

· 数据挖掘 ·

## 复方苦参注射液治疗癌性疼痛的系统评价

黄奕雪<sup>1,2</sup>, 郭玉明<sup>2\*</sup>, 桑秀秀<sup>1,2</sup>, 沈宏辉<sup>2</sup>, 马骁<sup>2</sup>, 刘士敬<sup>3</sup>, 肖小河<sup>2,3\*</sup>

(1. 承德医学院, 河北承德 067000; 2. 解放军第 302 医院 全军中医药研究所, 北京 100039;  
3. 解放军第 302 医院 中西医结合肝病诊疗与研究中心, 北京 100039)

**[摘要]** **目的:**评价复方苦参注射液治疗癌性疼痛的有效性和安全性,为临床合理用药和中药注射剂深入研究提供依据。**方法:**计算机检索复方苦参注射液治疗癌性疼痛的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),无盲法和语言限制;根据 Cochrane 中心推荐的方法进行文献质量评价,对随机对照试验进行方法学质量评估;运用 Review Manager 5.3 软件对复方苦参注射液的安全性及有效性进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 21 篇随机对照试验,包括 1 903 个患者,其中 12 篇文献按照治疗组联合止痛药的不同分组进行 Meta 分析。复方苦参注射液联合西药止痛药,与单独使用西药止痛药相比,在疼痛缓解率方面,合并效应量相对危险度(RR)和 95% 的可信区间(CI)分别为[ $n = 1\ 115$ ,  $RR = 1.15$ , 95% CI(1.09, 1.21),  $P < 0.000\ 01$ ]。在不良反应方面,合并效应量 RR 和 95% CI 分别为便秘[ $n = 481$ ,  $RR = 0.50$ , 95% CI(0.33, 0.78),  $P = 0.002$ ], 恶心[ $n = 421$ ,  $RR = 0.49$ , 95% CI(0.24, 0.99),  $P = 0.05$ ], 呕吐[ $n = 208$ ,  $RR = 0.33$ , 95% CI(0.09, 1.17),  $P = 0.09$ ], 排尿困难[ $n = 268$ ,  $RR = 0.38$ , 95% CI(0.09, 1.60),  $P = 0.19$ ]。无严重不良事件发生。**结论:**复方苦参注射液联合止痛药对于癌痛的疗效优于单纯使用止痛药,且能够辅助降低单纯使用止痛药的不良反应;虽然近年来 RCTs 研究的数量和质量有逐年提高的趋势,但仍需从临床试验设计的科学性、报告的规范性诸多环节提高研究水平。

**[关键词]** 复方苦参注射液; 癌性疼痛; 系统评价; Meta 分析

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)02-0172-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016020172

## Systematic Review of Efficacy of Compound Kushen Injection in Relieving Cancer-related Pain

HUANG Yi-xue<sup>1,2</sup>, GUO Yu-ming<sup>2\*</sup>, SANG Xiu-xiu<sup>1,2</sup>, SHEN Hong-hui<sup>2</sup>,  
MA Xiao<sup>2</sup>, LIU Shi-jing<sup>3</sup>, XIAO Xiao-he<sup>2,3\*</sup>

(1. Chengde Medical College, Chengde 067000, China;

2. China Military Institute of Chinese Materia Medica, 302 Military Hospital, Beijing 100039, China;

3. Integrative Medicine Center, 302 Military Hospital, Beijing 100039, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of compound Kushen injection for cancer-related pain, and provide information for clinical application and traditional Chinese medicine (TCM) injection research. **Method:** Computer retrieval of randomized controlled trials (RCTs) on compound Kushen injection for cancer-related pain was done. No language or blinding restriction was used. Quality of the literature and methodological quality of RCTs was assessed According to the methods recommended by Cochrane center. RevMan 5.3 was used for Meta-analysis on the efficacy and safety of compound Kushen injection. **Result:** The 21

**[收稿日期]** 20150601(017)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81330090)

**[第一作者]** 黄奕雪, 硕士, 从事临床中药学的研究, Tel:15624974320, E-mail:yixue\_huang@126.com

**[通讯作者]** \* 郭玉明, 博士, 助理研究员, 从事中医药临床评价的研究, Tel:010-66933325, E-mail:guoyuming\_0520@126.com;

\* 肖小河, 研究员, 博士生导师, 从事临床中药学的研究, Tel:010-66933322, E-mail:pharmacy302@126.com

randomized controlled trials were included in the study, involving 1 903 patients, and 12 literature were used for Meta-analysis according to different treatment groups combined with analgesic. Compared with the western analgesic alone, compound Kushen injection combined with western analgesic had the following relative risk (RR) and 95% CI were [  $n = 1\ 115$ ,  $RR = 1.15$ , 95% CI (1.09, 1.21) ],  $P < 0.000\ 01$  ]. In respect of adverse effects, the combined effects showed that the RR and CI were as follows: constipation [  $n = 481$ ,  $RR = 0.50$ , 95% CI (0.33, 0.78),  $P = 0.002$  ], nausea [  $n = 421$ ,  $RR = 0.49$ , 95% CI (0.24, 0.99),  $P = 0.05$  ], vomit [  $n = 208$ ,  $RR = 0.33$ , 95% CI (0.09, 1.17),  $P = 0.09$  ], dysuria [  $n = 268$ ,  $RR = 0.38$ , 95% CI (0.09, 1.60),  $P = 0.19$  ]. There were no serious adverse events. **Conclusion:** Compound Kushen injection combined with western analgesic had better efficacy than analgesic alone, and could assisted to reduce the adverse events of analgesic. Although in recent years, the quantity and quality of RCTs have a tendency to increase year by year, the research level remains to be enhanced through scientific design and normative report.

[ **Key words** ] compound Kushen injection; cancer-related pain; systematic review; Meta-analysis

在众多的癌症患者中,疼痛是最主要的临床症状,全世界癌症患者中 30% ~ 50% 伴有不同程度的疼痛,每天至少有 500 万癌症患者尤其是晚期癌症患者在遭受疼痛折磨<sup>[1]</sup>,它严重的影响了患者的生活质量。据报道,几乎一半的疼痛具有发作非常迅速 (< 5 min),持续时间短 (< 15 min) 的特征;44% 的疼痛患者发生疼痛时不可预知<sup>[2]</sup>。缓解癌性疼痛对于改善癌症患者生存质量、延长癌症患者生命具有重要意义。

目前癌痛的西医治疗方法主要是在抗肿瘤治疗基础上加药物三阶梯止痛法、生物治疗、神经阻滞治疗等<sup>[3]</sup>,常用的止痛药物有奥施康定、即释吗啡片、美施康定等。虽然止痛疗法迅速但仍有大部分患者难以忍受癌痛,甚至严重影响了生活质量,且常有胃肠道反应、耐药性、药物依赖性等不良反应。中药则在缓解癌性疼痛方面表现出治疗效果良好、不良反应少的优势。其中,复方苦参注射液被发现具有治疗癌痛的潜在功效,取得了前所未有的关注。复方苦参注射液属于国家医保乙类药物,包含苦参和白土苓 2 种药物的提取物,其主要成分是氧化苦参碱和苦参碱,于 1992 年被国家食品药品监督管理局认可为治疗癌症的治疗方法。此后,复方苦参注射液被广泛应用于各系统脏器癌性疼痛的治疗。

迄今,有大量评价复方苦参注射液治疗癌痛的有效性和安全性的临床研究,因此,亟需采用系统评价或 Meta 分析的方法对现有临床研究数据及相关结论进行总结、归纳,以便为指导临床应用和基础研究提供有效证据。然而,由于现有临床研究多数质量比较低,导致既往的系统评价质量不高或发生偏倚。既往发表的相关系统评价<sup>[4-7]</sup> 仅仅是针对肺癌、肝癌、胃癌等单一疾病或脏器癌痛的疗效评价,

尚无复方苦参注射液联合止痛药中西医结合协同发挥止痛作用的相关研究。因此,笔者参照 2009 年发表的系统综述和荟萃分析优先报告的条目 (preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analysis, PRISMA)<sup>[8]</sup>,对复方苦参注射液治疗癌性疼痛进行系统评价,严格按照一致的受试对象、干预措施、对照药物进行药物疗效的判定,尤其是对不良反应进行了 Meta 分析,增加了对复方苦参注射液安全性评价的分析,规范、提升 Meta 分析的纳入标准,以期获得更为客观的有效性评价及安全性评价。从而为临床的合理治疗提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 纳入文献标准

1.1.1.1 研究类型 癌症疼痛患者相关的随机对照试验 (RCT),不考虑是否使用盲法、发布状态及语种限制。能获得原文 (包含疗效评价指标) 或分析所需的准确数据。

1.1.1.2 研究对象 所有受试者需确诊为癌症患者,并伴有疼痛症状,不考虑性别种族和国籍的区分。

1.1.1.3 干预措施 治疗组接受复方苦参注射液和西药止痛药治疗,对照组仅接受西药止痛药治疗。

1.1.2 排除文献标准 综述、非临床研究和个案报道等;实际采用的随机方法错误;治疗组或对照组中的一方联合使用其他中草药或者针刺疗法;未找到结果的测量指标和重复引用的研究。

1.2 结局指标 主要结局指标:疼痛缓解率。疼痛强度的减少通过数值评定量表 (NRS),视觉模拟评分 (VAS) 或口头评定量表测量。

次要结局指标:不良反应。包含治疗组、对照组

服药后出现的各种不良反应的记录。

**1.3 检索策略** 计算机检索中国生物医学期刊数据库 (CBM), 中国期刊全文数据库 (CNKI), 中文科技期刊数据库 (VIP), 万方数据库, PubMed 以及 Cochrane Library, 无语言限制。

英文检索式 #1 (cancer) AND Kushen injection Limits: Human, Randomized Controlled Trial; #2 (neoplasm) AND Kushen injection Limits: Human, Randomized Controlled Trial。Cochrane Library 英文检索词分别为 cancer or neoplasm \$ [ \$ indicates truncation], pain, and Kushen injection, 限定条件为 RCT, human。

CBM 检索主题为“苦参注射液”, 限定条件为“随机对照试验”; “人类”。CNKI, VIP 以“苦参注射液”, “岩舒”, AND “疼痛”为检索词, 采取主题词检索和自由词检索结合的方式, 并根据文献中的参考文献进行文献追溯。万方数据库检索式: (title = “苦参注射液” OR title = “岩舒” OR keywords = “苦参注射液” OR keywords = “岩舒” OR abstract = “苦参注射液” OR abstract = “岩舒”) AND (title = “癌症” OR keywords = “癌症” OR keywords = “癌症”) AND (abstract = “随机”)。

### 1.4 文献筛选与质量评价

**1.4.1 文献筛选** 第一阶段由 2 名研究者对原始纳入文献独立进行手工筛选, 主要阅读文献标题, 摘要、关键词, 排除非 RCTs, 重复发表或雷同文献, 数据不清且无法获得原文的文献; 第二阶段进行全文阅读, 筛选纳入 Meta 分析的研究。2 名研究者筛选文献过程中如若存在差异, 由第 3 名研究者根据纳入标准独立判断, 仍然未能达成统一意见再行讨论解决。

**1.4.2 质量评价** 根据 Cochrane 协作网偏倚风险工具, 使用 7 个条目标对随机对照试验的方法学质量进行独立评估, 内容包括: 随机序列的生成, 随机序列的隐藏, 受试者或者研究者盲法, 结局评价者盲法, 不完整的结局数据, 选择性报告结局和其他方面的偏倚。

**1.5 数据析取** 由 2 名研究者按照预先确定的数据库进行数据析取, 主要包含基线情况、干预措施、疗效结果等。数据析取不一致之处核对原文献, 或讨论解决, 必要时联系作者。

**1.6 统计学分析** 应用 Cochrane 协作网提供的 Review Manager 5.3 进行 Meta 分析。采用  $\chi^2$  检验并计算统计量  $I^2$  对纳入研究的数据进行异质性分

析, 若组间无异质性 ( $P > 0.10, I^2 \leq 50\%$ ) 则采用固定效应模型分析; 反之, 则采用随机效应模型分析。计数资料用相对危险度 (RR) 和 95% 可信区间 (CI) 表示。

## 2 结果

**2.1 纳入研究文献的筛选** 共检索到相关文献 435 篇, 将所有题录逐一人工检查后, 剔除重复文献 204 篇; 通过阅读题目和摘要, 剔除 64 篇与研究不相关的文献; 复筛通过阅读原文, 剔除非随机对照试验 38 篇, 剔除 16 篇数据不完全文献, 剔除 5 篇联合其他中药的研究, 以及 87 篇与纳入标准的治疗手段不符的文献, 最终得到 21 篇随机对照试验纳入本系统评价。见图 1。

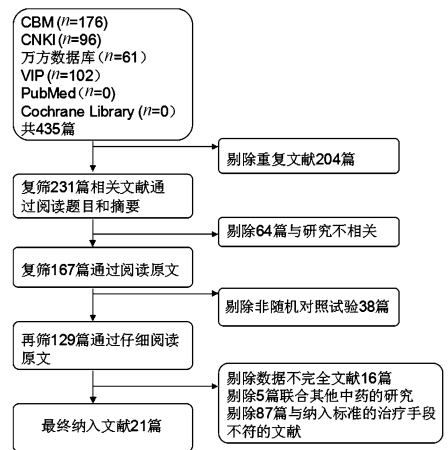


图 1 文献的筛选和纳入流程

Fig. 1 Flow chart of literature retrieval and selection

**2.2 纳入研究的基本情况与方法学质量评估** 最终有 21 篇随机对照文献纳入本次研究<sup>[9-29]</sup>, 涉及 1 903 名受试者, 年龄 20 ~ 83 岁, 疗程 5 ~ 28 d。所有纳入文献均表明采用随机分配; 其中, 有 5 个研究对随机序列的产生方法进行了描述<sup>[9-10, 15, 25, 27]</sup>; 有 1 个研究对盲法进行描述<sup>[10]</sup>; 2 个研究对退出病例进行过描述<sup>[9-10]</sup>; 14 篇交代了不良反应<sup>[9-10, 12, 14, 16-18, 21-24, 26, 28-29]</sup>。所有研究均未报告随机隐匿及随访情况。4 个研究交代了知情同意书的获得情况<sup>[21, 24, 27-28]</sup>。纳入研究的基本情况见表 1, 方法学质量评估见表 2。

### 2.3 疗效评价结果

**2.3.1 疼痛缓解率** 21 个研究均报告了疼痛缓解率<sup>[9-29]</sup>, 但由于 9 个研究试验组和对照组的干预措施均不相同<sup>[21-29]</sup>, 存在明显异质性, 不适合进行合并分析, 其余 12 个研究根据干预措施相同<sup>[9-20]</sup>, 共分为 5 组, 进行 Meta 分析。

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Characteristics of included studies

纳入研究	例数 (治疗组/ 对照组)	年龄 (治疗组/对照组) /岁	用药情况		疗程 /d	结局指标
			治疗组	对照组		
HDL2014 <sup>[9]</sup>	57/56	56(26~73)	CKI+奥施康定+即释吗啡片	奥施康定+即释吗啡片	15	疼痛缓解有效率,不良反应,生活质量评分
XCA2011 <sup>[10]</sup>	48/47	59(45~78)	CKI+奥施康定+即释吗啡片	奥施康定+即释吗啡片	10	疼痛缓解有效率,不良反应
ZJK2012 <sup>[11]</sup>	64/60	61.2(47~78)/ 60.4(46~77)	CKI+盐酸羟考酮缓释片(奥施康定)	盐酸羟考酮缓释片	14	疼痛缓解有效率,生活质量评分,不良反应
ZYH2013 <sup>[12]</sup>	30/30	63(34~83)	CKI+盐酸羟考酮缓释片(奥施康定)	盐酸羟考酮缓释片	7	疼痛缓解有效率,不良反应
CL2012 <sup>[13]</sup>	48/48	68.2(45~84)/ 61.8(43~77)	CKI+吗啡缓释片	吗啡缓释片	14	疼痛缓解有效率
PCS2010 <sup>[14]</sup>	40/40	(37~76)/(38~75)	CKI+吗啡缓释片	吗啡缓释片	7	疼痛缓解有效率,不良反应
ZHM2014 <sup>[15]</sup>	45/45	(55.12±5.21)/ (56.21±5.19)	CKI+吗啡缓释片	吗啡缓释片	28	疼痛缓解有效率,生活质量评分
ZJ2013 <sup>[16]</sup>	65/65	68(49~78)/ 69(50~79)	CKI+美施康定	美施康定	10	疼痛缓解有效率,不良反应
ZJF2006 <sup>[17]</sup>	43/40	58.3(37~81)	CKI+美施康定	美施康定	7	疼痛缓解有效率,不良反应
ZGH2013 <sup>[18]</sup>	23/23	(63±13)/(61±14)	CKI+止痛药	止痛药	14	疼痛缓解有效率,不良反应
SQS2009 <sup>[19]</sup>	32/30	71(61~80)/ 70(60~80)	CKI+止痛药	止痛药	20	疼痛缓解有效率
OCH2011 <sup>[20]</sup>	68/68	58(30~83)	CKI+止痛药	止痛药	5~10	疼痛缓解有效率
DLH2012 <sup>[21]</sup>	31/31	60(40~72)/ 61(41~73)	CKI+芬太尼贴	芬太尼贴	12	疼痛缓解有效率,生活质量评分,不良反应
LYJ2014 <sup>[22]</sup>	35/35	62(35~76)/ 58(32~78)	CKI+盐酸曲马多胶囊 吗啡缓制剂芬太尼透皮贴	盐酸曲马多胶囊 吗啡缓制剂芬太尼透皮贴	7	疼痛缓解有效率,生活质量评分,不良反应
WDY2013 <sup>[23]</sup>	53/51	55.6(29~78)/ 54.4(31~77)	CKI+唑来膦酸+盐酸羟考酮	唑来膦酸+盐酸羟考酮	14	疼痛缓解有效率,生活质量评分,不良反应
HZJ2012 <sup>[24]</sup>	27/27	(47.25±11.57)/ (47.80±11.64)	CKI+氨酚羟考酮片	氨酚羟考酮片	14	疼痛缓解有效率
SLW2014 <sup>[25]</sup>	35/35	(56.5±11.5)/ (61.4±10.7)	CKI+氟比洛芬酯脂微球注射液	氟比洛芬酯脂微球注射液	14	疼痛缓解有效率,不良反应
YJL2012 <sup>[26]</sup>	30/30	62(35~76)/ 58(32~78)	CKI+洛芬待因片+氨酚羟考酮片+吗啡缓制剂+芬太尼透皮贴	洛芬待因片+氨酚羟考酮片+吗啡缓制剂+芬太尼透皮贴	10	疼痛缓解有效率,不良反应
QHX2013 <sup>[27]</sup>	82/80	55(22~70)/ 57(20~70)	CKI+吗啡缓释片+保肝护肝、生物反应调节剂	吗啡缓释片+保肝护肝、生物反应调节剂	28	疼痛缓解有效率,生活质量评分
HLM2011 <sup>[28]</sup>	56/60	61(35~76)	CKI+吗啡缓释片+盐酸羟考酮+芬太尼透皮贴剂	吗啡缓释片+盐酸羟考酮+芬太尼透皮贴剂	14	疼痛缓解有效率,不良反应
LBH2014 <sup>[29]</sup>	45/45	(40~72)/(38~71)	CKI+羟考酮缓释片/奥施康定	羟考酮缓释片/奥施康定	7	疼痛缓解有效率,不良反应

注:类型均为 RCT。

表 2 纳入文献的方法学质量评估

Table 2 Quality assessment of methodological of included studies

纳入研究	随机序列的生成	受试者/工作者盲法	不完整的结局数据	其他方面偏倚	纳入研究	随机序列的生成	受试者/工作者盲法	不完整的结局数据	其他方面偏倚
HDL 2014 <sup>[9]</sup>	随机数字表	未提及或不详	否	是	OCH 2011 <sup>[20]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详
XCA 2011 <sup>[10]</sup>	随机数字表	是	否	是	DLH 2012 <sup>[21]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详
ZJK 2012 <sup>[11]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详	LYJ 2014 <sup>[22]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详
ZYH 2013 <sup>[12]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详	WDY 2013 <sup>[23]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详
CL 2012 <sup>[13]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详	HZJ 2012 <sup>[24]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详
PCS 2010 <sup>[14]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详	SLW 2014 <sup>[25]</sup>	随机数字表	未提及或不详	是	未提及或不详
ZHM 2014 <sup>[15]</sup>	随机数字表	未提及或不详	是	未提及或不详	YJL 2012 <sup>[26]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详
ZJ 2013 <sup>[16]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详	QXH 2013 <sup>[27]</sup>	随机数字表	未提及或不详	是	是
ZJF 2006 <sup>[17]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详	HLM 2011 <sup>[28]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详
ZCH 2013 <sup>[18]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详	LBH 2014 <sup>[29]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详
SQS 2009 <sup>[19]</sup>	未提及或不详	未提及或不详	是	未提及或不详					

注:随机序列的隐藏均为“未提及或不详”;结局评价者盲法均为“未提及或不详”;选择性报告结局均为“否”。

2.3.1.1 复方苦参注射液 + 奥施康定 + 即释吗啡片 VS 奥施康定 + 即释吗啡片 共纳入 2 个研究, 208 名受试者; 治疗组采用复方苦参注射液 + 奥施康定 + 即释吗啡片干预, 对照组只用奥施康定 + 即释吗啡片; 纳入的 2 个研究之间无统计学异质性

(异质性检验  $\chi^2 = 0.02, P = 0.90, I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型, 其合并效应量 [RR = 1.07, 95% CI (0.98, 1.15),  $P = 0.11$ ]. 提示复方苦参注射液联合奥施康定 + 即释吗啡片与单纯用奥施康定和即释吗啡片止痛效果相当, 见图 2。

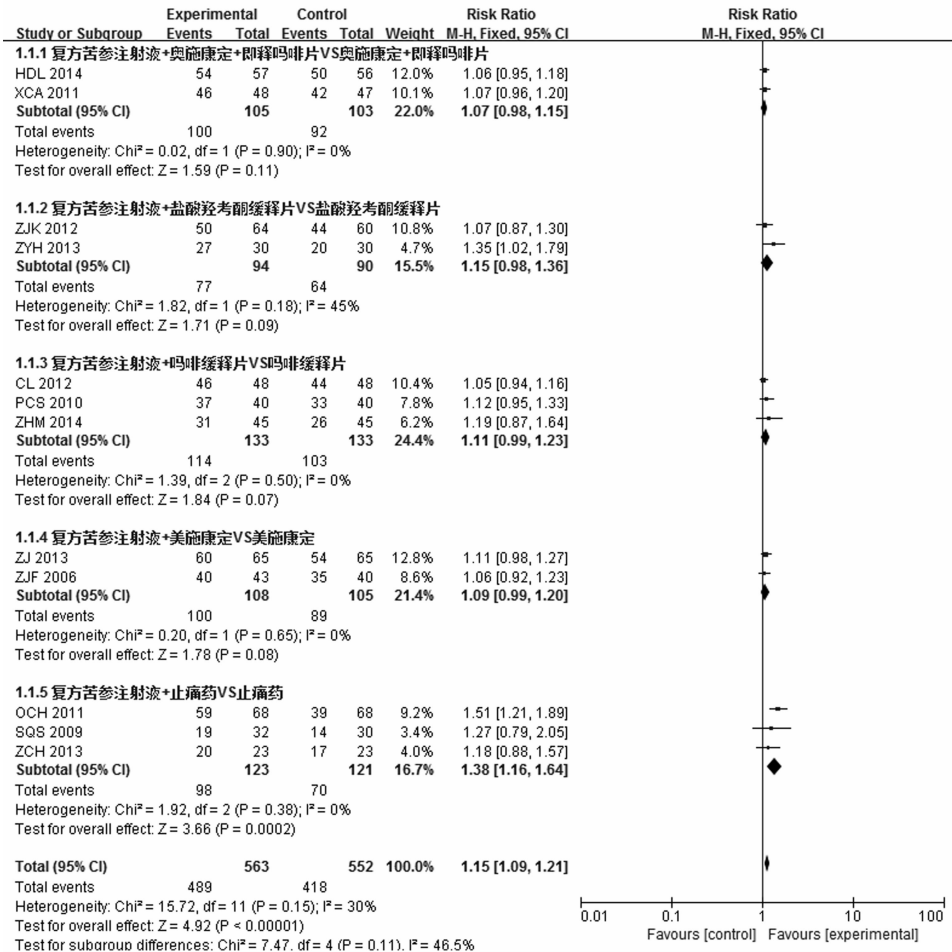


图 2 复方苦参注射液联合止痛药疼痛缓解率森林

Fig. 2 Forest plot of comparison compound Kushen injection plus analgesic versus analgesic alone: total pain relief rate

**2.3.1.2 复方苦参注射液 + 盐酸羟考酮缓释片 VS 盐酸羟考酮缓释片** 共纳入 2 个研究,184 名受试者;治疗组采用复方苦参注射液 + 盐酸羟考酮缓释片干预,对照组只用盐酸羟考酮缓释片;纳入的 2 个研究之间无统计学异质性(异质性检验  $\chi^2 = 1.82, P = 0.18, I^2 = 45\%$ ),采用固定效应模型,其合并效应量 [RR = 1.15, 95% CI (0.98, 1.36),  $P = 0.09$ ]。提示复方苦参注射液联合盐酸羟考酮缓释片与单纯用盐酸羟考酮缓释片止痛效果相当,见图 2。

**2.3.1.3 复方苦参注射液 + 吗啡缓释片 VS 吗啡缓释片** 共纳入 3 个研究,266 名受试者;治疗组采用复方苦参注射液 + 吗啡缓释片干预,对照组只用吗啡缓释片;纳入的 3 个研究之间无统计学异质性(异质性检验  $\chi^2 = 1.39, P = 0.50, I^2 = 0\%$ ),采用固定效应模型,其合并效应量 [RR = 1.11, 95% CI (0.99, 1.23),  $P = 0.07$ ]。提示复方苦参注射液联合吗啡缓释片治疗癌痛效果与单纯用吗啡缓释片相当,见图 2。

**2.3.1.4 复方苦参注射液 + 美施康定 VS 美施康定** 共纳入 2 个研究,213 名受试者;治疗组采用复方苦参注射液 + 美施康定干预,对照组只用美施康定;纳入的 3 个研究之间无统计学异质性(异质性检验  $\chi^2 = 0.20, P = 0.65, I^2 = 0\%$ ),采用固定效应模型,其合并效应量 [RR = 1.09, 95% CI (0.99, 1.20),  $P = 0.08$ ]。提示复方苦参注射液联合美施康定治

疗癌痛效果与单纯用美施康定相当,见图 2。

**2.3.1.5 复方苦参注射液 + 止痛药 VS 止痛药** 共纳入 3 个研究,244 名受试者;治疗组采用复方苦参注射液 + 止痛药干预,对照组只用止痛药;纳入的 3 个研究之间无统计学异质性(异质性检验  $\chi^2 = 1.92, P = 0.38, I^2 = 0\%$ ),采用固定效应模型,其合并效应量 [RR = 1.15, 95% CI (1.09, 1.21),  $P = 0.0002$ ]。提示复方苦参注射液联合止痛药治疗癌痛效果优于单纯用止痛药,见图 2。

**2.3.2 不良反应** 12 个研究<sup>[9-20]</sup> 中有 7 个研究<sup>[9-10,12,14,16,17,18]</sup> 都对不良反应进行了报道,主要包括便秘、恶心、嗜睡、头晕、呕吐、排尿困难、腹泻、过敏反应等。对于其中发生率较高的不良反应,本研究进行分组 Meta 分析。

**2.3.2.1 便秘** 5 篇文献<sup>[9-10,16-18]</sup> 对癌性疼痛治疗的便秘情况进行了描述。通过 Meta 分析,其异质性检验显示  $P > 0.1, I^2 < 50\%$ ,表明无异质性,采用固定效应模型分析 [RR = 0.50, 95% CI (0.33, 0.78),  $P = 0.002$ ] ,见图 3。提示复方苦参注射液联合止痛药治疗癌痛的便秘反应发生率较低。

**2.3.2.2 恶心** 4 篇文献<sup>[9-10,16-17]</sup> 对癌性疼痛治疗的恶心情况进行了描述。通过 Meta 分析,其异质性检验显示  $P > 0.1, I^2 < 50\%$ ,表明无异质性,采用固定效应模型分析 [RR = 0.49, 95% CI (0.24, 0.99),  $P = 0.05$ ] ,见图 4。提示复方苦参注射液联合止痛药治疗癌痛的恶心反应发生率较低。

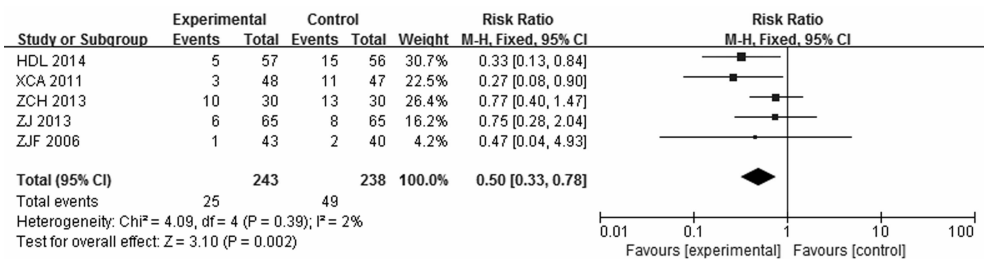


图 3 复方苦参注射液联合止痛药(便秘)发生率森林

Fig.3 Forest plot of comparison compound Kushen injection plus analgesic versus analgesic alone; adverse effects rate of constipation

**2.3.2.3 呕吐** 2 篇文献<sup>[9-10]</sup> 对癌性疼痛治疗的呕吐情况进行了描述。通过 Meta 分析,其异质性检验显示  $P > 0.1, I^2 < 50\%$ ,表明无异质性,采用固定效应模型分析; [RR = 0.33, 95% CI (0.09, 1.17),  $P = 0.09$ ] ,见图 5。提示复方苦参注射液联合止痛药治疗癌痛的呕吐反应发生率与单纯使用止痛药相当。

**2.3.2.4 排尿困难** 3 篇文献<sup>[9-10,12]</sup> 对癌性疼痛治疗的排尿困难情况进行了描述。其异质性检验显示

$P > 0.1, I^2 < 50\%$ ,表明无异质性,采用固定效应模型分析; [RR = 0.38, 95% CI (0.09, 1.60),  $P = 0.19$ ] ,见图 6。提示复方苦参注射液联合止痛药治疗癌痛的排尿困难反应发生率与单纯使用止痛药相当。

### 3 讨论

**3.1 疗效评价分析** 以复方苦参注射液联合西药止痛药作为治疗药物,5 组在疼痛缓解有效率方面

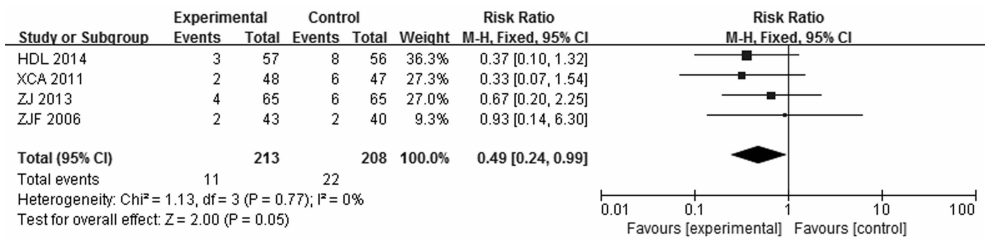


图 4 复方苦参注射液联合止痛药(恶心)发生率森林

Fig. 4 Forest plot of comparison compound Kushen injection plus analgesic versus analgesic alone: adverse effects rate of nausea

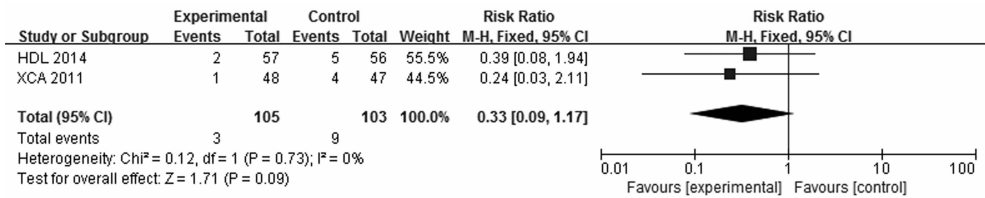


图 5 复方苦参注射液联合止痛药(呕吐)发生率森林

Fig. 5 Forest plot of comparison compound Kushen injection plus analgesic versus analgesic alone: adverse effects rate of vomit

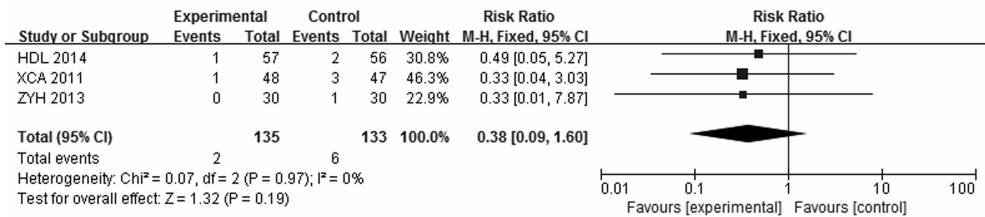


图 6 复方苦参注射液联合止痛药(排尿困难)发生率森林

Fig. 6 Forest plot of comparison compound Kushen injection plus analgesic versus analgesic alone: adverse effects rate of dysuria

的 Meta 分析结果显示,复方苦参注射液联合止痛药与单纯使用止痛药治疗癌性疼痛效果相当或较优(图 2),提示复方苦参注射液在治疗癌性疼痛方面具有潜在优势。

**3.2 不良反应分析** 所纳入研究的不良反应主要为便秘、恶心、嗜睡、头晕、呕吐、排尿困难、腹泻、过敏反应等症状。其中在便秘、恶心方面,治疗组发生率明显低于对照组,其他不良反应与对照组发生率相当。由于阿片类止痛药会对患者造成以上等不良反应<sup>[30]</sup>,现有研究及数据未对复方苦参注射液不良反应进行明确界定,可以提示复方苦参注射液不良反应轻微,耐受性较好;而与对照组相比,治疗组便秘、恶心发生率较低,提示复方苦参注射液有可能对西药止痛药具有减毒增效的潜在作用。为减少结论的偏倚,对其他发生率较低的不良反应,本研究暂不予进行 Meta 分析。

**3.3 纳入研究质量分析** 大多数纳入的研究在盲法和退出、失访等方面未予描述或研究方法学本身存在缺陷。此外,明确表述基线一致的仅有 18 个研究,这些信息不明容易引起选择性偏倚;非盲研究可

能引起实施偏倚或服药依从性下降,从而对药物疗效评价产生干扰;未涉及退出、失访方面的数据报告,可能存在退出偏倚。

**3.4 不足之处** 由于本研究纳入的 RCTs 西医止痛药物临床使用情况差异大,合并分析可行性小,缺少对癌性疼痛治疗药物有效性的全面评估,Meta 分析结果的缺失,无可避免的使复方苦参注射液治疗癌性疼痛疗效评价的准确性存在偏差。当然,尽管纳入研究的质量尚有待提高,Meta 分析的结果未能对复方苦参注射液的疗效做出确实的评价,但在改善癌性疼痛方面仍然提示其存在潜在优势。此外,未对疗效评价标准的出处或参考依据进行说明,疗效评价标准的差异和不明确也会影响对药物疗效评价的准确性。

综上所述,复方苦参注射液治疗癌性疼痛相对于西医止痛药,在缓解疼痛方面相对较好,且不良反应少,耐受性好。鉴于纳入 Meta 分析的研究均为质量多数较差,临床使用中仍需客观预测疗效。虽然近年来 RCTs 发表数量和质量有所提高,但临床研究仍应减少低水平重复,增加多中心大样本随机对

照双盲试验,将会在一定程度上提高研究结论的可靠性;此外,RCTs报告也应参照试验报告统一标准(CONSORT)<sup>[31]</sup>进一步规范,为系统评价药物疗效提供可靠素材。

[参考文献]

[1] 杜业勤,王庆全,刘晶,等. 中药复方治疗癌性疼痛的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(6): 707-710.

[2] Bao Y J, Yang L P, Hua B J, et al. A systematic review and Meta-analysis on the use of traditional Chinese medicine compound kushen injection for bone cancer pain [J]. Support Care Cancer, 2014, 22: 825-836.

[3] 王菊勇,许玲,张瑞新,等. 癌痛的中医药治疗[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(2):129-134.

[4] 崔寒尽,何浩宇,林源. 复方苦参注射液联合 NP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌的系统评价[J]. 肿瘤药理学, 2011, 1(1):72-77.

[5] Sun Q Z, Ma W L, Gao Y, et al., Meta-analysis; therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with compound kushen injection in hepatocellular carcinoma[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2012, 9(2):178-188.

[6] 尹莉,郑文岭,孙其喆,等. 复方苦参注射液联合化疗治疗胃癌疗效的荟萃分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14):325-330.

[7] 燕忠生,冯石芳,张盼,等. 复方苦参注射液联合肝动脉灌注化疗栓塞术治疗原发性肝癌的系统评价[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(5):1193-1195.

[8] Mother D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analysis [J]. Prisma PLoS Med, 2009, 6(7):e1000097.

[9] 贺冬林,冉凤鸣,臧爱华. 奥施康定联合复方苦参注射液治疗中重度癌痛的疗效观察[J]. 数理医药学杂志, 2014, 27(2):203-205.

[10] 许崇安,吴晓旭,高艳,等. 奥施康定联合岩舒注射液治疗中重度肺癌疼痛的临床观察[J]. 中国全科医学, 2011, 14(8A):2525-2527,2530.

[11] 张进科,魏有刚,方颖,等. 复方苦参注射液联合盐酸羟考酮治疗中晚期癌症疼痛的临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(17):2345-2346.

[12] 赵玉华,倪慧. 复方苦参注射液联合羟考酮缓释片治疗中晚期癌痛的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(9):52-53.

[13] 陈丽. 复方苦参注射液联合盐酸吗啡缓释片治疗重度癌性疼痛的近期疗效观察[J]. 中西医结合研究, 2012, 4(5):246-247.

[14] 潘长生. 吗啡缓释片联合复方苦参注射液治疗重度癌性疼痛的疗效观察[J]. 中国医院药学杂志,

2010, 30(18):1605-1606.

[15] 张寒梅. 复方苦参注射液治疗 45 例癌症疼痛患者的临床观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(6): 1182-1183.

[16] 赵健. 复方苦参注射液治疗癌性疼痛临床观察[J]. 天津药学, 2013, 25(1):26-27.

[17] 邹继峰,蒋重益,李仙亚. 美施康定联合复方苦参注射液治疗癌痛疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(2):226-228.

[18] 赵春花. 复方苦参注射液联合止痛药物治疗中晚期癌痛[J]. 天津药学, 2013, 25(3):13-14.

[19] 苏全胜,薛利军,林勇,等. 复方苦参注射液治疗老年晚期癌症患者疼痛临床体会[J]. 中国中医急症, 2009, 18(10):1692-1693.

[20] 欧传活,吴建语,傅博. 复方苦参注射液治疗癌性疼痛疗效观察[J]. 山东医药, 2011, 51(9):101-103.

[21] 豆利华,郭治. 芬太尼贴联合复方苦参注射液治疗晚期癌痛的疗效观察[J]. 中国药房, 2012, 23(16): 1480-1482.

[22] 刘永军,杨亚琴. 复方苦参注射液治疗肺癌疼痛患者的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2014, 22(8): 50-51.

[23] 吴大英,郭予武,吴志海,等. 复方苦参注射液联合盐酸羟考酮缓释片治疗骨转移瘤疼痛的疗效观察[J]. 广东医学院学报, 2013, 31(4):423-424.

[24] 黄振俊,张立俭. 中西药结合治疗恶性肿瘤中晚期疼痛的临床观察[C]. 北京:首届全国中医肿瘤高峰论坛, 2012.

[25] 孙立伟,任秀宝. 复方苦参注射液联合氟比洛芬酯脂微球注射液治疗中晚期癌痛的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(4):743-744.

[26] 杨继岚,沈丽达,谢琳. 复方苦参注射液治疗肺癌疼痛的临床观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(12): 254-255.

[27] 漆辉雄,杜珂. 复方苦参注射液治疗 82 例晚期癌痛患者的临床观察[J]. 重庆医学, 2013, 42(9): 1048-1050.

[28] 韩灵敏,杜利力,韩春山,等. 复方苦参注射液联合阿片类镇痛药用于肿瘤患者疼痛的临床观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(12):1124-1126.

[29] 栾宝红,张桂林,毛瑞奎. 复方苦参注射液联合盐酸羟考酮缓释片治疗重度癌性疼痛的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(8):1691-1692.

[30] 林晓泉,陈倩超. 癌症患者使用阿片类止痛药致不良反应 98 例统计分析及对策[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(24):2143-2144.

[31] Mother D, Hopewell S, Schulz K F, et al. Consolidated standards of reporting trials 2010 statement[J]. Neural Regeneration Research, 2011, 6(29):2298-2320.

[责任编辑 邹晓翠]