

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.02.021

胰腺癌肿瘤微环境相关预后评估指标及治疗靶点的研究进展^{*}

杨占花,余梦思,陈付群 综述,陈兆云[△]审校

新疆医科大学第一附属医院医学检验中心,新疆乌鲁木齐 830054

摘 要:胰腺癌因缺乏早期有效的诊断生物学标志物,大多数患者确诊时已进展至晚期,虽然部分患者可行根治性切除手术及化疗,但其术后转移率与化疗耐药率高,患者预后较差。因此,亟须探寻准确、高效的生物学标志物进行早期转移风险评估,并同步探寻新的治疗靶点。近年来,肿瘤微环境(TME)在胰腺癌进展中的作用备受关注。胰腺星状细胞、肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关中性粒细胞、髓源性抑制细胞、调节 T 细胞、血管、神经及其他物质共同组成了 TME,它们与肿瘤细胞相互作用,共同促进肿瘤的生长、侵袭、免疫逃逸及治疗耐药等,在此过程中产生的胰腺癌 TME 衍生物不仅能够作为胰腺癌预后评估标志物,还能作为胰腺癌的治疗提供潜在靶点。该文对胰腺癌 TME 中新型预后标志物及相关治疗靶点进行综述,以期能为临床诊疗提供帮助,为临床研究提供参考价值。

关键词:胰腺癌; 预后; 诊断; 肿瘤微环境; 肿瘤生物标志物; 靶点

中图法分类号:R735.9;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)02-0277-07

Research progress on prognostic evaluation indicators and therapeutic targets related to the tumor microenvironment in pancreatic cancer^{*}

YANG Zhanhua, YU Mengsi, CHEN Fuqun, CHEN Zhaoyun[△]

Medical Laboratory Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China

Abstract: Due to the lack of early and effective diagnostic biomarkers for pancreatic cancer, most patients are diagnosed at an advanced stage. Although some patients can undergo radical resection and chemotherapy, the postoperative metastasis rate and chemotherapy resistance rate are high, and the prognosis of patients is poor. Therefore, there is an urgent need to select accurate and efficient biomarkers for early metastasis risk assessment and simultaneously explore new treatment targets. In recent years, the role of the tumor microenvironment (TME) in the progression of pancreatic cancer has attracted much attention. Pancreatic stellate cells, cancer-associated fibroblasts, tumor-associated macrophages, tumor-associated neutrophils, myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells, blood vessels, nerves and other substances together constitute the TME. They interact with tumor cells and jointly promote tumor growth, invasion, immune escape, and treatment resistance, and the derivatives of the pancreatic cancer TME generated during this process can not only serve as prognostic markers for pancreatic cancer but also provide potential targets for the treatment of pancreatic cancer. This article reviews the novel prognostic markers and related treatment targets in the TME of pancreatic cancer to provide assistance for clinical diagnosis and treatment and reference value for clinical research.

Key words: pancreatic cancer; prognosis; diagnosis; tumor microenvironment; tumor biomarker; therapeutic target

随着人口老龄化及社会经济的发展,癌症的发病率及病死率呈上升趋势,其中胰腺癌作为恶性程度极高的消化道恶性肿瘤,预计将成为肿瘤相关死亡的重要原因^[1]。胰腺癌早期症状不典型,缺乏有效的筛查手段及检验方法,约超过 80% 的患者确诊时已进展至晚期,5 年生存率仅 9%^[2]。有研究结果显示,只有不

到 25% 的患者可行手术治疗,而术后仅有 21% 的患者生存期限可达 5 年,约 40% 的患者在术后 3 年内发生肝转移,16% 的患者发生肺转移^[3-4]。目前 CA19-9 是美国食品药品监督管理局批准的唯一血清学标志物,可用于评估胰腺癌的分期、预后、可切除性、复发和治疗效果等^[5],但是其灵敏度及特异度欠佳,在胰

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82360415)。

[△] 通信作者, E-mail:czy52010710@163.com。

引用格式:杨占花,余梦思,陈付群,等.胰腺癌肿瘤微环境相关预后评估指标及治疗靶点的研究进展[J].检验医学与临床,2026,23(2):

腺炎、梗阻性黄疸、乳腺癌、结直肠肿瘤、食管癌、肝癌等疾病中也会升高,同时缺乏 Lewis 抗原基因型的胰腺癌患者无法产生 CA19-9,这对胰腺癌的诊断增加了难度,故许多患者确诊胰腺癌时已属晚期^[6-7]。而一些胰腺肿瘤微环境(TME)衍生物能够动态反映胰腺癌的生物学特征,在早期诊断、鉴别诊断及预后评估中优于 CA19-9,例如磷脂酰肌醇蛋白聚糖-1(GPC1)阳性外分泌体,相关研究已经证实它是胰腺癌早期诊断的可靠标志物,并在胰腺癌的预后评估中优于 CA19-9^[8-9]。同时研究表明,TME 参与了胰腺癌的进展并与肿瘤耐药机制相关,全面了解 TME 的组成部分及影响癌细胞的生物学机制,可为早期评估胰腺癌预后及实现潜在治疗效果提供新思路^[10]。本文回顾并总结了胰腺癌 TME 预后相关标志物,探讨了其作为胰腺癌新型靶向治疗的应用前景。

1 TME

胰腺癌基质含量极高、质地硬,其中近 90% 由细胞外基质(ECM)组成,其与活化的成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞、神经细胞、多种蛋白(如纤维状胶原蛋白与纤连蛋白等)及可溶性生长因子共同形成 TME^[11]。其中,内皮细胞在肿瘤发展和肿瘤细胞免受免疫系统的攻击中起关键作用,在肿瘤间形成血管提供氧气、营养等^[12-14]。与胰腺癌转移相关的基质包括胰腺星状细胞(PSCs)、肿瘤相关成纤维细胞(CAF)、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、肿瘤相关中性粒细胞(TAN)、髓源性抑制细胞(MDSC)、调节 T 细胞(Treg)及其他物质^[10-11,15],这些致密基质的形成可导致免疫抑制和治疗耐药,这是胰腺导管腺癌治疗失败的主要原因^[16]。此外还包括癌细胞及非细胞成分等,上述这些物质将不同程度影响胰腺癌的发生发展。

1.1 PSs PSs 在健康人中处于静息状态,含有视黄醛脂滴(其主要成分是维生素 A),当被慢性炎症、吸烟、饮酒、细胞因子等因素激活后,PSs 开始表达 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA),并分泌 ECM 蛋白、重塑酶和生长因子,转分化为肌成纤维细胞^[17-18]。PSs 占胰腺癌基质的 50% 以上,通过分泌丰富的 ECM 诱导纤维增生,是胰腺癌侵袭和转移的主要因素^[19]。ENE-OBONG 等^[20]通过观察肿瘤组织免疫细胞浸润情况,发现免疫浸润与患者生存时间有关,通过全反式维甲酸使 PSs 静止,会增加瘤旁区室中 CD8⁺ T 淋巴细胞的数量,当 PSs 活化时,CD8⁺ T 淋巴细胞向肿瘤旁基质区室的迁移减少,而 CD8⁺ T 淋巴细胞的抗肿瘤特性已被证实,这意味着 PSs 通过影响 CD8⁺ T 淋巴细胞进一步影响胰腺癌的转移,同时发现 CD8⁺ T 淋巴细胞浸润与患者生存率呈正相关。AGUIRRE 等^[21]研究发现,活化的 PSs 是胰腺癌 TME 的协调器,促进肿瘤的生长和迁移,胰腺癌患者的血浆中 n-3 二十二碳五烯酸衍生的消退素(RvD5n-3 DPA)与癌细胞的侵袭性相关,抑制 RvD5n-3 DPA 的形成会促

进癌细胞侵袭,而该分子的增加,可减少由活化的 PSs 介导的癌细胞的侵袭,同时与非转移性胰腺癌患者血浆中测得的水平相比,转移性胰腺癌患者外周血中 RvD5n-3 DPA 水平降低,该指标为抗肿瘤治疗及早期评估胰腺癌预后提供新的思路。另外相关研究发现,由 PSs 分泌的白血病抑制因子(LIF)与胰腺癌的发生、发展相关,其主要作用是促进肿瘤的进展,药物阻断 LIF 和遗传 LIF 受体缺失都显著减缓肿瘤进展并增强化疗效果,可延长胰腺癌小鼠模型的生存期,同时 LIF 水平的变化与肿瘤疗效密切相关,能够作为诊断、评估病情及治疗靶点的标志物^[22]。DUMARTIN 等^[23]和 DUDGEON 等^[24]在发生肝转移的胰腺癌患者中检测到神经元轴突引导分子(Netrin-1)上调,并进一步促进肿瘤的转移,表明通过破坏 Netrin-1 信号传导可防止肿瘤转移并提高人胰腺癌小鼠模型的存活率,验证了 Netrin-1 作为胰腺癌的治疗靶点。Netrin-1 是一种促肿瘤分子,其在子宫内膜癌中上调,通过抗 Netrin-1 抗体(NP137)阻断 Netrin-1,可以有效减少子宫内膜癌小鼠模型中肿瘤的进展。CASSIER 等^[25]对 14 例晚期子宫内膜癌患者给予 NP137 治疗,结果发现 NP137 抑制了上皮-间充转化,增加了肿瘤对化疗的灵敏度,但这一结果在胰腺癌的治疗中仍需探索。WU 等^[26]研究发现,活化的 PSs 通过分泌转化生长因子、白细胞介素(IL)-6、基质细胞衍生因子-1、肝细胞生长因子和半乳糖凝集素-1 等分子来促进胰腺癌进展,从而在胰腺癌 TME 中发挥重要作用。

综上所述,PSs 通过多个分子机制促进肿瘤的恶性进展,血清中的 RvD5n-3 DPA、LIF 及肿瘤组织中的 Netrin-1、CD8⁺ T 淋巴细胞的表达可以作为胰腺癌转移的早期预测指标,同时 RvD5n-3 DPA、LIF、Netrin-1 及 PSs 本身可以作为治疗的靶点,但目前缺乏大量临床试验证实上述报道,同时临床也缺乏相应的治疗药物。

1.2 CAF PSs 是胰腺的常驻成纤维细胞,是胰腺癌中 CAF 的主要来源。CAF 存在于多种类型的 TME 中,并通过结缔组织增生、血管生成、免疫调节和癌症代谢等不同分子机制在肿瘤进展和耐药性中发挥关键作用^[27]。GENG 等^[28]研究发现,CAF 包括肌成纤维细胞-CAF(myCAF)、炎症-CAF(iCAF)和抗原呈递-CAF(apCAF),其中,myCAFs 表现出高水平的 α -SMA、低水平 IL-6 肌成纤维细胞特征,通过与肿瘤细胞直接接触而被激活,并且位于腺周区域,转化生长因子(TGF)- β /SMAD2/3 通路可诱导胰腺癌中的 myCAF 激活;而 iCAF 显示出低水平 α -SMA 和高水平 IL-6 炎症特征,被肿瘤细胞的旁分泌因子激活,并且远离癌细胞,IL-1/LIF/JAK/STAT 通路可激活 iCAF,抑制免疫和 ECM 沉积,加速胰腺癌的发生和进展,myCAF 及 iCAF 的 2 条通路可以探讨其是

否可作为治疗的靶点;apCAF 与胰腺癌 TME 的免疫相关,可能可以作为靶向药物治疗的靶点。SUN 等^[29]研究发现,IL-33 刺激 CXCL3-CXCR2 轴将 CAFs 转化为 myCAFs,这意味着 IL-33 和 CXCL3 可用作胰腺癌的预后标志物。SONG 等^[30]发现,iCAF 可释放 IL-6,该物质可促进癌症的进展及转移,同时该指标也可作为胰腺癌临床治疗的潜在靶点。

综上所述,IL-6、IL-33、CXCL 可以作为胰腺癌预后标志物,其中通过 IL-6 及 α -SMA 的靶向治疗是目前探讨的热点,但仍需要大量的临床试验进行验证^[31-32]。另外相关研究证明 CAF 本身可作为治疗的靶点,但是只有少数的靶向疗法被应用于临床^[33-34]。

1.3 TAM TAM 又称 M2d 巨噬细胞,它对血管的生成及肿瘤进展具有促进作用。TAM 能够促进癌症生长、转移和治疗耐药性,TAM 是 TME 的关键组成部分,参与调控肿瘤特异性炎症和免疫抑制。TAM 通过产生 IL-1 β 、IL-6 及促血管生成生长因子来参与胰腺癌的发生发展,其中血清 IL-6 高水平可能是胰腺癌肝转移的独立危险因素^[35-36]。研究发现,TAM 在发育、代谢和功能上具有异质性,其中嘌呤代谢可能是 TAM 的一个关键代谢特征,有可能成为抗肿瘤治疗的新方法^[37-38];另外 SHI 等^[39]针对 TAM 表达清道夫受体的一项研究发现,清道夫受体高表达是胰腺癌术后不良的预后指标,同时抗清道夫受体治疗可能成为新的焦点。ZHONG 等^[40]研究发现 TAM 分泌 IL-8 促进胰腺癌细胞中葡萄糖转运蛋白-3 的表达,增强体外和体内的肿瘤糖酵解,这一信号通路可作为胰腺癌的潜在治疗靶点,同时 PENG 等^[41]通过检测胰腺癌及乳腺癌外周血 IL-8 等分子的水平发现,高水平 IL-8 与胰腺癌预后不良密切相关。

综上所述,TAM 通过促进肿瘤细胞存活和持续生长促进癌症转移,并通过对细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的抑制作用来间接促进癌症的发展^[42]。TAM 功能多种多样,参与了胰腺癌进展的多个步骤,目前研究发现其主要通过产生 IL-1 β 、IL-6 和促血管生成生长因子等多种细胞因子来支持胰腺癌的发生和发展。高水平 IL-8 与清道夫受体的 TAM 与胰腺癌患者不良预后相关,并且有望成为患者治疗的靶点。

1.4 TAN TAN 与癌症的发生、发展及转移密切相关^[43]。劳拉替尼作为胰腺癌化疗药物通过抑制中性粒细胞发育和动员以及调节 TME 内 TAN 的功能来减轻胰腺癌的进展^[44]。研究发现,TAN 可能通过分泌大量的肿瘤坏死因子- α 和 TGF- β_1 来诱导癌细胞的侵袭和转移^[45-46]。POTO 等^[47]研究发现 TAN 释放血管生成因子形成的中性粒细胞胞外陷阱(NETs)与肿瘤的进展相关,NETs 由组蛋白修饰的细胞外染色质和许多颗粒蛋白组成,在感染性刺激下,其可作为宿主防御病原体,在体外捕获和杀死细菌、真菌和寄

生虫等。相关动物模型也发现 NETs 通过激活 CAFs 促进胰腺癌肝转移^[48]。TAN 已被证实参与肿瘤生长、血管生成和转移形成,外周血 NETs、TGF- β_1 及肿瘤坏死因子- α 可以作为胰腺癌预后评估的指标,其中 NETs 是近些年讨论的热点,然而,其检验方法并未在临床广泛应用。

1.5 MDSC MDSC 保护肿瘤细胞免受免疫系统的攻击,使肿瘤对免疫疗法产生抵抗力,并促进肿瘤转移,靶向 MDSC 可以提高患者生存率^[49]。在癌症患者体内,TME 使 MDSC 无法分化,形成未成熟的异质细胞群,这是免疫抑制的主要组成部分,这些细胞能有效抑制 T 细胞活性,从而促进恶性肿瘤的免疫逃逸,补体 C5a 能激活 MDSC 并通过 NETs 机制促进癌细胞的侵袭^[50-51]。相关研究发现,以 MDSC 作为抗肿瘤的靶点具有可行性,包括 MDSC 的消耗、区分、抑制 MDSC 免疫抑制功能以及阻断 MDSC 的扩增或激活^[50,52]。CHEN 等^[53]发现胰腺癌细胞通过外泌体中 tRF-GluCTC-0005(长度为 24 个碱基,由 Dicer 酶从 tRNA 的 5'端剪切形成)激活肝星状细胞(HSC),介导 MDSC 进一步形成免疫抑制微环境促进胰腺癌的肝转移,通过检测血清外泌体中 tRF-GluCTC 的表达水平可预测胰腺癌肝转移的风险,同时该试验发现与 CA19-9 相比,外周血血清外泌体中 tRF-GluCTC 具有更好的灵敏度和特异度。HASHIMOTO 等^[54]研究发现 MDSC 表达 1 型胰岛素样生长因子受体(IGF-1R)的高表达与胰腺癌转移、生存期和化疗耐药性相关。

综上所述,MDSC 通过抑制 T 细胞和自然杀伤细胞的抗癌功能,发挥其促肿瘤作用。在胰腺癌中,MDSC 本身作为治疗的靶点,可以通过吉西他滨、5-氟尿嘧啶和阿霉素等化疗药物降低 MDSC 的水平,诱导 MDSC 耗竭,从而达到抗肿瘤的特性,同时外周血中高水平 MDSC 可以作为化疗失败的预测生物标志物^[55]。MDSC 相关生物标志物如 C5a、tRF-GluCTC、IGF-1R 可以判断胰腺癌的预后,能够作为治疗的靶点,但目前缺乏大量临床试验及相关靶向药物,这为胰腺癌的预后判断及药物治疗提供新的思路。

1.6 Treg Treg 细胞是一类特定的 CD4⁺ T 淋巴细胞,通过抑制患者的免疫反应和促炎反应来促进肿瘤生长和侵袭。TANG 等^[56]研究发现胰腺癌肿瘤组织中高比例的 Treg 可抑制抗肿瘤免疫。FoxP3 是一种叉头盒转录因子,在抑制抗肿瘤免疫中起关键作用,研究发现 FoxP3⁺ Treg 细胞高表达与胰腺癌患者低存活率和高复发率相关,同时 FoxP3⁺ Treg 还可作为胰腺癌的潜在治疗靶点^[57]。Treg 可分泌细胞因子和分子,如 IL-10 和 TGF- β ,最新的研究证实高水平 IL-10 和 TGF- β 与胰腺癌的转移相关^[58]。ZHANG 等^[59-60]对 Treg 在胰腺癌中发挥免疫抑制作用的观点,建立了 Treg 耗竭胰腺癌小鼠模型,在该项动物实验中发现 Treg 耗竭会加速胰腺癌变,表明 Treg 虽然会促进肿

瘤免疫逃逸,但 Treg 耗竭并不一定能削弱免疫抑制,如何精确靶向调控 Treg 耗竭而不发生代偿性免疫逃逸机制仍需探讨。

综上所述,Treg 细胞在胰腺癌 TME 起着至关重要的作用,了解 Treg 细胞在胰腺癌中的作用,有助于胰腺癌预后评估并为治疗提供新思路,目前可以通过肿瘤组织中 Tregs 的浸润程度、FoxP3+Treg 及外周血中的 IL-10 和 TGF-β 来评估胰腺癌的预后。

1.7 其他

1.7.1 血管 实体肿瘤都有血管伴行,血管分布不良,常导致缺氧,缺氧会导致血管形成机制激活,在这个过程中,癌细胞通过向血管渗漏造成肿瘤的转移^[12]。所以抑制血管形成被广泛应用于胰腺癌患者的治疗,例如贝伐珠单抗可抑制血管内皮生长因子并阻止血管生成^[13],同时相关研究发现血管内皮生长因子的水平与不良预后和治疗耐药性相关^[14]。

1.7.2 神经 施万细胞是周围神经中最普遍的细胞类型,在肿瘤进展过程中被激活,并通过释放 IL-1α 促进肿瘤的进展^[61],施万细胞分泌 IL-33 将 M2d 巨噬细胞募集到神经周围环境,促进恶性肿瘤细胞的浸润^[62]。SALOMAN 等^[63]研究发现促炎神经营养生长因子(如神经生长因子)可促进胰腺癌的进展,靶向神经生长因子可以抑制神经炎症并减少肿瘤细胞的扩散。

综上所述,血管和神经在胰腺癌的进展中扮演了重要角色,抑制血管形成和靶向神经相关因子是治疗胰腺癌的潜在策略。然而,这些策略的临床应用仍需进一步的临床试验验证。

2 总 结

2.1 讨论 胰腺癌起病隐匿,发展迅速,导致其生存期短、预后差,目前常见的预后评估指标有 CA199、中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值、红细胞分布宽度等,但缺乏灵敏度和特异度,所以需要探索具有更高灵敏度和特异度的标志物用于早期诊断及预后评估,同时寻找新的治疗靶点,延长患者的生存期限。

2.2 挑战与展望 本文总结了胰腺癌 TME 中相关基质细胞的血清学标志物,为胰腺癌早期预后评估提供参考指标,但是随着讨论的深入,出现了新的挑战,例如上文中提到的 RvD5n-3 DPA、LIF、tRF-GluCTC、C5a、Netrin-1、FoxP3+Treg、IL-10 等相关指标,要想成功、安全地应用于临床,目前仍缺乏大量、规范的临床试验证实;另外 NETs、IL-6 等指标已证实与胰腺癌的预后相关,但是目前并未应用于临床实验室检测;一些指标如清道夫受体、Netrin-1 等可能可以作为胰腺癌临床靶向治疗的靶点,但是缺乏靶向药物,故这些问题都有待解决。期待研究者们能够更加深入地研究胰腺癌新型、廉价的早期诊断、早期预后评估的标志物,为医疗卫生发展增添一份力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 杨占花、陈付群:撰写初稿;余梦思:稿件修改;陈兆云:终稿审定。

参考文献

[1] STOFFEL E M, BRAND R E, GOGGINS M. Pancreatic cancer: changing epidemiology and new approaches to risk assessment, early detection, and prevention [J]. Gastroenterology, 2023, 164 (5): 752-765.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70 (1): 7-30.

[3] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72 (1): 7-33.

[4] WANGJAM T, ZHANG Z, ZHOU X C, et al. Resected pancreatic ductal adenocarcinomas with recurrence limited in lung have a significantly better prognosis than those with other recurrence patterns [J]. Oncotarget, 2015, 6 (34): 36903-36910.

[5] YANG H, LI W, REN L W, et al. Progress on diagnostic and prognostic markers of pancreatic cancer [J]. Oncol Res, 2023, 31 (2): 83-99.

[6] LUO G P, JIN K Z, DENG S M, et al. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: biomarker, predictor and promoter [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875 (2): 188409.

[7] ZHUANG Y, CAI Q Y, HU X, et al. Elevated serum CA199 levels in patients suffering type 2 diabetes vs. various types of cancer [J]. BMC Endocr Disord, 2024, 24 (1): 9.

[8] MELO S A, LUECKE L B, KAHLERT C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer [J]. Nature, 2015, 523 (7559): 177-182.

[9] LI H, CHIANG C L, KWAK K J, et al. Extracellular vesicular analysis of glypican 1 mRNA and protein for pancreatic cancer diagnosis and prognosis [J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11 (11): 2306373.

[10] BEATTY G L, WERBA G, LYSSIOTIS C A, et al. The biological underpinnings of therapeutic resistance in pancreatic cancer [J]. Genes Dev, 2021, 35 (13/14): 940-962.

[11] HOSEIN A N, BREKKEN R A, MAITRA A. Pancreatic cancer stroma: an update on therapeutic targeting strategies [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17 (8): 487-505.

- [12] SHERMAN M H, BEATTY G L. Tumor microenvironment in pancreatic cancer pathogenesis and therapeutic resistance [J]. *Annu Rev Pathol*, 2023, 18: 123-148.
- [13] GUO Z, JING X, SUN X, et al. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(17): 2043-2051.
- [14] GROBBELAAR C, KGOMO M, MABETA P. Angiogenesis and pancreatic cancer; novel approaches to overcome treatment resistance [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2024, 24(11): 1116-1127.
- [15] 王剑锋, 高磊, 周天, 等. 基质细胞在肿瘤微环境中作用的研究进展 [J]. *癌症进展*, 2020, 18(14): 1417-1423.
- [16] REBELO R, XAVIER C P R, GIOVANNETTI E, et al. Fibroblasts in pancreatic cancer; molecular and clinical perspectives [J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(6): 439-453.
- [17] ZHANG X Z, LAO M Y, YANG H S, et al. Targeting cancer-associated fibroblast autophagy renders pancreatic cancer eradicable with immunochemotherapy by inhibiting adaptive immune resistance [J]. *Autophagy*, 2024, 20(6): 1314-1334.
- [18] MURRAY E R, MENEZES S, HENRY J C, et al. Disruption of pancreatic stellate cell myofibroblast phenotype promotes pancreatic tumor invasion [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(4): 110227.
- [19] POTHULA S P, PIROLA R C, WILSON J S, et al. Pancreatic stellate cells: aiding and abetting pancreatic cancer progression [J]. *Pancreatology*, 2020, 20(3): 409-418.
- [20] ENE-OBONG A, CLEAR A J, WATT J, et al. Activated pancreatic stellate cells sequester CD8⁺ T cells to reduce their infiltration of the juxtatumoral compartment of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5): 1121-1132.
- [21] AGUIRRE G A, GOULART M R, DALLI J, et al. Arachidonate 15-lipoxygenase-mediated production of resolvin D5 (n-3 DPA) abrogates pancreatic stellate cell-induced cancer cell invasion [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1248547.
- [22] SHI Y, GAO W N, LYTLE N K, et al. Targeting LIF-mediated paracrine interaction for pancreatic cancer therapy and monitoring [J]. *Nature*, 2019, 569(7754): 131-135.
- [23] DUMARTIN L, QUEMENER C, LAKLAI H, et al. Netrin-1 mediates early events in pancreatic adenocarcinoma progression, acting on tumor and endothelial cells [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(4): 1595-1606.
- [24] DUDGEON C, CASABIANCA A, HARRIS C, et al. Netrin-1 feedforward mechanism promotes pancreatic cancer liver metastasis via hepatic stellate cell activation, retinoid, and ELF3 signaling [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(11): 113369.
- [25] CASSIER P A, NAVARID AS R, BELLINA M, et al. Netrin-1 blockade inhibits tumour growth and EMT features in endometrial cancer [J]. *Nature*, 2023, 620(7973): 409-416.
- [26] WU Q, TIAN Y, ZHANG J Q, et al. Functions of pancreatic stellate cell-derived soluble factors in the microenvironment of pancreatic ductal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 102721-102738.
- [27] RIMAL R, DESAI P, DAWARE R, et al. Cancer-associated fibroblasts: origin, function, imaging, and therapeutic targeting [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 189: 114504.
- [28] GENG X L, CHEN H Z, ZHAO L, et al. Cancer-associated fibroblast (CAF) heterogeneity and targeting therapy of CAFs in pancreatic cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 655152.
- [29] SUN X T, HE X K, ZHANG Y, et al. Inflammatory cell-derived CXCL3 promotes pancreatic cancer metastasis through a novel myofibroblast-hijacked cancer escape mechanism [J]. *Gut*, 2022, 71(1): 129-147.
- [30] SONG M H, TANG Y, CAO K M, et al. Unveiling the role of interleukin-6 in pancreatic cancer occurrence and progression [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1408312.
- [31] MCANDREWS K M, CHEN Y, DARPOLOR J K, et al. Identification of functional heterogeneity of carcinoma-associated fibroblasts with distinct IL6-mediated therapy resistance in pancreatic cancer [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(6): 1580-1597.
- [32] KEARNEY J F, TREMBATH H E, CHAN P S, et al. Myofibroblastic cancer-associated fibroblast subtype heterogeneity in pancreatic cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2024, 129(5): 860-868.
- [33] QIN Q, YU R, ERIKSSON J E, et al. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma therapy: challenges and opportunities [J]. *Cancer Lett*, 2024, 591: 216859.

- [34] MAO X Q, XU J, WANG W, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):131.
- [35] CARONNI N, LA TERZA F, VITTORIA F M, et al. IL-1 β ⁺ macrophages fuel pathogenic inflammation in pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2023, 623(7986):415-422.
- [36] RAFAQAT S, KHURSHID H, HAFEEZ R, et al. Role of interleukins in pancreatic cancer: a literature review [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2024, 55(4):1498-1510.
- [37] KANG S J, KUMANOGOH A. The spectrum of macrophage activation by immunometabolism[J]. *Int Immunol*, 2020, 32(7):467-473.
- [38] LI S, YU J, HUBER A, et al. Metabolism drives macrophage heterogeneity in the tumor microenvironment[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(1):110609.
- [39] SHI B, CHU J F, HUANG T, et al. The scavenger receptor MARCO expressed by tumor-associated macrophages are highly associated with poor pancreatic cancer prognosis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:771488.
- [40] ZHONG Z Y, YANG K G, LI Y L, et al. Tumor-associated macrophages drive glycolysis through the IL-8/STAT3/GLUT3 signaling pathway in pancreatic cancer progression[J]. *Cancer Lett*, 2024, 588:216784.
- [41] PENG J, MADDURI S, CLONTZ A D, et al. Clinical trial-identified inflammatory biomarkers in breast and pancreatic cancers[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1106520.
- [42] CASSETTA L, POLLARD J W. A timeline of tumour-associated macrophage biology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(4):238-257.
- [43] XIONG S M, DONG L L, CHENG L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):173.
- [44] NIELSEN S R, STRØBECH J E, HORTON E R, et al. Suppression of tumor-associated neutrophils by lorlatinib attenuates pancreatic cancer growth and improves treatment with immune checkpoint blockade [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):3414.
- [45] LIANYUAN T, GANG L, MING T, et al. Tumor associated neutrophils promote the metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(10):937-945.
- [46] PENG H M, SHEN J, LONG X, et al. Local release of TGF- β inhibitor modulates tumor-associated neutrophils and enhances pancreatic cancer response to combined irreversible electroporation and immunotherapy [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(10):e2105240.
- [47] POTO R, CRISTINZIANO L, MODESTINO L, et al. Neutrophil extracellular traps, angiogenesis and cancer[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2):431.
- [48] MUTUA V, GERSHWIN L J. A review of neutrophil extracellular traps (NETs) in disease: potential anti-NETs therapeutics[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, 61(2):194-211.
- [49] TESI R J. MDSC: the most important cell you have never heard of[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(1):4-7.
- [50] WU Y Z, YI M, NIU M K, et al. Myeloid-derived suppressor cells: an emerging target for anticancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):184.
- [51] ORTIZ-ESPINOSA S, MORALES X, SENEANT Y, et al. Complement C5a induces the formation of neutrophil extracellular traps by myeloid-derived suppressor cells to promote metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2022, 529:70-84.
- [52] LIU Y Y, ZHOU X X, WANG X. Targeting the tumor microenvironment in B-cell lymphoma: challenges and opportunities [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):125.
- [53] CHEN W, PENG W, WANG R H, et al. Exosome-derived tRNA fragments tRF-GluCTC-0005 promotes pancreatic cancer liver metastasis by activating hepatic stellate cells[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(1):102.
- [54] HASHIMOTO M, KONDA J D, PERRINO S, et al. Targeting the IGF-axis potentiates immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma liver metastases by altering the immunosuppressive microenvironment[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(12):2469-2482.
- [55] MARKOWITZ J, BROOKS T R, DUGGAN M C, et al. Patients with pancreatic adenocarcinoma exhibit elevated levels of myeloid-derived suppressor cells upon progression of disease [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(2):149-159.

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.02.022

超声测量视神经鞘直径评估颅内压的研究进展^{*}

张 静¹, 孙 建¹综述, 刘晓琴^{2△}审校

1. 青海大学临床医学院, 青海西宁 810000; 2. 青海省人民医院重症医学科, 青海西宁 810000

摘 要: 颅内压(ICP)升高往往提示预后不良甚至导致死亡。超声测量视神经鞘直径(ONSD)作为一种无创评估 ICP 的方法, 具有价格低廉、安全可靠、操作简单等优点, 在临床上具有广泛的应用潜力。该文从超声测量 ONSD 评估 ICP 升高的机制、操作方法、临床应用及进展等角度出发, 探讨了其在不同地区(如高海拔地区)及不同民族中的应用情况, 表明 ONSD 与 ICP 升高存在显著线性相关性, 且具有较高的灵敏度和特异度, 但在高海拔地区, ONSD 受低氧等因素影响, 其正常值范围可能高于海平面地区, 且存在民族差异, 需综合考虑多种因素以提高诊断准确度。目前, 超声测量 ONSD 在评估 ICP 升高方面虽有诸多优点, 但仍存在一些不足, 如在特殊环境下的正常值范围界定不够精准等。未来需进一步探索超声测量 ONSD 与其他检测手段的联合应用, 以提高诊断准确度和可靠性, 推动其在临床中的广泛应用。

关键词: 颅内压; 超声; 视神经鞘直径; 眼球横径; 高海拔地区; 预后

中图法分类号: R445.1; R741.04

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)02-0283-06

Research progress on the assessment of intracranial pressure using ultrasound measurement of optic nerve sheath diameter^{*}

ZHANG Jing¹, SUN Jian¹, LIU Xiaoqin^{2△}

1. Qinghai University School of Clinical Medicine, Xining, Qinghai 810000, China;

2. Department of Critical Care Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810000, China

Abstract: Elevated intracranial pressure (ICP) often indicates a poor prognosis and may even lead to death. Ultrasound measurement of optic nerve sheath diameter (ONSD) is a non-invasive method for assessing ICP, its advantages of low cost, safety and reliability and ease of operation make it highly promising for clinical application. This article explores the mechanisms, operational methods, clinical applications and advancements of ultrasound measurement of ONSD for assessing elevated ICP, as well as its application in different regions (such as high-altitude areas) and among different ethnic groups. The summary found that ONSD is significantly linearly correlated with increased ICP, with high sensitivity and specificity. However, in high-altitude regions, ONSD is influenced by factors such as hypoxia, resulting in a higher normal range compared to sea-level regions, and there are ethnic differences, necessitating consideration of multiple factors to improve diagnostic accuracy. Currently, while ultrasound measurement of ONSD has numerous advantages in assessing increased intracranial pressure, it still has some limitations, such as insufficient precision in defining normal value ranges under special environmental conditions. Future efforts should focus on further optimizing measurement techniques, expanding sample sizes to more precisely determine normal value ranges for different populations, and exploring combined applications with other diagnostic methods to enhance diagnostic accuracy and reliability, thereby promoting its broader clinical application.

Key words: intracranial pressure; ultrasound; optic nerve sheath diameter; eyeball transverse diameter; high-altitude areas; prognosis

颅内压(ICP)是指颅腔内容物对颅腔壁上所产生的压力, 也称为脑压。对于维持正常脑功能和脑血循环具有重要意义^[1]。在颅脑损伤、颅内感染等颅内疾

病发生后, ICP 常升高, 过高的 ICP 会导致脑疝, 且治疗效果不佳, 具有极高的致残率、致死率, 影响患者预后^[2-3]。及时准确地评估 ICP 对于指导治疗、改善预

^{*} 基金项目: 青海省卫生健康委员会课题项目(2022-wjzdx-09)。

[△] 通信作者, E-mail: lxq-0314@163.com。

引用格式: 张静, 孙建, 刘晓琴. 超声测量视神经鞘直径评估颅内压的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(2): 283-288.