

# 肝细胞癌功能性切缘的研究进展：从空间免疫生态到术后复发机制

区理松<sup>1,2</sup>, 曾成强<sup>1,2</sup>, 陈祖舜<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>广西医科大学肿瘤医院肝胆胰脾外科, 广西南宁市, 530021; <sup>2</sup>广西医科大学, 广西南宁市, 530021

**摘要:** 肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球范围内具有高度异质性与复发倾向的恶性肿瘤。尽管无微血管侵犯 (Microvascular invasion, MVI) 患者通常被视为术后复发风险较低人群, 但其复发率依然显著, 暴露出传统以解剖宽度为核心的“安全切缘”评估在生物学层面上的局限性。近年来, “功能性切缘”概念逐渐被提出, 强调术后复发不仅受切除范围影响, 更与切缘区域的空间免疫生态和干性细胞谱系分布密切相关。本文系统回顾了功能性切缘的空间结构特征、免疫微环境构成与癌干细胞活性状态, 结合多组学进展探讨其在复发预测、生物标志物开发及术中识别技术中的临床转化潜力, 旨在为HCC精准外科与术后干预策略的优化提供理论支撑。

**关键词:** 肝细胞癌, 功能性切缘, 空间免疫生态, 癌干细胞, 术后复发

## Research progress on functional margins of hepatocellular carcinoma: From spatial immune ecology to postoperative recurrence mechanisms

Lisong Ou<sup>1,2</sup>, Chengqiang Zeng<sup>1,2</sup>, Zushun Chen<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Hepatobiliary, Pancreas and Spleen Surgery, Guangxi Medical University Cancer Center, Nanning 530021, China;

<sup>2</sup>Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

**Abstract:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant tumor with high heterogeneity and recurrence tendency worldwide. Although patients without microvascular invasion (MVI) are generally regarded as having a lower risk of postoperative recurrence, their recurrence rate remains significant, revealing the biological limitations of the traditional “safe margin” assessment centered on anatomical width. In recent years, the concept of “functional margin” has gradually been proposed, emphasizing that postoperative recurrence is not only affected by the extent of resection, but also closely related to the spatial immune ecology and the distribution of dry cell lineages in the margin area. This article systematically reviews the spatial structural characteristics, immune microenvironment composition and cancer stem cell activity status of functional margins, and explores their clinical transformation potential in recurrence prediction, biomarker development and intraoperative identification techniques in combination with multi-omics progress, aiming to provide theoretical support for the optimization of precise surgical and postoperative intervention strategies for HCC.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, Functional cutting edge, Spatial immune ecology, Cancer stem cells, Postoperative recurrence

### 1. 引言

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第六大常见癌症与第三大癌症死亡原因, 2020年全球新发近91万例, 死亡约83万人<sup>(1,2)</sup>。根治性肝切除是早期

HCC的主要治疗选择, 但其长期生存率仍受术后复发显著影响, 5年总体复发率高达70%–80%<sup>(3,4)</sup>。

传统上, 肿瘤复发被分为“早期 (≤2年)”与“晚期 (>2年)”, 其中早期复发主要源于术中未清除的微小残留病灶<sup>(5)</sup>。Meta分析显示, HCC的5年复发率为57%–70%, 且早期复发 (≤2年) 约占61%–83%<sup>(6)</sup>。尽管病理学检查确认无微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI), 仍有约32%的患者在术后两年内发生早期复发<sup>(7)</sup>, 提示传统“解剖安全切缘” (≥1–2cm) 并不能完全消除复发风险, 尤其不能覆盖那些隐藏于切缘区域的生物学高风险灶。

空间转录组学与单细胞RNA测序技术的兴起, 使研究者首次能够高分辨率绘制HCC切缘区域的分子与细胞组

收稿日期: 2025-12-25; 修回日期: 2026-4-28

基金项目: 区域高发疾病研究联合专项 (基金号: 2023GXNSFAA026125)

\*通讯作者/Corresponding author: 陈祖舜/Zushun Chen, E-mail: chemzs@163.com

合图谱<sup>(8,9)</sup>。研究显示,切缘区域存在显著的空间免疫异质性和干性肿瘤细胞富集,尤其在肿瘤-边缘界面处可见复杂免疫抑制微环境,这些生物学特征提示“解剖切缘”并非地理距离的划定,更应强调其作为“生态屏障”功能<sup>(10)</sup>。

基于此背景,越来越多研究强调切缘不仅是解剖学边界,也应体现肿瘤生物学特性与空间生态活性。尽管不存在专门描述“functional resection margin”的HCC文献,但相关研究已经达成共识:术后切缘应个体化定制,综合考虑肿瘤大小、血管侵犯情况与免疫微环境等多维度因素<sup>(11,12)</sup>。有研究指出,在切缘 $\geq 1\text{cm}$ 的情况下,依然存在早期复发,原因可能是切缘区域存在分子级未检测的残留灶,强调“生理安全边缘”超越单纯距离尺度<sup>(13)</sup>。另一项系统综述建议,切缘宽度需结合肿瘤侵袭性与肝功能状态制定,代表对传统切缘定义的“功能性”扩展<sup>(14)</sup>。

## 2.2. 肝细胞癌功能性切缘的生物学基础与临床意义

### 2.1. 重新审视“切缘”在术后复发中的角色

#### 2.1.1. 无MVI肝癌术后复发的“隐匿性”之谜

临床研究显示,即使在无MVI和R0切除的肝细胞癌患者中,术后早期复发( $\leq 2$ 年)的发生率仍高达20%–35%,且这些复发灶常位于原发病灶邻近区域。这些“隐匿性”复发提示,传统基于解剖边界的切缘评估并未覆盖部分潜在生物学异常区域<sup>(7,15)</sup>。

#### 2.1.2. 切缘≠安全: 传统解剖评估的生物学盲点

当前临床普遍采用1–2cm作为“安全切缘”标准,但一项来自台湾的983例队列研究发现,切缘宽度(包括非常窄的 $\leq 1\text{mm}$ )与术后总复发率及区域复发率并无显著差异<sup>(16)</sup>。更进一步,系统评论指出,仅凭解剖切缘宽度无法预测复发风险,反而切缘区的空间异质性、免疫微环境抑制状态与干性肿瘤细胞潜伏状况才是关键驱动因素<sup>(17)</sup>。

#### 2.1.3. 提出“功能性切缘”: 一种空间生态与复发驱动的融合视角

随着空间组学和免疫组化新技术推动,研究者开始关注切缘区域的免疫-干性复合生态位。一项Gut发表的空间单细胞质谱与领域结构分析发现,肿瘤边缘区域富集PD-L1+抗原呈递细胞与TIGIT+耗竭T细胞,提示该区具备显著免疫逃逸特征<sup>(18)</sup>。另一项在HCC中使用空间多组学研究指出:特定CAF亚群(F5-CAF)在切缘及癌细胞近邻组织中与癌干细胞(Cancer Stem Cell, CSC)富集高度共位,支持了干性细胞在该区的潜伏与活性作用<sup>(19)</sup>。这些发现共同支持“功能性切缘”概念,即切缘应被视为一个具备免疫与干性互作驱动的空间生态区。

## 2.2. 肿瘤切缘的空间免疫生态

### 2.2.1. 肿瘤与切缘界面处免疫细胞的多样性

切缘区域作为肿瘤核心与癌旁组织的过渡带,其免疫

细胞构成展现出高度空间异质性。Stereo-seq空间组学研究表明,相比肿瘤核心,切缘区域在肝癌中富含巨噬细胞、NK/T淋巴细胞和浆细胞等多种免疫细胞,提示切缘为免疫活性复合区<sup>(20)</sup>。此外,结合空间转录组与单细胞RNA-seq技术发现,CD8+T细胞在边缘区域展现出广泛的分化状态,包括功能活性型(GZMB+)、耗竭型(PD-1+/TIGIT+)及组织驻留记忆型(CD103+)等亚群<sup>(21)</sup>。这些数据支持了切缘区域免疫生态处于“功能复杂性”高峰状态。

### 2.2.2. 切缘区域的免疫抑制环境特征

尽管免疫细胞数量丰富,切缘区域常被塑造成局部的“免疫抑制隔离区”。研究发现,切缘区抗原呈递细胞(如树突状细胞(Dendritic Cell, DC)和巨噬细胞)高度表达PD-L1、CD276(B7-H3)和PVR(CD155)等免疫检查点相关分子<sup>(22)</sup>。与此同时,调节性T细胞(Regulatory T cell, Treg)及M2型肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-Associated Macrophage, TAM)在此富集,这些细胞通过分泌IL-10、TGF- $\beta$ 及抑制性代谢产物,共同营造出一个具备免疫耐受特性的微环境,支持肿瘤细胞的逃逸和潜伏能力<sup>(23)</sup>。

### 2.2.3. 免疫细胞在肿瘤切缘的空间分布模式

最新研究指出NK细胞在切缘区的高度聚集与复发预后密切相关。有研究利用深度学习算法开发出名为IHC-TIME的图像分析模型,用于系统评估HCC肿瘤免疫微环境(Tumor Immune Microenvironment, TIME)的空间分布特征。研究基于92例手术切除标本和51份配对穿刺活检,通过多阶段神经网络精确识别免疫细胞及其在肿瘤-间质和中心-边界区域的定位,模型识别准确率高达98%。结果表明,“炎性型”免疫表型患者具有更好的无复发生存期,且针吸活检对免疫表型判断的准确率为75%,为术前预后分层提供了可靠的空间免疫学依据<sup>(24)</sup>。此外,通过免疫质谱在16例HCC切缘区进行分析时发现,CD4+T细胞在各区域(肿瘤、切缘、正常肝)中的密度一致,但耗竭的PD-1+CD8+T和MDSCs、TAMs在切缘区表现为高度空间共定位,形成局部免疫互作网络<sup>(25)</sup>。

### 2.2.4. 切缘免疫生态对肿瘤进展和复发的作用影响

切缘区域的免疫微环境特征已被证实与术后复发密切相关,对临床决策和转化治疗具有深远影响。成像质谱分析显示,位于切缘的PDL1+ CD103+ DC在早期复发的患者中密集聚集,且与耗竭CD8+T细胞和Treg形成稳定互作网络,预示免疫抑制模块的形成<sup>(26)</sup>。这些发现已在外部队列中被验证,提示该区域作为客观的术后风险预测依据。

此外,肿瘤免疫微环境空间(Tumor Immune Microenvironment Spatial, TIMES)评分系统利用NK细胞在侵袭前沿(invasive front)的空间分布成功预测复发风险,其准确率高达82%,显著优于传统TNM和BCLC分期系统<sup>(27)</sup>。该方法基于空间免疫数据建立,具有较强临床可操作性,支持通过免疫生态图谱进行复发风险分层的临床转化路径。

## 2.3. 切缘区域的癌干细胞与干性机制

### 2.3.1. 切缘区域癌干细胞的富集现象

CSC是肿瘤异质性、治疗耐受与复发的关键源头。空间定位分析显示,肝癌切缘区CSC富集显著,其比例明显高于肿瘤核心与癌旁区域<sup>(28)</sup>。具体表现为EpCAM+、CD133+、KRT19+细胞在术后残余组织中高度富集<sup>(29)</sup>。这类CSC能够保持休眠或进入自我更新状态,术后激活导向微转移灶生长,与临床复发密切相关,提示切缘CSC可能成为精准靶向治疗与术后监测的候选对象。

### 2.3.2. 切缘区域干性维持相关信号

通路的激活干性信号通路在肿瘤切缘CSC中的激活具备重要临床与转化意义。对于Wnt/ $\beta$ -catenin通路,研究指出EpCAM+ CSC依赖于该信号进行维持与增殖,同时Wnt信号的异常激活已被成功靶向干预,可阻断CSC自我更新与耐药性<sup>(30)</sup>。此外,Notch通路(由JaggedNotch激活)被证实增强CSC干性与治疗抵抗;在临床前模型中针对Notch的干预能够显著抑制CSC相关表型<sup>(31)</sup>。这些信号通路的持续活化构成了CSC在切缘区隐性存活与微灶复发的分子基础。

更为临床具有转化潜力的是:已有早期临床研究正在评估Wnt和Notch通路抑制剂联合免疫治疗在高风险术后患者中的应用。例如,针对Wnt/ $\beta$ -catenin小分子抑制剂已进入I/II期试验,主要针对具有高EpCAM+表达和早期复发特征的患者<sup>(32)</sup>。这表明分子机制研究已开始向术后辅助策略转化,为“功能性切缘”导向的精准治疗提供明确路径。

### 2.3.3. 切缘微环境对肿瘤细胞干性的维持作用

切缘区CSC的生存与干性维持不仅依赖内源性信号,也受外部免疫微环境强烈调控。免疫耗竭T细胞释放的IL-10、TGF- $\beta$ 等抑制性细胞因子被证实可诱导肿瘤干性增强<sup>(33)</sup>;而M2型巨噬细胞与CSC共局部存在并通过分泌EGF、VEGF等因子支持其维持<sup>(34)</sup>。这种“干性-免疫互利生态位”为CSC长期潜伏与复发提供土壤。

### 2.3.4. 切缘肿瘤干性与术后复发之间的关系

临床上,术后复发区域常常重叠于CSC富集切缘区域,提示该区域的干性状态具有高度复发潜力<sup>(35)</sup>。对术中切缘进行CSC标志物染色与空间定位分析,可作为复发风险预测的新工具。更有研究建议以“功能性CSC富集带”作为辅助切除范围标准,以期降低局部复发率<sup>(36)</sup>。

## 2.4. 功能性切缘的临床应用与管理策略

### 2.4.1. 术中功能性切缘识别技术

目前临床对切缘的术中评估主要依赖肉眼观察和冰冻切片。然而,这种方法往往无法识别“功能性切缘”中潜在的生物活性区域,尤其是CSC富集、免疫抑制等微生态特征。随着精准外科理念的推进,新兴术中识别技术正在成为研究热点。

近年来,功能性切缘的术中识别技术取得快速进展,主要集中在荧光成像、分子成像与人工智能融合的多模态平台上。其中,靶向荧光成像技术已成为研究热点。以GPC3、EpCAM等肝癌特异性抗原为靶点开发的近红外荧光探针(NIRF probes),被广泛应用于术中辅助定位微小残留灶。例如,IR700-anti-GPC3荧光探针在动物模型中可实现亚毫米级别的高灵敏度检测<sup>(37)</sup>;而基于EpCAM-IRDye800CW的系统亦显示出优异的肿瘤边界可视化能力<sup>(38)</sup>,显著提升术中功能性切缘的识别精度。与此同时,吲哚菁绿(Indocyanine green, ICG)荧光成像因其较好的组织穿透能力和临床可获得性,仍被广泛应用于肝癌手术中。尽管其结合机制较为非特异,但有研究通过联合术中质谱成像与人工智能算法,构建出反映肿瘤边缘生物活性特征的“风险热图”,为功能性切缘评估提供了一种可行路径<sup>(39)</sup>。更具前瞻性的是,空间转录组学与AI算法的融合正推动功能性切缘识别进入“智能化”阶段。研究者尝试将肿瘤组织空间表达图谱与CSC标志物、免疫抑制标志物等高风险因子进行整合,通过AI实时识别术中切缘区域的“潜在复发生态位”<sup>(40)</sup>。该策略不仅为术中决策提供辅助依据,也为术后辅助治疗和风险分层奠定了基础。

### 2.4.2. 术后复发风险预测模型与评估工具的开发

传统复发预测模型主要依据肿瘤大小、数量和MVI等解剖学指标,然而这些特征忽略了切缘的生物学复杂性。近年来,多项研究提出将切缘免疫生态、干性细胞富集及炎症指标整合入复发风险模型,在多中心队列中的预测准确性明显优于传统模型。一项基于61例患者的“TIMES评分”模型,利用NK细胞及其相关免疫标志物在侵袭前沿的空间分布,通过XGBoost构建复发预测工具,后在231例独立队列中验证,准确率达到82.2%,优于TNM/BCLC分期系统<sup>(27)</sup>。这一模型已形成在线评估平台,并用于临床辅助决策。

### 2.4.3. 肝癌切缘区域生物标志物的研究

近年来,功能性切缘区域中富集表达的一批关键生物标志物逐渐成为术后复发预测与辅助治疗决策的重要线索。这些标志物涵盖了癌干细胞类(如EpCAM、CD44、CD133)、耗竭T细胞相关分子(如CD161、TIGIT)及免疫逃逸配体(如PVR/CD155)等<sup>(41)</sup>。研究表明,在肝细胞癌切缘区域,EpCAM的高表达与术后早期复发显著相关,E+/+型患者的无复发生存期中位数仅为5个月,而E-/-型则为21个月(P=0.016)<sup>(42)</sup>。此外,在免疫逃逸通路方面,PVR(CD155)作为TIGIT的配体,在切缘区呈上调表达,其mRNA水平升高与CD8+T细胞、B细胞和树突状细胞的浸润显著降低相关,反映出该区域存在显著的免疫抑制微环境<sup>(43)</sup>。这些分子不仅具有良好的预后预测能力,更为术中快速识别高风险功能性切缘及术后辅助治疗策略提供了可量化、可转化的生物学基础。

## 3. 当前瓶颈与转化路径:功能性切缘的未来实践

随着空间组学与免疫生态研究的进展,“功能性切缘”

概念已成为HCC术后复发机制研究的新焦点。然而，其临床转化仍面临多个尚未解决的挑战。

首先，术中识别手段仍不成熟。现有评估方法多依赖ICG荧光或术中冰冻切片，缺乏对肿瘤干性、免疫逃逸等生物学高风险区域的实时识别能力。虽有近红外荧光探针（如GPC3、EpCAM）被开发用于微灶灶成像，但仍局限于动物模型或早期临床探索阶段。其次，空间组学数据整合和标准化是重大技术壁垒。不同平台（如10x Visium、ST、MERFISH）在分辨率与目标检测方面差异明显，导致评分系统如TIMES、FMI在不同中心之间的可重现性受限。当前多组学复合评分虽已显示优越的复发预测能力（准确率达82.2%），但仍需前瞻性大样本验证。此外，“切缘分层干预”理念虽具前景，尚未形成闭环治疗模式。如术中AI辅助识别高风险切缘区域后，如何快速实施辅助切除或后续免疫治疗仍缺乏标准路径。未来应探索将空间免疫评分与术后TACE、ICIs等治疗整合，构建从识别—评分—治疗—监测的精准外科闭环。

#### 4. 结语

综上所述，功能性切缘的转化仍处于从“实验室概念”向“床边工具”过渡的关键节点。推动该理念的临床实践，需要多中心合作、标准化数据平台建设以及跨学科融合，最终实现术中识别—术后干预—个体化管理的外科新范式。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

#### 参考文献

- Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-263.
- Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380:1450-1462.
- Forner A, Reig M E, de Lope C R, *et al.* Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis.* 2010;30:61-74.
- Zhang ZH, Jiang C, Qiang ZY, *et al.* Role of microvascular invasion in early recurrence of hepatocellular carcinoma after liver resection: A literature review. *Asian J Surg.* 2024;47:2138-2143.
- Yu Y, Wang X H, Hu W J, *et al.* Patterns, risk factors, and outcomes of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma with and without microvascular invasion. *J Hepatocell Carcinoma.* 2024;11:801-812.
- Kim J, Kang W, Sinn DH, *et al.* Substantial risk of recurrence even after 5 recurrence-free years in early-stage hepatocellular carcinoma patients. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26:516-528.
- Ngo HTT, Nguyen DD, Dang MX *et al.* Early recurrence of hepatocellular carcinoma in patients without microscopic vascular invasion: Clinicopathological characteristics and risk factors. *J Hepatocell Carcinoma.* 2025;12:1167-1175.
- Wang YF, Yuan SX, Jiang H, *et al.* Spatial maps of hepatocellular carcinoma transcriptomes reveal spatial expression patterns in tumor immune microenvironment. *Theranostics.* 2022;12:4163-4180.
- Wu R, Guo W, Qiu X, *et al.* Comprehensive analysis of spatial architecture in primary liver cancer. *Sci Adv.* 2021;7:eabg3750.
- Maestri E, Kedei N, Khatib S, *et al.* Spatial proximity of tumor-immune interactions predicts patient outcome in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2024;79:768-779.
- Poon RT, Fan ST, Ng IO, *et al.* Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg.* 2000;231:544-551.
- Frafjord A, Buer L, Hammarström C, *et al.* The immune landscape of human primary lung tumors is Th2 skewed. *Front Immunol.* 2021;12:764596.
- Wang H, Yu H, Qian YW, *et al.* Impact of surgical margin on the prognosis of early hepatocellular carcinoma ( $\leq 5$  cm): A propensity score matching analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:139.
- Al Farai A, Sangiuolo F, Albaali D, *et al.* The definition of the best margin cutoff and related oncological outcomes after liver resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Cancers (Basel).* 2025;17:1759.
- Liu ZH, Chai ZT, Feng JK, *et al.* A reasonable identification of the early recurrence time based on microvascular invasion for hepatocellular carcinoma after R0 resection: A multicenter retrospective study. *Cancer Med.* 2023;12:10294-10302.
- Cheng CH, Lai Y, Hung HC, *et al.* Recurrence patterns after hepatectomy with very narrow resection margins for hepatocellular carcinoma. *Front Surg.* 2022;9:926728.
- Lee JS, Choi HW, Kim JS, *et al.* Update on resection strategies for hepatocellular carcinoma: A narrative review. *Cancers (Basel).* 2024;16:4093.
- Salié H, Wischer L, D'Alessio A, *et al.* Spatial single-cell profiling and neighbourhood analysis reveal the determinants of immune architecture connected to checkpoint inhibitor therapy outcome in hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2025;74:451-466.
- Jing SY, Liu D, Feng N, *et al.* Spatial multiomics reveals a subpopulation of fibroblasts associated with cancer stemness in human hepatocellular carcinoma. *Genome Med.* 2024;16:98.
- Wu L, Yan J, Bai Y, *et al.* An invasive zone in human liver cancer identified by Stereo-seq promotes hepatocyte-tumor cell crosstalk, local immunosuppression and tumor progression. *Cell Res.* 2023;33:585-603.
- Yan J, Jiang Z, Zhang S, *et al.* Spatial-temporal heterogeneities of liver cancer and the discovery of the invasive zone. *Clin Transl Med.* 2025;15:e70224.
- Liu WF, Jiang QY, Qi ZR, *et al.* CD276 promotes an inhibitory tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma and is associated with poor prognosis. *J Hepatocell Carcinoma.* 2024;11:1357-1373.
- Quaranta V, Ballarò C, Giannelli G. Macrophages orchestrate the liver tumor microenvironment. *Cancers (Basel).* 2024;16:1772.
- Ercan C, Renne SL, Di Tommaso L, *et al.* Hepatocellular carcinoma immune microenvironment analysis: A comprehensive assessment with computational and classical pathology. *Clin Cancer Res.* 2024;30:5105-5115.
- Seyhan D, Allaire M, Fu Y, *et al.* Immune microenvironment in hepatocellular carcinoma: From pathogenesis to immunotherapy. *Cell Mol Immunol.* 2025;22:1132-1158.
- Yang M, Song X, Zhang F, *et al.* Spatial proteomic landscape of primary and relapsed hepatocellular carcinoma reveals immune escape characteristics in early relapse. *Hepatology.* 2025;81:1452-1467.
- Jia G, He P, Dai T, *et al.* Spatial immune scoring system predicts hepatocellular carcinoma recurrence. *Nature.* 2025;640:1031-

- 1041.
28. Ma S, Chan KW, Hu L, *et al.* Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. *Gastroenterology*. 2007;132:2542-2556.
  29. Yamashita T, Forgues M, Wang W, *et al.* EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. *Gastroenterology*. 2009;136:1012-1024.
  30. Khosla R, Rastogi A, Ramakrishna G, *et al.* EpCAM+ liver cancer stem-like cells exhibiting autocrine Wnt signaling potentially originate in cirrhotic patients. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6:807-818.
  31. Yan B, Lu Q Y, Gao T M, *et al.* CD146 regulates the stemness and chemoresistance of hepatocellular carcinoma via JAG2-NOTCH signaling. *Cell Death Dis*. 2025;16:150.
  32. Bakrania A, To J, Zheng G, *et al.* Targeting wnt- $\beta$ -catenin signaling pathway for hepatocellular carcinoma nanomedicine. *Gastro Hep Adv*. 2023;2:948-963.
  33. Zhang S, Gan X, Qiu J, *et al.* IL-10 derived from Hepatocarcinoma cells improves human induced regulatory T cells function via JAK1/STAT5 pathway in tumor microenvironment. *Mol Immunol*. 2021;133:163-172.
  34. Fan QM, Jing YY, Yu GF, *et al.* Tumor-associated macrophages promote cancer stem cell-like properties via transforming growth factor- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 2014;352:160-168.
  35. Lee TK W, Guan XY, Ma S. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma - from origin to clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19:26-44.
  36. Chai Y, Xu T, Chen X, *et al.* Immunotherapy targeting liver cancer tumor-initiating cells: Challenges, mechanisms, and emerging therapeutic horizons. *Front Immunol*. 2025;16:1621243.
  37. Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, *et al.* Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer*. 2009;115:2491-2504.
  38. van Keulen S, Nishio N, Fakurnejad S, *et al.* The clinical application of fluorescence-guided surgery in head and neck cancer. *J Nucl Med*. 2019;60:758-763.
  39. Boogerd LSF, Hoogstins CES, Schaap DP, *et al.* Safety and effectiveness of SGM-101, a fluorescent antibody targeting carcinoembryonic antigen, for intraoperative detection of colorectal cancer: A dose-escalation pilot study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:181-191.
  40. Zhao E, Stone MR, Ren X, *et al.* Spatial transcriptomics at subspot resolution with BayesSpace. *Nat Biotechnol*. 2021;39:1375-1384.
  41. Krause J, von Felden J, Casar C, *et al.* Hepatocellular carcinoma: Intratumoral EpCAM-positive cancer stem cell heterogeneity identifies high-risk tumor subtype. *BMC Cancer*. 2020;20:1130.
  42. Wang D, Gu Y, Yan X, *et al.* Role of CD155/TIGIT in digestive cancers: Promising cancer target for immunotherapy. *Front Oncol*. 2022;12:844260.
  43. Liu WF, Quan B, Li M, *et al.* PVR-A prognostic biomarker correlated with immune cell infiltration in hepatocellular Carcinoma. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:2953.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 区理松, 曾成强, 陈祖舜. 肝细胞癌功能性切缘的研究进展: 从空间免疫生态到术后复发机制. *医学新视角*. 2026;3(1):22-26. doi:10.15262/npjm.2025.02015
- Lisong Ou, Chengqiang Zeng, Zushun Chen. Research progress on functional margins of hepatocellular carcinoma: From spatial immune ecology to postoperative recurrence mechanisms. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2026;3(1):22-26. doi:10.15262/npjm.2025.02015