

华蟾素联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的疗效与安全性 Meta 分析

田怀平 高蕙敏 杨 萍 唐跃年

(上海交通大学医学院附属新华医院, 上海, 200092)

摘要 目的:采用 Meta 分析的方法,评价华蟾素联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的疗效及安全性。方法:计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、EMbase、VIP、WanFang Data、CBM 和 CNKI 数据库,检索时限为从建库至 2015 年 10 月,收集华蟾素联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的临床试验。由两位研究者按照纳入与排除标准,独立进行文献筛选、资料提取和评价纳入研究的方法学质量,采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析,并对发表偏倚进行检验。结果:共纳入 19 项研究,1 481 例肝癌患者。Meta 分析结果显示:华蟾素联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌,可以提高近期疗效和远期疗效,改善生活质量,部分减少不良反应。结论:华蟾素联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌优于单纯 TACE 治疗。

关键词 肝癌;原发性肝癌;华蟾素;肝动脉化疗栓塞;Meta 分析

Meta-analysis on Efficacy and Safety of Cinobufacini Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization for Primary Liver Cancer

Tian Huaiping, Gao Huiming, Yang Ping, Tang Yuenian

(Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract Objective: To assess the efficacy and safety of cinobufacini combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) on patients with primary liver cancer by Meta-analysis. **Methods:** Databases, such as PubMed, The Cochrane Library, EMbase, VIP, WanFang Data, CBM and CNKI from to October, 2015 were searched for clinical trials on cinobufacini combined with transcatheter arterial chemoembolization for primary liver cancer. Two reviewers independently screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed methodological quality. Meta-analysis was performed by RevMan 5.2. **Results:** Nineteen trials were included with a total of 1 481 patients. The results of meta-analysis showed that the treatment group was superior to the TACE group in terms of short-term efficacy and long-term efficacy, improving the quality of life and causing less adverse reaction partly. **Conclusion:** Cinobufacini combined with TACE are comparatively more efficient and safer for primary liver cancer.

Key Words Liver cancer; Hepatocellular carcinoma; Cinobufacini; Huachansu; Transcatheter arterial chemoembolization; Meta-analysis

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.10.058

原发性肝癌(Primary Liver Cancer, PLC)是恶性程度最高的肿瘤之一,每年全球新发病例约 75 万人,死亡病例约 70 万人,中国人占半数以上^[1]。PLC 起病隐匿,大多数患者晚期确诊,丧失了手术机会,经导管肝动脉化疗栓塞(Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE)等介入疗法是晚期肝癌公认的首选治疗^[1-2]。TACE 使化疗药物直接进入肿瘤组织,抗肿瘤作用增强但并发症较多,易造成肝、肾功能损害,机体免疫力下降等,导致患者生活质量降低甚至治疗中断^[3]。寻找增强疗效,降低不良反应,改善患者生存质量的联用药物是目前的研究热点之一^[3]。

华蟾素是中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍的表皮中的提

取成分,对多种肿瘤具有明显的治疗作用,能够延长患者生存时间,提高机体免疫力,同时对放化疗具有一定的增效减毒作用^[4]。华蟾素联合 TACE 或通过 TACE 给药治疗肝癌,获得了较好的疗效^[5-6]。樊新星和周昕等人曾对华蟾素应用于肝癌分别进行 Meta 分析,但由于论文发表较早,纳入研究数量较少,评价指标不够完整,难以对临床进行系统性的指导^[5-6]。本研究纳入近年新研究成果,对华蟾素联合 TACE 治疗原发性肝癌进行较为全面的系统评价,为临床决策提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料检索 检索 PubMed、Medline、The Cochrane Library、EMbase、中国期刊全文数据库、中国

维普数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库,收集所有华蟾素联合 TACE 治疗 PLC 的临床试验。采用主题词、关键词检索,结合文献追溯等方法。英文检索词:liver cancer、hepatocellular carcinoma、cinobufacini、huachansu、transcatheter arterial chemoembolization、TACE、clinical trail 组合。中文检索词:肝癌、原发性肝癌、华蟾素、肝动脉介入化疗栓塞、肝动脉化疗栓塞等。文种限中、英文,检索时限为从建库至 2015 年 10 月。同时,手工追索纳入研究的参考文献。

1.2 纳入与排除标准 所有病例为经临床、超声、

CT 或 MRI 以及血清甲胎蛋白检测和经皮肝穿刺活检确诊为原发性肝癌患者。无年龄、性别限制,无重要脏器功能障碍及远端转移,近 1 个月未接受抗肿瘤治疗。

1.3 干预措施与结局指标 干预措施:试验组为常规 TACE 联合华蟾素注射液全身给药的治疗方案;对照组为常规 TACE 治疗方案。主要结局指标:近期疗效和远期疗效、生活质量。次要结局指标:不良反应发生情况。近期疗效按实体瘤疗效评价标准判断完全缓解、部分缓解、稳定和恶化。以完全缓解人数 + 部分缓解人数统计有效率,完全缓解人数 + 部

表 1 纳入研究的基本情况和 method 学质量评分

第一作者及发表年份	例数 (男/女)	年龄 (岁)	组别	例数	结局指标	method 学质量 评分
李晓峰(2014) ^[8]	15/11	57.4 ± 6.2	TACE + 华蟾素组	26	近期疗效	5
	16/9	61.7 ± 6.8	TACE 组	25		
王义法(2014) ^[9]	45/26	27 ~ 65	TACE + 华蟾素组	36	近期疗效、生活质量	4
			TACE 组	35		
余建国(2013) ^[10]	14/6	24 ~ 63	TACE + 华蟾素组	22	近期疗效	5
	15/5	23 ~ 62	TACE 组	34		
苏英(2013) ^[11]	27/6	53.2 ± 8.7	TACE + 华蟾素组	30	近期疗效、生活质量、不良反应	5
	26/4	52.7 ± 7.9	TACE 组	33		
何胜利(2012) ^[12]	37/14	18 ~ 79	TACE + 华蟾素组	26	近期疗效、远期疗效、生活质量、不良反应	5
			TACE 组	25		
宋桂萍(2012) ^[13]	17/3	50.3 ± 8.1	TACE + 华蟾素组	20	远期疗效、生活质量、不良反应	5
	16/4	49.8 ± 6.4	TACE 组	20		
CHEN Zhe(2012) ^[14]	56/4	48.5 ± 8.8	TACE + 华蟾素组	60	远期疗效、不良反应	5
	58/2	48.7 ± 8.8	TACE 组	60		
寇长元(2011) ^[15]	21/10	23 ~ 73	TACE + 华蟾素组	31	近期疗效、远期疗效、生活质量	5
	19/12	25 ~ 78	TACE 组	31		
薛骞(2010) ^[16]	21/11	45.8 ± 11.4	TACE + 华蟾素组	32	近期疗效、远期疗效、生活质量、不良反应	5
	24/6	45.4 ± 10.7	TACE 组	30		
刘永强(2010) ^[17]	34/4	54.2 ± 10.3	TACE + 华蟾素组	38	近期疗效、不良反应	5
	38/6	55.3 ± 11.6	TACE 组	44		
梁永(2008) ^[18]	72/24	30 ~ 59	TACE + 华蟾素组	48	近期疗效、远期疗效、生活质量、不良反应	5
			TACE 组	48		
李琦(2008) ^[19]	84/12	24 ~ 69	TACE + 华蟾素组	50	近期疗效、远期疗效、生活质量	5
			TACE 组	46		
周建生(2006) ^[20]	17/4	32 ~ 78	TACE + 华蟾素组	21	近期疗效、远期疗效、生活质量	5
	17/5		TACE 组	22		
吴二光(2006) ^[21]	50/10	24 ~ 78	TACE + 华蟾素组	30	近期疗效、远期疗效、生活质量、不良反应	5
			TACE 组	30		
李文华(2006) ^[22]	28/10	30 ~ 65	TACE + 华蟾素组	19	近期疗效、远期疗效、生活质量、不良反应	5
			TACE 组	19		
于起涛(2004) ^[23]	102/26	24 ~ 70	TACE + 华蟾素组	64	近期疗效、远期疗效	5
			TACE 组	64		
孙中杰(2002) ^[24]	197/39	26 ~ 74	TACE + 华蟾素组	118	近期疗效、远期疗效	5
			TACE 组	118		
吴洪梅(2000) ^[25]	31/5	52.4 ± 7.2	TACE + 华蟾素组	36	近期疗效、远期疗效、不良反应	5
	38/6	50.5 ± 8.7	TACE 组	44		
戴殿禄 1998 ^[26]	32/14	32 ~ 68	TACE + 华蟾素组	22	近期疗效、远期疗效、不良反应	3
			TACE 组	24		

表 2 近期疗效、远期疗效和 AFP 下降率的 Meta 分析结果

指标	研究数量	TACE + 华蟾素组		TACE 组		异质性		统计模型	Meta 分析结果	
		事件数	总例数	事件数	总例数	I ²	P 值		比值比(95% CI)	P 值
近期疗效										
完全缓解率	13	20	465	11	460	0%	0.60	FE	1.78(0.84,3.76)	0.13
部分缓解率	14	265	501	202	504	0%	0.85	FE	1.69(1.31,2.19)	<0.0001 *
稳定率	13	139	437	147	440	0%	0.82	FE	0.95(0.71,1.27)	0.73
恶化率	13	49	437	111	440	0%	0.85	FE	0.37(0.26,0.54)	<0.00001 *
有效率	16	318	625	236	620	0%	0.86	FE	1.80(1.41,2.30)	<0.00001 *
疾病控制率	15	494	573	410	577	0%	0.60	FE	2.58(1.91,3.49)	<0.00001 *
长期疗效										
半年生存率	7	218	261	208	261	0%	0.90	FE	1.34(0.82,2.16)	0.24
1 年生存率	12	385	530	267	530	0%	0.78	FE	2.85(2.18,3.73)	<0.00001 *
2 年生存率	11	257	467	155	464	0%	0.80	FE	2.80(2.10,3.74)	<0.00001 *
3 年生存率	4	109	241	64	239	0%	0.66	FE	2.76(1.79,4.25)	<0.00001 *
其他指标										
AFP 下降	3	62	122	51	132	0%	0.99	FE	1.65(0.97,2.81)	0.07

注: * P < 0.05, 差异有统计学意义。

表 3 生活质量和不良反应发生率的 Meta 分析结果

指标	研究数量	TACE + 华蟾素组		TACE 组		异质性		统计模型	Meta 分析结果	
		事件数	总例数	事件数	总例数	I ²	P 值		比值比(95% CI)	P 值
生活质量										
改善率	8	112	248	54	241	0%	0.89	FE	3.33(2.18,5.09)	<0.00001 *
稳定率	8	93	248	90	241	1%	0.42	FE	1.00(0.40,3.38)	0.99
下降率	8	44	248	99	244	0%	0.85	FE	0.28(0.18,0.43)	<0.00001 *
改善加稳定率	8	205	248	144	241	0%	0.64	FE	3.60(2.31,5.60)	<0.00001 *
不良反应										
白细胞下降率	4	15	122	25	137	51%	0.13	RE	0.62(0.16,2.37)	0.49
血小板下降率	3	11	86	27	93	0%	0.53	FE	0.34(0.15,0.78)	0.01 *
骨髓抑制率	2	11	65	24	60	31%	0.23	RE	0.31(0.11,0.85)	0.02 *
肝损率	3	13	100	27	113	0%	0.73	FE	0.47(0.22,0.99)	0.05
发热率	4	62	142	59	161	90%	<0.0001	RE	1.16(0.20,6.72)	0.87

注: * P < 0.05, 差异有统计学意义。

分缓解人数 + 稳定人数之和计算疾病控制率。远期疗效指标为生存率。生活质量评定采用卡氏评分法。治疗前及治疗后查血甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)。不良反应按 WHO 统一标准评价。

1.4 文献质量评价 采用 Cochrane 手册 5.0 版偏倚风险评估工具^[7], 两位研究者各自独立评价纳入文献质量。评价内容: 1) 随机分组方法是否正确; 2) 分配隐藏是否采用; 3) 是否盲法; 4) 结局指标的评估是否盲法; 5) 结果数据是否完整(是否描述失访、退出人数, 是否进行了意向性分析); 6) 报告结果是否存在选择性; 7) 其他偏倚。以上各条目按“是”(低偏倚风险)得 1 分、“不清楚”及“否”(高偏倚风险)不得分。

1.5 统计学方法 采用 RevMan 5.2 软件, 计数资料计算比值比(Odds Ratio, OR)及其 95% CI; 计量资料计算均数差值(Mean Deviation, MD)和标准化均数差(Standard Mean Deviation, SMD)及其 95%

CI。假设检验采用 Z 检验, 用 Z 值和 P 值表示。各纳入研究结果间的异质性分析采用 χ^2 检验。如果各研究间同质, 使用固定效应模型(Fixed Effects Model, FE); 若各研究间存在异质性, 使用随机效应模型(Random Effects Models, RE)。并对纳入研究进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 纳入研究的一般状况及方法学质量评价 初检出有关文献 139 篇。其中 Pubmed 数据库 19 篇, Cochrane 图书馆 1 篇, 中文数据库合计 119 篇。经去重、阅读文题和摘要, 初筛出 36 篇文献。逐篇仔细阅读全文进一步筛选, 排除空白研究、非临床试验、不同干预方式、数据不完整的文献。最终纳入 19 项研究^[8-26]进行 Meta 分析, 共 1 481 例 PLC 患者, 其中华蟾素联合 TACE 治疗组 729 名患者, 单纯 TACE 治疗组 752 名患者。采用 Cochrane 手册 5.0 版 RCT 的偏倚风险评估工具对于纳入研究进行方

法学质量评价,18 项研究^[8-25] 采取了随机方法分组,所有研究^[8-26] 均未描述分配隐藏情况和盲法。2 项研究^[9-26] 判断为中度偏倚风险,其余 17 项研究^[8,10-25] 判断为轻度偏倚风险。纳入研究的基本情况和法学质量评价结果见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 近期疗效和远期疗效

本系统评价通过完全缓解率、部分缓解率、稳定率、恶化率、有效率和疾病控制率进行近期疗效评价。纳入的 17 项研究^[8-12,15-26] ($n=1291$) 报告了近期疗效,各研究间无异质性($I^2=0\%$),采用固定效应模型分析。华蟾素联合 TACE 和单纯 TACE 治疗方案比较,完全缓解率和稳定率 2 组相当,差异无统计学意义。但部分缓解率、有效率和疾病控制率,联合组均高于 TACE 组;恶化率联合组低于 TACE 组。提示华蟾素联合 TACE 近期疗效优于单纯 TACE 治疗。见表 2。

通过半年生存率、1 年生存率、2 年生存率和 3 年生存率进行远期疗效评价。纳入的 14 项研究^[8-14] ($n=1158$) 报告了远期疗效,各研究间无异质性($I^2=0\%$),采用固定效应模型分析,半年生存率联合组和 TACE 组的差异无统计学意义,1-3 年生存率联合组均高于 TACE 组。提示华蟾素联合 TACE 远期疗效优于单纯 TACE 治疗。见表 2。

纳入的 3 项研究^[10,23,25] ($n=248$) 报告了 AFP 的下降情况,Meta 分析结果提示,华蟾素联合 TACE 治疗,和单纯 TACE 组比较,AFP 下降人数相当。见表 2。

2.2.2 生活质量与不良反应

评价化疗方案的因素之一是患者生活质量与不良反应。11 项研究^[9,11-13,15-16,18-22] ($n=682$) 报告了患者生活质量,8 项研究^[11-13,15,18-20,22] ($n=489$) 提取到有效数据,各研究结果间无异质性($I^2\approx 0\%$, $P>0.05$),采用固定效应模型合并,结果显示,华蟾素联合 TACE 可以明显改善患者生活质量。11 项研究^[11-14,16-18,21-22,25-26] ($n=692$) 报告了不良反应发生情况,7 项研究^[11-12,16-18,25-26] ($n=480$) 提取到有效数据,结果显示,在血小板下降和骨髓抑制发生方面,华蟾素联合 TACE 优于 TACE 组,其他不良反应 2 组差异无统计学意义,提示联用华蟾素并不增加不良反应的发生,还能减少部分不良反应。见表 3。

2.2.3 发表偏倚分析

反映近期疗效的有效率在纳入的 17 项研究中有报道,采用有效率为指标,对纳入研究的进行发表偏倚研究。所得漏斗图对称性尚可,并无漂移于漏斗图之外的研究,未出现明显的

发表偏倚,提示研究结果受到发表偏倚的影响较小。见图 1。

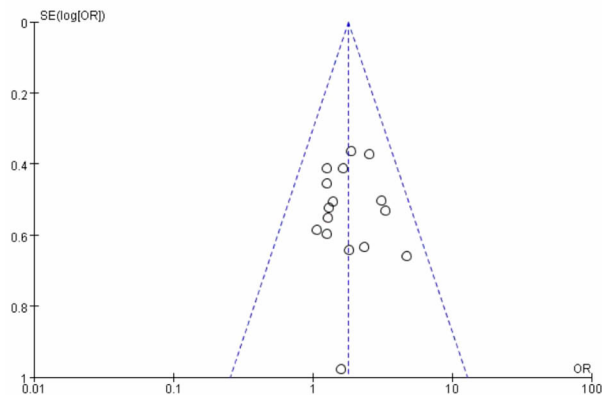


图 1 2 组患者有效率比较的漏斗图

3 讨论

作为一种姑息性治疗手段,TACE 对于原发性肝癌近期疗效较好,但反复多次的肝动脉化疗栓塞可能会损害患者的肝功能,降低生活质量^[3]。近年来,TACE 常联用其他治疗手段治疗肝癌,如以华蟾素注射液为代表的扶正祛邪中药,养正消积中药治疗等,联合治疗可以提高疗效,改善患者生活质量,延长生存期。

TACE 联合华蟾素治疗原发性肝癌,是一种常见的组合^[5-6]。我国原发性肝癌的高发病率与慢性乙型肝炎病毒的高感染率有很大关系^[27]。华蟾素对乙肝和肝癌均有效,可通过静脉滴注、单纯华蟾素肝动脉灌注栓塞以及联合 TACE 等方式治疗肝癌,取得了良好的疗效^[5-6]。

在疗效与安全性方面,本系统评价提示,华蟾素联合 TACE 近期疗效更好,恶化率更低,有效率和疾病控制率均优于单纯 TACE 治疗。远期疗效 1~3 年的生存率联合组均高于单纯 TACE 组。TACE 阻断了肝动脉,患者极易出现栓塞综合征,以发热、恶心呕吐、右上腹部(肝区)疼痛、肝脏酶水平升高等为特征,严重影响了生活质量。华蟾素联合 TACE 可以增加患者生活质量改善人数,并且生活质量下降人数小于单纯 TACE 治疗。且联用华蟾素并不增加不良反应的发生率,还能减少部分不良反应。

在纳入研究的方法学评价方面,TACE 治疗肝癌,通常针对晚期患者,临床研究实施分配隐藏和盲法有一定困难。本研究纳入的所有文献都没有提及分配隐藏和盲法,影响了方法学评价,导致质量普遍中等。另外,纳入的研究普遍缺乏样本含量的估算。纳入研究最大样本量为 236 例,最小为 38 例,其中大于 100 例者为 4 篇,占总数的 20%。样本含量少

可能会降低试验结果的精确度,增加Ⅱ型错误的发生率,这也是目前国内随机对照试验普遍质量较低的原因之一,后续研究应该注重设计合理、严格执行的大样本随机双盲对照试验,提供更高质量的证据。

综上所述,TACE 联用华蟾素治疗原发性肝癌,疗效优于单纯 TACE 治疗,并有助于改善生活质量对于肝癌的治疗,是一种较好的选择。希望更大样本量的临床研究进一步证实。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)摘要[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20(6):419-426.
- [2] 徐贵升,王育盛,王沐廷. NCCN 肝胆癌临床指引(2010.1 版)[J]. 循证医学,2010,10(5):294-320.
- [3] 兰春虎,王常友. 原发性肝癌 TACE 治疗进展[J]. 当代医学,2009,15(23):500-502.
- [4] 李泉旺,孙韬,胡凯文. 华蟾素抗肿瘤机制的研究进展[J]. 中华中医药杂志,2010,25(12):2075-2078.
- [5] 樊新星,孙山. 华蟾素注射液联合肝动脉栓塞化疗治疗肝癌的 Meta 分析[J]. 中国药师,2011,14(5):710-713.
- [6] 周昕,杨金坤,朱玲琦,等. 华蟾素注射液应用于介入治疗肝癌的 Meta 分析[J]. 中国新药与临床杂志,2009,28(9):671-674.
- [7] Higgins JPT, Grenn S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0[M]. London: The Cochrane Collaboration,2011.
- [8] 李晓峰. 华蟾素注射液联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌临床观察[J]. 中国保健营养(下旬刊),2014,24(7):3728.
- [9] 王义法. TACE 联合华蟾素治疗原发性肝癌[J]. 肿瘤基础与临床,2014,27(5):417-418.
- [10] 余建国. 华蟾素注射液联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌临床观察[J]. 现代消化及介入诊疗,2013,18(1):32-33.
- [11] 苏英,杨健全,郭长青. 华蟾素注射液联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗晚期原发性肝癌[J]. 肿瘤基础与临床,2013,26(3):245-246.
- [12] 何胜利,刘鲁明,孙贤俊,等. 华蟾素注射液联合含奥沙利铂方案肝动脉化疗栓塞治疗肝癌临床疗效观察[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2012,6(14):3880-3883.
- [13] 宋桂萍. 华蟾素注射液对肝癌术后复发的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(22):307-309.
- [14] Chen Z, Chen HY, Lang QB, et al. Preventive effects of jiedu granules combined with cinobufacini injection versus transcatheter arterial chemoembolization in post-surgical patients with hepatocellular carcinoma; a case-control trial[J]. Chin J Integr Med,2012,18(5):339-344.
- [15] 寇长元,许真. 华蟾素联合 TACE 治疗中晚期肝癌临床分析[J]. 中国误诊学杂志,2011,11(25):6151-6152.
- [16] 薛骞,卢丽琴,袁国荣,等. 华蟾素联合 TACE 术治疗中晚期肝癌患者 32 例临床研究[J]. 江苏中医药,2010,42(2):22-24.
- [17] 刘永强,余志红,邵志华,等. 静脉注射华蟾素联合 TACE 术治疗肝癌的临床观察[J]. 中国农村卫生事业管理,2010,30(5):402-404.
- [18] 梁永,龙健中,刘航,等. 华蟾素和干扰素联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝细胞癌的研究[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(11):1628-1630.
- [19] 李琦,孙保木,彭永海,等. 华蟾素联合肝动脉介入化疗栓塞治疗肝癌的临床研究[J]. 上海中医药大学学报,2008,22(2):32-34.
- [20] 周建生,陆浩,吴晓东,等. 华蟾素联合肝动脉化学药物栓塞治疗原发性肝癌疗效观察[J]. 中国基层医药,2006,13(4):571-572.
- [21] 吴二光. 联合华蟾素注射液治疗中晚期肝癌 30 例[J]. 中国保健杂志,2006,14(10):66.
- [22] 李文华,尹军平,王兴卉,等. 联合华蟾素介入治疗中晚期肝癌的疗效观察[J]. 世界临床药物,2006,27(5):304-306.
- [23] 于起涛,蒙志斌. 华蟾素联合肝动脉插管灌注治疗中晚期肝癌的临床研究[J]. 广西中医学院学报,2004,7(3):35-37.
- [24] 孙中杰,潘承恩,王国俊. 华蟾素配合 TACE 治疗肝癌的临床观察[J]. 肿瘤防治研究,2002,29(1):67-68.
- [25] 吴洪梅,朱德增,凌昌全,等. 华蟾素肝动脉插管栓塞化疗治疗肝癌临床观察[J]. 辽宁中医杂志,2000,27(3):127-128.
- [26] 戴殿禄,尹燕坤,白希永. 华蟾素并介入性化疗治疗肝癌的临床观察[J]. 华人消化杂志,1998,6(7):383.
- [27] 黄元亮. 乙型肝炎病毒感染与原发性肝癌的相关性临床研究. 中华医院感染学杂志,2013,23(22):5407-5409.

(2015-12-18 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 2150 页)

- [13] 赵红梅,赵越,邓芒,等. 影响临床路径完成率因素分析与对策建议[J]. 中国医院管理,2015,35(5):27-29.
- [14] 潘哲毅,徐利民,陈国军. 论临床路径理论、实施及其意义[J]. 医院管理论坛,2013,30(1):29-32.
- [15] 郑西川,孙宇,于广军,等. 基于物联网的智慧医疗信息化 10 大关键技术研究[J]. 医学信息学杂志,2013,34(1):10-14,34.
- [16] 王惠品. 基于云计算的区域医疗信息系统的构建研究[D]. 安徽:合肥工业大学,2014.

徽:合肥工业大学,2014.

- [17] 张真诚,范玉成,刘淮虎,等. 基于健康档案的区域卫生信息平台-慢病管理技术路径和应用研究[J]. 中国数字医学,2011,16(6):61-65.
- [18] 王海东. 中医药国际化之路[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,2015:12-18.

(2015-12-30 收稿 责任编辑:张文婷)