2	5.1(5.1,5.1) <sup>b</sup>	-1.5(-1.5,-1.5) <sup>b</sup>	9.0(9.0,9.0) <sup>b</sup>	11.5(11.5,11.5) <sup>b</sup>
Z			4.000	0.444	5.922	0.444
P			0.135	0.801	0.052	0.801
创伤/手术	1	12	4.2(-3.9,21.4)	-5.3(-21.9,10.8)	-3.6(-8.2,5.3)	4.7(-13.2,12.2)
	2	4	1.8(-4.4,3.8)	-6.2(-23.5,0.4)	0.6(-2.5,3.7)	9.6(-4.3,11.8)
	$\geq 3$	3	3.8(-2.9,3.8)	-6.2(-6.2,-1.7)	2.8(-3.2,7.1)	9.6(-4.3,9.6)
Z			1.137	0.255	1.371	0.562
P			0.566	0.880	0.504	0.755

<sup>a</sup>:1 例样本未计算均数和标准差;<sup>b</sup>:2 例样本数据的变化值相同

表 6 输注冰冻血小板后不同时间生化指标的比较[M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )]

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	TP(g/L)	ALP(U/L)
半年组	31				
输注前		15.0(12.0,20.0)	18.0(11.8,28.6)	62.7(56.2,66.7)	72.0(54.5,97.2)
半年复查		16.3(12.3,18.6)	15.2(12.6,24.5)	58.9(54,65.8)	76.5(55,89.6)
<i>Z</i>		1.098	1.793	1.715	1.156
<i>P</i>		0.272	0.073	0.086	0.248
1 年组	19				
输注前		14.0(11.0,42.0)	23.6(12.8,33.3)	62.4(59.2,66.7)	75.0(55.5,96.8)
1 年复查		21.5(12.5,40.6)	20.6(12.6,26.5)	62.3(54.6,65.3)	78.5(65.4,95.6)
<i>Z</i>		0.986	1.228	1.670	1.529
<i>P</i>		0.324	0.220	0.095	0.126

### 3 讨 论

在急性大出血、血小板功能障碍性出血等方面,血小板输注具有显著而难以替代的作用,是输血治疗的重要手段。血小板输注使用的主要有常温短时间保存的单采血小板,手工浓缩血小板,以及长期冷低温保存的冰冻血小板,冰冻血小板的保存时间、供给形式均优于其他两种血小板,但关于冰冻血小板的疗效及保存液的毒副作用的报道甚少,本研究对这两方面进行了研究。

本研究结果表明,输注冰冻血小板后 24 h CCI 低于其他两组,这是因为血小板在冰冻保存和解冻复融的过程中受到损伤、激活,引发聚集<sup>[1]</sup>,而被激活的血小板输入体内后,会立刻参与止血被消耗掉。而 3 种血小板的输注有效率比较差异无统计学意义( $\chi^2=5.574, P=0.062$ )。PÉREZFERRER 等<sup>[2]</sup>研究认为,冰冻血小板比新鲜单采血小板在止血功能上更有优势,在抢救用血时,冰冻血小板是最佳的选择,它能够快速供给、即刻止血,可有效缓解危急情况。

患者输注血小板后的输血不良反应主要是非溶血性发热反应和皮疹过敏,3 组输血不良反应率比较差异有统计学意义( $P=0.048$ )。冰冻血小板的输血不良反应率低于新鲜单采血小板和手工浓缩血小板,因为后两者都是在 20~24 °C 的条件下振荡保存,易于细菌的生长繁殖<sup>[3-5]</sup>,而冰冻血小板深低温保存,抑制了细菌的生长繁殖。同时,由于手工浓缩血小板在制备时混入的红细胞和白细胞较多,HLA 抗原复杂,大大提升了同种免疫的反应率。

本文对比分析了 112 例患者输注冰冻血小板前后的 AST、ALT、TP、ALP 等生化指标,输注前后比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。患者输注冰冻血小板、新鲜单采血小板后生化指标的变化值比较差异亦无统计学意义( $P>0.05$ )。冰冻血小板是由新鲜单采血小板添加 DMSO 保存液制备而成,本研究结果提

示 DMSO 保存液不会影响患者的肝功能。

文中输注不同剂量的冰冻血小板,患者生化指标改变并无明显差异。相同疾病的患者,输注相同治疗量的冰冻血小板后,间隔不同时间检测其生化指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。患者输用一定剂量的低浓度的 DMSO 保存液是安全可靠的,不会对人体产生明显的不良反应,这与文献<sup>[6-7]</sup>报道一致。

目前国内外有关 DMSO 的研究证明,DMSO 属于低毒性物质,其安全剂量是 0.92 g/kg 体质量<sup>[8]</sup>。2007 年初我国的国家食品与药品监督管理局就确切指出了采用 10% 的 DMSO 冻存干细胞,4%~5% 的 DMSO 冻存血小板用于临床可不经洗涤直接输注<sup>[9]</sup>,至今仍鲜有关于 DMSO 输注导致不良反应的文献报道<sup>[10-13]</sup>。而冰冻血小板复融后洗涤去除 DMSO 的过程,不仅耗费人力、财力和物力,还增加了血小板受细菌污染、机械损伤和功能损失的风险。而冰冻血小板复融后未经洗涤直接输注,因其保留有稳定的溶酶体膜和血浆中全部凝血因子,与洗涤后的血小板相比较,不但增强了血小板止血效果,还提高了机体的免疫力和抗感染的能力。

因冰冻血小板可以大批量的长时间储存,且使用方便快捷,在紧急情况能有效保障供给,抢救危重患者,因而在军事方面也有着极其重要的效用<sup>[14-15]</sup>。低温冰冻保存的血小板,还可长期储存特殊血型及 HLA 配型需要的单一供者的血小板,满足临床特殊患者的血小板输注需求。冰冻血小板的长期保存,可以最大限度地分离保存献血者的血小板,缓解目前血小板供不应求的现状,因而冰冻血小板具有一定的临床推广价值。

### 参考文献

- [1] 易晓阳,王艳,韩颖.冰冻血小板低温损伤及防护机制的研究进展[J].中国实验血液学杂志,2014,22(6):1761-

- 1765.
- [2] PÉREZFERRER A, NAVARROSUAY R, VIEJOLLOR ENTE A, et al. In vitro thromboelastometric evaluation of the efficacy of frozen platelet transfusion[J]. *Thromb Res*, 2015, 136(2):348-53.
- [3] CROWE J H, TABLIN F, WOLKERS W F, et al. Stabilization of membranes in human platelets freeze-dried with trehalose[J]. *Chem Phys Lipids*, 2003, 122(1/2):41-52.
- [4] 刘仁强, 秦艳兰, 梁兵, 等. 血小板制品细菌污染风险的研究[J]. *临床血液学杂志(输血与检验版)*, 2010, 23(2):210-213.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention(DCD). Fatal-bacterial infections associated with platelet transfusions United States, 2004[J]. *M M WR Morb Mortal Wkly Rep*, 2005, 54(7):168-170.
- [6] 丁国良, 秦卫胜, 赵林园, 等. 冰冻血小板的关键制备技术及临床应用研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(4):1226-1231.
- [7] HULL W F, WOOD D C. Eye effects of DMSO; report of negative results[J]. *Northwest Med*, 1969, 68(1):39-41.
- [8] JOVANOVIĆ R, GRUJIĆ J, RADLOVACKI V, et al. Cryopreservation-challenge of platelet concentrates long time preservation[J]. *Health MED*, 2011, 5(6):1683-1694.
- [9] 李卉, 邢颜超, 刘景汉. 临床应用低温保存血小板的 8 年回顾性研究[J]. *中国输血杂志*, 2008, 21(11):849-851.
- [10] 春媛, 张楠, 庞桂芝, 等. 血液病患者反复输注冷冻血小板联合冷沉淀的效果观察[J]. *现代预防医学*, 2011, 38(19):3967-3968.
- [11] 吴子权. 分析机采新鲜血小板与冰冻血小板的临床应用疗效[J]. *中外医疗*, 2014(26):54-55.
- [12] 刘广亚, 单桂秋, 张雅妮, 等. 冷冻血小板促进大鼠皮肤创面愈合的研究[J]. *中国输血杂志*, 2014, 2(27):139-142.
- [13] 罗光成, 易婷婷, 刘素兰, 等. 二甲亚砜对外周血单个核细胞增殖能力和细胞因子分泌功能的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(5):711-714.
- [14] HOLLEY A, MARKS D C, JOHNSON L, et al. Frozen blood products: clinically effective and potentially ideal for remote Australia[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2013, 41(1):10-19.
- [15] LELKENS C C, KONING J G, DE KORT B, et al. Experiences with frozen blood products in the Netherlands military[J]. *Transfusion*, 2006, 46(9):17.

(收稿日期:2019-01-22 修回日期:2019-03-27)

(上接第 2008 页)

- 18(15):1854-1862.
- [15] WU C W, HSIUNG C A, LO S S, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer; a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(4):309-315.
- [16] WU C W, LO S S, SHEN K H, et al. Surgical mortality, survival, and quality of life after resection for gastric cancer in the elderly[J]. *World J Surg*, 2000, 24(4):465-472.
- [17] FEI B J, WU H R. MiR-378 inhibits progression of human gastric cancer MGC-803 cells by targeting MAPK1 in vitro[J]. *Oncol Res*, 2012, 20(12):557-564.
- [18] YE Z, JING Z L, YANGBO L, et al. Propofol inhibits proliferation and invasion of osteosarcoma cells by regulation of microRNA-143 expression[J]. *Oncol Res*, 2013, 21(4):201-207.
- [19] WANG Z Y, WANG N, LIU P X, et al. MicroRNA-25 regulates chemoresistance-associated autophagy in breast cancer cells, a process modulated by the natural autophagy inducer isoliquiritigenin[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(16):7013-7026.
- [20] YANG H F, LI Q, ZHAO W H, et al. miR-329 suppresses the growth and motility of neuroblastoma by targeting KDM1A[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(1):192-197.
- [21] XIAO B X, TAN L, HE B F, et al. MiRNA-329 targeting E2F1 inhibits cell proliferation in glioma cells[J]. *J Transl Med*, 2013, 11(1):172.
- [22] WANG X J, LU X X, ZHANG T, et al. Mir-329 restricts tumor growth by targeting grb2 in pancreatic cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16):21441-21453.
- [23] 曹苏娟, 李国亮, 张忠山, 等. 胃癌组织中 Tiam1 的表达及临床意义[J]. *实用癌症杂志*, 2012, 27(4):343-345.
- [24] LIU L, WU D H, DING Y Q. Tiam1 gene expression and its significance in colorectal carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(5):705-707.

(收稿日期:2019-01-18 修回日期:2019-03-23)