



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.007
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3950.shtml

· 肝肿瘤专题研究 ·

恩替卡韦联合介入治疗乙型肝炎相关原发性肝癌的临床研究

郭猛

(河南省南阳市中心医院 肿瘤内科, 河南 南阳 473009)

摘要

目的: 探讨恩替卡韦联合介入方法治疗乙型肝炎相关原发性肝癌(HBVR-HCC)的临床疗效。

方法: 选择2007年2月—2011年2月85例确诊为HBVR-HCC、没有手术治疗适应证的患者,其中44例采用恩替卡韦联合肝动脉段性化疗栓塞(TACE)治疗(观察组),41例单纯采用TACE治疗(对照组),分析两组治疗前和治疗后4、12、24、48周HBV-DNA水平、肝功能、AFP水平和Child-Pugh评分,并比较两组的临床疗效、不良反应以及生存状况。

结果: 随治疗时间延长,观察组HBV-DNA水平逐渐降低,而对照组逐渐升高,两组差异在治疗后各时间点均有统计学意义(均 $P<0.05$);两组谷丙转氨酶(ALT)与AFP水平、逐渐降低,但观察组在治疗24周后的降低程度明显优于对照组(均 $P<0.05$);两组Child-Pugh评分逐渐升高,但观察组在治疗24周后的升高程度低于对照组($P<0.05$)。观察组HCC的治疗有效率明显高于对照组,并发症和不良反应均明显低于对照组(均 $P<0.05$)。两组的1年生存率的差异无统计学意义($P>0.05$),但观察组2年生存率和中位生存期优于对照组(均 $P<0.05$)。

结论: TACE对HBV活动存在激发作用,抗病毒联合TACE治疗HBVR-HCC可有效控制HBV,改善患者的肝功能,提高临床疗效,且不增加毒副作用。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(7):898-903]

关键词

癌, 肝细胞; 肝炎, 乙型; 恩替卡韦; 化学栓塞, 治疗性
中图分类号: R735.7

Clinical efficacy of combined entecavir and interventional therapy in treatment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma

GUO Meng

(Department of Oncology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473009, China)

Corresponding author: GUO Meng, Email: mfyx120@163.com

ABSTRACT

Objective: To investigate the clinical efficacy of the combination of entecavir and interventional therapy in treatment of hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HBVR-HCC).

Methods: From February 2007 to February 2011, 85 patients definitely diagnosed as HBVR-HCC and without indication for surgery were selected. Of the patients, 44 cases underwent entecavir plus transarterial

基金项目: 河南省南阳市科技攻关计划资助项目(2012GG088)。

收稿日期: 2014-01-15; 修订日期: 2014-06-07。

作者简介: 郭猛, 河南省南阳市中心医院主治医师, 主要从事肿瘤内科临床方面的研究。

通信作者: 郭猛, Email: mfyx120@163.com

chemoembolization (TACE) treatment (observational group), and 41 cases received TACE alone (control group). The HBV DNA level, liver function, AFP level, and Child-Pugh score of the two groups before treatment and at 4, 12, 24, and 48 weeks after treatment were analyzed, and the clinical efficacy, incidence of adverse effects, and survival status between the two groups were compared.

Results: With prolongation of treatment time, the HBV-DNA level in observational group was gradually decreased, while in control group it was gradually increased, and the differences at each time point after treatment between the two groups had statistical significance ($P < 0.05$); the alanine transaminase (ALT) and AFP levels were gradually decreased, but their decreasing degrees were greater than those in control group after 24-week treatment (all $P < 0.05$); the Child-Pugh scores in both groups were gradually increased but the increasing degree in observational group was significantly lower than that in control group after 24-week treatment ($P < 0.05$). The effective rate of treatment in observational group was significantly higher, while the incidence of complications and adverse reactions in observational group was significantly lower than those in control group (all $P < 0.05$). No statistical difference was noted in 1-year survival rate between the two groups ($P > 0.05$), but the 2-year survival rate and median survival time in observational group were better than those in control group (both $P < 0.05$).

Conclusion: TACE may motivate the activity of HBV replication, and the combination of antiviral and TACE treatment for HBVR-HCC can effectively control HBV replication, and improve liver function without increase of side effects.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(7):898-903]

KEYWORDS

Carcinoma, Hepatocellular; Hepatitis B; Entecavir; Chemoembolization, Therapeutic

CLC number: R735.7

原发性肝癌 (primary hepatocellular carcinoma, HCC, 简称肝癌) 是临床上较为常见的一种恶性肿瘤, 发病隐匿^[1]。临床症状不典型, 较多患者诊断为 HCC 时, 疾病进展已经到达晚期, 失去了进行手术治疗的机会, 尤其伴严重肝功不全的患者, 并不适合进行手术切除或肝移植治疗^[2]。目前的化疗药物的不良反应明显, 选择性不高, 迄今为止仍未形成系统的标准的化疗方案; 放射治疗适应症证相比化疗较为有限, 治疗效果不理想; HCC 的生物靶向治疗药虽已上市, 但疗效及治疗费用与理想水平仍有较大差距; 免疫治疗尚处于研究阶段, 并未在临床上开始应用。至今, 被非手术适应症患者选择最频繁的治疗措施是局部介入治疗, 临床主要应用经导管动脉栓塞化疗术 (TACE)^[3]。HCC 的发病与多种因素有关, 其中与乙型肝炎病毒 (HBV)、丙型肝炎病毒感染尤为密切。我国 HCC 患者中约 90% 合并有 HBV 感染, 病毒感染作为贯穿 HCC 发生、发展全过程的持续影响因素^[4]。我国 HCC 主要是由乙型肝炎发展所致^[5], 多为乙型肝炎病毒相关性肝癌 (HBVR-HCC)^[6-7]。抗病毒治疗是 HBVR-HCC 治疗的重要方法。但目前 HCC 抗病毒治疗远未在临床上得到相应的关注, 常被肿瘤科临床医师忽略。本研究以恩替卡韦联合 TACE

治疗 HBVR-HCC 44 例, 并与同期单独进行 TACE 的 41 例患者对比, 以便观察抗病毒治疗 HBVR-HCC 的临床效果。

1 资料与方法

1.1 对象

选择 2007 年 2 月—2011 年 2 月在南阳市中心医院肿瘤科入院, 依据 2001 年颁布的《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》和《病毒性肝炎防治方案》^[2] 确诊为乙型肝炎相关性原发性肝癌, 同时没有手术治疗适应证的患者纳入本次研究。纳入 HBVR-HCC 患者 85 例, 其中女 27 例, 男 58 例; 中位年龄 56.5 (36~72) 岁。排除标准: (1) 确诊原发性肝癌时, HBV-DNA 检测 $< 1 \times 10^3$ copies/mL^[8-11]; (2) 有手术治疗适应证患者; (3) 行相关检查确诊肿瘤出现远处转移; (4) 既往治疗过程中曾接受放疗或抗病毒治疗; (5) 因药物性、酒精性、脂肪肝、自身免疫性肝病等导致的癌变, 或合并其他肝炎病毒感染; (6) 合并其他重要脏器的病变。

1.2 分组

根据患者个人意愿和病情需要, 按治疗方案分为 2 组: (1) 观察组 44 例, 采用抗病毒治疗联

合 TACE 治疗, 其中男 30 例, 女 14 例, 中位年龄 58 (39~72) 岁; 病灶直径 1.5~11.3 cm, 平均 (4.1 ± 1.1) cm; 单发 25 例, 多发 19 例。(2) 对照组 41 例, 仅接受 TACE, 其中男 28 例, 女 13 例; 中位年龄 55 (36~70) 岁; 病灶直径 1.0~10.6 cm, 平均 (3.8 ± 1.3) cm; 单发 21 例, 多发 20 例。两组性别、肿瘤大小、年龄和一般状况评分 (ECOG) 及实验室检查指标的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

1.3 治疗方案

所有患者均以常规保肝治疗做为基础治疗。Seldinger 技术被应用于 TACE, 经股动脉穿刺, 将导管选择性插入肝左动脉、肝固有动脉或肿瘤供血动脉或肝右动脉, 通过造影将肿瘤定位, 化疗药物经血管造影确定导管位置后注入, 再以明胶海绵颗粒或超液态碘化油进行血管栓塞。化疗药物包括 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 750~1 000 mg, 顺氯氨铂 (DDP) 60~80 mg, 促胃液素 10~20 mg, 表柔比星 (EPI) 30~60 mg; 化疗方案采用 5-FU+DDP+丝裂霉素 (MMC) (或 EPI)。每 2 个月治疗 1 次, 治疗时间根据研究者判断可推迟。观察组和对照组分别介入治疗 (5.1 ± 1.6) 次和 (4.8 ± 1.9) 次。观察组在 TACE 介入治疗的基础上加用抗病毒治疗, 具体用法: 恩替卡韦 (博路定) 0.5 mg, 1 次/d, 口服; 疗程平均 (44 ± 9.62) 周。经肝动脉碘油栓塞化疗停止标准: 肿瘤影像学可见肿瘤全部坏死或消失, 同时连续两次 AFP 检测其水平均处于正常范围内; 进入肝功能失代偿期; 或研究者认为患者不能接受继续治疗的其他情况; 或患者本人不愿接受继续治疗等情况。

1.4 监测指标

(1) 所有患者在治疗前和治疗后 4、12、24 及 48 周均行常规肝功检查、凝血功能、腹部彩超、AFP、HBV-DNA 定量或肝脏 CT 检查, 同时进行 Child-Pugh 评分计算。(2) 1、2 年生存率和生存期; 提前终止治疗率。

1.5 疗效判定标准

(1) 肝脏功能: 以谷丙转氨酶 (ALT) 水平作为肝功正常与否的判断标准; (2) 肝脏储备能力: 以 Child-Pugh 评分为判定标准; (3) 生存率和生存期从接受治疗开始时间算起; (4) 不良反应按照 NCI 化学药物不良反应标准; (5) 临床疗效按照 WHO 肿瘤疗效评价标准; (6) HBV-DNA 不可测率及 HBeAg 血清转换率及转阴率。

1.6 统计学处理

所有实验数据均以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 应用 SPSS 13.0 统计学软件对数据进行分析处理。计量资料采用独立样本 t 检验进行两组间比较分析, 计数资料比较使用 χ^2 检验进行数据处理, $\alpha = 0.05$ 作为显著性差异的检验水准。

2 结果

2.1 HBV-DNA 水平

观察组患者 HBV-DNA 水平随治疗时间延长逐渐降低, 而对照组则逐渐升高, 两组间差异在治疗后各时间点均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 1)。观察组 HBV-DNA 不可测率在治疗后第 4、12、24、48 周分别为 23.31%、39.57%、48.62%、70.94%, 而对照组 HBV-DNA 无阴转者。

表 1 两组不同时点 HBV-DNA 水平比较 (log IU/mL)

Table 1 Comparison of HBV-DNA levels at different time points between the two groups (log IU/mL)

| 组别 | 治疗前 | 治疗后 (周) | | | |
|-----|-------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | 4 | 12 | 24 | 48 |
| 观察组 | 5.91 ± 2.22 | 5.17 ± 1.84 ^{1), 2)} | 4.36 ± 1.06 ^{1), 2)} | 3.35 ± 0.43 ^{1), 2)} | 2.91 ± 0.63 ^{1), 2)} |
| 对照组 | 5.68 ± 2.81 | 6.04 ± 1.34 ¹⁾ | 6.58 ± 1.52 ¹⁾ | 6.73 ± 1.15 ¹⁾ | 6.67 ± 1.49 ¹⁾ |

注: 1) 与治疗前比较, $P < 0.05$; 2) 与对照组比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. pretreatment value; 2) $P < 0.05$ vs. control group

2.2 ALT 变化

两组 HBVR-HCC 患者 ALT 水平均随治疗时间延长得到改善, 在治疗后 24、48 周时, 观察组患者 ALT 水平明显低于治疗前 ($P < 0.05$); 且较对照组明显降低 ($P < 0.05$) (表 2)。

2.3 肿瘤标记物 AFP 水平

随治疗时间延长, 两组患者的 AFP 水平均逐渐下降。两组患者 AFP 水平在疗后第 24 周和 48 周时均较治疗前明显下降 (均 $P < 0.05$), 且观察组下降程度大于对照组 (均 $P < 0.05$) (表 3)。

表2 两组不同时点 ALT 水平比较 (U/L)

Table 2 Comparison of ALT levels at different time points between the two groups (U/L)

| 组别 | 治疗前 | 治疗后(周) | | | |
|-----|---------------|---------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | | 4 | 12 | 24 | 48 |
| 观察组 | 78.38 ± 22.31 | 68.46 ± 15.39 | 57.73 ± 13.48 | 50.81 ± 14.69 ^{1),2)} | 42.53 ± 11.58 ^{1),2)} |
| 对照组 | 76.21 ± 29.16 | 72.27 ± 19.45 | 62.73 ± 16.16 | 68.66 ± 18.57 | 66.48 ± 19.33 |

注: 1) 与治疗前比较, $P < 0.05$; 2) 与对照组比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. pretreatment value; 2) $P < 0.05$ vs. control group

表3 两组不同时点 AFP 水平比较 ($\mu\text{g/mL}$)Table 3 Comparison of AFP levels at different time points between the two groups ($\mu\text{g/mL}$)

| 组别 | 治疗前 | 治疗后(周) | | | |
|-----|-----------------|-----------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | | 4 | 12 | 24 | 48 |
| 观察组 | 176.14 ± 133.34 | 168.75 ± 97.51 | 128.14 ± 83.62 | 83.26 ± 45.67 ^{1),2)} | 45.14 ± 13.34 ^{1),2)} |
| 对照组 | 183.42 ± 127.45 | 172.35 ± 106.08 | 141.12 ± 96.13 | 116.54 ± 72.35 ¹⁾ | 82.25 ± 38.87 ¹⁾ |

注: 1) 与治疗前比较, $P < 0.05$; 2) 与对照组比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. pretreatment value; 2) $P < 0.05$ vs. control group

2.4 Child-Pugh 评分

随治疗时间延长, 两组 Child-Pugh 评分逐渐

上升, 疗后 24 周和 48 周, 观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$) (表 4)。

表4 两组不同时点 Child-Pugh 评分比较

Table 4 Comparison of Child-Pugh scores at different time points between the two groups

| 组别 | 治疗前 | 治疗后(周) | | | |
|-----|-------------|-------------|-------------|---------------------------|---------------------------|
| | | 4 | 12 | 24 | 48 |
| 观察组 | 6.70 ± 1.08 | 6.84 ± 1.45 | 6.85 ± 1.29 | 7.05 ± 1.08 ¹⁾ | 7.69 ± 0.95 ¹⁾ |
| 对照组 | 6.87 ± 1.46 | 6.95 ± 1.19 | 7.19 ± 1.52 | 7.84 ± 1.07 | 8.86 ± 1.29 |

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. control group

2.5 临床疗效

疗效评价按完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、未缓解 (NR)、疾病进展 (PD) 标准。观察组的 CR 率和 PR 率分别为 43.18% 和 38.64%, 对照组的 CR 率和 PR 率分别为 36.59% 和 29.27%。观察组的有效率达到 81.82%, 较之对照组 (65.86%) 明显高出, 两组间有效率比较差异有统计学差异 ($P < 0.05$) (表 5)。观察组和对照组平均生存期分别为 28.38 个月和 20.54 个月。观察组和对照组的 1 年生存率分别为 86.36% (38/44) 和 82.93% (34/41), 两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 2 年生存率分别为 70.46% (31/44) 和 51.22% (21/41), 两组间差异有统计学差异 ($P < 0.05$)。对照组中 5 例患者因 III 度以上肝功能损伤提前终止治疗; 观察组中 1 例因为严重肺部感染, 1 例因为 III 度肝功能损伤而提前终止治疗。

表5 两组患者的治疗效果 [n (%)]Table 5 Comparison of the therapeutic efficacies between the two groups [n (%)]

| 组别 | n | CR | PR | NR | PD |
|-----|-----|------------|------------|------------|----------|
| 观察组 | 44 | 19 (43.18) | 17 (38.64) | 5 (11.36) | 3 (6.81) |
| 对照组 | 41 | 15 (36.59) | 12 (29.27) | 10 (24.39) | 4 (9.76) |

2.6 并发症与不良反应

观察组 2 例患者发生手术并发症, 3 例发生不良反应, 总发生率为 11.36%, 对照组 4 例发生手术并发症, 7 例出现不良反应, 总发生率为 26.83%, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

全球每年约 55% 的 HCC 确诊出现在国内^[12], HCC 的病死率位居我国恶性肿瘤致死率的第 2 位, 其发病率逐年上升^[13]。HCC 发病原因倾向于多因素、多步骤相互作用所致, 其中 HBV 是主要致病

因素^[14]。临床研究^[15]表明,肿瘤的大小、分化程度及有无血管癌栓是影响肝癌术后行 TACE 肿瘤复发的重要的独立危险因素。因为 HCC 患者的细胞免疫功能处于被抑制状态,所以 HBV 病毒在体内不易被清除;持续复制的 HBV-DNA 的引起相关的肝细胞大量坏死和组织病变,并发肝性脑、上消化道出血和病肝衰竭等症状,甚至导致死亡的发生,因此抗病毒治疗是针对 HBVR-HCC 病因学的治疗。

近年来,新的检测技术可以更准确地评估 HBV 的活动状态。位于 HBV 核心内的 DNA 含量是患者体内病毒复制活动强弱最为直接的参考。荧光定量 PCR 法检测发现 HBVR-HCC 患者中 HBV-DNA 阳性率 90% 以上^[16]。表明绝大多数 HCC 患者体内的病毒处于活动状态,化疗、手术等治疗手段均使患者免疫处于抑制状态,进而激发了病毒的进一步复制。抗 HBV 药物分为干扰素和核苷类似物(包括阿德福韦酯、拉米夫定、替比夫定、恩替卡韦)两大类^[17];一般临床上依据对病毒抑制的强度、耐药发生率、HBeAg 血清转换率、不良反应、药物价格等方面筛选药物。HCC 属于恶性肿瘤,患者生存期短,需要起效快,效力强的抗病毒药物^[18],这样才有利于延缓病情进展。恩替卡韦属于嘌呤类衍生物,可以使乙肝病毒多聚酶的活性受到抑制^[19],同时渗入到 HBV-DNA 中,经由与 dATP 竞争逆转录酶相结合的位点,通过结合并阻断 DNA 链的延伸,使病毒的复制受到抑制。恩替卡韦抗病毒能力在目前所有核苷类似物中最为优秀,并且起效快。本研究中所有患者采用治疗后 4 周起效的核苷类似物恩替卡韦治疗,而阿德福韦酯需 12 周起效。本研究中观察组患者 HBV-DNA 水平随治疗时间延长逐渐降低,HBV-DNA 的不可测率随治疗时间的延长不断增高;而对照组 HBV-DNA 负荷不仅没有下降,反而有所上升,HBV-DNA 无阴转病例。对照组中 5 例患者提前终止治疗,源于肝功能受伤。其中 HBV-DNA 含量相比较治疗前水平升高 10 倍以上,研究组中 1 例因肝功能损伤而提前终止治疗,其 HBV-DNA 水平疗前疗后并无明显区别。研究结果证明 TACE 存在激发病毒活动的作用,本研究结果与国外的研究一致。应用恩替卡韦抗病毒治疗联合 TACE 治疗,则能够抑制 TACE 对病毒活动的激发作用,保障抗肿瘤治疗的顺利进行。

联合治疗组患者的 ALT 水平在治疗 24 周和 48 周均较对照组明显改善,此结果与 Kuzuya 等^[10]研

究的 ALT 水平在治疗 6 个月后明显高于对照组的的结果基本一致;且观察组在治疗 24 周后较治疗前明显降低,这个结果和 Piao 等^[11]研究的应用抗病毒治疗的治疗后 1 年 ALT 水平相比对照组改善明显一致。另外从 Child-Pugh 评分的情况同样可以看出应用抗病毒治疗可以稳定肝脏功能。

本研究中治疗 24 周后,观察组 AFP 水平较对照组明显降低。另外,观察组的 CR 率和 PR 率均高于对照组,观察组的总有效率明显高于对照组。观察组的平均生存期明显长于对照组;观察组相比对照组的 2 年生存率有显著统计学差异。该结果表明不论从分子水平,还是从影像学方面评估,抗病毒联合 ATCE 治疗均能 HCC 的临床疗效,提高患者的 2 年生存率、延长生存期。但 2 组患者 1 年生存率间差异无统计学意义;由此可能看出抗病毒治疗对于短期疗效提高不明显,但对于长期疗效影响较大。而联合治疗并没有增加治疗中的并发症和不良反应。HCC 患者早期抗病毒治疗的临床研究说明,预先使用抗病毒治疗能够明显使细胞毒药物化疗期间 HBV 复发的危险降低^[20];另相关临床研究发现抗病毒治疗可以延缓根治性切除及肝脏移植术后 HCC 患者的术后复发,使术后生存期延长,我国开展的抗病毒治疗在射频消融治疗中和肝癌经肝动脉碘油化疗的预防性应用体现出较好效果。

总之,在介入治疗及常规治疗的基础上联合抗病毒治疗能够显著提高 HBVR-HCC 患者的肝功能;使 HBV-DNA 水平降低,提高原发性肝癌的临床疗效。本研究目前仍存在前瞻性研究、样本量较小、非随机的问题。有必要开展多中心、随机对照、前瞻性临床试验,以便于明确抗病毒治疗在 HCC 综合治疗中深层次的作用。

参考文献

- [1] 张侠,阮新建,刘畅,等.拉米夫定在肝癌介入栓塞化疗中的作用[J].中国药物警戒,2011,8(8):449-451.
- [2] 孙恒,韩文杰.TACE 联合索拉非尼对不能手术切除肝细胞肝癌的疗效分析[J].胃肠病学和肝病杂志,2014,23(5):486-488.
- [3] 李焱,程朋.中晚期肝癌临床治疗进展[J].临床肝胆病杂志,2014,30(3):233-236.
- [4] 金生源,陈尚军,陆金鑫,等.三种核苷类药物对 HBV DNA 阳性肝癌生存率的影响[J].肝脏,2014,15(2):123-124.
- [5] 陈洁,矫艳艳,苟淑萍.90 例原发性肝癌临床特点分析[J].中国实用医药,2014,9(4):79-80.
- [6] Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view[J]. Nat

- Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(8):448-458.
- [7] 周霞, 邓国宏, 向德栋, 等. 乙型肝炎病毒复制水平对原发性肝癌发病的影响[J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(4):661-663.
- [8] Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005[J]. Hepatology, 2006, 43(2 Suppl 1):S173-181.
- [9] Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors[J]. J Med Virol, 2000, 62(3):299-307.
- [10] Kuzuya T, Katano Y, Kumada T, et al. Efficacy of antiviral therapy with lamivudine after initial treatment for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(11):1929-1935.
- [11] Piao CY, Fujioka S, Iwasaki Y, et al. Lamivudine treatment in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma--using an untreated, matched control cohort[J]. Acta Med Okayama, 2005, 59(5):217-224.
- [12] 王天舒, 杨卫华. 脱- γ -羧基凝血酶原测定对肝细胞癌的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2012, 19(1):48-50.
- [13] 李尚东. 原发性肝癌患者血清肿瘤标记物检测的研究进展[J]. 中外健康文摘, 2013, 10(46):261-262.
- [14] 许东元, 柳明涿. 肝癌相关基因的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2005, 26(3):161-169.
- [15] 孙滨, 张斌, 张顺. 影响原发性肝癌术后行 TACE 肿瘤复发因素的分析[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(6):752-755.
- [16] Miao RY, Zhao HT, Yang HY, et al. Postoperative adjuvant antiviral therapy for hepatitis B/C virus-related hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(23):2931-2942.
- [17] 王霞, 孙怡, 郑永红. 核苷类似物在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的效果评价[J]. 陕西医药杂志, 2013, 42(11):644-647.
- [18] 曹茜, 古丽比也·沙比尔, 杨颖, 等. 肝细胞癌组织中高尔基体糖蛋白 73 和分泌型聚集素的表达及其相关性分析[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(11):880-884.
- [19] 李怡. 恩替卡韦与阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝癌发病率的观察[J]. 中国医药指南, 11(34):434-435.
- [20] Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy[J]. Ann Intern Med, 2008, 148(7):519-528.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 郭猛. 恩替卡韦联合介入治疗乙型肝炎相关原发性肝癌的临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(7):898-903. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.007

Cite this article as: GUO M. Clinical efficacy of combined entecavir and interventional therapy in treatment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(7):898-903. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.007

本刊 2014 年下半年各期重点内容安排

本刊 2014 年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第 7 期 肝脏外科基础与临床

第 8 期 胆道肿瘤及内镜技术

第 9 期 胰腺肿瘤及胰腺外科

第 10 期 胃肠道肿瘤及其转移癌的外科治疗

第 11 期 乳腺肿瘤整复外科技术及内分泌外科

第 12 期 血管外科动静脉疾病及其他

中国普通外科杂志编辑部