

肿瘤微环境在肝癌门静脉癌栓放疗中的研究进展

Progress of tumor microenvironment in radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombus

林 瑶¹, 王晓珊^{2△}

LIN Yao, WANG Xiao-shan

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2 四川省医学科学院·四川省人民医院

(电子科技大学附属医院) 肿瘤中心, 四川 成都 610072

【摘要】 门静脉癌栓作为肝癌的生物学特征之一, 其发生率非常高。目前针对门静脉癌栓的治疗方案颇为丰富, 包括外科手术、介入栓塞化疗、放射治疗等。其中, 放射治疗是治疗门静脉癌栓的重要手段, 并且其应用越来越受到重视。在放射治疗过程中, 肿瘤微环境的变化对治疗效果具有重要影响。研究表明, 放射治疗能显著影响肿瘤微环境的多个层面, 如诱导肿瘤细胞凋亡与坏死, 减轻肿瘤负担; 促进血管受损后的重构, 以及调节免疫细胞的功能与分布。然而, 目前关于肿瘤微环境在门静脉癌栓放疗中的具体作用机制仍不完全清楚, 未来的研究需要进一步深入探索肿瘤微环境在放疗中的变化, 为优化放疗方案和提高治疗效果提供新的思路和方法。

【关键词】 肝癌; 门静脉癌栓; 放疗; 肿瘤微环境

【中图分类号】 R735.7

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)05-0232-06

在肝癌的并发症中, 门静脉癌栓是晚期原发性肝癌常见的并发症之一, 也是提示肝癌治疗预后差的因素之一。一旦发生门静脉癌栓则表示病情出现进展, 中位生存期仅 2.7 个月^[1]。对于不能手术根治性切除的肝癌合并门静脉癌栓患者, 靶向治疗是一种有效的辅助治疗手段, 但是实际临床疗效不佳。近几年来, 手术、介入治疗、放射治疗、靶向、免疫等联合治疗大大的提高了治疗效果, 并延长了晚期原发性肝癌合并门静脉癌栓患者的生存期^[2]。目前, 放射治疗在治疗肝癌合并门静脉癌栓中越来越重要。立体定向放疗 (stereotactic body radiation therapy, SBRT) 是一种高度精确的放疗技术, 它利用高精度的医疗设备对患者体内的肿瘤进行定位和照射, 从而达到杀死肿瘤细胞的目的。SBRT 与传统放疗相比, 能够精确控制照射范围, 还能减少对周围正常组织的损伤。SBRT 可在短期 (通常 1 周

左右) 内完成, 这种短疗程治疗能较少地干扰其他治疗措施, 降低治疗过程中的副作用, 并且还能提高患者的舒适度^[3]。我国肝癌 CSCO 指南 (2024) 指出: CNLC III a 期肝癌患者, 可以切除的伴门静脉癌栓的肝癌行术前新辅助放射治疗或术后辅助放射治疗, 延长生存 (2B 类证据)^[4]。本综述将围绕门静脉癌栓放疗进行全面介绍, 并深入探讨在门静脉癌栓中放射治疗对肿瘤微环境的影响。

1 肿瘤微环境

肿瘤微环境指的是肿瘤细胞所处的细胞环境, 包括肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞以及细胞外成分, 其中免疫细胞包括 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK)、肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophages, TAMs)、髓源性抑制细胞, 基质细胞包括内皮细胞、周细胞、肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs),

[24] Mingqi L, Dewen Z, Wenyue Y, et al. Short-term prognostic predictive value of deep-learning assisted quantitative myocardial contrast echocardiography in ST-elevated myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2023, 32(7):572-582.

[25] Gaibazzi N, Tuttolomondo D, Guaricci AI, et al. Stress-echocardiography or coronary computed tomography in suspected chronic coronary syndrome after the 2019 European Guidelines? A practical guide[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2022, 23(1):12-21.

[26] Mathias W Jr, Le Bihan DCS, Hajjar LA. Stress echocardiography: another hilltop, and it is better than ever[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 82(21):1986-1988.

[27] 韩炫, 朱文晖, 陈文娟. 心肌声学造影和二维斑点追踪技术评估冠心病患者心肌灌注与收缩功能[J]. 中南大学学报 (医学版),

2021, 46(11):1233-1240.

[28] Mason OR, Davidson BP, Sheeran P, et al. Augmentation of tissue perfusion in patients with peripheral artery disease using microbubble cavitation[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13(3):641-651.

[29] Chapla R, Huynh KT, Schutt CE. Microbubble-nanoparticle complexes for ultrasound-enhanced cargo delivery[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(11):2396.

[30] Singh D, Memari E, He S, et al. Cardiac gene delivery using ultrasound: state of the field[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2024, 32(3):101277.

(收稿日期: 2024-12-30; 修回日期: 2025-06-25)

(本文编辑: 侯晓林)

细胞外成分包括细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)、细胞因子、趋化因子、代谢产物和外泌体等。这些成分紧密地包围在肿瘤细胞周围,通过血管系统为其提供必要的营养与支持。

门静脉癌栓在原发性肝癌中的发生率非常高,是严重影响肝癌预后的一个重要因素。出现了门静脉癌栓的患者如果不采取抗肿瘤治疗的话,中位生存期不超过 4 个月^[5]。尽管目前对于门静脉癌栓的具体发病机制尚未明确,但研究表明,在门静脉癌栓的形成过程中,HCC 肿瘤微环境的改变是一个非常重要的因素。在这复杂的微环境中,多种因素相互影响,包括趋化因子、调节性 T 细胞 (Treg 细胞)、血管生长因子以及载脂蛋白等,促进了门静脉癌栓的形成。例如细胞外基质对肿瘤细胞的侵袭和转移具有重要影响。ECM 中的蛋白酶如基质金属蛋白酶可以降解 ECM 成分,破坏组织学屏障,为肿瘤细胞的侵袭和转移提供便利^[6]。血管内皮生长因子能刺激内皮细胞增殖,提高血管通透性,进而促进肿瘤细胞转移,使门静脉癌栓形成概率升高^[7]。还有相关研究表明,在伴有门静脉癌栓的肝

细胞癌组织中,免疫球蛋白超家族成员 ICAM-1 的表达显著升高,ICAM-1 通过增强肿瘤细胞与血管内皮细胞间的黏附作用,进而促进肝癌细胞向门静脉的转移过程。总之门静脉癌栓的形成受到多种因素的影响。

2 放射治疗对肿瘤微环境的影响

放射治疗作为门静脉癌栓治疗的常用方法之一,对肿瘤微环境具有多方面的影响,如图 1。首先放射治疗可以通过直接或间接作用影响肿瘤细胞的增殖和凋亡。直接作用是指辐射直接作用于 DNA,导致 DNA 损伤和断裂,当损伤无法修复时,细胞将进入凋亡程序。间接作用主要是指辐射诱导的活性氧和炎症介质,这些物质可进一步激活细胞凋亡信号通路,从而诱导肿瘤细胞凋亡^[8]。其次放射治疗不仅对肿瘤微血管产生显著影响,还可以影响免疫细胞的活化和功能,包括诱导免疫相关分子表达、调节免疫抑制细胞群、重塑肿瘤免疫微环境。最后放射治疗还可以影响肿瘤的基质和细胞外基质,进而影响肿瘤的转移和侵袭能力。

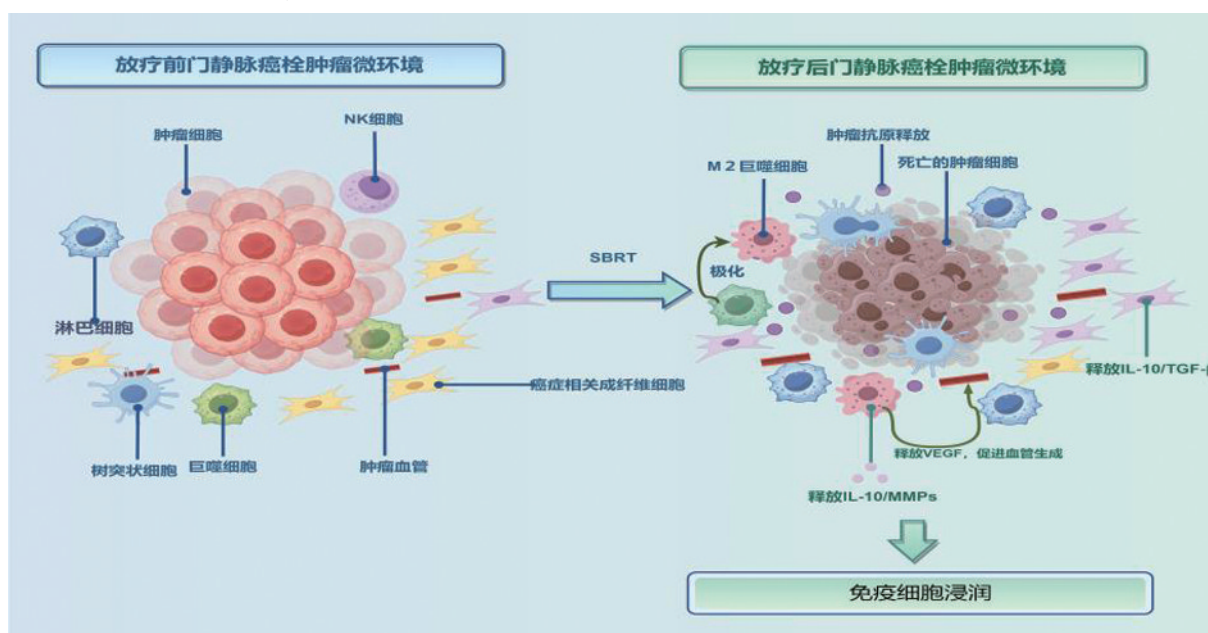


图 1 放疗导致门静脉癌栓肿瘤微环境的改变

2.1 放射治疗对免疫细胞的影响

2.1.1 肿瘤相关巨噬细胞 肿瘤相关巨噬细胞是肿瘤发展、血管生成、侵袭和转移的关键细胞,在放

射应答中发挥重要作用。TAM 作为一个表型可塑的异质性细胞群体,它分化形成的与调控肿瘤增殖、转移及耐药等相关表型,已成为抗肿瘤治疗的新靶点^[9]。相较于其他免疫细胞,TAM 展现出较低放疗敏感度,放疗对 TAM 及整个免疫系统的影响,紧密关联于其作用的具体方式与所施加的剂量。活化的巨噬细胞主要可以划分为两大类:一类是经典途径激活的巨噬细胞,即 M1 型;另一类则是替代途径激活的巨噬细胞,即 M2 型^[10]。TAM 也可以被

【基金项目】四川省科技厅重点研发计划项目 (编号: 2022YFS0212);成都市科技局技术创新研发项目 (编号: 2021-YF05-02143-SN);四川省人民医院临床研究与转化项目 (编号: 2021LY25);中国医药卫生事业发展基金会新锐肿瘤转化医学项目 (编号: chmd2025-xrky01-04)

△通讯作者

区分为具有 M1 样特性和 M2 样特性的两个亚群。不同的剂量辐照对 TAM 表型分化有不同的影响:低剂量辐照(<2 Gy)可诱导巨噬细胞极化为 M1 型,分泌促炎因子(如 TNF- α 、IL-12),促进炎症反应,增强抗肿瘤免疫效应,还可产生相关趋化因子招募效应 T 细胞^[11]。高剂量辐照(>8 Gy)通常促进 TAM 向 M2 型极化,分泌 IL-10、TGF- β 等抑制免疫,并促进血管生成。在门静脉癌栓的放疗中,一般剂量 2~5 Gy/次,治疗次数为 6~14 次,总放射剂量 22~48 Gy^[12]。在这种低剂量下可以有效诱导 TAM 向 M1 型极化,持续调控 TAMs 表型,减少对正常组织的损伤,同时增加肿瘤浸润免疫细胞的丰度,发挥促炎活性。

经过放射治疗干预后,巨噬细胞活性显著增强,并产生了更多的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。这种细胞因子通过自分泌的信号传导机制,即 TNF- α 直接与同一巨噬细胞表面上的 TNF- α 受体相结合,形成了一个正向反馈循环。这一结合过程促进了巨噬细胞的活化,还进一步提高了巨噬细胞合成与分泌血管内皮生长因子的能力。巨噬细胞释放的血管内皮生长因子,在肿瘤微环境中扮演了关键角色,它能够诱导肿瘤血管网络发生异常增生和形态扭曲,同时加剧了肿瘤内部的缺氧状况。这些病理变化共同作用,使得肿瘤细胞对后续的辐射治疗产生了明显的抗性,从而降低了治疗效果。而通过诱导 M2 巨噬细胞向 M1 极化可以改善辐射抗性,限制巨噬细胞在 TME 中的浸润是克服放射抗性和提高放疗治疗效果的主要策略之一^[13]。

在门静脉癌栓的肿瘤微环境中,PD-L1 表达水平与 M2 型 TAMs 浸润呈正相关^[14]。放疗可以通过诱导 DNA 损伤和干扰素信号通路激活,上调肿瘤细胞和 TAMs 的 PD-L1 表达,从而增强免疫检查点抑制剂的敏感性^[15]。综上所述,放疗对肿瘤相关巨噬细胞的影响是多方面的,涉及 TAMs 的表型、功能及其在肿瘤微环境中的作用。未来的研究应进一步揭示放疗对 TAMs 影响的具体机制,为优化放疗方案和制定更加合理的联合治疗方案提供科学依据。

2.1.2 肿瘤浸润性淋巴细胞 肿瘤浸润性淋巴细胞是机体对恶性肿瘤的一种产生免疫应答反应的主要细胞。当机体识别到癌变细胞时,免疫系统的 T 细胞就会攻击这些癌细胞,然后 T 细胞在肿瘤组织内增殖并浸润,就形成了肿瘤浸润性淋巴细胞。肿瘤浸润性淋巴细胞主要包括 CD8⁺T 细胞(CTL)、CD4⁺辅助 T 细胞(Th Cell)、调节性 T 细胞(Treg)以及自然杀伤细胞等多种类型的免疫细胞。其中 CTL 是细胞免疫的主要力量,它可以通过释放穿孔素、

颗粒酶或肿瘤坏死因子介导肿瘤细胞的选择性凋亡^[16]。辅助性 T 细胞在免疫应答中起中间作用,它可以通过自身数量的扩增来激活其他类型的免疫细胞,让它们直接参与免疫反应,使这些细胞能够直接且有效地参与到免疫反应中,共同对抗病原体或异常细胞。Treg 细胞则负责机体免疫反应的上调和下调,它们是维持免疫耐受和防止自身免疫反应的重要力量^[17]。Tregs 具有多种表型,其中 CD4⁺T 细胞可以抑制对自体肿瘤细胞的免疫反应。这种抑制效应常常被认为是免疫治疗失败的一个主要原因。

通常而言,相较于 CD8⁺T 细胞,CD4⁺T 细胞展现出更高的放射抵抗性,而 Treg 细胞则在辐射抵抗方面表现出更强的能力^[18]。放疗可以增强 T 细胞与抗原的结合,提高抗原呈递的有效性,从而启动 T 细胞的初始分化,最终激活机体适应性免疫的记忆。放疗不仅可以通过诱导 DNA 双链断裂直接杀伤或诱导肿瘤细胞凋亡,还可以诱导细胞因子的产生和释放,这些细胞因子相互作用,使 MHC I 类分子、肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)的表达增加,进一步激活了 T 细胞,并促进 T 细胞向肿瘤部位的浸润。此外,这些促炎细胞因子不仅增强了 T 细胞的抗肿瘤活性,还可以驱动树突状细胞向邻近淋巴结迁移,以进一步激活和扩增抗肿瘤免疫反应。

CXCL16 在多种癌症中表达异常,可能参与癌症的发生、发展和转移过程。有研究表明,辐射可以刺激肿瘤细胞增加 CXCL16 的分泌量,CXCL16 作为一种重要的趋化因子,具有强大的吸引力,能够召集多种免疫细胞至肿瘤部位,如 T 细胞、单核细胞和巨噬细胞等,尤其是 Th1 细胞和活化的 CD8⁺T 细胞。通过增加 CXCL16 的分泌,可以诱导更多的 T 细胞向肿瘤部位迁移和浸润,从而增强机体的抗肿瘤免疫反应^[19]。此外,放疗可以通过增加 TME 中 Treg 细胞的数量来调节 TME 中 CD4/CD8 T 细胞的比例,可以使肿瘤中的 Treg 细胞(CD4⁺/FoxP3⁺)的数量增加,而 CD8⁺T/treg 的比值降低,起到负向的抗肿瘤免疫调节作用^[20]。Treg 细胞可以将 ATP 转化为腺苷,并通过增加 CTLA4、TGF β 、IL-10、CD39、CD73 等的产生参与免疫抑制反应^[21]。

放疗对肿瘤浸润性淋巴细胞的影响不仅包括数量上的变化,也包括功能上的改变。未来,随着对放疗和免疫治疗机制研究的不断深入,放疗与肿瘤浸润性淋巴细胞治疗的联合应用将在肿瘤治疗中发挥更加重要的作用。

2.1.3 树突状细胞(dendritic cell, DC) 树突状

细胞作为最强效的抗原提呈细胞,在肿瘤免疫监控中起着关键作用,能够识别和处理肿瘤相关抗原,并激活免疫反应来抑制肿瘤的生长和扩散。激活 DC 的主要因素中,最为常见的是抗原刺激,包括病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)。在放疗的情况下,射线杀死的肿瘤细胞释放 DAMPs,其中主要的成分包括三磷酸腺苷(ATP)和高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)等。这些 DAMPs 能够作为“危险信号”,被树突状细胞表面的模式识别受体识别,从而激活树突状细胞并促进其成熟。HMGB1 是其中一种重要的 DAMP,它能够诱导 DC 成熟,使 DC 更有效地向 T 细胞呈递抗原。此外,放疗还会导致钙网蛋白转移到肿瘤细胞膜上,并释放 ATP 等分子,这些分子同样结合到相应的受体上,促进 DC 的成熟和抗原呈递功能^[22]。此外,放疗可增强 DC 对肿瘤的抗原递呈,促进 T 细胞的活化和增殖^[23]。

放疗在某些情况下还能产生远隔效应,即放疗靶区范围之外的肿瘤病灶同样会出现缩小乃至消退的现象。这一效应的产生与放疗所诱导的免疫系统激活以及抗原呈递能力的增强之间存在着紧密的关联。通过放疗激活的树突状细胞能够迁移至淋巴结并激活 T 细胞,这些被成功激活的 T 细胞具备识别和攻击远处肿瘤转移病灶的能力。与此同时,放疗过程中释放的 DAMPs 和 TAA 推动树突状细胞向淋巴结迁移,并进一步促进全身抗肿瘤免疫应答的出现^[24]。另一方面,辐射产生的炎性细胞因子可增强 DC 的功能,对辐射产生免疫刺激反应^[25]。放疗剂量对树突状细胞的影响具有双重性,致死剂量的放疗能够导致肿瘤细胞死亡并释放“危险”信号,招募和激活树突状细胞;而非致死剂量的放疗则能够诱导肿瘤炎症,重塑肿瘤免疫微环境。这一过程有助于促进树突状细胞等免疫细胞的浸润和激活。在一定剂量范围内(如 2~20 Gy),放疗并不会影响 DC 的存活率,但是放疗可以影响 DC 的细胞骨架,通过促进活性氧诱导的细胞骨架重构,来增强其重排能力。这种变化有助于 DC 在体内的迁移和归巢。与标准的照射剂量(如 2 Gy)相比较,单次实施高剂量的辐射(例如 20 Gy)能显著增强外周组织中的 DC 以及循环中的 DC 向淋巴组织的迁移与归巢能力^[26]。除了辐射对 DC 展现出的积极免疫效应,辐射也可能通过某种机制导致 DC 的功能受到抑制,进而影响到整个免疫系统的反应性和效率^[27]。

2.2 非免疫细胞

2.2.1 放射治疗对肿瘤细胞的影响 放射治疗能够促使肿瘤细胞 DNA 受损并断裂,进而触发 DAMPs 的暴露,然后被特定的模式识别受体所捕捉,诱导肿瘤细胞发生免疫原性死亡,并触发相应的抗肿瘤免疫反应机制。每种肿瘤对射线的敏感性不同,门静脉癌栓的放疗敏感性高于原发灶,实验发现门静脉癌栓中的肿瘤细胞在放疗后更有可能发生凋亡与死亡,并且还可以抑制其增殖和迁移能力^[28]。与原发灶的肝癌细胞相比,门静脉癌栓中的癌细胞可能具有不同的生物学特性。门静脉癌栓中的癌细胞可能处于更活跃的增殖状态,对放疗引起的 DNA 损伤更为敏感。例如来源于门静脉癌栓的肝癌细胞 CSQT-2 较肝癌细胞 Hep3B、Huh7 对射线更为敏感。当 CSQT-2 细胞经 X 射线照射后,细胞周期被阻滞在 G2/M 期,从而较大程度地抑制了 CSQT-2 细胞的增殖能力^[29]。对于门静脉癌栓而言,放疗直接作用于癌栓内的癌细胞,引起癌栓的缺血坏死,这是因为癌栓内部往往存在血管受压、血流不畅等问题,放疗能够破坏癌栓内的血管结构,进一步减少癌细胞的血供,加速其坏死过程^[30]。

2.2.2 放射治疗对血管的影响 在门静脉癌栓放疗中,放射治疗在破坏癌细胞的同时,也可能促进血管周围组织的修复和再生。在某些情况下,放射治疗可能导致癌栓血管的部分再通,进而改善门静脉的血流状况,同时也会导致内皮细胞功能障碍,主要表现为细胞通透性提升,与下层基膜的分离,以及细胞凋亡的发生。当辐射剂量达到较高水平(8~16 Gy)时,酸性鞘磷脂酶的表达增加,而这种酶能够诱导内皮细胞凋亡。这种内皮细胞的功能障碍以及细胞凋亡会进一步导致辐射后的炎症反应和纤维化的发生^[31]。从结构上讲,射线对脉管系统的照射会引起剂量依赖性的血管破坏,具体而言,高剂量的放疗有可能激发新生血管的形成,然而,当剂量超过 5~10 Gy 的范围时,这种情况下可能会导致血流量的永久性减少,使血管结构发生不可逆的损害^[32]。相比之下,低剂量的放疗可以改善肿瘤血管结构,诱导肿瘤血管正常化,促使肿瘤血管趋于正常化,进而改善肿瘤内部的氧气供应状况,增强免疫细胞的浸润和攻击能力^[33]。多种因素共同作用于放疗所触发的肿瘤血管变化之中,诸如放疗总体剂量的高低、每次照射剂量的分配比例,以及肿瘤本身的类型差异、所在部位的特殊性、分期早晚等核心特征。相较于周边正常组织的血管,肿瘤血管往往因缺乏基底膜与周细胞的覆盖,而展现出更为显著的渗透性与渗漏性,这使得它们对辐

射尤为敏感。位于肿瘤微环境内的内皮细胞,展现出了异常快速的增殖速度,这一显著特性并非偶然,而是与它们内在所具备的独特放射敏感性紧密相关,共同影响着肿瘤的生长与响应治疗的动态过程^[34]。

总体而言,放射治疗对门静脉癌栓血管的影响是多方面的,这些影响可能进一步加剧患者的病情,因此在放疗过程中需要密切监测患者的病情变化,以及精确控制辐射剂量。

2.2.3 放射治疗对基质细胞的影响 癌症相关成纤维细胞在组成肿瘤基质的细胞构成中占据主要地位,在肿瘤的发生、发展和转移过程中发挥着至关重要的作用。在不同的肿瘤类型和进展阶段,CAFs 的表型和功能存在显著差异。有研究显示,CAFs 能够激活下游的转录因子 CEBP,然后 CEBP 直接与迁移抑制因子 (migration inhibitory factor, MIF) 的启动子结合。而 MIF 表达的上调则会促进骨髓来源抑制细胞的增殖,使其在肝细胞癌中聚集,大量骨髓来源抑制细胞则能抑制效应 T 细胞和 NK 细胞的活性^[35]。

其他研究也表明,CAFs 能通过不同的途径减弱免疫细胞的抗癌活性,例如 CAFs 能够分泌免疫抑制因子,如 TGF- β 、IL-10,抑制 T 细胞的活化和功能,减少抗原呈递,并促进抑制性免疫细胞(如调节性 T 细胞 Treg)的增殖;或着通过调节铁代谢来降低 NK 细胞的活性^[36]。在肝细胞癌中,CAFs 高表达 SCUBE1 蛋白,SCUBE1 通过激活 Shh/Gli1 通路促进肝细胞癌的恶性和干性^[37]。CAF 的异质性根据肿瘤类型和疾病的分期而不同,也可能决定它们是否表现出促瘤或抑瘤作用^[38]。在放射治疗过程中,辐射会促使整合素(特别是 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 和 $\alpha 5$)的表达水平上升,进而稳固 CAF 的迁移特性。这种由整合素介导的附着机制,可能为 CAF 的生存提供了有利条件,因此 CAFs 在门静脉癌栓放疗后能够大量存在,对 TME 结构和功能有重要作用^[39]。总的来说,放疗通过 CAFs 间接影响肿瘤微环境:其一是促进肿瘤干细胞转化,这些干细胞具有更强的增殖能力和抗药性,是肿瘤复发和耐药的重要原因;其二,放疗后 CAFs 可能进一步增强免疫抑制作用;其三,放疗干预后的 CAFs 可能通过调节肿瘤细胞的代谢途径来促进肿瘤增殖。

3 结论

在肝癌的门静脉癌栓治疗中,放射治疗已经从传统的姑息性手段逐步发展为综合治疗的核心环节,通过多种途径影响门静脉癌栓的肿瘤微环境,

其疗效取决于免疫激活与抑制的动态平衡、血管反应及联合治疗策略。放射治疗对门静脉癌栓中的肿瘤微环境的影响为放射治疗在肝癌伴门静脉癌栓患者中的联合治疗应用提供了重要的理论依据和实践指导。未来需进一步筛选预测放疗反应的标志物(如 PD-L1 表达、T 细胞浸润程度),并探索生物标志物指导下的个体化方案,探索新型放疗技术以及结合精准放疗与分子靶向/免疫治疗,以突破当前治疗瓶颈,改善门静脉癌栓患者的预后。

【参考文献】

- [1] Liu BL, Chow R, Meyers BM, et al. Treatment modalities to manage hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 117(2): e319.
- [2] Zhou J, Sun H, Wang Z, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 edition)[J]. *Liver Cancer*, 2023, 12(5): 405-444.
- [3] 李玮,王雯,齐梦剑,等. 肝癌合并门静脉癌栓局部治疗进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(5): 591-596.
- [4] 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]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2024, 10(3): 17-68.
- [5] Wang J, Luo J, Yin X, et al. Jiedu granule combined with transcatheter arterial chemoembolization and gamma knife radiosurgery in treating hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *BioMed Research International*, 2019, 2019(1): 4696843.
- [6] Goenka A, Khan F, Verma B, et al. Tumor microenvironment signaling and therapeutics in cancer progression[J]. *Cancer Communications*, 2023, 43(5): 525-561.
- [7] 伊陈禾,杨鑫,王翔宇,等. 肝细胞癌(HCC)门静脉癌栓(PVTT)形成的分子机制研究进展[J]. *复旦学报(医学版)*, 2019, 46(2): 261-266.
- [8] McLaughlin M, Patin EC, Pedersen M, et al. Inflammatory microenvironment remodelling by tumour cells after radiotherapy[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2020, 20(4): 203-217.
- [9] Vitale I, Manic G, Coussens LM, et al. Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment[J]. *Cell Metabolism*, 2019, 30(1): 36-50.
- [10] 吴卓越,黄朝晖. 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤放射治疗中的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(9): 870-874.
- [11] Zhou S, Zhu M, Wei X, et al. Low-dose radiotherapy synergizes with iRGD-antiCD3-modified T cells by facilitating T cell infiltration[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2024, 194: 110213.
- [12] 梁军,过欣来,吴迪,等. 放射联合介入治疗对肝细胞癌伴门静脉癌栓患者的降期作用研究[J]. *肝胆外科杂志*, 2022, 30(4): 253-257.
- [13] Huang J, Wu Q, Geller DA, et al. Macrophage metabolism, phenotype, function, and therapy in hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2023, 21(1): 815.
- [14] Zhou X, Hu Y, Sun H, et al. Relationship between SUVmax on 18F-FDG PET and PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(10): 3107-3115.