

免疫微环境在肝癌治疗中的研究现状

郭桂敏^{1,2} 王海久^{1,2*}

1 青海大学附属医院肝胆胰外科 2 青海省包虫病研究重点实验室

DOI:10.12238/bmtr.v6i5.10087

[摘要] 在现代医学进步的背景下,原发性肝癌的治疗方法不断涌现,对于早期肝癌患者,根治性切除手术是可行的选择。然而,大部分患者就诊时已处于中晚期,手术治疗的效果受到限制。免疫微环境对肿瘤细胞的生长、增殖、免疫逃逸以及耐药性等方面具有重要影响,而深入探索肝癌肿瘤免疫微环境揭示了其在疾病中扮演了重要角色。本文综述了肝癌肿瘤免疫微环境的组成与功能、治疗策略,并为未来治疗策略的制定提供科学依据。

[关键词] 肝癌; 免疫微环境

中图分类号: R392 文献标识码: A

Current status of the immune microenvironment in hepatocellular carcinoma

Guimin Guo^{1,2} Haijiu Wang^{1,2*}

1 Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University

2 Qinghai Research Key Laboratory for Echinococcosis

[Abstract] Against the backdrop of modern medical advances, treatments for primary liver cancer are emerging, and radical resection is a viable option for patients with early-stage liver cancer. However, most of the patients are already in the middle or late stage when they visit the clinic, and the effect of surgical treatment is limited. The immune microenvironment has an important impact on the growth, proliferation, immune escape, and drug resistance of tumour cells, and an in-depth exploration of the hepatocellular carcinoma tumour immune microenvironment reveals that it plays an important role in the disease. This paper reviews the composition and function of the immune microenvironment of hepatocellular carcinoma tumours, therapeutic strategies, and provides a scientific basis for the development of future therapeutic strategies.

[Key words] hepatocellular carcinoma; immune microenvironment

引言

肝细胞癌(Hepatic cellular carcinoma, HCC, 简称肝癌)是一种血供非常丰富的肿瘤,主要由肝动脉供血,是我国较常见的肿瘤之一,新发病例占世界的45.3%,死亡病例占47.1%,肝癌起病隐匿、确诊较晚,外科手术治疗效果欠佳,且因为患者伴有肝功能储备差及远处转移等,5年生存率仅为12.1%,因此我国肝癌防控形势较其他国家更为严峻^[1]。肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)是一个动态且复杂的肿瘤细胞直接生存的生态环境,具有低氧、低PH等特性,对肿瘤细胞的增殖、生长、免疫逃逸以及耐药性的形成具有直接影响^[2]。近年来学界认识到微环境在癌肿发生发展过程中的重要作用后,肝癌的治疗理念正在发生重大转变,研究较多的肝癌微环境包括炎症微环境、免疫微环境、血管新生微环境、肠道微生态微环境等^[3]。在肝癌的发生发展过程中, TME中的各种因素变化可致血管异常增殖和免疫抑制,对治疗效果影响巨大。

1 肝癌免疫微环境概述

肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)是一个复杂的生态系统,自肿瘤起始至远处转移中都发挥着不可或缺的作用, TME产物与多种免疫细胞共存并相互作用的环境称为肿瘤免疫环境(Tumor immune environment, TIME),肿瘤免疫循环失调后可通过有缺陷的抗原识别或免疫抑制TME从而导致免疫逃逸,致使肿瘤发生发展^[2]。肝脏TIME由免疫细胞与非细胞性组分共同构成,肿瘤相关嗜中性粒细胞、成纤维细胞、调节性T细胞、髓源性抑制细胞以及巨噬细胞等免疫细胞在促进肿瘤生长和抑制抗肿瘤免疫反应中起到了关键作用^[3],而效应T细胞(如CD8+T细胞)、自然杀伤细胞以及树突状细胞则在抗肿瘤的免疫应答中扮演着重要角色^[4],非细胞性组分如细胞外基质、细胞因子和趋化因子等的异常激活可能有助于肿瘤生长,并可能作为预测治疗反应的生物标志物^[5]。TME对于保持机体内环境的稳定性、应对感染、调控炎症反应以及监测和清除异常细胞起着

不可或缺的作用,这不仅对免疫系统的功能有深远影响,也与多种疾病的发展进程密切相关,包括但不限于癌症、自身免疫性疾病、慢性炎症以及感染^[6]。当TME发生变化时,T细胞、B细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞等免疫细胞被动员并激活,以响应外来病原体的侵入或细胞损伤的信号^[7]。

2 免疫微环境组成成分

2.1 免疫细胞

肿瘤环境中的淋巴细胞(Tumor-Infiltrating Lymphocytes, TILs)代表了一类特殊的淋巴细胞群,这些细胞从血液中迁移到肿瘤组织内部,构成了肿瘤细胞的关键部分^[2]。TILs对适应性免疫系统的细胞和细胞因子产生直接作用,同时也能调节先天免疫反应及血管的形成,从而影响肝癌的发生发展^[8]。其主要包括T细胞、B细胞、巨噬细胞以及未成熟髓系细胞等,T细胞在其中占主导地位^[2]。中性粒细胞作为血液中含有最多的白细胞,是机体对抗感染或损伤的前线防御力量,也是肿瘤局部炎症反应的关键细胞组成,它们能诱导血管生成、加强肿瘤的上皮-间质转化和耐药性,从而促进肿瘤的发展^[9]。肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophil, TAN)可分为N1和N2两个亚型,其中N1亚型表现出抗肿瘤活性,而N2亚型则表现出免疫抑制作用^[10],这两种类型在肿瘤的发生和发展过程中扮演着关键角色。自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK cell)是TME中另一种重要的天然免疫细胞,其活性是由激活信号和抑制信号之间的平衡驱动的,在炎症的情况下,NK细胞糖酵解通路上调,支持其非特异性识别靶细胞,并分泌穿孔素、NK细胞毒因子和TNF等杀伤介质,而肿瘤细胞和其他细胞分泌包括IL-6, IL-10, 以及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和前列腺素E2在内的NK细胞抑制因子会抑制其肿瘤杀伤活性^[11]。B细胞是适应性免疫系统的一部分,在捕获抗原后通过抗原呈递功能与辅助性T细胞相互作用从而帮助激活B细胞并促进浆细胞和记忆B细胞。树突状细胞(dendritic cells, DCs)是一种专门捕获和处理肿瘤相关抗原并向T细胞递呈的抗原提呈细胞,DCs和T细胞之间的交流有助于刺激有效的抗肿瘤免疫,在启动和调控适应性免疫反应中起关键作用,而DCs也能通过直接细胞接触和分泌细胞因子或趋化因子来影响B细胞的活化与分化^[12]。巨噬细胞(Tumor-associated Macrophages, TAMs)作为单核细胞衍生的免疫细胞,它们连接着机体的先天性与适应性免疫系统,并在肝癌的免疫微环境中占据最多的异质性细胞,具有可塑性,能分化为具有相反功能的M1型和M2型^[4]。

在某些病理状况下,如肿瘤环境中,免疫微环境可能转变为一个免疫抑制的状态,这对于肿瘤细胞的增殖和扩散是有利的,同时也能抑制免疫细胞的抗肿瘤活性^[13],如在TME中,巨噬细胞的活性表型受到微环境的调控,能够分化为两种主要的极化类型:经典活化型(M1型)和替代活化型(M2型),M1型巨噬细胞通过分泌抗肿瘤的炎症细胞因子来清除肿瘤细胞,而M2型则促进癌细胞的增殖,这两种极化形态的比例直接影响肿瘤微环境的

抗肿瘤或促肿瘤特性^[4]。髓源性抑制细胞(Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSCs)作为一类未成熟的髓系细胞,在疾病状态下数量增多,能增加免疫抑制因子的表达,发挥免疫抑制作用,它们在体外也表现出分化能力,具备显著的多样性和可塑性,能根据肿瘤微环境中的细胞因子和生长因子状态调整其功能^[4]。免疫检查点在免疫系统中充当着调控者的角色,以防止免疫反应的过激而触发自身免疫疾病,但在某些情况下,如TME中,癌细胞可能会利用这些检查点来规避免疫系统的监视,而近年来,MDSCs因其在肿瘤进展、肿瘤细胞免疫逃逸中发挥作用备受关注^[7]。

2.2 基质细胞

基质细胞是多种非免疫间充质细胞的集合,如成纤维细胞,肝星状细胞以及内皮细胞,它们是构建HCC免疫环境的重要组成部分,除了提供支架结构外,基质细胞还具有免疫抑制、细胞保护、间质化、促进血管生成等特性^[12]。通过免疫位点和免疫抑制因子的表达来对抗免疫介导的肿瘤排斥反应,从而促使肿瘤生长和侵袭。癌细胞与成纤维细胞之间的通讯非常重要,这些成纤维细胞被称为肿瘤相关成纤维细胞(Cartilage Adhesion Fibroblasts, CAFs)是肿瘤间质的关键构成部分,它们通常由具有干细胞样特性的肿瘤细胞演化而来,扮演着连接癌细胞与成纤维细胞间通讯的角色,并在肿瘤微环境中构建支架,其分泌的多种生长因子和细胞因子能推动肝细胞癌的进展^[2]。肝内皮细胞(hepatic endothelial cells, LECs)通过与局部微环境中的其他细胞的交流,在肿瘤的发展过程中参与了血管生成、促凝和纤溶过程,这些变化反映了LECs的差异化,并且提示了它们在促进HCC发展方面的作用^[12]。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是糖蛋白基因家族一种缺氧诱导的血管形成生长因子,在血管内皮破坏和血管生成中起重要作用,其生物学功能是通过激活细胞表面受体刺激正常内皮细胞分裂,促进新的血管形成,增加血管的通透性,肿瘤细胞可通过VEGF促进TME中血管内皮细胞的增殖和转移从而促进肿瘤血管生成^[14]。

2.3 细胞外基质与胞外囊泡

在肿瘤学领域,细胞外基质(Extra cellular matrix, ECM)的组成与功能对肿瘤的增殖、细胞凋亡、局部侵犯以及远处转移等多个环节均有深远的影响,其主要成分包括但不限于纤维连接蛋白(FN)、层粘连蛋白(LN)以及透明质酸(HA),后者被视为评估肝脏纤维化程度和肝脏功能储备的重要生物标志物^[15]。

细胞外囊泡(Extracellular vesicles, EVs)是细胞间通讯的重要介质,是一组异质性的膜性颗粒,细胞分泌的EVs传统上分为凋亡小体、核外颗粒体(又称微囊泡或微粒)和外泌体,它们具有不同的生物发生机制,不同种类的EVs的生物发生、组成和功能差异很大,但机制仍不完全清楚,而胞外囊泡内部和外部装载了多种生物分子,主要包括蛋白质(包括膜蛋白和非膜蛋白)和可以存在于囊泡表面的多糖类^[16]。EVs很可能在许多不同类型的疾病中也充当致病介质,目前,从血液和其他生物体液中分

离出的EVs被认为是诊断和监测各种疾病(如癌症)的生物标志物的宝贵来源^[16]。

3 免疫微环境在肝癌治疗中的策略

针对免疫微环境在肝癌治疗中的策略主要集中在逆转免疫抑制状态,激活或增强宿主的抗肿瘤免疫反应。免疫治疗是肿瘤免疫微环境的主要治疗手段,主要包含免疫检查点抑制剂、联合治疗等^[17]。一篇关于免疫检查点抑制剂治疗HCC的研究进展总结了关于ICIs的单一及联合治疗的方式,ICIs单药能通过抑制免疫检查点抑制剂恢复或增强免疫细胞对肿瘤的杀伤作用从而起到治疗肿瘤的目的;研究中也提到关于PD-1的研究,如CheckMate-459研究进一步比较了纳武利尤单抗与索拉非尼的疗效,由于ORR比索拉非尼显著提高,且安全性良好,纳武利尤二线治疗的地位得到巩固,提示PD-1/PD-L1的疗效较显著;ICIs的联合治疗包括ICIs之间的联合,如CheckMate-040最早探索双免疫联合治疗HCC,结果纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的疗效优于ICIs单药,因此被批准用于索拉非尼治疗失败的二线治疗;ICIs联合靶向药物,如抗血管生成为主的靶向药物,因其能解除VEGF对免疫的抑制,增强细胞毒性T细胞和抗原呈递作用,从而杀死肿瘤细胞^[18]。在RESCUE研究中,ICIs联合TKI,如卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线和二线治疗的ORR分别是34.3%和22.5%,mOS更是分别达到了20.1和21.8个月,因此该方案被国内多个指南推荐为肝癌一线和二线治疗^[19]。而一项主要对PD-1/PD-L1抑制剂联合靶向药物针对晚期HCC的疗效及安全性的研究也表明PD-1或PD-L1抑制剂联合靶向药物可以成为晚期肝癌治疗的合适选择^[20]。

4 结论与展望

目前关于免疫微环境在肝癌治疗中的研究已经取得显著进展,新兴的治疗手段层出不穷,如癌症疫苗、微生物调节等,但仍存在许多未解之谜。如何更精准地识别免疫微环境中的关键调控因子,如何有效克服免疫抑制状态,以及如何将免疫治疗与其他治疗模式联合使用,是未来研究的重点方向。随着生物标志物的发现和个性化医疗理念的发展,我们期待免疫治疗能在晚期肝癌的治疗中发挥更大作用,为患者带来新的生存希望。

[参考文献]

- [1]何华.探索肝癌风险人群危险分层和筛查方案制定肝癌分层筛查策略的研究[D].吉林大学,2023.
- [2]张定,孙悦,卢圻,等.肝癌干细胞和肿瘤微环境的研究进展_张定[J]:1-5.
- [3]李瀚旻.基于“肝癌肝再生微环境”的肝癌防治策略与方案的研究进展及展望[J].中西医结合肝病杂志,2023,33(08):673-681,672.
- [4]许京伦.肝细胞癌肿瘤微环境的分析及其对治疗方法及

预后的指导_许京伦[D].吉林大学,2023.

- [5]BorrosArneth.Tumor Microenvironment[J].Medicina,2019,56:15.
- [6]张赞,王小凡.肿瘤微环境调控癌症发生发展的研究概述[J].中国科学:生命科学,2022,52(09):1377-1390.
- [7]李江,黄志勇.肝癌免疫微环境与免疫治疗研究进展[J].临床外科杂志,2021,29(11):1089-1091.
- [8]Naoshi Nishida,Masatoshi Kudo. Oncogenic Signal and Tumor Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma[J]. Oncology,2017,93:160-164.
- [9]陈东萍,黄春祥,吴财源,等.肿瘤免疫微环境与治疗互作的机制研究进展[J].生物医学转化,2024,5(02):46-57,66.
- [10]侯宛廷,周雪冰,陈丹,等.肿瘤相关中性粒细胞促肿瘤作用的研究进展[J].中国免疫学杂志,2023,39(03):630-634.
- [11]鲁杨,赵天铭,池哲勳,等.肿瘤微环境中的免疫细胞代谢调控[J].药学进展,2022,46(08):577-587.
- [12]廖天一,刘硕,张翔,等.肿瘤微环境中各种免疫细胞在肝细胞癌中的作用研究进展_廖天一[J].中国普外基础与临床杂志,2023,30(08):1008-1014.
- [13]何其宽,叶志宇,陈晓岗.肝癌免疫微环境及免疫治疗最新进展[J].肝胆胰外科杂志,2019,31(12):705-709.
- [14]许召君,张成武,马晓明.全身免疫炎症指数在实体瘤中的应用研究进展[J].新医学,2023,54(02):110-114.
- [15]尹一峰,胡启辉,杜毅超.细胞外基质在肝细胞性肝癌发生发展过程中的作用[J].中国普通外科杂志,2021,30(1):91-97.
- [16]Zhe Zhao,Tapio Kesti,Hasan Ugurlu, et al. Tyrosine phosphorylation directs TACE into extracellular vesicles via unconventional secretion[J].Traffic,2019,20:202-212.
- [17]魏瑗,陈东萍,吴锐奇,等.肝细胞肝癌免疫微环境与治疗研究新进展[J].药学进展,2022,46(08):588-602.
- [18]徐歌瀚,关泉林.免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的研究进展[J].中国肿瘤临床,2023,50(11):587-592.
- [19]Jianming Xu,Jie Shen,Shanzhi Gu, et al. Camrelizumab in Combination with Apatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma(RESCUE):A Nonrandomized, Open-label,Phase II Trial[J].Clinical Cancer Research,2021,27:1003-1011.
- [20]姜峰.PD-1或PD-L1抑制剂...肝癌的临床疗效及安全性观察_姜峰[Z].河北医科大学,2022.

作者简介:

郭桂敏(1996--),女,汉族,河南省鹤壁市人,研究生在读,研究方向:肝胆胰外科。