

# 华蟾素经肝动脉栓塞灌注给药治疗中晚期原发性肝癌的系统评价

田怀平 杨宇 杨萍 唐跃年

**【摘要】 目的** 用 Meta 分析的方法系统评价华蟾素经肝动脉化疗栓塞术灌注给药治疗中晚期原发性肝癌的疗效及安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、EMbase、VIP、WanFang Data、CBM 和 CNKI 数据库,检索时限为从建库至 2015 年 12 月,收集华蟾素经肝动脉栓塞术治疗中晚期原发性肝癌的临床试验。由两位研究者按照纳入与排除标准,独立进行文献筛选、资料提取和纳入研究的方法学质量评价,采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析,并对发表偏倚进行检验。**结果** 最终纳入 7 项研究,共计 360 例肝癌患者。Meta 分析结果显示:华蟾素经肝动脉栓塞术灌注治疗中晚期原发性肝癌,疗效和化疗药物肝动脉化疗栓塞治疗相当,但能够明显改善生活质量,减少部分不良反应。**结论** 华蟾素经肝动脉化疗栓塞灌注给药治疗原发性肝癌是一种较好的治疗方案。

**【关键词】** 原发性肝癌; 华蟾素; 肝动脉化疗栓塞; Meta 分析; 系统评价

**【中图分类号】** R735.7 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.10.004

**Transcatheter arterial chemoembolization with cinobufacini infusion for advanced primary liver cancer: a systematic review** TIAN Huai-ping, YANG Yu, YANG Ping, et al. Pharmacy of Department, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China Corresponding author: TANG Yue-nian, E-mail: tyn2018@163.com

**【Abstract】 Objective** To assess the efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization with cinobufacini infusion for advanced primary liver cancer. **Methods** Databases such as PubMed, The Cochrane Library, EMbase, VIP, WanFang Data, CBM and CNKI were searched for clinical trials on transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with cinobufacini infusion for advanced primary liver cancer from create database to December 2015. Two researcher independently screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed methodological quality. Meta-analysis was performed by RevMan 5.2. **Results** Seven trials were included and involved a total of 360 patients. The results of meta-analysis showed that: The cinobufacini infusion group was equal to the chemotherapy drug TACE group in terms of short-term efficacy and long-term efficacy, improved the quality of life, caused less adverse reaction partly. **Conclusion** TACE with cinobufacini infusion is better choice for advanced primary liver cancer.

**【Key words】** Hepatocellular carcinoma; Cinobufacini infusion; Transcatheter arterial chemoembolization; Meta-analysis; Systematic review

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是恶性程度最高的肿瘤之一,每年全球新发病例约 75 万

人,死亡病例约 70 万人<sup>[1]</sup>。肝动脉化疗栓塞等介入疗法是中晚期肝癌公认的首选治疗方法<sup>[1-2]</sup>。经导管动脉化学栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)将化疗药物直接作用于肿瘤组织,抗肿瘤作用增强,但局部用药存在并发症等问题<sup>[3]</sup>。目前, TACE 治疗 PLC 的研究热点之一是筛选可局部使用的增强疗效,降低不良反应,改

作者单位: 200092 上海交通大学医学院附属新华医院药学部  
作者简介: 田怀平(1974-),女,硕士,主管药师。研究方向: 临床药学、循证药学。E-mail: thp1998@126.com  
通讯作者: 唐跃年(1958-),大专,副主任药师。研究方向: 临床药学、循证药学。E-mail: tyn2018@163.com

善患者生存质量的药物<sup>[4]</sup>。

华蟾素是中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍表皮中的提取成分,对多种肿瘤具有明显的治疗作用,能够提高机体免疫力,对放化疗具有一定的增效减毒作用,可提高患者生活质量,延长生存时间<sup>[5]</sup>。有多项研究报道<sup>[6-12]</sup>,华蟾素可以通过 TACE 栓塞术灌注给药治疗肝癌,本研究对此进行 Meta 分析,为临床决策提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料检索

检索 PubMed、Medline、The Cochrane Library、EMbase、中国期刊全文数据库、中国维普数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库,收集所有华蟾素经 TACE 栓塞术灌注给药治疗 PLC 的临床试验。采用主题词、关键词检索,结合文献追溯等方法。英文检索词: liver cancer、hepatocellular carcinoma、cinobufacini、huachansu、transcatheter arterial chemoembolization、TACE、clinical trial 组合。中文检索词:肝癌、原发性肝癌、华蟾素、肝动脉介入化疗栓塞、肝动脉化疗栓塞等。文种限中、英文,检索时限为从建库至 2015 年 12 月。同时,手工追溯纳入研究的参考文献。

### 1.2 筛选标准

(1)所有病例为经临床、超声、CT 或 MRI 以及血清甲胎蛋白检测和经皮肝穿刺活检确诊为原发性肝癌患者;(2)无年龄、性别限制,无重要脏器功能障碍及远端转移,近 1 个月未接受抗肿瘤治疗者。

### 1.3 干预措施与结局指标

干预措施:试验组为华蟾素经 TACE 栓塞术灌注给药的治疗方案(简称 TACE 华蟾素组);对照组为 TACE 化疗药物栓塞组(简称 TACE 化疗组),给药方案包括表阿霉素、氟尿嘧啶类药物 5-Fu+顺铂 DDP+表阿霉素 EPI/阿霉素 ADM。试验组和对照组都使用 40% 碘化油进行远端栓塞,注入明胶海绵条近端栓塞,采用灌注给予华蟾素或者化疗药物。

主要结局指标:近期疗效和远期疗效。次要结局指标:生活质量和不良反应发生情况。近期疗效按实体瘤疗效评价标准判断,分为完全缓解、部分缓解、稳定和恶化。以完全缓解人数+部分缓解人数统计有效率,完全缓解人数+部分缓解人数+稳定人数之和计算疾病控制率。远期疗效指标为生存率。治疗前及治疗后查血甲胎蛋白( $\alpha$ -fetoprotein,

AFP)。生活质量评定采用卡氏评分法。不良反应按 WHO 统一标准评价。

### 1.4 文献质量评价

采用 Cochrane 手册 5.0 版偏倚风险评估工具<sup>[13]</sup>,两位研究者各自独立评价纳入文献质量。评价内容:(1)随机分组方法是否正确;(2)分配隐藏是否采用;(3)是否盲法;(4)结局指标的评估是否盲法;(5)结果数据是否完整(是否描述失访、退出人数,是否进行了意向性分析);(6)报告结果是否存在选择性;(7)其他偏倚。以上各条目按“是”(低偏倚风险)得 1 分、“不清楚”及“否”(高偏倚风险)不得分。

### 1.5 统计学处理

采用 RevMan 5.2 软件进行分析,计数资料计算比值比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI);计量资料计算均数差值(mean deviation, MD)和标准化均数差(standard mean deviation, SMD)及其 95% CI。假设检验采用 Z 检验,用 Z 值和 P 值表示。各纳入研究结果间的异质性分析采用  $\chi^2$  检验。如果各研究间同质,使用固定效应模型;若各研究间存在异质性,使用随机效应模型。并对纳入研究进行发表偏倚分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究的一般状况及方法学质量评价

初检出有关文献 139 篇。其中 Pubmed 数据库 19 篇、Cochrane 图书馆 1 篇、中文数据库合计 119 篇。经去重、阅读文题和摘要,初筛出 36 篇文献。逐篇仔细阅读全文进一步筛选,排除空白研究、非临床试验、不同干预方式、数据不完整的文献。最终纳入 7 项研究<sup>[6-12]</sup>进行 Meta 分析,共 360 例 PLC 患者,其中华蟾素经 TACE 栓塞灌注给药治疗组 180 名患者,TACE 化疗组 180 名患者。纳入研究的基本情况和 method 学质量评价结果见表 1。

### 2.2 Meta 分析结果

2.2.1 近期疗效和远期疗效 近期疗效通过完全缓解率、部分缓解率、稳定率、恶化率、有效率和疾病控制率评价,纳入的 5 项研究<sup>[7,9-12]</sup>间无异质性( $n=259, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型,两组研究的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。远期疗效通过半年生存率、1 年生存率、2 年生存率和 3 年生存率进行评价,纳入的 4 项研究<sup>[9-12]</sup>间无异质性( $n=219$ ,

$I^2=0\%$ ),采用固定效应模型,两组研究的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。纳入的 5 项研究<sup>[7,9-12]</sup>报告了 AFP 的降低、稳定和升高人数,两组的差异同样无统计学意义( $P>0.05$ )。研究结果提示,两组疗效无显著性差异( $P>0.05$ ),华蟾素通过 TACE 给药可以达到 TACE 栓塞化疗的同等效果。详见表 2。

2.2.2 生活质量 评价化疗方案的要素之一是患者生活质量。2 项研究<sup>[7,10]</sup>( $n=86$ )报告了患者生活质量,各研究结果间异质性较小( $I^2\leq 50\%$ ,  $P>0.05$ ),采用固定效应模型合并,结果提示,同 TACE 化疗组比较,华蟾素经 TACE 给药治疗可以明显改善患者生活质量( $P<0.05$ )。见表 3。

表 1 纳入研究的基本情况

第一作者及发表年份	例数(男/女)	年龄(岁)	组别	例数	结局指标	方法学质量评分
刘群(2014) <sup>[6]</sup>	34/6	$\geq 18$	TACE 华蟾素组	40	生存质量	3
	39/1		TACE 化疗组	40		
袁春意(2011) <sup>[7]</sup>	13/7	52.3 $\pm$ 3.5	TACE 华蟾素组	20	近期疗效、生活质量	3
	15/5	53.2 $\pm$ 3.4	TACE 化疗组	20		
乔翠霞(2011) <sup>[8]</sup>	18/2	36~68	TACE 华蟾素组	10	近期疗效、不良反应	4
			TACE 化疗组	10		
张婷素(2011) <sup>[9]</sup>	27/5	28~83	TACE 华蟾素组	32	近期疗效、远期疗效、不良反应	4
	26/6	28~76	TACE 化疗组	32		
曾柏荣(2009) <sup>[10]</sup>	15/8	51.6 $\pm$ 3.2	TACE 华蟾素组	23	近期疗效、远期疗效、生活质量	3
	17/6	53.2 $\pm$ 3.8	TACE 化疗组	23		
尤圣勇(2006) <sup>[11]</sup>	17/8	49 $\pm$ 3	TACE 华蟾素组	25	近期疗效、远期疗效、不良反应	5
	15/10	48 $\pm$ 9	TACE 化疗组	25		
王昌俊(2001) <sup>[12]</sup>		26~75	TACE 华蟾素组	30	近期疗效、远期疗效、不良反应	4
			TACE 化疗组	30		

表 2 TACE 华蟾素组和 TACE 化疗组疗效的 Meta 分析结果

指标	研究数量	TACE 华蟾素组		TACE 化疗组		异质性		Meta 分析结果 比值比(95% CI)
		事件数	总例数	事件数	总例数	<i>I</i> <sup>2</sup>	<i>P</i> 值	
近期疗效								
完全缓解	5	6	130	8	129	0%	0.97	0.73(0.24,2.20)
部分缓解	5	71	130	71	129	0%	0.99	0.98(0.60,1.61)
稳定	5	41	130	36	129	0%	0.99	1.20(0.70,2.05)
恶化	5	12	130	15	129	0%	0.92	0.76(0.34,1.73)
有效率	5	77	130	79	129	0%	0.97	0.92(0.55,1.52)
疾病控制率	5	118	130	115	129	0%	0.91	1.21(0.53,2.77)
远期疗效								
半年生存率	2	55	55	52	54	0%	0.99	3.17(0.32,31.41)
1 年生存率	4	68	110	53	109	0%	0.51	1.73(1.00,2.96)
2 年生存率	4	44	110	32	109	0%	0.95	1.61(0.92,2.82)
3 年生存率	3	22	87	13	86	0%	0.82	1.95(0.90,4.25)
AFP								
降低	5	61	124	50	124	0%	0.58	1.43(0.86,2.38)
稳定	4	34	100	36	99	0%	0.86	0.90(0.50,1.62)
升高	4	12	100	22	99	0%	0.74	0.48(0.22,1.03)

表 3 TACE 华蟾素组和 TACE 化疗组生活质量 Meta 分析结果

指标	研究数量	TACE 华蟾素组		TACE 化疗组		异质性		Meta 分析结果 比值比(95% CI)
		事件数	总例数	事件数	总例数	$I^2$	$P$ 值	
改善	2	13	43	5	43	0%	0.54	3.42(1.08,10.84) <sup>a</sup>
稳定	2	20	43	15	43	51%	0.15	1.57(0.44,5.61)
下降	2	10	43	23	43	0%	0.64	0.26(0.10,0.67) <sup>a</sup>
改善加稳定	2	33	43	20	43	0%	0.64	3.78(1.50,9.54) <sup>a</sup>

注：与 TACE 化疗组相比，<sup>a</sup> $P<0.05$ ，差异有统计学意义。

表 4 TACE 华蟾素组和 TACE 化疗组药物安全性评价 Meta 分析结果

指标	研究数量	TACE 华蟾素组		TACE 化疗组		异质性		Meta 分析结果
		事件数	总例数	事件数	总例数	<i>I</i> <sup>2</sup>	<i>P</i> 值	比值比(95% CI)
肝脏毒性反应								
0 级	2	38	45	10	45	0%	0.85	19.06(6.53,55.67) <sup>a</sup>
1 级	2	5	45	25	45	0%	0.89	0.10(0.03,0.30) <sup>a</sup>
2 级	2	1	45	7	45	0%	0.97	0.17(0.03,1.05)
3 级	2	0	45	2	45	0%	1.00	0.32(0.03,3.18)
血液系统毒性反应								
0 级	2	41	45	14	45	0%	0.64	23.69(6.93,80.93) <sup>a</sup>
1 级	2	5	45	16	45	57%	0.13	0.23(0.04,1.34)
2 级	2	0	45	5	45	0%	0.87	0.15(0.02,1.29)
消化道毒性反应								
0 级	2	7	45	5	45	0%	0.92	1.47(0.43,5.05)
1 级	2	26	45	29	45	0%	0.75	0.75(0.32,1.77)
2 级	2	7	45	7	45	0%	0.55	1.00(0.32,3.13)
3 级	2	5	45	3	45	0%	0.85	1.75(0.39,7.83)
肾脏毒性反应								
0 级	2	43	45	41	45	0%	0.99	2.10(0.36,12.09)
1 级	2	2	45	4	45	0%	0.99	0.48(0.08,2.74)
其他不良反应发生率								
发热	2	4	50	25	50	0%	0.83	0.08(0.02,0.27) <sup>a</sup>
上腹疼痛	2	2	50	12	50	57%	0.13	0.17(0.01,2.15)
恶心呕吐腹泻	2	5	50	21	50	55%	0.14	0.14(0.01,1.28)
白细胞下降	2	0	50	16	50	0%	0.93	0.04(0.01,0.31) <sup>a</sup>
血小板下降	2	0	50	11	50	0%	0.63	0.07(0.01,0.52) <sup>a</sup>

注：与 TACE 化疗组相比，<sup>a</sup> $P<0.05$ ，差异有统计学意义。

2.2.3 药物安全性 4 项研究<sup>[7,8,11-12]</sup> ( $n=190$ ) 报告了各级不良反应发生人数代表的药物安全性情况,分亚组提取有效数据。结果提示,在肝脏毒性 0 级和 1 级不良反应、血液系统 0 级不良反应、发热、白细胞下降和血小板下降等骨髓抑制发生方面,华蟾素经 TACE 给药灌注治疗的不良反应发生率显著低于 TACE 化疗组( $P<0.05$ )。在消化道和肾脏毒性反应等方面,两组的差异无显著性( $P>0.05$ )。和 TACE 化疗组比较,华蟾素经 TACE 给药治疗能显著减少部分不良反应的发生( $P<0.05$ )。详

见表 4。

### 3 讨论

原发性肝癌的血管供应 90% ~ 95% 来源于肝动脉,由于肝脏肿瘤血管侧枝循环的形成,降低了肝癌细胞对化疗药物的敏感性,阻碍了 TACE 疗效的进一步提高<sup>[14]</sup>。常规 TACE 使用化疗药物灌注栓塞给药治疗原发性肝癌,需要反复多次进行,TACE 治疗阻断了肝动脉,患者极易出现栓塞综合征,易引起发热、恶心呕吐、右上腹部(肝区)疼痛、



肝脏酶水平升高,严重影响了生活质量和疾病恢复<sup>[15]</sup>。TACE 联用以华蟾素、艾迪、康艾注射液为代表的扶正祛邪中药全身用药<sup>[16]</sup>,起到了一定的改善作用。在中国,原发性肝癌的高发病率与慢性乙型肝炎病毒的高感染率有一定关系<sup>[17]</sup>。华蟾素对乙肝和肝癌均有效,可通过静脉滴注、华蟾素肝动脉灌注栓塞以及联合 TACE 等方式治疗中晚期肝癌。

本系统评价合计纳入 7 项研究,共 360 名患者,提示华蟾素经 TACE 灌注栓塞治疗与 TACE 化疗药物治疗相比,疾病控制率无显著性差异,从半年生存率到 3 年生存率,华蟾素灌注给药能达到相同的效果,AFP 值的改变情况也无显著性差异。晚期肝癌患者往往生活质量较差,华蟾素经 TACE 栓塞灌注治疗的患者,生活质量改善加稳定人数显著增加。与化疗组相比,不良反应的发生率减少。TACE 在原发性肝癌仅为姑息性治疗手段,治疗目标为延长患者生存时间。因此,在栓塞治疗的基础上,使用具有抑制癌细胞生长、提高免疫力的中药,替代化疗药物进行栓塞灌注治疗,降低了不良反应,获得了较好的疗效<sup>[18]</sup>。本系统评价的结果也证实了这一点。

在对本系统纳入的研究进行方法学评价发现,针对晚期原发性肝癌的临床研究,实施分配隐藏和盲法相当困难。本研究纳入的所有文献都没有提及分配隐藏和盲法,影响了方法学评价质量,纳入文献方法学治疗评价普遍为中等。另外,纳入的研究普遍缺乏样本含量的估算。纳入研究最大样本量为 80 例,最小仅为 20 例。样本含量少可能会降低试验结果的精确度,增加Ⅱ型错误的发生率。

综上所述,华蟾素经 TACE 栓塞灌注给药治疗原发性肝癌,疗效等同于 TACE 化疗药物栓塞治疗,并有助于改善生活质量,减少不良反应,对于肝癌的治疗是一种较好的选择。希望更大样本量的临床研究进一步证实。

# 参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范摘要(2011 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(6):419-426.
- [2] 徐贵升,王育盛,王沐廷. NCCN 肝胆癌临床指引[J]. 1 版.

循证医学, 2010, 10(5):294-320.

- [3] 孔洁羽,李胜棉. 原发性肝癌 TACE 术中常用抗肿瘤药物的疗效评价[J]. 实用肿瘤学杂志, 2015, 29(1):82-85.
- [4] 寇文超,许宏伟,张娟,等. TACE 术中灌注氟尿嘧啶、奥沙利铂及吡柔比星治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. 环球中医药, 2015, 8(S1):229-230.
- [5] 李泉旺,孙韬,胡凯文. 华蟾素抗肿瘤机制的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12):2075-2078.
- [6] 刘群,翟笑枫,郎庆波,等. 华蟾素肝动脉栓塞治疗对中晚期原发性肝癌患者生存质量的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(2):21-24.
- [7] 袁春意,谢琼,曾柏荣,等. 华蟾素肝动脉持续灌注联合血管栓塞治疗原发性肝癌 20 例临床观察[J]. 中医药导报, 2011, 17(2):16-18.
- [8] 乔翠霞,刘琼,凌昌全. 华蟾素注射液经肝动脉血管给药治疗原发性肝癌 10 例临床分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(6):369-371.
- [9] 张婷素,山广志. 华蟾素持续动脉灌注联合栓塞治疗原发性肝癌 32 例[J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(7):557-558.
- [10] 曾柏荣,何欣,李平. 华蟾素经静脉、肝动脉序贯给药治疗原发性肝癌临床研究[J]. 中国中医急症, 2009, 18(4):525-527.
- [11] 尤圣勇,范晖,环志根,等. 华蟾素动脉给药联合血管栓塞治疗中晚期肝癌的临床研究[J]. 河北医学, 2006, 12(11):1096-1100.
- [12] 王昌俊,陈庆强,邓力,等. 华蟾素肝动脉灌注治疗晚期原发性肝癌的临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11(1):5-7.
- [13] Higgins JPT, Grenn S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5. 1. 0 [M]. London: The Cochrane Collaboration, 2011.
- [14] L lovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008 [J]. J Hepatol, 2008, 48(S1):20-37.
- [15] 刘金翠. 原发性肝癌患者肝动脉栓塞化疗术后护理[J]. 江苏医药, 2015, 41(5):607-609.
- [16] 陈培升. 肝癌的中医病机和疗法及肝动脉栓塞化疗在预防小肝癌术后复发中的应用[J]. 环球中医药, 2014, 7(S1):115-116.
- [17] 黄元亮. 乙型肝炎病毒感染与原发性肝癌的相关性临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(22):5407-5409.
- [18] 刘群,翟笑枫,郎庆波,等. 华蟾素肝动脉给药栓塞治疗中晚期肝癌患者安全性评价[J]. 山东中医药大学学报, 2015, 39(3):226-230.

(收稿日期: 2016-03-27)

(本文编辑: 韩虹娟)