

双介入联合CIK细胞治疗中晚期肝细胞肝癌

徐永茂, 张南征, 张国龙, 马文青, 高从敬, 徐卫东, 陈复兴

徐永茂, 张南征, 张国龙, 马文青, 中国人民解放军 97 医院消化肿瘤科 江苏省徐州市 221004
高从敬, 中国人民解放军 97 医院放射科 江苏省徐州市 221004
徐卫东, 中国人民解放军 97 医院特诊科 江苏省徐州市 221004
陈复兴, 中国人民解放军 97 医院实验科 江苏省徐州市 221004
徐永茂, 男, 1969-11-27 生, 江苏射阳县人, 汉族, 1992 年第二军医大学学士, 主要从事肿瘤内科临床专业。
项目负责人: 徐永茂, 221004, 江苏省徐州市铜山路 226 号, 中国人民解放军 97 医院消化肿瘤科。
电话: 0516-3561494
收稿日期: 2004-01-09 接受日期: 2004-02-26

Transcatheter hepatic arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection combined with cytokine-induced killer cells in treatment of advanced hepatocellular carcinoma

Yong-Mao Xu, Nan-Zen Zhang, Guo-Long Zhang, Wen-Qing Ma, Cong-Jing Gao, Wei-Dong Xu, Fu-Xin Chen

Yong-Mao Xu, Nan-Zen Zhang, Guo-Long Zhang, Wen-Qing Ma, Department of Digestive Oncology, 97 Hospital of Chinese PLA, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China
Cong-Jing Gao, Department of Radiology, 97 Hospital of Chinese PLA, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China
Wei-Dong Xu, Department of Special Examination, 97 Hospital of Chinese PLA, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China
Fu-Xin Chen, Department of Central Laboratory, 97 Hospital of Chinese PLA, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Dr Yong-Mao Xu, Department of Digestive Oncology, 97 Hospital of Chinese PLA, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China.
Received: 2004-01-09 Accepted: 2004-02-26

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of double intervention combined with the adoptive immunotherapy with cytokine-induced killer (CIK) cells on advanced hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS: A total of 128 patients with advanced HCC were treated by transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) and/or percutaneous ethanol injection (PEI) and/or CIK cells. Another 36 patients with HCC were treated by TACE and PEI combined with CIK cells (study group). They were compared with either 62 patients with HCC treated by TACE and PEI (double intervention group) or 30 patients with HCC treated by TACE (simple group).

RESULTS: The effective rate of the study group, double intervention group and simple group were 91.6%, 75.8% and 43.3% respectively. The immune function, the Karnofsky's grade, 1 year survival in the study group were significantly higher than those in the double intervention

group and simple group. But serum AFP in the study group was lower than that in the others ($P < 0.05$).

CONCLUSION: TACE and PEI combined with CIK cells enhances the anti-cancer effect, improve the survival quantity and prolong survival period of the patients.

Xu YM, Zhang NZ, Zhang GL, Ma WQ, Gao CJ, Xu WD, Chen FX. Transcatheter hepatic arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection combined with cytokine-induced killer cells in treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(6):1288-1291

摘要

目的: 评估双介入联合细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK细胞)过继免疫治疗中晚期肝细胞肝癌的临床疗效。

方法: 采用经皮肝动脉栓塞化疗术(TACE)、经皮肝瘤体内注入无水乙醇术(PEI)、CIK细胞回输3种方法治疗中晚期肝细胞肝癌共128例, 其中在TACE、PEI双介入的基础上, 采用CIK细胞静脉回输与瘤体内注射相结合治疗中晚期肝细胞肝癌36例(研究组), 并与同期病情相当的中晚期肝细胞肝癌双介入治疗62例(双介入组)和单纯的TACE30例(单纯组)相比较。

结果: 研究组、双介入组、单纯组有效率分别为91.6%、75.8%和43.3%, 研究组的AFP下降、细胞免疫功能、卡氏评分升高均优于双介入组和单纯组, 研究组的1a生存也得到显著的延长($P < 0.05$)。

结论: 双介入治疗联合CIK细胞可以弥补单一治疗方法的不足, 增强了抗癌效果, 改善了患者的生存质量, 延长了患者的生存期。

徐永茂, 张南征, 张国龙, 马文青, 高从敬, 徐卫东, 陈复兴. 双介入联合CIK细胞治疗中晚期肝细胞肝癌. *世界华人消化杂志* 2004;12(6):1288-1291
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1288.asp>

0 引言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)我国最常见的恶性肿瘤之一^[1-2], 病程发展快, 患者就诊时往往已属中晚期, 绝大多数已失去手术机会^[3], 是最近20年来影响我国人民健康的第二位恶性肿瘤^[4]. 随着肿瘤的介入治疗、免疫治疗等非手术治疗方法用于临床, 对于延长患者的生存期、改善患者的生存质量取得一定的效果^[2, 5-6]. 1997-05/2003-05我科采用经皮肝动脉栓塞化疗术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization,

TACE)、经皮肝瘤体内注入无水乙醇术(percutaneous ethanol injection, PEI)、细胞因子诱导的杀伤细胞(Cytokine-induced killer cells, CIK 细胞)治疗中晚期肝细胞肝癌, 将疗效分析报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 可评价中晚期 HCC 共 128 例, 随访资料完整。男 96 例, 女 32 例, 年龄 33-66(平均 45.5)岁。均符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》中 HCC 的诊断标准。制备 CIK 细胞的方法^[7]。抽患者外周血 200 mL, 分离血浆备用, 再吸出富含白细胞层的细胞约 10 mL, 悬浮于等量患者自身的血浆中, 淋巴细胞分离液分离收集单个核细胞。PBS 洗涤, 将细胞按 $2 \times 10^9/L$ 数量悬浮于 RPMI1640 完全培养基中, 加至经抗 CD₃ 单核包被的 6 孔细胞培养板, 每孔 6 mL, 加入终含量为 50 kU/L rIL-2 和 500 kU/L IFN- γ , 置于 37℃ 50 mL/L 的 CO₂ 条件下培养, 培养 7 d 后, 经细菌和霉菌培养阴性后再收集细胞, 无菌生理盐水洗 3 次, 将细胞悬浮于自身血浆中, 加入 $5 \times 10^4 U$ rIL-2, 终细胞数 $1.3 \times 10^9 - 1.5 \times 10^9$ 。静脉回输时配制成 150 mL 的细胞悬液, 用输血器 2 h 内输入, 用于瘤体内注射时浓缩细胞悬液至 10-15 mL。

1.2 方法 单纯组(TACE)30 例, 常规股动脉穿刺用 Seldinger 法将 6F 多功能导管置于腹腔动脉或肝总动脉, 酌情作肠系膜上动脉或膈动脉造影, 以寻找肝癌其他供血动脉, 明确肿瘤数目、位置、类型、大小, 供养血管以及动静脉瘘等情况, 有动静脉瘘, 先行明胶海绵栓塞, 在肝动脉注入 5-FU+ADM+MMC+DDP/HCPIT 行灌注化疗, 然后将导管尽量超选至肝动脉对肿瘤的供血分支, 根据血供来源情况, 确定碘油用量, 将 ADM10 mg 与碘化油 10-30 mL 充分乳化后, 在电视荧光屏监视下缓慢注入, 以防止栓塞剂反流造成其他脏器栓塞。TACE 一般间隔 4 wk 进行 1 次。2 次后评价疗效。双介入组(TACE+PEI)62 例, 在 TACE(方法同单纯 TACE)治疗后 5-7 d 后行 PEI, 2 次/wk, 连续 4-6 次, 每次用量依据肿瘤体积大小, 尽量采取多点注射, 用量 5-30 mL。归纳双介入组的方法为: TACE 间隔 4 周进行 1 次, 期间行 PEI 治疗, 2 次/wk, 连续 4-6 次。2 周期后评价疗效。研究组(TACE+PEI+CIK 细胞)36 例, TACE 治疗前抽外周血制备 CIK 细胞以备回输, 每周抽外周血 2 次, 200 mL/次, 培养的细胞数 $1.3 \times 10^9 - 1.5 \times 10^9$, 抽外周血培养在 8-12 次, 在行 TACE 治疗后 5-7 d 先行 PEI, 2 次/wk, 连续 4-6 次, 每次用量依据肿瘤体积大小, 尽量采取多点注射, 用量 5-25 mL; 期间回输培养的 CIK 细胞悬液, 2 次/wk, 回输 4-6 次后改为 CIK 细胞瘤体内注射, 将 CIK 细胞悬液浓缩成 10-15 mL, 经 B 超引导下经皮肝穿刺瘤内注入, 尽量采取多点注射, 2 次/wk, 连续 4-6 次。休息 1-2 wk 后行下一个周期, 2 周期后评价疗效。主要观察治疗前后的肿瘤大小变化、甲胎蛋白(AFP)、T 细胞亚群、

Karnofsky 评分变化、不良反应及生存期随访。疗效按 WHO 对于实体瘤疗效判定标准分为^[8]: 完全缓解(CR), 所见肿瘤病变完全消失并至少维持 4 wk 以上; 部分缓解(PR), 肿瘤病灶的最大径及其最大垂直径(两径)的乘积减少 50% 以上并维持 4 wk 以上, 无新的病变出现; 无变化(NC), 肿瘤病灶的两径乘积缩小 50% 以下或增大 25% 以下, 无新的病灶出现; 进展(PD), 肿瘤病灶的两径乘积增大 25% 以上或出现新病灶。

统计学处理 各组数据以平均数 \pm 标准差(mean \pm SD); 采用 χ^2 检验, 行显著性比较。

2 结果

2.1 近期疗效 单纯组中 30 例肝区疼痛消失 24 例, 饮食增加 26 例, 1 例腹水消失。双介入组中 62 例肝区疼痛消失 60 例, 58 例饮食增加, 2 例腹水消失; 研究组 36 例肝区疼痛均消失, 饮食均增加。单纯组中血清 AFP 下降者 16 例(14/30, 46.7%), 均未降至正常; 双介入组中血清 AFP 下降者 30 例(30/62, 48.4%), 其中降至正常 9 例; 研究组中血清 AFP 下降者 25 例(25/36, 69.4%), 其中降至正常 12 例。双介入组的 AFP 下降率(48.4%)高于单纯组(46.7%), 但无显著性差异, 研究组的 AFP 下降率(69.4%)则显著高于单纯组(46.7%, $P < 0.05$, $\chi^2 = 3.86$)和双介入组(48.4%, $P < 0.05$, $\chi^2 = 4.10$)。研究组和双介入组的近期有效率均显著高于单纯组($P < 0.01$), 而研究组的近期有效率又显著高于双介入组($P < 0.05$), (表 1)患者有恶心、呕吐等消化道反应; 15 例患者出现畏寒、发热, 对症处理后 24 h 内可恢复正常。研究组和双介入组治疗后的 Karnofsky 评分均显著高于单纯组($P < 0.01$, $P < 0.05$); 而研究组治疗后的 Karnofsky 评分又高于双介入组($P < 0.05$), (表 2) 单纯组及双介入组治疗后, CD3 较治疗前升高显著($P < 0.05$), 而 CD4 升高、CD8 下降不明显。研究组治疗后除 CD3 较治疗前显著升高($P < 0.01$)外, CD4 亦升高($P < 0.05$), 另外 CD8 下降明显($P < 0.05$), (表 3)。

表 1 双介入并 CIK 细胞治疗 HCC 近期疗效 (n)

分组	n	CR	PR	NC	PD	RR(%)
单纯组	30	0	13	11	6	13 (43.3)
双介入组	62	2	45	10	5	47 (75.8) ^{ab}
研究组	36	5	28	3	0	33 (91.6) ^b

^a $P < 0.01$, vs 单纯组; ^b $P < 0.05$, vs 双介入组。

表 2 双介入并 CIK 细胞治疗 HCC 后 Karnofsky 评分变化 (n)

分组	n	+20 分	+10 分	不变	下降	升高合计(%)
单纯组	30	5	11	9	5	16 (53.3)
双介入组	62	21	25	13	3	46 (74.2) ^a
研究组	36	18	14	4	0	32 (88.9) ^b

^a $P < 0.05$, vs 单纯组和研究组; ^b $P < 0.01$, vs 单纯组。

表3 双介入并CIK细胞治疗HCC后的T细胞亚群变化 (mean±SD)

分组	n	CD ₃	CD ₄	CD ₈	CD ₄ /CD ₈
单纯组	前 30	0.50±0.05	0.30±0.04	0.31±0.03	0.93±0.56
	后 30	0.62±0.06 ^a	0.36±0.06	0.28±0.04 ^a	1.12±0.64
双介入组	前 62	0.51±0.05	0.30±0.05	0.32±0.04	0.93±0.56
	后 62	0.67±0.07 ^a	0.39±0.06	0.28±0.04	1.40±0.45
研究组	前 36	0.52±0.05	0.31±0.05	0.32±0.03	0.92±0.53
	后 36	0.72±0.05 ^b	0.41±0.06 ^a	0.27±0.03 ^a	1.72±0.34

^aP < 0.05, ^bP < 0.01, vs 治疗前.

2.2 远期疗效 半年生存率: 研究组和双介入组均显著高于单纯组(P < 0.01), 研究组高于双介入组, 但无显著性差异; 1 a生存率: 研究组和双介入组均显著高于单纯组(P < 0.01), 研究组显著高于双介入组(P < 0.05); 2 a生存率 3 组间无显著性差异, (表 4).

表4 双介入并CIK细胞治疗HCC后6 mo、1、2 a生存率(%)

分组	n	6 mo 生存率	1 a 生存率	2 a 生存率
单纯组	30	60.0%(18/30)	23.3%(7/30)	3.33%(1/30)
双介入组	62	88.7%(55/62) ^b	56.4%(35/62) ^b	9.6%(6/62)
研究组	36	97.2%(35/36) ^b	77.8%(28/36) ^{ba}	16.7%(6/36)

^aP < 0.05, vs 双介入组 ^bP < 0.01, vs 单纯组.

3 讨论

HCC 恶性程度高, 预后差, 自然生存期短, 就诊时大部分已失去手术机会, 为了改善中晚期 HCC 患者的预后, 延长生存期, 改善患者的生存质量, 我们在总结以往的治疗手段的基础上, 采用 TACE、PEI 双介入联合过继免疫细胞治疗进行临床研究. TACE 是不能手术切除的中晚期 HCC 的首选治疗方法, 主要适用于瘤体较大、结节较多或不能切除的病例, 有效率在 30.0-70.0%. HCC 肿瘤的边缘部有门静脉供血, 随着肿瘤的增大, 门静脉供血增多, 在直径大于 5 cm 者几乎都存在双重供血^[9-10], 其中部分晚期 HCC 的供血尚有变异血管及寄生性血管的参与^[11-13], 以及肿瘤边缘的侧支循环^[14-15], 是肿瘤继续生长或复发的主要原因^[16], 致使 TACE 难以达到预期的效果, 限制了 TACE 的远期疗效. 我们在 TACE 治疗过程中先行腹主动脉造影, 再行肝动脉造影, 必要时行肠系膜上动脉造影, 逐步了解肿瘤血供情况, 有无侧支循环、动静脉瘘及门静脉癌栓. 尽量超选到达肿瘤供血动脉, 存在动静脉瘘时, 先用明胶海绵堵塞. 依据肿瘤体积的大小、肝功能 Child 分级, 根据碘油沉积情况, 决定碘油用量, 在电视监视下碘油的用量应加至动脉血流明显减慢或瘤旁门静脉分支出现显影为止. 门静脉分支出现显影, 表明肝动脉达到充分栓塞, 是碘油通过肝窦从肝动脉向门静脉分支分流所致, 门静脉分支显影率与碘油的用量相关, 碘油用量越大, 门静脉显示率越高^[17]. 加大碘油用量, 不但

可以充分堵塞肿瘤血管床, 还可能达到肝动脉和门静脉的双重栓塞, 从而提高栓塞的效果.

PEI 是利用无水乙醇具有对局部瘤组织细胞杀伤力强, 使肝癌细胞脱水固定, 蛋白质凝固变性, 使肿瘤内及周边营养血管变性, 血管内皮细胞破坏, 血栓形成导致血供障碍, 可使注射周围至少 3 cm 内肿瘤细胞坏死^[18], 主要适应证是直径小于 3 cm 的单个结节或数量小于 3 个、最大直径小于 3 cm 的多个结节小 HCC, 治疗后可使肿瘤的坏死率达 70% 以上^[9]; 随着瘤体的增大, 肿瘤间质中的纤维结构分隔瘤灶, 无法注入足量乙醇以破坏所有的癌细胞^[19-20], 另外大 HCC 多富于血供, 注入的无水乙醇易被血流冲走而作用下降, 单独 PEI 治疗大 HCC 疗效并不明显. PEI 与 TACE 相结合, PEI 可以弥补 TACE 不足^[21], 产生协同效应: (1) TACE 后继以 PEI 有利于进一步杀死 TACE 后残余癌细胞^[22], (2) 病理研究^[22]证实 TACE 治疗后使大量的肿瘤细胞液化坏死, 肿瘤内的纤维间隔崩解, 有利于无水乙醇的弥散, 扩大作用范围, 同时动脉栓塞使肝癌内血运受阻, 乙醇不易被血流冲走, 其细胞毒效应相应增强, (3) 无水乙醇可以破坏肿瘤血管并使之闭塞, 使 TACE 治疗中缺漏的部分癌灶中残存的癌细胞坏死, 减少复发与转移的发生率^[22]. 已有较多的研究表明 TACE 联合 PEI 可明显提高疗效^[19-24], 可以取得比单纯的 TACE 或 PEI 更好的远期疗效, 病变坏死率可达 86.4%^[9]. 本研究中双介入组有效率 75.2% 显著高于单纯组 43.3% (P < 0.01).

生物治疗正在成为肿瘤治疗的一种重要手段, 其中过继免疫治疗是临床应用较多的一种治疗方法. 近几年开展的过继免疫治疗如 TIL 细胞、CD3AK 细胞等已经用于肿瘤术后、与化疗相结合, 对于减少肿瘤的术后复发, 提高患者化疗后免疫功能已经显示独特的作用. HCC 患者自身免疫机制紊乱, 存在细胞免疫抑制, CD₃、CD₄ 较正常低, CD₈ 细胞水平明显提高且与肝癌的临床分期相关^[25], 栓塞化疗后又进一步加重了患者原有的免疫抑制. CIK 是患者外周血单个核细胞体外经过多种细胞因子共同诱导而获得的一群以 CD₃⁺CD₈⁺CTL 和 CD₃⁺CD₅₆⁺ 为主的异质细胞群^[7], 兼具有 T 淋巴细胞强大的抗肿瘤活性和 NK 非 MHC 限制性杀瘤细胞, 且体内外增生能力强^[26-28], 是一类杀瘤活性和杀瘤谱更强的一类新型抗肿瘤效应细胞.

我们首先应用双介入联合 CIK 细胞治疗 HCC, 在 TACE 治疗后回输自身的 CIK 细胞, 可以通过直接的靶向肿瘤细胞进行杀伤或诱导其凋亡, 也可以其分泌的细胞因子增强机体化疗后减退的免疫功能; 瘤体内注入 CIK 细胞, 可使肿瘤局部的 CIK 细胞数量显著提高, 进一步杀灭 TACE 与 PEI 治疗后残余的癌细胞. 总结 3 种方法联合治疗(研究组)的有效率 91.6% 显著高于双介入组的有效率 75.8% (P < 0.05); 患者的免疫功能, 研究组中的 CD₃、CD₄ 细胞显著提高 (P < 0.01), CD₈ 细胞下降明显 (P < 0.05), 双介入治疗组与单纯组仅有 CD₃ 升高明显 (P < 0.05); 患者生存质量的 Karnofsky 评分, 研究组

升高 88.9%, 显著高于双介入治疗组的 74.2% 和单纯组的 53.3% ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 生存期随访中, 研究组的 1a 生存率(77.8%)显著高于双介入组(56.4%)和单纯组(23.3%)($P < 0.05$, $P < 0.01$); 研究组的最长生存 48 mo, 双介入治疗组最长生存 30 mo (图 1-4)。对于不宜手术的中晚期 HCC, 根据患者个体情况, 采用 TACE、PEI 及 CIK 细胞过继免疫治疗, 可以弥补单一治疗方法的不足, 增强了抗癌效果, 有助于提高疗效, 可以提高患者的免疫功能及生存质量, 延缓患者的生存期。

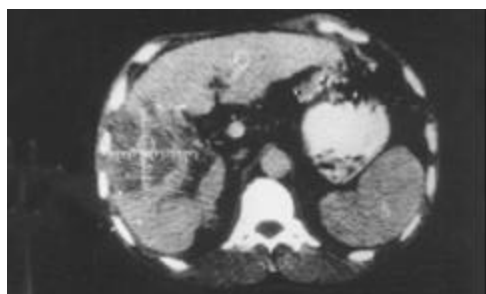


图 1 治疗前病灶位于肝右叶(7.5cm × 7.6cm)。

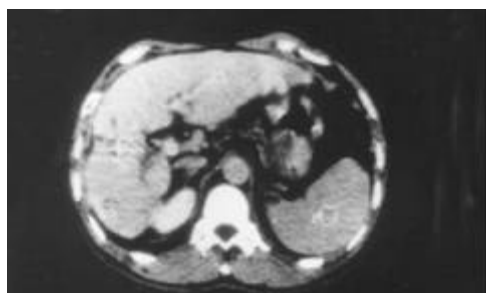


图 2 联合治疗 3 个周期后病灶变为条索状瘢痕。

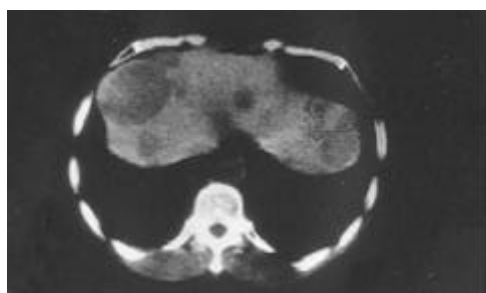


图 3 治疗前肝左右叶多发性病灶。

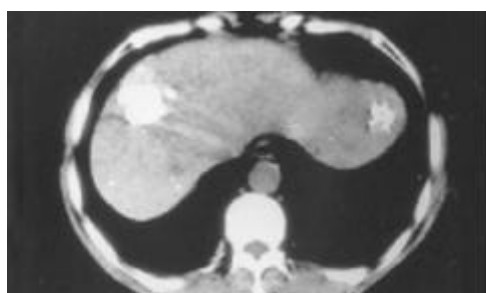


图 4 双介入治疗 2 个周期后病灶明显缩小, 碘油沉积。

4 参考文献

- 1 杨秉辉. 原发性肝癌的诊疗进展. 中国临床医学 2002;9:201-202
- 2 陈震, 宋明志, 刘鲁明, 于尔辛. 中晚期肝癌综合治疗进展. 医师进修杂志 2002;25:12-14
- 3 黄赞松. 原发性肝癌的非手术治疗进展. 中国综合临床 2002;18:966-967
- 4 吴孟超. 原发性肝癌治疗的进展及展望. 第二军医大学学报 2002;23:1-4
- 5 赵剑波, 李彦豪, 陈勇, 曾庆乐, 何晓峰, 魏朝晖, 罗鹏飞, 单鸿, 周谷生, 李晓晖. 原发性肝癌患者介入治疗期间生命质量评价的应用. 中华放射学杂志 2002;36:873-876
- 6 黄平, 王雅青, 薛世文, 唐志全, 李祥兴, 杨国璘. 肝动脉化疗栓塞术后原发性中晚期肝癌的生存分析. 中华内科杂志 1997;36:472-473
- 7 陈复兴, 刘军权, 张南征, 巩新建, 张国龙, 徐永茂, 周忠海, 王涛, 黄健. 自身细胞因子诱导的杀伤细胞过继性免疫治疗恶性肿瘤的临床观察. 癌症 2002;21:797-801
- 8 汤钊猷. 现代肿瘤学. 第 2 版. 上海: 上海医科大学出版社, 2000:611
- 9 孔庆珍, 夏建军, 李小丘. 肝细胞癌治疗方法的选择. 中国肿瘤临床 2001;28:795-798
- 10 郭亮, 丁乙, 陈学仁, 刘一之, 高亚枫, 钱海鑫, 田力平, 刑春根. 碘化油在肝癌治疗中若干问题的探讨(附 117 例分析). 现代医用影像学 1996;5:120-122
- 11 马广勤, 高从敬, 万向荣, 陈才保. 晚期肝癌变异性、寄生性供血的基础研究. 介入放射学杂志 1998;7:95-98
- 12 高从敬, 万向荣, 陈才保, 马广勤, 史跃, 郭文源. 晚期肝癌肝动脉变异的 X 线解剖及临床意义. 介入放射学杂志 1997;6:139-141
- 13 吴心愿, 张祥福, 殷凤峙, 冯玉满, 杨维竹. 肝癌治疗中肝动脉变异的诊断及临床意义. 中国肿瘤临床 1995;22:749-750
- 14 刘福全, 岳振东, 徐建国, 漆德芳, 简武, 杜伟生. 超常规剂量碘油超选择栓塞肝动脉治疗原发性肝癌. 中国肿瘤临床 2001;28:276-278
- 15 史光军, 李占武, 胡义利. 影响中晚期肝癌化疗栓塞疗效的因素分析. 中国现代医学杂志 2001;11:40-41
- 16 刘福全, 封国生, 岳振东, 冯铁虹, 徐建国, 漆德芳, 简武, 杜伟生. 超常规剂量碘油超选择 TAE 与常规 TAE 后 II 期肝癌切除 - 27 例手术病理及随访研究. 中国肿瘤临床与康复 2001;8:9-12
- 17 陈敏山, 李锦清, 张亚奇, 卢丽霞, 张伟章, 元云飞, 郭荣平, 林小军. 大剂量碘油肝动脉栓塞化疗治疗巨块型肝癌. 中华肿瘤杂志 2001;23:165-167
- 18 侯守玺, 魏法才, 王力, 李学华, 姜桂生, 常爱林. 联合介入治疗中晚期原发性肝癌. 中华外科杂志 1998;36:575
- 19 Tanaka K, Nakamura S, Numata K, Kondo M, Morita K, Kitamura T, Saito S, Kiba T, Okazaki H, Sekihara H. The long term efficacy of combined transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Cancer 1998;82:78-85
- 20 李忱瑞, 史仲华, 郝玉芝, 刘德忠, 郭彦君, 曾辉英, 姜文浩, 李槐, 周纯武. 经皮肝穿刺注射无水乙醇配合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌. 中华肿瘤杂志 2001;23:490-492
- 21 徐永茂, 张南征, 张国龙, 徐卫东, 史跃. 经皮肝瘤内注入无水乙醇结合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌的疗效观察. 中国肿瘤临床与康复 2002;9:78-80
- 22 黄兢姚, 杨维竹, 江娜, 郑曲彬, 杨升, 黄宁. 经皮肝穿刺注射无水乙醇配合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌. 中国癌症杂志 2000;10:71-72
- 23 Tanaka K, Nakamura S, Numata K, Okazaki H, Endo O, Inoue S, Takamura Y, Sugiyama M, Ohaki Y. Hepatocellular carcinoma: treatment with percutaneous ethanol injection and transcatheter arterial embolization. Radiology 1992;185:457-460
- 24 郭伟剑, 于尔辛. 原发性肝癌的综合治疗研究进展. 中国癌症杂志 2000;10:275-277
- 25 陈伟强, 张世能. 肝癌患者治疗前后 T 细胞亚群和 sIL-2R 水平的变化. 上海免疫学杂志 1998;18:238-240
- 26 杜清友, 刘明旭, 王福生, 雷周云, 孙文兵, 陈菊梅, 吴祖泽. CIK 细胞体内外抗肝癌细胞作用. 中国癌症杂志 2001;11:325-327
- 27 张有顺, 黄玲, 杨红玲, 郝金波, 王波, 戴宗晴. 肝癌患者 CIK 细胞的诱导及对肝癌细胞毒作用的研究. 上海免疫学杂志 2003;23:201-203
- 28 施明, 雷周云, 王福生, 张冰, 黎文亮, 刘敬波. CIK 细胞对裸鼠肝癌移植瘤生长的抑制作用. 中国肿瘤生物治疗杂志 2002;9:179-182