

转化生长因子 β 在肝细胞癌中的免疫调节作用及研究进展

舒杨¹, 何玲玲¹, 高美欣¹, 杨君茹¹, 王世伟¹, 张福阳¹, 韦何瑞¹, 肖凡², 魏红山¹ (1.首都医科大学附属北京地坛医院 消化科, 北京 100015; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 传染病学研究所, 北京 100015)

摘要: 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的恶性肿瘤之一, 大多数患者确诊时已为晚期, 失去手术治疗机会。HCC的生长、侵袭、转移及免疫耐受与肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 密切相关。TME是肿瘤细胞赖以生存的细胞环境, 包括肿瘤间质、邻近细胞、血管、周边多种免疫细胞和免疫相关介质等组分。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是一组能调节细胞生长和分化的细胞因子, 通过调节TME维持肝脏免疫耐受和免疫激活间的平衡。TGF- β 参与HCC免疫抑制性微环境的建立, 肿瘤细胞及其微环境可通过TGF- β 调节免疫细胞的表型及功能, 促进HCC免疫耐受实现免疫逃逸。阐明TGF- β 在TME中的免疫调节作用有望为HCC免疫治疗提供新的靶向途径和生物标志物。

关键词: 转化生长因子- β ; 肝细胞癌; 免疫调节作用; 肿瘤微环境

Immunomodulatory role of transforming growth factor- β in hepatocellular carcinoma and its research progress

Shu Yang¹, He Lingling¹, Gao Meixin¹, Yang Junru¹, Wang Shiwei¹, Zhang Fuyang¹, Wei Herui¹, Xiao Fan², Wei Hongshan¹ (1.Department of Gastroenterology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2.Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common types of malignant tumor, while most patients with HCC were not eligible for surgery when diagnosed at advanced stages. Growth, invasion, metastasis and immune tolerance of HCC are tightly correlated with tumor microenvironment (TME), which is the cellular environment for tumor cells to survive, including tumor stroma, adjacent cells, blood vessels, peripheral immune cells, immune-related mediators, etc. Transforming growth factor- β (TGF- β) is known to act as a multifunctional cytokine involved in cell growth and differentiation and plays a central role in keeping the balance between immune tolerance and immune activation by regulating TME. TGF- β is involved in the establishment of the immunosuppressive microenvironment of HCC. Tumor cells and TME can modulate the phenotype and function of immune cells through TGF- β , promote immune tolerance and achieve immune escape. To elucidate the immunomodulatory effect of TGF- β in TME will offer new potential targeting pathways and biomarkers for HCC immunotherapy.

Key words: Transforming growth factor- β ; Hepatocellular carcinoma; Immuno-regulatory activity; Tumor microenvironment

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.03.003

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2018YFC1705700); 北京市自然科学基金(7202071); 首都临床特色应用研究(Z181100001718084); 北京市医院管理中心消化内科学科协同发展中心专项(XXZ04)

通讯作者: 魏红山 Email: drwei@ccmu.edu.cn

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌最常见的类型,约占90%。目前,HCC是全球第6大常见癌症,其发病率居我国常见恶性肿瘤的第4位,病死率居第3位,严重影响患者生命健康^[1,2]。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是一组多功能细胞因子,在体内发挥促进/抑制肿瘤作用,与HCC的耐药、免疫逃逸和治疗反应密切相关^[3]。近年来,免疫治疗成为继放射治疗、化学治疗和手术后最有效的肿瘤治疗方式,如免疫检查点抑制剂的应用^[4]。研究显示,肿瘤细胞分泌的TGF- β 直接上调肿瘤细胞中程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)的转录表达^[5]。另外,肿瘤细胞通过TGF- β 调节固有和适应性免疫细胞活性发挥免疫抑制作用,提示TGF- β 是重要的免疫调节因子和生物标志物^[6]。本文对TGF- β 在HCC发生发展中的免疫调节作用及研究进展进行综述。

1 TGF- β 信号通路在HCC中的作用

1.1 TGF- β 的生理特性 20世纪80年代,Sporn等^[7]观察到TGF- β 可诱导正常成纤维细胞出现恶性生物学行为,随后其又发现TGF- β 对包括上皮细胞和淋巴细胞在内的许多细胞具有显著的生长抑制作用^[8]。这时,TGF- β 作为抑癌基因开始进入研究人员的视野。如今,大量研究表明TGF- β 是一个具有多种生物学功能的细胞因子,可调控细胞生长、分化、凋亡、运动、侵袭、细胞外基质产生、血管生成及免疫应答等多种关键过程^[9]。其属于TGF- β 超家族,此家族主要包括TGF- β (1-3)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)、活化素(activins)、nodal蛋白、生长分化因子(growth and differentiation factor, GDF)、抑制素(inhibins)、左右决定因子(lefty)和抗米勒管激素(anti-müllerian hormone, AMH)。哺乳动物存在3种TGF- β 异构体,分别为TGF- β 1、TGF- β 2和TGF- β 3^[4]。体外研究发现,这3种亚型可引起类似的生物学效应,只是在某些细胞中的效力不同^[10]。另外,体内研究表明每种特定亚型敲除的小鼠显示出显著不同的表型,说明这3种TGF- β 异构体在体内的功能没有冗余。其中TGF- β 1在肝脏中表达最多,生物活性较强,并参与调节肝脏疾病进展的不同阶段。

1.2 TGF- β 信号转导通路在HCC中的作用 一方面,TGF- β 参与促进肝细胞和肝癌细胞的分化和增殖,控制细胞凋亡和细胞周期。作为调控肝细胞生长和增殖的重要细胞因子,TGF- β 主要通过Smad依赖通路和非Smad依赖通路发挥作用^[11]。既往大量研究表明,TGF- β 在HCC中发挥双重作用,即肿瘤抑制因子或启动因子。在早期HCC中,激活的TGF- β 可

通过抑制细胞周期G₁/S或调节p21和p15进而抑制癌细胞增殖,发挥抑癌作用;晚期HCC中,TGF- β 通过促进间质形成、上皮间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)和肿瘤侵袭在HCC进展和不良预后中发挥作用,这与高水平TGF- β 与肿瘤的侵袭性及去分化程度呈正相关相一致。另一方面,TGF- β 参与调控EMT和肿瘤血管生成。血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和 β -catenin是EMT的重要标志。研究表明,TGF- β 可诱导PDGF自分泌,诱导肝细胞发生EMT并激活PI3K和Wnt/ β -catenin信号转导通路。HCC中蛋白酪氨酸磷酸酶受体(protein tyrosine phosphatase receptor epsilon, PTPRe)在TGF- β 刺激下可结合SMAD3并将SMAD3招募到TGF- β I型受体(TGF- β RI),诱导EMT^[12]。另外,TGF- β 在调节生理性血管生成及肿瘤发展后期血管生成中也发挥重要作用。TGF- β 同时具有促血管生成和抗血管生成的功能,这主要取决于TGF- β 在内皮中的浓度。最近的一项体外研究证实,较高浓度的TGF- β 可抑制内皮细胞形成^[13]。HCC是最常见的高血管化实体肿瘤之一,血浆中TGF- β 1水平升高与肿瘤血管化呈正相关。研究人员认为,HCC中高水平TGF- β 1可能促进肿瘤血管生成^[14]。总之,TGF- β 和HCC血管生成间的关系仍需进一步探索。

综上,TGF- β s通过Smad依赖通路和非Smad依赖通路调节细胞的分化和增殖,控制细胞凋亡和细胞周期,参与调控EMT及肿瘤血管生成,在HCC的发生发展中发挥重要作用。

2 TGF- β 对HCC的免疫调节作用

2.1 TGF- β 与肝脏免疫微环境 肝脏是人体最大的外周免疫器官,多种免疫细胞及细胞因子组成其复杂的免疫微环境,共同参与肝脏的免疫调节。TGF- β 是一种由肿瘤细胞和免疫细胞产生的免疫抑制因子,通过调节固有和适应性免疫细胞包括CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)、B细胞、库普弗细胞(Kupffer cell, KC)、树突状细胞(dendritic cells, DCs)、中性粒细胞和肥大细胞的增殖、分化和存活来调控肝脏的免疫应答。

2.2 TGF- β 与HCC肿瘤微环境中的免疫细胞 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)包括各种类型的细胞(内皮细胞、成纤维细胞、免疫细胞等)和细胞外成分(细胞因子、生长因子、激素、细胞外基质等),它们围绕在肿瘤细胞周围并受到血管网络的滋养。TME不仅在HCC的发生、进展和转移过程中发挥关键作用,而且对治疗效果有着深远影响。研究表明,晚期HCC高度免疫抑制的TME不利于效应T细胞的募集和免疫治疗反应^[15]。TGF- β 在HCC中

具有免疫抑制作用,提示靶向肝免疫细胞TGF- β 通路可能增强HCC患者的抗肿瘤免疫。因此,由TGF- β 信号调控的TME对HCC进展至关重要。

2.2.1 CD4⁺ T细胞 TGF- β 通过激活SMAD2/3并与IL-21共同促进naïve CD4⁺ T细胞转化为辅助性T细胞17(helper T cell, Th17)。Th17是一种表达促炎因子白细胞介素17(interleukin 17, IL-17)的Th亚型,有助于非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)相关的肝脏炎症和HCC的发展^[16]。TGF- β 通过下调T-bet和Sox4的表达分别抑制Th1和Th2,这与TGF- β 促进Th1向Th2转移有关^[17]。

2.2.2 CD8⁺ T细胞 CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)是HCC肿瘤浸润淋巴细胞的主要成分,可分泌抗肿瘤效应分子如干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、IL-2和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)。CD4⁺ Treg通过分泌TGF- β 、腺苷和IL-10抑制CD8⁺ CTL的抗肿瘤作用^[18]。TGF- β 与转录因子ATF1协同抑制IFN- γ 的表达,从而抑制其抗肿瘤活性^[17]。研究表明,TGF- β 通过下调IL-2和c-Myc的转录以抑制CD4⁺和CD8⁺ T细胞的增殖,并直接抑制CD8⁺ T细胞的细胞毒活性^[19]。这与TGF- β /Smad信号转导通路介导颗粒酶(granzyme, GZM)A/B、穿孔素、Fas配体和IFN- γ 下调有关。

2.2.3 Treg CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg是一个重要的T细胞亚群,参与肿瘤免疫逃逸,维持免疫稳态。肿瘤和基质细胞通过TGF- β 通路调节Treg活性。研究表明,T细胞中TGF- β 1或TGF- β RII缺失的小鼠外周血中Foxp3⁺ Treg数量减少^[20]。另外,临床研究发现,HCC患者外周血中FoxP3⁺ Treg水平升高,肿瘤浸润性Treg也显著增加^[21]。Treg可通过结合细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxicity T lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)抑制免疫应答,与CD28竞争抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)上的CD80/CD86复合体,通过CTLA-4介导的跨内吞作用促进CD80/CD86复合物表达下调^[17]。因此,以Treg为靶点,通过阻断TGF- β 通路或膜结合受体CTLA-4可能是一种有效的基于免疫的方法来改善晚期HCC患者的免疫应答。

2.2.4 DC细胞 DC捕获癌细胞抗原是抗肿瘤免疫的第一步。TGF- β 通过减少主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)II的表达抑制DC抗原递呈^[22]。TME中TGF- β 高表达促进DC向未成熟的髓系细胞转化,表现出较强的免疫抑制效应^[23]。

2.2.5 巨噬细胞 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)是TME中TGF- β 的重要来源。研究表明,TGF- β 可促进M2型巨噬细胞分化,抑制CD8⁺ T细胞、NK细胞和DC活性,促进

CD4⁺ Treg活性^[24]。TGF- β 通过抑制Smad7和TNF信号转导通路相互作用抑制巨噬细胞,参与免疫抑制性TME的形成^[25]。

2.2.6 NK细胞 NK细胞通过分泌IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子招募Th1细胞发挥抗肿瘤作用。TGF- β 可降低NK细胞产生IFN- γ 及其细胞溶解活性^[26]。此外,在原位肝癌模型中,髓系抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)可通过结合TGF- β 抑制NK细胞的杀伤活性^[27]。

2.2.7 B细胞 在B细胞成熟过程中,TGF- β 与runt相关转录因子3(runt-related transcription factor 3, RUNX3)协同作用,通过共表达程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)和IL-10抑制肝细胞毒性CD8⁺ T淋巴细胞,促进naïve B细胞转化为IgA⁺ B细胞,与NAFLD相关HCC的发病有关^[28]。

2.3 TGF- β 参与调控免疫检查点 正常生理条件下,免疫检查点分子如PD-1和CTLA-4在免疫反应中产生共刺激或抑制信号,维持机体免疫耐受,抑制自身免疫反应。然而,在TME中平衡被打破,肿瘤细胞介导激活免疫检查点分子,抑制T细胞免疫活性,促进肿瘤生长^[29]。研究发现,TGF- β 1通过激活Smad3增加抗原特异性T细胞中PD-1的表达,肿瘤细胞分泌的TGF- β 直接上调癌细胞中PD-1的转录^[30],提示TGF- β 相关信号转导通路直接参与免疫检查点调控。PD-1表达于活化的CD8⁺ T细胞表面,并与APC或肿瘤细胞上的PD-L1/2结合。PD-1和PD-L1的相互作用被认为是病毒诱导癌症发生的主要免疫抑制机制之一。PD-1通过PD-L1参与阻断T细胞抗原受体(T cell antigen receptor, TCR)信号,抑制T细胞增殖和细胞毒性介质包括GZMA、GZMB、TNF α 和IFN- γ 的分泌,共同导致T细胞耗竭^[31]。因此,TGF- β 可能通过上调PD-1导致T细胞耗竭,抑制TGF- β 信号可能增强HCC的抗肿瘤免疫^[30]。

3 TGF- β 为HCC的潜在治疗靶点

多项研究表明,TGF- β 在HCC中高表达,TGF- β 1水平与疾病进展和不良预后相关。一项嵌套病例对照研究表明血清低浓度TGF- β 1可作为HCC发生的预测因子,TGF- β 1浓度每降低1个标准差,HCC患者的死亡风险就会增加160%^[32]。在对混杂因素进行调整后,对基线调查后存活至少5年的受试者进行敏感性分析,这种相关性仍具有统计学意义,有效地消除了患者在基线调查时未诊断出HCC的可能性。这提示低水平的TGF- β 1可识别出HCC高风险患者。此外,TGF- β 1对HCV阳性HCC患者的预测价值更高。TGF- β 1可能是一个血清预测因子,在临床检测到的恶性肿瘤发展前就发生改变。这一发现与TME中的TGF- β 1在癌变起始阶段发挥

抑癌作用相一致。

近期有研究将TCGA数据库与独立成分分析相结合,系统地描述了免疫细胞亚群的表达,以调查HCC患者全基因组免疫状况^[33-36]。一项包含196个TCGA样本的关于HCC免疫微环境分析研究显示,在22%的HCC样本中,CTLA-4、PD-1和PD-L1等免疫检查点基因表达水平显著升高。同时,免疫细胞浸润程度也升高。与正常肝脏相比,这些HCC样本中naïve B细胞、激活的肥大细胞、中性粒细胞、单核细胞、 γ -delta T细胞和激活的M2型巨噬细胞相对减少,而记忆B细胞、Treg、静止的肥大细胞和DC以及未分化的M0型巨噬细胞相对增加。这些数据清晰地表明HCC中存在广泛的免疫抑制,肿瘤细胞诱导已经浸润的免疫细胞产生耐受,并限制具有抗肿瘤活性的原代免疫细胞的入侵^[36]。为了进一步分析TME中浸润淋巴细胞的具体特征,有研究采集了6例首治HCC患者的血液、癌组织和癌旁组织样本,从中分离出5000多个T细胞进行单细胞转录组测序^[35]。测序结果显示,与血液或癌旁组织相比,TME中T细胞亚型分布存在差异,并发现CTLA-4、PD-1、LAYN和HAVCR2 (TIM3)与肿瘤浸润Treg和CD8⁺ T细胞耗竭相关。HCC免疫微环境的分析提供了潜在的生物标志物和治疗靶点来增强HCC免疫治疗反应。在HCC中,TGF- β 与免疫耗竭间存在强烈的相关性,提示TGF- β 是HCC中重要的免疫调节因子和生物标志物^[34,37]。

4 抗TGF- β 与免疫疗法的临床应用

目前,HCC相关免疫疗法包括免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI)、嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) 转导或T细胞受体 (T cell receptor, TCR) 转导的T细胞靶向治疗、细胞因子诱导的杀伤细胞 (cytokine-induced killer cell, CIK) 疗法以及一种基于DC的肿瘤疫苗^[38]。早期临床试验已证明了这些免疫疗法在HCC中的安全性与耐受性,但免疫应答率较低且总生存率无显著改善。在TME中,肿瘤的发展通常会涉及多种免疫抑制通

路失调以逃避免疫监视。TGF- β 失调会抑制抗原递呈、T细胞浸润等抗肿瘤免疫反应。这可能是单药治疗免疫应答率较低的原因之一。

如表1所示,多项临床前研究表明,免疫治疗联合抗TGF- β 治疗取得了一定进展。最近,在小鼠模型上治疗性联合应用抗TGF- β 抗体或TGF- β RI抑制剂 (galunisertib) 和免疫检查点抑制剂 (抗PD-L1),基质细胞中TGF- β 表达减少,促进T细胞进入肿瘤中心,并诱发了强烈的抗肿瘤免疫和肿瘤消退^[39,40]。日前,研究人员公布了2期临床研究 (NCT03833661) 的顶线数据。该研究在接受一线含铂化疗失败或不耐受的局部晚期或转移性胆管癌患者中开展,评估M7824作为一种单药疗法用于二线治疗。该研究共入组159例患者,在超过9个月的随访后,数据证实了M7824单药治疗的疗效和持久性,并具有可控的安全性^[41]。M7824是一类双功能融合蛋白,结合了抗PD-L1的单克隆抗体和TGF- β RII的胞外结构域。该融合蛋白通过结合TGF- β 三种亚型,阻断PD-L1表面蛋白的信号转导,以降低TME中TGF- β 的信号转导。其双重免疫抑制功能引起先天和适应性免疫系统激活,肿瘤细胞PD-L1水平上调,在小鼠模型中可诱导肿瘤消退^[42,43]。这些研究结果强调了TGF- β 信号在调节抗肿瘤免疫应答中的中心作用,并为靶向TGF- β 信号的HCC免疫治疗提供了新的视角。

5 小结与展望

虽然免疫检查点抑制剂治疗显示出明显的临床疗效,但在HCC中肿瘤应答率仍低于20%。因此,建立有效的生物标志物并据此筛选患者是优化治疗的关键策略。对TGF- β 免疫调节作用的研究,推动抗TGF- β 联合免疫疗法来治疗某些类型的HCC,抑制TGF- β 或将成为未来许多难治恶性肿瘤免疫治疗策略的核心组成部分。事实上,联合疗法在临床前研究和小鼠模型中已显示出了令人期待的结果。然而,它们的安全性、有效性和持久性仍需进一步评估。

表1 TGF- β 和免疫检查点双重阻断的临床研究

| NCT编号 | 药物 | 靶点 | 癌症类型 | 阶段 | 临床疗效 |
|-------------|----------------------------|------------------------|---------------|----|---|
| NCT02734160 | Galunisertib Durvalumab | TGF β RI PDL1 | 转移性胰腺癌 | I | ORR 3% |
| NCT03427411 | M7824 | TGF β RII 和 PDL1 | 人类乳头瘤病毒阳性实体肿瘤 | II | ORR 39% |
| NCT02517398 | M7824 | TGF β RII和PDL1 | 宫颈肿瘤 | I | ORR 28% |
| NCT02517398 | M7824 | TGF β RII和PDL1 | 难治性头颈部肿瘤 | I | ORR 22% |
| NCT02517398 | M7824 | TGF β RII和PDL1 | 非小细胞肺癌 | II | PDL1 > 1%, ORR 40%; PDL1 > 80%, ORR 71% |
| NCT02517398 | M7824 | TGF β RII和PDL1 | 食管腺癌 | I | ORR 20% |
| NCT02517398 | M7824 | TGF β RII和PDL1 | 胃癌 | I | ORR 22% |
| NCT02517398 | M7824 | TGF β RII和PDL1 | 胆管癌 | I | ORR 23% |
| NCT02517398 | M7824 | TGF β RII和PDL1 | 难治性结直肠癌 | I | ORR 3.4% |

注: ORR (objective response rate) 客观缓解率; 表中所有数据均来自 <https://www.clinicaltrials.gov/>。

参考文献

- [1] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1):6.
- [2] 中华医学会肝病学分会. 原发性肝癌二级预防共识(2021年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(3):532-542.
- [3] KIM B G, MALEK E, CHOI S H, et al. Novel therapies emerging in oncology to target the TGF- β pathway[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):55-75.
- [4] LIU S, REN J, TEN DIJKE P. Targeting TGF β signal transduction for cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):8-28.
- [5] DONG Y, WONG J S L, SUGIMURA R, et al. Recent Advances and Future Prospects in Immune Checkpoint (ICI)-Based Combination Therapy for Advanced HCC[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(8):1949-1969.
- [6] SINGH A, BEECHINOR R J, HUYNH J C, et al. Immunotherapy updates in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9):2164-2181.
- [7] SPORN M B, ROBERTS A B, SHULL J H, et al. Polypeptide transforming growth factors isolated from bovine sources and used for wound healing in vivo[J]. *Science*, 1983, 219(4590):1329-1331.
- [8] SPORN M B, ROBERTS A B, WAKEFIELD L M, et al. Transforming growth factor-beta: biological function and chemical structure[J]. *Science*, 1986, 233(4763):532-534.
- [9] GOUGH N R, XIANG X, MISHRA L. TGF- β signaling in liver, pancreas, and gastrointestinal diseases and cancer[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(2):434-452.
- [10] CHEIFETZ S, HERNANDEZ H, LAIHO M, et al. Distinct transforming growth factor-beta (TGF-beta) receptor subsets as determinants of cellular responsiveness to three TGF-beta isoforms[J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(33):20533-20538.
- [11] YU Y, FENG X H. TGF- β signaling in cell fate control and cancer[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2019, 61:56-63.
- [12] OSHI M, SATYANANDA V, ANGARITA F A, et al. Angiogenesis is associated with an attenuated tumor microenvironment, aggressive biology, and worse survival in gastric cancer patients [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(4):1659-1671.
- [13] JARAD M, KUCZYNSKI E A, MORRISON J, et al. Release of endothelial cell associated VEGFR2 during TGF- β modulated angiogenesis in vitro[J]. *BMC Cell Biol*, 2017, 18(1):10-20.
- [14] CRITELLI R, MILOSA F, FAILLACI F, et al. Microenvironment inflammatory infiltrate drives growth speed and outcome of hepatocellular carcinoma: a prospective clinical study[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8):e3017.
- [15] LOMBARDI A, MONDELLI M U. Review article: immune checkpoint inhibitors and the liver, from therapeutic efficacy to side effects[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(8):872-884.
- [16] GOMES A L, TEIJEIRO A, BURÉN S, et al. Metabolic inflammation-associated IL-17A causes non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(1):161-175.
- [17] DAVID C J, MASSAGUÉ J. Contextual determinants of TGF β action in development, immunity and cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(7):419-435.
- [18] FLECKEN T, SCHMIDT N, HILD S, et al. Immunodominance and functional alterations of tumor-associated antigen-specific CD8⁺ T-cell responses in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4):1415-1426.
- [19] ZHANG N, BEVAN M J. TGF- β signaling to T cells inhibits autoimmunity during lymphopenia-driven proliferation[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(7):667-673.
- [20] MARIE J C, LETTERIO J J, GAVIN M, et al. TGF-beta1 maintains suppressor function and Foxp3 expression in CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells[J]. *J Exp Med*, 2005, 201(7):1061-1067.
- [21] CHEN K J, LIN S Z, ZHOU L, et al. Selective recruitment of regulatory T cell through CCR6-CCL20 in hepatocellular carcinoma fosters tumor progression and predicts poor prognosis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9):e24671.
- [22] GLASNER A, PLITAS G. Tumor resident regulatory T cells[J]. *Semin Immunol*, 2021, 52:101476.
- [23] CHEN W, TEN DIJKE P. Immunoregulation by members of the TGF β superfamily[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(12):723-740.
- [24] PAPASPYRIDONOS M, MATEI I, HUANG Y, et al. Id1 suppresses anti-tumour immune responses and promotes tumour progression by impairing myeloid cell maturation[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6840-6853.
- [25] KELLY A, GUNALTAY S, MCENTEE C P, et al. Human monocytes and macrophages regulate immune tolerance via integrin $\alpha\beta$ 8-mediated TGF β activation[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(11):2725-2736.
- [26] LEE Y S, PARK J S, KIM J H, et al. Smad6-specific recruitment of Smurf E3 ligases mediates TGF- β 1-induced degradation of MyD88 in TLR4 signalling[J]. *Nat Commun*, 2011, 2:460-471.
- [27] LAOUAR Y, SUTTERWALA F S, GORELIK L, et al. Transforming growth factor-beta controls T helper type 1 cell development through regulation of natural killer cell interferon-gamma[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(6):600-607.
- [28] LI H, HAN Y, GUO Q, et al. Cancer-expanded myeloid-derived suppressor cells induce anergy of NK cells through membrane-bound TGF-beta 1[J]. *J Immunol*, 2009, 182(1):240-249.
- [29] SHALAPOUR S, LIN X J, BASTIAN I N, et al. Inflammation-induced IgA⁺ cells dismantle anti-liver cancer immunity[J]. *Nature*, 2017, 551(7680):340-345.
- [30] FRANCIS D M, MANSPEAKER M P, SCHUDEL A, et al. Blockade of immune checkpoints in lymph nodes through locoregional delivery augments cancer immunotherapy[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(563):eaay3575.
- [31] PARK B V, FREEMAN Z T, GHASEMZADEH A, et al. TGF β 1-mediated SMAD3 enhances PD-1 expression on antigen-specific T cells in cancer[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(12):1366-1381.
- [32] ZHENG C, ZHENG L, YOO J K, et al. Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing[J]. *Cell*, 2017, 169(7):1342-1356.
- [33] WATANABE Y, IWAMURAA, SHIMADAY J, et al. Transforming growth factor- β 1 as a predictor for the development of hepatocellular carcinoma: a nested case-controlled study[J]. *EBioMedicine*, 2016, 12:68-71.
- [34] LLOVET J M, MONTAL R, SIA D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(10):599-616.
- [35] CHEN J, ZAIDI S, RAO S, et al. Analysis of genomes and transcriptomes of hepatocellular carcinomas identifies mutations and gene expression changes in the transforming growth factor- β pathway[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(1):195-210.
- [36] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma[J]. *Cell*, 2017, 169(7):1327-1341.
- [37] SIA D, JIAO Y, MARTINEZ-QUETGLAS I, et al. Identification of an immune-specific class of hepatocellular carcinoma, based on molecular features[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(3):812-826.
- [38] 邢昊, 吴寒, 韩骏, 等. 精准医学当下的肝癌预防和筛查[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(12):2378-2382.
- [39] MARIATHASAN S, TURLEY S J, NICKLES D, et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. *Nature*, 2018, 554(7693):544-548.
- [40] TAURIELLO D V F, PALOMO-PONCE S, STORK D, et al. TGF β drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis[J]. *Nature*, 2018, 554(7693):538-543.
- [41] YOO C, OH D Y, CHOI H J, et al. Phase I study of bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF- β and PD-L1, in patients with pretreated biliary tract cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1):e000564.
- [42] LAN Y, ZHANG D, XU C, et al. Enhanced preclinical antitumor activity of M7824, a bifunctional fusion protein simultaneously targeting PD-L1 and TGF- β [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(424):eaan5488.
- [43] DAVID J M, DOMINGUEZ C, MCCAMPBELL K K, et al. A novel bifunctional anti-PD-L1/TGF- β Trap fusion protein (M7824) efficiently reverts mesenchymalization of human lung cancer cells[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(10):e1349589.

收稿日期: 2021-05-24

舒杨, 何玲玲, 高美欣, 等. 转化生长因子 β 在肝细胞癌中的免疫调节作用及研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2022, 14(3):9-13.