



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.015
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.015
China Journal of General Surgery, 2023, 32(2):287-295.

· 文献综述 ·

胆管癌药物治疗的研究进展

游俊琦¹, 夏浩明¹, 黄子越¹, 陈佳丽², 徐艺^{1, 3, 4, 5, 6}, 崔云甫¹

(哈尔滨医科大学附属第二医院 1. 胆胰外科 2. 麻醉科, 黑龙江 哈尔滨 150086; 3. 香港大学李嘉诚医学院 病理学系, 香港 999077; 4. 厦门医学院机能与临床转化福建省高校重点实验室, 福建 厦门 361000; 5. 盐城师范学院江苏省肿瘤靶向纳米诊疗材料工程研究中心, 江苏 盐城 224007; 6. 哈尔滨医科大学心肌缺血教育部重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要

胆管癌 (CCA) 是起源于胆道系统的恶性肿瘤, 虽然手术治疗是 CCA 公认的根本手段, 但由于胆道系统的特殊解剖特点及 CCA 的高侵袭性使得治疗效果并不理想。药物治疗成为晚期 CCA 患者获得较好预后的选择, 主要分为化学治疗、靶向治疗及免疫治疗。目前研究发现了成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 及异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH-1) 两个重要的治疗靶点, 由此衍生出的靶向治疗药物在临床试验中普遍展现了良好的效果。虽然 CCA 普遍表达 PD-1/PD-L1, 但对于免疫检查点抑制剂不敏感, 通过联合使用其他免疫治疗药物可以提高治疗效果。与新兴的靶向治疗和免疫治疗相比, 传统化学治疗在 CCA 治疗效果最为稳定, 美国国立综合癌症网络指南建议顺铂+吉西他滨为晚期不可切除或有转移症状的 CCA 患者的一线化疗方案。这些药物的最新进展将会显著改善 CCA 患者的生存获益。

关键词

胆管肿瘤; 药物疗法; 分子靶向治疗; 免疫疗法; 综述

中图分类号: R735.8

Research advances in drug therapy of cholangiocarcinoma

YOU Junqi¹, XIA Haoming¹, HUANG Ziyue¹, CHEN Jiali², XU Yi^{1,3,4,5,6}, CUI Yunfu¹

(1. Department of Biliary and Pancreatic Surgery 2. Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China; 3. Department of Pathology, Li Ka Shing Faculty of Medicine, the University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China; 4. Fujian Key Laboratory of Function and Clinical Transformation, Xiamen Medical College, Xiamen, Fujian 361000, China; 5. Jiangsu Engineering Research Center for Tumor Targeted Nano diagnosis and Treatment Materials, Yancheng Teachers University, Yancheng, Jiangsu 224007, China; 6. Key Laboratory of Myocardial Ischemia of Ministry of Education, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract

Cholangiocarcinoma (CCA) is a malignant tumor originating from the biliary system. Although surgery is the recognized radical treatment for CCA, the treatment results are not satisfactory due to the special anatomical characteristics of the biliary system and the high aggressiveness of the disease. Drug therapy has become an option for patients with advanced CCA to achieve a better outcome. Drug treatment mainly includes chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. At present, two important

基金项目: 全国博士后管委会“香江学者计划”基金资助项目 (博管办[2020]25号); 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (81902431); 黑龙江省自然科学基金优秀青年基金资助项目 (YQ2019H007); 中国博士后科学基金资助项目 (2019T120279)。

收稿日期: 2022-11-30; **修订日期:** 2023-01-25。

作者简介: 游俊琦, 哈尔滨医科大学附属第二医院硕士研究生, 主要从事胆管癌方面的研究。

通信作者: 崔云甫, Email: yfcui7@163.com; 徐艺, Email: xuyihrb@pathology.hku.hk

therapeutic targets, the fibroblast growth factor receptor and isocitrate dehydrogenase 1, have been found in studies, and the targeted therapeutic drugs against them generally showed positive effects in clinical trials. Although CCA generally expresses PD-1/PD-L1, it is not sensitive to immune checkpoint inhibitors, and the efficacy can be improved by combining other immunotherapy drugs. Traditional chemotherapy has the most stable efficacy for CCA compared with emerging targeted therapies and immunotherapies. The National Comprehensive Cancer Network guidelines recommend cisplatin plus gemcitabine as the first-line chemotherapy regimen for patients with advanced unresectable CCA or CCA presenting with metastatic symptoms. Recent advances in these drugs will significantly improve the survival benefits of CCA patients.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Drug Therapy; Molecular Targeted Therapy; Immunotherapy; Review

CLC number: R735.8

胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 是起源于胆道系统胆管上皮的恶性肿瘤, 居于消化道肿瘤的第五位, 其发生主要归因于胆总管囊肿、原发性硬化性胆管炎、胆总管结石及肝脏寄生虫等^[1]。CCA 依据其肿瘤组织沿胆道树的分布位置不同分为肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)、肝门部胆管癌 (perihilar cholangiocarcinoma, pCCA) 及远端胆管癌 (distal cholangiocarcinoma, dCCA)。iCCA 被定义为肿瘤组织位于第二级肝管以上, pCCA 发生于二级肝管至肝总管与胆囊管汇合部的胆管上皮细胞, 而 dCCA 位于胆囊管汇合部以远^[2]。根治性切除术是目前公认 CCA 患者长期生存的唯一选择, 但由于胆道系统特殊的解剖特点使得 CCA 易出现早期转移, 在手术中难以达到切缘完全阴性。单就 pCCA 而言, 根治性切除受困于肝十二指肠韧带内复杂的胆管, 门静脉及肝动脉的解剖位置, 术后有 55%~69% 的患者出现复发^[3]。因此药物治疗成为绝大部分晚期 CCA 患者改善预后的选择。同时对于接受手术治疗的 CCA 患者的辅助治疗及新辅助治疗也获得了突破性的进展。因 iCCA 起源于肝祖细胞分化来的肝内毛细胆管上皮细胞, 与肝门部及 dCCA 的遗传学表达有所不同^[4], 从而两者治疗方案也有所差异。因此, 本综述旨在对 iCCA 及肝外胆管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma, eCCA) 两部分的药物治疗进行探讨。

1 CCA 的靶向治疗

CCA 虽然按解剖位置可以分为 iCCA 和 eCCA,

但由于其起源细胞不同, 因此基因突变位点也不尽相同。由此衍生的靶向治疗靶点也不同。Lowery 等^[5]研究证实, *KRAS*、*SMAD4* 和 *STK11* 的改变在 eCCA 中更常见, 而 iCCA 病例中常见的突变位点为异柠檬酸脱氢酶 1 (isocitrate dehydrogenase 1, IDH-1)、肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, TP53) 和成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptors, FGFR)。其中, 在 iCCA 领域以 IDH-1 与 FGFR 为靶点的相关研究占绝大多数。

1.1 iCCA 的靶向治疗

1.1.1 IDH-1 IDH-1 突变出现于全球约 13% 的 iCCA 病例中^[6]。艾伏尼布是一种口服、靶向抑制 IDH-1 突变的新靶向治疗药物。艾伏尼布在早期的 I 期实验中已经证明有良好治疗效果及安全性, Lowery 等^[7]研究了艾伏尼布对于有 IDH-1 突变的恶性肿瘤患者的安全性及耐受性, 常见的 3 级及以上的不良反应为腹水和贫血, 没有出现与治疗相关的死亡。在 Abou-Alfa 等^[8]将艾伏尼布用于治疗 IDH-1 融合的 CCA 患者的 III 期研究中显示, 无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 在艾伏尼布组与安慰剂组比较有明显提升。对于总生存期而言, 对于意向治疗的患者, 艾伏尼布组的中位总生存期 (overall survival, OS) 为 10.8 个月, 安慰剂组为 9.7 个月。经过 RPSFT 调整的安慰剂组中位 OS 为 6.0 个月 ($HR=0.46$, $95\% CI=0.28-0.75$, $P=0.0008$)。艾伏尼布组在总体生存期上与安慰剂组相比有明显优势。在整个试验过程中没有出现治疗相关的死亡病例, 且停药率及减药率低。因此艾伏尼布可以显著提高接受过标准治疗的恶性、IDH-1 突变的 CCA 的 PFS 和 OS, 且有着良好的安全背景。

1.1.2 FGFR FGFR的突变,扩增和融合被证明与多种癌症发生相关,其中包括iCCA^[9]。有远处转移的iCCA患者自诊断开始的中位OS为11.7个月^[10],而转移性iCCA的患者5年OS率为2%。在约10%~16%的pCCA患者中可发现FGFR2的改变,且二线及抢救化疗药物对于有FGFR2突变的CCA治疗有限^[11-12]。FGFR2融合已经在肿瘤患者及iCCA细胞系中被证实。佩米替尼是首个被FDA批准上市的FGFR抑制剂,适用于不可切除、局部恶性或转移的伴有FGFR2融合的CCA的抢救治疗。在一项II期临床研究^[13]中,佩米替尼展现出了较好的疗效(PFS 6.9个月,OS 21.1个月)。目前此药物已被批准与传统化疗药物联合使用,以增强化疗药物对于细胞凋亡的效果。一种可逆性非竞争性的抑制剂英菲格拉替尼(BGJ398)是对于FGFR1~3有着高度选择性、可耐受的安全性,并在对于有着难治性的iCCA及FGFR2融合患者的II期临床试验^[14]中展现出了初级活性。已经有对于评估佩米替尼与吉西他滨+顺铂一线治疗对比的全球多中心的临床III期研究^[15]正在进行(NCT03656536)。在Javle等^[16]研究中,英菲格拉替尼治疗有化疗史的晚期恶性、FGFR2融合或重组的CCA患者,根据盲态独立评审委员会(blinded independ review committee, BIRC)评估的客观缓解率为23.1%,中位PFS为7.3个月,中位OS为12.2个月,此研究表明英菲格拉替尼对于先前经过治疗并伴有FGFR2融合和重排的患者有较好的活性。但英菲格拉替尼可改善此类患者的预后,且英菲格拉替尼在本研究中也表现出良好的安全性,无治疗相关的死亡。德拉赞替尼是一种口服、ATP竞争、多FGFR抑制剂,对于FGFR1~3均有抑制效果^[17]。Mazzafarro等^[18]研究德拉赞替尼对于有着FGFR2融合突变的iCCA患者的有效性,安全性及耐受性的评估。结果显示中位PFS为5.7个月,客观缓解率(objective response rate, ORR)为20.7%,中位有效持续时间为2.6个月,虽然中位OS并不能证实,但95% CI的下限为13.4个月,也可以支持德拉赞替尼与二线治疗相比,有效性明显提升。几乎所有接受过FGFR抑制剂治疗的患者,最终会发展为获得性耐药。Krook等^[19]研究表明,在出现获得性耐药的患者中可以发现出现了FGFR2激酶结构域的改变,对于选择性FGFR抑制剂有抑制作用;并且在耐药细胞中发现了PI3K/Akt/mTOR信号通路的升高。因

此应用FGFR抑制剂联合mTOR抑制剂可以降低肿瘤细胞对于FGFR抑制剂的耐药性。在最新的NCCN指南^[20]中已经建议将IDH-1抑制剂艾伏尼布及FGFR抑制剂佩米替尼和英菲格拉替尼等药物用于CCA的化疗,证实以上两种靶点对于CCA靶向治疗具有重要意义。

1.1.3 其他靶向位点 虽然IDH-1突变和FGFR2改变在iCCA中收效显著,但仅在14%及20%的CCA患者中存在这些类型的突变^[21-22],因此寻找一个更加广泛的药物靶点显得迫在眉睫。由于肿瘤细胞的高代谢性,快速分裂增殖的肿瘤细胞极度依赖溶酶体^[23]。溶酶体膜的稳定性在表现出肿瘤优势的细胞中比非肿瘤细胞更弱,因此,化疗药物可以考虑靶向溶酶体来治疗肿瘤,使肿瘤细胞凋亡或溶酶体性死亡,还可以抑制细胞自噬。GNS561是一种溶酶体致向性的小分子, Brun等^[24]研究GNS561对于人类iCCA细胞及患者来源肿瘤细胞是否有抗肿瘤活性,及其在鸡绒毛膜尿囊膜中抑制肿瘤细胞生长的潜力,发现GNS561比目前广泛用于治疗iCCA的吉西他滨+顺铂更有效,而且可能在对于吉西他滨低敏感的模型中有效;将iCCA细胞系移植入鸡胚绒毛尿囊膜后用GNS561治疗,发现在高有效浓度下,对于鸡胚仍无明显毒性。这项实验证实了靶向溶酶体药物GNS561的抗肿瘤活性及其良好的耐受性,但还需要更多的临床试验来证实此药物的疗效及安全性。毋庸置疑的是,将溶酶体作为靶点是一个具有潜力的研究方向。天冬氨酸 β -羟化酶(aspartate β -hydroxylase, ASPH)在CCA中高表达,可以刺激肿瘤的转移^[25], Nagaoka等^[26]研究证实,在体外细胞系敲除ASPH基因后,可以抑制肿瘤细胞的迁移及侵犯。因此,小分子的ASPH抑制剂能抑制iCCA的进展。MO-I-1182是第三代ASPH小分子抑制剂,其对于两种人CCA细胞系都有抑制肿瘤细胞转移的作用。通过对小鼠iCCA模型应用MO-I-1182来探究ASPH是否在体内对于CCA有抑制转移的作用,发现其可以显著减少CCA转移到肺的概率^[27]。帕博西尼是选择性CDK4/6抑制剂,在许多肿瘤模型中展现出对于细胞增殖有较好的抑制作用^[28]。先前的研究^[29]证实泛mTOR抑制剂MLN0128能够有效地诱导凋亡,但对于iCCA细胞的增生抑制作用有限。Song等^[30]研究表明,当两药联合使用时表现出对于iCCA细胞系显著的生长抑制作用。单药使用时对

于实验小鼠的肿瘤生长有抑制作用，当两药合用时肿瘤出现明显消退。在 iCCA 中的成纤维细胞已经被证实为肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAF)，促进 iCCA 的恶性肿瘤行为。尼达尼布是一个抗纤维药物用来抑制肝纤维化中的肝星状细胞的激活。Yamanaka 等^[31]研究显示，尼达尼布可以通过降低 CAF 的活性来抑制 CAF 的促癌效果。虽然没有进行临床试验来证实这些药物的有效性及安全性，但它们已经表现出了一定的治疗潜力，有望成为 iCCA 新的治疗方向。

1.2 eCCA 的靶向治疗

虽然靶向治疗在 iCCA 领域中发展得如火如荼，但对于 eCCA 来说，由于肿瘤起源细胞不同，目前仍对于 eCCA 的分子结构了解不多，导致并无已知治疗效果的药物在临床广泛使用。Montal 等^[32]对 eCCA 的分子特征及有效靶点进行研究，将 eCCA 分为了 4 类，代谢类肿瘤为肝细胞样表型，转录因子 HNF4A 激活；增殖类肿瘤较常见，Myc 靶点富集、ERBB2 突变及 mTOR 激活；间充质类肿瘤表现为上皮-间充质转化，异常 TGF- β 信号；最后是免疫型肿瘤，PD-1/PD-L1 过表达。这些结果将会为 eCCA 的靶向治疗提供新思路，打开药物治疗新篇章。对于代谢类肿瘤可以与靶向胆汁酸的靶向治疗相关联，靶向胆汁酸的核受体法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 激动剂奥贝胆酸已经在体内体外模型中展现出了对于 CCA 的抑制作用^[33]，但尚未进入临床研究。间质类肿瘤是预后最差的类型，目前可能的治疗方法主要有 TGF- β 抑制剂、Hedgehog 信号通路拮抗剂等，也都在体内体外试验^[34-35]中展现出了一定的治疗效果。在增殖类肿瘤中应用 ERBB2/HER-2 或 mTOR 靶点抑制剂，可能抑制肿瘤的发生，但尚未有相关临床研究发表。多个靶向药物结合细胞毒性化疗药物治疗增殖类肿瘤的临床试验正在进行，有希望为 eCCA 患者的药物治疗带来福音。

2 CCA 的免疫治疗

CCA 的免疫疗法也是当下的研究热点，但在这个精准医学和免疫疗法的时代，没有针对 CCA 的免疫制剂在临床试验之外使用。错配修复 (mismatch repair, MMR) 缺失会导致细胞的微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 频率增

高，从而导致突变增加及肿瘤抗原表达升高。有研究^[36]显示免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 对有 MMR 缺陷的肿瘤表现出良好的反应性，对于有 MMR 缺失的恶性肿瘤患者使用帕普利珠单抗，客观缓解率约有 40%，部分患者获得了较长时间的缓解甚至完全缓解。这些发现证实了 MMR 缺失、有高频 MSI 及高肿瘤突变负担等易产生新抗原从而增加 ICI 的反应率。上述研究证实了帕普利珠单抗对有 MMR 缺陷的恶性肿瘤的有效性，尽管未对 CCA 的病例进行单独讨论，但足以显示出 ICI 在此类病例中的作用，因此，帕普利珠单抗及纳武单抗被批准用于有 MMR 缺失和/或高频 MSI 的肿瘤的治疗。文献^[37]显示，在 CCA 患者中仅有约 10% 的患者存在 MMR 缺失，在 Bang 等^[38]关于帕普利珠单抗对于恶性 CCA 患者疗效的研究中，队列纳入了 104 例进展或至少 1 次标准治疗后不耐受的、没有已知的 MMR 缺失患者，队列中没有高频 MSI，结果显示 ORR 为 5.8%，中位 OS 为 7.4 个月，中位 PFS 为 2 个月。在整个随访期间有 1 例患者出现了 3 级不良反应的肝炎，1 例出现了 5 级不良反应的肾衰。此研究证实，在无 MMR 缺失的 CCA 患者中，帕普利珠单抗也表现出了较好的抗肿瘤效果及可接受的安全性。因此，在 CCA 病例中无论是否存在 MMR 缺失，ICI 对于这种恶性肿瘤都有一定的治疗效果。对于大多数 CCA 而言，普遍表达 PD-1 及 PD-L1，但是对于 ICI 的反应较差，肿瘤细胞抑制了周围免疫细胞的功能。Diggs 等^[39]对于 CD40 激动剂刺激抗原提呈细胞能否增强药物反应进行了研究，结果显示，在只进行 PD-1 单药治疗的 iCCA 小鼠中疗效较差，使用 CD40 激动剂单一治疗小鼠获得了中等疗效，但在两药合用的 CCA 小鼠模型中使得肿瘤负担显著减轻，流式细胞仪证实两药合用可以增加 T 细胞，自然杀伤细胞及巨噬细胞的数量及活性。并且使用 PD-1/CD40 激动剂联合吉西他滨及顺铂相对于单用化疗有显著的生存益处。有临床前研究显示 MEK 抑制剂调节肿瘤免疫微环境并且能够提高 PD-1 抑制剂疗效。Yarchoan 等^[40]对于阿替利珠单抗单药治疗及与 MEK 抑制剂卡比替尼在 CCA 中的治疗效果，结果显示，联合用药组与单药治疗组的中位 PFS 有显著差异 (3.65 个月 vs. 1.87 个月)，两组不良反应发生率无较大差异。这些研究证实了联合免疫治疗在特定情况下疗效也许优于 ICI 的单药治疗，也将

有望成为CCA免疫治疗的新出路。但截至目前,CCA的免疫治疗并未进入临床试验阶段,这些潜在的新一代治疗药物尚需大量的临床试验来验证其有效性及安全性。

3 CCA的化学治疗

在精准治疗的背景下,靶向治疗及免疫治疗已在多种肿瘤治疗中占据主导地位。但是由多基因突变驱动发生的CCA具有较强的异质性,而且其对于肿瘤组织周围免疫微环境有较强的抑制作用导致靶向治疗及免疫治疗收效甚微。目前传统化疗仍是无手术指征的CCA患者延长生存期的主要选择。iCCA与eCCA化疗方案相比并无较大差别^[41]。ABC系列实验主要针对调整晚期CCA化疗方案:在ABC-01试验^[42]中证实了顺铂+吉西他滨相较于吉西他滨单药治疗,其6个月PFS有部分提升(47.7%提升至57.1%)。ABC-02实验^[10]证实了顺铂+吉西他滨方案相比吉西他滨单药治疗有显著的优势(中位OS:11.7个月 vs. 8.1个月),而顺铂+吉西他滨的有效率为26.1%,与之相比,吉西他滨单药治疗有效率仅为15.5%;ABC-06实验^[43]纳入了一线治疗使用顺铂失败的患者,入组患者接受了二线FOLFOX方案的治疗,尽管中位OS改变不大,但相对危险度有统计学意义且1年内的OS率有显著提高。因此,目前美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[20]建议顺铂+吉西他滨为晚期不可切除或有转移症状的CCA患者的一线化疗方案,二线治疗为FOLFOX方案(即奥沙利铂、5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙),术后辅助化疗首选方案为卡培他滨。S-1是一种含替氟加、吉美嘧啶及奥替拉西钾的口服复合制剂,其作用类似卡培他滨等氟嘧啶类药物^[44]。研究^[45]显示,S-1对于不可切除的CCA的治疗效果较好,有效率为21.1%~35.0%,但其在辅助治疗中的成效尚未可知。在近期的一项II期临床试验^[46]中主要研究了S-1作为淋巴结转移阳性的胆道癌的患者转化治疗的效果,在药物毒性方面而言,在整个实验过程中无四级以上的不良反应,无治疗相关的死亡。根据既往研究^[47],以本实验的样本量估算出3年OS率的阈值为30%,3年期望的OS率为45%,结果显示,3年OS率为50%,5年为35%,

实验结果超出了之前预期^[46]。另一项实验^[48]讨论了S-1与吉西他滨对于CCA术后辅助治疗的生存获益是否存在差异,结果显示S-1组与吉西他滨组的OS没有明显差异,但其PFS高于吉西他滨组。S-1单一辅助治疗对于淋巴结转移阳性的CCA患者的生存获益较大,且在降低肿瘤复发率方面较吉西他滨效果更佳,且药物毒性也处在可以接受的范围。另一项临床试验^[49]指向了吉西他滨联合S-1辅助治疗对于恶性胆道癌的有效性,研究者将术后进行吉西他滨+S-1辅助治疗的患者与只接受手术治疗的患者匹配为23组,结果显示3年内的无复发生存(recurrence-free survival, RFS)率为59.3% vs. 39.1%,3年内的OS率为71.7% vs. 53.4%,两项数据均具有统计学意义。Takada等^[50]对于丝裂霉素C加氟尿嘧啶对于术后患者治疗效果进行了比较,对于CCA的5年OS及RFS无显著改变。同时,吉西他滨+S-1作为交界性可切除的pCCA患者术前新辅助化疗的有效性及耐受性都令人满意^[51]。S-1不但可以作为单药治疗对于术后患者改善预后,其与吉西他滨的联合用药同样也有令人满意的治疗效果。在CCA的药物治疗中加入S-1更加可以改善患者的生存获益。但随着化疗药物的广泛应用,化疗药物的耐药性问题逐渐显现。目前CCA的化疗耐药性已成为限制CCA治疗的瓶颈,许多研究旨在探究肿瘤微环境在耐药性产生中的作用,间充质干细胞在胃癌、白血病的耐药性的产生中的重要作用已被诸多研究证实。Gan等^[52]观察到在iCCA组织中出现的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)与化疗耐药性有关,从CCA患者体内分离的MSC中疱疹病毒进入介质(herpes virus entry mediator, HVEM)高表达,通过AMPK/mTOR信号通路激活自噬延长肿瘤细胞的生存及抑制凋亡。Lu等^[53]发现LINC00665的表达上调将致使CCA细胞对于吉西他滨产生耐药性。Yang等^[54]通过实验证明miR-206下调可以使CCA细胞与CAFs产生相互作用,从而增加对于吉西他滨的耐药性。Lozano等^[55]确认了SOX-17(SRY-box containing gene 17)高表达能够抑制MRP3表达从而使得CCA对于5-氟尿嘧啶的敏感性增加。这部分成果可以作为目前CCA对于化疗药物普遍耐受情况的解决方案,增加化疗药物的敏感性,CCA患者的诱导治疗及术后辅助治疗等都将有更进一步的突破。

4 CCA的中医药治疗

中医是中华民族的传统瑰宝，如何将传统的中医药同现代医学结合起来已然成为国内学界的一大主要关注点。得益于化学领域的技术不断发展，越来越多的中医药材的主要作用成分被发掘出来。雷公藤红素是一种三萜类化合物，是雷公藤等中医药材的主要作用成分具有抗炎，免疫抑制及抗肿瘤等作用^[56]。饶辉等^[57]发现雷公藤红素可抑制 iCCA 细胞的增殖活性，且随着浓度增加，凋亡越显著。蛇床子为伞形科植物蛇床的干燥果实，研究^[58]显示，从产物中提取的有效成分对多种肿瘤有杀伤作用。邓冬杰等^[59]发现蛇床子素可以抑制 Akt/mTOR 信号通路下调将 CCA 细胞阻滞于 G₂ 期，抑制肿瘤增殖。将中医药材转化为对于肿瘤治疗有效的化疗药物是当今医学界的主要研究对象，其进一步发掘有助于改善胆管患者的生存获益。

5 总结与展望

CCA 是一种较为罕见的恶性肿瘤，近年 CCA 在全球的发病率及病死率逐渐升高，虽然手术仍是根治 CCA 的最优治疗方法，但对于无法进行手术的晚期或远处转移的患者来说药物治疗是改善预后的主要方式。由于 CCA 的多点突变，使得靶向治疗效果并不理想。但在 iCCA 方向对于 FGFR 和 IDH-1 靶点的治疗收获了理想的效果，相关药物已被 NCCN 指南推荐，这类药物与传统的一线化疗药物的对比临床试验正在进行中，相信靶向治疗能够为 iCCA 的药物治疗方向带来新的希望。尽管药物治疗在 iCCA 中已获得了满意的效果，但由于两者细胞起源不同，基因表达也存在差异，在 eCCA 领域靶向药物尚在研究阶段。CCA 对于 ICI 反应不佳，但采用靶向联合免疫治疗也许可以达到较好的缓解效果。虽然当前处在以分子技术和精准治疗为主流的医学时代，但在 CCA 领域仍广泛应用传统的化疗药物，如吉西他滨，顺铂及 5-氟尿嘧啶等，iCCA 及 eCCA 的化疗方案并无太大差异，化疗药物的联合使用可改善部分患者预后。随着化疗药物的广泛使用，肿瘤耐药性的问题也逐渐显现，一部分改善肿瘤细胞耐药性的位点已经被发现，从这些位点着手，研发联合传统化疗药物的

新疗法有望改善术前新辅助降期治疗，术后辅助治疗及无法手术患者的姑息治疗效果。CCA 的恶性生物学行为使得根治性切除仅能在一小部分患者中实现，但它也属于对药物敏感性较低的恶性肿瘤，未来随着研究的进一步深入，对于 CCA 的了解更加全面，相信很快将会有有效的药物成为无法手术的晚期 CCA 患者长期生存获益的新希望。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：游俊琦负责文章的撰写与文献资料收集；夏浩明负责文章的文献资料收集与文字润色；黄子越负责文章的文字润色；陈佳丽负责文章的文献资料收集与支持性贡献；徐艺负责文章的研究经费支持与对论文的修订；崔云甫负责文章的写作指导、研究经费支持与对论文的修订。

参考文献

- [1] Bekaii-Saab TS, Bridgewater J, Normanno N. Practical considerations in screening for genetic alterations in cholangiocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(9): 1111-1126. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.012.
- [2] El-Diwany R, Pawlik TM, Ejaz A. Intrahepatic Cholangiocarcinoma [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019, 28(4):587-599. doi: 10.1016/j.soc.2019.06.002.
- [3] Matsuyama R, Mori R, Ota Y, et al. Significance of vascular resection and reconstruction in surgery for hilar cholangiocarcinoma: with special reference to hepatic arterial resection and reconstruction[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(Suppl 4): 475-484. doi: 10.1245/s10434-016-5381-2.
- [4] Rahneimai-Azar AA, Weisbrod A, Dillhoff M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: molecular markers for diagnosis and prognosis[J]. *Surg Oncol*, 2017, 26(2): 125-137. doi: 10.1016/j.suronc.2016.12.009.
- [5] Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, et al. Comprehensive molecular profiling of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinomas: potential targets for intervention[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(17): 4154-4161. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0078.
- [6] Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2019, 10(4): 751-765. doi: 10.21037/jgo.2019.03.10.
- [7] Lowery MA, Burris HA 3rd, Janku F, et al. Safety and activity of

- ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(9): 711–720. doi: [10.1016/S2468-1253\(19\)30189-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30189-X).
- [8] 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1).
- [9] Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(2): 116–129. doi: [10.1038/nrc2780](https://doi.org/10.1038/nrc2780).
- [10] 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721).
- [11] Kongpetch S, Jusakul A, Lim JQ, et al. Lack of targetable FGFR2 fusions in endemic fluke-associated cholangiocarcinoma[J]. *JCO Glob Oncol*, 2020, 6:628–638. doi: [10.1200/GO.20.00030](https://doi.org/10.1200/GO.20.00030).
- [12] Farshidfar F, Zheng SY, Gingras MC, et al. Integrative genomic analysis of cholangiocarcinoma identifies distinct IDH-mutant molecular profiles[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(13): 2878–2880. doi: [10.1016/j.celrep.2017.06.008](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.008).
- [13] Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5):671–684. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30109-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30109-1).
- [14] Botrus G, Raman P, Oliver T, et al. Infigratinib (BGJ398): an investigational agent for the treatment of FGFR-altered intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(4): 309–316. doi: [10.1080/13543784.2021.1864320](https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1864320).
- [15] Bekaii-Saab TS, Valle JW, van Cutsem E, et al. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements[J]. *Future Oncol*, 2020, 16(30):2385–2399. doi: [10.2217/fo-2020-0429](https://doi.org/10.2217/fo-2020-0429).
- [16] Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(10):803–815. doi: [10.1016/S2468-1253\(21\)00196-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00196-5).
- [17] Hall TG, Yu Y, Eathiraj S, et al. Preclinical activity of ARQ 087, a novel inhibitor targeting FGFR dysregulation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0162594. doi: [10.1371/journal.pone.0162594](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162594).
- [18] Mazzaferro V, El-Rayes BF, Droz Dit Busset M, et al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(2):165–171. doi: [10.1038/s41416-018-0334-0](https://doi.org/10.1038/s41416-018-0334-0).
- [19] Krook MA, Lenyo A, Wilberding M, et al. Efficacy of FGFR inhibitors and combination therapies for acquired resistance in FGFR2-fusion cholangiocarcinoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(3):847–857. doi: [10.1158/1535-7163.MCT-19-0631](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-0631).
- [20] 蔡秀军,陈鸣宇,曹佳胜,等.美国国立综合癌症网络临床实践指南:肝胆癌(2022.V2)更新解读[J]. *临床外科杂志*, 2023, 31(1):11–13. doi: [10.3969/j.issn.1005-6483.2023.01.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6483.2023.01.004).
- Cai XJ, Chen MY, Cao JS, et al. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines: Hepatobiliary cancer(2022.V2) [J]. *Journal of Clinical Surgery*, 2023, 31(1): 11–13. doi: [10.3969/j.issn.1005-6483.2023.01.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6483.2023.01.004).
- [21] Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping[J]. *Oncologist*, 2012, 17(1):72–79. doi: [10.1634/theoncologist.2011-0386](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0386).
- [22] Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1427–1434. doi: [10.1002/hep.26890](https://doi.org/10.1002/hep.26890).
- [23] Perera RM, Stoykova S, Nicolay BN, et al. Transcriptional control of autophagy-lysosome function drives pancreatic cancer metabolism[J]. *Nature*, 2015, 524(7565): 361–365. doi: [10.1038/nature14587](https://doi.org/10.1038/nature14587).
- [24] Brun S, Bassissi F, Serdjebi C, et al. GNS561, a new lysosomotropic small molecule, for the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Invest New Drugs*, 2019, 37(6):1135–1145. doi: [10.1007/s10637-019-00741-3](https://doi.org/10.1007/s10637-019-00741-3).
- [25] Dong XQ, Lin QS, Aihara A, et al. Aspartate β -Hydroxylase expression promotes a malignant pancreatic cellular phenotype[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(2):1231–1248. doi: [10.18632/oncotarget.2840](https://doi.org/10.18632/oncotarget.2840).
- [26] Aihara A, Huang CK, Olsen MJ, et al. A cell-surface β -hydroxylase is a biomarker and therapeutic target for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2014, 60(4): 1302–1313. doi: [10.1002/hep.27275](https://doi.org/10.1002/hep.27275).
- [27] Nagaoka K, Ogawa K, Ji CC, et al. Targeting aspartate beta-hydroxylase with the small molecule inhibitor MO-I-1182 suppresses cholangiocarcinoma metastasis[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(4):1080–1089. doi: [10.1007/s10620-020-06330-2](https://doi.org/10.1007/s10620-020-06330-2).
- [28] Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 129–138. doi: [10.1016/j.ctrv.2016.03.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.03.002).
- [29] Zhang SS, Song XH, Cao D, et al. Pan-mTOR inhibitor MLN0128 is effective against intrahepatic cholangiocarcinoma in mice[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(6):1194–1203. doi: [10.1016/j.jhep.2017.07.006](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.006).

- [30] Song XH, Liu XQ, Wang HC, et al. Combined CDK4/6 and pan-mTOR inhibition is synergistic against intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 403-413. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-18-0284](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0284).
- [31] Yamanaka T, Harimoto N, Yokobori T, et al. Nintedanib inhibits intrahepatic cholangiocarcinoma aggressiveness via suppression of cytokines extracted from activated cancer-associated fibroblasts[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(7): 986-994. doi: [10.1038/s41416-020-0744-7](https://doi.org/10.1038/s41416-020-0744-7).
- [32] Montal R, Sia D, Montironi C, et al. Molecular classification and therapeutic targets in extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(2):315-327. doi: [10.1016/j.jhep.2020.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.008).
- [33] Erice O, Labiano I, Arbelaz A, et al. Differential effects of FXR or TGR5 activation in cholangiocarcinoma progression[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt B):1335-1344. doi: [10.1016/j.bbadis.2017.08.016](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.08.016).
- [34] Strauss J, Heery C R, Schlom J, et al. Phase I Trial of M7824 (MSB0011359C), a Bifunctional Fusion Protein Targeting PD-L1 and TGF β , in Advanced Solid Tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6):1287-1295. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-2653](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2653).
- [35] Sirica AE. The role of cancer-associated myofibroblasts in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(1):44-54. doi: [10.1038/nrgastro.2011.222](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.222).
- [36] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349):409-413. doi: [10.1126/science.aan6733](https://doi.org/10.1126/science.aan6733).
- [37] Silva VW, Askan G, Daniel TD, et al. Biliary carcinomas: pathology and the role of DNA mismatch repair deficiency[J]. *Chin Clin Oncol*, 2016, 5(5):62. doi: [10.21037/cco.2016.10.04](https://doi.org/10.21037/cco.2016.10.04).
- [38] Bang YJ, Ueno M, Malka D, et al. Pembrolizumab (pembro) for advanced biliary adenocarcinoma: results from the KEYNOTE-028 (KN028) and KEYNOTE-158 (KN158) basket studies[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37:4079.
- [39] Diggs LP, Ruf B, Ma C, et al. CD40-mediated immune cell activation enhances response to anti-PD-1 in murine intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(5): 1145-1154. doi: [10.1016/j.jhep.2020.11.037](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.037).
- [40] Mark Y, Leslie C, Anders Robert A, et al. A multicenter randomized phase 2 trial of atezolizumab as monotherapy or in combination with cobimetinib in biliary tract cancers (BTCs): a NCI Experimental Therapeutics Clinical Trials Network (ETCTN) study[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(16).
- [41] Belkouz A, Nooijen LE, Riady H, et al. Efficacy and safety of systemic induction therapy in initially unresectable locally advanced intrahepatic and perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 91: 102110. doi: [10.1016/j.ctrv.2020.102110](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102110).
- [42] Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study-The UK ABC-01 Study[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(4):621-627. doi: [10.1038/sj.bjc.6605211](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605211).
- [43] Lamarca A, Ross P, Wasan HS, et al. Advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: post hoc analysis of the ABC-01, -02, and-03 clinical trials[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(2): 200-210. doi: [10.1093/jnci/djz071](https://doi.org/10.1093/jnci/djz071).
- [44] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(3): 215-221. doi: [10.1016/S1470-2045\(08\)70035-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70035-4).
- [45] Furuse J, Okusaka T, Boku N, et al. S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 62(5):849-855. doi: [10.1007/s00280-007-0673-7](https://doi.org/10.1007/s00280-007-0673-7).
- [46] Seita K, Ebata T, Mizuno T, et al. Phase 2 trial of adjuvant chemotherapy with S - 1 for node-positive biliary tract cancer (N-SOG 09) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(7): 2348-2356. doi: [10.1245/s10434-020-08355-3](https://doi.org/10.1245/s10434-020-08355-3).
- [47] Tojima Y, Nagino M, Ebata T, et al. Immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis and prognosis in patients with otherwise node-negative hilar cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2003, 237(2): 201-207. doi: [10.1097/01.SLA.0000048446.18118.FC](https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000048446.18118.FC).
- [48] Takahashi D, Mizuno T, Yokoyama Y, et al. Adjuvant S-1 vs gemcitabine for node-positive perihilar cholangiocarcinoma: a propensity score-adjusted analysis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2021, 28(9):716-726. doi: [10.1002/jhbp.1005](https://doi.org/10.1002/jhbp.1005).
- [49] Hosoda K, Fukushima K, Shimizu A, et al. Survival outcomes of gemcitabine plus S-1 adjuvant chemotherapy after surgical resection for advanced biliary tract cancer[J]. *Oncology*, 2021, 99(11):703-712. doi: [10.1159/000518094](https://doi.org/10.1159/000518094).
- [50] Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma[J]. *Cancer*, 2002, 95(8): 1685-1695. doi: [10.1002/cncr.10831](https://doi.org/10.1002/cncr.10831).
- [51] Matsuyama R, Mori R, Ota Y, et al. Impact of gemcitabine plus S1 neoadjuvant chemotherapy on borderline resectable perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(4): 2393-2405. doi: [10.1245/s10434-021-11206-4](https://doi.org/10.1245/s10434-021-11206-4).
- [52] Gan LH, Shen H, Li XD, et al. Mesenchymal stem cells promote chemoresistance by activating autophagy in intrahepatic

- cholangiocarcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(1): 107-118. doi: 10.3892/or.2020.7838.
- [53] Lu M, Qin XL, Zhou YJ, et al. Long non-coding RNA LINC00665 promotes gemcitabine resistance of Cholangiocarcinoma cells via regulating EMT and stemness properties through miR-424-5p/BCL9L axis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 72. doi: 10.1038/s41419-020-03346-4.
- [54] Yang RJ, Wang D, Han S, et al. miR-206 suppresses the deterioration of intrahepatic cholangiocarcinoma and promotes sensitivity to chemotherapy by inhibiting interactions with stromal CAFs[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(1): 43-64. doi: 10.7150/ijbs.62602.
- [55] Lozano E, Asensio M, Perez-Silva L, et al. MRP3-mediated chemoresistance in cholangiocarcinoma: target for chemosensitization through restoring SOX17 expression[J]. *Hepatology*, 2020, 72(3):949-964. doi: 10.1002/hep.31088.
- [56] Buettner S, van Vugt JL, IJzermans JN, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current perspectives[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:1131-1142. doi: 10.2147/OTT.S93629.
- [57] 饶辉, 盛磊, 胡娜, 等. 雷公藤红素对肝内胆管癌细胞凋亡的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(18):2147-2150. doi: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.18.008.
- Rao H, Sheng L, Hu N, et al. Effects of celastrol on apoptosis of intrahepatic cholangiocarcinoma cells[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2022, 38(18): 2147-2150. doi: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.18.008.
- [58] Jarzab A, Grabarska A, Skalicka-Wozniak K, et al. Pharmacological features of osthole[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2017, 71: 411-421. doi: 10.5604/01.3001.0010.3824.
- [59] 邓冬杰, 李励, 王楚婷, 等. 蛇床子素对人肝内胆管癌HuCCT1细胞增殖与凋亡的影响及其机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022. doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20222423. [网络首发]
- Deng DJ, Li L, Wang CT, et al. Effect of osthole on proliferation and apoptosis in human intrahepatic cholangiocarcinoma HuCCT1 cells and its mechanism[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2022. doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20222423. [Online ahead of print]

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:游俊琦,夏浩明,黄子越,等.胆管癌药物治疗的研究进展[J].*中国普通外科杂志*, 2023, 32(2):287-295. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.015

Cite this article as: You JQ, Xia HM, Huang ZY, et al. Research advances in drug therapy of cholangiocarcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(2):287-295. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.015



微信扫一扫
关注该公众号

敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(订阅号: ZGPTWKZZ),我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知以及国内外最新研究成果与进展等。同时,您也可在微信上留言,向我们咨询相关问题,并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是在移动互联网时代背景下的创新求变之举,希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码,关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部