



· 综 述 ·

胰腺癌器官特异性肺转移机制的研究进展

岳 铭, 王理伟, 崔玖洁

上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科, 上海 200127

[摘要] 胰腺癌是一种高度恶性的消化系统肿瘤, 由于早期无特异性的临床症状, 其早期诊断非常困难, 几乎一半的胰腺癌患者在初次确诊时已经发生了远处转移, 转移性胰腺癌的生物学特性研究尤为重要。近年来, 胰腺癌的器官特异性转移受到了广泛关注, 胰腺癌肺转移患者表现出显著的生存优势。与其他部位转移相比, 胰腺癌肺转移在基因表达、肿瘤微环境及肿瘤干细胞等多个方面也存在显著差异。本文对胰腺癌器官特异性肺转移机制的研究进展进行综述。

[关键词] 胰腺癌; 器官特异性转移; 肺转移

中图分类号: R735.9 文献标志码: A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.11.008

Research progress on the mechanism of organ-specific lung metastasis in pancreatic cancer YUE Ming, WANG Liwei, CUI Jiujie (Department of Oncology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China)

Correspondence to: CUI Jiujie, E-mail: cuijiujie@126.com.

[Abstract] Pancreatic cancer is a highly malignant tumor of the digestive system. Due to the non-specific clinical symptoms in the early stage, its early diagnosis is very difficult. Almost half of the patients with pancreatic cancer have already developed distant metastases at the time of initial diagnosis. In recent years, organ-specific metastasis of pancreatic cancer has received extensive attention. Patients with lung metastasis of pancreatic cancer have shown significant survival benefits. Compared with other metastatic sites, lung metastasis of pancreatic cancer also shows significant differences in gene expression, tumor microenvironment, tumor stem cells and other aspects. This review summarized the research progress on the mechanism of organ-specific lung metastasis in pancreatic cancer.

[Key words] Pancreatic cancer; Organ-specific metastasis; Lung metastasis

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统肿瘤, 全球癌症统计报告^[1]显示, 2020年胰腺癌新发病例495 773人, 新增死亡病例466 003人, 发病人数与死亡人数近乎持平, 是世界癌症死亡的第七大原因。而中国癌症报告^[2]显示, 胰腺癌是中国癌症死亡的第六大原因, 且发病率逐年上升, 中国乃至全球都承担着胰腺癌带来的巨大负担。胰腺癌的5年生存率为11%, 由于其起病隐匿, 早期很少有临床症状, 或仅有腹痛、腹胀及恶心等非特异性的临床症状^[3], 在初次确诊

时有47%以上已经发生了远处转移, 而这部分转移性胰腺癌的5年生存率仅为3%^[4]。近年来, 包括手术、化疗及放疗的综合治疗已成为胰腺癌主要的治疗方式, 手术切除联合辅助治疗是唯一可能治愈胰腺癌的方法, 但大多数患者在确诊时已为局部进展期或发生了远处转移, 失去了手术机会^[5]。因此, 转移性胰腺癌是临床重点关注的对象。

近年来, 胰腺癌的器官特异性转移受到了广泛关注。超过80%的胰腺癌患者首先发生转移

基金项目: 国家自然科学基金(82171824, 82272906)。

第一作者: 岳铭 (ORCID: 0000-0002-4719-0759), 博士。

通信作者: 崔玖洁 (ORCID: 0000-0003-0853-7569), 博士, 主治医师、副研究员, E-mail: cuijiujie@126.com。

的部位为肝脏^[6]，胰腺的静脉血液会回流至门静脉，因此胰腺癌常通过门静脉转移至肝脏，然而研究发现，由于部分胰腺肿瘤压迫脾静脉导致脾静脉堵塞，出现门静脉-下腔静脉的分流，有一小部分的胰腺癌不转移到肝脏而仅转移到肺部^[7]。除了肝、肺转移，腹膜、骨及肾上腺等也是胰腺癌常见的转移部位^[8-9]。与其他部位转移相比，胰腺癌肺转移在基因表达、肿瘤微环境及肿瘤干细胞等多个方面也存在显著差异，本文就胰腺癌器官特异性肺转移机制的研究进展进行综述。

1 预后

CONKO-001试验^[10]是1994—2008年开展的吉西他滨作为术后辅助化疗方案对比单纯手术的研究，而CONKO-005/006试验^[11-12]则是吉西他滨联合厄洛替尼/索拉非尼对比吉西他滨作为辅助治疗的临床研究。Kurreck等^[13]对这三项临床研究中的胰腺癌患者进行了回顾性分析。在689例复发患者中，548例为单个部位复发，其中肝脏是最常见的单个复发部位（37.2%），其次是局部复发（35.0%）、腹膜（11.1%）及肺（10.2%）等。与其他单个复发部位相比，肺转移患者有更长的无病生存期及复发后总生存期。

2016年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）年会上报道了吉西他滨联合卡培他滨对比吉西他滨单药辅助治疗胰腺导管腺癌的多中心、国际、开放性随机对照Ⅲ期临床研究（ESPAC-4研究）^[14]的结果。此后Kim等^[15]又对该临床研究的结果进行了二次分析，以明确胰腺癌切除术后辅助化疗后疾病的复发模式。该研究中手术后复发患者共479例，远处转移241例，其中99例仅有肝转移（占远处转移的41%），52例仅有肺转移（占远处转移的22%）。与胰腺癌肝转移患者相比，胰腺癌肺转移患者的手术到复发时间（15.31个月 vs 9.66个月，HR=0.47，95% CI: 0.33~0.68， $P<0.001$ ）及复发到死亡时间（15.04个月 vs 8.54个月，

HR=0.60，95% CI: 0.40~0.90， $P=0.01$ ）都明显延长。

Liu等^[16]选择了2010—2016年在中国台湾省四个医疗中心接受姑息性化疗的654例转移性胰腺癌患者，有607例患者达到观察终点（死亡），其中位生存时间为6.5个月。研究发现，不同转移部位患者的生存时间存在显著差异。孤立性肺转移患者的中位生存时间为11.8个月，与孤立性肝转移（6.9个月， $P=0.005$ ）及多部位转移（5个月， $P<0.001$ ）患者相比明显延长。孤立性肺转移患者的生存时间也长于腹膜转移及远处淋巴结转移患者，但生存结局差异无统计学意义。

为了更准确地了解胰腺癌肺转移患者与其他部位转移患者的预后差异，Guerra等^[17]对于多项研究的19 916例胰腺癌患者进行了meta分析，发现在单器官转移的情况下，肺转移患者有显著的生存优势，特别是对于胰腺癌术后复发的患者，肺转移患者在无病生存期、复发后生存期及总生存期方面都表现出明显的生存获益。

2 基因表达谱

AIO-YMO-PAK-0515研究^[18]是对来自德国7个大型癌症中心的115例孤立肺转移（M1-PUL）的胰腺癌患者的回顾性多中心研究。研究证实M1-PUL的胰腺癌患者预后良好，整个队列的中位生存时间为20个月，而可切除胰腺癌术后肺转移的患者预后更好（中位生存时间为28个月）。≤3个肺转移灶、单侧肺受累及接受肺转移灶切除术是有利的预后因素。该研究后续建立了没有肺转移的胰腺癌对照组（M1-ANY），收集了27例M1-PUL组患者和29例M1-ANY组患者的胰腺原发灶手术标本，进行mRNA表达分析。分析得到了7个在肺转移患者组织中上调的基因（*CD63*、*LAMP1*、*CDKN1A*、*STAT3*、*IL6ST*、*CD276*、*GTF3C1*）和13个下调的基因（*MEFV*、*TNFRSF12A*、*PLAUR*、*FUT5*、*FUT7*、*BST2*、*ELK1*、*CCR1*、*MASP2*、*SPACA3*、*HMGB1*、

ATF2、*PSEN1*)。在上调的基因中, 既往研究^[19-20]发现*CD63*和*LAMP1*的表达与胰腺癌患者的预后成正相关。在下调的基因中, 既往研究^[21-22]发现*ATF2*、*PSEN1*与胰腺癌的进展相关。

胰腺癌转移部位的分子改变也是重要的一部分。Ferguson等^[23]的研究纳入了2 552例转移性胰腺癌患者, 收集转移灶的组织标本, 进行了免疫组织化学染色、二代测序及基因拷贝数变异的检测。与转移部位相关的分子改变包括*ERCC1*、*TOPO1*、*TOP2A*、*TS*、*TLE3*、*TUBB3*、*cMET*和*PGP* ($P < 0.001$), 其中*ERCC1*低表达常见于胰腺癌肺转移组织中。*ERCC1*是核苷酸外切修复蛋白家族中的一个重要成员, 可以修复铂类药物引起的DNA损伤, 介导铂类化疗耐药^[24]。既往研究^[25]发现, *ERCC1*的表达是卵巢癌、肺癌中铂类药物疗效的预测因素。奥沙利铂是胰腺癌常用的mFOLFIRINOX方案中的重要一员, *ERCC1*在胰腺癌肺转移组织中低表达, 因此mFOLFIRINOX方案可能对于胰腺癌肺转移患者有较好的疗效。

3 转移前生态位

原发肿瘤在继发器官和组织部位为后续转移创造的有利微环境即为转移前生态位。转移的一个关键步骤是循环肿瘤细胞进入继发器官部位, 成为弥散性肿瘤细胞并进行后续转移, 这一步骤受到所遇到的局部微环境的严重影响, 它决定了肿瘤细胞是否可以定植, 原发肿瘤可以通过诱导继发器官部位形成支持性微环境来促进转移^[26]。转移前生态位与器官特异性转移有密切关系。蛋白激酶D1 (protein kinase D1, *PRKD1*) 在胰腺癌中下调, *PRKD1*的减少导致胰腺癌细胞系中皮质激素的磷酸化减少, 导致浆膜的F-肌动蛋白增加, 小型细胞外囊泡的分泌增加, 这些小型细胞外囊泡可以促进小鼠异种移植瘤向肺部转移^[27]。而组织基质金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1,

TIMP1) 则通过与其受体*CD63*和*PI3K*信号的相互作用来介导肝脏星状细胞激活, 从而诱导肝脏中转移前生态位形成, 促进胰腺癌向肝脏转移^[28]。

4 肿瘤微环境

肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 是肿瘤微环境的重要组成部分, 与胰腺癌的发生、发展相关^[29]。既往研究^[30]发现, 胰腺癌细胞可以诱导CAF的DNA甲基化, 从而导致CAF广泛的代谢基因下调。Pan等^[31]研究发现糖代谢途径的*ALDH1a3*和氧化磷酸化途径的*NQO-1*在肝转移灶的CAF中DNA甲基化水平升高, mRNA表达水平显著降低, 而在肺转移灶的CAF中处于基线水平。小鼠间充质干细胞 (mouse mesenchymal stem cells, moMSC) 是CAF的前体, 将未转移、肝转移和肺转移的小鼠胰腺癌细胞与moMSC共培养, 结果发现, 与肝转移小鼠肿瘤细胞共培养的moMSC, *ALDH1a3*和*NQO-1*的DNA甲基化水平升高, mRNA表达水平显著降低。除此之外, 肝转移小鼠的肿瘤细胞还可以将肌CAF (myfibroblastic CAF, myCAF) 重编程为炎性CAF (inflammatory CAF, iCAF), 这可能是胰腺癌肝转移更具有侵袭性的原因。综上所述, 具有器官特异性转移潜能的胰腺癌在诱导CAF代谢基因甲基化和调节CAF表型方面具有不同的能力。

为了更深入地了解不同胰腺癌转移部位的肿瘤微环境, Ho等^[9]建立了胰腺癌肝转移和肺转移小鼠模型, 通过质谱流式细胞术、免疫组织化学和RNA测序等, 确定了肝转移和肺转移胰腺癌微环境的关键调节途径。研究发现, 胰腺癌肺转移微环境中有更多的免疫细胞 (特别是T细胞) 的浸润, 肺转移灶中免疫细胞的密度和距离也远高于和短于肝转移灶, 同时肺转移灶表现出更强的免疫激活强度。除此之外, 与促免疫、免疫招募功能相关的趋化因子在肺转移灶中的表达高, 而与促肿瘤作用相关的趋化因子在肝转移灶中表

达高。综上所述，与肝转移灶相比，胰腺癌肺转移灶中有促进免疫的肿瘤微环境。

Sasaki等^[32]也对胰腺癌患者的肺、肝及腹膜转移组织进行了免疫组织化学检测。在肺转移组织中，CD4⁺、CD8⁺和CD45RO⁺淋巴细胞显著增加，表明肺转移具有明显更多的浸润性淋巴细胞和激活的免疫微环境，突出了其免疫学“热”肿瘤特征。肺转移灶的程序性死亡[蛋白]配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 表达明显高于腹膜组织，高PD-L1表达与预后较差相关，提示PD-L1抑制剂可能对胰腺癌肺转移有效。肺转移灶的肿瘤-基质比也明显高于腹膜转移组织，说明肺转移灶的基质较少，这种环境促进淋巴细胞渗入肿瘤。预后营养指数 (predictive nutritional index, PNI) 由外周血中的白蛋白浓度和淋巴细胞计数决定，可以反映局部肿瘤免疫力，该研究中肺转移患者的PNI明显高于肝转移患者，且PNI与CD4⁺、CD8⁺和CD45RO⁺细胞数量呈正相关，表明肺转移患者具有良好的营养状态，可促进淋巴细胞的肿瘤内浸润。综上所述，胰腺癌肺转移是一种免疫“热”肿瘤，可能对免疫治疗有效。

5 肿瘤干细胞与代谢

根据“种子”和“土壤”理论，原发性肿瘤内的癌细胞倾向于对特定远处器官进行定植，癌细胞在进化过程中获得特定的代谢特征，使它们能够在特定的远处器官中生存。肿瘤干细胞是肿瘤中具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞的细胞，既往研究^[33-34]发现，肿瘤干细胞在肿瘤发生、耐药性、侵袭和转移中发挥重要作用。Nimmakayala等^[35]研究发现胰腺癌肝、肺转移表现出器官特异性干细胞和代谢特征。胰腺癌肺转移细胞表现出ALDH⁺/CD133⁺的肿瘤干细胞表型，而肝转移细胞则表现出耐药性 (MDR1⁺) 的肿瘤干细胞表型；同样，这些独特表型的肿瘤干细胞种群也会在特定转移器官中优先定植。除此之外，不同转移部位的细胞也具有不同的代谢特

征，肺转移细胞表现出氧化磷酸化的特征，而肝转移细胞则表现出有氧糖酵解的特征。

6 上皮-间充质可塑性

上皮-间充质可塑性 (epithelial-mesenchymal plasticity, EMP) 是上皮细胞和间充质细胞相互过渡转化的过程，包括间充质-上皮转化 (mesenchymal-epithelial transition, MET) 和上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 两个过程。MET是指机体在生长发育过程中，部分间充质细胞在各种因素的刺激下，经过多重生物学变化，其间充质细胞的表型和特点逐渐丢失，同时获得上皮细胞的表型和特点；EMT是指上皮细胞经历细胞骨架重构后失去细胞极性、黏合连接和细胞桥接，由此获得间充质细胞的特征，如迁移和侵袭等能力的生物学过程^[36]。E-钙黏蛋白 (E-cadherin, E-cad) 是跨膜糖蛋白，属于上皮细胞钙离子依赖的黏附分子家族，在组织的生长发育过程中发挥重要作用，其功能的降低或丧失可导致细胞连接的破坏，与肿瘤细胞的浸润和转移相关。p120连环蛋白 (p120-catenin, p120-ctn) 可以与E-cad结合，形成E-cad/cat复合体调控E-cad介导的细胞黏附^[37]。

Reichert等^[38]的研究建立了敲除p120-ctn的转基因胰腺癌小鼠模型。研究发现，敲除p120-ctn的两条等位基因，小鼠出现肺转移，肺转移小鼠不表达p120-ctn和E-cad，胰腺癌肺转移细胞保持间充质表型；而恢复p120-ctn的一条等位基因后，其可与E-cad结合介导细胞黏附，发生MET，重建上皮完整性，小鼠出现肝转移，这也与肝转移灶主要表现出上皮特征相符。综上所述，p120-ctn和E-cad通过EMP介导胰腺癌器官特异性转移。

综上所述，胰腺癌器官特异性肺转移较其他部位转移有明显的生存获益，其在基因表达、肿瘤微环境等方面也有独特的分子机制。在基因表达方面，胰腺癌肺转移中高表达的基因与预后

呈正相关, 低表达的基因与预后呈负相关; 可以修复铂类药物引起的DNA损伤的基因在肺转移组织中低表达, 提示胰腺癌肺转移患者可能对铂类化疗药物有效。在肿瘤微环境方面, 胰腺癌肺转移是一种免疫“热”肿瘤, 其有更多的浸润性淋巴细胞和激活的免疫微环境, 可能对免疫治疗有效。

这些研究加深了我们对于胰腺癌器官特异性转移的认识, 也为未来胰腺癌的精准治疗提供了参考。但关于驱动胰腺癌从原发部位特异性转移到肺的具体机制、胰腺癌器官特异性转移患者对化疗药物和免疫治疗药物的疗效差异等方面还有待进一步研究。随着对于胰腺癌器官特异性转移相关机制不断深入的了解, 精准治疗模式有望使更多胰腺癌患者获益。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J] . CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J] . Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783–791.
- [3] MIZRAHI J D, SURANA R, VALLE J W, et al. Pancreatic cancer [J] . Lancet, 2020, 395(10242): 2008–2020.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J] . CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7–33.
- [5] SPRINGFELD C, JAGER D, BUCHLER M W, et al. Chemotherapy for pancreatic cancer [J] . Presse Med, 2019, 48(3): E159–E174.
- [6] KRUGER S, HAAS M, BURGER P J, et al. Isolated pulmonary metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer [J] . Pancreatol, 2016, 16(4): 593–598.
- [7] KAMISAWA T, ISAWA T, KOIKE M, et al. Hematogenous metastases of pancreatic ductal carcinoma [J] . Pancreas, 1995, 11(4): 345–349.
- [8] YACHIDA S, IACOBUIZIO–DONAHUE C A. The pathology and genetics of metastatic pancreatic cancer [J] . Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(3): 413–422.
- [9] HO W J, ERBE R, DANILOVA L, et al. Multi–omic profiling of lung and liver tumor microenvironments of metastatic pancreatic cancer reveals site–specific immune regulatory pathways [J] . Genome Biol, 2021, 22(1): 154.
- [10] OETTLE H, NEUHAUS P, HOCHHAUS A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long–term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO–001 randomized trial [J] . JAMA, 2013, 310(14): 1473–1481.
- [11] SINN M, BAHRA M, LIERSCH T, et al. CONKO–005: adjuvant chemotherapy with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine alone in patients after R0 resection of pancreatic cancer: a multicenter randomized phase III trial [J] . J Clin Oncol, 2017, 35(29): 3330–3337.
- [12] SINN M, LIERSCH T, RIESS H, et al. CONKO–006: a randomised double–blinded phase II b–study of additive therapy with gemcitabine+sorafenib/placebo in patients with R1 resection of pancreatic cancer–final results [J] . Eur J Cancer, 2020, 138: 172–181.
- [13] KURRECK A, WECKWERTH J, MODEST D P, et al. Impact of completeness of adjuvant gemcitabine, relapse pattern, and subsequent therapy on outcome of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma—a pooled analysis of CONKO–001, CONKO–005, and CONKO–006 trials [J] . Eur J Cancer, 2021, 150: 250–259.
- [14] NEOPTOLEMOS J P, PALMER D H, GHANEH P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC–4): a multicentre, open–label, randomised, phase 3 trial [J] . Lancet, 2017, 389(10073): 1011–1024.
- [15] KIM S, ITCHINS M, ARENA J, et al. Patterns and determinants of recurrence for pancreatic ductal adenocarcinoma after resection [J] . J Pancreas, 2017, 18(6): 458–464.
- [16] LIU K H, HUNG C Y, HSUEH S W, et al. Lung metastases in patients with stage IV pancreatic cancer: prevalence, risk factors, and survival impact [J] . J Clin Med, 2019, 8(9): E1402.
- [17] GUERRA F, BARUCCA V, COLETTA D. Metastases or primary recurrence to the lung is related to improved survival of pancreatic cancer as compared to other sites of dissemination. Results of a systematic review with meta–analysis [J] . Eur J Surg Oncol, 2020, 46(10 Pt A): 1789–1794.
- [18] KRUGER S F, LOHNEIS A, ABENDROTH A, et al. Prognosis and tumor biology of pancreatic cancer patients with isolated lung metastases: translational results from the German multicenter AIO–YMO–PAK–0515 study [J] . ESMO Open, 2022, 7(1): 100388.
- [19] BUSCAIL E, CHAUVET A, QUINCY P, et al. CD63–GPC1–positive exosomes coupled with CA19–9 offer good diagnostic potential for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . Transl Oncol, 2019, 12(11): 1395–1403.
- [20] KÜNZLI B M, BERBERAT P O, ZHU Z W W, et al. Influences

- of the lysosomal associated membrane proteins (Lamp-1, Lamp-2) and Mac-2 binding protein (Mac-2-BP) on the prognosis of pancreatic carcinoma [J] . *Cancer*, 2002, 94(1): 228-239.
- [21] LI M, WU X D, LIU N, et al. Silencing of ATF2 inhibits growth of pancreatic cancer cells and enhances sensitivity to chemotherapy [J] . *Cell Biol Int*, 2017, 41(6): 599-610.
- [22] JEON Y H, HA M, KIM S W, et al. Evaluation of the prognostic significances of γ -secretase genes in pancreatic cancer [J] . *Oncol Lett*, 2019, 17(5): 4614-4620.
- [23] FERGUSON M D, DONG L, WAN J, et al. Molecular alterations associated with DNA repair in pancreatic adenocarcinoma are associated with sites of recurrence [J] . *J Gastrointest Cancer*, 2019, 50(2): 285-291.
- [24] FORMICA V, DOLDO E, ANTONETTI F R, et al. Biological and predictive role of ERCC1 polymorphisms in cancer [J] . *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 111: 133-143.
- [25] ULKER M, DUMAN B B, SAHIN B, et al. ERCC1 and RRM1 as a predictive parameter for non-small cell lung, ovarian or pancreas cancer treated with cisplatin and/or gemcitabine [J] . *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19(3): 207-213.
- [26] LIU Y, CAO X. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche [J] . *Cancer Cell*, 2016, 30(5): 668-681.
- [27] ARMACKI M, POLASCHEK S, WALDENMAIER M, et al. Protein kinase D1, reduced in human pancreatic tumors, increases secretion of small extracellular vesicles from cancer cells that promote metastasis to lung in mice [J] . *Gastroenterology*, 2020, 159(3): 1019-1035.e22.
- [28] GRÜNWALD B, HARANT V, SCHATEN S, et al. Pancreatic premalignant lesions secrete tissue inhibitor of metalloproteinases-1, which activates hepatic stellate cells via CD63 signaling to create a premetastatic niche in the liver [J] . *Gastroenterology*, 2016, 151(5): 1011-1024.e7.
- [29] WANG Y, LIANG Y Y, XU H Y, et al. Single-cell analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma identifies a novel fibroblast subtype associated with poor prognosis but better immunotherapy response [J] . *Cell Discov*, 2021, 7(1): 36.
- [30] XIAO Q, ZHOU D E, RUCKI A A, et al. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer are reprogrammed by tumor-induced alterations in genomic DNA methylation [J] . *Cancer Res*, 2016, 76(18): 5395-5404.
- [31] PAN X Y, ZHOU J J, XIAO Q, et al. Cancer-associated fibroblast heterogeneity is associated with organ-specific metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 184.
- [32] SASAKI T, NISHIWADA S, NAKAGAWA K, et al. Integrative analysis identifies activated anti-tumor immune microenvironment in lung metastasis of pancreatic cancer [J] . *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(5): 948-957.
- [33] HERMANN P C, HUBER S L, HERRLER T, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer [J] . *Cell Stem Cell*, 2007, 1(3): 313-323.
- [34] LI C W, HEIDT D G, DALERBA P, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells [J] . *Cancer Res*, 2007, 67(3): 1030-1037.
- [35] NIMMAKAYALA R K, LEON F, RACHAGANI S, et al. Metabolic programming of distinct cancer stem cells promotes metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Oncogene*, 2021, 40(1): 215-231.
- [36] LU W, KANG Y B. Epithelial-mesenchymal plasticity in cancer progression and metastasis [J] . *Dev Cell*, 2019, 49(3): 361-374.
- [37] REYNOLDS A B, ROCZNIAK-FERGUSON A. Emerging roles for p120-catenin in cell adhesion and cancer [J] . *Oncogene*, 2004, 23(48): 7947-7956.
- [38] REICHERT M, BAKIR B, MOREIRA L, et al. Regulation of epithelial plasticity determines metastatic organotropism in pancreatic cancer [J] . *Dev Cell*, 2018, 45(6): 696-711.e8.

(收稿日期: 2023-05-03 修回日期: 2023-07-03)