

刘泽涵,刘双晴,武雪亮,等. 胆管癌免疫微环境特征与免疫治疗:机制、挑战与前景 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(7): 168-174.

Liu ZH, Liu SQ, Wu XL, et al. Characterization of the immune microenvironment and immunotherapy for cholangiocarcinoma: mechanisms, challenges, and prospects [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(7): 168-174.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.07.019

胆管癌免疫微环境特征与免疫治疗:机制、挑战与前景

刘泽涵^{1,2},刘双晴²,武雪亮³,杨琴¹,隋晓军^{2*}

(1.成都市第三人民医院普外科肝胆胰病区,西南交通大学附属医院 & 重庆医科大学附属成都第二临床医学院,成都 610031;
2.天津医科大学南开临床学院,天津 300100;3.河北北方学院附属第一医院,河北 张家口 075000)

【摘要】 胆管癌是一种具有胆道上皮特征的恶性肿瘤。目前胆管癌早期诊断困难、治疗效果欠佳。其微环境包括丰富的纤维化间质和多种细胞类型,这些成分通过促进迁移、抑制免疫反应、诱导血管和淋巴管生成等机制与肿瘤细胞相互作用,促进胆管癌的发展和转移。免疫治疗是当前肿瘤治疗的重要手段之一,而胆管癌的免疫治疗也取得了一定的进展。本文综述了胆管癌免疫微环境的特征、与免疫治疗的关系及前沿的治疗策略。

【关键词】 胆管癌;免疫微环境;免疫治疗;临床研究

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 07-0168-07

Characterization of the immune microenvironment and immunotherapy for cholangiocarcinoma: mechanisms, challenges, and prospects

LIU Zehan^{1,2}, LIU Shuangqing², WU Xueliang³, YANG Qin¹, SUI Xiaojun^{2*}

(1. Section for Hepato Pancreato Biliary Surgery, Department of General Surgery, the Third People's Hospital of Chengdu, Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University & the Second Affiliated Hospital of Chengdu, Chongqing Medical University, Chengdu 610031, China. 2. Tianjin Medical University Nankai Hospital, Tianjin 300100. 3. the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000)

【Abstract】 Cholangiocarcinoma is a malignant tumor with biliary epithelial features. The early diagnosis of cholangiocarcinoma is currently difficult and the treatment outcomes are poor. Its microenvironment includes abundant fibrotic mesenchyme and a variety of cell types, which promote the development and metastasis of cholangiocarcinoma by interacting with tumor cells through mechanisms such as facilitating migration, suppressing the immune response, and inducing angiogenesis and lymphangiogenesis. Immunotherapy is an important tumor treatment approach, and immunotherapy for cholangiocarcinoma has made some progress. This article reviews the characteristics of the immune microenvironment of cholangiocarcinoma, its relationship with immunotherapy, and cutting-edge therapeutic strategies.

【Keywords】 cholangiocarcinoma; immune microenvironment; immunotherapy; clinical study

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 四川省自然科学基金项目(2023NSFSC1621)。

【作者简介】 刘泽涵(1992—),男,博士,主治医师,研究方向:肝胆胰恶性肿瘤临床与基础。E-mail: zehanliu92@163.com

【通信作者】 隋晓军(1986—),男,博士,主治医师,研究方向:肝胆胰恶性肿瘤的综合治疗及基础。E-mail: suixiaojun126@126.com

胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 是一种具有胆道上皮特征的恶性肿瘤。它是原发性肝恶性肿瘤中的第二大类型,仅次于肝细胞癌,约占肝胆恶性肿瘤死亡人数的 15%^[1]。根据解剖来源,CCA 可分为肝内 CCA (intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)、肝门 CCA (perihilar cholangiocarcinoma, pCCA) 和肝外 CCA (extrahepatic cholangiocarcinoma, eCCA) 三类^[2]。这些类型的 CCA 在临床表现、危险因素、自然病史、基因组学存在差异,且总体对药物治疗的反应性低。CCA 早期诊断具有挑战性,多数患者就诊时已处于局部进展期或出现远处转移^[3]。即使是接受潜在治愈性手术切除的患者,也有很高的复发率和早期局部或远处转移,CCA 的治疗难度大,仅有 30% 的患者有机会接受根治性手术切除,而 5 年生存率不足 10%,1 年复发率高达 50%^[4]。在 CCA 的微环境中,有多种细胞类型,如癌症相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs)、内皮细胞、各类淋巴细胞、肿瘤相关巨噬细胞 (tumour-associated macrophages, TAMs)、肿瘤相关中性粒细胞 (tumour-associated neutrophils, TANs)、调节性 T 淋巴细胞 (regulatory T-cell, Tregs) 和自然杀伤细胞 (natural killer cells, NKs)。这些细胞通过促进迁移、抑制免疫反应、诱导血管和淋巴管生成等机制,促进 CCA 的发展和转移^[5]。本文对 CCA 免疫微环境的特性、其与免疫治疗的关系,以及前沿的潜在治疗策略进行了全面的综述。

1 CCA 微环境成分和功能

1.1 癌症相关成纤维细胞 (CAFs)

癌症相关成纤维细胞是一类特殊的肌成纤维细胞,它们在癌症的发展和进展中起着关键作用。CAFs 通过分泌细胞因子、生长因子和细胞外基质蛋白等,与 CCA 细胞相互作用,促进其增殖、侵袭和迁移,并影响免疫逃逸和化疗耐药^[6]。这些细胞表达多种蛋白质,其中最显著的是 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)。值得注意的是,高水平的 α -SMA 表达与患者的低生存率之间存在明显的相关性。CAFs 释放多种旁分泌介质,包括转化生长因子 β 1、肝细胞生长因子、表皮生长因子、结缔组织生长因子、基质细胞衍生因子 1、细胞外基质成分,以及各种基质金属酶^[7]。这些介质塑造微环境,促进肿瘤的生长和侵袭性。CCA 细胞和 CAFs 参与了一个广泛的相互通信网络,这维持和增强了

肿瘤细胞的恶性特性。

1.2 肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs)

肝巨噬细胞主要有两种类型: 驻留型 (Kupffer 细胞) 和骨髓源性巨噬细胞。在特定损伤如胆汁淤积性肝损伤时,这些巨噬细胞能表现出抗瘤 (促炎性) 的 M1 或促瘤 (抗炎性) 的 M2 表型。活化巨噬细胞可分泌白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF α) 和转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 等细胞因子,这些因子能诱导胆管细胞增殖、纤维生成,并可能促进胆道致癌物的产生^[8]。在 CCA 肿瘤组织中,高浸润性肿瘤相关巨噬细胞 (tumour-associated macrophages, TAMs) 一直与不良预后相关^[9]。研究显示,在 iCCA 患者中,浸润的巨噬细胞主要激活为 M2 表型并发挥免疫抑制作用。而 CCA 细胞能够诱导 TAMs 向 M2 型转化,对该生物学行为的干预可能作为延缓 CCA 进展的潜在治疗靶点^[10]。

1.3 肿瘤相关中性粒细胞 (TANs)

肿瘤相关中性粒细胞 (tumour-associated neutrophils, TANs) 在癌症的发生发展中起着重要作用。已有研究证明,浸润性 Tregs 和 TANs 在 eCCA 组织的数量增加与患者的生存率降低有关联^[11]。另一项研究显示,在 CCA 患者的微环境中,TANs 的浸润数量与 CD8⁺T 细胞的数量呈现负相关关系,而与 Treg 细胞数量则呈现正相关关系^[12]。此外,不仅肿瘤周围 TANs 的积累与 iCCA 侵袭性的增加有关^[13],而且外周血中中性粒细胞/淋巴细胞比率的增加也与 eCCA 和 iCCA 患者的生存率相关^[14-15]。有研究表明,TANs 和 TAMs 通过激活 STAT3 信号通路相互作用,共同促进 CCA 的进展^[16]。尽管 TANs 是一个潜在的研究热点,但目前对 CCA 中 TANs 的研究仍然有限。为了更深入地理解其在 CCA 微环境中的功能,需要更多的证据支持。

1.4 自然杀伤细胞 (NKs)

自然杀伤细胞 (natural killer cell, NKs) 是重要的淋巴细胞,和细胞毒性 T 细胞一样具有识别和清除肿瘤细胞的能力。然而,肿瘤细胞可能采取策略来逃避 NK 细胞的杀肿瘤活性 (即免疫逃逸)。这些策略包括暴露主要组织相容性复合体 I 类抗原、脱落激活 NK 受体 (NKG2DLs) 的配体,或分泌拮抗 NK 细胞活性的免疫调节分子 (TGF- β 、前列腺素 E2)^[17]。虽然 NK 在 CCA 的研究有限,但有研究显示,使用异种移植小鼠模型与人类 CCA 细胞系

HuCCT-1 表明,移植的人类 NK 细胞能够诱导 NK 细胞的体内细胞毒性活性,从而抑制肿瘤生长。这表明增加 NK 细胞的数量和功能可能成为治疗 CCA 的有前景的方法^[18]。

1.5 肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)

肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)是一组异质性的免疫细胞,包括 CD20⁺B 淋巴细胞、CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞和 CD4⁺ CD25^{high}FOXP3⁺ 的 Treg 细胞。研究表明,CD8⁺T 细胞的扩增、招募和活化受到多种因子的调控。当抗原被抗原呈递细胞呈递并与主要组织相容性抗原 I 类分子(major histocompatibility complex class I, MHC-I)复合的肽结合时,肿瘤激活的特异性 CD8⁺T 淋巴细胞诱导免疫反应。T 细胞上的正调节因子 CD28 与 CD80(B-7 或 B7-1)或树突状细胞的 CD86 (B7-2)结合。反之,细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)的表达由 TCR 信号传导诱导,允许与 CD86 和 CD80 相互作用以抵消 CD28 的作用。程序性细胞死亡 1(PD-1)受体则是另一种重要的抑制性 T 细胞受体,其配体包括 PD-L1(也称为 B7-H1 或 CD274)和 PD-L2(也称为 B7-DC 或 CD273)。这些配体在肿瘤微环境中表达,与 PD-1 受体结合后可抑制 T 细胞的活化、增殖和效应功能,形成一个抑制性的信号通路从而促进肿瘤的免疫逃逸。PD-1 主要存在于活化的 T 细胞、肿瘤浸润性 T 细胞、B 细胞、单核细胞和 NKT 细胞中^[19]。不仅如此,PD-1 还会诱导肿瘤浸润性 T 细胞的凋亡,并促进 CD4⁺T 细胞向表达 FOXP3 的调节性 T 细胞(Tregs)分化^[20]。因此,PD-1 及其配体在肿瘤免疫中具有重要作用,是当前免疫治疗研究的热点之一。在 ICC 患者中,Treg 细胞作为主要的 CD4⁺T 细胞亚型,对患者的预后具有重要影响。在非肿瘤和肿瘤组织之间,FOXP3⁺Treg 细胞的增加以及高 FOXP3⁺/CD8⁺ 比值与低生存率相关^[21]。Treg 细胞可以诱导 NK 细胞和细胞毒性 T 细胞的抑制性免疫反应,这主要通过分泌 IL-10 和 TGF- β 1 实现^[22]。虽然大量 T 淋巴细胞浸润的病例可能对免疫治疗更敏感,但目前这仍是一个推测性的议题,需要更多的临床和实验室证据来支持。因此,了解肿瘤微环境中不同免疫亚型的特征和功能,对于开发更有效的免疫治疗方法具有重要意义。

1.6 细胞外基质(ECM)

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在结直

肠癌中,由 CAFs 产生的腱素-c 在 ECM 中积累,形成特殊的途径,通过细胞间质上皮转换因子依赖和表皮生长因子受体依赖的机制引导癌细胞的侵袭和扩散^[23]。骨桥蛋白在 CCA 中的功能作用一直是有争议的。在 iCCA 组织中,低水平的骨桥蛋白表达与淋巴结转移和低生存率相关,而低水平的循环骨桥蛋白与多种肿瘤相关^[24]。有研究表明,在 CCA 患者中,间质中骨桥蛋白表达升高与肿瘤大小、侵袭、转移和晚期分期显著相关^[25]。虽然 CAFs 表达的骨桥蛋白可能局部影响 CCA 微环境,其功能可能与循环骨桥蛋白不同,但需要进一步研究阐明骨桥蛋白及其在 CCA 进展中的作用和治疗潜力。

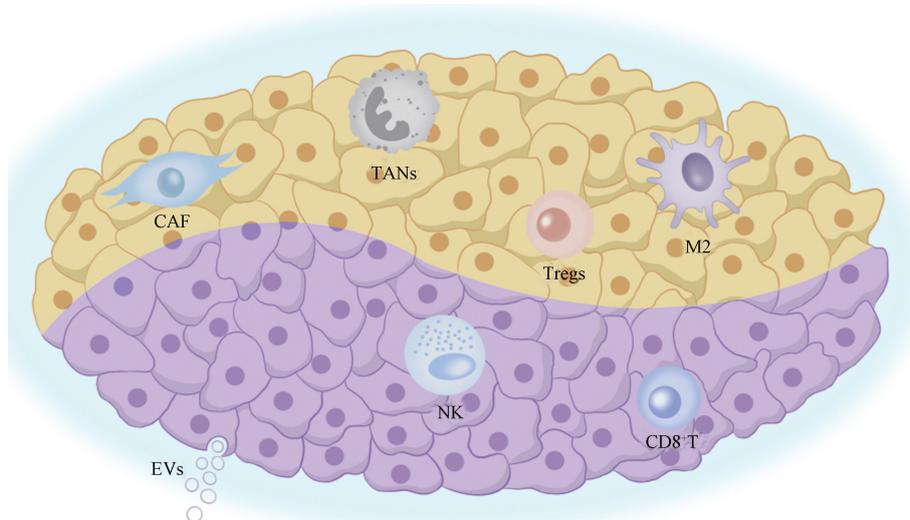
1.7 其他

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs),作为 microRNAs(miRNAs)的载体,在肝疾病期间的细胞间串扰中起着至关重要的作用^[26]。这些囊泡是由细胞分泌的小囊泡,它们与细胞膜结合,并可作为细胞间通信的媒介。根据其生物发生可分为 3 类:(1)外泌体(exosomes,直径 50~100 nm);(2)微囊泡(microvesicles,直径 0.1~1 μ m);(3)凋亡小体(apoptotic bodies,直径 >1 μ m)^[27]。这些较小的 EVs、外泌体和微囊泡可以作为蛋白质、DNA 和 RNA 的运输工具,将这些介质从供体传递到受体细胞,从而调节细胞生物学过程。在 CCA 中,这种 EV 介导的细胞间通信可能是必不可少的。因此,进一步研究 EVs 在 CCA 中的作用和功能,可以为开发新的治疗策略提供潜在的靶点。非编码 RNA,如 miRNAs 和长链非编码 RNA(LncRNAs),可以调节基因表达,并在多种癌症类型的增殖和转移中发挥关键作用。先前的研究已经在 CCA 组织中确定了一些候选 miRNAs 和 LncRNAs,它们可能对肿瘤细胞的增殖和转移具有调控作用^[28]。除了直接调控 CCA 细胞外,非编码 RNA 还可能影响肿瘤微环境中的其他细胞。因此,深入研究非编码 RNA 在 CCA 中的作用和机制,可以为开发新的治疗策略提供潜在的靶点^[29]。综上,CCA 是一种免疫抑制性微环境为主的广泛纤维增生性肿瘤,肿瘤细胞与不同细胞类型之间存在串扰介导,包括 CAFs、TAMs、Treg、NK、CD8⁺T 细胞,以及 ECM 产生的屏障等(图 1)。

2 CCA 免疫治疗的前沿临床研究

2.1 CCA 免疫治疗临床药理机制

尽管目前对 CCA 的免疫治疗临床研究仍有限,



注:CCA 的肿瘤免疫微环境涉及多种免疫细胞,它们或抗击肿瘤,或为其提供免疫抑制环境。CD8⁺T 细胞和自然杀伤性细胞(NKs)等发挥抗肿瘤功能,而肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、肿瘤相关中性粒细胞(TANs)、调节性 T 细胞(Tregs)和癌症相关成纤维细胞(CAFs)等则发挥免疫抑制作用。

图 1 肿瘤免疫微环境的复杂性:CCA 中免疫细胞的双重作用

Note. The tumour immune microenvironment in cholangiocarcinoma involves a wide range of immune cells that either fight the tumour or provide an immunosuppressive environment. Cells such as CD8⁺T cells and natural killer cells (NKs) exert an anti-tumour function, whereas cells such as tumour-associated macrophages (TAMs), tumour-associated neutrophils (TANs), regulatory T-cell (Tregs) and cancer-associated fibroblasts (CAFs) exert an immunosuppressive role.

Figure 1 Complexity of tumor immune microenvironment: the dual role of immune cells in CCA

但该疗法具有巨大潜力。CCA 微环境具有明显的异质性,免疫逃逸在 CCA 发生发展中的作用不容忽视。虽然 CCA 表达免疫原性肿瘤相关抗原,但免疫抑制性信号会抑制机体对肿瘤的细胞毒效应。目前,肿瘤免疫治疗主要包括多种手段,如免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)、肿瘤疫苗、树突状细胞疫苗、过继性治疗、免疫调节剂、细胞治疗以及小分子抑制剂等。这些方法各有特点,为治疗 CCA 提供了多元化途径。TAMs、TANs、Tregs 和 CAFs,这些细胞通过释放多种细胞因子和趋化因子,并与肿瘤细胞相互作用,形成抑制性免疫微环境,进而促进肿瘤的发生、发展和转移,针对这些免疫抑制细胞的靶向治疗也将为治疗 CCA 提供新的策略^[5]。

目前的免疫治疗方法另一个思路是侧重于靶向提高肿瘤免疫微环境中 CD8⁺T 细胞杀伤力或数量的治疗策略。大多数 CCA 属于缺乏 T 细胞浸润的免疫“冷”肿瘤,对 ICIs 治疗的反应率较低。这可能与 IDH1(异柠檬酸脱氢酶 1)的突变有关^[30-31]。尽管目前关于 CCA 免疫治疗的研究尚有限,但派姆单抗作为一款抗 PD-1 抗体药物,在晚期 CCA 患者中表现出了良好的治疗效果^[32]。这些研究表明,诸

如 PD-1 抗体等免疫疗法的作用可能仅限于有一定比例的 CCA 患者,因此需要进一步的研究来确定哪些亚组患者可以从中获益^[33]。总体而言,高 PD-L1 表达与 CCA 患者的较差总体生存时间、低分化和较高 pN 分期相关^[34]。最近的研究结果显示,从高表达 CTLA-4 的 CCA 中分离的 TILs,暴露于抗 CTLA-4 抗体后可以促进 T 细胞的成熟和激活^[35]。综上,这些不同的研究结果进一步表明,CCA 的微环境具有高度异质性且意义重大,在临床实践中需要综合考虑患者的具体情况和生物标志物的表达情况,以制定更加有效的治疗方案。以下是临床常见的免疫治疗策略和思路。

2.2 免疫检查点抑制剂与其他疗法的联合应用

联合疗法在 CCA 免疫治疗中的重要性不言而喻。通过多种治疗手段的结合,可以增强免疫应答更全面地攻击肿瘤细胞,提高治疗效果。例如,ICIs 与化疗药物的联合应用,可以发挥化疗药物的直接细胞毒性作用和 ICIs 的免疫调节作用,实现“1+1>2”的治疗效果。此外,ICIs 与针对 CCA 的分子靶向药物、ICIs 与针对肿瘤免疫微环境的靶向治疗以及 ICIs 与局部治疗的联合应用等,也可以通过不同机制的协同作用,提高肿瘤治疗的疗效和患者的生存

率。常见的组合方式如下。

2.2.1 多种 ICI 联合

对于一线治疗失败或不能耐受一线治疗的进展期 CCA 患者,多项 ICI 单药治疗的临床研究发现,虽然少部分患者可获得部分缓解,但也暴露出低应答率的缺点。CTLA-4 参与早期免疫反应的调节,而 PD-L1 主要调节晚期外周组织的免疫反应。基于这种调节机制,将 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 的免疫抑制剂组合可以发挥协同效应,达到抗肿瘤治疗的目的。此外,已有临床研究表明,联合纳武利尤单抗和伊匹单抗与单药抗 PD-1 治疗相比,更能改善患者预后,其联合治疗不良反应也小于其他双 ICI^[36]。与单一抗体治疗相比,联合应用多种 ICI 在 CCA 治疗中也被广泛研究^[37-38]。这些抗体的联合应用可以通过不同的免疫途径提高免疫活性,并可能改善治疗效果。

2.2.2 ICI 与分子靶向药物联合

靶免疫联合是包括 CCA 在内实体瘤研究的热点。仑伐替尼联合派姆单抗在 CCA 治疗中有良好效果,患者客观缓解率为 42.1%,疾病控制率为 76.3%。13 例患者实现降期并手术,提示该组合在 CCA 转化治疗中有进一步探索空间^[39]。索凡替尼联合特瑞普利单抗在治疗晚期实体瘤中取得显著成果,疾病控制率和客观缓解率均较高^[40]。Polo 样激酶 1 (PLK1) 作为关键调控因子,在 CAFs 的活化以及 CCA 纤维基质屏障的形成过程中发挥核心作用。针对这一机制,有学者成功构建了双靶向给药系统 (AA-HA-ODA),该系统能够精准递送 PLK1 抑制剂 (Ro3280)。该系统能够优先识别并作用于 CAFs,有效打破环绕在肿瘤周围的坚固纤维基质屏障,实现药物向肿瘤组织内部的高效渗透,进而显著抑制肿瘤的生长。这一研究成果是靶向肿瘤微环境中 CAF 的免疫治疗方法,有可能是优化 CCA 治疗的重要方向^[41]。近年胆道癌患者的临床试验探索了 MEK 抑制剂 cobimetinib 与 PD-L1 抑制剂 atezolizumab 联合使用的疗效。尽管胆道癌对免疫治疗的反应性有限,但试验结果显示,联合使用这两种药物可以显著延长患者的无进展生存期,探索性分析揭示了联合治疗对免疫机制的潜在影响,如增强抗原加工和呈递、增加 CD8/FoxP3 比率等,为进一步优化免疫治疗提供了依据^[42]。

2.2.3 ICI 联合化疗药物

吉西他滨与顺铂的全身化疗,在晚期 CCA 治疗

中,被公认为标准方案。单臂研究显示,抗 PD-1 抗体 SHR-1210 联合吉西他滨 (Gemcitabine) 和奥沙利铂 (Oxaliplatin) 的 GEMOX 方案治疗晚期 CCA 有一定的疗效,但在可评估患者中,仍有约 40% 的患者病情未得到控制。在 TOPAZ-1 试验中,与单纯化疗方案相比,该方案联合 PD-L1 抑制剂 durvalumab 的生存率更好,使得 3 药联合方案成为该疾病的另一种一线治疗标准^[43]。这是首个在 CCA 中相较于标准疗法显示出临床获益的免疫组合疗法,临床医生需要思考未来将基石化疗方案如何更好地与免疫治疗相结合。

2.3 其他免疫疗法在 CCA 中的应用

嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) 是一种经过改造的 T 细胞受体,可以结合特定的抗原并激活 T 细胞。在 CAR-T 细胞疗法中,患者的 T 细胞被取出并经过基因改造,以表达能够识别肿瘤细胞表面抗原。这些改造后的 T 细胞被重新输回患者体内,以攻击肿瘤细胞。有研究表明,输注的 CART-EGFR 细胞对晚期 CCA 安全且有效,并出现中央记忆 T 细胞的富集可改善的临床结果,这表明该疗法也具有优化 CCA 免疫微环境的作用^[44]。

细胞外囊泡 (EVs) 是一种有潜力的 CCA 免疫治疗工具,可以将介质或药物递送到 CCA 或肿瘤微环境中的细胞。近年来国内有研究新技术主要利用载药囊泡传递化疗药物至肿瘤部位,有效缓解 CCA 患者的梗阻症状,并改善生活质量,具有较高的安全性和有效性。其作用机理涉及细胞焦亡和免疫细胞杀伤肿瘤细胞,可克服 CCA 细胞外基质的阻碍,使药物有效到达肿瘤细胞,实现精准治疗。此外,EVs 包含尿苷二磷酸葡萄糖和补体 C5,能够直接趋化中性粒细胞,同时 CCA 细胞焦亡时释放的致炎因子也能有效吸引中性粒细胞,从而动员机体免疫大军进行二次杀伤。因此,该技术具有独特的作用机制和显著的治疗效果并得到了临床应用^[45]。

尽管免疫疗法在临床试验中已经取得了显著的进展,但是它依然面临着重重挑战。特别是过多的冗余免疫抑制信号以及缺乏可靠的分层生物标志物,这两者已成为开发高效免疫疗法的最主要障碍。为了攻克这些难题,我们必须深化对免疫系统复杂性和肿瘤微环境异质性的研究和探索,同时推动更精确的免疫分析技术的发展。

3 总结与展望

尽管 CCA 的免疫微环境复杂多变,为免疫治疗

带来挑战,但针对其潜在靶点的免疫治疗已成为研究焦点。目前,CCA 在免疫治疗领域的研究相对于其他消化道肿瘤稍显缓慢,主要集中在 ICI 的 单药或联合靶向、化疗等策略。然而,免疫治疗在 CCA 中仍面临疗效预测和耐药性等难题。

展望未来,随着免疫学研究的深入,更多与肿瘤免疫相关的生物标志物被发现,为个性化治疗提供了基础。免疫治疗与其他疗法的联合应用将是未来研究的关键,而多学科、多手段的综合治疗将成为发展趋势。相信随着技术的不断进步和研究的深入,未来将有更多免疫治疗策略应用于 CCA 治疗,为患者带来更好的生存质量和更长的生存期。同时,我们也需认识到免疫治疗的复杂性,需进一步探索患者个体差异和肿瘤生物学特性,以实现更精准、个性化的治疗。

参考文献:

- [1] BANALES J M, MARIN J J G, LAMARCA A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17 (9): 557-588.
- [2] SATO K, GLASER S, ALVARO D, et al. Cholangiocarcinoma: novel therapeutic targets [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(4): 345-357.
- [3] RAMÍREZ-MERINO N, AIX S P, CORTÉS-FUNES H. Chemotherapy for cholangiocarcinoma: an update [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2013, 5(7): 171-176.
- [4] BANALES J M, CARDINALE V, CARPINO G, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA) [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(5): 261-280.
- [5] FABRIS L, PERUGORRIA M J, MERTENS J, et al. The tumour microenvironment and immune milieu of cholangiocarcinoma [J]. *Liver Int*, 2019, 39 (Suppl 1): 63-78.
- [6] 刘浩然,张金铎,何玉龙,等. 肿瘤相关成纤维细胞在胆管癌中作用的研究进展 [J]. *山东医药*, 2023, 63(1): 88-91. LIU H R, ZHANG J D, HE Y L, et al. Research progress on the role of tumor-associated fibroblasts in cholangiocarcinoma [J]. *Shandong Med J*, 2023, 63(1): 88-91.
- [6] 刘浩然,张金铎,何玉龙,等. 肿瘤相关成纤维细胞在胆管癌中作用的研究进展 [J]. *山东医药*, 2023, 9(1):88-91. LIU H R, ZHANG J D, HE Y L, et al. Advances in the role of tumor-associated fibroblasts in cholangiocarcinoma [J]. *Shandong Med J*, 2023, 9(1):88-91.
- [7] SIRICA A E. The role of cancer-associated myofibroblasts in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(1): 44-54.
- [8] SATO K, MENG F, GIANG T, et al. Mechanisms of cholangiocyte responses to injury [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt B): 1262-1269.
- [9] XIA T, LI K, NIU N, et al. Immune cell atlas of cholangiocarcinomas reveals distinct tumor microenvironments and associated prognoses [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 37.
- [10] ZHOU M, YU H, BAI M, et al. IRG1 restrains M2 macrophage polarization and suppresses intrahepatic cholangiocarcinoma progression via the CCL18/STAT3 pathway [J]. *Cancer Sci*, 2024, 115(3): 777-790.
- [11] SHAUL M E, FRIDLENDER Z G. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(10): 601-620.
- [12] KITANO Y, OKABE H, YAMASHITA Y I, et al. Tumour-infiltrating inflammatory and immune cells in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118 (2): 171-180.
- [13] MAO Z Y, ZHU G Q, XIONG M, et al. Prognostic value of neutrophil distribution in cholangiocarcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(16): 4961-4968.
- [14] BUETTNER S, SPOLVERATO G, KIMBROUGH C W, et al. The impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among patients with intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Surgery*, 2018, 164(3): 411-418.
- [15] KITANO Y, YAMASHITA Y I, YAMAMURA K, et al. Effects of preoperative neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios on survival in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(6): 3229-3237.
- [16] ZHOU Z, WANG P, SUN R, et al. Tumor-associated neutrophils and macrophages interaction contributes to intrahepatic cholangiocarcinoma progression by activating STAT3 [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e001946.
- [17] MORVAN M G, LANIER L L. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16 (1): 7-19.
- [18] JUNG I H, KIM D H, YOO D K, et al. *In vivo* study of natural killer (NK) cell cytotoxicity against cholangiocarcinoma in a nude mouse model [J]. *In Vivo*, 2018, 32(4): 771-781.
- [19] ZHENG L, QIN S, SI W, et al. Pan-cancer single-cell landscape of tumor-infiltrating T cells [J]. *Science*, 2021, 374 (6574): abc6474.
- [20] GONZÁLEZ-CAO M, KARACHALIOU N, VITERI S, et al. Targeting PD-1/PD-L1 in lung cancer: current perspectives [J]. *Lung Cancer*, 2015, 6: 55-70.
- [21] 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.
- [22] TOGASHI Y, SHITARA K, NISHIKAWA H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression-implications for anticancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(6): 356-371.

- [23] WEVER O D, NGUYEN Q D, VAN HOORDE L, et al. Tenascin-C and SF/HGF produced by myofibroblasts *in vitro* provide convergent pro-invasive signals to human colon cancer cells through RhoA and Rac [J]. *FASEB J*, 2004, 18(9): 1016–1018.
- [24] ZHOU K Q, LIU W F, YANG L X, et al. Circulating osteopontin per tumor volume as a prognostic biomarker for resectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2019, 8(6): 582–596.
- [25] LAOHAVIROJ M, CHAMGRAMOL Y, PAIROJKUL C, et al. Clinicopathological significance of osteopontin in cholangiocarcinoma cases [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(1): 201–205.
- [26] SATO K, MENG F, GLASER S, et al. Exosomes in liver pathology [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(1): 213–221.
- [27] YÁÑEZ-MÓ M, SILJANDER P R M, ANDREU Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 27066.
- [28] SONG W, MIAO D L, CHEN L. Comprehensive analysis of long noncoding RNA-associated competing endogenous RNA network in cholangiocarcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(4): 1004–1012.
- [29] UTAIJARATRASMI P, VAETEEWOOTTACHARN K, TSUNEMATSU T, et al. The microRNA-15a-PAI-2 axis in cholangiocarcinoma-associated fibroblasts promotes migration of cancer cells [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 10.
- [30] MATHEWSON N D, ASHENBERG O, TIROSH I, et al. Inhibitory CD161 receptor identified in glioma-infiltrating T cells by single-cell analysis [J]. *Cell*, 2021, 184(5): 1281–1298, e26.
- [31] GRETEN T F, SCHWABE R, BARDEESY N, et al. Immunology and immunotherapy of cholangiocarcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(6): 349–365.
- [32] MARABELLE A, CHAMPIAT S, GARRALDA E, et al. 807 A multicenter open-label phase I/IIb study of SO-C101 as monotherapy and in combination with pembrolizumab in patients with selected advanced/metastatic solid tumors [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(Suppl 3): A483.
- [33] JOB S, RAPOUD D, DOS SANTOS A, et al. Identification of four immune subtypes characterized by distinct composition and functions of tumor microenvironment in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Hepatology*, 2020, 72(3): 965–981.
- [34] XIE Q, WANG L, ZHENG S. Prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 in patients with cholangiocarcinoma: a meta-analysis [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 1817931.
- [35] ZHOU G, SPRENGERS D, MANCHAM S, et al. Reduction of immunosuppressive tumor microenvironment in cholangiocarcinoma by *ex vivo* targeting immune checkpoint molecules [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(4): 753–762.
- [36] FRIEDRICH M, SANKOWSKI R, BUNSE L, et al. Tryptophan metabolism drives dynamic immunosuppressive myeloid states in IDH-mutant gliomas [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(7): 723–740.
- [37] VATANKHAH F, SALIMI N, KHALAJI A, et al. Immune checkpoints and their promising prospect in cholangiocarcinoma treatment in combination with other therapeutic approaches [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109526.
- [38] GUO X J, LU J C, ZENG H Y, et al. CTLA-4 synergizes with PD1/PD-L1 in the inhibitory tumor microenvironment of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 705378.
- [39] 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.
- [40] CAO Y, LU M, SUN Y, et al. Surufatinib plus toripalimab in patients with advanced solid tumors: a single-arm, open-label, phase I trial [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(2): 779–789.
- [41] 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.
- [42] YARCHOAN M, COPE L, RUGGIERI A N, et al. Multicenter randomized phase II trial of atezolizumab with or without cobimetinib in biliary tract cancers [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(24): e152670.
- [43] RIMINI M, FORNARO L, LONARDI S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: an early exploratory analysis of real-world data [J]. *Liver Int*, 2023, 43(8): 1803–1812.
- [44] GUO Y, FENG K, LIU Y, et al. Phase I study of chimeric antigen receptor-modified T cells in patients with EGFR-positive advanced biliary tract cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1277–1286.
- [45] GAO Y, ZHANG H, ZHOU N, et al. Methotrexate-loaded tumour-cell-derived microvesicles can relieve biliary obstruction in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(7): 743–753.