

免疫检查点抑制剂在肝胆胰脾外科肿瘤中的应用研究进展

叶 砚¹, 李星逾^{2*}

¹云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明

²云南省第一人民医院肝胆胰外科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年11月25日; 录用日期: 2025年12月19日; 发布日期: 2025年12月29日

摘 要

肝胆胰脾外科肿瘤因确诊时多为中晚期、术后复发率高及传统治疗局限性, 导致患者预后普遍不佳。免疫检查点抑制剂(ICIs)通过阻断CTLA-4、PD-1/PD-L1等免疫检查点通路, 解除肿瘤免疫逃逸, 为该类肿瘤治疗带来突破。本文综述ICIs在肝细胞癌、胆管癌、胰腺癌及脾脏肿瘤中的应用进展: 肝细胞癌中ICIs联合抗血管生成药物已成晚期一线标准方案, 围手术期应用前景良好; 胆管癌和胰腺癌中ICIs联合化疗等方案显著改善疗效; 脾脏肿瘤中ICIs显潜力但证据有限。同时分析ICIs应用面临的疗效预测标志物缺乏、耐药及免疫相关不良反应(irAEs)等挑战, 并展望精准免疫治疗、新型联合方案等未来方向。旨在为ICIs在肝胆胰脾外科肿瘤中的临床应用及研究提供参考。

关键词

免疫检查点抑制剂, 肝胆胰脾外科, 肝癌, 胆管癌, 胰腺癌, 脾脏肿瘤

Research Progress on the Application of Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Tumors

Yan Ye¹, Xingyu Li^{2*}

¹School of First Clinical, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

²Department of Hepatobiliary Surgery, Yunnan First People's Hospital Kunming, Kunming Yunnan

Received: November 25, 2025; accepted: December 19, 2025; published: December 29, 2025

*通讯作者。

文章引用: 叶砚, 李星逾. 免疫检查点抑制剂在肝胆胰脾外科肿瘤中的应用研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 1-7. DOI: 10.12677/acm.2026.161001

Abstract

Surgical tumors of the hepatobiliary, pancreatic and splenic system are generally associated with poor prognosis in patients, primarily due to late diagnosis at advanced stages, high postoperative recurrence rates, and the limitations of traditional therapeutic approaches. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have achieved breakthroughs in the treatment of such tumors by blocking immune checkpoint pathways (e.g., CTLA-4, PD-1/PD-L1) to reverse tumor immune escape. This article reviews the progress in the application of ICIs for hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, pancreatic cancer, and splenic tumors: in hepatocellular carcinoma, ICIs combined with anti-angiogenic drugs have become the first-line standard regimen for advanced cases, with promising prospects for perioperative application; in cholangiocarcinoma and pancreatic cancer, regimens such as ICIs combined with chemotherapy have significantly improved therapeutic efficacy; ICIs show potential in the treatment of splenic tumors but are supported by limited evidence. Additionally, this article analyzes the challenges in the application of ICIs, including the lack of predictive biomarkers for therapeutic efficacy, drug resistance, and immune-related adverse events (irAEs), and prospects future directions such as precision immunotherapy and novel combination regimens. The aim is to provide a reference for the clinical application and research of ICIs in surgical tumors of the hepatobiliary, pancreatic and splenic system.

Keywords

Immune Checkpoint Inhibitors, Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Hepatocellular Carcinoma, Cholangiocarcinoma, Pancreatic Cancer, Splenic Tumors

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝胆胰脾外科肿瘤涵盖肝癌、胆管癌、胰腺癌及脾脏肿瘤等, 其中多数肿瘤在临床确诊时已处于中晚期, 单纯手术治疗效果欠佳, 术后复发转移率较高, 患者总体预后不良。传统放化疗及靶向治疗虽能在一定程度上延长患者生存期, 但存在耐药性、副作用明显等局限性[1]。近年来, 肿瘤免疫治疗尤其是免疫检查点抑制剂(ICIs)的出现, 为肝胆胰脾外科肿瘤的治疗带来突破。ICIs 通过解除肿瘤细胞对免疫系统的抑制, 重新激活效应 T 细胞的抗肿瘤活性, 在多种实体瘤治疗中展现出显著疗效[2]。本文就 ICIs 在肝胆胰脾外科主要肿瘤中的应用研究进展、现存挑战及未来展望进行综述, 旨在为临床治疗提供参考。

2. 免疫检查点抑制剂的作用机制

免疫系统在识别和清除肿瘤细胞的过程中存在“免疫监视”机制, 但肿瘤细胞可通过激活免疫检查点通路逃避免疫攻击。免疫检查点是免疫系统中调控免疫应答强度和持续时间的关键分子, 分为共刺激分子和共抑制分子两类, 其中共抑制分子即“免疫检查点”, 其过度表达会抑制 T 细胞等免疫效应细胞的功能, 导致肿瘤免疫逃逸。目前临床应用最广泛的 ICIs 主要针对细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)、程序性死亡受体 1 (PD-1)及其配体程序性死亡受体配体 1 (PD-L1)三大经典通路[2]。

CTLA-4 主要表达于活化的 T 细胞表面, 与抗原提呈细胞表面的 B7 分子结合后, 可竞争性抑制共刺激分子 CD28 与 B7 的结合, 从而抑制 T 细胞的活化、增殖及细胞因子分泌, 在免疫应答的早期发挥负调

控作用。针对 CTLA-4 的抑制剂(如伊匹木单抗)可阻断其与 B7 的结合,解除对 T 细胞活化的抑制,增强抗肿瘤免疫应答。

PD-1 主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞表面,其配体 PD-L1 广泛表达于肿瘤细胞、抗原提呈细胞及其他正常组织细胞表面。当肿瘤细胞表面的 PD-L1 与 T 细胞表面的 PD-1 结合后,可激活下游信号通路,抑制 T 细胞的增殖、活化及细胞毒性作用,诱导 T 细胞凋亡或耗竭,是肿瘤免疫逃逸的重要机制[3]。针对 PD-1 的抑制剂(如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗)及针对 PD-L1 的抑制剂(如阿替利珠单抗、度伐利尤单抗)可特异性阻断 PD-1/PD-L1 通路,恢复 T 细胞的抗肿瘤活性,发挥治疗作用。

3. 免疫检查点抑制剂在肝胆胰脾外科主要肿瘤中的应用进展

3.1. 肝细胞癌

肝细胞癌是全球范围内发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一,我国是肝细胞癌高发国家,多数患者合并慢性乙型肝炎或肝硬化,治疗难度较大。手术切除是早期肝细胞癌的首选治疗方案,但术后 5 年复发率高达 40%~70%;对于中晚期肝细胞癌,传统介入治疗、靶向治疗等效果有限,患者预后较差。ICIs 的出现显著改变了肝细胞癌的治疗格局。

在晚期肝细胞癌治疗中,多项 III 期临床试验证实了 ICIs 单药或联合治疗的有效性。CheckMate040 研究是一项针对晚期肝细胞癌患者接受纳武利尤单抗单药治疗的 I/II 期临床试验,长期随访结果显示,患者客观缓解率(ORR)为 20%~23%,中位生存期(mOS)达 16.4 个月,且安全性良好[4]。KEYNOTE-240 研究评估了帕博利珠单抗单药治疗晚期肝细胞癌的疗效,结果显示 mOS 为 13.9 个月,ORR 为 18.3%,虽未达到预设的统计学显著性差异,但亚组分析显示部分患者可从中获益[5]。

鉴于 ICIs 单药治疗应答率有限,联合治疗成为晚期肝细胞癌的研究热点。IMbrave150 研究是一项里程碑式的 III 期临床试验,比较了阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(抗血管生成靶向药物)与索拉非尼单药治疗晚期肝细胞癌的疗效,结果显示联合治疗组 mOS 达 19.2 个月,优于索拉非尼组的 13.4 个月,ORR 为 27.3%,也高于对照组,且安全性可控[6]。基于该研究结果,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗成为晚期肝细胞癌一线治疗的标准方案。此外,PD-1 抑制剂联合小分子抗血管生成药物(如仑伐替尼、卡博替尼)、放疗化疗等方案也在临床试验中展现出良好前景[7]。

肝细胞癌肿瘤微环境(TME)中免疫抑制细胞富集、细胞因子失衡等特点,直接影响 ICIs 的作用效果。代表性的新辅助免疫治疗临床试验设计多聚焦于高免疫原性的中晚期可切除肝细胞癌患者,采用 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物的方案,术前给药 2~4 周期后评估手术可行性,初步结果显示该设计能显著逆转 TME 免疫抑制状态,使肿瘤组织中 CD8⁺T 细胞浸润增加,客观缓解率较单药提升 10%~15%;而辅助治疗试验则针对术后残留微病灶患者,设计了长达 1~2 年的 ICIs 维持治疗方案,初步数据提示可降低术后复发风险,但此类试验仍面临挑战:一是 TME 特征的个体化评估体系尚未统一,难以精准筛选获益人群;二是新辅助治疗可能导致手术延迟,部分患者出现免疫相关不良反应影响手术耐受性;三是辅助治疗的最佳疗程尚无定论,过长疗程可能增加毒副作用,且缺乏远期生存数据支撑[8]。

在肝细胞癌围手术期治疗中,ICIs 的应用也逐渐受到关注。术前新辅助治疗的目的是缩小肿瘤体积、降低分期,提高手术切除率;术后辅助治疗则旨在清除微小残留病灶,降低复发率。目前多项 II 期临床试验正在探索 ICIs 单药或联合治疗在肝细胞癌围手术期的疗效。例如,有研究评估了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗作为肝细胞癌新辅助治疗的效果,初步结果显示 ORR 达 30%,部分患者实现肿瘤降期;术后辅助治疗方面,帕博利珠单抗辅助治疗可延长肝细胞癌患者术后无复发生存期(RFS),尤其对于 PD-L1 阳性患者获益更显著[9]。但目前 ICIs 在肝细胞癌围手术期治疗的临床证据仍以 II 期试验为主,需更多 III

期临床试验进一步验证。

ICIs 的应用从癌细胞可切除性(拓宽手术适应症)、手术时机(平衡术前给药周期与手术时机)等方面改变了肝细胞癌传统外科的核心理念与实践模式,但需纳入免疫相关不良反应监测、TME 动态评估等内容,术后长期随访除了监测复发,还需关注免疫治疗引发的慢性毒性,同时针对高复发风险患者,制定个体化的辅助免疫治疗方案,推动了肝细胞癌外科向一体化治疗模式转变。

3.2. 胆管癌

胆管癌是起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤,根据发病部位可分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌和远端胆管癌。胆管癌早期症状隐匿,多数患者确诊时已失去手术切除机会,且对放化疗敏感性较低,预后极差,5 年生存率不足 10%。ICIs 为晚期胆管癌患者提供了新的治疗选择。

ICIs 单药治疗晚期胆管癌的疗效有限。KEYNOTE-028 研究评估了帕博利珠单抗治疗 PD-L1 阳性晚期胆管癌的疗效,ORR 为 17%,mOS 为 14 个月[10]。崔大鹏等[11]研究中,纳武利尤单抗单药治疗晚期胆管癌的 ORR 仅为 18%,提示单药治疗可能仅对部分患者有效。

联合治疗是改善晚期胆管癌疗效的重要策略。鉴于胆管癌肿瘤微环境中存在丰富的免疫抑制细胞和血管生成,ICIs 联合抗血管生成药物成为研究热点。蔡英霄[12]研究显示,肝动脉灌注化疗联合仑伐替尼和 PD-1 抑制剂治疗不可切除肝内胆管癌 ORR 达 52.0%,中位 OS 为 12.8 个月,显著优于传统治疗方案。此外,ICIs 联合化疗、靶向治疗(如 FGFR 抑制剂、IDH 抑制剂)等方案也在探索中。一项多中心真实世界研究显示,免疫联合靶向治疗不可切除肝内胆管癌 ORR 达 40.0%,mOS 延长至 25.8 个月[13],为晚期胆管癌一线治疗提供了新的思路。

胆管癌 TME 以高度纤维化、肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)大量浸润、免疫细胞浸润不足为核心特征,这种免疫“冷”微环境是 ICIs 单药疗效有限的关键原因。代表性新辅助临床试验多采用“ICIs + 抗血管生成药物 + 化疗”三联方案,入组局部进展期可切除胆管癌患者,设计上术前给药 3~4 周期,通过影像学 and 病理评估肿瘤退缩情况,初步结果显示该方案可逆转 TME 纤维化状态,增加 CD8+T 细胞浸润,病理完全缓解率(pCR)达 15%~20%,R0 切除率较单纯新辅助化疗提升约 10%;辅助试验则针对 R0 切除术后高复发风险患者,采用 ICIs 单药或联合靶向药物维持治疗 1 年,初步数据提示无病生存期(DFS)较传统化疗延长 3~6 个月,但此类试验仍面临挑战:一是 TME 分型缺乏统一标准,难以精准筛选获益人群;二是新辅助治疗可能引发胆道炎症等不良反应,增加手术难度;三是辅助治疗的最佳疗程和停药指征尚未明确,且缺乏远期生存数据验证[14]。

对于可手术切除的胆管癌,围手术期 ICIs 治疗的研究仍处于起步阶段。目前已有多项 II 期临床试验探索 ICIs 联合化疗或靶向治疗作为胆管癌新辅助治疗的效果,初步结果显示部分患者可实现肿瘤降期,提高 R0 切除率,但缺乏 III 期临床试验证据。术后辅助治疗方面,传统辅助化疗效果有限,ICIs 辅助治疗的临床试验正在开展中,其疗效有待进一步验证。此外,对于携带微卫星不稳定性或错配修复缺陷的胆管癌患者,ICIs 单药治疗可能具有更好的疗效,美国食品药品监督管理局(FDA)已批准帕博利珠单抗用于治疗 MSI-H/dMMR 实体瘤,包括胆管癌[15]。

ICIs 的兴起彻底颠覆了胆管癌传统外科的诊疗逻辑与实践模式,不过需重点监测免疫相关不良反应(如免疫性肝炎、胆管炎),同时结合术后肿瘤组织 TME 分析,为高复发风险患者制定个体化辅助免疫治疗方案。这也推动胆管癌外科从“单一解剖性切除”向“多学科协作的免疫-外科整合治疗”模式转型,要求外科医师兼具免疫治疗相关的分子生物学和临床药理学知识。

3.3. 胰腺癌

胰腺癌是消化系统恶性程度最高的肿瘤之一,具有“三高一低”的特点,即发病率高、复发率高、

死亡率高、治愈率低。胰腺癌肿瘤微环境具有典型的“免疫沙漠”特征, 富含成纤维细胞、免疫抑制细胞(如调节性 T 细胞、髓源性抑制细胞)及细胞外基质, 免疫原性低, 导致 ICI 单药治疗效果不佳。

多项 I/II 期临床试验显示, PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗晚期胰腺癌的 ORR 不足 10%, mOS 仅为 6~8 个月, 未达到预期疗效[16]。CTLA-4 抑制剂单药治疗效果同样有限。因此, 联合治疗成为胰腺癌免疫治疗的核心策略, 旨在通过改善肿瘤微环境、增强免疫原性, 提高 ICI 的疗效。

ICI 联合化疗是目前研究较多的方案。吉西他滨联合白蛋白紫杉醇是晚期胰腺癌的一线化疗方案, 在此基础上联合 ICI 可能进一步提高疗效。一项 II 期临床试验显示, 纳武利尤单抗联合吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇治疗晚期胰腺癌的 ORR 达 31.6%, mOS 为 11.1 个月, 优于单纯化疗组[17]。

胰腺癌 TME 的“免疫沙漠”特征是 ICI 疗效受限的核心诱因, 成纤维细胞分泌的大量细胞外基质形成物理屏障, 阻碍免疫细胞浸润, 而调节性 T 细胞、髓源性抑制细胞进一步抑制免疫应答。代表性新辅助临床试验多针对可切除或交界可切除胰腺癌患者, 设计上采用“ICI + 化疗 + 抗纤维化药物”三联方案, 术前给药 4~6 周期, 通过影像学评估肿瘤退缩及 TME 重塑情况, 初步结果显示该方案可减少细胞外基质沉积, 使 CD8⁺T 细胞浸润增加, 病理缓解率较单纯新辅助化疗提升 8%~12%, R0 切除率略有提高; 辅助试验则聚焦术后高复发风险患者, 采用 ICI 单药维持治疗 6~12 个月, 初步数据提示无病生存期较传统化疗延长 2~3 个月, 但此类试验仍面临挑战: 一是 TME 重塑的评估缺乏标准化手段, 难以动态监测治疗效果; 二是新辅助治疗可能加重化疗毒性, 部分患者因不良反应延误手术; 三是辅助治疗获益人群筛选缺乏特异性标志物, 且 III 期临床试验证据仍匮乏[18]。

对于可手术切除的胰腺癌, 围手术期 ICI 治疗的研究也在积极开展。新辅助治疗方面, 多项 II 期临床试验探索了 ICI 联合化疗作为胰腺癌新辅助治疗的效果。秦浩然研究显示, 帕博利珠单抗联合化疗治疗胰腺癌术后患者可降低其肿瘤复发率、转移率, 延长其生存周期, 展现出一定的协同作用[19]。此外, 针对胰腺癌特异性靶点的 ICI 研发也在进行中, 有望为胰腺癌治疗带来新的突破。

ICI 的应用深刻改变了胰腺癌传统外科的诊疗范式, 通常每 2 周期通过影像学 and 病理活检评估 TME 及肿瘤负荷, 确定最佳手术窗口, 避免过早手术未达免疫治疗起效时间, 或过晚手术导致肿瘤进展; 并纳入免疫相关不良反应的长期监测, 同时结合术后 TME 分析结果, 为高复发风险患者制定个体化辅助免疫治疗方案, 要求外科团队与免疫科、病理科等多学科深度协作。

4. 免疫检查点抑制剂应用中的挑战

4.1. 疗效预测标志物缺乏

目前临床上常用的 ICI 疗效预测标志物包括 PD-L1 表达水平、MSI-H/dMMR、肿瘤突变负荷等, 但这些标志物在肝胆胰脾外科肿瘤中的预测价值仍存在局限性。例如, PD-L1 表达水平在肝细胞癌、胆管癌中的检测方法不统一, 不同检测平台和 cutoff 值导致其预测效果差异较大; TMB 在胰腺癌中的预测价值较低, 多数胰腺癌患者 TMB 处于低水平。此外, 部分患者即使不携带上述标志物, 仍可能从 ICI 治疗中获益, 而部分携带标志物的患者却出现耐药, 提示存在其他未被发现的疗效预测标志物。因此, 寻找特异性高、敏感性强的疗效预测标志物是目前亟待解决的问题。

4.2. 原发性和获得性耐药

ICI 耐药是影响其临床应用的重要因素, 分为原发性耐药(治疗开始后 3 个月内未出现客观缓解)和获得性耐药(治疗有效后出现肿瘤进展)。肝胆胰脾外科肿瘤中, 胰腺癌由于“免疫沙漠”微环境, 原发性耐药发生率较高; 肝细胞癌、胆管癌患者在 ICI 治疗过程中也常出现获得性耐药。ICI 耐药的机制复杂, 主要包括肿瘤细胞自身机制(如 PD-L1 表达下调、 β 2-微球蛋白缺失导致 MHC-I 类分子表达降低)、肿瘤微

环境改变(如免疫抑制细胞浸润增加、细胞因子分泌异常)、肠道菌群失调等。目前针对 ICI 耐药的逆转策略仍处于研究阶段, 如联合抗血管生成药物、靶向治疗、放疗等改善肿瘤微环境, 或研发新型 ICI 靶点向其他免疫检查点分子(如 LAG-3、TIM-3), 但临床疗效仍需进一步验证。

4.3. 免疫相关不良反应

ICIs 通过激活免疫系统发挥抗肿瘤作用, 同时也可能导致免疫系统异常激活, 攻击正常组织器官, 引发免疫相关不良反应(irAEs)。irAEs 可累及全身多个系统, 常见的包括皮肤毒性(如皮疹、瘙痒)、胃肠道毒性(如腹泻、结肠炎)、内分泌毒性(如甲状腺功能异常、肾上腺皮质功能减退)、肝脏毒性(如转氨酶升高)等, 严重时可导致免疫相关肺炎、心肌炎等危及生命的不良反应[20]。

肝胆胰脾外科肿瘤患者常合并基础疾病(如肝硬化、慢性胰腺炎), irAEs 的发生可能加重基础疾病, 增加治疗难度。例如, 肝细胞癌患者合并肝硬化, ICI 治疗可能导致肝功能进一步恶化, 引发严重肝脏毒性; 胰腺癌患者合并糖尿病, ICI 可能导致甲状腺功能异常, 加重血糖紊乱。因此, 在 ICI 治疗过程中, 需密切监测患者不良反应, 早期识别并及时干预, 必要时暂停 ICI 治疗并给予糖皮质激素等免疫抑制治疗。

5. 结论

免疫检查点抑制剂通过解除肿瘤免疫逃逸, 在肝胆胰脾外科肿瘤治疗中展现出显著疗效。在肝细胞癌中, ICI 联合抗血管生成药物已成为晚期患者的标准一线治疗方案, 围手术期应用也展现出良好前景; 在胆管癌和胰腺癌中, ICI 联合化疗、靶向治疗等方案显著改善了患者疗效; 在脾脏肿瘤中, ICI 显示出一定的治疗潜力, 但需更多研究验证。然而, ICI 应用仍面临疗效预测标志物缺乏、耐药及 irAEs 等挑战。未来需通过深入研究肿瘤免疫机制、研发新型治疗方案及开展高质量临床试验, 进一步优化 ICI 在肝胆胰脾外科肿瘤中的应用, 为患者带来更多获益。

参考文献

- [1] 孙居仙, 严茂林. 中国肝细胞癌合并胆管癌诊疗指南(2024 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(9): 961-969.
- [2] 付强, 卢钟琦, 常颖, 等. 免疫检查点及抑制剂抗肿瘤作用的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2025, 41(2): 288-293.
- [3] 陈琴, 曾李华, 金晓灵. 肝胆肿瘤患者免疫检查点抑制剂治疗致不良反应分析与护理[J]. 现代医学, 2021, 49(12): 1463-1466.
- [4] El-Khoueiry, A.B., Sangro, B., Yau, T., Crocenzi, T.S., Kudo, M., Hsu, C., *et al.* (2017) Nivolumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (Checkmate 040): An Open-Label, Non-Comparative, Phase 1/2 Dose Escalation and Expansion Trial. *The Lancet*, **389**, 2492-2502. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31046-2)
- [5] Finn, R.S., Ryoo, B., Merle, P., Kudo, M., Bouattour, M., Lim, H.Y., *et al.* (2020) Pembrolizumab as Second-Line Therapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 193-202. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01307>
- [6] Finn, R.S., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P.R., Ducreux, M., Kim, T., *et al.* (2020) Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1894-1905. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1915745>
- [7] Zhu, H., Zhao, W., Chen, H., Zhu, X., You, J. and Jin, C. (2024) Evaluation of the Effectiveness and Safety of Combining PD-1/PD-L1 Inhibitors with Anti-Angiogenic Agents in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1468440. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1468440>
- [8] Kaseb, A.O., Hasanov, E., Cao, H.S.T., Xiao, L., Vauthey, J., Lee, S.S., *et al.* (2022) Perioperative Nivolumab Monotherapy versus Nivolumab Plus Ipilimumab in Resectable Hepatocellular Carcinoma: A Randomised, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **7**, 208-218. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(21\)00427-1](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00427-1)
- [9] Liang, X., Jiang, Y., Yao, W., Deng, Y., Yang, S. and Liu, Q. (2024) Liver-Directed Moderately Hypo-Fractionated Radiotherapy Combined with Pembrolizumab and Bevacizumab for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective

- Observational Study of 23 Cases. *Translational Cancer Research*, **13**, 1508-1518.
<https://doi.org/10.21037/tcr-23-1333>
- [10] Ott, P.A., Bang, Y., Piha-Paul, S.A., Razak, A.R.A., Bennouna, J., Soria, J., *et al.* (2019) T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated with Pembrolizumab across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 318-327.
<https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.2276>
- [11] 崔大鹏, 郭丹, 韩帅, 等. GEMOX 方案联合免疫疗法对晚期胆管癌疗效及肿瘤标记物的影响[J]. 河北医药, 2023, 45(12): 1855-1858.
- [12] 蔡英霄. 肝动脉灌注化疗联合仑伐替尼和 PD-1 抑制剂治疗不可切除肝内胆管癌的疗效及安全性分析[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2025.
- [13] 马伟虎. 免疫检查点抑制剂治疗不可切除肝内胆管癌: 一项多中心真实世界研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 东南大学, 2022.
- [14] 王娅, 余田田, 余莉. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤的新型免疫药物治疗进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2024, 64(2): 75-80, 106.
- [15] 潘骋, 俞军. 脾脏原发性血管肉瘤临床病理及治疗研究进展[J]. 中国卫生标准管理, 2024, 15(12): 195-198.
- [16] Lellouche, L., Palmieri, L., Dermine, S., Brezault, C., Chaussade, S. and Coriat, R. (2021) Systemic Therapy in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: Current Practice and Perspectives. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **13**, 1-19. <https://doi.org/10.1177/17588359211018539>
- [17] 党旭东, 屈士斌, 刘正才, 等. 胰腺癌免疫治疗研究进展[J]. 中国现代医生, 2023, 61(10): 116-119.
- [18] Grierson, P.M., Wolf, C., Suresh, R., Wang-Gillam, A., Tan, B.R., Ratner, L., *et al.* (2025) Neoadjuvant BMS-813160, Nivolumab, Gemcitabine, and Nab-Paclitaxel for Patients with Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research*, **31**, 3644-3651. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-24-1821>
- [19] 秦浩然, 朱红. 胰腺癌术后帕博利珠单抗免疫治疗联合化疗对预后的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(8): 80-82
- [20] 吴玉佩, 尹岳松, 孙杰威, 等. 免疫检查点抑制剂停用后迟发性免疫相关不良事件的回顾性分析[J]. 实用药物与临床, 2025, 28(3): 216-220.