

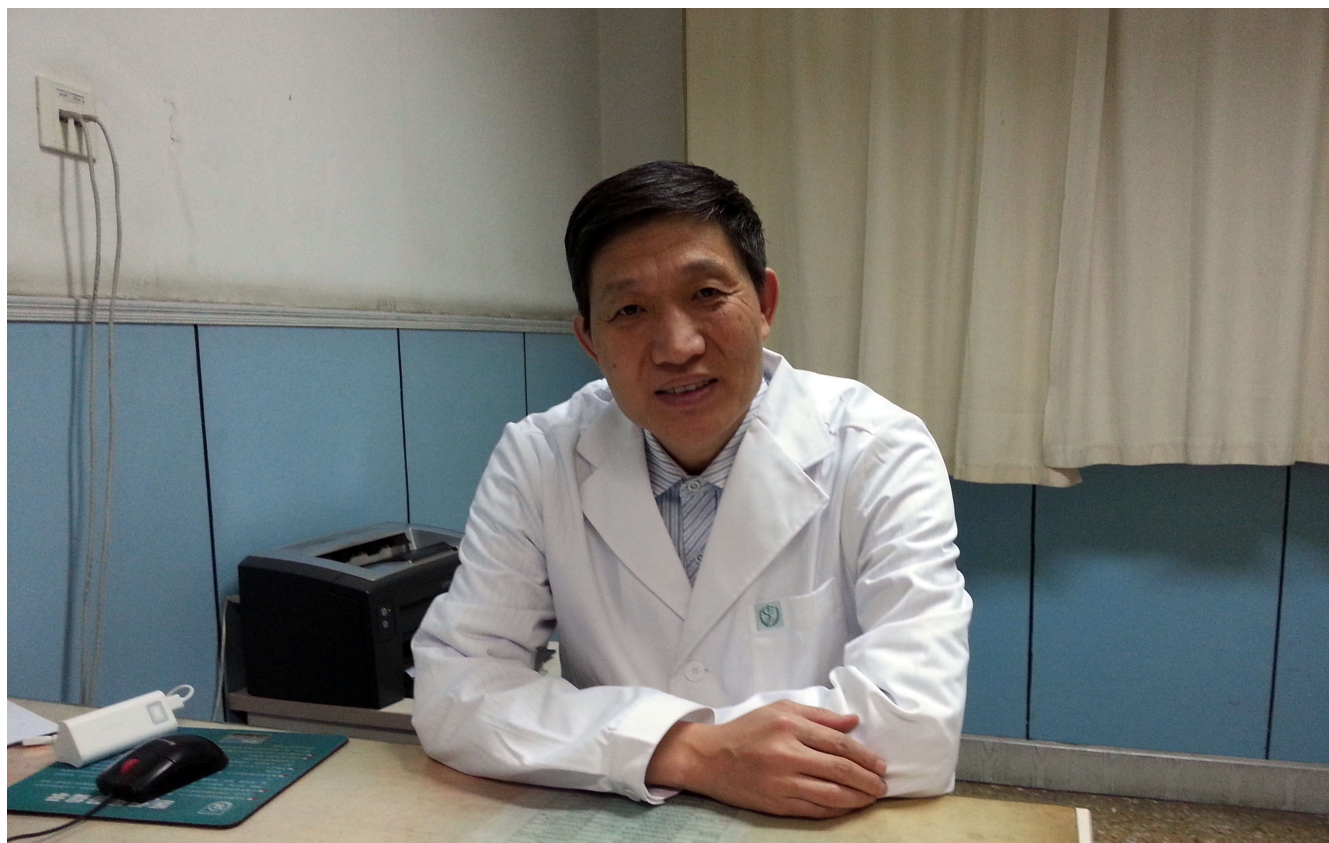
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 8 月 18 日 第 26 卷 第 23 期 (Volume 26 Number 23)



23 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



目次

2018年8月18日 第26卷 第23期 (总第607期)

述评

1377 结直肠癌一级预防的研究进展

楚艳, 陈凤媛

1385 实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究现状

赵堃, 杨薇

1390 外泌体与肿瘤预转移龛形成的新进展

邢晓侠, 吴思凡, 崔杰峰

基础研究

1396 Jagged2在结肠癌中的表达及临床意义

陈华涛, 瞿紫微, 肖新波, 赵春翔

临床研究

1402 西藏、四川藏汉族健康人群*Helicobacter pylori*感染情况比较

陈莱, 刘超, 宦徽, 胡仁伟, 吴浩, 邓凯

1408 基于SEER数据库的影响早期胃癌风险因素分析

边君, 王丽娟, 刘媛, 林海

文献综述

1415 自噬参与肝纤维化的机制

王鑫焱, 刘玉兰

病例报告

1423 经胃入路自然腔道内镜保胆手术3例

王毓麟, 夏时海, 李海, 高放, 齐丽娜, 夏文中, 杨淑娴, 李进

消 息

- 1384 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1401 《世界华人消化杂志》栏目设置
1414 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1428 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

展玉涛, 医学博士后, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 北京市东城区东交民巷1号, 首都医科大学附属北京同仁医院消化内科. 主要从事消化系统疾病的临床工作, 在消化系统常见病、多发病和一些疑难病的诊断和治疗方面积累了丰富的经验, 擅长于脂肪性肝病的诊治及发病机制的基础研究. 现任卫生部海峡两岸医药卫生交流协会消化病学专业委员会总干事兼常委, 中华医学会肝病专业委员会脂肪肝和酒精性肝病专业学组委员, 全国重型肝病及人工肝血液净化攻关协作组委员, 北京医学会肝病学会分会委员. 作为项目负责人主持过国家自然科学基金、北京市自然科学基金、北京市教育委员会科技计划课题、首都医科大学基础临床科研合作课题等多项课题研究. 发表论文100余篇, 其中以第一或通讯作者发表SCI论文14篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-08-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 23 Aug 18, 2018

EDITORIAL

1377 Progress in primary prevention of colorectal cancer

Chu Y, Chen FY

1385 Effect of ablation of solid tumors on immune function: Clinical application of combined immunotherapy

Zhao K, Yang W

1390 Role of tumor-derived exosomes in facilitating pre-metastatic niche formation

Xing XX, Wu SF, Cui JF

BASIC RESEARCH

1396 Clinical significance of expression of Jagged 2 in colon cancer

Chen HT, Qu ZW, Xiao XB, Zhao CX

CLINICAL RESEARCH

1402 A comparative study on *Helicobacter pylori* infection in Tibetan and Han people from Tibet and Sichuan province

Chen M, Liu C, Huan H, Hu RW, Wu H, Deng K

1408 Analysis of prognostic factors in patients with early gastric cancer based on SEER database

Bian J, Wang LJ, Liu Y, Lin H

REVIEW

1415 Mechanism of autophagy in liver fibrosis

Wang XY, Liu WL

CASE REPORT

1423 Transgastric natural orifice transluminal endoscopic gallbladder-preserving surgery: Report of three cases

Wang YL, Xia SH, Li H, Gao F, Qi LN, Xia WZ, Yang SX, Li J

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 23 Aug 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yu-Tao Zhan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, No.1 Dongjiaominxiang, Dongcheng District, Beijing 100730, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究现状

赵堃, 杨薇

赵堃, 杨薇, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科 北京市 100142

杨薇, 医学博士, 教授, 主任医师, 研究工作主要面向肿瘤等疾病的早期诊疗, 以“影像引导微创治疗肝癌的优化治疗方案”为研究主线, 对腹部肿瘤超声诊断, 纳米载体抗肿瘤药物提高肿瘤消融疗效的机制及临床应用方面进行系列研究。

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81471768, 81773286.

作者贡献分布: 论文的查询及述评的撰写由赵堃完成; 课题的设计及述评的修改由杨薇完成。

通讯作者: 杨薇, 教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室. 13681408183@163.com
电话: 010-88196195

收稿日期: 2018-05-19

修回日期: 2018-06-14

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-08-18

Effect of ablation of solid tumors on immune function: Clinical application of combined immunotherapy

Kun Zhao, Wei Yang

Kun Zhao, Wei Yang, Department of Ultrasound, Peking University Hospital, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Beijing 100142, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81471768 and No. 81773286.

Correspondence to: Wei Yang, Professor, Chief Physician, Department of Ultrasound, Peking University Hospital, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. 13681408183@163.com

Received: 2018-05-19

Revised: 2018-06-14

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-08-18

Abstract

Ablation, as a minimally invasive therapy for solid tumors, has been widely used in clinical practice and achieved satisfactory outcome. Tumor ablation has an effect on the tumor microenvironment so that a good environment for tumor specific immune recognition can be provided. Thus, combined immunotherapy can enhance the antitumor immune effect and improve the long-term outcome. The effect of tumor ablation on the immune function of the body and the combination of immunotherapy have become a hot topic in recent years. In this article, we will summarize the related clinical studies and comments on the effect of ablation of solid tumors on immune function and the status of combined immunotherapy.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tumor ablation; Immunotherapy; Immune effect; Tumor microenvironment

Zhao K, Yang W. Effect of ablation of solid tumors on immune function: Clinical application of combined immunotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1385-1389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1385.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1385>

摘要

随着医学的不断进步, 消融作为一种实体肿瘤微创治疗技术, 而大量应用于临床并获得较好疗效。肿瘤

消融亦可对肿瘤微环境产生影响, 从而为肿瘤特异性免疫识别提供一个良好的环境, 而联合免疫治疗可进一步增强其抗肿瘤免疫效应, 改善长期疗效. 关于肿瘤消融对机体免疫功能的影响以及免疫联合治疗近年来成为研究的热点, 在临床病例中的应用逐渐增加, 本文重点针对实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究文献进行总结, 分析其临床应用现状.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肿瘤消融; 免疫治疗; 免疫效应; 肿瘤微环境

核心提要: 本文重点就实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究现状进行归纳总结, 包含近几年国内外相关的研究报道, 部分反映出联合治疗可能提供更为持久的抗肿瘤免疫功能, 有望为抗肿瘤治疗提供一种新的方向.

赵堃, 杨薇. 实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究现状. 世界华人消化杂志 2018; 26(23): 1385–1389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1385.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1385>

0 引言

肿瘤消融由于微创、并发症少、耐受性好, 可实时监测温度变化及实时判断生物学活性而日益受到人们的关注^[1], 但其局限性在于对于直径较小的肿瘤可做到肿瘤完全灭活, 而相对较大肿瘤, 其治疗疗效降低. 随着肿瘤治疗的不断发展, 免疫治疗为多种实体瘤患者带来了新的治疗方式, 因而联合免疫治疗逐渐成为肿瘤治疗研究领域的新热点.

1 肿瘤消融的免疫效应

肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存和发展的内环境, 主要由血管内皮细胞、淋巴管内皮细胞、间充质细胞、免疫细胞以及细胞外基质和分泌的炎性介质组成^[2]. 肿瘤微环境中所形成的组织缺氧和酸中毒、间质高压形成、细胞外基质、生长因子和蛋白水解酶的产生、血管新生及免疫炎症反应等为肿瘤细胞的生长提供了“土壤”^[3], 而肿瘤细胞对肿瘤微环境的重塑同样起到关键性作用, 两者相互作用、相互促进. 大量研究证明, 肿瘤消融中的热消融和冷冻消融在杀死局部肿瘤细胞的同时可改变肿瘤微环境, 刺激机体产生抗肿瘤免疫应答, 从而对机体免疫状态起到调节作用.

1.1 热消融 热消融通过温度产生的能量破坏肿瘤, 以微创手段传递热能, 引起肿瘤细胞不可逆的凝固坏死, 从

而达到杀死肿瘤的目的^[4], 主要包括射频消融、微波消融、激光消融和高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)治疗. 热消融对于肿瘤免疫调节的机制可能在于高温导致的凝固性坏死组织既可促进炎症反应, 释放的多种内容物又可诱导机体产生固有免疫和获得性免疫, 同时热消融治疗通过清除局部的调节性T细胞(regulatory cells, Tregs), 降低免疫抑制因子的水平, 使得免疫平衡趋于抗肿瘤免疫. 多种实验表明热消融产生的炎症反应, 抗原的释放及通过抗原提呈细胞进行的抗原摄取对于机体的局部及全身免疫功能产生影响^[5,6].

热消融对实体肿瘤产生免疫效应的临床研究最早由Zerbini等^[7]2006年报导, 对20例肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者进行了射频消融, 分别于射频前和射频4 wk后对患者外周血进行采集分析, 发现射频治疗后, 患者对肿瘤抗原反应显著增加, 循环肿瘤特异性T细胞的表达和T细胞对回忆抗原的反应也显著提高, 通过配对分析比较CD56(9.47%±4.16% vs 10.99%±4.8%; $P = 0.05$)和CD8⁺T细胞亚群中CD28⁺(60.58%±12.0% vs 64.69%±9.2%; $P < 0.05$)T细胞表达比例, 发现射频后显著提高, 同样地, CD3⁺CD56⁺(11.12%±6.2% vs 13.54%±6.8%; $P < 0.05$)和CD56⁺CD16⁺(9.47%±4.1% vs 11.0%±4.8%; $P < 0.05$)自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)也显著增加, 证明了射频治疗对激活肿瘤特异性T细胞提供了局部条件. 陈爱林等^[8]应用微波消融治疗35例肝癌患者, 于治疗前1 d和治疗后1 mo分别采集外周血标本进行免疫细胞检测和细胞因子检测, 发现治疗后CD3⁺(71.8%±8.3% vs 62.3%±7.2%; $P = 0.034$)和CD4⁺(48.3%±5.4% vs 38.7%±4.1%; $P = 0.023$)比治疗前显著升高, 而CD4⁺CD25⁺(6.2%±1.7% vs 9.1%±2.3%; $P = 0.036$)所占的比例比治疗前显著降低. Wu等^[9]研究HIFU治疗实体瘤对系统抗肿瘤免疫是否产生影响, 分别对16例实体瘤进行研究, 其中6例骨肉瘤, 5例肝细胞癌, 5例肾细胞癌, 在治疗前和治疗7-10 d后采集外周血进行流式细胞学分析, 发现治疗后患者的CD4⁺($P < 0.01$)和CD4⁺/CD8⁺显著增加($P < 0.05$), 2例患者的CD3⁺淋巴细胞异常水平恢复正常, 结论认为HIFU可增强实体瘤患者的局部抗肿瘤细胞的免疫功能. 关于热消融治疗其他肿瘤对机体免疫效应的影响, Fietta等^[10]人2009年报道采用射频消融治疗肺癌, 治疗3 d后, 短暂的全身炎症反应发生, 如外周的中性粒细胞和单核细胞及血浆促炎趋化分子水平的增加, 1 mo后进行分析发现Treg(CD25⁺Foxp3⁺)比例明显降低而CD4⁺T细胞增加, 从而得出对Treg(CD25⁺Foxp3⁺)循环的下调可能是射频治疗获得长期临床疗效的一个重要机制的结论.

1.2 冷冻消融 冷冻消融为低温冷冻破坏肿瘤的方式, 通过细胞冰化、冷冻、解冻的循环过程造成细胞外液渗透性损伤、小血管阻塞、血栓形成, 从而导致细胞凝固性坏死. 大量临床研究证明冷冻消融具有促进免疫功能的潜在优势, 但部分实验发现, 冷冻消融对免疫功能的调节作用与肿瘤的类型、大小、生长部位等有密切的关系. 冷冻消融对免疫调节的机制主要取决于细胞的死亡机制, 主要表现为肿瘤中心区的坏死和周围带的凋亡, 一般认为坏死可促进细胞内容物的释放, 而这些因子通常具有刺激机体产生免疫反应的作用, 而凋亡所产生的细胞碎片不能被树突状细胞(dendritic cells, DC)吞噬, 故不引起炎症反应, 而在正常生理作用下, 凋亡可能对免疫起到抑制作用^[11,12].

Si等^[13]通过对20例前列腺癌患者进行冷冻消融治疗, 分别于消融后4 wk、8 wk进行比较, 发现相较于消融前和消融8 wk后, 消融4 wk后TNF- α 和IFN- γ 高表达; 消融4 wk后TH1/TH2的比例(10.47 ± 0.80)高于消融前TH1/TH2的比例(3.98 ± 0.45), 对LNCaP(前列腺癌细胞系)的杀伤活性(594.49 ± 154.84)同样高于消融前(4.20 ± 0.68 , $P < 0.01$), 但在第8周减少, 得出结论前列腺癌冷冻消融可以大大提高肿瘤特异性杀伤活性, 但这种应答对预防肿瘤复发是不充足的. 对于非小细胞肺癌CT引导下氩氦刀冷冻消融治疗的研究, 宋光等^[14]发现治疗后, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均显著升高, CD8⁺显著降低($P < 0.05$), 从而提示氩氦刀冷冻消融治疗能增强机体的抗肿瘤免疫功能和细胞免疫功能. 而目前冷冻消融对免疫的抑制作用只在实验动物中被证实, Yamashita等^[15]在小鼠实验中发现, 冷冻消融治疗与外科切除相比, 种植癌灶的模型因转移死亡的数量增加, 抗肿瘤免疫被抑制. Sabel等^[16]通过改变冷冻速率来分析冷冻消融治疗小鼠乳腺癌的免疫效应影响, 得出高速冷冻能显著增加特异性T细胞在肿瘤引流淋巴结中的表达, 肺转移灶减少, 从而提高生存率, 但低速冷冻导致Treg细胞的增加, 肺转移灶增多, 降低了生存率. 关于冷冻消融对免疫系统的影响为增强或抑制目前尚无定论, 仍需更多的临床试验数据证实.

2 联合免疫治疗的临床应用疗效

虽然肿瘤消融增加了抗肿瘤免疫反应, 但频繁的术后复发和转移暗示消融诱导的肿瘤特异性免疫反应是远远不够的, 这就需要联合其他治疗方式来优化肿瘤消融的效果^[17]. 近几年来, 肿瘤的免疫治疗无论是在基础实验还是在临床研究中均被初步证实, 在肿瘤治疗中起到了重要作用, 肿瘤消融联合免疫治疗方法也被发现可进一步增强机体的抗肿瘤免疫, 而有望为抗肿瘤治疗带来革

命性的改变.

虽然联合治疗的确切机制目前尚未明确, 但一种可能的解释为消融导致的肿瘤坏死释放抗原因子刺激机体产生抗肿瘤免疫应答, 而体内的DC对抗原因子的摄取和处理使得无需在借助体外的抗原负载也可诱导有效的免疫反应. 有些研究也表明消融周围区的亚致死状态可调控肿瘤的免疫原性, 使细胞对免疫治疗更加敏感, 故肿瘤消融和免疫治疗两者之间相互协同, 既可有助于消除消融术后残留的肿瘤组织, 又可降低肿瘤的复发率和转移率^[18-20].

2.1 射频消融联合免疫治疗 Cui等^[21]2014年对62例HCC患者进行研究, 单独射频组32例, 射频+细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)组30例, 通过外周血进行自体单核细胞收集, 后经过血浆分离置换法进行分离, 诱导细胞, 这些细胞被其自身特异性抗体识别后通过静脉回输入联合组患者体内, 而免疫疗法也被分为三到六个疗程. 随后每三个月进行随访检查, 得到24 mo时联合组的无进展生存期高于单纯射频组的结论($66.7\% \text{ vs } 28.1\%$, $P = 0.0001$), 而在联合组中, 还发现进行六个疗程免疫治疗的患者, 其生存预后好于三个疗程的患者, 其中在没有进行抗病毒治疗的两例患者中也发现丙型肝炎的病毒量减少, 故认为联合治疗方法优于单纯射频治疗. Nobuoka等^[22]对27例HCC患者进行局部治疗, 包括9例射频治疗, 9例经导管动脉化学栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE), 9例手术切除, 其中外周血循环GPC-3特异性细胞毒性T淋巴细胞在9例射频治疗患者中5例得到增加, TACE中有4例, 而手术切除只有1例, 此外, 射频相较于手术切除, GPC-3特异性细胞毒性T细胞也得到显著升高($P = 0.023$), 研究证实射频联合免疫治疗为一种合理的治疗方案. Lee等^[23]纳入230例经手术切除、射频治疗或经皮乙醇注射治疗的HCC患者, 随机分为免疫治疗组和对照组, 免疫治疗组在60 wk内共接收16次自体CIK细胞输注, 发现免疫治疗组无复发生存期的中位数为44 mo, 而对照组只有30 mo, 免疫治疗组的生存期($P = 0.008$)和肿瘤特异性生存率($P = 0.02$)相较于对照组也显著延长, 同时免疫治疗组的危险比低于对照组($P < 0.05$), 而Ma等^[24]联合射频与免疫治疗对7例HCC患者进行治疗, 通过7 mo的追踪得到全部患者无严重不良反应发生, 无复发出现及死亡, 此两例临床研究均证明了射频联合免疫治疗肝癌的安全性和有效性.

2.2 微波消融联合免疫治疗 Ma等^[25]在2015年报道了关于微波消融联合过继性免疫治疗的临床研究, 27例肝癌患者为研究对象, 其中联合组14例, 单独微波消融组15例, 联合组在接受微波治疗后分别于1、3、

表 1 肿瘤消融联合免疫治疗的疗效

年份	肿瘤消融	免疫治疗	肿瘤类型	疗效
2014	射频消融	CIK	肝细胞癌	24 mo无进展生存期联合组 vs 单纯射频组为66.7% vs 28.1%
2015	微波消融	CIK	肝细胞癌	杀伤性T细胞亚群比例增加,辅助性T细胞亚群比例降低
2017	冷冻消融	NK	肾细胞癌	联合组在1 mo和3 mo后的生活质量高于单纯免疫治疗组

CIK: 细胞因子诱导的杀伤细胞; NK: 自然杀伤细胞。

6、9、12、18、24 mo接受免疫治疗, 治疗后发现CD3⁺/CD8⁺、CD8⁺CD28⁺和CD3⁺CD16⁺CD56⁺的杀伤性T细胞亚群比例增加, 而辅助性T细胞亚群(CD4⁺CD8⁺、CD4⁺、CD4⁺CD25⁺)比例降低($P<0.05$), 同时联合组患者中血清蛋白水平也高于对照组。另一组关于微波消融联合免疫疗法治疗肝癌的研究中, 周佩等^[26]通过对10例患者进行联合治疗(分别于消融当天、消融11 d后和消融100 d时回输未成熟DC、CIK和细胞毒性T细胞到消融区与充血带交界区), 与24例单纯消融治疗的患者进行对照分析, 得出联合治疗1个月后, Treg细胞百分比(1.67 ± 0.48 vs 2.72 ± 1.97 ; $P<0.05$)及CD4⁺/CD8⁺比值(1.13 ± 0.35 vs 1.81 ± 0.68 ; $P<0.05$)较单纯消融组均有显著降低, 而CD8⁺CD28⁺百分比(15.50 ± 4.75 vs 10.57 ± 2.87 ; $P<0.01$)显著升高的结论, 证实联合治疗可改善机体的免疫状态。在另一相关研究中, Zhou等^[27]对10例HCC患者进行微波消融联合免疫治疗, 同样发现联合治疗中Treg比例下降, 而效应T细胞比例上升。

2.3 冷冻消融联合免疫治疗 Lin等^[28]2017年报道了冷冻消融联合NK细胞免疫治疗的临床研究, 纳入60例肾细胞癌患者, 其中30例患者单纯进行免疫治疗, 另30例患者进行冷冻消融联合免疫治疗, 通过对不良反应、生活质量、免疫功能等指标的观察比较两组间的差异, 发现两组间发生的不良反应无统计学差异, 证明联合治疗的安全性, 通过KPS评分来评定患者治疗后的生活质量, 得到联合组在1 mo和3 mo后的生活质量高于单纯免疫治疗组, 而有效率比较为联合组80.0%, 单纯免疫治疗组53.3%。Liang等^[29]对人表皮生长因子2过度表达的复发性乳腺癌患者进行研究, 发现冷冻消融+NK的联合组中NK细胞和B细胞显著增加, 而在对淋巴细胞功能的研究中, 相较于治疗前, 联合组中Th1型细胞的细胞因子水平表达增加($P=0.028$), 尤其是TNF-β和IFN-γ, 而循环肿瘤细胞水平明显较治疗前降低(6.00 ± 4.95 vs 11.06 ± 5.05 ; $P<0.05$) (表1)。

3 结论

目前肿瘤消融已广泛应用于临床, 对于某些实体肿瘤如

肝肿瘤, 已成为重要的一线治疗方式。当肿瘤较大或局部消融温度不足时, 其通过消融引起局部坏死释放抗原因子从而引起肿瘤特异性免疫应答并不足以彻底治愈残留肿瘤, 部分肿瘤仍有复发, 联合免疫疗法被期望产生持久的抗肿瘤免疫功能, 为未来抗肿瘤治疗方向提供一种新的可能。但是, 目前多数免疫研究理论仍处于动物实验阶段, 临床实际应用的病例较少, 随访时间有限, 高级别循证医学的临床数据不足。因此肿瘤消融对免疫效应的影响, 以及与免疫治疗的联合应用仍需要大宗病例的临床研究证实, 将成为抗肿瘤治疗的重要进展。

4 参考文献

- 1 孙立群, 邓凤莲, 邹建中. 肿瘤消融治疗及其影像引导. 中国医学影像学杂志 2008; 16: 373-375 [DOI: 10.3969/J.ISSN.1005-5185.2008.05.018]
- 2 Turley SJ, Cremasco V, Astarita JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 669-682 [PMID: 26471778 DOI: 10.1038/nri3902]
- 3 尹健, 朱光辉, 单远洲, 张明. 动物模型在肿瘤微环境研究中的应用. 肿瘤研究与临床 2015; 27: 854-857 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2015.12.021]
- 4 Dong B, Liang P, Yu X, Su L, Yu D, Cheng Z, Zhang J. Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: results in 234 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1547-1555 [PMID: 12760916 DOI: 10.2212/ajr.180.6.1801547]
- 5 Haen SP, Pereira PL, Salih HR, Rammensee HG, Gouttefangeas C. More than just tumor destruction: immunomodulation by thermal ablation of cancer. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 160250 [PMID: 22242035 DOI: 10.1155/2011/160250]
- 6 郭光辉, 朱广义. 抗肿瘤免疫与肝癌热消融相关性的研究进展. 临床超声医学杂志 2009; 11: 398-400 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2009.06.013]
- 7 Zerbini A, Pilli M, Penna A, Pelosi G, Schianchi C, Molinari A, Schivazappa S, Zibera C, Fagnoni FF, Ferrari C, Missale G. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses. *Cancer Res* 2006; 66: 1139-1146 [PMID: 16424051 DOI: 1158/0008-5472.CAN-05-2244]
- 8 陈爱林, 钟清华. 微波消融治疗对肝癌患者免疫功能的影响. 中国老年学杂志 2012; 32: 3025-3026 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9209.2012.14.055]
- 9 Wu F, Wang ZB, Lu P, Xu ZL, Chen WZ, Zhu H, Jin CB. Activated anti-tumor immunity in cancer patients after high intensity focused ultrasound ablation. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30: 1217-1222 [PMID: 15550325 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.08.003]

- 10 Fietta AM, Morosini M, Passadore I, Cascina A, Draghi P, Dore R, Rossi S, Pozzi E, Meloni F. Systemic inflammatory response and downmodulation of peripheral CD25+Foxp3+ T-regulatory cells in patients undergoing radiofrequency thermal ablation for lung cancer. *Hum Immunol* 2009; 70: 477-486 [PMID: 19332094 DOI: 10.1016/j.humimm.2009.03.012]
- 11 韩宗宏, 曹建民, 史东宏. 肿瘤冷冻消融免疫效应研究的进展. 介入放射学杂志 2013; 22: 1055-1058 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2013.12.024]
- 12 何晓峰, 肖越勇. 肿瘤冷冻免疫及联合细胞免疫治疗的现状与进展. 中华放射学杂志 2013; 47: 381-384 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2013.04.025]
- 13 Si T, Guo Z, Hao X. Immunologic response to primary cryoablation of high-risk prostate cancer. *Cryobiology* 2008; 57: 66-71 [PMID: 18593573 DOI: 10.1016/j.cryobiol.2008.06.003]
- 14 宋光, 王健, 姚绍鑫. 非小细胞肺癌患者CT引导下氩氦刀冷冻消融治疗前后外周血细胞因子和免疫功能的变化及意义. 中国实验诊断学 2016; 20: 564-566
- 15 Yamashita T, Hayakawa K, Hosokawa M, Kodama T, Inoue N, Tomita K, Kobayashi H. Enhanced tumor metastases in rats following cryosurgery of primary tumor. *Gan* 1982; 73: 222-228 [PMID: 7117753]
- 16 Sabel MS, Su G, Griffith KA, Chang AE. Rate of freeze alters the immunologic response after cryoablation of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1187-1193 [PMID: 20033323 DOI: 10.1254/S10434-009-0846-1]
- 17 Li G, Staveley-O'Carroll KF, Kimchi ET. Potential of Radiofrequency Ablation in Combination with Immunotherapy in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Trials* 2016; 6: 257 [PMID: 28042519 DOI: 10.4172/2167-0870.1000257]
- 18 Chen L, Sun J, Yang X. Radiofrequency ablation-combined multimodel therapies for hepatocellular carcinoma: Current status. *Cancer Lett* 2016; 370: 78-84 [PMID: 26472630 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.09.020]
- 19 Gameiro SR, Higgins JP, Dreher MR, Woods DL, Reddy G, Wood BJ, Guha C, Hodge JW. Combination therapy with local radiofrequency ablation and systemic vaccine enhances antitumor immunity and mediates local and distal tumor regression. *PLoS One* 2013; 8: e70417 [PMID: 23894654 DOI: 10.1371/journal.pone.0070417]
- 20 Fagnoni FF, Zerbini A, Pelosi G, Missale G. Combination of radiofrequency ablation and immunotherapy. *Front Biosci* 2008; 13: 369-381 [PMID: 17981554]
- 21 Cui J, Wang N, Zhao H, Jin H, Wang G, Niu C, Terunuma H, He H, Li W. Combination of radiofrequency ablation and sequential cellular immunotherapy improves progression-free survival for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2014; 134: 342-351 [PMID: 23825037 DOI: 10.1002/ijc.28372]
- 22 Nobuoka D, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Kuronuma T, Takahashi M, Nakachi K, Ishii H, Furuse J, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Komori H, Baba H, Fujiwara T, Nakatsura T. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int J Oncol* 2012; 40: 63-70 [PMID: 21922136 DOI: 10.3892/ijo.2011.1202]
- 23 Lee JH, Lee JH, Lim YS, Yeon JE, Song TJ, Yu SJ, Gwak GY, Kim KM, Kim YJ, Lee JW, Yoon JH. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 148: 1383-1391.e6 [PMID: 25747273 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.055]
- 24 Ma H, Zhang Y, Wang Q, Li Y, He J, Wang H, Sun J, Pan K, Chen M, Xia J. Therapeutic safety and effects of adjuvant autologous RetroNectin activated killer cell immunotherapy for patients with primary hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 903-907 [PMID: 20364106]
- 25 Yu MA, Liang P, Yu XL, Han ZY, Dong XJ, Wang YU, Cheng C, Li X. Multiple courses of immunotherapy with different immune cell types for patients with hepatocellular carcinoma after microwave ablation. *Exp Ther Med* 2015; 10: 1460-1466 [PMID: 26622507 DOI: 10.3892/etm.2015.2681]
- 26 周佩, 梁萍, 董宝玮, 于晓玲, 于杰, 徐迎新. 微波消融联合过继免疫治疗肝癌的临床. 同济大学学报 2012; 33: 71-77 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0392.2012.04.016]
- 27 Zhou P, Liang P, Dong B, Yu X, Han Z, Xu Y. Phase I clinical study of combination therapy with microwave ablation and cellular immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2011; 11: 450-456 [PMID: 21258206]
- 28 Lin M, Xu K, Liang S, Wang X, Liang Y, Zhang M, Chen J, Niu L. Prospective study of percutaneous cryoablation combined with allogenic NK cell immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Immunol Lett* 2017; 184: 98-104 [PMID: 28274792 DOI: 10.1016/j.imlet.2017.03.004]
- 29 Liang S, Niu L, Xu K, Wang X, Liang Y, Zhang M, Chen J, Lin M. Tumor cryoablation in combination with natural killer cells therapy and Herceptin in patients with HER2-overexpressing recurrent breast cancer. *Mol Immunol* 2017; 92: 45-53 [PMID: 29040918 DOI: 10.1016/j.molimm.2017.10.003]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

