

肝癌免疫逃逸与免疫治疗的研究进展

胡高裕, 黄赞松

■背景资料

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)素有“癌中之王”的称号,病程短,约80%的病例发现时已属中晚期,无法接受根治性手术,而免疫治疗可以调节机体的免疫功能,达到减少或延缓HCC的发生发展、提高患者的生存质量及延长生存期的目的,已成为医学界的研究热点。

胡高裕, 桂林医学院研究生学院 广西壮族自治区桂林市 541000

黄赞松, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

胡高裕, 在读硕士, 主要从事肝癌的基础与临床研究。

广西自然科学基金资助项目, No. 桂科自0542119

广西高校优秀人才基金资助项目, No. 桂教人20077029

广西卫生厅课题基金重点基金资助项目, No. 桂卫重200887

作者贡献分布: 本文综述由胡高裕完成; 黄赞松审核。

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市城东路98号, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科。1019846481@qq.com

电话: 0776-2846532

收稿日期: 2014-03-06 修回日期: 2014-04-02

接受日期: 2014-04-09 在线出版日期: 2014-05-28

Study progress in immune escape mechanism and immunotherapy for primary hepatocellular carcinoma

Gao-Yu Hu, Zan-Song Huang

Gao-Yu Hu, Graduate College of Guilin Medical College, Guilin 541000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Institute of Digestive Disease, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 0542119; the Higher Talents Funded Projects of Guangxi, No. 20077029; the Health Department Key Foundation of Guangxi, No. 200887

Correspondence to: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 98 Chengxiang Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2014-03-06 Revised: 2014-04-02

Accepted: 2014-04-09 Published online: 2014-05-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor as well as a big threat to human health. The occurrence, development and prognosis of HCC are closely relevant to the immune escape and immune function in HCC patients. HCC patients, especially those in the terminal stage of the disease, have impaired immune function, which leads to reduced quality of life and raised death rate. Since immunother-

apy can regulate the immune function to reduce recurrence and metastasis, improve the life quality and prolong survival, it has become an important part of comprehensive treatment for HCC. In this paper, we review the latest progress in research of immune escape mechanism and immunotherapy for primary HCC.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Immunotherapy; Immune escape; Experimental research; Clinical application

Hu GY, Huang ZS. Study progress in immune escape mechanism and immunotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(15): 2116-2121
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2116.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i15.2116>

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是对人类健康威胁较大且常见的恶性肿瘤,其发生、进展和转归与肿瘤细胞的免疫逃逸及机体免疫系统的功能密切相关。HCC患者,尤其当病情进展至中晚期,机体免疫功能低下,致使患者生存质量降低,死亡率升高。而免疫治疗可以调节机体的免疫功能,达到减少HCC的复发转移、提高患者生存质量及延长生存期的目的,已成为HCC综合治疗的重要组成部分。故本文就HCC的免疫逃逸机制、免疫治疗实验及其临床应用研究的概况及最新研究成果作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞癌; 免疫治疗; 免疫逃逸; 实验研究; 临床应用

核心提示: 本文对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)免疫逃逸分子机制及其免疫治疗方面的概况和最新研究成果进行综述,对HCC的免疫逃逸、免疫治疗实验及临床应用研究有一定价值。

■同行评议者

程树群, 副教授, 第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗三科

胡高裕, 黄赞松. 肝癌免疫逃逸与免疫治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(15): 2116-2121 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2116.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i15.2116>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)素有“癌中之王”的称号, 病程短、治疗困难, 严重威胁着人类的生命健康^[1]. 据统计, 其病死率居全球所有肿瘤第3位^[2], 我国每年HCC发病约36万例、死亡约35万例^[3], 且有上升趋势. HCC主要与肝硬化、慢性乙型或丙型病毒性肝炎、黄曲霉毒素及酗酒等因素有关. 已有研究表明, HCC的发生、进展与复发和肿瘤细胞的免疫逃逸及机体免疫系统的功能密切相关^[4,5]. 目前手术切除仍为其最有效的根治方法^[6], 但大多数患者发现时病程已属中晚期, 常伴肝功能异常, 机体免疫功能低下, 只有不到30%的病例能接受手术治疗^[7]. 因此, HCC的免疫治疗已成为医学界的研究热点, 其独特之处在于他能增强机体的免疫功能确保患者顺利完成手术、介入、放疗等创伤性治疗并可激发对肿瘤的特异性免疫, 以达到延缓或减少肿瘤的复发与转移, 提高患者生存质量, 甚至治愈肿瘤的目的. 现就该领域的研究概况进行综述.

1 HCC的免疫逃逸机制

肝脏是机体的免疫特惠器官^[8], 拥有独特的免疫系统, 具备免疫监视功能, 能将偶然出现的肿瘤细胞作为异物加以清除. 但HCC在机体免疫系统打击下仍能发生、进展和转移, 说明其有独特的自我保护机制, 即通过抗原的表达异常, 代谢产物与细胞因子的异常分泌和肝癌细胞所处的免疫微环境发生改变等途径来逃避机体免疫系统的识别与攻击^[9], 发生肿瘤免疫逃逸.

1.1 分泌免疫抑制因子 肿瘤细胞可分泌转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)等抑制性细胞因子抑制机体抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)、T细胞的功能, 导致机体处于免疫效能低下或抑制状态, 从而在免疫应答的诱导和效应等多个环节上抑制宿主抗肿瘤免疫反应.

TGF- β 对肿瘤具有双重调控作用: 在肿瘤始发期, 可抑制细胞增殖、启动细胞分化或凋亡; 进展期则失去该作用, 而表现为抑制机体免疫

反应、刺激血管生成及诱导上皮-间充质转化等作用, 为肿瘤细胞增殖、侵袭及转移提供良好的微环境^[10-12]. TGF- β 1为TGF- β 的一个亚型, 是一种具有生物活性且在肝脏含量较高的多肽类细胞调节因子, 在正常肝组织中, 主要由间质细胞产生, 若其表达异常升高则常见于肝癌^[13]、结肠癌^[14]及胰腺癌^[15]等疾病, 其在肿瘤中主要参与诱导细胞凋亡, 抑制天然免疫及刺激调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)生成等活动而破坏机体的抗肿瘤免疫反应, 导致肿瘤的恶性进展^[16].

IL-10属Th2型细胞因子, 来源于单核巨噬细胞、Treg和肿瘤本身^[17], 可通过多种方式发挥免疫抑制作用, 促进肝癌细胞发生免疫逃逸: 如通过降低APC表面主要组织相容性复合体II(major histocompatibility complex II, MHC II)类分子和CD80/86等共刺激分子的表达, 减弱APC的抗原提呈能力^[18]; 通过作用于初始CD4⁺ T细胞抑制Th1细胞的分泌, 进而影响Treg细胞的成熟与功能^[19]; 还可通过降低抗原提呈相关转运蛋白的表达, 间接使细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL)处于免疫无能状态^[20]. 研究表明肿瘤细胞过量表达环氧化酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)分子, 也可促进肿瘤细胞的免疫逃逸^[21], 并与IL-10的表达量上升有关.

另有研究表明血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[22]、IL-6^[23]均与HCC的免疫逃逸有关.

1.2 抑制DC的分化和成熟、诱导DC凋亡 树突状细胞(dendritic cells, DC)是体内功能最强的专职性APC, 广泛分布于全身组织和脏器, 血中含量较少, 但能提呈抗原及诱导初始T细胞活化, 在肿瘤的免疫反应中发挥着极为重要的作用. 成熟DC因高表达MHC II/I类分子、CD80/86、ICAM-1等分子, 其摄取、处理抗原能力较弱, 而提呈抗原、启动免疫应答能力强. 研究发现, HCC患者中升高的AFP可使DC凋亡, 引起DC分泌的IL-12、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)减少, 从而引起DC功能缺失^[24]. 邱双健等^[25]发现肝癌上清液与DC共培养可抑制DC的最终成熟, 与正常成熟的DC比较表现为, MHC I/II类分子及CD80/86等共刺激分子和CD1a的阳性率降低, 其刺激T细胞活化增殖的能力亦明显下降, 导致外周血中的DC抗原提呈功能发生障碍, 进而影响机体的免疫应答, 促进肿瘤的恶性进展.

■研究前沿

目前HCC免疫逃逸的分子机制取得较大进展, 多种免疫治疗方案已应用于临床并表现出一定的效果, 但其逃逸的确切机制及药物的作用机制亟待阐明.

■创新盘点

本文对HCC免疫逃逸机制及免疫治疗的概况和最新研究成果进行综述,内容全面并且新颖。

1.3 T细胞亚群数量的变化 T细胞源于骨髓的淋巴样干细胞,在胸腺中发育成熟,可分为CD4⁺、CD8⁺、Treg及CTL等细胞亚群。CD8⁺增多是导致宿主细胞免疫损害的基础,CD4⁺减少可导致恶性细胞发生免疫逃逸,因此CD4⁺与CD8⁺的比值可作为反映该损害的敏感指标^[26]。研究表明Treg可通过多种途径抑制肿瘤免疫,该细胞数量增多与HCC的发生、侵袭及预后关系密切^[27,28]。CTL通常指表达TCRαβ CD8⁺ CTL细胞,主要通过穿孔素/颗粒酶、Fas/FasL两条途径对靶细胞(含肿瘤细胞)进行高效、特异地杀伤^[29],且不损害正常组织。张娇等^[30]研究发现,表达无功能Fas或低表达Fas的肝癌细胞可抵制Fas介导的凋亡并反击免疫细胞使T细胞凋亡,同时其表达的FasL也抑制了T细胞的免疫效能,从而逃避CTL的攻击,发生免疫逃逸。

1.4 无或弱抗原性瘤细胞存活 肿瘤抗原是指细胞恶变过程中出现的新抗原、肿瘤细胞异常表达的抗原物质的总称,能诱导机体产生抗肿瘤免疫反应。若肿瘤细胞表达的抗原与正常蛋白差别很小,或抗原性弱,则无法诱导机体产生足够强度的抗肿瘤免疫应答以清除肿瘤细胞。甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是HCC的相关抗原,在胎儿早期主要由肝脏合成,出生后合成明显受抑。当肝细胞恶变时,相关基因重新被激活,使该抗原重新合成以致血中AFP含量明显升高。但是,由于AFP曾在胚胎期出现过,宿主对其已形成免疫耐受,故抗原性很弱,难以引起宿主免疫系统对肿瘤细胞的有效杀伤^[31]。

1.5 干扰素-γ水平降低或其受体表达下调 干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)为II型干扰素,具有促进MHC分子表达和抗原提呈,诱导Th1、抑制Th2细胞分化等功能。已有研究表明,HCC患者体内IFN-γ水平降低可导致免疫逃逸的发生,但适量补给IFN-γ后,免疫逃逸现象并不能被逆转,肿瘤仍能恶性进展,这可能与分泌调节功能障碍^[32]或IFN-γ受体表达下调有关^[23]。IFN-γ在HCC演变过程中的作用较为复杂,肝癌细胞逃避IFN-γ抗肿瘤作用机制有待进一步研究。

1.6 肝癌细胞的“漏逸” “漏逸”是指由于癌细胞的生长速度超过了宿主的抗肿瘤免疫效应限度,致使机体不能对其进行有效地清除。

2 HCC免疫治疗的实验研究

2.1 瘤苗治疗 瘤苗治疗是将具有免疫原性的瘤

苗注入荷瘤宿主,以激活宿主的抗肿瘤特异性免疫反应,从而达到治疗肿瘤或预防复发的目的。常用于HCC治疗的疫苗有AFP多肽疫苗和DC疫苗等。Lan等^[33]将AFP和HSP70基因重组得到的DNA疫苗注入荷瘤小鼠体内,发现其能诱导出CTL的抗肿瘤效能,使荷瘤小鼠肿瘤消退和生存期延长,并且无明显不良反应。

2.2 细胞因子治疗 细胞因子治疗是指将具备抗肿瘤免疫活性的细胞因子注入患者体内,可产生肿瘤杀伤效应,从而取得一定的治疗效果。目前常用的细胞因子有IFN、TNF及粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)等。彭宝岗等^[34]将TNF-α或INF-γ直接注入人肝癌裸鼠肝内移植瘤体内,结果发现联合应用具有协同抗癌效果,用药后瘤体呈大片状坏死,血AFP浓度降低,小鼠生存期延长。郭银燕等^[35]将小鼠肝癌细胞株H22注入小鼠右腋下皮下构建移植瘤模型,根据其干预方式的不同分为H22-GM-CSF组、H22组及PBS对照组,然后应用流式细胞术(flow cytometry, FCM)和CCK-8法分别检测各组小鼠外周血T细胞亚群及脾细胞CTL的杀伤活性,结果显示H22-GM-CSF组小鼠外周血中CD8⁺ T的含量和CTL杀伤活性高于H22组及对照组,肿瘤体积小于其他两组,提示GM-CSF分泌可增强GM-CSF分泌型肝癌细胞疫苗的免疫效果,进而抑制肿瘤细胞的生长。

2.3 免疫细胞治疗 继淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine activated killer cells, LAK)^[36]、肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)^[37]用于治疗肿瘤后,陆续发现了一些新的免疫效应细胞,近年研究较多的有:细胞因子诱导的杀伤(cytokine induced killer, CIK)细胞、DC-CIK细胞等。李卿等^[38]将肝癌细胞株BEL-7402注入裸鼠右腋下皮下建立移植瘤模型,然后根据给予治疗措施的不同,分为DC-CIK组、索拉菲尼组、联合组及生理盐水对照组,结果显示,联合组对癌细胞的诱导凋亡率及杀伤率显著高于其他治疗组,显示出良好的应用前景。

2.4 中医药治疗 中药不仅可以减轻放化疗的毒副作用、增加化疗药物的敏感性,且在提高机体免疫功能、提高生活质量及延长生存期等方面疗效独特,已成为肿瘤研究领域的一大热点。肖顺汉等^[39]建立小鼠肝癌H22移植性肿瘤模型,然后给予黄芪多糖灌胃治疗,采用ELISA法检测小鼠血清中TNF-α、IL-2等细胞因子水平,结果

发现在剂量为50和100 mg/kg时, 其对荷瘤小鼠H22的抑瘤率分别为32.84%和45.09%且可提高脾、胸腺指数和血清中IL-2、TNF- α 的水平, 说明黄芪多糖能提高机体的免疫功能和抗肿瘤活性. 研究发现, 苦参碱联用顺铂(cisplatin, DDP)能抑制小鼠H22肝癌移植瘤的生长, 抑瘤率高达86.2%, 作用机制可能与其调节机体的免疫功能、促进肝癌细胞凋亡等有关^[40,41].

3 HCC免疫治疗的临床应用研究

在肿瘤的系统治疗中, 生物免疫治疗起到重要作用, 已有资料表明其对多种肿瘤有明显疗效, 近年来HCC免疫治疗的临床应用取得很大进展. 有研究^[42]发现源于HCC患者携带有AFP和IL-2基因的DC共转染能增强CTL的细胞毒性、显著增加IL-2和IFN- γ 的产量, 从而促进诱导机体的特异性抗肿瘤免疫, 为HCC提供了一种有前景的新型基因疗法. 研究显示, 基因重组牛痘病毒JX-594治疗晚期HCC效果显著, 可激活机体的免疫效应并能直接溶解肿瘤使之明显缩小^[43], 其II期临床试验显示实验组与对照组的中位生存期分别为14.1和6.7 mo, 无明显不良反应^[44]. 大量的研究表明免疫治疗与其他疗法联用治疗HCC效果更佳.

3.1 HCC手术前后应用免疫治疗 手术切除是目前根治HCC最有效的方法, 但对机体创伤较大且患者术后易发生复发和转移, 而免疫治疗在提高患者对手术的耐受力、改善生活质量、预防或延迟HCC的复发和转移及延长生存期等方面发挥着重要作用. 徐青等^[45]将103例确诊为HCC患者分为两组: 即采用胸腺肽 α 1+手术治疗的35例设为A组, 其余68例仅采用手术治疗设为B组, 用FCM和MTT比色法分别检测T细胞亚群变化及IL-2的活性, 结果显示A组患者术前和术后1、2 wk的CD4⁺/CD8⁺高于B组且A组的IL-2术后2 wk也增高, 这表明HCC围手术期应用胸腺肽 α 1治疗可提高患者围手术期的免疫功能.

3.2 与放化疗联合 放化疗联用免疫疗法治疗HCC不仅可减轻其不良反应, 还具有协同增效的作用. Hu等^[46]使用IFN- α 联合化疗试剂(包括5-FU、DDP等)治疗了76例行肝癌切除加癌栓取出术的HCC并门静脉癌栓患者, 其中29例使用联合治疗, 其他47例作为对照. 结果显示, 术后治疗组3年累积存活率及中位生存时间较对照组明显升高, 提示两者联合治疗有助于提高患

者的生存率. 熊墨年等^[47]将H22细胞注入小鼠右腋下皮下造模, 然后用益气消瘤方(由生晒参、黄芪、白术等组成)灌胃加环磷酰胺(cycophosphamide/cytosan, CTX)腹腔注射, 结果显示益气消瘤方对HCC或CTX造成的免疫抑制具有调节作用, 表现为T细胞活力及巨噬细胞吞噬指数的增高.

3.3 与局部治疗联用 肝动脉化疗栓塞(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)是HCC非手术治疗的首选方案, 可提高患者的3年生存率, 若合用免疫治疗, 效果更佳. Nakamoto等^[48]将以DC为基础的免疫治疗策略联合局部区域疗法用于13例经TACE治疗后的HCC患者, 结果显示其无复发存活率较对照组显著延长. 卢琳琳等^[49]收集了67例中晚期HCC住院患者, 将单用微波消融(percutaneous microwave coagulation therapy, PMCT)治疗的32例设为PMCT组, PMCT联合自体CIK细胞干预的35例患者设为联合治疗组, 结果显示患者AFP定量明显下降, 下降率分别为40.6%和65.7%, 且CD3⁺比例和CD4⁺/CD8⁺比值上升, 表明二者联用可改善患者免疫功能, 为不适合手术或其他疗法效果差的HCC患者提供了一种新且有效的治疗策略.

4 结论

多年来国内外对HCC免疫逃逸及治疗的研究可谓如火如荼, 目前其免疫逃逸的分子机制取得较大进展, 多种免疫治疗方案已应用于临床并表现出一定的效果, 尤其是在改善患者生存质量、延长生存期、降低复发率和死亡率等方面有着重要的意义, 与其他疗法联用效果更佳, 已成为HCC综合治疗的重要组成部分. 但仍然存在一些问题急需解决: (1)HCC发生、演变与复发的免疫逃逸确切机制亟待阐明; (2)HCC的免疫制剂较多, 但多数药物疗效局限, 且其作用机理尚不确切; (3)中药药物间相互配伍能产生协同效益甚至出现新的功用, 但目前的研究仅侧重于单味中药的经典机制, 对复方制剂的作用机理研究较少且其临床疗效缺乏统一判定标准, 不利于应用推广; (4)中医的个体化与西医的系统化治疗HCC研究还没有足够的技术支持, 应该加强中西医结合治疗该病的循证医学研究^[50]. 相信随着大规模随机对照实验研究的开展以及肿瘤免疫学和药理学的发展, 新的研究与开发有望进一步明确HCC的免疫逃逸机制, 提高

■应用要点

本文通过综述HCC免疫逃逸及免疫治疗的概况及进展, 对了解免疫逃逸的相关原理、免疫治疗方案的选择等方面有着非常重要的理论指导及临床应用价值.

同行评价

本文选题有重要理论和实用价值,为HCC免疫治疗方案的选择和进一步研究策略等方面提供了有意义的参考信息。

免疫治疗的效能与特异性,从而使免疫治疗在临床上发挥更为重要的作用,为HCC患者带来福音。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 929-946
- 2 Livraghi T, Mäkisalo H, Line PD. Treatment options in hepatocellular carcinoma today. *Scand J Surg* 2011; 100: 22-29 [PMID: 21482502]
- 3 Chen JG, Zhang SW. Liver cancer epidemic in China: past, present and future. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 59-69 [PMID: 21144900 DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.11.002]
- 4 唐耘天, 唐步坚. 原发性肝癌免疫治疗的研究进展. 中国癌症防治杂志 2013; 5: 79-82
- 5 Willimsky G, Schmidt K, Loddenkemper C, Gellermann J, Blankenstein T. Virus-induced hepatocellular carcinomas cause antigen-specific local tolerance. *J Clin Invest* 2013; 123: 1032-1043 [PMID: 23454765 DOI: 10.1172/JCI64742]
- 6 Jarnagin WR. Management of small hepatocellular carcinoma: a review of transplantation, resection, and ablation. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1226-1233 [PMID: 20405327 DOI: 10.1245/s10434-010-0978-3]
- 7 Matar P, Alaniz L, Rozados V, Aquino JB, Malvicini M, Atorrasagasti C, Gidekel M, Silva M, Scharovsky OG, Mazzolini G. Immunotherapy for liver tumors: present status and future prospects. *J Biomed Sci* 2009; 16: 30 [PMID: 19272130 DOI: 10.1186/1423-0127-16-30]
- 8 Nemeth E, Baird AW, O'Farrelly C. Microanatomy of the liver immune system. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 333-343 [PMID: 19639317 DOI: 10.1007/s00281-009-0173-4]
- 9 张晶. 黏附分子与肿瘤免疫逃逸. 实用肿瘤杂志 2004; 19: 449-452
- 10 Moore-Smith L, Pasche B. TGFBR1 signaling and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011; 16: 89-95 [PMID: 21461994 DOI: 10.1007/s10911-011-9216-2]
- 11 Zhong Z, Carroll KD, Policarpio D, Osborn C, Gregory M, Bassi R, Jimenez X, Prewett M, Liebisch G, Persaud K, Burtrum D, Wang S, Surguladze D, Ng S, Griffith H, Balderes P, Doody J, Schwartz JD, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ludwig DL, Witte L, Zhu Z, Wu Y. Anti-transforming growth factor beta receptor II antibody has therapeutic efficacy against primary tumor growth and metastasis through multi-effects on cancer, stroma, and immune cells. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1191-1205 [PMID: 20145179 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1634]
- 12 Zakrzewski PK, Cygankiewicz AI, Mokrosiński J, Nowacka-Zawisza M, Semczuk A, Rechberger T, Krajewska WM. Expression of endoglin in primary endometrial cancer. *Oncology* 2011; 81: 243-250 [PMID: 22116456 DOI: 10.1159/000334240]
- 13 Mamiya T, Yamazaki K, Masugi Y, Mori T, Effendi K, Du W, Hibi T, Tanabe M, Ueda M, Takayama T, Sakamoto M. Reduced transforming growth factor-beta receptor II expression in hepatocellular carcinoma correlates with intrahepatic metastasis. *Lab Invest* 2010; 90: 1339-1345 [PMID: 20531292 DOI: 10.1038/labinvest.2010.105]
- 14 Liu XQ, Rajput A, Geng L, Ongchin M, Chaudhuri A, Wang J. Restoration of transforming growth factor-beta receptor II expression in colon cancer cells with microsatellite instability increases metastatic potential in vivo. *J Biol Chem* 2011; 286: 16082-16090 [PMID: 21454688 DOI: 10.1074/jbc.M111.221697]
- 15 Xu CC, Wu LM, Sun W, Zhang N, Chen WS, Fu XN. Effects of TGF- β signaling blockade on human A549 lung adenocarcinoma cell lines. *Mol Med Rep* 2011; 4: 1007-1015 [PMID: 21725601 DOI: 10.3892/mmr.2011.530]
- 16 Feng X, Li B, Ye H, Long D. Increased frequency of CD4+CD25(high)Foxp3+ regulatory T cells in patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2011; 59: 309-314 [PMID: 21633918 DOI: 10.1007/s00005-011-0127-0]
- 17 Hoechst B, Ormandy LA, Ballmaier M, Lehner F, Krüger C, Manns MP, Greten TF, Korangy F. A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells. *Gastroenterology* 2008; 135: 234-243 [PMID: 18485901 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.020]
- 18 Wilke CM, Wei S, Wang L, Kryczek I, Kao J, Zou W. Dual biological effects of the cytokines interleukin-10 and interferon- γ . *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60: 1529-1541 [PMID: 21918895 DOI: 10.1007/s00262-011-1104-5]
- 19 周琳, 周光炎, 路丽明. IL-10的双向免疫调节作用. 细胞与分子免疫学杂志 2012; 28: 1100-1102
- 20 Kurte M, López M, Aguirre A, Escobar A, Aguillón JC, Charo J, Larsen CG, Kiessling R, Salazar-Onfray F. A synthetic peptide homologous to functional domain of human IL-10 down-regulates expression of MHC class I and Transporter associated with Antigen Processing 1/2 in human melanoma cells. *J Immunol* 2004; 173: 1731-1737 [PMID: 15265902]
- 21 Mocellin S, Marincola FM, Young HA. Interleukin-10 and the immune response against cancer: a counterpoint. *J Leukoc Biol* 2005; 78: 1043-1051 [PMID: 16204623]
- 22 Nagaoka S, Yoshida T, Akiyoshi J, Akiba J, Hisamoto T, Yoshida Y, Abe M, Koga H, Toirimura T, Ueno T, Sata M. The ratio of serum placenta growth factor to soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 predicts the prognosis of hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2010; 23: 1647-1654 [PMID: 20428821]
- 23 Ognjanovic S, Yuan JM, Chaptman AK, Fan Y, Yu MC. Genetic polymorphisms in the cytokine genes and risk of hepatocellular carcinoma in low-risk non-Asians of USA. *Carcinogenesis* 2009; 30: 758-762 [PMID: 19126646 DOI: 10.1093/carcin/bgn286]
- 24 邱双健. 树突状细胞与肝癌的免疫逃逸. 世界华人消化杂志 2005; 13: 429-431
- 25 邱双健, 叶胜龙, 吴志全, 樊嘉, 汤钊猷. 肝癌细胞上清液树突状细胞的抑制作用与NF-KB通路有关. 中华肝胆外科杂志 2004; 10: 558-561
- 26 Schmidt N, Neumann-Haefelin C, Thimme R. Cellular immune responses to hepatocellular carcinoma: lessons for immunotherapy. *Dig Dis* 2012; 30: 483-491 [PMID: 23108304 DOI: 10.1159/000341697]
- 27 Wu H, Chen P, Liao R, Li YW, Yi Y, Wang JX, Cai XY, He HW, Jin JJ, Cheng YF, Fan J, Sun J, Qiu SJ. Intratumoral regulatory T cells with higher prevalence and more suppressive activity in hepatocellular carcinoma patients. *J Gastroenterol Hepatol*

- 2013; 28: 1555-1564 [PMID: 23517245 DOI: 10.1111/jgh.12202]
- 28 Qin LX. Inflammatory immune responses in tumor microenvironment and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Microenviron* 2012; 5: 203-209 [PMID: 22678823 DOI: 10.1007/s12307-012-0111-1]
- 29 Yang S, Haluska FG. Treatment of melanoma with 5-fluorouracil or dacarbazine in vitro sensitizes cells to antigen-specific CTL lysis through perforin/granzyme- and Fas-mediated pathways. *J Immunol* 2004; 172: 4599-4608 [PMID: 15034078]
- 30 张娇, 刘倩, 毛海婷, 孙琳. 肝癌细胞系Fas/FasL功能与免疫逃逸机制探讨. *山东大学学报(医学版)* 2006; 44: 244-247
- 31 蔡秀军, 沈柏用. 原发性肝癌免疫治疗进展. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 742-744
- 32 王拱辰, 施广霞. 肝细胞癌免疫逃逸机制的研究进展. *胃肠病学和肝病杂志* 2012; 21: 975-980
- 33 Lan YH, Li YG, Liang ZW, Chen M, Peng ML, Tang L, Hu HD, Ren H. A DNA vaccine against chimeric AFP enhanced by HSP70 suppresses growth of hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 1009-1016 [PMID: 17186291]
- 34 彭宝岗, 何强, 梁力建, 周凡, 吕明德. 肿瘤坏死因子- α 联合干扰素- γ 治疗肝癌的实验研究. *中国病理生理杂志* 2005; 21: 1892-1895
- 35 郭银燕, 文剑, 张永臣, 杨永峰. GM-CSF分泌型肝癌疫苗对荷瘤鼠脾血细胞毒性T淋巴细胞杀伤活性的影响. *实用肝脏病杂志* 2013; 16: 335-337
- 36 Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, Matory YL, Skibber JM, Shiloni E, Vetto JT. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985; 313: 1485-1492 [PMID: 3903508]
- 37 Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, Solomon D, Topalian SL, Toy ST, Simon P, Lotze MT, Yang JC, Seipp CA. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1988; 319: 1676-1680 [PMID: 3264384]
- 38 李卿, 王新利, 王杨, 隋承光. DC-CIK共培养细胞联合索拉非尼对肝癌细胞体内外的杀伤效应. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2010; 17: 46-50
- 39 肖顺汉, 任美萍, 刘明华, 李蓉, 李茂. 黄芪多糖对荷瘤小鼠IL-2、IL-6、IL-12和TNF-A水平的影响. *四川生理科学杂志* 2009; 31: 7-8
- 40 黄宏思, 黄赞松, 黄卫彤, 黄衍强. 苦参碱与顺铂合用对小鼠肝癌移植瘤的影响. *时珍国医国药* 2008; 19: 2102-2103
- 41 向发良, 黄赞松. 苦参素抗肝癌作用研究. *医学综述* 2011; 17: 2992-2995
- 42 Yang JY, Li X, Gao L, Teng ZH, Liu WC. Co-transfection of dendritic cells with AFP and IL-2 genes enhances the induction of tumor antigen-specific antitumor immunity. *Exp Ther Med* 2012; 4: 655-660 [PMID: 23170121]
- 43 叶胜龙. 2013年肝癌领域新进展. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 2-4
- 44 Heo J, Reid T, Ruo L, Breitbach CJ, Rose S, Bloomston M, Cho M, Lim HY, Chung HC, Kim CW, Burke J, Lencioni R, Hickman T, Moon A, Lee YS, Kim MK, Daneshmand M, Dubois K, Longpre L, Ngo M, Rooney C, Bell JC, Rhee BG, Patt R, Hwang TH, Kirn DH. Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. *Nat Med* 2013; 19: 329-336 [PMID: 23396206 DOI: 10.1038/nm.3089]
- 45 徐青, 李鹏, 薛平, 朱卫平, 陈瑞新, 于秀. 胸腺肽 α 1对原发性肝癌围手术期免疫功能的影响. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2748-2751
- 46 Hu WJ, Liang LJ, Zhou Q, Peng BG, Yin XY, Li DM. [Efficacy of postoperative chemotherapy combined with immunotherapy for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2007; 45: 1325-1327 [PMID: 18241566]
- 47 熊墨年, 彭丹明, 张进, 吴东风, 张瑾楠, 邓罗英, 刘雯. 益气消瘤方对H22荷瘤小鼠免疫调节作用的实验研究. *实用中西医结合临床* 2012; 12: 50-51
- 48 Nakamoto Y, Mizukoshi E, Kitahara M, Arihara F, Sakai Y, Kakinoki K, Fujita Y, Marukawa Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S. Prolonged recurrence-free survival following OK432-stimulated dendritic cell transfer into hepatocellular carcinoma during transarterial embolization. *Clin Exp Immunol* 2011; 163: 165-177 [PMID: 21087443 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04246.x]
- 49 卢琳琳, 曹茜, 潘洋. 微波消融联合自体CIK细胞治疗中晚期肝癌的临床疗效分析. *中国慢性病预防与控制* 2013; 21: 353-355
- 50 黄赞松, 仇仪英. 中医药治疗原发性肝癌的研究现状. *时珍国医国药* 2012; 23: 2851-2853

编辑 田滢 电编 鲁亚静

