

# 肿瘤微环境在肝细胞癌中的作用

李晓鹏, 崔东来

李晓鹏, 崔东来, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

李晓鹏, 河北医科大学在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文综述由李晓鹏完成; 崔东来审校。

通讯作者: 崔东来, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。

liver369@126.com

电话: 0311-66002958

收稿日期: 2013-12-29 修回日期: 2014-01-22

接受日期: 2014-02-03 在线出版日期: 2014-03-28

## Role of tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma

Xiao-Peng Li, Dong-Lai Cui

Xiao-Peng Li, Dong-Lai Cui, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Dong-Lai Cui, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. liver369@126.com

Received: 2013-12-29 Revised: 2014-01-22

Accepted: 2014-02-03 Published online: 2014-03-28

## Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer and the third leading cause of cancer death worldwide, with an incidence increasing every year. HCC pathogenesis is very complex. Its occurrence, development and metastasis are closely related to multiple mutations, cell signaling pathways and abnormal angiogenesis. The main reason for the high mortality rate of liver cancer is the difficulties in early diagnosis, and most patients have had local or distant metastasis when diagnosed. Moreover, there is a lack of effective treatment, because the pathogenesis of HCC is not yet fully clear. In recent years, a large number of studies have found that stromal tumor microenvironment plays an important role in the occurrence, development and metastasis of HCC. Tumor microenvironment and tumor cells create a complex system with interacting signaling pathways. In this review, we will discuss the role of tumor microenvironment in HCC in terms of HCC stromal cell microenvironment, inflammatory microenvironment and angiogenesis microenvironment.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma; Tumor microenvironment

Li XP, Cui DL. Role of tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(9): 1219-1225 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1219.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i9.1219>

## 摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝脏肿瘤, 并且是全世界癌症死亡的第3大原因, 其发病率还在逐年增加。肝癌的发病机制复杂, 其发生、发展和转移与多种基因突变、细胞信号传导通路和新生血管增生异常密切相关。其死亡率居高不下的主要原因是临床早期诊断困难, 确诊时大多数已达到局部晚期或发生远处转移, 且缺乏有效的治疗方法。近年来, 大量的研究发现基质肿瘤微环境在肝癌的发生、发展中发挥着重要作用, 其与肿瘤细胞共同创造了一个具有互相作用信号通路的复杂的系统。在这篇综述中, 从肿瘤微环境的概念、肝癌基质细胞微环境、炎症微环境、血管生成微环境等几个方面进行研究。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肝细胞癌; 微环境

**核心提示:** 肿瘤微环境(tumor microenvironment)包括基质细胞微环境、炎症微环境、血管生成微环境及细胞外基质等, 通过微环境中各种细胞、趋化因子、信号通路的作用在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma)的增殖、侵袭和转移中起关键性作用。

李晓鹏, 崔东来. 肿瘤微环境在肝细胞癌中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(9): 1219-1225 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1219.asp>

## ■背景资料

原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤之一, 包括肝细胞癌和胆管细胞癌, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)(简称肝癌)在原发性肝癌中占90%以上, 我国为肝癌高发区, 大多数患者确诊时已为局部晚期或远处转移。肿瘤微环境在肝癌发生发展和转移过程中起着至关重要的作用。

## ■同行评议者

代智, 副研究员, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所

## ■ 研发前沿

以往总是针对肿瘤细胞本身的特性进行研究,而忽略肿瘤微环境在肝细胞癌的发生发展和转移中发挥的重要作用,基质细胞微环境、炎症微环境、血管生成微环境等构成复杂的系统促进肿瘤增殖、侵袭和转移。

wjgnet.com/1009-3079/22/1219.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i9.1219>

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种恶性程度极高的消化系统恶性肿瘤,是全世界癌症死亡的第3大原因<sup>[1]</sup>。在全球范围内每年有超过750000例新发确诊病例,尽管近年来通过各种方法对肝癌尽早诊断和治疗,但由于他的高复发和转移率,使其仍然是一个极具杀伤力的疾病<sup>[2]</sup>。肝癌是我国癌症中的第2号杀手,全球50%以上的肝癌发生在我国,并且发病率仍呈上升趋势。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、酒精和黄曲霉素均是导致HCC的危险因素,另外,对有慢性乙型肝炎和丙型肝炎病毒感染的患者,肝氧化应激可增加其发展为肝癌的风险<sup>[3]</sup>。HCC有高致死率,特别是肝硬化基础上发展为肝癌的患者容易发生早期肝内外转移,预后较差。因此,对于肝癌的研究是一个重要课题。

长期以来的研究多注重肿瘤细胞本身的特征和作用机制,而忽略了肿瘤微环境的作用,肿瘤微环境是一个不断变化的概念,癌症的定义不仅只是由肿瘤细胞基因决定的,还决定于肿瘤细胞需要存活、生长、增殖和转移的周边环境<sup>[4]</sup>。近年来,大量的注意力集中于对肿瘤微环境的研究,是为了更好的描述和预测癌症表型的特点<sup>[5]</sup>。此外,了解肿瘤细胞不同成分与微环境之间的相互作用,可能有助于发现新的分子治疗靶点。

## 1 肿瘤微环境的概念

肿瘤微环境是肿瘤发生发展和转移过程中所处的内环境,他是由肿瘤细胞、间质细胞和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)共同组成的一个复杂的混合体。微环境的基质细胞组成可以分为3个部分:血管生成细胞、免疫细胞和肿瘤相关的成纤维细胞。尤其是基质纤维母细胞,在微环境中的改变,可能会影响相邻上皮细胞肿瘤的发生和促进其进展<sup>[6]</sup>。肿瘤微环境中的免疫细胞功能下调,促进了新生血管形成、肿瘤进展和转移。这些基质细胞和其周围由细胞外基质蛋白、生长因子、细胞趋化因子及一些基质降解酶类组成的肿瘤基质共同包绕着肿瘤,构成了肿瘤的整体<sup>[7]</sup>。

## 2 肝癌基质细胞微环境

在肿瘤进展过程中,恶性肝细胞和活化的肝星状细胞,连同肿瘤相关成纤维细胞、肌成纤维细胞和免疫细胞一起通常称为肿瘤基质细胞。这种新的动态的环境通过肿瘤基质细胞分泌的可溶性介质进一步增强了肿瘤细胞的反应,进而直接影响了肝细胞的恶变<sup>[8]</sup>。肝癌微环境中存在大量的基质细胞。目前,越来越多的证据证明基质细胞对肿瘤特征的重要作用,包括持续增殖信号、逃避生长抑制、抵抗细胞死亡、启动永久复制、引起血管生成、活化侵袭和转移、重编程能量代谢和逃避免疫破坏等<sup>[9]</sup>。

**2.1 肿瘤相关成纤维细胞** 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境中的中心成分,他们是许多癌症中肿瘤间质内突出的细胞类型,并且在肿瘤间质互相作用中发挥关键的作用<sup>[10]</sup>。CAF参与肝癌的生长和侵袭,因为他们能产生表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、细胞因子、趋化因子和金属蛋白酶(metalloproteinase, MMP)(如MMP-3、MMP-9)<sup>[11]</sup>。CAF还可以分泌白介素-8(interleukin-8, IL-8)、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和富含半胱氨酸的酸性蛋白,聚集和刺激巨噬细胞的产生,这些可以通过分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)来增加CAF的活性<sup>[12]</sup>。癌细胞和CAF的入侵共培养实验显示,肿瘤进展中走在前面的细胞总是CAF,而癌细胞会在CAF之后移入ECM<sup>[13]</sup>。因此,肝癌细胞的生长和转移扩散取决于CAF的存在和其与肝癌细胞互相作用<sup>[14]</sup>。

**2.2 肝星状细胞** 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)是窦周细胞,这些细胞的激活在肝脏中是负责胶原蛋白合成的。对于肝脏反复损伤的反应是HSCs被激活,然后他们转分化为肌成纤维细胞样细胞,这种表型的转化被认为是肝纤维化发生的一个中心环节<sup>[15]</sup>。在这一过程中活化的HSCs负责产生细胞因子、趋化因子、生长因子和广泛的ECM<sup>[16]</sup>。收集于HSCs的条件培养基在培养中诱导肝癌细胞增殖和转移,而且通过核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)的激活和细胞外调节激酶(extracellular

regulated kinase, ERK)途径, HSCs可促进肝癌生长和减少中心坏死的程度<sup>[17]</sup>. Xia等<sup>[18]</sup>阐明了在大鼠细胞培养中肝癌细胞是如何促进HSC活化的. 因此, HSCs和肝癌细胞共培养会刺激HSC的增殖、迁移和促血管生成基因的表达, 随后, I型、IV型胶原和层粘连蛋白沉积, 内皮细胞聚集, 新生血管形成和组织修复, HSC的激活和基底膜的聚集可能是细胞增殖和再生的一个重要步骤. 乙型肝炎病毒X蛋白、丙型肝炎病毒的非结构蛋白、MMP-9、PDGF、转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)、JNK、胰岛素样生长因子结合蛋白5、组织蛋白B和D是HSCs活化、增殖的强诱导剂, 从而增强肝纤维化和癌变<sup>[19]</sup>.

另外, HSCs的免疫抑制特性也有助于肝癌的发生和发展. 具有免疫抑制活性的细胞如骨髓源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)和调节性T细胞的大量积累是肿瘤免疫逃逸的关键机制. 活化的HSCs促进肝癌生长不仅是因为可以诱导肿瘤血管和淋巴管生成, 而且还可以显著增加对调节性T细胞和MDSCs这些免疫性细胞群在脾脏、骨髓和肿瘤组织中的抑制作用<sup>[20]</sup>.

### 3 肝癌炎症微环境

肝脏的慢性炎症状态, 肝炎病毒感染的持续状态和细胞因子及生长因子的产生, 导致一个复杂的微环境, 肝癌经常发生于肝脏有动态炎症反应的环境中, 这种环境易于肿瘤的发生. 炎症是肝脏损伤修复反应中必要的环节, 持续的慢性炎症产生一种不适当的修复反应, 刺激肝细胞死亡和再生, 这与异常结节和癌症的发生密切相关.

**3.1 肿瘤相关巨噬细胞** 在肝癌的免疫细胞中, 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)在肿瘤细胞与间质细胞之间的相互作用中占主导地位, TAMs起源于循环的单核细胞, 通过肿瘤源性信号, 包括趋化因子配体2(chemokine ligand, CCL2)和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, MCSF), 聚集到肿瘤微环境中, 并分化为成熟的巨噬细胞. 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是形成白细胞在肿瘤不同级别中浸润模型的基础, 他们存在于肿瘤基质中, 并能开始广泛的极化激活, TAMs表型的激活可以是经典激活形式即M1型, 也可以是选择性激活形

式即M2型. 肿瘤微环境中IL-4、IL-10、TGF- $\beta$ 通过M2型巨噬细胞促进肿瘤相关巨噬细胞极化<sup>[21]</sup>. M2型巨噬细胞支持组织的修复和重塑, 并可以通过产生血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)或EGF促进血管生成<sup>[22]</sup>. 另外, 还发现枯否细胞是肝特异性的TAMs, 他可以通过与CD8<sup>+</sup> T细胞的程序性死亡受体1(programmed death receptor, PDR-1)和枯否细胞-TAMs产生的程序性死亡配体1(programmed death ligand, PDL-1)相互作用, 引起CD8<sup>+</sup> T细胞毒性功能下降, 减弱免疫依赖应答<sup>[23]</sup>, 此外, 阻断PDL-1和PDR-1之间的互相作用可以恢复CD8<sup>+</sup> T细胞的功能. 另外, 枯否细胞以及星状细胞, 当被炎症性细胞因子刺激后会产生大量的骨桥蛋白, 这些骨桥蛋白在不同细胞信号转导途径中起着举足轻重的作用, 并促进了炎症反应及肿瘤的进展和转移<sup>[24]</sup>.

**3.2 淋巴细胞** 淋巴细胞可见于人类各种肿瘤中. 肝细胞癌中有丰富的免疫细胞, 肿瘤浸润性淋巴细胞在实体肿瘤和宿主抗肿瘤反应中都是主要的免疫成分<sup>[25]</sup>. 在某些情况下, 这些浸润的淋巴细胞与良好的预后相关. 但是, 并非所有的T细胞都是抗肿瘤免疫效应细胞. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>的T细胞亚群被称为Tregs细胞(调节性T细胞), 一种功能独特的T细胞, 可以有效地抑制抗肿瘤免疫应答<sup>[26]</sup>. 他们通过抑制抗肿瘤免疫反应, 在促进肿瘤的生长和进展中起关键作用<sup>[27]</sup>. 调节性T细胞在不同位置表现出不同的功能状态. 关于肝癌, 已经证实, 肝癌组织与邻近组织相比, Tregs细胞比CD8<sup>+</sup> T细胞表达占主导地位, Tregs细胞还可以破坏CD8<sup>+</sup> T细胞的增殖、活化和脱颗粒, 抑制颗粒酶和穿孔素的产生<sup>[28]</sup>. 此外, 肿瘤内低CD8<sup>+</sup> T细胞和高Tregs细胞与肝癌的不良预后相关. Lin等<sup>[29]</sup>用流式细胞仪、定量PCR和趋化性试验分析了瘤内调节性T细胞的活性、功能和趋化性. 发现肿瘤内Foxp3<sup>+</sup>Tregs细胞所占比例与患者预后成负相关. Shen等<sup>[30]</sup>最近的一项研究证明, 调节性T细胞的水平和功能与肝癌患者的TNM分级相关, SDF-1可能有趋化Tregs细胞到肿瘤部位的作用. Chen等<sup>[31]</sup>通过动物实验证明, 应用次级淋巴组织趋化因子(Secondary lymphoid tissue chemokine, SLC)和抗CD25单克隆抗体瘤内联合用药是治疗肝癌的有效方法, 其机制是改变了肿瘤微环境, 使Tregs细胞、CD8<sup>+</sup> T细胞和CD4<sup>+</sup> T细胞在外周免疫器官得到了系统性优化的分配. 通过特定区

#### ■ 相关报道

随着对肿瘤微环境的深入研究, 其中很多趋化因子/趋化因子受体的作用得到了证实, 并有研究证明一些可以调控这些因子的药物如索拉菲尼, 在晚期肝癌的治疗中起重要作用.



## ■创新盘点

本文主要介绍了肿瘤微环境的概念、肝癌基质细胞微环境、炎症微环境、血管生成微环境等几个方面,特别重点阐述了这些方面促进肝肿瘤细胞增殖、侵袭、转移的作用,为恶性肿瘤的治疗以及预后评估提供新的思路,对临床及实验工作都有一定的参考价值。

域Tregs的消除或抑制,可能会改善肝癌的免疫治疗效果<sup>[32]</sup>。

**3.3 Th17细胞** Th17细胞是产生IL-17的CD4<sup>+</sup>淋巴细胞,近来发现,他们在某些肿瘤中表达增高<sup>[33]</sup>。但是, Th17细胞与肿瘤免疫病理学之间的关系还存在争议。在肝癌中,发现Th17细胞存在于大量肿瘤中,与低生存率和高术后复发率相关,这表明Th17细胞和IL-17在肝癌患者中可能会促进肿瘤进展<sup>[34]</sup>。还有研究表明,肝内IL-17<sup>+</sup> T细胞和Foxp3<sup>+</sup>的调节性T细胞可能联合作用,共同促进肝癌的进展<sup>[35]</sup>。Th17细胞在肝细胞癌中是构成炎症/免疫性细胞的关键部分, IL-17和IL-17受体的高表达能很好地预测肝癌患者的不良预后。活化的肝星状细胞可诱导IL-17体外扩增,在肿瘤的进展过程中各种炎症/免疫细胞和细胞因子之间存在着复杂的内在联系<sup>[36]</sup>。

## 4 细胞外基质的作用

细胞外基质对肝脏结构的支撑和对外环境的持续作用十分重要,能使信号转导和改变基因表达。在疾病中,细胞外基质重塑酶的活性失去控制,导致微环境纤维化,表现为硬度增加和大量的生长因子产生,从而促进肿瘤的生成<sup>[37]</sup>。胶原交联的失控和细胞外基质硬化通过加强整合蛋白信号在癌症发病机制中扮演重要角色<sup>[38]</sup>,这种情况导致过量的I型纤维胶原、II型纤维胶原和纤连蛋白在肝脏中沉积。另外,通过整合素家族的调节,肿瘤细胞大量的生长和增殖。整合素 $\alpha 1\beta 1$ 和整合素 $\alpha 2\beta 1$ 也参与癌细胞的进展和侵袭<sup>[39]</sup>,因为通过一些生长因子诱导使他们受抑制后会减少肝癌细胞转移。

细胞外基质内环境的失调会直接影响上皮细胞,导致细胞转化和转移。肿瘤生长需要先前存在屏障的破裂和肝组织的重塑,这一过程主要受MMPs和基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)的调节, MMPs的过量表达能侵蚀基底膜屏障,促进癌细胞对组织的侵袭。肝癌与高蛋白酶水解活性和高MMP-2水平有关。另外, MMP2和TIMP2水平之间的失衡与肿瘤转移有关,造成不良的预后<sup>[40]</sup>。有研究表明反式肝动脉化疗栓塞术后,较高的血清MMP-2水平和MMP-2/TIMP-2比值可以预测不良预后,这提示这些生物标志物在肝癌预后中的重要作用<sup>[41]</sup>。并且,大量的临床和实验证据表明高浓度的MMP-9与肿瘤进展、转移和缩短病人生存时间关系密切<sup>[42]</sup>。

细胞外基质在肿瘤血管生成中也有重要作用,要建立新的血管分支,基底膜必须被MMPs侵蚀掉,细胞外基质还参与血管内腔构造、血管生成和基底膜沉积物的形成。肿瘤新生血管比正常血管孔径多,渗透性大<sup>[43]</sup>,有利于免疫细胞浸润、转移和促进肿瘤进展。细胞外基质还可以通过损害T辅助细胞的正常成熟而影响免疫细胞和T细胞的活化,免疫细胞的分化<sup>[44]</sup>。由于基质金属蛋白酶导致的细胞外基质降解与肿瘤细胞侵袭、转移关系密切,并且已经表明,通过合成的和天然的抑制剂抑制可能是肝癌治疗中非常重要的方法<sup>[45]</sup>。

## 5 血管微环境

血管生成从肝癌发生的早期阶段即发挥重要的作用<sup>[46]</sup>,肝癌是一种高血供肿瘤,病态的血管生成是慢性肝病形成的重要贡献者之一,对于慢性肝损伤,肝脏的损伤修复反应会导致纤维化的发生,这一过程需要基质细胞分泌一些促血管生成因子,尤其是MMP、PDGF、TGF- $\alpha 1$ 、纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和VEGF。此外,在纤维化发生的过程中,细胞外基质和组织结构的改变会增加血流阻力,从而减少氧气的交换代谢,造成低氧。

VEGF是非常重要的促血管生成因子,他的表达在退变结节中已经发生,并且在肝细胞癌的发展过程中逐渐增加。肿瘤一旦形成,癌细胞的存活就需要一种新的血管网的形成来为他提供营养和氧气。在肝癌中,血管生成过程是非常复杂的,并且被严密调控,使来自肿瘤和宿主细胞的多种血管生成因子和抗血管生成因子的达到平衡。肿瘤快速的生长会造成营养和氧气的缺乏,这种营养和氧气缺乏的环境会刺激内皮细胞(endothelial cells, ECs)的活化和增殖<sup>[47]</sup>,会在先前存在的血管基础上生成新的血管,内皮细胞的增殖和他所释放酶类会破坏基底膜,最后游走到最终的区域,在这里他们和细胞外基质一起形成一新的血管<sup>[48]</sup>。

VEGF的表达与肝癌的侵袭有关,其发挥作用需要他的受体,也就是血管内皮生长因子受体1(vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1)和VEGFR2去激活一些内皮细胞中的增殖、转移和侵袭的信号通路<sup>[49]</sup>。此外, VEGF还具有细胞因子样功能直接作用于肝星状细胞、Kupffer细胞和肝细胞<sup>[50]</sup>,进而调节血管基底膜和间隙基质的溶解。在晚期肝癌患者,

VEGF和血管生成素2的血浆浓度水平被认为是独立的预后标志物<sup>[51]</sup>。血管生成素2在肝癌中表达上调,并在内皮细胞中增强VEGF的作用,内皮细胞和星状细胞都能表达Tie-2受体,此受体能够进一步协调肝癌中血管生成的调节<sup>[52]</sup>。

纤维母细胞生长因子是肝素结合生长因子家族中的一员,他与VEGF协同作用诱导血管生成,而血小板源性生长因子参与细胞迁移和新生血管的成熟。癌细胞分泌血小板源性生长因子,这是一种旁分泌机制,还分泌一些如内皮细胞和纤维母细胞等其他,参与癌症进展。肿瘤血管生成中的一些其他重要的调节因子如整联蛋白和钙粘蛋白,他们分别调节细胞基质和细胞与细胞之间的连接,从而为新生血管的形成创造条件。

## 6 结论

随着研究的深入,肝癌肿瘤微环境在肝癌形成和演进中的重要作用已经逐步被人们所认识,微环境中各种基质、细胞、细胞因子和趋化因子等之间相互作用,形成一个复杂的网络系统,通过对此系统的研究,对肝癌的发生、发展、复发及转移过程有了更加全面的了解,为肝癌的进一步研究提供了新的思路。肝癌的很多治疗是以微环境中的某一环节作为靶点,对抗肿瘤的治疗开辟了新的道路,对于提高目前常用抗肿瘤的手段和最终控制肝癌具有十分重要的战略意义。

## 7 参考文献

- 1 Yang JD, Nakamura I, Roberts LR. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: current status and therapeutic targets. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 35-43 [PMID: 20946957 DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.10.007]
- 2 Bruix J, Boix L, Sala M, Llovet JM. Focus on hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2004; 5: 215-219 [PMID: 15050913]
- 3 Porta C, Riboldi E, Sica A. Mechanisms linking pathogens-associated inflammation and cancer. *Cancer Lett* 2011; 305: 250-262 [PMID: 21093147 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.10.012]
- 4 Mbeunkui F, Johann DJ. Cancer and the tumor microenvironment: a review of an essential relationship. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 571-582 [PMID: 19083000 DOI: 10.1007/s00280-008-0881-9]
- 5 Mohla S, Witz IP. The 5th international conference on tumor microenvironment: progression, therapy and prevention versailles, france, october 20-24, 2009: conference summary. *Cancer Microenviron* 2010; 3: 1-5 [PMID: 21209771 DOI: 10.1007/s12307-010-0039-2]
- 6 Trimboli AJ, Cantemir-Stone CZ, Li F, Wallace JA, Merchant A, Creasap N, Thompson JC, Caserta E, Wang H, Chong JL, Naidu S, Wei G, Sharma SM, Stephens JA, Fernandez SA, Gurcan MN, Weinstein MB, Barsky SH, Yee L, Rosol TJ, Stromberg PC, Robinson ML, Pepin F, Hallett M, Park M, Ostrowski MC, Leone G. Pten in stromal fibroblasts suppresses mammary epithelial tumours. *Nature* 2009; 461: 1084-1091 [PMID: 19847259 DOI: 10.1038/nature08486]
- 7 Egeblad M, Nakasone ES, Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. *Dev Cell* 2010; 18: 884-901 [PMID: 20627072 DOI: 10.1016/j.devcel.2010.05.012]
- 8 Carloni V, Luong TV, Rombouts K. Hepatic stellate cells and extracellular matrix in hepatocellular carcinoma: more complicated than ever. *Liver Int* 2014 Jan 8. [Epub ahead of print] [PMID: 24397349 DOI: 10.1111/liv.12465]
- 9 Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012; 21: 309-322 [PMID: 22439926 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.022]
- 10 Pietras K, Ostman A. Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma. *Exp Cell Res* 2010; 316: 1324-1331 [PMID: 20211171 DOI: 10.1016/j.yexcr.2010.02.045]
- 11 Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, Arenzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, Carey VJ, Richardson AL, Weinberg RA. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell* 2005; 121: 335-348 [PMID: 15882617]
- 12 Mueller L, Goumas FA, Affeldt M, Sandtner S, Gehling UM, Brilloff S, Walter J, Karnatz N, Lamszus K, Rogiers X, Broering DC. Stromal fibroblasts in colorectal liver metastases originate from resident fibroblasts and generate an inflammatory microenvironment. *Am J Pathol* 2007; 171: 1608-1618 [PMID: 17916596]
- 13 Gaggioli C, Hooper S, Hidalgo-Carcedo C, Grosse R, Marshall JF, Harrington K, Sahai E. Fibroblast-led collective invasion of carcinoma cells with differing roles for RhoGTPases in leading and following cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 1392-1400 [PMID: 18037882]
- 14 Fransvea E, Mazzocca A, Antonaci S, Giannelli G. Targeting transforming growth factor (TGF)-betaRI inhibits activation of beta1 integrin and blocks vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 839-850 [PMID: 19115199 DOI: 10.1002/hep.22731]
- 15 Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210 [PMID: 18161745]
- 16 Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008; 88: 125-172 [PMID: 18195085 DOI: 10.1152/physrev.00013.2007]
- 17 Amann T, Bataille F, Spruss T, Mühlbauer M, Gäbele E, Schölmerich J, Kiefer P, Bosserhoff AK, Hellerbrand C. Activated hepatic stellate cells promote tumorigenicity of hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2009; 100: 646-653 [PMID: 19175606 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01087.x]
- 18 Xia Y, Chen R, Song Z, Ye S, Sun R, Xue Q, Zhang Z. Gene expression profiles during activation of cultured rat hepatic stellate cells by tumoral hepatocytes and fetal bovine serum. *J Cancer Res Clin*

## ■应用要点

肿瘤微环境是近期消化系统肿瘤及其它恶性肿瘤研究的一个热点,明确肿瘤微环境在肝细胞癌中的作用及机制后,将为肝癌的治疗及进一步研究提供新的靶点。

## ■同行评价

本文选题很好, 有一定的新颖性, 有一定的参考价值.

- 19 Sokolović A, Sokolović M, Boers W, Elferink RP, Bosma PJ. Insulin-like growth factor binding protein 5 enhances survival of LX2 human hepatic stellate cells. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010; 3: 3 [PMID: 20163708 DOI: 10.1186/1755-1536-3-3]
- 20 Zhao W, Zhang L, Xu Y, Zhang Z, Ren G, Tang K, Kuang P, Zhao B, Yin Z, Wang X. Hepatic stellate cells promote tumor progression by enhancement of immunosuppressive cells in an orthotopic liver tumor mouse model. *Lab Invest* 2014; 94: 182-191 [PMID: 24296878 DOI: 10.1038/labinvest.2013.139]
- 21 Mantovani A, Sica A, Allavena P, Garlanda C, Locati M. Tumor-associated macrophages and the related myeloid-derived suppressor cells as a paradigm of the diversity of macrophage activation. *Hum Immunol* 2009; 70: 325-330 [PMID: 19236898 DOI: 10.1016/j.humimm.2009.02.008]
- 22 Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol* 2010; 11: 889-896 [PMID: 20856220 DOI: 10.1038/ni.1937]
- 23 Barajas M, Mazzolini G, Genové G, Bilbao R, Narvaiza I, Schmitz V, Sangro B, Melero I, Qian C, Prieto J. Gene therapy of orthotopic hepatocellular carcinoma in rats using adenovirus coding for interleukin 12. *Hepatology* 2001; 33: 52-61 [PMID: 11124820]
- 24 Ramaiah SK, Rittling S. Pathophysiological role of osteopontin in hepatic inflammation, toxicity, and cancer. *Toxicol Sci* 2008; 103: 4-13 [PMID: 17890765]
- 25 Qin LX. Inflammatory immune responses in tumor microenvironment and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Microenviron* 2012; 5: 203-209 [PMID: 22678823 DOI: 10.1007/s12307-012-0111-1]
- 26 Facciabene A, Motz GT, Coukos G. T-regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis. *Cancer Res* 2012; 72: 2162-2171 [PMID: 22549946 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 27 Chen W, Jin W, Hardegen N, Lei KJ, Li L, Marinos N, McGrady G, Wahl SM. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med* 2003; 198: 1875-1886 [PMID: 14676299]
- 28 Fu J, Xu D, Liu Z, Shi M, Zhao P, Fu B, Zhang Z, Yang H, Zhang H, Zhou C, Yao J, Jin L, Wang H, Yang Y, Fu YX, Wang FS. Increased regulatory T cells correlate with CD8 T-cell impairment and poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *Gastroenterology* 2007; 132: 2328-2339 [PMID: 17570208]
- 29 Lin SZ, Chen KJ, Xu ZY, Chen H, Zhou L, Xie HY, Zheng SS. Prediction of recurrence and survival in hepatocellular carcinoma based on two Cox models mainly determined by FoxP3+ regulatory T cells. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6: 594-602 [PMID: 23599540 DOI: 10.1158/1940-6207]
- 30 Shen X, Li N, Li H, Zhang T, Wang F, Li Q. Increased prevalence of regulatory T cells in the tumor microenvironment and its correlation with TNM stage of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1745-1754 [PMID: 20221638 DOI: 10.1007/s00432-010-0833-8]
- 31 Chen L, Zhou S, Qin J, Hu H, Ma H, Liu B, Wang X, Ma J, Ye S, Zhong C, Zhou G, Liang C. Combination of SLC administration and Tregs depletion is an attractive strategy for targeting hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2013; 12: 153 [PMID: 24304581]
- 32 Wu H, Chen P, Liao R, Li YW, Yi Y, Wang JX, Cai XY, He HW, Jin JJ, Cheng YF, Fan J, Sun J, Qiu SJ. Intratumoral regulatory T cells with higher prevalence and more suppressive activity in hepatocellular carcinoma patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1555-1564 [PMID: 23517245 DOI: 10.1111/jgh.12202]
- 33 Kryczek I, Banerjee M, Cheng P, Vatan L, Szeliga W, Wei S, Huang E, Finlayson E, Simeone D, Welling TH, Chang A, Coukos G, Liu R, Zou W. Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments. *Blood* 2009; 114: 1141-1149 [PMID: 19470694 DOI: 10.1182/blood-2009-03-208249]
- 34 Zhang JP, Yan J, Xu J, Pang XH, Chen MS, Li L, Wu C, Li SP, Zheng L. Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol* 2009; 50: 980-989 [PMID: 19329213 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.12.033]
- 35 Huang Y, Wang F, Wang Y, Zhu Z, Gao Y, Ma Z, Xu R, Du Z. Intrahepatic IL-17(+) T cells and FoxP3(+) Tregs cooperate to promote development and affect the prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013 Oct 21. [Epub ahead of print] [PMID: 24303990 DOI: 10.1111/jgh.12418]
- 36 Liao R, Sun J, Wu H, Yi Y, Wang JX, He HW, Cai XY, Zhou J, Cheng YF, Fan J, Qiu SJ. High expression of IL-17 and IL-17RE associate with poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 3 [PMID: 23305119 DOI: 10.1186/1756-9966-32-3]
- 37 Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol* 2012; 196: 395-406 [PMID: 22351925 DOI: 10.1083/jcb.201102147]
- 38 Schrader J, Gordon-Walker TT, Aucott RL, van Deemter M, Quaas A, Walsh S, Benten D, Forbes SJ, Wells RG, Iredale JP. Matrix stiffness modulates proliferation, chemotherapeutic response, and dormancy in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2011; 53: 1192-1205 [PMID: 21442631 DOI: 10.1002/hep.24108]
- 39 Yang C, Zeisberg M, Lively JC, Nyberg P, Afdhal N, Kalluri R. Integrin alpha1beta1 and alpha2beta1 are the key regulators of hepatocarcinoma cell invasion across the fibrotic matrix microenvironment. *Cancer Res* 2003; 63: 8312-8317 [PMID: 14678990]
- 40 Giannelli G, Bergamini C, Marinossi F, Fransvea E, Quaranta M, Lupo L, Schiraldi O, Antonaci S. Clinical role of MMP-2/TIMP-2 imbalance in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 97: 425-431 [PMID: 11802202]
- 41 Daniele A, Divella R, Quaranta M, Mattioli V, Casamassima P, Paradiso A, Garrisi VM, Gadaleta CD, Gadaleta-Caldarola G, Savino E, Maci R, Bellizzi A, Fazio V. Clinical and prognostic role of circulating MMP-2 and its inhibitor TIMP-2 in HCC patients prior to and after trans-hepatic arterial chemoembolization. *Clin Biochem* 2014; 47: 184-190 [PMID: 24355694 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.11.022]
- 42 Roomi MW, Kalinovskiy T, Rath M, Niedzwiecki A. Effect of a nutrient mixture on matrix metalloproteinase-9 dimers in various human cancer cell lines. *Int J Oncol* 2014; 44: 986-992 [PMID: 24378964 DOI: 10.3892/ijo.2013.2235]

- 43 Hashizume H, Baluk P, Morikawa S, McLean JW, Thurston G, Roberge S, Jain RK, McDonald DM. Openings between defective endothelial cells explain tumor vessel leakiness. *Am J Pathol* 2000; 156: 1363-1380 [PMID: 10751361]
- 44 Bollyky PL, Wu RP, Falk BA, Lord JD, Long SA, Preisinger A, Teng B, Holt GE, Standifer NE, Braun KR, Xie CF, Samuels PL, Vernon RB, Gebe JA, Wight TN, Nepom GT. ECM components guide IL-10 producing regulatory T-cell (TR1) induction from effector memory T-cell precursors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 7938-7943 [PMID: 21518860 DOI: 10.1073/pnas.1017360108]
- 45 Ordoñez R, Carbajo-Pescador S, Prieto-Dominguez N, García-Palomo A, González-Gallego J, Mauriz JL. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 and nuclear factor kappa B contribute to melatonin prevention of motility and invasiveness in HepG2 liver cancer cells. *J Pineal Res* 2014; 56: 20-30 [PMID: 24117795 DOI: 10.1111/jpi.12092]
- 46 Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, Jain RK. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 292-301 [PMID: 21386818 DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.30]
- 47 North S, Moenner M, Bikfalvi A. Recent developments in the regulation of the angiogenic switch by cellular stress factors in tumors. *Cancer Lett* 2005; 218: 1-14 [PMID: 15639335]
- 48 Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, Van Steenkiste C, Colle I, Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. *Liver Int* 2011; 31: 146-162 [PMID: 21073649 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02369]
- 49 Liu Y, Poon RT, Li Q, Kok TW, Lau C, Fan ST. Both antiangiogenesis- and angiogenesis-independent effects are responsible for hepatocellular carcinoma growth arrest by tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222584. *Cancer Res* 2005; 65: 3691-3699 [PMID: 15867364]
- 50 Lichtenberger BM, Tan PK, Niederleithner H, Ferrara N, Petzelbauer P, Sibilio M. Autocrine VEGF signaling synergizes with EGFR in tumor cells to promote epithelial cancer development. *Cell* 2010; 140: 268-279 [PMID: 20141840 DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.046]
- 51 Llovet JM, Peña CE, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2290-2300 [PMID: 22374331 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2175]
- 52 Yoshiji H, Kuriyama S, Noguchi R, Yoshii J, Ikenaka Y, Yanase K, Namisaki T, Kitade M, Uemura M, Masaki T, Fukui H. Angiopoietin 2 displays a vascular endothelial growth factor dependent synergistic effect in hepatocellular carcinoma development in mice. *Gut* 2005; 54: 1768-1775 [PMID: 16033879]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

