

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.02.012

· 临床研究 ·

乙型肝炎相关性肝癌根治术后 IFN- α 治疗对于肿瘤复发和生存率的影响

陆洋^{1,2}, 瞿利帅³, 钱海鑫¹(1. 苏州大学附属第一医院 普外科, 江苏 苏州 215006; 2. 南通大学附属医院 重症医学科, 江苏 南通 226001; 3. 南通大学附属医院 消化科, 江苏 南通 226001)

[摘要] **目的:** 研究乙型肝炎相关性肝癌根治性切除术后接受 IFN- α 治疗对于患者总体生存率和肿瘤复发率的影响。**方法:** 选取南通大学附属医院普外科及消化科在 2006 年至 2012 年收治的 149 例已行肝癌根治性切除术的乙型肝炎相关性肝癌患者, 按患者意愿分组: 治疗组 37 例, 术后接受 IFN- α 治疗(50 μ g/次, 每周 3 次, 持续 18 个月); 对照组 112 例, 术后未接受 IFN- α 治疗。比较两组患者总体生存率和复发率, 分析 IFN- α 治疗与两者的相关性。**结果:** 两组患者的一般情况、临床病理资料无显著差异, 平均随访时间为 53.3(3.5~74.2)个月。治疗组总体生存率显著高于对照组[(63.4 \pm 3.1)vs(52.12 \pm 2.2)个月; $\chi^2=5.137, P=0.023$], 而复发率无显著差异[(56.4 \pm 3.0)vs(49.6 \pm 3.0)个月; $\chi^2=2.236, P=0.260$]。多因素分析提示, 多发肿瘤结节、Okuda 分期 II 期显著影响总体生存率, 术后接受 IFN- α 治疗是提高总体生存率的独立影响因素(HR: 0.446, 95% CI: 0.220~0.907, $P=0.026$); 多发肿瘤结节、肿瘤无包膜形成是肿瘤复发的独立影响因素, 但术后接受 IFN- α 治疗与复发率无相关性。**结论:** 乙型肝炎相关性肝癌根治性切除术后接受 IFN- α 治疗可以提高总体生存率, 但未见明显降低复发率。

[关键词] 肝癌; 乙型肝炎; IFN- α ; 总体生存率; 复发率

[中图分类号] R735.7; R730.51; R730.56 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2014)02-0181-06

Effect of IFN- α therapy after curative resection on recurrence rate and survival in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma

Lu Yang^{1,2}, Qu Lishuai³, Qian Haixin¹(1. Department of General Surgery, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China; 2. Department of Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China; 3. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of interferon α (IFN- α) therapy after curative resection on overall survival rate and recurrence in patients with hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** A total of 149 HBV-related HCC patients who underwent curative resection in the Department of General Surgery and Gastroenterology of the Affiliated Hospital of Nantong University between 2006 and 2012 were enrolled in this study. Of these patients, 37 expressed wishes to receive postoperative IFN- α therapy (50 μ g three times a week for 18 months) and the remaining 112 wished not to receive postoperative therapy and served as controls. Overall survival rate and recurrence rate were compared between the two groups and the correlations of both survival rate and recurrence rate with IFN- α treatment were analyzed. **Results:** There was no significant difference in general clinical and pathological data between the two groups ($P>0.05$). The average follow-up time was 53.3 months (range from 3.5 to 74.2 months). The overall survival rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group (63.4 \pm 3.1 vs 52.12 \pm 2.2 months; $\chi^2=5.137, P=0.023$). No significant difference in the cumulative recurrence rate was detected between the treatment group and the control group (56.4 \pm 3.0 vs 49.6 \pm 3.0 months; $\chi^2=2.236, P=0.260$). Multivariate analysis revealed

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81302056), 国家卫生部科研基金资助项目(No. W201202), 江苏省自然科学基金资助项目(No. BK2012225)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81302056), the Scientific Research Foundation from Ministry of Health of China(No. W201202), and the Natural Science Foundation of Jiangsu Province(No. BK2012225)

[作者简介] 陆洋(1978-), 男, 江苏省南通市人, 博士, 主要从事肝脏肿瘤的基础及临床研究。E-mail: marineliuyang@hotmail.com

[通信作者] 钱海鑫(Qian Haixin, corresponding author), E-mail: qianhaixin1@hotmail.com

that postoperative IFN- α therapy was an independent factor for the overall survival rate (HR:0.446, 95% CI: 0.220 - 0.907, $P=0.026$), but not for the recurrence rate. **Conclusion:** IFN- α therapy after curative resection improved the overall survival rate in but failed to reduce the recurrence rate in patients with HBV-related HCC.

[**Key words**] hepatocellular carcinoma; hepatitis B; interferon- α ; overall survival rate; recurrence rate

[Chin J Cancer Biother, 2014, 21(2): 181-186]

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的恶性肿瘤之一,在目前诸多治疗手段中肝癌根治性切除术仍被认为是最有效的治疗方法,但术后肿瘤的高复发率是影响患者预后的主要因素。我国肝癌主要发生于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者,高病毒量是肝癌发生、发展及预后的重要影响因素^[1]。IFN 是一种宿主特异性糖蛋白,具有多种生物学效应,包括抗病毒、免疫调节、抗增殖和抗血管生成作用^[2]。IFN 治疗 HBV 感染,可以减少肝硬化或肝癌发生发展,改善患者的预后^[3]。有研究^[4]报道,IFN 治疗能明显降低丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)相关肝癌患者肝癌根治性切除或射频消融术后后复发率,提高生存率。IFN 对于乙型肝炎相关性肝癌根治性切除术后肿瘤复发和生存率影响的研究较少。因此,本研究采用回顾性队列研究评估乙型肝炎相关性肝癌根治性切除术后 IFN- α 治疗对患者总体生存率和肿瘤复发率的影响。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

回顾性检索南通大学附属医院普外科及消化科 2006 年至 2012 年收治的乙型肝炎相关性肝癌患者病历资料。选取 149 例接受肝癌根治性切除手术患者,病理确证为 HCC。肝癌根治性切除包括:完整切除所有的肿瘤结节,且手术边缘超过病灶 5 mm 经病理检查无肿瘤细胞;没有发现门静脉(主干或两大分支)、肝静脉、胆管内癌栓;肿瘤结节数不超过 3 个;未发现肝外转移。

1.2 研究对象分组

(1) IFN- α 治疗组($n=37$):术后 4~6 周开始接受 IFN- α 治疗(rhIFN- α 1b,深圳科兴生物工程有限公司,国药准字 S10970070)。肌内注射起始量 30 μ g,每周 2 次,维持 2 周;维持量 50 μ g,每周 3 次,持续 18 个月。入选治疗组的条件:患者主要器官功能(心、肺、肾)是正常的,血清胆红素水平 $\leq 34 \mu$ mol/L,ALT 和 AST 不超过正常值上限 2 倍,WBC 计数 $\geq 2.5 \times 10^9/L$,PLT 计数 $\geq 40 \times 10^9/L$,AFP 水平在正常范围

内。排除术前已有远处转移及失访者。IFN- α 主要不良反应为发热、乏力、头痛、肌痛、白细胞和血小板减少。如果患者出现白细胞和血小板减少症,IFN- α 维持量降低到 50 μ g 每 1 次或 2 次,持续 2 周;如果情况无改善,则暂停 IFN- α 治疗,直到血液指标恢复到正常范围。随访中当确诊肿瘤复发时,则停止 IFN- α 治疗。(2) 对照组($n=112$):术后未接受 IFN 治疗。本研究通过医院伦理委员会审查批准,所有入组患者都已签署书面知情同意书。

1.3 随访

所有患者术后每个月测定 AFP 和超声检查,每 3 个月行 CT 或每 6 个月行 MRI 扫描一次,必要时可行肝动脉造影。当患者被证实肿瘤复发时,根据肿瘤复发的数量和位置、肝功能检查结果选择最佳治疗方案。复发性肝癌的治疗包括再次行肿瘤切除术、射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)、经皮穿刺肿瘤内无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI)、化疗或放疗、经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和肝动脉灌注化疗等。

1.4 观察指标

比较两组总体生存率和肿瘤复发率,时间以月为单位。根据文献[5-7]分析比较两组与预后有关的相关性的因素,包括年龄、性别、白蛋白、丙氨酸转氨酶、乙肝 e 抗原(HBeAg)(阳性或阴性)、合并丙型肝炎病毒感染(是或否)、合并肝硬化(是或否)、Child-Pugh 分级、血清 AFP 水平(≤ 400 或 >400 ng/ml)、肿瘤大小(直径 ≤ 3 或 >3 cm)、肿瘤结节数(单发或多发)、肿瘤包膜形成(是或否)、微血管侵犯(是或否)、肿瘤细胞分化程度(Edmondson's 分级, I/II 或 III/IV)、Okuda 分期(I/II)等。

1.5 统计学处理

非正态分布计量资料以中位数(最小值,最大值)表示,采用 SPSS20.0 软件分析。组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用 χ^2 检验;两组生存率、累积复发率比较采用 Kaplan-Meier 生存曲线,时序检验(Log-rank)比较两组患者的累积复发率之间的差异;多因素分析采用 Cox 比例风险回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组的一般情况及临床、病理资料差异无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1)。

2.1 两组肝癌患者基本资料比较

表 1 两组肝癌患者基本资料的比较

Tab. 1 Characterization of two groups' liver cancer patients

Factor	IFN ($n = 37$)	Control ($n = 112$)	Test Value	P
Age(t/a)	48(32,82)	50(35,78)	$U = -2.325$	0.119
Aminotransferase ($Z/ IU \cdot L^{-1}$)	43(16,152)	46(10,395)	$U = -1.201$	0.293
Albumin ($\rho_B/g \cdot L^{-1}$)	42(34,50)	42(30,52)	$U = 2.321$	0.617
Total bilirubin ($c_B/\mu mol \cdot L^{-1}$)	16.1(7.7,36.6)	15.9(5.3,38.6)	$U = 1.021$	0.598
Male/famel ratio(%)	32:5(86.5:13.5)	97:15(86.6:13.4)	$\chi^2 = 0.001$	0.985
HBeAg(+)(%)	13(35.1)	39(34.8)	$\chi^2 = 0.012$	0.972
AFP(>400 ng/ml)(%)	8(21.6)	39(34.8)	$\chi^2 = 0.045$	0.134
Presence of cirrhosis(%)	33(89.1)	101(90.1)	$\chi^2 = 0.030$	0.862
Co-existing HCV(%)	1(2.7)	3(2.6)	$\chi^2 = 0.001$	0.994
Tumor size >3 cm(%)	19(51.3)	60(53.6)	$\chi^2 = 0.055$	0.815
Multiple tumors(%)	10(27.2)	34(30.3)	$\chi^2 = 0.148$	0.700
Capsular formation(%)	16(43.2)	56(50.0)	$\chi^2 = 0.508$	0.476
Microvascular invasion(%)	8(21.6)	29(25.9)	$\chi^2 = 0.272$	0.602
Differentiation(I/II:III/IV)(%)	31:6(83.8:16.2)	80:32(71.4:28.6)	$\chi^2 = 2.235$	0.135
Child-pugh grade A/B(%)	37(100)	109(97.3)	$\chi^2 = 1.011$	0.315
Okuda stage(I/II)(%)	36:1(97.3:2.7)	105:7(93.8:6.2)	$\chi^2 = 0.689$	0.407

2.2 两组肝癌患者总体生存率的比较及相关影响因素的分析

患者随访时间为 53.3(3.5~74.2)个月。肝癌根治性切除术后 1、3 和 5 年的总体生存率分别为 93.0%、70.9% 和 56%。IFN- α 治疗组平均生存时间为(63.4 \pm 3.1)个月,对照组为(52.12 \pm 2.2)个月。IFN- α 治疗组 1、3 和 5 年的总体生存率分别为 97.0%、80.7% 和 70.2%,而对照组为 91.1%、67.9% 和 50.2%。IFN- α 治疗组相比对照组有较高的总体生存率,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.137, P = 0.023$,图 1)。单因素分析表明肿瘤直径 >3 cm、多发肿瘤结节、存在微血管侵犯、Okuda 分期 II 期、IFN 治疗与术后总体生存率显著相关。多因素分析显示,多发肿瘤结节、Okuda 分期 II 期与术后 IFN 治疗是影响总体生存率的独立因素(表 2)。

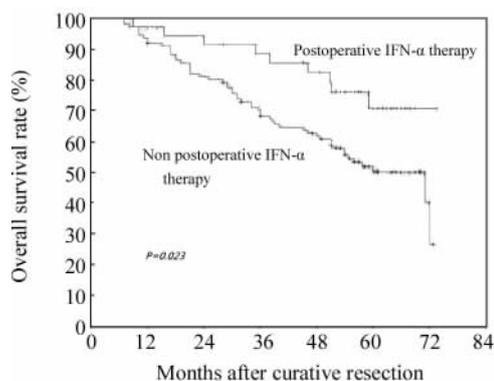


图 1 两组肝癌患者总体生存率的比较
Fig. 1 Comparison of overall survival rate between the two groups' liver cancer patients

表2 影响肝癌切除术后患者总体生存率相关因素的分析

Tab. 2 Analysis on factors associated with overall survival rate of patients after curative resection

Factor	Hazard ratio		95% CI		P value	
	Univariate analysis	Multivariate analysis	Univariate analysis	Multivariate analysis	Univariate analysis	Multivariate analysis
Age (t/a)	0.985		0.959-1.012		0.269	
Aminotransferase	1.002		0.997-1.007		0.488	
Albumin	0.981		0.920-1.046		0.588	
Total bilirubin	0.991		0.957-1.027		0.620	
Sex	0.938		0.462-1.903		0.858	
HBeAg(+)	1.006		0.591-1.712		0.982	
AFP(> 400 ng/ml)	1.629		0.985-2.693		0.057	
Cirrhosis (%)	2.365		0.741-7.553		0.146	
Co-existing HCV	1.473		0.360-6.031		0.590	
Tumor size(≥3 vs <3 cm)	1.751		1.046-2.932		0.033	
Capsular formation	1.234		0.751-2.029		0.407	
Microvascular invasion	1.760		1.040-2.980		0.035	
Differentiation	1.335		0.776-2.295		0.297	
Child-pugh grade	2.057		0.502-8.426		0.316	
Tumor number	1.991	1.967	1.201-3.303	1.178-3.283	0.008	0.010
Okuda stage(I / II)	2.758	2.298	1.250-6.084	1.028-5.138	0.012	0.043
IFN-α treatment	0.452	0.446	0.223-0.917	0.220-0.907	0.028	0.026

2.3 两组肝癌患者肿瘤复发率的比较及相关影响因素分析

在随访期间,94例肝癌复发。IFN-α治疗组平均术后复发时间为(56.4 ± 3.0)个月,对照组平均术后复发时间为(49.6 ± 3.0)个月。IFN-α治疗组1、3和5年的复发率分别为2.7%、14.3%和44.9%,而对照组为8.1%、39.2%和50.7%。IFN-α治疗组复发率相比对照组肿瘤,差异无统计学意义(χ² = 2.236, P = 0.260;图2)。单因素分析(表3)显示,肿瘤直径 > 3 cm、多发肿瘤结节、肿瘤无包膜形成与肿瘤复发显著相关。多因素分析显示,多发肿瘤结节、肿瘤无包膜形成是肿瘤复发的独立影响因素。

3 讨论

尽管根治性肿瘤切除术是治疗HBV相关性肝癌有效的治疗手段,但是术后的肝癌复发仍是大多数患者死亡的直接原因。因此,凡是能够预防、减少或延缓肝内复发率的辅助治疗都将改善肝癌患者的

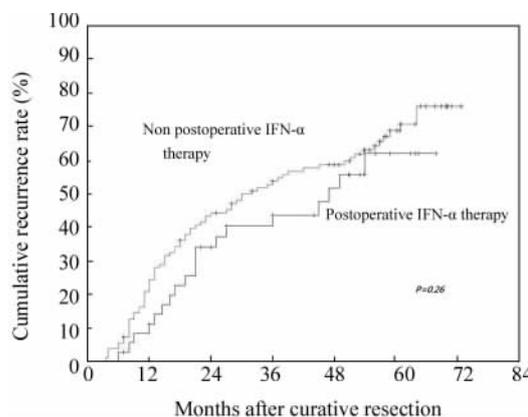


图2 两组肝癌患者肿瘤复发率的比较
Fig. 2 Comparison of cumulative recurrence rates between the two groups' liver cancer patients

预后[8-9]。研究[10]证实,体内HBV DNA水平影响肝癌术后复发,在肝癌组织分化相同的情况下,高HBV DNA负载量的肝癌组织表现为较高的侵袭性,可能是由于HBV DNA的复制可削弱机体对肿瘤的

免疫监视。IFN 预防肝癌术后复发或消融肝癌也有报道,但这些研究大多关于丙型肝炎相关的肝癌患者,而且结果存在不一致^[11-13]。对于 HBV 相关的 HCC 患者肝癌切除术后辅助 IFN- α 治疗的长期疗

效和临床预后的研究仍较少,因此本回顾性研究探讨辅助 IFN 治疗对于 HBV 相关的 HCC 根治性切除术后的疗效。

表 3 影响肝癌切除术后肿瘤累积复发率相关因素的分析

Tab. 3 Analysis on factors associated with cum recurrence rate after curative resection

Factor	Hazard ratio		95% CI		P value	
	Univariate analysis	Multivariate analysis	Univariate analysis	Multivariate analysis	Univariate analysis	Multivariate analysis
Age (t/a)	0.958		0.963-1.006		0.162	
Aminotransferase	1.001		0.997-1.005		0.560	
Albumin	0.979		0.929-1.031		0.415	
Total bilirubin	1.008		0.981-1.035		0.588	
Sex	1.130		0.616-2.074		0.694	
HBeAg(+)	1.144		0.751-1.744		0.532	
AFP(> 400 ng/ml)	1.243		0.815-1.895		0.312	
Presence of cirrhosis	1.655		0.764-3.587		0.202	
Co-existing HCV	2.618		0.815-8.407		0.106	
Tumor size(>3 cm)	1.618		1.070-2.446		0.023	
Microvascular invasion	1.191		0.744-1.908		0.467	
Differentiation	1.169		0.739-1.850		0.504	
Child-pugh grade	1.345		0.330-5.472		0.679	
Okuda stage(I / II)	1.603		0.739-3.475		0.232	
IFN- α treatment	0.755		0.456-1.250		0.274	
Tumor number	1.950	1.807	1.269-2.996	1.170-2.791	0.002	0.008
Capsular formation	1.748	1.620	1.156-2.642	1.067-2.459	0.008	0.024

本研究显示,IFN- α 治疗显著提高了 HBV 相关 HCC 患者根治性切除术后的总体生存率,术后 IFN 治疗是影响总体生存率的独立相关因素。有研究^[14]提出假设,早期和晚期 HCC 肝内复发的原因存在两个不同的机制:肝内转移和多中心致癌。早期复发(术后 2 年内)与肿瘤本身因素有关;晚期复发(术后超过 2 年)与肝脏炎症和病毒复制有关,与原发肿瘤不相关^[15]。术后辅助 IFN- α 治疗 HCV 相关肝癌患者有助于防止晚期复发,但对于早期复发并没有影响,表明辅助 IFN- α 治疗的作用在很大程度上是由于抑制原位或多中心复发^[4]。但本研究发现,IFN- α 治疗未显著降低肿瘤复发率,术后 IFN 治疗也不是肿瘤复发的独立影响因素,这可能是由于 IFN- α 对于 HBV 和 HCV 相关肝癌复发存在不同的影响机制有关。Ishikawa 等^[16]认为,HBV 和 HCV 感染两者有可能存在疾病活动性和疾病的发

展模式的差异,这样的差异也存在于相关癌症的发生、发展中。这些研究结果提示,可能有必要改变肝癌患者 IFN- α 的治疗策略,不仅是根据肿瘤的发展阶段或肝功能状态,也要注意不同类型病毒性肝炎的差异。本研究认为,术后 IFN 治疗对于复发的影响可能与直接抑制肿瘤增长有关,而不是抑制 HBV 复制。Wang 等^[17]研究表明,IFN- α 通过下调血管内皮生长因子表达而起到的抗血管生成的作用。IFN- α 也可以诱导细胞凋亡和 p21 的表达,减少增殖细胞核抗原和 G₁ 细胞周期蛋白表达^[18],也可以调节细胞周期相关蛋白 Cyclin A 和 Cyclin B 表达水平,以及促存活蛋白 Bcl-2 家族的 Mcl-1、Bcl-2 和 Bcl-Xl 的水平,从而使细胞周期停滞和诱导细胞凋亡^[19]。最近研究^[20]显示,IFN- α 可以通过下调细胞内 cAMP 水平抑制 Treg 的功能。本研究中大多数患者能够耐受 IFN- α 治疗的不良反应,没有死于

IFN- α 相关不良反应的病例。肝癌复发以外原因引起的死亡因素在两组间也没有显著差异。术后 IFN 治疗提高总体生存率可能归因于抑制病毒复制、调节肝功能、改善肝纤维化, 从而降低复发肿瘤的恶性程度, 使之更适合二次根治性切除或消融及其他治疗。与之前的研究结果^[21]相一致, 肿瘤体积大、多发性和微血管侵犯是影响肿瘤复发或生存率的独立危险因素。本研究的多因素分析提示, 肝包膜形成、存在多发肿瘤结节是复发的独立危险因素, 支持晚期复发的主要原因是原位多中心致癌的假设。

研究^[22]表明, 相对于未感染 HBV 的个体, 即使患者血清 HBV DNA 处在中等水平 (60 ~ 2 000 IU/ml), 仍然会显著增加肝癌发生的风险和病死率。而本研究限于实验条件而未检测 HBV DNA 水平, 从而无法比较不同 HBV DNA 水平患者的 IFN- α 治疗的差异。另外, 缺乏患者使用口服抗病毒药物(核苷类似物)的信息, 因而不能排除该治疗对于术后肝癌患者预后的影响。总之, 今后有必要设计更大样本、更完善和长期随访的随机对照研究。

[参 考 文 献]

- [1] Yuen MF, Tanaka Y, Fong DYT, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2009, 50(1): 80-88.
- [2] Wang L, Wu WZ, Sun HC, et al. Mechanism of interferon alpha on inhibition of metastasis and angiogenesis of hepatocellular carcinoma after curative resection in nude mice [J]. *J Gastrointest Surg*, 2003, 7(5): 587-594.
- [3] Lin SM, Sheen I, Chien RN, et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *Hepatology*, 1999, 29(3): 971-975.
- [4] Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy [J]. *Br J Surg*, 2002, 89(4): 418-422.
- [5] Ikai I, Arai S, Kojima M, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey [J]. *Cancer*, 2004, 101(4): 796-802.
- [6] Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, et al. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(5): 1375-1382.
- [7] Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: A systematic review of 72 studies [J]. *Liver Int*, 2009, 29(4): 502-510.
- [8] Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 1(1): CD001199.
- [9] Kudo M. Adjuvant therapy after curative treatment for hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology*, 2011, 81(Suppl 1): 50-55.
- [10] Qu L S, Jin F, Huang XW, et al. High hepatitis B viral load predicts recurrence of small hepatocellular carcinoma after curative resection [J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(7): 1111-1120.
- [11] Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, et al. Meta-analysis: Interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *J Viral Hepat*, 2010, 17(4): 287-292.
- [12] Uenishi T, Nishiguchi S, Tanaka S, et al. Response to interferon therapy affects risk factors for postoperative recurrence of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(5): 358-362.
- [13] Hagihara H, Nouse K, Kobayashi Y, et al. Effect of pegylated interferon therapy on intrahepatic recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16(3): 210-220.
- [14] Wu JC, Huang YH, Chau GY, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2009, 51(5): 890-897.
- [15] Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: Prognostic and therapeutic implications [J]. *Ann Surg*, 2009, 243(2): 229-235.
- [16] Ishikawa T. Clinical features of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(20): 2463-2467.
- [17] Wang L, Tang ZY, Qin LX, et al. High-dose and long-term therapy with interferon- α inhibits tumor growth and recurrence in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenografts with high metastatic potential [J]. *Hepatology*, 2000, 32(1): 43-48.
- [18] Nakaji M, Yano Y, Ninomiya T, et al. IFN- α prevents the growth of pre-neoplastic lesions and inhibits the development of hepatocellular carcinoma in the rat [J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(3): 389-397.
- [19] Wang L, Jia D, Duan F, et al. Combined anti-tumor effects of IFN- α and sorafenib on hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422(4): 687-692.
- [20] Bacher N, Raker V, Hofmann C, et al. Interferon- α suppresses cAMP to disarm human regulatory T cells [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(18): 5647-5656.
- [21] Schiffman SC, Woodall CE, Kooby DA, et al. Factors associated with recurrence and survival following hepatectomy for large hepatocellular carcinoma: A multicenter analysis [J]. *J Surg Oncol*, 2010, 101(2): 105-110.
- [22] Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(5): 1747-1754.

[收稿日期] 2013 - 11 - 28

[修回日期] 2014 - 02 - 21

[本文编辑] 阮芳铭, 黄静怡