

● 文献研究 ●

中药联合 TACE 治疗原发性肝癌的 Meta 分析

莫春梅¹, 陈宇妃², 马梦婷², 陈羽娜², 荣震¹

(1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁, 530023;

2. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530000)

[摘要] 目的: 利用 Meta 分析的方法系统评价中药联合肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗原发性肝癌的临床疗效。方法: 采用 Cochrane 循证医学系统评价的方法, 通过检索中药联合 TACE 治疗原发性肝癌的随机对照试验文献, 采用 RevMan 5.3 软件对数据进行统计分析。结果: 共纳入 21 篇符合纳入标准的随机对照试验, 共计 1823 例患者, 其中治疗组 917 例, 对照组 906 例。分析结果显示, 中药联合 TACE 在治疗近期疗效有效率、生活质量评分稳定率、1 年生存率、毒副作用(发热、恶心呕吐、肝损害发生率)方面均优于单用 TACE 治疗。结论: 中药联合 TACE 治疗原发性肝癌的疗效优于单用 TACE 治疗, 并且比单用 TACE 治疗更能提高近期疗效有效率、生活质量评分稳定率、1 年生存率, 且能降低发热、恶心呕吐、肝损害发生率。

[关键词] 原发性肝癌; 中药; 肝动脉栓塞化疗; Meta 分析

[中图分类号] R273.57 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.02.053

原发性肝癌(primary liver carcinoma, PLC)是常见的恶性肿瘤之一, 目前认为治疗 PLC 最好的方法是手术治疗, 但是大多数患者经临床诊断时已属于晚期, 失去了最佳的手术机会, 对于此类患者, 采用肝脏肿瘤供血动脉插管灌注栓塞治疗是迄今为止较为有效的方法之一。PLC 的介入治疗是经股动脉插管将抗癌药物或栓塞剂注入肝动脉的一种区域性局部化疗, 但化疗栓塞会出现肝功能损害等毒副作用。近年来, 中医药在此方面展现出独到的优势, 中药联合 TACE 治疗 PLC 的研究取得了一定进展, 它能够增强机体免疫功能, 减轻毒副作用, 延长生存期, 提高患者的生活质量, 因此具有很广阔的发展前景。本文通过搜索公开发表的中药联合 TACE 治疗 PLC 的临床研究文献, 利用 Meta 分析进行系统评价, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 检索方法 通过检索“中医”“中药”“肝动脉栓塞化疗”“肝癌”“肝肿瘤”“complementary and alternative medicine”“herbal medicine”“TACE”“primary liver carcinoma”“liver cancer”等关键词, 对 Cochrane 图书馆、Pubmed、中文期刊网全文数据库(CNKI)、中国医用信息资源系统(VIP)、中国优秀博士硕士学位论文全文数据库、中国生物医学文献光盘数据库(CBM)等数据库进行检索。检索时间均为建库至 2017 年 12 月 31 日。

1.2 纳入标准 1) 所有患者均被诊断为 PLC。2) 原始文献

必须是随机对照试验(RCT)或临床对照试验(CCT), 治疗组干预措施为中药联合 TACE, 对照组为单用 TACE。3) 观察指标: (1) 近期疗效有效率, 有效率 = 完全缓解(CR) + 部分缓解(PR)发生的频率; (2) 生活质量稳定率, 稳定率 = 卡氏(KPS)评分提高 + 稳定发生的频率; (3) 患者 1 年生存率; (4) 毒副作用发生情况, 如发热、恶心呕吐、肝损害发生率。

1.3 排除标准 1) 转移性肝癌; 2) 治疗组采用中药联合使用其他药物; 3) 对照组采用 TACE 联合其他治疗; 4) 文献不是临床研究类型。

1.4 质量评价 文献质量评价采用 Jadad 量表。评分要点: 1) 文献中是否使用了随机分组序列的产生方法; 2) 文献中是否使用了双盲法; 3) 文献中是否描述了退出与失访。其中 Jadad 评分低质量研究为 0~2 分, 高质量研究为 3~5 分。

1.5 统计学方法 运用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。采用计数资料相对危险度(relative risk, RR)作为合并统计量, 计算其 95% 可信区间(confidence intervals, CI), 作森林图, 即优势比图; 为评价潜在的发表偏倚, 可通过作 Funnel Plot 图形进一步检验。

2 结果

2.1 文献检索结果 通过检索关键词, 检索到 251 篇初步符合要求的文献, 通过剔除重复发表的文献、不符合纳入要求的文献、Jadad 评分为 0 分的文献, 最后纳入 21 篇文献^[1-21]。

2.2 纳入文献的基本特征 所纳入的 21 篇文献中, 因绝大

基金项目: 国家自然科学基金地区基金资助项目(编号: 81760850); 广西壮族自治区卫生厅重点课题(编号: S201308_03); 广西壮族自治区卫生厅中医药科技专项(编号: GZPT13-09); 广西壮族自治区高校中青年教师基础能力提升项目(编号: 2018ky0282); 广西壮族自治区高校大学生创新创业计划项目(编号: 201710600106)

第一作者: 莫春梅, 女, 副主任医师, 副教授, 研究方向: 中医内科临床

通讯作者: 荣震, 男, 医学硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医药防治肿瘤, E-mail: rongzhenw@163.com

多数的文献仅提及“随机”二字,未具体描述随机方法、未记录有无使用盲法以及有无病例丢失和失访,所以纳入文献的 Jadad 评分均 <3 分,为低质量文献。各纳入文献的基本特征见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

作者	发表年份	Jadad 评分(分)	例数(T/C)	治疗组干预措施	结局指标
周学义 ^[1]	2002	2	118/110	TACE 结合中药健脾理气	①③
叶伟东 ^[2]	2015	2	34/34	TACE 联合扶脾调肝汤加减	①
曹 军 ^[3]	2011	1	30/30	TACE 联合复方苦参注射液	①②
孙明月 ^[4]	2014	1	39/39	TACE 联合复方苦参注射液	①④⑤⑥
邓 兰 ^[5]	2017	2	40/40	TACE 联合中药健脾益肝方	①④⑤⑥
靳同孝 ^[6]	2015	1	53/53	TACE 联合疏肝健脾解毒方	①
商红叶 ^[7]	2014	1	30/29	TACE 联合自拟中药汤剂	①④⑤
于丽萍 ^[8]	2009	1	30/30	TACE 联合复方苦参注射液	①④⑤⑥
于明磊 ^[9]	2010	1	48/48	TACE 联合复方苦参注射液	①②
赫明志 ^[10]	2012	1	66/64	TACE 联合中药	②⑤⑥
余 勇 ^[11]	2002	2	29/31	TACE 联合中药	①③
钟 崇 ^[12]	2016	2	80/80	TACE 联合健脾化痰法中药	①⑤⑥
方 桢 ^[13]	2017	1	30/30	TACE 联合健脾活血中药	①⑤⑥
贺天临 ^[14]	2016	1	30/30	TACE 联合清热解毒方	①③
王昌俊 ^[15]	2002	1	47/48	TACE 加中药 960 合剂	①②④⑤
苗同国 ^[16]	2016	2	40/40	TACE 联合柔肝增免合剂	①
吕瑞民 ^[17]	2010	1	30/30	TACE 联合养肝抗癌丸	③
付 焯 ^[18]	2014	2	20/20	TACE 联合自拟元胡柴芍承气汤	①②
冯 妮 ^[19]	2015	1	42/42	TACE 联合膈下逐瘀汤加减	①②
戴经跃 ^[20]	2016	2	38/38	TACE 联合中药	①②
张念华 ^[21]	2012	1	43/40	TACE 联合扶正解毒方加减	①③

注:①近期疗效有效率(CR + PR)%;②生活质量评分稳定率;③1 年生存率;④发热发生率;⑤恶心呕吐发生率;⑥肝损害发生率。

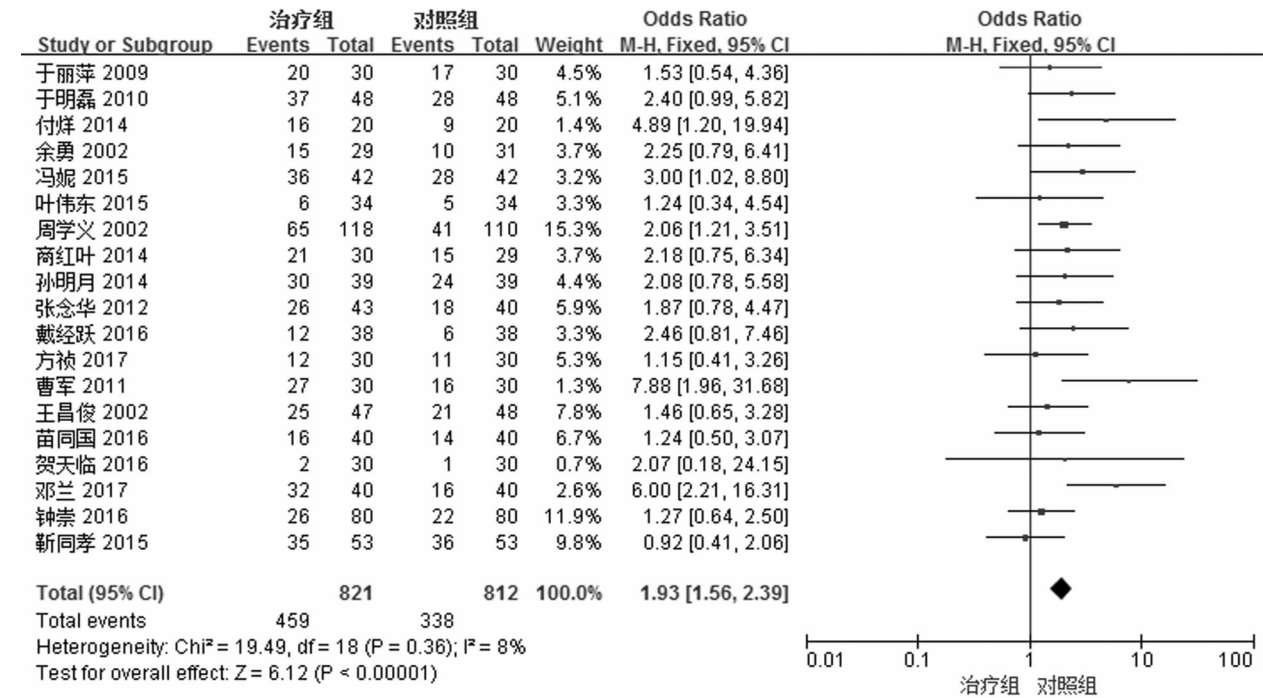


图 1 近期疗效有效率的 Meta 分析

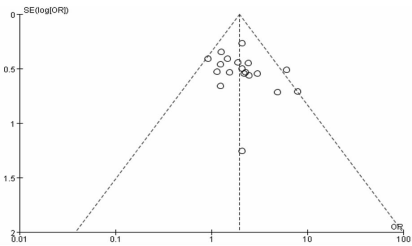


图 2 近期疗效有效率分析的漏斗图

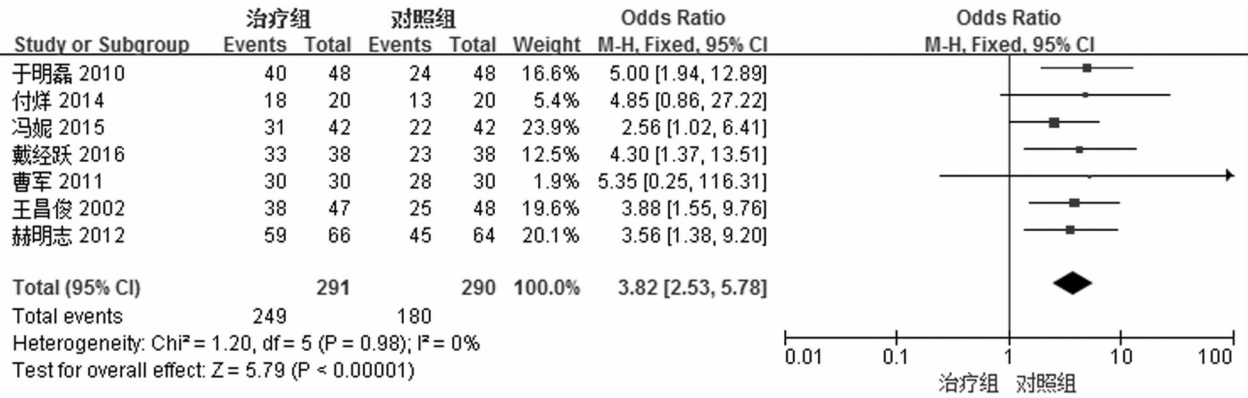


图 3 生活质量评分稳定率的 Meta 分析

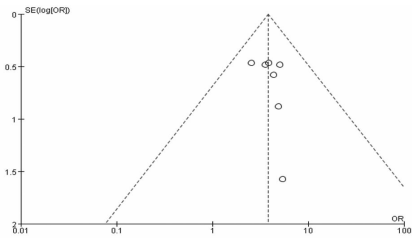


图 4 生活质量评分稳定率分析的漏斗图

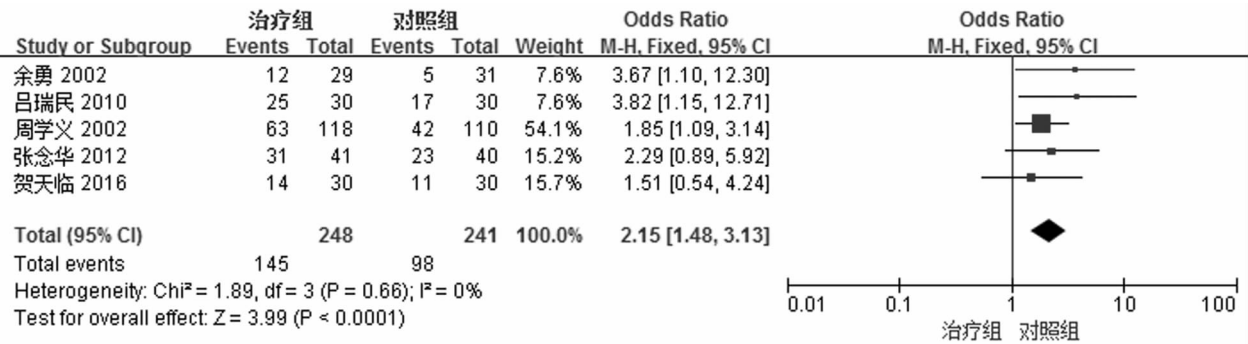


图 5 1 年生存率的 Meta 分析

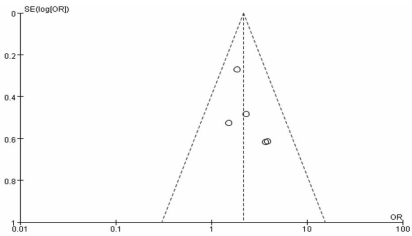


图 6 1 年生存率的漏斗图

2.3.4 发热发生率 共纳入 5 篇^[4-5,7-8,15]文献,对其进行异质性检验, $P=0.60>0.10$,故选用固定效应模型进行统计分析。统计分析结果:OR_{合并} 检验, $Z=3.09, P=0.001$,有显著性差异。OR_{合并} = 0.48, 95% CI (0.31, 0.75), 95% CI 横线落在无效线的左侧且不相交,则认为中药联合 TACE 治疗 PLC 的发热发生率低于单用 TACE, 且是单用 TACE 的 0.48 倍。(见图 7)

2.3.5 恶心呕吐发生率 共纳入 8 篇^[4-5,7-8,10-13,15]文献,对其进行异质性检验, $P=0.86>0.10$,故选用固定效应模型进行统计分析。统计分析结果:OR_{合并} 检验, $Z=4.42, P<0.0001$,有显著性差异。OR_{合并} = 0.48, 95% CI (0.34, 0.67), 95% CI 横线落在无效线的左侧且不相交,则认为中药联合 TACE 治疗 PLC 的恶心呕吐发生率低于单用 TACE, 且是单用 TACE 的 0.48 倍。(见图 8)

2.3.6 肝损害发生率 共纳入 6 篇^[4-5,8,10-13]文献,对其进行异质性检验, $P=0.36>0.10$,故选用固定效应模型进行统计分析。统计分析结果:OR_{合并} 检验, $Z=4.48, P<0.00001$,有显著性差异。OR_{合并} = 0.37, 95% CI (0.24, 0.57), 95% CI 横线落在无效线的左侧且不相交,则认为中药联合 TACE 治疗 PLC 的肝损害发生率低于单用 TACE, 且是单用 TACE 的 0.37 倍。(见图 9)

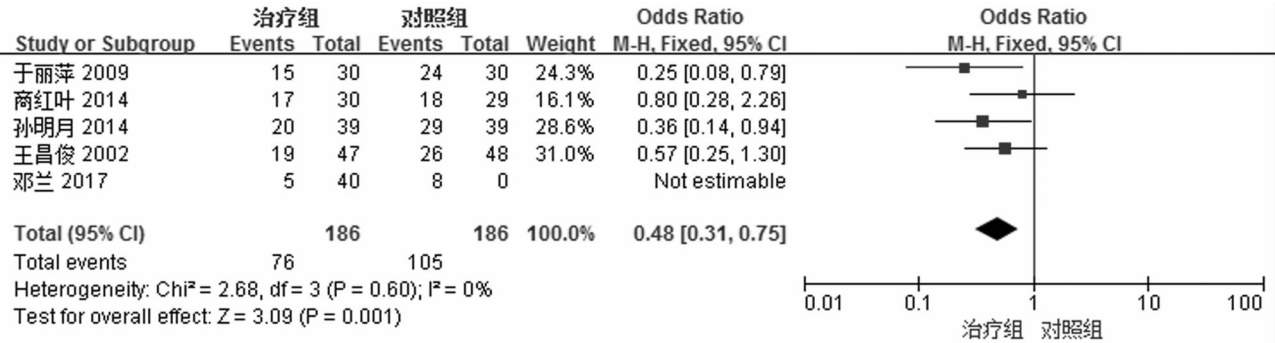


图 7 发热发生率的 Meta 分析

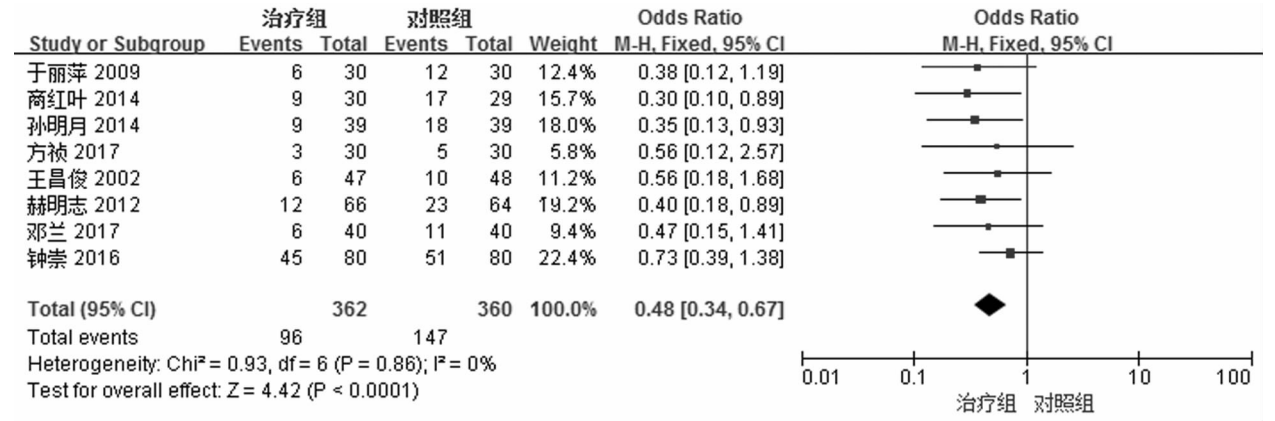


图 8 恶心呕吐发生率的 Meta 分析

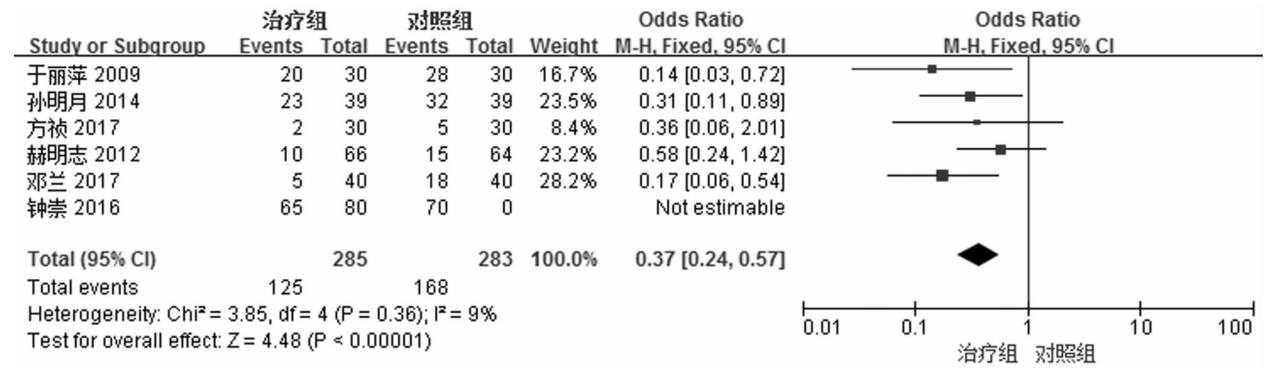


图 9 肝损害发生率的 Meta 分析

3 讨 论

PLC 起病隐匿、预后差,患者常伴有门脉高压、肝硬化等并发症。TACE 联合中医辨证施治不仅能提高抑瘤率,延长患者的存活时间,而且对栓塞综合征及 TACE 术后残癌组织的复发和转移也有较好的防治作用。近几年的研究重点主要集中在:1)完善中医药对原发性肝癌的辨证论治体系;2)加快中药的剂型和给药途径的改革;3)加强中医药结合介入的动物实验研究。今后发展及研究的重点将是在此基础上如何增强机体免疫功能,减轻毒副作用,延长生存期,提高患者的生存质量。据研究表明,中医与西医在这一领域目前几乎处在平等的位置,谁先发现有效的药物或建立有效的方法谁就领先。因此,中药联合 TACE 治疗 PLC 的研

究将具有广阔的发展前景。此外,中医药的动物实验研究仍被继续注重,诸多学者从细胞或分子水平来研究中药及其提取物有效的作用成分、有效的作用剂量、作用的发挥机制等。正因为这些问题都还没有研究清楚,从而严重阻碍了国际同行对这些药物的认识、理解和接受。因此,我们要把目前已经确认有效的某些中药防治肝癌的作用机制尽可能地弄清楚,从而使这种新型的治疗方法有据可循,在临床广泛地运用和推广。

本研究通过严密的 Meta 分析,可以对中药联合 TACE 治疗 PLC 证据进行更客观的评价,对效应指标进行更准确、客观的评估,解释不同研究结果之间的异质性,为提出一些新的研究问题,进一步研究初步探明了方向。(下转第 121 页)

腧穴使用频次在3次以下,主要涉及肾经、膀胱经、督脉、任脉腧穴与少量其他经脉腧穴,考虑因各方研究者个人经验或患者病情变化而随症加减。

综合“2.3 穴位分布及属性情况”可见,针灸治疗 BPH 涉及经脉主要为任脉、膀胱经、脾经、胃经、肾经;主要分布在腹部、下肢、腰骶部;以交会穴、募穴、背俞穴使用为多。针灸治疗 BPH 所选腧穴使用频次前 10 位为中极、关元、三阴交、肾俞、秩边、水道、气海、阴陵泉、次髎、膀胱俞,集中在任脉、膀胱经,多为腹部、腰骶部局部取穴,多属募穴、背俞穴之列;余经脉穴位,多为脾经、胃经、肾经腧穴,除局部腹部、腰骶部取穴外,分布下肢部为多,包括交会穴、五输穴等,善于兼治多条交会经脉的病症及腹部疾患,故使用频次较多,由此可解释本文统计的腧穴经脉及分布特性规律。

针灸治疗 BPH 具有“疗效可靠、安全、无毒副作用”等优势,故被诸多医家采用。但目前仍有几点不足:1) BPH 临床症状复杂,尚未制定系统的、规范的 BPH 治疗方案,难以在临床上进行规范和指导;2) 目前临床上研究针灸治疗 BPH 机制的文献较少,针灸治疗本病的机制需要进一步探索研究;3) 缺少高质量、多中心、大样本、远期随访的随机对照试验。建议扩大样本量,对患者进行远期随访和疗效评价,积极探究针灸治疗 BPH 的机制。

参考文献

- [1] 吴伟力,沈华,廖凯. 良性前列腺增生患者残余尿量与膀胱出口梗阻和逼尿肌收缩力的相关性研究[J]. 中华男科学杂志,

(上接第 115 页)

参考文献

- [1] 周学义,吴雄,左翔,等. TACE 结合中药治疗中晚期肝癌 118 例临床研究[J]. 江苏中医药,2002,23(11):15-17.
- [2] 叶伟东,许维丹,纪建松,等. TACE 联合扶脾调肝汤治疗中晚期肝癌 68 例临床观察[J]. 浙江中医药大学学报,2015,39(7):541-544.
- [3] 曹军,刘洪强,何阳,等. TACE 联合复方苦参注射液治疗原发性肝癌临床分析[J]. 河北医药,2011,33(18):2783-2784.
- [4] 孙明月. TACE 联合复方苦参注射液治疗原发性肝癌临床观察[J]. 亚太传统医药,2014,10(24):45-46.
- [5] 邓兰,蒋益兰,江摩,等. TACE 联合中药治疗原发性肝癌患者初步临床研究[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(2):242-243.
- [6] 靳同孝. TACE 联合中药综合治疗原发性肝癌疗效分析[J]. 实用肿瘤杂志,2015,30(5):444-447.
- [7] 商红叶,郭卉,张文涛. TACE 术联合中药汤剂治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 内蒙古中医药,2014,33(23):36-38.
- [8] 于丽萍,姜宇东,李贵阳. 复方苦参注射液联合 TACE 治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 中国实用医药,2009,4(19):74-75.
- [9] 于明磊,康小红. 复方苦参注射液联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 中国医药指南,2010,8(7):123-125.
- [10] 郝明志,陈武进,林海澜,等. 肝动脉化疗栓塞术联合中药治疗原发性肝癌的临床疗效观察[J]. 中国医药指南,2012,10(34):4-7.
- [11] 余勇. 肝动脉栓塞化疗联合中药治疗中晚期肝癌的疗效观

2015,21(8):729-732.

- [2] 孙自学,李鹏超. 中医药治疗良性前列腺增生症研究进展[J]. 中华中医药杂志,2018,33(6):2482-2484.
- [3] 郭旭堂. 中医治疗良性前列腺增生研究进展[J]. 实用中医药杂志,2018,34(3):384-386.
- [4] 郑学俊. 深透刺为主治疗良性前列腺增生症疗效观察[J]. 中国临床研究,2015,7(16):34-35.
- [5] 栗先增,周湘明,陈建云,等. 电针对前列腺增生症患者夜间尿频的影响[J]. 上海针灸杂志,2014,33(3):219-221.
- [6] 张录杰,万欢. 火针治疗前列腺增生 35 例[J]. 上海针灸杂志,2014,33(6):579.
- [7] 徐泽杰. 针灸治疗良性前列腺增生疗效观察[J]. 中国针灸,2014,34(3):241-244.
- [8] 贾政敏,黄碧纯. 艾灸关元穴防治疾病的研究进展[J]. 国医论坛,2015,30(3):66-68.
- [9] 彭易雨,景经纬,沈峰. 秩边穴齐刺加灸治疗良性前列腺增生 300 例临床观察[J]. 湖北中医杂志,2016,38(12):63-64.
- [10] 赵大伟,赵玉琦,姜树礼,等. 针刺对慢性前列腺炎患者前列腺液中分泌型免疫球蛋白 A 的影响[J]. 中国针灸,1995,15(4):36-37.
- [11] 田利军,刘英才,乔秀英,等. 芒针配合耳穴贴压治疗良性前列腺增生的临床观察[C]//山东针灸学会第九届学术年会暨山东针灸学会第九届学术年分论文集,2017.
- [12] 王晓燕,王文彬,姜琦. 阴陵泉穴在《针灸大成》中的临床应用分析[J]. 中国中医药现代远程教育,2017,15(22):81-83.

(收稿日期:2018-08-14)

察[J]. 现代诊断与治疗,2002,13(1):1-3.

- [12] 钟崇,胡明利,黄俊海,等. 健脾化痰法中药联合 TACE 治疗肝癌术后复发临床研究[J]. 新中医,2016,48(5):208-210.
- [13] 方祯,李伟良,许允琪. 健脾活血中药复方联合 TACE 治疗肝癌的临床研究分析[J]. 中国卫生标准管理,2017,8(3):102-104.
- [14] 贺天临,马璐璐,谢国群,等. 清热解毒方配合 TACE 治疗中晚期肝癌的临床疗效观察[J]. 上海中医药杂志,2016,50(5):31-34.
- [15] 王昌俊,廖子君,陈庆强,等. 中药 960 合剂配合肝动脉栓塞化疗治疗晚期肝癌[J]. 中国中西医结合消化杂志,2002,10(4):211-214.
- [16] 苗同国,马立伟,王立静,等. 中药联合 TACE 对原发性肝癌患者免疫功能的影响[J]. 武警医学,2016,27(9):928-931.
- [17] 吕瑞民,王静滨,韩雪燕,等. 中药联合 TACE 疗法对原发性肝癌免疫功能的影响[J]. 中医药信息,2010,27(6):33-35.
- [18] 付焯. 中药联合肝动脉栓塞化疗治疗中晚期肝癌 20 例[J]. 河南中医,2014,34(10):1922-1923.
- [19] 冯妮,陈维. 中药联合肝动脉栓塞治疗原发性肝癌 42 例临床观察[J]. 中国民族民间医药,2015,24(5):95-96.
- [20] 戴经跃,戴世煜. 中医药联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌应用[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2016,4(3):160-161,163.
- [21] 张念华,陈高峰,史清华,等. 肝动脉栓塞化疗联合中药治疗原发性肝癌临床观察[J]. 新中医,2012,44(2):72-75.

(收稿日期:2018-04-16)