

· 胰腺疾病 ·

DOI: 10.12449/JCH260519

高血糖环境下Yes相关蛋白1和人类胶原蛋白VI α 1链在胰腺癌中的表达水平及其对患者预后的影响

廖嘉华¹, 黄雪桓¹, 李若涵², 唐曦平³, 秦 雯¹

1 广西医科大学附属武鸣医院病理科, 南宁 530199

2 广西医科大学第一附属医院病理科, 南宁 530021

3 广西医科大学附属肿瘤医院消化内科, 南宁 530021

通信作者: 秦雯, fenglingcao1980@163.com (ORCID: 0009-0002-8282-7388)

摘要: **目的** 探讨高血糖环境下Yes相关蛋白1(YAP1)和人类胶原蛋白VI α 1链(COL6A1)在胰腺癌中的表达变化及其与预后的关系。**方法** 使用GEPIA数据库及R语言分析YAP1与COL6A1在胰腺癌中的表达水平和相关性,并评估其对胰腺癌患者预后的影响。通过cBioPortal数据库筛选胰腺癌中YAP1和COL6A1的共表达基因,并进行基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。实时定量荧光聚合酶链式反应(qPCR)和蛋白质免疫印迹(WB)法检测高糖环境与正常糖环境中人胰腺癌细胞系PANC-1中YAP1和COL6A1基因及蛋白的表达水平。构建2型糖尿病胰腺癌裸鼠模型,使用免疫组织化学检测裸鼠皮下肿瘤组织中YAP1和COL6A1的表达情况。收集2016年1月—2020年1月广西医科大学第一附属医院、广西医科大学附属肿瘤医院、广西医科大学附属武鸣医院共96例胰腺癌患者的组织标本和临床资料,其中48例胰腺癌合并糖尿病患者纳入研究组,48例单纯胰腺癌患者纳入对照组,使用免疫组织化学法检测两组患者肿瘤组织中YAP1和COL6A1的表达水平并分析其与临床指标、生存预后的关系。计量资料组间比较采用成组 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验或Mann-Whitney U 检验,正态分布连续变量采用Pearson相关性分析,非连续变量或非正态分布采用Spearman相关性分析。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Log-rank检验比较生存率。采用Cox比例风险模型进行单因素及多因素分析。**结果** YAP1和COL6A1在胰腺癌中均呈高表达,两者具有强相关性($r=0.85, P<0.001$),且与患者不良预后相关(风险比分别为1.8、1.5, P 值均 <0.05)。YAP1和COL6A1分别与219和122个基因显著相关(r 值分别为0.83、0.86, P 值均 <0.001),GO和KEGG富集分析表明其通过细胞外基质-受体相互作用、Hippo信号通路和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路影响胰腺癌的发生和发展。WB和qPCR结果显示,高糖环境下人胰腺癌细胞系PANC-1中YAP1和COL6A1的基因(t 值分别为4.726、6.197, P 值均 <0.05)与蛋白(t 值分别为6.826、5.254, P 值均 <0.05)表达均显著升高。免疫组织化学结果显示,模型组裸鼠皮下肿瘤组织中YAP1和COL6A1的表达显著升高,两者呈正相关($r=0.985, P<0.001$)。临床胰腺癌组织标本免疫组织化学显示,YAP1、COL6A1蛋白在研究组中阳性表达上升,两者呈正相关($r=0.882, P<0.001$)。临床数据多因素分析显示,淋巴结转移(风险比=0.083, 95%置信区间:0.030~0.231)、远处器官转移(风险比=0.166, 95%置信区间:0.065~0.420)、YAP1表达量(风险比=2.027, 95%置信区间:1.065~3.857)和COL6A1表达量(风险比=2.044, 95%置信区间:1.019~4.099)是胰腺癌患者预后的独立影响因素(P 值均 <0.05)。生存分析显示,YAP1高表达组的2年生存率显著低于YAP1低表达组(6.82% vs 25.00%, $\chi^2=16.382, P<0.001$);COL6A1高表达组的2年生存率显著低于COL6A1低表达组(14.58% vs 18.75%, $\chi^2=4.579, P=0.032$)。**结论** 高血糖环境促进YAP1和COL6A1在胰腺癌中高表达,且与患者的不良预后相关。

关键词: 胰腺肿瘤; 高血糖症; Yes相关蛋白1; 人类胶原蛋白VI α 1链

基金项目: 国家自然科学基金(81860508)

Expression levels of Yes-associated protein 1 and human collagen type VI alpha 1 in pancreatic cancer under hyperglycemic conditions and their impact on prognosis

LIAO Jiahua¹, HUANG Xuehuan¹, LI Ruohan², TANG Xiping³, QIN Wen¹

1. Department of Pathology, Wuming Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning 530199, China; 2. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 3. Department of Gastroenterology, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China

Corresponding author: QIN Wen, fenglingcao1980@163.com (ORCID: 0009-0002-8282-7388)

Abstract: Objective To investigate the changes in the expression levels of Yes-associated protein 1 (YAP1) and human collagen type VI alpha 1 (COL6A1) in pancreatic cancer under hyperglycemic conditions and their association with prognosis. **Methods** GEPIA database and R software were used to analyze the expression levels of YAP1 and COL6A1 and their correlation in pancreatic cancer, as well as their impact on the prognosis of patients with pancreatic cancer. The cBioPortal database was used to identify the co-expressed genes of YAP1 and COL6A1 in pancreatic cancer, and the gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed. Quantitative real-time PCR and Western blot were used to measure the mRNA and protein expression levels of YAP1 and COL6A1 in human pancreatic cancer PANC-1 cells cultured under hyperglycemic or normoglycemic conditions. A nude mouse model of pancreatic cancer with type 2 diabetes was established, and immunohistochemistry was used to measure the expression of YAP1 and COL6A1 in subcutaneous tumor tissue. Clinical specimens and data of 96 patients with pancreatic cancer were collected from January 2016 to January 2020 in the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Medical University Cancer Hospital and Wuming Hospital Affiliated to Guangxi Medical University. Among them, 48 patients with pancreatic cancer and diabetes were enrolled as study group, and 48 patients with pancreatic cancer alone were enrolled as control group; immunohistochemistry was used to measure the expression levels of YAP1 and COL6A1 in tissue samples from both groups, and their association with clinical indicators and survival outcomes was analyzed. The *t*-test was used for comparison of continuous data between groups, and the chi-square test or the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of categorical data between groups; the Pearson correlation analysis was used for normally distributed continuous variables, while the Spearman correlation analysis was used for discontinuous variables or non-normally distributed variables. The Kaplan-Meier method was used to plot survival curves, and the Log-rank test was used for comparison of survival rates. The Cox proportional hazards model was used to perform univariate and multivariate analyses. **Results** Both YAP1 and COL6A1 were highly expressed in pancreatic cancer, with a strong correlation between them ($r=0.85$, $P<0.001$), and they were associated with the poor prognosis of patients (hazard ratio [HR]=1.8 and 1.5, both $P<0.05$). YAP1 and COL6A1 were significantly correlated with 219 and 122 genes, respectively ($r=0.83$ and 0.86 , both $P<0.05$), and the GO and KEGG enrichment analyses showed that these genes affected the development and progression of pancreatic cancer through extracellular matrix-receptor interaction, the Hippo signaling pathway, and the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathway. Quantitative real-time PCR and Western blot showed that there were significant increases in the mRNA and protein expression levels of YAP1 and COL6A1 in human pancreatic cancer PANC-1 cells under hyperglycemic conditions (mRNA expression: $t=4.726$ and 6.197 , both $P<0.05$; protein expression: $t=6.826$ and 5.254 , both $P<0.05$). Immunohistochemistry showed that there were significant increases in the expression levels of YAP1 and COL6A1 in subcutaneous tumor tissue of nude mice, with a positive correlation between them ($r=0.985$, $P<0.001$). For the clinical specimens of pancreatic cancer tissue, immunohistochemistry showed that there were significant increases in the positive expression levels of YAP1 and COL6A1 proteins in the study group, with a positive correlation between them ($r=0.882$, $P<0.001$). The multivariate analysis of clinical data showed that lymph node metastasis (HR=0.083, 95% confidence interval [CI]: 0.030—0.231, $P<0.05$), distant organ metastasis (HR=0.166, 95%CI: 0.065—0.420, $P<0.05$), YAP1 expression level (HR=2.027, 95%CI: 1.065—3.857, $P<0.05$), and COL6A1 expression level (HR=2.044, 95%CI: 1.019—4.099, $P<0.05$) were independent influencing factors for the prognosis of patients with pancreatic cancer. The survival analysis showed that the high YAP1 expression group had a significantly lower 2-year survival rate than the low YAP1 expression group (6.82% vs 25.00%, $\chi^2=16.382$, $P<0.001$), and the high COL6A1 expression group had a significantly lower 2-year survival rate than the low COL6A1 expression group (14.58% vs 18.75%, $\chi^2=4.579$, $P=0.032$). **Conclusion** The hyperglycemic environment promotes the high expression of YAP1 and COL6A1 in pancreatic cancer, which is associated with poor prognosis in patients.

Key words: Pancreatic Neoplasms; Hyperglycemia; Yes-Associated Protein 1; Human Collagen Type VI Alpha 1

Research funding: National Natural Science Foundation of China (81860508)

胰腺癌是一种侵袭性极高的恶性肿瘤,其早期诊断困难、恶性程度高以及手术切除率低,患者5年的总体生存率仅为10%^[1-3],预后极差。近年来,糖尿病合并胰腺癌的病例逐年增多,高血糖环境与胰腺癌的发生、发展之间的关系逐渐受到关注^[4-6]。研究表明,高血糖可能通过多种机制促进胰腺癌的进展,包括影响肿瘤微环境、促进肿瘤细胞的增殖和侵袭^[7-9]。Yes相关蛋白1(Yes-associated protein 1, YAP1)是Hippo信号通路中的关键效应蛋白,参与调控细胞增殖、分化和凋亡^[10]。YAP1在多种恶性肿瘤中高表达,并与肿瘤的侵袭、转移和化疗耐药密切相关^[11]。人类胶原蛋白VI $\alpha 1$ 链(human collagen type VI alpha 1, COL6A1)是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的重要组成部分,参与ECM的组成和信号传导。COL6A1在多种肿瘤中高表达,并与肿瘤的侵袭和转移相关^[12]。研究表明,YAP1和COL6A1均与高糖环境相关:一方面,高糖环境在不同疾病中对YAP1的表达存在不同的影响^[13-14];另一方面,葡萄糖变异性可通过调节COL6A1对胰腺癌细胞产生影响^[15]。

本研究旨在通过生物信息学分析、细胞实验、动物模型实验、临床标本检测和临床数据分析,采用蛋白质免疫印迹(Western Blot, WB)、实时定量荧光聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qPCR)、免疫组织化学等实验方法,探索YAP1和COL6A1在胰腺癌中的表达特征及其相关性,并进一步研究高血糖环境下YAP1和COL6A1在胰腺癌中的表达变化及其对胰腺癌预后的影响,旨在为胰腺癌的精准靶向治疗提供新的潜在靶点。

1 材料与方法

1.1 细胞系 实验所用的人胰腺癌细胞系PANC-1购自中国科学院上海细胞库。

1.2 模型动物皮下肿瘤组织蜡块 本课题组前期采用高脂饲料喂养联合腹腔多次小剂量注射1%链脲佐菌素成功构建2型糖尿病裸鼠模型,并进一步将人胰腺癌细胞系PANC-1细胞异位种植于该模型皮下,建成2型糖尿病胰腺癌裸鼠模型(裸鼠模型组)^[16];裸鼠对照组为血糖正常的胰腺癌皮下移植瘤裸鼠。取两组皮下肿瘤组织蜡块制备切片,用于苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色及免疫组织化学检测。

1.3 临床组织标本及资料 收集2016年1月—2020年1月广西医科大学第一附属医院、广西医科大学附属肿瘤医院、广西医科大学附属武鸣医院共96例胰腺癌住院患者

的癌组织标本,其中合并糖尿病患者48例为研究组,单纯胰腺癌患者48例为对照组。肿瘤分期采用美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版指南对胰腺癌进行肿瘤分期。纳入标准:(1)经病理检查证实为胰腺导管腺癌;(2)入院前均未接受任何辅助治疗;(3)临床病理资料及随访资料完整,患者均已知情同意。排除标准:合并其他恶性肿瘤。收集所有胰腺癌患者的临床病理资料,包括性别、年龄、血糖水平、肿瘤直径、分化程度、AJCC分期、脉管内癌栓、神经侵犯、淋巴结转移、远处器官转移等。由于糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)的常规参考值为4%~6%,故本研究将HbA1c值>6%的胰腺癌患者作为合并糖尿病胰腺癌组,而HbA1c值≤6%的胰腺癌患者作为单纯胰腺癌组。

1.4 主要试剂 杜尔贝科改良伊格培培养基(Dulbecco's modified eagle medium, DMEM)购自美国Gibco公司;放射免疫沉淀分析裂解液、二喹啉甲酸试剂盒和RNA提取试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;COL6A1、 β -actin购自杭州华安生物技术有限公司;YAP1购自美国Cell Signaling Technology公司;二抗购自北京博奥森技术有限公司。

1.5 方法

1.5.1 生物信息学分析 (1)通过GEPIA数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)分析YAP1和COL6A1在胰腺癌中的表达水平,并评估其对胰腺癌患者预后的影响;使用R语言下载数据库中的数据,分析YAP1和COL6A1的相关性。(2)通过cBioPortal数据库(<https://www.cbioportal.org/>)筛选胰腺癌中YAP1和COL6A1的共表达基因,并使用R包clusterProfiler、pathview行基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析。

1.5.2 WB检测 检测高糖环境与正常糖环境下人胰腺癌细胞系PANC-1中YAP1和COL6A1的表达情况。将人胰腺癌细胞系PANC-1细胞分别培养于高糖组(HG组,采用DMEM高糖培养基,含25 mmol/L葡萄糖)和正常糖组(NG组,采用DMEM低糖培养基,含5 mmol/L葡萄糖)。所有细胞置于37℃、5% CO₂培养箱中传代培养,使用放射免疫沉淀分析裂解液分别提取HG组和NG组的总蛋白,二喹啉甲酸蛋白定量法测定蛋白浓度,经加热使蛋白变性后,通过10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,转印至聚偏氟乙烯膜上,快速封闭液封闭10 min,清洗后将膜放入稀释后的一抗中,4℃过夜孵育,再与二抗室温孵育1 h。一抗COL6A1(1:1 000)、 β -actin(1:10 000)、YAP1

(1:1 000),二抗(1:30 000),以 β -actin为内参,化学发光显影后使用全自动凝胶成像系统扫描,保存结果并分析。

1.5.3 qPCR检测 检测HG组与NG组人胰腺癌细胞系PANC-1中YAP1和COL6A1的表达情况。使用RNA提取试剂盒分别提取HG组和NG组细胞中总RNA,反转录成cDNA,荧光定量PCR仪进行逆转录qPCR。反转录试剂及荧光定量试剂购自中国TaKaRa公司(大连),引物序列如下。COL6A1:上游5'-CAAGCACCTGGCGCTCAAAG-3',下游5'-TGTGGTCCGTGGCGATGATG-3'; YAP1:上游5'-GTGGATGAGATGGATACAGGTGATAC-3',下游5'-GGAATGGCTTCAAGGTACTCTGG-3'; GADPH:上游5'-TGACATCAAGAAGTGGTGAAGCAG-3',下游5'-GTGTCGCTGTTGAAGTCAGAGGAG-3'。以GADPH为内参,设置反应条件:95℃ 30 s、95℃ 5 s、60℃ 34 s,共进行40个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 比较表达量变化。

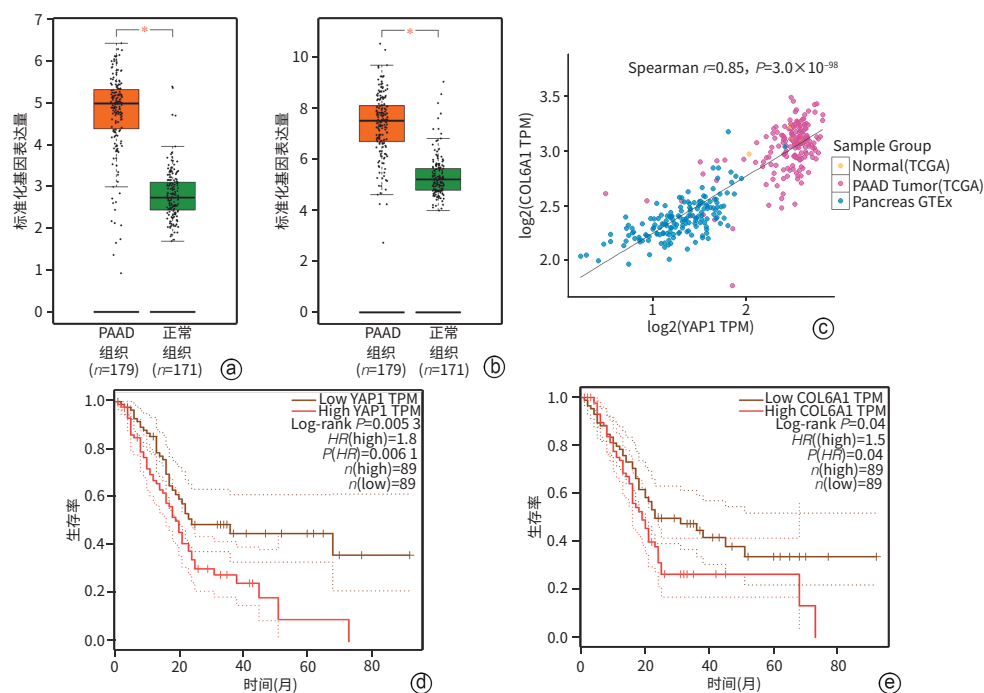
1.5.4 免疫组织化学染色 (1)检测两组裸鼠皮下肿瘤组织中YAP1和COL6A1的表达情况。(2)检测两组胰腺癌患者组织标本中YAP1和COL6A1的表达情况。免疫组织化学采用两步法,经脱蜡水化、抗原修复、内源性过氧化物酶阻断、血清封闭、一抗孵育、反应液增强、二抗孵育、3,3'-二氨基联苯胺显色、复染、脱水后中性树脂封片,显微

镜下观察、拍照,使用Image J软件进行累计光密度值(integrated optical density, IOD)测定。免疫组织化学染色结果判断:YAP1蛋白和COL6A1蛋白表达主要定位于细胞的胞质,呈淡黄色至棕褐色。IOD值越大,表示蛋白阳性表达水平越高。

1.6 统计学方法 采用SPSS 27.0软件进行数据统计分析、Graphpad Prism 10.1.2软件绘制统计图。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验或Mann-Whitney U 检验。连续变量且满足正态分布时,采用Pearson相关性分析;非连续变量或不满足正态分布时,采用Spearman相关性分析。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间生存率比较采用Log-rank检验。采用Cox风险模型行单因素及多因素分析,确定影响胰腺癌预后的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 YAP1和COL6A1在胰腺癌中的表达、相关性及预后 GEPIA数据库分析结果表明,YAP1和COL6A1基因在胰腺癌组织中的表达水平显著高于正常胰腺组织(P 值均 <0.05) (图1a、b);Spearman相关性分析显示,YAP1



注:a,YAP1基因在PAAD及正常胰腺组织中的表达,* $P < 0.05$;b,COL6A1基因在PAAD及正常胰腺组织中的表达,* $P < 0.05$;c,YAP1和COL6A1基因的表达在PAAD中的相关性;d,YAP1基因表达水平对患者总生存期的影响;e,COL6A1基因表达水平对患者总生存期的影响。YAP1, Yes相关蛋白1;COL6A1,人类胶原蛋白VI $\alpha 1$ 链;PAAD,胰腺导管腺癌;HR,风险比。

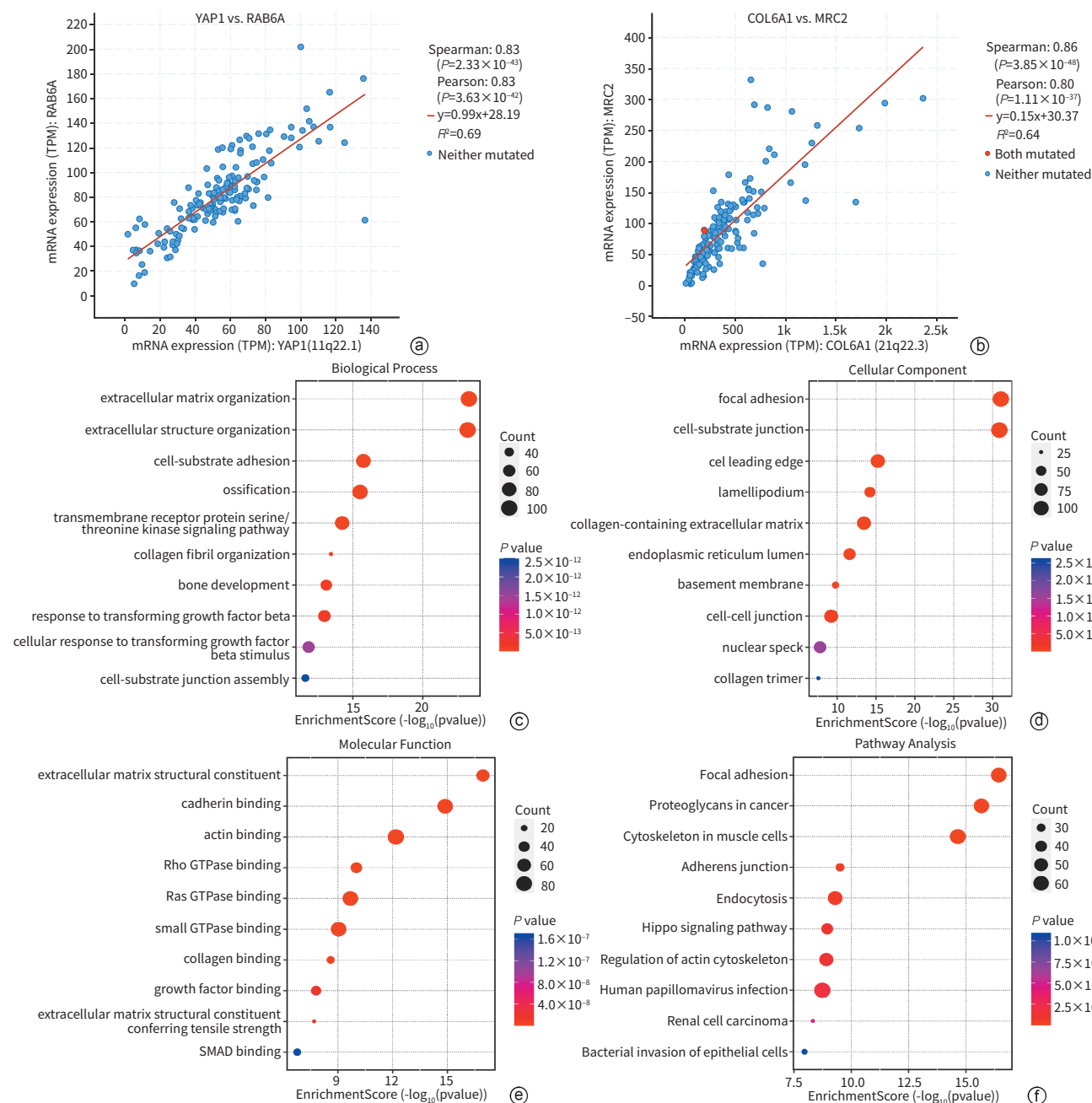
图1 YAP1和COL6A1基因在PAAD中的表达、相关性及预后

Figure 1 Expression, correlation, and prognostic value of YAP1 and COL6A1 genes in PAAD

和COL6A1基因在胰腺癌中的表达具有强相关性($r=0.85, P<0.001$)(图1c)。生存分析显示,YAP1基因高表达与胰腺癌患者的不良预后显著相关(风险比=1.8, $P<0.01$)(图1d);COL6A1基因高表达也与胰腺癌患者的不良预后相关(风险比=1.5, $P<0.05$)(图1e)。

2.2 YAP1与COL6A1在胰腺癌中的共表达基因及富集

分析 利用cBioPortal数据库筛选胰腺癌中与YAP1和COL6A1共表达的基因,按照相关系数 $r>0.7, P<0.001$ 对结果进行筛选。结果显示,YAP1与RAB6A等219个基因显著相关($r=0.83, P<0.001$),部分示例见图2a;COL6A1与MRC2等122个基因显著相关($r=0.86, P<0.001$),部分示例见图2b。将筛选出的共表达基因使用R包进行GO



注:a,PAAD中YAP1与RAB6A表达显著相关($r=0.83, P<0.001$),横纵坐标分别表示YAP1与RAB6A的基因表达量;b,PAAD中COL6A1与MRC2表达显著相关($r=0.86, P<0.001$),横纵坐标分别表示COL6A1与MRC2的基因表达量;c,YAP1和COL6A1在PAAD中共表达基因的生物过程分析;d,YAP1和COL6A1在PAAD中共表达基因的细胞组分分析;e,YAP1和COL6A1在PAAD中共表达基因的分子功能分析;f,YAP1和COL6A1在PAAD中共表达基因的KEGG通路分析。YAP1, Yes相关蛋白1;COL6A1,人类胶原蛋白VI $\alpha 1$ 链;PAAD,胰腺导管腺癌。

图2 YAP1和COL6A1在PAAD中的共表达基因及富集分析

Figure 2 Co-expression genes and enrichment analysis of YAP1 and COL6A1 in PAAD

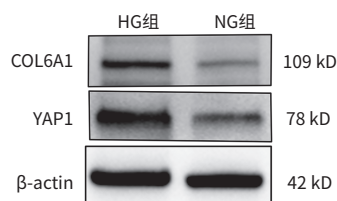
和KEGG富集分析,GO富集分析结果表明,共表达基因主要富集在ECM组织、细胞外结构组织、Hippo信号通路和细胞基质黏附等生物过程中(图2c),细胞组分主要富集在含胶原的ECM、细胞-基质连接和内质网腔等细胞组分中(图2d),分子功能主要富集在ECM结构成分、胶原结合、钙黏着蛋白结合和ECM结合等分子功能中(图2e);KEGG通路分析结果表明,共表达基因富集在ECM-受体相互作用、Hippo和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)等信号通路(图2f)。

2.3 人胰腺癌细胞系 PANC-1 中 YAP1 和 COL6A1 的蛋白表达水平 将人胰腺癌细胞系 PANC-1 分别培养在高糖 DMEM 和正常糖 DMEM 培养基中,待细胞融合度达 80%~90% 且细胞生长状态良好时提取蛋白,采用 WB 检测两组细胞中 YAP1 和 COL6A1 的蛋白表达水平。结果显示,与 NG 组相比, HG 组细胞中 YAP1 和 COL6A1 的蛋白表达水平均显著升高(P 值均 <0.05) (表 1, 图 3)。WB 结果提示,高糖条件可促进胰腺癌细胞 YAP1 和 COL6A1 蛋白的表达。

表 1 不同处理组 YAP1、COL6A1 蛋白相对表达量
Table 1 The relative expression levels of YAP1 and COL6A1 proteins in different treatment groups

组别	YAP1	COL6A1
NG 组	0.490 ± 0.013	0.246 ± 0.112
HG 组	0.696 ± 0.067	0.743 ± 0.058
t 值	6.826	5.254
P 值	0.006	0.002

注: YAP1, Yes 相关蛋白 1; COL6A1, 人类胶原蛋白 VI $\alpha 1$ 链。



注: YAP1, Yes 相关蛋白 1; COL6A1, 人类胶原蛋白 VI $\alpha 1$ 链。

图 3 蛋白质免疫印迹检测胰腺癌细胞 YAP1 和 COL6A1 蛋白的表达

Figure 3 Western blot experiment detects the expression of YAP1 and COL6A1 proteins in pancreatic cancer cells

2.4 人胰腺癌细胞系 PANC-1 中 YAP1 和 COL6A1 的 mRNA 表达水平 采用 qPCR 检测高糖环境和正常糖环境下人胰腺癌细胞系 PANC-1 中 YAP1 与 COL6A1 的基因表达量。结果如表 2 所示,高糖环境下胰腺癌细胞 PANC-1 (HG 组) 的 YAP1 和 COL6A1 表达较正常糖环境下 (NG 组) 上调,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05),说

明高糖环境能够促进胰腺癌细胞 PANC-1 中 YAP1 和 COL6A1 基因的表达。

表 2 不同处理组 YAP1 和 COL6A1 基因相对表达量
Table 2 Gene expression of YAP1 and COL6A1 in different treatment groups

组别	YAP1	COL6A1
NG 组	1.035 ± 0.302	1.013 ± 0.174
HG 组	2.788 ± 0.782	3.140 ± 0.751
t 值	4.726	6.197
P 值	0.005	<0.001

注: YAP1, Yes 相关蛋白 1; COL6A1, 人类胶原蛋白 VI $\alpha 1$ 链。

2.5 模型鼠皮下肿瘤组织 HE 染色结果 HE 染色结果显示,在低倍镜下模型鼠肿瘤组织呈巢团状分布,排列紊乱;高倍镜下模型鼠肿瘤细胞排列紧密、分界不清,核大、深染,核仁清楚,异型性明显,符合胰腺癌组织形态结构(图 4)。

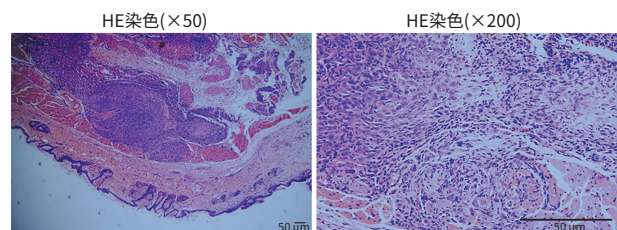


图 4 裸鼠皮下肿瘤组织 HE 染色

Figure 4 Hematoxylin and eosin staining of subcutaneous tumor tissue in nude mice

2.6 裸鼠皮下肿瘤组织的免疫组织化学结果 YAP1 蛋白和 COL6A1 蛋白表达主要定位于细胞胞质,呈淡黄色至棕褐色。免疫组织化学染色结果显示,与裸鼠对照组相比,裸鼠模型组的 YAP1、COL6A1 蛋白阳性表达呈上升趋势,IOD 值升高,差异均有统计学意义(P 值均 <0.001) (表 3, 图 5a)。Pearson 相关性分析结果显示,在裸鼠模型组及裸鼠对照组中, YAP1 蛋白表达水平与 COL6A1 蛋白表达水平均呈显著正相关(P 值均 <0.001) (图 5b, c)。

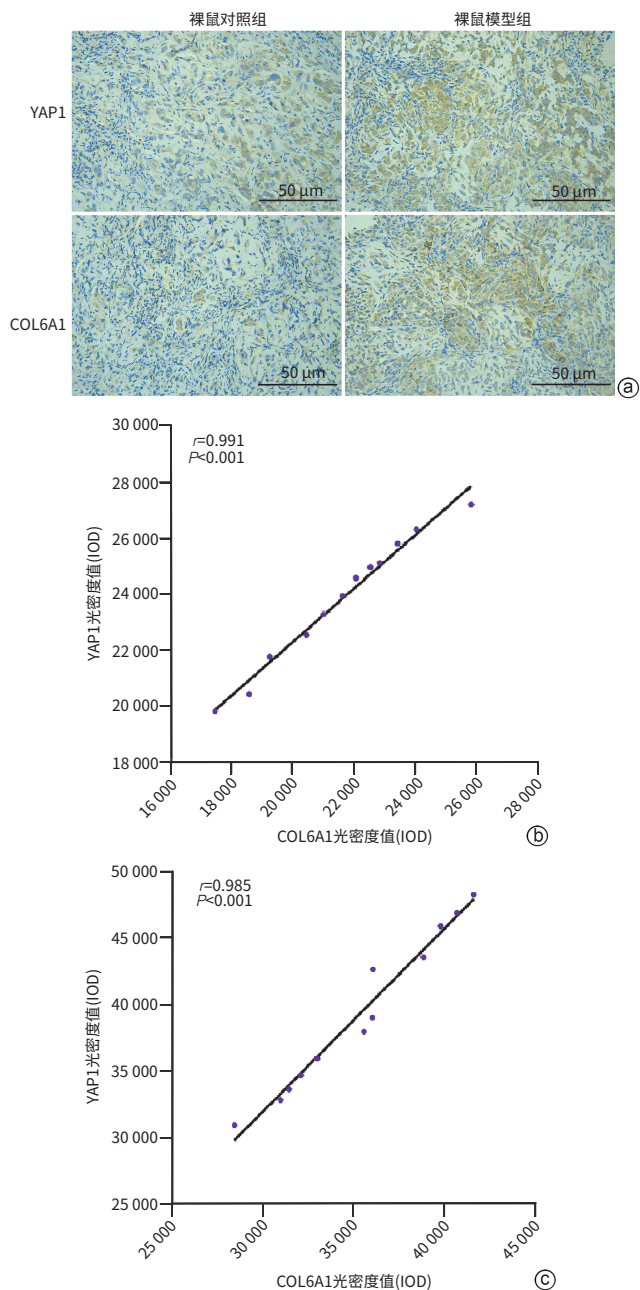
2.7 胰腺癌患者临床标本的免疫组织化学结果 YAP1 和 COL6A1 蛋白的表达均定位于细胞胞浆,呈淡黄色至

表 3 两组 YAP1、COL6A1 累计光密度值比较

Table 3 Comparison of YAP1 and COL6A1 optical density values between the groups

组别	YAP1	COL6A1
裸鼠对照组	$23\ 815.066 \pm 2\ 399.870$	$21\ 575.033 \pm 2\ 399.870$
裸鼠模型组	$39\ 396.598 \pm 5\ 938.120$	$35\ 394.846 \pm 4\ 254.425$
t 值	8.472	9.801
P 值	<0.001	<0.001

注: YAP1, Yes 相关蛋白 1; COL6A1, 人类胶原蛋白 VI $\alpha 1$ 链。



注:a,裸鼠模型组和裸鼠对照组YAP1、COL6A1蛋白表达结果(×200);
b,裸鼠对照组YAP1、COL6A1蛋白相关性分析;c,裸鼠模型组YAP1、
COL6A1蛋白相关性分析。YAP1, Yes相关蛋白1;COL6A1,人类胶原
蛋白VI α1链;IOD,累计光密度值。

图5 免疫组织化学检测两组YAP1、COL6A1蛋白表达
Figure 5 Immunohistochemical detection of YAP1 and
COL6A1 protein expression in each group

棕褐色。胰腺癌患者癌组织免疫组织化学染色结果显示,与对照组相比,研究组的YAP1、COL6A1蛋白阳性表达呈上升趋势,IOD值显著升高(P 值均 <0.001)(表4,图6a)。Person相关性分析结果显示,在两组中,YAP1蛋白表达水平与COL6A1蛋白表达水平均呈显著正相关(P 值均 <0.001)(图6b、c)。

表4 两组YAP1、COL6A1蛋白相对表达量比较
Table 4 Comparison of YAP1 and COL6A1 protein expression
levels between the pancreatic cancer-only group and the
pancreatic cancer group with comorbid diabetes

组别	YAP1	COL6A1
对照组	26 471.573 ± 2 241.120	22 705.187 ± 2 034.836
研究组	43 476.033 ± 4 824.713	38 073.580 ± 3 788.025
t 值	22.150	24.760
P 值	<0.001	<0.001

注:YAP1, Yes相关蛋白1;COL6A1,人类胶原蛋白VI α1链。

2.8 临床资料收集 本研究共纳入96例胰腺癌患者,对照组及研究组各48例,2组患者的性别、年龄、分化程度、神经侵犯、血管侵犯差异均无统计学意义(P 值均 >0.05);AJCC分期、淋巴结转移、远处器官转移差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表5)。

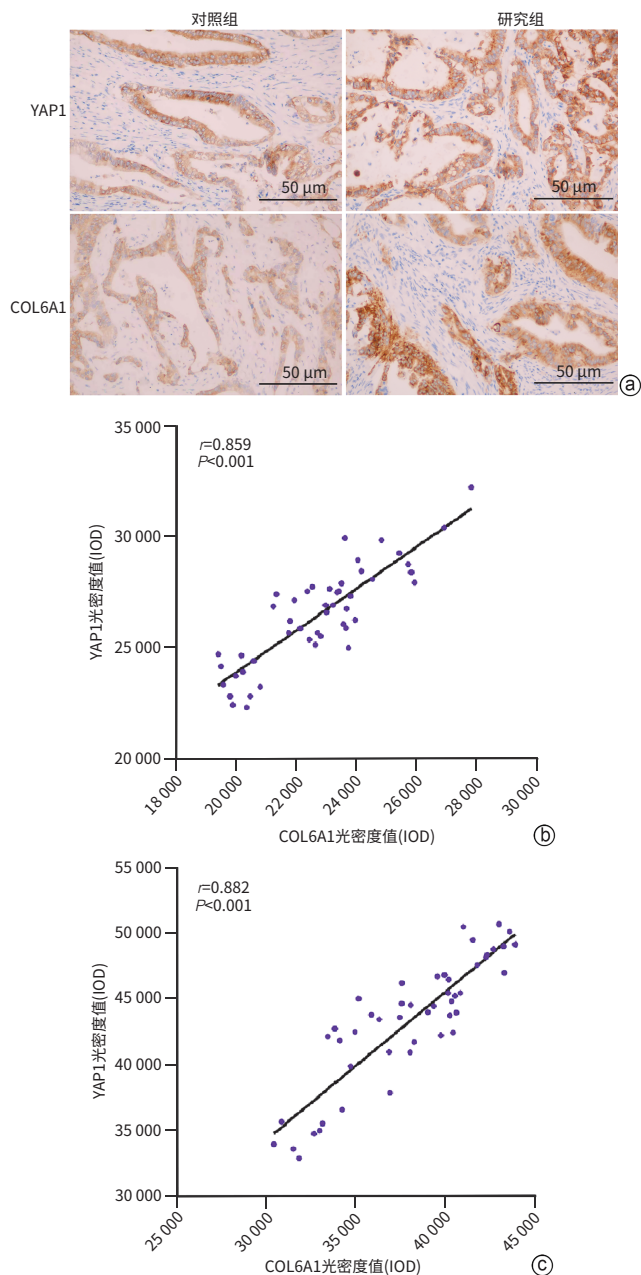
2.9 影响胰腺癌患者远期生存的单因素和多因素分析 单因素分析显示,肿瘤大小、血管侵犯、神经侵犯、淋巴结转移、远处器官转移、分化程度、YAP1表达量、COL6A1表达量和HbA1c水平均影响胰腺癌患者远期生存(P 值均 <0.05)(表6)。多因素分析显示,淋巴结转移、远处器官转移、YAP1表达量和COL6A1表达量是胰腺癌患者预后的独立影响因素(P 值均 <0.05)(表7)。

2.10 YAP1和COL6A1蛋白表达水平与胰腺癌患者预后的关系 以胰腺癌患者肿瘤组织中YAP1蛋白表达水平的平均值为界,将其分为YAP1高表达组和YAP1低表达组。结果显示,YAP1高表达组的2年生存率显著低于YAP1低表达组(6.82% vs 25.00%, $\chi^2=16.382$, $P<0.001$)(表8,图7a)。

以胰腺癌患者肿瘤组织COL6A1蛋白表达水平的平均值为界,将其分为COL6A1高表达组和COL6A1低表达组。结果显示,COL6A1高表达组的2年生存率低于COL6A1低表达组,差异有统计学意义(14.58% vs 18.75%, $\chi^2=4.579$, $P=0.032$)(表8,图7b)。

3 讨论

研究发现,YAP1在包括胰腺癌在内的多种肿瘤中表达异常,且其高表达常与临床不良预后密切相关;同时,COL6A1也被证明在肿瘤的发生和发展中发挥重要作用。此外,已有研究证实,YAP1可通过上调促纤维化和炎症因子促进高糖诱导的炎症和ECM沉积^[17-18],而COL6A1是ECM成分之一。因此推测“高糖-胰腺癌-YAP1-ECM-COL6A1”可能存在密切的关系链。本研究通过整合生物信息学分析、体外细胞实验、动物模型

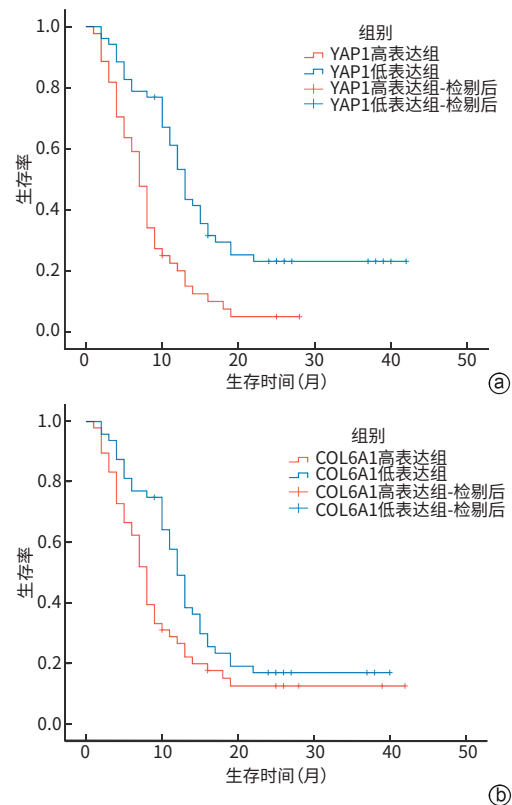


注:a,对照组和研究组YAP1、COL6A1蛋白表达结果($\times 200$);b,对照组YAP1、COL6A1蛋白相关性分析;c,研究组YAP1、COL6A1蛋白相关性分析。YAP1, Yes相关蛋白1;COL6A1,人类胶原蛋白VI $\alpha 1$ 链;IOD,累计光密度值。

图6 免疫组织化学检测各组YAP1、COL6A1蛋白表达
Figure 6 Immunohistochemical detection of YAP1 and COL6A1 protein expression in each group

验证及临床样本检测,对高糖环境下YAP1与COL6A1在胰腺癌进展中的协同作用机制及其临床预后价值进行系统探讨。

生物信息学分析显示,高糖环境对胰腺癌的影响与多通路协同作用机制有关。GO和KEGG富集分析揭示,YAP1与COL6A1的共表达基因主要富集于ECM组



注:a,YAP1生存曲线;b,COL6A1生存曲线。YAP1, Yes相关蛋白1;COL6A1,人类胶原蛋白VI $\alpha 1$ 链。

图7 YAP1和COL6A1高/低表达组胰腺癌患者的生存曲线
Figure 7 Survival curve of pancreatic cancer patients with high/low YAP1 and COL6A1 expression group

织,其关键信号通路包括ECM-受体相互作用、Hippo和PI3K/Akt信号通路,提示高糖环境可能通过以下机制促进胰腺癌恶性进展:(1)高血糖激活Hippo通路效应分子YAP1,促进其核转位及转录活性;(2)YAP1通过结合COL6A1启动子区TEAD位点直接促进其转录;(3)COL6A1作为ECM核心组分,通过整合素信号反馈增强YAP1活性,形成恶性循环;(4)PI3K/Akt通路可能作为重要的协同调控途径参与这一过程。数据库分析显示,YAP1与COL6A1在胰腺癌组织中均呈现显著高表达,二者表达水平呈强正相关性($r=0.85$, $P<0.001$),且YAP1基因和COL6A1基因的高表达与胰腺癌患者的不良预后显著相关(P 值均 <0.05)。临床肿瘤组织样本检测和患者生存分析进一步证实,YAP1高表达组的2年生存率显著低于低表达组(6.82% vs 25.00%, $P<0.001$),COL6A1高表达组同样显示预后更差(14.58% vs 18.75%, $P=0.032$)。上述结果提示,YAP1和COL6A1可能共同构成影响胰腺癌预后的关键分子轴。有研究表明,YAP1作为Hippo信号通路的核心效应因子,通过Hippo通路失活或微环境

表5 临床资料基线表
Table 5 Baseline table of clinical characteristics

指标	对照组(<i>n</i> =48)	研究组(<i>n</i> =48)	统计值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			$\chi^2=0.043$	0.837
男	27(56.25)	28(58.33)		
女	21(43.75)	20(41.67)		
年龄(岁)	62.042±8.108	61.330±8.931	<i>t</i> =0.407	0.685
分化程度[例(%)]			<i>Z</i> =1.298	0.194
高分化导管腺癌	10(20.83)	7(14.58)		
中分化导管腺癌	23(47.92)	20(41.67)		
低分化导管腺癌	15(31.25)	21(43.75)		
AJCC分期[例(%)]			<i>Z</i> =3.716	0.001
I期	12(25.00)	6(12.50)		
II期	25(52.08)	12(25.00)		
III期	9(18.75)	19(39.58)		
IV期	2(4.17)	11(22.92)		
神经侵犯[例(%)]			$\chi^2=1.042$	0.307
有	21(43.75)	26(54.17)		
无	27(56.25)	22(45.83)		
血管侵犯[例(%)]			$\chi^2=0.042$	0.838
有	22(45.83)	23(47.92)		
无	26(54.17)	25(52.08)		
淋巴结转移[例(%)]			$\chi^2=10.741$	0.001
有	14(29.17)	30(62.50)		
无	34(70.83)	18(37.50)		
远处器官转移[例(%)]			$\chi^2=7.207$	0.007
有	2(4.17)	11(22.92)		
无	46(95.83)	37(77.08)		

注:AJCC,美国癌症联合委员会。

表6 影响胰腺癌患者远期生存的单因素分析
Table 6 Analysis of single factors affecting long-term survival of patients with pancreatic cancer

因素	β 值	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
肿瘤大小	1.859	6.419	3.166 ~ 13.015	<0.001
血管侵犯	-1.278	0.279	0.174 ~ 0.445	<0.001
神经侵犯	-1.120	0.326	0.206 ~ 0.517	<0.001
淋巴结转移	-3.369	0.034	0.014 ~ 0.085	<0.001
远处器官转移	-2.995	0.050	0.021 ~ 0.117	<0.001
分化程度	-0.776	0.460	0.331 ~ 0.640	<0.001
YAP1	1.638	5.146	3.044 ~ 8.966	<0.001
COL6A1	1.769	5.863	3.452 ~ 9.958	<0.001
HbA1c(%)	0.540	1.717	1.105 ~ 2.667	<0.001

注:YAP1, Yes 相关蛋白1;COL6A1,人类胶原蛋白VI α1链;HbA1c,糖化血红蛋白;*HR*,风险比;*CI*,置信区间。

机械信号激活,驱动细胞增殖与迁移,还通过机械信号感知这一途径参与ECM重构^[19-20]。COL6A1作为ECM的关键组分之一,不仅提供结构支持,还通过整合素信号调控ECM重塑,增强肿瘤侵袭性。近年来,随着单细胞测序和空间转录组学技术的发展,YAP1和COL6A1在

表7 影响胰腺癌患者远期生存的多因素分析
Table 7 Analysis of multiple factors affecting long-term survival of patients with pancreatic cancer

因素	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
淋巴结转移	0.083	0.030 ~ 0.231	<0.001
远处器官转移	0.166	0.065 ~ 0.420	<0.001
YAP1	2.027	1.065 ~ 3.857	0.031
COL6A1	2.044	1.019 ~ 4.099	0.044

注:YAP1, Yes 相关蛋白1;COL6A1,人类胶原蛋白VI α1链;*HR*,风险比;*CI*,置信区间。

表8 肿瘤组织中YAP1和COL6A1蛋白表达水平与胰腺癌患者预后的关系

Table 8 Relationship between YAP1 and COL6A1 protein expression level and prognosis of pancreatic cancer patients

组别	例数	2年生存数[例(%)]	χ^2 值	<i>P</i> 值
YAP1			16.382	<0.001
高表达组	44	3(6.82)		
低表达组	52	13(25.00)		
COL6A1			4.579	0.032
高表达组	48	7(14.58)		
低表达组	48	9(18.75)		

注:YAP1, Yes 相关蛋白1;COL6A1,人类胶原蛋白VI α1链。

疾病微环境中的动态调控网络逐渐明晰。二者在肿瘤微环境中形成“YAP1-COL6A1 调控轴”,通过转录调控与 ECM 交互驱动疾病进展。例如,YAP1 可直接结合 COL6A1 启动子区的 TEAD 结合位点,促进其转录^[21];机械应力通过改变 ECM 刚度激活 YAP1,硬化的 ECM 促进 YAP1 核转位,而 YAP1 进一步诱导 COL6A1 等 ECM 成分合成,形成促纤维化和促癌微环境^[22-23]。有研究证实,在未分化多形性肉瘤中,YAP1 与 COL6A1 的表达呈高度正相关,且与患者不良预后相关^[24]。另有研究表明,高血糖通过上调 COL6A1 表达,加速胰腺癌 ECM 沉积和炎症反应^[15],提示 COL6A1 可能在糖尿病合并胰腺癌时对肿瘤进展起到协同作用。

本研究进一步从3个层面验证了高糖环境对 YAP1-COL6A1 轴的正向调控作用。(1)细胞层面:高糖培养的 PANC-1 细胞中 YAP1 和 COL6A1 的基因和蛋白表达均显著上调(P 值均 <0.05);(2)动物模型:糖尿病胰腺癌模型组裸鼠肿瘤组织中 YAP1 与 COL6A1 蛋白表达量均显著升高(P 值均 <0.001),且二者表达呈高度正相关;(3)临床肿瘤组织标本:合并糖尿病胰腺癌组的 YAP1 和 COL6A1 蛋白阳性表达率及 IOD 值均显著高于单纯胰腺癌组(P 值均 <0.001)。对临床肿瘤标本检测结果和临床资料的多因素分析进一步确认,YAP1 高表达(风险比=2.027, $P=0.031$)和 COL6A1 高表达(风险比=2.044, $P=0.044$)是影响胰腺癌预后的独立危险因素。

综上所述,本研究从多维度证实高糖环境可通过激活 YAP1-COL6A1 轴促进胰腺癌恶性进展,深化了对代谢异常与肿瘤进展关联机制的认识,也为临床干预提供了新的潜在靶点。然而,本研究尚未提供 YAP1 与 COL6A1 之间存在直接转录调控关系的分子机制证据。例如,YAP1 是否作为转录因子直接结合至 COL6A1 基因的启动子或增强子区域进而调控其转录,仍需进一步实验证实。为深入阐明高糖环境下“YAP1-COL6A1 轴”的具体调控机制,未来研究中课题组将从以下方面开展机制性探索:(1)通过染色质免疫共沉淀实验验证两者的直接转录调控关系;(2)通过双荧光素酶报告基因实验,构建包含 COL6A1 基因启动子区(野生型及突变潜在 YAP1/TEAD 结合位点)的报告基因载体,与 YAP1 表达质粒(或 siRNA 敲低 YAP1)共转染至胰腺癌细胞,检测荧光素酶活性的变化,以证实 YAP1 对 COL6A1 启动子活性的直接调控作用及关键结合位点;(3)进一步研究高糖信号如何通过上游通路(如 Hippo 通路核心激酶 LATS1/2 的活性改变、机械信号传感分子等)影响 YAP1

的核定位与转录活性;(4)研究 COL6A1 作为 ECM 成分,其表达上调后如何通过整合素等受体信号通路反馈调节 YAP1 的活性,形成正反馈环路。

伦理学声明:本研究方案于2018年3月6日经由广西医科大学第一附属医院伦理委员会审批通过,批号:2018-KY-国基-153。动物实验符合实验室动物管理与使用准则。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:廖嘉华负责实验设计、操作、实验结果分析以及论文撰写;黄雪桓负责细胞培养及数据分析;李若涵负责模型动物组织样本的实验;唐曦平负责临床数据收集、整理;秦雯负责提供研究基金资助,指导论文撰写并最终审定全文定稿。

参考文献:

- [1] CHEN SM, PHUC PT, NGUYEN PA, et al. A novel prediction model of the risk of pancreatic cancer among diabetes patients using multiple clinical data and machine learning[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(19): 19987-19999. DOI: 10.1002/cam4.6547.
- [2] QIN C, LI TY, LIN C, et al. The systematic role of pancreatic cancer exosomes: Distant communication, liquid biopsy and future therapy[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 264. DOI: 10.1186/s12935-024-03456-5.
- [3] WANG C, LYU J, MA YL. Analysis of the clinical characteristics and prognostic risk factors in 100 patients with pancreatic cancer[J]. *J Clin Exp Med*, 2025, 24(23): 2510-2514. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2025.23.013.
王琛, 吕婧, 马于丽. 胰腺癌100例患者临床特征及预后的危险因素分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2025, 24(23): 2510-2514. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2025.23.013.
- [4] ANDERSEN DK, KORC M, PETERSEN GM, et al. Diabetes, pancreaticogenetic diabetes, and pancreatic cancer[J]. *Diabetes*, 2017, 66(5): 1103-1110. DOI: 10.2337/db16-1477.
- [5] LEGA IC, LIPSCOMBE LL. Review: Diabetes, obesity, and cancer-pathophysiology and clinical implications[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(1): bnz014. DOI: 10.1210/endrev/bnz014.
- [6] RENEHAN AG, TIPPING O, WANG MY. Diabetes and cancer: Doubts of a causal link[J]. *Int J Cancer*, 2024, 154(11): 1875-1876. DOI: 10.1002/ijc.34862.
- [7] COSMIN STAN M, PAUL D. Diabetes and cancer: A twisted bond[J]. *Oncol Rev*, 2024, 18: 1354549. DOI: 10.3389/or.2024.1354549.
- [8] KHAN I, KAMAL A, AKHTAR S. Diabetes driven oncogenesis and anticancer potential of repurposed antidiabetic drug: A systemic review[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024, 82(3): 1907-1929. DOI: 10.1007/s12013-024-01387-6.
- [9] PLISZKA M, SZABLEWSKI L. Associations between diabetes mellitus and selected cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 7476. DOI: 10.3390/ijms25137476.
- [10] CHEN JC, WANG XY, HE Q, et al. YAP activation in renal proximal tubule cells drives diabetic renal interstitial fibrogenesis[J]. *Diabetes*, 2020, 69(11): 2446-2457. DOI: 10.2337/db20-0579.
- [11] LI S, ZHU H, CHEN HD, et al. Glucose promotes epithelial-mesenchymal transitions in bladder cancer by regulating the functions of YAP1 and TAZ[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(18): 10391-10401. DOI: 10.1111/jcmm.15653.
- [12] ZHANG Y, LIU ZY, YANG X, et al. H3K27 acetylation activated-

COL6A1 promotes osteosarcoma lung metastasis by repressing STAT1 and activating pulmonary cancer-associated fibroblasts[J]. *Theranostics*, 2021, 11(3): 1473-1492. DOI: 10.7150/thno.51245.

[13] ZHANG X, QIAO YX, WU Q, et al. The essential role of YAP O-GlcNAcylation in high-glucose-stimulated liver tumorigenesis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15280. DOI: 10.1038/ncomms15280.

[14] ORTILLON J, LE BAIL JC, VILLARD E, et al. High glucose activates YAP signaling to promote vascular inflammation[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 665994. DOI: 10.3389/fphys.2021.665994.

[15] YU Q, ZHANG Z, ZHANG HJ. Effect of glucose variability on pancreatic cancer through regulation of COL6A1[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 1291-1298. DOI: 10.2147/CMAR.S293473.

[16] XU YN, HUANG XH, TANG ZP, et al. Establishment and *in vivo* imaging observation of a nude mouse model of type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(6): 1231-1239. DOI: 10.12449/JCH240625.

许永宁, 黄雪桓, 唐芷盼, 等. 2型糖尿病胰腺癌裸鼠模型的建立及活体成像观察[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(6): 1231-1239. DOI: 10.12449/JCH240625.

[17] LIU JW, XU L, ZHAN XR. LncRNA MALAT1 regulates diabetic cardiac fibroblasts through the Hippo-YAP signaling pathway[J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(5): 537-547. DOI: 10.1139/bcb-2019-0434.

[18] WANG Y, XU JM, CHENG ZF. YAP1 promotes high glucose-induced inflammation and extracellular matrix deposition in glomerular mesangial cells by modulating NF-κB/JMJD3 pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1349. DOI: 10.3892/etm.2021.10784.

[19] BERTERO T, OLDHAM WM, GRASSET EM, et al. Tumor-stroma mechanics coordinate amino acid availability to sustain tumor growth and malignancy[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(1): 124-140. e10. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.09.012.

[20] ZHANG TC, CHEN JJ, YANG H, et al. Stromal softness confines pancreatic cancer growth through lysosomal-cathepsin mediated YAP1 degradation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 442. DOI: 10.1007/s00018-024-05466-y.

[21] LO BUGLIO G, LO CICERO A, CAMPORA S, et al. The multifaced role of collagen in cancer development and progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(24): 13523. DOI: 10.3390/ijms252413523.

[22] CHEN YZ, ZHAO XG, SUN J, et al. YAP1/Twist promotes fibroblast activation and lung fibrosis that conferred by miR-15a loss in IPF[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(9): 1832-1844. DOI: 10.1038/s41418-018-0250-0.

[23] ZHANG YL, LIU QP, NING J, et al. The proteasome-dependent degradation of ALKBH5 regulates ECM deposition in PM_{2.5} exposure-induced pulmonary fibrosis of mice[J]. *J Hazard Mater*, 2022, 432: 128655. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2022.128655.

[24] YE S, LIU Y, FULLER AM, et al. TGFβ and Hippo pathways cooperate to enhance sarcomagenesis and metastasis through the hyaluronan-mediated motility receptor (HMMR) [J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(4): 560-573. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0877.

收稿日期: 2025-12-01; 录用日期: 2026-03-02

本文编辑: 王亚南

引证本文: LIAO JH, HUANG XH, LI RH, et al. Expression levels of Yes-associated protein 1 and human collagen type VI alpha 1 in pancreatic cancer under hyperglycemic conditions and their impact on prognosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(5): 1133-1143.

廖嘉华, 黄雪桓, 李若涵, 等. 高血糖环境下Yes相关蛋白1和人类胶原蛋白VI α1链在胰腺癌中的表达水平及其对患者预后的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(5): 1133-1143.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》2026年1~10期重点号选题及各期执行主编

为使作者了解本刊的编辑出版计划,及时惠赐稿件,《临床肝胆病杂志》编委会确定了2026年1~10期“重点号”选题及各期执行主编:

1期	消除乙型肝炎危害: 基础研究领域的挑战与突破.....	李文辉
2期	消除丁型肝炎的进展与挑战.....	贾继东, 牛俊奇
3期	肝豆状核变性诊治进展	郑素军
4期	血管性肝病研究进展与挑战	唐承薇
5期	中医药治疗慢性肝病临床疗效评价体系新探索.....	李秀惠
6期	肝硬化临床管理新进展: 从再代偿到多系统干预.....	徐小元
7期	肝细胞癌超声诊疗: 现状、挑战与未来.....	黄品同
8期	慢加急性肝衰竭: 新进展与新认识	陈煜
9期	肝病与血液病	王昭
10期	药物性肝损伤的临床挑战与研究进展.....	陈军

《临床肝胆病杂志》编辑部
2026年5月25日