

# 炎症对胰腺癌患者预后的评估及免疫状态的影响

刘 基<sup>1</sup>, 孙振纲<sup>2</sup>, 邓 岩<sup>2</sup>, 唐子扬<sup>1</sup>

(1. 长江大学医学部, 湖北 荆州 434000;

2. 长江大学附属荆州医院, 湖北 荆州 434000)

**摘要:**目的 研究炎症相关基因对胰腺癌(PAAD)患者预后及免疫状态的影响。方法 从 TCGA 公共数据库下载 PAAD 患者 mRNA 表达谱及其临床数据, 从 GTEx 数据库中下载正常患者 mRNA 表达谱, 使用最小收缩和选择运算符 Cox 分析在 TCGA 队列中构建多基因预后模型并在 GEO 数据库(GSE57495 和 GSE62452)中进行验证。Kaplan-Meier 分析高风险组和低风险组的总生存期(OS), 应用单变量和多变量 Cox 分析确定 OS 的独立预测因子。另采用 GO 功能和 KEGG 途径进行功能富集分析, 运行 ESTIMATE 版本进行肿瘤免疫环境分析, 最后绘制整合患者临床信息和风险评分的列线图。结果 共得到 29 个差异表达基因, 除 HPN 基因在正常组织中表达高于肿瘤组织, 其余基因在肿瘤组织表达均高于正常组织 ( $P < 0.05$ ); 通过预后模型的构建, 筛选出 CXCL9、LY6E、HBEGF、MET、CXCL10、RTP4 共 6 个炎症相关差异表达基因与预后相关; 高风险组患者 OS 低于低风险组 ( $P < 0.001$ ), 构建预后模型高、低风险组的 ROC 曲线面积为 0.774; 通过单因素和多因素回归分析显示, 风险评分是 OS 的独立预后因子, 其中单因素分析风险评分风险比(HR)为 3.194, 可信区间(CI)为 2.077~4.911 ( $P < 0.001$ ), 多因素分析风险评分 HR 为 3.302, CI 为 2.074~5.260 ( $P < 0.001$ )。GO 富集分析显示, 差异表达基因主要集中于细胞趋化作用、细胞对脂多糖的反应等; KEGG 富集分析显示, 差异表达基因主要参与细胞因子受体相互作用、病毒蛋白与细胞因子及细胞因子受体的相互作用生物功能及肿瘤坏死因子信号通路、趋化因子信号通路、Toll 样受体信号通路。通过 GEO 数据库验证结果一致, 肿瘤免疫微环境分析显示不同风险组的免疫状态明显不同, 低风险组免疫评分、肿瘤评分和免疫及肿瘤微环境综合评分高于高风险组; 列线图分析显示, 性别、年龄以及风险分数可以预测患者 2、3 年的总生存率。结论 筛选出与炎症相关的差异表达基因, 并构建预后模型, 差异表达基因的风险评分可以作为独立预后因子。

**关键词:** 胰腺癌; 生物学分析; 差异表达基因

中图分类号: R735.9

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.05.003

文章编号: 1006-1959(2023)05-0013-09

## Effects of Inflammation on Prognosis and Immune Status in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma

LIU Ji<sup>1</sup>, SUN Zhen-gang<sup>2</sup>, DENG Yan<sup>2</sup>, TANG Zi-yang<sup>1</sup>

(1. Medical Department of Yangtze University, Jingzhou 434000, Hubei, China;

2. Jingzhou Hospital, Yangtze University, Jingzhou 434000, Hubei, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of inflammation-related genes on the prognosis and immune status of patients with pancreatic adenocarcinoma(PAAD). **Methods** The mRNA expression profile and clinical data of PAAD patients were downloaded from the TCGA public database, and the mRNA expression profile of normal patients was downloaded from the GTEx database. The multi-gene prognostic model was constructed in the TCGA cohort using the minimum contraction and selection operator Cox analysis and verified in the GEO database (GSE57495 and GSE62452). Kaplan-Meier analysis was used to analyze the overall survival (OS) of the high-risk group and the low-risk group. Univariate and multivariate Cox analysis were used to determine the independent predictors of OS. In addition, GO function and KEGG pathway were used for functional enrichment analysis, and ESTIMATE version was used for tumor immune environment analysis. Finally, a nomogram integrating clinical information and risk score of patients was drawn. **Results** A total of 29 differentially expressed genes were obtained. Except that the expression of HPN gene in normal tissues was higher than that in tumor tissues, the expression of other genes in tumor tissues was higher than that in normal tissues ( $P < 0.05$ ). Through the construction of the prognostic model, CXCL9, LY6E, HBEGF, MET, CXCL10 and RTP4 were screened out as six inflammation-related differentially expressed genes related to prognosis. The OS of patients in the high-risk group was lower than that in the low-risk group ( $P < 0.001$ ), and the ROC curve area of the high-risk and low-risk groups was 0.774. Univariate and multivariate regression analysis showed that risk score was an independent prognostic factor for OS, the risk ratio (HR) of risk score in univariate analysis was 3.194, and the confidence interval (CI) was 2.077~4.911 ( $P < 0.001$ ), while the risk score of multivariate analysis was 3.302, and the CI was 2.074~5.260 ( $P < 0.001$ ). GO enrichment analysis showed that the differentially expressed genes mainly focused on cell chemotaxis and cell response to lipopolysaccharide. KEGG enrichment analysis showed that

作者简介: 刘基(1996.3-), 男, 湖北咸宁人, 硕士, 住院医师, 主要从事肝胆外科有关肿瘤方面的研究

通讯作者: 孙振纲(1968.10-), 男, 湖北潜江人, 博士, 主任医师, 主要从事肝胆外科相关研究

differentially expressed genes were mainly involved in cytokine receptor interaction, biological function of interaction between viral protein and cytokines and cytokine receptors, tumor necrosis factor signaling pathway, chemokine signaling pathway and Toll-like receptor signaling pathway. The results of GEO database were consistent. The analysis of tumor immune microenvironment showed that the immune status of different risk groups was significantly different. The immune score, tumor score and comprehensive score of immune and tumor microenvironment in low risk group were higher than those in high risk group. Nomogram analysis showed that gender, age and risk score could predict the 2-and 3-year overall survival rate of patients. **Conclusion** Differentially expressed genes related to inflammation are screened and a prognostic model is constructed. The risk score of differentially expressed genes can be used as an independent prognostic factor.

**Key words:** Pancreatic adenocarcinoma; Biological analysis; Differentially expressed genes

胰腺癌(pancreatic adenocarcinoma, PAAD)是发生于胰腺组织的恶性肿瘤,早期症状隐匿,恶性度高,进展迅速,预后差,5 年生存率仅为 2%~9%<sup>[1,2]</sup>。PAAD 风险因素包括吸烟、慢性胰腺炎家族史、糖尿病、肥胖等<sup>[3,4]</sup>,在众多风险因素中炎症过程已成为 PAAD 发生和发展的关键介质<sup>[5]</sup>。炎症和癌症之间的功能关系是当前临床研究的热点之一,多项研究表明<sup>[6-8]</sup>,肿瘤微环境在很大程度上是由炎性细胞协调,炎症是肿瘤过程不可缺少的参与者,可促进其增殖、存活与转移。本研究基于炎症相关的 PAAD 预后模型,以期 PAAD 分子机制以及预后情况提供新的思路。

## 1 资料与方法

**1.1 数据收集** 从 GTEx 数据库(<https://xena.ucsc.edu/>)中下载 167 例正常胰腺样本的 RNA 测序数据,从 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)中下载 4 例正常胰腺样本和 178 例 PAAD 样本的 RNA 测序数据和随访信息,以及从 GEO(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)数据库 GSE57495 和 GSE62452 共下载 132 例 PAAD 样本的 RNA 测序数据和随访信息,使用制造商提供的注释文件将探针与基因匹配,如果有多个探针与单个基因匹配,则取 RNA 基因测序数据的中值,根据 GTEx、TCGA 和 GEO 的数据访问政策和发行的指南(数据均为公开数据),在 Molecular Signatures 数据库(<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/>)<sup>[9]</sup>中下载炎症反应相关基因。

**1.2 炎症反应相关基因的预后模型构建** 肿瘤样本和正常样本之间差异表达基因(DGEs)通过 R 语言的“limma”包以 logFC 大于 2 和 P 值小于 0.05 进行差异分析和筛选,单变量 Cox 分析用于筛选具有预后价值的炎症反应相关基因,并通过 Benjamini & Hochberg(BH)校正方法调整 P 值。Lasso Cox 分析用于构建预后模型,同时缩小过度拟合的风险,使用 R 语言“glmnet”包用于去收缩变量,使得回归系数相

当于零,建立预后模型。用于预后分析的表达差异基因的标准化表达矩阵是自变量,在 TCGA 中患者的生存期和生存状态是因变量,根据每个炎症反应相关基因的表达水平及其相应的回归系数计算患者的风险评分。公式如下:分数=sum(每个基因的表达量×对应系数)。根据风险分数的中间 Cut-off 值,将患者分为高风险组和低风险组。采用 R 语言“scatterplot”包进行 PCA 分析探讨不同风险组的分布情况,采 R 语言“survminer”包进行生存分析,采用“survival”R 包和“timeROC”R 包进行时间依赖性 ROC 曲线分析,以评估预后特征的预测价值。此外,行单变量和多变量 Cox 分析,以探讨基因特征的独立预后价值。

**1.3 功能富集分析和基因富集分析** 采 R 语言对差异表达基因行京都基因与基因组分析(KEGG)和基因本体分析(GO)分析,使用 R 语言“bioconductor”包行基因名和富集通路名称的匹配,以差异基因表达谱为变量,以 KEGG 和 GO 分子特征和通路的表达谱为参考,同时计算 logFC 值,P 值根据 BH 方法进行调整。使用“DOSE”“clusterProfiler”“pathview”“enrichplot”包进行 KEGG 和 GO 富集分析,使用 R 语言“digest”“GOplot”包进行基因和富集通路联系分析,以 logFC 值为表示两者之间的关系度。

**1.4 特征基因验证** 为了测试从 TCGA 队列构建的模型稳定性和胰腺癌生存状态和时间的影响因素, GEO 数据库中 GDE57495 和 GSE62452 的患者也根据 TCGA 队列的风险系数取中间 Cut-off 值分为高风险组或低风险组。

**1.5 肿瘤微环境和免疫反应分析** 将 200 个炎症基因用 R 语言“limma”包进行数据矫正,使用 R 语言“estimate”包给每个样本行肿瘤环境、免疫环境、肿瘤纯度进行评分,使用“pheatmap”绘制高、低风险组在肿瘤免疫微环境的表达情况,使用 R 语言“ggpubr”包分析高、低风险组在不同肿瘤免疫微环境的

表达差异。

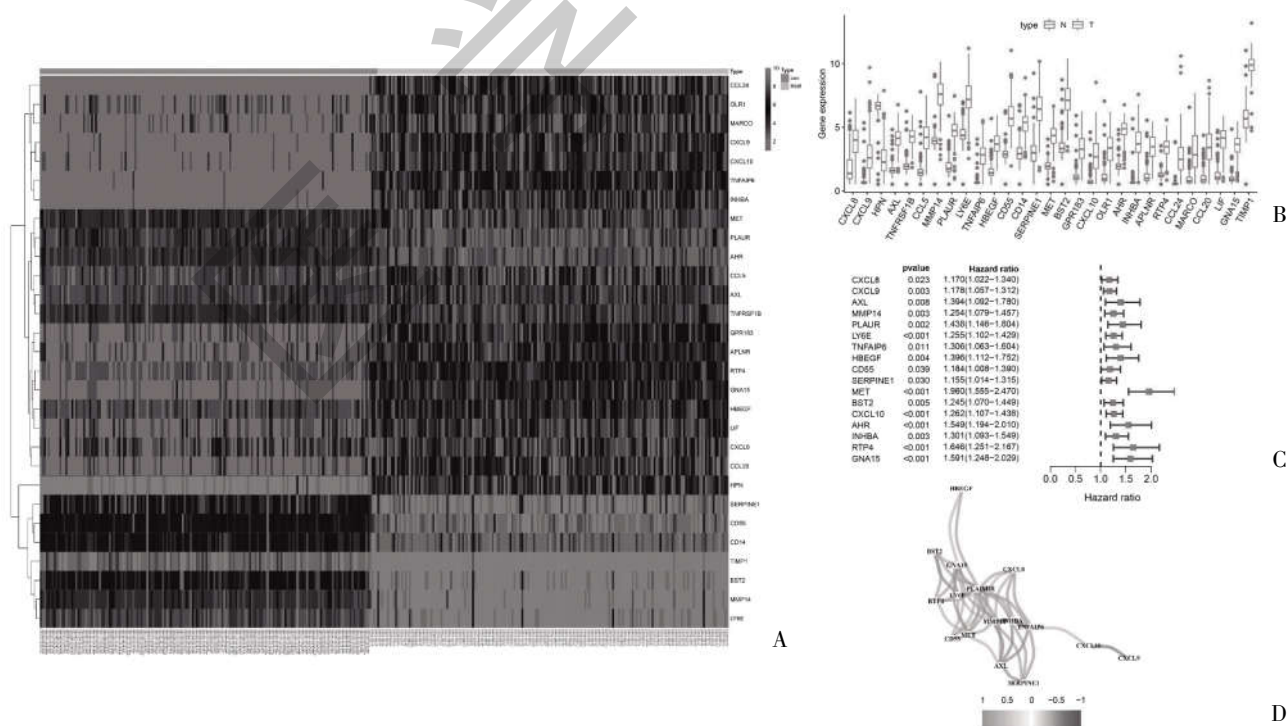
1.6 生存预测列线图的建立与评估 为了准确预测 1、2、3 年的总生存率(OS),通过整合年龄、性别、风险分数构建预后列线图,Harrell's 一致性指数(C 指数)评估预测准确性,C 指数范围从 0.5(无预测能力)到 1(完美预测)。校准图用于评估列线图的性能特征。

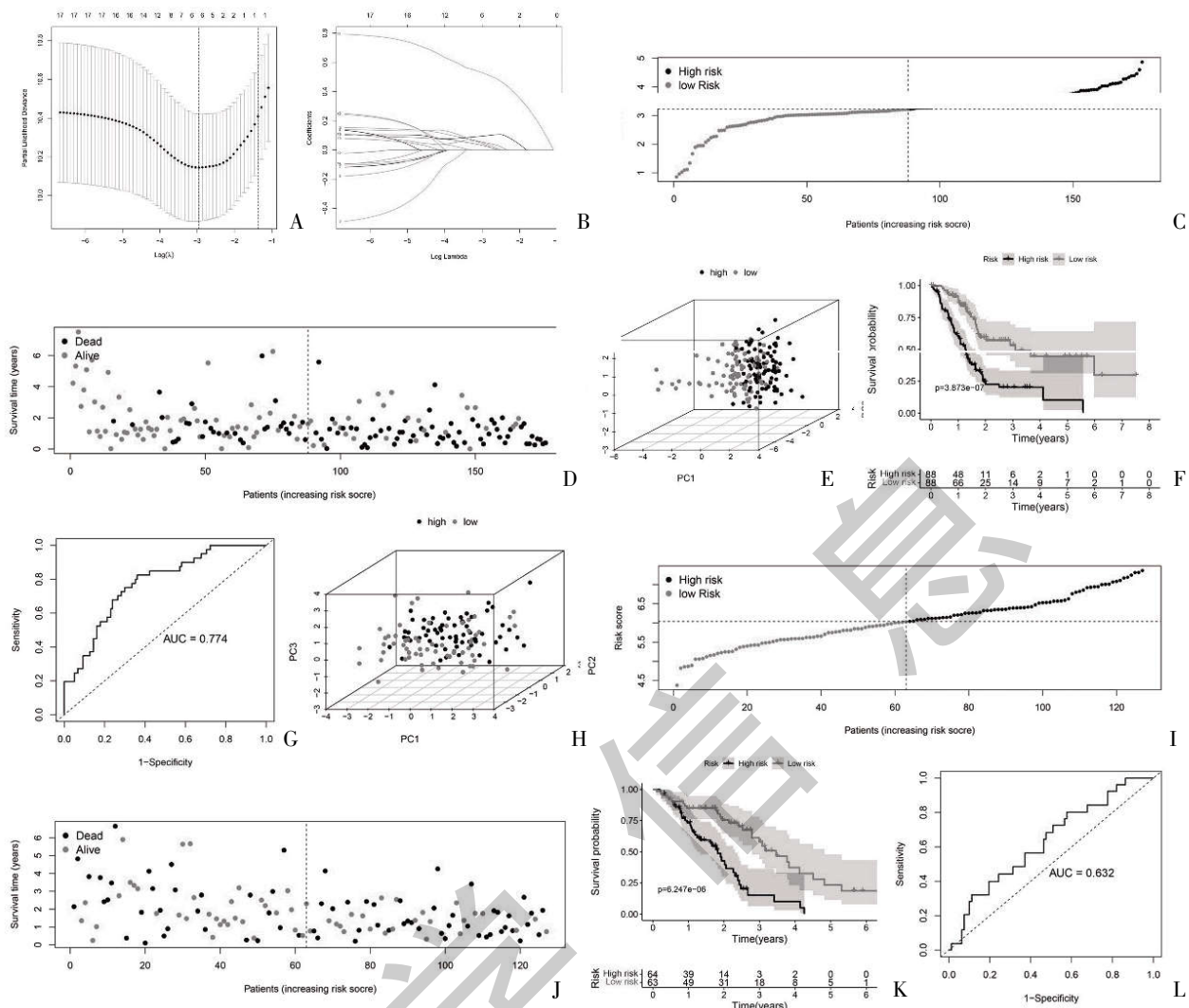
1.7 数据分析 采用 Wilcoxon 检验比较癌症组织和正常组织之间的差异表达基因,采用 Kaplan-Meier 分析比较各组 OS 差异。采用单变量和多变量 Cox 分析筛选 OS 的独立预测因子。使用 estimate 包对各组肿瘤进行基质细胞评分、免疫细胞评分、综合评分(基质细胞评分+免疫细胞评分)、肿瘤纯度评分。R 软件(版本 4.1.1)和软件包 ggplot2、igrph、pheatmap、ggpubr 和 survminer 被用来创建平面图。双尾  $P$  值小于 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 炎症相关差异表达基因的识别 共得到 29 个差异表达基因,见图 1A、1B。除 HPN 基因在正常组织中表达高于肿瘤组织,其余基因在肿瘤组织表达均高于正常组织( $P<0.05$ );单变量 COX 分析显示,17 个基因与 OS 相关,MET 基因的风险率为 1.960 (95%CI 1.555~2.470,  $P<0.001$ ),见图 1C、1D。

2.2 炎症相关基因预后模型的构建 将差异基因用 Lasso Cox 方法进行分析,构建预后模型,根据最佳  $\lambda$  值确定了 6 个标记基因(图 2A、2B),风险分数根据  $\text{score}=0.047 \times \text{CXCL9}$  的基因表达量  $+0.028 \times \text{LY6E}$  的基因表达量  $+0.038 \times \text{HBEGF}$  的基因表达量  $+0.524 \times \text{MET}$  的基因表达量  $+0.096 \times \text{CXCL10}$  的基因表达量进行计算,根据中间 Cut-off 值划分为高、低风险组(图 2C);散点图显示,高风险组患者比低风险的患者预后差(图 2D);PCA 分析显示,患者在高、低风险组中可以被分为两个不同方向(图 2E);Kaplan-Meier 曲线显示,高风险组总体生存率 OS 低于低风险组 ( $P<0.05$ ,图 2F);ROC 曲线分析显示,曲线下面积(AUC)等于 0.774,表明预后模型准确性较高(图 2G)。使用 GEO 数据库测试在 TCGA 数据库中构建模型的稳定性,从 GEO 数据库抽取 GSE57495、GSE62452 根据 TCGA 数据风险分数的计算方法和中间值将患者划分为高风险组和低风险组,得到的结果和 TCGA 相类似(图 2I),PCA 将患者划分为两个方向的分布(图 2H),患者在高风险组较低风险组提前死亡(图 2J),并且相对低风险组生存期更短(图 2K);此外,6 个基因 AUC 曲线是 0.632(图 2L)。





注: A、B: Lasso Cox 回归分析过度拟合; C~G: TCGA 数据库; H~L: GEO 数据库

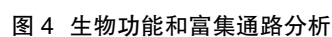
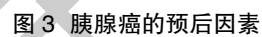
图 2 6 个预后基因在 GEO 和 TCGA 预后模型的分析

**2.3 胰腺癌的预后因素** 单因素 Cox 分析显示, 风险评分和 OS 相关 ( $HR=3.19, 95\% CI=2.077\sim4.911, P<0.001$ ); 在纠正其它混合因素后, 多因素 Cox 分析显示, 风险评分也和 OS 相关 ( $HR=3.302, 95\% CI=2.074\sim5.260, P<0.001$ ); ROC 曲线分析显示, 风险分数具有良好预后预测准确度, 且 PAAD 具有良好的预后价值, 见图 3。

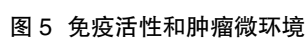
**2.4 生物功能和通路富集分析** 通过 GO 富集分析显示, 29 个差异表达基因在 PAAD 患者的生物进程 (BP) 主要在细胞趋化作用、细胞对脂多糖的反应、细胞对细菌起源分子的反应、细胞对生物刺激的反应、骨髓白细胞游走等 5 个进程占主导作用, 癌症细胞主要有膜锚定构件、分泌颗粒膜、膜筏、膜微区等主要细胞组分 (CC), 分子功能 (MF) 主要是受体配

体活动、信号受体激活物活性、细胞因子活性、G 蛋白偶联受体结合等分子功能参与活动 (图 4A)。通过 KEGG 富集分析显示, 29 个差异表达基因主要参与细胞因子受体相互作用、病毒蛋白与细胞因子及细胞因子受体的相互作用生物功能及肿瘤坏死因子信号通路、趋化因子信号通路、Toll 样受体信号通路 (图 4B); 同时, 建立这些通路和基因之间的联系 (图 4C~图 4F)。

**2.5 免疫活性和肿瘤微环境分析** 低风险组免疫通路较高风险组更加活跃 (图 5A), 另低风险组免疫评分、肿瘤评分和免疫及肿瘤微环境综合评分高于高风险组, 相反肿瘤纯度呈现相反趋势, 肿瘤纯度从低风险到高风险组呈上升趋势 (Kruskal - Wallis test,  $P<0.01$ , 图 5B~图 5E)。







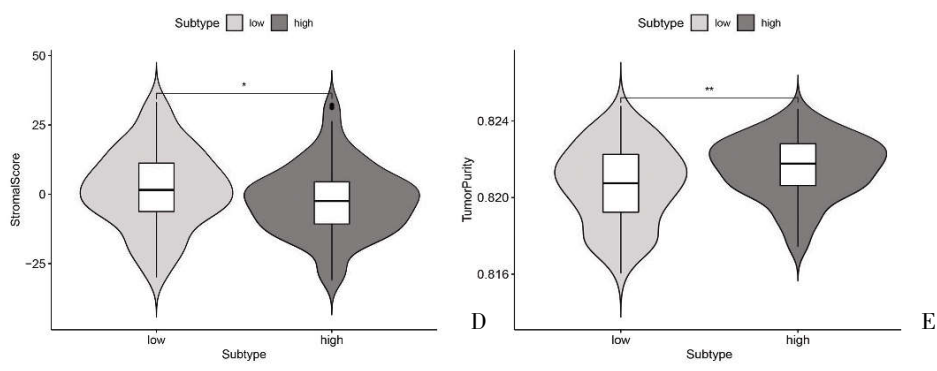


图 5 免疫活性和肿瘤微环境(续)

2.6 建立列线图对总生存率进行预测 在 TCGA 数据中,基于年龄、性别、风险分数预后因素建立关于 PAAD 患者总生存率的列线图(图 6A),校准图进一步证实列线图能够较好的预测患者 2、3 年的总体生存率,是一个较好的预测模型(图 6B、图 6C)。

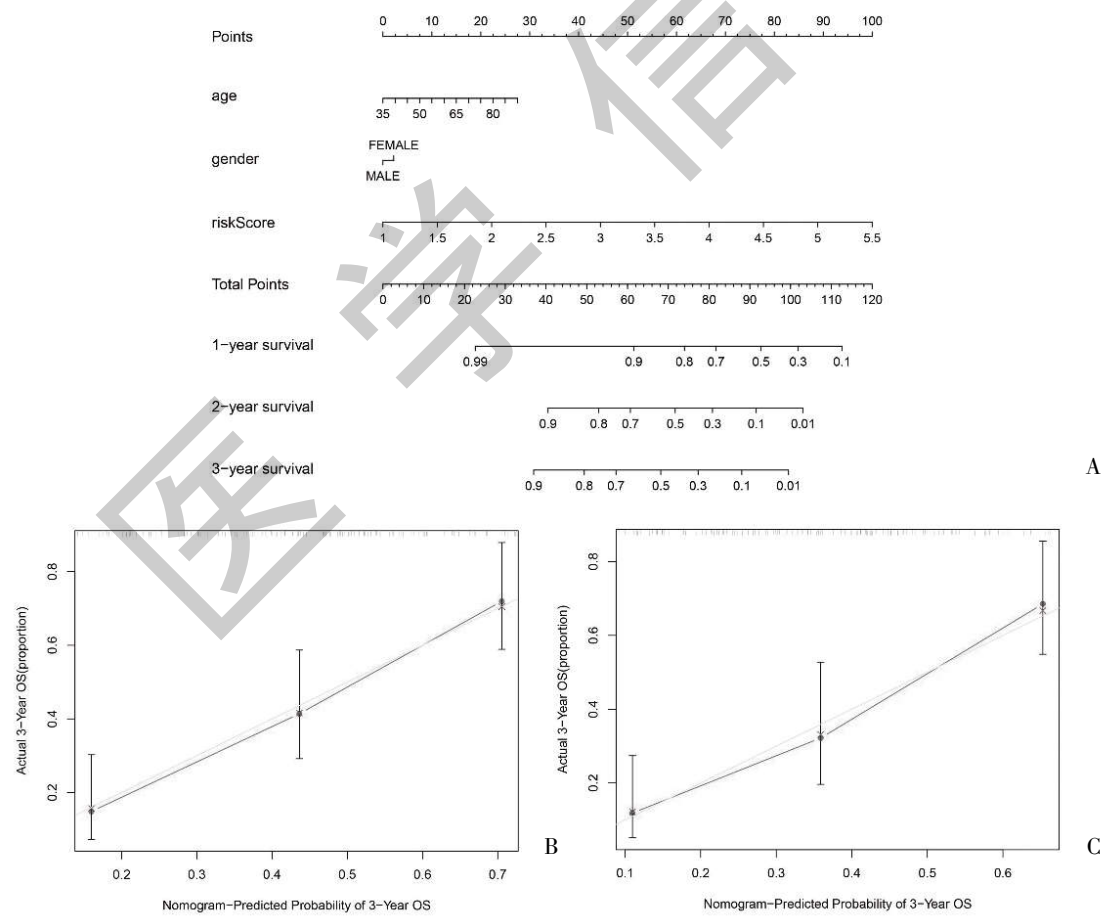


图 6 列线图的构建

### 3 讨论

随着精准医学和公共卫生的发展,PAAD 得到了较好的治疗以及控制,然而因为实用标记物较少,现在仍然无法有效的进行早期诊断以及 PAAD 患者治疗评估。CA199 作为 PAAD 中的一种诊断性肿瘤标志物的作用已被证实,由于受到宿主炎症反应和梗阻性黄疸的干扰,从良性疾病中准确诊断 PAAD 的个体能力较低<sup>[10,11]</sup>。然而,作为 PAAD 预后因子的炎症反应相关基因标记物极少报导。既往研究表明<sup>[12-14]</sup>,铁死亡相关基因、免疫相关基因、m6A 相关基因显著影响 PAAD 预后。本研究中构建的炎症反应相关基因与上述基因相比具有更多优势,如本研究结合了 GTEx 数据库中更多的正常样本,使得差异基因更加具有差异性,同时探索了免疫活性和肿瘤微环境在高、低风险组的表达状态,并且构建列线图对 2、3 年 PAAD 总体生存率进行预测。

本研究建立的预后模型由 6 个炎症反应相关差异表达基因组成(CXCL9、LY6E、HBEGF、MET、CXCL10、RTP4),这些基因在 PAAD 中均上调。CXCL9、CXCL10 属于趋化因子,与肿瘤微环境中免疫环境变化有关,其中 CXCL9 可以通过 STAT3 信号通路影响 CD8<sup>+</sup>T 细胞,CXCL9 表达量的提升会抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞的抗肿瘤细胞因子的增殖、活化、分泌<sup>[15-17]</sup>,而 CXCL10 可以通过其受体 CCR7 和 CXCR3 促进 PAAD 细胞的迁移<sup>[18]</sup>,HBEGF 可以诱导 EGFR 核转位和组蛋白 H4 甲基化,进而介导 EGFR 的代谢激活,而 EGFR 配体的转录上调引起 EGFR 信号的传导,导致谷氨酰胺饥饿,从而促进体外胰腺腺泡细胞 DNA 损伤的消退。在刺激 YES 相关蛋白(YAP)的活性时,则影响 PAAD 的生存预后<sup>[19-21]</sup>。RTP4 由 I 型 IFN(IFN- $\gamma$ )诱导,并与 TANK 结合激酶(TBK1)复合物结合,通过干扰 TBK1 和 IFN 调节因子 3 的表达和磷酸化来负调节 TBK1 信号传导<sup>[22]</sup>。本研究中通过对 PAAD 预后模型的构建,进一步验证此 6 个 PAAD 相关炎症基因可以作为 PAAD 预测分子。

已有研究表明<sup>[23]</sup>,Toll 样受体(TLR)在炎症和免疫反应中起关键作用,其主要参与病原体相关分子模式(PAMP)和危险相关分子模式(DAMP)。本研究在免疫微环境分析中,高风险组患者的免疫细胞浸润、抗肿瘤免疫活动及两者综合活动均较多,表明高风险组患者的免疫功能整体受损,免疫活动的增加

可以解释低风险组患者具有良好的临床结果,然而高风险组的肿瘤纯度高于低风险组,这表明不良预后与肿瘤微环境无关。同时,有研究表明先天免疫系统由已经存在于体内的免疫细胞组成,这些细胞可以立即被招募到感染部位。天然免疫细胞包括粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞、自然杀伤细胞(NK)和树突状细胞(DC)。中性粒细胞通常会触发对炎症的快速反应并分泌细胞因子,而成熟后,巨噬细胞可以分化为 M1 和 M2 极化细胞,进而抑制炎症反应和促进肿瘤的生长<sup>[24]</sup>,这同本研究中低风险人群在免疫浸润活动是一致的。

综上所述,炎症反应相关基因的预后特征是预测 PAAD 患者预后的良好工具,但仍需要进一步的研究证实。

### 参考文献:

- [1]Siegel RL,Miller KD,Fuchs HE,et al.Cancer Statistics,2021[J].CA Cancer J Clin,2021,71(1):7-33.
- [2]McGuigan A,Kelly P,Turkington RC,et al.Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis,epidemiology,treatment and outcomes[J].World J Gastroenterol,2018,24(43):4846-4861.
- [3]Klein AP.Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors [J].Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2021,18(7):493-502.
- [4]Park W,Chawla A,O'Reilly EM.Pancreatic Cancer: A Review[J].JAMA,2021,326(9):851-862.
- [5]Shadhu K,Xi C.Inflammation and pancreatic cancer: An updated review[J].Saudi J Gastroenterol,2019,25(1):3-13.
- [6]Balkwill F,Mantovani A.Inflammation and cancer: back to Virchow?[J].Lancet,2001,357(9255):539-545.
- [7]Zindl J,Kubes P.DAMPs,PAMPs,and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation[J].Annu Rev Pathol,2020,15:493-518.
- [8]Murata M.Inflammation and cancer [J].Environ Health Prev Med,2018,23(1):50.
- [9]Lin Z,Xu Q,Miao D,et al.An Inflammatory Response-Related Gene Signature Can Impact the Immune Status and Predict the Prognosis of Hepatocellular Carcinoma [J].Front Oncol, 2021,11:644416.
- [10]Song J,Sokoll LJ,Pasay JJ,et al.Identification of Serum Biomarker Panels for the Early Detection of Pancreatic Cancer [J].Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2019,28(1):174-182.
- [11]Kruger D,Yako YY,Devar J,et al.Inflammatory cytokines and combined biomarker panels in pancreatic ductal adenocarcinoma: Enhancing diagnostic accuracy [J].PLoS One,2019,14(8): e0221169.



- [12]Tang R,Zhang Y,Liang C,et al.The role of m6A-related genes in the prognosis and immune microenvironment of pancreatic adenocarcinoma[J].Peer J,2020,8:e9602.
- [13]Tang R,Hua J,Xu J,et al.The role of ferroptosis regulators in the prognosis,immune activity and gemcitabine resistance of pancreatic cancer[J].Ann Transl Med,2020,8(21):1347.
- [14]Bu F,Nie H,Zhu X,et al.A signature of 18 immune-related gene pairs to predict the prognosis of pancreatic cancer patients[J].Immun Inflamm Dis,2020,8(4):713-726.
- [15]Gao HF,Cheng CS,Tang J,et al.CXCL9 chemokine promotes the progression of human pancreatic adenocarcinoma through STAT3-dependent cytotoxic T lymphocyte suppression[J].Aging (Albany NY),2020,12(1):502-517.
- [16]Qian L,Yu S,Yin C,et al.Plasma IFN- $\gamma$ -inducible chemokines CXCL9 and CXCL10 correlate with survival and chemotherapeutic efficacy in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma[J].Pancreatol,2019,19(2):340-345.
- [17]Xi Y,Jing Z,Haihong L,et al.Analysis of T lymphocyte-related biomarkers in pancreatic cancer[J].Pancreatol,2020,20(7):1502-1510.
- [18]Hirth M,Gandla J,Höper C,et al.CXCL10 and CCL21 Promote Migration of Pancreatic Cancer Cells Toward Sensory Neurons and Neural Remodeling in Tumors in Mice,Associated With Pain in Patients[J].Gastroenterology,2020,159(2):665-681.e13.
- [19]Wen HJ,Gao S,Wang Y,et al.Myeloid Cell-Derived HB-EGF Drives Tissue Recovery After Pancreatitis [J].Cell Mol Gastroenterol Hepatol,2019,8(2):173-192.
- [20]Rozengurt E,Sinnett-Smith J,Eibl G.Yes-associated protein (YAP) in pancreatic cancer: at the epicenter of a targetable signaling network associated with patient survival [J].Signal Transduct Target Ther,2018,3:11.
- [21]Lee SW,Commisso C.Metabolic regulation of EGFR effector and feedback signaling in pancreatic cancer cells requires K-Ras[J].Biochem Biophys Res Commun,2020,533(3):424-428.
- [22]Li Y,Qi J,Yang J.RTP4 is a novel prognosis-related hub gene in cutaneous melanoma[J].Hereditas,2021,158(1):22.
- [23]Orlacchio A,Mazzone P.The Role of Toll-like Receptors (TLRs) Mediated Inflammation in Pancreatic Cancer Pathophysiology[J].Int J Mol Sci,2021,22(23):12743.
- [24]Padoan A,Plebani M,Basso D.Inflammation and Pancreatic Cancer: Focus on Metabolism,Cytokines,and Immunity [J].Int J Mol Sci,2019,20(3):676.

收稿日期:2022-06-22;修回日期:2022-08-11

编辑/杜帆