

榄香烯注射液联合索拉非尼治疗肝癌的临床研究

周广磊, 王英楠, 黄景昊, 孙甲甲*

武警后勤学院附属医院 胃肠甲乳外科, 天津 300162

摘要: **目的** 探讨榄香烯注射液联合甲苯磺酸索拉非尼片治疗肝癌的临床疗效。**方法** 选取2014年1月—2016年1月武警后勤学院附属医院收治的晚期原发性肝癌患者78例为研究对象,根据随机区组设计法将患者分为对照组和治疗组,每组各39例。对照组口服甲苯磺酸索拉非尼片,0.4 g/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注榄香烯注射液,0.6 g加入到5%葡萄糖溶液500 mL中,1次/d,连续使用21 d。以1个月为1个疗程,两组患者治疗2个疗程。观察两组的临床疗效,比较两组的生活质量改善情况、肝功能指标、血清细胞因子、生存情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的客观缓解率(ORR)分别为38.5%、61.5%,临床获益率(DCR)分别为61.5%、82.1%,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组KPS评分、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组卡氏评分(KPS评分)高于对照组,ECOG评分低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平均显著下降,白蛋白(ALB)水平显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组肝功能指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清甲胎蛋白(AFP)、血管内皮生长因子(VEGF)水平均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组血清细胞因子水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组中位生存期、1年生存率、2年生存率均显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 榄香烯注射液联合甲苯磺酸索拉非尼片治疗肝癌具有较好的临床疗效,可改善患者肝功能,延长生存期,提高生存质量,安全较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 榄香烯注射液; 甲苯磺酸索拉非尼片; 肝癌; 生活质量; 生存期

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)06-1466-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.039

Clinical study on Elemene Injection combined with sorafenib in treatment of liver cancer

ZHOU Guang-lei, WANG Ying-nan, HUANG Jing-hao, SUN Jia-jia

Department of Gastrointestinal Thyroid and Breast Surgery, Affiliated Hospital of Armed Police Logistics College, Tianjin 300162, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Elemene Injection combined with Sorafenib Tosylate Tablets in treatment of liver cancer. **Methods** Patients (78 cases) with liver cancer in the Affiliated Hospital of Armed Police Logistics College from January 2014 to January 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 39 cases. Patients in the control group were *po* administered with Sorafenib Tosylate Tablets, 0.4 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Elemene Injection on the basis of the control group, 0.6 g added into 5% glucose solution 500 mL, once daily, treated for 21 d. Patients in two groups were treated for 2 courses with 1 month as 1 course of treatment. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the improvement of quality of life, liver function indexes, serum cytokines, and living condition in two groups were compared. **Results** After treatment, the ORR in the control and treatment groups were 38.5% and 61.5%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the DCR in the control and treatment groups were 61.5% and 82.1%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, KPS scores and ECOG scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the KPS score in

收稿日期: 2018-03-19

作者简介: 周广磊(1987—),男,山东泰安人,医师,本科,研究方向为胃肠道、甲状腺乳腺。E-mail: zhouguanglei187zgl@qq.com

*通信作者 孙甲甲(1978—),男,天津静海人,医师,硕士,研究方向为胃肠道肿瘤、甲状腺乳腺疾病。E-mail: 471057355@qq.com

the treatment group was significantly higher than those in the control group, but the ECOG score in the treatment group was significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, and TBIT in two groups were significantly decreased, but the levels of ALB in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the liver function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of AFP and VEGF in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum cytokines levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, median survival, 1 year survival rate, and 2 year survival rate in the treatment group were higher than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Elemene Injection combined with Sorafenib Tosylate Tablets has clinical curative effect in treatment of liver cancer, can improve the liver function, prolong the survival time, and improve the quality of life, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Elemene Injection; Sorafenib Tosylate Tablets; liver cancer; quality of life; survival period

原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤之一, 全球的发病率在不断上升。该病发病隐匿, 早期症状不明显, 进展迅速, 确诊时, 大部分患者伴有肝硬化, 且多为中晚期或发生转移, 已经无法进行外科手术治疗, 预后很差。临床治疗以化疗为主^[1]。榄香烯注射液可抑制肝癌细胞的生长, 可有效提高中晚期原发性肝癌患者的生存质量, 延长其生存期^[2]。索拉非尼可延长晚期原发性肝癌患者的肿瘤无进展生存时间, 提高其体力状态评分, 且耐受性良好^[3]。因此, 本研究选取 2014 年 1 月—2016 年 1 月武警后勤学院附属医院收治的 78 例晚期原发性肝癌患者, 探讨榄香烯注射液联合甲苯磺酸索拉非尼片对晚期肝癌患者的疗效、血清指标和肝功能的影响。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月—2016 年 1 月武警后勤学院附属医院收治的晚期原发性肝癌患者 78 例为研究对象, 所有患者均经过电子计算机断层扫描 (CT) 或核磁共振成像 (MRI)、B 超检查确诊。其中男 57 例, 女 21 例; 年龄 46~72 岁, 平均 (52.8±4.1) 岁; 临床分期: III 期 49 例, IV 期 29 例; 病理分型: 肝细胞癌 42 例, 胆管癌 31 例, 混合型癌 5 例; 肝功能 Child-Pugh 分级: A 级 43 例, B 级 35 例。本研究经过伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

纳入标准: 均符合 2009 年美国癌症联合会 (AJCC) 的 TNM 分期标准 III~IV^[4]; 卡氏评分 (KPS 评分) >60 分; 预计生存期 >3 个月。

排除标准: 严重心肝肾等脏器疾病; 转移性肝癌; 妊娠或哺乳期妇女; 对研究中使用的药物过敏; 精神疾病。

1.2 分组和治疗方法

根据随机区组设计法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 39 例。其中对照组男 28 例, 女 11 例; 年龄 47~71 岁, 平均 (53.1±4.2) 岁; 临床分期: III 期 24 例, IV 期 15 例; 病理分型: 肝细胞癌 22 例, 胆管癌 15 例, 混合型癌 2 例; 肝功能 Child-Pugh 分级: A 级 22 例, B 级 17 例。治疗组男 29 例, 女 10 例; 年龄 46~72 岁, 平均 (52.6±3.9) 岁; 临床分期: III 期 25 例, IV 期 14 例; 病理分型: 肝细胞癌 20 例, 胆管癌 16 例, 混合型癌 3 例; 肝功能 Child-pugh 分级: A 级 21 例, B 级 18 例。两组患者的一般资料无显著性意义, 具有可比性。

两组均给予地塞米松、维生素 B₁₂、叶酸等基础治疗。对照组口服甲苯磺酸索拉非尼片 (德国拜耳制药有限公司生产, 规格 0.2 g/片, 产品批号 140407、150613), 0.4 g/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注榄香烯注射液 (大连华立金港药业有限公司生产, 规格 20 mL : 0.1 g, 产品批号 1312191、1506221), 0.6 g 加入到 5% 葡萄糖溶液 500 mL 中, 1 次/d, 连续使用 21 d。以 1 个月为 1 个疗程, 两组患者均治疗 2 个疗程后进行疗效评价。

1.3 临床疗效评价标准

治疗结束后, 对近期疗效进行评价。根据实体瘤的疗效评价标准 (RECIST) 评价疗效^[5]。完全缓解 (CR): 肿瘤体积减少超过 50%, 症状明显减轻; 部分缓解 (PR): 肿瘤体积减少 30%~50%, 症状有所缓解; 稳定 (SD): 肿瘤体积减少 15%~30%; 进展 (PD): 肿瘤体积减少低于 15%, 甚至增加, 病情加重。

客观缓解率 (ORR) = (CR+PR) / 总例数

临床获益率 (DCR) = (CR+PR+SD) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 生活质量改善情况 采用 KPS 评分法对患者的功能状态进行评分。KPS 满分为 100 分, 分数越高, 患者功能恢复越好^[6]。采用美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分对患者体力状态进行评价, 为 5 分法, 分为 0~5 分共 6 级, ECOG 评分越高, 患者状态越差^[7]。

1.4.2 肝功能指标 所有患者均在治疗前后清晨空腹, 静息 30 min 后, 抽取静脉血 4 mL, 以 3 000 r/min 离心 15 min, 分离获得血清, 置于-80 °C 保存待检。使用日立 7180 全自动生化分析仪。天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 采用单试剂法检测, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 采用赖氏比色法检测, 试剂盒均购自上海源叶生物科技有限公司; 总胆红素 (TBIL) 采用 BOD 比色法检测, 试剂盒购自上海晶都生物技术有限公司。白蛋白 (ALB) 采用溴甲酚绿法检测, 试剂盒购自行知生物科技有限公司。

1.4.3 血清细胞因子 所有患者均在治疗前后清晨空腹, 静息 30 min 后, 抽取静脉血 4 mL, 以 3 000 r/min 离心 15 min, 分离获得血清, 置于-80 °C 保存待检。甲胎蛋白 (AFP) 采用免疫层析法检测, 试剂盒均购自武汉明德生物科技股份有限公司; 血管内皮生长因子 (VEGF) 采用酶联免疫吸附法检测, 试剂盒均购自上海康朗生物科技股份有限公司。

1.5 不良反应观察

在整个治疗过程中, 密切观察两组患者不良反应的发生情况, 如胃肠道反应、乏力、手足综合征、脱发、高血压等。

1.6 生存情况

治疗结束后对两组患者进行为期 2 年的随访, 每 3 个月随访一次, 记录两组患者中位生存期、1 年生存率、2 年生存率。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件对结果进行分析, 肝功能指标、生活质量改善情况、血清细胞因子为计量资料, 用 *t* 检验方法分析; 近期疗效、生存率、不良反应发生率为计数资料, 用 χ^2 检验方法分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 为 1 例, PR 为 14 例, SD 为 9 例, ORR 为 38.5%, DCR 为 61.5%; 治疗组 CR 为 4 例, PR 为 20 例, SD 为 8 例, ORR 为 61.5%, DCR 为 82.1%, 两组 ORR 和 DCR 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组生活质量改善情况比较

治疗后, 两组 KPS 评分、ECOG 评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 KPS 评分高于对照组, ECOG 评分低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	39	1	14	9	15	38.5	61.5
治疗	39	4	20	8	7	61.5*	82.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生活质量改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement of quality of life between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	KPS 评分	ECOG 评分
对照	39	治疗前	68.93 ± 6.42	3.16 ± 0.48
		治疗后	72.46 ± 6.77*	4.12 ± 0.57*
治疗	39	治疗前	68.52 ± 6.83	3.12 ± 0.53
		治疗后	77.05 ± 7.14*▲	3.67 ± 0.52*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组肝功能指标比较

治疗后, 两组 ALT、AST、TBIL 水平均显著下降, ALB 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组肝功能指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清细胞因子比较

治疗后, 两组血清 AFP、VEGF 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组血清细胞因子水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组患者胃肠道反应发生率为 46.15%, 乏力发生率为 30.77%, 手足综合征发生率为 38.46%, 脱发发生率为 41.03%, 高血压发

生率为 25.64%; 治疗组患者胃肠道反应发生率为 17.95%, 乏力发生率为 12.82%, 手足综合征发生率为 15.38%, 脱发发生率为 12.82%, 高血压发生率为 10.26%, 两组患者各不良反应发生率比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组生存情况比较

治疗后, 治疗组中位生存期、1 年生存率、2 年生存率均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 6。

3 讨论

肝癌的发病是多因素造成的结果, 其发病机制尚不明确, 但与肝炎病毒、过度饮酒、黄曲霉素等密切关系。肝癌的临床治疗包括手术治疗、介入治疗、放射治疗、靶向药物治疗, 而对于晚期原发性肝癌则主要以药物治疗为主。肝癌的发生分子机制主要集中在 Wnt、Notch、Raf/MAPK/ERK 通路的

表 3 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

Table 3 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μmol·L ⁻¹)	ALB/(g·L ⁻¹)
对照	治疗前	217.58 ± 37.94	182.46 ± 21.63	50.85 ± 7.74	26.41 ± 3.62
	治疗后	142.67 ± 16.93*	102.72 ± 15.38*	37.59 ± 5.72*	34.27 ± 4.03*
治疗	治疗前	216.37 ± 41.53	185.53 ± 22.74	51.27 ± 6.35	25.16 ± 3.28
	治疗后	56.38 ± 8.14* [▲]	48.26 ± 8.13* [▲]	27.83 ± 4.16* [▲]	41.09 ± 3.86* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	AFP/(ng·mL ⁻¹)	VEGF/(ng·mL ⁻¹)
对照	39	治疗前	326.28 ± 21.57	416.84 ± 23.61
		治疗后	175.49 ± 18.36*	315.28 ± 18.42*
治疗	39	治疗前	325.17 ± 23.95	415.69 ± 21.35
		治疗后	86.42 ± 17.48* [▲]	284.16 ± 16.48* [▲]

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 5 两组不良反应比较 ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

组别	胃肠道反应		乏力		手足综合征		脱发		高血压	
	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	18	46.15	12	30.77	15	38.46	16	41.03	10	25.64
治疗	7	17.95*	5	12.82*	6*	15.38*	5	12.82*	4	10.26*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表6 两组生存情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 39$)
Table 6 Comparison on living conditions between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

组别	中位生存期/月	1年生存情况		2年生存情况	
		n/例	生存率/%	n/例	生存率/%
对照	11.25 ± 1.08	21	53.8	10	25.6
治疗	16.04 ± 1.37*	30	76.9*	17	43.6*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

异常、血管生长因子、表皮生长因子受体过度表达等方面,目前临床靶向性治疗主要从 Raf/MAPK/ERK 通路的异常、血管生长因子、表皮生长因子受体、联合用药展开^[8]。

榄香烯注射液是一类萜烯类化合物,从姜科植物温郁金(温莪术)中提取而来,有效成分为 β -榄香烯,具有行气解郁、破瘀止痛的功效。现代药理研究表明^[9],榄香烯可抑制肿瘤细胞从S期进入G2-M期,诱导其凋亡和分化;还可对肿瘤细胞浸润、转移、血管形成等产生一定抑制作用;可逆转肿瘤细胞多药耐药,增强放化疗效果,同时还可提高机体免疫力。榄香烯注射液与介入化疗联合可有效缩小原发性肝癌瘤体,改善临床症状,提高患者生活质量,同时还可减轻不良反应^[10]。索拉非尼是一种口服抗肿瘤药物,是多靶点的多激酶抑制剂。其可靶向性地作用于肿瘤细胞和肿瘤血管上的丝氨酸/苏氨酸激酶、受体酪氨酸激酶,抑制肿瘤的增殖和血管生成,产生双重的抗肿瘤作用^[11]。索拉非尼可有效改善原发性肝癌患者的免疫能力,提高患者生存质量,延长生存期,且安全性较好^[12]。

本研究结果表明,治疗组的客观缓解率和临床获益率均显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗组肝功能指标(ALT、AST、TBIL、ALB)水平显著优于对照组($P < 0.05$)。说明索拉非尼联合榄香烯可显著提高对原发性肝癌的疗效,两药分别从不同的作用机制抑制肿瘤细胞的增殖,抑制肿瘤血管形成,增强抗肿瘤效果,改善患者肝功能,榄香烯还通过增强免疫能力提高患者对化疗的耐受性,提高患者生活质量。治疗组中位生存期、1年生存率、2年生存率均显著高于对照组($P < 0.05$)。说明两药联合显著延长患者的生存期,值得在临床推广。治疗组KPS评分均显著高于对照组,ECOG评分显著低于对照组($P < 0.05$)。提示患者的功能状态和体力状态显著提高,因为 β -榄香烯可以增强肿瘤细胞免疫

原性和机体内T淋巴细胞亚群功能,进而改善细胞免疫和体液免疫,提高患者化疗耐受性,改善其生活质量。

VEGF是一种外分泌蛋白,是一种重要的促血管生成因子。在正常人体内水平很低,主要作用是维持正常的血管密度和通透性。在肿瘤患者体内,VEGF水平显著上升,其通过提高肿瘤微血管密度,诱导血管的发生,促进肿瘤细胞的生长和浸润^[15],因此VEGF与肿瘤的进展、转移、预后相关性非常强。AFP是临床用于诊断早期肝癌的标志物,与肝癌的发生、发展密切相关。AFP一方面可以诱导机体淋巴细胞凋亡,抑制免疫功能;另一方面,其异常高表达可以促进肝癌细胞的生长,但作用机制尚不清楚^[16]。本研究结果中,治疗组血清AFP、VEGF水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。说明索拉非尼联合榄香烯可有效抑制肝癌细胞的生长和肿瘤新生血管形成,因此血清肿瘤标志物水平明显下降。另外,治疗组的各不良反应发生率均显著低于对照组($P < 0.05$)。提示通过应用榄香烯,提高患者免疫功能,降低索拉非尼的毒副作用。

综上所述,榄香烯注射液联合甲苯磺酸索拉非尼片治疗肝癌具有较好的临床疗效,可改善患者肝功能,延长生存期,提高生存质量,安全较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 叶家才,崔书中,巴明臣.原发性肝癌的流行病学特征及其危险因素[J].实用医学杂志,2008,24(10):1839-1841.
- [2] 彭齐荣,肖必,马珑,等.榄香烯治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效观察[J].中西医结合肝病杂志,2010,20(5):274-276.
- [3] 张志明,黎乐群,刘剑勇,等.索拉非尼治疗晚期原发性肝癌的疗效和安全性分析[J].临床肿瘤学杂志,2010,15(4):352-354.
- [4] Edge S B, Byrd D R, Compton C C, et al. AJCC Cancer

- Staging Manual* [M]. New York: Springer, 2009: 143-164.
- [5] 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 237-386.
- [6] Mor V, Laliberte L, Morris J N, *et al*. The karnofsky performance status scale. An examination of its reliability and validity in a research setting [J]. *Cancer*, 1984, 53(9): 2002-2007.
- [7] 体能状态评分 ECOG 评分法 [J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2012, 6(6): 64.
- [8] 张金坤, 王燕燕. 原发性肝癌发生机制及其治疗的研究进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(29): 4171-4173.
- [9] 汤秀红, 秦叔逵, 谢 恬. 榄香烯注射液抗肿瘤作用基础研究的现状和进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(3): 266-273.
- [10] 赵 成, 张蕴超, 孙一予, 等. 榄香烯注射液联合介入化疗治疗原发性肝癌的临床研究 [J]. 疑难病杂志, 2012, 11(11): 882-883.
- [11] 秦叔逵, 龚新雷. 索拉非尼治疗原发性肝癌的研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2008, 13(12): 1057-1068.
- [12] 孙 恒, 韩文杰. 索拉非尼对原发性肝癌患者疗效的研究分析 [J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(4): 442-444.
- [13] 张大红, 朱卫国, 岳 顺. 血管内皮生长因子在原发性肝癌组织中的表达及临床意义 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(2): 199-200.
- [14] 宋 磊, 吕 申. 原发性肝癌 TACE 治疗前后血浆 VEGF 水平变化及其与疗效间相关性的研究 [J]. 大连医科大学学报, 2008, 30(3): 232-235.
- [15] 李新彦. 肝癌超声血流特点与微血管密度及血管内皮细胞生长因子的相关性研究 [J]. 中国医学装备, 2016, 13(5): 83-87.
- [16] 辛永宁, 宣世英. 原发性肝癌与甲胎蛋白研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2007, 23(2): 141-143.