肝动脉化疗栓塞术联合恩替卡韦对乙肝病毒脱氧核糖核酸阴性的乙型肝炎病毒相关性肝癌病人预后的影响

李颖,高明发
(中国人民解放军第三军医大学第二附属医院肝胆外科,重庆 400038)

摘要:目的 探讨肝动脉化疗栓塞(TACE)联合恩替卡韦治疗乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)阴性的乙型肝炎病毒(HBV)相关性肝癌病例的疗效和预后。**方法** 选择 HBV-DNA 阴性的 HBV 相关性肝癌病人 112 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 56 例。观察组采用 TACE 联合恩替卡韦治疗,对照组仅行 TACE 治疗。检测并比较两组病人术前 1 周、术后 1 周及 2 周的肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)]、血清 HBV-DNA,随访并比较治疗的有效率和生存情况。**结果** 两组 TACE 术后 1 周均出现肝功能损害(ALT、AST、TBil 和 GGT 升高),观察组 ALT、AST 和 TBil 均低于对照组 ($P<0.05$)。术后 2 周两组 ALT、AST、TBil 和 GGT 均有下降,且观察组 ALT、AST、TBil 和 GGT 均低于对照组 ($P<0.05$)。术后 3 个月观察组治疗有效率为 35.72%,高于对照组的 16.04% ($P<0.05$)。术后 6 个月生存率差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组和对照组术后 12 个月生存率分别为 82.14% 和 58.93% ($P<0.05$),观察组 HBV 激活率为5.36%,低于对照组的 14.29% ($P<0.05$)。**结论** 对 HBV-DNA 阴性的 HBV 相关性肝癌病例采用 TACE 术联合恩替卡韦治疗,能改善 TACE 导致的肝功能损害,降低 HBV 的激活率,延长 1 年生存期。

关键词:肝动脉化疗栓塞;恩替卡韦;乙型肝炎病毒相关性肝癌;预后
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.02.038

Impact of treatment of TACE combined with entecavir to prognosis of HBV-related hepatocellular carcinoma patients with undetectable HBV-DNA

LI Ying, GAO Mingfa
(*Department of Liver Surgery, The Second Affiliated Hospital of The Third Military Medical University, Chongqing* 400038)

Abstract: Objective To evaluate efficacy and prognosis of treatment of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with Entecavir to prognosis of HBV-related hepatocellular carcinoma patients with undetectable HBV-DNA. **Methods** A total of 112 HBV-related hepatocellular carcinoma patients with undetectable HBV-DNA were chosen and randomly divided into observation (56 cases) group and controls (56 cases). The liver function (ALT, AST, TBil, GGT) and HBV-DNA 1 week before TACE, 1 and 2 weeks after TACE were tested and compared. The effective rate and survival rate of patients were followed up. **Results** Liver function impairment occurred in 2 groups 1 week after TACE. The level of ALT, AST and TBil in observation group were lower than those of controls ($P<0.05$). The level of ALT, AST, TBil and GGT all declined 2 weeks after TACE, and ALT, AST, TBil and GGT in observation group were all lower than those of controls ($P<0.05$). The effective rate of observation group (35.72%) was higher than that of controls (16.04%) 3 months after TACE ($P<0.05$). There was no significant difference in survival rate between 6 months after operation. The survival rate of observation group (82.14%) was higher than that of controls (58.93%) 12 months after TACE ($P<0.05$), and the reactivation rate of HBV-DNA of observation group (5.36%) was lower than that of controls (14.29%) ($P<0.05$). **Conclusion** Using the combination of TACE with Entecavir to treat HBV-related hepatocellular carcinoma patients with negative HBV-DNA can improve the liver function impairment caused by TACE, reduce the reactivation rate of HBV and prolonged the survival of 1 year.

Key words: Transcatheter arterial chemoembolization; Entecavir; HBV-related hepatocellular carcinoma; Prognosis

全球每年超过 50 万人罹患肝癌(HCC),乙型肝炎病毒(HBV)感染是肝癌主要的致病因素,HBV 慢性感染及随后演化的肝癌已成为威胁人类健康的全球性公共卫生问题。由于肝癌的发病通常较为隐匿,大部分病人确诊时已处于中晚期,大大限制了手术治疗的应用[1-2],因此探讨 HBV 相关性肝癌的有效治疗方法对于延长病人生存期、提高生命

作者简介:李颖,男,副主任医师,研究方向:肝胆胰脾肿瘤治疗,E-mail:15802370086@163.com

质量意义重大。目前经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)能有效的治疗不能进行手术切除的中晚期肝癌病人[3-5],作为一种微创性介入治疗方法,TACE 可明显提高中晚期肝癌的生存率。HBV 的抑制对于治疗 HBV 相关性肝癌十分重要,但是在 TACE 治疗中合并应用肾上腺皮质激素、免疫抑制剂和细胞毒性药物,可能使乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)的复制再燃,从而损害肝功能,影响病人的预后[6-7]。恩替卡韦是一种脱氧鸟嘌呤核苷类似物,能够高效地抑制 HBV 复制,并且耐药性低[8]。使用 TACE 联合恩替卡韦治疗 HBV-DNA 阴性的 HBV 相关性肝癌取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择第三军医大学第二附属医院肝胆外科 2012 年 6 月—2014 年 6 月收治的不能行手术切除的 HBV-DNA 阴性 HBV 相关性肝癌病人 112 例为研究对象,其中男性 68 例(60.71%),女性 44 例(39.29%)。年龄 45 ~ 78 岁,平均年龄(60.15 ± 8.96)岁。病程 2 ~ 9 个月,平均病程(5.01 ± 1.95)个月。肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级 72 例(64.29%),B 级 40 例(35.71%),C 级 0 例。肿瘤大小 < 5 cm 者 26 例(23.21%),≥5 ~ < 10 cm 者 52 例(46.43%),≥10 cm 者 34 例(30.36%)。按随机数字表法分为观察组和对照组,观察组(56 例)行 TACE 联合恩替卡韦治疗,对照组(56 例)单纯行 TACE 治疗。

1.2 纳入与排除标准 所有病例的诊断均符合 2001 年第八届全国肝癌学术会议制定的原发性肝癌临床诊断与分期标准[9],根据腹部临床影像学检查(B 超、CT 或 MRI)、甲胎蛋白(AFP)或肝穿刺病理活检确诊为不能手术切除的原发性肝癌。血清乙肝表面抗原(HbsAg)阳性且 HBV-DNA 检测阴性,未接受过抗 HBV 治疗,所有病例均签署知情同意书。排除 HbsAg 阴性及 HBV-DNA 阳性的肝癌病例、既往有肝脏手术史、肝脏肿瘤化疗史、合并甲型、丙型、戊型肝炎等其他肝炎病毒感染、心肺严重疾病及介入治疗禁忌证的肝癌病例。本研究经本院医学伦理评审委员会批准。

1.3 研究方法 两组病例入院后均行腹部 B 超、CT 或 MRI、血常规、肝肾功能、凝血功能、血清 HBV-DNA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)等检查。术前禁食 8 h,观察组于 TACE 术前 7 d 起口服恩替卡韦(商品名博路定,百时美施贵宝公司生产,批号:1202665)0.5 mg,1 次/天。腹股沟皮肤消毒后,采用 Seldinger 技术穿刺股动脉,在数字减影血管造影机下插管至肝固有动脉造影。对肿瘤大小、血供、有无肝动脉-肝静脉瘘等情况进行观察。在肿瘤供血动脉内注入吡柔比星 30 mg、氟尿嘧啶脱氧核苷 800 mg、奥沙利铂 100 mg,然后予奥沙利铂 50 mg、吡柔比星 15 mg、超液化碘油的混悬乳化剂及适量明胶海绵对肿瘤动脉进行栓塞。碘化油用量根据肿瘤的血供和直径确定(1 ~ 2 $mL \cdot cm^{-1}$),注射碘化油至血流速缓慢、出现血管铸型或瘤灶沉积浓密完整时停止。术后按疗程继续服恩替卡韦 6 个月。对照组单纯行 TACE 治疗。两组在 TACE 术后均进行保肝、抑酸、支持治疗。

1.4 疗效评价 参照 WHO 实体瘤近期疗效评定标准:完全缓解(CR):肿瘤消失;部分缓解(PR):肿瘤缩小 > 50%;稳定(SD):肿瘤缩小 < 25% 或增大 < 25%;恶化(PD):肿瘤增大 ≥25% 或出现新的病灶。有效率 = (CR + PR)/总例数 × 100%,疾病控制率 = (CR + PR + SD)/总例数 × 100%。

1.5 观察指标及预后评估 TACE 术前 1 周、术后 1 周及 2 周检测肝功能(ALT、AST、TBil、GGT)、血清 HBV-DNA。肝功能检测采用日本奥大巴斯 AU5400 全自动生化分析仪。HBV-DNA 检测采用实时荧光定量 PCR 法(美国罗氏 Lighercyer PCR 扩增仪)。HBV-DNA 阴性定义为低于 1×10^3 copies · mL^{-1}。如 TACE 治疗后 HBV-DNA 绝对值达到 1×10^9 copies · mL^{-1}或比治疗前升高 10 倍以上则认为 HBV 激活。出院后 3、6、12 个月门诊随访复查血清 HBV-DNA,行肝脏影像学检查(B 超、MRI 或 CT)并记录病例生存情况。

1.6 统计学方法 采用 SPSSl6.0 软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验。普通计数资料采用 Pearson χ^2检验或 Fisher's 精确概率检验,等级资料行秩和检验。两组术前、术后 1 周与术后 2 周等三个时点的肝功能比较采用重复测量方差分析,时点间两两比较采用差值 t 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,组间比较为 Log-rank 检验。检验水准 α 取值为 0.05。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组的性别、年龄、病程、Child-pugh 分级和肿瘤大小等一般资料的比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 肝功能的比较 两组术前 ALT、AST、TBil 和 GGT 的比较差异无统计学意义(成组 t 检验,$P > 0.05$)。TACE 术后 1 周,两组均出现不同程度的肝功能异常,表现为ALT、AST、TBil和GGT升高。术

表 1 两组病人一般资料比较

组别	例数	性别/例(%)		年龄/(岁,$\bar{x}\pm s$)	病程/(月,$\bar{x}\pm s$)	Child-Pugh 分级/例(%)			肿瘤大小/例(%)		
		男	女			A 级	B 级	C 级	<5 cm	≥5 ~ <10 cm	≥10 cm
对照组	56	32(57.14)	24(42.86)	60.01 ± 1.17	5.14 ± 1.83	34(60.71)	22(39.29)	0(0)	14(25.00)	24(42.86)	18(32.14)
观察组	56	36(64.29)	20(35.71)	60.29 ± 1.22	4.88 ± 2.06	38(67.86)	18(32.14)	0(0)	12(21.43)	28(50.00)	16(28.57)
统计量		0.598[a]		0.163[b]	0.727[b]	0.618[d]			0.541[d]		
P 值		0.442		0.878	0.474	0.546			0.624		

注:a 为成组 *t* 检验;b 为 Pearson χ^2 检验;c 为 Fisher's 精确概率;d 为 Wilcoxon 秩和检验。

表 2 两组病人 TACE 术前后肝功能情况的比较/$\bar{x}\pm s$

组别	例数	ALT/U · L^{-1}	AST/U · L^{-1}	TBil/μmol · L^{-1}	GGT/U · L^{-1}
对照组	56				
术前		42.28 ± 12.32	42.96 ± 13.27	18.23 ± 7.26	66.96 ± 16.45
术后 1 周		118.48 ± 29.36[a]	86.27 ± 15.38[a]	34.68 ± 8.82[a]	75.67 ± 14.36
术后 2 周		66.73 ± 15.75	53.54 ± 12.53	19.36 ± 6.38	74.54 ± 17.95
球形检验近似 χ^2 值,*P* 值		36.247, <0.001	27.672, <0.001	16.361,0.014	13.073,0.026
整体分析 *F* 值,*P* 值		67.327, <0.001	35.674, <0.001	24.503, <0.001	3.208,0.176
观察组	56				
术前		41.56 ± 11.26	42.32 ± 12.33	18.76 ± 6.84	68.45 ± 15.48
术后 1 周		79.54 ± 23.56[ab]	59.42 ± 14.36[ab]	24.56 ± 8.63[ab]	72.67 ± 14.62
术后 2 周		45.69 ± 13.25[b]	38.56 ± 10.67[b]	13.52 ± 5.26[b]	65.54 ± 18.26[b]
球形检验近似 χ^2 值,*P* 值		22.562,0.007	13.804,0.023	9.477,0.041	11.762,0.032
整体分析 *F* 值[c],*P* 值		34.572, <0.001	22.481, <0.001	12.025,0.026	2.847,0.104

注:与术前比较,差值 *t* 检验,[a]$P<0.05$;与对照组比较,成组 *t* 检验,[b]$P<0.05$;c 为整体分析为单因素重复测量方差分析。

后 2 周两组 ALT、AST、TBil 和 GGT 均有一定程度的降低,且观察组 ALT、AST、TBil 和 GGT 下降后的水平均低于对照组。重复测量方差分析结果显示,除 GGT 外,两组在 3 个时间点的 ALT、AST 和 TBil 比较均差异有统计学意义($P<0.05$)。两两比较显示,术后 1 周除 GGT 外,两组的其余 3 个指标与术前相应值比较均差异有统计学意义(差值 *t* 检验,$P<0.05$)。术后 1 周观察组的 ALT、AST 和 TBil 均低于对照组,差异有统计学意义(成组 *t* 检验,$P<0.05$),两组 GGT 的比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后 2 周,观察组 ALT、AST、TBil 和 GGT 均低于对照组,差异有统计学意义(差值 *t* 检验,$P<0.05$)。

2.3 治疗近期疗效比较 术后 3 个月后随访结果:观察组治疗有效率为 35.72%;对照组有效率为 16.04%,差异有统计学意义($U=9.824$,$P=0.012$)。观察组疾病控制率为 82.15%,对照组疾病控制率为 75.00%,两组差异无统计学意义($U=1.364$,$P=0.221$),见表 3。术后 6 个月随访结果:观察组和对照组死亡人数分别为 3 例和 5 例,6 个月生存率分别为 94.64% 和 91.07%,差异无统计学意义(Log-rank $\chi^2=0.733$,$P=0.436$)。术后 12 个月随访结果:观察组和对照组死亡人数分别为 10 例和 23 例,12 个月生存率分别为 82.14% 和58.93%,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=7.835$,$P=0.016$)。术后 12 个月随访观察组出现 HBV 激活 3 例(5.36%),对照组 HBV 激活 8 例(14.29%),两组差异有统计学意义(Pearson $\chi^2=5.038$,$P=0.028$),见表 4。

3 讨论

HBV 相关性肝癌是我国常见恶性肿瘤之一,我国慢性 HBV 感染者中约 25% 的病人在 75 岁之前可能发展为肝癌[10]。近来年,临床治疗肝癌的方法虽然不断发展,但由于肝癌发病隐匿,治疗效果往往不尽如人意,病人 5 年生存率仍较低[11]。TACE 作为一种新型微创性介入治疗技术,是大部分不能手术切除的肝癌病例的首选治疗方法。TACE能够

表 3 两组病人 3 个月近期疗效比较/例(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效率/%	疾病控制率/%
对照组	56	4(7.14)	5(8.93)	33(58.93)	14(25.00)	16.04	75.00
观察组	56	12(21.43)	8(14.29)	26(46.43)	10(17.85)	35.72	82.15

表 4 两组病人随访情况比较/例(%)

组别	例数	6 个月后随访		12 个月后随访			
		存活人数	死亡人数	存活人数	死亡人数	HBV 激活人数	HBV 未激活人数
对照组	56	51(91.07)	5(8.93)	33(58.93)	23(41.07)	8(14.29)	48(85.71)
观察组	56	53(94.64)	3(5.36)	46(82.14)	10(17.86)	3(5.36)	53(94.64)
χ^2值		0.733[a]		7.835[a]		5.038[b]	
P 值		0.436		0.016		0.028	

注:a 为 Log-rank χ^2检验;b 为 Pearson χ^2检验。

有效地选择性阻断肝癌组织的血供,并通过肿瘤供血动脉将抗癌药物悬液灌注入癌细胞,诱导癌细胞呈现缺血性坏死,能够控制癌细胞的生长和转移,而不影响正常肝脏组织的血流[12-13]。

在 HBV 相关性肝癌的治疗时,能有效地控制 HBV 的复制是预防肝癌复发的重要因素。肝功能损害是 TACE 治疗后的常见并发症,HBV 再激活是引起肝功能受损的主要原因,因此 TACE 术后 HBV 的状态对病人的预后有重要影响[14]。对 HBV 相关性肝癌在 TACE 术前采用核苷类似物进行抗 HBV 治疗能减少 HBV 的再激活。恩替卡韦是一种强效的核苷酸类似物,能有效抑制 HBV-DNA 的复制,降低血清 HBV-DNA 水平,不仅耐药性低,且不良反应和线粒体毒性低。本研究采用 TACE 联合恩替卡韦治疗 HBV-DNA 阴性的肝癌病例,在 TACE 术后均出现不同程度的肝功能异常,术后 1 周观察组的 ALT、AST 和 TBil 均低于对照组($P<0.05$);且术后 2 周观察组 ALT、AST、TBil 和 GGT 下降较对照组明显,下降后的水平均低于对照组($P<0.05$),大部分病例肝功能恢复到正常水平。提示术前给予恩替卡韦进行预防性抗病毒治疗,能够明显减少肝癌病例术后肝功能损害的程度,并缩短肝功能恢复时间。

目前对于 HBV-DNA 阴性的肝癌病例是否需行抗病毒预防性治疗报道很少。Huang 等[6]的研究显示手术前 HBV-DNA 为低水平复制的肝癌病人在接受根治手术 12 个月后 HBV 再激活率为 19.1%。李荣宽等[15]用 TACE 治疗 HBV 相关性肝癌后 HBV 的激活率为 38.46%,但病例没有按 HBV-DNA 的水平分组。王凯等[4]采用 TACE 术联合恩替卡韦治疗 HBV-DNA 阴性的肝癌病例,治疗组 TACE 术后 12 个月 HBV 激活率为 6.3%,显著低于对照组的 25%。本研究术后 3 个月观察组治疗有效率为 35.72%,高于对照组的 16.04%,差异有统计学意义。术后 12 个月观察组 HBV 激活率为 5.36%,低于对照组的 14.29%,差异有统计学意义,与王凯等[4]研究结果相似。而且本研究显示观察组 12 个月生存率也显著高于对照组,说明 TACE 联合抗 HBV 治疗对于改善病例的近期预后有明显的作用。

综上所述,对 HBV-DNA 阴性的 HBV 相关性肝癌病例采用 ATCE 术联合恩替卡韦治疗,不仅能改善 TACE 导致的肝功能损害,有效降低 HBV 的激活率,而且能延长病例的 1 年生存期。将来应对本疗法的中远期疗效进行更深入地评估,以进一步推广临床应用。

参考文献

[1] LI QY, ZHAO NM, WANG LC, et al. Individuals having variant genotypes of cytochrome P450 2C19 are at increased risk of developing primary liver cancer in Han populations, without infection with the hepatitis virus[J]. Tumour Biol, 2014, 35(9): 9023-9026.

[2] ROBOTIN MC, KANSIL MQ, PORWAL M, et al. Community-based prevention of hepatitis-B-related liver cancer: Australian insights[J]. Bulletin of the World Health Organization, 2014, 92(5): 374-379.

[3] 贾中芝,王凯,黄渊全,等. 原发性肝癌经动脉化疗栓塞术后破裂出血的危险因素及诊治策略[J]. 中华肝胆外科杂志,2013,19(8):632-635.

[4] 王凯,蒋国民,田丰,等. 恩替卡韦联合肝动脉化疗栓塞治疗 HBV-DNA 阴性 HBV 相关性肝癌患者的临床研究[J]. 中华肝胆外科杂志,2015,21(11):738-740.

艾司洛尔对脓毒症病人外周血淋巴细胞分泌细胞因子水平及心功能的影响

曾兴宏,李玲,陈艳霞
(武汉市新洲区人民医院重症医学科,湖北 武汉 430400)

摘要:目的 探讨艾司洛尔对脓毒症病人淋巴细胞分泌细胞因子及心功能的影响。**方法** 选择住院的脓毒症病人 116 例,按随机数字表法分为治疗组(58 例)和对照组(58 例),对照组给予常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上给予艾司洛尔,首剂 500 mg 静脉注射,之后按 0.05 $mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ 的维持剂量静脉滴注。测定治疗前、治疗 12、24、48 h 后的血浆肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)和白细胞介素-6(IL-6)水平。心脏超声测量治疗前、治疗 12、24、48 h 后的心率(HR)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末前后径(LVDD)、二尖瓣环舒张期早期峰值速度(Ea)与舒张晚期峰值速度(Aa)比值(Ea/Aa)。**结果** 与对照组相比,治疗组在治疗后 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 都明显下降,三种细胞因子在治疗后 12、24、48 h 均低于对照组 ($P<0.05$)。治疗组在治疗后 HR 明显下降,各时间点的 HR 低于对照组 ($P<0.05$);Ea/Aa 比值则明显上升,各时间点的 Ea/Aa 比值均显著高于对照组($P<0.05$)。28 d 后治疗组病死率(31.03%)低于对照组(67.24%),差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 艾司洛尔能降低脓毒症病人的炎性细胞因子的表达,改善病人左心室舒张功能。

关键词:脓毒症;艾司洛尔;左心功能;细胞因子
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.02.039

Influence of Esmolol on cytokines by peripheral blood lymphocyte and ventricular function in patients with sepsis

ZENG Xinghong, LI Ling, CHEN Yanxia
(*Department of ICU, Xinzhou District People's Hospital, Wuhan, Hubei* 430400, *China*)

Abstract: Objective To probe the influence of Esmolol on cytokines by peripheral blood lymphocyte and ventricular function in patients with sepsis. **Methods** A total of 116 hospitalized patients with sepsis were chosen and randomly divided into treating group (58 cases) and control group(58 cases). Patients in control group were given conventional treatment, while patients in treating group were given Esmolol intravenous injection (first-dose 500 mg, then 0.05 $mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) maintenance dose) on the base of conventional treatment. Serum TNF-α, IL-1β and IL-6 were tested and the change of HR, LVEF, LVDD and Ea/Aa were measured by echocardiography before treatment and 12, 24, 48 hours after treatment. **Results** Compared with the control group, levels of TNF-α, IL-1β and IL-6 in treatment group decreased after treatment, and was all lower than those of controls at 12, 24, 48 hours after treatment ($P<0.05$). HR in treatment group obviously decreased after treatment, and all was lower than those of controls at 12, 24, 48 hours after treatment

[5] 徐璐.肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗乏血供大肝癌的疗效分析[D].合肥:安徽医科大学,2015.
[6] HUANG G, LAI EC, LAU WY, et al. Posthepatectomy HBV reactivation in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma influences postoperative survival in patients with preoperative low HBV-DNA levels[J]. Ann Surg, 2013, 257(3): 490-505.
[7] 康文,向邦德,黄山,等.原发性肝癌患者围手术期乙型肝炎病毒 DNA 的变化及其影响因素[J].中华肝胆外科杂志,2013,19(9):681-685.
[8] 肖寒,马陈斌,张利霞,等.恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者血清中 HBV DNA 载量与 TGF-β1 的影响[J].南方医科大学学报,2012,32(4):589-592.
[9] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J].中华肝脏病杂志,2001,9(6):324.
[10] 韦建良.TACE 联合恩替卡韦与艾迪注射液降低乙型肝炎肝癌患者 HBVDNA 和 AFP 的疗效观察[J].肝脏,2015,20(6):469-471.
[11] VENTO S, CAINELLI F, LONGHI MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue[J]. Lancet Oncol, 2002, 3(6): 333-340.
[12] 狄纪君,郭卫东,张惠洁,等.TACE 联合热疗治疗原发性肝癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(1):42-46.
[13] 刘青然,宋金龙.索拉非尼对原发性肝癌 TACE 后血管内皮生长因子水平影响的研究[J].中华肿瘤防治杂志,2012,19(12):944-945.
[14] 刘芙蓉,但家强,张耀军,等.HBV 相关性肝癌射频消融和手术切除术后 HBV 激活率的比较[J].中华肝脏病杂志,2014,22(1):38-42.
[15] 李荣宽,诸葛宇征,李振磊.经肝动脉化疗栓塞术和经肝动脉栓塞术治疗对原发性肝癌患者乙型肝炎病毒 DNA 的影响[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2011,5(20):6109-6110.

(收稿日期:2016-04-25,修回日期:2016-10-20)