·论著·

基于免疫细胞浸润的免疫评分模型探讨 PD-1 抑制剂治疗晚期肝细胞癌后生存获益

姚荣飞 钟丁亮 黄佰权

（南方医科大学珠江医院药剂科，广东 广州 510000）

【摘要】 目的 基于免疫细胞浸润的免疫评分模型探讨程序性死亡受体 1（PD-1）抑制剂治疗晚期肝细胞癌（HCC）后生存获益。**方法** 下载 120 例晚期 HCC 组织和 6 例正常组织基因表达数据及相关临床参数，通过 Cibersort 软件计算肿瘤组织中 22 种免疫细胞的浸润情况，通过 LASSO 分析筛选关键预测因子，将符合条件的免疫细胞构建预后生存评分模型。将晚期 HCC 患者分为高风险组（$n=83$）和低风险组（$n=37$），并通过 Kaplan-Meier 生存曲线进行验证。基于风险模型建立列线图模型预测晚期 HCC 患者的死亡概率，并对模型的区分度、准确度和可靠性进行评价。**结果** 与正常组织相比，晚期 HCC 肿瘤组织中活化的树突细胞、静息的树突细胞、M1 巨噬细胞和 M0 巨噬细胞含量较高；静息肥大细胞、活化的肥大细胞、中性粒细胞和 M2 巨噬细胞含量较低。根据 6 个浸润免疫细胞，计算样本的风险评分，随着风险评分的升高，高风险组晚期 HCC 患者增多，死亡人数增多。生存曲线结果显示高风险患者总生存时间显著低于低风险组（Log-Rank $\chi^2=4.327$，$P<0.001$）。预后列线图模型总分 303 分，对应死亡风险为 71%。模型验证结果显示列线图模型具有较高的区分度、准确度和可靠性。**结论** PD-1 抑制剂治疗有可能使晚期 HCC 患者生存获益，且基于免疫细浸润的免疫评分模型对患者生存获益具有一定的预测价值。

【关键词】 免疫细胞浸润；免疫评分模型；程序性死亡受体 1 抑制剂；晚期肝细胞癌；生存获益

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A **DOI**：10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.005

Study on survival benefit of PD-1 inhibitor after treatment of advanced hepatocellular carcinoma based on immune scoring model of immune cell infiltration

YAO Rongfei, ZHONG Dingliang, HUANG Baiquan

(*Department of Pharmacy, Pearl River Hospital, Southern Medical University, Guangzhou* 510000, *China*)

【Abstract】 Objective Study on survival benefit of PD-1 inhibitor after treatment of advanced hepatocellular carcinoma based on immune scoring model of immune cell infiltration. **Methods** Download the gene expression data of 120 cases of advanced hepatocellular carcinoma tissues and 6 cases of normal liver tissues and relevant clinial parameters of patients. The infiltration of 22 kinds of immune cells in tumor tissue was calculated by Cibersort software. Key predictors were screened through LASSO analysis. The eligible immune cells were used to construct the prognostic survival score model. The patients with advanced hepatocellular carcinoma were divided into high risk group($n=83$) and low risk group ($n=37$), and verified by Kaplan-Meier survival curve. Based on the risk model, a nomograph model was established to predict the death probability of patients with advanced hepatocellular carcinoma. The discrimination, accuracy and reliability of the model are evaluated. **Results** Compared with normal tissues, the contents of activated dendritic cells, resting dendritic cells, M1 macrophages and M0 macrophages in tumor tissues of advanced hepatocellular carcinoma were higher; The content of resting mast cells, activated mast cells, neutrophils and M2 macrophages were low. According to 6 infiltrating immune cells, the risk score of the sample was calculated. With the increase of risk score, the number of patients with advanced hepatocellular carcinoma in the high-risk group increased and the number of deaths increased. The survival curve results showed that the total survival time of high-risk patients was significantly lower than that of low-risk patients (Log-Rank $\chi^2=4.327$, $P<0.001$). The total score of the prognostic nomogram model was 303, and the corre-

引用本文：姚荣飞，钟丁亮，黄佰权. 基于免疫细胞浸润的免疫评分模型探讨 PD-1 抑制剂治疗晚期肝细胞癌后生存获益[J]. 西部医学，2024，36(7)：963-967，973. DOI：10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.005

sponding risk of death was 71%. The model validation results show that the nomograph model has high discrimination, accuracy and reliability. **Conclusion** PD-1 inhibitor treatment may benefit the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma, and the immune score model based on immune fine infiltration has certain predictive value for the survival benefit of patients.

【Key words】 Immune cell infiltration; Immune scoring model; PD-1 inhibitor; Advanced hepatocellular carcinoma; Survival benefits

原发性肝癌是世界公认的六大恶性肿瘤之一，其中 80%左右为肝细胞癌（Hepatocellular carcinoma，HCC）[1]。HCC 患病人群主要集中于中老年人，其发病率与致死率一直居高不下，且近年来仍呈上升趋势[2]。肝脏切除术和肝移植是目前临床治疗 HCC 的首选方案，但由于 HCC 早期发病症状不明显，大多数患者在确诊时已经进入晚期，肝功能受损严重，不能接受手术治疗，接受治疗的患者一般也预后较差，复发率和死亡率较高[3-4]。因此，对 HCC 患者的治疗需要全面权衡，目前临床上对于晚期 HCC 患者主要采用药物治疗为主，以起到抑制肿瘤生长的作用[5]。随着免疫治疗的不断发展，以程序性死亡受体 1（PD-1）抑制剂为主的免疫治疗在晚期 HCC 患者治疗中广泛应用，替雷利珠单抗是我国自主研发的 PD-1 抑制剂，目前广泛应用于晚期 HCC 患者的治疗[6]。PD-1 抑制剂主要通过阻断 PD-1 与其配体的结合，恢复 T 细胞活性，进而起到消除肿瘤的作用[7-8]。本研究基于免疫细胞浸润的免疫评分模型探讨 PD-1 抑制剂治疗晚期 HCC 对患者预后的影响，旨在为晚期 HCC 的治疗提供临床依据，现报告如下。

1 材料与方法

1.1 数据获取 从公共数据库癌症基因组图谱（The cancer genome atlas，TCGA，https://cancergenome.nih.gov/）中下载 120 例晚期 HCC 组织和 6 例为正常肝组织基因表达数据，并下载患者的相关临床数据，包括性别、年龄、肿瘤的分期、分化程度、基础肝病、肝功能状态、生存状态等。本研究经我院伦理委员会审批（审批号：NFH245）。

1.2 方法

1.2.1 HCC 中浸润性免疫细胞组成的计算 通过 Perl 软件整理基因表达数据，将其转化为列名为样本，行名为基因的矩阵，通过 Cibersort 软件计算肿瘤组织中 22 种不同 TIICs（幼稚 B 细胞、幼稚 $CD4^+$ T 细胞、记忆 B 细胞、浆细胞、单核细胞、静息记忆 $CD4^+$ T 细胞，激活记忆 $CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞、滤泡辅助性 T 细胞、Treg 细胞、γδ T 细胞、静息 NK 细胞、活化 NK 细胞、M0 巨噬细胞、M1 巨噬细胞、M2 巨噬细胞、静息树突细胞、活化树突细胞、静息肥大细胞、活化的肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞）的相对比例。进一步筛选出有意义的样本后，绘制样本中每种免疫细胞的柱状图、相关性热图和小提琴图。

1.2.2 通过 LASSO 分析筛选关键预测因子 利用 LASSO 回归对以上 22 个 TIICs 进行下一步筛选，使用“survival”和“survminer”包对关键预测因子进行生存分析，以验证不同 TIICs 是否与预后生存相关。

1.2.3 基于免疫细胞的风险评分模型的构建和验证 将筛选出的符合条件的因子用于建立基于免疫细胞的风险评分（Immune cells-based Risk Scores，IRS）模型，通过数据库的中值风险评分作为阈值，将晚期 HCC 患者分为高风险和低风险组。使用“survminer”包进行最佳分离统计，根据最佳分离将基因表达量分为高组和低组，并制作 Kaplan-Meier 生存曲线。

1.2.4 免疫相关基因列线图的建立与验证 基于风险评分模型建立列线图来预测晚期 HCC 患者的预后生存；采用受试工作者特征（Receiver operating characteristic curve，ROC）曲线评价列线图的准确性；利用校准曲线比较基于 TIICs 列线图的预测和观察结果，其中 45°线代表最佳预测；采用临床决策曲线分析法判断模型的预测可靠性。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析，计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；计数资料用例（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者的临床特征 120 例晚期 HCC 患者中，男性 64 例，女性 56 例；年龄 45～79 岁，平均年龄（64.82±7.53）岁；Ⅲa 期 65 例（54.17%），Ⅲb 期 43 例（35.83%），Ⅳ期 12 例（10.00%）；高分化组 68 例（56.67%），低分化组 52 例（43.33%）；无基础肝病 73 例（60.83%），合并慢性乙型肝炎 28 例（23.33%），合并乙肝肝硬化 19 例（15.83%）；肝功能 Child-Pugh 评分：A 级 51 例（42.50%），B 级 69 例（57.50%）；生存状态为存活者 79 例（65.83%），死亡者 41 例（34.17%）。

2.2 HCC 组织浸润免疫细胞情况 120 例晚期

HCC 组织和 6 例正常肝部组织浸润免疫细胞的分布情况如图 1～2 所示。结果显示，与正常组织相比，晚期 HCC 肿瘤组织中活化的树突细胞、静息的树突细胞、M1 巨噬细胞和 M0 巨噬细胞含量较高；静息肥大细胞、活化的肥大细胞、中性粒细胞和 M2 巨噬细胞含量较低。

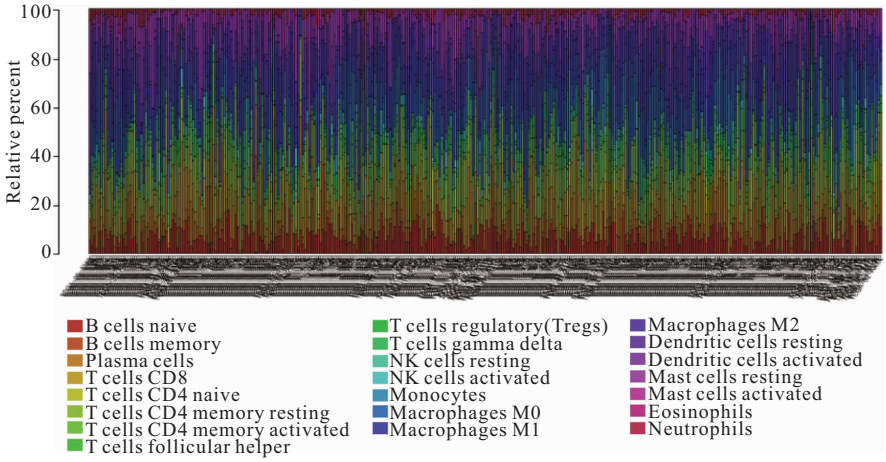

图 1 晚期 HCC 肿瘤组织及正常组织中免疫细胞占比柱状图

Figure 1 Histogram of the proportion of immune cells in advanced HCC tumor tissue and normal tissue

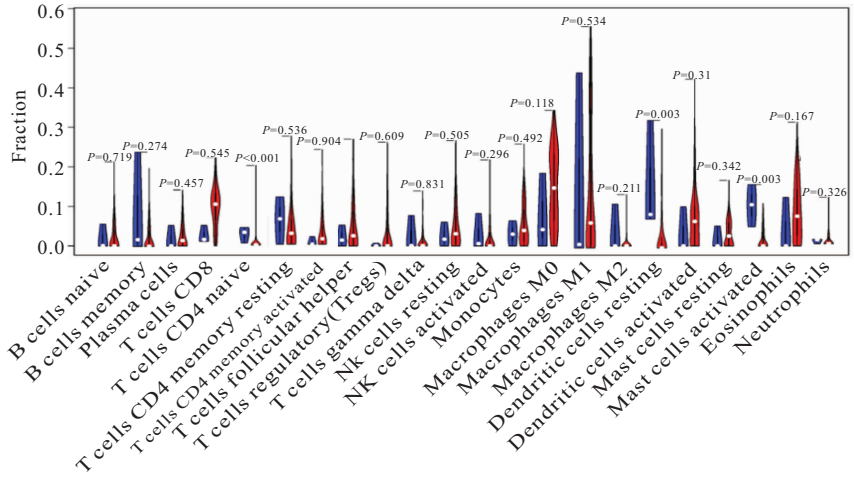

图 2 晚期 HCC 肿瘤组织及正常组织中免疫细胞构成比小提琴图

Figure 2 Violin diagram of immune cell composition in advanced HCC tumor tissue and normal tissue

2.3 LASSO 回归筛选晚期 HCC 的影响因素 利用 LASSO 回归对以上 22 个 TIICs 进行下一步筛选，采用交叉验证法估计调整参数 λ（图 3）。最终选择 6 个免疫细胞作为预测因子，分别为 M0 巨噬细胞、γδ T 细胞、M1 巨噬细胞、滤泡辅助性 T 细胞、静息树突细胞及活化的肥大细胞。

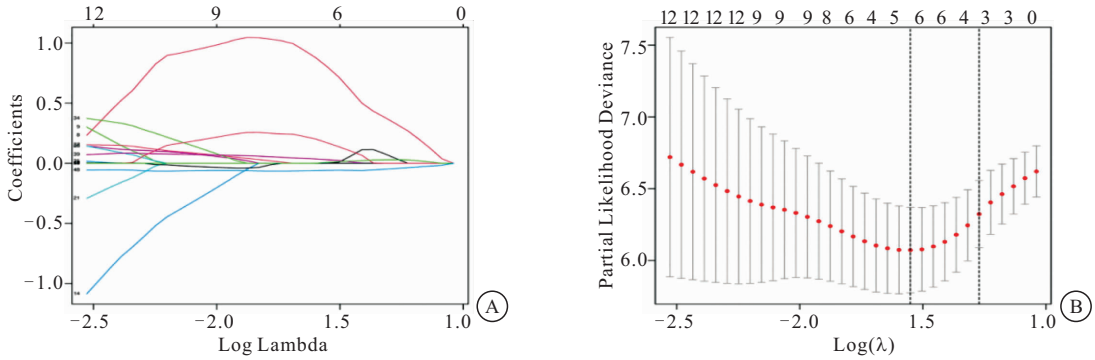

图 3 晚期 HCC 免疫治疗效果及预后影响因素的筛选示意图

Figure 3 Schematic diagram of screening for the efficacy and prognostic factors of immunotherapy for advanced HCC

注：A. LASSO 回归的 K 折交叉验证法进行变量筛选参数 λ 最优值；B. LASSO 回归模型的特征系数收敛剖面图。

2.4　基于免疫细胞浸润的 IRS 模型　建立基于免疫细胞浸润的 IRS 模型(图 4)。根据 6 个 TIICs,计算样本的风险评分并根据个体预后生存风险评分以中位数为临界值分为低风险组(n=37)和高风险组(n=83)(图 4A);晚期 HCC 患者在治疗后的生存状况被标记为点图(图 4B),随着风险评分的升高,高风险组晚期 HCC 患者增多,死亡人数增多;图 4C 中还详细列出了高风险和低风险患者之间 6 个 TIICs 的热图。

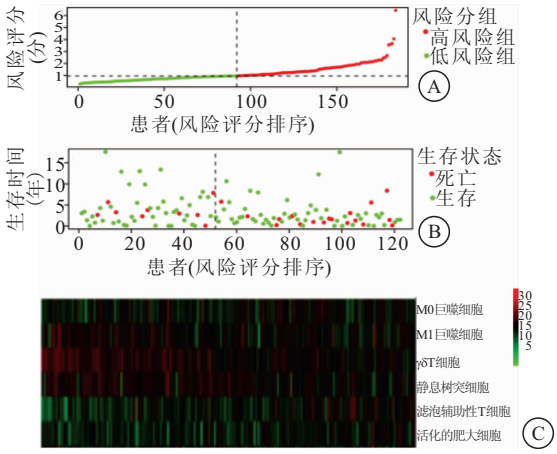

图 4　基于免疫细胞浸润的 IRS 模型

Figure 4　IRS model based on immune cell infiltration

注:A. 患者的风险评分分布;B. 患者的生存状态;C. 6 种 TIICs 与风险分组相关性热图。

2.5　IRS 模型的评价生存曲线　结果显示高风险患者总生存时间显著低于低风险组(Log-Rank χ^2=4.327,P<0.001),见图 5。

2.6　列线图模型的构建　基于上述对 6 种 TIICs 分析结果构建列线图预测模型。结果显示,M0 巨噬细胞为 34 分、M1 巨噬细胞为 67 分、γδ T 细胞为 52 分、静息树突细胞为 48 分、滤泡辅助性 T 细胞为 61 分、活化的肥大细胞为 41 分,总分 303 分,对应死亡概率为 71%,见图 6。

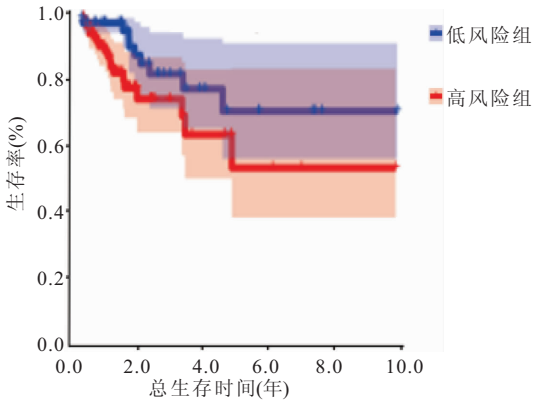

图 5　风险评分分组的生存曲线分析

Figure 5　Survival Curve Analysis of Risk Score Grouping

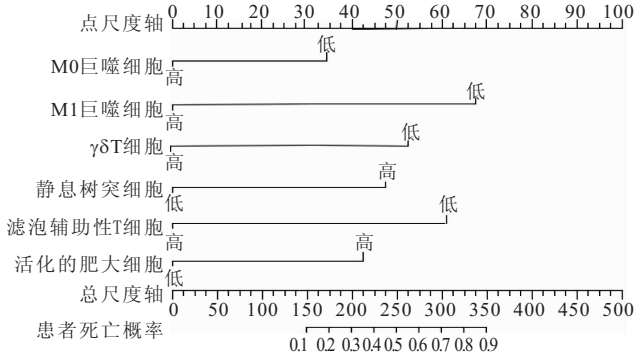

图 6　基于 TIICs 的预后列线图模型

Figure 6　Prognostic Column Chart Model Based on TIICs

2.7　模型验证　验证结果显示,AUC=0.769(95% CI:0.648~0.851,P<0.001),C-index=0.834,大于 0.75,模型区分度较高(图 7A);对预测模型的校准曲线进行检验:χ^2=7.025,P=0.742,说明模型具有较高准确性(图 7B);通过绘制临床决策曲线可以看出,预测模型距极端曲线较远,当阈概率在 12%~95%时使用列线图模型预测预后情况的净获益率较高,由此可见模型安全可靠,实用性强,见图 7C。

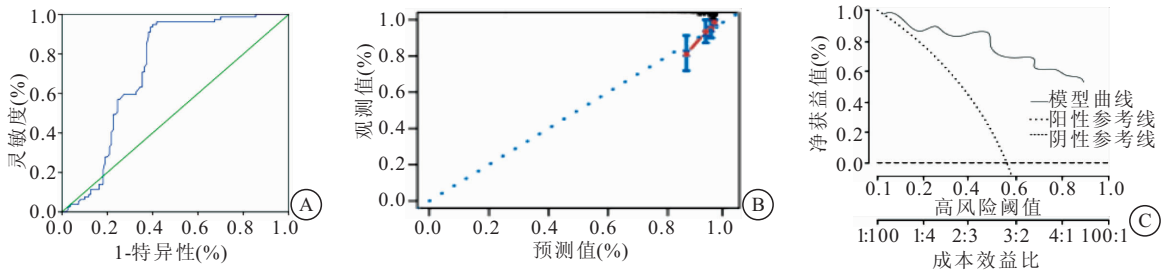

图 7　患者预后预测模型验证

Figure 7　Validation of patient prognosis prediction model

注:A. ROC 曲线;B. 校准度分析;C. 决策曲线分析。

3　讨论

近年,我国 HCC 的诊断率逐步提高,但大部分患者确诊时已经处于病情晚期,预后情况普遍不佳,对生命安全造成极大威胁。肝脏是重要的免疫器官,在正常生理情况下可避免自身免疫和慢性炎症导致的肝损伤,但当 HCC 发生时,该机制可导致肿瘤发生免

疫逃逸[9]。PD-1 参与肿瘤细胞的免疫逃逸，但其抑制剂可阻断免疫逃逸，恢复 T 细胞功能，从而发挥抗肿瘤活性。多项临床研究表明，PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期 HCC 治疗中具有较好的治疗效果，使晚期 HCC 患者得到治疗[10-11]。替雷利珠单抗作为一种 PD-1 抑制剂，可促进 T 细胞激活，使患者自身免疫系统产生对肿瘤持续抵抗作用，控制患者病情发展，进而使患者生存获益[12]。因此，本研究基于免疫细胞浸润建立了 IRS 模型，分析不同免疫细胞浸润对接受 PD-1 抑制剂治疗的晚期 HCC 患者预后生存影响。

本研究结果显示，与正常组织相比，晚期 HCC 肿瘤组织中 M1 巨噬细胞、活化的树突细胞、静息的树突细胞和 M0 巨噬细胞含量较高；静息肥大细胞、中性粒细胞、M2 巨噬细胞和活化的肥大细胞含量较低。LASSO 回归分析筛选出 M0 巨噬细胞、M1 巨噬细胞、γδ T 细胞、静息树突细胞、滤泡辅助性 T 细胞及活化的肥大细胞作为分析晚期 HCC 患者接受 PD-1 抑制剂治疗后生存获益的影响因子。M1 巨噬细胞是由前体 M0 巨噬细胞在干扰素-γ 刺激下活化而形成。有研究证实 M1 巨噬细胞参与了机体的炎症反应及肿瘤细胞的免疫应答过程，对肿瘤细胞的生成具有一定的抑制作用[13-15]。本研究中 M0 巨噬细胞和 M1 巨噬细胞数量低的晚期 HCC 患者其治疗后死亡的概率更高，说明 M1 巨噬细胞具有抵抗肿瘤发展的作用。γδ T 细胞可通过调节 TFN-α 等抗肿瘤因子，影响肿瘤细胞的增殖，从而发挥抗肿瘤作用，有利于改善患者预后[16]。本研究中 γδ T 细胞水平低的晚期 HCC 患者治疗后死亡概率更高，说明该类型细胞的浸润与晚期 HCC 患者的预后生存密切相关。树突状细胞是一类抗原提呈细胞，在机体的免疫系统中发挥重要功能，并且参与激活 $CD4^+$ 记忆性 T 细胞，进而起到抗肿瘤作用，有研究发现癌症患者的树突状细胞分泌模式和活性与正常人之间存在明显差异[17-19]。但是目前对于活化状树突细胞在肿瘤诊治过程中的作用仍鲜有报道，需进行更多的实验进行探索。滤泡辅助性 T 细胞水平高的晚期 HCC 患者，其生存率更高，说明该细胞可作为晚期 HCC 的预后预测指标，这与本研究结果一致[20]。肥大细胞是一种免疫炎症细胞，分布于全身各个器官，其通过分泌一系列不同的生物活性化合物起到调节免疫反应的作用[21-22]。本研究结果显示，活化的肥大细胞水平低的晚期 HCC 患者治疗后生存获益更高。

本研究通过 Cibersort 软件计算得到了晚期 HCC 肿瘤组织中 22 种免疫细胞的浸润情况，相较于传统流式细胞术分析，得到的结果更加快速、准确[22]。通过 LASSO 回归筛选出 6 种免疫细胞作为晚期 HCC 患者治疗后生存获益的预测因子，并构建了 IRS 模型，利用 Kaplan-Meier 法绘制的生存曲线结果显示 IRS 模型具有较好的预测价值。本研究还在 IRS 模型基础上建立了列线图模型，进一步提升了 IRS 模型对晚期 HCC 患者治疗后生存情况的预测价值，对于制定针对性的免疫治疗方案，提高晚期 HCC 患者治疗效果和生存率具有重要的临床指导价值。本研究存在一定的局限性：结果是基于可公开获得的数据库，可能无法保证所述肿瘤及其微环境区域选择的客观准确性。在后续的研究中，还有待多中心、大样本量进行进一步验证和优化。

4 结论

本研究建立的基于免疫细胞浸润的免疫评分模型对晚期 HCC 患者接受 PD-1 抑制剂治疗后生存获益具有一定的预测价值。M0 巨噬细胞、M1 巨噬细胞、γδ T 细胞、静息树突细胞、滤泡辅助性 T 细胞及活化的肥大细胞是影响晚期 HCC 患者预后的重要因素，临床可据此制定针对性的治疗方案。

【参考文献】

[1] LEE T K, GUAN X Y, MA S. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma - from origin to clinical implications[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(1): 26-44.

[2] 付强，刘东伯，沈倩，等. 晚期肝细胞癌病人重启免疫治疗的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志，2021，20(S2)：45-48.

[3] 傅毅振，徐立. 肝细胞癌综合治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志，2020，36(10)：2179-2183.

[4] 于志远，杨诗语，李佳启，等. 肝细胞癌非手术治疗的发展现状[J]. 临床肝胆病杂志，2021，37(5)：1205-1207.

[5] 廖元宇，白玉贤. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期肝细胞癌的机制及研究进展[J]. 现代肿瘤医学，2021，29(11)：1989-1993.

[6] 刘红燕，杨平. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期肝细胞癌的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志，2021，40(2)：81-86.

[7] 刘一，刘青，黄琳，等. 程序性死亡受体 1 抑制剂--替雷利珠单抗[J]. 临床药物治疗杂志，2022，20(1)：37-42.

[8] 吴筱蔓，周兴星，顾翔，等. LC3，MMP-14 及 PD-1 在喉癌中的表达及与病理特征和预后的相关性[J]. 西部医学，2021，33(12)：1787-1792.

[9] 张繁芹，张景媛，郭思宇，等. 基于网络药理学和分子对接的艾迪注射液治疗肝细胞癌作用机制研究[J]. 中国药师，2022，25(5)：771-781.

[10] 刘涛，于鼎，杨安琪，等. 免疫检查点抑制剂在晚期肝细胞癌治疗中的临床研究进展[J]. 中国新药杂志，2021，30(16)：1483-1488.

[11] 余滢滢，孟繁平，王福生，等. PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的临床试验研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志，2021，28(10)：1029-1036.

（下转第 973 页）

4 结论

乙酰唑胺对 VRE 具有较好的体内、体外抗菌活性，其作用机制可能与破坏细胞完整性有关。

【参考文献】

[1] 刘云宁，李小凤，姜爱雯，等. 磷霉素对肠球菌体外抗菌活性的实验研究[J]. 药学与临床研究，2020，28(5)：367-369.

[2] 于淑颖，肖盟，杨文航，等. 评估国产利奈唑胺对葡萄球菌和肠球菌体外抗菌活性[J]. 中国感染与化疗杂志，2019，19(4)：400-404.

[3] 白冰，余治健，徐广健，等. 粪肠球菌临床株对泰利唑胺体外抗菌活性的研究[J]. 中国感染控制杂志，2019，18(11)：1009-1013.

[4] 徐双丽. 利奈唑胺联合磷霉素对耐万古霉素肠球菌的体外抗菌活性及小鼠腹膜炎模型的活性研究[D]. 合肥：安徽医科大学，2019.

[5] 张彩虹，张学忠. 儿童肠球菌耐万古霉素表型和耐药基因检测分型的研究[J]. 西部医学，2018，30(5)：711-715，719.

[6] 李肖寒，程雪丹，张智博，等. 绿原酸缀合物 HA-CGA 的抗菌活性研究[J]. 中国抗生素杂志，2023，48(1)：49-53.

[7] 陈修华，刘丽君，黄朝漫，等. 新型氟喹诺酮类似物的合成及抗菌活性[J]. 合成化学，2021，29(8)：661-666.

[8] 邓丽，李杰，刘保国，等. 牛血红蛋白 β 亚基片段衍生抗菌肽的分子设计及其抗菌活性分析[J]. 中国畜牧兽医，2022，49(9)：3589-3598.

[9] 马玉莹，芦昕，张利娟，等. 基于重水拉曼技术评价次氯酸钠对粪肠球菌抑菌效能的研究[J]. 华西口腔医学杂志，2022，40(1)：86-92.

[10] 郭彬，史晗，封海波，等. 复方双黄连制剂体外抗菌抗病毒活性研究[J]. 中国畜牧兽医，2022，49(12)：4832-4842.

[11] 韩翔鹏，陈清莹，张杏果，等. 粪肠球菌 Z096 对副溶血弧菌生物被膜及群体感应的抑制作用[J]. 食品工业科技，2022，43(19)：167-176.

[12] 许来俊，袁鹤，李继遥. 负载氯己定的可注射水凝胶对粪肠球菌及生物膜的体外抑菌效果[J]. 口腔医学研究，2022，38(1)：45-50.

[13] 汪晓辉，郭溶，聂晓彬，等. 佛手抗菌活性及其药效成分橙皮苷对金黄色葡萄球菌的作用机制研究[J]. 中国抗生素杂志，2021，46(5)：437-441.

[14] 朱娟，佘鹏飞，伍勇. 硫氯酚联用庆大霉素对粪肠球临床菌株体外抗菌活性的研究[J]. 中华检验医学杂志，2021，44(2)：121-125.

[15] 李维佳，佟书娟，尚卓，等. 靶向 UPP 合成酶的抗耐药性粪肠球菌药物筛选及其抗菌机制探究[J]. 中国抗生素杂志，2021，46(12)：1102-1108.

[16] 尚德静，赵蕾，王野，等. 含色氨酸系列抗菌肽对多药耐药粪肠球菌的抗菌作用[J]. 辽宁师范大学学报(自然科学版)，2021，44(3)：353-364.

[17] 姜芯，文畅，李清寒. 含嘧啶、苯并噻唑基团的异噁唑衍生物的合成及抗菌活性研究[J]. 化学研究与应用，2020，32(9)：1569-1579.

[18] 张世微，程雁鸿，徐章，等. 黄芪多糖对表皮葡萄球菌感染诱发的腹膜炎大鼠炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志，2022，42(1)：178-181.

[19] 齐彩芬. 利奈唑胺联合磷霉素对万古霉素敏感肠球菌和万古霉素耐药肠球菌的体外和大蜡螟体内药效学研究[D]. 合肥：安徽医科大学，2019.

[20] 庞富华，冯启柱，周异欢，等. 1，2，3-三唑磺胺类化合物的合成及抗菌活性[J]. 精细化工，2019，36(1)：106-110.

[21] 林文，黄凯峰，杨涵，等. 泰地唑胺对革兰阳性球菌的体外抗菌活性研究[J]. 检验医学，2019，34(5)：428-432.

[22] 吴文能，姜阳明，张卜艳，等. 新型 1，2，4-三唑硫醚取代乙酰胺类化合物的合成及抗菌活性[J]. 化学通报(印刷版)，2019，82(12)：1115-1120.

(收稿日期：2023-06-08；修回日期：2024-02-28；编辑：刘灵敏)

(上接第 967 页)

[12] 罗详冲，王周清，李琼艳，等. PD-1 抑制剂替雷利珠单抗治疗晚期恶性肿瘤的药理作用与临床评价[J]. 协和医学杂志，2022，13(4)：679-686.

[13] 胡春兰，周龙，田玲，等. 高良姜素通过巨噬细胞极化及抑制锌指蛋白 Zbed3 诱导大鼠肝癌细胞凋亡的研究[J]. 西部医学，2022，34(7)：973-978，984.

[14] 董婧，邹宏岩，陈静，等. 调控纳米载体和肿瘤相关巨噬细胞用于肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤，2021，30(9)：689-694.

[15] 李疆芬，梁伟华，谢玉芳，等. 肿瘤干细胞与肿瘤相关巨噬细胞的交互作用[J]. 现代免疫学，2020，40(4)：325-328.

[16] HE W, HU Y, CHEN D, *et al*. Hepatocellular carcinoma-infiltrating γδ T cells are functionally defected and allogenic Vδ2+ γδ T cell can be a promising complement[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(4): e800.

[17] 曾林梅，龙金华，金凤. 树突状细胞在肿瘤免疫治疗中的临床应用进展[J]. 医学综述，2020，26(23)：4629-4633，4642.

[18] 王建，任秀宝. 不同亚型树突状细胞之间的作用在肿瘤免疫中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床，2022，49(18)：952-957.

[19] DE AZEVEDO-SANTOS A P S, ROCHA M C B, GUIMARÃES S J A, *et al*. Could increased expression of Hsp27, an "Anti-Inflammatory" chaperone, contribute to the monocyte-derived dendritic cell bias towards tolerance induction in breast cancer patients?[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 8346930.

[20] 蔡晨，徐沈倩，杜婷婷，等. 黄芪通过促进滤泡辅助性 T 细胞活性抑制小鼠肾细胞癌生长[J]. 第二军医大学学报，2021，42(6)：651-656.

[21] ROHR-UDILOVA N, TSUCHIYA K, TIMELTHALER G, *et al*. Morphometric Analysis of Mast Cells in Tumor Predicts Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation[J]. Hepatol Commun, 2021, 5(11): 1939-1952.

[22] 秦凯，程熠，黄露露，等. 基于 TCGA 数据库探讨宫颈癌免疫细胞浸润模式与临床特征和预后的相关性[J]. 海南医学院学报，2021，27(11)：861-867.

(收稿日期：2023-03-16；修回日期：2024-04-29；编辑：刘灵敏)