



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.003
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.003
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(3):261-268.

· 专题研究 ·

DEP 结构域蛋白质 1B 在胰腺癌中的表达及其临床意义

李铭旭¹, 仲成成¹, 张功铭², 胡伟^{1,3}, 王仲^{1,3}

(徐州医科大学附属连云港医院 1. 肝胆外科 2. 病理科, 江苏 连云港 222001; 3. 南京医科大学康达学院第一附属医院肝胆外科, 江苏 连云港 222001)

摘要

背景与目的: 已有研究显示, DEP 结构域蛋白质 1B (DEPDC1B) 在多种肿瘤中异常表达并在肿瘤进展中发挥重要作用, DEPDC1B 在胰腺癌中的表达水平及临床意义尚不清楚。本研究通过检测胰腺癌组织中 DEPDC1B 的表达, 分析其与胰腺癌患者临床病理特征及预后的关系, 从而探讨其在胰腺癌中的临床意义。

方法: 下载癌症基因组图谱 (TCGA) 和高通量基因表达数据库 (GEO) 的胰腺癌患者临床数据, 分析 DEPDC1B 在胰腺癌组织中的表达情况, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线及 Cox 风险模型分析 DEPDC1B 表达与胰腺癌患者预后的关系。采用免疫组织化学法检测 97 例胰腺癌组织和癌旁组织中 DEPDC1B 的表达, 根据患者临床资料进一步分析 DEPDC1B 与胰腺癌临床病理特征以及胰腺癌患者预后的关系。

结果: 在 TCGA 与 GEO 的 GSE16515、GSE15471 和 GSE28735 数据集中, DEPDC1B 在胰腺癌组织中的表达明显高于匹配的正常组织 (均 $P < 0.05$); 在 TCGA 数据库与 GSE28735 数据集中, DEPDC1B 高表达胰腺癌患者生存时间明显缩短 (均 $P < 0.05$); TCGA 中 DEPDC1B 表达是胰腺癌患者预后的独立危险因素 ($HR=1.32$, 95% $CI=1.118\sim1.559$, $P=0.001$)。97 例临床胰腺癌患者中, 胰腺癌组织中 DEPDC1B 的阳性表达率明显高于癌旁组织胰腺组织 (69.07% vs. 11.34%, $P < 0.001$); DEPDC1B 的表达与分化程度、临床分期及淋巴结转移有关 (均 $P < 0.05$); DEPDC1B 高表达患者总生存期明显短于低表达患者 ($P < 0.05$); DEPDC1B 表达是预后的独立危险因素 ($HR=1.126$, 95% $CI=1.012\sim1.253$, $P=0.029$)。

结论: DEPDC1B 高表达可能参与胰腺癌的发生、发展及转移过程, 并可作为判断胰腺癌预后的重要指标。

关键词

胰腺肿瘤; DEP 结构域蛋白质 1B; 预后; 生物标记, 肿瘤

中图分类号: R735.9

Expression of DEP domain protein 1B in pancreatic cancer and its clinical significance

LI Mingxu¹, ZHONG Chengcheng¹, ZHANG Gongming², HU Wei^{1,3}, WANG Zhong^{1,3}

(1. Department of Hepatobiliary Surgery 2. Department of Pathology, Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222001, China; 3. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222001, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81900772); 江苏省连云港市卫生计生科技资助项目 (201802; 201906); 南京医科大学康达学院第一附属医院博士科研启动基金资助项目 (BS202003)。

收稿日期: 2020-11-27; **修订日期:** 2021-02-19。

作者简介: 李铭旭, 徐州医科大学附属连云港医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 王仲, Email: 18961326366@189.cn; 胡伟, Email: 2580734318@qq.com

Abstract

Background and Aims: Previous studies have shown that DEP domain protein 1B (DEPDC1B) is abnormally expressed in a variety of tumors and plays an important role in tumor progression. However, the expression level and clinical significance of DEPDC1B in pancreatic cancer are still unclear. Therefore, this study was aimed to investigate the clinical significance of DEPDC1B in pancreatic cancer by determining the DEPDC1B expression in pancreatic cancer tissue and its association with the clinicopathologic parameters and prognosis of pancreatic cancer patients.

Methods: The clinical data of pancreatic cancer patients were downloaded from The Cancer Genome Atlas (TCGA) and Gene Expression Omnibus (GEO) databases, and then, the DEPDC1B expressions in pancreatic cancer tissue were analyzed, and the relation of DEPDC1B expression with the prognosis of pancreatic cancer patients was determined by Kaplan-Meier survival curve and Cox risk model. The DEPDC1B expression in 97 paired specimens of pancreatic cancer and adjacent normal tissues was detected by immunohistochemical staining, and the associations of DEPDC1B expression with clinicopathologic variables and prognosis were evaluated.

Results: The DEPDC1B expression of in pancreatic cancer tissue was significantly higher than that in matched normal tissues in TCGA database and the GSE16515, GSE15471 and GSE28735 datasets of GEO database (all $P < 0.05$); the survival time of pancreatic cancer patients with high DEPDC1B expression was significantly shortened in TCGA database and GSE28735 dataset; DEPDC1B expression was an independent risk factor for the prognosis of pancreatic cancer patients in TCGA database ($HR=1.32$, 95% $CI=1.118-1.559$, $P=0.001$). In the 97 clinical pancreatic cancer patients, the positive DEPDC1B expression rate was significantly higher in pancreatic cancer tissue than that normal tissue (69.07% vs. 11.34%, $P < 0.001$); the DEPDC1B expression was significantly associated with the degree of differentiation, clinical stage and lymph node metastasis (all $P < 0.05$); the overall survival of patients with high DEPDC1B expression was shorter than that of patients with low DEPDC1B expression; the DEPDC1B expression was an independent risk factor for prognosis ($HR=1.126$, 95% $CI=1.012-1.253$, $P=0.029$).

Conclusion: High DEPDC1B expression may be involved in the occurrence, development and metastasis of pancreatic cancer, and it can be used as a prognostic biomarker for pancreatic cancer patients.

Key words

Pancreatic Neoplasms; DEP Domain Protein 1B; Prognosis; Biomarkers, Tumor

CLC number: R735.9

胰腺癌是最恶性的消化道肿瘤之一，是所有癌症中第四大致死原因^[1-2]。胰腺癌早期症状不明显，且易侵犯血管，80%~85%的患者在诊断时已经失去了根治性切除的机会^[3-4]。手术切除是唯一可能治愈胰腺癌的方法。然而，其高复发率严重阻碍了胰腺癌患者术后预后的改善^[5]。早期诊断困难、肿瘤易转移和多药耐药性是导致预后不良的重要原因^[6-7]。因此揭示胰腺癌快速增殖和高度侵袭的分子机制，寻找重要的相关致病因子，明确细胞内各分子间的调控机制，对胰腺癌患者的预后具有重要意义。

DEP结构域蛋白质1B (DEPDC1B) 位于5号染色体12.1，最早是在人类乳腺癌细胞MDA-MB231中通过mRNA表达谱发现的^[8]，并进一步发现在胎

盘和睾丸中表达，而在心脏和小肠中很少表达。研究发现DEPDC1B调节多种细胞活动功能，包括细胞增殖、迁移、侵袭、细胞周期进展及细胞骨架结构调节^[9-10]。在口腔癌^[11]、非小细胞肺癌^[12]、前列腺癌^[13]、肝癌^[14]中DEPDC1B过度表达。目前DEPDC1B在胰腺癌组织中的表达及其临床意义尚未清楚。本研究通过检索癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库和高通量基因表达 (Gene Expression Omnibus, GEO) 数据库，研究DEPDC1B与胰腺癌患者预后的相关性，并通过免疫组织化学方法检测和验证DEPDC1B在胰腺癌组织中的表达情况，分析其与胰腺癌临床病理特征及预后的关系，以期判断其作为胰腺癌临床预后指标的可能性。

1 资料与方法

1.1 数据集下载及整理

下载并分析了 GEO 数据库中的胰腺癌队列 GSE28735、GSE16515、GSE21501、GSE15471, 并分析具有临床预后资料的数据集 GSE28735 和 GSE21501。从 TCGA 下载胰腺癌的 RNA-seq 数据及临床信息。缺乏临床信息的患者被排除在外。

1.2 病例资料

选取 2010—2019 年连云港市第一人民医院接受手术切除的胰腺癌患者, 97 例患者具有完整的临床病理。其中, 男性 59 例, 女性 38 例; 年龄 37~92 岁, 中位年龄 63 岁。所有标本术后病理均证实为胰腺导管癌, 高中分化 66 例, 低分化 31 例。按照国际抗癌联盟 (UICC) TNM 分期标准: I~IIA 期 51 例, IIB~IV 期 46 例。所有入组患者术前均未接受任何针对肿瘤的治疗。

1.3 组织学检查及免疫组织化学检查

手术切除的胰腺癌与癌旁组织标本经 4% 多聚甲醛固定包埋在石蜡后切成 4 μm 厚的切片。之后切片脱水、固定并用盖玻片覆盖。根据公布的方案进行 IHC 试验^[15]。样品与抗 DEPDC1B 的兔多克隆抗体一起孵育 (5 g/mL 稀释, PA5-72875, Invitrogen, CA, 美国)。

1.4 免疫组化评分

免疫组化评分^[16-17]由阳性细胞比率和染色强度组成, 根据阳性细胞比率: <25% 为 1 分,

25%~50% 为 2 分, 51%~75% 为 3 分, >75% 为 4 分; 染色强度评分: 无色为 0 分, 淡黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分; 将 DEPDC1B 表达的阳性细胞比率和染色强度相乘, 阳性细胞率与染色强度之积分为 0~4 分为 DEPDC1B 阴性表达, 5~12 分为阳性表达; 由 2 名病理医师采用双盲法独立评估免疫组化评分。

1.5 统计学处理

使用了 R 包中的 “survival”、“survminer” 来确定生存曲线的最佳截断值来绘制 Kaplan-Meier 生存率曲线^[18-19], 临床相关数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件, 计数资料以例数 (百分率) [n (%)] 表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 使用单因素和多因素 Cox 回归分析来比较 DEPDC1B 对预后的影响, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据库分析结果

2.1.1 DEPDC1B 在胰腺癌组织中高表达 通过 TCGA、GEO 数据库分析 DEPDC1B 在肿瘤组织和非肿瘤正常组织中的表达水平, 结果显示, 在 TCGA、GSE16515、GSE15471、GSE28735 数据集中, 胰腺癌组织中的 DEPDC1B 表达量明显高于非肿瘤正常组织, 差异有统计学意义 (TCGA: $P = 0.002$; GSE16515、GSE15471、GSE28735: 均 $P < 0.001$) (图 1)。

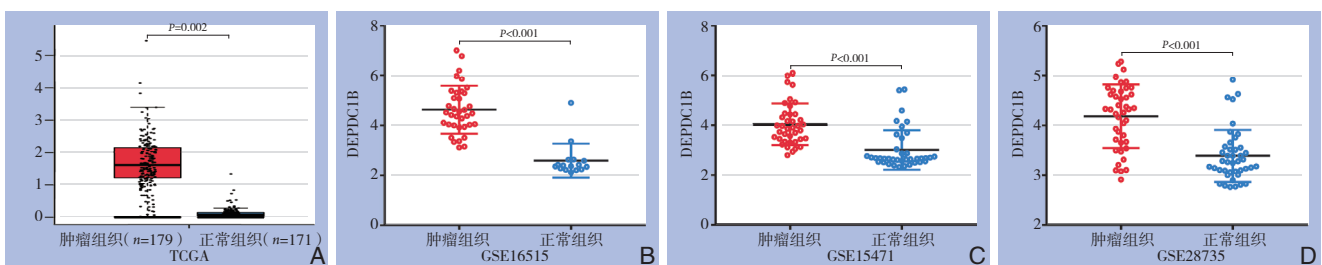


图 1 在匹配的非肿瘤组织与肿瘤组织 DEPDC1B 基因表达的比较 A: TCGA; B: GSE16515; C: GSE15471; D: GSE28735
Figure 1 Comparison of DEPDC1B gene expressions between cancer tissues and paired non-tumoral tissues A: TCGA; B: GSE16515; C: GSE15471; D: GSE28735

2.1.2 DEPDC1B 表达与胰腺癌预后的关系 为进一步明确 DEPDC1B 的表达与胰腺癌患者预后之间的关系, 在 GSE28735 数据集和 TCGA 数据集中提取了有关 DEPDC1B 的临床相关参数, 选取最佳截断值后运用 Kaplan-Meier 生存曲线进行分

析。GSE28735 与 TCGA 中, DEPDC1B 的低表达与良好的预后明显有关 (GSE28735: $P = 0.032$; TCGA: $P < 0.001$) (图 2A-B), 在 GSE21501 中 DEPDC1B 表达与胰腺癌患者预后无明显相关性 ($P = 0.14$) (图 2C)。

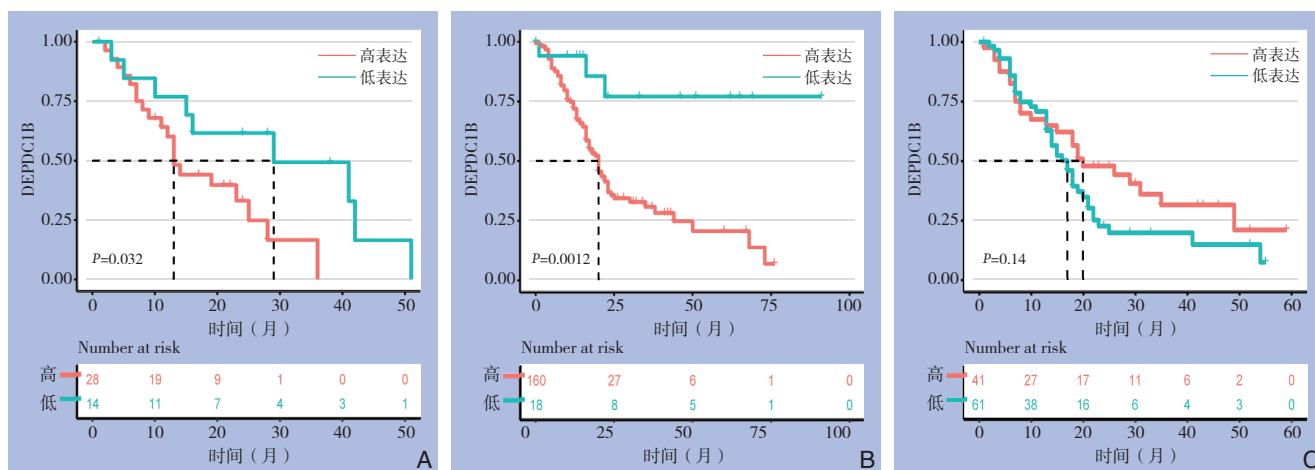


图 2 DEPDC1B 表达与胰腺癌预后的关系 A: GSE28735; B: TCGA; C: GSE21501

Figure 2 Relationship between DEPDC1B expression and prognosis of pancreatic cancer A: GSE28735; B: TCGA; C: GSE21501

2.1.3 胰腺癌患者预后影响因素 Cox 单因素分析发现, 在 TCGA 数据集中, DEPDC1B 的表达水平、年龄与胰腺癌患者预后明显有关 (均 $P < 0.05$), 肿瘤分期、性别与胰腺癌患者总体生存率无明显关系 (均 $P > 0.05$); 在 GSE21501 数据集中, N 分期与胰腺癌患者预后明显有关 (均 $P < 0.05$),

DEPDC1B 表达水平、肿瘤分期、性别与胰腺癌患者总体生存率无明显关系 (均 $P > 0.05$)。多因素分析发现, 在 TCGA 数据集中, DEPDC1B 的表达水平、年龄与胰腺癌患者预后的独立影响因素 (均 $P < 0.05$), 肿瘤分期、性别与胰腺癌患者总体生存率无明显关系 (均 $P > 0.05$) (表 1)。

表 1 3 个队列总生存率影响因素的单变量和多变量分析

Table 1 Univariate and multivariate analysis of the influencing factors for overall survival rates in the 3 cohorts

临床参数	单因素			多因素		
	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI
TCGA						
DEPDC1B	<0.001	1.353	1.150~1.592	0.001	1.320	1.118~1.559
肿瘤分期	0.204	1.271	0.878~1.839	0.733	1.078	0.700~1.662
性别	0.337	0.821	0.548~1.228	0.638	0.906	0.602~1.365
年龄	0.009	1.027	1.007~1.048	0.017	1.024	1.004~1.045
GSE21501						
DEPDC1B	0.793	1.966	0.744~3.278	0.897	1.018	0.779~1.330
T 分期	0.820	1.065	0.622~1.823	0.604	0.861	0.490~1.513
N 分期	0.031	1.863	1.059~3.278	0.038	1.940	1.038~3.627
GSE28735						
DEPDC1B	0.234	1.499	0.770~2.920	—	—	—

2.2 临床标本分析结果

2.2.1 DEPDC1B 在胰腺癌及癌旁组织中的表达

通过上述数据集的结果, 收集我院 97 例胰腺癌患者的临床样本及数据, 通过免疫组化方法进一步验证上述结果, 发现 DEPDC1B 主要表达于胰腺癌细胞的胞浆, DEPDC1B 蛋白的阳性表达率为 69.07% (67/97); 而在癌旁组织中 DEPDC1B 阳性表达率仅为 11.34% (11/97), 低于胰腺癌组织

($\chi^2=62.058$, $P < 0.001$) (图 3)。

2.2.2 DEPDC1B 表达与胰腺癌临床病理特征的关系

在 97 例胰腺癌患者中, DEPDC1B 表达与胰腺癌分化程度、临床分期、淋巴结转移相关 ($P=0.031$ 、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$), 而与胰腺癌患者的年龄、性别、肿瘤大小、部位、神经浸润、血管侵犯及远处转移均无明显相关性 (均 $P > 0.05$) (表 2)。

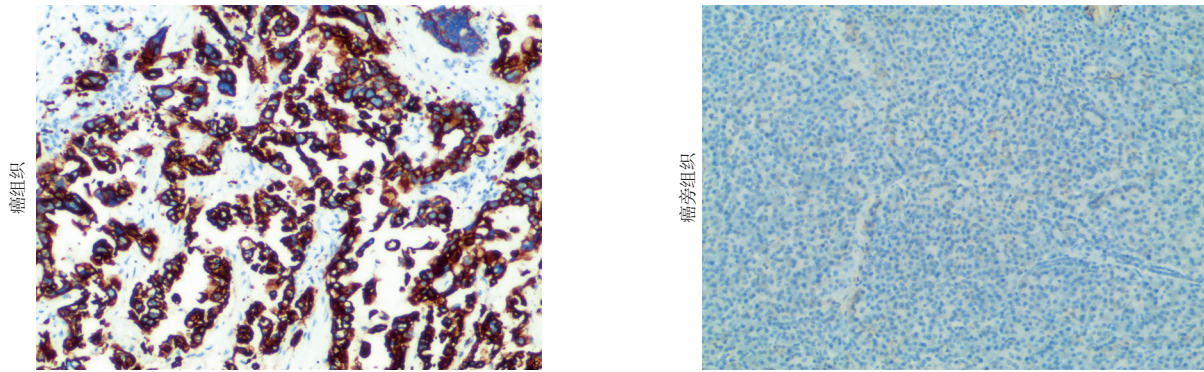


图3 免疫组化检测 DEPDC1B 的表达 (×100)

Figure 3 Immunohistochemical staining for DEPDC1B expression (×100)

表2 DEPDC1B 表达与胰腺癌患者临床特征的关系 [n (%)]
Table 2 Relations if DEPDC1B expression with the clinicopathologic features of pancreatic cancer patients [n (%)]

因素	低表达(n=30)	高表达(n=67)	χ^2	P
年龄(岁)				
> 63	14 (46.7)	45 (67.2)	3.654	0.056
≤ 63	16 (53.3)	22 (32.8)		
性别			0.657	0.417
男	13 (43.3)	35 (52.2)		
女	17 (56.7)	32 (47.8)		
肿瘤大小(cm)			0.266	0.606
≥ 4	10 (33.3)	26 (38.8)		
< 4	20 (66.7)	41 (61.2)		
肿瘤部位			0.048	0.826
胰头部	25 (83.3)	57 (85.1)		
胰体尾部	5 (16.7)	10 (14.9)		
临床分期			16.478	<0.001
I~IIA	5 (16.7)	41 (61.2)		
IIIB~IV	25 (83.3)	26 (38.8)		
分化程度			4.671	0.031
高中分化	25 (83.3)	41 (61.2)		
低分化	5 (16.7)	26 (38.8)		
神经浸润			—	0.539 ¹⁾
无	27 (90.0)	56 (83.6)		
有	3 (10.0)	11 (16.4)		
淋巴结转移			—	<0.001 ¹⁾
无	27 (90.0)	26 (38.8)		
有	3 (10.0)	41 (61.2)		
血管侵犯			—	0.428 ¹⁾
无	29 (90.0)	60 (89.6)		
有	1 (10.0)	7 (10.4)		
远处转移			—	0.793 ¹⁾
无	29 (90.0)	64 (95.5)		
有	1 (10.0)	3 (4.6)		

注: 1) 采用 Fisher 确切概率法
Note: 1) Using Fisher's exact test

2.2.3 DEPDC1B 表达与胰腺癌患者预后的关系

在 97 例胰腺癌患者中, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线发现 DEPDC1B 表达与预后明显有关 ($P < 0.001$) (图 4); Cox 单因素分析结果显示, 胰腺癌组织中 DEPDC1B 表达、临床分期、淋巴结转移均与胰腺癌预后有关 ($P = 0.001$ 、 $P = 0.019$ 、 $P = 0.007$), 而患者年龄、性别、肿瘤大小、部位、分化程度及神经浸润与预后无关 (均 $P > 0.05$)。Cox 多因素回归分析结果显示 DEPDC1B 表达、淋巴结转移是影响胰腺癌患者预后的独立危险因素 ($HR = 1.126$, $95\% CI = 1.012 \sim 1.253$, $P = 0.029$; $HR = 4.198$, $95\% CI = 1.105 \sim 15.954$, $P = 0.035$) (表 3)。

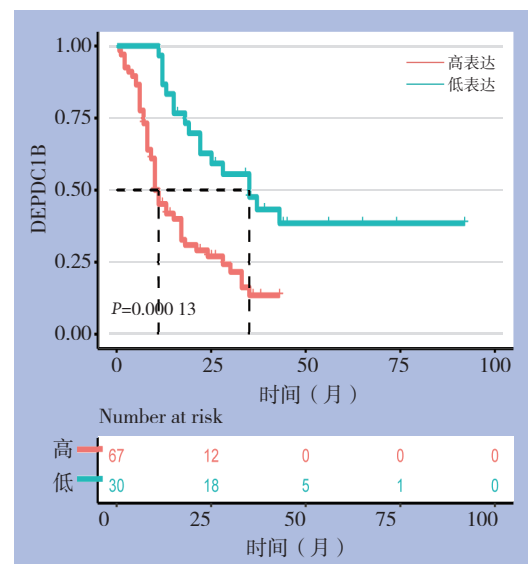


图4 97 例胰腺癌患者中不同 DEPDC1B 表达水平患者的生存曲线

Figure 4 Survival curves of cases with different DEPDC1B expression levels in the 97 pancreatic cancer patients

表3 97例胰腺癌患者预后因素的Cox回归模型分析

Table 3 Cox regression model analysis of factors in the 97 pancreatic cancer patients

临床参数	单因素			多因素		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
DEPDC1B 表达	1.148	1.057~1.248	0.001	1.126	1.012~1.253	0.029
年龄	1.088	0.676~1.752	0.727	—	—	—
性别	1.170	0.717~1.909	0.531	—	—	—
肿瘤大小	1.133	0.691~1.857	0.622	—	—	—
肿瘤部位	0.738	0.393~1.386	0.345	—	—	—
临床分期	1.812	1.104~2.974	0.019	0.310	0.078~1.221	0.094
分化程度	0.883	0.533~1.463	0.630	—	—	—
神经浸润	0.822	0.418~1.616	0.570	—	—	—
淋巴结转移	1.968	1.203~3.219	0.007	4.198	1.105~15.954	0.035
血管侵犯	1.082	0.494~2.371	0.843	—	—	—
远处转移	2.403	0.866~6.669	0.092	—	—	—

3 讨论

DEPDC1B基因包含两个重要的结构域：DEP结构域和Rho-GAP结构域^[20-21]，DEP结构域在介导膜定位和调节广泛的细胞功能中起一定作用，例如确定细胞极性和测定视网膜感光细胞的高度特异度信号^[22]；DEP结构域还使蛋白质能够与G蛋白偶联受体和带负电荷的膜磷脂相互作用，并介导GPCR信号通路^[23]；而Rho-GAP结构域负责Rho-GAP酶信号转导^[9]。DEPDC1B可以与多种信号分子相互作用，从剪接调节剂到跨膜蛋白，DEPDC1B的表达受到P53的正向调控，这是由于DEPDC1B在转录起始处与P63存在结合位点^[24-25]；此外，DEPDC1B是协调有丝分裂中死亡事件和细胞周期过程所必需的^[26]。在口腔癌细胞系中，DEPDC1B通过Rac1-ERK1/2信号轴促进细胞的生长、侵袭，该过程主要由Rho-GAP结构域介导^[11]。在非小细胞肺癌细胞系中，DEPDC1B通过激活Wnt/ β -catenin通路来促进肿瘤细胞的迁移和侵袭^[12]。在膀胱癌细胞系中，DEPDC1B通过调控SHC1在膀胱癌中的发生发展从而起到肿瘤促进剂的作用^[27]。在胶质母细胞瘤细胞系中，小干扰RNA(siRNA)抑制内源性DEPDC1表达抑制细胞活力并且诱导细胞凋亡^[28]。DEPDC1B在非小细胞肺癌^[12]、前列腺癌^[29]中组织中高表达，且与病理分化程度相关。本研究显示，在TCGA、GSE16515、GSE15471、GSE28735数据集中，胰腺癌组织中的DEPDC1B表达量显著高于非肿瘤正常组织；而在97例胰腺癌患者组织中DEPDC1B的表达明显高于癌旁组织，与上述结果一致，并且在低分化组中表达要明显高于高分化组，表明

了DEPDC1B与胰腺癌分化程度呈正相关，提示DEPDC1B的高表达可能与胰腺癌细胞的迁移和侵袭相关。

在恶性黑色素瘤中敲除DEPDC1B抑制了恶性黑色素瘤的细胞迁移和侵袭，而在恶性黑色素瘤组织中DEPDC1B的异位表达促进了肿瘤细胞的迁移和侵袭^[30]。此外，在口腔癌中，DEPDC1B在培养的胚胎成纤维细胞系中诱导细胞迁移，并在口腔癌细胞系中诱导细胞侵袭^[11]。胶质母细胞瘤细胞中DEPDC1B高表达可以促进上皮间质转化及增殖、侵袭^[31]。笔者先前的细胞学实验发现干扰DEPDC1B表达后能抑制胰腺癌细胞株PANC-1和CFPAC-1的迁移和侵袭，过表达DEPDC1B反而起到促进作用^[32]。DEPDC1B与胰腺癌临床样本的关系仍不明确，本研究发现DEPDC1B高表达与胰腺癌患者临床分期较晚（IIB~IV）、淋巴结转移相关。无论在TCGA、GSE28735数据集，还是我们97例胰腺癌样本中，DEPDC1B低表达组与高表达组相比，具有生存优势，总生存期相对延长。提示DEPDC1B可能参与胰腺癌进展，可以作为预测胰腺癌侵袭与转移的潜在指标，可能为寻找胰腺癌药物治疗靶点提供有用的信息。

本研究进一步分析来自TCGA及GSE数据库的RNA-seq数据及临床信息，并使用Cox单因素及多因素分析，发现在TCGA数据库中，DEPDC1B表达与胰腺癌患者预后密切相关，是影响胰腺癌患者预后的独立危险因素；随后对97例胰腺癌患者进行Kaplan-Meier生存分析及单因素Cox分析发现，DEPDC1B阳性表达较阴性表达患者的生存时间缩短，预后相对较差。通过Cox多因素分析发现，DEPDC1B阳性表达可以作为判断胰腺癌患者

预后的独立危险因素。与上述TCGA数据库中结果一致。

综上所述,胰腺癌组织中高表达的DEPDC1B可能参与胰腺癌的发生、发展及转移过程,与胰腺癌的恶性程度、淋巴结转移及预后不良有关,并可作为判断胰腺癌预后的重要指标。

参考文献

- [1] Zhou S, Ma X, Wang Z J, et al. Research on the establishment of a TPM3 monoclonal stable transfected PANC-1 cell line and the experiment of the EMT occurrence in human pancreatic cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:5577–5587. doi: 10.2147/OTT.S212689.
- [2] Becker AE, Hernandez YG, Frucht H, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(32):11182–11198. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11182.
- [3] Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2011, 378(9791):607–620. doi: 10.1016/S0140–6736(10)62307–0.
- [4] 张志鹏, 孙维佳, 陈泓西, 等. 基于生物信息学的胰腺导管腺癌预后风险长链非编码RNA筛选[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(9):1126–1134. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2018.09.007. Zhang ZP, Sun WJ, Chen HX, et al. Identification of prognostic risk long noncoding RNAs for pancreatic ductal adenocarcinoma by bioinformatics analysis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(9):1126–1134. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2018.09.007.
- [5] Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(19):2047–2060. doi: 10.3748/wjg.v24.i19.2047.
- [6] 隋宇航, 孙备. 胰腺癌临床研究的热点问题[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(3):255–259. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2019.03.001. Sui YH, Sun B. Hot issues in clinical research of pancreatic cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(3):255–259. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2019.03.001.
- [7] 邹蔡峰, 傅德良. 胰腺癌的新辅助治疗[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(3):260–267. doi:10.7659/j.issn. 1005–6947.2020.03.002. Zou CF, Fu DL. Neoadjuvant therapy for pancreatic carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(3):260–267. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.03.002.
- [8] Boudreau HE, Broustas CG, Gokhale PC, et al. Expression of BRCC3, a novel cell cycle regulated molecule, is associated with increased phospho-ERK and cell proliferation[J]. *Int J Mol Med*, 2007, 19(1):29–39.
- [9] Peck J, Douglas G 4th, Wu CH, et al. Human RhoGAP domain-containing proteins: structure, function and evolutionary relationships[J]. *FEBS Lett*, 2002, 528(1/3):27–34. doi: 10.1016/s0014–5793(02)03331–8.
- [10] Ahuja P, Singh K. In Silico Approach for SAR Analysis of the Predicted Model of DEPDC1B: A Novel Target for Oral Cancer[J]. *Adv Bioinformatics*, 2016, 2016:3136024. doi: 10.1155/2016/3136024.
- [11] Su YF, Liang CY, Huang CY, et al. A putative novel protein, DEPDC1B, is overexpressed in oral cancer patients, and enhanced anchorage-independent growth in oral cancer cells that is mediated by Rac1 and ERK[J]. *J Biomed Sci*, 2014, 21(1):67. doi: 10.1186/s12929–014–0067–1.
- [12] Yang Y, Liu L, Cai J, et al. DEPDC1B enhances migration and invasion of non-small cell lung cancer cells via activating Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(1):899–905. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.06.076.
- [13] Li Z, Wang Q, Peng S, et al. The metastatic promoter DEPDC1B induces epithelial-mesenchymal transition and promotes prostate cancer cell proliferation via Rac1-PAK1 signaling[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(6):e191. doi: 10.1002/ctm2.191.
- [14] Sun Y, Zhang Z. In Silico Identification of Crucial Genes and Specific Pathways in Hepatocellular Cancer[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2020, 24(5):296–308. doi: 10.1089/gtmb.2019.0242.
- [15] 王磊, 刘洁, 黄伟. 羧基酯脂肪酶在结直肠癌中的表达及其生物学功能[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(10):1195–1203. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.10.006. Wang L, Liu J, Huang W. Expression of carboxyl ester lipase in colorectal cancer and its biological function[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(10):1195–1203. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.10.006.
- [16] 陈辉星, 陈实, 李小燕, 等. 胰腺癌中Ring1B、LSD1及P16表达及其与预后的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(9):1148–1154. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.09.011. Chen HX, Chen S, Li XY, et al. Expressions of Ring1B, LSD1 and P16 in pancreatic cancer and their prognostic impacts[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(9):1148–1154. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.09.011.
- [17] 刘佳玲, 黄林生, 张朔, 等. Bcl-2转录抑制因子1在肝癌组织中的表达及意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(7):849–856. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.07.009. Liu JL, Huang LS, Zhang S, et al. Expression of Bcl-2 inhibitor of transcription 1 in hepatocellular carcinoma and its significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(7):849–856. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.07.009.

- [18] Kim YH, Jeong DC, Pak K, et al. Gene network inherent in genomic big data improves the accuracy of prognostic prediction for cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44):77515–77526. doi: 10.18632/oncotarget.20548.
- [19] Ha M, Han ME, Kim JY, et al. Prognostic role of TPD52 in acute myeloid leukemia: A retrospective multicohort analysis[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3):3672–3678. doi: 10.1002/jcb.27645.
- [20] Martemyanov KA, Lishko PV, Calero N, et al. The DEP domain determines subcellular targeting of the GTPase activating protein RGS9 in vivo[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(32):10175–10181. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23–32–10175.2003.
- [21] Sokol S. A role for Wnts in morpho-genesis and tissue polarity[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(7):E124–E125. doi: 10.1038/35017136.
- [22] Consonni SV, Gloerich M, Spanjaard E, et al. cAMP regulates DEP domain-mediated binding of the guanine nucleotide exchange factor Epacl1 to phosphatidic acid at the plasma membrane[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(10):3814–3819. doi: 10.1073/pnas.1117599109.
- [23] Ballon DR, Flanary PL, Gladue DP, et al. DEP-domain-mediated regulation of GPCR signaling responses[J]. *Cell*, 2006, 126(6):1079–1093. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.030.
- [24] Girardini JE, Napoli M, Piazza S, et al. A Pin1/mutant p53 axis promotes aggressiveness in breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(1):79–91. doi: 10.1016/j.ccr.2011.06.004.
- [25] Garcia-Mata R. Arrested detachment: a DEPDC1B-mediated de-adhesion mitotic checkpoint[J]. *Dev Cell*, 2014, 31(4):387–389. doi: 10.1016/j.devcel.2014.11.008.
- [26] Nicassio F, Bianchi F, Capra M, et al. A cancer-specific transcriptional signature in human neoplasia[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(11):3015–3025. doi: 10.1172/JCI24862.
- [27] Lai CH, Xu K, Zhou J, et al. DEPDC1B is a tumor promotor in development of bladder cancer through targeting SHC1[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11):986. doi: 10.1038/s41419-020-03190-6.
- [28] Kikuchi R, Sampetean O, Saya H, et al. Functional analysis of the DEPDC1 oncoantigen in malignant glioma and brain tumor initiating cells[J]. *J Neurooncol*, 2017, 133(2):297–307. doi: 10.1007/s11060-017-2457-1.
- [29] Bai S, Chen T, Du T, et al. High levels of DEPDC1B predict shorter biochemical recurrence-free survival of patients with prostate cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6):6801–6808. doi: 10.3892/ol.2017.7027.
- [30] Xu Y, Sun W, Zheng B, et al. DEPDC1B knockdown inhibits the development of malignant melanoma through suppressing cell proliferation and inducing cell apoptosis[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 379(1):48–54. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.03.021.
- [31] Chen X, Guo ZQ, Cao D, et al. Knockdown of DEPDC1B inhibits the development of glioblastoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:310. doi: 10.1186/s12935-020-01404-7.
- [32] Zhang S, Shi W, Hu W, et al. DEP Domain-Containing Protein 1B (DEPDC1B) Promotes Migration and Invasion in Pancreatic Cancer Through the Rac1/PAK1-LIMK1-Cofilin1 Signaling Pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:1481–1496. doi: 10.2147/OTT.S229055.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式：李铭旭，仲成成，张功铭，等. DEP结构域蛋白质1B在胰腺癌中的表达及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(3):261–268. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.003

Cite this article as: Li MX, Zhong CC, Zhang GM, et al. Expression of DEP domain protein 1B in pancreatic cancer and its clinical significance[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(3):261–268. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.003