



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.09.006
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2018.09.006
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(9):1120-1125.

· 专题研究 ·

胰腺癌组织中人磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4 的表达及临床意义

张生彬, 陈冰, 董子龙, 刘瑞, 云哲琳

(内蒙古包头医院 肝胆外科, 内蒙古 包头 014010)

摘要

目的: 探讨人磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4 (hPEBP-4) 在胰腺癌中的表达及临床意义。

方法: 采用 qRT-PCR、Western blot 和免疫组化方法检测 30 例胰腺癌组织及其癌旁组织中 hPEBP-4 的 mRNA 与蛋白表达, 分析 hPEBP-4 表达水平与胰腺癌患者临床病理参数和预后的关系。

结果: qRT-PCR 与 Western blot 结果显示, 相对于癌旁组织, 30 例胰腺癌组织中 hPEBP-4 的 mRNA 与蛋白表达上调者 24 例 (80.0%); 免疫组化结果显示, hPEBP-4 在胰腺癌组织中的高表达率明显高于癌旁组织 (80.0% vs. 16.7%, $\chi^2=24.093$, $P<0.001$)。hPEBP-4 的表达水平与患者的肿瘤分化程度、CA19-9 水平以及 TNM 分期有关 (均 $P<0.05$)。相关性结果显示, 胰腺癌分化程度、TNM 分期均与 hPEBP-4 呈负相关 ($r=-0.507$, $P=0.004$; $r=-0.400$, $P=0.028$), 而血清 CA19-9 水平与 hPEBP-4 呈正相关 ($r=0.428$, $P=0.018$)。生存分析结果显示, hPEBP-4 低表达患者的总生存率明显高于高表达患者 ($\chi^2=8.658$, $P=0.003$)。

结论: hPEBP-4 在胰腺癌组织中表达升高, 且与胰腺癌患者的部分恶性病理特征及不良预后密切相关。

关键词

胰腺肿瘤; 磷脂酰乙醇胺结合蛋白质; 肿瘤浸润; 预后

中图分类号: R735.9

Expression of human phosphatidylethanolamine-binding protein 4 in pancreatic cancer tissue and its clinical significance

ZHANG Shengbin, CHEN Bing, DONG Zilong, LIU Rui, YUN Zhelin

(Department of Hepatobiliary Surgery, Baogang Hospital of Inner Mongolia, Baotou, Inner Mongolia 014010, China)

Abstract

Objective: To investigate the expression of human phosphatidylethanolamine-binding protein 4 (hPEBP-4) in pancreatic cancer tissue and its clinical significance.

Methods: The mRNA and protein expressions of hPEBP-4 in specimens of pancreatic cancer and paired adjacent tissues from 30 patients were determined by qRT-PCR, Western blot and immunohistochemical staining, respectively. The relations of the hPEBP-4 expression with clinicopathologic variables and prognosis of the pancreatic cancer patients were analyzed.

Results: The results of qPCR and Western blot showed that the mRNA and protein expressions of hPEBP-4 were obviously up-regulated in 24 specimens of the 30 pancreatic cancer tissues relative to their adjacent tissues. The results of immunohistochemical staining showed that the high expression rate of hPEBP-4 in pancreatic cancer tissues was significantly higher than that in adjacent tissues (80.0% vs. 16.7%, $\chi^2=24.093$, $P<0.001$). The expression

基金项目: 内蒙古自治区卫计委医疗卫生科研计划资助项目 (201301080)。

收稿日期: 2018-02-22; 修订日期: 2018-07-15。

作者简介: 张生彬, 内蒙古包头医院主任医师, 主要从事临床医疗与基础方面的研究。

通信作者: 云哲琳, Email: 67633369@qq.com

level of hPEBP-4 was significantly related to the degree of tumor differentiation, serum CA19-9 level and TNM stage (all $P < 0.05$). The results of correlation analysis showed that the differentiation degree of pancreatic cancer and TNM staging were negatively correlated with hPEBP-4 ($r = -0.507, P = 0.004$; $r = -0.400, P = 0.028$), while serum CA19-9 level was positively correlated with hPEBP-4 ($r = 0.428, P = 0.018$). The results of survival analysis showed that the overall survival rate in patients with low hPEBP-4 expression was significantly higher than that in patients with high hPEBP-4 expression ($\chi^2 = 8.658, P = 0.003$).

Conclusion: The expression of hPEBP-4 is increased in pancreatic cancer tissue, which is associated with some malignant pathological features and poor prognosis in pancreatic cancer.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Phosphatidylethanolamine Binding Protein; Neoplasm Invasiveness; Prognosis

CLC number: R735.9

胰腺癌 (pancreatic carcinoma) 是目前已知恶性程度较高、预后较差的消化系统恶性肿瘤之一, 其早期诊断困难, 多数胰腺癌患者确诊时已处于中晚期^[1-5]。随着外科技术的进步, 胰腺癌的手术切除率有较大提高, 围手术期病死率及合并症发生率也出现显著下降, 但手术治疗的效果仍无显著改善, 其5年生存率仍低于20%^[6-9]。因此, 研究新型的肿瘤标记物用于临床上早发现以及分子靶向治疗具有重大意义。人磷脂酰乙醇胺结合蛋白4 (human phosphatidylethanolamine-binding protein 4, hPEBP-4) 是磷脂酰乙醇胺结合蛋白家族的一个新成员, 是一种新的抗凋亡分子, 已有研究^[10-14]证实其在肺癌、乳腺癌以及卵巢癌等恶性肿瘤中高表达, 是一种肿瘤的致病因子。但目前国内外尚未有关于hPEBP-4在胰腺癌中的表达的报道。本研究采用实时荧光定量PCR (real-time quantitative PCR, qRT-PCR)、免疫组织化学和Western blot方法检测胰腺癌及其癌旁组织中hPEBP-4 mRNA和蛋白的表达情况, 探讨hPEBP-4与胰腺癌患者临床病理参数和预后的关系, 为胰腺癌的预后判断以及靶向治疗等提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集内蒙古包刚医院病理科2012年4月—2013年10月经临床和病理诊断为胰腺癌的患者30例, 所有患者经手术切除病灶, 收集手术切除的胰腺癌组织及其癌旁组织各30例, 实验所选取的癌旁组织与胰腺癌癌灶的距离均 > 2 cm。所有患者手术前均未进行放疗或化疗, 且均具有完整的临床资料。本实验所有标本的获取均事

先征得患者及其家属的同意, 并得到医院伦理委员会的批准。

1.2 qRT-PCR 检测

将保存于 -80 °C的胰腺癌组织及其癌旁组织各取100 mg左右, 按照TRIzol法提取RNA, 按照逆转录试剂盒 (TAKARA) 说明书将RNA反转录为cDNA, 进行qPCR扩增以检测胰腺癌组织及其癌旁组织中hPEBP-4 mRNA的表达。hPEBP-4-F: 5'-GGG TTG GAC AAT GAG GCT G-3', hPEBP-4-R: 5'-TGT GCT TGG GCT CGC TGG C-3'; β -actin-F: 5'-GAT CAT TGC TCC TCC TGA-3', β -actin-R: 5'-ACT CCT GCT TGC TGA TCC AC-3'。其扩增体系为: 95 °C预变性3 min; 95 °C变性5 s, 56 °C退火10 s, 72 °C延伸25 s, 共39个循环; 72 °C延伸1 min。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 进行分析。

1.3 Western blot

将保存于 -80 °C的胰腺癌组织及其癌旁组织各取100 mg左右提取组织蛋白, BCA法测定蛋白浓度, 每孔加入20 μ L蛋白样品, 12%的SDS-PAGE凝胶电泳后, 转印至硝酸纤维素膜 (PVDF) 上, 采用5%脱脂奶粉室温封闭1 h, 加入山羊抗人多克隆hPEBP-4一抗 (Abcam, ab99468, 稀释比1:500) 后4 °C孵育过夜, 经TBST洗涤3次后, 加入特异性驴抗山羊二抗 (Abcam, ab205723, 稀释比1:2 000), 室温孵育1 h后洗膜, 显影拍照。

1.4 免疫组化

胰腺癌组织及其癌旁组织芯片进行免疫组化检测hPEBP-4蛋白的表达, 其具体步骤如下: 切片经二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化, 置于3%过氧化氢溶液中进行室温孵育15 min以去除内源性过氧化酶, pH=6.0的柠檬酸溶液中煮沸后冷却至室温, 用PBS溶液浸洗3次。血清室温封闭30 min后滴加

hPEBP-4 (1:50) 一抗, 37 °C 温箱孵育 1 h, 加二抗, 室温孵育 30 min, DAB 显色, 镜下观察至显色合适为止, 苏木精复染, 自来水冲洗返蓝后梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 固定封片后拍照观察。

1.5 免疫组化结果判定

hPEBP-4 定位于细胞膜和细胞浆, 其阳性染色呈棕黄色。每个切片在高倍镜下随机选取 5 个不同的视野, 观察细胞染色强度及计数阳性染色细胞数所占细胞总数的百分比, 评分标准如下:

- (1) 按细胞染色强度记分: 无染色记为 0 分, 淡黄色记为 1 分, 棕黄色记为 2 分, 棕褐色记为 3 分。
- (2) 按阳性细胞所占百分比记分: 阳性细胞数 $\leq 1\%$ 记为 0 分, $1\% \sim 10\%$ 记为 1 分, $11\% \sim 50\%$ 记为 2 分, $51\% \sim 100\%$ 记为 3 分。最后将两项得分相乘的分值为标准: 总分 0~3 分为低表达, 4~9 分为高表达。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件对实验数据进行统计学分析。临床病理参数与 hPEBP-4 表达的相关性采用 χ^2 检验, 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 采用 Log-rank 检验比较不同的生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰腺癌组织及其癌旁组织中 hPEBP-4 mRNA 的表达

采用 qRT-PCR 对 30 对胰腺癌组织及其癌旁组织中 hPEBP-4 mRNA 表达水平进行检测, 其结果显示, 与癌旁组织比较, 胰腺癌组织中 hPEBP-4 mRNA 表达上调者 24 例 (24/30, 80.0%), 下调者 6 例 (6/30, 20.0%) (图 1)。

2.2 胰腺癌组织及其癌旁组织中 hPEBP-4 蛋白的表达

为了进一步验证 hPEBP-4 在胰腺癌组织及其癌旁组织中的表达情况, 采用 Western blot 和免疫组化检测其蛋白表达。Western blot 结果与 qRT-PCR 结果一致, 即与癌旁组织比较, 胰腺癌组织中 hPEBP-4 mRNA 表达上调者 24 例 (24/30, 80.0%), 下调者 6 例 (6/30, 20.0%); 免疫组化结果显示, 胰腺癌组织中 hPEBP-4 mRNA 表达者 24 例 (24/30, 80.0%), 低表达者 6 例 (6/30, 20.0%), 而癌旁组织 hPEBP-4 mRNA 高表达 5 例 (5/30, 16.7%), 低表达者 25 例 (25/30, 83.3%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 24.093$, $P < 0.001$) (图 2)。

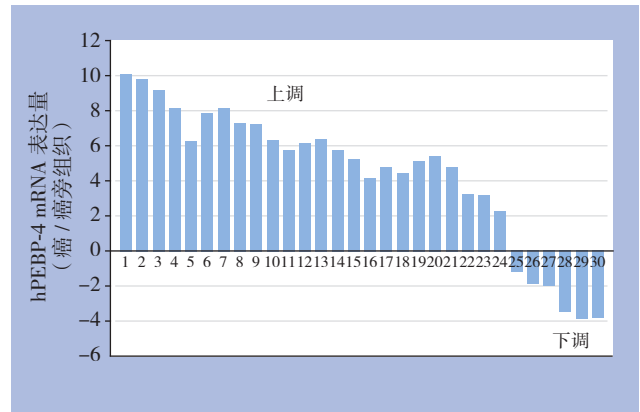


图 1 qRT-PCR 检测 30 对胰腺癌组织及其癌旁组织中 hPEBP-4 mRNA 的表达

Figure 1 The mRNA expressions of hPEBP-4 in the 30 paired pancreatic cancer tissue and adjacent tissue detected by qRT-PCR

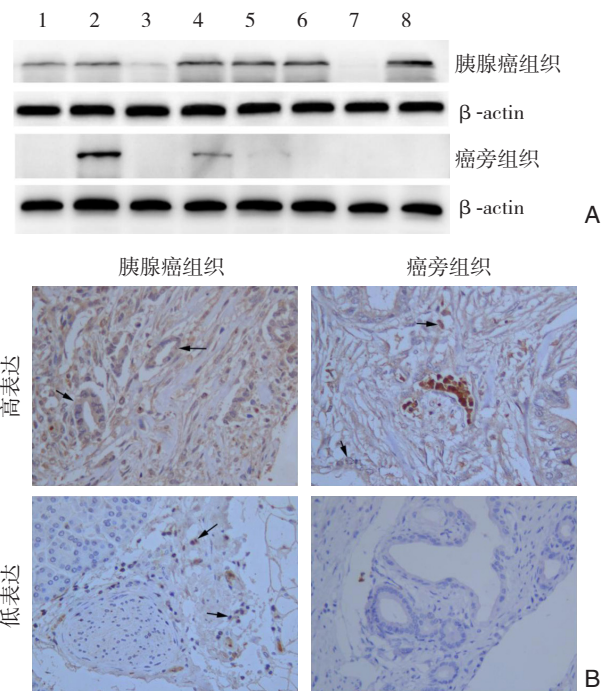


图 2 hPEBP-4 蛋白表达水平的检测 A: 其中 8 例样本 Western blot 检测结果; B: 其中 2 例样本的免疫组化检测结果 ($\times 400$)

Figure 2 Measurement of hPEBP-4 protein expression A: Western blot results from 8 cases; B: Immunohistochemical staining results from 2 cases ($\times 400$)

2.3 hPEBP-4 与胰腺癌患者临床病理参数的关系

分析 hPEBP-4 的表达水平与胰腺癌患者临床病理参数之间的关系, 结果表明, hPEBP-4 的表达水平与胰腺癌患者的肿瘤分化程度以及 TNM 分期有关 ($P < 0.05$), 但是与患者的性别、年龄、血管浸润、肿瘤位置、淋巴结转移以及神经浸润

无关 (均 $P>0.05$) (表1)。对血清CA19-9和CEA进行统计,以CA19-9 >37 U/mL,CEA >5 ng/mL为异常高表达水平标准。CA19-9异常高表达与hPEBP-4的表达水平有关 ($P<0.05$),但CEA异常高表达与hPEBP-4的表达水平无关 ($P>0.05$)。

表1 hPEBP-4表达与胰腺癌患者临床病理参数的关系[n(%)]
Table 1 The relationship between hPEBP-4 expression and clinicopathological variables of pancreatic cancer patients [n(%)]

临床病理参数	n	高表达	低表达	χ^2	P
性别					
男	16	13 (81.3)	3 (18.7)	0.033	0.855
女	14	11 (78.6)	3 (21.4)		
年龄 (岁)					
< 60	13	9 (69.2)	4 (30.8)	1.663	0.197
≥ 30	17	15 (88.2)	2 (11.8)		
肿瘤部位					
胰头部	19	15 (78.9)	4 (21.1)	0.036	0.850
胰体尾	11	9 (81.8)	2 (18.2)		
淋巴结转移					
有	22	19 (86.4)	3 (13.6)	2.088	0.148
无	8	5 (62.5)	3 (37.5)		
分化程度					
低	3	3 (100.0)	0 (0.0)	8.493	0.014
中	17	16 (94.1)	1 (5.9)		
高	10	5 (50.0)	5 (50.0)		
TNM分期					
I+II	21	19 (90.5)	2 (9.5)	4.802	0.028
III+IV	9	5 (55.6)	4 (44.4)		
神经浸润					
有	19	16 (84.2)	3 (15.8)	0.574	0.449
无	11	8 (72.7)	3 (27.3)		
血管浸润					
有	12	11 (91.7)	1 (8.3)	1.701	0.192
无	18	13 (72.2)	5 (27.8)		
血清 CA19-9					
正常	9	4 (44.4)	5 (55.6)	5.487	0.032
异常	21	18 (85.7)	3 (14.3)		
血清 CEA					
正常	18	12 (66.7)	6 (33.3)	1.023	0.282
异常	12	10 (83.3)	2 (16.7)		

2.4 hPEBP-4与分化程度、TNM分期、血清CA19-9的关系

胰腺癌分化程度与hPEBP-4呈负相关,随着hPEBP-4表达升高,胰腺癌分化程度越低;TNM分期与hPEBP-4呈负相关,随着hPEBP-4表达升高,TNM分期越低;血清CA19-9水平与hPEBP-4呈正相关,随着hPEBP-4表达升高,血清CA19-9水平异常升高。相关性均具有统计学意义 (均 $P<0.05$) (表2)。

表2 hPEBP-4与分化程度、TNM分期、血清CA19-9的相关性分析

Table 2 Correlation analysis of hPEBP-4 with the differentiation degree, TNM stage and serum ca19-9 level

变量	hPEBP-4 表达量	
	r	P
分化程度	-0.507	0.004
TNM分期	-0.400	0.028
血清CA19-9	0.428	0.018

2.5 hPEBP-4与胰腺癌患者预后的关系

对30例患者进行术后随访,随访时间为15~60个月,采用Kaplan-Meier法进行生存分析,其结果显示,hPEBP-4低表达患者的总生存率明显高于hPEBP-4高表达患者,使用Log-rank进行组间生存率检验,其结果显示,hPEBP-4高表达与胰腺癌患者预后不良相关 ($\chi^2=8.658, P=0.003$) (图3)。

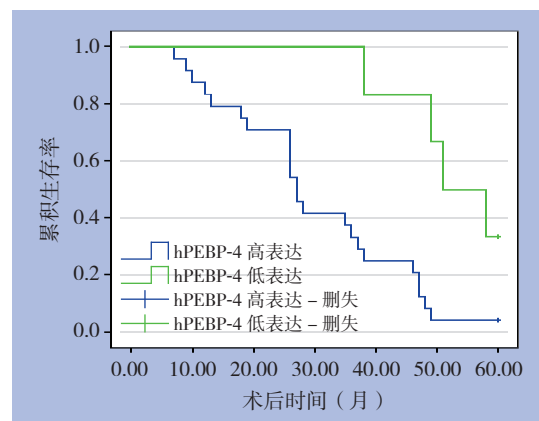


图3 不同hPEBP-4表达水平胰腺癌患者的生存曲线
Figure 3 The survival curves of pancreatic cancer patients with different hPEBP-4 expression levels

3 讨论

胰腺癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,其恶性程度高,存活率极低,预后极差,近年来的发病率呈现逐年上升的趋势,由于其早期诊断较困难,大多数患者被确诊时病情已发展至中晚期^[15-19]。胰腺癌的发生发展与多种肿瘤相关基因的过度表达以及肿瘤抑制基因的失活具有密切关系^[20-22]。因此,寻求新型的肿瘤标记物用于胰腺癌患者的早期诊断、分子靶向治疗以及明确胰腺癌患者的预后具有重大意义。

hPEBP-4是磷脂酰乙醇胺结合蛋白家族的一个新成员,是一种新型的抗凋亡蛋白,已有研

究^[10-12]证实其在肺癌、乳腺癌以及卵巢癌等恶性肿瘤中高表达,是一种肿瘤的致病因子。虞桂平等^[23](2012)的研究发现hPEBP-4阳性表达在肺鳞状细胞癌细胞中主要位于细胞浆和细胞膜,其在肺鳞状细胞癌组织中的表达显著高于其对应的癌旁组织,且hPEBP-4表达与肺鳞状细胞癌的分化程度、TNM分期以及淋巴结转移等临床病理参数显著相关($P<0.05$)。林发澄^[24]发现hPEBP-4在前列腺癌组织中的阳性表达率(84.89%)显著高于其在前列腺增生组织中的阳性表达率(17.50%),且hPEBP-4的阳性表达与前列腺癌患者的分化程度、临床分期以及Gleason评分具有显著相关性,即表明hPEBP-4的表达可能影响前列腺癌的发生发展,并在一定程度上可帮助前列腺癌的诊断。临床上总结出hPEBP-4与多种肿瘤的分化、TNM分期以及转移相关,因此可以推测hPEBP-4与胰腺癌的分化、TNM分期以及转移相关,但需要临床数据进行验证此推测。而分子方面,研究^[25-26]发现hPEBP-4还参与JNK信号通路的抑制,可促进Akt的激活,从而参与抑制细胞凋亡的过程。这可能是hPEBP-4参与肿瘤分化、TNM分期以及转移的相关机制之一。本研究通过qRT-PCR法分别检测30例胰腺癌组织及其配对癌旁组织中hPEBP-4 mRNA水平,与癌旁组织相比,胰腺癌组织中hPEBP-4 mRNA的表达显著上调(24/30, 80%),提示hPEBP-4可能参与了胰腺癌的发生发展。随后采用Western blot与免疫组化检测hPEBP-4蛋白的表达,结果与qRT-PCR结果基本一致。在基因和蛋白水平上,hPEBP-4的表达量与胰腺癌的发生发展均有关。本研究结果显示,hPEBP-4的表达水平与胰腺癌患者的肿瘤分化程度、CA19-9以及TNM分期有关(均 $P<0.05$),但是与患者的性别、年龄、血管浸润、肿瘤位置、淋巴结转移、CEA以及神经浸润无关(均 $P>0.05$),且胰腺癌分化程度、TNM分期均与hPEBP-4呈负相关,而血清CA19-9水平与hPEBP-4呈正相关。hPEBP-4低表达患者的总生存率明显高于hPEBP-4高表达患者($P<0.05$),这一结果提示hPEBP-4高表达可能是导致胰腺癌患者预后较差的一个重要原因。

综上所述,本研究显示hPEBP-4在胰腺癌中处于高表达状态,且与胰腺癌患者的预后不良相关,其参与胰腺癌发生发展的相关机制尚不清楚,还需要大量的实验研究进行验证,然而hPEBP-4在胰腺癌中的高表达为胰腺癌的前期诊

断、靶向治疗以及预后提供了新的思路。

参考文献

- [1] Wiersema MJ. Identifying contraindications to resection in patients with pancreatic carcinoma: the role of endoscopic ultrasound[J]. *Can J Gastroenterol*, 2002, 16(2):109-114.
- [2] 刘博, 戚诚, 刘学臣, 等. AFAP-1L2对胰腺癌细胞侵袭及转移的影响及机制[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(9):1257-1262. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.010.
Liu B, Qi C, Liu XC, et al. Influence of AFAP-1L2 on invasion and metastasis of pancreatic cancer cells and the mechanism[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(9):1257-1262. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.010.
- [3] 魏伟, 杨波, 唐翎. 长链非编码RNA XIST在胰腺癌中的表达及意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(3):304-310. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.03.006.
Wei W, Yang B, Tang L. Expression of long non-coding RNA XIST in pancreatic cancer and its significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(3):304-310. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.03.006.
- [4] 吴斌, 陈敏捷, 陈飞, 等. 循环肿瘤细胞对胰腺癌诊断价值的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(3):271-280. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.03.002.
Wu B, Chen MJ, Chen F, et al. Value of circulating tumor cells for diagnosis of pancreatic cancer: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(3):271-280. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.03.002.
- [5] Throm VM, Männle D, Giese T, et al. Endogenous CHRNA7-ligand SLURP1 as a potential tumor suppressor and anti-nicotinic factor in pancreatic cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(14):11734-11751. doi: 10.18632/oncotarget.24312.
- [6] 张建新, 李冉, 吕莉慧, 等. Krüppel样转录因子9在胰腺癌中的表达及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(3):370-374. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.011.
Zhang JX, Li R, Lu LH, et al. Krüppel-like transcription factor 9 expression in pancreatic cancer and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(3):370-374. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.011.
- [7] 宁振, 谭广, 巩鹏, 等. 胰腺癌分子病理学研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(9):1253-1257. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.09.018.
Ning Z, Tan G, Gong P, et al. Progression on molecular pathology of pancreatic cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2014, 23(9):1253-1257. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.09.018.
- [8] Chen K, Cheng L, Qian W, et al. Itraconazole inhibits invasion and migration of pancreatic cancer cells by suppressing TGF- β /SMAD2/3 signaling[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4):1573-1582. doi: 10.3892/or.2018.6281.

- [9] Umabayashi Y, Fukunari H, Kawai Y, et al. A Resected Case of Long-Term Survival of Pancreatic Cancer with Simultaneous Multiple Lung Metastasis with Systemic Chemotherapy[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2018, 45(2):291–293.
- [10] Yu G, Huang B, Chen G, et al. Phosphatidylethanolamine-binding protein 4 promotes lung cancer cells proliferation and invasion via PI3K/Akt/mTOR axis[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(10):1806–1816. doi: 10.3978/j.issn.2072–1439.2015.10.17.
- [11] Li H, Huang F, Fan L, et al. Phosphatidylethanolamine-binding protein 4 is associated with breast cancer metastasis through Src-mediated Akt tyrosine phosphorylation[J]. *Oncogene*, 2014, 33(37):4589–4598. doi: 10.1038/onc.2013.408.
- [12] 李鹏. 人类磷脂酰乙醇胺结合蛋白在TRAIL诱导的卵巢癌凋亡中的作用[D]. 济南: 山东大学, 2004.
Li P. The Function of Human Phosphatidylethanolamine-binding Protein in the Apoptosis Induced by TRAIL[D]. Jinan: Shandong University, 2004.
- [13] Wu Z, Liu B, Zheng X, et al. Role of the PEBP4 protein in the development and metastasis of gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(11):18177–18184. doi: 10.18632/oncotarget.15255.
- [14] He H, Liu D, Lin H, et al. Phosphatidylethanolamine binding protein 4 (PEBP4) is a secreted protein and has multiple functions[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(7 Pt A):1682–1689. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.03.022.
- [15] 罗伟, 朱小年, 谭盛葵. 胰腺癌中PcG相关蛋白RYBP的表达及临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(2):125–128. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2017.02.002.
Luo W, Zhu XN, Tan SK. Expression of PcG related protein RYBP in pancreatic carcinoma and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2017, 33(2):125–128. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2017.02.002.
- [16] 梁艳芳, 杨国华. 自体树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞联合常规化疗对转移性胰腺癌的疗效分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(9):1120–1126. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.09.007.
Liang YF, Yang GH. Efficacy of combination of autologous dendritic cells-cytokine induced killer cells with conventional chemotherapy for metastatic pancreatic cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(9):1120–1126. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.09.007.
- [17] 易超, 依马木买买提江·阿布拉, 丁伟, 等. Affymetrix基因表达谱芯片技术筛选胰腺癌异常表达基因的研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(3):294–303. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.03.005.
Yi C, Yimamumaimaitjiang·ABL, Ding W, et al. Screening of abnormally expressed genes in pancreatic cancer by Affymetrix gene expression chip[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(3):294–303. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.03.005.
- [18] Hu RJ, Ma JY, Hu G. Lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic cancer: Prognostic significance and meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 481:142–146. doi: 10.1016/j.cca.2018.03.008.
- [19] Moreira L, Bakir B, Chatterji P, et al. Pancreas 3D Organoids: Current and Future Aspects as a Research Platform for Personalized Medicine in Pancreatic Cancer[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 5(3):289–298. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.12.004.
- [20] Stojanovic N, Hassan Z, Wirth M, et al. HDAC1 and HDAC2 integrate the expression of p53 mutants in pancreatic cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(13):1804–1815. doi: 10.1038/onc.2016.344.
- [21] Katagiri T, Kobayashi M, Yoshimura M, et al. HIF-1 maintains a functional relationship between pancreatic cancer cells and stromal fibroblasts by upregulating expression and secretion of Sonic hedgehog[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(12):10525–10535. doi: 10.18632/oncotarget.24156.
- [22] Andricovich J, Perkail S, Kai Y, et al. Loss of KDM6A Activates Super-Enhancers to Induce Gender-Specific Squamous-like Pancreatic Cancer and Confers Sensitivity to BET Inhibitors[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3):512–526. doi: 10.1016/j.ccell.2018.02.003.
- [23] 虞桂平, 黄斌, 陈国强, 等. PEBP4蛋白在肺鳞状细胞癌组织中的表达及其意义[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2012, 28(5):310–311. doi:10.3760/cma.j.issn.1001–4497.2012.05.015.
Yu GP, Huang B, Chen GQ, et al. PEBP4 expression in lung squamous-cell carcinoma tissue and its significance[J]. *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2012, 28(5):310–311. doi:10.3760/cma.j.issn.1001–4497.2012.05.015.
- [24] 林发澄. 前列腺癌和前列腺增生组织中磷脂酰乙醇胺结合蛋白(HPEBP4)的表达及其意义[D]. 福州: 福建医科大学, 2014.
Lin FC. Prostate cancer and hyperplasia of prostate tissue in human phosphatidylethanolamine-binding protein(HPEBP4) expression and its significance[D]. Fuzhou:Fujian Medical University, 2014.
- [25] Qiu J, Xiao J, Han C, et al. Potentiation of tumor necrosis factor-alpha-induced tumor cell apoptosis by a small molecule inhibitor for anti-apoptotic protein hPEBP4[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(16):12241–12247. doi: 10.1074/jbc.M110.111898.
- [26] Wang X, Li N, Liu B, et al. A novel human phosphatidylethanolamine-binding protein resists tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis by inhibiting mitogen-activated protein kinase pathway activation and phosphatidylethanolamine externalization[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(44):45855–45864. doi: 10.1074/jbc.M405147200

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 张生彬, 陈冰, 董子龙, 等. 胰腺癌组织中磷脂酰乙醇胺结合蛋白4的表达及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(9):1120–1125. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2018.09.006
Cite this article as: Zhang SB, Chen B, Dong ZL, et al. Expression of human phosphatidylethanolamine-binding protein 4 in pancreatic cancer tissue and its clinical significance[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(9):1120–1125. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2018.09.006