

· 临床研究 ·

高强度聚焦超声治疗肝癌的免疫学效应及影像学评估

钟国成 吴超群 陈青 冯怀志 匡红 李硕 桂永忠 孙慧

【摘要】目的 对高强度聚焦超声(HIFU)治疗原发性肝癌的免疫学效应以及影像学评估手段进行初步探讨。**方法** 选取 63 例接受 HIFU 治疗的肝癌患者作为病例组,另选 39 例健康志愿者作为对照组,记录 63 例患者在 HIFU 治疗前后的免疫学指标,与健康对照组进行比较;病例组治疗后 3 个月,将临床疗效较好的患者分入有效组,疗效不佳的患者分入无效组,记录所有患者治疗前与治疗 3 个月后的临床疗效指标,并比较有效组和无效组患者的免疫学指标和临床疗效指标;比较病例组中巨块型患者和结节型患者的治疗有效率;记录治疗前后所有病例组患者病灶的超声造影检查(CEUS)及 CT 检查。**结果** 治疗前,病例组患者的血清热休克蛋白(HSP-70)和干扰素 γ (IFN- γ)与白介素 10(IL-10)的比值(IFN- γ /IL-10)分别为 (18.78 ± 4.53) ng/ml 和 (1.25 ± 0.29) ,明显低于健康对照组 $[(20.26 \pm 4.16)$ ng/ml、 $(1.79 \pm 0.31)]$,而病例组的转化生长因子 β (TGF- β)为 (1.38 ± 0.27) ng/ml,明显高于健康对照组 $[(1.10 \pm 0.17)$ ng/ml],组间差异均有统计学意义($P < 0.01$)。经 HIFU 治疗后 1 周和治疗后 3 个月,病例组患者的 HSP-70 $[(21.93 \pm 5.28)$ 和 (20.71 ± 4.66) ng/ml]、IFN- γ /IL-10 $[(1.68 \pm 0.34)$ 和 $(1.49 \pm 0.28)]$ 及 TGF- β $[(1.19 \pm 0.25)$ 和 (1.24 ± 0.23) ng/ml] 等免疫学指标均较组内治疗前明显好转($P < 0.05$);病例组患者治疗前后的上述免疫学指标均差于健康对照组($P < 0.05$)。经 HIFU 治疗后 3 个月,病例组患者的目测类比值(VAS)评分 $[(3.53 \pm 0.86)$ 分]和卡氏行为状态(KPS)评分 $[(79.12 \pm 20.49)$ 分]以及血清总胆红素(TBIL) $[(26.42 \pm 10.29)$ μ mol/L]和甲胎蛋白(AFP)值 $[(84.82 \pm 21.51)$ ng/ml] 均明显优于组内治疗前 $[(4.02 \pm 1.14)$ 分和 (68.94 ± 18.35) 分; (37.28 ± 14.62) μ mol/L 和 (265.39 ± 87.45) ng/ml],且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。病例组中,治疗有效组患者的全部上述指标均明显优于无效组($P < 0.05$)。另外,病例组中,巨块型患者的临床治疗总有效率为 87.5%,明显高于结节型患者的 66.67%,但二者之间的差异并无统计学意义($P > 0.05$);影像学指标(CEUS 和 CT)显示 HIFU 治疗后肿瘤病灶血供消失,体积缩小。**结论** HIFU 能有效治疗原发性肝癌,同时能增强患者体内抗肿瘤免疫应答;相较于结节型患者,HIFU 对于巨块型患者的疗效可能更好;CEUS 可实时评估 HIFU 疗效。

【关键词】 原发性肝癌; 高强度聚焦超声; 超声造影; 肿瘤免疫

Immune modulation and focused ultrasound imaging for patients with hepatocellular carcinoma Zhong Guocheng*, Wu Chaoqun, Chen Qing, Feng Huaizhi, Kuang Hong, Li Shuo, Gui Yongzhong, Sun Yi. * People's Liberation Army Digestive Tumor Research Centre, The 452nd Hospital of the PLA, Chengdu 610021, China
Corresponding author: Sun Yi, Email: 18716354367@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate immune modulation and the utility of high intensity focused ultrasound (HIFU) imaging for patients with hepatocellular carcinoma. **Methods** Sixty-three patients with hepatocellular carcinoma were treated using HIFU. Another 39 healthy volunteers served as a control group. A variety of immunological indexes were recorded before and after the treatment and 3 months later. The patients demonstrating good curative effect formed an effective group and those with poor curative effect were the ineffective group. The immunological and clinical indexes of the effective and ineffective groups were compared. The efficacy of the treatment for patients with giant blocks was compared with that for patients with nodular lesions. Contrast-enhanced ultrasonograms (CEUSs) and CT scans of the patients before and after HIFU were recorded. **Results** All of the immunological indexes [HSP, IFN- γ /IL-10 and TGF- β] were significantly better 1 week and 3 months after treatment than before treatment. Though all of course remained worse than those of the healthy controls throughout. The average

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.09.015

基金项目:四川省卫生厅科研课题(080147)

作者单位:610021 成都,解放军第 452 医院全军消化道肿瘤诊治专病中心(钟国成、冯怀志、匡红、李硕、桂永忠、孙慧);解放军第 452 医院信息科(吴超群);西南电子电信技术研究所门诊部(陈青)

通信作者:孙慧,Email:18716354367@163.com

indices in the effective group were also of course significantly better than those of the ineffective group, since that is how the groups were defined. Three months after the treatment had ended, self-reported pain, quality of life [Karnosky performance status], total bilirubin and tumor markers were all significantly better than before treatment. And there too the indexes of the effective group were still significantly better than those of the ineffective group. Efficacy was not significantly better among patients with giant blocks (87.5%) than among patients with nodular lesions (66.67%). The CEUS and CT images showed that after HIFU, blood supply to the neoplastic lesions had disappeared, and tumor volume had decreased. **Conclusions** HIFU is an effective treatment for hepatocellular carcinoma. It can improve patients' anti-tumor response. CEUS can be used to assess quickly the curative effect of HIFU.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Ultrasound; Ultrasonography; Tumors

高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 是我国自主研发的一种新型无创性超声波热消融肿瘤治疗技术。与手术及放化疗相比, HIFU 能选择性杀伤肿瘤组织, 机体创伤小, 见效快, 对腹腔和盆腔实体肿瘤具有独特的治疗优势。本院自 2008 年起, 应用超声造影 (contrast-enhanced ultrasonography, CEUS) 技术对 63 例接受 HIFU 治疗的原发性肝癌 (简称肝癌) 患者进行即时疗效评估, 同时观察 HIFU 治疗对患者免疫学指标的影响, 旨在探讨 HIFU 疗法的正向免疫调节作用以及用 CEUS 判断瘤灶血供和实时评估疗效的价值。

资料与方法

一、研究对象及临床资料

病例组入选标准: ①原发性肝癌病理诊断明确^[1]; ②入院前未行手术、放疗和/或化疗 (常规治疗手段不能获益或主观拒绝); ③有可测量病灶, 预测生存期 > 3 个月, 具备长期随访条件; ④满足 HIFU 治疗适应证^[2]并愿意接受治疗; ⑤签署知情同意书。

排除标准: ①手术治疗可受益者; ②肝功能衰竭或有大量腹腔积液; ③预测可能会失访的患者。

选取 2008 年 10 月至 2012 年 06 月我院收治且符合上述标准的原发性肝癌患者 63 例作为病例组, 男 44 例, 女 19 例; 年龄 39 ~ 76 岁, 平均 (58.82 ± 14.46) 岁; 其中有 48 例患者为巨块型 (通过腹部增强 CT 扫描显示单个肿瘤组织直径 > 5 cm), 15 例患者为结节型 (单个肿瘤组织直径 < 5 cm); 另选年龄、性别及职业等与患者相匹配的 39 例健康志愿者作为健康对照组, 在自愿和知情基础上作为患者免疫学指标的健康对照, 其中男 27 例, 女 12 例; 年龄 37 ~ 75 岁, 平均 (60.27 ± 16.51) 岁。2 组研究对象的性别、年龄、职业等一般资料经统计学分析比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究获得医院伦理委员会批准。

二、HIFU 治疗

病例组患者入院后完善相关检查, 治疗前 12 h

嘱患者禁饮、禁食。治疗时患者平卧, 固定于 HIFU 系统。开启机载超声设备确定拟治疗的病灶位置、范围和数目。在超声实时定位和监控下汇聚超声波于病灶中心, 采取从线到面的顺序将超声波适形覆盖预定的三维肿瘤靶区进行治疗。治疗参数: 频率 0.8 MHz, 焦距 135 mm, 平均输出声功率 350 W, 治疗平均声强 350 kW/cm^3 , 平均治疗辐射时间 1950 s。各治疗层面的声像图和回声变化实时反馈至电脑系统进行评估并作相应治疗参数的调整。根据瘤灶大小和患者的耐受情况确定治疗功率和时间 (一般不超过 1 h)^[3], 患者治疗后根据 CEUS 即时影像学表现考虑给予第 2 次或第 3 次 HIFU 治疗, 本研究病例组 63 例患者中有 14 例做了第 2 次治疗, 有 8 例做了第 3 次治疗。每次治疗时间一般不超过 1 h, 每日仅治疗 1 次, 2 次治疗之间需间隔 3 周 (治疗时间最久的患者共经历了 2 个月, 累计治疗时间最长 3 h)。

三、疗效评估及其评定指标

1. 近期疗效评估: 治疗后 3 个月复查病例组患者的腹部 CT, 按 WHO 实体瘤近期疗效判定标准^[7]评估患者 HIFU 治疗的疗效, 同时也比较巨块型患者和结节型患者的疗效。①痊愈——指患者病灶消失并持续 4 周以上; ②显效——指患者病灶最大横径与最大垂直径的乘积 (简称两径乘积) 缩小 > 50%, 并持续 4 周以上, 且无新病灶出现; ③有效——指患者病灶两径乘积缩小 < 50% 或增大 < 25%, 且无新病灶出现; ④无效——指病灶两径乘积增大 > 25% 或出现新病灶。按公式 (1) 分别计算病例组患者 (巨块型和结节型) 治疗后的总有效率:

$$\text{有效率}(\%) = \frac{\text{痊愈例数} + \text{显效例数} + \text{有效例数}}{\text{患者治疗总例数}} \times 100\% \quad (1)$$

2. 免疫效应指标: 分别于 HIFU 治疗前、HIFU 治疗后 1 周和 HIFU 治疗后 3 个月收集患者血清, 用定量酶联免疫吸附实验试剂盒 (eBioscience 公司) 测定血清中热休克蛋白 (hot shock protein, HSP)-70 含量、干扰素 (interferon, IFN)- γ 与白介素 (interleukin,

IL)-10 的比值 (IFN- γ /IL-10)、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- β 含量 (根据试剂盒样品的标准曲线计算)^[4]; 另外, 检测健康对照组志愿者的上述指标作为对比。在治疗后 3 个月, 按患者 HIFU 治疗后的疗效将 63 例病例组患者分为有效组 (52 例) 和无效组 (11 例), 并比较这 2 组患者的上述免疫效应指标。

3. 临床指标: 分别于 HIFU 前和治疗后 3 个月, 采用目测类比法 (visual analogue scale, VAS) 评分^[5] 记录患者的疼痛情况, 分值越低提示疼痛越轻; 用卡氏行为状态 (Karnofsky performance status, KPS) 评分^[6] 记录患者的生活质量, 分值越高提示生活质量越好; 同时检测患者的血清总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 和甲胎蛋白 (α -fetoprotein, AFP) 含量, 并对治疗后 3 个月的患者有效组和无效组的上述临床指标进行比较。

4. CEUS 实时影像学评估: 患者在 HIFU 治疗时接受 CEUS 成像技术检测, 抽取对比剂 SonoVue (购自 Bracco 公司, 10 mg/ml) 2.4 ml 缓慢注入患者肘部静脉, 用超声诊断仪 (Sequoia 型, Siemens 公司产) 及超声造影匹配成像技术 (探头频率 3.5 MHz) 持续监控患者病灶组织的血管信号和血液灌注^[8], 实时评估肿瘤血供变化。

5. 不良反应: 治疗期间监测患者生命体征, 依据不良反应事件的常用术语标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 3.0 版^[9] 记录患者治疗期间的不良反应。

五、统计学方法

收集并整理所有数据, 使用 SAS 9.1.3 版医用统计软件进行统计学分析处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 等级资料应用秩和检验, 两个样本率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、免疫学指标比较

治疗前, 病例组患者的血清 HSP-70 和 IFN- γ /IL-10 比值明显低于健康对照组, TGF- β 明显高于健康对照组 ($P < 0.01$)。HIFU 治疗后 1 周, 病例组患者的血清 HSP-70、IFN- γ /IL-10 均较组内治疗前增加 ($P < 0.01$), 而 TGF- β 较组内治疗前降低 ($P < 0.01$); 治疗后 3 个月, 病例组患者的上述指标与组内治疗前比较, 差异仍有统计学意义 ($P < 0.05$)。此外, 治疗后 3 个月时, 63 例患者中, 治疗有效组患者的上述指标明显优于无效组, 且组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 病例组患者治疗前、后及健康组免疫学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HSP-70 (ng/ml)	IFN- γ /IL-10	TGF- β (ng/ml)
健康对照组	39	20.26 $\pm$ 4.16	1.79 $\pm$ 0.31	1.10 $\pm$ 0.17
病例组				
治疗前	63	18.78 $\pm$ 4.53 ^a	1.25 $\pm$ 0.29 ^a	1.38 $\pm$ 0.27 ^a
治疗后 1 周	63	21.93 $\pm$ 5.28 ^{bc}	1.68 $\pm$ 0.34 ^{bc}	1.19 $\pm$ 0.25 ^{bc}
治疗后 3 个月	63	20.71 $\pm$ 4.66 ^{bd}	1.49 $\pm$ 0.28 ^{bd}	1.24 $\pm$ 0.23 ^{bd}
治疗后 3 个月有效组	52	20.97 $\pm$ 5.03	1.56 $\pm$ 0.32	1.21 $\pm$ 0.24
治疗后 3 个月无效组	11	19.82 $\pm$ 4.81 ^e	1.24 $\pm$ 0.27 ^e	1.39 $\pm$ 0.23 ^e

注: 与健康组比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 与病例组治疗前比较, ^c $P < 0.01$, ^d $P < 0.05$; 与治疗 3 个月有效组比较, ^e $P < 0.05$

二、临床指标比较

病例组患者 HIFU 治疗后 3 个月时的 VAS 评分和 KPS 评分以及血清 TBIL 和 AFP 值均明显优于组内治疗前 ($P < 0.05$)。治疗后 3 个月, 63 例患者中, 治疗有效组患者的上述指标均优于无效组, 且组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 病例组患者治疗前、后各项评分及临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

病例组	例数	VAS 评分 (分)	KPS 评分 (分)	TBIL (μ mol/L)	AFP (ng/ml)
治疗前	63	4.02 $\pm$ 1.14	68.94 $\pm$ 18.35	37.28 $\pm$ 14.62	265.39 $\pm$ 87.45
治疗后 3 个月	63	3.53 $\pm$ 0.86 ^a	79.12 $\pm$ 20.49 ^a	26.42 $\pm$ 10.29 ^a	84.82 $\pm$ 21.51 ^a
治疗后 3 个月有效组	52	3.32 $\pm$ 1.01	81.94 $\pm$ 17.07	20.34 $\pm$ 7.15	37.19 $\pm$ 10.26
治疗后 3 个月无效组	11	4.13 $\pm$ 1.19 ^b	64.85 $\pm$ 14.12 ^b	63.53 $\pm$ 17.18 ^b	314.76 $\pm$ 67.83 ^b

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.01$; 与治疗 3 个月有效组比较, ^b $P < 0.05$

三、近期疗效比较

病例组患者 HIFU 治疗后 3 个月的近期疗效评估显示, 痊愈 12 例, 显效 28 例, 有效 12 例, 无效 11 例, 其中巨块型患者的治疗有效率高于结节型, 但二者的差异并无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 3。

表 3 病例组患者 2 种类型肝癌的近期疗效比较 [例 (%)]

病例组类型	例数	治疗效果 (例)				有效率 (%)
		痊愈	显效	有效	无效	
巨块型患者	48	10	23	9	6	87.50
结节型患者	15	2	5	3	5	66.67 ^a

注: 与巨块型患者比较, ^a $P > 0.05$

四、超声和 CEUS 实时影像评估举例

患者治疗前, 病灶的 CEUS 显示, 血管信号清晰, 血供丰富, 有明显的血液灌注 (图 1a); 经 HIFU 治疗后, CEUS 显示超声瘤灶回声增强, 患者病灶血管信号明显减弱或消失, 肿瘤区域病灶无血管信号, 血供消失, 几乎为完全无血液灌注区 (图 1b)。对于 HIFU 治疗后病灶未能达到完全无血供的患者, 休息 1~2 周后酌情给予第 2 次 HIFU 治疗。

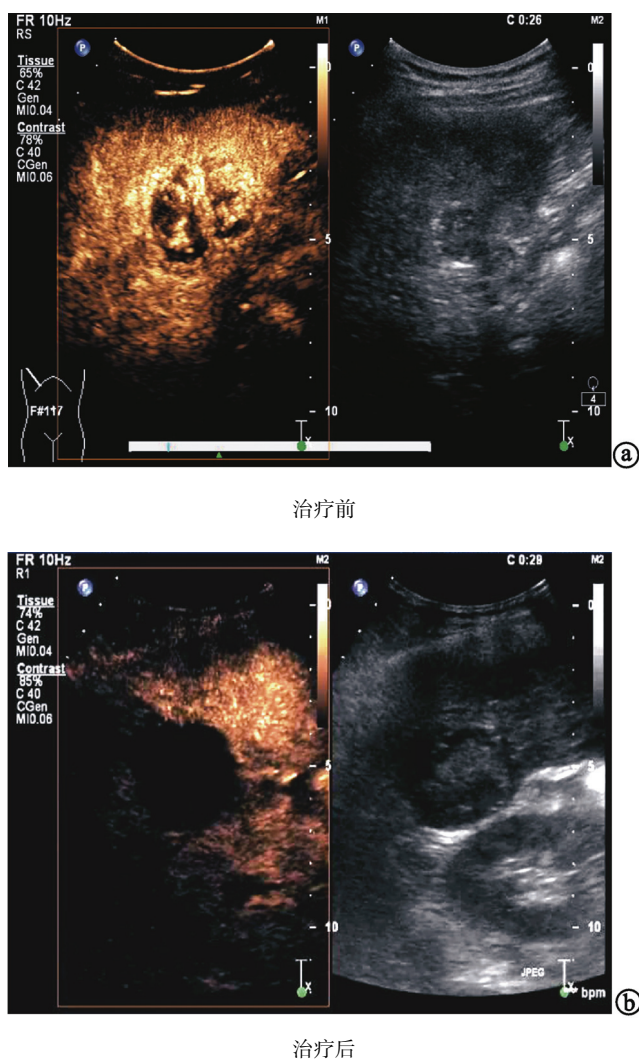


图 1 患者经 HIFU 治疗前后的超声及 CEUS 图

五、不良反应

治疗期间,患者均未发生腹腔出血、脏器穿孔或腹膜炎等重症并发症,其主要不良反应为恶心、乏力和腹胀痛,对症处理后缓解。病例组有 14 例患者治疗后出现皮肤水泡,换药处理后愈合。

讨 论

HIFU 技术的治疗原理是利用超声波的指向性、穿透性及聚焦性,将体外低能量超声波从不同方向渗入机体并精确聚焦于体内肿瘤中心,在焦点区域产生高温效应、空化效应、机械效应、血管损伤效应(破坏肿瘤滋养血管)、声化学效应等实现对肿瘤病灶的精确破坏(凝固性变性坏死)^[10]。目前,学者们对 HIFU 治疗过程中产生的正向免疫调节作用以及实时评估其疗效的 CEUS 技术产生了浓厚兴趣,本研究则旨在对这两个问题进行初步探讨。

有研究报道^[11],HIFU 对晚期肝癌患者 T 细胞亚群的比例没有明显影响,因为 HIFU 仅是一种局部治

疗方式,难以对外周血 T 细胞亚群产生明显改变。在此文献基础上,本研究进一步选择以下指标进行检测:①HSP-70,具有“危险信号”的分子伴侣,可反映抗原激发免疫应答的能力;②IFN- γ /IL-10,IFN- γ 是 Th1 型因子,IL-10 是 Th2 型因子,而 IFN- γ /IL-10 可代表体内抗肿瘤免疫应答的强弱;③TGF- β ,肿瘤细胞分泌的主要的免疫抑制因子。为深入了解 HIFU 对肝癌患者上述指标是否具有免疫调节作用,本研究设立了较为复杂的分组比较:①选择健康志愿者作为对照组,记录其免疫指标作为参照,并与病例组患者治疗前进行比较,以了解二者间是否存在免疫差异;②记录患者治疗前后多个时间点上的免疫指标,以分析 HIFU 对患者免疫效应的动态变化;③按照临床疗效将所有患者分为有效组和无效组,比较二者间的免疫指标差异,以明确 HIFU 的免疫效应是否与其临床疗效具有相关性。

本研究结果显示,病例组患者在 HIFU 治疗前的外周血中 HSP-70、IFN- γ /IL-10 均明显低于健康对照组($P < 0.01$),而 TGF- β 又明显增高($P < 0.01$),说明此时肝癌患者与健康组相比,其体内存在严重的免疫抑制,难以形成有效的抗肿瘤应答;病例组患者 HIFU 治疗后 1 周患者的 HSP-70、IFN- γ /IL-10 均较组内治疗前明显增高,且 TGF- β 明显下降($P < 0.01$),提示 HIFU 对癌细胞进行杀伤后,能促进 HSP-70 生成,肿瘤抗原免疫原性增强,进而激活并放大体内 Th1 抗肿瘤应答,逆转 Th1 向 Th2 漂移的状态^[12];同时,由于 HIFU 显著减轻了肿瘤负荷和肿瘤组织对免疫应答的抑制,使 TGF- β 分泌减少;此时患者的上述免疫指标与健康组的差异仍有统计学意义,提示 HIFU 的免疫支持效应还不能使患者的免疫状态完全恢复至与健康者相同。治疗后 3 个月,患者的上述免疫指标与组内治疗前比较,差异仍有统计学意义($P < 0.05$),但此时的差异较治疗后 1 周减少,说明 HIFU 的免疫作用会随着时间延长而逐渐减弱。另一方面,治疗后 3 个月,所有患者中的治疗有效组(痊愈 + 显效 + 有效,共 52 例)的上述免疫指标和临床指标均明显好于治疗无效组(无效 11 例, $P < 0.05$),提示 HIFU 的免疫效应与临床疗效可能存在一定的正相关性,即 HIFU 的免疫调节作用越强,患者的临床疗效相应会较好(反之亦有可能)。

本研究中,病例组患者在治疗后 3 个月,患者 KPS 评分的平均值由 (68.94 ± 18.35) 分上升至 (79.12 ± 20.49) 分,VAS 评分的平均值由 (4.02 ± 1.14) 分降至 (3.53 ± 0.86) 分,且差异有统计学意义($P < 0.05$),说明患者治疗后 3 个月生活质量明显提高,疼痛也明显减轻;所有患者的血清 TBIL 和 AFP 明显降低(见表

2), 这些指标的改善显示 HIFU 具有良好的治疗效果, 并带给患者明显的临床受益; 同时, 有效组患者的上述指标亦明显优于无效组 ($P < 0.05$), 提示这些指标可作为疗效判断的重要参考。此外, 为明确 HIFU 是否对于大肝癌疗效更佳这一理论, 本研究进一步比较病例组中巨块型患者和结节型患者的治疗有效率, 结果显示, 巨块型患者的有效率 (87.5%) 高于结节型患者 (66.67%), 但二者间差异并无统计学意义 ($P > 0.05$), 这很可能是由于研究的病例组样本较小以及入选标准过严所致, 有待于今后进一步扩大研究对象数量, 以求得到更加客观的结果; 不过, 2 组间有效率差异的绝对值还是能在一定程度上体现出 HIFU 对于大体积肝癌病灶的临床优势。

在判断疗效的影像学手段上, 本研究使用 CEUS 评估 HIFU 实时疗效, 并配合 CT 评估近期 (3 个月) 疗效。这是因为, 当 HIFU 使癌组织发生凝固性坏死, 坏死组织并未立刻在病灶中消失, 而是通过凋亡、纤维化、萎缩等过程缓慢被机体吸收, 如果在短时间内应用 CT 或 MRI 检测病灶体积变化难以准确反映疗效, 甚至可能会因为坏死病灶发生局部水肿而发生误判^[13]。CEUS 是一种低机械指数的造影成像技术, 可定量显示肿瘤内细微血流信号, 判断 HIFU 消融范围, 能通过反映消融后肿瘤的血流灌注和血流动力学变化, 及时反馈治疗效果。与 CT 或 MRI 相比, CEUS 能持续动态地监测肿瘤坏死范围和程度, 为后续治疗提供及时可靠的依据。在不同时间分别应用 CEUS 和 CT 进行检测, 可更加全面客观地判断患者 HIFU 治疗的疗效^[14]。本研究 CEUS 结果显示, 所有患者 HIFU 治疗后病灶血流信号和血供灌注均发生了不同程度的衰减, 甚至消失 (见图 1), 而本研究正是根据 CEUS 检查情况迅速决定下一步的 HIFU 治疗方案^[15]。

综上所述, HIFU 对肝癌 (尤其是巨块型肝癌) 是一种有效的治疗手段, 同时能在一定程度地刺激机体抗肿瘤应答, 打破免疫抑制, 具有与免疫治疗联合应用的潜力; CEUS 可以即时反映肿瘤病灶的血供情况并迅速评估 HIFU 疗效, 值得在临床中深入推广。

参 考 文 献

- [1] 杨秉辉, 任正刚. 原发性肝癌诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(3): 135.
- [2] Xu G, Luo G, He L, et al. Follow-up of high-intensity focused ultrasound treatment for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37(12): 1993-1999.
- [3] 罗银灯, 钟维佳, 赵建农, 等. 磁共振氢质波谱成像评估高强度聚焦超声治疗原发性肝癌疗效的可行性及其价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(2): 102-105.
- [4] Zhou Q, Zhu XQ, Zhang J, et al. Changes in circulating immunosuppressive cytokine levels of cancer patients after high intensity focused ultrasound treatment[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(1): 81-87.
- [5] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册. 5 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 258-259.
- [6] 李明花, 施志明, 郑培永. 肺癌生存质量量表研究和应用进展[J]. 成都医学院学报, 2008, 3(2): 150-153.
- [7] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册. 5 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 147-149.
- [8] 林玲, 桂永忠, 鲁晓, 等. 超声造影在高强度聚焦超声治疗胰腺癌早期疗效评价中的应用价值[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(2): 196-199.
- [9] 钟国成, 张小玉, 孙慧, 等. 自体肿瘤抗原致敏的树突状细胞联合细胞因子诱导杀伤细胞应用于胰腺癌治疗的临床研究[J]. 肿瘤, 2010(5), 30: 395-400.
- [10] Shen HP, Gong JP, Zuo GQ. Role of high-intensity focused ultrasound in treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Am Surg*, 2011, 77(11): 1496-1501.
- [11] 王文见, 罗亿治, 伍烽, 等. 高强度聚焦超声对 21 例中晚期原发性肝癌病人免疫状态的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2003, 18(8): 453-455.
- [12] Wu F, Zhou L, Chen WR. Host antitumour immune responses to HIFU ablation[J]. *Int J Hyperthermia*, 2007, 23(2): 165-171.
- [13] 严昆, 戴莹, 王艳滨, 等. 超声造影对胰腺占位病变的诊断应用价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2006, 15(5): 361-364.
- [14] 钟国成, 张聪, 冉崇福, 等. 高强度聚焦超声联合树突状细胞与细胞因子诱导杀伤细胞免疫治疗胰腺癌的机制研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(9): 651-655.
- [15] Orgera G, Monfardini L, Della Vigna P, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with solid malignancies: evaluation of feasibility, local tumour response and clinical results[J]. *Radiol Med*, 2011, 116(5): 734-748.

(修回日期: 2014-08-27)

(本文编辑: 汪 玲)