中国科学: 生命科学
SCIENTIA SINICA Vitae
lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS
评 述
第二十八届中国科协年会学术论文　肿瘤免疫机制与生物药治疗专题

新视野下的肝癌免疫治疗

李诗瑶[1,2,3†], 何慧斯[1,2,3†], 文文[1,2,3], 王红阳[1,2,3*]

1. 海军军医大学国家肝癌科学中心, 上海 200438
2. 上海市肝胆肿瘤生物学重点实验室, 上海 200438
3. 教育部肝癌分子网络调控与靶向干预重点实验室, 上海 200438
† 同等贡献
* 联系人, E-mail: hywangk@vip.sina.com

收稿日期: 2026-04-30; 接受日期: 2026-06-08; 网络版发表日期: 2026-06-17
国家自然科学基金(批准号: 82588201, 82503356, 82472914)、上海市肝胆肿瘤生物学重点实验室、教育部肝癌分子网络调控与靶向干预重点实验室、2024年度上海市科委启明星培育(扬帆计划)和2024年度上海市教育委员会“晨光计划”项目资助

摘要　肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)具有极高的时空异质性与复杂的免疫微环境, 导致其在临床治疗中面临免疫治疗响应率低, 且容易发生耐药等问题. 本文综合考虑肝脏独特的生理性免疫耐受机制, 深入探讨了HCC如何通过重塑“胎肝样(onco-fetal)”癌胚生态系统来实现免疫逃逸的底层逻辑. 在此基础上, 本文系统梳理了以免疫检查点抑制剂为基础的单药或者联合疗法在临床应用中的最新进展和局限性, 前瞻性地提出了以磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(glypican-3, GPC3)等癌胚抗原为核心的“诊疗一体化”靶向干预策略. 为了打破“同病异效”的临床困局, 改变经验性的系统给药模式, 本文提出亟需构建涵盖静态分子图谱、空间免疫景观与动态演变监测(如ctDNA-MRD、影像组学)的多维生物标志物体系, 旨在为HCC的精准分层与个体化治疗提供坚实的理论支撑.

关键词　肝细胞癌, 免疫耐受, 胎肝样微环境, 诊疗一体化, 生物标志物, 精准医学

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球最为严峻的公共卫生挑战之一, 其发病率位居全球恶性肿瘤第六位, 癌症相关死亡率位列全球第三[1]. 在我国, 肝癌诊疗方面的负担尤为突出, 我国2022年肝细胞癌发病率、死亡率分别位居全部恶性肿瘤第四位与第二位[2], 严重威胁国民身体健康.

在过去的几十年里, 随着检验技术及各种探测手段的飞速发展, 在肝癌监测、诊断和系统治疗方面取得了广泛的进展, 这些进展给肝癌诊断、治疗方法的范式带来新的思路. 据报道, 超过60%的肝细胞癌病例可以被预防[3]. 对于肝癌晚期的患者, 系统的分期以及多种治疗方式的联合使用已在临床治疗中展现出良好的效果, 提高了患者生存率. 本文拟从肝脏生理性免疫耐受及胎肝样发育程序重启的角度, 综述HCC免疫抑制微环境形成机制、免疫治疗疗效瓶颈及精准分层策略, 期望为基础和临床研究提供新的视角.

1　肝脏免疫耐受构成肝细胞癌免疫逃逸的生理基础

HCC具有实体瘤中最为复杂的肿瘤免疫微环境,

引用格式: 李诗瑶, 何慧斯, 文文, 等. 新视野下的肝癌免疫治疗. 中国科学: 生命科学
Li S Y, He H S, Wen W, et al. New insights into immunotherapy for hepatocellular carcinoma (in Chinese). Sci Sin Vitae, doi: 10.1360/SSV-2026-0107

© 2026《中国科学》杂志社

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0107

极强的“免疫耐受”特性不仅源于肿瘤细胞自身的突变, 更与肝脏特殊的解剖生理学结构与微环境代谢网络的重构密切相关. 肝脏是一个持续暴露于外源性抗原的独特器官, 门静脉系统持续不断地将富含肠道微生物群代谢产物的血液输送至肝脏, 为了避免引发全身性的过度炎症, 肝窦是一类独特的毛细血管床, 其血流速度极慢, 且缺乏完整的基底膜. 这种“低剪切力”与“高通透性”的生理解剖结构, 显著延长了循环淋巴细胞与肝内驻留细胞的接触时间, 为诱导免疫耐受提供了充足的时空条件[4]. 基于此解剖屏障, 肝脏内的多种固有细胞群共同构建了一个多层级的生理性免疫耐受网络, 而HCC肿瘤细胞正是利用并异常强化了这一天然防御机制.

肝内不同解剖层级的细胞群也共同作用于这一耐受网络. 首先, 在浸润性免疫抑制细胞层面, 肿瘤组织中通常富集了大量的骨髓源性抑制细胞、调节性T细胞以及肿瘤相关巨噬细胞. 这些免疫抑制细胞不仅通过分泌转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、白介素10(interleukin-10, IL-10)等细胞因子直接耗竭效应$CD8^+$ T细胞, 还会诱导T细胞表达额外的抑制性受体, 从而介导对程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂的靶向逃逸[5]. 此外, 这类细胞在抗血管生成药物或免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗后发生代偿性上调, 诱导获得性耐药的发生[6]. 其次, 在血管壁层, 肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)不仅是物理屏障, 更是肝内数量最多的非专职抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APCs). 在生理状态下, LSECs能够通过组织相容性复合体Ⅰ类(major histocompatibility complex class Ⅰ, MHC-Ⅰ)和组织相容性复合体Ⅱ类(major histocompatibility complex class Ⅱ, MHC-Ⅱ)类分子高效捕获并呈递循环抗原. 然而, 与淋巴结中成熟的树突状细胞不同, LSECs缺乏CD80和CD86等关键的共刺激分子, 却高表达PD-L1等抑制性配体. 因此, LSECs向$CD8^+$ T细胞呈递抗原的结果通常并非激活, 而是诱导效应T细胞发生无能克隆或直接诱导其凋亡. 再者, 驻留在肝窦腔内的库普弗细胞(Kupffer cells, KCs)是体内最大的组织定居型巨噬细胞群. 由于长期受到肠源性低剂量脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激, KCs处于“内毒素耐受”状态, 主要通过分泌IL-10、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)和TGF-β来应对抗原刺激[7]. 在HCC的进展过程中, 肿瘤微环境释放的趋化因子进一步促使KCs向M2型极化, 直接抑制抗肿瘤T细胞的免疫应答. 此外, 肝实质细胞同样具备直接通过MHC-Ⅰ向$CD8^+$ T细胞呈递抗原的能力. 由于肝窦缺乏基底膜, 血液中的T细胞可通过LSECs的窗孔直接与肝细胞表面的抗原接触. 然而, 肝细胞呈递抗原往往会导致活化的T细胞发生特殊的自杀性穿入并在肝细胞内降解, 或导致T细胞过早耗竭. 这是肝脏主动清除具有潜在自身免疫破坏性T细胞的重要机制, 但在HCC中却成为肿瘤细胞逃避免疫杀伤的重要伪装. 综上所述, 从门静脉的抗原暴露到LSECs与KCs构建的共刺激信号缺失网络, 肝脏本身的解剖与生理特质就是一个巨大的“免疫耐受熔炉”. HCC正是获取并异常强化了这一天然防御机制, 进而导致极高的原发性免疫耐受率.

2 胎肝样发育程序重启塑造肝细胞癌免疫抑制微环境

除成人肝脏固有的生理解剖学屏障外, HCC极端免疫耐受的形成还与其在胚胎发育早期阶段就显现出的发育特殊性有关. 胎肝作为独特的发育中的免疫特权器官, 为理解HCC免疫耐受的演化提供了一个新视角[8]. 在胚胎发育期, 胎儿肝脏是造血干和祖细胞扩增与分化的核心生态位[9], 同时, 它也高度富集了处于发育塑形状态的内皮细胞、巨噬细胞以及先天免疫细胞. 为了避免过度的免疫激活对处于快速增殖与高分化状态下的脆弱的胚胎组织产生炎症损伤, 胎肝微环境呈现出低炎症、强免疫调节以及组织修复导向的特质[9]. 近期的单细胞测序研究揭示, 在人胎肝造血过程中, 其免疫细胞谱系与肝内基质生态位会发生剧烈的动态重塑[9,10]. 值得注意的是, 胎肝中特异性表达质膜囊泡相关蛋白(plasmalemma vesicle-associated protein, PLVAP)的内皮细胞不仅参与血管发育, 更是调控胎肝单核及巨噬细胞前体向全身外周组织播散的关键“守门人”[11]. 在最新研究中, 科学家通过对比人类胎肝、HCC以及正常成人肝脏的单细胞时空图谱, 发现HCC并非在成人免疫体系上简单地发生“突变逃逸”, 而是通过表观遗传与转录网络的重构, 直接唤醒并重塑类似于胚胎发育时期的“癌胚生态系统(onco-fetal eco-

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0107

system)”[12]. 在这个退化重编程的微环境中, 成人正常肝脏中本已沉寂的发育期细胞亚群再度涌现: 肿瘤内源性血管内皮细胞重新表现出胎儿期的特征, 即高表达PLVAP与血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2). 而微环境中的肿瘤相关巨噬细胞也退化为表达FOLR2的“胎儿样”巨噬细胞亚群[10,12].

在这个重构的时空生态位中, PLVAP/VEGFR2阳性内皮细胞与FOLR2阳性胎儿样巨噬细胞之间发生了密集的细胞间通讯[12,13]. 它们通过共高表达VEGF, NOTCH以及PD-L1等信号通路分子, 形成了一个正反馈的交互网络. 这种血管-髓系细胞的强力互作, 不仅促进了异常血管的增生, 更极大地增强了对效应T细胞的免疫抑制[12]. 因此, HCC极高的原发性免疫耐药, 本质上可理解为: “成人肝脏生理性耐受”与“胎肝样发育程序被肿瘤劫持”后的时空叠加与放大结果[12,13].

这种“进化与发育倒退”的癌胚程序, 也从基础上解释了为何像磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(glypican-3, GPC3)和甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)等癌胚抗原能够在HCC中高表达[14]. 它们是这个被唤醒的“癌胚生态系统”的固有分子印记. 这种与生俱来的时空异质性赋予了它们极高的肿瘤特异性, 使其能够同时承担起HCC早期预警、分子分层以及作为精准靶向干预核心靶标的多重价值[15].

3 胎肝样抗原在肝细胞癌诊疗一体化中的转化价值

HCC的系统性全身给药, 常因肿瘤微环境复杂的间质屏障与免疫抑制网络, 导致局部有效药物浓度不足、全身靶器官外毒副作用大等问题. 为了克服HCC免疫耐药难题, 突破“系统性盲打”的困局, 临床研究正向极早期诊断与靶向干预同步开展的诊疗一体化方向迈进. 理想的诊疗一体化靶点需具备较高的肿瘤组织特异性与空间可达性. 在探索理想靶标的过程中, 癌胚抗原的重新激活为临床提供了重要切入点. 以最经典的甲胎蛋白AFP为例, 其在胚胎发育期高表达, 成年后受抑制, 但在肝癌发生时重新大量分泌. 长期以来, 血清AFP一直被作为HCC高危人群筛查、早期辅助诊断与预后分层的核心标志物[16]. 然而, AFP作为一种分泌型游离蛋白, 在部分微小HCC中的敏感性受限, 且缺乏在肿瘤细胞膜上的稳定锚定, 难以作为高能射线或细胞疗法直接实施物理定点杀伤的靶点.

GPC3作为一种经典的癌胚抗原, GPC3在健康的成年肝组织中处于严格的表观遗传沉默状态, 而在因Wnt/β-catenin或Hippo/YAP致癌信号通路异常激活的HCC细胞膜上呈较高频的特异性过表达, 阳性率达75%以上, 这种特异性的空间分布赋予了GPC3极佳的显像潜力[17]. 在诊断端, 利用GPC3靶向多肽或纳米抗体结合正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)核素, 能够实现对传统影像学难以定性的亚厘米级微小病灶的精准“点亮”[15]. 一旦显像确认GPC3阳性, 同一靶向分子载体即可偶联治疗性高能核素进行放射性核素靶向治疗(radioisotope targeted therapy, RPT), 或直接引导靶向GPC3的CAR-T细胞进行杀伤, 初步数据显示, 该策略可有效应对GPC3阳性病灶, 但仍需更大样本量的队列研究加以验证[15,17]. 在联合治疗策略方面, GPC3靶向干预展现出一定的协同潜力. 最新研究显示, GPC3 CAR-T细胞疗法联合酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)或抗血管生成药物, 能够通过改善肿瘤异常血管、降低微环境免疫抑制, 显著增强T细胞的浸润与杀伤效能. 此外, 针对GPC3的双特异性抗体(如GPC3/CD3双抗)以及新型GPC3抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADCs)联合PD-1/PD-L1抑制剂的早期临床试验也在积极推进. 为解决当前系统性全身给药导致的局部药物浓度低与全身毒副作用大的问题, 多种精准靶向递送策略正在研发中. 现在, 通过肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)或经导管动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)可局部递送高浓度药物, 诱导免疫原性细胞死亡, 进而协同全身性免疫检查点抑制剂, 从而进行治疗[18]. 这种剧烈的局部干预能诱导大面积的免疫原性细胞死亡, 促使肿瘤新生抗原大量暴露并发挥“原位疫苗”效应, 进而与全身性免疫检查点抑制剂产生较强的空间协同. 在分子与纳米层面, 抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADCs)也展现出不俗的实力, 其不仅通过化学链接实现靶向内化, 还能通过释放高膜通透性载荷产生“旁观者效应”, 从而无差别杀伤异质性微环境中的抗原阴性肿瘤细胞. 而多功能纳米递送系统则能克服肝内间质屏障, 避免KCs非特异性拦截, 实现“靶向药+免疫佐剂”向肿瘤深处的精确共递送[19].

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0107

4 肝细胞癌免疫治疗进展及其耐药机制

肝细胞癌的系统性免疫治疗长期面临高达70%的原发性耐药率, 其根本原因在于肿瘤不仅发生着内部的克隆进化, 更在外部构建了高度免疫抑制的微环境网络. 当前HCC临床干预的底层逻辑, 已从单纯的非特异性杀伤转变为反向重塑免疫微环境. 然而在过去十年, HCC的系统性治疗经历了从单一酪氨酸激酶抑制剂向以免疫检查点抑制剂为基础的联合疗法的突破, 这些临床突破本质上依赖于免疫耐受微环境的解除. 然而, HCC具有极高的时间与空间异质性, 且常伴随复杂的慢性肝病背景. 目前, 仅有约30%的晚期患者能从一线免疫联合治疗中获得客观缓解[20]. 因此, 突破目前的疗效瓶颈至关重要.

HCC的免疫逃逸并非单一机制的失效, 而是细胞、代谢与基因层面深度交织的耐受网络共同作用. 首先, 肿瘤微环境中高度富集了肿瘤相关巨噬细胞, 尤其是M2型巨噬细胞、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)以及肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs). 这些细胞不仅分泌TGF-β和IL-10等因子直接导致$CD8^+$ T细胞发生功能耗竭, CAFs沉积的致密胶原基质更形成了阻碍免疫细胞浸润的物理屏障[12]. HCC内部高度扭曲、通透性异常的血管网络导致了严重的局部缺氧. 这迫使肿瘤细胞依赖有氧糖酵解并释放大量乳酸, 这种高酸、缺氧的代谢抑制环境直接剥夺了效应T细胞生存所需的营养, 却成为Tregs和MDSCs扩增的温床[6]. 分子特征与病因学驱动的"冷肿瘤": 在分子层面, 约30%携带Wnt/β-catenin突变的HCC细胞会下调CCL5等趋化因子, 阻断树突状细胞(dendritic cells, DCs)的募集, 形成原发性排斥T细胞的"冷肿瘤"[21]. 在病因学层面, 非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)驱动的微环境会诱导异常$CD8^+$ T细胞的自身免疫损伤, 使常规的免疫检查点阻断失效[22].

长期以来, 即使对于早期可切除的HCC, 术后5年复发率仍高达70%. 将免疫治疗介入围手术期, 是提高早期HCC治愈率的重要突破口. 在围手术期干预探索中, IMbrave050队列曾率先在中期分析中证实, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(T+A方案)辅助治疗对无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)有明显的短期改善. 早期中期分析显示RFS改善, 但更新随访后获益未能持续, 提示辅助免疫治疗需更精准筛选人群[23]. 对于接受根治性切除或消融术的患者, 术后采用"T+A"方案辅助治疗, 显著改善了患者的无复发生存期[24]. 目前, 晚期不可切除HCC的一线标准治疗已被联合免疫方案主导. 其中, "免疫+抗血管生成"策略以IMbrave150研究为代表, 确立了T+A方案的核心地位. 血管内皮生长因子抑制剂不仅能促使肿瘤血管正常化, 还能逆转VEGF介导的免疫抑制微环境, 从而与PD-L1抑制剂产生增敏效果, 其中位总生存期(overall survival, OS)达19.2个月[20]. 除T+A方案外, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼/瑞戈类VEGFR抑制剂方案在CARES-310研究中也较索拉非尼改善了不可切除HCC患者生存结局, 为免疫联合抗血管生成策略提供了中国主导研究的重要证据. 另一方面, 以HIMALAYA研究为代表的"STRIDE"方案(度伐利尤单抗联合曲美木单抗), 确立了CTLA-4联合PD-L1抑制剂在晚期一线的地位. 通过单次高剂量CTLA-4抑制剂Tremelimumab, 在启动阶段强效激活淋巴结中的起始T细胞, 结合PD-L1抑制剂持续解除外周免疫耐受, 诱导了深度的免疫记忆[25]. 最新的5年随访数据显示, STRIDE方案组总生存率达到了19.6%, 为晚期HCC患者实现长期生存获益提供了可能[26]. CheckMate 9DW进一步显示, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗较索拉非尼/仑伐替尼改善了一线不可切除HCC患者总生存期, 提示双免疫方案在部分人群中具有长期获益潜力[27].

临床上, 大量HCC患者在确诊时已处于中期或局部晚期, 传统标准治疗为TACE或HAIC. 如今, 这些局部治疗手段正与系统免疫治疗深度融合. 局部治疗导致肿瘤细胞发生大面积坏死, 释放大量肿瘤新生抗原和损伤相关分子模式, 诱发了深度的免疫原性细胞死亡, 犹如给机体接种了"原位疫苗", 将原本的免疫"冷肿瘤"转化为"热肿瘤". 基于此机制, "局部区域治疗+系统靶免"的多模态联合已成为最具前景的干预策略. 例如, EMERALD-1全球Ⅲ期研究证实, 在TACE的基础上联合度伐利尤单抗及贝伐珠单抗, 可显著延长不适合根治性治疗的HCC患者的无进展生存期[28]. 尽管一线联合免疫疗法取得了生存期上的突破, 但在真实的临床实践中, 依然面临着严峻的挑战. 无论是IMbrave150研究中的T+A方案, 还是HIMALAYA研究中的STRIDE方案, 其客观缓解率均在30%左右[6]. 这意

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0107

味着高达60%~70%的晚期HCC患者对目前的免疫联合疗法表现出原发性耐药或仅有短暂的疾病稳定; 同时, 在最初获益的患者中, 随着治疗的推移, 部分患者也会因免疫逃逸机制的代偿激活而出现获得性耐药.

对于肝细胞癌, 目前缺乏类似于非小细胞肺癌中PD-L1强阳性或高肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)这样精准的预测性生物标志物, HCC作为一种主要由病毒感染或代谢异常慢性驱动的肿瘤, 其整体TMB水平天然偏低. 此外, HCC组织中的PD-L1表达不仅存在显著的空间与时间异质性, 还会受到局部炎症反应的动态干扰, 导致临床医生在制定一线方案时仍存在经验性用药[6]. 缺乏精准分层的群体化给药, 直接导致了早期多项重磅Ⅲ期临床试验的失利. 例如, 旨在评估纳武利尤单抗对比索拉非尼一线治疗晚期HCC的CheckMate 459研究, 以及评估帕博利尤单抗二线治疗的KEYNOTE-240研究, 均因全人群获益不显著而未能达到总生存期的优效性而宣告失败[29,30](表1).

5 多维生物标志物推动肝细胞癌精准分层治疗

长期以来, 肝细胞癌的临床干预高度依赖基于解剖学和形态学的巴塞罗那(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)临床分期. 然而, HCC极高的时间与空间异质性使得同一分期的患者对联合免疫治疗的响应呈现两极分化. 为了打破“同病异效”的困局, 突破单一形态学诊断的滞后性, HCC的诊疗决策正全面向基于多维生物标志物的精准分层与策略重塑迈进(表2). 临床评估也正在构建从“静态图谱”到“空间景观”, 再到“动态演进”的三维框架.

静态分子标志物主要提供患者的分子病理与遗传特征, 是实施早期预警与靶向干预的基础. 在早期及可切除HCC中, 传统的复发监测依赖于影像学和AFP, 但往往存在滞后性. 除甲胎蛋白外, 血清异常凝血酶原(des-gamma-carboxy prothrombin, DCP)和晶状体凝集素反应部分甲胎蛋白(AFP-L3)也被确定为临床验证的血清生物标志物[31]. 这些标志物常被纳入多参数预测模型, 包括GALAD(性别、年龄、AFP-L3、AFP和DCP)、ASAP(年龄、性别、AFP和维生素K缺乏或拮抗剂Ⅱ(Pivka-Ⅱ))等[32].

这种使用单一形式的生物标志物正在逐步让位于结合代谢产物、无细胞DNA(cell-free DNA, cfDNA)和高质量成像的多组学和多模式框架. 这种范式的转变提示人们, 对某些病因的机制和翻译研究将能够为未来如何管理肝细胞癌提供全新的可能.

因液体活检具备实时、无创、精准监测等特点,

表 1 HCC免疫治疗临床研究
Table 1 Clinical studies on HCC immunotherapy

疾病阶段	临床研究名称	干预方案	临床发现与意义
围手术期	IMbrave050	阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(T+A方案)辅助治疗	RFS有短期改善, 但在更长随访中未能转化为持久的生存获益.
中期或局部晚期	EMERALD-1	TACE联合度伐利尤单抗及贝伐珠单抗	局部区域治疗+系统靶免策略可显著延长患者PFS, 被认为是最具前景的干预策略之一.
晚期不可切除	IMbrave150	阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(T+A方案)	确立了“免疫+抗血管生成”策略的核心地位. 中位OS达到了19.2个月, 且抗血管药物逆转了VEGF介导的免疫抑制.
	HIMALAYA	STRIDE双免疫方案	确立了CTLA-4联合PD-L1抑制剂在晚期一线治疗的地位. 最新5年随访总生存率达19.6%, 为患者长期生存获益提供可能.
	CheckMate 9DW	纳武利尤单抗联合伊匹木单抗	较索拉非尼/仑伐替尼显著改善了OS, 进一步提示双免疫方案在部分人群中具有长期获益潜力.
	CARES-310	卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼/瑞戈类VEGFR抑制剂	相比于传统的索拉非尼, 该方案改善了不可切除HCC患者的生存结局. 作为一项由中国主导的重要研究, 它为免疫联合抗血管生成策略提供了的证据支撑.
晚期(早期单药/群体化给药探索失败)	CheckMate 459	纳武利尤单抗	因缺乏精准分层的群体化给药, 导致全人群获益不显著, 未能达到OS的优效性而宣告失败.
	KEYNOTE-240	帕博利尤单抗	未能精准筛选获益人群, 全人群获益不显著, 最终未能达到OS优效性终点.

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0107

表 2 多维生物标志物在HCC精准分层中的应用

Table 2 Application of multidimensional biomarkers in the precision stratification of HCC

BCLC临床分期	核心干预策略	标志物组合	临床应用及意义
BCLC 0/A期	根治性切除或消融, 重点在于早期筛查与防止复发	静态: AFP, AFP-L3, DCP, GALAD/ASAP模型 空间: GPC3靶向核素显像 动态: ctDNA-MRD动态追踪	利用GPC3显像实现微小病灶, ctDNA-MRD联合判断是否提前启动辅助干预.
BCLC B期	局部干预为主(TACE/HAIC), 联合ICI或抗VEGF	空间: TLS成熟度、mIF/AI空间“数字免疫评分” 动态: 治疗前后Delta-影像组学	通过空间标志物定量分析肿瘤微环境的免疫热度与T/B细胞协同应答潜力并利用Delta-影像组学早期评估治疗敏感性及隐匿的微血管侵犯风险.
BCLC C期	系统性干预为主, 优选联合免疫方案(ICI+抗VEGF/TKI), 重点在于排除低获益人群	静态: *CTNNB1*基因突变 (Wnt/β-catenin通路异常)、NASH/MASLD代谢病因背景	筛查并识别特定的基因组与病因学负向预测标志物, 以排除潜在的耐药人群.

现已成为肝癌早期诊断的重要新兴手段[33]. 基于血液循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)作为一种新兴的诊断生物标志物, 不仅能够表征肿瘤演进过程中重要的关键遗传与表观遗传变异[34], 在微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)检测也展现出强大的前瞻性预警能力. 近期的顶级临床队列研究进一步证实, 基于甲基化等表观遗传学维度的超敏ctDNA追踪, 能够以较高的特异性实现分子级别的微小病灶预警, 从而大幅提前干预窗口期[35]. 最近发表的一项研究开发了一种系统来识别早期恶性肿瘤特有的ctDNA片段特征, 它可以准确地预测早期肝癌[36]. 此外, 研究还发现, 可以利用人类Tet酶辅助全甲基组测序建立早期肝细胞癌诊断模式, 其肝癌亚组报告灵敏度为100%[37].

在精准治疗中, “不该用什么药”与“该用什么药”同等重要, 它不仅在于“找出优势人群”, 更在于“排除潜在受害人群”. 在HCC中, 特定的基因组与病因学特征已被确立为导致系统性免疫耐药的核心负向标志物. 研究发现, 约20%~40%的HCC患者携带*CTNNB1*基因突变, 这些患者Wnt/β-catenin通路异常激活. 该通路的激活会阻碍树突状细胞向肿瘤微环境的募集, 导致$CD8^+$ T细胞无法被有效激活和浸润, 形成典型的“冷肿瘤”[21]. 这种从“DNA突变”到“蛋白功能”再到“免疫招募阻滞”的证据链, 确立了*CTNNB1*作为核心负向预测标志物的地位. 同时, Wnt/β-catenin突变状态已成为一项关键的负向预测标志物, 提示这部分患者需要探索联合其他机制的新型干预策略[12,38]. 同样的, 疾病的底层病因本身就是一种宏观的静态标志物. Pfister等人[22]在*Nature*上的研究指出, 疾病的病因本身就是一种关键的微环境标志物. 非酒精性脂肪性肝炎相关HCC患者的肝脏微环境中存在异常的免疫细胞聚集, 拥有NASH/MASLD背景的患者免疫治疗效果受到一定程度的影响, 所以此类病因也应作为分层变量纳入评估. 这提示在未来的临床决策中, 必须将代谢病因学纳入系统考量, 这也是联合多组学分析指导诊疗的意义所在.

HCC的高异质性意味着单一基因突变难以全面反映其生物学全貌. 传统的单一bulk测序存在“见林不见木”的局限性, 导致“同型不同态”困境. 目前研究正全面跨入空间多组学的新纪元. 单细胞测序精准描绘了HCC浸润$CD8^+$ T细胞的连续耗竭轨迹[39], 空间多组学则破译了内皮细胞“胎儿化重编程”招募MDSCs的细胞间通讯机制, 清楚解析了抗血管生成药物重塑微环境的底层逻辑[12]. 作为局部抗肿瘤免疫的重要部分, 三级淋巴结构(tertiary lymphoid structure, TLS)的形态学与成熟度正成为关键的空间标志物[40]. 成熟TLS的存在, 往往标志着更强效的T和B细胞协同应答, 是免疫联合治疗良好预后的有力预测因子[41].

2019年*Cell*杂志发表了一项里程碑式研究, 该研究通过蛋白基因组学将HBV相关的HCC划分为三种代谢与免疫特征截然不同的亚型: 代谢型(S1)、微环境炎症型(S2)和增殖型(S3)[38]. 这种全谱系的分子分型为未来的“伞型”或“篮子”临床试验设计提供了坚实的理论基础. 但是在临床治疗中, 仅靠这个单组学分析带来的信息无法解释其导致免疫耐受的完整链条. 因此联合多组学技术进行研究显得尤为关键.

不仅如此, HCC免疫分型正从主观的“定性描述”向基于多重免疫荧光(multiplex immunofluorescence,

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0107

mIF)与人工智能的“定量空间诊断”跃迁. 通过计算杀伤性T细胞与肿瘤细胞的微米级“空间物理距离”[42], 以及利用AI深度学习生成连续的“数字免疫评分”[43,44], 临床医生获得了高度可重复的标准化预测工具.

动态标志物旨在捕捉治疗压力下的肿瘤演化, 提供超越时间断面的实时前瞻性干预窗口. 在MRD检测中, 动态追踪展现出强大的前瞻性预警能力. 多项队列研究证实, 术后ctDNA-MRD持续阳性的患者, 其复发风险呈指数级增加. 通过检测ctDNA筛选出高危人群进行“免疫+靶向”辅助治疗, 有望在影像学复发前清除微小病灶, 从而将系统性干预的关口大幅前移[45]. 作为一种无创的动态评估手段, 影像组学通过提取增强CT/MRI中肉眼无法识别的高维空间纹理与血流动力学特征, 构建预测模型. 在治疗周期中, 对比基线与治疗后的“Delta-影像组学”特征变化, 能够在肿瘤体积发生明显退缩之前, 早期评估靶免联合方案的敏感性及微血管侵犯MVI的动态风险[46].

为了弥合“静态组学预测”与“真实临床响应”的鸿沟, 患者来源类器官(patient-derived organoids, PDOs)作为动态“活体生物标志物”完成了最后一块拼图. 它能在1~2周内由活检组织成型, 进行高保真药物筛选[47]. 结合气液界面共培养技术, 可重现体内免疫微环境, 在体外实测“免疫+抗血管”联合方案的疗效与安全性[48].

6 肝细胞癌免疫治疗的未来方向与临床转化前景

纵观过去的发展轨迹, 肝细胞癌的系统性临床管理经历了一场重要的范式跃迁. 从以索拉非尼为代表的单一靶向时代, 跨越至以IMbrave150和HIMALAYA研究为基石的联合免疫时代, 患者的总体生存期获得了历史性的延长, 且干预窗口正以不可阻挡之势向围手术期及早期防复发领域前移. HCC较为复杂的时空异质性与极端的免疫抑制微环境决定了在未来的诊疗模式中必须彻底终结“系统性盲打”模式, 进行精准治疗. 从解剖学的“局部切除”, 到系统性的“联合阻断”, 再到基于多组学与诊疗一体化的“精确诊疗”, 随着跨学科技术的深度融合与新技术的发现和推广, 肝细胞癌的临床管理与治疗必将蜕变为一项高度可预测、可定量、可定制的精密科学, 为患者痊愈带来新的可能.

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. CA Cancer J Clin, 2024, 74: 229–263
2 Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022. J Natl Cancer Center, 2024, 4: 47–53
3 Chan S L, Sun H C, Xu Y, et al. The Lancet Commission on addressing the global hepatocellular carcinoma burden: comprehensive strategies from prevention to treatment. Lancet, 2025, 406: 731–778
4 Jenne C N, Kubes P. Immune surveillance by the liver. Nat Immunol, 2013, 14: 996–1006
5 Zou Y, Zhang H, Liu F, et al. Intratumoral microbiota in orchestrating cancer immunotherapy response. J Transl Int Med, 2024, 12: 540–542
6 Llovet J M, Castet F, Heikenwalder M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19: 151–172
7 Crispe I N. The liver as a lymphoid organ. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 147–163
8 Li Z, Pai R, Gupta S, et al. Presence of onco-fetal neighborhoods in hepatocellular carcinoma is associated with relapse and response to immunotherapy. Nat Cancer, 2024, 5: 167–186
9 Popescu D M, Botting R A, Stephenson E, et al. Decoding human fetal liver haematopoiesis. Nature, 2019, 574: 365–371
10 Guilliams M, Bonnardel J, Haest B, et al. Spatial proteogenomics reveals distinct and evolutionarily conserved hepatic macrophage niches. Cell, 2022, 185: 379–396.e38
11 Rantakari P, Jäppinen N, Lokka E, et al. Fetal liver endothelium regulates the seeding of tissue-resident macrophages. Nature, 2016, 538: 392–396
12 Sharma A, Seow J J W, Dutertre C A, et al. Onco-fetal reprogramming of endothelial cells drives immunosuppressive macrophages in hepatocellular carcinoma. Cell, 2020, 183: 377–394.e21
13 Ringelhan M, Pfister D, O’Connor T, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma. Nat Immunol, 2018, 19: 222–232

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0107

14 Zhou F, Shang W, Yu X, et al. Glypican-3: a promising biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment. Med Res Rev, 2018, 38: 741–767
15 Lin Z, Li M, Pan Z, et al. Glypican-3-targeted PET imaging for precise diagnosis of hepatocellular carcinoma: from bench to bedside. Clin Cancer Res, 2026, 32: 550–561
16 Singal A G, Llovet J M, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology, 2023, 78: 1922–1965
17 Filippi L. Glypican-3: novel theranostic agent for hepatocellular carcinoma. Semin Nucl Med, 2025, 55: 928–936
18 Llovet J M, De Baere T, Kulik L, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18: 293–313
19 Sylvestre M, Crane C A, Pun S H. Progress on modulating tumor-associated macrophages with biomaterials. Adv Mater, 2020, 32: 1902007
20 Finn R S, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150: updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol, 2021, 39: 267
21 Ruiz de Galarreta M, Bresnahan E, Molina-Sánchez P, et al. β-Catenin activation promotes immune escape and resistance to anti-PD-1 therapy in hepatocellular carcinoma. Cancer Discov, 2019, 9: 1124–1141
22 Pfister D, Núñez N G, Pinyol R, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. Nature, 2021, 592: 450–456
23 Yopp A, Chen M, Cheng A L, et al. Updated data from IMbrave050: adjuvant atezolizumab plus bevacizumab for high-risk hepatocellular carcinoma. J Hepatol, 2026, 84: 1102–1111
24 Qin S, Chen M, Cheng A L, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet, 2023, 402: 1835–1847
25 Qin S, Gu S, Chan S L, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): final analysis of a randomised, open-label, international, phase 3 study. Lancet Oncol, 2025, 26: 1598–1611
26 Rimassa L, Chan S L, Sangro B, et al. Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC. J Hepatol, 2025, 83: 899–908
27 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. Lancet, 2025, 405: 1851–1864
28 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. Lancet, 2025, 405: 216–232
29 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 Clin Oncol, 2020, 38: 193–202
30 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. Lancet Oncol, 2022, 23: 77–90
31 Tayob N, Kanwal F, Alsarraj A, et al. The performance of AFP, AFP-3, DCP as biomarkers for detection of hepatocellular carcinoma (HCC): a phase 3 biomarker study in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21: 415–423.e4
32 Jarrah M, Arvind A, Gopal P, et al. Performance of GALAD, GAAD, and ASAP for early HCC detection in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. Liver Cancer, 2026, 15: 285–299
33 Moris D, Martinino A, Schiltz S, et al. Advances in the treatment of hepatocellular carcinoma: an overview of the current and evolving therapeutic landscape for clinicians. CA Cancer J Clin, 2025, 75: 498–527
34 Moding E J, Nabet B Y, Alizadeh A A, et al. Detecting liquid remnants of solid tumors: circulating tumor DNA minimal residual disease. Cancer Discov, 2021, 11: 2968–2986
35 Black J R M, Bartha G, Abbott C W, et al. Ultrasensitive ctDNA detection for preoperative disease stratification in early-stage lung adenocarcinoma. Nat Med, 2025, 31: 70–76
36 Bao H, Yang S, Chen X, et al. Early detection of multiple cancer types using multidimensional cell-free DNA fragmentomics. Nat Med, 2025, 31: 2737–2745
37 Luo H, Wei W, Li P, et al. The INSPECTOR study: enhanced feasibility for clinical translation of a multi-cancer early detection method based on enzyme-assisted high signal-to-noise ratio sequencing of methylated circulating tumor DNA. Cancer Commun, 2025, 45: 1645–1665

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0107

38 Gao Q, Zhu H, Dong L, et al. Integrated proteogenomic characterization of HBV-related hepatocellular carcinoma. Cell, 2019, 179: 561–577.e22
39 Zheng C, Zheng L, Yoo J K, et al. Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing. Cell, 2017, 169: 1342–1356.e16
40 Calderaro J, Petitprez F, Becht E, et al. Intra-tumoral tertiary lymphoid structures are associated with a low risk of early recurrence of hepatocellular carcinoma. J Hepatol, 2019, 70: 58–65
41 Helmink B A, Reddy S M, Gao J, et al. B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response. Nature, 2020, 577: 549–555
42 Wilson C M, Ospina O E, Townsend M K, et al. Challenges and opportunities in the statistical analysis of multiplex immunofluorescence data. Cancers, 2021, 13: 3031
43 Saillard C, Schmauch B, Laifa O, et al. Predicting survival after hepatocellular carcinoma resection using deep learning on histological slides. Hepatology, 2020, 72: 2000–2013
44 Bruni D, Angell H K, Galon J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. Nat Rev Cancer, 2020, 20: 662–680
45 Zhang M, Chen X, Zhou Q, et al. Circulating tumor DNA as a predictive biomarker for prognosis in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Center, 2026, doi: 10.1016/j.jncc.2026.03.008
46 Rodriguez I, Vellala A, Itzel T, et al. Radiomics-based prediction of HCC response to atezolizumab/bevacizumab. J Clin Oncol, 2025, 43: 636
47 Broutier L, Mastrogiovanni G, Verstegen M M, et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening. Nat Med, 2017, 23: 1424–1435
48 Neal J T, Li X, Zhu J, et al. Organoid modeling of the tumor immune microenvironment. Cell, 2018, 175: 1972–1988.e16

New insights into immunotherapy for hepatocellular carcinoma

LI ShiYao[1,2,3†], HE HuiSi[1,2,3†], WEN Wen[1,2,3] & WANG HongYang[1,2,3*]

[1] *National Center for Liver Cancer, Naval Medical University, Shanghai 200438, China*
[2] *Shanghai Key Laboratory of Hepatobiliary Tumor Biology (EHBH), Shanghai 200438, China*
[3] *Key Laboratory of Signaling Regulation and Targeting Therapy of Liver Cancer, Ministry of Education, Shanghai 200438, China*
† *Contributed equally to this work*
* *Corresponding author, E-mail: hywangk@vip.sina.com*

Hepatocellular carcinoma (HCC) is characterized by profound spatiotemporal heterogeneity and a highly complex immune microenvironment, which collectively contribute to low response rates and the frequent development of resistance to current immunotherapies. Integrating the liver's unique physiological immune tolerance mechanisms, this review profoundly explores the underlying logic of how HCC orchestrates immune evasion by reshaping an onco-fetal ecosystem. Building upon these mechanistic insights, this review systematically summarizes the recent clinical advances and limitations of immune checkpoint inhibitor (ICI)-based monotherapies and combination regimens. Furthermore, it prospectively proposes a "theranostic" targeted intervention strategy centered on onco-fetal antigens, such as glypican-3 (GPC3). To overcome the clinical dilemma of heterogeneous treatment efficacy and pivot away from empirical systemic administration, it also advocates for the urgent establishment of a multidimensional biomarker framework. This framework integrates static molecular profiles, spatial immune landscapes, and dynamic evolutionary monitoring (e.g., ctDNA-MRD and radiomics), ultimately aiming to provide a robust theoretical foundation for the precise stratification and personalized management of HCC patients.

hepatocellular carcinoma, immune tolerance, onco-fetal microenvironment, theranostics, biomarkers, precision medicine

doi: 10.1360/SSV-2026-0107

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0107