



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260046  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260046  
China Journal of General Surgery, 2026, 35(2):367-375.

· 文献综述 ·

## 三级淋巴结构在肝细胞癌中的作用与临床意义： 从预后评估到免疫治疗靶点

杨丽斐<sup>1</sup>, 武晓宁<sup>2</sup>, 钱叶蓉<sup>2</sup>, 刘鹏<sup>1,3</sup>, 任耀星<sup>2</sup>, 王傅民<sup>3</sup>, 张谥丰<sup>1,2</sup>, 吕毅<sup>1,2,3</sup>, 向俊西<sup>1,2</sup>

(西安交通大学第一附属医院 1. 陕西省再生医学与外科工程研究中心 2. 肝胆外科 3. Med-X 研究院再生与重建医学研究所, 陕西 西安 710048)

### 摘要

肝细胞癌 (HCC) 是全球发病率和病死率均较高的恶性肿瘤, 其肿瘤免疫微环境复杂, 导致免疫治疗总体应答率仍然有限。近年来研究发现, 在慢性炎症或肿瘤微环境中异位形成的三级淋巴结构 (TLS) 在 HCC 免疫调控中发挥重要作用。大量研究表明, TLS 的存在、密度、成熟度及空间分布与 HCC 患者较好的生存预后、较低的复发风险以及更佳的免疫检查点抑制剂治疗响应密切相关。部分抗肿瘤治疗 (如放疗、肝动脉灌注化疗等) 还可诱导 TLS 形成或促进其成熟, 从而改善肿瘤免疫微环境并增强抗肿瘤免疫应答。本文综述 TLS 的结构组成与形成机制, 总结其在 HCC 预后评估和免疫治疗预测中的潜在价值, 并重点讨论诱导或靶向 TLS 的治疗策略及其临床转化前景, 以期 HCC 精准免疫治疗提供新的研究思路。

### 关键词

癌, 肝细胞; 三级淋巴结构; 肿瘤微环境; 免疫疗法; 生物标记; 综述  
中图分类号: R735.7

## Role and clinical significance of tertiary lymphoid structures in hepatocellular carcinoma: from prognostic assessment to immunotherapeutic targets

YANG Lifei<sup>1</sup>, WU Xiaoning<sup>2</sup>, QIAN Yerong<sup>2</sup>, LIU Peng<sup>1,3</sup>, REN Yaoping<sup>2</sup>, WANG Fumin<sup>3</sup>, ZHANG Xufeng<sup>1,2</sup>, LU Yi<sup>1,2,3</sup>, XIANG Junxi<sup>1,2</sup>

(1. Shaanxi Provincial Center for Regenerative Medicine and Surgical Engineering 2. Department of Hepatobiliary Surgery 3. Center for Regenerative and Reconstructive Medicine of Med-X Institute, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710048, China)

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most prevalent primary liver malignancies worldwide and is associated with high mortality. The complex tumor immune microenvironment limits the overall efficacy of current immunotherapies. Recent studies have identified tertiary lymphoid structures (TLS), ectopic lymphoid aggregates formed in chronic inflammatory or tumor tissues, as key regulators of anti-

基金项目: 国家科技重大专项基金资助项目 (2023ZD0502004); 陕西省创新能力支撑计划基金资助项目 (2023KJXX-030)。

收稿日期: 2026-01-22; 修订日期: 2026-02-21。

作者简介: 杨丽斐, 西安交通大学第一附属医院助理研究员, 主要从事肝移植、肝脏再生等方面的研究。

通信作者: 向俊西, Email: xjx722@163.com

tumor immunity in HCC. Accumulating evidence indicates that the presence, density, maturation status, and spatial distribution of TLS are closely associated with improved survival outcomes, reduced recurrence risk, and enhanced responsiveness to immune checkpoint inhibitors. Moreover, several anti-tumor treatments, including radiotherapy and hepatic arterial infusion chemotherapy, can induce TLS formation or promote their maturation, thereby reshaping the tumor immune microenvironment and strengthening anti-tumor immune responses. This review summarizes the structural characteristics and formation mechanisms of TLS and discusses their prognostic and predictive value in HCC. In addition, potential therapeutic strategies aimed at inducing or targeting TLS and their prospects for clinical translation are highlighted, providing new insights for precision immunotherapy in HCC.

### Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Tertiary Lymphoid Structures; Tumor Microenvironment; Immunotherapy; Biomarkers; Review

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球范围内最常见的原发性肝脏恶性肿瘤。其发病率和病死率居高不下, 尤其在中国等亚洲国家疾病负担沉重。尽管手术切除、肝移植、局部介入治疗、靶向药物等治疗手段不断进步<sup>[1-5]</sup>, 但 HCC 患者总体 5 年总生存 (overall survival, OS) 率仍不理想, 主要原因是确诊时多数患者已处于中晚期, 且术后复发转移率高<sup>[6]</sup>。近年来, 以免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 为代表的肿瘤免疫治疗在晚期 HCC 治疗中展现出显著疗效, 但仅有部分患者能够从中获益<sup>[7-8]</sup>。因此, 深入探索 HCC 免疫微环境特征, 寻找预测免疫治疗疗效的生物标志物, 并开发新的联合治疗策略以提高免疫治疗应答率, 成为当前 HCC 研究的热点领域。

三级淋巴结构 (tertiary lymphoid structures, TLS) 是一种在慢性炎症组织或肿瘤微环境中异位形成的、有组织的免疫细胞聚集体, 其在结构和功能上类似于次级淋巴器官, 但缺乏包膜结构。TLS 通常包含 B 细胞区、T 细胞区、生发中心以及高内皮微静脉 (high endothelial venules, HEV) 等结构成分, 能够原位启动和维持适应性免疫应答<sup>[9-11]</sup>。与淋巴结等次级淋巴器官不同, TLS 是在病理条件下新生形成的, 其存在反映了局部持续存在的抗原刺激和炎症状态。肝脏作为具有独特免疫耐受特性的器官, 其微环境倾向于诱导免疫耐受而非免疫激活, 这使得 TLS 在肝脏中的形成尤为依赖于强烈的炎症信号以克服这种免疫耐受状

态<sup>[4]</sup>。在 HCC 中, TLS 已成为肿瘤免疫研究的前沿领域。近年来, 多项研究表明, TLS 的存在、成熟度及空间分布与 HCC 患者的临床预后和对免疫治疗的反应密切相关<sup>[12]</sup>。成熟的 TLS 能够通过促进肿瘤抗原特异性 T 细胞和 B 细胞的活化与扩增, 增强抗肿瘤免疫应答, 从而抑制肿瘤进展和转移<sup>[13-15]</sup>。此外, 某些治疗手段 [如肝动脉灌注化疗 (hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)、局部放疗等] 被证实能够诱导 TLS 形成或促进其成熟, 进而增强免疫治疗疗效<sup>[16-17]</sup>。本综述系统阐述了 TLS 的生物学特性、形成机制、在 HCC 预后预测和免疫治疗中的价值, 以及靶向 TLS 的治疗策略, 旨在为深入理解 TLS 在 HCC 免疫微环境中的作用及推动其临床转化提供参考 (图 1)。

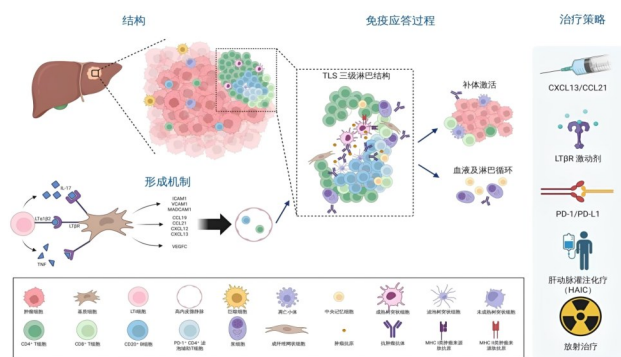


图 1 TLS 在肝癌免疫微环境中的形成机制、免疫应答及治疗策略示意图

Figure 1 Schematic diagram of the formation mechanisms of TLS in the immune microenvironment of hepatocellular carcinoma, associated immune responses, and potential therapeutic strategies

## 1 TLS的形成机制与成熟分级

### 1.1 TLS的细胞与分子调控机制

TLS的形成是一个高度有序的过程,涉及多种免疫细胞和基质细胞之间的复杂相互作用,以及多种趋化因子和细胞因子的精密调控。这一过程始于慢性炎症或肿瘤微环境中的初始信号刺激,如持续的抗原暴露、组织损伤或炎症因子释放<sup>[18]</sup>。这些信号诱导局部细胞分泌关键趋化因子,包括CXCL13、CCL19和CCL21等<sup>[9-10,14,19]</sup>,其中,CXCL13通过招募B细胞促进滤泡形成,而CCL19和CCL21则引导T细胞和树突状细胞(dendritic cells, DC)归巢<sup>[20-21]</sup>。

淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue inducer cells, LTi)作为先天淋巴样细胞的一个亚群,通过表达表面分子,淋巴毒素 $\alpha 1\beta 2$ (lymphotoxin  $\alpha 1\beta 2$ , LT $\alpha 1\beta 2$ ),与基质细胞上的淋巴毒素 $\beta$ 受体(lymphotoxin beta receptor, LT $\beta$ R)结合,启动淋巴组织形成程序,诱导基质细胞表达多种黏附分子[如血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)、细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)]和趋化

因子,从而招募更多的免疫细胞形成淋巴细胞聚集的初始结构<sup>[10,22]</sup>。随着TLS逐渐发育成熟,滤泡辅助T细胞通过分泌CXCL13促进B细胞聚集和滤泡形成;同时,滤泡树突状细胞(follicular dendritic cells, FDC)形成网络结构,支持B细胞的活化和增殖<sup>[20-21]</sup>。

近年来研究<sup>[23]</sup>发现,代谢重编程在TLS的形成和功能调控中起着至关重要的作用。例如HCC细胞中高表达的色氨酸代谢酶色氨酸2,3-双加氧酶2(tryptophan 2,3-dioxygenase 2, TDO2)通过消耗微环境中的色氨酸并产生犬尿氨酸等代谢产物,创造免疫抑制性微环境,阻碍TLS的成熟<sup>[24]</sup>。而使用TDO2抑制剂或低色氨酸饮食则能逆转这一抑制,促进功能性TLS的形成<sup>[24]</sup>。此外,病毒性肝炎背景下的HCC其瘤周肝组织中TLS的密度显著更高,但新辅助免疫治疗的应答者中,瘤内TLS的密度显著升高,且不受乙型肝炎病毒背景的影响。

目前研究认为,TLS的形成是一个多细胞、多信号分子协同参与的动态过程,其中多种趋化因子、细胞因子及信号分子发挥关键作用,其主要分子及功能总结见表1。

表1 TLS形成过程中的关键分子与功能

Table 1 Key molecules involved in the formation of TLS and their functions

因子类别	代表性分子	主要细胞来源	功能作用
趋化因子	CXCL13	DC,成纤维网状细胞,滤泡辅助性T细胞(Tfh)	通过CXCR5招募B细胞和Tfh,促进B细胞区形成
	CCL19/CCL21	FRC,淋巴组织构建细胞(LTo)	通过CCR7招募T细胞和DC,促进T细胞区形成
细胞因子	LT $\alpha 1\beta 2$	LTi, B细胞	激活LT $\beta$ R信号,诱导黏附分子和趋化因子表达
	IL-17	辅助性T细胞17(Th17)	诱导基质细胞产生CXCL13,促进TLS形成
	IL-36 $\gamma$	巨噬细胞,上皮细胞	增加TLS中淋巴细胞数量,促进TLS形成
结构分子	外周淋巴结地址素(PNAd)	HEV	介导淋巴细胞从血液向组织内迁移
	VCAM-1/ICAM-1	基质细胞	促进免疫细胞与基质的黏附

### 1.2 TLS的成熟阶段与评估方法

根据组织结构复杂程度和细胞组成,TLS可分为不同的成熟阶段(表2)。早期TLS主要由分散的T细胞和B细胞混合聚集而成,缺乏明显的分区结构。初级滤泡样TLS开始出现T细胞区和B细胞区的分离,但尚未形成生发中心。最成熟的次级滤泡样TLS则具备明显的生发中心,含有CD21<sup>+</sup>FDC和Ki-67<sup>+</sup>增殖性B细胞,能够支持完整的体液免疫应答<sup>[25]</sup>。研究<sup>[26-27]</sup>表明,成熟TLS的抗肿瘤免疫功能最强,其预后预测价值也最高。有研究<sup>[28-29]</sup>

引入了人工智能和数字病理技术,对TLS进行更精细的定量分类,例如,将其分为“趋向成熟型”和“非成熟型”,从而更精准地评估其功能状态。

评估TLS通常采用组织学方法,包括常规HE染色和免疫组织化学或免疫荧光染色。HE染色可以初步识别TLS的存在和基本结构,而通过免疫组化检测特定标志物则能更精确地分析TLS的细胞组成和成熟阶段。常用的标志物包括CD3(T细胞)、CD20(B细胞)、CD21/CD23(FDC网络)、PNAd(HEV)和DC-LAMP(成熟DC)等<sup>[26,28,30]</sup>。借助多

重免疫荧光和空间转录组学等新技术，研究人员现已能在单细胞及空间原位层面，深入解析 TLS 的

细胞构成、胞间互动与基因表达。这些技术突破极大地深化了我们对 TLS 异质性及其功能的认知<sup>[10]</sup>。

表 2 TLS 成熟阶段及其主要特征

Table 2 Maturation stages of TLS and their main characteristics

成熟阶段	组织结构特征	主要细胞标志物	功能活性
早期 TLS (E-TLS)	淋巴细胞弥漫性聚集, 无分区	CD20 <sup>+</sup> B 细胞, CD3 <sup>+</sup> T 细胞混合分布	有限的抗原呈递和淋巴细胞活化
初级滤泡样 TLS (PFL-TLS)	出现 T/B 细胞分区, 无生发中心	CD21 <sup>+</sup> FDC 网络形成, T/B 细胞分区	支持 T 细胞活化和 B 细胞初步活化
次级滤泡样 TLS (SFL-TLS)	具备生发中心, 结构完整	CD23 <sup>+</sup> , Ki-67 <sup>+</sup> 生发中心 B 细胞, 树突状细胞溶酶体相关膜蛋白 (DC-LAMP)+DC	支持完整的生发中心反应, 抗体亲和力成熟

### 1.3 TLS 的双重功能特性

TLS 在肿瘤微环境中的作用并非单一方向的，而是表现出明显的双重性，即从抗肿瘤到促肿瘤的功能谱系<sup>[31]</sup>。这种功能双重性与 TLS 的发育状态、细胞组成、空间位置以及所在的微环境因素密切相关。在大多数情况下，具有生发中心的成熟 TLS 被认为是执行抗肿瘤免疫应答的核心结构，通过支持 B 细胞和 T 细胞的活化与扩增发挥抑制肿瘤进展的作用。然而，空间转录组学的精细分析揭示了传统意义上“不成熟” TLS 内部存在显著的功能分化<sup>[24]</sup>：一类是趋向成熟型 TLS，其 B 细胞遵循与成熟 TLS 相似的发育轨迹，具有向成熟发展的潜能，高表达 CXCL9 及 B 细胞发育关键转录因子，虽然细胞组成混乱但具备抗肿瘤潜能，并对 ICI 治疗产生响应；另一类是偏离成熟型 TLS，其 B 细胞发育轨迹偏离正常成熟路径，高表达色氨酸代谢通路相关基因[如 TDO2，吲哚胺 2, 3-双加氧酶 2 (indoleamine 2, 3-dioxygenase 2, IDO2)]以及免疫负调控基因 DNA 结合抑制物 2 (inhibitor of DNA binding 2, ID2)，其微环境中肿瘤细胞的异常色氨酸代谢营造了免疫抑制环境，导致 TLS 功能失常并与免疫治疗耐药及不良预后相关。在某些情况下，不成熟的 TLS 或含有大量免疫抑制性细胞（如调节性 T 细胞、调节性 B 细胞）的 TLS 可能不利于抗肿瘤免疫，甚至促进肿瘤进展<sup>[28,32]</sup>。此外，TLS 的空间位置也影响其功能走向。例如在 HCC 中，位于瘤周的成熟 TLS 通常与较好的预后相关，而位于肿瘤内部的未成熟 TLS 则可能与免疫抑制性微环境相关<sup>[10,14]</sup>。因此，在评估 TLS 的临床意义时，需要综合考虑其多种特征。

## 2 TLS 在肝癌中的预后与预测价值

### 2.1 TLS 存在与肝癌预后的关系

多项临床研究证实，TLS 的存在与 HCC 患者改善的临床预后显著相关。一项针对术后 HCC 组织样本的研究发现，肿瘤组织内存在 TLS 的患者，其 OS 和无复发生存期 (recurrence free survival, RFS) 均显著延长，TLS 阳性患者的 5 年 OS 率明显高于 TLS 阴性患者，表明 TLS 可以作为 HCC 预后的积极预测指标<sup>[29,33]</sup>。另有研究发现，与 TLS 的存在状态相比，TLS 的密度似乎可更准确地评估患者的预后，其密度越高，患者预后相对越好<sup>[13,25,34]</sup>。联合 TLS 和其他临床、病理、影像特征的 HCC 风险分层和预测模型也成为研究热点<sup>[35-36]</sup>。

TLS 的抗肿瘤机制主要与其能够原位激活和扩增肿瘤特异性 T 细胞和 B 细胞有关<sup>[11,20-21]</sup>。在 TLS 内部，DC 等抗原呈递细胞高效捕获并处理肿瘤抗原，随后将其精准呈递给 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞，从而触发特异性抗肿瘤免疫。同时，B 细胞在 TLS 中完成克隆扩增、体细胞高频突变及抗体类别转换，产生高亲和力的抗体。这些免疫应答协同作用，在一定程度上遏制了肿瘤的生长与转移。

### 2.2 TLS 成熟度与定位对预后的影响

值得注意的是，TLS 的成熟度对其预后价值也有重要影响<sup>[29]</sup>。研究<sup>[26,29]</sup>表明，具有生发中心的成熟 TLS (SFL-TLS) 比不成熟 TLS (E-TLS) 表现出更强的抗肿瘤免疫活性，与患者预后相关性也更显著。这可能是因为生发中心支持 B 细胞的高效活化和抗体亲和力成熟，产生更有效的抗肿瘤体液免疫应答。有研究<sup>[30]</sup>将 TLS 成熟度用于患者 OS 和疾病进展风险分层，与 TLS 的存在状态和密度相比，成熟度评估患者预后更为简便高效。有研究认为，只有 SFL-TLS 才具有有效的抗肿瘤能力，而

E-TLS 内部细胞组成和空间结构不完善,无法形成有效的抗肿瘤适应性免疫反应。

除了存在状态与成熟度, TLS 的空间分布同样关键。研究发现,位于瘤周的 TLS 通常聚集了更多活化的免疫细胞;相较于肿瘤核心区的 TLS,其表现出更显著的抗肿瘤免疫活性与预后价值<sup>[14]</sup>。这可能是因为免疫细胞更容易在瘤周区域聚集并接受抗原刺激。近年来研究还发现, TLS 中的 B 细胞在抗肿瘤免疫中发挥重要作用,可能超过 T 细胞的作用<sup>[15,37]</sup>。在 HCC 中, TLS 内 B 细胞的存在和功能状态与患者 OS 延长显著相关。B 细胞不仅通过产生肿瘤特异性抗体直接杀伤肿瘤细胞,还通过抗原呈递和细胞因子分泌调节 T 细胞功能,是 TLS 抗肿瘤免疫的核心组分。鉴于 TLS 中 B 细胞浸润的独特价值,将其与现有的 T 细胞免疫评估体系相结合,能够更全面地刻画肿瘤免疫微环境。这种多维度评估有望显著提升对患者预后及免疫治疗应答预测的精准度。

### 2.3 TLS 对免疫治疗疗效的预测作用

随着 ICI 在 HCC 治疗中的应用日益广泛和疗效异质性的凸显,寻找预测 ICI 疗效的生物标志物成为临床研究的重点。多项研究<sup>[15,20,27,38]</sup>表明, TLS 的存在和成熟度可以预测 HCC 患者对抗 PD-1/PD-L1 治疗的反应。在接受抗 PD-1 治疗的 HCC 患者中,治疗前肿瘤组织内存在成熟 TLS 的患者,其客观缓解率和疾病控制率均高于无 TLS 或仅有不成熟 TLS 的患者<sup>[25,30,39]</sup>。此外,有限的研究表明治疗后 TLS 数量的增加和成熟度的提升与更好的治疗反应相关,提示动态监测 TLS 变化可能有助于评估免疫治疗疗效<sup>[40]</sup>。

TLS 增强免疫治疗疗效的可能机制<sup>[10-11,41-42]</sup>包括:(1) TLS 内聚集了大量活化的 T 细胞和 B 细胞,为 ICI 提供了作用靶点;(2) TLS 支持持续的 T 细胞活化和增殖,防止 T 细胞耗竭;(3) TLS 内的 B 细胞通过产生抗体和调节 T 细胞功能,增强抗肿瘤免疫应答。但以上推断仍有待高质量研究证实。因此,治疗前肿瘤组织内存在 TLS,可能有助于筛选出最有可能从免疫治疗中获益的 HCC 患者。值得注意的是,不同 HCC 亚型中 TLS 的分布和功能可能存在差异。基于免疫基因表达谱的分析可将 HCC 分为免疫激活型和免疫静止型,这些亚型中 TLS 的特征和功能可能不同,对其预后预测价值产生影响<sup>[24]</sup>。因此,在将 TLS 作为生物标志物时,需要考

虑 HCC 的分子分型及肿瘤异质性。

## 3 TLS 相关治疗策略与临床转化前景

### 3.1 抗肿瘤治疗诱导 TLS 形成

鉴于 TLS 在抗肿瘤免疫中的重要作用,诱导 TLS 形成或促进其成熟已成为 HCC 免疫治疗的新策略。研究显示,目前针对 HCC 的多种治疗手段能够诱导调节 TLS 的形成。

HAIC 是一种针对晚期 HCC 的局部治疗方法。研究<sup>[40]</sup>发现, FOLFOX 方案的 HAIC 治疗可显著促进 HCC 组织内 TLS 的形成。机制上, HAIC 可能通过诱导肿瘤细胞免疫原性死亡,释放肿瘤抗原和损伤相关分子模式,激活 DC,进而启动 TLS 形成级联反应。同时, HAIC 治疗可激活中央记忆样 CD4<sup>+</sup> T 细胞,通过 LT $\beta$ -LT $\beta$ R 信号轴与癌症相关成纤维细胞和巨噬细胞相互作用,促进 TLS 生成<sup>[40,43]</sup>。

放射治疗也被证实能够诱导 TLS 形成。放疗可通过引起肿瘤细胞 DNA 损伤,激活 cGAS-STING 通路,促进 I 型干扰素等促炎因子的产生,创造有利于 TLS 形成的炎症微环境<sup>[44]</sup>。此外,放疗还可能通过破坏肿瘤血管系统,促进淋巴细胞浸润和聚集,间接支持 TLS 形成。

靶向药物如血管内皮生长因子抑制剂可通过促进血管正常化,改善免疫细胞浸润和功能,间接支持 TLS 的形成和维持<sup>[45]</sup>。一些研究<sup>[14,24]</sup>还发现,某些小分子抑制剂如 IDO1 抑制剂,可通过调节色氨酸代谢,改善 TLS 内免疫细胞的功能,促进 TLS 成熟。ATP 柠檬酸裂解酶抑制可促进 TLS 形成,通过上调 CXCL13 招募 B 细胞,增强抗肿瘤免疫<sup>[46]</sup>。

### 3.2 趋化因子/细胞成分诱导 TLS 形成

通过趋化因子、细胞成分直接靶向 TLS 内特定组分或信号通路也成为诱导 TLS 形成的方向。局部给予关键趋化因子(如 CXCL13、CCL21 等)或其激动剂,可以直接促进淋巴细胞的招募和 TLS 形成<sup>[11,18-19]</sup>。有研究<sup>[47]</sup>证实在胰腺癌病灶内注射表达 CXCL13/CCL21 的病毒载体可有效诱导 TLS 形成,增强抗肿瘤免疫应答,将吉西他滨与肿瘤内淋巴化学趋化因子共同给药,改变了免疫细胞的浸润,并增强了化疗的抗肿瘤活性。通过激活 LT $\beta$ R 信号通路,模拟生理性淋巴器官形成过程,也可诱导 TLS 新生,并增强免疫治疗疗效<sup>[22,48]</sup>。细胞过继治

疗将体外扩增的肿瘤特异性T细胞或B细胞回输至患者体内,这些细胞可能归巢至TLS,增强其免疫功能<sup>[10-11]</sup>。特别是表达CXCR5的T<sub>H</sub>样细胞或B细胞,表现出更强的TLS趋向性,是增强免疫功能的重要细胞亚群。此外,肿瘤疫苗、菌群移植等也是诱导TLS形成的可能策略<sup>[49]</sup>。

### 3.3 临床挑战与解决方案

尽管靶向TLS的治疗策略前景广阔,但其临床转化仍面临诸多复杂挑战。首先,TLS在不同个体、不同肿瘤类型乃至同一肿瘤的不同区域间存在显著的异质性,这种差异不仅体现在空间分布和密度上,也体现在结构成熟度和功能状态方面。因此,构建一套标准化评估体系已成为实现精准医疗的核心任务,该体系旨在精准识别那些富含“抗肿瘤型”TLS的患者亚群,因为这部分人群最有可能从TLS诱导治疗或靶向干预中显著获益。其次,诱导TLS形成的最佳治疗窗口、给药剂量、频率及递送途径均有待系统优化。例如,全身性给药虽覆盖面广,但易引发非预期的自身免疫损伤;相比之下,局部给药虽安全性较高,却受限于操作的技术门槛,且难以兼顾远处微转移灶。此外,干预时机的选择同样关键,无论是免疫治疗前的预处理,还是同步实施,其安全性风险与临床获益模式均存在显著差异<sup>[21,50]</sup>。此外,肿瘤微环境中固有的强大免疫抑制网络,如Treg细胞、髓源性抑制细胞、抑制性癌细胞相关成纤维细胞等,可能抵消或削弱新生TLS的免疫功能,甚至将其转化为免疫抑制性微环境的一部分。这意味着,单纯的TLS诱导策略可能不足,必须与靶向这些免疫抑制因素的疗法进行联合,设计出多管齐下的协同干预策略,方能克服微环境抵抗,真正释放TLS的抗肿瘤潜力。

## 4 总结与展望

TLS作为HCC肿瘤免疫微环境中的关键组成部分,在抗肿瘤免疫应答中发挥重要作用。大量临床证据表明,TLS的存在、密度、成熟度和空间分布与HCC患者更好的预后和对免疫治疗更强的应答显著相关,使其成为有前景的预后生物标志物和治疗靶点。尽管TLS研究取得了显著进展,但仍存在一些局限性:目前大多数TLS相关研究为回顾性分析,样本量相对较少,且来自单中心,缺乏

前瞻性验证<sup>[3,36]</sup>;另外,TLS的鉴定和分型标准尚不统一,尤其是在区分“趋向成熟型”与“偏离成熟型”这类新型亚型时,依赖于空间转录组等高通量技术,限制了其在临床病理检查中的推广应用。

未来HCC诊疗领域中TLS研究的重要方向包括:(1)深入解析TLS异质性的细胞和分子基础,明确不同亚型TLS的功能差异;(2)开发标准化、可临床转化的TLS评估系统;(3)探索不同HCC治疗手段(如靶向治疗、免疫治疗、局部治疗)对TLS形成和功能的影响;(4)开展精心设计的临床研究,优化针对TLS的治疗策略,包括最佳治疗时机、剂量和组合方案。随着单细胞测序、空间转录组学、多重免疫荧光等先进技术的广泛应用,以及对TLS形成和功能调控机制的深入理解,TLS有望成为HCC免疫治疗的重要靶点。通过精准调控TLS,可能实现将“免疫冷肿瘤”转化为“免疫热肿瘤”,从而提高免疫治疗疗效,改善HCC患者预后。

作者贡献声明:杨丽斐、武晓宁负责文献收集、论文撰写与修改;刘鹏、钱叶蓉参与文献整理、数据提取、图表绘制;任耀星、王傅民参与文献整理与数据核查;张谥丰、吕毅参与研究讨论与技术支持;向俊西负责课题设计、研究指导、论文审阅与经费支持。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

### 参考文献

- [1] 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.  
Fang XB, Li YH, Cai Y. Research progress on immune escape mechanism and targeted intervention of circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2025, 34(7):1523-1531. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250040.
- [2] 房杨,朴正日,张松男.肝细胞癌根治术后辅助靶向免疫治疗现状[J].中国肿瘤临床,2024,51(17):915-918. doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240763.  
Fang Y, Piao ZR, Zhang SN. Current status of adjuvant-targeted immunotherapy after radical surgery for hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2024, 51(17): 915-918. doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240763.
- [3] 赵磊.肝细胞癌的新辅助治疗:现状与展望[J].中国普通外科杂

- 志, 2025, 34(7):1347-1352. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250404.
- Zhao L. The neoadjuvant therapy of hepatocellular carcinoma: current status and prospects[J]. *China Journal of General Surgery*, 2025, 34(7):1347-1352. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250404.
- [4] 邹添添, 覃伟, 朱迎, 等. 肝癌免疫微环境与免疫治疗: 研究进展与发展趋势[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(7):785-797. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002.
- Zou TT, Qin W, Zhu Y, et al. Immune microenvironment and immunotherapy in hepatocellular carcinoma: research progress and development directions[J]. *China Journal of General Surgery*, 2020, 29(7):785-797. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002.
- [5] 梁夏宜, 黎乐群, 王小波, 等. 不可切除肝细胞癌的治疗机制及相关治疗新进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(7):948-957. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.012.
- Liang XY, Li LQ, Wang XB, et al. New advances in therapeutic mechanism and relevant treatments for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(7):948-957. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.012.
- [6] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301-1314. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
- [7] 徐歌瀚, 关泉林. 免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(11):587-592. doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230085.
- Xu GH, Guan QL. Research progress on immune checkpoint inhibitors in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2023, 50(11):587-592. doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230085.
- [8] 朱成佩, 赵海涛. 《靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识》解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(1):1-8. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.001.
- Zhu CP, Zhao HT. Interpretation of the Chinese expert consensus on targeted-immune combination local therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(1):1-8. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.001.
- [9] Sautès-Fridman C, Petitprez F, Calderaro J, et al. Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(6):307-325. doi:10.1038/s41568-019-0144-6.
- [10] Schumacher TN, Thommen DS. Tertiary lymphoid structures in cancer[J]. *Science*, 2022, 375(6576):eabf9419. doi:10.1126/science.abf9419.
- [11] Munoz-Eraza L, Rhodes JL, Marion VC, et al. Tertiary lymphoid structures in cancer-considerations for patient prognosis[J]. *Cell. Mol. Immunol.*, 2020, 17(6):570-575. doi:10.1038/s41423-020-0457-0.
- [12] 史婉婉, 周子珍, 谭康安, 等. 肝细胞癌相关三级淋巴样结构免疫细胞组成[J]. *中国肝脏病杂志:电子版*, 2021, 13(1):39-45. doi:10.3969/j.issn.1674-7380.2021.01.007.
- Shi WW, Zhou ZZ, Tan KA, et al. The immune cell components of hepatocellular carcinoma-related tertiary lymphoid structure[J]. *Chinese Journal of Liver Diseases: Electronic Version*, 2021, 13(1):39-45. doi:10.3969/j.issn.1674-7380.2021.01.007.
- [13] Ding GY, Ma JQ, Yun JP, et al. Distribution and density of tertiary lymphoid structures predict clinical outcome in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 608-618. doi:10.1016/j.jhep.2021.10.030.
- [14] Zhao L, Jin S, Wang S, et al. Tertiary lymphoid structures in diseases: immune mechanisms and therapeutic advances[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):225. doi:10.1038/s41392-024-01947-5.
- [15] Petitprez F, de Reyniès A, Keung EZ, et al. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma[J]. *Nature*, 2020, 577(7791):556-560. doi:10.1038/s41586-019-1906-8.
- [16] 王聪颖, 刘海燕. 肿瘤相关三级淋巴结构与抗肿瘤免疫反应关系的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2025, 33(12):2177-2185. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2025.12.020.
- Wang CY, Liu HY. Research progress on the relationship between tertiary lymphoid structures and immunotherapy of malignant tumors[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2025, 33(12):2177-2185. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2025.12.020.
- [17] 孟繁盛, 杨皓康, 杨毕伟. 三级淋巴结构对肝细胞癌患者术后辅助经导管肝动脉化疗栓塞术疗效的影响[J]. *中国临床医学*, 2025, 32(4): 610-619. doi:10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250435.
- Meng FS, Yang HK, Yang BW. The impact of tertiary lymphoid structure on the efficacy of postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2025, 32(4):610-619. doi:10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250435.
- [18] Zhang Y, Liu G, Zeng Q, et al. CCL19-producing fibroblasts promote tertiary lymphoid structure formation enhancing anti-tumor IgG response in colorectal cancer liver metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(8):1370-1385.e9. doi:10.1016/j.ccell.2024.07.006.
- [19] Argyris DG, Johnson L, Hägglöf T, et al. Emerging involvement of CXCL13 in cancer development and progression[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2026, 87: 73-88. doi:10.1016/j.cytogfr.2025.12.005.
- [20] Helmink BA, Reddy SM, Gao JJ, et al. B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response[J]. *Nature*, 2020, 577(7791):549-555. doi:10.1038/s41586-019-1922-8.
- [21] Fridman WH, Sibérlil S, Pupier G, et al. Activation of B cells in Tertiary Lymphoid Structures in cancer: Anti-tumor or anti-self?[J].

- Semin Immunol, 2023, 65: 101703. doi: [10.1016/j.smim.2022.101703](https://doi.org/10.1016/j.smim.2022.101703).
- [22] Sawada J, Kikuchi Y, Duah M, et al. Simultaneous STING and lymphotoxin- $\beta$  receptor activation induces B cell responses in tertiary lymphoid structures to potentiate antitumor immunity[J]. Nat Immunol, 2025, 26(10):1766–1780. doi:[10.1038/s41590-025-02259-8](https://doi.org/10.1038/s41590-025-02259-8).
- [23] Tan C, Huang J, Gao N, et al. Dynamic remodeling of tertiary lymphoid structures in response to cancer therapy: a recent review[J]. Cancer Immunol Immunother, 2025, 74(10):313. doi:[10.1007/s00262-025-04183-0](https://doi.org/10.1007/s00262-025-04183-0).
- [24] Tang Z, Bai Y, Fang Q, et al. Spatial transcriptomics reveals tryptophan metabolism restricting maturation of intratumoral tertiary lymphoid structures[J]. Cancer Cell, 2025, 43(6): 1025–1044. doi:[10.1016/j.ccell.2025.03.011](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.03.011).
- [25] Shu DH, Ho WJ, Kagohara LT, et al. Immunotherapy response induces divergent tertiary lymphoid structure morphologies in hepatocellular carcinoma[J]. Nat Immunol, 2024, 25(11): 2110–2123. doi:[10.1038/s41590-024-01992-w](https://doi.org/10.1038/s41590-024-01992-w).
- [26] Posch F, Silina K, Leibl S, et al. Maturation of tertiary lymphoid structures and recurrence of stage II and III colorectal cancer[J]. Oncoimmunology, 2017, 7(2):e1378844. doi:[10.1080/2162402X.2017.1378844](https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1378844).
- [27] Cabrita R, Lauss M, Sanna A, et al. Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma[J]. Nature, 2020, 577(7791):561–565. doi:[10.1038/s41586-019-1914-8](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1914-8).
- [28] Meylan M, Petitprez F, Lacroix L, et al. Early hepatic lesions display immature tertiary lymphoid structures and show elevated expression of immune inhibitory and immunosuppressive molecules[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(16): 4381–4389. doi:[10.1158/1078-0432.CCR-19-2929](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2929).
- [29] Calderaro J, Petitprez F, Becht E, et al. Intra-tumoral tertiary lymphoid structures are associated with a low risk of early recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2019, 70(1): 58–65. doi:[10.1016/j.jhep.2018.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.003).
- [30] Vanhersecke L, Brunet M, Guégan JP, et al. Mature tertiary lymphoid structures predict immune checkpoint inhibitor efficacy in solid tumors independently of PD-L1 expression[J]. Nat Cancer, 2021, 2(8):794–802. doi:[10.1038/s43018-021-00232-6](https://doi.org/10.1038/s43018-021-00232-6).
- [31] Morsing AE, Green K, Clausen S, et al. Age-associated B cells enhance tertiary lymphoid structures in the liver and promote HCC formation[J]. Hepatol Commun, 2025, 9(10):e0816. doi:[10.1097/HC9.0000000000000816](https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000816).
- [32] Cinnamon E, Stein I, Zino E, et al. RORc-expressing immune cells negatively regulate tertiary lymphoid structure formation and support their pro-tumorigenic functions[J]. J Hepatol, 2025, 82(6): 1050–1067. doi:[10.1016/j.jhep.2024.12.015](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.12.015).
- [33] Finkin S, Yuan D, Stein I, et al. Ectopic lymphoid structures function as microniches for tumor progenitor cells in hepatocellular carcinoma[J]. Nat Immunol, 2015, 16(12):1235–1244. doi:[10.1038/ni.3290](https://doi.org/10.1038/ni.3290).
- [34] Hiraoka N, Ino Y, Yamazaki-Itoh R, et al. Intratumoral tertiary lymphoid organ is a favourable prognosticator in patients with pancreatic cancer[J]. Br J Cancer, 2015, 112(11):1782–1790. doi:[10.1038/bjc.2015.145](https://doi.org/10.1038/bjc.2015.145).
- [35] Ma L, Liao S, Yuan S, et al. Refining risk stratification in hepatocellular carcinoma by integrating tertiary lymphoid structures and microvascular invasion: a multicenter retrospective study[J]. Int J Surg, 2025, 111(11): 8212–8225. doi:[10.1097/JS9.0000000000003045](https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000003045).
- [36] Qu S, Jia W, Liu X, et al. Intratumoral bacterial load and tertiary lymphoid structure density in hepatocellular carcinoma: association and prognostic significance[J]. Front Immunol, 2025, 16:1652433. doi:[10.3389/fimmu.2025.1652433](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1652433).
- [37] Milardi G, Franceschini B, Camisaschi C, et al. Immunosuppressive contribution of tumour-infiltrating B cells in human intrahepatic cholangiocarcinoma and their role in chemoimmunotherapy outcome[J]. Gut, 2025, 2025: gutjnl-gu2025-334861. doi:[10.1136/gutjnl-2025-334861](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2025-334861).
- [38] Teillaud JL, Houel A, Panouillot M, et al. Tertiary lymphoid structures in anticancer immunity[J]. Nat Rev Cancer, 2024, 24(9): 629–646. doi:[10.1038/s41568-024-00728-0](https://doi.org/10.1038/s41568-024-00728-0).
- [39] Cui X, Gu X, Li D, et al. Tertiary lymphoid structures as a biomarker in immunotherapy and beyond: Advancing towards clinical application[J]. Cancer Lett, 2025, 613:217491. doi:[10.1016/j.canlet.2025.217491](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217491).
- [40] Xing R, Mei J, Zuo ZJ, et al. Enhanced formation of tertiary lymphoid structures shapes the anti-tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma after FOLFOX-HAIC therapy[J]. Cell Rep Med, 2025, 6(9):102298. doi:[10.1016/j.xcrm.2025.102298](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102298).
- [41] Li Z, Liu S, Liu D, et al. Multiple mechanisms and applications of tertiary lymphoid structures and immune checkpoint blockade[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2025, 44(1): 84. doi:[10.1186/s13046-025-03318-6](https://doi.org/10.1186/s13046-025-03318-6).
- [42] Fridman WH, Meylan M, Pupier G, et al. Tertiary lymphoid structures and B cells: an intratumoral immunity cycle[J]. Immunity, 2023, 56(10): 2254–2269. doi:[10.1016/j.immuni.2023.08.009](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.08.009).
- [43] Huang Y, Du Z, Lai Z, et al. Single-nucleus and spatial transcriptome profiling delineates the multicellular ecosystem in hepatocellular carcinoma after hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. Adv Sci, 2025, 12(5): 2405749. doi:[10.1002/](https://doi.org/10.1002/)

advs.202405749.

- [44] Yang H, Chen K, Meng Y, et al. Review: radiotherapy-mediated B cells within the TLS influence the tumor microenvironment[J]. J Immunother Cancer, 2025, 13(7):e011617. doi:10.1136/jitc-2025-011617.
- [45] Lanitis E, Irving M, Coukos G. Tumour-associated vasculature in T cell homing and immunity: opportunities for cancer therapy[J]. Nat Rev Immunol, 2025, 25(11): 831-846. doi:10.1038/s41577-025-01187-w.
- [46] Gautam J, Wu J, Lally JSV, et al. ACLY inhibition promotes tumour immunity and suppresses liver cancer[J]. Nature, 2025, 645(8080): 507-517. doi:10.1038/s41586-025-09297-0.
- [47] Delvecchio FR, Fincham REA, Spear S, et al. Pancreatic cancer chemotherapy is potentiated by induction of tertiary lymphoid structures in mice[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2021, 12(5): 1543-1565. doi:10.1016/j.jcmgh.2021.06.023.
- [48] Fahey CG, Cordova AF, Gedeon PC, et al. Targeting STING to generate therapeutic anti-tumor immunity[J]. Cancer Cell, 2026, 44(2):260-280. doi:10.1016/j.ccell.2025.12.002.

- [49] Zhao R, Li J, Chen B, et al. The enrichment of the gut microbiota *Lachnospirillum* is associated with the presence of intratumoral tertiary lymphoid structures in hepatocellular carcinoma[J]. Front Immunol, 2023, 14:1289753. doi:10.3389/fimmu.2023.1289753.
- [50] Matsubara S, Seki M, Suzuki S, et al. Tertiary lymphoid organs in the inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 256. doi:10.1186/s40425-019-0736-4.

( 本文编辑 宋涛)

本文引用格式:杨丽斐,武晓宁,钱叶蓉,等.三级淋巴结构在肝细胞癌中的作用与临床意义:从预后评估到免疫治疗靶点[J].中国普通外科杂志,2026,35(2):367-375. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260046

Cite this article as: Yang LF, Wu XN, Qian YR, et al. Role and clinical significance of tertiary lymphoid structures in hepatocellular carcinoma: from prognostic assessment to immunotherapeutic targets[J]. Chin J Gen Surg, 2026, 35(2): 367-375. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260046

## 本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕四个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(IQR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 $t$ 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件, 以分析为目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 $\chi^2$ 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散点图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理地解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$  (或 $P < 0.01$ ) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 $t$ 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 $q$ 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$ ,  $\chi^2=4.68$ ,  $F=6.79$ 等)应尽可能给出具体的 $P$ 值(如 $P=0.0238$ ); 当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出95%置信区间。

中国普通外科杂志编辑部