

# $\alpha$ 干扰素对根治性肝切除术后患者远期生存率及肿瘤复发的影响

李献平\*, 王兵荣, 樊淑青(邯郸市传染病医院肝三科, 河北 邯郸 056002)

中图分类号 R735.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3253-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.28

**摘要** 目的:探讨根治性肝切除术后运用 $\alpha$ 干扰素(IFN- $\alpha$ )对患者近期生存率及肿瘤复发的影响。方法:选取根治性肝切除术的原发性肝细胞癌患者104例,按患者意愿分为观察组(62例)和对照组(42例),观察组术后4~6周采取IFN- $\alpha$ 治疗18个月,对照组术后进行常规治疗,比较两组患者术后总生存率以及术后无瘤生存率。结果:观察组患者术后1、3、5年生存率分别为82.26%(51/62)、61.29%(38/62)、24.19%(15/62),对照组分别为41.94%(26/62)、28.57%(12/42)、9.52%(4/42),两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者术后1、3、5年无瘤生存率分别为61.29%(38/62)、40.32%(25/62)、17.74%(11/62),对照组分别为43.55%(27/62)、22.58%(14/62)、0(0/62),两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:根治性肝切除术后运用IFN- $\alpha$ 能够显著抑制术后肿瘤的复发,提高患者的远期生存率,值得临床深入研究。

**关键词** 根治性肝切除术;  $\alpha$ 干扰素; 远期生存率; 肿瘤复发

## Effects of $\alpha$ Interferon on Long-term Survival Rate and Tumor Recurrence After Radical Hepatic Resection

LI Xian-ping, WANG Bing-rong, FAN Shu-qing (Third Dept. of Hepatic Disease, Handan Infectious Diseases Hospital, Hebei Handan 056002, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effect of  $\alpha$ -interferon on long-term survival rate and tumor recurrence after radical hepatic resection. METHODS: 104 patients with primary hepatocellular carcinoma underwent radical hepatic resection were divided into observation group (62 cases) and control group (42 cases). Observation group was treated with IFN- $\alpha$  for 18 months 4-6 weeks after surgery; control group received routine treatment. Total survival rate and disease-free survival rate after surgery were compared between 2 groups. RESULTS: In observation group after surgery, 1-year survival rate was 82.26% (51/62), 3-year survival rate 61.29% (38/62), and 5-year survival rate 24.19% (15/62); in control group after surgery, 1-year survival rate was 41.94% (26/62), 3-year survival rate 28.57% (12/42) and 5-year survival rate 9.52% (4/42); there was statistically significant difference in postoperative survival rate between 2 groups ( $P<0.05$ ). In observation group after surgery, 1-year disease-free survival rate was 61.29% (38/62), 3-year disease-free survival rate 40.32% (25/62), and 5-year disease-free survival rate 17.74% (11/62); in control group after surgery, 1 year disease-free survival rate was 43.55% (27/62), 3 year disease-free survival rate 22.58% (14/62), and 5-year disease-free survival rate was 0 (0/62); there was statistically significant difference in postoperative disease-free survival rate between 2 groups ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: The application of  $\alpha$ -interferon after radical hepatic resection can significantly inhibit the recurrence of postoperative tumor, improve the long-term survival rate, and is worthy of clinical research.

**KEYWORDS** Radical hepatic resection;  $\alpha$ -interferon; Long-term survival rate; Tumor recurrence

肝细胞性肝癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是成年人中最常见的一种肝脏恶性肿瘤,目前主要采取手术疗法,但是患者术后肿瘤的高复发仍然是影响患者预后的一个重要因素<sup>[1-2]</sup>。干扰素(IFN)是一种具有多种生物学效应的特异性糖蛋白,其具有着免疫调节、抗病毒、抗血管生成的作用。研究报道显示,IFN作为肝癌术后的辅助治疗,能够提高肝癌的治疗有效率<sup>[3]</sup>。本研究探讨根治性肝切除术后运用IFN- $\alpha$ 对患者生存率及肿瘤复发的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2010年3月—2013年3月在我院行根治性肝切除术的原发性肝细胞癌患者104例,其中男性69例、女性35例,年龄26~77岁,平均年龄(46.39 $\pm$ 10.25)岁。所有患者按随机数字表法分为观察组(62例)和对照组(42例)。两组患者性别、

年龄、肝硬化、肿瘤数目、组织学分级、肿瘤包膜、微血管侵犯等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会同意,且患者均签署知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)患者心、肺、肾等主要器官功能均正常;(2)患者血清胆红素水平 $\leq 34 \mu\text{mol/L}$ ,丙氨酸氨基转移酶(ALT)以及天冬氨酸氨基转移酶(AST)不超过正常值上限的2倍,白细胞(WBC) $\geq 2.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,甲胎蛋白(AFP)在正常范围之内。

排除标准:(1)机体主要器官功能异常者;(2)术前癌细胞已经有远处转移者;(3)术后失访者。

### 1.3 治疗方法

观察组:该组患者于术后4~6周开始给予IFN- $\alpha$ (深圳科兴生物工程有限公司,批准文号:国药准字S10970070,规格:50  $\mu\text{g}$ /支),起始剂量为30  $\mu\text{g}$ ,2次/周,维持2周,然后使用维持剂量50  $\mu\text{g}$ ,3次/周,共治疗18个月。若患者在治疗期间出现

\* 主治医师。研究方向:慢性肝病个体化治疗。电话:0310-8120386。E-mail:3181714278@qq.com

血小板以及白细胞减少,血小板 $<100\times 10^9 L^{-1}$ 、白细胞 $<4.0\times 10^9 L^{-1}$ ,IFN- $\alpha$ 维持剂量降至2次/周或者1次/周;若患者情况无法改善,则暂时停止IFN- $\alpha$ 的治疗,直至血液指标恢复至正常范围,可继续接受治疗。在随访过程当中,若确诊患者肿瘤复发,则停止IFN- $\alpha$ 的治疗。

对照组:该组患者术后接受常规治疗并不使用IFN- $\alpha$ 。

#### 1.4 疗效观察

两组患者术后定期行AFP和超声检查,每隔3或6个月行磁共振成像(MRI)扫描,必要时可采取肝动脉造影检查。患者术后随访时间为5年以上,随访终止时间为2014年12月31日;患者死亡作为随访终点事件。

#### 1.5 统计学分析

采用SPSS19.0软件对数据进行统计学分析。计数资料采用率(%)表示,组间率的比较采用 $\chi^2$ 检验,累计生存率采用Kaplan-Meier法,各生存曲线之间采用Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 两组患者术后总生存率比较

观察组患者术后1、3、5年总生存率分别为82.26%(51/62)、61.29%(38/62)、24.19%(15/62),对照组分别为41.94%(26/62)、28.57%(12/42)、9.52%(4/42),经Log Rank检验,差异有统计学意义( $\chi^2=4.404, P=0.036$ )。两组患者术后总生存率比较见图1。

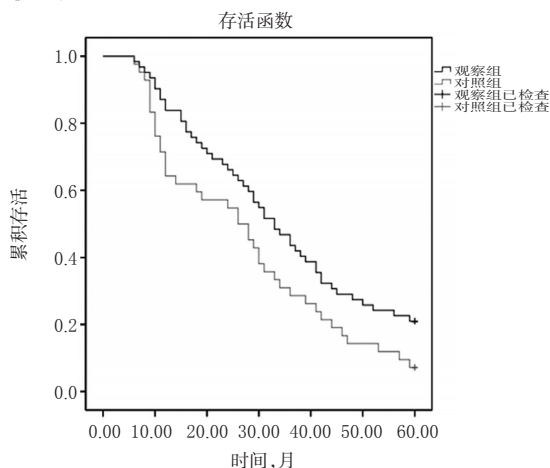


图1 两组患者术后总生存率

Fig 1 Overall survival rate of two groups after surgery

#### 2.2 两组患者术后无瘤生存率比较

观察组患者术后1、3、5年无瘤生存率分别为61.29%(38/62)、40.32%(25/62)、17.74%(11/62),对照组分别为43.55%(27/62)、22.58%(14/62)、0(0/62),经Log Rank检验,差异有统计学意义( $\chi^2=4.961, P=0.026$ )。两组患者术后无瘤生存率比较见图2。

### 3 讨论

肝癌作为一种严重威胁人类生命健康的恶性肿瘤,患者预后较差,相关报道显示<sup>[4]</sup>,全世界每年大约有100万人死于原发性肝癌。目前,手术治疗仍然是肝癌治疗的主要方法之一,但是肝癌患者其术后复发率高达50%~90%,其中大部分的复发患者均为肝内复发<sup>[5]</sup>。随着人类对于疾病的认识,综合治疗方法被广大临床医师所接受,以提高患者术后预后为主,化学治疗以及生物治疗是目前术后最为常见的两种治疗方式。

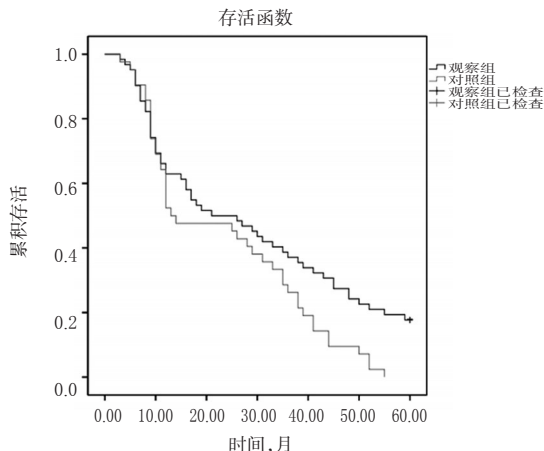


图2 两组患者术后无瘤生存率

Fig 2 Disease-free survival rate of two groups after surgery

其中,生物治疗指的是通过调节机体自身的生物学反应,提高机体对于肿瘤的防御能力,从而起到抑制肿瘤生长的作用<sup>[6]</sup>。近年来,随着生物治疗的深入研究以及临床应用,其已经成为了肝癌术后患者综合治疗的一个重要部分。

IFN是一种由体细胞合成以及分泌的具有多种生物学活性的蛋白,包含多种免疫活性,是机体内的递质以及激素样物质<sup>[7]</sup>。IFN可分为IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 和IFN- $\gamma$ 。IFN- $\alpha$ 是目前用于治疗癌症最为常用一种,其能够有效改善癌症患者自身免疫系统的抗癌能力,并能够有效抑制肿瘤的血管增生,同时也能够有效减慢癌细胞的生长速度<sup>[8]</sup>。目前已有报道将IFN用于肝癌术后患者,并且取得了一定的疗效<sup>[9]</sup>,但是尚无长期的随访报道。本研究探讨根治性肝切除术后运用IFN- $\alpha$ 对患者远期生存率及肿瘤复发的影响。

本研究随访时间为5年,观察5年后两组患者的总体生存情况以及无瘤生存率。结果显示,观察组患者术后的总体生存情况显著优于对照组;两组患者术后无瘤生存率比较,观察组显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。该结果与国内相关研究结果相符<sup>[10]</sup>,均认为术后IFN的运用能够改善患者的整体生存情况,但在INF抑制患者术后肿瘤复发的结论上仍然有争议。有研究<sup>[11]</sup>认为,INF并不能有效抑制术后患者的早期复发,而有研究则显示<sup>[12]</sup>,INF运用后,能够抑制乙型肝炎病毒(HBV)以及丙型肝炎病毒(HCV)病毒的复制,从而调节干细胞的功能,防治肿瘤的复发,进而提高患者的总体生存率。

综上所述,根治性肝切除术后运用IFN- $\alpha$ 能够显著抑制术后肿瘤的复发,提高患者的远期生存率,值得临床深入研究。

#### 参考文献

- [1] Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, *et al.* Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2015, 61(2): 526.
- [2] 潘华洋,姜洪池.无肝损伤性肝癌手术的预后影响因素[J].*中华肝胆外科杂志*, 2012, 18(4): 318.
- [3] 符方淑,林方德,邢小丽.重组人干扰素 $\alpha 2b$ 对肝癌术后患者Th1/Th2平衡状态的影响[J].*海南医学*, 2011, 22

# 达托霉素对糖尿病足合并MRSA感染患者炎症指标和基质金属蛋白酶的影响

吴正吉<sup>1\*</sup>,张渝成<sup>2#</sup>,方昕<sup>1</sup>,徐维凤<sup>3</sup>(1.重庆医药高等专科学校医学技术学院,重庆 401331;2.重庆医药高等专科学校护理学院,重庆 401331;3.重庆市红十字会医院科教科,重庆 400020)

中图分类号 R378 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3255-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.29

**摘要** 目的:探讨达托霉素对糖尿病足(DF)合并耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染患者的影响。方法:选取2型糖尿病DF合并MRSA感染患者179例,按随机数字表法分为达托霉素组(90例)和万古霉素组(89例),两组患者合并纳入感染组,同时选取DF未合并MRSA感染者,纳入未感染组(90例),各组患者均接受DF常规治疗,达托霉素组患者在常规治疗基础上加用达托霉素静脉注射,每次4 mg/kg,1次/d;万古霉素组患者在常规治疗基础上加用万古霉素静脉注射,每次4 mg/kg,1次/d。疗程均为2周。结果:治疗后感染组患者白细胞介素(IL)-6、IL-8、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9水平显著降低,基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)-1水平显著升高,与治疗前比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );达托霉素组有效率为94.4%,显著高于万古霉素组的71.9%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:达托霉素可有效改善DF合并MRSA感染患者机体炎症状态,恢复MMP-2/TIMP-1动态平衡。

**关键词** 达托霉素;2型糖尿病;糖尿病足;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染;白细胞介素;基质金属蛋白酶

## Effect of Daptomycin on Inflammation Index and MRSA Matrix Metalloproteinases in Diabetes Foot Patients

WU Zheng-ji<sup>1</sup>, ZHANG Yu-cheng<sup>2</sup>, FANG Xin<sup>1</sup>, XU Wei-feng<sup>3</sup> (1. School of Medical Technology, Chongqing Medical College, Chongqing 401331, China; 2. School of Nursing, Chongqing Medical College, Chongqing 401331, China; 3. Dept. of Scientific Education, Chongqing Red Cross Hospital, Chongqing 400020, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To analyze the effect of daptomycin on methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection patients with diabetic foot (DF). METHODS: 179 patients with type 2 DF complicating with MRSA were randomly divided into daptomycin group (90 cases) and vancomycin group (89 cases), and both groups were included infection group. 80 DF patients without MRSA infection were included in non-infection group. All of them received DF routine treatment; daptomycin group was additionally given intravenous injection of daptomycin 4 mg/kg, once a day, for 2 weeks; vancomycin group was additionally given intravenous injection of vancomycin 4 mg/kg, once a day, for 2 weeks. RESULTS: After treatment, IL-6, IL-8, MMP-2 and MMP-9 of infection group were significantly decreased, while TIMP-1 levels increased significantly, with statistical significance, compared to before treatment ( $P<0.05$ ). The effective rate of daptomycin group was 94.4%, which was significantly higher than that of vancomycin group (71.9%), with statistical significance ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Daptomycin can effectively improve the inflammatory status in patients with DF complicated with MRSA infection, to restore the MMPs/TIMPs balance.

**KEYWORDS** Daptomycin; Type 2 diabetes; Diabetic foot; Methicillin resistant Staphylococcus aureus infection; Interleukin; Matrix metalloproteinase

- (23):77.
- [4] Chen JG, Zhang SW. Liver cancer epidemic in China: past, present and future[J]. *Seminars in cancer biology*, 2011, 21(1):59.
- [5] 袁克文,王湘辉,肖毅,等.原发性肝癌术后复发现状和影响因素分析[J]. *检验医学与临床*, 2013, (17):2 248.
- [6] 陈翔,赵佳聪,黄晓明,等.肿瘤生物治疗进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2012, 27(5):547.
- [7] 张勤良,关琪.干扰素辅助治疗病毒性肝炎引发肝癌患者的Meta分析和系统评价[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, (3):68.
- [8] 张巨波,叶胜龙.干扰素在肝癌治疗中的应用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(1):11.
- [9] 赵家锋,王建南,吴青松,等.干扰素治疗原发性肝癌的临床疗效观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(11):133.
- [10] 马新福,张成武,文英,等.干扰素辅助治疗肝癌随机对照试验的Meta分析[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2012, 19(1):81.
- [11] 刘建平,刘凤恩,何晓,等.干扰素联合早期区域灌注化疗对原发性肝癌术后复发的影响[J]. *赣南医学院学报*, 2013, 33(2):206.
- [12] 吴银莲.干扰素治疗HBV/HCV相关性肝细胞癌根治性治疗患者疗效和安全性影响的Meta分析[D].福州:福建医科大学,2013.

\*副教授。研究方向:细菌耐药机制。电话:023-61969223。E-mail:wuzhengji19@163.com

#通信作者:副教授。研究方向:感染与免疫。电话:023-61969118。E-mail:zyc023@163.com

(收稿日期:2015-05-07 修回日期:2015-06-23)

(编辑:黄欢)