华蟾素胶囊联合α干扰素对原发性小肝癌患者术后免疫功能和远期预后的影响

王 琛[1]，白 桦[2]，肖 慧[3]，宋云龙[1]*

（1. 中国人民解放军火箭军特色医学中心药剂科，北京 100088；2. 北京市西城区广外医院针灸科，北京 100055；
3. 国家康复辅具研究中心附属康复医院药剂科，北京 100176）

摘要：目的 探讨华蟾素胶囊联合α干扰素对原发性小肝癌患者术后免疫功能和远期预后的影响。**方法** 自2014年1月到2015年1月，收集我院行手术切除术的原发性小肝癌患者，共106例，随机分为观察组和对照组，每组53例，对照组给予α干扰素治疗；观察组给予α干扰素联合华蟾素胶囊治疗，持续18个月。比较两组患者免疫功能、远期预后差异。**结果** K-M生存曲线分析显示观察组患者生存时间显著高于对照组（$P<0.05$）。两组患者治疗前甲胎蛋白（alpha fetoprotein，AFP）水平、免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）A、IgM、IgG及补体C3、C4含量均无统计学差异（$P>0.05$）。治疗后与对照组比较，观察组患者AFP水平降低（21.89±1.56）*vs*（23.78±1.88）（$P<0.05$）；IgA增高（1.65±0.05）*vs*（0.98±0.02）g/L（$P<0.01$）；IgM增高（1.03±0.11）*vs*（0.91±0.13）g/L（$P<0.01$）；IgG增高（12.44±1.08）*vs*（7.18±1.36）g/L（$P<0.01$）；C3增高（1.25±0.0）*vs*（0.98±0.02）g/L（$P<0.01$）；C4增高（0.23±0.01）*vs*（0.18±0.03）g/L（$P<0.01$）。**结论** 华蟾素胶囊联合α干扰素对原发性小肝癌患者术后免疫功能和远期预后的改善作用疗效显著，具有一定的临床价值。

关键词：华蟾素胶囊；α干扰素；原发性小肝癌；免疫功能；远期预后

中图分类号：R735.7 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）05-0554-05

DOI：10.13683/j.wph.2022.05.011

Effect of cinobufotalin capsule combined with interferon-α on postoperative immune function and long-term prognosis in patients with small hepatocellular carcinoma

WANG Chen[1], BAI Hua[2], XIAO Hui[3], SONG Yunlong[1]*

（*1. Chinese People's Liberation Army Rocket Army Characteristic Medicine Center Pharmacy, Beijing 100088, China;*
2. Acupuncture Science, Guangwai Hospital in Xicheng District of Beijing, Beijing 100055, China;
3. National Rehabilitation Aid Research Center Affiliated Rehabilitation Hospital Pharmacy, Beijing 100176, China）

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of cinobufotalin capsule combined with interferon alpha on postoperative immune function and long-term prognosis in patients with primary small hepatocellular carcinoma. ***Methods*** From January 2014 to January 2015, 106 patients with primary small hepatocellular carcinoma who underwent surgical resection in our hospital were selected and randomly divided into observation group and control group, with 53 cases in each group. The control group were treated with interferon-α, the observation group was treated with cinobufotalin capsule combined with interferon-α for 18 months. The differences of immune function and long-term prognosis were compared between the two groups. ***Results*** K-M survival curve analysis showed that the survival time of patients in the observation group was significantly higher than that in the control group（$P<0.05$）. There were no significant differences in alpha fetoprotein（AFP）, immunoglobulin（Ig）A, IgM, IgG, complement C3 and C4 between the two groups before treatment（$P>$

收稿日期：2021-03-22；**修回日期：**2021-12-23

作者简介：王琛，药师，研究方向：临床药学。

通信作者：宋云龙，副主任药师，研究方向：医院药学和临床药学。

基金项目：吴阶平医学基金（320.6750.18460）

0.05). After treatment, compared with the control group, AFP in the observation group decreased (21.891.56) *vs* (23.781.88), (*P*<0.05); IgA increased (1.650.05) *vs* (0.980.02) g/L, (*P*<0.01); IgM increased (1.03±0.11) *vs* (0.91±0.13) g/L, (*P*<0.01); IgG increased (12.44±1.08) *vs* (7.18±1.36) g/L, (*P*<0.01); C3 increased (1.25±0.0) *vs* (0.98±0.02) g/L, (*P*<0.01); C4 increased (0.23±0.01) *vs* (0.18±0.03) g/L, (*P*<0.01). ***Conclusion*** Cinobufotalin capsule combined with interferon-α has a significant effect on the improvement of postoperative immune function and long-term prognosis in patients with small hepatocellular carcinoma, which has a certain clinical value.

Key words: cinobufotalin capsule; IFN-α; small hepatocellular carcinoma; immune function; long-term prognosis

原发性肝癌（primary liver cancer，PLC）是世界五大恶性肿瘤之一，其中原发性肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）占 PLC 的 70% ～ 90%[1-2]。HCC 病灶的最大直径≤ 3 cm 或两个肿瘤病灶的直径和≤ 3 cm 的为原发性小肝癌（small hepatocellular carcinoma，SHCC），SHCC 又被称作原发性亚临床肝癌或早期肝癌，临床上 SHCC 多无明显症状和体征，同时其病因较为复杂，因此该病多通过健康查体发现 [3-6]。SHCC 的临床治疗多采用手术切除的方法 [7]，因肿瘤边界常不清晰，术后易有微量癌细胞残留，经肝脏部分切除术后肝脏转化性生长因子活性增加，抑制了免疫细胞增殖，使得残余肿瘤迅速增殖生长，癌症复发率升高，给患者带来了巨大的身心压力 [8-10]。有研究报道华蟾素胶囊在辅助治疗肝癌 [11]、肺癌 [12]、膀胱癌 [13]、胃癌 [14-15]、非霍奇金淋巴瘤 [16] 时具有显著临床疗效。干扰素（interferon，IFN）作为肝癌术后的常用药物，可影响细胞周期，诱导细胞凋亡，降低术后癌症复发风险 [17-18]。因此，为增强手术治疗疗效，本研究首次采用华蟾素胶囊联合 IFN-α 治疗行肝癌根治术后 SHCC 患者，观察华蟾素胶囊联合 IFN-α 对患者术后免疫功能和远期预后的影响。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取自 2014 年 1 月到 2015 年 1 月期间，收集我院 SHCC 行肝癌根治术的患者，共 106 例，记录病人的性别、年龄、肿瘤直径和肿瘤位置。根据随机数字表法，将其分为观察组和对照组，每组 53 例。纳入标准：①术前经过详细病史采集、影像检查及病理组织学确诊为 HCC 的患者；肿瘤病灶为单个结节；②肿瘤直径≤ 3cm。排除标准：③存在肝外转移、静脉癌栓的患者；手术禁忌证患者；肝内多发癌灶；④合并严重脏器病变；⑤合并其他恶性肿瘤；⑥患有自身免疫性疾病；放弃、失访或不配合治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准（201400124）。患者及家属均知情同意，并签署知情同意书。

1.2 预计样本量

以 5 年总生存率为主要观察目标，据此估算样本量，$n = [(观察组预计生存率 + 对照组预计生存率) \times (2 - 观察组预计生存率 - 对照组预计生存率) \times (1.96 + 1.28)^2] / [2 \times (观察组预计生存率 - 对照组预计生存率)^2] = [(0.67 + 0.45) \times (2 - 0.67 - 0.45) \times (1.96 + 1.28)^2] / [2 \times (0.67 - 0.45)^2] \approx 106$。

1.3 治疗方法

两组患者均接受肝癌根治术后，对照组患者给予注射用重组人干扰素 α1b（20 μg/ 支，20140123，深圳科兴药业有限公司）治疗，50 μg/ 次，一周 3 次，皮下注射，疗程 18 个月；观察组患者给予注射用重组人干扰素 α1b 联合华蟾素胶囊（0.3 g，20131220，山东鑫齐药业有限公司）治疗，0.5 g/ 次，一日 3 次，口服。疗程 18 个月。

1.4 观测指标

1.4.1 主要观察指标

治疗结束后的 106 例患者，维持 5 年随访，若患者于 5 年内去世即停止随访，并于第 1、3、5 年时以门诊复查、电话和邮件形式随访。

1.4.2 次要观察指标

清晨空腹抽取肘部静脉血 2 ml，静置后离心 20 min，取上层血清，采用免疫透射比浊法测定免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）A、IgM 和 IgG 及补体 C3、C4 含量，利用人 IgA、IgM、IgG、C3、C4 试剂盒（南京森贝伽生物科技有限公司）和西门子 BNII 特种蛋白分析仪分析汽水瓶。清晨空腹抽取肘部静脉血 2 ml，放置于抗凝管，取 500 μl 利用人 AFP 试剂盒（南京森贝伽生物科技有限公司）检测甲胎蛋白（alpha fetoprotein，AFP），后用 ELx800 全自动酶标仪进行检测。

1.5 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析，所有计量资料均符合正态分布，组间比较采用独立样本 t 检验，组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示。计数资料采用 χ^2 检验进行统计分析，以 n(%) 表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

所收治的 SHCC 患者经肝癌根治术后，对照组患者，男性 38 例，女性 15 例，年龄集中于 42 ～ 60 岁，目标病灶直径为 2.0 ～ 3.0 cm，高血压 12 例；观察组患者，男性 37 例，女性 16 例，年龄集中于 39 ～ 60 岁，目标病灶直径为 2.0 ～ 3.0 cm，高血压 13 例；两组患者平均年龄、病灶直径、病灶位置、基础性疾病差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表 1。

2.2 治疗前后 AFP 水平比较

检测治疗前两组患者 AFP 水平，差异无统计学意义（$P>0.05$），手术治疗后，两组患者 AFP 水平基本降至正常，且差异无统计学意义（$P>0.05$）。而经药物治疗后，对照组患者 AFP 水平未见明显改变；观察组患者 AFP 水平较治疗前明显降低（21.89±1.56）*vs*（23.78±1.88）（$P<0.05$），说明华蟾素胶囊联合 IFN-α 可降低 AFP 水平，但由于两组患者 AFP 水平皆处于正常范围内，无法评价其治疗意义。结果见表 2。

表 2 患者治疗前后 AFP 水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 2 Comparison of AFP levels before and after treatment $(\bar{x}\pm s)$

组别	治疗前	手术后	治疗后	t值	P值
对照组（n=53）	463.31±218.63	24.33±2.37	23.78±1.88#	12.555	0.000
观察组（n=53）	465.88±213.92	23.84±2.21	21.89±1.56*	13.983	0.000
t值	0.061	1.101	-5.632	无	无
P值	0.951	0.274	0.000	无	无

注：与手术后比较，#$P>0.05$，*$P<0.05$

Note: *vs* post-operation, #$P>0.05$, *$P<0.05$

2.3 治疗前后 Ig 水平比较

治疗前检测两组患者 IgA、IgM 和 IgG 水平，差异无统计学意义（$P>0.05$），经药物治疗后，两组较治疗前均存在统计学差异（$P<0.05$），治疗后的观察组与对照组 Ig 水平差异分别为，IgA（1.65±0.05）*vs*（0.98±0.02）g/L，IgM（1.03±0.11）*vs*（0.91±0.13）g/L，

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics of the two groups

组别	性别		年龄/岁	病灶直径/cm	病灶位置		高血压	糖尿病
	男	女			肝左叶	肝右叶		
对照组（n=53）	38（71.70）	15（28.30）	52.28±1.89	2.31±0.45	27（50.94）	26 49.06）	12（22.64）	2（3.77%）
观察组（n=53）	37（69.81）	16（30.19）	51.81±1.73	2.18±0.48	28（52.83）	25（47.17）	13（24.53）	4（7.55%）
t/χ^2值	0.009		1.335	1.438	0.038		0.000	0.177
P值	0.185		0.396	0.153	0.846		1.000	0.674

表 3 患者治疗前后 Ig 水平比较 $(\bar{x}s)$

Table 3 Comparison of immunoglobulin levels before and after treatment $(\bar{x}s)$

组别	IgA/g·L^{-1}		IgM/g·L^{-1}		IgG/g·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=53)	0.72±0.05	0.98±0.02*	0.74±0.11	0.91±0.13*	6.40±1.28	7.18±1.36*
观察组(n=53)	0.71±0.02	1.65±0.05*	0.73±0.13	1.03±0.11*	6.39±1.27	12.44±1.08*
t值	1.352	90.576	0.428	5.130	0.040	22.050
P值	0.179	0.000	0.670	0.000	0.968	<0.01

注：与治疗前相比，*P < 0.05

Note: *vs* after treatment, *P < 0.05

IgG(12.44±1.08) *vs* (7.18±1.36) g/L，差异均存在统计学意义（P < 0.05），提示观察组治疗方法对 Ig 的改善优于对照组，结果见表 3。

2.4 治疗前后补体水平比较

治疗前检测两组患者补体 C3、C4 水平，差异无统计学意义（P > 0.05），经药物治疗后，两组较治疗前补体水平均存在统计学差异（P < 0.05），治疗后的观察组和对照组补体水平差异分别为，C3(1.25±0.0) *vs* (0.98±0.02) g/L，C4(0.23±0.01) *vs* (0.18±0.03) g/L，差异均存在统计学意义（P < 0.05），提示观察组对补体水平的改善优于对照组，结果见表 4。

表 4 患者治疗前后补体水平比较 $(\bar{x}s)$

Table 4 Comparison of complement levels before and after treatment $(\bar{x}s)$

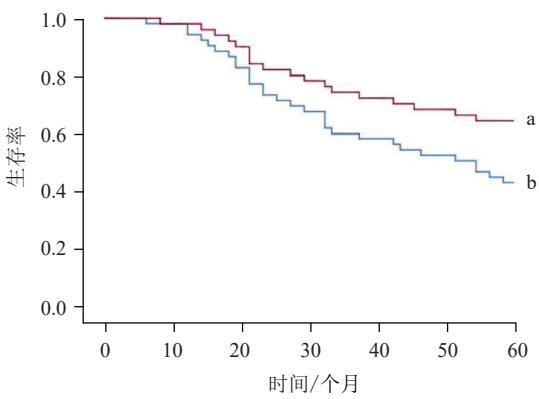
组别	C3/g·L^{-1}		C4/g·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=53)	0.82±0.09	0.98±0.02*	0.14±0.11	0.18±0.03*
观察组(n=53)	0.81±0.11	1.25±0.05*	0.15±0.09	0.23±0.01*
t值	0.512	36.501	−0.512	11.511
P值	0.610	<0.01	0.610	<0.01

注：与治疗前相比，*P < 0.05

Note: *vs* after treatment, *P < 0.05

2.5 远期生存率比较

随访至 2020 年 01 月，观察组和对照组各有 1 例患者失访。K-M 生存曲线分析显示观察组患者生存时间显著高于对照组（P = 0.036）。观察组与对照组的 5 年生存率差异为 57.69% *vs* 36.54%，差异存在统计学意义（P = 0.031），且观察组的生存率显著高于对照组。结果见图 1。



a：观察组；b：对照组

a: observation group; b: controol group

图 1 K-M 生存曲线分析

Figure 1 Analysis of K-M survial curve

3 讨论

肝癌细胞侵袭能力较强，原发性病灶边界常不清晰，手术切除与术后药物辅助治疗为治疗 HCC 的重要方法。但由于部分患者术前已存在微小转移灶，且手术可能导致癌细胞进入血液循环或剩余肝脏部分，使得肝癌根治术后极易复发[19]。华蟾素来源于中药中华大蟾蜍，《神农本草经》中对于蟾蜍的记载为：“蟾蜍味辛寒，主邪气，破癌坚血、痈肿、阴疮，服之不患热病”。华蟾素为其全皮提取物，其主要功效为清热解毒、消肿、活血化瘀、溃坚。对其现代

药理学研究发现，华蟾素可抑制肿瘤细胞的生长增殖、逆转其多药耐药性、杀伤肿瘤细胞，提高机体免疫功能。研究证实华蟾素可用于治疗肝癌、胃癌、肺癌、结肠癌和骨肉瘤细胞等，并具有抗癌活性高、不良反应少、毒副作用小等优点，华蟾素可直接用于治疗 PLC，延长 PLC 患者生存期[20-22]。

此外，肝癌患者免疫功能低下，是 PLC 患者术后复发的重要原因之一。IFN-α 为具有抗病毒、抗细胞增殖及增强机体免疫调节力的细胞因子。临床研究表明，IFN 对抗恶性肿瘤作用显著，有研究已将其用于肝癌治疗。IFN 可诱导细胞凋亡，过往研究发现肝癌细胞经 IFN-α 处理后，发生核固缩和核碎裂现象，从而诱导肝癌细胞的凋亡机制。此外，IFN-α 具有较强的机体免疫调节能力，通过提高机体免疫力降低肝癌细胞的逃避机制，从而降低患者术后复发率、延长患者生存期[23-24]。华蟾素胶囊和 IFN-α 两种药物对肝癌患者均有一定疗效，但尚缺乏临床研究探讨两者联合用药的安全性和有效性，本研究首次利用华蟾素胶囊联合 IFN-α 治疗术后 SHCC 患者，并观察对患者免疫功能和远期预后的影响，发现华蟾素胶囊联合 IFN-α 对 SHCC 患者的 Ig，补体及远期生存率的改善显著，具有一定的临床参考意义，但因样本量受限，仍需要多样本多中心地进行深入研究。

4 结语

综上所述，华蟾素胶囊联合 IFN-α 对 SHCC 患者术后免疫功能和远期预后的改善作用疗效显著，具有一定的临床参考价值。

参考文献：

[1] Sharma R. Descriptive epidemiology of incidence and mortality of primary liver cancer in 185 countries: evidence from GLOBOCAN 2018[J]. Jpn J Clin Oncol, 2020, 50(12): 1370-1379.

[2] Liu Z, Suo C, Mao X, *et al*. Global incidence trends in primary liver cancer by age at diagnosis, sex, region, and etiology, 1990-2017[J]. Cancer, 2020, 126(10): 2267-2278.

[3] Basile A, Croatto T, Gregoris A, *et al*. An unusual case of primary liver cancer. Hepatocellular carcinoma in an accessory liver[J]. Cancer, 1994, 73(5): 1332-1334.

[4] Heo J, Noh OK, Oh YT, *et al*. Second primary cancer after liver transplantation in hepatocellular carcinoma: a nationwide population-based study[J]. Hepatol Int, 2017, 11(6): 523-528.

[5] Su TS, Liang P, Lu HZ, *et al*. Stereotactic body radiation therapy for small primary or recurrent hepatocellular carcinoma in 132 Chinese patients[J]. J Surg Oncol, 2016, 113(2): 181-187.

[6] Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, *et al*. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2001, 91(8):1479-1486.

[7] 张胜. 两种术式对原发性小肝癌患者疗效的影响观察[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(8): 134-136.

[8] Li L, Zhang J, Liu X, *et al*. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(1): 51-58.

[9] Feng Q, Chi Y, Liu Y, *et al*. Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141(1): 1-9.

[10] Hsia CC, Axiotis CA, Di Bisceglie AM, *et al*. Transforming growth factor-alpha in human hepatocellular carcinoma and coexpression with hepatitis B surface antigen in adjacent liver[J]. Cancer, 1992, 70(5): 1049-1056.

[11] XIA J, Inagaki Y, GAO J, *et al*. Combination of cinobufacini and doxorubicin increases apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through the Fas- and mitochondria-mediated pathways[J]. Am J Chin Med, 2017, 45(7): 1537-1556.

[12] 肖晓光, 梅齐, 李扬, 等. 华蟾素胶囊联合化疗治疗晚期肺癌的临床研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2015, 30(5): 469-473.

[13] Chen D, Chen J, Guo Y, *et al*. Cinobufacini promotes apoptosis of bladder cancer cells by influencing the expression of autophagy-related genes[J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 7104-7110.

[14] Shen Z, Li Y, Zhao C, *et al*. miR 494 BAG-1 axis is involved in cinobufacini-induced cell proliferation and apoptosis in gastric cancer[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 7435-7441.

[15] Wei X, Si N, Zhang Y, *et al*. Evaluation of bufadienolides as the main antitumor components in cinobufacin injection for liver and gastric cancer therapy[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169141.

（下转第 564 页）

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 482-548.
[8] 中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组(筹). 胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(6): 377-385.
[9] Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS, *et al*. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and updated meta-analysis[J]. Am J Clin Nutr, 2014, 100(1): 218-232.
[10] Yu K, Ke MY, Li WH, *et al*. The impact of soluble dietary fiber on gastric emptying, postprandial blood glucose and insulin in patients with type 2 diabetes[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2014, 23(2): 210-218.
[11] 秦露丹, 丁静雅, 徐勇. 抗性淀粉对2型糖尿病代谢的影响: 系统评价和meta分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(36): 5141-5144.
[12] Hopping BN, Erber E, Grandinetti A, *et al*. Dietary fiber, magnesium, and glycemic load alter risk of type 2 diabetes in a multiethnic cohort in Hawaii[J]. J Nutr, 2010, 140(1): 68-74.
[13] Zhou J, Martin RJ, Tulley RT, *et al*. Dietary resistant starch upregulates total GLP-1 and PYY in a sustained day-long manner through fermentation in rodents[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 295(5): E1160-E1166.
[14] Weldon SM, Mullen AC, Loscher CE, *et al*. Docosahexaenoic acid induces an anti-inflammatory profile in lipopolysaccharide-stimulated human THP-1 macrophages more effectively than eicosapentaenoic acid[J]. J Nutr Biochem, 2007, 18(4): 250-258.
[15] 中国营养学会中国居民膳食指南科学报告工作组.《中国居民膳食指南科学研究报告(2021)》简本[J]. 营养学报, 2021, 43(2): 102.
[16] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67
[17] 陈云超, 崔武卫, 黄赣辉. 抗性淀粉长周期对糖尿病大鼠控制作用的研究[J]. 食品工业科技, 2014, 35(20): 374-378.

(编辑：虞 瑛)

(上接第 558 页)

[16] Efuet ET, Ding XP, Cartwright C, *et al*. Huachansu mediates cell death in non-Hodgkin's lymphoma by induction of caspase-3 and inhibition of MAP kinase[J]. Int J Oncol, 2015, 47(2): 592-600.
[17] Chung YH, Song IH, Song BC, *et al*. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis[J]. Cancer, 2000, 88(9): 1986-1991.
[18] Jones GJ, Itri LM. Safety and tolerance of recombinant interferon alfa-2a(Roferon-A) in cancer patients[J]. Cancer, 1986, 57(S8): 1709-1715.
[19] 高超. α干扰素联合早期肝动脉介入区域灌注化疗对原发性肝癌术后复发的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(6): 1-2.
[20] 邬晓宇, 田芳, 朱学军, 等. 华蟾素抗肿瘤研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(5): 82-86.
[21] Liu Y, Ban LY, Su X, *et al*. Effects of cinobufacini injection on cell proliferation and the expression of topoisomerases in human HepG-2 hepatocellular carcinoma cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 1598-1604.
[22] Dong J, Zhai X, Chen Z, *et al*. Treatment of huge hepatocellular carcinoma using cinobufacini injection in transarterial chemoembolization: a retrospective study[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 2754542.
[23] Tsai PC, Huang CF, Yu ML. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: Issue of the interval between HCC treatment and antiviral therapy[J]. J Hepatol, 2017, 66(2): 464.
[24] Zhu WP, Liu ZY, Zhao YM, *et al*. Dihydropyrimidine dehydrogenase predicts survival and response to interferon-α in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 69.

(编辑：史琦琪)