

槐耳颗粒在肝癌肝移植患者术后临床应用价值的 回顾性队列研究[△]

黄炜*, 严律南*, 吴泓*, 杨家印*, 王文涛*, 徐明清*

【摘要】 目的 探讨槐耳颗粒对原发性肝癌(HCC)肝移植患者术后肿瘤复发转移及排斥反应的影响。方法 选取四川大学华西医院 2001 年 9 月至 2007 年 3 月期间使用槐耳颗粒的 HCC 肝移植患者 28 例作为治疗组,根据 TNM 分期和肿瘤分化程度 Edmondson 分级进行配对,在相同时间窗内选取另 56 例未使用槐耳颗粒者作为对照组,进行回顾性队列研究,以手术日期为零点时间,随访 2 年,比较 2 组 6 个月、1 年及 2 年的肿瘤复发转移率、无瘤生存率、生存率及术后排斥反应的发生率。结果 术后 6 个月、1 年及 2 年肿瘤复发转移率治疗组分别为 14.3%、32.1%及 39.3%,对照组分别为 23.2%、32.1%及 50.0%,治疗组 2 年肿瘤复发转移率与对照组相比明显降低,但差异无统计学意义($P=0.353$);术后 6 个月、1 年和 2 年无瘤生存率治疗组分别为 85.7%、67.5%和 60.0%,对照组分别为 76.7%、67.6%和 49.3%,治疗组 2 年无瘤生存率明显升高,但 2 组无瘤生存曲线差异无统计学意义($P=0.386$);术后 6 个月、1 年及 2 年生存率治疗组分别为 92.9%、78.6%和 67.9%,对照组分别为 89.3%、75.0%和 62.5%,2 组生存曲线比较差异仍无统计学意义($P=0.620$);术后排斥反应发生率治疗组为 14.29%,对照组为 16.07%,后者较高,但差异无统计学意义($P=0.831$)。结论 槐耳颗粒对提高 HCC 患者肝移植术后无瘤生存率、抑制肿瘤复发转移有一定的作用,且并不增加免疫排斥反应的发生几率,治疗 HCC 肝移植患者安全有效。

【关键词】 肝癌; 肝移植; 槐耳颗粒; 复发; 转移; 免疫排斥

【中图分类号】 R735.7 **【文献标识码】** A

Retrospective Cohort Study on Clinical Value of Huaier Granule in Postoperative Patients with Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma HUANG Wei*, YAN Lü-nan*, WU Hong*, YANG Jia-yin*, WANG Wen-tao*, XU Ming-qing*. *Liver Transplantation Centre, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding Author: YAN Lü-nan, E-mail: yanlunan688@163.com

【Abstract】 Objective To study the effect of Huaier granule on the recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma (HCC) and immune rejection in the postoperative patients with liver transplantation for HCC. **Methods** Twenty-eight patients of liver transplantation for HCC who had taken Huaier granule orally for more than 6 months from September 2001 to March 2007 in West China Hospital were included as treatment group, and other 56 patients of liver transplantation for HCC who didn't take any Huaier granule in the same time were included as the control group according to the same stage of TNM, degree of tumor differentiation (Edmondson grading) respectively with the treatment group. The method of retrospective cohort study was used to compare the incidence of immune rejection and the 6-month, 1-year, and 2-year recurrence and metastasis of HCC, disease free survival rate, and survival rate between two groups after 2 years' follow-up beginning from the date of surgery. **Results** The 6-month, 1-year, and 2-year tumor recurrence and metastasis incidences in treatment group were 14.3%, 32.1%, and 39.3% respectively, which were 23.2%, 32.1%, and 50.0% respectively in control group, and the 2-year tumor recurrence and metastasis incidence of the treatment group was lower than that of the control group. The 6-month, 1-year, and 2-year disease free survival rates in treatment group were 85.7%, 67.5%, and 60.0% respectively, which were 76.7%, 67.6%, and 49.3% respectively in control group, and the 2-year disease free survival rate of treatment group was higher than that of the control group. The 6-month, 1-year, 2-year survival rates in treatment

【基金项目】 △国家重大科技专项资助(项目编号: 2008ZX10002-025)

【作者单位】 * 四川大学华西医院肝移植中心(成都 610041)

【通讯作者】 严律南, E-mail: yanlunan688@163.com

【作者简介】 黄炜(1983 年-),男,浙江省宁波市人,四川大学华西临床医学院 2002 级七年制硕士研究生,主要研究方向为普通外科, E-mail: 173874806@qq.com。

group were 92.9%, 78.6%, and 67.9% respectively, which were 89.3%, 75.0%, and 62.5% respectively in control group. But the 2-year tumor recurrence and metastasis incidence ($P=0.353$), 2-year disease free survival curve ($P=0.386$), and 2-year survival curve ($P=0.620$) were not significantly different between two groups. The incidence of immune rejection was 14.29% in the treatment group and 16.07% in the control group, which was not significantly different between the two groups ($P=0.831$). **Conclusions** Huaier granule can increase the 2-year tumor-free survival rate and restrain the recurrence and metastasis of HCC, and does not increase the incidence of immune rejection. Huaier granule as a treatment of HCC in patients with liver transplantation is safe and effective.

【Key words】 Hepatic carcinoma; Liver transplantation; Huaier granule; Recurrence; Metastasis; Immune rejection

【Foundation item】 Major Program of Science and Technique Foundation of China (No. 2008ZX10002-025)

原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是常见的肝脏恶性肿瘤。据统计,目前全球每年新患 HCC 患者约为 626 000 例,其中 55% 发生在我国^[1,2]。以手术治疗为主的综合治疗是 HCC 的主要治疗方法。肝移植作为手术治疗 HCC 的一种选择,因其能同时去除肿瘤和硬变的肝组织,避免残余病肝组织的恶变可能,是目前治疗 HCC 最彻底、最有效的治疗手段^[3,4]。肝移植术后的肝癌复发、转移是 HCC 肝移植术后最常见的问题,也是影响患者生存的重要因素^[5-7]。文献^[8]报道,槐耳颗粒通过改善机体的免疫功能可延长肝癌切除术后患者的无瘤生存时间,降低肿瘤复发转移率。由于 HCC 肝移植患者术后使用槐耳颗粒预防肿瘤复发转移的治疗与抗排斥反应的治疗相矛盾,因此,移植后使用槐耳颗粒在改善机体免疫功能、降低肿瘤复发转移的同时是否会增加排斥反应的发生几率是本研究将探讨的问题。

1 资料与方法

四川大学华西医院 2001 年 9 月至 2007 年 3 月期间共有 188 例 HCC 患者行肝移植手术,本研究根据设定的纳入标准和排除标准共选取 84 例患者,其中男 78 例,女 6 例;年龄 17~69 岁,平均年龄 46.5 岁。

1.1 标准

1.1.1 纳入标准 ① HCC 肝移植患者; ② 病理类型为 HCC; ③ 无肝外转移及无肝门淋巴结转移; ④ 16 岁 \leq 年龄 \leq 70 岁; ⑤ 手术时间为 2001 年 9 月至 2007 年 3 月; ⑥ 定期来我院门诊随访。

1.1.2 排除标准 ① 术后 3 个月内死亡者; ② 未坚持定期随访者。

1.1.3 TNM 分期 以国际抗癌联盟(International Union Against Cancer, UICC) 2002 年颁布的第 6 版肝癌 TNM 分期^[9]为依据。

1.1.4 米兰标准(Milan criteria)^[10] ① 单一结节直径 \leq 5 cm; ② 多结节 \leq 3 个,每个直径 \leq 3 cm; ③ 无大血管浸润及肝外转移。

1.1.5 UCSF 标准(University of California, San Francisco criteria)^[11] ① 单一癌灶直径 \leq 6.5 cm; ② 多癌灶 \leq 3 个,每个癌灶直径 \leq 4.5 cm,累计癌灶直径 \leq 8 cm; ③ 无大血管浸润及肝外转移。

1.1.6 成都标准(Chengdu criteria)^[12] 四川大学华西医院肝移植中心制定的标准: ① 肿瘤总直径 \leq 9 cm; ② 无大血管受侵; ③ 无淋巴结转移及肝外转移。

1.2 治疗组和对照组病例的选择与基本资料

按照以上纳入与排除标准,治疗组选出肝移植术前术后口服槐耳颗粒 3 次/d、30 g/次、连续 6 个月以上的患者 28 例。对照组根据治疗组每例患者的 TNM 分期与肿瘤分化程度 Edmondson 分级,并统计出相同 TNM 分期与 Edmondson 分级的例数,然后以 1:2 的比例找出与治疗组中患者 TNM 分期与 Edmondson 分级相同的患者 56 例作为对照组。均于术后 1 个月停止化疗。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

1.3 随访方法

2 组均以肝移植手术日期为零点时间,通过复习病例、电话联络患者、记录患者复查数据等方式,连续追踪 2 年,观察肿瘤复发转移及免疫排斥反应的发生情况,计算 6 个月、1 年和 2 年生存率和无瘤生存率,以及排斥反应的发生率。

1.4 肿瘤复发转移情况的监测

检查腹部彩超、AFP、肝肾功能、普乐可复或环孢素 A 血药浓度等指标,术后半年每月查 1 次,术后半年至 1 年每 2 个月查 1 次,术后 1 年之后每 3 个月查 1 次;根据以上检查结果及患者的症状,怀疑有复发或转移者,再查相应部位的 CT 或胸片、骨扫描以判断。

表 1 2 组患者一般资料比较

Table 1 Comparisons of general data between two groups

项目 Item	治疗组 Therapy group n=28	对照组 Control group n=56	P 值 P value
男/女(例) Male/Female (case)	27/1	51/5	>0.05
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$) Age (year, $\bar{x}\pm s$)	47.04±10.13	46.23±11.23	>0.05
Child-Pugh 评分(分, $\bar{x}\pm s$) Child-Pugh score (point, $\bar{x}\pm s$)	6.25±1.58	6.96±1.83	>0.05
MELD 评分(分, $\bar{x}\pm s$) MELD score (point, $\bar{x}\pm s$)	10.78±3.80	12.46±5.42	>0.05
术前 AFP(例) Preoperative AFP (case)			
<10 ng/ml	3	6	
10~400 ng/ml	5	9	>0.05
≥400 ng/ml	20	41	
合并 HBV(例) Combined HBV (case)	25	53	>0.05
活体肝移植(例) Living liver transplantation (case)	2	6	>0.05
手术时间(h, $\bar{x}\pm s$) Operation time (h, $\bar{x}\pm s$)	8.89±1.62	9.07±1.77	>0.05
合并肝硬化(例) Combined cirrhosis (case)	27	51	>0.05
符合标准(例) Meet criterions (case)			
成都标准 Chengdu criterion	13	26	
米兰标准 Milan criterion	9	18	>0.05
UCSF 标准 UCSF criterion	9	18	
肿瘤分化程度(例) Differentiated degree of tumor (case)			
I	6	12	
II	11	22	
III	6	12	>0.05
IV	5	10	
TNM 分期(例) TNM stage (case)			
I	6	12	
II	9	18	>0.05
III _A	13	26	
术前 TACE(例) Preoperative TACE (case)	8	17	>0.05
术前全身化疗(例) Preoperative system chemotherapy (case)	1	2	>0.05
术后全身化疗(例) Postoperative system chemotherapy (case)	15	32	>0.05
抗排斥治疗(例) Antirejection therapy (case)			
他克莫司+霉酚酸酯或硫唑嘌呤 Tacrolimus + mycophenolate or azathioprine	20	41	>0.05
环孢素 A+霉酚酸酯或硫唑嘌呤 Ciclosporin A + mycophenolate or azathioprine	8	15	>0.05

1.5 排斥反应的监测与诊断

排斥反应的监测包括受体全身情况的评价、移植肝功能状态的测定、移植物组织病理检查、受体免疫系统的评估、免疫抑制剂的血药浓度监测等方面。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 16.0 进行分析,数据的比较采用 *t* 检验,肿瘤复发转移率及排斥反应发生率的比较用卡方检验分析,生存率与无瘤生存率均以 Kaplan-Meier 法进行生存分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组患者肿瘤复发转移及排斥反应情况

治疗组 28 例患者中,有 11 例发生肿瘤复发转移,其中 3 例仅发生于肺,3 例发生于移植肝和肺,2 例发生于肺和骨,2 例仅发生于肝,1 例发生于腹腔;其中 9 例死亡,1 例死于慢性排斥反应肝肾功能衰竭,8 例死于肿瘤复发;4 例发生排斥反应,其中 3 例发生急性排斥反应,用甲基强的松龙冲击治疗后缓解,1 例发生慢性排斥反应,发生肝肾功能衰竭而死亡。对照组 56 例患者中,有 28 例发生肿瘤复发转移,其中 10 例仅发生于肺,1 例发生于肺和骨,6 例发生于肝和肺,1 例发生于胰腺,5 例发生于腹腔,1 例发生于肝、腹膜及肾上腺,3 例仅发生于肝,1 例发生于肝、肺、骨及胰;其中 21 例死亡,均死于肿瘤复发转移;9 例发生排斥反应,慢性排斥反应 1 例,急性排斥反应 8 例,用甲基强的松龙冲击治疗后缓解。

2.2 治疗组与对照组的肿瘤复发转移的分析

术后 6 个月、1 年及 2 年肿瘤复发转移率治疗组分别为 14.3%、32.1% 和 39.3%,对照组为 23.2%、32.1% 和 50.0%,治疗组 2 年肿瘤复发转移率明显低于对照组,但差异无统计学意义($P=0.353$)。

2.3 治疗组与对照组免疫排斥反应的分析

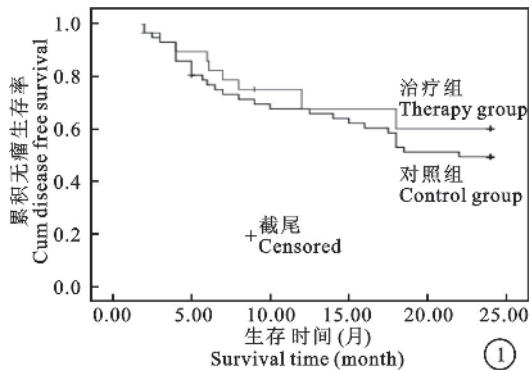
术后排斥反应的发生率治疗组为 14.29%,对照组为 16.07%,治疗组的术后排斥反应发生率相对较低,但经四格表的卡方检验,2 组差异无统计学意义($P=0.831$)。

2.4 治疗组与对照组的无瘤生存率分析

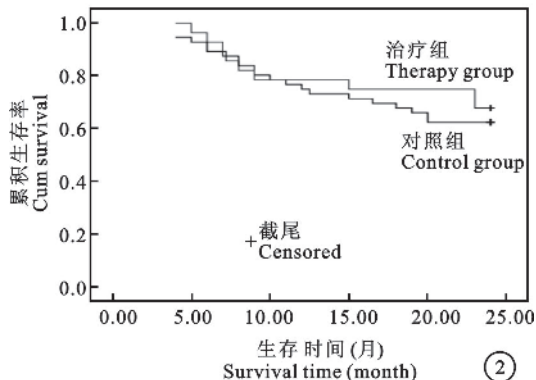
术后 6 个月、1 年及 2 年无瘤生存率治疗组分别为 85.7%、67.5% 和 60.0%,对照组分别为 76.7%、67.6% 和 49.3%,治疗组 2 年无瘤生存率高于对照组,但 2 组无瘤生存曲线差异无统计学意义($P=0.386$)。见图 1。

2.5 治疗组与对照组的生存率分析

术后 6 个月、1 年及 2 年生存率治疗组分别为 92.9%、78.6% 和 67.9%,对照组分别为 89.3%、75.0%、62.5%,2 组生存曲线比较差异无统计学意义($P=0.620$)。见图 2。



①



②

图 1 治疗组与对照组的无瘤生存曲线 图 2 治疗组与对照组的生存曲线

Fig. 1 Curves of disease free survival in two groups Fig. 2 Curves of survival in two groups

3 讨论

3.1 槐耳颗粒的药理作用及对 HCC 的治疗作用

槐耳是一种槐栓菌,属担子菌亚门多孔菌科,具有“治风”、“破血”、“益力”的功效。槐耳颗粒系从槐耳菌质提取所得,内含多种有机成分及矿物质。近代化学研究表明,槐耳抗癌及增强免疫功能的主要活性成分是多糖蛋白,其化学结构为由 6 种单糖组成的杂多糖结合 18 种氨基酸构成的蛋白质。目前已有其成品槐耳颗粒运用于临床。

目前针对槐耳颗粒的药理研究提示其有如下作用:①影响血管内皮细胞的增殖能力、迁移能力、附壁能力及血管生成,抑制肝癌组织的血管生成、降低肝癌组织的微血管密度,从而发挥抑制肝癌生长、转移的作用^[13,14];②可诱导肿瘤细胞的凋亡,从而抑制肿瘤细胞的增殖^[15-17];③针对巨噬细胞功能有非常明显的促进作用,能增强溶菌酶活性;④可诱生 α 、 β 干扰素,对 α 干扰素促进 NK 细胞活性有协同作用;⑤可促进特异性抗体的产生,强化体液免疫功能^[18,19];⑥具有体外逆转人肝癌细胞多药耐药性的作用,与化疗药物(CTX、5-FU、MMC 等)合用对

肿瘤细胞的生长有明显的协同抑制作用^[20]。

越来越多的资料^[21-24]显示血清血管内皮生长因子(VEGF)的水平与 HCC 复发转移密切相关。Chen 等^[25]在体外实验中发现,槐耳颗粒冲剂能够抑制由 VEGF 诱导的血管内皮细胞增殖分化构建新生血管的过程,提示槐耳颗粒冲剂可能通过影响 VEGF 诱导血管内皮细胞增殖分化而具有潜在的抗血管生成作用。陈大兴等^[14]利用槐耳颗粒清膏影响裸鼠皮下接种肝癌细胞形成肝癌过程,发现槐耳颗粒清膏对肝癌有抑制作用。

机体免疫功能降低是导致恶性肿瘤发生、发展的主要因素。测定 T 细胞亚群 CD3、CD4、CD8 能直接反映机体的细胞免疫水平,对评估肝脏恶性肿瘤患者的预后和指导临床治疗有着重要意义^[26]。赵建军等^[8]报道,槐耳颗粒通过抑瘤和提高机体的免疫功能等机理可提高肝癌切除术后患者的生存率,降低肿瘤复发、转移率;他们对治疗组随访(22.7±7.2)个月,对照组(22.9±10.7)个月;结果显示治疗组患者累计生存率(81.82%)显著高于对照组(63.83%),治疗组 T 淋巴细胞亚群 CD3、CD4、CD8 及 NK 活性改善明显优于对照组($P < 0.05$)。

3.2 槐耳颗粒对 HCC 肝移植患者的疗效

肝移植术作为治疗 HCC 较为有效的手段,具有彻底根治肿瘤的同时又治愈肝硬化特点,在 HCC 外科治疗上有着传统肝切除无可比拟的优势。然而,术后肿瘤的复发和转移也影响着肝移植术治疗 HCC 的疗效,制约着肝移植术在治疗 HCC 领域的发展。有研究^[27]已证实,肝移植术后免疫抑制剂的应用抑制了机体的免疫系统,而免疫功能的抑制加速肿瘤生长和促进肿瘤复发,是 HCC 复发和转移的一个不容忽视的因素。

槐耳颗粒作为一种抗肿瘤药物,临床上已使用于 HCC 肝移植患者。由于 HCC 肝移植患者术后使用槐耳颗粒预防肿瘤复发、转移的治疗与抗排斥反应的免疫抑制治疗相矛盾,因此,移植后使用槐耳颗粒在改善机体免疫功能、降低肿瘤复发和转移的同时是否会增加排斥反应的发生率是人们担心的问题。

冯晓彬等^[28]报道,槐耳颗粒能改善肝癌肝移植患者术后化疗所致的白细胞减少,增强患者的细胞免疫功能,能有效地抑制肿瘤在术后 1 年内的复发、转移,且不增加免疫排斥的发生率。本研究按照设定的纳入与排除标准共纳入 84 例患者,分为 2 组,先选出治疗组 28 例,然后以 TNM 分期与肿瘤分化程度 Edmondson 分级为因素配对出 56 例作为对照

组,以手术日期为零点时间,对患者进行了 2 年的追踪,以探究槐耳颗粒对肝癌肝移植患者的临床应用价值,结果提示,槐耳颗粒可提高 HCC 肝移植患者的 2 年生存率与无瘤生存率,降低肿瘤复发转移率,并且治疗组的免疫排斥反应发生率低于对照组。

3.3 槐耳颗粒对 HCC 肝移植术后的免疫排斥反应的影响

从槐耳颗粒对肝癌的作用机理中可以看出,槐耳颗粒有抑瘤与增强免疫这两方面的作用,对 HCC 肝移植的患者,我们希望它仅发挥抑瘤作用而不增强机体免疫功能,因为后者可能会导致患者术后免疫排斥的发生,危及患者生命。本研究用回顾性队列研究的方法,着重观察了槐耳颗粒对 HCC 肝移植患者免疫排斥的影响,结果显示治疗组的免疫排斥反应发生率为 14.29%,对照组为 16.07%,2 组差异无统计学意义($P=0.831$)。

综上,我们可以初步得出以下结论:①槐耳颗粒可以抑制 HCC 肝移植患者术后的肿瘤复发、转移,提高 2 年无瘤生存率;②槐耳颗粒不增加 HCC 肝移植患者排斥反应发生的风险。

4 参考文献

[1] He J, Gu D, Wu X, *et al.* Major causes of death among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2005; 353(11): 1124-1134.

[2] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, *et al.* Global cancer statistics, 2002 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2005; 55(2): 74-108.

[3] Steinmüller T, Jonas S, Neuhaus P. Review article; liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; 17 Suppl 2: 138-144.

[4] Molmenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: an update of the International Tumor Registry [J]. *Liver Transpl*, 2002; 8(9): 736-748.

[5] 郑树森, 吴健. 肝移植治疗原发性肝癌的价值 [J]. *中国医学科学院学报*, 2008; 30(4): 366-370.

[6] 贺轶锋, 樊嘉, 周俭, 等. 影响肝癌肝移植预后的高危因素分析及诊治经验 [J]. *中华医学杂志*, 2006; 86(18): 1232-1235.

[7] Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, *et al.* Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis [J]. *Liver Transpl*, 2004; 10(4): 534-540.

[8] 赵建军, 蔡建强, 毕新宇. 槐耳颗粒对原发性肝癌术后转移复发的影响 [J]. *中国综合临床*, 2007; 23(3): 245-247.

[9] Sobin LH, Wittekind CH. TNM classification of malignant tumors [M]. 6th ed. New York: Wiley-Liss, Inc, 2002: 272.

[10] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, *et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with

cirrhosis [J]. *N Engl J Med*, 1996; 334(11): 693-699.

- [11] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria [J]. *Liver Transpl*, 2002; 8(9): 765-774.
- [12] Li J, Yan LN, Yang J, *et al.* Indicators of prognosis after liver transplantation in Chinese hepatocellular carcinoma patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2009; 15(33): 4170-4176.
- [13] 许戈良, 英卫东, 马金良, 等. 槐耳清膏体外抑制血管生成的实验研究 [J]. *中国药理学通报*, 2003; 19(12): 1410-1412.
- [14] 陈大兴, 陈孝平, 张万广. 槐耳清膏治疗肝癌的实验研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2004; 13(8): 578-582.
- [15] 王家顿, 谢大兴, 陈金明, 等. 抗癌药物诱导 Molt-4 细胞凋亡的周期时相性分析 [J]. *中国肿瘤*, 2002; 11(9): 533-534.
- [16] 程若川, 汤礼贵, 兰丽琴. 槐耳浸膏诱导人直肠癌 HR8348 细胞凋亡的实验研究 [J]. *中国肿瘤*, 2003; 12(2): 122-124.
- [17] 李立新, 叶胜龙, 王艳红, 等. 槐耳浸膏诱导肝癌细胞凋亡的实验研究 [J]. *中国临床医学*, 2005; 12(6): 1152-1153.
- [18] 王建忠, 程若川. 槐耳的研制及临床应用 [J]. *井冈山医学学报*, 2003; 10(1): 15-16.
- [19] 陈慎宝, 丁如宁. 槐耳菌质成分对小鼠免疫功能的影响 [J]. *食用菌学报*, 1995; 2(1): 21-25.
- [20] 刘念, 耿小平, 朱立新, 等. 槐耳清膏体外逆转人肝细胞 HepG2/ADM 多药耐药性 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2007; 13(6): 385-388.
- [21] Maeda K, Chung YS, Takatsuka S, *et al.* Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence in gastric carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 1995; 13(2): 477-481.
- [22] Zhao J, Hu J, Cai J, *et al.* Vascular endothelial growth factor expression in serum of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003; 116(5): 772-776.
- [23] Jinno K, Tanimizu M, Hyodo I, *et al.* Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is a possible tumor marker for metastasis in human hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 1998; 33(3): 376-382.
- [24] 赵文丽, 杨清绪, 武彤彤. 血管内皮生长因子及微血管密度在肝癌中的表达 [J]. *中国基层医药*, 2006; 13(9): 1472-1473.
- [25] Chen L, Lu P, Lu ZX, *et al.* Anticancer effect of PS-T on the experimental hepatocellular carcinoma [J]. *Chin-Ger J Clin Onc*, 2004; 3(1): 55-59.
- [26] 刘尚梅, 赵建军, 杨晓洁, 等. 肝细胞肝癌对机体细胞免疫的影响 [J]. *实用癌症杂志*, 2005; 20(1): 68-70.
- [27] Freise CE, Ferrell L, Liu T, *et al.* Effect of systemic cyclosporine on tumor recurrence after liver transplantation in a model of hepatocellular carcinoma [J]. *Transplantation*, 1999; 67(4): 510-513.
- [28] 冯晓彬, 艾军华, 郑树国, 等. 槐耳颗粒对肝癌肝移植术后患者疗效的影响 [J]. *中华消化外科杂志*, 2008; 7(6): 428-430.

(2010-04-07 收稿, 2010-05-27 修回)

(本文编辑 蒲素清)