



DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.12.010

· 临床研究 ·

CD133在胰腺癌组织中的表达及其临床意义

嵇心悦¹,蒋敬庭²(1.扬州大学医学院,江苏 扬州 225009;2.江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心,苏州大学细胞治疗研究院,江苏 常州 213003)

[摘要] 目的:探究CD133(又称PROM1)在胰腺癌组织中的表达及其与患者临床病理特征和预后的关系。方法:采用GEPIA网站分析TCGA数据库中胰腺癌患者CD133的表达情况,基于TCGA数据库分析人胰腺癌组织中PROM1 mRNA表达与肿瘤干细胞家族基因的相关性。利用免疫组织化学(IHC)染色技术研究CD133在胰腺癌组织中的表达及其临床意义,采用Wilcoxon秩和检验分析胰腺癌组织及其癌旁组织中CD133表达水平的差异,以 χ^2 检验分析胰腺癌组织中CD133的表达与临床病理特征之间的关系,利用Kaplan-Meier法及Log-rank检验分析CD133不同表达水平的生存差异,以拟合Cox模型评价不同指标的预后价值。采用风险比(HR)及95%置信区间(95%CI)评估CD133表达水平与胰腺癌患者死亡风险的关联强度。结果:TCGA数据库分析显示,与癌旁组织相比,CD133在胰腺癌组织中的表达显著上调($P < 0.05$)。胰腺癌组织中PROM1 mRNA表达水平与肿瘤干细胞家族EPCAM、POU5F1、CD24、CD44和CXCR4相关;在不同分化程度、TNM分期和淋巴结转移情况的胰腺癌组织中,CD133的表达水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);单因素Cox模型分析显示,OS率在胰腺癌患者年龄[HR = 0.544, 95% CI(0.299, 0.990), $P < 0.05$]、浸润深度[HR = 0.496, 95% CI(0.292, 0.842), $P < 0.05$]、TNM分期[HR = 2.148, 95% CI(1.352, 3.412), $P < 0.05$]、CD133表达[HR = 1.935, 95% CI(1.090, 3.433), $P < 0.05$]等方面的差异均有统计学意义。多因素Cox模型分析显示,患者TNM分期[HR = 0.116, 95% CI(0.025, 0.551), $P < 0.05$]、淋巴结转移[HR = 0.392, 95% CI(0.160, 0.960), $P < 0.05$]和CD133表达[HR = 2.080, 95% CI(1.053, 4.106), $P < 0.05$]可作为预后评估的独立危险因素。**结论:**胰腺癌组织中CD133呈高表达,且CD133表达与胰腺癌患者的预后显著相关,是胰腺癌免疫治疗的潜在新靶点。

[关键词] 胰腺癌;CD133;预后;免疫组织化学

[中图分类号] R735.9;R730.5 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385x(2024)12-1242-06

Expression of CD133 in pancreatic cancer tissues and its clinical significance

JI Xinyue¹, JIANG Jingting²(1. Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu, China; 2. Jiangsu Engineering Research Center of Tumor Immunotherapy, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of CD133 (also known as PROM1) in pancreatic cancer tissues and its association with clinicopathological features and prognosis of pancreatic cancer patients. **Methods:** The GEPIA website was used to analyze the expression of CD133 in pancreatic cancer patients from the TCGA database. The correlation between PROM1 mRNA expression and cancer stem cell family genes in human pancreatic cancer tissues was analyzed based on the TCGA database. The expression of CD133 in pancreatic cancer tissues and its clinical significance were studied by immunohistochemistry (IHC) staining. Wilcoxon rank sum test was used to analyze the difference in CD133 expression between pancreatic cancer tissues and adjacent tissues. Chi-square test was used to analyze the relationship between CD133 expression and clinicopathological characteristics in pancreatic cancer tissues. Kaplan-Meier method and Log-rank test were used to analyze the survival difference based on different levels of CD133 expression in pancreatic cancer tissues. The Cox model was used to evaluate the prognostic value of different indicators. Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (95% CI) were used to assess the strength of the association between CD133 expression and mortality risk in pancreatic cancer patients. **Results:** TCGA database analysis showed that the expression of CD133 was significantly up-regulated in pancreatic cancer tissues compared with adjacent tissues ($P < 0.05$). The mRNA expression level of PROM1 in pancreatic cancer tissues was correlated with tumor stem cell family genes, including EPCAM, POU5F1, CD24, CD44 and CXCR4. The expression level of CD133 in pancreatic cancer tissues was significantly associated with tumor differentiation, TNM stage, and lymph node metastasis (all

[基金项目] 国家自然科学基金(No.32270955);江苏省重点研发计划项目(No.BE2022719);江苏省中医药科技发展计划项目(No.ZT202115);江苏省自然科学基金(No.BK20211065);常州市“十四五”卫生健康高层次人才培养工程(No.常卫科教[2022]260号);常州市临床医学中心(No.常卫科教[2022]261号)

[作者简介] 嵇心悦(1997—),女,硕士,主要从事肿瘤免疫治疗的研究。E-mail: jixinyue51@163.com

[通信作者] 蒋敬庭,E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn



$P < 0.05$). Univariate Cox model analysis showed that overall survival (OS) was significantly associated with age ($HR = 0.544, 95\%CI [0.299, 0.990], P < 0.05$), depth of invasion ($HR = 0.496, 95\%CI [0.292, 0.842], P < 0.05$), TNM stage ($HR = 2.148, 95\%CI [1.352, 3.412], P < 0.05$), and CD133 expression ($HR = 1.935, 95\%CI [1.090, 3.433], P < 0.05$). Multivariate Cox model analysis showed that TNM stage ($HR = 0.116, 95\%CI [0.025, 0.551], P < 0.05$), lymph node metastasis ($HR = 0.392, 95\%CI [0.160, 0.960], P < 0.05$) and CD133 expression ($HR = 2.080, 95\%CI [1.053, 4.106], P < 0.05$) were independent prognostic risk factors. **Conclusion:** CD133 is highly expressed in pancreatic cancer tissues, and its expression is significantly associated with the prognosis of pancreatic cancer patients. CD133 may serve as a potential new target for immunotherapy in pancreatic cancer.

[Key words] pancreatic cancer; CD133; prognosis; immunohistochemistry

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(12): 1242-1247. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.12.010]

胰腺癌是临床病死率较高的恶性肿瘤之一,其发病率每年增加0.5%至1.0%,预计到2030年将成为癌症死亡的第二大原因^[1-2]。根据中国国家癌症中心统计的数据,胰腺癌位列中国恶性肿瘤发病率的第10位(10.0%),恶性肿瘤病死率的第6位(8.8%)。胰腺癌的常规治疗手段有手术、化学药物治疗、放射治疗和靶向治疗等,但是大部分患者因确诊较晚而失去根治手术的机会,其他疗法疗效有限且复发率高^[3-4],联合治疗目前也未显示出比单一疗法更显著的疗效^[5]。近年来,免疫治疗作为新兴的治疗方式颇受人们的关注,而免疫治疗的关键是寻找合适的靶点。因此,寻求胰腺癌有效诊断和治疗的生物标志物和靶点至关重要。多项研究^[6-7]表明,胰腺癌中的肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)在肿瘤的发生、耐药性、侵袭性和转移中发挥着核心作用。CD133又称为prominin-1(PROM1),是一种五次跨膜糖蛋白,是用于分离CSC的生物标志物之一。有研究^[8]表明,胰腺癌干细胞(pancreatic cancer stem cell, PCSC)具有自我更新和致瘤性的特点,CD133是其最常用的标志物之一^[9]。因此,CD133很有可能成为胰腺癌的潜在生物标志物^[8],研究PCSC中CD133的表达具有十分重要的临床意义。因此,本研究通过IHC染色法和组织芯片技术检测胰腺癌患者CD133的表达水平,研究其表达水平与临床病理参数和预后之间的相关性,旨在助力胰腺癌免疫治疗新靶点的发现并提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 数据资料

利用GEPIA网站分析TCGA数据库中胰腺癌患者CD133的表达情况。从TCGA数据库(<https://xenabrowser.net/hub/>)中下载胰腺癌组织中PROM1 mRNA表达矩阵,提取出肿瘤干细胞家族基因的表达量数据,分析PROM1 mRNA表达与肿瘤干细胞家族基因表达的关系。

1.2 临床病例资料

胰腺癌组织芯片(产品目录号:HPANA180SU10)购自上海芯超生物有限公司。一套胰腺癌组织芯片由胰腺癌及配对癌旁组织各90例构成,均具备完整的临床

资料和术后随访资料,于2023年9月完成临床信息统计并进行IHC染色。90例胰腺癌患者中,男49例、女41例;平均年龄61(39~83)岁;TNM分期I期39例、II期46例、IV期5例;组织学分型高-中、中分化腺癌40例,中-低、低分化腺癌50例;伴随淋巴结转移39例;伴随远处转移16例;伴随糖尿病22例。随访截止于2023年4月。10例正常胰腺组织切片由本院病理科提供,组织经10%福尔马林固定,常规石蜡包埋,连续切片,制成4 μm厚的切片备染。相关研究组临床病例信息详见网站<https://www.superchip.com.cn>。

1.3 主要试剂

一抗兔抗人CD133单克隆抗体(货号:Ab222782)购自Abcam公司,辣根过氧化物酶标记的鼠/兔通用型二抗、超敏快速免疫组织化学检测试剂盒(pH9.0)和DAB显色剂(品牌:Elabscience, 货号:E-IR-R220)均购自南京伟沃生物科技有限公司。

1.4 IHC染色法检测胰腺癌组织中CD133的表达

(1)将胰腺癌组织芯片80 °C烘片3 h。(2)脱蜡水化:组织芯片在二甲苯溶液中脱蜡3次,时间分别为30 min、5 min、5 min;分别于无水乙醇溶液、95%乙醇、75%乙醇、双蒸水和PBS溶液中水化3次,每次5 min。(3)抗原修复:根据抗体说明书选用pH9.0的EDTA溶液浸泡组织芯片,用高压锅热修复。(4)冷却后放入3%双氧水中修复30 min。(5)用免疫组织化学笔在组织周围画圈,再加300 μL的BSA溶液覆盖,放入37 °C培养箱中1 h。(6)甩掉封闭液(3%BSA溶液),加入1:10稀释的一抗CD133兔抗人多克隆抗体,4 °C冰箱中过夜。(7)过夜之后,放入37 °C培养箱中预热45 min。(8)甩去一抗(CD133兔抗人多克隆抗体),PBS溶液洗3次,每次5 min。(9)加入鼠兔通用型二抗300 μL,将组织芯片在37 °C培养箱中放置30 min后,用PBS溶液洗3次,每次5 min。(10)滴加200 μL的DAB显色剂溶液,显微镜下观察到黄色颗粒即停止。立即用PBS溶液洗3次,每次5 min。(11)染好的片子转移到苏木精溶液中复染30 s,入冷水缸反蓝10 min洗去苏木精(流水下冲洗)。(12)脱水:将片子分别放入75%乙醇溶液、95%乙醇溶液、无水乙醇溶



液和二甲苯溶液中各5 min。(13)封固:滴加一滴树脂,用玻片盖住,晾干7 d。

CD133结果判定:采用双盲法,由两位病理医师分别对染色结果进行评估(若最终染色评分不一致时,则取其平均值)。根据CD133的相关评级标准^[10],以上皮细胞的细胞膜或细胞质以及腺体内肿瘤细胞碎片染成棕黄色或棕褐色为阳性染色。采用半定量求和方法,CD133染色强度按0~3的等级评分,其中0为阴性染色,1为弱阳性染色,2为中度阳性染色,3为强阳性染色。根据阳性染色面积占总面积的百分比,染色程度评分分别为0(<1%)、1(1%~<26%)、2(26%~<51%)、3(51%~<76%)和4(76%~100%)。强度和程度评分的总和用作每种抗体的最终染色评分(0~7)。CD133表达阳性的样本为染色评分>3的组织样本。根据CD133阳性表达与否分为CD133阳性表达组与CD133阴性表达组。

1.5 统计学处理

用R语言3.6.1软件对数据库数据进行相关性分析,pheatmap包可视化相关性分析结果,采用SPSS 27.0和GraphPad Prism 6.0统计软件进行数据分析,CD133的表达水平在胰腺癌的癌组织、癌旁/正常组织及性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤浸润深度、肿瘤分化程度、TNM分期、淋巴结转移、远处转移、有无糖尿病中的差异比较采用 χ^2 检验进行分析;采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验对CD133不同表达水平的生存差异进行分析。所有检验采用双侧检验,并拟合Cox回归分析模型,用风险比(hazard ratio, HR)以及95%置信区间(95% CI)评估CD133表达水平与胰腺癌患者死亡风险的关联强度。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CD133在胰腺癌组织中呈高表达

GEPIA网站分析TCGA数据库结果显示,与癌旁组织相比,CD133在胰腺癌组织中的表达显著上调,差异有统计学意义($P < 0.05$,图1)。胰腺癌组织中PROM1mRNA表达水平与肿瘤干细胞标志物上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EPCAM)、POU结构域类转录因子1(POU domain class transcription factor 1, POU5F1)、CD24、CD44和趋化因子受体4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4)相关(图2),提示CD133与EPCAM、POU5F1、CD24、CD44和CXCR4可能具有类似的生物学作用(数值越大表明相关性越强,数值越小表明相关性越弱)。

2.2 CD133在胰腺癌组织、癌旁组织及正常胰腺组织中的表达差异

IHC法检测CD133在胰腺癌、癌旁组织、正常胰腺组织中的表达,结果(图3)显示,在90例胰腺癌样本中,CD133阳性表达率为66.7%(60/90),阳性染色颗粒主要表达在细胞膜及细胞质中,以胞膜表面为主,染色呈现棕黄色或棕褐色;癌旁组织中CD133阳性表达率为22.2%(20/90),显著低于胰腺癌组织($P < 0.05$);正常胰腺组织中,CD133阳性表达率为0(0/10)。

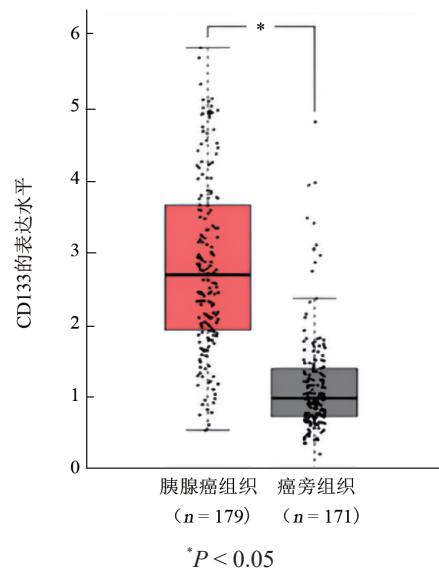


图1 CD133在胰腺癌组织中呈高表达

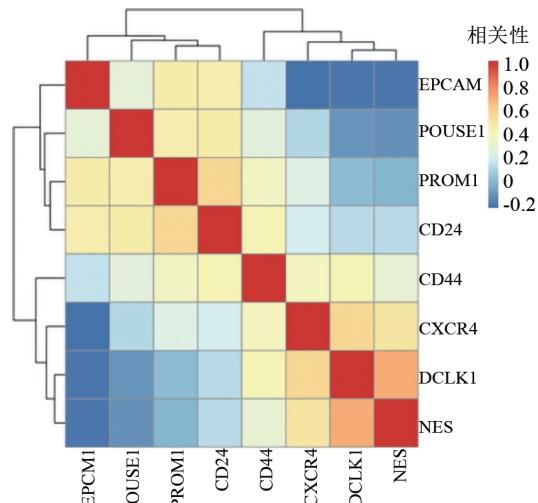


图2 基于TCGA数据库的胰腺癌组织中CD133(PROM1)与相关基因mRNA的相关性

2.3 CD133表达与患者临床病理参数之间的关系

CD133与临床病理参数指标分析结果(表2)显示,CD133高表达在胰腺肿瘤分化程度、TNM分期和淋巴结转移等方面的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),而在性别、年龄、肿瘤大小、浸润深度、远处转移和糖尿病等方面的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

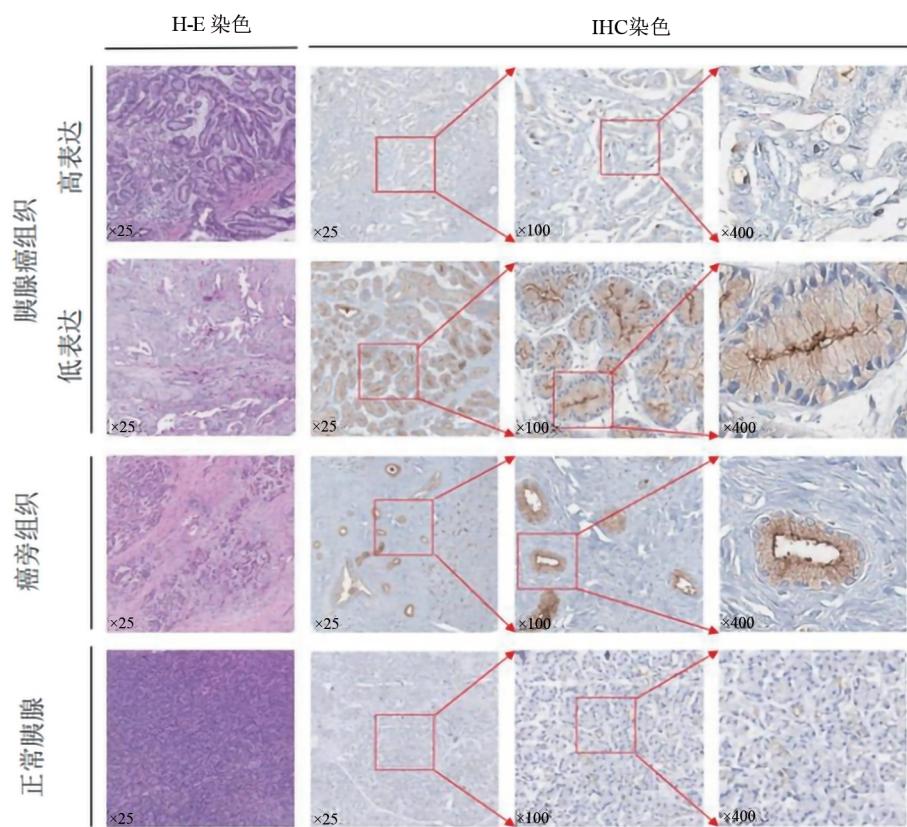


图3 IHC检测CD133在胰腺癌组织、癌旁组织及正常组织中的表达

表2 CD133与胰腺癌患者临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理参数	N	高表达	低表达	χ^2	P
性别				0.358	0.549
男	49	34(69.4)	15(30.6)		
女	41	26(63.4)	15(26.6)		
年龄/岁				1.325	0.250
≤ 60	26	15(57.7)	11(42.3)		
> 60	64	45(70.3)	19(29.7)		
肿瘤直径/cm				0.900	0.343
≤ 5	80	52(65.0)	28(35.0)		
> 5	10	8(80.0)	2(20.0)		
浸润程度				0.443	0.506
T1+T2	65	42(64.6)	23(35.4)		
T3+T4	25	18(72.0)	7(28.0)		
分化程度				6.502	0.011
高-中、中	40	21(52.5)	19(47.5)		
中-低、低	50	39(78.0)	11(22.0)		
TNM分期				8.491	0.014
I	39	20(51.3)	19(48.7)		
II	46	35(76.1)	11(23.9)		
IV	5	5(100.0)	0(0.0)		
淋巴结转移				9.977	0.002
有	39	33(84.6)	6(15.4)		
无	51	27(52.9)	24(47.1)		
远处转移				3.801	0.051
有	16	14(87.5)	2(12.5)		
无	74	46(62.2)	28(37.8)		
糖尿病				0.481	0.488
有	22	16(72.7)	6(27.3)		
无	68	44(64.7)	24(35.3)		

2.4 CD133 表达水平在胰腺癌患者预后评估中的作用

采用 Kaplan-Meier 曲线法和 Log-rank 检验评估 CD133 表达水平在 90 例胰腺癌患者预后中的作用: CD133 阳性表达组(60 例)和 CD133 阴性表达组(30 例)的中位生存期分别为 19.5 个月和 46.5 个月, CD133 阴性表达组生存期明显高于阳性组($P < 0.05$)(图 4)。由此可见, CD133 的表达可作为预后评估的指标。单因素 Cox 模型分析显示, OS 率在胰腺癌患者的年龄 [$HR = 0.544, 95\% CI(0.299, 0.990), P < 0.05$]、浸润深度 [$HR = 0.496, 95\% CI(0.292, 0.842), P < 0.05$]、TNM 分期 [$HR = 2.148, 95\% CI(1.352, 3.412), P < 0.05$] 和 CD133 表达 [$HR = 1.935, 95\% CI(1.090, 3.433), P < 0.05$] 上的差异均有统计学意义。多因素 Cox 模型分析显示, 患者 TNM 分期 [$HR = 0.116, 95\% CI(0.025, 0.551), P < 0.05$]、

淋巴结转移 [$HR = 0.392, 95\% CI(0.160, 0.960), P < 0.05$] 和 CD133 表达 [$HR = 2.080, 95\% CI(1.053, 4.106), P < 0.05$] 可作为预后评估的独立危险因素(表 3)。

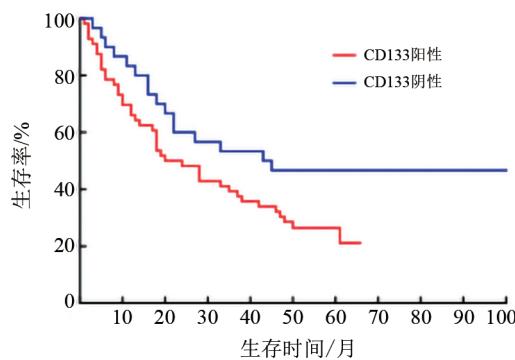


图 4 CD133 阳性表达组与 CD133 阴性表达组的生存曲线分析

表 3 胰腺癌患者总生存期的影响因素

临床病理特征	单因素		多因素	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
性别(男 vs 女)	1.180(0.710, 1.961)	0.523	1.090(0.625, 1.901)	0.760
年龄(≤60岁 vs >60岁)	0.544(0.299, 0.990)	0.046	0.576(0.302, 1.098)	0.094
肿瘤直径(≤5 cm vs >5 cm)	0.500(0.237, 1.056)	0.069	1.185(0.411, 3.417)	0.753
浸润深度(T3+T4 vs T1+T2)	0.496(0.292, 0.842)	0.009	0.604(0.243, 1.503)	0.278
分化程度(中-低、低分化 vs 高-中、中分化)	0.669(0.400, 1.120)	0.126	0.794(0.431, 1.462)	0.458
TNM 分期(IV 期 vs II 期 vs I 期)	2.148(1.352, 3.412)	0.001	0.116(0.025, 0.551)	0.007
淋巴结转移(有 vs 无)	0.736(0.445, 1.218)	0.233	0.392(0.160, 0.960)	0.041
远处转移(有 vs 无)	0.824(0.418, 1.623)	0.575	0.576(0.273, 1.216)	0.148
糖尿病(有 vs 无)	1.210(0.683, 2.141)	0.514	0.984(0.513, 1.889)	0.961
CD133 表达(阳性 vs 阴性)	1.935(1.090, 3.433)	0.024	2.080(1.053, 4.106)	0.035

3 讨论

胰腺癌是一种高度恶性肿瘤, 其特点是具有高侵袭性和高死亡率^[11-12]。胰腺癌的早期诊断尤其重要, 而生物标志物有助于指导最佳的个体化治疗方案^[4]。迄今为止, 美国食品药品管理局认定的胰腺癌生物标志物只有 CA19-9。但在某些情况下, CA19-9 检测仍然会产生假阴性和假阳性的结果^[13], 且在良性肿瘤、炎性肿块、糖尿病或急性胰腺炎的患者体内也会升高^[14]。总之, CA19-9 诊断胰腺癌的灵敏度和特异度欠佳。因此, 需要寻找胰腺癌敏感诊断和预后的生物标志物。

肿瘤干细胞的存在是肿瘤发生复发和转移的主要原因之一^[8]。CD133 是胰腺癌干细胞最常用的生物标志物之一^[15-16], 在胰腺癌组织和血清中表达量较高, 大多数正常成人组织中 CD133 的表达量较低。CD133 是一种五聚糖跨膜糖蛋白, 由各种上皮细胞

来源的肿瘤干细胞表达, 已经被证实为肿瘤干细胞和内皮祖细胞的标记, 其表达似乎预示着不佳的预后。越来越多的证据^[15, 17]表明, CD133 是胰腺肿瘤发生、转移和化疗耐药的原因。CD133 可以上调 CD133⁺ 细胞中 FLICE 样抑制蛋白的表达, 从而抑制细胞凋亡。此外, CD133 可以通过激活 Wnt 信号通路和增加血管内皮生长因子-A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 和 IL-8 的表达从而促进血管的生成^[17]。CD133 作为胰腺癌的潜在治疗靶点, 在胰腺癌干细胞中高度表达^[18]。在一项 I 期临床试验^[18]中, 纳入了 7 例 CD133 阳性表达率高于 50% 的晚期胰腺癌患者, 治疗后, 3 例病情稳定, 2 例病情部分缓解, 其余 2 例病情进展。值得注意的是, CD133 在患者治疗后的活检组织中没有出现, 这表明所有 CD133 阳性细胞都被根除。有研究^[8]表明, CD133 的过表达与胰腺癌的不良预后相关, 同时与胰腺肿瘤的临床分期、肿瘤分化程度和淋巴结转移有相关



性^[19],这与本研究的结果具有一致性。

本临床研究通过IHC染色的技术证实了胰腺癌组织中CD133高表达,胰腺癌癌旁组织中CD133低表达,而正常胰腺组织中CD133不表达。CD133的高表达在胰腺癌的分化程度、TNM分期和淋巴结转移上的差异均有统计学意义(均P<0.05),而在性别、年龄、肿瘤大小、浸润深度、远处转移和糖尿病等方面的差异无统计学意义(均P>0.05)。生存分析提示,CD133阴性表达组的生存期高于阳性表达组(P<0.05)。结合Cox回归模型分析显示CD133是胰腺癌患者OS的影响因素。所以胰腺癌中CD133的表达也可作为衡量胰腺癌恶性程度的重要指标之一。这提示CD133的表达水平与胰腺癌疾病的发生、病情发展及预后有关,可作为胰腺癌免疫治疗的潜在新靶点。由于PCSC及其对应的肿瘤起始细胞在多样化的肿瘤微环境中起主要作用,并且通常在晚期胰腺癌的复发和化疗耐药中起关键作用,其联合标准治疗方案也许能改善疾病的进展、复发和总生存率^[20]。

参 考 文 献

- [1] RAHIB L, SMITH B D, AIZENBERG R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(11): 2913-2921. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
- [2] PARK W, CHAWLA A, O'REILLY E M. Pancreatic cancer: a review [J]. *JAMA*, 2021, 326(9): 851-862. DOI: 10.1001/jama.2021.13027.
- [3] SCHIZAS D, CHARALAMPAKIS N, KOLE C, et al. Immunotherapy for pancreatic cancer: a 2020 update[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102016. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102016.
- [4] MERCANTI L, SINDACO M, MAZZONE M, et al. PDAC, the influencer cancer: cross-talk with tumor microenvironment and connected potential therapy strategies[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(11): 2923[2024-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10251917/>. DOI: 10.3390/cancers15112923.
- [5] WOOD L D, CANTO M I, JAFFEE E M, et al. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(2): 386-402.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.03.056.
- [6] NIESS H, CAMAJ P, RENNER A, et al. Side population cells of pancreatic cancer show characteristics of cancer stem cells responsible for resistance and metastasis[J]. *Target Oncol*, 2015, 10(2): 215-227. DOI: 10.1007/s11523-014-0323-z.
- [7] ZHAO Y T, QIN C, ZHAO B B, et al. Pancreatic cancer stemness: dynamic status in malignant progression[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 122[2024-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10182699/>. DOI: 10.1186/s13046-023-02693-2.
- [8] LI X P, ZHAO H J, GU J C, et al. Prognostic value of cancer stem cell marker CD133 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10): 12084-12092[2024-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4680338/>.
- [9] WENG C C, KUO K K, SU H T, et al. Pancreatic tumor progression associated with CD133 overexpression: involvement of increased TERT expression and epidermal growth factor receptor-dependent Akt activation[J]. *Pancreas*, 2016, 45(3): 443-457. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000460.
- [10] KIM H S, YOO S Y, KIM K T, et al. Expression of the stem cell markers CD133 and nestin in pancreatic ductal adenocarcinoma and clinical relevance[J/OL]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5(8): 754-761[2024-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3466976/>.
- [11] RAWLA P, SUNKARA T, GADUPUTI V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors[J]. *World J Oncol*, 2019, 10(1): 10-27. DOI: 10.14740/wjon1166.
- [12] GORDON-DSEAGU V L, DEVESA S S, GOOGINS M, et al. Pancreatic cancer incidence trends: evidence from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) population-based data[J/OL]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(2): 427-439[2024-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5913617/>. DOI: 10.1093/ije/dyx232.
- [13] HASAN S, JACOB R, MANNE U, et al. Advances in pancreatic cancer biomarkers[J]. *Oncol Rev*, 2019, 13(1): 410. DOI: 10.4081/oncol.2019.410.
- [14] TENG D L, WU K Y, SUN Y Y, et al. Significant increased CA199 levels in acute pancreatitis patients predicts the presence of pancreatic cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(16): 12745-12753[2024-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5849170/>. DOI: 10.18632/oncotarget.23993.
- [15] FERRANDINA G, PETRILLO M, BONANNO G, et al. Targeting CD133 antigen in cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(7): 823-837. DOI: 10.1517/14728220903005616.
- [16] EPTAMINITAKI G C, ZARAVINOS A, STELLAS D, et al. Genome-Wide Analysis of lncRNA-mRNA Co-Expression Networks in CD133⁺/CD44⁺ Stem-like PDAC Cells[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(4): 1053[2024-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9954787/>. DOI: 10.3390/cancers15041053.
- [17] BARZEGAR BEHROOZ A, SYAHIR A, AHMAD S. CD133: beyond a cancer stem cell biomarker[J]. *J Drug Target*, 2019, 27(3): 257-269. DOI: 10.1080/1061186X.2018.1479756.
- [18] BEATTY G L, O'HARA M H, LACEY S F, et al. Activity of mesothelin-specific chimeric antigen receptor T cells against pancreatic carcinoma metastases in a phase 1 trial[J/OL]. *Gastroenterology*, 2018, 155(1): 29-32[2024-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6035088/>. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.029.
- [19] ALSHENAWY H A. Significance of expression of cancer stem cell markers CD133 and nestin in pancreatic intraepithelial carcinoma-invasive adenocarcinoma sequence[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2020, 28(3): 205-212. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000722.
- [20] SUMBLY V, LANDRY I. Understanding pancreatic cancer stem cells and their role in carcinogenesis: a narrative review[J/OL]. *Stem Cell Investig*, 2022, 9: 1[2024-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8832159/>. DOI: 10.21037/sci-2021-067.

[收稿日期] 2024-06-28

[修回日期] 2024-11-26

[本文编辑] 黄静怡