

# 口服支链氨基酸对肝细胞癌患者行肝切除术或射频消融术后肝细胞癌复发率和白蛋白水平影响的Meta分析<sup>Δ</sup>

薛文鑫<sup>1\*</sup>, 彭浩<sup>2</sup>, 刘水<sup>1</sup>, 高淑红<sup>3</sup>, 李静<sup>1#</sup> (1.煤炭总医院药学部, 北京 100028; 2.煤炭总医院普外肿瘤科, 北京 100028; 3.山西医科大学汾阳学院医学统计教研室, 山西 汾阳 032200)

中图分类号 R735.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)23-3274-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.23.23

**摘要** 目的:系统评价口服支链氨基酸对肝细胞癌患者行肝切除术或射频消融(RFA)术后肝细胞癌复发率和白蛋白水平的影响,为其临床应用提供循证参考。方法:计算机检索自建库起至2017年10月PubMed、Embase、CENTRAL、中国期刊全文数据库、维普网中收录的口服支链氨基酸(试验组)对比常规饮食(对照组)对肝细胞癌肝切除术或RFA术后患者肝细胞癌复发率和白蛋白水平影响的随机对照试验(RCT)和临床对照研究,进行资料提取并采用Cochrane系统评价员手册5.2.0和纽卡斯尔-渥太华量进行质量评价后,采用Rev Man 5.2统计软件对术后1、2、3、4年肝细胞癌复发率及术后6、12个月的白蛋白水平进行Meta分析。结果:共纳入8项研究(6项RCT、2项队列研究),合计515例患者。Meta分析结果显示,两组患者术后1年{肝切除术[RR=0.79, 95%CI(0.32, 1.96), P=0.61]、RFA术[RR=0.82, 95%CI(0.30, 2.23), P=0.70]}、2年{肝切除术[RR=0.89, 95%CI(0.56, 1.41), P=0.62]、RFA术[RR=0.76, 95%CI(0.45, 1.29), P=0.31]}、3年{肝切除术[RR=0.73, 95%CI(0.36, 1.48), P=0.38]、RFA术[RR=0.81, 95%CI(0.57, 1.13), P=0.22]}肝细胞癌复发率比较,差异均无统计学意义;试验组患者术后4年肝细胞癌复发率显著低于对照组[RR=0.72, 95%CI(0.58, 0.90), P=0.004],但采用肝切除术差异无统计学意义[RR=0.8, 95%CI(0.56, 1.15), P=0.23],采用RFA术试验组患者肝细胞癌复发率显著低于对照组[RR=0.68, 95%CI(0.51, 0.90), P=0.007]。两组患者术后6个月[SMD=0.34, 95%CI(-0.40, 0.89), P=0.46]、12个月{[SMD=0.34, 95%CI(-0.04, 0.73), P=0.08]时白蛋白水平比较,差异均无统计学意义,其中肝切除术[SMD=0.22, 95%CI(-0.31, 0.75), P=0.41]、RFA术[SMD=0.53, 95%CI(0.01, 1.06), P=0.05]}白蛋白水平比较,差异均无统计学意义。结论:手术方式不同,口服支链氨基酸对肝细胞癌复发率的影响不同;口服支链氨基酸可降低RFA术后患者肝细胞癌远期复发率,但对肝切除术患者无明显影响;其对白蛋白的影响尚不明确,需扩大样本量进一步研究。

**关键词** 支链氨基酸;肝切除术;射频消融术;肝细胞癌;复发率;白蛋白;Meta分析

## Effects of Oral Branched-chain Amino Acid on the Recurrence Rate of Hepatocellular Carcinoma and Albumin Level in Patients with Hepatocellular Carcinoma after Hepatectomy or Radiofrequency Ablation: A Meta-analysis

XUE Wenxin<sup>1</sup>, PENG Hao<sup>2</sup>, LIU Shui<sup>1</sup>, GAO Shuhong<sup>3</sup>, LI Jing<sup>1</sup> (1.Dept. of Pharmacy, China Meitan General Hospital, Beijing 100028, China; 2.Dept. of General Surgery and Oncology, China Meitan General Hospital, Beijing 100028, China; 3.Dept. of Medical Statistics, Fenyang College, Shanxi Medical University, Shanxi Fenyang 032200, China)

- double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(3): 491-497.
- [15] MAEHARA M, UEDA T, MIYAHARA D, et al. Clinical efficacy of aprepitant in patients with gynecological cancer after chemotherapy using paclitaxel and carboplatin [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(8): 4527-4534.
- [16] HESKETH PJ, SCHNADIAG ID, SCHWARTZBERG LS, et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy[J]. *Cancer*, 2016, 122(15): 2418-2425.
- [17] WEINSTEIN C, JORDAN K, GREEN SA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1): 172-178.
- [18] SUGIMORI Y, OTA T, UJIHIRA T, et al. A phase II randomised study to evaluate the efficacy of aprepitant plus palonosetron for preventing delayed-phase CINV associated with TC therapy in gynaecological cancer[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(9): 1454-1459.
- [19] WAQAR SN, MANN J, BAGGSTROM MQ, et al. Delayed nausea and vomiting from carboplatin doublet chemotherapy[J]. *Acta Oncol*, 2016, 55(6): 700-704.

Δ 基金项目:北京市科技计划课题(No.Z151100004015026)

\* 副主任药师, 博士。研究方向:肿瘤药学。电话:010-64667755。

E-mail: xuewx200866@163.com

# 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 010-64667755。E-mail: Lijing0127@sina.com

(收稿日期: 2018-07-03 修回日期: 2018-10-18)

(编辑: 刘明伟)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To evaluate the effects of oral branched-chain amino acids on the recurrence rate of hepatocellular carcinoma and albumin level in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy or radiofrequency ablation (RFA), and to provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Embase and CENTRAL, CJFD, VIP during database establishment to Oct. 2017, randomized controlled trial (RCT) and randomized controlled study about the effects of oral branched-chain amino acids (trial group) versus routine diet (control group) on the recurrence of hepatocellular carcinoma and albumin level in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy or RFA were collected. After data extraction and quality evaluation with Cochrane system evaluator manual 5.2.0 and the Newcastle-Ottawa scale (NOS), Meta-analysis was performed for the recurrence rate of hepatocellular carcinoma 1, 2, 3, 4 years after surgery and albumin level 6 and 12 months after surgery by using Rev Man 5.2. **RESULTS:** A total of 8 studies (6 RCTs, 2 cohort studies) were included, involving 515 patients. Results of Meta-analysis showed that there was no statistical significance in 1-year {hepatectomy [RR=0.79, 95% CI(0.32, 1.96), P=0.61], RFA [RR=0.82, 95% CI(0.30, 2.23), P=0.70]}, 2-year {hepatectomy [RR=0.89, 95% CI(0.56, 1.41), P=0.62], RFA [RR=0.76, 95% CI(0.45, 1.29), P=0.31]} or 3-year {hepatectomy [RR=0.73, 95% CI(0.36, 1.48), P=0.38], RFA [RR=0.81, 95% CI(0.57, 1.13), P=0.22]} recurrence rate of hepatocellular carcinoma between 2 groups after surgery. The recurrence rate of hepatocellular carcinoma in trial group was significantly lower than control group [RR=0.72, 95% CI(0.58, 0.90), P=0.004] 4 years after surgery, but there was no statistical significance in the difference of hepatectomy [RR=0.8, 95% CI(0.56, 1.15), P=0.23]. The recurrence rate of hepatocellular carcinoma in trial group was significantly lower than control group [RR=0.68, 95% CI(0.51, 0.90), P=0.007] after receiving RAF. There was no statistical significance in albumin level between 2 groups 6 months after [SMD=0.34, 95% CI(-0.40, 0.89), P=0.46] and 12 months after surgery {[SMD=0.34, 95% CI(-0.04, 0.73), P=0.08], hepatectomy [SMD=0.22, 95% CI(-0.31, 0.75), P=0.41], RFA [SMD=0.53, 95% CI(0.01, 1.06), P=0.05]}. **CONCLUSIONS:** The effects of oral administration of branched-chain amino acids on the recurrence rate of hepatocellular carcinoma are different due to different surgery modes. The oral administration of branched-chain amino acids can reduce the long-term recurrence rate of hepatocellular carcinoma in RFA patients, but had no effect on hepatectomy. The effect of branched-chain amino acids on white protein is not yet clear. It is necessary to expand the sample size for further study. **KEYWORDS** Branched-chain amino acids; Hepatectomy; Radiofrequency ablation; Hepatocellular carcinoma; Recurrence rate; Albumin; Meta-analysis

肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 在我国是第二大恶性肿瘤, 目前手术切除是 HCC 的主要治疗手段, 但复发率高, HCC 切除术后 5 年复发率超过 70%<sup>[1]</sup>。对于 ≤3 cm 单发小肝癌, 射频消融术 (Radiofrequency ablation, RFA) 为一线治疗方案<sup>[2]</sup>, 但 RFA 术后也会出现复发。临床上大多数 HCC 患者常伴有营养不良, 其严重程度与预后密切相关。补充口服支链氨基酸 (BCAA, 包括缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸) 可改善 HCC 患者的肝功储备, 抑制肝硬化进展<sup>[3]</sup>。但是对于补充 BCAA 对 HCC 患者预后影响报道的并不一致<sup>[4]</sup>, HCC 患者补充 BCAA 对肝切除术和 RFA 术后患者复发率的影响目前尚不明确。本研究系统评价 BCAA 对肝细胞癌患者行肝切除术或 RFA 术后肝细胞癌复发率和白蛋白水平的影响, 为 BCAA 的临床应用提供证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 入选研究为随机对照试验 (RCT) 和临床对照研究 (CCT)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 ①接受 HCC 治疗的患者; ②治疗方式为肝切除术或 RFA 术的患者。性别和年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者口服 BCAA, 对照组患者

仅常规饮食; 两组患者随访时间不少于 24 周。所有药物均按照药品说明书给药。

1.1.4 结局指标 ①术后第 1 年 HCC 复发率; ②术后第 2 年 HCC 复发率; ③术后第 3 年 HCC 复发率; ④术后第 4 年 HCC 复发率; ⑤术后 6 或 12 个月的白蛋白水平。

1.1.5 排除标准 ①综述和 Meta 分析文献; ②治疗方式不是肝切除术或 RFA 术的 HCC 患者; ③非 RCT 或 CCT; ④只有摘要而缺乏全文的文献以及数据不完整无法利用的文献; ⑤随访时间少于 24 周的文献; ⑥因呼吸、肾脏或心脏疾病而导致器官功能严重受损的患者; ⑦严重肝病但未诊断为 HCC 的患者; ⑧重复发表和报道的文献。

### 1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、CENTRAL、中国期刊全文数据库、维普网, 检索时限为自建库起至 2017 年 10 月 1 日。检索词包括: “支链氨基酸” “肝细胞癌” “Branched-chain amino acids” “BCAA” “Hepatocellular carcinoma” “HCC”。

### 1.3 数据提取和质量评价

由两名研究者分别独立提取并记录后核对, 遇到分歧讨论由第三者判定。发表于两个刊物的同一数据认为是同一试验, 若文献中提供的数据不全, 则利用邮件

方式联系作者获取。提取的数据包括文献基本信息、Child-Pugh等级评分、TNM分期、随访时间、BCAA补充时间、干预措施、结局指标等。RCT研究采用Cochrane系统评价员手册5.2.0偏倚风险评价工具进行评价,共包括6个方面:1)随机方法;2)分配隐藏;3)对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法;4)结果数据完整性,包括干预前基线水平测量值和干预后效应参数值、失访/退出情况以及是否对失访原因加以说明;5)选择性报告研究结果,即对于安全性问题、阴性结果是否进行报道;6)其他偏倚来源,包括试验早停、基线不平衡等。针对每篇纳入文献,对上述6项作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。CCT中的队列研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(The Newcastle-Ottawa scale, NOS)提供的队列研究质量评价标准评定,从队列的选择、可比性和结果测量3个方面进行评价,满分为9分,5分及以上为高质量研究。

#### 1.4 统计学方法

使用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。应用Cochran's Q检验对各研究进行异质性检验,用 $I^2$ 值评价异质性,若各研究结果间无统计学异质性( $P>0.10, I^2\leq 50\%$ ),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。计量资料采用标准化均数差(Std. Mean Difference, SMD)表示,计数资料采用相对危险度(Risk ratio, RR)表示,并计算95%置信区间(CI)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。此外,若分析结果异质性仍较大或无法找寻异质性来源时,则仅进行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

通过文献检索获得135篇相关文献,剔除重复文献30篇,阅读题目剔除完全不相关文献43篇,阅读摘要排除37篇,阅读全文后排除17篇,最终纳入分析的研究为8篇(项)<sup>[3-10]</sup>。其中6项为RCT<sup>[3-6, 9-10]</sup>,2项为队列研究<sup>[7-8]</sup>,纳入研究的基本信息见表1。

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	研究类型	HCC治疗方式	组别	例数	男性/女性	年龄,岁	Child-Pugh等级 评分(A/B/C),例	TNM分期 I/II/III/IV,例	平均随访时间 ( $\bar{x}\pm s$ ),个月	BCAA补充 时间,个月	结局指标
Nojiri S(2017) <sup>[3]</sup>	RCT	RFA术	试验组	25	15/10	69.7	21/4/0	15/8/2/0	46.8	>3	①②③④⑤
			对照组	26	15/11	69.1	23/3/0	14/9/3/0	46.8		
Togo S(2005) <sup>[4]</sup>	RCT	肝切除术	试验组	21	17/4	66.5	15/7/0	2/14/2/3	12	12	①⑤
			对照组	22	17/5	64.3	17/5/0	3/12/4/3	12		
Mann DV(1998) <sup>[5]</sup>	RCT	肝切除术	试验组	67	34/33	>50(5例)、50~70(55例);>70(7例)	53/13/1	24/35/7/1	35.8±17.9	>12	③⑤
			对照组	65	35/30	>50(7例)、50~70(45例);>70(13例)	50/14/1	22/36/6/1	36.0±17.7		
Meng WC(1999) <sup>[6]</sup>	RCT	肝切除术	试验组	21	19/2	61.1	17/4/0	未报道	17	3	①②⑤
			对照组	23	18/5	59.3	20/3/0	未报道	17		
Okabayashi T(2008) <sup>[7]</sup>	队列研究	肝切除术	试验组	40	20/11	65.7	33/7/0	未报道	16	0.5	⑤
			对照组	22	55/17	68.3	62/10/0	未报道	23		
Kuroda H(2010) <sup>[8]</sup>	队列研究	RFA术	试验组	20	13/7	65.6	8/11/1	6/11/3/0	12	12	①⑤
			对照组	15	9/6	66	6/8/1	5/8/2/0	12		
Yoshiji H(2011) <sup>[9]</sup>	RCT	RFA术	试验组	16	10/6	63.7	12/4/0	10/5/1/0	48	48	①②③④⑤
			对照组	26	16/10	62.5	21/5/0	18/7/1/0	48		
Ichikawa K(2015) <sup>[10]</sup>	RCT	肝切除术	试验组	26	18/8	64.7	21/5/0	未报道	40	6.5	①②③④⑤
			对照组	30	20/10	64.5	25/5/0	未报道	36		

### 2.2 方法学质量评价结果

共纳入患者515例。在6项RCT中<sup>[3-6, 9-10]</sup>,2项<sup>[9-10]</sup>为低度偏倚,4项<sup>[3-6]</sup>为中度偏倚;4项<sup>[4, 6, 9-10]</sup>描述了具体的随机方法,2项<sup>[9-10]</sup>采用盲法;6项<sup>[3-6, 9-10]</sup>均具有完整的结局资料,其余指标均为没有或者不明确<sup>[3-6, 9-10]</sup>。2项队列研究<sup>[7-8]</sup>的NOS评分是7~8分,属于高质量的队列研究。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 术后1年HCC复发率 6项研究<sup>[3-4, 6, 8-10]</sup>(266例患者)报道了术后1年的HCC复发率,各研究间无统计学异质性( $P=0.73, I^2=0$ ),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,两组患者术后1年HCC复发率比较,差异均无统计学意义[RR=0.8, 95% CI(0.41, 1.57),  $P=0.52$ ];根据采用手术方式的不同进行亚组分

析,结果显示,无论采用肝切除术[RR=0.79, 95% CI(0.32, 1.96),  $P=0.61$ ]或是RFA术[RR=0.82, 95% CI(0.30, 2.23),  $P=0.70$ ],两组患者术后1年HCC复发率比较,差异均无统计学意义,详见图1。

2.3.2 术后2年HCC复发率 4项研究<sup>[3, 6, 9-10]</sup>(188例患者)报道了术后2年HCC复发率,各研究间无统计学异质性( $P=0.79, I^2=0$ ),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,两组患者术后2年HCC复发率比较,差异无统计学意义[RR=0.83, 95% CI(0.58, 1.17),  $P=0.29$ ];根据采用手术方式的不同进行亚组分析,结果显示,无论采用肝切除术[RR=0.89, 95% CI(0.56, 1.41),  $P=0.62$ ]或是RFA术[RR=0.76, 95% CI(0.45, 1.29),  $P=0.31$ ],两组患者术后2年HCC复发率比较,差异均无

统计学意义, 详见图2。

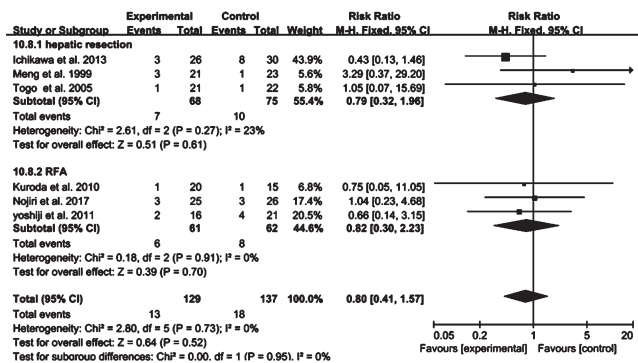


图1 术后1年HCC复发率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the recurrence rate of hepatocellular carcinoma 1-year after surgery

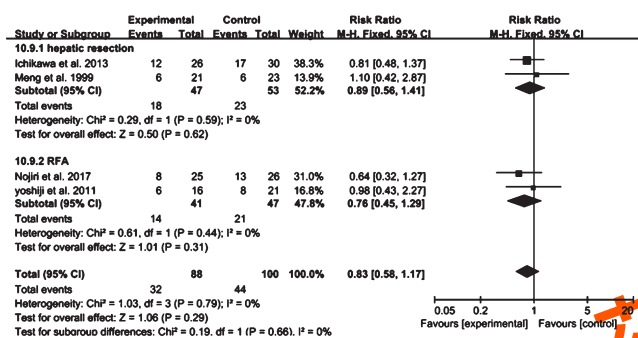


图2 术后2年HCC复发率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the recurrence rate of hepatocellular carcinoma 2-year after surgery

2.3.3 术后3年HCC复发率 4项研究<sup>[3, 5, 9-10]</sup>(276例患者)报道了术后3年HCC复发率, 各研究间无统计学异质性( $P=0.30, I^2=19\%$ ), 采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示, 两组患者术后3年HCC复发率比较, 差异无统计学意义[RR=0.83, 95% CI(0.65, 1.06),  $P=0.13$ ]; 根据采用手术方式的不同进行亚组分析, 结果显示, 无论采用肝切除术[RR=0.73, 95% CI(0.36, 1.48),  $P=0.38$ ]或是RFA术[RR=0.81, 95% CI(0.57, 1.13),  $P=0.22$ ], 两组患者术后3年HCC复发率比较, 差异均无统计学意义, 详见图3。

2.3.4 术后4年HCC复发率 3项研究<sup>[3, 9-10]</sup>(144例患者)报道了术后4年HCC复发率, 各研究间无统计学异质性( $P=0.55, I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示, 试验组患者术后4年HCC复发率显著低于对照组, 差异有统计学意义[RR=0.72, 95% CI(0.58, 0.90),  $P=0.004$ ]; 根据采用手术的不同进行亚组分析, 结果显示, 肝切除术后, 两组患者术后4年HCC复发率比较, 差异无统计学意义[RR=0.8, 95% CI(0.56, 1.15),  $P=0.23$ ]; RFA术后, 试验组患者术后4年HCC复

发率显著低于对照组, 差异有统计学意义[RR=0.68, 95% CI(0.51, 0.90),  $P=0.007$ ], 详见图4。

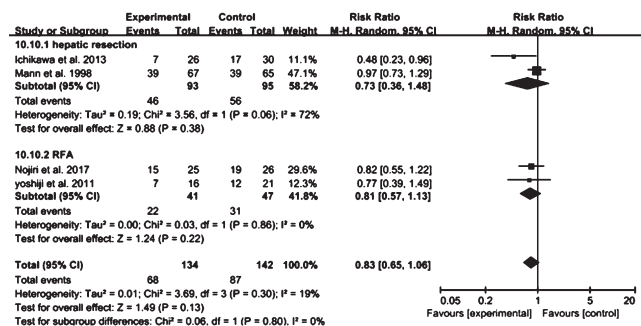


图3 术后3年HCC复发率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the recurrence rate of hepatocellular carcinoma 3-year after surgery

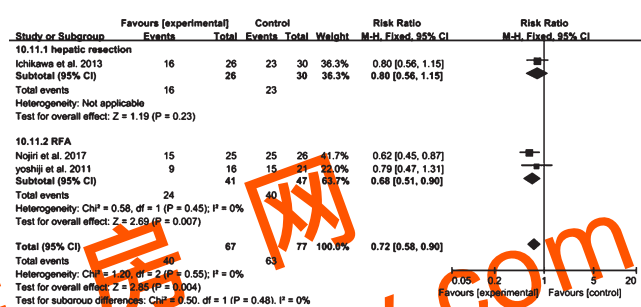


图4 术后4年HCC复发率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the recurrence rate of hepatocellular carcinoma 4-year after surgery

2.3.5 术后6个月白蛋白水平的影响 5项研究<sup>[4-7, 10]</sup>(387例患者)报道了术后6个月白蛋白水平, 均采用肝切除术, 各研究间有统计学异质性( $P>0.001, I^2=89\%$ ), 采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示, 两组患者肝切除术后6个月白蛋白水平比较, 差异无统计学意义[SMD=0.25, 95% CI(-0.40, 0.89),  $P=0.46$ ], 详见图5。

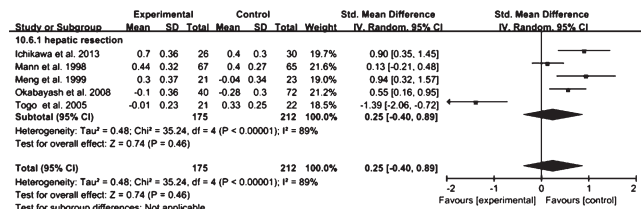


图5 术后6个月白蛋白水平的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of albumin level 6 months after surgery

2.3.6 术后12个月白蛋白水平 7项研究<sup>[3-9]</sup>(454例患者)报道了术后12个月白蛋白水平, 各研究间有统计学异质性( $P=0.0009, I^2=74\%$ ), 采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示, 两组患者术后12个月白蛋

白水平比较,差异无统计学意义 [SMD=0.34, 95% CI (-0.04, 0.73),  $P=0.08$ ];根据采用手术的不同进行亚组分析,结果显示,无论采用肝切除术[SMD=0.22, 95% CI (-0.31, 0.75),  $P=0.41$ ]或是RFA术[SMD=0.53, 95% CI(0.01, 1.06),  $P=0.05$ ],两组患者12个月白蛋白水平比较,差异均无统计学意义,详见图6。

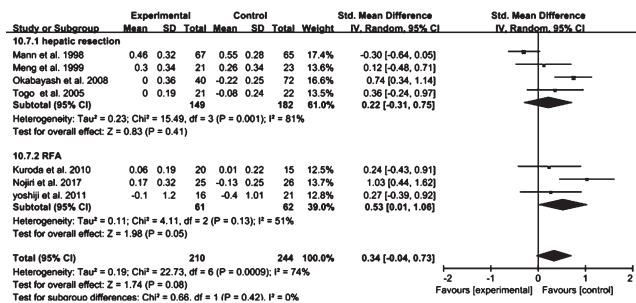


图6 术后12个月白蛋白水平的Meta分析森林图  
Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of albumin level 12 months after surgery

### 3 讨论

HCC患者行肝切除术或RFA术后的复发与转移是影响HCC预后的关键,术后早期复发是患者预后不佳的独立危险因素<sup>[11-13]</sup>。BCAA具有抗分解代谢作用,口服后可能会降低肿瘤的复发<sup>[14-15]</sup>。血清BCAA/芳香族氨基酸(AAA)比值降低可导致肝细胞合成和分泌白蛋白的能力下降,与HCC预后密切相关<sup>[16]</sup>。近几年发表的临床研究也强调了接受抗HCC干预措施,如手术、RFA术等患者补充BCAA的重要性<sup>[17-18]</sup>。尽管大量研究认为补充BCAA可改善HCC患者的肝功能储备、抑制肝硬化进展,但补充BCAA对HCC复发的影响目前结论并不一致。最近一项Meta分析结果显示,补充BCAA不能改善术后HCC复发率<sup>[11]</sup>,但也有临床试验结果表明补充BCAA可改善肝切除术后HCC复发率<sup>[13,18]</sup>。

本研究结果表明,HCC患者行肝切除术或RFA术后第1~3年试验组患者HCC复发率与对照组比较差异无统计学意义,但术后第4年试验组患者HCC复发率则显著降低( $P=0.004$ ),笔者推测随着术后时间的延长,补充BCAA可降低HCC复发率,即补充BCAA可降低HCC远期复发的风险。本研究入组HCC治疗方式包括肝切除术和RFA两种方式,亚组分析结果显示RFA术后患者术后1~3年两组患者间HCC复发率无明显差异,术后第4年试验组患者HCC复发率显著低于对照组( $P=0.007$ )。肝切除术后第1~4年两组之间HCC复发率无明显差异,提示BCAA可降低RFA术后远期HCC复发的风险,而对肝切除术患者则无明显影响。但因数据有限,未来需要更多的临床试验及长期的随访观察验证这一结果。

BCAA不仅可合成蛋白质,而且是谷氨酸的来源之

一。补充BCAA可减少肌蛋白和肝等内脏蛋白的分解、促进蛋白合成、纠正负氮平衡、阻止氨基酸从肌组织中流失,从而有效地抑制蛋白的分解<sup>[19-20]</sup>。大量文献研究证实补充BCAA可增加肝硬化患者的蛋白质合成,改善其营养状况<sup>[21-22]</sup>。本研究结果显示肝切除术及RFA术后补充BCAA后均不能提高血清白蛋白水平。这与Chen L等<sup>[17]</sup>的研究结果不一致,其研究结果表明补充BCAA后可提高血清白蛋白水平,但是两研究患者入组标准不同,其选取的是包括肝切除术、RFA术、分子靶向疗法、肝动脉化疗栓塞(TACE)、肝动脉灌注化疗(HAIC)等多种治疗方式的临床研究。也就是说补充BCAA对HCC患者肝脏储存能力的影响与治疗方式有关。在本研究中,肝切除术后补充BCAA对白蛋白的影响结果存在异质性( $I^2=81\%$ )。入组文献中Togo S等<sup>[4]</sup>研究结果表明BCAA不能提高白蛋白水平<sup>[5-7]</sup>,去除Togo S等<sup>[4]</sup>的研究, $I^2$ 值明显减少, $P>0.05$ ,异质性的存在与研究结果不一致有关。同时,在本研究结果中,采用RFA术,患者术后12个月白蛋白水平接近统计学临界值( $P=0.05$ ),提示扩大样本量可能使结果有统计学意义( $P<0.05$ ),因此还需要更多的研究来验证该结果。

本研究的局限性包括:(1)部分研究是CCT,并且小样本的研究也纳入其中;(2)纳入的患者只限于亚洲,其中大部分研究地区是日本;(3)对于HCC复发率的研究,随访时间不够长,可能会影响结果的准确性。为明确补充BCAA对HCC患者预后的影响,还需更多设计标准、大样本,随访时间更长的临床研究。

综上所述,补充BCAA对HCC患者HCC复发率的影响因治疗方式的不同,其作用效果不同。补充BCAA可改善RFA术后患者HCC远期复发的风险,而对肝切除术患者无明显影响。另外,补充BCAA对白蛋白的影响尚不明确。

### 参考文献

- [1] ZOU H, ZHU CZ, WANG C, et al. Recurrence of barcelona clinic liver cancer stage a hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 354(3): 262-267.
- [2] SALHAB M, CANELO R. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *J Cancer Res Ther*, 2011, 7(4): 463-475.
- [3] NOJIRI S, FUJIWARA K, SHINKAI N, et al. Effects of branched-chain amino acid supplementation after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a randomized trial[J]. *Nutrition*, 2017. DOI: 10.1016/j.nut.2016.07.013.
- [4] TOGO S, TANAKA K, MORIOKA D, et al. Usefulness of granular BCAA after hepatectomy for liver cancer com-

- plicated with liver cirrhosis[J]. *Nutrition*, 2005, 21(4): 480-486.
- [5] MANN DV. Long-term oral administration of branched chain amino acids after curative resection of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. *Br J Surg*, 1998, 85(6): 875.
- [6] MENG WC, LEUNG KL, HO RL, et al. Prospective randomized control study on the effect of branched-chain amino acids in patients with liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Aust N Z J Surg*, 1999, 69(11): 811-815.
- [7] OKABAYASHI T, NISHIMORI I, SUGIMOTO T, et al. Effects of branched-chain amino acids-enriched nutrient support for patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(12): 1869-1873.
- [8] KURODA H, USHIO A, MIYAMOTO Y, et al. Effects of branched-chain amino acid-enriched nutrient for patients with hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation: a one-year prospective trial[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(9): 1550-1555.
- [9] YOSHIJI H, NOGUCHI R, IKENAKA Y, et al. Combination of branched-chain amino acids and angiotensin-converting enzyme inhibitor suppresses the cumulative recurrence of hepatocellular carcinoma: a randomized control trial[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(6): 1547-1553.
- [10] ICHIKAWA K, OKABAYASHI T, MAEDA H, et al. Oral supplementation of branched-chain amino acids reduces early recurrence after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study[J]. *Surg Today*, 2013, 43(7): 720-726.
- [11] KOBAYASHI T, AIKATA H, KOBAYASHI T, et al. Patients with early recurrence of hepatocellular carcinoma have poor prognosis[J]. *Hbpd Int*, 2017, 16(3): 279-288.
- [12] NISHIKAWA H, OSAKI Y, IGUCHI E, et al. The effect of long-term supplementation with branched-chain amino acid granules in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma after radiofrequency thermal ablation[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47(4): 359-366.
- [13] KIKUCHI Y, HIROSHIMA Y, MATSUO K, et al. A randomized clinical trial of preoperative administration of branched-chain amino acids to prevent postoperative ascites in patients with liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(11): 3727-3735.
- [14] 石汉平. 肿瘤恶液质病人的蛋白质应用[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2014, 1(2): 1-5.
- [15] 王楠娅, 李筱. 肝细胞癌的营养与代谢因素[C/OL]. [2018-03-08]. <http://cpfd.cnki.com.cn/Article/CPFDTOTAL-ZG-KA20140600102.htm>.
- [16] 尚学敏, 王志杰, 梁首勤, 等. 口服支链氨基酸在肝性脑病患者中应用效果的Meta分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(3): 38-40.
- [17] CHEN L, CHEN Y, WANG X, et al. Efficacy and safety of oral branched-chain amino acid supplementation in patients undergoing interventions for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Nutr J*, 2015. DOI: 10.1186/s12937-015-0056-6.
- [18] 谢琪, 舒晓亮, 谢立新. 高支链氨基酸肠内营养对术后肝功能不全病人影响的临床观察[J]. *肠外与肠内营养*, 2013, 20(2): 75-77.
- [19] 祝旭清, 王国祥, 王建文, 等. 支链氨基酸联合重组人生长激素治疗肝硬化低蛋白血症的疗效观察[J]. *健康研究*, 2016, 36(4): 438-439.
- [20] 周渝阳, 皮儒先, 唐均成, 等. 高含量支链氨基酸营养制剂对肝部分切除后患者康复过程营养状态变化的对照研究[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(16): 2353-2356.
- [21] 林双双, 张文青, 李小玲, 等. 强化支链氨基酸和谷氨酰胺的肠内营养支持对肝硬化病人的治疗作用[J]. *肠外与肠内营养*, 2016, 23(6): 354-357.
- [22] 舒晓亮, 康凯, 钟静霞, 等. 高支链氨基酸营养支持对肝脏手术患者肝功能保护作用的Meta分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(1): 43-47.

(收稿日期: 2018-04-26 修回日期: 2018-10-15)

(编辑: 刘明伟)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅