

三氧化二砷联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌疗效的 meta 分析

欧 东, 陈奕霖, 付斯瑜, 罗德红, 屈天银, 李 曾

【摘要】 目的 评价三氧化二砷(As_2O_3)联合肝动脉栓塞化疗(TACE)治疗中晚期原发性肝癌的疗效。方法 计算机检索万方、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、Pubmed、Embase 和 SCI 数据库中关于 As_2O_3 联合 TACE 用于治疗原发性肝癌的文献,检索日期自建库至 2017 年 6 月;用 Revman5.3 软件及 Stata12.0 对所纳入的研究结果进行 meta 分析。结果 最终纳入研究 18 篇,共 1 531 例患者,其中以 As_2O_3 联合 TACE 治疗的(研究组)807 例,单纯 TACE 治疗的(对照组)724 例,meta 分析结果显示,研究组与对照组的客观有效率(objective response rate, ORR)比较差异有统计学意义($RR=1.42, 95\%CI=1.20\sim 1.69$),生活质量改善率比较差异有统计学意义($RR=1.30, 95\%CI=1.10\sim 1.53$),生活质量降低率比较差异有统计学意义($RR=0.52, 95\%CI=0.38\sim 0.70$),1 年生存率比较差异有统计学意义($RR=1.52, 95\%CI=1.31\sim 1.76$),生活质量稳定率比较差异无统计学意义($RR=1.12, 95\%CI=0.91\sim 1.37$)。两组不良反应经对症处理后均可耐受。结论 As_2O_3 联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌有效且安全。

【关键词】 三氧化二砷;介入栓塞;原发性肝癌;meta 分析

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-06-0523-07

Arsenic trioxide combined with TACE for the treatment of advanced primary hepatic carcinoma: meta-analysis of its curative effect OU Dong, CHENG Yilin, FU Siyu, LUO Dehong, QU Tianyin, LI Zeng. Department of Oncology, Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou Province 563000, China

Corresponding author: CHENG Yilin, E-mail: 1915049835@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the curative effect of arsenic trioxide (As_2O_3) combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treating advanced primary hepatic carcinoma (PHC). **Methods** Computer-based retrieval of literature databases, including Wanfang, CNKI, VIP, PubMed, Embase and SCI, was conducted to search for articles about As_2O_3 combined with TACE for the treatment of advanced PHC, and the retrieval time was from the establishment of database to June 2017. Revman5.3 software and Stata12.0 were used to make meta-analysis for the enrolled research results. **Results** A total of 18 articles containing 1531 patients were included in this study. Among the 1531 patients, As_2O_3 combined with TACE was employed in 807 patients (study group), and pure TACE was adopted in 724 patients (control group). Meta analysis indicated that the differences in following indexes between the study group and the control group were statistically significant: objective response rate ($RR=1.42, 95\%CI=1.20\sim 1.69$), improvement rate of quality of life ($RR=1.30, 95\%CI=1.10\sim 1.53$), reduced quality of life ($RR=0.52, 95\%CI=0.38\sim 0.70$), and one-year survival rate ($RR=1.52, 95\%CI=1.31\sim 1.76$), while the difference in stabilization rate of quality of life between the two groups was not statistically significant ($RR=1.12, 95\%CI=0.91\sim 1.37$). In both groups the untoward effects could be tolerated by all patients after symptomatic treatment. **Conclusion** For the treatment of advanced PHC, As_2O_3 combined with TACE is safe and effective. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 523-529)

【Key words】 arsenic trioxide; interventional embolization; primary hepatic carcinoma; meta-analysis

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma,PHC)是消化道系统最常见恶性肿瘤之一,早期可无明显临床症状,多数发现时已为中晚期,失去手术机会,预后差,病死率占癌症第3位^[1]。由于肝癌约90%由肝动脉供血,因此肝动脉栓塞化疗(TACE)已成为肝癌局部治疗的有效方法^[2],但单纯治疗疗效短暂;三氧化二砷(arsenic trioxide,As₂O₃)是砒霜的主要成分,近年应用于实体肿瘤治疗中^[3],在TACE基础上联合As₂O₃治疗是否更能取得临床获益目前尚无定论。本分析检索大量相关高质量研究,系统性评价As₂O₃联合TACE在治疗中晚期PHC患者中的疗效及安全性,以期为临床决策提供相关循证医学证据。

1 材料与方 法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究对象为经影像、细胞学和病理等明确诊断为PHC的中晚期患者^[4]。②研究组以As₂O₃联合TACE治疗,观察组以单纯TACE治疗;两组一般资料差异无统计学意义。③所选研究至少包含以下观察指标:近期疗效比较参照WHO实体肿瘤近期客观疗效评价标准^[5],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),客观有效率(ORR)为CR+PR;生活质量比较则根据Karnofsky计分评定,治疗后计分增加≥10分为改善,较治疗前减少≥10分为降低,较治疗前增加/减少<10分为稳定。④所选研究类型为随机对照试验(RCT)。

1.1.2 排除标准 ①研究数据记录不完善或不可用;②摘要、会议、综述、重复性研究、个案报道及无对比性的文献;③除As₂O₃联合TACE与单纯TACE治疗外并用其他治疗方法,如射频消融、粒子植入和中药等。

1.1.3 观察指标 ①ORR比较;②生活质量的比较,包括改善、稳定、减低;③1年生存率情况的比较;④不良反应。

1.2 方 法

1.2.1 文献检索 计算机检索中国知网(CNKI)、万方、维普(VIP)、PubMed、EMbase和SCI数据库;中英文检索词为“三氧化二砷、介入栓塞、As₂O₃、arsenic flowers chemoembolization、arsenic trioxide、arsenous oxide、transcatheter arterial chemoembolization、TAE、TACE和TOCE”。检索日期自建库至2017年6月。

1.2.2 文献筛选与资料提取 由2名专业评价员分别检索文献后按纳入与排除标准对文献进行筛

选与排除,交叉核对结果后进行资料提取,若存在争议,通过讨论或由其他人员帮助解决,对最终纳入的研究资料包括第一作者、发表年月、文献来源等一般资料;研究对象的年龄、治疗情况等研究基本特征;近期疗效及生活质量改善等观察指标进行列表提取分析,欠缺的资料可根据标题、作者及发表年份在其他数据库中求助全文获取信息进行补充。

1.2.3 文献质量评价 根据Cochrane系统质量评价手册对纳入研究量按随机化、盲法、随访三大内容进行质量评价,具体为:①随机分配方法;②盲法或分配隐藏;③研究量数据是否完整,有无失访,若有失访,结论的稳定性是否采用了意向性分析来检验。

1.3 统计学分析

采用RevMan 5.3软件按照Cochrane系统提供的方法进行meta分析。首先进行异质性 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.1$,若结果为 $P>0.1$, $I^2<50\%$ 则认为纳入的多个独立研究量之间同质性较好,适合固定效应模型分析;若结果为 $P<0.1$, $I^2>50\%$ 则认为各独立研究量之间异质性较大,进一步行敏感性分析、亚组分析及meta回归分析异质性来源,若无法获取异质性来源则用随机效应模型分析。计算各研究效应量比值比(RR)及95%置信区间(95%CI)。本次系统性评价的描述分析以森林图展示,评估潜在偏倚以漏斗图分析。

2 结 果

2.1 文献检索结果

检索出相关文献265篇,其中CNKI 85篇、万方90篇、维普55篇、PubMed 9篇、EMbase 12篇和SCI 14篇,排除重复文献67篇,阅读摘要后排除141篇,阅读全文后排除39篇,最终纳入研究18篇(图1)。

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

所有纳入的研究中,研究组和对照组的患者年龄、临床分期、KPS评分、干预措施、方法质量评价等基本特征明确,符合纳入标准,具有良好的可比性。所有纳入研究均声明为随机对照试验,其中5篇采用随机数字法,4篇未提及分配方法,9篇具体随机方法不明,各纳入研究量均无失访情况(表1)。

2.3 疗效及安全性对比

2.3.1 研究组与对照组ORR的比较 18篇研究^[5-22]报道了ORR,各研究量检验结果 $I^2=51\%$,选用随机效应模型分析,结果显示研究组客观缓解率高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.42,95%CI(1.20,

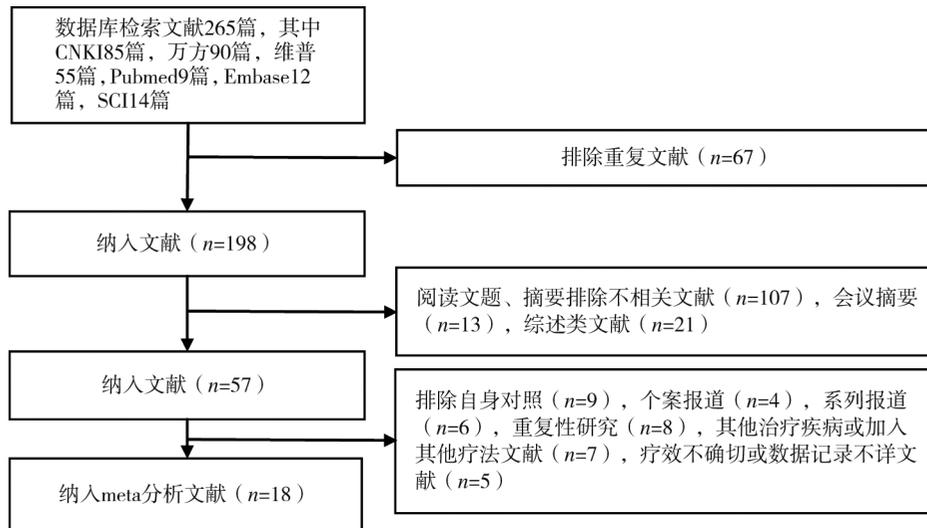


图1 文献检索及筛选流程图

表1 纳入研究的基本特征及质量评价

发表年份	第一作者	组别		男/女/例		年龄/岁		分期	肝功能 Child-Pugh	干预措施		KPS 评分	方法学质量评价		
		T	C	T	C	T	C			T	C		随机方法	分配隐藏	盲法
2015	孟艳莉 ^[6]	30	30	27/3	26/4	26.1±8.76	57.7±9.00	中晚期	A-B级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	≥60	随机	不清楚	不清楚
2013	郑盛 ^[7]	30	34	22/8	22/24	48.5	49	中晚期	A-B级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	≥60	随机数字	不清楚	不清楚
2014	胡琴 ^[8]	28	25	21/7	17/8	59	57	中晚期	A-B级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	≥60	随机	不清楚	不清楚
2017	谢萍 ^[9]	62	62	38/24	40/22	50.24±16.48	52.51±16.29	中晚期	A-C级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	≥60	不清楚	不清楚	不清楚
2014	宛新安 ^[10]	25	25	18/7	16/9	53.68±10.81	55.2±10.97	中晚期	A-B级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	≥60	随机	不清楚	不清楚
2015	邱从坤 ^[11]	78	78	48/30	51/27	51	52	中晚期	A-B级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	>50	随机数字	不清楚	不清楚
2013	颜廷华 ^[12]	30	32	26/4	26/6	52	53	中晚期	A-B级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	>60	不清楚	不清楚	不清楚
2010	张新保 ^[13]	30	30	24/6	25/5	52	50	中晚期	A-B级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	>60	随机	不清楚	不清楚
2012	孟艳莉 ^[14]	30	30	22/8	19/11	46.5	48	中晚期	A-B级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	≥60	随机数字	不清楚	不清楚
2015	Wang ^[15]	61	64	51/10	55/9	54.75	55.39	中晚期	A-C级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	N	随机数字	不清楚	不清楚
2010	查国华 ^[16]	16	15	NM	NM	47	48	中晚期	A-B级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	≥60	不清楚	不清楚	不清楚
2017	于翔 ^[17]	52	52	29/23	32/20	48.32±14.53	50.83±14.66	中晚期	A-B级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	≥70	不清楚	不清楚	不清楚
2017	郑子瑞 ^[5]	58	57	33/25	31/26	58.2±2.3	57.5±2.6	中晚期	A-C级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	N	随机数字	不清楚	不清楚
2003	戚晓军 ^[18]	34	30	28/6	24/6	50.5	52.5	中晚期	A-C级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	>60	随机	不清楚	不清楚
2014	Liu ^[19]	70	69	58/12	62/7	≥55岁 34; <55岁 36	≥55岁 31; <55岁 30	中晚期	A-B级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	N	随机	不清楚	单盲
2016	Hu ^[20]	30	30	NM	NM	18-80	18-80	中晚期	A-C级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	>60	随机	不清楚	不清楚
2007	周臻涛 ^[21]	41	45	35/6	40/5	51	50	中晚期	A-B级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	≥60	随机	不清楚	不清楚
2006	庄学龙 ^[22]	62	56	44/18	36/20	26-76	24-79	中晚期	A-C级	As ₂ O ₃ +TACE	TACE	>60	随机	不清楚	不清楚

注: T研究组; C.对照组

1.69)](图2)。

2.3.2 研究组与对照组生活质量变化的比较 8个研究^[6-13]报道了治疗后的生活质量改善情况,各研究同质性好,选择固定效应模型分析,结果显示研究组生活质量改善率高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.30,95%CI(1.10,1.53)](图3)。

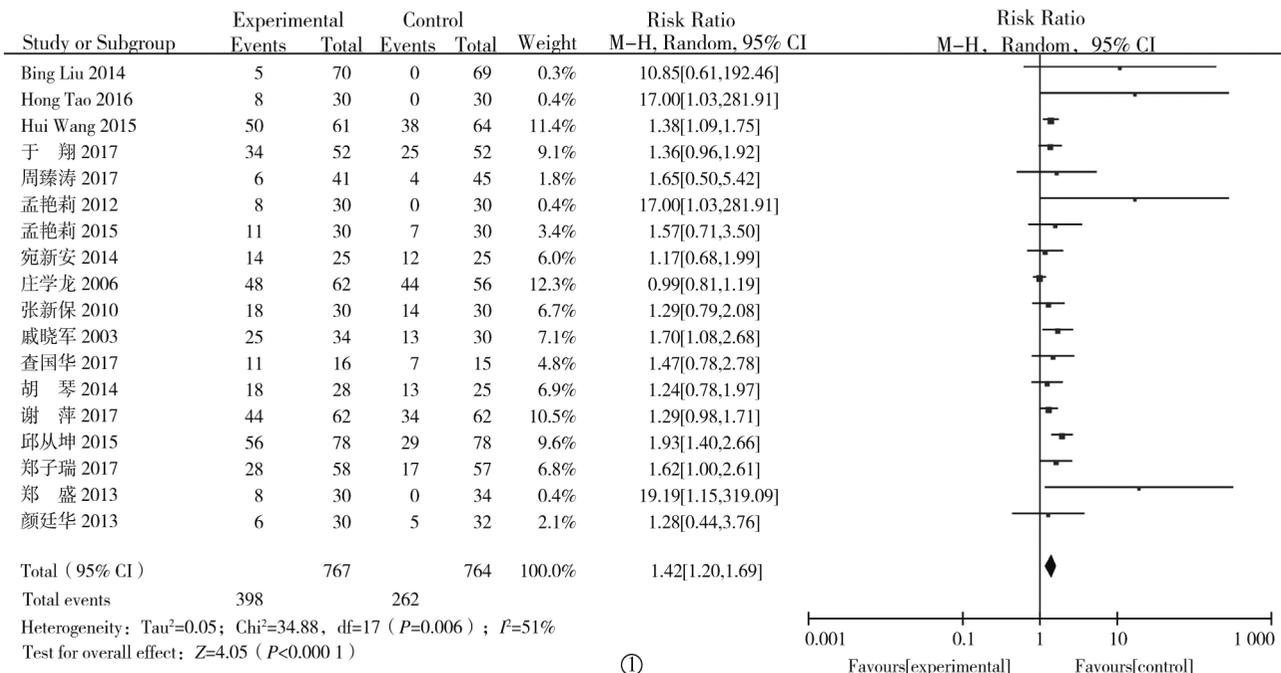
9篇研究^[6-14]报道了治疗后的生活质量稳定情况,各研究同质性好,选择固定效应模型分析,结果显示研究组生活质量稳定率高于对照组,差异无统计学意义[RR=1.12,95%CI(0.91,1.37)](图3)。

8篇研究^[6-13]报道了治疗后的生活质量降低情况,各研究同质性好,选择固定效应模型分析,结果显示研究组生活质量降低率低于对照组,差异有统

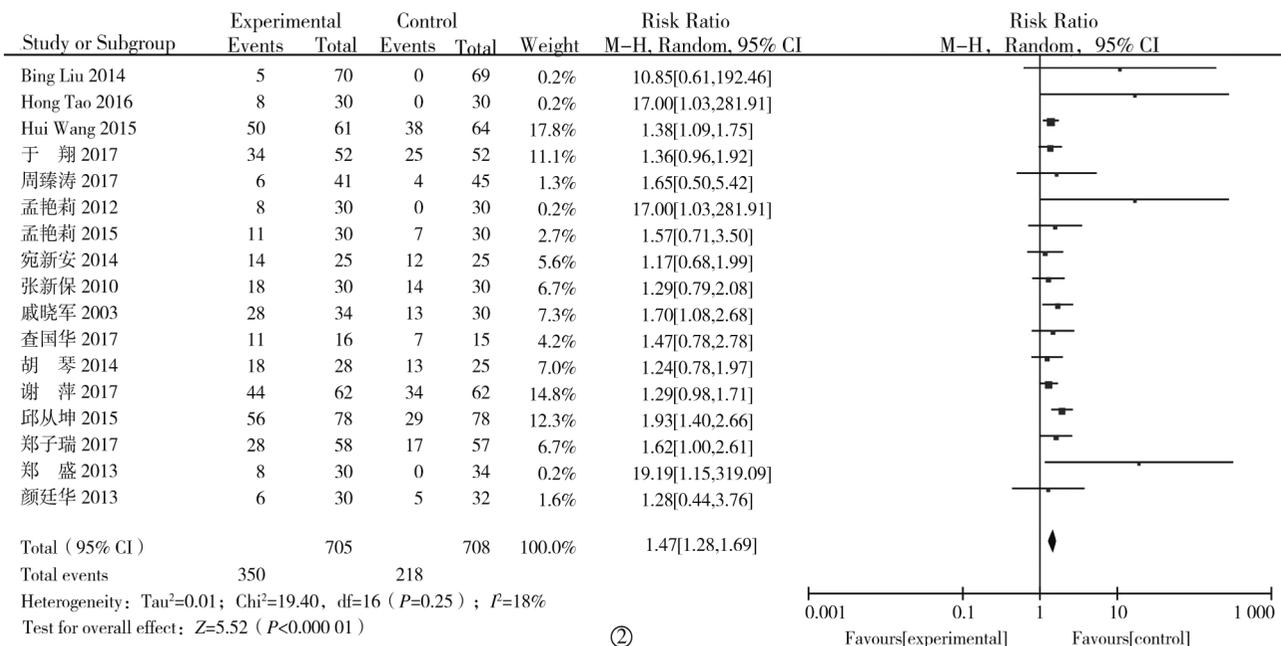
计学意义[RR=0.52,95%CI(0.38,0.70)](图3)。

2.3.3 研究组与对照组1年生存率的比较 6个研究^[15-18,20,22]报道了治疗后1年生存率情况,各研究同质性好,选择固定效应模型分析,结果显示研究组1年生存率高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.52,95%CI(1.31,1.76)](图4)。

2.3.4 不良反应 纳入研究量中仅3篇文献以量化指标分析了治疗后的不良反应,4篇不良反应不详,余11篇研究仅以文字描述了相关不良反应的类型、程度等,未提供可分析数据,故该项指标未予分析。阅读全文后提及常见不良反应主要有恶心、呕吐、腹胀等消化道不良反应及发热、轻度水钠潴留、骨髓抑制、轻度肝功损害等全身反应,两组不良



①



②

①敏感性分析前 ORR 比较;②敏感性分析后 ORR 比较

图 2 ORR 比较

反应基本相同且经对症治疗后均能耐受。

2.4 敏感性分析及异质性检验

用 Revman 行敏感性分析来评价纳入文献是否稳健及分析异质性来源,以比较 ORR 为例,结果显示去除一篇研究^[22]后,I²由 51%降低为 18%(图 2①②),说明此项研究是造成异质性来源的原因,然而对合并的 RR 值不随文献剔除而发生有意义的改变。所以,从单项研究对总合并效应量的影响来看,meta 分析结果是稳健的。

2.5 文献发表偏倚

采用漏斗图定性判断有无发表偏倚,以客观缓解率组为例,结果显示各研究量基本在漏斗图虚线以内,散点于基线两侧基本对称;进一步用 Stata 12.0 行 egger's 检验提示纳入文献无发表偏移(P=0.768)(图 5)。

3 讨论

PHC 发病率及恶性程度高,手术或肝移植仅适

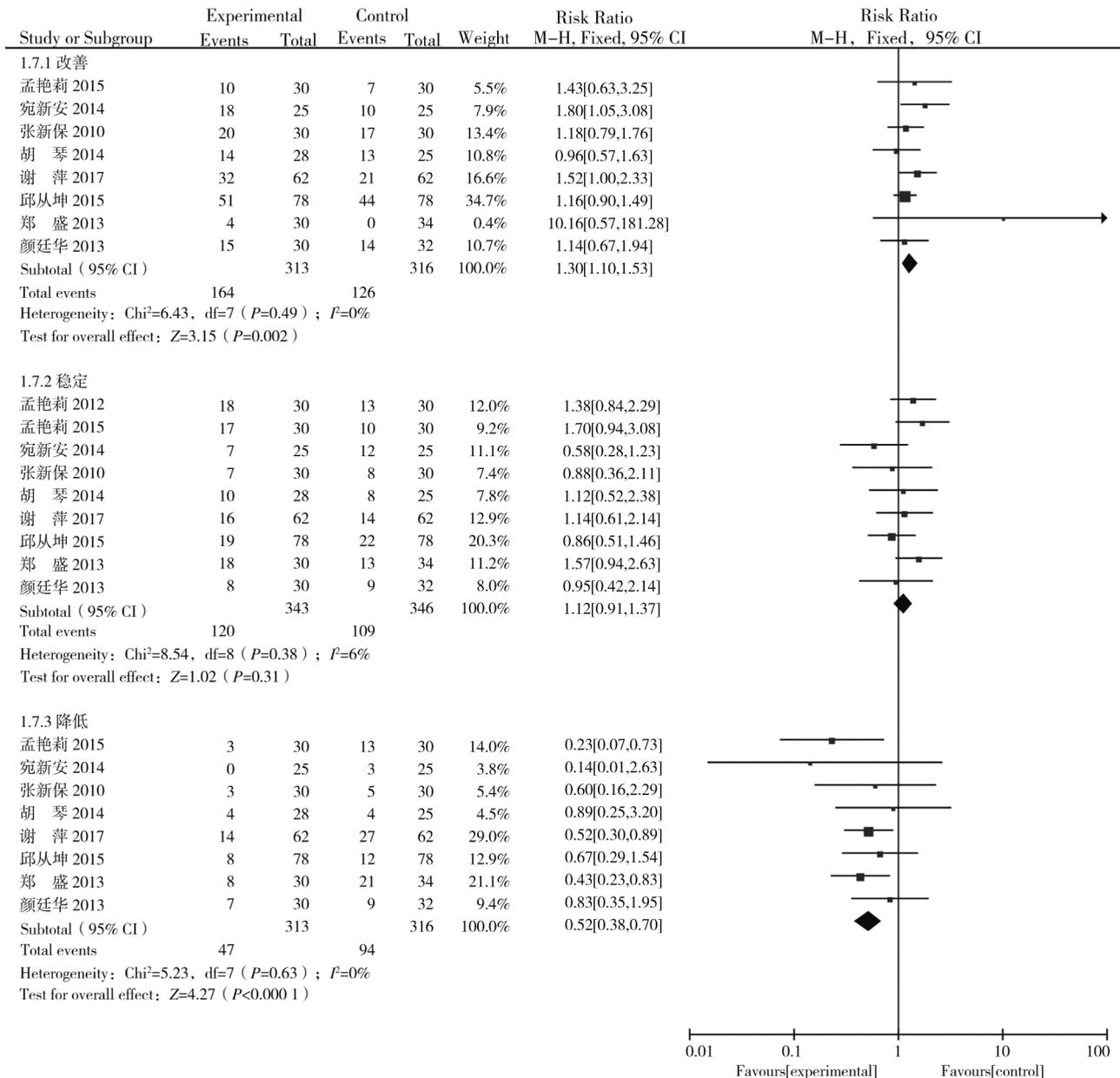


图 3 生活质量变化的比较

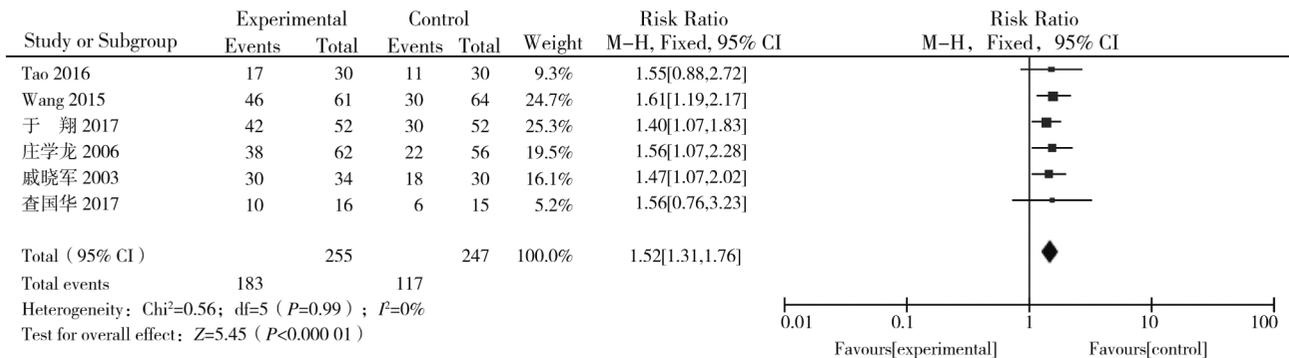


图 4 1 年生存率的比较

用于极少数肝功能分级 A 级以上者^[23],中晚期尤其适合全身结合局部治疗。TACE 是局部治疗最常用的方法之一,具有化疗药直接杀瘤和阻断血管后发

挥的间接抗肿瘤效应^[24]。As₂O₃ 为中国传统中药,是砒霜的主要成份,既往用于白血病有良好疗效^[3, 25],20 世纪 90 年代开始逐渐发现对 PHC 等实体瘤通

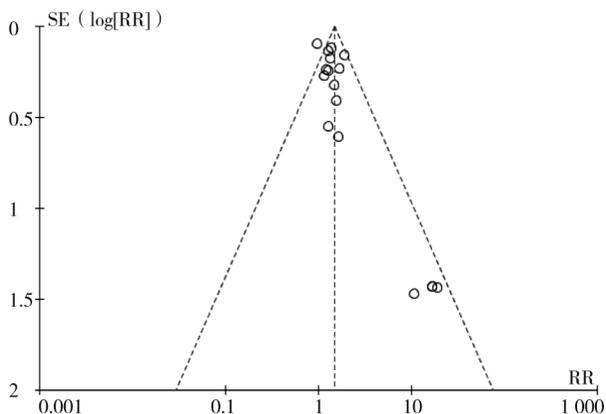


图 5 纳入研究漏斗图

过诱导细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成及抑制肝细胞肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC)生成等方面发挥抗肿瘤效应^[26-31]。TACE 局部阻断肝动脉后尚有侧支循环建立及少部分门静脉供血,疗效短暂,在此基础上联合 As₂O₃ 治疗,是否可以弥补介入栓塞的不足已成为热点问题。研究发现 As₂O₃ 可以通过抑制 Twist 的活化阻断肝癌细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),提高介入栓塞疗效^[32];Wang 等^[15]明确 As₂O₃ 联合 TACE 更能提高肝癌存活率、降低肝癌肝外转移的发生;念丁芳等^[33]对比发现予 As₂O₃ 联合 TACE 治疗的患者生存率更高,生活质量亦有所提高,同时不良反应明显低于单纯 TACE 组。但以上研究样本量小且缺乏统一分析标准,仅能从一定层面上说明 As₂O₃ 联合 TACE 治疗可能会给中晚期 PHC 患者带来一定临床获益,尚缺乏大样本数据分析证实,因此本研究大量收集目前有关研究数据进行系统性评价提供相关证据。

本分析共纳入 18 项临床研究,其中 5 项为严格 RCT,共 1 531 例 PHC 患者,其中 As₂O₃ 联合 TACE 治疗的 807 例,单纯 TACE 治疗的 724 例,结果显示 As₂O₃ 联合 TACE 组的客观缓解率、生活质量改善率及 1 年生存率均高于单纯 TACE 组($P < 0.01$),且联合治疗组的生活质量降低率低于单纯 TACE 组($P < 0.01$),以上差异均有统计学意义,纳入研究量的两组相关不良反应轻且均能耐受不影响治疗,本次分析所得结果与相关研究报道^[26-33]的结果一致,说明 As₂O₃ 联合 TACE 治疗在增加疗效同时并未加重相关不良反应产生。从本分析结果看,对失去手术机会适合特殊治疗的中晚期 PHC 患者而言,As₂O₃ 联合 TACE 治疗安全且有效。

在所纳入的研究中,各观察指标间文献异质性小,可信度较高;仅在 ORR 比较中,异质性稍高

($I^2 = 51%$),分别依据敏感性分析、亚组分析及 meta 回归寻找异质性来源,去除一篇纳入研究^[22]后同质性好($I^2 = 18%$)(图 2②),故未行亚组分析及 meta 回归进一步寻找异质性来源。将此研究再次仔细阅读,在纳入对象、干预措施、结局指标等方面未有明显差异,故最终合并效应量模型选用随机效应模型。

本分析严格按照系统评价步骤,但仍存在一定不足:纳入的外文文献较少,可能与三氧化二砷主要为传统中药,国外临床研究少有关;严格意义的 RCT 少,可能产生一定的偏倚,但使用 Egger 检验后提示无发表偏倚;未对两组中的远期疗效如 2 年及以上生存率、远期不良反应等进行分析,是因各组随访观察时间绝大多数集中在 1 年左右,远期不良反应的具体类型、作用时间、严重程度及临床转归等描述均不尽相同,无法采用较统一且合理的标准进行系统性评价;本次分析亦未对 As₂O₃ 联合 TACE 时的具体给药时间、途径、剂量及持续时间和 TACE 治疗时所用具体化疗药等进行多因素分层评价,研究内容有待进一步完善。

综上所述,本研究一定程度上显示 As₂O₃ 联合 TACE 较单纯 TACE 治疗中晚期 PHC 的疗效更好,能有效提高患者 1 年生存率及客观有效率,改善生活质量,为临床治疗中晚期肝癌提供新的参考依据。然结果仍需更高质量、更大样本的 RCT 进一步证实。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- [2] 尹卫华,胡小雄,范惠珍,等.不同剂量三氧化二砷静滴联合适形放疗治疗中晚期原发性肝癌[J].山东医药,2014,54:32-34.
- [3] 王其美,王容容,张迪,等.口服肝喜片配合三氧化二砷行肝动脉灌注化疗栓塞术治疗肝郁脾虚型原发性肝癌的临床研究[J].中华中医药杂志,2016,31:1121-1125.
- [4] He L, Xu Q, Chen L, et al. A meta-analysis of arsenic trioxide combined with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of primary hepatic carcinoma[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 3428370.
- [5] 郑子瑞,王晓辉,王晓娟. As₂O₃ 联合 FuDR, CAP, THP 介入治疗中晚期肝癌的疗效对比及意义[J].肝脏,2017,22:342-344.
- [6] 孟艳莉,黎海亮,郭晨阳,等.三氧化二砷联合经肝动脉化疗栓塞治疗多结节型或弥漫型原发性肝癌的临床研究[J].介入放射学杂志,2015,24:680-683.
- [7] 郑盛,李林.三氧化二砷联合经皮肝动脉插管化疗栓塞治

- 疗原发性肝癌肺转移的临床疗效观察[J]. 中国肝脏病杂志·电子版, 2013, 5: 27-30.
- [8] 胡琴, 韦永明, 管睿, 等. TACE 联合三氧化二砷治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22: 2679-2681.
- [9] 谢坪, 于翔, 李刚, 等. 经导管动脉内化疗栓塞术联合静脉注射三氧化二砷治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14: 69-72.
- [10] 宛新安, 周勤, 韦永明. 三氧化二砷动静脉联合应用配合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌 25 例[J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33: 25-27.
- [11] 邱从坤, 汤日杰, 王忠富, 等. 三氧化二砷介入治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效研究[J]. 中国医学创新, 2015, 11: 35-37.
- [12] 颜廷华, 徐卫东, 谷文龙, 等. 三氧化二砷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]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20: 1377-1380.
- [13] 张新保, 谢建功, 于永忠, 等. As₂O₃ 经肝动脉介入栓塞治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 当代医学, 2010, 16: 112-113.
- [14] 孟艳莉, 胡鸿涛, 黎海亮, 等. 三氧化二砷联合动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌肺转移的临床疗效观察[J]. 中华内科杂志, 2012, 51: 971-974.
- [15] Wang H, Liu Y, Wang X, et al. Randomized clinical control study of locoregional therapy combined with arsenic trioxide for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2015, 121: 2917-2925.
- [16] 查国华, 龙剑, 梅浪华, 等. 三氧化二砷联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 江西医药, 2010, 45: 534-536.
- [17] 于翔, 李刚, 顾露, 等. 三氧化二砷经导管肝动脉化疗栓塞介入治疗中晚期原发性肝癌临床疗效及安全性观察[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14: 49-52.
- [18] 戚晓军, 赵海东, 高文斌, 等. 三氧化二砷瘤内注射联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌[J]. 肿瘤学杂志, 2003, 9: 147-149.
- [19] Liu B, Huang JW, Li Y, et al. Arsenic trioxide transarterial chemoembolization with and without additional intravenous administration of arsenic trioxide in unresectable hepatocellular carcinoma with lung metastasis: a single-blind, randomized trial[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141: 1103-1108.
- [20] Hu HT, Yao QJ, Meng YL, et al. Arsenic trioxide intravenous infusion combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with pulmonary metastasis: long-term outcome analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32: 295-300.
- [21] 周臻涛, 林小军, 崔伯康, 等. 含亚砷酸化疗方案 TACE 治疗中晚期肝癌的临床研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14: 1094-1096.
- [22] 庄学龙, 吴秀浅, 吴文岳. 肝动脉化疗栓塞联合灌注三氧化二砷治疗原发性肝癌初步观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13: 1106-1107.
- [23] Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer[J]. Hepatology, 2015, 62: 440-451.
- [24] 张明娟, 刘佳, 向晓星, 等. TACE 联合索拉非尼治疗晚期肝癌的 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22: 148-154, 160.
- [25] 黄强, 周建英. 索拉非尼联合三氧化二砷治疗肝癌的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23: 807-809.
- [26] Li H, Gong J, Jiang XY, et al. Arsenic trioxide treatment of rabbit liver VX-2 carcinoma via hepatic arterial cannulation-induced apoptosis and decreased levels of survivin in the tumor tissue[J]. Croat Med J, 2013, 54: 12-16.
- [27] Shen P, Jiang TW, Lu HQ, et al. Combination of Poly I: C and arsenic trioxide triggers apoptosis synergistically via activation of TLR3 and mitochondrial pathways in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cell Biol Int, 2011, 35: 803-810.
- [28] Alarifi S, Ali D, Alkahtani S, et al. Arsenic trioxide-mediated oxidative stress and genotoxicity in human hepatocellular carcinoma cells[J]. Onco Targets Ther, 2013, 6: 75-84.
- [29] Seong NJ, Yoon CJ, Kang SG, et al. Effects of arsenic trioxide on radiofrequency ablation of VX2 liver tumor: intraarterial versus intravenous administration[J]. Korean J Radiol, 2012, 13: 195-201.
- [30] Tomuleasa C, Soritau O, Fischer-Fodor E, et al. Arsenic trioxide plus cisplatin/interferon α -2b/doxorubicin/capecitabine combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2011, 4: 60-66.
- [31] Zhang KZ, Zhang QB, Zhang QB, et al. Arsenic trioxide induces differentiation of CD133⁺ hepatocellular carcinoma cells and prolongs posthepatectomy survival by targeting GLI1 expression in a mouse model[J]. J Hematol Oncol, 2014, 7: 28-32.
- [32] Wang GZ, Zhang W, Fang ZT, et al. Arsenic trioxide: marked suppression of tumor metastasis potential by inhibiting the transcription factor Twist in vivo and in vitro[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140: 1125-1136.
- [33] 念丁芳, 燕爱凤, 侯立泳, 等. 三氧化二砷在 TACE 治疗原发性肝癌中的临床应用[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2015, 13: 211-213.

(收稿日期:2017-11-17)

(本文编辑:俞瑞纲)