

·综述 General review·

肝细胞癌患者射频消融前后的免疫状态研究进展

徐晓林, 朱争艳, 经翔

【摘要】 射频消融(RFA)治疗肝细胞癌(HCC)后,肿瘤细胞发生凝固性坏死与凋亡,产生原位肿瘤抗原,直接或间接激发机体固有免疫及适应性免疫反应,帮助逆转机体免疫抑制状态。本文主要对 RFA 治疗 HCC 引起的局部及全身性免疫反应、适应性免疫及固有免疫及其对细胞因子的调节发挥的作用进行综述,进而对 RFA 治疗 HCC 后的机体免疫改变进行阐明。

【关键词】 肝细胞癌; 射频消融; 免疫

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2017)-01-0087-05

The immune state in patients with hepatocellular carcinoma before and after radiofrequency ablation treatment: recent progress in research XU Xiao-lin, ZHU Zheng-yan, JING Xiang. *Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China*

Corresponding author: JING Xiang, E-mail: dr.jingxiang@aliyun.com

【Abstract】 After radiofrequency ablation (RFA) treatment, the tumor cells of hepatocellular carcinoma (HCC) will develop coagulation necrosis and apoptosis, producing in situ tumoural antigens which may directly or indirectly stimulate the body's innate and adaptive immune responses to help reverse the body's immune suppression status. This paper aims to make a comprehensive review about the RFA-induced local and systemic immune response, innate immune, adaptive immune and their regulating roles for cytokines in HCC patients, and to further clarify the immune state changes in HCC patients after RFA treatment. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 87-91)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; radiofrequency ablation; immune

肝细胞癌(HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,治疗方法主要包括手术切除、局部消融、TACE 和肝移植。随着 HCC 早期诊断率的提高,射频消融(RFA)等局部消融治疗在早期 HCC 的应用中呈上升趋势,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南将局部消融与手术切除同样作为早期 HCC 的根治性疗法^[1],但 HCC 预后差,复发率高,手术切除与 RFA 的 5 年无瘤生存率分别为 19%~81%和 17%~25%^[2-3]。探索 RFA 后机体免疫状态的变化对于完善消融治疗机制、指导临床治疗有着重要的意义。研究表明 RFA 不仅可以消除原位肿瘤,也可刺激全身免疫反应,出现

远处未经治疗转移灶消退的现象^[4-8]。但也有研究指出 RFA 可能通过刺激肝细胞再生促进远处肿瘤生长^[9-11]。本文主要对 RFA 治疗 HCC 后机体局部及全身免疫状态、适应性及固有性免疫的变化及 RFA 对细胞因子的调节作用进行综述。

1 RFA 对适应性免疫细胞的影响

1.1 RFA 治疗前后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞变化

1.1.1 HCC 患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞的免疫状态 HCC 患者细胞免疫功能低下,处于免疫抑制状态。HCC 患者外周血中的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞数与健康人相比无明显差异,但 CD4⁺/CD8⁺比值显著降低^[6],表明 HCC 患者的免疫功能较正常人低下。肿瘤内部的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞数和 CD8⁺/CD3⁺比值明显低于肿瘤周围组织^[12],进一步表明肿瘤内部免疫效应低下。肿瘤浸润 CD8⁺T 细胞对于肿瘤相关性抗原(tumor-associated antigens, TAA)的反应明显低于正常肝内 CD8⁺T 细胞的反应,肿瘤内 TAA

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.01.019

基金项目:天津市卫生行业重点攻关项目(13KJ111)

作者单位:300170 天津医科大学第三中心临床学院(徐晓林)、天津市人工细胞重点实验室(朱争艳)、天津市第三中心医院超声科(经翔)

通信作者:经翔 E-mail: dr.jingxiang@aliyun.com

特异性 CD8⁺T 细胞数明显低于外周血中的细胞数,说明肿瘤对 CD8⁺T 细胞有强烈的抑制作用^[13],可能与肿瘤分泌抑制性因子激活细胞表面抑制性受体^[14]、CD4⁺T 细胞减少^[15]及调节性 T 细胞(Treg)增多^[16]有关。HCC 患者外周血中 TAA 特异性 T 细胞反应明显高于正常人或慢性炎症患者,早期 HCC 患者(BCLC 0)的 TAA 特异性 T 细胞反应明显高于其他分期患者(BCLC A,B 和 C),说明随着 HCC 分期进展,CD8⁺T 细胞的抗瘤效应降低,免疫耐受效应升高^[13]。

1.1.2 RFA 对 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞的影响 Guan 等^[6]和韩聚强等^[8]研究显示 RFA 后 HBV-HCC 患者外周血中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞数和 CD4⁺/CD8⁺比值总体呈上升趋势。Nobuoka 等^[4]的报道显示 1 例 HCC 患者经 RFA 治疗 13 个月后复发灶与远处转移灶均有 CD8⁺T 细胞浸润,提示 RFA 不仅能激发全身的免疫反应,还能促进 CD8⁺T 细胞局部浸润杀伤肿瘤。但 Zerbini 等^[7]研究表明 HCC 患者(其中 70%为 HCV-HCC)在 RFA 后 1 个月外周血中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞、初始和记忆性 CD4⁺、CD8⁺T 细胞数均无明显变化,只有 CD8⁺CD28⁻T 细胞数明显增加。Napoleitano 等^[5]的研究结果显示在结直肠癌肝转移的患者中,CD3⁺、CD4⁺T 细胞数在 RFA 治疗后 2 d 出现显著降低,第 7 天恢复术前水平,而在 HCC 患者(共 4 例 HCC 患者,2 例 HCV-HCC,1 例酒精性 HCC,1 例 HBV/HCV-HCC)中无明显变化。上述研究结果差异有可能是入组患者的致癌因素不同引起。

1.2 调节性 T 细胞改变

1.2.1 HCC 患者 Treg 的免疫状态 Treg 属于 CD4⁺T 细胞亚群,具有免疫抑制功能,既可直接接触抑制效应 T 细胞的活性,也可通过分泌抑制性细胞因子白细胞介素-10(IL-10)、IL-35 和转化生长因子-β(TGF-β)发挥抑制炎症反应和抑制抗肿瘤免疫的作用。在 HCC 患者中肿瘤内 Treg 细胞数明显高于无瘤肝组织及外周血^[13,17]。HCC 大鼠模型也提示肿瘤内部 Treg 细胞升高^[18]。从慢性乙型肝炎发展到不典型增生,再发展到 HCC,肝内 Treg 细胞浸润呈逐渐增长趋势,高 Treg 细胞浸润的患者生存期明显短于低 Treg 细胞组^[19]。Treg 细胞的消除可促进 TAA 特异性 CD8⁺T 细胞增殖^[13]。有研究表明 HCC 早期利用环磷酸腺苷清除 Treg 细胞可抑制肿瘤进展,晚期清除则出现刺激肿瘤增长的现象^[20]。

1.2.2 RFA 对 Treg 细胞的影响 Gao 等^[21]研究中

荷瘤小鼠外周血中 Treg 在手术切除后 1~4 d 呈显著增加,7~14 d 逐渐下降恢复正常基线水平;RFA 组 Treg 在术后 1 d 下降,4~7 d 略增加,14 d 下降至基线水平,总体变化不明显,变化幅度明显低于手术切除组。上述现象可能是机体将手术视为一种严重的攻击,进而强烈地动员机体的免疫系统,为了防止炎症反应失调,维持免疫稳态,通过增加 Treg 抑制效应 T 细胞的增殖及细胞因子的产生。RFA 属于微创治疗,引起的免疫反应远低于手术切除,所以使 Treg 细胞在术后恢复阶段一直处于平稳水平,升高程度不明显。

2 RFA 对固有免疫细胞的影响

2.1 树突状细胞

2.1.1 HCC 患者树突状细胞(dendritic cell, DC)的免疫状态 DC 是功能最强的专职抗原提呈细胞(APC),能启动适应性免疫应答,维持免疫稳态。HCC 患者 DC 的抗原提呈能力下降,细胞数目减少,功能有缺陷^[22]。Song 等^[18]研究显示荷瘤鼠的 DC 标记物 CD80、CD86 和 MHC II 下降。Kitahara 等^[23]研究中 HCC 患者外周血中 DC 对 T 细胞的刺激效应明显低于正常组。Pardee 等^[24]研究指出 HCC 患者外周血中髓样 DC/浆细胞样 DC(mDC/pDC)比值显著低于健康人,并且外周血中 AFP 水平越高,mDC/pDC 比值越低,即 HCC 患者 DC 功能明显下降。

2.1.2 RFA 对 DC 的影响 RFA 通过激活 DC 发挥刺激机体免疫的效应,引起 APC 浸润,放大微弱的肿瘤免疫反应^[25]。戴维德等^[26]、范智慧等^[27]研究表明 RFA 使大鼠外周血 DC 前体细胞数量明显增多,肝脏局部和脾脏 DC 数量也增多。在 Zerbini 等^[28]研究中,RFA 治疗的 HCC 组织与 APC 共培养后可显著提高 APC 成熟度,表现为 RFA 组的共刺激分子、淋巴结归巢趋化受体、抗原提呈效应和细胞因子的分泌较其它组(未经处理的 HCC 组织和无瘤肝组织)均明显提高。经 RFA 治疗后 HCC 患者的 mDC 逐渐趋向成熟表达,人类白细胞抗原-DR(HLA-DR)在第 7 天显著高表达,CD83、CD86 和 CD40 在第 14 天显著高表达,mDC 刺激 CD4⁺T 细胞的能力增加^[29]。所以 RFA 不仅可以使 DC 细胞数目增多,还可促使 DC 成熟,增强 DC 提呈功能。

2.2 自然杀伤细胞(NK 细胞)

2.2.1 HCC 患者 NK 细胞的免疫状态 HCC 患者 NK 细胞的数量与功能均减低^[30]。HCC 患者外周血中 NK 细胞明显低于正常人,肿瘤内 NK 细胞的浸

润明显低于瘤旁组织^[31],瘤旁组织NK细胞的浸润又低于单纯肝硬化患者肝脏组织^[32],表明NK细胞的浸润与HCC的发生发展有着密切的关系。研究表明,HCC患者NK细胞的下降可能与髓源抑制性细胞的增多有关^[33]。

2.2.2 RFA对NK细胞的影响 RFA可增强NK细胞的活性,有效刺激体内免疫细胞发生抗癌效应。9例HBV-HCC患者外周血中NK细胞比例在RFA治疗后第2周较治疗前降低,但第4周明显上升^[6]。Zerbini等^[7]研究也表明HCC患者(共入组20例HCC,其中70%为HCV-HCC)经RFA后1个月外周血中NK细胞比例显著上升。但Napoleitano等^[5]的研究表明RFA后HCC(入组4例HCC患者,2例HCV-HCC,1例酒精性HCC,1例HBV/HCV-HCC)外周血中NK细胞无明显变化,不同研究之间结果的差异有可能与纳入HCC患者的致病因素不同有关,并且Napoleitano等^[5]的研究入组的患者较少,需加大样本量验证结果。

3 RFA对细胞因子的影响

3.1 HCC患者细胞因子的状态

干扰素- γ (IFN- γ)可抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤内部血管生成,激活固有免疫及适应性免疫对抗肿瘤。HCC患者外周血中IFN- γ 降低^[34]。HCC患者根治性治疗后的外周血中低IFN- γ 水平与不良预后有关^[35],肿瘤复发的风险增加^[36]。

IL-6有促进细胞生长及抗凋亡的效应,可通过信号传导与转录激活子-3(STAT3)促进恶性肿瘤细胞的增殖^[37],但也有文献显示IL-6可以抑制HCC细胞的增殖^[38]。Jang等^[34]指出不可切除的晚期HCC患者外周血中IL-6明显高于正常人,且高水平IL-6预示生存期短,表明IL-6主要发挥促瘤作用。但也有文献报道早期HCC低水平IL-6预示较短的无瘤生存率^[39],表明IL-6发挥抗癌效应。所以推测IL-6在早期HCC发挥抗癌效应,在晚期则主要发挥促瘤效应。

IL-10通过阻碍促炎因子如IL-6、IFN- γ 、IL-12和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的生成、减少抗原提呈、阻碍巨噬细胞的激活发挥抗炎及促瘤作用。HCC患者外周血中IL-10水平明显高于健康对照^[40-42],且高水平IL-10与不良预后有关^[41]。

3.2 RFA对细胞因子的影响

RFA治疗会激活生长因子及细胞因子的分泌,

最终引起炎性应激。有研究认为RFA可增强机体抗癌效应^[5],但也有观点认为RFA会刺激肿瘤细胞的生长^[9-11]。

HCC经RFA治疗后,用自体肿瘤组织刺激CD4⁺、CD8⁺T细胞,其生成IFN- γ 的能力较RFA前明显上升^[43],支持RFA有增强机体抗癌效应的作用。

Ahmed等^[9]研究表明对大鼠的正常肝脏行RFA后发现,大鼠肝脏消融外周区及远处种植肿瘤的HGF、VEGF和c-Met表达均升高,同时远处种植肿瘤体积增大,表明正常肝脏经RFA后可能通过HGF/c-Met通路和VEGF的激活来刺激远处肿瘤的增生。Rozenblum等^[10]研究则表明小鼠经RFA后,治疗侧肝叶与未经治疗的肝叶均出现肝细胞增殖,RFA后12h外周血中IL-6明显上升,在敲除小鼠IL-6基因或将c-Met基因阻断后对小鼠行RFA则未出现上述变化,说明RFA有可能通过IL-6或c-Met通路促进整个肝脏增殖效应。同期Rozenblum研究团队对MDR2基因敲除小鼠(通过慢性炎症诱发HCC的鼠模型)行RFA后发现,RFA会促进肝细胞再生,刺激肿瘤生长,缩短小鼠生存期,阻断c-Met基因通路后小鼠肿瘤的生长速度减慢^[11]。因此,慢性炎症浸润的肝细胞有可能出现基因组不稳定,肝脏经RFA后有可能通过升高的HGF、IL-6和VEGF或c-Met基因通路促进肝再生而刺激基因组不稳定的肝细胞癌变,促进远处肿瘤的生长。Erinjeri等^[44]的研究表明肿瘤患者经RFA治疗后外周血中IL-6与IL-10升高,而IL-2、TNF- α 则未见明显改变,与上述假设结论一致。

综上所述,HCC患者经RFA治疗后,坏死的肿瘤组织引发局部及全身的免疫反应,调节固有免疫与适应性免疫细胞,调节机体免疫抑制状态,进而影响局部及远处转移灶的进展,形成长久的抗癌免疫记忆。然而,部分研究显示RFA未改变机体免疫状态。此外,也有观点认为RFA有可能通过促进肝细胞再生发挥促进肿瘤生长的作用。所以还需更多的基础研究及临床研究来验证RFA对机体免疫的作用,为HCC患者选择更合理的治疗方案提供理论依据。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65: 87-108.
- [2] Hatzaras I, Bischof DA, Fahy B, et al. Treatment options and

- surveillance strategies after therapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21: 758-766.
- [3] Tiong L, Maddern GJ. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2011, 98: 1210-1224.
- [4] Nobuoka D, Motomura Y, Shirakawa HA, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40: 63-70.
- [5] Napoletano C, Taurino F, Biffoni M, et al. RFA strongly modulates the immune system and anti-tumor immune responses in metastatic liver patients[J]. *Int J Oncol*, 2008, 32: 481-490.
- [6] Guan HT, Wang J, Yang M, et al. Changes in immunological function after treatment with transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma patients [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126: 3651-3655.
- [7] Zerbini A, Pilli M, Penna A, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses [J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 1139-1146.
- [8] 韩聚强, 范公忍, 任永强, 等. 不同微创介入治疗原发性肝癌对机体 T 细胞免疫功能的影响 [J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 218-221.
- [9] Ahmed M, Kumar G, Moussa M, et al. Hepatic radiofrequency ablation-induced stimulation of distant tumor growth is suppressed by c-Met inhibition [J]. *Radiology*, 2016, 279: 103-117.
- [10] Rozenblum N, Zeira E, Bulvik B, et al. Radiofrequency ablation: inflammatory changes in the periblastic zone can induce global organ effects, including liver regeneration [J]. *Radiology*, 2015, 276: 416-425.
- [11] Rozenblum N, Zeira E, Scaiewicz V, et al. Oncogenesis: an "off-target" effect of radiofrequency ablation [J]. *Radiology*, 2015, 276: 426-432.
- [12] Chen KJ, Zhou L, Xie HY, et al. Intratumoral regulatory T cells alone or in combination with cytotoxic T cells predict prognosis of hepatocellular carcinoma after resection [J]. *Med Oncol*, 2012, 29: 1817-1826.
- [13] Flecken T, Schmidt N, Hild S, et al. Immunodominance and functional alterations of tumor-associated antigen-specific CD8⁺ T-cell responses in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2014, 59: 1415-1426.
- [14] Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, et al. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144: 512-527.
- [15] Witkowski M, Spangenberg HC, Neumann-Haefelin C, et al. Lack of ex vivo peripheral and intrahepatic α -fetoprotein-specific CD4⁺ responses in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129: 2171-2182.
- [16] Fu J, Xu D, Liu Z, et al. Increased regulatory T cells correlate with CD8 T-cell impairment and poor survival in hepatocellular carcinoma patients [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132: 2328-2339.
- [17] Pedroza-Gonzalez A, Verhoef C, Ijzermans JN, et al. Activated tumor-infiltrating CD4⁺ regulatory T cells restrain antitumor immunity in patients with primary or metastatic liver cancer [J]. *Hepatology*, 2013, 57: 183-194.
- [18] Song S, Yuan P, Li P, et al. Dynamic analysis of tumor-associated immune cells in DEN-induced rat hepatocellular carcinoma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22: 392-399.
- [19] Huang Y, Wang F, Wang Y, et al. Intrahepatic interleukin-17⁺ T cells and FoxP3⁺ regulatory T cells cooperate to promote development and affect the prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29: 851-859.
- [20] Zhang B, Jia H, Liu J, et al. Depletion of regulatory T cells facilitates growth of established tumors: a mechanism involving the regulation of myeloid-derived suppressor cells by lipoxin A4 [J]. *J Immunol*, 2010, 185: 7199-7206.
- [21] Gao HJ, Zhang YJ, Liang HH, et al. Radiofrequency ablation does not induce the significant increase of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells compared with surgical resection in Hepal-6 tumor model [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2013, 61: 333-340.
- [22] Kakumu S, Ito S, Ishikawa T, et al. Decreased function of peripheral blood dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma with hepatitis B and C virus infection [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15: 431-436.
- [23] Kitahara M, Mizukoshi E, Nakamoto Y, et al. Efficient generation of highly immunocompetent dendritic cells from peripheral blood of patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21: 346-353.
- [24] Pardee AD, Shi J, Butterfield LH. Tumor-derived α -fetoprotein impairs the differentiation and T cell stimulatory activity of human dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2014, 193: 5723-5732.
- [25] Dromi SA, Walsh MP, Herby S, et al. Radiofrequency ablation induces antigen-presenting cell infiltration and amplification of weak tumor-induced immunity [J]. *Radiology*, 2009, 251: 58-66.
- [26] 戴维德, 范智慧, 陈敏华, 等. 正常大鼠肝脏射频消融前后外周血树突状细胞的变化及意义 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2006, 3: 137-140.
- [27] 范智慧, 陈敏华, 戴维德, 等. 射频消融治疗前后大鼠树突状细胞的变化 [J]. *中国医学影像技术*, 2006, 22: 1143-1146.
- [28] Zerbini A, Pilli M, Fagnoni F, et al. Increased immunostimulatory activity conferred to antigen-presenting cells by exposure to antigen extract from hepatocellular carcinoma after radiofrequency thermal ablation [J]. *J Immunother*, 2008, 31: 271-282.
- [29] Ali MY, Grimm CF, Ritter M, et al. Activation of dendritic cells by local ablation of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2005, 43: 817-822.
- [30] Sha WH, Zeng XH, Min L. The correlation between NK cell and liver function in patients with primary hepatocellular carcinoma [J]. *Gut Liver*, 2014, 8: 298-305.
- [31] Cheung PF, Yip CW, Ng LW, et al. Restoration of natural killer activity in hepatocellular carcinoma by treatment with antibody

- against granulins-epithelin precursor[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4: e1016706.
- [32] Ramzan M, Sturm N, Decaens T, et al. Liver-infiltrating CD8⁺ lymphocytes as prognostic factor for tumour recurrence in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2016, 36: 434-444.
- [33] Mao Y, Sarhan D, Steven A, et al. Inhibition of tumor-derived prostaglandin-e2 blocks the induction of myeloid-derived suppressor cells and recovers natural killer cell activity[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 4096-4106.
- [34] Jang JW, Oh BS, Kwon JH, et al. Serum interleukin-6 and C-reactive protein as a prognostic indicator in hepatocellular carcinoma[J]. *Cytokine*, 2012, 60: 686-693.
- [35] Lee IC, Huang YH, Chau GY, et al. Serum interferon gamma level predicts recurrence in hepatocellular carcinoma patients after curative treatments[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133: 2895-2902.
- [36] Wubetu GY, Utsunomiya T, Ishikawa D, et al. High STAT4 expression is a better prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21: S721-S728.
- [37] Kao JT, Feng CL, Yu CJ, et al. IL-6, through p-STAT3 rather than p-STAT1, activates hepatocarcinogenesis and affects survival of hepatocellular carcinoma patients: a cohort study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15: 50.
- [38] Moran DM, Mattocks MA, Cahill PA, et al. Interleukin-6 mediates G0/G1 growth arrest in hepatocellular carcinoma through a STAT 3-dependent pathway[J]. *J Surg Res*, 2008, 147: 23-33.
- [39] Cho HJ, Kim SS, Ahn SJ, et al. Low serum interleukin-6 levels as a predictive marker of recurrence in patients with hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma who underwent curative treatment[J]. *Cytokine*, 2015, 73: 245-252.
- [40] Beckebaum S, Zhang X, Chen X, et al. Increased levels of interleukin-10 in serum from patients with hepatocellular carcinoma correlate with profound numerical deficiencies and immature phenotype of circulating dendritic cell subsets[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 7260-7269.
- [41] Chau GY, Wu CW, Lui WY, et al. Serum interleukin-10 but not interleukin-6 is related to clinical outcome in patients with resectable hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2000, 231: 552-558.
- [42] Saxena R, Chawla YK, Verma I, et al. Association of interleukin-10 with hepatitis B virus (HBV) mediated disease progression in Indian population[J]. *Indian J Med Res*, 2014, 139: 737-745.
- [43] Hansler J, Wissniewski TT, Schuppan D, et al. Activation and dramatically increased cytolytic activity of tumor specific T lymphocytes after radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases[J]. *World J Gastroenterol*, 12: 3716-3721.
- [44] Erinjeri JP, Thomas CT, Samoilia A, et al. Image-guided thermal ablation of tumors increases the plasma level of interleukin-6 and interleukin-10[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2013, 24: 1105-1112.

(收稿日期:2016-05-03)

(本文编辑:俞瑞纲)