

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.07.008  
文章编号: 1005-8982 (2026) 07-0052-07

综述

## 肠道菌群介导胰腺癌化疗耐药作用机制的研究进展\*

李思源<sup>1</sup>, 潘西庄<sup>1</sup>, 倪仁杰<sup>1</sup>, 王兴<sup>2</sup>, 潘耀振<sup>2</sup>

(1. 贵州医科大学临床医学院, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属肿瘤医院肝胆外科, 贵州 贵阳 550004)

**摘要:** 胰腺癌化疗耐药机制极为复杂, 近年来研究发现肠道菌群在其中扮演着重要角色。肠道菌群可通过直接代谢药物, 改变药物的活性和浓度, 影响化疗药物对肿瘤细胞的作用效果, 同时, 还能调控肿瘤微环境, 包括影响免疫细胞功能、改变细胞因子分泌等, 进而参与胰腺癌化疗耐药过程。该文聚焦肠道菌群在胰腺癌化疗耐药中的作用, 全面总结了其在耐药发生、发展中的具体表现和可能的作用机制, 并且还系统整理了运用抗生素、噬菌体、粪菌移植等方式来调节肠道菌群组成在胰腺癌化疗耐药调节方面的相关研究, 希望能为改善胰腺癌化疗耐药状况及实现精准治疗提供新的思路。

**关键词:** 胰腺癌; 肠道菌群; 菌群失调; 化疗耐药; 机制

**中图分类号:** R735.9

**文献标识码:** A

## Research progress on the mechanism of gut microbiota-mediated chemoresistance in pancreatic cancer\*

Li Si-yuan<sup>1</sup>, Pan Xi-zhuang<sup>1</sup>, Ni Ren-jie<sup>1</sup>, Wang Xing<sup>2</sup>, Pan Yao-zhen<sup>2</sup>

(1. School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China;

2. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Cancer Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

**Abstract:** The mechanisms underlying chemoresistance in pancreatic cancer are extremely complex. Recent research has revealed that the gut microbiota plays a significant role in this process. The gut microbiota can directly metabolize chemotherapeutic drugs, altering their activity and concentration, thereby affecting the drugs' efficacy against tumor cells. Concurrently, it can regulate the tumor microenvironment, including influencing immune cell functions and altering cytokine secretion, which further contributes to the development of chemoresistance in pancreatic cancer. This review focuses on the role of the gut microbiota in pancreatic cancer chemoresistance, comprehensively summarizing its specific manifestations and potential mechanisms in the onset and progression of drug resistance. Furthermore, it systematically consolidates studies on modulating gut microbiota composition through approaches such as antibiotics, bacteriophages, and fecal microbiota transplantation to regulate chemoresistance in pancreatic cancer. This work aims to provide new insights for improving the management of chemoresistance in pancreatic cancer and advancing precision therapy.

**Keywords:** pancreatic cancer; gut microbiota; microbiota dysbiosis; chemoresistance; mechanism

收稿日期: 2025-08-20

\* 基金项目: 国家自然科学基金(82460507)

[通信作者] 潘耀振, E-mail: panyaozhen@gmc.edu.cn

胰腺癌是属于恶性程度很高的肿瘤类型,目前而言,化疗依然是针对无法切除或者出现转移情况的胰腺癌的重要治疗方法。不过在临床实际当中,化疗存在诸多问题,如化疗敏感性普遍不高、出现早期耐药等。即便患者采用FOLFIRINOX或者GNP治疗方案,其中位生存期也往往达不到12个月<sup>[1]</sup>。以往的研究大多着眼于肿瘤细胞内在的基因调节及致密基质屏障等,但这些依据肿瘤自身特性所做出的机制阐释,仍旧难以充分解释临床当中存在的个体疗效差异。随着微生物组研究逐渐兴起,越来越多的证据表明,肠道菌群在胰腺癌治疗响应方面呈现出超越传统耐药机制的调控潜能。在此基础上,本文全面解析了肠道菌群经由多种途径介导化疗耐药的分子机制,同时也深入探讨不同干预策略所具有的价值以及存在的不足之处。

## 1 肠道菌群介导胰腺癌化疗耐药的核心作用机制

肠道菌群调控胰腺癌化疗耐药发展这一机制是比较复杂的,大体上能够划分成4个主要的途径:①直接介导化疗药物代谢;②代谢产物介导的化疗耐药与免疫重塑;③肠道屏障破坏与细菌易位;④诱导肿瘤细胞内在耐药机制。

### 1.1 直接介导化疗药物代谢

肠道菌群凭借其繁复的酶促反应网络来代谢化疗药物,使得化疗药物的有效浓度有所降低,进而促使耐药性得以产生。以一线化疗药物吉西他滨为例,其疗效明显受到大肠杆菌等菌群所表达的胞苷脱氨酶的影响,该酶通过水解脱氨直接修饰吉西他滨的胞嘧啶碱基,导致其活性形式2',2'-二氟脱氧胞苷三磷酸(2',2'-difluorodeoxycytidine triphosphate, dFdCTP)被转化为无活性的dFdUTP,最终被dUTPase水解<sup>[2]</sup>。值得注意的是,这样的效应并不是由单一的酶单独起作用所产生的,相反,是多种微生物酶共同构成的协同代谢网络所造成的后果。 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶通过葡萄糖醛酸化重新让伊立替康的活性代谢物SN-38恢复活性<sup>[3]</sup>,然而其过度激活会引发极为严重的剂量限制性肠道毒性,迫使临床不得不减量或中断用药。这不仅直接削弱化疗疗效,更为关键的是为肿瘤提供了生

存窗口期,间接促进了耐药性肿瘤克隆的适应性进化与扩增。总的来看,肠道菌群的酶促代谢网络通过双重机制影响化疗疗效:一方面直接对活性药物分子加以降解或者进行化学修饰,以此快速将其消耗掉;另一方面诱发难以让人耐受的毒性副作用,进而强制中断治疗周期。

### 1.2 代谢产物介导的化疗耐药与免疫重塑

肠道菌群代谢产生的产物种类繁多,在介导化疗耐药方面其机制比较复杂。短链脂肪酸中的丁酸盐是组蛋白去乙酰化酶抑制剂,通过提升组蛋白乙酰化水平重塑染色质结构调控基因表达。例如,丁酸盐不仅可以激活核心转录因子FoxP3、ROR $\gamma$ t的表达以驱动肿瘤微环境中调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)和Th17细胞分化,还诱导效应T细胞表面PD-1等免疫检查点分子表达,促使肿瘤抑制性免疫微环境形成<sup>[4]</sup>。具体而言,丁酸通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 启动脂肪酸氧化代谢通路,经肉碱棕榈酰转移酶1A介导增强线粒体氧化磷酸化,为Treg细胞提供能量支持<sup>[5]</sup>。此外,丁酸还通过抑制mTOR通路激活自噬以优化Treg细胞功能,而对效应T细胞则通过抑制糖酵解途径削弱其能量供给<sup>[6]</sup>。丁酸结合G蛋白偶联受体GPR43和下游缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )信号通路,抑制树突状细胞(dendritic cells, DCs)的糖酵解,减少如白细胞介素(Interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎性细胞因子的产生。结合Toll样受体TLR5,丁酸盐诱导CD8<sup>+</sup>T细胞产生抗肿瘤效应分子,包括颗粒酶B、干扰素- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ ,并激活NF- $\kappa$ B信号通路,促进CD8<sup>+</sup>T细胞的活化和功能<sup>[7]</sup>。丁酸盐可通过多维度分子机制促使Treg细胞扩增以及抑制效应T细胞的功能,使得化疗诱导的免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)的效应削弱<sup>[8]</sup>。

初级胆汁酸在肝脏中合成,常与甘氨酸或牛磺酸结合,拟杆菌属、梭菌属等肠道菌群可通过胆汁盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH),水解初级胆汁酸的酰胺键,释放自由胆汁酸,其C-7位羟基经过 $7\alpha$ -脱羟基作用被移除,转化为次级胆汁酸(deoxycholic acid, DCA)<sup>[9]</sup>。DCA是FXR的天然拮抗剂,能够下调FXR信号,同时上调 $\beta$ -catenin和c-Myc的蛋白水平,

$\beta$ -catenin 通路异常活化是胰腺癌耐药的已知驱动因素。作为 Wnt 通路核心效应因子,  $\beta$ -catenin 的激活与肿瘤增殖、干性维持及耐药密切相关<sup>[10]</sup>。相反, 使用 FXR 激动剂 GW4064 可抑制  $\beta$ -catenin 表达并减缓肿瘤生长<sup>[11]</sup>。同时, DCA 通过激活癌相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 上的 GPBAR1 受体, 可显著上调 CXCL10 表达。CXCL10 一方面会招募中性粒细胞进入肿瘤微环境, 另一方面能增强胆管癌细胞的上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 及转移能力<sup>[12]</sup>。此外, 经 GPBAR1 活化的 CAFs 会分泌 CXCL12 等因子, 形成物理屏障以阻止细胞毒性 T 细胞浸润肿瘤区域<sup>[13]</sup>。上述机制相互协同, 共同促进了免疫抑制性肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的形成。

革兰阴性杆菌衍生的多胺可通过改变肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophages, TAMs) 和骨髓来源抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 的表型, 强化免疫抑制网络。TAMs 和 MDSCs 作为关键的免疫抑制细胞, 其核心功能是抑制 T 细胞活性并促进肿瘤逃逸。多胺源自精氨酸代谢, 可通过胸腺嘧啶 DNA 糖基化酶介导的 DNA 去甲基化及 p53 信号通路激活 PPAR $\gamma$  通路, 由此增强 TAMs 的免疫抑制功能, 进而抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞的抗肿瘤活性<sup>[14]</sup>。肠道菌群的代谢产物激活多条关键信号通路, 进而引发一系列的级联反应, 最终诱导免疫抑制的状态并维持着促炎微环境, 间接地削弱了化疗药物的治疗效果。

### 1.3 肠道屏障破坏与细菌易位

肠道菌群失调会导致紧密连接蛋白 (如 ZO-1、Occludin、E-cadherin) 表达降低增加肠道通透性, 促使肠道内的细菌及其组分通过循环系统从肠道移位至胰腺肿瘤微环境。LIU<sup>[15]</sup> 等研究证实, 丁酸产生菌的缺失会导致小鼠肠道内 ZO-1、Occludin 和 Claudin 水平下降, 损害肠道屏障完整性。在动物模型的研究发现, ZO-1 的异常分布会干扰紧密连接蛋白的组装, 使细胞旁通道扩大, 促进大分子物质如脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 的跨膜转运<sup>[16]</sup>。这些发生易位的成分并不是单纯地依靠被动扩散来发挥作用。相反, 其是主动重塑 TME 的关键媒介。例如移位的 LPS 与胰腺细胞上的 TLR4 受体结合, 激活 NF- $\kappa$ B 通路, 释放 IL-6、IL-17 和 IL-1 $\beta$  等促炎

因子, 引发慢性炎症, 募集 TAMs 和中性粒细胞浸润, 将 TME 转变为免疫抑制状态<sup>[17]</sup>。其次, 鞭毛蛋白是细菌鞭毛的主要结构蛋白, 可被 TLR5 或胞内 NLRC4 炎性体识别, 触发 Caspase-1 依赖的炎症反应<sup>[18]</sup>, 共同促进了胰腺肿瘤微环境炎症状态的形成。炎症相关的分子通路在化疗耐药中扮演关键角色, 这些通路在炎症刺激下被激活, 调节下游基因表达, 影响肿瘤细胞的增殖、生存和迁移。例如, IL-6 结合到细胞膜受体上, 激活 Janus 激酶 (Janus Kinase, JAK) 激活的 JAK/STAT 通路通过上调癌基因 c-myc 和抗凋亡蛋白 Bcl-2, 增强胰腺癌细胞的增殖能力<sup>[19]</sup>。STAT 信号可上调基质金属蛋白酶, 增强细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解, 促进癌细胞远处转移, 还通过抑制凋亡相关基因 Bax, JAK/STAT 通路帮助癌细胞抵抗化疗和免疫清除, 提高肿瘤细胞存活率<sup>[20]</sup>。持续的炎症状态, 也为纤维化创造有利条件, 炎症因子 IL-6 通过激活 STAT3 信号通路, 促进胰腺星状细胞转化为激活状态, 增加胶原蛋白和 ECM 的分泌<sup>[21]</sup>; 而 TGF- $\beta$  信号可通过 NF- $\kappa$ B 通路促进 HSF4 或 p65 核转位上调纤维连接蛋白表达, 直接驱动 ECM 沉积, 最终形成物理性的药物排斥屏障阻碍化疗药物的递送以及渗透<sup>[22]</sup>。由此说明, 在胰腺癌中, 易位事件可能会加剧 TME 的炎症负荷, 而持续的炎症状态给耐药创造了有利的条件。

### 1.4 诱导肿瘤细胞内在耐药机制

肠道菌群及其代谢产物能够直接对胰腺癌细胞发挥作用, 借助激活特定的信号通路以及调控基因表达的方式, 促使肿瘤细胞出现内在耐药性。像脂多糖这类易位至胰腺肿瘤部位的细菌组分, 可作为革兰阴性菌的关键病原相关分子模式, 被肿瘤细胞表面的 TLR4 识别, 形成受体复合物, 此结合触发 TLR4 构象变化, 招募下游 MyD88, 通过髓系分化初级反应蛋白 88 (myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88) 募集 IL-1 受体相关激酶, 进而激活转化生长因子  $\beta$  激活激酶 1 (transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1, TAK1), TAK1 磷酸化 MAP2K 激活下游 MAPK/ERK 信号通路, 使得促肿瘤转移因子 EFNA1、EDN2 上调<sup>[23]</sup>。EFNA1 通过激活 MAPK 通路和抑制 E-cadherin 表达, 促进 EMT 过程, 增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力<sup>[24]</sup>; 而 EDN2 可能通过旁分泌信号促进淋巴结转移, 共同推动肿瘤发

生转移<sup>[23]</sup>。同时 LPS 结合 TLR4 激活 PI3K/Akt 通路, 直接磷酸化下游靶点 (mTOR/HIF-1 $\alpha$ /eNOS), 促进糖酵解增强、抑制线粒体功能, 间接影响微环境中的细胞增殖<sup>[25]</sup>。

在胰腺癌的炎性微环境中, 由菌群驱动所产生的炎症信号还能进一步促使 DNA 损伤修复的能力得以增强。研究表明, 肠道菌群成分 (如 LPS、肽聚糖等) 可通过 TLR 途径激活 NF- $\kappa$ B。NF- $\kappa$ B 通路激酶 IKK $\alpha$  可直接磷酸化 DNA 损伤修复核心激酶, 从而增强非同源末端连接修复能力, 使其更加有效地对吉西他滨、铂类等化疗药物所造成的 DNA 损伤加以修复<sup>[26]</sup>。在吉西他滨耐药的胰腺癌中, NF- $\kappa$ B 同样能调控癌性蛋白磷酸酶 2a 抑制剂的降解, 以此增强蛋白磷酸酶 2a 的活性, 使得关键的 DNA 损伤感应蛋白 p-Chk1 发生去磷酸化, 减少 DNA 损伤的积累, 进而降低药物的效力<sup>[27]</sup>。菌群代谢物丁酸盐可通过增强组蛋白乙酰化直接促进某些肿瘤抑制基因的表达, 例如可增强细胞因子信号抑制因子 1 的表达, 通过上调 H3K27ac 抑制 JAK-STAT 通路, 发挥抗肿瘤作用<sup>[28]</sup>。但丁酸盐在特定肿瘤环境中可能间接导致部分抑癌基因沉默: 丁酸盐通过增强 H3K9ac 修饰, 抑制 LRP5 基因, LRP5 作为 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的共同受体, 其表达减少阻碍了 Wnt 配体与其受体的结合, 从而抑制  $\beta$ -catenin 的稳定化和核转位, LRP5 表达下调后,  $\beta$ -catenin 无法积累, 导致如 cyclin D1 或 c-Myc 等下游靶基因的转录激活被阻断, 从而减少肿瘤干细胞特性<sup>[29]</sup>。因此, 肠道菌群能够通过激活信号通路、调控表观遗传、增强 DNA 损伤修复等一系列机制, 重塑胰腺癌细胞的生物学特性, 从而赋予其极强的内在耐药性。

## 2 治疗干预和潜在策略

### 2.1 抗生素疗法

抗生素疗法通过直接减少或清除肠道中与耐药相关的致病菌, 改善胰腺癌患者对化疗的响应。胰腺癌患者的肿瘤微环境和肠道菌群中存在高度多样化的细菌群落, 这些微生物能介导化疗耐药, 特别是吉西他滨等常用药物。一项基于 SEER-Medicare 数据库的研究发现, 在接受吉西他滨治疗的患者中, 抗生素治疗与总生存期提高 37% 和癌症特异性生存期提高 30% 相关<sup>[30]</sup>; 有研究发现, 在接受

氟尿嘧啶治疗的转移性胰腺导管腺癌患者中, 使用非青霉素  $\beta$ -内酰胺类、氟喹诺酮类等常用抗生素并未改善其总生存期和癌症特异性生存期<sup>[31]</sup>。尽管如此, 鉴于肠道菌群在调节化疗反应 (如介导吉西他滨耐药) 中的关键作用, 一种合理的假说是: 精准地使用能够靶向清除耐药相关菌群的抗生素, 或许能够逆转细菌介导的耐药性, 从而改善胰腺导管腺癌患者的预后。上述发现提示, 将抗生素与吉西他滨等化疗药物联合应用, 或可通过调控肠道菌群来增强化疗疗效。然而, 该策略的作用机制复杂, 其临床转化面临多重挑战。首先, 抗生素在清除潜在有害菌的同时, 亦可能破坏对治疗应答有益的保护性菌群, 其净效应难以预测。其次, 肿瘤的化疗耐药机制具有多元性, 而抗生素主要针对菌群相关的耐药通路, 对其他通路 (如肿瘤细胞自身突变、肿瘤微环境介导的耐药等) 无效。最后, 当前支持联合疗法生存获益的证据多源于回顾性研究, 尚缺乏前瞻性随机对照试验 (RCT) 的高级别循证医学证据。因此, 未来亟需开展多中心 RCT, 在以标准化疗方案 (如吉西他滨单药) 为对照的基础上, 科学评估特定抗生素方案的增敏价值, 例如直接比较吉西他滨单药与吉西他滨联合抗生素在晚期胰腺癌患者中的生存差异。

### 2.2 噬菌体疗法

噬菌体具有高度宿主特异性, 可靶向清除抗生素耐药致病菌 (如肠杆菌科、鲍曼不动杆菌), 同时避免破坏共生菌群结构。这种选择性杀菌作用能恢复肠道微生物屏障功能, 减少病原菌易位导致的全身性感染风险, 为化疗创造更稳定的内环境<sup>[32]</sup>。噬菌体能够靶向感染肺炎克雷伯菌的特定菌株, 通过吸附到细菌表面受体, 注入其遗传物质, 启动裂解周期, 最终导致细菌细胞裂解死亡, 可被用于清除小鼠肠道中的肺炎克雷伯菌, 减轻感染并降低病原菌对肿瘤微环境的负面影响<sup>[33]</sup>; 此外, 胰腺肿瘤微环境中的细菌 (如  $\gamma$ -变形菌纲) 可表达胞苷脱氨酶等酶直接降解吉西他滨等化疗药物, 而噬菌体清除这些耐药菌群后, 能恢复化疗药物活性, 提升其在肿瘤组织的有效浓度<sup>[34]</sup>。这不仅降低细菌感染风险, 还促进微生物组的平衡, 为有益菌的生长腾出空间。相比之下, 传统抗生素虽能抑菌, 却会无差别杀伤肠道微生物、破坏菌群多样性, 反而增加

耐药菌定植和感染风险,而噬菌体疗法凭借其精准性可避免此类生态失衡,维持菌群对致病菌的抵抗作用。不过当下噬菌体针对胰腺癌化疗耐药的干预大多还停留在基础研究的阶段,在临床上的应用却极为罕见,严重缺乏人体临床试验方面的数据作为支撑。这种疗法所具备的潜力主要体现在其高特异性及低耐药,但是噬菌体疗法存在个体化的需求、标准化生产的欠缺,以及监管框架的缺失等问题,这些都对其临床应用形成了限制。

### 2.3 益生元、益生菌及合生制剂

益生菌可通过调节肠道菌群,抑制炎症因子释放及减轻炎症反应,从而缓解炎性微环境所引起的不良作用<sup>[35]</sup>。合生制剂在胰腺癌患者中则表现出优于单独使用益生菌的效果,能更有效改善术后免疫抑制状态,还可通过增强肠黏膜紧密连接蛋白表达,减少细菌及毒素易位,进而缓解肿瘤相关炎症反应<sup>[36]</sup>。而益生菌的代谢产物吲哚-3-乳酸可诱导肿瘤细胞周期阻滞,并通过下调 Wnt/ $\beta$ -catenin 等信号通路抑制结直肠癌细胞生长<sup>[37]</sup>。不过,当前相关研究多依赖小样本或动物实验,缺乏大规模随机对照试验,尤其在免疫缺陷患者中,对其安全性的探讨存在严重不足。因此,未来需依据菌群分型制订个体化的合生制剂方案,并积极开展高质量临床研究,明确各类制剂对胰腺癌化疗耐药及患者生存率的影响,以推动其向临床应用转化。

### 2.4 菌群移植

菌群移植可重塑肠道菌群结构,进而优化化疗药物的代谢路径,提升其生物利用度,增强抗肿瘤疗效<sup>[38]</sup>。其可有效逆转因菌群失调引发的免疫抑制状态,激活宿主免疫系统,直接抑制肿瘤生长<sup>[39]</sup>。当前,菌群移植用于胰腺癌化疗耐药是新兴领域,潜力巨大,但临床应用受限。动物实验及初步临床试验研究表明,菌群移植通过移植健康人群的菌群,可显著改变受体患者的肠道微生物组成,诱导持续的菌群变化,这种改变能增加肿瘤微环境中 CD8<sup>+</sup>T 细胞的浸润,并降低 T 细胞的 PD-1 表达,从而增强 T 细胞对肿瘤的杀伤作用,在与免疫检查点抑制剂联合应用时效果更佳<sup>[40]</sup>。现有研究多依赖动物实验与小样本研究,缺乏大规模随机对照试验验证,菌群移植干预胰腺癌耐药的分子通路与精确机制尚不清楚。在临床应用中,个体差异显著,移植过程

存在潜在感染、长期安全性尚未全面评估、效果存在不确定性等风险。未来研究应着重于深化机制探索,优化菌群移植技术方案,加速临床转化进程,通过开展大规模队列研究及严格设计的随机对照试验,推动菌群移植从实验研究走向临床应用。

## 3 总结与展望

胰腺癌化疗耐药和肠道菌群失衡密切相关。失调的肠道菌群借助其代谢产物直接激活肿瘤细胞存活信号通路,或者依靠表观遗传修饰改变药物靶点表达;特定菌种能诱导肿瘤微环境出现免疫抑制情况,使化疗介导的 ICD 效果减弱;菌群紊乱还可能致使药物代谢酶活性发生改变,对化疗药物生物利用度产生影响。当下干预策略主要涵盖:①运用抗生素及噬菌体来消除促耐药菌群;②补充益生元、益生菌及合生制剂以恢复菌群平衡;③借助菌群移植来重建功能性菌群生态系统。上述干预措施经由多种途径削弱肠道菌群在胰腺癌化疗耐药方面的作用,当前相关研究依旧处在临床前及临床早期阶段,面临的挑战涉及个体菌群变异性、干预的时机与剂量优化,以及长期安全性等方面。未来的发展方向需要联合微生物组测序来开发个性化干预方案,通过对这些菌群进行靶向干预,胰腺癌化疗耐药性是有望被明显逆转的,这能为治疗带来新的突破点。

### 参 考 文 献 :

- [1] 黄朝满,李文阳,潘彦羲,等. 2025年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会肝胆胰肿瘤研究热点与前沿动态[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(8): 1738-1750.
- [2] MAY M S, PARK H, MOALLEM D H, et al. Low bacterial biomass in human pancreatic cancer and adjacent normal tissue[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 26(1): 140.
- [3] CHENG K W, TSENG C H, TZENG C C, et al. Pharmacological inhibition of bacterial  $\beta$ -glucuronidase prevents irinotecan-induced diarrhea without impairing its antitumor efficacy *in vivo*[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 41-49.
- [4] WEGNER V D, FEILE A, ALB M, et al. Short-chain fatty acids modulate anti-ROR1 CAR T-cell function and exhaustion in an intestinal adenocarcinoma-on-chip model[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(13): e2405003.
- [5] CHEN B R, GUAN L Z, WU C, et al. Gut microbiota-butyrates-PPAR $\gamma$  axis modulates adipose regulatory T cell population[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(20): e2411086.
- [6] HE L, ZHONG Z T, WEN S T, et al. Gut microbiota-derived

- butyrate restores impaired regulatory T cells in patients with AChR myasthenia gravis via mTOR-mediated autophagy[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 215.
- [7] KANG X, LIU C G, DING Y Q, et al. *Roseburia intestinalis* generated butyrate boosts anti-PD-1 efficacy in colorectal cancer by activating cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cells[J]. *Gut*, 2023, 72(11): 2112-2122.
- [8] ZHU L W, LIN S M, CUI W Q, et al. A nanomedicine enables synergistic chemo/photodynamic therapy for pancreatic cancer treatment[J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(13): 3624-3636.
- [9] HAN L, XU R, CONWELL A N, et al. Bile salt hydrolase activity-based probes for monitoring gut microbial bile acid metabolism[J]. *Chembiochem*, 2024, 25(10): e202300821.
- [10] DONG X C, SUN F, SECAIRA-MOROCHO H, et al. The dichotomous roles of microbial-modified bile acids 7-oxo-DCA and isoDCA in intestinal tumorigenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(47): e2317596121.
- [11] YAO Y X, LI X J, XU B H, et al. Cholecystectomy promotes colon carcinogenesis by activating the Wnt signaling pathway by increasing the deoxycholic acid level[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 71.
- [12] HUANG F, LIU Z L, SONG Y, et al. Bile acids activate cancer-associated fibroblasts and induce an immunosuppressive microenvironment in cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(8): 1460-1475.e10.
- [13] YAN R, MORESCO P, GEGENHUBER B, et al. T cell-mediated development of stromal fibroblasts with an immune-enhancing chemokine profile[J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(8): 1044-1054.
- [14] ZHU Y H, ZHOU Z W, DU X, et al. Cancer cell-derived arginine fuels polyamine biosynthesis in tumor-associated macrophages to promote immune evasion[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(6): 1045-1060.e7.
- [15] LIU S N, ZHENG Y T, CUI B Q, et al. Gut microbiota-derived butyrate alleviates the impairment of mice intestinal integrity caused by *Toxoplasma gondii* infection[J]. *Life Sci*, 2025, 374: 123709.
- [16] CHEN X W, XUAN Y, CHEN Y W, et al. Polystyrene nanoplastics induce intestinal and hepatic inflammation through activation of NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathways and related gut-liver axis in mice[J]. *Sci Total Environ*, 2024, 935: 173458.
- [17] CHANDRA V, LI L, LE ROUX O, et al. Gut epithelial interleukin-17 receptor A signaling can modulate distant tumors growth through microbial regulation[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(1): 85-100.e6.
- [18] CLARE B. Inflammasome activation by *Salmonella*[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2021, 64: 27-32.
- [19] HE Z W, WANG J, ZHU C H, et al. Exosome-derived FGD5-AS1 promotes tumor-associated macrophage M2 polarization-mediated pancreatic cancer cell proliferation and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2022, 548: 215751.
- [20] SHRESTHA H, RÄDLER P D, DENNAOUI R, et al. The Janus kinase 1 is critical for pancreatic cancer initiation and progression[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(5): 114202.
- [21] WANG Y Z, CHEN K, LIU G, et al. Disruption of super-enhancers in activated pancreatic stellate cells facilitates chemotherapy and immunotherapy in pancreatic cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(16): e2308637.
- [22] TANAKA H Y, NAKAZAWA T, MIYAZAKI T, et al. Targeting ROCK2 improves macromolecular permeability in a 3D fibrotic pancreatic cancer microenvironment model[J]. *J Control Release*, 2024, 369: 283-295.
- [23] LIU Y Q, MA P, LIU D D, et al. Gram-negative intratumoral bacteria mediate lymph node metastasis through LPS-TLR4/MAPK signaling pathway in cervical cancer[J]. *J Infect*, 2025, 91(2): 106532.
- [24] DONG X R, CHEN X X, XUE M L, et al. EFNA1 promotes the tumorigenesis and metastasis of cervical cancer by phosphorylation pathway and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Acta Histochem*, 2025, 127(2): 152236.
- [25] YANG Q Q, MENG X R, CHEN J, et al. RPLP2 activates TLR4 in an autocrine manner and promotes HIF-1 $\alpha$ -induced metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 440.
- [26] YU F, ZHENG S K, YU C J, et al. *KRAS* mutants confer platinum resistance by regulating ALKBH5 posttranslational modifications in lung cancer[J]. *J Clin Invest*, 2025, 135(6): e185149.
- [27] LUO Y B, BISWAS H, MAKINWA Y, et al. A PP2A-mtATR-tBid axis links DNA damage-induced CIP2A degradation to apoptotic dormancy and therapeutic resistance in PDAC[J]. *Cancer Lett*, 2025, 627: 217790.
- [28] SHI Z Z, LI M, ZHANG C, et al. Butyrate-producing *Faecalibacterium prausnitzii* suppresses natural killer/T-cell lymphoma by dampening the JAK-STAT pathway[J]. *Gut*, 2025, 74(4): 557-570.
- [29] CUI B, LUO H D, HE B, et al. Gut dysbiosis conveys psychological stress to activate LRP5/ $\beta$ -catenin pathway promoting cancer stemness[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 79.
- [30] GONG E, FULOP D J, SEREBRENİK J, et al. Antibiotic treatment and survival in patients with resected, early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma receiving chemotherapy[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2025, 9(2): pkaf024.
- [31] FULOP D J, ZYLBERBERG H M, WU Y L, et al. Association of antibiotic receipt with survival among patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma receiving chemotherapy[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(3): e234254.
- [32] ISLES N S, MU A, KWONG J C, et al. Gut microbiome signatures and host colonization with multidrug-resistant bacteria[J]. *Trends Microbiol*, 2022, 30(9): 853-865.
- [33] ROTMAN E, MCCLURE S, GLAZIER J, et al. Rapid design of

- bacteriophage cocktails to suppress the burden and virulence of gut-resident carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(11): 1988-2003.e8.
- [34] YAO W Q, SONG W F, DENG X C, et al. Harnessing the engineered probiotic-nanosystem to remodel tumor extracellular matrix and regulate tumor-colonizing bacteria for improving pancreatic cancer chemo-immunotherapy[J]. *Small*, 2025, 21(3): 2406837.
- [35] 程友静, 张芸芸, 廖世霞. 益生菌对慢性阻塞性肺疾病大鼠肠道菌群和炎症反应的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(10): 75-80.
- [36] CHIN K W, KHOO S C, PAUL R P M, et al. Potential of synbiotics and probiotics as chemopreventive agent[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2024, 16(6): 2085-2101.
- [37] ZHANG Q Q, ZHAO Q, LI T, et al. *Lactobacillus plantarum*-derived indole-3-lactic acid ameliorates colorectal tumorigenesis via epigenetic regulation of CD8<sup>+</sup> T cell immunity[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(6): 943-960.e9.
- [38] SOBOCKI B K, KAŻMIERCZAK-SIEDLECKA K, FOLWARSKI M, et al. Pancreatic cancer and gut microbiome-related aspects: a comprehensive review and dietary recommendations[J]. *Nutrients*, 2021, 13(12): 4425.
- [39] LIU H Y, WEI Y D, XU Z Y, et al. Exploring factors affecting acceptance of fecal microbiota transplantation for patients with recurrent urinary tract infections: a descriptive qualitative study[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2024, 18: 1257-1269.
- [40] LIN A Q, JIANG A M, HUANG L H Y, et al. From chaos to order: optimizing fecal microbiota transplantation for enhanced immune checkpoint inhibitors efficacy[J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2452277.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 李思源, 潘西庄, 倪仁杰, 等. 肠道菌群介导胰腺癌化疗耐药作用机制的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(7): 52-58.

Cite this article as: LI S Y, PAN X Z, NI R J, et al. Research progress on the mechanism of gut microbiota-mediated chemoresistance in pancreatic cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(7): 52-58.