



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250423

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250423

China Journal of General Surgery, 2025, 34(9):2016-2028.

· 文献综述 ·

胆管癌靶向免疫治疗的研究进展

狄品汝¹, 姜海涛², 刘雅辉³

(1. 杭州医学院, 浙江 杭州, 310059; 浙江省宁波市第二医院 2. 普通外科 3. 科研科, 浙江 宁波 315010)

摘要

胆管癌 (CCA) 是一种起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 近年来在亚洲地区的发病率与病死率呈增长趋势。由于 CCA 早期症状隐匿且不典型, 患者确诊时多为晚期, 丧失手术根治的机会。虽然临床上目前一线治疗以化疗为主, 但其效果并不理想。随着当下二代测序技术迅速发展以及“个体化”精准治疗理念逐渐普及, 人们对于 CCA 的分子生物学见解愈来愈深刻, 在分子靶向治疗、免疫治疗以及靶免联合治疗的研究也愈来愈深入。本文针对 CCA 的分子靶点、免疫微环境、免疫检查抑制点及其治疗手段等方面做一概述。

关键词

胆管肿瘤; 分子靶向治疗; 免疫检查点抑制剂; 综述

中图分类号: R735.8

Research progress on targeted therapy and immunotherapy for cholangiocarcinoma

DI Pinru¹, JIANG Haitao², LIU Yahui³

(1. Hangzhou Medical College, Hangzhou 310059, China; 2. Department of General Surgery 3. Department of Scientific Research, Ningbo No. 2 Hospital, Ningbo, Zhejiang 315010, China)

Abstract

Cholangiocarcinoma (CCA) is a malignant tumor originating from the epithelial cells of the bile ducts, with its incidence and mortality rates rising in recent years, particularly in Asia. Because the early symptoms of CCA are often insidious and nonspecific, most patients are diagnosed at an advanced stage and lose the opportunity for radical surgical treatment. Although chemotherapy remains the main first-line therapy, its efficacy is limited. With the rapid development of next-generation sequencing technologies and the growing emphasis on individualized precision medicine, our understanding of the molecular biology of CCA has deepened substantially. Research on molecular targeted therapy, immunotherapy, and combination strategies integrating both approaches has made remarkable progress. This article provides an overview of the molecular targets, immune microenvironment, immune checkpoint inhibitors, and therapeutic strategies related to CCA.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Molecular Targeted Therapy; Immune Checkpoint Inhibitors; Review

CLC number: R735.8

基金项目: 浙江省医药卫生一般基金资助项目 (2023KY1079, 2025KY1410); 国家级大学生创新创业训练计划项目基金资助项目 (202513023014); 浙江省自然科学基金重点资助项目 (Z25C100007); 浙江省宁波市公益性研究计划基金资助项目 (2023S189); 浙江省医药卫生科技计划项目创新人才支持计划基金资助项目 (2021RC121)。

收稿日期: 2025-07-31; **修订日期:** 2025-08-30。

作者简介: 狄品汝, 杭州医学院本科生, 主要从事肝癌、胆管癌临床治疗方面的研究。

通信作者: 姜海涛, Email: jht5019@aliyun.com

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)本质上是一种起源于胆管树不同部位上皮细胞的罕见、散发高异质性恶性肿瘤^[1]。近年来其发病率和病死率在全世界范围内尤其是亚洲地区呈逐步上升的趋势,对全球健康安全问题构成了潜在威胁^[2]。目前手术切除肿瘤是CCA唯一的根治选择。但由于缺乏特异性筛查的生物标志物、胆道系统解剖位置隐匿以及早期出现的临床特征并不典型等原因,多数CCA患者确诊后已逾最佳手术时机,只能以全身或局部的姑息性化疗为主要临床治疗策略^[3]。

得益于基因组学的研究和二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术的发展,CCA的分子发病机制和生物学行为过程逐渐被揭示,人们开始尝试将靶向治疗、免疫治疗及靶向治疗与免疫治疗联合治疗(简称“靶免联合治疗”)等新兴疗法应用于临床中。本文旨在针对CCA分子靶向治疗、免疫疗法及靶免联合治疗的研究进展进行综述(CCA相关危险因素及不同分型的分子治疗靶点见图1)。

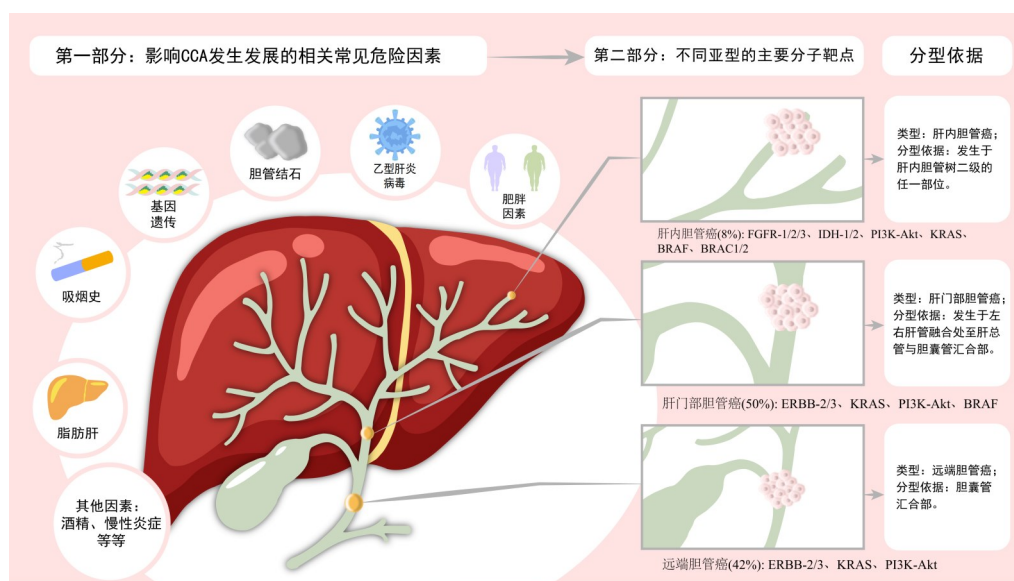


图1 CCA相关危险因素及不同分型的分子治疗靶点

Figure 1 Risk factors and molecular therapeutic targets for different subtypes of CCA

1 CCA的分子靶向治疗

一项运用高通量分子技术检测常见肿瘤细胞中基因突变的MOSCATO 01前瞻性试验(NCT01566019)^[4]结果证明,将高通量基因组学分子分析应用于治疗一部分具有可操作性分子靶点的晚期或复发性CCA患者可延长其总生存期(overall survival, OS),这也意味着分子靶向的精准治疗策略对于不可手术或化疗失败的晚期CCA患者来说是一种全新选择思路。

1.1 基因组学

CCA在基因水平上具有高度异质性(即不同的亚型具有不同的基因突变组谱),这意味着探究治疗此类患者的通用疗法面临着一定的阻力和限制,但如能检测、识别CCA患者的特异性分子靶标将为未来CCA“个性化”精准治疗提供潜在的

可能性^[5]。按照解剖位置不同,CCA可分为肝外CCA和肝内CCA,其中前者可分为肝门部CCA及远端CCA。运用全外显子组和NGS的基因组分析技术,目前已经确定肝外CCA和肝内CCA患者在遗传畸变和频率方面存在显著差异。肝内CCA中常见的分子畸变包括TP53、KRAS、ARID1A、IDH1/2、MCL1和PBRM1等基因;肝外CCA中最常见的分子畸变是TP53、KRAS、ERBB2、SMAD4、FBXW7和CDKN2A等基因。值得一提的是,不同的分子突变特征可能与患者不同的预后生存情况相关,这为寻找合适的CCA预测生物标志物提供了方向^[6-8]。

1.2 靶向策略

1.2.1 分子畸变 成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)和异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是当下针对

肝内 CCA 的新兴治疗靶标。大约 15%~28% 肝内 CCA 中存在着 *FGFR* 基因的多种融合, 其异常的传导信号导致细胞内酪氨酸残基磷酸化, 并激活包括 MAPK、PIK3/Akt/mTOR 和 JAK/STAT 等下游信号通路, 促使肿瘤细胞增殖、侵袭和转移, 被认为是驱动肿瘤发生发展的潜在动力^[9-10]。此外, *FGFR* 融合可能通过持续激活下游 NF- κ B 信号通路, 驱动肿瘤细胞发生糖酵解表型增强等代谢重编程, 显著提升葡萄糖摄取与乳酸生成效率, 为 CCA 细胞的恶性增殖、侵袭转移提供能量基础, 从而推动肿瘤的进展^[11]。同时, 在肿瘤免疫微环境调控层面, 可通过多重机制诱导免疫抑制: 一方面可上调肿瘤细胞及免疫细胞表面程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein-1, PD-1) /程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 分子的表达水平, 直接抑制效应 T 细胞的活化与功能; 另一方面能通过调控肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中巨噬细胞向 M2 型免疫抑制表型极化, 并促进调节性 Treg 细胞的存活与增殖, 显著削弱机体抗肿瘤免疫应答, 最终导致 CCA 细胞实现免疫逃逸, 加剧肿瘤的免疫耐药与恶性进展^[12]。

IDH 突变在正常生理情况下通过催化异柠檬酸发生氧化脱羧向 α -酮戊二酸 (α -ketoglutarate, α -KG) 转变^[13]。但当 *IDH* 结构域发生错义突变时, α -KG 向羟基戊二酸 (D-2-hydroxyglutarate, 2-HG) 的转化增强, 超出细胞正常清除机制范围, 引起后者在细胞中的蓄积^[14], 其水平上调能够竞争性抑制以 α -KG 为辅因子的甲基胞嘧啶双加氧酶 1 的催化活性, 导致 DNA 中 5-甲基胞嘧啶 (5-methylcytosine, 5-mC) 向 5-羟甲基胞嘧啶 (5-hydroxymethylcytosine, 5-hmC) 转变受阻, 进而使基因组 DNA 与组蛋白持续处于高甲基化状态, 干扰正常的表观遗传调控。另一方面, α -HG 的含量减少会通过促进缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 的蛋白稳定性及核内积聚, 从而激活下游相关信号通路, 最终导致血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、磷酸甘油酸激酶 (phosphoglycerate kinase, PGK) 等肿瘤相关基因的异常表达^[15]。此外, 从代谢重编程角度, 2-HG 积累可通过抑制相关酶活性、调控 miR-32-PTEN-Akt-SREBP1c、FTO/m⁶A/YTHDF2 等信号通路, 干扰生物小分子的代谢过程, 以此破坏细胞正常

代谢平衡; 从免疫微环境角度, 2-HG 水平上调会降低 STAT1 表达、抑制 CD8⁺T 细胞活性和募集等, 引发肿瘤免疫逃逸^[16]。因此, *IDH* 突变被认为是可能驱动 CCA 发生发展的重要原因^[17]。

总体来说, CCA 患者的表观基因组在 CCA 发生发展过程中发生了完全重塑的变化, 使得其成为具有化学耐药特征和高转移可能的一大挑战性肿瘤^[9]。Jiao 等^[18]通过对 32 例肝内 CCA 患者进行外显子组测序, 发现多个染色质重塑基因 (包括 *BAP1*、*ARID1A* 和 *PBRM1*) 频繁发生失活突变, 这提示染色质重塑失调在 CCA 的发展过程起关键作用。目前染色质重塑对于 CCA 生物学过程的作用尚不明晰, 未来如能阐明其具体的作用机制将有利于其靶向抑制剂的开发。

目前肝外 CCA 尚未有靶向药物批准于临床治疗的使用, 但据临床前研究已发现几类相当有应用价值的分子靶标。4%~25% 的肝外 CCA 呈现 EGFR/HER2 过表达, 这是其最常见的分子突变靶点之一^[19]。而该类分子畸变能够导致丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK-ERK) 和/或磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 3-激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K-mTOR) 途径下游活性的增加, 从而影响 CCA 的发生发展过程^[20]。在 Yachida 等^[21]对 60 例胆道肿瘤基因组分析中也发现, 13.3% 的肝外 CCA 患者中存在 *ELF3* 突变, 随后建立了敲除 *ELF3* 胆道肿瘤模型进行功能探究并证明了 *ELF3* 敲低可提高上皮细胞的运动能力和侵袭性。*ELF3* 编码一种上皮特异性 ETS 样转录因子, 该因子能够参与多个细胞生物学行为, 调控多种抑癌基因转录、激活的过程^[19]。目前的研究提示 *ELF3* 可能对 CCA 的发生发展具有一定的抑制作用, 其在临床上具有潜在的靶向治疗价值, 但在具体应用中尚无相关针对性药物。此外, Nakamura 等^[22]在肝外 CCA 患者基因组中监测到 *ATP1B-PRKACA*、*ATP1B-PRKACB* 基因的融合。*PRKACA* 和 *PRKACB* 作为一对同工酶, 都是 cAMP 依赖性蛋白激酶 (PKA) 的重要调节亚基, 被认为与许多肿瘤的起始和发生发展相关。Loilome 等^[23]通过沉默 *PRKARIA* 相关基因的表达从而导致 MAPK、PI3K/Akt、JAK/STAT 和 Wnt/ β -catenin 通路信号传导降低, 以诱导细胞凋亡有效地抑制 CCA 细胞的生长增殖。该研究同时也证实了特异性 PKA 抑制剂异喹啉 H89、8-溴-环磷酸腺苷、cAMP 类似物 8-氯-环磷酸腺苷能够显著抑

制CCA细胞的生长与增殖。

1.2.2 信号通路 RAS-RAF-MEK-ERK、PI3K-Akt-mTOR、JAK/STAT等通路信号组成了影响CCA的重要通路网络(CCA相关分子治疗靶点见图2)。其中,PI3K-Akt-mTOR是调节细胞正常生理功能的多受体酪氨酸激酶下游信号级联通路,其功能异常会导致癌细胞存活和增殖、血管生成等以促进肿瘤的进展和转移^[24-25]。早在2009年Chung等^[26]提到,肝外CCA患者Akt、PI3K的突变频率明显升高,提示其可能为一大重要治疗靶点。近年来据一项测序分析报道,高达40%的肝外CCA患者和25.5%的肝内CCA患者基因组序列存在mTOR畸变^[8]。Ewald等^[27]的一项临床前研究中,变构Akt抑制剂MK-2206联合mTOR抑制剂RAD001的使用具有抑制CCA细胞增殖的作用,提示多靶点抑制可能成为分子靶向的一种新治疗策略。而RAS-

RAF-MEK-ERK通路在胆道癌症中常表达异常,其致癌信号的激活能够促进CCA的增殖、分化、迁移和转移^[10,25]。原癌基因KRAS是上述两种信号路上游的关键激活因子,约8.9%~24%的肝内CCA患者和22%~40%肝外CCA患者存在该基因的突变^[7-8]。目前认为该突变可能与CCA患者不良的预后生存情况相关,但由于现有对其靶向治疗的研究结果不容乐观,人们逐渐把目光放到其他下游的信号分子如MEK^[10,19]。促炎症细胞因子白介素6(IL-6)与gp-130结合后激活、调控的下游JAK/STAT通路是诸多细胞因子受体系统的重要组成部分,其对炎症促进、细胞生长、肿瘤形成具有关键的影响作用^[28]。一些针对JAK/STAT通路的CCA靶向抑制剂临床试验研究正在进行中,Hedvat等^[29]已经证明了JAK2抑制剂AZD1480能够抑制STAT3信号转导并在实体瘤显现出抗肿瘤效果。

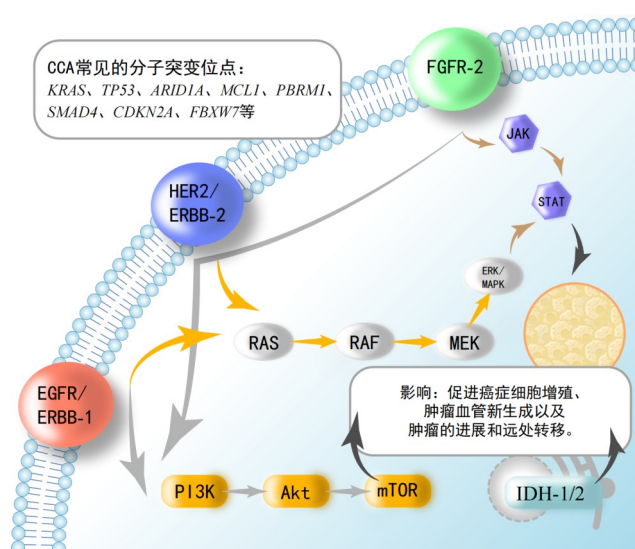


图2 CCA相关分子治疗靶点 注:位于细胞膜内外影响CCA发生发展的相关信号通路(不同颜色的圆圈代表不同的信号分子或信号通路,箭头代表分子信号传导的方向)

Figure 2 Molecular therapeutic targets related to cholangiocarcinoma Note: Related signaling pathways located inside and outside the cell membrane that affect the occurrence and development of CCA (different colored circles represent different signaling molecules or pathways, arrows represent the direction of molecular signaling)

1.3 药物研究

根据美国国立综合癌症网络(NCCN)指南建议,顺铂联合吉西他滨为CCA患者的一线化疗方案,但据其相关研究表明该方案下的中位OS(mOS)也仅在11.7个月左右^[19]。在过去的10年里针对癌症引入靶向治疗的肿瘤学范式发生了变化,这意味着当肿瘤的多组学特征逐渐明晰时,使用靶向与肿瘤生长有关的信号级联的蛋白质、受体

和激酶的药物治CCA患者是可能的^[30]。

1.3.1 IDH抑制剂 ivosidenib (AG-120)是一种用于口服的具有选择性可逆性的IDH-1抑制剂。一项多中心、随机、双盲、对照的III期临床试验^[31]纳入185例晚期IDH-1突变型CCA患者,结果显示ivosidenib治疗组($n=124$)的中位无进展生存期相比安慰剂组($n=61$)显著改善了1.3个月,mOS改善为1.1个月。在该项试验中ivosidenib展示了良好

的耐受性和较低的不良反应发生率,目前已经被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于不可切除的局部晚期或转移性 *IDH-1* 突变 CCA 成人患者^[31-32]。但 ivosidenib 对于改善 CCA 患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)和 OS 作用有限并具有一定的耐药性,其具体潜在的作用机制和解决方案是目前迫切的研究突破口之一。

除此之外, *IDH-2* 抑制剂 enasidenib/AG-221 (NCT02273739)、*IDH-1* 抑制剂 olutasidenib/FT-2102 (NCT03684811)及其他 *IDH-1/2* 双靶点抑制剂的治疗方案也正在通过临床试验验证其功效,以期为 CCA 患者提供更多精准治疗选择。然而,仅针对单一靶点开发抑制剂,往往会增加患者出现耐药性的风险。因此,针对 CCA 的多靶点药物及靶点联合治疗相关试验正在持续推进,如针对多靶点酪氨酸激酶抑制剂 dasatinib (NCT02428855)开展的 II 期试验正在进行中,该试验旨在评估其单药用于 *IDH* 突变的晚期肝内 CCA 患者的临床预后。

1.3.2 FGFR 抑制剂 目前开发的 FGFR 的分子靶向药物主要分为单克隆抗体、特异性小分子激酶抑制剂和具有 FGFR 抑制作用的非特异性多激酶抑制剂。其中,几类小分子激酶抑制剂正处于早期临床试验阶段^[19]。futibatinib、pemigatinib 已被 FDA 批准用于不可手术的局部晚期或转移性肝内 CCA 尤其是 *FGFR-2* 突变型的成年患者^[33-34]。infigratinib (BGJ398)是目前有望成为第3个被批准用于治疗 CCA 患者的特异性 FGFR 酪氨酸激酶抑制剂的靶向药物。但在一项多中心单臂 II 期临床试验中,接受 BGJ398 的晚期 CCA 患者 mOS 达 12.2 个月, ORR 23.1%^[35]。但在后续开展的 III 期试验中,该药因对所选队列中的患者疗效未达预期而提前终止了试验;Cui 等^[36]分析认为,可能与两个方面因素相关:一是符合试验入组标准的患者数量有限,导致样本代表性不足难以充分验证药物疗效;二是试验中 ≥ 3 级不良反应发生率较高,可能影响患者用药依从性或限制剂量的使用。目前,该药物用于治疗 CCA 患者的安全性和有效性仍然有待进一步考量。

1.3.3 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制剂 在一项纳入 39 例晚期胆道癌患者的 II 期临床试验研究^[37]中,以 everolimus (mTOR 抑制剂)作为一线治疗方案,结果显示患者中位无进展生存期为 6 个月, OS 为 9.5 个月,提示该药具有良好的抗肿瘤活性和潜在

的临床应用前景,有望通过进一步的试验以确定其疗效和安全性。但目前,everolimus、sirolimus 等由于其应用的局限性已让位于泛作用抑制剂如的 MLN0128 (抑制 mTORC1、mTORC2)^[9]。Zhang 等^[38]通过建立肝内 CCA 小鼠临床前模型评估 MLN0128 的具体疗效,结果显示该药对标准化疗药物耐药亚型的治疗具有潜在价值。总的来说,目前针对该通路新药开发的研究仅停留在临床前模型的探索中,仍然需要进一步的临床试验加以佐证。

1.3.4 RAS-RAF-MEK-ERK 通路抑制剂 针对 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路的抑制剂主要集中在下游的信号分子上。BRAF 作为 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路的关键组成部分, *BRAF*^{V600E} 是其在 CCA 患者基因组中最常见的突变^[10]。在一项 II 期临床试验^[39]中,纳入的 8 例 CCA 患者接受 vemurafenib (选择性 *BRAF*^{V600E} 抑制剂)治疗,其中 1 例患者部分缓解效果持续了 12 个月、4 例患者病情稳定。另外,针对 MEK-1/2 靶点的抑制剂 selumetinib 在一项纳入 28 例 CCA 患者 II 期临床试验^[40]中展现了其良好的抗肿瘤活性和可接受的耐受性,提示其具有临床应用的潜在可能。其他一些靶向抑制剂如 trametinib (MEK-1/2 抑制剂)及双靶点联合治疗的临床试验也正在进行中(如 NCT01943864)。

2 CCA 的免疫治疗

尽管在 CCA 分子靶点研究已经取得显著进展,但目前仍然没有一种靶向疗法被批准作为 CCA 的一线治疗选择^[41]。而近几年,免疫疗法在 CCA 患者中的临床治疗应用已经取得了显著进展。根据一项 III 期 durvalumab (PD-L1 抑制剂)联合化疗治疗晚期 CCA 患者的 TOPAZ-1 试验^[42]结果, FDA 批准了 durvalumab 联合标准一线化疗方案[吉西他滨联合顺铂方案 (gemcitabine-cisplatin, GEMCIS)]作为晚期 CCA 患者的一线治疗方案,这也意味着未来免疫疗法将在 CCA 一线治疗中展现其强大的潜能与活力。

目前主要的免疫疗法包括免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI)、癌症疫苗、过继细胞转移以及小分子抑制剂等。此外, Yu 等^[42]认为针对 CCA 的免疫疗法需要重点关注如何通过影响其 TME 以抑制 CCA 细胞的生长能力,侧重于

操纵TME的细胞疗法将在控制和管理CCA患者中发挥重要作用。因此,本节笔者将针对目前临床上对于CCA相关的TME、ICI、联合化疗以及其他免疫疗法等研究进展进行阐述。

2.1 CCA相关TME

CCA相关TME是一个内含有丰富的癌细胞、浸润性免疫细胞亚群、成纤维细胞以及细胞因子等的复杂动态免疫微环境,其最典型的组织学特征即纤维结缔组织高度增生性^[43]。相关研究认为,CCA相关TME内的非癌细胞成分能够通过与癌细胞成分的串扰作用完成肿瘤侵袭迁移、诱导血管和淋巴管新生成以及抑制机体免疫反应等生物学过程,以此来促进肿瘤的发生发展以及癌细胞的远处转移^[44]。

CCA相关TME中丰富的结缔组织增生基质主要由肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAF)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)和其他免疫细胞亚群组成,具有调控炎症反应和调节免疫细胞的作用^[45]。Okabe等^[46]首次对CAF在CCA发生发展中的作用展开研究,并通过分析46例肝内CCA患者样本,发现其高表达的 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)与临床预后不良存在密切相关性。CAF一方面能够被CCA细胞通过分泌血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor-D, PDGF-D)募集以产生迁移作用,从而有利于重建基质微环境;另一方面,它与其他如内皮细胞、炎症细胞等产生相互作用,分泌产生多种可溶性因子。此外,CAF还可以通过旁分泌机制分泌如转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等促进肿瘤的过度生长^[47]。另外有相关研究证明,TAM在与肿瘤细胞相互作用的过程中起着复杂的“双刃剑”功能:极化后M1型TAM通过产生促炎、抗肿瘤细胞相关因子来促进炎症的发生并抑制肿瘤进展;相反的是,M2型TAM会支持炎症消退、诱导新生血管从而导致肿瘤进展^[48]。但值得注意的是,CCA细胞可以通过IL-6/STAT3途径产生大量的IL-6和TGF- β ,从而诱导巨噬细胞向M2表型分化促进肿瘤的进展^[42]。而肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)是一群具有异质性的免疫细胞,其中包括CD20⁺B细

胞、CD8⁺T细胞和CD4⁺CD25⁺highFOXP3⁺Treg细胞^[42]。在诸多免疫细胞亚群中,高可塑性的细胞毒性T细胞受到TME中CCL2的作用,获得CD4/CD25的表达并向Treg细胞转化。一方面,Treg细胞产生TGF- β 、IL-10等细胞因子来抑制细胞毒性T细胞、自然杀伤细胞^[49];另一方面,Treg细胞通过与IL-2因子结合致其失活,阻止其他免疫细胞被激活,从而达到免疫抑制的作用^[50]。通过利用基因和蛋白质表达的方法对61例肝内CCA患者进行综合性分析,Konishi等^[51]发现Treg细胞是肝内CCA TME中CD4⁺T淋巴细胞的主要亚型,对于患者的预后状况具有重要的影响。在肿瘤组织与非肿瘤组织之间,高FOXP3⁺Treg/CD8⁺T淋巴细胞的数量比值与患者的低生存率密切相关。

综上所述,CCA属于一种免疫抑制性TME为主的广泛纤维增生性肿瘤,其肿瘤细胞与不同的细胞类型之间存在着串扰介导,提示其作为标志物运用于临床预后生存预测或指导靶向药物使用的潜能。除此之外,也有相关研究报道与炎症和肿瘤发生发展都息息相关的细胞因子如IL-8、IL-33、IL-6等可作为CCA预后相关的生物标志物。但目前在这方面的研究比较少,未来需要更多的研究来探索这种标志物的可行性。

2.2 ICI

免疫检查点是一类在T淋巴细胞表面表达的蛋白质受体,主要包括PD-1和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)。免疫检查点正常情况下维持人体正常组织的免疫应答过程,但其异常过度表达常与诱发肿瘤细胞免疫逃逸机制相关^[52]。目前认为高肿瘤突变负荷和微卫星不稳定性与肿瘤特异性新抗原的出现相关,这可能是具有该特征的肿瘤亚型能够较好地识别和激活自身免疫细胞启动防御机制的原因^[43]。据Nakamura等^[22]研究发现在相当一部分的CCA患者中显示出较高的肿瘤突变负荷,这提示着ICI的治疗手段对于该类肿瘤患者可能有效。另外,高水平微卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(DNA mismatch repair, dMMR)是筛检实体瘤的重要生物标志物,对于肿瘤的诊断、治疗以及预后评估方面都具有重要的指导意义^[53]。基于KEYNOTE-158(pembrolizumab治疗MSI-H/dMMR晚期实体瘤患者)临床试验结果,pembrolizumab已被

FDA 批准用于治疗既往治疗后无进展且无满意替代治疗方案的 MSI-H/dMMR 型不可切除或出现转移的实体瘤患者^[54]。尽管 MSI-H/dMMR 这一分子亚型在 CCA 患者中的占比相对较低^[55]，但对该亚型患者而言其治疗意义尤为关键。这部分患者往往在传统化疗后易出现耐药，此前面临“无标准后续方案”的治疗困境，而针对 MSI-H/dMMR 实体瘤的免疫治疗获批，为其提供了改善生存预后的重要转机。

目前临床上利用 ICI 单药治疗 CCA 患者也开展了许多临床试验研究，治疗仍然不理想如单药 PD-1 抑制剂的 ORR 仅在 5%~20% 之间，提示 CCA 患者对 ICI 治疗反应率较低^[43]。

事实上，这一现象的根本原因在于 CCA 患者对 ICI 存在免疫治疗抵抗。从肿瘤细胞自身层面来看，CCA 细胞存在抗原性薄弱、IFN- γ 信号通路异常及主要组织相容性复合体蛋白表达下调等固有

缺陷，这些缺陷显著降低了其被机体免疫系统识别与激活抗肿瘤应答的概率；从 TME 层面分析，CCA 相关 TME 呈现典型的免疫抑制表型：其一，以 PD-L1 为代表的免疫检查点分子，其表达主要定位于免疫细胞而非肿瘤细胞，导致 ICI 缺乏有效作用的肿瘤细胞靶点；其二，TME 内存在单核细胞介导的 T 细胞耗竭、髓源性抑制细胞等免疫抑制性细胞的异常募集，同时伴随抗原提呈树突状细胞浸润数量减少，进一步削弱了局部抗肿瘤免疫效应。此外，CCA 患者基因组普遍呈现低 TMB 特征，且血清中可溶性 Fas 配体与 IFN- γ 水平存在异常表达，上述因素共同加剧了 ICI 单药治疗效果的衰减，最终导致多数患者因肿瘤疾病进展而终止治疗^[56]。此外，为了提升对治疗 CCA 的疗效，研究人员也在不断尝试不同 ICI 之间的联合使用（部分结果见表 1）。

表 1 部分 ICI 临床试验研究情况
Table 1 Summary of selected clinical studies on ICI

ICI 名称	临床研究号	靶点	试验状态	ORR(%)	DCR(%)	mOS(月)
pembrolizumab ^[57]	NCT02628067;NCT02054806	PD-1	III期;Ib期	5.8;13.0	未报道	7.5;5.7
nivolumab ^[58]	NCT02829918	PD-1	II期	11	50	14.24
nivolumab+ipilimumab ^[59]	NCT02923934	PD-1、CTLA-4	II期	23	44	5.7
durvalumab+tremelimumab ^[60]	NCT01938612	PD-L1、CTLA-4	II期	10.8	未报道	10.1

注:DCR(疾病控制率)
Note:DCR(disease control rate)

虽然目前 FDA 批准 pembrolizumab 作为晚期 MSI-H/dMMR 表型癌症患者的二线治疗药物，但相较于标准化疗方案而言，ICI 的疗效似乎并不显著且其应用治疗具有一定的局限性。另外，由于现有的临床数据仍然局限于小型单臂研究和篮子试验的亚组分析，仍然无法求证双重 ICI 联合治疗的潜在价值，可能需要通过扩大试验规模、筛选适合亚型患者等进行进一步前瞻性试验加以佐证。

2.3 联合化疗

研究结果显示，仅使用 ICI 的治疗效果不佳，ORR 低下，但如若与化疗药物联合使用可能会有意想不到的效果。目前认为，在化疗的基础上增加免疫制剂以增强其疗效可能会成为治疗晚期 CCA 标准新一线方案。

晚期胆道癌症的大多数一线化疗采取 GEMCIS 或联合奥沙利铂（gemcitabine-oxaliplatin，GEMOX），

其疗效相对于单药化疗来说得到了显著提升和改善。根据 Valle 等^[61]开展的一项针对胆道肿瘤患者的 III 期临床试验结果显示，与仅用吉西他滨治疗的患者组相比，采用 GEMCIS 标准治疗方案的患者临床获益显著更优，mOS 显著延长（11.7 个月 vs. 8.1 个月），肿瘤控制率也得到了显著提升（81.4% vs. 71.8%， $P=0.049$ ）。值得注意的是，GEMOX 目前多被尝试用于接受切除术的 CCA 患者术后辅助治疗中，以期改善患者的临床预后、提升生活质量。但在 Edeline 等^[62]的一项多中心、随机 III 期临床试验却得出不同结论，该研究结果显示该方案对改善晚期胆道癌患者的临床预后无改善作用。对于 GEMCIS 方案，未来可围绕疗效提升开展联合治疗探索与个体化用药研究，以拓展其在胆道肿瘤中的应用价值；GEMOX 方案需重点通过前瞻性研究验证术后辅助治疗的有效性，并明确其在晚期患

者中的适用条件，从而优化临床应用策略。

在上述标准化疗方案上联合 ICI 的治疗策略，目前已开展了多项临床试验探索（部分结果见表 2）。总体而言，相较于单纯标准化疗结果而言，此类联合方案虽呈现出更优的疗效趋势如肿瘤控制率提升、ORR 改善等，且具有较高安全性与可控的毒性。但在目前的报道中，各项结论的分析数据并不完善，且在患者预后生存这一核心指标上，尚无体现显著获益^[61,63-66]。这一结果既提示联合方案在“疗效提升”与“安全性平衡”上具备一定潜力，也反映出当前方案可能存在优化空间，例

如生物标志物筛选不足、治疗时机选择不当，或与免疫治疗的协同机制未充分激活等问题。还有部分临床试验正在招募志愿者或进行中，希望未来能通过更多的试验结果证实这一方案的更优性与可行性（如：NCT04961788、NCT04506281、NCT04669496 等）。综上，现有证据虽未完全确立联合方案的标准地位，但已为 CCA 的治疗提供了新的探索方向，后续需通过更精准的研究设计，推动联合方案从“潜在获益”向“明确临床价值”转化，最终为患者带来生存获益的突破。

表 2 ICI 联合标准化疗与标准化疗试验结果对比

Table 2 Comparison of clinical outcomes between ICIs combined with standard chemotherapy and standard chemotherapy alone

药物名称	临床研究号	试验状态	ORR (%)	DCR (%)	mOS(月)
GEMCIS ^[61]	NCT00262769	III期	未报道	81.4	11.7
GEMCIS ^[63]	NCT04003636	III期	29.0	未报道	10.9
nivolumab+GEMCIS ^[64]	NCT03311789	II期	55.6	92.6	8.5
camrelizumab+GEMOX ^[65]	NCT03486678	II期	54.0	未报道	11.8
survalumab+GEMCIS ^[66]	NCT03875235	III期	26.7	未报道	12.9
pembrolizumab+GEMCIS ^[63]	NCT04003636	III期	29.0	未报道	12.7

3 CCA 的靶免联合治疗

目前在临床上来说，针对 CCA 患者单种疗法的成效并不理想。因此，人们将希望寄托于多种治疗手段联合，让“1+1>2”的理想治疗效果成为现实，故靶免联合成为包括 CCA 在内的实体瘤治疗研究的一大热点。

如前文“1.2 靶向策略”提到，CCA 属于典型的免疫抑制性实体瘤，而靶免联合治疗方案的核心关键，在于如何通过靶向药物精准调控 CCA 相关 TME，以激活并增强患者自身的抗肿瘤免疫应答，从而达到预期的治疗效果。Yu 等^[67]的研究证实，肿瘤细胞分泌的半乳糖凝集素 1（galectin-1，Gal-1）可诱导 TAM 获得免疫抑制特性，通过激活 PI3K/Akt/NF-κB 通路上调 TAM 中趋化因子 CCL20，进而募集 CCR6⁺ Foxp3⁺ Treg 细胞至肿瘤灶，该级联反应导致细胞毒性 CD8⁺ T 细胞浸润减少且功能耗竭，最终促进肿瘤进展并维持 TME 免疫抑制状态。而靶向 Gal-1 可通过抑制 TAM CCL20 分泌以阻断 Treg 远端募集、阻断 Gal-1 对 TAM 免疫抑制表型的诱导以减少其局部浸润，双重作用下既能激活抗

肿瘤免疫，又可逆转抗 PD-1 治疗耐药性。上述研究结果提示，通过靶向相关分子治疗位点，可抑制免疫抑制性细胞的远端募集与浸润，显著削弱此类细胞对 TME 免疫抑制状态的强化效应，进而打破肿瘤免疫逃逸稳态。

分子靶向药物和 ICI 的联合使用是靶免联合治疗 CCA 的一项重要临床策略，目前以靶向酪氨酸激酶受体联合抗 PD-1 抗体的研究为主。Lin 等^[68]对 32 例晚期胆道癌患者采用 pembrolizumab（针对 PD-1 的单克隆抗体）联合 lenvatinib（多靶点酪氨酸激酶抑制剂）治疗，最终 ORR 为 25%、DCR 为 76.3%，且大多无严重不良反应，提示该方案对于难治性胆道癌症具有一定有效性和安全性。在一项 I 期临床试验^[69]中，surufatinib（小分子酪氨酸激酶抑制剂）联合 toripalimab（抗 PD-1 抗体）方案的使用在治疗晚期实体瘤患者中表现出良好的抗肿瘤活性。

此外，Li 等^[70]提出一种癌症-间质-免疫的新型三联疗法。趋化因子 CXCR4 通过调控多种信号通路从而影响胆道肿瘤细胞的生长、增殖、分化，Zhao 等^[71]发现该因子的表达与肝内 CCA 的发生进展以及转移特征密切相关，且高 CXCR4 表达水平

的肝内CCA患者的OS明显低于低表达水平患者。据此, Li等^[70]将抗PD-1抗体、硼替佐米及CXCR4抑制剂联合使用于一项体外研究, 发现能够通过抑制CCA小鼠模型中的CXCR4可以减少CAF的激活从而逆转对硼替佐米的耐药性。结果显示, 三者协同作用可以提高小鼠对抗PD-1抗体治疗的敏感性, 显著减小肿瘤体积并延长总生存期。

值得一提的是, 通过基因组学和转录组学分析显示, 细胞周期相关基因在CCA患者中显著富集表达。其中, Polo样激酶1 (PLK1) 可被TGF- β 信号通路激活作为成纤维细胞生长分化的“开关”, 对于促进CCA纤维化机制屏障形成的过程具有关键的核心调控作用^[72]。Zhou等^[72]利用这一点构建了PLK1抑制剂负载的双靶向药物负载系统(AA-HA-ODA), 该系统因具备高度亲和力而能优先识别并作用于CAF并打破肿瘤相关组织周围的屏障, 实现负载药物向肿瘤组织内部的高效渗透。这一成果不仅为靶免联合治疗提供了一个可靠的位点, 更为未来CCA多靶点治疗策略的制定提供了全新思路。

CCA靶免联合治疗目前仍面临几大核心挑战, 如靶向药物与免疫治疗的毒性易叠加, 从而加重患者耐受性负担; 治疗方案的最佳药物组合及给药时序尚未明确, 仍需进一步的临床试验进行探索验证; 缺乏可精准预测疗效的生物标志物, 制约了临床治疗效果的提升。针对上述挑战, 未来可通过开展多中心临床转化研究、解析TME机制开发多维度生物标志物、探索新型联合策略, 推动CCA靶免联合治疗向精准化发展。

4 展 望

CCA作为一种起源于肝胆系统的罕见恶性肿瘤, 近年来其发病率与病死率在全世界范围内尤其是亚洲地区呈上升趋势^[2]。手术切除是CCA临床治疗上公认的唯一根治手段, 但由于胆道系统的特殊解剖位点以及考虑淋巴系统、血管的累及性, 使得其治疗效果并不理想。当下人工智能等学科交叉技术的创新应用, 对于推动CCA临床手术方案的精准优化^[73]、加速疾病特异性生物标志物的挖掘与验证^[74]均具有重要的支撑作用。目前对于CCA晚期无法手术以及肿瘤累及远处转移的患者, 运用药物治疗缓解病痛仍然是其治疗的关

键。虽然靶向药物和免疫疗法的出现为患者带来了新的曙光, 但耐药性和不良反应仍然是该类药物应用中亟待解决的两大难题。据Goyal等^[75]研究发现, 循环肿瘤DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 分析技术在接受FGFR抑制剂治疗的CCA患者中, 展现出显著的临床检测与监管能力。由于其能够整合并反映患者体内多个转移病灶释放的DNA片段, 突破了传统组织活检仅能获取单一病灶信息的局限性, 为全面评估肿瘤分子特征提供了更为精准的治疗。这提示ctDNA可能能够实时捕获肿瘤细胞因基因变异而产生的耐药相关分子信号, 有助于帮助临床识别耐药趋势进而及时调整治疗方案, 为实现CCA患者的个体化动态治疗管理提供重要支撑。此外, 针对分子畸变和TME所开发的靶标药物目前多数仅局限在单靶阶段, 多靶点开发或联合化疗以提升疗效或许能成为未来研究的一大方向。除此之外, 在其他恶性肿瘤的临床治疗领域, 多种新型疗法已展现出重要应用价值, 未来有望成为CCA患者精准治疗的关键突破口。其中, 针对不同抗原或免疫细胞的双特异性抗体疗法已在肺癌、多发性骨髓瘤等疾病的研究中取得进展^[76]; 基于肿瘤新生抗原的个体化疫苗, 凭借其精准靶向优势在癌症治疗领域的研究也逐步深入^[77]; 此外针对TME特定成分(如CAF、TAM)的靶向疗法, 也因能重塑肿瘤治疗微环境、提升治疗效果而受到广泛关注^[78]。Li等^[70]提出的“癌症-间质-免疫三联疗法”突破了传统单一靶点治疗的局限, 该疗法通过协同调控TME中的关键组分, 为解决肿瘤耐药性与复发这一棘手问题提供了全新治疗框架, 其在多种实体瘤中的转化应用潜力亟待重点关注。与此同时, Zhou等^[72]构建的“AA-HA-ODA”系统凭借精准靶向递送与高效载荷释放能力, 为提升抗肿瘤药物疗效、降低系统毒性开辟了新路径。鉴于该系统在优化药物递送性能方面的独特优势, 其有望成为推动靶向治疗技术升级的关键驱动力, 为临床抗肿瘤策略的发展提供重要支撑。但目前最为关键的仍是厘清CCA的具体分子发生发展机制和免疫TME的串扰性, 在此基础上开展高效、安全的联合治疗方案, 将会为患者带来更好的治疗效果和生活质量, 使实现精准、个体化的“精准治疗”成为可能。

作者贡献声明:狄品汝负责文章的构思设计、研究资料的收集与整理、论文撰写;姜海涛负责提出研究命题、文章的质量控制、对文章整体负责;刘雅辉负责对文章整体负责、文章的质量控制。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(9):557–588. doi:10.1038/s41575-020-0310-z.
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229–263. doi:10.3322/caac.21834.
- [3] Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma[J]. *Lancet*, 2014, 383(9935):2168–2179. doi:10.1016/S0140-6736(13)61903-0.
- [4] Massard C, Michiels S, Fertié C, et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(6):586–595. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-1396.
- [5] Rodrigues PM, Olaizola P, Paiva NA, et al. Pathogenesis of cholangiocarcinoma[J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16:433–463. doi:10.1146/annurev-pathol-030220-020455.
- [6] Montal R, Sia D, Montironi C, et al. Molecular classification and therapeutic targets in extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(2):315–327. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.008.
- [7] Ross JS, Wang K, Gay L, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing[J]. *Oncologist*, 2014, 19(3): 235–242. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0352.
- [8] Churi CR, Shroff R, Wang Y, et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115383. doi: 10.1371/journal.pone.0115383.
- [9] O'Rourke CJ, Munoz-Garrido P, Andersen JB. Molecular targets in cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2021, 73(Suppl 1):62–74. doi:10.1002/hep.31278.
- [10] Chong DQ, Zhu AX. The landscape of targeted therapies for cholangiocarcinoma: current status and emerging targets[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 46750–46767. doi: 10.18632/oncotarget.8775.
- [11] Zhen Y, Liu K, Shi L, et al. FGFR inhibition blocks NF- κ B-dependent glucose metabolism and confers metabolic vulnerabilities in cholangiocarcinoma[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):3805. doi:10.1038/s41467-024-47514-y.
- [12] Ruan R, Li L, Li X, et al. Unleashing the potential of combining FGFR inhibitor and immune checkpoint blockade for FGF/FGFR signaling in tumor microenvironment[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 60. doi:10.1186/s12943-023-01761-7.
- [13] Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4):599–608. doi:10.1093/annonc/mdw013.
- [14] Grassian AR, Pagliarini R, Chiang DY. Mutations of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014, 30(3): 295–302. doi: 10.1097/MOG.000000000000050.
- [15] 林美佳, 曾也婷, 王心睿, 等. 异柠檬酸脱氢酶基因突变治疗的研究进展[J]. *协和医学杂志*, 2023, 14(2):346–352. doi:10.12290/xhyxzz.2022-0176.
Lin MJ, Zeng YT, Wang XR, et al. Research Progress of Isocitrate Dehydrogenase Gene Mutation Therapy[J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2023, 14(2):346–352. doi:10.12290/xhyxzz.2022-0176.
- [16] 王紫琨, 陶万茹, 鲍蕾蕾. IDH突变介导肿瘤发生发展的作用机制研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2024, 51(23):1227–1231. doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20241292.
Wang ZJ, Tao WR, Bao LL. Research progress on the mechanisms of isocitrate dehydrogenase mutations in tumor development[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2024, 51(23):1227–1231. doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20241292.
- [17] Saha SK, Parachoniak CA, Ghanta KS, et al. Mutant IDH inhibits HNF-4 α to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer[J]. *Nature*, 2014, 513(7516): 110–114. doi: 10.1038/nature13441.
- [18] Jiao Y, Pawlik TM, Anders RA, et al. Exome sequencing identifies frequent inactivating mutations in BAP1, ARID1A and PBRM1 in intrahepatic cholangiocarcinomas[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1470–1473. doi:10.1038/ng.2813.
- [19] Ilyas SI, Gores GJ. Emerging molecular therapeutic targets for cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(3): 632–644. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.026.
- [20] Baiocchi L, Sato K, Eksler B, et al. Cholangiocarcinoma: bridging the translational gap from preclinical to clinical development and implications for future therapy[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(4):365–375. doi:10.1080/13543784.2021.1854725.
- [21] Yachida S, Wood LD, Suzuki M, et al. Genomic sequencing identifies ELF3 as a driver of ampullary carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(2):229–240. doi:10.1016/j.ccell.2015.12.012.
- [22] Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary

- tract cancer[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9): 1003–1010. doi: [10.1038/ng.3375](#).
- [23] Loilome W, Juntana S, Namwat N, et al. PRKAR1A is overexpressed and represents a possible therapeutic target in human cholangiocarcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(1): 34–44. doi: [10.1002/ijc.25646](#).
- [24] Ilyas SI, Borad MJ, Patel T, et al. Cholangiocarcinoma: molecular pathways and therapeutic opportunities[J]. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(4):456–464. doi:[10.1055/s-0034-1394144](#).
- [25] Rahneimai-Azar AA, Pawlik TM. Cholangiocarcinoma: shedding light on the most promising drugs in clinical development[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(4): 419–427. doi: [10.1080/13543784.2021.1897103](#).
- [26] Chung J, Hong S, Choi BY, et al. The expression of phospho-AKT, phospho-mTOR, and PTEN in extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(2): 660–667. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-08-1084](#).
- [27] Ewald F, Grabinski N, Grottke A, et al. Combined targeting of AKT and mTOR using MK-2206 and RAD001 is synergistic in the treatment of cholangiocarcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(9): 2065–2076. doi:[10.1002/ijc.28214](#).
- [28] Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(4): 829–840. doi:[10.1053/j.gastro.2013.01.001](#).
- [29] Hedvat M, Huszar D, Herrmann A, et al. The JAK2 inhibitor AZD1480 potentially blocks Stat3 signaling and oncogenesis in solid tumors[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(6): 487–497. doi: [10.1016/j.ccr.2009.10.015](#).
- [30] Loilome W, Dokduang H, Suksawat M, et al. Therapeutic challenges at the preclinical level for targeted drug development for *Opisthorchis viverrini*-associated cholangiocarcinoma[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(9): 985–1006. doi: [10.1080/13543784.2021.1955102](#).
- [31] Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 796–807. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](#).
- [32] Casak SJ, Pradhan S, Fashoyin-Aje LA, et al. FDA approval summary: ivosidenib for the treatment of patients with advanced unresectable or metastatic, chemotherapy refractory cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(13):2733–2737. doi:[10.1158/1078-0432.CCR-21-4462](#).
- [33] Gandhi SU, Casak SJ, Mushti SL, et al. FDA approval summary: futibatinib for unresectable advanced or metastatic, chemotherapy refractory intrahepatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or other rearrangements[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(20): 4027–4031. doi:[10.1158/1078-0432.CCR-23-1042](#).
- [34] Patel TH, Marcus L, Horiba MN, et al. FDA approval summary: pemigatinib for previously treated, unresectable locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or other rearrangement[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(5): 838–842. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-22-2036](#).
- [35] Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(10):803–815. doi: [10.1016/S2468-1253\(21\)00196-5](#).
- [36] Cui X, Huang T, Jiang T, et al. Current status and prospects of targeted therapy for cholangiocarcinoma based on molecular characteristics[J]. *Cancer Lett*, 2025, 614: 217540. doi: [10.1016/j.canlet.2025.217540](#).
- [37] Buzzoni R, Pusceddu S, Bajetta E, et al. Activity and safety of RAD001 (everolimus) in patients affected by biliary tract cancer progressing after prior chemotherapy: a phase II ITMO study[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8):1597–1603. doi:[10.1093/annonc/mdu175](#).
- [38] Zhang S, Song X, Cao D, et al. Pan-mTOR inhibitor MLN0128 is effective against intrahepatic cholangiocarcinoma in mice[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(6):1194–1203. doi:[10.1016/j.jhep.2017.07.006](#).
- [39] Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(8):726–736. doi:[10.1056/NEJMoa1502309](#).
- [40] Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X, et al. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(17): 2357–2363. doi: [10.1200/JCO.2010.33.9473](#).
- [41] Manthopoulou E, Ramai D, Dhar J, et al. Cholangiocarcinoma in the era of immunotherapy[J]. *Vaccines (Basel)*, 2023, 11(6):1062. doi:[10.3390/vaccines11061062](#).
- [42] Yu X, Zhu L, Wang T, et al. Immune microenvironment of cholangiocarcinoma: Biological concepts and treatment strategies[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1037945. doi: [10.3389/fimmu.2023.1037945](#).
- [43] Lu X, Green BL, Xie C, et al. Preclinical and clinical studies of immunotherapy for the treatment of cholangiocarcinoma[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(7):100723. doi:[10.1016/j.jhepr.2023.100723](#).
- [44] Gentilini A, Pastore M, Marra F, et al. The role of stroma in cholangiocarcinoma: the intriguing interplay between fibroblastic component, immune cell subsets and tumor epithelium[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10):2885. doi:[10.3390/ijms19102885](#).

- [45] Rimassa L, Personeni N, Aghemo A, et al. The immune milieu of cholangiocarcinoma: from molecular pathogenesis to precision medicine[J]. *J Autoimmun*, 2019, 100: 17–26. doi: [10.1016/j.jaut.2019.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.03.007).
- [46] Okabe H, Beppu T, Hayashi H, et al. Hepatic stellate cells may relate to progression of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(9): 2555–2564. doi: [10.1245/s10434-009-0568-4](https://doi.org/10.1245/s10434-009-0568-4).
- [47] Fabris L, Perugorria MJ, Mertens J, et al. The tumour microenvironment and immune milieu of cholangiocarcinoma[J]. *Liver Int*, 2019, 39(Suppl 1):63–78. doi: [10.1111/liv.14098](https://doi.org/10.1111/liv.14098).
- [48] Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes[J]. *Trends Immunol*, 2002, 23(11): 549–555. doi: [10.1016/s1471-4906\(02\)02302-5](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(02)02302-5).
- [49] Whiteside TL. What are regulatory T cells (Treg) regulating in cancer and why?[J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(4):327–334. doi: [10.1016/j.semcancer.2012.03.004](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2012.03.004).
- [50] Vivier E, Ugolini S, Blaise D, et al. Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(4):239–252. doi: [10.1038/nri3174](https://doi.org/10.1038/nri3174).
- [51] Konishi D, Umeda Y, Yoshida K, et al. Regulatory T cells induce a suppressive immune milieu and promote lymph node metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(4):757–765. doi: [10.1038/s41416-022-01838-y](https://doi.org/10.1038/s41416-022-01838-y).
- [52] Kawamura E, Matsubara T, Kawada N. New era of immune-based therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(15):3993. doi: [10.3390/cancers15153993](https://doi.org/10.3390/cancers15153993).
- [53] Schöniger S, Rüschhoff J. Mismatch repair deficiency and microsatellite instability[J]. *Encyclopedia*, 2022, 2(3): 1559–1576. doi: [10.3390/encyclopedia2030106](https://doi.org/10.3390/encyclopedia2030106).
- [54] Silva VWK, Askan G, Daniel TD, et al. Biliary carcinomas: pathology and the role of DNA mismatch repair deficiency[J]. *Chin Clin Oncol*, 2016, 5(5):62. doi: [10.21037/cco.2016.10.04](https://doi.org/10.21037/cco.2016.10.04).
- [55] Yang X, Lian B, Zhang N, et al. Genomic characterization and immunotherapy for microsatellite instability-high in cholangiocarcinoma[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1):42. doi: [10.1186/s12916-024-03257-7](https://doi.org/10.1186/s12916-024-03257-7).
- [56] 于小鹏, 陈家璐, 唐玥, 等. 浅谈胆道恶性肿瘤免疫治疗面临的挑战: 治疗抵抗及超进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(8):1129–1135. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.001](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.001).
Yu XP, Chen JL, Tang Y, et al. A brief discussion on the challenges of immunotherapy in biliary malignant tumors: treatment resistance and hyperprogression[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(8):1129–1135. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.001](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.001).
- [57] Hansen AR, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8):1807–1813. doi: [10.1093/annonc/mdy232](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy232).
- [58] Kim RD, Chung V, Alese OB, et al. A phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 888–894. doi: [10.1001/jamaoncol.2020.0930](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0930).
- [59] Klein O, Kee D, Nagrial A, et al. Evaluation of combination nivolumab and ipilimumab immunotherapy in patients with advanced biliary tract cancers: subgroup analysis of a phase 2 nonrandomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(9): 1405–1409. doi: [10.1001/jamaoncol.2020.2814](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2814).
- [60] Doki Y, Ueno M, Hsu C, et al. Tolerability and efficacy of durvalumab, either as monotherapy or in combination with tremelimumab, in patients from Asia with advanced biliary tract, esophageal, or head-and-neck cancer[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(13): 2550–2560. doi: [10.1002/cam4.4593](https://doi.org/10.1002/cam4.4593).
- [61] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(14):1273–1281. doi: [10.1056/NEJMoa0908721](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721).
- [62] Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8):658–667. doi: [10.1200/JCO.18.00050](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00050).
- [63] Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10391):1853–1865. doi: [10.1016/S0140-6736\(23\)00727-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00727-4).
- [64] Feng K, Liu Y, Zhao Y, et al. Efficacy and biomarker analysis of nivolumab plus gemcitabine and cisplatin in patients with unresectable or metastatic biliary tract cancers: results from a phase II study[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1):e000367. doi: [10.1136/jitc-2019-000367](https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000367).
- [65] Chen X, Wu X, Wu H, et al. Camrelizumab plus gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced biliary tract cancer: a single-arm, open-label, phase II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e001240. doi: [10.1136/jitc-2020-001240](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001240).
- [66] Oh D, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus chemotherapy in advanced biliary tract cancer: 3-year overall survival update from the phase III TOPAZ-1 study[J]. *J Hepatol*, 2025. doi: [10.1016/j.jhep.2025.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.05.003). [Online ahead of print]
- [67] Yu X, Qian J, Ding L, et al. Galectin-1-induced tumor associated macrophages repress antitumor immunity in hepatocellular carcinoma through recruitment of tregs[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025,

- 12(11):e2408788. doi:10.1002/advs.202408788.
- [68] Lin J, Yang X, Long J, et al. Pembrolizumab combined with lenvatinib as non-first-line therapy in patients with refractory biliary tract carcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9(4):414–424. doi:10.21037/hbsn-20-338.
- [69] Cao Y, Lu M, Sun Y, et al. Surufatinib plus toripalimab in patients with advanced solid tumors: a single-arm, open-label, phase 1 trial[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(2): 779–789. doi:10.1007/s00432-021-03898-8.
- [70] Li L, Zhou Y, Zhang Y, et al. A combination therapy of bortezomib, CXCR4 inhibitor, and checkpoint inhibitor is effective in cholangiocarcinoma in vivo[J]. *iScience*, 2023, 26(3):106095. doi:10.1016/j.isci.2023.106095.
- [71] Zhao S, Wang J, Qin C. Blockade of CXCL12/CXCR4 signaling inhibits intrahepatic cholangiocarcinoma progression and metastasis via inactivation of canonical Wnt pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33(1):103. doi:10.1186/s13046-014-0103-8.
- [72] Zhou Y, Xu L, Wang Z, et al. Sequentially targeting and intervening mutual Polo-like Kinase 1 on CAFs and tumor cells by dual targeting nano-platform for cholangiocarcinoma treatment[J]. *Theranostics*, 2022, 12(8):3911–3927. doi:10.7150/thno.70557.
- [73] 史常喆, 东小鸽, 杜凯豪, 等. 人工智能技术在肝内胆管癌中的应用进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2025, 32(5):646–653. doi:10.7507/1007-9424.202501108.
- Shi CZ, Dong XG, Du KH, et al. Research progress of artificial intelligence technology in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*, 2025, 32(5):646–653. doi:10.7507/1007-9424.202501108.
- [74] Liu JM, Wu JY, Liu AR, et al. Preoperative diagnosis of hepatocellular carcinoma patients with bile duct tumor thrombus using deep learning method[J]. *JUSTC*, 2022, 52(12): 6. doi:10.52396/JUSTC-2022-0057.
- [75] Goyal L, Saha SK, Liu LY, et al. Polyclonal secondary FGFR2 mutations drive acquired resistance to FGFR inhibition in patients with FGFR2 fusion-positive cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(3):252–263. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-1000.
- [76] 陈军, 张洪兵, 刘京豪. 肺癌双特异性抗体治疗研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2025, 54(4): 1–6. doi:10.11969/j.issn.1673-548X.2025.04.001.
- Chen J, Zhang HB, Liu JH. Research progress on bispecific antibody therapy for lung cancer[J]. *Journal of Medical Research*, 2025, 54(4):1–6. doi:10.11969/j.issn.1673-548X.2025.04.001.
- [77] 胡天天, 邱戍旦, 张熾, 等. 基于肿瘤新生抗原的个体化癌症疫苗治疗的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(19):3495–3499. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2021.19.038.
- Hu TT, Qiu XD, Zhang Y, et al. Progress of treatment with individualized cancer vaccine based on tumor neoantigens[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2021, 29(19): 3495–3499. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2021.19.038.
- [78] 云洁, 边超, 李智军. 肿瘤相关成纤维细胞对恶性肿瘤生物学行为及治疗影响的研究进展[J]. *精准医学杂志*, 2025, 40(3):279–282. doi:10.13362/j.jpmed.202540031.
- Yun J, Bian C, Li ZJ. Research advances in the effect of cancer-associated fibroblasts on the biological behavior and treatment of malignant tumors[J]. *Journal of Precision Medicine*, 2025, 40(3): 279–282. doi:10.13362/j.jpmed.202540031.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:狄品汝, 姜海涛, 刘雅辉. 胆管癌靶向免疫治疗的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(9):2016–2028. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250423

Cite this article as: Di PR, Jiang HT, Liu YH. Research progress on targeted therapy and immunotherapy for cholangiocarcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(9): 2016–2028. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250423