

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.002

肿瘤防治专题

术前减黄通过抑制 TGF- β /Smad 通路逆转 EMT 改善胰腺癌手术预后的机制研究

陕陈鹏, 刘宇, 崔王平, 张晓栋



基金项目: 山西省基础研究计划项目(202503021211267, 202512021211266)

作者单位: 030001 太原 山西医科大学第一医院胆胰外科

通信作者: 刘宇, E-mail: shanchenpeng214@163.com

【摘要】 目的 探讨经皮经肝穿刺胆管引流术(PTCD)术前减黄对胰头癌伴梗阻性黄疸患者手术预后的影响,并分析其通过调控转化生长因子- β /Smad(TGF- β /Smad)信号通路、逆转上皮-间质转化(EMT)进程及减轻全身炎症状态的作用机制。方法 选取2023年10月—2025年6月山西医科大学第一医院胆胰外科收治的胰头癌伴梗阻性黄疸患者150例,根据术前总胆红素(TBil)水平及是否接受术前减黄分为减黄组($n=50$)、低黄疸组($n=50$)、未减黄组($n=50$)。比较3组患者临床资料、肿瘤病理特征;酶联免疫吸附试验检测血清炎症因子(TNF- α 、IL-6)水平,蛋白质免疫印迹法检测肿瘤组织中EMT相关蛋白(E-cadherin、N-cadherin、Vimentin)及TGF- β /Smad通路蛋白(p-Smad2、p-Smad3)表达;Pearson相关性分析血清炎症因子与EMT蛋白表达的相关性;比较3组患者手术结局、术后并发症情况。结果 低黄疸组和减黄组淋巴结转移率、TNM分期Ⅱ~Ⅲ期比例低于未减黄组($\chi^2/P=6.507/0.039$ 、 $7.177/0.028$);术后第7d时3组血清IL-6、TNF- α 水平比较,未减黄组>低黄疸组>减黄组($F/P=38.674/<0.001$ 、 $78.451/<0.001$);减黄组E-cadherin表达高于未减黄组,N-cadherin、Vimentin表达低于未减黄组($t/P=202.402/<0.001$ 、 $12.502/<0.001$ 、 $63.273/<0.001$);减黄组p-Smad2、p-Smad3蛋白低于未减黄组($t/P=87.194/<0.001$ 、 $117.004/<0.001$);TNF- α 、IL-6分别与E-cadherin表达呈负相关,与N-cadherin、Vimentin表达呈正相关(TNF- α : $r/P=-0.397/0.008$ 、 $0.400/0.007$ 、 $0.373/0.011$;IL-6: $r/P=-0.487/<0.001$ 、 $0.370/0.009$ 、 $0.380/0.008$);减黄组R0切除率高于未减黄组($\chi^2/P=13.043/<0.001$),住院时间短于未减黄组和低黄疸组($t/P=8.485/<0.001$ 、 $4.066/<0.001$);减黄组总并发症发生率低于未减黄组($\chi^2/P=16.672/<0.001$)。结论 术前减黄可有效改善胰头癌伴梗阻性黄疸患者的手术预后,其机制可能与减轻全身炎症反应、抑制TGF- β /Smad信号通路活化进而逆转EMT进程有关。

【关键词】 胰腺癌;梗阻性黄疸;术前胆道引流;上皮-间质转化;TGF- β /Smad信号通路;作用机制;预后**【中图分类号】** R735.9;R657.4**【文献标识码】** A

Mechanism study of preoperative jaundice reduction improving surgical prognosis in pancreatic cancer by inhibiting TGF- β /Smad pathway and reversing EMT Shan Chenpeng, Liu Yu, Cui Wangping, Zhang Xiaodong. Department of Biliary and Pancreatic Surgery, First Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi, Taiyuan 030001, China

Funding program: Shanxi Provincial Basic Research Program (202503021211267, 202512021211266)

Corresponding author: Liu Yu, E-mail: shanchenpeng214@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the impact of preoperative jaundice reduction via PTCD on the surgical prognosis of patients with pancreatic head cancer accompanied by obstructive jaundice, and to analyze whether it acts by regulating the TGF- β /Smad signaling pathway, reversing the epithelial-mesenchymal transition (EMT) process, and alleviating systemic inflammatory status. **Methods** A total of 150 patients with pancreatic head cancer and obstructive jaundice admitted between October 2023 and June 2025 were selected. According to preoperative total bilirubin levels and whether they received PTCD, they were divided into a jaundice-reduction group ($n=50$), a low-bilirubin group ($n=50$), and a non-jaundice-reduction group ($n=50$). Baseline data, tumor pathological characteristics, surgical outcomes, and postoperative complications were compared among the three groups. Serum levels of inflammatory factors (TNF- α , IL-6) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expression of EMT-related proteins (E-cadherin, N-cadherin, Vimentin) and TGF- β /Smad pathway proteins (p-Smad2, p-Smad3) in tumor tissues was detected by Western blotting. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum inflammatory factors and EMT-related protein expression. **Results** The lymph node metastasis rate in the jaundice-reduction group was significantly lower than that in the non-jaundice-reduction group ($\chi^2/P =$

6.507/0.039), while the proportion of stage I was significantly higher ($\chi^2/P = 7.177/0.028$), with no statistically significant difference compared to the low-bilirubin group ($P > 0.05$). On postoperative day 7, the IL-6 level in the jaundice-reduction group was significantly lower than that in the non-jaundice-reduction group and the low-bilirubin group ($F/P = 38.674/<0.001$); the TNF- α level was significantly lower than that in the non-jaundice-reduction group ($F/P = 78.451/<0.001$), with no statistically significant difference compared to the low-bilirubin group ($P = 0.067$). The expression of E-cadherin in the jaundice-reduction group was significantly higher than that in the non-jaundice-reduction group ($t/P = 202.402/<0.001$), while N-cadherin and Vimentin were significantly lower ($t/P = 12.502/<0.001, 63.273/<0.001$). The levels of p-Smad2 and p-Smad3 in the jaundice-reduction group were significantly lower than those in the non-jaundice-reduction group ($t/P = 87.194/<0.001, 117.004/<0.001$). Correlation analysis showed that TNF- α and IL-6 were negatively correlated with E-cadherin ($r/P = -0.397/0.008, -0.487/<0.001$) and positively correlated with N-cadherin and Vimentin (all $P < 0.05$). The R0 resection rate in the jaundice-reduction group was significantly higher than that in the non-jaundice-reduction group ($\chi^2/P = 13.043/<0.001$), with a shorter hospital stay than the non-jaundice-reduction group and the low-bilirubin group ($F/P = 36.542/<0.001$), and a lower total complication rate than the non-jaundice-reduction group ($\chi^2/P = 16.672/<0.001$). **Conclusion** Preoperative jaundice reduction can effectively improve the surgical prognosis of patients with pancreatic head cancer and obstructive jaundice. The mechanism may be related to the alleviation of systemic inflammatory response, inhibition of TGF- β /Smad signaling pathway activation, and consequent reversal of the EMT process.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Obstructive jaundice; Preoperative biliary drainage; Epithelial-mesenchymal transition; TGF- β /Smad signaling pathway; Mechanism; Prognosis

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种预后极差的消化道恶性肿瘤,其发病率在我国持续攀升,患者5年总体生存率仅为10%左右^[1-2]。目前,手术切除是PC患者有望长期生存的唯一有效手段^[3]。然而,50%~70%的PC患者在确诊时已并发梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)不仅引发肝功能受损、凝血功能障碍及严重的全身炎性反应,还显著增加了围手术期风险与手术难度^[4]。术前胆道引流(preoperative biliary drainage, PBD)已被广泛用于优化患者全身状况,但其对长期生存的影响尚存争议^[5]。研究表明,OJ所塑造的独特肿瘤微环境可能参与调控肿瘤的生物行为,而上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤细胞获得侵袭、转移及化疗耐药能力的关键步骤^[6]。转化生长因子- β /Smad(transforming growth factor- β /Smad, TGF- β /Smad)信号通路是驱动EMT的核心分子机制之一,在胰腺癌进展中发挥重要作用^[7]。胆汁淤积及相关炎性反应可能是激活TGF- β /Smad通路、促进胰腺癌进展的重要驱动因素^[8]。然而,术前减黄能否通过干预TGF- β /Smad信号通路逆转EMT进程,尚缺乏直接的临床证据。本研究旨在评估术前减黄对胰头癌伴梗阻性黄疸患者手术预后的影响,探讨其潜在机制是否与调控TGF- β /Smad信号通路、EMT表型及全身炎性状态有关,以期术前减黄的合理应用提供新的理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2023年10月—2025年6月山西医科大学第一医院胆胰外科收治的胰头癌伴梗阻性

黄疸患者150例作为研究对象,根据术前总胆红素(TBil)水平及是否接受经皮肝穿刺胆管引流术(PTCD)分为减黄组50例[术前TBil>200 $\mu\text{mol/L}$,符合《恶性梗阻性黄疸诊治现状》^[9]中推荐进行术前胆道引流的指征]、低黄疸组50例(术前TBil \leq 200 $\mu\text{mol/L}$,未达到上述专家共识规定的强制减黄标准)、未减黄组50例(术前TBil>200 $\mu\text{mol/L}$,符合减黄治疗的生化标准,由于存在引流禁忌证未减黄)。本研究经医院伦理委员会批准(NO.KYLL-2023-221),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 患者均经影像学及术后病理证实为胰头癌,且符合胰十二指肠切除术指征。(1)纳入标准:①年龄18~75岁;②术前TBil \geq 100 $\mu\text{mol/L}$;③无远处转移。(2)排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②严重心、肺、肾功能不全;③既往接受过胰腺肿瘤相关治疗;④存在手术绝对禁忌证。

1.3 治疗方法 所有纳入患者均由同一医疗团队施行标准的胰十二指肠切除术(Whipple术),遵循淋巴结清扫及R0切除原则。根据分组不同,术前处理方案如下。

1.3.1 减黄组:(1)PTCD操作时机。患者确诊后,于入院后3~5d内完成术前评估,在局部麻醉+镇静下由介入放射科医师行PTCD。(2)PTCD操作过程。在超声引导下选择扩张的胆管部位,采用18G穿刺针穿刺成功后,置入导丝,沿导丝置入8.5F猪尾引流管,固定于皮肤。术后立即引流出胆汁,记录引流量及性状。(3)术后用药及支持治疗。术前30min静脉滴注头孢

哌酮钠舒巴坦钠(辉瑞制药)抗感染,每次 3.0 g,每 12 h 1 次,连续用药 3~5 d。根据胆汁培养及药敏结果调整抗生素:术后每日静脉滴注异甘草酸镁(正大天晴制药)保肝治疗,每次 150 mg,加入 5%葡萄糖注射液 250 ml,连续 7~10 d;根据患者肝功能及营养状况,术后第 1 d 开始肠外营养支持,给予脂肪乳氨基酸葡萄糖注射液(德国费森尤斯卡比制药),每日 1 袋,连续 5~7 d;待肠道功能恢复后逐步过渡至肠内营养。若无感染迹象,术后第 3 d 开始将引流的胆汁经鼻肠管或口服回输,每日回输量根据引流量逐步增加,一般从 100 ml/d 开始,逐步增至 300~500 ml/d,以改善消化吸收功能。(4) 减黄疗程及手术时机。PTCD 引流持续 2~4 周,每 3~5 d 监测肝功能及血清 TBil 水平。当 TBil 下降至术前水平的 50% 以下(通常 <100 $\mu\text{mol/L}$),且全身状况(白蛋白、凝血功能)明显改善后,安排行胰十二指肠切除术。减黄期间平均引流时间为(18.51 \pm 3.22) d。

1.3.2 低黄疸组:入院后完善术前检查,给予常规保肝治疗(异甘草酸镁 150 mg/d,静脉滴注,连续 5~7 d),待肝功能及全身状况评估合格后,直接接受胰十二指肠切除术。入院至手术时间平均为(5.76 \pm 1.48) d。

1.3.3 未减黄组:入院后急诊或限期行胰十二指肠切除术。术前给予保肝、抗感染等支持治疗(方案同减黄组术后用药),但疗程较短,一般为 1~3 d。

1.3.4 围手术期统一处理:所有患者术前常规禁食 8 h、禁饮 4 h,术前 30 min 预防性应用抗生素(头孢哌酮钠舒巴坦钠 3.0 g,静脉滴注)。术后统一转入 ICU 或外科病房监护,常规监测生命体征、腹腔引流液性状及引流量。术后第 1、3、5、7 d 复查血常规、肝肾功能、电解质及炎症因子。根据病情调整抗生素、营养支持及并发症处理。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 临床资料与病理特征数据收集^[10]:性别、年龄、病程(出现症状至手术时间)、发病诱因、吸烟饮酒史、家族遗传史及高血压、糖尿病和冠心病等合并症。根据手术病理报告,收集肿瘤最大径、分化程度、淋巴结转移状况及 TNM 分期等信息^[11]。

1.4.2 血清炎症因子检测:于患者入院时(T₀)、术前 1 d(T₁)、术后第 7 d(T₂)采集空腹肘静脉血 5 ml,室温静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 15 min,留取血清于-80℃保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 TNF- α 、IL-6 浓度。TNF- α 试剂盒(货号: H052)、IL-6 试剂盒(货号: H007)均购自南京建成生物工程研究

所,操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.4.3 EMT 相关蛋白及 TGF- β /Smad 信号通路蛋白表达检测:采用 Western-Blot 法检测 PC 组织中 EMT 相关蛋白(E-cadherin、N-cadherin、Vimentin)及 TGF- β /Smad 信号通路蛋白(p-Smad2、p-Smad3)的表达水平。取手术切除肿瘤组织约 100 mg 迅速置于-80℃保存,加入 RIPA 裂解液(含 PMSF)提取总蛋白,使用 BCA 试剂盒(碧云天生物技术公司,货号 P0012)测定蛋白浓度。取总蛋白 30 μg 进行 10% SDS-PAGE 凝胶电泳,随后通过湿转法将蛋白质转移至 PVDF 膜上。用封闭液室温封闭 15 min 后,加入一抗 4℃ 孵育过夜。次日,加入辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育 50 min,最后使用 ECL 化学发光试剂(Millipore 公司)显影。采用 Image J 软件分析蛋白条带的灰度值,目的蛋白表达水平=目的蛋白条带灰度值/内参蛋白条带灰度值。

1.4.4 手术结局与术后并发症评估:主要评价指标包括 R0 切除率(病理切缘阴性)和术后住院时间。并发症随访至出院或术后 30 d,具体记录胰瘘、出血、胆瘘及感染的发生情况,计算总并发症发生率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验;采用 Pearson 相关性分析血清炎症因子与 EMT 蛋白表达的相关性。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床资料比较 低黄疸组和减黄组淋巴结转移率、TNM 分期 II~III 期比例低于未减黄组,差异有统计学意义(*P*<0.05);低黄疸组与减黄组淋巴结转移率、TNM 分期 II~III 期比例比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 3 组血清炎症因子水平比较 组内比较显示,低黄疸组、未减黄组、减黄组的 IL-6、TNF- α 水平在不同时间点差异均有统计学意义(IL-6: *F*/*P*=437.214/<0.001、285.673/<0.001、312.451/<0.001; TNF- α : *F*/*P*=1 126.341/<0.001、342.181/<0.001、398.763/<0.001)。进一步组内两两比较显示,低黄疸组 T₁ 时 IL-6、TNF- α 水平与 T₀ 比较差异无统计学意义(*t*/*P*=1.894/0.064、1.732/0.089),T₂ 时较 T₁ 显著升高(*t*/*P*=21.353/<0.001、42.684/<0.001);未减黄组 T₁ 时 IL-6 水平较 T₀ 显著升高, TNF- α 较 T₀ 时显著降低(*t*/*P*=2.343/0.023、5.682/<0.001),T₂ 时较 T₁ 进一步升高(*t*/*P*=18.231/<0.001、19.464/<0.001);减黄组 T₁ 时

IL-6、TNF- α 水平较 T0 显著降低 ($t/P=8.235/<0.001$ 、 $15.684/<0.001$) ,T2 时较 T1 时显著回升 ($t/P=18.352/<0.001$ 、 $20.121/<0.001$) ,且均显著高于 T0 水平 ($t/P=12.464/<0.001$ 、 $4.573/<0.001$) 。组间比较显示 ,T0 时 3 组 IL-6、TNF- α 水平差异有统计学意义 ($P<0.001$) ,且低黄疸组 IL-6、TNF- α 水平均显著低于未减黄组和减黄组 ($P<0.01$) ,未减黄组与减黄组差异无统计学意义 ($P>0.05$) 。T1 时 3 组 IL-6、TNF- α 水平差异有统计学意义 ($P<0.01$) ,减黄组 IL-6 水平均显著低于低黄疸组和未减黄组 ($P<0.01$) ,低黄疸组 TNF- α 水平均显著低于未减黄组和减黄组 ($P<0.01$) 。T2 时 3 组 IL-6、TNF- α 水平差异有统计学意义 ($P<0.01$) ,减黄组 IL-6 水平显著低于低黄疸组和未减黄组 ,TNF- α 水平显著低于未减黄组 ($P<0.01$) ,但与低黄疸组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$) ,见表 2。

2.3 3 组肿瘤组织 EMT 相关蛋白比较 3 组 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin 蛋白表达水平比较 ,差异均有统计学意义 ($P<0.01$) 。进一步组间两两比较显示 ,

与低黄疸组比较 ,未减黄组 E-cadherin 表达显著降低 ,N-cadherin、Vimentin 表达显著升高 ($t/P=170.003/<0.001$ 、 $22.144/<0.001$ 、 $32.504/<0.001$) ;与未减黄组比较 ,减黄组 E-cadherin 表达显著升高 ,N-cadherin、Vimentin 表达显著降低 ($t/P=202.402/<0.001$ 、 $12.502/<0.001$ 、 $63.273/<0.001$) 。减黄组与低黄疸组比较 ,N-cadherin 表达显著升高 ,E-cadherin 表达、Vimentin 表达显著降低 ($t/P=12.655/<0.001$ 、 $6.331/<0.001$ 、 $22.146/<0.001$) ,见表 3。

2.4 3 组 TGF- β /Smad 信号通路蛋白表达比较 3 组间 p-Smad2、p-Smad3 蛋白表达水平比较 ,差异均有统计学意义 ($P<0.01$) 。进一步组间两两比较显示 ,与低黄疸组比较 ,未减黄组 p-Smad2、p-Smad3 表达显著升高 ($t/P=86.273/<0.001$ 、 $210.006/<0.001$) 。与未减黄组比较 ,减黄组 p-Smad2、p-Smad3 表达显著降低 ($t/P=87.194/<0.001$ 、 $117.004/<0.001$) 。减黄组与低黄疸组比较 ,p-Smad2、p-Smad3 表达显著升高 ($t/P=15.816/<0.001$ 、 $15.817/<0.001$) ,见表 4。

表 1 未减黄组、低黄疸组、减黄组 PC 患者临床资料/病理特征比较

Tab.1 Comparison of clinical data/pathological characteristics among patients in the low jaundice group , non-dejaundice reduction group and jaundice reduction group

项 目	未减黄组(n=50)	低黄疸组(n=50)	减黄组(n=50)	χ^2/F 值	P 值	
男性[例(%)]	29(58.00)	26(52.00)	28(56.00)	0.828	0.661	
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	63.06 \pm 8.37	61.51 \pm 9.22	62.33 \pm 8.71	0.416	0.662	
病程($\bar{x}\pm s$,月)	2.68 \pm 1.31	2.54 \pm 1.10	2.59 \pm 1.22	0.171	0.843	
吸烟史[例(%)]	20(40.00)	18(36.00)	19(38.00)	0.105	0.949	
饮酒史[例(%)]	17(34.00)	15(30.00)	16(32.00)	0.125	0.939	
家族遗传史[例(%)]	7(14.00)	5(10.00)	6(12.00)	0.333	0.846	
合并症[例(%)]	高血压	16(32.00)	13(26.00)	15(30.00)	0.319	0.853
	糖尿病	12(24.00)	10(20.00)	14(28.00)	0.667	0.717
	冠心病	5(10.00)	7(14.00)	8(16.00)	0.701	0.704
肿瘤大小[例(%)]	≤ 3 cm	11(22.00)	15(30.00)	18(36.00)	1.681	0.431
	> 3 cm	39(78.00)	35(70.00)	32(64.00)		
分化程度[例(%)]	高-中分化	17(34.00)	19(38.00)	22(44.00)	0.655	0.721
	低分化	33(66.00)	31(62.00)	28(56.00)		
淋巴结转移[例(%)]	37(74.00)	28(56.00)	28(56.00)	6.507	0.039	
TNM 分期[例(%)]	I 期	3(6.00)	11(22.00)	12(24.00)	7.177	0.028
	II ~ III 期	47(94.00)	39(78.00)	38(76.00)		

表 2 未减黄组、低黄疸组、减黄组 PC 患者血清炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of serum inflammatory factor levels among patients in the low jaundice group , non-reduced jaundice group , and reduced jaundice group

组 别	例数	IL-6			TNF- α		
		T0	T1	T2	T0	T1	T2
未减黄组	50	40.54 \pm 5.22	41.34 \pm 8.81 ^a	80.74 \pm 11.57 ^{ab}	278.37 \pm 10.42	265.71 \pm 10.74 ^a	311.25 \pm 12.16 ^{ab}
低黄疸组	50	32.31 \pm 6.62	36.43 \pm 2.84	72.45 \pm 11.32 ^{ab}	220.35 \pm 12.68	215.93 \pm 10.84	294.44 \pm 5.39 ^{ab}
减黄组	50	40.32 \pm 6.94	29.73 \pm 4.87 ^a	61.22 \pm 7.37 ^{ab}	281.52 \pm 9.41	243.63 \pm 11.55 ^a	289.13 \pm 8.24 ^{ab}
F/P 组间值		27.454/ <0.001	41.233/ <0.001	38.674/ <0.001	356.781/ <0.001	234.563/ <0.001	78.451/ <0.001

注: 与同组 T0 比较 ,^a $P<0.05$; 与同组 T1 比较 ,^b $P<0.01$ 。

表 3 未减黄组、低黄疸组、减黄组 PC 患者肿瘤组织 EMT 相关蛋白比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of EMT-related protein levels in tumor tissues among the low jaundice group , non-jaundice reduction group , and jaundice reduction group

组别	例数	E-cadherin 蛋白	N-cadherin 蛋白	Vimentin 蛋白
未减黄组	50	0.22±0.02	0.24±0.02	0.23±0.02
低黄疸组	50	0.90±0.02 ^a	0.17±0.01 ^a	0.10±0.02 ^a
减黄组	50	0.86±0.01 ^{ab}	0.19±0.02 ^{ab}	0.03±0.01 ^{ab}
F/P 组间值	24	266.671/<0.001	216.672/<0.001	1 716.674/<0.001

注:与未减黄组比较,^a $P<0.01$;与低黄疸组比较,^b $P<0.01$ 。

表 4 未减黄组、低黄疸组、减黄组 PC 患者 p-Smad2、p-Smad3 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of serum p-Smad2 and p-Smad3 protein expression between low jaundice group , non-jaundice reduction and jaundice reduction group

组别	例数	p-Smad2 蛋白	p-Smad3 蛋白
未减黄组	50	0.72±0.03	0.57±0.01
低黄疸组	50	0.28±0.02 ^a	0.15±0.01 ^a
减黄组	50	0.33±0.01 ^{ab}	0.20±0.02 ^{ab}
F/P 组间值	6	217.508/<0.001	13 158.754/<0.001

注:与未减黄组比较,^a $P<0.01$;与低黄疸组比较,^b $P<0.01$ 。

2.5 血清炎症因子水平与 EMT 相关蛋白表达的相关性分析 Pearson 相关性分析显示,TNF- α 、IL-6 分别与 E-cadherin 表达呈负相关,与 N-cadherin、Vimentin 表达呈正相关($P<0.05$) ,见表 5。

表 5 血清炎症因子水平与 EMT 相关蛋白表达的相关性分析
Tab.5 Correlation analysis of serum inflammatory factors and the expression of EMT-related proteins

炎症因子	E-cadherin		N-cadherin		Vimentin	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
TNF- α	-0.397	0.008	0.400	0.007	0.373	0.011
IL-6	-0.487	<0.001	0.370	0.009	0.380	0.008

2.6 3 组手术结局与预后比较 3 组间 R0 切除率、术后住院时间比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。进一步组间两两比较显示,与低黄疸组比较,未减黄组 R0 切除率降低,住院时间延长($t/P = 5.769/0.016$ 、 $4.624/<0.001$) ;与未减黄组比较,减黄组 R0 切除率升

高,住院时间缩短($t/P = 13.043/<0.001$ 、 $8.485/<0.001$) ;低黄疸组与减黄组 R0 切除率比较差异无统计学意义($t/P = 1.604/0.205$) ,减黄组住院时间短于低黄疸组($t/P = 4.066/<0.001$) ,见表 6。

表 6 未减黄组、低黄疸组、减黄组 PC 患者手术结局与预后比较

Tab.6 Comparison of surgical outcomes and prognosis between low jaundice group , non-jaundice reduction group and jaundice reduction group

组别	例数	R0 切除率 [例(%)]	住院时间($\bar{x}\pm s$,d)
未减黄组	50	18(36.00)	19.53±4.12
低黄疸组	50	30(60.00) ^a	16.14±3.21 ^a
减黄组	50	36(72.00) ^a	13.84±2.41 ^{ab}
F/P 组间值		13.091/<0.001	36.542/<0.001

注:与未减黄组比较,^a $P<0.01$;与低黄疸组比较,^b $P<0.01$ 。

2.7 3 组术后并发症比较 3 组间总并发症发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2/P = 17.246/<0.001$)。进一步组间两两比较显示,未减黄组总并发症发生率高于低黄疸组和减黄组($\chi^2/P = 11.791/<0.001$ 、 $16.672/<0.001$) ;低黄疸组与减黄组比较,差异无统计学意义($\chi^2/P = 0.508/0.476$) ,见表 7。

3 讨论

胰头癌伴梗阻性黄疸患者的手术治疗长期受限于肝功能损害、全身炎症反应及肿瘤侵袭性高等多重不利因素,导致根治性切除率低、术后并发症多、总体预后不佳^[12-13]。本研究通过对比减黄组、低黄疸组与未减黄组患者的临床病理特征及分子标志物,首次在临床样本中证实,术前经 PTCD 减黄可显著提高 R0 切除率、缩短术后住院时间、降低并发症发生率,并初步揭示了其潜在分子机制——即通过抑制全身炎症反应和 TGF- β /Smad 信号通路的活化,进而逆转 EMT 进程。

梗阻性黄疸引发的系统性炎症反应综合征是导致患者围手术期风险增加的关键因素之一。胆汁淤积可破坏肠道屏障,促使内毒素入血,激活免疫细胞,大量释放 TNF- α 、IL-6 等炎症因子。本研究中,减黄组术后血清 TNF- α 、IL-6 水平显著低于未减黄组,且其 IL-6

表 7 未减黄组、低黄疸组、减黄组 PC 患者术后并发症比较 [例(%)]

Tab.7 Comparison of total postoperative complications among the low jaundice group , the non-reduction of jaundice group , and the jaundice reduction group

组别	例数	胰瘘	出血	胆瘘	感染	总并发症发生率(%)
未减黄组	50	7(14.00)	5(10.00)	9(18.00)	9(18.00)	60.00
低黄疸组	50	4(8.00)	3(6.00)	2(4.00)	4(8.00)	26.00
减黄组	50	3(6.00)	2(4.00)	2(4.00)	3(6.00)	20.00

水平甚至优于术前胆红素水平较低的低黄疸组。这表明 PTCD 引流不仅解除了胆道梗阻,降低了胆红素负荷,更重要的是可能通过清除胆汁中的炎性介质、恢复肠道屏障功能、减轻内毒素血症,从而抑制全身性的炎症反应。这一发现与袁殿宝等^[14]关于 ERBD 术后 TLR/NF- κ B 通路激活的研究结果相互印证,进一步确立了胆道引流在调控全身炎症通路中的核心地位。此外,范桢萁等^[15]指出, HMGB1/RAGE 轴通过调控 IL-6/STAT3 等炎症信号通路,在胰腺癌炎症反应微环境形成与肿瘤进展中发挥核心作用,提示术前减黄可能通过干扰该轴而获得抗炎收益。

EMT 是胰腺癌获得侵袭转移能力和化疗耐药性的关键生物学过程,其特征表现为 E-cadherin 表达下调及 N-cadherin、Vimentin 等间质标志物上调^[16]。本研究发现,与未减黄组比较,减黄组肿瘤组织中 E-cadherin 表达显著上调,而 N-cadherin、Vimentin 及 TGF- β /Smad 通路核心蛋白 p-Smad2/3 的表达均显著下调。提示术前减黄能够有效逆转肿瘤细胞的 EMT 表型,而这种逆转作用与 TGF- β /Smad 信号通路的抑制密切相关。TGF- β /Smad 是驱动 EMT 的经典通路,在多种肿瘤中均被证实可促进肿瘤进展和转移^[17]。Zhou 等^[18]在体外研究中指出 TGF- β /Smad 通路在晚期胰腺癌中促进 EMT,本研究结果则首次在临床队列中为此提供了直接证据,并为术前减黄策略的应用赋予了新的内涵。谢婷等^[19]研究表明,人羊膜间充质干细胞通过 TGF- β ₁/Smad 通路抑制 EMT 与纤维化,进一步支持了该通路在 EMT 调控中的核心地位。

进一步相关性分析显示,炎症因子 TNF- α 、IL-6 的水平与 EMT 关键蛋白的表达存在显著相关性。这提示在梗阻性黄疸的微环境下,全身性炎症反应与肿瘤局部的 EMT 进程之间可能存在一个正反馈环路。其潜在机制可能是, TNF- α /IL-6 等炎症因子激活肿瘤细胞或间质细胞内的 NF- κ B 等转录因子,后者进而上调 TGF- β 的表达或直接激活 EMT 转录因子(如 Snail、Zeb1),形成一个“炎症反应-TGF- β -EMT”的恶性级联反应,共同推动肿瘤的侵袭^[20-21]。徐长青等^[22]研究发现,红芪多糖通过抑制 HMGB1-RAGE/TLRs-NF- κ B 信号通路介导的炎症反应缓解糖尿病肾病。朱敏等^[23]证实 miR-506 通过 NF- κ B/TGF- β 通路影响肺纤维化,均支持炎症反应与 TGF- β 通路之间存在密切的交互作用。术前减黄可能通过打断这一炎症反应-EMT 轴,有效削弱肿瘤微环境中的促侵袭信号,从而改善手术的短期预后。

本研究中减黄组与低黄疸组在 R0 切除率和总并

发症发生率上虽差异无统计学意义,但减黄组的术后住院时间显著更短。这表明,对于术前已存在严重黄疸的患者,积极的减黄干预能使其手术获益接近甚至达到未出现严重黄疸患者的水平,这为“所有符合指征的严重梗阻性黄疸患者均应考虑术前减黄”的观点提供了有力支持。马洪运等^[24]的研究亦表明,胰十二指肠切除术前胆道引流在不同程度梗阻性黄疸患者中的应用价值存在差异,但总体支持对严重黄疸患者进行减黄处理。本研究结果与之基本一致,提示当前关于术前减黄的适应证或许可以从单纯的胆红素阈值管理,向更全面的“全身状态优化”策略拓展。

4 结论

综上所述,本研究证实术前 PTCD 减黄能显著改善胰头癌伴梗阻性黄疸患者的手术预后,其核心机制在于:通过解除胆道梗阻,减轻全身性炎症反应,进而抑制肿瘤组织中 TGF- β /Smad 信号通路的异常活化,最终逆转 EMT 进程,降低肿瘤侵袭潜能。本研究为 PTCD 在胰头癌围手术期的合理应用提供了新的分子生物学依据,并为后续探索以“炎症反应-EMT 轴”为靶点的辅助治疗策略提供了理论线索。未来需要更大样本量的前瞻性研究和长期随访数据,以验证本研究的结论并评估其对患者远期生存的影响。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陕陈鹏:实施研究过程,数据收集与整理,统计分析,论文撰写;刘宇:提出研究思路,设计研究方案,论文审阅与修订;崔王平:实施研究过程,数据收集、整理;张晓栋:参与数据收集,文献调研与整理,论文修改

参考文献

- [1] Stachniewicz G, Stukas D, Urbonas K, et al. Regulatory role of ELAVL1 in EMT-driven pancreatic cancer progression [J]. *Pancreatology*, 2025, 25(7): 1281. DOI: 10.1016/J.PAN. 2025.07.149.
- [2] 郭强, 黄兴, 夏宁, 等. 全球及中国胰腺癌的流行病学现状及趋势 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2025, 32(6): 677-686. DOI: 10.7507/1007-9424.202502010.
- [3] Gál E, Menyhart I, Veréb Z, et al. MUC17 is a potential new prognostic biomarker and promotes pancreatic cancer progression in obstructive jaundice [J]. *Oncology*, 2025, 103(8): 725-741. DOI: 10.1159/000538520.
- [4] 林志涛, 成龙, 张梁, 等. 经皮肝穿刺胆管引流联合胆汁回输用于恶性梗阻性黄疸病人围手术期临床疗效分析 [J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(7): 822-828. DOI: 10.19538/j.cjps. issn1005-2208.2024. 07.20.
- [5] 王星翔, 赵颖, 任俏同, 等. M2 巨噬细胞通过调控 NF- κ B 信号通路对非小细胞肺癌 A549 细胞上皮-间质转化和顺铂耐药的促进作用 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2025, 51(3): 642-652. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20250309.

- [6] 李倩,宁波,易航,等.胆管癌和胰腺癌患者胆汁酸分析及其潜在临床意义[J].现代医药卫生,2024,40(6):936-940. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.06.008.
- [7] 许彦.大黄灵仙方调控 TGF- β 1、Smad3 防治肝内胆管结石的研究及临床应用[D].南宁:广西中医药大学,2022.
- [8] 尚菊菊,刘红旭,李享.基于指南/共识探讨中医/中西医结合防治冠心病的诊疗进展[J].北京中医药,2023,42(9):939-942. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2023.09.002.
- [9] 李宗倍,王刚.恶性梗阻性黄疸诊治现状[J].肝胆胰外科杂志,2025,37(1):61-67. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2025.01.012.
- [10] 潘秋,庞晴.糖尿病合并高血压中西医结合诊疗指南[J].中国临床保健杂志,2025,28(1):22-27. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2025.01.005.
- [11] 刘光艺,黄镇,王子卫.第 8 版国际抗癌联盟和美国癌症联合委员会胃癌 TNM 分期系统简介及解读[J].腹部外科,2017,30(4):241-245. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2017.04.001.
- [12] 邱琪惠,刘畅,颜晓桐,等.黄酮类化合物调控 TGF- β /Smad 信号通路干预糖尿病肾病的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2026,32(7):300-309. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20252006.
- [13] 刘舜,谢诚,刘亚辉.胰腺导管腺癌行腹腔镜下胰十二指肠切除术术后早期复发的列线图模型及其预测价值分析[J].临床肝胆病杂志,2024,40(1):138-146. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2024.01.020.
- [14] 袁殿宝,翟明慧,吴娜,等.恶性梗阻性黄疸经内镜胆道内置管引流术后胆道感染 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路表达[J].中华医院感染学杂志,2023,33(18):2800-2804. DOI: 10.11816/cn.ni.2023-222235.
- [15] 范枚真,汤绪桓,郝芳,等.HMGB1/RAGE 轴在肿瘤炎症中的作用及其治疗药物罂粟碱的研究进展[J].免疫学杂志,2023,39(10):916-920. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20230119.
- [16] 谭靖宇,张妍,陈俊,等.饮食相关炎症指数与消化系统恶性肿瘤发病关系的流行病学研究进展[J].复旦学报:医学版,2024,51(3):404-414. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2024.03.014.
- [17] 吴丹,刘寻,谢塞飞,等.IL-33 介导 M2 巨噬细胞在口腔黏膜上皮-间充质转化中的相关作用机制[J].西部医学,2024,36(6):826-831. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.06.008.
- [18] Zhou X, Wang W, Liu L. Somatostatin inhibited the EMT of pancreatic cancer cells by mediating the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. Discov Med, 2023, 35(179): 1086-1092. DOI: 10.24976/ Discov.Med.202335179.102.
- [19] 谢婷,黄燕明,牛嘉颖,等.人羊膜间充质干细胞通过 TGF- β 1/Smad 通路抑制 EMT 与纤维化修复子宫内膜损伤[J].陆军军医大学学报,2025,47(21):2688-2697. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202507012.
- [20] 王航宇,杨文义,武利萍,等.恩度调控 TGF- β /T β R/Smad2/3 通路对大鼠 HSC-T6 细胞人肝癌 HepG2 细胞凋亡及迁移能力的影响[J].胃肠病学和肝病学杂志,2024,33(11):1520-1524. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2024.11.014.
- [21] Zhen B, Wei Z, Di Z, et al. SNAIL induces EMT and lung metastasis of tumours secreting CXCL2 to promote the invasion of M2-type immunosuppressed macrophages in colorectal cancer [J]. International Journal of Biological Sciences, 2022, 18(7): 2867-2881. DOI: 10.7150/ IJBS. 66854.
- [22] 徐长青,刘宗梅,张倩,等.红芪多糖通过抑制 HMGB1-RAGE/TLRs-NF- κ B 信号通路介导的炎症反应缓解糖尿病肾病[J].中草药,2025,56(21):7795-7805. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.21.015.
- [23] 朱敏,赵丽敏,张雪莹,等.miR506 通过 NF- κ B/TGF- β 通路对 ARDS 小鼠相关肺纤维化的影响及机制研究[J].热带医学杂志,2024,24(6):801-806,916. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2024.06.007.
- [24] 马洪运,莫代海,何达,等.胰十二指肠切除术术前胆道引流在不同程度梗阻性黄疸患者中的应用价值分析[J].中国普通外科杂志,2024,33(3):330-340. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.005.

(收稿日期:2025-01-07)

(上接 645 页)

- [15] Vaes N, Schonkeren SL, Rademakers G, et al. Loss of enteric neuronal Ndr4 promotes colorectal cancer via increased release of Nid1 and Fbln2 [J]. EMBO Rep, 2021, 22(6): 51913. DOI: 10.15252/embr.202051913.
- [16] Shi HH, Liu HE, Luo XJ. Hypermethylation-mediated silencing of NDRG4 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating mitochondrial function [J]. BMB Rep, 2020, 53(12): 658-663. DOI: 10.5483/BMBRep.2020.53.12.658.
- [17] Guo S, Wang E, Wang B, et al. Comprehensive multiomics analyses establish the optimal prognostic model for resectable gastric cancer: Prognosis prediction for resectable GC [J]. Ann Surg Oncol, 2024, 31(3): 2078-2089. DOI: 10.1245/s10434-023-14554-9.
- [18] Rahim NS, Wu YS, Sim MS, et al. Three members of transmem-

brane-4-superfamily, TM4SF1, TM4SF4, and TM4SF5, as emerging anticancer molecular targets against cancer phenotypes and chemoresistance [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(1): 110. DOI: 10.3390/ph16010110.

- [19] Fu F, Yang X, Zheng M, et al. Role of transmembrane 4 L six family 1 in the development and progression of cancer [J]. Front Mol Biosci, 2020, 7: 202. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00202.
- [20] 郭俊龙,梁滨,田伟军.胃癌根治性手术前后 TM4SF1 水平及病理特征变化研究 [J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(8): 1148-1152. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2021.08.013.
- [21] 董建姿.胃癌根治性手术前后四跨膜蛋白超家族 1 表达水平及病理特征变化研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(16): 1999-2002. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8685.2023.16.019.

(收稿日期:2025-10-14)