

# 原发性肝癌免疫治疗的研究进展

蒋 伟, 李 涛综述, 季国忠审校

**【摘要】** 原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。目前针对肝癌的传统治疗效果不佳,免疫治疗正在进行广泛的研究。肿瘤免疫治疗主要通过刺激机体产生特异性免疫反应,达到杀伤肿瘤细胞,控制肿瘤进展的目的。研究表明肝癌免疫疗法的应用在临床上已经产生了一定的成效,相信免疫疗法将逐渐成为肝癌治疗的一种新选择。文章主要就过继细胞转移治疗、免疫检查点治疗和肿瘤疫苗等肝癌的免疫疗法进行综述。

**【关键词】** 原发性肝癌;免疫治疗;过继免疫细胞治疗;免疫检查点抑制剂

**【中图分类号】** R735.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2019)06-0625-06

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.06.016

## The research progress of immunotherapy in hepatocellular carcinoma

JIANG Wei, LI Tao reviewing, JI Guo-zhong checking

(Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China)

**【Abstract】** Hepatocellular carcinoma (HCC) is part of the most common malignant diseases in china. Traditional therapies for HCC only achieve limited therapeutic effects while immunotherapy is considered to be a new treatment option and has received wide-spread concern. Cancer immunotherapy targeting HCC can enhance the efficacy of the immune system and control the development of HCC. Decades of researches into cancer immunotherapy have yielded promising results which make it will become an optional therapy for HCC. Hence, we make a review about the adoptive cell transfer therapy, checkpoint inhibitor and tumor vaccines advances in the immunotherapy for HCC.

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; immunotherapy; adoptive cell transfer therapy; checkpoint inhibitor

## 0 引 言

原发性肝癌是指发生于肝细胞或肝内胆管细胞的恶性肿瘤,其主要组织学类型是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),约占肝癌总数的 70%~85%<sup>[1]</sup>。2017 年国家癌症中心发布数据显示,肝癌已成为我国第三大恶性肿瘤,死亡率居第 2 位<sup>[2]</sup>。

现阶段肝癌临床首选治疗方法是早期手术切除,但大多数肝癌患者确诊时已在中晚期,此时手术已无法进行。放化疗等手段成为这些晚期患者仅存的选项,但预后较差,5 年生存率仅 10%<sup>[3]</sup>。因此亟需新的治疗策略来改善肝癌患者的生存质量。肿瘤免疫疗法是一种新兴的生物治疗方法,通过激发人体的免疫功能来发挥对肿瘤细胞的杀伤作用。肝癌的免疫治疗主要包括过继免疫细胞(adoptive cell transfer therapy, ACT)治疗、免疫检查点阻断治疗和肿瘤疫苗治疗。本文就现阶段针对肝癌进行的免疫疗法尤其是过继免疫细胞治疗和免疫抑制点阻断治疗作一综述。

基金项目:江苏省科技厅社会发展面上项目(BE2016799)

作者单位:210011 南京,南京医科大学第二附属医院消化内科  
(蒋 伟、李 涛、季国忠)

通信作者:季国忠, E-mail: jgz@njmu.edu.cn

## 1 ACT 治疗

ACT 治疗是一种新型的免疫疗法,通过收集患者外周血中的免疫效应细胞进行体外培养,使之具有抗肿瘤活性,然后回输到患者体内从而发挥杀伤肿瘤的作用。ACT 治疗包括嵌合抗原受体修饰 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗、淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine-activated killer, LAK)治疗、自然杀伤细胞(natural killer, NK)治疗、肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)治疗、细胞因子诱导杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)治疗和细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)治疗等。

**1.1 CAR-T 治疗** CAR-T 疗法因其在恶性血液病治疗中的成功应用得到了广泛关注。CAR-T 通过构建特异性嵌合抗原受体载体,经基因修饰使 T 细胞表达相应的嵌合抗原受体,使抗体与对应的肿瘤抗原结合后能以主要组织相容性复合体非限制性方式激活 T 细胞,发挥抗肿瘤效应<sup>[4]</sup>。CAR 结构主要包括胞外区、跨膜区和胞内区。胞外区通常是特异性的单链或双链抗体,其功能是识别肿瘤相关抗原;跨膜区主要是由跨膜蛋白所构成,其功能主要是将胞外区与胞内区相连;胞内区是由 CD3 的  $\zeta$  链与共刺激域构成,主要是刺激和传导信号<sup>[5]</sup>。到目前为止 CAR 结构主要经历了五代发展,一代 CAR 胞内区只有一个 CD3 的  $\zeta$  链负责刺激传导信号,可识别并结合肿瘤细胞,但不能充分活化 CAR-T 细胞;二代 CAR 在一代的基础上加入一个共刺激域,如 CD28, CD137, OX-40(CD134)<sup>[6]</sup>,能提高 T 细胞的活性并且促进增殖;三代 CAR 则加上 2 个共刺激域;四代 CAR 是在三代 CAR 基础上增加了可编码 CAR 及其启动子的载体,该载体可通过编码某些细胞因子基因如 IL-12 来激活 CAR 的信号通路<sup>[7]</sup>;第五代是希望制备通用型 CAR 来降低成本,更好的应用于临床<sup>[8]</sup>。

筛选肿瘤特异性抗原仍很困难,现在应用于 CAR-T 细胞治疗的肿瘤靶抗原大多是肿瘤相关抗原,即这类抗原既表达于肿瘤组织,也少量表达于人体的正常组织<sup>[9]</sup>。磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(glypican-3, GPC3)、肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, c-Met)、血管内皮生长因子、热休克蛋白、甲胎蛋白、乙型病毒性肝炎等分子在肝

癌患者中表达明显升高,而在正常人群中低表达<sup>[10-11]</sup>,针对这些靶标的 CAR-T 研究也在进行之中。Gao 等<sup>[12]</sup>研究的 GPC3 CAR-T 肝癌小鼠模型实验结果表明,该 GPC3 CAR-T 细胞对肿瘤细胞有较好的杀伤能力,明显减少肿瘤体积,显著延长小鼠生存时间。Zhai 等<sup>[13]</sup>进行的 GPC3 CAR-T 细胞治疗肝癌的临床实验显示出了一定的疗效,证明了该 CAR-T 治疗肝癌的安全性与有效性。Chen 等<sup>[14]</sup>以 GPC3 和糖蛋白受体 1 为靶标,构建的双价 CAR 表现出更好地抑瘤效果。Guo 等<sup>[15]</sup>发现抑制 GPC3 CAR-T 细胞表面程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)的表达后,其杀伤效果优于 GPC3 CAR-T 组,考虑可能是因为阻断了 CAR-T 细胞上的 PD-1 与细胞程式死亡配体 1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)的结合,避免了免疫负调控信号的产生,从而增强了对肝癌细胞的杀伤作用,此研究也为 CAR-T 疗法联合免疫检查点抑制剂的应用奠定了基础。Kar-inKrebs 等<sup>[16]</sup>构建的 HBV CAR-T 细胞,在肝癌小鼠模型中表明其可减少 HBV 的增殖,减轻对肝的损伤。Liu 等<sup>[17]</sup>发现使用 c-met 单抗后可明显抑制肝癌细胞增殖速度,在肝癌异种移植小鼠模型中有明显的抑瘤作用,表明 c-met 极有可能成为新的靶点。目前还有多项靶向肝癌的 CAR-T 临床研究正在进行中,有望成为肝癌新的治疗选择。

**1.2 LAK 治疗** LAK 细胞是指通过分离患者血液的外周淋巴细胞,然后经淋巴因子白细胞介素-2(interleukin 2, IL-2)扩增所得。早在 1984 年, Rosenberg 等<sup>[18]</sup>针对 25 例晚期肿瘤转移患者的疗法,选取 LAK 细胞治疗,25 例患者中 11 例病情得到缓解,肿瘤体积减少超过 50%,1 例黑色素瘤患者达完全缓解。但后续临床试验表明 LAK 细胞疗效有限,并且需依赖大剂量的 IL-2 维持,而大剂量 IL-2 可引起毛细血管渗漏性综合征等不良反应,引发全身性水肿和多器官功能失调的临床反应<sup>[19]</sup>。因此如何减轻 LAK 细胞治疗的不良反应还需进一步探究。

**1.3 NK 治疗** NK 细胞是固有免疫系统中重要的免疫细胞,可在病变早期就迅速发挥杀伤作用。研究显示在体外激活培养的 NK 细胞对肝癌细胞有明显的杀伤作用<sup>[20]</sup>。输注 NK 细胞辅助治疗肝移植术后的肝癌患者,随访 21 个月后未发现肝癌复发,也未见明显不良反应<sup>[21]</sup>。Villanueva<sup>[22]</sup>研究发现, NK 细胞与降低肿瘤发病率和复发率有关。Yu 等<sup>[23]</sup>将

GPC3 嵌合抗原受体装载到 NK 细胞,在 HCC 异种移植小鼠模型中发现肿瘤增殖减少、肿瘤凋亡增加的结果,为 ACT 之间的联合应用提供新的导向。目前 NK 细胞越来越多地被应用于临床,有望成为肝癌免疫治疗的另一选择。

**1.4 TIL 治疗** TIL 细胞首次在 1986 年报道,是在体外从肿瘤组织中分离出的浸润性淋巴细胞后,可识别肿瘤相关抗原并引发抗肿瘤反应。Brunner 等<sup>[24]</sup>发现 TIL 经过 IL-33 扩增后可引起 CD8<sup>+</sup>T 细胞的增加,而 CD8<sup>+</sup>T 细胞可发挥对肿瘤细胞的杀伤作用。临床实验结果表明接受 TIL 治疗后的患者生存期较对照组明显延长<sup>[24]</sup>,TIL 细胞治疗有望成为肝癌综合治疗的新补充。

**1.5 CIK 治疗** CIK 细胞由 T 细胞在体外经多种细胞因子刺激扩增所得,主要组成部分是 CD3<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> T 细胞,CD3<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> T 细胞和 CD3<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> T 细胞,而主要发挥作用的是 CD3<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> T 细胞。一项关于 CIK 联合放化疗治疗肝癌患者的数据显示,联合治疗后患者生存期中位数达到 41 个月,而单纯放化疗对照组仅有 28 个月<sup>[25]</sup>,该结果也为传统治疗辅助 CIK 细胞免疫治疗的应用提供参考。

**1.6 CTL 治疗** CTL 细胞由患者外周血淋巴细胞在体外通过肿瘤抗原和淋巴因子诱导分化增殖形成。树突状细胞(dendritic cell, DC)可通过 MHC-II 等途径提呈肿瘤抗原,有效抑制肿瘤细胞的免疫逃逸机制。目前研究多将两者结合,即通过 DC 抗原递呈来激活 T 淋巴细胞生成 DC-CTL。一项 68 例肝癌患者的临床实验结果显示,接受 DC-CTL 输注患者的总生存期和无进展生存期分别达到了 12.8 个月和 9 个月,对照组平均为 8.2 个月和 4.3 个月,而且输注 DC-CTL 的患者体内 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等细胞因子较对照组上升,Treg、AFP 和 CA19-9 等指标较对照组明显下降<sup>[26]</sup>。这种新型的治疗方案有望运用于肝癌临床治疗中。目前 ACT 治疗研究较为深入,其安全性和有效性正在进一步的研究之中。

## 2 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂是近年的研究热点,通过阻断 T 细胞活化第二信号的传导来加强免疫反应。研究发现,CTL 相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、PD-1/PD-L1 等信号通路

常参与肿瘤细胞的免疫逃避。食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已通过检查点抑制抗体如纳武单抗治疗黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤等肿瘤的方案,目前研究最火热的是靶向 CTLA-4、PD-1/PD-L1 和 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3(T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM-3)的单克隆抗体。

**2.1 CTLA-4** CTLA-4 是 T 细胞的一种跨膜受体,与 CD28 共同享有 B7 分子配体,而 CTLA-4 与 B7 分子结合后会抑制 T 细胞活化,参与免疫反应的负调节。BrunoSangro 等<sup>[27]</sup>使用 CTLA-4 单抗治疗 20 名带有 HCV 的 HCC 患者,结果显示 76% 患者疾病得到了控制,HCV 检测量明显减少,生存期得到延长并且无严重不良反应。另一项研究结果显示 CTLA-4 单抗联合放化疗治疗 32 例 HCC 患者后,肝癌患者平均总生存期超过 1 年,且治疗过程中未见无明显不良反应<sup>[28]</sup>。

**2.2 PD-1/PD-L1** PD-1 是一种重要的免疫抑制分子,PD-L1 又称为 B7-H1 或 CD274 是 T 细胞共刺激因子 B7 家族成员。研究发现抑制 PD-1 与 PD-L1 结合可以使 CD8<sup>+</sup>T 细胞功能改善,增强抗肿瘤免疫应答<sup>[29]</sup>。研究发现 PD-L1 过表达与肝癌侵袭性增强及预后不良相关<sup>[30-31]</sup>。目前, FDA 已通过 PD-1 抑制剂纳武单抗用于晚期肝癌的二线治疗<sup>[32]</sup>。Fisicaro 等<sup>[33]</sup>发现慢性乙肝患者肝内 PD-1 高表达,向收集的肝内淋巴细胞中加入抗 PD-L1 的抗体后,发现其 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞增殖增快,IL-2 和 IFN- $\gamma$  水平上升。在一项针对 PD-1 单抗治疗肝癌的研究中,招募的 262 个患者中,完成治疗的患者未见明显不良反应,证实了 PD-1 单抗的安全性,后续疗效评估仍在进行中<sup>[34]</sup>。

**2.3 TIM-3** TIM-3 是一种 1 型膜表面蛋白分子, TIM-3 表达于 Th1 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞<sup>[35]</sup>,TIM-3 的高表达与肿瘤患者预后不良密切相关<sup>[36-37]</sup>,其在免疫系统稳态调节中对于体内应答强度起着重要的作用。 $\beta$ -半乳糖苷结合蛋白-9(Galectin-9, gal-9)是 TIM-3 已证实的配体,T 细胞上的 TIM-3 和 gal-9 结合后可诱导产生大量 IL-10,从而抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞的杀伤作用或诱导其凋亡,促进肿瘤发生免疫耐受<sup>[38]</sup>。研究发现 TIM-3 的表达与 Treg 的表达直接相关,降低 TIM-3 的表达后,Treg 表达也明显下降,这提示 TIM-3 对于 Treg 细胞发挥抑制性作用至关重要<sup>[39]</sup>。



目前针对靶向 TIM-3 的单克隆抗体正在研究之中,期待在今后的肿瘤免疫治疗中绽放异彩。

除上述 PD-1/PD-L1、CTLA-4、TIM-3 外,还存在其他免疫检查点,如淋巴细胞活化基因-3 等,这些检查点的应用正在探索中,将有望为药物研发提供新的靶点。

### 3 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是制造靶向肿瘤相关抗原的疫苗,输注后可引起体内特异性的杀伤肿瘤,被广泛认可的原因是因为其具有一定的抑瘤效果且不良反应较少。肿瘤疫苗主要包括:多肽疫苗、树突状细胞疫苗和溶瘤病毒疫苗等。

**3.1 多肽疫苗** 多肽疫苗的肽段由化学合成,疫苗体内注射后可与抗原提呈细胞结合(antigen presenting cell, APC)发挥作用,使机体内 T 细胞活化进而杀伤肿瘤细胞。GPC-3 在 80% 肝癌上高表达,研究发现肝癌组织中 GPC-3 表达的水平越高,患者的预后越差<sup>[40]</sup>。一项以 GPC-3 为靶标建立的多肽疫苗实验结果显示,多次接受疫苗注射后的 11 位晚期肝癌患者 GPC-3 水平较对照组显著下降,生存期延长<sup>[41]</sup>。Sawada 等<sup>[42]</sup>进行的 II 期实验表明外科切除的肝癌患者辅以注射 GPC-3 疫苗后,生存期较对照组延长且复发率明显低于对照组。

**3.2 树突状细胞疫苗** 树突状细胞疫苗是目前应用最广泛的肿瘤疫苗<sup>[43]</sup>。通过分离出患者外周血中的树突状细胞疫苗,将其与肿瘤抗原共培养制成负载肿瘤抗原的树突状细胞,最后回输到患者体内。通过激发体内的杀伤性淋巴细胞增殖,发挥杀伤肿瘤的作用。Daniel 等<sup>[44]</sup>进行的肝癌树突状细胞疫苗 II 期实验结果显示,患者在使用树突状细胞疫苗后,体内的 IFN- $\gamma$  水平升高,AFP 水平下降,证实了 DC 疫苗的有效性。

**3.3 溶瘤病毒疫苗** 溶瘤病毒疫苗是设计只在肿瘤细胞中增殖的病毒,具有溶解肿瘤细胞的功能从而达到对肿瘤细胞特异性杀伤的目的。在肝癌方面,针对 Pexa-Vec 溶瘤病毒疫苗开展的研究比较广泛。Pexa-Vec 疫苗将改造的牛痘病毒用基因工程方法加入 GM-CSF 基因,以此来活化机体的免疫效应。一项 II 期试验显示瘤内注射 Pexa-Vec 疫苗后 HCC 患者病情得到完全缓解<sup>[45]</sup>。当前肿瘤疫苗的治疗

需要多次注射,且研发难度大,费用高,持续性较差,仍需进一步研究完善。

## 4 结 语

肿瘤的发生及演变过程与人体的免疫系统密切相关,肿瘤的免疫疗法在提高机体免疫功能的同时,又可杀伤体内的肿瘤细胞。从肝癌治疗的研究数据中可看出免疫疗法在临床已初见成效。肝癌的传统治疗包括手术治疗以及放化疗等,研究发现将传统治疗方式与免疫治疗相联合,效果较单一治疗明显提高,也为将来的临床治疗提供一定的理论参考。但免疫疗法还有种种的限制因素,且仍然处于研究开发的阶段,取得稳定的疗效或是被广泛接受还需要更一步的研究与努力,而且由于肿瘤的异质性,对于相同治疗方案的治疗效果以及耐受程度往往会产生较大差异。当前免疫治疗方案众多,如何为不同患者选择恰当的免疫疗法,如何针对每个患者制定最优化的联合治疗,如何确立正确的指标来评估患者的预后以及复发的可能性等情况,都亟需进一步研究。总的来说,当前的肿瘤免疫治疗研究有望改善肝癌的原有治疗方案,为肝癌患者带来新的希望。相信在不久的将来,随着免疫治疗研究的更加深入和规范化治疗体制的健全,免疫治疗最终会成为临床肝癌治疗的新选项。

### [参考文献]

- [1] Li YW, Yang FC, Lu HQ, *et al.* Hepatocellular carcinoma and hepatitis B surface protein[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(6):1943-1952.
- [2] Chen W, Zheng R, Zhang S, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2013[J]. *Cancer Lett*, 2017, 401:63-71.
- [3] 季国忠,王静静. 细胞免疫及肠道益生菌治疗在肝癌治疗中的新进展[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(7):673-677.
- [4] June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, *et al.* CAR T cell immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2018, 359(6382):1361-1365.
- [5] van der Stegen SJ, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(7):499-509.
- [6] Jensen MC, Riddell SR. Designing chimeric antigen receptors to effectively and safely target tumors[J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 33:9-15.
- [7] Pegram HJ, Purdon TJ, van Leeuwen DG, *et al.* IL-12-secret-

- ing CD19-targeted cord blood-derived T cells for the immunotherapy of B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 29(2):415-422.
- [8] Turtle CJ, Hudecek M, Jensen MC, *et al.* Engineered T cells for anti-cancer therapy [J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(5): 633-639.
- [9] Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(4):269-281.
- [10] 李 涛, 蒋 伟, 季国忠, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞疗法治疗实体肿瘤的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(8): 886-890.
- [11] Bouattour M, Raymond E, Qin S, *et al.* Recent developments of c-Met as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2018, 67(3):1132-1149.
- [12] 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.
- [13] Zhai B, Shi DH, Gao H, *et al.* A phase I study of anti-GPC3 chimeric antigen receptor modified T cells (GPC3 CAR-T) in Chinese patients with refractory or relapsed GPC3 + hepatocellular carcinoma (r/r GPC3 + HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 35: 3049.
- [14] Chen C, Li K, Jiang H, *et al.* Development of T cells carrying two complementary chimeric antigen receptors against glypican-3 and asialoglycoprotein receptor 1 for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 66(4): 475-489.
- [15] Guo X, Jiang H, Shi B, *et al.* Disruption of PD-1 Enhanced the Anti-tumor Activity of Chimeric Antigen Receptor T Cells Against Hepatocellular Carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1118.
- [16] Krebs K, Bottinger N, Huang LR, *et al.* T cells expressing a chimeric antigen receptor that binds hepatitis B virus envelope proteins control virus replication in mice [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(2):456-465.
- [17] Liu Z, Feng Z, Zhu X, *et al.* Construction, expression, and characterization of an anti-tumor immunotoxin containing the human anti-c-Met single-chain antibody and PE38KDEL [J]. *Immunol Lett*, 2013, 149(1-2):30-40.
- [18] Mule JJ, Shu S, Schwarz SL, *et al.* Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2 [J]. *Science*, 1984, 225(4669):1487-1489.
- [19] Lotze MT, Matory YL, Rayner AA, *et al.* Clinical effects and toxicity of interleukin-2 in patients with cancer [J]. *Cancer*, 1986, 58(12):2764-2772.
- [20] Kamiya T, Chang YH, Campana D: Expanded and Activated Natural Killer Cells for Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma [J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(7):574-581.
- [21] Nishida S, Levi DM, Tzakis AG. Liver natural killer cell inoculum for liver transplantation with hepatocellular carcinoma [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2013, 18(6):690-694.
- [22] Villanueva MT. Immunotherapy: killing with natural killers, naturally [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(4):180.
- [23] Yu M, Luo H, Fan M, *et al.* Development of GPC3-Specific Chimeric Antigen Receptor-Engineered Natural Killer Cells for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(2):366-378.
- [24] Brunner SM, Rubner C, Kesselring R, *et al.* Tumor-infiltrating, interleukin-33-producing effector-memory CD8(+) T cells in resected hepatocellular carcinoma prolong patient survival [J]. *Hepatology*, 2015, 61(6):1957-1967.
- [25] Pan QZ, Wang QJ, Dan JQ, *et al.* A nomogram for predicting the benefit of adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:9202.
- [26] Wang Y, Yang X, Yu Y, *et al.* Immunotherapy of patient with hepatocellular carcinoma using cytotoxic T lymphocytes ex vivo activated with tumor antigen-pulsed dendritic cells [J]. *J Cancer*, 2018, 9(2):275-287.
- [27] Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, *et al.* A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(1):81-88.
- [28] Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, *et al.* Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(3):545-551.
- [29] 徐成润, 伍伟平. PD-1/PD-L1 负性协同刺激通路在乙型肝炎慢性化中的地位及进展 [J]. *东南国防医药*, 2015, 17(5):514-523.
- [30] Sideras K, Biermann K, Verheij J, *et al.* PD-L1, Galectin-9 and CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes are associated with survival in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(2):e1273309.
- [31] Jung HI, Jeong D, Ji S, *et al.* Overexpression of PD-L1 and PD-L2 Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma [J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(1):246-254.
- [32] Nivolumab Approved for Liver Cancer [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(11):OF3.
- [33] Fiscaro P, Valdatta C, Massari M, *et al.* Antiviral intrahepatic T-cell responses can be restored by blocking programmed death-1 pathway in chronic hepatitis B [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2):682-693.
- [34] El-Khoueiry AB, 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.
- [35] 刘国印,冷楠楠,陈建民. Tim-3 介导的免疫调节在类风湿性关节炎中的研究进展[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(4): 385-389.
- [36] Kikushige Y, Akashi K. TIM-3 as a therapeutic target for malignant stem cells in acute myelogenous leukemia [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1266:118-123.
- [37] Piao YR, Jin ZH, Yuan KC, *et al.* Analysis of Tim-3 as a therapeutic target in prostate cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(11):10409-10414.
- [38] Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan JM, *et al.* Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(10):2187-2194.
- [39] Liu JF, Wu L, Yang LL, *et al.* Blockade of TIM3 relieves immunosuppression through reducing regulatory T cells in head and neck cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 37(1):44.
- [40] Fu SJ, Qi CY, Xiao WK, *et al.* Glypican-3 is a potential prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Surgery*, 2013, 154(3):536-544.
- [41] Tsuchiya N, Yoshikawa T, Fujinami N, *et al.* Immunological efficacy of glypican-3 peptide vaccine in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(10): e1346764.
- [42] Sawada Y, Yoshikawa T, Ofuji K, *et al.* Phase II study of the GPC3-derived peptide vaccine as an adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma patients[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(5): e1129483.
- [43] Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity[J]. *Nature*, 1998, 392(6673):245-252.
- [44] Palmer DH, Midgley RS, Mirza N, *et al.* A phase II study of adoptive immunotherapy using dendritic cells pulsed with tumor lysate in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2009, 49(1):124-132.
- [45] Breitbach CJ, Moon A, Burke J, *et al.* A Phase 2, Open-Label, Randomized Study of Pexa-Vec (JX-594) Administered by Intratumoral Injection in Patients with Unresectable Primary Hepatocellular Carcinoma [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1317: 343-357.

(收稿日期:2019-05-08; 修回日期:2019-06-25)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕镗烽)