

• 论著 •

# DIAPH3 在胰腺癌组织中的表达及其对预后的预测价值

曾玲玲 韩 雪 王昌成

**【摘要】 目的** 探讨细胞骨架调节蛋白 3 (DIAPH3) 在胰腺癌组织中的表达及其对患者预后的预测价值。**方法** 选择 2017 年 3 月至 2022 年 3 月于徐州医科大学附属淮安医院接受胰腺癌根治术治疗的 68 例胰腺癌患者纳入研究, 收集手术切除的新鲜胰腺癌组织及癌旁组织 (距离肿瘤组织边缘 > 5 cm)。采用免疫组织化学染色法 (SP 法) 检测组织中 DIAPH3 的表达水平, 并分析胰腺癌组织中 DIAPH3 的表达与患者临床病理特征的关系。采用 Cox 比例风险回归模型分析探讨胰腺癌患者预后的影响因素。自手术日起对入组患者进行为期 1 年的随访, 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 以 Log-rank 检验分析胰腺癌组织中 DIAPH3 的表达与患者术后 1 年生存率的关系。采用 ROC 曲线分析 DIAPH3 对胰腺癌患者术后 1 年生存率的预测价值。**结果** 胰腺癌组织中 DIAPH3 的阳性表达率显著高于癌旁组织 (55.88% 比 14.71%), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=25.242$ ,  $P=0.000$ )。肿瘤最大径  $\geq 3$  cm、有淋巴结转移、低分化、TNM 分期为 III~IV 期、肿瘤位于胰体/尾部、糖抗原 19-9 (CA19-9) > 37 kU/L 者的胰腺癌组织中 DIAPH3 的阳性表达率分别高于肿瘤最大径 < 3 cm、无淋巴结转移、中高分化、TNM 分期为 I~II 期、肿瘤位于胰头部、CA19-9  $\leq 37$  kU/L 者, 组间差异均有统计学意义 ( $P$  均 < 0.05)。多因素 Cox 比例风险回归模型分析结果显示, 肿瘤最大径、分化程度、CA19-9、DIAPH3 均是胰腺癌患者术后 1 年生存率的独立危险因素 ( $P$  均 < 0.05)。DIAPH3 阳性表达组的术后 1 年生存率低于阴性表达组 (55.26% 比 80.00%), 平均生存时间短于阴性表达组 [(164.32  $\pm$  18.53) d 比 (241.54  $\pm$  19.28) d], 差异均有统计学意义 ( $P$  均 < 0.05)。ROC 曲线分析结果显示, 胰腺癌组织中 DIAPH3 预测患者术后 1 年生存率的曲线下面积 (AUC) 为 0.768 (95%CI: 0.612~0.935), 敏感度为 82.95%, 特异度为 63.21%。**结论** 胰腺癌组织中 DIAPH3 呈高表达, 其可能参与了胰腺癌的发生和进展过程, 可作为预测患者术后 1 年生存率的重要参考指标。

**【关键词】** 胰腺癌; 细胞骨架调节蛋白 3; 临床病理特征; 预后

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2024. 03. 009

## Expression of DIAPH3 in pancreatic carcinoma tissues and its prognostic prediction value

ZENG Lingling, HAN Xue, WANG Changcheng. Department of Gastroenterology, the Affiliated Huai'an Hospital of Xuzhou Medical University, Huai'an 223003, China

**【Abstract】 Objective** This paper intends to investigate the expression of diaphanous related formin 3 (DIAPH3) in pancreatic carcinoma tissues and its prognostic prediction value. **Methods** A total of 68 patients with pancreatic cancer who underwent radical surgery in the Affiliated Huai'an Hospital of Xuzhou Medical University from March 2017 to March 2022 were selected in the study, and the fresh pancreatic carcinoma tissues and paracancerous tissues (> 5 cm away from the tumor tissue margin) were collected. The expression of DIAPH3 in pancreatic carcinoma tissues was detected by immunohistochemical staining (SP method), and the relationship between the expression of DIAPH3 in pancreatic carcinoma tissues

作者单位: 223003 徐州医科大学附属淮安医院消化科

通信作者: 王昌成, Email: lovefallingsnow@126.com

and the clinicopathological features of patients was analyzed. The Cox proportional hazards regression model was used to analyze the prognostic factors of pancreatic cancer patients. All patients were followed up for one year from the day of operation. A survival curve was plotted by using the Kaplan-Meier method and a Log-rank test was conducted to compare the 1-year survival rate in patients with DIAPH3 expression in pancreatic cancer. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of DIAPH3 on the one-year survival rate of pancreatic cancer patients. **Results** The positive expression rate of DIAPH3 in pancreatic carcinoma tissues is significantly higher than that in paracancerous tissues (55.88% versus 14.71%), with a statistically significant difference ( $\chi^2=25.242$  and  $P=0.000$ ). The positive expression rate of DIAPH3 in pancreatic carcinoma tissues with tumor maximum diameter  $\geq 3$  cm, lymph node metastasis, poor differentiation, TNM stage III-IV, tumor located in the body/tail of the pancreas, CA19-9  $> 37$  kU/L are higher than those with tumor maximum diameter  $< 3$  cm, no lymph node metastasis, medium and high differentiation, TNM stage I-II, tumor located in the head of the pancreas, CA19-9  $\leq 37$  kU/L, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The multivariate Cox regression model analysis shows that the largest tumor diameter, differentiation degree, CA19-9, DIAPH3 are independent risk factors for one-year survival rate of patients with pancreatic cancer ( $P < 0.05$ ). The one-year survival rate of the DIAPH3 positive expression group is lower than that of the negative expression group (55.26% versus 80.00%), and the average survival time is shorter than that of the negative expression group ( $164.32 \pm 18.53$  d versus  $241.54 \pm 19.28$  d), with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis indicates that the area under the curve (AUC) of DIAPH3 in pancreatic carcinoma tissues predicting one-year survival rate of patients is 0.768 (95%CI: 0.612-0.935), the sensitivity is 82.95%, and the specificity is 63.21%. **Conclusion** DIAPH3 is highly expressed in pancreatic carcinoma tissue, which may participate in the occurrence and progression of pancreatic cancer and become an important reference index to predict the one-year survival rate of patients after surgery.

**【Key words】** Pancreatic cancer; Diaphanous related formin 3; Clinicopathological features; Prognosis

中国国家癌症中心 2018 年公布的数据显示,胰腺癌的病死率较高,位居常见恶性肿瘤的第 5 位<sup>[1]</sup>。胰腺癌的高死亡率主要归因于其早期诊断率较低及治疗难度较大<sup>[2]</sup>。糖抗原 19-9 (CA19-9) 是目前临床常用于诊断胰腺癌及监测患者病情的血清学标志物,但其特异度较低,还需结合其他临床表现和影像学检查结果进一步确诊<sup>[3]</sup>。由于早期胰腺癌通常无明显症状,80%~85% 的患者确诊时已处于中晚期,已失去手术机会,虽然给予患者化学治疗、放射治疗等能够在一定程度上延长生存时间,但总体疗效欠佳<sup>[4]</sup>。因此,寻求可实现早期诊断胰腺癌及有效预测预后的分子标志物,对提高患者生存率和生活质量均具有重要意义。细胞骨架调节蛋白 3 (DIAPH3) 是 Diaphanous 相关成蛋白家族成员,参与了细胞骨架重塑和细胞运动调控过程。近年来的研究发现,DIAPH3 异常表达与肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移等有关,可能参与了肿瘤的发生和进展过程<sup>[5]</sup>。Rong 等<sup>[6]</sup>的研究表明,DIAPH3 在胰腺癌组织中高表达,并可通过激活硒蛋白 TrxR1 介

导的抗氧化作用促进疾病进展。本文选择了 68 例于徐州医科大学附属淮安医院接受胰腺癌根治术治疗的胰腺癌患者纳入研究,分析 DIAPH3 在胰腺癌组织中的表达及对患者预后的预测价值,以期进一步明确 DIAPH3 在胰腺癌发生、进展过程中的作用机制。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 2017 年 3 月至 2022 年 3 月徐州医科大学附属淮安医院收治的 68 例胰腺癌患者纳入研究,患者均接受胰腺癌根治术治疗,收集手术切除的新鲜胰腺癌组织及癌旁组织(距离肿瘤组织边缘  $> 5$  cm)。纳入标准:(1) 年龄  $> 18$  岁;(2) 术后病理检查诊断为胰腺癌,且病理类型为胰腺导管腺癌<sup>[7]</sup>;(3) 术前未接受相关抗肿瘤治疗;(4) 术前影像学检查证实无远处转移及腹膜转移。排除标准:(1) 合并其他恶性肿瘤;(2) 合并感染性疾病或严重肝肾功能不全;(3) 无法耐受手术者;(4) 妊娠期或哺乳期妇女。68 例患者中,男性 38 例,女性

30 例, 年龄 39~75 岁, 平均年龄为  $(62.11 \pm 10.42)$  岁。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准(批件号 HEYLL201821), 患者均知情并签署同意书。

## 1.2 方法

### 1.2.1 一般资料收集

收集患者的性别、年龄、肿瘤最大径、淋巴结转移情况、分化程度、TNM 分期、肿瘤位置等临床资料。采用 ELISA 法测定血清总胆红素 (TBil) 和 CA19-9 水平。

### 1.2.2 组织中 DIAPH3 的表达水平检测

采用免疫组织化学染色法 (SP 法) 检测组织中 DIAPH3 的表达水平。取新鲜胰腺癌组织及癌旁组织制备石蜡标本, 经脱蜡和水化处理, 滴加 3% 过氧化氢酶 (购自上海梵态生物科技有限公司, 货号 FT-PZ14999) 阻断内源性过氧化物酶, 37 °C 孵育 10 min, PBS 溶液冲洗; 滴加枸橼酸钠缓冲液 (购自上海恒斐生物科技有限公司, 货号 C1010), 95 °C 煮沸 15~20 min, 自然冷却; PBS 溶液冲洗 3 次, 每次 5 min; 使用正常山羊血清工作液 (购自北京索莱宝科技有限公司, 货号 SL039) 封闭抗体, 37 °C 反应 10 min; 滴加兔抗 DIAPH3 多克隆抗体 (购自美国 Abcam 公司, 货号 ab189373), 4 °C 孵育过夜; PBS 溶液冲洗, 滴加生物素标记的二抗, 37 °C 孵育 30 min; PBS 溶液冲洗, 用 DAB (购自武汉伊莱瑞特科技股份有限公司, 货号 E-IR-R101) 显色, 苏木素复染; 常规脱水、透明、干燥, 中性树胶封片; 随机选择 5 个高倍视野 ( $\times 400$ ) 观察染色强度及阳性细胞占比。染色强度评分标准: 无着色记为 0 分, 淡黄色记为 1 分, 棕黄色记为 2 分, 棕褐色记为 3 分。阳性细胞占比评分标准: 阳性细胞占比  $\leq 5\%$  记为 0 分,  $6\% \sim 25\%$  记为 1 分,  $26\% \sim 50\%$  记为 2 分,  $> 50\%$  记为 3 分。总评分 = 染色强度评分  $\times$  阳性细胞占比评分, 总评分  $< 3$  分判定为 DIAPH3 阴性表达,  $\geq 3$  分判定为 DIAPH3 阳性表达。

### 1.2.3 随访

采用门诊复查方式对所有入组患者自手术日起进行为期 1 年的随访, 术后每 3 个月复查 1 次, 监测血常规、肝肾功能、腹部 CT 等, 随访终点为 2023 年 3 月 31 日或患者死亡, 记录生存情况。

## 1.3 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料

以例 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 以 Log-rank 检验分析胰腺癌组织中 DIAPH3 的表达与患者术后 1 年生存率的关系。采用 Cox 比例风险回归模型分析探讨胰腺癌患者预后的影响因素。采用 ROC 曲线分析 DIAPH3 对胰腺癌患者术后 1 年生存率的预测价值。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胰腺癌组织与癌旁组织中 DIAPH3 的表达水平比较

DIAPH3 主要表达于细胞质, 经 SP 法染色后呈黄色至棕褐色颗粒。胰腺癌组织中 DIAPH3 的阳性表达率为 55.88% (38/68), 显著高于癌旁组织 (14.71%, 10/68), 2 组差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 25.242$ ,  $P = 0.000$ )。见图 1。

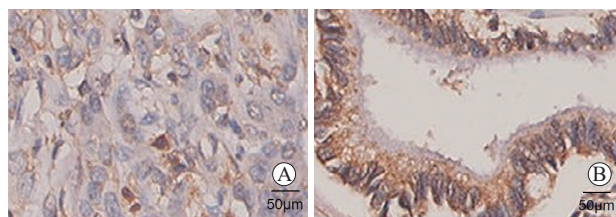


图 1 胰腺癌组织与癌旁组织中 DIAPH3 的表达情况 SP 法  $\times 400$  A 胰腺癌组织 B 癌旁组织

### 2.2 胰腺癌组织中 DIAPH3 的表达与患者临床病理特征的关系

68 例胰腺癌患者中, 胰腺癌组织中 DIAPH3 阳性表达者有 38 例, DIAPH3 阴性表达者有 30 例。由表 1 可知, 肿瘤最大径  $\geq 3$  cm、有淋巴结转移、低分化、TNM 分期为 III~IV 期、肿瘤位于胰体/尾部、CA19-9  $> 37$  kU/L 者的胰腺癌组织中 DIAPH3 的阳性表达率分别高于肿瘤最大径  $< 3$  cm、无淋巴结转移、中高分化、TNM 分期为 I~II 期、肿瘤位于胰头部、CA19-9  $\leq 37$  kU/L 者, 组间差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。

### 2.3 胰腺癌患者术后 1 年生存率的影响因素分析

单因素 Cox 比例风险回归模型分析结果显示, 肿瘤最大径、淋巴结转移、分化程度、TNM 分期、TBil、CA19-9、DIAPH3 均是影响胰腺癌患者术后 1 年生存率的重要因素 ( $P$  均  $< 0.05$ )。以单因素分析中差异有统计学意义的项目, 包括肿瘤最大径 ( $< 3$  cm = 1,  $\geq 3$  cm = 0)、淋巴结转移 (无 =

1, 有=0)、分化程度(中高分化=1, 低分化=0)、TNM 分期(Ⅰ~Ⅱ期=1, Ⅲ~Ⅳ期=0)、TBil(实测值录入)、CA19-9(实测值录入)、DIAPH3(实测值录入)作为自变量, 以胰腺癌患者术后 1 年的生存情况作为因变量(生存=1, 死亡=0), 纳入多因素 Cox 比例风险回归模型分析, 结果显示肿瘤最大径、分化程度、CA19-9、DIAPH3 均是胰腺癌患者术后 1 年生存率的独立危险因素( $P$ 均<0.001)。见表 2。

表 1 胰腺癌组织中 DIAPH3 的表达与患者临床病理特征的关系				
项目	例数 (n=68)	DIAPH3 阳性表达率 / 例 (%)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄			0.186	0.666
<60 岁	32	17 (53.13)		
≥60 岁	36	21 (58.33)		
性别			0.369	0.543
男性	38	20 (52.63)		
女性	30	18 (60.00)		
肿瘤最大径			4.710	0.030
<3 cm	33	14 (42.42)		
≥3 cm	35	24 (68.57)		
淋巴结转移			8.285	0.004
无	32	12 (37.50)		
有	36	26 (72.22)		
分化程度			4.760	0.029
中高分化	50	24 (48.00)		
低分化	18	14 (77.78)		
TNM 分期			8.157	0.004
Ⅰ~Ⅱ期	44	19 (43.18)		
Ⅲ~Ⅳ期	24	19 (79.17)		
肿瘤位置			6.011	0.014
胰头	41	18 (43.90)		
胰体 / 尾	27	20 (74.07)		
TBil			1.904	0.168
>21 μmol/L	29	19 (65.52)		
≤21 μmol/L	39	19 (48.72)		
CA19-9			8.094	0.004
>37 kU/L	52	34 (65.38)		
≤37 kU/L	16	4 (25.00)		

表 2 影响胰腺癌患者术后 1 年生存率的单因素和多因素 Cox 回归模型分析				
项目	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
性别	0.932 (0.646~1.322)	0.784	—	—
年龄	1.011 (0.853~1.231)	0.621	—	—
肿瘤最大径	7.468 (5.392~12.582)	0.000	3.574 (1.097~6.264)	0.000
淋巴结转移	2.772 (1.891~4.614)	0.000	1.145 (0.863~1.752)	0.074
分化程度	0.563 (0.419~0.783)	0.000	0.443 (0.215~0.862)	0.000
TNM 分期	3.917 (1.259~5.492)	0.000	2.236 (0.925~2.841)	0.052
肿瘤位置	0.785 (0.548~1.136)	0.483	—	—
TBil	1.449 (1.163~5.468)	0.024	1.034 (0.782~1.563)	0.121
CA19-9	4.537 (2.115~6.373)	0.000	3.428 (1.879~5.732)	0.000
DIAPH3	2.765 (1.497~4.874)	0.000	2.945 (1.216~6.386)	0.000

注：“—”表示无数据



## 2.4 胰腺癌组织中 DIAPH3 的表达与患者术后 1 年生存率的关系

本研究随访结果显示, 68 例胰腺癌患者术后 1 年生存率为 66.18% (45/68), 平均生存时间为  $(211.59 \pm 15.48)$  d, 其中 DIAPH3 阳性表达组的术后 1 年生存率为 55.26% (21/38), 低于阴性表达组 (80.00%, 24/30), 2 组差异具有统计学意义 (Log-rank  $\chi^2=4.583$ ,  $P=0.032$ ); DIAPH3 阳性表达组的平均生存时间为  $(164.32 \pm 18.53)$  d, 短于阴性表达组 [ $(241.54 \pm 19.28)$  d], 2 组差异具有统计学意义 ( $t=16.761$ ,  $P=0.000$ )。见图 2。

ROC 曲线分析结果显示, 胰腺癌组织中 DIAPH3 预测患者术后 1 年生存率的曲线下面积 (AUC) 为 0.768 (95%CI: 0.612~0.935), 敏感度为 82.95%, 特异度为 63.21%。见图 3。

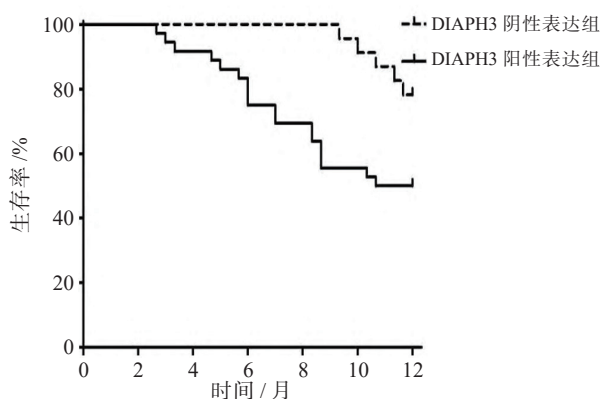


图 2 胰腺癌组织中 DIAPH3 的表达与患者术后 1 年生存率的关系

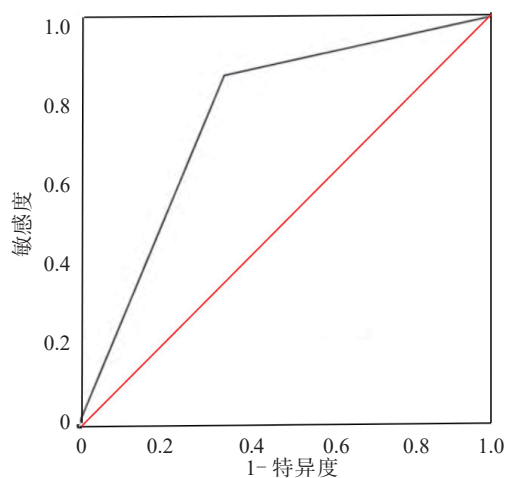


图 3 胰腺癌组织中 DIAPH3 预测患者术后 1 年生存率的 ROC 曲线

## 3 讨论

胰腺癌是一种起源于胰腺导管上皮及腺泡细胞的恶性肿瘤, 其恶性程度较高, 进展迅速, 患者预后较差<sup>[8]</sup>。胰腺导管腺癌是胰腺癌的常见病理类型, 占胰腺癌的 90% 以上, 其早期症状不明显, 患者确诊时往往已进展至晚期, 导致治疗难度较大<sup>[9]</sup>。Park 等<sup>[10]</sup>的研究显示, 美国胰腺导管腺癌的发病率正以每年 0.5%~1.0% 的速度升高, 预计到 2030 年其将成为肿瘤相关死亡的第 2 大原因。早期诊断和治疗对于提高胰腺癌患者生存率、延长生存时间具有重要意义。近年来的研究发现, DIAPH3 在多种肿瘤中异常表达, 但其在不同类型肿瘤中的具体作用机制和影响尚未完全明确<sup>[11]</sup>。贺国洋等<sup>[12]</sup>利用基因表达谱分析数据库在线分析 DIAPH3 在胃癌组织中的表达, 结果发现 DIAPH3 在胃癌组织中表达显著上调, 且可促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭, 从而参与胃癌的发生和进展过程。Nishida 等<sup>[13]</sup>利用胰腺癌细胞条件培养基刺激 5 种来自人胰腺原代培养的成纤维细胞, 之后利用基因表达分析鉴定表达上调的基因, 发现 DIAPH3 可作为胰腺导管腺癌的预后生物标志物, 其可能在肿瘤进展中起着重要作用。

目前临床尚缺乏可单独应用于胰腺癌诊断的特异性生物标志物, 故寻求特异度和敏感度均较高的生物标志物, 有助于早期胰腺癌的诊断和监测。本研究结果发现, 胰腺癌组织中 DIAPH3 的阳性表达率显著高于癌旁组织, 这符合以往的研究结果<sup>[6,13]</sup>。进一步分析胰腺癌组织中 DIAPH3 的表达与患者临床病理特征的关系发现, 肿瘤最大径  $\geq 3$  cm、有淋巴结转移、低分化、TNM 分期为 III~IV 期者的胰腺癌组织中 DIAPH3 的阳性表达率分别高于肿瘤最大径  $< 3$  cm、无淋巴结转移、中高分化、TNM 分期为 I~II 期者, 这提示 DIAPH3 可能参与了肿瘤的生长、侵袭和转移过程。CA19-9 目前常被用于诊断胰腺导管腺癌, 其高表达可能预示着疾病进展或治疗无效<sup>[14]</sup>。本研究结果显示, 血清 CA19-9  $> 37$  kU/L 者的胰腺癌组织中 DIAPH3 的阳性表达率高于血清 CA19-9  $\leq 37$  kU/L 者, 这提示 DIAPH3 和 CA19-9 在胰腺癌的发生和进展过程中可能存在相互作用。研究表明, 胰腺癌患者的 5 年生存率较低, 为 5%~10%<sup>[15]</sup>。早期诊断和治疗是改善胰腺癌预后的关键, 准确评估疾病预后可为患者的个体化治疗和预后管理提供支持。多因素 Cox 比

例风险回归模型分析结果显示,肿瘤最大径、分化程度、CA19-9、DIAPH3 均是胰腺癌患者术后 1 年生存率的独立危险因素,符合以往的研究结果<sup>[16]</sup>,这提示 DIAPH3 高表达可能与胰腺癌预后不良有关。此外,本研究发现 DIAPH3 阳性表达组的术后 1 年生存率低于阴性表达组,平均生存时间也短于阴性表达组,并且 ROC 曲线分析结果显示,胰腺癌组织中 DIAPH3 预测患者术后 1 年生存率的 AUC 为 0.768,表明 DIAPH3 可作为预测胰腺癌患者术后 1 年生存率的重要参考指标。

综上所述,胰腺癌组织中 DIAPH3 呈高表达,其可能参与了胰腺癌的发生和进展过程,可作为预测患者术后 1 年生存率的重要参考指标。本研究拟在今后扩大样本量,进一步明确 DIAPH3 在胰腺癌中的具体功能和调控机制,以期胰腺癌的诊治提供可靠依据。

#### 参 考 文 献

- 1 Cai J, Chen H, Lu M, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis[J]. *Cancer Lett*, 2021, 520: 1-11.
- 2 Draper A. Updates in pancreatic cancer: Modest gains and hopeful targets[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(1): 101-109.
- 3 Luo G, Jin K, Deng S, et al. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: Biomarker, predictor and promoter[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188409.
- 4 Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, et al. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(2): 386-402. e1.
- 5 赵畅, 黄凤祥, 刘盈, 等. DIAPH3 基因在肺腺癌中的表达及其对患者生存预后的影响 [J]. *河南医学研究*, 2021, 30(7): 1157-1161.
- 6 Rong Y, Gao J, Kuang T, et al. DIAPH3 promotes pancreatic cancer progression by activating selenoprotein TrxR1-mediated antioxidant effects[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4): 2163-2175.
- 7 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 胰腺癌综合诊治指南(2018 版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(10): 2109-2120.
- 8 Khalaf N, El-Serag HB, Abrams HR, et al. Burden of pancreatic cancer: from epidemiology to practice[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(5): 876-884.
- 9 周子建, 孟令威, 吴仲, 等. 胰腺导管腺癌的治疗新进展 [J]. *肝胆外科杂志*, 2022, 30(5): 328-335.
- 10 Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic cancer: a review[J]. *JAMA*, 2021, 326(9): 851-862.
- 11 Chen X, Xie L, Qiao K, et al. The pan-cancer analysis identified DIAPH3 as a diagnostic biomarker of clinical cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(3): 689-704.
- 12 贺国洋, 陈庆庆, 邓美静, 等. DIAPH3 对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及分子机制 [J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(12): 1174-1184.
- 13 Nishida Y, Nagatsuma AK, Kojima M, et al. Novel stromal biomarker screening in pancreatic cancer patients using the *in vitro* cancer-stromal interaction model[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 411.
- 14 Min L, Ziyu D, Xiaofei Z, et al. Analysis of levels and clinical value of CA19-9, NLR and SIRS in patients with pancreatic cancer with different clinical features[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 67(5): 302-308.
- 15 王成锋.《中国胰腺癌多学科综合治疗模式专家共识(2020 版)》解读 [J]. *中华医学信息导报*, 2021, 36(9): 23.
- 16 胡浩, 曲畅, 田孝东, 等. CPDC 及 SEER 数据库中胰腺癌术后患者预后因素的比较研究 [J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(9): 770-776.

(收稿日期: 2023-06-26)

(本文编辑: 周骏)