

• 论 著 •

胰腺癌患者组织 FRMD6、CLDN9 表达与临床病理特征及预后的相关性研究*

冯慧彬, 邵 军, 董超锋, 党宝宝[△]

青海大学附属医院普通外科, 青海西宁 810000

摘要:目的 探讨胰腺癌(PC)患者组织 FERM 结构域蛋白 6(FRMD6)、紧密连接蛋白 9(CLDN9)表达与临床病理特征及预后的相关性。方法 选取 2019 年 9 月至 2021 年 9 月该院收治的 95 例 PC 患者为研究对象,并采集 PC 患者手术中被切除的癌组织及其癌旁组织。利用免疫组织化学法检测组织中 FRMD6、CLDN9 表达,采用 Kaplan-Meier 生存曲线及 Log Rank χ^2 检验分析 PC 患者生存情况,采用多因素 Cox 回归分析影响 PC 患者预后的因素。结果 与癌旁组织比较,PC 患者癌组织中 FRMD6 阳性表达率明显降低($P < 0.05$),FRMD6 阳性表达患者 TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移占比明显低于 FRMD6 阴性表达患者($P < 0.05$)。与癌旁组织比较,PC 患者癌组织中 CLDN9 阳性表达率明显升高($P < 0.05$),CLDN9 阳性表达患者 TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移占比明显高于 CLDN9 阴性表达患者($P < 0.05$)。FRMD6 阳性表达患者 3 年总生存率(48.00%, 12/25)明显高于 FRMD6 阴性表达患者(8.57%, 6/70),差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2 = 17.944, P < 0.001$),CLDN9 阳性表达患者 3 年总生存率(7.35%, 5/68)明显低于阴性表达患者(48.15%, 13/27),差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2 = 25.159, P < 0.001$)。CLDN9 阳性表达、TNM 分期Ⅲ期、低分化、淋巴结转移均是影响 PC 患者死亡的危险因素($P < 0.05$),FRMD6 阳性表达是其保护因素($P < 0.05$)。结论 PC 患者癌组织中 FRMD6 呈低表达,CLDN9 呈高表达,二者与患者临床病理特征密切相关,是 PC 患者预后的影响因素。

关键词:胰腺癌; FERM 结构域蛋白 6; 紧密连接蛋白 9; 临床意义; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.16.011

中图法分类号:R735.9

文章编号:1673-4130(2025)16-1978-06

文献标志码:A

Correlation of FRMD6 and CLDN9 expression with clinicopathological features and prognosis in pancreatic cancer patients*

FENG Huibin, SHAO Jun, DONG Chaofeng, DANG Baobao[△]

Department of General Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining, Qinghai 810000, China

Abstract: Objective To investigate the expression of FERM domain-containing protein 6 (FRMD6) and claudin 9 (CLDN9) in pancreatic cancer (PC) and their correlation with clinicopathological features and prognosis. **Methods** A total of 95 patients with PC admitted to the hospital from September 2019 to September 2021 were selected as the research objects, and the cancer tissues and adjacent tissues that were resected during the operation of PC patients were collected. The expressions of FRMD6 and CLDN9 were detected by immunohistochemistry. Kaplan-Meier survival curve and Log Rank χ^2 test were used to analyze the survival of PC patients. Multivariate Cox regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of PC patients. **Results** Compared with adjacent tissues, the positive expression rate of FRMD6 in PC tissues was significantly decreased ($P < 0.05$). The proportions of TNM stage Ⅲ and lymph node metastasis in patients with FRMD6 positive expression were significantly lower than those in patients with FRMD6 negative expression ($P < 0.05$). Compared with the adjacent tissues, the positive expression rate of CLDN9 in PC tissues was significantly increased ($P < 0.05$). The proportion of TNM stage Ⅲ and lymph node metastasis in patients with positive expression of CLDN9 was significantly higher than that in patients with negative expression of CLDN9 ($P < 0.05$). The 3-year overall survival rate of patients with FRMD6 positive expression (48.00%, 12/25) was significantly higher than that of patients with FRMD6 negative expression (8.57%, 6/70), and the difference was statistically significant (Log Rank $\chi^2 = 17.944, P < 0.001$). The 3-year overall survival rate of

* 基金项目:青海大学附属医院中青年科研基金一般项目(ASRF-2019-YB-17)。

作者简介:冯慧彬,男,主治医师,主要从事肝胆胰外科、疝与腹壁外科相关研究。△ 通信作者,E-mail:75294397@qq.com。

patients with positive CLDN9 expression (7.35%, 5/68) was significantly lower than that of patients with negative CLDN9 expression (48.15%, 13/27), and the difference was statistically significant (Log Rank $\chi^2 = 25.159, P < 0.001$). The positive expression of CLDN9, TNM stage III, poor differentiation, and lymph node metastasis were all risk factors for the death of PC patients ($P < 0.05$), and the positive expression of FRMD6 was a protective factor ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of FRMD6 is low and CLDN9 is high in PC tissues. The expression of FRMD6 and CLDN9 is closely related to the clinicopathological characteristics of PC patients, and they are prognostic factors of PC patients.

Key words: pancreatic cancer; FERM domain-containing protein 6; claudin 9; clinical significance; prognosis

胰腺癌(PC)属于消化道恶性肿瘤之一,其发病率及致死率较高。据 2020 年的流行病学数据显示,PC 患者 5 年生存率约为 10%,全球范围内,每年新增 PC 病例约 49.6 万例,发病率位居所有恶性肿瘤的第 12 位;同时,死亡病例约 46.6 万例,死亡率占所有恶性肿瘤的第 7 位,是引发全球癌症死亡的主要原因之一^[1-2]。在 PC 的早期阶段,由于其症状不明显,导致大多数患者在确诊时已处于疾病晚期,错过最佳的手术治疗时机,且 PC 易出现复发和转移,患者预后往往较差^[3]。因此,早期诊断 PC 及评估患者预后尤为重要。FERM 结构域蛋白 6(FRMD6)是 FERM 蛋白家族成员之一,有研究显示,其在前列腺癌患者中呈低表达,且与患者不良预后密切相关^[4]。紧密连接蛋白 9(CLDN9)属于 CLDN 蛋白家族的一员,在细胞的增殖、迁移和侵袭等过程中扮演着重要的角色。研究显示,CLDN9 在结肠癌中呈高表达,且其高表达与患者预后不良紧密相关^[5]。目前关于 FRMD6、CLDN9 在 PC 中的作用机制尚不明确。因此,本研究通过检测 PC 患者癌组织中 FRMD6、CLDN9 的表达情况,分析其临床意义,为 PC 的临床诊治及改善患者预后提供科学参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 9 月至 2021 年 9 月本院收治的 95 例 PC 患者为研究对象,其中男 59 例,女 36 例,年龄 38~70 岁,平均(55.47±7.12)岁。收集患者一般临床资料。纳入标准:(1)符合 PC 相关诊断标准^[6],且病理学检查确诊为 PC;(2)入院前未接受过针对该癌症的手术、放疗或化疗;(3)临床病历资料完整。排除标准:(1)伴其他恶性肿瘤者;(2)患有胰腺外原发恶性肿瘤或术后确认肿瘤并非源自胰腺者;(3)心、肝、肾等重要脏器功能严重障碍者;(4)不接受或无法进行随访者。本研究经本院伦理委员会审批,患者及家属均知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及癌组织和癌旁组织中 FRMD6、CLDN9 表达水平检测 在手术中采集 PC 患者被切除的癌组织及其癌旁组织于冻存管内,随即保存于一 80℃ 冰箱中,备用。取出癌组织及癌旁组织标本,将其置于 10%组织固定液中浸泡 12 h,随后进行石蜡

包埋并切片。严格按照 FRMD6、CLDN9 免疫组织化学试剂盒[海雅吉生物科技有限公司、上海圻明生物科技有限公司,货号: IH-8238R、(IM)(01)-2828]上说明书操作。首先将切片置于 60℃ 烘箱中预热 1 h,二甲苯脱蜡,放入 95%、85%、75% 的乙醇中梯度水化,98~100℃ 微波抗原修复,自然冷却后加入 10% 羊血清在 37℃ 孵育封闭 30 min,滴加兔抗人 FRMD6(武汉华美生物工程有限公司,货号: CSB-PA822270ESR2HU)、鼠抗人 CLDN9(武汉益普生物科技有限公司,货号: RHB67401)单克隆抗体,4℃ 下孵育过夜,PBS 冲洗 3 次,再次加入 10% 羊血清 37℃ 孵育封闭 10 min,加入二抗 37℃ 孵育 30 min,PBS 冲洗 3 次,DAB 显色,自来水充分冲洗,复染,脱水,透明,最后封片,显微镜观察。依据染色程度评分(>75% 为 4 分,50%~75% 为 3 分,25%~<50% 为 2 分,<25% 为 1 分)与染色强度(棕褐色为 3 分,棕黄色为 2 分,淡黄色为 1 分,无染色为 0 分)评分乘积综合判定 FRMD6、CLDN9 的表达水平(≤3 分为阴性,>3 分为阳性)^[7]。

1.2.2 随访 对术后 PC 患者以微信、门诊、复查等方式进行为期 3 年的随访,患者 6 个月复查 1 次,随访期间未出现失访患者,随访时间截至 2024 年 9 月,根据患者 3 年内生存情况,分为生存组($n = 18$)和死亡组($n = 77$)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行数据处理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较行 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;采用 Kaplan-Meier 生存曲线及 Log Rank χ^2 检验分析 PC 患者预后情况,多因素 Cox 回归分析 PC 患者不良预后的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PC 患者癌组织与癌旁组织中 FRMD6、CLDN9 阳性表达率比较 PC 患者癌组织中 FRMD6 阳性表达率明显低于癌旁组织($P < 0.05$),CLDN9 阳性表达率明显高于癌旁组织($P < 0.05$),见表 1、图 1。

2.2 PC 患者癌组织中 FRMD6、CLDN9 表达与临床病理特征的关系 PC 患者癌组织中 FRMD6、CLDN9 表达与性别、年龄、分化程度、肿瘤最大径、浸

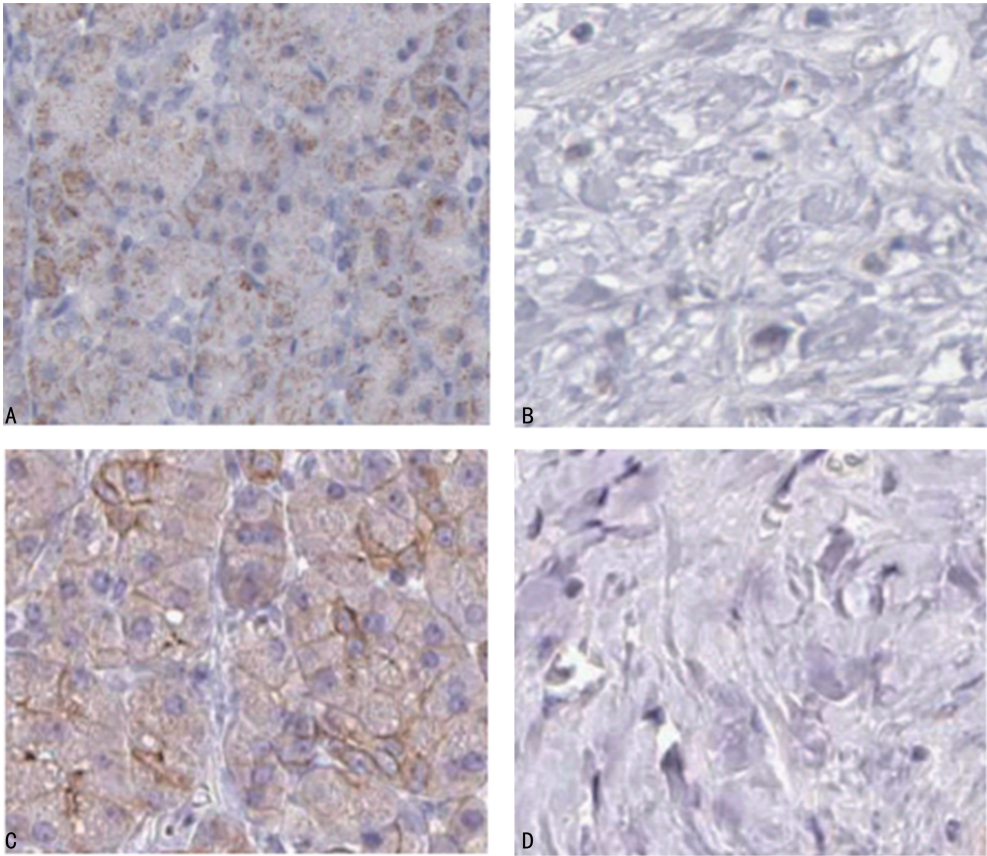
润深度无关($P>0.05$),但 FRMD6 阴性表达的 PC 患者淋巴结转移、TNM 分期Ⅲ期占比明显高于 FRMD6 阳性表达的 PC 患者($P<0.05$),CLDN9 阳性表达的 PC 患者 TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移占比明显高于 CLDN9 阴性表达的 PC 患者($P<0.05$)。见表 2。

2.3 PC 患者癌组织中 FRMD6、CLDN9 表达与预后的关系 86 例 PC 患者术后 3 年总生存率为 18.95% (18/95), FRMD6 阳性表达患者 3 年总生存率 (48.00%, 12/25)明显高于 FRMD6 阴性表达 PC 患者 (8.57%, 6/70), 差异有统计学意义 (Log Rank $\chi^2=17.944, P<0.001$),而 CLDN9 阳性表达患者 3

年总生存率 (7.35%, 5/68)明显低于 CLDN9 阴性表达患者 (48.15%, 13/27), 差异有统计学意义 (Log Rank $\chi^2=25.159, P<0.001$)。见图 2、3。

表 1 PC 患者癌组织和癌旁组织中 FRMD6、CLDN9 阳性表达率比较[n(%)]

项目	n	FRMD6		CLDN9	
		阳性	阴性	阳性	阴性
癌组织	95	25(26.32)	70(73.68)	68(71.58)	27(28.42)
癌旁组织	95	82(86.32)	13(13.68)	11(11.58)	84(88.42)
χ^2		69.509		70.397	
P		<0.001		<0.001	



注: A、B 分别为癌组织中 FRMD6 蛋白阳性、阴性表达; C、D 分别为癌组织中 CLDN9 蛋白阳性、阴性表达。

图 1 FRMD6、CLDN9 在 PC 患者癌组织和癌旁组织中的表达 (免疫组织化学, $\times 400$)

表 2 PC 患者癌组织中 FRMD6、CLDN9 表达与其临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	FRMD6				CLDN9			
		阴性表达 (n=70)	阳性表达 (n=25)	χ^2	P	阳性表达 (n=68)	阴性表达 (n=27)	χ^2	P
性别				0.064	0.800			0.012	0.914
男	59	44(74.58)	15(25.42)			42(71.19)	17(28.81)		
女	36	26(72.22)	10(27.78)			26(72.22)	10(27.78)		
年龄(岁)				1.912	0.167			1.809	0.179
<55	53	42(79.25)	11(20.75)			35(66.04)	18(33.96)		
≥55	42	28(66.67)	14(33.33)			33(78.57)	9(21.43)		
肿瘤最大径(cm)				0.905	0.342			0.138	0.710
<4	57	44(77.19)	13(22.81)			40(70.18)	17(29.82)		
≥4	38	26(68.42)	12(31.58)			28(73.68)	10(26.32)		

续表 2 PC 患者癌组织中 FRMD6、CLDN9 表达与其临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	FRMD6				CLDN9			
		阴性表达(n=70)	阳性表达(n=25)	χ^2	P	阳性表达(n=68)	阴性表达(n=27)	χ^2	P
TNM 分期				4.562	0.033			11.525	0.001
I ~ II 期	50	36(65.45)	19(34.55)			32(58.18)	23(41.82)		
III 期	40	34(85.00)	6(15.00)			36(90.00)	4(10.00)		
淋巴结转移				6.570	0.010			5.447	0.020
有	31	28(90.32)	3(9.68)			27(87.10)	4(12.90)		
无	64	42(65.63)	22(34.38)			41(64.06)	23(35.94)		
浸润深度				0.835	0.361			0.237	0.626
浅层	53	41(77.36)	12(22.64)			39(73.58)	14(26.42)		
深层	42	29(69.05)	13(30.95)			29(69.05)	13(30.95)		
分化程度				1.363	0.243			2.408	0.121
中/高分化	55	43(78.18)	12(21.82)			36(65.45)	19(34.55)		
低分化	40	27(67.50)	13(32.50)			32(80.00)	8(20.00)		

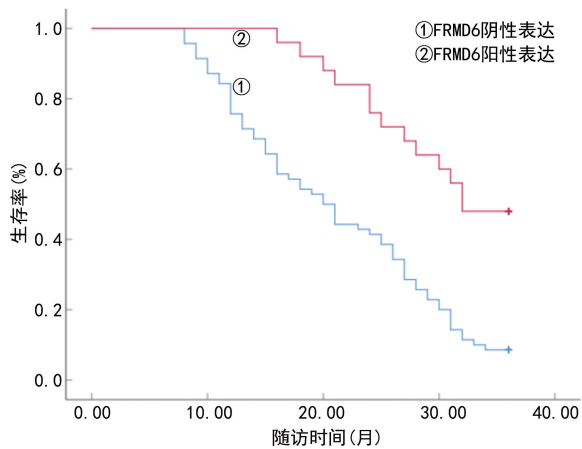


图 2 PC 患者癌组织中 FRMD6 表达与 3 年总生存率的关系

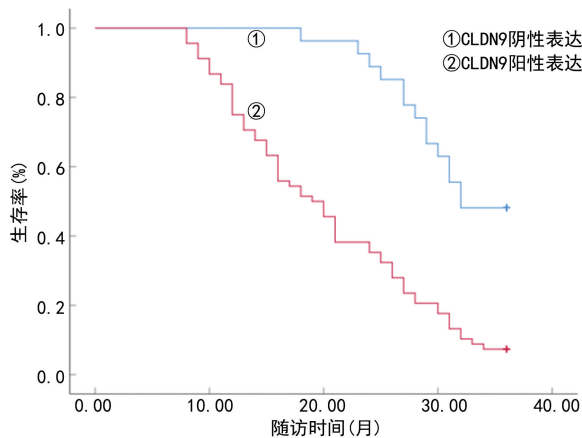


图 3 PC 患者癌组织中 CLDN9 表达与 3 年总生存率的关系

表 3 死亡组与生存组临床资料及 FRMD6、CLDN9 表达情况比较[n(%)]

临床指标	n	生存组(n=18)	死亡组(n=77)	χ^2	P
性别				0.405	0.525
男	59	10(55.56)	49(63.64)		
女	36	8(44.44)	28(36.36)		
年龄(岁)				2.431	0.119
<50	53	13(72.22)	40(51.95)		
≥50	42	5(27.78)	37(48.05)		
肿瘤最大径(cm)				2.924	0.087
<5	57	14(77.78)	43(55.84)		
≥5	38	4(22.22)	34(44.16)		
TNM 分期				19.940	<0.001
I ~ II 期	55	16(88.89)	39(50.65)		
III 期	40	2(11.11)	38(49.35)		
淋巴结转移				12.800	<0.001
有	31	1(5.56)	30(38.96)		
无	64	17(94.44)	47(61.04)		
浸润深度				1.065	0.302
浅层	53	12(66.67)	41(53.25)		
深层	42	6(33.33)	36(46.75)		
分化程度				5.895	0.015
中/高分化	55	15(83.33)	40(51.95)		
低分化	40	3(16.67)	37(48.05)		
FRMD6				30.331	<0.001
阳性表达	25	14(77.78)	11(14.29)		
阴性表达	70	4(22.22)	66(85.71)		
CLDN9				32.917	<0.001
阳性表达	68	3(16.67)	65(84.42)		
阴性表达	27	15(83.33)	12(15.58)		

2.4 死亡组与生存组临床资料及 FRMD6、CLDN9 表达情况比较 与生存组比较,死亡组 TNM 分期 III 期、淋巴结转移、低分化占比及 CLDN9 阳性表达率明显升高($P<0.05$),FRMD6 阳性表达率明显降低($P<0.05$),见表 3。

2.5 PC 患者预后的影响因素分析 以 PC 患者 3 年内是否死亡为因变量 (是 = 1, 否 = 0), 以 CLDN9、FRMD6、TNM 分期、分化程度、淋巴结转移为自变量, 行 Cox 回归分析。结果显示, CLDN9 阳性表达、

TNM 分期Ⅲ期、低分化、淋巴结转移均是影响 PC 患者死亡的危险因素 ($P < 0.05$), FRMD6 阳性表达是其保护因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 PC 患者预后的影响因素分析

影响因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
FRMD6	阳性=1, 阴性=0	-0.272	0.076	12.791	<0.001	0.762	0.657~0.884
CLDN9	阳性=1, 阴性=0	0.670	0.205	10.678	0.001	1.954	1.307~2.920
TNM 分期	Ⅲ期=1, Ⅰ~Ⅱ期=0	0.868	0.287	9.137	0.003	2.381	1.357~4.179
淋巴结转移	有=1, 无=0	0.972	0.259	14.082	<0.001	2.643	1.591~4.391
分化程度	低分化=1, 中/高分化=0	0.521	0.165	9.977	0.002	1.684	1.219~2.327

3 讨 论

PC 是一种极具侵袭性和高致死率的恶性肿瘤, 其起病隐匿, 患者预后普遍不佳。虽其确切病因尚不明确, 但现有研究已指出, 遗传因素、长期吸烟、不良饮食习惯及肥胖等多重因素均可能与其发病相关。随着人们生活水平的提升及生活方式的转变, PC 发病率与病死率逐年攀升, 且呈现出年轻化趋势^[7-8]。当前, PC 的治疗方式主要包括手术、化疗、放疗和靶向治疗等, 但这些治疗手段面临着高复发率、整体预后不佳及生存率低的挑战^[9-10]。近年来, 免疫疗法作为一种创新的癌症治疗手段, 备受瞩目, 而免疫治疗的成功与否, 关键在于能否找到可靠高效的生物标志物。因此, 探索能够早期准确诊断 PC 及有效评估其预后的生物标志物对临床诊治及改善患者预后具有重要的指导意义。

FRMD6 作为一种激活 Hippo 通路因子, 通过磷酸化作用影响该通路中的核心因子从而触发 Hippo 信号传导, 在细胞接触抑制调节、器官大小维持及癌症进展等生物过程中发挥关键作用, 从而调控细胞的增殖与凋亡^[11]。在多种肿瘤中, FRMD6 均有表达, 如 WANG 等^[12]研究发现, FRMD6 在甲状腺癌中呈低表达, 而上调 FRMD6 能够通过抑制哺乳动物 Yes 相关蛋白 1 的活性, 从而抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭能力。另有研究指出, FRMD6 在结肠癌及乳腺癌患者中同样呈低表达, 且与患者预后紧密相关, 可作为预测患者预后的生物标志物^[13-14]。本研究结果与上述发现一致, 本研究中 FRMD6 在 PC 中呈低表达, 与癌旁组织相比, 癌组织中 FRMD6 阳性表达率明显降低; 进一步研究发现, 在 FRMD6 阳性表达患者中, TNM 分期Ⅲ期及淋巴结转移占比明显低于 FRMD6 阴性表达患者, 进一步说明了 FRMD6 可能作为一种肿瘤抑制因子参与 PC 的发生、发展。

CLDNs 是一类关键的细胞骨架蛋白, 它们在细胞间形成紧密连接与黏附, 进而抑制细胞的迁移与侵袭。CLDN9 作为 CLDNs 家族的一员, 由 217 个氨基

酸编码组成, 相对分子质量约为 22.85×10^3 , 其基因定位于人类第 16 号染色体的 16p13.3 区域^[15-16]。CLDN9 蛋白的异常表达会扰乱细胞紧密连接的结构与功能。肿瘤发展初期, 紧密连接的破坏会阻碍细胞间的正常信号传导, 引发细胞极性的丧失, 同时紧密连接屏障功能也会减弱, 从而为肿瘤细胞的过度生长创造了有利条件^[17]。杨春萌^[18]研究发现, CLDN9 在胃癌中表达水平明显升高, 且其与患者预后密切相关, 有望作为胃癌的独立预后指标。本研究发现, CLDN9 在 PC 中呈高表达, 与癌旁组织相比, 癌组织中的 CLDN9 阳性表达率明显升高, 这与栾婕等^[19]研究结果一致, 即在子宫内膜癌患者癌组织中 CLDN9 也呈高表达, 且对患者预后具有一定的预测价值。本研究还发现, CLDN9 阳性表达患者 TNM 分期Ⅲ期及淋巴结转移占比明显高于 CLDN9 阴性表达患者。以上结果表明 CLDN9 可能作为一种促癌因子在 PC 的疾病进展中发挥着促进肿瘤生长的作用。

此外, 本研究对术后 PC 患者进行为期 3 年的随访, 结果显示 PC 患者总生存率为 18.95%, 这与马竹芳等^[3]研究结果 (18.60%) 相近。本研究进一步发现, FRMD6 阳性表达患者 3 年总生存率明显高于 FRMD6 阴性表达患者, CLDN9 阳性表达患者 3 年总生存率明显低于 CLDN9 阴性表达患者, 提示 FRMD6、CLDN9 表达与 PC 患者预后密切相关, 有望作为早期诊断 PC 及评估其预后的潜在生物标志物。另外, 本研究还发现, FRMD6 阴性表达、CLDN9 阳性表达、TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移、低分化均是影响患者死亡风险的危险因素, 提示密切监测 FRMD6、CLDN9 表达有助于早期评估 PC 患者预后状况, 以便临床及时介入干预与治疗, 改善患者预后。

综上所述, 在 PC 患者中 FRMD6 呈低表达、CLDN9 呈高表达, 二者与患者临床病理特征及预后密切相关, 有望作为诊断 PC 及评估其预后的潜在生物标志物。但本研究未深入阐明 FRMD6、CLDN9 在 PC 中的具体作用机制, 后续有待进一步探讨。

参考文献

[1] CAI J, CHEN H, LU M, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: trends, risk factors, screening, and prognosis[J]. *Cancer Lett*, 2021, 520: 1-11.

[2] HUANG J, LOK V, NGAI C H, et al. Worldwide burden of, risk factors for, and trends in pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 744-754.

[3] 马竹芳, 庞林元, 陈保银, 等. CUL4B、TRPM2 在胰腺癌组织中的表达和临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(4): 395-400.

[4] HALDRUP J, STRAND S H, CIEZA-BORRELLA C, et al. FRMD6 has tumor suppressor functions in prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(4): 763-776.

[5] 范腾阳, 柯迪, 邹曲, 等. CLDN9 过表达与结肠腺癌患者预后不良和免疫浸润相关[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 735(35): 1-15.

[6] 虞先潜, 刘亮, 徐华祥, 等. 胰腺癌综合诊治指南(2018 版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(10): 2109-2120.

[7] 嵇心悦, 蒋敬庭. CD133 在胰腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(12): 1242-1247.

[8] KLEIN A P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(7): 493-502.

[9] 冯程程, 彭青兰, 焦学洋, 等. 1990—2019 年中国胰腺癌发病和死亡情况及其变化趋势分析[J]. *中国肿瘤*, 2022, 31(5): 321-326.

[10] SCHIZAS D, CHARALAMPAKIS N, KOLE C, et al. Immunotherapy for pancreatic cancer: a 2020 update[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86(1): 102016.

[11] LI P, WANG J, ZHI L, et al. Linc00887 suppresses tumorigenesis of cervical cancer through regulating the miR-454-3p/FRMD6-Hippo axis [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 33.

[12] WANG W, ZHAO C, QUAN F, et al. FERM domain-containing protein 6 exerts a tumor-inhibiting role in thyroid cancer by antagonizing oncogenic YAP1[J]. *Biofact*, 2022, 48(2): 428-441.

[13] VON KOSKULL A, HAGSTRÖM J, HAGLUND C, et al. High-tissue FRMD6 expression predicts better outcomes among colorectal cancer patients[J]. *Biomarkers*, 2024, 29(3): 127-133.

[14] 张顺礼, 王雅琪, 胡继卫, 等. 微 RNA-454-3p、FERM 结构域蛋白 6 在乳腺癌组织中的表达水平及临床意义[J]. *安徽医药*, 2024, 28: 1161-1164.

[15] LIU W, LI M. The role of claudin-4 in the development of gastric cancer[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(9): 1072-1078.

[16] KOZIEŁ M J, KOWALSKA K, PIASTOWSKA-CIESELSKA A W. Claudins: new players in human fertility and reproductive system cancers[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 711.

[17] WANG W, ZHOU Y, LI W, et al. Claudins and hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116109.

[18] 杨春萌. CLDN9 在胃癌中的表达和作用及分子机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.

[19] 栾婕, 刘霞, 李凤月, 等. 子宫内膜癌组织中紧密连接蛋白 6、紧密连接蛋白 9 的表达及临床意义[J]. *中国性科学*, 2022, 31(12): 80-84.

(收稿日期: 2024-12-30 修回日期: 2025-05-11)

(上接第 1977 页)

[25] HUANG C R, PAN S, LI Z, et al. Tourniquet use in primary total knee arthroplasty is associated with a hypercoagulable status: a prospective thromboelastography trial [J]. *Int Orthop*, 2021, 45(12): 3091-3100.

[26] OSBORNE S A, MASCI P P, DU Q S, et al. Oral administration of dermatan sulphate reduces venous thrombus formation in vivo: potential use as a formulation for venous thromboembolism [J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(2): 525-535.

[27] 张冰琰, 陈晨, 虞胜镭, 等. 成人开颅术后并发细菌性脑膜炎的危险因素分析[J]. *中华临床感染病杂志*, 2014, 7(3): 202-206.

[28] JACKSON B S, GONCALVES J N, PRETORIUS E. Comparison of pathological clotting using haematological, functional and morphological investigations in HIV-positive and HIV-negative patients with deep vein thrombosis[J]. *Retrovirology*, 2020, 17(1): 14.

[29] KAISER R, DEWENDER R, MULKERS M, et al. Procoagulant platelet activation promotes venous thrombosis [J]. *Blood*, 2024, 144(24): 2546-2553.

[30] ZHAO Q, WU D, WU R F, et al. Predictive utility of a combination of the modified caprini risk assessment score and D-dimer for the evaluation and management of lower extremity venous thrombosis after lung cancer surgery [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2024, 19(1): 562.

[31] ZHOU W, DAI X, LE Y, et al. Learning curve analysis of microvascular hepatic artery anastomosis for pediatric living donor liver transplantation: initial experience at a single institution[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 913472.

[32] SCHULMAN S, MAKATSARIYA A, KHIZROEVA J, et al. The basic principles of pathophysiology of venous thrombosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(21): 11447.

(收稿日期: 2025-01-12 修回日期: 2025-05-19)