

【参考文献】

- [1] 徐锡明, 陈金强, 郑楠薪, 等. PEDF 结构和功能的关系 [J]. 现代肿瘤医学 2012, 20(9): 1956 - 1958.
- [2] 张善兰, 钱晓萍, 刘宝瑞. VEGF - C 与肿瘤淋巴管生成和淋巴结转移关系研究进展 [J]. 现代肿瘤医学 2012, 20(6): 1274 - 1277.
- [3] Mirochnik. Short pigment epithelial - derived factor - derived peptide inhibits angiogenesis and tumor growth [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(5): 1655 - 1663.
- [4] Konson. Pigment epithelium - derived factor and its phosphomimetic mutant induce JNK - dependent apoptosis and p38 - mediated migration arrest [J]. J Biol Chem 2011, 286(5): 3540 - 3551.
- [5] Tsuchiya. The reduction in pigment epithelium - derived factor is a sign of malignancy in ovarian cancer expressing low - level of vascular endothelial growth factor [J]. Gynecol Endocrinol, 2009, 25(2): 104 - 109.
- [6] Yang H, Cheng R, Liu G, et al. PEDF inhibits growth of retinoblastoma by anti - angiogenic activity [J]. Cancer Sci 2009, 100(12): 2419 - 2425.
- [7] 李仁锋, 崔虎啸, 王万鹏, 等. 肝癌组织中 PEDF、VEGF 的表达及意义 [J]. 山东医药 2009, 49(15): 84 - 85.
- [8] Albuquerque RJC, Hayashi T, Cho WG, et al. Alternatively spliced vascular endothelial growth factor receptor - 2 is an essential endogenous inhibitor of lymphatic vessel growth [J]. Nature Med 2009, 15(9): 1023 - 1024.
- [9] Enholm B, Karpanen T, Jeltsch M, et al. Adenoviral expression of vascular endothelial growth factor - C induces lymphangiogenesis in the skin [J]. Circ Res 2001, 88(16): 623 - 629.
- [10] 董晓灵, 朱瑾, 张玉君. 血管内皮生长因子改善大鼠肝移植术后肝功能 [J]. 中华消化外科杂志 2008, 7(3): 206 - 208.

(编校: 张西敏)

射频消融术对原发性肝癌患者甲胎蛋白和 Th1、Th2 细胞因子的影响

张 锋¹, 杨 屹²

Effect of radiofrequency ablation on AFP and Th1, Th2 cytokines of patients with primary hepatocellular carcinoma

Zhang Feng¹, Yang Yi²¹Department of General Surgery, Xi'an Beiche Hospital, Shaanxi Xi'an 710086, China; ²Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710004, China.

【Abstract】 Objective: To observe the change of the level of AFP and Th1, Th2 cytokines in peripheral blood of patients with primary hepatocellular carcinoma (PHC) by radiofrequency ablation (RFA). **Methods:** Chemiluminescence were used to detect AFP and ELISA were used to detect the level of serum IL - 2, IL - 4, IL - 6, IL - 10, IFN - γ and TNF - α in 46 cases with PHC using RFA before one day and after operation fourteen days and twenty - eight days. IL - 2, IFN - γ and TNF - α were used to represent cytokines of Th1 type, and IL - 4, IL - 6 and IL - 10 to represent cytokines of Th2 type. **Results:** Before RFA with patients of PHC, AFP values in the serum was significantly higher than that in the healthy volunteer ($P < 0.05$), the level of Th1 cytokines was significantly lower, the level of Th2 cytokines significantly higher than those of the healthy control group, respectively ($P < 0.05$). After RFA operation, AFP values in the serum was significantly lower, the level of Th1 cytokines were significantly higher, the level of Th2 cytokines was significantly lower than those of the healthy control group, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion:** The level of Th1, Th2 cytokines were correlated with the change of AFP in patients of PHC on RFA, might have an important guiding significance for the prognosis of PHC.

【Key words】 radiofrequency ablation operation; primary hepatocellular carcinoma; AFP; Th1, Th2 cytokines

Modern Oncology 2014, 22(05): 1103 - 1106

【收稿日期】 2013 - 10 - 28**【修回日期】** 2013 - 11 - 24**【基金项目】** 中央高校基本科研业务费专项基金资助项目(编号: 08143018)**【作者单位】** ¹西安北车医院外科, 陕西 西安 710086²西安交通大学第二附属医院普外科, 陕西 西安 710004**【作者简介】** 张锋(1972 -), 男, 陕西咸阳人, 主治医师, 主要从事普通外科疾病的临床诊治及研究工作。E - mail: zhangfengxixian@sina.com**【通讯作者】** 杨屹(1972 -), 男, 陕西咸阳人, 主治医师, 主要从事肝脏肿瘤的临床诊治及研究工作。E - mail: yangy201309@163.com

【摘要】 目的:观察原发性肝癌患者经射频消融(RFA)治疗后外周血甲胎蛋白(AFP)和Th1、Th2细胞因子的变化,探讨射频消融术对原发性肝癌患者治疗效果与免疫功能间的关系。方法:应用射频消融治疗仪治疗原发性肝癌46例,采用化学发光方法检测AFP值,酶联免疫吸附(ELISA)方法检测患者在射频消融前和治疗后14天、28天外周血Th1细胞因子[白介素(IL)-2、肿瘤坏死因子(TNF- α)、干扰素(IFN- γ)]及Th2细胞因子(IL-4、IL-6、IL-10)的表达。结果:原发性肝癌患者射频消融治疗前外周血AFP值明显高于健康志愿者($P < 0.05$),Th1细胞因子降低,Th2细胞因子升高,与正常对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。射频消融术后,大部分患者外周血AFP值明显降低,Th1细胞因子升高,Th2细胞因子降低,与正常对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:Th1、Th2细胞因子的水平状态在原发性肝癌射频消融治疗后与AFP的变化存在相关性,可能对肝癌的预后有一定指导意义。

【关键词】射频消融术;原发性肝癌;甲胎蛋白;Th1、Th2细胞因子

【中图分类号】R735.7

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.05.38

【文章编号】1672-4992-(2014)05-1103-04

原发性肝癌是世界范围内常见的恶性肿瘤之一,近年来发病率呈上升趋势。目前原发性肝癌的治疗虽已形成了以手术切除为主的综合治疗模式,但对于一些肿瘤位置较深且较小病灶或肝功能储备较差的患者,肝癌局部治疗技术—射频消融术(RFA),以其微创、安全、疗效确切、并发症少、可重复操作等优点^[1]在临床上广泛应用,为部分肝癌患者提供了一种可靠的治疗手段。近年来研究表明,射频消融术在杀灭肿瘤细胞,毁损肿瘤组织之外,还对机体的抗肿瘤免疫功能产生一定影响^[2]。众所周知,免疫功能状态在肿瘤的治疗和预后中发挥重要作用^[3]。T淋巴细胞处于肿瘤免疫的核心位置,根据其分泌细胞因子的不同,分为Th1和Th2两个亚群,而Th1和Th2亚群是一对互为调节的细胞,一旦Th1、Th2失衡,机体的抗肿瘤免疫功能受到抑制^[4];而Th1、Th2平衡,则机体的抗肿瘤免疫功能有所改善。甲胎蛋白(AFP)则是临床中评价肝癌治疗和复发的一项重要指标。为了解原发性肝癌患者射频治疗前后AFP的变化与免疫功能的关系,本研究从射频治疗前后AFP及Th1、Th2细胞因子的变化,探讨机体免疫功能状态对肝癌预后的指导意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料及入选标准

选取西安交通大学第二附属医院2012年3月至2012年9月期间收治的原发性肝癌患者46例进入本研究,所有患者均符合2011年版原发性肝癌诊断标准^[5],临床诊断为原发性肝癌或行肝穿刺活检病理学明确诊断。入选标准:①肝癌未接受其他治疗;②单个癌灶 ≤ 5 cm;或多个癌灶(≤ 4 个),每个 ≤ 3 cm;③近半年未使用免疫调节剂治疗;④未合并免疫系统疾患^[6]。其中,男37例,女9例,年龄38-78岁,平均年龄57.8岁。另选与原发性肝癌患者年龄、性别相近且同期在该院体检的健康志愿者40例,平均年龄50.2岁,作为正常对照组。

1.2 治疗方法

多电极射频消融系统(S-1500射频治疗仪,上海迈德医疗科技公司),主频460kHz,输出功率1-90W连续可调,术中阻抗变化和凝固组织坏死程度由主机自动测试完成。配套使用该公司的VITA(10-161361)型多电极射频针,穿刺后可呈伞状均匀张开10枚电极,展开最大直径为4.0cm。若病灶较大按重叠消融原理多次反复穿刺消融,以最大限度灭活病灶。一次治疗过程中的消融位点不超过5个,消融结束后进行针道消融。

1.3 仪器和试剂

人AFP试剂盒由德国拜耳公司提供,应用德国拜耳公司生产的全自动化学发光免疫分析仪检测。人白介素(IL)-2、IL-4、IL-10 ELISA试剂盒购自上海叶舟生物科技有限公司。肿瘤坏死因子(TNF- α)、IL-6 ELISA试剂盒由北京北方生物技术研究所提供。干扰素(IFN- γ)试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司。

1.4 检测方法

46例原发性肝癌患者均于术前1天、术后14天、28天早晨空腹采取外周静脉血,分离血清,5ml肝素抗凝后置于-70℃冰箱保存待测。采用双盲法,由专人按说明书进行操作。正常对照组于相同时间来院采血检测。

1.5 统计学方法

使用SPSS 13.0统计软件进行结果分析。数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较使用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

本次研究所有患者经过射频消融治疗后未出现死亡病例,无射频消融手术并发症,术后14天、28天46例患者完成随访、检验,无失访。46例患者中术前AFP值 $10 - < 500 \mu\text{g/L}$ 者26例,AFP值 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ 者20例。术后复查所有病灶完全消融者39例,不完全消融者5例,发现新病灶者2例。术后AFP恢复正常者27例,AFP部分降低但未达到正常范围者16例,未降低反而增高者3例。

2.2 射频消融术前AFP与Th1、Th2细胞因子的关系

射频消融术前将原发性肝癌患者AFP值按 $500 \mu\text{g/L}$ 进行分组来观察Th1、Th2两项免疫指标,我们发现AFP值 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ 的患者,外周血Th1细胞因子(IL-2、TNF- α 、IFN- γ)明显降低,Th2细胞因子(IL-4、IL-6、IL-10)明显升高,与AFP值 $< 500 \mu\text{g/L}$ 组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),与正常对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表1)。

2.3 射频消融术后AFP恢复正常患者Th1、Th2细胞因子的变化

术后AFP恢复正常的27例患者外周血Th1细胞因子明显升高,Th2细胞因子明显下降,与术前相比,差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表2)。

表1 射频消融术前 AFP 与 Th1、Th2 细胞因子的关系 (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)
Tab.1 Change of AFP and Th1, Th2 cytokines before RFA (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Th1			Th2		
		IL-2	TNF-α	IFN-γ	IL-4	IL-6	IL-10
Control group	40	27.65 ± 2.34	2.16 ± 0.18	115.56 ± 11.26	72.57 ± 32.27	11.97 ± 1.53	3.17 ± 1.61
Case group							
AFP ≥ 500 μg/L	20	13.18 ± 4.71* #	0.97 ± 0.12* #	68.34 ± 11.19* #	237.51 ± 57.21* #	24.07 ± 3.91* #	11.71 ± 2.82* #
AFP < 500 μg/L	26	22.08 ± 2.54	1.45 ± 0.09	88.10 ± 3.51	136.02 ± 26.57	16.44 ± 1.82	6.63 ± 0.95

注:与正常对照组比较,* P < 0.05;与 AFP < 500 组比较,#P < 0.05。

Note: Compared with control group, * P < 0.05; compared with AFP < 500 group, #P < 0.05.

表2 射频消融术前及术后 AFP 恢复正常患者 Th1、Th2 细胞因子的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Change of the patients which AFP values have switched back Th1, Th2 cytokines before and after RFA ($\bar{x} \pm s$)

Groups	AFP(μg/L)	Th1(μmol/L)			Th2(μmol/L)		
		IL-2	TNF-α	IFN-γ	IL-4	IL-6	IL-10
Control group	5.47 ± 1.26	24.58 ± 2.08	2.03 ± 0.07	119.74 ± 9.66	73.78 ± 23.46	10.09 ± 1.21	3.88 ± 1.26
Case group							
Before RFA	686.2 ± 115.13	16.91 ± 2.16*	1.27 ± 0.08*	74.75 ± 7.22*	174.37 ± 16.89*	19.46 ± 2.31*	9.89 ± 0.73*
14 day after RFA	5.23 ± 1.81	22.27 ± 2.17#	1.73 ± 0.12#	97.05 ± 11.44#	121.49 ± 22.44#	13.69 ± 2.08#	5.15 ± 1.27#
28 day after RFA	6.12 ± 1.07	23.69 ± 1.41#	1.61 ± 0.16#	100.84 ± 14.12#	103.78 ± 14.62#	15.01 ± 1.23#	4.85 ± 1.98#

注:与正常对照组比较,* P < 0.05;与术前比较,#P < 0.05。

Note: Compared with control group, * P < 0.05; compared with before RFA, #P < 0.05.

2.4 射频消融术后 AFP 部分降低但未达到正常范围患者 Th1、Th2 细胞因子的变化

术后有 16 例患者 AFP 有所下降,但未达正常水平。这部分患者 IL-2、IFN-γ 在射频消融后明显升高,差异有统计学意义(P < 0.05); TNF-α、Th2 细胞因子的值在射频消融前后变化不明显,差异无统计学意义(P > 0.05)(见表 3)。

表3 射频消融术前及术后 AFP 部分降低但未达到正常范围患者 Th1、Th2 细胞因子的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Change of the patients which AFP values reduce but not within normal range Th1, Th2 cytokines before and after RFA ($\bar{x} \pm s$)

Groups	AFP(μg/L)	Th1(μmol/L)			Th2(μmol/L)		
		IL-2	TNF-α	IFN-γ	IL-4	IL-6	IL-10
Control group	5.17 ± 1.24	26.53 ± 2.02	2.03 ± 0.15	117.42 ± 10.68	71.75 ± 34.14	9.09 ± 1.47	2.98 ± 2.06
Case group							
Before RFA	559.49 ± 56.65	14.52 ± 4.76*	1.06 ± 0.96*	64.19 ± 14.67*	157.46 ± 27.09*	16.06 ± 4.14*	7.34 ± 2.35*
14 day after RFA	169.23 ± 14.01	19.65 ± 5.92#	1.24 ± 0.34	91.58 ± 17.83#	146.44 ± 20.38	15.13 ± 3.86	6.75 ± 3.01
28 day after RFA	117.42 ± 15.70	26.39 ± 1.13#	1.34 ± 0.76	99.48 ± 15.24#	143.78 ± 14.79	14.15 ± 2.73	5.94 ± 2.65

注:与正常对照组比较,* P < 0.05;与术前比较,#P < 0.05。

Note: Compared with control group, * P < 0.05; compared with before RFA, #P < 0.05.

表4 射频消融术前及术后 AFP 增高患者 Th1、Th2 细胞因子的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Change of the patients which AFP values raised Th1, Th2 cytokines before and after RFA ($\bar{x} \pm s$)

Groups	AFP(μg/L)	Th1(μmol/L)			Th2(μmol/L)		
		IL-2	TNF-α	IFN-γ	IL-4	IL-6	IL-10
Control group	5.29 ± 1.06	25.35 ± 2.42	2.13 ± 0.25	117.83 ± 9.87	65.88 ± 16.64	9.43 ± 1.31	2.08 ± 0.78
Case group							
Before RFA	599.21 ± 86.91	13.99 ± 2.17*	1.18 ± 0.49*	63.82 ± 16.45*	127.40 ± 34.00*	15.49 ± 3.36*	7.08 ± 2.76*
14 day after RFA	1149.82 ± 93.72	14.47 ± 3.03	1.03 ± 0.36	59.97 ± 14.83	191.18 ± 16.11#	22.80 ± 1.84#	13.68 ± 1.96#
28 day after RFA	935.40 ± 55.68	16.69 ± 1.45	1.26 ± 0.27	59.72 ± 16.37	193.63 ± 13.92#	24.06 ± 2.04#	15.48 ± 2.49#

注:与正常对照组比较,* P < 0.05;与术前比较,#P < 0.05。

Note: Compared with control group, * P < 0.05; compared with before RFA, #P < 0.05.

3 讨论

原发性肝癌在体内的发生、发展及预后很大程度上受机体免疫功能的影响,因此患者的免疫状态是目前研究的重点之一,对指导治疗及预后具有重要意义[7]。目前,原发性肝癌治疗的常用方法如手术切除、肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)等对机体的免疫功能干扰大,尤其在手术后早期、TACE

2.5 射频消融术后 AFP 增高患者 Th1、Th2 细胞因子的变化

术后有 3 例患者 AFP 不降反增,其 Th1 细胞因子的值在射频消融前后变化不明显, Th2 细胞因子的值有所升高,差异有统计学意义(P < 0.05)(见表 4)。

后患者出现免疫功能抑制,这增加了肿瘤的转移和复发,对患者的后期治疗和恢复非常不利[8]。射频消融术在原发性肝癌治疗中的疗效已得到肯定,有文献报道射频消融有增强机体免疫功能的作用,这对患者的预后有重要意义[9]。因此,在治疗肝癌的同时分析其对机体免疫功能方面的影响成为国内外研究的热点之一。

国内一些研究表明,肝癌经射频消融治疗后可引起机体免疫功能增强,可能与以下原因有关:①射频消融可直接杀死恶性肿瘤细胞,减轻肿瘤负荷,缓解肿瘤导致的免疫抑制状态,恢复机体免疫功能^[10];②射频消融治疗过程中产生的大量热能原位灭活后产生大量热休克蛋白,参与肿瘤抗原呈递和激发T淋巴细胞介导的细胞免疫^[11];③射频消融通过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^[12]。

辅助性T淋巴细胞(helper T cell)在肿瘤免疫中具有重要作用。根据其分泌细胞因子的不同,可分为Th1、Th2两个亚群。Th1主要分泌IL-2、IFN- γ 、TNF- α ^[13]。Th2主要分泌IL-4、IL-6、IL-10等^[14]。有研究表明,Th1具有增强杀伤细胞的细胞毒作用,介导细胞免疫;Th2则具有促进抗体产生,抑制Th1细胞,介导体液免疫的作用。当肿瘤发生后,机体Th1细胞及其细胞因子(IL-2、IFN- γ 、TNF- α)处于优势状态,机体对肿瘤具有活跃的免疫力,一旦由Th1向Th2漂移,Th2型细胞因子(IL-4、IL-6、IL-10)处于优势状态,机体抗肿瘤反应受到抑制。因此Th1/Th2平衡及其分泌的细胞因子可作为评估机体抗肿瘤免疫功能的重要指标^[15]。AFP是肝癌发生的特异性肿瘤标志物,其高低的变化可作为治疗成功与否,以及是否有肿瘤复发的一项指标^[16]。将两者结合起来,可用于评价射频消融术对原发性肝癌患者治疗后抗肿瘤免疫的效果。

我们在本研究结果中发现,射频消融术前AFP显著升高,患者Th1、Th2变化显著,由此说明,原发性肝癌患者处于免疫抑制状态,血清AFP的升高与Th1、Th2细胞因子的变化相互关联;AFP值越高,Th1/Th2的免疫抑制状态越明显,患者体内出现明显的Th1/Th2漂移现象。射频消融治疗前后相比较,大部分患者外周血AFP恢复正常,IL-2、TNF- α 、IFN- γ 浓度明显升高,IL-4、IL-6、IL-10浓度明显下降,且变化均有统计学意义,提示射频消融治疗可以促进Th1细胞因子的表达,使细胞由Th2型向Th1型逆转,说明射频消融术在治疗肝癌的同时,又有激发Th1型细胞的作用,从而改善了患者机体的免疫抑制状态。然而部分患者射频消融治疗前后相比较,外周血AFP虽有所降低,但尚未达到正常范围,IL-2、IFN- γ 在射频消融后明显升高,差异有统计学意义;TNF- α 、Th2各细胞因子的值在射频前后变化不明显,说明射频消融术在一定程度上对肝癌起到了治疗作用,并调节了机体抗肿瘤的能力,但是未完全纠正患者的免疫抑制状态。本研究中有3例患者射频消融术后AFP不降反增,其Th1细胞因子的值在射频前后变化不明显,Th2细胞因子的值有所升高,说明对于个别患者,射频消融术的治疗效果不明显,这与个人既往免疫状态、伴发疾病或其它因素影响细胞免疫功能的恢复或者抗肿瘤反应抑制有关,有待累积资料,进一步探讨。

射频消融术治疗原发性肝癌经过10余年的发展,成为了临床上常用的微创治疗方法。检测肝癌患者射频消融治

疗前后外周血AFP的变化和Th1、Th2细胞因子的表达,不仅有助于分析射频消融治疗的疗效及对机体免疫状态的影响,而且对肝癌的预后及后续综合治疗提供了一些有价值的依据。但机体的免疫反应是错综复杂的,随着肿瘤免疫研究的不断发展,射频消融对肝癌的免疫功能机制将更加明确,也将为肝癌免疫治疗提供更多的理论依据。

【参考文献】

- [1] Lu MD, Xu HX, Xie XY, et al. Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study[J]. *Gastroenterol* 2005, 40(11): 1054-1056.
- [2] 王志利, 张跃伟, 徐丹凤. 射频消融治疗肝癌后机体免疫功能变化的研究进展[J]. *当代医学* 2012, 18(4): 24-25.
- [3] 李刚, 寸英丽, 杨丽春. 肝癌患者射频消融后血清Th1、Th2型细胞因子的变化[J]. *肝胆胰外科杂志* 2010, 22(2): 94-96.
- [4] 梁陶, 吴平, 陈捷, 等. 原发性肝癌患者外周血Th1/Th2细胞因子检测的临床意义[J]. *华夏医学* 2005, 18(2): 168-170.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌的诊疗规范(2011年版)摘要[J]. *中华肝脏病杂志* 2012, 20(6): 419-426.
- [6] 朱玲燕, 庞雄昊, 周嘉. 小肝癌患者外周免疫状态变化及手术、射频消融治疗的影响[J]. *山东医药* 2012, 52(42): 1-3.
- [7] 蔡秀军, 沈柏用. 原发性肝癌免疫治疗进展[J]. *中国实用外科杂志* 2011, 31(8): 742-745.
- [8] 莫显伟, 林源. 原发性肝癌手术患者的免疫状态[J]. *中国癌症防治杂志* 2009, 1(3): 299-300.
- [9] 倪雪君, 周国雄, 成建萍. 射频消融治疗肝癌机制的研究进展[J]. *世界华人消化杂志* 2008, 16(30): 3416-3420.
- [10] 王艳滨, 吴后男, 严昆, 等. 肝细胞癌射频治疗前后淋巴细胞亚群及T细胞功能的变化[J]. *中国介入影像与治疗学* 2006, 3(2): 115-121.
- [11] 杜义安, 程向东, 郭剑民, 等. 开腹射频消融术对多发性大肝癌患者免疫功能与生存时间的影响[J]. *中华普通外科杂志*, 2009, 24(5): 394-397.
- [12] 彩彪霞, 郑加生, 钱智玲, 等. 原发性肝癌患者射频消融前后外周血T淋巴细胞绝对值变化的临床意义[J]. *北京医学*, 2011, 33(6): 541-543.
- [13] Qiu FB, Wu LQ, Lu Y, et al. Predominant expression of Th1-type cytokines in primary hepatic cancer and adjacent liver tissues[J]. *Hepatobiliary Pancreatic Dis Int* 2007, 6(1): 63-66.
- [14] Wang YB, Xu WG, Liu HL, et al. Effects of radiofrequency ablation on lymphocyte subsets and Type1/Type2 T cell subpopulations in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Cancer* 2009, 21(4): 310-317.
- [15] 乔治, 李荣, 徐迎新, 等. Th1/Th2及Tc1/Tc2在胃癌患者外周血中的漂移及意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(12): 1238-1240.
- [16] 崇杨, 江涛, 张冬华, 等. 射频消融术对原发性肝癌患者甲胎蛋白和外周血CD4+CD25+Foxp3+Treg细胞的影响[J]. *江苏大学学报(医学版)* 2013, 23(2): 177-179.

(编校: 张西敏)