药学实践与服务
Journal of Pharmaceutical Practice and Service
中国科技核心期刊
中国科技论文统计源期刊
中国知网、万方、维普数据库统计源期刊
CA, EBSCO, WPRIM, UPD, CMCC等收录

肝癌肿瘤微环境的研究进展

宋天豪，许维恒，王彦，陈莉

Research progress on the tumor microenvironment of liver cancer

SONG Tianhao, XU Weiheng, WANG Yan, CHEN Li

在线阅读 View online: http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202504126

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

全反式维甲酸对肝星状细胞活化及氧化应激的作用和机制探索

Exploration of the role and mechanism of all-trans retinoic acid on activation and oxidative stress of hepatic stellate cell

药学实践与服务. 2024, 42(7): 291-296 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202312054

血小板特异性Metrnl基因敲除小鼠模型的构建与验证

Construction and validation of a platelet-specific Metrnl gene knockout mouse model

药学实践与服务. 2025, 43(3): 117-123 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202409031

食管癌的靶向治疗与免疫治疗研究进展

Research progress on targeted therapy and immunotherapy for esophageal cancer

药学实践与服务. 2024, 42(6): 231-237 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202306008

雀梅藤石油醚提取物诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡的实验研究

Induction of apoptosis in triple-negative breast cancer cells by petroleum ether extract of *Sageretia thea*

药学实践与服务. 2024, 42(6): 253-259 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202311055

脑胶质瘤微流控芯片模型的构建及中药半枝莲药效评价应用研究

Construction of glioma microfluidic chip model and its application research on evaluation the medicinal efficacy of the Chinese medicine *Scutellaria barbata*

药学实践与服务. 2025, 43(2): 59-66 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202409034

中药苦参的研究进展

Research progress on *Sophora Flavescens* of traditional Chinese medicine

药学实践与服务. 2025, 43(4): 156-162 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202406053

关注微信公众号，获得更多资讯信息

·综述·

肝癌肿瘤微环境的研究进展

宋天豪[1], 许维恒[2], 王　彦[2], 陈　莉[1]（1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122; 2. 海军军医大学药学系, 上海 200433）

［摘要］ 肝癌是人类最常见的原发性癌症之一, 是一种多因素诱导、多基因参与、机制复杂的恶性肿瘤。该病具有治疗难度大、预后差等特点, 这些临床特征与其独特的肿瘤微环境构成密切相关。肝癌肿瘤微环境是一个由异质性细胞群体、可溶性细胞因子以及重塑的细胞外基质共同组成的动态生态系统。近年来, 肝癌肿瘤微环境的研究取得了重要进展, 揭示了其在肝癌发生、发展和治疗中的重要作用。本文综述了肝癌肿瘤微环境的关键调控要素, 如肝星状细胞活化、免疫细胞功能失调、血小板异常、细胞外基质重塑等, 以期为肝癌的防治策略提供理论依据。

［关键词］ 肝癌; 微环境; 肝星状细胞; 免疫细胞; 血小板; 细胞外基质
［文章编号］ 2097-2024(2026)02-0065-06　［DOI］ 10.12206/j.issn.2097-2024.202504126

Research progress on the tumor microenvironment of liver cancer

SONG Tianhao[1], XU Weiheng[2], WANG Yan[2], CHEN Li[1]（1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China）

［**Abstract**］ Liver cancer, one of the most common primary malignancies in humans, is a malignant tumor characterized by multifactorial induction, polygenic involvement, and intricate molecular mechanisms. This disease is characterized by its treatment challenges and poor prognosis, which are closely related to its unique tumor microenvironment composition. The tumor microenvironment of liver cancer is a dynamic ecosystem composed of heterogeneous cellular populations, soluble cytokines, and remodeled extracellular matrix. In recent years, significant progress has been made in the study of the tumor microenvironment of liver cancer, revealed an important role in the occurrence, development, and treatment of liver cancer. The key regulatory elements of the tumor microenvironment in liver cancer were systematically summarized, such as activation of hepatic stellate cells, dysfunction of immune cells, abnormalities of platelet, and remodeling of the extracellular matrix, which provided theoretical foundations for prevention and treatment strategies against liver cancer.

［**Key words**］ liver cancer; microenvironment; hepatic stellate cells; immune cells; platelets; extracellular matrix

肝癌是世界范围内的一个重要健康问题, 其发病率和死亡率呈逐年上升趋势。在 2020 年全球癌症统计数据中, 肝癌位列第 6 大常见癌症类型, 其中, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)几乎占 90%[1]。肝癌是一种多因素诱导、多基因参与、机制复杂的恶性肿瘤。我国肝癌病例初次确诊多为晚期, 治疗难度大, 复发转移率高, 预后差, 5 年总生存率仅 14.1%。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是主要的危险因素, 除此之外, 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、饮酒和非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)等同样可以引发肝癌。肝癌传统治疗方法包括手术、消融治疗、介入治疗、放化疗、分子靶向治疗等, 但是治疗效果差, 患者生存期短。因此, 寻找新的治疗方法具有重要意义。

肝癌的发生发展与肝脏微环境严重紊乱, 特别是免疫微环境失调存在密切关系。肝癌肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)由多种细胞与非细胞成分组成, 包括肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)、库普弗细胞(kupffer cells, KCs)、树突状细胞(dendritic cells, DCs)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)、血小板以及生长因子和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等。TME 对于肿瘤的发生发展具有重要促进作用, 如维持癌细胞增殖信号、逃避生长抑制因子、抵抗细胞死亡、诱导血管

［作者简介］ 宋天豪, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理与临床应用, Email: songtianhao158@163.com
［通信作者］ 陈　莉, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 中药药理与临床应用, Email: shirley_chli@163.com

生成、激活侵袭转移以及逃避免疫等[2]。肝癌的发生发展具有高度异质性和动态演变的特征，其治疗面临巨大挑战，靶向调控肝癌细胞赖以生存的微环境可能为该病的治疗提供新的思路。因此，本文重点围绕肝癌 TME 的关键组分在肝癌发生及进展中的作用与机制进行综述，希望为肝癌研究提供思路和借鉴。

1　HSCs 和肝癌相关成纤维细胞

大多数 HCC 由肝纤维化或肝硬化发展而来。肝纤维化是肝脏在慢性损伤（如病毒性肝炎、酒精性或代谢性肝病）刺激下发生的病理性修复反应，其特征为 ECM 的异常沉积。HSCs 活化为肌成纤维细胞（myofibroblasts, MFBs）被认为是肝纤维化发展的关键环节。在正常肝脏中，HSCs 处于静息状态，负责维生素 A 的存储与代谢，维持肝脏微环境稳态、参与肝脏再生与修复等。在慢性肝损伤过程中，HSCs 在转化生长因子-β1（transforming growth factor-beta 1, TGF-β1）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha, TNF-α）、白细胞介素-1β（interleukin-1 beta, IL-1β）等细胞因子的共同驱动下发生活化，转分化为 MFBs，表达 α-平滑肌肌动蛋白（alpha-smooth muscle actin, α-SMA）和包括胶原Ⅰ和胶原Ⅲ在内的 ECM 蛋白[3]。此外，活化的 HSCs 还能够分泌 TGF-β1 及多种趋化因子，参与免疫调节及 HCC 的发生和发展。

单细胞测序分析揭示，在 HCC 患者和小鼠肝脏中存在两种作用相反的 HSCs 亚群[4]：富含肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor, HGF）的静息态 HSCs 和高表达Ⅰ型胶原的活化态肌成纤维样 HSCs，前者可以抑制肝细胞凋亡并拮抗 HCC 进展，后者则可以促进 HCC 的发展并增强 ECM 的硬度。肝癌发生过程中，瘤周组织中活化的 HSCs 能够分泌多种生物活性分子，包括血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、HGF、TGF-β1、血小板衍生生长因子（platelet-derived growth factor, PDGF）、白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）及趋化因子 CX3CL1 等。这些效应分子可以通过双重作用机制加速肝癌的发展，一方面直接激活肿瘤细胞内生存信号通路，增强其增殖及迁移能力；另一方面诱导血管生成并调控免疫细胞功能，塑造有利于肿瘤生长的免疫抑制性微环境。

除此之外，在 HCC 进展过程中，活化的 HSCs 及其分化形成的 MFBs 可转化为癌症相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts, CAFs）。研究表明，CAFs 具有多源性特征，不仅包含 HSCs，还包括正常组织的驻留成纤维细胞、间充质干细胞、上皮细胞或内皮细胞等[5]。CAFs 通过分泌多种生物活性因子，包括生长因子（如 HGF、VEGF 等）、促炎细胞因子（如 IL-6、IL-1β 等）以及趋化因子（如 CCL2、CCL7 等）等，形成免疫抑制微环境，促进血管生成，从而加速 HCC 恶性进展[5]。此外，CAFs 还表现出显著的 ECM 重塑能力，可大量合成纤维连接蛋白及Ⅰ、Ⅲ型胶原蛋白。近年来，在肝癌中发现了功能异质的 CAFs 亚群[6]，其中，高表达Ⅰ型胶原的肌成纤维型 CAFs（myofibroblastic cancer-associated fibroblasts, myCAFs）可通过机械屏障抑制肿瘤细胞侵袭；而炎性 CAFs（inflammatory cancer-associated fibroblasts, iCAFs）则通过分泌 HGF 等促生长因子驱动肿瘤细胞增殖。这些功能异质的 CAFs 提示我们，CAFs 在肝癌发生发展中具有动态可塑性及微环境依赖性。基于上述机制，靶向抑制 HSCs 的活化及其向 CAFs 的转分化，可能成为肝癌治疗的新策略。

2　肝脏免疫细胞

在生理状态下，肝脏作为免疫特化器官，其微环境由固有免疫与适应性免疫细胞共同构成，包括 KCs、NK 细胞、淋巴细胞及 DCs 等，它们共同维持肝脏的免疫耐受稳态。但在慢性损伤的长期刺激下，免疫细胞表型和功能会发生异常，形成促肿瘤微环境，促进 HCC 的进展。

2.1　KCs

KCs 作为肝脏常驻的巨噬细胞，在肝癌 TME 中扮演复杂的双重角色，其功能受肿瘤发展阶段、微环境信号网络及与其他细胞的交互作用调控。在肝癌发生早期，KCs 可通过吞噬肿瘤细胞碎片、分泌促炎因子（如 TNF-α、IL-12 等）激活 NK 细胞和 T 细胞，发挥免疫监视作用，抑制肿瘤发生。然而，在肝癌晚期，KCs 会极化为 M2 型表型，分泌 IL-10、TGF-β 等细胞因子抑制抗肿瘤免疫，并释放 VEGF 和基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMPs）促进血管生成和肿瘤转移。此外，出血性铁过载微环境可诱导 KCs 产生过量活性氧（reactive oxygen species, ROS），激活氧化应激并上调 VEGF 表达，加速肝癌浸润生长。最新研究还发现，KCs 可通过其 galectin-9 和 dectin-2受体与癌细胞表面 ERMAP 蛋白结合，进而增强对癌细胞的吞噬清除能力[7]。综上，KCs 在肝癌 TME 中的作用具有动态性和矛盾性，其促瘤或抑瘤特性取决于表型

极化、微环境特征及与肿瘤细胞、间质细胞的交互作用，这些特性为肝癌治疗提供了潜在的调控靶点。

2.2　DCs 和淋巴细胞

DCs 是连接先天免疫与适应性免疫的关键桥梁，其功能在于高效摄取、加工并呈递抗原，从而激活和调控 T 细胞应答。在 HCC 的发生与进展过程中，DCs 能够浸润肿瘤细胞，捕获并处理肿瘤相关抗原，随后将这些抗原肽-MHC 复合物呈递给 T 细胞，有效激活 $CD8^+$ T 细胞，进而启动抗肿瘤免疫应答[8]。

$CD8^+$细胞毒性 T 细胞通过识别 DCs 表面呈递的抗原肽-MHC 复合物，成为清除癌细胞的主要效应细胞[8]。临床研究表明，HCC 患者肿瘤组织中 $CD8^+$ T 细胞浸润水平的升高与良好的预后呈显著正相关[9]。然而，肝癌 TME 中 VEGF、CXCL17 及 IL-10 等免疫抑制因子的高表达会抑制细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic T lymphocytes, CTLs）的抗肿瘤活性。值得注意的是，$CD8^+$ T 细胞具有功能异质性，可根据微环境特征发挥不同作用，如在非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis, NASH）相关的肝癌小鼠模型中，$CD8^+$ T 细胞可通过血小板介导的募集机制，表现出促炎和促肿瘤的双重作用[10]。这一发现提示 $CD8^+$ T 细胞在肿瘤免疫微环境中的功能具有复杂性和多样性。

调节性 T 细胞（Tregs）是 $CD4^+$ T 细胞的重要功能亚群，特征性表达 CD25 和转录因子 FOXP3。在免疫调控中，Tregs 通过抑制免疫应答发挥作用，维持机体的免疫耐受和生理稳态。在肝癌 TME 中，Tregs 通过 CCL20/CCR6 趋化轴被特异性募集至肿瘤部位[11]，并在 IL-10 和 TGF-β1 等细胞因子的作用下被激活。激活后的 Tregs 通过抑制 $CD8^+$ T 细胞的功能，发挥抗炎和免疫抑制作用。临床研究证实，肝癌 TME 中 Tregs 的浸润水平与 HCC 患者的不良预后呈正相关[12]，提示 Tregs 在肿瘤免疫逃逸机制中扮演重要角色。

NK 细胞的抗肿瘤机制主要依赖于穿孔素和颗粒酶等细胞毒性颗粒的释放。临床研究表明，HCC 患者早期肝癌 TME 中 NK 细胞的显著浸润与良好预后密切相关，且其数量与肿瘤细胞凋亡程度呈正相关[13]。此外，NK 细胞能够通过分泌促炎细胞因子和趋化因子进一步增强其抗肿瘤效应[8]。然而，肝脏驻留 NK 细胞即使受到促炎信号的刺激，仍保持着相对较低的活化状态，而且 HCC 患者的血液和肿瘤组织中普遍存在 NK 细胞数量减少的现象，这可能与 HCC 免疫抑制微环境相关[9]。

2.3　TAMs

在 HCC 病理过程中，骨髓源性单核细胞可被特异性招募至肝脏组织，并在微环境诱导下分化为巨噬细胞。这些新募集的巨噬细胞与驻留的 KCs 共同构成 TAMs，并在肿瘤组织中大量聚集。

在 HCC 中，TAMs 表现出双重作用，既可发挥抗肿瘤效应，也可促进肿瘤发展。根据微环境信号差异，TAMs 可极化为 M1 或 M2 亚型。M1 型巨噬细胞通过分泌 TNF-α、IL-6 及 IL-1β 等促炎因子，产生 ROS 和一氧化氮（NO），进而杀伤肿瘤细胞；相反，M2 型巨噬细胞则分泌抗炎细胞因子（如 IL-10、TGF-β1 等）、趋化因子（如 CCL17、CCL22 等）及促血管生成因子（如 VEGF、FGF 等），通过促进血管生成、诱导上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）、建立免疫抑制微环境等机制促进肿瘤进展[14]。值得注意的是，在 HCC 晚期阶段，M2 型 TAMs 逐渐取代 M1 型 TAMs 成为主要群体。

研究发现，TAMs 的高水平浸润，尤其是肿瘤周围区域的 TAMs 富集，与 HCC 患者的不良预后显著相关[15]。此外，肿瘤内部或边缘区域的高 TAMs 浸润也被证实是肿瘤切除术后不良预后的潜在预测指标。基于 TAMs 在 HCC 进展中的重要作用，靶向调控 TAMs 的免疫疗法已逐渐成为 HCC 治疗的研究热点，如阻断单核细胞向肝癌 TME 的趋化募集、清除肿瘤组织中已浸润的 TAMs、调控 TAMs 表型由促瘤 M2 型向抗瘤 M1型极化、增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬清除能力，以及中和 TAMs 分泌的促肿瘤因子等。

2.4　MDSCs

MDSCs 是骨髓源性未成熟髓细胞的异质性群体，根据表型特征可分为粒细胞亚型和单核细胞亚型，其通过抑制 T 细胞功能参与 HCC 的免疫逃逸[16]。在 HCC 中，MDSCs 在粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF）、粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF）、IL-6 等促炎因子及 CCL2、CXCL12 等趋化因子的协同作用下被特异性招募至肝癌 TME[17]，通过免疫抑制和促进肿瘤微环境重塑等核心作用推动 HCC 的进展。机制研究证实，MDSCs 可通过多重途径介导免疫抑制，包括直接抑制 DCs、CTLs、NK 细胞及 B 细胞的功能，协同激活 Tregs 和 TAMs，促进肿瘤血管生成等[8]。临床研究显示，HCC 患者血液

和肝癌 TME 中 MDSCs 水平显著升高，且在疾病晚期能够与 KCs 相互作用诱导程序性死亡配体 1（programmed death-ligand 1, PD-L1）的表达，从而抑制适应性免疫反应[18]。

2.5　TANs

中性粒细胞作为先天免疫系统的重要组成部分，是机体在感染、损伤或肿瘤发生过程中最先迁移至病变部位的免疫细胞之一。在一些实体肿瘤中，TANs 的高浸润水平已被证实与肿瘤增殖、淋巴结转移及不良预后显著相关[19]。

研究发现，在 HCC 中，TANs 通过表型极化发挥双重调控作用：干扰素 β（interferon beta, IFN-β）诱导的 N1 型 TANs 可通过直接杀伤肿瘤细胞和激活 CTLs 发挥抗肿瘤作用；而 TGF-β 等细胞因子诱导的 N2 型 TANs 则通过抑制 T 细胞应答、促进血管生成和形成免疫抑制微环境，促进肿瘤进展[20]。N2 TANs 分泌的 CCL2 和 CCL17 还可招募 TAMs 和 Tregs，进一步促进 HCC 的进展。此外，N2 型 TANs 在 HCC 中还具有诱导肿瘤细胞向干细胞样表型转化的能力。体外实验表明，N2 TANs 与 HCC 细胞系共培养可显著增强肿瘤细胞的增殖、侵袭和死亡逃逸等致瘤特性。体内实验进一步证实，与单独注射 HCC 细胞相比，将 HCC 细胞与 N2 型 TANs 共同接种于 NOD-SCID 小鼠体内可显著促进肿瘤生长。

TANs 向 HCC 肿瘤组织的募集主要由 G-CSF 和 IL-17 诱导，通过趋化因子 CXCL1-3 和 CXCL5-8 与其受体结合实现[21]。其中，肿瘤细胞分泌的 CXCL5 可显著增加 TANs 的浸润，与肿瘤进展形成正反馈环路。这些发现提示，靶向 CXCL5/CXCR2 信号轴可有效阻断 TANs 的肿瘤浸润，为联合靶向治疗提供思路。

3　血小板

血小板作为肝脏微环境的重要组成部分，在 HCC 的发生发展中发挥关键作用。在正常生理条件下，血小板不仅参与止血和维持血管完整性，还通过调节免疫系统保护肝脏免受病原体侵袭。然而，在 HCC 的病理状态下，血小板的功能表现出双重性，其促癌作用和保护作用因具体病因和疾病阶段而异，是 HCC 的重要调控因子。

临床研究表明，HCC 患者血小板增多与肿瘤侵袭性增强、患者生存率降低以及不良预后显著相关，而血小板减少则可以改善患者生存率[22]。此外，临床试验证实，使用氯吡格雷或阿司匹林进行抗血小板治疗可降低慢性乙型肝炎和丙型肝炎患者进展为肝纤维化和 HCC 的风险[23]，提示血小板可能在 HCC 的发生发展中起到促进作用。基于以上发现，血小板计数已被纳入预后评估体系，用于评估 HCC 高风险患者和病毒性肝硬化患者的治疗效果[24]。

在 HCC 中，血小板还可以通过与免疫细胞间的相互作用调控微环境。临床数据显示，NASH 患者存在血小板数量异常增多、活化增强及聚集增加的现象[10]。机制研究发现，血小板通过透明质酸（hyaluronic acid, HA）-CD44 信号轴被 KCs 招募至肝脏，并借助其表面糖蛋白 GPIbα 依赖性活化通路的异常激活，协同促进 NASH 向 HCC 的恶性转化[10]。临床研究表明，阿司匹林或氯吡格雷等抗血小板药物可通过抑制肝内免疫细胞浸润、降低促炎因子水平及减轻肝细胞损伤，预防 NASH 诱导的 HCC 发生[10]。然而，有研究表明，血小板在 HCC 中也表现出一定保护作用，如血小板可通过与 NK 细胞和 T 细胞的相互作用，增强其肿瘤杀伤活性。研究显示，在 NAFLD 相关 HCC 模型中，血小板依赖 P2Y12/白三烯-CD40L 信号轴可增强 $CD8^+$ T 细胞的抗肿瘤活性，从而抑制 HCC 进展[25]。

4　ECM

ECM 是肝癌 TME 的核心组成部分之一，在 HCC 的发生发展中发挥关键作用。正常肝脏 ECM 主要由基底膜成分（如Ⅳ型胶原、层粘连蛋白等）和少量间质胶原（如Ⅰ、Ⅲ型胶原等）组成，共同维持肝细胞和血管结构的稳态。然而，在 HCC 的进展过程中，ECM 经历病理性重塑，形成促肿瘤的纤维化网络，为肿瘤恶性转化和转移提供了支持。

ECM 病理性重塑的核心特征为胶原异常沉积。研究表明，Ⅰ型胶原在 HCC 中异常高表达，其水平与肿瘤的侵袭转移能力呈显著正相关，可作为 HCC 恶性进展的潜在生物标志物[26]。其中，HSCs 分泌的Ⅰ型胶原不仅可诱导 HCC 发生 EMT，还可通过整合素受体介导的黏着斑形成激活 PI3K 信号通路，促进肿瘤细胞增殖和存活。肿瘤间质中其他 ECM 成分的异常沉积同样具有重要促瘤作用，例如，HA 的异常沉积能够与其受体 CD44 结合并协同激活生长因子信号通路，驱动肿瘤进展[27]；硫酸乙酰肝素蛋白聚糖（heparan sulfate proteoglycan, HSPG）的过量表达可通过富集 VEGF、FGF 等生长因子激活促血管生成通路，促进 HCC 进展[28]。此外，ECM 过度沉积会导致基质硬度

增加，进而通过机械转导上调 HCC 中 VEGF 的表达，促进肿瘤的生长与侵袭。值得注意的是，HCC 中基质硬度的增加还会诱导骨桥蛋白（osteopontin，OPN）表达上调[29]，而 OPN 已被证实与 HCC 患者不良预后密切相关。

ECM 降解失衡在 HCC 进展中亦起关键作用。正常生理状态下，ECM 通过 MMPs、解整合素-金属蛋白酶（a disintegrin and metalloproteinase，ADAMs）等蛋白酶系统维持动态平衡。然而，在 HCC 中，MMPs 系统的显著失调，尤其是多种亚型（如 MMP-2、MMP-9 等）表达及活性异常升高，构成了 ECM 降解紊乱的核心病理特征。其中，MMP-2 在正常肝脏中活性较低，而在 HCC 中被激活，并且与肿瘤侵袭性增强密切相关；而 MMP-9 则通过促进血管生成驱动肿瘤发展[30]。这些蛋白酶网络的异常活化，最终导致 ECM 代谢稳态崩溃，加速肿瘤恶性进展。这些发现不仅揭示了 ECM 在肝癌 TME 动态调控中的重要地位，更为基于微环境调控的创新药物研发提供了理论依据。

5　结语

肝癌 TME 是一个动态复杂的生态系统，其不仅为肿瘤细胞提供生存所需的适宜条件，更通过多种机制调控肿瘤的生物学行为。在肝癌 TME 中，活化的 HSCs 及 CAFs 能够分泌 TGF-β、VEGF 等细胞因子促进肿瘤的恶性进展，而其静息态与活化态的功能异质性提示靶向调控 HSCs 亚群可能成为 HCC 潜在的治疗策略；免疫细胞在肝癌 TME 中呈现明显的功能极化特征：M1 型 TAMs 和 N1 型 TANs 发挥抗肿瘤作用，而 M2 型 TAMs 和 N2 型 TANs 则通过促进血管生成和形成免疫抑制微环境加速肝癌进展；$CD8^+$ T 细胞表现出环境依赖的双重功能，既可发挥抗肿瘤效应，也可在特定条件下促进肿瘤发展；KCs 在肝癌 TME 中也具有动态双重作用，早期通过免疫激活抑制肿瘤，晚期极化为促瘤表型（M2 型），通过抑制免疫、促进血管生成等加速肝癌进展；Tregs 和 MDSCs 可通过介导免疫抑制促进肿瘤免疫逃逸，而 DCs 和 NK 细胞则主要维持抗肿瘤免疫功能；血小板在肝癌 TME 中同样表现出双重作用，既可起到促癌作用又可发挥保护效应。此外，ECM 通过病理性重塑为肿瘤恶性转化提供支持性微环境，提示靶向 ECM 的重塑可能为肝癌治疗提供新思路。

肝癌 TME 的研究虽取得显著进展，但其高度异质性和动态交互特性仍为临床转化带来挑战。首先，HSCs 和 CAFs 的亚群异质性提示传统靶向策略可能因微环境差异而疗效受限，未来仍需结合单细胞测序与空间转录组技术，解析不同病理阶段及病因下 HSCs 和 CAFs 亚群的功能特征，开发精准干预方案。其次，免疫细胞的双重作用（如 TAMs、TANs 等）凸显了微环境调控的复杂性，单一靶点抑制（如清除 M2 型 TAMs 等）可能不足以逆转免疫抑制，需探索多靶点联合治疗（如同时调控 TAMs 极化与阻断 MDSCs 募集）以重塑抗肿瘤免疫应答。此外，血小板的矛盾作用反映了其功能对微环境的依赖性，未来研究需明确特定病因下血小板信号通路的差异，设计个体化抗血小板治疗方案。在 HCC 中，基于 ECM 重塑的多维度调控特性，针对整合素-PI3K 信号轴及 MMPs 蛋白酶网络的协同干预策略，或可成为打破促瘤微环境的关键突破口。因此，鉴于肝癌形成与发展的复杂性，针对肝癌 TME 并联合分子靶点的治疗策略可能具有更好的应用前景。值得注意的是，当前多数机制研究都是基于动物模型，未来需加强临床样本的多组学整合分析，验证基础研究成果的普适性，从而推动从机制到临床的转化，为肝癌的临床治疗提供帮助与指导。

【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.

[2] HANAHAN D, COUSSENS L M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment[J]. Cancer Cell, 2012, 21(3): 309-322.

[3] ACHARYA P, CHOUHAN K, WEISKIRCHEN S, et al. Cellular mechanisms of liver fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 671640.

[4] FILLIOL A, SAITO Y, NAIR A, et al. Opposing roles of hepatic stellate cell subpopulations in hepatocarcinogenesis[J]. Nature, 2022, 610(7931): 356-365.

[5] BIFFI G, TUVESON D A. Diversity and biology of cancer-associated fibroblasts[J]. Physiol Rev, 2021, 101(1): 147-176.

[6] COGLIATI B, YASHASWINI C N, WANG S, et al. Friend or foe? The elusive role of hepatic stellate cells in liver cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(10): 647-661.

[7] LI J, LIU X G, GE R L, et al. The ligation between ERMAP, galectin-9 and dectin-2 promotes Kupffer cell phagocytosis and antitumor immunity[J]. Nat Immunol, 2023, 24(11): 1813-1824.

[8] HAO X, SUN G, ZHANG Y, et al. Targeting immune cells in the tumor microenvironment of HCC: new opportunities and challenges[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 775462.

[9] LI X, RAMADORI P, PFISTER D, et al. The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver

cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(9): 541-557.
[10] MALEHMIR M, PFISTER D, GALLAGE S, et al. Platelet GPIbalpha is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer[J]. Nat Med, 2019, 25(4): 641-655.
[11] CHEN K J, LIN S Z, ZHOU L, et al. Selective recruitment of regulatory T cell through CCR6-CCL20 in hepatocellular carcinoma fosters tumor progression and predicts poor prognosis[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24671.
[12] LANGHANS B, NISCHALKE H D, KRAMER B, et al. Role of regulatory T cells and checkpoint inhibition in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(12): 2055-2066.
[13] CHEW V, TOW C, TEO M, et al. Inflammatory tumour microenvironment is associated with superior survival in hepatocellular carcinoma patients[J]. J Hepatol, 2010, 52(3): 370-379.
[14] OURA K, MORISHITA A, TANI J, et al. Tumor immune microenvironment and immunosuppressive therapy in hepatocellular carcinoma: a review[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5801.
[15] KONG L Q, ZHU X D, XU H X, et al. The clinical significance of the $CD163^{+}$ and $CD68^{+}$ macrophages in patients with hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e59771.
[16] VEGLIA F, PEREGO M, GABRILOVICH D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age[J]. Nat Immunol, 2018, 19(2): 108-119.
[17] KAPANADZE T, GAMREKELASHVILI J, MA C, et al. Regulation of accumulation and function of myeloid derived suppressor cells in different murine models of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2013, 59(5): 1007-1013.
[18] HOECHST B, VOIGTLAENDER T, ORMANDY L, et al. Myeloid derived suppressor cells inhibit natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma via the NKp30 receptor[J]. Hepatology, 2009, 50(3): 799-807.
[19] COFFELT S B, WELLENSTEIN M D, de VISSER K E. Neutrophils in cancer: neutral no more[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(7): 431-446.
[20] LIU K, WANG F S, XU R. Neutrophils in liver diseases: pathogenesis and therapeutic targets[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(1): 38-44.
[21] CHEN L, GU J, QIAN Y, et al. Deletion of C-C motif chemokine ligand 5 worsens invariant natural killer T-Cell-mediated hepatitis via compensatory up-regulation of CXCR2-related chemokine activity[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2019, 7(3): 623-639.
[22] SCHEINER B, KIRSTEIN M, POPP S, et al. Association of platelet count and mean platelet volume with overall survival in patients with cirrhosis and unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2019, 8(3): 203-217.
[23] POUJOL-ROBERT A, BOELLE P Y, CONTI F, et al. Aspirin may reduce liver fibrosis progression: Evidence from a multicenter retrospective study of recurrent hepatitis C after liver transplantation[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2014, 38(5): 570-576.
[24] CARR B I, GUERRA V. Thrombocytosis and hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(6): 1790-1796.
[25] MA C, FU Q, DIGGS L P, et al. Platelets control liver tumor growth through P2Y12-dependent CD40L release in NAFLD[J]. Cancer Cell, 2022, 40(9): 986-998.
[26] MA H P, CHANG H L, BAMODU O A, et al. Collagen 1A1 (COL1A1) is a reliable biomarker and putative therapeutic target for hepatocellular carcinogenesis and metastasis[J]. Cancers(Basel), 2019, 11(6):786.
[27] MUSTONEN A M, SALVEN A, KARJA V, et al. Hyaluronan histochemistry-a potential new tool to assess the progress of liver disease from simple steatosis to hepatocellular carcinoma[J]. Glycobiology, 2019, 29(4): 298-306.
[28] TANAKA Y, TATEISHI R, KOIKE K. Proteoglycans are attractive biomarkers and therapeutic targets in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10):3070.
[29] YOU Y, ZHENG Q, DONG Y, et al. Higher matrix stiffness upregulates osteopontin expression in hepatocellular carcinoma cells mediated by integrin beta1/GSK3beta/beta-catenin signaling pathway[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e134243.
[30] SCHEAU C, BADARAU I A, COSTACHE R, et al. The role of matrix metalloproteinases in the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma[J]. Anal Cell Pathol(Amst), 2019, 2019: 9423907.

［收稿日期］ 2025-04-28　［修回日期］ 2025-05-15
［本文编辑］ 蔺森

（上接第 64 页）

[40] YANG S J, ZHANG K L, HOU J Y, et al. Protective properties of extracellular vesicles in sepsis models: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 262.
[41] WANG D F, XU L G, LIU Y K, et al. Role of mesenchymal stem cells in sepsis and their therapeutic potential in sepsis-associated myopathy(review)[J]. Int J Mol Med, 2024, 54(5): 92.
[42] KHOSROJERDI A, SOUDI S, HOSSEINI A Z, et al. Immunomodulatory and therapeutic effects of mesenchymal stem cells on organ dysfunction in sepsis[J]. Shock, 2021, 55(4): 423-440.

［收稿日期］ 2025-09-23　［修回日期］ 2025-11-16
［本文编辑］ 齐春会