

# 原发性肝癌治疗的研究进展

曹沐箏<sup>1\*</sup>, 王晓临<sup>2#</sup>, 石攀成<sup>1</sup>, 李 枫<sup>1</sup>, 张道峰<sup>1</sup>, 李 凡<sup>1</sup>, 王登基<sup>1</sup>, 叶晓琳<sup>1</sup>, 谢国伟<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年11月2日; 录用日期: 2022年11月28日; 发布日期: 2022年12月6日

## 摘 要

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC), 简称肝癌, 是临床上常见的消化系统恶性肿瘤之一。目前, 原发性肝癌的治疗手段包括手术治疗和非手术治疗。文章就原发性肝癌的不同治疗方法进行概述, 为临床治疗原发性肝癌提供参考。

## 关键词

原发性肝癌, 治疗, 研究进展

# Research Progress in the Treatment of Primary Hepatic Carcinoma

Muzheng Cao<sup>1\*</sup>, Xiaolin Wang<sup>2#</sup>, Pancheng Shi<sup>1</sup>, Feng Li<sup>1</sup>, Daofeng Zhang<sup>1</sup>, Fan Li<sup>1</sup>, Dengji Wang<sup>1</sup>, Xiaolin Ye<sup>1</sup>, Guowei Xie<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 2<sup>nd</sup>, 2022; accepted: Nov. 28<sup>th</sup>, 2022; published: Dec. 6<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Primary hepatic carcinoma (PHC), referred to as liver cancer, is one of the common malignant tumors of digestive system in clinic. At present, the treatment of primary liver cancer includes surgical treatment and non-surgical treatment. This article summarized the different treatment methods of primary liver cancer, and provided reference for clinical treatment of primary liver

\*第一作者。

#通讯作者。

cancer.

## Keywords

### Primary Hepatic Carcinoma, Treatment, Research Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肝癌为全球发生很广泛的一类恶性肿瘤，发病率和病死率一直处于高位，且还在不断升高中。基于世界癌症研究机构发布的数值可知，每年死于肝癌的人数达 60 万[1]。就我国恶性肿瘤而言，在发病率和病死率方面，肝癌分别排名第 4、第 2。我国肝癌病人年龄中位值是 40~50 岁，男性发病率显著高于女性[2]。现今在治疗 PHC 方面，有手术疗法、非手术疗法这两类。手术疗法存在肿瘤切除术、肝移植术之分，根据肝癌患者的全身情况、肝硬化程度、肿瘤部位与大小决定手术切除方式及部位。肝癌病人中 80%者伴发明显的肝硬化(liver cirrhosis, LC)，确诊时已无明确的手术指征。肝癌的非手术疗法涉及介入疗法、分子靶向疗法、放疗、化疗、中药疗法、免疫生物疗法等[3] [4]。我国 90%的肝癌病人皆存在程度不等的肝炎、肝硬化，因此肝癌的治疗方式并非单一手术切除或介入疗法等，而是以综合治疗为主。PHC 的首选疗法是手术切除，这些年在医学技术不断发展与提升下，在治疗 PHC 方面，建立其以外科手术为主，同时与其它手段结合应用的综合疗法。本文针对 PHC 治疗的研究现状开展综述。

## 2. 手术治疗

### 2.1. 根治性切除术

现今在对原发性肝癌施以临床治疗方面，手术切除方法最具有效性，同时是临床中应用率最高的一类根治性手段。对于未累及脉管、单体肿瘤直径为 5 cm 及以下、肿瘤数量为 3 个及以下、Child-Pugh A 级(或 B 级)病人，推荐将手术切除作为首选疗法[5] [6]。在病人刚开始发病时，手术切除的实施能够实现较为理想的预后水平，同时对病人生存率的提升有着积极作用；而对于已进入到中晚期阶段的病人，尤其是肝癌直径在 5 cm 以上，并且肿瘤数量在 3 个以上的病人不易达成根治性切除目标，同时预后效果欠佳，所以推荐实施保守疗法[7]。这些年中，相关学者围绕实施手术切除治疗的 PHC 病人的临床效果与其相关因素进行了进一步分析，经由回顾性分析病人的临床资料发现，手术切除术方法依旧是治疗肝癌的首选疗法，但是在实际治疗方面，一定要基于实际的肿瘤所处部位、大小、发生 LC 与否与其发展情况等，对最佳手术做出合理选择[8] [9]。另有研究发现，即使是在根治性切除术治疗 PHC 之后，肝癌的复发率仍有很高，范围从术后 3 年约 50%到术后 5 年超过 70% [8]。

### 2.2. 肝移植术

肝脏移植术即经由手术方式把健康肝脏植入至肝脏机能异常的病人体内，帮助患者获得良好的肝脏功能的医疗手段。基于移植位置的不同，存在原位移植术、异位移植术之分，前者存在经典、背驮式肝移植之分。同种异体原位肝移植术是目前治疗肝癌应用最为普遍的肝脏移植术，简单来讲，即先切除掉病人的病肝，再以人体正常解剖结构为依据，向肝脏所处部位植入供体肝脏。肝脏移植的适应症主要有：

其他内外科方式无法治愈、6~12 个月内无法避免死亡的肝癌患者均可接受该手术方式、外科技术的发展进步和临床经验的积累使得肝脏移植手术在发挥其治疗效果的同时,其并发症发生率和死亡率得到了有效控制[10][11][12][13]。王峰等[14]学者在研究中发现,在治疗终末期肝癌方面,主要采取肝脏移植方式,大概 40%左右的肝癌病人行肝移植疗法。但此术式的适应范围并非固定的,随着临床研究的不断深入,肿瘤免疫学指标、分子生物学与肿瘤免疫学的引入,使得其标准进一步完善。目前认为多种治疗方法的联合应用可达到更好的降期疗效。而且肝癌肝移植术后采用新型免疫抑制方案并配合其他综合治疗措施可提高患者的生存率。

### 3. 非手术治疗

对 PHC 具治疗作用的非手术手段以中医药疗法、肝动脉化疗栓塞术、生物疗法、射频消融术、全身化学药物疗法、放射治疗。针对已失去手术治疗最适时机的中晚期病人,通常采取非手术疗法。

#### 3.1. 肝动脉化疗栓塞(Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE)

临床在治疗中晚期 PHC 病人方面,主要采取 TACE 疗法,并与根治性切除术前后提供辅助干预,一般结合其它手段实施治疗,可获得更为理想的效果[15]。TACE 主要通过提高药物浓度与栓塞肿瘤血管两个方面起到治疗效果[15][16]。向肿瘤供血血管内选择性插入导管,将栓塞剂注入,对供血血管形成闭塞,由此使得肿瘤组织出现缺血坏死问题,也可进行药物微球或抗癌药物的注射,对于肿瘤组织可释放化疗性栓塞效能。经典的 TACE 所用栓塞剂为各类化疗药物同超液态碘油的混合乳剂。但 TACE 常常因栓塞不完全,导致肝脏肿瘤残存或者复发[17]。TACE 常与索拉菲尼联合应用,以提高治疗效果[18]。总之,TACE 可对肝癌局部生长施以有效控制,使病人的生存时间增加,是中期肝癌病人的首选术式。根据患者的具体情况,实施 TACE 与其它手段结合的综合疗法在提升中期肝癌病人生存率方面起着重要作用[19]。

#### 3.2. 射频消融(Radiofrequency Ablation, RFA)

RFA 经由电极头部释放中高频的射频波,组织细胞被激发,由此出现等离子震荡表现,离子互相撞击生成热量,将肿瘤细胞迅速杀死,肿瘤周边的血管组织从而发生凝固,使得其无法为肿瘤供血,同时使肿瘤转移受抑[20]。射频消融术与手术、肝移植同为可能使患者获得根治性治疗的三种治疗方法。其可在经皮、术中、腹腔三个方式下进行。RFA 对直径在 3 cm 以下的 PHC 具治疗作用,能够实现与手术切除基本相当的远期效果,同时存在安全、美观与微创等优势[21]。现今,在对 PHC 进行治疗方面,RFA 疗法为最具有有效性的其中一类,在诸多方面可被作为 PHC 外科治疗的关键补充与替代方法[22]。

#### 3.3. 放射治疗

此疗法为治疗中晚期 PHC 的一大辅助手段,尤其是调强放疗(IMRT)、三维适形放疗(3D-CRT)等方法的发展,促进临床领域放疗应用率的提升[22]。其把已行质子加速器加速处理的高能量质子,经由定位系统的控制向病变区域精准释放,将肿瘤 DNA 双链结构切断,使肿瘤变小直至消失[23]。放射治疗的适应证主要包括患者身体状况良好,能耐受放射反应,未见重度肝功能受损,未见 LC,同时没有出现腹水、黄疸症状,未见远端转移。这些年,3D-CRT 技术在临床中的应用,减少了正常肝组织受量,由此获得有效保护,同时使肝癌局部控制率有所提升[24]。

#### 3.4. 全身化疗

针对不适合手术的 PHC 病人应采用全身系统化学药物疗法。在 PHC 系统化疗中应用广泛的药物包括顺铂(DDP)、丝裂霉素(MMC)、阿霉素(ADM)、氟尿嘧啶(FU)等,因单药化疗效果不理想,同时不良

反应较大,所以现今临床中大多通过联合化疗法来治疗 PHC,可下调化疗药物用量、削弱毒副作用与耐药性,增强化疗效果。这些年,围绕晚期 PHC 行含奥沙利铂(OXA)系统化疗方案开展了大量研究[25],经 Meta 分析发现,病人的中位总生存期(OS)、中位无进展生存期(PFS)、1 年生存率、1 年无进展生存率依次是 9.5 个月、4.7 个月、35.6%与 19.0%,认为对晚期 PHC 行此疗法具备良好的安全性与有效性,同时不良反应可耐受。

### 3.5. 生物治疗

此疗法含分子靶向疗法、免疫疗法、基因疗法等,也是治疗 PHC 的有效手段之一。

#### 3.5.1. 分子靶向药物治疗

此法作用靶点为肝癌细胞过表达的标志性分子,经由分子靶向药物对癌细胞生长信号传导途径施以高效、选择性阻断或干扰作用,由此对肝癌细胞生长施以有效抑制,同时削弱药物对于健康组织细胞的毒副效应[26]。索拉非尼(Sorafenib)可有效抑制多激酶,其可对 PLC/PRF/5 以及 HepG2 肝癌细胞株的 Raf 激酶活性施以选择性抑制,会将信号途径 MEK/ERK 阻断,下调两种肝癌细胞株的 cyclin D1 含量,对肝癌细胞增殖施以有效抑制[27]。王程等[28]通过此药物对 18 名晚期 PHC 病人施以治疗,结果效果获得肯定,可使疾病进展速度大幅下降,此项研究发现,同时行 TACE 干预病人也可增强临床效果,同时降低疾病进展速度,病人肝癌分期越早获益愈高。Sorafenib 的不良反应包括充血性心衰、肠穿孔、出血、呼吸衰竭、心肌梗死、猝死或脓毒血症等,但一般不会出现[27] [29]。

除了索拉非尼为一线临床药物外,还有多种二线靶向药物诸如乐伐替尼、瑞戈非尼等正在进行临床试验。瑞戈非尼是一种口服的多激酶抑制剂,可阻断血管内皮生长因子受体 1、2 和 3 (VEGFR1-3),血小板衍生生长因子受体  $\beta$ ,成纤维细胞生长因子受体 1。Bruix 等[30]研究显示,与安慰剂组比较,瑞戈非尼提高了肝癌患者的总体生存率。虽然靶向药物对晚期肝癌患者有很好的疗效,但也有不良反应,最常见的不良反应主要有体质量减轻、皮疹、心肌缺血和高血压、手足综合征等。这些症状一般在开始治疗后 2~6 周内发生,因此在服药期间应当监测患者的肝功能。

#### 3.5.2. 基因治疗

此疗法以癌基因疗法、自杀基因疗法、反义基因疗法、免疫基因疗法为主。基因疗法为肝癌治疗方面的一类新途径,在治疗 PHC 的过程中,对于健康细胞无不会产生危害。基因虽然极为繁杂,然而通过研究,现今已检出诸多抑癌基因,包括 NF、p53、p16 与 Rb 等,白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-12 (IL-12)与肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )等。对 PHC 施以治疗时,基因靶向疗法表现出显著的价值[31]。

#### 3.5.3. 免疫治疗

此疗法经由提升机体免疫反应,将肿瘤特异性免疫激活,打破免疫耐受(IT),由此降低肿瘤发展速度,甚至实现对肿瘤的有效治愈。免疫疗法含过继免疫、主动免疫、非特异性免疫。细胞因子疗法通过细胞因子(CK)非特异性活化各类免疫细胞或增强肿瘤的免疫原性,从而有效治疗肿瘤,肝癌肿瘤疫苗对机体特异性抗肿瘤免疫活动具刺激效应,过继免疫疗法则经由效应细胞将具异质性表现的杀伤细胞活化,由此对肝癌细胞进行杀伤。目前临床应用及研究用于肿瘤生物治疗的免疫活性细胞主要有树突状细胞(DC)、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(NK)、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)以及 DC-CIK 联合等[32] [33]。

### 3.6. 中医药治疗

现今,我国在治疗 PHC 方面,虽然大多采取西医疗法,但对于此病,传统中医药同样可获得非常显

著的疗效。中医药存在较少不良反应,不易形成抗药性。中医提出,PHC的基础病机在于正虚邪实以及内外交争,肝癌在中医领域的归属是“肝积”、“黄疸”等[34]。在中医治疗肝癌方面,所遵循的治则为“肝脾同调”,在临床治疗中应用广泛的方药包括“逍遥散”化裁、“柴胡疏肝散”+“参苓白术散”化裁、“茵陈蒿汤”化裁等[35][36]。基于相关实验结果可知,雷公藤红素、白藜芦醇、黄连素、水飞蓟素等治疗PHC可实现较为理想的效果[36]。病人进行化学药物干预时可产生众多不良反应,中药则具备温和的作用,同时较少出现耐药性与抗药性,可以使病人治疗期间的痛苦减轻。现今临床中最长采用的疗法为中医药联合其它手段的疗法,诸如,中医药+TACE疗法,向病灶内直接注射抗癌中医药,可削弱化学毒性。病人实施化疗前,经由应用化生气血、益气健脾类中药,能够使自身体质得到改善,削弱化疗所致的痛苦。病人实施肝癌治疗术后配合中医药的干预,可对气血阴阳施以有效调节,扶正培本,促进病人生存治疗的提升。对肝癌行中医药干预时,存在的不足为缺乏药物应用的客观指标,不同医家的观点存在差异性,缺乏较为完善、统一的治疗措施。

#### 4. 讨论

PHC起病隐匿、发展迅速,大部分病人发现时已进入晚期,单一疗法的疗效欠佳。而综合疗法汲取各疗法的长处,同时弥补短处,有助于疗效的提升,更适合临床使用。因此,治疗策略的选择应该是基于循证医学数据和个人临床经验,由多学科团队包括传染科、肿瘤内科、肝胆外科、影像科及介入科医师共同完成,用以为肝癌病人提供个体化、全方位、规范化与专业化的诊治。原发性肝癌的治疗固然重要,但是治疗后的防治亦不可轻视。将中医学“治未病”理论运用到肝癌诊治中,将西医外科手段与中医药有机结合在一起,极大有助于减弱PHC的侵袭性、降低其术后复发与转移几率、提升病人生存率和远期治愈率。

#### 参考文献

- [1] Freddie, B., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA—A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] 赵文江, 张晓磷, 赵苗. 原发性肝癌肺转移的治疗进展[J]. 海南医学, 2018, 29(1): 87-90.
- [3] 杨婉婷, 侯恩存. 原发性肝癌治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(21): 3495-3499.
- [4] 卢绪信. 原发性肝癌的治疗进展[J]. 中外医学研究, 2018, 16(2): 177-179.
- [5] Tang, A., Hallouch, O., *et al.* (2018) Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: Target Population for Surveillance and Diagnosis. *Abdominal Radiology (NY)*, **43**, 13-25. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1209-1>
- [6] Bruix, J., Reig, M. and Sherman, M. (2016) Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **150**, 835-853. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.041>
- [7] Choti, M.A., Thomas, M., Wong, S.L., *et al.* (2016) Surgical Resection Preferences and Perceptions among Medical Oncologists Treating Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **23**, 375-381. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4925-1>
- [8] Kanwal, F. and Singal, A.G. (2019) Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology*, **157**, 54-64. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.049>
- [9] Fujiwara, N., Friedman, S.L., Goossens, N. and Hoshida, Y. (2018) Risk Factors and Prevention of Hepatocellular Carcinoma in the Era of Precision Medicine. *Journal of Hepatology*, **68**, 526-549. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.016>
- [10] Gunsar, F. (2017) Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria. *Experimental and Clinical Transplantation*, **15**, 59-64.
- [11] Kardashian, A., Florman, S.S., Haydel, B., *et al.* (2020) Liver Transplantation Outcomes in a U.S. Multicenter Cohort of 789 Patients with Hepatocellular Carcinoma Presenting beyond Milan Criteria. *Hepatology*, **72**, 2014-2028.
- [12] Bodzin, A.S. and Baker, T.B. (2018) Liver Transplantation Today: Where We Are Now and Where We Are Going.

- Liver Transplantation* **24**, 1470-1475. <https://doi.org/10.1002/lt.25320>
- [13] Miller, C.M., Quintini, C., Dhawan, A., *et al.* (2017) The International Liver Transplantation Society Living Donor Liver Transplant Recipient Guideline. *Transplantation*, **101**, 938-944. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001571>
- [14] 王峰, 饶伟, 臧运金. 肝癌肝移植的研究现状和进展[J]. 临床外科杂志, 2017, 25(3): 165-168.
- [15] Raoul, J.L., Forner, A., Bolondi, L., Cheung, T.T., Kloeckner, R. and de Baere, T. (2019) Updated Use of TACE for Hepatocellular Carcinoma Treatment: How and When to Use It Based on Clinical Evidence. *Cancer Treatment Reviews*, **72**, 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.11.002>
- [16] Yoon, S.M., Ryoo, B.Y., Lee, S.J., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization plus External Beam Radiotherapy vs Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma with Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **4**, 661-669. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5847>
- [17] Galle, P.R., Tovoli, F., Foerster, F., Wörms, M.A., Cucchetti, A. and Bolondi, L. (2017) The Treatment of Intermediate Stage Tumours beyond TACE: From Surgery to Systemic Therapy. *Journal of Hepatology*, **67**, 173-183. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.007>
- [18] Monier, A., Guiu, B., Duran, R., *et al.* (2017) Liver and Biliary Damages Following Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma: Comparison between Drug-Eluting Beads and Lipiodol Emulsion. *European Radiology*, **27**, 1431-1439. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4488-y>
- [19] Kudo, M., Ueshima, K., Ikeda, M., *et al.* (2020) Randomised, Multicentre Prospective Trial of Transarterial Chemoembolisation (TACE) plus Sorafenib as Compared with TACE Alone in Patients with Hepatocellular Carcinoma: TACTICS Trial. *Gut*, **69**, 1492-1501. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318934>
- [20] Xu, X.L., Liu, X.D., Liang, M. and Luo, B.M. (2018) Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for Small Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review of Randomized Controlled Trials with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Radiology*, **287**, 461-472. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162756>
- [21] Izzo, F., Granata, V., Grassi, R., *et al.* (2019) Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist*, **24**, e990-e1005. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0337>
- [22] Han, J., Fan, Y.C. and Wang, K. (2020) Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation for Early Stage Hepatocellular Carcinoma: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **99**, e22703. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022703>
- [23] Rra, B., *et al.* (2019) Immune Mechanisms Mediating Abscopal Effects in Radioimmunotherapy. *Pharmacology & Therapeutics*, **196**, 195-203. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.12.002>
- [24] Yang, C., Wang, Q., Liu, X., *et al.* (2016) NU7441 Enhances the Radiosensitivity of Liver Cancer Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **38**, 1897-1905. <https://doi.org/10.1159/000445551>
- [25] Assenat, E., Pageaux, G.P., Thézenas, S., *et al.* (2019) Sorafenib Alone vs. Sorafenib Plus GEMOX as 1<sup>st</sup>-Line Treatment for Advanced HCC: The Phase II Randomised PRODIGE 10 Trial. *British Journal of Cancer*, **120**, 896-902. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0443-4>
- [26] Zhou, J., Sun, H., Wang, Z., *et al.* (2020) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma (2019 Edition). *Liver Cancer*, **9**, 682-720.
- [27] Pressiani, T., Boni, C., Rimassa, L., *et al.* (2013) Sorafenib in Patients with Child-Pugh Class A and B Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Feasibility Analysis. *Annals of Oncology*, **24**, 406-411. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds343>
- [28] 王程, 王宁菊. 索拉菲尼治疗晚期原发性肝癌患者的临床疗效及毒副反应观察[J]. 宁夏医学杂志, 2015, 37(12): 1139-1140.
- [29] 杨家进. 索拉菲尼治疗耐受 TACE 的晚期原发性肝癌患者疗效分析[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- [30] Bruix, J., Qin, S., Merle, P., *et al.* (2017) Regorafenib for Patients with Hepatocellular Carcinoma Who Progressed on Sorafenib Treatment (RESORCE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **389**, 56-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9)
- [31] 倪洪波. 肝癌治疗的新进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 21(9): 1148-1150.
- [32] Sprinzl, M.F. and Galle, P.R. (2017) Current Progress in Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **66**, 482-484. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.009>
- [33] 王正, 王明达, 李镇利, 杨田. 肝癌免疫治疗的研究进展和临床展望[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(8): 953-960.
- [34] Liu, C., Yang, S., Wang, K., *et al.* (2019) Alkaloids from Traditional Chinese Medicine against Hepatocellular Carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **120**, Article ID: 109543. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109543>
- [35] Liu, X.L., *et al.* (2019) Effects of Adjuvant Traditional Chinese Medicine Therapy on Long-Term Survival in Patients

- with Hepatocellular Carcinoma. *Phytomedicine*, **62**, Article ID: 152930. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152930>
- [36] Yang, Y., Sun, M., Yao, W., *et al.* (2020) Compound Kushen Injection Relieves Tumor-Associated Macrophage-Mediated Immunosuppression through TNFR1 and Sensitizes Hepatocellular Carcinoma to Sorafenib. *The Journal for Immunotherapy of Cancer*, **8**, e000317. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000317>