

miRNA重塑胰腺癌免疫微环境：作用机制与治疗新策略

王凯伦¹, 郭沛桐¹, 李冀^{2*}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年1月3日; 录用日期: 2026年1月28日; 发布日期: 2026年2月5日

摘要

胰腺癌(PC)高度免疫抑制的微环境是其治疗失败的关键原因。微小RNA(miRNA)作为核心转录后调控因子,在塑造PC免疫微环境中扮演着枢纽角色。本文系统阐述了miRNA如何通过调控肿瘤细胞免疫原性(如靶向PD-L1)、浸润免疫细胞功能(如T细胞、巨噬细胞)以及癌相关成纤维细胞(CAFs)的活性,驱动免疫逃逸。在此基础上,深入评述了以miRNA为靶点的免疫治疗新策略,包括使用miRNA激动剂(如miR-34a、miR-194-5p)逆转抑制信号,以及应用抑制剂(如抗miR-21、抗miR-155)解除免疫刹车,并强调了纳米递送技术对于实现这些策略靶向递送的核心作用。最后,剖析了相关疗法临床转化的主要瓶颈。旨在为通过干预miRNA网络以重塑PC免疫微环境、提升免疫治疗疗效提供系统的理论依据和前沿视角。

关键词

胰腺癌, miRNA, 免疫微环境, 免疫治疗, 纳米递送, 临床转化

Remodeling the Pancreatic Cancer Immune Microenvironment by miRNA: Mechanisms and Novel Therapeutic Strategies

Kailun Wang¹, Peitong Guo¹, Ji Li^{2*}

¹First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine Harbin Heilongjiang

²School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: January 3, 2026; accepted: January 28, 2026; published: February 5, 2026

*通讯作者。

文章引用: 王凯伦, 郭沛桐, 李冀. miRNA 重塑胰腺癌免疫微环境: 作用机制与治疗新策略[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 974-981. DOI: 10.12677/acm.2026.162476

Abstract

The highly immunosuppressive microenvironment is a key determinant of therapeutic failure in pancreatic cancer (PC). MicroRNAs (miRNAs), as crucial post-transcriptional regulators, play a pivotal role in sculpting the PC immune landscape. This review systematically elaborates on how miRNAs drive immune evasion through three core mechanisms: modulating tumor cell immunogenicity (e.g., targeting PD-L1), reprogramming the function of infiltrating immune cells (e.g., T cells, macrophages), and orchestrating the immunosuppressive activity of cancer-associated fibroblasts (CAFs). Building on this mechanistic foundation, we critically examine novel miRNA-targeted therapeutic strategies, including the use of miRNA agonists (e.g., miR-34a, miR-194-5p mimics) to restore immune-activating signals and inhibitors (e.g., anti-miR-21, anti-miR-155) to relieve immune suppression, highlighting the enabling role of nanotechnology for targeted delivery. Finally, we analyze the major bottlenecks in clinical translation and propose future directions. This review aims to provide the theoretical underpinnings and cutting-edge perspective on manipulating miRNA networks to remodel the PC immune microenvironment and enhance immunotherapy efficacy.

Keywords

Pancreatic Cancer, miRNA, Immune Microenvironment, Immunotherapy, Nanoparticle Delivery, Clinical Translation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胰腺癌(Pancreatic Cancer, PC)是一种高度恶性的消化系统肿瘤,预后极差,患者五年生存率不足 10% [1]。其治疗困境不仅源于肿瘤自身的侵袭性,更在于其独特的免疫抑制性微环境。该环境以效应 T 细胞浸润稀少、免疫抑制细胞富集及致密纤维间质为特征,构成主要治疗屏障,这也是导致化疗及免疫检查点抑制剂(ICIs)疗效不佳的核心原因[2] [3]。因此,深入解析该微环境的形成机制并寻找有效的干预靶点至关重要。近年来,微小 RNA (microRNA, miRNA)作为一类重要的表观遗传调控分子,被发现在塑造肿瘤免疫微环境中发挥枢纽作用[4]。其不仅是潜力巨大的循环生物标志物[1],也已成为备受关注的治疗靶点[2]。因此,对 miRNA 的深入研究,不仅能增强我们对 PC 病理机制的理解,也能为 PC 的精准诊疗和临床转化提供科学依据和新的研究思路。

2. miRNA 概述

miRNA 是一类平均长度为 22 个核苷酸的小分子非编码 RNA,广泛存在于真核生物细胞内[5]。它的生成过程包括 RNA 聚合酶 II 转录形成 pri-miRNA (初级 miRNA 转录本),经核内 Drosha 酶和胞质内 Dicer 酶逐级剪切加工为成熟 miRNA [6]。成熟的 miRNA 通过与靶 mRNA 的 3'UTR (3'非翻译区)碱基配对,抑制 mRNA 翻译或促进其降解,从而调控基因表达[5]。单个 miRNA 可同时作用于多个 mRNA,而同一 mRNA 也可受多个 miRNA 共同调控[7]。miRNA 广泛参与细胞增殖、分化、凋亡、代谢和信号传导等生物学过程[8] [9],在胚胎发育、组织稳态及疾病发生中发挥重要作用。研究表明,miRNA 表达异常与癌

症、糖尿病、心血管疾病及神经退行性疾病等多种疾病密切相关[10]。

3. miRNA 在胰腺癌免疫微环境重塑中的核心作用

3.1. miRNA 在 PC 中的多维度调控作用

miRNA 是胰腺癌中的一个核心调控枢纽,其表达失调同时驱动肿瘤细胞的自主恶性进展及免疫抑制性微环境的塑造。这种双重调控通过多个相互关联的层面共同实现。在细胞行为层面,促癌 miRNA (如 miR-21 [11] [12])与抑癌 miRNA (如 miR-200 [13]家族)可通过靶向诸如 EPLIN [14]等分子,调控肿瘤细胞的增殖、凋亡及上皮-间质转化(EMT)等基本过程,这些变化构成了肿瘤与微环境对话的细胞基础。更重要的是,miRNA 介导的多重应激与适应程序更是直接参与了免疫抑制微环境的主动构建。具体而言:在自噬层面,miRNA 通过影响肿瘤细胞的稳态与应激反应[15] [16],调节其免疫调控信号的释放能力;在代谢层面,miR-7 等分子能够重编程葡萄糖、氨基酸及脂质代谢[17]-[19],导致微环境中抑制性代谢产物积累,从而直接削弱免疫细胞功能;而在治疗抵抗层面,由 miR-221-3p、miR-4516 等介导的化疗耐药性[20]-[23],往往与免疫逃逸机制协同演化,最终形成“共抵抗”状态[24]。miRNA 通过系统调控肿瘤细胞的内在状态,从根本上重塑其与免疫系统的互作模式,为免疫抑制性微环境的形成提供了必要的细胞内在条件。

3.2. 调控肿瘤细胞的免疫原性

肿瘤细胞的免疫原性,即被免疫系统识别和清除的能力,是决定免疫治疗响应的第一步。其中,免疫检查点分子程序性死亡配体-1 (PD-L1)的表达受到包括转录后调控在内的多层次精密控制[25] [26]。在此框架下,miRNA 通过直接靶向 PD-L1 等免疫检查点分子的 mRNA,进行转录后调控,发挥关键作用。在胰腺癌中,miR-194-5p 的作用尤为突出。Wang 等人的研究表明,miR-194-5p 能够直接结合程序性死亡配体-1 (PD-L1) mRNA 的 3'UTR (3'非翻译区),抑制其蛋白表达,从而解除对 CD8⁺ T 细胞的抑制,恢复其抗肿瘤活性[27]。在胰腺癌患者中,miR-194-5p 的高表达与更好的预后呈正相关,而 PD-L1 的高表达则相反[27]。进一步实验证实,过表达 miR-194-5p 不仅能抑制肿瘤细胞增殖与侵袭,还能显著促进 CD8⁺ T 细胞在肿瘤中的浸润并增强其分泌干扰素- γ (IFN- γ)的能力,有效逆转免疫逃逸[27]。此外,一项前瞻性研究发现,接受 FOLFIRINOX 方案治疗后血清 miR-194-5p 水平下降的患者更易发生早期疾病进展,提示其作为动态监测和预测生物标志物的潜力[28]。除 miR-194-5p 外,其他如 miR-34a 等也被证实能通过直接或间接途径下调 PD-L1 等免疫检查点分子,共同构成一个调控肿瘤细胞免疫“可见性”的 miRNA 网络[12] [29]。

3.3. 调控肿瘤浸润免疫细胞的功能

在胰腺癌微环境中,免疫细胞的功能状态是决定抗肿瘤免疫效能的关键,而 miRNA 可通过调节关键信号通路深度参与免疫细胞的分化、极化及功能调控。研究表明,miR-155 在 T 细胞介导的免疫应答中具有重要作用,其在胰腺癌组织中常呈异常高表达,并通过靶向 SHIP-1 等免疫负调控分子影响 T 细胞功能平衡,促进免疫抑制微环境的形成;临床前实验表明,抑制 miR-155 能够增强效应 T 细胞的抗肿瘤活性[11]。此外,肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)向 M2 型极化与免疫逃逸密切相关,其中 miR-21 扮演着重要调控角色:肿瘤细胞或癌相关成纤维细胞来源的外泌体可携带 miR-21,被巨噬细胞摄取后促进其向 M2 表型转化,进而通过分泌免疫抑制性细胞因子削弱 T 细胞功能[30] [31]。此外,不仅在胰腺癌中,在胶质瘤等肿瘤中,外泌体来源的 miR-21 也被证实可通过激活 VEGF 等信号通路促进免疫抑制性微环境的形成[32],因此靶向 miR-21 亦有助于逆转巨噬细胞介导的免疫抑制。

3.4. 介导癌相关成纤维细胞的免疫调节作用

癌相关成纤维细胞(CAFs)是胰腺癌致密间质的主要成分,不仅是物理屏障,更是免疫抑制的活跃“帮凶”。miRNA 是驱动 CAFs 活化和功能的核心开关。其中, miR-21 的作用最为显著。在 CAFs 中高表达的 miR-21,通过靶向磷酸酶与张力蛋白同源物(PTEN)和 SMAD 家族成员 7 (Smad7)等关键基因,驱动 CAFs 的持续活化、增殖和促纤维化表型[33] [34]。活化的 CAFs 分泌大量细胞因子(如 IL-6、CXCL12)、生长因子(如 VEGF)并沉积致密细胞外基质,共同构建一个排斥细胞毒性 T 细胞,同时招募并激活免疫抑制细胞的微环境,形成所谓的免疫“荒漠” [3] [31]。这种由 miR-21 介导的 CAF-免疫细胞串扰,成为胰腺癌免疫治疗的主要障碍,也使其成为一个极具潜力的治疗靶点。

4. 基于 miRNA 的胰腺癌免疫治疗策略

随着对 miRNA 在胰腺癌免疫微环境中核心调控作用的深入理解,开发以 miRNA 为靶点或工具的治疗策略已成为新兴研究方向。主要路径包括恢复保护性 miRNA 功能的激动剂疗法、抑制有害 miRNA 功能的拮抗剂疗法,而高效、精准的纳米递送系统是实现这些策略临床转化的关键赋能技术。

4.1. miRNA 激动剂: 逆转免疫抑制

对于在肿瘤微环境中表达下调、发挥免疫激活作用的 miRNA,补充其模拟物(miRNA Mimics)旨在恢复机体被抑制的免疫监视功能。miR-34a 模拟物是其中的代表性策略,它不仅能通过诱导肿瘤细胞凋亡直接抑制肿瘤生长,还在其他实体瘤(如前列腺癌[35]、乳腺癌[36])中显示出通过调控关键信号通路(如 WNT/TCF7、Notch1)抑制肿瘤转移与干细胞特异性的潜力。在胰腺癌中,它通过下调 PD-L1、CSF1R 等靶点,削弱肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的免疫抑制功能并促进 T 细胞活化。临床前研究显示,其与 PD-1 抑制剂联用可产生显著的协同抗肿瘤效应,展现出逆转免疫抑制微环境的潜力[29] [37]。miR-194-5p 模拟物则提供了一种更为直接的“基因层面”的免疫检查点阻断思路。它通过特异性靶向 PD-L1 mRNA 并抑制其表达,有望直接解除肿瘤细胞对 T 细胞的抑制,增强内源性抗肿瘤免疫反应,为克服当前 ICI 的耐药性问题提供了新途径[27]。

4.2. miRNA 抑制剂: 解除免疫抑制信号

针对肿瘤微环境中过度表达、充当免疫抑制“帮凶”的促癌 miRNA,使用抑制剂(Antagomir)进行沉默是另一核心治疗思路。例如,应用 miR-21 抑制剂可实现多重获益:在直接抑制肿瘤细胞增殖的同时,还能干扰癌相关成纤维细胞(CAFs)的活化及其介导的免疫抑制性间质重塑,并逆转 TAMs 向 M2 型极化,从而从多个维度协同改善免疫微环境[34] [38]。而靶向 miR-155 的抑制剂,则有助于调节紊乱的肿瘤相关炎症因子网络,改善 T 细胞的功能状态,为其他免疫疗法创造更有利的微环境条件[11]。这两种策略均致力于“解除刹车”,释放被抑制的免疫潜能。

4.3. 纳米递送系统: 实现靶向递送与协同治疗的赋能平台

无论是模拟物还是抑制剂,其体内应用的最终效能高度依赖于能否被安全、高效且精准地递送至肿瘤病灶及特定的靶细胞。以脂质纳米颗粒(Lipid Nanoparticles, LNPs)和聚合物纳米粒为代表的递送载体,是解决这一瓶颈的核心技术。它们能有效保护 miRNA 药物免遭核酸酶降解,并通过表面功能化修饰(如连接靶向特定细胞受体的配体)实现向肿瘤组织或特定细胞(如 TAMs、CAFs)的主动靶向,从而在提升疗效的同时最大限度地降低全身性脱靶毒性[39]-[41]。更先进的刺激响应型纳米载体还能利用肿瘤微环境特有的弱酸性、高还原性或过度表达的酶(如基质金属蛋白酶)作为触发开关,实现药物的精准控释,进一

步提升治疗的精确度[39]。此外，纳米平台的多功能性为联合递送提供了理想基础，使得 miRNA 药物能够与化疗药物、ICIs 或其他免疫调节剂共载于同一系统，为实现时空同步的多机制协同治疗开辟了道路[41]。

5. miRNA 临床转化的瓶颈与挑战

尽管 miRNA 在基础研究中展现出巨大的治疗潜力，但其临床转化之路仍面临诸多挑战。主要瓶颈集中于递送效率、安全性、标准化检测以及从临床试验中汲取经验教训等方面。

5.1. 体内递送的物理屏障

胰腺癌最具特征性的病理改变包括富含癌相关成纤维细胞(CAF)和致密细胞外基质(ECM)的间质屏障，导致肿瘤组织内呈现高间质流体压力，这构成了 miRNA 药物递送的首要物理障碍[3]。常规的纳米颗粒难以有效穿透此屏障，导致肿瘤内部药物浓度不足。此外，miRNA 药物还需克服细胞膜屏障才能进入胞质发挥作用。阳离子脂质体或聚合物虽能促进细胞内化，但常伴随细胞毒性并缺乏肿瘤靶向性，易被肝脏等单核吞噬系统清除[39]。开发能够主动靶向 PCCs 或 CAF，并具备基质穿透能力的智能递送系统(如基质金属蛋白酶响应型纳米颗粒)是当前的研究重点[41]。

5.2. 脱靶效应的控制

miRNA 治疗应用的主要障碍源于其作用机制本身：单个 miRNA 可调控数百个 mRNA [7] [37]。这一特性极易引发脱靶效应，主要体现在两个方面：首先，治疗性 miRNA 可能影响非靶向的正常组织，干扰其生理功能。例如，全身性给予 miR-34a 模拟物在临床试验中曾观察到免疫相关毒性[39]；其次，合成分子可能与非预期 mRNA 结合，造成脱靶基因沉默[39]。为解决这一难题，当前的研究聚焦于两大方向：一是从分子本身入手，通过 2'-O-甲基化等化学修饰提升核酸稳定性与特异性；二是从递送系统着眼，开发智能纳米载体(如功能化脂质体)，实现肿瘤微环境响应的精准递送，从而有效控制脱靶效应[29] [39]。

5.3. 循环 miRNA 检测标准化的缺乏

循环 miRNA 作为无创“液体活检”标志物，其标准化是实现个体化治疗的前提，然而其临床应用仍面临全流程标准化的严峻挑战，首先，样本前处理阶段中，血浆与血清样本间的差异以及操作流程的不规范会引入初始变异。其次，在数据归一化环节，由于缺乏稳定的内参基因，不同研究之间的数据难以进行有效比较。此外，qPCR 与 NGS 等检测平台的性能各异也导致了结果解读的偏差[42]。为应对这些挑战，国际学界通过大型合作项目(如 miRQC)评估平台性能，并致力于建立基于 spike-in RNA 的绝对定量等金标准方法[43]。由此可见，构建覆盖从样本处理到数据分析的完整标准化体系，也是推动其走向临床应用的迫切前提。

5.4. 现有临床试验失败的教训

当前，针对胰腺癌的 miRNA 疗法临床转化仍处于早期阶段，已有试验的挫折为后续研究提供了关键范式启示。以 MRX34 的失败为例[44]，其教训不仅关乎安全性，更指向临床试验设计本身的优化方向。未来研究需实现三大转变：从泛人群试验转向基于生物标志物(如特定 miRNA 或其靶标)的精准患者分层，以富集潜在应答群体；从单药治疗转向与化疗、免疫治疗等联用的理性组合策略，以克服耐药性与异质性；从固定给药模式转向个体化、精细化的剂量与方案探索，以平衡疗效与毒性。这些经验凸显，成功的转化离不开更具洞察力的生物学理解、更严谨的临床前验证，以及更智慧的临床试验策略。

6. 总结与展望

miRNA 作为一类重要的非编码 RNA, 在胰腺癌(PC)的发生、发展及免疫微环境重塑中发挥着多维度、关键性的调控作用。其通过靶向 PD-L1 等分子调控肿瘤细胞免疫原性、影响 T 细胞与巨噬细胞等功能状态以及驱动癌相关成纤维细胞(CAF)活化, 系统性地塑造了 PC 免疫抑制的微环境。基于这些机制, 以 miRNA 为靶点的治疗策略(包括模拟物与抑制剂)显示出通过调节免疫微环境来增强抗肿瘤免疫应答的潜力。

纳米递送技术的引入, 为克服 miRNA 药物的体内不稳定性、提升其靶向递送效率提供了关键解决方案。通过脂质纳米颗粒、聚合物纳米粒等载体系统, 能够实现 miRNA 向肿瘤组织的特异性富集与可控释放, 为其临床应用奠定了技术基础。然而, 必须认识到, miRNA 疗法的临床转化仍面临递送效率、脱靶效应与安全性、生物标志物标准化以及临床试验设计等多重严峻挑战, 需要跨学科合作, 在递送化学、免疫学、临床医学等多个层面进行重点攻关。

总之, miRNA 不仅是理解胰腺癌免疫微环境形成机制的重要视角, 也是极具潜力的治疗靶点与诊断标志物。通过深化 miRNA 在 PC 中的调控网络研究, 并积极融合纳米技术、免疫治疗等前沿手段, 有望推动 miRNA 从基础研究向临床应用的实质性转化, 最终为胰腺癌患者提供更为精准、有效的个体化治疗新策略。

利益冲突

本文不存在任何利益冲突。

作者贡献

王凯伦负责资料分析, 构建框架并撰写论文; 郭沛桐负责关键内容的修改; 李冀负责指导撰写文章并最后定稿。

基金项目

中医药传承与创新百千万人才工程(岐黄工程)国家中医药领军人才支持计划, 编号: 国中医药人教函(2018)284号; 国家中医药管理局李冀名老中医药专家传承工作室项目(2014年), 编号: 国中医药人教发(2014)20号。

参考文献

- [1] Seyhan, A.A. (2023) Circulating microRNAs as Potential Biomarkers in Pancreatic Cancer—Advances and Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 13340. <https://doi.org/10.3390/ijms241713340>
- [2] Yuan, J., Yan, K., Guo, Y. and Li, Y. (2024) microRNAs: Emerging Biomarkers and Therapeutic Targets in Pancreatic Cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **11**, Article 1457875. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1457875>
- [3] Hartupee, C., Nagalo, B.M., Chabu, C.Y., Tesfay, M.Z., Coleman-Barnett, J., West, J.T., *et al.* (2024) Pancreatic Cancer Tumor Microenvironment Is a Major Therapeutic Barrier and Target. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1287459. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1287459>
- [4] Vaxevanis, C., Bachmann, M. and Seliger, B. (2024) Immune Modulatory microRNAs in Tumors, Their Clinical Relevance in Diagnosis and Therapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **12**, e009774. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009774>
- [5] Ha, M. and Kim, V.N. (2014) Regulation of microRNA Biogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **15**, 509-524. <https://doi.org/10.1038/nrm3838>
- [6] Chen, C., Zhang, Q. and Kong, B. (2022) miRNA-576-5p Promotes Endometrial Cancer Cell Growth and Metastasis by Targeting ZBTB4. *Clinical and Translational Oncology*, **25**, 706-720. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02976-8>
- [7] Bhasuran, B., Manoharan, S., Iyyappan, O.R., Murugesan, G., Prabakar, A. and Raja, K. (2024) Large Language Models and

- Genomics for Summarizing the Role of MicroRNA in Regulating mRNA Expression. *Biomedicines*, **12**, Article 1535. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071535>
- [8] Bartel, D.P. (2018) Metazoan MicroRNAs. *Cell*, **173**, 20-51. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.006>
- [9] Ambros, V. (2004) The Functions of Animal MicroRNAs. *Nature*, **431**, 350-355. <https://doi.org/10.1038/nature02871>
- [10] Alavanda, C., Dirimtekin, E., Mortoglou, M., Arslan Ates, E., Guney, A.I. and Uysal-Onganer, P. (2024) BRCA Mutations and microRNA Expression Patterns in the Peripheral Blood of Breast Cancer Patients. *ACS Omega*, **9**, 17217-17228. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c10086>
- [11] Husain, K., Villalobos-Ayala, K., Laverde, V., Vazquez, O.A., Miller, B., Kazim, S., *et al.* (2022) Apigenin Targets miRNA-155, Enhances SHIP-1 Expression, and Augments Anti-Tumor Responses in Pancreatic Cancer. *Cancers*, **14**, Article No. 3613. <https://doi.org/10.3390/cancers14153613>
- [12] Chen, C., Demirkhanyan, L. and Gondi, C.S. (2024) The Multifaceted Role of miR-21 in Pancreatic Cancers. *Cells*, **13**, Article 948. <https://doi.org/10.3390/cells13110948>
- [13] Wang, G., Pan, L. and Guo, R. (2025) Restoration of miR-200 Expression Suppresses Proliferation and Mobility of Pancreatic Cancer Cell. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **398**, 7429-7438. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03717-0>
- [14] Zeng, J., Wang, C., Ruge, F., Ji, E.K., Martin, T.A., Sanders, A.J., *et al.* (2024) EPLIN, a Prospective Oncogenic Molecule with Contribution to Growth, Migration and Drug Resistance in Pancreatic Cancer. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 30850. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-81485-w>
- [15] Wang, Y., Qin, C., Yang, G., Zhao, B. and Wang, W. (2021) The Role of Autophagy in Pancreatic Cancer Progression. *Biochimica et Biophysica Acta—Reviews on Cancer*, **1876**, Article 188592. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188592>
- [16] Liang, S., Li, X., Gao, C. and Zhang, L. (2020) microRNA-Based Autophagy Inhibition as Targeted Therapy in Pancreatic Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **132**, Article 110799. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110799>
- [17] 林婷, 安日问, 赵方新, 等. 外泌体 miRNA 对肿瘤代谢重编程影响的研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2025, 45(Z1): 104-112.
- [18] 王云峰, 夏俊伟, 徐白莹. 脂代谢异常在胰腺癌发生发展中作用的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(3): 416-423.
- [19] Ye, Z.Q., Zou, C.L., Chen, H.B., *et al.* (2020) MicroRNA-7 as a Potential Biomarker for Prognosis in Pancreatic Cancer. *Disease Markers*, **2020**, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2020/2782101>
- [20] Wu, X., Huang, J., Yang, Z., Zhu, Y., Zhang, Y., Wang, J., *et al.* (2020) MicroRNA-221-3p Is Related to Survival and Promotes Tumour Progression in Pancreatic Cancer: A Comprehensive Study on Functions and Clinicopathological Value. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 443. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01529-9>
- [21] Chen, S., Xu, M., Zhao, J., Shen, J., Li, J., Liu, Y., *et al.* (2020) MicroRNA-4516 Suppresses Pancreatic Cancer Development via Negatively Regulating Orthodenticle Homeobox 1. *International Journal of Biological Sciences*, **16**, 2159-2169. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45933>
- [22] 殷舞, 钟晓刚. miR-4516 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(4): 416-420.
- [23] 吕洋, 姬广聚, 吉蕾. 靶向非编码 RNA 在癌症治疗耐药性中的机制与临床转化策略[J]. 河南科学, 2025, 43(1): 99-107.
- [24] Dong, F., Zhou, J., Wu, Y., Gao, Z., Li, W. and Song, Z. (2025) microRNAs in Pancreatic Cancer Drug Resistance: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **12**, Article 1499111. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1499111>
- [25] Ritprajak, P. and Azuma, M. (2015) Intrinsic and Extrinsic Control of Expression of the Immunoregulatory Molecule PD-L1 in Epithelial Cells and Squamous Cell Carcinoma. *Oral Oncology*, **51**, 221-228. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.11.014>
- [26] 朱金霞, 刘光伟, 杨培伟. 调控 PD-1/PD-L1 表达影响肝癌进展的分子机制研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(11): 1049-1053.
- [27] Wang, C., Li, X., Zhang, L., Chen, Y., Dong, R., Zhang, J., *et al.* (2021) miR-194-5p Down-Regulates Tumor Cell PD-L1 Expression and Promotes Anti-Tumor Immunity in Pancreatic Cancer. *International Immunopharmacology*, **97**, Article 107822. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107822>
- [28] van der Sijde, F., Homs, M.Y.V., van Bekkum, M.L., van den Bosch, T.P.P., Bosscha, K., Besselink, M.G., *et al.* (2021) Serum miR-373-3p and miR-194-5p Are Associated with Early Tumor Progression during FOLFIRINOX Treatment in Pancreatic Cancer Patients: A Prospective Multicenter Study. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 10902. <https://doi.org/10.3390/ijms222010902>
- [29] Mok, E.T.Y., Chitty, J.L. and Cox, T.R. (2024) miRNAs in Pancreatic Cancer Progression and Metastasis. *Clinical &*

- Experimental Metastasis*, **41**, 163-186. <https://doi.org/10.1007/s10585-023-10256-0>
- [30] El-Tanani, M., Nsairat, H., Matalka, I.I., Aljabali, A.A.A., Mishra, V., Mishra, Y., *et al.* (2023) Impact of Exosome Therapy on Pancreatic Cancer and Its Progression. *Medical Oncology*, **40**, Article No. 225. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02101-x>
- [31] Sun, M.M., Wang, X.Q., Shou, Y.W., Chen, C., Yang, C.B., *et al.* (2023) Cancer-Associated Fibroblast-Derived Exosome microRNA-21 Promotes Angiogenesis in Multiple Myeloma. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 9671. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36092-6>
- [32] Sun, X., Ma, X., Wang, J., Zhao, Y., Wang, Y., Bihl, J.C., *et al.* (2017) Glioma Stem Cells-Derived Exosomes Promote the Angiogenic Ability of Endothelial Cells through miR-21/VEGF Signal. *Oncotarget*, **8**, 36137-36148. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16661>
- [33] Deng, K., Zou, F., Xu, J., Xu, D. and Luo, Z. (2024) Cancer-Associated Fibroblasts Promote Stemness Maintenance and Gemcitabine Resistance via HIF-1 α /miR-21 Axis under Hypoxic Conditions in Pancreatic Cancer. *Molecular Carcinogenesis*, **63**, 524-537. <https://doi.org/10.1002/mc.23668>
- [34] Xing, X. and Rodeo, S.A. (2024) Emerging Roles of Non-Coding RNAs in Fibroblast to Myofibroblast Transition and Fibrotic Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1423045. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1423045>
- [35] Chen, W.Y., Liu, S.Y., Chang, Y.S., *et al.* (2015) MicroRNA-34a Regulates WNT/TCF7 Signaling and Inhibits Bone Metastasis in Ras-Activated Prostate Cancer. *Oncotarget*, **6**, 441-457. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2690>
- [36] Kong, J. and Wang, W. (2020) A Systemic Review on the Regulatory Roles of miR-34a in Gastrointestinal Cancer. *Oncotargets and Therapy*, **13**, 2855-2872. <https://doi.org/10.2147/OTT.S234549>
- [37] Singh, V., Sen, A., Saini, S., *et al.* (2024) MicroRNA Significance in Cancer: An Updated Review on Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Perspectives. *The Electronic Journal of IFCC*, **35**, 265-284.
- [38] Sahraei, M., Chaube, B., Liu, Y., Sun, J., Kaplan, A., Price, N.L., *et al.* (2019) Suppressing miR-21 Activity in Tumor-Associated Macrophages Promotes an Antitumor Immune Response. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 5518-5536. <https://doi.org/10.1172/jci127125>
- [39] Kim, M.J., Chang, H., Nam, G., Ko, Y., Kim, S.H., Roberts, T.M., *et al.* (2021) RNAi-Based Approaches for Pancreatic Cancer Therapy. *Pharmaceutics*, **13**, Article 1638. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101638>
- [40] Tiwari, P.K., Shanmugam, P., Karn, V., Gupta, S., Mishra, R., Rustagi, S., *et al.* (2024) Extracellular Vesicular miRNA in Pancreatic Cancer: From Lab to Therapy. *Cancers*, **16**, Article No. 2179. <https://doi.org/10.3390/cancers16122179>
- [41] Zhang, Z., Tang, Y., Luo, D., Qiu, J. and Chen, L. (2025) Advances in Nanotechnology for Targeting Cancer-Associated Fibroblasts: A Review of Multi-Strategy Drug Delivery and Preclinical Insights. *APL Bioengineering*, **9**, Article 11502. <https://doi.org/10.1063/5.0244706>
- [42] Mestdagh, P., Hartmann, N., Baeriswyl, L., Andreasen, D., Bernard, N., Chen, C., *et al.* (2014) Evaluation of Quantitative Mirna Expression Platforms in the microRNA Quality Control (miRQC) Study. *Nature Methods*, **11**, 809-815. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3014>
- [43] Khamina, K., Diendorfer, A.B., Skalicky, S., Weigl, M., Pultar, M., Krammer, T.L., *et al.* (2022) A MicroRNA Next-Generation-Sequencing Discovery Assay (miND) for Genome-Scale Analysis and Absolute Quantitation of Circulating MicroRNA Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 1226. <https://doi.org/10.3390/ijms23031226>
- [44] Rupaimoole, R. and Slack, F.J. (2017) MicroRNA Therapeutics: Towards a New Era for the Management of Cancer and Other Diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, **16**, 203-222. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.246>