

网络出版时间: 2024-07-19 09:04:20 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20240717.1654.025>

肝癌肿瘤微环境对仑伐替尼耐药的影响

方庭^{1,2} 综述 孙倍成^{1,2} 审校

摘要 肝细胞癌(HCC)是全球范围内常见的恶性肿瘤之一,约70%的HCC患者在诊断时就已经处于中晚期。随着对肝癌分子信号通路和肿瘤微环境研究的不断深入,靶向治疗在晚期肝癌治疗方面表现出显著优势并占据重要地位。仑伐替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,能够促进细胞凋亡、抑制血管生成、肿瘤细胞增殖和调节免疫反应,目前被批准为晚期肝癌一线治疗药物。近年来,随着仑伐替尼在临床上的广泛应用,其临床耐药问题也引起高度关注。该文综述了最新的仑伐替尼耐药性研究进展,梳理了肝癌中肿瘤微环境影响仑伐替尼抗药性的机制,并提出了相应的耐药性克服策略,为后续仑伐替尼基础研究提供参考,为临床制定治疗策略提供新的思路。

关键词 肝细胞癌; 仑伐替尼; 肿瘤微环境

中图分类号 R 735.7

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)08-1307-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.08.003

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝癌最主要的病理类型,占比高达80%,据中国癌症中心报道,2022年中国肝癌发病率排名第四,病死率排名第二^[1]。仑伐替尼通过靶向多种受体酪氨酸激酶发挥作用来抑制肿瘤细胞增殖,阻断肿瘤血管生成,从而抑制肿瘤的生长和扩散。临床研究^[2]表明仑伐替尼的疗效不劣于索拉非尼,但HCC的异质性和耐药性是影响仑伐替尼疗效的重要原因,患者从目前的全身治疗中获得的长期益处微乎其微^[3]。越来越多的研究^[4]表明,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在仑伐替尼耐药性发展过程中起着关键作用。该文主要就TME影响仑伐替尼耐药的相关研究进行综述,以期为后续治疗提供思

路、提高晚期HCC患者的疗效。

1 TME及仑伐替尼耐药性

TME是一个复杂的生物系统,由肿瘤细胞、免疫和炎症细胞、成纤维细胞、间质组织、微血管以及多种细胞因子和趋化因子共同构成^[5]。肿瘤耐药性不仅仅是肿瘤细胞内改变的结果,而且还受到肿瘤细胞与微环境相互作用的严重影响。鉴于HCC的异质性,洞察其肿瘤微环境的多元复杂性及内在相互作用对克服仑伐替尼以及其他治疗药物的耐药性至关重要。

1.1 免疫抑制微环境 与其他恶性肿瘤不同,HCC的TME的特征是严重的细胞外基质重塑和免疫抑制微环境。免疫逃逸是影响免疫治疗的主要因素,有研究^[6]表明仑伐替尼可以调节免疫细胞的活性来发挥抗肿瘤作用,但是耐药性的出现会影响这一过程。Deng et al^[7]发现仑伐替尼可以刺激炎症趋化因子CXCL2、CXCL5促进中性粒细胞浸润,并通过单羧酸转运蛋白-1(MCT1)/NF- κ B/COX-2通路诱导程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达,抑制抗肿瘤免疫。Torrens et al^[8]发现仑伐替尼联合抗程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)治疗可以激活免疫通路、减少调节性T细胞(Treg)浸润和抑制TGF β 信号传导来发挥免疫调节作用。Zhou et al^[9]发现源自黏膜相关恒定细胞T(MAIT)的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) TNF信号激活耐药HCC患者Treg细胞肿瘤坏死因子受体超家族成员1B(TNFRSF1B)的表达,促进HCC的免疫抑制。TNF-TNFR2介导的免疫抑制可能是仑伐替尼获得性耐药的机制之一。

1.2 低氧微环境 HCC是最常表现出瘤内低氧的恶性肿瘤之一。有一项研究^[10]报道了HCC细胞系低氧会诱导HIF-1 α 等转录因子表达以及激活MAPK通路,从而增强纤连蛋白产生,减弱仑伐替尼的作用进而导致耐药。另一项研究^[11]表明,在低氧条件下,HCC可以通过抑制自噬来增加神经纤毛蛋白-1(NRP1)表达,NRP1表达水平升高,仑伐替尼的

2024-05-11 接收

基金项目:安徽省临床医学研究转化专项(编号:202204295107020008);安徽省教育厅科研项目(编号:2022AH010070)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院¹ 肿瘤免疫医药基础研究中心、² 肿瘤免疫微环境研究及治疗安徽省重点实验室,合肥 230022

作者简介:方庭,女,硕士研究生;

孙倍成,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: sunbc@ahmu.edu.cn

抗肿瘤作用降低, HCC 细胞增殖和迁移能力增加。此外, Zhang et al^[12] 利用大规模公共数据分析, 显示低氧条件下过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂- α (PPARGC1A) 能够促进 HCC 进展及仑伐替尼耐药。

1.3 细胞外基质 肿瘤相关成纤维细胞是 TME 中的主要基质细胞类型, 在诱导化疗耐药性中起着重要作用。Eun et al^[13] 发现肿瘤相关成纤维细胞衍生的分泌磷蛋白 1 (SPP1) 在诱导 HCC 的多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 耐药性中起关键作用, SPP1 通过旁路激活致癌信号和上皮间质转化促进来增强 HCC 的 TKI 耐药性。分泌型糖蛋白 ADAMTSL5 是一种由肝癌细胞分泌的蛋白质, Arechederra et al^[14] 发现 ADAMTSL5 在肝肿瘤中表达增加, 且介导仑伐替尼耐药性, 抑制 ADAMTSL5 可以抵消仑伐替尼耐药性。成纤维细胞生长因子 19 (fibroblast growth factor, FGF19) 是 HCC 的驱动因素, 主要通过旁分泌和通过 FGFR4 结合的自分泌信号在肿瘤细胞中发挥致癌功能。Myojin et al^[15] 发现长期暴露于仑伐替尼会降低 HCC 细胞中 FGF19 的表达, 但 FGF19 的再表达会增加对仑伐替尼的敏感性。唾液酸转移酶 (ST6GAL1) 是 FGF19 下游的肿瘤衍生分泌蛋白, 可用作识别 FGF19 驱动仑伐替尼敏感性的血清生物标志物。

1.4 代谢重编程 通过代谢重编程可以改变 TME 内的代谢途径, 导致免疫抑制微环境的形成和耐药性增加。Hu et al^[16] 研究发现 HCC 细胞通过激活表皮生长因子受体和刺激下游 EGFR-STAT3-ABCBI 信号通路对仑伐替尼产生耐药性, 并伴有异常的胆固醇代谢和脂筏激活。Wang et al^[17] 探讨了酰基磷酸酶 1 (ACYPI) 通过 ACYPI/HSP90/MYC/LDHA 信号通路可以增强糖酵解, 并诱导肿瘤细胞增殖和转移及仑伐替尼耐药。Wei et al^[18] 通过基因组 CRISPR/Cas9 KO 文库筛选和转录组测序发现磷酸甘油酸脱氢酶 (PHGDH) 是索拉非尼、仑伐替尼等 TKI 耐药性的关键驱动因素, PHGDH 抑制剂 NCT-503 与索拉非尼联合治疗, 可显著抑制 HCC 增殖, 且在其他 FDA 批准的酪氨酸激酶抑制剂如仑伐替尼中也获得了类似的发现。表明靶向 PHGDH 是克服 HCC 中 TKI 耐药性的有效方法。Huang et al^[19] 利用全基因组 CRISPR/Cas9 文库筛选确定双特异性磷酸酶 4 (DUSP4) 为 HCC 仑伐替尼耐药性的重要驱动因素, 敲除双特异性磷酸酶 4 可以增强 HCC 细胞存活、增殖和迁移。此外, 另一项研究^[20] 表明

溶酶体蛋白跨膜 5 (LAPTM5) 可以通过促进自溶酶体的形成来驱动仑伐替尼耐药性, 从而促进自噬。羟氯喹 (HCQ) 或 LAPTM5 消除抑制自溶酶体形成与仑伐替尼联合可以抑制肿瘤生长。

1.5 肝癌干细胞 (cancer stem cells, CSCs) CSCs 是肝癌细胞的一个小亚群, 具有极强的自我更新和多向分化的能力, 能在化疗和放疗后存活下来, 再次引起肿瘤的生长。CSCs 的存在是肝癌治疗失败和耐药形成的另一个重要因素。近年的一项研究^[21] 表明 wnt 信号通路中跨膜蛋白 (FZD10) 通过 WNT/ β -catenin 和 Hippo 通路增强 CSCs 的特性, 并通过 β -catenin/c-Jun/MEK/ERK 通路导致肝癌细胞对仑伐替尼治疗产生耐药性; 另一项研究^[22] 表明 CD73 与 HCC 细胞成球能力正相关, 敲低 CD73 后肿瘤成球能力和仑伐替尼耐药性均下调, 而过表达 CD73 后出现相反的效果; 甾醇调节元件结合蛋白 2 介导的胆固醇生物合成对肝脏 CSC 的增强至关重要, 而甾醇调节元件结合蛋白 2 的缺失赋予了其对 TKI 的敏感性, 表明其在调节 HCC 的获得性耐药性中起作用^[23]; HCC 中, CD44 和 CD133 高表达定义癌症干细胞的特征, 并且与不良预后相关。

2 克服仑伐替尼耐药的策略

在克服仑伐替尼耐药性的问题上, 除了深入研究诱导耐药机制之外, 探索新的治疗策略是另一条重要途径。可以通过以下几种方法来克服耐药。

2.1 针对耐药机制的靶向治疗 仑伐替尼耐药性的机制多样且复杂, 针对耐药机制的精准治疗是提高其敏感性的方法之一。有研究^[16, 24] 报道 EGFR 能够诱导仑伐替尼耐药, 利用 EGFR 抑制剂厄洛替尼联合仑伐替尼治疗 HCC 具有协同抗肿瘤作用。自噬增强会影响仑伐替尼耐药, 阻断自噬是克服耐药的有效策略^[11, 20], 上皮间质转化会促进耐药, 靶向该信号通路可以恢复仑伐替尼的敏感性。在其他耐药机制方面, wnt 信号通路、CSCs、低氧环境等都可以促进耐药, 靶向这些通路也是克服耐药的有效策略。

2.2 联合治疗 仑伐替尼单药治疗极易出现耐药, 联合治疗是克服耐药的有效手段。一项 III 期临床试验^[25] 探究了仑伐替尼联合经动脉化疗栓塞术的治疗效果, 结果显示, 联合组患者的客观缓解率显著优于单药组, 仑伐替尼与免疫检查点抑制剂 (ICIs) 联合, 尤其是 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗治疗晚期肝癌时同样展现出了显著的治疗效果^[26-27]。还有学

者^[24]探究了中药成分如姜黄素等与仑伐替尼联合治疗,结果均显示联合治疗组可以提高 HCC 对仑伐替尼敏感性从而增加抗肿瘤效果。

2.3 开发药物递送系统 先进的生物材料和药物递送系统可以有效地提高其效力,同时减少毒副作用。靶向药物递送系统是目前癌症治疗最有前途的策略。Yu et al^[28]利用聚乳酸-乙醇酸共聚乙醇酸 (PLGA)-聚乙二醇 (PEG)-氨基乙基茴香胺 (AEAA) 纳米颗粒 (NP) 联合递送乐伐替尼可显著延长肝癌晚期小鼠的生存时间。另一项研究通过纳米沉淀法构建了 CAL@PG NPs 药物递送平台,结果表明其可显著提高仑伐替尼的疗效^[29]。Zhang et al^[30]发现仑伐替尼、阿霉素、Fe³⁺ 离子和天然多酚组成的金属纳米药物可以发挥协同作用来提高抗肿瘤效果。

3 总结与展望

HCC 的 TME 是一个动态且复杂的网络,肝癌细胞与免疫细胞相互作用,形成免疫抑制微环境,进而促使肝癌增殖、转移和耐药。仑伐替尼是继索拉非尼之后治疗晚期 HCC 最具前景的分子靶向药物之一。但仑伐替尼在临床使用中普遍遇到了耐药性问题,这成为影响患者从治疗中获益的主要障碍。研究发现低氧微环境、肿瘤线粒体自噬增强、中性粒细胞浸润诱导 PD-L1 表达、肝癌干细胞的出现等都能够诱导仑伐替尼耐药。针对这些机制,可以通过耐药靶点针对性治疗、纳米治疗以及联合治疗来提高仑伐替尼的敏感性,从而让患者受益。

解决有效逆转耐药现象、增强仑伐替尼的治疗效果,以及精确地应用仑伐替尼等是提高治疗效益、让更多 HCC 患者受益的关键;未来的研究需要集中于探索仑伐替尼耐药的具体机制,发现提高疗效的潜在药物组合,以及定制化治疗方案以实现仑伐替尼的精准医疗。

参考文献

[1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-31.

[2] Vogel A, Qin S, Kudo M, et al. Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(8): 649-58.

[3] Ladd A D, Duarte S, Sahin I, et al. Mechanisms of drug resistance in HCC [J]. Hepatology, 2024, 79(4): 926-40.

[4] Chen C, Wang Z, Ding Y, et al. Tumor microenvironment-mediated immune evasion in hepatocellular carcinoma [J]. Front Immu-

nol, 2023, 14: 1133308.

[5] Xiao Y, Yu D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer [J]. Pharmacol Ther, 2021, 221: 107753.

[6] Yi C, Chen L, Lin Z, et al. Lenvatinib targets FGF receptor 4 to enhance antitumor immune response of anti-programmed cell death-1 in HCC [J]. Hepatology, 2021, 74(5): 2544-60.

[7] Deng H, Kan A, Lyu N, et al. Tumor-derived lactate inhibit the efficacy of lenvatinib through regulating PD-L1 expression on neutrophil in hepatocellular carcinoma [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(6): e002305.

[8] Torrens L, Montironi C, Puigvehí M, et al. Immunomodulatory effects of lenvatinib plus anti-programmed cell death protein 1 in mice and rationale for patient enrichment in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2021, 74(5): 2652-69.

[9] Zhou C, Sun B Y, Zhou P Y, et al. MAIT cells confer resistance to Lenvatinib plus anti-PD1 antibodies in hepatocellular carcinoma through TNF-TNFRSF1B pathway [J]. Clin Immunol, 2023, 256: 109770.

[10] Takahashi M, Okada K, Ouch R, et al. Fibronectin plays a major role in hypoxia-induced lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma PLC/PRF/5 cells [J]. Pharmazie, 2021, 76(12): 594-601.

[11] Fernández-Palanca P, Payo-Serafin T, San-Miguel B, et al. Hepatocellular carcinoma cells loss lenvatinib efficacy *in vitro* through autophagy and hypoxia response-derived neuropilin-1 degradation [J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(5): 1066-82.

[12] Zhang Q, Xiong L, Wei T, et al. Hypoxia-responsive PPAR γ 1A/BAMBI/ACSL5 axis promotes progression and resistance to lenvatinib in hepatocellular carcinoma [J]. Oncogene, 2023, 42(19): 1509-23.

[13] Eun J W, Yoon J H, Ahn H R, et al. Cancer-associated fibroblast-derived secreted phosphoprotein 1 contributes to resistance of hepatocellular carcinoma to sorafenib and lenvatinib [J]. Cancer Commun (Lond), 2023, 43(4): 455-79.

[14] Arechederra M, Bazai S K, Abdouni A, et al. ADAMTSL5 is an epigenetically activated gene underlying tumorigenesis and drug resistance in hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2021, 74(4): 893-906.

[15] Myojin Y, Kodama T, Maesaka K, et al. ST6GAL1 is a novel serum biomarker for lenvatinib-susceptible FGF19-driven hepatocellular carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(4): 1150-61.

[16] Hu B, Zou T, Qin W, et al. Inhibition of EGFR overcomes acquired lenvatinib resistance driven by STAT3-ABCBI signaling in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Res, 2022, 82(20): 3845-57.

[17] Wang S, Zhou L, Ji N, et al. Targeting ACYP1-mediated glycolysis reverses lenvatinib resistance and restricts hepatocellular carcinoma progression [J]. Drug Resist Updat, 2023, 69: 100976.

[18] Wei L, Lee D, Law C T, et al. Genome-wide CRISPR/Cas9 library screening identified PHGDH as a critical driver for Sorafenib resistance in HCC [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4681.

[19] Huang S, Ma Z, Zhou Q, et al. Genome-wide CRISPR/Cas9 library screening identified that DUSP4 deficiency induces lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(11): 4357-71.

巨胞饮在肿瘤微环境中的研究进展

傅 饶¹ 综述 孙倍成^{1, 2} 审校

摘要 巨胞饮是一种细胞获取胞外营养的重要途径, 在肿瘤细胞中, 基因突变以及来自肿瘤微环境中的信号, 增强了细胞的巨胞饮活动, 提高其代谢水平并最终促进肿瘤进展。但是在目前的巨胞饮研究中, 一方面从分子生物学层面解释巨胞饮的调控和发生过程还有待进一步探索, 另一方面在肿瘤微环境中, 不同细胞的巨胞饮活动发挥何种功能也亟需认识。该文主要综述肿瘤微环境中诱导巨胞饮发生的因素, 不同细胞内参与巨胞饮活动的重要分子和信号通路, 以及在此之上开发的相关靶向药物和转化研究, 为读者研究巨胞饮在肿瘤微环境中的作用提供参考。

关键词 巨胞饮; 肿瘤微环境; 肿瘤代谢; 胰腺导管腺癌

中图分类号 R 34

文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492(2024) 08 - 1310 - 05

2024 - 05 - 11 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81930086)

作者单位: ¹南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆及肝移植外科, 南京 210008

²安徽医科大学第一附属医院肝胆胰及移植外科, 合肥 230022

作者简介: 傅 饶, 男, 博士研究生;

孙倍成, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: sunbc@ahmu.edu.cn

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.08.004

巨胞饮(Macropinocytosis) 是一种进化上保守的细胞胞吞途径, 其可以非选择性地胞吞并降解细胞外物质, 为细胞提供营养。在肿瘤细胞中, 巨胞饮被认为参与了细胞代谢适应性改变, 通过增强对胞外营养摄取促进肿瘤自身生长。近年来, 研究者们深入认识了肿瘤细胞巨胞饮活动的诱导和发生机制, 另外, 也发现了肿瘤微环境中, 其他细胞以及细胞外基质参与调控巨胞饮活动的信号转导途径, 这些研究成果为转化医学研究提供了有力的证据^[1]。

1 巨胞饮发生的分子生物学机制

在真核细胞中, 胞外大分子以及颗粒性物质的运输主要通过胞吞作用完成, 胞吞作用一般分为吞噬作用和胞饮作用。胞饮作用广泛地存在于各种细胞, 该作用为细胞提供液相和可溶性物质。胞饮作用中的胞吞泡形成机制, 主要分为网格蛋白依赖、胞膜窖依赖、巨胞饮、非网格蛋白/胞膜窖依赖型四种, 其中巨胞饮起始于肌动蛋白及其结合蛋白的动态变化, 随后胞膜皱褶形成, 皱褶之间相互融合或向胞膜

- [20] Pan J, Zhang M, Dong L, et al. Genome-scale CRISPR screen identifies LAPTM5 driving lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Autophagy*, 2023, 19(4): 1184 - 98.
- [21] Wang J, Yu H, Dong W, et al. N6-methyladenosine-mediated up-regulation of FZD10 regulates liver cancer stem cells' properties and lenvatinib resistance through WNT/ β -catenin and hippo signaling pathways[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(6): 990 - 1005.
- [22] Ma X L, Hu B, Tang W G, et al. CD73 sustained cancer-stem-cell traits by promoting SOX9 expression and stability in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 11.
- [23] Mok E H K, Leung C O N, Zhou L, et al. Caspase-3-induced activation of SREBP2 drives drug resistance via promotion of cholesterol biosynthesis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(17): 3102 - 15.
- [24] Miyazaki K, Morine Y, Xu C, et al. Curcumin-mediated resistance to lenvatinib via EGFR signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Cells*, 2023, 12(4): 612.
- [25] Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III, randomized clinical trial

(LAUNCH) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(1): 117 - 27.

- [26] Finn R S, Ikeda M, Zhu A X, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2960 - 70.
- [27] Llovet J M, Kudo M, Merle P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(12): 1399 - 410.
- [28] Yu Z, Guo J, Hu M, et al. Icaritin exacerbates mitophagy and synergizes with doxorubicin to induce immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(4): 4816 - 28.
- [29] Xu Q, Hu H, Mo Z, et al. A multifunctional nanotheranostic agent based on Lenvatinib for multimodal synergistic hepatocellular carcinoma therapy with remarkably enhanced efficacy[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2023, 638: 375 - 91.
- [30] Zhang D, Jiang C, Zheng X, et al. Normalization of tumor vessels by Lenvatinib-based metallo-nanodrugs alleviates hypoxia and enhances calreticulin-mediated immune responses in orthotopic HCC and organoids[J]. *Small*, 2023, 19(29): e2207786.