

肝癌的药物免疫治疗进展和策略

付庆娜¹, 张婷婷^{2*}, 吴俊洋¹, 张思琦¹

1. 哈尔滨医科大学 第三临床医学院, 黑龙江 哈尔滨 150081

2. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 消化内科一病房, 黑龙江 哈尔滨 150081

摘要: 原发性肝癌是发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一, 其系统治疗长期面临瓶颈。免疫检查点抑制剂改变了晚期肝癌的系统治疗格局, 然而晚期肝癌的药物免疫治疗的关键临床研究仍面临诸多挑战, 如独特的免疫相关不良反应、滞后的疗效评价标准、免疫微环境的异质性和耐药。在优化新型药物免疫治疗、精准药物免疫治疗的同时, 须将目光投向更具颠覆性的前沿领域, 如个体化新抗原疫苗、细胞治疗等新模式。总结了药物免疫治疗肝癌的成就和局限, 解构肝癌免疫耐药的独特生物学本质, 探索在新技术驱动下肝癌药物免疫治疗的精准路径。

关键词: 药物免疫治疗; 肝癌; 免疫相关不良反应; 疗效评价标准; 异质性; 耐药

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)03-0849-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.03.046

Advances and strategies in drug immunotherapy for liver cancer

FU Qingna¹, ZHANG Tingting², WU Junyang¹, ZHANG Siqi¹

1. The Third Clinical Medical College, Harbin Medical University, Harbin 150081, China

2. Ward 1, Department of Gastroenterology, Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China

Abstract: Primary liver cancer is one of the malignant tumors with high incidence and mortality rates, and its systemic treatment has long faced bottlenecks. Immune checkpoint inhibitors have transformed the landscape of systemic therapy for advanced liver cancer, yet key clinical studies on drug immunotherapy for advanced liver cancer still encounter numerous challenges, such as unique immune-related adverse reactions, lagging efficacy evaluation criteria, immune microenvironment heterogeneity, and drug resistance. With the optimization of new drug immunotherapy and precision drug immunotherapy, it is necessary to focus on more disruptive cutting-edge fields, such as personalized new antigen vaccines, cell therapy, and other new models. This article summarizes the achievements and limitations of drug immunotherapy for liver cancer, deconstructs the unique biological nature of immune resistance in liver cancer, and explores the precise path of drug immunotherapy for liver cancer driven by new technologies.

Key words: drug immunotherapy; hepatocellular carcinoma; immune-related adverse reaction; efficacy evaluation criteria; heterogeneity; drug resistance

原发性肝癌（简称肝癌）是发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一，为全球第 6 大常见恶性肿瘤和第 3 大癌症死因，同年新发病例约 86.5 万，死亡病例约 75.8 万，且我国是全球肝癌负担最重的国家之一^[1]。病理学上肝癌以肝细胞癌为主，其次为肝内胆管癌、混合型肝癌^[2]。在我国，肝细胞癌的主要危险因素包括乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、酒精性肝病、代谢相关脂肪性肝病、黄曲霉素暴露等^[2]。因早期症状隐匿、进展迅速，多数肝细胞癌患者确

诊时已失去手术机会，自然生存期仅数月。晚期肝细胞癌的系统治疗长期面临瓶颈：索拉非尼作为一线标准虽带来生存希望，但缓解率低，总生存期难以突破 15 个月^[2]。近年来，以程序性死亡蛋白-1（PD-1）、程序性死亡配体-1（PD-L1）抑制剂、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4（CTLA-4）为代表的免疫检查点抑制剂改变了晚期肝细胞癌的系统治疗格局^[3-4]。然而免疫治疗的受益人群仍有限，仅 20%~30%晚期患者对免疫检查点抑制剂产生显著

收稿日期: 2025-12-06

作者简介: 付庆娜 (1999—), 女 (满族), 辽宁开原人, 硕士研究生, 研究方向为消化系统恶性肿瘤。E-mail: 15141065135@163.com

*通信作者: 张婷婷, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为消化系统恶性肿瘤。E-mail: 68068364@qq.com

应答，同时耐药现象普遍，疗效呈高度异质性^[3]，因此“为何仅少数患者获益”成为当前最迫切的临床科学问题。本文总结了药物免疫治疗肝癌的成就和局限，解构肝癌免疫耐药的独特生物学本质，探索在新技术驱动下实现从“经验性联合”向“基于免疫分型的个体化治疗”转型的肝癌药物免疫治疗的精准路径。

1 关键的临床研究

2017 年 CheckMate 040 研究证实纳武利尤单抗在索拉非尼治疗后晚期肝细胞癌中具有显著活性，客观缓解率（ORR）为 15%~20%，中位总生存期（mOS）为 15.6 个月，开启肝细胞癌免疫治疗新篇章^[5-6]。随后 KEYNOTE-224 研究进一步验证帕博利珠单抗在二线治疗中的疗效和生存获益^[7]，在晚期肝细胞癌二线治疗中证明了免疫检查点抑制剂的持久应答和生存获益，开启了肝细胞癌的免疫治疗时代。然而，后续的 III 期研究如 KEYNOTE-240、CheckMate 459 未能完全达到预设的主要终点^[8-9]，这些结果提示，PD-1 单药疗效存在天花板效应，可能仅有一小部分优势人群从中获得深度、持久的获益。

2020 年 IMbrave150 研究确立阿替利珠单抗+贝伐珠单抗（“T+A”）方案标杆地位，联合治疗成功突破了单药瓶颈：mOS 延长 5.8 个月，死亡风险降低 42%^[3, 10]，成为首个获批的肝癌一线免疫治疗方案。HIMALAYA 研究的 STRIDE 方案绝对生存增益仅 2.6 个月^[11]，但无抗血管药物的相关出血风险，为合并门静脉癌栓或高出血风险患者提供新选择。我国主导的 ORIENT-32（“双达”方案：信迪利单抗+贝伐珠单抗类似物）和 CARES-310（“双艾”方案：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼）研究证实 PD-1 抑制剂联合方案在亚洲人群中的卓越疗效^[12-13]，但 LEAP-002 研究失败更具有警示意义：帕博利珠单抗+仑伐替尼对比仑伐替尼单药未达到 OS 和无进展生存期（PFS）双终点^[14]，表明联合治疗成功非简单药物叠加，而受基线人群、药物协同、对照组选择等多因素影响。

临床试验总体结果常掩盖重要亚组疗效失衡问题，对 IMbrave150 研究的亚组分析表明：病因学层面，乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒相关肝癌患者通常获益更显著^[10]，同时“Non-viral”亚组风险比为 1.05^[3, 10]，提示免疫治疗在代谢相关脂肪性肝病、酒精性肝病等非病毒性肝癌中疗效受限^[15]。肿瘤负荷方面，肝外转移合并大血管侵犯患者预后最差，

该亚组 mOS 仅 7.6 个月，远低于无转移/侵犯亚组的 24.6 个月^[3, 10]。同时在肝功能层面，几乎所有 III 期研究均排除 Child-Pugh B 级患者，导致真实世界中该人群证据薄弱，真实世界数据显示其疗效更差，且不良反应风险更高^[16]。

2 独特的免疫相关不良反应

免疫检查点抑制剂伴随的免疫相关不良事件在合并肝硬化患者中呈现独特挑战。肝硬化背景下，肝毒性的免疫相关不良事件呈现放大效应^[17]：由于肝功能储备不足，且组织修复能力受限，患者难以有效清除因免疫激活产生的大量炎症介质，导致原本轻度至中度肝损伤易于迅速进展为腹水、肝性脑病等严重临床后果。肝硬化导致的肝细胞癌微环境中富集的免疫细胞可被免疫检查点抑制剂局部激活，引发剧烈炎症，肝硬化患者的全身性低度炎症状态更易突破阈值，引发严重免疫相关不良事件。在临床实践中，免疫相关不良事件所致肝炎与肝硬化本身的病情波动、病毒性肝炎再激活等其他因素导致的肝功能障碍往往难以准确区分。值得注意的是，肝功能检测指标的上升有时可能反映免疫系统对肿瘤的有效攻击，而非单纯药物毒性，进一步增加了临床判断的复杂性^[18]。当前广泛采用的不良事件评估标准在肝功能波动患者中的适用性较局限，而具备鉴别诊断价值的肝组织活检技术尚未在临床实践中普及^[19]。

糖皮质激素为免疫相关不良事件的核心治疗手段，但目前仍缺乏高质量研究证据支持在合并肝硬化患者中的使用策略。现有临床指南亦未全面整合 Child-Pugh 分级或终末期肝病模型评分等肝功能量化指标^[18-19]。研究显示，肝脏毒性反应受控后再次启动免疫检查点抑制剂治疗具备临床可操作性，特别是 PD-1 单抗免疫相关不良事件的再发风险在 20%~35%，且大部分复发案例仍能通过干预得到有效管理^[20-21]。然而现行指南对于发生 IV 级肝毒性后是否应当永久停止免疫检查点抑制剂治疗尚未建立清晰的临床决策指引^[19]。

3 滞后的疗效评价标准

随着免疫治疗在临床上的广泛应用，传统基于解剖影像学的实体瘤疗效评价体系正暴露出其核心评估逻辑的局限性。

免疫检查点抑制剂通过激活人体免疫系统促使免疫细胞向肿瘤部位迁移和浸润^[22]，这一过程往往伴随局部炎症反应、组织水肿的形成^[23]，使得

单纯依赖肿瘤尺寸变化的传统影像学方法难以准确反映实际疗效。即便是后续出现的改良版实体瘤疗效评价标准^[24]，仍未摆脱解剖影像框架的束缚，难以区分由治疗引起的良性免疫细胞浸润和真实的肿瘤恶化，导致临床实践中出现假性进展、超进展的判别困难。假性进展实际上是免疫细胞活化和浸润所产生的积极治疗反应^[25]，却被判定为“疾病进展”^[24]，若据此提前终止治疗将导致患者错失潜在长期生存获益。超进展更具侵袭性，肿瘤负荷在短期内迅速增加^[26]，其背后机制可能与免疫检查点抑制剂影响肿瘤相关巨噬细胞或激活促肿瘤信号通路有关^[27]。由于现有标准本质是回顾性评价体系，导致在疾病早期难以鉴别假性进展和超进展。

革新疗效评价体系势在必行，需要从一维解剖测量转向多维精准评价。如影像学组学技术能够深度解码肿瘤在影像中的异质性和内部纹理特征^[28]，为无创、早期鉴别上述两种进展模式提供了全新的技术视角。同时，循环肿瘤 DNA (ctDNA) 动态监测能无创、实时反映肿瘤基因组负荷^[29-30]，在假性进展中 ctDNA 水平持续下降，而超进展中 ctDNA 水平率先急剧升高，洞察疗效本质。新兴技术能从更深层次揭示治疗反应的本质，有望克服当前基于解剖影像的评估困境。

4 免疫微环境的异质性和耐药

4.1 免疫治疗的耐药性

免疫检查点抑制剂的应用如同一把钥匙打开了部分患者的大门，但对于大多数人的门纹丝不动，或初启的门又会重新锁闭，原发性耐药、继发性耐药共同构成了临床中不可忽视的“沉默大多数”^[31]。即使在最成功的“T+A”方案中，ORR 也仅为 30%，意味着 70% 的患者存在原发性耐药。尽管免疫治疗拥有长拖尾效应，但仍有大量患者在治疗后数月内出现进展，这背后是继发性耐药的作用。耐药并非单一原因所致，而是一个由肿瘤细胞自身、肿瘤免疫微环境、宿主全身共谋的动态演进的多层次系统性问题。

4.2 免疫微环境的异质性

肝癌的免疫逃逸过程与其所处的肿瘤免疫微环境的复杂动态特性密不可分。肿瘤免疫微环境是一个不断演变的生态体系，由癌相关成纤维细胞 (CAF)、肿瘤相关巨噬细胞 (TAM)、髓源性抑制细胞 (MDSC)、调节性 T 细胞 (Treg) 等多种细胞、细胞外基质和可溶性因子等非细胞成分共同构成

的^[31-32]。该微环境在肿瘤细胞的主动调控下被重塑，形成具有强大免疫抑制作用的活性屏障，从而驱动肝癌的免疫逃逸和疾病进展。

4.2.1 肿瘤细胞自身 肿瘤细胞通过多种途径实现免疫逃逸，抗原呈递机制缺陷、MHC-I/II 分子表达下调或功能异常使肿瘤细胞逃避免疫识别^[33]。在肝细胞癌中，MHC-I 低表达与肿瘤组织内 T 细胞缺乏显著相关，这被认为是形成免疫“冷肿瘤”的特征之一^[34]。此外，细胞内关键信号通路的异常活化是驱动免疫耐药的核心因素。其中 Wnt/ β -catenin 通路的异常活化不仅通过下调 CCL5 等趋化因子抑制 CD8⁺ T 细胞的招募和浸润，还会增强肿瘤免疫微环境的抑制特性，从而导致免疫检查点抑制剂耐药，针对该通路的干预策略正成为联合免疫治疗的研究热点^[35]。与此同时，IFN- γ 信号通路失活突变导致肿瘤细胞对 T 细胞杀伤作用不敏感^[36]。而更深层的调控网络，如表观遗传重编程、细胞死亡抵抗机制也不断影响肿瘤细胞与免疫微环境之间的相互作用^[37]。

慢性肝炎病毒持续抗原刺激导致 T 细胞受体信号异常，引发细胞毒性 T 淋巴细胞功能耗竭。这一过程受 TOX 等因子调控，表现为 PD-1、CTLA-4 等抑制性受体上调和效应功能丧失，并伴随 T 细胞干细胞样潜能衰减^[38]。TOX 不仅驱动耗竭表型，也对维持 TCF-1⁺ T_{PEX} 细胞存活至关重要。TCF-1⁺ T_{PEX} 是免疫应答持久性的基础，其数量与免疫治疗疗效正相关^[39-40]。然而在人体中，新抗原存在高度异质性，导致该类细胞频率存在明显时空差异，部分患者细胞数量不足，可能是免疫治疗无效的关键原因。当前研究致力于干预表观、代谢或信号通路在肿瘤微环境中恢复或扩增 TCF-1⁺ T 细胞，从而重塑持久抗肿瘤免疫^[41]。该策略超越单纯解除抑制，旨在从根本上重构 T 细胞功能状态，为克服治疗瓶颈提供了新方向。

4.2.2 肿瘤微环境 在物理屏障方面，血管内皮生长因子 (VEGF)、血管生成素-2 (Ang-2) 等因子过度驱动的新生血管存在结构和功能缺陷，导致组织灌注不足、缺氧和间质高压^[42]，异常的血管系统与致密基质共同形成物理栅栏，阻碍细胞毒性 T 淋巴细胞向肿瘤核心区的浸润^[43]。缺氧通过稳定低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 加剧血管异常，并上调腺苷、CXCL12 等免疫抑制因子，招募 Tregs、MDSC 等抑制性细胞，同时抑制 T 细胞功能^[44]，这些细胞又进

一步分泌 VEGF 等因子,形成自我强化的恶性循环。在化学屏障方面,肿瘤细胞通过代谢重编程塑造抑制性微环境,典型表现为 Warburg 效应^[45],即在有氧条件下优先进行糖酵解,大量产生乳酸,降低肿瘤免疫微环境的 pH 值。酸性环境通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号和 IL-2 反应削弱 T 细胞功能,乳酸还可经由 GPR81 信号上调 PD-L1 表达,诱导 T 细胞耗竭,并通过组蛋白乳酸化促进巨噬细胞 M2 极化^[46]。此外,胆固醇代谢异常导致 27-羟胆固醇等氧化固醇水平升高,激活 LXR 通路,促进 MDSC 扩增,并抑制树突细胞功能,这些代谢物在肿瘤免疫微环境中广泛存在,形成化学免疫抑制壁垒^[47]。

4.2.3 宿主微环境 肠道微生物群落借助肠-肝轴通路调节全身性免疫应答,微生态失衡可能降低治疗应答率^[48],然而将微生物组学特征转化为临床实践,如粪便菌群移植仍存在诸多技术瓶颈^[49]。原有的肝脏疾病伴随的持续性炎症状态和免疫调节异常形成了不利于治疗应答的全身环境^[50],这类宿主因素如同远程调控枢纽般主导着耐药性的演变。现阶段耐药形成机制的研究进展远落后于新药研发进程,致使临床治疗仍多沿用经验性方案,同时缺乏可靠的实时监测技术和精准干预手段。

5 新型药物免疫治疗

以免疫检查点抑制剂+抗血管生成药物为代表的“第一次靶免联合”取得革命胜利,成功将晚期肝癌细胞癌的治疗推向了新高度。然而随着临床实践深入揭示了现有疗法面临的挑战,如耐药频发、人群应答不佳等,亟需深度探索新靶点药物、免疫治疗新策略,推动免疫治疗的 2.0 时代。

5.1 新靶点药物

TIM-3、MET、TIGIT、GPC3 等靶点为肝癌治疗提供了多元化的方向。TIM-3 在肿瘤中高表达,并介导 T 细胞衰竭/功能障碍^[51],可能是免疫逃逸的一个重要机制。1 项 II 期研究 Cobolimab (TIM-3 抗体)联合多塔利单抗(PD-1 抗体)用于晚期肝癌细胞癌一线治疗,结果显示 ORR 达到 46%^[52]。此外,致癌驱动因子 MET 的异常活化也与肝癌细胞癌进展和不良预后相关。研究数据表明,对于基因拷贝数 ≥ 6 的“高水平 MET 扩增”经治晚期肝癌细胞癌患者应用高选择性 MET 抑制剂特泊替尼治疗,可获得 40%的 ORR^[53],体现了基于 MET 抑制的精准治疗潜力。同时一项 MORPHEUS-Liver 研究引入动

态疗效评估体系,旨在高效检验在“T+A”方案(阿替利珠单抗+贝伐珠单抗)基础上加用靶向 TIGIT 的抑制剂替雷利珠单抗三联疗法,相较于当前标准治疗是否具有更优的临床价值^[54]。该研究指出,在无法手术切除的肝癌细胞癌患者中,在常规治疗方案基础上加用替雷利珠单抗有望实现更好的疾病缓解。

在细胞治疗领域, GPC3 因在肝癌中稳定且特异性的表达被视为 CAR-T 治疗的理想靶点之一^[55], GPC3 特异性 CAR-T 细胞可通过激活 TCR 信号驱动 T 细胞增殖和杀伤,并借助颗粒胞吐作用诱导肿瘤细胞凋亡^[56]。早期临床研究 Ori-C101 初步显示,靶向 GPC3 的 CAR-T 疗法在多线治疗失败的晚期肝癌细胞癌患者中 ORR 达到 42%,为实体瘤的细胞免疫治疗带来了新的希望^[57]。与此同时,研究人员亦积极开拓 LAG-3 等新兴免疫检查点,试图克服耐药困境,并增强整体疗效^[51]。这些探索聚焦于瓦解肿瘤微环境中的多重免疫抑制信号,为经治无效或产生耐药的患者拓展了治疗途径。

5.2 新型联合方案

随着“双免方案”的成功,标志着肝癌免疫治疗进入临床新阶段, HIMALAYA 研究证实了度伐利尤单抗联合替西木单抗能够带来长期生存获益^[11], CheckMate-9DW 研究也为双免联合提供了有力证据^[58]。在此基础上我国自主研发的全球首创双功能组合抗体—艾帕洛利托沃瑞利单抗(“艾托组合抗体”)^[59], DUBHE-H-308 研究展现了令人振奋的疗效: mPFS 为 13.1 个月、ORR 为 40.0%,且耐受性良好。这一成果不仅为晚期肝癌细胞癌患者带来了新的治疗希望,也标志着我国本土创新药物在国际肿瘤免疫领域实现了从“并跑”到“领跑”的跨越。然而另一项 PRODIGE 81 研究表明,在无法手术切除的肝癌细胞癌患者一线治疗中“T+A”方案基础上加用低剂量伊匹木单抗,目前未能带来额外获益,需要更长的随访时间来更好地评估伊匹木单抗对 OS 的影响,尤其是对长期生存率的影响^[60]。

近年来临床研究显示, TACE 联合免疫+抗血管生成治疗可以进一步增强局部控制和系统疗效,如 EMERALD-1、LEAP-012 和 TALENTACE 等研究取得积极结果^[61-63],为中晚期肝癌细胞癌患者提供了更多治疗选择。但两种治疗的最佳顺序尚未明确:先行 TACE 再联合免疫治疗可能增强肿瘤早期应答,而先开展免疫治疗、仅对进展病灶实施 TACE,则或可减少肝脏附带损伤、延缓肝功能恶

化。2025 年 ESCO 年会公布一项 II 期临床试验 DEMAND 的中期分析显示, 无论是“T+A”联合按需 TACE, 还是 TACE 后联合“T+A”均未观察到新的安全问题, 目前研究仍在持续入组和随访中, 后续将进一步评估两种治疗策略的 ORR、长期安全性和生存结局^[64]。PLATIC 研究初步证实在传统介入治疗^[65], 如 TACE+HAIC 基础上联合靶向和免疫能显著提升疗效, 为中期甚至部分晚期患者

带来转化的机会。而 TALENTOP 研究更将重新定义局部晚期肝细胞癌治疗边界^[66], 推动肝细胞癌治疗从单一系统治疗向系统治疗, 为基础围术期综合治疗范式转变、使更多原本无法手术切除的肝细胞癌获得根治机会。随着 Notable-HCC、EMERALD-Y90 等研究的开展, 标志着免疫治疗已逐渐从晚期到早中期前移贯穿于肝细胞癌的治疗全程^[67-68]。

免疫联合局部治疗的主要临床研究见表 1。

表 1 免疫联合局部治疗的主要临床研究

Table 1 Main clinical research of immune combined with local treatment

研究名称	局部治疗	药物	对照组	结果	文献
EMERALD-1 (全球, III期)	TACE	度伐利尤单抗 贝伐珠单抗	TACE 双安慰剂	OS 待公布 PFS: 15.0 vs 8.2 个月 ORR: 43.6% vs 29.6%	61
LEAP-012 (全球, III期)	TACE	帕博利珠单抗 仑伐替尼	TACE	OS 待公布 PFS: 14.6 vs 10.0 个月 ORR: 46.8% vs 33.3%	62
TALENTACE (全球, III期)	TACE	阿替利珠单抗 贝伐珠单抗	TACE	OS 待公布 PFS: 10.32 vs 6.37 个月 ORR: 81.3% vs 66.7%	63
DEMAND (中国, II期)	TACE	阿替利珠单抗 贝伐珠单抗	—	待公布	64
PLATIC (中国, II期)	TACE+HAIC	信迪利单抗 仑伐替尼	—	转化率 77.2% PFS: 11.5 个月 ORR: 80.7%	65
Notable-HCC (中国, Ib期)	SBRT	替雷利珠单抗	—	ORR: 63.2% MPR 为 31.6% pCR 为 10.5%	67
EMERALD-Y90 (全球, II期)	TARE	度伐利尤单抗 贝伐珠单抗	—	待公布	68

6 精准药物免疫治疗

传统肿瘤标志物如甲胎蛋白、肿瘤突变负荷等预测价值有限, 深刻地揭示了一个真相: 肝癌并非一种疾病, 而是一组在病因、基因组和肿瘤微环境上呈现高度异质性的疾病集合, 当前免疫治疗面临的疗效天花板和不可预测性其根源于肝癌的生物学异质性。传统的一刀切模式忽略了不同患者的肿瘤与免疫系统相互作用的独特性, 免疫分子分型的意义在于搭建一座连接基础生物学与临床决策的桥梁, 终极目标是将特定亚型与最优治疗策略进行精准匹配, 实现对同病异治。

早期研究将肝癌的免疫微环境简化为热型和冷型两类, 为临床决策提供了直观框架。热肿瘤富含免疫细胞, 通常预示对免疫检查点抑制剂更高的敏感性和更强的免疫应答潜力, 而冷肿瘤则表现为免疫细胞浸润不足、免疫应答微弱, 往往对传统治疗方式产生耐受, 然而这种粗略的分型明显受限。随着单细胞测序技术的兴起, 揭示瘤内更高维度的细胞异质性和细胞状态动态。近年来肝癌免疫微环境的异质性得到了深入揭示, 2022 年 Xue 等在《Nature》杂志上发表了里程碑式的研究, 提出 TIMELASER 分型系统^[69], TIME-IA 亚型是典型的

“热肿瘤”，该类患者对当前免疫检查点抑制剂应答最佳；TIME-ISM 亚型内充斥 MDSC，导致 T 细胞失活和免疫检查点抑制剂耐药；TIME-ISS 亚型以活化的 CAF 及其分泌的致密细胞外基质构成的物理屏障为特征，阻挡 T 细胞浸润；TIME-IE 是肝癌中最常见且挑战大的亚型之一，其核心驱动常为 CTNNB1 突变导致的 Wnt/β-catenin 通路异常活化，抑制 T 细胞趋化因子分泌，使活化的 T 细胞无法发挥作用；TIME-IR 亚型富含组织驻留记忆 T 细胞，这与良好的预后和低复发风险密切相关。

将分型转化为临床实践面临多重挑战，未来的范式是构建一个数据驱动、实时反馈的智能系统。

初始阶段 AI 深度融合多组学和影像学数据，生成超越传统分型的个体化免疫生态图谱^[70]，虚拟推演最优方案。决策阶段利用患者来源类器官模型进行功能性沙盘推演^[71]，在人体治疗前优选最佳首发阵容，降低临床试错成本。治疗和监测阶段通过周期性液体活检和影像组学分析为患者的数字孪生安装实时传感器，早于传统方法捕捉耐药信号^[27-30]。一旦预警，系统立刻触发模型更新和策略调整，形成“监测-预警-决策-调整”的敏捷闭环，标志着肝癌免疫治疗从一次性的、被动的“静态处方”彻底转向为全病程主动管理的“动态治疗流”。

免疫治疗精准分型和靶向策略见表 2。

表 2 免疫治疗精准分型和靶向策略

Table 2 Precise classification and targeting strategy of immunotherapy

免疫微环境分型	核心特征和机制	治疗策略和药物	前沿靶点和研究进展	文献
免疫激活型(TIME-IA, 精准强化, 避免过度)	典型的热肿瘤；细胞毒性 T 细胞、NK 细胞、树突状细胞高度浸润；常伴有三级淋巴结构形成	首选免疫检查点抑制剂联合方案，协同解除多层免疫刹车；联合 CD40/OX40 等共刺激分子激动剂，强化抗原呈递与 T 细胞功能	优化联合用药剂量和时序；平衡疗效、免疫相关不良反应	72-74
髓系免疫抑制型(TIME-ISM, 破解压制的网络)	MDSC 等大量聚集构成免疫包围圈；形成强大免疫抑制网络，导致 T 细胞功能失活；对免疫检查点抑制剂原发耐药	采用 CSF1R、STAT3 抑制剂使髓系细胞耗竭；CCR2/CXCR2 抑制剂抑制趋化因子介导的髓系细胞浸润；使用 TLR9 激动剂、IFN-γ 诱导剂、表观遗传调控剂，如 HDAC 抑制剂，转化为抗肿瘤表型	CD47/SIRPα 轴：阻断肿瘤细胞的“别吃我”信号；A2AR 拮抗剂；解除腺苷介导的 T 细胞和髓系细胞双重抑制；髓系靶向药+免疫检查点抑制剂联合策略	75-77
基质免疫抑制型(TIME-ISS, 攻克物理屏障)	致密的纤维化基质由 CAF、细胞外基质构成；形成物理屏障，阻挡 T 细胞浸润	FAK 抑制剂，抑制 CAF 活化，减少细胞外基质分泌；LOXL2 抑制剂，阻止胶原交联，软化基质；低强度超声、光动力疗法等局部破坏基质，增强药物和免疫细胞渗透	开发 TGF-β 通路抑制剂，靶向肿瘤局部 TGF-β 陷阱或双抗药物，规避全身毒性；免疫检查点抑制剂+抗血管生成药物+基质靶向药的三联组合	78-79
免疫排斥型(TIME-IE, 引导 T 细胞入巢)	最常见且挑战大的亚型之一，Wnt/β-catenin 通路异常激活；抑制 T 细胞趋化因子分泌，导致 T 细胞无法浸润，形成免疫结界	使用 CXCR4 拮抗剂破坏 CXCL12-CXCR4 化学排斥轴；联合放疗或溶瘤病毒诱导免疫原性细胞死亡；破坏物理屏障重塑趋化环境，引导 T 细胞浸润，源头抑制异常通路	PORCN 抑制剂，靶向 Wnt 蛋白分泌源头抑制通路；RNF43/RSPO 抑制剂，针对特定分子亚群；Wnt 抑制剂+免疫检查点抑制剂+抗血管药物	80-81
免疫驻留型(TIME-IR, 激活免疫哨兵)	富含组织驻留记忆 T 细胞 (TRM)，TRM 细胞与良好预后和低复发风险密切相关	使用个体化新抗原疫苗，诱导生成更多肿瘤特异性 TRM 细胞；借助 IL-15 等细胞因子提供存活和功能信号；使用免疫检查点抑制剂或疫苗激活 TRM，建立免疫监视，预防复发	优化疫苗与细胞因子联用方案；提升 TRM 细胞的长期稳定性和抗肿瘤活性	82

7 药物免疫治疗未来方向

在优化现有联合策略、构建精准分型体系的同时，须将目光投向更具颠覆性的前沿领域，如个体化新抗原疫苗、细胞治疗等新模式。

治疗性疫苗旨在通过递送肿瘤抗原精准激活患者自身的 T 细胞免疫，从而实现了对肿瘤的特异性杀伤，并建立长期免疫记忆^[83]。近年来，该领域正经历从一刀切到私人定制：个性化新抗原癌症疫苗凭肿瘤专属靶点为肝癌患者筑起防复发长城。针对 GPC3 的肽疫苗早期临床试验已证实其安全性^[83]。近年来，1 项研究显示在术后肝细胞癌患者中个体化新抗原疫苗可激发强烈的特异性 T 细胞反应，并展现出延缓复发的潜力^[84]。其与免疫检查点抑制剂联用理论上能形成完美协同：疫苗负责招募和训练特异性 T 细胞部队，而免疫检查点抑制剂则负责解除肿瘤微环境对这支队伍的制动，从而最大化疗效。1 项 I/II 期临床试验显示，针对经治晚期肝细胞癌患者 GNOS-PV02 的个性化 DNA 疫苗联合质粒 IL-12 与帕博利珠单抗的三联方案的安全性良好，且 ORR 约 30.6%，显著优于免疫检查点抑制剂单药疗效，证实了特异性抗肿瘤免疫协同机制，为肝细胞癌精准免疫治疗提供了新选择^[85]。

溶瘤病毒疗法主要利用经过基因改造的病毒选择性感感染，并在肿瘤细胞内复制，最终裂解肿瘤细胞，同时激发局部和全身性抗肿瘤免疫反应^[86]。早期开发的药物如 JX-594 (Pexa-Vec) 尽管在作用机制上显示出一定可行性，但其 III 期临床试验未能达到预设的主要研究终点^[86]。近年来，新一代病毒载体溶瘤病毒 VG161 为肝细胞癌患者提供了新选择，研究显示该病毒在经多线治疗失败的难治性患者中表现出良好前景，为晚期肝细胞癌的三线及以上治疗提供了新的有效策略^[87]。再进一步优化后，M1-c6v1 溶瘤病毒联合“双艾”的三联疗法在经治晚期肝细胞癌患者中显示出显著的疗效和可控的安全性^[88]。未来该领域正朝着药物迭代、效价更强病毒方向快速发展，有望重塑肝癌治疗格局。

细胞疗法通过基因修饰在体外激活并扩增宿主淋巴细胞，然后将其回输到宿主体内，以直接杀死肿瘤细胞或刺激免疫反应来抑制肿瘤，主要包括 CAR-T、TCR-T、肿瘤浸润淋巴细胞 (TILs) 疗法等。随着 GPC3 CAR-T 的成功诞生，乙型肝炎病毒特异性 TCR-T 疗法 SCG101 在晚期乙肝相关肝癌患者中展现出显著的抗病毒、抗肿瘤双重疗效^[89]，

也为绝大多数的乙型肝炎患者提供了新希望。TILs 疗法在黑色素瘤中已显示出持久疗效，这一成功也推动了其在肝细胞癌治疗领域的研究，为细胞疗法攻克实体瘤开辟了新的道路^[90]。

8 结语

近 10 年肝癌治疗领域发生翻天覆地的变化，尤其药物免疫治疗取得突破性进展，为晚期患者带来长期生存的曙光，但同时也面临着疗效瓶颈、耐药性以及缺乏精准生物标志物等现实困境。当前的研究正致力于穿越这些迷雾，探索之路主要围绕联合治疗、精准分型、新型疗法 3 大方向展开。联合策略旨在通过免疫与靶向、局部治疗等方式协同增效，将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”；精准分型则着眼于利用多组学技术揭示肿瘤异质性，为个体化治疗寻找可靠导航；新型细胞疗法、疫苗等则带来了未来的无限可能。展望前路，肝细胞癌的免疫治疗正从粗放式应用迈向精细化管理，核心问题已转变为“为谁用、何时用、如何联合用”。坚信未来通过跨学科的不懈求索，终将能够克服当前困境，引领肝细胞癌免疫治疗迈向疗效更优、受益更广的新纪元，为更多患者点燃生命的希望之光。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南 (2024 年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(5): 893-918.
- [3] Finn R S, Qin S, Ikeda M, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905.
- [4] Pardoll D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264.
- [5] El-Khoueiry A B, Sangro B, Yau T, *et al.* Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10088): 2492-2502.
- [6] El-Khoueiry A B, Trojan J, Meyer T, *et al.* Nivolumab in sorafenib-naïve and sorafenib-experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma: 5-year follow-up from CheckMate 040 [J]. *Ann Oncol*, 2023, 35(4): 381-391.

- [7] Zhu A X, Finn R S, Edeline J, *et al.* Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): A non-randomised, open-label phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 940-952.
- [8] Finn R S, Ryoo B Y, Merle P, *et al.* Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 38(3): 193-202.
- [9] 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*, 2021, 23(1): 77-90.
- [10] Cheng A L, Qin S, Ikeda M, *et al.* Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2021, 76(4): 862-873.
- [11] Abou-Alfa G K, Lau G, Kudo M, *et al.* Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(8): EVIDoa2100070.
- [12] Ren Z, Xu J, Bai Y, *et al.* Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): A randomised, open-label, phase 2-3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 977-990.
- [13] Qin S, Chan S L, Gu S, *et al.* Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): A randomised, open-label, international phase 3 study [J]. *Lancet*, 2023, 402(10408): 1133-1146.
- [14] Llovet J M, Kudo M, Merle P, *et al.* Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): A randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(12): 1399-1410.
- [15] Pfister D, Núñez N G, Pinyol R, *et al.* NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC [J]. *Nature*, 2021, 592(7854): 450-456.
- [16] Xie E, Yeo Y H, Scheiner B, *et al.* Immune checkpoint inhibitors for Child-Pugh Class B advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *AMA Oncol*, 2023, 9(10): 1423-1431.
- [17] De Martin E, Fulgenzi C A M, Celsa C, *et al.* Immune checkpoint inhibitors and the liver: Balancing therapeutic benefit and adverse events [J]. *Gut*, 2025, 74(7): 1165-1177.
- [18] Celsa C, Cabibbo G, Fulgenzi C A M, *et al.* Characteristics and outcomes of immunotherapy-related liver injury in patients with hepatocellular carcinoma versus other advanced solid tumours [J]. *J Hepatol*, 2023, 80(3): 431-442.
- [19] Thompson J A, Schneider B J, Brahmer J, *et al.* NCCN Guidelines® insights: Management of immunotherapy-related toxicities, version 2.2024 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(9): 582-592.
- [20] Atallah E, Welsh S J, O'Carrigan B, *et al.* Incidence, risk factors and outcomes of checkpoint inhibitor-induced liver injury: A 10-year real-world retrospective cohort study [J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(10): 100851.
- [21] Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, Callejo-Pérez A, *et al.* Retreatment with immune checkpoint inhibitors after a severe immune-related hepatitis: Results from a prospective multicenter study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 21(3): 732-740.
- [22] Wei S C, Duffy C R, Allison J P. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(9): 1069-1086.
- [23] Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, *et al.* Novel patterns of response under immunotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(3): 385-396.
- [24] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, *et al.* iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143-e152.
- [25] Chiou V L, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31): 3541-3543.
- [26] Champiat S, Derclé L, Ammari S, *et al.* Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 23(8): 1920-1928.
- [27] Kato S, Goodman A, Walavalkar V, *et al.* Hyperprogressors after immunotherapy: Analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4242-4250.
- [28] Guerrisi A, Russillo M, Loi E, *et al.* Exploring CT texture parameters as predictive and response imaging biomarkers of survival in patients with metastatic melanoma treated with PD-1 inhibitor nivolumab: A pilot study using a delta-radiomics approach [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 704607.
- [29] Ye Q, Ling S, Zheng S, *et al.* Liquid biopsy in hepatocellular carcinoma: Circulating tumor cells and circulating tumor DNA [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 114.
- [30] Heitzer E, Haque I S, Roberts C E S, *et al.* Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(2): 71-88.

- [31] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo J A, *et al.* Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy [J]. *Cell*, 2017, 168(4): 707-723.
- [32] Zhao M, Huang H, He F, *et al.* Current insights into the hepatic microenvironment and advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1188277.
- [33] Sade-Feldman M, Jiao Y J, Chen J H, *et al.* Resistance to checkpoint blockade therapy through inactivation of antigen presentation [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1136.
- [34] Shigematsu Y, Amori G, Tanaka K, *et al.* MHC class I loss is associated with biliary/progenitor cell features and “cold” tumor-immune microenvironment in hepatocellular carcinoma [J]. *Virchows Arch*, 2023, 483(2): 177-186.
- [35] Gajos-Michniewicz A, Czyz M. WNT/ β -catenin signaling in hepatocellular carcinoma: The aberrant activation, pathogenic roles, and therapeutic opportunities [J]. *Genes Dis*, 2023, 11(2): 727-746.
- [36] Song E, Chow R D. Mutations in IFN- γ signaling genes sensitize tumors to immune checkpoint blockade [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(4): 651-652.
- [37] Topper M J, Vaz M, Chiappinelli K B, *et al.* Epigenetic therapy ties MYC depletion to reversing immune evasion and treating lung cancer [J]. *Cell*, 2017, 171(6): 1284-1300.e21.
- [38] Zhong T, Sun S, Zhao M, *et al.* The mechanisms and clinical significance of CD8⁺ T cell exhaustion in anti-tumor immunity [J]. *Cancer Biol Med*, 2025, 22(5): 460-480.
- [39] Alfei F, Kanev K, Hofmann M, *et al.* TOX reinforces the phenotype and longevity of exhausted T cells in chronic viral infection [J]. *Nature*, 2019, 571(7764): 265-269.
- [40] Utschneider D T, Charmoy M, Chennupati V, *et al.* T cell factor 1-expressing memory-like CD8(+) T cells sustain the immune response to chronic viral infections [J]. *Immunity*, 2016, 45(2): 415-427.
- [41] Wang J, Yan R, Jia D, *et al.* Reprogramming T cell stemness against cancer [J]. *Trends Cancer*, 2026, 12(1): 68-79.
- [42] Jain R K. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy [J]. *Science*, 2005, 307(5706): 58-62.
- [43] Mpekris F, Voutouri C, Baish J W, *et al.* Combining microenvironment normalization strategies to improve cancer immunotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(7): 3728-3737.
- [44] Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, *et al.* Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: Opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 325-340.
- [45] Warburg O. On the origin of cancer cells [J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309-314.
- [46] Brown T P, Ganapathy V. Lactate/GPR81 signaling and proton motive force in cancer: Role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and Warburg phenomenon [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 206: 107451.
- [47] Ma X, Bi E, Lu Y, *et al.* Cholesterol induces CD8⁺ T cell exhaustion in the tumor microenvironment [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 143-156.e5.
- [48] Zheng Y, Wang T, Tu X, *et al.* Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 193.
- [49] Cheng W Y, Wu C Y, Yu J. The role of gut microbiota in cancer treatment: Friend or foe? [J]. *Gut*, 2020, 69(10): 1867-1876.
- [50] Belk J A, Daniel B, Satpathy A T. Epigenetic regulation of T cell exhaustion [J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(6): 848-860.
- [51] Anderson A C, Joller N, Kuchroo V K. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation [J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 989-1004.
- [52] Acoba J, Rho Y, Fukaya E, *et al.* Phase II study of cobolimab in combination with dostarlimab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4 Suppl): 580.
- [53] Qin S, Pan H, Blanc J F, *et al.* Activity of tepotinib in hepatocellular carcinoma with high-level MET amplification: Preclinical and clinical evidence [J]. *JCO Precis Oncol*, 2024, 8: e2300328.
- [54] Finn R S, Ryoo B Y, Hsu C H, *et al.* Tiragolumab in combination with atezolizumab and bevacizumab in patients with unresectable, locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma (MORPHEUS-Liver): A randomised, open-label, phase 1b-2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(2): 214-226.
- [55] Gao H, Li K, Tu H, *et al.* Development of T cells redirected to glypican-3 for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24): 6418-6428.
- [56] Jiang Z, Jiang X, Chen S, *et al.* Anti-GPC3-CAR T cells suppress the growth of tumor cells in patient-derived xenografts of hepatocellular carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2017, 7: 690.
- [57] Zhang Q, Fu Q, Cao W, *et al.* Phase I study of C-CAR031, a GPC3-specific TGF β R1IDN armored autologous CAR-T, in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16 Suppl): 4019.

- [58] Yau T, Galle P R, Decaens T, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): An open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2025, 405(10492): 1851-1864.
- [59] Qin S, Fan J, Yang F, *et al.* LBA38 Iparomlimab and tivozalimumab (QL1706) with bevacizumab and/or chemotherapy in first-line (1L) treatment of advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): A randomized, open-label, phase II/III study (DUBHE-H-308) [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S1229-S1230.
- [60] Merle P, Blanc J, Edeline J, *et al.* Adding ipilimumab (IPI) to atezolizumab (ATEZO) plus bevacizumab (BEV) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) in first-line systemic therapy (1L): PRODIGE 81/FFCD 2101 - TRIPLET HCC [J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S886.
- [61] Sangro B, Kudo M, Erinjeri J P, *et al.* Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): A multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2025, 405(10474): 216-232.
- [62] Kudo M, Ren Z, Guo Y, *et al.* Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2025, 405(10474): 203-215.
- [63] Kudo M, Guo Y, Hua Y, *et al.* TALENTACE: A phase III, open-label, randomized study of on-demand transarterial chemoembolization combined with atezolizumab bevacizumab or on-demand transarterial chemoembolization alone in patients with untreated hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4 Suppl): TPS487.
- [64] Ben Khaled N, Seidensticker M, Ricke J, *et al.* Atezolizumab and bevacizumab with transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: The DEMAND trial protocol [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(12): 1423-1435.
- [65] Yuan Y, Qiu J, Huang Z, *et al.* PD-1 inhibitor (sintilimab) and lenvatinib plus TACE-HAIC as conversion therapy for initially unresectable HCC: A single-arm, phase 2 clinical trial (PLATIC) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16 Suppl): 4123.
- [66] Sun H, Fan J, Shen F, *et al.* 1469MO Liver resection versus continued atezolizumab plus bevacizumab (atezo/bev) in locally advanced hepatocellular carcinoma (HCC) after atezo/bev treatment (TALENTop): A multicenter, open-label, randomized phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S885.
- [67] Li Z, Liu J, Zhang B, *et al.* Neoadjuvant tislelizumab plus stereotactic body radiotherapy and adjuvant tislelizumab in early-stage resectable hepatocellular carcinoma: The notable-HCC phase 1b trial [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3260.
- [68] Iyer R, Noonan A, Spieler B, *et al.* EMERALD-Y90: A phase 2 study to evaluate transarterial radioembolization followed by durvalumab and bevacizumab for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024, 120(2): e487.
- [69] Xue R, Zhang Q, Cao Q, *et al.* Liver tumour immune microenvironment subtypes and neutrophil heterogeneity [J]. *Nature*, 2022, 612(7938): 141-147.
- [70] Romeo M, Dallio M, Napolitano C, *et al.* Clinical applications of artificial intelligence (AI) in human cancer: Is it time to update the diagnostic and predictive models in managing hepatocellular carcinoma (HCC)? [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2025, 15(3): 252.
- [71] Wang Y, Zhang L, Wang L Z, *et al.* The application of organoids in treatment decision-making for digestive system cancers: Progress and challenges [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 222.
- [72] McVey J C, Beatty G L. Facts and hopes of CD40 agonists in cancer immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(11): 2079-2087.
- [73] Geng Q, Jiao P. Anti-PD-L1-based bispecific antibodies targeting co-inhibitory and co-stimulatory molecules for cancer immunotherapy [J]. *Molecules*, 2024, 29(2): 454.
- [74] Shu D H, Ho W J, Kagohara L T, *et al.* Immunotherapy response induces divergent tertiary lymphoid structure morphologies in hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(11): 2110-2123.
- [75] Engblom C, Pfirschke C, Pittet M J. The role of myeloid cells in cancer therapies [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(7): 447-462.
- [76] Hao Y, Zhou X, Li Y, *et al.* The CD47-SIRPα axis is a promising target for cancer immunotherapies [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110255.
- [77] Sun C, Wang B, Hao S. Adenosine-A2A receptor pathway in cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 837230.
- [78] Xu M, Zhang T, Xia R, *et al.* Targeting the tumor stroma for cancer therapy [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 208.
- [79] Gómez-Gil V. Therapeutic implications of TGFβ in cancer treatment: A systematic review [J]. *Cancers*, 2021, 13(3): 379.

- [80] Joyce J A, Fearon D T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 74-80.
- [81] Liang J, Pan Y, Yang J, *et al.* WNT signaling in cancer: Molecular mechanisms and potential therapies [J]. *Mol Biomed*, 2025, 6(1): 83.
- [82] Min D, Fiedler J, Anandasabapathy N. Tissue-resident memory cells in antitumoral immunity and cancer immunotherapy [J]. *Curr Opin Immunol*, 2024, 91: 102499.
- [83] Sawada Y, Yoshikawa T, Nobuoka D, *et al.* Phase I trial of a glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma: immunologic evidence and potential for improving overall survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(13): 3686-3696.
- [84] Cai Z, Su X, Qiu L, *et al.* Personalized neoantigen vaccine prevents postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients with vascular invasion [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 164.
- [85] Yarchoan M, Gane E J, Marron T U, *et al.* Personalized neoantigen vaccine and pembrolizumab in advanced hepatocellular carcinoma: A phase 1/2 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(4): 1044-1053.
- [86] Heo J, Reid T, Ruo L, *et al.* Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer [J]. *Nat Med*, 2013, 19(3): 329-336.
- [87] Shen Y, Bai X, Zhang Q, *et al.* Oncolytic virus VG161 in refractory hepatocellular carcinoma [J]. *Nature*, 2025, 641(8062): 503-511.
- [88] Xie C, Zheng X, He S, *et al.* Clinical evaluation of M1-c6v1 oncolytic virus combined with camrelizumab and apatinib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(20): 4288-4298.
- [89] Wu X, Quan D, Li W, *et al.* Clinical results of an HBV-specific T-cell receptor-T-cell therapy (SCG101) in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma treated in an investigator-initiated, interventional trial [J]. *Gut*, 2025, 75(1): 147-160.
- [90] Larkin J, Sarnaik A, Chesney J, *et al.* Lifileucel (LN-144), a cryopreserved autologous tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy in patients with advanced melanoma: Evaluation of impact of prior anti-PD-1 therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15 Suppl): 9505.

[责任编辑 解学星]