

胰腺恶性肿瘤免疫治疗的研究进展

陈思博^{1*}, 衡阳^{2#}

¹哈密市中心医院检验科, 新疆 哈密

²哈密市中心医院肝胆胃肠外科, 新疆 哈密

收稿日期: 2025年3月3日; 录用日期: 2025年3月22日; 发布日期: 2025年4月2日

摘要

胰腺恶性肿瘤恶性程度高, 其死亡率与发病率紧密匹配, 尽管近年来的诊疗策略不断进步, 但总体预后并没有一个显著的改善。免疫治疗作为新兴的治疗策略, 为胰腺恶性肿瘤患者提供了新的治疗思路, 并且在部分临床研究中表现出明显的优势。尽管目前仍有诸多局限, 但潜力巨大, 为胰腺恶性肿瘤患者带来新的曙光。

关键词

胰腺恶性肿瘤, 免疫治疗, 免疫检查点抑制剂

Research Progress of Immunotherapy for Pancreatic Malignant Tumors

Sibo Chen^{1*}, Yang Heng^{2#}

¹Department of Laboratory, Hami Central Hospital, Hami Xinjiang

²Department of Hepatobiliary Gastrointestinal Surgery, Hami Central Hospital, Hami Xinjiang

Received: Mar. 3rd, 2025; accepted: Mar. 22nd, 2025; published: Apr. 2nd, 2025

Abstract

Pancreatic malignant tumors are highly malignant, and their mortality and morbidity are closely matched. Although the diagnosis and treatment strategies have been continuously improved in recent years, the overall prognosis has not been significantly improved. As an emerging treatment strategy, immunotherapy provides new treatment ideas for patients with pancreatic malignant tumors and has shown obvious advantages in some clinical studies. Although there are still many limitations, it has

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈思博, 衡阳. 胰腺恶性肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 世界肿瘤研究, 2025, 15(2): 61-66.

DOI: 10.12677/wjcr.2025.152008

great potential to bring a new dawn to patients with pancreatic cancer.

Keywords

Pancreatic Malignant Tumor, Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors

Copyright © 2025 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. 前言

胰腺恶性肿瘤是一种常见的消化系统肿瘤,其恶劣的生物学特性使得其成为最具侵袭性的癌症之一。根据统计,胰腺癌的5年生存率不足5%,这一数据已经持续多年几乎无明显改善,凸显出其诊治领域中存在的巨大挑战[1][2]。

受限于胰腺恶性肿瘤的恶性生物行为及独特的肿瘤微环境,传统治疗方法包括手术、化疗、放疗等常常效果有限。手术治疗虽然是唯一可提供潜在治愈可能的方法,但绝大多数患者因肿瘤晚期扩散或转移而无法进行手术。化疗和放疗虽具有一定的控制肿瘤进展的能力,但毒副作用明显,且往往难以显著延长患者生存期[3]。

免疫治疗的兴起给胰腺癌治疗带来了新的曙光。免疫治疗通过激活或增强机体自身的免疫系统,在识别和清除肿瘤细胞方面显示出独特的优势。目前,免疫治疗策略主要包括免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、细胞治疗以及与传统治疗手段的结合治疗等。其中,免疫检查点抑制剂如PD-1/PD-L1和CTLA-4抑制剂通过解除肿瘤对免疫系统的抑制作用,已经在多项临床试验中显示出潜在的疗效[4]-[6]。

总体来说,引入免疫治疗作为治疗胰腺恶性肿瘤的新手段,不仅是为了克服传统治疗方法的局限性,更是基于对肿瘤免疫学深入研究的基础上,力图从根本上改变胰腺癌的治疗现状。通过持续的科学研究和创新,免疫治疗有望为胰腺癌患者带来更多的治愈机会及更好的生活质量。因此,深入探索胰腺恶性肿瘤在免疫治疗方面的进展成为了近年来该领域研究的重点。

2. 研究背景

胰腺恶性肿瘤作为一种致死率极高的癌症,其治疗一直是医学领域的一大挑战。在传统的外科手术、放疗和化疗等治疗手段受到限制的情况下,免疫治疗因为其独特的作用机制和潜在的长远治疗效果而成为研究热点。

免疫治疗的基本原理,包括机体免疫调节分子的利用,如通过提高肿瘤细胞的抗原呈递功能来增强机体免疫系统对肿瘤的识别和清除。此外,着重利用抗体药物破坏肿瘤细胞表面的信号转导,对肿瘤生长进行抑制。例如,针对肿瘤微环境中的PD-1/PD-L1和CTLA-4途径的调节,能有效地解除肿瘤免疫应答的抑制,激活T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。

关于胰腺恶性肿瘤免疫治疗的临床试验,至今已进行多项研究来评估免疫治疗对胰腺癌患者的影响。这些研究通常关注在特定的免疫检查点抑制剂,如抗PD-1抗体和抗CTLA-4抗体的单药或联合用药方案上[7][8]。尽管早期部分临床试验的效果不甚理想,但随着对肿瘤微环境更深入的认识和治疗方案的不断优化显示,特定的患者群体在免疫治疗下表现出了一定程度的治疗反应。结合治疗效果,针对胰腺恶性肿瘤的免疫治疗效果多变,个体差异明显。一部分患者能够从持续性的容忍转变为持久的反应。有些患

者的病情甚至得到根本性的逆转，远期生存率获得显著提升[9]。然而需要注意的是，目前的疗效评估依然面临判断标准不一、影响疗效的因素复杂多样等问题。治疗过程中可能遇到的免疫相关毒性，也是影响患者生活质量和继续治疗的重要因素。

总的来看，胰腺恶性肿瘤的免疫治疗研究经过数十年的发展，有了显著的进步和累积了丰富的经验。但胰腺癌的复杂性和治疗响应的个体差异性，提示我们在未来的研究中还需继续探索更为有效的治疗策略，促进免疫治疗在胰腺恶性肿瘤治疗领域的临床应用。

3. 理论基础

胰腺恶性肿瘤的治疗一直是临床上的一个难题，免疫治疗作为一种新兴的治疗策略，为胰腺癌患者提供了新的希望。理解免疫治疗的理论基础对于指导临床实践至关重要。在免疫治疗领域取得成功的案例，如黑色素瘤、非小细胞肺癌等肿瘤的治疗，向我们展示了免疫治疗强大的潜力。胰腺癌作为一种通常被称之为“冷”肿瘤的典型代表，其免疫治疗面临的挑战更为复杂。“冷”肿瘤的描述意味着这类肿瘤微环境中浸润的免疫细胞较少，肿瘤细胞能有效逃避免疫监视，因此免疫治疗常规策略的效果可能会受到限制。尽管如此，免疫治疗作为一种全新的治疗手段，在胰腺癌治疗中的应用仍显示出必要性和潜在的重要性。

3.1. 肿瘤的免疫逃逸机制对于肿瘤的发展和具有治疗具有重要的意义

肿瘤细胞能通过多种机制逃避免疫系统的监视和攻击。例如，肿瘤细胞可以改变抗原呈递机制，使其不被免疫细胞识别。此外，肿瘤微环境中的一些免疫抑制分子，如 TGF- β 和 IL-10，还可以抑制 T 细胞的激活和增殖。同时，一些肿瘤细胞表面分子的表达变化可以直接抑制免疫细胞的功能，如 PD-L1 的上调可以与 T 细胞表面的 PD-1 结合，进而导致 T 细胞的能量耗竭。这些机制都使肿瘤细胞在免疫系统的持续压力下生存下来，并最终导致肿瘤的免疫逃逸[10] [11]。

3.2. 免疫治疗的作用机制主要包括激活宿主免疫系统，以识别和攻击肿瘤细胞

免疫检查点抑制剂，如抗 PD-1/PD-L1 和抗 CTLA-4 抗体，可以解除对 T 细胞功能的抑制，增强其对肿瘤细胞的识别和清除能力。肿瘤疫苗则通过提高肿瘤特异性抗原的呈递，增强对肿瘤的免疫应答[12] [13]。另外，采用嵌合抗原受体(CAR)-T 细胞疗法的技术，改造患者的 T 细胞使其对肿瘤细胞表面的特定分子更加敏感，也在部分临床试验中显示了一定的疗效[14] [15]。

3.3. 免疫治疗与肿瘤微环境的关系是成功治疗的重要因素

肿瘤微环境包括肿瘤细胞、免疫细胞、细胞外基质和多种信号分子，这些组成部分相互作用，影响肿瘤的发展和对治疗的响应。通过改善肿瘤微环境，可以增强免疫治疗的效果。

对胰腺恶性肿瘤免疫治疗进行深入研究，有助于理解它在克服免疫逃逸机制、激活免疫反应以及调节肿瘤微环境方面的作用。未来，结合多种治疗手段，包括免疫治疗、化疗、放疗和靶向治疗，在提高疗效的同时，减少副作用，为胰腺癌患者提供更个性化、更有效的治疗方案。通过这些手段，有望克服肿瘤的免疫逃逸，增强宿主免疫对肿瘤的清除能力，并最终实现长期控制乃至根除胰腺恶性肿瘤。

4. 免疫治疗的最新治疗方案

4.1. 免疫检查点抑制剂的应用是胰腺恶性肿瘤治疗策略的重大革新之一

PD-1 和 PD-L1 抑制剂能解除肿瘤对 T 细胞的抑制作用，从而激活 T 细胞对肿瘤细胞的攻击。CTLA-4 抑制剂则是通过阻断 T 细胞表面的 CTLA-4，减少其对 T 细胞活化有抑制作用的信号，增强免疫系统

对肿瘤的反应[16]-[18]。相较于免疫单药治疗, 免疫联合放化疗等其他治疗手段可能带来疗效的提升; 同时, 研究也发现免疫联合化疗的疗效可能优于单纯化疗, 如纳武利尤单抗联合 AG 方案(白蛋白紫杉醇 + 吉西他滨)化疗一线治疗转移性胰腺癌的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)都优于单纯化疗。作为目前实体肿瘤临床较为火热的 PD-L1, 替雷利珠单抗是一种针对 HER2 的单克隆抗体, 在胰腺癌治疗中, 替雷利珠单抗通常与化疗药物联合应用。部分临床证据表明替雷利珠单抗可以提高胰腺癌患者的生存率[19]。

4.2. 采取个体化的免疫治疗方案是胰腺癌治疗的另一趋势

通过这种方法, 医生不再采取“一刀切”的治疗方法, 而是基于患者的特定肿瘤特征, 为他们设计个体化的治疗计划。

4.3. 和传统治疗手段如化疗、放疗及靶向治疗相组合使用

目前多手段联合治疗是胰腺癌免疫治疗一个重要的研究方向。研究发现, 放疗可以增强肿瘤的免疫原性, 而化疗可能有助于削弱肿瘤的免疫抑制微环境。靶向药物能够精确打击肿瘤的特定信号通路, 亦可能配合免疫治疗发挥协同效应。在这个基础上, 多种治疗手段的结合使用不仅可能增加治疗效果, 还有可能降低某一治疗手段单独使用时的副作用。

4.4. 细胞治疗方案

如 CAR-T 细胞治疗是通过改造患者的 T 细胞使其表达特定的 CAR 分子, 这些 CAR 分子可以识别并结合肿瘤特有的抗原, 并激活 T 细胞杀死肿瘤细胞[19] [20]。

4.5. 推进胰腺癌免疫治疗的还有肿瘤微环境的靶向治疗策略

胰腺癌肿瘤微环境包含大量的成纤维细胞、免疫细胞、细胞外基质等, 这些因素共同构建了免疫抑制环境, 对治疗响应产生负面影响。通过靶向这些分子组件, 有助于改善免疫细胞渗透到肿瘤中去, 并提高其对肿瘤细胞的攻击效能。

综合上述治疗方案的研究进展, 可以看到胰腺癌免疫治疗领域正在经历突破性的发展。通过持续的研究, 并结合个体化医学的理念, 未来有望为更多胰腺癌患者提供有效的治疗机会。

5. 免疫治疗的展望

免疫治疗作为近年来胰腺恶性肿瘤治疗领域的一颗新星, 其应用前景备受关注。传统的手术、化疗和放疗等方法虽然在一定程度上延长了患者的生存时间, 但由于胰腺肿瘤的高度侵袭性和治疗难度, 迫切需要更具创新性和针对性的治疗方案。随着分子生物学和肿瘤免疫学研究的深入, 人们开始更精确地了解肿瘤与宿主免疫系统之间复杂的相互作用。胰腺恶性肿瘤的免疫治疗前景主要依托于免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、细胞免疫疗法、免疫调节剂等新兴治疗手段的不断发展和应用。

肿瘤疫苗开启了另一种治疗方式, 通过激活机体的免疫系统, 使其能够识别并攻击特定的肿瘤相关抗原, 从而抵抗肿瘤的生长和转移。而细胞免疫疗法, 尤其是 CAR-T 细胞疗法, 在血液系统肿瘤的治疗中取得了显著成效, 其在胰腺恶性肿瘤中的应用正在积极探索之中。在胰腺恶性肿瘤中, 免疫微环境的异常调节是肿瘤逃逸免疫监视的关键机制之一。因此, 解析和重塑肿瘤微环境, 以提高免疫细胞对肿瘤的渗透和杀伤能力, 已成为目前研究的热点[21]。

不过, 胰腺恶性肿瘤的免疫治疗也面临着诸多挑战。肿瘤免疫逃逸、免疫抑制的微环境、个体间差异以及疗效评估标准尚不统一等问题都在一定程度上限制了免疫治疗的广泛应用。目前, 大量的临床前和临床研究正在进行中, 包括多种免疫治疗策略的组合法。组合法的好处在于它能够靶向不同的免

疫逃逸路径, 增强治疗效果, 降低肿瘤对单一治疗手段的抵抗性。例如, 免疫检查点抑制剂与肿瘤疫苗或细胞免疫疗法的联合使用正被充分研究, 以寻求更佳的治疗效果。

此外, 精准医学的理念也被引入到免疫治疗中, 通过对患者肿瘤的遗传背景、肿瘤微环境特征以及患者免疫状态的深入分析, 实行个体化治疗策略, 旨在提高治疗效果和患者生存质量。

6. 结论与讨论

本文对胰腺恶性肿瘤进行了全面的研究分析, 根据现有文献和临床报告, 免疫治疗已成为胰腺恶性肿瘤治疗的一个光明领域, 尤其在传统方法(如外科手术、放疗、化疗)未能提供持久疗效或存在显著副作用的情况下。免疫治疗的显著优势体现在其独特的作用机制上。它通过激活个体的免疫系统, 使机体生成特异性的抗肿瘤免疫反应。这种治疗策略尝试克服肿瘤细胞的免疫逃逸机制, 促使肿瘤细胞再次成为免疫系统的目标。在一些临床试验中, 免疫检查点抑制剂如 PD-1 和 CTLA-4 抗体使得一部分患者的肿瘤组织得到显著缩小, 部分患者甚至实现了长期生存。

胰腺恶性肿瘤的免疫治疗也面临着不小的挑战。胰腺癌的肿瘤微环境通常含有大量抑制性细胞和因子, 如调节性 T 细胞(Treg)和肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)等, 它们共同为肿瘤细胞提供了一个“免疫特权”的保护环境, 使得免疫治疗难以发挥预期效果。此外, 胰腺癌细胞表面抗原的低免疫原性和高异质性也增加了治疗的复杂性。

关于免疫治疗未采纳方案的优化和探索, 更多关注点被放在了如何破解肿瘤微环境中的免疫抑制机制上。例如, 研发针对 TAMs、Treg 以及其它免疫抑制细胞的靶向疗法或者抑制剂。此外, 联合疗法的打算接受了广泛的研究——探索不同免疫治疗策略或将免疫治疗与其他治疗手段(如化疗、放疗或靶向治疗)结合使用以提高治疗效能。

至于免疫治疗的未来发展方向, 精准医疗和个性化治疗是重要趋势。通过对肿瘤基因组的深入分析, 医生可以根据每个患者特定的分子变异来制定治疗方案。这不仅提高了治疗的命中率, 也降低了对患者的身体伤害。在技术层面, 生物标志物的筛选和 CAR-T 细胞疗法等免疫细胞疗法的创新不断突破技术壁垒, 为患者带来新的希望。

综合上述分析, 尽管胰腺恶性肿瘤的免疫治疗目前仍面临着肿瘤微环境的复杂性挑战和患者个体差异性大等问题, 但其在疗效上展现出的优势以及不断涌现的新疗法和技术, 都表明免疫治疗在未来有极大的发展潜力。不断探索和优化治疗方案, 将使免疫治疗在胰腺恶性肿瘤的治疗中发挥越来越重要的作用。

参考文献

- [1] Liu, X., Li, Z. and Wang, Y. (2021) Advances in Targeted Therapy and Immunotherapy for Pancreatic Cancer. *Advanced Biology*, **5**, e1900236. <https://doi.org/10.1002/adbi.201900236>
- [2] 刘心悦, 巫燕芬, 马子骞, 等. 胰腺癌患者临床特征及预后分析[J]. 河北医药, 2020, 42(11): 1615-1619.
- [3] 刘清华, 张丽, 朱明华药物敏感性试验在胰腺癌化疗药物选择中的作用[J]. 中华胰腺病杂志, 2010, 10(4): 257-259.
- [4] Vošmik, M., John, S., Dvořák, J., Mohelníková-Duchoňová, B., Melichar, B., Lohynská, R., *et al.* (2024) Stereotactic Radiotherapy plus Nivolumab in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer: Results from Phase 1/2 Clinical CA209-9KH Trial. *Oncology and Therapy*, **12**, 817-831. <https://doi.org/10.1007/s40487-024-00309-z>
- [5] Chen, X., Wu, X., Wu, H., Gu, Y., Shao, Y., Shao, Q., *et al.* (2020) Camrelizumab plus Gemcitabine and Oxaliplatin (GEMOX) in Patients with Advanced Biliary Tract Cancer: A Single-Arm, Open-Label, Phase II Trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e001240. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001240>
- [6] Hirano, H., Takahashi, N., Amanuma, Y., Suzuki, N., Takahari, D., Kawakami, T., *et al.* (2025) Phase II Trial of Nab-Paclitaxel plus Ramucirumab in Combination with Nivolumab for Unresectable Advanced or Recurrent Gastric Cancer after Progression on First-Line Treatment Including Fluoropyrimidine, Platinum, and Anti-PD-1/PD-L1 Antibody (PADDLE). *BMC*

- Cancer*, **25**, Article No. 201. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13591-5>
- [7] Ali, L.R., Lenehan, P.J., Cardot-Ruffino, V., Dias Costa, A., Katz, M.H.G., Bauer, T.W., *et al.* (2023) PD-1 Blockade Induces Reactivation of Nonproductive T-Cell Responses Characterized by NF- κ B Signaling in Patients with Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research*, **30**, 542-553. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-1444>
- [8] Reiss, K.A., Mick, R., Teitelbaum, U., O'Hara, M., Schneider, C., Massa, R., *et al.* (2022) Niraparib plus Nivolumab or Niraparib plus Ipilimumab in Patients with Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer: A Randomised, Phase 1B/2 Trial. *The Lancet Oncology*, **23**, 1009-1020. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00369-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00369-2)
- [9] Torphy, R.J., Zhu, Y. and Schulick, R.D. (2018) Immunotherapy for Pancreatic Cancer: Barriers and Breakthroughs. *Annals of Gastroenterological Surgery*, **2**, 274-281. <https://doi.org/10.1002/ags3.12176>
- [10] 赵刚, 潘咏梅, 黄岩松, 等. CAFs 与肿瘤细胞的免疫逃逸机制[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(3): 653-656.
- [11] 胡先华. 肿瘤免疫逃逸相关分子及其机制研究进展[J]. 中国医药科学, 2023, 13(8): 36-38.
- [12] 向麒麟, 程超, 左长京. 放疗与免疫检查点抑制剂联合治疗肿瘤的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(2): 98-104.
- [13] 汝继轩, 吴川林, 张占田, 等. PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗胰腺癌研究进展[J]. 中华胰腺病杂志, 2021, 21(2): 143-147.
- [14] Zhong, G., Zhang, X., Zhao, R., Guo, Z., Wang, C., Yu, C., *et al.* (2025) The High Efficacy of Claudin18.2-Targeted CAR-T Cell Therapy in Advanced Pancreatic Cancer with an Antibody-Dependent Safety Strategy. *Molecular Therapy*. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.01.012>
- [15] Ohta, K., Sakoda, Y., Adachi, K., Shinozaki, T., Nakajima, M., Yasuda, H., *et al.* (2024) Therapeutic Efficacy of IL7/CCL19-Expressing CAR-T Cells in Intractable Solid Tumor Models of Glioblastoma and Pancreatic Cancer. *Cancer Research Communications*, **4**, 2514-2524. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.crc-24-0226>
- [16] Yoon, J.H., Jung, Y. and Moon, S. (2021) Immunotherapy for Pancreatic Cancer. *World Journal of Clinical Cases*, **9**, 2969-2982. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i13.2969>
- [17] Kabacaoglu, D., Ciecieski, K.J., Ruess, D.A. and Algül, H. (2018) Immune Checkpoint Inhibition for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current Limitations and Future Options. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 1878. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01878>
- [18] Schizas, D., Charalampakis, N., Kole, C., Economopoulou, P., Koustas, E., Gkotsis, E., *et al.* (2020) Immunotherapy for Pancreatic Cancer: A 2020 Update. *Cancer Treatment Reviews*, **86**, Article ID: 102016. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102016>
- [19] 张凤. PD-1 抑制剂联合化疗对比单纯化疗一线治疗晚期胰腺癌的疗效和安全性分析[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2022.
- [20] McDermott, J., and Jimeno, A., (2015) Pembrolizumab: PD-1 Inhibition as a Therapeutic Strategy in Cancer. *Drugs of Today*, **51**, 7-20. <https://doi.org/10.1358/dot.2015.51.1.2250387>
- [21] 吴锦, 吕佳忆, 蓝艳, 等. 肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(7): 659-664.