



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250040
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250040
China Journal of General Surgery, 2025, 34(7):1523-1531.

· 文献综述 ·

肝细胞癌循环肿瘤细胞免疫逃逸机制与靶向干预研究进展

方兴保¹, 李月宏¹, 蔡艳²

[1. 昆明医科大学附属曲靖医院(云南省曲靖中心医院)肝胆胰外科, 云南 曲靖 655000; 2. 曲靖健康医学院 病理教研室, 云南 曲靖 655000]

摘要

肝细胞癌(HCC)是全球范围内导致癌症相关死亡的主要原因之一, HCC是典型的免疫原性肿瘤, 其复杂的免疫微环境在肿瘤的发生和发展中起着关键作用。近年来, 免疫抑制细胞和循环肿瘤细胞(CTC)之间的相互网络交互作用促进HCC免疫逃逸和转移引起了广泛关注。CTC如何逃避免疫监视和被免疫细胞清除仍不清楚。本文聚焦循环肿瘤细胞与免疫抑制细胞的调控网络及免疫逃逸的关键通路, 引入外泌体调控和单细胞多组学技术解析细胞互作机制, 系统阐述靶向PD-L1、CCL5等通路的临床转化挑战, 并提出人工智能驱动的个体化治疗前景。

关键词

癌, 肝细胞; 肿瘤微环境; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤细胞, 循环; 肿瘤免疫逃逸; 综述

中图分类号: R735.7

Research progress on immune escape mechanism and targeted intervention of circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma

FANG Xingbao¹, LI Yuehong¹, CAI Yan²

[1. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Affiliated Qujing Hospital of Kunming Medical University (Qujing Central Hospital), Qujing, Yunnan 655000, China; 2. Department of Pathology, Qujing Health Medical College, Qujing, Yunnan 655000, China]

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. As a typical immunogenic tumor, HCC has a complex immune microenvironment that plays a crucial role in its initiation and progression. In recent years, the interactive network between immunosuppressive cells and circulating tumor cells (CTCs) has drawn increasing attention for its role in promoting HCC immune evasion and metastasis. However, how CTCs escape immune surveillance and clearance by immune cells remains unclear. This article focuses on the regulatory networks between CTCs and immunosuppressive cells as well as the key pathways of immune evasion, introduces exosome-mediated regulation and single-cell multi-omics technologies to dissect mechanisms of cellular interactions, systematically discusses the clinical translational challenges of targeting pathways such as PD-L1 and CCL5, and

基金项目: 云南省基础研究计划昆医联合专项重点基金资助项目(202301AY070001-019, 202401AY070001-260); 云南省教育厅科学研究基金资助项目(2025J1662)。

收稿日期: 2025-01-21; **修订日期:** 2025-07-08。

作者简介: 方兴保, 昆明医科大学附属曲靖医院(云南省曲靖中心医院)副主任医师, 主要从事肝胆胰外科与基础方面的研究。

通信作者: 蔡艳, Email: caiyan1109@126.com

proposes future prospects for personalized therapy driven by artificial intelligence.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Tumor Microenvironment; Immune Checkpoint Inhibitors; Neoplastic Cells, Circulating; Tumor Immune Escape; Review

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球最常见的原发性肝脏恶性肿瘤, 也是我国肿瘤相关死亡的第三大原因^[1]。尽管免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 等免疫治疗取得突破, 但 HCC 的长期预后仍不理想, 主要受限于药物耐药性、高频复发及免疫逃逸机制。近年研究^[2]表明, 循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTC) 作为“液体活检”标志物, 在免疫逃逸中扮演核心角色: CTC 可通过表达程序性死亡受体配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 与免疫细胞相互作用, 诱导局部免疫抑制; 其异质性亚群 (如 EpCAM⁺ CTC) 具有更强的逃逸能力^[3]。

免疫微环境中, 免疫抑制细胞, 如肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM)、髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) 等与 CTC 形成双向调控网络, 免疫抑制细胞分泌转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 等因子增强 CTC 的存活和转移潜能, 而间质型 CTC (M-CTC) 可进一步活化免疫抑制细胞, 加速免疫逃逸^[4]。尤其值得注意的是, CTC 动态变化 (如 PD-L1⁺ CTC 数量增加) 与 ICI 治疗响应直接相关^[5], 提示其可作为预测免疫治疗耐药的生物标志物。

本综述旨在系统阐述 CTC 与免疫抑制细胞的互作机制, 结合近两年技术突破 (如单细胞分析、纳米捕获平台) 和临床证据, 为开发靶向 CTC 免疫逃逸的联合治疗策略提供理论依据, 从而提高患者生存率。

1 HCC 免疫抑制细胞介导 CTC 免疫逃逸的动态调控网络

HCC 免疫微环境通过异常血管生成、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重构及慢性炎症构建免疫抑制生态, 其中免疫抑制细胞与 CTC 形成的动态交互网络是驱动免疫逃逸的核心机制。该网络可通过外泌体信号传递、物理屏障构建及

代谢重编程等多层次协同作用, 系统性促进 CTC 存活与转移。

在 HCC 的发展过程中, CTC 的免疫逃逸是一个重要的临床问题。研究^[6-7]表明, TAM 在 HCC 中主要呈现 M2 型极化, 这种极化状态通过分泌白介素 10 (interleukin 10, IL-10)、TGF- β 及血管内皮生长因子等因子抑制 T 细胞功能并促进血管生成, 从而为肿瘤细胞提供了有利生存环境。此外, TAM 还通过其外泌体与 CTC 之间形成双向调控关系, TAM 分泌的外泌体携带 miR-92a-2-5p, 靶向 HCC 细胞的雄激素受体基因, 抑制其表达, 进而激活 PHLPP/p-Akt/ β -catenin 信号通路, 增强 HCC 细胞的侵袭能力, 促进 CTC 形成; TAM 还高表达酮代谢酶 OXCT1, 通过琥珀酸-H3K4me3-Arg1 轴上调精氨酸酶 1 (arginase 1, ARG1), 抑制 CD8⁺ T 细胞功能, 导致 CTC 免疫逃逸^[8-9]。这一机制可能使得 CTC 在循环系统中更具生存优势, 从而加剧了 HCC 患者的免疫逃逸现象。这种相互作用不仅影响了肿瘤的发展, 还可能导致对 ICI 等疗法的不良反应和耐药性^[10]。

在 HCC 的发展过程中, CTC 与调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 之间形成了一个动态网络。CTC 不仅是肿瘤转移的重要标志, 还通过分泌趋化因子如 CCL5 来影响免疫微环境, 促进 Treg 向转移灶聚集。这一过程通过 p38-MAX 信号通路驱动, 而聚集到转移灶的 Treg 则反馈性地分泌 TGF- β , 进一步上调 CTC 表面的程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1), 从而抑制效应 T 细胞的功能^[5,11]。研究显示, 在 HCC 患者中, 转移灶中的 Treg 密度显著高于原发灶, 且 CCR8⁺ Treg 亚群占据了肿瘤内 Treg 的大部分比例 (约 55%)。这些 CCR8⁺ Treg 通过表达 CTLA-4 和 PD-1 等免疫检查点分子直接抑制 CD8⁺ T 细胞的活性, 从而逃避宿主免疫监视。此外, 针对这一亚群的干预策略, 如使用拮抗剂 IPG0521m, 可以显著下调其 FOXP3 表达, 并恢复 CD8⁺ T 细胞对肿瘤细胞的杀伤能力, 这为 HCC 的免疫治疗提供了新的思路^[10,12]。

近年来,研究发现 CTC 和 MDSC 在 HCC 进展中扮演着重要角色。临床数据证实 CTC⁺患者外周血 MDSC 数量增加 3.9 倍,共定位率达 81.5%。提示两者之间存在密切的生物学联系^[13-14]。研究表明,CTC 可以通过分泌粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factors, G-CSF) 和巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 来扩增 MDSC,而这些 MDSC 又能反馈分泌白介素 6 和 TGF- β , 激活信号转导及转录激活因子 3 通路,从而上调基质金属蛋白酶 9 和波形蛋白 (vimentin) 的表达,这一过程促进了 EMT 发生,进一步增强了 CTC 的转移能力^[7,15]。再者,MDSC 可通过代谢免疫途径抑制抗肿瘤免疫。尤其是通过高表达 ARG1 和吡啶胺 2, 3-双加氧酶,消耗微环境中的精氨酸和色氨酸,从而导致 T 细胞失活^[16]。此外,MDSC 还释放活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮,进一步破坏 T 细胞受体信号传导,使得 T 细胞功能受到抑制^[17]。

肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAF) 通过重塑 ECM,为 CTC 的生存提供了物理屏障。CAF 分泌的赖氨酸氧化酶激活整合素-FAK 信号通路,从而促进 CTC 的侵袭能力^[18-19]。同时,CAF 还通过分泌肝细胞生长因子激活 c-MET 通路,诱导 MDSC 的扩增。这些机制共同构建了一个有利于转移的生态位,使得 CTC 能够更有效地逃避免疫监视并进行转移^[20]。

中性粒细胞 (neutrophils) 在介导 CTC 转移过程中也扮演着关键角色,它们通过释放中性粒细胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NET) 来物理包裹 CTC,从而形成“转移生态位”。这种结构不仅保护了 CTC 免受免疫系统攻击,还通过 CD155-TIGIT 互作阻断自然杀伤 (natural killer cells, NK) 细胞的激活,使其杀伤效率下降 54%^[21]。临床数据显示,中性粒细胞-CTC 循环簇阳性率高达 32.7%,进一步证明了它们在 HCC 进展中的重要作用^[22]。此外,还有研究^[23]指出,在 HCC 微环境中,NET 通过上调 CD73 表达促进 Treg 浸润,也为 HCC 提供了额外的免疫逃逸途径。

2 CTC 免疫逃逸的关键通路

在 HCC 的发展过程中,CTC 的存在被认为是其转移和免疫逃逸的重要机制。CTC 通过构建多维

度逃逸网络,在免疫抑制微环境中实现生存与扩散。近年随着单细胞测序、空间转录组及外泌体组学等技术的突破性发展表明,CTC 可通过动态调控的免疫检查点、物理屏障构建、代谢-免疫驱动及“自我保护”等多通路实现免疫逃逸 (图 1)。

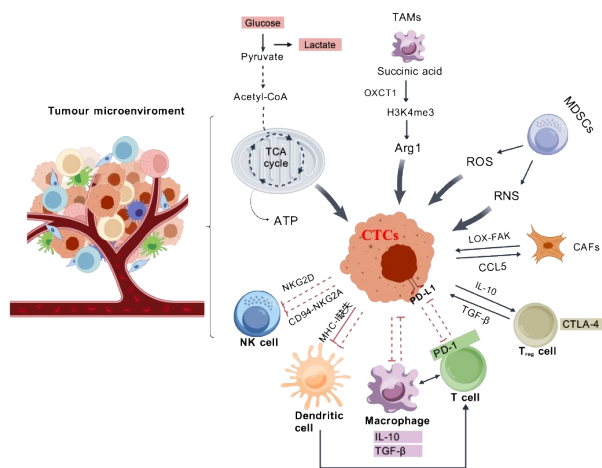


图1 CTC 免疫逃逸的机制互动图

Figure 1 Interaction mechanisms of CTC immune escape

2.1 免疫检查点的动态调控

PD-L1/PD-1 通路被认为是 HCC 的 CTC 实现免疫逃逸的核心机制。CTC 表面高表达 PD-L1,通过与 T 细胞表面的 PD-1 结合,触发一系列抑制信号,从而直接抑制 T 细胞功能。首先,PD-1 的激活会通过招募 SHP-2 磷酸酶来去磷酸化 TCR 信号链和共刺激分子 CD28,从而阻断 T 细胞的活化^[24]。此外,PD-1 信号还会抑制 IL-2 和 IFN- γ 等关键效应因子的分泌,进一步削弱免疫应答强度^[25]。

针对 HCC 的 CTC 特异性的逃逸机制研究显示,免疫微环境中的 Kupffer 细胞能够分泌 IL-10,这种细胞因子可诱导 CTC 上调 PD-L1 表达 3~5 倍,从而增强其免疫逃逸能力^[26]。同时,在经历 EMT 的过程中,CTC 中的 ZEB1 转录因子直接激活 PD-L1 表达,并下调 MHC-I,从而实现“双重免疫逃逸”^[27]。此外,研究表明,CTC 释放的外泌体中含有 PD-L1,该分子能够与 CD8⁺ T 细胞表面的 PD-1 结合,从而阻断 T 细胞活化所需的 CD28-B7 共刺激信号。这一机制导致 T 细胞功能抑制,从而促进了 HCC 的发展和转移^[28]。

细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 作为另一种

重要的免疫检查点分子，在CTC的免疫逃逸中发挥核心作用。首先，CTLA-4能够竞争性结合抗原呈递细胞的CD80/CD86，从而阻断共刺激信号，这一过程抑制了效应T细胞的活化^[29]。CTLA-4还通过直接向T细胞内部传导抑制信号，干扰CD28受体的磷酸化，从而抑制T细胞的活化和增殖。这一机制使得T细胞难以有效识别和攻击CTC，从而促进了肿瘤的发展^[29-30]。其次，CTLA-4信号通路驱动Treg分泌免疫抑制因子，如TGF- β 和IL-10，这些因子在CTC周围形成了一个免疫抑制微环境，从而进一步抑制NK细胞的毒性作用^[31]。在HCC转移过程中，CTC不仅被动逃逸于宿主免疫监视，还主动招募更多的Treg进入循环系统。这一过程涉及到CTC释放趋化因子如CCL22和CCL28，这些因子促使CTLA-4⁺ Treg在血液中的扩增^[32]。临床证据显示，HCC患者外周血中CTLA-4⁺ Treg比例与CTC数量呈正相关 ($r=0.72$, $P<0.001$)，并且这一比例还与PD-1治疗耐药有关，这提示了其在临床治疗中的重要性^[30]。

2.2 CTC通过物理屏障构建与免疫检查点激活协同逃逸NK细胞监视

2.2.1 CD155-TIGIT轴介导的NK细胞功能抑制 在HCC的发展过程中，CD155-TIGIT轴被认为是一个重要的免疫逃逸机制。研究发现，肿瘤细胞通过上调CD155表达来抑制NK细胞的功能。在转移灶中的CTC，CD155阳性比例可达82%^[33]。当CD155与NK细胞表面的TIGIT受体结合时，会通过磷酸化招募SHP1磷酸酶，从而阻断Vav1介导的脱颗粒通路，这一过程导致颗粒酶B释放减少约75%^[34]。这一机制在临床样本中得到了单细胞测序技术的验证，为理解HCC中的免疫逃逸提供了新的视角。此外，在乙型肝炎病毒相关HCC患者中，高水平的CD155与NK细胞功能障碍密切相关。Zhang等^[35]通过阻断TIGIT信号通路，可以恢复NK细胞对HCC细胞的杀伤能力，从而提高抗肿瘤免疫反应，这提示了该轴在调节免疫反应中的重要性。

2.2.2 可溶性MICA/B(sMICA)介导的CTC免疫逃逸 sMICA作为一种重要的免疫调节因子，可以通过竞争性结合NK细胞表面的NKG2D受体，触发该受体的内化降解，从而抑制NK细胞的功能。这一机制使得sMICA⁺患者的NKG2D内化率显著增加，

使得肿瘤细胞能够逃避NK细胞的免疫攻击，促进了肿瘤的转移和扩散^[36]。Liu等^[37]研究发现，CTC通过内吞血小板获得RGS18基因，从而帮助CTC借助HLA-E与NK细胞表面CD94-NKG2A之间的互作，使CTC伪装成正常细胞，从而逃避NK细胞的免疫监视。此外，外泌体中的miR-17-5p也被发现直接抑制NK细胞ULBP1转录表达，这进一步削弱了NK细胞对HCC细胞的免疫监视能力，从而形成双重干扰屏障^[38]。

2.2.3 CTC簇的物理-生物屏障构建 在HCC患者中，CTC簇的存在被认为是其转移潜力的重要标志。研究表明，中性粒细胞通过识别CTC簇释放的高迁移率组蛋白B1，触发NET的形成。这些NET不仅形成了致密纤维网，还物理遮蔽了CTC表面应激配体，从而降低NK细胞对CTC的识别能力^[39-40]。此外，有研究指出，NET中的核心组蛋白H3能够直接阻断NK细胞与CTC之间的相互作用，使得NK细胞无法有效识别并清除这些潜在的转移细胞。这一机制可能通过影响NK细胞的活性和功能，加剧了HCC患者的免疫逃逸现象^[41]。Yang等^[42]进一步研究表明，NET包裹的CTC簇表面CD155结合中性粒细胞TIGIT，进一步抑制NK细胞活化，形成“物理-分子”双重免疫屏障。

2.3 趋化因子介导的代谢-免疫驱动CTC免疫逃逸

在HCC进展过程中，CTC通过建立趋化-代谢轴逃避免疫监视。研究^[6]表明，HCC通过CXCL12/CXCR4轴募集免疫抑制性细胞，如TAM，从而促进肿瘤的生长和转移。CXCR4信号不仅促进了HCC CTC向肝内转移，还诱导TAM表达CCL22，这进一步增强了免疫抑制微环境的形成^[7]。研究^[43]表明，YAP/TEAD4信号通路在调控C-C趋化因子配体2(CCL2)表达方面发挥重要作用，从而导致TAM向促肿瘤表型转化。这种转化表现为功能极化丧失，并伴随促血管生成因子如PDGFA/B的高表达，从而建立起一种促进血管重塑和免疫逃逸的微环境。CTC不仅可以通过血液转移到远处器官，还能通过分泌趋化因子CCL5来影响免疫微环境，从而促进自身的生存和转移。研究表明，CTC能够激活p38-MAX信号通路，上调CCL5的表达，这一过程增强了Treg和MDSC的招募，形成转移前微环境^[44-45]。

在HCC微环境中，代谢重编程被认为是促进

免疫抑制的重要机制之一。研究显示, TAM通过增强糖酵解途径产生大量ROS和乳酸,从而抑制CD8⁺ T细胞的功能。这种代谢恶性循环不仅影响了TAM的极化状态,还导致了CD8⁺ T细胞浸润显著减少^[46]。此外,单核细胞通过CCL2-C-C趋化因子受体2 (CCR2) 轴向TAM分化,而CCR5信号则直接激活肝星状细胞,促进纤维化过程,这进一步加剧了免疫抑制^[47]。此外, Li等^[48]研究表明, MDSC通过高表达ARG1来耗竭微环境中的精氨酸,从而抑制T细胞的mTOR通路活性,这一过程导致T细胞功能受损。具体而言, Treg通过分泌TGF- β 促进了CTC中Smad2/3信号通路的激活,这一过程进一步增强了PD-L1的表达,从而抑制了效应T细胞的功能^[27]。此外, CCL5作为一种趋化因子,可以吸引更多的免疫抑制细胞如Treg进入肿瘤微环境,这又反过来促进了TGF- β 和PD-L1的表达,形成一个自我强化的正反馈环路^[49]。

2.4 CD47-SIRP α 与B7-H4“自我保护”的免疫伪装

CD47-SIRP α 通路被认为是HCC中重要的免疫逃逸机制之一。CTC可通过高表达CD47与巨噬细胞表面的SIRP α 结合,直接抑制吞噬作用,这一机制使得CTC能够在血液循环中逃避免疫监视,从而促进转移能力^[50]。临床样本分析发现, CTC表面CD47表达水平与转移潜能正相关。微流控循环系统模拟实验证实, 经历流体流剪切力的HCC细胞会激活TLR4-TPPP3-p53-Bax信号轴,促进其存活并伴随免疫检查点分子(包括CD47)上调,增强转移能力。此过程使CTC在循环中逃避巨噬细胞清除,相关机制的小鼠模型验证显示,过表达TLR4/TPPP3的HCC细胞肺转移率显著增加^[51]。除CD47外, B7-H4介导T细胞免疫抑制, CTC表面B7-H4 (B7同源物4)可结合T细胞抑制性受体,阻断CD8⁺ T细胞活化^[52]。叶酸受体导向的CTC检测技术显示, HCC患者CTC高表达多种免疫抑制分子,且B7-H4⁺ CTC比例与临床分期相关^[53],表明CTC可形成自我保护的免疫抑制来降低T细胞应答逃避免疫监视。

3 靶向CTC治疗策略与临床转化

3.1 靶向免疫检查点的治疗策略

CTC作为一种新兴的生物标志物,在HCC的早期诊断和监测中显示出重要价值。CTC不仅可以

反映肿瘤负荷,还与疾病进展、转移及预后密切相关。HCC CTC的靶向治疗策略已从单一免疫检查点抑制迈向多通路协同干预,其临床转化核心在于突破CTC介导的免疫逃逸微环境。CTC数量与PD-L1表达水平之间存在显著关联,这提示了基于CTC状态进行个体化治疗的重要性。通过动态监测CTC变化,可以为临床提供实时反馈,从而优化治疗方案,提高患者生存率。PD-1/PD-L1轴优化: Xu等^[5]基于CTC中PD-L1表达对预后的预测价值,纳入32例不可切除肝癌患者,31例(96.8%)检出CTC,25例(78.1%)为PD-L1+CTC。采用替雷利珠单抗联合索拉非尼治疗,结果显示,PD-L1+CTC组DCR显著高于阴性组(60% vs. 0%, $P=0.008$)。PD-L1+CTC组1年生存率(78.5% vs. 64.3%),表明PD-L1+CTC可能作为PD-1/PD-L1抑制剂治疗的预测标志物,动态监测CTC变化可评估疗效。CCR8靶向新疗法: CCR8拮抗剂IPG0521m通过逆转T_H-Tregs的免疫抑制表型,重塑TIME并增强抗肿瘤免疫,从而抑制肝癌进展。该研究为CCR8靶向治疗在HCC及其他癌症中的临床应用提供了理论基础^[54]。在液体活检中, EpCAM⁺ CTC和EVs可作为HCC诊断和预后标志物。靶向EpCAM的治疗策略(如适配体-药物偶联物、CAR-T细胞和纳米颗粒)在临床前模型中显示出显著抗肿瘤效果^[55]。TIGIT/CD155双特异性抗体: TIGIT和PD-1常共表达于耗竭CD8⁺ T细胞。双抗可同时阻断TIGIT/CD155和PD-1/PD-L1通路,避免单一靶向治疗后的代偿性耐药(如抗PD-1后TIGIT+Treg增加),通过协同阻断CD155与TIGIT及其他抑制受体互作,优先解除NK及T细胞抑制,增强抗肿瘤免疫应答,尤其可能对CTC清除有独特潜力^[56]。最近,针对TIGIT和PD-1双重阻断联合domvanalimab和zimberelimab在抗PD-1疗法难治性肝细胞癌中的II期临床试验。这一组合疗法旨在通过同时靶向多个免疫检查点来增强抗肿瘤免疫反应,从而克服单一靶点治疗所面临的耐药问题,并指出动态监测循环肿瘤DNA(ctDNA)可能作为药效学生物标志物^[57]。因此,针对TIGIT/CD155通路的干预可能为逆转CTC介导的免疫逃逸提供了一些新的治疗策略。

3.2 外泌体干预策略

外泌体作为CTC免疫逃逸的关键介质,尽管现有文献直接聚焦于“外泌体干预CTC”的研究较少,但液态活检技术(包括外泌体分析)在HCC

CTC研究中展现出重要潜力。外泌体作为肿瘤微环境的关键信使，携带蛋白质、核酸等生物分子，可能通过调节CTC的免疫逃逸促进转移。临床前研究表明，外泌体可通过传递免疫抑制分子（如PD-L1）抑制T细胞活性，帮助CTC逃避免疫监视^[58]。近期技术进展为外泌体干预提供了新思路，捕获与检测协同优化：新型仿生材料（如双组氨酸修饰水凝胶）实现了CTC的高效捕获（>95%）和无损释放，同时兼容外泌体分离，为联合分析CTC-外泌体互作奠定基础^[59]。多组学整合策略，ctDNA与外泌体联合检测可提升HCC早期诊断和复发风险分层准确性。例如，ctDNA突变谱结合外泌体miRNA特征可预测术后微转移，优于单一标志物（如甲胎蛋白）^[58,60]。靶向干预探索，基于DNA框架的多价适配体（如TEA₃）通过增强流体稳定性显著提升CTC捕获效率（亲和力提高20倍），该平台可进一步改造为外泌体载药系统，实现靶向递送免疫调节药物至CTC^[61]。

3.3 代谢-趋化轴联合阻断

近年研究发现，HCC CTC在血液播散过程中通过动态调控趋化因子信号实现免疫逃逸。单细胞转录组分析^[44]表明，CTC在肝静脉、门静脉等不同血管部位呈现显著的空间异质性，其转录程序涉及应激响应、细胞周期重编程及免疫逃逸通路激活，其中趋化因子CCL5被鉴定为关键介质。机制上，CTC通过激活p38-MAX信号轴转录上调CCL5表达，进而招募Treg形成免疫抑制微环境，促进转移定植。这一发现揭示了CCL5/Treg轴在CTC免疫逃逸中的核心地位，为靶向干预提供了新方向。

CCL5/CCR5轴阻断：使用CCL5中和抗体或CCR5拮抗剂（如maraviroc）可有效阻断Treg聚集。临床前试验证实此策略显著增强CTC的免疫清除并抑制转移^[44]。**p38-MAX信号抑制：**小分子抑制剂（如SB203580）靶向调控CCL5的上游信号通路，直接降低CTC的免疫逃逸能力^[42]。**联合免疫检查点阻断：**基于CCL5-Treg轴与PD-1/PD-L1耐药的相关性，联合使用CCR5拮抗剂与PD-1抑制剂可协同增强抗转移疗效^[44]。目前针对CCL5/CCR5轴的抑制剂已进入乳腺癌转移临床试验，为HCC转化提供参考，但需HCC特异性验证。

3.4 CTC分子分型指导个体化干预

基于CTC的分子分型不仅为HCC的早期诊断

提供了新方法，还能通过动态监测和特定标志物识别来优化个体化干预策略。在HCC患者中，PD-L1⁺ CTC被认为是PD-1/PD-L1抑制剂疗效的预测标志物。研究显示，其阳性患者1年生存率达78.5%（阴性者64.3%），而CTC动态监测（上升型 *vs.* 稳定/下降型）能提前预警治疗耐药（1年生存率：34.3% *vs.* 90%， $P=0.063$ ）^[5,62]。glypican-3（GPC3）阳性CTC作为BCLC-B期HCC的独立预后因子，其数量与微血管侵犯密切相关。其高表达（>5个/7.5 mL）患者总生存期显著降低（ $P=0.02$ ），且与微血管侵犯正相关。联合“up-to-7”标准可进一步分层高危人群，指导手术适应证调整^[10]。

4 未来研究方向

CTC能够提供关于肿瘤异质性的重要信息，并且其动态变化可以反映肿瘤微环境的变化。然而，目前对CTC的研究仍面临许多挑战，未来HCC CTC研究中，可以聚焦以下三个核心方向：首先，外泌体介导的精准调控。CTC与肿瘤微环境的交互依赖外泌体传递信号。最新研究揭示外泌体可携带PD-L1等免疫检查点分子，促进CTC免疫逃逸。CTC表面PD-L1阳性率高达78.1%，且与血管侵犯、远处转移显著相关^[5]，提示靶向外泌体-PD-L1轴可能逆转免疫抑制。其次，单细胞多组学深入研究HCC的异质性。单细胞技术已实现CTC的体细胞拷贝数变异（SCNA）分析。HCC CTC的SCNA谱显示与原发肿瘤一致性达80%，同时检出8q扩增等HCC特征性变异^[63]。此外，结合转录组分析发现M-CTC高表达Nanog（阳性率88.7%）^[64]，且与Ki-67⁺增殖表型显著共现（ $P<0.001$ ）^[4]，揭示干细胞特性与增殖能力共同驱动转移。

最后，人工智能赋能精准治疗。基于CTC的分子分型正推动个体化预后模型。例如，BCLC-B期HCC中，GPC3⁺ CTC≥临界值可识别高复发风险亚组（ $P=0.02$ ）^[10]。人工智能整合CTC数量、表型（如CTC簇）及分子标志（PD-L1、Ki67）的多维数据，预测模型C指数显著优于单一指标^[4,65]。综上所述，针对HCC CTC的研究正处于快速发展之中。通过外泌体介导的精准调控、单细胞多组学的深入探究及人工智能赋能下的新策略，加速基础研究向临床转化。

作者贡献声明:方兴保负责选题、调研文献、内容设计、论文撰写、根据修改意见进行修订;李月宏协助研究选题、提供相关研究材料支持、论文修订;蔡艳确定研究选题、确定论文结构框架、确定论文撰写内容、论文修订。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(4):475-530. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. China Journal of General Surgery, 2024, 33(4): 475-530. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
- [2] Salehi M, Lavasani ZM, Alikhani HK, et al. Circulating tumor cells as a promising tool for early detection of hepatocellular carcinoma[J]. Cells, 2023, 12(18):2260. doi:10.3390/cells12182260.
- [3] Mao Z, Hu M, Shen Q. Capturing and releasing of hepatocellular carcinoma EpCAM+ and EpCAM- circulating tumor cells based on photosensitive intelligent nanoreactor[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2024, 12:1443843. doi:10.3389/fbioe.2024.1443843.
- [4] Yang X, Ni H, Lu Z, et al. Mesenchymal circulating tumor cells and Ki67: their mutual correlation and prognostic implications in hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 10. doi: 10.1186/s12885-023-10503-3.
- [5] Xu L, Che X. Sorafenib combined with taresib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma and its predictive role and correlation with PD-L1 CTC[J]. Front Oncol, 2024, 14:1478596. doi:10.3389/fonc.2024.1478596.
- [6] Wan C, Zhou B. Research progress on circulating tumor cells of hepatocellular carcinoma[J]. J Interv Med, 2021, 4(4):181-183. doi: 10.1016/j.jimed.2021.10.001.
- [7] Namba Y, Kobayashi T, Tadokoro T, et al. Effect of genetic polymorphisms of interleukin-1 beta on the microscopic portal vein invasion and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2024, 31(8): 528-536. doi: 10.1002/jhbp.12009.
- [8] Liu G, Ouyang X, Sun Y, et al. The miR-92a-2-5p in exosomes from macrophages increases liver cancer cells invasion via altering the AR/PHLPP/p-AKT/ β -catenin signaling[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(12):3258-3272. doi:10.1038/s41418-020-0575-3.
- [9] Zhu CX, Yan K, Chen L, et al. Targeting OXCT1-mediated ketone metabolism reprograms macrophages to promote antitumor immunity via CD8⁺ T cells in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2024, 81(4):690-703. doi:10.1016/j.jhep.2024.05.007.
- [10] Namba Y, Kobayashi T, Hirata Y, et al. Usefulness of preoperative peripheral blood GPC3-positive circulating tumor cells in subclassification of Barcelona Clinic Liver Cancer stage B hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. Hepatol Res, 2025:hepr.14211. doi:10.1111/hepr.14211.
- [11] Zhu L, Lin H, Wan S, et al. Efficient isolation and phenotypic profiling of circulating hepatocellular carcinoma cells via a combinatorial-antibody-functionalized microfluidic synergetic-chip[J]. Anal Chem, 2020, 92(22): 15229-15235. doi: 10.1021/acs.analchem.0c03936.
- [12] Wu P, Li Y, He X, et al. Ultrasensitive electrochemical screening of circulating tumor cells over single-atom nanozyme integrated 3D nanoarray[J]. Small, 2025, 21(11): e2409212. doi: 10.1002/sml.202409212.
- [13] Tomiyama T, Itoh S, Iseda N, et al. Myeloid-derived suppressor cell infiltration is associated with a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2022, 23(3): 93. doi: 10.3892/ol.2022.13213.
- [14] Liu X, Kang X, Kang H, et al. The immunosuppressive role of MDSCs in HCC: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Cell Commun Signal, 2025, 23(1): 155. doi: 10.1186/s12964-025-02170-7.
- [15] You B, Assenat E, Payen L, et al. hPG80 and cancer: a new blood biomarker in development for patient monitoring[J]. Bull Cancer, 2022, 109(6):707-713. doi:10.1016/j.bulcan.2022.03.009.
- [16] Liu BQ, Bao ZY, Zhu JY, et al. Fibrinogen-like protein 2 promotes the accumulation of myeloid-derived suppressor cells in the hepatocellular carcinoma tumor microenvironment[J]. Oncol Lett, 2021, 21(1):47. doi:10.3892/ol.2020.12308.
- [17] Liu X, Liu M, Wu H, et al. PPP1R15A-expressing monocytic MDSCs promote immunosuppressive liver microenvironment in fibrosis-associated hepatocellular carcinoma[J]. JHEP Rep, 2024, 6(7):101087. doi:10.1016/j.jhepr.2024.101087.
- [18] Liu R, Li B, Zi J, et al. The dual role of LOXL4 in the pathogenesis and development of human malignant tumors: a narrative review[J]. Transl Cancer Res, 2024, 13(4): 2026-2042. doi: 10.21037/tcr-23-2003.
- [19] Che Y, Lu X, Wang X, et al. Does rAj-Tspin, a novel peptide from *A. japonicus*, exert antihepatocellular carcinoma effects via the ITGB1/ZYX/FAK/AKT signaling pathway? [J]. Cancer Cell Int, 2024, 24(1):290. doi:10.1186/s12935-024-03468-1.
- [20] Yu L, Liu Q, Huo J, et al. Cancer-associated fibroblasts induce immunotherapy resistance in hepatocellular carcinoma animal model[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2020, 66(2):36-40.
- [21] Ying F, Chan MSM, Lee TKW. Cancer-associated fibroblasts in

- hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(4): 985–999. doi: [10.1016/j.jcmgh.2023.01.006](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.01.006).
- [22] Cai L, Du Y, Xiong H, et al. Application of nanotechnology in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1438819. doi:[10.3389/fphar.2024.1438819](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1438819).
- [23] Yu Y, Zhang C, Dong B, et al. Neutrophil extracellular traps promote immune escape in hepatocellular carcinoma by up-regulating CD73 through Notch2[J]. *Cancer Lett*, 2024, 598: 217098. doi:[10.1016/j.canlet.2024.217098](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217098).
- [24] Wei Q, Luo S, He G. Mechanism study of tyrosine phosphatase shp-1 in inhibiting hepatocellular carcinoma progression by regulating the SHP2/GM-CSF pathway in TAMs[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 9128. doi:[10.1038/s41598-024-59725-w](https://doi.org/10.1038/s41598-024-59725-w).
- [25] Ju F, Wang D, Huang L, et al. Progress of PD-1/PD-L1 signaling in immune response to liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1227756. doi: [10.3389/fimmu.2023.1227756](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1227756).
- [26] Yu S, Zhou L, Fu J, et al. H-TEX-mediated signaling between hepatocellular carcinoma cells and macrophages and exosome-targeted therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:997726. doi:[10.3389/fimmu.2022.997726](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.997726).
- [27] Du G, Dou C, Sun P, et al. Regulatory T cells and immune escape in HCC: understanding the tumor microenvironment and advancing CAR-T cell therapy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1431211. doi: [10.3389/fimmu.2024.1431211](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1431211).
- [28] Zhu J, Tan Z, Zhang J, et al. Sequential method for analysis of CTC and exosomes from the same sample of patient blood[J]. *ACS Omega*, 2022, 7(42):37581–37588. doi:[10.1021/acsomega.2c04428](https://doi.org/10.1021/acsomega.2c04428).
- [29] Morihara H, Yamada T, Tona Y, et al. Anti-CTLA-4 treatment suppresses hepatocellular carcinoma growth through Th1-mediated cell cycle arrest and apoptosis[J]. *PLoS One*, 2024, 19(8): e0305984. doi:[10.1371/journal.pone.0305984](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305984).
- [30] Fu J, Mao L, Jiao Y, et al. Elucidating CTLA-4's role in tumor immunity: a comprehensive overview of targeted antibody therapies and clinical developments[J]. *Mol Divers*, 2024. doi: [10.1007/s11030-024-10917-6](https://doi.org/10.1007/s11030-024-10917-6).
- [31] Li C, Li S, Zhang J, et al. The increased ratio of Treg/Th2 in promoting metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Cir Cir*, 2022, 90(2):187–192. doi:[10.24875/CIRU.21000361](https://doi.org/10.24875/CIRU.21000361).
- [32] Qiao L, Xu Z, Chen Y, et al. Integrated analysis of single-cell and bulk RNA sequencing data reveals a cellular senescence-related signature in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12:1407428. doi:[10.3389/fcell.2024.1407428](https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1407428).
- [33] Lu Z, Yu J, Lu T, et al. CD155 promotes the advancement of hepatocellular carcinoma by suppressing the p53-mediated ferroptosis via interacting with CD96[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2025, 103(3):285–299. doi:[10.1007/s00109-025-02515-2](https://doi.org/10.1007/s00109-025-02515-2).
- [34] Jin AL, Zhang CY, Zheng WJ, et al. CD155/SRC complex promotes hepatocellular carcinoma progression via inhibiting the p38 MAPK signalling pathway and correlates with poor prognosis[J]. *Clinical & Translational Med*, 2022, 12(4):e794. doi: [10.1002/ctm2.794](https://doi.org/10.1002/ctm2.794).
- [35] Zhang C, Wang Y, Xun X, et al. TIGIT can exert immunosuppressive effects on CD8+ T cells by the CD155/TIGIT signaling pathway for hepatocellular carcinoma in vitro[J]. *J Immunother*, 2020, 43(8): 236–243. doi: [10.1097/CJI.0000000000000330](https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000330).
- [36] Wang J, Li CD, Sun L. Recent advances in molecular mechanisms of the NKG2D pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2):301. doi:[10.3390/biom10020301](https://doi.org/10.3390/biom10020301).
- [37] Liu X, Song J, Zhang H, et al. Immune checkpoint HLA-E: CD94-NKG2A mediates evasion of circulating tumor cells from NK cell surveillance[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(2):272–287. doi: [10.1016/j.ccell.2023.01.001](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.01.001).
- [38] Zhou Z, Li T, Li J, et al. Exosomal transfer of HCC-derived miR-17-5p downregulates NK cell function by targeting RUNX1-NKG2D axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 136: 112361. doi: [10.1016/j.intimp.2024.112361](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112361).
- [39] Ju M, Gao Z, Gu G, et al. Prognostic value of circulating tumor cells associated with white blood cells in solid cancer: a systematic review and meta-analysis of 1 471 patients with solid tumors[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1224. doi: [10.1186/s12885-023-11711-7](https://doi.org/10.1186/s12885-023-11711-7).
- [40] Wang L, Dong Z, Zhang Y, et al. Emerging roles of high-mobility group box-1 in liver disease[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(12): 1043–1056. doi:[10.14218/JCTH.2024.00317](https://doi.org/10.14218/JCTH.2024.00317).
- [41] Arai J, Okumura A, Kato N, et al. Natural killer group 2D-major histocompatibility complex class I polypeptide-related sequence A activation enhances natural killer cell-mediated immunity against hepatocellular carcinoma: a review[J]. *Hepatol Res*, 2024, 54(5): 420–428. doi:[10.1111/hepr.14038](https://doi.org/10.1111/hepr.14038).
- [42] Yang Y, Yu S, Lv C, et al. NETosis in tumour microenvironment of liver: From primary to metastatic hepatic carcinoma[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 97:102297. doi:[10.1016/j.arr.2024.102297](https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102297).
- [43] Xu X, Wang B, Liu Y, et al. ETV4 potentiates nuclear YAP retention and activities to enhance the progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2022, 537: 215640. doi: [10.1016/j.canlet.2022.215640](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215640).
- [44] Sun YF, Wu L, Liu SP, et al. Dissecting spatial heterogeneity and the immune-evasion mechanism of CTC by single-cell RNA-seq in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):4091. doi: [10.1038/s41467-021-24386-0](https://doi.org/10.1038/s41467-021-24386-0).
- [45] Zhong D, Shi Y, Ma W, et al. Single-cell profiling reveals the

- metastasis-associated immune signature of hepatocellular carcinoma[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(5): e1264. doi: [10.1002/iid3.1264](https://doi.org/10.1002/iid3.1264).
- [46] Park S, Hall MN. Metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Exp Mol Med*, 2025, 57(3):515–523. doi:[10.1038/s12276-025-01415-2](https://doi.org/10.1038/s12276-025-01415-2).
- [47] Wang Y, Gao B, Jiao T, et al. CCL5/CCR5/CYP1A1 pathway prompts liver cancer cells to survive in the combination of targeted and immunological therapies[J]. *Cancer Sci*, 2024, 115(11):3552–3569. doi:[10.1111/cas.16320](https://doi.org/10.1111/cas.16320).
- [48] Li X, Luo X, Chen S, et al. All-trans-retinoic acid inhibits hepatocellular carcinoma progression by targeting myeloid-derived suppressor cells and inhibiting angiogenesis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110413. doi: [10.1016/j.intimp.2023.110413](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110413).
- [49] Singh SK, Mishra MK, Rivers BM, et al. Biological and clinical significance of the CCR5/CCL5 axis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4): 883. doi: [10.3390/cancers12040883](https://doi.org/10.3390/cancers12040883).
- [50] Wang S, Wu Q, Chen T, et al. Blocking CD47 promotes antitumor immunity through CD103+ dendritic cell-NK cell axis in murine hepatocellular carcinoma model[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(2): 467–478. doi:[10.1016/j.jhep.2022.03.011](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.011).
- [51] Li W, Guo Z, Zhou Z, et al. Distinguishing high-metastasis-potential circulating tumor cells through fluidic shear stress in a bloodstream-like microfluidic circulatory system[J]. *Oncogene*, 2024, 43(30):2295–2306. doi:[10.1038/s41388-024-03075-4](https://doi.org/10.1038/s41388-024-03075-4).
- [52] Hao TT, Liao R, Lei DL, et al. Inhibition of B7-H4 promotes hepatocellular carcinoma cell apoptosis and autophagy through the PI3K signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106889. doi:[10.1016/j.intimp.2020.106889](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106889).
- [53] Chen P, He Y, Liu T, et al. Homogeneous two-dimensional visual and fluorescence analysis of circulating tumor cells in clinical samples via steric hindrance regulated enzymes recognition cleavage and elongation[J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 202: 114009. doi:[10.1016/j.bios.2022.114009](https://doi.org/10.1016/j.bios.2022.114009).
- [54] Tian B, Wang Z, Cao M, et al. CCR8 antagonist suppresses liver cancer progression via turning tumor-infiltrating Tregs into less immunosuppressive phenotype[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1):113. doi:[10.1186/s13046-025-03286-x](https://doi.org/10.1186/s13046-025-03286-x).
- [55] Liu P, Zhang Q, Liu F. Biological roles and clinical applications of EpCAM in HCC[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1):319. doi: [10.1007/s12672-025-02095-0](https://doi.org/10.1007/s12672-025-02095-0).
- [56] Mortezaei K. T-cell immunoglobulin and ITIM domain as a target in combo anti-PD- (L)1 cancer therapy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 310(Pt 4):143557. doi:[10.1016/j.ijbiomac.2025.143557](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.143557).
- [57] Hsiehchen D, Kainthla R, Kline H, et al. Dual TIGIT and PD-1 blockade with domvanalimab plus zimberelimab in hepatocellular carcinoma refractory to anti-PD-1 therapies: the phase 2 LIVERTI trial[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1):5819. doi:[10.1038/s41467-025-60757-7](https://doi.org/10.1038/s41467-025-60757-7).
- [58] Chen VL, Xu D, Wicha MS, et al. Utility of liquid biopsy analysis in detection of hepatocellular carcinoma, determination of prognosis, and disease monitoring: a systematic review[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(13): 2879–2902. doi: [10.1016/j.cgh.2020.04.019](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.019).
- [59] Sun W, You X, Zhao X, et al. Precise capture and dynamic release of circulating liver cancer cells with dual-histidine-based cell imprinted hydrogels[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(27): e2402379. doi: [10.1002/adma.202402379](https://doi.org/10.1002/adma.202402379).
- [60] Bardol T, Pageaux GP, Assenat E, et al. Circulating tumor DNA clinical applications in hepatocellular carcinoma: current trends and future perspectives[J]. *Clin Chem*, 2024, 70(1):33–48. doi:[10.1093/clinchem/hvad168](https://doi.org/10.1093/clinchem/hvad168).
- [61] Chen Y, Li F, Zhang S, et al. DNA framework-ensembled aptamers enhance fluid stability in circulating tumor cells capture for tumor treatment evaluation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2025, 64(24): e202425252. doi:[10.1002/anie.202425252](https://doi.org/10.1002/anie.202425252).
- [62] Winograd P, Hou S, Court CM, et al. Hepatocellular carcinoma-circulating tumor cells expressing PD-L1 are prognostic and potentially associated with response to checkpoint inhibitors[J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(10):1527–1540. doi:[10.1002/hep4.1577](https://doi.org/10.1002/hep4.1577).
- [63] Court CM, Hou S, Liu L, et al. Somatic copy number profiling from hepatocellular carcinoma circulating tumor cells[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2020, 4:16. doi:[10.1038/s41698-020-0123-0](https://doi.org/10.1038/s41698-020-0123-0).
- [64] Lei Y, Wang X, Sun H, et al. Association of preoperative NANOG-positive circulating tumor cell levels with recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 601668. doi: [10.3389/fonc.2021.601668](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.601668).
- [65] Yu JJ, Shu C, Yang HY, et al. The presence of circulating tumor cell cluster characterizes an aggressive hepatocellular carcinoma subtype[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 734564. doi: [10.3389/fonc.2021.734564](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.734564).

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 方兴保, 李月宏, 蔡艳. 肝细胞癌循环肿瘤细胞免疫逃逸机制与靶向干预研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(7): 1523–1531. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.250040](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250040)

Cite this article as: Fang XB, Li YH, Cai Y. Research progress on immune escape mechanism and targeted intervention of circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(7):1523–1531. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.250040](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250040)