

从微环境视角看胰腺癌治疗：化疗、放疗与靶向基质干预

米锦超, 朱洪*

昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年2月13日; 录用日期: 2026年3月6日; 发布日期: 2026年3月17日

摘要

胰腺导管腺癌(PDAC)因高度纤维化的肿瘤微环境(TME)导致“冷肿瘤”特征, 形成免疫抑制与药物递送障碍的双重治疗瓶颈。微环境中癌症相关成纤维细胞(CAFs)通过分泌胶原蛋白、Wnt16及趋化因子, 构建物理屏障并抑制T细胞浸润, 使吉西他滨联合白蛋白紫杉醇(AG方案)的5年总生存率仅38%。靶向基质的Hedgehog通路抑制剂(如vismodegib)单用或联用化疗未能改善生存期(OS 6.9 vs 6.1个月)。近年突破性研究显示, 多维度联合策略可突破耐药: 立体定向放疗(SABR)联合PD-1抑制剂(帕博利珠单抗)和MEK抑制剂(曲美替尼), 使中位PFS提升至8.2个月(对照组5.4个月), 疾病进展风险降低40%; 派安普利单抗联合阿洛替尼及PAAG方案(nab-紫杉醇/吉西他滨)的中位OS达13.7个月, 显著优于传统AG方案(12个月OS率25%)。未来需基于间质亚型分型优化多靶点协同治疗, 重塑TME以提升疗效。

关键词

胰腺癌, 胰腺导管腺癌, 肿瘤微环境, 靶向治疗

Pancreatic Cancer Treatment from the Perspective of the Microenvironment: Chemotherapy, Radiotherapy, and Targeted Stromal Intervention

Jinchao Mi, Hong Zhu*

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: February 13, 2026; accepted: March 6, 2026; published: March 17, 2026

*通讯作者。

文章引用: 米锦超, 朱洪. 从微环境视角看胰腺癌治疗: 化疗、放疗与靶向基质干预[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2775-2783. DOI: 10.12677/acm.2026.1631078

Abstract

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) exhibits a “cold tumor” microenvironment characterized by dense fibrosis and immunosuppression, creating dual barriers to drug delivery and immune infiltration. In the microenvironment, cancer-associated fibroblasts (CAFs) secrete collagen, Wnt16, and chemokines, creating a physical barrier and inhibiting T-cell infiltration. As a result, the 5-year overall survival rate of the gemcitabine combined with nab-paclitaxel (AG regimen) is only 38%. Targeting the stroma via Hedgehog pathway inhibitors (e.g., vismodegib) failed to improve survival (OS: 6.9 vs. 6.1 months) when combined with chemotherapy. Recent breakthroughs highlight multi-modal strategies: SABR combined with PD-1 inhibitor (pembrolizumab) and MEK inhibitor (trametinib) achieved a median PFS of 8.2 months (vs. 5.4 months in control), reducing disease progression risk by 40%. Similarly, anti-PD-1 (penpulimab) plus angiogenesis inhibitor (anlotinib) with PAAG regimen demonstrated a median OS of 13.7 months, significantly outperforming AG (12-month OS: 25%). These results underscore that integrating stromal modulation, vascular normalization, and immune checkpoint blockade can remodel the “cold” TME, enabling effective drug delivery and sustained T-cell activation. Future therapies should prioritize personalized stromal subtyping and optimized multi-target combinations to overcome resistance while ensuring safety, paving the way for durable survival benefits in PDAC.

Keywords

Pancreatic Cancer, Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC), Tumor Microenvironment, Targeted Therapy

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

胰腺癌是生存率最低的癌症类型之一。2013~2019 年全种族人群胰腺癌 5 年相对生存率仅为 13%，对比历史数据可见长期改善幅度极小——1975~1977 年生存率仅 3%，1995~1997 年为 4%，40 余年间仅提升 10 个百分点，远低于其他常见癌症(如甲状腺癌 99%、前列腺癌 97%、黑色素瘤 94%) [1]。近十年来，许多国家的胰腺癌发病率和死亡率均呈上升趋势，尤其是在女性和 50 岁及以上人群中在一些国家，50 岁以下和 40 岁以下人群的胰腺癌发病率也呈上升趋势[2] [3]。

除肿瘤本身恶性程度较高，发现时多分期较晚外，PDAC 自身复杂的肿瘤微环境为现有的治疗手段带来的巨大阻碍造成了 PDAC 极低生存率的严峻趋势。其微环境主要由癌症相关成纤维细胞(CAFs)和肿瘤相关巨噬细胞组成。这些细胞群与癌细胞之间复杂的细胞间通讯，促使形成高度免疫抑制性的肿瘤微环境，此外 CAFs 诱导的纤维增生可直接导致药物灌注减少，从而降低化疗效果[4] [5]。

胰腺癌微环境既参与对治疗的原发性耐药，也参与获得性耐药，其影响不仅限于细胞毒性化疗，还涉及靶向治疗和免疫调节治疗[6]。既往治疗经验及研究表明，最初对吉西他滨敏感的胰腺癌往往在治疗数周后就出现耐药性，而由于免疫抑制性肿瘤微环境及其固有的非免疫原性，如抗 PD-1 的单药靶向治疗在胰腺癌中尚未取得令人满意的临床效果[7] [8]。此外，尽管长期以来放射治疗因其直接细胞毒性作用而常作为许多肿瘤的局部控制手段被纳入综合治疗策略，但在胰腺癌复杂的肿瘤微环境中，易引发代偿性基质增生[9] [10]。

当然, 尽管胰腺癌的治疗面临多重挑战, 近年来针对肿瘤微环境的干预策略及联合治疗正逐步显现突破。例如, 通过靶向肿瘤基质中的关键成分, 如透明质酸或胶原蛋白, 可有效降低间质压力, 改善药物递送。此外, 抑制 CAFs 活化或重编程其表型亦成为新方向, 如 FAK 抑制剂与免疫检查点抑制剂联用在早期试验中已展现协同效应。这些结果表明, 干预肿瘤微环境并非削弱治疗效力, 反而可能突破耐药瓶颈, 提升化疗、放疗及免疫治疗的整体响应率。因此对于 PDAC 复杂肿瘤微环境的探索, 是走出 PDAC 的治疗困境的必经之路。

本文旨在阐述胰腺癌化疗、放疗、靶向机制等治疗手段与胰腺癌复杂的肿瘤微环境的相互作用, 以微环境视角综合评估多维度联合治疗的证据与安全性。

2. CAFs 各与高度纤维化的促结缔组织增生性基质——“冷肿瘤”微环境的核心特征

2.1. CAFs 亚群与促成“冷肿瘤”微环境的形成

PDAC 拥有“冷肿瘤”的微环境特性, 一大原因既是其致密的纤维基质构建的直接抵御免疫细胞及化疗药物浸润的物理屏障。在其高度纤维化的基质中, 癌相关成纤维细胞(CAFs)是造成此结果的重要因素, CAFs 由癌细胞从正常成纤维细胞(NFs)重塑而来, 构成了胰腺癌基质中的大部分细胞[11]。现有研究显示, CAFs 包含多个亚群, 包括肌成纤维细胞样 CAFs (myCAF)、炎性 CAFs (iCAF)、抗原呈递 CAFs (apCAF)、衰老相关 SenCAF 等, 其中 myCAF 亚型 SenCAF 分泌富含 ECM 调控因子和 TGF β 的 SASP, 促进纤维化并诱导肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)向免疫抑制表型转化, 抑制 CD8⁺和 CD4⁺效应 T 细胞功能; iCAF 高表达 IL6 等细胞因子, 参与炎症调控与免疫抑制; apCAF 可诱导 naive CD4⁺T 细胞分化为调节性 T 细胞(Treg), 此外, FAK 信号通路维持 SenCAF 表型稳定性, 化疗会富集 SenCAF 以削弱治疗应答, 各亚群通过调控肿瘤微环境免疫抑制与基质重塑, 协同推动 PDAC 进展与治疗抵抗[12]。

在 PDAC 肿瘤微环境中, CAFs 被转化生长因子- β (TGF- β)等细胞因子激活后, 激活的 CAFs 又通过自分泌的 TGF- β 反哺自身 TGF- β 信号通路活性, 形成正反馈循环, 而其大量分泌的胶原蛋白(如 Collagen I)、纤连蛋白(Fibronectin)等 ECM 成分, 又能通过激活 CAFs 的机械感应信号进一步激活 CAFs, 最终形成占肿瘤体积超 90% 的致密纤维化间质直接阻碍药物递送并限制细胞毒性 T 细胞的浸润[13]-[17]。同时, CAFs 通过分泌促血管生成因子(如 VEGF)等促进异常血管生成, 导致血管结构紊乱、灌注不良, 最终与纤维化的基质压迫一起进一步限制治疗药物的渗透与分布[18][19]。正是在这样多重因素交织反馈的作用下, 最终形成了一个对 PDAC 具有多重保护作用的物理屏障。

另一方面, CAFs 在促进肿瘤进展及抑制免疫浸润也有突出作用。CAF 大量分泌 Wnt16 蛋白, 该蛋白通过旁分泌作用激活癌细胞表面的 Wnt 信号通路, 促进癌细胞增殖、抑制凋亡, 同时增强癌细胞的侵袭能力[20][21]。CAF 通过分泌趋化因子(如 CCL2、CCL3、CXCL12)招募髓系抑制细胞(MDSCs, 如 CD11b⁺、Ly6C⁺、^{ss}Ly6G⁺粒细胞样髓系细胞)、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs, 如 CD206⁺M2 型 TAMs), 并分泌 TGF- β 、IL-6 等细胞因子, 直接抑制细胞毒性 T 细胞功能, 最终与其所构成的“物理屏障”共同组成了“冷肿瘤”微环境的核心, 致使免疫细胞浸润受限、功能受抑[22]-[27]。在免疫抑制与物理屏障的双重保护下, PDAC 的治疗显著受限。

2.2. 复杂微环境带来的治疗困境

在高耐药性及免疫抑制的微环境中, 胰腺癌对传统化疗与免疫治疗均表现出显著抵抗。吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇虽为一线方案, 但疗效受限于药物递送障碍与免疫排斥。放疗在局部对肿瘤细胞进行杀伤, 但却难以诱导免疫记忆形成, 无法实现长期肿瘤清除或控制, 肿瘤易出现进展或复发[28]-[31]。靶向基质治疗如 TGF- β 抑制剂或靶向 hedgehog 通路抑制 CAF 等, 虽能重塑基质结构, 降低间质压力,

改善血管灌注, 增强化疗渗透与 T 细胞浸润, 但在诸多临床及动物实验来看, 其单用或仅联合单药化疗并未显著延长患者生存期[32] [33]。而在影响因素相互交织的复杂微环境中, 尝试多维度治疗手段的联用是否会带来长期获益以及安全性可控程度仍有待大量临床研究进行验证。

在对 PDAC 的治疗中, 需突破基质屏障与免疫抑制双重阻滞两大难关。理想状况下, 需结合个性化的“间质亚型分型”与“联合治疗”的多模态策略, 精准靶向不同亚型 CAFs 的异质性功能, 协同调控基质重塑与抗肿瘤免疫应答, 通过整合靶向基质、血管正常化、免疫检查点阻断及癌症疫苗等手段, 重塑“冷肿瘤”的微环境特征, 实现药物有效递送、T 细胞充分浸润与持久免疫激活, 从而突破胰腺癌微环境的多重抵抗机制, 提升疗效。但是目前对促成 PDAC 肿瘤微环境的许多动态通路的交织网络仍有诸多盲区难以在理想状态下显著提高疗效, 而对潜在靶点的挖掘、现有手段多维度联合治疗的时序及剂量等都需要更多研究的支撑。

3. 传统化疗: 吉西他滨联合白蛋白紫杉醇(AG) (重塑微环境的基础干预)

吉西他滨联合白蛋白紫杉醇(AG 方案)是目前治疗 PDAC 的一线方案。其中, 吉西他滨是嘧啶类抗代谢药物, 其在肿瘤细胞内被代谢为二磷酸核苷(dFdCDP)和三磷酸核苷(dFdCTP)两种活性形式, 分别通过竞争性抑制阻止 DNA 链延长; 抑制核糖核苷酸还原酶的活性来阻断 DNA 合成, 导致肿瘤细胞周期阻滞与凋亡。白蛋白紫杉醇则通过将紫杉醇与人血白蛋白合成纳米微粒后进入肿瘤细胞, 其可稳定微管结构、抑制微管解聚, 使肿瘤细胞停滞于有丝分裂期(G2/M 期), 阻碍肿瘤细胞分裂增殖。二者联用(AG 方案)后分别作用于不同的细胞周期互补式地增强直接抗肿瘤效应。然而, AG 方案作为一线新辅助治疗方案将胰腺癌中位总生存期(OS)延长至 42 个月, 但 5 年 OS 率仅 38% [34]。尽管 AG 方案在短期内可控制肿瘤进展, 但仅依靠单一治疗难以实现长期生存获益。其局限性可能来自致密的肿瘤基质中, 药物浸润困难、浸润不均等带来的高耐药性。

此外对于 PDAC“冷肿瘤”的微环境, AG 方案具有一定的调节作用。一项来自复旦大学的研究显示, AG 方案可通过重塑胰腺导管腺癌(PDAC)的免疫微环境(增加 CD8⁺T 细胞浸润、促进 TLS 形成)和诱导代谢重编程(下调糖酵解、上调脂质代谢等)发挥抗肿瘤作用, 但同时会激活油酸-CD36 轴, 导致化疗耐药和 T 细胞功能抑制[35]。此研究不仅证实了 AG 方案对肿瘤微环境中的调节作用, 也展示了在 PDAC 微环境中错综复杂的因素影响下, 仅依靠 AG 方案不仅难以把控其正向调节作用, 其长期生存获益也难以保证。而且, 已有研究显示, 在使用 AG 方案时, 紫杉醇(PTX)占据主导地位, 其以时间和剂量依赖方式上调 RNA 结合蛋白 QKI, 促使 ERC1 前体 mRNA 反向剪接生成 circERC1。而 circERC1 一方面通过抑制凋亡, 削弱免疫细胞浸润, 阻断“炎症杀伤”通路, 为肿瘤细胞存活创造条件, 另一方面 circERC1 通过参与细胞外基质(ECM)重塑, 构建阻碍药物渗透的物理屏障, 降低药物杀伤效果。两条途径分别针对 PTX 和吉西他滨的抗肿瘤机制形成耐药屏障, 且在 GEM 协同及正反馈作用下, 耐药性不断强化, 严重影响治疗效果[36]。这个结果不仅证实了 AG 方案作为新辅助治疗的一线方案, 但随着治疗时限的增加, 其疗效受到了显著限制, 也从侧面印证, 单一治疗手段难以瓦解 PDAC 高耐药及免疫抑制微环境的形成。

4. 放疗: 诱导免疫原性细胞死亡的激活干预

放疗长期以来因其诱导 DNA 损失的直接细胞毒性作用而作为一种恶性肿瘤的治疗选择。随着近年来研究的深入, 放疗也有激发抗肿瘤免疫的能力, 其不仅能招募专门将肿瘤抗原交叉呈递给 CD8⁺T 细胞的树突状细胞, 还能通过诱导基因产生新突变新抗原, 而一部分新抗原能激活功能性 CD8⁺T 细胞的抗原性[37] [38]。这些研究为放疗与激发抗肿瘤免疫提供了机制解释和转化依据, 同时也是对放疗与免疫疗法等其他治疗方式联用提供了理论支持。

目前胰腺癌放疗手段多为立体定向消融(SABR)及不可逆电穿孔,有研究表明,尽管两种方式作用机制不同,但均具有包括增强效应 T 细胞功能、减少免疫抑制细胞在内的抗肿瘤免疫,且二者在总生存期及无进展生存期二者疗效并未明显差异[39]。然而,有研究指出,放疗带来的免疫刺激收益可能会被髓系细胞的募集和极化所限制甚至抵消[40]。因此在胰腺癌治疗中,除放疗本身的细胞毒性作用外,深入了解其激活抗肿瘤免疫机制并与其他疗法联用来最大化利用其效果,是提升胰腺癌总体疗效的关键策略。

近期一项来自牛津大学的研究中,其通过 PI3K γ (调控巨噬细胞表型的关键通路,其抑制剂可重编程 TAMs、减少免疫抑制并增加 CD8⁺T 细胞浸润)抑制与放疗联合调控肿瘤微环境(TME)中的巨噬细胞功能,显著增强了放疗诱导的抗肿瘤免疫反应。研究显示,放疗 + PI3K γ 抑制可通过 MERTK 依赖型巨噬细胞吞噬作用,将“免疫耐受型 TAMs”转化为“抗原提呈型炎症巨噬细胞”,进而激活 CD8⁺T 细胞介导的抗肿瘤免疫,实现胰腺癌控制[41]。类似的一项临床前研究中,其通过在小鼠模型中使用 Toll 样受体 7/8 激动剂(R848,直接激活 DCs 和巨噬细胞,增强抗原呈递能力、高抗肿瘤因子、降低抑制因子等优化 TME)联合立体定向体部消融(SABR)治疗后发现,SABR 诱导免疫原性细胞死亡(ICD)释放肿瘤抗原作用加上 R848 激活抗原呈递、重塑 TME 的协同机制,显著增强局部抗肿瘤效果,并诱导长效全身性免疫应答,有效控制转移[42]。这些发现都显示了放疗联合免疫微环境调控在胰腺癌治疗中的巨大潜力。

5. 靶向基质(Hedgehog 通路抑制剂): 解除免疫抑制调节干预

上文已经提到,胰腺癌特征是存在大量纤维炎性基质,这将药物递送和 CD8⁺细胞的浸润变得十分困难,是促成胰腺癌“冷肿瘤”特征的主要原因。这些纤维基质主要是由于癌症相关成纤维细胞(CAF)的异常活化并过度分泌细胞外基质成分。CAF 的异质化是一个多维度作用的结果,随着对胰腺癌肿瘤微环境的深入探索,对于胰腺癌靶向治疗的理论靶点也越来越多。其中,在近年来的临床前研究显示 Hedgehog 信号通路(驱动 CAF 活化的关键机制之一)的配体刺猬蛋白(SHH)和 Indian 刺猬蛋白(IHH),二者在胰腺导管腺癌(PDAC)中的表达量显著高于正常胰腺,其通过旁分泌传递 - 亚型选择性激活 - 表型维持的层级机制将肌成纤维细胞样癌症相关成纤维细胞(myCAF)高效激活[43] [44]。而 myCAF 的激活意味着强化间质屏障→保护癌细胞→削弱免疫监视的连锁反应启动,促成 PDAC 向“生长快、耐药性强、免疫逃逸”的恶性表型发展。除了对胰腺癌肿瘤微环境的直接调控外,Hedgehog 通路参与了胰腺癌外周神经重塑,有研究证实 Hedgehog 信号通路通过外泌体 circRNA 调控胰腺癌神经重塑的分子链介导外周神经重塑(PNR),参与胰腺癌神经侵犯与癌痛发生[45]。除 Hedgehog 信号通路外,程序性死亡受体-1(PD-1,表达于活化 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等免疫细胞表面的免疫检查点)、KRAS 突变(RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路中的关键激酶,该通路是细胞增殖、存活、分化的核心调控通路)等通路中都具有可为胰腺癌靶向治疗理论靶点的影响因素。所以,很多包括靶向 Hedgehog 通路在内的治疗策略探索研究开展得越来越多,而随着临床前研究的深入及理论靶点的增加,多靶点的联合靶向及联合放化疗的研究开展,或许可以打破胰腺癌“冷肿瘤”环境下的治疗僵局。

在临床前研究中,Hedgehog 信号通路抑制剂展现出了良好的治疗前景。对异种抑制肿瘤的小鼠模型进行维莫德吉(vismodegib, Hedgehog 通路抑制剂)干预临床前研究中,结果显示,显著降低胰腺癌模型中增殖性 CAFs 比例,同时减少胶原沉积,提高肿瘤功能性微血管密度,尽管单用该药时对肿瘤进展影响较小,但在与吉西他滨联用中显著抑制了肿瘤生长[46]。另一研究中,研究者使用环巴胺(CPA,一种低剂量时耗竭 CAFs 的 Hedgehog 信号通路抑制剂)联合紫杉醇的纳米制剂对小鼠模型进行处理得到了类似的肿瘤微环境重塑结果,同时较单化疗组显著延长了生存期[47]。然而,当 vismodegib 在临床应用时却表现乏力,一项 II 期临床试验显示,在不适合接受根治性治疗的 PDAC 患者中使用吉西他滨联合 vismodegib 却并未使中位生存期得到有效改善。吉西他滨联合 vismodegib (GV)组中位无进展生存期(PFS)4 个月,中

位总生存期(OS) 6.9个月相较于吉西他滨联合安慰剂(GP)组中位 PFS 2.5个月, 中位 OS 6.1个月无明显获益[48]。除 vismodegib 外, 在了一项类似的 III 期临床研究中, 研究者使用伊布替尼(调节免疫效应, 抑制促肿瘤缓解生成)联合白蛋白紫杉醇、吉西他滨治疗转移性胰腺导管腺癌(PDAC), 观察结果发现联用未改善患者 OS, 反而显著缩短 PFS、降低总缓解率(ORR) [49]。此外, Tuveson 团队的研究指出, 因 Hedgehog 信号通路活化的基质虽存在抗血管生成、降低化疗药物递送的作用, 却发挥着占主导地位的抑瘤效应, 基质耗竭会导致 α -SMA 阳性成纤维细胞基质大幅减少, 引发肿瘤组织学未分化, 同时, 基质中存在具有抑瘤特性的癌相关成纤维细胞亚型与细胞外基质组分, 盲目耗竭会丢失此类宿主先天防御相关成分, 诱发免疫抑制微环境, 最终加速肿瘤恶性进展并缩短患者生存期[50]。这些研究的受挫都提示了单靶点抑制或仅联合单药化疗可能不足以逆转高度复杂的肿瘤微环境并提高疗效, 甚至在单纯将基质耗竭是可能进一步导致肿瘤进展, 因此需要对靶向治疗联合放、化疗在 PDAC 治疗中的安全性加以重视。

目前, 已有少量临床研究将多靶点或联合放疗、多药化疗等与传统化疗或单靶点靶向治疗进行对比并得到了积极的治疗获益。有研究将立体定向放射外科(SBRT)联合帕博利珠单抗(PD-1 抑制剂, 免疫治疗)和曲美替尼(MEK 抑制剂)在术后局部复发的 PDAC 中进行联用的 II 期临床研究中, 其在与 SBRT 联合吉西他滨的比较中观察到试验组中位 PFS 为 8.2个月, 中位 OS 为 14.9个月, 对比对照组中位 PFS 仅 5.4个月、中位 OS 12.8个月试验组疾病进展风险降低 40%死亡风险降低 31%, 且不良反应可控[51]。另一项类似研究将派安普利单抗(抗 PD-1 抗体) + 阿洛替尼(血管生成抑制剂)联合 nab-紫杉醇/吉西他滨(PAAG 方案)治疗转移性胰腺癌, 中位无进展生存期(mPFS) 8.8个月(95% CI 8.1~11.6), 9个月、12个月 PFS 率分别为 43.7%、30.8%; 中位 OS (mOS) 13.7个月(95% CI 12.4~未达到), 9个月、12个月 OS 率分别为 84.0%、67.1%, 较传统 AG 方案(mPFS 5-6个月, 12个月 OS 率约 25%~29.5%)在 PFS 和 OS 上均显著提升, 且治疗安全性有较大可控性[52]。这些积极结果带来一个好消息, 即多靶点协同干预及联合免疫治疗可能更有效重塑肿瘤微环境从而提高肿瘤治疗响应。

6. 结论

综上所述, PDAC 作为一种在复杂微环境下的难治性恶性肿瘤, 其微环境中存在的诸多促成疾病进展、免疫抑制以及化疗耐药的复杂因素相互影响, 而治疗瓶颈的突破依赖于对这些因素动态变化的把控以及多维度干预。在安全可控的前提下, 通过将传统化疗、靶向治疗、免疫调节及放疗等手段多维联合, 协同逆转免疫抑制状态、重塑血管正常化并改善基质通透性等达到更好的治疗结局。

未来有关 PDAC 多维度治疗研究应聚焦于个体化治疗策略的构建, 结合基因组学、肿瘤微环境特征及免疫图谱等多维度信息, 筛选潜在获益人群, 优化联合治疗的时序与剂量, 从而实现精准的联合干预。同时需关注长期生存者的生活质量及治疗相关毒性管理, 推动临床前研究向真实临床应用转化, 为 PDAC 患者带来更持久、安全的疗效突破。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Giaquinto, A.N. and Jemal, A. (2024) Cancer Statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
- [2] Huang, J., Lok, V., Ngai, C.H., Zhang, L., Yuan, J., Lao, X.Q., et al. (2021) Worldwide Burden Of, Risk Factors For, and Trends in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*, **160**, 744-754. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.007>
- [3] Zhang, Y., Crawford, H.C. and Pasca di Magliano, M. (2019) Epithelial-Stromal Interactions in Pancreatic Cancer. *Annual Review of Physiology*, **81**, 211-233. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114515>
- [4] Clark, C.E., Hingorani, S.R., Mick, R., Combs, C., Tuveson, D.A. and Vonderheide, R.H. (2007) Dynamics of the Immune Reaction to Pancreatic Cancer from Inception to Invasion. *Cancer Research*, **67**, 9518-9527. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-0175>

- [5] Provenzano, P.P., Cuevas, C., Chang, A.E., Goel, V.K., Von Hoff, D.D. and Hingorani, S.R. (2012) Enzymatic Targeting of the Stroma Ablates Physical Barriers to Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell*, **21**, 418-429. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.01.007>
- [6] Beatty, G.L., Werba, G., Lyssiotis, C.A. and Simeone, D.M. (2021) The Biological Underpinnings of Therapeutic Resistance in Pancreatic Cancer. *Genes & Development*, **35**, 940-962. <https://doi.org/10.1101/gad.348523.121>
- [7] Kim, M.P. and Gallick, G.E. (2008) Gemcitabine Resistance in Pancreatic Cancer: Picking the Key Players. *Clinical Cancer Research*, **14**, 1284-1285. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-2247>
- [8] Liu, L., Huang, X., Shi, F., Song, J., Guo, C., Yang, J., et al. (2022) Combination Therapy for Pancreatic Cancer: Anti-Pd-(1)1-Based Strategy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02273-w>
- [9] Nywening, T.M., Wang-Gillam, A., Sanford, D.E., Belt, B.A., Panni, R.Z., Cusworth, B.M., et al. (2016) Targeting Tumour-Associated Macrophages with CCR2 Inhibition in Combination with FOLFIRINOX in Patients with Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Single-Centre, Open-Label, Dose-Finding, Non-Randomised, Phase 1b Trial. *The Lancet Oncology*, **17**, 651-662. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)00078-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)00078-4)
- [10] Mills, B.N., Qiu, H., Drage, M.G., Chen, C., Mathew, J.S., Garrett-Larsen, J., et al. (2022) Modulation of the Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Immune Microenvironment by Stereotactic Body Radiotherapy. *Clinical Cancer Research*, **28**, 150-162. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-2495>
- [11] Li, Z., Sun, C. and Qin, Z. (2021) Metabolic Reprogramming of Cancer-Associated Fibroblasts and Its Effect on Cancer Cell Reprogramming. *Theranostics*, **11**, 8322-8336. <https://doi.org/10.7150/thno.62378>
- [12] Öhlund, D., Handly-Santana, A., Biffi, G., Elyada, E., Almeida, A.S., Ponz-Sarvisé, M., et al. (2017) Distinct Populations of Inflammatory Fibroblasts and Myofibroblasts in Pancreatic Cancer. *Journal of Experimental Medicine*, **214**, 579-596. <https://doi.org/10.1084/jem.20162024>
- [13] Huang, H. and Brekken, R.A. (2020) Recent Advances in Understanding Cancer-Associated Fibroblasts in Pancreatic Cancer. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **319**, C233-C243. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00079.2020>
- [14] Uzunparmak, B. and Sahin, I.H. (2019) Pancreatic Cancer Microenvironment: A Current Dilemma. *Clinical and Translational Medicine*, **8**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s40169-019-0221-1>
- [15] DuFort, C.C., DelGiorno, K.E., Carlson, M.A., Osgood, R.J., Zhao, C., Huang, Z., et al. (2016) Interstitial Pressure in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Is Dominated by a Gel-Fluid Phase. *Biophysical Journal*, **110**, 2106-2119. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.03.040>
- [16] Mariathasan, S., Turley, S.J., Nickles, D., Castiglioni, A., Yuen, K., Wang, Y., et al. (2018) TGF β Attenuates Tumour Response to PD-L1 Blockade by Contributing to Exclusion of T Cells. *Nature*, **554**, 544-548. <https://doi.org/10.1038/nature25501>
- [17] Zhang, P., Wang, J., Luo, W., Yuan, J., Cui, C., Guo, L., et al. (2021) Kindlin-2 Acts as a Key Mediator of Lung Fibroblast Activation and Pulmonary Fibrosis Progression. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **65**, 54-69. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0320oc>
- [18] Koong, A.C., Mehta, V.K., Le, Q.T., Fisher, G.A., Terris, D.J., Brown, J.M., et al. (2000) Pancreatic Tumors Show High Levels of Hypoxia. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **48**, 919-922. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)00803-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00803-8)
- [19] Jing, X., Yang, F., Shao, C., Wei, K., Xie, M., Shen, H., et al. (2019) Role of Hypoxia in Cancer Therapy by Regulating the Tumor Microenvironment. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1089-9>
- [20] Pereira, B.A., Vennin, C., Papanicolaou, M., Chambers, C.R., Herrmann, D., Morton, J.P., et al. (2019) CAF Subpopulations: A New Reservoir of Stromal Targets in Pancreatic Cancer. *Trends in Cancer*, **5**, 724-741. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.09.010>
- [21] Norton, J., Foster, D., Chinta, M., Titan, A. and Longaker, M. (2020) Pancreatic Cancer Associated Fibroblasts (CAF): Under-Explored Target for Pancreatic Cancer Treatment. *Cancers*, **12**, Article 1347. <https://doi.org/10.3390/cancers12051347>
- [22] Feig, C., Jones, J.O., Kraman, M., Wells, R.J.B., Deonarine, A., Chan, D.S., et al. (2013) Targeting CXCL12 from Fap-Expressing Carcinoma-Associated Fibroblasts Synergizes with Anti-Pd-L1 Immunotherapy in Pancreatic Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**, 20212-20217. <https://doi.org/10.1073/pnas.1320318110>
- [23] Qian, Y., Gong, Y., Fan, Z., Luo, G., Huang, Q., Deng, S., et al. (2020) Molecular Alterations and Targeted Therapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00958-3>
- [24] Fan, J., Wang, M., Chen, H., Shang, D., Das, J.K. and Song, J. (2020) Current Advances and Outlooks in Immunotherapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01151-3>

- [25] Espinet, E., Klein, L., Puré, E. and Singh, S.K. (2022) Mechanisms of PDAC Subtype Heterogeneity and Therapy Response. *Trends in Cancer*, **8**, 1060-1071. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.08.005>
- [26] Mhaidly, R. and Mechta-Grigoriou, F. (2021) Role of Cancer-Associated Fibroblast Subpopulations in Immune Infiltration, as a New Means of Treatment in Cancer. *Immunological Reviews*, **302**, 259-272. <https://doi.org/10.1111/imr.12978>
- [27] Peng, D., Fu, M., Wang, M., Wei, Y. and Wei, X. (2022) Targeting TGF- β Signal Transduction for Fibrosis and Cancer Therapy. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01569-x>
- [28] Gadwa, J., Amann, M., Bickett, T.E., Knitz, M.W., Darragh, L.B., Piper, M., *et al.* (2023) Selective Targeting of IL2R β Combined with Radiotherapy Triggers CD8- and NK-Mediated Immunity, Abrogating Metastasis in HNSCC. *Cell Reports Medicine*, **4**, Article 101150. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101150>
- [29] Piper, M., Hoen, M., Darragh, L.B., Knitz, M.W., Nguyen, D., Gadwa, J., *et al.* (2023) Simultaneous Targeting of PD-1 and IL-2R β with Radiation Therapy Inhibits Pancreatic Cancer Growth and Metastasis. *Cancer Cell*, **41**, 950-969.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.04.001>
- [30] Spitzer, M.H., Carmi, Y., Reticker-Flynn, N.E., Kwek, S.S., Madhiredy, D., Martins, M.M., *et al.* (2017) Systemic Immunity Is Required for Effective Cancer Immunotherapy. *Cell*, **168**, 487-502.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.022>
- [31] Hiam-Galvez, K.J., Allen, B.M. and Spitzer, M.H. (2021) Systemic Immunity in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 345-359. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00347-z>
- [32] De Jesus-Acosta, A., Sugar, E.A., O'Dwyer, P.J., Ramanathan, R.K., Von Hoff, D.D., Rasheed, Z., Zheng, L., Begum, A., Anders, R., Maitra, A., McAllister, F., Rajeshkumar, N.V., Yabuuchi, S., de Wilde, R.F., Batukbhai, B., Sahin, I. and Laheru, D.A. (2020) Phase 2 Study of Vismodegib, a Hedgehog Inhibitor, Combined with Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients with Untreated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *British Journal of Cancer*, **122**, 498-505. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0683-3>
- [33] Kim, E.J., Sahai, V., Abel, E.V., Griffith, K.A., Greenson, J.K., Takebe, N., *et al.* (2014) Pilot Clinical Trial of Hedgehog Pathway Inhibitor GDC-0449 (Vismodegib) in Combination with Gemcitabine in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*, **20**, 5937-5945. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-1269>
- [34] Halbrook, C.J., Lyssiotis, C.A., Pasca di Magliano, M. and Maitra, A. (2023) Pancreatic Cancer: Advances and Challenges. *Cell*, **186**, 1729-1754. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.014>
- [35] Tang, R., Xu, J., Wang, W., Meng, Q., Shao, C., Zhang, Y., *et al.* (2023) Targeting Neoadjuvant Chemotherapy-Induced Metabolic Reprogramming in Pancreatic Cancer Promotes Anti-Tumor Immunity and Chemo-Response. *Cell Reports Medicine*, **4**, Article 101234. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101234>
- [36] Zhang, J., Lv, S., Peng, X., Liu, H., Guo, J., Liu, Z., *et al.* (2025) Circerc1 Facilitates Chemoresistance through Inhibiting Pyroptosis and Remodeling Extracellular Matrix in Pancreatic Cancer. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 185. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02385-9>
- [37] Lhuillier, C., Rudqvist, N., Elemento, O., Formenti, S.C. and Demaria, S. (2019) Radiation Therapy and Anti-Tumor Immunity: Exposing Immunogenic Mutations to the Immune System. *Genome Medicine*, **11**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0653-7>
- [38] Lussier, D.M., Alspach, E., Ward, J.P., Miceli, A.P., Runci, D., White, J.M., *et al.* (2021) Radiation-Induced Neoantigens Broaden the Immunotherapeutic Window of Cancers with Low Mutational Loads. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **118**, e2102611118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2102611118>
- [39] Timmer, F.E.F., Geboers, B., Ruarus, A.H., Vroomen, L.G.P.H., Schouten, E.A.C., van der Lei, S., *et al.* (2024) MRI-guided Stereotactic Ablative Body Radiotherapy versus CT-Guided Percutaneous Irreversible Electroporation for Locally Advanced Pancreatic Cancer (CROSSFIRE): A Single-Centre, Open-Label, Randomised Phase 2 Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **9**, 448-459. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(24\)00017-7](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(24)00017-7)
- [40] Kalbasi, A., Komar, C., Tooker, G.M., Liu, M., Lee, J.W., Gladney, W.L., *et al.* (2017) Tumor-Derived CCL2 Mediates Resistance to Radiotherapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*, **23**, 137-148. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-0870>
- [41] Russell, S.N., Demetriou, C., Valenzano, G., Evans, A., Go, S., Stanly, T., *et al.* (2025) Induction of Macrophage Efferocytosis in Pancreatic Cancer via PI3K γ Inhibition and Radiotherapy Promotes Tumour Control. *Gut*, **74**, 825-839. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333492>
- [42] Ye, J., Mills, B.N., Qin, S.S., Garrett-Larsen, J., Murphy, J.D., Uccello, T.P., *et al.* (2022) Toll-Like Receptor 7/8 Agonist R848 Alters the Immune Tumor Microenvironment and Enhances SBRT-Induced Antitumor Efficacy in Murine Models of Pancreatic Cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e004784. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004784>
- [43] Steele, N.G., Biffi, G., Kemp, S.B., Zhang, Y., Drouillard, D., Syu, L., *et al.* (2021) Inhibition of Hedgehog Signaling Alters Fibroblast Composition in Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research*, **27**, 2023-2037. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-3715>

-
- [44] Cortes, J.E., Gutzmer, R., Kieran, M.W. and Solomon, J.A. (2019) Hedgehog Signaling Inhibitors in Solid and Hematological Cancers. *Cancer Treatment Reviews*, **76**, 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.04.005>
- [45] Dai, W., Wu, X., Li, J., Tang, W., Wang, Y., Xu, W., *et al.* (2023) Hedgehog-Gli1-Derived Exosomal Circ-0011536 Mediates Peripheral Neural Remodeling in Pancreatic Cancer by Modulating the miR-451a/Vgf Axis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **42**, Article No. 329. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02894-9>
- [46] Mpekris, F., Papageorgis, P., Polydorou, C., Voutouri, C., Kalli, M., Pirentis, A.P., *et al.* (2017) Sonic-Hedgehog Pathway Inhibition Normalizes Desmoplastic Tumor Microenvironment to Improve Chemo- and Nanotherapy. *Journal of Controlled Release*, **261**, 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.06.022>
- [47] Zhao, J., Wang, H., Hsiao, C., Chow, D.S., Koay, E.J., Kang, Y., *et al.* (2018) Simultaneous Inhibition of Hedgehog Signaling and Tumor Proliferation Remodels Stroma and Enhances Pancreatic Cancer Therapy. *Biomaterials*, **159**, 215-228. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.01.014>
- [48] Catenacci, D.V.T., Junttila, M.R., Karrison, T., Bahary, N., Horiba, M.N., Nattam, S.R., *et al.* (2015) Randomized Phase Ib/II Study of Gemcitabine Plus Placebo or Vismodegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor, in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 4284-4292. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.62.8719>
- [49] Tempero, M., Oh, D., Tabernero, J., Reni, M., Van Cutsem, E., Hendifar, A., *et al.* (2021) Ibrutinib in Combination with Nab-Paclitaxel and Gemcitabine for First-Line Treatment of Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: Phase III RESOLVE Study. *Annals of Oncology*, **32**, 600-608. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.01.070>
- [50] Neesse, A., Bauer, C.A., Öhlund, D., Lauth, M., Buchholz, M., Michl, P., *et al.* (2018) Stromal Biology and Therapy in Pancreatic Cancer: Ready for Clinical Translation? *Gut*, **68**, 159-171. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316451>
- [51] Zhu, X., Cao, Y., Liu, W., Ju, X., Zhao, X., Jiang, L., *et al.* (2021) RETRACTION: Stereotactic Body Radiotherapy Plus Pembrolizumab and Trametininib versus Stereotactic Body Radiotherapy Plus Gemcitabine for Locally Recurrent Pancreatic Cancer after Surgical Resection: An Open-Label, Randomised, Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 1093-1102. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00286-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00286-2)
- [52] Sha, H., Tong, F., Ni, J., Sun, Y., Zhu, Y., Qi, L., *et al.* (2024) First-Line Penpulimab (An Anti-Pd1 Antibody) and Anlotinib (An Angiogenesis Inhibitor) with Nab-Paclitaxel/Gemcitabine (PAAG) in Metastatic Pancreatic Cancer: A Prospective, Multicentre, Biomolecular Exploratory, Phase II Trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 143. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01857-6>