肿瘤相关研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001317

胰腺癌中低氧诱导因子-1α和轴突诱导因子4D的表达及其临床意义

贾如江[1],尹清臣[1],王秀超[2],侯丽艳[1],许　超[2],任利兵[1],杨庚武[1]
(1. 邯郸市中心医院普外一科，邯郸　056102;2. 天津医科大学附属肿瘤医院胰腺肿瘤科,天津　300060)

【摘　要】**目的**:研究低氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor -1 α,HIF-1α)和轴突诱导因子4D(Semaphorin 4D,Sema4D)在胰腺癌组织中的表达,探讨两者之间的相关性及其临床意义。**方法**:采用免疫组织化学(immunohistochemistry,SP)法检测天津医科大学附属肿瘤医院和邯郸市中心医院82例胰腺癌组织和相应癌旁组织中HIF-1α和Sema4D的表达,采用Chi-square检验分析HIF-1α和Sema4D在不同组织中的表达差异,采用Chi-square检验分析HIF-1α和Sema4D与患者的性别、年龄、分化程度、肿瘤大小、胰腺癌分期、淋巴结转移、神经受侵、脉管内瘤栓等的相关性。HIF-1α和Sema4D在胰腺癌组织中的表达的相关性采用McNemar检验分析其相关性。HIF-1α和Sema4D对胰腺癌患者生存率的影响分析采用Kaplan-meier法,生存曲线的比较采用Log-rank检验。Cox回归模型多因素分析方法,分析HIF-1α和Sema4D是否胰腺癌独立预后因素。**结果**:HIF-1α和Sema4D的阳性表达主要在细胞质内,呈棕黄色颗粒。HIF-1α和Sema4D在胰腺癌组织中的阳性表达率分别为52.4%(43/82)和51.2%(42/82),显著高于两者在癌旁组织的表达,差异有统计学意义($P<0.05$)。HIF-1α的异常表达与胰腺癌分期($\chi^2=11.398$,$P=0.000$)、淋巴结转移($\chi^2=20.341$,$P=0.000$)、神经受侵($\chi^2=23.478$,$P=0.000$)、脉管内瘤栓($\chi^2=8.281$,$P=0.000$)相关,Sema4D的异常表达与胰腺癌分期($\chi^2=7.212$,$P=0.007$)、淋巴结转移($\chi^2=60129$,$P=0.013$)、神经受侵($\chi^2=25.794$,$P=0.000$)、脉管内瘤栓($\chi^2=6.678$,$P=0.010$)相关。HIF-1α和Sema4D的表达之间存在正相关性($\kappa=0.438$,$P=0.000$)。单因素生存分析HIF-1α($\chi^2=12.098$,$P=0.001$)、Sema4D($\chi^2=9.644$,$P=0.002$)是影响胰腺癌的预后因素,Cox分析显示2者均不是影响胰腺癌的独立预后因素。**结论**:胰腺癌组织中存在HIF-1α和Sema4D表达的上调,两者具有明显相关性,与胰腺癌淋巴结转移、神经受侵、脉管内瘤栓有关,HIF-1α、Sema4D的表达可能提示胰腺癌患者分期较晚和预后不良。

【关键词】胰腺癌;免疫组织化学;低氧诱导因子-1α;轴突诱导因子4D
【中图分类号】R735.9　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-06-01

Expression of HIF-1α and Sema4D in pancreatic carcinoma and its clinical significance

Jia Rujiang[1], Yin Qingchen[1], Wang Xiuchao[2], Hou Liyan[1], Xu Chao[2], Ren Libing[1], Yang Gengwu[1]
(1. Department of General Surgery, Handan Central Hospital; 2. Department of Pancreatic Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital)

【Abstract】***Objective***: To study the expression and clinical significance of hypoxia inducible factor-1α(HIF-1α) and Sema4D in pancreatic carcinoma and to explore its correlation and clinical significant. ***Methods***: The expression of HIF-1α and Sema4D in 82 cases of pancreatic cancer and the adjacent tissues were examined by immunohistochemistry(SP). The differences in the different kinds of tissues were observed, and the relationship between the protein expression and the clinical pathological characteristics combined with the prognosis was analyzed. ***Results***: The positive expressions of HIF-1α and Sema4D were mainly in the cytoplasm, presenting brownish yellow granules. HIF-1αand Sema4D expressions in pancreatic cancer tissues were 52.4%(43/82) and 51.2%(42/82), which were significantly higher than those in precancerous tissues, with statistically significant differences, respectively($P<0.05$). The abnormal expression of Hif-1α and Sema4D was in correlation with the tumor staging($\chi^2=11.398$, $P=0.000$), lymph node metastasis($\chi^2=20.341$, $P=0.000$), neural invasion, embolus tumor($\chi^2=23.478$, $P=0.000$). The level of Sema4D was significantly associated with HIF-1α expression($\kappa=0.438$, $P=0.000$). HIF-1α($\chi^2=12.098$, $P=0.001$) and Sema4D($\chi^2=9.644$, $P=0.002$) were the prognostic factors in patients with pancreatic carcinoma. Cox analysis showed

作者介绍:贾如江,Email:jiarujiang@126.com,
研究方向:普外科疾病的基础与临床研究。

基金项目:河北省卫计委计划资助项目(编号:20150457)。
优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170622.1115.018.html (2017-06-22)

that they were not independent prognostic factors of pancreatic cancer. ***Conclusion***: Upregulation of HIF-1 alpha and Sema4D expression in pancreatic cancer, both of which have significant correlation, both of which associated with Lymph node metastasis of pancreatic cancer, nerve invasion, vascular tumor thrombus, expression of HIF-1 alpha and Sema4D may suggest that pancreatic cancer patients with late stage and poor prognosis.

【Key words】pancreatic carcinoma; immunohistochemistry; hypoxia inducible factor-1α; Semaphorin 4D

胰腺癌是目前预后最差的消化系统肿瘤，五年生存率低于 5%[1]。其乏氧性特点是肿瘤难治愈、易复发和转移的重要因素之一。低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor -1, HIF-1)是在乏氧时诱导产生的一类转录因子，低氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor -1 α, HIF-1α)是唯一的氧调节亚单位，决定 HIF-1 的活性。在胰腺癌中 HIF-1α 的高表达，对胰腺癌侵袭、神经浸润和血管生成具有重要作用。

轴突诱导因子 4D(Semaphorin 4D, Sema4D)可以诱导轴突生长锥的定向生长，对神经发育影响重大。Sun 等[2]研究发现，HIF-1α 可以通过上调 Sema4D 的表达，从而促进恶性肿瘤细胞生长和肿瘤内部血管生成。本研究以免疫组织化学方法检测胰腺癌中 HIF-1α、Sema4D 的表达，探讨 HIF-1α 和 Sema4D 在胰腺癌中的表达及与预后之间的关系，期望对胰腺癌患者的治疗提供新的靶向因子。

1 材料和方法

1.1 临床资料

收集 2011 年 1 月至 2015 年 12 月期间天津医科大学附属肿瘤医院和邯郸市中心医院 82 例胰腺癌手术切除的组织标本，排除术后病理切缘阳性的患者，排除血管受侵行血管切除或置换的患者。全部病例均经手术和病理证实，术前未经化疗或放疗，具有完整的病例资料。取 82 例胰腺癌标本相应的癌旁胰腺组织标本作为对照。标本固定，常规石蜡包埋，5 μm 厚度连续切片。82 例病例中男性 52 例，女性 30 例；年龄 40~74 岁，平均年龄(59.95 ± 6.79)岁；组织学分化程度：高分化腺癌 4 例，中分化腺癌 38 例，中低分化及低分化腺癌40 例；肿瘤大小：2 cm 及其以下者 4 例，大于 2 cm 且小于等于 4 cm 者 39 例，大于 4 cm 者 39 例；肿瘤分期：Ⅰ期 15 例，Ⅱ期 30 例，Ⅲ期 37 例，本组入选无Ⅳ期病例；淋巴结转移：阴性者 46 例，阳性者 36 例；神经受侵 44 例；脉管内瘤栓 30例。

1.2 试剂

HIF-1α 为兔抗人单克隆抗体购自武汉博士德生物工程有限公司，Sema4D 鼠抗人单克隆抗体购自美国 BD Biosciences 公司，免疫组化二步法检测试剂盒购自北京中衫金桥生物技术有限公司。

1.3 方法

采用免疫组织化学(immunohistochemistry, SP)法对胰腺癌组织，癌旁胰腺组织中 HIF-1α 和 Sema4D 蛋白的表达进行检测。实验步骤严格按照试剂盒说明书操作，HIF-1α 和 Sema4D 工作液浓度均为 1:100，倒置显微镜观察拍照。阳性对照采用已知阳性片为标准，阴性对照采用 PBS 代替一抗为标准，其余步骤相同。

1.4 免疫组化染色结果的判定

HIF-1α 蛋白表达主要定位于肿瘤细胞的细胞质，少量细胞核着色，呈棕黄色颗粒状；Sema4D 蛋白表达主要定位于肿瘤细胞的细胞质，少量着色于细胞膜，呈棕黄色颗粒状。结果判定：无着色为 0 分，浅着色为 1 分，中等着色为 2 分，强着色为 3 分。阳性细胞所占比例分为：<1%为 0 分，1%~25%为 1 分，25%~50%为 2 分，>50%为 3 分。阳性强度和阳性细胞所占比例得分相乘为最后得分：<2 分为阴性(-)，2~3 分为(+)，4~6 分(++)，>6 分(+++)。

1.5 统计学方法

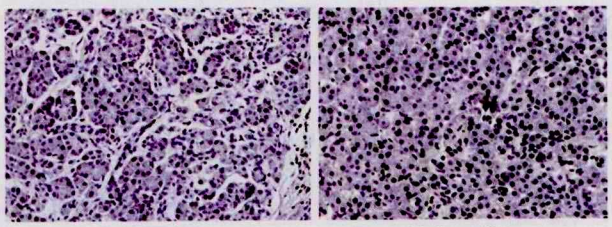
统计学处理采用 SPSS 17.0 软件。计数资料作单因素采用 Chi-square 分析检验，HIF-1α 和 Sema4D 在胰腺癌组织中的表达的相关性采用 McNemar 检验分析其相关性。HIF-1α 和 Sema4D 对胰腺癌患者生存率的影响分析采用 Kaplan-Meier 法，生存曲线的比较采用 Log-rank 检验。Cox 回归模型多因素分析方法，分析 HIF-1α 和 Sema4D 是否胰腺癌独立预后因素。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 HIF-1α 和 Sema4D 在胰腺癌组织中的表达

82 例原发性胰腺癌组织中有 43 例(52.4%)HIF-1α 蛋白表达阳性，相应的癌旁组织中仅 9 例(11.0%)HIF-1α 呈弱阳性表达。胰腺癌组织与癌旁组织中 HIF-1α 阳性率比较(χ^2=32.552, P=0.000)，其表达差异有统计学意义。82 例原发性胰腺癌组织中有 42 例(51.2%)Sema4D 蛋白表达阳性，相应癌旁组织中仅 5 例 Sema4D 呈弱阳性表达。胰腺癌组织与癌旁组织 Sema4D 阳性率比较(χ^2=40.829, P=0.000)，其表达差异

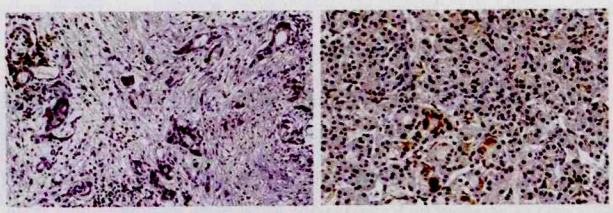
有统计学意义。结果如图 1~3 所示。



A. HIF-1α　　B. Sema4D

图 1　HIF-1α 和 Sema4D 在癌旁组织中的阴性表达(SP,200×)

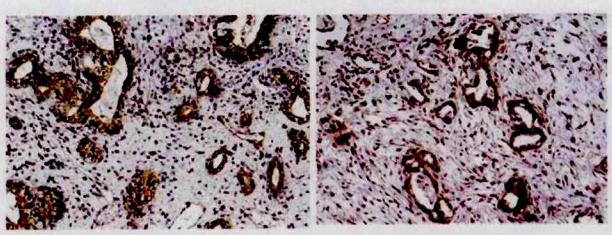
Fig.1　Negative expression of HIF-1α and Sema4D in paraneoplastic tissue(SP,200×)



A. HIF-1α　　B. Sema4D

图 2　HIF-1α 和 Sema4D 在癌旁组织中的弱阳性表达(SP,200×)

Fig.2　Weak positive expression of HIF-1α and Sema4D in paraneoplastic tissue(SP,200×)



A. HIF-1α　　B. Sema4D

图 3　HIF-1α 和 Sema4D 在胰腺癌组织中的阳性表达(SP,200×)

Fig.3　Positive expression of HIF-1α and Sema4D in pancreatic cancer(SP,200×)

2.2　HIF-1α 和 Sema4D 在胰腺癌组织中的表达的相关性

在 HIF-1α 表达阳性的 43 例胰腺癌组织中，Sema4D 表达阳性者 31 例，胰腺癌癌旁组织均低表达或不表达 HIF-1α 和 Sema4D。McNemar 检验分析其相关性(表 1)显示，HIF-1α 和 Sema4D 在胰腺癌组织中的表达呈正相关，相关系数 κ=0.438(P=0.000)。

表 1　82 例胰腺癌 HIF-1α 与 Sema-4D 表达的相关性分析

Tab.1　Correlation between hif-1α and sema4D expression in pancreatic cancer

HIF-1α 和 Sema4D 的表达的相关性					κ值	P值
		Sema4D		总数		
		阳性	阴性			
HIF-1α	阳性	31	12	43	0.438	0.000
	阴性	11	28	39		
总数		42	40	82		

2.3　胰腺癌组织 HIF-1α 和 Sema4D 的表达的相关性

由表 2 可知，HIF-1α 的异常表达与胰腺癌分期(χ^2=11.398，P=0.000)、淋巴结转移(χ^2=20.341，P=0.000)、神经受侵(χ^2=23.478，P=0.000)、脉管内瘤栓(χ^2=8.281，P=0.000)相关，Sema4D 的异常表达与胰腺癌分期(χ^2=7.212，P=0.007)、淋巴结转移(χ^2=60129，P=0.013)、神经受侵(χ^2=25.794，P=0.000)、脉管内瘤栓(χ^2=6.678，P=0.010)相关，两者与患者的性别、年龄、分化程度、肿瘤大小无关。

表 2　HIF-1α、Sema4D 表达和胰腺癌的临床病理特征相关性分析

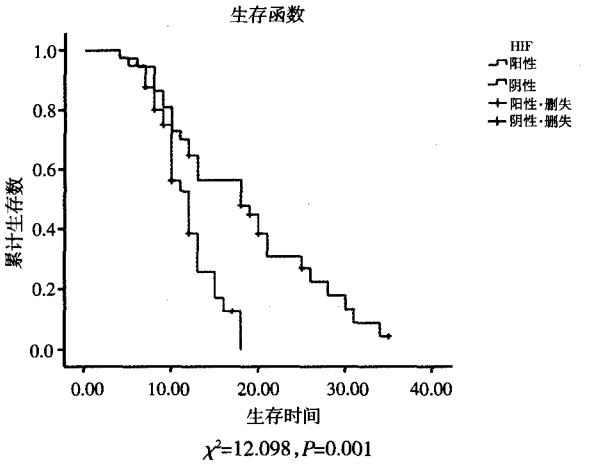
Tab.2　Correlation between clinicopathological features and HIF-1α，Sema4D expression in pancreatic cancer

临床病理特征	例数(n)	HIF-1α 阳性	χ^2值	P值	Sema4D 阳性	χ^2值	P值
性别			0.015	0.902		0.632	0.426
男	52	27			29		
女	30	16			14		
年龄			1.332	0.248		0.000	0.983
>60 岁	45	21			23		
≤60 岁	37	22			19		
分化程度			0.186	0.666		0.447	0.504
高/中分化	42	23			20		
中低/低分化	40	20			22		
肿瘤大小			1.178	0.278		0.764	0.382
≤4 cm	43	25			24		
>4 cm	39	18			18		
肿瘤分期			11.398	0.000		7.212	0.007
Ⅰ/Ⅱ	45	16			17		
Ⅲ	37	27			25		
淋巴结转移			20.341	0.000		6.129	0.013
有	36	29			24		
无	46	14			18		
神经受侵			23.478	0.000		25.794	0.000
有	44	34			34		
无	38	9			8		
脉管内瘤栓			8.281	0.004		6.678	0.010
有	30	22			21		
无	52	21			21		

2.4　胰腺癌组织 HIF-1α 和 Sema4D 的表达与患者术后预后相关性

图 4、图 5 所示单因素生存分析结果显示，HIF-1α(χ^2=12.098，P=0.001)和 Sema4D(χ^2=9.644，P=0.002)均与患者预后明显相关。HIF-1α 阳性胰腺癌患者术后中位生存期明显短于 HIF-1α 阴性胰腺癌患者[(12.000±0.970)个月 vs.(18.000±4.348)个月]，Sema4D 阳性胰腺癌患者术后中位生存时间明显短于 Sema4D 阴性胰腺癌患者[(12.000±0.724)个月 vs.(18.000±3.740)个月]。多因素 Cox 分析将 HIF-1α 阳性、Sema4D 阳性、胰腺癌分期、淋巴结转移、神经受侵、脉管内瘤栓等因素同时纳入，校正性别、年龄以及临床相关指标的影响，分析结果显示 HIF-1α 和 Sema4D 均不是影响胰腺

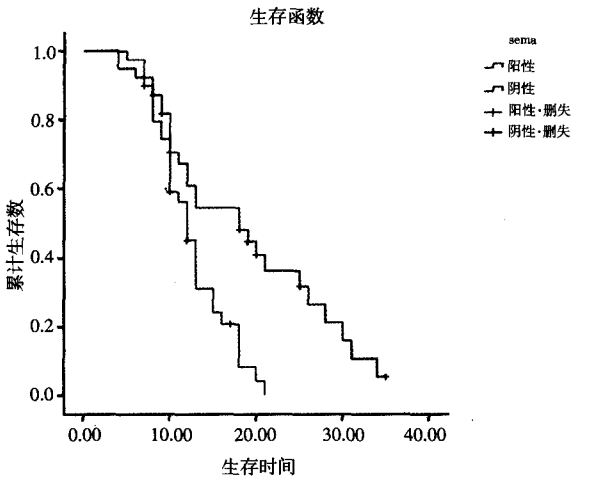
癌的独立预后因素。



χ^2=12.098，P=0.001

图 4 HIF-1α 与胰腺癌患者术后预后相关性分析（n=82）

Fig.4 Analysis of correlation between HIF-1 α expression and postoperative prognosis of pancreatic cancer(n=82)



χ^2=9.644，P=0.002

图 5 Sema4D 与胰腺癌患者术后预后相关性分析（n=82）

Fig.5 Analysis of correlation between Sema4D expression and postoperative prognosis of pancreatic cancer（n=82）

3 讨 论

乏氧性特点是肿瘤难治愈、易复发和转移的重要因素之一，乏氧是胰腺癌肿瘤微环境特征之一，HIF-1α 是在乏氧时诱导产生的一类转录因子，在多种恶性肿瘤中高表达[3-5]，能特异性地结合于靶基因启动子中的低氧反应元件（hypoxia-responsive element，HRE），调控多种分子的表达。这种表达模式提示我们 HIF-1α 除了作为胰腺癌适应低氧环境的调控因子以外，可能还参与胰腺癌其他生物学特性。在人胰腺癌细胞系、胰腺癌患者手术标本中，HIF-1α 和 CX3CR1 的表达均具有相关性，HIF-1α 和 CX3CR1 的相互作用可以调节胰腺癌的嗜神经侵袭[6-8]。

目前研究认为 Sema4D 和其受体的相互作用与肿瘤关系密切，多种肿瘤细胞可表达 Sema4D，如头颈鳞状细胞癌、乳腺癌、前列腺癌和结肠癌等[9]。Plexin-B1 为 Sema4D 高亲和力受体，Sema4D 和其受体的相互作用与肿瘤关系密切。Sema4D/plexin-B1 在神经浸润中发挥重要作用，有研究表明，plexin-B1 在亲神经的恶性肿瘤组织和细胞系高表达，并且以 Rho/Rho 激酶依赖的方式吸引其配体 Sema4D，神经通过该方式吸引肿瘤[10]。Sema4D 与 plexinB1结合后激活小分 GTP 酶 Ras 的同源基因家族 A-Ras，导致 MAPK 和 Akt 磷酸化，从而增强胰腺癌细胞的侵袭力[11]。在结直肠中 HIF-1 和 Sema4D 表达具有显著相关性，Sema4D 是结直肠癌的独立预后因素[12]。

本研究表明，HIF-1α 和 Sema4D 在胰腺癌中的异常表达均与胰腺癌分期、淋巴结转移、神经受侵、脉管内瘤栓相关，并且两者在胰腺癌组织中的表达呈正相关，这具有重要的临床应用价值。HIF-1α 和 Sema4D 的表达均与患者预后明显相关。这可能揭示在胰腺癌组织中 HIF-1α 参与了 Sema4D 的活化，Sema4D 启动子中存在低氧反应元件，在胰腺癌的乏氧微环境中，过高表达的 HIF-1α 与 Sema4D 靶基因的低氧反应元件发生特异性结合，激活了 Sema4D，使其产生了一系列生物学效应，可能与淋巴结转移、神经受侵、脉管内瘤栓等密切相关。

胰腺癌早期症状没有特异性[13]，恶性程度很高，与其具有嗜神经生长的生物学特性有关。结合我们的结果可以表明，在缺氧状态下胰腺癌组织中 HIF-1α 基因的激活与 Sema4D 的过度表达有密切关系，并可能通过调控的转录促进胰腺癌的神经浸润，这具有重要的理论意义。HIF-1α 是胰腺癌适应缺氧和诱导 Sema4D 产生的一个重要调节因素，随着对其作用机制的深入研究，可能会成为胰腺癌神经浸润治疗的一个新的靶点。

参 考 文 献

[1] Siegel R，Naishadham D，Jemal A. Cancer statistics，2013[J]. CA Cancer J Clin，2013，63(1)：11-30.

[2] Sun Q，Zhou H，Binmadi N，et al. Hypoxia-inducible factor-1-mediated regulation of semaphorin 4D affects tumor growth and vascularity [J]. J Biol Chem，2009，284(46)：32066-32074.

[3] Kang FW，Gao Y，Que L，et al. Hypoxia-inducible factor-1α over-

肿瘤相关研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001402

PKC信号通路在 *KISS1* 基因抑制人结直肠癌 HCT116 细胞侵袭迁移的作用

陈志华[1],韩宏景[1],林素勇[1],苏小宝[1],戴起宝[1],陈绍勤[1],吴佩文[2]

(1. 福建医科大学附属第一医院胃肠外科 2 区,福州 350005;2. 福建医科大学附属第一医院内分泌科,福州 350005)

【摘 要】目的:探讨 PKC 信号通路在 *KISS1* 基因发挥抑制结直肠癌细胞 HCT116 侵袭迁移的作用。**方法**:构建 pGC-LV-*KISS1*-EGFP 慢病毒载体感染人结直肠癌细胞 HCT116,分空白对照组(CON 组)、空载体对照组(NC 组)、过表达组(OE 组)。qRT-PCR 和 Western blot 检测 *KISS1* 基因 mRNA 和 Metastin、PKC 信号通路的关键分子 PKCα、PKCβII 及下游 E 钙黏蛋白表达量的变化。Transwell 法检测细胞侵袭、迁移能力的变化。**结果**:转染后能够稳定表达报告基因 EGFP,荧光率均>80%,且 OE 组 *KISS1* 基因 mRNA、Metastin 表达量较 CON 组和 NC 组均明显升高($P<0.05$)。转染后,PKCβⅡ的蛋白表达量(0.288 2±0.023 7)较 CON 组(0.530 9±0.013 3)和 NC 组(0.511 7±0.008 5)明显下降($P<0.05$),而 PKCα 的表达水平无明显变化($P>0.05$);下游效益蛋白 E 钙黏蛋白表达量(0.633 2±0.017 4)较 CON 组(0.232 2±0.019 6)和 NC 组(0.252 3±0.018 2)明显升高($P<0.05$)。OE 组细胞侵袭、迁移能力较 CON 组和 NC 组均明显下降($P<0.05$)。**结论**:*KISS1* 基因可能通过下调 PKCβⅡ后上调下游蛋白 E 钙黏蛋白的表达而发挥抑制结直肠癌细胞 HCT116 侵袭、迁移作用,有望成为防治结直肠癌转移的新靶点。

【关键词】结直肠癌;*KISS1* 基因;PKC;信号通路;转移

【中图分类号】R735.34 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2016-03-02

作者介绍:陈志华,Email:chenzhihua139@126.com,研究方向:胃肠道肿瘤的外科治疗及基础研究,外科营养的应用。

通信作者:吴佩文,Email:247056892@qq.com。

基金项目:国家重点临床专科建设基金资助项目(编号:2013-GJLCZD);福建医科大学苗圃基金资助项目(编号:2014MP020);福建省教育厅 B 类科技项目(JB12108)。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170919.1555.008.html (2017-09-19)

expression indicates poor clinical outcomes in tongue squamous cell carcinoma[J]. Experimental and therapeutic medicine,2013,5(1):112-118.

[4] Xu LF,Ni JY,Sun HL,et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1α silencing on the proliferation of CBRH-7919 hepatoma cells[J]. World J Gastroenterol,2013,19(11):1749-1759.

[5] 楼 梦,贾 英. HIF-α 和 miR-210 在宫颈鳞癌中的表达及其相关性[J]. 重庆医科大学学报,2015,40(4):604-606.

[6] Shimada K,Nara S,Esaki M,et al. Intrapancreatic nerve invasion as a predictor for recurrence after pancreaticoduodenectomy in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas[J]. Pancreas,2011,40(3):464-468.

[7] Takahashi H,Ohigashi H,Ishikawa O,et al. Pefineural invasion and lymph node involvement as indicators of surgical outcome and pattern of recurrence in the setting of preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable pancreatic cancer[J]. Ann Surg,2012,255(1):95-102.

[8] Bapat AA,Hostetter G,Von Hoff DD,et al.Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer[J]. Nat Rev Cancer,2011,11(10):695-707.

[9] Basile JR,Holmbeck K,Bugge TH,et al. MT1-MMP controls tumor-induced angiogenesis through the release of semaphorin 4D [J]. J Biol Chem,2007,282(9):6899-6905.

[10] Binmadi NO,Yang YH,Zhou H,et al. Plexin-B1 and semaphorin 4D cooperate to promote perineural invasion in a RhoA/ROK dependent manner[J]. Am J Pathol,2012,180(3):1232-1242.

[11] Kato S,Kubota K,Shimamura T,et al. Semaphorin 4D:a lymphocyte semaphorin,enhances tumor cell motility through binding its receptor,plexinB1,in pancreatic cancer[J]. Cancer Sci,2011,102(11):2029-2037.

[12] Wang JS,Jing CQ,Shan KS,et al. Semaphorin 4D and hypoxia-inducible factor-1α overexpression is related to prognosis in colorectal carcinoma[J]. World J Gastroenterol,2015,21(7):2191-2198.

[13] 付 岚,张晓霞,陈旭霞,等. 胰腺癌临床诊断现状的单中心调查报告[J]. 重庆医科大学学报,2014,39(3):357-359.

(责任编辑:张辉洁)