

射频消融治疗肝癌机制的研究进展

倪雪君, 周国雄, 成建萍

■背景资料

肝癌在我国癌症中发病率居第3位, 死亡率占第2位, 但其发病隐匿, 临床发现时多处于中晚期, 且进展极快易于转移, 多已失去手术机会, 因此各种微创治疗为这类患者提供了有效的治疗手段. 其中, 射频消融治疗因其适应证广泛、安全性佳、疗效确切而日益受到临床医师的关注.

倪雪君, 周国雄, 南通大学附属医院消化科 江苏省南通市 226001
成建萍, 南通大学附属医院超声科 江苏省南通市 226001
南通市社会发展基金资助项目, No. S2006032
作者贡献分布: 本文由倪雪君综述; 周国雄与成建萍审校.
通讯作者: 周国雄, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院消化科. zhouguoxiong@medmail.com.cn
电话: 0513-85052079 传真: 0513-85519820
收稿日期: 2008-07-30 修回日期: 2008-10-07
接受日期: 2008-10-14 在线出版日期: 2008-10-28

Research progress in the mechanism of radiofrequency ablation in treatment of liver cancer

Xue-Jun Ni, Guo-Xiong Zhou, Jian-Ping Cheng

Xue-Jun Ni, Guo-Xiong Zhou, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Jian-Ping Cheng, Department of Ultrasonography, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Supported by: the Social Development Foundation of Nantong City, No. S2006032
Correspondence to: Guo-Xiong Zhou, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, 20 Western Temple Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. zhouguoxiong@medmail.com.cn
Received: 2008-07-30 Revised: 2008-10-07
Accepted: 2008-10-14 Published online: 2008-10-28

Abstract

As a minimally invasive therapy, radiofrequency ablation (RFA) is used to cure the unresectable liver cancer. Many investigations demonstrated that RFA can not only result in coagulation necrosis of tumors, but also promote apoptosis of cancer cells, inhibit angiogenesis of carcinoma, improve tumor immunogenicity and elevate antitumor activity of the body. This review discusses the mechanism of RFA in treating liver cancer.

Key Words: Radio frequency ablation; Liver cancer; Therapeutic mechanism

Ni XJ, Zhou GX, Cheng JP. Research progress in the mechanism of radiofrequency ablation in treatment of liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(30): 3416-3420

摘要

射频消融作为微创治疗的方法之一, 为不能行手术切除的肝脏肿瘤提供了有效的治疗手段. 多项研究发现射频消融除了可以使肿瘤发生凝固性坏死, 还可以促进肿瘤细胞的凋亡, 抑制肿瘤的血管生成, 增加肿瘤细胞的免疫原性, 提高机体的抗肿瘤免疫力. 本文简要论述射频消融治疗肝脏肿瘤的生物力学机制.

关键词: 射频消融; 肝脏肿瘤; 治疗机制

倪雪君, 周国雄, 成建萍. 射频消融治疗肝癌机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(30): 3416-3420
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3416.asp>

0 引言

肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的肝脏恶性肿瘤, 但临床发现时有许多处于中晚期, 失去了手术机会, 预后很差. 因此, 各种微创性治疗如经皮无水酒精注射(percutaneous ethanol injection, PEI), 经皮肝动脉栓塞治疗(percutaneous transarterial embolization, PTAE), 射频消融治疗(radiofrequency ablation, RFA), 高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFUS)等为这些不能手术的患者提供了有效的治疗手段. 其中, RFA因为可以通过多种作用机制治疗肿瘤, 日益受到人们的重视. 本文就其作用机制作一综述.

1 RFA与肿瘤的凝固性坏死

RFA属于热疗的一种. 高温的细胞毒作用主要是破坏细胞的膜结构和细胞骨架, 使细胞膜的流动性和通透性增加, 导致细胞内环境发生变化, 妨碍经膜转运蛋白和细胞表面受体的功能, 并破坏细胞形态、有丝分裂器、细胞核及其核仁等, 细胞器功能同时也受到损伤而影响了细胞的代谢, 促进了细胞的死亡; 其次是作用于蛋白质和DNA, 高温影响其合成及修复功能. 由于肿瘤细胞细胞膜的胆固醇含量较正常细胞低, 膜流动性较强, 对高热引起的低pH值敏感性高, 故对热的耐受能

■同行评议者

王鲁, 副教授, 复旦大学附属中山医院肝外科, 复旦大学肝癌研究所

力比正常细胞差^[1], 局部加温至39-40℃可致癌细胞停止分裂, 达41-42℃即可杀死癌细胞或引起DNA损伤. 射频范围的交变电流经过电极引起治疗区域肿瘤组织的离子振荡和摩擦, 局部自身产生热能, 温度可达到70-90℃, 并传至外周组织, 引起肿瘤组织中的蛋白质变性, 脂质双分子层溶解, 肿瘤细胞不可逆转性坏死, 并使周围血管凝固, 使之无法继续向肿瘤组织供血. 许多实验表明: 射频治疗中心区50℃以上高温即可直接引起肿瘤细胞发生凝固性坏死, 因此通过高温引起细胞的凝固性坏死是RFA治疗肿瘤的根本机制.

2 RFA与肿瘤的血管生成

肿瘤血管形成是肿瘤发生、生长、浸润和转移的重要条件, 分为血管前期和血管期, 前期生长缓慢, 随着体积增大, 后期若无血管形成支架, 肿瘤无法进一步生长, 而步入凋亡阶段. 这过程受多方面因素影响, 是血管新生刺激因素和抑制因素失衡的结果. 目前已经发现30多种血管生长因子, 其中最具特异性的是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 在许多肿瘤的发生发展起重要作用^[2]. VEGF分子质量34-45 kDa, 序列高度保守, 作用于两种酪氨酸激酶受体VEGFR1和VEGFR2, 后者是其促进血管生成和增强通透性的主要调节因子, 如果缺乏, 胎小鼠不能发育形成血管岛及构建血管通道从而胎死宫内^[3]. VEGF与肿瘤的微血管密度(microvessel density, MVD)增加相关. MVD是通过应用一些特异抗体(如CD31、CD34、FVIIIR2Ag)单抗标记肿瘤组织血管内皮细胞, 计数肿瘤组织单位面积内的微血管数目, 目前许多实验表明CD105标志MVD更具敏感特异性^[4]. MVD不仅与肿瘤细胞的营养供给有关, 而且能表示其侵袭和转移活动, 与肿瘤的分期亦密切相关^[5]. 郭晓华 *et al*^[6]发现在兔肝内移植肿瘤中VEGF及CD34均高表达, MVD明显高于瘤旁组织; 而RFA后除消融中央区局部肿瘤的凝固性坏死外, 残存肿瘤组织内MVD和VEGF的表达也较术前明显降低(分别为 22.69 ± 4.33 vs 43.19 ± 7.72 , 32.50 ± 3.70 vs 55.28 ± 5.95). 另外, 转化性生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)主要通过诱导VEGF表达, 与其他血管生成因子协同作用, 也有利于肿瘤血管的产生. 正常肝细胞不表达TGF- β , 仅由肝巨噬细胞及星状细胞等合成. 赵齐羽 *et al*^[7]发现正常人外周血TGF- β 1水平为 23.71 ± 26.65 $\mu\text{g/L}$, 肝癌患者的TGF- β 1明显

增高, 108.58 ± 43.26 $\mu\text{g/L}$, 在RFA后2 wk后明显降低, 为 49.51 ± 33.90 $\mu\text{g/L}$, 4 wk后仍然保持较低水平 22.91 ± 21.30 $\mu\text{g/L}$. 说明RFA可以抑制肿瘤的血管生成, 减少肿瘤的血液供应, 限制肿瘤的生长. 因此从肿瘤的血管生成阶段来阻断肿瘤的进展过程是RFA治疗肝癌的机制之一.

3 RFA与肿瘤细胞的凋亡

细胞凋亡是体内外某种因素触发细胞内预存的死亡程序而导致细胞主动死亡的过程. 多种信号可诱导不同类型细胞凋亡而呈现一致的特征性形态和生化改变, 其典型表现是凋亡小体和DNA片断梯的形成. 这些改变由于半胱氨酸蛋白酶家族(Caspase)蛋白降解而造成. Caspase家族在细胞凋亡的启动及发展中均起着重要作用. 根据启动Caspase酶和信号转导基质的不同, 凋亡的发生可分为两种途径^[8]: 一条为外源性途径, 即死亡受体介导途径; 另一条为内源性途径, 也称为线粒体介导途径. 外源性途径中, 死亡因子有TNF- α , Fas, CD40等, 与死亡配体(TNF, FasL, TRALL等)结合后激活Caspase-8, 启动Caspase家族酶的级联反应, 通过效应Caspase诱发细胞凋亡^[9]. 细胞凋亡发生迅速, 其过程时长12-24 h, 出现形态改变在最后2-3 h, 而DNA降解为180-200 bp片段及寡核苷酸小体也是较晚时才发生^[10]. 国外有许多报道认为RFA在射频治疗中心区引起癌组织的凝固性坏死, 而旁中心区的温度虽然低于中心区, 但可以引起坏死周围组织包括消融不全的残癌组织的大量凋亡^[11-12]. 国内王笛乐 *et al*^[13]在实验中亦发现类似结果, 并证明凝固性坏死周围的残癌组织的凋亡呈现时间相关性, 其凋亡指数在RFA术前为 0.145 ± 0.033 , 术后0 h即升高至 0.336 ± 0.038 , 术后12 h均值达高峰 0.732 ± 0.040 , 后逐渐下降, 但术后168 h仍高于术前组, 凋亡指数为 0.352 ± 0.031 . 亦有其他研究发现射频所致凋亡的高峰在射频后24 h. 因此, RFA通过诱导高温凝固性坏死区周边细胞凋亡, 进一步扩大了RFA的治疗范围. 诱导细胞凋亡是射频治疗治疗恶性肿瘤的一个重要机制.

4 RFA与机体肿瘤免疫

4.1 RFA与机体免疫监视功能 肿瘤发生是免疫监视功能丧失的结果, 免疫监视机制在肿瘤发生发展中的作用的有力证据是: 在免疫缺陷病患者和接受免疫抑制治疗的患者中, 恶性肿

■研发前沿

如何提高肝癌RFA治疗的成功率一直是临床医生面临的一个问题, 目前多倾向于将多种微创治疗手段通过相互之间的序贯联合应用以及微创治疗联合生物治疗.

■相关报道

有研究认为对于小肝癌的治疗, RFA可以达到与手术相同的效果, 对于体积较大的肝癌, 射频还不能达到根治效果, 但可以经过各种微创治疗手段或生物治疗、手术切除的序贯联合应用可以提高消融成功率.

■创新盘点

本文综述了RFA治疗肝癌的机制:除了提出作为公认的热损伤机制,还指出RFA可以促进肿瘤细胞的凋亡,抑制肿瘤的血管生成,增加肿瘤细胞的免疫原性,提高机体的抗肿瘤免疫力,并对RFA与机体肿瘤免疫的关系进行了重点介绍。

瘤发病率明显增加。但是大多数恶性肿瘤发生于免疫机能正常的人群,说明肿瘤能逃脱免疫系统的监视并破坏机体的免疫系统,可能有下面所提及的原因。(1)肿瘤细胞的免疫原性弱及抗原调变:肿瘤生长过程中,具有较强抗原性的亚克隆被免疫系统消灭,而无抗原性的或抗原性弱的则生长成为肿瘤。热休克蛋白70(HSP70)是多肽结合蛋白,能与细胞内抗原肽结合,参与内源性抗原的加工和递呈,进而加强T细胞介导的肿瘤免疫;另外作为分子伴侣,与多种因突变等原因而产生的肿瘤抗原肽结合后含有多个T细胞表位,可以激活多个cTL克隆。因此免疫原性强于单一的蛋白抗原。国内外研究发现:对荷瘤动物行RFA治疗,治疗中央区发生凝固性坏死,其周围非致死性损伤中有HSP70表达明显增加^[11,14-15]。Schueller *et al*^[16]在临床实验中,通过对RFA前后HCC患者行细针活检发现,HSP70表达较术前升高8倍,国内王艳滨 *et al*^[17]证实了上述结果:RFA治疗后,坏死边缘HSP70表达增强并伴有CD8⁺ T淋巴细胞增高。这些结果意味着经过RFA治疗后,残存肿瘤组织内的HSP70增多,可以增强肿瘤细胞的免疫原性,递呈肿瘤抗原,从而诱发机体的抗肿瘤免疫功能。因此通过HSP70调节肿瘤抗原免疫原性,递呈肿瘤抗原从而激活机体免疫系统可能是RFA治疗的机制之一。(2)肿瘤细胞诱导免疫细胞凋亡或者抑制其分化功能:如肝癌合成分泌的转化生长因子 β (TGF- β)可诱导APC的凋亡,抑制细胞毒性T细胞(CTL)、自然杀伤细胞(NK)等免疫效应细胞的活化,还可以诱导产生VEGF,能抑制CD34前体细胞向树突状细胞分化;某些黑色素瘤和肝细胞癌表达Fas配体,可以与表达Fas的T细胞结合而使CTL凋亡。而RFA引起肿瘤的坏死,消除了这些促凋亡因子/抑制分化因素的来源,或者下调其表达,如射频治疗肝癌后引起VEGF表达降低^[6],外周血中TGF的下降^[7],解除了CD34前体细胞向树突状细胞分化的抑制作用,从而解除或减轻了宿主的免疫抑制。因此,RFA减少免疫细胞凋亡或者间接促进其分化功能也是其治疗肿瘤的机制之一。(3)肿瘤细胞表面“抗原覆盖”或被封闭也可使肿瘤逃脱免疫系统的监视并破坏机体的免疫系统。射频治疗后,肿瘤受热变性坏死,其分解产物被机体吸收,本身即可作为一种抗原,刺激机体的免疫系统产生抗肿瘤免疫;射频亦可能使肿瘤细胞表面抗原决定簇暴露或肿瘤抗原改变,而增强肿瘤的抗原性。

Wissniewski *et al*^[18]发现,VX2荷瘤兔对肿瘤溶菌产物没有反应,射频治疗2 wk后外周血T淋巴细胞对肿瘤溶菌产物反应明显增强伴有局部T淋巴细胞浸润明显增加。Zerbini *et al*^[19]在临床研究中同样发现RFA治疗后,患者外周血中肿瘤特异性T细胞增加,局部浸润增多,对肿瘤抗原反应增强。因此RFA提供了机体免疫系统能认识的肿瘤抗原,这也可能是其治疗肿瘤的机制之一。

4.2 RFA与机体细胞免疫 肿瘤免疫反应以细胞免疫为主,参与其中的主要有T淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK)和巨噬细胞。根据细胞表面表达的不同CD分子,T细胞可分为不同的亚群。CD3为T细胞早期分化抗原,是所有T细胞活化所必须的,同时使T细胞具有杀伤多种靶细胞的作用。CD4为辅助性T细胞表面分化抗原,CD4⁺ T细胞可以合成释放IL-2,还能促进NK细胞、巨噬细胞等抗肿瘤作用。CD8为抑制性T细胞和细胞毒性T细胞(TCL)的表面分化抗原。其中CD8⁺CD28⁺淋巴细胞大部为激活的TCL;而CD8⁺CD28⁻淋巴细胞中大部分为抑制性淋巴细胞。NK细胞由IL-2激活后,可以溶解多种人体肿瘤细胞,是抗肿瘤免疫第1线力量;巨噬细胞在抗肿瘤反应中与T细胞协同作用。IL-2由活化的T细胞产生后,反过来又活化T细胞及巨噬细胞,刺激NK细胞增殖,诱导TCL和LAK细胞的产生,并增强其杀伤活性。IL-2R分布于T细胞、B细胞、NK细胞、巨噬细胞表面,受到慢性刺激后脱落形成可溶性IL-2R,与游离IL-2相结合,从而干扰其与靶细胞的相互作用。国内外研究表明,肝癌患者细胞免疫力明显下降,表现为肿瘤组织内外的NK细胞,T细胞及巨噬细胞浸润较正常肝组织降低,外周血中T淋巴细胞亚群明显异常^[20-21]:CD3⁺,CD4⁺降低,CD8⁺增高,其中CD8⁺CD28⁺下降,CD8⁺CD28⁻增高^[22],CD4⁺/CD8比例降低;血清S IL-2R水平明显升高^[23]。但在RFA治疗后1 wk左右开始NK细胞,T细胞及巨噬细胞浸润开始升高,2 wk后达高峰;2 wk后开始,患者外周血中CD3⁺,CD4⁺明显上升,CD8⁺下降,CD4⁺/CD8比例升高,2 mo达到高峰^[21];2 wk后开始血清S IL-2R水平明显降低^[23],说明肝癌患者肿瘤免疫功能在RFA治疗后得到提高。提高机体免疫力,改善机体的细胞免疫功能,增强肿瘤免疫能力,这可能也是RFA治疗肿瘤的机制之一。

5 RFA治疗肝癌的临床应用

鉴于RFA针单点消融直径多在3 cm,因此RFA治

疗最大直径小于3 cm的肿瘤效果最佳. 国内梁惠宏 *et al*^[24]通过回顾性研究认为直径<3 cm的原发性肝癌经RFA治疗3年生存率为61.46%, 而直径在3-5 cm之间的肿块经治疗后3年生存率为38.71%, 肿瘤直径>5 cm时, 3年生存率仅为27.62%. 近来研究发现通过数种介入方法联合(如TACE+RFA)可以延长直径>3.0 cm的原发性肝癌患者的生存期(37 mo *vs* 22 mo)^[25]. 国外Abitabile *et al*^[26]发现对于直径<3 cm的结肠癌肝转移瘤, RFA后的局部复发率只有1.6%, 如果以最新的设备治疗则局部复发率为0, 但也有一些学者持相反意见, 如Park *et al*^[27]提出即使对<3 cm的结肠癌肝转移瘤后RFA治疗, 和外科手术相比复发率高(60.0% *vs* 56.0%), 长期无癌生存率较低(36 mo *vs* 56 mo). 尽管如此, 对无法切除的肝脏肿瘤行RFA确实是一个安全有效的方法, 尤其是因肝脏肿瘤需行移植的患者, RFA治疗可以起到很好的桥梁作用^[28-29]. 值得注意的是RFA治疗可引起针道种植, 发生率多在0.5%-2.8%^[27,30]之间. 我们在临床实践中亦有类似病例, 在消融结束后碳化针道可以基本避免此并发症的发生, 再次进行手术切除是治疗针道种植的可行方法^[31].

6 结论

总之, RFA治疗肝脏肿瘤的作用机制比较复杂. 其中, 通过高温直接引起细胞的凝固性坏死是RFA治疗肿瘤的根本机制. RFA抑制肿瘤的血管生成, 促进肿瘤细胞的凋亡, 上调肿瘤抗原免疫原性, 减少免疫细胞凋亡或者间接促进其分化, 改善机体的细胞免疫功能, 提高机体肿瘤免疫力是RFA治疗机制的另外方面. 但是, RFA治疗肿瘤的分子学机制并不十分确切, 如肿瘤细胞的凋亡具体通过哪条通路, 介导哪些凋亡相关基因的表达尚不为人所知, 有待于进一步的研究, 以便为RFA治疗肝脏肿瘤寻求进一步的依据.

7 参考文献

- 1 Wachsberger PR, Burd R, Bhala A, Bobyock SB, Wahl ML, Owen CS, Rifat SB, Leeper DB. Quercetin sensitizes cells in a tumour-like low pH environment to hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2003; 19: 507-519
- 2 Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-676
- 3 Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 1995; 376: 62-66
- 4 Ho JW, Poon RT, Sun CK, Xue WC, Fan ST.

Clinicopathological and prognostic implications of endoglin (CD105) expression in hepatocellular carcinoma and its adjacent non-tumorous liver. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 176-181

- 5 Sun B, Zhang S, Zhang D, Du J, Guo H, Zhao X, Zhang W, Hao X. Vasculogenic mimicry is associated with high tumor grade, invasion and metastasis, and short survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2006; 16: 693-698
- 6 郭晓华, 沈世强. 射频消融对兔肝癌肿瘤微血管密度及血管内皮细胞生长因子的影响. *腹部外科* 2004; 17: 365-367
- 7 赵齐羽, 蒋天安, 敖建阳. 超声引导射频消融对肝癌患者免疫功能影响的初步研究. *实用肿瘤杂志* 2007; 22: 356-359
- 8 Pietenpol JA, Stewart ZA. Cell cycle checkpoint signaling: cell cycle arrest versus apoptosis. *Toxicology* 2002; 181-182: 475-481
- 9 Wajant H. The Fas signaling pathway: more than a paradigm. *Science* 2002; 296: 1635-1636
- 10 Rich T, Allen RL, Wyllie AH. Defying death after DNA damage. *Nature* 2000; 407: 777-783
- 11 Rai R, Richardson C, Flecknell P, Robertson H, Burt A, Manas DM. Study of apoptosis and heat shock protein (HSP) expression in hepatocytes following radiofrequency ablation (RFA). *J Surg Res* 2005; 129: 147-151
- 12 Netto GJ, Altrabulsi B, Katabi N, Martin P, Burt K, Levy M, Sanchez E, Watkins DL, Jennings L, Klintmalm G, Goldstein R. Radio-frequency ablation of hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a histologic and 'TUNEL' study. *Liver Int* 2006; 26: 746-751
- 13 王笛乐, 沈世强, 章园. 射频消融对兔肝癌模型细胞凋亡的影响. *临床外科杂志* 2004; 12: 147-149
- 14 Schueller G, Kettenbach J, Sedivy R, Bergmeister H, Stift A, Friedl J, Gnant M, Lammer J. Expression of heat shock proteins in human hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation in an animal model. *Oncol Rep* 2004; 12: 495-499
- 15 杜铭祥, 程庆书, 王云杰, 马连君, 张卫强. 兔肺VX2肿瘤经皮射频消融术前HSP70表达的改变. *实用癌症杂志* 2003; 18: 577-579
- 16 Schueller G, Kettenbach J, Sedivy R, Stift A, Friedl J, Gnant M, Lammer J. Heat shock protein expression induced by percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in vivo. *Int J Oncol* 2004; 24: 609-613
- 17 王艳滨, 陈敏华, 严昆, 张晖, 霍苓. 原发性肝癌射频治疗后局部免疫功能的变化及其临床意义. *中国微创外科杂志* 2006; 6: 803-806
- 18 Wissniowski TT, Hänsler J, Neureiter D, Frieser M, Schaber S, Esslinger B, Voll R, Strobel D, Hahn EG, Schuppan D. Activation of tumor-specific T lymphocytes by radio-frequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits. *Cancer Res* 2003; 63: 6496-6500
- 19 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
- 20 Attallah AM, Tabll AA, El-Sadany M, Ibrahim TA, El-Dosoky I. Dysregulation of blood lymphocyte subsets and natural killer cells in schistosomal liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clin Exp*

■应用要点

本文对RFA治疗肝癌的机制进行了全面的论述, 为该微创技术广泛应用于临床提供了理论上的支持, 并为以后的相关研究指出了方向.

■同行评价

文章基本概括了目前射频消融治疗肝癌生物学机制方面的进展, 语言流畅, 层次分明, 学术价值较好。

- 21 Med 2003; 3: 181-185
- 22 许若才, 余智渊, 李建良, 刘寒春, 孔轶, 马国安, 李科. 多弹头射频治疗肝脏恶性肿瘤对机体T淋巴细胞亚群的影响. 中国肿瘤临床与康复 2004; 11: 115-116
- 23 孔丽, 姚树坤, 刘金星, 王娜. 原发性肝癌患者细胞免疫功能变化及其与转归的关系. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 193-197
- 24 鲍恩武, 马庆久, 赖大年, 杜锡林. 射频治疗原发性肝癌前后可溶性白细胞介素2受体和肿瘤坏死因子的变化. 肝胆外科杂志 2003; 11: 278-279, 299
- 25 梁惠宏, 陈敏山, 王旭东, 张亚奇, 郑云, 李锦清. 经皮射频消融治疗不同类型肝癌的疗效分析. 中国肝脏病杂志 2004; 12: 756-757
- 26 Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, Yi CH. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 1669-1677
- 27 Abitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. Eur J Surg Oncol 2007; 33: 67-71
- 28 Park IJ, Kim HC, Yu CS, Kim PN, Won HJ, Kim JC. Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from colorectal cancer after curative surgery. Ann Surg Oncol 2008; 15: 227-232
- 29 Martin AP, Goldstein RM, Dempster J, Netto GJ, Katabi N, Derrick HC, Altrabulsi B, Jennings LW, Ueno T, Chinnakotla S, Dawson S 3rd, Randall HB, Levy MF, Onaca N, Sanchez EQ, Orr D, Klintmalm GB. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma before liver transplantation--a clinical and histological examination. Clin Transplant 2006; 20: 695-705
- 30 Howard JH, Tzeng CW, Smith JK, Eckhoff DE, Bynon JS, Wang T, Arnoletti JP, Heslin MJ. Radiofrequency ablation for unresectable tumors of the liver. Am Surg 2008; 74: 594-600; discussion 600-601
- 31 Chen MH, Yan K, Yang W, Gao W, Dai Y, Huo L, Zhang H, Huang XF. [Long term (5 years) outcome of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in 256 cases] Beijing Daxue Xuebao 2005; 37: 671-672
- 32 Noda T, Nagano H, Murakami M, Kobayashi S, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Wakasa K, Monden M. [Surgical treatment for peritoneal seeding and needle-tract implantation of hepatocellular carcinoma after ultrasound-guided percutaneous puncture] Gan To Kagaku Ryoho 2007; 34: 2080-2083

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang *et al*”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……,潘伯荣 *et al*^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。(常务副总编辑: 张海宁 2008-10-28)