

TACE 和 RFA 治疗肝细胞肝癌对机体细胞免疫功能的影响

王 艳, 田荣华[△] (湖北省孝感市中心医院磁共振室 432000)

【摘要】 目的 探讨肝动脉栓塞化疗(TACE)和经皮肝脏射频消融术(RFA)治疗肝细胞肝癌对机体细胞免疫功能的影响。**方法** 选取 84 例乙肝相关肝细胞肝癌患者,根据介入治疗方式分为 TACE 组($n=52$)和 RFA 组($n=32$),其中 TACE 组大肝癌患者 18 例(直径大于 5 cm),小肝癌患者 34 例(直径小于或等于 5 cm);RFA 组大肝癌患者 15 例,小肝癌患者 17 例。分别于患者术前、术后 24 h 及术后 7 d 采用 FACS Calibur 流式细胞仪对免疫细胞亚群进行检测。**结果** TACE 组小肝癌患者术后 7 d 时 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 均较术前减少,差异有统计学意义($P<0.05$),RFA 组小肝癌患者术后 7 d 时 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 均较术前升高,但 $CD8^+$ 降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);TACE 组大肝癌患者术后 24 h 时和术后 7 d 时 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 均较术前降低,且术后 7 d 时 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 均较术后 24 h 时升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),RFA 组大肝癌患者术后 24 h 时 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 均较术前降低,术后 7 d 时 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 均较术前升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);术后 7 d 时 RFA 组大小肝癌患者 $CD4^+/CD8^+$ 高于 TACE 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 无论是 TACE 还是 RFA,均会对肝癌患者免疫功能产生影响,RFA 对患者术后肝功影响较小,且有利于免疫功能恢复。

【关键词】 肝细胞肝癌; 肝动脉栓塞化疗; 经皮肝脏射频消融术; 细胞免疫

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.24.036 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)24-3705-04

Influence of TACE and RFA on immune function in treatment of hepatocellular carcinoma WANG Yan, TIAN Rong-hua[△] (Department of MRI, Xiaogan Central Hospital, Xiaogan, Hubei 432000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the influence of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and radiofrequency ablation (RFA) on immune function in treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** 84 cases of patients with HBV-related HCC were divided into TACE group ($n=52$) and RFA group ($n=32$) according to interventional treatment. In TACE group, there were 18 cases of large size HCC (tumor diameter >5 cm) and 34 cases of small size HCC (tumor diameter ≤ 5 cm). In RFA group, there were 15 cases of large size HCC and 17 cases of small size HCC. The immune cell subsets were detected by using FACS Calibur flow cytometer respectively before surgery, 24 h and 7 d after surgery. **Results** 7 d after surgery, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ of patients with small size HCC in TACE group significantly reduced comparing with their preoperative data ($P<0.05$), while $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ of patients with small size HCC in RFA group were elevated comparing with their preoperative data, but $CD8^+$ reduced, with statistical differences ($P<0.05$). 24 h and 7 d after surgery, $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ of patients with large size HCC in TACE group significantly reduced comparing with their preoperative data, and those were significantly higher at 7 d after surgery than 24 h after surgery, with statistical differences ($P<0.05$). In RFA group, $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ of patients with large size HCC reduced at 24 h after surgery, and increased at 7 d after surgery, comparing with the preoperative data ($P<0.05$). 7 d after surgery, $CD4^+/CD8^+$ of large and small size HCC patients in RFA group were significantly higher than TACE group ($P<0.05$). **Conclusion** Whether TACE or RFA would affect the immune function in HCC patients. RFA had less impact on postoperative liver function and was conducive to the recovery of immune function.

【Key words】 hepatocellular carcinoma; TACE; RFA; cellular immunity

肝细胞肝癌是位于世界常见肿瘤第 5 位的恶性肿瘤,我国患者约占全世界的 55%,属于高发国家,对于早期肝癌手术治疗最有效^[1]。肝动脉栓塞化疗(TACE)和经皮肝脏射频消融术(RFA)是对于无法进行手术患者的两种首选非手术介入治疗方法,并取得了一定临床效果^[2-3]。然而,有研究指出,对于乙肝病毒所致肝细胞肝癌患者在行介入治疗后会出现病毒感染反弹^[4]。亦有研究指出,介入微创治疗术后机体免疫功能会发生改变^[5]。目前对于介入治疗是否会对机体免疫产生影响尚无统一结论。因此,本研究进一步探讨 TACE 和 RFA 治疗对肝细胞肝癌患者术后机体免疫功能的影响,以期临床

实践提供基础资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 3 月至 2013 年 4 月在本院进行介入治疗的乙肝相关肝细胞肝癌患者 84 例,其中男 71 例,女 13 例,年龄 31~73 岁,平均 (56.8 ± 9.4) 岁,所有患者均经肝穿刺病理确证为肝细胞肝癌。Child-Pugh 分级:A 级 69 例,B 级 15 例。治疗前 65 例患者接受规范服用核苷类抗病毒治疗 3 个月以上,19 例未进行治疗。根据患者介入治疗方式分为 TACE 组和 RFA 组,其中 TACE 组 52 例,男 45 例,女 7 例;平均年龄 (57.3 ± 9.0) 岁;Child-Pugh 分级:A 级 44 例,B 级 8

例;肿瘤直径大于 5 cm 者 18 例,作为大肝癌组,肿瘤直径小于或等于 5 cm 者 34 例,作为小肝癌组;甲胎蛋白(AFP)水平(367.6 ± 49.7)ng/mL;包膜完整 37 例(71.2%),不完整 15 例(28.8%);TNM 分期:I~II 期 32 例(61.5%),III~IV 期 20 例(38.5%);病理学分级:低分化 17 例(32.7%),中分化 18 例(34.6%),高分化 17 例(32.7%)。RFA 组 32 例,男 26 例,女 6 例;平均年龄(56.2 ± 10.2)岁;Child-Pugh 分级:A 级 25 例,B 级 7 例;肿瘤直径大于 5 cm 者 15 例,作为大肝癌组,肿瘤直径小于或等于 5 cm 者 17 例,作为小肝癌组;AFP 水平(373.2 ± 53.4)ng/mL;包膜完整 21 例(65.6%),不完整 11 例(34.4%);TNM 分期:I~II 期 21 例(65.6%),III~IV 期 11 例(34.4%);病理学分级:低分化 9 例(28.1%),中分化 12 例(37.5%),高分化 11 例(34.4%)。TACE 组和 RFA 组患者在年龄、性别、Child-Pugh 分级、AFP 水平、包膜完整性、TNM 分期、病理学分级等一般情况方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 TACE 组 所有患者均采用 Seldinger 技术,将导管经股动脉选择性置入肝总动脉,注入造影剂,对肿瘤部位、大小和血供情况进行观察,明确肿瘤血供后,将微导管超选择性置入肿瘤靶供血动脉,将化疗药物(5-氟尿嘧啶 500~1 000 mg+表阿霉素 20~40 mg)和栓塞剂(明胶海绵 1~2 mm+超液态碘油 5~15 mL)经导管进行灌注,对靶动脉进行封闭。

1.2.2 RFA 组 所有患者术前禁饮禁食,采用 Cool-tip 冷循环射频治疗系统(购自美国 Radionics 公司)对患者进行冷循环射频消融,参数设置:电极针 17 G、针尖长度 3 cm,电流 1~2 A,功率 100~200 W,频率 480 kHz。在超声引导下进行定位,根据肿瘤形状对电极针布放方式进行设计,使消融覆盖整个肿瘤,并超过肿瘤边缘 0.6~1.0 cm,每针消融 12 min,术后针尖温度超过 70 ℃。治疗后 24~48 h 进行增强 CT 复查,对消融范围进行观察,对于消融不彻底的患者,7 d 后再行 RFA。

1.2.3 实验室检测 分别于患者术前、术后 24 h 及术后 7 d 时抽取患者外周静脉血 10 mL,抗凝,采取密度梯度离心法用淋巴细胞分离液对外周血有核细胞进行分离,并进行标记染色 25 min,加入细胞裂解液 10 mL 摇晃均匀,室温条件下孵育 15 min,在 233 g 离心力下离心 10 min,弃上清液,采用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 2 次。采用 FACS Calibur 流式细胞仪(购自美国 BD 公司)对免疫细胞亚群进行检测,采用 Cell Quest 软件获取细胞并进行分析。分别于术前和术后 7 d 时采用日立 7180 型全自动生化分析仪(购自日本日立公司)对患者肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、清蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计分析软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,同组内治

疗前、后比较采用配对 t 检验;计数资料以率值表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 项肝功能指标在 TACE 患者术前和术后结果比较 见表 1。TACE 组患者中小肝癌组患者 ALT、AST、ALB 和 TBIL 术前和术后差异均无统计学意义($P>0.05$);大肝癌组患者 ALT、AST 和 TBIL 术后均高于术前,而 ALB 低于术前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 4 项肝功能指标在 TACE 患者术前和术后结果比较($\bar{x}\pm s$)

项目	小肝癌组($n=34$)		大肝癌组($n=18$)	
	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d
ALT(U/L)	45.6 $\pm$ 5.5	46.2 $\pm$ 6.2	55.3 $\pm$ 7.2	77.5 $\pm$ 8.8*
AST(U/L)	47.2 $\pm$ 5.9	46.3 $\pm$ 1.8	63.6 $\pm$ 8.9	75.4 $\pm$ 8.1*
ALB(g/L)	32.8 $\pm$ 6.1	33.4 $\pm$ 5.7	32.8 $\pm$ 5.8	26.7 $\pm$ 7.6*
TBIL(μ mol/L)	21.6 $\pm$ 4.7	22.8 $\pm$ 7.9	30.9 $\pm$ 6.2	40.6 $\pm$ 10.3*

注:与术前相比,* $P<0.05$ 。

2.2 4 项肝功能指标在 RFA 患者术前和术后结果比较 见表 2。RFA 组患者中小肝癌组患者 ALT、AST、ALB 和 TBIL 术前和术后差异均无统计学意义($P>0.05$);大肝癌组患者术后 ALT 高于术前,而 AST 低于术前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 4 项肝功能指标在 RFA 患者术前和术后结果比较($\bar{x}\pm s$)

项目	小肝癌组($n=17$)		大肝癌组($n=15$)	
	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d
ALT(U/L)	42.9 $\pm$ 4.3	41.7 $\pm$ 5.7	59.7 $\pm$ 9.4	68.3 $\pm$ 8.6*
AST(U/L)	45.3 $\pm$ 4.0	44.8 $\pm$ 6.4	65.8 $\pm$ 8.2	57.3 $\pm$ 10.4*
ALB(g/L)	32.3 $\pm$ 7.9	32.6 $\pm$ 6.6	32.3 $\pm$ 6.9	31.7 $\pm$ 7.2
TBIL(μ mol/L)	25.8 $\pm$ 6.3	24.6 $\pm$ 7.1	35.6 $\pm$ 7.1	38.5 $\pm$ 6.3

注:与术前相比,* $P<0.05$ 。

2.3 4 项免疫细胞在 TACE 患者术前和术后变化情况 见表 3。TACE 组患者小肝癌组患者术后 24 h 时 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 差异均无统计学意义($P>0.05$),术后 7 d 时 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均较术前减少,差异均有统计学意义($P<0.05$);大肝癌组患者术后 24 h 时和术后 7 d 时 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均较术前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),且术后 7 d 时 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均较术后 24 h 时升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 4 项免疫细胞在 TACE 患者术前和术后变化情况($\bar{x}\pm s$)

项目	小肝癌组($n=34$)			大肝癌组($n=18$)		
	术前	术后 24 h	术后 7 d	术前	术后 24 h	术后 7 d
CD3 ⁺	63.8 $\pm$ 8.2	64.1 $\pm$ 6.0	64.3 $\pm$ 7.1	53.7 $\pm$ 6.8	41.6 $\pm$ 6.1*	45.8 $\pm$ 6.4* [#]
CD4 ⁺	30.4 $\pm$ 6.3	28.9 $\pm$ 7.1	26.7 $\pm$ 6.6*	25.6 $\pm$ 4.4	18.3 $\pm$ 6.9*	21.5 $\pm$ 6.5* [#]
CD8 ⁺	28.6 $\pm$ 5.1	28.5 $\pm$ 4.9	29.0 $\pm$ 5.7	23.3 $\pm$ 7.1	23.2 $\pm$ 4.5	22.2 $\pm$ 3.4
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.1 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.4	0.9 $\pm$ 0.3*	1.2 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.3*	1.0 $\pm$ 0.4* [#]

注:与术前相比,* $P<0.05$;与术后 24 h 相比,[#] $P<0.05$ 。

表 4 4 项免疫细胞在 RFA 患者术前和术后变化情况($\bar{x} \pm s$)

项目	小肝癌组($n=17$)			大肝癌组($n=15$)		
	术前	术后 24 h	术后 7 d	术前	术后 24 h	术后 7 d
CD3 ⁺	64.3 $\pm$ 9.7	63.2 $\pm$ 9.2	64.8 $\pm$ 10.1	53.2 $\pm$ 6.2	52.3 $\pm$ 7.1	52.7 $\pm$ 5.6
CD4 ⁺	28.2 $\pm$ 7.2	29.1 $\pm$ 6.7	38.4 $\pm$ 7.0 [*]	25.8 $\pm$ 5.5	23.7 $\pm$ 4.4 [*]	34.2 $\pm$ 5.8 ^{*#}
CD8 ⁺	24.3 $\pm$ 6.6	23.8 $\pm$ 5.5	22.4 $\pm$ 5.8 [*]	24.2 $\pm$ 5.3	21.7 $\pm$ 5.9 [*]	27.6 $\pm$ 5.6 ^{*#}
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.1 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.4	1.7 $\pm$ 0.4 ^{*#}	1.1 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.3 [*]	1.4 $\pm$ 0.5 ^{*#}

注:与术前相比,^{*} $P<0.05$;与术后 24 h 相比,[#] $P<0.05$ 。

2.4 4 项免疫细胞在 RFA 患者术前和术后变化情况 见表 4。RFA 患者小肝癌组术后 24 h 时 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 与术前差异均无统计学意义($P>0.05$),术后 7 d 时 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均较术前升高,但 CD8⁺ 降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);大肝癌组患者术后 24 h 时 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均较术前降低,术后 7 d 时 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均较术前升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 TACE 组和 RFA 组患者不同时间点 CD4⁺/CD8⁺ 变化情况比较 TACE 组小肝癌患者术后 CD4⁺/CD8⁺ 呈下降趋势,RFA 组小肝癌患者术后 CD4⁺/CD8⁺ 呈上升趋势,术后 7 d 时 RFA 组高于 TACE 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1;TACE 组和 RFA 组大肝癌患者术后 CD4⁺/CD8⁺ 均呈先下降后上升趋势,术后 7 d 时 RFA 组高于 TACE 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2。

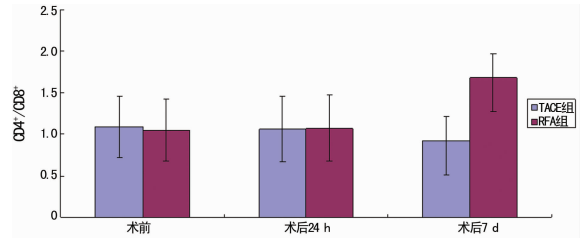


图 1 TACE 组和 RFA 组患者小肝癌组不同时间点 CD4⁺/CD8⁺ 变化情况

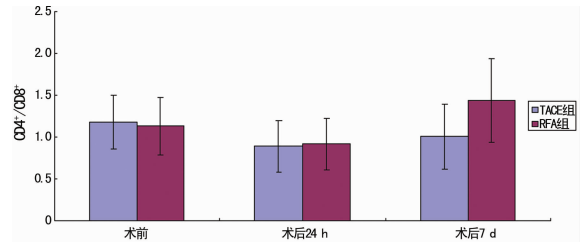


图 2 TACE 组和 RFA 组患者大肝癌组不同时间点 CD4⁺/CD8⁺ 变化情况

3 讨 论

近年来,随着微创治疗技术的普及和发展,介入治疗逐渐被应用于肝细胞肝癌的治疗,其中 TACE 和 RFA 是比较常用的介入治疗方式。有研究指出,在早期肝癌和小肝癌治疗中 TACE 和 RFA 均可获得较好的临床效果^[6]。肝脏作为机体最大的免疫器官,在机体免疫中发挥重要作用^[7]。在肝癌发生、进展过程中会释放大量的肿瘤移植因子,对机体免疫功能产生抑制作用^[8]。TACE 和 RFA 治疗方式是否会对机体免疫功能产生影响尚无定论。有研究指出,TACE 治疗中栓塞了癌组织供血动脉,导致癌细胞坏死,从而有效减少对免疫功能的影

响^[9]。也有研究指出,行介入治疗的患者大多已处于中、晚期,在行栓塞治疗过程中会对正常肝组织造成损伤,进而导致免疫功能进一步下降^[10]。亦有研究指出,RFA 有利于增强机体免疫功能^[11]。本研究中对 TACE 和 RFA 治疗后患者免疫细胞变化情况进行了分析,并比较了两种方法对免疫功能的影响。

本研究中 TACE 组和 RFA 组患者一般情况差异均无统计学意义($P>0.05$),从而排除了一般情况对研究结果的影响。同时,本研究中,根据肿瘤直径情况进行分组分析,结果显示,无论 TACE 组还是 RFA 组患者,小肝癌组患者 ALT、AST、ALB 和 TBIL 手术前、后差异均无统计学意义($P>0.05$),说明对于直径小于或等于 5 cm 的小肝癌,TACE 和 RFA 治疗对肝功能影响较小,效果相当^[12]。对于大肝癌患者,TACE 组 ALT、AST 和 TBIL 术后均高于术前,而 ALB 低于术前,差异有统计学意义($P<0.05$);RFA 组患者术后 ALT 高于术前,而 AST 低于术前,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明对于大肝癌患者的介入治疗,TACE 组和 RFA 组治疗后都会对患者肝功能产生一定的影响,整体上 RFA 的影响要小于 TACE。在肿瘤的发生、进展及预后中,机体免疫功能发挥重要作用,尤其是 T 细胞在抗肿瘤免疫中意义重大^[13]。CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ 是比较重要的 T 细胞亚群,对维持细胞免疫稳态具有重要作用,CD3⁺ 水平主要反映外周血成熟 T 细胞水平,CD4⁺ 在辅助免疫中发挥重要作用,CD8⁺ 主要发挥免疫抑制作用,CD4⁺/CD8⁺ 可反映细胞免疫稳定状态,在判别疾病严重程度及预后中具有重要意义^[14]。本研究结果显示,对于小肝癌患者,无论是 TACE 组还是 RFA 组,术后 24 h 时 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 差异均无统计学意义($P>0.05$),而术后 7 d 时,TACE 组患者 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均较术前减少,差异有统计学意义($P<0.05$),RFA 组患者 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均较术前升高,但 CD8⁺ 降低,差异有统计学意义($P<0.05$),说明对于小肝癌患者,RFA 对患者 T 细胞亚群影响较小。对于大肝癌患者,TACE 组患者术后 24 h 时和术后 7 d 时 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均较术前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),且术后 7 d 时 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均较术后 24 h 时升高,差异有统计学意义($P<0.05$),说明 TACE 和 RFA 治疗对大肝癌患者 T 细胞亚群影响较大,同时,无论大肝癌还是小肝癌组,术后 7 d 时 RFA 组均高于 TACE 组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 RFA 对肝癌患者 T 细胞亚群的影响整体小于 TACE。分析原因:RFA 治疗会引发肿瘤变性坏死,有利于消除肿瘤免疫抑制因子释放,从而缓解免疫抑制;坏死的肿瘤细胞有利于增强免疫源性,刺激机体免疫功能;同时,加热的过程会导致非特异性炎症反应,而高温热疗又能够刺激热休克蛋白产生及增加 P53 稳定性,从而在加强特异性免疫的同时,促进了肿瘤细胞的凋亡^[15]。

综上所述,在单纯进行 TACE 或 RFA 治疗肝癌时,RFA

相对对患者肝功能的影响较小,无论是 TACE 还是 RFA 均会对患者免疫功能产生影响。RFA 更有利于患者术后免疫功能恢复,在诸多影响因素中,肿瘤大小在介入治疗对肝功能及细胞免疫的影响中意义重大。由于本研究是初步的观察性研究,且标本量相对较少,下一步将针对介入治疗对细胞免疫影响的可能机制进行研究,以进一步完善介入治疗方案。

参考文献

- [1] 俞顺章,郑莹,吴春晓,等.上海市肝细胞癌防治 40 年[J].中华流行病学杂志,2013,34(6):637-641.
- [2] 林介军,吴伟,蒋晓芬,等.射频消融联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的临床疗效[J].中华肿瘤杂志,2013,35(2):144-147.
- [3] Iezzi R, Cesario V, Siciliani L, et al. Single-step multimodal locoregional treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: balloon-occluded percutaneous radiofrequency thermal ablation (BO-RFA) plus transcatheter arterial chemoembolization (TACE) [J]. Radiol Med, 2013, 118(4):555-569.
- [4] Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(33):3736-3743.
- [5] Perrillo RP. Reactivated hepatitis B due to medical interventions: the clinical spectrum expands [J]. Antivir Ther, 2011, 16(7):947-949.
- [6] Ni JY, Liu SS, Xu LF, et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(24):3872-3882.
- [7] Chopra SS, Haacke N, Meisel C, et al. Postoperative immunosuppression after open and laparoscopic liver resection: assessment of cellular immune function and mono-

cytic HLA-DR expression [J]. JSLS, 2013, 17(4): 615-621.

- [8] Sun Y, Xi D, Ding W, et al. Soluble FGL2, a novel effector molecule of activated hepatic stellate cells, regulates T-cell function in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma [J]. Hepatol Int, 2014, 8(4):567-575.
- [9] 陈汉广,王良盟,刘新.复方丹参滴丸联合阿德福韦酯对肝癌 TACE 术后疗效及免疫功能影响[J].中国药师,2014,17(7):1168-1170.
- [10] 张剑,吴敏,张自森,等.养正消积胶囊对原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后患者细胞免疫功能及血管形成的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(13):189-192.
- [11] 王健琳,刘颖.超声引导射频消融治疗原发性及继发性肝癌对免疫功能的影响[J].重庆医学,2013,42(26):3097-3099.
- [12] 倪嘉延,孙宏亮,骆江红,等.经皮穿刺射频消融治疗原发性肝癌随机对照试验 Meta 分析[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(9):711-717.
- [13] Duraiswamy J, Freeman GJ, Coukos G. Therapeutic PD-1 pathway blockade augments with other modalities of immunotherapy T-cell function to prevent immune decline in ovarian cancer [J]. Cancer Res, 2013, 73(23):6900-6912.
- [14] Rathore AS, Kumar S, Konwar R, et al. CD3⁺, CD4⁺ & CD8⁺ tumour infiltrating lymphocytes (TILs) are predictors of favourable survival outcome in infiltrating ductal carcinoma of breast [J]. Indian J Med Res, 2014, 140(3): 361-369.
- [15] Ma H, Zhang Y, Wang Q, et al. Therapeutic safety and effects of adjuvant autologous RetroNectin activated killer cell immunotherapy for patients with primary hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation [J]. Cancer Biol Ther, 2010, 9(11):903-907.

(收稿日期:2015-05-25 修回日期:2015-08-26)

(上接第 3704 页)

- 委员会.中国成人血脂异常防治指南[J].中华心血管杂志,2007,35(5):390-411.
- [2] Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk [J]. Atherosclerosis, 2009, 206(2):611-616.
- [3] de Jesús Llibre J, Valhuerdi A, Fernandez O, et al. Prevalence of stroke and associated risk factors in older adults in Havana City and Matanzas Provinces, Cuba (10/66 population-río-based study) [J]. MEDICC Rev, 2010, 12(3): 20-26.
- [4] Jacobson TA. The safety of aggressive statin therapy: how much can low-density lipoprotein cholesterol be lowered [J]. Mayo Clin Proc, 2006, 81(9):1225-1231.
- [5] Trapani L, Pallottini V. Age-related Hypercholesterol-

emia and HMG-CoA Reductase Dysregulation; Sex Does Matter (A Gender Perspective) [J]. Curr Geriatr Res, 2010, 139(4):420-429.

- [6] 卡比努尔·克依木.新疆维汉两民族中老年人群血脂水平调查分析[J].心血管康复医学,2009,18(4):317-320.
- [7] 蒋舒明,李燕平,朱槿宏,等.兰州地区健康体检者血脂水平分析[J].现代生物医学进展,2012,12(3):464-468.
- [8] 王琼,张青文,刘娟.北京地区 13 336 例成人空腹血脂水平分析[J].中华检验医学杂志,2007,30(5):524-528.
- [9] 格桑曲珍,王瑞云,莎珍,等.拉萨市藏汉民族血脂水平的比较[J].复旦学报:医学版,2010,37(5):587-589.
- [10] 李星辉,李丽,乔燕.等.高海拔地区藏族成年人群血脂异常流行特点分析[J].中国循环杂志,2009,24(6):458-460.

(收稿日期:2015-03-21 修回日期:2015-07-08)