

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.02.006

胰腺癌中 CLDN-7 的表达及临床意义

马勇, 苏阿德, 陈志涛, 俞泽元, 焦作义(兰州大学第二医院 普外科, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] **目的:** 探讨紧密连接蛋白 claudin-7 (CLDN-7) 在胰腺癌中的表达情况, 以及其与患者临床病理特征和预后的相关性。**方法:** 应用 Oncomine、GEPIA 和 GEO 数据库综合分析 CLDN-7 mRNA 在胰腺癌中的表达水平, 应用 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析胰腺癌中 CLDN-7 的表达水平与生存预后的关系; 选取兰州大学第二医院普外科 2015 年至 2018 年手术切除的 44 例胰腺癌患者的癌组织及 31 例癌旁组织标本, 采用免疫组织化学染色法检测 CLDN-7 蛋白的表达水平, 并分析其与临床病理特征以及预后的关系; GO 分析和 KEGG 通路富集分析 CLDN-7 可能参与的信号通路及发挥的主要功能, 并且在 TCGA 和 GEPIA 数据库中进行验证。**结果:** 数据库及收取的临床样本分析均显示, CLDN-7 在胰腺癌组织中显著高表达, 其高表达与胰腺癌患者临床预后有关联, 并且 CLDN-7 的表达水平是影响胰腺癌患者术后总体生存时间的独立因素 (均 $P < 0.05$); GO 分析和 KEGG 通路富集分析证实, CLDN-7 参与胰腺癌患者 DNA 损伤修复、糖代谢等; TCGA 和 GEPIA 数据库验证显示, 胰腺癌中 CLDN-7 的表达与 DNA 损伤修复相关基因 POLD4、SMUG1、NTHL1 及糖代谢的相关基因 ALDOA、TALDO1、PGLS 的表达呈现出明显的正相关性 (均 $P < 0.01$)。**结论:** CLDN-7 在胰腺癌中高表达且标志着更差的临床预后, 并与胰腺癌的 DNA 损伤修复及肿瘤内糖代谢相关。

[关键词] CLDN-7; 胰腺癌; 预后**[中图分类号]** R735.9; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)02-0120-08

Expression and clinical significance of CLDN-7 in pancreatic cancer

MA Yong, SU Ade, CHEN Zhitao, YU Zeyuan, JIAO Zuoyi (Department of General Surgery, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of tight junction protein claudin-7 (CLDN-7) in pancreatic cancer and its correlation with clinicopathological features and prognosis. **Methods:** Oncomine, GEPIA and GEO databases were used to comprehensively analyze the mRNA expression level of CLDN-7 in pancreatic cancer, and Kaplan-Meier Plotter database was used to analyze the relationship between the expression level of CLDN-7 in pancreatic cancer and the survival prognosis of patients. Immunohistochemical staining was used to detect the protein level of CLDN-7 in 44 cases of pancreatic cancer tissues and 31 cases of para-cancerous tissues resected in the Department of General Surgery of the Second Hospital of Lanzhou University from 2015 to 2018, and the relationship between CLDN-7 expression and clinicopathological characteristics and prognosis was also analyzed. GO (Gene Ontology) analysis and KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) pathway enrichment analysis were conducted to analyze the possible signaling pathways that CLDN-7 may involve in and their main functions, which were verified in TCGA and GEPIA databases. **Results:** Analysis of both the database and the clinical samples showed that CLDN-7 was significantly highly expressed in pancreatic cancer tissues, and its high expression was correlated with clinical prognosis of pancreatic cancer patients; moreover, CLDN-7 expression was an independent factor affecting the overall survival time of pancreatic cancer patients (all $P < 0.05$). GO analysis and KEGG pathway enrichment analysis confirmed that CLDN-7 was involved in DNA damage repair and glucose metabolism in pancreatic cancer patients. TCGA and GEPIA database validation showed that CLDN-7 expression in pancreatic cancer was significantly and positively correlated with the expression of DNA damage repair related genes (POLD4, SMUG1, NTHL1) and glucose metabolism related genes (ALDOA, TALDO1, PGLS) (all $P < 0.01$). **Conclusion:** CLDN-7 is highly expressed in pancreatic cancer and indicates a worse clinical prognosis; moreover, CLDN-7 is associated with DNA damage repair and intratumoral glucose metabolism in pancreatic cancer.

[Key words] claudin-7 (CLDN-7); pancreatic cancer; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(2): 120-127. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.02.006]

[基金项目] 兰州大学第二医院萃英科技创新项目 (No. CY-2017-ZD03)**[作者简介]** 马勇 (1998—), 男, 硕士生, 主要从事普通外科学相关研究, E-mail: may20@lzu.edu.cn**[通信作者]** 焦作义, E-mail: jiaozy@lzu.edu.cn

胰腺癌是一种发病隐匿、进展迅速、治疗效果和预后极差的恶性肿瘤,其发病率现居中国恶性肿瘤第八位,是全球癌症死亡的第七大原因^[1]。仅2019年,美国就有56 770例新发病例和45 750例病死病例,患者五年生存率仅为9%^[2]。目前,胰腺癌的治疗手段仍以手术治疗联合化疗为主,由于其早期诊断困难,发现时多已处于中晚期,90%患者无法进行根治性手术切除,再加以胰腺癌迅速生长、广泛转移及易耐药的特性,使现有治疗手段的疗效也十分有限,患者预后很差^[3]。因此,挖掘胰腺癌特异性生物标志物对胰腺癌患者的早期诊断、有效治疗策略的制定及改善预后具有重要意义。Claudin-7(CLDN-7)是一种紧密连接蛋白,其高表达可以早期预警肿瘤的发生^[4],与肿瘤的增殖、侵袭和维持间充质状态有密切关系^[5-6],并且CLDN-7的高表达还可以降低肿瘤对化疗药物的敏感性^[7]。因此,探究CLDN-7表达与胰腺癌的相关性,或许可以为突破胰腺癌目前的治疗困境提供新的思路。本研究主要探讨CLDN-7在胰腺癌中表达水平及预后,利用组织标本验证CLDN-7在胰腺癌与癌旁组织中的表达水平并分析其临床病理特征,通过生物信息学分析其潜在的功能。

1 资料与方法

1.1 数据库资料

使用 Oncomine 数据库 (<https://www.oncomine.org/resource/main.html>) 和 GEPIA 数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 分析 CLDN-7 在胰腺癌和癌旁组织中 mRNA 的表达水平;从 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 下载基因芯片数据集 GSE16515 和 GSE28735 分析 CLDN-7 mRNA 在胰腺癌和癌旁组织中的表达水平。使用 Human Protein Atlas 数据库 (<https://www.proteinatlas.org/>) 分析 CLDN-7 蛋白在胰腺癌和癌旁组织中的表达水平。并从 Kaplan-Meier Plotter 数据库 (<http://kmplot.com/analysis/index.php?p=service&cancer>) 中选取 CLDN-7 基因的所有胰腺癌标本进行生存相关性分析;选取 cBioPortal 数据库 (<https://www.cbioportal.org/>) 分析 CLDN-7 基因在多种癌症中的突变情况;选取 TCGA 数据库中 CLDN-7 基因在胰腺癌标本中的 RNA-seq 数据,进行 GO、KEGG 及与其他基因的相关性分析;选取 TCGA 数据库中胰腺癌患者的临床信息进行单因素及多因素 COX 回归分析,利用“forestplot”R 包绘制森林图,然后根据多因素回归分析结果使用 R 软件包“rms”建立列线图。

1.2 临床样本的病理资料

选取兰州大学第二医院普外科 2015 年至 2018 年手术切除的 44 例胰腺癌组织及 31 例胰腺癌旁组

织标本。纳入标准:(1)病理检查确诊为胰腺癌;(2)术前未行放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗;(3)临床病例资料及手术标本组织保存完整;(4)随访记录完整。排除标准:(1)失访患者;(2)合并其他系统肿瘤患者;(3)术后因并发症死亡患者;(4)因其他原因死亡患者。石蜡包埋固定,用于病理切片免疫组织化学染色,并收集相应的临床及病理资料。所有患者随访记录完整,术前均无放疗及化疗史。

1.3 GO 分析和 KEGG 通路富集分析

从 TCGA 数据库网站下载胰腺癌的 RNA-seq 数据,其中包括正常胰腺组织 4 例、肿瘤组织 178 例,对基因表达数据进行归一化处理用于后续分析。利用 Molecular Signature Database (MsigDB) 数据库中的 c5.go.v7.2.symbols.gmt 和 c2.cp.kegg.v7.2.symbols.gmt 数据集导入 GSEA 4.1.0 软件中进行 CLDN-7 的 GO 分析和 KEGG 通路富集分析,以 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

1.4 免疫组织化学法检测 CLDN-7 在胰腺癌组织中的表达

使用胰腺癌及癌旁组织的石蜡切片进行 CLDN-7 免疫组织化学染色,染色方法如文献[8]所述。由 2 名独立的病理医生对切片进行盲审评分,棕黄色为阳性染色。染色强度评分(参考文献[9]):0 分(染色阴性),1 分(弱染色),2 分(中等染色),3 分(强染色);染色阳性面积按阳性细胞数占比评分:0 分($< 5\%$),1 分($5\% \sim 25\%$),2 分($> 25\% \sim 50\%$),3 分($> 50\% \sim 75\%$),4 分($> 75\%$)。染色评分=染色强度×染色阳性面积。参考文献[10]的标准,最终染色评分 < 6 分为 CLDN-7 低表达,评分 ≥ 6 分为 CLDN-7 高表达。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 26.0 对病理资料及实验数据进行统计分析,用 Graphpad Prism 8 软件绘图。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,独立样本及配对数据分别采用两独立样本 t 检验与配对 t 检验进行组间比较;计数资料以率表示,并以 χ^2 检验进行组间比较。Kaplan-Meier 法进行生存分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

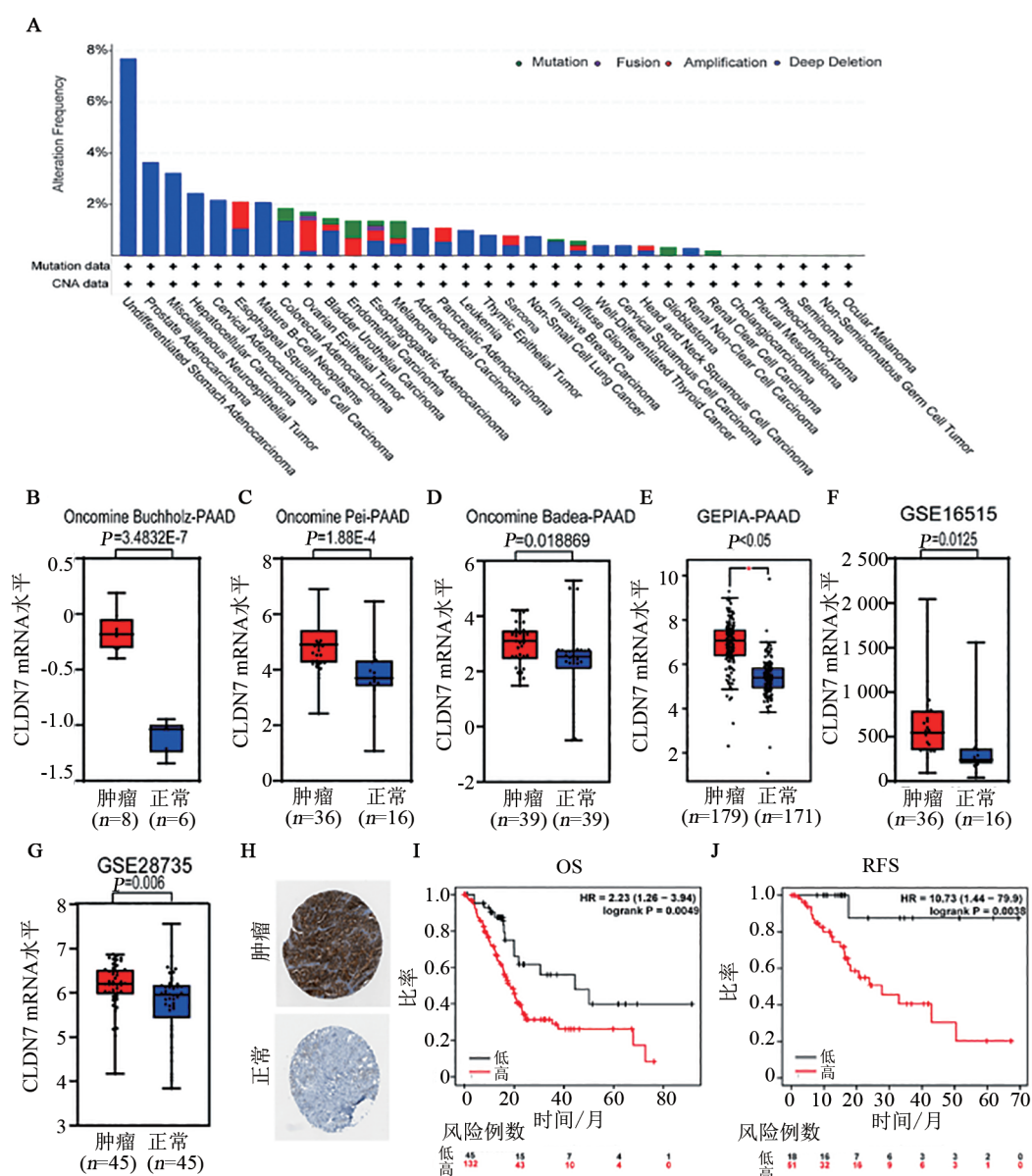
2 结果

2.1 胰腺癌组织中 CLDN-7 mRNA 呈高表达

通过分析 cBioPortal 综合性肿瘤数据库发现,CLDN-7 基因在胰腺癌等多种癌症中发生突变、扩增及删失(图 1A)。Oncomine(图 1B-D)、GEPIA(图 1E)、GEO(图 1F-G)数据库分析结果显示,相较于癌旁组织,CLDN-7 mRNA 水平在胰腺癌组织中显著上调(均 $P < 0.05$)。Human Protein Atlas 数据库分析结

果(图1H)显示,CLDN-7蛋白水平在胰腺癌中高于癌旁组织。此外,使用Kaplan-Meier Plotter数据库分析CLDN-7表达水平对胰腺癌生存预后的影响,结果显示CLDN-7高表达患者的总体生存率

(overall survival, OS)显著低于CLDN-7低表达患者($P=0.0049$)(图1I),且CLDN-7高表达患者的无复发生存率(relapse free survival, RFS)显著低于CLDN-7低表达患者($P=0.0038$)(图1J)。



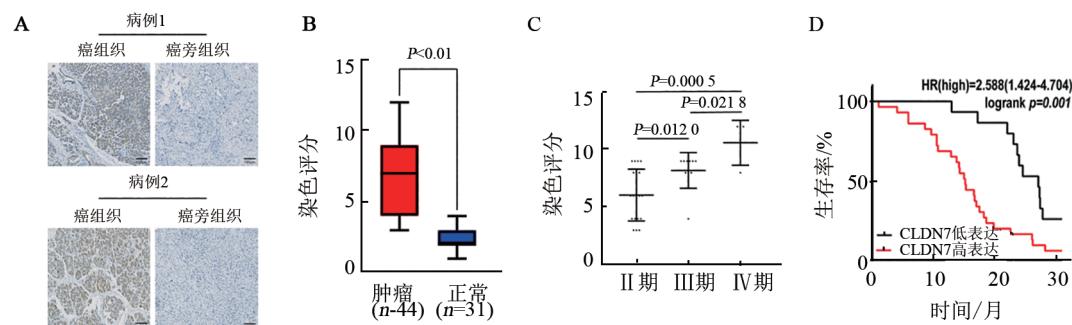
A: CLDN-7在多种癌症中发生突变、扩增及删失的频率; B~D: Oncomine数据库中CLDN-7在胰腺癌肿瘤组织与癌旁组织中的表达情况; E: GEPIA数据库中CLDN-7在胰腺癌组织与癌旁组织中的表达情况; F、G: GEO数据库中CLDN-7在胰腺癌组织与癌旁组织中的表达情况; H: HPA数据库中CLDN-7在胰腺癌组织与癌旁组织中的蛋白水平; I、J: 为Kaplan-Meier Plotter数据库中CLDN-7在胰腺癌中的表达水平与患者OS和RFS的关系

图1 胰腺癌中CLDN-7 mRNA的表达水平及其与临床预后的关系

2.2 CLDN-7在胰腺癌中呈高表达且标志着更差的临床预后

免疫组织化学染色结果分析显示,CLDN-7在胰腺癌组织中的染色强度及染色阳性面积均高于癌旁组织(图2A),癌组织染色评分明显高于癌旁组织($P<0.001$)(图2B)。通过免疫组织化学染色及评分结果将胰腺癌患者分为CLDN-7高表达组($n=29$)和

CLDN-7低表达组($n=15$),分析其临床病理特征及预后,如表1所示,高表达CLDN-7的胰腺癌患者CEA水平($P=0.045$)、CA199水平($P=0.024$)均显著高于低表达CLDN-7的胰腺癌患者;病理分期越高的患者,CLDN-7表达水平也较高(图2C、表1);此外,CLDN-7高表达患者的OS显著低于CLDN-7低表达的患者($P=0.001$)(图2D)。



A:CLDN-7在胰腺癌组织及癌旁组织中的表达(免疫组织化学染色,×200);B:CLDN-7在胰腺癌组织及癌旁组织中的免疫组织化学染色的评分结果;C:CLDN-7在不同病理分期的胰腺癌中免疫组织化学染色的评分结果;

D:CLDN-7在胰腺癌患者中的表达水平与患者生存率的关系

图2 CLDN-7在胰腺癌中组织中的表达水平与患者临床预后的关系

表1 CLDN-7表达水平与胰腺癌患者临床病理特征的关系

临床病理特征	CLDN-7 表达水平		P
	低(n=15)	高(n=29)	
年龄/岁	57.73±7.98	54.79±11.05	0.367
性别			
男	12(80.0%)	16(55.2%)	0.196
女	3(12.0%)	13(44.8%)	
CEA/(ng·ml ⁻¹)	3.03±2.34	6.47±8.28	0.045
CA125/(U·ml ⁻¹)	24.91±17.34	40.87±107.55	0.573
CA199/(U·ml ⁻¹)	187.94±208.51	389.19±359.11	0.024
AJCC 分期			
I	9(53.3%)	1(3.4%)	0.000
II	5(40%)	14(48.3%)	
III	1(6.67%)	9(31.0%)	
IV	0(0.0%)	5(17.3%)	
T 分期			
T1	4(26.7%)	4(13.8%)	0.027
T2	8(53.3%)	6(20.7%)	
T3	3(20.0%)	12(41.4%)	
T4	0(0%)	7(24.1%)	
N 分期			
N0	11(73.3%)	10(34.5%)	0.050
N1	3(20.0%)	14(48.3%)	
N2	1(6.7%)	5(17.2%)	
M 分期			
M0	15(100.0%)	24(82.8%)	0.149
M1	0(0%)	5(17.2%)	
肿瘤大小/cm			
直径<5	13(86.7%)	19(65.5%)	0.256
直径≥5	2(13.3%)	10(34.5%)	
分化程度			
低分化	4(13.5%)	9(8.0%)	0.930
中分化	9(27.0%)	17(78.0%)	
高分化	2(59.5%)	3(14.0%)	

2.3 胰腺癌患者总体生存时间的单因素与多因素 COX 回归分析

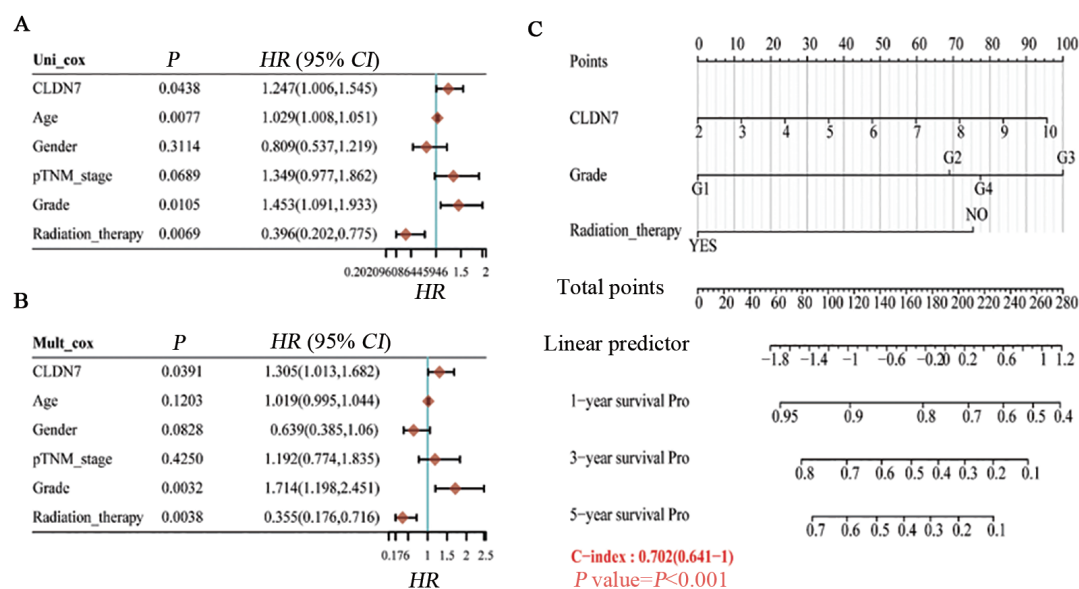
通过 COX 单因素回归模型分析 44 例患者的临床病理信息,结果显示,T 分期($P=0.002$)、N 分期($P=0.015$)、M 分期($P=0.000$)、肿瘤大小($P=0.016$)、分化程度($P=0.030$)和 CLDN-7 表达水平($P=0.001$)是胰腺癌患者术后总体生存时间的影响因素。利用 COX 回归模型进行多因素分析,结果显示,M 分期($P=0.000$)和 CLDN-7 表达水平($P=0.043$)是影响胰腺癌术后总体生存时间的独立因素(表 2)。通过 COX 单因素回归模型分析 TCGA 数据库中 178 例胰腺癌患者的临床病理信息,结果显示,CLDN-7 表达水平($P=0.0438$)、年龄($P=0.0077$)、肿瘤的分级($P=0.0105$)是胰腺癌患者总体生存时间的影响因素(图 3A)。利用 COX 回归模型进行多因素分析,结果显示,CLDN-7 表达水平($P=0.0391$)、肿瘤的分级($P=0.0032$)、放疗($P=0.0038$)是影响总体生存时间的独立因素(图 3B)。基于多因素 COX 回归分析结果建立函数模型,绘制预测 1 年、3 年及 5 年生存率的列线图(图 3C)。

2.4 胰腺癌中 CLDN-7 的 GO 分析和 KEGG 通路富集分析

GO 可分为生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)。分析结果显示,CLDN-7 的生物过程主要涉及凋亡过程、胞质分裂、调节胆固醇的生物合成、核酸的补救合成、谷氨酰胺的代谢、细胞有丝分裂等(图 4A);CLDN-7 主要包括参与 DNA 解螺旋酶、细胞质膜、端粒酶全酶、内吞体转运复合体、剪接体等的组成(图 4B);分子功能主要有氧化还原酶活性、酰基转移酶活性、细胞与细胞间钙黏蛋白结合、酰基 CoA 结合、氧化还原反应催化剂等(图 4C)。KEGG 通路富集分析表明,CLDN-7 主要涉及碱基切除修复、亨廷顿病、磷酸戊糖旁路等(图 4D)。

表2 44例胰腺癌患者总体生存时间的单因素与多因素回归分析

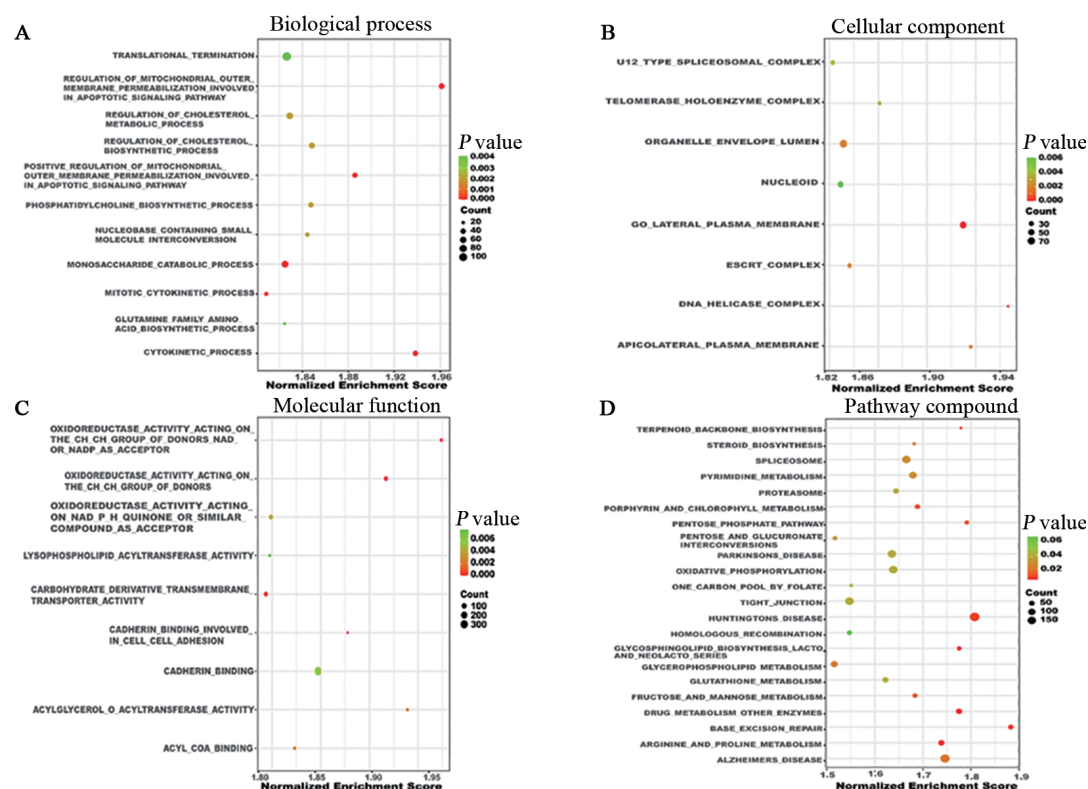
因素	例数	单因素			多因素		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别		0.653	0.330~1.292	0.221	0.582	0.256~1.320	0.195
男	28						
女	16						
年龄/岁	44	0.987	0.955~1.020	0.431	0.982	0.941~1.025	0.402
CEA/(ng·mL ⁻¹)	44	1.000	0.959~1.044	0.986	0.980	0.921~1.043	0.528
CA199/(U·mL ⁻¹)	44	1.001	1.000~1.002	0.169	0.999	0.998~1.001	0.496
CA125/(U·mL ⁻¹)	44	1.002	0.998~1.005	0.430	1.002	0.997~1.006	0.487
T分期		2.824	1.443~5.527	0.002	1.644	0.519~5.208	0.398
≤T2	22						
≥T3	22						
N分期		2.358	1.182~4.705	0.015	1.749	0.772~3.964	0.180
N0	21						
≥N1	23						
M分期		25.178	6.386~99.273	0.000	20.503	3.824~109.917	0.000
M0	39						
M1	5						
肿瘤直径/cm		2.408	1.176~4.932	0.016	1.579	0.519~4.807	0.421
<5	31						
≥5	13						
分化程度		2.136	1.075~4.245	0.030	1.796	0.709~4.553	0.217
低分化	13						
非低分化	31						
CLDN-7表达		3.849	1.766~8.389	0.001	2.942	1.036~8.354	0.043
高	29						
低	15						



A:胰腺癌患者的单因素COX回归分析;B:胰腺癌患者的多因素COX回归分析;

C:胰腺癌患者1年、3年及5年生存率的预测列线图

图3 TCGA数据中胰腺癌患者的单因素和多因素COX回归分析及生存率预测



A: CLDN-7在胰腺癌中涉及的生物过程; B: CLDN-7在胰腺癌中参与的细胞组分; C: CLDN-7在胰腺癌中的分子功能;
D: CLDN-7在胰腺癌中涉及的相关通路

图4 胰腺癌中CLDN-7的GO分析和KEGG通路富集分析

2.5 CLDN-7参与胰腺癌的错配修复和糖代谢

KEGG通路富集分析结果(图5A、B)显示, CLDN-7参与胰腺癌的错配修复和糖代谢。经TCGA数据库验证相关性, 胰腺癌中CLDN-7的表达与DNA损伤修复相关基因POLD4、SMUG1、NTHL1及糖代谢的相关基因ALDOA、TALDO1、PGLS的表达呈现出明显的正相关性($P < 0.01$, $R > 0.35$) (图5C); 经GEPIA数据库验证相关性, 胰腺癌中CLDN-7的表达与DNA损伤修复相关基因POLD4 ($P = 6.6 \times 10^{-10}$, $R = 0.44$)、SMUG1 ($P = 2.6 \times 10^{-8}$, $R = 0.4$)、NTHL1 ($P = 1.4 \times 10^{-5}$, $R = 0.31$)及糖代谢的相关基因ALDOA ($P = 1.8 \times 10^{-9}$, $R = 0.43$)、TALDO1 ($P = 4.9 \times 10^{-6}$, $R = 0.33$)、PGLS ($P = 5.2 \times 10^{-7}$, $R = 0.36$)的表达也呈现出明显的正相关性(图5D、E)。

3 讨论

胰腺癌是最致命、最具侵袭性的恶性肿瘤之一, 早期诊断困难, 容易错过手术时机, 又对化疗有很强的抵抗作用^[1], 因此在胰腺癌中探索新的基因并分析其表达量与临床病理特征的关系以及功能对寻找胰腺癌新的治疗靶标具有重要意义。

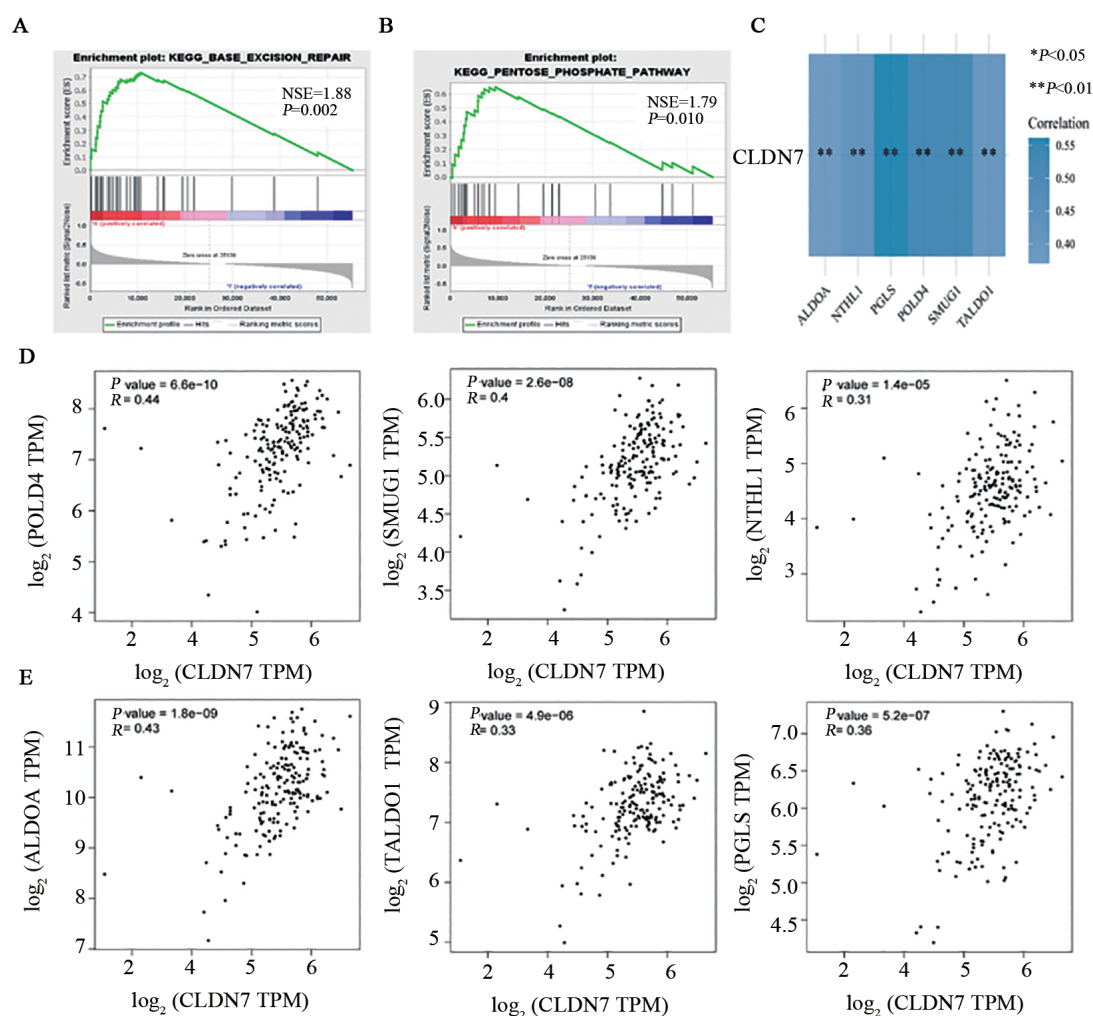
紧密连接对于构建上皮细胞屏障和保持上皮极性至关重要, 而claudin蛋白是紧密连接中的关键成

分, 其功能包括维持上皮细胞极性、调节细胞间离子的通过等^[12]。近年来的研究发现, 紧密连接蛋白尤其是CLDN-7与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关。CLDN-7的表达可以诱导细胞发生间充质向上皮转化, 从而抑制结肠肿瘤的发生^[13], CLDN-7表达的下调与人肾透明细胞癌的进展和不良预后有关^[14], CLDN-7通过抑制Akt磷酸化来抑制人肺鳞状细胞癌的增殖^[15]; 但也有研究结果表明, CLDN-7的高表达与胃癌的增殖、侵袭和维持间充质状态有密切关系^[5-6], 还可以降低肿瘤对化疗药物的敏感性^[7]。然而, CLDN-7在胰腺癌中的作用及机制还未见报道。

本研究利用Oncomine、GEPIA和GEO数据库分析发现, CLDN-7在胰腺癌组织中异常高表达, 且CLDN-7高表达的胰腺癌患者生存结局更差; 分析胰腺癌患者免疫组化染色和临床病理特征的关系证实, CLDN-7在胰腺癌组织中高表达且与临床预后负相关。随后, 通过对TCGA数据库中胰腺癌患者的RNA-seq数据进行GO分析和KEGG通路富集分析, 发现CLDN-7与胰腺癌细胞的凋亡、增殖、糖代谢、谷氨酰胺代谢、碱基切除修复等有关。细胞周期异常与肿瘤的发生发展密切相关^[16], 因此推测, CLDN-7可能通过细胞周期来调控胰腺癌的发生发展。为保证胰腺癌细胞的增殖与生存, 癌细胞必须通过增加

糖代谢和调整谷氨酰胺代谢来满足自己合成代谢所需要的能量^[17],而CLDN-7涉及上述通路的改变,这为利用代谢的改变来改善胰腺癌的诊断和治疗提供了新的分子靶标^[18]。化学治疗是通过有选择性地使细胞迅速分裂而导致严重的DNA损伤继而细胞死亡^[19-20],而碱基切除修复作为DNA损伤修复的一种,

可能会改变这一过程^[21],亦有研究^[22]初步发现高表达CLDN-7的胰腺癌细胞株MIA-PACA-2-对吉西他滨具有很强的耐药性。上述研究结果表明,CLDN-7与胰腺癌的化疗耐药有紧密联系,为胰腺癌患者有效治疗策略的设计提供了新思路。



A:CLDN-7在胰腺癌中参与碱基切除修复通路;B:CLDN-7在胰腺癌中参与磷酸戊糖旁路;C:TCGA数据库中CLDN-7的表达与POLD4、SMUG1、NTHL1、ALDOA、TALDO1、PGLS表达的相关性;D、E:GEPIA数据库中CLDN-7的表达与POLD4、SMUG1、NTHL1、ALDOA、TALDO1、PGLS表达的相关性

图5 CLDN-7参与胰腺癌的错配修复和糖代谢

综上所述,CLDN-7在胰腺癌中呈高表达且与临床预后负相关,并与胰腺癌的发生和发展及化疗耐药有紧密联系,有可能成为胰腺癌诊断的新型分子标志物和治疗的新靶标。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21442.
- [3] ZENG S Y, PÖTTLER M, LAN B, *et al.* Chemoresistance in pancreatic cancer[J/OL]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4504 [2021-09-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31514451/>. DOI: 10.3390/ijms20184504.
- [4] JOHNSON A H, FRIERSON H F, ZAIKA A, *et al.* Expression of tight-junction protein claudin-7 is an early event in gastric tumorigenesis[J]. Am J Pathol, 2005, 167(2): 577-584. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62999-9.
- [5] YAMADA G, MURATA M, TAKASAWA A, *et al.* Increased expressions of claudin 4 and 7 in atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the lung[J]. Med Mol Morphol, 2016, 49

- (3): 163-169. DOI:10.1007/s00795-016-0135-6.
- [6] WU Z, SHI J, SONG Y, *et al.* Claudin-7 (CLDN7) is overexpressed in gastric cancer and promotes gastric cancer cell proliferation, invasion and maintains mesenchymal state[J]. *Neoplasma*, 2018, 65 (3): 349-359. DOI:10.4149/neo_2018_170320N200.
- [7] KIM C J, LEE J W, CHOI J J, *et al.* High claudin-7 expression is associated with a poor response to platinum-based chemotherapy in epithelial ovarian carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(6): 918-925. DOI:10.1016/j.ejca.2010.11.007.
- [8] KANG M H, CHOI H, OSHIMA M, *et al.* Estrogen-related receptor gamma functions as a tumor suppressor in gastric cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1920 [2021-09-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29765046/>. DOI:10.1038/s41467-018-04244-2.
- [9] 于萍, 步宏, 王华, 等. 免疫组化结果的图像分析与人工计数方法的对比研究[J]. *生物医学工程学杂志*, 2003, 20(2): 288-290. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-5515.2003.02.025.
- [10] HUANG T H, JIANG S W, QIN L Y, *et al.* Expression and diagnostic value of HE4 in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(2): 2956-2970. DOI:10.3390/ijms16022956.
- [11] CAI J, CHEN H D, LU M, *et al.* Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis[J]. *Cancer Lett*, 2021, 520: 1-11. DOI:10.1016/j.canlet.2021.06.027.
- [12] HOU J H, PAUL D L, GOODENOUGH D A. Paracellin-1 and the modulation of ion selectivity of tight junctions[J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 21): 5109-5118. DOI:10.1242/jcs.02631.
- [13] BHAT A A, POPE J L, SMITH J J, *et al.* Claudin-7 expression induces mesenchymal to epithelial transformation (MET) to inhibit colon tumorigenesis[J]. *Oncogene*, 2015, 34(35): 4570-4580. DOI: 10.1038/onc.2014.385.
- [14] LI Y F, GONG Y Q, NING X H, *et al.* Downregulation of CLDN7 due to promoter hypermethylation is associated with human clear cell renal cell carcinoma progression and poor prognosis[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 276 [2021-09-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30428910/>. DOI: 10.1186/s13046-018-0924-y.
- [15] AKIZUKI R, SHIMOBABA S, MATSUNAGA T, *et al.* Claudin-5, -7, and-18 suppress proliferation mediated by inhibition of phosphorylation of Akt in human lung squamous cell carcinoma[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(2): 293-302. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.11.018.
- [16] JING X Q, WANG X J, ZHANG T, *et al.* Cell-cycle-dependent phosphorylation of PRPS1 fuels nucleotide synthesis and promotes tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4650-4664. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2486.
- [17] QIN C, YANG G, YANG J, *et al.* Metabolism of pancreatic cancer: paving the way to better anticancer strategies[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 50 [2021-09-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32122374/>. DOI:10.1186/s12943-020-01169-7.
- [18] HALBROOK C J, LYSSITIS C A. Employing metabolism to improve the diagnosis and treatment of pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(1): 5-19. DOI:10.1016/j.ccell.2016.12.006.
- [19] LEE J K, CHOI Y L, KWON M, *et al.* Mechanisms and consequences of cancer genome instability: lessons from genome sequencing studies [J/OL]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11: 283-312 [2021-09-12]. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044446>. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012615-044446.
- [20] PARK S R, NAMKOONG S, FRIESEN L, *et al.* Single-cell transcriptome analysis of colon cancer cell response to 5-fluorouracil-induced DNA damage[J/OL]. *Cell Rep*, 2020, 32(8): 108077 [2021-09-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846134/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108077.
- [21] GAO X, WANG J, LI M, *et al.* Berberine attenuates XRCC1-mediated base excision repair and sensitizes breast cancer cells to the chemotherapeutic drugs[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10): 6797-6804. DOI:10.1111/jcmm.14560.
- [22] OKUI N, KAMATA Y, SAGAWA Y, *et al.* Claudin 7 as a possible novel molecular target for the treatment of pancreatic cancer[J]. *Pancreatol*, 2019, 19(1): 88-96. DOI:10.1016/j.pan.2018.10.009.
- [收稿日期] 2021-09-15 [修回日期] 2022-01-20
[本文编辑] 黄静怡