

# 肝细胞癌自发消退的机制

黄天明, 罗国容

黄天明, 罗国容, 广西医科大学组织学与胚胎学教研室 广西  
壮族自治区南宁市 530021

黄天明, 硕士, 讲师, 主要从事肝癌诊断和治疗的研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81160264

广西自然科学基金资助项目, No. 2010GXNSFD013048

作者贡献分布: 本文由黄天明构思、设计并撰写; 罗国容教授进行  
修改和审校.

通讯作者: 黄天明, 硕士, 讲师, 530021, 广西壮族自治区南宁市  
双拥路22号, 广西医科大学组织学与胚胎学教研室.

tianminghuang@yahoo.com.cn

电话: 0771-6170242

收稿日期: 2012-04-11 修回日期: 2012-06-11

接受日期: 2012-07-20 在线出版日期: 2012-07-28

## Mechanisms underlying spontaneous regression of hepatocellular carcinoma

Tian-Ming Huang, Guo-Rong Luo

Tian-Ming Huang, Guo-Rong Luo, Department of Histology and Embryology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160264; and the Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2010GXNSFD013048

Correspondence to: Tian-Ming Huang, Department of Histology and Embryology, Guangxi Medical University, 22 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. tianminghuang@yahoo.com.cn

Received: 2012-04-11 Revised: 2012-06-11

Accepted: 2012-07-20 Published online: 2012-07-28

## Abstract

We searched MEDLINE and identified 85 cases of spontaneous regression of hepatocellular carcinoma (HCC). Analysis of these cases found that immunity is the most likely cause of spontaneous regression of HCC, and the elimination of immunosuppressive microenvironment may play a key role in this process. Ischemia, ethanol abstinence, and blood transfusion might lead to regression of HCC through the elimination of immunosuppression and activation of antitumor immunity.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Spontaneous regression; Immunity; Microenvironment

Huang TM, Luo GR. Mechanisms underlying spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(21): 1939-1948

## 摘要

本文通过对Medline的搜索, 获取自1982年以来肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)自发消退病例85例, 对所得病例进行整理、统计和分析, 结果显示: 免疫是最有可能导致HCC自发消退的原因, 其中又以免疫抑制微环境的解除更为关键. 缺血、戒酒、输血等都有可能通过解除免疫抑制并激活抗肿瘤免疫而导致HCC的消退.

关键词: 肝细胞癌; 自发消退; 免疫; 微环境

黄天明, 罗国容. 肝细胞癌自发消退的机制. *世界华人消化杂志* 2012; 20(21): 1939-1948

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1939.asp>

## 0 引言

“恶性肿瘤的自发消退(spontaneous regression of cancer, SRC)”指的是恶性肿瘤在未经任何治疗, 或只经一般性治疗(即通常认为与恶性肿瘤消退无明显关系者)的情况下发生部分或全部的消失, 这种消退可发生在原发灶和/或转移灶<sup>[1]</sup>. Cole认为其发生的概率大约为1/60 000-100 000, 较常见于肾细胞癌、神经母细胞瘤、恶性黑色素瘤等<sup>[2,3]</sup>. Epstein等<sup>[4]</sup>认为, 自发消退现象在HCC中也是较为常见的, Oquiena等<sup>[5]</sup>估计其发生率约为0.406%.

为了探讨HCC自发消退的机制, 我们在Medline用关键词”(hepatocellular carcinoma [Title]) AND (spontaneous regression [Title])”进行搜索, 并结合关联文献, 共获取自1982年以来HCC自发消退的相关报道72篇, 共计85例, 其中77例为英文资料, 所获取信息较为详细, 而有8例为其他语种资料, 可获取信息较少. 在这些文献中, 有报道诊断方法的共79例, 其中有病理诊断的58例, 其余主要靠影像学方法确诊. 根据EASL(The European Association for the Study of the Liver)的诊断标准<sup>[6]</sup>对所得资料进行筛查确认, 并按原文发稿时报道的肿瘤消退程度及复发情况对病例进行分组(表1). 目前认为可能引起HCC自发消退的主要有各种原因导致的肿瘤

## ■背景资料

尽管近年来人们对肝细胞癌(HCC)的治疗方法进行了大量研究与改进, 也取得了一定的成果, 但整体预后仍不尽如人意. 然而有些患者在未接受有效治疗的情况下却可以发生HCC的自发消退, 对这种有趣的现象进行研究有可能开辟HCC治疗的一个全新领域.

## ■同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝胆胰内科

## ■研究前沿

目前认为导致自发消退的原因主要有:各种原因导致的肿瘤缺血坏死、戒酒的影响、使用一些未被确认有明确疗效的药物、输血、精神因素、免疫等,但对这些原因背后的可能作用机制尚未有具体的分析和报道。

表 1 85例肝细胞癌自发消退患者的特征

参考文献	性别	年龄	危险因素	病理特点	诊断方法	AFP变化情况	消退程度	可能的机制	备注
[7]	M	65	No	IHM	CT,AFP	Acc	完全	缺血	肿瘤的快速生长导致缺血
[8]	M	52	Sot,Cirr	LM	病理	Acc	完全	戒酒,免疫	肿块坏死且有慢性炎症细胞浸润
[9]	M	60	HCT	IHM, PVM, CLNM	CT,MRI, AFP	Acc	完全	缺血	癌栓栓塞导致肿块缺血
[10]	M	67	C, SD, Cirr	PD, PVM, Ascites, PE	病理	Acc	完全	戒酒, 缺血, CAMs	肝硬化基础上肿瘤快速生长导致缺血
[10]	M	67	C, SD, Cirr	PD, LM, IVCN, Ascites	病理	Acc	完全	戒酒, 缺血, CAMs	肝硬化基础上肿瘤快速生长导致缺血
[11]	M	56	C, Sot	PD, IHM, PVM	病理	Acc	完全	免疫, 缺血	癌栓栓塞导致肿块缺血/ 发生了系统性的严重感染
[12]	F	72	Cirr	MPD,PM,SM	病理	Acc	完全	输血,CAMs	使用了替加氟和 尿嘧啶进行治疗
[13]	M	53	B, Cirr	SL	病理	NE	完全	免疫	肿块呈现完全坏死
[14]	M	73	Sot, Cirr	SL	病理	SE, Acc	完全	缺血	肿块呈现完全坏死/ PIVKA与肿瘤的进展呈正相关关系
[15]	M	76	C, Cirr	MD,IHM	病理	NE	完全	免疫	细胞因子升高, 免疫细胞活性增强/ PIVKA与肿瘤的进展呈正相关关系
[16]	M	63	Cirr	IVCM	病理	Acc	完全	中草药,缺血	食管静脉曲张破裂大出血导致肿块缺血
[17]	M	50	B	LM	病理	NR	完全	中草药,免疫	肿块发生严重的感染
[18]	M	62	FHHCC, B, Cirr	SL	病理	NE	完全	高热, 免疫	患者持续3 mo高热/肿块呈现完全坏死
[19]	F	63	Cirr	IHM,LM	病理	Acc	完全	NR	
[20]	M	65	B, Cirr	PVM	病理	Acc	完全	中草药	
[21]	M	73	No	WD,SL	病理	NE	完全	NR	通过临床病案记录及保存的标本回顾分析确认的病例
[22]	M	42	B	PD,SL	病理	NE	完全	"natural healing"	所谓的“natural healing”包括锻炼、宗教信仰、使用VitB等
[23]	M	74	NR	IHM	病理	NE	完全	免疫	由于胆总管结石导致严重的胆管炎/肿瘤呈现完全坏死/ PIVKA与肿瘤的进展呈正相关关系
[24]	M	69	C	PVM	病理	Acc	完全	缺血	门脉的癌栓栓塞导致肿块缺血
[25]	M	69	C, Sot	SL	CT, MRI, PIVKA	NE	完全	缺血	肿块外包着厚的被膜, 影响了肿块周边部位的血液供应/ PIVKA与肿瘤的进展呈正相关关系
[26]	M	52	Sot,Cirr	IHM	病理	Acc	完全	西利马林, 戒酒	确诊后戒酒
[27]	M	72	C	SL	CT, US, AFP, PIVKA	Acc	完全	免疫, 缺血	肿瘤的快速生长导致缺血/肿块坏死且有炎症细胞浸润/PIVKA与肿瘤的进展呈正相关关系
[28]	M	62	B, Cirr	SL	CT,AFP	Acc	完全	缺血, 免疫	肝动脉-门脉分流导致肿块缺血/肿块坏死且有炎症细胞浸润
[29]	M	70	SD, B, Parasite	SL	病理	NE	完全	缺血	供血动脉栓塞导致肿块缺血/肿块呈现完全坏死
[30]	M	65	Sot, Cirr	IHM	病理	NE	完全	戒酒	确诊后戒酒
[31]	M	67	Sot, Cirr	SL	AGG, CT, US, AFP	Acc	完全	缺血	血管造影术导致的供血动脉损伤或肿瘤的快速生长导致肿块缺血
[32]	M	65	C, Cirr	SL	病理	Acc	完全	缺血	供血动脉栓塞导致肿块缺血/肿块呈现完全坏死
[33]	M	50	C	SL	病理	NE	完全	缺血	肿块外形成厚的被膜, 影响了肿块的血液供应
[34]	M	53	Sot,Smo ke, Cirr	WD, Ascites	病理	SE,Acc	完全	他莫西芬, 奥曲肽	HCC消退后, 发生肺鳞状细胞癌伴脑转移

[35]	M	79	C, Cirr	SL	病理	Acc	完全	缺血, 输血	胃溃疡大出血造成肿块缺血并输血
[36]	F	71	C	PVM, TFAM	病理	Acc	完全	缺血	供血动脉栓塞导致肿块缺血
[37]	F	54	B, Cirr	WD, SL	病理	NE	完全	NR	
[38]	F	72	Sot, F-HHCC	SL	病理	NE	完全	NR	确诊后加量喝酒且开始吸烟
[39]	M	79	C, Cirr	LM	病理	Acc	完全	桑黄	摄食桑黄1 mo/ PIVKA与肿瘤的进展呈正相关关系
[40]	F	23	NR	CHCC, IHM	病理	NR	完全	NR	对肝原发灶行手术切除后转移灶自发消退
[41]	M	66	C, Cirr	WD, BM, PM	病理	NE	完全	免疫, S-AMET	肌肉注射S-腺苷-L-甲硫氨酸
[42]	F	52	C, Dep-ression	SL	CT, AFP	Acc	完全	免疫	行“精神-神经-免疫治疗”/NK细胞的活性及细胞因子水平恢复正常
[43]	F	70	C, Cirr	LM	病理	NE	完全	免疫	对肝原发灶行经导管动脉栓塞术后, 转移灶发生消退/PIVKA与肿瘤的进展呈正相关关系
[44]	M	74	SD	MD, SL	病理	Acc	完全	中草药	中药成分有龙胆、连翘、砂仁、皂角刺、番泻叶、栀子、黄水茄、仙草、萱草等
[45]	M	77	Smoke	LM	CT, X线, PIVKA, AFP	Acc	完全	戒烟	确诊后戒烟/ PIVKA与肿瘤的进展呈正相关关系
[46]	M	78	CH	BM	病理	Acc	完全	输血, 手术创伤	因胃肠道大出血及股骨骨折手术而输血
[47]	F	69	Cirr	SL	CT, AFP	Acc	完全	NR	肿块呈现完全坏死
[45]	M	72	C, Smoke	IHM	CT, AFP, PIVKA	Not Acc	部分	中草药	摄食一种名为“Ukon”的中草药/PIVKA水平与肿瘤的进展呈正相关, 但AFP在肿块消退后却升高到原来的2倍
[48]	M	76	Sot, Cirr	IHM	病理	Acc	部分	戒酒, 缺血	癌栓栓塞导致肿块缺血
[49]	F	72	C	PD, IHM	病理	Acc	部分	缺血	肿瘤的快速生长导致缺血
[50]	M	57	B, Cirr	MWD	病理	NE	部分	免疫	肿块有大量的炎症细胞浸润
[51]	M	82	C, Cirr	MD, LM	病理	Acc	部分	免疫	转移灶发生消退且有大量炎症细胞浸润, 但肝原发灶未见消退
[52]	M	85	B, C, Cirr	IHM, PVM, HVM	CT, AFP, AFP-L3	Acc	部分	VitK, 缺血	每日服用Vit K245mg/缺血可能由于肿瘤的快速生长所致
[53]	M	65	C, Sot	BM	病理	Acc	部分	桑黄, 放疗, 缺血	摄食桑黄/对颌骨转移灶行放疗/缺血可能由于肿瘤的快速生长所致
[54]	M	72	Sot	CHCC, PVM, BM, CWM	病理	Acc	部分	戒酒	确诊后戒酒
[55]	M	64	Sot, Cirr	WD, IHM, PM	病理	Acc	部分	免疫, 戒酒	确诊后戒酒/肿块坏死且有大量炎症细胞浸润
[55]	F	70	Sot, Cirr	IHM, PM, Ascites	CT, AFP	Acc	部分	他莫西芬, 免疫, 戒酒, 输血	确诊后戒酒/食管静脉曲张破裂导致大出血, 并输血
[56]	M	65	C, Sot, Cirr	PD, IHM, PVM	病理	Acc	部分	缺血, 免疫	肿块坏死并有大量炎症细胞浸润/门脉栓塞/ PIVKA与肿瘤的进展呈正相关关系
[57]	M	76	C, Cirr	WD, IHM, BM	病理	Acc	部分	免疫, 放疗	对骨转移灶行放疗后肝原发灶消退/ TNF- $\alpha$ 等细胞因子升高/ PIVKA与肿瘤的进展呈正相关关系
[58]	F	56	C, Cirr	MD, SL	病理	SE, Acc	部分	缺血, 免疫	肿块坏死且有大量炎症细胞浸润/缺血由于肿瘤的快速生长所致
[59]	M	61	Cirr	LM, BM	AFP, CT	Acc	部分	免疫	对骨转移灶行放疗后肝原发灶消退
[60]	M	56	No	WD, IHM	病理	NE	部分	免疫	发生脓毒性高热及关节炎/肿块呈现完全坏死
[60]	M	74	B	CHCC, IHM	病理	Acc	部分	免疫	发生脓毒性高热/肿块呈现完全坏死
[61]	M	38	B	SL	病理	Acc	部分	缺血	血管造影术导致肝总动脉损伤并栓塞

## ■相关报道

Kraman等首次证实了某些基质细胞能通过分泌FAP蛋白, 将恶性肿瘤伪装成伤口, 从而避免了免疫攻击; 如去除这些基质细胞, 则具有免疫原性的肿瘤基质细胞和癌细胞在IFN- $\gamma$ 及TNF- $\alpha$ 介导下均可迅速发生缺氧性坏死。

## ■创新盘点

本文首次对近30年国内外报道的HCC自发消退病例进行了收集和整理,并对可能导致自发消退的原因进行了分析和探讨。首次提出因肿瘤局部免疫抑制微环境改善所激活的抗肿瘤免疫是导致HCC自发消退的主要原因,从而为今后肿瘤治疗的研究提供了新的参考。

[61]	F	58	Cirr	IHM	病理	NE	部分	缺血	血管造影术导致肝固有动脉损伤并栓塞
[62]	M	66	C, Cirr	PVM	病理	Acc	部分	西利马林,免疫	肿块坏死并有大量炎症细胞浸润
[63]	F	78	B, Cirr	WD, SL	病理	Acc	部分	免疫	肿块坏死并有大量炎症细胞浸润
[64]	F	71	C, Cirr	MD	病理	Acc	部分	缺血	肿瘤的快速生长或肿块外包着的厚被膜导致肿块缺血/AFP-L3 显著升高
[9] <sup>1</sup>	M	54	B, Cirr	SL	AFP, CT, US	Acc	完全	缺血	门脉有血栓栓塞/复发灶为2个新发的病灶
[9] <sup>1</sup>	M	61	Sot, Cirr	SL	MRI, CT	Acc	完全	缺血	肿瘤的快速生长、经动脉栓塞术损伤血管或门脉血栓栓塞导致肿块缺血/复发灶为一AFP水平正常的新发病灶
[65] <sup>1</sup>	M	66	Sot, Cirr	IHM	病理	Acc	完全	NR	无瘤时间达4年/复发灶为一新发病灶
[66] <sup>1</sup>	M	68	C, Sot, Cirr	IHM, PVM, Ascites	病理	Acc	完全	中草药	摄食姬松茸的粗提物和一种名为“tahibo”的茶/复发灶为一AFP水平正常的新发病灶
[10] <sup>1</sup>	M	70	C, Sot, Cirr	MD, IHM, PVM	病理	Acc	部分	戒酒,缺血,输血	肝硬化、肿瘤的快速生长或食管静脉曲张破裂大出血导致肿块缺血
[10] <sup>1</sup>	M	75	C, Cirr	LM	CT, AGG, AFP	Acc	部分	缺血	肝硬化及在此基础上肿瘤的快速生长导致缺血/肝内病灶消退后复发,但转移灶则持续消退
[65] <sup>1</sup>	F	75	C, Cirr	IHM	病理	Acc	部分	NR	无瘤期为17 mo/复发灶为一新发病灶
[67] <sup>1</sup>	M	70	C, Cirr	IHM, LM, BM	NR	Acc	部分	免疫	IL-18水平升高
[67] <sup>1</sup>	M	65	C, Cirr	IHM, LM, BM	NR	Acc	部分	免疫	IL-18水平升高
[67] <sup>1</sup>	F	65	C, Cirr	IHM, LM, LNM	NR	Acc	部分	免疫	IL-18水平升高
[68] <sup>1</sup>	M	44	C, SD	IHM, PVM	CT, AFP	Acc	部分	戒酒	确诊后戒酒/复发灶为一新发病灶
[68] <sup>1</sup>	M	63	B	IHM, IVCM	CT, AFP	Acc	部分	缺血	血管造影损伤供血动脉造成肿块缺血/复发灶为一AFP水平正常的新发病灶
[69] <sup>1</sup>	M	75	C	IHM, LM	CT, AGG, AFP	Acc	部分	NR	肝内病灶消退后复发,但肺转移灶则持续消退
[70] <sup>1</sup>	M	80	Sot, Cirr	WD, IHM	病理	NE	部分	缺血	肿瘤的快速生长导致缺血/肝内病灶部分消退后复发/PIVKA与肿瘤的进展呈正相关关系
[71] <sup>2</sup>	M	71	Sot, Cirr	NA	CT, US, AFP	Acc	完全	NA	
[72] <sup>2</sup>	NA	NA	C, Cirr	NA	CT, US, AFP	Acc	完全	NR	
[73] <sup>2</sup>	M	53	NA	NA	病理		完全	免疫	因肺炎持续2 wk高热/肿块呈现完全坏死
[74] <sup>2</sup>	M	67	B	LM	病理	Acc	完全	免疫	
[75] <sup>2</sup>	F	65	NA	PVM	病理	Acc	部分	免疫	肝内原发灶外有大量淋巴细胞浸润,但肿块内未见坏死区/转移灶呈现完全坏死
[76] <sup>2</sup>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
[77] <sup>2</sup>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
[78] <sup>2</sup>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

NA: 未获知; NR: 未报道; No: 无; 危险因素: B: HBV感染; C: HCV感染; CH: 慢性肝炎; Cirr: 肝硬化; FHHCC: 肝细胞癌家族史; HCT: 血色沉着病; SD: 饮酒; Sot: 嗜酒; 病理特点: BM: 骨转移; CHCC: 肝透明细胞癌; CLNM: 腹腔淋巴结转移; CWM: 胸壁转移; HVM: 肝静脉转移; IHM: 肝内转移; IVCM: 下腔静脉转移; LM: 肺转移; LNM: 淋巴结转移; MD: 中度分化; MPD: 中-低度分化; MWD: 中-高度分化; PD: 低分化; PE: 胸腔积液; PM: 腹膜转移; PVM: 门静脉转移; SL: 单发病灶; SM: 脾转移; TFAM: 肿瘤供血动脉转移; WD: 高分化; 诊断方法: AGG: 血管造影术; PIVKA: 维生素K缺乏诱导蛋白; MRI: 核磁共振成像; US: 超声诊断; AFP变化情况: Acc: 伴随变化; NE: 不升高; SE: 轻微升高; 可能的机制: CAMs: 未被确认有明确疗效的药物; <sup>1</sup>: 自发消退后复发病例; <sup>2</sup>: 其他语种文献。

缺血坏死、戒酒的影响、使用一些未被确认有明确疗效的药物、输血、精神因素、免疫等。为了探讨这些可能原因背后的关键机制,我们对其相关机理进行了进一步的分析。

## 1 可能导致HCC自发消退的因素

**1.1 缺血** 许多报道认为,肿瘤的缺血坏死是导致HCC自发消退的直接原因,而导致肿瘤缺血的原因包括: (1)肿瘤的快速生长(在或不在肝硬化



基础上); (2)血管造影术或经动脉栓塞术等损伤供血动脉并造成栓塞; (3)食管静脉曲张破裂或消化性溃疡造成的大出血; (4)肿瘤供血动脉的癌栓栓塞; (5)肿块外包裹着的厚被膜阻碍了血液供应; (6)肝动脉-门脉分流。

缺血在HCC进展中是较常见的现象, 一般会引起肿瘤组织的部分坏死, 但通常不足以使肿瘤完全消退, 原因在于: (1)肿瘤内的血液分配并不均衡, 各种原因所致的相对供血不足可使部分血供较差的组织坏死, 而血供较好的组织仍能获得足够的营养而存活下来, 且部分肿瘤组织的坏死还可减少消耗而使存活的组织获得更多的营养; (2)在肿瘤包膜内、外等存在一些复合供血区, 临床对肿瘤栓塞治疗的研究表明, 即使主要的供血动脉完全堵塞, 也总有一些位于复合供血区的癌细胞能获得足够的营养而存活, 这些残存的癌细胞增殖更快, 恶性程度更高, 且栓塞后肿瘤组织缺氧和缺血再灌注损伤可明显上调血管内皮生长因子的分泌, 刺激肿瘤边缘和瘤体坏死区周围的微血管形成, 从而为肿瘤的快速复发创造条件<sup>[79]</sup>, 故即使人为地进行栓塞并配合化疗, 肿瘤的完全坏死率也是很低的, 且极易复发<sup>[80]</sup>; (3)有些患者的病灶为多发或已发生远处转移, 其自发消退更不可能是局部缺血造成的, 因此, 单纯的缺血本身几乎不可能导致HCC的完全消退。

1.2 戒酒 Storey等<sup>[8]</sup>和Gottfried等<sup>[30]</sup>报道了几例酒精相关的HCC患者在戒酒后肿瘤发生了自发消退, 他们将其归因于戒酒的影响; 然而van Halteren<sup>[38]</sup>所报道的患者在确诊后加量饮酒, HCC也发生了消退。

酒精主要通过诱导异常的免疫反应导致肝细胞的损伤。在酒精性肝病患者中普遍存在体液免疫和细胞免疫的异常: (1)酒精通过抑制成熟效应细胞的形成, 改变免疫系统的调节环路等, 使CD4+/CD8+比例、细胞毒性T细胞的数量及反应性降低而丙种球蛋白增高; (2)长期的酒精摄入能通过诱导细胞色素P-450转化系统等导致各种加和物的产生和积累, 从而损伤肝细胞; 而各种异常抗原被抗原呈递细胞吞噬、提呈后, 又可诱导并通过正反馈机制加重慢性炎症反应, 并最终导致HCC的发生<sup>[81]</sup>。

对HCC患者而言, 戒酒一方面可解除酒精对免疫系统的抑制, 消除局部慢性炎症反应, 并使紊乱的免疫系统恢复正常; 同时, 有助于改善肝细胞的营养状态并修复损伤的细胞, 从而抑

制肿瘤的发生和发展<sup>[82]</sup>。而另一方面, 也可解除酒精对肿瘤细胞及变异肝细胞再生的抑制, 促进肿瘤的进展<sup>[83]</sup>。从总体上来说, 尽管许多证据表明戒酒在某种程度上可改善患者的预后, 但一般情况下尚不足以使得HCC完全消退。

1.3 使用一些未被确认有明确疗效的药物 发生自发消退的患者许多都曾使用过一些未被确认有明确疗效的药物, 这些药物在一般患者中也大量使用, 但却极少观察到肿瘤的消退。为了尽可能减少巧合现象的干扰, 我们仅对2例或以上自发消退患者均使用过的药物进行分析。

1.3.1 他莫西芬(Tamoxifen): Tamoxifen的抗肿瘤作用主要通过影响雌激素受体或非雌激素受体介导的细胞凋亡信号通路实现; 另外可能还与改变线粒体的通透性、氧化应激、转化生长因子以及改变细胞膜的流动性等有关<sup>[84-86]</sup>。

1.3.2 西利马林(Silymarin): Silymarin具有广泛的抗肿瘤活性。首先, 可通过抗炎作用消除局部慢性炎症微环境; 其次, 可通过作用于癌变过程的不同阶段, 抑制癌细胞的侵入和转移, 从而发挥抗肿瘤作用; 此外Silymarin还具有抗脂质过氧化、抗肝纤维化、膜稳定和免疫调节作用, 并能促进肝脏再生。体外研究表明, Silymarin对雄激素依赖性和非依赖性HCC均具有抑制作用<sup>[87]</sup>。

1.3.3 桑黄(Phellinus linteus): Phellinus linteus主要通过提高免疫器官指数及血清白介素2(interleukin-2, IL-2)、 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )水平, 刺激巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等, 改善机体的免疫状态并发挥抗肿瘤效应<sup>[88,89]</sup>。

1.3.4 中草药: Lam等<sup>[17]</sup>和Chien等<sup>[20]</sup>分别报道了患者由于服用某些中草药而发生HCC的完全消退, 但拿同样的药用于其他HCC患者时, 却均未发现任何疗效。这说明, 导致消退的并非中草药本身的直接作用。目前认为, 合理的使用中草药可改善肿瘤患者的免疫状态并提高生存质量。但由于复合中药构成复杂, 较难确定是何种成分在其中发挥了主要作用。

上述药物通常作为HCC的二线或辅助治疗药物, 与一线治疗方法配合使用, 可发挥一定的抗癌作用, 改善患者生存质量。但单独使用时, 目前尚没有证据表明他们能导致HCC的完全消退。

1.4 精神因素 Jozuka等<sup>[42]</sup>报道了1例伴有抑郁症的晚期HCC患者, 进行抗抑郁治疗后, HCC发生了自发消退。有研究表明, 精神压抑的人较易患上癌症。抑郁等心理反应可作为应激源刺激机

#### ■应用要点

本综述对于正确认识HCC的自然转归有重要意义, 且可为将来HCC的治疗提供有意义的参考。

## ■名词解释

恶性肿瘤自发消退: 恶性肿瘤在未经任何治疗, 或只经一般性治疗(即通常认为与恶性肿瘤消退无明显关系者)的情况下发生部分或全部的消失, 这种消退可发生在原发灶和/或转移灶。

体产生一种非特异性的应激反应, 导致末端循环障碍, 并通过神经-内分泌-免疫轴的作用, 导致机体免疫监视异常, 表现为粒细胞数目增多, 而淋巴细胞总数下降, 尤其是CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值和NK细胞明显减少, 且NK细胞活性降低。此时, 在致癌因子的参与下, 便可促进肿瘤的发生和发展<sup>[90,91]</sup>。而改善患者精神状态, 解除抑郁, 则有可能使紊乱的免疫系统恢复正常, 并改善患者的预后<sup>[92]</sup>。

1.5 输血 Tocchi等所报道的病例都有因消化道大出血所致的输血史, 除了Kondo等<sup>[10]</sup>报道的1例为红细胞及血浆输血外, 其余皆为全血输血。他们认为HCC的自发消退可能跟输血有关。

输血对机体的影响主要体现在免疫的增强或抑制上, 大多数研究者认为其以抑制为主, 主要由血液中的白细胞介导, 包括对细胞免疫和体液免疫的抑制<sup>[93]</sup>。首先, 输血可刺激前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)的产生及下调IL-2的表达。IL-2的减少影响了依赖IL-2的NK细胞活性, 使其杀伤作用显著下降; 同时也抑制了巨噬细胞对细菌及异物的吞噬、提呈和清除能力, 抗原提呈的异常使得T淋巴细胞反应性降低, 不能发挥有效的功能, 甚至发生克隆衰竭。PGE2则具有广泛的免疫抑制效应, 可抑制淋巴细胞的转化和淋巴因子的生成, 使淋巴细胞亚群改变、数量下降, 表现为CD2<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T细胞亚群均显著降低。此外, 输血还能导致B淋巴细胞数量及反应性下降, 从而使抗体的分泌减少<sup>[93,94]</sup>。故目前临床上普遍认为, 输血可阻碍机体对肿瘤的免疫应答, 导致肿瘤发生免疫逃逸, 从而促进肿瘤的生长和复发<sup>[93]</sup>。

1.6 免疫 部分发生自发消退的患者都曾有过严重的感染史; 许多自发消退后的肿瘤病理活检发现有大量免疫细胞尤其是T淋巴细胞浸润; Abiru等<sup>[67]</sup>所报道的3个病例均发现IL-18的升高, 这些都提示免疫与HCC自发消退之间可能有很密切的关系。

机体的抗肿瘤免疫以特异性细胞免疫最为重要。其以CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞为主导, 有MHC限制性, 可识别由抗原呈递细胞提呈的抗原, 并发挥特异性抗肿瘤效应。大量的体外实验表明, 许多的肿瘤相关抗原, 如AFP<sup>[95]</sup>、Glypican-3<sup>[96]</sup>、NY-ESO-1(New York esophageal squamous cell carcinoma 1)<sup>[97,98]</sup>、SSX-2(synovial sarcoma, X breakpoint 2)<sup>[99]</sup>、MAGE-A(melanoma antigen A)<sup>[99,100]</sup>、TERT(telomerase reverse tran-

scriptase)<sup>[101]</sup>等都能被抗原呈递细胞提呈并激活T淋巴细胞, 发挥有效的抗肿瘤免疫。

肿瘤细胞则可通过下调MHC、共刺激分子及抗原的表达, 躲避免疫系统的攻击; 同时改变表面受体的结构和分布, 以摆脱信号分子的调控; 最新的研究还表明, 基质细胞分泌的纤维活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)可将肿瘤伪装成伤口, 从而阻止免疫细胞的攻击<sup>[102]</sup>; 肿瘤微环境中还有大量具有抑制功能的免疫细胞群体, 包括调节性T细胞、髓性前体抑制细胞、肿瘤相关的巨噬细胞等及大量免疫抑制性细胞因子, 可直接抑制T淋巴细胞的免疫功能, 并使抗原呈递细胞的分化、成熟、迁移异常, 功能缺陷<sup>[103,104]</sup>; 髓系来源的慢性炎症细胞还可通过分泌核转录因子、炎症介质、趋化因子及细胞因子等促进细胞的增殖、存活、浸润、转移及新生血管形成, 从而促进肿瘤的发生和发展<sup>[105]</sup>。

由此可见, 免疫与肿瘤的关系非常复杂, 一方面免疫系统能通过杀伤癌细胞抑制肿瘤的进展; 另一方面, 慢性炎症反应所营造的微环境又可促进肿瘤的发生和发展, 并使癌细胞逃避免疫系统的杀伤。而HCC的转归将取决于这两方面效应的力量对比, 从理论上说, 如能有效的解除免疫抑制并激活机体的抗肿瘤免疫, 则使HCC完全消退是有可能的。

## 2 讨论

缺血、戒酒、输血等的单独作用效应一般情况下都不足以使得肿瘤完全消退, 但他们都可通过各种机制影响HCC的进展, 而其中大部分都与免疫有关。同时, 免疫也可以很好地解释HCC自发消退过程中的一些现象: (1)原发灶和转移灶均可发生持续的消退, 说明导致自发消退的应为一全身性的作用机制, 且触发后可持续发挥作用; (2)有克隆特异性。HCC转移灶的克隆来源于原发灶, 但由于肿瘤多中心发生的特点, 原发灶包含有转移灶的克隆, 但却不一定与转移灶完全相同, 即{转移灶的克隆}⊆{原发灶的克隆}。按此关系, 如原发灶因特异性抗肿瘤免疫的作用而发生消退, 则转移灶也必然消退<sup>[40]</sup>, 目前未见原发灶消退而转移灶不消退的报道; 但如果转移灶先发生消退, 原发灶却不一定完全消退<sup>[51,53,57,59,75]</sup>。另外, 大部分自发消退后复发的病例, 复发灶都为新发, 且与原肿瘤有着完全不同的生物学特性(如原肿瘤通常伴AFP的升高, 但复发肿瘤AFP不升高), 故原已形成的针对原肿瘤克隆的特异性

免疫不能有效的遏制复发的肿瘤. 由上特点, 并结合免疫机制的效应可知, 其应该是最有可能导致HCC自发消退的原因.

然而, 如前所述, 尽管大量的体外实验表明, 许多肿瘤相关抗原都能有效激活抗肿瘤免疫, 但在活体内免疫系统却往往不能有效地抑制肿瘤进展, 这可能与体内微环境的免疫抑制作用有关; 而前期对HCC自发消退的流行病学研究也表明, 伴有肝硬化的患者自发消退发生率偏低, 而酒精相关的患者则较高, 考虑与肝硬化微环境作为滋生HCC的“土壤”会持续存在不易消除, 而酒精则较易戒除有关(待发表). 以上均提示肿瘤局部微环境在HCC转归中的重要性, 而如何有效地消除微环境对免疫的抑制有可能成为激活抗肿瘤免疫的关键. Kraman等<sup>[102]</sup>在鼠身上的实验表明, 如去除表达FAP的基质细胞, 具有免疫原性的肿瘤基质细胞和癌细胞在IFN- $\gamma$ 及TNF- $\alpha$ 介导下均可迅速发生缺氧性坏死. 这提示, 如果解除了局部的免疫抑制, 依靠免疫系统的作用是有可能会使得肿瘤发生完全消退的.

缺血、戒酒、抗抑郁、输血等有可能正是通过改善肿瘤的局部微环境而发挥作用: (1)缺血所致的坏死可解除局部肿瘤细胞对免疫系统的抑制, 同时坏死的细胞还可被抗原呈递细胞吞噬并提呈, 从而激发机体的抗肿瘤免疫. 临床研究表明, 射频消融、化疗栓塞等原位摧毁肿瘤组织的方法通常能改善患者的免疫状态并取得较好疗效<sup>[106,107]</sup>; (2)酒精、精神抑郁等导致的HCC普遍存在免疫调控异常及慢性炎症反应, 去除危险因素后, 有可能改善免疫状态并消除慢性炎症微环境而导致肿瘤的消退; (3)输血对免疫系统的抑制是普遍的, 其对细胞免疫的抑制固然不利于HCC的消退, 但对慢性炎症的抑制反而有可能消除微环境的不利影响, 激活特异性的抗肿瘤免疫; (4)中草药、西利马林、桑黄等均对免疫有一定的调节作用, 其中已证实西利马林可通过抗炎作用改善局部慢性炎症微环境.

### 3 结论

HCC的自发消退是一种很有趣的现象, 说明人体自身即存在能使肿瘤发生完全消退的机制. 探讨这种机制, 有可能开辟HCC治疗的一个全新领域. 目前研究工作较难开展, 最主要的瓶颈在于: HCC的自发消退是一个小概率事件, 且事先难以预测, 而到目前为止, 在实验室亦没能做

出相应的实验动物模型. 故很难获得合适的样本进行研究. 对已报道的病例进行统计分析不失为一种较好的方法.

本文通过对已报道的英文文献进行整理、统计, 并对自发消退的特点和各种可能的机制进行了分析. 结果显示: 免疫是最有可能导致HCC自发消退的原因, 其中又以免疫抑制微环境的解除更为关键; 缺血、戒酒、输血等都有可能通过解除免疫抑制并激活特异性抗肿瘤免疫而发挥作用, 但其具体的作用机制仍有待进一步的实验室研究才能阐明.

### 4 参考文献

- 1 Cole WH, Everson TC. Spontaneous regression of cancer: preliminary report. *Ann Surg* 1956; 144: 366-383
- 2 Cole WH. Relationship of causative factors in spontaneous regression of cancer to immunologic factors possibly effective in cancer. *J Surg Oncol* 1976; 8: 391-411
- 3 Cole WH. Efforts to explain spontaneous regression of cancer. *J Surg Oncol* 1981; 17: 201-209
- 4 Epstein RJ, Leung TW. Reversing hepatocellular carcinoma progression by using networked biological therapies. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 11-17
- 5 Oquiénena S, Guillen-Grima F, Iñarrairaegui M, Zozaya JM, Sangro B. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 254-257
- 6 Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, Waked I, Taylor-Robinson SD. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1301-1314
- 7 Alqutub A, Peck D, Marotta P. Spontaneous regression of a large hepatocellular carcinoma: case report. *Ger Med Sci* 2011; 9: Doc07
- 8 Storey RE, Huerta AL, Khan A, Laber DA. Spontaneous complete regression of hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2011; 28: 948-950
- 9 Oquiénena S, Iñarrairaegui M, Vila JJ, Alegre F, Zozaya JM, Sangro B. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: three case reports and a categorized review of the literature. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1147-1153
- 10 Kondo S, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Morizane C. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 407-411
- 11 Randolph AC, Tharalson EM, Gilani N. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma is possible and might have implications for future therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 804-809
- 12 Terasaki T, Hanazaki K, Shiohara E, Matsunaga Y, Koide N, Amano J. Complete disappearance of recurrent hepatocellular carcinoma with peritoneal dissemination and splenic metastasis: a unique clinical course after surgery. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 327-330
- 13 Li AJ, Wu MC, Cong WM, Shen F, Yi B. Spontaneous complete necrosis of hepatocellular carcinoma: a case report. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 152-154
- 14 Morimoto Y, Tanaka Y, Itoh T, Yamamoto S, Mizuno H, Fushimi H. Spontaneous necrosis of hepato-

### ■同行评价

本文对临床医生全面正确认识HCC的自然转归具有实际意义, 而且对于进一步探索 and 发现新型抗肿瘤的方法有一定的启迪作用.



- cellular carcinoma: a case report. *Dig Surg* 2002; 19: 413-418
- 15 Nakai T, Shimomura T, Hirokawa F. Spontaneous regression of recurrent hepatocellular carcinoma after TAE: possible mechanisms of immune mediation. *Int J Clin Oncol* 2001; 6: 149-152
  - 16 Gaffey MJ, Joyce JP, Carlson GS, Esteban JM. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 2779-2783
  - 17 Lam KC, Ho JC, Yeung RT. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: a case study. *Cancer* 1982; 50: 332-336
  - 18 Markovic S, Ferlan-Marolt V, Hlebanja Z. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 392-393
  - 19 Ayres RC, Robertson DA, Dewbury KC, Millward-Sadler GH, Smith CL. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Gut* 1990; 31: 722-724
  - 20 Chien RN, Chen TJ, Liaw YF. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 903-905
  - 21 Kaczynski J, Hansson G, Remotti H, Wallerstedt S. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 1998; 32: 147-150
  - 22 Lin TJ, Liao LY, Lin CL, Shih LS, Chang TA, Tu HY, Chen RC, Wang CS. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 579-582
  - 23 Ohta H, Sakamoto Y, Ojima H, Yamada Y, Hibi T, Takahashi Y, Sano T, Shimada K, Kosuge T. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with complete necrosis: case report. *Abdom Imaging* 2005; 30: 734-737
  - 24 Iiai T, Sato Y, Nabatame N, Yamamoto S, Makino S, Hatakeyama K. Spontaneous complete regression of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1628-1630
  - 25 Ohtani H, Yamazaki O, Matsuyama M, Horii K, Shimizu S, Oka H, Nebiki H, Kioka K, Kurai O, Kawasaki Y, Manabe T, Murata K, Matsuo R, Inoue T. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: report of a case. *Surg Today* 2005; 35: 1081-1086
  - 26 Grossmann M, Hoermann R, Weiss M, Jauch KW, Oertel H, Staebler A, Mann K, Engelhardt D. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1500-1503
  - 27 Matsuo R, Ogata H, Tsuji H, Kitazono T, Shimada M, Taguchi K, Fujishima M. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma--a case report. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1740-1742
  - 28 Misawa K, Hata Y, Manabe K, Matsuoka S, Saito M, Takada J, Sano F. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 1999; 34: 410-414
  - 29 Lee SC, Chung HW, Chung JB, Park YN, Ahn SH, Park SW, Chun CY, Moon YM, Kang JK, Park IS. Total necrosis of hepatocellular carcinoma due to spontaneous occlusion of feeding artery. *Yonsei Med J* 2002; 43: 123-127
  - 30 Gottfried EB, Steller R, Paronetto F, Lieber CS. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82: 770-774
  - 31 Suzuki M, Okazaki N, Yoshino M, Yoshida T. Spontaneous regression of a hepatocellular carcinoma--a case report. *Hepatogastroenterology* 1989; 36: 160-163
  - 32 Imaoka S, Sasaki Y, Masutani S, Ishikawa O, Furukawa H, Kabuto T, Kameyama M, Ishiguro S, Hasegawa Y, Koyama H. Necrosis of hepatocellular carcinoma caused by spontaneously arising arterial thrombus. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 359-362
  - 33 Izuishi K, Ryu M, Hasebe T, Kinoshita T, Konishi M, Inoue K. Spontaneous total necrosis of hepatocellular carcinoma: report of a case. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1122-1124
  - 34 Senturk H, Canbakan B, Cumali R. Regression of a hepatocellular carcinoma following treatment with octreotide and tamoxifen in a patient with advanced alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 719-720
  - 35 Tocci G, Conte A, Guarascio P, Visco G. Spontaneous remission of hepatocellular carcinoma after massive gastrointestinal haemorrhage. *BMJ* 1990; 300: 641-642
  - 36 Feo CF, Marrosu A, Scanu AM, Ginesu GC, Fancellu A, Migaleddu V, Porcu A. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: report of a case. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 933-936
  - 37 Jang TJ, Lee JL, Kim DH, Kim JR, Lee HK. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma--a case report. *Korean J Intern Med* 2000; 15: 147-150
  - 38 van Halteren HK, Salemans JM, Peters H, Vreugdenhil G, Driessen WM. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1997; 27: 211-215
  - 39 Kojima H, Tanigawa N, Kariya S, Komemushi A, Shomura Y, Sawada S, Arai E, Yokota Y. A case of spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with multiple lung metastases. *Radiat Med* 2006; 24: 139-142
  - 40 McDermott WV, Khetry U. Clear cell carcinoma of the liver with spontaneous regression of metastases. *J Surg Oncol* 1994; 57: 206-209
  - 41 Gómez Sanz R, Moreno Gonzalez E, Colina Ruiz-Delgado F, Garcia-Muñoz H, Ochando Cerdan F, Gonzalez-Pinto I. Spontaneous regression of a recurrent hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 323-328
  - 42 Jozuka H, Jozuka E, Suzuki M, Takeuchi S, Takatsu Y. Psycho-neuro-immunological treatment of hepatocellular carcinoma with major depression--a single case report. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 59-63
  - 43 Heianna J, Miyauchi T, Suzuki T, Ishida H, Hashimoto M, Watarai J. Spontaneous regression of multiple lung metastases following regression of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial embolization. A case report. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1560-1562
  - 44 Cheng HM, Tsai MC. Regression of hepatocellular carcinoma spontaneous or herbal medicine related? *Am J Chin Med* 2004; 32: 579-585
  - 45 Kato H, Nakamura M, Muramatsu M, Orito E, Ueda R, Mizokami M. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: two case reports and a literature review. *Hepatol Res* 2004; 29: 180-190
  - 46 Sato Y, Fujiwara K, Nakagawa S, Kanishima S, Ohta Y, Oka Y, Hayashi S, Oka H. A case of spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with bone metastasis. *Cancer* 1985; 56: 667-671
  - 47 Ozeki Y, Matsubara N, Tateyama K, Kokubo M, Shimoji H, Katayama M. Spontaneous complete necrosis of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 391-392
  - 48 Sibartie V, Moriarty J, Crowe J. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1050-1051
  - 49 Iwasaki M, Furuse J, Yoshino M, Moriyama N, Kanemoto H, Okumura H. Spontaneous regression



- of hepatocellular carcinoma: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 278-281
- 50 Park HS, Jang KY, Kim YK, Cho BH, Moon WS. Hepatocellular carcinoma with massive lymphoid infiltration: a regressing phenomenon? *Pathol Res Pract* 2009; 205: 648-652
  - 51 Toyoda H, Sugimura S, Fukuda K, Mabuchi T. Hepatocellular carcinoma with spontaneous regression of multiple lung metastases. *Pathol Int* 1999; 49: 893-897
  - 52 Nouse K, Uematsu S, Shiraga K, Okamoto R, Harada R, Takayama S, Kawai W, Kimura S, Ueki T, Okano N, Nakagawa M, Mizuno M, Araki Y, Shiratori Y. Regression of hepatocellular carcinoma during vitamin K administration. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6722-6724
  - 53 Nam SW, Han JY, Kim JI, Park SH, Cho SH, Han NI, Yang JM, Kim JK, Choi SW, Lee YS, Chung KW, Sun HS. Spontaneous regression of a large hepatocellular carcinoma with skull metastasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 488-492
  - 54 Jeon SW, Lee MK, Lee YD, Seo HE, Cho CM, Tak WY, Kweon YO. Clear cell hepatocellular carcinoma with spontaneous regression of primary and metastatic lesions. *Korean J Intern Med* 2005; 20: 268-273
  - 55 Blondon H, Fritsch L, Cherqui D. Two cases of spontaneous regression of multicentric hepatocellular carcinoma after intraperitoneal rupture: possible role of immune mechanisms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1355-1359
  - 56 Uenishi T, Hirohashi K, Tanaka H, Ikebe T, Kinoshita H. Spontaneous regression of a large hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombi: report of a case. *Surg Today* 2000; 30: 82-85
  - 57 Ohba K, Omagari K, Nakamura T, Ikuno N, Saeki S, Matsuo I, Kinoshita H, Masuda J, Hazama H, Sakamoto I, Kohno S. Abscopal regression of hepatocellular carcinoma after radiotherapy for bone metastasis. *Gut* 1998; 43: 575-577
  - 58 Meza-Junco J, Montaño-Loza AJ, Martínez-Benítez B, Cabrera-Aleksandrova T. Spontaneous partial regression of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic patient. *Ann Hepatol* 2007; 6: 66-69
  - 59 Mochizuki T, Takehara Y, Nishimura T, Takahashi M, Kaneko M. Regression of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156: 868-869
  - 60 Stoelben E, Koch M, Hanke S, Lossnitzer A, Gaertner HJ, Schentke KU, Bunk A, Saeger HD. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma confirmed by surgical specimen: report of two cases and review of the literature. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 447-452
  - 61 Takayasu K, Muramatsu Y, Shima Y, Moriyama N, Yamada T, Yoshida T, Makuuchi M, Kishi K. Necrosis of hepatocellular carcinoma as a result of subintimal injury incurred by hepatic angiography: report of two cases. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 979-983
  - 62 Hsu CY, Sun PL, Chang HC, Perng DS, Chen YS. Spontaneous regression of advanced hepatocellular carcinoma: a case report. *Cases J* 2009; 2: 6251
  - 63 Arakawa Y, Mori H, Ikegami T, Hanaoka J, Kanamoto M, Kanemura H, Morine Y, Imura S, Shimada M. Hepatocellular carcinoma with spontaneous regression: report of the rare case. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1770-1772
  - 64 Yano Y, Yamashita F, Kuwaki K, Fukumori K, Kato O, Kiyomatsu K, Sakai T, Yamamoto H, Yamasaki F, Ando E, Sata M. Partial spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: a case with high concentrations of serum lens culinaris agglutinin-reactive alpha fetoprotein. *Kurume Med J* 2005; 52: 97-103
  - 65 Magalotti D, Gueli C, Zoli M. Transient spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 2369-2371
  - 66 Takeda Y, Togashi H, Shinzawa H, Miyano S, Ishii R, Karasawa T, Takeda Y, Saito T, Saito K, Haga H, Matsuo T, Aoki M, Mitsuhashi H, Watanabe H, Takahashi T. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma and review of literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1079-1086
  - 67 Abiru S, Kato Y, Hamasaki K, Nakao K, Nakata K, Eguchi K. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma associated with elevated levels of interleukin 18. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 774-775
  - 68 Lee HS, Lee JS, Woo GW, Yoon JH, Kim CY. Recurrent hepatocellular carcinoma after spontaneous regression. *J Gastroenterol* 2000; 35: 552-556
  - 69 Ikeda M, Okada S, Ueno H, Okusaka T, Kuriyama H. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with multiple lung metastases: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 454-458
  - 70 Nakajima T, Moriguchi M, Watanabe T, Noda M, Fuji N, Minami M, Itoh Y, Okanoue T. Recurrence of hepatocellular carcinoma with rapid growth after spontaneous regression. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3385-3387
  - 71 Garrido Serrano A, Guerrero Igea FJ, Lepe Jiménez JA, Palomo Gil S. [Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic patient]. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 503-505
  - 72 Herrera Abián A, Erdozain Sosa JC, Muñoz Núñez F, Cerezo López E, Presa Valle M, Molina Pérez E, Lizasoain Urkola J, Segura Cabral JM. [Hepatocellular carcinoma: is spontaneous regression possible?]. *Rev Esp Enferm Dig* 1995; 87: 476-479
  - 73 Lee S, Kim C, Lee SC, Kim SE, Park YN, Song KH, Han KH, Chon CY, Moon YM. A case of spontaneous necrosis of hepatocellular carcinoma after development of pneumonia. *Korean J Hepatol* 2001; 7: 330-335
  - 74 Hong JH, Seo DD, Jeon TJ, Oh TH, Shin WC, Choi WC, Cho HS. [A case of spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with multiple lung metastases]. *Korean J Gastroenterol* 2010; 55: 133-138
  - 75 Matsumata T, Takesue F, Suehiro T, Maeda T, Itasaka H, Yoshida K. [Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: a case report]. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1998; 89: 20-27
  - 76 Barreca G, Lucisano A, Lauria A, Abbagnara F, Colletti G. [Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. Report of a case]. *Radiol Med* 2000; 99: 482-484
  - 77 Ledesma S, Boada L, Titó L, Armengol S, Torres M. [Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma]. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 469-470
  - 78 Reñé Espinet JM, Ruiz González A, Buenestado García J, Rubio Caballero M. [The spontaneous regression of a hepatocellular carcinoma]. *Rev Esp Enferm Dig* 1992; 81: 60-61
  - 79 廖晓锋, 易继林, 杨志芳, 李兴睿. 肝细胞癌化疗栓塞后肿瘤微血管密度的变化. *华中科技大学学报(医学版)* 2002; 31: 544-546
  - 80 韩国宏, 黄高升, 郭庆林, 郭宇良. 肝细胞癌栓塞后坏死的病理学观察. *解放军医学杂志* 1995; 20: 55
  - 81 李爱华, 赵刚. 酒精性肝病发病机制的研究进展. *吉林医学* 2010; 31: 2670-2672
  - 82 李春英, 邹金海, 刘晨第, 黄青霞, 宋慧. 戒酒与酒精性

- 肝纤维化. 临床消化病杂志 2008; 20: 309-311
- 83 Kato K, Nishimura D, Sano H, Katada N, Sugimoto Y, Noba H, Yoshino M, Samori T, Mitani Y, Takeichi M. [Long-term follow-up study of alcoholic liver disease]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1990; 87: 1829-1836
  - 84 Lu YS, Hsu C, Li CC, Kuo SH, Yeh KH, Yang CH, Hsu CH, Wu CY, Cheng AL. Phase II study of combination doxorubicin, interferon-alpha, and high-dose tamoxifen treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 815-819
  - 85 Taylor OM, Benson EA, McMahon MJ. Clinical trial of tamoxifen in patients with irresectable pancreatic adenocarcinoma. The Yorkshire Gastrointestinal Tumour Group. *Br J Surg* 1993; 80: 384-386
  - 86 Mandlekar S, Kong AN. Mechanisms of tamoxifen-induced apoptosis. *Apoptosis* 2001; 6: 469-477
  - 87 鲁小梅, 王盛, 刘瑞江, 范如霖, 宋勤华. 水飞蓟素抗肿瘤作用及其机制研究进展. 中国药理学与毒理学杂志 2009; 23: 320-324
  - 88 张问, 焦燕, 李航, 李敬轩, 蔡云, 李红, 杨世杰. 裂隙木层孔菌抗肿瘤作用及其机制研究. 中草药 2011; 42: 2047-2050
  - 89 张爽, 李红, 杨世杰. 缝裂层孔菌对小鼠的抑瘤及免疫调节作用. 吉林大学学报(医学版) 2006; 32: 964-967
  - 90 马博, 李中琦, 马志敏. 消化系统癌症病人抑郁情绪和细胞免疫的研究. 中国行为医学科学与脑科学杂志 2002; 11: 49-50
  - 91 Eschwege F. Depression and Cancer. *Encephale* 1994; 20: 657
  - 92 伍志臻, 陈福国. 五项细胞免疫指标与抑郁性神经症的相关性研究. 上海医学检验杂志 1999; 14: 280-281
  - 93 郭雅春, 林琼林, 章霞, 彭燕, 郑全荣, 徐晶心. 临床输血对患者免疫功能的影响及意义. 临床血液学杂志 2011; 24: 614-616
  - 94 贾文焯, 韦军民. 输血对免疫系统的影响. 中国实用外科杂志 2007; 27: 171-173
  - 95 Thimme R, Neagu M, Boettler T, Neumann-Haefelin C, Kersting N, Geissler M, Makowiec F, Obermaier R, Hopt UT, Blum HE, Spangenberg HC. Comprehensive analysis of the alpha-fetoprotein-specific CD8+ T cell responses in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48: 1821-1833
  - 96 Komori H, Nakatsura T, Senju S, Yoshitake Y, Motomura Y, Ikuta Y, Fukuma D, Yokomine K, Harao M, Beppu T, Matsui M, Torigoe T, Sato N, Baba H, Nishimura Y. Identification of HLA-A2- or HLA-A24-restricted CTL epitopes possibly useful for glypican-3-specific immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2689-2697
  - 97 Korangy F, Ormandy LA, Bleck JS, Klempnauer J, Wilkens L, Manns MP, Greten TF. Spontaneous tumor-specific humoral and cellular immune responses to NY-ESO-1 in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4332-4341
  - 98 Shang XY, Chen HS, Zhang HG, Pang XW, Qiao H, Peng JR, Qin LL, Fei R, Mei MH, Leng XS, Gnjatich S, Ritter G, Simpson AJ, Old LJ, Chen WF. The spontaneous CD8+ T-cell response to HLA-A2-restricted NY-ESO-1b peptide in hepatocellular carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6946-6955
  - 99 Bricard G, Bouzourene H, Martinet O, Rimoldi D, Halkic N, Gillet M, Chaubert P, Macdonald HR, Romero P, Cerottini JC, Speiser DE. Naturally acquired MAGE-A10- and SSX-2-specific CD8+ T cell responses in patients with hepatocellular carcinoma. *J Immunol* 2005; 174: 1709-1716
  - 100 Zerbini A, Pilli M, Soliani P, Ziegler S, Pelosi G, Orlandini A, Cavallo C, Uggeri J, Scandroglio R, Crafa P, Spagnoli GC, Ferrari C, Missale G. Ex vivo characterization of tumor-derived melanoma antigen encoding gene-specific CD8+ cells in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 40: 102-109
  - 101 Mizukoshi E, Nakamoto Y, Marukawa Y, Arai K, Yamashita T, Tsuji H, Kuzushima K, Takiguchi M, Kaneko S. Cytotoxic T cell responses to human telomerase reverse transcriptase in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2006; 43: 1284-1294
  - 102 Kraman M, Bambrough PJ, Arnold JN, Roberts EW, Magiera L, Jones JO, Gopinathan A, Tuveson DA, Fearon DT. Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein-alpha. *Science* 2010; 330: 827-830
  - 103 Ahmad M, Rees RC, Ali SA. Escape from immunotherapy: possible mechanisms that influence tumor regression/progression. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 844-854
  - 104 Yang L, Carbone DP. Tumor-host immune interactions and dendritic cell dysfunction. *Adv Cancer Res* 2004; 92: 13-27
  - 105 王李杰, 白莉. 原发性肝癌与炎症关系的研究进展. 癌症进展 2010; 8: 357-365
  - 106 姜春林, 匡铭. 肝癌热消融治疗引起免疫增强机制的研究进展. 中国病理生理杂志 2011; 27: 1020-1024
  - 107 郑映斌, 郑云. 肝癌局部消融治疗的研究进展. 癌症 2009; 28: 1219-1224

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)