



- [17] Bombeiro AL, Thomé R, Oliveira Nunes SL, *et al.* MHC-I and PirB upregulation in the central and peripheral nervous system following sciatic nerve injury[J]. PloS One, 2016, 11(8):e0161463.
- [18] Meng X, Li D, Kan R, *et al.* Inhibition of ANGPTL8 protects against diabetes-associated cognitive dysfunction by reducing synaptic loss via the PirB signaling pathway[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1):192.
- [19] Austin PJ, Moalem-Taylor G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines[J]. J Neuroimmunol, 2010, 229(1-2):26-50.
- [20] Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK. Effect of insulin and its combination with resveratrol or curcumin in attenuation of diabetic neuropathic pain: participation of nitric oxide and TNF- α [J]. Phytother Res, 2007, 21(3):278-283.
- [21] Üçeyler N, Rogauch JP, Toyka KV, *et al.* Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies[J]. Neurology, 2007, 69(1):42-49.
- [22] Zelenka M, Schäfers M, Sommer C. Intraneural injection of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α rat sciatic nerve at physiological doses induces signs of neuropathic pain[J]. Pain, 2005, 116(3):257-263.
- [23] 庞淼一, 马奕然, 王培培, 等. NLRP3 炎症小体与神经病理性疼痛关系的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志 [J]. 2022, 28(10):776-782.
- [24] Paik S, Kim J K, Silwal P, *et al.* An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(5):1141-1160.

• 国际译文 •

胰腺癌驱动神经元重编程进而促进癌症进展

胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 因其高度恶性被称为“癌中之王”。其复杂的肿瘤微环境中富含外周神经系统成分, 包括交感神经和感觉神经纤维。既往研究多聚焦于神经末梢, 已证实这些神经纤维可通过“神经-肿瘤”信号调控肿瘤的生长、转移及免疫反应。然而, 支配胰腺的神经元胞体位于远离肿瘤的外周神经节, 迄今缺乏健康与肿瘤状态下其分子特征的系统解析。目的: 绘制健康胰腺和 PDAC 所支配的交感及感觉神经元分子图谱, 解析肿瘤对这些神经元的重编程特征, 并评估靶向神经系统对肿瘤进程和免疫治疗反应的影响。结果: (1) 通过构建 Trace-n-Seq 方法实现从轴突逆行荧光标记神经元胞体、分选和测序。结果表明, 75%~90% 的交感神经元和 4%~15% 的背根神经节感觉神经元投射到胰腺, 并在单细胞水平获得健康胰腺与肿瘤支配神经元的完整转录谱。(2) 单细胞测序结果揭示, PDAC 重编程神经元的分子特征包括神经元亚型比例失衡和广泛基因表达改变。PDAC 改变神经元相互作用并吸引特定亚型进入肿瘤微环境, 同时涉及神经发育、轴突引导和免疫调节等, 形成胰腺癌神经特征 (pancreatic-cancer nerve signature, PCN)。(3) 进一步将神经元数据与肿瘤微环境的单细胞数据集进行整合, 建立“神经元-癌症-微环境”互作网络, 描绘癌症驱动神经元重编程, 而重编程的神经元能够调节癌症相关成纤维细胞, 促进其增殖与促炎因子分泌。(4) 去神经支配可显著减缓 PDAC 生长、减少癌症相关成纤维细胞数目, 增加免疫细胞浸润和增强对免疫检查点抑制剂 (如 PD-1 抗体) 的敏感性 (即增强抗肿瘤效果)。(5) 在肿瘤切除术后 4 周, 交感神经元依然保持促肿瘤特征, 揭示了 PDAC 切除术后常出现局部复发的重要机制。(6) 白蛋白结合型紫杉醇 (Nab-paclitaxel) 不仅通过细胞毒性直接杀伤肿瘤细胞, 还可降低肿瘤内感觉神经纤维密度; 去交感神经支配的抗儿茶酚胺神经毒素 (6-OHDA) 与其联合使用时, 具有抗癌的协同效应。二者单独治疗使 PDAC 肿瘤生长分别减少 2.5 倍和 5.5 倍; 联合用药可使肿瘤体积缩小高达 16.5 倍, 为临床联合策略提供依据。结论: PDAC 可重编程支配胰腺的交感与感觉神经元, 改变其分子特征并参与塑造免疫微环境, 靶向神经系统 (如去神经或联合化疗) 能够增强免疫治疗反应, 是 PDAC 治疗中潜在且重要的干预靶点。该研究不仅建立了高精度分析外周神经元的新方法, 还为“神经-肿瘤”互作的治疗策略提供了理论与技术基础。

(Thiel V, Renders S, Panten J, *et al.* Characterization of single neurons reprogrammed by pancreatic cancer. Nature, 2025, 640(8060):1042-1051. 北京大学神经科学研究所, 宋嘉芸 译, 王佳昕 刘风雨 校)