doi:10.11659/jjssx.12E024022

·临床研究·

胰腺癌组织中miR-34a-5p表达对预后不良的预测分析

董立军,李 洁,柴豆豆,牟洪超 (山东大学附属威海市立医院肝胆外科,山东 威海 264200)

[摘 要] **目的** 分析胰腺癌组织中微小RNA-34a-5p(miR-34a-5p)表达对患者术后预后不良的预测价值。**方法** 收集123例胰腺癌患者手术切除的胰腺癌组织和癌旁正常组织,检测胰腺癌组织和癌旁正常组织中miR-34a-5p表达。比较不同临床病理特征患者胰腺癌组织中miR-34a-5p的表达。根据预后情况将患者分为预后不良组和预后良好组,并比较2组患者临床资料。采用*Cox*回归模型分析胰腺癌患者预后不良的危险因素,绘制受试者工作特征(*ROC*)曲线分析胰腺癌组织中miR-34a-5p表达对患者预后不良的预测价值。**结果** 胰腺癌组织中miR-34a-5p表达低于癌旁正常组织($P<0.05$)。分化程度、TNM分期、淋巴结转移情况不同的患者胰腺癌组织中miR-34a-5p表达差异有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组患者低分化、TNM分期Ⅲ期、淋巴结转移、切缘R1占比和糖类抗原199(CA199)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)水平均高于预后良好组($P<0.05$),miR-34a-5p表达低于预后良好组($P<0.05$)。*Cox*回归分析显示,低分化、TNM分期Ⅲ期、淋巴结转移、切缘R1、miR-34a-5p表达降低和CA199、NLR、PLR水平升高均是患者预后不良的危险因素($P<0.05$);*ROC*曲线分析显示,胰腺癌组织中miR-34a-5p表达预测胰腺癌患者预后不良的最佳临界值为0.48,敏感度为78.82%,特异度为89.47%,曲线下面积为0.855,具有良好预测价值。**结论** 胰腺癌组织中miR-34a-5p表达低于癌旁正常组织,且其表达与分化程度、TNM分期、淋巴结转移有关,亦是胰腺癌患者术后预后不良的危险因素和预测因子。

[关键词] 胰腺癌;miR-34a-5p;临床病理特征;手术;预后;危险因素
[中图分类号] R735.9 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-12-04

Predictive analysis of miR-34a-5p expression in pancreatic cancer tissue on poor prognosis

DONG Li-jun, LI Jie, CHAI Dou-dou, MOU Hong-chao (Department of Hepatobiliary Surgery, Weihai Municipal Hospital Affiliated to Shandong University, Weihai Shandong 264200, China)

Abstract: Objective To analyze the predictive value of microRNA-34a-5p (miR-34a-5p) expression in pancreatic cancer tissue on postoperative poor prognosis. **Methods** The surgically resected pancreatic cancer tissues and normal tissues adjacent to cancer from 123 patients with pancreatic cancer were collected to detect the expression of miR-34a-5p. The expression of miR-34a-5p in pancreatic cancer

[基金项目] 山东省中医药科技项目(M-2023345);山东省医药卫生科技发展计划项目(202104030779)
[通信作者] 牟洪超,E-mail:xcixwq@163.com

[10] 张明敏,樊雅玲,庞 波. 老年高血压患者胸腔镜食管癌根治术中目标导向液体治疗的应用效果[J]. 实用临床医药杂志,2021,25(22):1-4. doi:10.7619/jcmp.20212312.
[11] 吴志正,赵玉成,李 腾,等. 腹腔镜肝切除术中应用低中心静脉压与肝血流阻断的回顾分析研究[J]. 腹腔镜外科杂志,2020,25(8):628-633. doi:10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2020.08.628.
[12] 彭 俊,彭书峻. 腹腔镜肝切除术中控制性低中心静脉压技术实施要点与意外处理[J]. 中国实用外科杂志,2022,42(9):1039-1041. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.09.19.
[13] 史惠中,熊奇如,夏 俊,等. 控制性低中心静脉压在原发性肝癌伴肝炎后肝硬化患者腹腔镜肝切除中的应用[J]. 中国普通外科杂志,2020,29(1):27-34. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.004.
[14] Liu TS, Shen QH, Zhou XY, et al. Application of controlled low central venous pressure during hepatectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Anesth, 2021, 75: 110467. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110467.
[15] 史宜正,刘 毅,徐志鹏,等. 探讨脂多糖诱导的中枢神经系统炎症反应对体外血脑屏障功能的影响[J]. 解放军医学院学报,2020,41(4):359-363. doi:10.3969/j.issn.2095-5227.2020.04.011.
[16] 高炟鹏,周志强,张利东,等. 神经炎症介导海马γ振荡异常在术后认知功能障碍中的作用[J]. 医学研究生学报,2020,33(10):1039-1043. doi:10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.10.006.
[17] 雷 凡,叶济世,夏中元. 中枢神经炎症在围手术期神经认知功能障碍中的研究进展[J]. 医学综述,2021,27(8):1562-1566. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2021.08.019.
[18] 陈云芳,钱自亮. 部分肝切除术对不同鼠龄小鼠长期记忆功能的影响[J]. 广东医学,2018,39(7):986-990. doi:10.3969/j.issn.1001-9448.2018.07.008.
[19] 李敬平,易勤美,李 杨,等. 右美托咪定联合控制性低中心静脉压对肝肿瘤切除术患者术后认知功能影响[J]. 海南医学,2018,29(8):1081-1084. doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2018.08.013.
[20] Forget P, Lois F, de Kock M. Goal-directed fluid management based on the pulse oximeter-derived pleth variability index reduces lactate levels and improves fluid management[J]. Anesth Analg, 2010, 111(4):910-914. doi:10.1213/ANE.0b013e3181eb624f.

(编辑:刘 艺)

tissues for patients with different clinicopathological characteristics were compared. The patients were divided into the poor prognosis group and the good prognosis group according to their prognosis, and the clinical data of patients between the two groups was compared. The risk factors of poor prognosis for patients with pancreatic cancer were analyzed by *Cox* regression model, and the predictive value of miR-34a-5p expression in pancreatic cancer tissues on poor prognosis of patients was analyzed by *receiver operating characteristic* (*ROC*) curve. **Results** The expression of miR-34a-5p in pancreatic cancer tissues was lower than that in normal tissues adjacent to cancer ($P<0.05$). There were statistically significant differences in the expression of miR-34a-5p in pancreatic cancer tissues of patients with different differentiation degrees, TNM stages, and lymph node metastasis ($P<0.05$). The proportions of low differentiation, TNM stage for stage Ⅲ, lymph node metastasis and incisal margin of R1, and levels of carbohydrate antigen 199 (CA199), neutrophils/lymphocytes ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) for patients in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$), while miR-34a-5p expression was lower than that in the good prognosis group ($P<0.05$). *Cox* regression analysis showed that low differentiation, TNM stage for stage Ⅲ, lymph node metastasis, incisal margin of R1, decreased expression of miR-34a-5p and increased levels of CA199, NLR and PLR were risk factors of poor prognosis for patients with pancreatic cancer($P<0.05$). *ROC* curve analysis showed that the optimal cut-off value of miR-34a-5p expression in pancreatic cancer tissue for predicting poor prognosis of patients was 0.48, the sensitivity was 78.82%, the specificity was 89.47% and the area under the curve was 0.855, with good predictive value. **Conclusion** The expression of miR-34a-5p in pancreatic cancer tissue is lower than that in normal tissue adjacent to cancer, and its expression is related to the differentiation degree, TNM stage and lymph node metastasis, which is also a risk factor and predictor of poor prognosis for patients with pancreatic cancer.

Keywords: pancreatic cancer; miR-34a-5p; clinicopathological characteristics; surgery; prognosis; risk factor

调查显示,2006—2020年我国胰腺癌发病率和病死率均呈逐年上升趋势[1]。临床针对胰腺癌的治疗以手术切除为主,但术后容易出现复发、远处转移或全身扩散,患者术后5年生存率不足10%[2-3]。目前主要基于术后肿瘤分期、分化程度等临床病理特征评估胰腺癌患者预后,但可重复性差且不利于术前治疗方案的制定。因此,积极寻找术前评估胰腺癌手术预后的分子标志物,对患者预后评估至关重要。微小RNA(microRNA,miRNA)能够通过降低靶mRNA的稳定性或抑制翻译效率来调节基因表达,是胰腺癌早期诊断、预后评估的潜在生物标志物[4-5]。miR-34a-5p是肿瘤抑制基因,在乳腺癌[6]、肝细胞癌[7]、皮肤鳞状细胞癌[8]等多种癌症中低表达,可抑制癌细胞增殖、侵袭、转移等恶性进展。研究发现,miR-34a-5p过表达可介导上皮间质转化促进胰腺癌细胞株PANC-1的侵袭、转移及化疗抵抗[9],但其与胰腺癌患者手术预后不良的相关性少见报道,还需更多研究证实。鉴于此,本研究探讨miR-34a-5p表达与胰腺癌患者预后不良的关系,以期为其临床治疗和预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

采用前瞻性研究方法,选取2021年7月至2023年7月在本院行根治性手术治疗的123例胰腺癌患者,其中男71例,女52例;年龄45~80岁,平均(59.68±8.75)岁。本研究经我院医学伦理委员会审核批准(批准号:2021075),所有研究对象均对本研究知情并签署同意书。

纳入标准:符合胰腺癌的诊断标准[10],并经术后病理确诊为胰腺癌;首次确诊并接受外科手术治疗;术前未接受过相关抗肿瘤治疗;术前影像学检查证实无远处转移及腹膜转移。

排除标准:预计生存时间不足3个月;合并其他恶性肿瘤;存在严重心、脑、肝、肾功能障碍;近3个月内有外科手术史;合并血液系统、免疫系统或全身感染性疾病;严重营养不良;严重精神障碍。

剔除标准:失访;中途因其他情况(如意外事故等)死亡;随访期间主动提出转院退出研究。

1.2 miR-34a-5p表达检测

取患者手术切除的胰腺癌组织及癌旁正常组织(1 cm×1 cm×0.15 cm),使用TRIzol试剂盒提取总RNA,并采用Cary60紫外分光光度计检测RNA浓度和纯度。根据逆转录试剂盒合成cDNA,采用qRT-PCR法进行PCR扩增。miR-34a-5p引物序列:上游5′-CGCGTGGCAGTGTCTTAGCT-3′,下游5′-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3′;内参U6引物序列:上游5′-TGGAACGCTTCACGAATTTGCG-3′,下游5′-GGAACGATACAGAGAAGATTAGC-3′。PCR扩增条件:96 ℃预变性3 min,97 ℃ 12 s、61 ℃ 60 s、95 ℃ 15 s,重复40个循环,为减少误差,每个反应均重复3次以上,采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算miR-34a-5p表达量。

1.3 资料收集

收集患者年龄、性别、病理类型、肿瘤位置、肿瘤最大直径、分化程度、TNM分期、淋巴结转移、被膜侵犯、miR-34a-5p表达、癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199,

CA199)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125,CA125)、白蛋白(albumin,ALB)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophils/lymphocytes ratio,NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio,PLR)、手术方式、切缘状态、术后化疗等。

患者术后采用门诊复查或电话、微信等方式随访,随访时间截至2024年7月,观察患者预后情况,并据此将患者分为预后不良组(转移、复发或死亡)和预后良好组。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0软件分析数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,采用独立样本t检验;计数资料以率(%)描述,采用χ^2检验;采用*Cox*回归模型分析胰腺癌患者预后不良的危险因素,绘制受试者工作特征(*receiver operating characteristic*,*ROC*)曲线分析胰腺癌组织miR-34a-5p表达对患者预后不良的预测价值。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰腺癌组织和癌旁正常组织中miR-34a-5p表达

胰腺癌组织中miR-34a-5p表达量为(0.43±0.11),低于癌旁正常组织的(1.12±0.28),差异有统计学意义(t=25.438,$P<0.001$)。

2.2 不同临床病理特征患者胰腺癌组织中miR-34a-5p表达

不同年龄、性别、病理类型、肿瘤位置、肿瘤最大直径患者胰腺癌组织中miR-34a-5p表达比较差异均无统计学意义($P>0.05$),分化程度、TNM分期、淋巴结转移情况不同的患者胰腺癌组织中miR-34a-5p表达差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 不同预后患者临床资料比较

随访时间6~34个月,中位数随访时间15个月。随访期间123例胰腺癌患者中预后不良85例,发生率69.11%。预后不良组和手术预后良好组患者年龄、性别、病理类型、肿瘤位置、肿瘤最大直径、被膜侵犯、CEA水平、CA125水平、ALB水平、手术方式、术后化疗比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。预后不良组患者低分化、TNM分期Ⅲ期、淋巴结转移、切缘R1占比和CA199、NLR、PLR水平均高于预后良好组($P<0.05$),miR-34a-5p表达低于预后良好组($P<0.05$),见表2。

2.4 胰腺癌患者预后不良的危险因素分析

将上述2.3中差异有统计学意义的因素[分化程度(中高分化=0,低分化=1)、TNM分期(Ⅰ~Ⅱ期=0,Ⅲ期=1)、淋巴结转移(无=0,有=1)、miR-34a-5p表达(实测值)、CA199(实测值)、NLR(实测值)、PLR(实测值)、切缘状态(R0=0,R1=1)]作为自变量,以随访时间作为时间变量,以预后情况(预后良好=0,预后不良=1)作为因变量,纳入*Cox*回归模型分析,结果显示,低分化、TNM分期Ⅲ期、淋巴结转移、切缘R1、miR-34a-5p表达

表1 不同临床病理特征患者胰腺癌组织中miR-34a-5p表达($\bar{x}\pm s$,n=123)

临床病理特征		n	miR-34a-5p表达	t	P
年龄	>60岁	70	0.42±0.10	1.052	0.295
	≤60岁	53	0.44±0.11		
性别	男	71	0.44±0.11	0.996	0.321
	女	52	0.42±0.11		
病理类型	导管腺癌	107	0.43±0.12	0.000	1.000
	其他	16	0.43±0.11		
肿瘤位置	胰头	81	0.44±0.12	1.352	0.179
	胰体尾	42	0.41±0.11		
肿瘤最大直径	≤4 cm	70	0.44±0.11	0.999	0.320
	>4 cm	53	0.42±0.11		
分化程度	中高分化	83	0.45±0.11	2.917	0.004
	低分化	40	0.39±0.10		
TNM分期	Ⅰ~Ⅱ期	87	0.45±0.11	3.295	0.001
	Ⅲ期	36	0.38±0.10		
淋巴结转移	无	46	0.47±0.12	2.985	0.003
	有	77	0.41±0.10		

表2 预后不良组和预后良好组患者临床资料比较

临床资料		预后不良组(n=85)	预后良好组(n=38)	χ^2/t	P
年龄[例(%)]	>60岁	52(61.18)	18(47.37)	2.042	0.153
	≤60岁	33(38.82)	20(52.63)		
性别[例(%)]	男	51(60.00)	20(52.63)	0.584	0.445
	女	34(40.00)	18(47.37)		
病理类型[例(%)]	导管腺癌	75(88.24)	32(84.21)	0.376	0.540
	其他	10(11.76)	6(15.79)		
肿瘤位置[例(%)]	胰头	57(67.06)	24(63.16)	0.178	0.673
	胰体尾	28(32.94)	14(36.84)		
肿瘤最大直径[例(%)]	≤4 cm	44(51.76)	26(68.42)	2.971	0.085
	>4 cm	41(48.24)	12(31.58)		
分化程度[例(%)]	中高分化	49(57.65)	34(89.47)	12.121	<0.001
	低分化	36(42.35)	4(10.53)		
TNM分期[例(%)]	Ⅰ~Ⅱ期	52(61.18)	35(92.11)	12.134	<0.001
	Ⅲ期	33(38.82)	3(7.89)		
淋巴结转移[例(%)]		62(72.94)	15(39.47)	12.563	<0.001
被膜侵犯[例(%)]		63(74.12)	22(57.89)	3.237	0.072
miR-34a-5p表达		0.40±0.10	0.50±0.13	4.588	<0.001
CEA(ng/mL)		12.35±3.09	11.36±2.84	1.682	0.095
CA199(U/mL)		95.56±19.11	80.23±16.05	4.310	<0.001
CA125(U/mL)		72.38±14.48	68.59±13.72	1.363	0.175
ALB(g/L)		36.56±7.31	34.23±6.85	1.665	0.099
NLR		3.89±0.97	3.16±0.79	4.072	<0.001
PLR		212.36±42.47	181.35±36.27	3.907	<0.001
手术方式[例(%)]	开腹	27(31.76)	14(36.84)	0.305	0.581
	腹腔镜	58(68.24)	24(63.16)		
切缘状态[例(%)]	R0	33(38.82)	28(73.68)	12.766	<0.001
	R1	52(61.18)	10(26.32)		
术后化疗[例(%)]		64(75.29)	34(89.47)	3.260	0.071

降低及CA199、NLR、PLR水平升高均是胰腺癌患者预后不良的危险因素(P<0.05),见表3。

表3 胰腺癌患者预后不良的危险因素分析

危险因素	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	95%CI
低分化	0.821	0.275	8.913	0.007	2.273	1.326~3.896
TNM分期Ⅲ期	0.914	0.298	9.407	0.004	2.494	1.391~4.473
淋巴结转移	0.985	0.299	10.853	0.003	2.678	1.490~4.812
miR-34a-5p表达	−0.325	0.087	13.955	<0.001	0.723	0.609~0.857
CA199	0.385	0.105	13.444	<0.001	1.470	1.196~1.805
NLR	1.091	0.305	12.795	<0.001	2.977	1.638~5.413
PLR	0.153	0.044	12.091	0.001	1.165	1.069~1.270
切缘R1	1.012	0.303	11.155	0.002	2.751	1.519~4.982

2.5 miR-34a-5p表达对胰腺癌患者预后不良的预测价值

*ROC*曲线分析显示,miR-34a-5p表达预测胰腺癌患者预后不良的最佳临界值为0.48,敏感度为78.82%,特异度为89.47%,曲线下面积为0.855(95%*CI*:0.780~0.912),见图1。

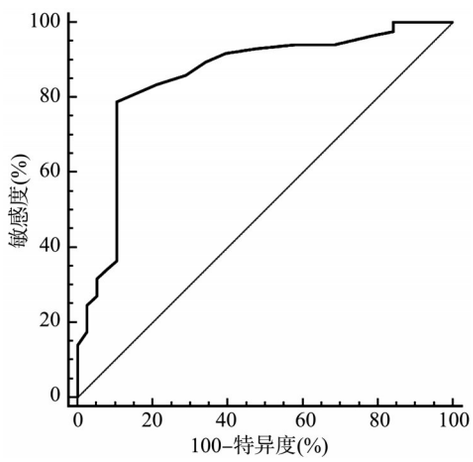


图1 miR-34a-5p表达对胰腺癌患者预后不良的预测*ROC*曲线

3 讨论

胰腺癌是常见的消化系统肿瘤,具有侵袭性强、异质性大、病死率高等特点,严重威胁患者的生命安全[11]。手术切除是胰腺癌最有效的治疗手段,但由于缺乏有效的早期诊断手段,患者就诊时多已是晚期,导致手术预后较差[12]。本研究显示,胰腺癌患者预后不良发生率为69.11%,说明胰腺癌患者术后预后不良的风险较高。因此,需早期评估胰腺癌患者预后,对具有预后不良风险的患者采取针对性干预措施,以改善患者预后。

本研究显示,胰腺癌组织中miR-34a-5p表达低于癌旁正常组织,提示miR-34a-5p在胰腺癌组织中呈低表达。研究报道,胰腺癌患者miR-34a-5p表达低于健康人群[13],本研究结果与之基本一致。这可能是由于miR-34a-5p具有抑癌作用,可通过抑制新血管生成及癌细胞增殖、分化、侵袭、迁移,促进细胞凋亡,进而抑制肿瘤发生发展[14]。胰腺癌患者组织中miR-34a-5p表达降低,可通过促进新血管生成,致使细胞出现上皮间质转化,促进肿瘤生长和转移,进而加速胰腺癌的恶性发展[15]。

研究发现,宫颈癌患者病理学分级越高、TNM分期越高、出现淋巴结转移,则血清miR-34a-5p表达越低[16];miR-34a-5p表达与膀胱尿路上皮癌患者组织学分级、组织浸润密切相关[17];宫颈癌组织中miR-34a-5p表达明显低于癌旁组织,且与淋巴结转移有关[18]。上述研究均说明,miR-34a-5p表达与癌症患者的临床病理特征有关。本研究显示,分化程度、TNM分期、淋巴结转移情况不同的患者胰腺癌组织中miR-34a-5p表达存在明显差异,提示miR-34a-5p表达可能与胰腺癌患者分化程度、TNM分期、淋巴结转移密切相关,且其低表达可加剧患者的恶性程度。miR-34a-5p作为抑癌性RNA,可通过靶向调控致癌基因表达,抑制肿瘤细胞异常增殖、上皮间质转化及侵袭转移,其表达降低则减轻了对致癌基因的抑制作用,导致肿瘤细胞分化受阻,分化程度降低,肿瘤细胞侵袭性增强,从而促进淋巴结转移。TNM分期是评估癌症进展程度的国际标准,其分期越高说明肿瘤浸润范围更广、转移风险更高。miR-34a-5p低表达可增强胰腺癌细胞的侵袭和转移能力,促使其突破解剖屏障,增加原发灶浸润加深和淋巴结转移风险,这与本研究中预后不良患者TNM分期升级的病理特征高度一致。

研究报道,结直肠癌组织中miR-34a-5p低表达与患者的生存率降低直接相关[19]。miR-34a-5p在胰腺癌组织中下调,可能是预测预后的标志物[20]。本研究发现,miR-34a-5p低表达是胰腺癌患者预后不良的危险因素。miR-34a-5p表达可在一定程度上反映胰腺癌进展,其表达越低预示患者病情越严重,肿瘤恶性程度越高,患者术后极易出现复发和癌细胞转移,进而增加预后不良风险。本研究还发现,低分化、TNM分期Ⅲ期、淋巴结转移、切缘R1和高CA199、NLR、PLR水平均是胰腺癌患者预后不良的危险因素,与既往研究结果[21-24]一致。低分化肿瘤细胞异型性较高,增殖、侵袭能力较强,术后更易出现转移和复发。TNM分期Ⅲ期提示肿瘤已出现局部进展或侵犯周围组织,导致治疗难度增加,预后较差。淋巴结转移说明肿瘤细胞经淋巴循环扩散,可能存在微转移灶,增加复发风险。切缘R1提示手术未彻底清除肿瘤,残留病灶极易引起术后复发。CA199表达升高可增加肿瘤负荷和侵袭

性,进而增加预后不良风险。NLR、PLR升高反映机体炎症反应剧烈,可促进血管生成,抑制抗肿瘤免疫,加速肿瘤进展,增加复发和转移风险。

本研究*ROC*曲线分析显示,miR-34a-5p表达预测胰腺癌患者预后不良的最佳临界值为0.48,曲线下面积为0.855,提示胰腺癌组织中miR-34a-5p表达对患者预后不良具有良好的预测价值。因此,临床医师术前可通过检测胰腺癌患者癌组织中miR-34a-5p表达,评估其病理进展情况和预后,并在治疗过程中结合治疗周期,通过超声引导下穿刺获取少量癌组织监测miR-34a-5p表达变化,以及时改进治疗方案,改善患者预后;同时,还可根据miR-34a-5p表达研究胰腺癌的靶向治疗药物,为临床该类患者的治疗提供新的思路和方法。

综上,胰腺癌组织中miR-34a-5p表达较低,其表达与分化程度、TNM分期、淋巴结转移密切相关,且是患者预后不良的危险因素,能够帮助临床预测胰腺癌患者预后情况。靶向上调miR-34a-5p表达可能成为治疗胰腺癌的新思路。

[参考文献]

[1] 陈宏森,杨之雨,蒋栋铭,等. 2006—2020年中国20岁及以上人群胰腺癌死亡分析及趋势预测[J]. 中华肿瘤防治杂志,2023,30(12):699-707. doi:10.16073/j.cnki.cjcpt.2023.12.01.

[2] Olakowski M, Grudzińska E. Pancreatic head cancer-current surgery techniques[J]. Asian J Surg, 2023, 46(1): 73-81. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.05.117.

[3] 李承圣,包绮晗,郝晓燕,等. 基于随机森林算法的胰腺癌术后预测模型构建[J]. 吉林大学学报(医学版),2022,48(2):426-435. doi:10.13481/j.1671-587X.20220220.

[4] Chu X, Wei D, Liu X, et al. MicroRNAs as potential therapeutic targets for pancreatic cancer[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(1): 4-10. doi:10.1097/CM9.0000000000001826.

[5] Kawai M, Fukuda A, Otomo R, et al. Early detection of pancreatic cancer by comprehensive serum miRNA sequencing with automated machine learning[J]. Br J Cancer, 2024, 131(7): 1158-1168. doi: 10.1038/s41416-024-02794-5.

[6] 蒋莉萍,王 霞,彭心华. miR-34a-5p通过靶向IMP3、PD-L1对乳腺癌细胞生物学行为的影响[J]. 中国比较医学杂志,2023,33(7):67-77. doi:10.3969/j.issn.1671-7856.2023.07.009.

[7] He T, Huang J, Liang H, et al. Circular RNA hsa_circ_0005239 contributes to hepatocellular carcinoma cell migration, invasion, and angiogenesis by targeting the miR-34a-5p/PD-L1 axis[J]. Cell Biol Int, 2023, 47(9): 1519-1534. doi:10.1002/cbin.12049.

[8] Chen S, Yuan M, Chen H, et al. MiR-34a-5p suppresses cutaneous squamous cell carcinoma progression by targeting SIRT6[J]. Arch Dermatol Res, 2024, 316(6): 299. doi: 10.1007/s00403-024-03106-w.

[9] 赵丽莉,贾雯媛,韩天奇,等. miR-34a-5p介导上皮-间充质转化促进胰腺癌细胞株PANC-1的侵袭转移及化疗抵抗研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(8):1155-1159. doi:10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.08.014.

[10] 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. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.011.

[11] Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, et al. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment[J]. Gastroenterology, 2022, 163(2): 386-402. doi:10.1053/j.gastro.2022.03.056.

[12] Liu C, An L, Zhang S, et al. Association between preoperative sarcopenia and prognosis of pancreatic cancer after curative-intent surgery: a updated systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2024, 22(1): 38. doi:10.1186/s12957-024-03310-y.

[13] Dittmar RL, Liu S, Tai MC, et al. Plasma miRNA biomarkers in limited volume samples for detection of early-stage pancreatic cancer[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2021, 14(7): 729-740. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-20-0303.

[14] Lin Z, Chen Y, Lin Y, et al. Potential miRNA biomarkers for the diagnosis and prognosis of esophageal cancer detected by a novel absolute quantitative RT-qPCR method[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 20065. doi:10.1038/s41598-020-77119-6.

[15] 邓思雨,梁 冰,魏 薇,等. miR-34a-5p对三阴性乳腺癌细胞的影响及相关机制研究[J]. 中国生物工程杂志,2023,43(1):18-26. doi:10.13523/j.cb.2206036.

[16] 金玲玲,喻志英,朱进璐. 宫颈癌患者血清miR-329-3p和miR-34a-5p水平检测及临床意义[J]. 中国妇幼保健,2019,34(22):5301-5304. doi:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.22.74.

[17] 葛新国,原小斌. 细胞分裂周期蛋白20、微小RNA-34a-5p在膀胱尿路上皮癌组织中的表达及与临床病理的相关性[J]. 临床外科杂志,2021,29(11):1075-1078. doi:10.3969/j.issn.1005-6483.2021.11.023.

[18] 陈 娟,尤卞红. 高危人乳头状瘤病毒感染宫颈癌患者miR-34a-5p表达及意义[J]. 肿瘤学杂志,2020,26(11):977-980. doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.11.B010.

[19] Hasakova K, Reis R, Vician M, et al. Expression of miR-34a-5p is up-regulated in human colorectal cancer and correlates with survival and clock gene PER2 expression[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0224396. doi:10.1371/journal.pone.0224396.

[20] Sun Z, Zhang B, Cui T. Long non-coding RNA XIST exerts oncogenic functions in pancreatic cancer via miR-34a-5p[J]. Oncol Rep, 2018, 39(4): 1591-1600. doi:10.3892/or.2018.6245.

[21] 钱佳璐,汤 娜. 血小板与淋巴细胞比值联合CA19-9预测胰腺癌预后[J]. 现代消化及介入诊疗,2022,27(4):512-515. doi:10.3969/j.issn.1672-2159.2022.04.024.

[22] 徐 凤,王汉謚,马右维,等. 术前cPNI对交界可切除胰腺癌患者术后远期预后的影响[J]. 中华肝胆外科杂志,2024,30(7):520-524. doi:10.3760/cma.j.cn113884-20240430-00130.

[23] Homolová J, Ondruš D, Ondrušová M, et al. Pancreatic cancer-epidemiology, risk factors, nutritional and inflammatory prognostic and predictive factors[J]. Klin Onkol, 2024, 38(4): 270-276. doi: 10.48095/ccko2024270.

[24] 安革利,董 峰,宋利芳. 胰腺癌根治术后患者预后的相关影响因素[J]. 实用癌症杂志,2023,38(1):126-128. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2023.01.036.

(编辑:龙小芬)