

董泽君,马一凡,刘洋呈,等. 微生物群的免疫调控在胰腺癌治疗中的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2026, 34(1): 101-111.

DONG Z J, MA Y F, LIU Y C, et al. Research progress on immune regulation of microbiota in pancreatic cancer therapy [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2026, 34(1): 101-111.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2026.01.010

微生物群的免疫调控在胰腺癌治疗中的研究进展

董泽君^{1,3}, 马一凡³, 刘洋呈², 师长宏^{1,3*}

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 空军军医大学基础医学院二大队八队, 西安 710032; 3. 空军军医大学实验动物中心, 西安 710032;)

【摘要】 胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 恶性程度高、起病隐匿且预后差, 现有治疗措施常因肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 所具有的免疫抑制特性, 易引起复发和耐药。TME 的特征常影响肿瘤免疫治疗的效果, 尤其在抑制性免疫微环境下常出现肿瘤的免疫逃逸和免疫耐受。PC 的进展是微生物群、宿主遗传背景及环境因素共同作用的结果, 微生物群通过重塑免疫微环境成为核心调控环节之一。通过靶向特定的微生物群调节免疫细胞功能, 可以增强免疫检查点抑制剂的治疗效果。本文聚焦 PC 的免疫微环境, 通过与胃肠道肿瘤相关微生物群的差异性分析, 综述了微生物群在影响 PC 免疫微环境和增强免疫治疗效果方面的研究进展; 分析了通过干预微生物及其代谢途径, 改善 PC 抑制性免疫微环境的效能; 阐述了微生物群在 PC 免疫反应中的调控机制, 期望为 PC 患者提供新的个性化免疫治疗策略。

【关键词】 胰腺癌; 微生物群; 免疫微环境; 免疫治疗

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2026) 01-0101-11

Research progress on immune regulation of microbiota in pancreatic cancer therapy

DONG Zejun^{1,3}, MA Yifan³, LIU Yangcheng², SHI Changhong^{1,3*}

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. the Eighth Team of the Second Battalion of the Basic Medical College of the Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China; 3. Experimental Animal Center, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Corresponding author: SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Pancreatic cancer (PC) is highly malignant, with an insidious onset and poor prognosis. Current treatment measures often fail because of the immunosuppressive characteristics of the tumor microenvironment (TME), leading to recurrence and resistance. The characteristics of the TME frequently affect the efficacy of tumor immunotherapy, especially in suppressive immune microenvironments, where immune evasion and immune tolerance of the tumor commonly occur. The progression of PC result from the combined effects of the microbiota, the host's

【基金项目】 国家自然科学基金 (32570629), 陕西省创新能力支撑计划 (2025JC-GXPT-043), 甘肃中医药大学研究生“创新创业基金” (2026CXCY-136)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (32570629), the Shaanxi Innovation Capability Support Plan (2025JC-GXPT-043), Gansu University of Chinese Medicine Graduate “Innovation and Entrepreneurship Fund” (2026CXCY-136).

【作者简介】 董泽君, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 肿瘤免疫治疗。Email: 2983890496@qq.com

【通信作者】 师长宏, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 人源化动物模型的创制与应用。Email: changhong@fmmu.edu.cn

genetic background, and environmental factors. The microbiota plays a central regulatory role by reshaping the immune microenvironment, and targeting specific microbiota to modulate immune cell function can enhance the efficacy of immune checkpoint inhibitors. This review focuses on the immune microenvironment in PC, analyzing the differences in microbiota associated with gastrointestinal tumors, and summarizes research progress on the mechanisms by which the microbiota influences the PC immune microenvironment and enhances the effectiveness of immunotherapy. The review also examines the potential of the microbiota and its metabolic pathways for improving the suppressive immune microenvironment in PC, and discusses the regulatory mechanisms of the microbiota in PC immune responses, aiming to provide new personalized immunotherapeutic strategies for patients with PC.

【Keywords】 pancreatic cancer; microbiome; immune microenvironment; immunotherapy

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是人类最致命的恶性肿瘤之一。由于其早期症状隐匿、侵袭性强且缺乏有效筛查手段,超过 80% 的患者确诊时已处于晚期并发生远处转移^[1],导致其死亡率与发病率比值接近 1 : 1.5,生存率长期低于 10%^[2-3],是全球预后最差的恶性肿瘤之一,同时 PC 也是癌症死亡的第三大原因^[4]。PC 具有免疫耐受和免疫逃逸的特征,对免疫治疗响应差。由于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)免疫反应的改变,可以抑制免疫细胞监视与效应功能,进而促发肿瘤增殖与转移,这为改善 PC 的免疫治疗效果提供了新的思路。

越来越多的证据表明,微生物群可能通过调控免疫耐受,在 PC 的发生发展里起到关键调控作用^[5-6]。微生物群借助调控 PC 免疫微环境,可以改变患者的生存周期。微生物与免疫系统相互作用,通过促进某些免疫抑制细胞的扩增,帮助调节免疫反应,如肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)等,促进 TME 内的免疫耐受途径。MDSC 通过产生免疫抑制性细胞因子和抑制 T 细胞活化,在促进免疫耐受方面发挥重要作用^[7-8]。此外, TAM 在免疫抑制微环境的形成与促进 PC 免疫逃逸中发挥关键调控作用,作为主要浸润免疫细胞之充当构建 PC 免疫抑制微环境的桥梁。有研究表明, PC 发病率与肠道相关因素之间有着紧密联系,包括肠道微生物群的易位、口腔微生物群的失衡、菌群的失调以及有毒代谢产物的存在,这些都会影响 PC 的预后^[9]。因此,调节 TAM 能够恢复 PC 的抗肿瘤免疫能力^[10]。

PC 中有 90% 为胰腺导管腺癌(pancreatic

ductal adenocarcinoma, PDAC),与正常胰腺相比, PDAC 患者的肠道微生物群含有特定的细菌,在调节 PC TME 中发挥作用。比如,与健康人相比, PDAC 患者的肠道微生物群中变形菌门、放线菌门、梭杆菌门均较高^[11]。接触口咽部位的牙龈卟啉单胞菌,同样可能增加 PC 风险^[12]。因此,肠道和口咽微生物群的生态失调与人类 PC 的发展有关^[13]。其中乳杆菌可以增强 NK 细胞介导的抗肿瘤免疫。从而抑制 PDAC 的进展^[14]。总之,微生物群不仅直接作用于 TME 促进肿瘤发生,还诱导系统性炎症反应,从而导致 PDAC 的发展。已有研究表明,肿瘤微生物组多样性可以预测 PDAC 患者的预后^[15]。鉴于这些研究结果,阐述微生物群与 PC 之间的复杂关系,对理解并制定 PC 有效的治疗策略有着重要意义,本文着重探究微生物群在 PC 免疫微环境重塑中的机制,同时评估其临床转化的潜能。

1 PC 微生物群的组成与功能

人体内的微生物群以多种细菌为主,构成复杂,功能多样(见表 1)。胰腺解剖位置较深,存在多种生理屏障。PC 患者的菌群结构改变中,表现为有益菌(如双歧杆菌、乳酸菌)数量减少,有害菌(如变形杆菌、梭杆菌)丰度升高^[9]。而这种失调状态会进一步促进肿瘤进展,这些变化不只是影响胰腺的功能,还可能会影响炎症反应、免疫系统的调节、代谢以及 TME 的变化^[25]。

1.1 PC 与胃肠道肿瘤相关微生物群的差异性分析

1.1.1 PC 微生物群的组成与分布特征

近年来,微生物群在人类健康和疾病中的作用受到广泛关注,尤其在消化系统肿瘤,其研究

表 1 与 PC 有关微生物群的作用

Table 1 Role of microbiota associated with PC

微生物名称 Microbial name	数量增多/减少 Increase/decrease in quantity	作用 Affect
双歧杆菌 ^[16-17] <i>Bifidobacterium</i> ^[16-17]	丰富度低 Low richness	双歧杆菌属于有益菌,但是 PC 患者中双歧杆菌的丰富度较低 <i>Bifidobacterium</i> are beneficial bacteria, but the abundance of <i>Bifidobacterium</i> is relatively low in patients with PC
牙龈卟啉单胞菌 ^[18-19] <i>Porphyromonas gingivalis</i> ^[18-19]	增多 Increase	可从口腔转移到胰腺,加速 PC 发展 It can spread from the mouth to the pancreas, accelerating the progression of PC
丁酸梭菌 ^[20] <i>Clostridium butyricum</i> ^[20]	增多 Increase	引发超氧化物应激和细胞内脂质积累,从而增强 PC 的铁死亡易感性 It triggers oxidative stress and intracellular lipid accumulation, thereby enhancing the iron death susceptibility of PC
梭杆菌 ^[21] <i>Fusobacteria</i> ^[21]	增多 Increase	存在于 PC 组织中时,它与癌症特异性死亡率增加有关 When present in the PC tissue, it is associated with an increased cancer-specific mortality rate
厚壁菌门 ^[16] <i>Firmicutes</i> ^[16]	丰富度增加 Increase in abundance	在 PC 的背景下,厚壁菌门的增加可能通过其产生的短链脂肪酸(如丁酸盐)来促进肠道屏障的破坏或增强局部炎症,从而促进肿瘤的发生。 In the context of PC, the increase in the <i>Firmicutes</i> may promote intestinal barrier disruption or enhance local inflammation through the production of short-chain fatty acids (such as butyrate), thereby facilitating tumor development
幽门螺杆菌 ^[22-23] <i>Helicobacter pylori</i> ^[22-23]	增多 Increase	幽门螺杆菌的定植与 PC 起始和成熟相关的分子途径激活有关,从而导致 PC 恶性肿瘤 Colonization of <i>Helicobacter pylori</i> is associated with the activation of molecular pathways related to the initiation and progression of PC, leading to malignant tumors of PC
变形菌门 ^[24] <i>Proteobacteria</i> ^[24]	增多 Increase	在 PC 中,变形菌门的增多可能通过其引发的炎症反应、氧化应激等途径,促进癌细胞增殖、迁移和免疫逃逸 In the PC, the increase in <i>Proteobacteria</i> may promote cancer cell proliferation, migration, and immune evasion through mechanisms such as inflammation and oxidative stress

价值日益凸显。PC 与胃肠道肿瘤(如胃癌、结直肠癌等)虽同属消化系统恶性肿瘤,但微生物的组成和分布差异显著。PC 微生物群以口腔及肠道来源的迁移菌群为主,在胰腺组织中常会检测到牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌等致病微生物^[26-28]。通过肠系膜静脉进入胰腺的微生物可能会改变代谢途径,刺激促炎信号,并抑制免疫细胞分化,从而促进肿瘤的进展和转移^[29-30]。胃肠道肿瘤的微生物群更多是肠道内的常驻细菌,如易引发胃癌的幽门螺杆菌,其诱导胃黏膜的慢性炎症、DNA 损伤以及表观遗传改变,进一步推动癌变进程^[31];结直肠癌则与具核梭杆菌、产 colibactin 毒素的大肠杆菌以及脆弱拟杆菌等密切相关,这些菌群可直接让宿主 DNA 遭到破坏,进而激活 STAT3 等促癌通路,促进癌症的扩散^[32]。

在菌群分布差异性方面,胰腺传统上被认为是无菌器官,大多数微生物不能在胰液中存活,因为胰液含有大量蛋白酶并且呈高碱性^[33],而胃肠道本身就有丰富的菌群,所以胃肠道肿瘤内微生物的多样性可能更高。已证实,胰腺肿瘤组织中微生物总体丰富度偏低,但部分细菌可凭借全身循环扩散到胰腺,血液里面常会检测到口腔或微生物群的 DNA 痕迹,这与菌群移位或导致 PC 的全身性炎症、免疫抑制存在联系^[34]。而胃肠道肿瘤里微生物的分布展现出更明显的局部属性,在结直肠癌中,具核梭杆菌是特异性富集于肿瘤组织的,与癌细胞形成类似生物膜样式的结构并直接改变 TME^[35];在胃癌中,常出现幽门螺杆菌长时间定植于胃黏膜且伴随菌群失调现象。相比于 PC,胃肠道肿瘤患者的肠道微生物群多样性明显下降,尤其是短链脂肪酸减少,这可能通过

影响免疫系统和代谢过程,进而促进肿瘤的发生和进展^[36-37]。这些差异凸显了不同解剖部位 TME 中菌群-宿主互作的特异性,为靶向菌群的个体化诊疗策略提供了理论依据。

1.1.2 PC 与胃肠道肿瘤微生物群靶向干预策略的差异

PC 与胃肠道肿瘤在微生物群干预策略上的不同主要由微生物的来源和作用机制决定。PC 的微生物群多源于口腔和肠道的异常迁移,比如牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌,干预核心在于阻断菌群迁移。可以通过改善口腔卫生、补充益生菌,强化肠道屏障以及靶向 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 或核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路相关分子抑制炎症的发生^[38]。而胃肠道肿瘤则聚焦清除局部致癌菌群,比如幽门螺杆菌根治术治疗胃癌、噬菌体靶向具核梭杆菌治疗结直肠癌。在免疫方面,PC 通过益生菌激活“冷肿瘤”免疫应答,而胃肠道肿瘤通过调节局部免疫微环境,如降低 PD-L1 表达或联合 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR) 激动剂,增强治疗敏感性^[39]。针对 PC,微生物群的干预是通过两个方面发挥作用:一是补充短链脂肪酸以调节肠道微生态平衡^[40],二是抑制真菌促癌代谢通路以减少致癌因子产生^[41-42];而胃肠道肿瘤的干预策略是以膳食调控为核心手段,通过精准调节膳食结构平衡肠道菌群代谢产物^[43],间接改善 TME^[44],无需依赖短链脂肪酸补充或真菌促癌代谢抑制的直接干预路径。这种差异源于两类肿瘤的肠道菌群失衡特征不同,PC 的菌群紊乱更易表现为短链脂肪酸合成不足与真菌促癌代谢激活,而胃肠道肿瘤的菌群异常多集中于代谢产物比例失衡,因此形成了针对性的干预方向分化。

1.2 微生物群驱动 PC 免疫耐受

1.2.1 微生物群调节 PC 免疫微环境的作用机制

微生物群可能通过“肠-胰腺轴”影响 PC 的发展,机制主要包括调节免疫、代谢和炎症反应。在 PC 中起作用的微生物群主要为:梭杆菌属、牙龈卟啉单胞菌、双歧杆菌。梭杆菌属在之前的研究中,与结直肠癌最息息相关,但也有报道说明梭杆菌属的存在是 PC 的预后标志物,它与化疗耐药相关^[45]。牙龈卟啉单胞菌诱导促炎性 TME

伴中性粒细胞弹性蛋白酶升高,最终促进 PC 进展。而双歧杆菌对 PC 的化疗有着辅助作用,它可以协助化疗药物,并增强疗效。

具核梭杆菌和牙龈卟啉单胞菌都是口腔中的革兰氏阴性、非孢子形成的厌氧菌。具核梭杆菌呈纺锤形,而牙龈卟啉单胞菌则通常呈现球杆状。这两种细菌在人体口腔菌群中非常丰富^[46]。具核梭杆菌是牙周病早期菌群失调时增殖的致病菌之一,它可以与牙龈卟啉单胞菌共同作用,破坏宿主与微生物之间的平衡,导致牙周炎的发生,最终促进胰腺癌的恶性进展与免疫治疗耐药性^[47-48]。一旦进入肿瘤,梭杆菌可以通过增强细胞增殖来加速癌症的发展^[49-50],创造有利于肿瘤的炎症环境并保护肿瘤免受 NK 细胞和肿瘤浸润 T 细胞的杀伤。综合现有研究,微生物群调控 PC 免疫耐受的核心机制可归纳为三大通路:一是通过 TLR4/NF- κ B、Wnt/ β -catenin 等信号通路激活促炎因子释放,其中牙龈卟啉单胞菌^[51]和具核梭杆菌^[52]发挥一定作用;二是诱导免疫抑制细胞 (MDSC、TAM) 浸润与梭杆菌属^[45]结合抑制效应 T 细胞活性;三是通过代谢产物 (短链脂肪酸、脂多糖) 与双歧杆菌^[53-54]和厚壁菌门^[17]重塑肠道屏障与全身炎症状态。尽管不同研究聚焦的微生物种类不同,但均指向“微生物群-免疫细胞-肿瘤细胞”的调控轴,这一核心逻辑为靶向干预提供了统一理论基础。

1.2.2 微生物群在 PC 免疫微环境中的作用及其治疗潜力

肠道微生物可调节胰腺肿瘤微生物组,影响肿瘤的生长、免疫治疗和化疗应答^[55]。PUSHALKAR 等^[11]在无菌小鼠及抗生素诱导去微生物群小鼠中进行 PC 肿瘤细胞移植实验。结果显示,与常规小鼠相比,无菌小鼠的肿瘤成瘤率降低,肿瘤体积缩小,且肺转移灶数量减少。同时,去微生物群小鼠的 MDSC 浸润水平下降,CD8⁺ T 细胞活性增强,证实微生物群的存在显著促进 PC 的发生与转移。并且,肠道微生物群的缺失能够通过增强 CD4⁺ T 细胞向 Th1 型的转化和提升 CD8⁺ T 细胞的细胞毒能力,来增加 T 细胞表达的 T-box (T-box expressed in T cells, T-bet), 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 等免疫标志物的表

达,最终加强免疫系统的抗感染和抗肿瘤功能。值得注意的是,CD8⁺ T 细胞分泌的 TNF- α 和 IFN- γ 能够诱导肿瘤细胞凋亡并有效抑制 PDAC 的生长^[56]。THOMAS 等^[57]报道,肠道微生物群的耗竭能够抑制缺乏适应性免疫系统的小鼠胰腺异种移植生长,表明肠道微生物群的作用可能独立于适应性免疫系统。此外,有研究证明微生物衍生成分在调节自然杀伤(natural killer, NK)细胞介导的抗肿瘤免疫中起关键调控作用,从而影响 PDAC 的进展^[58]。YU 等^[58]研究表明,肠道微生物群通过调控肿瘤内的 NK 细胞活性,来调节 PC 的癌变过程,这揭示了微生物群组成与 PDAC 中免疫反应之间的机制联系。PANEBIANCO 等^[59]探讨丁酸盐对 PC 的影响,其体外和体内研究表明,丁酸盐不仅减缓了肿瘤细胞的增殖,还通过诱导细胞凋亡,增强了化疗药物吉西他滨的疗效。这突显了微生物源性代谢物影响肿瘤行为和治疗反应的潜力。总而言之,微生物群通过影响免疫细胞(如 MDSC、TAM、T 细胞、NK 细胞)、细胞因子(如 TNF- α 、IFN- γ)和转录因子(如 T-BET)等,显著调控 PC 的免疫微环境,这些相互作用凸显了基于微生物群的治疗策略在增强免疫介导的胰腺肿瘤控制方面的潜力,为未来治疗提供了潜在策略。

2 靶向微生物群干预 PC 治疗的策略

靶向微生物群干预是 PC 治疗的重要策略。益生菌和益生元通过调节肠道微生物群、增强免疫和抑制肿瘤,提升抗肿瘤能力。工程菌经基因改造可在 TME 中精准递送药物、激活免疫或直接抑瘤。联合化疗时,微生物群能减轻毒性作用。益生菌、益生元、工程菌及其与化疗的协同应用,为 PC 治疗提供了新思路。

2.1 益生菌介导的 PC 辅助治疗策略研究

目前,肠道微生物群在肿瘤发生、发展及治疗反应中的作用日益受到关注,其中,益生菌作为 PDAC 辅助治疗手段,展现出了独特前景。研究表明,益生菌(如乳杆菌和双歧杆菌)可能通过维持肠道微生物稳态、缓解炎症反应、调节免疫系统^[60]、促进抗肿瘤效率等方面抑制 PC 进展^[9]。在免疫系统中,通过增强宿主免疫应答,激活 NK 细胞、树突状细胞和肿瘤浸润性 T 淋巴

细胞,促进抗肿瘤免疫微环境形成,有研究发现乳酸菌相对丰度较高与 PDAC 患者外周循环 NK 细胞的增加相关^[14]。益生菌能够增强肠道屏障功能,减少肠道通透性,防止有害物质和病原微生物进入血液循环。这一作用对于 PC 患者尤为关键。更重要的是,补充特定的益生菌或益生元可以改变肠道微生物群组成,产生有益的代谢产物,并调节宿主免疫。研究发现,富集环境诱导的应激可以抑制 PDAC,这种效应与肠道微生物群中乳酸杆菌属的上调有关,特别是罗伊氏乳杆菌能够抑制肿瘤生长并增加 NK 细胞在 TME 中的浸润,提示益生菌补充可能成为 PDAC 的新治疗策略^[14]。

2.2 工程菌在 PC 治疗中的创新应用

大多数 PC 病例在确诊时已属晚期,因此,寻找新的治疗策略至关重要。随着纳米材料和生物工程技术的不断发展,研究人员已经开始对天然细菌进行改造,使其具有特定功能,从而创造出所谓的“工程细菌”^[61]。这些细菌的优势在于可以通过基因工程手段,将特定的基因导入细菌中,使其能够在 TME 中定向生长并释放抗癌药物或因子。HAN 等^[62]开发了一种用镓-多酚网络功能化的益生菌(LGG@ Ga-poly),口服给药后可以特异性靶向胰腺肿瘤。这种改造过的益生菌通过镓的作用,干扰细菌的能量获取过程,从而选择性地消除肿瘤内部的有害细菌(如变形菌门)和它们产生的毒素(如脂多糖)。清除肿瘤内部微生物群阻碍了肿瘤细胞 TLR 的激活,从而降低了肿瘤细胞免疫抑制性 PD-L1 和 IL-1 β 的表达,减少了免疫耐受性髓系细胞群,并改善了细胞毒性 T 淋巴细胞在肿瘤中的浸润^[62]。LGG@ Ga-poly 在预防和治疗 PC 小鼠模型中均能抑制肿瘤生长,并显著增强免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitors, ICIs)的抗肿瘤疗效^[62]。这项研究展示了精心设计的生物材料靶向肿瘤内部微生物群,可以有效地增强 PC 的免疫治疗效果。此外,具有硫代谢能力的细菌能够定植于肿瘤部位。在肿瘤缺氧微环境的刺激下,这些细菌会持续产生半胱氨酸 γ -裂解酶(cystathionine gamma-lyase, CGL),该酶通过消耗半胱氨酸来阻断其相关的代谢通路。这种工程化细菌能够破坏 PDAC 细胞的铁死亡防御系统,从而有效诱导

铁死亡。研究证实,该疗法对 PDAC 具有显著的治疗效果^[63]。

2.3 微生物群干预联合疗法的协同增效机制与临床转化探索

PDAC 的 TME 凭借大量免疫抑制细胞的积聚,涉及 MDSC、调节性 T 细胞和 TAM 等,逐渐形成免疫抑制环境,被认为是一种对免疫疗法反应不明显的“冷肿瘤”^[64-66]。同时,PDAC 的 TME 由致密的结缔组织增生基质组成,其细胞外基质内高水平的透明质酸提高了肿瘤的间质压力,限制了血液往肿瘤内的流入,上述特征给 PDAC 递送药物带来了挑战,这也可能是 PDAC 对几种细胞毒性化疗药物具有高耐药性的一个重要因素,因此需要制定更有效的 PDAC 治疗策略。

吉西他滨是 PDAC 常用的化疗药物,但易引起耐药。其主要原因是 PDAC 致密的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)使得药物渗透受限。有研究者设计了一种靶向肿瘤的益生菌纳米系统,以重新调节 ECM 并选择性调节肿瘤定植细菌,结果显示,工程化的益生菌纳米系统不仅可以增强吉西他滨诱导的胰腺肿瘤免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)以激活抗肿瘤免疫反应,还可以增加免疫细胞在肿瘤部位的浸润,从而提高 PC 的免疫化疗效果^[67]。

最近的研究探索了调节微生物组与常规癌症治疗相结合的联合策略,以提高现有治疗方法的有效性,并减少副作用^[68]。益生菌已成为 PC 治疗中一种很有前景的辅助疗法。一项研究表明,特定益生菌菌株与吉西他滨一起给药可改善 PDAC 转基因小鼠模型的治疗结果^[69]。该组合降低了治疗小鼠的肿瘤负荷并改善了整体健康标志物^[68],这表明益生菌可能通过调节肠道微生物群和改善宿主的免疫反应来提高化疗的有效性。还有研究强调了特定微生物代谢物,如吲哚-3-乙酸(indole-3-acetic acid, 3-IAA)在影响化疗疗效中的作用。例如在 PDAC 模型中,3-IAA 可以增强对化疗的反应,这表明饮食干预或补充特定代谢物可能是改善治疗结果的可行策略^[70],这为癌症患者治疗期间考虑营养干预提供了动力。还有临床前研究表明,益生元(如低聚果糖)联合吉西他滨可显著抑制 PDAC 生长^[69]。当前研究共识在于,益生菌、工程菌及联合疗法均通过调

节“肠道-胰腺轴”免疫微环境发挥作用,但分歧集中在菌株特异性(如不同乳杆菌菌株的疗效差异)及个体化干预方案的制定。未来需通过多中心临床研究明确核心功能菌群,建立基于患者菌群特征的精准治疗体系。

3 动物模型在 PC 相关微生物群研究中的应用

3.1 临床前动物模型的构建

用于 PC 相关菌群研究的动物模型主要有免疫健全小鼠和免疫缺陷小鼠,依据处理方法不同,可分为无菌小鼠和抗生素诱导的去微生物群模型。其中免疫健全小鼠可以研究去微生物群对肿瘤免疫逃逸、肿瘤免疫微环境的影响,通过移植 PC 细胞,观察微生物去群对肿瘤生长、转移及免疫系统的影响。无菌小鼠中不含任何自然存在的微生物,与 PC 微环境相似,因此适合用来研究微生物群与 PC 发生发展的关系。在无菌小鼠出生后,通过剖宫产等方法确保其完全没有微生物,再将 PC 细胞或 PC 组织移植到无菌小鼠体内,建立无菌荷瘤模型。抗生素诱导的去微生物群模型是通过给小鼠连续服用加入抗生素的饮水,直至肠道微生物群达到极低水平。进一步通过移植 PC 细胞或 PC 组织,建立无菌 PC 异种移植模型。有研究通过腹膜内注射大肠杆菌,诱导 C56BL/6 雌性小鼠出现胰腺炎,构建自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)模型,并使用高通量测序技术评估 AIP 组的小鼠肠道微生物群变化^[71]。进一步通过腹膜注射给予 AIP 小鼠乳杆菌,可有效改善胰腺炎症状,提示菌群在诱导胰腺炎症和改善炎症方面均可发挥作用^[70]。也有研究使用双人源化 PC 小鼠模型,主要方法为选用重度联合免疫缺陷小鼠,通过尾静脉注射健康供体的外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMCs)重建人类免疫系统,随后皮下植入人 PC 细胞系 Bxpc3 形成肿瘤,给予抗生素处理消除肠道微生物群,并结合白黎芦醇和抗程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)单抗治疗,评估白黎芦醇是否通过调控菌群增强 PD-1 单抗对 PC 免疫治疗的效果^[72-73]。

3.2 动物模型的优化

建立高度模拟人类 PDAC 病理特征的临床前模型对于 PC 的研究至关重要,这有助于更准确地评估治疗方法,从而为临床试验的合理化提供依据。目前大多数关于微生物群干预改善 PC 免疫治疗效果的研究仍处于小鼠模型阶段^[11,14,62,66,74]。如何将这些策略安全有效地应用于人体,并获得可重复的临床疗效,需要大量的临床前优化和严格的临床试验^[75-76]。例如,抗生素治疗在人体中可能导致肠道微生物群长期失调,需要权衡利弊;益生菌或 FMT 的疗效可能受个体差异、菌株选择、剂量和给药途径等多种因素影响;靶向肿瘤内部微生物群的策略需要解决药物递送的特异性和有效性问题^[62]。所以直接将小鼠的研究结果应用于临床治疗时,需要仔细考虑这些生理差异。这些差异可能导致药物和肠道微生物对肿瘤的影响方式有所不同,因此在进行临床实验设计时,必须根据人类的实际情况对治疗方案进行进一步优化与调整。

通过抗生素清除小鼠 PC 模型中的微生物群,可以显著抑制肿瘤发生和进展,并逆转肿瘤内部的免疫耐受状态^[11]。微生物群清除后,PC TME 发生了免疫原性重编程,表现为髓系来源的抑制性细胞减少、M1 巨噬细胞分化增加、CD4⁺ T 细胞向 Th1 分化以及 CD8⁺ T 细胞活化增强^[11]。更重要的是,微生物群清除上调了 PD-1 的表达,使得原本对检查点抑制剂无反应的肿瘤对免疫检查点阻断治疗变得敏感,显著提高了 ICI 的疗效^[11]。这项研究支持了将内源性微生物群作为 PC 免疫治疗的潜在靶点。然而,需要注意的是,抗生素治疗是广谱的,可能同时清除有益菌群,且长期使用可能带来耐药性等问题,因此需要在临床应用中谨慎评估。

4 展望

微生物群与 PC 免疫耐受之间存在密切关系,针对微生物群的免疫疗法为 PC 治疗提供了新思路。尽管该领域已取得初步进展,微生物群在临床应用中仍面临个体差异、长期效果验证及安全性评估等挑战。未来研究需重点探索微生物干预与化疗、放疗或新型免疫疗法的协同效应,深入解析微生物群与 PC 免疫耐受的机制。

4.1 转化应用策略

干预微生物群调控免疫微环境,以改善 PC 免疫治疗的转化应用策略,可以从多个方面着手。首先,肠道微生物群对免疫系统有显著影响,能够通过调节免疫细胞功能、增强抗肿瘤免疫反应或减少免疫逃逸机制,从而改善癌症免疫治疗的效果^[77-79]。益生菌作为微生物群调控的重要手段,可以通过改变肠道微生物的组成来增强 T 细胞功能,提升免疫治疗的效果^[74]。此外,虽然抗生素在某些情况下有助于治疗,但其对微生物群的负面影响不容忽视,过度使用抗生素可能会导致微生物群失调,从而削弱免疫反应。因此,在 PC 免疫治疗过程中,合理使用抗生素至关重要,避免影响微生物群的平衡^[74]。

转化应用策略的核心是在于构建“微生物-免疫轴”的具体体系,通过多组学的技术筛选关键微生物群以及代谢靶点,并对其对免疫抑制微环境的调控机制进行分析。还需要结合工程菌递送技术和联合治疗方案,重塑肿瘤局部免疫应答。临床上,微生物群调节的策略可与传统免疫治疗相结合,提供联合疗法的可行性,提升治疗效果。最终,这种策略可能为 PC 患者提供个性化、精准的治疗方案,未来有望成为改善 PC 免疫治疗效果的有效辅助手段。

4.2 微生物群与免疫系统相互作用的机制

肠道微生物主要通过影响树突状细胞、巨噬细胞及 T 细胞的功能,调节免疫细胞的活性。此外,特定菌群,比如具核梭杆菌可通过激活 TLR4/NF- κ B 通路促进 TAM 向 M2 型极化,同时上调 PD-L1 表达,导致 T 细胞耗竭。其次,微生物群还可以通过调节免疫检查点分子的表达来改变肿瘤免疫逃逸机制。免疫检查点如 PD-1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 等在 TME 中的高表达常导致免疫逃逸,而特定的微生物群体能够通过调控这些检查点的表达,恢复免疫系统对肿瘤细胞的识别与攻击。通过这种方式,微生物群不仅增强了宿主的抗肿瘤免疫反应,还可能为免疫治疗提供了新的治疗策略。因此,微生物群的调控为提高肿瘤免疫治疗的效果提供了有力的支持,未来可以通过调整微生物群来优化免疫治疗方案。

4.3 益生菌和工程菌指导下的 PC 治疗新策略

随着对微生物群与癌症之间研究深入, 益生菌和工程菌作为治疗 PC 的新策略。已有研究证实, 微生物群的改变可能影响 PC 的发生、发展和治疗反应^[6]。这为通过调节微生物群来辅助治疗癌症开辟了新方向。

益生菌通过调节肠道免疫环境、增强肠道屏障功能、抑制炎症反应等作用, 在 PC 治疗中发挥积极作用。包含乳酸菌、双歧杆菌在内的益生菌, 在临床研究中显示了良好的耐受性和一定的抗肿瘤效果。其次, 工程菌作为一种精准的生物治疗工具, 具有更高的靶向性和可控性。借助基因工程技术, 可以构建特异性识别 TME 并递送抗肿瘤效应分子的工程菌株。后续研究可以聚焦优化工程菌的生物分布, 提升其在肿瘤组织的富集能力, 同时确保其长期的生物安全性和疗效稳定性。尽管如此, 益生菌与工程菌在向临床转化过程中仍面临诸多挑战。目前多数研究仍局限于体外或动物模型阶段, 如何在人体中实现预期的效果仍是关键问题。其次, 微生物的个体差异与生态系统复杂性, 也使研究成果的可重复性面临挑战。未来, 研究人员需要深入挖掘个体化治疗的可能性, 结合基因组学、大数据和精准医疗, 为不同患者提供定制化的治疗方案。

5 结论

微生物群在 PC 免疫调控中扮演着重要角色, 通过调节免疫细胞功能、影响细胞因子分泌等方式参与塑造 PC 免疫微环境。基于微生物群的 PC 治疗策略, 包括益生菌、工程菌应用和联合治疗等, 展现出良好的临床应用前景。尽管微生物多样性可能会产生免疫调节影响, 但其在抗肿瘤反应中的作用机制尚不完全清楚。未来研究应着重于阐明特定菌群的功能机制, 优化微生物群调节策略, 并探索微生物群与其他治疗方法的联合应用。相信随着研究的深入, 基于微生物群的 PC 治疗将为改善患者预后提供新的希望。

参 考 文 献 (References)

- [1] WOOD L D, CANTO M I, JAFFEE E M, et al. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(2): 386-402.
- [2] KLEEFF J, KORC M, APTE M, et al. Pancreatic cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16022.
- [3] 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.
- [4] SIEGEL R L, KRATZER T B, GIAQUINTO A N, et al. Cancer statistics, 2025 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2025, 75(1): 10-45.
- [5] Integrative HMP (iHMP) research network consortium. The integrative human microbiome project [J]. *Nature*, 2019, 569(7758): 641-648.
- [6] SUZUKI T A, FITZSTEVENS J L, SCHMIDT V T, et al. Codiversification of gut microbiota with humans [J]. *Science*, 2022, 377(6612): 1328-1332.
- [7] DONG P, YAN Y, FAN Y, et al. The role of myeloid-derived suppressor cells in the treatment of pancreatic cancer [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2022, 21: 15330338221142472.
- [8] 雷静玉, 罗宝花, 赵菊梅, 等. 基于免疫检查点抑制剂靶向胰腺癌微环境的联合免疫治疗策略 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(5): 720-726.
- LEI J Y, LUO B H, ZHAO J M, et al. Combined immunotherapy strategy based on immune checkpoint inhibitor targeting pancreatic cancer microenvironment [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2022, 30(5): 720-726.
- [9] YANG Q, ZHANG J, ZHU Y. Potential roles of the gut microbiota in pancreatic carcinogenesis and therapeutics [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 872019.
- [10] LIU R, LI J, LIU L, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs): constructing an immunosuppressive microenvironment bridge for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) [J]. *Cancer Pathog Ther*, 2024, 3(3): 183-196.
- [11] PUSHALKAR S, HUNDEYIN M, DALEY D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4): 403-416.
- [12] ZHU Y, LIANG X, ZHI M, et al. Succession of the multi-site microbiome along pancreatic ductal adenocarcinoma tumorigenesis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1487242.
- [13] FAN X, ALEKSEYENKO A V, WU J, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study [J]. *Gut*, 2018, 67(1): 120-127.
- [14] LIANG Y, DU M, LI X, et al. Upregulation of *Lactobacillus spp.* in gut microbiota as a novel mechanism for environmental eustress-induced anti-pancreatic cancer effects [J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2470372.
- [15] RIQUELME E, ZHANG Y, ZHANG L, et al. Tumor

- microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes [J]. *Cell*, 2019, 178(4): 795–806.
- [16] LI P, ZHANG H, CHEN L, et al. Oral and fecal microbiota as accurate non-invasive tools for detection of pancreatic cancer in the Chinese population [J]. *Cancer Lett*, 2025, 612: 217456.
- [17] KARTAL E, SCHMIDT T S B, MOLINA-MONTES E, et al. A faecal microbiota signature with high specificity for pancreatic cancer [J]. *Gut*, 2022, 71(7): 1359–1372.
- [18] SABA E, FARHAT M, DAOUD A, et al. Oral bacteria accelerate pancreatic cancer development in mice [J]. *Gut*, 2024, 73(5): 770–786.
- [19] GAO Y C, ZHOU D D, LU Y B, et al. Antitumor potentials of onco-microbial in Chinese patients with pancreatic cancer [J]. *Heliyon*, 2024, 10(24): e40890.
- [20] YANG X, ZHANG Z, SHEN X, et al. *Clostridium butyricum* and its metabolite butyrate promote ferroptosis susceptibility in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cell Oncol*, 2023, 46(6): 1645–1658.
- [21] MITSUHASHI K, NOSHO K, SUKAWA Y, et al. Association of *Fusobacterium* species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(9): 7209–7220.
- [22] CHAI Y, HUANG Z, SHEN X, et al. Microbiota regulates pancreatic cancer carcinogenesis through altered immune response [J]. *Microorganisms*, 2023, 11(5): 1240.
- [23] TAKAYAMA S, TAKAHASHI H, MATSUO Y, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on human pancreatic cancer cell line [J]. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54(80): 2387–2391.
- [24] ŚWIDNICKA-SIERGIEJKO A, DANILUK J, MINIEWSKA K, et al. Inflammatory stimuli and fecal microbiota transplantation accelerate pancreatic carcinogenesis in transgenic mice, accompanied by changes in the microbiota composition [J]. *Cells*, 2025, 14(5): 361.
- [25] ZAMBIRINIS C P, PUSHALKAR S, SAXENA D, et al. Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome [J]. *Cancer J*, 2014, 20(3): 195–202.
- [26] DEL CASTILLO E, MEIER R, CHUNG M, et al. The microbiomes of pancreatic and duodenum tissue overlap and are highly subject specific but differ between pancreatic cancer and noncancer subjects [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(2): 370–383.
- [27] FAN Z, TANG P, LI C, et al. *Fusobacterium nucleatum* and its associated systemic diseases: epidemiologic studies and possible mechanisms [J]. *J Oral Microbiol*, 2022, 15(1): 2145729.
- [28] ALON-MAIMON T, MANDELBOIM O, BACHRACH G. *Fusobacterium nucleatum* and cancer [J]. *Periodontol* 2000, 2022, 89(1): 166–180.
- [29] KRAUTKRAMER K A, FAN J, BÄCKHED F. Gut microbial metabolites as multi-Kingdom intermediates [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(2): 77–94.
- [30] GUKOVSKY I, LI N, TODORIC J, et al. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(6): 1199–1209.
- [31] KALISPERATI P, SPANOU E, PATERAS I S, et al. Inflammation, DNA damage, *Helicobacter pylori* and gastric tumorigenesis [J]. *Front Genet*, 2017, 8: 20.
- [32] LI S, LIU J, ZHENG X, et al. Tumorigenic bacteria in colorectal cancer: mechanisms and treatments [J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 19(2): 147–162.
- [33] MAEKAWA T, FUKAYA R, TAKAMATSU S, et al. Possible involvement of *Enterococcus* infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(4): 962–969.
- [34] DENG J, SUN C, XU G, et al. The oral microbiome and cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2025, 1472: 151–170.
- [35] KVICH L, FRITZ B G, ZSCHACH H, et al. Biofilms and core pathogens shape the tumor microenvironment and immune phenotype in colorectal cancer [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2350156.
- [36] VAN DER HEE B, WELLS J M. Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids [J]. *Trends Microbiol*, 2021, 29(8): 700–712.
- [37] ZHANG L, LIU C, JIANG Q, et al. Butyrate in energy metabolism: there is still more to learn [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(3): 159–169.
- [38] HAJISHENGALLIS G, CHAVAKIS T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(7): 426–440.
- [39] YI M, JIAO D, QIN S, et al. Manipulating gut microbiota composition to enhance the therapeutic effect of cancer immunotherapy [J]. *Integr Cancer Ther*, 2019, 18: 1534735419876351.
- [40] TEMEL H Y, KAYMAK Ö, KAPLAN S, et al. Role of microbiota and microbiota-derived short-chain fatty acids in PDAC [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(5): 5661–5675.
- [41] WANG H, CAPULA M, KROM B P, et al. Of fungi and men: role of fungi in pancreatic cancer carcinogenesis [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(19): 1257.
- [42] JIANG Y, DONATI V, PETERS G J, et al. Fungal mycobiome-mediated immune response: a non-negligible promoter in pancreatic oncogenesis and chemoresistance [J]. *Cancer Drug Resist*, 2023, 6(2): 284–290.
- [43] CHAPKIN R S, NAVARRO S L, HULLAR M A J, et al.

- Diet and gut microbes act coordinately to enhance programmed cell death and reduce colorectal cancer risk [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(3): 840–851.
- [44] PENG M, LEE S H, RAHAMAN S O, et al. Dietary probiotic and metabolites improve intestinal homeostasis and prevent colorectal cancer [J]. *Food Funct*, 2020, 11(12): 10724–10735.
- [45] D'ANTONIO D L, ZENONIANI A, UMME S, et al. Intratumoral *Fusobacterium nucleatum* in pancreatic cancer: current and future perspectives [J]. *Pathogens*, 2024, 14(1): 2.
- [46] NOZAWA A, OSHIMA H, TOGAWA N, et al. Development of oral care chip, a novel device for quantitative detection of the oral microbiota associated with periodontal disease [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0229485.
- [47] HAJISHENGALLIS G, LIANG S, PAYNE M A, et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement [J]. *Cell Host Microbe*, 2011, 10(5): 497–506.
- [48] LAMONT R J, KOO H, HAJISHENGALLIS G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(12): 745–759.
- [49] RUBINSTEIN M R, WANG X, LIU W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin [J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 195–206.
- [50] CHEN Y, PENG Y, YU J, et al. Invasive *Fusobacterium nucleatum* activates beta-catenin signaling in colorectal cancer via a TLR4/P-PAK1 cascade [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 31802–31814.
- [51] LIU J, LICHTENBERG T, HOADLEY K A, et al. An integrated TCGA pan-cancer clinical data resource to drive high-quality survival outcome analytics [J]. *Cell*, 2018, 173(2): 400–416.
- [52] GALASSO L, TERMITE F, MIGNINI I, et al. Unraveling the role of *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer: molecular mechanisms and pathogenic insights [J]. *Cancers*, 2025, 17(3): 368.
- [53] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy [J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084–1089.
- [54] LUU M, RIESTER Z, BALDRICH A, et al. Microbial short-chain fatty acids modulate CD8⁺ T cell responses and improve adoptive immunotherapy for cancer [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4077.
- [55] CHAKLADAR J, KUO S Z, CASTANEDA G, et al. The pancreatic microbiome is associated with carcinogenesis and worse prognosis in males and smokers [J]. *Cancers*, 2020, 12(9): 2672.
- [56] CHEN Y, YU D, QIAN H, et al. CD8⁺ T cell-based cancer immunotherapy [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 394.
- [57] THOMAS R M, GHARAIBEH R Z, GAUTHIER J, et al. Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models [J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(8): 1068–1078.
- [58] YU Q, NEWSOME R C, BEVERIDGE M, et al. Intestinal microbiota modulates pancreatic carcinogenesis through intratumoral natural killer cells [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2112881.
- [59] PANEBIANCO C, VILLANI A, PISATI F, et al. Butyrate, a postbiotic of intestinal bacteria, affects pancreatic cancer and gemcitabine response in *in vitro* and *in vivo* models [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113163.
- [60] DU H, CAI Y, SHEN L, et al. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* modulates early-life immune response and gut metabolism [J]. *Anim Model Exp Med*, 2025, 8(6): 965–976.
- [61] GUO X, SHAO Y. Role of the oral-gut microbiota axis in pancreatic cancer: a new perspective on tumor pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 103.
- [62] HAN Z Y, FU Z J, WANG Y Z, et al. Probiotics functionalized with a gallium-polyphenol network modulate the intratumor microbiota and promote anti-tumor immune responses in pancreatic cancer [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7096.
- [63] QIAO C, WANG L, HUANG C, et al. Engineered bacteria manipulate cysteine metabolism to boost ferroptosis-based pancreatic ductal adenocarcinoma therapy [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(6): e2412982.
- [64] HARTUPEE C, NAGALO B M, CHABU C Y, et al. Pancreatic cancer tumor microenvironment is a major therapeutic barrier and target [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1287459.
- [65] UPADHRASTA S, ZHENG L. Strategies in developing immunotherapy for pancreatic cancer: recognizing and correcting multiple immune “defects” in the tumor microenvironment [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9): 1472.
- [66] JING W, MCALLISTER D, VONDERHAAR E P, et al. STING agonist inflames the pancreatic cancer immune microenvironment and reduces tumor burden in mouse models [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 115.
- [67] YAO W Q, SONG W F, DENG X C, et al. Harnessing the engineered probiotic-nanosystem to remodulate tumor extracellular matrix and regulate tumor-colonizing bacteria for

- improving pancreatic cancer chemo-immunotherapy [J]. *Small*, 2025, 21(3): e2406837.
- [68] KANG X, LAU H C, YU J. Modulating gut microbiome in cancer immunotherapy: harnessing microbes to enhance treatment efficacy [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(4): 101478.
- [69] CHEN S M, CHIENG W W, HUANG S W, et al. The synergistic tumor growth-inhibitory effect of probiotic *Lactobacillus* on transgenic mouse model of pancreatic cancer treated with gemcitabine [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20319.
- [70] TROTTER Y, FRÉGNAC Y, BUISSERET P. The period of susceptibility of visual cortical binocularity to unilateral proprioceptive deafferentation of extraocular muscles [J]. *J Neurophysiol*, 1987, 58(4): 795-815.
- [71] ITO S, HIGASHIYAMA M, NISHIMURA H, et al. The role of gut microbiota and innate immune response in an autoimmune pancreatitis model [J]. *Pancreas*, 2024, 53(7): e617-e626.
- [72] LUO B, AN Q, LEI J, et al. Resveratrol amplifies the anti-tumor effect of α -PD-1 by altering the intestinal microbiome and PGD2 content [J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2447821.
- [73] 罗宝花, 刘晓秋, 雷静玉, 等. 胰腺癌免疫系统人源化小鼠模型的构建及评估 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(2): 161-168.
- LUO B H, LIU X Q, LEI J Y, et al. Construction and evaluation of humanized mouse model of pancreatic cancer immune system [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2022, 30(2): 161-168.
- [74] MIRJI G, WORTH A, AHMAD BHAT S, et al. The microbiome-derived metabolite TMAO drives immune activation and boosts responses to immune checkpoint blockade in pancreatic cancer [J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(75): eabn0704.
- [75] KABACAOGLU D, CIECIELSKI K J, RUESS D A, et al. Immune checkpoint inhibition for pancreatic ductal adenocarcinoma: current limitations and future options [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1878.
- [76] DI FEDERICO A, MOSCA M, PAGANI R, et al. Immunotherapy in pancreatic cancer: why do we keep failing? A focus on tumor immune microenvironment, predictive biomarkers and treatment outcomes [J]. *Cancers*, 2022, 14(10): 2429.
- [77] SANTOS CRUZ M, TINTELNOT J, GAGLIANI N. Roles of microbiota in pancreatic cancer development and treatment [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2320280.
- [78] POURALI G, KAZEMI D, CHADEGANIPOUR A S, et al. Microbiome as a biomarker and therapeutic target in pancreatic cancer [J]. *BMC Microbiol*, 2024, 24(1): 16.
- [79] LU Y, YUAN X, WANG M, et al. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 47.

[收稿日期] 2025-06-30