

原发性肝癌免疫联合治疗的应用与进展

孙亚奇

河南理工大学

DOI:10.32629/ffcr.v3i8.18345

[摘要] 肝细胞癌作为原发性肝癌最主要的类型, 早期具有隐匿性, 中晚期患者以系统治疗为主, 免疫检查点抑制剂已成为关键组成部分。然而, 单药疗效受限, 耐药问题突出, 因此, 探索联合策略的临床疗效及安全性至关重要。通过分析肝细胞癌系统中免疫单药产生耐药的主要原因, 以及免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗、局部治疗和中医药治疗等方面的研究进展, 得出联合策略可克服单药应答率低的问题, 从而提高临床疗效, 且安全性可控。为以后的研究提供了联合策略的方向性参考, 但最佳剂量和优势人群的选择尚未解决, 未来可致力于实现联合策略的优化和个体化。

[关键词] 原发性肝癌; 免疫检查点抑制剂; 联合治疗

中图分类号: R735.7 文献标识码: A

Combination Immunotherapy for Primary Liver Cancer: Application and Advances

Yaqi Sun

Henan Polytechnic University

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC), the most common form of primary liver cancer, often remains asymptomatic in its early stages. For patients with advanced disease, systemic therapy serves as the mainstay of treatment, with immune checkpoint inhibitors (ICIs) becoming a crucial component. However, the efficacy of monotherapy is limited, and drug resistance poses a significant challenge. Therefore, investigating the clinical efficacy and safety of combination strategies is of great importance. By analyzing the primary mechanisms underlying resistance to immune monotherapy in HCC, as well as recent advances in the combination of ICIs with anti-angiogenic therapy, local treatment, and traditional Chinese medicine, this review concludes that combination approaches can overcome the low response rates associated with monotherapy, thereby improving clinical outcomes with manageable safety profiles. These findings provide directional insights for future research on combination strategies. Nevertheless, challenges such as determining optimal dosing and identifying the patient populations most likely to benefit remain unresolved. Future efforts should focus on optimizing and individualizing combination therapies.

Keywords: primary liver cancer; immune checkpoint inhibitors; combination therapy

引言

肝癌是发生在肝脏的一种恶性肿瘤, 在全球范围内常见且致死率极高, 约占全球癌症相关死亡的 8.3%, 在全球, 每年大约有 90 万例新发肝癌患者和 80 万例死亡患者, 是中国和全球面临的重大公共卫生挑战^[1]。肝癌按照病理类型可分为原发性肝癌和继发性肝癌两种, 原发性肝癌中绝大多数为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。因其发现具有隐匿性, 只有不到 30% 的患者在首次诊断时可接受根治性治疗^[2]。对于失去根治机会或根治术后复发的中晚期患者, 系统性治疗成为主要手段。其中, 分子靶向药物治疗、免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治疗已成为重要的治疗选择; 化学治疗及中医中药治疗也在综合管理中

发挥重要作用。特别是 ICIs 通过阻断细胞程序性死亡受体 1 (PD-1) 和细胞程序性死亡配体 1 (PD-L1) 等关键免疫抑制信号通路, 逆转 T 细胞功能耗竭, 使得免疫治疗成为极具前景的治疗方法。

但 ICIs 单药治疗应答率低, 为了提高治疗效果, 以免疫治疗为核心的联合治疗策略开始受到关注。研究表明, ICIs 的联合策略可以实现抗肿瘤的优势互补, 不仅联合抗血管生成治疗和局部治疗在中晚期肝癌治疗中具有临床潜力, 而且联合中医药治疗通过“扶正祛邪”理念实现协同增效^[3]。

虽然免疫联合疗法的效果已被证实, 但尚不能使所有患者获益, 其临床疗效如何、耐药性及治疗方案的优化仍是核心挑战, 故本文通过对免疫联合治疗的研究现状进行概述,

为临床 HCC 患者的个体化联合治疗提供理论基础。

1 肝癌免疫治疗的机制与现状

免疫检查点是维持自身免疫耐受、防止过度免疫应答、避免组织损伤的一类调节分子,当 T 细胞活化并启动效应功能时,这类分子的表达通常会相应上调,防止免疫反应过度。然而,肿瘤细胞可通过高表达相应配体等方式,通过抑制性信号使 T 细胞功能耗竭,从而逃避免疫监视与攻击。而 ICIs 可阻断该抑制性信号,恢复 T 细胞功能,增强抗肿瘤免疫应答,目前,以 PD-1 和 PD-L1 靶点的研究最为熟悉和广泛应用。

然而,目前能够从 ICIs 治疗中获益的患者仍是少数,其原因可能与耐药性有关,耐药性可分为原发性耐药与获得性耐药两类,原发性耐药的机制主要涉及两方面,一方面部分肿瘤通过激活 WNT-β 连环蛋白或信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 等信号通路,从而抑制 CD8⁺T 细胞活性,另一方面肿瘤免疫原性不足导致抗原无法被有效呈递和识别,更关键的是肿瘤微环境缺氧等形成的免疫抑制微环境会上调血管内皮生长因子形成无功能血管等,进一步加剧免疫抑制,诱导耐药;获得性耐药主要与其他免疫检查点表达上调及 T 细胞功能耗竭等因素有关^[4]。基于对耐药机制的深刻理解,免疫联合其他治疗已成为克服耐药、提升疗效的重要策略。

2 肝癌免疫联合治疗的现状及展望

目前,免疫检查点抑制剂主要包括卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、阿替利珠单抗、替雷利珠单抗、纳武利尤单抗等。免疫单药疗法由于免疫耐受性较高使其未获得较为满意的临床效果,基于此,联合治疗策略彰显出一定的优势,接下来将从免疫联合抗血管生成治疗、局部治疗和中医中药治疗三方面进行阐述。

2.1 免疫联合抗血管生成治疗

抗血管生成药物(如,阿帕替尼、仑伐替尼)可逆转肿瘤血管异常,改善肿瘤微环境缺氧的状态,与 ICIs 联合使用可以实现协同增效。目前,《原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)》已将阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗克隆抗体列为不可切除肝癌患者的一线治疗方案^[2]。多项研究系统地验证了该联合策略的全面价值。在宏观证据层面,一项纳入 9 项研究(n=1707)的 meta 分析评估该联合治疗的临床效果及安全性,结果显示,联合治疗组的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)较对照组明显延长(危险比值分别为 0.46 和 0.52,95%置信区间分别为 0.35~0.60、0.41~0.64,P 均<0.05),提示该联合策略具有好的临床疗效^[5]。在特定人群疗效方面,一项针对老年中晚期原发性肝癌患者的前瞻性队列研究(n=98)按照队列法分为试验组(卡瑞利珠单抗+阿帕替尼,n=52)和对照组(阿帕替尼,n=46),治疗 6 周,结果发现,试验组的肿瘤标志物水平(甲胎蛋白、糖类抗原 199、癌胚

抗原)均显著降低(121.43VS.195.62、34.03VS.47.53、17.05VS.26.49,P<0.05),肝功能指标和细胞免疫功能得到改善,提示该联合方案对老年人群具有抗肿瘤与器官保护的双重获益^[6]。近年来对血管包裹肿瘤细胞团(VETC)表型的深入研究,为理解联合治疗的优势提供了更深层的视角,VETC 阳性 HCC 患者的肿瘤细胞簇被内皮细胞完整包裹,该结构不仅有利于肿瘤的侵袭和转移,而且物理性地阻挡了 T 细胞的浸润,这也可能是免疫单药疗效有限的原因之一,而抗血管生成药物破坏其血管壁,改善免疫微环境,使得 VETC 阳性患者可能成为该联合方案的优势人群,但是其联合治疗效果尚需进一步的探索,这一发现提示生物标志物的精准筛选对于突破当前治疗瓶颈具有重要意义^[7]。

2.2 免疫联合局部治疗

局部治疗,如动脉化栓塞术(TACE)通过阻断 HCC 的动脉血供,使肿瘤缺血缺氧,直至坏死。但部分患者因缺血诱导血管内皮生长因子表达或栓塞不彻底导致治疗失败。此外,术后缺氧会诱导肿瘤细胞上 PD-L1 的表达,激活 PD-1/PD-L1 通路,从而抑制 T 细胞功能,因此 TACE 与 ICIs 的二联或三联策略弥补了单纯 TACE 的不足。一项随机对照试验纳入 98 例晚期 HCC 患者,随机分为观察组(信迪利单抗+TACE,n=49)和对照组(TACE,n=49),治疗 9 周,结果发现,观察组的客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)均明显高于对照组(57.14%VS.34.69%,75.51%VS.55.10%),随访一年,观察组的 PFS 和 1 年生存率均长(高)于对照组^[8]。在此基础上,靶免联合局部治疗的三联疗法作为免疫联合的延伸策略,进一步提升了疗效,成为当前研究的前沿方向。指南指出 TACE 联合靶向和免疫治疗可延长中晚期 HCC 患者的生存期,且疗效优于单一的 TACE 治疗^[2],目前多项研究正在进一步证实该治疗方案的疗效及安全性,一项队列研究纳入 78 例巨块型 HCC 患者,分为 TACE+AC 组(TACE+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗,n=22)、TACE+A 组(TACE+阿帕替尼,n=56)和 TACE+A' 组(通过倾向性匹配以 1:2 比例在 TACE+A 组中确定 44 例与 TACE+AC 组相匹配),结果发现 TACE+AC 组总体 OS 率及总体 PFS 率均高于 TACE+A' 组(P 均<0.05),不良反应发生率也高于 TACE+A' 组,但安全性可控^[9]。对于巨块型这类难治性肝癌,该三联疗法显著突破了传统治疗的瓶颈,为指南推荐 TACE 联合靶向和免疫治疗策略提供了具体疗效依据。

2.3 免疫联合中医药治疗

中医药具有效应广泛、多靶点的优势,与 ICIs 联合治疗实现减毒增效。肝癌的核心病机为正气亏虚,肝郁乘脾,致脾气亏虚,邪毒得以凝结体内,肿瘤及靶向免疫治疗中会耗损人体正气,使邪毒更盛,这也可能是引起不良反应发生的

重要原因,故治疗应当联合疏肝健脾,扶助正气,调和肝脾,以期提高疗效,降低不良反应发生率。一项随机对照试验纳入61例晚期肝癌患者,随机分为替雷利珠单抗及贝伐珠单抗治疗的对照组(n=30),在此基础上联合疏肝健脾解毒方(组成:黄芪、柴胡、白芍、莪术、鳖甲、白花蛇舌草、半枝莲、当归)作为观察组(n=31),治疗3个月,结果发现观察组的总有效率为87%,对照组的为60%($P<0.05$),不良反应发生率(6.45%VS.26.67%)和中医证候评分均低于对照组^[10]。尽管该联合治疗方案包括了抗血管生成药物贝伐珠单抗,但其结果仍能够提示疏肝健脾解毒方能清热解毒,减少副作用。其中,传统中药材黄芪具有免疫调节功能及抗癌活性,有研究表明,其活性成分黄芪多糖可能通过调控PD-1/PD-L1免疫检查点通路,提升免疫系统的监视和清除能力,这可能与其不仅能够增加肿瘤组织淋巴细胞浸润和T细胞的活性有关,还与调节肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素2等细胞因子的分泌密切相关^[11]。值得一提的是,三氧化二砷“以毒攻毒”的理念逐渐被认可,一项H22细胞系肝原位荷瘤动物研究表明三氧化二砷联合ICIs可通过募集CD8⁺T细胞以激活干扰素信号通路促进HCC抗肿瘤免疫应答^[12]。总之,中医药联合免疫治疗这种“增效、减毒、固本”的综合治疗策略为中晚期肝癌患者提供了一条有效的治疗途径。

3 结论

综上所述,肝癌的免疫联合治疗取得显著成就,克服了部分因耐药导致的应答率低的问题,目前的基础研究和临床研究表明ICIs与抗血管生成、局部和中医药的联合治疗对于提高临床疗效具有一定优势,同时对于降低不良反应发生率,提高生活质量略胜一筹。本文分析了免疫单药应答率低的原因,通过全面梳理不同联合策略的协同机理与实证效果,为克服单药应答率低的困境和实现治疗方案的优化提供了理论依据和方向性参考。但联合策略并不是简单的联合,最佳生物剂量和优势人群该如何确定与选择以及靶点枯竭仍是当前面临的核心挑战。未来研究者应以临床与基础相结合为导向,通过更严谨的临床和基础实验发掘HCC更多的潜在治疗靶点,进一步寻找最佳剂量的联合治疗策略,未来的临床医师需要适当地将免疫治疗与其他治疗相结合,作出个体化的临床决策,从而提高治疗的有效性和安全性。

【参考文献】

- [1]殷雨来,张银旭,崔枫宁,等.1990—2021年中国和全球肝癌疾病负担趋势分析与比较及未来15年预测[J].中国医学前沿杂志(电子版),2025,17(2):68-80.
- [2]中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司.原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J].协和医学杂志,2024,15(3):532-558.
- [3]冯瑜,张倩.肝癌免疫治疗的研究进展[J].现代医学与健康研究电子杂志,2025,9(1):23-26.
- [4]冯加其,刘雄青,黄鑫昱,等.肝细胞癌中PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂耐药机制的研究进展[J].胃肠病学和肝病学杂志,2025,34(6):924-929.
- [5]鲜枫,张弛,许国辉.免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗中晚期肝癌安全性和临床效果的meta分析[J].重庆医学,2023,52(4):569-575.
- [6]任晓,王红丽,刘云鹤,等.卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗老年中晚期原发性肝癌患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2024,40(23):3385-3389.
- [7]蔡子东,徐俊卿,陈梓盼,等.肝癌血管包裹肿瘤细胞团的研究进展[J].广东医科大学学报,2025,43(3):311-317.
- [8]张龙,岳爱民,段花玲.信迪利单抗联合TACE治疗晚期原发性肝癌的疗效及对T淋巴细胞亚群的影响[J].海南医学,2025,36(3):327-331.
- [9]季杰,朱迪,谢玉官,等.TACE联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗治疗巨块型肝细胞癌[J].中国介入影像与治疗学,2025,22(5):310-314.
- [10]周坤,袁维,伍静,等.疏肝健脾解毒方联合替雷利珠单抗及贝伐珠单抗对晚期肝癌患者的临床疗效[J].中成药,2024,46(12):4221-4224.
- [11]林泽晨,周河燃,钟亚珍,等.黄芪多糖对H22荷瘤小鼠PD-1抑制剂抗癌能力的影响[J].中国中医药科技,2024,31(2):217-222.
- [12]李欣.基于癌毒理论探索三氧化二砷诱导肝癌细胞免疫原性死亡的机制研究[D].中国人民解放军海军军医大学,2024.

作者简介:

孙亚奇(2003.09-),女,汉族,河南巩义人,大学本科,研究方向:肿瘤免疫学。