

·肝胆疾病专题

肝癌免疫治疗的研究进展

冯瑜，张倩*

(牡丹江医科大学第一临床医学院，黑龙江 牡丹江 157000)

【摘要】肝癌是发生在肝脏组织的恶性肿瘤，早期难察觉，中晚期治疗复杂，且疗效因人而异。随着医疗技术的发展进步，相较于过去局限、单一的治疗模式，肝癌的临床治疗已逐步发展为各种方法相结合的新型治疗模式，其中免疫治疗是肝癌治疗的新方向，可通过药物解除对免疫细胞的抑制，利用免疫细胞来识别和攻击肿瘤细胞，重新发挥抗肿瘤作用。过继细胞免疫、免疫检查点抑制剂、自然杀伤（NK）细胞等免疫疗法受到越来越多学者的关注，同时也开展了更多相关研究。现就过继细胞免疫、免疫检查点抑制剂、NK细胞等疗法在肝癌患者中的应用进行总结，以期为肝癌的免疫治疗提供参考。

【关键词】肝癌；免疫疗法；过继细胞免疫；免疫检查点抑制剂；自然杀伤细胞

【中图分类号】R735.7

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2025.01.0023.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2025.01.008

作为消化道系统常见恶性肿瘤，尽管我国近年来肝癌发病率逐渐下降，但总体预后较差，生存率较低^[1]。《2018年中国肝癌一级预防专家共识》数据显示，作为消化系统常见恶性肿瘤，肝癌发病率仍维持在较高水平，其5年相对生存率仅为12.1%，如何有效提高肝癌患者生存率是临床研究的重点任务^[2]。对于手术方案和手术治疗效果不佳的肝癌患者，临幊上主要采取放、化疗、靶向治疗、免疫治疗等方法以延缓疾病进展。肝癌免疫治疗是通过抑制肿瘤免疫逃逸机制，重新唤醒体内免疫细胞，增强机体抗肿瘤免疫应答，特异性抑制肿瘤生长，清除肿瘤微小病灶残留的治疗方法。因肝癌免疫疗法不良反应小、治疗效果显著，已逐渐成为未来肝癌治疗的发展方向，被称为继手术、放疗、化疗之后的第四大肿瘤治疗技术，主要包括过继细胞免疫、免疫检查点抑制剂、自然杀伤（NK）细胞等，这些方法对肝癌的具体效果仍需更多研究支撑^[3-4]。基于此，本研究旨在对肝癌发病的免疫学机制，过继细胞免疫、免疫检查点抑制剂单独及联合其他疗法，以及NK细胞治疗等进行综述，现报道如下。

1 肝癌发病的免疫学机制

肝癌是典型的炎症相关肿瘤，其中浸润淋巴细胞、巨噬细胞、调节性T细胞等在肿瘤的发生进展中发挥免疫逃避作用，加重病情。肝癌主要的危险因素是乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒慢性感染，其作用机制包含持续性肝脏

炎症、病毒蛋白对细胞信号通路的失调、免疫和病毒蛋白介导的氧化应激、抗病毒免疫反应受损等。乙型肝炎病毒通过诱导程序性死亡配体1（PD-L1）的表达，抑制树突状细胞活化增殖，刺激调节性T细胞、髓源性抑制细胞的分化，耗竭T细胞，进而导致乙型肝炎病毒慢性感染；丙型肝炎病毒和乙型肝炎病毒存在不同之处，其对肝癌的影响是在炎症微环境诱发的一系列免疫逃逸反应、促肿瘤效应的基础上发生的，通过在肝脏炎症环境中激活病毒蛋白相关信号通路，进而损伤肝细胞。

2 过继细胞免疫

免疫细胞可调节细胞免疫功能低下的状态，增强宿主抗肿瘤功能，同时还可以修复、改善化疗造成的免疫功能损伤。过继免疫疗法是利用淋巴细胞治疗癌症的一种方法，将自体或异体的免疫效应细胞进行分离，在体外进行激活，之后再回输到患者体内，从而达到直接杀伤肿瘤或激发机体抗肿瘤免疫反应的目的。过继免疫疗法主要分为主动细胞免疫和被动细胞免疫，主动细胞免疫包括肿瘤浸润淋巴细胞、细胞因子诱导的杀伤细胞、回输树突状细胞等；被动免疫包括输注过继免疫细胞和抗体的免疫导向等。

杨岩丽等^[5]对64例原发性肝细胞癌患者进行研究，分为免疫治疗组（29例，活化自体淋巴细胞输注）和对照组（35例，肝细胞癌相关的其他治疗），结果发现，活化自体淋巴细胞过继性免疫治疗作为肝癌辅助性治疗方法安全可

作者简介：冯瑜，2021级在读本科生，研究方向：西医临床医学对癌症的治疗。

通信作者：张倩，硕士研究生，讲师，研究方向：西医临床医学对癌症的治疗。E-mail：270149343@qq.com

行, 可提高Ⅰ~Ⅲ期肝癌一线治疗后无复发生存率, 延长患者无复发生存时间。涂松林^[6]选择66例肝癌患者为研究对象, 随机分为对照组(33例, 微波消融术)和观察组(33例, 微波消融术+树突状细胞疫苗及效应细胞过继免疫治疗), 其结果显示, 微波消融术联合树突状细胞疫苗及效应细胞过继免疫疗法治疗肝癌的效果显著, 可抑制肿瘤生长, 调控外周血淋巴细胞亚群的表达水平, 且安全性高。张丹霞等^[7]通过对72例原发性肝癌患者进行研究, 发现过继免疫细胞治疗原发性肝癌可降低肿瘤细胞恶性程度, 抑制肿瘤血管新生, 改善全身免疫功能。

过继免疫治疗通过收集患者体内免疫细胞, 经过处理、增殖、激活后输回患者体内, 以激活抗肿瘤细胞活性, 针对性攻击肿瘤细胞, 杀灭肿瘤细胞, 形成长期有效的特异性抗肿瘤免疫效应, 提高全身细胞免疫功能, 发挥抗癌效果, 并对肿瘤复发有一定预防作用。目前, 过继免疫疗法在治疗肝癌方面显示出很大的潜力, 随着科学技术的不断发展进步, 相信过继细胞免疫治疗将在未来成为肝癌治疗的重要手段之一。

3 免疫检查点抑制剂单独及联合其他疗法

免疫检查点抑制剂是免疫治疗的主要代表, 主要涉及PD-L1、程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)等。免疫检查点抑制剂是基于免疫逃逸机制, 通过激活免疫细胞, 重新发挥抗肿瘤免疫作用, 进而达到消灭肿瘤的目的。免疫检查点抑制剂包括信迪利单抗、阿替利珠单抗、纳武利尤单抗、卡瑞利珠单抗等。

3.1 免疫检查点抑制剂单独应用 2017年9月纳武利尤单抗被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗晚期肝癌, 该药物获得批准的关键数据来自第Ⅰ/Ⅱ期CheckMate-040试验, 该研究入组的肝癌患者根据Child-Pugh评分分为剂量递增队列、剂量扩张队列, 其结果显示, 在剂量递增队列、剂量扩张队列的客观缓解率(ORR)分别为15%、20%, 在治疗过程中, 未出现较严重的不良反应, 安全性好^[8]。2020年, 一项关于卡瑞利珠单抗治疗肝癌的研究显示, 患者ORR、6个月总生存率分别为14.7%、74.4%, 这提示卡瑞利珠单抗在中国晚期肝癌人群中有较好的抗肿瘤效能, 不良反应可控^[9]。尽管免疫检查点抑制剂单药治疗肝癌表现出一定的抗肿瘤活性, 但其临床疗效仍未达到预期, 提高免疫检查点抑制剂对肝癌患者的疗效是临床治疗中面临的重大挑战。

3.2 免疫检查点抑制剂联合介入治疗 肝动脉化疗栓塞术(TACE)是肝癌常用的局部介入治疗措施, 通过肝动脉插管化疗栓塞可在一定程度上控制肿瘤进展, 经肝动脉灌入血管

栓塞剂可切断肿瘤供血动脉, 同时辅助化疗药物抑制肿瘤生长, 但肿瘤病灶很多存在侧支循环和血供异常情况, 术后复发率相对较高, 长期疗效有限, 常需联合其他治疗手段, 以有效减少和推迟肿瘤复发, 延长患者生存时间^[10]。

惠锋等^[11]对84例中晚期肝癌患者进行研究, 随机分为对照组和研究组各42例, 对照组采用TACE+贝伐珠单抗治疗, 研究组采用TACE+贝伐珠单抗+信迪利单抗治疗, 其结果显示, 研究组患者ORR更高; 研究组患者治疗后肿瘤标志物和免疫因子水平调节效果更佳; 研究组患者无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)优于对照组, 这提示TACE联合信迪利单抗及贝伐珠单抗治疗中晚期肝癌, 可有效调节肿瘤标志物和免疫因子水平, 延长生存时间, 且安全性良好。钟桂红等^[12]选择68例中晚期原发性肝癌患者进行研究, 随机分为两组, 对照组(34例, 实施TACE治疗)和观察组(34例, 实施TACE联合卡瑞利珠单抗治疗), 比较两组患者近期疗效、肿瘤标志物水平及不良反应, 其结果显示, 相比对照组, 观察组患者ORR和DCR均更高; 癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)水平均更低, 这提示TACE联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期原发性肝癌可提高近期疗效, 降低肿瘤标志物水平, 且安全性较好。以TACE为基础联合免疫药物的综合转化治疗方式逐渐成为临床研究的热点, 为不可切除肝癌提供了新的治疗思路。

3.3 免疫检查点抑制剂联合放疗 放射性治疗是通过放射线治疗肿瘤的一种方法, 当高能量放射线照射在肿瘤组织上时, 肿瘤细胞的DNA被破坏, 促使其DNA的单链或双链断裂, 导致肿瘤细胞凋亡、坏死, 控制恶性肿瘤的生长, 促进恶性肿瘤缩小, 进而达到治疗恶性肿瘤的目的。肝癌放疗是通过促进肿瘤相关抗原的暴露和损伤相关分子的释放, 改善肿瘤微环境, 增强原位疫苗效应, 使免疫细胞被激活, 促进内皮细胞上黏附分子的合成和募集细胞毒性T淋巴细胞的释放, 进而促进免疫杀伤细胞对肿瘤组织的浸润, 是肝癌治疗的常用方法。但单纯放疗疗效有限, 部分患者并未获得理想的治疗效果, 需联合其他治疗方法提高治疗效果。

季洪兵等^[13]对85例不可切除的肝癌患者进行研究, 其中30例肝癌进行外放疗联合仑伐替尼和卡瑞利珠单抗治疗, 另55例进行仑伐替尼联合卡瑞利珠单抗治疗, 其结果显示, 外放疗联合仑伐替尼和卡瑞利珠单抗治疗ORR更高, 这提示外放疗联合仑伐替尼和卡瑞利珠单抗治疗不可切除肝癌临床效果显著, 不良反应可控, 且安全性较好。有研究以84例中晚期肝癌患者为研究对象, 随机分为对照组(42例, 调强放射治疗)、观察组(42例, 调强放射治疗联合卡瑞利珠单抗), 比较两组患者近期疗效和安全性, 结果发

现,相比对照组,观察组患者治疗后1、3个月的总有效率更高;观察组患者治疗后1、3个月CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺更高,CD8⁺更低;观察组患者中位生存时间更长,这表明调强放射治疗联合卡瑞利珠单抗对中晚期肝癌的疗效较好,可改善机体免疫功能,控制病情,且安全性良好^[14]。

放疗虽对肝癌有一定治疗效果,但通常需要多次治疗,每次治疗之间有一定的时间间隔,治疗效果相对较慢,且放疗无法杀死所有的肿瘤细胞,存在一定的复发风险。放疗和免疫联合可直接杀灭肿瘤细胞,增强机体对肿瘤特异性免疫效应,抑制肿瘤细胞复制,促使肿瘤逐渐萎缩,将病情控制在稳定状态,延缓病情发展,有利于延长患者的生存时间。

3.4 免疫检查点抑制剂联合消融治疗 射频消融(RFA)是利用物理热消融能量使肿瘤细胞迅速发生蛋白变性并产生不可逆的凝固坏死,从而达到治疗肿瘤的目的,具有创伤轻、痛苦小、可重复、住院时间短等优势。

付彦爽等^[15]分析102例Ⅱa期肝癌患者分别经RFA治疗、RFA治疗联合信迪利单抗治疗的效果,结果显示RFA治疗联合信迪利单抗治疗ORR、DCR分别为70.59%、86.27%,明显高于对照组的49.02%和68.63%,这提示信迪利单抗联合RFA治疗Ⅱa期肝癌效果较好。侯龙辉等^[16]选取78例原发性肝癌患者为研究对象,分为联合组(PD-1单抗联合微波消融治疗)、对照组(单一微波消融治疗),其结果显示,相比对照组,联合组患者ORR、DCR均更高;治疗后联合组患者CD39⁺、CD73⁺水平均更低,这提示PD-1单抗联合微波热消融治疗原发性肝癌,可提高DCR,延长患者生存期,且具有一定的安全性。陈晓丽等^[17]对102例原发性肝癌患者进行研究,分为A组(TACE联合RFA与卡瑞利珠单抗治疗,51例)、B组(TACE联合RFA治疗,51例),结果发现,A组临床治疗有效率为90.20%,高于B组的74.51%;A组治疗后血清AFP、糖类抗原199和癌胚抗原水平均低于B组,这提示TACE联合RFA的基础上联合应用卡瑞利珠单抗治疗原发性肝癌,可有效抑制肿瘤标志物表达,提高临床疗效。

消融治疗肝癌虽疗效确切,但仍存在消融治疗后会出现新的病灶的风险,单独使用有一定局限性,联合免疫治疗则可提高治抗肿瘤效果。此外,TACE、RFA等对机体正常免疫均有一定程度损伤,导致免疫功能异常,而联合应用卡瑞利珠单抗、信迪利单抗等,可有效调节CD8⁺、CD4⁺等的表达,对细胞免疫有明显改善作用,并促进免疫功能重建,发挥抗肿瘤效应。

3.5 免疫检查点抑制剂联合靶向治疗 靶向治疗是针对已经明确致癌位点的一种治疗方式,通过研制有效的阻断剂,在药物进入体内后与致癌位点相结合,通过诱导肿瘤

细胞分化、干扰细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖转移等途径达到治疗肿瘤的目的。

邹瑜斌等^[18]选择60例晚期肝癌患者进行研究,随机分为研究组(30例,甲苯磺酸索拉非尼片+注射用卡瑞利珠单抗)、对照组(30例,甲苯磺酸索拉非尼片),观察卡瑞利珠单抗联合索拉非尼治疗晚期肝癌的临床疗效和安全性,其结果显示,研究组患者ORR高于对照组;研究组患者中位OS和中位PFS均长于对照组,这提示卡瑞利珠单抗联合索拉非尼治疗晚期肝癌,可有效控制和延缓病情进展,延长其生存时间,且耐受性良好。黄英等^[19]以78例晚期原发性肝癌为研究对象,随机分为对照组(39例,仑伐替尼)、观察组(39例,卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼),其结果显示,观察组患者ORR和DCR分别为56.4%和92.3%,高于对照组的33.3%和74.4%;随访2年末,观察组患者PFS为16.2个月,高于对照组的12.3个月;观察组患者OS为20.3个月,高于对照组患者的16个月,这提示瑞利珠单抗联合仑伐替尼治疗晚期原发性肝癌近远期疗效较好,不良反应可控。曹静等^[20]选取96例晚期肝癌患者进行研究,分为观察组(48例,卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼治疗)、对照组(48例,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗),其结果显示,观察组患者ORR、DCR分别为50.00%、83.33%,高于对照组患者的33.33%、68.75%;观察组患者PFS为9.6个月,高于对照组的6.2个月,两组患者不良反应发生类型及总发生率均无明显差异,这提示晚期肝癌经卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼或阿帕替尼治疗具有一定疗效,而患者从卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼中的生存获益可能优于联合阿帕替尼。

靶向药联合免疫治疗,可抑制血管生成因子,改善肿瘤微环境,诱导细胞毒性T细胞,促进抗PD-1的抗肿瘤活性,进而促进免疫治疗的活性,提高肝癌治疗效果。

4 NK细胞治疗

目前,关于NK免疫细胞疗法治疗肝癌仍然处于早期研发阶段,相关的研究报道不多,其中胡志朝等^[21]通过对82例肝癌患者进行研究,随机分为观察组和对照组(各41例),分别接受腹腔镜下RFA治疗与NK细胞辅助腹腔镜下RFA治疗,其结果显示,观察组患者的OS、PFS分别为16个月、12个月,长于对照组患者的12个月、8个月,这提示NK细胞辅助RFA治疗肝癌临床效果显著,可改善患者预后。谢思伦等^[22]选择17例肝癌患者为研究对象,采集患者自身或其亲属的外周血,经过体外培养诱导产生高活性NK细胞,静脉输回患者体内,结果显示,经高活性NK细胞治疗,17例肝癌患者有效缓解率为14.3%,DCR为71.4%,治疗过程中未发生严重不良反应,这提示异体NK

细胞免疫治疗可有效缓解肝癌病情，且安全良好，具有潜在应用价值。

NK 细胞是一类固有淋巴样细胞，无需抗原预先致敏，就能自发地杀伤靶细胞，NK 细胞是抑制肿瘤的免疫效应细胞，可抑制肿瘤细胞的转移和增殖，阻碍新生血管的形成，并激活抗肿瘤免疫途径，促进机体免疫功能恢复，进而发挥抗肿瘤作用。

5 小结与展望

免疫疗法是通过干预和激活免疫功能，增强机体免疫力，抑制、杀伤肿瘤细胞，从而控制肝癌的进展，其中过继细胞免疫对细胞免疫功能低下的患者（如大剂量化疗、放疗后的患者）更为适合；免疫检查点抑制剂适用于晚期或转移性的原发性肝癌、局部不可切除性肝癌患者；NK 细胞免疫对由乙型肝炎或丙型肝炎引起的肝癌，治疗效果相对较好，但单纯免疫治疗疗效也存在局限性，需结合患者实际情况合理选择治疗方案，以提高治疗效果，改善患者预后。分析现阶段国内外临床试验结果可发现，放化疗、TACE、免疫治疗等治疗方式的开发探索和以免疫治疗为核心的多种治疗方式相互配合的新模式有可能改变肝癌患者的未来治疗结局。

参考文献

- [1] 杨帆,曹毛毛,李贺,等.1990—2019年中国人群肝癌流行病学趋势分析及预测[J].中华消化外科杂志,2022,21(1): 106-113.
- [2] 中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会感染相关肿瘤防控学组,中华预防医学会慢病预防与控制分会,中华预防医学会健康传播分会.中国肝癌一级预防专家共识(2018)[J].中华肿瘤杂志,2018,40(7): 550-557.
- [3] 常冬冬,殷荣华,张燕,等.卡瑞利珠单抗对不可切除肝癌DTACE 术后肿瘤进展的疗效和安全性[J].肝脏,2024,29(4): 395-399.
- [4] 徐金发,宋文灿,郑中显,等.国产细胞程序性死亡受体 1 抑制剂卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗中晚期原发性肝癌的疗效研究[J].中国全科医学,2022,25(26): 3258-3262.
- [5] 杨岩丽,廖丽,张婧,等.活化自体淋巴细胞过继性免疫治疗在原发性肝细胞癌中的疗效观察[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2021,28(11): 1098-1106.
- [6] 涂松林.微波消融术联合树突状细胞疫苗及效应细胞过继免疫治疗肝癌的安全性及对外周血淋巴细胞亚群的影响[J].当代医药论丛,2022,20(19): 49-52.
- [7] 张丹霞,桂若虎,王晓洋,等.过继免疫细胞治疗对原发性肝癌患者免疫学指标的影响[J].临床合理用药杂志,2021,14(25): 107-109.
- [8] EL-KHOUEIRY A B, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. Lancet, 2017, 389(10088): 2492-2502.
- [9] QIN S, REN Z, MENG Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 571-580.
- [10] FENG R, CHENG D X, SONG T, et al. Efficacy and safety analysis of transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in advanced hepatocellular carcinoma descending hepatectomy[J]. World J Gastrointest Surg, 2023, 15(4): 687-697.
- [11] 惠峰,马守成,裴霞霞.信迪利单抗、贝伐珠单抗联合肝动脉化疗栓塞术在中晚期肝癌患者中的临床应用[J].中国现代医学杂志,2024,34(6): 86-91.
- [12] 钟桂红,韩建,徐樟琦,等.TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期原发性肝癌患者的临床效果[J].临床医学工程,2023,30(10): 1353-1354.
- [13] 季洪兵,潘建基,刘文晖.外放疗联合仑伐替尼和卡瑞利珠单抗治疗不可切除肝癌的疗效与安全性评价[J].中国肿瘤,2024,33(5): 420-427.
- [14] 史广龙,徐学东,黄瑞,等.调强放射治疗联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝细胞肝癌的临床研究[J].局解手术学杂志,2024,33(1): 43-46.
- [15] 付彦爽,陈晓丽,付彦青.信迪利单抗联合射频消融治疗Ⅱa期肝癌临床研究[J].中国药业,2023,32(6): 106-109.
- [16] 侯龙辉,韦杨超.PD-1 单抗联合微波消融治疗原发性肝癌的临床疗效[J].医学临床研究,2023,40(1): 95-97, 101.
- [17] 陈晓丽,付彦爽,付彦青.TACE 联合射频消融术与卡瑞利珠单抗治疗原发性肝癌的临床疗效及预后研究[J].中国医院用药评价与分析,2023,23(9): 1093-1097.
- [18] 邹瑜斌,杨灵,肖池金.卡瑞利珠单抗联合索拉非尼治疗晚期肝癌的临床观察[J].中国药房,2024,35(12): 1522-1526.
- [19] 黄英,杨志勇,罗明.卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼治疗晚期原发性肝癌患者疗效和安全性分析[J].实用肝脏病杂志,2024,27(4): 595-598.
- [20] 曹静,夏晓阳,尤冬山,等.卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼或阿帕替尼对晚期肝癌患者肝功能及肿瘤标志物的影响[J].肝脏,2023,28(12): 1440-1445.
- [21] 胡志朝,刘航,张锦纯,等.自然杀伤细胞辅助射频消融术治疗肝癌患者的效果及对 T 细胞亚群及生存质量的影响[J].广西医科大学学报,2023,40(11): 1871-1877.
- [22] 谢思伦,陈继冰,伍震懿,等.自然杀伤细胞治疗肝癌的前瞻性研究[J].现代肿瘤医学,2020,28(7): 1165-1169.