

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

经动脉化疗栓塞联合微波消融治疗肝癌有效性和安全性的系统评价

李 征, 米登海, 杨克虎, 曹 农, 田金徽, 马 彬, 拜争刚

【摘要】 目的 评价经导管动脉化疗栓塞术(TACE)联合微波消融(MWA)治疗原发性肝癌的有效性及安全性,为临床实践与研究提供参考。**方法** 计算机检索 Cochrane Library、PubMed、EMbase、Web of Science、CBM、CNKI、WanFang 及 VIP 8 个数据库,同时辅以其他检索,收集所有 TACE 联合 MWA 治疗原发性肝癌的随机对照试验(RCT)。评价员按照研究计划书进行文献筛选和资料提取,并对纳入文献进行质量评价后,使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 19 篇 RCT(1 356 例患者)。Meta 分析结果显示:①联合组 0.5 年、1 年、1.5 年、2 年和 3 年的总生存率均明显好于 TACE 组,且其差异均有统计学意义($P<0.05$);合并结果分别为 0.5 年 $[RR=1.24, 95\%CI=(1.12, 1.37)]$, 1 年 $[RR=1.50, 95\%CI=(1.38, 1.62)]$, 1.5 年 $[RR=2.05, 95\%CI=(1.38, 3.06)]$, 2 年 $[RR=1.97, 95\%CI=(1.65, 2.36)]$, 3 年 $[RR=3.39, 95\%CI=(2.32, 4.96)]$ 。②联合组的完全缓解率、总有效率、完全坏死率和甲胎蛋白(AFP)的转阴率均高于单独 TACE 组,联合组的复发率低于单独 TACE 组,且其差异均有统计学意义($P<0.05$);合并结果分别为完全缓解率 $[RR=2.53, 95\%CI=(1.45, 4.41)]$, 总有效率 $[RR=1.69, 95\%CI=(1.43, 1.99)]$, 完全坏死率 $[RR=2.51, 95\%CI=(1.87, 3.36)]$, AFP 转阴率 $[RR=1.49, 95\%CI=(1.28, 1.73)]$, 复发率 $[RR=0.28, 95\%CI=(0.15, 0.52)]$ 。**结论** 相比较单用 TACE 治疗, TACE 联合 MWA 治疗原发性肝癌能提高患者近期疗效和远期生存率,降低复发率,且安全性仍较好。

【关键词】 肝癌;微波消融;经导管动脉化疗栓塞术;系统评价;Meta 分析;随机对照试验

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-11-0957-07

Effectiveness and safety of TACE combined with MWA for primary hepatic cancer: a systematic review LI Zheng, MI Deng-hai, YANG Ke-hu, CAO Nong, TIAN Jin-hui, MA Bin, BAI Zheng-gang. First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu Province 730000, China

Corresponding author: MI Deng-hai, E-mail: mi.dh@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with microwave ablation (MWA) for primary hepatic carcinomas, and to provide the useful reference for clinical practice and research. **Methods** Computer retrieve of eight databases, including Cochrane Library, PubMed, EMbase, Web of Science, CBM, CNKI, WanFang and VIP, which was supplemented by other search at the same time, was performed to collect all the references related to randomized controlled trials (RCTs) concerning TACE combined with MWA for primary hepatic carcinomas. The reviewers conducted a literature review and data extraction in accordance with the research plan, and also evaluated the quality of the included literatures; and Meta analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 19 RCTs (1 356 patients in total) were enrolled in this study. Meta-analysis showed that(1) the 0.5-, one-, 1.5-, 2- and 3-year overall survival rates of the combination therapy

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.11.007

基金项目:甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY2014-14、GWGL2013-4)、甘肃省跨世纪人才专项基金(甘人通 2006-130)、甘肃省卫生创新人才工程专项基金(甘财社 2006-157)

作者单位:730000 兰州大学第一临床医学院(李 征、米登海、杨克虎、曹 农);兰州大学循证医学中心(李 征、米登海、杨克虎、田金徽、马 彬、拜争刚);甘肃省第二人民医院(李 征、米登海)

通信作者:米登海 E-mail: mi.dh@163.com

group were obviously higher than those of simple TACE group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the analysis results for the 0.5-, one-, 1.5-, 2- and 3-year were ($RR=1.24, 95\%CI=1.12, 1.37$), ($RR=1.50, 95\%CI=1.38, 1.62$), ($RR=2.05, 95\%CI=1.38, 3.06$), ($RR=1.97, 95\%CI=1.65, 2.36$) and ($RR=3.39, 95\%CI=2.32, 4.96$) respectively, (2) and the complete response rate, total effective rate, complete necrosis rate and AFP normalization rate of the combination therapy group were higher than those of the simple TACE group, the recurrence rate of combination therapy was lower than that of TACE alone, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the analysis results were ($RR=2.53, 95\%CI=1.45, 4.41$), ($RR=1.69, 95\%CI=1.43, 1.99$), ($RR=2.51, 95\%CI=1.87, 3.36$), ($RR=1.49, 95\%CI=1.28, 1.73$) and ($RR=0.28, 95\%CI=0.15, 0.52$) respectively. **Conclusion** For the treatment of primary hepatic carcinomas, TACE combined with MWA therapy is superior to single TACE therapy in improving the long-term survival rate and the short-term effect and in reducing the recurrence rate; and clinically TACE combined with MWA therapy is quite safe. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 957-963)

【Key words】 hepatic carcinoma; microwave ablation; transcatheter arterial chemoembolization; systematic evaluation; Meta analysis; randomized controlled trial

原发性肝癌是常见的消化系统肿瘤,严重威胁着人类的健康^[1]。原发性肝癌早诊率和手术切除率低,术后复发率高,中晚期肝癌需要多学科综合治疗。经导管动脉化疗栓塞术(TACE)已在临床广泛应用,并成为中晚期肝癌的首选疗法之一,但该疗法的肿瘤完全坏死率较低,远期效果并不理想^[2-4]。随着热疗新技术的发展,TACE联合微波消融(MWA)的综合疗法成功地改善了肝癌预后。MWA还有助于提高患者的抗肿瘤免疫作用^[5-6]。为了更好地服务于循证指南的制定和临床实践治疗决策,本文系统评价了TACE联合MWA对比单独TACE治疗原发性肝癌的有效性和安全性。

1 材料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机或半随机对照试验(randomized controlled trials, RCT), 无论是否分配隐藏或采用盲法, 语种不限。

1.1.2 研究对象 确诊为原发性肝癌且不宜手术的中晚期患者。

1.1.3 干预措施 TACE联合MWA与单独TACE疗法对比, 每个研究中试验组与对照组之间TACE或MWA的操作技术完全相同。

1.1.4 测量指标 ①远期疗效: 以生存率为主要结局指标; ②近期疗效: 完全缓解率, 部分缓解率, 总有效率(完全缓解率与部分缓解率之和), 完全坏死率, 症状改善率, 生活质量改善率; ③不良反应: 并发症及不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 会议摘要、重复发表的研究、无法提取有效数据信息的研究。

1.2 检索策略

1.2.1 计算机检索 计算机检索Cochrane Library、PubMed、EMbase、Web of Science以及中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方数字化期刊全文数据库(WanFang)和维普中文科技期刊数据库(VIP), 同时检索灰色文献数据库作为参考。依据不同数据库调整检索词及检索策略, 所有数据库通过多次预检索及正式检索相结合的方式进行。为提高查全率, 同时从筛选出的高相关文献的参考文献中进行补充查找。检索时间限定为各数据库建库起至2014年9月21日, 检索语种不限。

1.2.2 其他检索 手工检索国外热疗专业期刊《International Journal of Hyperthermia》即《国际热疗杂志》, 手检《肿瘤热疗学》、《肿瘤热疗物理学》、《肿瘤热疗生物学》、《肿瘤热疗的理论与实践》、《肿瘤热疗技术与临床实践》、《肿瘤微波消融治疗学》、《循证肿瘤治疗学》和《肿瘤临床综合治疗新概念》等热疗相关书籍。充分利用Google Scholar、Medical Matrix等搜索引擎在互联网上进行扩展检索。

1.3 文献筛选和资料提取

根据系统评价的研究目的进行文献筛选, 以预先制定的纳入排除标准为基本要素, 利用Endnote文献管理软件进行题目和摘要的阅读, 排除明确不符合纳入标准的文献, 对初步选定的文献进一步查阅全文。精读全文后, 依据标准确定最终纳入的文献, 完成文献筛选过程。依据最终纳入的文献进行信息资料的全面解析, 完成资料提取表。2名研究员对文献筛选和资料提取执行独立操作和交叉核对的方式, 通过讨论解决意见分歧, 对难以确定的问题由第3名研究员进行裁定。为尽量避免和降低信

息偏倚,对缺乏的资料尝试通过电话或邮件等方式与作者联系进行补充。

1.4 文献质量评价

由 2 名评价员对纳入文献质量进行独立评估,如遇分歧通过第 3 名评价员介入并讨论达成一致。参考 Cochrane 手册标准^[7]进行质量评价,质量评价条目如下:①随机分配方法,即随机序列的产生方法;②分配隐藏的实施情况;③基于结局指标的基线情况,是否具有良好的可比性;④是否采用了盲法;⑤纳入研究结果数据的完整性,对失访情况的报道。本文纳入研究干预措施涉及介入操作及 MWA 治疗仪,对受试者和实施干预者的盲法难以实施,但是仍可以对结果测量者和统计分析人员施盲,以求尽可能避免偏倚。

1.5 统计方法

采用 Cochrane 协作网提供的 5.3 版 RevMan 软件进行 Meta 分析。对各研究间的统计学异质性分析,采用 Q 检验和 P 值进行定性评价,同时结合 I^2 值进行定量评价。 P 值越大或 I^2 值越小,则各研究间统计学同质性越好,反之则异质性越明显。确定异质性检验的统计学界值后,当 P 值与 I^2 值检验出现矛盾时以更为精确的 I^2 值为准。以($P>0.1, I^2<50\%$)为同质性较好,采用固定效应模型进行分析。如异质性检验结果为($P<0.1, I^2>50\%$),则提示存在实质的或明显的异质性,此时应该视具体情况采用回归分析或亚组分析,或选用随机效应模型进行 Meta 分析。异质性过大且经归因分析后不适合做 Meta 合并的则采用描述性分析。必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果

初检出相关文献 521 篇。通过 Endnote 软件及人工去重 102 篇,去重后阅读题目和摘要排除 343 篇,初步纳入文献 93 篇并查找全文;精细阅读全文后排除 74 篇,最终纳入 19 个 RCT,其中两篇 SCI 收录的英文文献,其余均为中文文献。共纳入 1 356 例患者。(图 1)

2.2 纳入研究文献的基本特征和质量评价

最终纳入 19 篇 RCT,各研究的试验组和对照组中患者年龄、性别、临床分期等差异无统计学意义,组间基线一致,符合纳入标准,具有良好的可比性。肝功能分级采用 Child-Pugh 分级标准,大部分研究纳入病例肝功能均在 B 级以上。仅有 4 篇研究

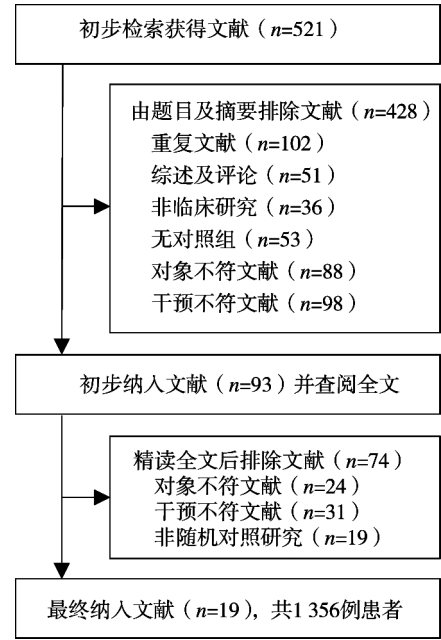


图 1 文献筛选流程及结果

报告了随机方法,有 13 篇研究的失访情况不清楚。各纳入 RCT 的基本特征和质量评价如表 1 所示。

2.3 有效性与安全性分析结果

2.3.1 联合组与 TACE 组有效性比较结果 联合组对比 TACE 组的 Meta 分析结果显示:0.5、1、1.5、2 和 3 年生存率在各研究间的同质性较好($P<50\%$),均采用固定效应模型,联合组的各年生存率均好于单纯 TACE 组,且其差异均有统计学意义。Meta 分析结果分别为 0.5 年 $[RR=1.24, 95\%CI=(1.12, 1.37), P<0.000 1]$, 1 年 $[RR=1.50, 95\%CI=(1.38, 1.62), P<0.000 01]$, 1.5 年 $[RR=2.05, 95\%CI=(1.38, 3.06), P=0.000 4]$, 2 年 $[RR=1.97, 95\%CI=(1.65, 2.36), P<0.000 01]$, 3 年 $[RR=3.39, 95\%CI=(2.32, 4.96), P<0.000 01]$ (见图 2)。

4 项研究^[13,15,24,26]报道了复发率,5 项研究^[15,19,21,25-26]报道了完全坏死率,4 个研究^[9,11,15,23]报道了完全缓解率,9 项研究^[10-11,13-17,20,23]报道了总有效率,10 项研究^[9-11,13,15-16,18-20,23]报道了甲胎蛋白(AFP)的转阴率,所有指标在各研究间同质性较好($P<50\%$),均采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示联合组治疗后的复发率低于单独 TACE 组,联合组的完全坏死率、完全缓解率、总有效率、AFP 转阴率均明显好于单纯 TACE 组,且其差异均有统计学意义($P<0.05$),合并结果分别为复发率 $[RR=0.28, 95\%CI=(0.15, 0.52)]$,完全坏死率 $[RR=2.51, 95\%CI=(1.87, 3.36)]$,完全缓解率 $[RR=2.53, 95\%CI=(1.45, 4.41)]$,总有效率 $[RR=1.69, 95\%CI=(1.43, 1.99)]$,AFP 转阴率

表 1 纳入研究的基本特征和质量评价

纳入研究	病例数	肝癌分期	干预措施	方法学质量评价				
				随机方法	分配隐藏	基线情况	盲法	失访情况
Yi Y 2014 ^[8]	94	中晚期	联合组 vs. MWA 组	计算机随机	不清楚	可比	不清楚	是(N=1)
张世杰 2013 ^[9]	102	中晚期	联合组 vs. TACE 组	不清楚	不清楚	可比	不清楚	否
陈刚 2012 ^[10]	68	中晚期	联合组 vs. TACE 组	不清楚	不清楚	可比	不清楚	不清楚
马文静 2012 ^[11]	68	中晚期	联合组 vs. TACE 组	住院单双号	不清楚	可比	不清楚	不清楚
孙茂 2012 ^[12]	133	中晚期	联合组 vs. TACE 组	不清楚	不清楚	可比	不清楚	不清楚
杨广辉 2012 ^[13]	48	中晚期	联合组 vs. TACE 组	不清楚	不清楚	可比	不清楚	不清楚
郑爱民 2012 ^[14]	82	中晚期	联合组 vs. TACE 组	不清楚	不清楚	可比	不清楚	是(N=15)
段巨涛 2011 ^[15]	63	中晚期	联合组 vs. TACE 组	不清楚	不清楚	可比	不清楚	不清楚
Liu C 2011 ^[16]	34	中晚期	联合组 vs. TACE 组	不清楚	不清楚	可比	不清楚	否
邱少敏 2011 ^[17]	60	中晚期	联合组 vs. TACE 组	不清楚	不清楚	可比	不清楚	不清楚
韦忠恒 2011 ^[18]	51	中晚期	联合组 vs. TACE 组	随机数字表	不清楚	可比	不清楚	不清楚
徐永茂 2011 ^[19]	78	中晚期	联合组 vs. TACE 组	不清楚	不清楚	可比	不清楚	不清楚
张崇高 2011 ^[20]	96	中晚期	联合组 vs. TACE 组	不清楚	不清楚	可比	不清楚	不清楚
周培华 2009 ^[21]	61	中晚期	联合组 vs. TACE 组	不清楚	不清楚	可比	不清楚	不清楚
陆骊工 2008 ^[22]	82	中晚期	联合组 vs. TACE 组	住院单双号	不清楚	可比	不清楚	否
向华 2007 ^[23]	35	中晚期	联合组 vs. TACE 组 vs. MWA 组	不清楚	不清楚	可比	不清楚	不清楚
许林锋 2007 ^[24]	71	中晚期	联合组 vs. TACE 组	不清楚	不清楚	可比	不清楚	否
马善芝 2006 ^[25]	44	中晚期	联合组 vs. TACE 组	不清楚	不清楚	可比	不清楚	不清楚
金诗湘 2005 ^[26]	72	中晚期	联合组 vs. TACE 组	不清楚	不清楚	可比	不清楚	不清楚

[$RR=1.49, 95\%CI=(1.28, 1.73)$](见表 2)。

在 Meta 分析中去掉部分质量较差的研究数据或改变统计模型做敏感性分析,结果未发生逆转且变化较小,证明了 Meta 分析结果的稳健性。

2.3.2 联合组与 TACE 组安全性比较结果 纳入文献对安全性报道的标准不一,而且大部分为描述性报道,缺乏具体的临床数据,所以本文对联合疗法的安全性采用描述性分析。

根据纳入文献报道,TACE 术后常见发热、肝区痛、肝功能损伤等,不良作用主要为消化道反应和血液系统毒性,经对症处理后好转。MWA 后常见发热、肝区疼痛,转氨酶轻度升高,症状自行缓解或经对症处理后恢复正常。未发生肝破裂出血、胆漏、肝功能衰竭、腹腔内出血和肿瘤种植等严重并发症,无治疗相关性死亡病例。联合组和单独 TACE 组的不良反应和并发症发生率的差异无统计学意义。

2.3.3 联合组与热消融组疗效及安全性比较结果 纳入研究中有两篇文献对比了联合疗法与单独 MWA 疗法的有效性和安全性。Yi 等^[8]的研究报道,联合组的 1、3、5 年的总生存率及无复发生存率均好于单独消融疗法,无治疗相关性死亡病例,无治疗相关严重并发症。向华等^[23]报道,联合组的肿瘤缓解率及 1、2 年生存率好于单独消融组,无治疗相关严重并发症。

3 讨论

对于不适合手术的肝癌患者来说,TACE 是目前最重要和首选的治疗方式之一^[3-4,27];然而单独 TACE

治疗肝癌完全坏死率较低,远期疗效有限^[2,4,28]。TACE 关联的并发症较多,反复多次实施会严重损害肝脏并加重患者的肝功能障碍,这些因素大大限制了 TACE 在肝癌中的应用^[2]。为进一步提高临床效果,TACE 已逐渐与各种消融技术联合使用,走向了肝癌综合治疗的新方向^[29-30]。

射频消融(RFA)和 MWA 治疗肝癌均有良好的有效性和安全性,临床应用中两者疗效相似^[31]。MWA 的特点是创伤小、疗效确切、施行简单并重复性强。

TACE 联合 MWA 体现了综合疗法的优势。MWA 术有利于杀灭 TACE 的残余癌,有效提高了肿瘤完全坏死率;而坏死率的提高有助于降低 TACE 的使用频次,从而降低了对患者肝功能的伤害^[32]。同时消融的热效应有利于增强化疗药的抗癌作用^[30]。TACE 对肿瘤组织血管的栓塞有利于降低血液对热消融的冷却效应,从而使靶区的升温更加有效^[32-34]。TACE 会引发相应的缺血和炎症反应而致水肿,从而增强了靶区的微波吸收能力^[32,35]。TACE 有利于消融术的影像学定位,可使消融的靶区更加精确化,从而能有效降低对肝脏正常组织的损伤^[32]。因而 TACE 与微波消融相辅相成,以协同互补作用提高临床效果。

本系统评价结果显示:联合治疗组的远期生存率和近期疗效均明显优于单独 TACE 或热消融组,且并未增加治疗的不良反应和并发症,临床安全性良好。相比于单独疗法,联合治疗在改善远期生存率方面更具有优势,其原因在于 TACE 和 MWA 联

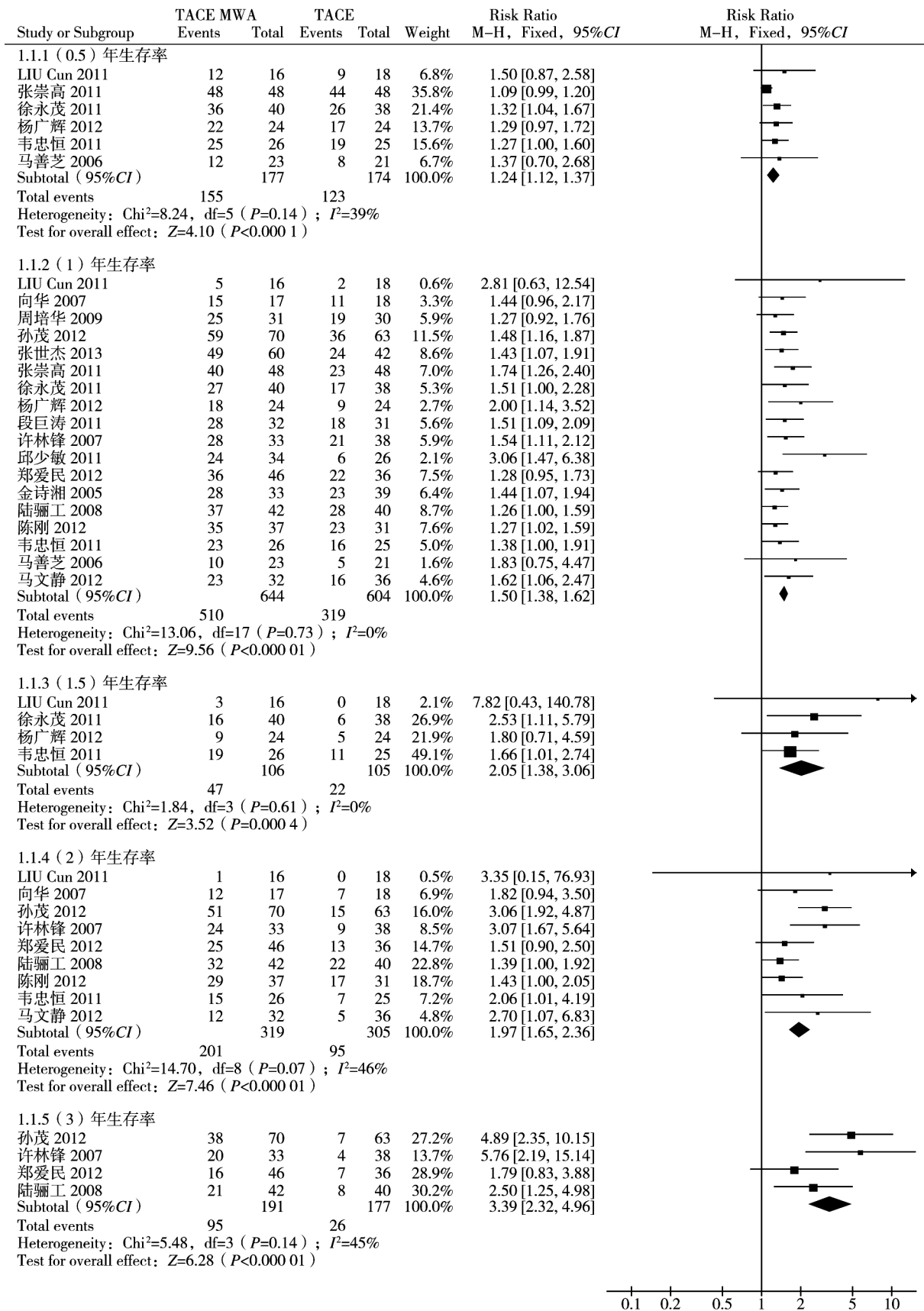


图2 联合组与 TACE 组总生存率比较的 Meta 分析

合治疗原发性肝癌使肿瘤坏死更为彻底,从而降低了复发风险,有利于延长患者的生存时间。

AFP 是临床上常用的肝癌标志物,对原发性肝癌的早期诊断和治疗评价有一定的临床价值。一般

表 2 联合组与 TACE 组有效性的 Meta 分析结果

结局指标	纳入研究数	联合组		TACE 组		异质性检验		统计学方法	Meta 分析结果	
		<i>n</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>N</i>	<i>I</i> ²	<i>P</i> 值		RR(95%CI)	<i>P</i> 值
复发率	4 ^[13,15,24,26]	11	122	42	132	1%	0.39	RR(M-H,Fixed)	0.28(0.15,0.52)	<0.0001
完全坏死率	5 ^[15,19,21,25-26]	88	159	36	159	0%	0.75	RR(M-H,Fixed)	2.51(1.87,3.36)	<0.0001
完全缓解率	4 ^[9,11,15,23]	41	141	14	127	0%	0.96	RR(M-H,Fixed)	2.53(1.45,4.41)	0.001
总有效率	9 ^[10-11,13-17,20,23]	167	286	98	268	0%	0.58	RR(M-H,Fixed)	1.69(1.43,1.99)	<0.0001
AFP 转阴率	10 ^[9-11,13,15-16,18-20,23]	191	296	119	281	0%	1.00	RR(M-H,Fixed)	1.49(1.28,1.73)	<0.0001

情况下,肝癌患者经有效治疗后,异常增高的血清 AFP 水平就会随之下降;因此 AFP 常作为评价治疗手段有效性的重要指标。同时有研究表明血清 AFP 值是影响患者预后的危险因素^[36-37]。本文 Meta 分析结果显示,与 TACE 组相比,联合组的 AFP 转阴率更为明显,且其差异有统计学意义;该结果表明 TACE 联合 MWA 治疗原发性肝癌的疗效好于 TACE 单用疗法。

TACE 术常会损害患者的免疫功能,表现为白细胞下降和 T 细胞亚群比例的改变,因而不利于机体对肿瘤的抗争,这也是 TACE 远期疗效较差的原因之一。而相关免疫学研究^[5-6,38-39]提示 MWA 治疗有利于增强肿瘤病变局部以及全身的免疫功能,从而有利于预防肿瘤复发,有效抑制肿瘤细胞的扩散和转移。MWA 特殊的抗肿瘤免疫增强作用,也是 TACE 联合 MWA 能提高患者长期生存的关键因素之一。

充分的术前准备、密切的术中配合及术后有效的治疗和护理有利于病情恢复,对有效预防和减少并发症的发生、提高患者生存质量均有重要意义^[40]。在临床可选择的肝癌治疗方式中,MWA 创伤小,对肝功能影响较小,可重复性较好^[37,41]。同时 MWA 的临床技术也在不断改进,胆管冷却保护技术能够保护肝内胆管免受微波热能量损害,扩大了肝癌患者接受微波消融疗法的适应证范围,且可在肝癌微波消融术中重复使用^[42]。有研究表明 TACE 联合 MWA 治疗转移性肝癌亦有较好的疗效^[34],值得进一步深入探讨。

系统评价在为临床指南和实践提供循证医学证据的同时,也有助于深入剖析前期研究的不足,从而为后期研究提出参考性的建议和意见。前期研究的局限性及对后期研究的建议:①方法学质量是研究科学性的保障,前期研究方法学各有缺陷,希望后期研究尽量改善;②部分前期研究的诊疗和评价标准各有偏差,希望后期研究能按照国际或国内统一标准实施,以提高研究的准确性;③部分前期研究缺乏安全性和长期生存率的观测,而相关临床经济学的研究更是一片空白,建议后期研究在这些

不足之处有新的改善和强化,以实现 TACE 联合微波消融治疗原发性肝癌更为全面的临床评价。

综上所述,相比于单一疗法,TACE 联合 MWA 治疗原发性肝癌有非常明显的优势,能提高患者的近期疗效和远期生存率,而且具有较好的临床安全性。临床实践中应根据患者的具体情况综合考虑,始终关注患者受益/毒性比,强调个体化原则,选择合适的治疗手段,在保障患者生存质量的前提下,尽可能延长生存期。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65: 87-108.
- [2] Meng MB, Cui YL, Lu Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Radiother Oncol, 2009, 92: 184-194.
- [3] 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: 69-70.
- [4] 陈 谦, 李 强. 原发性肝癌介入治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33: 654-657.
- [5] Fesenko EE, Makar VR, Novoselova EG, et al. Microwaves and cellular immunity I. Effect of whole body microwave irradiation on tumor necrosis factor production in mouse cells[J]. Bioelectrochem Bioenerg, 1999, 49: 29-35.
- [6] 张 晶, 董宝玮, 梁 萍, 等. 原发性肝癌经皮微波凝固治疗前后局部免疫活性细胞功能检测[J]. 中华医学杂志, 2001, 81: 974-977.
- [7] Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0[DB/OL]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [8] Yi Y, Zhang Y, Wei Q, et al. Radiofrequency ablation or microwave ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of hepatocellular carcinoma by comparing with radiofrequency ablation alone[J]. Chin J Cancer Res, 2014, 26: 112-118.
- [9] 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: 397-400.
- [10] 陈 刚, 唐晓军, 李宏波, 等. 肝动脉化疗栓塞联合经皮微波消融治疗中晚期肝癌的疗效评价[J]. 临床放射学杂志, 2012, 31: 710-713.

- [11] 马文静, 郭双双, 张立成, 等. 肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗肝癌的临床研究[J]. 中国现代医药杂志, 2012, 14: 28-30.
- [12] 孙 茂, 牟洪超, 周 辉. 肝动脉化疗栓塞联合经皮微波凝固治疗原发性肝癌[J]. 实用医药杂志, 2012, 29: 413-414.
- [13] 杨广辉, 韩正祥, 胡春峰. 肝动脉灌注化疗栓塞联合经皮穿刺瘤内微波凝固治疗原发性肝癌[J]. 江苏医药, 2012, 38: 1535-1537.
- [14] 郑爱民, 叶 欣, 杨 霞, 等. 微波消融联合肝动脉栓塞化疗治疗肝癌 46 例分析[J]. 医学影像学杂志, 2012, 22: 1692-1695.
- [15] 段巨涛, 孔 棣, 柴友龙. 经肝动脉栓塞化疗联合微波刀治疗中晚期肝癌的临床疗效分析[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38: 1283-1286.
- [16] Liu C, Liang P, Liu F, et al. MWA combined with TACE as a combined therapy for unresectable large-sized hepatocellular carcinoma[J]. Int J Hyperthermia, 2011, 27: 654-662.
- [17] 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: 526-529.
- [18] 韦忠恒, 陆建勋, 浦 润, 等. 肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗复发性肝癌的研究[J]. 广西医学, 2011, 33: 1131-1132.
- [19] 徐永茂, 徐冬云, 张南征, 等. 肝动脉栓塞化疗联合冷循环微波凝固治疗大肝癌 40 例[J]. 东南国防医药, 2011, 13: 446-447.
- [20] 张崇高, 王国林. 肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗原发性肝癌临床疗效分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14: 378-379.
- [21] 周培华, 邓和军, 许国辉, 等. TACE 联合 PMCT 治疗中晚期肝癌的临床观察[J]. 肿瘤预防与治疗, 2009, 22: 294-296.
- [22] 陆疆工, Hu BS, 李 勇, 等. 微波消融联合 TACE 治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 实用放射学杂志, 2008, 24: 957-959, 979.
- [23] 向 华, 龙 林, 张智明, 等. 联合介入治疗大肝癌的临床疗效分析[J]. 南华大学学报·医学版, 2007, 35: 761-763.
- [24] 许林峰, 陈耀庭, 任 强, 等. TACE 联合冷循环 PMCT 治疗原发性肝癌的临床应用[J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34: 553-557.
- [25] 马善芝, 陈 民. 肝动脉化疗栓塞及经皮微波凝固联合治疗巨块型肝癌的护理[J]. 哈尔滨医药, 2006, 26: 89-90.
- [26] 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: 603-604.
- [27] Lee HS, Kim JS, Choi IJ, et al. The safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma and main portal vein obstruction. A prospective controlled study[J]. Cancer, 1997, 79: 2087-2094.
- [28] Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al. Transarterial embolization? carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution[J]. Hepatology, 1998, 27: 1578-1583.
- [29] 李 征, 米登海, 杨克虎, 等. 肝动脉化疗栓塞术联合氩氦刀治疗肝癌疗效及安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13: 31-38.
- [30] 李 征, 米登海, 杨克虎, 等. 介入化疗栓塞术联合热疗治疗原发性肝癌的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12: 672-678.
- [31] 经 翔, 丁建民, 王彦冬, 等. 射频消融和微波消融治疗肝癌的比较[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 306-310.
- [32] Xu LF, Sun HL, Chen YT, et al. Large primary hepatocellular carcinoma: Transarterial chemoembolization monotherapy versus combined transarterial chemoembolization-percutaneous microwave coagulation therapy[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28: 456-463.
- [33] Bhardwaj N, Dormer J, Ahmad F, et al. Microwave ablation of the liver: a description of lesion evolution over time and an investigation of the heat sink effect[J]. Pathology, 2011, 43: 725-731.
- [34] 许 伟, 顾玉明, 王兴田, 等. 超声造影引导下微波消融联合 TACE 治疗肝转移瘤[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 821-824.
- [35] Liu Z, Ahmed M, Weinstein Y, et al. Characterization of the RF ablation-induced 'oven effect': the importance of background tissue thermal conductivity on tissue heating[J]. Int J Hyperthermia, 2006, 22: 327-342.
- [36] 万豪光, 许 伟, 徐 浩, 等. 经导管化疗栓塞联合经皮微波消融治疗中晚期肝癌 64 例的预后分析[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 477-481.
- [37] 宗迎迎, 徐 浩, 许 伟, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合经皮微波消融序贯治疗早期肝癌的疗效及预后影响因素[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 210-214.
- [38] 钟 敏, 宁竹之, 刘本禄. 微波热凝固对肿瘤杀伤及免疫效应的实验研究[J]. 中华理疗杂志, 1997, 20: 16-18.
- [39] 韩秀婕, 董宝玮, 梁 萍, 等. 微波治疗肝癌后局部细胞免疫变化及其对临床疗效影响[J]. 中国癌症杂志, 2007, 17: 135-138.
- [40] 张春森, 何 晶, 张艳霞, 等. CT 引导经皮穿刺微波消融治疗原发性肝癌的护理[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 265-267.
- [41] 苏晓妹, 朱亚杰, 张 涛, 等. 超声下微波治疗肝功能分级差的小肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 825-828.
- [42] 杨业发, 伍 路, 申淑群, 等. 胆管冷却技术在中央胆管旁肝癌微波消融术中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 1048-1051.

(收稿日期:2015-03-03)

(本文编辑:俞瑞纲)