

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-02-004

· 综 述 ·
· REVIEW ·

组织驻留记忆 T 细胞在实体瘤治疗中的研究进展

丛嘉铖, 刘晨, 牛焯炜, 杨金凤
(桂林医学院基础医学院, 桂林 541199)

摘要 血液循环中存在大量的免疫细胞, 它们能够阻止病原微生物的感染和入侵, 并在肿瘤防治中发挥重要作用。组织驻留记忆 T 细胞 (TRM) 是一个特殊的肿瘤浸润淋巴细胞亚群, 能够无限期地驻留在组织中, 对其同源抗原作出快速的免疫应答。TRM 包括 CD4⁺ 和 CD8⁺ 两个亚群, 均以表达 CD69 和 CD103 标记物为主要特征, 通过产生杀伤性细胞因子等方式, 激活固有免疫和适应性免疫应答。TRM 在减缓肿瘤发生发展、抑制转移和降低肿瘤复发等方面的作用已在多种实体瘤中得到证实。为深入研究这些细胞的生物学特性和免疫机制, 在查阅文献的基础上, 梳理组织驻留记忆 T 细胞的基本生物学特征, 综述 CD8⁺ TRM 细胞在乳腺癌、非小细胞肺癌和肝癌等实体瘤治疗中的作用和研究进展, 旨在为肿瘤治疗提供新的策略和靶点。

关键词: 组织驻留记忆 T 细胞; CD103; CD69; 实体瘤

中图分类号: R730.2

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)02-0025-06

Research progress in the therapeutic application of tissue-resident memory T cells in solid tumors

CONG Jiacheng, LIU Chen, NIU Yewei, YANG Jinfeng
(College of Basic Medicine, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

Abstract There are a large number of immune cells in the blood circulation, which are capable of preventing infection and invasion by pathogenic microorganisms and also play an important role in tumor progression. Tissue-resident memory T cells (TRM) are a special subset of tumor infiltrating lymphocytes that can indefinitely reside in tissues and respond rapidly to their homologous antigens. TRM consists of two subgroups, CD4⁺ and CD8⁺, both characterized by the expression of CD69 and CD103 markers, which activate innate and adaptive immune responses through the production of cytotoxic cytokines. The role of TRM in slowing down tumor occurrence and development, inhibiting metastasis, and reducing tumor recurrence has been confirmed in various solid tumors. In order to further investigate the biological characteristics and immune mechanism of these cells, based on literature review, the basic biological characteristics of tissue resident memory T cells were combed, and the role and research progress of CD8⁺ TRM cells in the treatment of solid tumors such as breast cancer, non-small cell lung cancer and liver cancer were

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82060034, 82100234); 广西自然科学基金项目 (2020GXNSFBA297004)。

第一作者: 丛嘉铖, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤免疫。

通信作者: 杨金凤, Gmuyangjf@glmc.edu.cn。

reviewed, aiming to provide new strategies and targets for tumor treatment.

Keywords: tissue-resident memory T cells; CD103; CD69; solid tumors

肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)是一种存在于肿瘤微环境中的免疫细胞,包括细胞毒性 T 细胞、辅助性 T 细胞、调节性 T 细胞、B 细胞等,这些细胞直接或间接地参与免疫反应,影响肿瘤的生长和转移。一个特殊的 TIL 亚群,其能无限期地驻留在组织中,并对同源抗原作出快速的免疫应答,称为组织驻留记忆 T 细胞(tissue-resident memory T cells, TRM)。TRM 细胞是记忆性 T 细胞的一种,在局部淋巴结中长期驻留,介导局部的免疫应答^[1-2],在控制疾病感染、抑制肿瘤生长转移等方面具有重要作用。TRM 细胞表型分化和组织驻留性受多种细胞因子和转录因子调控,目前已知主要表型分子包括 CD103、CD69、CD49a 和 CD44^[3-4]。TRM 细胞可经多种途径联系天然免疫与适应性免疫,从而介导局部的免疫应答^[5-6]。近年来,研究人员在上皮来源的肿瘤如乳腺癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌以及非上皮来源的肿瘤如恶性胶质瘤、黑色素瘤等组织中,均发现 TRM 细胞的聚集^[7-8]。TRM 细胞能够

对再次感染迅速响应,产生大量细胞因子和趋化因子,募集和活化其他的免疫细胞,介导局部的病原体清除和发挥抗肿瘤作用。此外,TRM 细胞还参与调节炎症反应、组织修复和再生等过程。因此,深入理解和研究 TRM 细胞的生物学特性,将有利于进一步开发新的免疫治疗方向和策略。

1 TRM 细胞的基本生物学特征

1.1 TRM 细胞分布

TRM 细胞是一组独特的记忆 T 细胞,主要在外周非淋巴器官中形成和持续存在,具有效应和记忆 T 细胞功能。TRM 细胞通过表达组织驻留基因,使得其能够在外周组织驻留,发挥长期有效的免疫保护作用。TRM 细胞几乎分布在每个器官中,它们不仅参与免疫防御反应,还协调维持局部和全身组织的稳态和修复功能^[9]。TRM 细胞主要分为 CD8⁺ TRM 细胞和 CD4⁺ TRM 细胞两个亚群,TRM 细胞在体内的分布如图 1 所示。

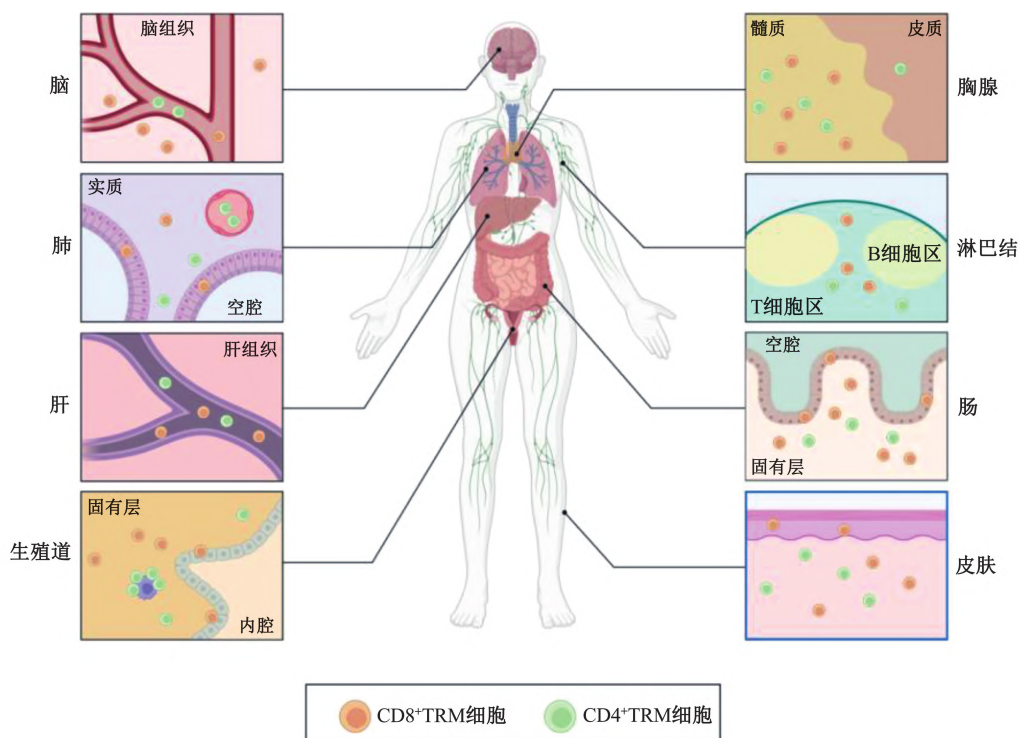


图 1 TRM 细胞在体内的分布

1.2 TRM 细胞表型特征

TRM 细胞本质上属于记忆 T 细胞,但具有自己独特的表型分子和功能。依据 CD62L 和 CCR7 的表达水平,传统的记忆 T 细胞分为中枢记忆 T 细胞和效应记忆 T 细胞两个亚群。中枢记忆 T 细胞以 CD62L^{hi}CCR7^{hi}为特征,分布于次级淋巴器官^[10];效应记忆 T 细胞以 CD62L^{lo}CCR7^{lo}为特征,存在于脾和

淋巴组织以外的器官和组织^[11]。TRM 细胞以表达 CD103^[12]、CD69^[3] 为主,皮肤 TRM 细胞合并表达 CD49a^[13],黏膜组织 TRM 细胞合并表达 CD44^[14]。TRM 细胞在多种组织和黏膜局部驻留,参与调节局部的免疫应答。传统记忆 T 细胞和 TRM 细胞的特性比较如表 1 所示。

表 1 传统记忆 T 细胞和 TRM 细胞的特性比较

特征	传统记忆 T 细胞	TRM 细胞
表型分子	CD45R, CCR7, CD62L	CD69, CD103, CD49a, CD44
组织分布	循环系统、淋巴结	组织和黏膜表面
功能	快速反应,介导全身性免疫应答	局部免疫保护和抗病原微生物
活化条件	需抗原刺激	自主活化
增殖速度	迅速增殖	相对较慢
存活时间	相对较长(数月至上数年)	长期驻留于组织内

1.3 TRM 细胞的产生和维持

TRM 细胞的产生与维持是一个复杂的过程,涉及多个信号通路和分子机制,这些细胞在非淋巴组织中提供持久的免疫保护,具有免疫调节和组织修复功能。相关研究^[15]表明,将 TRM 细胞分为 CD69⁺CD103⁻和 CD69⁺CD103⁺两个亚群。CD103 是一种整合素,表达于上皮内 T 细胞和循环调节性 T 细胞^[4],是 TRM 细胞的主要标志。CD103 与配体 E 钙黏素结合,促进 TRM 细胞在肠道局部的生成^[16]。CD103 分子的表达是 CD8⁺T 细胞在肠道上皮层聚集和滞留所必需的,但并非 TRM 细胞表型和功能的关键因素。CD69 在多种组织驻留细胞,包括 TRM 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞中均有表达,是 TRM 细胞的另一个重要标志^[17]。CD69 缺陷小鼠皮肤组织 TRM 细胞的数量明显减少。当 TRM 前体细胞进入外周组织后,CD69 表达上调,CD69 通过下调 S1PR1 表达,减弱 TRM 细胞的再循环,促进其在组织中的驻留。

TRM 细胞通过多种机制促进其在组织中表型的维持。首先,TRM 细胞表达高水平的整合素和一些黏附分子,使其能够与组织细胞紧密结合,在组织中形成稳定的局部微环境。其次,TRM 细胞通过产生细胞因子和趋化因子募集,激活其他免疫细胞(巨噬细胞和 T 细胞),增强局部的免疫应答。再次,TRM 细胞生成过程中,Wnt、Notch 和 TGF- β 等信号通路

和分子的激活也有利于后续 TRM 细胞表型在局部的维持。此外,TRM 细胞还通过自我更新和增殖来维持其数量和功能。

2 TRM 细胞在常见肿瘤中的研究进展

经典理论认为,记忆 T 细胞主要存在于血液和次级淋巴器官^[18],因此大量且持续存在于外周组织中的抗原特异性 CD8⁺T 细胞,最初被认为是来源于循环的效应记忆 T 细胞。在后续的研究^[19]中发现,这类 CD8⁺T 细胞能够有效控制恶性肿瘤生长,具有重要的抗感染和抗肿瘤作用。

在肿瘤的早期发生和转移过程中,TRM 细胞是第一批与转化细胞相互接触和作用的细胞。循环记忆 T 细胞通过血液和淋巴循环,提供广泛的组织免疫监视,然而在感染消退后的很长时间内,大多数记忆 CD8⁺T 细胞都是非循环的。相反,CD8⁺TRM 细胞则稳定地存在于组织中,展现出与循环记忆 CD8⁺T 细胞不同的转录和表型特征^[7]。在乳腺癌、非小细胞肺癌和肝细胞癌以及恶性胶质瘤和黑色素瘤等肿瘤组织中均存在着 TRM 细胞的聚集^[20-21]。在 T 细胞浸润程度相似的肿瘤中,富含 CD8⁺TRM 细胞的肿瘤预后效果最佳^[10]。不同类型肿瘤中 CD8⁺TRM 细胞的特征如表 2 所示。

表 2 不同类型肿瘤中 CD8⁺TRM 细胞的特征

肿瘤类型	人类或小鼠	表型分子	功能(细胞因子或趋化因子)
乳腺癌	人类	CD103, CD69, CD244	IFN- γ , TNF- α , IL-2, 颗粒酶 B
肝癌	人类	CD103, CD69, CD28, CD71, CD49a, CD49b, CD54, CD84, CD98	IFN- γ , TNF- α , 颗粒酶 B, GM-CSF, IL-4, IL-2, IL-17A, IL-22, IL-10
肺癌	人类	CD103 ^{hi} or ^{lo} , CD69, CD28, 4-1BB, CD127 ^{lo} , Ki-67, CD49a	IFN- γ , TNF- α , 颗粒酶 A/B, CXCL13, CCL5, CCL3 IFN- γ
肺癌	小鼠	CD103, CD69, CD49a, CD244	

2.1 CD8⁺TRM 细胞在乳腺癌中的作用

三阴性乳腺癌和 HER2 阳性乳腺癌在免疫治疗中已展现出良好的效果^[22]。在乳腺肿瘤实质中的 CD8⁺TIL 与三阴性乳腺癌患者的无复发生存期的相关性较强,与间质中的 CD8⁺TIL 相关性较弱^[23-24]。乳腺癌组织中的 TIL 中存在 CD8⁺TRM 细胞,这些细胞表达较高水平的免疫检查点分子和效应蛋白,在乳腺癌的免疫监视中发挥重要作用,是重要的免疫检查点抑制调节靶点^[20]。肿瘤组织中表达高水平 CD8⁺TRM 细胞特征的乳腺癌患者预后更好。CD8⁺TRM 细胞表达 CD103,有助于肿瘤实质中浸润和表型的维持。乳腺肿瘤的瘤周组织中 CD8⁺T 细胞的密度与肿瘤实质中 CD8⁺CD103⁺TRM 细胞的密度高度相关,而肿瘤中的总 CD8⁺T 细胞密度与肿瘤实质中 CD8⁺CD103⁺TRM 细胞的密度相关性较低。这些数据表明,肿瘤实质中的 CD8⁺TRM 细胞浸润是乳腺癌患者无复发的强预测因子,也是肿瘤免疫治疗中的关键要素。TRM 细胞选择性地定位于肿瘤局部,在肿瘤微环境中长期存活,形成一种局部免疫防御屏障,从而发挥抗肿瘤的作用。

CD8⁺T 细胞通过直接杀伤肿瘤细胞和形成免疫记忆在乳腺癌中发挥重要作用,提供抗肿瘤免疫保护。TRM 细胞则通过形成局部免疫防御屏障,减少肿瘤细胞的扩散和复发。因此,深入研究 CD8⁺T 细胞和 TRM 细胞在乳腺癌中的作用和调控机制,将有助于研发更有效的免疫治疗策略。

2.2 CD8⁺TRM 细胞在非小细胞肺癌中的作用

肺癌患者的生存率与有效的抗肿瘤免疫反应呈正相关。在非小细胞肺癌中,TIL 表现出与 TRM 细胞相关的表型和功能特征,包括组织特异性归巢分子和表达免疫耗竭标记物。高浸润的 TRM 细胞样

TIL 与肺癌患者的良好预后相关,表明 TRM 细胞样 TIL 有助于提高抗肿瘤免疫反应^[25]。在小鼠和人类肺组织中,大多数 CD8⁺TRM 细胞表达 CD103,而 CD4⁺TRM 细胞表达较少。基于肺组织中 CD103⁺TIL 细胞的单细胞测序结果显示,CD8⁺TRM 细胞在非小细胞肺癌中的活化程度更高,细胞异质性和肿瘤特异性更强。

将从未吸烟者和曾吸烟者的健康肺与肺癌患者肺组织进行对比,分析结果表明,在曾吸烟者肺中具有 TRM 表型的细胞。临床前模型研究^[26]结果显示,肿瘤特异性 TRM 细胞通过招募免疫细胞、减少 MHC I 类蛋白的表达和提高对免疫检查点抑制剂的抗性等方面,有促进肿瘤的免疫逃逸的效果,提示在肿瘤发生过程中,增强 TRM 细胞活性,能提高肿瘤免疫治疗的效果。

2.3 CD8⁺TRM 细胞在肝癌中的作用

原发性肝癌分为肝细胞癌和肝内胆管癌。肝细胞癌占全球原发性肝癌的 75%~85%,胆管癌占原发性肝癌的 10%~15%。早期局部肿瘤主要采用手术、经动脉栓塞和射频消融等治疗方法,但术后复发率较高,且预后较差,尤其是晚期肝癌的预后效果极不理想^[27]。随着对肝细胞癌免疫研究的深入,CD8⁺TRM 细胞的作用也逐渐受到重视。肝细胞癌患者体内 CD8⁺TRM 细胞较终末分化的效应 T 细胞更易被募集到肿瘤发生部位。部分记忆 CD8⁺T 细胞亚群是肝细胞癌 PD-1 治疗的主要效应细胞,其表达水平与肿瘤的进展呈正相关。利用单细胞 RNA 测序技术,研究人员分析比较肝细胞癌患者肿瘤组织中 TIL 的转录特征。结果显示,在肝细胞癌中有大量的 CD8⁺TRM 细胞富集。CD8⁺T 细胞是肿瘤组织中主要的效应性 T 细胞,其功能随着肿瘤细胞的浸润出现耗竭,

导致肝细胞癌的恶化。而肿瘤组织中的多种细胞因子和趋化因子的产生,能够形成利于 CD8⁺TRM 细胞群体产生和维持功能的微环境,有助于提高免疫细胞的抗肿瘤效应^[28]。

在肝细胞癌患者的肝组织中,PD-1、TIM-3、LAG-3 和 CTLA-4 等免疫检查点分子在 CD8⁺T 细胞中的表达显著提高,其水平与肝功能损失正相关。肝癌组织中浸润的 TIL 细胞高表达 CD69 和 CD103,且 CD103⁻CD8⁺TIL 与 PD-1⁺CD8⁺TIL 在相同患者组织中的表达趋于一致,提示 CD8⁺TRM 细胞可能是 PD-1 抗体治疗的主要细胞群。

研究人员观察到在乙型肝炎病毒相关性肝癌中,CD69⁺和 CD103⁺的 CD8⁺TRM 细胞在肿瘤组织中大量聚集,其细胞数量显著高于邻近肝组织和外周血^[29]。同时,CD8⁺TRM 细胞上 PD-1 在乙型肝炎病毒相关性肝癌中的表达与非病毒性肝细胞癌中存在明显差异,提示肝细胞癌的病因可能与 CD8⁺TRM 细胞的生成和存活、T 细胞的免疫功能和肝细胞癌的临床预后,尤其是免疫检查点抑制剂治疗相关联^[30]。可以肯定的是,肿瘤中 CD8⁺TRM 细胞的水平与肝细胞癌患者的良好生存预后显著相关,这为肝癌免疫检查点治疗法的应用提供重要的依据和方向。

3 总结与展望

本文综述有关 TRM 细胞,尤其是 CD8⁺TRM 细胞的基本特征,以及其在实体瘤中发挥的作用和在治疗中的应用研究,实现针对肿瘤特异性 TRM 细胞的生存和维持,对肿瘤免疫治疗应用具有重要的意义。本文研究方向包括提高 CD8⁺T 细胞表面 CD103 的表达、增加肿瘤相关 TRM 细胞的数量、降低免疫检查点分子的表达量和提高免疫治疗的水平等。目前,在不同组织中所发现的 TRM 细胞群存在明显的表型异质性。CD69 或并不是区分再循环细胞和 TRM 细胞的决定性标记。因此,仅仅依据表型标记来鉴定 TRM 细胞或不能完全可靠地鉴别所有 TRM 细胞,利用成像等手段示踪 TRM 细胞将是界定该细胞的最可靠方法之一,也是今后研究 TRM 细胞的主要方向。

尽管目前 TRM 细胞在肿瘤治疗中已显示出潜

在的应用价值,但其在临床治疗中的应用仍然面临许多技术和安全性的问题。例如,如何选择性扩增具有抗肿瘤活性的 TRM 细胞,以及如何确保其在体内的安全性等。此外,单独靶向 TRM 细胞可能无法完全消除肿瘤,因此针对 TRM 细胞的靶向治疗还需与其他治疗策略联合应用。例如,将靶向 TRM 细胞与其他免疫治疗方法(如免疫检查点抑制剂)或传统治疗方法相结合,可能会取得更好的效果。

TRM 细胞在肿瘤治疗中具有巨大的潜力,但也面临一些挑战。通过进一步的研究,揭示 TRM 细胞在肿瘤免疫中的作用和机制,从而更好地利用靶向 TRM 细胞来提高肿瘤治疗效果。

参考文献

- [1] WILLEMSSEN M, TIO D, KREBBERS G, et al. Presence of skin tissue-resident memory T cells in human nonmalignant and premalignant melanocytic skin lesions and in melanoma[J]. *Am J Dermatopathol*, 2022, 44(6):416-423.
- [2] HASSERT M, HARTY J T. Tissue resident memory T cells: a new benchmark for the induction of vaccine-induced mucosal immunity[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1039194.
- [3] WALSH D A, BORGES DA SILVA H, BEURA L K, et al. The functional requirement for CD69 in establishment of resident memory CD8⁺T cells varies with tissue location[J]. *J Immunol*, 2019, 203(4):946-955.
- [4] REILLY E C, LAMBERT EMO K, BUCKLEY P M, et al. T_{RM} integrins CD103 and CD49a differentially support adherence and motility after resolution of influenza virus infection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(22):12306-12314.
- [5] LI Y K, YOU Z R, TANG R Q, et al. Tissue-resident memory T cells in chronic liver diseases: Phenotype, development and function[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:967055.
- [6] PLUNKETT K R, ARMITAGE J D, INDERJEETH A J, et al. Tissue-resident memory T cells in the era of (Neo) adjuvant melanoma management[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1048758.
- [7] MORA-BUCH R, BROMLEY S K. Discipline instages: regulating CD8⁺ resident memory T cells[J]. *Front Immunol*, 2021, 11:624199.
- [8] 杨丽颖,薛洪范,张薇,等.CD8⁺Trm 与肿瘤细胞空间分布特征对局部晚期非小细胞肺癌复发的预测价值[J].中

- 华肿瘤防治杂志,2023,30(5):287-294.
- [9] JIN J M, CONG J C, LEI S B, et al. Cracking the code: Deciphering the role of the tumor microenvironment in osteosarcoma metastasis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110422.
- [10] ZENG J H, LIANG S, ZHANG X T, et al. Assessment of clinical competency among TCM medical students using standardized patients of traditional Chinese medicine: a 5-year prospective randomized study[J]. *Integr Med Res*, 2022, 11(2): 100804.
- [11] WANG T, SHEN Y F, LUYTEN S, et al. Tissue-resident memory CD8⁺ T cells in cancer immunology and immunotherapy[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104876.
- [12] WU J X, MADI A, MIEG A, et al. T cell factor 1 suppresses CD103⁺ lung tissue-resident memory T cell development[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(1): 107484.
- [13] BROMLEY S K, AKBABA H, MANI V, et al. CD49a regulates cutaneous resident memory CD8⁺ T cell persistence and response[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(9): 108085.
- [14] HOU C X, ISHI Y, MOTEGI H, et al. Overexpression of CD44 is associated with a poor prognosis in grade II/III gliomas[J]. *J Neurooncol*, 2019, 145(2): 201-210.
- [15] TOPHAM D J, REILLY E C. Tissue-resident memory CD8⁺ T cells: from phenotype to function[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 515.
- [16] CHENG L Q, BECATTINI S. Intestinal CD8⁺ tissue-resident memory T cells: from generation to function[J]. *Eur J Immunol*, 2022, 52(10): 1547-1560.
- [17] CIBRIÁN D, SÁNCHEZ-MADRID F. CD69: from activation marker to metabolic gatekeeper[J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(6): 946-953.
- [18] USHERWOOD E J, HOGAN R J, CROWTHER G, et al. Functionally heterogeneous CD8⁺ T-cell memory is induced by Sendai virus infection of mice [J]. *J Virol*, 1999, 73(9): 7278-7286.
- [19] MOLODTSOV A, TURK M J. Tissue resident CD8 memory T cell responses in cancer and autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2810.
- [20] SAVAS P, VIRASSAMY B, YE C Z, et al. Single-cell profiling of breast cancer T cells reveals a tissue-resident memory subset associated with improved prognosis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 986-993.
- [21] CORGNAC S, MALENICA I, MEZQUITA L, et al. CD103⁺ CD8⁺ T_{RM} cells accumulate in tumors of anti-PD-1-responder lung cancer patients and are tumor-reactive lymphocytes enriched with Tc₁₇ [J]. *Cell Rep Med*, 2020, 1(7): 100127.
- [22] NOZAKI Y, YAMAMURO M, TANAKA N, et al. Successful retreatment of metastatic triple-negative breast cancer with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy[J]. *Cancer Diagn Progn*, 2023, 3(3): 387-391.
- [23] 牛振宇,田晶.靶向调节肿瘤微环境治疗乳腺癌的研究进展[J]. *华夏医学*, 2022, 35(3): 123-129.
- [24] BATTISTI N M L, DE GLAS N, SOTO-PEREZ-DE-CELIS E, et al. Chemotherapy and gene expression profiling in older early luminal breast cancer patients: an International Society of Geriatric Oncology systematic review[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 172: 158-170.
- [25] MARCEAUX C, WEEDEN C E, GORDON C L, et al. Holding our breath: the promise of tissue-resident memory T cells in lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(6): 2819-2829.
- [26] WEEDEN C E, GAYEVSKIY V, MARCEAUX C, et al. Early immune pressure initiated by tissue-resident memory T cells sculpts tumor evolution in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(5): 837-852.
- [27] 谭超,曾西,何永华,等.CFTR在原发性肝细胞癌中的表达及临床意义[J]. *华夏医学*, 2023, 36(2): 24-30.
- [28] ZHANG Q M, HE Y, LUO N, et al. Landscape and dynamics of single immune cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell*, 2019, 179(4): 829-845.
- [29] LIM C J, LEE Y H, PAN L, et al. Multidimensional analyses reveal distinct immune microenvironment in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2019, 68(5): 916-927.
- [30] LI B, YAN C, ZHU J M, et al. Anti-PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy employed in treating hepatitis B virus infection-related advanced hepatocellular carcinoma: a literature review[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1037.

[收稿日期:2023-10-12]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:李佳睿,王彦翔]