

重组人血管内皮抑素注射液联合经肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的Meta分析

林清, 张少言, 黄念, 苏永华

林清, 上海中医药大学 上海市 201210
张少言, 上海中医药大学附属龙华医院急诊科 上海市 200032
林清, 黄念, 苏永华, 第二军医大学长海医院中医系 上海市 200433
林清, 在读硕士, 主要从事肿瘤的研究。
上海市卫生局科研课题计划基金资助项目, No. XBR2011066
作者贡献分布: 林清负责选题的选取、文章的统计及书写; 林清、张少言及黄念完成文献检索、文献质量评价、资料提取与数据分析; 苏永华做统计的指导及对文章的修改与完善提出极大的意见。
通讯作者: 苏永华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 第二军医大学长海医院中医系。suyh2001@126.com
电话: 021-81871569
收稿日期: 2014-11-12 修回日期: 2014-12-04
接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-02-08

Intrahepatic arterial infusion of endostatin combined with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A meta-analysis

Qing Lin, Shao-Yan Zhang, Nian Huang, Yong-Hua Su

Qing Lin, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201210, China
Shao-Yan Zhang, Department of Emergency Medicine, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China
Qing Lin, Nian Huang, Yong-Hua Su, Department of Traditional Chinese Medicine, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
Supported by: Shanghai Health Bureau Funded Project, No. XBR2011066
Correspondence to: Yong-Hua Su, Professor, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. suyh2001@126.com

Received: 2014-11-12 Revised: 2014-12-04
Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of endostatin combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for advanced primary liver cancer.

METHODS: PubMed, Cochrane Library, China National Knowledge (CNKI), China Scientific Journal Database by VIP, and WanFang Data were searched from inception to October 2014 to retrieve relevant studies. According to the inclusion criteria, the studies were included. Meta-analysis was performed using RevMan5.2 software.

RESULTS: Seventeen randomized controlled trials (RCTs), involving a total of 907 patients, were eligible for the study. Meta-analysis showed that endostatin combined with TACE was superior to TACE alone in terms of tumor response rate, vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and 1-year survival rate, although there was no significant difference in safety between the two groups.

CONCLUSION: Endostatin combined with TACE can improve the survival of patients with advanced primary liver cancer and prevent tumor progression with acceptable toxicities.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Recombinant human endostatin;

背景资料

经导管肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE), 是治疗手术不能切除的肝恶性肿瘤的常用技术, 而术后恶心呕吐、腹痛、发热、股动脉血栓栓塞等是TACE术后常见的不良反应及并发症。近年来, 抗血管生成治疗为肿瘤治疗开辟了新的领域。恩度(RH-endostatin)作为我国自行研制并生产的血管生成抑制类生物制品, 具有广谱的抗血管生成作用。临床上广泛应用恩度联合TACE治疗原发性肝癌, 能有效地抑制肿瘤生长。

同行评议者

王阔, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

■ 研发前沿

药物有效性和安全性最可靠的依据是临床大样本、多中心的随机对照试验,但往往由于客观条件的限制不能开展,而Meta分析则是一个有效的手段。恩度联合TACE的疗效和安全性有待考证,有必要通过Meta分析评价其疗效和安全性。

Endostar; Transcatheter arterial chemoembolization; Advanced primary liver cancer

Lin Q, Zhang SY, Huang N, Su YH. Intrahepatic arterial infusion of endostatin combined with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 655-664 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/655.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.655>

摘要

目的: 评价重组人血管内皮抑素注射液(恩度)联合肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗中晚期原发性肝癌的疗效和安全性。

方法: 通过计算机全面检索PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方、维普数据库中恩度联合TACE治疗原发性肝癌的随机对照试验,检索时间为建库至2014-10,并手工检索相关期刊与会议论文。按照纳入与排除标准选择试验、评价质量和提取有效数据,而后采用RevMan5.2软件进行Meta分析。

结果: 纳入17项随机对照试验(randomized controlled trials, RCT),共计907例。结果显示,恩度联合TACE在治疗后总有效率、降低术后3、7和28 d肝癌组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的水平、1年生存率方面均优于单纯使用TACE。二者安全性差异无统计学意义。

结论: 恩度联合TACE治疗中晚期原发性肝癌是优效的。由于纳入的文献质量评分不高,上述结论仍需要大样本临床随机对照试验进行验证。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重组人血管内皮抑素注射液; 恩度; 肝动脉栓塞化疗; 中晚期原发性肝癌

核心提示: 恩度联合肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)在治疗后总有效率、降低术后3、7和28 d肝癌组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)的水平、1年生存率方面均优于单纯使用TACE。二者安全性差异无统计学意义。

林清, 张少言, 黄念, 苏永华. 重组人血管内皮抑素注射液联合经肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2015; 23(4): 655-664 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/655.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.655>

[wjgnet.com/1009-3079/23/655.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/655.asp) DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.655>

0 引言

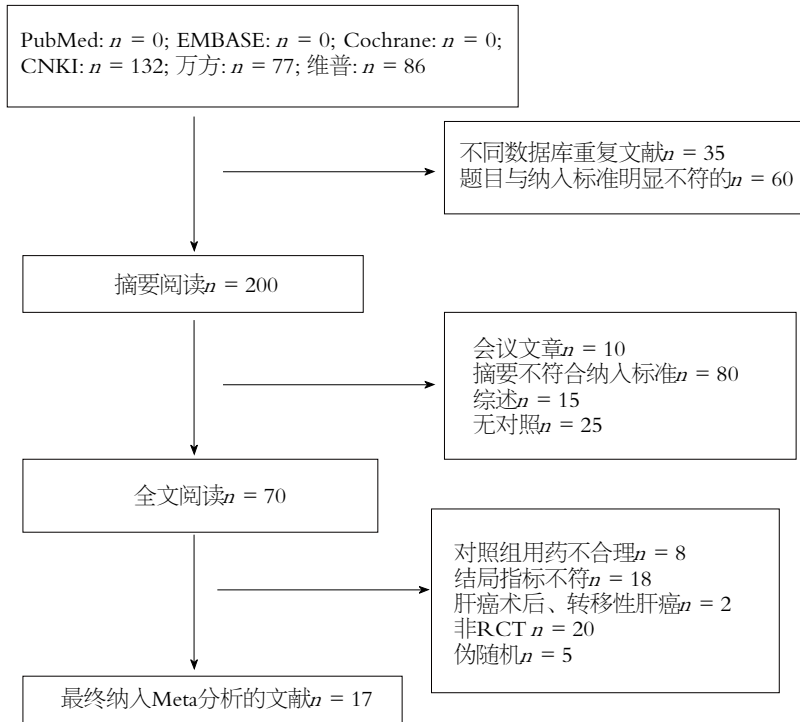
原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤之一,早期患者治疗以手术切除为主,但由于大部分患者确诊时已属中晚期,多伴有肝硬化或门静脉癌栓,手术切除的机会较少^[1]。经导管肝动脉化疗栓塞术,是治疗手术不能切除的肝恶性肿瘤的常用技术,而术后恶心呕吐、腹痛、发热、股动脉血栓栓塞、局部出血、骨髓抑制、肝肾功能损害、压疮、尿潴留等是肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)术后常见的不良反应及并发症^[2,3]。近年来,抗血管生成治疗为肿瘤治疗开辟了新的领域。恩度(RH-endostatin)作为我国自行研制并生产的血管生成抑制类生物制品,具有广谱的抗血管生成作用,能有效地抑制肿瘤生长^[4]。临床上广泛应用恩度联合TACE治疗原发性肝癌,但这些试验结果并不完全一致,对联合治疗尚缺乏疗效和安全性评价。为进一步评价其疗效和安全性,本文就此作一Meta分析,旨在为临床合理用药提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 通过计算机全面检索PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方、维普数据库中恩度联合TACE治疗原发性肝癌的随机对照试验,检索时间为建库至2014-10,并手工检索相关期刊与会议论文。中文检索词为肝动脉化疗栓塞、介入治疗、介入化疗、肝动脉插管化疗栓塞、重组人血管内皮抑素注射液、恩度、肝癌;英文检索词为recombinant rh-endostatin、transcatheter arterial chemoembolization (TACE)、hepatocellular carcinoma、liver cancer。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)所有恩度联合TACE治疗原发性肝癌的随机对照试验,无论是否采用盲法;(2)研究对象为不能切除或放弃手术治疗的中晚期肝癌患者,均经临床、实验室检查及影像学或计算机断层扫描(computed tomography, CT)、B超定位穿刺活检确诊为原发性肝癌;(3)治疗组与对照组间基线可比性,治疗组为恩度与TACE联合应用,对照组TACE单独使用;(4)文献中有明确的结局指标。主要包括疗效



■ 相关报道

有关临床研究显示恩度联合TACE治疗原发性肝癌的疗效稳定, 安全性好。但各研究样本量不大, 疗程及疗效结果不一, 缺少对其疗效和安全性的系统评价。

图1 文献筛选流程及结果。

判定、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、生存率及药品不良反应等。

1.2.2 排除标准: (1)转移性肝癌; (2)非随机对照试验; (3)非治疗性的临床研究、动物实验及综述类文献; (4)组间均衡性差、两组无法比较的研究; (5)疗效指标不规范或未详细报告治疗结果; (6)重复发表的文献, 数据前后不一致等无法利用的文献; (7)中英文以外的文献; (8)无法获取全文或文献数据不全且联系作者未得到回复。

1.2.3 结局指标测量: (1)实体肿瘤的疗效评价, 计算近期化疗有效率: 完全缓解率(complete remission, CR)+部分缓解率(partial remission, PR); (2)VEGF水平; (3)AFP; (4)1年生存率; (5)不良反应包括白细胞减少、血小板减少、血红蛋白(haematoglobin, HB)下降、恶心呕吐、肝功能损害、肾功能损害。

1.2.4 文献筛选: 由2位独立的研究者, 严格地按照纳入和排除标准进行文献筛选。经阅读文题和摘要, 排除明显不符合纳入标准的文献, 再进一步阅读全文确定最终纳入的研究, 并进行交叉核对。如遇分歧则进行讨论解决, 或者交由第3位研究者裁定。

1.2.5 数据提取: (1)研究的基本情况: 作者, 发表年限, 研究地点, 研究设计; (2)方法学: 隐藏

分配, 盲法, 撤出与退出, 标准的质量; (3)干预措施: 干预与对照措施的描述, 分配方法, 干预剂量, 干预时间, 干预次数; (4)结局指标包括近期化疗有效率、VEGF水平、AFP水平、1年生存率、不良反应(白细胞减少、血小板减少、HB下降、恶心呕吐、肝功能损害、肾功能损害)。

1.2.6 文献的质量评价: 按照Jadad对随机对照试验的质量评价标准对纳入的研究进行评价, 评价内容包括: (1)采用何种随机分配方法, 方法是否正确; (2)是否采用盲法, 盲法是否合适; (3)有无失访或退出相关处理。并采用Jadad质量计分法进行评分。

统计学处理 统计学分析采用Cochrane协作网提供的RevMan5.2软件。数据输入采用交叉核对法, 确保数据输入的准确无误。首先用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性分析, 检验水准为 $\alpha = 0.10$, $I^2 = 50\%$ 。若 $I^2 \leq 50\%$, 提示同质性较好, 研究结果之间的合并分析采用固定效应模型; 若 $I^2 > 50\%$, 提示存在统计学异质性, 研究结果之间的合并分析采用随机效应模型。对其异质性来源进行分析, 根据可能出现的异质性因素进行亚组分析, 必要时采用敏感性分析来分析检验结果的稳定性, 若异质性过大并不能判断其来源, 则放弃Meta分析改为描述性分析。计数资料采用风险比(risk ratio, RR)及其

■ 创新亮点

本研究严格按照Cochrane协作网推荐的系统评价步骤, 纳入了17个恩度联合TACE治疗原发性肝癌的临床随机对照试验, 系统评价和分析了国产恩度治疗原发性肝癌的疗效和安全性。

表 1 纳入文献一般特征表

纳入研究(年)	例数(R/C)	干预措施(R/C)	剂量与疗程
齐秀恒等 ^[5] 2008	30/30	恩度+TACE/TACE	术后化疗泵15 mg/d × 14 d × 2疗程
黄莹等 ^[6] 2008	20/20	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞
杜海军 ^[7] 2009	20/20	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞 × (1-3)疗程
高炳玉等 ^[8] 2010	20/20	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞
张宝南等 ^[9] 2010	20/20	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞
王永中 ^[10] 2011	24/24	恩度+TACE/TACE	术后15 mg/d × 14 d × 2疗程静滴
高峰等 ^[11] 2011	20/20	恩度+TACE/TACE	7.5 mg/(m ² ·d) × 14 d静滴
陈良峰 ^[12] 2011	20/20	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞+术后15 mg/d × 14 d静滴
徐强等 ^[13] 2012	20/20	恩度+TACE/TACE	(术中30 mg栓塞+术后d2, 15 mg/d × 5 d静滴) × (1-6)疗程
向华等 ^[14] 2012	40/42	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞 × 2疗程
周荣伟等 ^[15] 2013	21/18	恩度+TACE/TACE	(术中30 mg栓塞+术后d7, 15 mg/d × 14 d静滴) × (>2)疗程
周俭等 ^[16] 2013	20/20	恩度+TACE/TACE	术后15 mg/d × 14 d × 2疗程静滴
梁荣中 ^[17] 2013	26/26	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞 × (2-3)疗程
孙学栋等 ^[18] 2013	15/15	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞
江朝娜等 ^[19] 2013	26/20	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞
明志兵等 ^[20] 2013	20/20	恩度+TACE/TACE	术前15 mg/d × 2 d静滴+术中30 mg栓塞+术后15 mg/d × 3 d静滴
韩晓磊 ^[21] 2013	85/85	恩度+TACE/TACE	术前d2, 7.5 mg/(m ² ·d) × 7 d × (2-4)疗程

R: 治疗组; C: 对照组. TACE: 肝动脉栓塞化疗.

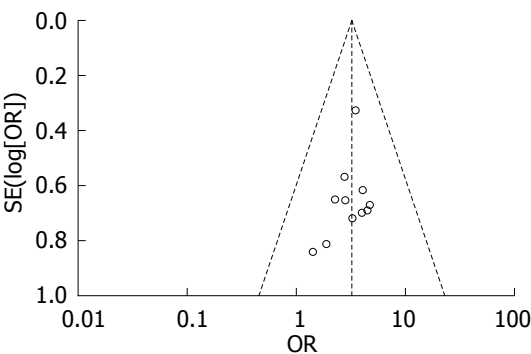


图 2 纳入研究发表偏倚表.

95%CI分析效应量, 计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)及其95%CI分析效应量. 采用漏斗图分析潜在的发表偏倚.

2 结果

2.1 纳入研究的一般情况 从PubMed、EMBASE、Cochrane、中国知网、万方和维普数据库中共检索文献295篇, 删除重复及题名不符者95篇后, 进行摘要阅读, 而后排除130篇; 剩余70篇进行全文阅读, 排除结局指标不符、肝癌术后、转移性肝癌、伪随机等文献后最终纳入17篇^[5-21]进行Meta分析. 17项研究均比较了两组患者间的基线情况, 具有可比性

($P>0.05$). 各研究基本情况如表1. 文献筛选流程及结果如图1.

2.2 纳入研究的方法学质量评价 对所有纳入研究的文献进行Jadad评分, 均为1-3分的低质量文献. 结果如表2.

2.3 纳入研究的发表偏倚 利用RevMan5.2软件绘制漏斗图来了解文献潜在的发表偏倚情况, 以各个研究的效应量大小(RR)为横轴, 并以各研究效应量的标准误(SE)为纵轴, 此漏斗图(图2)说明纳入的文献尚不存在发表偏倚.

2.4 分析结果

2.4.1 近期疗效有效率: 11项研究比较了恩度联合TACE与单纯TACE治疗中晚期原发性肝癌的有效率(CR+PR), 结果显示两组差异有统计学意义($RR = 3.20$, 95%CI: 2.25-4.54, $Z = 6.50$, $P<0.00001$), 说明恩度联合TACE治疗原发性肝癌患者的近期有效率是单纯使用TACE的3.2倍(图3).

2.4.2 术后3、7、21、28 d VEGF水平改变: 7项研究比较了TACE术后3 d恩度联合TACE与单纯TACE治疗中晚期原发性肝癌的VEGF水平, 结果显示两组差异有统计学意义[均数差(mean difference, MD) = -25.14, 95%CI: -47.06--3.22, $Z = 2.25$, $P = 0.02$]; 6项研究比较了TACE术后7 d

表 2 纳入研究的质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	实施盲法	有无随访	是否ITT分析	基线一致	不良反应	质量评分
齐秀恒等 ^[5] 2008	是	否	否	否	否	同质	提及	3
黄莹等 ^[6] 2008	是	否	否	否	否	同质	未提及	1
杜海军 ^[7] 2009	是	否	否	是	否	同质	未提及	2
高炳玉等 ^[8] 2010	是	否	否	否	否	同质	未提及	1
张宝南等 ^[9] 2010	是	否	否	否	否	同质	未提及	1
王永中 ^[10] 2011	是	否	否	否	否	同质	提及	1
高峰等 ^[11] 2011	是	否	否	是	否	同质	提及	2
陈良峰 ^[12] 2011	是	否	否	否	否	同质	提及	1
徐强等 ^[13] 2012	是	否	否	否	否	同质	提及	1
向华等 ^[14] 2012	是	否	否	是	否	同质	提及	3
周荣伟等 ^[15] 2013	是	否	否	是	否	同质	提及	2
周俭等 ^[16] 2013	是	否	否	否	否	同质	提及	1
梁荣中 ^[17] 2013	是	否	否	是	否	同质	提及	2
孙学栋等 ^[18] 2013	是	否	否	否	否	同质	未提及	1
江朝娜等 ^[19] 2013	是	否	否	否	否	同质	未提及	1
明志兵等 ^[20] 2013	是	否	否	是	否	同质	未提及	2
韩晓磊 ^[21] 2013	是	否	否	是	否	同质	提及	3

应用要点
恩度联合TACE治疗原发性肝癌疗效确切, 通过降低患者血清中VEGF的表达水平可显著提高原发性肝癌患者的近期有效率和1年生存率, 但此Meta分析的结果仅为中国人适宜。

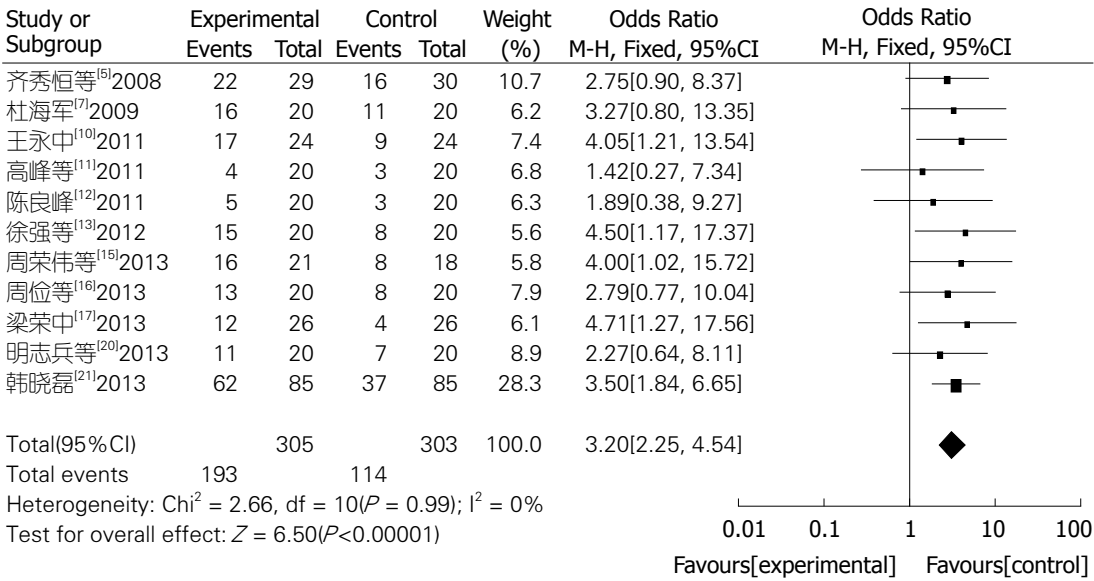


图 3 两组近期疗效有效率Meta分析图。

恩度联合TACE与单纯TACE治疗中晚期原发性肝癌的VEGF水平, 结果显示两组差异有统计学意义($MD = -71.83$, $95\%CI: -128.26--15.40$, $Z = 2.49$, $P = 0.01$); 3项研究比较了TACE术后21 d恩度联合TACE与单纯TACE治疗中晚期原发性肝癌的VEGF水平, 结果显示两组差异无统计学意义($MD = -125.19$, $95\%CI: -322.29-71.90$, $Z = 1.24$, $P = 0.21$), 但研究间存在较大的异质性; 8项研究比较了TACE术后28 d恩度联合TACE与单纯TACE治疗中晚期原发性肝癌的VEGF水平, 结果显示两组差异有统

计学意义($MD = -95.33$, $95\%CI: -146.88--43.77$, $Z = 3.62$, $P = 0.0003$); 综上说明与单用TACE相比, 恩度联合TACE可降低原发性肝癌患者术后3、7和28 d的VEGF水平(图4-7)。
2.4.3 1年生存率: 4项研究比较了恩度联合TACE与单纯TACE治疗中晚期原发性肝癌的1年生存率。结果显示两组差异有统计学意义($RR = 2.43$, $95\%CI: 1.13-5.26$, $Z = 2.26$, $P = 0.02$), 说明采取单纯TACE治疗的患者1年内的死亡风险是恩度联合TACE治疗的2.43倍(图8)。
2.4.4 AFP水平: 2项研究比较了恩度联合TACE

同行评价

本文方法合理，
结果可信，具有
一定的临床指导
意义。

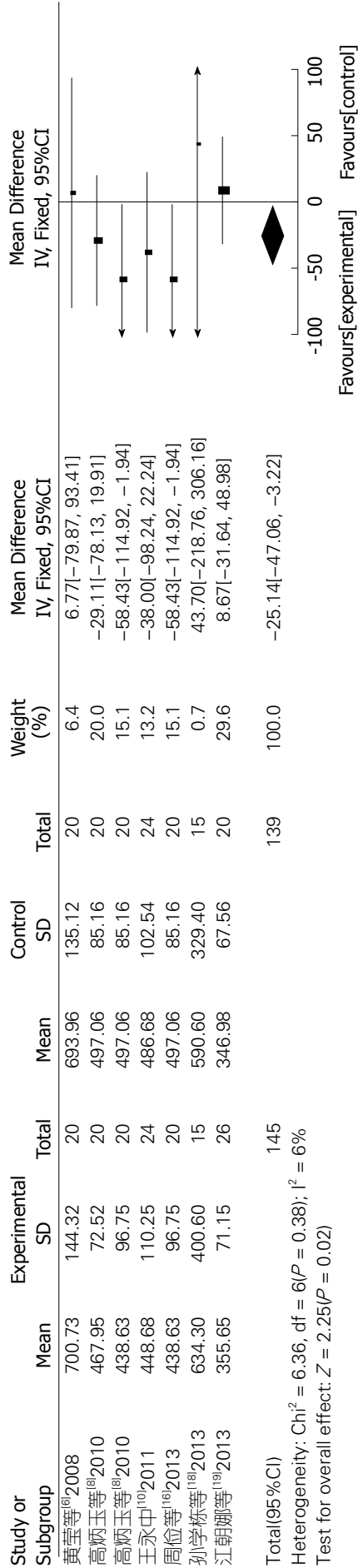


图 4 两组术后3 d VEGF水平改变Meta分析图. VEGF: 血管内皮生长因子.

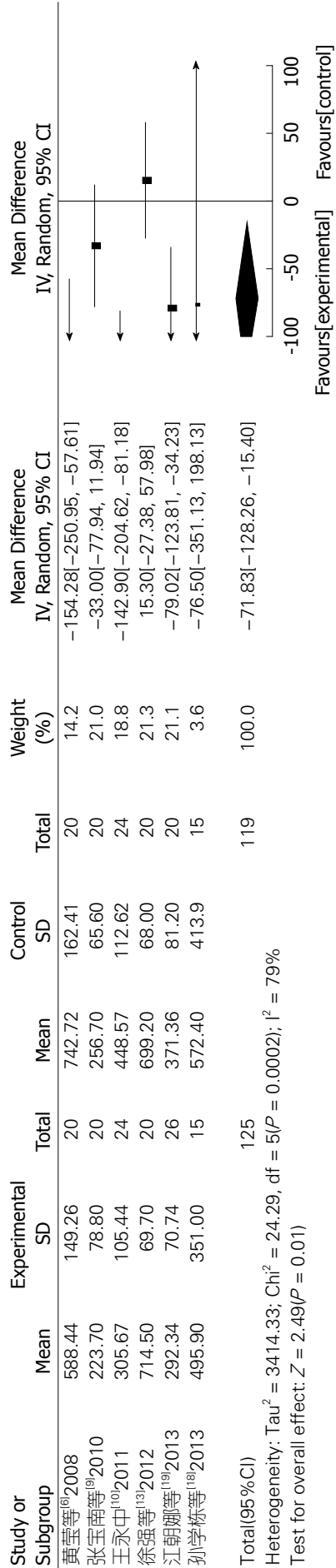


图 5 两组术后7 d VEGF水平改变Meta分析图. VEGF: 血管内皮生长因子.

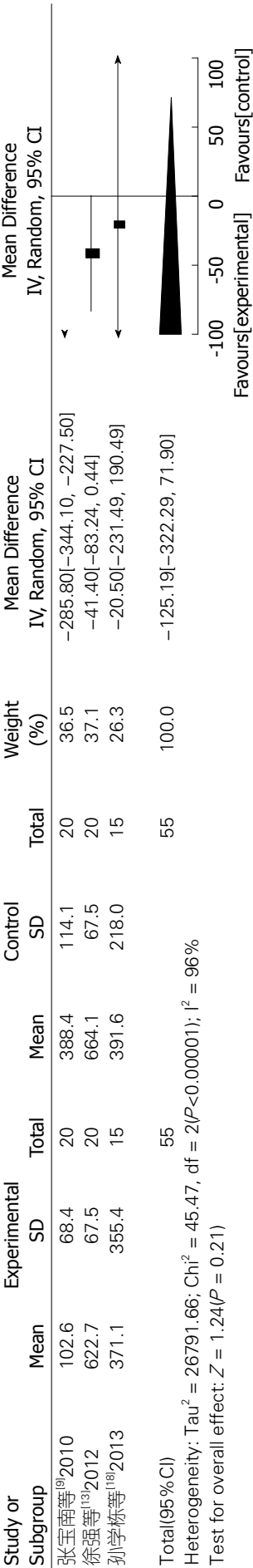


图 6 两组术后21 d VEGF水平改变Meta分析图. VEGF: 血管内皮生长因子.

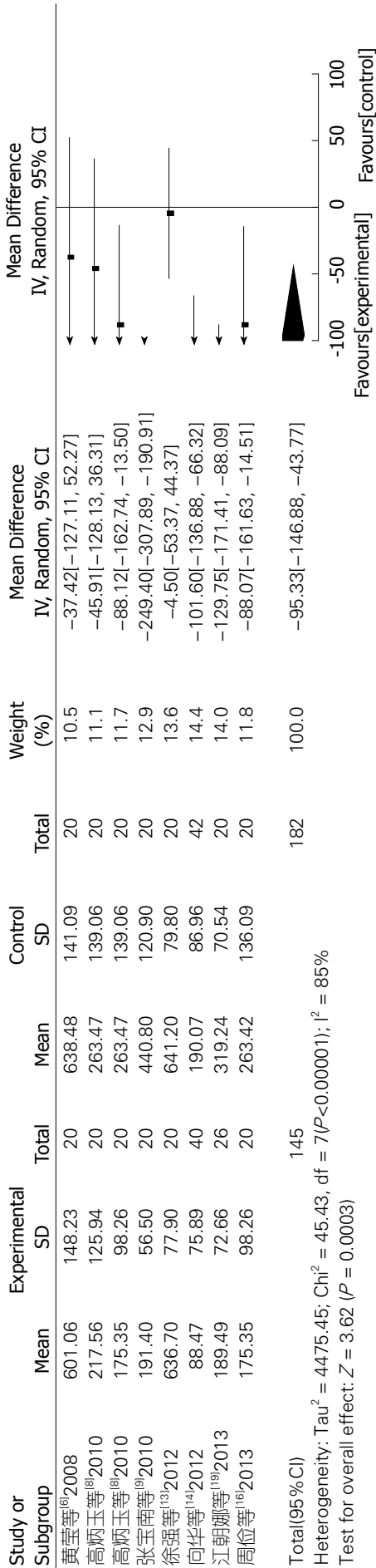


图 7 两组术后28 d VEGF水平改变Meta分析图. VEGF: 血管内皮生长因子.

与单纯TACE治疗中晚期原发性肝癌的AFP水平. 结果显示两组差异无统计学意义($MD = -50.57$, 95%CI: -155.64-54.51), $Z = 0.94$ ($P = 0.35$), 说明两组治疗后对AFP水平的降低无显著差异(图9).

2.4.5 不良反应: 5个研究比较了白细胞减少发生率, 结果显示: 两者差异没有统计学意义($RR = 0.97$, 95%CI: 0.55-1.73, $Z = 0.10$, $P = 0.92$); 4个研究比较了血小板减少发

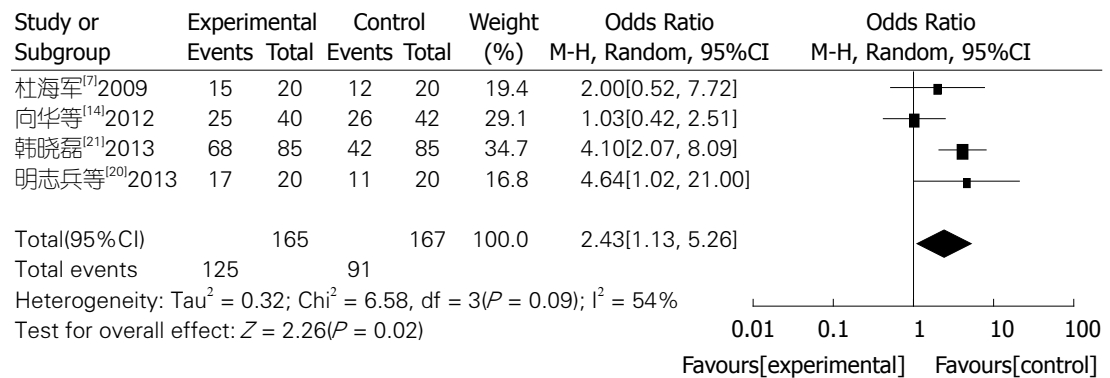


图 8 两组1年生存率Meta分析图.

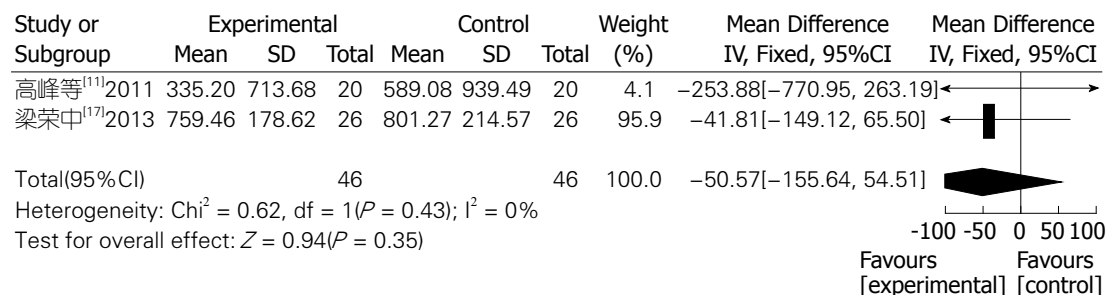


图 9 两组AFP水平Meta分析图. AFP: 甲胎蛋白.

生率, 结果显示: 两者差异没有统计学意义($RR = 0.87$, 95%CI: 0.46-1.64, $Z = 0.42$, $P = 0.67$); 4项研究比较了HB下降发生率, 结果显示: 两者差异没有统计学意义($RR = 1.05$, 95%CI: 0.57-1.94, $Z = 0.17$, $P = 0.87$); 4项研究比较了恶心呕吐发生率, 结果显示: 两者差异没有统计学意义($RR = 0.98$, 95%CI: 0.48-1.97, $Z = 0.07$, $P = 0.95$); 5项研究比较了肝功能损害发生率, 结果显示: 两者差异没有统计学意义($RR = 0.81$, 95%CI: 0.46-1.43, $Z = 0.73$, $P = 0.46$); 4项研究比较了肾功能损害发生率, 结果显示: 两者差异没有统计学意义($RR = 0.83$, 95%CI: 0.41-1.67, $Z = 0.52$, $P = 0.60$); 总之两组安全性方面差异无统计学意义(图10).

3 讨论

VEGF是目前所知道的最强的诱导肿瘤血管生成的细胞因子, 通过内皮细胞上特异性受体刺激内皮细胞增殖, 有利于血管生成. 恩度可以作用于VEGF的受体KDR, 阻止VEGF与内皮细胞结合, 进而阻断VEGF效应, 发挥抗血管生成的作用^[22]. 研究表明, 抗血管生成与栓塞治疗相结合, 可以增强肿瘤的栓塞疗效^[23]. 而且这一结论, 在本研究中也得到了验证.

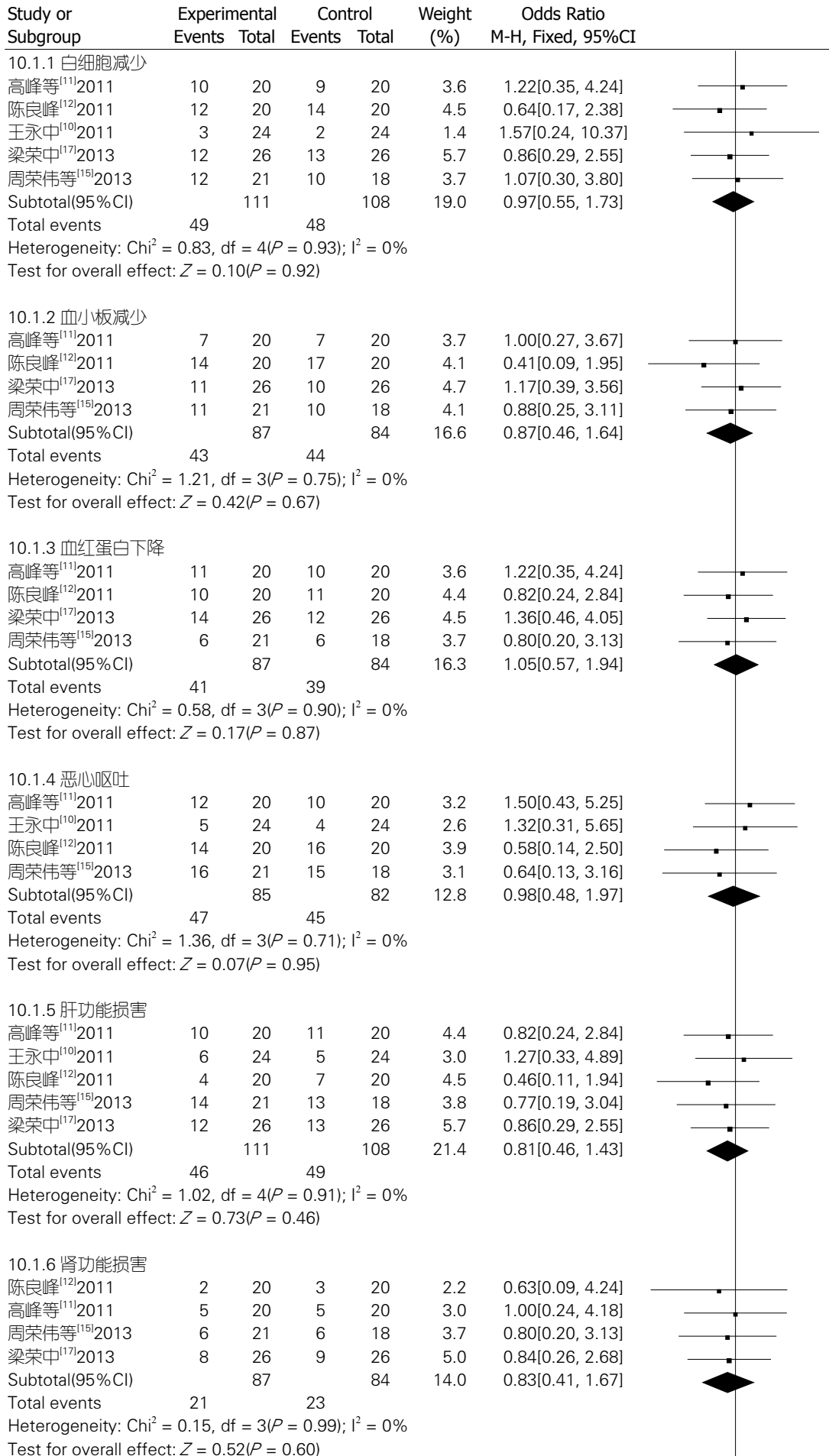
恩度联合TACE与单独使用TACE在原发

性肝癌疗效比较的Meta分析中显示, 其可显著提高原发性肝癌患者近期有效率($P < 0.00001$), 而且还可以显著提高患者的1年生存率($P = 0.02$). 通过比较术后3、7、21和28 d血清中VEGF的表达水平, Meta分析结果显示, 联合治疗组在术后3、7和28 d有低的VEGF表达, 而且和对照组比较具有统计学意义. 这正显示出了恩度可能通过降低VEGF水平而具有抗血管生成的活性. 在比较AFP水平上, 由于仅纳入了两项研究, 虽然没有统计学意义, 但结果有待斟酌. 在不良反应方面, 恩度与对照组安全性方面差异无统计学意义.

本文纳入的17项研究均为中文文献, 故Meta分析的结果仅为中国人适宜. 但本研究尚存在一定的局限性. 纳入的研究均为较低质量的文献, 存在一定的方法学偏倚; 纳入的研究均为小样本研究; 以后的研究应做到完全随机, 并尽量描述随机方法或采用多中心研究的方法; 因此, 作出这些结论前仍需纳入更多的高质量证据, 为临床医师提供决策依据.

4 参考文献

- 1 陈红云, 陈喆. 肝动脉化疗栓塞术联合其他疗法在肝癌治疗中的应用概述. 中西医结合学报 2008; 6: 422-426
- 2 王琨, 王幻, 路英菊. 肝动脉化疗栓塞术后不良反应及并发症的预见性护理. 医学影像学杂志 2009; 19:



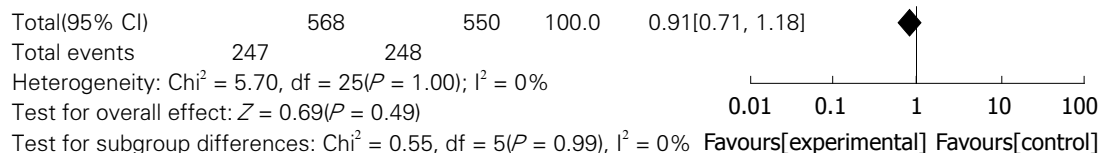


图 10 两组不良反应Meta分析图.

- 1165-1168
- 3 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. 中西医结合学报 2012; 12: 1341-1362
- 4 刘秀峰, 秦叔逵, 王琳, 钱军, 陈映霞, 何泽明, 龚新雷, 杨柳青. 恩度与化疗联合治疗多种晚期恶性肿瘤的临床观察. 临床肿瘤学杂志 2007; 12: 241-245, 250
- 5 齐秀恒, 武振明, 刘琪, 于士玉. 恩度肝动脉灌注联合介入化疗栓塞治疗中晚期肝癌的临床观察. 中国肿瘤临床 2008; 35: 5-7
- 6 黄莹, 邓钢, 郭金和, 何仕诚, 方文, 朱光宇, 李国昭, 丁慧娟, 沈志萍, 滕泉军. 动脉内皮抑制素联合化疗栓塞治疗原发性肝癌后血浆VEGF水平的动态观察. 肿瘤 2008; 28: 357-359
- 7 杜海军. 重组人血管内皮抑素联合肝动脉灌注化疗栓塞治疗中晚期肝癌的临床应用. 介入放射学杂志 2009; 18: 302-305
- 8 高炳玉, 刘玉, 夏立平, 郑武平, 陈国平. 重组人血管内皮抑制素联合肝动脉栓塞化疗治疗中晚期肝癌的临床应用. 海南医学院学报 2010; 16: 1569-1571
- 9 张宝南, 魏治鹏. 恩度联合肝动脉化疗栓塞对原发性肝癌血管内皮生长因子表达的影响. 海南医学 2010; 21: 9-11
- 10 王永中. 恩度静脉滴注联合介入化疗栓塞治疗中晚期肝癌的临床研究. 现代预防医学 2011; 38: 399-401
- 11 高峰, 黄祥忠, 沈炜, 任冬青, 韩进. 重组人血管内皮抑制素联合介入治疗肝细胞型肝癌的疗效及安全性. 山东医药 2011; 13: 35-36
- 12 陈良峰. 重组人血管内皮抑素治疗原发性肝癌的临床观察. 中国医学工程 2011; 19: 144-145
- 13 徐强, 黄优华, 石红建, 沈涛, 武洪林, 蒋立新, 宋蓓, 徐元丰. 肝动脉栓塞化疗联合恩度治疗原发性肝癌的临床研究. 实用临床医药杂志 2012; 16: 63-65
- 14 向华, 孙林. 加用重组人血管内皮抑素的TACE治疗对肝癌组织VEGF和MVD的影响. 临床肿瘤学杂志 2012; 17: 744-748
- 15 周荣伟, 肖永奇, 郭永红. 恩度联合TACE在中晚期原发性肝癌中的应用研究. 中国医药指南 2013; 29: 12-13
- 16 周俭, 朱应合, 杨迪. 肝动脉化疗栓塞术联合重组血管内皮抑制素治疗原发性肝癌的疗效观察. 中国现代医学杂志 2013; 36: 87-91
- 17 梁荣中. TACE联合重组人血管内皮抑制素介入治疗肝细胞癌临床分析. 中国热带医学 2013; 13: 484-486
- 18 孙学栋, 杜玉清, 陈伟建. 恩度对原发性肝癌TACE术后VEGF的影响. 实用肿瘤杂志 2013; 28: 41-44
- 19 江朝娜, 范平明. 重组人血管内皮抑制素联合TACE治疗对肝癌血管的影响. 中国热带医学 2013; 13: 1005-1007
- 20 明志兵, 丁文彬, 袁瑞凡, 金杰. 肝动脉化疗栓塞联合血管内皮抑素治疗肝癌的临床应用. 医学影像学杂志 2013; 23: 302-304, 309
- 21 韩晓磊. TACE联合恩度与单纯TACE治疗原发性肝癌疗效对比分析. 医药前沿 2013; 3: 80-81
- 22 Ling Y, Yang Y, Lu N, You QD, Wang S, Gao Y, Chen Y, Guo QL. Endostar, a novel recombinant human endostatin, exerts antiangiogenic effect via blocking VEGF-induced tyrosine phosphorylation of KDR/Flk-1 of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361: 79-84 [PMID: 17644065]
- 23 Wang Z, Li Z. Antiangiogenic therapy combined with TACE - more beneficial therapeutic effect in HCC. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1153-1154 [PMID: 20518755 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04289.x]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

