

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 009

肿瘤防治专题

经导管动脉化疗栓塞术联合微波消融治疗原发性肝细胞癌患者疗效观察

聂春生, 王玉峰, 李士杰, 侯英文, 刘家

作者单位: 150081 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院介入科

通信作者: 聂春生, E-mail: nie15046659172@163.com



【摘要】目的 观察经导管动脉化疗栓塞术(TACE)联合微波消融治疗原发性肝细胞癌(HCC)对患者血清肿瘤标志物、T淋巴细胞亚群的影响。**方法** 收集2018年10月—2021年12月哈尔滨医科大学附属肿瘤医院介入科收治的原发性HCC患者104例临床资料,随机分为TACE组52例(TACE治疗)、联合组52例(TACE+微波消融治疗),评估术后1个月疗效,比较治疗前后2组患者肝功能指标、血清肿瘤标志物、T淋巴细胞亚群,统计患者并发症发生率。**结果** 联合组总有效率为86.5%,高于TACE组的69.2%($\chi^2/P=4.522/0.033$);治疗后1个月联合组AST、ALT水平低于TACE组($t=10.473、8.602, P$ 均 <0.001);AFP水平低于TACE组($t=11.724, P<0.001$); $CD4^+、CD4^+/CD8^+$ 高于TACE组, $CD8^+$ 低于TACE组($t=3.913、5.460、5.586, P$ 均 <0.001);2组并发症发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 原发性HCC患者接受TACE联合微波消融治疗可显著下调其血清肿瘤标志物水平,改善肝功能及免疫功能,提升整体疗效。

【关键词】 肝细胞癌,原发性;导管动脉化疗栓塞术;微波消融;肿瘤标志物;T淋巴亚群

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

Observation on the therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with microwave ablation in the treatment of primary hepatocellular carcinoma patients Nie Chunsheng, Wang Yufeng, Li Shijie, Hou Yingwen, Liu Jia. Department of Interventional, Cancer Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Heilongjiang Province, Harbin 150081, China

Corresponding author: Nie chunsheng, E-mail: nie15046659172@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with microwave ablation on serum tumor markers and T lymphocyte subsets in patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Collect clinical data of 104 patients with primary HCC admitted to the Interventional Department of Harbin Medical University Affiliated Cancer Hospital from October 2018 to December 2021. They were randomly divided into a TACE group of 52 cases (TACE treatment) and a combination group of 52 cases (TACE + microwave ablation treatment). Evaluate the efficacy one month after surgery, compare the liver function indicators, serum tumor markers, and T lymphocyte subsets of the two groups before and after treatment, and calculate the incidence of patient complications. **Results** The total effective rate of the combined group was 86.5%, higher than the 69.2% of the TACE group ($\chi^2/P=4.522/0.033$); After one month of treatment, the AST and ALT levels in the combination group were lower than those in the TACE group ($t=10.473, 8.602, P<0.001$); The AFP level in the combination group was lower than that in the TACE group ($t=11.724, P<0.001$); The $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the combined group were higher than those in the TACE group, while $CD8^+$ was lower than those in the TACE group ($t=3.913, 5.460, 5.586, all P<0.001$); There was no statistically significant difference in the incidence of complications between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Primary HCC patients receiving TACE combined with microwave ablation treatment can significantly reduce their serum tumor marker levels, improve liver and immune function, and enhance overall efficacy.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma, primary; Catheter arterial chemoembolization; Microwave ablation; Tumor markers; T lymphoid subsets

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)指肝细胞和肝内胆管发生的恶性肿瘤。肝细胞癌(hepatocellu-

lar carcinoma, HCC) 为原发性肝癌的主要类型, 占比达 90% 以上^[1]。多数肝癌患者就诊时病情已至中晚期, 不适合手术, 临床常用导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗。该方案属于姑息性治疗, 可在一定程度上延缓病情进展, 改善患者生活质量, 但也存在肿瘤细胞杀灭不彻底、易复发的缺陷^[2-3]。微波消融技术为肝癌治疗的新方法, 可局部损毁肿瘤病灶, 杀灭肝癌细胞, 弥补 TACE 治疗的不足^[4]。既往已有学者报道, TACE 联合消融治疗 PLC 患者可提高临床疗效, 提高生存率^[5]。本研究采用 TACE 联合微波消融治疗原发性 HCC 患者, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2018 年 10 月—2021 年 12 月哈尔滨医科大学附属肿瘤医院介入科收治的原发性 HCC 患者 104 例临床资料, 男 62 例, 女 42 例, 年龄 42~71(51.63±7.96) 岁; 单发病灶 75 例, 多发病灶 29 例; 病灶直径 1.3~4.7(3.86±0.86) cm。采用随机数字表法分为 TACE 组 52 例、联合组 52 例。2 组性别和年龄等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准(201810-16), 患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: 病例均符合《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)》^[6] 的诊断标准, 且经组织病理学检查诊断为 HCC, 患者无法手术或不愿接受手术治疗, 最大肿瘤直径 ≤ 5.0 cm 或多个肿瘤数之和 ≤ 3 个且每个肿瘤最大直径 ≤ 3.0 cm, 无远处转移, 治疗前未接受任何化疗和放疗; 无微波消融治疗禁忌证。(2) 排除标准: ①合并胆管扩张; ②合并心、肺、肾器质性疾; ③先天性免疫功能缺陷或近期接受过免疫抑制剂治疗; ④合并其他恶性肿瘤; ⑤凝血功能障碍; ⑥门静脉主干癌栓。

1.3 治疗方法 TACE 组常规行 TACE 治疗: 患者取仰卧位, 常规消毒铺巾, 右侧腹股沟区皮下及动脉鞘内给予 2% 利多卡因浸润麻醉。采用 Seldinger 技术穿刺右股动脉并置入 5F 动脉鞘管, 经腹主动脉至肝动脉造影, 观察肿瘤大小及血流供应情况; 经导管灌注给药: 洛铂(海南长安国际制药有限公司) 50 mg、亚叶酸钙(青海夏都医药有限公司) 300 mg 和氟尿嘧啶(海南卓泰制药有限公司) 750 mg, 加入生理盐水稀释混合后给药; 再将 2.6 F 微导管超选入肿瘤供血动脉分支, 将吡柔比星(深圳万乐药业有限公司) 40 mg 与碘化油(上海旭东海普药业有限公司) 5 ml 混合, 缓慢注入肿

瘤供血动脉分支; 行二次造影, 见肿瘤染色消失, 结束手术。联合组给予 TACE 联合微波消融治疗: TACE 方法同上; 根据患者病变情况给予微波消融, 右侧腹股沟区皮下及动脉鞘内予 2% 利多卡因浸润麻醉后常规消毒铺巾, 使用南京亿高 ECO-100A1 微波治疗仪进行微波消融治疗: 在超声引导下进针, 开启冷凝循环, 根据肿瘤大小和血流供应情况, 调整消融功率 40~60 W 和消融时间 5~10 min, 热凝范围覆盖癌旁组织 5 mm。在消融结束后, 退出消融针并灼烧针道。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 肝功能检测: 术前 1 d 及术后 1 个月抽取患者空腹肘静脉血 3 ml, 分离血清, 使用美国贝克曼库尔特公司生产的 AU 5800 全自动生化分析仪及其配套试剂盒检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、白蛋白(Alb), 检测过程严格按照厂商说明书进行。

1.4.2 血清肿瘤标志物检测: 上述血清使用瑞士罗氏公司生产的 Cobas8000e801 全自动生物化学发光免疫分析仪检测血清糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP) 和癌胚抗原(CEA), 试剂盒购自上海威奥生物科技有限公司, 检测过程严格按照厂商说明书进行。

1.4.3 T 淋巴细胞亚群检测: 上述血清使用美国 BD 公司生产的 Accuri C6 FACSCanto 流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群, 检测过程严格按照仪器说明书进行。

1.4.4 并发症: 记录治疗后 1 个月患者感染、疼痛等并发症发生情况。

1.5 疗效评估 术后 1 个月参考实体瘤疗效评价标准^[7]进行疗效评估。治疗后病灶消失为完全缓解; 病灶基线长径降低 $\geq 30\%$ 为部分缓解; 病灶基线长径无增长或降低 $<30\%$ 为疾病稳定; 病灶基线长径增加或出现新的病灶为疾病进展。总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 25.0 软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以频数或率(%) 表示, 比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 术后 1 个月, 联合组总有效率为 86.5%, 高于 TACE 组的 69.2%, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 1。

2.2 2 组治疗前后肝功能比较 治疗前, 2 组血清 AST、ALT、TBil、Alb 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 1 个月后血清 AST、ALT 水平均较

治疗前下降 ($P < 0.01$), 且联合组低于 TACE 组 ($P < 0.01$); 血清 TBil 水平较治疗前下降、Alb 较治疗前升高, 但 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 2 组治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 治疗前 2 组血清 CA19-9、AFP、CEA 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 1 个月后, 血清 AFP 水平较治疗前下降 ($P < 0.01$), 且联合组显著低于 TACE 组 ($P < 0.01$), 2 组血清 CA19-9 水平较治疗前下降 ($P < 0.01$), 联合组血清 CEA 较治疗前下降 ($P < 0.05$), 但 2 组治疗后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 TACE 组与联合组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum tumor marker levels before and after treatment between TACE group and combination group patients

组别	时间	CA19-9 (U/ml)	AFP(μg/L)	CEA(μg/L)
TACE 组 (n=52)	治疗前	45.18 ± 5.52	613.82 ± 71.25	6.23 ± 1.45
	治疗后	39.79 ± 4.53	271.64 ± 30.25	6.07 ± 1.32
联合组 (n=52)	治疗前	46.63 ± 7.05	617.34 ± 71.79	6.76 ± 1.82
	治疗后	38.84 ± 5.71	204.63 ± 23.14	5.94 ± 1.56
t/PTACE 组内值		5.443 / <0.001	31.878 / <0.001	0.588 / 0.558
t/P 联合组内值		6.192 / <0.001	39.067 / <0.001	2.467 / 0.015
t/P 治后组间值		0.940 / 0.350	11.724 / <0.001	0.459 / 0.647

2.4 2 组治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较 治疗前, 2 组 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 1 个月后 2 组患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均上升, CD8⁺ 均下降 ($P < 0.01$), 且联合组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于 TACE 组, CD8⁺ 低于 TACE 组 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 TACE 组与联合组患者治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of peripheral blood T lymphocyte subsets between TACE group and combination group patients before and after treatment

组别	时间	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
TACE 组 (n=52)	治疗前	32.97 ± 4.05	28.64 ± 3.34	1.15 ± 0.21
	治疗后	35.35 ± 4.57	24.97 ± 2.89	1.42 ± 0.29
联合组 (n=52)	治疗前	33.15 ± 4.10	28.97 ± 3.41	1.14 ± 0.20
	治疗后	38.97 ± 4.86	22.03 ± 2.46	1.77 ± 0.36
t/PTACE 组内值		2.811 / 0.006	4.052 / <0.001	5.438 / <0.001
t/P 联合组内值		3.536 / <0.001	6.025 / <0.001	7.632 / <0.001
t/P 治后组间值		3.913 / <0.001	5.586 / <0.001	5.460 / <0.001

2.5 2 组并发症比较 治疗 1 个月后, 联合组并发症总发生率为 21.5%, 高于 TACE 组的 15.4%, 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 1 TACE 组与联合组患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of clinical efficacy between TACE group and combination group patients

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效率
TACE 组	52	19(36.5)	17(32.7)	7(13.5)	9(17.3)	36(69.2)
联合组	52	26(50.0)	19(36.5)	3(5.8)	4(7.7)	45(86.5)
$U\chi^2$ 值		$U = 4.723$				$\chi^2 = 4.522$
P 值		0.193				0.033

表 2 TACE 组与联合组患者治疗前后血清肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum liver function indicators before and after treatment between TACE group and combination group patients

组别	时间	AST (U/L)	ALT (U/L)	TBil (μmol/L)	Alb (g/L)
TACE 组 (n=52)	治疗前	117.31 ± 12.47	109.64 ± 10.52	24.25 ± 5.47	36.32 ± 4.12
	治疗后	49.25 ± 5.71	53.61 ± 6.05	21.23 ± 4.52	38.21 ± 4.73
联合组 (n=52)	治疗前	118.45 ± 12.63	108.19 ± 10.63	23.71 ± 5.51	37.93 ± 4.09
	治疗后	40.29 ± 4.88	42.09 ± 5.13	20.34 ± 5.02	39.65 ± 4.87
t/PTACE 组内值		41.476 / <0.001	53.164 / <0.001	3.069 / 0.003	2.173 / 0.032
t/P 联合组内值		39.264 / <0.001	48.206 / <0.001	3.260 / 0.002	2.177 / 0.032
t/P 治后组间值		10.473 / <0.001	8.602 / <0.001	0.950 / 0.098	1.530 / 0.129

表 5 TACE 组与联合组并发症发生率比较 [例(%)]

Tab. 5 Comparison of incidence of complications between TACE group and combination group

组别	例数	穿刺点感染	高热	腹腔积液	局部疼痛	总发生率 (%)
TACE 组	52	2(3.9)	2(3.9)	1(1.9)	3(5.8)	15.4
联合组	52	1(1.9)	2(3.9)	3(5.8)	5(9.6)	21.5
χ^2 值		0.343	<0.001	1.040	0.542	0.580
P 值		0.558	1.000	0.308	0.462	0.446

2.6 联合组典型病例治疗前及治疗后影像学变化

患者:男,59岁,因腹胀1个月,于2019年6月入院就诊,确诊为HCC患者,患者治疗前、治疗后CT及核磁共振影像学资料,见图1。

3 讨论

针对已错过最佳治疗时机的肝癌病例,临床常用TACE进行治疗,该治疗方案可有效阻断肿瘤供血动脉,降低肿瘤细胞活性,缩小肿瘤体积并促使病灶缺血坏死,从而延长患者生存期^[8-9]。微波消融治疗为物理治疗方案之一,是利用射频的热效应及肿瘤组织对热量的敏感反应发挥治疗作用^[10-11]。微波消融一方面可利用高频电磁波促使肿瘤病灶内带电离子碰撞、摩擦生热,另一方面也可促使水、蛋白质等极性分子运动摩擦生热,从而形成局部高热,促使肿瘤病灶凝固坏死^[12-13]。此次结果表明联合组总有效率显著高于TACE组($P < 0.05$),证实TACE联合微波消融治疗原发性肝细胞癌较单一TACE治疗可显著提升疗效,这与既往报道相符。肝功能比较中联合组术后1个月血清AST、ALT水平显著低于TACE组($P < 0.05$),笔者认为这是由于TACE联合微波消融治疗对肿瘤细胞的杀灭效果更好,有利于解除肿瘤细胞增殖引起的肝功能损害,从而取得更好的肝功能改善效果。余守江等^[14]对TACE联合微波消融治疗原发性肝癌的疗效进行观察,结果发现联合治疗较单一TACE治疗对患者免疫功能的改善效果更佳,且患者并发症更少,治疗总有效率更高,与本次研究结果较为相似。

AFP为肝癌诊断的常用肿瘤标志物,胎儿时期AFP水平较高,随未分化肝细胞、胃肠干细胞等AFP主要分泌细胞进一步分化,人体AFP水平逐渐降低至微量,仅在肝癌发生后肝癌细胞可大量生成AFP,导致血内水平上升^[15-16]。本研究结果提示联合组治疗后1

个月AFP均显著低于TACE组($P < 0.05$),从侧面证实联合治疗对肿瘤病灶的清除效果优于单一TACE。肝癌的发生、发展与机体免疫功能具有密切关联,肝癌患者自身普遍存在细胞免疫抑制情况,且随病情发展,T淋巴细胞亚群紊乱持续加剧^[17-18]。CD4⁺可辅助调节吞噬细胞的吞噬功能,与机体免疫力呈正相关;CD8⁺属于毒性T细胞,参与机体免疫抑制,与机体免疫力呈负相关;CD4⁺/CD8⁺可反映受检者免疫细胞平衡状况,正常范围内比值越大说明患者免疫力越强^[19-21]。本研究中联合组治疗后1个月CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺均显著优于TACE组($P < 0.01$),表明TACE联合微波消融治疗可有效恢复患者T淋巴细胞亚群平衡,改善患者免疫力。笔者认为TACE联合微波消融治疗一方面可有效杀灭肿瘤细胞,减轻肿瘤细胞引起的免疫紊乱,另一方面微波消融治疗可促进病灶凝固,加速清除各类免疫抑制因子,改善患者的免疫应答能力,从而取得更好的免疫改善效果。杨立新等^[22]研究了TACE联合微波消融治疗晚期原发性肝癌对患者T淋巴细胞亚群的影响,结果发现联合治疗方案对患者CD4⁺的改善效果优于单纯TACE治疗,该研究也说明联合治疗方案对患者免疫力的改善效果优于单纯TACE治疗。2组并发症发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明联合治疗与单一TACE治疗安全性基本一致。此次研究从T淋巴细胞亚群、肿瘤标志物、肝功能等多个方面观察了TACE联合微波消融治疗原发性肝细胞癌患者的有效性,但纳入样本较少,无法准确反映此类患者肿瘤标志物及T淋巴细胞亚群情况,需在后续研究中扩充样本予以完善。

综上所述,给予原发性肝细胞癌患者TACE联合微波消融治疗可显著改善患者免疫力及肝功能,降低血清肿瘤标志物水平,提升临床疗效,且安全性高。



注: A. 治疗前MR示肝右叶边界清晰类圆形病变; B. 微波消融术治疗后CT可见高密度碘油沉积,周围见无强化低密度区; C. 微波消融治疗1个月后的CT可见病变缩小,高密度碘油影周边低密度影,未见强化。

图1 联合组患者治疗前后影像学变化

Fig. 1 Imaging changes in patients in the combination group before and after treatment

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

聂春生: 设计研究方案、实施研究过程、起草论文; 王玉峰: 实施研究过程、起草论文; 李士杰: 收集数据、数据分析; 侯英文: 实施研究过程、技术支持; 刘家: 论文修改、数据分析

参考文献

- [1] Punuch K, Wongwan C, Jantana S, et al. Study of siRNA delivery via polymeric nanoparticles in combination with angiogenesis inhibitor for the treatment of AFP-related liver cancer [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23 (20): 12666. DOI: 10. 3390/ijms232012666.
- [2] Su CW, Fang KC, Lee RC, et al. Association between esophagogastric varices in hepatocellular carcinoma and poor prognosis after transarterial chemoembolization: A propensity score matching analysis - ScienceDirect [J]. *J Formos Med Ass*, 2020, 119(2): 610-620. DOI: 10. 1016/j. jfma. 2019. 09. 003.
- [3] Natarajan Y, Tansel A, Patel P, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2021, 66(7): 2439-2451. DOI: 10. 1007/s10620-020-06498-7.
- [4] 吴洁, 董刚, 刘婷婷, 等. 冷循环微波消融联合 TACE 术治疗原发性肝癌的临床研究 [J]. *肝脏*, 2020, 25(10): 1058-1061. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1704. 2020. 10. 014.
Wu J, Dong G, Liu TT, et al. Clinical study of cold circulation microwave ablation combined with TACE in the treatment of primary liver cancer [J]. *Liver*, 2020, 25(10): 1058-1061. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1704. 2020. 10. 014.
- [5] El-Agawy W, El-Ganainy S, Gad M, et al. Combined transarterial chemoembolization with microwave sblation versus microwave slone for treatment of medium dized hepatocellular carcinoma [J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2022, 22 (1): 77-85. DOI: 10. 2174/1568009622666220117094146.
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南 (2015 年版) [J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40(11): 865-872. DOI: 10. 11855/j. issn. 0577-7402. 2015. 11. 03.
Liver Cancer Professional Committee of the Chinese Anti-Cancer Association, Liver Cancer Research Group of the Liver Disease Branch of the Chinese Medical Association, Pathology Professional Committee of the Chinese Anti-Cancer Association, et al. Standardized pathological diagnosis guidelines for primary liver cancer (2015 Edition) [J]. *Medical Journal of the People's Liberation Army*, 2015, 40(11): 865-872. DOI: 10. 11855/j. issn. 0577-7402. 2015. 11. 03.
- [7] 朱斌, 周彬. 肝动脉化疗栓塞联合 B 超引导下微波消融治疗原发性肝癌患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(8): 1077-1081. DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001-6821. 2023. 08. 003.
Zhu B, Zhou B. Clinical study of hepatic arterial chemoembolization combined with B-ultrasound-guided microwave ablation in the treatment of patients with primary liver cancer [J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2023, 39(8): 1077-1081. DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001-6821. 2023. 08. 003.
- [8] 张明, 黄君, 肖华旭, 等. 肝动脉栓塞化疗联合超声引导下微波消融序贯治疗原发性肝癌的时间节点研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(10): 1080-1083. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4695. 2021. 10. 020.
Zhang M, Huang J, Xiao HX, et al. Time node study on hepatic artery chemoembolization combined with ultrasound-guided microwave ablation sequential treatment of primary liver cancer [J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2021, 20(10): 1080-1083. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4695. 2021. 10. 020.
- [9] Radmilovi-Radjenovi M, Radjenovi D, Radjenovi B. Finite element analysis of the effect of microwave ablation on the liver, lung, kidney, and bone malignant tissues [J]. *EPL*, 2022, 136(2): 28001. DOI: 10. 1209/0295-5075/ac2719.
- [10] 李清汉, 甄作均, 何尹韬. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融和免疫靶向治疗术后复发的肝细胞癌患者近远期疗效研究 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(5): 714-717. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5069. 2022. 05. 027.
Li QH, Zhen ZJ, He YT. Study on the short-term and long-term curative effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation and immune targeting therapy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Practical Hepatology*, 2022, 25(5): 714-717. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5069. 2022. 05. 027.
- [11] Ryu T, Takami Y, Wada Y, et al. Predictive impact of prognostic nutritional index in early-stage hepatocellular carcinoma after operative microwave ablation [J]. *Asian Journal of Surgery*, 2022, 45(1): 202-207. DOI: 10. 1016/j. asjsur. 2021. 04. 043.
- [12] Ahmed M, Kumar G, Gourevitch S, et al. Radiofrequency ablation (RFA) -induced systemic tumor growth can be reduced by suppression of resultant heat shock proteins [J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2018, 34 (7): 934-942. DOI: 10. 1080/02656736. 2018. 1462535.
- [13] Soulen MC, García-Mónaco R. Closing the gap in curative ablation of liver cancer [J]. *Radiology*, 2021, 301(1): 237-238. DOI: 10. 1148/ radiol. 2021211204
- [14] 余守江, 王国兴, 马兰芳. TACE 联合微波消融对原发性肝癌患者肿瘤组织灌注、免疫功能及预后的影响 [J]. *肝脏*, 2020, 25(3): 294-296. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1704. 2020. 03. 020.
Yu SJ, Wang GX, Ma LF. Effects of TACE combined with microwave ablation on tumor tissue perfusion, immune function and prognosis in patients with primary liver cancer [J]. *Liver*, 2020, 25(3): 294-296. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1704. 2020. 03. 020.
- [15] Abou-Alfa GK. Ramucirumab and the controversial role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2019, 20(2): 177-179. DOI: 10. 1016/S1470-2045(19) 30009-9.
- [16] Zhang Z, Zeng P, Gao W, et al. Exploration of the potential mechanism of calculus bovis in treatment of primary liver cancer by network pharmacology [J]. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2021, 24(1): 129-138. DOI: 10. 2174/1386207323666200808172051.
- [17] Yuan G, Xu Y, Bai X, et al. Autophagy-targeted calcium phosphate nanoparticles enable transarterial chemoembolization for enhanced cancer therapy [J]. *ACS Applied Materials And Interfaces*, 2023, 15(9): 11431-11443. DOI: 10. 1021/acsami. 2c18267. (下转 62 页)

- stemness, and immune evasion in non-small cell lung cancer by regulating STAT3 signaling and PD-1/PD-L1 checkpoint [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72 (1) : 101-124. DOI: 10. 1007/s00262-022-03235-z.
- [13] Chen C, Wang YS, Zhang ET, et al. (20S) Ginsenoside Rh2 exerts its anti-tumor effect by disrupting the HSP90A-Cdc37 system in human liver cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (23) : 13170. DOI: 10. 3390/ijms222313170.
- [14] Zheng P, Wu YQ, Wang YQ, et al. Disulfiram suppresses epithelial-mesenchymal transition (EMT), migration and invasion in cervical cancer through the HSP90A/NDRG1 pathway [J]. *Cell Signal*, 2023, 109 (2) : 110771. DOI: 10. 1016/j. cellsig. 2023. 110771.
- [15] 崔翠莲, 赵迁楠. 肿瘤异常蛋白、热休克蛋白 90 α 联合血清肿瘤标志物检测对非小细胞肺癌的诊断价值 [J]. *癌症进展*, 2023, 21 (9) : 982-984, 988. DOI: 10. 11877/j. issn. 1672-4535. 2023. 21. 09. 13.
Cui CL, Zao QN. Diagnostic value of tumor abnormal protein, heat shock protein 90 α combined with serum tumor marker in non-small cell lung cancer [J]. *Oncology Progress*, 2023, 21 (9) : 982-984, 988. DOI: 10. 11877/j. issn. 1672-4535. 2023. 21. 09. 13.
- [16] 刘斌, 钱道海. 血浆热休克蛋白 90 α 在胰腺癌临床分期中的价值 [J]. *皖南医学院学报*, 2023, 42 (2) : 127-130. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2023. 02. 006.
Liu B, Qian DH. Diagnostic value of plasma heat shock protein 90 α in clinical staging of pancreatic cancer [J]. *Acta Academiae Medicinae Wannan*, 2023, 42 (2) : 127-130. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2023. 02. 006.
- [17] 左文娜, 朱虹, 金爱燕, 等. 沉默 MMP-9 对喉癌细胞侵袭、迁移及 PI3K/Akt 磷酸化水平的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (10) : 987-991, 996. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 10. 004.
Zuo WN, Zhu H, Jin AY, et al. The effect of silencing MMP-9 on the invasion, migration and PI3K/Akt phosphorylation level of laryngeal carcinoma cells [J]. *Chin J Diffic Compl Cas*, 2021, 20 (10) : 987-991, 996. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 10. 004.
- [18] Ji Z, Fang ZY, Dong X, et al. Potential ferroptosis-related diagnostic and prognostic biomarkers in laryngeal cancer [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279 (11) : 5277-5288. DOI: 10. 1007/s00405-022-07433-4.
- [19] MacNeil SD. Non-squamous laryngeal cancer [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2023, 56 (2) : 345-359. DOI: 10. 1016/j. otc. 2023. 01. 003.
- [20] 宗禹萱. 热休克蛋白 90 在乳腺癌发生发展及治疗中的研究进展 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2022, 36 (4) : 381-385. DOI: 10. 11904/j. issn. 1002-3070. 2022. 04. 017.
Zong YX. Research progress of heat shock protein 90 in the occurrence, development and treatment of breast cancer [J]. *Practical Oncology Journal*, 2022, 36 (4) : 381-385. DOI: 10. 11904/j. issn. 1002-3070. 2022. 04. 017.
- [21] Yokota Y, Noda T, Okumura Y, et al. Serum exosomal miR-638 is a prognostic marker of HCC via downregulation of VE-cadherin and ZO-1 of endothelial cells [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112 (3) : 1275-1288. DOI: 10. 1111/cas. 14807.
- [22] Hendrix MJ, Sefter EA, Meltzer PS, et al. Expression and functional significance of VE-cadherin in aggressive human melanoma cells: role in vasculogenic mimicry [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2001, 98 (14) : 8018-8023. DOI: 10. 1073/pnas. 131209798.

(收稿日期: 2023 - 07 - 26)

(上接 56 页)

- [18] 谢青云, 雷泽华, 高峰畏, 等. TACE 联合微波消融对原发性肝细胞癌组织微血管密度和血清 bFGF、VEGF 的影响 [J]. *贵州医科大学学报*, 2021, 46 (10) : 1163-1168. DOI: 10. 19367/j. cnki. 2096-8388. 2021. 10. 008.
Xie QY, Lei ZH, Gao FW, et al. Effects of TACE combined with microwave ablation on microvessel density and serum bFGF and VEGF in primary hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Guizhou Medical University*, 2021, 46 (10) : 1163 -1168. DOI: 10. 19367/j. cnki. 2096-8388. 2021. 10. 008.
- [19] 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]. *Oncology Letters*, 2022, 23 (3) : 93. DOI: 10. 3892/ol. 2022. 13213.
- [20] 郭存丽, 毕玉美, 刘钊, 等. 肝细胞癌患者外周血死亡受体表达及其与 CD8⁺ T 淋巴细胞凋亡的相关性 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26 (2) : 125-129. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2018. 02. 010.
Guo CL, Bi YM, Liu Z, et al. Expression of death receptors in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma and its correlation with CD8⁺ T lymphocyte apoptosis [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2018, 26 (2) : 125-129. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2018. 02. 010.
- [21] 帕哈尔丁·白克热, 阿不拉江·阿不都克力木, 王海林, 等. 超声引导下射频消融术治疗原发性肝癌的疗效及对患者免疫功能与预后的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (6) : 577-581. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 06. 009.
- [22] 杨立新, 赵天慧, 魏强, 等. 超声引导微波消融联合 TACE 治疗晚期原发性肝癌的疗效及对免疫功能的影响 [J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36 (5) : 428-432. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-0101. 2020. 05. 013.
Yang LX, Zhao TH, Wei Q, et al. Efficacy of ultrasound-guided microwave ablation combined with TACE in the treatment of advanced primary liver cancer and its impact on immune function [J]. *China Journal of Ultrasound Medicine*, 2020, 36 (5) : 428-432. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-0101. 2020. 05. 013.

(收稿日期: 2023 - 08 - 04)