

抗癌平丸联合经导管肝动脉化疗栓塞术治疗 中晚期肝癌的系统评价

吴君^{1*} 饶东平² 宫晓³ 周仪¹ 张秋^{1#} (1. 广东药科大学医药经济学院, 广东 广州 510006; 2. 江门市中心医院病案科, 广东 江门 529030; 3. 广东药科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 广东 广州 510310)

中图分类号 R932; R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2018)02-0221-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2018.02.024

摘要 目的: 系统评价抗癌平丸联合经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗中晚期肝癌的临床疗效。方法: 计算机检索万方数据、中国生物医学文献数据库、中国知网、中文科技期刊数据库、Pubmed、台湾学术文献数据库 Airiti Library 及香港大学学术库等, 纳入有关抗癌平丸联合 TACE(观察组) 与单纯 TACE(对照组) 分别治疗中晚期肝癌的随机对照试验, 提取资料并进行方法学质量评价后, 采用 RevMan 5.3 软件进行文献荟萃(Meta) 分析。结果: 纳入 3 篇文献, 共 776 例患者。Meta 分析结果显示, 与对照组比较, 抗癌平丸联合 TACE 治疗可以显著提高中晚期肝癌患者的近期有效率($OR = 2.18$, $95\% CI = 1.48 \sim 3.22$, $P < 0.0001$)、1 年生存率($OR = 1.87$, $95\% CI = 1.30 \sim 2.70$, $P = 0.0008$)、2 年生存率($OR = 2.03$, $95\% CI = 1.41 \sim 2.92$, $P = 0.0001$) 和生活质量改善率($OR = 2.87$, $95\% CI = 1.35 \sim 6.11$, $P = 0.0006$), 差异均有统计学意义。结论: 抗癌平丸联合 TACE 治疗可以改善中晚期患者的近期疗效, 提高生存率和生活质量。

关键词 抗癌平丸; 肝癌; TACE; Meta 分析

Systematic Review on Kang'aiping Pills Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization in Treatment of Intermediated or Advanced Liver Cancer

WU Jun¹, RAO Dongping², GONG Xiao³, ZHOU Yi¹, ZHANG Qiu¹ (1. School of Medical Economics, Guangdong Pharmaceutical University, Guangdong Guangzhou 510006, China; 2. Dept. of Medical Records, Jiangmen Central Hospital, Guangdong Jiangmen 529030, China; 3. Dept. of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health of Guangdong Pharmaceutical University, Guangdong Guangzhou 510310, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the clinical efficacy of Kang'aiping pills combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treatment of intermediated or advanced liver cancer. **METHODS:** Randomized controlled trials on Kang'aiping pills combined with TACE (observation group) and TACE alone (control group) in respective treatment of intermediated or advanced liver cancer were involved by retrieving Wanfang, CBM, CNKI, VIP, PubMed, Airiti Library in Taiwan and HKU Scholars Hub, methodological quality evaluation was conducted after extracting data, and RevMan 5.3 was adopted to carry out Meta analysis. **RESULTS:** 3 studies including 776 patients were involved. Results of Meta analysis indicated that the combined treatment of Kang'aiping pills and TACE can significantly promote the short-term effective rate ($OR = 2.18$, $95\% CI = 1.48 \sim 3.22$, $P < 0.0001$), survival rate in 1 year ($OR = 1.87$, $95\% CI = 1.30 \sim 2.70$, $P = 0.0008$), survival rate in 2 years ($OR = 2.03$, $95\% CI = 1.41 \sim 2.92$, $P = 0.0001$) and improvement rate of life quality ($OR = 2.87$, $95\% CI = 1.35 \sim 6.11$, $P = 0.0006$) for patients with intermediated or advanced liver cancer compared with those of the control group, with statistically significant differences. **CONCLUSIONS:** The combined treatment of Kang'aiping pills and TACE can significantly improve short-term efficacy for patients with intermediated or advanced liver cancer, promote survival rate and life quality.

KEYWORDS Kang'aiping pills; Liver cancer; TACE; Meta analysis

* 硕士研究生。研究方向: 医药经济学。E-mail: taiman126@126.com

通信作者: 医药经济研究所研究员, 博士。研究方向: 药物经济学、卫生经济学。E-mail: zhangqiu@gdpu.edu.cn

目前,全球恶性肿瘤发病和死亡病例均不断增加,其中肝癌患者的病死率一直居高不下。在我国,每年约有38.3万人死于肝癌,约占全球因肝癌死亡病例数的51%,给患者家庭和整个社会都带来了沉重的负担^[1]。80%以上的确诊为原发性肝癌的患者为晚期患者,多数患者并不适宜手术切除,经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)成为治疗肝癌的常用手段。在提高疗效的同时,延长患者的生存期、提高患者的生活质量和控制病情发展等方面,中医药可发挥较大的作用^[2]。抗癌平丸是国家中药保护品种,由珍珠菜、半枝莲、香茶菜、蛇莓和蟾酥等为主的十余味中草药组成,具有清热解毒、消肿止痛的功效。药理学研究结果显示,抗癌平丸具有抗肿瘤作用^[3];通过抑制消化系统恶性肿瘤细胞的增殖、调节细胞免疫及体液免疫功能,促进肿瘤细胞逆转分化等环节,达到治疗恶性肿瘤的目的^[4]。本研究对抗癌平丸联合TACE治疗中晚期肝癌的随机对照试验进行了文献荟萃(Meta)分析,以系统评价其在肝癌治疗中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:纳入文献研究类型均为随机对照试验;研究对象均为有典型临床症状并确诊为中晚期肝癌的患者;干预措施,对照组采用单纯TACE治疗,观察组在对照组基础上联合应用抗癌平丸。

1.1.2 排除标准:不符合纳入标准的文献研究;原始文献内容仅为个案报道、综述及未提出对照的研究;重复性文献;动物实验研究。

1.2 检索策略

计算机检索万方数据、中国生物医学文献数据库、中国知网、中文科技期刊数据库、Pubmed、台湾学术文献数据库 Airiti Library 及香港大学学术库,检索时间截至2017年1月31日。中文检索词包括“抗癌平丸”“经TACE”和“肝癌”等;英文检索词包括“kangaipingwan”“transarterial chemoembolization”“TACE”和“hepatocellular carcinoma”等。

1.3 资料的提取与方法学质量评价

由2名研究者各自筛选文献,并通过讨论解决难以确定

是否应该纳入的文献。提取纳入文献的资料,主要包括:第一作者、发表时间及文献来源等基础资料;研究对象的性别、年龄、临床分期及治疗方法等一般信息;近期有效率、1年生存率、2年生存率及生活质量改善率等结局指标。2名研究者独立评价纳入文献的方法学质量,采用Jadad量表进行评分,主要包括随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、撤出与退出等4个方面,1~3分视为低质量文献,4~7分视为高质量文献^[5]。

1.4 统计学方法

采用RevMan 5.3统计软件进行Meta分析。评价指标采用OR及其95%CI表示。首先进行异质性检验,如各研究间无统计学异质性($I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,如各研究间存在统计学异质性($I^2 \geq 50\%$),则采用随机效应模型进行Meta分析。采用倒漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索出文献28篇;通过阅读题名、摘要,排除文献21篇;下载剩余7篇文献,阅读全文,排除不符合纳入标准、重复报道的研究文献,最终纳入3篇文献^[6-8]。文献检索流程见图1。

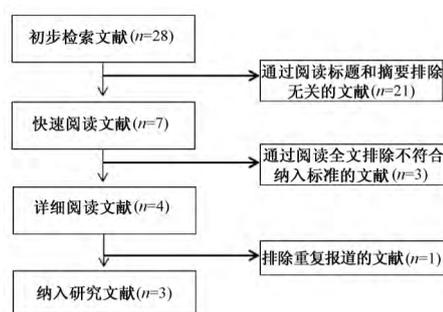


图1 文献检索流程图

Tab 1 Process chart of literatures retrieval

2.2 纳入文献的基本特征及方法学质量评价

纳入的3篇文献^[6-8]涉及776例患者,其中观察组562例,对照组214例。纳入文献的基本特征及方法学质量评价见表1。

表1 纳入文献的基本特征及方法学质量评价

Tab 1 Basic characteristics of involved studies and methodological quality evaluation

文献	病例数		干预措施		Jadad 评分/分
	观察组	对照组	观察组	对照组	
陈丽(2016年) ^[6]	32	32	TACE+抗癌平丸(1次0.5~1.0g,1日3次)		5
任运华等(2011年) ^[7]	500	152	TACE+抗癌平丸(1次0.5~1.0g,1日3次)+射频消融术		4
张杰峰(2010年) ^[8]	30	30	TACE+抗癌平丸(1次1.0g,1日3次)		4

2.3 Meta分析结果

2.3.1 近期有效率:3篇文献^[6-8]均报告了近期有效率,共776例患者;其中,观察组患者562例,近期有效率为84.0%;对照组患者214例,近期有效率为65.0%;观察组患者的近期有效率较对照组提升19.0%。异质性检验, $I^2=0\%$, $P=0.53$,各研究间

无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,观察组患者近期有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($OR=2.18$, $95\%CI=1.48\sim3.22$, $P<0.0001$),见图2。

2.3.2 1年生存率:2篇文献^[6-7]报告了1年生存率,共716例患者;其中,观察组患者532例,1年生存率为74.8%;对照组

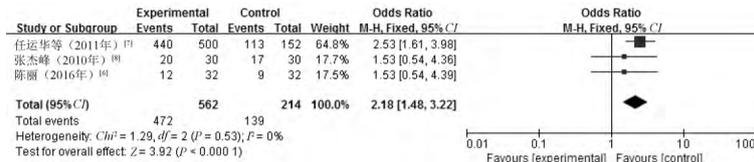


图2 两组患者近期有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta analysis on the comparison of short-term effective rate between two groups

患者 184 例, 1 年生存率为 63.0%; 观察组患者的 1 年生存率较对照组提升 11.8%。异质性检验 $I^2 = 0\%$, $P = 0.55$, 各研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。

果显示, 观察组患者的 1 年生存率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($OR = 1.87$, $95\% CI = 1.30 \sim 2.70$, $P = 0.0008$), 见图 3。

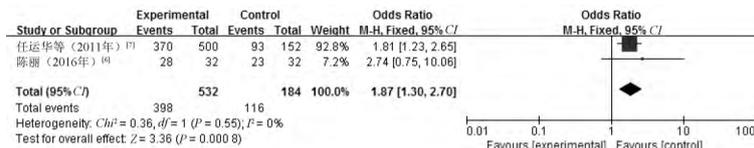


图3 两组患者 1 年生存率比较的 Meta 分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta analysis on the comparison of survival rate in 1 year between two groups

2.3.3 2 年生存率: 2 篇文章^[6-7] 报告了 2 年生存率, 共 716 例患者; 其中, 观察组患者 532 例, 2 年生存率为 48.3%; 对照组患者 184 例, 2 年生存率为 34.2%; 观察组患者的 2 年生存率较对照组提升 14.1%。异质性检验 $I^2 = 0\%$, $P = 0.93$, 各研究

间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 观察组患者的 2 年生存率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($OR = 2.03$, $95\% CI = 1.41 \sim 2.92$, $P = 0.0001$), 见图 4。

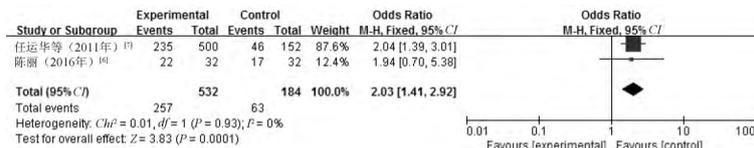


图4 两组患者 2 年生存率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta analysis on the comparison of survival rate in 2 years between two groups

2.3.4 生活质量改善率: 2 篇文章^[6-8] 报告了生活质量改善率, 共 124 例患者, 其中, 观察组患者 62 例, 生活质量改善率为 74.2%; 对照组患者 62 例, 生活质量改善率为 50.0%; 观察组患者的生活质量改善率较对照组提升 24.2%。异质性检验,

$I^2 = 0\%$, $P = 0.65$, 各研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 观察组患者的生活质量改善率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($OR = 2.87$, $95\% CI = 1.35 \sim 6.11$, $P = 0.0006$), 见图 5。

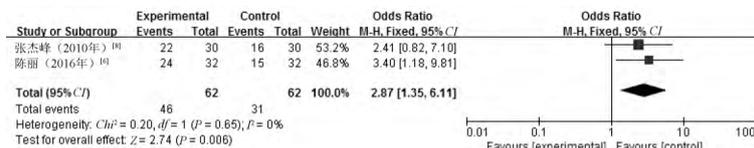


图5 两组患者生活质量改善率比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta analysis on the comparison of life quality between two groups

2.3.5 敏感性分析: 基于近期有效率的 Meta 分析, 减少质量评价相对较低的 1 篇文献后再进行 Meta 分析。结果显示, 观察组患者近期有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($OR = 1.40$, $95\% CI = 0.95 \sim 2.08$, $P = 0.09$), 见图 6。对比纳入全部文献的结果, 结论依然相同, 可认为该次统计合并的稳健性较好, 也说明抗癌平丸联合 TACE 治疗中晚期肝癌近期有效率的 Meta 分析结果稳定可靠。

2.4 发表偏倚评估

针对近期有效率绘制倒漏斗图, 结果显示, 部分圆点重合,

所有圆点均在三角形内部, 表明本研究纳入的文献不存在明显的发表偏倚, 见图 7。

3 讨论

肝癌的发病率在全球恶性肿瘤中居第 5 位, 且病死率高。由于我国大部分肝癌患者被确诊时已处于进展期或晚期, 此时的治疗手段非常受限, 且伴随血行转移及癌栓形成, 导致我国肝癌患者术后 5 年生存率较低, 与欧美发达国家的差距较大^[1]。肝癌的非手术治疗方法首选 TACE。然而, 因肝癌细

(下转第 227 页)

[9] 吴玥,徐航,彭燕,等.长期服用华法林患者围术期抗凝治疗分析及药学监护[J].安徽医药 2016,20(2):393-397.

[10] 余香,肖骅.利伐沙班在心房颤动导管消融围术期的应用进展[J].心血管病学进展 2015,36(4):451-454.

[11] 韩智红,任学军,汪焯.瓣膜置换术后长期华法林治疗患者起搏器植入围术期抗凝方式的选择[J].中国心脏起搏与心电生理杂志 2012,26(5):397-399.

[12] Costa S,Santos C,Silveira J. Community pharmacy services in Por-

tugal[J]. Ann Pharmacother 2006,40(12):2228-2234.

[13] 姜运秋,田颖.长期抗凝植介入心脏植入装置围术期抗凝策略[J].心血管病学进展 2016,37(1):8-11.

[14] 谢诚,丁肖梁,薛领,等.急性冠脉综合征患者氯吡格雷群体药动学-药效学结合模型研究[J].药学学报 2014,39(10):1426-1432.

[15] 冯频频,彭文星,石秀锦,等.基因多态性对华法林剂量影响的研究进展[J].中国药房 2017,28(11):1581-1584.

(收稿日期:2017-10-30)

(上接第223页)

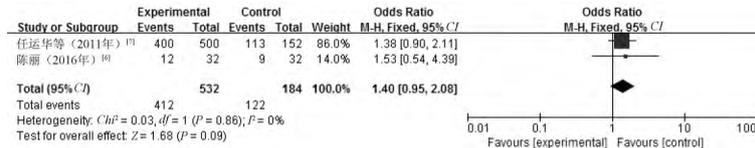


图6 敏感性分析

Fig 6 Sensitivity analysis

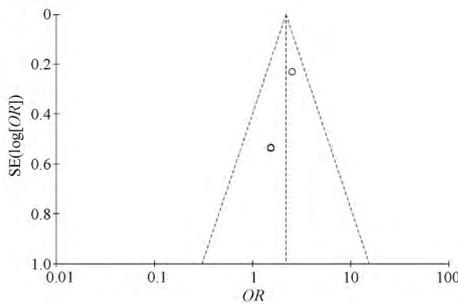


图7 近期有效率的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of short-term effective rate

胞对化疗药的先天抵抗性及继发耐药性等问题,临床单用TACE治疗,会出现肿瘤的完全坏死率低,发生化疗药对肝肾的损伤及对免疫功能、骨髓造血功能等的抑制,多方面作用导致患者的生活质量下降^[9]。抗癌平丸中的蟾蜍素、香草茶等成分具有疏肝理气、活血化瘀和保护肝细胞膜的作用,可以减轻或消除化疗药的不良反应,优势互补,提高疗效^[7]。而且,抗癌平丸为浓缩微丸,具有明显的剂型优势,是一种天然的缓释制剂,非常适用于放疗、化疗后引起胃肠道反应、呕吐及吞咽困难的患者,对中晚期肝癌等不宜手术治疗的患者尤其适宜^[10]。抗癌平丸与TACE联合应用,能控制消化系统肿瘤细胞增殖,激发机体免疫功能,控制及延缓肿瘤复发,增强化疗效果及减轻化疗不良反应,改善患者生活质量^[11]。

本研究纳入3篇文献,共776例患者。Meta分析结果显示,抗癌平丸联合TACE治疗,可以改善中晚期肝癌患者的近期疗效,提高1.2年生存率和生活质量。但由于目前文献的局限性,本研究的论证强度受到一定程度的限制,有待更多高质量的临床随机对照试验进一步证实。有学者对我国中药联合TACE治疗原发性肝癌进行了系统综述和Meta分析^[12],还有中医治疗肝癌的经验研究^[13-14]及中西医结合治疗肝癌的疗效研究^[15]。可见,进一步挖掘抗癌平丸等中药在肝癌治疗中的临床疗效是未来的研究方向。

参考文献

[1] 吕桂帅,陈磊,王红阳.我国肝癌研究的现状与前景[J].生命科学 2015,27(3):237-248.

[2] 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.

[3] 许正新,刘晓梅,廖正根,等.抗癌平丸抗肿瘤作用的实验研究[C]//中国药理学会第八次全国代表大会论文摘要集.第二部分 2002.

[4] 柴瑞震.抗癌平丸治疗消化系统肿瘤药理实验与临床研究[J].中华中医药学刊 2003,21(12):1999-2001.

[5] 郭新峰,温泽淮,老鹰荣,等.临床试验质量评价工具及其应用[J].中国循证医学杂志 2004,4(7):484-487.

[6] 陈丽.抗癌平丸联合肝动脉栓塞化疗治疗中晚期肝癌临床研究[J].中医学报 2016,31(1):23-25.

[7] 任运华,张孟蕊,张国栋,等.肝动脉化疗栓塞结合射频消融抗癌平丸治疗原发性肝癌的应用研究[J].中国医疗前沿 2011,6(1):56.

[8] 张杰峰.抗癌平丸联合肝动脉栓塞化疗术在30例中晚期肝癌中的临床应用[J].重庆医学 2010,39(5):563-564.

[9] 康振,肖恩华.肝细胞肝癌TACE术后血管改变研究进展[J].国际医学放射学杂志 2013,36(4):353-356,360.

[10] 郭国富,陈天朝.略论中药丸剂战略优势[J].中医学报 2012,27(8):990-992.

[11] 吴苏冬,朱奇,康静波,等.动脉栓塞化疗联合三维适形放疗对中晚期肝癌患者的临床效果分析[J].河北医学 2014,20(4):543-546.

[12] 李霄茜,凌昌全.中药缓解原发性肝癌患者经动脉栓塞化疗术后副作用的系统综述和meta分析[J].中西医结合学报 2012,10(12):1341-1362.

[13] 孙佳,叶丽红.名老中医治疗肝癌经验研究评述[J].中医学报 2012,27(6):658-660.

[14] 陈好远,聂军.张德忠“攻补调”论治肝癌经验[J].河南中医 2011,31(12):1383-1384.

[15] 田永贞,李红雨,杜洪涛.中西医结合治疗肝癌疗效研究[J].中医学报 2012,27(10):1246-1247.

(收稿日期:2017-06-18)