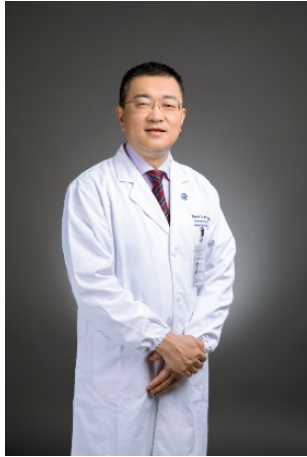




· 专家述评 ·



虞先濬，主任医师，二级教授，博士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院院长，上海市质子重离子医院院长，上海市质子重离子临床技术研发中心主任，复旦大学附属肿瘤医院临床研究中心、I期临床中心主任，上海市胰腺肿瘤研究所所长，复旦大学胰腺肿瘤研究所所长，上海市胰腺肿瘤精准治疗重点实验室主任。国家杰出青年科学基金获得者，科技部“中青年科技创新领军人才”，国务院政府特殊津贴、全国五一劳动奖章获得者，上海市科技精英，上海工匠，上海市领军人才。中国抗癌协会胰腺癌专业委员会主任委员，中华医学会外科学分会胰腺外科学组委员，中国胰腺病学学会常委，上海市医学会普外科专科分会副主任委员，美国外科医师学院 Fellow (FACS)。获上海市科技进步奖一等奖、中国抗癌协会科技奖一等奖、上海医学科技奖一等奖、上海市级医院临床创新奖、上海市职工优秀

创新成果奖一等奖。主持四大慢病国家科技重大专项1项，国家杰出青年科学基金1项，国家自然科学基金区域合作重点项目1项，国家自然科学基金中德合作项目1项，国家自然科学基金面上项目3项，省部级项目15项。以通信作者在 *Cancer Cell*、*Journal of Clinical Oncology*、*Cell Research*、*Gastroenterology*、*Gut*、*Annals of Surgery* 等国际权威SCI收录期刊上发表论文260余篇。

## 2025年胰腺癌研究及诊疗新进展

吴启衍，梁晨，虞先濬

复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，复旦大学胰腺肿瘤研究所，上海市胰腺肿瘤研究所，上海200032

[摘要] 胰腺癌是预后极差的消化系统恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率持续上升。2025年，胰腺癌在流行病学、基础研究及诊疗策略方面均取得了一系列重要进展。流行病学研究进一步明确了酒精摄入、糖尿病、代谢异常、胰内脂肪沉积、口腔微生物组及药物暴露等因素与胰腺癌发生风险之间的相关性，并推动基于新发糖尿病等人群的风险分层与早期筛查策略的发展。基础研究方面，围绕肿瘤微环境、免疫逃逸、代谢重编程、基质力学特性及神经-免疫相互作用等关键问题，揭示了调控胰腺癌发生、发展及治疗耐受的新分子机制。同时，KRAS靶向治疗、代谢-免疫联合干预、细胞治疗及纳米免疫策略等取得突破性进展，为将“免疫冷肿瘤”转化为“免疫热肿瘤”提供了新的理论基础。临床与转化研究不断推进精准分层、联合治疗及新型免疫治疗策略的探索。本文系统性综述2025年度胰腺癌研究及诊疗领域的重要进展，强调其对早期风险识别、机制驱动治疗及精准医学实践的启示，以期胰腺癌的基础研究和临床决策提供参考。

[关键词] 胰腺癌；流行病学；肿瘤微环境；免疫治疗；KRAS靶向治疗

中图分类号：R735.9 文献标志码：A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.01.001

基金项目：国家自然科学基金(82372906)；上海市自然科学基金(23ZR1411900)。

利益冲突：作者声明无利益冲突。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：吴启衍，梁晨，虞先濬. 2025年胰腺癌研究及诊疗新进展[J]. 中国癌症杂志, 2026, 36(1): 1-26.

CC协议：CC BY-NC-ND 4.0。

**Funding:** National Natural Science Foundation of China (82372906); Natural Science Foundation of Shanghai (23ZR1411900).

**Conflicts of interest:** authors declare no conflicts of interest.

**Ethical approval:** not required.

**Informed consent:** not required.

**Cite this article:** WU Q X, LIANG C, YU X J. New advances in basic research, clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2025 [J]. *Chin Oncol*, 2026, 36(1): 1-26.

**CC license:** CC BY-NC-ND 4.0.

**New advances in basic research, clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2025** WU Qixian, LIANG Chen, YU Xianjun (Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department

of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University; Pancreatic Cancer Institute, Fudan University; Shanghai Pancreatic Cancer Institute, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YU Xianjun E-mail: yuxianjun@fudanpci.org

**[Abstract]** Pancreatic cancer is one of the malignant tumors of the digestive system with a poor prognosis, and its incidence and mortality rates continue to rise. In 2025, substantial advances have been made in the epidemiology, basic research and clinical management of pancreatic cancer. Epidemiological studies have further clarified the associations between pancreatic cancer risk and alcohol consumption, diabetes, metabolic abnormalities, intrapancreatic fat deposition, oral microbiota, and medication exposure, while promoting risk stratification and early detection strategies based on new-onset diabetes and other high-risk populations. In basic research, emerging studies have uncovered novel mechanisms underlying tumor progression, immune evasion, and therapeutic resistance, with particular emphasis on the tumor microenvironment, metabolic reprogramming, stromal mechanics, and neuro-immune interactions. Meanwhile, major breakthroughs have been achieved in KRAS-targeted therapies, metabolism-immunity combination strategies, cellular immunotherapy, and nanomedicine-based approaches, providing new avenues to convert pancreatic cancer from an immunologically "cold" to a "hot" tumor. Clinical and translational efforts continue to advance precision stratification and rational combination therapies. This review summarizes the key research and clinical advances in pancreatic cancer in 2025, highlighting their implications for early risk identification, mechanism-driven treatment strategies, and precision oncology.

**[Key words]** Pancreatic cancer; Epidemiology; Tumor microenvironment; Immunotherapy; KRAS-targeted therapy

胰腺癌是一种侵袭性强、预后极差的消化系统恶性肿瘤, 至今仍是肿瘤防治领域面临的重大挑战之一。美国癌症协会发布的最新统计数据<sup>[1]</sup>显示, 胰腺癌在美国的发病率和死亡率持续上升, 已稳居癌症相关死亡原因的前列。随着中国人口老龄化进程加快、生活方式及饮食结构改变, 胰腺癌的发病负担亦呈逐年增加趋势, 患者的总体5年生存率仍徘徊在较低水平。尽管近年来精准医学、分子靶向治疗及免疫治疗在多种肿瘤中取得突破性进展, 但胰腺癌的整体疗效改善有限, 高致死率和治疗抵抗性使其成为严重威胁公共健康的重大疾病。基于此, 本文对2025年胰腺癌在流行病学、基础研究及临床诊疗领域的主要研究进展进行系统综述, 以期对相关研究和临床实践提供参考。

## 1 胰腺癌流行病学研究进展

### 1.1 酒精摄入与胰腺癌发生风险

近年来, 酒精摄入是否会增加胰腺癌发生风险一直存在争议。2024年, 国际癌症研究机构牵头进行了一项大规模的前瞻性整合分析<sup>[2]</sup>, 汇总了来自亚洲、大洋洲、欧洲及北美洲的30项队列研究, 共纳入2 494 432名参与者, 在平均16年的随访期间共记录10 067例胰腺癌病例。研究结果显示, 与轻度饮酒者(0.1~5.0 g/d)相比, 酒精摄入量与胰腺癌发生风险呈正相关关系, 每天酒精摄入量每增加10 g, 患胰腺癌的风险增加约3% [风险比(hazard ratio, HR)=1.03, 95% CI: 1.02~1.04]。性别分层分析显示, 女性每天摄入15~30 g酒精时, 胰腺癌发生风险增加12%; 男性每天摄入30~60 g及>60 g酒精时, 风险分别

增加15%和36%。不同酒精类型的风险效应也存在差异, 其中啤酒和烈酒与胰腺癌发生风险增加相关, 但该关联在东亚人群中不显著, 提示可能存在遗传背景或饮酒模式差异。在充分校正吸烟、糖尿病、体重指数、体力活动及社会经济因素后, 酒精摄入仍表现为胰腺癌的独立危险因素。该研究为酒精与胰腺癌发生风险的关联提供了有力的流行病学证据支持, 强调了控制酒精摄入在胰腺癌一级预防中的潜在重要意义。

### 1.2 代谢相关危险因素与胰腺癌发生风险

胰内脂肪沉积(intrapancreatic fat deposition, IPFD)作为一种可影像学量化的代谢相关表型, 逐渐被认为与胰腺癌发生风险密切相关。基于前瞻性TOP-CREATE队列的一项嵌套病例对照研究<sup>[3]</sup>, 利用3.0 T磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)精确定量IPFD, 系统评估了IPFD与不同类型胰腺癌发生风险之间的关系。该研究共纳入55例新发胰腺癌患者及275名匹配对照者, 结果显示, 高IPFD与胰管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)并存的胰腺癌发生风险显著相关, 而与IPMN衍生癌无显著关联。在多变量调整后, IPFD最高四分位人群发生并存癌的风险较最低四分位人群增加约4.6倍; 在分支型IPMN人群中, 该关联进一步增强。不同分期胰腺癌患者的IPFD水平相似, 提示IPFD在胰腺癌的发生中具有时间先行性。上述结果表明, IPFD可能作为一种独立于IPMN本身的形态学危险因素, 特异性促进散发性胰腺癌的发生, 而非IPMN向癌的转化过程, 为基于MRI的个体化风

险分层及精准监测策略提供了新的理论依据。

### 1.3 糖尿病与胰腺癌发生风险及早期信号

糖尿病与胰腺癌之间存在复杂的双向关系，因果关系长期不明确。当前主要涉及两种现象<sup>[4]</sup>：①长期2型糖尿病可轻度增加胰腺癌发生风险，升高1.5~2.0倍；②侵袭性胰腺癌在临床诊断前数月至数年可引起系统性代谢紊乱，包括新发糖尿病（new-onset diabetes, NOD）、新发糖耐量异常及既往糖尿病恶化（统称新发糖代谢异常）。约85%的胰腺癌患者在确诊时存在不同程度的血糖异常，这种代谢紊乱通常是最早出现的异常，可提前30~36个月出现，并伴随脂肪和肌肉消耗，为基于NOD的早期筛查提供了重要线索。长期糖尿病与胰腺癌发生风险存在稳定但幅度有限的相关性，可能与胰岛素抵抗、胰岛素/IGF-1轴、脂肪因子及糖基化终产物等机制相关。然而，由于效应量较小，且易受体重变化、降糖治疗及癌前代谢改变等影响，其因果关系及其机制仍不明确。一项纳入45.8万例2型糖尿病患者、随访近10年的回顾性队列研究<sup>[5]</sup>，在排除糖尿病诊断后3年内发生的胰腺癌病例以减少反向因果偏倚后，发现长期维持时间加权平均糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin, HbA1c）<7%能够显著降低胰腺癌发生风险（调整后HR=0.43），同时降低胰腺癌相关死亡风险。胰腺癌发生风险随HbA1c水平升高呈阶梯式上升，每升高1%风险增加约46%，联合控制HbA1c与空腹血糖可获得最低风险。总体来看，糖尿病与胰腺癌的关系体现了典型的双向作用与时间依赖性，也凸显了血糖控制在胰腺癌一级预防和高危人群识别中的潜在价值。

### 1.4 阿司匹林与糖尿病人群的胰腺癌发生风险

一项基于中国香港全人群医疗数据库的大规模回顾性队列研究<sup>[6]</sup>纳入2001—2015年新诊断的34.4万例2型糖尿病患者，中位随访10.5年，系统评估了阿司匹林使用与胰腺癌发生及死亡风险的关系。该研究通过将阿司匹林暴露设为时间依赖变量，并结合多变量COX回归及倾向评分匹配，有效地降低了反向因果与“永生时间偏倚”。结果显示，阿司匹林使用与胰腺癌发生风险显著降低相关（调整后HR=0.58，95% CI: 0.49~0.69），倾向评分匹配分析的结果一致（调整后HR=0.61）。此外，阿司匹林使用者的胰腺癌相关死亡风险（调整后HR=0.43）及全因死亡风险（调整后HR=0.78）亦明显下降。进一步分析发现，阿司匹林对胰腺癌的保护作用呈明确的

剂量-反应和时间-反应关系：阿司匹林使用≥10年者胰腺癌发生风险降低约69%，高剂量（>100 mg）阿司匹林较低剂量获益更明显。分层分析显示，该关联在不同年龄、性别、体重指数（body mass index, BMI）、吸烟状态及血糖控制水平人群中总体稳定，但在NOD及伴酒精使用障碍者中不显著。上述结果提示长期低剂量阿司匹林可能成为糖尿病人群胰腺癌一级预防的潜在策略，但仍需前瞻性随机对照研究进一步验证。

### 1.5 口腔微生物组与胰腺癌发生风险

近期一项大型前瞻性研究<sup>[7]</sup>对约12.2万名50~74岁人群的口腔冲洗液样本进行宏基因组测序，随访中共发现445例胰腺癌患者。结果显示，多种口腔细菌及真菌与胰腺癌发生风险显著相关，其中3种牙周致病菌、多种细菌及Candida属真菌与风险升高相关，而部分口腔共生菌与风险降低相关。上述关联在排除随访前3年内确诊病例并校正吸烟、BMI、糖尿病及饮酒等因素后仍然稳健。研究进一步构建了基于27种口腔微生物的微生物风险评估体系，其每增加1个标准差，胰腺癌发生风险升高超过3倍，提示口腔微生物组有望作为识别胰腺癌高危人群的非侵入性生物标志物。此外，部分与风险相关的真菌在患者口腔与肿瘤组织中同时存在，提示口腔-胰腺轴及免疫/炎症机制可能参与胰腺癌发生、发展过程，但因果关系及具体机制仍需进一步研究。

### 1.6 IPMN相关胰腺癌的长期风险评估与监测优化

在无高危征象的IPMN人群中，长期随访期间胰腺癌发生风险的动态变化尚缺乏高质量证据。近期一项纳入2 549例IPMN患者、最长随访超过20年的前瞻性队列研究<sup>[8]</sup>系统评估了囊肿大小、生长速率及主胰管（main pancreatic duct, MPD）直径与胰腺癌发生风险的关系。结果显示，基线IPMN大小及前2年的年增长速率与胰腺癌发生风险显著相关，其中年增长速率≥2.5 mm/年的患者发生风险增加尤为明显；但在连续5年随访期间未出现高危征象的患者中，IPMN在第5年的大小及5年内最大生长速率已不再能够预测后续胰腺癌发生风险。相比之下，第5年MPD直径成为长期随访阶段最稳定、最强的风险预测因子，每增加2 mm，胰腺癌发生风险增加约2倍。该研究首次提出IPMN相关胰腺癌发生风险评估有明确的时间阶段特异性，为优化IPMN随访策略、避免低危人群过度监测提供了重要依据。

## 2 胰腺癌基础研究进展

### 2.1 胰腺癌发生起始和核心驱动事件

#### 2.1.1 胰腺癌发生起始机制：氧化应激与代谢重编程

最新研究<sup>[9]</sup>系统阐明了线粒体抗氧化酶SOD2在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)发生起始阶段中的关键调控作用,发现SOD2在人类及小鼠胰腺低级别癌前病变中即出现下调,但单独敲除SOD2并不足以诱发病变,其原因在于线粒体应激可触发以PGC-1 $\alpha$ /PPAR $\gamma$ 为核心的线粒体低毒兴奋效应保护反应。相反,在致癌性KRAS基因突变存在的背景下,SOD2缺失会显著抑制线粒体低毒兴奋效应,导致线粒体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)累积,促进腺泡-导管化生、低级别胰腺上皮内瘤变形成、组织异型增生及DCLK1<sup>+</sup>癌症干细胞样细胞增加。同时,SOD2缺失还会显著诱导非黏液性扁平病变的形成,该病变通过上调NRF1-GPX4抗氧化轴抵御氧化应激,呈现低脂质过氧化和低衰老特征,并在炎症刺激下倾向于形成分化程度较低的肿瘤区域。进一步的人群数据分析显示,SOD2低表达与PDAC低分化及转移显著相关。该研究揭示了“KRAS-炎症-线粒体ROS-SOD2”协同驱动PDAC多路径起始的新机制,拓展了人们对非典型性癌前病变及肿瘤异质性来源的认知。

#### 2.1.2 胰腺癌遗传学研究进展

近年来的遗传学研究提示,部分常见消化酶基因变异可通过影响胰腺腺泡细胞稳态而增加胰腺癌发生风险。蛋白酶原B2(chymotrypsinogen B2, CTRB2)是一种由胰腺腺泡细胞高表达的消化酶前体,其结构完整性对防止酶原蛋白错误折叠和内质网应激至关重要。针对全基因组关联研究鉴定的CTR2 exon 6缺失变异,有研究<sup>[10]</sup>构建了功能等同的CTR1 $\Delta$ exon 6小鼠模型,系统揭示了该变异通过诱导慢性内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ER stress)和炎症微环境,促进胰腺病变及肿瘤易感性的分子机制。结果显示,突变导致截短的CTR1蛋白错误折叠并在内质网中聚集,引发显著的ER stress和未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)激活。尽管突变小鼠青年期胰腺组织学表现基本正常,但超微结构分析显示,腺泡细胞内质网囊腔明显扩张,并形成细胞质及核内蛋白聚集体。转录组学分析进一步显示,突变胰腺中腺泡分化程序下调,而与ER stress、UPR及炎症相

关的通路显著上调,其中AGR2等内质网伴侣蛋白异常高表达。功能实验表明,突变小鼠对轻度急性胰腺炎刺激存在明显修复障碍,伴随持续炎症反应和纤维化倾向。基于基因型-组织表达(genotype-tissue expression, GTEx)数据库中正常人胰腺组织的分析发现,CTR2 exon 6缺失变异携带者呈现出与突变小鼠高度一致的转录组学特征,从而在人体层面证实了该变异的因果作用。上述结果提示消化酶蛋白错误折叠诱导的慢性内质网应激和炎症易感状态可能构成胰腺癌发生的重要癌前分子基础,缓解ER stress或抑制炎症反应可能具有潜在预防价值。

在胰腺癌基础研究方面,非编码基因驱动突变的系统解析取得了重要进展。一项基于506例PDAC全基因组数据的多组学整合研究<sup>[11]</sup>,通过结合胰腺正常组织与肿瘤组织来源细胞的染色质可及性、组蛋白修饰、染色质相互作用图谱及大规模并行报告基因实验,系统鉴定了314个显著富集非编码基因体细胞突变的调控元件,并筛选出178个具有功能影响的非编码基因突变位点。进一步研究发现,位于锌指蛋白36样蛋白2(zinc finger protein 36 like 2, ZFP36L2)下游增强子区域的非编码基因突变可削弱其顺式调控活性,降低ZFP36L2表达;同时,ZFP36L2的编码区及非编码区突变在PDAC中呈互斥分布,功能实验结果显示,其过表达可显著抑制胰腺癌细胞增殖,提示ZFP36L2是具有肿瘤抑制功能的新型PDAC驱动基因。此外,研究还发现CDKN2A、SMAD4等经典抑癌基因的剪接位点非编码突变也具有驱动作用,从功能层面拓展了PDAC驱动事件的基因组图景,凸显了非编码基因突变在胰腺癌发生中的重要作用。

环状RNA在PDAC中的作用逐渐受到关注。研究<sup>[12]</sup>表明,circPHF14(hsa\_circ\_0079440)在PDAC组织及细胞系中呈高表达,其高表达与患者不良预后密切相关。功能实验结果显示,circPHF14在体内外显著促进PDAC细胞增殖、侵袭及肝转移。机制研究发现,circPHF14主要定位于细胞质,通过直接结合RNA结合蛋白PABPC1,增强WNT7A mRNA稳定性,从而持续激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号转导通路,上调SNAI2并诱导上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)进程。进一步研究显示,翻译起始因子EIF4E可结合PHF14前体mRNA的侧翼内含子区域,促进circPHF14反向剪接及生成,从而解释了其在PDAC中异常升高的分子机制。

基于脂质纳米颗粒递送的 sh-circPHF14 在患者来源异种移植 (patient-derived xenograft, PDX) 模型中可显著抑制肿瘤生长, 提示 circPHF14 不仅是 PDAC 进展的重要驱动因子, 也可能成为潜在治疗靶点。

近期研究<sup>[13]</sup>对 102 例 PDAC 患者的 PDX 模型进行多重激酶捕获质谱分析, 系统描绘了胰腺癌的固有激酶图谱, 定义了 basal-like 与 classical 两种激酶亚型, 并发现其激酶依赖性与分子亚型高度相关。Basal-like 亚型富集 EGFR 及相关信号通路, 对 EGFR 抑制剂具有选择敏感性, 为亚型特异性靶向治疗提供了潜在策略。

另一项基于 91 例 PDAC 的多区域测序研究<sup>[14]</sup>系统刻画了 PDAC 的基因组进化图谱, 揭示了传统驱动突变框架之外的进化特征。研究发现不同分期及是否接受治疗的 PDAC 在驱动基因数量及发生时序上无显著差异, 但早期突变累积水平 (主干突变密度) 与患者总生存期 (overall survival, OS) 显著相关, 提示肿瘤早期进化负荷对预后具有重要意义。此外, PDAC 转移灶可呈现单克隆、多克隆或混合克隆起源, 晚期及复发后肿瘤更易表现为多克隆结构。寡转移 PDAC 具有更少的驱动事件、更低的等位基因缺失水平 (loss of heterozygosity, LOH) 及更高的单克隆概率, 提示其基因组稳定性可能限制转移效率。该研究从进化生物学角度深化了对 PDAC 基因组动态、转移异质性及预后分层机制的理解, 为基于肿瘤进化特征的风险评估与精准治疗提供了理论依据。

### 2.1.3 KRAS/RAS 信号通路靶向治疗的基础研究新进展

KRAS 突变存在于约 90% 的 PDAC 患者中, 但由于突变异质性及获得性耐药, KRAS 靶向治疗长期受限。近期研究<sup>[15]</sup>报道了一种新型口服 pan-RAS 抑制剂 ADT-1004, 可通过直接结合 RAS 的核苷酸结合结构域, 抑制 RAS-GTP 形成, 从而广泛阻断 RAS-MAPK 信号通路。在多种 PDAC 临床前研究模型中, 包括 KRAS<sup>G12D</sup>、KRAS<sup>G12V</sup>、KRAS<sup>G12C</sup> 及 KRAS<sup>G13Q</sup> 突变的小鼠原位模型和 PDX 模型, ADT-1004 能够显著抑制肿瘤生长, 并降低 RAS-GTP 与 ERK 磷酸化水平, 而对 RAS 野生型肿瘤无明显抑制作用, 显示出良好的突变选择性。ADT-1004 在 KRAS<sup>G12C</sup> 抑制剂及 KRAS<sup>G12D</sup> 抑制剂耐药模型中仍保持显著抗肿瘤活性, 提示其有望克服等位基因特异性 KRAS 抑制剂的耐药问题。此外, 该 pan-RAS 抑制剂显著重

塑了肿瘤免疫微环境, 表现为 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润增加、M1 型巨噬细胞比例上升及抗原呈递细胞活化增强, 提示其可能与免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 产生协同效应。该研究为 KRAS 突变 PDAC 提供了一种具有广谱活性和耐药克服潜力的全新靶向策略, 为其临床转化奠定了基础。

RAS 突变是胰腺癌核心的驱动事件之一。近期研究<sup>[16]</sup>系统评估了多种 KRAS<sup>G12C</sup> 抑制剂对不同 RAS 同源异构体的抑制特性, 发现部分药物具有跨同工型抑制能力。研究显示, 索托拉西布 (sotorasib) 不仅可有效地抑制 KRAS<sup>G12C</sup>, 还对 NRAS<sup>G12C</sup> 具有更高的抑制活性, 其选择性差异主要由 RAS 蛋白的第 95 位氨基酸决定。结构分析及互换突变实验进一步证实, 第 95 位氨基酸残基是影响 G12C 抑制剂同工型选择性的关键结构基础。值得注意的是, 研究报告 1 例 NRAS<sup>G12C</sup> 突变的结直肠癌患者接受 sotorasib 联合抗 EGFR 抗体治疗后肿瘤显著缓解, 提示部分 KRAS<sup>G12C</sup> 抑制剂可能具有更广谱的 RAS<sup>G12C</sup> 靶向潜力。该研究从结构和功能层面拓展了 RAS 靶向治疗的适用范围, 为胰腺癌等 RAS 驱动肿瘤的精准分型及联合治疗策略提供了理论依据。

另一项研究<sup>[17]</sup>系统评估了一种首创的等位基因非特异性突变型 KRAS 抑制剂 BI-2493 在 PDAC 中的抗肿瘤作用。研究显示, BI-2493 可在多种 KRAS 突变背景 (G12D、G12V、G12R、G12C) 的细胞系、PDX 模型及自发性基因工程小鼠模型中显著抑制肿瘤生长并延长生存期。多组学分析证实 BI-2493 能够有效地抑制 RAS/MAPK 信号通路, 同时激活 LKB1/AMPK 相关代谢通路, 诱导肿瘤细胞由基底样向经典型表型转变, 并抑制细胞周期及 EMT。在免疫完整模型中, BI-2493 显著重塑肿瘤免疫微环境, 表现为 CD8<sup>+</sup> 效应 T 细胞浸润增加、髓系免疫抑制细胞减少, 从而增强 ICI 疗效。长期治疗后, 肿瘤耐药与 YAP 信号激活及免疫检查点上调密切相关。该研究不仅拓展了 KRAS 靶向治疗在 PDAC 中的适用范围, 也为 KRAS 抑制剂联合免疫治疗及耐药干预提供了重要理论依据。

## 2.2 转录调控、分子分型及信号网络重塑

### 2.2.1 胰腺癌分子分型及转录调控机制新进展

长期以来人们对于经典型 PDAC 进展及转移的转录调控机制缺乏清晰的认识。Rao 等<sup>[18]</sup>基于原发肿瘤和转移灶样本, 系统描绘了经典型 PDAC 的增强子景观, 鉴定出 HNF4G 和 FOXA1

是驱动该亚型进展的关键转录因子。研究显示,在原发肿瘤阶段,核受体转录因子HNF4G是维持经典型表型和肿瘤生长的主导调控因子,而FoxA1处于功能性抑制状态。随着疾病向转移阶段演进,HNF4G表达下调或发生细胞质滞留,解除对FoxA1的抑制,从而触发FoxA1介导的转移相关转录程序。该研究提出经典型PDAC存在“HNF4G驱动的原发肿瘤阶段”向“FoxA1主导的转移阶段”转变的两阶段模型,揭示了转录因子动态切换在胰腺癌转移中的核心作用。鉴于HNF4G属于具有潜在可药性的核受体家族成员,该研究为经典型胰腺癌的亚型特异性靶向治疗和转移干预提供了新的理论基础。

近期研究<sup>[19]</sup>系统解析了PDAC分子亚型的转录调控机制,发现糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)可通过抑制GATA6介导的RNA聚合酶II(RNA polymerase II, Pol II)启动子近端停滞释放,从而削弱经典型亚型的转录程序。该研究整合单细胞转录组、患者来源异种移植模型及多组学表观遗传分析,证实GATA6通过调控增强子-启动子相互作用及Pol II延伸维持经典型亚型,而GR激动剂可与GATA6相互作用,抑制其依赖CDK9的Pol II停滞释放,诱导经典型向更具侵袭性的基底样转录状态转变。相比之下,基底型主调控因子ΔNp63主要通过促进Pol II募集而非停滞释放来维持亚型特征。该研究揭示了PDAC不同分子亚型由主转录因子通过不同转录步骤精细调控,并提示临床常用糖皮质激素可能在分子层面影响肿瘤亚型稳定性及治疗反应,具有重要的转化研究意义。

### 2.2.2 胰腺癌肿瘤异质性、细胞可塑性及EMT的分子机制

PDAC具有高度的肿瘤内异质性和显著的细胞可塑性,与其早期转移和治疗耐药密切相关。近期,Li等<sup>[20]</sup>通过整合转基因小鼠模型、类器官培养及临床数据,揭示了上皮样与间质样肿瘤细胞之间通过分泌因子介导的双向通信在维持肿瘤细胞异质性和促进转移中的关键作用。研究显示,上皮样PDAC细胞高表达并分泌SPP1,该分子通过与间质样肿瘤细胞表面的整合素β3(integrin β3, ITGB3)结合,激活核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路,诱导间质细胞表达BMP2。BMP2进一步促进GREM1表达并抑制SPP1,从而稳定间质细胞状态。与此相反,GREM1可维持上皮细胞特征并限制EMT

进程。SPP1-ITGB3-BMP2-GREM1共同构成一个精细调控的信号反馈环路,决定上皮与间质细胞之间的动态平衡,从而塑造PDAC的细胞异质性。功能实验显示,敲除*Spp1*或*Itgb3*可显著抑制肿瘤转移,而*Grem1*缺失则促进EMT并增强侵袭性。此外,抗SPP1抗体治疗可明显减少肝脏和肺转移,提示靶向肿瘤细胞间通信和细胞可塑性可能成为抑制PDAC转移的潜在策略。该研究从分子层面深化了对PDAC肿瘤异质性和恶性进展机制的理解。

### 2.2.3 复制-转录冲突(transcription-replication conflict, TRC)驱动的治疗策略

近期Smith等<sup>[21]</sup>围绕PCNA抑制剂AOH1996在PDAC中的作用机制进行了深入评估,结果显示,AOH1996可通过干扰PCNA与Pol II的相互作用,诱导TRC,从而触发DNA损伤并抑制肿瘤生长。研究者强调,AOH1996诱导的DNA损伤效应可能受到肿瘤微环境的调控,导致不同转移部位疗效不一致。鉴于PCNA在DNA复制、修复及染色质调控中的多重功能,AOH1996可能具有超越TRC的多靶点作用,其长期疗效和耐药机制仍需通过系统性蛋白质相互作用分析或成簇规律间隔短回文重复(clustered regulatory interspaced short palindromic repeat, CRISPR)功能筛选来进一步阐明。总体而言,该研究不仅为TRC用于PDAC治疗提供了重要理论依据,而且强调了精准筛选患者和探索联合治疗策略的重要性。

## 2.3 肿瘤微环境重塑和免疫调控

### 2.3.1 胰腺癌肿瘤微环境和免疫治疗基础研究进展

胰腺癌中致密的基质反应和异常的趋化因子分布被认为是限制免疫治疗效果的重要因素。近期研究<sup>[22]</sup>提出了一种基于“纳米凝胶背包”的创新策略,用以克服胰腺癌中嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)细胞的空间导航障碍。该策略通过将胶原酶交联形成纳米凝胶,并进一步修饰CXCR4拮抗肽DV1,使其可通过受体-配体相互作用稳定结合于CAR-T细胞表面,形成“细胞背包”递送系统。在肿瘤微环境中,该系统能够局部持续降解富含胶原蛋白的细胞外基质(extracellular matrix, ECM),削弱物理屏障,同时阻断癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)分泌的CXCL12与T细胞表面CXCR4的相互作用,从而解除CAR-T细胞在基质中的趋化因子介导性滞

留。动物实验显示，纳米凝胶背包系统可显著增强CAR-T细胞在胰腺癌模型中的肿瘤内累积，提高抗肿瘤效应并延长动物生存期。该研究从“基质屏障-趋化轴-免疫细胞空间分布”的角度，为胰腺癌免疫治疗失败现象提供了新的解释，并为CAR-T及其他T细胞依赖型免疫治疗在胰腺癌中的应用提供了工程化解决思路。

有研究<sup>[23]</sup>显示，ApoE通过其受体SCARB1作用于内皮细胞，诱导普通内皮细胞向Tip型内皮细胞（Tip endothelial cell, TipEC）转化；后者通过激活ATF6-PDGFB通路促进CAF募集并重塑肿瘤-基质比例，形成低TSR表型并与不良预后相关。机制上，ApoE增强内皮细胞对棕榈酸等脂肪酸的摄取，驱动脂质代谢重编程并激活ATF6转录程序。体内实验显示，mTOR抑制剂可下调肿瘤细胞ApoE分泌，减少TipEC比例及基质成分，并显著增强基质靶向治疗的抗肿瘤效果。该研究揭示了肿瘤来源ApoE介导的“肿瘤-血管-基质”正反馈调控轴，为基于微环境分层的联合治疗策略提供了理论基础。

胰腺CAF的可塑性在肿瘤微环境的免疫逃逸和治疗耐受中发挥重要作用。研究<sup>[24]</sup>发现肿瘤代谢压力通过调控巨胞饮作用维持CAF亚型。PDAC间质中谷氨酰胺匮乏时，CAF通过巨胞饮获取外源蛋白以缓解代谢应激，从而维持肌成纤维样CAF（myofibroblast-like CAF, myCAF）表型。抑制巨胞饮可在低谷酰胺条件下将myCAF重编程为炎症型CAF（inflammatory CAF, iCAF），独立于肿瘤来源白细胞介素（interleukin, IL）-1 $\alpha$ ，由代谢应激激活MEK-ERK信号轴驱动。体内实验显示，抑制巨胞饮可减少纤维化基质、增加iCAF比例、促进免疫细胞浸润及血管扩张，从而增强ICI和吉西他滨疗效并抑制转移进展。该研究从代谢适应角度揭示了CAF可塑性的调控机制，为靶向基质代谢重塑肿瘤微环境提供了理论依据。

胰腺癌中机械压力对肿瘤生长和免疫微环境的调控越来越受到关注。研究<sup>[25]</sup>指出，肿瘤固体应力可通过压迫血管和淋巴管，造成局部缺血及免疫细胞浸润障碍，从而降低化疗和免疫治疗的有效性。通过微流控平台模拟压缩应力，可以观察T细胞迁移和肿瘤细胞敏感性变化。结果显示，适度释放固体应力可改善血管通透性，增强药物和免疫细胞进入肿瘤核心区域的能力，并提高疗效。该研究强调了从机械调控角度优化肿瘤微环境的潜在治疗策略。

最近研究<sup>[26]</sup>显示，肿瘤基质中的胶原沉积不仅构成物理屏障，还通过机械信号调控成纤维细胞和免疫细胞的行为。在PDAC模型中，CAF通过YAP/TAZ信号轴感应基质硬度变化，进一步增强胶原产生，形成正反馈循环。体内实验结果显示，通过药物抑制YAP/TAZ之后，胶原沉积显著下降，免疫细胞浸润增加，肿瘤对化疗和免疫治疗的敏感性增强。这一发现揭示了机械信号-基质重塑-免疫调控的紧密联系，为联合基质重塑与免疫治疗提供了新策略。

胰腺癌的微血管密度低和血流受限是影响治疗的重要因素。研究<sup>[27]</sup>表明，CAF通过分泌血管内皮生长因子A（vascular endothelial growth factor A, VEGFA）和血小板衍生生长因子-BB（platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB）调控肿瘤血管生成及成熟，同时与胶原密度相互作用影响血管功能。动物实验结果显示，通过靶向VEGFA/PDGF-BB信号通路，血管重塑改善，药物输送效率提升，肿瘤增殖减缓。该研究从“CAF-血管-基质”相互作用角度提出了改善药物分布及治疗响应的新思路。

PDAC对免疫治疗普遍耐药，其核心原因在于高度免疫抑制性肿瘤微环境，由CAF和肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophage, TAM）共同塑造。近期研究<sup>[28]</sup>报道了一种用于PDAC免疫治疗的干扰素基因刺激因子激活型焦亡纳米疫苗（stimulator of interferon genes-activating pyroptotic nanovaccine, SAPvax），通过整合STING信号激活与肿瘤细胞焦亡，实现原位肿瘤疫苗效应。该策略基于高度支化聚 $\beta$ -氨基酯 [highly branched poly (beta-amino ester), hPBAE] 构建多价STING激动剂（STING agonist-hPBAE, SA-hPBAE），并与编码Gasdermin D N端片段（Gasdermin D N-terminal fragment, GNT）mRNA及胰腺癌靶向肽组装，形成SAPvax。GNT在肿瘤细胞内诱导焦亡，释放大量肿瘤抗原，同时SA-hPBAE被免疫细胞摄取放大STING信号，协同激活先天与适应性免疫。在多种小鼠PDAC模型中，SAPvax能够显著抑制肿瘤生长、增强树突状细胞（dendritic cell, DC）成熟、提高M1型巨噬细胞比例及CD8<sup>+</sup>T细胞杀伤效应和记忆T细胞浸润，同时抑制肿瘤复发和远处转移。

单细胞测序和空间转录组分析进一步揭示了CAF与TAM的显著异质性及空间分布特征。TAM可来源于胚胎期或单核细胞，其起源决定

功能分化: 胚胎来源 TAM 具有促纤维化和基质重塑特性, 单核细胞来源 TAM 偏向抗原呈递和免疫调控。CAF 同样呈现高度异质性, 包括 myCAF、iCAF 及抗原呈递型 CAF, 在 PDAC 中形成连续谱系而非固定亚型。CAF 与 TAM 通过 IL-1、IL-6、OSM、TGF- $\beta$ 、CXCL12 等信号轴形成正反馈环路, 协同招募髓系免疫抑制性细胞, 促进致密基质沉积, 限制 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润, 并参与 ECM 的生成和重塑, 其生物力学和生化特性进一步加剧免疫排斥。空间邻域结构较单纯的细胞数量更能预测免疫状态和患者预后, 提示靶向 CAF-TAM 相互作用轴 (如 IL-1、CXCR4、CSF1R、TGF- $\beta$ ) 可能改善 PDAC 免疫治疗效果<sup>[29]</sup>。

PDAC 是一种典型的“免疫冷肿瘤”, 对 ICI 的反应率极低。靶向表观遗传机制以诱导“病毒模拟”已成为激活抗肿瘤免疫的重要策略。Espinete 等<sup>[30]</sup> 研究发现 MED12 作为 Mediator 复合体关键亚基, 能够维持逆转录元件沉默, 其缺失可解除抑制, 产生 dsRNA/dsDNA 并激活 MAVS/MDA5- I 型干扰素通路, 显著增强 CD8<sup>+</sup> T 细胞和自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞浸润, 提高抗程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 治疗反应。机制上, MED12 通过稳定 HP1 $\alpha$  维持 H3K9me3 异染色质状态, 其缺失会增加染色质可及性和免疫原性。

在 NK 细胞与胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cell, PSC) /CAF 之间的相互作用中, ATRA 诱导的静息型 PSC 和活化型 PSC 可通过直接细胞接触调控 NK 细胞激活状态、抑制性受体及效应分子表达, 进而影响 NK 细胞介导的胰腺癌杀伤能力。在体内 PDAC 模型中, ATRA 介导的基质重塑能够增加 NK 细胞浸润并缩短其与 CAF 的空间距离, 人 PDAC 组织空间分析亦显示, NK 细胞与 CAF 邻近性与患者长期生存显著相关<sup>[31]</sup>。

PDAC 还伴随高度重塑的肿瘤糖基化图谱, 由 KRAS 驱动代谢重编程塑造, 通过唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素、C 型凝集素受体和半乳糖凝集素诱导免疫抑制性微环境。异常唾液酸化、截短 O-糖及糖鞘脂不仅能促进肿瘤进展, 而且能通过稳定 PD-1/程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 削弱免疫治疗反应, 为靶向糖基化提供了新策略<sup>[32]</sup>。

肥胖通过系统性代谢调控影响 PDAC 免疫微环境。肥胖来源的内脏脂肪组织可通过胞外囊泡

(extracellular vesicle, EV) 传递溶酶体酶组织蛋白酶 A (cathepsin A, CTSA) 至肿瘤细胞, 增强 RNA 裂解活性并生成假尿苷等代谢物, 选择性激活肥大细胞, 抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞效应功能, 削弱 PD-1 拮抗剂疗效<sup>[33]</sup>。脂质代谢亦参与免疫逃逸。SREBP1 在 PDAC 中表达上调, 通过转录激活 PCSK9 并抑制 PD-L1 转录, 降低肿瘤细胞表面 PD-L1 表达, 减少 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润并导致 PD-1 拮抗剂耐药。靶向 SREBP1 或 PCSK9 可增强 PD-1 拮抗剂及化疗药的抗肿瘤效果<sup>[34]</sup>。近期研究<sup>[35]</sup> 揭示了肥胖通过远程代谢-免疫调控促进 PDAC 进展及免疫治疗耐药的关键机制, 发现肥胖内脏脂肪组织可释放富含 CTSA 的 EV, 被 PDAC 细胞摄取后在溶酶体内稳定 RNASET2, 促进假尿苷生成。升高的假尿苷选择性地激活肿瘤微环境中的肥大细胞, 通过 ROS 介导的 H3K27me3 降低, 增强其免疫抑制表型, 从而抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞功能并推动肿瘤进展。抑制 CTSA 或假尿苷合成可显著重塑免疫微环境, 并增强 ICI 在 PDAC 中的疗效。临床样本分析进一步证实, 超重 PDAC 患者血清 CTSA 和假尿苷水平升高, 且与不良预后及免疫治疗反应降低相关。该研究为理解肥胖-PDAC-免疫治疗耐药提供了新线索, 并提示 CTSA-假尿苷轴可能成为潜在的治疗靶点。

KRAS 突变是 PDAC 最核心的驱动事件。随着直接 RAS 抑制剂的开发, KRAS 从“不可成药”逐步成为可靶向治疗的关键分子。然而, RAS 抑制剂单药治疗易出现耐药, 且难以实现持久缓解。近期研究<sup>[36]</sup> 显示, RAS 抑制剂不仅能够抑制肿瘤细胞增殖, 还可重塑肿瘤免疫微环境, 降低免疫抑制水平并增强效应 T 细胞浸润。在多种 PDAC 小鼠模型中, RAS 抑制剂联合 CDK4/6 抑制剂或免疫共刺激策略可诱导肿瘤细胞衰老并将“免疫冷肿瘤”转化为“免疫热肿瘤”, 从而显著增强免疫治疗效果并实现长期肿瘤控制。该研究提示以 RAS 抑制为基础的免疫联合治疗策略, 可能是克服胰腺癌耐药并实现长期缓解的重要方向。

PDAC 对免疫治疗高度耐药, 其关键原因之一在于 KRAS 驱动代谢重编程和免疫抑制性肿瘤微环境。近期研究<sup>[37]</sup> 在自发性 iKPC 小鼠模型中系统评估了 KRAS<sup>G12D</sup> 抑制剂 MRTX1133 联合多靶点免疫治疗的抗肿瘤效应, 发现 KRAS 抑制剂可部分缓解 PDAC 中的免疫抑制状态, 但单独应用仍难以产生持久疗效; 而将 KRAS 抑制剂与

CXCR1/2 抑制剂 [靶向粒细胞样髓系抑制性细胞 (granulocytic myeloid-derived suppressor cells, G-MDSCs)]、抗 LAG3 抗体 (解除 T 细胞抑制) 及 41BB 激动剂 (增强 DC 和 T 细胞共刺激) 联合后, 可显著促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞向肿瘤核心区浸润, 重塑髓系细胞组成, 并增强抗原交叉呈递功能。在肿瘤负荷较大的 iKPC 小鼠中, 该联合方案实现了显著的肿瘤回缩, 并在约 36% 的小鼠中获得 6 个月以上的持久完全缓解。单细胞转录组分析进一步证实, 该联合治疗促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞从耗竭状态向高增殖效应状态转变, 同时显著耗竭 G-MDSCs、抑制 M2 型 TAM 并增加交叉呈递型 cDC1。机制研究表明, CD8<sup>+</sup> T 细胞是维持长期抗肿瘤效应的关键。该研究从代谢-免疫相互作用角度为 KRAS 抑制剂联合免疫治疗在 PDAC 中的应用提供了重要理论依据, 并提示单纯 KRAS 抑制剂或与 PD-1 抗体联合可能仍不足以克服免疫耐受。

胰腺癌突变负荷较低, 传统突变衍生新抗原数量有限, 被认为是其对免疫治疗不敏感的重要原因。近期一项研究<sup>[38]</sup>通过高深度 HLA-I 免疫肽组学, 系统解析了胰腺癌患者来源类器官 (patient-derived organoid, PDO) 和原发肿瘤的抗原图谱, 发现大量来源于非经典翻译事件的“隐匿抗原”, 其来源包括长链非编码 RNA、5'/3'-非翻译区 (untranslated region, UTR)、替代阅读框及内含子等。研究共鉴定出逾 1 000 种非经典 HLA-I 结合肽, 其中约 30% 在多种正常成人组织及胸腺中均无翻译或呈递证据, 被定义为胰腺癌限制性隐匿抗原。与突变新抗原相比, 这类抗原在不同患者间具有更高的共享性, 并表现出与经典新抗原相当的免疫原性。通过单细胞条形码抗原映射和 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 重建, 证实针对这些隐匿抗原的 TCR-T 细胞能够识别并杀伤表达内源性抗原的胰腺癌 PDO, 在体内模型中亦可显著延缓肿瘤生长。该研究揭示了胰腺癌中此前被忽视的抗原来源, 拓展了低突变负荷肿瘤的免疫治疗靶点谱, 为 TCR-T 细胞、疫苗及 T 细胞介导治疗提供了新的理论基础。

近期研究<sup>[39]</sup>系统阐明了 TREM2 在 PDAC 免疫微环境中的关键调控作用, 利用自发性 PDAC 模型中 *Trem2* 基因敲除小鼠, 并结合单细胞转录组测序, 发现 TREM2 主要表达于 APOE<sup>high</sup>、IL1B<sup>low</sup> 的 TAM 亚群中, TREM2 缺失显著加速 PDAC 进展并缩短生存期。机制上, TREM2 作为

抑制性调控因子限制 NLRP3/NF- $\kappa$ B/IL-1 $\beta$  炎性小体通路活化; 其缺失在肿瘤内微生物来源脂多糖协同作用下, 诱导 IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> 促炎性巨噬细胞富集, 触发致病性炎症反应, 从而促进肿瘤发生、发展。值得注意的是, IL-1 $\beta$  抑制或抗生素介导的微生物组清除不仅可逆转 TREM2 缺失引起的肿瘤加速进展, 还可进一步抑制 PDAC 发展。该研究揭示了 PDAC 中免疫抑制与炎症失衡并存的复杂格局, 并提示在胰腺癌中靶向 TREM2 需谨慎评估其可能诱导的炎症放大风险, 同时为 IL-1 $\beta$  通路及肿瘤微生物组干预提供了理论依据。

此外, 有研究<sup>[40]</sup>揭示了 PDAC 中由缺氧微环境驱动的新型免疫逃逸调控轴。缺氧条件下, 乙酰转移酶 GCN5 介导谷氨酰胺酶 2 (glutaminase 2, GLS2) K151 位点乙酰化, 促使 GLS2 以“非经典代谢功能”形式与转录共激活因子 YAP1 结合, 并通过招募 TTLL1 诱导 YAP1 在 E100 位点发生谷氨酰化修饰。该修饰抑制 LATS1/2 介导的 YAP1 S127 磷酸化, 促进 YAP1 核转位及转录活性, 上调 PD-L1 (CD274) 表达, 增强肿瘤免疫逃逸。阻断 GLS2 乙酰化 (GLS2-K151R)、YAP1 谷氨酰化 (YAP1-E100A) 或抑制 GCN5/TTLL1 均可显著降低 PD-L1 表达, 增强 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润, 并显著提高 PD-1 抗体治疗效能。临床样本分析进一步显示, GLS2-K151 乙酰化和 YAP1-E100 谷氨酰化水平与 PD-L1 高表达及患者不良预后显著相关, 为 PDAC 免疫治疗联合代谢或表观修饰靶向提供了理论依据。

另一项研究<sup>[41]</sup>揭示了靶向 TAM 的新型免疫调控机制。在 PDAC 中, PI3K $\gamma$  信号维持免疫耐受型巨噬细胞表型, 而放疗可诱导肿瘤细胞发生免疫原性凋亡。两者联合通过 MERTK 依赖的胞葬作用, 促使巨噬细胞高效吞噬放疗诱导的凋亡肿瘤细胞; 在 PI3K $\gamma$  抑制条件下, 可阻断其向免疫抑制型极化, 使胞葬作用从免疫耐受型转变为抗原呈递型。该过程伴随巨噬细胞代谢向糖酵解转变, 增强肿瘤抗原交叉呈递, 激活并扩增具有记忆表型的 CD8<sup>+</sup> T 细胞, 改善肿瘤局部控制并延长小鼠生存期。该研究提出了放疗+PI3K $\gamma$  抑制通过重塑 TAM 功能激活适应性免疫的新范式, 为局限期胰腺癌的联合免疫放疗策略提供了依据。

近期研究<sup>[42]</sup>提出了针对 PDAC 的创新性 NK 细胞免疫治疗策略: 通过抑制 T 细胞谱系决定性转录因子 BCL11B, 将外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 重编

程为具有高度细胞毒性的诱导功能性NK细胞(induced functional NK cells, iF-NKs)。iF-NKs呈CD56<sup>bright</sup> CD16<sup>bright</sup>表型,能够显著上调NKG2D及CX3CR1,兼具强效肿瘤杀伤能力、解除TGF- $\beta$ 抑制及良好的肿瘤趋化特性。进一步在BCL11B位点中定点整合间皮素(site-specific integration of mesothelin, MSLN)CAR,构建具有稳定抗原特异性的CAR-NK细胞。机制上,CRISPR筛选鉴定PKMYT1为肿瘤内在NK细胞耐受调控因子,其药物抑制可上调MICA/B及CX3CL1,增强NKG2D介导的肿瘤识别并促进NK细胞浸润。在多种皮下及原位PDAC模型中,iF-NKs、MSLN-CAR-iF-NKs联合PKMYT1抑制剂治疗显示出显著的协同抗肿瘤效应并延长生存期。该研究构建了“NK细胞重编程-CAR靶向-肿瘤敏化”三位一体的免疫治疗新范式,为克服PDAC免疫抑制性微环境及细胞治疗局限提供了依据。

此外,PDAC中的感觉神经元通过分泌降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)与CAF相互作用,抑制其分泌IL-15,进而抑制NK细胞的浸润和细胞毒活性,导致肿瘤进展及癌性疼痛。化学或遗传方式消融nociceptor神经元或阻断CGRP信号可显著增强NK细胞功能,抑制肿瘤生长并缓解癌性疼痛,提示神经-CAF-免疫细胞轴可能成为PDAC新的治疗靶点<sup>[43]</sup>。

最新研究发现,乳酸驱动的组蛋白H3K18赖氨酸乙酰化可上调ACAT2表达,ACAT2通过乙酰化稳定MTCH2,抑制线粒体氧化磷酸化,进一步增强乳酸生成,形成正反馈环路;同时,ACAT2促进胆固醇通过小型EV(small EV, sEV)传递至TAM,诱导M2极化,形成免疫抑制性微环境。靶向ACAT2(如PROTAC AP1)可逆转该抑制性微环境,增强PD-1抗体的治疗效果,为胰腺癌代谢-表观遗传-免疫联合干预提供新策略<sup>[44]</sup>。

在胰腺癌肿瘤微环境和免疫逃逸机制研究方面,单细胞转录组学研究系统揭示了PDAC在发生和转移过程中免疫抑制性微环境的形成过程。通过整合来自健康胰腺、非转移性原发肿瘤、伴肝转移的原发肿瘤及匹配的肝转移灶共13万余个单细胞转录组数据,发现肿瘤上皮细胞在演化过程中逐渐获得染色体7和20的拷贝数变异,并伴随由生理功能向肿瘤发生和转移相关通路的转变。免疫层面上,肿瘤进展过程中DC数量及功

能持续下降,其机制与肿瘤细胞ANXA1-FPR1/3介导的DC凋亡密切相关,进而削弱CD8<sup>+</sup>细胞毒性T细胞的激活和浸润。同时,该研究鉴定出一种具有高增殖、低杀伤和免疫抑制特征的应激反应型NK细胞,其富集与患者不良预后相关。该研究从单细胞分辨率层面系统描绘了PDAC免疫监视逐步丧失的动态过程,为通过保护DC功能和重塑免疫微环境来延缓恶性进展提供了理论依据<sup>[45]</sup>。

TP53是PDAC中常见的突变基因之一,除丧失抑癌功能外,特定错义突变还可获得新的促癌活性。最新研究<sup>[46]</sup>表明,p53R172H(人类TP53 R175H同源突变)通过占据并激活趋化因子CXCL1的远端增强子,显著上调其转录水平,从而重塑免疫抑制性肿瘤微环境。机制上,突变p53并不直接识别DNA,而是依赖NF- $\kappa$ B作为共因子被招募至已处于开放状态的增强子区域,放大CXCL1的转录输出。CXCL1的升高会促进中性粒细胞及MDSCs浸润,抑制CD8<sup>+</sup>T细胞、NK细胞等抗肿瘤免疫反应,显著削弱ICI的疗效。无论是敲除CXCL1本身,还是靶向其关键增强子,均可重塑肿瘤免疫微环境并恢复ICI治疗敏感性。该研究揭示了突变p53通过“增强子劫持”驱动免疫逃逸的新机制,为理解PDAC对免疫治疗固有耐药提供了重要理论依据。

近期研究<sup>[47]</sup>系统阐明了RNA乙酰转移酶NAT10在PDAC肿瘤进展及免疫微环境调控中的关键作用,发现NAT10在PDAC组织中显著高表达,并与患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)不良相关。机制上,NAT10通过介导LAMB3 mRNA的N4-乙酰化修饰,提高其mRNA稳定性,从而激活ECM相关的FAK/ERK信号通路,促进肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移。同时,NAT10通过LAMB3/FAK/ERK轴上调肿瘤细胞PD-L1表达,导致肿瘤微环境中CD8<sup>+</sup>T细胞向耗竭表型转化,尤其增加中间型耗竭CD8<sup>+</sup>T细胞比例,削弱抗肿瘤免疫效应。阻断PD-1/PD-L1轴可在NAT10高表达肿瘤模型中显著恢复CD8<sup>+</sup>T细胞杀伤功能并抑制肿瘤生长。该研究揭示了NAT10通过表观转录调控连接肿瘤侵袭性与免疫逃逸的新机制,为PDAC免疫治疗潜在人群筛选及联合治疗策略提供了重要理论依据。

近期研究<sup>[48]</sup>揭示了KRAS突变PDAC中肿瘤细胞与巨噬细胞之间通过TIMP-1-CD63介导的关键相互作用机制。单细胞转录组分析发现,一类ERK高活性、DUSP2低表达的肿瘤细胞亚群

在疾病进展过程中持续扩增。机制研究表明,早期浸润的巨噬细胞分泌TIMP-1,通过与肿瘤细胞表面CD63结合,维持ERK信号的持续激活并抑制其负调控因子DUSP2,从而形成正反馈环路。该轴促进E-cadherin下调、上皮表型丢失、VEGF-C介导的淋巴管生成及PD-L1表达上调,最终增强肿瘤转移能力并介导免疫逃逸。空间转录组与临床队列分析进一步证实,TIMP-1高表达的M2型巨噬细胞和CD63高表达肿瘤细胞的空间共定位与患者不良预后显著相关。该研究从肿瘤-免疫细胞相互作用角度阐明了KRAS突变PDAC从早期病变向侵袭性癌进展的关键分子机制。

近期一项基于空间转录组学的研究<sup>[49]</sup>系统描绘了IPMN及IPMN来源的胰腺癌在分子、侵袭及免疫层面的连续演进图谱,通过数字空间转录组技术对不同级别、不同组织学亚型的IPMN进行分析,揭示高等级IPMN可分为两类具有截然不同生物学行为的亚群:一类在分子特征上仍类似低级别病变,而另一类(高度异型增生)则已高度接近浸润癌状态。研究鉴定出多种与侵袭潜能相关的关键分子标志物,其中MUC5AC和TFF1主要富集于惰性病变,而Claudin-1在具有侵袭倾向的病变中显著上调。空间免疫分析进一步显示,IPMN进展过程中免疫微环境由早期免疫激活逐渐转向免疫抑制,伴随调节性T细胞、中性粒细胞和肌成纤维样CAF的增加,以及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞的减少。与传统PDAC相比,IPMN来源的胰腺癌保留了相对更活跃的抗原呈递特征,并特异性高表达CEACAM1、CD44等免疫检查点分子。该研究从空间分辨层面揭示了IPMN向浸润性胰腺癌演进的分子和免疫学基础,为IPMN风险分层、侵袭预测及免疫治疗靶点探索提供了重要依据。

针对PDAC中几乎普遍存在的KRAS驱动特征,近期研究<sup>[50]</sup>系统评估了RAS(ON)多选择性抑制剂联合治疗的长期效果及其机制,发现RAS(ON)抑制剂虽可诱导肿瘤显著回缩,但残存的“药物耐受”细胞是复发的重要来源。联合CDK4/6抑制剂哌柏西利可将这些存活细胞驱动进入稳定的类衰老状态,表现为持久的细胞周期停滞及衰老相关转录程序激活。进一步联合CD40激动剂后,可显著重塑肿瘤免疫微环境,诱导CD4<sup>+</sup>T细胞依赖性的肿瘤-免疫平衡状态,在不完全清除肿瘤细胞的情况下实现长期疾病控制。机制上,Th1型CD4<sup>+</sup>T细胞通过IFN- $\gamma$ 信号

持续强化治疗诱导的衰老表型,从而抑制残存肿瘤细胞的再增殖。该研究提出了一种通过“靶向KRAS-诱导衰老-维持免疫系统平衡”的组合治疗新范式,为克服KRAS靶向治疗耐药并实现PDAC长期控制提供了重要理论基础。

最新研究<sup>[51]</sup>系统阐明了RAS(ON)多选择性抑制剂在PDAC中的免疫依赖性抗肿瘤机制。研究显示,RMC-7977及其临床候选药物达拉松尼布可在免疫完整小鼠模型中诱导快速而深度的肿瘤退缩,其药效与肿瘤基线T细胞浸润水平密切相关。RAS(ON)抑制不仅能够抑制MAPK信号、降低肿瘤细胞增殖并诱导凋亡,还能够显著重塑肿瘤免疫微环境,包括减少MDSCs、促进M1型巨噬细胞极化、上调肿瘤细胞MHC-I表达,并增强效应及记忆性CD8<sup>+</sup>T细胞的浸润和功能。通过T细胞清除及Batf3缺失模型证实,肿瘤退缩的深度和持久性依赖于CD8<sup>+</sup>T细胞及常规DC介导的免疫应答。进一步研究表明,RAS(ON)抑制可显著增强PDAC对免疫治疗的敏感性,与抗PD-1、CD40激动剂及联合免疫策略协同,产生单药治疗难以实现的完全缓解,且对T细胞功能无明显抑制作用。该研究确立了RAS(ON)多选择性抑制剂作为一种免疫增敏策略的理论基础,为PDAC靶向治疗联合免疫治疗提供了重要依据。

针对PDAC中典型的免疫排斥型肿瘤微环境,近期研究<sup>[52]</sup>提出了一种通过同时解除基质物理屏障并增强T细胞趋化信号的协同免疫治疗策略。研究者构建了一种具有肿瘤酸性响应和基质靶向能力的纳米伴侣递送系统,共递送维生素D受体配体卡泊三醇与趋化因子CXCL9。其中,卡泊三醇可通过抑制TGF- $\beta$ /SMAD信号通路使CAF由活化状态转变为静息表型,减少胶原沉积并松解致密ECM;CXCL9则在肿瘤内形成趋化因子的浓度梯度,显著促进CD8<sup>+</sup>T细胞向肿瘤实质迁移。两者的协同作用能够显著提高肿瘤内CD8<sup>+</sup>T细胞浸润,同时降低调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)和MDSCs等免疫抑制细胞的比例。该策略不仅可显著增强PDAC对PD-1抗体治疗的响应,还通过改善药物渗透性显著提高吉西他滨联合免疫治疗在大体积晚期肿瘤中的疗效。该研究为通过“CAF重编程+免疫趋化信号增强”双重机制克服PDAC免疫排斥提供了新的理论依据和技术路径。

近期研究<sup>[53]</sup>系统阐明了IL-33驱动PDAC中三级淋巴结构(tertiary lymphoid structures,

TLS)形成的关键机制,发现炎症相关警报素 IL-33 通过其受体 ST2 激活 KLRG1<sup>+</sup> ILC2 细胞,诱导其表达淋巴毒素 LT $\alpha/\beta$ , 并与表达 LT $\beta$ R 的肿瘤内髓系“组织者”细胞协同,启动并维持肿瘤内 TLS 新生。遗传缺失 IL-33 或特异性清除 ILC2 均可显著削弱 PDAC 及炎症模型中的 TLS 形成。进一步研究表明,具备淋巴生成能力的 ILC2 经“肠道-血液-肿瘤”轴迁移,其动员受肠道菌群调控。人 PDAC 样本中同样检测到 IL-33<sup>+</sup> 细胞及 LT 表达的 KLRG1<sup>+</sup> ILC2, 并与 TLS 形成及更佳预后相关。基于该机制,研究者工程化改造人源 IL-33 以增强其稳定性和生物学活性,在 PDAC 小鼠模型中显著扩增肿瘤内 ILC2 和 TLS 并抑制肿瘤生长。该研究揭示了 IL-33-ILC2-TLS 这一可药物化的免疫调控通路,为将“免疫冷肿瘤”PDAC 转化为免疫活跃状态提供了重要理论依据。

### 2.3.2 缺氧微环境和肿瘤代谢重编程

在胰腺癌缺氧相关代谢重编程研究方面,最新研究<sup>[54]</sup>发现一种缺氧诱导的环状 RNA—hsa\_circ\_0065394 在胰腺癌中显著上调,并通过编码新型蛋白 cPFKFB4 促进肿瘤进展。机制上,hsa\_circ\_0065394 在 hnRNP L 及 Alu 重复序列介导下形成,并以 IRES 依赖方式翻译生成包含 94 个氨基酸残基的 cPFKFB4 蛋白。cPFKFB4 通过特异性结合 hnRNP G,破坏其与 hnRNP A1 的相互作用,从而增强 hnRNP A1 介导的丙酮酸激酶 M (pyruvate kinase M, PKM) 可变剪接,促进 PKM2 生成,强化糖酵解水平,最终在缺氧条件下加速胰腺癌细胞的增殖、侵袭和转移。临床样本分析显示,hsa\_circ\_0065394 高表达与肿瘤体积增大及患者不良预后相关。该研究首次揭示了“缺氧-circRNA 编码蛋白-PKM2 介导糖酵解”这一新的调控轴,丰富了胰腺癌代谢重编程的分子机制,并为代谢靶向治疗和生物标志物探索提供了新思路。

### 2.3.3 肿瘤相关微生物组

肿瘤相关微生物组及代谢重编程在胰腺癌发生、发展中的作用日益受到关注。近期一项基于多组学的研究<sup>[55]</sup>对 47 对胰腺癌及癌旁组织进行 16S rDNA 测序和非靶向代谢组学分析,系统描绘了胰腺癌肿瘤内微生物及代谢谱特征。研究显示,胰腺癌组织中微生物多样性和组成显著改变,其中 *Pseudomonas* 为优势菌属。代谢组学显示,多种氨基酸及其相关通路(包括精氨酸、谷氨酸、支链氨基酸代谢)显著异常。进一步的关联性分析提示, *Pseudomonas* 与多种氨基酸代谢

物密切相关,并可能通过调控 BCAA-mTOR 信号轴或 IRE1 介导的自噬途径参与肿瘤进展。生存分析显示, *Pseudomonas* 高丰度与患者不良预后相关。该研究从多组学层面提出了“微生物-代谢-肿瘤”相互作用的新假说,为理解胰腺癌微环境的代谢调控机制及探索新的诊断和治疗靶点提供了重要线索,但其因果关系仍需进一步实验验证。

## 2.4 跨系统相互作用和远程调控机制

### 2.4.1 肿瘤-神经系统相互作用在胰腺癌中的新认识

近年来,肿瘤-神经系统相互作用逐渐成为 PDAC 生物学研究的新前沿。几乎所有 PDAC 患者均可观察到神经侵袭,其发生率显著高于结直肠癌等实体肿瘤。胰腺癌细胞不仅沿神经结构浸润扩散,还能主动招募并重塑神经微环境,从而促进肿瘤生长、生存及转移。有研究<sup>[56]</sup>显示,在癌变早期,肿瘤细胞通过分泌神经生长因子等信号分子吸引外周神经纤维进入肿瘤微环境,并在肿瘤细胞与神经元之间形成类似突触的“伪突触”结构。这些结构可释放谷氨酸等神经递质,直接刺激肿瘤增殖。动物实验表明,阻断相关神经递质受体可显著延长 PDAC 模型小鼠的生存期。此外,部分肿瘤细胞缺乏丝氨酸合成能力,可通过与神经轴突共存从神经元获取关键氨基酸,维持肿瘤代谢和生存。单细胞测序及神经追踪技术进一步证实,肿瘤相关神经元在基因表达层面发生显著重编程,提示肿瘤可主动“驯化”神经系统以服务其生长。神经系统还参与胰腺癌的免疫抑制。研究显示,感觉神经元可表达免疫检查点相关分子,抑制局部免疫反应,为肿瘤提供“免疫安全港”。胰腺癌细胞通过神经生长因子与疼痛神经元通信,限制杀伤性免疫细胞浸润,从而削弱免疫治疗效果。临床样本分析显示,神经相关肽高表达的 PDAC 患者免疫细胞浸润减少,复发风险更高。基于此,靶向神经系统被认为可能增强现有治疗手段的疗效。动物实验表明,单用 ICI 疗效有限,但联合神经损伤手段(如神经毒素或神经靶向放疗等)可显著促进免疫细胞进入肿瘤微环境,抑制肿瘤生长。

在精准干预方面,近期研究开发了基于益生菌 *Escherichia coli* Nissle 1917 的工程化外膜囊泡系统 (Lar@NP-OMVs),通过神经结合肽 NP41 实现对肿瘤相关神经的靶向递送 Trk 抑制剂拉罗替尼。该体系直接抑制神经营养因子/Trk 信号,显著削弱肿瘤内神经纤维生长和神经递质释放;

同时诱导 TAM 由 M2 型向破坏神经的 M1 型重极化, 进一步放大神经抑制效应。通过阻断神经驱动的肿瘤增殖、迁移及血管生成, Lar@NP-OMVs 在多种 PDAC 模型中显著抑制肿瘤生长和转移。吉西他滨可诱导肿瘤神经发生, 而 Lar@NP-OMVs 可抵消这一不利效应, 联合用药能够显著增强抗肿瘤效果, 为化疗增敏和微环境靶向提供了新策略<sup>[57]</sup>。

此外, 单细胞/单核转录组结合空间转录组的系统研究<sup>[58]</sup> 在组织原位尺度上描绘了 PDAC 神经侵犯相关的细胞异质性和空间生态位。研究显示, 低神经侵犯肿瘤中非侵袭神经周围富集 TLS, 伴随活跃的 B 细胞及 CD8<sup>+</sup> 效应 T 细胞免疫反应; 而高神经侵犯肿瘤中, 侵袭神经周围则聚集 NLRP3<sup>+</sup> 炎症性巨噬细胞、myCAF 及免疫抑制信号。该研究还鉴定了位于神经内膜的 NRP2<sup>+</sup> CAF 亚群及 3 种功能分化的施万细胞, 其中 TGFBI<sup>+</sup> 施万细胞在神经侵犯前沿显著富集, 可由 TGF- $\beta$  信号诱导, 促进肿瘤迁移, 并与不良预后相关。同时, 该研究揭示了具有高神经侵犯潜力的肿瘤细胞亚群及其与神经-免疫-基质相互作用的空间关系, 为靶向神经侵犯的治疗策略提供了系统性理论依据。

#### 2.4.2 胰腺癌来源 EV 蛋白组学和新型生物标志物

近期一项基于多组学整合的研究<sup>[59]</sup> 系统描绘了 PDAC 来源 sEV 的致癌蛋白组特征, 研究者对多种患者来源 PDAC 细胞系的 sEV 进行质谱分析, 发现 sEV 蛋白组不仅呈现高度异质性, 而且其组成与肿瘤细胞的基因组稳定性和转移潜能密切相关, 提示 sEV 可反映肿瘤内在分子特征。在多种 PDAC 来源 sEV 中, 鉴定出钠/肌醇协同转运体 SLC5A3 作为特异性富集的致癌相关蛋白。进一步分析显示, SLC5A3 高表达与 PDAC 患者不良预后显著相关, 并在患者血浆来源 sEV 中明显升高, 而在健康对照中表达较低。功能实验表明, 药物或基因学抑制 SLC5A3 可显著降低 CAF 迁移及内皮细胞管腔形成, 提示其参与调控肿瘤微环境。值得注意的是, 该研究还发现 PDAC 来源 sEV 不仅携带 SLC5A3 本身, 还包含完整的肌醇代谢相关分子网络, 提示 sEV 可能作为信号分子“生产平台”, 在靶细胞内促进磷脂酰肌醇相关信号通路的激活。上述发现为理解胰腺癌 sEV 介导的肿瘤进展机制及寻找基于 sEV 的无创诊断和预后评估标志物提供了新的理论依据。

## 2.5 侵袭转移和治疗抵抗

### 2.5.1 胰腺癌转移机制和可靶向分子通路

近期研究<sup>[60]</sup> 系统阐明了 PDAC 转移的关键分子机制及潜在可靶向通路。TGF- $\beta$  受体家族成员 ALK7 被发现参与 PDAC 早期转移, 通过非经典信号激活  $\beta$ -catenin, 一方面促进 EMT 并增强肿瘤细胞迁移和侵袭能力, 另一方面上调 MMP7/9 表达, 促进基底膜和 ECM 降解, 从而驱动肿瘤细胞内渗进入血循环。正位小鼠模型显示, 药物或遗传性抑制 ALK7 可显著减少远处转移, 而对原发肿瘤生长影响有限。基于 3D 微流控血管-on-chip 模型的研究进一步证实, ALK7-MMP 轴主要调控内渗而非外渗过程, 提示 PDAC 转移的不同阶段存在分子依赖性差异。癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据分析显示, ALK7 信号激活与患者不良预后相关, 从“肿瘤细胞可塑性-基质重塑-血管屏障破坏”3 个层面揭示了 PDAC 早期转移机制, 为靶向转移起始阶段提供了潜在干预策略。

此外, 转录因子 HNF1A 被证实在 PDAC 中具有促转移作用。单细胞 RNA 测序、组织芯片及功能实验<sup>[61]</sup> 表明, HNF1A 可通过直接转录激活受体酪氨酸激酶 FGFR4, 在转移性细胞及患者样本中高表达。遗传或药理学抑制 FGFR4 (小分子 H3B-6527 或阻断性抗体 U3-1784) 可明显削弱 HNF1A 介导的迁移、侵袭及体内转移负荷, 而不影响肿瘤增殖, 提示 HNF1A-FGFR4 信号轴为潜在可药靶点。

PDAC 的术后复发也呈现器官特异性趋势。基于 744 例切除后患者的回顾性研究<sup>[62]</sup> 显示, 首次肝转移复发患者的无病生存期 (disease-free survival, DFS) 和 OS 显著低于肺转移患者。单核 RNA 测序显示, 发生肝或肺转移的原发肿瘤细胞在转录层面分别呈现类似肝实质或肺泡上皮的特征, 提示肿瘤在原发阶段即启动器官特异性转移程序。该转录特征在肝、肺转移灶及异种移植模型中得到验证, 并受肿瘤微环境 CAF 和免疫细胞相互作用的影响, 为术后复发风险分层及个体化干预提供了理论依据。

在微环境调控方面, 有研究<sup>[63]</sup> 揭示了肿瘤细胞与血小板在 PDAC 肝转移中的关键相互作用机制。活化血小板在肝转移灶中富集, 并通过 EPHB1-EFNB1 接触依赖性信号激活血小板 AKT 通路, 诱导 5-羟色胺释放, 促进转移灶生长。阻断该轴或耗竭血小板可显著抑制肝转移并改善生存, 提示血小板在肿瘤生态位中具有促转移

作用。

表观遗传调控亦参与PDAC转移。m6A去甲基化酶FTO在PDAC中显著上调,与高糖酵解、侵袭表型及不良预后相关。FTO通过去除C-Jun mRNA 3'-UTR区域m6A修饰,减弱YTHDF2介导的降解,稳定并上调C-Jun表达,进而激活糖酵解关键酶PFKM,增强EMT、肿瘤生长及远处转移。FTO条件性敲除或药物抑制均可显著抑制KPC小鼠肿瘤生长、转移并延长生存,提示FTO-C-Jun-PFKM介导的表观转录-代谢调控轴可能为抑制PDAC侵袭、转移的新靶点<sup>[64]</sup>。

### 2.5.2 化疗耐药机制

PDAC化疗耐药与肿瘤低氧及酸性微环境密切相关。有研究<sup>[65]</sup>表明,HIF-1 $\alpha$ 可上调AVL9表达,AVL9作为支架促进I $\kappa$ B $\alpha$ 与SKP1结合,加速I $\kappa$ B $\alpha$ 泛素化降解,从而激活NF- $\kappa$ B信号,增强对吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇(AG方案)的耐药性。小分子干预剂Edotecarin可阻断AVL9-SKP1相互作用,有效地逆转化疗耐药并提高AG方案的疗效,为PDAC化疗耐药的机制解析及精准干预提供了新的潜在靶点。

在MEK抑制剂耐药方面,最新研究<sup>[66]</sup>揭示了转座元件介导的病毒模拟反应在PDAC曲美替尼获得性耐药中的关键作用。长期曲美替尼治疗可诱导肿瘤细胞亚群异常激活转座元件(LINE、SINE、LTR),并导致内源性双链RNA积累,从而触发RIG-I/MDA5-STAT1信号及干扰素刺激基因表达,增强抗凋亡能力并产生耐药。机制上,曲美替尼通过IGF2BP2稳定MXD1 mRNA,促使MXD1招募MLL1复合物至转座元件位点,增加H3K4me3修饰和染色质可及性,驱动转座元件转录。靶向抑制MXD1可显著恢复曲美替尼对耐药PDAC的抑瘤效应,在PDX及人源化小鼠模型中显示出协同治疗潜力,为克服MEK抑制剂耐药提供了新的分子靶点。

PDAC在吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇新辅助治疗后可通过EV介导的环状RNA获得耐药性。有研究<sup>[67]</sup>显示,紫杉醇诱导上调的EV-circERC1生物发生依赖QKI,并通过结合hnRNPA1阻断其K183位点SUMOylation,促进泛素化降解,从而抑制PKM2-NLRP3-Caspase-1-GSDMD介导的焦亡,减弱化疗诱导的细胞死亡。同时,EV-circERC1通过海绵miR-129-5p上调CAF中的COL1A1表达,促进ECM沉积,形成药物与免疫细胞浸润屏障。临床样本分析显示,circERC1高表达与患者不良预后及神经、淋巴侵

犯相关,提示其可能作为化疗耐药调控因子及潜在治疗靶点。

此外,RNA可变剪接同样参与PDAC化疗耐药和免疫抑制。环状RNA cALG8在PDAC中高表达,并作为分子支架促进CLK1介导的SRSF7磷酸化,驱动ATM基因产生耐药相关剪接体ATM-203。该剪接体通过IRES依赖翻译显著提升ATM蛋白水平,增强DNA损伤修复能力,介导化疗耐药;同时,ATM-203激活JAK/STAT3通路上调PD-L1表达,抑制CD8<sup>+</sup>T细胞效应功能,形成免疫抑制性微环境。靶向cALG8的反义寡核苷酸可同时恢复化疗敏感性并增强抗肿瘤免疫,在PDO和PDX模型中显著增强吉西他滨联合免疫治疗的效果,由此揭示“circRNA-可变剪接-DNA损伤修复-免疫逃逸”可作为PDAC耐药的新调控轴<sup>[68]</sup>。

### 2.6 新型模型体系推动胰腺癌研究进展

PDAC显示出显著的代谢依赖性和化疗耐药性特征,促使多靶点干预策略不断涌现。多配体蛋白聚糖-1(syndecan-1,SDC1)作为细胞表面黏附分子,不仅参与肿瘤迁移、侵袭及微环境重塑,还介导KRAS驱动的巨胞饮作用,在PDAC的营养获取和生存中发挥关键作用;葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT-1)维持肿瘤高糖酵解状态,其高表达与患者不良预后及化疗耐药密切相关。基于这一代谢脆弱性,有研究<sup>[69]</sup>构建了一种肿瘤靶向脂质体递送系统,同时递送SDC1 siRNA与GLUT-1小分子抑制剂Bay-876,实现对PDAC细胞营养摄取和代谢通路的双重抑制。在体外细胞系及原位移植和自发性KPC小鼠模型中,该双靶向策略较单一干预显著抑制肿瘤生长,并在低剂量吉西他滨联合治疗中增强化疗敏感性,延长生存期,提示协同抑制巨胞饮作用与葡萄糖代谢有望突破传统化疗耐药瓶颈。

在模型系统方面,多层次疾病模型显著推动了PDAC基础和转化研究的发展。PDO能够稳定保留肿瘤三维结构、分子特征及药物反应谱,反映临床疗效,并揭示染色体外DNA在肿瘤异性和环境适应中的关键作用。类器官结合基质成分和微流控芯片可部分重建肿瘤微环境,适用于研究肿瘤-基质相互作用及耐药机制。与此同时,KPC转基因小鼠模型仍是研究PDAC发生、发展及早期干预的重要工具,而基于类器官的原位移植模型可更真实地模拟人类胰腺癌起源和演化,为肿瘤侵袭和转移研究提供更接近人体病理生理

性状态的实验体系。随着大规模医疗数据的积累,人工智能 (artificial intelligence, AI) 模型在风险预测、早期影像识别及癌前病变分层方面展现出潜力,尽管仍面临众多挑战,但其在精准医学中的应用前景广阔<sup>[70]</sup>。

胰腺癌显著的间质纤维化限制了药物和免疫细胞渗透。近期研究<sup>[71]</sup>开发的可植入、可自适应变形的三维微型LED系统,可实现对正位PDAC肿瘤的低剂量节律性光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT)。该装置紧贴肿瘤表面,随肿瘤体积变化自适应形变,稳定激活光敏剂产生ROS,破坏胶原纤维沉积、降低组织刚度,并诱导HMGB1等免疫原性细胞死亡信号释放,具有使“免疫冷肿瘤”向“免疫热肿瘤”转化的潜力。

在代谢检测方面,基于介孔高熵氧化物的新型MALDI-MS平台通过高有序结构、多金属高熵效应及丰富氧空位,将小分子代谢物检测的灵敏度提高了1~3个数量级,用于术中肿瘤下游静脉血和外周血的代谢组学分析,结合机器学习算法筛选出谷氨酸、精胺、组胺和腺苷等与肿瘤微环境密切相关的标志物组合,可较好地区分PDAC特异性静脉代谢特征,反映KRAS驱动信号、TGF- $\beta$ 通路、氨基酸代谢及免疫抑制相关通路特征<sup>[72]</sup>。

PDAC对铁死亡具有显著易感性。研究构建的肿瘤缺氧响应型工程化大肠杆菌可在肿瘤微环境中持续分泌胱氨酸酶,高效耗竭半胱氨酸,瓦解GPX4-GSH、FSP1-CoQ10和GCH1-BH4等防御体系,诱导强效铁死亡,并通过免疫原性细胞死亡重塑肿瘤免疫微环境,在细胞、类器官、皮下、原位模型及免疫完整模型中均表现出显著的抑瘤效果<sup>[73]</sup>。

为弥合体外实验与临床疗效的差距, Kim等<sup>[74]</sup>建立了基于患者来源条件性重编程细胞的三维类器官模型,可高度保留原发肿瘤的形态学、转录组及关键驱动基因特征,并更准确地反映FOLFIRINOX或吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇的药物反应,为个体化化疗反应预测提供了可靠平台。

在药物递送和纳米治疗方面,金属有机框架因高孔隙率、生物相容性及可调控功能,被开发用于胰腺癌靶向药物递送。PCN-222负载紫杉醇的PEG化制剂结合透明质酸水凝胶局部给药,可显著抑制肿瘤生长和转移并降低系统毒性<sup>[75]</sup>。此外,针对高表达抗原MSLN的纳米抗体D3 Nb

联合吉西他滨脂质纳米颗粒可高效靶向肿瘤,抑制AKT/NF- $\kappa$ B信号通路并下调EMT基因,在小鼠模型中显示出良好效果且无明显毒性<sup>[76]</sup>。

在PDT方面,通过智能DNA纳米框架协同递送Cas9核糖核蛋白、hemin和光敏剂chlorin e6,可缓解肿瘤缺氧并抑制Nrf2信号,显著增强ROS累积及PDAC细胞凋亡,抑制小鼠移植瘤生长,为克服传统PDT耐受性提供了创新策略<sup>[77]</sup>。

## 2.7 其他

近期研究<sup>[78]</sup>揭示了PDAC中多个新型分子机制和潜在治疗靶点,尤其涉及病毒样反应抑制、DNA修复、铁死亡及免疫逃逸等关键通路。研究显示,PDAC细胞中高表达的长散在核元件1开放阅读框1蛋白 (open reading frame 1 protein, ORF1p) 中能够通过结合重复RNA并在处理体中与RNA解旋酶MOV10相互作用,抑制RIG-I/MAVS介导的内源性抗病毒干扰素反应,从而促进3D肿瘤球生长、维持EMT状态,并导致肿瘤微环境纤维化及免疫冷表型。此外,ORF1p抑制可诱导癌细胞凋亡并增强KRAS抑制剂疗效,高表达ORF1p的患者术后生存率较低,提示其可能成为潜在治疗靶点和预后预测标志物。

在DNA损伤修复和合成致死策略方面,微管相关蛋白TPX2被发现是多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 [poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, PARPi] 的潜在合成致死靶点。TPX2在DNA双链断裂修复及有丝分裂中发挥关键作用:其S634位点磷酸化促进BRCA1/RAD51招募增强同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR),未磷酸化的TPX2则与53BP1相互作用,促进非同源末端连接。TPX2抑制或干预S634磷酸化可导致基因组不稳定和有丝分裂灾难,并显著增强PARPi及吉西他滨抗肿瘤效应,为无BRCA突变患者引入PARPi治疗提供了依据<sup>[79]</sup>。

铁死亡调控及其与免疫逃逸的交互机制亦成为研究热点。有研究<sup>[80]</sup>发现, sorcin-PAX5-FBXL12-ALDH1A1轴通过抑制ALDH1A1泛素化降解,抑制脂质过氧化并阻断铁死亡,该抑制可增强铁死亡敏感性并抑制肿瘤生长。天然产物雷公藤内酯醇可破坏sorcin-PAX5相互作用,诱导铁死亡并在CDX与PDX模型中抑制肿瘤。此外, KRAS突变型PDAC中细胞骨架蛋白TMOD3通过促进F-actin聚合和自噬降解关键铁死亡酶ACSL4,介导铁死亡耐受并削弱CD8<sup>+</sup> T细胞浸

润。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已批准药物坎格瑞洛可靶向抑制 TMOD3 功能, 在 *KRAS* 突变小鼠模型中增强铁死亡并与 PD-1 抗体协同抗肿瘤<sup>[81]</sup>。

环状 RNA 介导的铁死亡和免疫逃逸机制也被发现。TRIP12 来源的环状 RNA (circular RNA derived from TRIP12, cTRIP12) 在 PDAC 中上调, 其高表达与铁死亡耐受、CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润减少及患者不良预后相关。cTRIP12 通过结合 PERK 和 O-GlcNAc 转移酶 OGT, 增强 OGT 活性, 从而上调铁蛋白重链 (ferritin heavy chain, FTH) 和 PD-L1, 抑制铁死亡并促进免疫逃逸。干预 cTRIP12 或 PERK/OGT 轴可降低 FTH 和 PD-L1 表达, 增强铁死亡敏感性并恢复 T 细胞介导的抗肿瘤免疫。在人源化小鼠模型中, PERK 抑制剂联合铁死亡诱导剂及细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 拮抗剂治疗显示出显著的协同抗肿瘤效应<sup>[82]</sup>。

### 3 胰腺癌临床研究进展

#### 3.1 总体诊疗进展概述

近年来, 胰腺癌的诊疗策略逐渐由单纯解剖学分期向融合肿瘤生物学特征和患者状态的综合评估模式转变。Stoop 等<sup>[83]</sup> 系统总结了胰腺癌在流行病学、分子病理学、诊断流程及多学科治疗方面的最新进展, 指出胰腺癌仍是一种以高度侵袭性和早期转移为特征的致死性肿瘤, 约 57% 的患者在确诊时已处于转移期, 整体 5 年生存率仅约 13%。在诊断方面, 三期增强计算机断层成像 (computed tomography, CT) 仍是首选影像学检查, 超声内镜 (endoscopic ultrasound, EUS) 引导下细针抽吸细胞学检查在组织学和分子检测中具有关键价值。在治疗策略上, 多药联合化疗已成为转移性及局限性胰腺癌的核心治疗手段, 能够显著改善患者生存。对于局限性胰腺癌, 手术联合 (新) 辅助化疗仍是获得长期生存的唯一可能, 但仅少数患者具备手术条件。近年来提出的 A-B-C 分期理念 (解剖学范围、生物学行为及患者状态) 有助于优化治疗决策并避免无效手术。该文同时强调, 尽管传统免疫治疗效果有限, 但基于分子分型的精准治疗、*KRAS* 靶向治疗及新一代免疫联合治疗策略, 可能为胰腺癌治疗带来新的突破。

#### 3.2 早期发现和风险管理

##### 3.2.1 胰腺癌早期诊断和筛查新技术进展

在胰腺癌早期诊断领域, 无创检测技术取得了显著进展。2025 年 Hedley<sup>[84]</sup> 建立了一种基于

呼气样本的 PDAC 检测方法, 该技术通过分析呼气中的挥发性有机化合物实现早期识别。受试者向无菌容器呼气后, 样本经吸附、转运并通过质谱分析, 检测信号来源于肿瘤代谢产物、机体对肿瘤的早期反应以及与胰腺癌相关的特异性微生物代谢物。该方法操作简便、无创且检测时间短, 适用于症状非特异且尚不满足传统影像学检查指征的人群, 有望突破现有转诊和筛查模式的限制。多中心研究已完成模型构建和内部验证, 初步结果显示, 其在区分胰腺癌与非肿瘤人群方面具有良好潜力。目前, 该技术已进入大规模前瞻性验证阶段, 计划在真实临床场景中评估其诊断效能, 为基于呼气代谢的胰腺癌早期筛查提供新方向。

胰腺癌因解剖位置隐匿、早期症状非特异, 约 80% 的患者确诊时已不可切除, 严重限制了 OS 率。近年来, 研究重点逐渐从“普遍筛查”转向高危人群的精准识别和早期检测。在遗传高危人群中, 长期随访显示, 基于 CT、MRI 或 EUS 的年度监测可显著提高早期分期诊断率并改善 5 年生存率。然而, 这类人群仅占全部病例的 10%~15%, 促使研究者探索更广泛适用的风险分层策略。其中, 50 岁以上 NOD 被证实为胰腺癌的重要早期信号。基于电子病历的风险预测模型通过整合年龄、血糖变化速度及体重下降等指标, 可将人群进一步压缩至胰腺癌高风险亚群, 相关前瞻性临床试验正在评估其联合影像学筛查的实际获益。在检测手段方面, 血液生物标志物成为研究热点。除传统糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 外, 新一代策略包括蛋白酶活性检测、循环 microRNA 与外泌体 RNA 联合分析, 以及基于机器学习的循环游离 DNA (circulating free DNA, cfDNA) 甲基化特征识别。部分检测在早期胰腺癌中已显示较高灵敏度和特异度, 但仍需在大规模前瞻性人群中验证其临床有效性和成本效益。总体而言, “高危人群精准界定+多模态生物标志物+影像学确认”被认为是未来胰腺癌早期诊断的核心发展方向, 有望改善 PDAC 患者的预后<sup>[85]</sup>。

在 cfDNA 片段组学方面, 近期大规模研究<sup>[86]</sup> 纳入超过 1 100 名受试者, 通过浅层全基因组测序系统分析 cfDNA 的拷贝数变异、片段长度、突变特征及甲基化模式, 并结合机器学习构建堆叠集成模型用于早期检测。训练集和验证集区分胰腺癌与健康对照的曲线下面积 (area

under curve, AUC) 分别达到 0.992 和 0.987, 在多中心外部验证及早期病例队列中仍保持高灵敏度和特异度, 整体效能显著优于 CA19-9。该模型在 CA19-9 阴性、无黄疸及早期分期患者中表现稳定, 并在低测序深度条件下具有良好鲁棒性。模拟分析显示, 早期筛查有望显著推动分期前移并改善 OS 率, 表明 cfDNA 片段组学结合 AI 在胰腺癌早期筛查中具有重要临床应用潜力。

### 3.2.2 IPMN 长期随访策略的再评估: 从持续监测到有条件终止

随着影像学技术的进步和普及, IPMN 的检出率显著升高, 其在人群中的患病率可达 25%。IPMN 作为目前唯一可通过影像学识别的胰腺癌前病变, 其随访管理长期面临“过度监测”与“漏诊恶变”的双重挑战。近期 Perri 等<sup>[87]</sup> 系统回顾了近 10 年来多项关键纵向研究的证据, 支持在特定低风险人群中考虑终止延长随访。研究显示, 对于无高危征象、稳定随访 $\geq 5$  年的分支型 IPMN, 75 岁以上且囊肿直径 $< 30$  mm, 或 65 岁以上且囊肿直径 $< 15$  mm 的患者, 其发生胰腺恶性肿瘤的风险已接近同龄普通人群。进一步的长期随访研究表明, IPMN 直径和生长速率主要预测前 5 年的恶变风险, 而随访超过 5 年后, MPD 直径成为更关键的预测因素, 而囊肿后续生长与恶变风险的相关性明显减弱。基于此, 研究者提出“边缘可观察的 IPMN”的概念, 用以描述度过早期高风险窗口期、但仍需个体化评估的患者群体。该观点指出, 在延长随访阶段, 单纯依赖囊肿大小变化已不足以指导决策, 应更加重视 MPD 扩张等结构性指标。在缺乏随机对照临床试验的背景下, 这一基于长期真实世界数据的风险再分层策略, 为优化 IPMN 随访终止标准、减少不必要的医疗负担提供了重要依据。

## 3.3 可切除和局限性肿瘤

### 3.3.1 可切除胰腺癌的新辅助治疗策略进展

既往随机对照研究多未证实可切除胰腺癌中新辅助治疗的生存获益, 这些研究主要纳入胰头癌患者。近期一项国际多中心回顾性研究<sup>[88]</sup> 聚焦于胰体尾部可切除胰腺癌, 系统评估了新辅助治疗的临床价值。该研究纳入 2013—2019 年来自 18 个国家 76 个中心的 2 282 例胰体尾癌切除患者, 其中 290 例接受新辅助治疗。在校正诊断时的解剖学和生物学特征后, 新辅助治疗较直接手术显著改善 OS (HR=0.69), 调整后中位 OS 分别为 53 和 37 个月, 5 年 OS 率分别为 47% 和 35%。亚组分析显示, 新辅助治疗的生存获益在肿瘤体

积较大及血清 CA19-9 升高患者中更为显著, 而脾动静脉、腹膜后或多脏器受累并未增强新辅助治疗效果。该研究提示在胰体尾部可切除胰腺癌中, 肿瘤生物学特征和肿瘤负荷可能比单纯解剖受侵更能指导是否采用新辅助治疗, 支持以 A-B-C 参数为基础的个体化围手术期治疗决策。

一项多中心、开放标签、III 期随机对照研究 PREOPANC-2<sup>[89]</sup> 比较了新辅助 FOLFIRINOX 与新辅助吉西他滨联合放疗 (后续辅以辅助吉西他滨) 在可切除及交界可切除 PDAC 中的疗效, 共纳入 369 例患者, 主要终点为 OS。在中位随访 42.3 个月后, 新辅助 FOLFIRINOX 组和新辅助放化疗组的中位 OS 分别为 21.9 和 21.3 个月, 差异无统计学意义 (HR=0.88,  $P=0.32$ )。在可切除及交界可切除亚组中, 两种治疗策略的生存获益均无显著差异。两组在切除率、R0 切除率、PFS 及病理学完全缓解率方面亦无显著差异, 仅放化疗组的淋巴结阴性比例较高, 但未转化为生存优势。安全性方面, 两组 $\geq 3$  级不良反应发生率相近, 但 FOLFIRINOX 组出现 $\geq 2$  种严重不良反应的比例略高。该研究提示在可切除及交界可切除 PDAC 中, 新辅助 FOLFIRINOX 并未显著优于吉西他滨联合放疗方案, 为临床在患者体能状态、耐受性及并发症等因素基础上的个体化新辅助治疗选择提供了重要的循证医学依据。

Bai 等<sup>[90]</sup> 系统评估了序贯多方案新辅助化疗在可切除 PDAC 中的疗效, 共纳入 324 例患者, 分别接受新辅助化疗或直接手术。新辅助化疗组在术前接受 1 个周期吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇治疗, 随后 2 个周期改良 FOLFIRINOX (modified FOLFIRINOX, mFOLFIRINOX), 术后再行 4 个周期辅助化疗; 对照组则直接手术后接受 6 个周期辅助化疗。结果显示, 新辅助化疗组的中位无事件生存期显著延长 (15.3 个月 vs 10.9 个月, HR=0.71), OS 亦呈改善趋势 (35.4 个月 vs 27.2 个月)。尽管 $\geq 3$  级不良反应发生率有所增加, 但 92.7% 的患者完成了计划的新辅助化疗, 86% 的患者成功接受手术切除, 围手术期结局与直接手术组相当。与既往新辅助化疗单一方案疗效不一致的研究不同, 该研究提示短程、序贯、多药联合的新辅助化疗策略可能通过覆盖不同肿瘤生物学亚型、降低耐药风险, 在保证可切除率的同时改善系统性疾病控制。该研究首次在仅纳入可切除 PDAC 的 III 期随机试验中证实了新辅助化疗在生存结局上的优势, 提示可切除胰腺癌的治疗模式可能正从“直接手术”向“新辅助

化疗为先”转变。

### 3.3.2 胰腺肿瘤外科技术及围手术期管理进展

近期一项前瞻性队列研究<sup>[91]</sup>系统评估了微创胰腺剜除术 (minimally invasive pancreatic enucleation, MIEN) 中MPD暴露、修补或重建 (exposure, repair, or reconstruction, ERR) 对患者长期结局的影响。研究纳入230例患者, 其中93例接受MPD ERR。结果显示, MPD ERR显著增加了围手术期并发症发生率, 包括临床相关胰瘘、术后出血、腹腔感染及再入院率, 并明显降低了“教科书式结局”的达成率; 其风险与肿瘤-MPD解剖关系密切, 尤其是包绕MPD的肿瘤。然而, 在中位随访约20个月时, MPD ERR并未影响胰腺内分泌和外分泌功能, 长期代谢结局及总体生活质量与未暴露MPD患者相当, 仅“对未来的担忧”评分略有升高。该研究提示, 尽管MPD处理显著增加MIEN的围手术期管理复杂度, 但在严格选择病例和规范操作的前提下, 并不以牺牲长期胰腺功能和生活质量为代价, 为功能保留导向的微创胰腺癌手术提供了重要的循证医学依据。

### 3.3.3 局部进展期/局限性胰腺癌的局部治疗策略

近期Evans等<sup>[92]</sup>围绕消融性放疗 (ablative radiotherapy, A-RT) 在局限性胰腺癌中的作用进行了系统讨论。基于Reyngold等<sup>[93]</sup>的报道, A-RT在无远处转移的局限性胰腺癌中可实现较高的局部控制率, 2年局部进展率约为20%, 中位生存期达22个月。随着新辅助系统治疗的广泛应用, 放疗的临床定位正发生变化。随机研究削弱了放疗在可手术患者术前治疗中的地位, 而局部复发率极高的疾病特性又提示局部控制仍具有潜在价值。应基于系统治疗反应进行“适应性治疗序贯”, 将放疗和手术选择性应用于对系统治疗有反应的患者; 对于不可手术或肿瘤不可切除者, A-RT可作为重要的局部控制手段。局限性胰腺癌的治疗需平衡疗效、不良反应与生活质量, 患者选择和多学科评估至关重要。

## 3.4 局部晚期胰腺癌 (locally advanced pancreatic cancer, LAPC) 的治疗

### 3.4.1 LAPC系统治疗和化疗方案优化

围绕PRODIGE 29/NEOPAN随机Ⅲ期研究, 近期Nichetti等<sup>[94]</sup>对LAPC中mFOLFIRINOX方案与吉西他滨单药的临床价值进行了深入讨论, 虽然mFOLFIRINOX方案在PFS方面有获益趋势, 但实际获益幅度有限, 且未转化为OS改善。

后续治疗交叉、毒性管理及剂量强度缺乏系统报告, 可能影响结果解读。此外, 手术转化率在两组中均较低, 提示在无法实现切除的LAPC患者中, 治疗目标应更强调疾病控制和生活质量。LAPC人群高度异质, 未来需结合分子分型、转录组预测模型及患者体能状态, 推进化疗方案的个体化选择。

在LAPC中, 诱导治疗后的最优后续治疗策略仍存在争议。CONKO-007研究是一项多中心、随机、Ⅲ期临床试验<sup>[95]</sup>, 共纳入525例初始不可切除的胰腺癌患者, 接受以FOLFIRINOX或吉西他滨为主的诱导化疗。3个月诱导治疗后无进展的患者被随机分配继续化疗或接受同步放化疗 (50.4 Gy联合吉西他滨), 并由外科专家集中评估可切除性。结果显示, 在意向性治疗人群中, 放化疗并未显著提高总体R0切除率 (25% vs 18%) 和OS (HR=0.94)。但在实际接受手术的患者中, 放化疗显著提高了R0切除率 (69.4% vs 50.0%)、病理学完全缓解率和淋巴结阴性率, 并显著降低了局部复发风险。无论治疗分组如何, 能否成功接受手术, 尤其是达到R0或环周切缘阴性切除, 是长期生存的决定性因素。该研究提示在LAPC中, 诱导化疗可实现约1/3患者的转化切除, 而同步放化疗虽未改善OS, 但在接受手术的亚群中可优化切除质量和局部控制, 支持基于诱导治疗反应进行个体化再评估和治疗分层的策略。

### 3.4.2 局部治疗和非手术管理新策略

近年来, 随着放疗技术的显著进步, 高剂量A-RT开始被探索用于胰腺癌的非手术局部治疗。一项来自美国的单中心回顾性队列研究<sup>[93]</sup>系统评估了A-RT在技术上可切除但因并发症不适合手术的PDAC患者中的疗效和安全性。该研究纳入2016—2022年接受A-RT的25例T1-2N0-1M0 PDAC患者, 患者整体特征为高龄 (中位年龄80岁)、卡氏功能状态评分较差。所有患者接受生物等效剂量接近或超过100 Gy的A-RT, 部分患者联合短程、低强度诱导化疗。结果显示, 中位OS为21.7个月, 2年OS率达43.7%, 2年局部控制率为79.2%, 且≥3级胃肠道不良反应发生率仅为12%, 未观察到4~5级不良反应。在化疗使用比例和强度均较低的情况下, 该队列仍获得了与既往局部进展期PDAC接近甚至更优的生存结局, 提示高质量局部控制本身可能对部分患者的

生存获益具有重要贡献。此外，研究发现CA19-9在A-RT后的动态变化更能反映远处转移而非局部进展，为非手术管理模式下的疗效评估和随访策略提供了潜在生物标志物依据。该研究在临床上为可切除PDAC的非手术管理提供了较为明确的证据，提示A-RT可能成为高龄、虚弱或手术高风险患者的一种可行局部治疗替代方案，为未来开展前瞻性研究和重塑部分PDAC的治疗决策路径奠定了基础。

### 3.5 转移性/晚期胰腺癌：系统治疗分层决策

#### 3.5.1 晚期/转移性胰腺癌的一线系统治疗新探索

炎症通路，尤其是IL-6信号轴，在胰腺癌进展及肿瘤相关恶病质中发挥重要作用。近期一项随机、开放标签的Ⅱ期临床试验<sup>[96]</sup>比较了吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇±针对IL-6受体的托珠单抗作为晚期胰腺癌一线治疗的效果和安全性，共纳入147例患者，主要终点为6个月OS率。结果显示，联合托珠单抗未显著提高6个月OS率或中位OS，但在长期随访中，联合组18个月生存率显著高于单纯化疗组（27.1% vs 7.0%）。两组在PFS和客观缓解率（objective response rate, ORR）方面无显著差异，提示IL-6阻断对肿瘤负荷控制作用有限。然而，托珠单抗显著减少了治疗早期的骨骼肌丢失，其肌肉保留程度与OS呈正相关，支持IL-6介导的恶病质在胰腺癌患者预后预测中的因果作用。值得注意的是，IL-6阻断并未影响恶病质相关因子GDF15的水平，提示IL-6与GDF15可能通过相对独立的通路参与胰腺癌恶病质的发生。尽管联合治疗增加了≥3级治疗相关不良反应的发生率，但该研究为基于炎症表型分层的精准抗恶病质治疗策略提供了重要的临床依据。

#### 3.5.2 晚期/转移性胰腺癌三线及后线治疗探索

在三线及后线治疗领域，一项前瞻性、单臂Ⅱ期研究<sup>[97]</sup>评估了TAS-102联合抗血管生成药物索凡替尼（surufatinib）在多线治疗失败的转移性胰腺癌中的疗效和安全性。研究共纳入22例患者，20例可评估疗效，中位PFS为2.35个月，中位OS为6.34个月，ORR和疾病控制率（disease control rate, DCR）分别为20%和30%。安全性方面，不良反应以TAS-102相关的骨髓抑制为主，整体可控，未出现治疗相关死亡。亚组分析显示，无肝转移、转移器官数≤2个及有临床获益的患者生存期显著延长。进一步的蛋白组学

分析显示，OCIAD2高表达与疗效不佳及患者预后不良相关，可能通过增强氧化磷酸化和肿瘤干性参与耐药形成。该研究为缺乏标准方案的晚期胰腺癌三线及后线治疗提供了一种口服、可行的联合治疗策略，并初步提出了潜在的预测生物标志物。

### 3.6 精准治疗和生物标志物驱动决策

#### 3.6.1 分子分型和精准治疗指导转移性胰腺癌的临床决策

近年来，分子特征分析在转移性PDAC治疗决策中的价值逐渐受到关注。Kamgar等<sup>[98]</sup>基于PASS-01随机Ⅱ期研究，系统探讨了转录组分型在一线化疗选择中的潜在作用。PASS-01研究比较了mFOLFIRINOX方案与吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇作为一线治疗的效果，并同步开展了肿瘤转录组学分析。结果显示，整体人群中吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇的PFS和OS优于mFOLFIRINOX方案。转录组分型将PDAC分为经典型与基底样型，其中基底样型患者预后显著较差，且在接受mFOLFIRINOX方案治疗时显示出明显的化疗耐受性，提示分子分型不仅具有预后预测意义，还可能具备预测不同化疗方案疗效的潜力。该研究同时通过临床病例强调了二代测序技术在后线精准治疗中的现实价值：1例KRAS野生型、携带BRAF框内缺失突变的基底样型PDAC患者，在标准化疗失败后接受BRAF/MEK靶向治疗，获得超过2年的深度且持久缓解。总体而言，该研究提出了“分子分型+基因检测”可能从单纯指导后线靶向治疗，逐步前移至一线化疗方案选择的新范式，但其临床应用仍受限于检测时效、样本获取及前瞻性验证不足。目前，含氟嘧啶方案与吉西他滨方案之间仍处于相对均衡状态，分子特征有望在未来与临床因素共同参与治疗决策。

GENERATE研究<sup>[99]</sup>在日本人群中比较了mFOLFIRINOX、S-IROX方案与吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇方案的疗效，发现mFOLFIRINOX方案和S-IROX方案在OS方面并未优于吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇方案，且三联方案毒性更高。PASS-01研究则在西方人群中比较了mFOLFIRINOX方案与吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇方案的疗效，mFOLFIRINOX方案在PFS和OS上均未显示出优势，吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇方案在耐受性及后续治疗可及性方面更具优势。吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇方案在不同转录组亚

型中的疗效更为稳健。此外, 单纯依赖早期CA19-9升高不足以作为更换方案的依据。总体而言, 这些研究提示, 在NALIRIFOX不可及或不适用的情况下, 吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇方案仍是多数转移性PDAC患者合理且稳健的一线选择; 而基于转录组分型的化疗个体化决策, 尤其应前移至一线治疗阶段, 为未来制定精准治疗策略奠定了基础。

### 3.6.2 同源重组修复缺陷 (homologous recombination deficiency, HRD) 状态指导胰腺癌铂类化疗反应的临床证据

HRD被认为是预测铂类化疗及PARP抑制剂疗效的重要分子特征, 但其在PDAC中的统一定义和临床应用仍不明确。近期一项基于264例PDAC患者的回顾性研究<sup>[100]</sup>系统评估了HRD状态与铂类辅助化疗效果之间的关系, 通过二代测序分析DNA损伤修复基因突变谱, 并结合基因组不稳定性特征 (LOH、TAI和LST) 计算HRD评分, 提出以*BRCA1/2*双等位基因失活 (biallelic inactivation loss of function, BILOF) 和 (或) HRD评分 $\geq 42$ 分作为HRD阳性的综合判定标准。基于该定义, HRD阳性患者比例为4.9%, 显著高于仅采用*BRCA1/2* BILOF的1.9%, 从而拓展了潜在获益人群。在接受一线铂类辅助化疗的患者中, HRD阳性患者的PFS显著延长 (44.1个月 vs 12.2个月), 且*BRCA1/2* BILOF患者在随访期间均未出现疾病进展或死亡, 显示出对铂类药物的高度敏感性。相比之下, 单等位*BRCA1/2*突变或其他HRR基因突变并不能稳定预测铂类药物疗效, 提示整合型HRD的评估优于单基因检测。该研究强调, 在PDAC中建立基于*BRCA1/2* BILOF和HRD评分的HRD判定体系, 有助于优化铂类药物化疗人群选择, 避免HRD阴性患者因耐药而接受无效且高毒性的治疗, 为胰腺癌精准化疗策略提供了重要临床依据。

### 3.6.3 液体活检在胰腺癌分子分型和患者预后评估中的临床价值

近期一项来自美国的真实世界研究<sup>[101]</sup>系统评估了非肿瘤组织参考的循环肿瘤DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 液体活检在PDAC中的临床应用价值。该研究纳入311例PDAC患者, 结果显示, 液体活检在转移性PDAC中的总体阳性率高达81.2%, 而在局限性PDAC中为52.4%。*KRAS*突变在转移性PDAC中的检出率为64.6%, 明显高于局限性PDAC

(16%), 且其等位基因频率在局限性患者中显著降低。进一步生存分析显示, 转移性PDAC患者中液体活检呈阳性, 尤其检测到*KRAS*突变者, 其OS显著缩短 (14.5个月 vs 31.3个月), *KRAS*突变为独立不良预后因素, 其中*KRAS*<sup>G12D</sup>和*KRAS*<sup>Q61</sup>突变与患者预后更差密切相关。相比之下, 在局限性PDAC中, 液体活检阳性与患者生存差异无显著相关性。此外, 液体活检在转移性疾病中与组织检测具有较高的一致性 (*KRAS*一致率为63%), 并可在58.5%的患者中检测到具有潜在治疗意义的可靶向突变。纵向随访显示, 部分患者可由初始阴性转为阳性, 提示ctDNA动态监测在疾病进展评估中的潜在价值。该研究为液体活检在PDAC精准分型、预后判断及治疗决策中的临床应用提供了重要的现实世界证据。

### 3.6.4 免疫微环境和液体活检标志物指导晚期胰腺癌治疗决策

在晚期PDAC中, 缺乏可靠的生物标志物用于指导二线治疗决策。PREDICT试验的转化研究<sup>[102]</sup>显示, 治疗前肿瘤免疫微环境状态可显著预测二线化疗效果。研究发现, 二线治疗获益较长的患者, 其治疗前肿瘤组织呈现免疫活化的“热”型微环境, 表现为CXCR3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>细胞毒性T细胞浸润及CXCL9/10/11/13-CXCR3轴激活。更重要的是, 这一免疫特征在PBMC中仍可被检测到。研究者基于流式细胞术数据, 结合机器学习, 建立了包含7个PBMC免疫特征的预测模型, 可在二线治疗前准确预测二线治疗失败时间和OS, 其性能显著优于传统临床参数及CA19-9, 并在独立外部队列中得到验证。该研究首次提出基于PBMC的微创免疫预测模型, 有望用于晚期胰腺癌二线治疗的患者分层和个体化决策。

### 3.6.5 遗传易感性、遗传检测及预后评估

一项基于美国SEER登记系统并整合临床胚系遗传检测结果的大规模人群研究<sup>[103]</sup>系统评估了携带*ATM*、*CHEK2*或*PALB2*胚系致病变异 (pathogenic variants, PVs) 的患者在乳腺癌、结直肠癌及胰腺癌中的癌症特异性死亡风险, 共纳入1861例胰腺癌患者, 平均随访3.9年。结果显示, 与接受遗传检测的总体胰腺癌患者相比, 携带*ATM*、*CHEK2*或*PALB2* PVs的患者胰腺癌特异性死亡风险无显著差异。相比之下, 作为对照验证, *BRCA1/2* PVs与三阴性乳腺癌较低死亡风险相关、Lynch综合征相关基因PVs与结直肠癌较低死亡风险相关的既往结论在本研究中再次得到证实。该研究提示, 尽管*ATM*、*CHEK2*和

*PALB2*是胰腺癌的重要遗传易感基因，但其相关肿瘤在短期内的临床生物学行为和预后可能更接近散发性胰腺癌。该结果为胰腺癌患者的遗传咨询提供了重要依据，即上述基因突变的携带本身并不意味着更差的预后，但仍需更长随访和治疗分层研究，以明确其在特定治疗背景中的潜在预测价值。

近期一项多中心研究<sup>[104]</sup>开发了基于卷积神经网络的PMPD预测分析模型，通过对PDAC患者原发肿瘤的静脉期CT图像进行深度特征融合和注意力机制分析，实现对远处器官转移的高效预测。该模型在内外部验证中均表现出较好的预测性能(AUC: 0.761~0.895)，且可生成转移风险评分，显著优于传统的可切除性评估和CA19-9指标的预后预测能力，同时具有潜在预测未来转移的能力，为PDAC患者的个体化治疗决策提供了新思路。

### 3.7 新型治疗策略和前沿探索

#### 3.7.1 新型免疫治疗研究进展

近年来，针对胰腺癌免疫治疗效果有限的问题，个体化新抗原疫苗提供了新的研究方向。一项I期临床试验<sup>[105]</sup>报道，在可手术切除的PDAC患者中，基于肿瘤特异性突变新抗原设计的个体化RNA疫苗可在部分患者中诱导持久且功能完备的CD8<sup>+</sup>T细胞反应。随访近3年显示，疫苗应答者中多数患者维持DFS，而无免疫应答者则更早出现复发。进一步免疫学分析表明，疫苗诱导的CD8<sup>+</sup>T细胞可长期存活并保持抗肿瘤活性，其强度与临床结局密切相关。该研究首次在胰腺癌这一低突变负荷、“免疫冷肿瘤”中证实了个体化新抗原疫苗诱导长期有效抗肿瘤免疫的可行性，为胰腺癌免疫治疗的精准化和转化应用奠定了基础。

近期一项I b/II期临床试验<sup>[106]</sup>系统评估了异基因NK细胞联合吉西他滨和替吉奥方案作为晚期胰腺癌一线治疗的安全性及初步疗效。研究共纳入24例患者，NK细胞输注剂量为(1~8)×10<sup>9</sup>个，治疗总体耐受性良好，未观察到剂量限制性毒性或移植物抗宿主病。19例可评估患者中，ORR为31.6%，DCR为73.7%，中位PFS和OS分别为6.6和10.8个月。进一步通过纵向单细胞RNA测序和TCR Vβ谱分析发现，疗效应答患者外周血中具有促炎和效应功能特征的NK细胞亚群(如ZEB2<sup>+</sup>、IL7<sup>+</sup>、IL15<sup>+</sup>、NCR3<sup>+</sup>和TNFSF8<sup>+</sup>亚群)及CD8<sup>+</sup>效应T细胞和CD4<sup>+</sup>效应记忆T细胞显著扩增，并伴随T细胞克隆性扩

增。该研究首次在单细胞分辨率水平描绘了NK细胞联合化疗在胰腺癌中的动态免疫应答图谱，为NK细胞治疗的效果预测、生物标志物筛选及后续与ICI联合治疗提供了重要的临床和转化依据。

#### 3.7.2 抗血管生成联合免疫治疗在晚期胰腺癌中的探索

PDAC对免疫治疗反应有限，如何通过联合策略改善疗效是近年来的研究热点。一项随机、开放标签的I b/II期试验<sup>[107]</sup>评估了surufatinib联合PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗及化疗(白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥，NASCAs方案)作为局部晚期或转移性PDAC一线治疗的效果和安全性。II期试验结果显示，NASCAs方案的ORR显著高于白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨方案(51.1% vs 24.4%，*P*=0.01)，并显著延长了PFS(7.9个月 vs 5.3个月，HR=0.63，*P*=0.045)，OS有改善趋势但差异无统计学意义(13.0个月 vs 11.0个月)。两组患者3~4级不良反应发生率相近，NASCAs方案安全性总体可控。生物标志物分析显示，基线肿瘤间质中较高的M1/M2巨噬细胞比例、CD8<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>T细胞浸润，以及治疗早期CA19-9水平下降，均与NASCAs方案更长的PFS显著相关。机制上，surufatinib通过抑制血管内皮生长因子受体和CSF-1/CSF-1R轴，改善肿瘤血管异常并重塑肿瘤免疫微环境，从而增强免疫治疗与化疗的协同效应。该研究提示通过调控肿瘤免疫微环境，免疫联合策略有望突破PDAC对免疫治疗耐受的瓶颈，但仍需更大规模、多中心III期研究进一步验证。

#### 3.7.3 治疗性疫苗在胰腺癌中的临床探索

PDAC整体免疫原性低，对ICI反应有限，近年来治疗性癌症疫苗成为免疫治疗领域的重要探索方向。该策略旨在手术切除及化疗后诱导并维持肿瘤特异性免疫记忆，以清除微小残留病灶并降低复发风险。基于肿瘤新抗原的个体化mRNA疫苗在早期临床试验中显示出良好的安全性和免疫原性。相关研究显示，约半数受试者可诱导明确的肿瘤特异性T细胞应答，且部分免疫应答阳性的患者在中长期随访中未出现疾病复发，提示该策略在胰腺癌术后辅助治疗中的潜在价值。除个体化疫苗外，靶向KRAS驱动突变的通用型疫苗亦受到广泛关注。KRAS突变在绝大多数PDAC中存在，是理想的免疫治疗靶点。I期临床试验<sup>[108]</sup>表明，KRAS多肽疫苗可在多数患者中诱导KRAS特异性的CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>T细胞

反应, 且安全性良好, 目前已进入 II 期临床评估阶段。总体来看, 治疗性疫苗为胰腺癌这一典型“免疫冷肿瘤”提供了新的免疫干预思路, 其在术后辅助治疗及高危人群中的临床价值仍有待大规模前瞻性研究进一步验证。

PDAC 长期被认为是对免疫治疗不敏感的“免疫冷肿瘤”, 新型免疫治疗策略的突破尤为关键。近期有研究<sup>[109-110]</sup>对个体化 RNA 新抗原疫苗在胰腺癌中的长期免疫效应进行了扩展随访分析, 患者在手术切除后依次接受 PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗、个体化 RNA 疫苗及 mFOLFIRINOX 方案化疗。结果显示, 疫苗应答者 (8/16) 诱导产生了针对肿瘤新抗原的 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应, 并表现出显著延长的无复发生存期。与未产生疫苗诱导 T 细胞的非应答者相比, 应答者的中位无复发生存期显著延长 (13.4 个月,  $P=0.007$ ), 且在中位随访 3.2 年时, 6 例患者仍保持无肿瘤复发状态。进一步免疫学分析发现, 该 RNA 疫苗可诱导具有多年寿命的 T 细胞克隆 (中位持续时间为 7.7 年), 这些细胞以记忆 T 细胞形式长期存在, 并持续保留效应功能。该研究首次在胰腺癌中提供了个体化疫苗可诱导持久抗肿瘤免疫记忆并与延迟复发显著相关的直接证据, 提示新抗原疫苗有望重塑 PDAC 术后辅助治疗格局。目前, 相关全球随机 II 期临床试验正在进行中, 以进一步验证其临床获益。

### 3.7.4 靶向凋亡通路的新联合治疗策略

一项 I 期临床试验<sup>[111]</sup>评估了凋亡抑制蛋白拮抗剂 APG-1387 联合白蛋白结合型紫杉醇和吉西他滨在标准治疗失败或不耐受的转移性胰腺癌患者中的安全性和初步疗效。结果显示, 整体耐受性良好, 未显著增加 AG 方案相关不良反应, 剂量限制性毒性仅见 1 例可逆性 4 级血小板减少。15 例可评估疗效患者中, ORR 为 20%, DCR 达 60%, 且在既往多线治疗、部分 AG 耐药或未使用 AG 的患者中仍观察到部分缓解。值得注意的是, 个别患者在无法耐受 AG 后接受 APG-1387 单药维持治疗仍获得持续缓解, 提示其作为维持治疗的潜在价值。该研究为凋亡抑制蛋白拮抗剂联合化疗在晚期胰腺癌中的进一步临床应用提供了重要依据。

## 4 总结和展望

综上所述, 胰腺癌研究在流行病学、基础机制及临床转化层面均取得了重要进展, 但其诊疗仍面临一系列关键挑战。在人群层面, 尽管 NOD、代谢异常及 IPFD 等因素已被证实与胰腺

癌发生密切相关, 但其因果链条、可干预窗口及高危人群筛查的精准分层策略仍有待进一步明确。机制研究方面, 多组学和空间技术揭示了肿瘤微环境高度异质性及免疫抑制网络的复杂性, 然而“免疫冷”表型形成的时序特征、KRAS 驱动下代谢-力学-免疫协同重塑的关键节点, 以及空间邻域信息向因果机制和功能靶点的转化, 仍是亟待突破的核心难题。临床与转化研究正逐步迈向机制驱动精准联合治疗, 但不同治疗手段的最优组合模式、时序选择及适宜人群尚缺乏可靠的生物标志物支持, 新型免疫调控策略和 RNA 疫苗等的疗效异质性机制亦尚不清晰。展望未来, 胰腺癌诊疗的关键在于将复杂的分子、空间及影像学信息整合为具有可解释性的临床分层和决策模型, 明确不同疾病阶段的干预窗口和最优治疗路径。随着 AI、空间组学及影像学技术的深度融合, 并通过前瞻性、多中心临床试验加以验证, 胰腺癌有望逐步实现从高危识别、机制分型到疗效预测和动态治疗调整的精准诊疗转变, 为改善患者长期生存提供新的现实路径。

### 第一作者:

吴启衍 (ORCID: 0009-0006-3325-0825), 硕士在读。

### 通信作者:

虞先潜 (ORCID: 0000-0002-1042-3694), 博士, 主任医师, 复旦大学附属肿瘤医院院长, E-mail: yuxianjun@fudanpci.org。

### 作者贡献声明:

吴启衍: 论文初稿撰写; 梁晨: 文献收集和总结, 论文写作指导; 虞先潜: 论文审阅和修订, 提供基金支持。

### [参考文献]

- [1] SIEGEL R L, KRATZER T B, GIAQUINTO A N, et al. Cancer statistics, 2025[J]. CA Cancer J Clin, 2025, 75(1): 10-45.
- [2] O'DOWD A. Alcohol is associated with increased risk of pancreatic cancer, finds study of 2.5m people [J]. BMJ, 2025, 389: r1117.
- [3] OYAMA H, HAMADA T, NEVO D, et al. Relationship of intrapancreatic fat deposition with pancreatic cancer differs according to carcinoma types [J]. Gastroenterology, 2025, 169(4): 718-721. e5.
- [4] CHARI S T. Diabetes and pancreatic cancer: a complex and confounding interplay [J]. Gut, 2025: gutjnl-2025-336806.
- [5] TAN J T, MAO X H, LUI D T, et al. Glycaemic control is a modifiable risk factor for pancreatic cancer development in patients with diabetes: a population-based cohort study [J]. Gut, 2025, 75(1): 94-104.
- [6] TAN J T, MAO X H, CHENG H M, et al. Aspirin is associated

- with lower risk of pancreatic cancer and cancer-related mortality in patients with diabetes mellitus[J]. *Gut*, 2025, 74(4): 603–612.
- [7] MENG Y X, WU F, KWAK S, et al. Oral bacterial and fungal microbiome and subsequent risk for pancreatic cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2025, 11(11): 1331–1340.
- [8] HAMADA T, OYAMA H, NEVO D, et al. Risk factors for pancreatic cancer in individuals with intraductal papillary mucinous neoplasms and no high-risk stigmata during up to 5 years of surveillance: a prospective longitudinal cohort study[J]. *Gut*, 2025, 74(6): 971–982.
- [9] FLEMING MARTINEZ A K, DÖPPLER H R, ARGO R, et al. Downregulation of *Sod2* increases atypical flat lesions and dysplasia to advance pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 300.
- [10] BODAS C, FELIPE I, CHANEZ B, et al. A Common CTRB misfolding variant associated with pancreatic cancer risk causes ER stress and inflammation in mice[J]. *Gut*, 2025, 74(9): 1452–1466.
- [11] ZHONG J, O'BRIEN A, PATEL M B, et al. Large-scale multiomic analysis identifies non-coding somatic driver mutations and nominates *ZFP36L2* as a driver gene for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Gut*, 2025: gutjnl-gu2025-335152.
- [12] FANG Z, WU Z, YU C, et al. EIF4E-mediated biogenesis of circPHF14 promotes the growth and metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma *via* Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 56.
- [13] XU Y, PENG X L, EAST M P, et al. Tumor-intrinsic kinome landscape of pancreatic cancer reveals new therapeutic approaches[J]. *Cancer Discov*, 2025, 15(2): 346–362.
- [14] MULLEN K M, HONG J, ATTIYEH M A, et al. The evolutionary forest of pancreatic cancer [J]. *Cancer Discov*, 2025, 15(2): 329–345.
- [15] BANDI D S R, NAGARAJU G P, SARVESH S, et al. ADT-1004: a first-in-class, oral pan-RAS inhibitor with robust antitumor activity in preclinical models of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 76.
- [16] RUBINSON D A, TANAKA N, FECE DE LA CRUZ F, et al. Sotorasib is a pan-RAS<sup>G12C</sup> inhibitor capable of driving clinical response in NRAS<sup>G12C</sup> cancers[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(5): 727–736.
- [17] MCANDREWS K M, PARADISO F, STALNECKER C A, et al. An allele-agnostic mutant-KRAS inhibitor suppresses tumor maintenance signals and reprograms tumor immunity in pancreatic cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2025, 17(814): eadt5511.
- [18] RAO S V, YOUNG L, CHEESEMAN D, et al. Transcription factor switching drives subtype-specific pancreatic cancer [J]. *Nat Genet*, 2025, 57(12): 3016–3026.
- [19] EKSTROM T L, ROSOK R M, ABDELRAHMAN A M, et al. Glucocorticoid receptor suppresses GATA6-mediated RNA polymerase II pause release to modulate classical subtype identity in pancreatic cancer[J]. *Gut*, 2025, 74(7): 1112–1124.
- [20] LI H F, LAN L X, CHEN H X, et al. SPP1 is required for maintaining mesenchymal cell fate in pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2025, 648(8092): 203–209.
- [21] SMITH S J, MENG F, LINGEMAN R G, et al. Therapeutic targeting of oncogene-induced transcription-replication conflicts in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2025, 169(4): 600–614.e11.
- [22] ZHAO Z P, LI Q, QU C H, et al. A collagenase nanogel backpack improves CAR-T cell therapy outcomes in pancreatic cancer[J]. *Nat Nanotechnol*, 2025, 20(8): 1131–1141.
- [23] LOU X, SHI Y H, ZHAO F M, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors secrete apolipoprotein E to induce tip endothelial cells that remodel the tumor-stroma ratio and promote cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2025, 85(15): 2805–2819.
- [24] ZHANG Y J, LING L, MURAD R, et al. Macropinocytosis maintains CAF subtype identity under metabolic stress in pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(9): 1677–1696.e15.
- [25] RONG Z Y, YANG J H, LIU J, et al. Dense stroma activates the TGF- $\beta$ 1/FBW7 axis to induce metabolic subtype switching in pancreatic cancer[J]. *Int J Surg*, 2025, 111(2): 1891–1903.
- [26] TANG R, ZHANG Z F, LIU X M, et al. Stromal stiffness-regulated IGF2BP2 in pancreatic cancer drives immune evasion *via* sphingomyelin metabolism [J]. *Gastroenterology*, 2025, 169(4): 615–631.e32.
- [27] AHMED A, SPRINGFELD C, HALAMA N. *De novo* induction of tertiary lymphoid structures: an immunotherapeutic strategy in pancreatic cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 173.
- [28] SHAO S Y, CHEN X H, CHEN Y X, et al. STING-activating pyroptotic nanoparticles for *in situ* pancreatic cancer vaccination and immunotherapy[J]. *Sci Bull*, 2025, 70(11): 1753–1756.
- [29] SHAKIBA M, TUVESON D A. Macrophages and fibroblasts as regulators of the immune response in pancreatic cancer [J]. *Nat Immunol*, 2025, 26(5): 678–691.
- [30] ESPINET E, NATOLI G. Leveraging the tug-of-war with genomic retroelements to enhance immunotherapy of pancreatic cancer[J]. *Gut*, 2025, 74(5): 701–702.
- [31] FINCHAM R E A, PERIASAMY P, JOSEPH C R, et al. The interplay between natural killer cells and pancreatic stellate cells in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Commun*, 2025, 45(2): 172–177.
- [32] RAJESH C, CUMMINGS R D, RADHAKRISHNAN P. Unraveling the glyco-immunity nexus in pancreatic cancer [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 211.
- [33] ROUSSEAU L, HO P C. Adipose whispers to mast cells for accelerating immune evasion in pancreatic cancer [J]. *Cell Metab*, 2025, 37(12): 2296–2297.
- [34] LAO M Y, ZHANG X Z, LI Z J, et al. Lipid metabolism reprogramming by SREBP1-PCSK9 targeting sensitizes pancreatic cancer to immunotherapy [J]. *Cancer Commun*, 2025, 45(8): 1010–1037.
- [35] XUE C L, ZHAO S H, ZHOU Y F, et al. Extracellular vesicles from obese visceral adipose promote pancreatic cancer development and resistance to immune checkpoint blockade therapy[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(12): 2381–2401.e9.
- [36] LASSE OPSAHL E L, PASCA DI MAGLIANO M. Two shots on goal: combination of RAS inhibition and immunotherapy drives long-term remission in pancreatic cancer [J]. *Cancer Discov*, 2025, 15(8): 1537–1539.
- [37] LIU Y H, HAN J C, HSU W H, et al. Combined KRAS inhibition and immune therapy generates durable complete responses in an autochthonous PDAC model [J]. *Cancer Discov*, 2025, 15(1):

- 162–178.
- [38] ELY Z A, KULSTAD Z J, GUNAYDIN G, et al. Pancreatic cancer–restricted cryptic antigens are targets for T cell recognition[J]. *Science*, 2025, 388(6747): eadk3487.
- [39] YANG D W, SUN X L, WANG H, et al. TREM2 depletion in pancreatic cancer elicits pathogenic inflammation and accelerates tumor progression *via* enriching IL-1 $\beta$ (+) macrophages[J]. *Gastroenterology*, 2025, 168(6): 1153–1169.
- [40] CHEN X, FU H T, ZHU S M, et al. The moonlighting function of glutaminase 2 promotes immune evasion of pancreatic ductal adenocarcinoma by tubulin tyrosine ligase–like 1–mediated Yes1 associated transcriptional regulator glutamylation [J]. *Gastroenterology*, 2025, 168(6): 1137–1152.
- [41] RUSSELL S N, DEMETRIOU C, VALENZANO G, et al. Induction of macrophage efferocytosis in pancreatic cancer *via* PI3K $\gamma$  inhibition and radiotherapy promotes tumour control [J]. *Gut*, 2025, 74(5): e333492.
- [42] KIM H S, KIM J Y, LEE J Y, et al. Directly reprogrammed NK cells driven by BCL11B depletion enhance targeted immunotherapy against pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 100.
- [43] WANG K Y, NI B, XIE Y J, et al. Nociceptor neurons promote PDAC progression and cancer pain by interaction with cancer–associated fibroblasts and suppression of natural killer cells [J]. *Cell Res*, 2025, 35(5): 362–380.
- [44] YANG J, YU X N, XIAO M M, et al. Histone lactylation–driven feedback loop modulates cholesterol–linked immunosuppression in pancreatic cancer [J]. *Gut*, 2025, 74(11): e334361.
- [45] LIU X W, SONG J N, YUAN M L, et al. Single–cell transcriptional dissection illuminates an evolution of immunosuppressive microenvironment during pancreatic ductal adenocarcinoma metastasis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 182.
- [46] MAHAT D B, KUMRA H, CASTRO S A, et al. Mutant p53 exploits enhancers to elevate immunosuppressive chemokine expression and impair immune checkpoint inhibitors in pancreatic cancer [J]. *Immunity*, 2025, 58(7): 1688–1705.e9.
- [47] CHEN E H, WANG Q, WANG L S, et al. NAT10 regulates tumor progression and immune microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma *via* the N4–acetylated LAMB3–mediated FAK/ERK pathway [J]. *Cancer Commun*, 2025, 45(9): 1162–1187.
- [48] WANG C, HOU Y C, HONG Y K, et al. Intercellular TIMP–1–CD63 signaling directs the evolution of immune escape and metastasis in *KRAS*–mutated pancreatic cancer cells [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 25.
- [49] CUI M, MO S W, BAI J L, et al. Spatial transcriptomics defines the molecular progression, invasion and immune landscape of IPMN and IPMN–derived pancreatic cancer [J]. *Gut*, 2025: gutjnl–gu2025–336117.
- [50] BRODERICK C, MEZZADRA R, SISSO E M, et al. A RAS(ON) multi–selective inhibitor combination therapy triggers long–term tumor control through senescence–associated tumor–immune equilibrium in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2025, 15(8): 1717–1739.
- [51] ORLEN M, VOSTREJS W P, SOR R, et al. T–cell dependency of tumor regressions and complete responses with RAS(ON) multi–selective inhibition in preclinical models of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2025, 15(8): 1697–1716.
- [52] CHEN J J, MA F H, CHEN Y J, et al. Synergistic therapy for pancreatic cancer by deactivating cancer–associated fibroblasts and driving T–cell migration into tumor microenvironment using nanochaperone delivery system [J]. *Bioact Mater*, 2025, 52: 287–299.
- [53] AMISAKI M, ZEBBOUDJ A, YANO H, et al. IL–33–activated ILC2s induce tertiary lymphoid structures in pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2025, 638(8052): 1076–1084.
- [54] CHEN H, LI M L, XIE F M, et al. A novel protein cPFKFB4 encoded by hsa\_circ\_0065394 strengthens PKM2–mediated glucose metabolic reprogramming to facilitate pancreatic cancer progression under hypoxia [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 285.
- [55] LUO D, CHEN Q Z, LI Y X, et al. Microbiome–metabolome interplay in pancreatic cancer progression: insights from multi–omics analysis [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 240.
- [56] DATTARO L. Pancreatic cancer is evasive. is the nervous system the reason why [J]. *Nature*, 2025, 648(8093): S49–S50.
- [57] QIN J Q, LIU J J, WEI Z H, et al. Targeted intervention in nerve–cancer crosstalk enhances pancreatic cancer chemotherapy [J]. *Nat Nanotechnol*, 2025, 20(2): 311–324.
- [58] CHEN M M, GAO Q H, NING H H, et al. Integrated single–cell and spatial transcriptomics uncover distinct cellular subtypes involved in neural invasion in pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(9): 1656–1676.e10.
- [59] PANDA A, RAGUNATH K, PAJIC M, et al. Oncogenic proteome of pancreatic cancer extracellular vesicles: sodium/myo–inositol cotransporter as a potential marker [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 148.
- [60] KOLARZYK A M, KWON Y, OH E, et al. Non–canonical ALK7 pathways promote pancreatic cancer metastasis through  $\beta$ –catenin/MMP–mediated basement membrane breakdown and intravasation [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 188.
- [61] CRAWFORD K J, HUMPHREY K S, CORTES E, et al. Targeting FGFR4 abrogates HNF1A–driven metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *bioRxiv*, 2025. DOI: 10.1101/2025.02.06.636643.
- [62] CHALABI HAJKARIM M, MAY M, AMIN A D, et al. Cellular states associated with metastatic organotropism and survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Nat Genet*, 2025, 57(11): 2728–2742.
- [63] YAO L L, QIN W T, HU L P, et al. Reciprocal tumor–platelet interaction through the EPHB1–EFNB1 axis in the liver metastatic niche promotes metastatic tumor outgrowth in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Commun*, 2025, 45(2): 143–166.
- [64] TAN Z, YANG J H, CHEN Y Y, et al. M(6)a demethylase FTO drives pancreatic ductal adenocarcinoma tumorigenesis and metastasis through remodeling PFKM mediated glycolysis [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 784.
- [65] DING J S, XIE Y J, LIU Z Y, et al. Hypoxic and acidic tumor microenvironment–driven AVL9 promotes chemoresistance of pancreatic ductal adenocarcinoma *via* the AVL9–I $\kappa$ B $\alpha$ –SKP1 complex [J]. *Gastroenterology*, 2025, 168(3): 539–555.e5.
- [66] ZHANG S P, DENG S, LIU J, et al. Targeting MXD1 sensitises

- pancreatic cancer to trametinib [J]. *Gut*, 2025, 74(8): 1262–1278.
- [67] ZHANG J, LV S N, PENG X Y, et al. CircERC1 facilitates chemoresistance through inhibiting pyroptosis and remodeling extracellular matrix in pancreatic cancer [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 185.
- [68] ZHANG C, CHEN Y H, ZHU S C, et al. Targeting CLK1/SRSF7 axis-dependent alternative splicing sensitizes pancreatic ductal adenocarcinoma to chemotherapy and immunotherapy [J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 83: 101292.
- [69] RACHAMALA H K, NAKKA N M R, ANGOM R S, et al. Dual targeting of syndecan-1 and glucose transporter-1 with a novel lipid-based delivery system enhances therapeutic efficacy and overcomes chemoresistance in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2025, 168(1): 160–163.e4.
- [70] NUWER R. The pancreatic cancer models helping to drive innovation in the field [J]. *Nature*, 2025, 648(8093): S51–S53.
- [71] LEE J H, LEE C G, KIM M S, et al. Deeply implantable, shape-morphing, 3D MicroLEDs for pancreatic cancer therapy [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(49): e2411494.
- [72] SUN Y, XIE W H, SHI F Y, et al. Mesoporous high-entropy oxides nanoplatform decodes paired-plasma metabolic fingerprinting of pancreatic cancer [J]. *Adv Mater*, 2025: e13988.
- [73] QIAO C Q, WANG L X, HUANG C T, et al. Engineered bacteria manipulate cysteine metabolism to boost ferroptosis-based pancreatic ductal adenocarcinoma therapy [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(6): e2412982.
- [74] KIM J S, PARK C H, KIM E, et al. Establishing 3D organoid models from patient-derived conditionally reprogrammed cells to bridge preclinical and clinical insights in pancreatic cancer [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 162.
- [75] MELLE F, MENON D, CONNIOT J, et al. Rational design of metal-organic frameworks for pancreatic cancer therapy: from machine learning screening to *in vivo* efficacy [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(52): 2412757.
- [76] YI S, NOH K, KIM H, et al. Advancing pancreatic cancer therapy by mesothelin-specific nanobody conjugation [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 124.
- [77] SONG N C, LI H J, TAO R Y, et al. A smart DNA nanoframework enables synergistic photodynamic therapy of pancreatic cancer [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(30): e2416161.
- [78] YOU E, PATEL B K, ROJAS A S, et al. LINE-1 ORF1p mimics viral innate immune evasion mechanisms in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2025, 15(5): 1063–1082.
- [79] XIAO M M, TANG R, PAN H Q, et al. TPX2 serves as a novel target for expanding the utility of PARPi in pancreatic cancer through conferring synthetic lethality [J]. *Gut*, 2025, 74(3): e332782.
- [80] DING Y H, BAI Y P, CHEN T Y, et al. Disruption of the sorcin-PAX5 protein-protein interaction induces ferroptosis by promoting the FBXL12-mediated ubiquitination of ALDH1A1 in pancreatic cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 27.
- [81] HE Z W, ZHENG D J, LI F T, et al. TMOD3 accelerated resistance to immunotherapy in *KRAS*-mutated pancreatic cancer through promoting autophagy-dependent degradation of ASCL4 [J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 78: 101171.
- [82] LIN H Y, ZHU S C, CHEN Y H, et al. Targeting cTRIP12 counteracts ferroptosis resistance and augments sensitivity to immunotherapy in pancreatic cancer [J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 81: 101240.
- [83] STOOP T F, JAVED A A, OBA A, et al. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2025, 405(10485): 1182–1202.
- [84] HEDLEY E. A breathalyser-style test for detecting pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2025, 648(8093): S57.
- [85] WILLYARD C. Early detection could improve pancreatic cancer's poor survival rates [J]. *Nature*, 2025, 648(8093): S54–S56.
- [86] YIN L D, CAO C, LIN J Z, et al. Development and validation of a cell-free DNA fragmentomics-based model for early detection of pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(26): 2863–2874.
- [87] PERRI G, MARCHEGANI G. Introducing 'borderline observable' intraductal papillary mucinous neoplasms: between pancreatic cancer risk and discontinuation of extended surveillance [J]. *Gut*, 2025, 74(12): 1940–1941.
- [88] RANGELOVA E, STOOP T F, VAN RAMSHORST T M E, et al. The impact of neoadjuvant therapy in patients with left-sided resectable pancreatic cancer: an international multicenter study [J]. *Ann Oncol*, 2025, 36(5): 529–542.
- [89] JANSSEN Q P, VAN DAM J L, VAN BEKKUM M L, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(10): 1346–1356.
- [90] BAI X L, LI X, CHEN Y W, et al. Neoadjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by modified FOLFIRINOX for resectable pancreatic cancer: a randomized phase 3 trial [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(12): 2259–2267.e2.
- [91] LI Z, SHI Y H, ZHUO Q F, et al. Main pancreatic duct exposure, repair, or reconstruction during minimally invasive pancreatic enucleation: a long-term metabolic outcome from a prospective cohort study (CSPAC-MIEN-1) [J]. *Int J Surg*, 2025, 111(11): 8001–8014.
- [92] EVANS D B, ERICKSON B A, HALL W A. Local disease control in patients with pancreatic cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2025, 11(6): 617–618.
- [93] REYNGOLD M, SCHOENFELD J D, O'REILLY E M, et al. Nonoperative management of technically resectable pancreatic cancer with ablative radiation therapy [J]. *JAMA Oncol*, 2025, 11(6): 609–616.
- [94] NICHETTI F, PROCACCIO L, LONARDI S, et al. Chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: the dilemma of David versus Goliath after NEOPAN [J]. *J Clin Oncol*, 2026, 44(2): 130–131.
- [95] FIETKAU R, GHADIMI M, GRÜTZMANN R, et al. Benefit of chemoradiotherapy versus chemotherapy after induction therapy for conversion of unresectable into resectable pancreatic cancer: the randomized CONKO-007 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(30): 3266–3278.
- [96] CHEN I M, JOHANSEN J S, THEILE S, et al. Randomized phase II study of nab-paclitaxel and gemcitabine with or without tocilizumab as first-line treatment in advanced pancreatic cancer: Survival and cachexia [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(18): 2107–2118.

- [97] LU Y X, LIN Q G, MO Y X, et al. Efficacy and safety of TAS-102 plus surufatinib in third and later line metastatic pancreatic cancer: a prospective, single center and biomarker exploratory, phase II study[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 235.
- [98] KAMGAR M, KO A H. Bridging the gap: Molecular profiling to guide treatment selection in metastatic pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(31): 3334–3338.
- [99] SEUFFERLEIN T. Personalizing chemotherapy in metastatic pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(31): 3327–3330.
- [100] WANG Y X, KONG F C, SITU X, et al. Defining homologous recombination deficiency status in pancreatic ductal adenocarcinoma: clinical implications for evaluating response to platinum chemotherapy [J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 83: 101291.
- [101] YOUSEF M, YOUSEF A, HURD M W, et al. *KRAS* mutation detection by liquid biopsy for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 44.
- [102] LAHUSEN A, LUTZ M P, FANG R, et al. An immune responsive tumor microenvironment imprints into PBMCs and predicts outcome in advanced pancreatic cancer: lessons from the PREDICT trial[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 202.
- [103] VEENSTRA C M, ABRAHAMSE P, HAMILTON A S, et al. Breast, colorectal, and pancreatic cancer mortality with pathogenic variants in *ATM*, *CHEK2*, or *PALB2* [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(13): 1587–1596.
- [104] XUE N N, SABROSO-LASA S, MERINO X, et al. A fusion-based deep-learning algorithm predicts PDAC metastasis based on primary tumour CT images: a multinational study [J]. *Gut*, 2025, 74(12): 2024–2034.
- [105] Bespoke vaccines can elicit long-lived immune activity against pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2025.[Epub ahead of print]
- [106] TAN Q, LI Y F, LIU C X, et al. Dynamic transcriptional immune landscape in response to NK-cell therapy combined with gemcitabine plus S-1 in advanced pancreatic cancer: a phase 1b/2 trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 381.
- [107] JIA R, SI H Y, FAN M J, et al. First-line treatment with chemotherapy, surufatinib (an angio-immuno kinase inhibitor), and camrelizumab (an anti-PD-1 antibody) for locally advanced or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: a phase I b/II randomized study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10: 339.
- [108] KING A. Therapeutic vaccines can challenge pancreatic cancer before it takes hold[J]. *Nature*, 2025, 648(8093): S58–S60.
- [109] SETHNA Z, GUASP P, REICHE C, et al. RNA neoantigen vaccines prime long-lived CD8<sup>+</sup> T cells in pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2025, 639(8056): 1042–1051.
- [110] SHUI L S, WESTCOTT P M K. Personalized syringes offer hope for pancreatic cancer patients[J]. *Immunity*, 2025, 58(5): 1182–1184.
- [111] SHI S, ZHANG J, LIU R J, et al. A phase 1 trial of APG-1387, an IAP antagonist, with nab-paclitaxel and gemcitabine in patients with refractory metastatic pancreatic cancer [J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(10): 102364.

(收稿日期: 2025-12-29 修回日期: 2026-01-09)

(责任编辑: 李广涛)