



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2026.02.003

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.02.003>

· 综述与讲座 ·

针对肝癌免疫治疗耐药新疗法探索

李传宗 余滢滢 孟繁平

[摘要] 肝细胞癌(简称肝癌)是原发性肝癌最主要的病理类型,约占 75%~85%。多数肝癌患者确诊时已属中晚期,丧失根治性手术机会,系统性药物治疗成为其主要的治疗手段。以程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂、程序性死亡配体-1(PD-L1)抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂(ICIs)的出现,重塑了中晚期肝癌患者的治疗格局。然而,免疫治疗仍面临客观缓解率有限、免疫治疗耐药及生存获益有限等核心瓶颈。本文系统综述了肝癌免疫治疗的现状与困境,深入探讨了导致免疫耐药机制:抗原呈递缺陷、免疫抑制性肿瘤微环境(TME)以及效应 T 细胞功能耗竭。靶向这些机制,新兴疗法正不断涌现:溶瘤病毒通过原位裂解诱导免疫原性细胞死亡并协同阻断免疫检查点,逆转抗原呈递缺陷;肠道菌群干预依托“肠-肝轴”重塑系统性免疫平衡,抑制调节性 T 细胞(Tregs)/髓系来源抑制细胞(MDSCs)浸润;过继性细胞治疗(ACT)通过回输功能健全的 T 细胞直接克服耗竭,JAK 抑制剂通过阻断 JAK-STAT 通路抑制效应 T 细胞耗竭,干扰素(IFN)- α 与 IL-2 前体药物则增强 T 细胞干性与持久性。本文针对免疫治疗耐药的新兴疗法进行归纳,旨在为未来相关研究和临床实践提供借鉴。

[关键词] 肝细胞癌; 免疫治疗; 免疫治疗耐药; 溶瘤病毒; 过继性细胞治疗

[中图分类号] R735.7;R457.2 **[文献标识码]** A

肝细胞癌(简称肝癌)的全球危害性尤为突出,发病率居于第 6 位,死亡率排第 3 位,成为健康安全的主要威胁^[1-2]。近年来,以程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡配体-1(PD-L1)抑制剂为核心的免疫检查点抑制剂(ICIs)改变了晚期肝癌的治疗格局,如以阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(T+A 方案)为代表的免疫联合疗法,凭借 IMbrave150 研究中 19.2 个月的中位总生存期(mOS),已成为肝癌一线治疗的标准^[3]。此外,信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物(双达方案)、度伐利尤单抗联合伊匹木单抗(STRIDE 方案)、武利尤单抗联合伊匹木单抗等也相继获得指南推荐^[4,5]。然而,现有免疫治疗方案客观缓解率(ORR)仍仅为 15%~30%,即使患者初始治疗应答,但中位无进展生存期(mPFS)仍较短,仅为 4~8 个月,提示多数患者因原发或继发性免疫治疗耐药而获益有限^[6]。更严峻的是,二线序贯策略面临证据真空:当前指南推荐的二

线方案循证依据均源于索拉非尼或化疗失败背景^[6],而针对免疫联合治疗失败人群,尚无 III 期临床研究提供高级别证据支持。因此,本文旨在深入解析肝癌免疫治疗耐药机制,以及靶向相应机制的临床新兴疗法[如溶瘤病毒、肠道菌群干预、过继性细胞治疗(ACT)等],以期突破免疫治疗耐药的治疗困境提供机制依据与新思路。

一、肝癌免疫治疗的现状及免疫治疗耐药困境

以 PD-1/PD-L1 抑制剂为核心的 ICIs 已确立其在晚期肝癌系统治疗中的核心地位,并被《原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)》列为一线/二线治疗标准方案^[6](表 1)。尽管治疗模式日趋丰富,但现有关键临床研究显示肝癌免疫治疗仍面临多重临床困境,包括原发性免疫治疗耐药突出:现有免疫联合方案 ORR 普遍局限在 15%~30%,提示逾 70% 患者存在原发性免疫治疗耐药^[6];继发性免疫治疗耐药快速显现,初始获益患者的 mPFS 仍较短(4~8 个月),约 52% 的患者在 6 个月内出现疾病进展^[7];生存获益未达预期:尽管一线方案 mOS 达 19~22 个月^[3,8],但仅约 30% 患者能维持 1 年无进展,多数患者生存期仍不足 2 年^[9];二线序贯策略缺乏高级别证据,免疫联合治疗失败后无标准方案。这些问题均严重限制了 ICIs 在肝癌中

基金项目:新发突发与重大传染病防控国家科技重大专项(2025ZD01905801);国家重点研发计划(2024YFC2311101);常州西太湖细胞治疗前沿技术研究院项目(2022-P-005)

作者单位:100071 北京,解放军总医院第五医学中心感染病医学部(李传宗、余滢滢、孟繁平);北京市电力医院急诊内科(李传宗);中国科学技术大学附属第一医院 安徽省立医院(余滢滢)

通讯作者:孟繁平,E-mail:drmengfanping@126.com

表 1 《原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)》推荐的肝癌免疫治疗方案汇总

方案类别	具体方案	指南推荐级别	核心支撑研究	对照组	主要疗效指标
免疫联合靶向治疗	阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗 (T + A 方案)	一线首选方案 (A 级推荐)	IMbrave150 ^[3]	索拉非尼	ORR:30% (RECIST 1.1) mPFS:6.8 个月 mOS:19.2 个月 DCR:74%
	信迪利单抗 + 贝伐珠单抗类似物 (IBI305)	一线可选方案 (A 级推荐)	ORIENT-32 ^[4]	索拉非尼	ORR:21% (RECIST 1.1) mPFS:4.6 个月 mOS:未达到比 10.4 个月 DCR:75%
	帕博利珠单抗 + 仑伐替尼	一线可选方案 (A 级推荐)	LEAP-002 ^[10]	仑伐替尼	ORR:26.1% (mRECIST) mPFS:8.2 个月 mOS:21.2 个月 DCR:79.3%
	卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼	一线可选方案 (A 级推荐)	CARES-310 ^[8]	索拉非尼	ORR:25.4% (RECIST 1.1) mPFS:5.6 个月 mOS:22.1 个月 DCR:78.3%
双免疫联合治疗	度伐利尤单抗 + 伊匹木单抗 (STRIDE 方案)	一线可选方案 (A 级推荐)	HIMALAYA ^[5]	索拉非尼	ORR:20.1% (RECIST 1.1) mPFS:3.8 个月 mOS:16.4 个月 DCR:62.8%
单药免疫治疗	帕博利珠单抗	二线治疗方案 (B 级推荐)	KEYNOTE-224 ^[11]	单臂研究	ORR:17% (RECIST 1.1) mPFS:3.7 个月 mOS:12.9 个月 DCR:62%
	纳武利尤单抗	二线治疗方案 (B 级推荐)	CheckMate 040 ^[12]	单臂研究	ORR:14% ~20% (RECIST 1.1) mPFS:3.7 ~4.0 个月 mOS:15.6 个月 DCR:56% ~64%

注:DCR:疾病控制率

的临床价值,亟需从机制层面解析免疫治疗耐药的核心原因,并探索针对性解决方案。

二、免疫治疗耐药的核心机制

肿瘤细胞死亡后释放肿瘤抗原及损伤相关分子模式 (DAMPs),树突状细胞 (DC) 摄取抗原后迁移至引流淋巴结,通过主要组织相容性复合体 (MHC)-抗原肽复合物呈递抗原并提供 CD80/86 共刺激信号,激活初始 T 细胞,活化的 T 细胞经血液循环迁移至肿瘤部位,穿越血管内皮与致密基质浸润至肿瘤实质^[13]。在免疫抑制性肿瘤微环境 (TME) 中,T 细胞受体特异性识别肿瘤细胞表面的 MHC-I-抗原肽复合物,触发细胞毒性 T 淋巴细胞释放穿孔素、颗粒酶等效应分子清除肿瘤细胞^[13]。尤为关键的是,肿瘤细胞被杀伤后再次释放新抗原与 DAMPs,形成正向免疫放大循环^[13]。该循环中任一环节受阻均可导致免疫应答中断,最终引发肝癌免疫治疗耐药^[13-14]。

1. 抗原呈递障碍:抗原呈递缺陷是 ICIs 治疗原发性耐药的关键病理基础,核心在于肿瘤细胞及抗原呈递细胞功能异常,导致肿瘤抗原无法被有效呈递至 T 细胞,即使阻断 PD-1/PD-L1 检查点信号,仍无法激活

抗肿瘤 T 细胞应答^[15-16]。

肿瘤细胞可通过 *B2M* 基因功能缺失性突变进而下调 MHC-I 分子表达,导致 CD8⁺ T 细胞无法识别抗原。Zaretsky 等^[17]对帕博利珠单抗治疗后发生获得性耐药的黑色素瘤患者开展全外显子测序,发现 *B2M* 基因突变与 MHC-I 分子表达缺失呈强相关,对肿瘤活检组织进行的 CD8 和 PD-L1 双标免疫组化分析进一步证实,肿瘤组织中 CD8⁺ T 细胞浸润明显减少,提示 *B2M* 基因突变介导的 MHC-I 丢失是免疫治疗耐药的重要机制之一。Shin 等^[18]提出 JAK1/2 功能缺失性突变可使肿瘤细胞对干扰素 (IFN)- γ 信号无应答,导致 MHC-I 及细胞间黏附分子 (ICAM)-1 表达下调,阻碍免疫突触形成。通过自体 CD8⁺ T 细胞与患者来源黑色素瘤细胞系体外共培养实验证实,携带此类突变的肿瘤细胞对自体抗原特异性 CD8⁺ T 细胞介导的杀伤具有显著抵抗性(靶细胞凋亡率下降 62%, $P=0.003$),且 T 细胞脱颗粒 (CD107a⁺) 与效应因子 (IFN- γ ⁺) 分泌同步受损,导致免疫治疗耐药^[18]。在肝癌中,抗原呈递缺陷呈多维度特征,Chariou 等^[19]通过 CRISPR/Cas9 构建 Hepa1-6/B16 抗原呈递缺陷小鼠模型,发现敲除 *Tap1* 或 *B2M* 基因后,肿瘤对抗 PD-1/PD-L1 治疗完全无应

答,而恢复 MHC-I 表达可显著逆转免疫治疗耐药。值得注意的是, Farkona 等^[16]在综述中系统总结, 抗原加工转运蛋白(TAP1/2)、蛋白酶体亚基等关键组分缺失, 同样导致肿瘤抗原无法有效装载至 MHC-I, 最终引发 ICI 治疗失败。上述证据表明, 肿瘤细胞通过 MHC-I 缺失、抗原加工通路缺陷及免疫突触形成障碍, 阻断 T 细胞靶识别, 直接导致原发性免疫治疗耐药。

2. 免疫抑制性 TME: 免疫抑制性 TME 通过代谢抑制、免疫抑制性细胞招募与物理屏障三重路径将 TME 重塑为“免疫荒漠”, 是 ICI 治疗继发性免疫治疗耐药的动态驱动因素。TME 中代谢产物蓄积会抑制免疫细胞功能, 降低免疫治疗疗效。Allard 等^[20]提出, CD73 高表达催化 AMP 生成腺苷, 通过 A2A 受体抑制 T 细胞增殖(³H-胸苷掺入减少 60%) 及 DC 成熟(CD80/86 表达下降), 临床队列分析结果显示, CD73 高表达肿瘤患者对 PD-1 抑制剂响应率显著降低, 且 CD73 表达与 CD8⁺T 细胞浸润呈负相关。此外, 一项体外细胞实验表明, 肿瘤细胞衍生乳酸经 GPR81-cAMP/PKA 通路激活 TAZ/TEAD, 显著上调 PD-L1 表达, 进而抑制 T 细胞杀伤功能, 最终导致 ICI 治疗耐药^[21]。肝癌细胞可精准招募调节性 T 细胞(Tregs)、髓系来源抑制细胞(MDSCs)及 M2 型肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)等免疫抑制细胞, 减弱免疫功能^[22]。一项纳入 45 例接受抗 PD-1 单药治疗的肝癌患者的研究发现, M2 型 TAMs (CD206⁺/Arg-1⁺) 高浸润患者的抗 PD-1 治疗 ORR 仅为 13.3%, 显著低于低浸润组, 表明 M2 型 TAMs 富集是肝癌患者 ICI 治疗耐药的重要因素^[23]。此外, 肝癌还能在肿瘤周围构筑致密的“免疫排斥屏障”, 将已激活的 T 细胞阻隔于肿瘤实质之外。一项小鼠模型实验表明, 肿瘤细胞高表达 DDR1 驱动胶原纤维定向平行排列, 形成致密“免疫排斥屏障”, 敲除 DDR1 后胶原结构紊乱, CD8⁺T 细胞浸润增加 3.2 倍, 联合 PD-1 抑制剂可实现肿瘤完全消退^[24]。

3. 效应 T 细胞功能耗竭: 即使抗原呈递过程正常, 慢性肿瘤抗原刺激仍会驱动 T 细胞进入不可逆耗竭状态, 成为 ICI 治疗失败的终末关键环节。效应 T 细胞功能耗竭的本质并非细胞死亡, 而是效应功能的进行性、特异性丧失^[25]。Zheng 等^[26]通过单细胞测序证实, 肝癌肿瘤内耗竭 T 细胞(PD-1⁺TIM-3⁺LAG-3⁺TOX⁺) 占比高达 45%~60%。Seo 等^[27]通过 ATAC-seq 与 ChIP-seq 显示慢性抗原暴露可诱导 TOX/NR4A 转录因子高表达, 介导 PDCD1/HAVCR2 增强子区 H3K27ac 修饰富集, 同时抑制干性维持因子 TCF1 (TCF7), 使耗竭表型程序化。Pauken 等^[28]进一步揭示, 耗竭 T 细胞对 PD-1 阻断产生“记忆性抵抗”, 再激

活后 IFN- γ 分泌能力仅恢复基线水平的 20%。耗竭 T 细胞呈现多抑制性受体共表达、效应功能(IFN- γ /穿孔素分泌)下降 >80% 及自我更新能力丧失, 这种功能衰竭直接导致肝癌患者对 ICI 治疗呈现原发性或继发性免疫治疗耐药。

针对上述免疫学机制, 近年来靶向性新兴疗法逐步进入临床探索阶段, 为突破肝癌免疫治疗耐药困境提供了新路径。免疫治疗耐药机制及特征见表 2, 靶向性新兴疗法及临床疗效见表 3。

表 2 肝癌免疫治疗耐药机制

耐药机制	核心特征	临床影响
抗原呈递缺陷 ^[15-19]	MHC-I 缺失 抗原加工通路缺陷 免疫突触障碍	原发性免疫治疗耐药的核心病理基础
免疫抑制性 TME ^[20-24, 29]	代谢抑制 免疫抑制细胞招募 物理屏障	继发性免疫治疗耐药的动态驱动因素
效应 T 细胞功能耗竭 ^[25-28]	表观遗传重编程 多抑制受体共表达 效应功能丧失	治疗失败的终末关键环节

三、针对免疫治疗耐药机制的新兴疗法探索

1. 靶向抗原呈递障碍: 溶瘤病毒疗法: 溶瘤病毒通过选择性感染并裂解肿瘤细胞, 在直接杀伤的同时, 释放大肿瘤相关抗原与 DAMPs, 从而将“免疫冷肿瘤”转化为“免疫热肿瘤”, 强力招募 DC 细胞并破坏胶原屏障, 有效克服肿瘤特异性新抗原捕获障碍。广西医科大学赵永祥教授团队开发的溶瘤病毒 NDV-GT, 可驱动肿瘤细胞表达 α Gal 异种抗原, 结合人体预存抗 α Gal 抗体触发“类超急性排斥反应”, 通过补体激活、抗体依赖的细胞毒性作用直接杀伤肿瘤细胞, 同时诱导肿瘤内血栓形成, 阻断肿瘤血供, 并激活全身抗肿瘤免疫^[30]。该团队开展的单臂介入性临床研究中, 20 例多线治疗失败的难治性转移癌患者(含肝癌)完成溶瘤病毒携带猪源 α 1,3-半乳糖基转移酶基因的重组溶瘤新城疫病毒(NDV-GT)治疗, 全癌种 ORR 达 35% [1 例完全缓解(CR) + 6 例部分缓解(PR)], DCR 达 90%^[30]。浙江大学梁廷波教授团队开发的单纯疱疹病毒衍生溶瘤病毒 VG161, 在 I 期单臂临床研究中入组 40 例二线及以上治疗失败的晚期肝癌患者及 4 例肝胆管癌患者, 37 例可评估患者 DCR 为 64.86%、ORR 为 18.92%, mPFS 为 2.9 个月, mOS 为 12.4 个月, 优于历史数据; 尤其对于既往接受 ICI 治疗超过 3 个月患者, 中位 OS 较历史数据显著延长至 2 倍(17.3 个月比 7.4 个月)^[31]。中山大学附属第三医院彭亮教授团队开发的甲病毒 M1 优势克隆株 M1-c6v1, 联合卡瑞

表 3 靶向免疫治疗耐药机制的新兴疗法

靶向机制	疗法类别	临床研究数据	主要疗效指标
	溶瘤病毒疗法 (NDV-GT ^[30])	含肝癌的难治性转移癌 20 例	ORR 35% (1 例 CR + 6 例 PR), DCR 90%
抗原呈递缺陷	溶瘤病毒疗法 (VG161 ^[31])	晚期肝癌/40 例(二线及以上治疗失败) + 肝胆管癌 4 例, 37 例可评估	ORR 18.92%, DCR 64.86%, mPFS 2.9 个月, mOS 12.4 个月; ICI 治疗超 3 个月患者 mOS 较历史数据显著延长至 2 倍(17.3 个月比 7.4 个月)
	溶瘤病毒疗法 (MI-c6v1 + 卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼 ^[32])	晚期肝癌/13 例(BCLC C 级, 其中 10 例巨块型直径 ≥ 10 cm), 10 例可评估	ORR 70%, DCR 80%, mPFS 8.9 个月
免疫抑制性 TME	肠道菌群干预 (FMT + ICIs ^[33])	黑色素瘤/15 例(抗 PD-1 治疗失败); 黑色素瘤 9 例 + 肾细胞癌 1 例	15 例: ORR 20%, DCR 53.3%; 10 例: ORR 30%
	过继性细胞治疗 (自体 TIL-ACT + IL-2 ^[34])	NSCLC 20 例	ORR 25%, DCR 60%
	JAK 抑制剂 (鲁索替尼 + 纳武利尤单抗 ^[35])	霍奇金淋巴瘤 19 例	ORR 53%, 6 个月 PFS 率 46%, 2 年 OS 率 87%
效应 T 细胞功能耗竭	ORR 5 (伊他替尼 + 帕博利珠单抗 ^[36])	PD-L1 高表达 NSCLC 21 例	ORR 67%, mPFS 23.8 个月, 耐受性良好
	IL-2 前体药物 + 纳武利尤单抗 ^[37]	转移性黑色素瘤 41 例, 38 例可评估	ORR 52.6%, CR 率 34%, DCR 74%, mPFS 30.9 个月, 24 个月 OS 率 77.0%
	IFN-α (聚乙二醇干扰素 α-2b + PD-1 抗体 ^[38])	晚期肝癌 5 例	ORR 40.0%, DCR 80.0%, 无治疗相关死亡

利珠单抗 + 阿帕替尼治疗 13 例晚期肝癌患者 (BCLC C 级, 其中 10 例为直径 ≥ 10 cm 巨块型肝癌), 10 例可评估患者的 ORR 达 70%、DCR 达 80%、mPFS 为 8.9 个月, 优于历史二联方案的 5.6 个月^[32]。

需注意的是, 当前溶瘤病毒相关研究普遍存在样本量偏小、多为单臂设计、缺乏随机对照、随访时间有限等局限, 长期疗效与安全性仍需进一步验证。

2. 靶向免疫抑制性 TME: 肠道菌群干预: 肠道菌群及其代谢产物可通过肠-肝轴调控肝脏免疫稳态^[39]。以普拉梭菌等为代表的共生菌激活免疫通路, 其生成的短链脂肪酸, 如丁酸盐等经门静脉入肝后, 可抑制组蛋白去乙酰化酶活性, 降低 FoxP3 转录与 COX-2 表达, 显著减少 TME 中 FoxP3⁺Tregs 浸润与前列腺素 E2 水平, 进而抑制 MDSCs 扩增及 M2 型 TAMs 极化, 直接瓦解转化生长因子 (TGF)-β/IL-10/前列腺素 E (PGE2) 驱动的免疫抑制网络^[40]。同时, 丁酸盐通过 *EZH2* 介导 *CD274* 启动子区 H3K27me3 富集, 沉默 PD-L1 表达, 并下调 B7-H4, 解除 PD-1/PD-L1 与 B7-H4 介导的免疫抑制信号对 CD8⁺T 细胞的双重封锁, 有效干预免疫抑制性 TME 重塑^[41]。Davar 等^[33]对 15 例抗 PD-1 治疗失败的黑色素瘤患者行粪菌移植 (FMT, 供体为 ICIs 响应者) 联合帕博利珠单抗, ORR 达 20% (3/15), DCR 为 53.3% (8/15); Baruch 等^[42]在 10 例免疫治疗失败患者 (9 例黑色素瘤、1 例肾细胞癌) 中采用抗生素预处理 + FMT + 帕博利珠单抗方案, 结果显示整体 ORR

为 30% (3/10)。肠道菌群干预在多种实体瘤中已展现出重塑免疫微环境的潜力, 但现有证据多源于其他实体瘤, 且 FMT 的供体筛选标准、干预时机及长期安全性尚未明确, 亟待开展肝癌相关随机对照试验验证。

3. 靶向效应 T 细胞功能耗竭

(1) 过继性细胞治疗: ACT 通过体外分离、扩增患者自身抗肿瘤免疫细胞后回输, 针对性补充功能健全的效应 T 细胞, 直接弥补效应 T 细胞功能耗竭带来的抗肿瘤能力缺失。在转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 领域, 一项自体肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 过继细胞治疗 I 期临床试验, 纳入 20 例经纳武利尤单抗治疗后明确疾病进展的患者, 研究中从患者肿瘤组织分离 TIL, 单次回输扩增后的自体 TIL 并后续给予 IL-2 维持治疗, ORR 达 25%、DCR 达 60%, 首次证实自体 TIL-ACT 可安全、有效逆转 NSCLC 患者的免疫治疗耐药^[34]。另一项前瞻性、开放标签、单中心 I 期临床研究, 纳入 11 例单用 JCAR014CAR-T 治疗的成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤患者, 于嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 输注后第 21 天启动度伐利尤单抗治疗, 既避免干扰 CAR-T 初始扩增阶段, 又在 T 细胞功能进入平台期或衰竭前期施加 PD-L1 阻断, 成功诱导 PD-1⁺TCF-1⁺干细胞样前体 T 细胞的再扩增与功能重塑, 最终实现缓解持续时间 (DOR) 显著延长——1 年 DOR 估计值达 67%, 远高于历史单用 JCAR014 方案的 20%^[43]。

(2) JAK 抑制剂: JAK 抑制剂通过阻断 JAK-STAT

信号通路过度激活,减少异常炎症反应介导的免疫抑制信号,进而降低 T 细胞表面抑制性受体表达,逆转 T 细胞功能耗竭表型。一项临床研究纳入 19 例抗 PD-1 治疗无效或复发的霍奇金淋巴瘤患者,接受鲁索替尼联合纳武利尤单抗治疗,结果显示 ORR 达 53%,6 个月 PFS 率达 46%,2 年 OS 率达 87%^[35]。另一项 II 期临床试验入组 21 例 PD-L1 高表达 NSCLC 患者,联合使用帕博利珠单抗及伊他替尼治疗,结果显示采用该联合疗法患者耐受良好,未出现严重治疗相关不良反应,ORR 达 67%、mPFS 达 23.8 个月^[36]。

尽管跨癌种数据显示出良好前景,但 JAK 抑制剂在肝癌中的应用仍需针对性验证;同时,联合 ICIs 治疗可能增加肝损伤风险,需在临床研究中重点关注安全管理。

(3)IL-2 前体药物:IL-2 前体药物通过特异性激活 STAT5 信号通路,拮抗 T 细胞耗竭关键调控因子 TOX 的表达,逆转耗竭相关表观遗传抑制状态;而 PD-1 阻断可直接解除靶细胞对 T 细胞杀伤的抑制作用,两者协同作用可有效逆转效应 T 细胞耗竭。一项开放标签、多队列、多中心、单臂 I/II 期临床研究,纳入 41 例未经治疗的转移性黑色素瘤患者,接受 IL-2 前体药物联合纳武利尤单抗治疗,持续治疗 ≤2 年,中位随访 29 个月时,38 例疗效可评估患者中 ORR 达 52.6%、CR 率达 34%、DCR 达 74%;mPFS 达 30.9 个月、mOS 未达到,24 个月 OS 率达 77.0%^[37]。

该联合策略的核心优势在于 IL-2 前体药物可选择性增强效应 T 细胞干性与持久性,避免传统 IL-2 疗法导致的 Tregs 过度增殖;但目前其在肝癌中的研究仍处于空白阶段,需通过临床前研究验证其对肝癌相关 T 细胞耗竭的逆转效果,同时评估肝硬化背景下的药代动力学特征与安全性。

(4)IFN-α:IFN-α 通过多重机制靶向逆转 T 细胞耗竭:一方面抑制肝癌细胞中 *FosB* 基因转录,阻断 HIF1α 信号通路以降低肿瘤细胞葡萄糖消耗能力,营造高葡萄糖 TME;另一方面促进浸润性 CD8⁺ T 细胞中 *CD27* 基因转录,增强 T 细胞活性与增殖能力,进而强化 PD-1 阻断诱导的抗肿瘤免疫反应。一项抗 PD-1 抗体治疗失败的晚期肝癌患者的临床研究中,给予患者 PD-1 抗体联合聚乙二醇干扰素 α-2b 治疗,结果显示 15 例入组患者的 ORR 达 40.0%、DCR 达 80.0%,且未发生与治疗相关的死亡事件,为 PD-1 抗体治疗失败的肝癌患者提供了新的治疗选择^[38]。

IFN-α 联合 PD-1 抑制剂的优势在于机制协同性强且安全性可控,但仍需关注部分患者可能出现的流感样症状、骨髓抑制等不良反应,未来需通过大样本临

床研究明确最佳给药剂量与周期,同时探索基于生物标志物的精准筛选策略。

四、总结

肝癌免疫治疗面临的核心挑战在于免疫治疗耐药,表现为 ORR 低、mPFS 短及继发耐药率高。本综述系统阐明了免疫治疗耐药机制:抗原呈递缺陷、免疫抑制性 TME、效应 T 细胞功能耗竭。针对这些机制,新兴疗法展现出突破性潜力:溶瘤病毒通过原位裂解诱导免疫原性细胞死亡逆转抗原呈递缺陷;肠道菌群干预依托“肠-肝轴”重塑系统性免疫平衡;过继性细胞治疗、JAK 抑制剂、IL-2 前体药物及 IFN-α 则直接克服 T 细胞耗竭并增强其持久性。未来研究应聚焦于开发精准预测生物标志物,探索机制协同靶向策略,并开展肝癌相关随机对照试验验证新兴疗法的临床价值。

参考文献

- [1] GBD 2023 Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of cancer, 1990-2023, with forecasts to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023 [J]. *Lancet*, 2025, 406 (10512):1565-1586.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3):209-249.
- [3] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (20):1894-905.
- [4] Ren Z, Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (7):977-990.
- [5] Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma [J]. *NEJM Evid*, 2022, 1 (8):EVIDoa2100070.
- [6] 《原发性肝癌诊疗指南》编写专家委员会,周俊.原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)[J]. *中国临床医学*, 2024, 31 (2):277-334.
- [7] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7 (1):6.
- [8] Qin S, Chan SL, Gu S, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study [J]. *Lancet*, 2023, 402 (10408):1133-1146.
- [9] Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2022, 76 (4):862-873.
- [10] Llovet JM, Kudo M, Merle P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24 (12):1399-1410.
- [11] Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Second-Line Therapy in Patients From Asia With Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (7):1434-1443.
- [12] El-Khoueiry AB, 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.
- [13] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle [J]. *Immunity*, 2013, 39 (1):1-10.
- [14] Zheng C, Zheng L, Yoo JK, et al. Landscape of Infiltrating T Cells in Liver Cancer Revealed by Single-Cell Sequencing [J]. *Cell*, 2017, 169 (7):1342-1356. e16.
- [15] Chariou PL, Minnar CM, Tandon M, et al. Generation of murine tumor models refractory to αPD-1/L1 therapies due to defects in antigen processing/presentation or IFNγ signaling using CRISPR/Cas9 [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (6):e0218123.
- [16] Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? [J]. *BMC Med*, 2016, 14:73.
- [17] Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations Associated with

Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma [J]. N Engl J Med, 2016, 375(9) : 819-829.

[18] Shin DS, Zaretsky JM, Escuin-Ordinas H, et al. Primary Resistance to PD-1 Blockade Mediated by JAK1/2 Mutations [J]. Cancer Discov, 2017, 7(2) : 188-201.

[19] Chariou PL, Minnar CM, Tandon M, et al. Generation of murine tumor models refractory to αPD-1/-L1 therapies due to defects in antigen processing/presentation or IFNγ signaling using CRISPR/Cas9 [J]. PLoS One, 2024, 19(3) : e0287733.

[20] Allard B, Longhi MS, Robson SC, et al. The ectonucleotidases CD39 and CD73: Novel checkpoint inhibitor targets [J]. Immunol Rev, 2017, 276(1) : 121-144.

[21] Feng J, Yang H, Zhang Y, et al. Tumor cell-derived lactate induces TAZ-dependent upregulation of PD-L1 through GPR81 in human lung cancer cells [J]. Oncogene, 2019, 38(49) : 7345-7358.

[22] Yang J, Liu Y, Zhang Q, et al. Chemokines: Orchestration of the Tumor Microenvironment and Control of Hepatocellular Carcinoma Progression [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3) : 872-884.

[23] Cai J, Song L, Zhang F, et al. Targeting SRSF10 might inhibit M2 macrophage polarization and potentiate anti-PD-1 therapy in hepatocellular carcinoma [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1) : 112.

[24] Sun X, Wu B, Chiang H, et al. Tumour DDR1 promotes collagen fibre alignment to instigate immune exclusion [J]. Nature, 2021, 599(7886) : 673-678.

[25] Zhu Y, Tan H, Wang J, et al. Molecular insight into T cell exhaustion in hepatocellular carcinoma [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1) : 140.

[26] Zheng C, Zheng L, Yoo JK, et al. Landscape of Infiltrating T Cells in Liver Cancer Revealed by Single-Cell Sequencing [J]. Cell, 2017, 169(7) : 1342-1356. e16.

[27] Seo H, Chen J, Gonzalez-Avalos E, et al. TOX and TOX2 transcription factors cooperate with NR4A transcription factors to impose CD8(+) T cell exhaustion [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(25) : 12410-12415.

[28] Pauken KE, Sammons MA, Odorizzi PM, et al. Epigenetic stability of exhausted T cells limits durability of reinvigoration by PD-1 blockade [J]. Science, 2016, 354(6316) : 1160-1165.

[29] Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3 + regulatory T cell function [J]. Science, 2008, 322(5899) : 271-275.

[30] Zhong L, Gan L, Wang B, et al. Hyperacute rejection-engineered oncolytic virus for interventional clinical trial in refractory cancer patients [J]. Nat Med, 2022, 28(12) : 2609-2620.

[31] Shen Y, Bai X, Zhang Q, et al. Oncolytic virus VG161 in refractory hep-

atocellular carcinoma [J]. Nat Med, 2023, 29(10) : 2559-2569.

[32] Xie C, Zheng X, He S, et al. Clinical Evaluation of M1-c6v1 Oncolytic Virus Combined with Camrelizumab and Apatinib in Advanced Hepatocellular Carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl) : e16174.

[33] Davar D, Dzutsev AK, McCulloch J, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients [J]. Science, 2021, 371(6529) : 595-602.

[34] Creelan B, Wang C, Teer J, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial [J]. Nat Med, 2021, 27(8) : 1410-1418.

[35] Zak J, Pratumchai I, Marro BS, et al. JAK inhibition enhances checkpoint blockade immunotherapy in patients with Hodgkin lymphoma [J]. Science, 2021, 374(6566) : eabf1324.

[36] Mathew D, Marmarelis M, Foley C, et al. Combined JAK inhibition and PD-1 immunotherapy for non-small cell lung cancer patients [J]. Science, 2021, 374(6566) : eabf1324.

[37] Diab A, Tykodi SS, Daniels G, et al. Bempegaldesleukin Plus Nivolumab in First-Line Metastatic Melanoma [J]. N Engl J Med, 2021, 385(24) : 2245-2255.

[38] Hu B, Yu M, Ma X, et al. IF-α Potentiates Anti-PD-1 Efficacy by Remodeling Glucose Metabolism in the Hepatocellular Carcinoma Microenvironment [J]. Cancer Discov, 2022, 12(7) : 1718-1741.

[39] Kim G, Chen Z, Li J, et al. Gut-liver axis calibrates intestinal stem cell fitness [J]. Nature, 2023, 613(7943) : 359-368.

[40] Lin Y, Xie M, Lau HC, et al. Effects of gut microbiota on immune checkpoint inhibitors in multi-cancer and as microbial biomarkers for predicting therapeutic response [J]. Cell Rep Med, 2023, 4(11) : 101257.

[41] Lee SY, Jhun J, Woo JS, et al. Gut microbiome-derived butyrate inhibits the immunosuppressive factors PD-L1 and IL-10 in tumor-associated macrophages in gastric cancer [J]. Oncoimmunology, 2022, 11(1) : 2019982.

[42] Baruch E, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients [J]. Science, 2021, 371(6529) : 602-609.

[43] Hirayama A, Kimble E, Wright J, et al. Timing of anti-PD-L1 antibody initiation affects efficacy/toxicity of CD19 CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma [J]. Blood Adv, 2022, 6(24) : 6339-6349.

(收稿日期:2026-02-08)
(本文编辑:余晓曼)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2026 年 2 期《临床内科杂志》综述与讲座——“肝癌早期识别、动态监测与全程干预”栏目导读

肝细胞癌(简称肝癌)是我国高发且预后较差的恶性肿瘤,其防治工作长期面临严峻挑战。随着人口老龄化与代谢性疾病患病率上升,肝癌疾病谱正从“病毒性”主导向“代谢性”增多转变,防控形势更趋复杂。本期“综述与讲座”栏目特别邀请四川大学华西医院感染性疾病中心陈恩强教授为“肝癌早期识别、动态监测与全程干预”专栏组稿,汇聚该领域资深专家,围绕肝癌全周期管理的关键议题展开系统论述。陈恩强教授撰写的《肝癌全程化管理策略:现状、挑战与内科核心定位》系统梳理了肝癌全程化管理的现状与核心挑战,旨在阐明多学科协作(MDT)框架下的个体化全程管理策略。MDT通过整合外科、肿瘤科、影像科、肝病科等多方资源,已成为推动肝癌诊疗从碎片化走向系统化的关键路径,可为提升我国肝癌诊疗水平、改善患者长期生存质量提供理论依据与实践指导。南方医科大学南方医院感染内科樊蓉教授撰写的《慢性乙型肝炎患者肝癌风险分层与早期诊断的内科实践》系统回顾了从慢性乙型肝炎(CHB)患者中识别肝癌高危人群,到癌前病变监测及早期诊断的研究进展,结合PAGE-B评分与新型血清学生物标志物的联合应用,展示了优化风险分层模型在提升早期诊断敏感性方面的潜力,为CHB患者的精准管理提供了重要参考。解放军总医院第五医学中心感染病医学部孟繁平教授撰写的《针对肝癌免疫治疗耐药新疗法探索》聚焦免疫治疗耐药这一临床难题,系统归纳了当前针对耐药机制的新兴治疗策略,旨在为未来相关研究和临床实践提供借鉴。郑州大学第一附属医院感染性疾病医学部梁红霞教授撰写的《肝癌根治性治疗后的长期随访与并发症管理》探讨了精准医疗及AI在构建长期随访体系中的应用前景,旨在为临床提供可操作的肝癌全生命周期管理路径,最终改善患者的长期预后。西安交通大学第二附属医院肝病科纪泛扑教授撰写的《肝癌患者生活质量的影响因素与内科全程化综合干预策略》系统分析了影响肝癌患者生活质量的关键因素,探讨基于MDT的全程化管理模式在提升患者整体治疗体验与日常生活质量等方面的实践路径,旨在为临床工作者提供以患者为中心、贯穿疾病全程的综合干预参考方案。

更多精彩内容,敬请关注本期“综述与讲座”栏目。欢迎登录万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)获取全文。感谢您对《临床内科杂志》的持续关注与支持!