

本文引文格式:李沈,王小明,王晓红,等. 淋巴结阳性胰腺癌患者术后生存预测模型的构建[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(2): 304-312.

【论著与临床报道】

## 淋巴结阳性胰腺癌患者术后生存预测模型的构建

李沈,王小明,王晓红

(皖南医学院第一附属医院,安徽 芜湖 241001)

**摘要:**目的 研究淋巴结阳性胰腺癌患者的预后危险因素,建立预测模型对患者的预后进行评估并检验模型的准确性。**方法** 使用SEERStat软件下载2010年至2015年诊断为胰腺癌并进行手术治疗的患者的临床病理学数据,经过筛选将5 816例患者随机分成建模组和验证组并进行组间资料的比较,使用SPSS 22.0软件对建模组数据进行单因素及多因素COX回归分析,使用Kaplan-Meier法进行生存分析并绘制生存曲线,使用R4.0.0软件将预后独立影响因素构建列线图模型,并绘制受试者工作特征曲线(ROC)、校准曲线。**结果** 纳入研究的5 816例患者的中位生存时间为19个月,随访时间为1~72个月,将建模组中多因素COX回归分析 $P < 0.05$ 的因素纳入列线图构建,结合单因素及多因素COX回归结果,将年龄、肿瘤位置、组织学类型、分化程度、放疗、婚姻状况、肿瘤分期、T分期纳入列线图模型,模型经过准确性评估发现,建模组和验证组的C-index分别为0.627、0.639,ROC曲线下面积均 $> 0.65$ ,校准曲线均贴合良好,证明该模型具有良好的准确性。**结论** 针对淋巴结阳性患者构建的预测模型,能够很好地预测患者的术后1年、3年及5年生存率,对于独立的影响因素,可以指导临床给予针对性的治疗。

**关键词:**胰腺肿瘤;预测模型;列线图

中图分类号:R735.9

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2023)02-0304-09

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.02.024

### Construction of a postoperative survival prediction model for pancreatic cancer patients with positive lymph nodes

Li Shen, Wang Xiaoming, Wang Xiaohong

(The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To study the prognostic risk factors of pancreatic cancer patients with positive lymph nodes, and to establish a prediction model to evaluate the prognosis of patients and test the accuracy of the model. **Methods** SEERStat software was used to download clinicopathological data of patients diagnosed with pancreatic cancer and treated surgically from 2010 to 2015 in The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, and after screening, 5 816 patients were randomly divided into the modeling group and the validation group. The data were compared between the groups. SPSS 22.0 software was used to perform univariate and multivariate COX regression analysis on data of the modeling group, and Kaplan-Meier method was used for survival analysis and survival curve drawing. Software R4.0.0 was used to construct a nomogram model of independent prognostic influences, and draw receiver operating characteristic curve (ROC) and calibration curve. **Results** The median survival time of 5 816 patients included in the study was 19 months, and the follow-up time was from 1 to 72 months. The factors with  $P < 0.05$  in the multivariate COX regression analysis of the modeling group were included in the construction of the nomogram model. Combined with univariate

**基金项目:**安徽省高校学科(专业)拔尖人才学术资助项目(gxbjZD17);皖南医学院弋矶山医院科技创新团队“攀峰”项目(KPF2019011);皖南医学院科研能力“高峰”塔尖项目(KGF2019T03);第五批省特支计划创新领军人才(TZ2019001)

**第一作者简介:**李沈(1997-),男,在读硕士研究生,研究方向:肝胆胰外科,E-mail:2394661220@qq.com

**通讯作者简介:**王小明(1969-),男,博士,主任医师,教授,博士、硕士研究生导师,研究方向:肝胆胰外科,E-mail:Wxm6901@aliyun.com

riate and multivariate COX regression results, the age, tumor location, histological type, differentiation degree, radiotherapy, marital status, tumor stage and T stage were included in the nomogram model. After accuracy evaluation of the model, it was found that the C-index of the modeling group and the validation group were 0.627 and 0.639 respectively, the area under ROC curve was greater than 0.65, and the calibration curve was well fitted, which proved that the model had good accuracy. **Conclusion** The prediction model for patients with positive lymph nodes can well predict the 1-year, 3-year and 5-year postoperative survival rates of patients, and can guide the clinical treatment for independent influences factors.

**Key words:** pancreatic tumor; prediction model; nomogram

胰腺癌是全球范围内癌症死亡的主要原因,胰腺癌发病率最高的地区包括北美、欧洲和澳大利亚,胰腺癌存在一些可控的危险因素,包括吸烟、饮酒、糖尿病及肥胖<sup>[1]</sup>,除此之外,影响胰腺癌患者预后的因素还包括年龄、肿瘤分化程度等因素。手术仍然是治疗胰腺癌有效的方法之一,特别近些年来,外科手术飞速发展,通过引入动脉先行入路及钩突先行入路等方式,能提高胰腺肿瘤切除的完整性并降低复发的风险<sup>[2]</sup>,虽然经过科学的手术治疗,但是胰腺癌的生存率仍然不容乐观,其中,胰腺导管腺癌是一种高度侵袭性肿瘤,5年生存率低于5%<sup>[3]</sup>,因此,积极研究胰腺癌预后的影响因素,对于提高术后生存率有很大意义。美国国家综合癌症网络(NCCN)指出,淋巴结活检阳性的胰腺癌患者复发风险更高,阳性淋巴结的数量也是术后生存期的独立影响因素<sup>[4]</sup>,虽然淋巴结状态是胰腺癌术后生存期的影响因素,但淋巴结检查不充分可能导致将N1分期误认为是N0分期,将淋巴结阳性的患者视为与其他胰腺癌患者不同的人群进行研究是非常重要的。本次研究收集了SEER数据库2010年至2015年淋巴结阳性胰腺癌患者的相关信息,进行统计学分析后构建术后预后风险模型,为临床上更好地治疗胰腺癌患者提供指导。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象与资料收集 选取SEER数据库2010年至2015年确诊为胰腺癌的患者资料,包括年龄、种族、性别、肿瘤位置、组织学类型、分化程度、手术方式、

放疗、化疗、婚姻状况、肿瘤分期、T分期、M分期。纳入标准:①行根治性手术治疗;②组织病理学确诊为胰腺癌;③淋巴结活检均为阳性;④临床病理资料完整。排除标准:①变量中包含缺失值的患者;②生存时间等随访资料缺失;③淋巴结未活检或活检结果为阴性。最终的得到符合条件的患者共5 816例,后续使用R4.0.0软件进行数据处理与模型构建。

1.2 统计学方法 使用R4.0.0软件中的caret包将5 816例患者按照7:3随机分成建模组和验证组,使用SPSS 22.0软件中的 $\chi^2$ 检验或者秩和检验进行组间资料的比较,对于建模组数据,使用单因素COX回归分析及多因素COX回归分析得到预后影响因素,使用Kaplan-Meier法对多因素COX回归分析有意义的因素进行生存分析,生存率差异的比较采用log-rank检验,根据多因素COX回归分析有意义的因素,使用R4.0.0软件中的rms包构建列线图模型,计算该模型的一致性指数(C-index),绘制ROC曲线、校准曲线来对模型进行验证。

## 2 结果

2.1 建模组和验证组间临床病理资料的比较 此次纳入研究的5 816例患者,建模组包含4 072例,验证组包含1 744例,组间资料比较发现,年龄、种族、性别、肿瘤位置、组织学类型、分化程度、手术方式、放疗、化疗、婚姻状况、肿瘤分期、T分期、M分期变量均无统计学差异( $P > 0.05$ ),见表1。

表1 建模组和验证组间临床病理资料的比较结果

临床病理学特征	总例数	建模组 (n = 4072)	验证组 (n = 1744)	统计值	P
年龄/岁				Z = -0.348	0.728
<50	492	345	147		
50~70	3291	2310	981		
>70	2033	1417	616		
种族				$\chi^2 = 1.539$	0.463
白种人	4776	3358	1418		
黑种人	564	392	172		
其他人种	476	322	154		

表 1(续) 建模组和验证组间临床病理资料的比较结果

临床病理学特征	总例数	建模组 ( <i>n</i> = 4072)	验证组 ( <i>n</i> = 1744)	统计值	<i>P</i>
性别				$\chi^2 = 0.498$	0.481
女性	2799	1972	827		
男性	3017	2100	917		
肿瘤位置				$\chi^2 = 7.146$	0.067
胰头	4209	2979	1230		
胰体	385	252	133		
胰尾	687	482	205		
其他位置	535	359	176		
组织学类型				$Z = -0.083$	0.934
导管腺癌	2308	1612	696		
腺泡细胞癌	13	9	4		
神经内分泌癌	382	277	105		
其他	3113	2174	939		
分化程度				$\chi^2 = 1.587$	0.662
低分化	2142	1511	631		
中分化	2766	1938	828		
高分化	815	562	253		
未分化	93	61	32		
手术方式				$\chi^2 = 4.947$	0.551
局部或部分胰腺切除术和十二指肠切除	3968	2770	1198		
局部切除肿瘤	16	10	6		
部分胰腺切除	781	538	243		
全胰切除	189	135	54		
全胰切除和胃大部切除或十二指肠切除	516	367	149		
扩大胰十二指肠切除	296	220	76		
其他	50	32	18		
放疗				$\chi^2 = 0.274$	0.601
有	1796	1249	547		
无	4020	2823	1197		
化疗				$\chi^2 = 3.220$	0.070
有	4025	2847	1178		
无	1791	1225	566		
婚姻状态				$\chi^2 = 0.001$	0.970
未婚	2033	1424	609		
已婚	3783	2648	1135		
肿瘤分期				$\chi^2 = 0.877$	0.645
II	5130	3586	1544		
III	235	162	73		
IV	451	324	127		
T 分期				$\chi^2 = 0.655$	0.884
T1	146	100	46		
T2	511	358	153		
T3	4876	3421	1455		
T4	283	193	90		
M 分期				$\chi^2 = 0.777$	0.378
M0	5365	3748	1617		
M1	451	324	127		

2.2 单因素 COX 比例风险回归分析结果 建模组患者共 4 072 例,其中男 2 100 例,女 1 972 例,死亡 3 365 例,存活 707 例,中位生存时间为 19 个月,单因素 COX 比例风险回归分析结果表明,年龄、肿瘤位置、组

织学类型、分化程度、手术方式、放疗、婚姻状况、肿瘤分期、T 分期是胰腺癌患者术后的预后影响因素( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 单因素 COX 比例风险回归分析结果

临床病理学特征	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	HR	95% CI 下限	95% CI 上限	P
年龄/岁				1.000			
<50				1.000			
50~70	0.388	0.070	30.966	1.474	1.286	1.690	<0.001
>70	0.696	0.072	94.345	2.006	1.743	2.308	<0.001
种族				1.000			
白种人				1.000			
黑种人	-0.012	0.059	0.039	0.988	0.881	1.109	0.843
其他	-0.107	0.066	2.661	0.898	0.790	1.022	0.103
性别				1.000			
女				1.000			
男	0.053	0.035	2.317	1.054	0.985	1.128	0.128
肿瘤位置				1.000			
胰头				1.000			
胰体	-0.190	0.074	6.594	0.827	0.715	0.956	0.010
胰尾	-0.360	0.058	38.524	0.697	0.622	0.781	<0.001
其他位置	-0.133	0.062	4.530	0.875	0.775	0.990	0.033
组织学类型				1.000			
导管腺癌				1.000			
腺泡细胞癌	0.832	0.335	6.187	2.298	1.193	4.428	0.013
神经内分泌癌	-0.056	0.072	0.613	0.945	0.821	1.089	0.434
其他	0.018	0.036	0.253	1.018	0.949	1.093	0.615
分化程度				1.000			
低分化				1.000			
中分化	-0.336	0.037	83.580	0.714	0.665	0.768	<0.001
高分化	-1.085	0.063	300.672	0.338	0.299	0.382	<0.001
未分化	-0.325	0.145	5.003	0.722	0.543	0.961	0.025
手术方式				1.000			
局部或部分胰腺切除术和十二指肠切除				1.000			
局部切除肿瘤	-1.964	0.707	7.705	0.140	0.035	0.561	0.006
部分胰腺切除	-0.313	0.055	32.603	0.731	0.656	0.814	<0.001
全胰切除	-0.034	0.098	0.117	0.967	0.797	1.173	0.732
全胰切除和胃大部切除或十二指肠切除	0.028	0.060	0.212	1.028	0.914	1.157	0.645
扩大胰十二指肠切除	0.008	0.076	0.012	1.008	0.869	1.170	0.911
其他	-0.206	0.214	0.929	0.813	0.535	1.238	0.335
放疗				1.000			
无				1.000			
有	-0.195	0.037	27.064	0.823	0.765	0.886	<0.001
化疗				1.000			
无				1.000			
有	-0.048	0.039	1.570	0.953	0.883	1.028	0.210
婚姻状况				1.000			
已婚				1.000			
未婚	0.121	0.036	11.290	1.128	1.052	1.211	0.001
肿瘤分期				1.000			
II				1.000			
III	0.453	0.084	29.232	1.573	1.335	1.854	<0.001
IV	0.077	0.065	1.414	1.080	0.951	1.227	0.234
T分期				1.000			
T1				1.000			
T2	0.422	0.144	8.558	1.526	1.150	2.025	0.003
T3	0.805	0.132	37.441	2.238	1.729	2.896	<0.001
T4	1.129	0.151	56.102	3.093	2.302	4.157	<0.001
M分期				1.000			
M0				1.000			
M1	0.060	0.065	0.852	1.062	0.935	1.206	0.356

2.3 多因素 COX 比例风险回归分析结果 将单因素 COX 回归分析中有意义的因素纳入多因素 COX 回归分析,多因素 COX 回归分析结果显示,年龄、肿瘤位

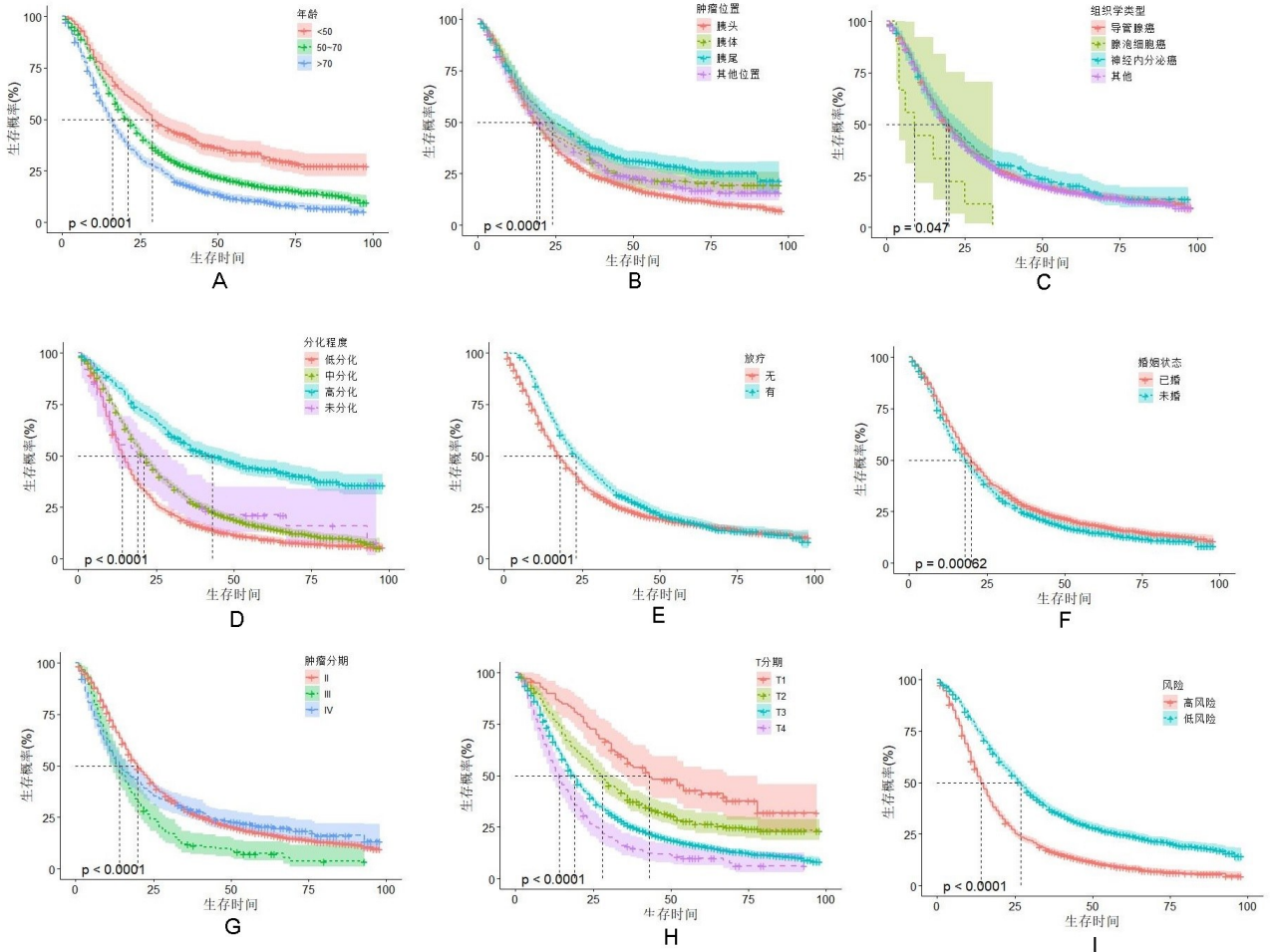
置、组织学类型、分化程度、放疗、婚姻状况、肿瘤分期、T 分期是胰腺癌患者预后的影响因素( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 多因素 COX 比例风险回归分析结果

临床病理学特征	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	HR	95% CI 下限	95% CI 上限	P
年龄/岁				1.000			
<50				1.000			
50~70	0.224	0.071	10.077	1.251	1.089	1.437	0.002
>70	0.477	0.073	42.851	1.612	1.397	1.860	<0.001
肿瘤位置				1.000			
胰头				1.000			
胰体	-0.056	0.085	0.440	0.945	0.801	1.116	0.507
胰尾	-0.275	0.073	14.004	0.760	0.658	0.877	<0.001
其他位置	-0.036	0.065	0.302	0.965	0.849	1.096	0.582
组织学类型				1.000			
导管腺癌				1.000			
腺泡细胞癌	0.867	0.336	6.656	2.381	1.232	4.601	0.010
神经内分泌癌	-0.009	0.072	0.015	0.991	0.860	1.142	0.903
其他	-0.006	0.036	0.026	0.994	0.926	1.067	0.872
分化程度				1.000			
低分化				1.000			
中分化	-0.325	0.037	76.952	0.723	0.672	0.777	<0.001
高分化	-0.995	0.065	237.241	0.370	0.326	0.420	<0.001
未分化	-0.300	0.146	4.206	0.741	0.556	0.987	0.040
手术方式				1.000			
局部或部分胰腺切除术和十二指肠切除				1.000			
局部切除肿瘤	-1.115	0.710	2.466	0.328	0.082	1.319	0.116
部分胰腺切除	-0.021	0.072	0.087	0.979	0.850	1.128	0.768
全胰切除	0.127	0.101	1.573	1.136	0.931	1.385	0.210
全胰切除和胃大部切除或十二指肠切除	0.065	0.060	1.155	1.067	0.948	1.201	0.283
扩大胰十二指肠切除	-0.042	0.076	0.300	0.959	0.826	1.114	0.584
其他	0.096	0.216	0.197	1.101	0.720	1.682	0.657
放疗				1.000			
无				1.000			
有	-0.280	0.038	53.150	0.756	0.701	0.815	<0.001
婚姻状况				1.000			
已婚				1.000			
未婚	0.104	0.036	8.230	1.110	1.034	1.191	0.004
肿瘤分期				1.000			
II				1.000			
III	0.413	0.228	3.289	1.512	0.967	2.364	0.070
IV	0.193	0.070	7.612	1.213	1.058	1.392	0.006
T 分期				1.000			
T1				1.000			
T2	0.337	0.145	5.378	1.400	1.054	1.861	0.020
T3	0.542	0.134	16.507	1.720	1.324	2.235	<0.001
T4	0.665	0.250	7.077	1.944	1.191	3.173	0.008

2.4 生存分析 将多因素 COX 比例风险回归分析有意义的因素进行生存分析,生存分析表明,年龄、肿瘤位置、组织学类型、分化程度、放疗、婚姻状况、肿瘤分期、T 分期是术后患者生存的影响因素 ( $P < 0.05$ ),见

图 1A~图 1H。并根据预后风险值将建模组患者分为高风险和低风险两组,进行生存分析后显示高风险组患者术后生存时间低于低风险组,见图 1I。



注:不同年龄(A)、肿瘤位置(B)、组织学类型(C)、分化程度(D)、放疗(E)、婚姻状态(F)、肿瘤分期(G)、T 分期(H)情况的胰腺癌患者的生存曲线;I. 高风险组和低风险组的生存曲线。

图 1 不同临床病理学特征胰腺癌患者的生存曲线

2.5 胰腺癌患者术后预测模型的构建 根据多因素 COX 比例风险回归分析的结果,将年龄、肿瘤位置、组织学类型、分化程度、放疗、婚姻状况、肿瘤分期、T 分期纳入淋巴结活检阳性胰腺癌患者术后预测模型的构建中,并绘制列线图,列线图可以整合多个预后因素来准确预测个体的生存率,在该列线图中,肿瘤分化程度线段最长,婚姻状态线段最短,根据每个影响因素对应的分值,可以得到总分,并直接预测患者 1 年、3 年及 5 年的生存概率,见图 2。

2.6 预测模型效能验证 分别绘制建模组和验证组 1 年、3 年及 5 年的 ROC 曲线,见图 3,建模组患者术后 1 年、3 年及 5 年 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.67、0.68、0.71,验证组患者 1 年、3 年及 5 年 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.69、0.69、0.67,建模组和

验证组 C-index 分别为 0.627、0.639,建模组校准曲线均与标准直线贴合良好,见图 4A、图 4B、图 4C,验证组校准曲线均与标准直线贴合良好,见图 4D、图 4E、图 4F,以上均提示该模型的预测效能较好。

### 3 讨论

胰腺癌是世界范围内最致病的癌症之一,每年导致超过 33 万人死亡,在男性和女性死亡原因中排第七,其中,发达国家胰腺癌的发病率和死亡率最高<sup>[5]</sup>,寻找与胰腺癌相互关联的临床病理学特征并针对患者采取个性化的治疗显得尤其重要。正如前言中提到,淋巴结阳性的人群与非阳性的人群预后存在明显差异,在淋巴结检查不充分的情况下,部分阳性的淋巴结可能会被漏检,并影响肿瘤的 N 分期,因此,迫切需要将淋巴结阳性的人群进行单独研究,探讨这部分人群

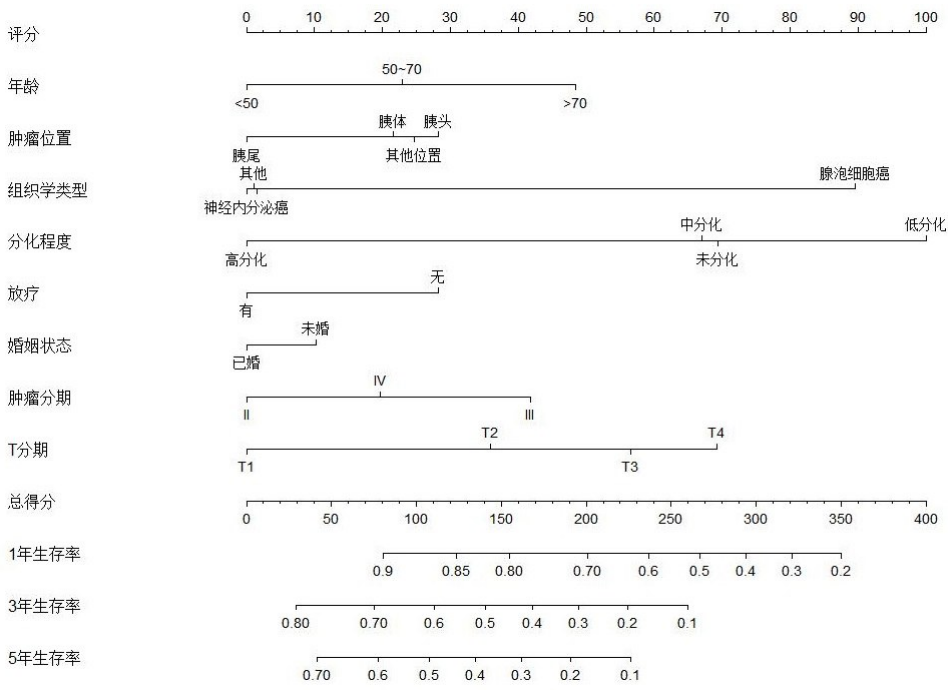
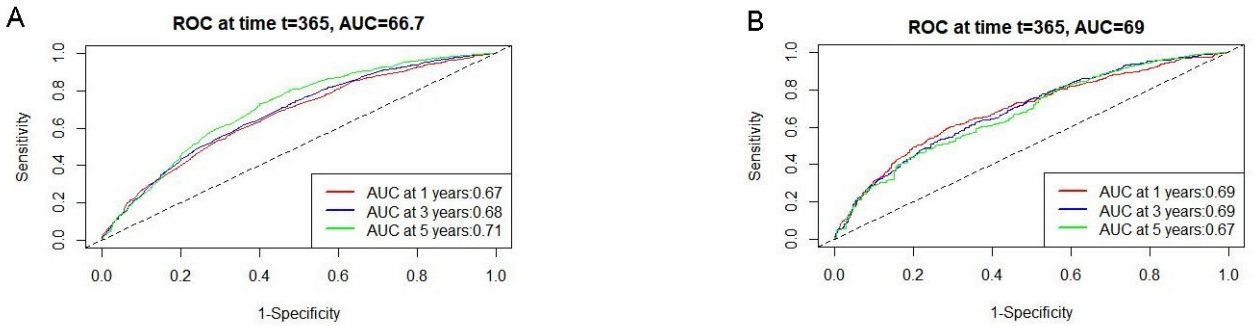
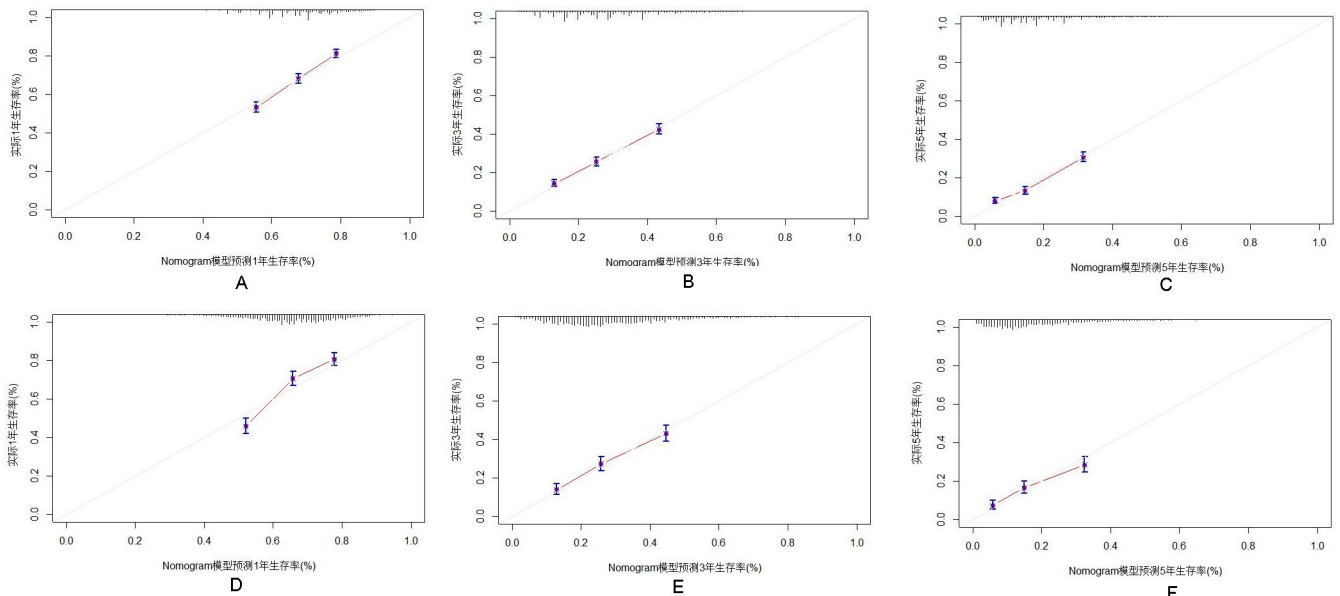


图 2 胰腺癌患者术后 1、3、5 年生存率的预测模型



注:A.建模组的1年、3年及5年的ROC曲线;B.验证组的1年、3年及5年的ROC曲线。

图 3 预测胰腺癌患者术后生存率的 ROC 曲线



注:A、B、C分别为建模组患者1年、3年及5年校准曲线;D、E、F分别为验证组1年、3年及5年校准曲线。

图 4 胰腺癌患者术后生存率的预测模型校准图

的预后危险因素,国外研究发现<sup>[6]</sup>,有区域淋巴结转移的患者的中位生存期低于无淋巴结转移患者的中位生存期,分别为 17.1 个月和 25.5 个月,说明淋巴结状态本身也是预后的危险因素。本次研究发现,患病年龄 <50 岁或处于 50~70 岁年龄段的患者生存率及中位生存时间大于年龄 >70 岁的胰腺癌患者,与文献报道一致<sup>[7]</sup>,胰腺癌死亡的风险随着年龄的增长而增加,这与人体机能及免疫力的下降有一定关系,我国已经步入老龄化社会,对高龄人群进行胰腺癌的早期筛查及一级预防尤为重要。肿瘤的位置可以分为胰头、胰体、胰尾及其他位置,多因素分析及生存分析均表明胰尾及胰体部肿瘤的预后好于胰头部,一项 174 例患者的研究曾得出结果,胰尾或胰体肿瘤的肿瘤中位生存期为 24.05 个月,而胰头肿瘤的中位生存期为 19.45 个月<sup>[8]</sup>,差异有统计学意义,这与不同肿瘤部位存在肿瘤免疫及微环境的差异可能有关,此研究也证明 B 细胞和 CD4<sup>+</sup> T 细胞在胰头癌中浸润更显著,这值得进一步的研究。

肿瘤的组织学类型是预后生存率的又一个重要因素,神经内分泌癌和导管腺癌的生存率明显高于腺泡细胞癌,腺泡细胞癌是一种比较罕见的胰腺肿瘤,预后很差<sup>[9]</sup>,约五分之一的腺泡细胞癌表现出 BRCA1/2 突变,因此,对腺泡细胞癌进行针对性的基因检测,有助于尽早发现并提前预防关联亲属胰腺癌的发生,神经内分泌癌通常被认为是一种惰性肿瘤,对化疗药物有一定的敏感性。肿瘤分化程度与术后生存期有显著的相关性<sup>[10]</sup>,肿瘤的治疗一定程度上也基于肿瘤的分化程度,生长抑素类似物、细胞毒药物及靶向治疗药物是常用的治疗药物<sup>[11]</sup>,肿瘤分化程度越低代表肿瘤的异质性越大,低分化肿瘤的中位生存期明显低于高分化肿瘤。近年以来,不断发展的放射治疗技术允许使用更高的消融剂量来提高患者的生存率<sup>[12]</sup>,与本次研究的结果一致,化疗也是属于胰腺癌的有效治疗方法,在文献中有详细的临床使用指导<sup>[13]</sup>,但在本次研究中,单因素分析显示化疗对预后无明显差异,可能与此次研究的人群有一定关系,此次纳入研究的人群全部为淋巴结活检阳性的,该部分人群对化疗的敏感度预计较差,导致化疗的研究结果产生一定的偏倚,后续将扩大样本量或避免某些混杂因素的影响进行进一步的分析。肿瘤的 TNM 分期对预后有着深刻的影响<sup>[14]</sup>,T1 及 II 分期的肿瘤生存率最高,T4 分期肿瘤的生存率最低。

关于婚姻状态对预后的影响,是一项比较有趣的研究,国外相关研究已经说明,已婚胰腺癌患者与未婚胰腺癌患者相比具有生存优势,但也有研究得出相反结果<sup>[15]</sup>,认为婚姻状态与预后无关联,这在后续值得

进一步的大样本分析,本次研究认为已婚胰腺癌患者的生存期高于未婚胰腺癌患者,可能与已婚患者的生活质量较好或心理社会因素有一定关系。

本次研究创新地研究淋巴结活检阳性的人群预后生存的影响因素,并构建可直观预测生存率的列线图模型,经过评估,模型的准确性良好,可信度较高,为临床医师判断患者预后提供了指导作用,后续可以用国内数据做再次的验证,但本研究也存在一定的不足,该数据库缺乏实验室指标及基因表达相关的数据,如 CA199、CEA 等肿瘤标志物,后续值得更深入的探索。

#### 参考文献:

- [1] KLEIN A P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(7): 493-502.
- [2] SCHNEIDER M, HACKERT T, STROBEL O, et al. Technical advances in surgery for pancreatic cancer[J]. *Br J Surg*, 2021, 108(7): 777-785.
- [3] D'ONNOFRIO M, CIARAVINO V, DE ROBERTIS R, et al. Percutaneous ablation of pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(44): 9661-9673.
- [4] FISCHER L K, KATZ M H, LEE S M, et al. The number and ratio of positive lymph nodes affect pancreatic cancer patient survival after neoadjuvant therapy and pancreaticoduodenectomy[J]. *Histopathology*, 2016, 68(2): 210-220.
- [5] ILIC M, ILIC I. Epidemiology of pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(44): 9694-9705.
- [6] LOWDER CY, METKUS J, EPSTEIN J, et al. Clinical implications of extensive lymph node metastases for resected pancreatic cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(13): 4004-4011.
- [7] LI X G, LIU Z Q, YE Z, et al. Impact of age on survival of patients with pancreatic cancer after surgery: analysis of SEER data[J]. *Pancreatol*, 2018, 18(1): 133-138.
- [8] YIN L D, XIAO L M, GAO Y, et al. Comparative bioinformatical analysis of pancreatic head cancer and pancreatic body/tail cancer[J]. *Med Oncol*, 2020, 37(5): 46.
- [9] KRYKLYVA V, HAJ MOHAMMAD N, MORSINK F H M, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma is associated with BRCA2 germline mutations: a case report and literature review[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(7): 949-955.
- [10] 朱序贾, 贾淞淋, 祁洁, 等. 影响胰腺癌根治术预后的围手术期相关因素的回顾性分析[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(7): 521-527.
- [11] PULVIRENTI A, RAJ N, CINGARLINI S, et al. Platinum-based treatment for well- and poorly differentiated pancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *Pancreas*, 2021, 50(2): 138-146.

- [12] BUSS EJ, KACHNIC LA, HOROWITZ DP. Radiotherapy for locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Semin Oncol*, 2021, 48(1):106-110.
- [13] OKUSAKA T, NAKAMURA M, YOSHIDA M, et al. Clinical practice guidelines for pancreatic cancer 2019 from the Japan pancreas society: a synopsis [J]. *Pancreas*, 2020, 49(3):326-335.
- [14] 方乐平, 徐晓燕, 姬玉, 等. 胰腺癌术后影响患者预后的相关因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(8):606-611.
- [15] REYNGOLD M, WINTER K A, REGINE W F, et al. Marital status and overall survival in patients with resectable pancreatic cancer: results of an ancillary analysis of NRG oncology/RTOG 9704 [J]. *Oncologist*, 2020, 25(3):e477-e483.
- 收稿日期: 2022-10-29; 修回日期: 2022-12-20
- (上接第 280 页)
- [9] GU Y Y, CHEN M H, MAY B H, et al. Matrine induces apoptosis in multiple colorectal cancer cell lines in vitro and inhibits tumour growth with minimum side effects in vivo via Bcl-2 and caspase-3 [J]. *Phytomedicine*, 2018, 51: 214-225.
- [10] GUO S, CHEN Y F, PANG C L, et al. Matrine is a novel inhibitor of the TMEM16A chloride channel with anti-lung adenocarcinoma effects [J]. *J Cell Physiol*, 2019: 234(6):8698-8708.
- [11] 刘晶晶, 牟艳玲. 苦参碱抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *中国药房*, 2017, 28(19):2707-2711.
- [12] 杨静波, 李宏杰. 苦参碱和氧化苦参碱对肝癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(9): 1067-1069.
- [13] 张贝贝, 张艳, 王凤仙, 等. 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 调控 EMT 探讨氧化苦参碱联合贝伐珠单抗抗乳腺癌的体外活性机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(24): 109-117.
- [14] 张彩灵, 覃小珊, 黄赞松. 苦参素通过上调 miR-204 对人肝癌 HepG2 细胞的上皮间质转化及细胞生物学特性的影响 [J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(1): 11-16.
- [15] 黎梨. LncRNA/H19 影响肝癌细胞 HepG2/ADM 的多耐药性及苦参素逆转肝癌耐药作用新机制研究 [D]. 百色: 右江民族医学院, 2019.
- [16] 戴美琴. 苦参碱对肝癌细胞转移的影响及分子机制的研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [17] PASTUSHENKO I, BLANPAIN C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 212-226.
- [18] PURAM S V, TIROSH I, PARIKH A S, et al. Single-cell transcriptomic analysis of primary and metastatic tumor ecosystems in head and neck cancer [J]. *Cell*, 2017, 171(7):1611-1624.
- [19] QIAN X Q, TANG S S, SHEN Y M, et al. Notch1 affects chemo-resistance through regulating epithelial-mesenchymal transition (EMT) in epithelial ovarian cancer cells [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(9):1215-1223.
- [20] 张轩, 王昊. 氧化苦参碱对 miR-122 低表达、感染 HBV 肝细胞的抗病毒作用观察 [J]. *山东医药*, 2018, 58(23): 26-28.
- [21] 向发良. 苦参素对 L02、HepG2 细胞的增殖及对 HepG2 中 MicroRNA-122、MicroRNA-21 表达的影响 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2013.
- [22] 孙秀光, 徐娟, 潘金平. miR-122 调控 N-myc 下游调节基因 3 对乙型肝炎病毒感染相关肝细胞癌生长的影响 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2022, 28(6): 444-448.
- [23] 王静, 周永平, 华志元, 等. 微小 RNA-122 对肝癌细胞迁移和侵袭的影响以及相关机制 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(6): 381-385.
- 收稿日期: 2023-01-18; 修回日期: 2023-02-25