



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.03
文章编号: 2095-1264(2023)02-0150-05

肿瘤微环境在肝细胞癌中的研究进展^{*}

权虎¹, 石磊¹, 陈杰¹, 罗嘉¹, 陈攀², 谢威^{1*}

(湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院¹肝胆肠外科, ²动物实验中心, 湖南长沙, 410013)

摘要: 肝癌是世界上常见的恶性肿瘤,早期肝癌症状无特异性。越来越多的研究表明,肿瘤微环境是导致肝脏细胞发生恶性转变的重要原因之一。有大量研究报道了肝癌微环境的作用,本文主要从肝癌肿瘤微环境的主要组成、肿瘤微环境在肝癌中的作用以及针对肝癌微环境的靶向治疗等几个方面进行总结,以期有助于改善肝癌的诊断、治疗和预后,提高肝癌患者的生存率。

关键词: 肝癌; 肿瘤微环境; 肿瘤基质

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A

Research progress of tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma^{*}

QUAN Hu¹, SHI Lei¹, CHEN Jie¹, LUO Jia¹, CHEN Pan², XIE Wei^{1*}

(¹Department of Hepatobiliary Enterosurgery, ²Animal Laboratory Center, Hunan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: Liver cancer is a common malignant tumor in the world. The liver cancer in early stage had no specific symptoms. More and more studies have shown that tumor microenvironment (TME) is one important cause for malignant transformation of hepatocytes. Many studies have reported the role of TME in liver cancer. This article mainly summarized the compositions and the role of TME in liver cancer, as well as the targeting therapy for liver cancer microenvironment, so as to help improve the diagnosis, treatment and prognosis of liver cancer, and improve the survival rates of patients with liver cancer.

Keywords: Liver cancer; Tumor microenvironment; Tumor stroma

前言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是源于肝细胞变异的恶性肿瘤,具有高度侵袭性,是最常见的原发性肝癌,也是导致肿瘤相关死亡的第三大原因^[1]。由于早期肝细胞癌并无明显症状,临床诊断出的肝细胞癌患者多处于病程的中晚期,肿瘤细胞已经出现扩散,生存期短且预后不良。大量研究指出,肝细胞癌的主要诱因包括乙肝病毒及丙肝病毒感染、慢性酒精中毒、非酒精性脂肪肝等。不同地区及人群诱因不同,但大多数肝癌的发病都具有相

同进程:由慢性肝病、纤维化、肝硬化发展而来。随着对肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)研究的不断深入,学者们普遍达成了共识,即肝细胞癌是肝脏细胞因所处微环境改变发生癌变的结果。本文通过检索国内外相关文献,总结了TME对肝细胞癌发生的影响以及靶向药物如何通过影响TME治疗肝细胞癌。

1 肝细胞癌TME的主要组成

TME又称肿瘤基质(tumor stroma),主要组分包括细胞和非细胞成分^[2]。细胞成分包括恶性肿瘤细

^{*}基金项目:湖南省自然科学基金(2019JJ40177, 2020JJ4416);湖南省临床医疗技术创新引导项目(2020SK51108);湖南省卫生健康委科研计划项目(20200545);长沙市自然科学基金(kq2004135)。

作者简介:权虎,男,硕士研究生,研究方向:肝胆肠外科临床与基础研究。

^{*}通信作者:谢威,男,硕士,副主任医师,研究方向:肝胆肠外科临床与基础研究。

胞与基质细胞、免疫细胞等,其中基质细胞包括肝星状细胞、成纤维细胞、免疫细胞(调节性T细胞、细胞毒性T细胞、肿瘤相关巨噬细胞)、炎症细胞、内皮细胞、平滑肌细胞。众所周知,肝星状细胞通过诱导调节性T细胞和来源于骨髓的抑制性细胞为肝癌细胞提供免疫抑制环境;肿瘤相关成纤维细胞可以通过分泌多种生长因子、细胞因子和趋化因子促进肿瘤细胞的生长和增殖。非细胞成分包括细胞外基质(extracellular matriculate, ECM)和分泌到细胞外的因子。ECM是肝脏维持正常结构的必需物质。大部分肝细胞癌患者都伴有肝硬化,肝硬化以细胞外基质的病理合成和表达为特征;而肝细胞癌的进展取决于肿瘤细胞与TME之间的相互作用,特别是周围的ECM,肝脏微环境的重塑及免疫紊乱是肝细胞癌发病机制的标志^[3]。肝细胞癌细胞可以通过ECM和基底膜的降解诱导特异性蛋白酶的表达,从而引起肿瘤细胞的侵袭和转移^[4]。

2 TME在肝脏中的作用

2.1 TME促进肝细胞癌的增殖 由于肝脏的血液循环系统非常丰富,肝细胞癌极易发生侵袭和转移,导致绝大多数肝细胞癌患者死于转移和复发。肿瘤的发生是一个多基因调控、多信号通路参与的复杂过程,可通过上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、浸润、侵入血管、经淋巴和血液系统转移及远端复制增殖。然而,仅肿瘤细胞的增殖并不会导致肿瘤进一步恶化,但是肿瘤的生长和转移与TME息息相关。由于沃伯格效应(Warburg effect),即肿瘤细胞普遍通过糖酵解途径代谢,可产生大量氢离子(H⁺)并排出胞外。肿瘤细胞快速增殖,血液灌注不充分,所产生的酸无法有效扩散,因而肝细胞癌、乳腺癌、前列腺癌等实体瘤的肿瘤组织局部pH值可达5.6~6.8,明显低于机体正常pH值(7.2~7.5),TME的酸性条件是恶性肿瘤的一个重要特征^[5]。TME酸性过高具有一定的细胞毒性,可以筛选出适应性更强、恶性程度更高的肿瘤细胞。此外,TME中的炎症反应也是影响肿瘤发生和转移的重要因素^[6-7]。肝细胞癌是一种非常典型的炎症相关肿瘤,大多在病毒性肝炎、酒精性肝炎或非酒精性脂肪性肝炎的基础上转变而来^[8]。炎症细胞因子亦被证实是细胞癌变的关键因子。动物实验证实,IRE1 α 介导的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)可以分泌炎症细胞因子,从而促进肝细

胞癌的增殖^[9]。值得关注的是,该项研究还发现小分子京尼平可以抑制TAMs的转移,并减少TAMs衍生的炎症细胞因子的表达,从而破坏有利于肝细胞癌发生的TME。

2.2 TME促进细胞的EMT EMT是胚胎发育过程中的一个基本过程,是指上皮细胞转化为间质细胞并获得侵袭和迁移能力,进而影响肿瘤的发生^[10]。肿瘤的发生常伴有EMT,EMT的作用机制近年来获得了大量学者的关注。在原发肿瘤中,TME可产生各种细胞因子促进肿瘤上皮细胞入侵周围的ECM,随后进行增殖、侵袭和转移,并诱导肿瘤细胞发生EMT,EMT在许多恶性肿瘤的发生、进展中发挥重要作用^[11],E-cadherin和vimentin作为EMT重要的分子标志物,可特异性反映EMT的发生^[12]。E-cadherin与vimentin在上皮细胞间结合形成复合体,可防止肿瘤细胞转移和侵袭,而在恶性肿瘤细胞中,EMT的发生使细胞相互分离,从而提高了细胞的迁移能力^[13-14]。此外,肿瘤细胞通过EMT可能获得肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)特征^[15],被认为与许多恶性肿瘤的萌生和发展有关,包括肿瘤的转移、侵袭^[16-17]。除此之外,最近的证据也表明,TME能调节EMT,而EMT反过来又参与了CSCs的产生^[18]。机体的炎症反应和CSCs在TME中的变化可诱导EMT的发生。有研究表明,IL-6可通过STAT3激活和磷酸化促进炎症微环境中肿瘤细胞的EMT、侵袭和转移等活动。此外,亦有研究结果清楚地指出,由于CSCs有助于肿瘤的转移和EMT过程,过表达FBXO11后,细胞中的上皮标志物(E-cadherin)表达量增加,间质标志物(vimentin和Snail)表达量减少,进而影响肝细胞癌的发展进程^[19]。因此,EMT是肝细胞癌转移的关键调节因子。此外,EMT还可以通过抑制肿瘤细胞的衰老和凋亡,使其逃避免疫监视系统,继续在体内生存。

2.3 TME促进肝脏细胞血管新生 血管新生是生命体内复杂的过程。机体在病理状态下血管新生功能异常,导致新生血管形成障碍。肿瘤细胞的转移和生长依赖新生血管输送的营养和氧气。因此,在肿瘤形成初期,细胞处于缺血缺氧状态,诱导血管旁处于静止期的上皮细胞活化和大量增殖,释放蛋白酶,瓦解基底膜,并与ECM结合^[20],参与血管形成。故而,异常、不成熟的新生血管是促进肿瘤形成和转移的关键因素,可保持细胞快速增殖。而肿瘤细胞可通过血管内皮生长因子(vascular endothelial

growth factor, VEGF)促进TME中血管内皮细胞的增殖和转移,促进肿瘤血管生成。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。VEGF的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^[21]。在正常肝脏中,VEGF受体1(VEGF receptor-1, VEGFR-1)存在于肝门静脉支的内皮细胞中,VEGFR-2表达于肝血窦内皮细胞。并且,肝细胞癌是一种以新生血管侵犯为特征的高血管肿瘤。一项研究证实,VEGF沉默可通过VEGF/PI3K/AKT信号通路失活抑制细胞生长,促进细胞凋亡,减少肝细胞癌的血管生成^[22]。

2.4 TME促进免疫逃逸 肝脏是人体最大的免疫器官。肝细胞癌具有复杂的TME,研究TME导致肝癌细胞逃避免疫监视并产生治疗耐药性的机制,有助于肝细胞癌的临床治疗。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)是一种转录因子,含有受缺氧调控的 α 亚基。肝细胞癌缺氧微环境中的HIF-1 α 可促进肿瘤细胞发生免疫逃逸及对治疗耐受。在缺氧微环境下,肝癌中的HIF-1 α 被激活,促进肿瘤细胞的缺氧适应,诱导肿瘤细胞增殖、转移、微血管生成、免疫逃逸和治疗耐受,最终促进肿瘤的发生和发展^[23]。

研究表明^[24],癌旁组织糖代谢异常也会加剧肿瘤细胞的逃逸。在肿瘤局部微环境中,肿瘤细胞通过有氧糖酵解来获得能量,TME中葡萄糖的缺乏会抑制T细胞增殖和 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)的分泌,使得机体抑制肿瘤细胞生长的能力降低。此外,肿瘤有氧糖酵解可产生大量乳酸,细胞外较高的乳酸滴度可以直接阻碍细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)和自然杀伤(natural killer, NK)细胞的胞外转运,使得机体对肿瘤细胞的杀伤作用减弱。因此,肝细胞癌TME的改变促进了肿瘤细胞的免疫逃逸。

2.5 TME促进治疗抵抗 TME中T细胞的变化是影响肝癌免疫治疗的重要因素之一。随着基础及临床研究的不断突破,基于T细胞的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)等免疫疗法显示出对肝细胞癌的良好疗效。目前应用最广泛的免疫检查点是程序性死亡受体1(programmed death receptor-1, PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein

4, CTLA-4)。TME可诱导肿瘤细胞高表达程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1),并与T细胞表面的PD-1结合,抑制T细胞功能、增殖及活性,从而降低肿瘤免疫治疗效果^[25]。

此外,肝细胞癌还可通过激活其他途径形成针对抗血管生成药物的抗药性,干扰临床治疗效果。索拉非尼可通过靶向VEGF抑制血管生成,进而抑制肝细胞癌的发展。但有研究发现,部分肝细胞癌可以不依赖新生血管生成,从而对索拉非尼产生耐药。 β -catenin可通过激活EMT相关因子(Snail)的表达,导致索拉非尼耐药^[26]。还有研究发现,索拉非尼诱导的KIF14因子受体途径可使肝细胞癌产生耐药^[27]。

3 靶向药物对肝细胞癌TME的影响

有研究证明,TME在肝细胞癌的发展进程中起到重要作用。通过明确TME在肝细胞癌中的作用,就能以多种方式靶向肝细胞癌,抑制其转移与扩散。然而,目前临床上采用的治疗方法主要针对肿瘤本身,如手术切除、放化疗等,虽然能在一定程度上杀死肿瘤及其周围组织,却无法从根本上防止肿瘤的复发。最理想的治疗方法是同时针对肿瘤本身和TME。

肝细胞癌微环境的靶向治疗包括两个方面:一是靶向抑制微环境中ECM的形成,二是抑制影响肿瘤细胞发展的信号转导通路。靶向抑制ECM形成方面,索拉非尼可通过抑制VEGFR、血小板源性生长因子受体抑制血管生成,并于2017年通过III期临床试验获得成功,成为首个使晚期肝细胞癌患者生存获益的全身性治疗药物^[28],也是目前治疗肝细胞癌的一线靶向药物。但索拉非尼的不良反应大,肿瘤应答率低,对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)阳性患者的总生存率无明显改善作用。仑伐替尼主要成分为 $\text{CH}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4$,是一种口服多受体酪氨酸激酶抑制剂,通过作用于VEGFR抑制血管生成,最早被美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗多种类型的甲状腺癌。有临床试验证实了仑伐替尼治疗肝细胞癌的有效性^[29]。近年来,仑伐替尼在肝癌的治疗研究中取得了良好的疗效,目前已在国内上市,成为继索拉非尼之后肝细胞癌的一线治疗药物^[30]。

随着对TME的不断研究,肝细胞癌的免疫治疗取得了重大进步,Nivolumab、Keytrude、Atezolizumab等ICIs已被FDA批准用于肝细胞癌的靶向治疗。

在抑制影响肿瘤细胞发展信号转导通路方面,在研药物 Galunisertib 也取得了一定成就。Galunisertib 是一类新型转化生长因子- β 受体 I (transforming growth factor- β receptor I, T β RI) 抑制剂,通过阻断 TGF- β 信号通路抑制肿瘤的增殖、侵袭和转移等,具有显著的有效性和安全性。TGF- β 在肿瘤中高表达,能与 T β RI 结合并引发下游 Smad 家族转录因子磷酸化,参与调节肿瘤细胞的 EMT,进而促进肿瘤恶化和侵袭转移。Galunisertib 通过 TGF- β 竞争性结合 T β RI,下调 Smad 蛋白磷酸化水平,可在一定程度上抑制肿瘤的发展。II 期临床试验结果表明, Galunisertib 和索拉非尼联合使用可明显抑制肿瘤细胞的生长,促进肿瘤细胞的凋亡,进而提高患者的生存率,且安全性大大提高^[31]。

4 讨论

肝细胞癌是全世界常见的恶性肿瘤之一。尽管现代医疗技术及分子生物学研究取得了重大进步,但肝细胞癌的预后仍然较差。目前,手术切除依旧是肿瘤治疗中效果最好、帮助患者获得长期生存的最佳途径,但肝细胞癌患者手术治疗后的复发率依然居高不下。肝炎多是肝细胞癌发生的基础,且常伴有严重的肝硬化等疾病。随着人们对肝细胞癌治疗技术的探索,化疗和分子靶向治疗已成为现阶段的主要治疗手段。然而,肿瘤的进一步增殖和转移已成为影响疗效的主要因素。肿瘤侵袭和转移是多步骤多因素参与的复杂过程,其发生依赖于肿瘤细胞与 TME 之间的相互作用。TME 是一个复杂的免疫网格,是促进肿瘤细胞增殖、转移和免疫逃逸的重要因素。未来还需要大量的研究数据阐明慢性肝炎中各种细胞因子致病作用的强弱,结合介入手术等综合治疗方法也有待进一步的探索和发现。总而言之,积极研究针对致癌基因或信号转导通路的作用靶点并结合有效的靶向治疗,将有助于预防和治理肝细胞癌。TME 在肝细胞癌侵袭和转移等生物学行为中起到关键性作用。目前有研究认为,ECM 属于肿瘤的组成部分,不单纯作为肿瘤的物理结构。基于此研究,目前正在积极研发针对 ECM 组成成分及其与肝细胞癌细胞的相互作用的治疗手段。通过抑制生长因子受体阻断肿瘤与微环境中 ECM 的相互作用已成为治疗晚期肝细胞癌的标准方法。更好地理解 TME 和肿瘤细胞之间的相互作用,对于鉴定肝细胞癌特性和开发有效、可行的治

疗方法至关重要,并有助于改善肝细胞癌的诊断、治疗和预后,提高晚期肝细胞癌患者的生存率。总之,通过调控 TME 影响肝细胞癌细胞的发展,或许可成为极具前景的改善肿瘤标准治疗方案疗效的治疗策略。

参考文献

- [1] FU Y J, LIU S S, ZENG S, et al. From bench to bed: the tumor immune microenvironment and current immunotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 396. DOI: 10.1186/s13046-019-1396-4.
- [2] 崔冉亮,任丽,李悦国. 趋化因子 CCL15 调控肝脏肿瘤微环境的作用机制研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(26): 85-89. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.26.023.
- [3] MULTHOFF G, VAUPEL P. Hypoxia compromises anti-cancer immune responses [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1232: 131-143. DOI: 10.1007/978-3-030-34461-0_18.
- [4] HE X X, HUANG Z Z, LIU P, et al. Apatinib inhibits the invasion and metastasis of liver cancer cells by downregulating MMP-related proteins via regulation of the NF- κ B signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3126182. DOI: 10.1155/2020/3126182.
- [5] BOEDTKJER E, PEDERSEN S F. The acidic tumor microenvironment as a driver of cancer [J]. *Annu Rev Physiol*, 2020, 82: 103-126. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021119-034627.
- [6] 应乐倩,王德强,余晖,等. 基于细胞焦亡与炎症反应相关基因构建肝细胞癌预后风险评估模型及验证[J]. *浙江医学*, 2022, 44(3): 250-257 DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.3.2021-3048.
- [7] YUEN V W H, WONG C C L. Hypoxia-inducible factors and innate immunity in liver cancer [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10): 5052-5062. DOI: 10.1172/JCI137553.
- [8] TANG A, HALLOUCH O, CHERNYAK V, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(1): 13-25. DOI: 10.1007/s00261-017-1209-1.
- [9] PAVLOVIĆ N, CALITZ C, THANAPIROM K, et al. Inhibiting IRE1 α -endonuclease activity decreases tumor burden in a mouse model for hepatocellular carcinoma [J]. *Elife Sci*, 2020, 9: e55865. DOI: 10.7554/eLife.55865.
- [10] JO H, LEE J, JEON J, et al. The critical role of glucose deprivation in epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma under hypoxia [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1538. DOI: 10.1038/s41598-020-58124-1.
- [11] JEONG J H, JANG H J, KWAK S, et al. Novel TGF- β 1 inhibitor antagonizes TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in human A549 lung cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1): 977-987. DOI: 10.1002/jcb.27460.
- [12] ORLANDINI L, REIS F, SILVEIRA WDA, et al. Identification of a subtype of poorly differentiated invasive ductal carcinoma of the breast based on vimentin and E-cadherin expression [J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2018, 40(12): 779-786. DOI: 10.1055/s-0038-1673700.
- [13] TAKAHASHI K, MENJU T, NISHIKAWA S, et al. Tranilast inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition and invasion/metastasis via the suppression of Smad4 in hu-

- man lung cancer cell lines [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(6): 3287–3296. DOI: 10.21873/anticancer.14311.
- [14] JØRGENSEN C L T, FORSARE C, BENDAHL P O, et al. Expression of epithelial–mesenchymal transition–related markers and phenotypes during breast cancer progression [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 181(2): 369–381. DOI: 10.1007/s10549-020-05627-0.
- [15] FRANKE F C, MÜLLER J, ABAL M, et al. The tumor suppressor SASH1 interacts with the signal adaptor CRKL to inhibit epithelial–mesenchymal transition and metastasis in colorectal cancer [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 7(1): 33–53. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.08.007.
- [16] BACALINI M G, FRANCESCHI C, GENTILINI D, et al. Molecular aging of human liver: an epigenetic/transcriptomic signature [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74(1): 1–8. DOI: 10.1093/gerona/gly048.
- [17] KIM C, KIM J H, OH E Y, et al. Blockage of STAT3 signaling pathway by morusin induces apoptosis and inhibits invasion in human pancreatic tumor cells [J]. *Pancreas*, 2016, 45(3): 409–419. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000496.
- [18] LI X, LI P P, LIU C, et al. Sinomenine hydrochloride inhibits breast cancer metastasis by attenuating inflammation–related epithelial–mesenchymal transition and cancer stemness [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13560–13574. DOI: 10.18632/oncotarget.14593.
- [19] SHAO L J, ZHANG X H, YAO Q. The F–box protein FBXO11 restrains hepatocellular carcinoma stemness via promotion of ubiquitin–mediated degradation of Snail [J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(9): 1810–1820. DOI: 10.1002/2211–5463.12933.
- [20] NAJAFI M, FARHOOD B, MORTEZAEE K. Extracellular matrix (ECM) stiffness and degradation as cancer drivers [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 2782–2790. DOI: 10.1002/jcb.27681.
- [21] MAWALLA B, YUAN X L, LUO X X, et al. Treatment outcome of anti–angiogenesis through VEGF–pathway in the management of gastric cancer: a systematic review of phase II and III clinical trials [J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11(1): 21. DOI: 10.1186/s13104–018–3137–8.
- [22] 杨焕珍, 周喜汉. 肝细胞癌缺氧微环境中低氧诱导因子-1 α 促进癌细胞免疫逃逸及治疗耐受的发生机制[J]. *世界华人消化杂志*, 2020, 28(18): 904–913.
- [23] ZHANG X F, QI Z H, YIN H J, et al. Interaction between p53 and Ras signaling controls cisplatin resistance via HDAC4– and HIF-1 α –mediated regulation of apoptosis and autophagy [J]. *Theranostics*, 2019, 9(4): 1096–1114. DOI: 10.7150/thno.29673.
- [24] JOHNSTON M P, KHAKOO S I. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: current and future [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(24): 2977–2989. DOI: 10.3748/wjg.v25.i24.2977.
- [25] ZHANG J F, BU X, WANG H Z, et al. Cyclin D–CDK4 kinase destabilizes PD–L1 via cullin 3–SPOP to control cancer immune surveillance [J]. *Nature*, 2018, 553(7686): 91–95. DOI: 10.1038/nature25015.
- [26] ZHAO H, CHENG X, YU J D, et al. Stabilization of snail maintains the sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 699: 108754. DOI: 10.1016/j.abb.2021.108754.
- [27] ZHU Q K, REN H Y, LI X D, et al. Silencing KIF14 reverses acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma [J]. *Aging*, 2020, 12(22): 22975–23003. DOI: 10.18632/aging.104028.
- [28] PINTER M, PECK–RADOSAVLJEVIC M. Review article: systemic treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48(6): 598–609. DOI: 10.1111/apt.14913.
- [29] KUDO M, FINN R S, QIN S K, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first–line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non–inferiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163–1173. DOI: 10.1016/S0140–6736(18)30207–1.
- [30] NAIR A, REECE K, DONOGHUE M B, et al. FDA supplemental approval summary: lenvatinib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Oncologist*, 2021, 26(3): e484–e491. DOI: 10.1002/onco.13566.
- [31] KELLEY R K, GANE E, ASSENAT E, et al. A phase 2 study of galunisertib (TGF– β 1 receptor type I inhibitor) and sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(7): e00056. DOI: 10.14309/ctg.000000000000056.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 权虎, 石磊, 陈杰, 等. 肿瘤微环境在肝细胞癌中的研究进展[J]. *肿瘤药 学*, 2023, 13(2): 150–154. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2023.02.03.

Cite this article as: QUAN Hu, SHI Lei, CHEN Jie, et al. Research progress of tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(2): 150–154. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2023.02.03.