

口服中成药治疗乳腺癌临床研究证据的概况性综述

毛莉^{1,2}, 唐健元^{1*}, 廖星^{2*}

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075; 2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] 该文旨在明确口服中成药治疗乳腺癌的临床研究进展和存在的问题。通过检索国家重要药物目录和相关数据库, 获得治疗乳腺癌的口服中成药, 同时检索中英文数据库, 梳理口服中成药治疗乳腺癌的临床研究, 采用概况性综述方法, 结合可视化图表对成药的功能主治、药物组成、文献基本特征、干预措施及结局指标进行综合分析评价。研究纳入的68种中成药中53%为活血化瘀、补肾健脾类; 药物频数出现较多的为女贞子、黄芪、牡丹皮、茯苓、乳香等, 可见活血化瘀、补肾健脾法对乳腺癌治疗的重要性。在纳入的161篇临床研究中70.71%的研究干预方式为中成药结合化疗, 文献研究主要集中在西黄丸与槐耳颗粒这两类药, 可能与化疗联用及医保目录的纳入有关; 结局评价以免疫指标、肿瘤标志物、Karnofsky评分、安全性报告及缓解率等替代结局指标为主, 而生存时间和中医特色结局指标展示还不够。口服中成药治疗乳腺癌的应用与研究近年来取得了一定进展, 但目前多数临床研究证据还不稳健, 结局指标评价还不规范, 仍需后续改进完善。

[关键词] 乳腺癌; 口服中成药; 概况性综述; 临床研究; 合理用药

[中图分类号] R242; R22; R2-031; R932; R289; R979.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)08-0231-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220894 **[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.20220225.1949.005.html>

[网络出版日期] 2022-03-01 11:10

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

MAO Li^{1,2}, TANG Jiang-yuan^{1*}, LIAO Xing^{2*}

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 6100752, China; 2. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] To clarify the research progress and existing problems in the clinical research on oral Chinese patent medicine in the treatment of breast cancer. National drug catalogs and databases were searched for oral Chinese patent medicines against breast cancer. Chinese and English databases were searched for clinical trials on oral Chinese patent medicines in the treatment of breast cancer. The main functions, drug composition, literature basic characteristics, intervention measures, and outcome indicators of Chinese patent medicines were comprehensively analyzed and evaluated by a scoping review based on visual charts. In 68 Chinese patent medicines included, 53% of them were potent in activating blood, resolving stasis, tonifying the kidney, and strengthening the spleen. In terms of frequency, the top drugs were Ligustri Lucidi Fructus, Astragali Radix, Moutan Cortex, Poria, and Olibanum, indicating the importance of the therapeutic principles of activating blood, resolving stasis, tonifying the kidney, and strengthening the spleen for breast cancer treatment. In 161

[收稿日期] 2021-11-27

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82074397, 82174239); 青年岐黄学者支持项目(国中医药人教发[2020]7号); 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-075)

[第一作者] 毛莉, 硕士, 从事中医药防治肿瘤研究, E-mail: emmam1028@163.com

[通信作者] * 唐健元, 博士, 研究员, 从事消化道肿瘤临床研究和评价, E-mail: tangjianyuan163@163.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

included clinical trials, 70.71% of the intervention measures were Chinese patent medicine combined with chemotherapy. Literature studies mainly reported Xihuang pills and Huaier granules, which may be related to the combination of chemotherapy and the inclusion in the medical insurance. The outcome evaluation was mainly based on immune indexes, tumor markers, Karnofsky score, safety report and objective response rate, while the survival time and characteristic outcome indicators of traditional Chinese medicine (TCM) were insufficient. The application and research on oral Chinese patent medicine in the treatment of breast cancer have advanced in recent years, but most of the clinical research evidence is not robust, and the evaluation of outcome indicators is not standardized, which needs to be improved.

[Keywords] breast cancer; oral Chinese patent medicine; scoping review; clinical research; rational medication of drugs

乳腺癌[国际疾病分类(ICD)-10代码:C50.900,BC]是当今世界最常见的癌症之一,据世界卫生组织(WHO)《2020年全球最新癌症负担数据》显示,2020年全球BC新增人数达226万,BC一跃取代肺癌,成为全球第一大癌症^[1]。全球185个国家中159个国家的BC发病率为第1位,其发病和死亡均为女性癌症首位,发病率和死亡率分别为47.8/10万和13.6/10万^[2]。中国女性BC患者每年增加约30.4万例,发病率逐年上升,且近年来其发病年龄日益年轻化^[3-4]。目前现代医学对BC主要以手术、化疗、放疗、靶向治疗、内分泌治疗和免疫治疗为主^[5],但这些治疗手段存在一定的不良反应与耐药性,许多患者身体、心理上难以承受,延迟或停止治疗计划,极大影响治疗预期效果^[6]。近年来,随着现代科学和中西医结合治疗肿瘤技术的发展,中医药与BC现代医学治疗结合也更加紧密^[7]。中医认为BC的病因病机在于机体长期正气不足的状态,加上外感邪气、气机运行不畅、热毒蕴结等多种因素综合演化为气血瘀滞、痰浊邪毒瘀阻、蕴毒成瘤,最终导致肿瘤的发生和发展。其治法以健脾益肾、活血化瘀、调畅气机、化痰散结、调摄冲任为主^[8-9],目前中医药在直接与辅助治疗BC方面都取得了一定进展^[10]。但中药汤剂煎煮过程复杂耗时且不便携带保存^[11],与之相比,中成药是以中药材为原料,以中医理论为指导,结合现代制药技术制成的中药制品,口服中成药便于携带保存、服用不受场地设备、医护技术条件的限制。但查阅现行《国家基本药物目录》(2018年版)、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(2020年版)、《中华人民共和国药典》(2020年版)(后文均简称三大目录)发现并未根据BC病种对中成药进行分类。而口服中成药作为中成药的重要组成部分,广泛用于临床BC的治疗^[12],但目前仍缺少对此类临床研究证据

的整体分析和把握^[13],对于临床证据的整体分析,方法学上多以系统评价和Meta分析为主,但当研究设计类型多样,缺乏重叠变量时则不能进行系统评价^[14]。当遇到较新的领域,研究者不明确需探索的研究点时,系统评价也难以开展,而概况性综述(scoping review)作为一种新兴的热门知识综合形式则能有效解决这些问题^[15-17],其系统地搜索、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相关研究中的差距,并能为未来的研究重点和政府决策提供循证根据。本研究通过全面检索各大数据库建库至今口服中成药治疗BC的相关文献,利用概况性综述这一方法学描述该领域的研究现状、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,指导临床BC中成药的合理应用;同时也为国家医保政策制定与修改提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究主题确定 首先在国际疾病分类(ICD)-10病名和中医优势病种中筛选并确定本次研究疾病——BC;由研究小组成员及指导老师共同商讨决定研究为口服中成药为主的临床研究,最终确定本次研究主题为口服中成药治疗BC的临床研究证据的概况性综述。

1.2 中成药来源及检索策略 首先通过计算机在三大目录及药智数据库中中成药处方数据库直接检索主题词,检索词主要为“乳腺癌、乳岩、乳癌、乳腺恶性肿瘤、尔岩、乳石痈、石榴翻花疮、breast cancer、BC”,纳入口服中成药,排除中药注射剂,外用药、自拟方;同一药名不同剂型作为一种药纳入。其次以2021年BC中西医结合诊疗共识、2020年早期BC中医辨证内治专家共识、《中医外科学》(全国中医行业十三五规划教材,张伯礼主编第10版)乳岩板块

内所提及治疗BC的成药为依据,再次检索三大目录及药智数据库并查看说明书;然后再于知网内进行专业检索,检索词主要为“乳腺癌、乳岩、乳癌、乳腺肿瘤、丸、散、颗粒、口服液、片、胶囊、合剂、袋泡剂、膏”,检索时间为2016年8月17日至2021年8月17日。检索到的中成药再次转入三大目录及药智数据库排查。排除中药注射剂,外用药、自拟方、重复药物、同一药物不同剂型,最终纳入68种口服中成药。问卷调查北京、沈阳、广州、长沙、成都等地三甲医院的高年资临床医师对68种中成药进行临床常用药分类判断。最后在药智网数据库查找并阅读药物说明书,预先设定标准化信息提取表,通过Excel表提取数据。

1.3 文献来源及检索策略 中文数据库:中国知网数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、重庆维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(CBM)。外文数据库:PubMed、Web of Science、Cochrane Library。检索时间起始于建库到2021年8月18日,检索语种为中英文。中文检索词为“乳腺癌、乳岩、乳癌、乳腺肿瘤及西黄、小金等68种中成药的常用名,英文检索词为“breast cancer、BC、Breast Neoplasm 和 xihuang、xiaojin”等68种中成药的拼音,检索方式为专业检索。

1.3.1 文献纳排标准 本研究纳入随机对照试验、非随机对照试验、回顾性研究、系统评价、Meta分析。排除重复发表、会议摘要、无法获得全文的文献。

1.3.2 文献筛选与数据提取 研究者根据预先确立的纳排标准独立筛选文献、提取资料并核对,遇到分歧时通过小组成员讨论或由第三方进行裁决。采用NoteExpress文献管理软件(版本3.2.0.7103)进行文献管理,导入文献题录进行查重,后阅读文献标题、关键词、摘要进行初筛,排除明显不符合纳入标准的文献,对可能符合纳入标准的文献阅读全文复筛,确定最终纳入文献量,同时记录排除文献原因。根据预先设定的标准化信息提取表,通过Excel表提取文献相关信息,主要提取信息内容包括题目、发表时间、诊断标准、研究类型、研究对象、人口学基线、总样本量、干预措施、结局指标等内容。

1.4 数据分析与展示 数据总结分析采用文字描述结合图表形式。其中,药物基本信息、文献比例描述采用附件表格,中成药分类描述采用思维导图和三线表,药物组成描述采用词云文字在线制作的词云图(www.ciyunwenzi.com),文献发表趋势描述、成药文献数量、基金支持分布采用origin制作的折

线图、柱状图和雷达图,结局指标分布描述由Python制作的气泡图,同时研究报告标准参考scoping review的报告规范——PRISMA-ScR声明^[18]。

2 结果

2.1 药物基本信息

2.1.1 药物筛选 通过三大药物目录、药智数据库中成药处方数据库、教材、专家共识及知网数据库,初步检索到152种中成药,初筛剔除外用药、注射剂及同一药名不同剂型83种,人工复核剔除同名同药1种,最终纳入68种中成药,药物筛选流程见图1。

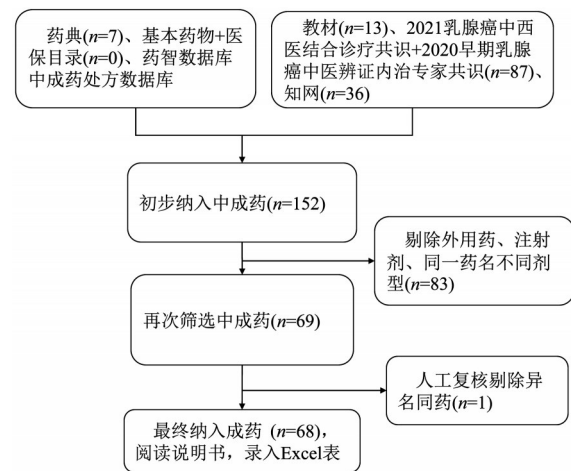


图1 药物筛选流程

Fig. 1 Chinese patent medicine screening process

2.1.2 中成药基本信息 结合三大目录和药智网数据库查找药物说明书,阅读说明书,提取信息入表,主要提取信息内容包括药名、剂型、用法频次、单价、疗程、疗程总价、药物组成,功能主治、不良反应、禁忌、注意事项以及数据库收录,药物基本信息详见增强出版内容。

2.1.3 现代医学分类、中医分类 结合专家共识及问卷调查对68种中成药进行中西医分类。现代医学分类:根据作用机制可将其分为肿瘤辅助用药和肿瘤治疗用药,具体见表1。中医分类:可具体分为清热解毒类、疏肝行气类、散结消肿类、活血化瘀类、舒筋活络类、清热凉血/止血类和补益类,见表2。

2.1.4 药物组成 68种中成药以健脾益肾、活血化瘀、清热散结类为主,其主要药物出现频次为女贞子、黄芪、当归、牡丹皮40次,牛黄、附子、白术、茯苓、白芍38次,乳香、没药36次,具体药物组成见增强出版内容。

2.2 纳入文献信息

2.2.1 文献筛选 研究最终纳入161篇文献,其中

表1 中成药现代医学分类

Table 1 Medical classification of Chinese patent medicine

西医分类	中成药
治疗作用类	西黄丸,小金丸,平消胶囊,桂枝茯苓丸,牛黄醒消丸,飞龙夺命丸(丹),镇痛口服液,消癥丸,复方斑蝥胶囊,康力欣胶囊,一粒珠
围手术期用药	生血丸,八珍丸,血府逐瘀丸,片仔癀胶囊,参苓白术散,致康胶囊,康复新液
放疗相关	贞芪扶正胶囊,犀角地黄丸,龙血竭胶囊,安多霖胶囊,增液颗粒,生脉饮,人参固本口服液,百令胶囊
联合化疗	芪珍胶囊,养正消积胶囊,华蟾素胶囊,艾愈胶囊,养正合剂,五味子颗粒,槐耳颗粒,人参养荣丸,正元胶囊,复方红豆杉胶囊,威麦宁胶囊
缓解化疗骨髓抑制	地榆升白片,生血宝合剂,归脾丸,复方皂矾丸,芪胶升白胶囊,当归补血丸,复方阿胶浆
缓解放化疗胃肠道反应	六君子丸,香砂养胃丸,左金丸,越鞠丸,四君子丸,健胃消食片,附子理中丸,乌梅丸,理中丸,苁蓉通便口服液,保和丸
缓解放化疗心脏毒性	稳心颗粒,复方丹参滴丸,芪冬颐心口服液
缓解化疗周围神经毒性	大活络丸,强力天麻杜仲丸
乳腺癌内分泌治疗相关	六味地黄丸,二至丸,丹栀(加味)逍遥丸,仙灵骨葆胶囊,杞菊地黄丸,左归丸,健脾益肾颗粒,金天格胶囊

表2 中成药中医学分类

Table 2 Traditional Chinese medicine(TCM) classification of Chinese patent medicine

分类	中成药
清热解毒类	西黄丸,牛黄醒消丸,片仔癀胶囊,芪珍胶囊
疏肝行气类	消癥丸,左金丸,乌梅丸,丹栀/加味逍遥丸
散结消肿类	小金丸,康立欣胶囊,艾愈胶囊,复方红豆杉胶囊
活血化痰类	桂枝茯苓丸,平消胶囊,复方斑蝥胶囊,一粒珠,飞龙夺命丸,复方丹参滴丸,镇痛口服液,血府逐瘀丸,康复新液,龙血竭胶囊,威麦宁胶囊,地榆升白片
舒筋活络类	大活络丸,强力天麻杜仲丸
清热凉血/止血类	致康胶囊,犀角地黄丸,槐耳颗粒
补益类	补肝肾 生血丸,百令胶囊,生血宝颗粒,苁蓉通便口服液,六味地黄丸,杞菊地黄丸,健脾益肾颗粒,仙灵骨葆胶囊,左归丸,二至丸 健脾益胃 参苓白术散,养正消积胶囊,正元胶囊,养正合剂,复方皂矾丸,六君子丸,附子理中丸,香砂养胃丸,理中丸,越鞠丸,四君子丸,保和丸,健胃消食片 健骨 金天格胶囊 益气养阴 增液颗粒,生脉饮,人参固本口服液,五味子颗粒,稳心颗粒,芪冬颐心口服液, 益气养血 当归补血丸,归脾丸,安多霖胶囊,复方阿胶浆,人参养荣丸,芪胶升白胶囊,贞芪扶正胶囊,八珍丸

包括140篇随机对照试验、5篇Meta评价、1篇系统评价、11篇回顾性研究、4篇非随机对照试验。68种中成药治疗BC的病例对照研究、系统评价再评价、网状Meta分析文献0篇,具体文献筛选流程图见图2。

2.2.2 文献发表趋势 68种口服中成药治疗BC的文献主要发表于2000年至2021年期间,总体呈上升的趋势,可见随着国内外中医药临床研究的热潮,对中成药治疗BC的临床研究日趋增多,但近年来有下降的趋势,见图3。

2.2.3 中成药文献占比 68种中成药仅检索到33类成药有符合纳入标准的相关文献,且以西黄

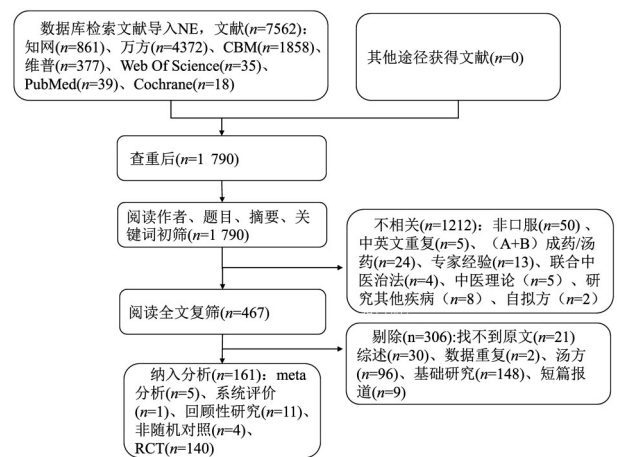


图2 文献筛选流程

Fig. 2 Literature screening flow chart

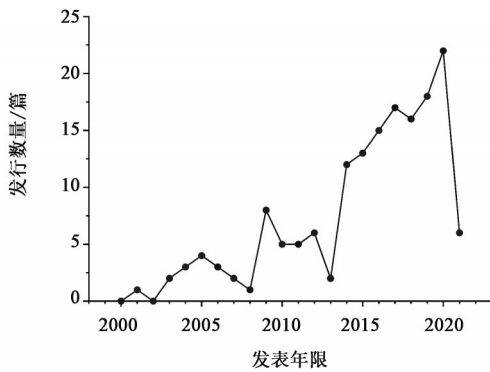


图3 文献发表趋势

Fig. 3 Literature publishing trend

丸、槐耳颗粒2种中成药的研究居多,33种中成药文献频数分布见图4,各个中成药治疗BC的文献发表量所占比例差异较大,文献发表占比详见增强出版内容。

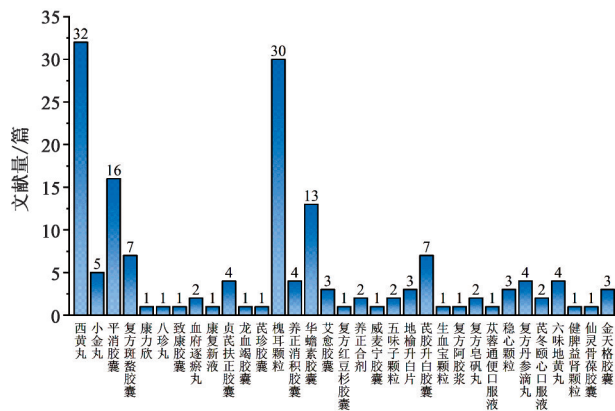


图4 33种中成药文献频数分布

Fig. 4 Frequency distribution of 33 kinds of Chinese patent medicine literature

2.2.4 纳入文献基金支持占比 在纳入的文献报道中,申报者受支持的上市研究报道为0篇,基金支持为研究者自发申请的有36项,占纳入研究的22.98%,均有课题编号,主要以地方省部级基金支持为主,来源为国家自然科学基金的有4项,占纳入文献的2.48%;教育部课题研究有1项,占比0.62%;地方省部级基金支持的为26项,占比16.15%。从具体药物来看,西黄丸与槐耳颗粒的基金支持比例最多,其余中成药基金支持较少,见图5。

2.2.5 随机对照试验不同干预措施占比 纳入的临床研究中,文献研究类型主要集中于临床随机对照试验,其干预方式主要为中成药结合化疗、中成药结合内分泌治疗,见表3。

2.2.6 文献结局指标分析 研究结果显示,文献内

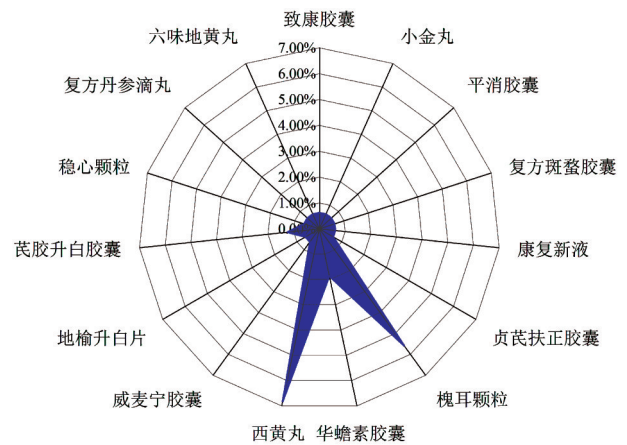


图5 纳入文献基金支持占比

Fig. 5 Proportion of fund support for included literature

表3 纳入随机对照试验比较类型

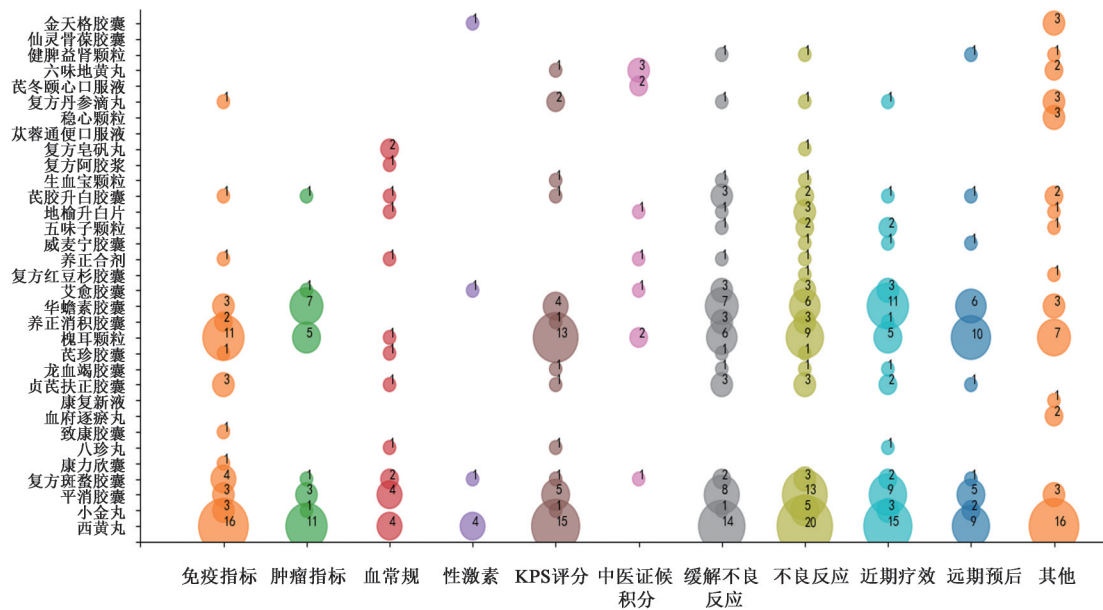
Table 3 Included randomized controlled trial comparison types

总类	频数/篇	占比/%
中成药+化疗药物 VS 化疗药物	99	70.71
中成药+靶向药物 VS 靶向药物	2	1.43
中成药+内分泌治疗 VS 内分泌治疗	17	12.14
中成药+放疗 VS 放疗	3	2.14
中成药+其他 VS 其他	12	8.57
中成药 VS 其他	3	2.14
中成药 VS 空白对照	3	2.14
中成药 VS 安慰剂	1	0.71

出现的结局指标频次排名依次为不良反应、缓解不良反应、近期疗效、免疫指标、Karnofsky评分、远期预后、肿瘤指标、血常规、中医证候积分、性激素及其他结局评价。近期疗效,参考WHO实体瘤疗效评价标准(1981年);实体瘤临床疗效评价标准(RECIST)1.1(2009年修订版);远期预后,参考2021年BC中西医结合诊疗共识,无病生存期(DFS)、无进展生存期(PFS)、总生存时间(OS);不良反应,参考美国国家卫生研究院(NIH)常见不良事件通用术语标准(CTCAE),其他结局指标包括心电图、计算机断层扫描术(CT)、磁共振成像(MRI)检查、骨密度骨代谢等临床检验及健康调查简表(SF-36)、视觉模拟评分(VAS评分)等,文献结局指标气泡图见图6。

3 讨论

概况性综述通过整合多种临床研究证据,识别现有文献中的差距指导未来研究,发掘足够深度的文献补充系统综述的领域^[19-21]。研究对三大目录及药智数据库中治疗BC的68种口服中成药进行梳理,利用可视化图表展示中成药的特点,对口服中



横坐标表示临床研究结局指标;纵坐标表示中成药种类;圆圈大小表示临床结局指标中该中成药的文献量

图6 文献结局指标气泡

Fig. 6 Bubble chart of outcomes in literature

成药治疗BC的临床研究的基本特征、干预措施、结局指标等进行综合分析,总结口服中成药治疗BC的临床研究现状,为后续研究提供一定的资料参考。

BC是一种高度异质性疾病,不同分子分型的BC生物学特性大不相同,不同患者对治疗的反应和预后也显示明显的不同^[22-24],这给BC的预后判断和个体化治疗提出了挑战。Luminal型BC占全部BC的60%~70%,此型为雌激素依赖性BC^[25],更易向骨、肝转移。中医认为此多与冲任失调、肝肾不足有关,对68种中成药的组成和文献进行分析,发现此型此证候的BC多用女贞子、墨旱莲、淫羊藿、附子、山茱萸、蟾蜍、麝香等药物调畅冲任,补益肝肾。三阴性BC与其他亚型的BC相比,其侵袭力强,恶性程度高^[26],易复发转移,且更易向肺和脑转移。三阴性BC的病机多是本虚标实,因虚致实,虚者以肝、脾、肾不足多见;实者以痰、毒、瘀互结为主,而痰毒流窜之处,即是转移之处。分析成药和文献发现此类BC主要应用茯苓、黄芪、川芎、乳香、陈皮、半夏等药味,治以健脾益肾、活血化瘀。表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性BC指HER-2基因过表达的BC,更易向肺和脑转移^[27-28],病机特点为虚、痰、瘀,治以扶正化痰祛瘀,可选用虫类药物活血化瘀祛风痰,治疗常用含血蝎、土鳖虫之类的中成药。可见不同分型的BC其生物学特性对中医药的辨证论治具有重要意义,临床诊疗应注意参考来辨病辨

证。口服中成药治疗BC的临床研究近年来取得了一定进展,但目前还存在以下一些问题。

3.1 文献数量质量问题 成药与成药之间文献数量差距悬殊,消癥丸、镇痛口服液、牛黄醒消丸、一粒珠、飞龙夺命丸(丹)等14种成药各类研究均缺乏,但研读其药物说明书,书内明确提及该药可用于BC治疗,但临床研究极少可能是因为临床医生应用较少、毒副作用较大等。桂枝茯苓丸、生血丸、参苓白术散、片仔癀胶囊等21种药物的研究主要集中在汤药、基础实验、专家经验、中医理论阐述等方面,由于本研究只展示口服中成药对BC的临床研究,所以未纳入,这对研究的结果有一定影响。

161篇文献中,SCI类文章有4篇,核心期刊类文章35篇。纳入的研究均为研究者自发申请的成药研究,未报道新药上市后的临床研究。随机对照试验中有43项研究报道随机方法为随机数字表,其偏倚风险较低;有7项研究按诊疗顺序、3项研究以治疗方式不同、2项研究按患者意愿分组,其偏倚风险较高;有58项研究仅报道“随机”分组,其偏倚风险为不清楚;有16项报道未明确提及随机分组方法。由于抗肿瘤药物的特殊性,多数文献未具体提及盲法。无1篇文献提及临床试验注册情况,少数文章记录了整个过程脱落的病例数量;仅37篇研究对患者进行了随访;其他偏倚主要评估基线资料信息,部分纳入研究未明确报告疾病TNM分期,可能会对结果造成一定偏倚。以上问题可见临床试验

的设计和统计学质量的控制还存在诸多不足,口服中成药治疗BC的高质量的临床证据还比较缺乏。

针对以上文献质量问题,警醒研究者应加强相应学习工作,尤其中医药研究者应多角度、全方面地加强对随机对照研究的认识^[29-31],认真学习临床研究设计相关知识,重视随机化方法、盲法、分配隐藏、样本量估算等重要方法学条目,在方法学上减少偏倚,提高临床研究证据的可靠性。同时注重不同疾病治疗合理安排必要试验内容,例如肿瘤患者的随访,只有好的临床设计才有利于提高临床研究质量。

3.2 临床研究结局指标有待规范 中医药的结局指标一直是中医药临床研究的重要组成部分^[32],但纳入研究的结局指标评价还存在。以下一些问题,对于结局指标的选取还有待规范。

3.2.1 结局指标的选择 161篇文献中有65项研究将客观缓解率(ORR)作为结局指标之一,其中4项研究将客观缓解率作为唯一评价指标,当为加快药物上市时会以ORR替代终点结局指标,但本次纳入的研究并非以加快药物上市为主要目的。ORR在于反映瘤体缓解的大小、时间及达到完全缓解的百分比,适用于可测肿瘤^[33],而161篇报道中极少有研究提出实际瘤体大小改变情况。且过度采用百分率似的指标,将连续性变量转化为百分率抹除了原始数据^[34],严重影响了研究价值及数据再利用,在评价中医药疗效时较为笼统也难以体现中医药学科特色。仅37篇研究报道了PFS、DFS、OS等终点指标,可见对于生存时间指标的展示还不够,研究中成药多与放化疗联合使用,为观察成药的抗癌效果和缓解放化疗毒性,可选择OS、PFS、DFS等时间指标作为终点指标。至于血液及体液生化标志物应仅作为复合结局指标的一部分。在BC姑息治疗类研究中,Karnofsky等生活质量评分表则十分必要。

3.2.2 必要结局指标未展示 161篇文献仅7篇研究结局提及激素及受体水平,BC内分泌治疗的文献中仅1篇研究结局提及激素水平。而BC的内分泌治疗主要侧重于BC患者激素的观察^[35],临床上对于起始接受他莫昔芬治疗的患者,需要进行激素水平监测来明确何时达到绝经后状态^[36],及时更改为芳香化酶抑制剂(AI)治疗,可见激素水平监测对于这类BC治疗的重要性,所以这类试验结局有必要报道激素等水平的变化。仅11项研究将中医证候积分作为临床结局指标,从整体来看,这并不利

于凸显中医药临床研究的特色,中医药类临床研究除了在结局评价中应注重中医诊疗思维,同时在纳排标准、干预策略、治疗过程中也需关注中医证候学改善情况,这才能让中医治疗方式有理有据,明确治疗的价值。

评价中成药对BC的治疗作用,应选择合适且必要的结局指标。应以患者的生存期延长和或生命质量(QOL)改善作为主要疗效指标,同时瘤灶缩小或持续稳定等为前提条件;评价中成药对BC的辅助治疗作用,应明确辅助治疗的具体方向,在不影响常规治疗方法(如手术、放化疗等)疗效的前提下,评价预防或减轻肿瘤治疗所致不良反应的作用,着重阐明作用在何种层面。对于改善肿瘤症状的疗效评价应采用公认的量表和评价标准。针对诸多结局指标域,应根据试验目的选择核心结局指标,而后严格确定标准,创立独立的评估小组,制定分析计划并实施。

4 不足与展望

本研究还存在一些需要改进的地方:对于中成药的筛选还有待精简,对于药物的经济性评价、患者基线资料的相似度未单独罗列,同时概况性综述的文献质量评价也未有特定规定和标准。概况性综述这门方法学还需结合真实世界研究、大数据、人工智能等现代技术不断发展,而中医药研究的循证之路还任重而道远。

[利益冲突] 本研究不存在任何利益冲突。

[致谢] 特别感谢以下4位临床医师对本文写作的大力支持(此排名不分先后)。

岳利峰 北京东直门医院
李卓虹 成都中医药大学附属医院
崔丹阳 人民解放军北部战区总医院
宁鹤丽 湖南省中医药研究院附属医院

[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] 曹毛毛,陈万青. GLOBOCAN 2020全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2021, 13(3):63-69.
- [3] 闵淑慧,胡依,郭芮绮,等. 1990—2019年中国女性乳腺癌疾病负担及变化趋势分析[J]. 现代预防医学, 2021, 48(16):2941-2945, 2956.
- [4] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med

- J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [5] BHUSHAN A, GONSALVES A, MENON J U. Current state of breast cancer diagnosis, treatment, and theranostics[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5): 723
- [6] BURGUIN A, DIORIO C, DUROCHER F. Breast cancer treatments: Updates and new challenges[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(8): 808
- [7] 裴晓华, 彭艳梅. 中医药治疗恶性肿瘤70年[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2019, 11(5): 305-308.
- [8] 陈前军, 裴晓华. 早期乳腺癌中医辨证内治专家共识[J]. *现代中医临床*, 2020, 27(3): 5-8.
- [9] 王鹏波, 代云云, 董涵, 等. 中医药干预乳腺癌治疗的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(7): 235-243.
- [10] 李雯静. 中医治疗乳腺癌用药规律的研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2018.
- [11] 王俊杰, 李益萍, 沈岚, 等. 中药临方颗粒剂的特点与发展设想[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(15): 3746-3752.
- [12] 来保勇, 吕灵艳, 赵静, 等. 10种口服中成药联合化疗治疗乳腺癌的网状Meta分析[J]. *中草药*, 2021, 52(21): 6609-6624.
- [13] 杨葛亮. 中医药在恶性肿瘤治疗中应用现状的流行病学研究及文献质量评价[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [14] COLQUHOUN H L, JESUS T S, O'BRIEN K K, et al. Study protocol for a scoping review on rehabilitation scoping reviews[J]. *Clin Rehabil*, 2017, 31(9): 1249-1256.
- [15] 施树珍, 葛龙, 李伦, 等. Scoping Review 研究主题分析[J]. *中国药物评价*, 2018, 35(5): 325-328.
- [16] TRICCO A C, LILLIE E, ZARIN W, et al. A scoping review on the conduct and reporting of scoping reviews[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2016, 16: 15.
- [17] MUNN Z, PETERS M, STERN C, et al. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2018, 18(1): 143.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] PETERSON J, PEARCE P F, FERGUSON L A, et al. Understanding scoping reviews: Definition, purpose, and process[J]. *J Am Assoc Nurse Pract*, 2017, 29(1): 12-16.
- [21] LOCKWOOD C, DOS SANTOS K B, PAP R. Practical guidance for knowledge synthesis: Scoping review methods[J]. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*, 2019, 13(5): 287-294.
- [22] FUMAGALLI C, BARBERIS M. Breast cancer heterogeneity[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(9): 1555.
- [23] BORRI F, GRANAGLIA A. Pathology of triple negative breast cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 72: 136-145.
- [24] KALINOWSKI L, SAUNUS J M, MCCART REED A E, et al. Breast cancer heterogeneity in primary and metastatic disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1152: 75-104.
- [25] 唐晓铭. 乳腺癌内分泌治疗后不良反应的中医证治规律研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [26] ABRAMSON V G, LEHMANN B D, BALLINGER T J, et al. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy[J]. *Cancer*, 2015, 121(1): 8-16.
- [27] 冯文龙. Her-2阳性乳腺癌临床病理学特征与中医证型的相关性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [28] 邱瑞瑾. 中医辨证治疗HER-2阳性乳腺癌的前瞻性队列研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [29] 高敬书, 吴效科, 王宇, 等. 中医药临床试验质量控制体系的构建与运行[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(12): 6177-6181.
- [30] 杨葛亮, 梁伟林, 张威. 中医药治疗恶性肿瘤临床研究的10年文献质量评价[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2021, 3(2): 90-94.
- [31] 龙德怀, 刘建平, 刘红旭. T1级中医药科技期刊2018年发表的随机对照试验质量评价[J]. *中医杂志*, 2021, 62(11): 956-960.
- [32] 符宇, 邵明义, 赵瑞霞, 等. 基于中医证据的中医临床疗效评价方法探讨[J]. *中医杂志*, 2020, 61(13): 1124-1129.
- [33] 唐健元, 马莉, 张磊. 欧美肿瘤药物评价策略简介及思考[J]. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30(10): 798-800.
- [34] 张英英, 申晨, 张颖, 等. 以"总有效率"作为中医药疗效评价指标存在的误区[J]. *中国药物评价*, 2020, 37(5): 337-340.
- [35] 崔玉. 中医药防治乳腺癌内分泌治疗相关不良反应的Meta分析与用药规律挖掘[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [36] 陆劲松. 《中国绝经前女性乳腺癌患者辅助治疗后绝经判断标准及芳香化酶临床应用共识》解析[C]//武汉乳腺癌国际学术研讨会《肿瘤防治研究》乳腺癌高峰论坛论文集. 武汉: 出版者不详, 2012: 23-27.

[责任编辑 王鑫]