

基于真实世界肝动脉化疗栓塞术联合槐耳颗粒治疗肝细胞癌的临床研究

董德硕,刘兆玉

Real – world evidence based clinical research on management of hepatocellular carcinoma treated with TACE combined with Huaier Granules

Dong Deshuo ,Liu Zhaoyu

Department of Radiology ,Shengjing Hospital of China Medical University ,Liaoning Shenyang 110004 ,China.

【Abstract】 Objective: To evaluate the efficacy and safety of Huaier Granules combined with TACE in management of hepatocellular carcinoma (HCC) , and to assess relevant factors affecting prognosis. **Methods:** A prospective real – world study was carried out in this research. During the period from September 2014 to December 2016 , a total of 751 patients diagnosed with HCC were enrolled. Patients in experimental group were treated with TACE combined with Jin Ke Huaier Granules , and patients in control group were treated with TACE. The main observation indexes included progression free survival (PFS) and adverse reactions caused by Huaier Granules. **Results:** Up to June 2017 , 678 patients were eligible for evaluation , the overall median follow – up time was 282 days. The median progression free survival of 330 patients in experimental group was 381 days , while the median progression free survival of 348 patients in control group was 237 days. By using Kaplan – Meier analysis , the difference between the two groups was statistically significant ($P = 0.0003$). In experimental group , COX regression analysis showed the independent predictors of tumor progression after TACE were Child – Pugh grade and with or without portal vein tumor thrombus. During the follow – up time , different adverse effects occurred in 31 patients using Huaier Granules , which mainly included nausea and vomit. All the adverse effects relieved spontaneously without special treatment. **Conclusion:** TACE combined with Huaier Granules is effective and safe in management of hepatocellular carcinoma and is worthy of clinical promotion. **【Key words】** Huaier Granules , hepatocellular carcinoma , transcatheter arterial chemoembolization , real – world research

Modern Oncology 2018 , 26(05) : 0741 – 0746

【摘要】 目的: 观察肝动脉化疗栓塞术(TACE) 联合槐耳颗粒治疗肝细胞癌(hepatocellular carcinoma , HCC) 的有效性和安全性, 探索影响预后的相关因素。方法: 采用真实世界研究, 2014年9月至2016年12月共751例HCC患者入组, 实验组行TACE联合槐耳颗粒治疗, 对照组行TACE治疗。观察指标为PFS、药物不良反应。结果: 截止2017年6月, 678例患者可评估, 总体中位随访时间为282 d, 实验组330例mPFS为381 d, 对照组348例mPFS为237 d, Kaplan – Meier法分析有显著统计学差异($P = 0.0003$)。COX回归显示Child – Pugh分级和有无PVTT是HCC患者TACE术后肿瘤进展的独立风险预测因子。随访期间31例患者出现不良反应, 其中以恶心、呕吐多见, 均可自行缓解。结论: TACE联合槐耳颗粒治疗HCC具有良好的临床疗效和安全性, 值得临床推广。

【关键词】 槐耳颗粒; 肝细胞癌; 肝动脉化疗栓塞术; 真实世界研究

【中图分类号】R735.7 **【文献标识码】**A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.05.023

【文章编号】1672-4992-(2018)05-0741-06

原发性肝癌是世界范围内高发的恶性肿瘤之一^[1], 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma , HCC) 占其中90%以上。HCC缺乏早期症状, 确诊时大部分处于中晚期, 丧失手术机会, 肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization , TA-

CE) 作为非手术治疗 HCC 的首选疗法已广泛应用于临床^[2], 但术后复发、转移率较高^[3]。为解决这一问题, HCC 的全身治疗逐渐受到关注, 但分子靶向药物索拉非尼因不良反应严重、价格高昂应用受限, 使得槐耳颗粒以低毒性、疗效

【收稿日期】 2017-09-11

【作者单位】 中国医科大学附属盛京医院放射科 辽宁 沈阳 110004

【作者简介】 董德硕(1993-), 女, 辽宁锦州人, 在读硕士研究生, 主要从事肝细胞癌 TACE 疗效评价及预后的相关研究。E-mail: 2231371623@qq.com

【通讯作者】 刘兆玉(1962-), 男, 辽宁岫岩人, 主任医师, 博士生导师, 主要从事介入治疗与血管影像诊断临床及基础研究。E-mail: Liuzy@sj-hospital.org

确切的特点进入人们的视野。已有文献证实槐耳颗粒对 TACE 有良好的辅助治疗效果,两者联合可获得较单纯 TACE 更高的瘤体稳定率。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

1.1.1 纳入标准 ①年龄 18 ~ 75 岁;②病理学检查或符合临床诊断标准证实为 HCC;③入组前未接受过外科手术或化学治疗、免疫治疗、靶向治疗等全身治疗手段;④BCLC 分期为 A 期、B 期或 C 期,但门脉主干癌栓的 BCLC C 期患者不入选;⑤根据改良实体瘤疗效评估标准(mRECIST),至少有 1 个可评估的目标病灶;⑥Child - Pugh 评分 ≤ 9 分;⑦ECOG 评分 ≤ 2 分;⑧预计生存期 ≥ 12 周。

1.1.2 排除标准 ①妊娠及哺乳期妇女;②手术切除后复发者;③入组前或研究期间使用全身化疗、免疫治疗者;④正在进行索拉非尼、索坦等分子靶向药物治疗者;⑤BCLC 分期为 0 期或 D 期者;⑥不适于行 TACE 治疗者;⑦不能耐受中药、并影响药物服用者。

1.2 一般资料

从 2014 年 9 月至 2016 年 12 月来自 14 个中心的 678 例 HCC 患者可评估,中位年龄 60 岁(27 ~ 75 岁) BCLC 分期 A 期 208 例(30.68%)、B 期 337 例(49.71%)、C 期 133 例(19.62%)。

1.3 方法

1.3.1 TACE 方法 采用 Seldinger 技术,经股动脉穿刺插管,导管置于肝总动脉或腹腔干造影,明确肿瘤情况,用微导管超选择性插管至固有动脉或肝右、左动脉的肿瘤供血血管内,注入化疗药物,包括 5 - 氟尿嘧啶、表柔比星、表阿霉素、雷替曲塞、羟喜树碱、铂类,一般为 2 ~ 3 种药物联合应用,并注入超液态碘油 10 ~ 20 ml。

1.3.2 槐耳颗粒用法 TACE 术后 3 ~ 10 天开始服用 20 g/次,3 次/日,连续服用 3 个月以上。

1.3.3 随访方法 每 4 ~ 6 周为一个随访周期,行肝脏增强 CT 或(和)MRI 评估病灶情况,3 个随访周期后可根据病灶发展状态适当延长复查时间,但最长不得超过 3 个月。随访结束于患者死亡或 2017 年 6 月 30 日。

1.3.4 评价标准 从口服槐耳颗粒开始,完成两个治疗周期后按照 mRECIST 标准评价治疗效果,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),以 CR + PR 计算客观缓解率(ORR),以 CR + PR + SD 计算疾病控制率(DCR)。无进展生存期(progression free survival, PFS)定义为从随访开始至肿瘤初次进展或患者死亡的时间。槐耳颗粒的安全性评价根据 NCI 抗癌药急性及亚急性毒性表现和分级标准,记录随访期间不良反应的发生、处理、转归情况。

1.4 统计学分析

应用 SAS 9.2 进行数据分析。采用 Kaplan - Meier 法绘制生存曲线、Log - Rank 检验评估两组间 PFS 是否有统计学差异,并依据 BCLC 分期分层比较。在实验组中,采用 COX 回归单、多因素分析探索基线资料中诸因素对 PFS 是否有影响,并比较 Child - Pugh A、B 级,ALBI - 1、ALBI - 2/3 级, BCLC A、B、C 期之间的 PFS 是否有统计学差异。

2 结果

2.1 基线资料

从 2014 年 9 月至 2016 年 12 月,14 个中心参与本研究,

总计 751 例 HCC 患者入组,失访 73 例,可评估 678 例,其中实验组(TACE 联合槐耳颗粒治疗) 330 例,对照组(TACE 治疗) 348 例,两组基线资料统计见表 1。

表 1 实验组与对照组基线资料比较 n(%)

Tab. 1 Comparison of baseline data of experimental group and control group n(%)

Index	Experimental group (n = 330)	Control group (n = 348)	P
Age at entry(years) , M(s)	59.8(9.3)	59.5(9.6)	0.6122
Gender			0.3984
Male	272(82.4)	278(79.9)	
Female	58(17.6)	70(20.1)	
BCLC stage			0.4276
A	104(31.5)	104(29.9)	
B	168(50.9)	169(48.6)	
C	58(17.6)	75(21.6)	
Child - Pugh grade			0.1971
A	278(84.2)	280(80.5)	
B	52(15.8)	68(19.5)	
AFP(μg/L)			0.0290
<400	230(69.7)	215(61.8)	
≥400	93(28.2)	125(35.9)	
No data	7(2.1)	8(2.3)	
Bilirubin(μmol/L)			0.6616
<17	158(47.9)	173(49.7)	
≥17	170(51.5)	174(50.0)	
No data	2(0.6)	1(0.3)	
Albumin(g/L)			0.9511
<36	97(29.4)	104(29.9)	
≥36	229(69.4)	243(69.8)	
No data	4(1.2)	1(0.3)	
ALBI grade			0.8603
1	147(44.5)	155(44.5)	
2/3	179(54.2)	192(55.2)	
No data	4(1.2)	1(0.3)	
AST/ALT			0.1631
<2	301(91.2)	306(87.9)	
≥2	29(8.8)	42(12.1)	
Extrahepatic disease			0.3871
No	321(97.3)	338(97.1)	
Yes	9(2.7)	6(1.7)	
No data	0(0.0)	4(1.1)	
PVTT			0.5311
No	323(97.9)	338(97.1)	
Yes	7(2.1)	10(2.9)	

注: BCLC 指肝癌巴塞罗那分期; AFP 指甲胎蛋白; ALBI 指白蛋白 - 胆红素分级; AST 指天门冬氨酸氨基转移酶; ALT 指丙氨酸氨基转移酶; PVTT 指门静脉癌栓。

Note: BCLC means Barcelona clinical liver cancer staging system. AFP means alpha fetoprotein. ALBI means albumin - bilirubin grade. AST means aspartate amino - transferase. ALT means alanine amino - transferase. PVTT means portal vein tumor thrombosis.

2.2 疗效评价

完成两个治疗周期后按照 mRECIST 标准评价疗效, 实验组 CR 7 例, PR 47 例, SD 183 例, PD 93 例, 客观有效率 16.4%, 疾病控制率 71.8%; 对照组 CR 2 例, PR 28 例, SD

170 例, PD 148 例, 客观有效率 8.6%, 疾病控制率 57.5%。下面为实验组和对照组患者各 1 例, 其治疗前后影像学表现见图 1、图 2。

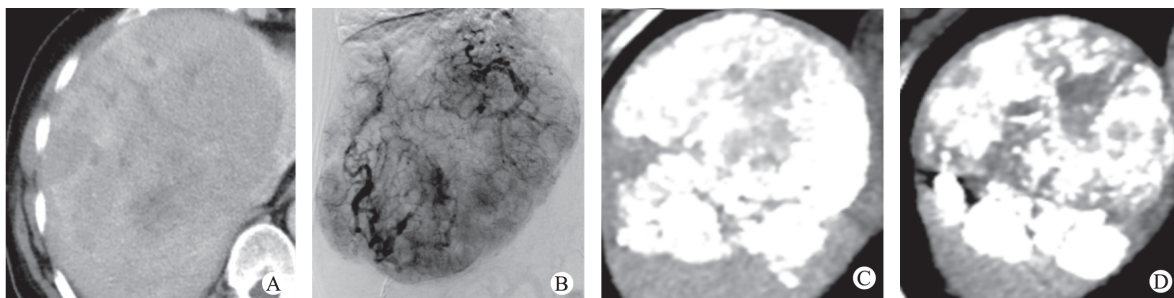


图 1 实验组病例 CT 影像及术中 DSA 造影

A: 术前平扫 CT 示肝右叶巨块型肝癌; B: 术中 DSA 造影示肝右叶肿瘤染色; C - D: 经过两个治疗周期后行肝脏增强 CT, 动脉期 HCC 病灶碘油沉积致密伴中央坏死。

Fig. 1 CT images and intraoperative DSA radiography in patient of experimental group

A: Preoperative plain CT showed a massive hepatocellular carcinoma in the right lobe of the liver. B: Intraoperative DSA showed tumor staining in the right lobe of the liver. C - D: An enhanced CT was performed after two treatment cycles, and the arterial stage imaging showed dense lipiodol accumulation with central necrosis.

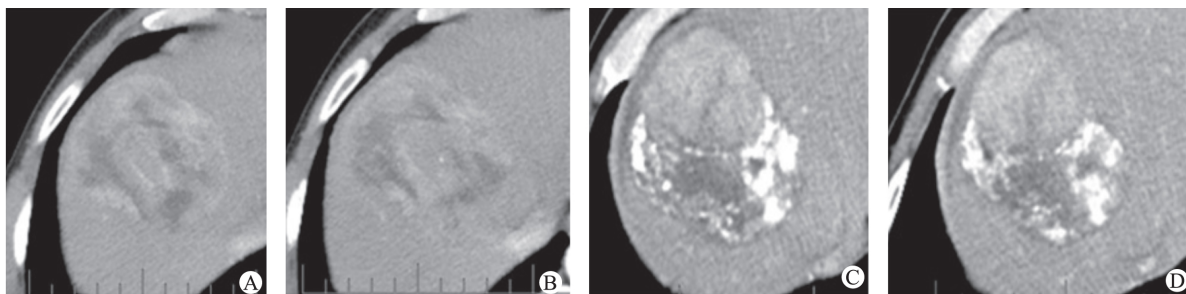


图 2 对照组病例 CT 影像

A - B: 术前增强 CT 示肝右叶巨块型肝癌; C - D: 经过两个治疗周期后行肝脏增强 CT, 动脉期 HCC 病灶碘油沉积稀疏, 并见局部结节样明显强化灶。

Fig. 2 CT images in patient of control group

A - B: Preoperative enhanced CT showed a massive hepatocellular carcinoma in the right lobe of the liver. C - D: An enhanced CT was performed after two treatment cycles, and the arterial stage imaging showed sparse lipiodol accumulation and an obviously enhanced nodule.

2.3 有效性评价

本研究 678 例可评估患者, 总体中位随访时间为 282 d, 实验组 330 例 mPFS 为 381 d, 对照组 348 例 mPFS 为 237 d, Kaplan - Meier 法绘制生存曲线、Log - Rank 检验两者差异有显著统计学意义 ($P = 0.0003$) (图 3)。实验组与对照组按照 BCLC 分期进行亚组分析, BCLC A 期两组 PFS 无显著统计学差异, BCLC B、C 期实验组 PFS 较对照组显著延长 (BCLC A 期 $P = 0.3921$, BCLC B 期 $P = 0.0131$, BCLC C 期 $P = 0.0007$) (图 4 - 6)。

在实验组中, COX 回归单因素分析显示 BCLC C 期、Child - Pugh B 级、AST/ALT ≥ 2 、有 PVTT 者是 HCC 患者 TACE 术后肿瘤进展的危险因素, 多因素分析显示 Child - Pugh 分级和有无 PVTT 是此类患者预后的独立风险预测因子 (表 2)。

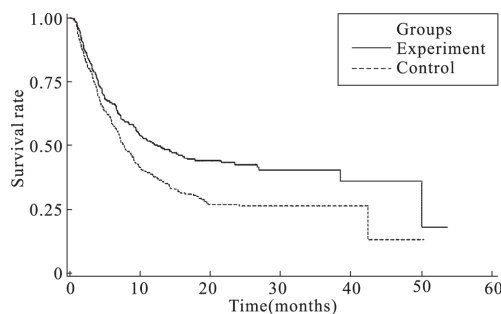


图 3 实验组与对照组 PFS 比较 ($P = 0.0003$)

Fig. 3 Comparison of PFS between experimental and control group ($P = 0.0003$)

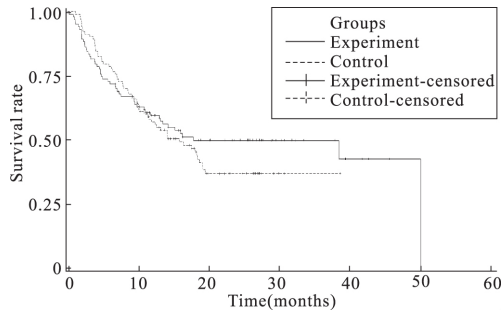


图4 BCLC A期实验组与对照组 PFS 比较($P=0.3921$)

Fig.4 PFS by BCLC A stage in experimental and control group($P=0.3921$)

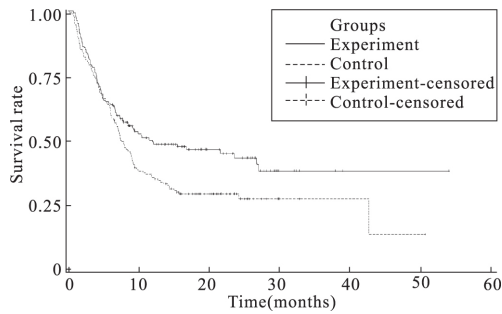


图5 BCLC B期实验组与对照组 PFS 比较($P=0.0131$)

Fig.5 PFS by BCLC B stage in experimental and control group($P=0.0131$)

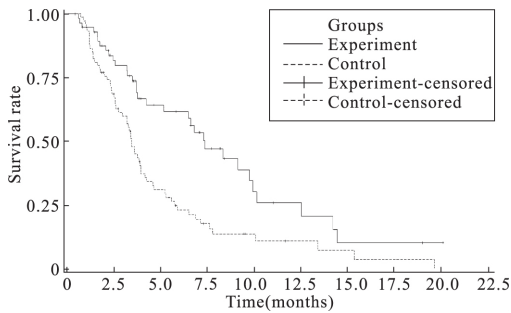


图6 BCLC C期实验组与对照组 PFS 比较($P=0.0007$)

Fig.6 PFS by BCLC C stage in experimental and control group($P=0.0007$)

在实验组中,Child-Pugh A级($n=278$)与Child-Pugh B级($n=52$)患者PFS存在显著统计学差异(Child-Pugh A级mPFS为434 d,Child-Pugh B级mPFS为201 d, $P=0.0210$ (图7),ALBI-1级($n=147$)与ALBI-2/3级($n=183$)患者PFS无显著统计学差异(ALBI-1级mPFS为332 d,ALBI-2/3级mPFS为397 d, $P=0.5321$ (图8),BCLC A期($n=104$)、BCLC B期($n=168$)与BCLC C期($n=58$)患者PFS存在显著统计学差异(BCLC A期mPFS为1171 d,BCLC B期mPFS为363 d,BCLC C期mPFS为223 d, $P=0.0030$ (图9)。

2.4 安全性评价

随访期间所有患者均可耐受TACE联合槐耳颗粒治疗方案。共31例患者出现不良反应,其中17例恶心、9例呕吐、3例腹泻、2例非感染性发热,症状均较轻微,在1周内自

行缓解,无需特殊处理。

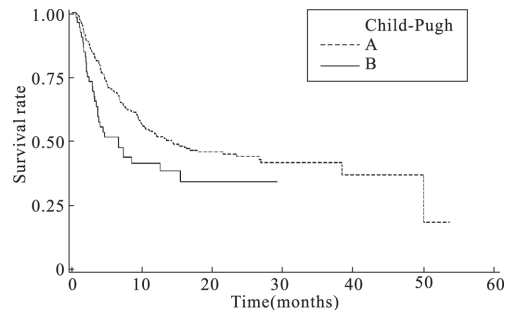


图7 实验组 Child-Pugh A、B级 PFS 比较($P=0.0210$)

Fig.7 PFS by Child-Pugh grade of experimental group($P=0.0210$)

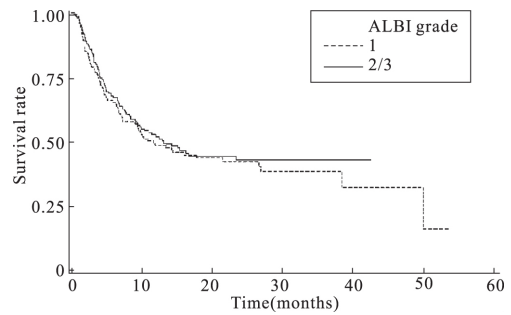


图8 实验组 ALBI-1级、ALBI-2/3级 PFS 比较($P=0.5321$)

Fig.8 PFS by ALBI grade of experimental group($P=0.5321$)

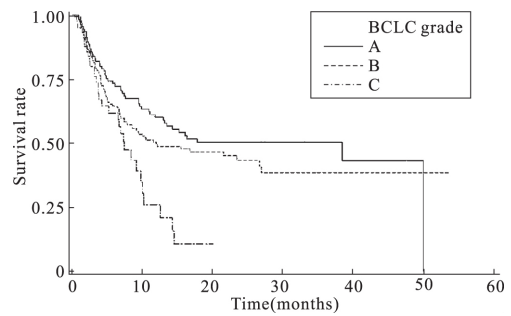


图9 实验组 BCLC A、B、C期 PFS 比较($P=0.0030$)

Fig.9 PFS by BCLC stage of experimental group($P=0.0030$)

3 讨论

对于不可切除的HCC,TACE已经成为公认的标准治疗方法,然而,尚有一些局限性造成其远期疗效不理想:①TACE术后局部缺血缺氧,导致血清缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α ,HIF-1 α)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)水平增高^[4,5],刺激HCC新生血管形成,造成残存肿瘤的进展、转移^[6,7];②多次、大范围栓塞对HCC患者肝功能、免疫功能损害严重;③HCC对化疗反应欠佳。因此,寻找一种低毒性、疗效显著的辅助用药用以弥补TACE的不足之处势在必行。

槐耳颗粒通过阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖与侵袭杀伤HCC,并阻断乙肝-肝细胞癌途径干预癌灶形成。Hu ZD等发现槐耳水提物通过p18信号通路阻滞细胞周期于G₀/G₁期、激活caspase-3和PARP基因表达诱导

细胞凋亡、下调 Lamin B1 蛋白并上调 NOV 蛋白抑制细胞增殖、上调 E-cadherin 并下调 N-cadherin 和 TCF8/ZEB1 阻断上皮间质转化(EMT) 杀伤 HCC 细胞^[8]。Li C 等发现槐耳多糖蛋白(PS-T) 在肝硬化及后续癌变过程的各个阶段发挥作用^[9]。与此同时,槐耳颗粒抑制 HIF-1 α 及 VEGF 高表达、改善 TACE 术后所致的肝功能及免疫功能损伤、增强化疗效果并逆转耐药,能够弥补 TACE 的不足之处。Li C 等发

现槐耳多糖成分(TP-1) 阻断 HCC AUF-1、AEG-1 信号通路,下调 HIF-1 α 及 VEGF 表达^[10]。Xu X 等发现槐耳下调 p53 基因改善肝脏功能损伤^[11]。汪平等发现 TACE 联合槐耳颗粒术后免疫相关指标均较单纯 TACE 组显著升高^[12]。Hu ZD 等发现槐耳加强西罗莫司、顺铂的治疗敏感性^[13]。喻喆等发现槐耳下调 MDR1、P-gp 逆转 HCC 对氟尿嘧啶、表阿霉素和紫杉醇的耐药性^[14]。

表2 实验组相关预后因素 COX 分析
Tab.2 COX analysis of prognostic factors in experimental group

Index	Univariable		Multivariable	
	Hazard ratio (95% confidence interval)	P	Hazard ratio (95% confidence interval)	P
BCLC stage				
A				
B	1.29 (0.91 ~ 1.82)	0.1543		
C	2.16 (1.38 ~ 3.40)	0.0008		
Child - Pugh grade				
A				
B	1.57 (1.07 ~ 2.30)	0.0223	1.49 (1.01 ~ 2.20)	0.0434
AST/ALT				
<2				
≥ 2	1.61 (1.01 ~ 2.56)	0.0472	1.49 (0.93 ~ 2.40)	0.0998
PVTT				
No				
Yes	3.24 (1.43 ~ 7.33)	0.0048	2.59 (1.11 ~ 6.05)	0.0275
Albumin(g/L)				
<36				
≥ 36	0.93 (0.67 ~ 1.29)	0.6517		
Bilirubin($\mu\text{mol/L}$)				
<17				
≥ 17	0.87 (0.65 ~ 1.18)	0.3690		
AFP($\mu\text{g/L}$)				
<400				
≥ 400	1.27 (0.91 ~ 1.78)	0.1631		
Extrahepatic disease				
No				
Yes	1.59 (0.65 ~ 3.89)	0.3046		
Age				
	0.99 (0.98 ~ 1.01)	0.4420		
Gender				
Male				
Female	1.27 (0.84 ~ 1.92)	0.2493		
ALBI grade				
1				
2/3	0.91 (0.67 ~ 1.23)	0.5309		

Note: Only variables eventually enter the model using multifactor analysis of stepwise regression method is shown(the standard of variables entering and remaining in the model is $P < 0.1$).

目前,国内已有临床研究证实 TACE 与槐耳颗粒协同作用治疗 HCC 具有显著优势。吴晖临床研究结果显示 TACE 联合槐耳颗粒组患者治疗总有效率、KPS 评分优良率、6 个月及 1 年生存率均显著高于单纯 TACE 组^[15]。李敬东等临床研究亦得出相似结论^[16]。

本研究结果显示实验组 TACE 联合槐耳颗粒者 PFS 较对照组单纯 TACE 者显著延长,说明两者协同作用能够推迟肿瘤进展时间、提高瘤体稳定率,具有临床应用价值。

本研究采用真实世界研究(real - world research ,RWR) ,

在大样本量的基础上,根据患者的病情和意愿选择是否在治疗过程中加用槐耳颗粒,并开展长期、严格、规律的随访^[17]。RWR 关注效果研究,采用较宽泛的纳入标准和较少的排除标准,能够代表日常医疗工作中遇到患者的真实情况,较在严格入组标准下进行的 RCT 提供了更为丰富的信息^[18]。

本研究采用 mRECIST 标准进行疗效评价,将“存活肿瘤”作为术后疗效评估的靶病灶,即增强 CT 或 MRI 动脉期显示造影剂摄取的部分,排除了肿瘤坏死及碘油完全沉积的干扰。其与传统 RECIST 标准相比对肿瘤疗效、进展情况的

评估更加客观、真实、准确。

再者,不同于索拉非尼会出现手足皮肤反应、高血压、肝功能不全等较严重的不良反应^[19]。根据现有文献证据,患者对槐耳颗粒耐受良好,毒性评价已证实治疗剂量的 TP-1 对荷瘤小鼠的肝、肾功能无明显损害^[20]。本研究随访期间共 31 例患者出现不良反应,包括恶心、呕吐、腹泻及非感染性发热,均在 1 周内自行缓解。

本研究尚存在一些局限性,主要体现在:①由于多中心开展、样本量大,不可避免会存在数据删失;②目前尚无针对 TACE 与槐耳颗粒联合应用于 HCC 治疗这一领域的类似临床研究,故需开展进一步大样本、多中心研究与之互相印证。

综上所述,本文采用真实世界研究,证实 TACE 联合槐耳颗粒治疗 HCC 具有良好的有效性和安全性,可推迟肿瘤进展时间,值得临床推广。

【参考文献】

[1] Michael C Wallace ,David Preen ,Gary P Jeffrey ,et al. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: A global perspective [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015 9(6) : 765 - 779.

[2] Liu Guoqi ,Wu Xiangwei ,Yang Hongqiang ,et al. Prognostic factors of TACE treatment in patients with primary hepatic carcinoma [J]. Modern Oncology 2016 24(02) : 267 - 270. [刘国起, 吴向未, 杨宏强, 等. 肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的预后因素分析 [J]. 现代肿瘤医学 2016 24(02) : 267 - 270.]

[3] Josep M Llovet ,Maria Isabel Real ,Xavier Montaña ,et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial [J]. Lancet 2002 359(9319) : 1734 - 1739.

[4] Jia ZZ ,Feng YL ,Shi HB. Correlation between serum HIF - 1 α and VEGF level pre - and post - TACE in patients with primary liver cancer [J]. Chin J Interv Imaging Ther 2010 7(2) : 117 - 120. [贾中芝, 冯耀良, 施海彬. 原发性肝癌 TACE 前后血清 HIF - 1 α 与 VEGF 的相关性 [J]. 中国介入影像与治疗学 2010 7(2) : 117 - 120.]

[5] Zheng PX ,Shu RY ,Zhao YL ,et al. Association between vascular endothelial growth factor and metastasis after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2004 3(3) : 386 - 390.

[6] Covello KI ,Simon MC ,Keith B. Targeted replacement of hypoxia - inducible factor - 1 α by a hypoxia inducible factor - 2 α knock - in allele promotes tumor growth [J]. Cancer Res 2005 65(6) : 2277 - 2286.

[7] Chen Jie ,Hou Encun. Progress of VEGF and its receptors in HCC angiogenesis and antiangiogenesis therapy [J]. Modern Oncology , 2016 24(03) : 498 - 502. [陈杰, 侯恩存. VEGF 及其受体与肝细胞癌血管生成和抗血管治疗研究进展 [J]. 现代肿瘤医学 , 2016 24(03) : 498 - 502.]

[8] Hu ZD ,Yang AL ,Su GZ ,et al. Huaier restrains proliferative and invasive potential of human hepatoma SKHEP - 1 cells partially through decreased Lamin B1 and elevated NOV [J]. Sci Rep ,

2016 6: 31298.

[9] Li C ,Zheng XL ,Peng L ,et al. Anticancer effect of PS - T on the experimental hepatocellular carcinoma [J]. Chinese - German Journal of Clinical Oncology 2004 3(1) : 55 - 59.

[10] Li C ,Wu X ,Zhang HH ,et al. A Huaier polysaccharide restrains hepatocellular carcinoma growth and metastasis by suppression angiogenesis [J]. Int J Biol Macromol 2015 75: 115 - 120.

[11] Xu X ,Wei Q ,Wang K ,et al. Anticancer effects of Huaier are associated with down regulation of p53 [J]. Asian Pac J Cancer Prev 2011 12(9) : 2251 - 2254.

[12] Wang P ,Zhong W. Protective effect of Huaier granules on immune function after TACE in patients with liver cancer [J]. China Modern Doctor 2013 51(36) : 58 - 60. [汪平, 仲炜. 槐耳颗粒对肝癌栓塞化疗后免疫功能的影响 [J]. 中国现代医生 2013 51(36) : 58 - 60.]

[13] Hu ZD ,Yang AL ,Fan HT ,et al. Huaier aqueous extract sensitizes cells to rapamycin and cisplatin through activating mTOR signaling [J]. J Ethnopharmacol 2016 186: 143 - 150.

[14] Yu Z ,Wu T. The reversal effects of Trametes robiniophila Murr. on multidrug resistance in resistant human hepatocellular carcinoma cell line BEL - 7402/5 - FU [J]. Journal of Oncology 2013 19(6) : 443 - 447. [喻喆, 吴涛. 槐耳清膏体外逆转人肝癌耐药细胞 BEL - 7402/5 - FU 多药耐药性 [J]. 肿瘤学杂志 2013 19(6) : 443 - 447.]

[15] Wu H. Huaier granules combined with chemoembolization in treating primary liver cancer in 96 cases [J]. China Pharmaceuticals , 2014 23(3) : 16 - 18. [吴晖. 槐耳颗粒联合化疗栓塞术治疗原发性肝癌 96 例 [J]. 中国药业 2014 23(3) : 16 - 18.]

[16] Li JD ,Peng Y ,Dai Y. Clinical effects of Huaier and transarterial chemoembolization (TACE) in treatment of advanced hepatocellular carcinoma [J]. Med J West China 2010 22(3) : 418 - 420. [李敬东, 彭勇, 戴毅. 槐耳颗粒联合肝动脉灌注化疗栓塞治疗晚期肝癌的临床研究 [J]. 西部医学 2010 22(3) : 418 - 420.]

[17] Li M ,Shi JP ,Yu HH. Relationship between the 'Real World' research , randomized controlled trial and number of one randomized controlled trial in clinical therapeutic study [J]. Chin J Epidemiol 2012 33(3) : 342 - 345. [李敏, 时景璞, 于慧会. 真实世界研究与随机对照试验、单病例随机对照试验在临床治疗性研究中的关系比较 [J]. 中华流行病学杂志 2012 33(3) : 342 - 345.]

[18] Silverman SL. From randomized controlled trials to observational studies [J]. Am J Med 2009 122: 114 - 120.

[19] Ye SL ,Chen XP ,Yang JM. Safety and efficacy of sorafenib therapy in patients with hepatocellular carcinoma: Final outcome from the chinese patient subset of the GIDEON study [J]. Oncotarget , 2015 7(6) : 6639 - 6648.

[20] Song XJ ,Li YM ,Zhang HW ,et al. The anticancer effect of Huaier (review) [J]. Oncol Rep 2015 34(1) : 12 - 21.

(编校: 简玥)