

· 论 著 ·

胰腺癌炎性微环境与细胞上皮间质转化的关系及意义

刘宇, 全颖

辽宁省盘锦市中心医院肿瘤三病区, 辽宁 盘锦 124000

摘要: **目的** 探讨胰腺癌炎性微环境与细胞上皮间质转化(EMT)的关系及两者对患者的影响。**方法** 回顾性分析 2015 年 6 月至 2016 年 6 月收治并手术治疗的 53 例胰腺癌患者的临床与病理资料,包括转移癌 31 例和原位癌 22 例,取癌旁正常组织为对照,采用免疫组织化学实验测定 EMT 标志物 E-钙黏蛋白(E-cadherin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)的表达,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定肿瘤炎性微环境标志物白介素 6(IL-6)、核因子 κ B(NF- κ B)、信号转导子与转录激活子 3(STAT3)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。**结果** IL-6、NF- κ B、STAT3、TNF- α 局部组织中含量转移癌 > 原位癌 > 对照组($P < 0.01$);局部组织中 E-cadherin 阳性表达率转移癌 < 原位癌 < 对照组($P < 0.01$);N-cadherin 阳性表达率转移癌 > 原位癌 > 对照组($P < 0.01$)。根据具体阳性表达情况将 53 患者进一步分为 E-cadherin 阴性且 N-cadherin 阳性组(E^-/N^+)29 例,E-cadherin 与 N-cadherin 共阳性组(E^+/N^+)13 例、E-cadherin 阳性且 N-cadherin 阴性组(E^+/N^-)11 例。IL-6、NF- κ B、STAT3、TNF- α 局部组织中含量 E^-/N^+ 组 > E^+/N^+ 组 > E^+/N^- 组($P < 0.01$)。患者术后 1 年生存率为 26.4%。癌组织 IL-6($P = 0.001$)、NF- κ B($P = 0.005$)、STAT3($P = 0.004$)、TNF- α ($P = 0.007$)含量对预后均有较高的预测价值,最佳工作点分别为 51.87 nmol/g、5.44 nmol/g、6.78 nmol/g 和 17.95 nmol/g。 E^-/N^+ ($P = 0.004$)、IL-6 > 51.87 nmol/g($P = 0.026$)、NF- κ B > 5.44 nmol/g($P = 0.018$)、STAT3 > 6.78 nmol/g($P = 0.021$)与 TNF- α > 17.95 nmol/g($P = 0.042$)患者的术后生存期明显偏短。**结论** 胰腺癌的肿瘤炎性微环境与 EMT 之间可能存在相互作用,共同促进了胰腺癌发生与发展。

关键词: 胰腺癌; 炎性微环境; 上皮间质转化; E-钙黏蛋白; N-钙黏蛋白; 白介素 6; 核因子 κ B; 肿瘤坏死因子 α

中图分类号: R 735.9 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2018)12-1619-05

Relationship between inflammatory microenvironment and epithelial-mesenchymal transition and its significance in pancreatic carcinoma

LIU Yu, QUAN Ying

No. 3 Ward of Oncology Department, Panjin Central Hospital, Panjin, Liaoning 124000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between inflammatory microenvironment and epithelial-mesenchymal transition (EMT) and their effects on the prognosis of patients with pancreatic carcinoma. **Methods** The clinical and pathological data of 53 patients with pancreatic cancer receiving surgical treatment from June 2015 to June 2016 were analyzed retrospectively, including 31 cases of metastatic carcinoma and 22 cases of situ carcinoma. Normal tissues adjacent to cancer were taken as controls. E-cadherin and N-cadherin expressions of EMT markers were detected by immunohistochemistry, and levels of interleukin 6 (IL-6), nuclear factor- κ B (NF- κ B), signal transducers and transcriptional activators 3 (STAT3) and tumor necrosis factor α (TNF- α) of inflammatory microenvironment markers were detected by enzyme-linked immunoadsorbent assays(ELISA). **Results** The contents of IL-6, NF- κ B, STAT3 and TNF- α in the local tissue of metastatic carcinoma were higher than those in situ carcinoma, and those in situ carcinoma were higher than those in control group (all $P < 0.01$). The positive expression rate of E-cadherin in metastatic carcinoma was lower than that in situ carcinoma, and it in situ carcinoma was lower than that in controls(all $P < 0.01$). The positive expression rate of N-cadherin was metastatic carcinoma > carcinoma in situ > control group (all $P < 0.01$). According to the specific positive expression, 53 patients were further divided into E-cadherin negative and N-cadherin positive group (E^-/N^+ , $n = 29$), E-cadherin and N-cadherin co-positive group (E^+/N^+ , $n = 13$), E-cadherin positive and N-cadherin negative group (E^+/N^- , $n = 11$). The contents of IL-6, NF- κ B, STAT3 and TNF- α in the local tissues presented E^-/N^+ group > E^+/N^+ group > E^+/N^- group (all $P < 0.01$). The one-year survival rate after operation was 26.4%. The contents of IL-6

($P=0.001$), NF- κ B ($P=0.005$), STAT3 ($P=0.004$) and TNF- α ($P=0.007$) in cancer tissues had high predictive value for prognosis, and their optimal cut-off values were 51.87 nmol/g, 5.44 nmol/g, 6.78 nmol/g, 17.95 nmol/g respectively. The postoperative survival period of patients with E⁻/N⁺ ($P=0.004$), IL-6 > 51.87 nmol/g ($P=0.026$), NF- κ B > 5.44 nmol/g ($P=0.018$), STAT3 > 6.78 nmol/g ($P=0.021$) and TNF- α > 17.95 nmol/g ($P=0.042$) was significantly shorter. **Conclusion** There may be interaction between inflammatory micro-environment and EMT in pancreatic cancer, which may promote the occurrence and development of pancreatic cancer.

Key words: Pancreatic carcinoma; Inflammatory microenvironment; Epithelial-mesenchymal transition; E-cadherin; N-cadherin; Interleukin 6; Nuclear factor- κ B; Tumor necrosis factor α

生存期短和生存质量低下是胰腺癌患者治疗面临的主要难题,我国胰腺癌患者确诊后 1 年生存率不足 20%,5 年生存率不足 5%^[1],造成患者死亡的主要原因是复发与转移。细胞上皮间质转化(EMT)是赋予细胞转移与侵袭能力的启动步骤,在特定的生理或病理条件下,上皮细胞失去原有的结构与极性,向梭形、纺锤形的间质细胞转化,与此同时,上皮细胞标志物 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达下调或消失,转而替代为间质细胞标志物 N-钙黏蛋白(N-cadherin),也已证实 EMT 是参与胰腺炎向胰腺癌转变以及胰腺癌转移的重要机制^[2-3]。炎性微环境是肿瘤微环境的重要组成部分,多数肿瘤形成过程中经历了由可控性炎症到非可控性炎症的转化过程^[4],既往研究指出胰腺炎患者罹患胰腺癌的几倍是常规人群的十几倍^[5],由此推测炎性环境很有可能也促进了胰腺癌的发生与发展。本研究重点观察胰腺癌炎性微环境与 EMT 之间的联系,以及两者与患者病理和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为本院 2015 年 6 月至 2016 年 6 月收治、手术治疗的 53 例胰腺癌患者。包括男 27 例,女 26 例;年龄 33 ~ 74 (48.3 ± 5.1) 岁;TNM 分期: I B 期 3 例、II A 期 9 例、II B 期 15 例、III A 期 17 例、III B 期 5 例、IV 期 4 例。所有患者均经术后病理证实为胰腺癌,并符合以下条件:(1)保留有术后病理组织和癌旁正常组织样本;(2)有完整的临床资料,且随访时间 ≥ 1 年;(3)术前未进行放疗等其他治疗;(4)TNM 分期 I B 期 ~ IV 期。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 预后评估方法 所有患者术后每隔 3 个月入院复查 1 次,1 年后每隔 6 个月入院复查 1 次,记录患者复发、转移和死亡情况。复发定义为原病灶区域出现肿瘤组织,转移定义为原病灶以外的区域出现肿瘤组织,统计死亡率时排除非胰腺癌导致的死亡。

1.2.2 酶联免疫吸附法(ELISA)实验测定肿瘤炎性

微环境指标 称取重量后,将组织标本剪碎,加入一定量的磷酸盐缓冲液(PBS),采用组织细胞总蛋白抽提试剂盒(P1250-50,北京普利莱基因技术有限公司)萃取蛋白质,用于 ELISA 实验,实验的操作步骤严格按照试剂盒说明书执行。ELISA 试剂盒白介素-6(IL-6, ml028583)、核因子- κ B(NF- κ B, ml026330)、信号转导子与转录激活子 3(STAT3, ml037546)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α , ml038101)均购自上海酶联生物。

1.2.3 免疫组织化学实验测定 EMT 标志物表达 石蜡包埋组织切片为厚度 5 ~ 7 μ m,制备病理标本,用于免疫组织化学实验。二甲苯脱蜡和透明,10 min × 2 次,梯度酒精脱苯,100%、95%、85%、75%、60%、45% 的浓度各浸泡 10 min。滴加 3% H₂O₂ 阻断内源性过氧化氢酶的活性,置入柠檬酸缓冲液进行抗原热修复,微波炉中高火加热至沸,自然冷却,反复 2 次。血清封闭,37 °C 孵育 30 min,一抗孵育,E-cadherin(ab1416, Abcam)和 N-cadherin(ab98952, Abcam)抗体浓度均为 1:500 ~ 1:800,4 °C 摇床过夜;PBS 清洗后二抗(ab6785, Abcam)孵育,37 °C 孵育 30 min,抗体浓度为 1:500。DAB 显色试剂盒(AR1025,博士德)显色,苏木素复染,梯度酒精脱水,45%、60%、75%、85%、95%、100% 的浓度各浸泡 10 min,二甲苯透明,中性树胶封片。电子显微镜下观察,被染成棕色或棕黄色者为阳性细胞。

1.3 统计学方法 所有数据均采用统计学软件 SPSS 19.0 进行分析。本组计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较行 One-Way ANOVA;计数资料以例数(百分比)表示,行 χ^2 检验;炎性微环境相关指标水平对预后的预测价值评估采用受试者工作特征(ROC)曲线;生存分析采用 Kaplan-Meier 和 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 转移癌、原位癌与癌旁正常组织炎性微环境指标水平的差异 转移癌局部 IL-6、NF- κ B、STAT3、TNF- α 含量高于原位癌,原位癌高于癌旁正常组织,组间差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 转移癌、原位癌与癌旁正常组织的 EMT 标志物表达差异 E-cadherin 阳性表达率转移癌 < 原位癌 < 对照组, N-cadherin 阳性表达率转移癌 > 原位癌 > 对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2、图 1。

2.3 EMT 标志物表达与炎性微环境指标水平的关系 本研究未发现 E-cadherin 与 N-cadherin 共阴性病例, 根据具体阳性表达情况将 53 例胰腺癌进一步分为 E-cadherin 阴性且 N-cadherin 阳性组 (E^-/N^+) 29 例、E-cadherin 与 N-cadherin 共阳性组 (E^+/N^+) 13 例、E-cadherin 阳性且 N-cadherin 阴性组 (E^+/N^-) 11 例。IL-6、NF- κ B、STAT3、TNF- α 局部组织含量 E^-/N^+ 组 > E^+/N^+ 组 > E^+/N^- 组 ($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 炎性微环境指标对预后的预测价值 患者均完成为期不少于 1 年的术后随访。术后 1 年生存率为 26.4% (14/53), 患者死亡原因均为复发或转移。经 ROC 曲线分析, 胰腺癌组织 IL-6 ($P = 0.001$)、NF- κ B ($P = 0.005$)、STAT3 ($P = 0.004$)、TNF- α ($P = 0.007$) 含量对患者预后均有较高的预测价值, 各个指标的 ROC 曲线如图 2 所示, IL-6、NF- κ B、STAT3 和 TNF- α 的最佳工作点分别为 51.87 nmol/g、5.44 nmol/g、6.78 nmol/g 和 17.95 nmol/g。见表 4。

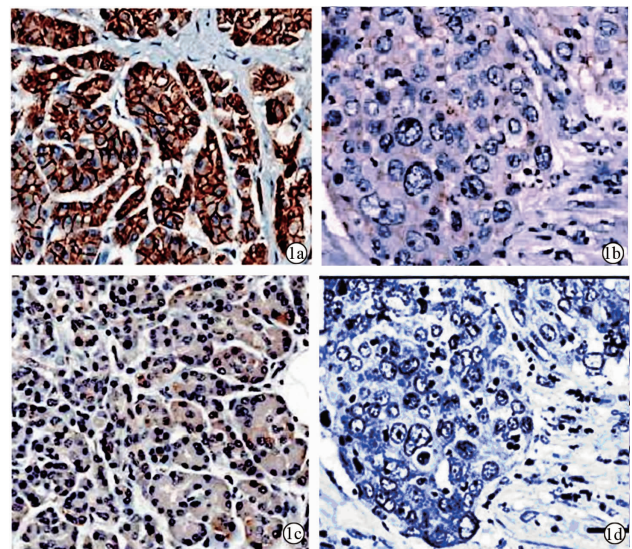
2.5 术后生存曲线分析 以 EMT 标志物阳性表达情况和炎性微环境标志物是否高于临界点为界, 分析各指标对患者术后生存曲线的影响, E^-/N^+ ($P = 0.004$)、IL-6 > 51.87 nmol/g ($P = 0.026$)、NF- κ B > 5.44 nmol/g ($P = 0.018$)、STAT3 > 6.78 nmol/g ($P = 0.021$) 与 TNF- α > 17.95 nmol/g ($P = 0.042$) 患者的术后生存期明显偏短。见图 3。

表 3 E^-/N^+ 组、 E^+/N^+ 组与 E^+/N^- 组癌组织的炎性微环境指标水平的差异 (nmol/g, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | IL-6 | NF- κ B | STAT3 | TNF- α |
|-----------|----|-------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| E^-/N^+ | 29 | 67.25 \pm 10.41 | 9.02 \pm 1.81 | 9.52 \pm 1.67 | 33.38 \pm 4.74 |
| E^+/N^+ | 13 | 53.26 \pm 6.32 | 7.01 \pm 1.24 | 6.25 \pm 1.74 | 18.47 \pm 2.92 |
| E^+/N^- | 11 | 33.25 \pm 6.74 | 5.03 \pm 0.85 | 5.22 \pm 1.35 | 16.02 \pm 2.85 |
| F 值 | | 69.462 | 9.252 | 7.726 | 34.764 |
| P 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

表 4 IL-6、NF- κ B、STAT3 及 TNF- α 预测胰腺癌预后的 ROC 曲线分析结果

| 指标 | 面积 | 渐近 Sig. b | 95% 可信区间 | | 最佳工作点 (nmol/g) | 敏感度 | 特异度 |
|----------------|-------|-----------|----------|-------|----------------|-------|-------|
| | | | 下限 | 上限 | | | |
| IL-6 | 0.800 | 0.001 | 0.659 | 0.941 | 51.87 | 0.868 | 0.667 |
| NF- κ B | 0.747 | 0.005 | 0.592 | 0.903 | 5.44 | 0.895 | 0.600 |
| STAT3 | 0.756 | 0.004 | 0.605 | 0.907 | 6.78 | 0.816 | 0.733 |
| TNF- α | 0.739 | 0.007 | 0.578 | 0.900 | 17.95 | 0.868 | 0.600 |



注: 1a: E-cadherin 阳性表达 ($\times 100$); 1b: E-cadherin 阴性表达 ($\times 200$); 1c: N-cadherin 阳性表达 ($\times 100$); 1d: N-cadherin 阴性表达 ($\times 200$)。

图 1 E-cadherin 和 N-cadherin 阳性与阴性表达的典型免疫组织化学图片

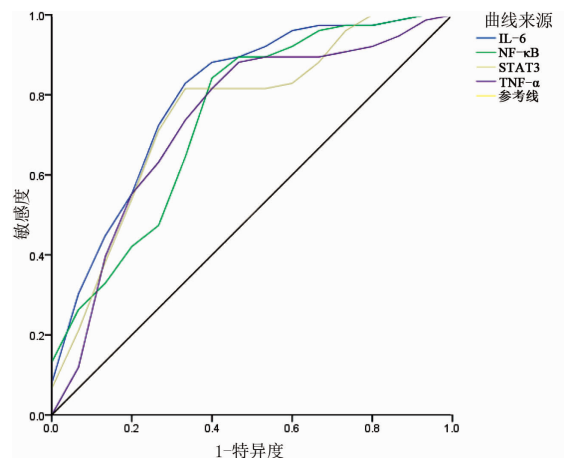


图 2 IL-6、NF- κ B、STAT3 和 TNF- α 预测胰腺癌预后的 ROC 曲线

表 1 转移癌、原位癌与癌旁正常组织的炎性微环境指标水平的差异 (nmol/g, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | IL-6 | NF- κ B | STAT3 | TNF- α |
|--------|----|-------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 转移癌组织 | 31 | 69.03 \pm 13.07 | 8.78 \pm 1.78 | 9.49 \pm 2.18 | 33.57 \pm 6.32 |
| 原位癌组织 | 22 | 46.56 \pm 12.44 | 5.83 \pm 1.61 | 6.30 \pm 1.87 | 17.52 \pm 2.88 |
| 癌旁正常组织 | 53 | 10.35 \pm 3.51 | 2.44 \pm 0.55 | 4.29 \pm 0.67 | 6.34 \pm 4.27 |
| F 值 | | 81.501 | 54.886 | 57.732 | 64.611 |
| P 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

表 2 转移癌、原位癌与癌旁正常组织的 EMT 标志物表达差异 例 (%)

| 组别 | 例数 | E-cadherin (+) | N-cadherin (+) |
|------------|----|----------------|----------------|
| 转移癌组织 | 31 | 8 (25.8) | 29 (93.5) |
| 原位癌组织 | 22 | 16 (72.7) | 13 (59.1) |
| 癌旁正常组织 | 53 | 51 (96.2) | 6 (11.3) |
| χ^2 值 | | 46.927 | 55.511 |
| P 值 | | <0.01 | <0.01 |

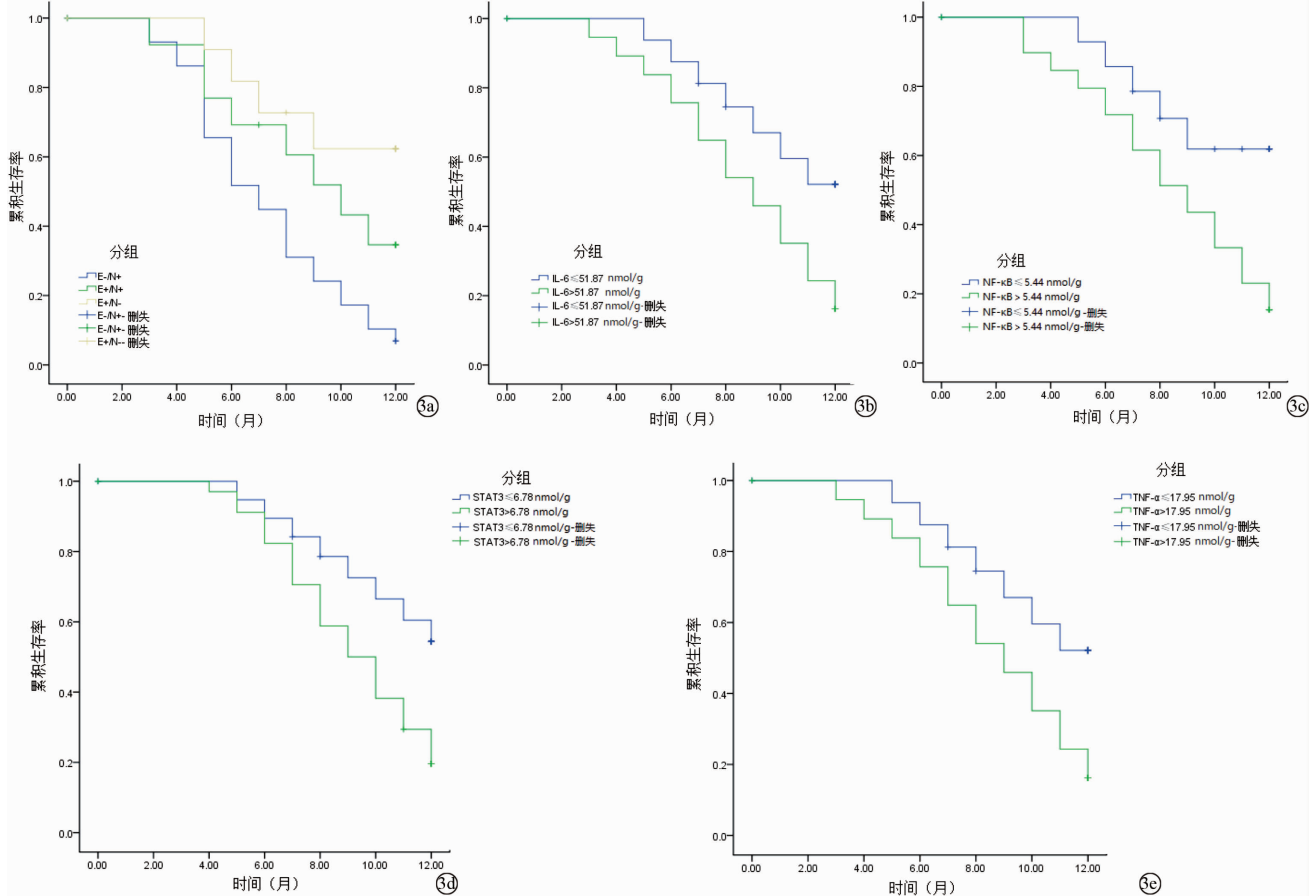


图 3 炎性微环境指标与 EMT 标志物对胰腺癌患者术后生存曲线的影响

3 讨论

胰腺癌被称为“癌中之王”，患者预后不良的主要原因可归纳为两点：(1) 胰腺的位置具有隐匿性，胰腺位于腹膜后，当病变局限于胰腺时一般无明显的临床症状，只有肿瘤累及胆管、腹腔或腰背时才能引起明显的症状，此时大多已发生不同程度的转移，处于局部晚期或晚期^[6]。(2) 胰腺的组织学构成增加了治疗难度，胰腺中含有大量的分泌型细胞，分泌大量的细胞外基质，层层包裹于病灶组织，形成致密的保护膜，从而对放疗产生较高的耐受性^[7]。也正因如此，目前的常规肿瘤治疗手段在治疗胰腺癌方面存在较大的局限性，深入探讨其病理机制，寻找新的靶向性治疗方案是当前的工作重点。

EMT 和炎性微环境都是肿瘤微环境的重要组成部分，EMT 在胰腺癌中的促癌作用已基本得到证实^[8-9]。EMT 的主要特点是原本排列整齐、连接紧密的上皮细胞在多种因素作用下失去顶面-底面的极性而获得了游走的能力^[10]，这是赋予肿瘤细胞转移与侵袭能力的启动步骤，为肿瘤细胞穿透基底膜、通过血液和淋巴循环转移至远端组织器官提供了前提条件。同时，获得迁移能力的肿瘤细胞对放疗的耐受性增强，也增加了术后复发与转移的风险^[11-12]。

E-cadherin 与 N-cadherin 是 EMT 研究中较为典型的两大标志物，分别用以标记上皮细胞和间质细胞^[13]。既往研究认为，正常生理条件下，成年人的胰腺组织上皮细胞数量与功能稳定^[14-15]，以 E-cadherin 阳性表达为主，受肿瘤病理的影响，胰腺癌组织上皮细胞向间质细胞转化，E-cadherin 阳性率逐渐降低，而 N-cadherin 阳性表达率逐渐升高，本研究结果也证实了这一点。另外，本研究根据两种标志物的具体表达情况将患者分为 E⁻/N⁺、E⁺/N⁺ 和 E⁺/N⁻ 三组，发现 E⁻/N⁺ 预后最差、生存期最短，局部炎性标志物含量也最高，说明 E-cadherin 阳性表达向 N-cadherin 阳性表达的转变很有可能意味着恶性程度的增加、炎症反应的加剧和预后不良。

有报道指出，EMT 与炎症反应相互作用，共同促进了肿瘤性疾病的转化过程，揭示了炎性微环境与 EMT 之间的密切联系^[16]。肿瘤的炎性微环境早期形成主要与机体的抗肿瘤免疫有关，在肿瘤发展的早期，肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 以 M1 型为主，分泌大量 TNF-α、IL-6、IL-13 等，诱导 T 细胞产生抗肿瘤活性^[17-18]。其中 IL-6 被认为是衔接炎症与肿瘤最为核心的炎症因子，可活化 STAT3、NF-κB 信号通路，促进细胞产生抗凋亡活性，并干扰 p53 等抑癌基因表达，从而诱导肿瘤细胞恶性增殖，为肿瘤细胞的生长

和迁移提供条件^[19-20]。一旦 NF- κ B 和 STAT3 信号被激活,又可通过各自的信号分子促进 TNF- α 、IL-6 等炎性介质分泌,以维持利于肿瘤生长的炎性微环境^[21-22]。因此,本研究选取 IL-6、NF- κ B、STAT3 及 TNF- α 作为衡量炎性微环境的主要指标,结果发现其局部含量与 EMT 及患者预后密切相关。ROC 曲线分析证实 IL-6、NF- κ B、STAT3 及 TNF- α 对患者预后的预测价值,研究以各个指标的最佳工作点为界,分析炎性微环境对患者生存曲线的影响,证实 IL-6 > 51.87 nmol/g、NF- κ B > 5.44 nmol/g、STAT3 > 6.78 nmol/g 与 TNF- α > 17.95 nmol/g 患者的术后生存期明显偏短。

综上所述,本研究分析胰腺癌炎性微环境与 EMT 的关系,以及两者对患者预后的影响,认为肿瘤炎性微环境与 EMT 之间可能存在相互作用,共同促进了胰腺癌发生与发展。

参考文献

[1] Amundadottir LT. Pancreatic cancer genetics [J]. *Int J Biol Sci*, 2016,12(3):314-325.

[2] Zhai LL, Wu Y, Cai CY, et al. Overexpression of homeobox B-13 correlates with angiogenesis, aberrant expression of EMT markers, aggressive characteristics and poor prognosis in pancreatic carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015,8(6):6919.

[3] Santamaria PG, Moreno-Bueno G, Portillo F, et al. EMT: Present and future in clinical oncology [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(7):718-738.

[4] Gao S, Sun Y, Zhang X, et al. IGFBP2 activates the NF- κ B pathway to drive epithelial-mesenchymal transition and invasive character in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2016,76(22):6543-6554.

[5] Meachem MD, Snead ER, Kidney BA, et al. A comparative proteomic study of plasma in feline pancreatitis and pancreatic carcinoma using 2-dimensional gel electrophoresis to identify diagnostic biomarkers: A pilot study [J]. *Can J Vet Res*, 2015,79(3):184-189.

[6] Zhang TT, Wang L, Liu HH, et al. Differentiation of pancreatic carcinoma and mass-forming focal pancreatitis: qualitative and quantitative assessment by dynamic contrast-enhanced MRI combined with diffusion-weighted imaging [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1):1744-1759.

[7] Gurzu S, Turdean S, Kovacs A, et al. Epithelial-mesenchymal, mesenchymal-epithelial, and endothelial-mesenchymal transitions in malignant tumors: An update [J]. *World J Clin Cases*, 2015,3(5):393

-404.

[8] Matouk IJ, Halle D, Raveh E, et al. The role of the oncofetal H19 lncRNA in tumor metastasis: orchestrating the EMT-MET decision [J]. *Oncotarget*, 2016,7(4):3748-3765.

[9] 王奕智,葛春林. L1 细胞黏附分子在胰腺癌侵袭转移作用机制的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017,44(7):349-353.

[10] 孔大陆,李强. 胰腺癌细胞信号传导机制的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2015,42(14):724-727.

[11] Gaianigo N, Melisi D, Carbone C. EMT and treatment resistance in pancreatic cancer [J]. *Cancers*, 2017,9(12):122.

[12] Xie D, Xie K. Pancreatic cancer stromal biology and therapy [J]. *Genes Dis*, 2015,2(2):133-143.

[13] Tang SC, Chen YC. Novel therapeutic targets for pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(31):10825-10844.

[14] Guo Q, Qin W. DKK3 blocked translocation of β -catenin/EMT induced by hypoxia and improved gemcitabine therapeutic effect in pancreatic cancer Bxpc-3 cell [J]. *J Cell Mol Med*, 2015,19(12):2832-2841.

[15] 祝鹏,刘慧颖,姚骏,等. 胰腺癌肝转移与循环肿瘤细胞上皮-间质转化表型的关系 [J]. *肿瘤*, 2015,35(8):874-882.

[16] Zhang L, Wang D, Li Y, et al. CCL21/CCR7 axis contributed to CD133+ pancreatic cancer stem-like cell metastasis via EMT and Erk/NF- κ B pathway [J]. *PLoS One*, 2016,11(8):e0158529.

[17] Nielsen MF, Mortensen MB, Detlefsen S. Key players in pancreatic cancer-stroma interaction: Cancer-associated fibroblasts, endothelial and inflammatory cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2016,22(9):2678-2700.

[18] 张志凯,徐克成,牛立志,等. 多种油脂脂肪乳对胰腺癌患者免疫功能与炎性介质的影响 [J]. *广东医学*, 2016,37(14):2177-2179.

[19] Fofaria NM, Srivastava SK. STAT3 induces anoikis resistance, promotes cell invasion and metastatic potential in pancreatic cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2015,36(1):142-150.

[20] 刘峰,吴海龙,周锐,等. STAT1 与 CD74/CD44 协同方式调控结肠癌细胞上皮-间质转化机制研究 [J]. *中国临床研究*, 2017,30(6):831-834.

[21] Butler AM, Scotti Buzhardt ML, Li S, et al. Protein kinase C zeta regulates human pancreatic cancer cell transformed growth and invasion through a STAT3-dependent mechanism [J]. *PLoS One*, 2013,8(8):e72061.

[22] Huang W, Dong Z, Wang F, et al. A small molecule compound targeting STAT3 DNA-binding domain inhibits cancer cell proliferation, migration, and invasion [J]. *ACS Chem Biol*, 2014,9(5):1188-1196.