



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260081
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260081
China Journal of General Surgery, 2026, 35(3):573-578.

· 文献综述 ·

TIAM1-Rac1 信号轴在胰腺癌进展中的作用及靶向策略研究进展

宋兴超, 马啸, 何子凡, 杨伟斌, 许安之, 田春艳

(徐州医科大学附属徐州市立医院 肝胆胰外科, 江苏 徐州 221116)

摘要

T细胞淋巴瘤侵袭和转移诱导因子1 (TIAM1) 是一种特异性鸟苷酸交换因子, 在多种肿瘤的发生发展中发挥重要作用。近年来研究表明, TIAM1 在胰腺癌中呈高表达状态, 并与肿瘤的增殖、侵袭、转移及不良预后密切相关。本文围绕 TIAM1 在胰腺癌中的研究进展, 系统综述其基本结构与生物学功能, 重点阐述 TIAM1-Rac1 信号轴及其与 Wnt/ β -catenin、RhoA 等通路的交互作用, 以及其在调控细胞骨架重塑、上皮-间充质转化 (EMT) 和代谢重编程中的分子机制。同时, 总结 TIAM1 在胰腺癌免疫微环境中的潜在作用, 并探讨其作为预后标志物及治疗靶点的研究价值。深入解析 TIAM1 相关分子网络, 有助于为胰腺癌的精准治疗提供理论依据和新的干预策略。

关键词

胰腺肿瘤; T细胞淋巴瘤侵袭和转移诱导因子1; Rac1; 上皮-间质转化; 综述
中图分类号: R735.9

The TIAM1-Rac1 axis in pancreatic cancer progression: mechanisms and therapeutic implications

SONG Xingchao, MA Xiao, HE Zifan, YANG Weibin, XU Anzhi, TIAN Chunyan

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Xuzhou Medical University Affiliated Xuzhou Municipal Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221116, China)

Abstract

T-cell lymphoma invasion and metastasis-inducing factor 1 (TIAM1) is a guanine nucleotide exchange factor (GEF) that plays a crucial role in tumorigenesis and progression. Increasing evidence has demonstrated that TIAM1 is highly expressed in pancreatic cancer and is closely associated with tumor proliferation, invasion, metastasis, and poor prognosis. This review summarizes the current advances in understanding the biological functions and molecular mechanisms of TIAM1 in pancreatic cancer. Particular emphasis is placed on the TIAM1-Rac1 signaling axis and its crosstalk with Wnt/ β -catenin and RhoA pathways, as well as its roles in cytoskeletal remodeling, epithelial - mesenchymal transition (EMT), and metabolic reprogramming. In addition, the potential involvement of TIAM1 in shaping the tumor immune microenvironment is discussed. TIAM1 may serve as a promising prognostic biomarker

基金项目: 江苏省徐州市引进临床医学专家团队基金资助项目 (2018TD001)。

收稿日期: 2026-02-25; 修订日期: 2026-03-20。

作者简介: 宋兴超, 徐州医科大学附属徐州市立医院主任医师, 主要从事肝胆胰外科疾病临床及基础方面的研究。

通信作者: 田春艳, Email: 423761421@qq.com

and therapeutic target, and further elucidation of its regulatory network could provide novel insights for precision therapy in pancreatic cancer.

Key words Pancreatic Neoplasms; T-cell Lymphoma Invasion and Metastasis Inducing Factor 1; Rac1; Epithelial-Mesenchymal Transition; Review

CLC number: R735.9

胰腺癌是一种高度恶性的消化系统肿瘤，发病率和病死率近年来呈上升趋势^[1]。胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC）是最常见的胰腺癌类型^[2]，约占胰腺癌的90%，5年生存率不足5%^[3]。其早期症状隐匿，诊断困难，大多数患者确诊时已处于晚期^[4]。目前，胰腺癌的治疗以手术、化疗、放疗等综合治疗为主，但疗效有限，患者总体生存率低^[5]。近年来，尽管分子靶向治疗和免疫治疗为胰腺癌治疗带来了新希望^[6-7]，但由于胰腺癌复杂的分子机制、高度异质性及特殊的肿瘤微环境，现有治疗手段仍面临巨大挑战。因此，深入剖析其侵袭、转移及耐药的核心分子机制，寻找新型有效治疗靶点迫在眉睫。在此背景下，作为调控细胞骨架和细胞迁移关键分子的T细胞淋巴瘤侵袭和转移诱导因子1（TIAM1），其在胰腺癌恶性进展中的异常调控网络逐渐引起学界关注。

1 TIAM1的基本功能与调控机制

TIAM1主要功能是特异性激活Rac1 GTPase^[8]。TIAM1属于Dbl家族蛋白，含有典型的Dbl homology（DH）结构域和pleckstrin homology（PH）结构域，其中DH结构域是其发挥GEF活性的核心区域。通过该结构域，TIAM1能够特异性激活小GTP酶Rac1，进而调控下游信号通路^[9]。此外，TIAM1介导的Rac信号通路可影响细胞形态、迁移、黏附、生长、内吞作用和极性等多种细胞过程。作为信号转导的关键分子，TIAM1与多条信号通路相互作用，参与调控细胞增殖、迁移和侵袭等过程^[10]。TIAM1还能与多种蛋白质相互作用，如Par复合物^[11]、I κ B激酶复合物等，参与细胞极性调控和NF- κ B信号通路活化。

2 TIAM1在胰腺癌中的表达及临床意义

2.1 TIAM1在胰腺癌中的表达特点

与正常胰腺组织相比，胰腺癌组织中TIAM1表达明显上调。免疫组织化学研究显示，TIAM1主要定位于胰腺癌细胞的细胞质和细胞膜，且随着肿瘤恶性程度增加，其表达水平逐渐升高。特别值得注意的是，胰腺癌浸润前沿区域的TIAM1表达尤为明显，提示其可能与肿瘤侵袭性相关。在胰腺癌发生的早期阶段，即胰腺导管内瘤变（PanIN）病变中，随着级别提高，TIAM1表达逐渐增强，表明TIAM1可能参与胰腺癌的早期发生^[9]。此外，在不同分化程度的胰腺癌中，低分化肿瘤TIAM1表达水平显著高于高分化肿瘤，提示TIAM1与肿瘤分化程度密切相关。在分子机制方面，近期研究揭示了TIAM1与胰腺癌代谢重编程的关联。Liu等^[12]发现TIAM1通过与葡萄糖转运蛋白3（SLC2A3）相互作用，以SLC2A3依赖方式促进胰腺癌的糖酵解过程。同时，miR-590-5p/TIAM1/SLC2A3信号通路被确认为胰腺癌发展的关键调节因子。Yue等^[13]则发现RAS蛋白激活剂2（RASAL2）通过增强YAP1/TIAM1信号促进PDAC发展。而Guo等^[14]证实Par3需要与TIAM1相互作用以影响紧密连接的组装，进而调节胰腺癌细胞的侵袭和迁移。

2.2 TIAM1表达与胰腺癌预后的关系

高表达TIAM1的PDAC患者5年总生存率显著低于TIAM1低表达的患者。单因素和多因素分析表明，TIAM1表达和淋巴结转移是PDAC患者的独立预后因素^[14]。这些发现表明TIAM1可作为胰腺癌预后的潜在生物标志物。Jiang等^[15]表明，TIAM1和TIAM2在PDAC中均过表达，其中TIAM2与病理N分期的组合是PDAC患者的独立预后指标。然而，关于TIAM1表达与肿瘤侵袭程度的关系，研究结果并不完全一致。有研究发现TIAM1在无淋巴结转移或远处转移的胰腺肿瘤中表达更强，相比于已发生转移的胰腺癌而言。这一看似矛盾的

现象提示 TIAM1 可能在胰腺癌发展的不同阶段发挥不同的作用。

3 TIAM1 在胰腺癌发生发展中的分子机制

TIAM1 作为 Rac1 特异性 GEF，通过促进 Rac1

由 GDP 结合态向 GTP 结合态转化，构成其发挥功能的起点。在此基础上，TIAM1 并非单一通路调控因子，而是通过 Rac1 连接多个功能模块，包括细胞骨架重塑、EMT 调控、代谢重编程以及肿瘤微环境互作等（图 1）。

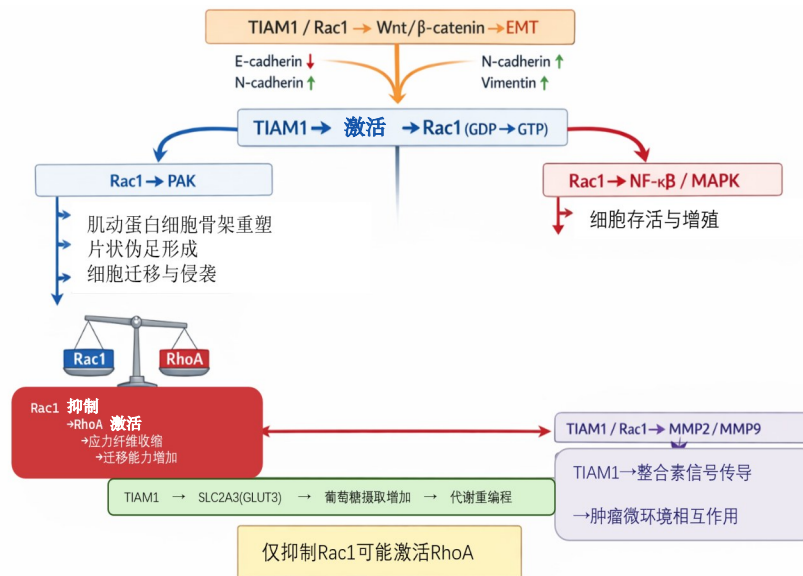


图 1 TIAM1 通过 Rac1 调控多个模块发挥其促癌功能

Figure 1 TIAM1 exerts its cancer-promoting function by regulating multiple modules through Rac1

3.1 TIAM1-Rac1 轴驱动细胞骨架重塑与侵袭

TIAM1 激活 Rac1 后，可通过 PAK 等效应分子调控肌动蛋白骨架重排，促进片状伪足 (lamellipodia) 形成^[16]，从而增强细胞迁移能力。同时，该通路还可上调 MMP2 和 MMP9^[17] 表达，促进细胞外基质降解，进一步增强侵袭能力。

3.2 Rac1-RhoA 动态平衡及其对侵袭的双向调控

除经典的 Rac1 激活作用外，TIAM1 还通过调控 Rac1 与 RhoA 之间的动态平衡间接影响肿瘤细胞行为。Rac1 与 RhoA 在功能上呈拮抗关系：Rac1 主要促进膜延展和细胞迁移，而 RhoA 则增强应力纤维 (stress fibers) 形成及细胞收缩性^[18]。

在胰腺癌中，Rac1 和 RhoA 作为分子开关，可以通过 GTP 和 GDP 结合状态的循环来平衡两者的活性。然而单纯抑制 Rac1 活性会导致 RhoA 活性代偿性上调，增强细胞收缩性和侵袭能力，从而促进胰腺癌细胞的侵袭和迁移^[19]。体外研究表明，虽然阻断 TIAM1-Rac1 信号可减缓肿瘤生长，但并未延长总体生存期。这是因为 TIAM1-Rac1 抑制可能激活 RhoA 通路等其他信号通路，从而促进胰腺

癌细胞的侵袭和转移。这种“Rac1 抑制-RhoA 激活”的反馈机制，可能在一定程度上解释了单一靶向 Rac1 治疗效果有限的原因。只有同时抑制 TIAM1-Rac1 和 RhoA 才能有效抑制胰腺癌的生长。这些结果表明胰腺癌的进展部分受到 TIAM1-Rac1 和 RhoA 之间平衡的控制^[9]。这种 TIAM1-Rac1 和 RhoA 信号平衡的重要性已在多种肿瘤中得到证实。例如在慢性淋巴细胞白血病中，敲低肿瘤细胞中的 TIAM1 会增加其迁移能力^[10]，伴随 RhoA 活性增加。这表明在不同类型的癌症中，TIAM1/Rac1 信号通路的作用可能存在差异^[10, 20]。

因此，从机制上推测，同时靶向 Rac1 与 RhoA 信号轴，或阻断其交叉调控，可能成为提高治疗效果的潜在策略。

3.3 TIAM1-Rac1 信号通路与 Wnt/β-catenin 及 EMT 调控

TIAM1-Rac1 轴在 EMT 调控中发挥重要作用^[21]。一方面，Rac1 可促进 β-catenin 的稳定及核转位，增强 Wnt/β-catenin 信号通路活性；另一方面，该通路可调控多种上皮-间充质转化 (epithelial-

mesenchymal transition, EMT) 相关基因表达^[22]。研究^[8, 23]表明, TIAM1-Rac1 信号通路通过 Wnt 信号通路促进胰腺癌细胞增殖和肿瘤生长。TIAM1-Rac1 通过促进 β -catenin 在细胞核内的积累增强 Wnt 信号通路活性, 并增加 Wnt 信号通路靶基因的转录^[24]。在分子水平上, TIAM1 敲低会显著下调 c-myc 和 cyclin-D1 mRNA 的表达, 同时轻微降低 c-jun mRNA 的表达。进一步研究发现, Rac1 与 β -catenin/TCF 转录因子复合物能够在 Wnt 响应启动子上结合, 从而增强 Wnt 靶基因的转录^[25]。沉默 TIAM1 表达的 BxPC-3 和 SW1990 胰腺癌细胞中, 上皮标志物 E-cadherin 表达增加, 而间质标志物 vimentin、slug 和 snail 的表达降低^[26]。类似地, 在甲状腺癌中, TIAM1 敲低抑制了甲状腺癌细胞的迁移和侵袭能力, 抑制了 EMT, 并通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制了肝转移的发展^[25]。TIAM1 对转移和 EMT 的影响由 Rac1 介导, 这表明 TIAM1 的促转移作用是通过激活 Rac1 实现的。

3.4 TIAM1 介导的代谢重编程: SLC2A3 轴

近年来研究提示, 除了上述经典信号通路外, TIAM1 不仅参与细胞运动调控, 还可能影响肿瘤代谢过程。研究^[12]表明, miR-590-5p/TIAM1/SLC2A3 信号轴在胰腺癌中发挥重要作用。TIAM1 通过与 SLC2A3 直接结合, 防止其泛素介导的蛋白水解, 上调 SLC2A3 表达。TIAM1 可通过调控 SLC2A3 (GLUT3) 的表达, 增强葡萄糖摄取, 从而促进肿瘤细胞代谢重编程。该过程有助于满足快速增殖及迁移过程中对能量和生物合成的需求, 提示 TIAM1 在“迁移-代谢耦联”中的潜在作用。

4 TIAM1 对免疫微环境的影响

PDAC 具有典型的免疫抑制性微环境, 其特征包括免疫细胞浸润不足、免疫抑制细胞 (如肿瘤相关巨噬细胞、调节性 T 细胞) 富集以及细胞外基质高度致密^[27]。近年来研究提示, TIAM1 不仅在肿瘤细胞内调控迁移与侵袭, 还可能通过 Rac1 信号轴参与免疫微环境的塑造, 从而间接促进肿瘤进展^[28]。首先, TIAM1 可能影响免疫细胞的募集与迁移。作为 Rac1 的关键激活因子, TIAM1 参与调控细胞骨架重排及细胞运动。在免疫系统中, Rac1 信号对于 T 细胞及髓系细胞的趋化和迁移至关重要^[29]。在胰腺癌背景下, TIAM1 高表达的肿瘤细胞

可能通过分泌趋化因子 (如 CCL2、CXCL 家族因子) 并结合 Rac1 介导的信号放大效应, 促进免疫细胞向肿瘤部位募集, 但这种募集往往偏向免疫抑制性细胞群体。

其次, TIAM1 可能参与巨噬细胞极化调控^[30]。肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 在 PDAC 中多表现为促肿瘤的 M2 型表型。已有研究表明, Rac1 信号参与巨噬细胞极化过程^[31]。因此, TIAM1 通过激活 Rac1, 可能间接促进 M2 型极化^[32], 增强免疫抑制状态, 并通过分泌 IL-10、TGF- β 等因子抑制抗肿瘤免疫反应。

此外, TIAM1 还可能影响 T 细胞功能及免疫逃逸^[33]。一方面, TIAM1 在 T 细胞迁移和跨内皮转运中具有重要作用; 但在肿瘤微环境中, 持续的 Rac1 信号激活可能导致 T 细胞功能耗竭或活性受限。在 T 细胞中, TIAM1 是响应一系列趋化因子的趋化作用所必需分子, 并在剪切流条件下介导在内皮单层上的爬行以及通过细胞旁路的跨内皮迁移^[32]。另一方面, TIAM1 可能通过调控 NF- κ B 等信号通路, 上调免疫抑制相关分子, 从而削弱细胞毒性 T 细胞的抗肿瘤作用。

值得注意的是, 胰腺癌特有的致密基质屏障同样可能与 TIAM1 相关。TIAM1 通过调控细胞骨架和基质降解酶 (如 MMP) 表达, 可能改变肿瘤组织的结构特性, 从而影响免疫细胞的浸润效率。这种“结构性免疫排斥”是 PDAC 免疫治疗效果不佳的重要原因之一。

总体而言, TIAM1 可能通过“Rac1-免疫调控”轴在多个层面参与胰腺癌免疫微环境的塑造, 包括免疫细胞募集、巨噬细胞极化、T 细胞功能调控以及基质屏障形成。然而, 目前针对 TIAM1 在 PDAC 免疫调控中的直接证据仍相对有限, 多数机制仍基于 Rac1 相关研究推断。未来结合单细胞测序及空间转录组技术, 有望进一步解析 TIAM1 在不同细胞群体中的特异性作用, 并为胰腺癌免疫治疗提供新的干预靶点。

5 结论与展望

综上所述, TIAM1 作为一种特异性 Rac1 激活剂, 在胰腺癌发生发展中发挥多种功能, 包括促进细胞增殖、调控细胞侵袭迁移和诱导 EMT 等。TIAM1 主要通过激活 Rac1, 并与 Wnt/ β -catenin、

RhoA等信号通路交互作用,调控胰腺癌进展。TIAM1高表达与胰腺癌预后不良相关,可作为胰腺癌的预后标志物之一。在胰腺癌发展不同阶段, TIAM1-Rac1和RhoA活性的平衡可能发挥不同作用,这解释了TIAM1在不同侵袭程度胰腺癌中表达的差异。基于TIAM1的功能及作用机制,针对TIAM1-Rac1信号通路的靶向治疗策略有望成为胰腺癌治疗的新方向。然而,当前对TIAM1在胰腺癌中作用机制的研究尚不全面,特别是关于TIAM1与肿瘤微环境、癌症干细胞特性、化疗耐药等方面的研究仍需深入。未来应进一步探索TIAM1在胰腺癌发生发展各阶段的具体作用及调控机制,为基于TIAM1的胰腺癌精准治疗提供科学依据,特别是基于单细胞测序与空间转录组技术解析TIAM1在不同细胞群体中的特异性作用,将成为未来研究的重要方向。

作者贡献声明:宋兴超、马啸、何子凡、杨伟斌、许安之负责文献收集、文稿写作、校对及修改;田春艳负责指导审阅文章。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Halbrook CJ, Lyssiotis CA, Pasca di Magliano M, et al. Pancreatic cancer: advances and challenges[J]. *Cell*, 2023, 186(8):1729-1754. doi:10.1016/j.cell.2023.02.014.
- [2] 何小双,徐丽娜,刘冬,等.基于年龄-时期-队列模型的2005—2016年中国老年人恶性肿瘤流行特征分析[J].*中华肿瘤防治杂志*, 2023, 30(11):631-638. doi:10.16073/j.cnki.cjcp.2023.11.01.
He XS, Xu LN, Liu D, et al. Epidemiological characteristics of malignant tumors in the elderly in China from 2005 to 2016 based on age period cohort model[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2023, 30(11):631-638. doi:10.16073/j.cnki.cjcp.2023.11.01.
- [3] McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(43):4846-4861. doi:10.3748/wjg.v24.i43.4846.
- [4] Son J, Lyssiotis CA, Ying HQ, et al. Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway[J]. *Nature*, 2013, 496(7443):101-105. doi:10.1038/nature12040.
- [5] Del Chiaro M, Sugawara T, Karam SD, et al. Advances in the management of pancreatic cancer[J]. *BMJ*, 2023, 2023:e073995. doi:10.1136/bmj-2022-073995.
- [6] Anastasio G, Felaco M, Lamolinara A, et al. Enhancing PDAC therapy: Decitabine-olaparib synergy targets KRAS-dependent tumors[J]. *iScience*, 2025, 28(2): 111842. doi: 10.1016/j.isci.2025.111842.
- [7] Hernando-Calvo A, Han M, Ayodele O, et al. A phase II, open-label, randomized trial of durvalumab with olaparib or cediranib in patients with mismatch repair: proficient colorectal or pancreatic cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2024, 23(3): 272-284. doi: 10.1016/j.clcc.2024.05.002.
- [8] Malliri A, Rygiel TP, van der Kammen RA, et al. The rac activator Tiam1 is a Wnt-responsive gene that modifies intestinal tumor development[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(1):543-548. doi:10.1074/jbc.M507582200.
- [9] Guo X, Wang M, Jiang J, et al. Balanced Tiam1-Rac1 and RhoA drives proliferation and invasion of pancreatic cancer cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(3):230-239. doi:10.1158/1541-7786.mcr-12-0632.
- [10] Hofbauer SW, Krenn PW, Ganghammer S, et al. Tiam1/Rac1 signals contribute to the proliferation and chemoresistance, but not motility, of chronic lymphocytic leukemia cells[J]. *Blood*, 2014, 123(14):2181-2188. doi:10.1182/blood-2013-08-523563.
- [11] Pegtel DM, Ellenbroek SIJ, Mertens AEE, et al. The par-Tiam1 complex controls persistent migration by stabilizing microtubule-dependent front-rear polarity[J]. *Curr Biol*, 2007, 17(19): 1623-1634. doi:10.1016/j.cub.2007.08.035.
- [12] Liu Y, Jin A, Quan X, et al. miR-590-5p/Tiam1-mediated glucose metabolism promotes malignant evolution of pancreatic cancer by regulating SLC2A3 stability[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1):301. doi:10.1186/s12935-023-03159-3.
- [13] Yue Y, Wu K, Qian W, et al. RASAL2 mediated the enhancement of YAP1/TIAM1 signaling promotes malignant phenotypes of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(10): 4245-4259. doi:10.7150/ijbs.72204.
- [14] Guo X, Wang M, Zhao Y, et al. Par3 regulates invasion of pancreatic cancer cells via interaction with Tiam1[J]. *Clin Exp Med*, 2016, 16(3):357-365. doi:10.1007/s10238-015-0365-2.
- [15] Jiang B, Zhou L, Lu J, et al. Elevated TIAM2 expression promotes tumor progression and is associated with unfavorable prognosis in pancreatic cancer[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2021, 56(1):59-67. doi:10.1080/00365521.2020.1853806.
- [16] Whalley HJ, Porter AP, Diamantopoulou Z, et al. Cdk1 phosphorylates the Rac activator Tiam1 to activate centrosomal Pak and promote mitotic spindle formation[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7437. doi:10.1038/ncomms8437.
- [17] Guo H, Ji Y, Zhang B, et al. Fibulin-3 sponges Tiam1 to manipulate

- MMP-7 activity through β -catenin signaling in oral squamous cell carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2022, 39(10):154. doi:10.1007/s12032-022-01746-4.
- [18] Yang J, Zhu X, Wang F, et al. SOXC enhances NGN2-mediated reprogramming of glioblastoma cells into neuron-like cells by modulating RhoA and RAC1/CDC42 pathway activity[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(10):e70075. doi:10.1111/cns.70075.
- [19] Sahai E, Marshall CJ. RHO-GTPases and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(2):133-142. doi:10.1038/nrc725.
- [20] Zhou C, He H, Chen X. Photoactivatable nanobody conjugate dimerizer temporally resolves Tiam1-Rac1 signaling axis[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(11):2307549. doi:10.1002/advs.202307549.
- [21] Izumi D, Toden S, Ureta E, et al. TIAM1 promotes chemoresistance and tumor invasiveness in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4):267. doi:10.1038/s41419-019-1493-5.
- [22] Wei M, Yang X, Yang X, et al. MLPH regulates EMT in pancreatic adenocarcinoma through the PI3K-AKT signaling pathway[J]. *J Cancer*, 2024, 15(17):5828-5838. doi:10.7150/jca.94573.
- [23] 周明利, 卢先州, 张树友. HIF-1 α 与EMT在肿瘤中的作用及意义研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(9):1132-1136. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2012.09.019.
- Zhou ML, Lu XZ, Zhang SY. Role of HIF-1 α and EMT in tumor progression[J]. *China Journal of General Surgery*, 2012, 21(9):1132-1136. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2012.09.019.
- [24] Diamantopoulou Z, White G, Fadlullah MZH, et al. TIAM1 antagonizes TAZ/YAP both in the destruction complex in the cytoplasm and in the nucleus to inhibit invasion of intestinal epithelial cells[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(5):621-634. doi:10.1016/j.ccell.2017.03.007.
- [25] Liu L, Wu B, Cai H, et al. Tiam1 promotes thyroid carcinoma metastasis by modulating EMT via Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 362(2):532-540. doi:10.1016/j.yexcr.2017.12.019.
- [26] Ding M, Li Y, Yang Y, et al. Elevated expression of Tiam1 is associated with poor prognosis and promotes tumor progression in pancreatic cancer[J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11:4367-4375. doi:10.2147/OTT.S171425.
- [27] Chen K, Wang Q, Liu XX, et al. Immune profiling and prognostic model of pancreatic cancer using quantitative pathology and single-cell RNA sequencing[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):210. doi:10.1186/s12967-023-04051-4.
- [28] Yao C, Fang X, Ru Q, et al. Tiam1-mediated maladaptive plasticity underlying morphine tolerance and hyperalgesia[J]. *Brain*, 2024, 147(7):2507-2521. doi:10.1093/brain/awae106.
- [29] Gu C, Liu Y, Lv J, et al. Kurarinone regulates Th17/Treg balance and ameliorates autoimmune uveitis via Rac1 inhibition[J]. *J Adv Res*, 2025, 69:381-398. doi:10.1016/j.jare.2024.03.013.
- [30] Zhang Y, Zhang H, Zhao S, et al. S-nitrosylation of Septin2 exacerbates aortic aneurysm and dissection by coupling the TIAM1-RAC1 axis in macrophages[J]. *Circulation*, 2024, 149(24):1903-1920. doi:10.1161/circulationaha.123.066404.
- [31] Fu H, Alabdullah M, Großmann J, et al. The differential statin effect on cytokine production of monocytes or macrophages is mediated by differential geranylgeranylation-dependent Rac1 activation[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12):880. doi:10.1038/s41419-019-2109-9.
- [32] Gérard A, van der Kammen RA, Janssen H, et al. The Rac activator Tiam1 controls efficient T-cell trafficking and route of transendothelial migration[J]. *Blood*, 2009, 113(24):6138-6147. doi:10.1182/blood-2008-07-167668.
- [33] Wan Y, Hu Q, Sun K, et al. Heterogenous cancer-associated fibroblasts related tumor microenvironment marked by CD10/KLF4/TIAM1 were identified in pancreatic adenocarcinoma by integrated transcriptomics[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1557698. doi:10.3389/fimmu.2025.1557698.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:宋兴超, 马啸, 何子凡, 等. TIAM1-Rac1信号轴在胰腺癌进展中的作用及靶向策略研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2026, 35(3):573-578. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260081

Cite this article as: Song XC, Ma X, He ZF, et al. The TIAM1-Rac1 axis in pancreatic cancer progression: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(3):573-578. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260081