

· 中医优势病种和特色品种的循证评价 ·

[编者按] 长期以来,我国政府坚持中西医并重,积极扶持中医药发展的政策,为中医药发展待定了基础。2019年10月,《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》(以下简称《意见》)印发,其中强调未来中医药发展规划需要彰显中医药在疾病治疗中的优势,加强中医优势专科建设,做优做强优势专科专病。2008年至2019年期间,国家中医药管理局组织重点专科协作组对各专科中医优势病种临床有效的治疗方法进行了系统地梳理和总结,发布了406个中医优势病种的诊疗方案及其中医临床路径。现有国家中医药管理局发布的《推荐中医治疗优势病种、适宜技术和疗效独特的中药品种通知》(国中医药科技中医便函[2020]119号),其中就有专门针对“中医治疗优势病种”和“疗效独特的中药品种”的推荐内容。《意见》还提出建立健全符合中医药特点的中药安全、疗效评价方法和技术标准。

要充分彰显中医药治疗疾病的优势与特色,首先要明确中医药究竟在哪些病种方面具有显著优势和特色。中医优势病种应该是发病率较高的、严重危害人民健康的,传统中医药对其有完善认识体系的,中医药在该病或该病的某一阶段、某一环节方面疗效突出的,且利益相关者认可该病种采用中医药治疗的一类疾病,能在现代医学的基础上提高疗效,解决现代医学解决不了的问题,缓解现代医学治疗带来的不良反应。其次,在诊疗方面,中医优势病种应当具备完整的中医基础理论体系,能够通过“疗效独特的中药品种”治愈疾病或改善疾病结局指标。以新型冠状病毒肺炎为例,三方三药的出现,就是在基于科学认知和证据积累的基础上,一次中医药循证评价的践行。中医药发展至今,其生命力源于临床疗效,如何认识这些干预措施对疾病的疗效特点,则需要科学的证据验证,其途径在于严格的循证评价。另外,在同一疾病治疗中,中西药发挥的作用和临床定位有所不同,因此,寻找疾病治疗过程中符合中药作用特点的、能够给患者带来明显受益的临床定位,并针对这类临床定位寻找和评价证据,并展示其科学的、具有共识过程的临床疗效评价工具和评价方法,是中医药疗效评价的主要方向。

循证医学(EBM)从其概念提出至今已有30年历史。目前,EBM已成为全球医学领域最具影响力的学科之一,深刻影响着全球医疗卫生决策、实践、教育和研究各个领域。而中医药循证医学自1996年被倡导以来,也改变了中医药临床疗效评价的模式和机制,其应用范围覆盖了中医临床疾病的病因、诊断、治疗、预防和预后等。目前中医优势病种与特色品种的循证评价主要集中于单一证据类型的生产和评价,如基于随机对照试验的系统综述/Meta分析,如某个中成药的单个随机对照试验等等。这些研究针对具体问题的解答,提供了强有力的证据支撑作用,而且随着时间的推移,这类证据已大量积累。然而,如何从一个全面和整体层面把握某一疾病领域中不同中成药的证据概况,并进行对比分析,是现阶段总结所需进行的一项重要工作。为此,课题组引入概况性综述(scoping review)方法开展评价研究。作为一种新兴的证据综合工具,scoping review系统地检索、选择和整合现有知识,着眼于探索性的研究问题,描述关键概念、证据类型和特定领域中相关研究的差距,并为未来研究重点和决策提供依据。为此,本次专栏系列研究,通过全面检索中英文数据库开展口服中成药治疗中医优势疾病(如乳腺癌、肺癌、高血脂、流行性感冒等)的证据分析,利用scoping review这一方法学描述相关领域的研究现状、存在问题及后续研究方向,为临床医务工作者及相关研究人员提供数据信息支持。

总之,国内学者对中医优势疾病和特色品种的疗效评价取得了一定成果,但有关优势与特色的证据还远不能满足临床实践决策需求,新理念对中医药疗效评价体系还需建设,高质量的证据生产和高效率证据转化仍需加强。

口服中成药治疗肺癌临床研究证据的概况性综述

王娟¹, 韩旭¹, 姜森¹, 郭洪涛², 顾浩^{1*}, 廖星^{1*}

(1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700;

2. 河南中医药大学 第一附属医院, 郑州 450000)

[收稿日期] 2021-11-24

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82174239, 81873181, 81603401); 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A00701-3); 中国中医药循证医学中心“业务研究室主任专项”(2020YJSZX-2); 中国中医科学院基本科研业务·优秀青年科技人才(创新类)培养专项(ZZ13-YQ-078, ZZ13-YQ-075)

[第一作者] 王娟, 在读硕士, 从事应用系统药理学探讨中药配伍原理研究, Email: Jane67523@163.com

[通信作者] * 顾浩, 博士, 副研究员, 从事中医药系统生物学研究, E-mail: hebegu@126.com;

* 廖星, 博士, 研究员, 从事循证中医药方法学研究工作, E-mail: okfrom2008@hotmail.com

[摘要] 该研究旨在对治疗肺癌的口服中成药药物基本应用信息和临床研究证据的分布和发展情况。通过检索相关药目录、指南及药物信息网获得有关药物的功能、主治、组成信息、价格信息,筛选出相关中成药;同时中英文数据库获得口服中成药治疗肺癌的临床研究,检索时间从建库至2021年8月22日。对相关专家共识、系统评价、随机对照试验研究、非随机对照试验研究和非对照临床试验研究概况进行概况性综述分析。最终,研究共纳入104种口服中成药,包括31种胶囊剂、16种颗粒剂、20种口服液体制剂、17种片剂、17种丸剂和3种膏剂,共涉及198味中药;单次服药价格高于100元的有2种,在10~100元的有36种,10元以下的有66种。有48种中成药能够检索到对应的410篇临床研究文献,发表于1986年至2021年,包括1篇专家共识,21篇口服中成药治疗肺癌的临床随机对照试验的系统评价研究,277篇随机对照试验研究,87篇非随机对照研究和24篇非对照临床研究。临床研究中,中成药联合的一线治疗方案中以放疗和化疗为主,结局指标涉及近期疗效、生活质量评价和不良反应发生率等9个方面。该研究表明口服中成药对肺癌治疗有明显的中医优势,临床试验研究数量逐年增多,结局指标涉及多个方面,未来需要对中成药开展更全面、更规范的临床研究。

[关键词] 口服中成药; 肺癌; 临床研究; 概况性评价

[中图分类号] R242;R22;R2-031;R932;R289;R972+.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)08-0204-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220895 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220302.1437.004.html>

[网络出版日期] 2022-03-05 13:40

Oral Chinese Patent Medicines for Lung Cancer: A Scoping Review of Clinical Evidence

WANG Juan¹, HAN Xu¹, JIANG Miao¹, GUO Hong-tao², GU Hao^{1*}, LIAO Xing^{1*}

(1. *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;*

2. *The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China*)

[Abstract] This scoping review aimed to summarize the application information and clinical studies of oral Chinese patent medicines. The oral Chinese patent medicines in treating lung cancer were screened out by searching pf the drug directory, related guidelines, and medical information websites. The data including functions, application, ingredients, and prices of these medicines were collected. Six public databases were searched with the time interval of establishment to August 22, 2021 for collection of the clinical studies of oral Chinese patent medicines in the treatment of lung cancer. The expert consensuses, systematic reviews, randomized controlled trials, non-randomized controlled trials, and non-controlled trials were selected for analysis. A total of 104 oral Chinese patent medicines were screened out, including 31 capsules, 16 granules, 20 oral liquids, 17 tablets, 17 pills, and 3 ointments, in which altogether 198 herbal medicines were involved. The single-dose prices of 2, 36, and 66 medicines were > CNY 100, CNY 10-100, and < CNY 10, respectively. There were 410 clinical studies associated with 48 oral Chinese patent medicines, which were published from 1986 to 2021. These publications included 1 expert consensus, 21 systematic reviews, 277 randomized controlled trials, 87 non-randomized controlled trials, and 24 non-controlled trials. In the clinical studies, the Chinese patent medicines were usually applied in combination with radiotherapy and chemotherapy. The evaluation of primary outcomes focused on 9 indicators including clinical efficacy, quality of life, and incidence of side effects. In conclusion, the oral Chinese patent medicines demonstrated significant advantages in the treatment of lung cancer, and the relevant clinical trials were increasing year by year, with multiple outcome indicators being evaluated. More comprehensive and standardized clinical studies need to be designed for oral Chinese patent medicines in treating lung cancer in the future.

[Keywords] oral Chinese patent medicine; lung cancer; clinical research; scoping review

肺癌[国际疾病分类标准(ICD)-10代码:C34]是全球死亡率最高的恶性肿瘤,占癌症全部死亡人数的18%,按病理分化类型可分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC),其中NSCLC发病率约占85%^[1-2]。中医治疗肺癌以“祛邪扶正”为基本原则,辨病与辨证相结合,根据肺癌的临床症状,肺癌可以归属为“肺积”“息贲”“咯血”“胸痛”等范畴^[3]。临床上中医药治疗肺癌的手段主要包括中药复方、口服中成药、中成药注射剂、外用中药以及针灸推拿等,主要应用于手术治疗、放疗、化疗、靶向治疗等一线治疗方案的辅助治疗。其中口服中成药剂型稳定、适用人群明确,价格低廉,便于携带,服用口感稍好,而且功能相对单一稳定,能够更广泛地适用于患者,主要包括口服液体制剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、膏剂等剂型^[4]。

据报告,口服中成药对肺癌患者具有良好的辅助治疗作用,可提高机体免疫力,逆转肿瘤药物耐药反应,保护肺、肝、肾、心等脏器,改善临床不良反应,提高生活质量^[5]。参一胶囊能够调节人肺癌细胞中的c-Jun氨基末端激酶(JNK)和细胞外信号调节激酶(ERK)的基因表达,从而抑制癌细胞的增殖,且抑制程度与药物浓度呈正比^[6]。鹤蟾片含药血清通过参与抑制肺癌细胞DNA的合成和分裂,使细胞周期阻滞在G₀/G₁期,促进癌细胞凋亡,抑制癌细胞增殖^[7]。金复康口服液通过抑制自然杀伤(NK)细胞的趋化因子CX3C配体1(CX3CL1)基因表达,能抑制肺癌细胞迁移^[8]。有临床试验多次探索了西黄丸、华蟾素胶囊、消癌平片等口服中成药联合放化疗对肺癌患者的治疗效果,结果显示,相对于单纯使用放疗的对照组,联合组的缓解率、有效率更高,肝肾损伤、胃肠道反应、骨髓抑制等不良反应发生频率更低^[9-11]。而且,对于肺癌的靶向治疗也有协同增效的作用,平消胶囊、西黄丸和生脉胶囊等口服中成药联合表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂类靶向药物,能够增强临床疗效,降低患者不良反应^[12-14]。但是,课题组也发现国内口服中成药在临床上缺乏应用规范,近5年内没有相应的肺癌的中医药诊疗指南出版,因此本研究检索并分析了口服中成药对于肺癌的临床研究证据的现状和特征。

概况性综述是通过综合已有的文献,采用系统的方法来搜集关于某个主题的证据,通过明确相关的关键概念、研究缺口、证据来源与类型,为临床实践、政策制定和开展相关研究提供一种全面的证据

图与指导^[15-16]。本文利用概况性综述的方法,是对口服中成药治疗肺癌的临床研究现状做一个总体的分析与总结,明确现阶段口服中成药对于肺癌临床治疗的意义与研究概况,为之后肺癌的口服中成药的临床规范使用和进一步研究提供思路与方向。

1 资料与方法

本研究按照scoping review分析报告标准(PRISMA)-ScR的标准对口服中成药治疗肺癌的临床研究证据进行概况性地综述^[17]。

药物检索目录:①2020年版《中华人民共和国药典》;②《2018年基本药物目录》;③2020年《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录——中成药部分》;④2015年《恶性肿瘤中医诊疗指南》;⑤2004年《中华中医药学会标准—肿瘤中医诊疗指南》;⑥《中医内科学》第“十一五”国家级规划教材。

数据库:中国知网(<https://www.cnki.net/>);万方数据知识服务平台(<https://www.new.wanfangdata.com.cn/index.html>);维普(<http://www.cqvip.com/>);中国生物医学文献服务系统(CBM)(<http://sinomed.ac.cn/>);PubMed(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>);Embase(<https://www.embase.com/>);药智网(<https://www.yaozh.com/>);京东官网(<https://www.jd.com/>)。

1.1 中成药检索

1.1.1 治疗肺癌的口服中成药检索 首先在2015年《恶性肿瘤中医诊疗指南》、2004年《中华中医药学会标准—肿瘤中医诊疗指南》和《中医内科学》中手动检索治疗肺癌的口服中成药和经典复方。然后在2020年版《中华人民共和国药典》、《2018年基本药物目录》和2020年《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录——中成药部分》中对这些中成药的名称进行校对,并对经典复方的中成药口服制剂进行一一检索,同时在这3个目录中全面检索“治疗肺癌的口服中成药”以作补充。

1.1.2 中成药信息检索 通过药智网对所有已经检索得到的口服中成药进行逐一检索,记录中成药的组成、功效、适应证、服用方法、疗程和价格等信息。将药智网中未检索到价格信息的药品,逐一在京东官网进行检索,首先选用京东官方自营的药品价格,次要考虑具有资质的药店的中成药价格。

1.2 临床研究证据检索

1.2.1 文献检索策略 在中国知网、万方数据知识服务平台、维普、CBM、PubMed和Embase 6个数据

库分别检索治疗肺癌的口服中成药的文献,时间从建库至2021年8月22日,语种不限,各个数据库的检索策略详见增强出版内容。

1.2.2 文献纳入标准 ①研究疾病为肺癌、NSCLC、SCLC、肺腺癌、肺鳞癌;②研究的药物是已纳入的中成药,应用方式是口服;③研究类型为指南、专家共识、系统评价、随机对照研究、非随机对照研究、非对照临床研究。

1.2.3 文献排除标准 ①研究疾病为恶性肿瘤,包含多种类型的肿瘤;②肺癌合并其他疾病,例如肺癌合并糖尿病,肺癌合并肺结核;③两种中成药合并用药;④服用药物是汤剂或汤剂加减方;⑤若有对照组,对照组使用药物中有目标口服中成药;⑥重复性研究,重复报告的研究,单个病案报告,综述;⑦科普性杂志报告的研究。

1.2.4 数据提取与分析 对于系统评价研究,提取研究对象特征,干预治疗方式,对照组干预治疗方式,结局指标;对于随机对照试验的研究,提取研究对象特征,干预治疗方式,对照组干预治疗方式,结局指标,中成药不良反应;对于非随机对照研究和非对照临床研究,提取研究对象,干预治疗方式和对照组干预治疗方式。对得到的结果进行数量统计,描述结果。

2 结果

2.1 治疗肺癌的口服中成药查询结果 由于现代口服中成药技术工艺发展迅速,许多经典名方现在均已有的中成药被批准上市,且关于肺癌的中医药诊疗指南还未更新,因此对于指南中推荐的经典名方也需先纳入,以尽可能全面地检索到能够应用于治疗肺癌的口服中成药。首先,在《中医内科学》中检索得到治疗肺癌的7个方剂,《中华中医药学会标准—肿瘤中医诊疗指南》中检索得到7个方剂,10个中成药,《恶性肿瘤中医诊疗指南》中检索得到19个方剂,101个中成药,《2018年基本药物目录》检索得到6个中成药,《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录——中成药部分》中检索到的37个中成药,2020年版《中华人民共和国药典》中检索得到15个中成药。

将全部检索得到的方剂和中成药方剂、中成药在《中华人民共和国药典》、《2018年基本药物目录》和《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录——中成药部分》中进行逐一检索得到标准的药名、扩展的口服中成药剂型,剔除重复后得到104种口服中成药。口服中成药具体来源见表1。

2.2 治疗肺癌的口服中成药的相关信息 通过药智网和京东官网逐一检索104种口服中成药的剂型、用药途径、剂量、单价、疗程、疗程总价、功能、主治和药物组成信息。结果表明,104种中成药中有31种胶囊剂、16种颗粒剂、20种口服液体制剂、17种片剂、17种丸剂和3种膏剂,共涉及198味中药;从中成药的功能来看,有49种中成药以扶正为主,22种以祛邪为主,31种以祛邪扶正兼顾,鸦胆子油口服乳液和鸦胆子油软胶囊是专门的抗癌药物;药物主治中能明确能够治疗肿瘤的药物有48种,只用于肺癌的中成药有复方红豆杉胶囊、鹤蟾片、金复康口服液、康莱特软胶囊、清肺散结丸、益肺清化膏、益肺清化颗粒和紫龙金片;单次服药价格高于100元的有2种,在10~100元的有36种,10元以下的有66种。中成药的具体信息见增强出版内容。

2.3 治疗肺癌的口服中成药临床研究检索结果 经6个数据库查询,共得到6 287篇文献,用NoteExpress软件删除重复后得到2 785篇文献,在对文献题目和摘要进行浏览,对研究疾病不是肺癌及药物不是目标口服中成药的文献进行删除,对重复报告的文献进行手动删除,之后得到1 331篇文献。

在1331篇中,删除了921篇,包括综述、病例报道、基础实验或者机制类研究470篇,多种中成药合用的研究46篇,研究药物是汤剂或者汤剂加减方的研究344篇,研究的疾病包括多种恶性肿瘤14篇,科普类杂志刊登的文献43篇,无全文报道的文献4篇。最终纳入410篇文献,包括专家共识1篇,临床随机对照试验的系统评价21篇,随机对照试验277篇,非随机对照试验87篇,非对照临床试验24篇。具体筛选过程见图1。

2.4 口服中成药治疗肺癌的临床研究特征分析

在410篇口服中成药治疗肺癌的临床研究中,包括1篇专家共识,21篇口服中成药治疗肺癌的临床随机对照试验的系统评价研究,277篇随机对照研究,87篇非随机对照研究和24篇非对照临床研究,本研究所纳入的所有文献见附件“口服中成药治疗肺癌的临床研究的原始文献”。

2016年华西医院肺癌中心等多家医院联合发表的1篇回生口服液用于NSCLC围手术期抗凝作用的专家共识,对回生口服液对NSCLC的围手术期和手术后的抗凝作用体外实验和临床试验进行了归纳总结,表明肺癌患者手术后应该尽早使用回生口服液,但是已经有活动性出血或者肝功能Child-push分级为C级者应慎用回生口服液^[18]。

表1 治疗肺癌的口服中成药来源

Table 1 Source of oral Chinese patent medicine for the treatment of lung cancer

口服药物名称	来源	口服药物名称	来源	口服药物名称	来源
艾愈胶囊	2	回生口服液	2	威麦宁胶囊	2,6
安多霖胶囊	6	健脾益肾颗粒	2,6	西黄胶囊	1,2,3
安康欣胶囊	2	金复康口服液	2,5,6	西黄丸(糊丸)	1,2,3
八珍胶囊	1,2,6	金匮肾气丸	1,2,5,6	西黄丸(水丸)	2
八珍颗粒	1,2,3,6	金匮肾气片	2,5	消癌平胶囊	2,6
八珍丸	1,2,3,6	金龙胶囊	2	消癌平颗粒	2,6
百合固金颗粒	2,4,5,6	金水宝胶囊	1,2,3,6	消癌平口服液	2,6
百合固金片	2,3,4,5,6	金水宝片	1,2,3,6	消癌平片	2,6
百合固金丸	2,3,4,5,6	康莱特软胶囊	2,3	心脑健胶囊	3
百合固金口服液	2,4,5,6	康力欣胶囊	2,6	心脑健片	3
百令胶囊	1,3,6	六君子丸	2,3,5,6	血府逐瘀胶囊	1,2,3,4
百令片	2,6	六味地黄丸	1,2,3,6	血府逐瘀颗粒	2,4
补中益气合剂	3,6	六味地黄片	2,6	血府逐瘀口服液	1,2,4
补中益气颗粒	2,3,6	六味地黄颗粒	2,6	血府逐瘀片	2,4
补中益气丸	1,2,3,6	六味地黄胶囊	2,6	血府逐瘀丸	1,2,3,4
参丹散结胶囊	2,6	六味地黄口服液	2,6	鸦胆子油口服乳液	2
参莲胶囊	2	平消胶囊	1,2,3,6	鸦胆子油软胶囊	2,6
参莲颗粒	2,6	平消片	1,2,3,6	养血饮口服液	2,3
参苓白术散	1,2,6	芪珍胶囊	2,3	养阴清肺膏	2,3,6
参苓白术丸	2,6	清肺散结丸	5	养阴清肺丸	1,2,3,6
参苓白术颗粒	2,6	清气化痰丸	2,6	养阴清肺颗粒	2,6
参芪片	6	三仁合剂	2,6	养阴清肺口服液	2,6
参一胶囊	5,6	生白合剂	2,3	养阴清肺糖浆	2,6
当归补血胶囊	2,6	生白颗粒	2	养阴生血合剂	2,3,6
当归补血口服液	2,3,6	生白口服液	2,3	养正合剂	2,
当归补血丸	2,6	生脉胶囊	2,3,4,5	养正消积胶囊	2,3
二陈丸	2,4,6	生脉颗粒	2,4,5	益肺清化膏	2,3,6
复方斑蝥胶囊	2,6	生脉片	2,4,5	益肺清化颗粒	6
复方红豆杉胶囊	2	生脉饮	2,3,4,5	益血生胶囊	2,6
复方鲜竹沥液	2,3,6	生血宝合剂	1,2,3,6	益血生片	2,6
复方皂矾丸	2,3	生血宝颗粒	1,2,3,6	贞芪扶正胶囊	1,2,6
鹤蟾片	5	生血丸	6	贞芪扶正颗粒	1,2,6
华蟾素胶囊	1,2	十全大补丸	3,6	贞芪扶正片	1,2,6
华蟾素片	1,2	四神片	2,3,6	紫龙金片	2,3
化癥回生口服液	2	四神丸	1,2,3,6		

注:1.《2018年基本药物目录》;2.2020年《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录——中成药部分》;3.2020年版《中华人民共和国药典》;4.《中医内科学》“十一五”规划教材;5.2004年《中华中医药学会标准—肿瘤中医诊疗指南》;6.2015年《恶性肿瘤中医诊疗指南》

其他409篇临床研究发表在1986—2021年,包括了48种口服中成药,超过20篇文献报告的中成药有7种,涉及250篇文献,其中报告最多的中成药是参一胶囊,共有69篇。以肺癌为目标疾病的文献

有95篇,NSCLC有287篇,SCLC有12篇,肺腺癌有7篇,肺鳞癌有6篇。治疗肺癌的口服中成药的时间分布见图2,口服中成药的临床研究类型情况见图3,研究肺癌类型分布见表2。

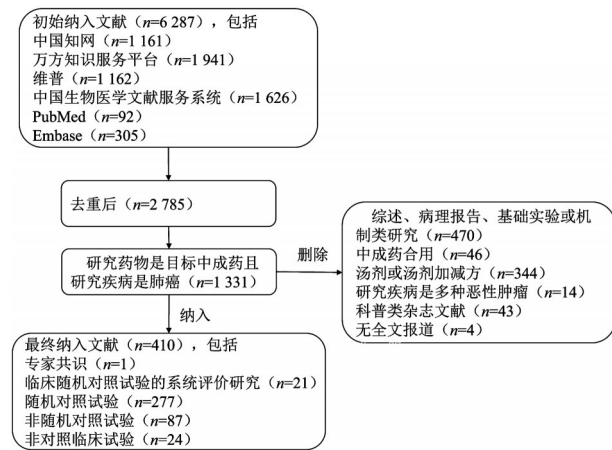


图1 治疗肺癌的口服中成药临床研究文献检索与筛选过程
Fig. 1 Literature search and screening process of oral Chinese patent medicine for the treatment of lung cancer

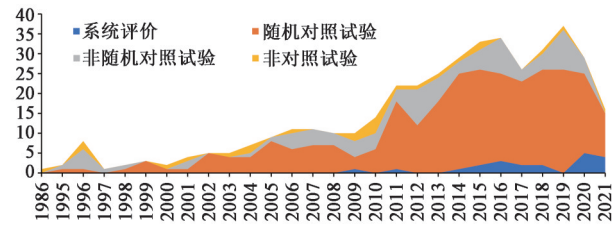


图2 口服中成药治疗肺癌的临床研究发表时间分布
Fig. 2 Time distribution of clinical studies on oral Chinese patent medicine in treatment of lung cancer

2.5 口服中成药治疗肺癌的系统评价特征分析

21篇系统评价研究发表于2009年至2021年,包括3篇英文文献,18篇中文文献;有4篇文献研究对象是TNM III~IV期的晚期肺癌患者;有18篇文献对照组干预方法是化疗,3篇文献是常规治疗,包括化疗、放疗、靶向治疗、维持治疗和不适用中药治疗。21篇文献共研究了9种中成药,包括参一胶囊、华蟾

表2 口服中成药治疗肺癌的临床研究的肺癌类型分布

Table 2 Clinical study of oral Chinese patent medicine in treatment of lung cancer

疾病类型	系统评价	随机对照试验	非随机对照试验	非对照试验
肺癌	3	63	19	10
NSCLC	18	193	63	13
肺腺癌	0	6	1	0
肺鳞癌	0	6	0	0
SCLC	0	7	0	1

素胶囊、回生口服液、金复康口服液、金龙胶囊、平消胶囊、养正消积胶囊、贞芪扶正胶囊和紫龙金片,系统评价结果显示,与单纯使用常规西医治疗的对照组相比,这几种中成药能够显著增强临床疗效,降低不良反应发生率。口服中成药治疗肺癌的系统评价研究相关信息详见增强出版内容。

2.6 口服中成药治疗肺癌的随机对照试验研究特征分析

277篇临床随机对照试验发表于1995年至2021年,包括2篇英文文献和275篇中文文献,涉及46种口服中成药;有3个研究是多中心、大样本的随机对照试验,10篇研究设置了盲法,69篇研究使用了随机数字表法进行随机化,201篇研究未详细说明随机化方式,另有7篇研究使用密闭信封法、摸球法和随机抽样法进行随机化;有192篇研究是口服中成药联合化疗方案并以化疗方案为对照组处理措施进行研究,18篇文献联合放射治疗,12篇文献联合放化疗,18篇文献联合靶向药物治疗,7篇文献联合手术治疗,另外还有联合其他治疗手段,包括白细胞介素-2胸腔灌注、康赛迪胶囊、复方氨基酸、静脉滴注胸腺肽或甘露聚糖肽、替吉奥胶囊等,

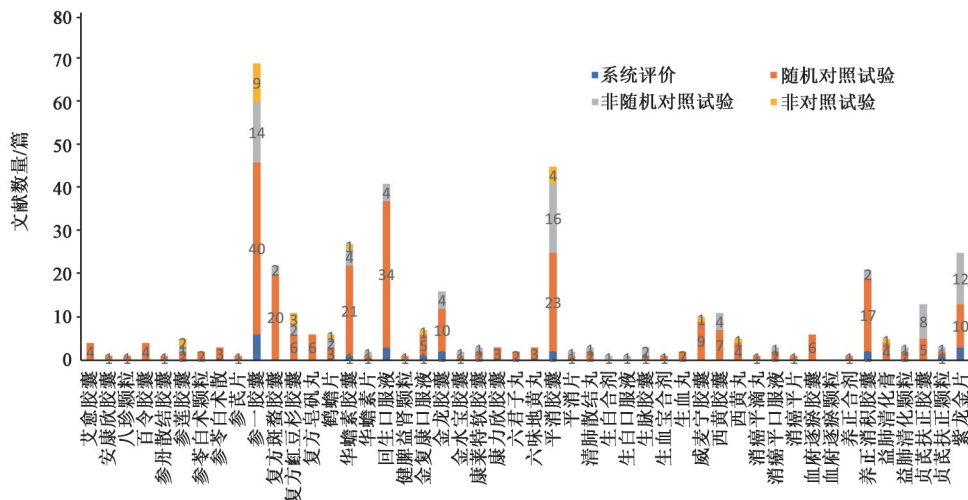


图3 口服中成药治疗肺癌的临床研究的中成药分布特点
Fig. 3 Clinical study of oral Chinese patent medicine in treatment of lung cancer

只有8个研究中对对照组使用了安慰剂;277项研究的平均样本量为82例,每组41例,最少15例,最多184例。有215个研究对中成药的临床疗效进行了分析,结果显示,有151个研究的联合使用了中成药的治疗组的近期临床疗效显著优于单纯西医常规治疗的对照组,133篇研究显示中成药能显著降低不良反应发生频率,135篇研究显示中成药能显著提高患者生活质量评分。口服中成药治疗肺癌的随机对照试验研究详细信息见增强出版内容。

2.7 口服中成药治疗肺癌的非随机对照研究和非对照临床研究特征分析 87篇非随机对照研究发表于1995年至2020年,涉及24种口服中成药;有62篇研究是口服中成药联合化疗方案并以化疗方案为对照组处理措施进行研究,6篇文献联合放射治疗,7篇文献联合放化疗,5篇文献联合靶向药物治疗,10篇文献联合常规维持治疗,另外还有联合其他治疗手段,包括手术、替吉奥胶囊和司莫司丁与5-氟尿嘧啶治疗;联合口服中成药的治疗组样本量最高122例,最低有10例。

24篇非对照临床试验研究发表于1986年至2021年,涉及10种口服中成药;有7篇研究是口服中成药联合化疗方案并以化疗方案为对照组处理措施进行研究,7篇文献联合放射治疗,2篇文献联合靶向药物治疗,3篇文献联合常规维持治疗,另外还有联合其他治疗手段,包括手术、替吉奥胶囊和手术治疗;24项研究的平均样本量为47例,最少15例,最多120例。

口服中成药治疗肺癌的非随机对照试验与非对照临床试验详细信息见增强出版内容。

2.8 口服中成药治疗肺癌的临床研究结局指标特征分析 通过对21篇系统评价和277篇随机对照试验的研究进行分析,发现口服中成药治疗肺癌的临床试验的结局指标主要包括近期疗效、远期疗效、中医证候/症状积分、生活质量评价、放化疗不良反应发生率和实验室指标检查,其中实验室检查指标还包括免疫功能、凝血功能、肿瘤标志物和其他项目。有30种中成药被报告能够明显改善患者的免疫功能,5种中成药能够增强患者的凝血功能,11种中成药被报告更够明显延长患者的总生存期,28种中成药能够明显降低西医常规治疗导致的不良反应。在277篇随机对照试验中,只有17篇文献报告了有关中成药的不良反应发生情况,具体包括:6篇参一胶囊相关文献,2篇复方斑蝥胶囊相关文献,2篇鹤蟾片相关文献,1篇回生口服液相关文

献,3篇平消胶囊相关文献,1篇生血宝合剂相关文献,1篇威麦宁胶囊相关文献,多为口干、呕吐、便秘、头晕等轻症不适症状,未影响试验进行。结局指标具体信息见表3,近期临床疗效评定标准和中医证候评定标准中的复合指标见增强出版内容。

3 讨论

3.1 治疗肺癌的口服中成药说明书信息分析 本研究分析了104种治疗肺癌的口服中成药的临床应用相关信息。现有治疗肺癌的口服中成药中大约29.8%的口服中成药是胶囊剂,胶囊剂是将经过加工处理的中药联合辅料一起制成均匀颗粒或细粉填充于空心胶囊中,而制成的一种临床常见中成药剂型,在胃肠道中崩解速度快,溶出度高,生物利用度高,并且显效快,能够定时定量地释放药物,而且胶囊壳能够掩盖中药本身的异味,特别是对于本身气味较重的抗癌药物来说,更便于患者服用,因此临床利用更加广泛^[19]。同时丸剂、颗粒剂和液体口服制剂也都是治疗肺癌常用的中成药剂型,这也充分体现了现代口服中成药的制剂工艺的成熟,部分研究显示口服中成药在临床中具有较好的依从性和便捷性。

有46.2%的中成药说明书中明确指出可以用于肿瘤的治疗以及放化疗辅助用药,但是只有8%的中成药是专门针对肺癌的,这也在一定程度上体现了中医药对癌症的治疗特点,中医对于恶性肿瘤的治疗从整体观念和辨证论治的角度出发,更侧重于调节患者的整体阴阳虚实,以调养气血和脏腑气机为主,祛除气血痰湿瘀等邪气为辅,扶正与祛邪相结合,平衡机体阴阳,不只是专注于调理肺部的气机变化^[20-21]。

而且,从价格来看,口服中成药的价格差异较大,这与中药本身的价格、制成工艺和适用范围息息相关。相对来说,具有明确抗癌作用的中成药价格稍高,比如复方红豆杉胶囊、芪珍胶囊、华蟾素片、消癌平口服液、西黄丸(糊丸)、西黄丸(水丸)、西黄胶囊、金龙胶囊和清肺散结丸这些中成药单次服用的价格就达到25~65.33元;补益类中成药的价格波动幅度较大,比如生白口服液单次服用价格124元,参一胶囊单次服用价格为23元,艾愈胶囊单次服用价格为6.69元,而养阴清肺丸和补中益气丸单次服用价格为0.61和0.11元。随着我国癌症患者的增加,抗癌药物需求量逐渐增加,抗癌药物的价格居高不下,近年来随着国家医疗保障能力逐渐升高,不论是进口药物还是口服中成药大部分都进

表3 口服中成药治疗肺癌的临床研究结局指标相关信息

Table 3 Information on clinical study outcome indicators of oral Chinese patent medicine in the treatment of lung cancer

评价类别	评价标准/项目
近期疗效评价	评价标准:世界卫生组织(WHO)评价标准;《实体瘤新的疗效评价标准》(RECIST);《临床肿瘤内科手册》;常见不良反应事件评价标准(CTCAE)3.0放射性肺炎;《全国抗癌药物会议的抗肿瘤药物疗效通用标准》;《Tchekmedyian标准》;《临床肿瘤内科手册》;2010年中国抗癌研究协会通用指标;《中国常见恶性肿瘤诊治规范-第六分册》;NRS评分疼痛程度评估;镇痛效果评价标准[视觉模拟评分法(VAS法)];《WHO临床疼痛程度分级》;复合性指标
远期预后评价	评价项目:总生存期;无疾病进展生存期;无疾病生存期;0.5/1/2/3年生存率;死亡率
中医证候积分	评价标准:《中药新药临床指导原则》;复合性指标
生存质量评价	评价标准:Karnofsky评分;欧洲癌症研究和观察组织(EORTC)的生活质量调查核心问卷QLQ-C30;EORTC肺癌专用问卷QLQ-LC13;癌症治疗功能评价系统-肺癌(FACT-L)第4版;SF-36量表;肺癌患者生存质量量表(QLICP-LU);肺癌症状量表(LCSS);生活质量综合评定(GQOLI-74)量表;中国癌症症状量表;生活功能指标量表(FLIC);全国肿瘤协作组制定的生活质量量表;BURRIS等 ^[6] 1997年提出的临床受益反应标准;中国人肺癌质量评价表;癌性疲乏(CFS)评分
体质量变化	评价项目:1 kg;2 kg;5 kg
功能性评价	评价标准:功能指标,肺活量(VC)、一氧化碳弥散量(DL-CO);Zubrod-ECOG-WHO计分标准评价体力状况;心肺功能情况[心率(HR)、第1秒用力呼气容积(FEV ₁)、最大通气量(MVV)和DL-CO];肺功能指标[FEV ₁ 、用力肺活量(FVC)、FEV ₁ /FVC]
不良反应	评价标准:WHO抗癌药物毒性反应评定标准;WHO抗癌药物毒性分级标准;NIH CTC3.0的毒性指标及分级标准;美国国家癌症研究所通用的毒副作用标准(NCI-CTCAE 4.03);美国国立癌症研究所通用毒性标准3.0版;CTCAEv3.0非化疗不良反应 评价项目:骨髓抑制;肝肾功能;胃肠道反应;白细胞减少;中性粒细胞减少;血小板计数(PLT);血红蛋白(Hb)减少;神经毒性;皮疹;贫血;出血;脱发;心电图;血常规;发热;尿素氮;肌酐;消化道反应;血液毒性;腹泻;便秘;乏力;脱发;血压升高;外周神经毒性;皮肤瘙痒;胸闷;心慌;气胸;肺局部炎症;皮肤冻伤;放射性食管炎;放射性肺炎;间质性肺炎;心脏毒性;口腔黏膜炎
实验室检查指标	评价标准:血栓弹力图(Teg)参数判断凝血状态的标准;多普勒超声诊断静脉血栓标准 评价项目:免疫功能:免疫球蛋白(IgM、IgG及IgA)水平;T淋巴细胞亚群(CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺)水平;自然杀伤(NK)细胞水平;调节性T细胞(Treg);抑制性T细胞(Ts);白细胞介素(IL)-2;IL-4;IL-10;γ干扰素(IFN-γ);红细胞C3b受体花环率(RBC-C3bRR);红细胞免疫复合物花环率(RBC-ICR);CD19 ⁺ ;CD25 ⁺ ;CD16 ⁺ ;CD56 ⁺ ;肿瘤坏死因子-α(TNF-α);IL-6;可溶性白细胞介素2受体SIL-2R;C反应蛋白(CRP);葡萄糖转运蛋白-1(GLUT-1);过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(PPAR-γ);胰岛素样生长因子-1(IGF-1)肿瘤标志物:癌胚抗原(CEA);鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag);细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1);肿瘤抗原125(CA125);肿瘤特异性生长因子(TSGF);糖类抗原199(CA199)。凝血指标:PLT;D-二聚体;血浆纤维蛋白原(FIB);p53;第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN);抗凝血酶-III(AT-III);全血粘度;血浆粘度;红细胞变性指数;红细胞压积;血浆凝血酶原时间(PT);活化部分凝血酶原时间(APTT)。其他:降钙素原(PCT);血管内皮生长因子(VEGF);尿素氮;肌酐;血清内皮素-2(ET-2)水平;白蛋白(ALB)水平;血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9);组织蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1);EGFR基因突变;凋亡抑制因子(Survivin)水平;胸苷激酶1;血清可溶性脂肪酸合成酶(sFas)
经济学评价 ¹⁾	评价项目:成本-效果比[药品成本=药品零售价格×日平均剂量;C/E=成本/有效率]

注:1)有1篇随机对照试验研究报告了艾愈胶囊治疗肺癌的经济学评价,作了成本-效果比分析报告

入医保目录,进一步降低了我国癌症患者的治疗费用^[22]。同时,为中成药建立完善的价格监督机制,对中药材的质量分级和与价格监测构建完整的体系,也是控制中成药价格的有效措施^[23]。

3.2 口服中成药治疗肺癌的临床研究证据现状分析 本研究总结了近35年间口服中成药治疗肺癌的临床研究证据的分布与发展情况。从结果可以看出,只有48种中成药是有临床研究文献发表,还有56种中成药并没有临床研究的证据支持。有临床研究的中成药中,文献的分布十分不均匀,如参一胶囊有65篇文献,平消胶囊45篇文献,回生口服液41篇文献,华蟾素胶囊27篇文献,紫龙金片25篇文献,复方斑蝥胶囊22篇文献,养正消积胶囊21篇

文献,而安康欣胶囊、八珍颗粒和参丹散结胶囊等12种中成药每种都只有1篇相关文献。这种情况反映出治疗肺癌的口服中成药的临床研究的偏分布现状,在指南中建议使用的中成药,却没有对应的临床研究作为证据支撑,对于临床医师的用药十分不利,也会降低患者的信任度。

中成药的临床研究文献数量在2009年至2019年逐年增加,其中随机对照试验占比最大,但是根据统计信息来看,只有3.6%的研究实施了盲法,24.9%的研究报告使用了随机数字表法进行随机分组,而72.6%的研究并未指出随机化的方式,几乎都是简单描述为“采用了随机分组”“本研究为随机对照试验”或“将患者随机分为试验组和对照组”,这种不标准的随机对照试验报告,不能很好地为循证

医学和临床决策提供真实、有效的信息,不利于临床医师判断中成药在不同患者、不同病情、不同环境下的应用。

此外,某些中成药可能因为临床应用较为广泛所开展的临床研究,如随机对照试验比较多,因而针对该研究类型的系统评价文献也相对较多,进一步促进这些中成药在临床中更加规范和广泛地应用,比如参一胶囊、紫龙金片、金龙胶囊和平消胶囊,这样形成闭环显然并不利于肺癌的治疗与缓解,造成这种局面的原因一方面可能是这几种中成药的疗效更好,效果更明显,研究更容易得到阳性结果;另一方面也可能是临床医师更偏向于选择已有研究报告的中成药,而且一些补益类中成药并不会被看作抗癌药进而开展临床试验研究,比如补中益气丸、六君子丸和八珍颗粒等,但是补益类中药对肺癌的转移和免疫功能都有很好的调节作用^[24-25]。

3.3 口服中成药治疗肺癌的临床研究结局指标分析 口服中成药治疗肺癌的临床研究中报告的结局指标往往涉及9个方面。从结果可以看出,中成药的随机对照试验研究开展的过程中,有215篇文献评价了药物的近期疗效,其中13.5%的研究采用复合性指标进行结果判断,诚然医师在临床治疗中需要结合病人的具体情况而制定符合自身要求的评价标准,但是在临床试验中,采用国家或国际通用的疗效评价标准,能够给其他医师和决策者提供明确的参考信息,减少实践过程中产生的分歧,更准确地判断中成药的施用对象和疾病阶段^[26]。

在本次纳入的随机对照研究中的中成药的近期临床疗效,有29.8%的中成药的临床疗效与对照组无显著性差异,研究数量超过20篇的中成药中,有40%的参一胶囊、23.5%的华蟾素胶囊和30.4%的回生口服液和10%的复方斑蝥胶囊相关随机对照试验的疗效结果为阴性,由此可见,需要更加明确抗肺癌的口服中成药的应用范围和临床适应情况,将中成药的功能与适应证进一步细化,更方便临床医师选择^[27]。

随着分子生物学的发展,临床研究更注重肺癌患者的实验室检查指标的变化。本研究中,口服中成药治疗肺癌的临床研究的结局指标中,免疫指标、凝血指标和肿瘤标志物的检测等实验室检测项目,从微观层面上显示了中成药在整体改善肺癌患者的身体素质和机体功能方面的显著优势,体现了中医药的整体观念特色,中医对于肺癌患者的治

疗,更强调于“中虚得补,元气恢复,则诸症自愈”的学术观点^[28]。

但是,本研究发现只有14篇随机对照试验对中成药本身的不良反应发生情况进行了报告,随着公众对用药安全的需求逐步攀升,中成药的不良反应和用药禁忌都应该逐渐标准化、公开化,需要大量的临床试验来逐步完善、修改中成药的说明书,以规范化控制中成药的使用风险,让医生能够对可能存在的不良反应采取的积极应对措​​施,同时确保患者用药安全^[29-30]。

4 结论与展望

本研究尽可能全面地搜集了104种治疗肺癌的口服中成药的说明书信息,对48种中成药的临床研究证据的分布和发展进行了概况性评价,对治疗肺癌的口服中成药的市场价格与应用,以及临床联合西医常规治疗手段对肺癌的研究类型数量和干预结局指标进行了综合的探讨,明确口服中成药的治疗优势和研究现状,进一步为临床中口服中成药的应用和临床研究提供了参考。

鉴于纳入的文献质量普遍不高,不同口服中成药的临床研究的报告数量分布严重不均,甚至大部分中成药并没有其临床研究证据,随机对照试验设计与报告不严谨,对中成药的不良反应情况报告不够充分。因此临床医师在选择中成药应用和开展临床试验时,应结合所有药物的实验室研究结果及与之相适应的临床研究进行参考用药,尽量在中医师的合作下,结合已有安慰剂对照的验证研究和安全性证据的前提下,进行中成药的阳性对照的随机对照试验验证其对西医常规治疗的补充作用或者替代作用。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3) : 209-249.
- [2] SALEHI-RAD R, LI R, PAUL M K, et al. The biology of lung cancer: Development of more effective methods for prevention, diagnosis, and treatment [J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1):25-38.
- [3] 王保芹,王心恒,李泽庚. 中医药治疗肺癌研究进展 [J]. 中医学报, 2018, 33(3):371-374.
- [4] 吴晓岭. 中成药剂型的特点和作用 [J]. 中国实用医

- 药, 2010, 5(27):127-128.
- [5] 梁岚,周向东. 抗肿瘤中成药在晚期非小细胞肺癌治疗上的应用现状[J]. 中华肺部疾病杂志:电子版, 2018, 11(3):361-363.
- [6] 石帅,罗于海,文光瑞,等. 参一胶囊抑制人非小细胞肺癌PC14细胞增殖的信号通路作用机制研究[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(12):2192-2198.
- [7] 朱华宇,周岱翰,戴馨仪. 鹤蟾片含药血清对人肺腺癌细胞株增殖和凋亡的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23(4):325-329.
- [8] QUE Z J, YAO J L, ZHOU Z Y, et al. Jinfukang inhibits lung cancer metastasis by upregulating CX3CL1 to recruit NK cells to kill CTCs[J]. J Ethnopharmacol, 2021, doi: 10.1016/j.jep.2021.114175.
- [9] 何世林,高琰妍,金晓新,等. 长春瑞滨+顺铂化疗方案联合西黄丸治疗肺鳞癌患者疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(3):305-306.
- [10] 郭红华,华蟾素胶囊联合PC化疗方案在肺癌患者中的应用及对生存期和免疫水平的影响[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(15):2622-2624.
- [11] 骆许静,马耀先,孙桢,等. 消癌平片联合PC方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2):424-428.
- [12] 马常天. 吉非替尼联合西黄丸治疗晚期非小细胞肺癌的疗效评价[J]. 当代临床医刊, 2021, 34(2): 84-86.
- [13] 梁菁,田菲,杨丹,等. 平消胶囊联合埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(13):2278-2281.
- [14] 吕群,陆秀婷,阮肇扬,等. 生脉胶囊联合盐酸埃克替尼对晚期非小细胞肺癌患者靶向治疗的临床疗效[J]. 中国临床药学杂志, 2020, 29(4):244-247.
- [15] COLQUHOUN H L, LEVAC D, O'BRIEN K K, et al. Scoping reviews: time for clarity in definition, methods, and reporting[J]. J Clin Epidemiol, 2014, 67(12):1291-1294.
- [16] 卞薇,陈慧,宋国敏,等. 概况性评价简介[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(4):488-493.
- [17] TRICCO A C, LILLIE E, ZARIN W, et al. PRISMA Extension for scoping reviews (PRISMA-ScR) : Checklist and explanation[J]. Ann Intern Med, 2018, 169(7):467-473.
- [18] 周清华,刘俊峰,杨晓光,等. 回生口服液用于非小细胞肺癌围手术期抗凝治疗专家共识(2016版)[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(11):721-724.
- [19] 卢巍峰. 基层医院开展中药临方制剂的探索[J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(12):85-89.
- [20] 朱紫薇,顾媛媛,韩玉生,等. 中医药在癌症治疗中的定位思考与研究[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(2): 423-425.
- [21] 吴炳辰,许建新,王燕山. 从朱丹溪"气、血、痰、郁"学术思想论治肺癌探析[J]. 江苏中医药, 2017, 49(6): 8-9.
- [22] 戴国琳,巴桑吉巴,马爽. 我国抗癌药价格高昂的原因及相关措施研究[J]. 中国药事, 2020, 34(8): 956-961.
- [23] 张先洪,彭翔. 关于中成药价格形成机制的探讨——基于对中成药生产企业的调研分析[J]. 价格理论与实践, 2012(10):35-36.
- [24] 杨新阶. 不同归经补益方剂治疗肺转移癌的机理研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2013.
- [25] 芮冉,焦佩娟,张朝玉,等. 提高机体抗肿瘤免疫中药的现代研究[J]. 吉林中医药, 2018, 38(3): 325-327, 338.
- [26] 郝娟娟,王美娜,孙增涛,等. 中医药疗效评价体系中“医生报告结局”研究[J]. 吉林中医药, 2015, 35(8): 812-815.
- [27] 邱瑞瑾,李敏,胡嘉元,等. 中成药上市后临床安全性评价核心数据集的构建方法探索[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(10):1723-1728.
- [28] 钱佳南,孙博云,胡鸿毅. 补中益气汤治疗恶性肿瘤疾病的临床及基础研究进展[J]. 河北中医药学报, 2021, 36(5):59-64.
- [29] 张冰,张晓朦,林志健,等. 《上市中成药说明书安全信息项目修订技术规范》系列团体标准[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2):285-294.
- [30] 张强,王志飞,谢雁鸣,等. 中成药临床综合评价技术规范[J]. 世界中医药, 2021, 16(22): 3394-3397, 3403.

[责任编辑 王鑫]