

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.08.010

· 综述 ·

## 肿瘤相关巨噬细胞在肝细胞癌免疫治疗耐药中的作用

### Tumor-associated macrophages involved in immunotherapy resistance of hepatocellular carcinoma

乔蓉<sup>ab</sup>综述;秦鸿雁<sup>b</sup>,陈衍<sup>a</sup>审阅(空军军医大学 a. 第一附属医院 肿瘤科; b. 医学遗传与发育生物学教研室, 陕西 西安 710032)

**[摘要]** 晚期不可切除肝细胞癌(HCC)是全球病死率最高的恶性肿瘤之一,其治疗方式有限。近年来,免疫检查点抑制剂治疗已成为HCC的主要治疗手段,显著延长了患者的生存期,但由于HCC特殊的免疫微环境,大部分患者仍存在治疗抵抗。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)在HCC微环境的“再教育”下,浸润数量最多、亚型独特、功能复杂,不仅参与肿瘤的发生与发展,也能通过改变自身分子表达、调控其他细胞功能、重塑肿瘤微环境、搭建免疫耐受屏障等多种方式,以“核心调控者”的身份促使免疫治疗抵抗。因此,削减TAM的募集、提高抗瘤样TAM的比例或以其为基点协同其他治疗方式改善免疫抑制性微环境等针对性策略,能极大地提高HCC的免疫治疗效果。

**[关键词]** 肿瘤相关巨噬细胞;肝细胞癌;免疫治疗;免疫检查点抑制剂;耐药

**[中图分类号]** R735.7; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)08-0715-05

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是高度恶性的肿瘤,其发病率位居全球第六,病死率居全球第三,其中中国占全球HCC发病总数的45.3%、病死总数的47.1%<sup>[1]</sup>。预计到2040年,全球HCC新增病例数较2020年增加55%,病死病例增加56.4%<sup>[2]</sup>,是危害人类健康的重大疾病。目前免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)是晚期不可切除HCC的主要治疗方法,但是肝特殊的免疫抑制性微环境使其疗效受抑。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)作为肿瘤微环境中的核心调控者,不仅与HCC的发生与发展密切相关,也参与包括免疫治疗在内的HCC多种药物耐药,影响患者的生存预后<sup>[3]</sup>。因此,深入了解TAM在HCC免疫治疗耐药中的作用及其机制是提高HCC免疫治疗疗效的关键。本文主要就TAM的异质性及其参与HCC免疫治疗耐药的机制及可能的应对策略等进行论述,以期HCC临床免疫治疗提供参考依据和新的思路。

#### 1 HCC临床免疫治疗耐药研究现状

近年来,晚期不可切除HCC的治疗方式发生了较大的改变,从各类小分子多靶点抑制剂[如酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)]靶向治疗到ICI治疗(ICI单药或两种ICI药物联合方案)、ICI联合靶向治疗药物的新时代。多项大型临床研究结果<sup>[4-7]</sup>表明,HCC患者的总体生存获益在不断提高。然而,HCC免疫治疗存在较大的异质性,多数患者存在原发不应答(non-response)。在ICI二线单药治疗HCC的Keynote459研究<sup>[8]</sup>中,帕博利珠单抗(PD-1单抗)单药的

客观缓解率(ORR)仅为19%;在两种ICI药物联合治疗方案中,曲美木单抗(CTLA-4单抗)联合度伐利尤单抗(PD-L1单抗)的ORR为23.9%;在免疫联合靶向治疗方案中,阿替利珠单抗(PD-L1单抗)联合贝伐珠单抗(VEGFR单抗)的ORR为29.8%,卡瑞利珠单抗(PD-1单抗)联合阿帕替尼(TKI)的ORR为25.4%,仑伐替尼(TKI)联合帕博利珠单抗的ORR为26.1%。上述结果表明,超过70%的HCC患者存在免疫治疗原发不应答<sup>[9]</sup>。因此,探索HCC免疫治疗不应答的机制,克服免疫治疗原发耐药成为临床亟待解决的问题。

以PD-1/PD-L1抑制剂为首的免疫治疗的核心机制是通过拮抗细胞间的PD-1/PD-L1轴,释放或恢复肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)中被抑制的CD8<sup>+</sup>T细胞,继而发挥杀伤肿瘤细胞的功能。尽管CD8<sup>+</sup>T细胞的活化和浸润与肿瘤免疫原性直接相关,但是也受到TIME的影响。TIME中的抑制性成员在肿瘤免疫治疗耐药中起关键作用。作为TIME中的核心调控者,TAM已被证实与多种实体瘤的免疫治疗耐药有关<sup>[9]</sup>。TAM同样参与HCC免疫治疗原发耐药。美国约翰·霍普金斯癌症中心对HCC患者采用卡博替尼联合PD-1抑制剂

**[基金项目]** 国家自然科学基金(No. 81872265);肿瘤生物学国家重点实验室开放基金重点开放课题(No. CBSKL2022ZDKF01);肿瘤生物学国家重点实验室自主重点课题(No. CBSKL2022ZZ08);陕西省科技创新团队计划(No. 2021TD-36)

**[作者简介]** 乔蓉(1997—),女,硕士生,主要从事肿瘤基础和免疫治疗研究,E-mail: qiaorong1016@163.com

**[通信作者]** 陈衍,E-mail: chenyanfmmu@163.com

治疗,其中12例患者(5例应答,7例无应答)成功进行了切缘阴性的切除术,并接受了包含37个代表性肿瘤区域核心组织微阵列的构建和分析。结果发现,在无应答患者中,富含巨噬细胞的细胞簇与肿瘤细胞簇之间存在密切交联,而在应答患者中则没有这种交联<sup>[10]</sup>。此外,在多种小鼠HCC模型中也观察到,对PD-1抗体治疗抵抗的小鼠中浸润更高比例的M2型TAM<sup>[11]</sup>。而逆转M2抑制性表型后,能够克服HCC免疫治疗耐药<sup>[12]</sup>。基于多种数据库建立的巨噬细胞相关特征的基因模型,能独立特异性地筛选出HCC免疫治疗敏感的优势人群,较好地预测患者治疗后整体生存期<sup>[13]</sup>。因此,深入研究TAM是认识并攻克HCC免疫治疗抵抗的关键。

## 2 TAM参与介导HCC免疫治疗耐药

### 2.1 HCC微环境中的TAM异质性

在HCC的TIME中,TAM具有起源、极化和功能的异质性。既有卵黄囊分化而来的组织定居巨噬细胞,也有在疾病状态下招募的外周血中单核细胞分化而来的巨噬细胞,两者共同构成了TAM库。经典的理论认为,在不同刺激分子作用下,巨噬细胞可以极化为不同的亚型,最主要的可以分为M1、M2两型。经IFN- $\gamma$ 、Toll样受体介导的M1型巨噬细胞,其能分泌IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 等炎性因子抑制肿瘤的生长;而由IL-4、IL-10刺激的M2型巨噬细胞,其能分泌IL-10、Arg-1、TGF- $\beta$ 促进肿瘤生长、侵袭和免疫逃逸,与患者的生存预后呈负相关<sup>[14-15]</sup>。随着研究的不断深入,进一步明确了在TIME的“驯化”下,肿瘤组织中巨噬细胞倾向M2型巨噬细胞极化,低表达MHC II,高表达PD-1/PD-L1、VISTA、B7-H4和TIM3等促免疫逃逸分子<sup>[16]</sup>,但同时又以M1型巨噬细胞的糖酵解代谢模式为主<sup>[17]</sup>。这些看似矛盾的特征,为肿瘤逃逸机体免疫系统的攻击、加速生长和转移创造了条件。ZHANG等<sup>[18]</sup>结合测序生物信息分析技术和生物学验证手段,通过对HCC患者多个组织的免疫细胞进行系统性研究发现,HCC中的巨噬细胞会呈现两种不同的状态:TAM型和髓源性抑制性细胞(MDSC)型,以前者为主。TAM型兼具M1/M2巨噬细胞特性,同时表达APOE、C1QA、C1QB、TREM2、SLC40A1和GPNMB类特性基因,在炎症反应中起重要作用,与HCC患者不良预后显著相关。在多项研究<sup>[19]</sup>中又探索到与HCC预后、治疗相关的MMP9<sup>+</sup>、CD169<sup>+</sup>、TCR<sup>+</sup>等亚型丰富了对TAM的理解,细化补充了M1/M2型的TAM分类理论。

### 2.2 TAM参与HCC免疫治疗不应答的可能机制

2.2.1 TAM通过表达PD-L1/2及CD80/CD86耗竭T细胞  
PD-L1/2可以表达于肿瘤细胞、TAM、肿瘤相关

成纤维细胞(CAF)、树突状细胞(DC)等多种细胞表面。进一步研究<sup>[20]</sup>发现,PD-L1/2在TAM的表达最多,在HCC、肺癌、胰腺癌、胶质瘤等多种肿瘤中已被证实。TAM上的PD-L1与T细胞上的PD-1结合,会抑制TCR下游的信号转导,导致T细胞耗竭。在细胞因子和乏氧的刺激下,TAM中的PD-L1/2表达上调。TAM中PD-L1高表达,与HCC患者免疫治疗总生存期相关,也和免疫治疗疗效关系极为密切<sup>[21]</sup>。

2.2.2 TAM通过表达或分泌免疫抑制因子来营造免疫抑制微环境

除了表达免疫检查点抑制分子外,TAM还能通过多种途径挟持CD8<sup>+</sup>T细胞,阻止ICI对其进行“解救”<sup>[22]</sup>。TAM能分泌VISTA、TGF- $\beta$ 、IDO、抗炎介质等直接抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的功能启动,也能诱导Treg、CAF、DC、MDSC等细胞共同形成抑制性TIME<sup>[23-24]</sup>,特殊的空间结构共同削弱免疫疗法的治疗效果。

2.2.3 TAM促HCC细胞干性转化导致免疫治疗不应答

肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)的存在是各种治疗方式耐药的重要原因,其与TAM存在多种交流。HCC中的CSC能分泌趋化因子、细胞因子招募外周TAM迁入肿瘤龛,促进其向M2型极化;反之,TAM能分泌IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10、CX3CR2、TGF- $\beta$ 1和外泌体等直接作用HCC中CSC,亦或促进HCC细胞干性转化<sup>[25]</sup>。肝TAM可能通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号轴调控HCC细胞干性转化过程<sup>[26]</sup>。

2.2.4 其他导致免疫治疗不应答的机制

ICI疗法通过激活和增强效应T细胞的功能,然而,多项研究<sup>[27-28]</sup>也发现,某些释放的免疫分子也会起负向调控作用导致继发性免疫治疗抵抗。与效应T细胞定居于同一空间位点的浆细胞所分泌的IgG抗体在其中的作用较为突出。有研究<sup>[29]</sup>发现,IgG抗体的蓄积会触发髓系细胞的促瘤特性。WU等<sup>[30]</sup>报道,HCC免疫治疗后,效应T细胞会经由IFN- $\gamma$ /ST6Gal- I途径唾液酸化IgG抗体,后者特异性结合到主要表达II型Fc段抗原表位的DC-SIGN<sup>+</sup>(CD209)TAM,启动系列信号通路,最终消除自身I型IFN介导的杀瘤效应,导致继发免疫治疗耐药。然而,HCC的TIME复杂,还存在更多的免疫治疗耐药机制有待进一步探索。

## 3 靶向TAM克服HCC免疫治疗耐药的策略

靶向TAM,削减其负向作用协同强化HCC免疫治疗,有望能克服HCC免疫治疗耐药。目前,靶向TAM增敏HCC免疫治疗主要集中在以下几个方面。

### 3.1 提高M1型TAM比例

TAM不同表现类型影响HCC的病程转归,提高M1型TAM的比例是大多数研究干预TAM来影响免疫治

疗最常用的策略<sup>[31]</sup>。近期越来越多的学者将研究目光聚焦于肿瘤代谢方面。葡萄糖代谢一直是肿瘤代谢领域的核心研究内容<sup>[32]</sup>,对于巨噬细胞的分化方向也起着决定性的作用。SHI等<sup>[33]</sup>发现,M2型TAM吸收葡萄糖的能力居所有细胞之首,这种强悍的“吸糖”表现能活化O-葡萄糖苷化转移酶通过己糖胺生物合成途径来对组织蛋白酶B进行糖基化修饰,促其成熟并释放到TIME中,介导基质重塑,促进肿瘤侵袭与对化疗抵抗。另一项研究<sup>[34]</sup>也表明,HCC组织中高O-葡萄糖苷化的修饰水平,为研究HCC中TAM的糖代谢奠定了研究基础。有研究<sup>[17]</sup>鉴定出一群主要受葡萄糖糖酵解代谢调控的PD-L1<sup>+</sup>TAM,兼具抗肿瘤与促肿瘤性能。结合临床队列分析与体内外实验找到关键调控分子丙酮酸激酶同工酶2(pyruvate kinase isoenzyme 2, PKM2),其受O-葡萄糖苷化的修饰。阻断PKM2联合抗PD-L1拮抗剂,极大地提高了HCC免疫治疗的疗效。其他有关TAM的脂代谢、胆固醇代谢、组胺代谢的研究正在如火如荼地进行,为HCC免疫疗法再添助力。

### 3.2 削减TAM或抑制TAM招募

趋化因子CCL2-CCR2信号是招募单核细胞来源TAM的关键。CCR2的拮抗剂RDC018可以减少外周炎性单核细胞的浸润,降低M2型TAM相关因子分泌,有效抑制HCC生长<sup>[35]</sup>。动力蛋白相关蛋白1是线粒体核分裂的关键调节因子,其通过激活TLR9/NF- $\kappa$ B信号通路增强HCC细胞分泌CCL2,对其沉默能够削弱CCL2-CCR2信号途径<sup>[36]</sup>。ZHOU等<sup>[37]</sup>通过对HCC抗PD-1治疗有效和无效人群的肿瘤组织进行转录组测序发现,SLFN11基因在应答组显著上调。SLFN11的缺失可以CCL2依赖的方式促进TAM迁移,增加M2型TAM浸润,进而通过NF- $\kappa$ B通路提高自身PD-L1的表达。当阻断CCL2后,能有效逆转因SLFN11缺失造成的免疫治疗抵抗,能为SLFN11低表达的HCC患者提供新的协同治疗方式。SLFN11的血清学表达水平有助于预测免疫疗效。以CCL2-CCR2轴衍生的其他趋化因子在HCC免疫治疗中发挥的作用也广泛被人们所认知,由此设计的靶向药物有望成为增强免疫疗法的好“伴侣”<sup>[38]</sup>。

### 3.3 打破以TAM为中心的免疫耐受屏障

以TAM为中心形成的错综复杂的抑制性TIME一直是HCC免疫疗法难以精准获益的阻碍。除了人们熟知的MDSC、Treg细胞、中性粒细胞参与免疫耐受形成,CAF的免疫学特性也逐渐被认识到。表达于CAF表面的内皮唾液酸蛋白可以与CD68结合,介导巨噬细胞的积聚;调节CAF中生长停滞特异性蛋白6的表达,促进巨噬细胞向M2型极化<sup>[39]</sup>。LIU等<sup>[40]</sup>对接受PD-1单抗治疗的HCC患者进行空间转录组

测序、单细胞RNA测序并结合多重免疫荧光验证,发现了一类Spp1<sup>+</sup>TAM,其能与CAF通过受配体分子相互作用重塑细胞外基质,所形成的空间生态表位分隔阻挠了被抗PD-1单抗“解救”的效应T细胞向肿瘤中心的浸润。髓系特异性敲除Spp1小鼠模型联合抗PD-1单抗治疗后,CD8<sup>+</sup>T细胞浸润增多,瘤体显著缩小,提高了免疫治疗疗效。

### 3.4 协同其他治疗方式

靶向与免疫治疗联合作为晚期HCC的标准疗法,在几项大型的临床研究中都达到了主要研究终点,但总体ORR偏低。对111例HCC患者免疫治疗的肿瘤组织进行的全基因组测序结果发现,TAM中IFN和MHC相关基因通路是抗PD-1治疗应答的关键分子特征,建立名为“IFNAP(interferon and antigen presentation)”预测模型。但是,在使用TKI类药物后该模型的预测效能明显减弱,并且抑制“IFNAP”启动相关的基因分子被富集,表明TKI类药物很有可能通过改变TAM的功能来重塑免疫微环境,影响后线免疫治疗效果<sup>[41]</sup>。这一结果或为HCC免疫治疗是否联用TKI类药物、二者如何序贯治疗提供了个体化判断的数据支撑,对筛选更精确的肿瘤生物标志物提出了新的要求。经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是目前HCC局部治疗的重要方法。对接受TACE治疗的患者肿瘤组织标本进行测序,观察到一群高表达髓系细胞触发受体-2(triggering receptor expressed on myeloid cell-2, TREM2)的TAM,机制研究表明其分泌的半乳糖凝集素-1显著增多,促进血管内皮细胞中PD-L1过表达,来阻碍CD8<sup>+</sup>T细胞的浸润,而阻断TREM2能明显增强免疫治疗的疗效<sup>[42-43]</sup>。TREM2<sup>+</sup>TAM作为TACE与免疫治疗相联系的桥梁,为提高肿瘤系统治疗的疗效提供了新的思路。近年来多组学谱系描绘和示踪分析描绘了不同时期HCC的免疫生态系统、分子特征,这些前沿观点<sup>[44]</sup>为后续靶向TAM增强HCC免疫治疗效果的研究拓宽了思路。

## 4 结语

HCC患者预后极差,免疫疗法的总体获益也不理想。原发性免疫治疗不应答和继发性免疫治疗耐药是所有肿瘤治疗难以跨越的障碍。本文以TAM为对象,介绍了其多样的亚群,复杂的功能,从多个方面阐述其参与HCC免疫耐药的机制,并给出了相应的治疗策略。毫无疑问,TAM是免疫治疗调控的“主力军”,可成为在HCC不同时期采用不同免疫治疗策略的关键因素<sup>[45]</sup>。基于以上调控机制,已有靶向TAM的小分子抑制剂、单克隆抗体、疫苗、纳米药物

等作为肿瘤免疫治疗的辅助疗法进入临床试验,但主要的预后评估指标仍未显示出治疗的优效性,实用性也有待考量,治疗HCC的获益更少<sup>[46]</sup>。除了研发新的治疗技术外,深入挖掘影响HCC免疫治疗疗效的主要TAM群体、定位关键分子来筛选免疫治疗敏感/耐受的HCC人群,进一步优化靶向药物的结构或递送策略精准发挥协同作用也很重要,有望真正克服HCC免疫治疗耐药<sup>[47]</sup>,为临床患者带来福音。

### [参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] RUMGAY H, ARNOLD M, FERLAY J, *et al.* Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J/OL]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1598-1606[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9670241/>. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.021.
- [3] 朱文婷, 陈衍. 肿瘤相关巨噬细胞对恶性肿瘤临床预后和治疗的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(3): 535-538. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.03.033.
- [4] CHAN S L, KUDO M, SANGRO B, *et al.* Outcomes in the Asian subgroup of the phase III HIMALAYA study of tremelimumab (T) plus durvalumab (D) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [J/OL]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S1456[2023-05-11]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.103>. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.103.
- [5] CHENG A L, QIN S K, 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.030.
- [6] QIN S, CHAN L S, GU S, *et al.* LBA35 Camrelizumab (C) plus rivoceranib (R) vs. sorafenib (S) as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): a randomized, phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S1401-S1402. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.032.
- [7] YANG C, ZHANG H L, ZHANG L M, *et al.* Evolving therapeutic landscape of advanced hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(4): 203-222[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/5824275/>. DOI: 10.1038/s41575-022-00704-9.
- [8] YAU T, PARK J W, FINN R S, *et al.* Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 77-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00604-5.
- [9] LIU C Q, XU J, ZHOU Z G, *et al.* Expression patterns of programmed death ligand 1 correlate with different microenvironments and patient prognosis in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Br J Cancer*, 2018, 119(1): 80-88[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6035200/>. DOI: 10.1038/s41416-018-0144-4.
- [10] MI H Y, HO W J, YARCHOAN M, *et al.* Multi-scale spatial analysis of the tumor microenvironment reveals features of cabozantinib and nivolumab efficacy in hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 892250[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9136005/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.892250.
- [11] ZABRANSKY D J, DANILOVA L, LEATHERMAN J M, *et al.* Profiling of syngeneic mouse HCC tumor models as a framework to understand anti-PD-1 sensitive tumor microenvironments[J/OL]. *Hepatology*, 2023, 77(5): 1566-1579[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9905363/>. DOI: 10.1002/hep.32707.
- [12] LU J C, ZHANG P F, HUANG X Y, *et al.* Amplification of spatially isolated adenosine pathway by tumor-macrophage interaction induces anti-PD1 resistance in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 200[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8627086/>. DOI: 10.1186/s13045-021-01207-x.
- [13] WANG T, DAI L Q, SHEN S, *et al.* Comprehensive molecular analyses of a macrophage-related gene signature with regard to prognosis, immune features, and biomarkers for immunotherapy in hepatocellular carcinoma based on WGCNA and the LASSO algorithm[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 843408[2023-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35693827/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.843408.
- [14] CHAMSEDDINE A N, ASSI T, MIR O, *et al.* Modulating tumor-associated macrophages to enhance the efficacy of immune checkpoint inhibitors: a TAM-priming approach[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2022, 231: 107986[2023-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34481812/>. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107986.
- [15] ZHOU D X, LUAN J J, HUANG C, *et al.* Tumor-associated macrophages in hepatocellular carcinoma: friend or foe?[J/OL]. *Gut Liver*, 2021, 15(4): 500-516[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8283292/>. DOI: 10.5009/gnl20223.
- [16] CHRISTOFIDES A, STRAUSS L, YEO A, *et al.* The complex role of tumor-infiltrating macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(8): 1148-1156. DOI: 10.1038/s41590-022-01267-2.
- [17] LU L G, ZHOU Z L, WANG X Y, *et al.* PD-L1 blockade liberates intrinsic antitumorigenic properties of glycolytic macrophages in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Gut*, 2022, 71(12): 2551-2560[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9664131/>. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326350.
- [18] ZHANG Q M, HE Y, LUO N, *et al.* Landscape and dynamics of single immune cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell*, 2019, 179(4): 829-845.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.003.
- [19] LU Y M, YANG A Q, QUAN C, *et al.* A single-cell atlas of the multicellular ecosystem of primary and metastatic hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4594[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9357016/>. DOI: 10.1038/s41467-022-32283-3.
- [20] CHEN D S, IRVING B A, HODI F S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy-inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(24): 6580-6587. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1362.
- [21] LIU Y T, ZUGAZAGOITIA J, AHMED F S, *et al.* Immune cell PD-L1 colocalizes with macrophages and is associated with outcome in PD-1 pathway blockade therapy[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(4): 970-977[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7024671/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1040.
- [22] CECI C, ATZORI M G, LACAL P M, *et al.* Targeting tumor-associated macrophages to increase the efficacy of immune checkpoint inhibitors: a glimpse into novel therapeutic approaches for metastatic melanoma

- [J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3401[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698460/>. DOI: 10.3390/cancers12113401.
- [23] QUARANTA V, SCHMID M C. Macrophage-mediated subversion of anti-tumour immunity[J]. *Cells*, 2019, 8(7): 747. DOI: 10.3390/cells8070747.
- [24] YUAN Y, ADAM A, ZHAO C, *et al.* Recent advancements in the mechanisms underlying resistance to PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 663[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7915065/>. DOI: 10.3390/cancers13040663.
- [25] LEE T K W, GUAN X Y, MA S. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma—from origin to clinical implications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(1): 26-44. DOI: 10.1038/s41575-021-00508-3.
- [26] FAN Q M, JING Y Y, YU G F, *et al.* Tumor-associated macrophages promote cancer stem cell-like properties via transforming growth factor-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2014, 352(2): 160-168. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.05.008.
- [27] DE MIGUEL M, CALVO E. Clinical challenges of immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(3): 326-333. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.07.004.
- [28] MORAD G, HELMINK B A, SHARMA P, *et al.* Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade [J]. *Cell*, 2022, 185(3): 576. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.008.
- [29] ANDREU P, JOHANSSON M, AFFARA N I, *et al.* FcRgamma activation regulates inflammation-associated squamous carcinogenesis [J/OL]. *Cancer Cell*, 2010, 17(2): 121-134[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3082507/>. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.019.
- [30] WU R Q, LAO X M, CHEN D P, *et al.* Immune checkpoint therapy-elicited sialylation of IgG antibodies impairs antitumorigenic type I interferon responses in hepatocellular carcinoma[J]. *Immunity*, 2023, 56(1): 180-192.e11. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.11.014.
- [31] JIANG Y, HAN Q J, ZHAO H J, *et al.* Promotion of epithelial-mesenchymal transformation by hepatocellular carcinoma-educated macrophages through Wnt2b/ $\beta$ -catenin/c-myc signaling and reprogramming glycolysis[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 13[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7788901/>. DOI: 10.1186/s13046-020-01808-3.
- [32] REINFELD B I, MADDEN M Z, WOLF M M, *et al.* Cell-programmed nutrient partitioning in the tumour microenvironment [J/OL]. *Nature*, 2021, 593(7858): 282-288[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8122068/>. DOI: 10.1038/s41586-021-03442-1.
- [33] SHI Q Z, SHEN Q C, LIU Y F, *et al.* Increased glucose metabolism in TAMs fuels O-GlcNAcylation of lysosomal Cathepsin B to promote cancer metastasis and chemoresistance[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(10): 1207-1222.e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.08.012.
- [34] XIANG J, CHEN C, LIU R, *et al.* Gluconeogenic enzyme PCK1 deficiency promotes CHK2 O-GlcNAcylation and hepatocellular carcinoma growth upon glucose deprivation[J/OL]. *J Clin Invest*, 2021, 131(8): e144703[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8262473/>. DOI: 10.1172/JCI144703.
- [35] LI X G, YAO W B, YUAN Y, *et al.* Targeting of tumour-infiltrating macrophages via CCL2/CCR2 signalling as a therapeutic strategy against hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2017, 66(1): 157-167. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310514.
- [36] BAO D K, ZHAO J, ZHOU X C, *et al.* Mitochondrial fission-induced mtDNA stress promotes tumor-associated macrophage infiltration and HCC progression[J/OL]. *Oncogene*, 2019, 38(25): 5007-5020[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6755992/>. DOI: 10.1038/s41388-019-0772-z.
- [37] ZHOU C H, WENG J L, LIU C X, *et al.* Disruption of SLFN11 deficiency-induced CCL2 signaling and macrophage M2 polarization potentiates anti-PD-1 therapy efficacy in hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(7): 1261-1278. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.02.005.
- [38] BULE P, AGUIAR S I, AIRES-DA-SILVA F, *et al.* Chemokine-directed tumor microenvironment modulation in cancer immunotherapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9804[2023-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464715/>. DOI: 10.3390/ijms22189804.
- [39] YANG F, WEI Y, HAN D H, *et al.* Interaction with CD68 and regulation of GAS6 expression by endosialin in fibroblasts drives recruitment and polarization of macrophages in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(18): 3892-3905. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2691.
- [40] LIU Y, XUN Z Z, MA K, *et al.* Identification of a tumour immune barrier in the HCC microenvironment that determines the efficacy of immunotherapy[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(4): 770-782. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.01.011.
- [41] HABER P K, CASTET F, TORRES-MARTIN M, *et al.* Molecular markers of response to anti-PD1 therapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(1): 72-88. e18. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.09.005.
- [42] TAN J Z, FAN W Z, LIU T, *et al.* TREM2<sup>+</sup> macrophages suppress CD8<sup>+</sup> T-cell infiltration after transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(1): 126-140. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.02.032.
- [43] WANG Q Y, ZHENG K, TAN D, *et al.* TREM2 knockdown improves the therapeutic effect of PD-1 blockade in hepatocellular carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 636(Pt 1): 140-146. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.10.079.
- [44] DAMMEIJER F, VAN GULIJK M, MULDER E E, *et al.* The PD-1/PD-L1-checkpoint restrains T cell immunity in tumor-draining lymph nodes[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(5): 685-700. e8. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.09.001.
- [45] CHEN S L, HUANG C, LIAO G R, *et al.* Distinct single-cell immune ecosystems distinguish true and *de novo* HBV-related hepatocellular carcinoma recurrences[J]. *Gut*, 2023, 72(6): 1196-1210. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328428.
- [46] XIANG X N, WANG J G, LU D, *et al.* Targeting tumor-associated macrophages to synergize tumor immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 75. DOI: 10.1038/s41392-021-00484-9.
- [47] 朱波. 肿瘤免疫治疗耐药机制与克服策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(3): 187-195. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.03.001.

[收稿日期] 2023-05-12

[修回日期] 2023-06-18

[本文编辑] 党瑞山