

国内沙利度胺联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的 Meta 分析

黄焜明 符以恒 杜嘉林 刘全芳 黄毅捷 陈政波

【摘要】 目的 评价沙利度胺联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的疗效。方法 由两位独立研究员按相同检索策略通过计算机检索中国期刊全文数据库等资源中关于沙利度胺联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的文献资料,根据纳入及排除标准筛选出随机对照试验,按 Cochrane 系统评价方法评价文献质量后用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。结果 纳入 16 项研究,共 1 077 例患者。Meta 分析结果显示:沙利度胺联合肝动脉化疗栓塞术组与单纯肝动脉化疗栓塞术组比较,其有效率、疾病控制率及 6 个月、12 个月、18 个月、24 个月、36 个月的生存率均有所提高,差异均有统计学意义 ($OR_{\text{有效率}}=1.73$, 95% CI 1.29~2.23, $P=0.000\ 2$; $OR_{\text{疾病控制率}}=2.08$, 95% CI 1.48~2.93, $P<0.000\ 1$; $OR_{6\text{个月}}=1.93$, 95% CI 1.07~3.49, $P=0.03$; $OR_{12\text{个月}}=1.91$, 95% CI 1.42~2.57, $P<0.000\ 1$; $OR_{18\text{个月}}=4.72$, 95% CI 2.64~8.43, $P<0.000\ 01$; $OR_{24\text{个月}}=2.03$, 95% CI 1.42~2.90, $P=0.000\ 1$; $OR_{36\text{个月}}=2.95$, 95% CI 1.41~6.19, $P=0.004$)。结论 沙利度胺联合肝动脉化疗栓塞术治疗与单独肝动脉化疗栓塞术治疗比较,能显著提高肝癌患者的治疗有效率、疾病控制率及 6 个月、12 个月、18 个月、24 个月、36 个月的生存率。

【关键词】 肝肿瘤; 沙利度胺; 肝动脉; 化学栓塞, 治疗性; Meta 分析

Thalidomide combined with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of primary liver cancer in China: Meta analysis Huang Chiming, Fu Yiheng, Du Jialin, Liu Quanfang, Huang Yijie, Chen Zhengbo. Department of General Surgery, Medical Research Center, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Province Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510180, China

Corresponding author: Huang Chiming, Email: hcm2353@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness of thalidomide combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of primary liver cancer (PLC). **Methods** According to the Cochrane handbook for systematic review, two researchers independently collected datum about randomized controlled trials (RCT) that the combination of thalidomide and TACE for treatment of PLC from different data bases (e.g.China National Knowledge Infrastructure, CNKI) according to inclusion and exclusion criteria. The obtained data were analyzed with Review Manager 5.2 software. **Results** Sixteen randomized controlled trials were included in this meta-analysis and totally 1 077 PLC patients were included. The results of the meta-analysis showed that the response rate (RR), disease control rate (DCR) and 6 month, 12 month, 18 month, 24 month, 36 month survival rate, the combination of thalidomide and TACE were much better than that of TACE alone for treatment of PLC, and there were statistically significant difference ($OR_{RR}=1.73$, 95% CI 1.29-2.23, $P=0.000\ 2$; $OR_{DCR}=2.08$, 95% CI 1.48-2.93, $P<0.000\ 1$; $OR_{6\text{month}}=1.93$, 95% CI 1.07-3.49, $P=0.03$; $OR_{12\text{month}}=1.91$, 95% CI 1.42-2.57, $P<0.000\ 1$; $OR_{18\text{month}}=4.72$, 95% CI 2.64-8.43, $P<0.000\ 01$; $OR_{24\text{month}}=2.03$, 95% CI 1.42-2.90, $P=0.000\ 1$; $OR_{36\text{month}}=2.95$, 95% CI 1.41-6.19, $P=0.004$). **Conclusion** Compared with TACE alone, thalidomide

combined with TACE can improve RR, DCR, 6-, 12-, 18-, 24-, 36-month survival rate for patients with PLC.

【Key words】 Liver neoplasms; Thalidomide; Hepatic artery; Chemoembolization, therapeutic; Meta-analysis

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和HCC-ICC混合型等不同病理类型^[1],其中,HCC占到90%以上^[2]。PLC大约占全球新增癌症病例的4%^[3],位居全球男性和女性癌症发病率的第5位和第7位,而死亡原因排第2位和第6位^[4]。在我国,PLC的发病率占26/10万至32/10万,在高发地区为70/10万至80/10万^[5]。研究表明,PLC最主要的治疗方法为手术切除,但5年生存率为23.8%~54.8%^[6-9],术后复发率和转移率高,这可能与肝脏丰富的血供和淋巴系统导致肝癌在早期阶段即可肝内转移密切相关。PLC起病早期无典型临床表现,当出现明显症状时,往往已处于肿瘤中晚期,无法进行手术治疗^[10]。因此,无法手术切除的中晚期PLC患者的治疗是一个难题,也是比较有意义的研究领域。

肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE),被作为治疗中晚期PLC的首选疗法而广泛应用于临床^[11]。但是,TACE治疗可导致肝癌细胞及周围组织缺氧、缺营养等肿瘤微环境的改变,同时,有研究表明TACE术后患者血清中的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)含量明显升高,进而引起残存肿瘤的进展、转移、甚至新瘤灶的生成^[12]。因此,阻断VEGF介导的TACE术后新生血管的形成可能是提高TACE疗效的有效手段^[13]。

沙利度胺(thalidomide)不仅是一种免疫调节剂,也是一种血管生成抑制剂,可通过抑制肿瘤新生血管的形成而抑制肿瘤的生长与转移,从而被单用或者联合化疗、放疗、介入治疗来治疗中晚期肝癌。Yau等^[14]进行临床研究表明,低剂量的沙利度胺对中晚期HCC患者有微弱的临床活性和良好的耐受性。沙利度胺联合TACE治疗中晚期PLC是否可取得更好的效果,目前尚未有定论,而且目前国内外尚未有公开发表的对于沙利度胺联合TACE治疗PLC的Meta研究。因此,本研究运用Cochrane系统评价方法对国内相关的随机对照试验(RCT)进行

Meta分析,旨在为沙利度胺联合TACE治疗中晚期PLC的有效性提供循证医学证据。

资料与方法

一、文献检索

1. 检索数据库:以计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、万方医学网、维普期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中国医学科普文献数据库、北京协和医学院博硕士学位论文文集、Pubmed。检索年限:从创刊至2014年5月31日。若临床研究为多次研究或临床系列者,以最新文献为准。

2. 文献检索主题词:PLC的中文检索词:原发性肝癌、肝癌;英文检索词:primary liver cancer、liver cancer、HCC/hepatocellular carcinoma;肝动脉化疗栓塞的中文检索词:肝动脉化疗栓塞(术)、经导管肝动脉碘油化疗栓塞术;英文检索词:transcatheter arterial chemoembolization、TACE;沙利度胺中文检索词:沙利度胺、反应停、酞咪呱啶酮;英文检索词:thalidomide。

二、纳入标准

1. 设计类型:纳入国内关于沙利度胺联合肝动脉化疗栓塞治疗PLC研究的RCT,无论是否采用分配隐藏或盲法。

2. 研究对象:经临床体检、影像学检查(超声、CT、MRI、肝动脉造影)、血清AFP检查或经皮肝穿刺病理检查诊断为PLC或2001年PLC临床诊断与分期标准证实^[15]为PLC或按《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[16]临床诊断标准;入组的患者均由于基本体质不能耐受手术、肿瘤体积巨大、放弃肝切除手术或术后复发且无法再次手术等无法行外科手术治疗。

3. 干预措施:治疗组为沙利度胺+TACE,对照组为TACE(或+纤维素片)。

三、排除标准

(1)非RCT;(2)干预措施非沙利度胺配合TACE与单纯TACE比较;(3)文献属于重复文献、重复发表的文献、基础实验研究、综述、个案报道、

数据描述不详、无相关评价指标。

四、文献的质量评价和资料的提取

收集文献后,分别由两名研究者按Jadad质量评分法^[17]独立地对每一篇符合纳入标准的文献进行质量评价和资料的提取,并行交叉核对,若有分歧,则通过讨论或者由第三位研究者协助解决。计分具体方法:(1)分配对象的随机方法计分为0~2分:0分为未描述随机方法;1分为叙述为“随机”,但未写具体方法;2分为正确的随机方法。(2)盲法计分为0~2分:0分为非盲法或未描述是否采用盲法;1分为叙述为“双盲”,但未写具体的方法;2分为用正确的双盲法;(3)失访或退出情况计分为0~1分:0分为未描述失访或退出的相关记录;1分为正确记录失访或自动退出研究的人数、时间及原因。以上计分总和为1~5分:1~2分为低质量的研究;3~5分为高质量的研究。各研究中沙利度胺联合TACE治疗组定义为治疗组(experimental),单独TACE治疗组定义为对照组(control)。

五、评价指标

疗效评价指标:有效率(response rate, RR)=完全缓解率(CR)+部分缓解率(PR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)=CR+PR+无缓解率(SD)、生存情况(6个月、12个月、18个月、24个月、36个月生存率)。

六、统计学分析

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2软件对数据进行Meta分析。若纳入研究结果间提示不存在明显异质性($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型进行分析。反之,则采用随机效应模型进行分析。分类变量采用比值比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(95% CI)表示。采用Cochrane漏斗图方法对发表偏倚进行评估。所有的纳入研究结果均为双侧检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

一、文献检索结果

通过全面检索数据库后获得相关文献60篇;阅读标题及摘要排除33篇,初步纳入文献27篇,进一步阅读全文;阅读全文后排除文献11篇;最终纳入合格文献16篇^[18-33],且全部为中文文献。共1 077例研究对象,其中沙利度胺联合TACE组和单独TACE组的例数分别为528例和549例。文献筛选流程及结果见图1。

二、纳入研究的基本特征

纳入研究的16篇文献中,各研究的治疗组和对照组的干预措施除了2篇^[25,33]因运用了双盲法,治疗组和对照组的干预措施分别为沙利度胺联合TACE、纤维素片联合TACE外,其余均分别为沙利度胺联合TACE、单独TACE。各纳入研究文献的基本特征详见表1。

三、纳入研究的质量评价

本研究纳入的16个文献中,除了2篇^[20,30]未报道患者的基线情况外,其余均报道了基线情况;所有文献中均提及“随机”,其中3篇^[20,23-24]为按“随机数字表法”,其余均无详细描述;所有文献中除了2篇^[25,33]因运用了“双盲法”,其余均无详细描述;所有文献中除了3篇^[19,26,33]提及“失访/退出”,其余均未提及。所有文献均未提及分配隐藏情况及意向性分析情况;所有文献中有2篇^[25,33]为高质量研究,其余为低质量研究。所有纳入文献的质量评价详见表2。

四、Meta分析结果

1. RR及DCR:纳入的研究中分别有13篇和11篇文献报道了沙利度胺联合TACE与单独TACE治疗PLC相比较的RR和DCR的数据,异质性检验结果显示 $P_{RR} = 0.94$, $I^2 = 0\%$; $P_{DCR} = 0.28$, $I^2 = 17\%$,两者均采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,沙利度胺联合TACE治疗PLC的RR及DCR均明显优于单独TACE治疗,且差异有统计学意义($OR_{RR} = 1.73$, 95% CI 1.29~2.23, $P = 0.000 2$; $OR_{DCR} = 2.08$, 95% CI 1.48~2.93, $P < 0.000 1$)。见图2, 3。

2. 6、12、18、24、36个月的生存率分析:纳入的研究中分别有5篇、10篇、2篇、6篇、2篇文献报道了沙利度胺联合TACE与单独TACE治疗PLC相比较的6、12、18、24、36个月的生存率的数据,各研究间的同质性均较好($I^2 < 50\%$),均采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,沙利度胺联合TACE治疗PLC的6、12、18、24、36个月的生存率均明显优于单独TACE治疗,且差异有统计学意义($OR_{6个月} = 1.93$, 95% CI 1.07~3.49, $P = 0.03$; $OR_{12个月} = 1.91$, 95% CI 1.42~2.57, $P < 0.000 1$; $OR_{18个月} = 4.72$, 95% CI 2.64~8.43, $P < 0.000 01$; $OR_{24个月} = 2.03$, 95% CI 1.42~2.90, $P = 0.000 1$; $OR_{36个月} = 2.95$, 95% CI 1.41~6.19, $P = 0.004$)。见图4~8。

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究 (年份)	病例数			性别(例)		年龄(岁)		干预措施		KPS 评分 (分)	肿瘤分期	随访时间
	T	C	N	男	女	T	C	T	C			
王飞 (2010) ^[18]	38	34	72	未描述		15~70 ^b		TACE(≥2次); TLD 100~200 mg/d, 1年或至病情进展		TACE 同 T 组	未描述	中晚期 2~3年
冯龙 (2008) ^[19]	15	20	35	未描述		55 ^a		TACE(≥2次); TLD 100~200 mg/d, 1年或至病情进展		TACE 同 T 组	≥70	中晚期 1年
潘骥群 (2013) ^[20]	27	27	54	未描述		55 ^a		TACE(≥2次); TLD 100~200 mg/d, 至少服3个月		TACE 同 T 组	≥60	中晚期 未描述
韩高华 (2008) ^[21]	18	18	36	29	7	50.4 ^a	47.5 ^a	TACE(2次); TLD 200 mg/d, 2个月		TACE 同 T 组	≥60	未描述 未描述
陈昌南 (2008) ^[22]	40	40	80	58	22	46 ^a	45.5 ^a	TACE(未描述); TLD 100~300 mg/d		TACE 同 T 组	未描述	未描述 未描述
姜海英 (2010) ^[23]	32	32	64	48	16	56 ^a		TACE(≥2次); TLD 100~200 mg/d, 至少3个月, 或至病情进展		TACE 同 T 组	≥60	中晚期 2年
姜海英 (2011) ^[24]	50	50	100	77	23	56 ^a	58 ^a	TACE(≥2次); TLD 100~200 mg/d, 至少3个月或至病情进展		TACE 同 T 组	≥60	中晚期 2年
袁孝兵 (2009) ^[25]	18	21	39	31	8	56.18 ^c	56.85 ^c	TACE(≥1次); TLD 100~800 mg/d, 至不能耐受、严重不良反应		TACE+纤维素	>60	中晚期 未描述
尚岩 (2011) ^[26]	60	60	120	69	51	52.5 ^a		TACE(平均2例); TLD 100~300 mg/d, 6个月		TACE 同 T 组	未描述	未描述 3~36个月
吴伟霞 (2009) ^[27]	17	19	36	22	14	56.5 ^a	58 ^a	TACE(≥2次); TLD 200~300 mg/d, 1年或不能耐受		TACE 同 T 组	未描述	中晚期 未描述
林云笑 (2010) ^[28]	70	62	132	94	38	46 ^a	44.5 ^a	TACE(≥2次); TLD 100~300 mg/d, 最长18个月		TACE 同 T 组	未描述	未描述 未描述
陆向东 (2014) ^[29]	30	30	60	未描述		58 ^a		TACE(≥2次); TLD 200~800 mg/d, 1年, 或至病情进展		TACE 同 T 组	≥60	中晚期 未描述
郭鹏 (2007) ^[30]	15	17	32	未描述		36~66 ^b		TACE(2次); TLD 100~300 mg/d, 84 d		TACE 同 T 组	未描述	中晚期 未描述
刘秀芳 (2006) ^[31]	40	58	98	未描述		51 ^a		TACE(≥2次); TLD 300 mg/d, 至病情进展		TACE 同 T 组	未描述	中晚期 3年
苏小琴 (2009) ^[32]	37	35	72	未描述		47.5 ^a		TACE(2次); TLD 100~400 mg/d		TACE 同 T 组	未描述	未描述 未描述
王为民 (2009) ^[33]	21	26	47	30	17	42 ^a	45 ^a	TACE(2~3次); TLD 100~1 000 mg/d		TACE+纤维素	>60	中晚期 4~27个月

注: ^a为中位年龄; ^b为最小值~最大值; ^c为平均值; T为治疗组(沙利度胺+TACE); C为对照组(TACE)

表2 纳入研究的质量评价

纳入研究(年份)	随机方法	分配隐藏	盲法	失访/退出	意向性分析	基线可比性	质量评分(分)
王飞(2010) ^[18]	未描述	未描述	未描述	未描述	未描述	均衡	1
冯龙(2008) ^[19]	未描述	未描述	未描述	失访1例	未描述	均衡	2
潘骥群(2013) ^[20]	按随机数字表法	未描述	未描述	未描述	未描述	未描述	2
韩高华(2008) ^[21]	未描述	未描述	未描述	未描述	未描述	均衡	1
陈昌南(2008) ^[22]	未描述	未描述	未描述	未描述	未描述	均衡	1
姜海英(2010) ^[23]	按随机数字表法	未描述	未描述	未描述	未描述	未描述	1
姜海英(2011) ^[24]	按随机数字表法	未描述	未描述	未描述	未描述	未描述	1
袁孝兵(2009) ^[25]	未描述	未描述	双盲	未描述	未描述	均衡	3
尚岩(2011) ^[26]	未描述	未描述	未描述	失访3例	未描述	均衡	2
吴伟霞(2009) ^[27]	未描述	未描述	未描述	未描述	未描述	均衡	1
林云笑(2010) ^[28]	未描述	未描述	未描述	未描述	未描述	均衡	1
陆向东(2014) ^[29]	未描述	未描述	未描述	未描述	未描述	均衡	1
郭鹏(2007) ^[30]	未描述	未描述	未描述	未描述	未描述	未描述	1
刘秀芳(2006) ^[31]	未描述	未描述	未描述	未描述	未描述	均衡	1
苏小琴(2009) ^[32]	未描述	未描述	未描述	未描述	未描述	均衡	1
王为民(2009) ^[33]	未描述	未描述	双盲	失访2例	未描述	均衡	3

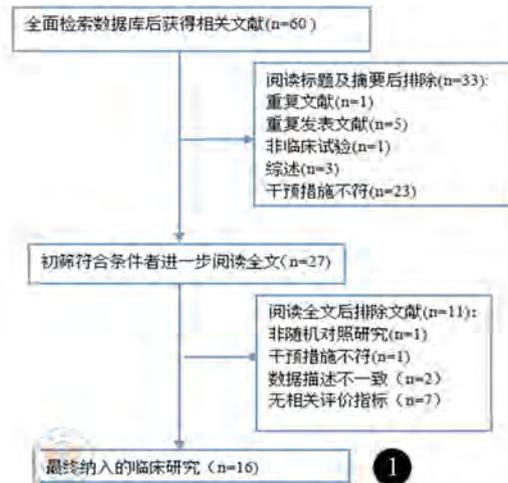


图1 文献筛选流程和结果

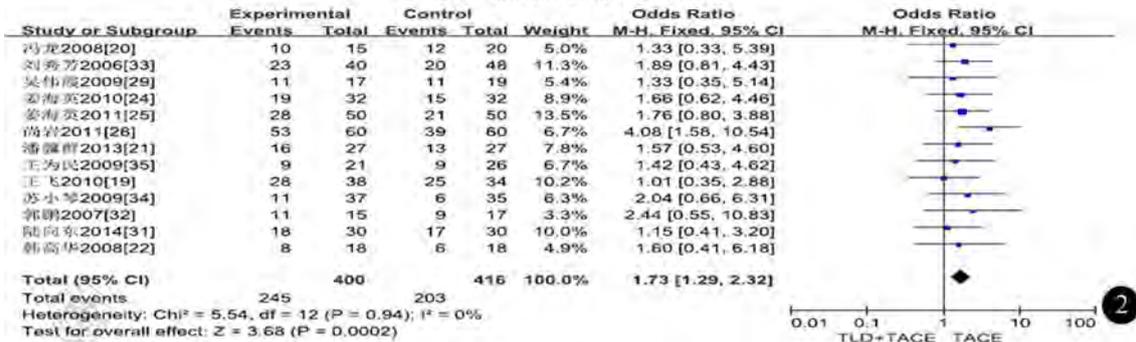


图2 沙利度胺联合TACE与单独TACE治疗原发性肝癌比较对患者有效率(RR)的影响

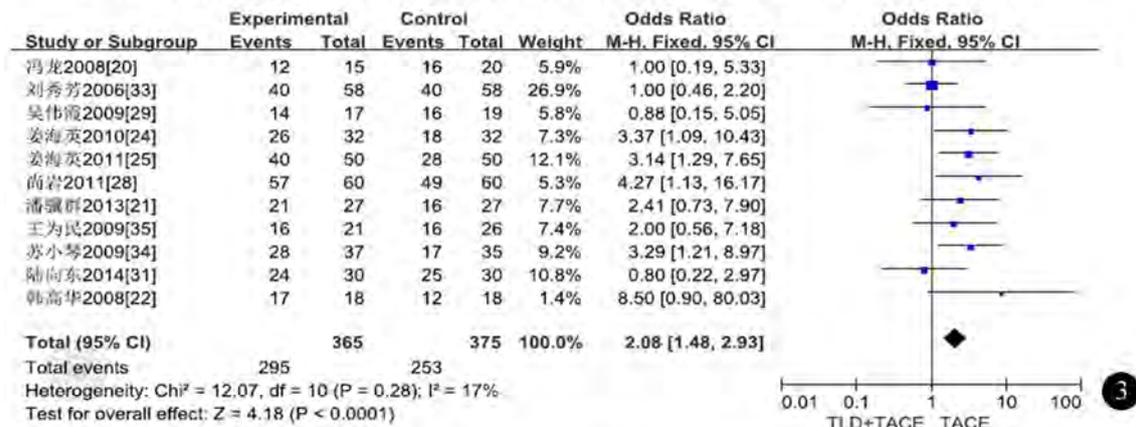


图3 沙利度胺联合TACE与单独TACE治疗原发性肝癌比较对患者疾病控制率(DCR)的影响

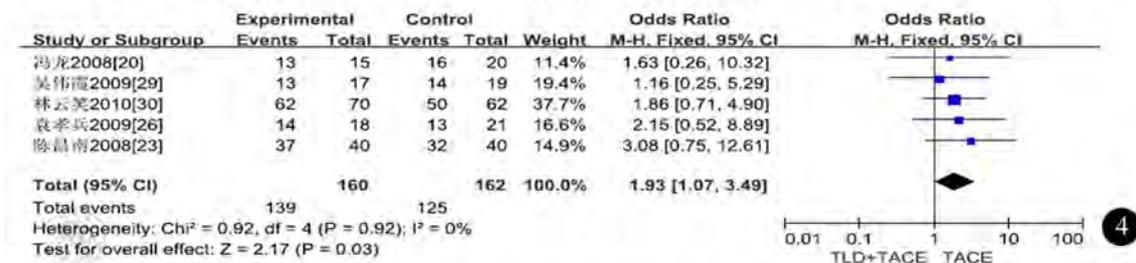


图4 沙利度胺联合TACE与单独TACE治疗原发性肝癌比较对患者6个月生存率的影响

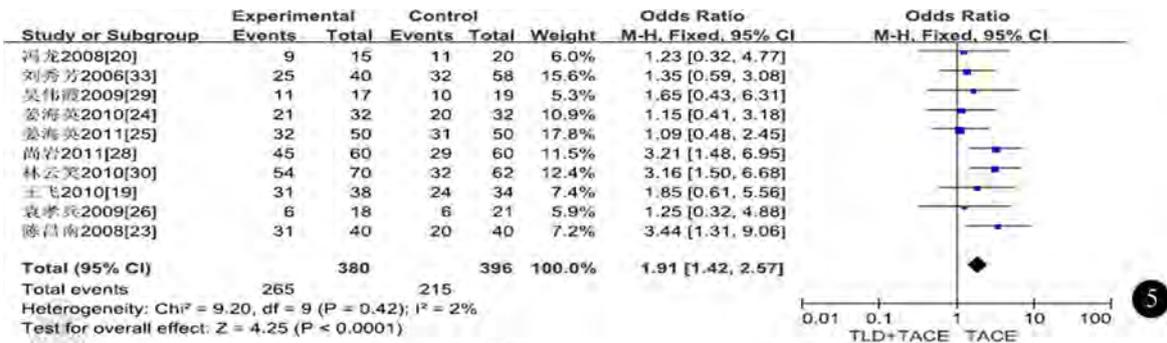


图5 沙利度胺联合TACE与单独TACE治疗原发性肝癌比较对患者12个月生存率的影响

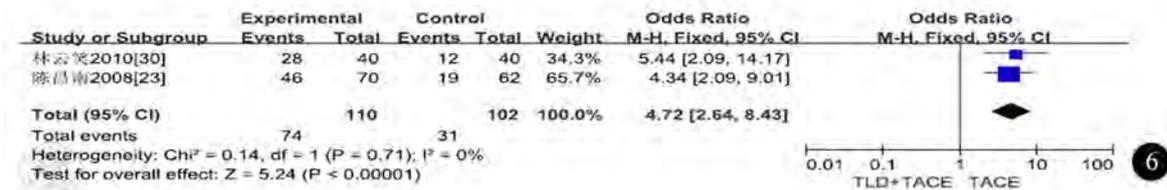


图6 沙利度胺联合TACE与单独TACE治疗原发性肝癌比较对患者18个月生存率的影响



图7 沙利度胺联合TACE与单独TACE原发性肝癌比较对患者24个月生存率的影响

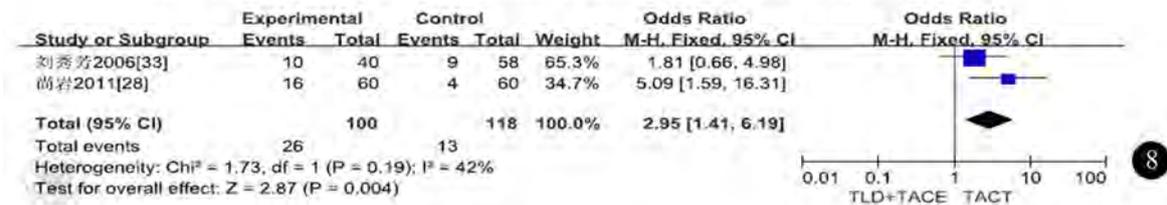


图8 沙利度胺联合TACE与单独TACE治疗原发性肝癌比较对患者36个月生存率的影响

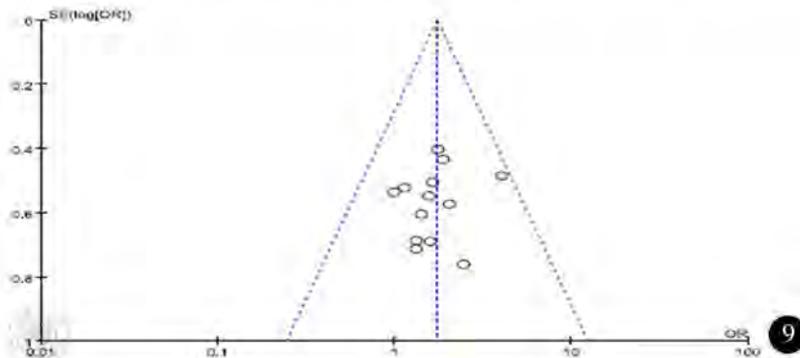


图9 沙利度胺联合TACE与单独TACE治疗原发性肝癌比较对患者有效率 (RR) 影响的漏斗图

3. 发表偏倚的分析: 因RR在本研究所纳入文献中报道较其他指标多, 为较全面地反映本研究的发表偏倚情况, 我们最终选择RR这个指标来对纳入研究的文献进行漏斗图分析。漏斗图(图9)结果显示图形分布对称性较好, 提示研究的结果受发表偏倚影响的可能性不大。

讨 论

PLC是我国常见的恶性肿瘤之一, 是我国第2大癌症致死原因^[34]。目前肝癌有手术切除、经肝动脉化疗栓塞、射频等治疗手段, 但是因其复发率高和肝内转移早, 预后仍较差, 许多患者在确诊1年内死亡^[35]。同时, 由于PLC起病隐匿, 当出现明显症状就诊时, 常已处于肿瘤中晚期而失去手术机会。因此, 无法手术切除的中晚期PLC患者的治疗进行深入的探讨。

TACE是目前治疗无法手术切除中晚期肝癌患者的常用办法之一。目前许多研究表明, TACE可提高晚期肝癌患者的2年生存率, 但是其远期疗效并不理想, 这可能与TACE术后肝癌的复发及转移有关。而国内外研究表明, TACE治疗后VEGF的生成增加, 从而促进肿瘤新生血管的形成, 进而促进残存肿瘤的进展、转移及肿瘤复发的重要环节^[12, 36]。

动物实验研究表明, 沙利度胺可抑制老鼠肝癌VEGF的表达^[37-38], 从而抑制肝癌组织血管形成和肿瘤的转移^[39]。一个多中心II期临床试验结果表明, 沙利度胺单药治疗不可手术切除HCC最常见的不良反应为疲劳和嗜睡, 这种不良反应是可以耐受的, 同时阐明沙利度胺是有微弱的抗肿瘤活性作用^[40]。Chen等^[41]研究表明, 以每天100~200 mg剂量的沙利度胺治疗中晚期肝癌, 其毒性作用是不明显的, 而且是可耐受, 能降低血清AFP值水平, 提高有效率及1年、2年的生存率。Hao等^[42]进行的一项临床随机对照研究表明, 沙利度胺联合TACE较单独TACE治疗HCC能更明显地抑制肝癌的进展并延长生存期。

上述研究表明, 沙利度胺单药及联合TACE治疗PLC均有一定疗效, 且沙利度胺联合TACE治疗优于单独TACE, 但是目前国内外尚未有公开发表的关于沙利度胺联合TACE治疗PLC的Meta分析。本研究收集沙利度胺联合TACE治疗晚期PLC的临床RCT结果, 共纳入16个RCT, 共1 077例患者, 并对收集的数据进行Meta分析。研究结果表明, 沙利度

胺联合TACE治疗与单独TACE治疗比较, 能够显著地提高患者的RR、DCR及6个月、12个月、18个月、24个月、36个月的生存率, 差异均有统计学意义。

本研究所纳入的16篇文献中, 有2篇尚未报道患者的基线情况; 只有3篇报道了具体的随机方法, 2篇运用了双盲法, 其余文献均未报道随机方法, 均未说明采用盲法; 所有纳入的文献未提到分配隐藏及意向治疗分析, 因此总体研究质量较低。此外, 因本研究主题尚未见国外学者有相关报道, 未有国外相关文献纳入, 可能会影响本研究的结论。因此, 今后的相关研究仍需严格按随机分配方法及随机分配隐藏进行, 以确保组间更好的可比性, 尽量减少偏倚的产生。我们将继续查阅国内外的文献, 加大样本量, 进一步增强论证强度。

综上所述, 本研究证明了国内沙利度胺联合TACE治疗PLC的疗效较单独TACE治疗好, 能有效提高患者RR、DCR、生存率, 为临床治疗中晚期PLC提供了新的参考依据, 同时也为多中心临床前瞻性研究提供基础, 以进一步明确结论, 指导临床治疗。

参 考 文 献

- [1] 高杰, 朱继业. 卫生部《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》解读[J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(8): 693-695.
- [2] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2011, 365(12): 1118-1127.
- [3] Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma[J]. Dig Liver Dis, 2010, 42(Suppl 3): S206-S214.
- [4] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 134.
- [5] Yuen MF, Hou JL, Chutaputti A. Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region[J]. Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(3): 346-353.
- [6] Katz SC, Shia J, Liau KH, et al. Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2009, 249: 617-623.
- [7] Fan ST, Mau Lo C, Poon RT, et al. Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: a 20-year experience[J]. Ann Surg, 2011, 253: 745-758.
- [8] Zhou Y, Sui C, Li B, et al. Safety and efficacy of trisectionectomy for hepatocellular carcinoma[J]. ANZ J Surg, 2011, 81: 895-899.
- [9] Shrager B, Jibara G, Schwartz M, et al. Resection of hepatocellular carcinoma without cirrhosis[J]. Ann Surg, 2012, 255: 1135-1143.
- [10] Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19(6): 862-869.
- [11] 吴孟超, 陈汉, 沈锋, 等. 微创在肝癌外科治疗中的地位[J]. 中国微创外科杂志, 2002, 2(2): 69-70.
- [12] Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis[J]. Cell, 1996, 86(3):

- 353-364.
- [13] 韩国宏, 白苇, 梁洁, 等. TACE 联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞肝癌的初步观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(5): 401-404.
- [14] Yau T, Chan P, Wong H, et al. Efficacy and tolerability of low-dose thalidomide as first-line systemic treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology*, 2007, 72 Suppl 1: 67-71.
- [15] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 324.
- [16] 张天泽. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 2 版. 北京: 北京医科大学-中国协和医科大学联合出版社, 1991: 15.
- [17] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [18] 王飞. TACE术联合沙利度胺对中晚期肝癌的治疗作用[J]. 中国医药指南, 2010, 8(36): 228-229.
- [19] 冯龙, 郭武华, 李凌, 等. TACE术联合沙利度胺治疗中晚期肝癌的初步观察[J]. 实用临床医学, 2008, 9(3): 29-34.
- [20] 潘骥群, 鲁光平, 邵柏, 等. 肝动脉化疗栓塞序贯沙利度胺靶向治疗中晚期肝癌近期疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(4): 811-813.
- [21] 韩高华, 赵晨, 星黄俊, 等. 沙利度胺对原发性肝癌动脉栓塞化疗后血管生成及细胞免疫功能的影响[J]. 中华消化杂志, 2008, 28(3): 201-203.
- [22] 陈昌南, 潘歧作, 林云笑, 等. 沙利度胺联合TACE 术对原发性肝癌复发和生存期的影响[J]. 中国热带医学, 2008, 8(3): 406-408.
- [23] 姜海英, 谢晓东, 朱梅. 沙利度胺联合TACE术治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. 肿瘤基础与临床, 2010, 23(3): 226-228.
- [24] 姜海英, 谢晓东, 朱梅. 沙利度胺联合TACE 术治疗中晚期肝癌的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(11): 871-881.
- [25] 袁孝兵, 胡兴龙, 孙祥, 等. 沙利度胺联合TACE治疗中晚期肝癌临床观察[J]. 安徽医药, 2009, 13(10): 1259-1261.
- [26] 尚岩, 陈明聪, 江辉斌, 等. 沙利度胺联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌的临床研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(13): 1043-1045.
- [27] 吴伟霞, 倪国华, 吴书庆. 沙利度胺联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌的疗效观察[J]. 药物与临床, 2009, 16(18): 57-58.
- [28] 林云笑, 陈昌南, 潘歧作, 等. 沙利度胺联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌[J]. 赣南医学院学报, 2010, 30(1): 44-45.
- [29] 陆向东, 张汀荣, 黄祥忠. 沙利度胺联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌的临床观察[J]. 江苏医药, 2014, 40(1): 95-96.
- [30] 郭鹏, 陈卉, 卢红, 等. 沙利度胺联合介入治疗中晚期肝癌的临床研究[J]. 华西药学杂志, 2007, 22(3): 359.
- [31] 刘秀芳, 张海, 王炳胜, 等. 沙利度胺联合介入治疗中晚期肝癌疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2007, 14(6): 546-550.
- [32] 苏小琴, 徐爱兵, 谭清和, 等. 酞咪呱啉酮联合TACE 治疗中晚期肝癌[J]. 江苏医药, 2009, 35(4): 423-425.
- [33] 王为民, 殷世武, 孙祥, 等. 中大剂量沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌临床研究[J]. 安徽医学, 2009, 30(12): 1419-1222.
- [34] Wang ZG, Zhang GF, Wu JC, et al. Adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma: Current situation and prospect[J]. *Drug Discov Ther*, 2013, 7(4): 137-143.
- [35] Yin Z, Fan X, Ye H, et al. Short-and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a global systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(4): 1203-1215.
- [36] 邵国良, 王建华, 周康荣, 等. 肝癌化疗栓塞术后残癌组织微血管密度及血管内皮细胞生长因子表达的研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(3): 170-173.
- [37] Dong ZZ, Yao DF, Wu W, et al. Delayed hepatocarcinogenesis through antiangiogenic intervention in the nuclear factor-kappa B activation pathway in rats[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9(2): 169-174.
- [38] Yao DF, Qiu LW, Wu W, et al. Dynamic alterations of VEGF and intervention of its expression on effect of hepatocyte malignant transformation[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2010, 90(42): 3014-3018.
- [39] Zhang ZL, Liu ZS, Sun Q. Anti-tumor effect of thalidomide and paclitaxel on hepatocellular carcinoma in nude mice[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2005, 118(20): 1688-1694.
- [40] Chuah B, Lim R, Boyer M, et al. Multi-centre phase II trial of Thalidomide in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Oncol*, 2007, 46(2): 234-238.
- [41] Chen YY, Yen HH, Chou KC, et al. Thalidomide-based multidisciplinary treatment for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(5): 466-471.
- [42] Hao MZ, Lin HL, Chen Q, et al. Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined thalidomide on hepatocellular carcinoma: a controlled randomized trial[J]. *Ai Zheng*, 2007, 26(8): 861-865.

(收稿日期: 2014-06-18)

(本文编辑: 戚红丹)

黄焯明, 符以恒, 杜嘉林, 等. 国内沙利度胺联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的 Meta 分析 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8 (14): 2688-2695.