

· 综述 ·

# 细胞叠套结构对胰腺癌免疫治疗的影响

刘兆雄<sup>1,2</sup>, 赵海平<sup>2</sup>, 王飞<sup>2</sup>

1. 内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特 010010;

2. 内蒙古医科大学附属医院肝胆外科, 内蒙古 呼和浩特 010010

**摘要:** 胰腺癌位列恶性肿瘤病死率的第七位,其治疗方法除了手术治疗,还有化疗、免疫治疗及靶向治疗。近年来,免疫治疗在多种恶性肿瘤的治疗中取得重大进展,在胰腺癌的治疗中也有所突破。细胞叠套结构(CICs)因其与各种生理和病理条件的关联性、与炎症和癌的起始和进展的关系以及在转化医学中的潜在意义而受到越来越多的关注。本文对CICs对癌细胞与免疫治疗的影响以及未来可能的作用位点进行综述,以期对胰腺癌的治疗提供新的思路。

**关键词:** 细胞叠套结构; 胰腺癌; 免疫治疗; 细胞自食; 细胞套亡; 白细胞介素; 胆固醇; 角蛋白;  $\alpha$ -连环素; 早期生长反应因子

中图分类号: R736.7 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2024)04-0607-05

## Effect of cell-in-cell structures on immunotherapy of pancreatic cancer

LIU Zhaoxiong\*, ZHAO Haiping, WANG Fei

\* The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010010, China

Corresponding author: ZHAO Haiping, E-mail: zhaohaiping007@aliyun.com

**Abstract:** Pancreatic cancer ranks the seventh in the mortality rate of malignant tumors. Its treatment methods include chemotherapy, immunotherapy and targeted therapy in addition to surgery. In recent years, immunotherapy has made significant progress in the treatment of various malignant tumors, and also made breakthroughs in the treatment of pancreatic cancer. Cell-in-cell structures (CICs) have received increasing attention due to their correlation with various physiological and pathological conditions, their relationship with the initiation and progression of inflammation and cancer, and their potential significance in translational medicine. This article reviews the impact of CICs on cancer cells and immunotherapy, as well as the possible action sites in the future, in order to provide new ideas for the treatment of pancreatic cancer.

**Keywords:** Cell-in-cell structures; Pancreatic cancer; Immunotherapy; Cell cannibalism; Entosis; Interleukin; Cholesterol; Keratin; Alpha-catenin; Early growth response factor

**Fund program:** Inner Mongolia Science and Technology Program (YKD202202046); Key Research Project of Science and Technology of Inner Mongolia Autonomous Region Universities (NJZZ22651); Zhiyuan Talent Project of Inner Mongolia Medical University (ZY0202035)

胰腺癌位列恶性肿瘤病死率的第七位,且发病率逐年上升,其预后极差,多数患者在疾病确诊时已处于晚期,5年生存率仅为5%<sup>[1]</sup>。而针对中晚期胰腺癌,仍缺乏有效的治疗方案。对胰腺癌的治疗,不能仅靠手术,化疗、免疫治疗及靶向治疗同样重要。近年来,免疫治疗在多种恶性肿瘤的治疗中取得重大进展,在胰腺癌的治疗中也有所突破。但是胰腺癌免疫治疗的局限性也非常明显,胰腺导管腺癌是最具免疫抵抗性的肿瘤类型之一。其独特的基因组由致癌驱动因子塑

造,促进从肿瘤初始阶段起的免疫抑制<sup>[2]</sup>。因此,迫切需要探索新的诊断分子标志物及有效的治疗方法,早发现、早诊断、早治疗,减少耐药、改善预后,提高患者的获益。

### 1 细胞叠套结构(cell-in-cell structures, CICs)

CICs的特征是一个或多个活细胞(即效应细胞)内化到另一个细胞(即宿主细胞)中,早在1956年就已经观察到淋巴细胞在恶性细胞、有丝分裂细胞或骨髓巨噬细胞内运动,但一直被认为是简单的生理或病理现象,没有广泛的生物学意

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.04.024

基金项目: 内蒙古科技计划项目(YKD202202046); 内蒙古自治区高等学校科学技术重点研究项目(NJZZ22651); 内蒙古医科大学致远人才项目(ZY0202035)

通信作者: 赵海平, E-mail: zhaohaiping007@aliyun.com

出版日期: 2024-04-20

义。一般来说,在各种癌中,CICs 发生率通常为总样本人群的 0.3%~2.5%。CICs 能够介导包括细胞死亡、有丝分裂监控、非整倍体产生、免疫自稳、胞内杀伤等在内的多种生物学效应,广泛地参与包括肿瘤发生、发展在内的多种重要的病理学和生理学。目前,CICs 因其与各种生理和病理条件的相关性、与炎症和癌的起始和进展的关系以及在转化医学中的潜在意义而受到越来越多的关注。CICs 普遍存在于各种组织中,因此,确定 CICs 的功能状态如何影响疾病和治疗很重要。努力探索患者 CICs 与临床病理的相关性将为疾病的治疗和预防提供新的途径<sup>[3]</sup>。

## 2 CICs 的主要病理生理机制

**2.1 细胞自食 (cell cannibalism)** 细胞自食在哺乳动物系统中有上百年的观察史。与吞噬作用不同,吞噬作用包括吞噬死亡或垂死的细胞或致病的有机体,而细胞自食则包括吞噬活细胞,导致整个细胞出现在一个大的液泡中,也就形成了所谓的“CICs”结构<sup>[4]</sup>。在过去十年中,大量的机制研究已证明,细胞自食实际上是由一系列复杂而独特的细胞过程导致,这些过程被癌细胞用来获得促进恶性进展的优势<sup>[5]</sup>。除了以同类肿瘤细胞为食之外,肿瘤细胞自食的目标也可能包括肿瘤细胞外的其他细胞,如中性粒细胞、淋巴细胞和红细胞。这一假说表明其可吞噬并杀死参与肿瘤免疫反应的敌方淋巴细胞。因此,转移性肿瘤细胞可能利用细胞自食作为肿瘤免疫逃逸的一种机制<sup>[6]</sup>。

**2.2 细胞套亡 (entosis)** 细胞套亡是癌细胞形成 CICs 的另一种主要方式。在癌细胞内吞过程中,细胞摄取通过 E-钙黏蛋白 (cadherin) 和 P-cadherin 发生。由于钙粘蛋白主要以一种同质的方式相互结合,细胞套亡被认为主要发生在同一类型的细胞之间,与它们的恶性状态无关,这与转移性黑色素瘤中针对 T 细胞的细胞自食活动不同。在建立细胞-细胞黏连后,被吞细胞通过激活 Rho 蛋白主动进入宿主细胞,形成黏附键和肌动球蛋白丝,细胞侵入宿主细胞后,被吞细胞被双膜的内泡所包围。细胞套亡的这个方面仍然是一个谜,但是一个特征。有证据表明细胞套亡促进癌细胞之间的竞争,从而影响癌细胞群的进化<sup>[5,7-8]</sup>。在生理条件下,细胞套亡似乎是抑制肿瘤的机制。然而,癌细胞正获得在这个过程中生存的能力,并利用它为自己谋利。CICs 现象原本起抑制肿瘤进展的作用,但在不利条件下似乎有利于癌细胞的生存。在胰管癌、头颈部鳞状细胞癌、肛管癌、肺腺癌、及部分乳腺导管癌中,细胞套亡与肿瘤预后差有关<sup>[7]</sup>。

在 CICs 的形成过程中,获取能量的压力赋予癌细胞代谢优势。与此同时,具有较高攻击性的癌细胞可以成为“胜利者”亚群,通过细胞自食以及细胞套亡等机制消除竞争较弱的邻近细胞,从而促进癌细胞群中适者生存的克隆扩张。

## 3 CICs 在癌症中的影响

CICs 广泛存在于人类肿瘤中,具有不同的亚型,根据形成 CICs 的细胞类型差异,可将分为同质 CICs 和异质 CICs,前

者最常见于肿瘤细胞与肿瘤细胞间,后者最常见于肿瘤细胞与免疫细胞间。有部分报道指出,同质 CICs 可能能在一定程度上抑制肿瘤的生长和转移,而异质 CICs 可能作为一种新的免疫逃避机制促进癌症的进展。虽然 CICs 可在多种人类肿瘤中检测到,但在大多数肿瘤细胞之间形成的同质 CICs 发生率较低<sup>[6,9-10]</sup>。因此无特殊说明时,下文中 CICs 均指异质 CICs。

CICs 结构的存在与晚期癌症相关,也表明 CICs 在肿瘤发生和转移中发挥作用。在小鼠研究中,将形成 CICs 的细胞系异种移植到受体小鼠体内,发现肿瘤中存在 CICs。然而,对这些肿瘤生长或转移潜能的影响通常不可见或未被描述。最近对小鼠的研究表明,显示高内源性活性的细胞异种移植群体比低内源性活性的群体会形成更大的肿瘤,这表明内源性的促肿瘤作用,但需要特异性抑制剂来证实这些结果<sup>[11]</sup>。CICs 在临床标本中已被报道了几十年,它们的存在已被用作恶性肿瘤的标记物<sup>[5]</sup>。类似的结构在各种人体标本中经常被观察到,其中肿瘤是记录最多的组织。有趣的是,来自不同类型肿瘤组织的零星证据支持 CICs 与恶性肿瘤呈正相关,即肿瘤级别越高,CICs 越多。CICs 的形成过程会促进肿瘤的生存和进展<sup>[12]</sup>。但同时,也有部分研究表明同质 CICs 的形成可导致内化癌细胞的死亡,通过吞噬和杀死肿瘤细胞来限制肿瘤的生长,也就是癌细胞间的细胞自食以及细胞套亡<sup>[13-15]</sup>。有研究表明癌细胞间的同质 CICs 和转移之间存在负相关关系,并提示同质 CICs 的形成具有抗转移作用<sup>[15]</sup>。

## 4 胰腺癌的免疫治疗

当前胰腺癌的免疫治疗主要集中于免疫检查点抑制剂和肿瘤疫苗。免疫检查点中最常见的就是程序性死亡受体 1 (PD-1)与细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 (CTLA-4)。肿瘤细胞通过与 PD-1 结合进而抑制 T 淋巴细胞的活化、增生和免疫杀伤信号释放,形成肿瘤的免疫逃逸状态。免疫检查点抑制剂通过与 PD-1 竞争性结合,维持 T 细胞对肿瘤的识别和杀伤效果<sup>[16-17]</sup>。而 CTLA-4 是起下调免疫应答作用的一种免疫球蛋白超家族成员。CTLA-4 与 CD28 竞争性结合配体 CD80 和 CD86,从而调节 T 细胞早期活化,阻断 CTLA-4 可增强抗肿瘤免疫<sup>[18]</sup>。临床前实验和早期临床试验提示,胰腺癌中治疗性免疫疫苗可以诱导稳定的抗肿瘤免疫反应。因此靶向胰腺癌疫苗的开发在未来很有研究前景<sup>[19]</sup>。近年有研究发现,抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells, APC) 激动剂对于体内启动和扩增 T 细胞可能至关重要。高度侵袭性和转移性胰腺癌细胞表面的 CD40 蛋白表达显著降低,另一方面,由腺病毒转导过表达 CD40 的树突状细胞 (DCs) 对胰腺癌肝转移细胞 Capan-1 具有明显毒性,诱导肿瘤细胞的凋亡,激活 CD40 共刺激分子对转移性胰腺癌具有治疗作用,CD40 可恢复 DC 的频率和功能并增强抗肿瘤 T 细胞反应,CD40 可以与吉西他滨、白蛋白结合型紫杉醇共同促进 DC 依赖性 T 细胞免疫,促进肿瘤消退。化疗可增强肿瘤抗原的表达并增强肿瘤对免疫治疗的敏感度,采用免疫治疗联合传统的化疗方案或能进一

步提高治疗的有效性<sup>[20]</sup>。

## 5 CICs 对胰腺癌免疫治疗的影响及可能的作用靶点

多年来,一些形式的免疫治疗已经发展,如免疫刺激细胞因子、溶瘤病毒、过继细胞转移和肿瘤靶向(双特异性)抗体,所有这些都是通过增强现有免疫系统的抗肿瘤作用<sup>[21]</sup>。目前癌症免疫疗法最大的问题在于肿瘤会产生耐药而复发。虽然耐药的产生经常被归因于克隆选择和免疫编辑,但有研究在小鼠模型和临床人类样本中证明,肿瘤细胞通过产生独特的瞬时 CICs 逃避免疫治疗,这种结构对 T 细胞和化疗具有耐药性。而细胞套亡作为形成 CICs 的一个机制,可能有利于恶性细胞的生存,即被吞的癌细胞可以隐藏在吞噬的细胞下,随后离开宿主细胞,其结构保持完整,导致治疗失败或癌症复发。杀伤 T 细胞可以识别并向外部细胞注射有毒颗粒,但它无法到达内部细胞,从而无法杀死癌细胞。具有大量细胞套亡现象的癌组织通常代表更恶性的表型,这可能是由于细胞套亡对恶性细胞的有益作用。细胞套亡因此可作为新的抗癌策略的潜在靶点<sup>[7,22]</sup>。另有研究指出,有 CICs 形成的癌细胞对自然杀伤细胞细胞毒性的反应较低,而增殖能力较无 CICs 形成的癌细胞高。抗癌药物治疗后,形成异质 CICs 的癌细胞对抗癌药物的耐药性高于未形成 CICs 的癌细胞。并且与未治疗组相比,抗癌药物治疗组的癌细胞中形成了更多的 CICs<sup>[23]</sup>,表明其是克服针对癌细胞免疫反应的可能途径。癌细胞与其他非癌细胞间的 CICs 的形成可以吞噬并摧毁淋巴细胞以逃避免疫反应<sup>[8]</sup>。因此在免疫治疗开始前,通过增强或抑制某些影响形成 CICs 的物质来抑制 CICs 的产生,将有利于免疫治疗的效果。以下是一些可能的作用靶点。

5.1 早期生长反应因子 1 (early growth response factor, EGR1) 和信号转导和转录活化因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 研究发现,EGR1 和 STAT3 在肿瘤的 CICs 中表达显著升高。STAT3 或 EGR1 的过表达足以在没有额外刺激的情况下诱导 CICs 形成,而抑制 STAT3 或 EGR 通路,完全阻止 CICs 的形成<sup>[22]</sup>。

5.2 CD44 有研究发现,CD44,一个对肿瘤的发展至关重要的跨膜糖蛋白,是 CICs 形成的负调控因子,这可能是肿瘤免疫治疗的作用靶点之一。CD44 负调控 N-cadherin 介导的细胞间黏附(形成 CICs 需要此结构)的同时正调控 RhoA 信号通路,RhoA 信号通路是细胞刚性的关键指示物,细胞刚度越强,越不容易形成 CICs<sup>[24]</sup>。

5.3 周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A) CDKN2A 位于 9p21 位点,一种成熟的肿瘤抑制因子,常在多种人类肿瘤中失活,包括胰腺癌、黑色素瘤、胶质母细胞瘤、膀胱癌等<sup>[25-27]</sup>。CDKN2A 基因编码两个重要的细胞周期调节因子:p16INK4a 和 p14ARF 蛋白,p16INK4a 主要通过调控 CDK 4/6 和 cyclin D 复合物在细胞周期和衰老中发挥执行作用,而 p16INK4a 通过阻断 mdm2 诱导的 p53 降解而增强 p53 依赖的反式激活来调节细胞周期<sup>[28]</sup>。

有研究发现 9p21 点位缺失的间皮瘤细胞比完整的 9p21 位点表现出更多的 CICs<sup>[29]</sup>。抑制 CDKN2A 的表达可有效促进同质 CICs 的形成,而异位过表达 CDKN2A 基因编码的两个蛋白 p16INK4a 或 p14ARF 可显著抑制 MCF7 细胞(通常用于 CICs 研究的细胞)中同质 CICs 的形成<sup>[30]</sup>。

5.4 原钙黏素 (protocadherin 7, PCDH7) PCDH7 的表达与 CICs 的形成呈负相关<sup>[31]</sup>。有研究在 MCF7 细胞中过表达了 PCDH7 的所有四种亚型,结果所有亚型的表达都能有效抑制 MCF7 细胞中 CICs 的形成。有趣的是 PCDH7 是一个以两种功能相反的方式调控癌细胞生成随后死亡的分子。PCDH7 已经被证明能促进多种癌症的转化和转移,包括乳腺癌<sup>[32]</sup>、肺癌<sup>[33]</sup>、前列腺癌<sup>[34]</sup>,PCDH7 的表达也增加了内化癌细胞的死亡。

5.5 核蛋白 1 (Nupr1) Nupr1 在胰腺导管细胞癌晚期及其转移中的过表达,参与了对吉西他滨的耐药(吉西他滨是对胰腺导管细胞癌最广泛使用的化疗方案),其表达与胰腺导管细胞癌患者的不良预后相关<sup>[35]</sup>。研究发现 Nupr1 会抑制癌细胞间的细胞自食,需要强调的是对癌细胞与非癌细胞间的细胞自食无关。而 Nupr1 的失活会引发胰腺导管细胞癌的基因重组,从而引发癌细胞间的细胞自食,促进同质 CICs 的形成<sup>[15]</sup>。上文中提到癌细胞间的细胞自食作用(同质 CICs 的形成)可能会在一定程度上抑制肿瘤细胞的生长和转移,因此 Nupr1 可能在抗癌治疗中具有潜在应用。

5.6 白细胞介素 (IL)-8、 $\alpha$ -连环素 IL-8 敲低能显著抑制同质 CICs 的形成,增加 IL-8 能增强同质 CICs 的形成,这与改变细胞-细胞黏附和黏附分子如 P-cadherin 和  $\gamma$ -连环素的表达有关。总之 IL-8 通过增强细胞间黏附,是同质 CICs 形成的正调控因子<sup>[36]</sup>。与其类似的还有  $\alpha$ -连环素,已有研究证明,缺乏  $\alpha$ -连环素表达的人类肿瘤细胞中同质细胞内结构的形成受损,而其机制也是通过影响细胞间黏附发生的<sup>[10]</sup>。

5.7 角蛋白 7 (keratin 7, KRT7) 有研究证明胰腺导管细胞癌的细胞套亡与侵袭性生物学相关,并且是一个独立的预后因素。此外,转移瘤似乎比原发肿瘤有更多的 CICs<sup>[37]</sup>。已有研究表明 KRT7 是胰腺癌最重要的风险基因,其高表达与胰腺癌患者预后较差和免疫抑制显著相关。KRT7 的高表达与 CICs 形成呈正相关。沉默 KRT7 的表达显著抑制了 BxPC-3 和 CFPAC-1 两种胰腺癌细胞株中 CICs 的形成,并减少了细胞簇。沉默 KRT7 的表达也抑制了两种细胞株的增殖、迁移和侵袭<sup>[38]</sup>。但也有少部分研究表明,与其他癌症相比,CICs 在胰腺导管腺癌中似乎具有相反的作用,但其与 CICs 的具体生物学之间的关系仍有待探索<sup>[39]</sup>。

5.8 胆固醇 有研究发现,常规转染常用的试剂 Lipofectamine-2000 能以细胞特异性的方式显著减少 CICs 形成,这与肌球蛋白收缩抑制以及  $\beta$ -肌动蛋白表达和肌球蛋白轻链磷酸化减少有关。而胆固醇通过抑制 MLC 激酶或激活磷酸酶的直接细胞内信号传导显著抑制肌球蛋白轻链磷酸化,这类似于 Lipofectamine-2000 的作用,进而导致 CICs 的形成减少;其次,胆固醇是细胞膜磷脂双分子层的构成物质,其

可通过影响细胞膜进而提高细胞刚性。这两种机制使得胆固醇抑制 CICs 的形成<sup>[40]</sup>。

## 6 结 语

胰腺癌的免疫治疗效果不如其他实体肿瘤,这是由于胰腺癌的肿瘤异质性和患者的个体差异。个体化、联合化、精准化是未来胰腺癌免疫治疗策略的主要方向。尽管目前 CICs 的机制尚不完全明朗,但总的来说 CICs 可能被证明是有用的治疗靶点。根据 CICs 的类型和情况,增强或抑制此结构的形成可以对各种临床特征产生积极的影响。

利益冲突 无

## 参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 谢吻,梁怀予,董磊,等.胰腺导管腺癌重要驱动基因突变与临床病理特征、预后间相关性的分析[J].*诊断学理论与实践*,2022, 21(5):581-587.  
Xie W, Liang HY, Dong L, et al. Analysis of genetic status of pivotal driver genes in pancreatic ductal adenocarcinoma and their correlation with clinicopathologic features[J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2022, 21(5): 581-587.
- [3] Chen QA, Wang XN, He MF. Cell-in-cell: from cell biology to translational medicine[J]. *BioMed Res Int*, 2022, 2022: 1-7.
- [4] Krajcovic M, Overholtzer M. Mechanisms of ploidy increase in human cancers: a new role for cell cannibalism[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(7): 1596-1601.
- [5] Fais S, Overholtzer M. Cell-in-cell phenomena in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12): 758-766.
- [6] Sharma N, Dey P. Cell cannibalism and cancer[J]. *Diagn Cytopathol*, 2011, 39(3): 229-233.
- [7] Mlynarczuk-Bialy I, Dziuba I, Sarnecka A, et al. Entosis: from cell biology to clinical cancer pathology [J]. *Cancers*, 2020, 12(9): 2481.
- [8] Borensztejn K, Tyrna P, Gawel AM, et al. Classification of cell-in-cell structures: different phenomena with similar appearance [J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2569.
- [9] Huang HY, He MF, Zhang YB, et al. Identification and validation of heterotypic cell-in-cell structure as an adverse prognostic predictor for young patients of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 246.
- [10] Wang MN, Ning XK, Chen A, et al. Impaired formation of homotypic cell-in-cell structures in human tumor cells lacking alpha-catenin expression[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12223.
- [11] MacKay HL, Muller PAJ. Biological relevance of cell-in-cell in cancers[J]. *Biochem Soc Trans*, 2019, 47(2): 725-732.
- [12] Huang HY, Chen A, Wang T, et al. Detecting cell-in-cell structures in human tumor samples by E-cadherin/CD68/CD45 triple staining[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(24): 20278-20287.
- [13] Overholtzer M, Mailloux AA, Mouneimne G, et al. A nonapoptotic cell death process, entosis, that occurs by cell-in-cell invasion[J]. *Cell*, 2007, 131(5): 966-979.
- [14] Sun Q, Cibas ES, Huang HY, et al. Induction of entosis by epithelial cadherin expression[J]. *Cell Res*, 2014, 24(11): 1288-1298.
- [15] Cano CE, Sandf MJ, Hamidi T, et al. Homotypic cell cannibalism, a cell-death process regulated by the nuclear protein 1, opposes to metastasis in pancreatic cancer[J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(9): 964-979.
- [16] Guan J, Lim KS, Mekhail T, et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in the programmed death receptor-1 (PD-1)/PD-L1 blockade: a key player against various cancers [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141(6): 851-861.
- [17] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455-2465.
- [18] Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction [J]. *Immunol Rev*, 2009, 229(1): 12-26.
- [19] Nishida S, Ishikawa T, Egawa S, et al. Combination gemcitabine and WT1 peptide vaccination improves progression-free survival in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a phase II randomized study[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(3): 320-331.
- [20] Bear AS, Vonderheide RH, O'Hara MH. Challenges and opportunities for pancreatic cancer immunotherapy [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(6): 788-802.
- [21] Mukherji R, Debnath D, Hartley ML, et al. The role of immunotherapy in pancreatic cancer [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(10): 6864-6892.
- [22] Gutwillig A, Santana-Magal N, Farhat-Younis L, et al. Transient cell-in-cell formation underlies tumor relapse and resistance to immunotherapy[J]. *eLife*, 2022, 11: e80315.
- [23] Choe YJ, Min JY, Lee HS, et al. Heterotypic cell-in-cell structures between cancer and NK cells are associated with enhanced anticancer drug resistance[J]. *iScience*, 2022, 25(9): 105017.
- [24] Su Y, Huang HY, Luo TZ, et al. Cell-in-cell structure mediates in-cell killing suppressed by CD44[J]. *Cell Discov*, 2022, 8: 35.
- [25] Mavrakis KJ, McDonald ER 3rd, Schlabach MR, et al. Disordered methionine metabolism in MTAP/CDKN2A-deleted cancers leads to dependence on PRMT5 [J]. *Science*, 2016, 351(6278): 1208-1213.
- [26] Foulkes WD, Flanders TY, Pollock PM, et al. The CDKN2A (p16) gene and human cancer[J]. *Mol Med*, 1997, 3(1): 5-20.
- [27] Zhao R, Choi BY, Lee MH, et al. Implications of genetic and epigenetic alterations of CDKN2A (p16 (INK4a)) in cancer [J]. *EBioMedicine*, 2016, 8: 30-39.
- [28] Sharpless NE. INK4a/ARF: a multifunctional tumor suppressor locus[J]. *Mutat Res*, 2005, 576(1/2): 22-38.

(下转第615页)

- 2018, 33 (1): 8-11
- [31] 徐寒莹, 徐鹏, 张影, 等. 中国脑卒中高危人群防控管理现状分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2021, 29(8): 632-634.  
Xu HY, Xu P, Zhang Y, et al. Analysis on the current situation of prevention and control management of high-risk population of stroke in China [J]. Chin J Prev Control Chronic Dis, 2021, 29(8): 632-634.
- [32] Lee MA, Shin CN, An K. Trustworthiness, readability, and suitability of web-based information for stroke prevention and self-management for Korean Americans: critical evaluation [J]. Interact J Med Res, 2018, 7(2): e10440.
- [33] da Silva Aquino ER, Suffert SCL. Telemedicine in neurology: advances and possibilities [J]. Arq Neuro-Psiquiatr, 2022, 80 (5 suppl 1): 336-341.
- [34] 中华护理学会内科专业委员会. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓护理指南[J]. 中华护理杂志, 2023, 58(1): 10-14.  
Internal Medicine Nursing Committee of Chinese Nursing Association. Nursing guidelines for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke [J]. Chin J Nurs, 2023, 58(1): 10-14.
- [35] 崔倩, 李瑞玲, 栗文娟, 等. 《脑卒中后认知障碍》指南解读[J]. 护理研究, 2022, 36(22): 3949-3952.  
Cui Q, Li RL, Li WJ, et al. Interpretation of guideline on "Post-stroke cognitive impairment" [J]. Chin Nurs Res, 2022, 36(22): 3949-3952.
- [36] 中国老年学和老年医学学会. 老年缺血性脑卒中慢病管理指南[J]. 中西医结合研究, 2022, 14(6): 382-392.  
Chinese Society of Gerontology and Geriatrics. Guidelines for the management of chronic diseases of ischemic stroke in the elderly [J]. Res Integr Tradit Chin West Med, 2022, 14(6): 382-392.
- [37] Jacob C, Sezgin E, Sanchez-Vazquez A, et al. Sociotechnical factors affecting patients' adoption of mobile health tools: systematic literature review and narrative synthesis [J]. JMIR Mhealth Uhealth, 2022, 10(5): e36284.
- [38] Almallouhi E, Al Kasab S, Harvey JB, et al. Telemedicine network to improve access to neurologists for patients in rural areas: a real-world experience [J]. Telemedicine E Health, 2020, 26 (1): 108-111.
- [39] da Rocha CG, Perrenoud B, Ramelet AS. Perceptions of burden and preparedness for caregiving among the family caregivers of hospitalised older adults: a cross-sectional study [J]. Geriatrics, 2022, 7(1): 19.
- [40] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American heart association [J]. Circulation, 2020, 141(9): e139-e596.  
收稿日期: 2023-06-09 修回日期: 2023-08-11 编辑: 王娜娜

(上接第 610 页)

- [29] Matsumoto S, Nabeshima K, Kamei T, et al. Morphology of 9p21 homozygous deletion-positive pleural mesothelioma cells analyzed using fluorescence *in situ* hybridization and virtual microscope system in effusion cytology [J]. Cancer Cytopathol, 2013, 121 (8): 415-422.
- [30] Liang JQ, Fan JE, Wang MN, et al. CDKN2A inhibits formation of homotypic cell-in-cell structures [J]. Oncogenesis, 2018, 7 (6): 50.
- [31] Wang CX, Chen A, Ruan BZ, et al. PCDH7 inhibits the formation of homotypic cell-in-cell structure [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 329.
- [32] Li AM, Tian AX, Zhang RX, et al. Protocadherin-7 induces bone metastasis of breast cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 436(3): 486-490.
- [33] Zhou XR, Updegraff BL, Guo YB, et al. PROTOCADHERIN 7 acts through SET and PP2A to potentiate MAPK signaling by EGFR and KRAS during lung tumorigenesis [J]. Cancer Res, 2017, 77(1): 187-197.
- [34] Shishodia G, Koul S, Koul HK. Protocadherin 7 is overexpressed in castration resistant prostate cancer and promotes aberrant MEK and AKT signaling [J]. Prostate, 2019, 79(15): 1739-1751.
- [35] Giroux V, Malicet C, Barthet M, et al. p8 is a new target of gemcitabine in pancreatic cancer cells [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12 (1): 235-241.
- [36] Ruan BZ, Wang CX, Chen A, et al. Expression profiling identified IL-8 as a regulator of homotypic cell-in-cell formation [J]. BMB Rep, 2018, 51(8): 412-417.
- [37] Hayashi A, Yavas A, McIntyre CA, et al. Genetic and clinical correlates of entosis in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Mod Pathol, 2020, 33(9): 1822-1831.
- [38] Song JL, Ruze R, Chen Y, et al. Construction of a novel model based on cell-in-cell-related genes and validation of KRT7 as a biomarker for predicting survival and immune microenvironment in pancreatic cancer [J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 894.
- [39] Wang XL, Li YL, Li JT, et al. Cell-in-cell phenomenon and its relationship with tumor microenvironment and tumor progression: a review [J]. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 311.
- [40] Ruan BZ, Zhang B, Chen A, et al. Cholesterol inhibits entotic cell-in-cell formation and actomyosin contraction [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(1): 1440-1446.  
收稿日期: 2023-06-19 编辑: 叶小舟