

射频消融联合 DC-CIK 治疗中晚期肝细胞癌的疗效评价*

李金瑞, 钟鑫平[△] (中国医科大学附属第一医院肝胆外科暨器官移植科, 沈阳 110001)

【摘要】 目的 研究超声引导下射频消融术联合树突状细胞(DC)-细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)治疗中晚期肝细胞癌患者的临床疗效。**方法** 选取 100 例诊断为中晚期肝细胞癌的患者随机分为治疗组与对照组, 每组各 50 例。两组患者均给予 DC-CIK 免疫细胞治疗, 治疗组在细胞治疗的基础上行超声引导下经皮腹腔穿刺射频消融术, 观察两组临床疗效、不良反应与治疗前后外周血清肿瘤标志物的浓度及免疫功能。**结果** 治疗后治疗组近期及远期临床疗效均优于对照组($P < 0.05$); 治疗后两组外周血清甲胎蛋白(AFP)、H-亚基铁蛋白(HF)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)水平较治疗前有所降低($P < 0.05$)。治疗组外周血清 CD3、CD8、CD56/CD3、CD16/CD3、IgG、IgM、IgA 较治疗前有所升高($P < 0.05$), CD4/CD8 较治疗前降低($P < 0.05$), CD4 较治疗前无明显改变($P > 0.05$)。对照组外周血清 CD3、CD8、CD4、CD4/CD8、CD56/CD3、CD16/CD3 较治疗前无有所升高($P < 0.05$), 对照组 IgG、IgM、IgA 较治疗前升高($P < 0.05$)。治疗后治疗组外周血清 AFP、HF、CEA、CA199 浓度均低于对照组($P < 0.05$); 治疗组外周血清 CD3、CD8、CD56/CD3、CD16/CD3、IgG、IgM、IgA 明显高于对照组($P < 0.05$), CD4/CD8 明显低于对照组($P < 0.05$), CD4 较对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗中均出现发热、寒战伴高热、皮疹; 治疗组术后出现腹痛、恶心伴呕吐、肝周血肿。**结论** 超声引导下射频消融术联合 DC-CIK 能提高中晚期肝细胞癌患者的临床疗效且不良反应较小。在治疗过程中全面、细致、规范的护理是治疗成功的重要前提。

【关键词】 中晚期肝细胞癌; 射频消融术; DC-CIK; 临床疗效; 肿瘤标志物; 免疫功能; 护理

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.19.007 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)19-2830-04

Evaluation on clinical efficacy of radiofrequency ablation combined with DC-CIK in treating moderate and advanced hepatocellular carcinoma* LI Jin-rui, ZHONG Xin-ping[△] (Department of Hepatobiliary Surgery/Department of Organ Transplantation, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of radiofrequency ablation combined with DC-CIK in treating moderate and advanced hepatocellular carcinoma and its nursing experience. **Methods** 100 cases diagnosed as moderate and advanced hepatocellular carcinoma were selected and randomly divided into the treatment group and the control group, 50 cases in each group. The two groups were given the immune cell therapy of DC-CIK, while on this basis the treatment group was performed the radiofrequency ablation by percutaneous abdominal paracentesis under ultrasound guiding. The clinical efficacy, adverse reactions and peripheral serum concentrations of tumor markers and immune function before and after treatment were observed in the two groups. **Results** The short term and long-term clinical efficacies after treatment in the treatment group were significantly better than those in the control group($P < 0.05$); peripheral blood AFP, HF, CEA and CA199 levels after treatment in the two groups were decreased compared with before treatment($P < 0.05$); peripheral serum CD3, CD8, CD56/CD3, CD16/CD3, IgG, IgM and IgA after treatment in the treatment group were increased compared with before treatment($P < 0.05$), while CD4/CD8 was decreased compared with before treatment($P < 0.05$), CD4 had no change compared with before treatment($P > 0.05$). Peripheral serum CD3, CD8, CD4, CD4/CD8, CD56/CD3, CD16/CD3 after treatment in the control group were increased compared with before treatment($P < 0.05$), the IgG, IgM and IgA levels after treatment were increased compared with before treatment($P < 0.05$). Peripheral serum AFP, HF, CEA and CA199 levels after treatment in the treatment group were lower than those in the control group($P < 0.05$); while peripheral serum CD3, CD8, CD56/CD3, CD16/CD3, IgG, IgM and IgA were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$), serum CD4/CD8 was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$) and CD4 had no significant difference compared with the control group. Fever and chills complicating rashes occurred during treatment in the two groups; the treatment group appeared abdominal pain, nausea, vomiting, peripheral hepatic hematoma. **Conclusion** Radiofrequency ablation guided by ultrasound combined with DC-CIK can increase the clinical efficiency in the patients with moderate and advanced hepatocellular carcinoma and has less adverse reactions. The comprehensive, careful and normative nursing care is an important precondition of treatment success.

【Key words】 advanced hepatocellular carcinoma; radiofrequency ablation; DC-CIK; clinical efficacy; tumor markers; immune function; nursing

* 基金项目: 辽宁省科学技术计划项目(2011225019)。

作者简介: 李金瑞, 女, 本科, 护师, 主要从事肝胆外科疾病护理方面的研究。 [△] 通讯作者, E-mail: xinpingshzhong@163.com。

在超声的引导下行射频消融术(RFA)治疗中晚期肺癌、肝癌目前已在临床实践中广泛开展,且取得了很好的治疗效果^[1-3]。目前超声引导下经腹腔穿刺 RFA 有创面小、并发症少等优点,临床上用于治疗病灶体积较小、转移灶较少、复发性及失去手术切除机会的肝癌患者的治疗^[4]。过继免疫治疗对于中晚期恶性肿瘤患者是一种安全、可行的治疗方法,采用体外培养的树突状细胞(DC)联合细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)作为肿瘤免疫治疗的方案已经受到了广大医务工作者的重视,采用 DC-CIK 治疗中晚期恶性肿瘤中取得了较好的临床疗效且患者耐受性良好^[5]。本研究对中晚期肝细胞癌患者采用 RFA 联合 DC-CIK,检测患者治疗前后外周血清的肿瘤标志物及免疫指标并观察患者的近期及远期临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集中国医科大学普通外科及其肿瘤内科 2011 年 1 月至 2014 年 1 月(随访时间为 1 年)经肝脏穿刺病理组织学证实为晚期(Ⅲb~Ⅳ期)肝细胞癌患者且经过 CT 平扫显示病灶直径≤6 cm,肝内转移灶较少的患者,根据入选时间及随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 50 例,年龄 32~73 岁,体质质量指数 23~26 kg/m²,两组患者在性别、年龄、病理分期与分型、淋巴细胞浓度、免疫球蛋白浓度等方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。病例纳入标准:(1)经病理结合诊断,即典型的影像学表现及甲胎蛋白(AFP)≥500 ng/mL 为肝细胞癌患者;(2)患者本人及家属同意后参与且经过医院医学伦理委员会批准;(3)肝功能 Child-pluge 分级为 A 级;(4)至少有 1 个可以测量的肿瘤且直径≥1 cm;(5)主要器官无严重功能衰竭;(6)中性粒细胞≥ 1.5×10^9 /L、血红蛋白≥90 g/L(14 d 内无输血史)、血小板≥ 80×10^9 /L;病例排除标准:(1)Karnofsky 评分在 70 分以下;(2)合并严重心脑血管疾病、糖尿病、甲亢等疾病的患者;(3)混合细胞性肝癌;(4)合并其他恶性肿瘤;(5)腹部 CT 检查结果提示腹腔内有大量积液;(6)治疗前 1 个月内有外伤史及大手术史;(7)出现中枢神经系统的广泛性转移转移;(8)CT 和 MRI 检查结果显示有重要血管及其周围神经的侵蚀且因血管侵蚀而出现咯血;(9)病灶直径>6 cm;(10)既往有烟酒等不良嗜好。

1.2 方法

1.2.1 实验人群的分组与处理 采取随机数字表法随机分为治疗组和对照组,每组 50 例。两组患者入院后第 1 天治疗前即开始抽血测定肿瘤标志物、外周血细胞免疫及体液免疫指标,记录结果。两组均予以免疫细胞治疗。两组治疗结束后 7 d 测定肿瘤标志物、外周血细胞免疫及体液免疫指标。记录两组患者治疗过程中出现的不良反应。治疗组患者测量完毕后即开始行 RFA 治疗,术前禁食水,术前麻醉在彩超或 CT 引导下进行穿刺,根据肿瘤体积及数量决定 RFA 的次数(直径≤15 mm,消融 1 次即可;直径>15 mm 的患者,可以反复多次进针消融,但是总次数应≤5 次),退针时需要电凝止血,RFA 7 d 后给予免疫细胞治疗。

1.2.2 DC-CIK 细胞的制备及回输方案^[6] 分为细胞制备、细胞回输两部分,第 1、2 次回输时间分别为化疗结束后 7 d 的上午、下午;第 3、4 次回输时间分别为化疗结束后 14 d 的上午、下午;21 d 为 1 个周期;比较开始治疗前及 6 个周期治疗结束后的相关指标。

1.2.3 肿瘤标志物测定 抽取静脉血 3 mL,常温下静置 10 min,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清立即放入-70 ℃超低温冰箱内保存待测,采用微粒子酶免疫分析法检测 AFP、H-

亚基铁蛋白(HF)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)的血清浓度,所有肿瘤标志物检测均需严格按照试剂盒说明进行。

1.2.4 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、CD56/CD3、CD16/CD3 检测 治疗结束后 8 d 抽取患者静脉血,用淋巴细胞分离液密度梯度离心法分离外周血中有核细胞,外周血中有核细胞染色标志 30 min,溶血 10 min,3 000 r/min 离心 10 min,弃上清液,PBS 冲洗 2 次,随后上机检测。

1.2.5 IgG、IgM、IgA 检测 手术前及手术后 8 d 抽取静脉血 5 mL,注入玻璃试管中,静置 10 min,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清保存于-70 ℃超低温冰箱中,用免疫散射比浊法检测免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA),操作过程严格按照试剂盒说明进行,所取标本均在 7 d 内测定。

1.2.6 近期临床疗效评价标准 根据实体肿瘤的近期临床疗效评价标准可以分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病变稳定(SD)、病变进展(PD),CR+PR 是客观有效率(ORR);CR+PR+SD 是疾病控制率(DCR),连续化疗 2 周期后,行影像学(CT 或 MRI)对病灶进行测量,以评价疗效^[7]。

1.2.7 远期临床疗效评价标准与定期随访 治疗结束后继续做好电话随访(2 次/月),记录患者无进展生存期(PFS)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计数资料组间比较采用 χ^2 检验;计量资料组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前临床资料比较 对照组平均(56.52±5.54)岁,其中男 30 例,女 20 例;治疗组平均(55.87±6.32)岁,其中男 32 例,女 18 例。两组患者治疗前临床资料比较,见表 1。

表 1 两组患者治疗前临床资料比较[n(%)]			
项目		对照组(n=50)	治疗组(n=50)
临床分期	Ⅲb	32(64.00)	31(62.00)
	Ⅳ期	18(36.00)	19(38.00)
分化程度	高分化	15(30.00)	15(30.00)
	中分化	26(52.00)	27(54.00)
	低分化	9(18.00)	8(16.00)
肿瘤病理	鳞癌	5(10.00)	6(12.00)
	腺癌	34(68.00)	34(68.00)
	混合	11(22.00)	10(20.00)

2.2 两组患者治疗后近期及远期临床疗效比较 治疗后治疗组 CR、PR、ORR、DCR、PFS 均高于对照组($P<0.05$),SD、PD 均低于对照组($P<0.05$),结果见表 2。对照组和治疗组 PFS 分别为(8.22±0.71)、(9.54±0.87)个月,差异有统计学意义($P=0.001$)。

2.3 不良反应的临床观察 两组在治疗中均未发现严重过敏反应;对照组主要不良反应为发热(33 例,66.00%)、高热伴寒战(10 例,20.00%)、皮疹(4 例,8.00%);治疗组主要不良反应为发热(32 例,64.00%)、高热伴寒战(10 例,20.00%)、皮疹(5 例,10.00%),治疗组发热、高热伴寒战、皮疹等不良反应的发生率与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组 RFA 后主要不良反应为腹痛(20 例,40.00%)、恶心伴呕吐(24 例,

48.00%)、肝周血肿(1 例,2.00%)。治疗组术后发生穿刺口出血 2 例(约 30 mL),给予白眉蛇毒凝血酶肌肉注射后无咯血,发生肝周血肿 1 例(未行特殊处理,14 d 后血肿吸收),无 1 例电灼伤。

2.4 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物浓度比较 两组肝细胞癌患者治疗后外周血清 AFP、HF、CEA、CA199 浓度均较治疗前降低($P<0.05$);治疗后治疗组外周血清 AFP、HF、CEA、CA199 浓度低于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组患者近期临床疗效比较[n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	2(4.00)	25(50.00)	18(36.00)	5(10.00)	27(54.00)	45(90.00)
治疗组	3(6.00)	27(54.00)	17(34.00)	3(6.00)	30(60.00)	47(94.00)
P	0.000	0.011	0.004	0.000	0.028	0.041

表 3 两组患者治疗前后外周血清肿瘤标志物浓度的比较($\bar{x}\pm s$)

组别		AFP(ng/mL)	HF(μ g/mL)	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)
对照组	治疗前	364.54 $\pm$ 41.31	2.21 $\pm$ 0.22	141.43 $\pm$ 14.32	357.43 $\pm$ 40.32
	治疗后	320.43 $\pm$ 33.32 [#]	1.88 $\pm$ 0.17 [#]	121.21 $\pm$ 12.32 [#]	323.54 $\pm$ 32.65 [#]
治疗组	治疗前	366.42 $\pm$ 45.43	2.19 $\pm$ 0.18	142.43 $\pm$ 13.43	355.52 $\pm$ 31.43
	治疗后	281.54 $\pm$ 31.65 ^{#Δ}	1.46 $\pm$ 0.21 ^{#Δ}	111.32 $\pm$ 9.43 ^{#Δ}	314.54 $\pm$ 33.32 ^{#Δ}

注:同组内治疗前后比较,[#] $P<0.05$;与对照组治疗后比较, Δ $P<0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后细胞免疫功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别		CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8	CD56/CD3	CD16/CD3
对照组	治疗前	54.12 $\pm$ 6.32	23.09 $\pm$ 3.68	28.32 $\pm$ 3.21	0.82 $\pm$ 0.09	6.28 $\pm$ 0.18	13.45 $\pm$ 2.32
	治疗后	57.78 $\pm$ 5.43 [#]	22.83 $\pm$ 2.71	31.62 $\pm$ 2.59 [#]	0.71 $\pm$ 0.10 [#]	7.13 $\pm$ 0.14 [#]	15.54 $\pm$ 2.37 [#]
治疗组	治疗前	53.44 $\pm$ 4.54	23.32 $\pm$ 3.43	28.54 $\pm$ 2.41	0.82 $\pm$ 0.11	6.19 $\pm$ 0.15	13.74 $\pm$ 1.84
	治疗后	68.53 $\pm$ 6.63 ^{#Δ}	22.72 $\pm$ 3.64 [#]	48.48 $\pm$ 4.13 ^{#Δ}	0.49 $\pm$ 0.06 ^{#Δ}	11.66 $\pm$ 1.08 ^{#Δ}	24.05 $\pm$ 3.07 ^{#Δ}

注:同组内治疗前后比较,[#] $P<0.05$;与对照组治疗后比较, Δ $P<0.05$ 。

表 5 两组患者治疗前后体液免疫功能比较(g/L, $\bar{x}\pm s$)

组别		IgG	IgM	IgA
对照组	治疗前	11.82 $\pm$ 1.11	1.12 $\pm$ 0.21	2.34 $\pm$ 0.31
	治疗后	12.02 $\pm$ 1.21 [#]	1.21 $\pm$ 0.21 [#]	2.51 $\pm$ 0.28 [#]
治疗组	治疗前	11.32 $\pm$ 1.21	1.10 $\pm$ 0.16	2.38 $\pm$ 0.33
	治疗后	14.64 $\pm$ 1.32 ^{#Δ}	1.48 $\pm$ 0.19 ^{#Δ}	2.60 $\pm$ 0.16 ^{#Δ}

注:同组内治疗前后比较,[#] $P<0.05$;与对照组治疗后比较, Δ $P<0.05$ 。

3 讨 论

肝细胞癌是全球常见的消化系统恶性肿瘤,在消化系统恶性肿瘤中发病率仅次于胃癌居第 2 位,2007 年美国癌症协会公布的研究数据显示,全球新发肝癌 711 000 例,病死率居所有恶性肿瘤的第 3 位,新发病例中发展中国家占到 80%以上,我国占所有新发病例总数超过了 55%^[8]。近年来针对晚期原发性肝癌的办法主要还是局限于手术、放疗和化疗三大方法,但是这三种方法均不能很好地控制肿瘤细胞的转移,而晚期肝癌一旦确诊后中位生存期只有 2~4 个月,且这三大传统方法存在不良反应大、患者接受性差等缺点^[9]。

RFA 治疗法是利用频率在 400~460 kHz 范围内的电磁

2.5 两组患者治疗后细胞免疫及体液免疫指标比较 治疗后,对照组外周血清 CD3、CD8、CD4、CD4/CD8、CD56/CD3、CD16/CD3 较治疗前明显升高($P>0.05$),对照组 IgG、IgM、IgA 较治疗前升高($P<0.05$);治疗后治疗组外周血清 CD3、CD8、CD56/CD3、CD16/CD3、IgG、IgM、IgA 明显高于对照组($P<0.05$),CD4/CD8 明显低于对照组($P<0.05$),CD4 较对照组差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4~5。

波作用于肿瘤组织内部而杀死肿瘤细胞的方法,早在 1996 年,Rossi 等^[10]就已经将 RFA 用于肝脏局部热损毁的动物实验模型。2000 年由美国学者 Dupuy 等^[11]在首次报道了 RFA 可抑制肿瘤细胞转移。运用 RFA 治疗肝细胞癌时,由于周围正常肝脏组织血液丰富,热量很容易随着血液而散发,能量易于集聚,使肿瘤内部坏死彻底,从而可避免周围正常组织的损伤^[12-13]。

恶性肿瘤患者往往免疫功能受到严重抑制,放化疗、手术创伤均能加重免疫抑制,表现为外周血中白细胞、淋巴细胞绝对值明显减少,流式细胞仪检查发现 CD3、CD4、CD8 等亚群明显降低,而这几个亚群均参与机体特异性细胞免疫反应^[14]。过继性细胞免疫治疗主要是通过注射患者自体的经过体外活化、扩增的免疫活性细胞,激发或调动机体的免疫系统,增强抗肿瘤免疫性进而杀死肿瘤细胞或抑制肿瘤细胞生长,包括 DC 与 CIK 等。DC 是目前已知的抗原提呈能力最强的细胞,成熟的 DC 细胞可以有效诱导抗原特异性 T 细胞增殖和活化,激活自然杀伤细胞(NK)和自然杀伤 T 细胞(NKT),而 CIK 细胞能在多种细胞因子的刺激下具备了 T 淋巴细胞强大的抗原活性和 NK 细胞的广谱杀肿瘤细胞的双重特点,是肿瘤过继治疗的首选免疫细胞^[15-16]。B 细胞是机体内参与体液免疫的一种重要淋巴细胞,其水平高低与血清抗体水平密切相关,IgG、IgM

是人体内重要的免疫球蛋白,在体液免疫过程中发挥重要作用^[17]。CA199 对于消化系统的肿瘤具有一定的诊断意义,AFP、HF 是肝癌诊断的特异性指标已得到广泛认可^[18]。本研究结果显示,治疗后两组患者外周血清肿瘤标志物浓度均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组外周血清肿瘤标志物浓度低于对照组($P<0.05$)。此外治疗组 CR、PR、ORR、DCR、PFS 均高于对照组($P<0.05$),SD、PD 均低于对照组($P<0.05$),两组治疗中均未发现严重过敏反应;对照组主要不良反应为发热、高热伴寒战、皮疹;治疗组主要不良反应为发热、高热伴寒战、皮疹,治疗组发热、高热伴寒战、皮疹等不良反应的发生率与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组 RFA 后主要不良反应为腹痛、恶心伴呕吐、肝周血肿。治疗组术后发生穿刺口出血 2 例(约 30 mL),给予白眉蛇毒凝血酶肌肉注射后无咯血,无 1 例电灼伤,发生肝周血肿 1 例(未行特殊处理,14 d 后血肿吸收)。以上说明 DC-CIK 联合传统化疗药物能很好地调节、提高患者机体免疫功能,提高临床疗效,且不良反应较少。

RFA 治疗转移灶较少晚期肝细胞癌的注意事项及临床经验总结如下:(1)需要严格把握好治疗的适用人群,本研究入选的病例均为彩超检查肿瘤血供丰富,CT 平扫结果显示肿瘤转移灶较少,且单个肿瘤直径 ≤ 6 cm,因为病灶太大,消融不彻底易导致周围血管闭合不完全,坏死的血管易导致大出血,目前对于直径 <3 cm、病灶数目 ≤ 3 个的肝癌患者 RFA 治疗效果已经得到了充分肯定,直径较大的病灶需要反复穿刺,易导致癌细胞转移^[19]; (2)肝脏血供丰富,含有大血管,结构复杂,因此必要时需要配合 CT 甚至 MRI 检查定位,李凯等^[20]通过 CT、MRI 甚至血管造影术对超声显示困难的肝癌患者进行辅助性检查; (3)肝功能 Child-Pugh 分级为 B 级或 C 级的患者不建议行 RFA 治疗,治疗前需要肝脏有较强的储备力,黄伍奎等^[21]证实,RFA 后 5 d 肝酶水平升高,说明 RFA 对肝脏有一定破坏性,因此不建议对肝功能较差者采用 RFA; (4)RFA 治疗过程前后皮下注射 IL-2 动物实验发现,RFA 联合 IL-2 能很好地抑制肿瘤细胞生长^[22]; (5)肝癌患者往往是午后出现低热,因此细胞回输时间应选择在上。此外在联合治疗过程中,耐心地宣教、精心而全面的护理、规范熟练的操作对保证疗效、改善生命质量也起着至关重要的作用。

参考文献

- [1] 刘宝东,支修益,刘磊,等. CT 引导下射频消融治疗中晚期非小细胞肺癌的近期疗效观察[J]. 中国肺癌杂志, 2009,12(4):775-779.
- [2] 李凯,刘波,曾庆劲,等. 实时虚拟导航系统在肝细胞肝癌患者射频消融治疗中的应用价值[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志,2012,1(1):19-23.
- [3] 张军,刘会春,周磊,等. 原发性肝癌的射频治疗效果分析[J]. 肝胆外科杂志,2011,19(1):30-33.
- [4] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update[J]. Hepatology, 2011, 53(3): 1020-1022.
- [5] 鲍健,孙媛媛,葛磊,等. 化疗联合 CIK 输注对晚期 NSCLC 患者 T 细胞亚群及生存的影响[J]. 安徽医药, 2014,19(12):2356-2359.
- [6] 汪治宇,刘荣凤,王聪敏. CIK 细胞治疗中晚期食管癌的疗效观察及护理[J]. 药物与临床,2012,9(18):38-40.
- [7] 杨晓利,王峰,何炜,等. 贝伐单抗联合培美曲塞加顺铂一

- 线治疗 IV 期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 西安交通大学学报:医学版,2013,34(4):554-556.
- [8] Garcia M, Jemal A, Ward EM, et al. Global cancer facts and figures 2007[M]. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007:52.
- [9] Hsu C, Shen YC, Cheng CC, et al. Geographic difference in survival outcome for advanced hepatocellular carcinoma: implications on future clinical trial design[J]. Contemp Clin Trials, 2010, 31(1): 55-61.
- [10] Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer[J]. AJR, 1996, 167(3): 759-768.
- [11] Dupuy DE, Zaqoria RJ, Akerley W, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung[J]. Am J Roentgenol, 2000, 174(1): 57-59.
- [12] Eishi M, Yasunari N, Kuniaki A, et al. Enhancement of tumor-specific T-cell responses by transcatheter arterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2010, 126(9): 2164-2174.
- [13] 曾江正,郝新宝,张建辉,等. 冷循环射频消融治疗中晚期肝癌的近期疗效评价[J]. 海南医学院学报, 2010, 16(12): 1618-1620.
- [14] 鲍健,孙媛媛,葛磊,等. 化疗联合 CIK 输注对晚期 NSCLC 患者 T 细胞亚群及生存的影响[J]. 安徽医药, 2014, 19(12): 2356-2359.
- [15] Linn YC, Lau SK, Liu BH, et al. Characterization of recognition and functional heterogeneity exhibited by cytokine-induced killer cell subsets against acute myeloid leukemia target cell[J]. Immunology, 2009, 126(3): 423-435.
- [16] Sabado RL, Bhardwaj N. Directing dendritic cell immunotherapy towards successful cancer treatment[J]. Immunotherapy, 2010, 2(1): 37-56.
- [17] 李晓辉,李军民,冯秋霞,等. 围手术期肠内营养支持对食管癌患者术后免疫功能的影响[J]. 中国医学创新, 2011, 8(8): 57-59.
- [18] 田伏州. 肝癌肿瘤标记物[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 12(4): 124-126.
- [19] Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, et al. Randomized controlled trial for the efficacy of hepatic arterial occlusion during radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma-direct ablative effects and a long-term outcome[J]. Liver Int, 2007, 27(3): 353-359.
- [20] 李凯,曾庆劲,郑荣琴,等. 导航引导和导航超声造影辅助消融超声显示困难肝癌[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2012, 33(4): 549-552.
- [21] 黄伍奎,由丽娜,帕哈尔丁·白克热,等. 肝癌多点射频消融术后肝功能和并发症的研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(9): 3121-3124.
- [22] Kroeze SG, Daenen LG, Nijkamp MW, et al. Radio frequency ablation and immunotherapy[J]. Front Biosci, 2008, 13(2): 369-381.