

# bFGF 的产生机制及其在临床疾病中的作用

沈茜 陈萍\* 高进

(重庆医科大学附属第一医院麻醉科, 重庆 400016)

**摘要:**碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)有着广泛的生物学活性,在多种临床疾病中起着重要的作用。研究发现,许多受体激活后都对bFGF的产生起调控作用,主要通过PLC/IP3/Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖性蛋白激酶、cAMP/PKA和MEK/MAPK信号传导通路,而bFGF反过来又对受体的数量和活性产生影响。本文就bFGF的产生机制及其在疼痛、抑郁、肿瘤、骨折和心梗中的作用进行综述。

**关键词:**碱性成纤维生长因子;受体;产生机制;疾病

中图分类号:R392.32 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1006-6055.2014.02.022

## Generation Mechanism of bFGF and Its Role in Clinical Disease

SHEN Qian CHEN Ping\* GAO Jin

(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016)

**Abstract:** Basic fibroblast growth factor has a wide range of biological activities, and plays an important role in a variety of clinical diseases. Researches find that many receptors play a regulating role in the formation of bFGF, mainly through PLC/IP3/Ca<sup>2+</sup>/calmodulin dependent protein kinase, cAMP/PKA and MEK/MAPK signal transduction pathway. At the same time, bFGF in turn affects the number and active of receptors. In this paper, the generation mechanism of bFGF and its role in pain, depression, tumor, fracture, and myocardial infarction are reviewed.

**Key words:** basic fibroblast growth factor; receptor; generation mechanism; disease

## 1 引言

成纤维细胞生长因子(Fibroblast Growth Factors, FGFs)是一庞大的蛋白质多肽家族,目前已经发现其中的23个成员,它们有着广泛的生物学活性,并参与机体一系列的生理和病理过程。成纤维细胞生长因子2是这一大家族的原型成员,广泛分布在来源于中胚层和神经外胚层的组织和器官<sup>[1]</sup>。其中以垂体含量最高,同时也存在于肿瘤组织中,它具有促细胞生长、增殖、分化、迁移等多种生物学特性,而其产生机制复杂<sup>[2]</sup>。目前大量研究提示bFGF在多种临床疾病中起重要作用。因此调控bFGF的产生通路可能是治疗这些疾病的潜在靶点。

## 2 bFGF的结构和生物学特性

成纤维细胞生长因子2最初是在牛脑垂体中分离得到,因强烈促进3T3成纤维细胞增殖和有丝分裂而得名,同时其等电点为9.6,在溶液中位于碱性

pH范围内故又称碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)。人类bFGF基因定位于4号染色体的短臂上(4q26-27),全长大于40 kb,有两个内含子和三个外显子,在基因的5'端和3'端都有对基因转录起调控作用的非编码序列,其转录产物mRNA又有多个翻译起始点,最常见的是AUG起始密码子,而在它前面至少还存在着三个不常见的CUG起始密码子。由于翻译起始位点不同,分别产生1种低分子量的bFGF(18 KD)和4种高分子量的bFGF(21 KD、22.5 KD、24 KD、34 KD),低分子量的bFGF多从AUG开始翻译,而高分子量的bFGF则多从CUG开始翻译。

不同分子量的bFGF在细胞内的不同部位发挥着各自特殊的生物学活性作用<sup>[3]</sup>。高分子量bFGF合成后进入细胞核内调节细胞生长,这是因为高分子量bFGF比低分子量bFGF在氨基末端多一段谷氨酸-精氨酸重复序列,这段序列正是bFGF的核识别序列。低分子量的bFGF合成后则分泌到细胞外发挥多种生物学功能,bFGF缺少引导其向细胞外分泌的信号肽,但却以旁分泌和自分泌形式出现在细胞外,可能是通过细胞膜的微小破裂或者通过细

2013-10-21 收稿,2013-11-13 接受

\* 通讯作者, E-mail: mazuichen@163.com; Tel: 13508341656

胞的死亡而释放。释放到细胞外的低分子量 bFGF 主要通过靶细胞膜上的成纤维细胞生长因子受体结合而发挥作用。

### 3 bFGF 与受体的相互调节作用及产生机制

#### 3.1 受体激活后对 bFGF 产生的影响及 bFGF 对受体的调节作用

bFGF 参与机体多种生理和病理过程,许多受体被激活后都对 bFGF 的产生起调控作用。Zhang 等<sup>[4]</sup>发现激活纹状体星形胶质细胞的磷脂酰肌醇耦联的多巴胺 D1 受体,能促进多种剪切体形式的 bFGF 在星形胶质细胞中表达和释放。而阿扑吗啡 (Apomorphine, APO),一种强效的 D1/D2 多巴胺受体激动剂,也能促进星形胶质细胞合成和释放 bFGF,但 APO 是否一定是通过激活多巴胺受体来调节 bFGF 的表达呢? LI 等<sup>[5]</sup>用 S-APO,一种缺乏多巴胺受体激动剂活性的衍生物来刺激星形胶质细胞,发现不能提高 bFGF 表达;而用多巴胺受体激动剂 SKF-38393,则能明显提高 bFGF 表达。而且用多巴胺 D1 受体拮抗剂或多巴胺 D2 受体拮抗剂预先作用星形胶质细胞,能明显降低 APO 引起的 bFGF 表达。这些数据都说明多巴胺 D1/D2 受体同时涉及 bFGF 的生物合成。Mudo 等<sup>[6]</sup>人的实验表明烟碱受体激动剂导致 bFGF 蛋白和 mRNA 在大脑皮质、海马、纹状体及腹侧中脑大量增加。而前列腺素 E2 激活 EP2 受体<sup>[7]</sup>、肾上腺皮质激素刺激糖皮质激素受体也明显增加胞内 bFGF mRNA 表达。新型抗抑郁药阿戈美拉汀,作为下丘脑褪黑素受体激动剂,同时也是 5-羟色胺 2C 受体拮抗剂,用它来治疗抑郁大鼠,在大鼠大脑的海马区发现 bFGF 明显升高,这说明 bFGF 的产生与这两种受体也有关联<sup>[8]</sup>。

如上所诉,bFGF 在多种受体激活后表达升高,那么升高的 bFGF 是否又对受体表达起调控作用呢? Rosini 等<sup>[9]</sup>观察到 bFGF 能够通过调节雄激素受体表达来干扰肿瘤细胞的生物进化过程。为了证实 bFGF 对雄激素受体表达的影响,用 bFGF 培养 AR<sup>+</sup>PC3 克隆细胞系,雄激素受体蛋白会在 bFGF 培养 24 小时后减少,在 72 小时后几乎消失。同样 Cronauer 等<sup>[10]</sup>的实验结果也支持这一现象,实验发现用 bFGF 培养的 AR<sup>+</sup>LNCaP 细胞,其雄激素受体也有降低。这些发现进一步说明自分泌产生的 bFGF 能够通过下调雄激素受体表达来逃避雄激素的

调节作用。以往发现神经营养因子能够调节谷氨酸引起的神经元兴奋和神经轴突生长,而后期的研究显示神经营养因子是通过影响谷氨酸受体蛋白表达来调节细胞对谷氨酸的反应的。用 bFGF 培养大鼠海马细胞,导致 AMPA 受体亚型 GluR1 的蛋白表达增加,且呈浓度依赖性,但 bFGF 并不改变 GluR2/3、GluR4 和 NMDA 受体亚型 NR1 蛋白水平<sup>[11]</sup>。也有研究显示 bFGF 能降低 NMDAR71 蛋白水平。钙成像显示,用 bFGF 预处理神经元,能增强其 AMPA 受体激活后的钙反应,然而却抑制 NMDA 受体激活后的钙反应,表明 bFGF 能通过抵抗 NMDA 毒性来保护神经元。

#### 3.2 受体激活后生成 bFGF 的下游信号传导通路

##### 3.2.1 PLC/IP3/Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖性蛋白激酶信号通路

研究发现激活星形胶质细胞的磷脂酰肌醇耦联的多巴胺 D1 受体,星形胶质细胞内的钙离子浓度会上升,同时产生钙震荡,用 IP3 抑制剂阻断多巴胺 D1 受体激活引起的细胞内钙震荡则会抑制胞内 bFGF 表达,因此推测 PLC/IP3/Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖性蛋白激酶信号通路对星形胶质细胞内合成 bFGF 起重要调节作用<sup>[4]</sup>。烟碱受体激活后能增加其对 Ca<sup>2+</sup> 的通透性,同时激活蛋白激酶 C 和 Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖性蛋白激酶,从而调节 bFGF 基因表达<sup>[6]</sup>。Roceri 等<sup>[12]</sup>也发现 bFGF 的表达受钙离子调节。

那么细胞外钙和细胞内钙的调节是否相同呢? 试验还发现,细胞内储存的钙释放比胞外钙涌入更有助于胞内钙震荡的产生,也更有助于 bFGF 的表达<sup>[4]</sup>。用胞膜电压门控通道抑制剂硝苯地平培养小脑颗粒细胞,减少大约 40% 的 bFGF mRNA 在成熟细胞中的表达,然而并不干扰 bFGF mRNA 在非成熟细胞中的表达,说明成熟阶段的细胞有不同的下游调节机制;而用毒胡萝卜素抑制内质网钙泵引起胞内游离 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高或用咖啡因激活肌浆网上控制钙离子释放通道的兰尼啶受体,发现 bFGF mRNA 在成熟和非成熟细胞中都升高<sup>[12]</sup>。这表明通过细胞膜进入细胞内的钙离子只引起成熟细胞增加 bFGF 表达,而此不引起 bFGF 在非成熟细胞中表达。相反,细胞内储存的钙离子释放增加的 bFGF 表达,既可以出现在成熟细胞也可以出现在非成熟细胞。

##### 3.2.2 cAMP/PKA 和 MEK/MAPK 信号通路

EP2 受体是一种 G 蛋白耦联的七次跨膜受体,

有研究表明前列腺素 E2 对 bFGF 表达的调节就是通过激活 EP2 受体,从而激活 cAMP 依赖性蛋白激酶 A 来实现的<sup>[7]</sup>。APO 激活多巴胺 D1 受体调节 bFGF 的合成和释放也是通过激活 cAMP/PKA 通路来实现的。而 APO 激活多巴胺 D2 受体调节 bFGF 的合成和释放则是通过 MEK/MAKP 通路。实验发现,用多巴胺 D2 受体拮抗剂氟哌啶醇和 APO 同时培养星形胶质细胞,磷酸化的 PKA 浓度增加,而磷酸化的 MAPK 浓度则无明显改变;相反,用 D1 受体拮抗剂 SCH23390 和 APO 同时培养星形胶质细胞,明显增加磷酸化的 MAPK 水平,而不改变磷酸化的 PKA 水平<sup>[5]</sup>。事实上,用 D1 受体激动剂 SKF38393 处理星形胶质细胞,能增加磷酸化的 PKA 浓度而没有显著影响磷酸化的 MAPK 浓度。而用 D2 受体激动剂喹吡罗培养星形胶质细胞则出现一个完全相反的效果。因此推测 cAMP/PKA 通路和 MEK/MAKP 通路在受体激活后引起的 bFGF 表达增加中扮演重要角色<sup>[5]</sup>。

4 bFGF 与临床疾病

4.1 bFGF 促胶质细胞增殖在疼痛、抑郁中的作用

bFGF 是一种在神经系统中广泛表达的促有丝分裂原,具有促进神经组织损伤修复、神经保护和神经营养作用。而 bFGF 又是星形胶质细胞的激活剂,由星形胶质细胞产生的同时能促进它们的分裂、生长、变异和增生。

以往的研究表明慢性疼痛多与神经细胞有关,但后期大量证据显示胶质细胞在慢性疼痛的发生、发展过程中起着重要作用<sup>[13]</sup>。实验发现坐骨神经分支选择性损伤大鼠脊髓 bFGF 含量于术后 4d 开始增加,14d 达高峰,28d 仍维持较高水平<sup>[14]</sup>。而 bFGF 通过激活星形胶质细胞参与疼痛的调节。外源性 bFGF 注入鞘内增加星形胶质细胞表达,同时导致痛觉过敏。脊神经结扎诱导的神经病理性疼痛模型中,bFGF 的上调引起与星形胶质细胞相关的机械性痛觉过敏,而鞘内灌注抗 bFGF 的中和抗体可减轻疼痛,并使脊髓星形胶质细胞的活化水平降低。活化后的胶质细胞可释放大量的细胞因子,如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NO 参与疼痛。

近年来研究显示,星形胶质细胞在抑郁症的产生过程中发挥着重要作用,抑郁症患者星形胶质细胞明显减少<sup>[15]</sup>。实验发现抑郁模型大鼠脑室给予 bFGF 能明显改善抑郁症状,同时可以恢复慢性压力

所致的神经胶质细胞减少,使用抗抑郁药物治疗后,前额叶的 FGF2 表达增加,显示抗抑郁药物是通过增强 FGF2 的信号来促进胶质细胞增殖与功能,从而改善抑郁行为<sup>[16,17]</sup>。

4.2 bFGF 促血管内皮细胞增殖在肿瘤、骨折、心肌梗死中的作用

bFGF 可维持血管内皮细胞的存活和增殖,是参与血管形成的主要生长因子,同时 FGF2 也支持 VEGF 发挥促内皮细胞生成血管作用,而 bFGF 基因敲除的小鼠出现血管紧张度受损,抑制 FGFR 信号则引起血管解体<sup>[18,19]</sup>。

在肿瘤疾病研究中发现 bFGF 能明显促进肿瘤血管的形成,增加肿瘤血液供应,从而促进肿瘤转移和浸润。研究表明 bFGF 与其特异性高亲和受体 FGFR1 在前列腺癌、肺癌和宫颈癌等多种肿瘤组织中高表达,且与肿瘤的转移、分期、预后密切相关<sup>[20]</sup>。使用三萜皂苷可降低 bFGF 的合成,减少肿瘤血管形成,抑制肿瘤细胞生长<sup>[21]</sup>。同时实验发现,大豆抗毒素能抑制 bFGF 和 VEGF 活性,同时抑制其受体活性及下游信号通路,成剂量依赖性地降低微血管密度,抑制肿瘤生长<sup>[22]</sup>。恶性血液病与实体瘤一样。非霍奇金淋巴瘤患者血清中 bFGF 表达高于平均值生存率降低<sup>[23]</sup>。活动期多发性骨髓瘤(MM)细胞诱导肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts ,CAFs)生长,而 CAFs 在 MM 活动期产生大量的 bFGF 和白介素 6 等细胞因子,反过来促使 MM 发生发展及血管生成<sup>[24]</sup>。

bFGF 通过促进了成骨细胞和内皮细胞生长对骨折愈合起重要作用。近期实验显示,把含 bFGF 的可吸收胶原蛋白海绵移植到颅顶骨缺损区,会明显提高血管数目及骨含量<sup>[25]</sup>。bFGF 能诱导间充质干细胞分化从而在体外和体内促进骨形成,同时 bFGF 在骨再生区表达允许骨再生。用携带 bFGF 基因的腺病毒进行转基因治疗,发现 bFGF 表达可增加破骨细胞分化因子和碱性磷酸酶的活性,有效调节骨形成和血管生成<sup>[26]</sup>。同时实验还发现骨形成蛋白 6 能增强 bFGF 促使骨髓间充质干细胞向成骨分化<sup>[27]</sup>。

在急性心肌梗死时,bFGF 心肌内注射,可以有效地增加心肌血管生成和灌注,促进心肌再生,从而改善心脏功能<sup>[28]</sup>。经 bFGF 培养的人类脂肪干细胞注入到心肌缺血区域,能减少心肌梗死面积及心肌细胞凋亡,其中许多干细胞分化成内皮细胞和平

滑肌细胞,形成血管网络整合到宿主血管<sup>[29]</sup>。但是,也有研究表明通过单一促血管生成因子诱导产生的新生血管结构以内皮细胞为主,没有完整的动脉中膜结构,最终会导致新生血管退化。而 bFGF 联合促动脉生成因子 PDGF-BB 更有利于成熟、稳定的动脉血管网络的形成,并改善缺血心肌的灌注和功能。

## 5 结束语

综上所述,bFGF 具有广泛的生物学活性和功能,其产生也在不同部位受不同受体调节,且产生机制复杂,同时 bFGF 又参与多种疾病的发生发展。深入研究 bFGF 的产生及作用机制,有助于临床疾病的治疗及为新药的开发提供理论依据。

## 参考文献

- [1] ZENG Huaixiang, ZHANG Hongbo, HUANG Kai, et al. Advances in pharmaceutical research of basic fibroblast growth factor[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2010, 19(11): 949-952.
- [2] CHALKIADAKI G, NIKITOVIC D, BERDIKI A, BERDIKI A, et al. Fibroblast growth factor-2 modulates melanoma adhesion and migration through a syndecan-4-dependent mechanism[J]. The International Journal Biochemistry & Cell Biology, 2009, 41(6): 1 323-1 331.
- [3] LIAO S, BODMER J, PIETRAS D, et al. Biological functions of the low and high molecular weight protein isoforms of fibroblast growth factor-2 in cardiovascular development and disease[J]. Developmental Dynamics, 2009, 238(2): 249-264.
- [4] ZHANG Xinhua, ZHOU Zheng, WANG Dakui, et al. Activation of Phosphatidylinositol-Linked D1-Like Receptor Modulates FGF-2 Expression in Astrocytes via IP3-Dependent  $Ca^{2+}$  Signaling[J]. The Journal of Neuroscience, 2009, 29(24): 7 766-7 775.
- [5] LI Aiqun, GUO Hong, LUO Xiaoying, et al. Apomorphine-induced activation of dopamine receptors modulates FGF-2 expression in astrocytic cultures and promotes survival of dopaminergic neurons[J]. The FASEB Journal, 2006, 20(8): 1 263-1 265.
- [6] MUDO G, BELLUARDO N, FUXE K, et al. Nicotinic receptor agonists as neuroprotective/neurotrophic drugs. Progress in molecular mechanisms[J]. Journal of Neural Transmission, 2007, 114(1): 135-147.
- [7] BATTERSBY S, SALES K J, WILLIAMS A R, et al. Seminal plasma and prostaglandin E2 up-regulate fibroblast growth factor 2 expression in endometrial adenocarcinoma cells via E-series prostanoid-2 receptor-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor and extracellular signal-regulated kinase pathway[J]. Human Reproduction, 2007, 22(1): 36-44.
- [8] CALABRESE F, MOLteni R, GABRIEL C, et al. Modulation of neuroplastic molecules in selected brain regions after chronic administration of the novel antidepressant agomelatine[J]. Psychopharmacology, 2011, 215(2): 267-275.
- [9] ROSINI P, BONACCORSI L, BALDI E, et al. Androgen Receptor Expression Induces FGF2, FGF-Binding Protein Production, and FGF2 Release in Prostate Carcinoma Cells: Role of FGF2 in Growth, Survival, and Androgen Receptor Down-Modulation[J]. The Prostate, 2002, 53(4): 310-321.
- [10] CRONAUER M V, NESSLER-MENARDI C, KLOCKER H, et al. Androgen receptor protein is down-regulated by basic fibroblast growth factor in prostate cancer cells[J]. British Journal of Cancer, 2000, 82(1): 39-45.
- [11] CHENG B, FURUKAWA K, O'KEEFE J A, et al. Basic Fibroblast Growth Factor Selectively Increases AMPA-Receptor Subunit GluR1 Protein Level and Differentially Modulates  $Ca^{2+}$  Responses to AMPA and NMDA in Hippocampal Neurons[J]. Journal of Neurochemistry, 1995, 65(6): 2 525-2 536.
- [12] ROCERI M, MOLteni R, RACAGNI G, et al. Calcium-dependent modulation of FGF-2 expression in cultured cerebellar granule neurons[J]. Neuroreport, 2000, 11(16): 3 615-3 619.
- [13] ZHUO M, WU G, WU L J. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain[J]. Molecular Brain, 2011, 30(4): 31-42.
- [14] YOU Jiyue, GAO Jin, CHEN Ping, et al. Changes of basic fibroblast growth factor expression in the spinal cord of rats with spared nerve injury of the sciatic nerve[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2013, 33(4): 563-567.
- [15] ALTSHULER L L, ABULSEOUD O A, FOLAND-ROSS L, et al. Amygdala astrocyte reduction in subjects with major depressive disorder but not bipolar disorder[J]. Bipolar Disorders, 2010, 12(5): 541-549.
- [16] TUENER C A, GULA E L, TAYLOR L P, et al. Antidepressant-like effects of intracerebroventricular FGF2 in rats[J]. Brain Research, 2008, 1224(11): 63-68.
- [17] ELSAYED M, BANASR M, DURIC V, et al. Antidepressant effects of fibroblast growth factor-2 in behavioral and cellular models of depression[J]. Biological Psychiatry, 2012, 72(4): 258-265.
- [18] MURAKAMI M, NGUYEN L T, HATANAKA K, et al. FGF-dependent regulation of VEGF receptor 2 expression in mice[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2011, 121(7): 2 668-2 678.
- [19] CHU Huanghao, GAO Jin, CHEN C W, et al. Injectable fibroblast growth factor-2 coacervate for persistent angiogenesis[J]. Proceedings of the National Academy of the United States of America, 2011, 108(33): 13 444-13 449.
- [20] RADES D, SETTER C, DAHI O, et al. Fibroblast growth factor 2-a predictor of outcome for patients irradiated for stage II-III non-small-cell lung cancer[J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2012, 82(1): 442-447.
- [21] WANG F L, SUN J Y, WANG Y, et al. Oldhamianoside II, a new triterpenoid saponin, prevents tumor growth via inducing cell apoptosis and inhibiting angiogenesis[J]. Oncology Research, 2013, 20(8): 369-376.
- [22] LEE S H, LEE J, JUNG M H, et al. Glyceollins, a novel class of soy

phytoalexins,inhibit angiogenesis by blocking the VEGF and bFGF signaling pathways [ J ]. Molecular Nutrition & Food Research, 2013,57(2) :225-234.

[ 23 ] RUJIROJINDAKUL P, LEKHAKULA A. Prognostic Significance of Serum Proangiogenic Molecules in Patients with de novo non-Hodgkin Lymphomas[ J ]. The Scientific World Journal, Published online,2012.

[ 24 ] FRASSANITO M A, RAO L, MOSCHETTA, et al. Bone marrow fibroblasts parallel multiple myeloma progression in patients and mice; in vitro and in vivo studies[ J ]. Leukemia,2014,28(4) :904-916.

[ 25 ] KIGAMI R, SATO S, TSUCHIVA N, et al. FGF-2 angiogenesis in bone regeneration within critical-sized bone defects in rat calvaria [ J ]. Implant Dentistry,2013,22(4) :422-427.

[ 26 ] CHEN Meiling, SONG Ke, RAO Nianjing, et al. Roles of exogenous-ly regulated bFGF expression in angiogenesis and bone regeneration in rat calvarial defects[ J ]. International Journal of Molecular Medi-cine,2011,27(4) :545-553.

[ 27 ] VISSER R, ARRABAL P M, SANTONS-RUIZ L, et al. Basic fibroblast growth factor enhances the osteogenic differentiation induced by bone morphogenetic protein-6 in vitro and in vivo[ J ]. Cytokine, 2012,58(1) :27-33.

[ 28 ] ZHANG Y H, ZHANG G W, GU T X, et al. Exogenous basic fibroblast growth factor promotes cardiac stem cell-mediated myocardial regeneration after miniswine acute myocardial infarction[ J ]. Coronary Artery Disease,2011,22(4) :279-285.

[ 29 ] KIM J H, PARK I S, PARK Y, et al. Therapeutic angiogenesis of three-dimensionally cultured adipose-derived stem cells in rat in-farcted hearts[ J ]. Cytotherapy,2013,15(5) :542-556.

[ 30 ] KIM J H, JUNG Y, KIM S H, et al. The enhancement of mature ves-sel formation and cardiac function in infarcted hearts using dual growth factor delivery with self-assembling peptides[ J ]. Biomateri-al,2011,32(26) :6 080-6 088.

( 上接第 185 页 )

[ 6 ] SAMADDAR S, SAVITHA S, KADIYALA. An analysis of inter-or-ganizational resource sharing decisions in collaborative knowledge creation [ J ]. European Journal of Operational Research,2006,170(1) :192-210.

[ 7 ] 覃艳华,曹细玉. 供应链中的知识共享与合作创新研究[ J ]. 科技管理研究,2006,(4) :183-186.

[ 8 ] 沈娜利. 供应链环境下客户知识协同获取激励机制研究[ D ]. 重-庆:重庆大学,2011.

[ 9 ] 梁艳,彭灿. 基于二级供应链系统的协同知识创新研究[ J ]. 科技和产业,2011,11(5) :100-110.

[ 10 ] 李文乾. 供应链知识创新及其知识投入决策的研究[ D ]. 成都:西南交通大学,2008.

[ 11 ] GILBERT S M, CVSA V. Strategic commitment to price to stimulate downstream innovation in a supply chain [ J ]. European Journal of Operational Research,2003,150(3) :617-639.

[ 12 ] 吴冰,赵林度. 协同知识创新中供应商的定价策略[ J ]. 东南大学学报( 自然科学版 ),2007,37( S2 ) :420-425.

作者简介

刘 莉(1972-),女,博士,教授,副院长,主要研究方向:物流与供应链管理;

唐 敏(1989-),女,硕士在读,主要研究方向:物流与供应链管理。