

参麦注射液联合含铂一线化疗方案治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析

徐 泳¹, 何海浪², 武 琦¹, 冯凡超¹, 王志超¹, 顾 诚¹, 曹爱玲¹, 周贤梅^{2*}
(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029; 2. 江苏省中医院, 江苏 南京 210029)

摘要: **目的** 对参麦注射液联合含铂一线化疗方案治疗非小细胞肺癌进行 Meta 分析。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、万方数字化期刊全文数据库, 检索时限从建库至 2018 年 3 月, 查找参麦注射液联合含铂一线化疗方案对比单用含铂一线化疗方案治疗非小细胞肺癌的随机对照试验。由 2 名评价者独立评价并交叉核对纳入研究质量后, 通过 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 35 个随机对照试验, 样本总量 2 586 例, 其中试验组 (参麦注射液联合含铂一线化疗方案) 1 318 例, 对照组 (单用含铂一线化疗方案) 1 268 例。与对照组比较, 试验组可显著提高近期疗效 [RR = 1.29, 95% CI (1.17, 1.42), $P < 0.01$], 改善患者生活质量 [RR = 1.88, 95% CI (1.59, 2.22), $P < 0.01$], 减少Ⅱ度以上白细胞下降 [RR = 0.57, 95% CI (0.50, 0.66), $P < 0.01$]、血红蛋白下降 [RR = 0.33, 95% CI (0.20, 0.54), $P < 0.01$]、血小板下降 [RR = 0.60, 95% CI (0.48, 0.75), $P < 0.01$]、呕吐反应 [RR = 0.83, 95% CI (0.71, 0.98), $P < 0.05$] 的发生率, 提高 CD3⁺ [SMD = 6.37, 95% CI (1.80, 10.94), $P < 0.01$]、CD4⁺ [SMD = 8.16, 95% CI (4.50, 11.83), $P < 0.01$]、CD4⁺/CD8⁺ [SMD = 0.62, 95% CI (0.30, 0.95), $P < 0.01$] 水平。**结论** 参麦注射液联合含铂一线化疗方案治疗非小细胞肺癌时, 可增加化疗近期疗效, 提高患者生活质量和免疫力, 减轻铂类化疗药物的毒副作用。

关键词: 参麦注射液; 含铂一线化疗方案; 非小细胞肺癌; Meta 分析

中图分类号: R287 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2018)10-2150-08

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.10.008

Meta-analysis of the combination therapy of Shenmai Injection and first-line platinum-based chemotherapy regimens in the treatment for non-small cell lung cancer

XU Yong¹, HE Hai-lang², WU Qi¹, FENG Fan-chao¹, WANG Zhi-chao¹, GU Cheng¹,
CAO Ai-ling¹, ZHOU Xian-mei^{2*}

(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

KEY WORDS: Shenmai Injection; first-line platinum-based chemotherapy regimens; non-small cell lung cancer; Meta-analysis

肺癌是全球死亡率第一、发病率第二的恶性肿瘤^[1], 全球每年新发现的患者约 182.4 万, 死亡人数约 158.9 万^[2], 它可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌, 其中后者占肺癌发生总数的 85%, 死亡率

高达 80% ~ 90%^[3]。目前, 非小细胞肺癌早期治疗仍以手术为主, 然而约 70% 的患者确诊时已处于晚期, 则以化疗为主要治疗方案, 虽然在缩小肿瘤体积方面具有显著疗效, 但往往伴随着严重的毒

收稿日期: 2018-05-29
基金项目: 江苏省“十二五”中医药重点学科 (JS1302)
作者简介: 徐 泳 (1992—), 男, 硕士生, 从事中西医结合呼吸系统疾病研究。Tel: (025) 86617141, E-mail: njzyxyuyong@163.com
* 通信作者: 周贤梅 (1962—), 女, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合呼吸系统疾病研究。Tel: (025) 86617141, E-mail: zhouxianmeijs@aliyun.com

2150

副作用,患者难以耐受,故寻找增效减毒药物已成为相关研究方向之一。

参麦注射液主要由红参、麦冬组成,其中红参甘温,有补气滋阴、益血生津的功效;麦冬甘寒,有养阴润肺、益胃生津的功效,两者同用,共奏益气固脱、养阴生津之功^[4]。该制剂有效成分包括人参多糖、人参皂苷、麦冬皂苷、麦冬黄酮、麦冬多糖等,具有激活和调控机体免疫功能、抑制肿瘤细胞浸润与转移、促进肿瘤细胞凋亡、增强化疗药物疗效、改善体内微循环、减轻化疗毒性的作用^[5]。

近几年,能证实参麦注射液联合化疗药物在治疗非小细胞肺癌上可起到增效减毒作用的随机临床试验不断增加,但大多为小样本,缺乏说服力,并且近 7 年未有新的相关系统评价。因此,本研究通过收集国内外参麦注射液联合含铂一线化疗方案治疗非小细胞肺癌的随机临床试验,应用 Cochrane 系统评价方法客观评价参麦注射液的有效性和安全性,为其临床使用提供进一步循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 临床对照试验,文种、语言不限。

1.1.2 研究对象 通过细胞学、病理学检查明确诊断为非小细胞肺癌的患者,性别、年龄、种族不限。

1.1.3 干预措施 试验组干预措施为参麦注射液联合含铂一线化疗方案,对照组干预措施为单用含铂一线化疗方案。

1.1.4 结局指标 主要疗效指标为近期疗效参照 RECIST 制定的实体瘤客观疗效评定标准,或 WHO 实体肿瘤疗效判断标准^[6],有效 = CR (完全缓解) + PR (部分缓解)。次要疗效指标为 (1) Karnofsky 功能状态评分 (KPS 评分) (包括评分稳定及提高),治疗后较治疗前增加 10 分以上为改善,减少 10 分以上为减退,增加或减少 10 分以内为稳定; (2) 不良反应,参照 WHO 毒性反应分级标准,分为 0 ~ IV 度,其中 II 度及以上毒性反应作为判断不良反应的结局指标,包括白细胞、血红蛋白、血小板的变化以及消化道呕吐反应; (3) 免疫功能,包括 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺。

1.2 排除标准 (1) 研究对象基线资料不一致; (2) 使用中药、针灸等其他中医疗法; (3) 化疗

药中未使用含铂类药物; (4) 无法获得全文、重复、数据缺失的文献。

1.3 资料来源和检索策略 检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、万方数字化期刊全文数据库 (Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、PubMed、Cochrane Library 中有关文献,检索时间均为建库时间至 2018 年 3 月,中文检索词为参麦 or 参麦注射液 and 非小细胞肺癌 and 化疗,英文检索词为 Shen-Mai injection and (non-small cell lung cancer [Mesh] or Lung Carcinoma, Non-Small-Cell [Mesh] or Non-Small-Cell Lung Carcinoma [Mesh] or Carcinoma, Non-Small Cell Lung [Mesh] or NSCLC) and Chemotherapy [Mesh]。

1.4 方法学质量评价和资料提取

1.4.1 质量评价 采用 Cochrane Handbook 5.1 手册中的评价标准,指标包括 (1) 随机分配方法; (2) 分配方案隐藏; (3) 是否采用盲法; (4) 是否选择性报告研究结果; (5) 结果数据是否完整; (6) 是否存在其它偏移的可能性。

1.4.2 资料提取 由 2 名研究者交叉核对纳入结果,如果遇到分歧,则通过协商或由第 3 名研究者帮助解决。提取数据主要有一般资料,包括题目、作者、发表日期、文献来源;研究特征,包括研究对象的一般情况、受试病人基线资料、干预措施;结局指标。

1.5 统计分析 通过 Revman5.3 软件进行统计分析,计数资料采用相对危险度 (RR) 表示,计量资料采用数值差 (MD) 表示,显著性水平 $\alpha = 0.05$,两者均取 95% 可信区间 (CI)。再进行异质性检验分析,若 $I^2 < 50\%$,表明在统计学上不存在异质性,则应用固定效应模型;若 $I^2 > 50\%$,表明在统计学上存在异质性,则应用随机效应模式。若某个结局指标所纳入的文献 ≥ 10 篇时,则以漏斗图来分析发表偏倚是否存在。

2 结果

2.1 文献检索与筛选 共检索出 257 篇相关文献,通过排除重复文献及阅读题目、摘要、全文,再结合纳入、排除标准,最终纳入 35 篇随机临床试验,包含 2 586 例患者。流程见图 1。

2.2 纳入研究一般特征 所有研究中,16 篇采用吉西他滨 + 顺铂化疗方案,13 篇采用长春瑞滨 + 顺铂化疗方案,8 篇采用紫杉醇 + 卡铂化疗方案,2 篇采用多西紫杉醇 + 顺铂化疗方案,2 篇采用培

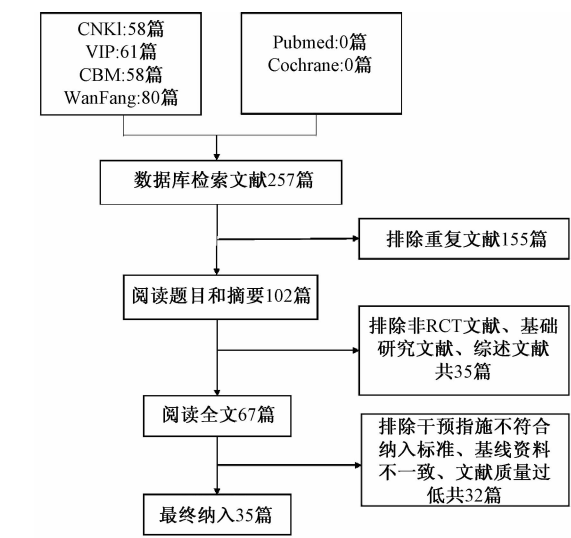


图 1 文献检索与筛选流程

Fig. 1 Literature retrieval and screening process

美曲塞 + 顺铂化疗方案，1 篇采用多西他赛 + 卡铂化疗方案，1 篇采用紫杉醇 + 卡铂化疗方案；参麦注射液均为静脉滴注，其中 5 篇未说明是 KPS 评分还是功能状态评分(PS 评分)，26 篇 KPS 评分 ≥ 60 分，1 篇 KPS 评分 ≥ 50 分，3 篇 PS 评分 ≤ 2 分。见表 1。

2.3 纳入研究质量评价 所有研究均在国内进行，均提及随机字样，部分提及随机方法，但均未提及盲法和分配隐藏，不存在不完整数据报告和数据缺失情况，非选择性报道，不存在其他偏倚。见图 2。

2.4 Meta 分析

2.4.1 近期疗效 27 篇研究^[7-14, 16, 18, 21-25, 27-28, 30, 32-36, 38-41]

比较了试验组与对照组近期疗效，共 2 007 例患者，其中试验组 1 020 例，对照组 987 例，异质性

表 1 纳入研究一般特征

Tab. 1 General characteristics of included studies

纳入研究	样本量 (T/C)/例	生存状 态评分	临床分期	干预措施		结局指标
				试验组	对照组	
吴柏平 2017 ^[7]	30/30	KPS ≥ 70	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	NP + SMI、GP + SMI(50 mL/d, d1 ~ d28)	NP、GP	①③④⑤⑥
罗丽华 2017 ^[8]	81/81	PS ≤ 2	Ⅲ a、Ⅲ b	DP、AP、TP + SMI(40 mL/d, d1 ~ d30)	DP、AP、TP	①③④⑥
徐磊 2016 ^[9]	23/23	KPS > 60	Ⅲ b、Ⅳ	GP + SMI(40 mL/d, d1 ~ d10)	GP	①②
王蓉 2016 ^[10]	24/24	KPS ≥ 60	Ⅲ b、Ⅳ	TP + SMI、AP + SMI(100 mL/d, d1 ~ d7)	TP、AP	①④⑤⑦
李嵘 2016 ^[11]	73/50	KPS ≥ 60	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	GP + SMI(50 mL/d, d1 ~ d10)	GP	①⑦
花其萍 2016 ^[12]	40/40	—	—	GP + SMI(40 mL/d, d1 ~ d7)	GP	①
孙莹 2015 ^[13]	46/46	KPS > 60	Ⅲ b、Ⅳ	GP + SMI(40 mL/d, d1 ~ d10)	GP	①②
姚秀琦 2014 ^[14]	40/40	PS ≤ 2	Ⅲ b、Ⅳ	NP + SMI(60 mL/d, d1 ~ d10)	NP	①
杨泽江 2014 ^[15]	32/30	PS ≤ 2	Ⅲ b、Ⅳ	TP + SMI(100 mL/d, d1 ~ d14)	TP	③④⑤⑥
沈礼平 2014 ^[16]	25/25	KPS ≥ 60	Ⅲ b、Ⅳ	DC + SMI(100 mL/d, d1 ~ d14)	DC	①③④
张丽丽 2013 ^[17]	27/27	KPS ≥ 60	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	NP + SMI(60 mL/d, d1 ~ d14)	NP	③④⑤
姚淑荣 2013 ^[18]	24/24	KPS > 60	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	NP + SMI(40 ~ 60 mL/d, d1 ~ d10)	NP	①
蒋伯刚 2013 ^[19]	30/30	KPS ≥ 60	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	TP、GP + SMI(50 mL/d, d1 ~ d14)	TP、GP	③④⑥
陈钦 2013 ^[20]	29/28	—	Ⅲ b、Ⅳ	TP + SMI(d1 ~ d7)	TP	③④
申俊杰 2012 ^[21]	30/30	KPS ≥ 60	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	NP + SMI(60 mL/d, d1 ~ d28)	NP	①④⑥
尚官敏 2012 ^[22]	25/25	KPS > 60	Ⅲ b、Ⅳ	GP + SMI(50 mL/d, d1 ~ d10)	GP	①
李英 2013 ^[23]	54/53	KPS ≥ 60	Ⅲ b、Ⅳ	GP + SMI(50 mL/d, d1 ~ d10)	GP	①②③④⑤⑥
李海金 2012 ^[24]	25/25	KPS ≥ 60	Ⅲ b、Ⅳ	GP + SMI(50 mL/d, d1 ~ d10)	GP	①③④⑤⑥
付强 2012 ^[25]	30/30	KPS ≥ 60	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	GP + SMI(60 mL/d, d1 ~ d15)	GP	①②
陆群英 2011 ^[26]	30/30	KPS > 60	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	NP + SMI(50 mL/d, d1 ~ d14)	NP	③④⑤
刘雨晴 2011 ^[27]	30/30	KPS ≥ 60	Ⅲ b、Ⅳ	TP + SMI(60 mL/d, d1 ~ d15)	TP	①②
姬卫国 2011 ^[28]	20/20	—	Ⅲ b、Ⅳ	GP + SMI(60 mL/d, d1 ~ d28)	GP	①②
陈江 2011 ^[29]	64/50	KPS > 60	Ⅲ b、Ⅳ	TC、NP、GP + SMI(50 mL/d, d1 ~ d14)	TC、NP、GP	③④⑤
郑勤红 2010 ^[30]	30/30	KPS ≥ 60	Ⅲ b、Ⅳ	DP + SMI(60 mL/d, d1 ~ d15)	DP	①④⑥
韦劲松 2010 ^[31]	30/30	KPS > 60	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	TP + SMI(60 mL/d, d1 ~ d30)	TP	③④⑥
郭志峰 2010 ^[32]	31/31	KPS ≥ 70	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	TP + SMI(50 mL/d, d1 ~ d14)	TP	①②③④
仲凡春 2009 ^[33]	31/30	KPS ≥ 50	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	GP + SMI(50 mL/d, d1 ~ d10)	GP	①②⑦
童康尔 2009 ^[34]	61/60	KPS ≥ 60	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	TP、GP、NP + SMI(30 mL/d, d1 ~ d10)	TP、GP、NP	①②④
施智严 2008 ^[35]	30/30	KPS ≥ 60	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	NP + SMI(60 mL/d, d1 ~ d30)	NP	①②
冯学仁 2009 ^[36]	85/80	KPS = 60	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	GP + SMI(100 mL/d, d1 ~ d15)	GP	①②④⑥
赵春红 2008 ^[37]	56/56	KPS > 60	—	NP + SMI(50 mL/d, d1 ~ d15)	NP	④⑥
韦君年 2008 ^[38]	30/30	KPS ≥ 60	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	NP + SMI(60 mL/d, d1 ~ d14)	NP	①②⑦
胡伟 2008 ^[39]	40/40	—	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	NP + SMI(40 mL/d, d1 ~ d28)	NP	①⑦
周二燕 2007 ^[40]	32/30	—	Ⅲ b、Ⅳ	GP + SMI(60 mL/d, d1 ~ d21)	GP	①③④⑥
薛荣淦 2007 ^[41]	30/30	KPS ≥ 60	Ⅲ a、Ⅲ b、Ⅳ	NP + SMI(60 mL/d, d1 ~ d10)	NP	①②⑥

注:T 为试验组,C 为对照组。SMI 为参麦注射液,NP 为长春瑞滨 + 顺铂,GP 为吉西他滨 + 顺铂,TP 为紫杉醇 + 顺铂,TC 为紫杉醇 + 卡铂,DP 为多西他赛 + 顺铂,AP 为培美曲塞 + 顺铂,DC 为多西他赛 + 卡铂;参麦注射液均为每天静脉滴注 1 次;d1 ~ d28 为第 1 ~ 28 天,以此类推。①为近期疗效,②为生活质量,③为血小板毒性,④为白细胞毒性,⑤为血红蛋白毒性,⑥为呕吐反应,⑦为免疫功能

及以上的病例数显著少于对照组 [RR = 0.33, 95% CI (0.20, 0.54), $P < 0.01$]。

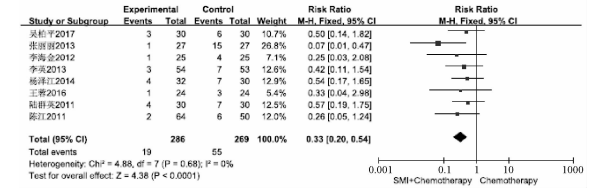


图 6 纳入研究血红蛋白下降程度 Meta 分析
Fig. 6 Meta-analysis of extent of hemoglobin decrease in included studies

2.4.3.3 血小板下降 14 篇研究 [7-8, 15-17, 19-20, 23-24, 26, 29, 31-32, 40] 比较了试验组与对照组血小板下降程度, 共 1 020 例患者, 其中试验组 520 例, 对照组 500 例, 异质性检验结果显示 $P = 0.03$, $I^2 = 46\%$, 故采用固定效应模型。图 7 显示, 试验组引起血小板下降 II 度及以上的病例数显著少于对照组 [RR = 0.60, 95% CI (0.48, 0.75), $P < 0.01$]。

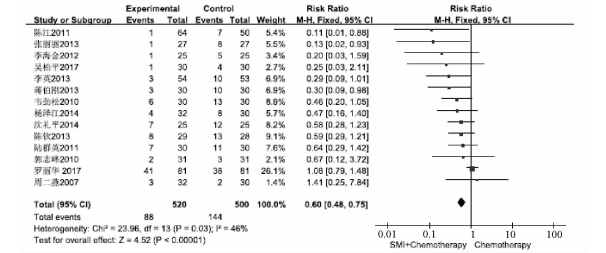


图 7 纳入研究血小板下降程度 Meta 分析
Fig. 7 Meta-analysis of extent of platelet decrease in included studies

2.4.3.4 呕吐 13 篇研究 [7-8, 15, 19, 21, 23-24, 30-31, 36-37, 40-41] 比较了试验组与对照组呕吐反应, 共 1 080 例患者, 其中试验组 545 例, 对照组 535 例, 异质性检验结果显示 $P = 0.04$, $I^2 = 45\%$, 故采用固定效应模型。图 8 显示, 试验组引起呕吐 II 度及以上的病例数显著少于对照组 [RR = 0.83, 95% CI (0.71, 0.98), $P < 0.05$]。

2.4.4 免疫功能 5 篇研究 [10-11, 33, 38-39] 比较了试验组与对照组 T 淋巴细胞亚群变化, 共 372 例患者, 其中试验组 198 例, 对照组 174 例, 异质性检验结果显示 $P < 0.01$, $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+ / CD8^+$ 的 I^2 分别为 91%、91%、90%, 故采用随机效应模型。图 9 ~ 11 显示, 与对照组比较, 试验组 $CD3^+$ [SMD = 6.37, 95% CI (1.80, 10.94), $P < 0.01$]、 $CD4^+$ [SMD = 8.16, 95% CI (4.50, 11.83), $P < 0.01$]、 $CD4^+ / CD8^+$ [SMD = 0.62, 95% CI (0.30, 0.95), $P < 0.01$] 显著提高。

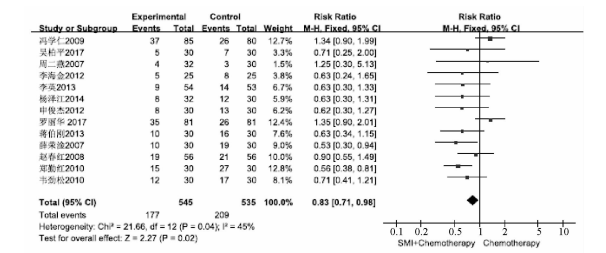


图 8 纳入研究呕吐反应 Meta 分析
Fig. 8 Meta-analysis of vomiting responses in included studies
95% CI (0.30, 0.95), $P < 0.01$ 显著提高。

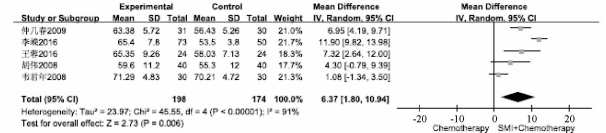


图 9 纳入研究 $CD3^+$ 水平 Meta 分析
Fig. 9 Meta-analysis of $CD3^+$ levels in included studies

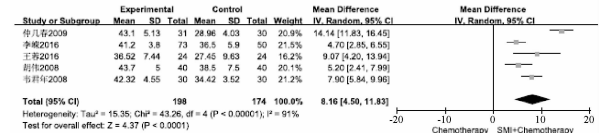


图 10 纳入研究 $CD4^+$ 水平 Meta 分析
Fig. 10 Meta-analysis of $CD4^+$ levels in included studies

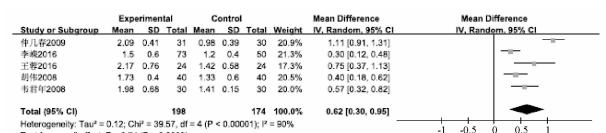


图 11 纳入研究 $CD4^+ / CD8^+$ 水平 Meta 分析
Fig. 11 Meta-analysis of $CD4^+ / CD8^+$ levels in included studies

2.4.5 发表偏倚 以纳入研究的近期疗效与生活质量作漏斗图分析, 发现存在不对称, 提示可能存在发表偏倚。见图 12。

3 讨论

非小细胞肺癌在肺癌中比例超过 80%, 5 年生存率不足 15% [42], 由于其早期症状不明显, 临床确诊时已大多为中晚期, 失去了手术的最佳时期, 故放疗、化疗、靶向治疗成为目前主要治疗手段 [43]。但放疗会导致胃肠道不适、骨髓抑制等不良反应, 而靶向药物又存在价格昂贵、个体药效差异、获得性耐药等问题。近年来, 中医药治疗非小细胞肺癌的临床疗效有目共睹 [44], 它有着减轻化疗毒副作用、延长带瘤生存时间、提高生活质量、增强机体免疫功能等特点, 可填补现代医学的

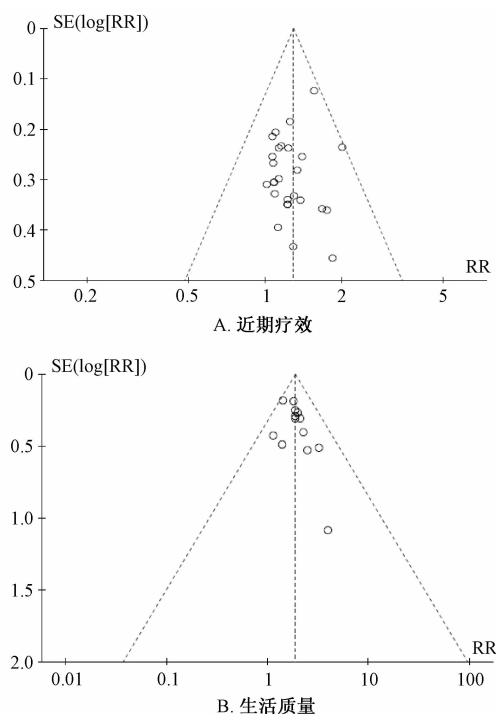


图 12 纳入研究发表偏倚漏斗图

Fig. 12 Funnel plots for publication biases in included studies

不足，成为相关治疗中不可或缺的重要组成部分。

中医认为，肺癌属肺积范畴，正虚为其本，主要是由邪毒袭肺而致肺脏阴阳失调，气机不畅，宣降失司，血行受阻，进而瘀阻脉络，痰凝气滞，邪气瘀毒日久，形成肺部积块^[45]。参麦注射液由孙思邈《备急千金要方》中生脉散衍变而成，是经现代科学方法提取红参和麦冬中有效成分而制成的中药注射液^[46]，其中红参主要成分人参皂苷（Rh2、Re、Rg3）具有抑制肿瘤细胞及血管内皮细胞增殖、浸润、转移，促进肿瘤细胞凋亡，提高机体免疫功能的作用^[47]；麦冬主要成分麦冬多糖具有调节免疫功能的作用，可增强机体免疫力，提升 NK 细胞活性，发挥抗炎、抗肿瘤作用，减轻化疗毒性，提升患者对化疗药物的耐受性^[48]。

临床研究表明，参麦注射液联合化疗药物治疗非小细胞肺癌时，可起到协同增效作用，而且副作用小，患者耐受性好，但缺乏相关循证医学依据。本研究共纳入 35 篇研究，发现试验组（参麦注射液联合含铂一线化疗方案）较对照组（单用含铂一线化疗方案）能显著提高近期疗效，改善生活质量；在安全性方面，参麦注射液可降低化疗毒副作用，包括减少白细胞、血红蛋白、血小板下降程度及呕吐反应发生率，所有研究中涉及毒副作用的

有 26 篇，其中有 5 篇质量较低，未提及其具体分级情况，由于选用Ⅱ度及以上毒性反应作为结局指标的选取标准，故最终只纳入 21 篇进行系统评价；在增强免疫力方面，试验组较对照组可显著提高 T 淋巴细胞亚群中 CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 比值，从而增强免疫功能。

虽然本研究纳入文献较多，样本量较大，研究结果具有一定说服力与论证强度，但仍存在以下局限性：（1）由于所纳入研究的方法设计中缺少随访，导致无进展生存期、中位生存期、5 年生存率等远期疗效指标缺失，分析结果意义受到一定局限；（2）所纳入研究缺少多中心、大样本的随机对照试验，大多为小样本，存在一定临床异质性，影响最终结果及论证的强度；（3）方法设计不够严谨，未提及盲法、分配隐藏，可能会导致实施性偏倚和测量性偏倚；（4）所有研究均在国内进行，未检索到国外相关文献，存在一定种族偏倚，影响分析的结果；（5）各随机对照试验中所涉及到的化疗方案不完全一致，相同方案下治疗时间和剂量也存在差异，对结果产生不同程度的影响；（6）本研究存在高度异质性，虽然经过敏感性分析发现结果一致，但仍会影响结论准确性；（7）本研究存在发表偏倚，一方面，由于阳性结果较阴性结果更易发表，故一些未发表的灰色文献可能难以被检索，缺少阴性资料的描述；另一方面，试验设计不严谨、纳入的研究样本量较小、干预措施不完全一致等因素也会导致结果存在轻度异质性。因此，仍需要大样本、多中心、高质量的随机对照试验作进一步验证。

参考文献：

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] 吴东平, 徐 农. 晚期肺鳞癌治疗现状与前景[J]. *实用肿瘤杂志*, 2014, 29(5): 408-412.
- [3] Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 5): v1-v27.
- [4] 汤建军. 参麦注射液联合吉西他滨对老年非小细胞肺癌患者生活质量及免疫功能的影响[J]. *河南中医*, 2014, 34(2): 349-351.
- [5] 刘怀民, 杨 峰, 王怀璋. 参麦注射液对非小细胞肺癌化疗增效减毒作用的临床观察[J]. *四川中医*, 2007, 25(8): 72.
- [6] World Health Organization. WHO handbook for reporting results

of cancer treatment[R]. 1979.

[7] 吴柏平,唐 青. 参麦注射液联合化疗治疗中晚期肺癌疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(21): 162-163.

[8] 罗丽华. 化疗联合参麦注射液对晚期非小细胞肺癌患者细胞免疫及肿瘤恶性程度的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(5): 1085-1089, 1093.

[9] 徐 磊,杨淑月. 参麦注射液联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 保健文汇, 2016(6): 46.

[10] 王 蓉,李大鹏,冯 军. 参麦注射液联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者 T 细胞亚群及细胞因子的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(2): 125-128.

[11] 李 嵘. 参麦注射液对中晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(7): 1075-1077.

[12] 花其萍,陈洪兴,李广宇. 参麦注射液防治晚期非小细胞肺癌化疗不良反应的临床效果分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(9): 226-227.

[13] 孙 萱,逢宗欣,李晓云. 参麦注射液联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(16): 117-118.

[14] 姚秀琦. 参麦注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中外健康文摘, 2014(7): 139.

[15] 杨泽江,邓朝明,莫文书,等. 参麦注射液联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响[C] //规范治疗与科学评价——第五届国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十四届全国中西医结合肿瘤学术大会论文集. 广州: 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会, 中国抗癌协会传统医学委员会, 世界中医药学会联合会肿瘤专业委员会, 2014.

[16] 沈礼平,沈金根,范明珠,等. 参麦注射液对改善老年晚期非小细胞肺癌生活质量临床观察[J]. 新中医, 2014, 46(6): 175-177.

[17] 张丽丽,贾英杰,陈 亮. 参麦注射液减轻化疗非小细胞肺癌骨髓抑制的临床观察[J]. 吉林医学, 2013, 34(15): 2951.

[18] 姚淑荣,王 雨. 参麦注射液配合 NP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J]. 医学信息, 2013, 26(4): 353.

[19] 蒋伯刚,王之霞,周效旺. 参麦注射液联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌 30 例临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(12): 155-156.

[20] 陈 钦,陈兆波,徐文果,等. 参麦对中晚期非小细胞肺癌患者辅助减轻骨髓抑制反应的探讨[J]. 中外健康文摘, 2013(32): 146.

[21] 申俊杰,秦会生,刘俊波,等. 参麦注射液联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌 30 例临床观察[C] //中华中医药学会 2012 年中医药防治肿瘤学术年会论文集. 咸阳: 中华中医药学会, 2012.

[22] 尚官敏,陈亚男,李海金,等. 参麦注射液对晚期非小细胞肺癌患者血清 VEGF 和 bFGF 水平的影响[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(8): 620-621.

[23] 李 英,李海金,尚官敏,等. 参麦注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(1): 14-15.

[24] 李海金,尚官敏,董 良,等. 参麦注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌及对血清 TNF- α 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(11): 2442-2445.

[25] 付 强,杜玉波,曹国臻. 参麦注射液联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(6): 585-587.

[26] 陆群英,雷伟南,黄道明,等. 参麦注射液配合化疗对晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响[J]. 中医临床研究, 2011, 3(5): 65-66.

[27] 刘雨晴,贾建伟. 参麦注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 30 例[J]. 肿瘤研究与临床, 2011, 23(8): 557-558.

[28] 姬卫国. 参麦注射液联合常规化疗对肺癌晚期患者生活质量的影响[J]. 中国医药指南, 2011, 9(32): 393-394.

[29] 陈 江,朱黎明. 参麦注射液对非小细胞性肺癌化疗患者骨髓造血功能保护作用的研究[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(1): 146-147.

[30] 郑勤红,廖小方,王 燕. 多西他赛加顺铂配合参麦注射液治疗晚期非小细胞肺癌 30 例[J]. 江西中医药, 2010, 41(1): 57-58.

[31] 韦劲松,黄智芬,曾爱屏,等. 参麦注射液配合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌 30 例临床观察[J]. 河北中医, 2010, 32(4): 579-581.

[32] 郭志峰,韩建国,杨 艳,等. 参麦注射液联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 内蒙古医学杂志, 2010, 42(10): 1179-1181.

[33] 仲几春,张道松,朱 云. GP 方案联合参麦注射液治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 临床医药实践, 2009, 18(23): 1918-1920.

[34] 童康尔,尚官敏,葛丽娜,等. 参麦注射液辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌 61 例的临床观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(1): 95-96.

[35] 施智严,陈 峰,罗锦雄. 参麦注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌对生活质量的影响[J]. 河北中医, 2008, 30(11): 1200-1202.

[36] 冯学仁,张 炜,崔恩海. 参麦注射液联合全身化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(3): 350-351.

[37] 赵春红. 参麦注射液干预晚期非小细胞肺癌治疗的临床观察[J]. 中国实用医药, 2008, 3(33): 113-114.

[38] 韦君年,李 方,陆树雄. 参麦注射液联合化疗对晚期非小细胞肺癌生存质量及免疫功能的影响[C] //2008 中国中医药肿瘤大会暨全国中医药名医学术思想研究大会论文集. 北京: 中华中医药学会, 2008.

[39] 胡 伟,丁俊英,贾世祥,等. 参麦注射液联合化疗治疗晚期肺癌疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(11): 108-109.

[40] 周二燕,卢盛贞,于淑珍. GP 方案联合参麦注射液治疗非小细胞肺癌 62 例浅析[J]. 中国医师进修杂志, 2007, 30(z1): 161-162.

[41] 薛荣淦. 参麦注射液辅助化疗治疗非小细胞肺癌 30 例[J]. 医学理论与实践, 2007, 20(12): 1409.

[42] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2009[J].

CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249.

[43] 李佳殷. 益气除痰法治疗晚期非小细胞肺癌的生存分析及其调控 JNK 和 UPP 的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.

[44] 华 玲, 韩克起. 非小细胞肺癌中西医结合治疗概况[J]. 四川中医, 2013, 31(3): 153-155.

[45] 刘匡飞. 中医药参与肺癌治疗研究进展[J]. 大家健康旬刊, 2014, 8(6): 339-340.

[46] 董广星. 参麦注射液在心血管疾病中的应用[J]. 天津中医学院学报, 2003, 22(1): 55-56.

[47] 王 兵, 高 勇, 许 青, 等. 人参皂苷 Rg3 对肺癌诱导血管内皮细胞增殖的抑制作用[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(9): 700-702.

[48] 岳珊珊, 苏 颖. 麦冬抗肿瘤作用的研究进展[J]. 海峡药学, 2014, 26(1): 11-13.

康艾注射液联合恩替卡韦治疗中晚期肝癌伴慢性乙型肝炎的 Meta 分析

马 骁¹, 文建霞^{1,2}, 李浩田², 魏士长², 赵艳玲^{2*}

(1. 成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 四川 成都 611137; 2. 中国人民解放军第三〇二医院药学部, 北京 100039)

摘要: **目的** 对康艾注射液联合恩替卡韦治疗中晚期肝癌伴慢性乙型肝炎进行 Meta 分析。**方法** 计算机检索 CNKI、万方、维普、CBM、Pubmed、Embase、Cochrane Library 数据库, 纳入关于康艾注射液联合恩替卡韦治疗中晚期肝癌伴慢性乙型肝炎的随机对照试验文献, 评价其方法学质量, 通过 RevMan 5.3 软件对结局指标进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 8 篇文献, 751 例患者, 所有文献均具有一定偏倚。与对照组(单用恩替卡韦或康艾注射液)比较, 试验组(康艾注射液联合恩替卡韦)可显著提高生存质量有效率($P<0.05$), 增加保肝作用(显著降低 ALT、AST、TBIL, 显著升高 ALB, $P<0.05$)、凝血功能(显著降低 PT、TT、FIB, $P<0.05$; 对 APTT 无显著影响, $P>0.05$)、抗病毒活性(显著降低 HBV-DNA, $P<0.05$)、抑制肿瘤细胞能力(显著降低 AFP, $P<0.05$); 2 组不良反应发生率无显著性差异($P>0.05$)。**结论** 康艾注射液联合恩替卡韦治疗中晚期肝癌伴慢性乙型肝炎时, 生活质量有效率、安全性更高, 疗效更理想。

关键词: 康艾注射液; 恩替卡韦; 中晚期肝癌; 慢性乙型肝炎; Meta 分析

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)10-2157-08
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.10.009

Meta-analysis of the combination therapy of Kangai Injection and entecavir in managing advanced hepatocellular carcinoma with chronic hepatitis B

MA Xiao¹, WEN Jian-xia^{1,2}, LI Hao-tian², WEI Shi-zhang², ZHAO Yan-ling^{2*}

(1. Ministry of Education Key Laboratory for Standardization of Chinese Materia Medica; School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. Department of Pharmacy, The 302nd Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

KEY WORDS: Kangai Injection; entecavir; advanced hepatocellular carcinoma; chronic hepatitis B; Meta-analysis

肝癌是世界范围内五大常见恶性肿瘤之一, 年均诊断病例约 70 万例, 占我国癌症发病总数的 12.9%, 由于其异质性强, 大多诊断在中晚期, 故

位居我国肿瘤死亡率的第二位^[1-2]。相关数据显示, 乙型肝炎病毒感染人群与非感染人群原发性肝癌的发病比例高达 200 : 1, 慢性持续感染已成为

收稿日期: 2018-02-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(81173571); 成都中医药大学科技发展基金(青年教师创新基金项目)(ZRQN1773)

作者简介: 马 骁(1987—), 男, 博士, 研究方向为临床中药学。E-mail: tobymaxiao@163.com

* 通信作者: 赵艳玲(1965—), 女, 研究员, 博士生导师, 研究方向为临床中药学。E-mail: zhaoyl2855@126.com