TACE联合局部消融术治疗不可切除原发性肝癌有效性与安全性的网状Meta分析Δ

田　塬[1,2*]，唐贵菊[3]，李　波[4]，李亚玲[2#]（1.自贡市第四人民医院药剂科，四川 自贡　643000；2.西南医科大学附属医院药学部，四川 泸州　646000；3.资阳市第一人民医院药学部，四川 资阳　641300；4.西南医科大学附属医院肝胆外科，四川 泸州　646000）

中图分类号　R979.1；R454　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）22-2779-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.22.19

摘　要　目的　系统评价经动脉化疗栓塞术（TACE）联合局部消融术治疗不可切除原发性肝癌（PLC）的有效性和安全性，为临床合理治疗提供循证参考。**方法**　计算机检索中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Embase、Cochrane图书馆、ClinicalTrials、Web of Science、Ovid、SinoMed，收集TACE联合局部消融术（试验组）对比TACE（对照组）的随机对照试验（RCT）；筛选文献、提取资料后采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评价工具对纳入文献进行质量评价；采用Stata14.0软件进行Meta分析。**结果**　共纳入39项RCT，共计2 294例患者，涉及TACE、TACE+射频消融（RFA）、TACE+微波消融（MWA）、TACE+无水乙醇注射（PEI）、TACE+冷冻消融（CRA）、TACE+高强度超声聚焦消融（HIFU）6种干预措施，以及铂类、蒽环类、嘧啶类似物及多肽类4种化疗药物。Meta分析结果显示，客观缓解率方面，以TACE+RFA、TACE+HIFU、TACE+MWA较高；1年生存率方面，以TACE+PEI、TACE+HIFU、TACE+MWA较高；2年生存率方面，以TACE+HIFU、TACE+MWA、TACE+PEI较高；3年生存率方面，以TACE+HIFU、TACE+PEI、TACE+RFA较高；安全性方面，以TACE+MWA、TACE+RFA、TACE较高。TACE+MWA中，4种化疗药物的疗效比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　对于不可切除PLC患者，TACE+MWA的疗效和安全性均较好，为最佳组合；TACE+MWA中4种化疗药物的疗效均较好，可个性化选择适宜的化疗药物。

关键词　原发性肝癌；不可切除；经动脉化疗栓塞术；局部消融术；Meta分析；疗效；安全性

Network meta-analysis for efficacy and safety of TACE combined with local ablation in the treatment of unresectable primary liver cancer

TIAN Yuan[1,2], TANG Guiju[3], LI Bo[4], LI Yaling[2] (1. Dept. of Pharmacy, Zigong Fourth People's Hospital, Sichuan Zigong 643000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 3. Dept. of Pharmacy, Ziyang Municipal First People's Hospital, Sichuan Ziyang 641300, China; 4. Dept. of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with local ablation in the treatment of unresectable primary liver cancer (PLC), and to provide evidence-based reference for rational clinical treatment. **METHODS** Retrieved from CNKI, Wanfang Data, VIP, PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials, Web of Science, Ovid and SinoMed, randomized controlled trial (RCT) about TACE combined with local ablation (trial group) versus TACE (control group) were collected. After screening the literature and extracting the data, the bias risk assessment tool recommended by the Cochrane System Evaluator Manual 5.1.0 was used to evaluate the quality of the included literature; Stata14.0 software was used for meta-analysis. **RESULTS** A total of 39 RCTs were included, including 2 294 patients, involving 6 interventions, i.e. TACE, TACE + radiofrequency ablation (RFA), TACE + microwave ablation (MWA), TACE + absolute ethanol injection (PEI), TACE + cryoablation (CRA), TACE + high-intensity ultrasound focused ablation (HIFU), and 4 chemotherapeutic drugs, i.e. platinum, anthracycline, pyrimidine analogues, and polypeptides. The results of meta-analysis showed that in terms of objective remission rate, TACE+RFA, TACE+HIFU and TACE+MWA were higher; in terms of 1-year survival rate, TACE+PEI, TACE+HIFU and TACE+MWA were higher; in terms of 2-year survival rate, TACE+HIFU, TACE+MWA and TACE+PEI were higher; in terms of 3-year survival rate, TACE+HIFU, TACE+PEI and TACE+RFA were higher; in terms of security, TACE+MWA, TACE+RFA and TACE were higher; there was no significant difference in the efficacy of 4 chemotherapeutic drugs in TACE+MWA ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** For patients with unresectable PLC, TACE+

Δ**基金项目**　国家自然科学基金资助项目（No.81803019）

＊**第一作者**　药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：643295494@qq.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0830-3165762。E-mail：lylapothecary@swmu.edu.cn

MWA has good efficacy and safety, which is the best combination; the 4 chemotherapeutic drugs in TACE+MWA are all effective, and suitable chemotherapeutic drugs can be selected individually.

KEYWORDS primary liver cancer; unresectable; transcatheter arterial chemoembolization; local ablation; meta-analysis; efficacy; safety

原发性肝癌（primary liver cancer，PLC）主要由肝细胞癌（hepatic cellular cancer，HCC）、肝内胆管癌及其他罕见类型组成[1]。2020年全球新增PLC患者约90.6万例，死亡病例83万例；而我国肝癌致死人数约39万例，占癌症总死亡人数的12.4%[1]。手术切除术是早期肝癌的根治性治疗手段，但由于技术不成熟和肝癌较强的隐匿性，其早期诊断较困难，多数患者确诊时已是中晚期[2]。

经动脉化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）指用化疗药联合微粒、微球等组成栓塞剂，选择性栓塞肿瘤组织处血管来阻断肿瘤的血供，利用组织缺血和化疗药的细胞毒性作用进行治疗。常用的化疗药包括铂类、蒽环类、多肽类、嘧啶类似物、大环内酯类、喜树碱类。但因中期PLC的异质性及TACE所致药物不良反应发生率较高，使得TACE的实际疗效不如预期。有研究认为，TACE联合局部消融术能增加PLC患者的生存率、降低复发率且安全性较好[3]，被推荐用于不能手术切除、直径3～7 cm的单发性或多发性HCC[2]。但临床有关TACE联合局部消融术的最佳组合及TACE中不同化疗药物对疗效的影响等问题，仍存在争议。基于频率学框架，本研究采用网状Meta分析筛选了TACE联合局部消融术治疗不可切除PLC的最佳组合，并对最佳组合中化疗药物的疗效进行Meta分析，旨在为临床合理治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入的文献为随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）。语种限制为中文和英文。

1.1.2 研究对象 经影像学检查或甲胎蛋白水平或病理诊断为PLC；所有患者均不能或不愿接受手术切除；肝功能Child分级为A/B级；患者性别、年龄、国籍均不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者采用TACE；试验组患者采用TACE联合局部消融术。

1.1.4 结局指标 结局指标包括客观缓解率（objective remission rate，ORR），1、2、3年生存率和不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准为：（1）回顾性研究、动物实验、Ⅰ期临床试验、自身对照、开放性研究；（2）经验总结类文献；（3）数据无法合并或缺失的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Embase、Cochrane图书馆、ClinicalTrials、Web of Science、Ovid、SinoMed。中文检索词为“原发性肝癌”“肝癌”“经动脉化疗栓塞术”“局部消融”“随机对照试验”“随机”等；英文检索词为“primary liver cancer”“hepatocellular carcinoma”“transcatheter arterial chemoembolization”“TACE”“local ablation”“randomized controlled trial”“random”等。检索时限为各数据库建库起到2021年11月11日。采用主题词结合自由词进行检索，同时手工检索纳入研究的参考文献。

1.3 文献筛选、资料提取及质量评价

由2位研究者按纳入与排除标准筛选文献，如有分歧，则由第3位研究者进行裁定。资料提取包括：基本信息、治疗方案、患者信息、结局指标等。按Cochrane系统评价手册5.1.0中的风险偏倚评估工具对纳入文献质量进行评价[4]。

1.4 统计学方法

使用Stata 14.0软件进行Meta分析。二分类变量采用比值比（odds ratio，OR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示。采用Stata 14.0软件绘制不同干预措施的网络证据关系图、校正比较漏斗图并进行概率累积排序，曲线下面积越大，表示干预措施在结局指标的排序越靠前，发生可能性越高。若研究间存在闭合环，需进行一致性检验，若该检验的$P>0.05$，采用一致性模型进行分析；反之，则采用不一致性模型进行分析。若研究间未形成闭合环，表明仅存在间接比较结果，默认在一致性模型下进行分析。采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究基本信息

初检共得到相关文献2 184篇，经阅读标题、摘要及全文后，共纳入39篇文献[5-43]，均为双臂试验，共计2 294例患者，其中试验组1 170例、对照组1 124例。文献筛选流程见图1，纳入研究基本信息见表1。

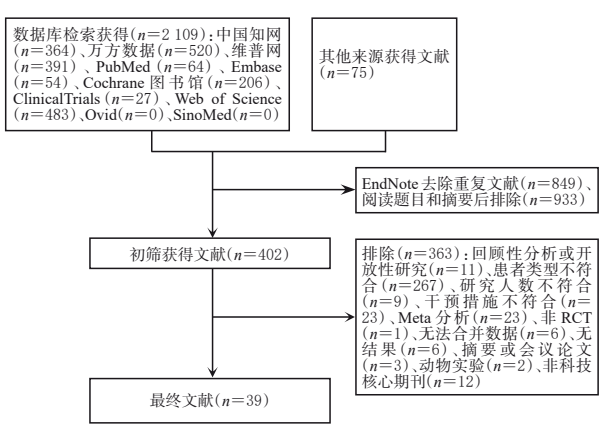


图1 文献筛选流程图

表1　纳入文献基本信息

第一作者及发表年份	组别	干预措施	年龄/岁	性别(男性/女性)/例	TACE化疗方案	随访时长/年	结局指标
刘剑飞 2021[5]	试验组	TACE+RFA	47.68±4.82	40/23	洛铂50 mg/m²+表阿霉素20～40 mg/m²	2	①②③⑤
	对照组	TACE	47.32±5.29	37/26			
温建生 2015[6]	试验组	TACE+RFA	51.3±12.2	32/25	奥沙利铂130 mg/m²+吡喃阿霉素25～40 mg/m²	3	①②③④
	对照组	TACE	51.6±11.5	33/24			
刘廷洲 2013[7]	试验组	TACE+RFA	58.4±9.9	19/8	吡喃阿霉素60～70 mg+丝裂霉素8～10 mg+顺铂50 mg	未提及	①
	对照组	TACE	60.8±9.1	21/7			
王华 2013[8]	试验组	TACE+RFA	50.9±9.5	未提及	丝裂霉素4～10 mg+卡铂25～100 mg+表阿霉素10～30 mg	3	①②③④⑤
	对照组	TACE	50.9±9.5	未提及			
郑志勇 2014[9]	试验组	TACE+RFA	32～73	未提及	表阿霉素30～50 mg+奥沙利铂100～150 mg+丝裂霉素10 mg	3	①②③④⑤
	对照组	TACE	32～73	未提及			
祝普利 2018[10]	试验组	TACE+RFA	59.2±11.5	45/17	吡喃阿霉素20～40 mg+丝裂霉素6～12 mg+奥沙利铂60～120 mg	3	①②③④
	对照组	TACE	58.5±10.7	47/15			
李艳民 2021[11]	试验组	TACE+RFA	58.94±10.65	35/24	顺铂60～100 mg+阿霉素20～80 mg+丝裂霉素10～20 mg+5-氟尿嘧啶500～1 000 mg	1.5	①⑤
	对照组	TACE	59.13±12.74	38/21			
蒋雪超 2015[12]	试验组	TACE+RFA	63.65±9.31	17/13	奥沙利铂100～150 mg+替加氟1.0 g+吡喃阿霉素40～60 mg	2	①②③⑤
	对照组	TACE	62.18±9.07	16/14			
莫庆国 2017[13]	试验组	TACE+RFA	未提及	39/22	5-氟尿嘧啶500 mg/m²+奥沙利铂130 mg/m²+吡喃阿霉素	3	①②③④
	对照组	TACE	未提及	35/21			
王艳 2017[14]	试验组	TACE+RFA	50.13±8.75	28/8	奥沙利铂50～100 mg+阿霉素20～40 mg+5-氟尿嘧啶1 000 ～1 500 mg	2	①②③⑤
	对照组	TACE	49.47±9.13	26/10			
王海增 2018[15]	试验组	TACE+RFA	56.97±7.49	29/16	奥沙利铂200 mg+5-氟尿嘧啶2 000 mg	3	①②③④
	对照组	TACE	55.26±7.82	30/15			
Sheta 2016[16]	试验组	TACE+RFA	未提及	未提及	阿霉素50～100 mg	0.5	①⑤
	对照组	TACE	未提及	未提及			
刘坤 2018[17]	试验组	TACE+RFA	47.19±9.34	50/54	表阿霉素	未提及	①⑤
	对照组	TACE	45.49±8.49	37/39			
Othman 2014[18]	试验组	TACE+RFA	45～70	未提及	阿霉素50 mg	1	①②
	对照组	TACE	45～70	未提及			
李权 2015[19]	试验组	TACE+RFA	29～78	未提及	丝裂霉素6～10 mg+吡喃阿霉素40～50 mg	3	①②③④⑤
	对照组	TACE	29～78	未提及			
张伟 2017[20]	试验组	TACE+RFA	27～66	未提及	吡喃阿霉素40 mg+丝裂霉素8 mg	3	①②③④
	对照组	TACE	27～66	未提及			
熊锦华 2013[21]	试验组	TACE+RFA	73.4±4.5	20/15	表阿霉素+5-氟尿嘧啶+丝裂霉素	2	①②③⑤
	对照组	TACE	74.2±5.6	21/14			
邓梨平 2012[22]	试验组	TACE+RFA	49±21.6	27/5	5-氟尿嘧啶750～1 000 mg+吡喃阿霉素10～30 mg+丝裂霉素2～10 mg	2	①②③
	对照组	TACE	50±20.4	25/5			
李本科 2020[23]	试验组	TACE+RFA	35～78	未提及	吡喃阿霉素10 mg+5-氟尿嘧啶250 mg	2	①②③
	对照组	TACE	35～78	未提及			
徐丽丽 2016[24]	试验组	TACE+RFA	52.9±5.4	28/10	吡喃阿霉素+表阿霉素+5-氟尿嘧啶	2	①②③④⑤
	对照组	TACE	53.4±6.8	27/7			
张慧贤 2017[25]	试验组	TACE+MWA	57.4±6.5	63/54	奥沙利铂100 mg	2	①②③
	对照组	TACE	58.2±6.3	65/52			
刘顺帆 2020[26]	试验组	TACE+MWA	52.61±10.04	29/7	奥沙利铂+表阿霉素	未提及	①⑤
	对照组	TACE	51.49±10.14	27/9			
张世杰 2013[27]	试验组	TACE+MWA	52.10±1.64	48/12	奥沙利铂50～150 mg+阿霉素30～50 mg	2.5	①②③
	对照组	TACE	55.57±1.76	33/9			
Li 2016[28]	试验组	TACE+MWA	35～67	未提及	5-氟尿嘧啶500～1 000 mg+顺铂40～60 mg+表阿霉素10～20 mg+吉西他滨10～20 mg	2	①②③
	对照组	TACE	35～67	未提及			
郭欢庆 2015[29]	试验组	TACE+MWA	35～67	26/16	表阿霉素10～20 mg+顺铂40～60 mg+5-氟尿嘧啶500～1 000 mg	2	①②③
	对照组	TACE	35～67	24/18			
刘建平 2018[30]	试验组	TACE+MWA	52.26±6.99	23/22	表阿霉素60 mg/m²+5-氟尿嘧啶15 mg/kg+奥沙利铂85 mg/m²	3	②③④⑤
	对照组	TACE	53.12±7.65	21/24			
安建立 2018[31]	试验组	TACE+MWA	54.3±5.8	25/12	5-氟尿嘧啶150 mg/m²+表阿霉素30 mg/m²+丝裂霉素10 mg	3	①②③⑤
	对照组	TACE	56.0±6.2	22/13			
金诗湘 2005[32]	试验组	TACE+MWA	49.3±11.4	25/8	表阿霉素或吡喃阿霉素50～60 mg+丝裂霉素10～14 mg+5-氟尿嘧啶1 000～1 250 mg	1	②
	对照组	TACE	46.5±11.5	30/9			
戴明恒 2009[33]	试验组	TACE+PEI	43～77	18/7	顺铂60～80 mg+丝裂霉素10 mg+5-氟尿嘧啶750～1 000 mg+四氢叶酸钙200 mg	2	①②③
	对照组	TACE	43～77	15/7			

①：ORR；②：1年生存率；③：2年生存率；④：3年生存率；⑤：不良反应发生率；RFA：射频消融；MWA：微波消融；PEI：无水乙醇注射；CRA：冷冻消融；HIFU：高强度超声聚集消融

续表1

第一作者及发表年份	组别	干预措施	年龄/岁	性别(男性/女性)/例	TACE化疗方案	随访时长/年	结局指标
邱少敏 2011[34]	试验组	TACE+PEI	31～76	23/1	表阿霉素60～80 mg+顺铂60～100 mg+5-氟尿嘧啶750～1 000 mg	1	①②⑤
	对照组	TACE	38～75	23/3			
Becker 2005[35]	试验组	TACE+PEI	47～76	20/7	丝裂霉素10 mg	2	①②③
	对照组	TACE	48～79	21/4			
Yang 2018[36]	试验组	TACE+PEI	54.29±11.87	25/6	表阿霉素50 mg	1	①②⑤
	对照组	TACE	54.16±13.42	49/8			
Kato 1994[37]	试验组	TACE+PEI	44～78	15/9	阿霉素30～60 mg或表阿霉素45～90 mg	3	②③④
	对照组	TACE	44～78	13/9			
Bartolozzi 1995[38]	试验组	TACE+PEI	65.3±6.2	19/7	阿霉素20～70 mg	3	①②③④
	对照组	TACE	66.1±4.9	22/5			
文宠佩 2018[39]	试验组	TACE+CRA	53.2±12.3	35/8	洛铂30 mg/m^2	2	①②③⑤
	对照组	TACE	54.8±10.2	37/6			
徐伟 2019[40]	试验组	TACE+CRA	55.22±13.88	18/13	雷替曲塞2.5 mg/m^2	未提及	①⑤
	对照组	TACE	55.22±13.88	20/11			
何远春 2019[41]	试验组	TACE+CRA	52.24±11.21	40/5	阿奇霉素25～50 mg+顺铂10～40 mg	2	①②③⑤
	对照组	TACE	53.35±10.34	39/6			
白广德 2008[42]	试验组	TACE+CRA	50.7±13.8	27/5	平阳霉素8 mg+吉西他滨800 mg+顺铂60 mg/m^2	1	①②⑤
	对照组	TACE	49.5±14.2	24/6			
Li 2010[43]	试验组	TACE+HIFU	29～75	36/8	顺铂80～120 mg+阿霉素40～60 mg	3	①②③④
	对照组	TACE	30～69	35/10			

2.2 纳入文献质量评价结果

所有研究均为RCT[5－43]。17项研究采用随机数字表法[5,10－11,13－15,17,20－21,23,25－26,30－31,35,40－41]，3项研究选择了不恰当的随机方法[32,37,43]；9项研究文献数据部分缺失[6,10,25,28－29,32－33,37,43]。结果见图2。

2.3 网状Meta分析结果

2.3.1 ORR 36项研究报道了ORR[5－29,31,33－36,38－43]，包括TACE+RFA、TACE+MWA、TACE+PEI、TACE+CRA、TACE+HIFU、TACE 6种干预措施，未形成闭合环，详见图3。

网状Meta分析结果显示，与对照组比较，试验组中使用TACE+RFA[OR＝3.21，95%CI(2.56，4.02)]、TACE+MWA[OR＝3.12，95%CI(2.17，4.49)]、TACE+PEI[OR＝3.10，95%CI(1.63，5.90)]、TACE+CRA[OR＝1.79，95%CI(1.07，3.01)]、TACE+HIFU[OR＝3.33，95%CI(1.37，8.09)]患者的ORR显著增加；与TACE+CRA比较，TACE+RFA[OR＝1.79，95%CI(1.02，3.15)]患者的ORR显著增加，详见图4。

网状Meta排序结果显示，ORR的曲线下面积由高到低依次为：TACE+RFA(0.706)＞TACE+HIFU(0.703)＞TACE+MWA(0.675)＞TACE+PEI(0.658)＞TACE+CRA(0.254)＞TACE(0.004)。

2.3.2 1年生存率 33项研究报道了1年生存率[5－6,8－10,12－15,18－25,27－39,41－43]，包括TACE+RFA、TACE+MWA、TACE+PEI、TACE+CRA、TACE+HIFU、TACE 6种干预措施，未形成闭合环(图略)。

网状Meta分析结果显示，与对照组比较，试验组中使用TACE+RFA[OR＝2.74，95%CI(2.08，3.61)]、TACE+MWA[OR＝2.89，95%CI(2.02，4.15)]、TACE+PEI[OR＝3.66，95%CI(2.10，6.38)]、TACE+CRA[OR＝2.77，95%CI(1.50，5.12)]、TACE+HIFU[OR＝3.05，95%CI(1.26，7.38)]患者的1年生存率显著增加，详见图5。

网状Meta排序结果显示，1年生存率的曲线下面积由高到低依次为：TACE+PEI(0.788)＞TACE+HIFU(0.610)＞TACE+MWA(0.567)＞TACE+CRA(0.535)＞TACE+RFA(0.498)＞TACE(0.001)。

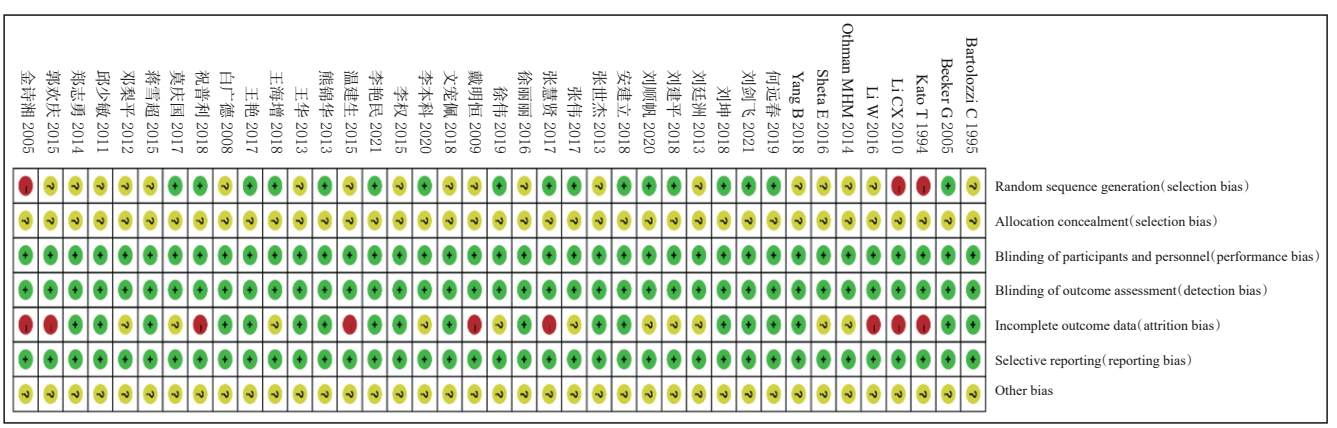


图2 纳入文献的偏倚风险图

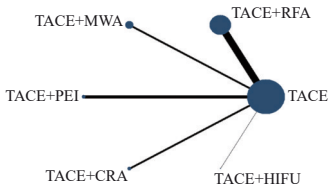


图3　ORR的网络证据关系图

TACE+RFA					
1.03(0.67,1.58)	TACE+MWA				
1.03(0.52,2.04)	1.01(0.48,2.10)	TACE+PEI			
1.79(1.02,3.15)[a]	1.74(0.92,3.28)	1.73(0.76,3.96)	TACE+CRA		
0.96(0.39,2.40)	0.94(0.36,2.44)	0.93(0.31,2.78)	0.54(0.19,1.50)	TACE+HIFU	
3.21(2.56,4.02)[a]	3.12(2.17,4.49)[a]	3.10(1.63,5.90)[a]	1.79(1.07,3.01)[a]	3.33(1.37,8.09)[a]	TACE

a：与对照组比较，$P<0.05$

图4　ORR的网状Meta分析结果[OR（95%CI）]

TACE+RFA					
0.95(0.60,1.49)	TACE+MWA				
0.75(0.40,1.39)	0.79(0.41,1.53)	TACE+PEI			
0.99(0.51,1.94)	1.04(0.51,2.13)	1.32(0.58,3.02)	TACE+CRA		
0.90(0.36,2.27)	0.95(0.37,2.47)	1.20(0.42,3.42)	0.91(0.31,2.67)	TACE+HIFU	
2.74(2.08,3.61)[a]	2.89(2.02,4.15)[a]	3.66(2.10,6.38)[a]	2.77(1.50,5.12)[a]	3.05(1.26,7.38)[a]	TACE

a：与对照组比较，$P<0.05$

图5　1年生存率的网状Meta分析结果[OR（95%CI）]

2.3.3　2年生存率　28项研究报道了2年生存率[5—6,8—10,12—15,19—25,27—31,33,35,37—39,41,43]，包括TACE+RFA、TACE+MWA、TACE+PEI、TACE+CRA、TACE+HIFU、TACE 6种干预措施，未形成闭合环（图略）。

网状Meta分析结果显示，与对照组比较，试验组中使用TACE+RFA[OR=2.51，95%CI（1.99，3.17）]、TACE+MWA[OR=3.83，95%CI（2.64，5.56）]、TACE+PEI[OR=3.26，95%CI（1.74，6.11）]、TACE+CRA[OR=2.30，95%CI（1.25，4.21）]、TACE+HIFU[OR=5.43，95%CI（2.00，14.75）]患者的2年生存率显著增加，详见图6。

TACE+RFA					
0.66(0.42,1.02)	TACE+MWA				
0.77(0.39,1.51)	1.18(0.57,2.44)	TACE+PEI			
1.09(0.57,2.09)	1.67(0.82,3.40)	1.42(0.59,3.40)	TACE+CRA		
0.46(0.17,1.29)	0.71(0.24,2.05)	0.60(0.18,1.96)	0.42(0.13,1.36)	TACE+HIFU	
2.51(1.99,3.17)[a]	3.83(2.64,5.56)[a]	3.26(1.74,6.11)[a]	2.30(1.25,4.21)[a]	5.43(2.00,14.75)[a]	TACE

a：与对照组比较，$P<0.05$

图6　2年生存率的网状Meta分析结果[OR（95%CI）]

网状Meta排序结果显示，2年生存率的曲线下面积由高到低依次为：TACE+HIFU（0.878）>TACE+MWA（0.766）>TACE+PEI（0.618）>TACE+RFA（0.387）>TACE+CRA（0.350）>TACE（0.001）。

2.3.4　3年生存率　13项研究报道了3年生存率[6,8—10,13,15,19—20,24,30,37—38,43]，包括TACE+RFA、TACE+MWA、TACE+PEI、TACE+HIFU、TACE 5种干预措施，未形成闭合环（图略）。

网状Meta分析结果显示，与对照组比较，试验组中使用TACE+RFA[OR=3.17，95%CI（2.09，4.79）]、TACE+MWA[OR=2.74，95%CI（1.06，7.09）]、TACE+PEI[OR=4.24，95%CI（1.57，11.42）]、TACE+HIFU[OR=20.53，95%CI（2.46，171.46）]患者的3年生存率显著增加，详见图7。

TACE+RFA				
1.16(0.41,3.27)	TACE+MWA			
0.75(0.26,2.16)	0.65(0.16,2.55)	TACE+PEI		
0.15(0.02,1.34)	0.13(0.01,1.36)	0.21(0.02,2.15)	TACE+HIFU	
3.17(2.09,4.79)[a]	2.74(1.06,7.09)[a]	4.24(1.57,11.42)[a]	20.53(2.46,171.46)[a]	TACE

a：与对照组比较，$P<0.05$

图7　3年生存率的网状Meta分析结果[OR（95%CI）]

网状Meta排序结果显示，3年生存率的曲线下面积由高到低依次为：TACE+HIFU（0.954）>TACE+PEI（0.634）>TACE+RFA（0.488）>TACE+MWA（0.418）>TACE（0.006）。

2.3.5　不良反应发生率　20项研究报道了不良反应发生率[5,8—9,11—12,14,16—17,19,21,24,26,30—31,34,36,39—42]，包括TACE+RFA、TACE+MWA、TACE+PEI、TACE+CRA、TACE 5种干预措施，未形成闭合环（图略）。

网状Meta分析结果显示，两组患者的不良反应发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），详见图8。

TACE+PEI				
4.00(0.26,62.55)	TACE+CRA			
4.89(0.45,53.42)	1.22(0.31,4.74)	TACE		
6.02(0.46,78.54)	1.50(0.29,7.93)	1.23(0.48,3.14)	TACE+RFA	
17.21(0.70,421.51)	4.30(0.35,53.40)	3.52(0.42,29.45)	2.86(0.28,29.13)	TACE+MWA

图8　不良反应发生率的网状Meta分析结果[OR（95%CI）]

网状Meta排序结果显示，不良反应发生率的曲线下面积由高到低依次为：TACE+PEI（0.901）>TACE+CRA（0.580）>TACE（0.508）>TACE+RFA（0.390）>TACE+MWA（0.121）。

2.4　Meta分析结果

以ORR和1年、2年生存率的曲线下面积排序均靠前的TACE+MWA组合纳入的RCT进行Meta分析，本研究共有8篇文献[25—32]涉及TACE+MWA，包括铂类、蒽环类、嘧啶类似物及多肽类4种化疗药物。按用药不同进行的亚组分析结果显示，TACE+MWA中，不同化疗药物均可明显提高患者的ORR和1年、2年生存率，各亚组间比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），详见图9。

2.5　发表偏倚分析

以ORR指标绘制倒漏斗图。结果显示，各研究散点均分布在倒漏斗图范围内，且对称性强，提示本研究存在发表偏倚可能性较低，详见图10。

3　讨论

本研究结果显示，在ORR方面，可能以TACE+RFA最佳；生存率方面，1年生存率可能以TACE+PEI最佳，2年、3年生存率可能以TACE+HIFU最佳；安全性方面，以TACE+MWA最佳。患者的不良反应主要源于TACE和局部消融：TACE过程中肝动脉栓塞可导致局部组织缺血、坏死，引起患者发热、疼痛；而恶心、呕吐等不良反应主要与TACE中使用的化疗药物有关[3]。

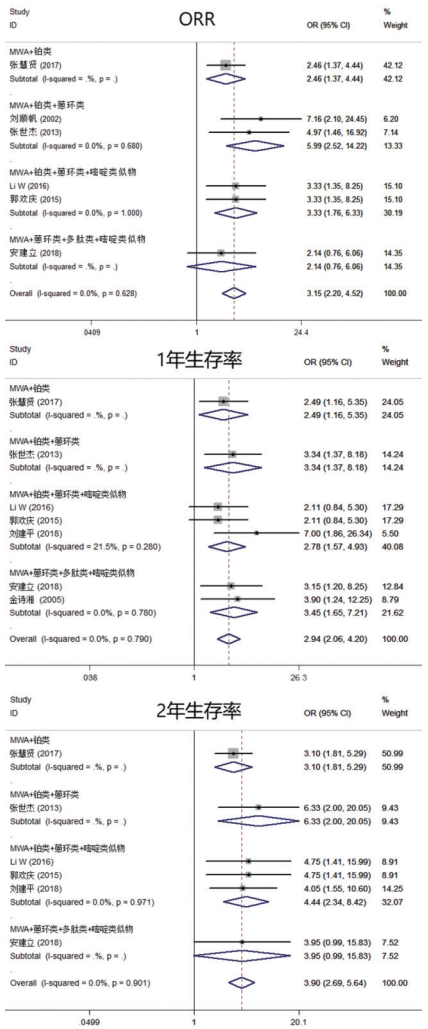


图9　TACE+MWA中各亚组的Meta分析森林图

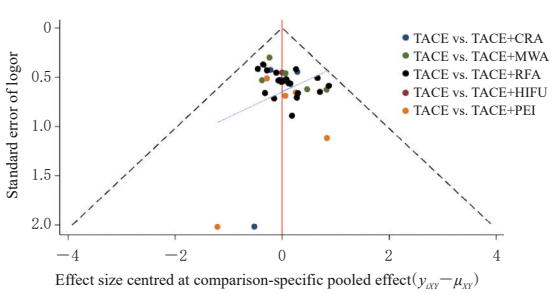


图10　ORR的发表偏倚图

虽然TACE+HIFU组患者的ORR和1、2、3年生存率排序均为靠前，但该组合未涉及安全性评价，且仅纳入1篇文献[43]，因此，本研究以疗效及安全性均相对较好的干预措施TACE+MWA纳入的RCT进行Meta分析。由于TACE+MWA纳入的RCT中仅有3篇文献提及安全性，且只涉及2种化疗药物，考虑到分析的异质性较大，所得结果可靠性较小，故选择ORR和1年、2年生存率为Meta分析的指标。结果显示，TACE+MWA中，不同化疗药物均可提高患者疗效，且不同化疗药物间无显著差异，这提示临床医师可以根据患者身体情况个体化用药。

综上所述，对于不可切除PLC患者，TACE+MWA的疗效和安全性均较好，为最佳组合；TACE+MWA中4种化疗药物的疗效均较好，可个性化选择适宜的化疗药物。本研究的局限性包括：(1)部分文献未报告随机化方法、其他偏倚来源；(2)纳入文献大多来源于我国，所得结果可能存在偏差；(3)未限制干预措施剂量、疗程及使用顺序，可能影响Meta分析结果；(4)未继续分析具体不良反应及后续处理方法；(5)纳入TACE+HIFU文献较少，缺乏安全性评估；(6)网状Meta分析缺少联合措施间的直接比较。故本文结论有待多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范：2019年版[J/OL]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(2): 55-85[2022-02-23]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDLAST2020&filename=ZLZD202002011&uniplatform=NZKPT&v=1s3d_TDK37rRqgRsc5AW4DNTM6SylJxzWMfJfxj6Z-q6fXmhiFZn6qp5IUldqaNds.

[3] PRINCE D, LIU K, XU W Q, et al. Management of patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma [J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12: 1758835920970840.

[4] 谷鸿秋，王杨，李卫. Cochrane偏倚风险评估工具在随机对照研究Meta分析中的应用[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(2): 147-148.

[5] 刘剑飞，李枫，王凝芳，等. 肝动脉灌注化疗栓塞联合射频消融对中晚期肝癌患者生存率、肝功能和T淋巴细胞亚群的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(9): 1669-1672, 1701.

[6] 温建生，李成业，吴智群，等. 肝动脉灌注化疗栓塞术联合射频消融术治疗肝癌的疗效与安全性分析[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(9): 1375-1378.

[7] 刘廷洲，邵元伟，苑桂平. 多极射频消融联合TACE治疗巨块型肝癌的疗效[J]. 中国介入影像与治疗学, 2013, 10(5): 283-286.

[8] 王华，王颖超，厚瑞萍，等. TACE联合RFA治疗原发性肝癌的临床疗效[J]. 山东医药, 2013, 53(29): 52-54.

[9] 郑志勇. TACE联合射频消融治疗肝癌的临床研究[J]. 河北医学, 2014, 20(6): 912-916.

[10] 祝普利，王德盛，田德福. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌124例临床观察[J]. 肝胆胰外科杂志, 2018, 30(1): 1-4.

[11] 李艳民，王林林，周言. TACE联合RFA治疗不同BCLC分期原发性肝癌的疗效及安全性研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2021, 40(3): 353-359.

[12] 蒋雪超，崔洪霞，张娟，等. TACE联合RFA治疗无法手术的肝细胞癌疗效及预后分析[J]. 肿瘤药学, 2015, 5(5): 379-383.

[13] 莫庆国，刘琳，杨旭，等. 肝动脉栓塞联合射频消融术治疗对原发性肝癌患者血清肿瘤标志物及术后生存的影

响[J]. 肿瘤学杂志，2017，23(12)：1142-1145.
[14] 王艳，王辉，游岚岚，等. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 实用医院临床杂志，2017，14(4)：192-194.
[15] 王海增，陈红娜，宋太民. 射频消融联合肝动脉化疗栓塞对原发性肝癌基因表达及生存期的影响[J]. 现代肿瘤医学，2018，26(22)：3597-3601.
[16] SHETA E，EL-KALLA F，EL-GHARIB M，et al. Comparison of single-session transarterial chemoembolization combined with microwave ablation or radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma：a randomized-controlled study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol，2016，28(10)：1198-1203.
[17] 刘坤，伍强. 射频消融和肝动脉化疗栓塞联合治疗中晚期肝癌的临床疗效[J]. 肝脏，2018，23(7)：620-622.
[18] OTHMAN M H M，MOURAD A F，ABD ELLAH M M H，et al. Combined versus single locoregional therapy in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Egypt J Radiol Nucl Med，2014，45(2)：395-401.
[19] 李权. 射频消融联合经导管动脉化疗栓塞在原发性肝癌中的应用[J]. 武汉大学学报（医学版），2015，36(4)：571-574.
[20] 张伟，陈刚，孙密密，等. 经导管肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌患者临床疗效评价[J]. 实用肝脏病杂志，2017，20(4)：472-476.
[21] 熊锦华，范公忍，陈力强. 肝动脉化疗栓塞联合经皮射频治疗中晚期老年肝癌的临床观察[J]. 中国现代普通外科进展，2013，16(5)：355-358.
[22] 邓梨平，张宏文，邓小军，等. 热碘油肝动脉化疗栓塞联合冷循环射频消融治疗肝细胞癌的临床应用[J]. 中南医学科学杂志，2012，40(3)：269-272.
[23] 李本科. TACE序贯联合射频消融治疗原发性肝癌疗效观察[J]. 肝胆外科杂志，2020，28(2)：129-132.
[24] 徐丽丽，李春晖，张冰. 超声引导下射频消融联合TACE治疗进展期原发性肝癌疗效及并发症分析[J]. 贵州医药，2016，40(3)：265-267.
[25] 张慧贤，马向明，付庆江，等. 经肝动脉化疗栓塞联合经皮微波消融序贯治疗中晚期肝癌的疗效及预后分析[J]. 肝脏，2017，22(5)：431-434.
[26] 刘顺帆，钟勇进，彭怀玉. 肝动脉化疗栓塞TACE联合超声引导下微波消融治疗特殊部位肝癌疗效观察[J]. 贵州医药，2020，44(2)：212-214.
[27] 张世杰，马亦龙. 经导管动脉化疗栓塞术联合经皮微波消融治疗大肝癌[J]. 中国介入影像与治疗学，2013，10(7)：397-400.
[28] LI W，MAN W L，GUO H Q，et al. Clinical study of transcatheter arterial chemoembolization combined with microwave ablation in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Ther，2016，12(Supplement)：C217-C220.
[29] 郭欢庆，闫鹏，邹常咏，等. TACE联合微波消融治疗大肝癌的初步研究[J]. 实用放射学杂志，2015(10)：1692-1694，1730.
[30] 刘建平，熊勇，范耀刚，等. 微波消融联合经肝动脉化疗栓塞术对肝癌患者免疫功能、AFP水平及生存时间的影响[J]. 中国老年学杂志，2018，38(3)：554-556.
[31] 安建立，韩孝宇，沙俊峰，等. 肝动脉化疗栓塞术序贯微波消融治疗单发直径大于5 cm原发性肝癌的临床研究[J]. 肝胆胰外科杂志，2018，30(3)：191-196，201.
[32] 金诗湘. 肝动脉栓塞化疗联合微波凝固治疗原发性肝癌疗效分析[J]. 中国基层医药，2005，12(5)：603-604.
[33] 戴明恒，许洪伟，刘丽平，等. 肝动脉栓塞化疗联合无水乙醇局部注射治疗中晚期肝癌[J]. 山东医药，2009，49(26)：63-64.
[34] 邱少敏，陈刚，李宏波. 肝动脉化疗栓塞联合经皮微波凝固疗法治疗中晚期肝癌的临床观察[J]. 现代医学，2011，39(5)：526-529.
[35] BECKER G，SOEZGEN T，OLSCHEWSKI M，et al. Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol，2005，11(39)：6104-6109.
[36] YANG B，LI C L，GUO W H，et al. Intra-arterial ethanol embolization augments response to TACE for treatment of HCC with portal venous tumor thrombus[J]. BMC Cancer，2018，18(1)：101.
[37] KATO T，SAITO Y，NIWA M，et al. Combination therapy of transcatheter chemoembolization and percutaneous ethanol injection therapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol，1994，33(Suppl)：S115-S118.
[38] BARTOLOZZI C，LENCIONI R，CARAMELLA D，et al. Treatment of large HCC：transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization[J]. Radiology，1995，197(3)：812-818.
[39] 文宠佩，林志东. 经导管动脉化疗栓塞术联合冷冻消融治疗不可切除性大肝癌效果与安全性分析[J]. 中国综合临床，2018，34(4)：339-343.
[40] 徐伟，王霞，武子英，等. 经导管动脉化疗栓塞术联合冷冻消融治疗不可切除性大肝癌患者的效果及对细胞免疫的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复，2019，26(9)：1039-1042.
[41] 何远春. 动脉化疗栓塞术联合氩氦刀冷冻消融治疗不可切除肝癌临床研究[J]. 北华大学学报（自然科学版），2019，20(4)：485-488.
[42] 白广德，练祖平，黄丁平，等. 肝动脉栓塞化疗联合氩氦刀冷冻消融治疗62例中晚期原发性肝癌分析[J]. 中国肿瘤，2008，17(11)：970-972.
[43] LI C X，ZHANG W D，ZHANG R，et al. Therapeutic effects and prognostic factors in high-intensity focused ultrasound combined with chemoembolisation for larger hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Cancer，2010，46(13)：2513-2521.

（收稿日期：2022-03-04　修回日期：2022-10-09）
（编辑：陈　宏）