



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240624
<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2025.02.019>
China Journal of General Surgery, 2025, 34(2):356-364.

· 文献综述 ·

胆管癌治疗的现状与进展

郑国浩¹, 苟欣^{1,2}

(1. 贵州医科大学研究生院, 贵州 贵阳 550001; 2. 贵州省人民医院 肝胆外科一部, 贵州 贵阳 550002)

摘要

胆管癌 (CCA) 是一种高度恶性的消化系统肿瘤, 由于该疾病的早期临床症状不典型, 导致诊断通常较晚, 且预后差。近年来, CCA 的发病率持续上升, 已成为全球重要的肝胆系统恶性肿瘤之一。笔者就 CCA 的治疗现状与进展作一综述, 重点分析了根治性切除、肝移植、姑息性疗法 (包括射频消融、介入治疗、免疫治疗、靶向治疗等) 和化疗的应用与效果。此外, 随着分子靶向药物和免疫治疗的进展, CCA 的治疗方案正在逐步优化。尽管目前治疗手段不断创新, 但对于中晚期患者, 治疗仍然具有挑战性。未来的研究应着力于改善早期诊断技术、开发新型治疗药物, 并结合传统医学与现代医学手段, 为患者提供更有有效的治疗选择。

关键词

胆管肿瘤; 根治性切除; 肝移植; 姑息疗法; 综述

中图分类号: R735.8

Current status and progress in the treatment of cholangiocarcinoma

ZHENG Guohao¹, GOU Xin^{1,2}

(1. Graduate School of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China; 2. Department I of Hepatobiliary Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China)

Abstract

Cholangiocarcinoma (CCA) is a highly malignant digestive system tumor. Due to the non-specific early clinical symptoms of the disease, diagnosis is often delayed, leading to poor prognosis. In recent years, the incidence of CCA has been steadily increasing, making it one of the major malignant tumors of the liver and biliary system globally. This review discusses the current status and progress in the treatment of CCA, focusing on the application and effectiveness of curative resection, liver transplantation, palliative therapies (including radiofrequency ablation, interventional therapy, immunotherapy, targeted therapy, etc.), and chemotherapy. Additionally, with the development of molecular targeted drugs and immunotherapy, treatment strategies for CCA are gradually improving. Although treatment methods continuously evolve, challenges remain in treating patients at advanced stages. Future research should focus on improving early diagnostic technologies, developing new therapeutic drugs, and integrating traditional and modern medical approaches to provide more effective treatment options for patients.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Radical Resection; Liver Transplantation; Palliative Care; Review

CLC number: R735.8

收稿日期: 2024-11-30; 修订日期: 2025-02-15。

作者简介: 郑国浩, 贵州医科大学硕士研究生, 主要从事肝胆系统肿瘤方面的研究。

通信作者: 苟欣, Email: gouxingzsy@126.com

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是起源于胆道上皮细胞的一种高度致命性消化系统恶性肿瘤。此疾患的病因众多并且错综复杂,因此在疾病的早期阶段,常常缺乏典型的临床症状,导致其难以在早期确诊。CCA恶性程度极高,预后较差,其全球发病率不断上升,成为第二大常见的肝胆系统恶性肿瘤,仅次于肝癌。

1 CCA的分型

按照解剖学,胆管恶性肿瘤可详细分为生长在肝脏内部胆管的肝内型胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)和生长在肝脏外胆管的肝外型胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, eCCA)。而eCCA在临床上又按照恶性肿瘤的发生位点进一步细分为远端胆管癌(distal cholangiocarcinoma, dCCA)和肝门部胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma, pCCA),数据统计^[1]表明,在所有的CCA中,eCCA所占比例高达80%~90%。在CCA的组织学分型上,腺癌所占比重最大,但也包括诸如腺鳞癌、鳞癌、黏液癌以及印戒细胞癌等较少见的病理类型,且根据肿瘤的分化程度可分为高分化、中分化和低分化。高分化的肿瘤通常预后较好,高低分化往往预示着较差的预后^[2]。目前国内外根据CCA原发病的位置和大小,大致可分为大胆管型和小胆管型。小胆管型多呈现为外生性生长方式,而大胆管型多呈现出导管周围浸润性生长方式^[3]。

2 CCA的流行病学调查

CCA是一种恶性程度极高的消化道肿瘤,无论是eCCA还是iCCA病死率都居高不下,其特征是具有早期淋巴管扩散和远处转移的攻击性行为。根据Yao团队^[4]的调查结果,在1999—2014年间,成人CCA致死率呈现出明显的上升趋势。详细数据表明,在年龄超过25岁的人群中,CCA的病死率已经从每10万人的2.2%增加到3.0%,这一变化表征CCA正逐步成为威胁人类健康的重要疾病之一。国内外的研究显示,导致CCA发生的因素纷繁复杂,到目前为止,公认的危险因素主要有原发性硬化性胆管炎、肝硬化、肝吸虫病、病毒性肝炎、胆结石以及胆管囊肿等多个方面^[5]。因此,

开展新型诊疗方案来改善CCA患者的预后及延长生存(overall survival, OS)期是极其必要的。

3 CCA的治疗

3.1 根治性切除

对于有切除可能的肝内外CCA病患而言,根治性手术切除仍被认为是其唯一有望达到治愈效果的治疗方案。手术中能否实现R₀切除对患者的远期OS率至关重要,iCCA的中国专家共识明确了R₀切除的标准:外科手术要完整切除所有可见的肿瘤组织,术后切缘经组织病理学检查证实为阴性,受肿瘤直接侵犯的器官或组织一并移除后亦应确认切缘阴性,无癌细胞残留,且无肝外远处转移和大血管、胆管侵犯证据^[6]。就pCCA的R₀切除而言,阴性切缘应同时包括肝脏切缘和胆道切缘两点。对于Bismuth I和II型的病例来说,单纯区域性肝外胆管切除联合半肝切除往往能获得良好的康复预期^[7]。然而,对于Bismuth III型和IV型的患者,更多时候需要采取联合半肝切除乃至肝三叶切除术的手术方案,并且具体的手术切除范围应当根据肿瘤的侵犯情况而定^[8-9]。dCCA的首选方案为胰十二指肠切除术(Whipple手术),而对于那些体积较小的dCCA,通常采用肝外胆管切除合并淋巴结清除方式进行治疗^[10]。尽管进行了CCA R₀切除,但患者的5年OS率依旧不尽如人意,仅为30%^[11],术后复发风险也相对较高。随着对CCA的进一步深入理解,国内外越来越多学者将淋巴结清扫纳入CCA手术治疗过程中,并开展了诸多临床研究。与此同时,专门针对CCA制定的指南和共识也逐年增多。但国内外不同研究结果和共识对CCA手术淋巴结清扫尚存在不同的认识和推荐。同时,淋巴结清扫的范围、清扫数量及清扫方法各不相同。Nozaki等^[12]针对CCA侵袭特点的研究显示iCCA淋巴结转移存在跳跃转移现象,部分患者无第1站淋巴结转移但出现了第2站淋巴结转移。目前,关于iCCA手术中淋巴结清除的必要性以及清除的数目和范围,国内外尚未形成一致的见解。目前美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)及中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南都建议至少清扫6枚淋巴结用于肿瘤的淋巴结分期;根据第8版美国癌症联合委员会

(American joint Committee on cancer, AJCC) 指南, 右侧 ICC 的区域淋巴结群包括十二指肠周围、肝门和胰周淋巴结, 而左侧 ICC 的区域淋巴结群包括肝门、肝胃韧带和下膈淋巴结^[13]。大多数肝脏淋巴管沿着肝十二指肠韧带引流至区域淋巴结, 因此, 肝十二指肠韧带淋巴结 (第 12 组淋巴结) 是 ICC 中最常见的淋巴结转移部位, 其次是肝总动脉淋巴结 (第 8 组淋巴结)^[14-15]。故有研究^[16]建议, iCCA 淋巴结清扫至少包括第 8 和 12 组淋巴结, 以便 ICC 患者进行准确分期, 指导术后的辅助治疗方案。由于 CCA 早期症状不明显, 大部分患者在求医时病情通常已发展到中晚期, 仅约 1/5 的患者可以接受根治性外科手术切除治疗。尽管做了手术, CCA 患者 5 年的存活率仍然很低, 多灶、点或边缘阳性的病例在切除术后复发的风险仍然较高^[17]。

3.2 肝移植

CCA 因其预后极差, 既往曾被认为是肝移植的禁忌证。直至梅奥诊所 2019 年发布了他们的 pCCA 行肝移植数据, 对于符合入选标准 (在技术上无法切除的早期 pCCA, 影像学肿瘤直径 < 3 cm, 无转移或淋巴结受累) 的不可切除 pCCA 患者给予新辅助治疗即体外放疗联合 5-氟尿嘧啶静脉滴注、经导管腔内放疗、口服卡培他滨后行肝移植, 其 5 年 OS 率可达 68%, 预后明显优于根治性手术切除^[18-19]。国内外研究表明, 肝移植术在实现 R₀ 切除和避免术后肝功能衰竭方面均明显优于肝切除术^[10]。Takahashi 等^[20]通过回顾性分析 1 188 例肝移植患者的相关数据后发现, 低分化的 iCCA 患者进行肝移植术后的复发率高达 78%, 而高分化组的预后则令人满意^[21]。此外, Hong 等^[22]发现了 4 个预测不良结局的组织学特征: 肿瘤呈现多灶性、神经周围浸润、侵袭性生长模式和淋巴血管侵犯, 均提示肝移植术后不良结局。研究人员还发现, 使用新辅助治疗联合肝移植临床试验的患者 5 年 OS 率约为 41%, 而接受根治性手术切除患者的 5 年 OS 率仅为 27%^[23]。因此, 在严格的患者入选标准下, 肝移植联合新辅助治疗的疗效优于根治性手术切除。目前认为, 可考虑将肝移植作为高度分化 ICCA 的治疗方法。至少, 不应成为绝对禁忌。相反, 对于分化程度较差的 iCCA 患者, 肝移植应严格禁止。因此, 当前针对 iCCA 是否可行肝移植, 仍存在着争议, 需要进一步权衡肝移植的手术风险及临床疗效。

3.3 姑息性疗法

鉴于 CCA 起病隐匿不易察觉, 缺乏典型的临床特征, 致病因素多而繁杂, 远期存活率不容乐观。因此, 在多数病患寻求医疗援助时, 疾病往往已进展到中晚期, 贻误了实施手术的最佳时机。对于此类患者, 可以通过局部治疗来减轻肿瘤造成的压迫, 舒缓患者的病痛, 并推迟疾病的进一步发展。

3.3.1 高频电流热消融技术 (radiofrequency ablation, RFA) RFA 通过应用高频电流产生的热效应导致局部组织细胞结构的永久性损害, 进而使得癌变组织发生凝固性坏死, 实现消灭癌细胞的治疗目标。这一技术目前主要用于肝癌治疗, 而对于 CCA 的治疗研究仍相对不足; 据李烽等^[24]所做的研究, 对于 iCCA 晚期患者而言, 采用 RFA 和放射性颗粒植入联合血清治疗的方式能有效增强患者肿瘤防御及免疫力, 减少患者肿瘤标记物的含量, 提高患者近期的治疗效果, 从而提高长期 OS 率。这使经皮消融术在 CCA 治疗中展现新兴前景。

3.3.2 介入治疗 近年来, 内镜及介入技术在 CCA 领域进步巨大且日益普及。目前普遍应用于 CCA 的介入医疗技术主要包括: 经肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、经动脉放射栓塞术、经肝动脉灌注化疗术等, 此类治疗是通过将化疗药物或放射性核素局部作用于肿瘤中心, 进而达到杀死肿瘤细胞的目的, 使肿瘤降期, 从而为之后的手术切除提供了可能。而内镜下逆行性胰胆管造影术 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)、胆道支架置入术的主要治疗目的则是退黄及减轻胆道梗阻情况, 从而改善患者生活质量, 延长 OS。结合最新英国胃肠病学会胆管癌诊治指南, 将胆管恶性梗阻分为近端胆管恶性梗阻和远端胆管恶性梗阻。该指南进一步阐述了 ERCP 减黄和经皮经肝穿刺引流 (percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD) 在处理各种病例时的不同适用性。例如, 当患者需要进行活检和刷检时, 应优先采用 ERCP 减黄; 而当遇到 Bismuth IV 型复杂 pCCA 的病例, ERCP 的失败风险相对较大, 此时使用 PTCD 技术可能更为恰当^[25]。此外, 对于不可切除 dCCA 患者的胆道支架置入治疗时, 使用覆膜金属支架的疗效优于传统金属支架; 王学俊等^[26]回顾性分析显示, 对于 CCA 患者采用碘-125 粒子胆道支架置入术治疗相

比于常规裸金属胆道支架治疗,其治疗后胆道梗阻症状缓解更显著、同时可使血清肿瘤标志物进一步下降。此外,RFA也可进一步延长支架的通畅性,从而改善胆道梗阻。因此,未来内镜技术将在CCA诊疗中展现更为广阔的前景。

3.3.3 免疫治疗 免疫治疗是通过唤醒患者内在的防御机制来针对癌细胞进行攻击。免疫疗法主要涵盖免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)、肿瘤疫苗以及过继治疗等方法。这些治疗手段能够重塑肿瘤微环境,增强机体的抗肿瘤免疫应答,从而达到抑制肿瘤生长和复发的目的。胆管恶性肿瘤的免疫微环境呈现出复杂性和多变性,其中存在大量与癌细胞有关的成纤维细胞和免疫细胞浸润,这些细胞在CCA生长、侵袭及转移的各阶段扮演了极为关键的角色^[27]。但目前关于CCA免疫治疗的研究尚有限,大多数CCA病例是免疫学上的“冷”肿瘤,它们对ICI反应极低,且会利用各种机制来避免免疫攻击^[28]。同时,对于未经选择的CCA患者,单一ICI治疗效果较差,并且患者更有可能表现出治疗耐药性。所以对于CCA患者,多采用免疫疗法结合其他疗法共同治疗^[29]。TOPAZ-1临床试验^[30]结果显示,度伐利尤单抗与吉西他滨和顺铂的联合治疗能有效提高患者OS率,增强治疗效果,并且不会明显提升治疗过程中的毒副作用。同时,免疫治疗减轻了免疫抑制程度,延长分子靶向治疗引起的缓解效果,从而增强靶向治疗的整体疗效,起到协同作用。此外,局部消融治疗、放射治疗等技术可以有效杀死肿瘤细胞,促进肿瘤新抗原的产生,增强免疫识别反应。因此,局部治疗和免疫治疗之间存在理论上的协同作用。目前已有实验^[31]将CTLA4抑制剂,替西木单抗联合微波消融技术治疗晚期CCA患者。在16例接受疗效分析评估的患者中,有2例(12.5%)实现了部分疾病缓解(分别持续了8个月与18.1个月),而5例(31.3%)实现了病情稳定。中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为3.4个月(95% CI=2.5~5.2),OS达到6个月(95% CI=3.8~8.8)。免疫治疗结合化疗、靶向治疗、局部治疗等联合治疗方案对CCA的临床治疗提供了新的前景。相信随着医疗技术的不断进步和发展,未来将有更多关于CCA的免疫治疗方案,为患者提供更长的OS。

3.3.4 靶向治疗 英国胃肠病学会指南中指出,约

50%的iCCA患者发生的基因突变有针对性的靶向治疗药物,在其他类型CCA中此比例约为30%,故建议所有CCA患者尽早行基因检测,进行针对性靶向治疗^[19]。成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)抑制剂:经研究证实,在部分CCA患者基因中出现了FGFR2基因的融合和重新排列,FIGHT-202的III期临床试验指出,经初步处理过后的FGFR2融合阳性或FGFR2重排的CCA患者。客观缓解率(objective response rate, ORR)达到了35.5%,中位PFS为6.9个月,中位缓解持续时间(duration of response, DoR)为7.5个月。这项实验成果推动了FGFR抑制剂如培米替尼,成为首个获美国食品药品监督管理局批准用于CCA治疗的分子靶向药物。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)抑制剂:IDH的作用是催化异柠檬酸氧化脱羧为 α -酮戊二酸,IDH的某些突变,可以导致细胞的非典型增生。在一项对IDH1突变CCA患者开展的III期研究^[32]发现,相比于服用安慰剂的患者,接受了IDH1抑制剂艾伏尼布治疗的患者,身体健康功能衰减的幅度得到显著的缓解,这显示出艾伏尼布对于携带了IDH1突变的晚期CCA患者具有有效的治疗效果。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂:VEGF的突变为肿瘤组织的血管生成提供了条件,在胆囊癌中,VEGF的突变普遍存在,在iCCA中的突变率为53.8%,eCCA中的突变率为59.2%。阿帕替尼是一种靶向VEGFR-2受体的酪氨酸激酶抑制剂,在一项基于吉西他滨治疗失败的晚期iCCA患者开展的II期临床研究^[33]中发现,24例患者每天接受阿帕替尼治疗后,疾病控制率达到了62.5%。人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)作为表皮生长因子受体家族的成员,通过激活多种信号通路促进细胞增殖。针对HER2的靶向治疗在HER2基因过度表达CCA患者中显示出良好的疗效^[34]。2024年6月,泽尼达妥单抗(zanidatamab)作为一种新型双特异性的HER2靶向抗体,上市申请已被国家药品监督管理局药品审评中心受理,用于既往接受过全身治疗的HER2高表达的不可切除局部晚期或转移性胆道恶性肿瘤患者。此外,针对MUC1和GPC1的抗体药物偶联物也在临床前研究中显示出抗肿瘤活性^[35]。这类靶向药物治疗可显著延长患者OS,能为CCA患者

带来新的治疗方案。

3.3.5 化疗 化疗对于无法进行手术切除的晚期CCA患者，具有重大意义。自1996年吉西他滨首次被确立为CCA有效的治疗选择后，全球医疗工作者对CCA化学治疗方法也进行了一系列的探索。2010年，ABC-02研究^[36]的III期临床试验资料表明，在CCA患者OS方面，将吉西他滨与顺铂复合应用比单独使用吉西他滨更能显著延长患者寿命。这一发现推动吉西他滨与顺铂的联合治疗模式（GC方案）、吉西他滨与奥沙利铂的联合治疗模式（GEMOX方案）、吉西他滨加上替吉奥的组合治疗方案（GS方案）成为当时晚期或已扩散CCA一线治疗的首选方案。近年来，全球多中心TOPAZ-1 III期临床试验^[30]将685例未曾接受治疗，不能通过手术切除或已出现转移的CCA患者进行了随机分组，以1:1的比例随机分配至度伐利尤联合吉西他滨和顺铂的治疗组或安慰剂联合吉西他滨和顺铂的对照组治疗。研究结果表现出，采用前述药物组合的联合治疗方式显著延长了患者的OS（ $HR=0.80$, $P=0.21$ ）和PFS（ $HR=0.75$, $P=0.001$ ）。度伐利尤单抗组的ORR为26.7%，安慰剂组为18.7%。研究^[37]显示，免疫治疗药物度伐利尤单抗联合吉西他滨和顺铂化疗显著延长了CCA患者的OS，将患者的死亡风险降低了20%。至此，2023年NCCN指南将度伐利尤单抗联合GC方案，作为不可切除或转移性CCA一线全身治疗的首选方案，将GC方案的偏好类别从首选方案修改为其他推荐方案。对于根治性手术6个月后复发及辅助治疗完成6个月后出现复发的患者，也推荐使用联合治疗方案^[38]。

3.3.6 放疗 CCA辅助放疗的目的是提高不可切除CCA患者的OS率，同时降低复发率，抑或是将不可切除的病例转化为潜在的可切除的病例，从而改善预后。回顾性研究显示，低分割光子或质子放疗具有较高的局部控制率（2年局部控制率为93%，OS率为62%），因其局部控制率高，可作为不可切除或局部复发iCCA患者的治疗方法^[39]。依据复旦大学的一项具有代表性的回顾性研究^[40]显示，对那些手术无法切除的iCCA患者实施体外放疗，能显著增加患者的存活时间（ORR为37%，其中完全缓解8.6%，部分缓解28.5%；与“无体外放疗治疗”组相比，1年OS率分别为38.5%和16.4%，2年OS率分别为9.6%和4.9%）。新辅助治疗最乐

观的数据来自梅奥诊所，通过使用5-氟尿嘧啶体外放射治疗贯序卡培他滨及碘-131放疗，5年OS率高达82%。而Cameron等^[41]、Horgan等^[42]的回顾性研究结果显示，术后加以辅助放疗能够有效降低CCA的复发率，同时延长患者的远期OS。近年来，立体定向放射治疗（stereotactic body radiation therapy, SBRT）和放射性粒子植入等新技术的引入，为CCA的治疗提供了新的选择^[43]。在一些小规模临床试验中，质子治疗被应用于局部晚期CCA患者的治疗方案，呈现出良好的局部控制率和较低的副反应^[33]。此外，研究表明，质子治疗能够有效控制肿瘤的生长，并且在治疗过程中改善患者的生活质量^[43]。近年来，日本筑波大学的一项前瞻性研究^[44]统计了59例不可切除的iCCA患者，并根据肿瘤所在位置采用了不同剂量的质子束疗法（proton beam therapy, PBT），其研究显示59例患者的中位OS为21.7（95% CI=14.8~34.4）个月，在最后1次随访时，中位PFS为7.5（95% CI=6.1~11.3）个月，这显示出PBT对无远处转移的不可切除ICC具有良好的治疗效果。

3.3.7 光动力疗法（photodynamic therapy, PDT） PDT通过在快速增殖的癌细胞中选择性集中光敏化合物，结合特定波长激光的照射，引发一连串的光化学作用，产生光动力效应的一种局部治疗方法^[45]。其核心原理是光敏化合物在特定波长激光照射下激活，产生活性氧和热能，从而诱导肿瘤细胞死亡。PDT还可激发促炎介质和细胞因子的释放，增强免疫细胞对肿瘤的作用。此外，PDT还可以通过损伤肿瘤表面血管，诱导血小板的聚集导致血管栓塞，从而使肿瘤细胞坏死^[46]。Mohammad等^[47]回顾分析了全球55项研究，涉及2146例CCA患者，其中1149例接受PDT治疗，545例接受RFA治疗，452例仅行胆管支架置入术。研究发现，PDT组的OS为11.9个月，RFA组为8.1个月，支架置入组为6.7个月。因此，PDT与RFA都常用作胆道支架置入术的辅助手段，以起到缩小肿瘤体积并同时解决胆道梗阻的作用。同时，PDT可多次杀伤癌细胞，每次治疗都可以进一步减灭肿瘤。此外，PDT也可以用作手术或移植前的降期治疗。

3.3.8 中医疗法 随着医疗技术的进步，CCA的治疗方式逐渐多样化。研究证实中医药对CCA的治疗也有着较为独特的优势。早在两千多年前的《灵枢》一书的“胀论”篇章已经记录了这样的描

述“胆胀者，胁下胀痛，口中苦，善太息肝胀者，胁下满而痛引小腹”的记载。传统中医理论认为肝胆相为表里，两者相互关联，共同主掌消化功能。因此，治疗上重在疏肝利胆，清腑退黄，通利渗湿^[48]。徐晓燕团队^[49]将疏肝利胆汤联合金龙胶囊应用于157例CCA患者后发现：2例患者肿瘤完全消退，54例患者病情有所减轻，55例病情相对稳定，而46例出现恶化情况，此疗法总缓解率高达35.6%。刘沈林教授总结CCA的证候特点为本虚标实、寒热错杂。在标实方面，其早期以湿热、气滞为主，晚期则表现为瘀热癌毒为盛^[50]结合此病症特质，从调整脏腑功能入手，充分调动患者自身的抗癌积极性，以乌梅丸为基础，根据病情灵活调整用量，取得了较好的疗效，提高了CCA患者的生活质量。王婧雯等^[51]的动物实验则显示，淫羊藿素可通过改变iCCA小鼠体内的肿瘤免疫微环境，调控巨噬细胞极化水平，进而调动机体先天免疫，延缓肿瘤进展。

4 总结与展望

CCA发病原因多样，具有高度恶性，且其发病比例正持续上升。因该病早期临床症状不典型，致使广大病患出现临床症状行医时病况已达到中期或者晚期。随着科学技术的进步与医疗水平的提高，CCA的治疗方法也得到了不断优化与完善。对于早期、可切除的CCA患者，仍建议根治性手术切除，同时术后予以辅助化疗预防病情复发；而对于中晚期、不可切除的CCA患者，则可在局部治疗的基础上联合放化疗、靶向治疗、免疫治疗以及传统中医治疗等，旨在提升患者生活品质并延长OS。相信随着医学的不断探索，未来将有更多关于CCA治疗方案，为患者提供更多的选择。

作者贡献声明：郑国浩负责构思本文总体框架、撰写文稿；苟欣负责对文稿撰写进行指导，对本文进行修改。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1996[J]. *Cancer J Clin*, 1996, 46(1):5-27. doi:10.3322/canjclin.46.1.5.

- [2] Foste RM, Fontana E, Torga G, et al. Recent progress in the systemic treatment of advanced/metastatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9):2599. doi:10.3390/cancers12092599.
- [3] 马世辉, 崔云甫. 肝内胆管癌的分型及综合治疗现状[J]. *腹部外科*, 2024, 37(3): 161-168. doi: 10.3969/j. issn. 1003-5591.2024.03.002.
- Ma SH, Cui YF. Classification and comprehensive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Journal of Abdominal Surgery*, 2024, 37(3):161-168. doi:10.3969/j.issn.1003-5591.2024.03.002.
- [4] Yao KJ, Jabbour S, Parekh N, et al. Increasing mortality in the United States from cholangiocarcinoma: an analysis of the national center for health statistics database[J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16:117. doi:10.1186/s12876-016-0527-z.
- [5] 陈世成, 符国珍, 周帅. 胆管癌危险因素研究进展[J]. *海南医学*, 2015, 26(9): 1334-1338. doi: 10.3969/j. issn. 1003-6350.2015.09.0478.
- Chen SC, Fu GZ, Zhou S. Research progress on risk factors of cholangiocarcinoma[J]. *Hainan Medical Journal*, 2015, 26(9):1334-1338. doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.09.0478.
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会胆管癌协作组. 原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识(2022版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(10): 1269-1301. doi: 10.3760/cma. j. cn115610-20220829-00476.
- Chinese Anti Cancer Association Liver Cancer Professional Committee Bile Duct Cancer Collaboration Group. Chinese expert consensus on management of intrahepatic cholangiocarcinoma (2022 edition)[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2022, 21(10):1269-1301. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20220829-00476.
- [7] Lim JH, Choi GH, Choi SH, et al. Liver resection for Bismuth type I and Type II hilar cholangiocarcinoma[J]. *World J Surg*, 2013, 37(4):829-837. doi:10.1007/s00268-013-1909-9.
- [8] Roos E, Franken LC, Soer EC, et al. Lost in translation: confusion on resection and dissection planes hampers the interpretation of pathology reports for perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Virchows Arch*, 2019, 475(4):435-443. doi:10.1007/s00428-019-02621-w.
- [9] Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(1): 129-140. doi:10.1097/SLA.0b013e3182708b57.
- [10] 原俊龙, 张晓敏, 贺杰峰. 胆道癌的临床治疗现状[J]. *中国现代普通外科进展*, 2024, 27(7): 505-510. doi: 10.3969/j. issn. 1009-9905.2024.07.001.
- Yuan JL, Zhang XM, He JF. The current clinical treatment status of biliary tract cancer[J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*, 2024, 27(7): 505-510. doi: 10.3969/j. issn. 1009-9905.2024.07.001.

- [11] Chun YS, Javle M. Systemic and adjuvant therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Control*, 2017, 24(3): 1073274817729241. doi:10.1177/1073274817729241.
- [12] Nozaki Y, Yamamoto M, Ikai I, et al. Reconsideration of the lymph node metastasis pattern (N factor) from intrahepatic cholangiocarcinoma using the International Union Against Cancer TNM staging system for primary liver carcinoma[J]. *Cancer*, 1998, 83(9):1923-1929.
- [13] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 93-99. doi: 10.3322/caac.21388.
- [14] Li DY, Zhang HB, Yang N, et al. Routine lymph node dissection may be not suitable for all intrahepatic cholangiocarcinoma patients: results of a monocentric series[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(47):9084-9091. doi:10.3748/wjg.v19.i47.9084.
- [15] Kang CM, Suh KS, Yi NJ, et al. Should lymph nodes be retrieved in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma? A collaborative Korea - Japan study[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(3): 445. doi: 10.3390/cancers13030445.
- [16] Kim SH, Han DH, Choi GH, et al. Extent of lymph node dissection for accurate staging in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2022, 26(1): 70-76. doi: 10.1007/s11605-021-05039-5.
- [17] 张洪义, 刘洋, 邢颖. 肝门部胆管癌的微创手术治疗策略[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(6): 631-633. doi: 10.3969/j.issn.2095-8552.2020.06.001.
- Zhang HY, Liu Y, Xing Y. Minimally invasive surgical treatment strategy for hilar cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal for Clinicians*, 2020, 48(6): 631-633. doi: 10.3969/j.issn.2095-8552.2020.06.001.
- [18] Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, et al. Transplantation versus resection for hilar cholangiocarcinoma: an argument for shifting treatment paradigms for resectable disease[J]. *Ann Surg*, 2018, 267(5):797-805. doi:10.1097/SLA.0000000000002574.
- [19] 李俊杰, 杨健, 郑虹, 等. 肝移植适应证的变迁[J]. *实用器官移植电子杂志*, 2024, 12(1): 48-54. doi: 10.3969/j.issn.2095-5332.2024.01.012.
- Li JJ, Yang J, Zheng H, et al. Changes in indications for liver transplantation[J]. *Practical Journal of Organ Transplantation: Electronic Version*, 2024, 12(1): 48-54. doi: 10.3969/j.issn.2095-5332.2024.01.012.
- [20] Takahashi K, Obeid J, Burmeister CS, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in the liver explant after liver transplantation: histological differentiation and prognosis[J]. *Ann Transplant*, 2016, 21:208-215. doi:10.12659/aot.895936.
- [21] 赵喜君, 杨宁. 肝内胆管细胞癌的综合治疗[J]. *肝脏*, 2023, 28(9): 1020-1023. doi:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.09.005.
- Zhao XJ, Yang N. Comprehensive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Hepatology*, 2023, 28(9): 1020-1023. doi:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.09.005.
- [22] Hong JC, Petrowsky H, Kaldas FM, et al. Predictive index for tumor recurrence after liver transplantation for locally advanced intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma[J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 212(4):514-520. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.005.
- [23] Rosen CB. Transplantation versus resection for hilar cholangiocarcinoma: an argument for shifting paradigms for resectable disease in *annals of surgery* 2018[J]. *Ann Surg*, 2018, 267(5):808-809. doi:10.1097/SLA.0000000000002716.
- [24] 李烽. 多期增强 CT 对富血供肝内胆管癌与肝细胞癌的鉴别诊断价值[J]. *全科医学临床与教育*, 2019, 17(3): 236-239. doi: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.03.013.
- Li F. Differential diagnostic value of multiphase enhanced CT in blood-rich intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma[J]. *Clinical Education of General Practice*, 2019, 17(3): 236-239. doi:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.03.013.
- [25] 刘洋, 阮祥, 段安琪, 等. 《英国胃肠病学学会胆管癌诊治指南(2023 版)》更新解读[J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(3):292-299. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.03.13.
- Liu Y, Ruan X, Duan AQ, et al. Interpretation of the Updated British Society of Gastroenterology Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma(2023 Edition) [J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2024, 44(3):292-299. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.03.13.
- [26] 王学俊, 朱军, 祁志, 等. 胆道 125I 粒子支架置入术在不可切除 eCCA 中的疗效分析[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2024, 16(3):261-265. doi:10.3969/j.issn.1674-4136.2024.03.009.
- Wang XJ, Zhu J, Qi Z, et al. Analysis of the therapeutic effect of 125I particle stent placement in unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Surgical Oncology*, 2024, 16(3):261-265. doi:10.3969/j.issn.1674-4136.2024.03.009.
- [27] 刘泽涵, 刘双晴, 武雪亮, 等. 胆管癌免疫微环境特征与免疫治疗: 机制、挑战与前景[J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(7):168-174. doi:10.3969/j.issn.1671-7856.2024.07.019.
- Liu ZH, Liu SQ, Wu XL, et al. Characterization of the immune microenvironment and immunotherapy for cholangiocarcinoma: mechanisms, challenges, and prospects[J]. *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2024, 34(7): 168-174. doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.07.019.
- [28] Zhang GB, Li JS, Li G, et al. Strategies for treating the cold tumors of cholangiocarcinoma: core concepts and future directions[J]. *Clin*

- Exp Med, 2024, 24(1):193. doi:10.1007/s10238-024-01460-7.
- [29] Yang S, Zou R, Dai Y, et al. Tumor immune microenvironment and the current immunotherapy of cholangiocarcinoma (Review)[J]. Int J Oncol, 2023, 63(6):137. doi:10.3892/ijo.2023.5585.
- [30] Oh DY, Lee KH, Lee DW, et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naive patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(6): 522-532. doi:10.1016/S2468-1253(22)00043-7.
- [31] Xie C, Duffy AG, Mabry-Hrones D, et al. Tremelimumab in combination with microwave ablation in patients with refractory biliary tract cancer[J]. Hepatology, 2019, 69(5): 2048-2060. doi: 10.1002/hep.30482.
- [32] Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6): 796-807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1.
- [33] Speckart J, Rasmusen V, Talib Z, et al. Emerging therapies in management of cholangiocarcinoma[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(3):613. doi:10.3390/cancers16030613.
- [34] Mahipal A, Kommalapati A, Tella SH, et al. Novel targeted treatment options for advanced cholangiocarcinoma[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2018, 27(9): 709-720. doi: 10.1080/13543784.2018.1512581.
- [35] Kuwatani M, Sakamoto N. Promising highly targeted therapies for cholangiocarcinoma: a review and future perspectives[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(14):3686. doi:10.3390/cancers15143686.
- [36] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 362(14):1273-1281. doi:10.1056/NEJMoa0908721.
- [37] Oh DY, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer[J]. NEJM Evid, 2022, 1(8):EVIDoa2200015. doi:10.1056/EVIDoa2200015.
- [38] Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN guidelines® insights: biliary tract cancers, version 2.2023[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(7):694-704. doi:10.6004/jnccn.2023.0035.
- [39] 郭琪,岳金波.放射治疗在胆道肿瘤中的作用[J].中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(1):58-64. doi:10.16073/j.cnki.cjcp.2024.01.09.
- Guo Q, Yue JB. Role of radiation therapy in biliary tract cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2024, 31(1): 58-64. doi:10.16073/j.cnki.cjcp.2024.01.09.
- [40] Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. Consideration of the role of radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 75 patients[J]. Cancer J, 2006, 12(2): 113-122.
- [41] Cameron JL, Pitt HA, Zinner MJ, et al. Management of proximal cholangiocarcinomas by surgical resection and radiotherapy[J]. Am J Surg, 1990, 159(1):91-97. doi:10.1016/s0002-9610(05)80612-9.
- [42] Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(16): 1934-1940. doi: 10.1200/JCO.2011.40.5381.
- [43] Verma S, Grindrod N, Breadner D, et al. The current role of radiation in the management of cholangiocarcinoma: a narrative review[J]. Cancers, 2024, 16(9): 1776. doi: 10.3390/cancers16091776.
- [44] Mizumoto M, Terashima K, Makishima H, et al. Proton beam therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter prospective registry study in Japan[J]. Liver Cancer, 2024, 13(2): 161-168. doi:10.1159/000531376.
- [45] 中华医学会外科学分会外科手术学组, 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会. 胆管癌光动力治疗临床应用技术规范专家共识[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(4): 475-487. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.001.
- Surgical Operation Group of Chinese Surgical Society, Biliary Surgery Group of Chinese Surgical Society, Chinese Committee of Biliary Surgeons. Expert consensus on technical specifications for clinical application of photodynamic therapy for cholangiocarcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(4):475-487. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.001.
- [46] Zhao YJ, Liu X, Liu XY, et al. Combination of phototherapy with immune checkpoint blockade: Theory and practice in cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13:955920. doi:10.3389/fimmu.2022.955920.
- [47] Mohammad T, Kahaleh M. Comparing palliative treatment options for cholangiocarcinoma: photodynamic therapy vs. radiofrequency ablation[J]. Clin Endosc, 2022, 55(3): 347-354. doi: 10.5946/ce.2021.274.
- [48] 赵治龙,耿耘. 中医治疗胆管癌的探讨[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(2):262-263. doi:10.13193/j.issn.1673-7717.2014.02.012.
- Zhao ZL, Geng Y. Discussion on Chinese medicine treatment of cholangiocarcinoma[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2014, 32(2): 262-263. doi: 10.13193/j.issn.1673-7717.2014.02.012.
- [49] 徐晓燕,石怀芝,张东杰. 疏肝利胆汤加减配合金龙胶囊治疗胆管癌 157 例临床观察[J]. 北京中医, 2002, 21(5): 320-321. doi: 10.3969/j.issn.1674-1307.2002.05.031.
- Xu XY, Shi HZ, Zhang DJ. Clinical observation on 157 cases of cholangiocarcinoma treated with Shugan Lidan decoction plus Jinlong capsule[J]. Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine, 2002, 21(5): 320-321. doi: 10.3969/j.issn.1674-

1307.2002.05.031.

[50] 何亚萍, 侯敏艳, 彭海燕. 刘沈林教授运用乌梅丸治疗胆管癌的经验[J]. 中医临床研究, 2024, 16(34): 110-114. doi: 10.3969/j.issn.1674-7860.2024.34.022.

He YP, Hou MY, Peng HY. Professor LIU Shenlin's experience in treating cholangiocarcinoma with Wumei Wan[J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2024, 16(34): 110-114. doi: 10.3969/j.issn.1674-7860.2024.34.022.

[51] 王婧雯, 李珍, 黄秀勤, 等. 淫羊藿素调控巨噬细胞极化治疗肝内胆管癌的药效作用及机制初探[J]. 药学学报, 2024, 59(8): 2227-2236. doi: 10.16438/j.0513-4870.2024-0265.

Wang JW, Li Z, Huang XQ, et al. Preliminary exploration of the

pharmacological effects and mechanisms of icaritin in regulating macrophage polarization for the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2024, 59(8): 2227-2236. doi: 10.16438/j.0513-4870.2024-0265.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 郑国浩, 苟欣. 胆管癌治疗的现状与进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(2): 356-364. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.240624

Cite this article as: Zheng GH, Gou X. Current status and progress in the treatment of cholangiocarcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(2): 356-364. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.240624

欢迎订阅《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊[ISSN 1005-6947 (Print) /ISSN 2096-9252 (Online) /CN 43-1213/R], 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由中华人民共和国教育部主管, 中南大学、中南大学湘雅医院主办。名誉主编赵玉沛院士、陈孝平院士, 主编中南大学湘雅医院王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴咸中、郑树森、黄洁夫、董家鸿、窦科峰、樊嘉、夏家辉等多位国内外著名普通外科专家担任, 编辑委员会由百余名国内外普通外科资深专家学者和三百余名中青年编委组成。开设栏目有指南与共识、述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘(CA)、俄罗斯文摘(AJ)、荷兰《文摘与引文索引》(Scopus)收录、日本科学技术振兴集团(中国)数据库(JSTChina)、中国科学引文数据库(CSCD)、中文核心期刊要目总览(中文核心期刊)、中国科技论文与引文数据库(中国科技论文统计源期刊)、中国核心学术期刊(RCCSE)、中国学术期刊(光盘版)、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)、中国期刊网全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库、中文科技资料目录(医药卫生)、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、万方数据-数字化期刊群、中国学术期刊影响因子年报统计源期刊、中国生物医学文献检索系统(CBM-disc 光盘版、网络版)等。期刊总被引频次、影响因子及综合评分已稳居同类期刊前列。在科技期刊评优评奖活动中多次获奖; 2017年、2020年、2023年连续入选第4届、第5届、第6届“中国精品科技期刊”; 入选《世界期刊影响力指数(WJCI)报告》(2019、2020、2021、2022、2023版), 2020年入选中国科协我国高质量科技期刊(临床医学)分级目录。多次获奖后又被评为“2020年度中国高校百佳科技期刊”“2022年度中国高校科技期刊建设示范案例库百佳科技期刊”“2024年度中国高校科技期刊建设示范案例库百佳科技期刊”, 2021年获湖南省委宣传部、湖南省科技厅“培育世界一流湘版科技期刊建设工程项目(梯队期刊)”资助, 标志着《中国普通外科杂志》学术水平和杂志影响力均处于我国科技期刊的第一方阵。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本(A4幅面), 每期140页, 每月25日出版。内芯采用彩色印刷, 封面美观大方。定价30.0元/册, 全年360元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路87号(湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话: 0731-84327400 网址: <http://www.zpwz.net>

Email: pw84327400@vip.126.com