

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 10 月 28 日 第 29 卷 第 20 期 (Volume 29 Number 20)



20 / 2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 1151 胰腺癌免疫治疗研究现状
孙诚谊

临床研究

- 1158 HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化癌变进程中的作用
彭全斌, 朱书渊, 汪望月
- 1167 L3-PMI在乙肝肝硬化相关慢加急性肝衰竭患者预后评估中的作用
叶青, 蔡均均, 闫俊卿, 吕蓉
- 1174 结肠镜下息肉切除日间手术的临床价值分析
金曜, 杨帆, 徐继宗, 张弦

文献综述

- 1179 RNA化学修饰在消化道肿瘤中的作用
付学明, 王文杰, 宋自芳
- 1186 外泌体在胰腺癌诊疗应用中的研究进展
李宗倍, 李华志, 郭春海, 崔宏力
- 1191 非甾体类抗炎药相关小肠损伤的研究进展
罗洋, 朱兰平, 雷月, 赵经文, 王邦茂, 陈鑫
- 1201 基于深度学习的人工智能技术在结直肠息肉性质鉴别中的应用
朱兴旺, 严俊, 何英丽, 刘刚, 李汛

消 息

- 1157 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1166 《世界华人消化杂志》正文要求
1178 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1200 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1206 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

佟立权, 哈尔滨医科大学附属第五医院(大庆市人民医院)外科教研室主任、住院医师规范化培训外科基地主任、普外科主任、主任医师、教授、医学博士、硕士研究生导师。承担省、市级科研项目9项, 包括黑龙江省自然科学基金3项、黑龙江省总工会创新基金项目1项、黑龙江省卫生厅项目1项、黑龙江省教育厅项目1项等。作为第一完成人, 获省市科技进步奖8项, 包括黑龙江省科学技术二等奖1项, 黑龙江省医药卫生科技进步一等奖1项、三等奖1项等。在国内外学术期刊共发表论文42篇, 其中被SCI收录13篇(第一或通讯作者6篇、合作者7篇)。

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 马玉洁; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-10-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 1151 Current status of immunotherapy for pancreatic cancer
Sun CY

CLINICAL RESEARCH

- 1158 Autophagy mediated by the HGF/Met/JNK signaling pathway is involved in carcinogenesis of liver cirrhosis
Peng QB, Zhu SY, Wang WY
- 1167 Role of L3-PMI in prognostic evaluation of patients with acute-on-chronic liver failure related to hepatitis B cirrhosis
Ye Q, Cai JJ, Yan JQ, Lv R
- 1174 Clinical value of daytime colonoscopic polypectomy
Jin Y, Yang F, Xu JZ, Zhang X

REVIEW

- 1179 Role of RNA modification in gastrointestinal tumors
Fu XM, Wang WJ, Song ZF
- 1186 Role of exosomes in diagnosis and treatment of pancreatic cancer
Li ZB, Li HZ, Guo CH, Cui HL
- 1191 Research progress of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury
Luo Y, Zhu LP, Lei Y, Zhao JW, Wang BM, Chen X
- 1201 Application of deep learning based artificial intelligence technology in identification of colorectal polyps
Zhu XW, Yan J, He YL, Liu G, Li X

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 20 October 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Li-Quan Tong, Chief Physician, Daqing People's Hospital, No. 213, Jianshe Road, Longfeng District, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China. tlq777666@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yu-Jie Ma*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 28, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

胰腺癌免疫治疗研究现状

孙诚谊

孙诚谊, 贵州医科大学附属医院肝胆外科 贵州省贵阳市 550004

孙诚谊, 教授, 主任医师, 主要从事胰腺癌的临床和基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No.82060439; No.81860505.

作者贡献分布: 本文由孙诚谊完成.

通讯作者: 孙诚谊, 教授, 主任医师, 550004, 贵州省贵阳市云岩区贵医街28号, 贵州医科大学附属医院肝胆外科. sunchengyi2014@163.com

收稿日期: 2021-05-13

修回日期: 2021-06-04

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-10-28

Current status of immunotherapy for pancreatic cancer

Cheng-Yi Sun

Cheng-Yi Sun, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82060439 and No. 8186505.

Corresponding author: Cheng-Yi Sun, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, No. 28 Guiyi Street, Yunyan District, Guiyang 550004, Guizhou Province. sunchengyi2014@163.com

Received: 2021-05-13

Revised: 2021-06-04

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-10-28

Abstract

Pancreatic cancer is a kind of digestive tract malignant tumor with a poor prognosis. Radical surgery is the preferred alternative choice for patients with pancreatic cancer, but most patients have no chance of radical surgery when they

are diagnosed. At present, a number of studies have been carried out on immunotherapies for pancreatic cancer, mainly including immune checkpoint inhibitors, tumor vaccines, and adoptive cell therapy, which are expected to become a new strategy for the treatment of pancreatic cancer, and ultimately achieve the purpose of improving the overall prognosis of patients with pancreatic cancer. In this paper, we summarize the current status of pancreatic cancer immunotherapy and analyze the future trend of immunotherapy for pancreatic cancer.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors; Cancer vaccine; Adoptive cell therapy; Combined immunotherapy for cancer

Citation: Sun CY. Current status of immunotherapy for pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1151-1157

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1151.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i20.1151>

摘要

胰腺癌是一种临床预后极差的消化道恶性肿瘤,根治性手术是胰腺癌患者首选治疗方案,但大多数患者确诊时已无根治性手术治疗机会.目前,已开展多项以免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、过继细胞疗法等手段为主的胰腺癌免疫治疗研究,有望成为胰腺癌治疗的新策略,最终达到提高胰腺癌患者整体预后的目的.本文简要概括胰腺癌免疫治疗研究现状,并分析胰腺癌免疫治疗研究的未来趋势.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤疫苗; 过继细胞疗法; 联合免疫治疗

核心提要: 肿瘤的免疫治疗在部分肿瘤的治疗中取得了一定疗效, 成为这些肿瘤治疗的重要措施之一。然而, 胰腺癌的免疫治疗虽经历多年的尝试, 仍未能制定出标准化、有效的免疫治疗方案, 这与胰腺癌独特的免疫微环境密切相关。探寻如何将免疫治疗与手术、放化疗等传统治疗方案更好的联合, 有望成为胰腺癌免疫治疗研究、提高患者预后的重要突破点。

文献来源: 孙诚谊. 胰腺癌免疫治疗研究现状. 世界华人消化杂志 2021; 29(20): 1151-1157

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1151.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1151>

0 引言

胰腺癌是一种恶性程度高, 诊断和治疗都很困难的消化道恶性肿瘤, 约80%至90%为起源于腺管上皮的导管腺癌, 其它病理类型包括黏液性囊腺癌、腺泡细胞癌、腺鳞癌、神经内分泌肿瘤及各种混合性肿瘤等^[1]。每年有大量的胰腺癌新发病例及死亡病例, 2015年的统计数据显示, 我国胰腺癌新发病例和死亡病例分别达到9.5万例和8.5万例^[2]; 美国癌症中心预测2021年美国胰腺癌新发病例和死亡病例将分别达到60430例和48220例^[3]。胰腺癌患者预后极差, 总体5年生存率低于10%, 约80-85%的患者初次确诊时即存在不可切除性或转移性病灶而无根治性手术机会, 同时, 即使患者在初次确诊时就接受根治性手术治疗, 患者术后5年生存率也仅20%左右^[4]。对于有机会接受根治性手术的患者, 术前或术后联合放化疗可有效提高长期生存率^[5]。然而, 大多数患者是在晚期确诊的, 即使在手术切除后, 给予强化的化疗方案作为辅助治疗, 如改良的FOLFIRINOX, 也只能略微提高生存率^[6]。因此, 迫切需要更有效的治疗策略。

肿瘤的免疫治疗是应用免疫学的原理和方法, 通过各种手段提高机体免疫系统对肿瘤细胞的识别能力和杀伤能力, 以达到杀伤肿瘤细胞或者抑制肿瘤细胞生长的一种治疗方法^[7]。近年来, 肿瘤的免疫治疗在黑色素瘤、肺癌、肾细胞癌、头颈部肿瘤等恶性肿瘤的治疗中取得了一定疗效^[8], 有望成为胰腺癌综合治疗的重要措施之一。

1 免疫检查点抑制剂

细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)和细胞程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)是免疫系统的两个重要的检查点(Checkpoint), 它们对T细胞的免疫反应起着负向调控作用, 能够抑制效应T细胞的活化过程, 导致肿瘤细胞发生免疫逃逸。其中CTLA-4可调节T细胞激活

的初始阶段, 并通过竞争性抑制B7配体与T淋巴细胞表面表达的共刺激分子28(CD-28)的结合来阻止T细胞的活化^[9]。PD-1则是另一种比CTLA-4功能更强的T细胞共抑制受体, 它与细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)或细胞程序性死亡-配体2(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L2)结合, 达到抑制外周血中的T细胞活化的作用^[10]。因此, 理论上使用抑制剂解除免疫检查点的功能, 便可恢复免疫系统对胰腺癌细胞的免疫监视作用, 从而杀灭肿瘤细胞。目前进入胰腺癌临床试验的免疫检查点抑制剂主要包括伊匹单抗(Ipilimumab)、替西利姆单抗(Tremelimumab)、派姆单抗(Pembrolizumab)和阿特朱单抗(Atezolizumab)等。

Ipilimumab是一种全人源化的CTLA-4 IgG1单克隆抗体, 2011年, Ipilimumab成为美国和欧洲首个获批临床使用的免疫检查点抑制剂, 其对肝癌和黑色素瘤的治疗疗效显著^[11]。然而, 对于已发生邻近器官侵犯和远处转移的胰腺癌, 大多数单独使用Ipilimumab的I期和II期临床试验, 不仅未能取得良好疗效, 还增加了毒副反应发生率。在一项I b期临床试验(NCT01473940)^[12]中, 当Ipilimumab与胰腺癌一线化疗药物吉西他滨联用时, 14.29%(3/21)的患者的病情得以客观缓解, 33.33%(7/21)的患者病情得以稳定, 其临床效果与单独使用吉西他滨无明显差异。

Tremelimumab是一种CTLA-4 IgG2单克隆抗体, 在1项二期开放标签治疗研^[13]中, 对20例晚期胰腺癌患者进行Tremelimumab单药治疗, 结果显示18例患者病情进展, 中位生存期仅4 mo(95%CI: 2.83-5.42)。然而, 在一项Tremelimumab联合吉西他滨的I期临床试验(NCT00556023)^[14]中, 28例患者中位生存期达到了7.4 mo(95%CI: 5.8-9.4), 其中7.14%(2/28)的患者病情得以部分缓解, 25.00%(7/28)的患者病情稳定超过10周。同时, 对吉西他滨/5-氟尿嘧啶治疗失败的患者联合应用Tremelimumab和PD-L1单抗药-德瓦鲁单抗(durvalumab), 3.1%(95%CI: 0.08-16.22)的患者病情得到客观缓解。

Pembrolizumab是一种人源化的PD-1 IgG4-kappa单克隆抗体, 吉西他滨和紫杉醇是治疗转移性胰腺癌的一线化疗药物。一项I b/II期研究(NCT02331251)^[15]通过联合Pembrolizumab、吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)治疗晚期胰腺癌, 使患者的中位无病进展期和中位生存期分别达到9.1 mo和15.0 mo。

Atezolizumab是一种靶向PD-L1的IgG1改造单抗, 能阻止PD-L1与PD-1、B7.1的相互作用, 但不影响PD-L2与PD-1的相互作用。其对胰腺癌治疗效果的I/II期研究(NCT03829501)^[16,17]正在进行中。

由此可见, 免疫检查点抑制剂治疗, 尤其是单药治

疗效较并不满意, 造成这种情况的主要原因可能是胰腺癌肿瘤微环境中缺乏T细胞浸润而无法发挥有效的肿瘤杀灭作用. 因此, 如何在解除T细胞活化抑制的同时增加胰腺癌肿瘤微环境中T细胞的浸润, 将成为免疫检查点抑制剂治疗胰腺癌的研究热点.

2 肿瘤疫苗

当含有目标肿瘤抗原的疫苗注射人体后, 会刺激机体产生特异性的抗原提呈细胞、效应T细胞和记忆性T细胞, 一旦检测到体内细胞表达这种特异性抗原, 免疫系统便可也发挥免疫清除作用杀死这些肿瘤细胞. 目前治疗性癌症疫苗包括全细胞疫苗、树突状细胞(DC)疫苗、DNA疫苗和多肽疫苗^[18].

GVAX疫苗是一种全细胞疫苗, 通过提取患者自体或同种异体肿瘤细胞, 体外转染粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF), 辐射之后再接种到患者体内, 以达到促进细胞因子释放, 激活抗原呈递细胞, 启动T细胞识别肿瘤相关抗原, 启动机体的特异性细胞免疫反应的作用. 在一项II期研究(NCT00084383)^[19]中, 60名术后患者接受以5-氟尿嘧啶为基础的化疗同时给予GVAX疫苗治疗, 结果显示中位无病进展期为17.3 mo, 中位总生存期为24.8 mo(95%CI: 21.2-31.6), 这一预后结果明显优于单纯行手术切除而不采取其他治疗措施的患者.

多肽疫苗通过体外合成一些能够诱导特异性免疫反应且在肿瘤相关蛋白中具有免疫优势的表位肽用于免疫治疗, 与其他疫苗相比具有生产、储存、应用简单的特点, 适合在临床大量推广. KRAS基因在95%以上的胰腺腺癌中发生了突变, 使其成为胰腺癌疫苗研制的重要靶点^[20,21]. 一项II期临床试验显示, 胰腺癌术后患者或晚期不可切除患者联合使用KRAS多肽疫苗和GM-CSF联合注射后, 58%(25/43)的患者中产生了抗RAS免疫应答^[22]. 在晚期患者中, 对KRAS多肽疫苗有应答的患者中位生存期为148 d而无应答的患者中位生存期仅61 d^[23]. 同时, 对于可手术切除的患者进行长期随访发现, 对KRAS多肽疫苗应答者, 中位生存期为28 mo, 而无应答组为27.5 mo^[24]. 然而, 在最新的一项仅针对局部肿瘤患者的研究中, 接受观察的9例患者中, 仅1例出现了免疫应答, 且该组患者中位生存期仅20.3 mo(95%CI: 21.2-31.6)^[25].

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是目前所知功能最强的抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC), 其最大特点在于能激活初始型T细胞(naïve T cell), 被认为是机体免疫应答的始动者, 在免疫应答和抗肿瘤免疫中起着举足轻重的作用. DCs疫苗从具有特定抗原的患者身上提取DCs, 经过体外培养、成熟和活化后, 注射回患

者体内, 从而激活机体肿瘤免疫应答反应. 在最近的一项研究(NCT01410968)^[26]中, 研究人员从HLA-A2阳性患者的外周血中分离出DCs, 通过细胞工程技术添加3个HLA-A2限制性肽: 人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和生存素(survivin, SRV.A2). 在对患者给予DCs疫苗注射同时, 给予肌肉注射羧甲基纤维素, 在治疗后56 d时, 对8例患者进行影像学检查发现其中4例患者病情无进展, 同时这4例中有3例患者体内检测除了针对胰腺癌的特异性T细胞群. DCs疫苗联合化疗的治疗方案也取得了良好的初步效果, 正进一步深入研究中.

肿瘤疫苗具有高度靶向性、较好的耐受性、低毒副反应等特点, 在一些小样本临床研究中表现出了良好的应用前景. 但是, 胰腺癌是一个多基因突变所致的疾病, 单一靶点的疫苗很难达到完全阻止肿瘤进展的作用, 当前也缺乏大临床样本的研究结果证实肿瘤疫苗的有效性. 因此, 寻找更多、更有效、更加特异性的作用靶点对研制更安全、更有效的胰腺癌肿瘤疫苗显得至关重要.

3 过继细胞疗法

过继细胞(adoptive cell transfer, ACT)疗法从患者体内分离出具有抗肿瘤反应的免疫T细胞, 在体外对这些细胞进行基因改造、大量扩增, 再输注回患者体内, 从而增强免疫系统对肿瘤细胞的杀灭作用^[27]. 根据所扩增T细胞的不同类型, 可分为嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)疗法和T细胞受体基因工程改造的T细胞(T cell receptor-gene engineered T cells, TCR-T)疗法等不同类型, 其中CAR-T被认为是最具潜力的细胞疗法^[28]. 间皮素在胰腺癌组织中高表达, 而在正常胰腺中低表达, 通过细胞工程和体外培养, 将能特异性识别间皮素的CD8+T细胞大量扩增, 并回输入小鼠胰腺癌模型体内, 使得小鼠的生存期较对照组明显延长^[29]. 针对胰腺癌过表达的其他自身抗原, 如CEA、PSCA、HER等构建的CAR-T细胞也都在体外试验及小鼠模型中取得了良好效果^[30].

然而, 临床试验中过继性T细胞治疗的结果却不尽人意^[31]. 目前研究认为, 这可能与CAR-T细胞无法在肿瘤局部持续发挥作用有关. 除了胰腺癌丰富的细胞外基质构建的物理障碍使得CAR-T细胞难以完全浸润肿瘤组织外, 缺氧、营养物质供给不足、氧化应激和酸性环境等独特的肿瘤微环境也严重制约了CAR-T细胞的作用效率. 如何提高CAR-T细胞在肿瘤中的浸润并充分发挥功能, 将成为细胞治疗下一步研究的重点.

4 联合免疫治疗

联合免疫治疗的目的是为了在体内诱导持久的抗肿瘤T细胞反应。在一项研究中, 30例接受过其他治疗的胰腺癌患者被随机均分为高剂量Ipilimumab组(arm 1)和Ipilimumab联合GVAX疫苗组(arm 2)。结果表明, 联合免疫治疗共使5例患者疾病得到控制, 此外, arm 1的中位生存期为3.6 mo, 而arm 2的中位生存期为5.7 mo(HR 0.51, $P = 0.072$)^[32]。一项针对晚期实体瘤(包括胰腺癌)的研究评估了Pembrolizumab联合p53疫苗(p53MVA)治疗方案, 该疫苗可激活外周血中p53反应性T细胞。通过观察者发现, 3名治疗效果良好的患者中有2例存在p53反应性CD8+T细胞数目的增多, 同时多个与免疫应答相关的基因的表达水平明显增加^[33]。免疫检查点抑制剂联合Cy/GVAX和CRS-207疫苗的相关研究也正在进行中^[34]。

5 思考与展望

免疫治疗已经成一些常见肿瘤重要治疗方法之一, 在胰腺癌体外试验及部分小鼠模型中, 免疫治疗同样也取得了一些成果, 但这些单一方法的免疫治疗却未能转化为有效的临床手段。这与胰腺癌独特的肿瘤微环境密切相关。原发性胰腺癌是由约50%-80%的增生结缔组织和不典型增生的腺体所构成。这些结缔组织由丰富的细胞外基质成分(包括胶原蛋白、纤维连接蛋白、透明质酸和蛋白聚糖等)构成^[35-37]。致密的结缔组织压迫胰腺癌组织内的小微血管, 造成了一个相对低氧的环境增强了胰腺癌侵袭和转移的能力, 同时纤维组织构成的物理屏障不仅阻碍化疗药物及靶向药物进入肿瘤内部使药物的杀伤作用减弱, 还使NK细胞、CD8+T细胞等免疫效应细胞在肿瘤组织中浸润减少。独特的肿瘤微环境导致了胰腺癌与其他实体肿瘤相比具有抗原特异性低、抗原暴露差、肿瘤微环境中缺乏效应T细胞浸润且免疫细胞受到各种细胞及细胞因子的抑制等特点, 最终导致了胰腺癌的免疫治疗效果欠佳^[38]。目前, 越来越多的试验尝试将传统手术、放化疗与免疫治疗结合, 最大限度的降低机体肿瘤负载的同时, 充分将肿瘤细胞暴露给机体免疫系统, 同时加强机体免疫系统对胰腺癌细胞的杀伤作用, 取得了一定效果。

吉西他滨、紫杉醇和FOLFIRINOX是临床胰腺癌一线化疗常用药物, 这些药物具有诱导细胞分裂受损的细胞毒性能力, 从而发挥抗肿瘤作用。与此同时, 当化疗药物作用于胰腺癌细胞后, 导致部分免疫原性细胞死亡, 释放出一些危险信号和细胞因子, 增强肿瘤细胞上新抗原的产生和MHC I类抗原的递呈, 从而增加肿瘤的抗原性。化疗还可以通过直接作用于肿瘤免疫微环境中的免疫抑制细胞而增强免疫原性^[39]。例如, 在各种肿

瘤模型中, 氟尿嘧啶和紫杉醇可诱导骨髓来源的抑制性细胞凋亡, 在panc02原位小鼠模型中, 低剂量吉西他滨则可直接使肿瘤微环境中调节性T细胞数目减少, 最终使肿瘤的免疫原性增强, 从而更好的发挥免疫治疗的作用^[40]。单独使用CTLA-4抑制剂治疗胰腺癌效果不佳, 但如果将CTLA-4抑制剂和其他治疗方法联合应用其效果则明显改善。使用CD40/吉西他滨/紫杉醇联合CTLA-4抑制剂联合的方案在小鼠胰腺癌模型中应用, 结果显示肿瘤体积明显比单用CD40/吉西他滨/紫杉醇缩小, 如果使用CD40/吉西他滨/紫杉醇+CTLA4抑制剂+PD-1抑制剂, 则可以观察到其肿瘤消退率最高^[41]。在胰腺导管腺癌小鼠模型中, CXC趋化因子受体4(CXCR4)阻断剂能够促进T细胞向肿瘤组织微环境的浸润, 并与抗PD-1治疗发挥协同作用。因此有研究人员将新型CXCR4抑制剂BL-8040(Motixafortide)、Pembrolizumab和化疗联合使用(NCT02826486), 取得了良好的效果: 这种三联疗法的总体疾病控制率达到77%, 其中35%的患者实现了客观缓解, 缓解持续时间达到7.8 mo; 该疗法的中位生存期也达到了7.5 mo, 明显优于此前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的伊立替康脂质体+氟尿嘧啶+亚叶酸钙方案的生存期(6.1 mo)。

胰腺癌患者是否需要放疗一直存在争议, 但放疗联合免疫检查点抑制剂可能是治疗胰腺癌患者的一种有前景的策略。几项针对不同癌症类型的临床前和临床研究显示, 放疗和免疫治疗具有协同效应^[42-45]。与单独使用CTLA-4抗体或PD-1抗体的免疫检查点阻断剂相比, 任何免疫检查点抑制剂与放疗联合使用都显著提高了总生存率, 三联疗法(两个检查点抑制剂+放疗)组的反应率则最高, 总生存期也最长^[46]。近些年, 胰腺癌的放射免疫治疗相关研究也越来越多, 该疗法将单克隆抗体与放射性物质结合并注射到肿瘤患者的血液中, 以达到将高剂量的辐射直接递送至肿瘤细胞并杀灭肿瘤细胞的目的^[47]。在一项动物实验中, 对无周围器官侵犯和远处转移的胰腺癌小鼠模型实施根治性肿瘤切除后采取不同的术后治疗方案。结果显示术后给予⁶⁴Cu标记的西妥昔单抗(Cetuximab)腹腔注射组小鼠肿瘤复发率、远处及周围脏器转移率均明显低于单纯手术切除组、手术联合吉西他滨化疗组, 放射免疫治疗组生存期也明显高于另外2组^[48]。相信随着纳米粒子和单克隆抗体在放射增敏方面的研究越来越深入, 有效且安全的放射免疫治疗方案将很快进入临床试验, 并取得突破性的进展^[49]。

在肿瘤发生发展过程中同样伴随着机体免疫功能的减退, 运用细胞因子刺激机体免疫功能的恢复同样有助于提高肿瘤免疫治疗的疗效^[50]。白介素-18(interleukin-18, IL-18)具有刺激NK细胞分泌产生 γ 干扰

素(IFN- γ), 从而发挥诱导免疫细胞的增殖并增强活性的特性。通过构建IL-18突变体(decoy-resistant IL-18, DR-18)防止其功能受到抑制, 并注射到小鼠肿瘤模型局部, 研究人员发现, 它极大的激活了肿瘤内多种免疫细胞, 包括T淋巴细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞, 尤其是对肿瘤杀伤最为重要的CD8⁺T细胞^[51]。相信联合其他免疫调节剂, 如IL-2、胸腺肽、转移因子、以及具有免疫调节作用的中草药等与免疫治疗也将取得一些新的发现。

6 结论

胰腺癌患者预后差, 免疫治疗旨在通过各种手段提高胰腺癌的肿瘤免疫原性、激发和增强机体免疫系统对肿瘤细胞的免疫应答, 从而发挥对肿瘤细胞的杀灭作用。但是, 由于胰腺癌独特的肿瘤微环境, 单一甚至联合多种免疫治疗的方案在胰腺癌的治疗方面并未取得突破性的进展。探寻如何将免疫治疗与手术、放化疗等传统治疗方案更好的联合与改进, 充分发挥各种方案的优势, 同时降低不良反应发生的概率, 制定出一套有效、可行的胰腺癌综合治疗体系将会成为胰腺癌临床研究的方向, 对提高患者预后带来一丝希望。

7 参考文献

- Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet* 2020; 395: 2008-2020 [PMID: 32593337 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0]
- Zhang S, Sun K, Zheng R, Zeng H, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2015. *Journal of the National Cancer Center* 2020
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 7-33 [PMID: 33433946 DOI: 10.3322/caac.21654]
- Christenson ES, Jaffee E, Azad NS. Current and emerging therapies for patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a bright future. *Lancet Oncol* 2020; 21: e135-e145 [PMID: 32135117 DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30795-8]
- Landman A, Feetham L, Stuckey D. Working together to reduce the burden of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2020; 21: 334-335 [PMID: 32135099 DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30088-7]
- Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux JL, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet JB; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2395-2406 [PMID: 30575490 DOI: 10.1056/NEJMoa1809775]
- Bear AS, Vonderheide RH, O'Hara MH. Challenges and Opportunities for Pancreatic Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell* 2020; 38: 788-802 [PMID: 32946773 DOI: 10.1016/j.ccell.2020.08.004]
- Brower V. Checkpoint blockade immunotherapy for cancer comes of age. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 [PMID: 25745014 DOI: 10.1093/jnci/djv069]
- Royal RE, Levy C, Turner K, Mathur A, Hughes M, Kammula US, Sherry RM, Topalian SL, Yang JC, Lowy I, Rosenberg SA. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother* 2010; 33: 828-833 [PMID: 20842054 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181eeec14c]
- Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 12293-12297 [PMID: 12218188 DOI: 10.1073/pnas.192461099]
- Torphy RJ, Zhu Y, Schulick RD. Immunotherapy for pancreatic cancer: Barriers and breakthroughs. *Ann Gastroenterol Surg* 2018; 2: 274-281 [PMID: 30003190 DOI: 10.1002/ags3.12176]
- Kamath SD, Kalyan A, Kircher S, Nimeiri H, Fought AJ, Benson A 3rd, Mulcahy M. Ipilimumab and Gemcitabine for Advanced Pancreatic Cancer: A Phase Ib Study. *Oncologist* 2020; 25: e808-e815 [PMID: 31740568 DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0473]
- Mohindra NA, Kircher SM, Nimeiri HS, Benson AB, Mulcahy MF. Results of the phase Ib study of ipilimumab and gemcitabine for advanced pancreas cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15_suppl): e15281-e15281
- Aglietta M, Barone C, Sawyer MB, Moore MJ, Miller WH Jr, Bagalà C, Colombi F, Cagnazzo C, Gioeni L, Wang E, Huang B, Fly KD, Leone F. A phase I dose escalation trial of tremelimumab (CP-675,206) in combination with gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 1750-1755 [PMID: 24907635 DOI: 10.1093/annonc/mdl205]
- O'Reilly EM, Oh DY, Dhani N, Renouf DJ, Lee MA, Sun W, Fisher G, Hezel A, Chang SC, Vlahovic G, Takahashi O, Yang Y, Fitts D, Philip PA. Durvalumab With or Without Tremelimumab for Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1431-1438 [PMID: 31318392 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1588]
- Weiss GJ, Blaydorn L, Beck J, Bornemann-Kolatzki K, Urnovitz H, Schütz E, Khemka V. Correction to: Phase Ib/II study of gemcitabine, nab-paclitaxel, and pembrolizumab in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 2019; 37: 797 [PMID: 31020607 DOI: 10.1007/s10637-019-00763-x]
- Weiss GJ, Blaydorn L, Beck J, Bornemann-Kolatzki K, Urnovitz H, Schütz E, Khemka V. Phase Ib/II study of gemcitabine, nab-paclitaxel, and pembrolizumab in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 2018; 36: 96-102 [PMID: 29119276 DOI: 10.1007/s10637-017-0525-1]
- Melief CJ, van Hall T, Arens R, Ossendorp F, van der Burg SH. Therapeutic cancer vaccines. *J Clin Invest* 2015; 125: 3401-3412 [PMID: 26214521 DOI: 10.1172/JCI80009]
- Lutz E, Yeo CJ, Lillemoe KD, Biedrzycki B, Kobrin B, Herman J, Sugar E, Piantadosi S, Cameron JL, Solt S, Onners B, Tartakovsky I, Choi M, Sharma R, Illei PB, Hruban RH, Abrams RA, Le D, Jaffee E, Laheru D. A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A Phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. *Ann Surg* 2011; 253: 328-335 [PMID: 21217520 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fd271c]
- Abou-Alfa GK, Chapman PB, Feilchenfeldt J, Brennan MF, Capanu M, Gansukh B, Jacobs G, Levin A, Neville D, Kelsen DP, O'Reilly EM. Targeting mutated K-ras in pancreatic adenocarcinoma using an adjuvant vaccine. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 321-325 [PMID: 20686403 DOI: 10.1097/COC.0b013e3181e84b1f]
- Buscail L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 153-168 [PMID: 32005945 DOI: 10.1038/s41575-019-0245-4]
- Gjertsen MK, Buanes T, Rosseland AR, Bakka A, Gladhaug I, Søreide O, Eriksen JA, Møller M, Baksaas I, Lothe RA, Saeterdal I, Gaudernack G. Intradermal ras peptide vaccination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant: Clinical and immunological responses in patients with pancreatic

- adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2001; 92: 441-450 [PMID: 11291084 DOI: 10.1002/ijc.1205]
- 23 Wedén S, Klemp M, Gladhaug IP, Møller M, Eriksen JA, Gaudernack G, Buanes T. Long-term follow-up of patients with resected pancreatic cancer following vaccination against mutant K-ras. *Int J Cancer* 2011; 128: 1120-1128 [PMID: 20473937 DOI: 10.1002/ijc.25449]
 - 24 Toubaji A, Achta M, Provenzano M, Herrin VE, Behrens R, Hamilton M, Bernstein S, Venzon D, Gause B, Marincola F, Khleif SN. Pilot study of mutant ras peptide-based vaccine as an adjuvant treatment in pancreatic and colorectal cancers. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57: 1413-1420 [PMID: 18297281 DOI: 10.1007/s00262-008-0477-6]
 - 25 Cohn A, Morse MA, O'Neil B, Whiting S, Coeshott C, Ferraro J, Bellgrau D, Apelian D, Rodell TC. Whole Recombinant *Saccharomyces cerevisiae* Yeast Expressing Ras Mutations as Treatment for Patients With Solid Tumors Bearing Ras Mutations: Results From a Phase I Trial. *J Immunother* 2018; 41: 141-150 [PMID: 29528991 DOI: 10.1097/CJI.0000000000000219]
 - 26 Mehrotra S, Britten CD, Chin S, Garrett-Mayer E, Cloud CA, Li M, Scurti G, Salem ML, Nelson MH, Thomas MB, Paulos CM, Salazar AM, Nishimura MI, Rubinstein MP, Li Z, Cole DJ. Vaccination with poly(IC:LC) and peptide-pulsed autologous dendritic cells in patients with pancreatic cancer. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 82 [PMID: 28388966 DOI: 10.1186/s13045-017-0459-2]
 - 27 Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 299-308 [PMID: 18354418 DOI: 10.1038/nrc2355]
 - 28 Anwar MY, Williams GR, Paluri RK. CAR T Cell Therapy in Pancreaticobiliary Cancers: a Focused Review of Clinical Data. *J Gastrointest Cancer* 2021; 52: 1-10 [PMID: 32700185 DOI: 10.1007/s12029-020-00457-1]
 - 29 Hassan R, Ebel W, Routhier EL, Patel R, Kline JB, Zhang J, Chao Q, Jacob S, Turchin H, Gibbs L, Phillips MD, Mudali S, Iacobuzio-Donahue C, Jaffee EM, Moreno M, Pastan I, Sass PM, Nicolaides NC, Grasso L. Preclinical evaluation of MORAb-009, a chimeric antibody targeting tumor-associated mesothelin. *Cancer Immun* 2007; 7: 20 [PMID: 18088084]
 - 30 Li J, Li W, Huang K, Zhang Y, Kupfer G, Zhao Q. Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) immunotherapy for solid tumors: lessons learned and strategies for moving forward. *J Hematol Oncol* 2018; 11: 22 [PMID: 29433552 DOI: 10.1186/s13045-018-0568-6]
 - 31 Jiang N, Qiao G, Wang X, Morse MA, Gwin WR, Zhou L, Song Y, Zhao Y, Chen F, Zhou X, Huang L, Hobeika A, Yi X, Xia X, Guan Y, Song J, Ren J, Lysterly HK. Dendritic Cell/Cytokine-Induced Killer Cell Immunotherapy Combined with S-1 in Patients with Advanced Pancreatic Cancer: A Prospective Study. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 5066-5073 [PMID: 28611200 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0492]
 - 32 Le DT, Lutz E, Uram JN, Sugar EA, Onners B, Solt S, Zheng L, Diaz LA Jr, Donehower RC, Jaffee EM, Laheru DA. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer. *J Immunother* 2013; 36: 382-389 [PMID: 23924790 DOI: 10.1097/CJI.0b013e31829fb7a2]
 - 33 Chung V, Kos FJ, Hardwick N, Yuan Y, Chao J, Li D, Waisman J, Li M, Zurcher K, Frankel P, Diamond DJ. Evaluation of safety and efficacy of p53MVA vaccine combined with pembrolizumab in patients with advanced solid cancers. *Clin Transl Oncol* 2019; 21: 363-372 [PMID: 30094792 DOI: 10.1007/s12094-018-1932-2]
 - 34 Tsujikawa T, Crocenzi T, Durham JN, Sugar EA, Wu AA, Onners B, Nauroth JM, Anders RA, Fertig EJ, Laheru DA, Reiss K, Vonderheide RH, Ko AH, Tempero MA, Fisher GA, Considine M, Danilova L, Brockstedt DG, Coussens LM, Jaffee EM, Le DT. Evaluation of Cyclophosphamide/GVAX Pancreas Followed by Listeria-Mesothelin (CRS-207) with or without Nivolumab in Patients with Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 3578-3588 [PMID: 32273276 DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-19-3978]
 - 35 Hessmann E, Buchholz SM, Demir IE, Singh SK, Gress TM, Ellenrieder V, Neesse A. Microenvironmental Determinants of Pancreatic Cancer. *Physiol Rev* 2020; 100: 1707-1751 [PMID: 32297835 DOI: 10.1152/physrev.00042.2019]
 - 36 Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer - clinical challenges and opportunities. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17: 527-540 [PMID: 32398706 DOI: 10.1038/s41571-020-0363-5]
 - 37 Park H, Lee Y, Lee H, Kim JW, Hwang JH, Kim J, Yoon YS, Han HS, Kim H. The prognostic significance of cancer-associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317718403 [PMID: 29025374 DOI: 10.1177/1010428317718403]
 - 38 Leinwand J, Miller G. Regulation and modulation of antitumor immunity in pancreatic cancer. *Nat Immunol* 2020; 21: 1152-1159 [PMID: 32807942 DOI: 10.1038/s41590-020-0761-y]
 - 39 Salas-Benito D, Pérez-Gracia JL, Ponz-Sarvisé M, Rodríguez-Ruiz ME, Martínez-Forero I, Castañón E, López-Picazo JM, Sanmamed MF, Melero I. Paradigms on Immunotherapy Combinations with Chemotherapy. *Cancer Discov* 2021; 11: 1353-1367 [PMID: 33712487 DOI: 10.1158/2159-8290.Cd-20-1312]
 - 40 Shevchenko I, Karakhanova S, Soltek S, Link J, Bayry J, Werner J, Umansky V, Bazhin AV. Low-dose gemcitabine depletes regulatory T cells and improves survival in the orthotopic Panc02 model of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2013; 133: 98-107 [PMID: 23233419 DOI: 10.1002/ijc.27990]
 - 41 O'Hara MH, O'Reilly EM, Varadhachary G, Wolff RA, Wainberg ZA, Ko AH, Fisher G, Rahma O, Lyman JP, Cabanski CR, Mick R, Gherardini PF, Kitch LJ, Xu J, Samuel T, Karakunnel J, Fairchild J, Bucktrout S, LaVallee TM, Selinsky C, Till JE, Carpenter EL, Alario C, Byrne KT, Chen RO, Trifan OC, Dugan U, Horak C, Hubbard-Lucey VM, Wherry EJ, Ibrahim R, Vonderheide RH. CD40 agonistic monoclonal antibody APX005M (sotigalimab) and chemotherapy, with or without nivolumab, for the treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 118-131 [PMID: 33387490 DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30532-5]
 - 42 Corrao G, Marvaso G, Ferrara R, Lo Russo G, Gugliandolo SG, Piperno G, Spaggiari L, De Marinis F, Orecchia R, Garassino MC, Jereczek-Fossa BA. Stereotactic radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: Combining immunotherapy and radiotherapy with a focus on liver metastases. *Lung Cancer* 2020; 142: 70-79 [PMID: 32120227 DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.02.017]
 - 43 Philippou Y, Sjöberg HT, Murphy E, Alyacoubi S, Jones KI, Gordon-Weeks AN, Phyu S, Parkes EE, Gillies McKenna W, Lamb AD, Gileadi U, Cerundolo V, Scheiblin DA, Lockett SJ, Wink DA, Mills IG, Hamdy FC, Muschel RJ, Bryant RJ. Impacts of combining anti-PD-L1 immunotherapy and radiotherapy on the tumour immune microenvironment in a murine prostate cancer model. *Br J Cancer* 2020; 123: 1089-1100 [PMID: 32641865 DOI: 10.1038/s41416-020-0956-x]
 - 44 Theelen WSME, Chen D, Verma V, Hobbs BP, Peulen HMU, Aerts JGJV, Bahce I, Niemeijer ALN, Chang JY, de Groot PM, Nguyen QN, Comeaux NI, Simon GR, Skoulidis F, Lin SH, He K, Patel R, Heymach J, Baas P, Welsh JW. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 467-475 [PMID: 33096027 DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30391-X]
 - 45 Theelen WS, de Jong MC, Baas P. Synergizing systemic responses by combining immunotherapy with radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: The potential of the abscopal effect. *Lung Cancer* 2020; 142: 106-113 [PMID: 32126451 DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.02.015]

- 46 Azad A, Yin Lim S, D'Costa Z, Jones K, Diana A, Sansom OJ, Kruger P, Liu S, McKenna WG, Dushek O, Muschel RJ, Fokas E. PD-L1 blockade enhances response of pancreatic ductal adenocarcinoma to radiotherapy. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 167-180 [PMID: 27932443 DOI: 10.15252/emmm.201606674]
- 47 Larson SM, Carrasquillo JA, Cheung NK, Press OW. Radioimmunotherapy of human tumours. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 347-360 [PMID: 25998714 DOI: 10.1038/nrc3925]
- 48 Yoshii Y, Matsumoto H, Yoshimoto M, Oe Y, Zhang MR, Nagatsu K, Sugyo A, Tsuji AB, Higashi T. ⁶⁴Cu-Intraperitoneal Radioimmunotherapy: A Novel Approach for Adjuvant Treatment in a Clinically Relevant Preclinical Model of Pancreatic Cancer. *J Nucl Med* 2019; 60: 1437-1443 [PMID: 30850497 DOI: 10.2967/jnumed.118.225045]
- 49 Jin J, Zhao Q. Engineering nanoparticles to reprogram radiotherapy and immunotherapy: recent advances and future challenges. *J Nanobiotechnology* 2020; 18: 75 [PMID: 32408880 DOI: 10.1186/s12951-020-00629-y]
- 50 Berraondo P, Sanmamed MF, Ochoa MC, Etxeberria I, Aznar MA, Pérez-Gracia JL, Rodríguez-Ruiz ME, Ponz-Sarvisé M, Castañón E, Melero I. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer* 2019; 120: 6-15 [PMID: 30413827 DOI: 10.1038/s41416-018-0328-y]
- 51 Zhou T, Damsky W, Weizman OE, McGeary MK, Hartmann KP, Rosen CE, Fischer S, Jackson R, Flavell RA, Wang J, Sanmamed MF, Bosenberg MW, Ring AM. IL-18BP is a secreted immune checkpoint and barrier to IL-18 immunotherapy. *Nature* 2020; 583: 609-614 [PMID: 32581358 DOI: 10.1038/s41586-020-2422-6]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行。

腹痛是消化系统最常见的症状之一,可引起腹痛的疾病很多,容易发生误诊或漏诊,以致患者得不到及时的诊治。本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔,为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作。精装,图文并茂,内容新颖实用,全书2014千字,分上下两篇,上篇为总论,包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章。下篇为各论,分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗。从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗。从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰、肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗。从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗。最后一章为经典案例53例,分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训。

全书以症状鉴别诊断为中心,与治疗并重,均作了全面与详尽的阐述,是一部有关腹痛诊治的新作,有较高的学术水平和参考价值,可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考。每册定价188元,购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书,欢迎选购。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

