

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260234

胰腺癌发生发展的分子机制与靶向治疗策略

刘铁鑫¹, 郭松雨², 王震侠¹

1 内蒙古医科大学附属医院肝胆胰脾外科, 呼和浩特 010010

2 北京大学肿瘤医院内蒙古医院内镜中心, 呼和浩特 010010

通信作者: 王震侠, wzhenxia@163.com (ORCID: 0000-0002-5277-7562)

摘要: 胰腺癌恶性程度高, 5年生存率不足10%, 其分子机制以Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)突变(90%)、肿瘤蛋白p53/细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子2A/SMAD家族成员4失活及表观遗传异常(DNA甲基化、非编码RNA等)为核心, 驱动肿瘤进展。近年来, 靶向治疗取得突破, 如KRAS原癌基因甘氨酸12→半胱氨酸突变抑制剂(Sotorasib、Adagrasib)和非共价KRAS原癌基因甘氨酸12→半胱氨酸突变抑制剂的临床应用; 针对表皮生长因子受体、DNA修复(多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂)及免疫微环境(靶向程序性细胞死亡受体1及其配体联合疗法)的策略也显著提升疗效。然而, 耐药性与肿瘤异质性仍是挑战。未来需结合精准医疗和联合疗法以改善预后。

关键词: 胰腺肿瘤; KRAS突变; 表观基因组学; 分子靶向治疗

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(2023LHMS08061); 内蒙古自治区公立医院科研联合基金科技项目(2024GLLH0301)

Molecular mechanisms and targeted therapeutic strategies for pancreatic cancer

LIU Tiexin¹, GUO Songyu², WANG Zhenxia¹

1. Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China; 2. Endoscopy Center, Inner Mongolia Hospital of Peking University Cancer Hospital, Hohhot 010010, China

Corresponding author: WANG Zhenxia, wzhenxia@163.com (ORCID: 0000-0002-5277-7562)

Abstract: Pancreatic cancer (PC) has a high degree of malignancy and a 5-year survival rate of <10%, with the core molecular mechanisms of Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) mutations (90%), inactivation of tumor protein p53/cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/SMAD family member 4, and epigenetic dysregulation (including DNA methylation and non-coding RNA alterations), which promotes the progression of PC. In recent years, breakthroughs have been made in targeted therapy, including the clinical application of KRASG12C inhibitors (sotorasib, adagrasib) and KRASG12D inhibitors, and the strategies targeting epidermal growth factor receptor, DNA repair (PARP inhibitors), and immune microenvironment (combined therapies targeting PD-1 and PD-L1) have significantly improved the treatment outcome of PC. Nevertheless, drug resistance and tumor heterogeneity remain huge challenges. Precision medicine and combined therapies should be adopted in the future to improve the prognosis of patients.

Key words: Pancreatic Neoplasms; KRAS mutation; Epigenomics; Molecular Targeted Therapy

Research funding: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2023LHMS08061); Joint Scientific Research Fund of Public Hospitals in Inner Mongolia Autonomous Region (2024GLLH0301)

胰腺癌的发生发展涉及多种分子生物学异常。其中, Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)基因突变最为关

键, 约90%的患者存在该突变, 导致大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(rat sarcoma viral oncogene homolog, RAS)信号通路持续激活, 促进肿瘤增殖、侵袭和转移^[1]。此外, 肿

瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, TP53)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A) 和 SMAD 家族成员 4 (SMAD family member 4, SMAD4) 等抑癌基因失活也发挥重要作用: TP53 突变导致基因组不稳定性及凋亡逃逸; CDKN2A 缺失使细胞周期失控; SMAD4 缺失则促进上皮-间质转化和转移^[2]。这些变异共同导致细胞周期失调、DNA 修复缺陷和凋亡抑制, 推动肿瘤恶性进展。针对这些通路的靶向治疗(如 KRAS 抑制剂)进展显著, 但耐药性仍是主要挑战, 未来需探索联合治疗策略以提高疗效。

1 胰腺癌的分子机制

1.1 KRAS 基因突变与肿瘤形成

1.1.1 KRAS 突变的发生与特征 RAS 蛋白超家族在细胞信号转导中发挥核心作用, 调控细胞增殖、分化及存活等关键生理过程^[3]。该家族主要包括 KRAS、HRAS (Harvey 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物) 和 NRAS (神经母细胞瘤 RAS 病毒同源物) 3 个成员, 三者均在多种癌症中发生高频突变。其中, KRAS 突变在 RAS 驱动型癌症中占主导地位(约 85%)^[4], 使其成为研究最为深入的致癌基因之一。KRAS 蛋白包含两个关键功能域: N 端催化结构域负责结合 GTP 并激活下游信号通路, 其 P-loop (磷酸结合环) 与 Switch I / Switch II (开关区) 是调控蛋白活性的核心元件^[5]; C 端为高变区。致癌性 KRAS 突变多集中于 P-loop 和 Switch II 区域, 这些突变通过削弱 GTP 水解等调控机制, 导致 KRAS 蛋白持续处于 GTP 结合的活化状态, 进而驱动肿瘤发生^[6]。

活性氧作为高活性氧分子, 既可损伤生物大分子, 亦可介导氧化还原信号通路, 通过对靶蛋白的翻译后修饰调控细胞功能^[7]。突变型 KRAS 通过促进线粒体活性氧生成, 破坏氧化还原稳态, 进而推动肿瘤发生^[8]。

1.1.2 KRAS 驱动的信号通路 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK)/细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路是 RAS 的关键下游效应器^[9]。胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 进展中的高水平 ERK 激活受其他因子调控。鉴于 ERK 在 KRAS 突变胰腺癌中的核心作用, 深入解析该通路具有重要研究价值。

KRAS 原癌基因甘氨酸 12→天冬氨酸突变 (KRAS p. Gly12Asp, KRAS^{G12D}) 在 PDAC 中突变频率高且对 MAPK 抑制剂相对不敏感, 因此其特异性抑制剂成为研究热点。近年来, 非共价 KRAS^{G12D} 抑制剂 MRTX1133 的

发现是突破性进展。临床前研究表明, MRTX1133 能以高亲和力选择性结合 KRAS^{G12D} 的失活状态, 有效抑制其 GTP 结合与信号传导, 显著抑制 KRAS^{G12D} 突变 PDAC 细胞系的增殖及其异种移植瘤生长, 并深度抑制 MAPK [以 pERK (磷酸化细胞外信号调节激酶) 为标志] 和磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) [以 pS6 (磷酸化核糖体蛋白 S6) 为标志] 信号通路, 为这类难治性 PDAC 患者带来了新希望^[10-11]。

KRAS 点突变谱具有组织特异性差异。KRAS 原癌基因甘氨酸 12→半胱氨酸突变 (KRAS p. Gly12Cys, KRAS^{G12C}): 占肺癌 KRAS 突变型的 40%, 但在 PDAC 中罕见 (约 1.5%)^[12]; KRAS^{G12D} 在 PDAC 中高发 (约 40%)^[12]。分子机制研究表明, KRAS^{G12C} 肿瘤主要依赖 MAPK 信号传导维持恶性表型, 故对 MAPK 抑制剂高度敏感; KRAS^{G12D} 肿瘤则优先依赖 PI3K-Akt-mTOR (哺乳动物雷帕霉素靶蛋白) 通路, 对该通路抑制剂更敏感^[13]。联合抑制 PI3K-Akt-mTOR 通路与 KRAS^{G12D} 可协同诱导癌细胞毒性反应^[13]。

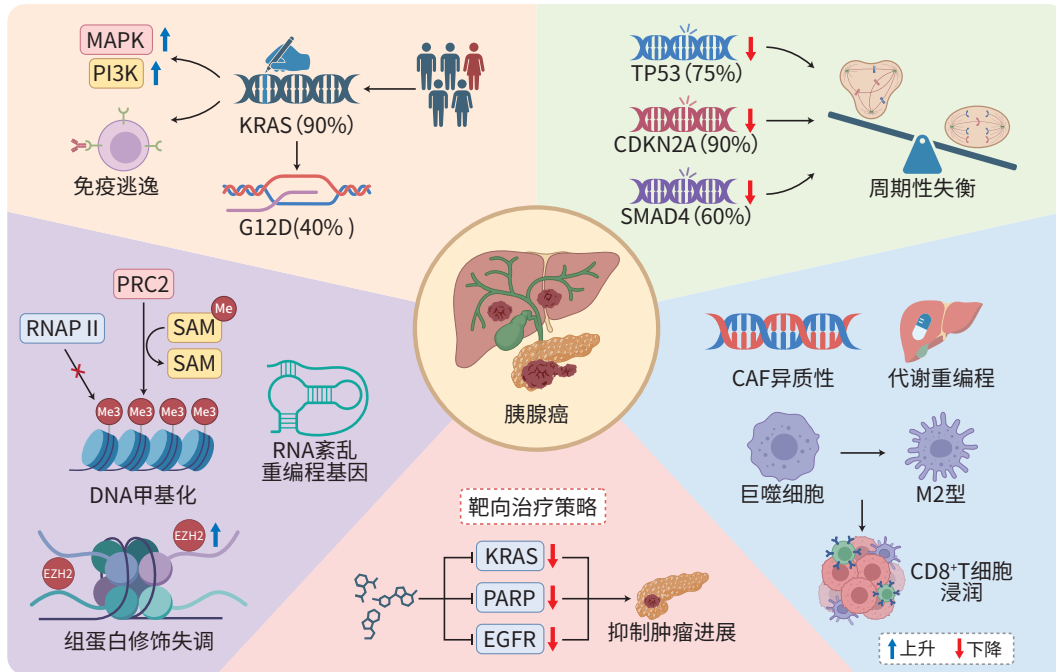
除 MAPK 通路外, KRAS 还可有效激活 PI3K 信号通路。活化的 KRAS 直接结合 PI3K 催化亚基 p110, 诱导其向细胞膜募集并催化磷脂酰肌醇二磷酸转化为磷脂酰肌醇三磷酸。磷脂酰肌醇三磷酸作为第二信使, 招募并激活 Akt (蛋白激酶 B) 与 PDK1 (3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1)。激活的 Akt 通过磷酸化下游靶点 (如雷帕霉素靶蛋白复合物 1、糖原合成酶激酶 3 β 、叉头框蛋白 O 转录因子和 BCL2 关联死亡促进因子等), 调控细胞存活、代谢、蛋白质合成与生长, 在 KRAS 驱动的肿瘤发生中与 MAPK 通路同等重要, 且两者常存在交互作用^[14-15] (图 1)。

1.1.3 KRAS 突变对肿瘤治疗的挑战 KRAS 突变不仅显著调控肿瘤细胞增殖与存活, 更通过诱导免疫逃逸、促进血管新生及重塑肿瘤基质, 系统性改造肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME), 加速肿瘤进展^[16]。

1.2 TP53、CDKN2A 和 SMAD4 等基因突变

除 KRAS 突变外, TP53、CDKN2A 和 SMAD4 等基因的失活同样驱动胰腺癌发生发展。这些改变通过调控细胞周期进程、破坏基因组稳定性、重塑 TME, 共同促进肿瘤恶性表型 (包括侵袭、转移及化疗耐药) 的形成 (图 1)。

1.2.1 TP53 在胰腺癌中的作用 TP53 是关键抑癌基因, 其编码的 p53 (肿瘤蛋白 p53) 通过协调细胞周期阻滞、DNA 修复、凋亡及衰老等过程维持基因组稳定性, 决



注: MAPK, 丝裂原活化蛋白激酶; PI3K, 磷脂酰肌醇3激酶; KRAS, Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物; TP53, 肿瘤蛋白p53; CDKN2A, 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子2A; SMAD4, SMAD家族成员4; PARP, 多腺苷二磷酸核糖聚合酶; EGFR, 表皮生长因子受体; CAF, 癌症相关成纤维细胞; PRC2, 多梳抑制复合物2; RNAP II, RNA聚合酶II; SAM, S-腺苷甲硫氨酸。百分数表示相应基因或蛋白发生突变或失调的概率。

图1 胰腺癌发病机制图

Figure 1 Schematic diagram of the pathogenesis of pancreatic cancer

定细胞应激命运^[17]。然而,约50%的肿瘤存在TP53功能失活,且多数为DNA结合域热点区的错义突变^[18]。此类突变赋予p53获得性致癌功能:通过加速糖酵解、促进脂质合成与增强丝氨酸代谢,驱动肿瘤进展^[19]。

在PDAC中,50%~75%患者存在TP53突变^[20]。最常见突变亚型为p53R273H(小鼠同源物p53R270H),其次为p53R175H(小鼠同源物p53R172H),二者介导差异化的代谢重编程:p53R273H/R270H通过调控线粒体代谢与氧化还原稳态相关基因,驱动代谢紊乱; p53R175H/R172H主要激活尿素循环,促进氨解毒及代谢适应^[21]。

TP53突变是胰腺癌治疗的主要挑战,在晚期胰腺癌中高发,导致不良预后和治疗耐药。突变使p53蛋白功能丧失,并通过获得性功能机制促进肿瘤生长与转移。

1.2.2 CDKN2A与细胞周期调控 CDKN2A基因(染色体9p21)编码两个关键抑癌蛋白,分别是p16^{INK4a}(细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A)和p14^{ARF}(p14交替阅读框肿瘤抑制蛋白)。p16^{INK4a}通过抑制CDK4/6复合物(CDK4/6-细胞周期蛋白D复合体),阻断细胞周期G1/S期转换;而p14^{ARF}则通过与MDM2(双微体同源基因2)蛋白相互作用以稳定p53,进而发挥其肿瘤抑制功能^[22]。二者协同调控细胞周期进程。约90%的胰腺癌存在CDKN2A基因失活(主要机制为基因缺失或启动子

甲基化)^[23]。其失活通过双通路驱动恶性转化:一方面,p16INK4a缺失导致对CDK4/6的抑制解除,从而加速G1/S期转换,增强细胞增殖能力;另一方面,p14ARF功能丧失会破坏MDM2-p53调控轴,进而削弱关键的抑癌功能^[10]。CDKN2A失活是胰腺癌早期事件,常与KRAS突变协同促进恶性进展。

1.2.3 SMAD4的缺失与转移的关系 SMAD4是TGF- β 信号通路的核心转导分子,其中非SMAD通路可通过PI3K-Akt信号通路来拮抗SMAD4依赖性的肿瘤抑制,促使TGF- β 的功能由抑癌向促癌转换^[24]。约60%的胰腺癌存在SMAD4基因失活(突变或纯合缺失),导致其抑癌功能丧失^[25]。此外,SMAD4通过调控多能性因子表达维持癌症干细胞(cancer stem cell, CSC)特性,为靶向治疗提供新方向^[25]。

晚期胰腺癌的SMAD4缺失提示高侵袭性与不良预后,其机制包括:(1)直接促癌效应:加速肿瘤增殖;(2)微环境重塑:改变胞外基质成分→促进侵袭转移;(3)免疫逃逸:抑制抗肿瘤免疫应答^[26]。三者协同驱动疾病进展恶化。

1.3 表观遗传学的变化

表观遗传学通过非DNA序列改变调控基因表达。胰腺癌的特征性改变包括:DNA甲基化异常、组蛋白修

饰失调和非编码RNA紊乱。这些改变既驱动肿瘤基因表达重编程,又为诊断标志物、预后分层及靶向治疗提供新策略(图1)。

1.3.1 DNA甲基化与胰腺癌 DNA甲基化是表观遗传调控的核心机制,主要发生于CpG岛的胞嘧啶残基,由DNA甲基转移酶催化^[27]。该过程通过调控基因表达、维持基因组稳定性以及决定细胞分化命运等方式发挥关键的生物学功能。去甲基化过程则由TET(甲基胞嘧啶双加氧酶)家族介导,通过氧化5-甲基胞嘧啶生成5-羟甲基胞嘧啶实现。

胰腺癌前病变——胰腺上皮内瘤变中已存在启动子区异常甲基化^[28],表明表观遗传改变发生于肿瘤早期阶段。异常DNA甲基化作为PDAC的分子标志物,具有分期及亚型特异性,为临床诊断提供重要依据^[29]。

1.3.2 组蛋白修饰与基因表达调控 组蛋白修饰调控染色质结构与功能,是表观遗传调控的关键机制。在胰腺癌中,组蛋白乙酰化、甲基化及磷酸化等异常修饰驱动恶性进展,具体方式包括:染色质构象重塑影响基因可及性、癌基因异常激活和抑癌基因沉默。组蛋白赖氨酸乙酰化由组蛋白乙酰转移酶催化,通常激活基因转录;其模式异常可显著影响肿瘤生物学行为及治疗反应性^[30]。相反,HDAC(组蛋白脱乙酰酶)移除乙酰基,诱导染色质凝集并抑制基因表达。HDAC在PDAC中过表达可沉默抑癌基因,驱动肿瘤进展^[31]。

组蛋白甲基化[如组蛋白H3第9位赖氨酸三甲基化(H3K9me3)和组蛋白H3第27位赖氨酸三甲基化(H3K27me3)]是基因沉默的关键表观遗传标记。在胰腺癌中,其异常修饰可导致抑癌基因启动子沉默,具体机制主要涉及以下两种关键酶的作用:果蝇Zeste基因增强子同源物2作为多梳抑制复合物2的催化亚基,能够介导H3K27me3修饰,其过表达与PDAC晚期分期及不良预后显著相关^[32];此外,常染色质组蛋白赖氨酸甲基转移酶2的异常活化可催化H3K9me2修饰,同样提示患者预后较差^[11]。这些异常的组蛋白甲基化修饰通过抑制抑癌基因的功能,协同促进胰腺癌细胞的增殖、侵袭转移及耐药性。

1.3.3 非编码RNA在胰腺癌中的作用 非编码RNA,主要包括miRNA(微小RNA)和lncRNA(长链非编码RNA),通过精细调控基因表达深度参与胰腺癌的发生发展^[33]。其核心机制如下:miRNA(长度约22 nt)可结合靶mRNA并诱导其降解或翻译抑制,从而精确调控基因表达;在PDAC中,许多miRNA的表达都有明显的

异常,如miRNA-21、miRNA-155和miRNA-34a等^[34]。lncRNA(如HOX转录反义基因间RNA、转移相关胰腺癌转录本1、HOXA远端转录反义RNA)则在肿瘤生长、上皮-间质转化、代谢重编程、转移及耐药等多个生物学过程中发挥重要调控作用^[35]。非编码RNA的多靶点调控特性使其具有治疗潜力,但其组织特异性较低限制了临床转化应用。因此,深入解析lncRNA的作用机制并提升靶向特异性,已成为胰腺癌精准治疗领域的重要研究方向。

miRNA与lncRNA在胰腺癌中并非孤立作用,而是通过复杂的交互形成协同调控网络。其典型模式为:lncRNA可作为竞争性内源RNA(ceRNA)吸附miRNA,从而解除miRNA对其靶mRNA的抑制作用,最终促进癌基因表达并驱动肿瘤的发生与进展。

1.4 肿瘤微环境的重塑 PDAC的TME高度复杂且异质,特征为多样化细胞组分及可溶性因子间的交互作用。癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)存在功能异质性亚群:肌成纤维样CAF、炎性CAF和抗原提呈型CAF。其关键机制涉及诱导M2巨噬细胞极化,从而抑制CD8⁺T细胞浸润并塑造免疫抑制性TME^[36](图1)。

PDAC的TME富含细胞因子和趋化因子,通过介导免疫-基质细胞交互强化免疫抑制。同时,肿瘤细胞代谢重编程(以葡萄糖代谢异常和缺氧适应为特征)加剧免疫抑制:一方面直接抑制免疫细胞的活化和功能,另一方面创造了有利于肿瘤生长的条件^[37]。综上,PDAC-TME通过细胞互作和代谢重塑双重机制,协同促进免疫逃逸和治疗抵抗。

2 胰腺癌的靶向治疗策略

靶向治疗凭借其高选择性及低毒性优势,已成为胰腺癌治疗的关键策略。本文对胰腺癌靶向治疗策略的几个主要方向进行概括性总结。

2.1 KRAS突变与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制 KRAS突变作为PDAC的核心驱动因子(约90%患者携带),其靶向治疗近期取得重要突破。首先,KRAS^{G12C}抑制剂(如Sotorasib、Adagrasib和LY3537982)已获批临床应用,显著改善了部分患者的生存预后^[38-39]。此外,针对在PDAC中更常见的KRAS^{G12D}突变,MRTX1133通过特异性抑制其GTP酶活性,在肺癌、胰腺癌及结直肠癌模型中展现出强大的抗肿瘤效应^[10]。该药物的作用特征包括:高亲和力和结合

KRAS^{G12D}、有效抑制 pERK/pS6 信号通路及细胞增殖,并在异种移植模型中诱导剂量依赖性的肿瘤消退。尤其在 PDAC 模型中观察到 pERK 活性被完全抑制,凸显了其巨大的治疗潜力^[11]。

除共价抑制剂外,研究人员正致力于开发非共价抑制剂,旨在持续抑制突变 KRAS 下游信号通路。最新研发的单克隆抗体 12VC1 对 KRAS^{G12V}(KRAS 甘氨酸 12 缬氨酸突变体)和 KRAS^{G12C} 突变体的选择性较野生型 KRAS 高 400 倍^[40]。该抗体通过有效阻断 ERK 磷酸化,显著抑制多种 KRAS 突变细胞系(包括 H358 人非小细胞肺癌细胞系、PATU8902 人胰腺导管腺癌细胞系、HPAF-II 人胰腺腺癌细胞系和 A375 人恶性黑色素瘤细胞系)的细胞增殖^[40]。尽管靶向 KRAS 突变的基因治疗在临床前及临床试验阶段已展现出良好前景,但克服关键挑战仍是其成功转化为临床应用的核心所在。

厄洛替尼作为美国食品药品监督管理局批准用于非小细胞肺癌和胰腺癌治疗的药物,通过抑制 EGFR 激酶活性及其下游信号通路发挥抗肿瘤作用^[41]。此外,基于 CRISPR 的筛选显示,赖氨酸去甲基化酶 3A 通过 KLF5(Krüppel 样因子 5)和 SMAD4 调控 EGFR 表达;厄洛替尼对 EGFR 的抑制不仅可重塑免疫微环境,还能增强肿瘤对联合免疫治疗的敏感性,提示 EGFR 抑制剂或可提升“冷肿瘤”PDAC 的免疫应答^[42]。类似地,拉帕替尼作为另一种酪氨酸激酶抑制剂,可靶向调控的 EGFR,通过结合其胞内 ATP 位点抑制激酶活性,阻断下游信号传导,从而抑制癌细胞异常增殖^[43]。然而,当前厄洛替尼的研究存在局限:其作用主要集中于 EGFR,对胰腺癌患者(尤其携带 KRAS 突变者)的临床获益有限。尽管存在不足,厄洛替尼与其他药物(如染料木黄酮)联用可能通过协同效应提升疗效^[44]。NCIC CTG III 期试验(NCT00147497)证实,与吉西他滨单药相比,厄洛替尼联合吉西他滨显著延长晚期胰腺癌患者中位生存期(6.2 个月 vs 5.9 个月,HR=0.82,P=0.038),并将 1 年生存率提高至 23%。该结果确立了厄洛替尼在晚期胰腺癌一线治疗中的地位^[45]。2024 年临床前研究表明,厄洛替尼联合线粒体靶向泛醌可显著促进胰腺癌细胞凋亡(凋亡率提升 3 倍),其协同机制涉及氧化应激通路调控, I 期临床试验正在筹备^[46]。未来研究应更聚焦于临床应用,优化联合治疗策略,以期在胰腺癌治疗领域取得突破性进展。

2.2 DNA 修复靶向治疗与免疫治疗 在 DNA 修复靶向治疗领域,针对同源重组(homologous recombination,

HR)缺陷的治疗策略近年来在 PDAC 治疗中取得重要进展。研究表明,携带 BRCA1/2 基因突变的 PDAC 患者对多腺苷二磷酸核糖聚合酶(polyADP ribose polymerase, PARP)抑制剂(如奥拉帕利和尼拉帕利)具有显著治疗反应^[47]。该类药物通过抑制 DNA 单链断裂修复,导致损伤累积,最终诱导癌细胞死亡。该策略尤其适用于存在 BRCA 突变或其他 HR 相关缺陷的患者,其抗癌疗效的提升正是基于对肿瘤细胞内在 DNA 修复缺陷的精准利用^[48]。

此外,瑞戈非尼等药物可通过干扰 HR 修复过程,促进 DNA 损伤的累积。其作用机制在于抑制关键 DNA 修复蛋白 Rad51 的表达,从而削弱 PDAC 细胞的 DNA 修复能力,最终增强肿瘤细胞对 DNA 损伤的敏感性^[15]。

除 DNA 修复靶向治疗外,免疫治疗作为极具吸引力的胰腺癌治疗策略,已展现出潜在价值。靶向程序性细胞死亡受体 1(PD-1)及其配体(PD-L1)的免疫检查点抑制剂是当前癌症免疫治疗的主要手段之一。然而,尽管 PD-L1 抑制剂在多种癌症中疗效显著,其单药治疗 PDAC 的效果仍不理想^[49]。

近年来的临床前研究表明,免疫联合治疗可显著增强 PD-L1 阻断的疗效。有报告指出,JQ1 与 PD-L1 抗体联用可协同抑制 PDAC 生长^[50]。这些发现表明,整合不同疗法或药物有望克服单一免疫治疗的局限性,从而提升 PDAC 疗效。优化胰腺癌免疫疗法需深入解析 PD-L1 表达调控机制并识别影响免疫治疗应答的生物标志物,从而为患者制订个体化治疗方案。

2.3 靶向 CSC 与 miRNA 治疗 免疫治疗的效果常因肿瘤产生内在或获得性耐药而受到限制,这反映出当前对免疫压力下肿瘤演化机制的理解尚不充分。CSC 可通过多种途径逃避免疫监视,例如低表达主要组织相容性复合体分子、分泌免疫抑制性细胞因子,以及募集调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞等。在免疫治疗的选择压力下,这类具有免疫特权特征的 CSC 能够迅速扩增并分化,形成具有时空连续性的耐药群体。该过程不仅依赖于 CSC 自身的固有特性,也与其和 TME 中多种细胞成分的动态交互密切相关,通过黏附分子、配体-受体信号等机制调控免疫细胞与基质细胞的功能,共同促进免疫逃逸和肿瘤存活^[51]。

有研究显示,miR4435-2 宿主基因通过 miR-1252-5p/STAT1 调控轴促进胰腺癌干性特征、肿瘤进展及化疗耐药,发挥促癌作用^[52]。上述发现为靶向 miRNA 调控 CSC 提供了新的治疗策略。

3 结论与展望

胰腺癌恶性程度高且早期诊断困难,其治疗始终是临床医学面临的重大挑战。近年来,随着分子机制研究的深入及靶向治疗策略的进展,为胰腺癌治疗带来了新机遇。KRAS突变、EGFR信号通路、DNA修复机制等已成为关键治疗靶点。厄洛替尼、拉帕替尼等靶向药物的研发与应用,为临床提供了有效选择。联合治疗,尤其是靶向治疗与化疗、免疫治疗的结合,已成为临床研究的前沿,为胰腺癌治疗开辟了新思路。

尽管靶向治疗已取得突破性进展,但胰腺癌因其高度异质性、耐药性及免疫逃逸等独特难点,治疗仍面临严峻挑战。未来研究需深入解析胰腺癌的分子机制,特别是KRAS突变及其下游信号通路,以及独特的肿瘤免疫微环境,以期发现更多潜在靶点,为靶向治疗拓展新方向。精准医疗理念日益凸显,基于患者分子特征制订个体化治疗方案将得到更广泛应用,从而提高疗效并降低副作用。优化联合治疗策略是重点,例如高效组合靶向药物、免疫治疗与化疗药物,有望克服耐药性、减少不良反应并增强抗肿瘤效果。此外,针对胰腺癌特有分子特征的新靶点探索及新药研发,也将是重要的研究方向。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 刘铁鑫负责设计论文框架,起草论文;郭松雨负责论文修改;王震侠负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] ZHANG YY, YANG ZC, LIU YC, et al. Targeting lipid metabolism: Novel insights and therapeutic advances in pancreatic cancer treatment[J]. *Lipids Health Dis*, 2025, 24(1): 12. DOI: 10.1186/s12944-024-02426-0.
- [2] SHI YY, ZHENG HL, WANG TZ, et al. Targeting KRAS: From metabolic regulation to cancer treatment[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 9. DOI: 10.1186/s12943-024-02216-3.
- [3] YIN GW, HUANG J, PETELA J, et al. Targeting small GTPases: Emerging grasps on previously untamable targets, pioneered by KRAS[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 212. DOI: 10.1038/s41392-023-01441-4.
- [4] RECK M, CARBONE DP, GARASSINO M, et al. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: Recent progress and new approaches [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(9): 1101-1110. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.06.001.
- [5] PARIKH K, BANNA G, LIU SV, et al. Drugging KRAS: Current perspectives and state-of-art review[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 152. DOI: 10.1186/s13045-022-01375-4.
- [6] PANTSAR T. The current understanding of KRAS protein structure and dynamics[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18: 189-198. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.12.004.
- [7] KRAMER-DRAUBERG M, PETRINI E, MIRA A, et al. Oncogenic mutant KRAS inhibition through oxidation at cysteine 118[J]. *Mol Oncol*, 2025, 19(2): 311-328. DOI: 10.1002/1878-0261.13798.
- [8] BURSKA AN, ILYASSOVA B, DILDABEK A, et al. Enhancing an oxidative "Trojan horse" action of vitamin C with arsenic trioxide for effective suppression of KRAS-mutant cancers: A promising path at the bedside[J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3454. DOI: 10.3390/cells1121-3454.
- [9] WANG C, HOU YC, HONG YK, et al. Interleukin-1-CD63 signaling directs the evolution of immune escape and metastasis in KRAS-mutated pancreatic cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 25. DOI: 10.1186/s12943-024-02207-4.
- [10] KEMP SB, CHENG N, MARKOSYAN N, et al. Efficacy of a small-molecule inhibitor of KrasG12D in immunocompetent models of pancreatic cancer[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(2): 298-311. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-22-1066.
- [11] HALLIN J, BOWCUT V, CALINISAN A, et al. Anti-tumor efficacy of a potent and selective non-covalent KRASG12D inhibitor[J]. *Nat Med*, 2022, 28(10): 2171-2182. DOI: 10.1038/s41591-022-02007-7.
- [12] LEE JK, SIVAKUMAR S, SCHROCK AB, et al. Comprehensive pan-cancer genomic landscape of KRAS altered cancers and real-world outcomes in solid tumors[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2022, 6(1): 91. DOI: 10.1038/s41698-022-00334-z.
- [13] McDAID WJ, WILSON L, ADDERLEY H, et al. The PI3K-AKT-mTOR axis persists as a therapeutic dependency in KRAS(G12D)-driven non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 253. DOI: 10.1186/s12943-024-02157-x.
- [14] MOORE AR, ROSENBERG SC, MCCORMICK F, et al. RAS-targeted therapies: Is the undruggable drugged [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(8): 533-552. DOI: 10.1038/s41573-020-0068-6.
- [15] GRUNDY MK, BUCKANOVICH RJ, BERNSTEIN KA. Regulation and pharmacological targeting of RAD51 in cancer[J]. *NAR Cancer*, 2020, 2(3): zcaa024. DOI: 10.1093/narcan/zcaa024.
- [16] PEREIRA F, FERREIRA A, REIS CA, et al. KRAS as a modulator of the inflammatory tumor microenvironment: Therapeutic implications [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 398. DOI: 10.3390/cells11030398.
- [17] ABAD E, SANDOZ J, ROMERO G, et al. The TP53-activated E3 ligase RNF144B is a tumour suppressor that prevents genomic instability[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 127. DOI: 10.1186/s13046-024-03045-4.
- [18] KENNEDY MC, LOWE SW. Mutant p53: It's not all one and the same [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(5): 983-987. DOI: 10.1038/s41418-022-00989-y.
- [19] TOMBARI C, ZANNINI A, BERTOLIO R, et al. Mutant p53 sustains serine-Glycine synthesis and essential amino acids intake promoting breast cancer growth[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6777. DOI: 10.1038/s41467-023-42458-1.
- [20] REESE KL, PANTEL K, SMIT DJ. Multibiomarker panels in liquid biopsy for early detection of pancreatic cancer-a comprehensive review[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 250. DOI: 10.1186/s13046-024-03166-w.
- [21] CAPORALI S, BUTERA A, RUZZA A, et al. Selective metabolic regulations by p53 mutant variants in pancreatic cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 310. DOI: 10.1186/s13046-024-03232-3.
- [22] RAN RS, LI LX, CHENG P, et al. High frequency of melanoma in *cdkn2b* (-/-)/*tp53* (-/-) *Xenopus tropicalis*[J]. *Theranostics*, 2024, 14(19): 7470-7487. DOI: 10.7150/thno.97475.
- [23] ARAKI T, MIWA N. Selective epigenetic alterations in RNF43 in pancreatic exocrine cells from high-fat-diet-induced obese mice; implications for pancreatic cancer[J]. *BMC Res Notes*, 2024, 17(1): 106. DOI: 10.1186/s13104-024-06757-0.
- [24] LEE HK, NAM MW, GO RE, et al. TGF- β 2 antisense oligonucleotide enhances T-cell mediated anti-tumor activities by IL-2 via attenuation of fibrotic reaction in a humanized mouse model of pancreatic

- ductal adenocarcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114212. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114212.
- [27] LI ZC, MA ZY, WANG SJ, et al. LINC00909 up-regulates pluripotency factors and promotes cancer stemness and metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma by targeting SMAD4[J]. *Biol Direct*, 2024, 19(1): 24. DOI: 10.1186/s13062-024-00463-4.
- [26] GRAHAM S, DMITRIEVA M, VENDRAMINI-COSTA DB, et al. From precursor to cancer: Decoding the intrinsic and extrinsic pathways of pancreatic intraepithelial neoplasia progression[J]. *Carcinogenesis*, 2024, 45(11): 801-816. DOI: 10.1093/carcin/bgae064.
- [27] ZHAO YH, YANG M, WANG SJ, et al. An overview of epigenetic methylation in pancreatic cancer progression[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 854773. DOI: 10.3389/fonc.2022.854773.
- [28] LO EKW, MEARS BM, MAURER HC, et al. Comprehensive DNA methylation analysis indicates that pancreatic intraepithelial neoplasia lesions are acinar-derived and epigenetically primed for carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(11): 1905-1916. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-4052.
- [29] WANG SS, HALL ML, LEE E, et al. Whole-genome bisulfite sequencing identifies stage- and subtype-specific DNA methylation signatures in pancreatic cancer[J]. *iScience*, 2024, 27(4): 109414. DOI: 10.1016/j.isci.2024.109414.
- [30] ZHOU Q, PICHLMEIER S, DENZ AM, et al. Altered histone acetylation patterns in pancreatic cancer cell lines induce subtype-specific transcriptomic and phenotypical changes[J]. *Int J Oncol*, 2024, 64(3): 26. DOI: 10.3892/ijo.2024.5614. DOI: 10.3892/ijo.2024.5614.
- [31] WRIGHT CA, GORDON ER, COOPER SJ. Genomic analysis reveals HDAC1 regulates clinically relevant transcriptional programs in Pancreatic cancer[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1137. DOI: 10.1186/s12885-023-11645-0.
- [32] LI HF, WANG HL, CUI YL, et al. EZH2 regulates pancreatic cancer cells through E2F1, GIL1, CDK3, and Mcm4[J]. *Hereditas*, 2023, 160(1): 23. DOI: 10.1186/s41065-023-00280-1.
- [33] NEMETH K, BAYRAKTAR R, FERRACINI M, et al. Non-coding RNAs in disease: From mechanisms to therapeutics[J]. *Nat Rev Genet*, 2024, 25(3): 211-232. DOI: 10.1038/s41576-023-00662-1.
- [34] MOK ETY, CHITTY JL, COX TR. miRNAs in pancreatic cancer progression and metastasis[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2024, 41(3): 163-186. DOI: 10.1007/s10585-023-10256-0.
- [35] WANG B, YUAN C, QIE YY, et al. Long non-coding RNAs and pancreatic cancer: A multifaceted view[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115601. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115601.
- [36] LEFLER JE, MARELIA-BENNETT CB, THIES KA, et al. STAT3 in tumor fibroblasts promotes an immunosuppressive microenvironment in pancreatic cancer[J]. *Life Sci Alliance*, 2022, 5(11): e202201460. DOI: 10.26508/lsa.202201460.
- [37] TOST J, AK-AKSOY S, CAMPA D, et al. Leveraging epigenetic alterations in pancreatic ductal adenocarcinoma for clinical applications[J]. *Semin Cancer Biol*, 2025, 109: 101-124. DOI: 10.1016/j.semcancer.2025.01.003.
- [38] de LANGEN AJ, JOHNSON ML, MAZIERES J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS(G¹²C) mutation: A randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10378): 733-746. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00221-0.
- [39] ZHANG J, JOHNSON M, BARVE M, et al. Practical guidance for the management of adverse events in patients with KRAS^{G12C}-mutated non-small cell lung cancer receiving adagrasib[J]. *Oncologist*, 2023, 28(4): 287-296. DOI: 10.1093/oncolo/oyad051.
- [40] TENG KW, TSAI ST, HATTORI T, et al. Selective and noncovalent targeting of RAS mutants for inhibition and degradation[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2656. DOI: 10.1038/s41467-021-22969-5.
- [41] AL-MAJED A. Profiles of drug substances, excipients, and related methodology[M]. Chantilly: Elsevier Science & Technology, 2023: 48. DOI:10.1016/S1871-5125(23)00009-2.
- [42] LI JY, YUAN S, NORGARD RJ, et al. Epigenetic and transcriptional control of the epidermal growth factor receptor regulates the tumor immune microenvironment in pancreatic cancer[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(3): 736-753. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0519.
- [43] SHETTY SR, YEERAVALLI R, BERA T, et al. Recent advances on epidermal growth factor receptor as a molecular target for breast cancer therapeutics[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(14): 1783-1792. DOI: 10.2174/1871520621666201222143213.
- [44] GOLIVI Y, KUMARI S, FARRAN B, et al. Small molecular inhibitors: Therapeutic strategies for pancreatic cancer[J]. *Drug Discov Today*, 2024, 29(7): 104053. DOI: 10.1016/j.drudis.2024.104053.
- [45] MOORE MJ, GOLDSTEIN D, HAMM J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the national cancer institute of Canada clinical trials group[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(15): 1960-1966. DOI: 10.1200/jco.2006.07.9525.
- [46] LEUNG PY, CHEN WJ, SARI AN, et al. Erlotinib combination with a mitochondria-targeted ubiquinone effectively suppresses pancreatic cancer cell survival[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(7): 714-727. DOI: 10.3748/wjg.v30.i7.714.
- [47] PHAM TD, BECKER JH, METROPULOS AE, et al. Regorafenib induces DNA damage and enhances PARP inhibitor efficacy in pancreatic ductal carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1562. DOI: 10.1186/s12885-024-13334-y.
- [48] GOLAN T, HAMMEL P, RENI M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 317-327. DOI: 10.1056/NEJMoa1903387.
- [49] LI EL, HUANG X, ZHANG G, et al. Combinational blockade of MET and PD-L1 improves pancreatic cancer immunotherapeutic efficacy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 279. DOI: 10.1186/s13046-021-02055-w.
- [50] PAN Y, FEI QL, XIONG P, et al. Synergistic inhibition of pancreatic cancer with anti-PD-L1 and c-Myc inhibitor JQ1[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(5): e1581529. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1581529.
- [51] LEMAITRE L, ADENIJI N, SURESH A, et al. Spatial analysis reveals targetable macrophage-mediated mechanisms of immune evasion in hepatocellular carcinoma minimal residual disease[J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(10): 1534-1556. DOI: 10.1038/s43018-024-00828-8.
- [52] XIE BC, WU PS, LIU HY, et al. Long non-coding RNA MIR4435-2HG modulates pancreatic cancer stem cells and chemosensitivity to gemcitabine by targeting the miR-1252-5p/STAT1[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 165. DOI: 10.1186/s12967-025-06128-8.

收稿日期: 2025-06-11; 录用日期: 2025-07-30

本文编辑: 王莹

引证本文: LIU TX, GUO SY, WANG ZX. Molecular mechanisms and targeted therapeutic strategies for pancreatic cancer[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(2): 490-496.
刘铁鑫, 郭松雨, 王震侠. 胰腺癌发生发展的分子机制与靶向治疗策略[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(2): 490-496.