Huisheng oral liquid combined with TACE for treatment of primary hepatic carcinoma: Meta-analysis

*CHEN Jianjian, YU Zepeng, YAO Yuan, JIAO Dechao, HAN Xinwei**

(Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the efficacy of Huisheng oral liquid combined with TACE for treatment of primary hepatic carcinoma (PHC) with meta-analysis. **Methods** Literature on the treatment of PHC with Huisheng oral liquid combined with TACE in CNKI, Wanfang, VIP, Pubmed, EMbase and Cochrane Library were searched from the establishment of database to October 2018. Meta-analysis of the included articles was performed using Stata 15.0 software. **Results** Eight literature were enrolled, including 535 patients with intermediate stage PHC, of which 270 patients were treated with Huisheng oral liquid combined with TACE (study group) and 265 patients were treated with TACE alone (control group). The objective response ratio (risk ratio [*RR*]=1.39, 95%CI [1.19, 1.63], $P<0.01$), disease control ratio (*RR*=1.13, 95%CI [1.04, 1.23], $P<0.01$) and improvement of Karnofsky performance status score (*RR*=1.64, 95%CI [1.36, 1.98], $P<0.01$) were all improved in study group. **Conclusion** Huisheng oral liquid combined with TACE is effective and safe for treatment of PHC.

[**Keywords**] liver neoplasms; Huisheng oral liquid; embolization, therapeutic; meta-analysis

DOI: 10.13929/j.1672-8475.201903023

Meta 分析回生口服液联合 TACE 治疗原发性肝癌疗效

陈建建，尉泽鹏，姚 远，焦德超，韩新巍*

（郑州大学第一附属医院介入放射科，河南 郑州 450052）

[**摘 要**] **目的** 采用 Meta 分析评估回生口服液联合 TACE 治疗原发性肝癌的安全性和有效性。**方法** 通过计算机检索中国知网、万方、维普、Pubmed、EMbase 和 Cochrane Library 数据库中关于回生口服液联合 TACE 治疗原发性肝癌的文献，检索期限为自建库至 2018 年 10 月。采用 Stata 15.0 统计分析软件对纳入研究进行 Meta 分析。**结果** 纳入 8 篇文献、共 535 例患者，其中回生口服液联合 TACE 治疗（试验组）270 例，单纯 TACE 治疗（对照组）265 例。Meta 分析结果显示，试验组客观有效率[危险比（*RR*）=1.39，95%CI(1.19，1.63)，$P<0.01$]、疾病缓解率[*RR*=1.13，95%CI(1.04，1.23)，$P<0.01$]、Karnofsky 功能状态评分改善率[*RR*=1.64，95%CI(1.36，1.98)，$P<0.01$]均显著提高。**结论** 回生口服液联合 TACE 治疗原发性肝癌安全、有效。

[**关键词**] 肝肿瘤；回生口服液；栓塞，治疗性；综合分析

[**中图分类号**] R735.7；R815 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1672-8475(2019)09-0545-05

原发性肝癌（primary hepatic carcinoma，PHC）是全球第 5、中国第 4 的常见肿瘤，也是全球位列第 3 位的肿瘤致死病因[1-3]。按照最新欧洲 PHC 管理指南[4]，对于难以手术的中晚期 PHC 患者，TACE 是主要姑息性疗

[**第一作者**] 陈建建（1994—），男，甘肃庆阳人，在读硕士。研究方向：肿瘤介入治疗。E-mail：chen_jianjian@foxmail.com

[**通信作者**] 韩新巍，郑州大学第一附属医院介入放射科，450052。E-mail：fcchanxw@zzu.edu.cn

[**收稿日期**] 2019-03-16 [**修回日期**] 2019-07-21

法并被广泛应用[5-6]，但单纯 TACE 疗效有限；且 PHC 易进展，还存在一些抗肿瘤治疗后的不良反应。回生口服液主要由活血化瘀类药物组成，现代药理研究发现其可抑制肿瘤细胞增殖，增强免疫功能，提高患者生存质量[7]。近年来，有关回生口服液联合 TACE 治疗报道逐渐增多，但对其确切疗效存在一定争议。本研究对回生口服液联合 TACE 治疗 PHC 的相关研究进行 Meta 分析，为其在 PHC 中的合理应用提供依据。

1　资料与方法

1.1　文献检索　计算机辅助检索中外文数据库，中文数据库包括中国知网、万方、维普，外文数据库包括 Pubmed、EMbase 和 Cochrane Library。采用主题词与自由词结合的检索方式。中文检索词包括原发性肝癌、肝细胞癌、肝肿瘤、回生口服液。英文检索词包括 primary hepatic carcinoma、hepatocellular carcinoma、HCC、huisheng oral liquid、huishengkoufuye。检索期限为自建库至 2018 年 10 月。

1.2　文献纳入标准　①研究类型为临床随机对照试验(randomized controlled trial，RCT)；②所有研究对象为经临床表现、影像学诊断、细胞学检查或病理学等确诊为中晚期 PHC 的患者；③试验组治疗方案为回生口服液联合 TACE，对照组治疗方案为单纯 TACE 治疗，2 组基线资料差异无统计学意义；④观察指标：近期疗效参照 WHO 实体肿瘤近期客观疗效评价标准或改良实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumours，mRECIST)[8-9]，包括完全缓解(complete response，CR)、部分缓解(partial response，PR)、稳定(stable disease，SD)和进展(progressive disease，PD)，客观有效率(objective response ratio，ORR)为 CR 与 PR 之和，疾病缓解率(disease control ratio，DCR)为 CR、PR 和 SD 之和[10]；生存质量比较则根据 Karnofsky 功能状态(Karnofsky performance status，KPS)评分判断，治疗后 KPS 评分升高≥10 分为改善，减低≥10 分为降低，变化幅度＜10 分为稳定[9]，以 KPS 评分改善率作为研究指标。

1.3　文献排除标准　①研究类型为单臂研究、病例报道、队列研究等非 RCT；②综述、摘要、会议投稿、个案报道等；③重复发表文献；④动物及细胞实验等基础研究；⑤研究数据报道模糊难以提取[9-10]。

1.4　文献筛选　按照文献纳入标准与排除标准，由 2 名研究者独立进行文献检索，排除重复文献后对标题和摘要进行初步筛选。如难以做出判断，则阅读全文。如 2 名研究者意见不一致，则经讨论决定[11]。

1.5　资料提取　由 2 名研究者独立进行资料提取，任何分歧及问题均通过协商解决。提取的一般资料包括第一作者姓名、出版年、研究类型、样本量、性别分布、干预措施、疗效指标、术前和术后 KPS 评分等[9]。

1.6　文献质量评价　按照 Cochrane 协作网推荐的偏倚风险评估方法，采用 Review manager 中的偏倚风险表进行评估。具体条目包括：①随机方案的产生；②隐蔽分组；③对患者和医师实施盲法；④对结果评价实施盲法；⑤不完整的结果数据；⑥选择性的结果报告；⑦其他偏倚。

1.7　统计学分析　采用 Stata 15.0 统计分析软件。首先行异质性检验，若各研究间异质性较低(I^2＜50%)，则采用固定效应模型，反之采用随机效应模型。计算各效应量危险比(risk ratio，RR)以及 95%CI，并生成森林图；通过对 ORR 的敏感度和漏斗图分析，评价 Meta 分析的稳定性和发表偏倚。P＜0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　文献检索与筛选　初步检索到 33 篇文献，查重后排除 19 篇，阅读标题、摘要后排除不相关文献 3 篇，阅读全文后排除 3 篇，最终纳入 8 篇文献[12-19]，见图 1。纳入文献的基本特征见表 1。

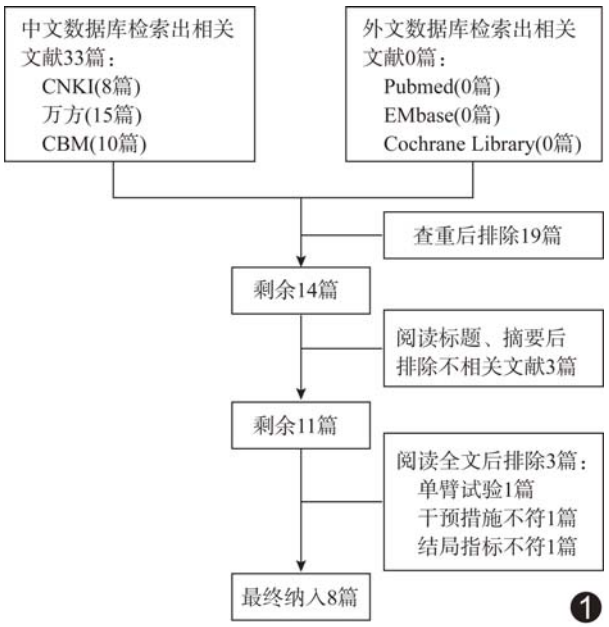


图 1　文献检索及筛选流程图

2.2　文献质量评价　所有纳入的文献均为 RCT，但未提及随机分配方案的产生、是否隐蔽分组以及盲法

实施的具体细节，未见明显结果数据不完整、选择性结果报告，文献质量较好；见图 2。

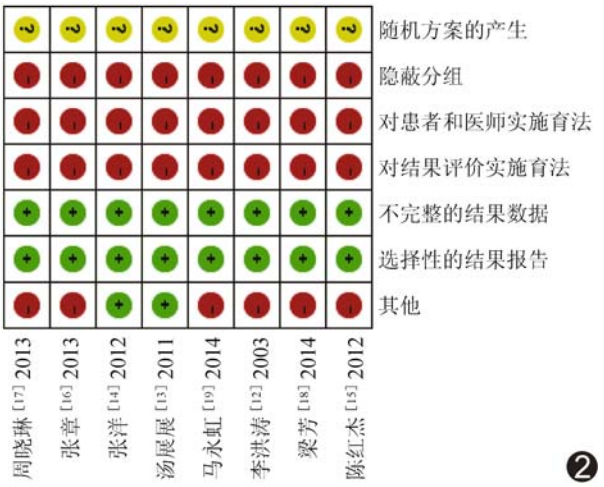


图 2　Cochrane 偏倚风险图

2.3　近期疗效　8 篇文献[12-19]中包括 535 例患者，其中试验组 270 例，对照组 265 例，均报道了近期疗效指标。经异质性检验，各研究 ORR 和 DCR 均无异质性（I^2＝0、13.8%，P＝0.818、0.325），均选用固定效应模型，结果显示与对照组比较，试验组可显著提高 ORR［RR＝1.39，95% CI（1.19，1.63），P＜0.01］和 DCR［RR＝1.13，95% CI（1.04，1.23），P＜0.01］，见图 3、4。

2.4　生活质量评估　8 篇文献[12-19]均报道了术后 KPS 评分变化。异质性检验发现各研究间无异质性（I^2＝0，P＝0.574），选用固定效应模型，结果显示与对照组比较，试验组 KPS 评分改善率显著提高［RR＝1.64，95% CI（1.36，1.98），P＜0.01］，见图 5。

2.5　敏感度分析　对纳入文献的 ORR 行敏感度分析，结果显示剔除 8 篇文献中的任何一篇，将剩余研究合并，合并效应量 RR 无明显改变，表明本次 Meta 分析的稳定性较好。

2.6　发表偏倚　采用漏斗图对文献 ORR 的潜在偏倚进行定性判断，未见明显不对称（图 6）。

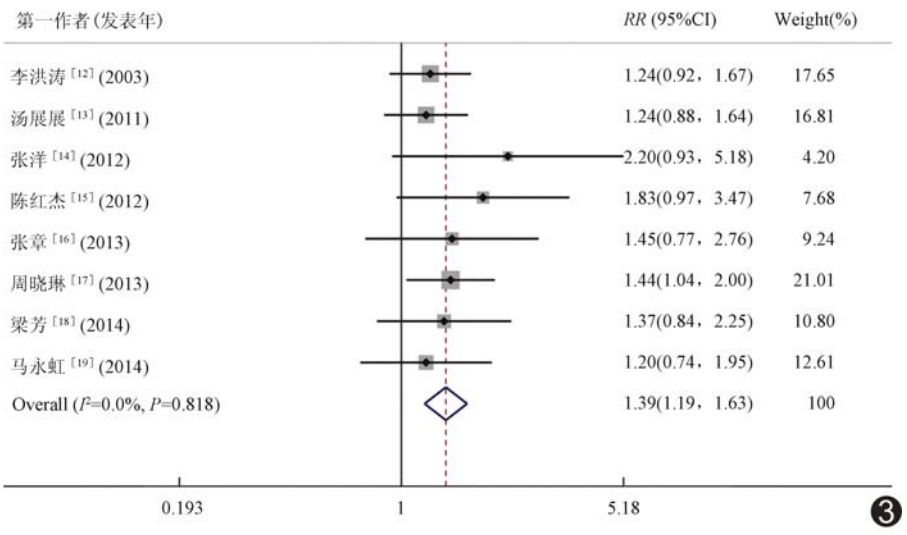
3　讨论

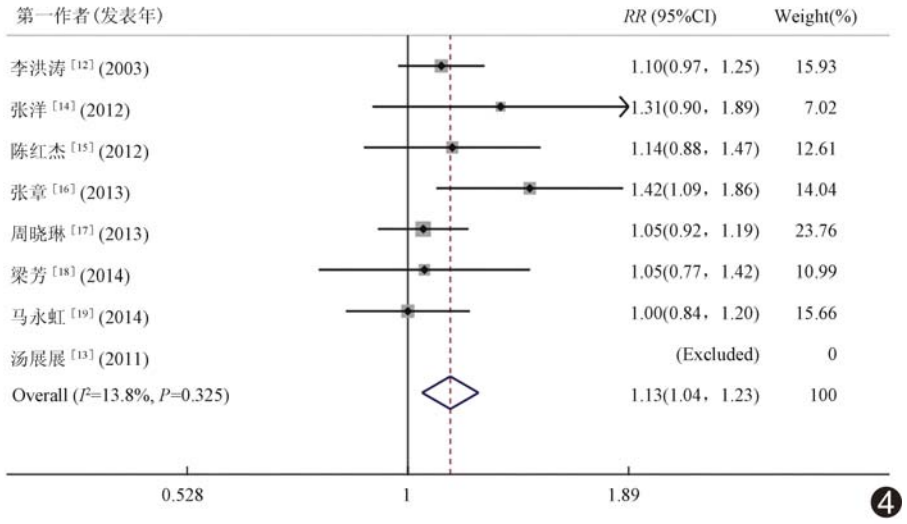
近年来 PHC 发病率、死亡率居高不下[2-4]。外科手术和肝移植是该病的首选治疗方法，但仅约 20%～30% 患者能获得手术切除机会，对晚期患者则多以姑息性治疗为主[4]。对于中晚期 PHC 患者，TACE 已经成为主要的姑息性疗法[4]，但也会产生如腹痛、胃肠道不适、肝肾功能损伤、骨髓抑制等一系列不良反应，且 PHC 患者免疫力低下，提高机体免疫应激能力、降低不良反应成为治疗中晚期 PHC 的不可忽视的重要环节[17]。

在肿瘤治疗过程中，中医药治疗可提高患者机体免疫力、减轻不良反应，提高生活质量等[2]。回生口服液属于我国传统抗肿瘤经典药方，对肺癌、食管癌、胃癌、肝癌等恶性肿瘤效果明显[20]，其主要成分包括人参、

表 1　纳入文献基本特征

第一作者	发表年	研究类型	干预措施	样本量（例）	男/女（例）	年龄（岁）	分期	TACE 方案	回生口服液剂量及持续时间
李洪涛[12]	2003	RCT	回生口服液＋TACE TACE	32 32	20/12 18/14	54.2 56.0	中晚期	阿霉素、5-氟脱氧尿苷、羟基喜树碱，碘化油	10 ml（1 支）/次，3 次/日，2 个月
汤展展[13]	2011	RCT	回生口服液＋TACE TACE	30 30	19/11 21/9	54.2±9.62 56.4±1.54	未报告	未报告	10 ml（1 支）/次，3 次/日，6 个月
张洋[14]	2012	RCT	回生口服液＋TACE TACE	20 20	未报告	未报告	中晚期	5-氟脱氧尿苷、阿霉素、丝裂霉素、超液态碘化油	10 ml（1 支）/次，3 次/日，2 个月
陈红杰[15]	2012	RCT	回生口服液＋TACE TACE	32 31	24/8 23/8	56.2 57.5	中晚期	顺铂、5-氟脱氧尿苷、阿霉素，超液态碘化油	10 ml（1 支）/次，3 次/天，1～2 个月
张章[16]	2013	RCT	回生口服液＋TACE TACE	43 43	未报告	未报告	中晚期	表阿霉素，超液态碘化油	10 ml（1 支）/次，3 次/日，8～10 周
周晓琳[17]	2013	RCT	回生口服液＋TACE TACE	50 50	41/9 44/6	56.0 54.0	中晚期	5-氟尿嘧啶、顺铂、阿霉素、丝裂霉素，碘化油	10 ml（1 支）/次，3 次/日，2～3 个月
梁芳[18]	2014	RCT	回生口服液＋TACE TACE	30 26	23/7 20/6	52.5 51.0	中晚期	顺铂、5-氟尿嘧啶、吡柔比星，碘化油	10 ml（1 支）/次，3 次/日，2 个月
马永虹[19]	2014	RCT	回生口服液＋TACE TACE	33 33	27/6 26/7	53.6 ±9.1 55.2±8.7	中晚期	表柔比星、顺铂、丝裂霉素，碘化油	10 ml（1 支）/次，3 次/日，2 个月





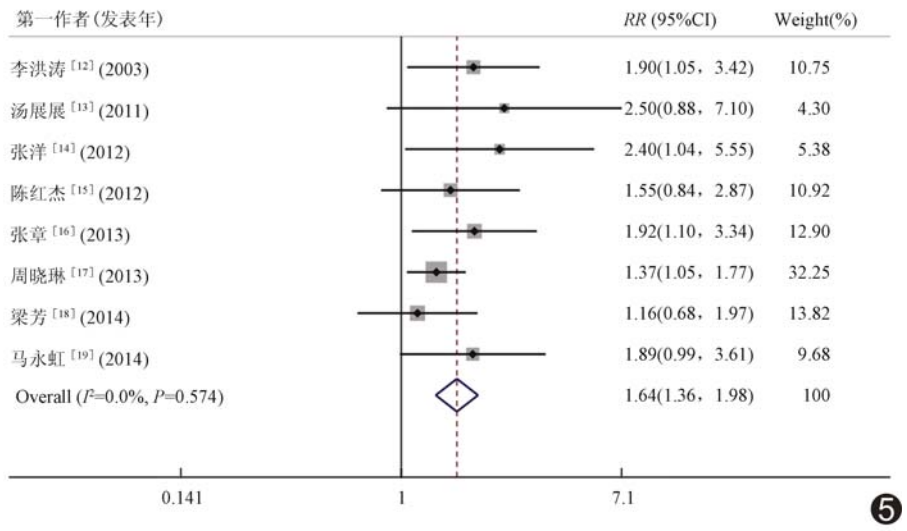


图 3　试验组与对照组 ORR 森林图　　**图 4**　试验组与对照组 DCR 森林图　　**图 5**　试验组与对照组 KPS 改善率森林图

香附、当归、益母草、三棱、五灵脂、鳖甲、乳香、红花、川芎、桃仁、大黄、水蛭和丁香等 34 味中药材[7,19]。回生口服液中的红花、益母草可增强 NK 细胞及 LAK 细胞活性，五灵脂可增强 T 淋巴细胞活性，从而提高肿瘤患者免疫力[13,19]，并可通过损伤癌细胞 DNA 模板，干预癌细胞 DNA 合成，诱导癌细胞凋亡[21]；还可预防血液高凝状态，改善患者便秘以及缓解癌痛[21]。

目前已有多项研究[16-17]报道回生口服液联合 TACE 治疗中晚期 PHC 的临床应用，且近期疗效安全、有效。周晓琳等[17]采用回生口服液联合 TACE 和单纯 TACE，对比分析 100 例中晚期肝癌患者的疗效，发现前者 ORR 优于后者[RR=1.44，95% CI(1.04，2.00)，P=0.029]，提示回生口服液联合 TACE 可提高中晚期肝癌患者的疗效。张章等[16]采用回生口服液联合 TACE 和单纯 TACE，对 86 例中晚期肝癌的疗效进行对比分析，发现二者的疗效差异无统计学意义[RR=1.45，95% CI(0.77，2.76)，P=0.252]。目前各项研究对于回生口服液联合 TACE 能否提高中晚期 HPC 患者的疗效仍存在较大争议。

本研究 Meta 分析结果显示，试验组与对照组 ORR[RR=1.39，95% CI(1.19，1.63)，P<0.01]、DCR[RR=1.13，95% CI(1.04，1.23)，P<0.01]、KPS 评分改善率[RR=1.64，95% CI(1.36，1.98)，P<0.01]差异均有统计学意义，提示对于中晚期 PHC 患者，回生口服液联合 TACE 治疗可提高 ORR、DCR，安全且有效。纳入文献中对观察

指标 ORR、DCR、KPS 评分改善率行异质性检验，结果表明纳入研究间异质性小，可信度较高；敏感度分析结果亦表明本次 Meta 分析的稳定性较好。

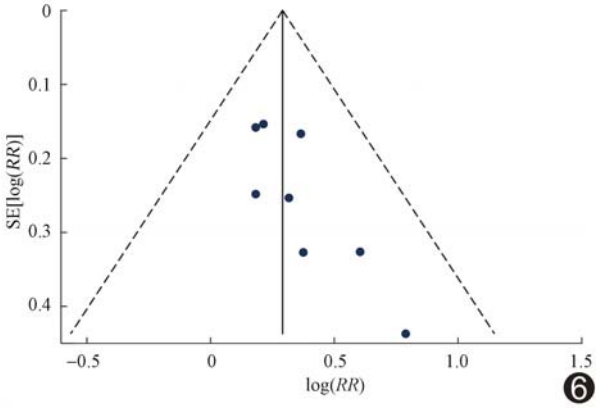


图 6　试验组与对照组 ORR 漏斗图

本研究的不足：①随机分配、盲法是避免选择偏倚的有效方法[22]，本研究纳入文献虽均为 RCT，但未详细说明随机分配方法、盲法等，属于非完全 RCT，可能对结果的可靠性有一定影响；②未纳入外文文献，可能因回生口服液为我国传统中药，国外临床研究较少；③纳入的中文文献虽然较少，但鉴于目前鲜见关于回生口服液联合 TACE 治疗 PHC 疗效及安全性的循证医学证据，且相关原始研究报道较少，本次 Meta 分析仍具有一定临床意义；④存在临床异质性，纳入文献中，7 篇[12,14-19]报道了 TACE 治疗方案，尽管化疗药物大部分相同，但存在配伍差异，表明仍有一定潜在临床异质性；回生口服液的给药剂量均相同，给药时间 7 篇文献[12,14-19]为 1～3 个月，仅 1 篇文献[13]约 6 个月，表明回生口服液的剂量及持续时间所造成的临床异质性较小；⑤纳入研究的随访时间较短，未进一步分析 2 组中远期疗效如生存资料等。

综上所述，回生口服液联合 TACE 可在一定程度上提高对于中晚期 PHC 的疗效，改善患者生活质量，为临床治疗中晚期 PHC 提供参考。

[参考文献]

[1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版). 中国实用外科杂志, 2017, 37(7): 705-720.

[3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[4] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol, 2018, 69(1): 182-236.

[5] Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. Cancer Treat Rev, 2011, 37(3): 212-220.

[6] Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: The BRIDGE Study. Liver Int, 2015, 35(9): 2155-2166.

[7] 付娟. 回生口服液的药理作用和临床应用. 山东医药, 2011, 51(11): 110-111.

[8] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis, 2010, 30(1): 52-60.

[9] 欧东, 陈奕霖, 付斯瑜, 等. 三氧化二砷联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌疗效的 meta 分析. 介入放射学杂志, 2018, 27(6): 523-529.

[10] Xie ZB, Wang XB, Peng YC, et al. Systematic review comparing the safety and efficacy of conventional and drug-eluting bead transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. Hepatol Res, 2015, 45(2): 190-200.

[11] 周学良, 豆萌萌, 丁显飞, 等. GSTP1 基因启动子甲基化与前列腺癌发生风险：一项 Meta 分析. 肿瘤, 2017, 37(6): 604-615.

[12] 李洪涛, 付国权, 王成全. 肝动脉栓塞化疗结合回生口服液治疗原发性肝癌疗效观察. 华西医学, 2003, 18(4): 516.

[13] 汤展展, 孙长宇. 回生口服液治疗乙肝相关性肝癌的疗效观察. 中成药, 2011, 33(6): 929-931.

[14] 张洋. 回生口服液治疗原发性肝癌疗效观察. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(9): 17-18.

[15] 陈红杰, 陈红跃, 张小路. 回生口服液联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床观察. 河南外科学杂志, 2012, 18(3): 39-40.

[16] 张章, 吴越菲, 秦岭, 等. 肝动脉化疗栓塞联合回生口服液治疗原发性肝癌的疗效. 广州医学院学报, 2013, 41(5): 73-75.

[17] 周晓琳, 覃慧敏, 谭宏祐. 回生口服液联合 TACE 术治疗原发性肝癌的临床观察. 医学信息, 2013, 26(29): 168.

[18] 梁芳, 张丽娟, 张青松, 等. 回生口服液联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌 56 例临床分析. 中国社区医师, 2014, 30(17): 76, 78.

[19] 马永虹, 杨健全. 回生口服液联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的疗效观察. 临床医学, 2014, 34(6): 124-125.

[20] 张大鹏, 孔棣. 回生口服液对人结肠癌 THC8908 细胞抑制作用. 华西医学, 2005, 20(2): 338-339.

[21] 马冬, 林萍, 邓罡. 回生口服液对老年肿瘤患者化疗后细胞免疫功能的影响. 成都中医药大学学报, 2005, 28(3): 52-54.

[22] Xie C, Gu Y, Wang WW, et al. Efficacy and safety of Suanzaoren decoction for primary insomnia: A systematic review of randomized controlled trials. BMC Complement Altern Med, 2013, 13: 18.