·综述·

DOI：10.12449/JCH260735

胰腺导管腺癌术后早期肝转移的危险因素及机制

祁春晖[1,2]，黄楚钧[1,2]，吕鹏飞[1,2,3,4,5]，杨庭楷[1,2,3,4,5]，李　斌[1,2,3,4,5]，朱晓亮[1,2,3,4,5]

1 兰州大学第一临床医学院，兰州 730000

2 兰州大学第一医院普外科，兰州 730000

3 兰州大学第一医院普通外科国家临床重点专科，兰州 730000

4 兰州大学第一医院精准医学实验室，兰州 730000

5 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室，兰州 730000

通信作者：朱晓亮，zhuxiaoliang1981@163.com（ORCID：0000-0002-5697-9583）

摘要：胰腺导管腺癌恶性程度高、预后极差，术后早期肝转移是影响预后的关键因素之一。本文结合近年临床与基础研究，概述胰腺导管腺癌术后早期肝转移的临床危险因素，并从肿瘤来源外泌体驱动的肝脏转移前微环境构建、转移相关巨噬细胞与中性粒细胞胞外诱捕网维持的促转移微环境、肿瘤细胞侵袭与肝向性迁移，以及肝内免疫代谢适应和纤维化重塑等方面，系统梳理术后早期肝转移的关键分子事件，以期为围手术期风险分层与干预策略的制订提供理论依据。

关键词：癌，胰腺管；肿瘤转移；危险因素

基金项目：科学技术部国家重点研发计划（2022YFC2503602）；甘肃省科学技术厅联合科研基金重大项目（24JRRA909）；甘肃省自然科学基金（25JRRA1003）

Risk factors for early postoperative liver metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma and related mechanisms

Qi Chunhui[1,2], *Huang Chujun*[1,2], *Lyu Pengfei*[1,2,3,4,5], *Yang Tingkai*[1,2,3,4,5], *Li Bin*[1,2,3,4,5], *Zhu Xiaoliang*[1,2,3,4,5]

1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. National Clinical Key Specialty of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 4. Precision Medicine Laboratory, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 5. Gansu Provincial Key Laboratory of Biotherapy and Regenerative Medicine, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Zhu Xiaoliang, zhuxiaoliang1981@163.com (ORCID: 0000-0002-5697-9583)

Abstract: Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is highly malignant and often has an extremely poor prognosis, and early postoperative liver metastasis is one of the key influencing factors for prognosis. With reference to the clinical and experimental studies in recent years, this article reviews the clinical risk factors for early liver metastasis after PDAC and systematically elaborates on major molecular events underlying early postoperative liver metastasis from various aspects of construction of the pre-metastatic niche in the liver driven by tumor-derived exosomes, the pro-metastatic microenvironment maintained by metastasis-associated macrophages and neutrophil extracellular traps, the invasive phenotype and liver-tropic migration of tumor cells, intrahepatic immunometabolic adaptation, and fibrotic remodeling, in order to provide a theoretical basis for perioperative risk stratification and the development of intervention strategies.

Key words: Carcinoma, Pancreatic Ductal; Neoplasm Metastasis; Risk Factors

Research funding: National Key R&D Program of China (2022YFC2503602); Major Joint Project of Gansu Provincial Science and Technology Department (24JRRA909); Natural Science Foundation of Gansu Province (25JRRA1003)

胰腺导管腺癌（ductal adenocarcinoma of pancreas，PDAC）是一种恶性程度高、预后极差的消化道肿瘤，其死亡率在全球癌症死亡中位列第6位，在我国亦居前列，且近年来发病与死亡负担持续上升[1]。目前，根治性手术仍是唯一可能治愈的手段，但仅15%～20%的患者在确诊时具备可切除条件，即便接受胰十二指肠切除术，5年生存率也仅为10%～20%[2-3]。术后复发是影响患者预后的主要原因，超过50%的患者在术后1年内复发，且5年累积复发率可达70%[4]。根据复发时间，可将其分为早期复发和晚期复发，不同研究对“早期复发”的界定不尽相同，常以术后6个月或12个月为界。早期复发多源于术前已存在的隐匿性微转移灶，且常伴有侵袭性强的肿瘤生物学特征。研究表明，肝转移、腹膜播散和淋巴结转移在术后早期即出现，而肺转移或孤立局部复发则出现相对较晚。在复发部位方面，肝转移最为常见（约占25%），其次为局部复发与腹膜转移，肺转移相对少见[5-7]。值得注意的是，早期肝转移患者的中位生存期较其他复发类型更短，预后更差[8]。因此，阐明PDAC术后早期肝转移的危险因素及相关机制，对优化术前评估、术后随访和围手术期综合治疗具有重要意义。本文在既有研究基础上，对相关临床危险因素及分子通路进行整合和归纳，重点关注与“早期肝转移”相关的证据。

1 PDAC术后早期肝转移的临床与病理危险因素

1.1 *肿瘤病理学因素* 肿瘤分化程度低通常提示更强的侵袭性及血行播散倾向，是PDAC术后早期肝转移的危险因素之一[9]。与单纯“有无淋巴结转移”相比，淋巴结转移比值具有更高的预测价值；Groot等[5]的研究证实，淋巴结转移比例>0.2与术后早期肝转移相关。此外，肿瘤直径增大与复发风险升高相关，部分研究以肿瘤直径≥3～4 cm作为早期复发的高危阈值，且≥4 cm与术后6个月内发生肝转移相关[10-11]。

1.2 *门静脉系统受侵* 术前影像学评估提示，肿瘤与门静脉系统的接触范围及受侵程度可预测肝转移风险[12]。当肿瘤浸润门静脉、肠系膜上静脉或脾静脉的角度超过180°时，往往提示更强的血行播散倾向及早期复发风险[13]。值得注意的是，预后优劣更多取决于病理侵犯性质，而非术中实施血管重建。若术后病理仅为外压性侵犯而无真性静脉壁浸润，在获得R0切除的前提下，其生存情况可接近无静脉侵犯患者[14]。

1.3 *血清肿瘤标志物与宿主相关因素* 糖类抗原19-9（carbohydrate antigen 19-9，CA19-9）是目前预测PDAC术后复发及肝转移最常用的血清标志物，术前升高及术后持续高水平或下降不充分，均与早期复发密切相关，其动态变化往往较单次测定更具预测价值[15]。糖类抗原125可作为重要补充指标，尤其在CA19-9阴性患者中具有一定临床意义[16]；二者联合检测有助于更准确地进行风险分层与复发监测。

一项多中心研究显示，体重指数（body mass index，BMI）≥24 kg/m^{2}与术后早期肝转移风险升高相关[17]，但亦有研究在女性人群中观察到相反趋势[18]，提示BMI对早期肝转移风险的影响可能受到性别、体脂分布及肝脏基础状态等多因素影响。此外，患者全身炎症状态（如中性粒细胞/淋巴细胞比值升高）、术后是否接受规范化疗及代谢因素（如合并糖尿病）等，也与肝转移风险存在一定关联。

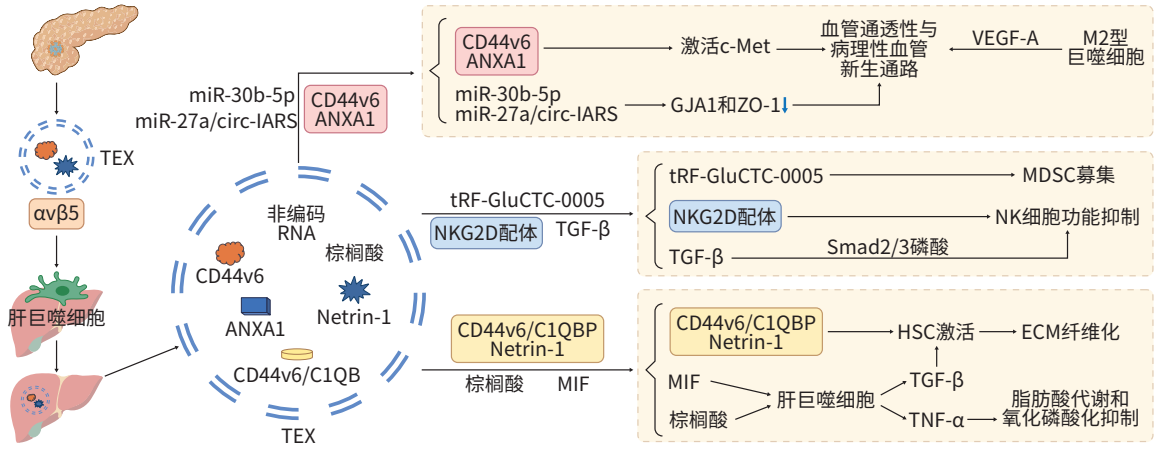
1.4 *肝脏局部微环境* 研究提示，即使影像学尚未发现肝转移灶，部分患者肝脏却已呈现中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular trap，NET）富集、增殖活性增强、T细胞浸润不足等炎症与免疫代谢重塑特征。早期肝转移患者还可见分选蛋白1及瓜氨酸化组蛋白H3上调，并伴特定免疫细胞亚群减少[19]。此外，基础肝病（如乙型肝炎病毒感染）及肝功能下降（如蔡尔德-皮尤分级B级）可能通过改变肝内免疫稳态，提高术后肝转移易感性。

2 PDAC术后早期肝转移的潜在分子机制

2.1 *肝脏转移前微环境（pre-metastatic niche，PMN）构建* 肿瘤细胞来源外泌体（tumor cell-derived exosome，TEX）可将正常肝实质重塑为有利于肿瘤定植的PMN（图1），并在转移相关巨噬细胞（metastasis-associated macrophage，MAM）与NET的协同作用下，共同营造促转移微环境，这构成了PDAC术后早期肝转移的核心机制。

2.1.1 *PMN的初步塑造* PDAC来源的TEX是肝脏PMN构建的核心启动因子。TEX表面整合素（如αvβ5）通过与肝巨噬细胞结合，促进其在肝脏的特异性归巢与摄取。在血管方面，TEX携带的多种非编码RNA（如miR-30b-5p、miR-27a）通过下调缝隙连接蛋白A1和紧密连接蛋白1，破坏肝窦内皮屏障并提高血管通透性[20]。同时，CD44v6和膜联蛋白A1可激活Met受体酪氨酸激酶及相关血管生成信号，并与M2型巨噬细胞分泌的血管内皮生长因子A协同作用，诱导异常血管新生和渗漏性血管形成，为循环肿瘤细胞的黏附与外逸创造条件[21]。

在免疫调节方面，TEX通过表达自然杀伤细胞2族成员D配体并递送转化生长因子β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1），诱导自然杀伤细胞内母系抗十五表



注：TEX，肿瘤细胞来源外泌体；TNF-α，肿瘤坏死因子α；TGF-β，转化生长因子β；VEGF-A，血管内皮生长因子A；MIF，巨噬细胞迁移抑制因子；GJA1，缝隙连接蛋白A1；ZO-1，紧密连接蛋白1；MDSC，髓源性抑制性细胞；HSC，肝星状细胞；ECM，细胞外基质；PMN，转移前微环境；NKG2D，自然杀伤细胞2族成员D；Smad，母系抗十五表态蛋白同源物；CD44v6，CD44变异体6；ANXA1，膜联蛋白A1；c-Met，肝细胞生长因子受体；miR-30b-5p，微RNA-30b-5p；miR-27a，微RNA-27a；circ-IARS，环状RNA-IARS；tRF-GluCTC-0005，谷氨酸tRNA来源片段GluCTC-0005；NK细胞，自然杀伤细胞；C1QBP，补体C1q结合蛋白；Netrin-1，轴突导向因子1。

图1　TEX介导PMN形成的相关机制

Figure 1　Mechanisms of tumor cell-derived exosome-mediated formation of the pre-metastatic niche

态蛋白同源物（mothers against decapentaplegic homolog，Smad）2/3磷酸化并下调自然杀伤细胞2族成员D表达，从而抑制其效应功能[22]；同时促使巨噬细胞向M2样表型极化，并依赖tRF-GluCTC-0005等RNA成分促进髓源性抑制性细胞在肝脏聚集，共同塑造免疫抑制性微环境[23]。

在细胞外基质重塑过程中，TEX携带的巨噬细胞迁移抑制因子作用于肝巨噬细胞，上调TGF-β水平，继而激活肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC），促进其活化并增加纤维连接蛋白和胶原蛋白等基质蛋白的沉积；而CD44v6/C1QBP复合物与轴突导向因子1亦参与纤维化细胞外基质（extracellular matrix，ECM）的形成[24]；此外，TEX所携带的棕榈酸可激活肝巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子α，进而抑制肝细胞脂肪酸代谢与氧化磷酸化过程，为转移灶提供代谢适应优势[25]。

2.1.2　PMN的巩固与维持：MAM与NET　在PMN形成基础上，经门静脉进入肝脏的肿瘤细胞进一步重塑PMN。炎性单核细胞在CC亚族趋化因子受体2及磷脂酰肌醇-3激酶γ信号驱动下分化为MAM[26]。而肿瘤细胞分泌的集落刺激因子1诱导MAM高表达颗粒蛋白，后者激活HSC，促进其向平滑肌肌动蛋白α阳性的肌成纤维细胞转化并增加骨膜素等基质蛋白沉积，形成致密纤维化屏障，为肿瘤生长提供结构支架；同时直接抑制$CD8^+$ T细胞功能，使局部免疫抑制进一步加重[27]。此外，在化疗间歇期，残留肿瘤细胞分泌CXC亚族趋化因子配体（CXC chemokine ligand，CXCL）1/CXCL2招募更多中性粒细胞，这些细胞通过GAS6激活肿瘤细胞AXL受体，促进残余病灶再增殖[28]。

在PDAC肝转移进程中，NET是另一种关键的效应结构。肝转移灶侵袭前缘可见S100钙结合蛋白A12高表达的中性粒细胞亚群聚集，在TGF-β/Smad3-NFE2信号轴调控下发生功能极化；其中NFE2作为核心转录因子，直接结合蛋白精氨酸去氨基化酶4基因的启动子区域并上调其表达，从而驱动NET形成[29]。NET一方面通过重塑ECM为肿瘤细胞提供黏附与迁移支架，并限制$CD8^+$ T细胞等免疫效应细胞浸润，促进肿瘤免疫逃逸；另一方面，其关键成分瓜氨酸化组蛋白H3可诱导白细胞介素（interleukin，IL）-6、IL-8及肿瘤坏死因子等炎症因子释放，间接上调血管内皮生长因子表达并激活内皮细胞，促进病理性血管新生和增强血管通透性，从而更有效地捕获循环肿瘤细胞、加速其在肝内的早期定植[30]。值得注意的是，手术创伤和化疗导致的大量细胞死亡可上调TGF-β水平，进一步激活NFE2-蛋白精氨酸去氨基化酶4信号轴，促进NET形成，从而增强残余肿瘤细胞的黏附与外逸能力[31]。

2.2　*肿瘤细胞的侵袭表型与播散*

在肝脏PMN形成的基础上，肿瘤细胞需首先获得脱离原发灶、侵袭基质并进入血流的能力，这是术后早期肝转移形成的前提。而环状RNA网状蛋白4、S100蛋白家族及核糖核苷二磷酸还原酶M2（ribonucleotide reductase M2，RRM2）-Y盒结合蛋白1（Y-box binding protein 1，YBX1）-

TGFBR1/TGF-β信号轴等通路是驱动PDAC侵袭表型形成和血行播散的重要分子基础。

2.2.1 circRTN4介导的上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）与侵袭 在PDAC中，circRTN4在原发灶及合并肝转移的肿瘤组织中显著高表达，与肝转移密切相关。研究表明，circRTN4可促进小鼠模型中肿瘤生长并驱动肝转移，而其敲低则显著抑制转移发生[32]。机制上，circRTN4一方面作为miR-497-5p的竞争性内源RNA，解除其对HOTTIP-HOXA13轴的抑制；另一方面稳定RAB11FIP1蛋白。上述作用共同上调N-钙黏蛋白和Slug、Snail、Twist、Zeb1等关键分子的表达，增强肿瘤细胞侵袭能力，为其进入血流并实现远处播散奠定基础[33]。

2.2.2 S100蛋白家族参与的侵袭与基质重塑 S100蛋白家族在转移的不同时期发挥协同作用。S100A4在刺猬信号通路及IL-6/IL-11-信号转导与转录激活因子-锌指E盒结合同源盒1等通路调控下，通过激活Src家族酪氨酸激酶-焦点黏附激酶信号，上调基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）-2、MMP-9并下调E-钙黏蛋白，促进EMT与细胞侵袭[34]。S100P与S100A8/A9通过与晚期糖基化终末产物受体结合，激活核因子κB/有丝分裂活化蛋白激酶，提高循环肿瘤细胞在肝血窦内的黏附及跨内皮迁移能力，并调节髓源性抑制性细胞功能，共同塑造兼具促炎和免疫抑制特征的微环境[35-36]。S100A11则通过促进癌相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblast，CAF）活化和ECM重塑，为转移灶生长提供结构支撑[36]。

2.2.3 RRM2-YBX1-TGFBR1/TGF-β轴在肿瘤侵袭中的作用 RRM2-YBX1-TGFBR1/TGF-β信号轴可能参与PDAC侵袭表型的维持。现有研究提示，RRM2高表达与PDAC肝转移风险升高及预后不良相关。机制层面，有研究提出RRM2可与转录因子YBX1相互作用，阻断其被E3泛素连接酶MIB1介导的泛素化降解，从而提高YBX1的蛋白稳定性；而累积的YBX1进一步作为转录激活因子结合TGFBR1启动子区域，上调TGFBR1转录水平，增强TGF-β/Smad2/3信号通路活性，最终驱动EMT并增强肿瘤侵袭性[37]。

2.3 PDAC细胞的肝向性驱动

在获得侵袭与血行播散能力之后，肿瘤细胞是否优先归巢肝脏并完成定植，还依赖于肝向性相关信号。CXCL12/CXC亚族趋化因子受体4（CXC chemokine receptor4，CXCR4）趋化轴、前蛋白转化酶枯草芽孢杆菌蛋白酶9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9）介导的胆固醇代谢重编程，以及CAF/骨形态发生蛋白4（bone morphogenetic protein 4，BMP4）/转录因子AP-2α（transcription factor AP-2 alpha，TFAP2A）等信号轴可能在PDAC细胞肝向性迁移中发挥关键作用。

2.3.1 CXCL12/CXCR4趋化轴 肝脏通过分泌CXCL12形成趋化梯度，引导高表达CXCR4的PDAC细胞特异性归巢肝脏。CAF分泌的CXCL12进一步激活有丝分裂活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白及Janus激酶/信号转导与转录激活因子等关键信号通路，诱导EMT并上调MMP-2、MMP-9和尿激酶型纤溶酶原激活物，从而增强肿瘤细胞侵袭与播散能力。CXCL12/CXCR4轴还可促进肝内血管新生，为转移灶提供血供；并排斥效应T细胞浸润，构筑起功能性“化学屏障”，形成局部免疫抑制[38]。

2.3.2 PCSK9介导的胆固醇代谢重编程 初步研究提示，PCSK9调控的胆固醇代谢改变可能与PDAC肝向性侵袭相关。PCSK9低表达时，可维持低密度脂蛋白受体在细胞膜上的稳定性，使肿瘤细胞在肝脏富含低密度脂蛋白的微环境中高效摄取胆固醇，从而获得在肝内生长和适应的代谢优势。进入肿瘤细胞的胆固醇一方面激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1，促进细胞增殖；另一方面在类固醇代谢酶CYP46A1催化下转化为24-羟胆固醇，后者激活肝细胞中的肝X受体（liver X receptor，LXR）通路，上调ATP结合盒转运蛋白1/G1和载脂蛋白E的表达，促进胆固醇外排和载脂蛋白生成，形成“肿瘤细胞摄取-肝细胞供给”的正反馈循环，持续满足转移灶对胆固醇的需求[39]。

2.3.3 CAF-BMP4-TFAP2A轴介导的肝向性侵袭 CAF是BMP4的主要来源，可诱导PDAC细胞上调转录因子TFAP2A。TFAP2A通过激活MYC等下游通路，促进EMT并上调多种趋化因子以招募MAM，协同增强肿瘤细胞的血管内侵袭及在门静脉系统中的存活能力。动物模型显示，TFAP2A高表达显著增加PDAC细胞在肝内的定植效率和转移结节负荷，而敲低TFAP2A可明显减少肝转移灶。提示CAF-BMP4-TFAP2A轴可能是连接原发灶基质重塑与肝向性转移的重要调控节点[40]。

2.4 代谢适应与微环境再塑造

神经元特异性五聚蛋白1（neuronal pentraxin 1，NPTX1）/免疫球蛋白样结构黏附分子2（adhesion molecule with Ig-like domains 2，AMIGO2）-低氧诱导因子-1α介导的低氧适应轴、颗粒蛋白-囊性纤维化转运调节蛋白-LXRα/维甲酸X受体α-精氨酸酶1轴、TRAF3IP2-AS1

相关的坏死性凋亡-免疫抑制轴、p21活化激酶2（P21-activated kinase 2，PAK2）驱动的EMT和代谢重编程，以及组蛋白去乙酰化酶4（histone deacetylase 4，HDAC4）/MybL1转录因子/Yes相关蛋白（Yes-associated protein，YAP）介导的纤维化重塑等多条通路，共同营造了有利于肿瘤细胞在肝内长期存活与增殖的环境。

2.4.1　低氧与增殖适应：NPTX1/AMIGO2与透明质酸受体RHAMM　NPTX1在PDAC原发灶中即呈高表达，在肝转移灶中进一步上调，其高表达与患者不良预后密切相关。NPTX1通过与受体AMIGO2结合，增强低氧诱导因子1α的核滞留及转录活性，从而提高肿瘤细胞对肝脏低氧微环境的适应能力，选择性支持其在肝内的增殖与存活[41]。同时，透明质酸受体RHAMM，尤其是RHAMM^B异构体，可通过激活表皮生长因子受体-细胞外信号调节激酶信号轴，驱动细胞周期进程，促进肝转移灶的早期形成与克隆扩增[42]，与烟碱型乙酰胆碱受体促进胰腺癌进展的机制类似[43]

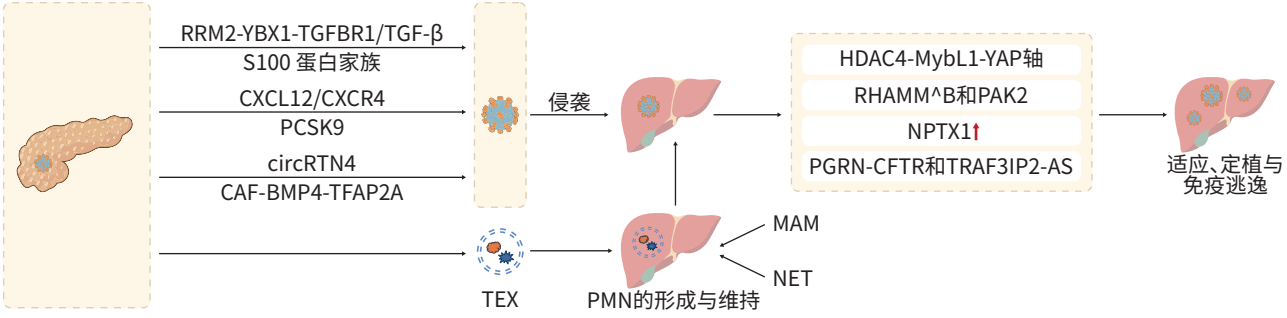
2.4.2　免疫代谢与坏死性凋亡驱动的免疫抑制　在PDAC肝转移的早期阶段，多伴有轻度肝实质损伤，单核细胞来源巨噬细胞对死亡或坏死肝细胞进行胞葬，经颗粒蛋白-囊性纤维化转运调节蛋白依赖的溶酶体酸化后，激活LXRα/维甲酸X受体α复合物，上调精氨酸酶1的表达，耗竭局部精氨酸，从而削弱$CD8^+$ T细胞的数量及效应功能，有利于转移灶的免疫逃逸与扩增[44]。另一项研究从肿瘤细胞本身的坏死性凋亡入手，发现TRAF3IP2-AS1下调可增强RIPK3-MLKL介导的坏死性凋亡，促使肿瘤细胞释放大量TGF-β1，驱动肿瘤相关巨噬细胞向M2样表型极化，进一步营造富含TGF-β1的免疫抑制性微环境，为肝内微转移灶的存活和扩增提供有利条件[45]。

2.4.3　PAK2介导的信号整合与代谢重编程　PAK2在PDAC肝转移灶中呈特异性高表达。研究表明，PAK2持续激活TGF-β信号，诱导EMT并促进血管生成，从而增强肿瘤细胞的侵袭与定植能力。同时，高表达PAK2的肿瘤细胞可通过表皮生长因子、癌胚抗原相关黏附分子及肝素硫酸蛋白聚糖等信号网络，加强与肝内巨噬细胞、造血祖细胞等基质成分的相互作用，塑造免疫抑制性微环境。PAK2还参与驱动能量代谢重编程，并与吉西他滨耐药密切相关，使肝转移灶具备更强的生存与扩增优势[46-47]。

2.4.4　HDAC4-MybL1-YAP轴介导的表观遗传调控与纤维化重塑　近期研究还揭示，HDAC4-MybL1-YAP轴在PDAC肝转移中的作用。该通路中，表观遗传调控因子HDAC4通过去乙酰化作用稳定转录因子MybL1，进而增强其转录激活能力并上调YAP信号活性。而活化的YAP可能通过诱导EMT增强肿瘤细胞侵袭性，并通过旁分泌方式激活HSC、促进胶原沉积和纤维化，从而重塑PMN[48-49]。

3　总结与展望

PDAC术后早期肝转移可能是术前高危表型与多条促转移通路协同驱动的结果（图2）。肿瘤体积增大、低分化、显著脉管侵犯、淋巴结转移负荷升高及CA19-9动态异常等临床特征，提示术前已存在微转移灶，其在分子层面可能反映了TEX释放增加、CXCL12/CXCR4轴激活和侵袭表型维持等生物学事件。肝脏基础状态异常、BMI升高及全身炎症指标增高，则与NET富集、肝内免疫代谢



注：TEX，肿瘤细胞来源外泌体；PMN，转移前微环境；MAM，转移相关巨噬细胞；NET，中性粒细胞胞外诱捕网；CAF，癌相关成纤维细胞；CXCL12，CXC亚族趋化因子配体12；CXCR4，CXC亚族趋化因子受体4；circRTN4，环状RNA网状蛋白4；PCSK9，前蛋白转化酶枯草芽孢杆菌蛋白酶9；TFAP2A，转录因子AP-2α；BMP4，骨形态发生蛋白4；TGF-β，转化生长因子β；RRM2，核糖核苷二磷酸还原酶M2；YBX1，Y盒结合蛋白1；HDAC4，组蛋白去乙酰化酶4；PAK2，p21活化激酶2；NPTX1，神经元特异性五聚蛋白1；RGRN，前颗粒蛋白；CFTR，囊性纤维化跨膜传导调节蛋白；TGFBR1，转化生长因子β受体1；S100蛋白家族，S100钙结合蛋白家族；MybL1，Myb样转录因子1；YAP，Yes相关蛋白；RHAMM^B，透明质酸介导运动受体B异构体；TRAF3IP2-AS1，TRAF3IP2反义RNA 1。

图2　胰腺导管腺癌肝转移相关机制

Figure 2　Mechanisms underlying liver metastasis in ductal adenocarcinoma of pancreas

重塑及PMN形成密切相关。在此基础上,早期肝转移的发生大致遵循“TEX介导肝脏PMN构建-MAM/NET放大维持-肿瘤细胞肝向性迁移与定植-肝内代谢适应、免疫抑制与纤维化重塑”的级联模式。未来研究有望整合临床病理变量、影像组学特征及多组学标志物,构建针对术后早期肝转移的风险预测体系;并围绕PMN、NET及代谢/免疫/纤维化关键通路,开发围手术期干预策略,从而降低PDAC术后早期肝转移发生率,并改善患者预后。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 祁春晖负责设计论文框架,起草论文;黄楚钧、吕鹏飞负责查找资料、绘制图表;李斌、杨庭楷负责拟定写作思路;朱晓亮负责指导撰写文章并定稿。

参考文献:

[1] Stoop T F, Javed A A, Oba A, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2025, 405(10485): 1182-1202. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00261-2.
[2] Boubaddi M, Rossi J, Marichez A, et al. Preoperative prognostic factors in resectable pancreatic cancer: State of the art and prospects [J]. Ann Surg Oncol, 2025, 32(6): 4117-4127. DOI: 10.1245/s10434-025-17062-w.
[3] D'Ambra V, Ricci C, Ingaldi C, et al. Predictive factors for long-term survival in pancreatic ductal adenocarcinoma that underwent surgery: A systematic review and meta-analysis of literature[J]. Updates Surg, 2026, 78(2): 509-518. DOI: 10.1007/s13304-025-02382-z.
[4] Rajagopalan A, Aroori S, Russell T B, et al. Five-year recurrence/survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Does pre-existing diabetes matter? Results from the Recurrence After Whipple's (RAW) study[J]. HPB, 2024, 26(8): 981-989. DOI: 10.1016/j.hpb.2024.04.010.
[5] Groot V P, Rezaee N, Wu W C, et al. Patterns, timing, and predictors of recurrence following pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2018, 267(5): 936-945. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002234.
[6] Tanaka M, Mihaljevic A L, Probst P, et al. Meta-analysis of recurrence pattern after resection for pancreatic cancer[J]. Br J Surg, 2019, 106(12): 1590-1601. DOI: 10.1002/bjs.11295.
[7] Leonhardt C S, Gustorff C, Klaiber U, et al. Prognostic factors for early recurrence after resection of pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2024, 167(5): 977-992. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.05.028.
[8] Zhang X P, Xu S, Gao Y X, et al. Early and late recurrence patterns of pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreaticoduodenectomy: A multicenter study[J]. Int J Surg, 2023, 109(4): 785-793. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000296.
[9] Murakawa M, Kawahara S, Takahashi D, et al. Risk factors for early recurrence in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent curative resection[J]. World J Surg Oncol, 2023, 21(1): 263. DOI: 10.1186/s12957-023-03141-3.
[10] Zambirinis C P, Midya A, Chakraborty J, et al. Recurrence after resection of pancreatic cancer: Can radiomics predict patients at greatest risk of liver metastasis?[J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(8): 4962-4974. DOI: 10.1245/s10434-022-11579-0.
[11] Tong J S, Jiang W, Mao S Q, et al. Development and validation of a nomogram to predict liver metastasis for pancreatic ductal adenocarcinoma after radical resection[J]. Front Oncol, 2022, 12: 1040411. DOI: 10.3389/fonc.2022.1040411.
[12] Shirai Y, Kimura N, Tanaka H, et al. Risk factors for early liver recurrence after pancreatic cancer resection[J]. Pancreas, 2025, 54(4): e324-e330. DOI: 10.1097/MPA.0000000000002441.
[13] Tong J S, Wu S D, Lu C J, et al. Risk factors of early liver metastasis for pancreatic ductal adenocarcinoma after radical resection[J]. Gastroenterol Res Pract, 2022, 2022: 8061879. DOI: 10.1155/2022/8061879.
[14] Kishi Y, Nara S, Esaki M, et al. Feasibility of resecting the portal vein only when necessary during pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer[J]. BJS Open, 2019, 3(3): 327-335. DOI: 10.1002/bjs5.50130.
[15] Yuan Z Y, Shu Z Y, Peng J X, et al. Prediction of postoperative liver metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma based on multiparametric magnetic resonance radiomics combined with serological markers: A cohort study of machine learning[J]. Abdom Radiol, 2024, 49(1): 117-130. DOI: 10.1007/s00261-023-04047-0.
[16] Luo X, Lin X C, Lin R G, et al. The CA125 level postoperative change rule and its prognostic significance in patients with resectable pancreatic cancer[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 832. DOI: 10.1186/s12885-023-11346-8.
[17] Zhu H, Zhou Y Y, Shen D Y, et al. An interpretable machine learning model for predicting early liver metastasis after pancreatic cancer surgery[J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 1117. DOI: 10.1186/s12885-025-14503-3.
[18] Judge S J, Manin E, Chou J, et al. Influence of biologic sex and obesity on liver recurrence and survival in patients undergoing upfront surgery for pancreatic adenocarcinoma[J]. Cancer, 2025, 131(18): e70088. DOI: 10.1002/cncr.70088.
[19] Bojmar L, Zambirinis C P, Hernandez J M, et al. Multi-parametric atlas of the pre-metastatic liver for prediction of metastatic outcome in early-stage pancreatic cancer[J]. Nat Med, 2024, 30(8): 2170-2180. DOI: 10.1038/s41591-024-03075-7.
[20] Shang D, Xie C, Hu J, et al. Pancreatic cancer cell-derived exosomal microRNA-27a promotes angiogenesis of human microvascular endothelial cells in pancreatic cancer via BTG2[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1): 588-604. DOI: 10.1111/jcmm.14766.
[21] Novizio N, Belvedere R, Pessolano E, et al. ANXA1 contained in EVs regulates macrophage polarization in tumor microenvironment and promotes pancreatic cancer progression and metastasis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20): 11018. DOI: 10.3390/ijms222011018.
[22] Zhao J G, Schlößer H A, Wang Z F, et al. Tumor-derived extracellular vesicles inhibit natural killer cell function in pancreatic cancer [J]. Cancers, 2019, 11(6): 874. DOI: 10.3390/cancers11060874.
[23] 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: 102. DOI: 10.1038/s41419-024-06482-3.
[24] Xie Z B, Gao Y, Ho C, et al. Exosome-delivered CD44v6/C1QBP complex drives pancreatic cancer liver metastasis by promoting fibrotic liver microenvironment[J]. Gut, 2022, 71(3): 568-579. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323014.
[25] Li D Q, Chu X Y, Ma Y S, et al. Tumor-derived exosomes: Unravelling the pathogenesis of pancreatic cancer with liver metastases and exploring the potential for clinical translation[J]. Cancer Lett, 2024, 611: 217403. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217403.
[26] Quaranta V, Rainer C, Nielsen S R, et al. Macrophage-derived granulin drives resistance to immune checkpoint inhibition in metastatic pancreatic cancer[J]. Cancer Res, 2018, 78(15): 4253-4269. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3876.
[27] Nielsen S R, Quaranta V, Linford A, et al. Macrophage-secreted granulin supports pancreatic cancer metastasis by inducing liver fibrosis[J]. Nat Cell Biol, 2016, 18(5): 549-560. DOI: 10.1038/ncb3340.
[28] Bellomo G, Rainer C, Quaranta V, et al. Chemotherapy-induced infiltration of neutrophils promotes pancreatic cancer metastasis via Gas6/AXL signalling axis[J]. Gut, 2022, 71(11): 2284-2299. DOI:

10.1136/gutjnl-2021-325272.
[29] Xu W C, Liu J Z, Liu Q F, et al. NFE2-driven neutrophil polarization promotes pancreatic cancer liver metastasis progression[J]. Cell Rep, 2025, 44(2): 115226. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.115226.
[30] Li L, McAllister F, Maitra A. The liver casts a wide NET for metastatic pancreatic cancer[J]. Nat Med, 2024, 30(8): 2125-2126. DOI: 10.1038/s41591-024-03112-5.
[31] Ivey A D, Pratt H G, Niemann B, et al. Pancreatectomy induces cancer-promoting neutrophil extracellular traps[J]. Ann Surg Oncol, 2024, 31(6): 3707-3717. DOI: 10.1245/s10434-023-14841-1.
[32] Wong C H, Lou U K, Fung F K, et al. CircRTN4 promotes pancreatic cancer progression through a novel circRNA-miRNA-lncRNA pathway and stabilizing epithelial-mesenchymal transition protein[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 10. DOI: 10.1186/s12943-021-01481-w.
[33] Chen H, Wang X X, Liu S, et al. Circular RNA in pancreatic cancer: Biogenesis, mechanism, function and clinical application[J]. Int J Med Sci, 2025, 22(7): 1612-1629. DOI: 10.7150/ijms.107773.
[34] Al-Ismaeel Q, Neal C P, Al-Mahmoodi H, et al. ZEB1 and IL-6/11-STAT3 signalling cooperate to define invasive potential of pancreatic cancer cells via differential regulation of the expression of S100 proteins[J]. Br J Cancer, 2019, 121(1): 65-75. DOI: 10.1038/s41416-019-0483-9.
[35] Ostrand-Rosenberg S, Hueckstead T, Sanders K. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and its ligands S100A8/A9 and high mobility group box protein 1 (HMGB1) are key regulators of myeloid-derived suppressor cells[J]. Cancers, 2023, 15(4): 1026. DOI: 10.3390/cancers15041026.
[36] Wu Y, Zhou Q, Guo F Y, et al. S100 proteins in pancreatic cancer: Current knowledge and future perspectives[J]. Front Oncol, 2021, 11: 711180. DOI: 10.3389/fonc.2021.711180.
[37] Du Z Y, Zhang Q, Xiang X X, et al. RRM2 promotes liver metastasis of pancreatic cancer by stabilizing YBX1 and activating the TGF-beta pathway[J]. iScience, 2024, 27(10): 110864. DOI: 10.1016/j.isci.2024.110864.
[38] Roberto M, Arrivi G, Di Civita M A, et al. The role of CXCL12 axis in pancreatic cancer: New biomarkers and potential targets[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1154581. DOI: 10.3389/fonc.2023.1154581.
[39] Rademaker G, Hernandez G A, Seo Y, et al. PCSK9 drives sterol-dependent metastatic organ choice in pancreatic cancer[J]. Nature, 2025, 643(8074): 1381-1390. DOI: 10.1038/s41586-025-09017-8.
[40] Luo J X, Ding Z Z, Chen D J, et al. TFAP2A enhances tumor stemness and promotes metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. iScience, 2025, 28(8): 113060. DOI: 10.1016/j.isci.2025.113060.
[41] Yamaguchi N, Wu Y G, Ravetch E, et al. A targetable secreted neural protein drives pancreatic cancer metastatic colonization and HIF1α nuclear retention[J]. Cancer Discov, 2024, 14(12): 2489-2508. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-23-1323.
[42] Choi S, Wang D R, Chen X, et al. Function and clinical relevance of RHAMM isoforms in pancreatic tumor progression[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 92. DOI: 10.1186/s12943-019-1018-y.
[43] 戴大有, 张志刚, 李慧. CHRNA5在胰腺癌发生发展过程中的作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2025, 51(6): 1518-1531. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20250608.
Dai Dayou, Zhang Zhigang, Li Hui. Effect of CHRNA5 in occurrence and development of pancreas cancer and its mechanism[J]. J Jilin Univ: Med Edit, 2025, 51(6): 1518-1531. DOI: 10.13481/j. 1671-587X.20250608.
[44] Astuti Y, Raymant M, Quaranta V, et al. Efferocytosis reprograms the tumor microenvironment to promote pancreatic cancer liver metastasis[J]. Nat Cancer, 2024, 5(5): 774-790. DOI: 10.1038/s43018-024-00731-2.
[45] Wu Y D, Huang X X, Zhang H X, et al. $TRAF_3IP_2$-AS1 deficiency induces necroptosis to promote pancreatic cancer liver metastasis [J]. Cancer Res, 2025, 85(17): 3292-3312. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-24-4784.
[46] Yang H, Li Z Y, Zhu S Q, et al. Molecular mechanisms of pancreatic cancer liver metastasis: The role of PAK2[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1347683. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1347683.
[47] Wu M G, Sarkar C, Guo B. Regulation of cancer metastasis by PAK2 [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(24): 13443. DOI: 10.3390/ijms252413443.
[48] Edderkaoui M, Elmadbouh O H M, Lim A, et al. HDAC4/MybL1/YAP novel signaling axis is required for pancreatic cancer metastasis to the liver[J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(15): 6907-6925. DOI: 10.7150/ijbs.102132.
[49] Mao W H, Mai J, Peng H, et al. YAP in pancreatic cancer: Oncogenic role and therapeutic strategy[J]. Theranostics, 2021, 11(4): 1753-1762. DOI: 10.7150/thno.53438.

收稿日期：2025-11-27；**录用日期：**2026-01-12
本文编辑：林姣

引证本文：祁春晖, 黄楚钧, 吕鹏飞, 等. 胰腺导管腺癌术后早期肝转移的危险因素及机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(7): 1738-1744.
Qi Chunhui, Huang Chujun, Lyu Pengfei, et al. Risk factors for early postoperative liver metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma and related mechanisms[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(7): 1738-1744.