

· 专家论坛 ·

DOI: 10.12449/JCH250403

胰腺肿瘤神经生态学:多维视角下的现状、机制与展望

郑上游¹, 江宏辉¹, 胡崇辉¹, 李婷婷^{1,2}, 黄天浩¹, 何日华¹, 蒋 勇¹, 陈汝福^{1,2,3}

1 广东省人民医院(南方医科大学附属广东省人民医院, 广东省医学科学院)普外科胰腺中心, 广州 510080

2 华南理工大学医学院, 广州 510006

3 广东省心血管病研究所, 广州 510080

通信作者: 陈汝福, chenrufu@gdph.org.cn (ORCID: 0009-0009-7422-5222)

摘要: 胰腺癌具有显著的神经侵袭性与高致死率特征,其病理进程依赖于肿瘤与神经系统之间复杂的相互作用网络。本文基于“胰腺肿瘤神经生态学”概念,系统梳理了外周运动神经、感觉神经及中枢神经在肿瘤发生、疼痛调控及恶病质形成中的作用机制,强调了免疫细胞、施旺细胞与细胞外基质在神经浸润微环境中的协同调控作用。同时,进一步阐释了神经轴与肿瘤之间的代谢相互作用、趋化行为及其对化疗耐药的促进效应,揭示了神经可塑性与肿瘤适应性之间的动态关系。在临床层面,本文总结了神经浸润在胰腺癌患者预后评估、术前评估及手术策略选择中的关键价值。此外,本文归纳了胰腺癌神经浸润相关生物标志物与潜在靶点的基础研究进展,并指出当前模型与转化研究的局限性。未来,系统解析神经-肿瘤-免疫网络并靶向其关键节点,有望为胰腺癌的精准干预、耐药逆转及症状缓解提供多维策略与新突破。

关键词: 胰腺肿瘤; 神经系统; 生态学**基金项目:** 国家自然科学基金(82372859, 82372858)

Pancreatic cancer neuroecology: Current status, mechanisms, and prospect from multi-dimensional perspectives

ZHENG Shangyou¹, JIANG Honghui¹, HU Chonghui¹, LI Tingting^{1,2}, HUANG Tianhao¹, HE Rihua¹, JIANG Yong¹, CHEN Rufu^{1,2,3}

1. Pancreas Center, Department of General Surgery, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Provincial People's Hospital Affiliated to Southern Medical University, Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangzhou 510080, China; 2. School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 3. Guangdong Cardiovascular Institute, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: CHEN Rufu, chenrufu@gdph.org.cn (ORCID: 0009-0009-7422-5222)

Abstract: Pancreatic cancer is characterized by nerve invasion and a high mortality rate, and its pathological process depends on the complex interaction network between tumor and the nervous system. Based on the concept of “pancreatic cancer neuroecology”, this article analyzes the mechanism of action of peripheral motor nerve, sensory nerve, and central nerve in tumorigenesis, pain regulation, and cachexia formation and emphasizes the synergistic regulatory role of immune cells, Schwann cells, and extracellular matrix in the microenvironment of perineural invasion. At the same time, this article further elaborates on the metabolic interaction and chemotaxis between neuraxis and tumor, the effect on promoting chemotherapy resistance, and the dynamic relationship between neuroplasticity and tumor adaptability. In clinical practice, this article summarizes the key value of perineural invasion in prognostic evaluation, preoperative evaluation, and the selection of surgical strategy. In addition, this article reviews the basic research advances in the biomarkers and potential targets associated with perineural invasion in pancreatic cancer and points out the limitations of current model and transformation research. In the future, systematically analyzing the nerve-tumor-immune network and targeting its key nodes may provide multi-dimensional strategies and new breakthroughs for the precise intervention of pancreatic cancer, the reversal of drug resistance, and the relief of symptoms.

Key words: Pancreatic Neoplasms; Nervous System; Ecology

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82372859, 82372858)

早在19世纪,研究者已注意到肿瘤组织中存在大量神经纤维,但直至近年才将其重新定义并深入探讨^[1]。随着“肿瘤神经科学(cancer neuroscience)”概念的提出,科学界开始重点关注肿瘤与神经系统的双向相互作用及其临床转化价值^[2]。在这一研究框架下,胰腺癌因其突出的神经侵袭与重塑特征,逐渐成为该领域的重点研究对象。基于此,笔者团队提出“胰腺肿瘤神经生态学”这一新概念,旨在从多维度系统阐释胰腺癌-神经轴在肿瘤发生、进展、免疫调控及转化医学中的关键作用。现有研究表明,胰腺癌与神经系统的交互方式不仅限于传统的神经浸润、神经重塑等直接入侵模式^[3],更涉及肿瘤-神经轴所释放的多种神经递质、神经营养因子和细胞因子,这些分子共同构建了一个复杂的多细胞、多分子、多过程动态生态网络^[4]。同时,胰腺癌微环境中的免疫细胞、活化成纤维细胞和血管内皮细胞等基质成分也深度参与这一网络的调控。

“胰腺肿瘤神经生态学”不仅强调“肿瘤-神经”的相互影响,更强调其在分子机制、免疫调节、代谢重编程及临床转化等层面的动态关联。该概念构建了一个由细胞、因子、器官及全身系统共同组成的网络体系(图1)。深入解析这一网络,不仅为探索多靶点、多通路的胰腺癌干预策略提供了新思路,同时也对疼痛管理、免疫治疗联合神经调控以及精准诊疗模式的优化具有重要启示。持续深入研究并整合这些神经生态学要素,可能为胰腺癌

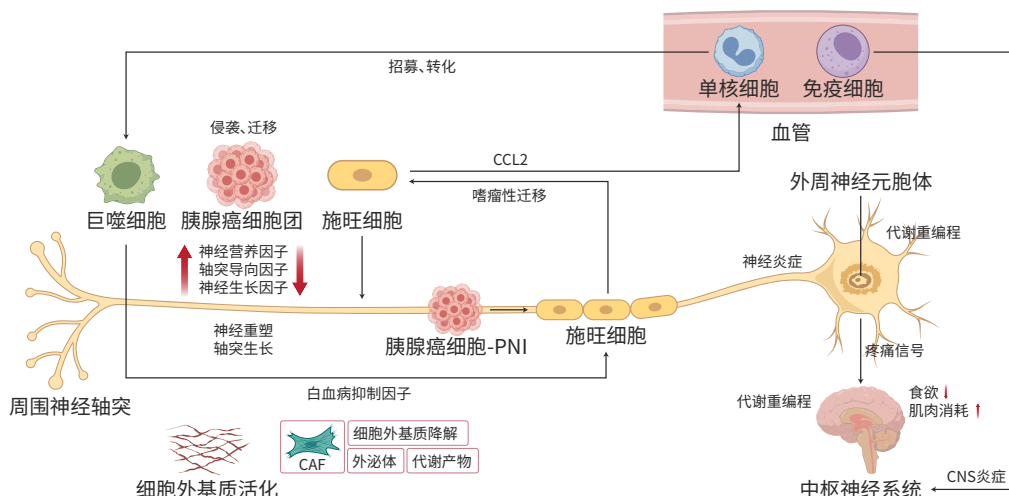
的早期诊断、综合治疗及预后改善开辟新的途径。

1 胰腺癌神经生态学:概念与基础

胰腺肿瘤神经生态学是指胰腺癌与神经系统在多层次、多维度上的复杂相互作用。外周运动神经与感觉神经共同参与肿瘤侵袭、疼痛发生及免疫调节过程;而中枢神经系统则通过调控能量代谢和炎症通路,对恶病质等全身症状产生深远影响。以下将依次从外周神经系统到CNS,系统阐述胰腺癌神经生态学的关键机制及其潜在临床意义。

1.1 外周运动神经:双向调控与肿瘤进展 外周运动神经,即交感神经和副交感神经,在胰腺癌的进展与侵袭过程中发挥关键调控作用。近年来,神经-肿瘤轴相关研究为深入理解胰腺癌微环境复杂性及开发新型治疗策略提供了重要线索。

研究表明,交感神经系统显著促进胰腺癌的生长和转移。其机制主要包括:(1)去甲肾上腺素通过 β_2 肾上腺素能受体,激活肿瘤细胞增殖信号通路,并诱导神经营养因子分泌,形成“ β_2 肾上腺素-神经营养因子”正反馈环路,导致交感神经密度增加^[5];(2)虽然交感神经阻断术曾被视作潜在治疗策略,但最新研究发现该操作可促进CD163⁺肿瘤相关巨噬细胞浸润,反而加重胰腺癌进展^[6]。相比之下,副交感神经系统对胰腺癌具有一定抑制作用。动物实验显示,副交感神经切除小鼠的胰腺上



注: CCL2, C-C 基序配体2; PNI, 神经浸润; CAF, 癌相关成纤维细胞; CNS, 中枢神经系统。

图1 胰腺肿瘤神经生态学机制图

Figure 1 Neuroecological mechanism map of pancreatic tumor

皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)和胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)发生率显著升高,而外源性乙酰胆碱干预可部分逆转这一过程并延长生存期^[7]。然而,过高浓度的乙酰胆碱可能通过抑制CD8⁺T淋巴细胞功能、降低辅助性T淋巴细胞1(T helper cell type 1, Th1)活性并增加Th2比例,导致局部免疫抑制和肿瘤进展^[8]。这些效应可能与组蛋白去乙酰化酶1调控和干扰素 γ 信号通路抑制等神经免疫网络改变有关。

综上所述,外周运动神经在胰腺癌中呈现双向调控特征:交感神经主要促进肿瘤增殖和免疫抑制;副交感神经虽总体发挥抑制作用,但在特定条件下也可能促进肿瘤进展。深入阐明这些双向调控机制对于制订基于神经调控的胰腺癌精准治疗策略具有重要意义。

1.2 感觉神经:早期发展与疼痛机制 外周感觉神经在胰腺癌早期进展及相关疼痛发生中起重要作用。研究表明,在KPC(Kras^{G12D/+}, Trp53^{R172H/+}, Pdx1-Cre)转基因小鼠模型中,PanIN阶段即出现微环境神经营养因子表达上调和感觉神经纤维密度增加,提示神经重塑在肿瘤发生早期即已启动^[9]。机制研究发现,PanIN病变细胞通过表达神经激肽1受体,与感觉神经形成“P物质-神经激肽1受体-信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)”信号通路轴,促进肿瘤细胞增殖^[10]。随着病变进展为PDAC,肿瘤细胞表现出明显的趋神经性迁移特征,诱导神经重塑。这一过程主要由神经元分泌的趋化因子C-X-C基序配体10和C-C基序配体21(C-C motif chemokine ligand 21, CCL21)介导,且与患者癌性疼痛程度呈正相关^[11]。

此外,新生期辣椒素处理诱导的感觉神经消融可显著抑制KPC小鼠模型中的PanIN形成和PDAC进展,同时降低局部神经源性炎症反应和促肿瘤因子表达水平。研究表明,感觉神经不仅是胰腺癌早期发生发展的关键参与者,其介导的疼痛与肿瘤进展之间还存在正反馈调节关系。深入解析感觉神经与胰腺癌的早期相互作用机制,将为开发基于神经调控的胰腺癌精准治疗策略和疼痛管理新方法提供重要理论依据。

1.3 CNS:胰腺癌恶病质中更直接的受累 胰腺癌相关恶病质在CNS受累机制方面表现出显著特征。与其他恶性肿瘤恶病质不同,胰腺癌患者的CNS更易受到外周免疫细胞浸润和特异性炎症信号通路激活的影响。动物实验证实,在胰腺癌恶病质小鼠模型中,外周髓系细胞通过C-C趋化因子受体2(C-C chemokine receptor type 2,

CCR2)/CCL2轴迁移至下丘脑区域,引发局部显著炎症反应,伴随白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α 等促炎因子的释放,最终导致食欲减退、骨骼肌萎缩及进行性体质量下降^[12]。同时,胰腺癌特有的“肿瘤-肠道-脑”轴进一步加剧中枢炎症反应:肿瘤进展导致肠道屏障功能障碍,促使脂多糖等微生物产物进入循环系统,并通过前列腺素E2增强下丘脑促炎反应,加速恶病质进展^[13]。

在分子机制层面,胰腺癌恶病质表现出独特的炎症信号通路激活模式。研究表明,髓样分化因子88和Toll/IL-1受体结构域衔接蛋白信号通路在胰腺癌恶病质中的活化程度显著高于其他类型癌症。动物模型研究证实,阻断这些通路可显著减轻CNS炎症反应,并有效改善小鼠恶病质相关的体质量减轻和功能损害^[14-15]。临床研究发现,部分胰腺癌患者在肿瘤形成前即出现代谢异常,提示CNS功能早期改变可能是胰腺癌代谢重编程的关键环节^[16]。综上所述,胰腺癌相关恶病质并非单纯的周围组织消耗综合征,而是涉及CNS主动参与、炎症信号异常活化的复杂代谢紊乱状态。深入阐明CNS在胰腺癌恶病质中的调控机制及关键信号通路,将为该并发症的早期诊断和靶向治疗提供重要理论依据。

2 神经-免疫-肿瘤微环境:交互与调控

2.1 免疫细胞的神经轴参与:炎性与抑制性效应 神经-免疫交互作用是胰腺癌PNI微环境的重要特征之一。研究表明,周围神经与免疫细胞在PNI过程中形成复杂的双向调控网络。神经组织通过分泌多种因子调节免疫微环境,而免疫细胞又深度参与PNI的发生发展^[6,8,17]。在免疫细胞募集方面,表达CCR2的炎症性单核细胞被特异性招募至PNI区域,并分化为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)。这些TAM通过分泌组织蛋白酶B增强肿瘤细胞的神经侵袭能力。施旺细胞释放的CCL2是介导单核细胞趋化的主要因素^[18]。在神经重塑机制方面,TAM分泌的白血病抑制因子可激活施旺细胞Janus激酶/STAT3信号通路,促进施旺细胞迁移、分化及轴突再生,从而加速神经重塑进程^[19]。值得注意的是,PNI微环境中的免疫调控与胰腺癌相关疼痛密切相关。活化的施旺细胞通过IL-6通路抑制脊髓胶质细胞过度激活,可能部分缓解疼痛症状^[20],但随着肿瘤进展,巨噬细胞浸润增加又与疼痛程度呈正相关,显示了免疫细胞在疼痛机制中的复杂作用^[21]。

综上所述,免疫细胞在胰腺癌PNI区域表现出多维度动态调控特性。深入解析神经-免疫-肿瘤三元相互作用网络的分子机制,将为胰腺癌PNI的精准治疗与疼痛管理提供新的思路和策略。

2.2 施旺细胞:胰腺癌发展的复杂调控因素 施旺细胞作为胰腺癌微环境中神经纤维的重要组成部分,在肿瘤进展过程中发挥多重调控作用。研究表明,在神经浸润发生前,施旺细胞即表现出显著的趋瘤特性,通过神经生长因子-酪氨酸激酶受体 A-p75 神经营养因子受体信号轴向胰腺癌细胞迁移,并参与肿瘤微环境构筑^[22]。胰腺癌细胞通过释放基质金属蛋白酶组织抑制因子1激活施旺细胞的 CD63/PI3K/AKT (CD63/磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B)通路,促使施旺细胞表达 CCL7,后者通过 CCR2/STAT3 通路增强肿瘤细胞的侵袭和迁移能力^[23]。此外,胰腺癌细胞可诱导施旺细胞自噬,增强其迁移和轴突导向功能,加速神经重塑过程^[24]。

值得注意的是,施旺细胞在胰腺癌神经微环境中呈现损伤修复样特征,表现为局部增殖活跃,并具有显著的轴突再生引导功能,与胰腺癌神经轴持续重塑密切相关^[25]。施旺细胞还可分泌 IL-1 α ,诱导 CAF 向炎症表型 (inflammatory CAF, iCAF) 转化,进一步促进肿瘤微环境恶性进展^[26]。因此,施旺细胞在胰腺癌微生态网络中发挥核心调控作用,可能成为新的治疗靶点。

2.3 PNI下的细胞外基质重塑:分子机制与生态意义 细胞外基质动态重塑是胰腺癌PNI的关键环节,直接影响癌细胞神经趋化性和侵袭进程。研究表明,胰腺癌细胞通过表达 L1CAM (L1 细胞黏附分子) 激活 STAT3 信号通路,显著上调基质金属蛋白酶2和9表达,降解神经周围基质屏障,为癌细胞沿神经纤维迁移提供通道^[27]。笔者团队近期研究揭示了 CAF 在细胞外基质重塑和PNI过程中的核心调控作用。CAF通过细胞外囊泡释放特异性长链非编码RNA,该RNA可介导肿瘤细胞RNA的5-甲基胞嘧啶甲基化修饰,从而稳定PNI相关基因mRNA表达,显著增强癌细胞神经趋化性和侵袭能力^[28]。这一发现证实CAF在PNI生态调控中发挥关键调控作用,揭示了细胞外基质-肿瘤-神经三者间的复杂相互作用。进一步研究发现,Kras突变型胰腺癌细胞分泌含有CD109分子的细胞外囊泡,通过携带环状RNA circPNI1作用于神经元表面的瞬时受体电位香草酸亚型1受体,显著提高轴突导向基因 DSCAML1 (唐氏综合征细胞附着分子样1) 表达水平,促进神经纤维轴突增生,加剧PNI进展^[29]。近期研究还阐明了PNI相关CAF代谢重编程在

肿瘤神经微环境中的重要作用。PNI相关CAF通过增强糖酵解产生大量乳酸,诱导肿瘤细胞组蛋白乙酰化修饰,显著激活 L1CAM、SLIT1 (狭缝引导配体1) 等PNI关键基因,促进癌细胞神经趋化性和侵袭能力^[30]。该研究首次揭示了肿瘤微环境中代谢重塑与表观遗传修饰协同作用的新机制,为理解PNI生态网络复杂性提供了新视角。

综上所述,PNI过程中细胞外基质重塑不仅反映肿瘤细胞对微环境的主动改造,更体现了肿瘤细胞与微环境间的生态学平衡与失衡。这种动态变化为深入理解PNI病理机制提供了重要视角,提示靶向细胞外基质重塑相关机制可能成为干预胰腺癌PNI进展的有效治疗策略。

3 神经微环境的多维变化:代谢与耐药新视角

3.1 神经轴代谢重编程:肿瘤与神经元的代谢相互作用 神经元与肿瘤细胞间的代谢相互作用在胰腺癌微环境中具有重要作用。PDAC细胞在丝氨酸缺乏条件下,核糖体特异性停滞于TCC与TCT丝氨酸密码子,促使其优先合成神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 并释放至神经轴,诱导神经元释放丝氨酸,缓解肿瘤细胞营养缺乏状态并维持蛋白质翻译效率^[31]。研究表明,外周神经元释放的谷氨酸可激活胰腺癌细胞表面的 AMPA (α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体) 与 NMDA (N-甲基-D-天冬氨酸受体),不仅直接促进癌细胞迁移和侵袭^[32],还通过 NMDA 受体介导钙离子内流,激活 CaMK II (钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II)/ERK-MAPK (细胞外信号调节激酶-丝裂原活化蛋白激酶通路,增强甲基转移酶3对己糖激酶2 mRNA的N⁶-甲基腺苷修饰,从而提升糖酵解代谢水平,进一步增强癌细胞侵袭性^[33]。

CNS的代谢重编程在胰腺癌进展中同样发挥重要作用。研究发现,胰腺癌恶病质小鼠脑内乙酰胆碱含量显著降低,而谷氨酰胺与甲酸水平升高,提示CNS中神经递质平衡和能量代谢发生改变^[34]。这种变化可能通过调节神经信号传导及炎症反应,促进癌症相关症状和恶病质进展。综上所述,在胰腺癌神经浸润微环境中,肿瘤细胞与神经元之间存在双向代谢适应机制,既维持肿瘤细胞存活,又增强其侵袭性与耐药能力。

3.2 双向趋化:神经可塑性与癌细胞侵袭的互动机制 胰腺癌进展过程中,癌细胞与神经元之间存在显著的信号相互作用,形成“双向趋化”现象,表现为癌细胞的神

经侵袭与神经组织的主动重塑同时发生。神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)在此过程中发挥关键调控作用。胰腺癌细胞通过表达RET原癌基因和GDNF家族受体 $\alpha 1$ (GDNF family receptor $\alpha 1$, GFR $\alpha 1$)响应神经元来源的GDNF,进而激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶MAPK/ERK和PI3K/AKT信号通路,增强其侵袭能力^[35]。携带c-ret原癌基因的胰腺癌细胞在GDNF浓度梯度引导下可沿神经节轴突定向迁移,表现出明显的神经趋化特性^[36]。即使癌细胞缺乏GFR $\alpha 1$,神经组织释放的可溶性GFR $\alpha 1$ 仍可增强GDNF/RET信号通路活性,进一步促进癌细胞侵袭,这充分体现了神经微环境的主动调控作用^[37]。

此外,NGF及轴突导向因子也参与胰腺癌PNI的调控过程。NGF通过其高亲和力受体原肌球蛋白受体激酶A增强胰腺癌细胞的神经趋化性,同时加剧疼痛症状与侵袭程度^[38]。轴突导向分子3D通过神经元表面plexin D1受体促进癌细胞沿神经侵袭,阻断该通路可有效抑制PNI^[39];而SLIT2则通过ROBO1/4(环形交叉轴突导向受体同源物1/4)发挥抑制作用,其表达缺失可显著促进胰腺癌的神经侵袭与转移进程^[40]。

3.3 神经微环境与耐药:潜在机制与研究挑战 胰腺癌化疗的早期研究主要聚焦于减轻药物相关的神经毒性反应^[41]。然而,在吉西他滨耐药的胰腺癌患者中,奥沙利铂联合治疗(GEMOX)方案虽可获得一定临床疗效,但伴随显著且难以控制的神经毒性,这一现象提示化疗药物所致神经损伤可能与肿瘤细胞耐药机制存在密切联系^[42]。因此,深入探究胰腺癌神经微环境与化疗耐药性之间的关联机制已成为当前研究的重要方向。

现有研究已初步揭示了神经微环境参与胰腺癌耐药的相关分子机制。例如,神经营养因子受体GFR $\alpha 2$ 可通过上调微RNA(microRNA, miR)-17-5p表达负向调控PTEN(磷酸酶和张力蛋白同源物),从而显著增强胰腺癌细胞增殖能力及对化疗药物的耐受性^[43]。然而,受限于传统研究技术,既往研究在阐明神经元亚型特异性变化对胰腺癌耐药的具体贡献方面面临诸多困难。2025年,Thiel等^[44]创新性地开发了单细胞追踪测序技术(Trace-n-seq),首次系统解析了胰腺癌肿瘤微环境内特异性神经元亚型重编程现象。研究发现,胰腺癌可显著重塑局部神经元的亚型组成,特异性上调ROBO1、miR-6236等关键调控因子的表达水平,进而增强神经元的突触可塑性与信号传导能力。这种肿瘤诱导的神经元重塑显著促进了胰腺癌对化疗药物的耐受及肿瘤复发。动物实

验进一步证实,通过局部神经去除治疗可有效降低胰腺癌细胞的耐药性,并显著增强程序性死亡受体-1单克隆抗体(纳武利尤单抗)的治疗效果。靶向神经微环境重塑及其与癌细胞之间的病理性信号通路,有望为克服胰腺癌耐药性提供新的治疗靶点。

4 临床研究与转化前沿:PNI与新疗法

4.1 胰腺癌PNI的临床证据:预后价值与诊断评估

胰腺癌PNI已被广泛证实为预后不良的重要独立预测指标。2007年,Mitsunaga等^[45]系统分析了胰腺癌神经丛侵袭的病理特征,首次明确提出神经丛侵犯是影响患者总生存期的独立预后因素。2014年,Liebl等^[46]进一步指出,胰腺癌神经浸润的严重程度显著高于其他胃肠道恶性肿瘤,强调了其在临床评估中的特殊性。另有研究相继证实,PNI不仅与术后早期复发显著相关,还可作为预测术后生存期的重要指标,尤其在早期胰腺癌患者中具有更高的预测价值^[47-48]。最新研究显示,约78.3%的患者在确诊时已伴有明显的PNI,这与术后高复发率及生存期缩短呈显著正相关^[49]。

鉴于PNI在胰腺癌中的临床重要性,术前无创性评估方法的研究不断深入。超声内镜弹性成像研究发现,应变比与胰腺癌PNI程度呈显著正相关,应变比值升高提示PNI程度加重及预后不良,为术前评估提供了可靠的非侵入性手段^[50]。然而,关于不同神经清扫术式的临床疗效仍存在争议。韩国一项多中心随机对照试验显示,扩大胰十二指肠切除术虽可增加淋巴结清扫数目(平均增加7.2枚),但未能显著改善R0切除率及患者生存期^[51]。2023年,笔者团队完成的目前全球最大规模随机对照试验研究($n=400$)证实,标准胰十二指肠切除联合改良神经清扫术可显著降低局部复发率及系膜淋巴结转移风险,中位无病生存期延长,术前糖类抗原19-9 <200.0 U/mL的患者总生存期延长9.2个月,且术后顽固性疼痛视觉模拟评分显著降低,彰显了改良神经清扫术的重要临床价值^[52]。

综上所述,胰腺癌PNI对患者预后具有重大影响。尽管针对神经清扫范围的临床证据尚存分歧,但基于个体化评估的PNI分级系统与精准手术方案选择,有望进一步提高胰腺癌的综合治疗效果。

4.2 临床转化研究现状:PNI干预与分子靶点探索 针对胰腺癌PNI分子机制的深入研究,近年来已初步揭示了一系列具有潜在转化应用价值的生物标志物与治疗靶点。研究表明,CD74在PNI小鼠模型及胰腺癌患者高

PNI组织中表达显著上调,提示其可能参与胰腺癌细胞神经定向迁移过程,有望成为PNI相关生物标志物或治疗靶点^[53]。此外,突触核蛋白 γ 在高PNI胰腺癌细胞中表达显著增加,其过表达与患者的淋巴结转移及远处转移显著相关,表明突触核蛋白 γ 可能在PNI相关的肿瘤侵袭和转移过程中发挥关键作用^[54]。最新研究发现,胎盘生长因子在胰腺癌患者血清与组织中表达明显上调,胎盘生长因子可通过促进神经突生长(增加42.7%)并增强肿瘤-神经细胞间的相互趋化作用,显著加剧PNI进程^[55]。

然而,目前PNI领域的研究仍面临诸多挑战。现有研究模型主要依赖于小鼠异种移植模型,虽能部分模拟PNI过程,但在神经解剖结构、微环境特征及分子调控机制等方面与人类PNI存在显著差异^[56]。此外,目前已报道的多数PNI相关分子机制尚未通过临床转化验证,特异性的临床干预策略更为匮乏。未来研究亟需建立更贴近人类疾病特征的类器官共培养模型及人源化小鼠模型,并通过多组学整合分析等精准医学研究策略,推动PNI治疗从基础研究向临床应用转化。

5 总结与展望

胰腺癌与神经元、施旺细胞、免疫细胞及细胞外基质之间相互作用的研究已取得重要进展。然而,这一神经生态系统内部复杂的交互模式与调控机制仍需深入探索。当前对胰腺癌神经生态系统中关键信号通路的研究虽日益增多,但在多维尺度上整合这些信号网络并精确调控癌细胞与神经元间的趋化行为,仍是未来需要解决的重要科学问题。神经生态系统中的免疫微环境具有高度异质性,免疫细胞与神经纤维相互作用的网络尚不明确,特别是其协同驱动肿瘤进展与病理性疼痛的机制有待阐明。从临床转化角度出发,深入解析并靶向神经生态网络中的关键节点,通过药物干预与代谢调控等手段影响神经微环境可塑性,有望为胰腺癌治疗提供新策略。这种多维度、多靶点的整合策略不仅可为胰腺癌精准诊疗带来新思路,还可能改善患者预后和生活质量,推动胰腺癌临床治疗模式的全面转型。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 郑上游、江宏辉、胡崇辉负责资料查找,撰写论文;李婷、黄天浩、何日华、蒋勇负责修改与校对论文;陈汝福指导修改论文并最终定稿。

参考文献:

- [1] YAMAN I, ÇOBANOĞLU DA, XIE TX, et al. Advances in understanding cancer-associated neurogenesis and its implications on the neuroimmune axis in cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 239: 108199. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108199.
- [2] SHI DD, GUO JA, HOFFMAN HI, et al. Therapeutic avenues for cancer neuroscience: Translational frontiers and clinical opportunities[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): e62-e74. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00596-9.
- [3] DEMIR IE, FRIESS H, CEYHAN GO. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(11): 649-659. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.166.
- [4] JURCAK N, ZHENG L. Signaling in the microenvironment of pancreatic cancer: Transmitting along the nerve[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 200: 126-134. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.010.
- [5] RENZ BW, TAKAHASHI R, TANAKA T, et al. β 2 adrenergic-neurotrophin feedforward loop promotes pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(1): 75-90. e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.11.007.
- [6] GUILLOT J, DOMINICI C, LUCCHESI A, et al. Sympathetic axonal sprouting induces changes in macrophage populations and protects against pancreatic cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1985. DOI: 10.1038/s41467-022-29659-w.
- [7] RENZ BW, TANAKA T, SUNAGAWA M, et al. Cholinergic signaling via muscarinic receptors directly and indirectly suppresses pancreatic tumorigenesis and cancer stemness[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(11): 1458-1473. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0046.
- [8] YANG MW, TAO LY, JIANG YS, et al. Perineural invasion reprograms the immune microenvironment through cholinergic signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(10): 1991-2003. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2689.
- [9] STOPCZYNSKI RE, NORMOLLE DP, HARTMAN DJ, et al. Neuroplastic changes occur early in the development of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(6): 1718-1727. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2050.
- [10] SINHA S, FU YY, GRIMONT A, et al. PanIN neuroendocrine cells promote tumorigenesis via neuronal cross-talk[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8): 1868-1879. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0899-T.
- [11] HIRTH M, GANDLA J, HÖPER C, et al. CXCL10 and CCL21 promote migration of pancreatic cancer cells toward sensory neurons and neural remodeling in tumors in mice, associated with pain in patients[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(2): 665-681. e13. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.037.
- [12] BURFEIND KG, ZHU XX, NORGARD MA, et al. Circulating myeloid cells invade the central nervous system to mediate *Cachexia* during pancreatic cancer[J]. *eLife*, 2020, 9: e54095. DOI: 10.7554/eLife.54095.
- [13] LI XL, HOLTROP T, JANSEN FAC, et al. Lipopolysaccharide-induced hypothalamic inflammation in cancer *Cachexia*-anorexia is amplified by tumour-derived prostaglandin E2[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(6): 3014-3027. DOI: 10.1002/jcsm.13093.
- [14] ZHU XX, BURFEIND KG, MICHAELIS KA, et al. MyD88 signalling is critical in the development of pancreatic cancer *Cachexia*[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10(2): 378-390. DOI: 10.1002/jcsm.12377.
- [15] BURFEIND KG, ZHU XX, LEVASSEUR PR, et al. TRIF is a key inflammatory mediator of acute sickness behavior and cancer *Cachexia* [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 364-374. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.05.021.
- [16] PORPORATO PE. Understanding *Cachexia* as a cancer metabolism syndrome[J]. *Oncogenesis*, 2016, 5(2): e200. DOI: 10.1038/oncsis.2016.3.
- [17] SALOMAN JL, ALBERS KM, LI DJ, et al. Ablation of sensory neurons in a genetic model of pancreatic ductal adenocarcinoma slows initiation and progression of cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,

- 2016, 113(11): 3078-3083. DOI: 10.1073/pnas.1512603113.
- [18] BAKST RL, XIONG HZ, CHEN CH, et al. Inflammatory monocytes promote perineural invasion via CCL2-mediated recruitment and cathepsin B expression[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(22): 6400-6414. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1612.
- [19] BRESSY C, LAC S, NIGRI J, et al. LIF drives neural remodeling in pancreatic cancer and offers a new candidate biomarker[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(4): 909-921. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2790.
- [20] DEMIR IE, TIEFTRUNK E, SCHORN S, et al. Activated Schwann cells in pancreatic cancer are linked to analgesia via suppression of spinal astroglia and microglia[J]. *Gut*, 2016, 65(6): 1001-1014. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309784.
- [21] LINDSAY TH, JONAS BM, SEVCIK MA, et al. Pancreatic cancer pain and its correlation with changes in tumor vasculature, macrophage infiltration, neuronal innervation, body weight and disease progression[J]. *Pain*, 2005, 119(1-3): 233-246. DOI: 10.1016/j.pain.2005.10.019.
- [22] DEBORDE S, GUSAIN L, POWERS A, et al. Reprogrammed schwann cells organize into dynamic tracks that promote pancreatic cancer invasion[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(10): 2454-2473. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1690.
- [23] TIAN ZF, OU GS, SU MX, et al. TIMP1 derived from pancreatic cancer cells stimulates Schwann cells and promotes the occurrence of perineural invasion[J]. *Cancer Lett*, 2022, 546: 215863. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215863.
- [24] ZHANG WN, HE R, YANG WB, et al. Autophagic Schwann cells promote perineural invasion mediated by the NGF/ATG7 paracrine pathway in pancreatic cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 48. DOI: 10.1186/s13046-021-02198-w.
- [25] WEITZ J, GARG B, MARTSINKOVSKIY A, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma induces neural injury that promotes a transcriptomic and functional repair signature by peripheral neuroglia[J]. *Oncogene*, 2023, 42(34): 2536-2546. DOI: 10.1038/s41388-023-02775-7.
- [26] XUE ML, ZHU YW, JIANG YS, et al. Schwann cells regulate tumor cells and cancer-associated fibroblasts in the pancreatic ductal adenocarcinoma microenvironment[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4600. DOI: 10.1038/s41467-023-40314-w.
- [27] NA'ARA S, AMIT M, GIL Z. L1CAM induces perineural invasion of pancreas cancer cells by upregulation of metalloproteinase expression[J]. *Oncogene*, 2019, 38(4): 596-608. DOI: 10.1038/s41388-018-0458-y.
- [28] ZHENG SY, HU CH, LIN Q, et al. Extracellular vesicle-packaged PIAT from cancer-associated fibroblasts drives neural remodeling by mediating m5C modification in pancreatic cancer mouse models[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(756): eadi0178. DOI: 10.1126/scitranslmed.adi0178.
- [29] ZHANG DW, LUO YM, LIN Y, et al. Endosomal trafficking bypassed by the RAB5B-CD109 interplay promotes axonogenesis in KRAS-mutant pancreatic cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(47): e2405092. DOI: 10.1002/adv.202405092.
- [30] LI TT, HU CH, HUANG TH, et al. Cancer-associated fibroblasts foster a high-lactate microenvironment to drive perineural invasion in pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2025. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-24-3173.
- [31] BANH RS, BIANCUR DE, YAMAMOTO K, et al. Neurons release serine to support mRNA translation in pancreatic cancer[J]. *Cell*, 2020, 183(5): 1202-1218. e25. DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.016.
- [32] HERNER A, SAULIUNAITIS D, MICHALSKI CW, et al. Glutamate increases pancreatic cancer cell invasion and migration via AMPA receptor activation and Kras-MAPK signaling[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(10): 2349-2359. DOI: 10.1002/ijc.25898.
- [33] LI FJ, HE C, YAO HM, et al. Glutamate from nerve cells promotes perineural invasion in pancreatic cancer by regulating tumor glycolysis through HK2 mRNA-m6A modification[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106555. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106555.
- [34] WINNARD PT Jr, BHARTI SK, SHARMA RK, et al. Brain metabolites in cholinergic and glutamatergic pathways are altered by pancreatic cancer *Cachexia*[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(6): 1487-1500. DOI: 10.1002/jcsm.12621.
- [35] VEIT C, GENZE F, MENKE A, et al. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase is required for glial cell line-derived neurotrophic factor-induced migration and invasion of pancreatic carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(15): 5291-5300. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1112.
- [36] OKADA Y, TAKEYAMA H, SATO M, et al. Experimental implication of celiac ganglionotropic invasion of pancreatic-cancer cells bearing c-ret proto-oncogene with reference to glial-cell-line-derived neurotrophic factor (GDNF) [J]. *Int J Cancer*, 1999, 81(1): 67-73. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19990331)81:1<67::aid-ijc13>3.0.co;2-v.
- [37] HE SB, CHEN CH, CHERNICHENKO N, et al. GFR α 1 released by nerves enhances cancer cell perineural invasion through GDNF-RET signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(19): E2008-E2017. DOI: 10.1073/pnas.1402944111.
- [38] ZHU Z, FRIESS H, DIMOLA FF, et al. Nerve growth factor expression correlates with perineural invasion and pain in human pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(8): 2419-2428. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2419.
- [39] JURCAK NR, RUCKI AA, MUTH S, et al. Axon guidance molecules promote perineural invasion and metastasis of orthotopic pancreatic tumors in mice[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(3): 838-850. e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.065.
- [40] GÖHRIG A, DETJEN KM, HILFENHAUS G, et al. Axon guidance factor SLIT2 inhibits neural invasion and metastasis in pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(5): 1529-1540. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1012.
- [41] GOLDSTEIN D, VON HOFF DD, MOORE M, et al. Development of peripheral neuropathy and its association with survival during treatment with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas: A subset analysis from a randomised phase III trial (MPACT) [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 52: 85-91. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.10.017.
- [42] DEMOLS A, PEETERS M, POLUS M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: A phase II study[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(4): 481-485. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602966.
- [43] GU JN, WANG D, ZHANG JQ, et al. GFR α 2 prompts cell growth and chemoresistance through down-regulating tumor suppressor gene *PTEN* via miR-17-5p in pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(2): 434-441. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.06.016.
- [44] THIEL V, RENDERS S, PANTEN J, et al. Characterization of single neurons reprogrammed by pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2025. DOI: 10.1038/s41586-025-08735-3.
- [45] MITSUNAGA S, HASEBE T, KINOSHITA T, et al. Detail histologic analysis of nerve plexus invasion in invasive ductal carcinoma of the pancreas and its prognostic impact[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(11): 1636-1644. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318065bfe6.
- [46] LIEBL F, DEMIR IE, MAYER K, et al. The impact of neural invasion severity in gastrointestinal malignancies: A clinicopathological study [J]. *Ann Surg*, 2014, 260(5): 900-907; discussion 907-908. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000968.
- [47] TAKAHASHI H, OHIGASHI H, ISHIKAWA O, et al. Perineural invasion and lymph node involvement as indicators of surgical outcome and pattern of recurrence in the setting of preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable pancreatic cancer [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(1): 95-102. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31823d813c.
- [48] CRIPPA S, PERGOLINI I, JAVED AA, et al. Implications of perineural invasion on disease recurrence and survival after pancreatectomy

- for pancreatic head ductal adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2022, 276(2): 378-385. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004464.
- [49] PIPER M, ROSS RB, HU JX, et al. Vasculitis, CA19-9, and perineural invasion differentially predict response and surgical outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2023, 116(3): 627-639. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.12.039.
- [50] SHI S, LIANG C, XU J, et al. The strain ratio as obtained by endoscopic ultrasonography elastography correlates with the stroma proportion and the prognosis of local pancreatic cancer[J]. Ann Surg, 2020, 271(3): 559-565. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002998.
- [51] JANG JY, KANG MJ, HEO JS, et al. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer[J]. Ann Surg, 2014, 259(4): 656-664. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000384.
- [52] LIN Q, ZHENG SY, YU XJ, et al. Standard pancreatoduodenectomy versus extended pancreatoduodenectomy with modified retroperitoneal nerve resection in patients with pancreatic head cancer: A multicenter randomized controlled trial[J]. Cancer Commun (Lond), 2023, 43(2): 257-275. DOI: 10.1002/cac2.12399.
- [53] KOIDE N, YAMADA T, SHIBATA R, et al. Establishment of perineural invasion models and analysis of gene expression revealed an invariant chain (CD74) as a possible molecule involved in perineural invasion in pancreatic cancer[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(8): 2419-2426. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1852.
- [54] HIBI T, MORI T, FUKUMA M, et al. Synuclein-gamma is closely involved in perineural invasion and distant metastasis in mouse models and is a novel prognostic factor in pancreatic cancer[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(8): 2864-2871. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2946.
- [55] GÖHRIG A, HILFENHAUS G, ROSSECK F, et al. Placental growth factor promotes neural invasion and predicts disease prognosis in resectable pancreatic cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024, 43(1): 153. DOI: 10.1186/s13046-024-03066-z.
- [56] WANG X, ISTVANFFY R, YE L, et al. Phenotype screens of murine pancreatic cancer identify a Tgf- α -Ccl2-paxillin axis driving human-like neural invasion[J]. J Clin Invest, 2023, 133(21): e166333. DOI: 10.1172/JCI166333.

收稿日期: 2025-03-20; 录用日期: 2025-04-05

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: ZHENG SY, JIANG HH, HU CH, et al. Pancreatic cancer neuroecology: Current status, mechanisms, and prospect from multi-dimensional perspectives[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(4): 611-618.

郑上游, 江宏辉, 胡崇辉, 等. 胰腺肿瘤神经生态学: 多维视角下的现状、机制与展望[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(4): 611-618.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》2025年1~8期重点号选题及执行主编

为使作者了解本刊的编辑出版计划,及时惠赐稿件,《临床肝胆病杂志》编委会确定了2025年1~8期“重点号”选题及各期执行主编:

- | | | |
|----|------------------------|----------|
| 1期 | 慢性乙型肝炎的功能性治愈 | 庄辉 |
| 2期 | 中国病毒性肝炎防治现状与展望 | 王宇 |
| 3期 | 白蛋白在肝病中的临床应用与研究进展 | 贾继东 |
| 4期 | 胰腺癌诊治进展 | 赵玉沛 |
| 5期 | 风湿免疫病与肝脏 | 刘燕鹰, 贾继东 |
| 6期 | 慢加急性肝衰竭全病程优化管理及中西医结合治疗 | 王宪波 |
| 7期 | 胆汁淤积性肝病精准诊疗与前沿探索 | 柴进 |
| 8期 | 肝细胞癌治疗新进展 | 周俭 |

对于围绕重点号选题的文章,本刊将择优优先发表。欢迎广大作者踊跃投稿。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2025年4月25日