



# 瘤内霍氏肠杆菌通过 $cdd_L$ 介导的药物失活驱动 胰腺癌吉西他滨耐药

彭俊峰<sup>1,2,#</sup>, 李美霞<sup>1,#,\*</sup>, 牛婷<sup>1,2,#</sup>, 李居东<sup>1,2,#</sup>, 牛巍<sup>3</sup>, 郑明辉<sup>1,2</sup>, 季泉江<sup>4</sup>, 李川<sup>3,\*</sup>,  
邵成浩<sup>2,\*</sup>, 丁侃<sup>1,5,\*</sup>

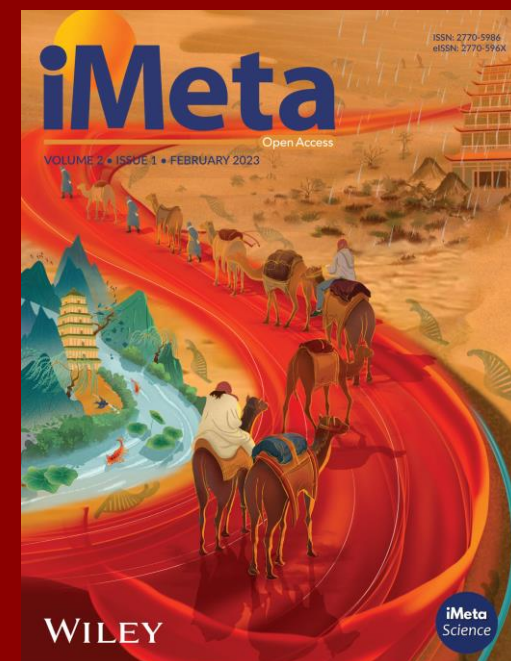
<sup>1</sup>中国科学院上海药物研究所, 新药研究国家重点实验室, 中国科学院受体研究重点实验室, 糖药物研究中心, 上海 201203, 中国

<sup>2</sup>海军军医大学第二附属医院 (上海长征医院), 胰胆外科, 上海 200003, 中国

<sup>3</sup>中国科学院上海药物研究所, 新药研究国家重点实验室, 上海 201203, 中国

<sup>4</sup>上海科技大学, 物质科学与技术学院, 先进医用材料与器件国家重点实验室, 上海 201210, 中国

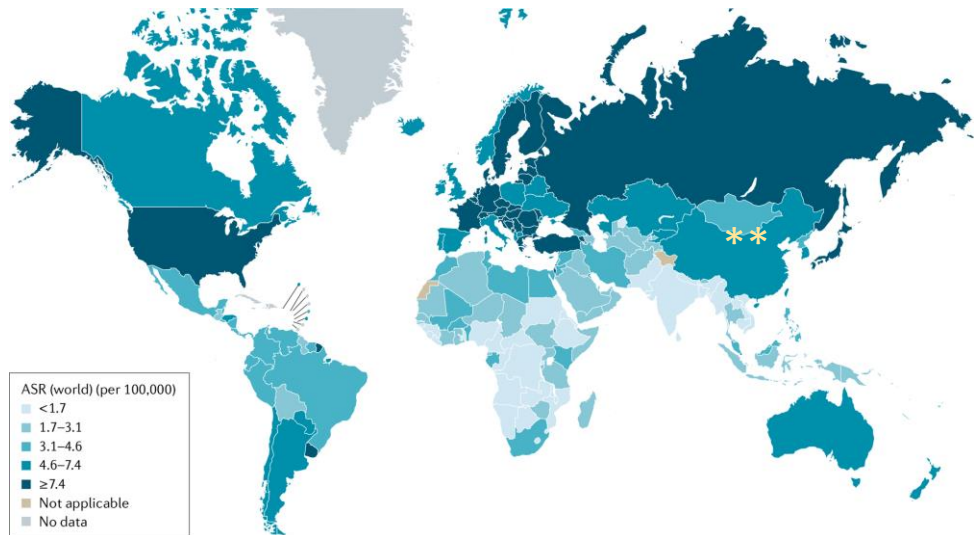
<sup>5</sup>中国科学院上海药物研究所中山药物创新研究院, SSIP健康医药示范区, 广东中山 528400, 中国



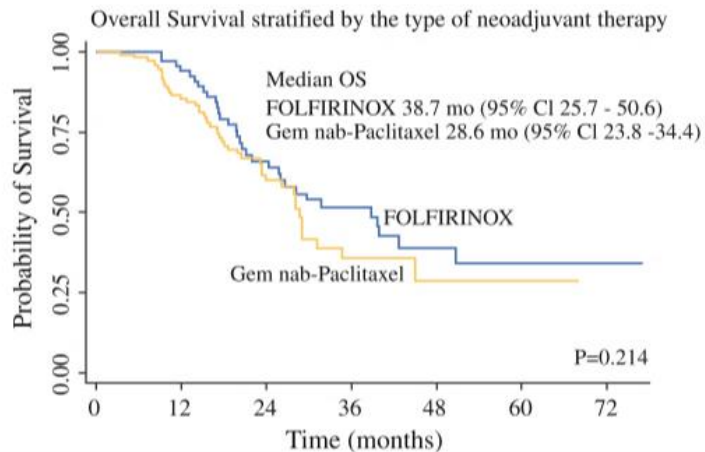
Jun-Feng Peng, Meixia Li, Ting Niu, Judong Li, Wei Niu, et al. 2026. Intratumoral *Enterobacter hormaechei* drives gemcitabine resistance in pancreatic cancer via  $cdd_L$ -mediated drug inactivation. *iMeta* 5: e70125. <https://doi.org/10.1002/imt2.70126>



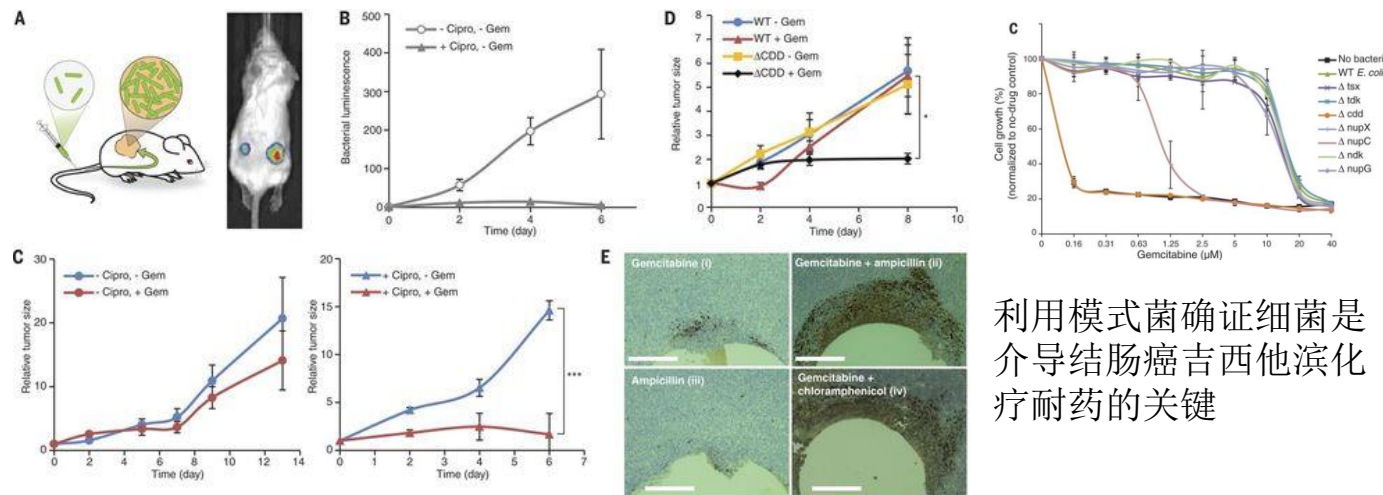
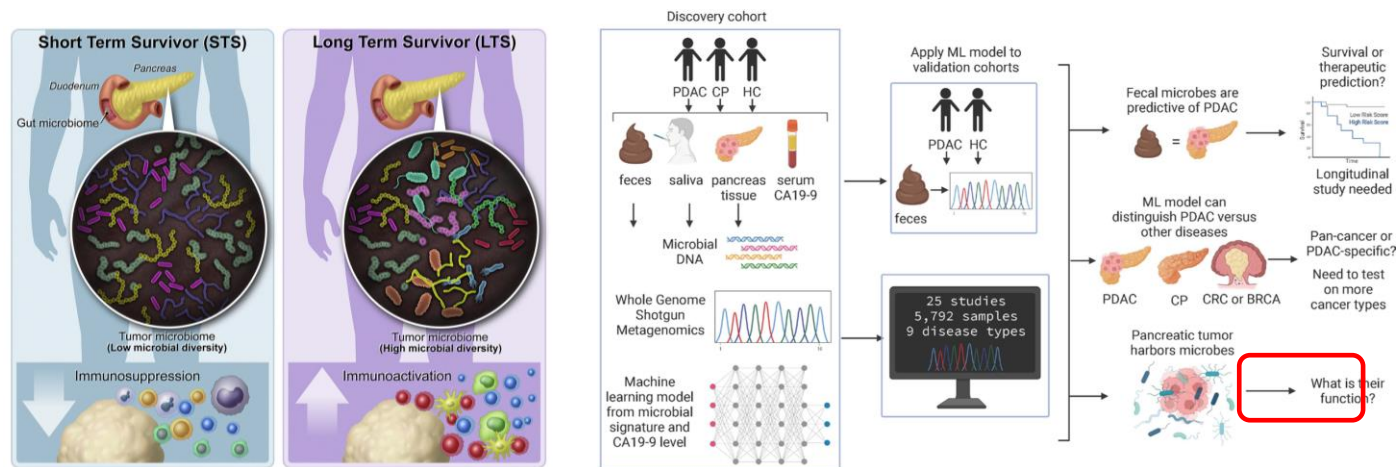
# 引言



## 胰腺癌的全球趋势



## 化疗是治疗胰腺癌的有效方法



利用模式菌确证细菌是介导结肠癌吉西他滨化疗耐药的关键

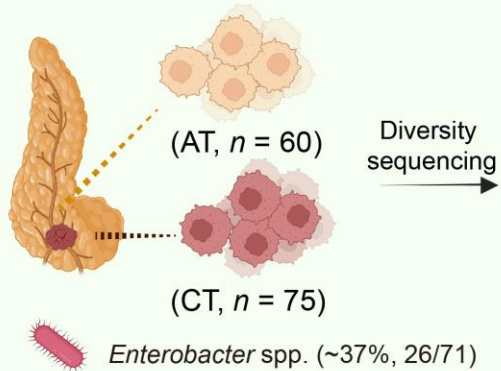
究竟是哪些特定的临床分离菌株驱动了 PDAC 的化疗耐药？其背后的分子机制是什么？



# 亮点

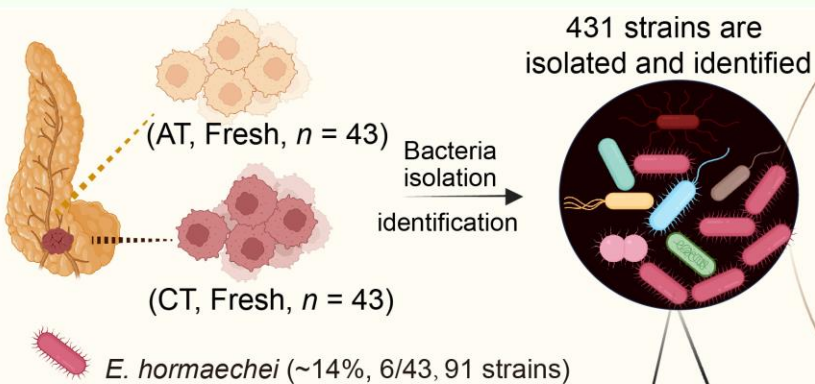
From 2017 to 2021

71 pancreatic cancer patients

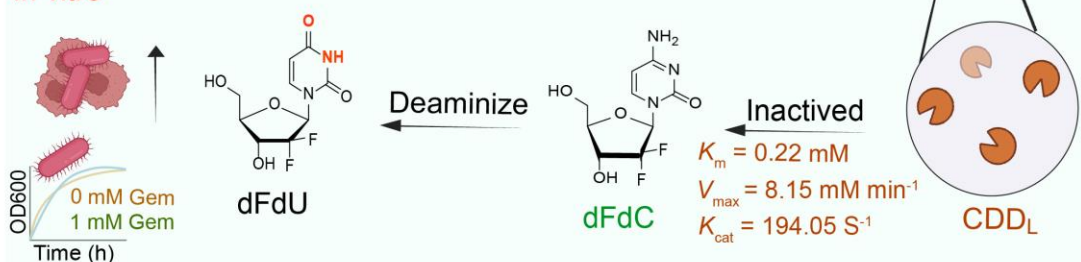


From 2021 to 2022

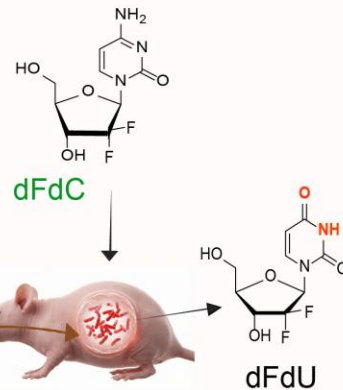
43 pancreatic cancer patients



In vitro

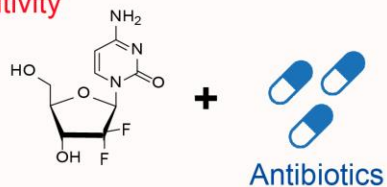


In vivo resistance



*E. hormaechei* coexists with tumor

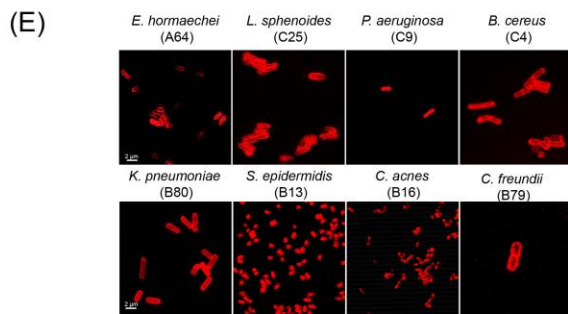
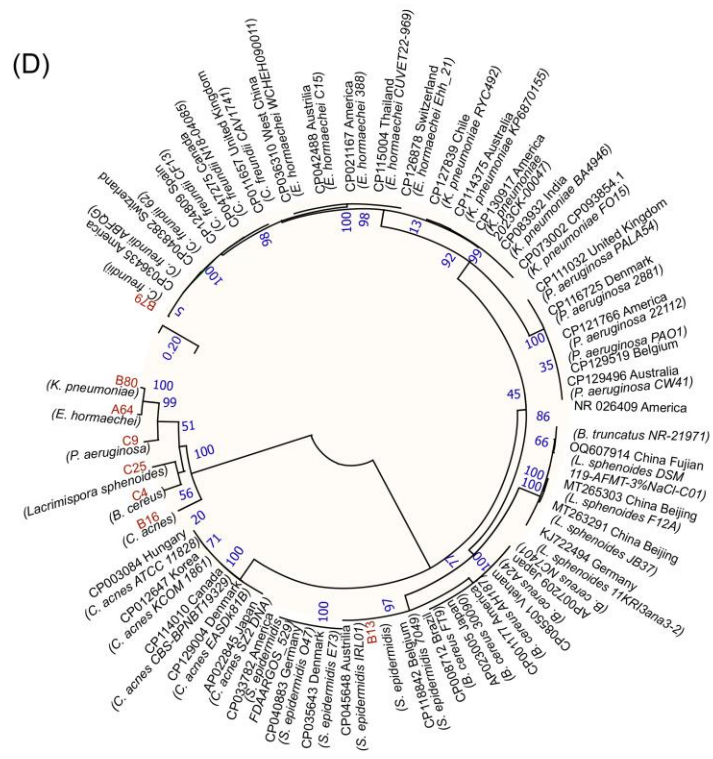
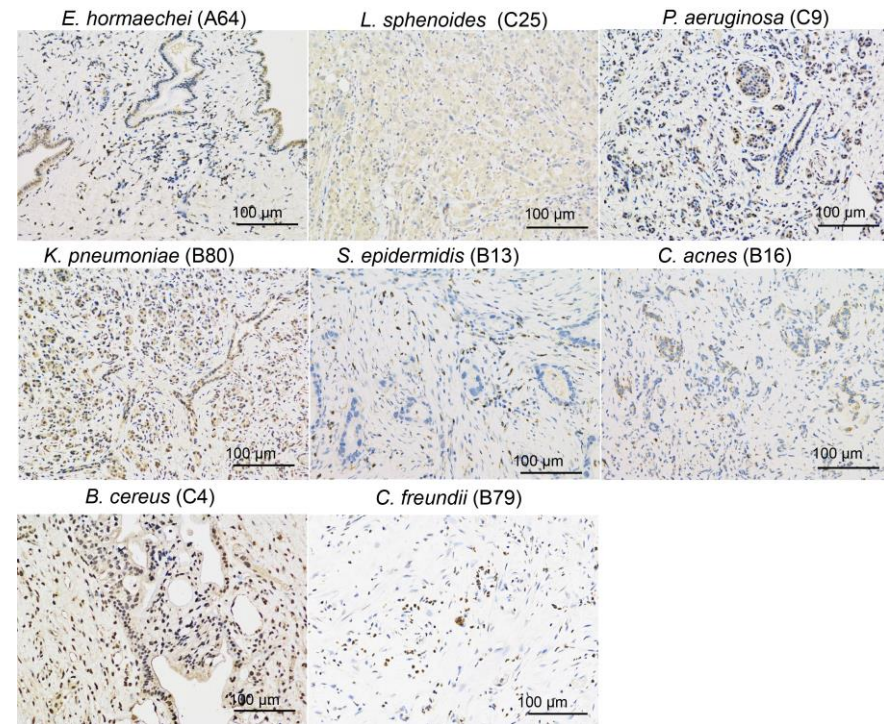
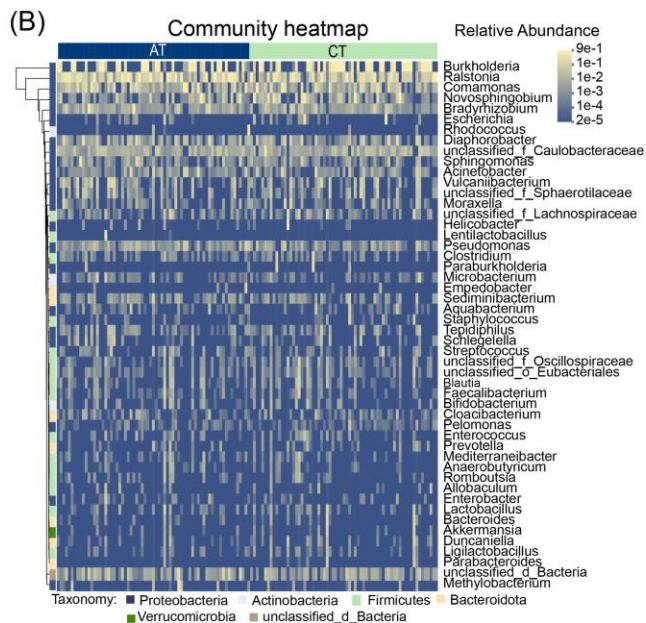
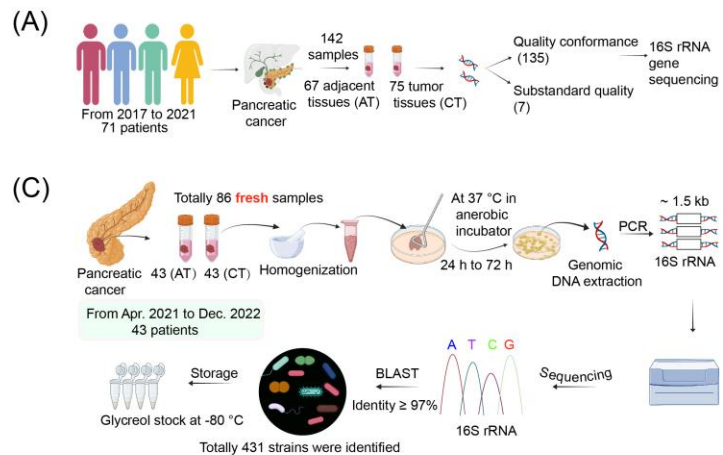
Sensitivity



Tumor growth is inhibited

- 结合16S rRNA测序与大规模培养组学，首次确立霍氏肠杆菌 (*E. hormaechei*) 为胰腺癌中驱动化疗耐药的关键瘤内细菌。
- 明确了由长亚型胞苷脱氨酶 (CDD<sub>L</sub>) 主导的灭活机制，且 *cdd<sub>L</sub>* 基因缺失可显著逆转体内外的吉西他滨耐药。
- 提出抗生素联合化疗的新策略，不仅能靶向清除瘤内活菌，且能在维持等效抗肿瘤活性的同时实现50%的化疗减量。
- 泛癌种分析揭示 *Enterobacter* spp. 在多种实体瘤中广泛存在，表明瘤内细菌介导的药物失活是一种广谱的肿瘤耐药机制。

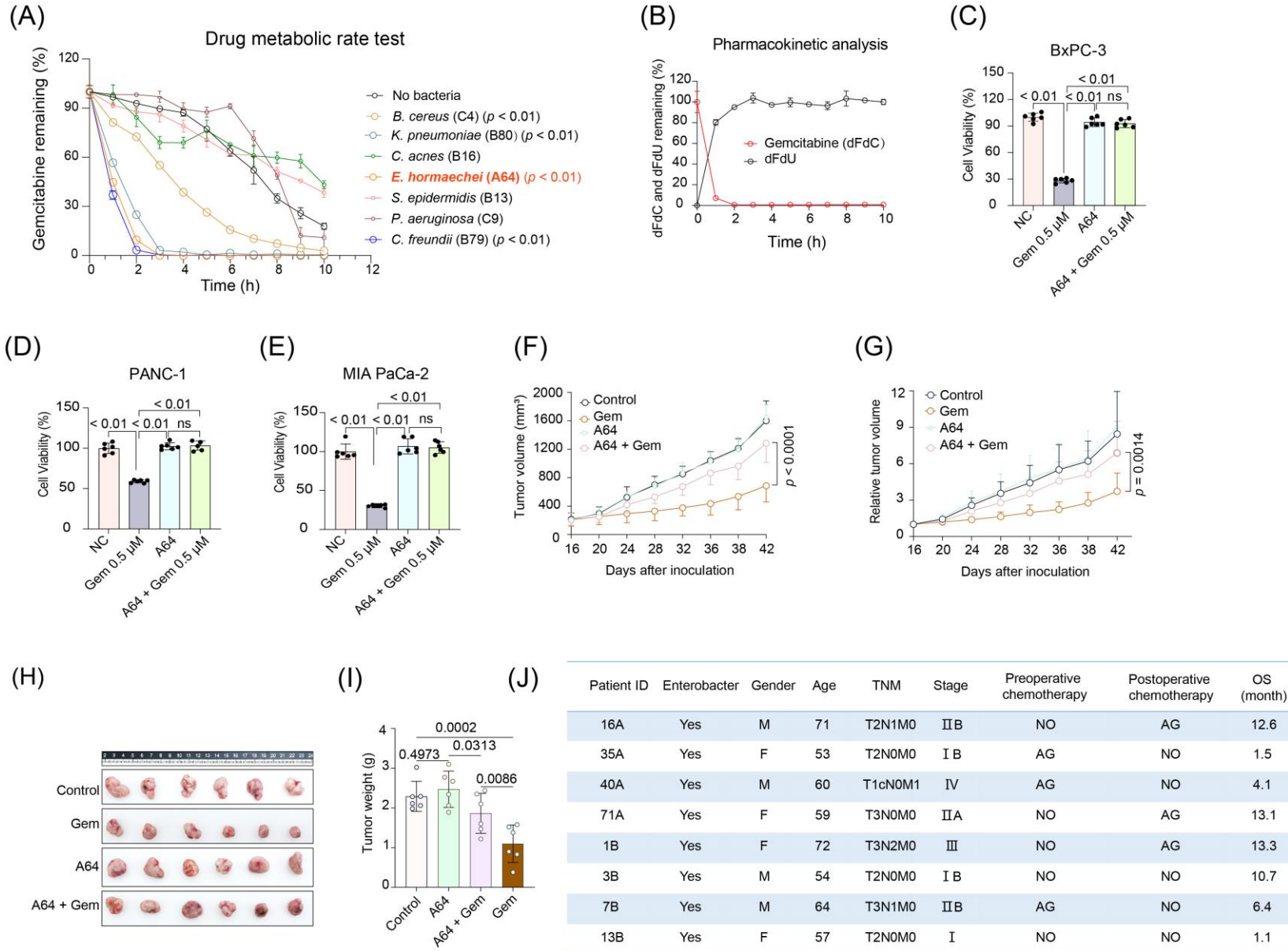
# 胰腺癌内 *E. hormaechei* 的分离与鉴定



- 胰腺癌内微生物组图谱与靶标初步鉴定；
- 培养组学证实癌内菌为活菌；
- 癌内菌与不良临床预后具有强相关性；
- 癌内菌的原位定植与进化分析验证。

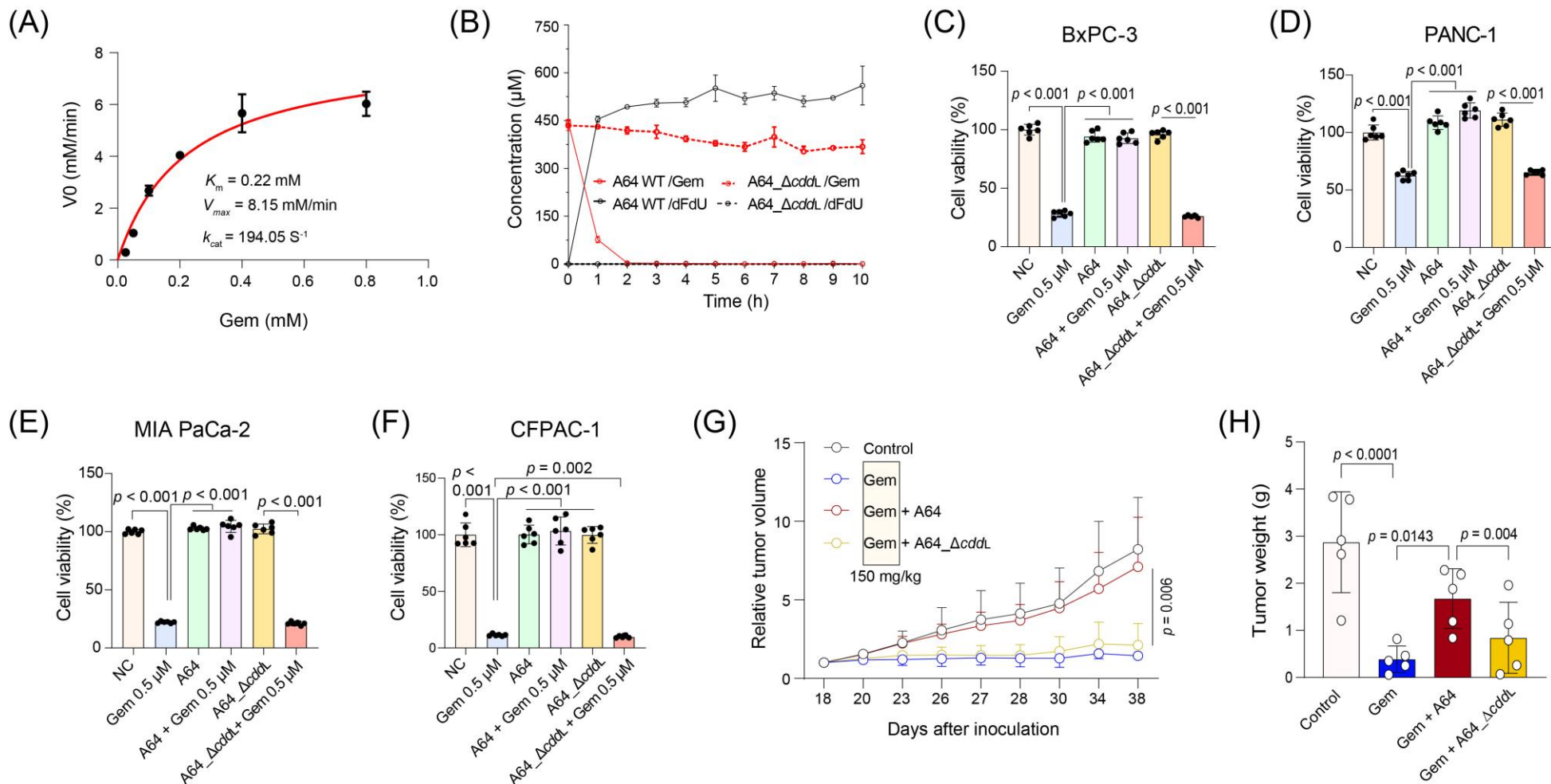


# 瘤内*E. hormaechei*驱动吉西他滨耐药



- 筛选并鉴定出最强药物灭活菌株；
- 揭示快速代谢的药代动力学特征；
- 体内外实验证实*E. hormaechei*导致严重的化疗耐药；
- 确证*E. hormaechei*是驱动PDAC吉西他滨耐药的关键因素。

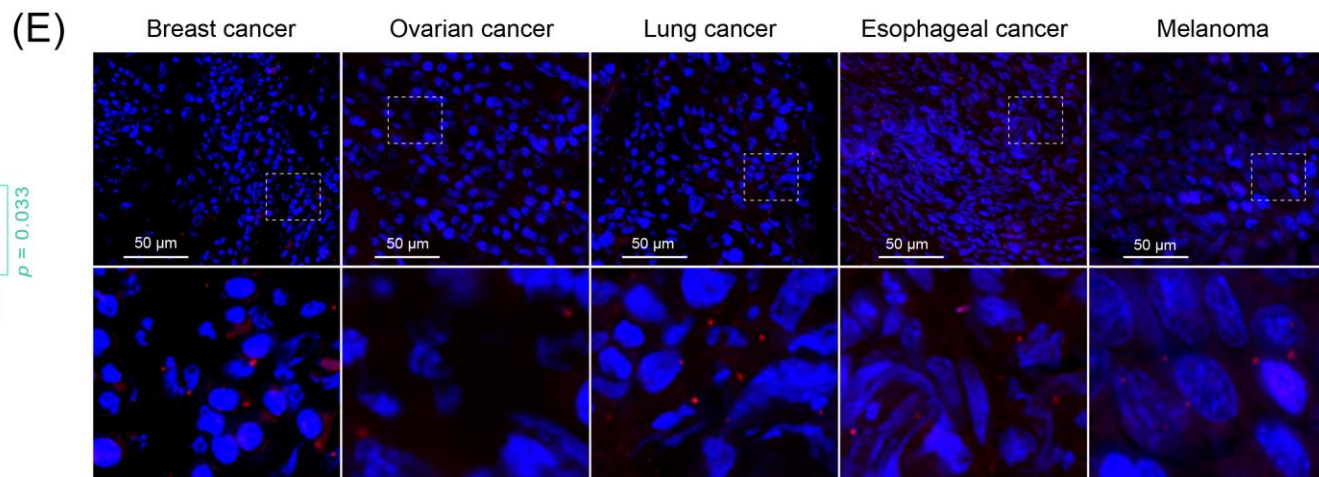
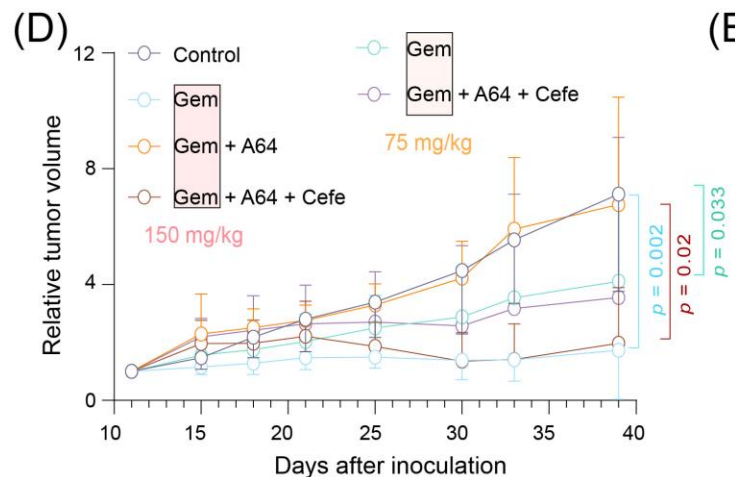
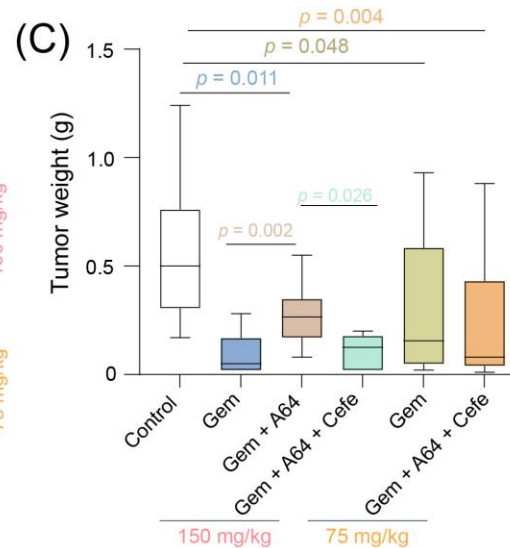
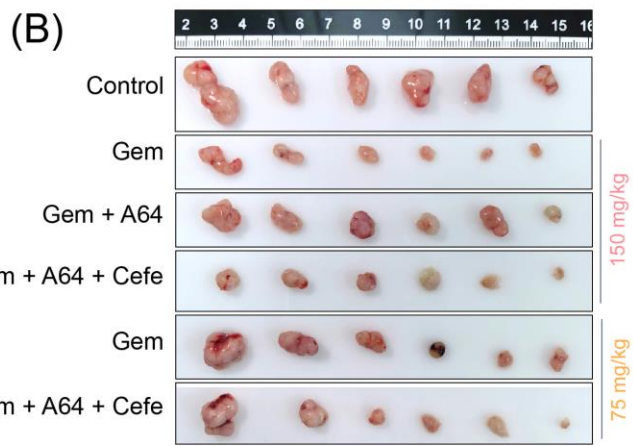
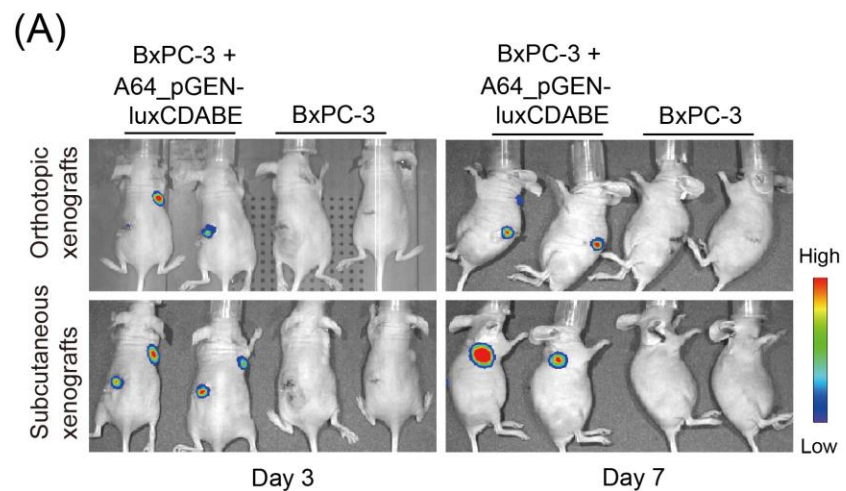
# *cdd<sub>L</sub>* 编码的长亚型胞苷脱氨酶是 *E. hormaechei* 介导吉西他滨耐药的关键因素



- 鉴定出一个编码胞苷脱氨酶的基因 *cdd<sub>L</sub>*;
- 胞苷脱氨酶 *CDD<sub>L</sub>* 具有较高的脱氨酶催化活性;
- 基因缺失突变株 (A64\_Δ*cdd<sub>L</sub>*) 完全丧失了代谢吉西他滨的能力;
- 确证 *CDD<sub>L</sub>* 介导的酶促灭活是肠杆菌驱动化疗耐药的主要机制。



# 抗生素介导的细菌清除可恢复吉西他滨疗效，并提示 *Enterobacter* 具有泛癌治疗靶点潜力



- ✓ 靶向清除肿瘤内细菌可逆转体内耐药并优化化疗剂量；
- ✓ 肠杆菌介导的耐药机制在多种实体瘤中具有广谱性。



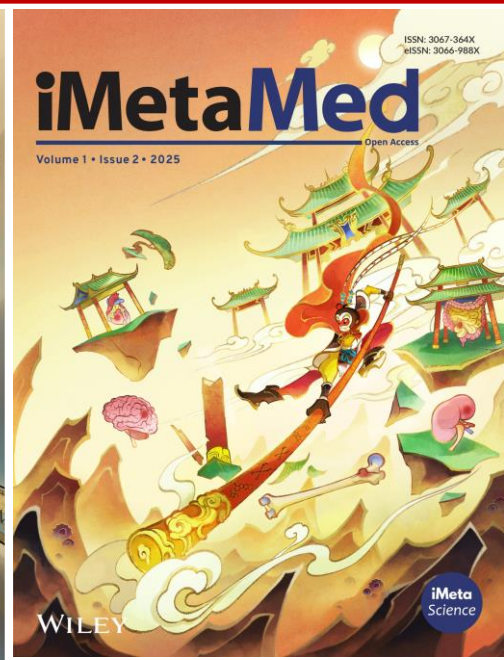
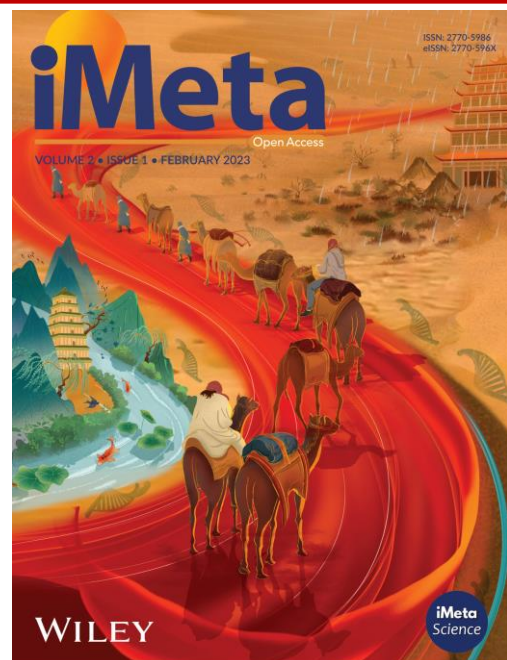
# 总结

- 本研究证实，广泛定植于多种实体瘤内的阴沟肠杆菌（*E. hormaechei*），能够通过 CDD<sub>L</sub> 介导的高效吉西他滨灭活作用驱动化疗耐药。
- 利用抗生素靶向清除肿瘤内细菌，不仅能彻底逆转这一耐药现象，同时也可以使化疗药物的有效剂量减半。这一发现为克服由微生物引发的治疗失败，提供了一种极具临床转化潜力的全新范式。

Jun-Feng Peng, Meixia Li, Ting Niu, Judong Li, Wei Niu, et al. 2026. Intratumoral *Enterobacter hormaechei* drives gemcitabine resistance in pancreatic cancer via *cdd<sub>L</sub>*-mediated drug inactivation. *iMeta* 5: e70125. <https://doi.org/10.1002/imt2.70126>

# iMeta(宏): 生物和医学顶级成果发表平台

# iMeta WILEY



**iMeta** (宏)期刊是由宏科学和威立共同出版，对标**Cell**的生物/医学期刊，主编刘双江和傅静远教授，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿。已被**SCIE**、**PubMed**等收录，最新影响因子(IF)33.2，位列全球第65，中国第5，**分区表生物学1区Top**，CNS级成果发表平台，外审平均21天，投稿至发表中位数87天。

**iMetaOmics** (宏组学)，定位IF>15对标**NC/SA**的生物/医学综合期刊，已被**ESCI**、**PubMed**等收录。

**iMetaMed** (宏医学)定位IF>15的医学综合期刊，欢迎投稿！



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>

iMeta: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>

投稿: iMetaOmics: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>

iMetaMed: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3>



[office@imeta.science](mailto:office@imeta.science)

[imetaomics@imeta.science](mailto:imetaomics@imeta.science)



宣传片



[iMeta](http://www.imeta.science)



更新日期  
2026/3/30