中国现代
普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg

2025年7月　第28卷　第7期　Jul. 2025　Vol. 28　No. 7

基于免疫相关基因的胰腺癌预后模型构建及其在免疫微环境中的应用

徐衍杰[1,2]　吴仰东[2,3]　王强[1]　周存英[1]　田霞[1]　胡骁[2,3]

[1]日照市中心医院　肝胆胰脾外科　（山东　日照　276800）
[2]青岛大学青岛医学院　（山东　青岛　266000）
[3]青岛大学附属医院　胰腺外科　（山东　青岛　266000）

【摘要】**目的：**分析胰腺癌免疫相关基因的表达特征及其与预后的关系，构建并验证一个可靠的预后预测模型，从免疫微环境角度探索胰腺癌预后预测方法。**方法：**对胰腺癌差异表达基因进行GSEA富集分析，识别出与免疫相关的关键通路和基因。通过STRING数据库筛选参与免疫通路的基因，结合单变量Cox回归和LASSO回归分析，最终确定RIPK2、IRAK2、CXCL11这3个关键基因构建预后模型。采用ROC曲线、校准曲线评估模型准确性，并在独立验证集（GSE57495）中进行验证。同时，通过单细胞RNA测序分析关键基因在免疫微环境中的表达模式，并采用RT-qPCR在胰腺癌细胞系中验证这些基因的表达水平。**结果：**RIPK2、IRAK2和CXCL11在胰腺癌细胞系中表达量高于正常胰腺细胞（$P<0.05$）。基于这3个基因的模型将患者分为高风险组（$n=87$）和低风险组（$n=89$），高风险组与低风险组生存时间差异有统计学意义（$P<0.001$）。风险评分与G分期、N分期和肿瘤残留相关（$P<0.01$）。单细胞分析显示这些基因在肿瘤相关巨噬细胞中表达最高（平均值>0.5），与调节性T细胞和巨噬细胞浸润相关（$P<0.05$）。多因素分析显示校正临床因素后，风险评分与总生存期相关（$P=0.014$）。**结论：**基于3个关键免疫相关基因（RIPK2、IRAK2和CXCL11）成功构建了一个准确预测胰腺癌预后的模型，揭示了这些基因在肿瘤免疫微环境中的重要作用，为胰腺癌预后评估和免疫治疗研究提供了新的见解和理论基础。

【关键词】免疫浸润•肿瘤微环境•胰腺肿瘤•预后
【中图分类号】R735.9
【文献标识码】A　DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.07.005
【文章编号】1009-9905(2025)07-0530-08

Construction of a pancreatic cancer prognosis model based on immune-related genes and its application in immune microenvironment

XU Yan-jie[1,2], WU Yang-dong[2,3], WANG Qiang[1], ZHOU Cun-ying[1], TIAN Xia[1], HU Xiao[2,3]

[1]Department of Hepatobiliary Pancreatic Spleen Surgery, Rizhao Central Hospital(Rizhao 276800, China)
[2]Qingdao Medical College of Qingdao University(Qingdao 266000, China)
[3]Department of Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University(Qingdao 266000, China)

【ABSTRACT】***Objective:*** It is of great significance to analyze the expression characteristics of immune-related genes in pancreatic cancer and their relationship with prognosis, construct and verify a reliable prognostic model, and explore

[通信作者]胡骁，E-mail: huxiao202@163.com

prognostic methods of pancreatic cancer from the perspective of immune microenvironment. **Methods:** GSEA enrichment analysis of differentially expressed genes in pancreatic cancer was performed to identify key immune-related pathways and genes. The genes involved in the immune pathway were screened through the STRING database and combined with univariate Cox regression and LASSO regression analysis. Three key genes, RIPK2, IRAK2 and CXCL11, were finally identified to construct the prognostic model. The accuracy of the model was evaluated using ROC curves and calibration curves, and verified in an independent verification set (GSE57495). At the same time, the expression patterns of key genes in the immune microenvironment were analyzed by single-cell RNA sequencing, and the expression levels of these genes were verified in pancreatic cancer cell lines by RT-qPCR. **Results:** The expressions of RIPK2, IRAK2 and CXCL11 in pancreatic cancer cell lines were higher than those in normal pancreatic cancer cells (P<0.05). The model based on these three genes divided the patients into a high-risk group (n=87) and a low-risk group (n=89), and the difference in survival time between the high-risk group and the low-risk group was statistically significant (P<0.001). Risk score was correlated with G stage, N stage and tumor residue (P<0.01). Single-cell analysis showed that the expression of these genes was highest in tumor-associated macrophages (mean >0.5) and correlated with regulatory T cells and macrophage infiltration (P<0.05). Multivariate analysis showed that risk score was correlated with overall survival after adjusting for clinical factors (P=0.0014). **Conclusion:** Based on three key immune-related genes (RIPK2, IRAK2 and CXCL11), we successfully constructed a model to accurately predict the prognosis of pancreatic cancer patients, revealing the important role of these genes in the tumor immune microenvironment, and providing new insights and theoretical basis for pancreatic cancer prognosis assessment and immunotherapy research.

【KEY WORDS】Immune infiltration•Tumor microenvironment•Pancreatic carcinoma•Prognosis

胰腺癌（pancreatic adenocarcinoma, PAAD）是全球最致命的恶性肿瘤之一，由于胰腺的深部解剖位置和早期症状不明显，PAAD通常在晚期才被发现，导致大多数患者在诊断时已错过最佳治疗时机，预后极差[1]。PAAD诊断和预后判断的另一障碍是缺乏高度特异和敏感的分子靶向标志物，这限制了早期诊断和个体化治疗方案制定[2-3]。因此，识别和验证新的高灵敏度靶向标志物对于改善PAAD的诊断、治疗和预后判断具有重要意义。肿瘤免疫学研究为理解PAAD提供了新视角[4]。肿瘤与宿主免疫系统的相互作用在癌症发展中起关键作用[5-6]。随着疾病进展，癌细胞逐渐获得逃避免疫监视的能力，甚至能抑制抗肿瘤免疫细胞功能[7]。PAAD的免疫抑制微环境尤为突出，使常规免疫治疗效果不佳[8]。调节性T细胞（Treg）通过高表达CTLA-4、PD-1等分子，在抑制抗肿瘤免疫反应中发挥关键作用[9-10]。本研究旨在构建基于免疫微环境的PAAD预后模型，期望提高预后预测的准确性，为个体化免疫治疗提供依据，并识别潜在治疗靶点，改善患者预后。

1 材料和方法

1.1 细胞培养与试剂 人PAAD细胞Panc-1、Bxpc-3和人正常胰腺导管细胞hTERT-HPNE存储于青岛大学附属医院肝胆胰外科。Panc-1和hTERT-HPNE细胞在含10%胎牛血清和1%青霉素/链霉素的DMEM高糖培养基中培养，Bxpc-3细胞在含10%胎牛血清和1%青霉素/链霉素的RPMI 1640培养基中培养，置于37 ℃、5% CO_2的湿式培养箱中。

1.2 免疫相关基因的鉴定 使用在线数据库GEPIA2[11]鉴定PAAD中的差异表达基因，以$\log_2$倍数变化（logFC）和P值作为筛选标准。同时满足两个标准（P<0.05和$|\log_2FC|$>1）的基因被选中，其中$\log_2FC$>1表示基因在肿瘤中表达上调，$\log_2FC$<1表示基因在肿瘤中下调。使用火山图可视化差异基因在PAAD中的表达。

1.3 富集分析 为筛选具有PAAD预后预测价值的免疫相关基因，使用ClusterProfiler包进行富集分析，特别关注与PAAD免疫微环境相关的通路。通过Msigdbr包和MSigDB Collections数据库对PAAD差异基因进行GSEA富集，确定参与肿瘤免疫调控的关键通路。使用STRING构建这些免疫相关基因的蛋白互作网络，并采用CLOSENE算法计算每个基因在PAAD免疫调控网络中的核心度。随后使用Survival包对排名前20的免疫相关基因进行单因素Cox回归分析，以筛选出与PAAD患者生存显著相关的候选基因，为构建预后模型奠定基础。

1.4 预后模型构建 在单因素回归分析中，从CLOSENE算法得分所得到的基因中选择P<0.05的基因，下载并整理TCGA-PAAD的RNAseq数据和临

床数据。使用Glmnet包整合生存时间、生存状态和基因表达数据，并使用Lasso-Cox方法进行回归分析。进行10倍交叉验证以获得最佳模型。根据总生存期（overall survival, OS）的中位风险评分将TCGA-PAAD患者分为高风险组和低风险组。使用“timeROC”包开发的ROC曲线评估所构建的胰腺癌预后模型的效果。

1.5　预后模型的验证　使用GSE57495验证所构建的PAAD免疫相关模型的有效性，并使用rms包和Survival包评估所构建模型对实际结果的预测效果。绘制模型在不同条件下的实际和预测概率，以评估所构建模型对实际结果的预测效果。为确定所构建的模型是否比传统临床预后评分系统具有更高的预后预测能力，使用pROC包绘制风险评分和相关临床变量的ROC曲线。使用Survival包进行比例风险假设检验和Cox回归分析。使用rms包进行校准分析和可视化。对组织学分级和T分期等临床病理参数进行单因素和多因素Cox回归分析，以评估风险评分系统是否可作为独立预测因子。

1.6　模型的临床意义　分析所构建的PAAD免疫相关预后模型的风险评分与TCGA-PAAD临床特征之间的关系。根据临床特征对患者进行分组，并分析TCGA-PAAD患者风险评分与临床特征之间的关系。

1.7　免疫细胞浸润分析　使用R包GSVA中提供的ssGSEA算法和Lei等[12]提供的24种免疫细胞标志物计算与PAAD预后模型相对应的免疫浸润。此外，计算PAAD患者中免疫检查点相关分子的表达。

1.8　单细胞转录组分析　为深入解析RIPK2、IRAK2和CXCL11这3个预后关键基因在PAAD免疫微环境中的细胞分布特征和作用机制，本研究采用10x Genomics平台分析CRA001160数据集的单细胞RNA测序数据。通过Cell Ranger处理和Seurat R包质量控制后，对数据进行标准化和批次效应校正，以确保PAAD细胞与免疫细胞的准确鉴定。使用PCA、UMAP降维和Louvain算法聚类，精确区分不同免疫细胞亚群，特别关注与预后相关的巨噬细胞等浸润免疫细胞。采用MAST算法专门分析3个关键基因在不同免疫细胞亚群中的表达差异，并通过clusterProfiler功能富集分析揭示这些基因在PAAD免疫浸润中的调控机制，为理解所构建的PAAD免疫相关预后模型的生物学基础提供直接证据。

1.9　Rt-qPCR检测　为验证所构建PAAD免疫相关预后模型中3个关键基因（RIPK2、IRAK2和CXCL11）在PAAD细胞中的表达状态，本研究使用PrimeScrip RT-PCR试剂盒（Takara，日本）提取Panc-1、Bxpc-3和hTERT-HPNE细胞的总RNA，反映它们在肿瘤与正常组织中的表达差异。使用SYBR PreMix Ex Taq（Takara，日本）在Roche仪器上进行RT-qPCR定量分析，特异性检测这3个免疫相关基因的表达水平，验证它们在PAAD中的上调及与预后模型的一致性。相关基因引物见表1。

表1　关键免疫基因的引物序列

基因名称	引物序列（5′-3′）
β-actin	正向：AGCGAGCATCCCCCAAAGTT
	反向：GGGCACGAAGGCTCATCATT
RIPK2	正向：GCCCTTGGTGTAAATTACCTGC
	反向：GGACATCATGCGCCACTTT
IRAK2	正向：GAAATCAGGTGTCCCATTCCAG
	反向：TGGGGAGGTCGCTTCTCAA
CXCL11	正向：GACGCTGTCTTTGCATAGGC
	反向：GGATTTAGGCATCGTTGTCCTTT

2　结果

2.1　基因表达和富集分析　对GEPIA2数据库中PAAD组织与正常组织进行差异基因表达分析，共检测到11 382个差异表达基因，其中包括199个在PAAD中显著上调的基因和1252个显著下调的基因（图1A）。对这些差异基因进行GSEA富集分析，识别出两条与PAAD免疫逃逸密切相关的关键通路：WP SARSCOV2 INNATE IMMUNITY EVASION和CELLSPECIFIC IMMUNE RESPONSE（图1B），这两条通路共涉及39个在PAAD免疫调控中发挥重要作用的基因。通过STRING数据库进一步筛选，确定了这两条免疫通路中相互作用最为紧密的20个核心基因（图1C），构建了PAAD免疫相关基因网络。

2.2　预后模型的建立　根据单变量Cox回归的结果，对$P<0.05$的基因进行LASSO回归，得到3个基因（RIPK2、IRAK2、CXCL11）用于构建PAAD预后模型（图2A）。训练集中的所有癌症样本的预后模型公式：风险评分=0.274×RIPK2+0.144×IRAK2+0.131×CXCL11（图2B）。为检验该模型是否能预测PAAD患者的预后，将178例患者分为高风险组（n=89）和低风险组（n=89），RIPK2、IRAK2和CXCL11在高风险组中高表达，在低风险组中低表达（图2C）。Log-Rank检验显示，高风险组与低风险组生存时间差异有统计学意义（$P<0.001$，图2D），高风险组的预后较差。ROC曲线的时间分析显示，1年预后准确率为0.707（95% *CI*: 0.596~0.792），3年预后准确率为

0.754（95% *CI*: 0.602~0.842）。5年预后准确率为0.744（95% *CI*: 0.708~0.968，图2E）。这些结果表明，构建的免疫相关基因预后模型可以预测PAAD患者的预后。

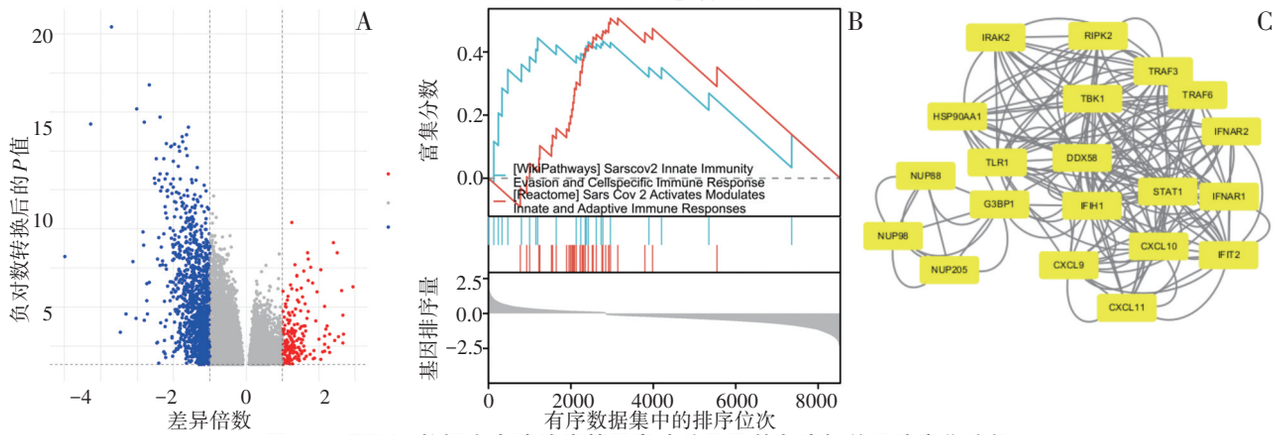


图1　GEPIA2数据库中胰腺癌基因表达差异及其免疫相关通路富集分析

A：GEPIA2中胰腺癌的差异基因，红色表示上调，蓝色表示下调；B：GEPIA2胰腺癌差异基因的GSEA分析；C：通过STRING数据库在2个免疫通路中涉及的20个基因的PPI网络

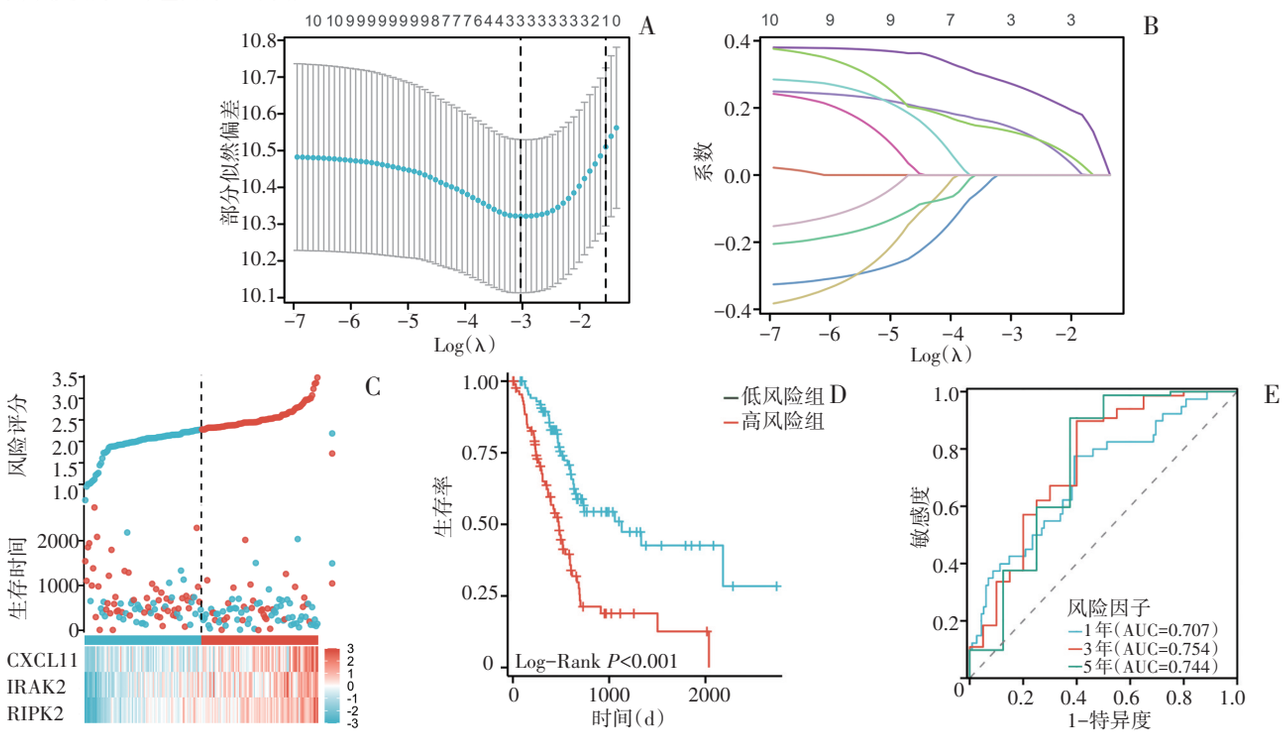


图2　LASSO回归模型构建的免疫相关基因预后模型在TCGA-PAAD队列中的评估分析

A：使用十折交叉验证的LASSO回归模型对3个免疫相关基因进行分析；B：LASSO回归模型的系数分布；C：TCGA-PAAD队列中免疫相关基因的风险评分和生存时间分布；D：TCGA-PAAD队列中高风险组的Kaplan-Meier生存分析；E：TCGA-PAAD队列中风险评分模型预测1年、3年和5年OS的ROC曲线

2.3　预后模型的验证　为验证建立的预后模型的准确性，使用另一个数据集（GSE57495）来验证。获得了63例PAAD患者的数据，并使用与训练集相同的公式计算风险评分。然后，与训练集相同，根据中位风险评分将验证集分为高风险组（*n*=32）和低风险组（*n*=31，图3A）。与训练集一样，高风险组的生存时间较短（*P*=0.049，图3B）。ROC的时间依赖性分析显示，1年预后准确率为0.555（95% *CI*: 0.629~0.863），3年预后准确率为0.651（95% *CI*: 0.690~0.940）。5年预后准确率为0.541（95% *CI*: 0.745~1.007，图3C）。同时，校准曲线显示预测模型与PAAD患者的实际生存情况具有良好的一致性（*P*<0.001，图3D）。对风险评分和可能影响PAAD患者预后的临床因素（如T分期、性别、年龄和组织学分级）进行单变量和多变量Cox回归分析，结果显示，本研究所构建的PAAD免疫相关预后模型的风险评分可作为独立风险因素（*P*=0.014，图3E）。

2.4　风险评分与临床特征的相关性　RIPK2、IRAK2和CXCL11三基因模型的风险评分与PAAD多项临床特征显著相关，高低分化程度（G_1、G_2/G_3、

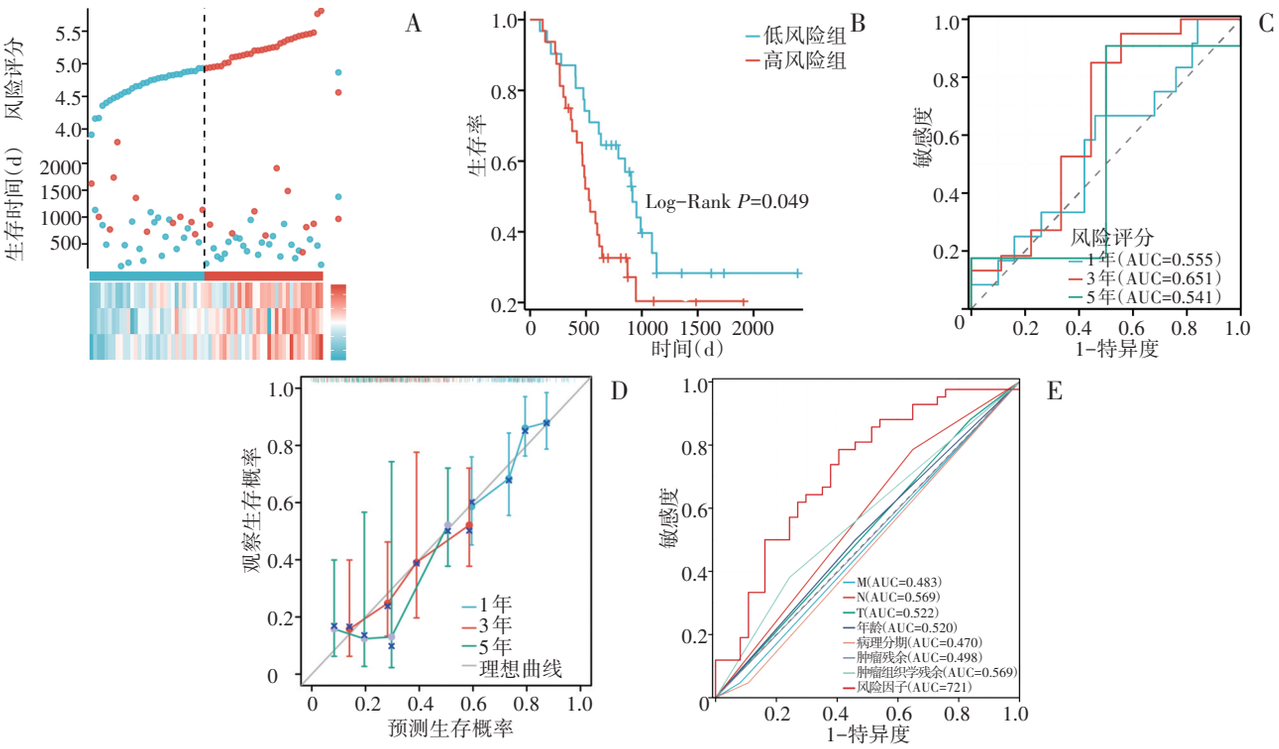


图3　验证集预测模型的风险评分、预测性能和生存分析

A：验证集中的免疫相关基因的风险评分和生存时间分布；B：验证集中高风险组与低风险组的Kaplan-Meier生存分析；C：验证集风险评分模型的ROC曲线，用于预测1年、3年和5年生存期；D：TCGA-PAAD队列中预测1年、3年和5年生存期的校准曲线；E：用风险评分和其他变量（M、N、T、年龄、病理分期、残留肿瘤、肿瘤组织学分级、LASSO风险评分）预测生存的ROC曲线

G_4，P=0.011），不同淋巴结转移状态（N_0/N_1，P=0.029），不同肿瘤残留状态（R_0/R_1、R_2，P=0.012）间差异均有统计学意义（图4），证实该模型不仅能预测生存，还能反映关键临床病理特征。

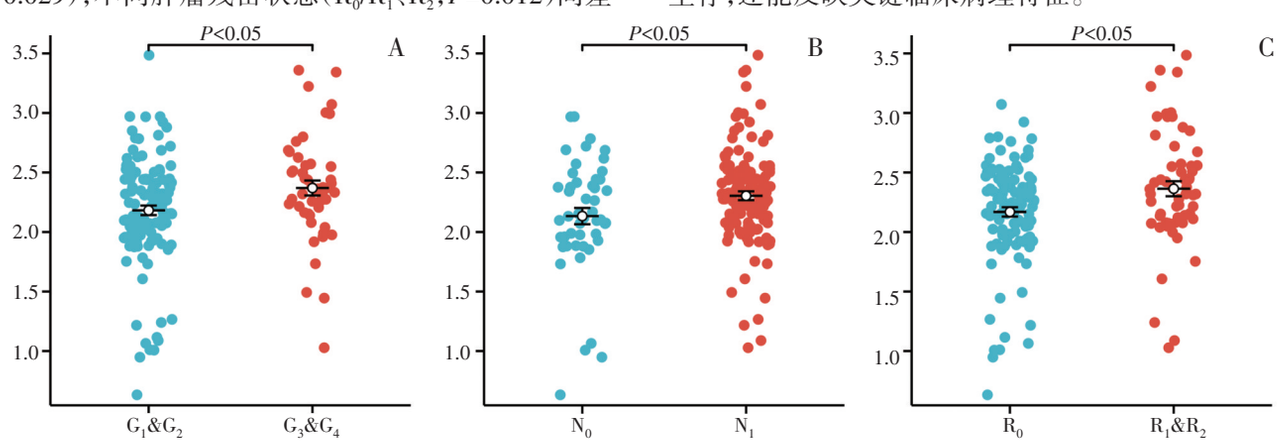


图4　基于免疫相关基因风险评分模型在TCGA-PAAD数据集中的临床病理特征分层分析

A：不同分化程度（G_1、G_2比G_3、G_4）患者的风险评分分布；B：不同淋巴结转移状态（N_0比N_1）患者的风险评分分布；C：不同残余肿瘤状态（R_0比R_1和R_2）患者的风险评分分布

2.5　免疫细胞浸润水平分析　在高风险患者中，多种促肿瘤进展的免疫细胞显著增加，包括aDC、巨噬细胞、Th2细胞、NK CD56dim细胞、中性粒细胞和调节性T细胞（均P<0.01），而具有抗肿瘤作用的Th17细胞浸润减少（P<0.01，图5A）。进一步分析发现，高风险患者中多种免疫检查点分子表达上调，包括CD274、PDCD1LG2、CD276、CTLA4和PDCD1（均P<0.01，图5B），这表明三基因预后模型可能通过影响免疫检查点分子表达，诱导免疫抑制微环境，从而导致PAAD患者的不良预后。

2.6　单细胞分析揭示关键基因与免疫微环境的关联　为解析RIPK2、IRAK2和CXCL11三基因预后模型在PAAD微环境中的细胞特异性作用机制，本研究对CRA001160数据集进行单细胞RNA测序分析。质量控制后共获得57 530个细胞，通过UMAP降维和Louvain聚类识别出10个不同的PAAD相关细胞亚群（图6A、B），包括肿瘤细胞和各类免疫细胞。细胞亚群特征基因分析（图6C）显示，PAAD组

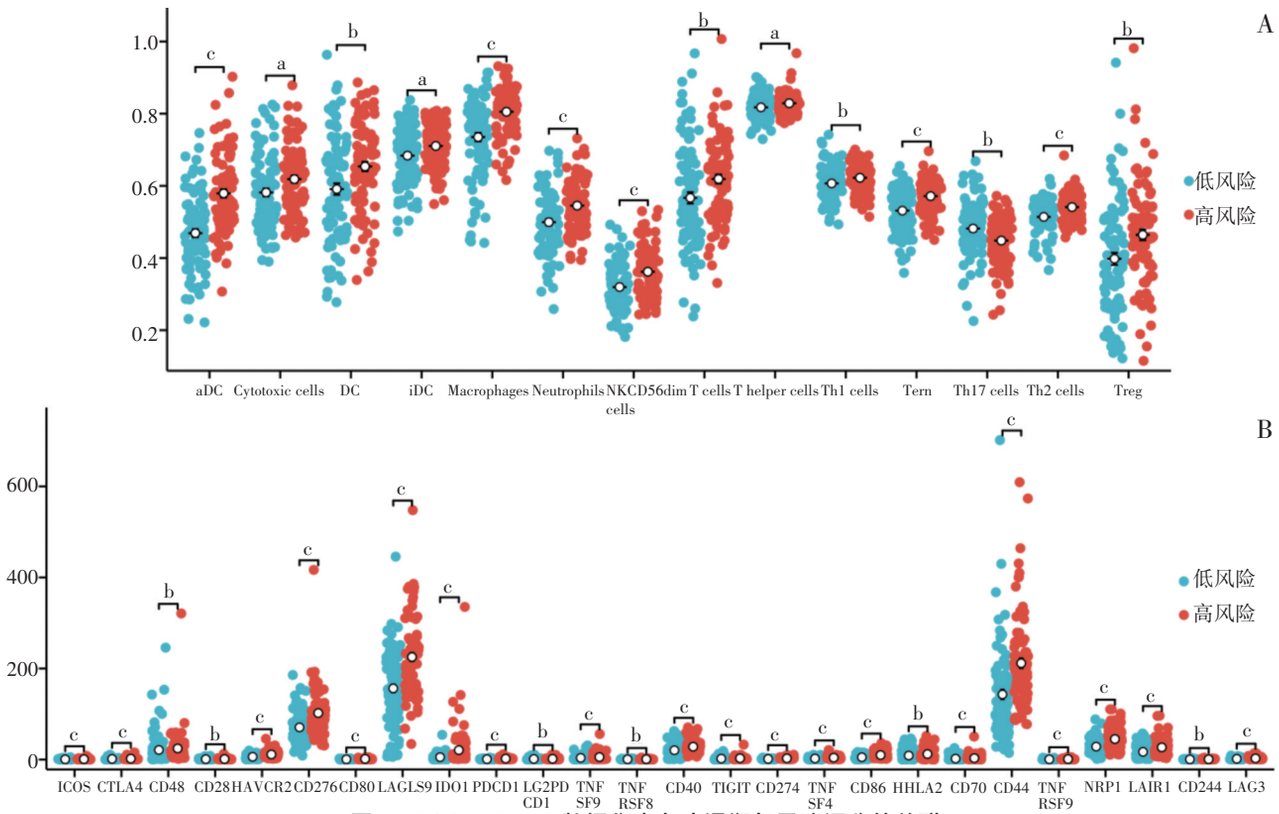


图5　TCGA-PAAD数据集中免疫浸润与风险评分的关联

A：高危组与低危组之间的免疫细胞浸润水平；B：高危组与低危组之间免疫检查点表达水平；a：P<0.05；b：P<0.01；c：P<0.001。

织中巨噬细胞浸润显著高于癌旁组织（P=0.032，图6D）。进一步分析表明，预后模型中的3个关键基因RIPK2、IRAK2和CXCL11在胰腺癌微环境中均特异性高表达于巨噬细胞（图6E、F），表明这3个基因可能通过调控巨噬细胞极化状态，促进免疫抑制性微环境形成，从而影响PAAD患者预后。

2.7　RT-qPCR　RT-qPCR结果显示，与正常胰腺导管hTERT-HPNE细胞相比，RIPK2、IRAK2和CXCL11在PAAD Panc-1和Bxpc-3细胞中高表达（P<0.05，图7）。

3　讨论

近年来，随着生物信息学和高通量测序技术的迅速发展，PAAD的生物标志物、预后标志物和预后模型研究取得了显著进展[13-14]。本研究通过整合来自GEO和TCGA GTEx的大规模数据，结合GEPIA2富集分析和PPI网络构建，成功识别出与免疫相关的关键基因。特别是，通过单因素Cox回归和LASSO分析，最终筛选出3个具有重要预后意义的免疫相关基因：RIPK2、IRAK2和CXCL11。这些基因不仅在PAAD中表达异常，而且与患者预后密切相关，为构建高效的预后模型奠定了基础。同时，本研究所构建的预后模型预测能力优于传统临床预后因素，且与肿瘤分级、淋巴结转移及手术后肿瘤残留情况等临床特征高度相关。

特别值得注意的是，本研究深入探讨了肿瘤免疫微环境与PAAD进展和预后之间的关系。研究发现，高风险PAAD患者中，调节性T细胞、巨噬细胞等多种免疫细胞呈现高度侵袭性，而仅Th17细胞显示较低侵袭程度。快速进展的PAAD通常在肿瘤免疫微环境中表现出较差的免疫细胞浸润[15-16]。揭示了PAAD免疫微环境的复杂性和异质性[17]。特别是Treg在高风险患者中表现出显著的免疫侵袭趋势，这与Treg已知的免疫抑制作用相一致[18]。这一发现不仅证实了本研究所构建的模型的预测能力，也为理解PAAD的免疫逃逸机制提供了新的视角。

此外，本研究还关注了免疫检查点分子在PAAD中的作用，研究显示PD-1、PD-L1、PD-L2和CTLA4等关键免疫检查点在高风险组中显著上调。这一发现不仅与当前免疫治疗研究的热点相呼应[12,19]，也为PAAD免疫治疗的个体化提供了重要线索。本研究的模型通过整合这些免疫相关因素，为从肿瘤微环境角度预测PAAD预后开辟了新途径。通过单细胞RNA测序分析揭示PAAD组织中存在10个不同细胞亚群，其中巨噬细胞在PAAD组织中的浸润程度显著高于癌旁组织，这与先前建立的预后模型高度一致，该模型表明高风险患者往往伴随较高的巨噬细胞浸润程度。进一步分析发现，关键基因RIPK2、IRAK2和CXCL11在巨噬细胞中表达水

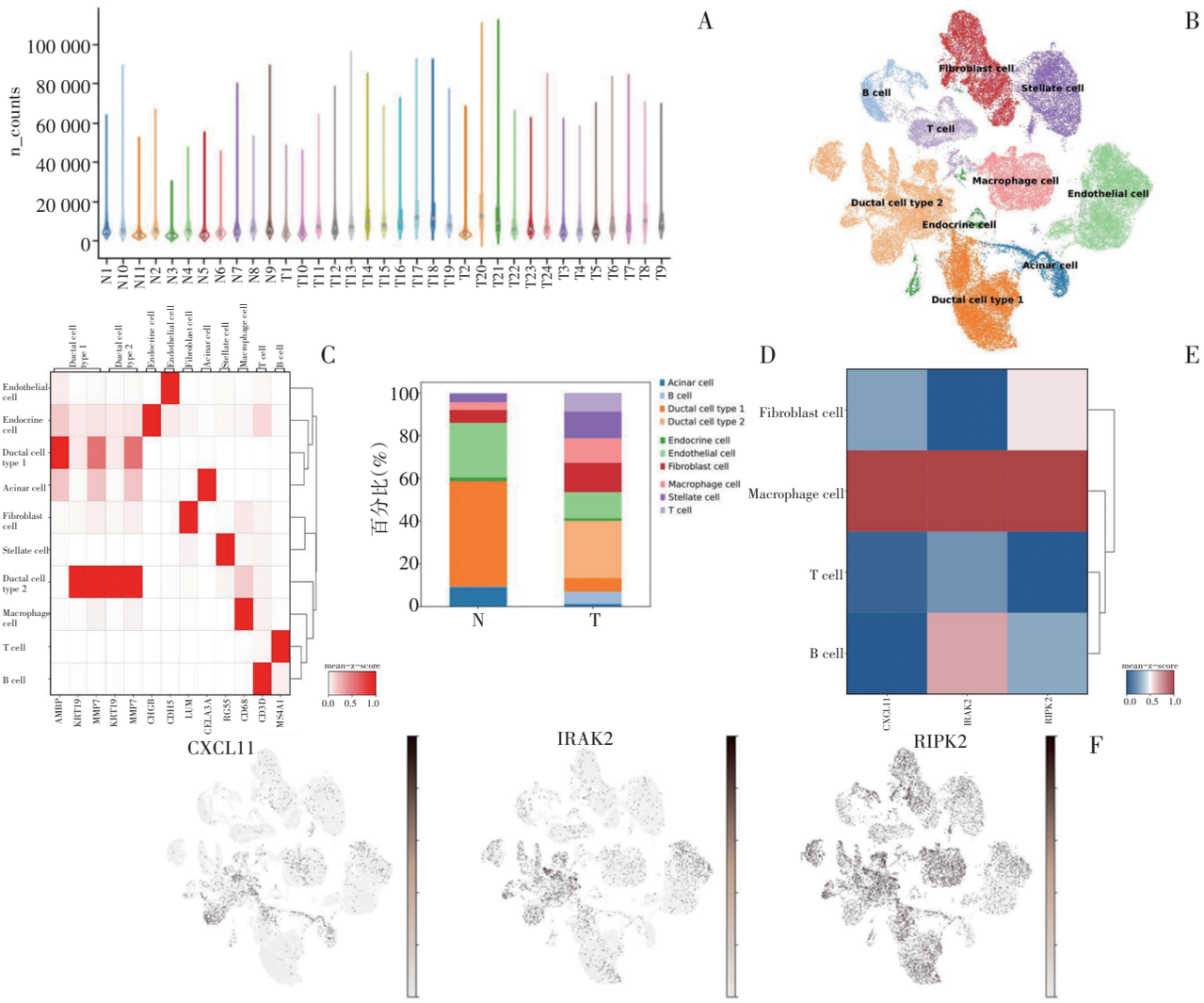


图 6　CRA001160 数据集单细胞 RNA 测序分析揭示胰腺癌细胞异质性和免疫微环境特征

A：质量控制后获得的 57 530 个细胞的分布图；B：使用 UMAP 降维和 Louvain 聚类算法识别的 10 个不同细胞亚群的二维散点图；C：热图显示各细胞亚群的特征基因表达模式；D：胰腺癌组织与癌旁组织中巨噬细胞浸润程度的比较柱状图，显示胰腺癌组织中巨噬细胞浸润显著高于癌旁组织；E：关键基因（RIPK2、IRAK2 和 CXCL11）在不同细胞类型中的表达水平箱线图，突出显示这些基因在巨噬细胞中的高表达；F：关键基因（RIPK2、IRAK2 和 CXCL11）在巨噬细胞中的表达水平叠加 UMAP 图

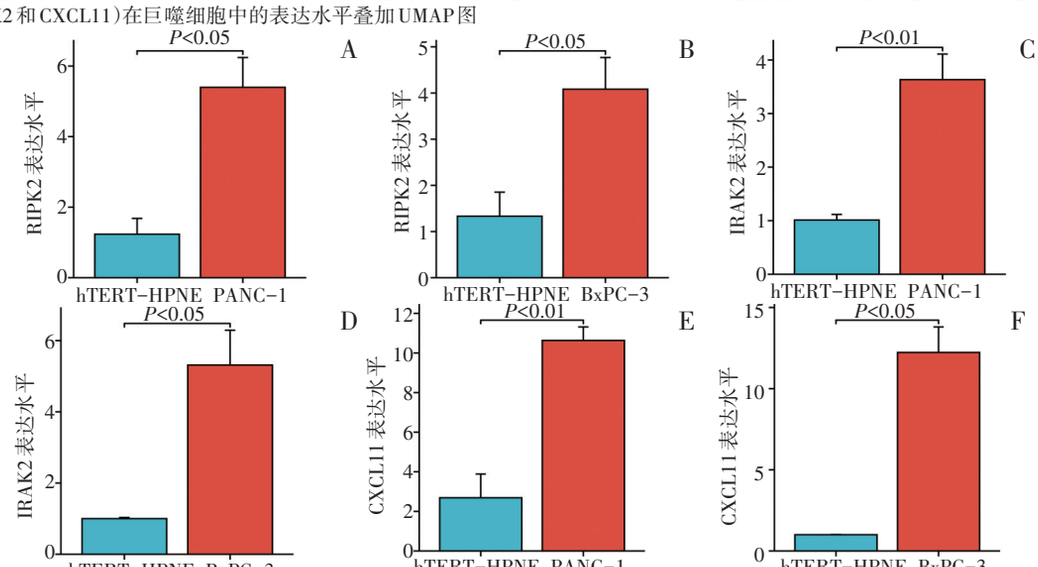


图 7　RIPK2、IRAK2 和 CXCL11 在胰腺癌细胞株与正常胰腺上皮细胞中的表达差异分析

A：RIPK2 在 PANC-1 与 hTERT-HPNE 细胞中的表达水平比较；B：RIPK2 在 BxPC-3 与 hTERT-HPNE 细胞中的表达水平比较；C：IRAK2 在 PANC-1 与 hTERT-HPNE 细胞中的表达水平比较；D：IRAK2 在 BxPC-3 与 hTERT-HPNE 细胞中的表达水平比较；E：CXCL11 在 PANC-1 与 hTERT-HPNE 细胞中的表达水平比较；F：CXCL11 在 BxPC-3 与 hTERT-HPNE 细胞中的表达水平比较

平最高,不仅验证了预后模型的生物学基础,还提示这些基因可能通过调控巨噬细胞功能塑造免疫抑制微环境,从而影响肿瘤进展和患者预后,为靶向调节肿瘤相关巨噬细胞功能提供新思路。

综上所述,本研究通过构建基于免疫相关基因的预后模型,为PAAD患者的预后评估提供了一种新的方法。这种方法不仅整合了分子生物学标志物和临床特征,还深入考虑了肿瘤免疫微环境的影响,为胰腺癌的个体化治疗和精准医疗策略的制定提供了重要依据。未来的研究应该着重于进一步探索这些免疫相关基因在胰腺癌发生发展中的具体机制,以及如何将这些发现转化为有效的治疗策略。同时,结合新兴的单细胞测序技术和空间转录组学方法,有望更精细地解析PAAD免疫微环境的异质性,为开发新的免疫治疗方案和改善患者预后开辟新的道路。

参 考 文 献

[1] Biancur DE, Kapner KS, Yamamoto K, et al. Functional genomics identifies metabolic vulnerabilities in pancreatic cancer[J]. Cell Metab, 2021, 33(1): 199-210. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.10.018.

[2] Awada AH, Zematis M, Ochsenreither S, et al. 538P Nadunolimab (CAN04), a first-in-class monoclonal antibody against IL1RAP, in combination with chemotherapy in subjects with pancreatic cancer (PDAC) and non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Ann Oncol, 2021, 32(5): S602-S603. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1060.

[3] Zhou Q, Melton DA. Pancreas regeneration[J]. Nature, 2018, 557(7705): 351-358. DOI: 10.1038/s41586-018-0088-0.

[4] Yi N, Mo S, Zhang Y, et al. An endoscopic ultrasound-based interpretable deep learning model and nomogram for distinguishing pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic cancer[J]. Sci Rep. 2025: 3383. DOI: 10.1038/s41598-024-84749-7.

[5] Tang Y, Lan X, Yan M, et al. CKS1B as a potential target for prognostic assessment and intervention in pancreatic cancer and its role in abnormal proliferation and cellular phenotype through mediation of cell cycle signaling pathways[J]. Saudi Med J, 2024, 45(2): 128-138. DOI: 10.15537/smj.2024.45.2.20230132.

[6] Chen J, Xiang X, Nie L, et al. The emerging role of Th1 cells in atherosclerosis and its implications for therapy[J]. Frontiers In Immunology, 2022: 1079668. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1079668.

[7] León B, Ballesteros-Tato A. Modulating Th2 cell immunity for the treatment of asthma[J]. Front Immunol, 2021: 637948. DOI: 10.3389/fimmu.2021.637948.

[8] Poli A, Michel T, Thérésine M, et al. CD56bright natural killer (NK) cells: an important NK cell subset[J]. Immunology, 2009, 126(4): 458-465. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.03027.x.

[9] Kawada-Horitani E, Kita S, Okita T, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells prevent type 1 diabetes induced by immune checkpoint blockade[J]. Diabetologia, 2022, 65(7): 1185-1197. DOI: 10.1007/s00125-022-05708-3.

[10] Fang X, Lan H, Jin K, et al. Pancreatic cancer and exosomes: role in progression, diagnosis, monitoring, and treatment[J]. Front Oncol, 2023: 1149551. DOI: 10.3389/fonc.2023.1149551.

[11] Tang Z, Kang B, Li C, et al. GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(W1): W556-W560. DOI: 10.1093/nar/gkz430.

[12] Lei X, Lei Y, Li J K, et al. Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy[J]. Cancer Lett, 2020, 470: 126-133. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.009.

[13] Zhang H, Wang Y, Zhu L, et al. A "bulldozer" driven by anoxic bacteria for pancreatic cancer chemo-immunotherapy[J]. J Control Release, 2023, 360: 660-671. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.07.014.

[14] Sherman MH, Beatty GL. Tumor microenvironment in pancreatic cancer pathogenesis and therapeutic resistance[J]. Annu Rev Pathol, 2023, 18: 123-148. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031621-024600.

[15] De Luca R, Gianotti L, Pedrazzoli P, et al. Immunonutrition and prehabilitation in pancreatic cancer surgery: A new concept in the era of ERAS? and neoadjuvant treatment[J]. Eur J Surg Oncol, 2023, 49(3): 542-549. DOI: 10.1016/j.ejso.2022.12.006.

[16] Li Y, Han S, Wu B, et al. CXCL11 correlates with immune infiltration and impacts patient immunotherapy efficacy: A pan-cancer analysis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 951247. DOI: 10.3389/fimmu.2022.951247.

[17] Chen K, Wang Q, Liu X, et al. Hypoxic pancreatic cancer derived exosomal miR-30b-5p promotes tumor angiogenesis by inhibiting GJA1 expression[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(3) 1220-1237. DOI: 10.7150/ijbs.67675.

[18] Whiteside TL. FOXP3+ Treg as a therapeutic target for promoting anti-tumor immunity [J]. Expert Opin Ther Targets, 2018, 22(4): 353-363. DOI: 10.1080/14728222.2018.1451514.

[19] Liu X, Song J, Zhang H, et al. Immune checkpoint HLA-E: CD94-NKG2A mediates evasion of circulating tumor cells from NK cell surveillance[J]. Cancer Cell, 2023, 41(2): 272-287. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.01.001.

(收稿日期:2024-11-20)