

沙参麦冬汤加减联合化疗治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析

韩燕鸿*, 揭珂, 张荷, 张坤永
(广州中医药大学, 广州 510405)

[摘要] **目的:**系统评价沙参麦冬汤加减联合化疗治疗非小细胞肺癌的有效性和安全性。**方法:**利用计算机检索 CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM 及 PubMed, 查找各数据库建库日起至 2015 年有关沙参麦冬汤加减联合化疗与单纯化疗治疗非小细胞肺癌的临床随机对照研究。按照纳入/排除标准筛选文献, 对纳入研究进行质量评价和数据提取, 然后采用 Revmen 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**10 个临床随机对照试验纳入系统评价, 均是 Jadad 评分小于 3 的低质量研究。Meta 结果显示: 与对照组相比, 沙参麦冬汤加减联合化疗治疗非小细胞肺癌的有效率 [OR = 1.70, 95% CI (1.25, 2.31), $P = 0.0007$] 和稳定率 [OR = 2.26, 95% CI (1.51, 3.37), $P < 0.0001$] 更高, 减少骨髓抑制 [OR = 0.42, 95% CI (0.23, 0.78), $P = 0.006$], 其差异具有统计学意义。在降低肝功能 [OR = 0.67, 95% CI (0.38, 1.20), $P = 0.18$], 肾功能损害 [OR = 0.77, 95% CI (0.38, 1.57), $P = 0.48$] 及胃肠道症状 [OR = 0.61, 95% CI (0.34, 1.12), $P = 0.11$] 方面与对照组相比无显著差异。**结论:**沙参麦冬汤加减联合化疗治疗非小细胞肺癌具有较好的疗效, 降低骨髓抑制的化疗毒副反应。但现有的研究证据级别较低, 还要更多大样本、高质量、多中心的临床随机对照试验进一步验证。

[关键词] 沙参麦冬汤; 化疗; 非小细胞肺癌; Meta 分析

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)07-0218-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016070218

Meta-analysis of Modified Shashen Maidong Tang Combined with Chemotherapy in Treating Patients with Non-small Cell Lung Cancer

HAN Yan-hong*, JIE Ke, ZHANG He, ZHANG Kun-yong
(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To systemically evaluate the efficacy and the safety of modified Shashen Maidong Tang combined with chemotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer. **Method:** We searched randomized controlled clinical studies on modified Shashen Maidong Tang combined with chemotherapy for non-small cell lung cancer in the databases of CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM and PubMed from the database building date to 2015. Articles were selected in accordance with the inclusion/exclusion criteria; quality of included studies was evaluated and data was extracted, then Revmen5.3 software was used for Meta-analysis. **Result:** The 10 randomized controlled trials were included for systematic review, all of which were of low quality studies with Jadad score < 3 . Meta results showed that: compared with the control group, the effective rate [OR = 1.70, 95% CI (1.25, 2.31), $P = 0.0007$] and stable rate [OR = 2.26, 95% CI (1.51, 3.37), $P < 0.0001$] of Shashen Maidong Tang combined with chemotherapy for non-small cell lung were higher, and it could reduce bone marrow suppression [OR = 0.42, 95% CI (0.23, 0.78), $P = 0.006$], with statistically significant difference. In respect of reducing liver function [OR = 0.67, 95% CI (0.38, 1.20), $P = 0.18$], renal impairment [OR = 0.77, 95% CI (0.38, 1.57), $P = 0.48$] and gastrointestinal symptoms [OR = 0.61, 95% CI (0.34, 1.12), $P = 0.11$], there was no significant difference between Shashen Maidong Tang combined with chemotherapy group and control group. **Conclusion:** Shashen Maidong Tang combined with chemotherapy for non-small cell lung

[收稿日期] 20151014(019)

[基金项目] 广东省大学生创新实验项目(105721302)

[通讯作者] * 韩燕鸿, 从事中医临床工作研究, Tel: 13149092114, E-mail: 286258268@qq.com

cancer have better efficacy and could reduce side effects of chemotherapy such as marrow suppression. However, the existing research evidence level is low, and more large-sample, high-quality, and multi-center randomized controlled trials are still needed for further verification.

[Key words] Shashen Maidong Tang; chemotherapy; non-small cell lung cancer; Meta-analysis

肺癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,全世界范围内的肺癌死亡率居高不下,国际上将肺癌分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)两类^[1]。非小细胞肺癌占肺癌的85%以上,而非小细胞肺癌中85%以上则属于中晚期肺癌,失去手术根治性治疗的机会。近年来,我国非小细胞肺癌发病率呈上升趋势,大多晚期患者只能靠化疗来减轻症状,延长生存期^[2]。目前对于中晚期NSCLC的化学治疗仍然采用美国国立综合癌症网络(NC-CN)所制定的“NSCLC临床实践指南”推荐的主要化疗方案,一线化疗用药多采用GP或NP方案。然而,虽然很多临床试验表明,化疗能够提高晚期NSCLC患者的生存率,但是化疗的效果仍不理想而且毒副作用较大,这些毒副作用严重影响了患者的生存质量,甚至很多患者因不能耐受严重的不良反应而无法继续化学治疗。因此寻找一种能增强化疗疗效同时又能减轻其毒副作用的辅助药物成为目前肿瘤治疗的研究方向之一。沙参麦冬汤出自清代吴鞠通的《温病条辨》,具有清养肺胃,生津润燥的功效。研究证实北沙参存在较高含量的精氨酸,精氨酸可以促进人体激素分泌,增强中性粒细胞与单核吞噬细胞的吞噬功能,从而抑制肿瘤的诱导和发生^[3];而麦冬的多糖成分能促使机体产生多种免疫活性物质,从而提高人体免疫力,提高NK细胞活性起到抑瘤的作用^[4]。现代药理学研究表明,沙参麦冬汤具有抗炎作用、抗肿瘤作用和免疫促进等药理学作用^[5-6]。

目前,很多已发表的文献报道沙参麦冬汤加减联合化疗方案治疗NSCLC能够提高近期疗效,减轻毒副反应。然而现有的临床研究大多是小样本试验,报道的真实性及方法学的可靠性也缺乏客观的评价,缺乏一定的说服力。因此,本研究采用循证医学的方法,按照Cochrane系统评价的要求对国内外已发表的有关文献进行方法学质量分析和评价,系统评价沙参麦冬汤加减联合化疗治疗非小细胞肺癌的有效性和安全性,提供循证医学证据,为NSCLC的临床用药提供可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选自中国期刊全文数据库(CNKI),万方数字化期刊全文数据库(Wanfang

Data),维普中文科技期刊数据库(VIP),中国生物医学文献数据库(CBM)及美国国立医学图书馆PubMed收录的关于沙参麦冬汤联合化疗方案治疗NSCLC的临床随机对照研究文献。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①所有患者均经过病理学和细胞学检查确诊为NSCLC;②临床随机对照试验,无论是否采用盲法;③对照组采用各种单纯化学治疗方案(NP方案:长春瑞滨+顺铂;GP方案:吉西他滨+顺铂;TP方案:紫杉醇+顺铂;NO方案:长春瑞滨+奥沙利铂),治疗组加用沙参麦冬汤;④治疗组和对照组的基线情况相似,具有可比性;⑤具有明确的观察指标:临床有效率和稳定率,采用世界卫生组织(WHO)制定的实体瘤治疗评判标准^[7]判定总有效率,以完全缓解(complete relief,CR)+部分缓解(partial remission,PR)计算总有效率,以部分缓解(partial remission,PR)+稳定(stable disease,SD)计算稳定率;⑥毒副反应:根据WHO毒性反应的分级标准^[7]分为0~IV度,包括骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能和肾功能损害等。纳入研究的评价指标至少包含1项以上。

1.2.2 排除标准 ①患者患有其他良性、恶性肿瘤;②单纯描述性研究未设对照组,或虽为随机对照试验但采用自身对照;③对照组采用放疗、手术等化疗以外的治疗方案;④评价标准不明或未公布治疗结果;⑤动物实验、综述等非临床研究。

1.3 检索方法和策略 计算机检索各数据库建库日起至2015年10月有关研究文献,以“沙参麦冬汤/Shashen Maidong Tang”,“非小细胞肺癌/non-small cell lung cancer”,“肺癌/lung cancer”,“化疗/chemotherapy”作为中英文主题词进行自由词和主题词检索,并使用相关自由词、款目词进行检索。计算机检索与手工检索并用,通过阅读题目和摘要对检出文献进行初步筛选,排除明显不符合纳入标准的研究,然后阅读全文筛选出符合标准的文献进行数据提取。

1.4 文献质量评价 参照Jadad质量评价法^[8]的标准,对符合纳入标准的文献随机对照研究的随机方法、分配隐藏、退出或失访及盲法等进行评价。2

名研究者均背靠背独立完成文献的提取和质量评价,对有分歧的试验共同讨论并由第 3 位评价员决定。评分 1~3 分的为低质量研究,4~7 分的为高质量研究。

1.5 统计学分析 采用 Cochrane 协作网研制的 ReviewManager 5.3 软件进行 Meta 分析。计量资料的临床疗效效应量使用加权均数差(WMD)进行评价,区间估计采用 95% 可信区间(95% CI);计数资料的临床疗效采用比值比(OR)进行评价,区间估计采用 95% CI。利用 Chi^2 检验纳入研究的异质性检验,并用 I^2 评价异质性的程度。如果各项纳入研

表 1 纳入研究的一般资料

Table 1 General data of included studies

纳入研究	患者(T/C) /例	年龄/岁	男/女 /例	临床分期	干预措施		疗程 /d
					T	C	
王淑兰 2014 ^[9]	37/37	53.80	45/29	Ⅲ~Ⅳ	沙参麦冬汤加减+TP 方案	TP 方案	63
徐萌 2006 ^[10]	30/33	61.73	34/29	Ⅱ~Ⅳ	沙参麦冬汤加减+NP 方案	NP 方案	42
李新 2014 ^[11]	34/34	54.25	36/32	Ⅱ~Ⅳ	沙参麦冬汤加减+NP 方案	NP 方案	42
王传岱 2015 ^[12]	34/34	56.00	36/32	Ⅱ~Ⅳ	沙参麦冬汤加减+NP 方案	NP 方案	42
傅健 2014 ^[13]	60/60	42~71	64/56	Ⅲa~Ⅳ	沙参麦冬汤加减+TP,GP 方案	TP,GP 方案	63
陈永红 2014 ^[14]	64/56	57.65	68/52	Ⅲ~Ⅳ	沙参麦冬汤加减+TP 方案	TP 方案	56
张小玲 2012 ^[15]	54/52	60~82	58/48	Ⅲa~Ⅳ	沙参麦冬汤加减+TP 方案	TP 方案	84
肖寒 2011 ^[16]	22/21	57.83	27/16	Ⅱ~Ⅳ	沙参麦冬汤加减+TP 方案	TP 方案	56
周珂 2015 ^[17]	68/68	63.10	83/53	Ⅲ~Ⅳ	沙参麦冬汤加减+GP,TP 方案	GP,TP 方案	56
朱美昌 2013 ^[18]	28/27	53.93	34/21	Ⅲb~Ⅳ	沙参麦冬汤加减+GP,TP 方案	GP,TP 方案	56

注:T. 治疗组;C. 对照组。

2.2 纳入研究质量评价 纳入的 10 个研究均为临床随机对照试验,所有纳入研究均提及随机分配,但只有 5 项研究描述了随机分配方法,其余均未具体说明。所有研究均未提及盲法、分配隐藏、退出或脱失的具体情况。9 个研究均描述了研究对象的基线资料并且报告基线具有相良好的相似性,具有可比性,所有纳入研究对治疗组和对照组的干预措施与结局指标均有详细的描述。按照 Jadad 评分的标准,纳入的所有研究均为积分 < 3 的低质量研究,见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效率 共有 9 项纳入研究^[9-13,15-18] 报道了沙参麦冬汤加减联合化疗治疗 NSCLC 的有效率,共 733 例患者,其中治疗组 367 例,对照组 366 例,合并进行异质性检验($P = 0.31, I^2 = 15%$),提示所有的纳入研究在临床及统计学上具有同质性,故采用固定效应模型;结果显示沙参麦冬汤加减联合化疗治疗 NSCLC 的有效率优于单纯化疗,差异有显著意义[OR = 1.70, 95% CI(1.25, 2.31), $P = 0.0007$],见图 1。

究间有统计学同质性($P \geq 0.10, I^2 \leq 50%$),采用固定效应模型进行分析;反之,采用随机效应模型进行 Meta 分析。对纳入研究进行倒漏斗图分析,分析文献是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果和纳入研究特征 计算机检索数据库获得相关文献 120 篇,去重后阅读题目和摘要初步纳入 24 篇文献,再通过阅读全文排除不符合要求的文献,最后共纳入 10 篇临床随机对照试验,共包括 934 例患者,纳入研究的一般资料见表 1。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

Table 2 Quality evaluation on methodology of included studies

纳入研究	随机分配方法	Jadad 评分
王淑兰 2014 ^[9]	不明	1
徐萌 2006 ^[10]	不明	1
李新 2014 ^[11]	随机数字表法	2
王传岱 2015 ^[12]	随机数字表法	2
傅健 2014 ^[13]	随机数字表法	2
陈永红 2014 ^[14]	不明	1
张小玲 2012 ^[15]	不明	1
肖寒 2011 ^[16]	随机数字表法	2
周珂 2015 ^[17]	随机数字表法	2
朱美昌 2013 ^[18]	不明	1

注:盲法、分配隐藏、退出或脱失均为无。

2.3.2 稳定率 8 项纳入研究^[10-13,15-18] 报道了沙参麦冬汤加减联合化疗治疗 NSCLC 的稳定率,共 659 例患者,其中治疗组 330 例,对照组 243 例,合并进行异质性检验($P = 0.25, I^2 = 23%$),提示所有的纳入研究具有临床及统计学上同质性,故采用固定效应模型;结果显示沙参麦冬汤加减联合化疗治疗 NSCLC 的稳定率优于单纯化疗,差异有显著意义[OR = 2.26, 95% CI(1.51, 3.37), $P < 0.0001$],见图 2。

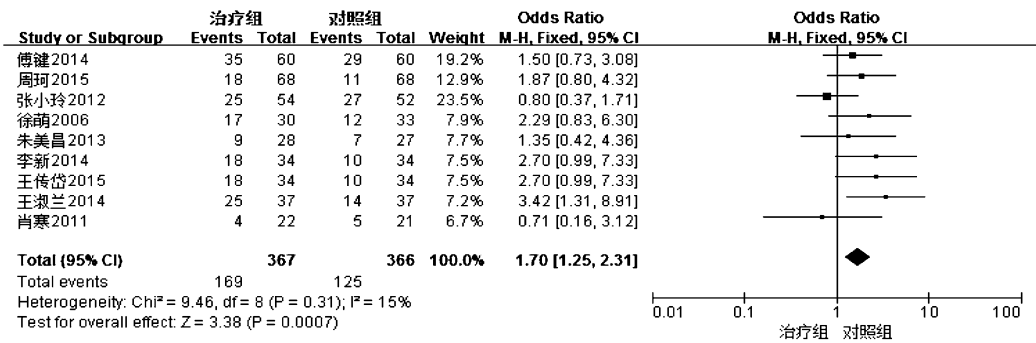


图 1 两组治疗 NSCLC 有效率的 Meta 分析森林

Fig. 1 Meta-analysis forest plot of effective rate between two groups for treatment of NSCLC

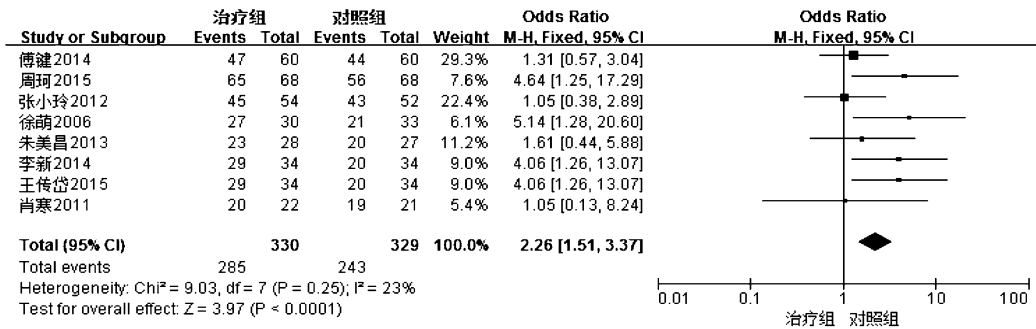


图 2 两组治疗 NSCLC 稳定率的 Meta 分析森林

Fig. 2 Meta-analysis forest plot of stable rate between two groups for treatment of NSCLC

2.3.3 肝功能损害 5 项纳入研究^[9-10,14,16,18]报道了治疗组和对照组治疗 NSCLC 后肝功能损害的情况,共 355 例患者,其中治疗组 181 例,对照组 174 例,合并进行异质性检验 ($P = 0.97, I^2 = 0\%$),提示纳入的研究具有临床及统计学上同质性,故采用固定效应模型;结果显示沙参麦冬汤加减联合化疗治疗 NSCLC 与单纯化疗相比在肝功能损害方面差异无统计学意义 [$OR = 0.67, 95\% CI (0.38, 1.20), P = 0.18$]。

2.3.4 肾功能损害 有 3 项纳入研究^[9,14,18]报道了治疗组和对照组治疗 NSCLC 后肾功能损害的情况,共 249 例患者,其中治疗组 129 例,对照组 120 例,合并进行异质性检验 ($P = 0.76, I^2 = 0\%$),提示纳入的研究具有临床及统计学上同质性,故采用固定效应模型;结果显示沙参麦冬汤加减联合化疗治疗 NSCLC 与单纯化疗相比在肾功能损害方面差异无统计学意义 [$OR = 0.77, 95\% CI (0.38, 1.57), P = 0.48$]。

2.3.5 骨髓抑制 有 3 项纳入研究^[9,14,18]报道了治疗组和对照组治疗 NSCLC 后患者骨髓抑制的情况,共 237 例患者,其中治疗组 123 例,对照组 114 例,合并进行异质性检验 ($P = 0.55, I^2 = 0\%$),提示

纳入的研究具有临床及统计学上同质性,故采用固定效应模型;结果显示沙参麦冬汤加减联合化疗治疗 NSCLC 在骨髓抑制方面优于单纯化疗,差异有显著意义 [$OR = 0.42, 95\% CI (0.23, 0.78), P = 0.006$]。

2.3.6 胃肠道症状 有 3 项纳入研究^[12,14,16]报道了治疗组和对照组治疗 NSCLC 后患者胃肠道症状的情况,共 231 例患者,其中治疗组 120 例,对照组 111 例,合并进行异质性检验 ($P = 0.34, I^2 = 8\%$),提示纳入的研究具有临床及统计学上的同质性,故采用固定效应模型;结果显示沙参麦冬汤加减联合化疗治疗 NSCLC 与单纯化疗相比在胃肠道症状方面差异无统计学意义 [$OR = 0.61, 95\% CI (0.34, 1.12), P = 0.11$]。

2.4 偏倚分析 本研究以 9 项纳入研究^[9-13,15-18]治疗 NSCLC 的有效率绘制漏斗图,以 OR 值为横坐标,以 OR 值的对数标准误 $SE(\log OR)$ 为纵坐标。结果表明,以真值为中心,评价指标倒漏斗图形显示纳入的研究左右对称性较差,呈偏态分布,提示纳入的研究文献存在一定的发表偏倚。

3 讨论

近代不同化疗方案的出现,虽然显著地提高了

治疗 NSCLC 的有效率,但是,化疗引起的毒副反应使得患者不能坚持继续治疗,并且生存期的延长也不明显,因此围绕增效减毒的各种辅助治疗也越来越受到重视。中医认为肺癌的病因病机主要是肺之气阴耗伤,因此临床中以益气养阴法为治疗肺癌的基本大法^[19]。沙参麦冬汤为益气滋阴的代表方,由沙参、玉竹、麦冬、冬桑叶、甘草、扁豆、花粉组成,诸药组方共奏益气养阴、清热解毒、健脾、理气散结之效,用于治疗气阴两虚证的中晚期非小细胞肺癌。不少研究报道沙参麦冬汤治疗恶性肿瘤时有一定的抑瘤、提高化疗耐受性、改善临床症状的作用^[20],目前临床上应用沙参麦冬汤加减联合化疗治疗 NSCLC 也获得较好的疗效。

Meta 分析结果显示,沙参麦冬汤加减联合化疗治疗 NSCLC 的有效率和稳定率均优于单纯化疗,并且在减轻骨髓抑制方面具有显著优势,但在胃肠道症状、肝功能和肾功能损害等方面,与单纯化疗相比无显著差异。漏斗图形显示纳入的研究左右对称性较差,呈偏态分布,提示纳入的研究文献存在一定的发表偏倚。可能由于纳入的研究数量较少,各项纳入研究的样本量不足对其结果可能存在一定的偏差。本系统评价所有的纳入研究的试验方法学质量普遍偏低。虽然全部试验都提及了采用随机分组,但大多未描述具体的随机分配方法,所以没有充足证据判断试验进行得是否合理,所有纳入研究均存在选择性偏倚的可能性。所有的研究均未描述分配方案的隐藏和是否实施盲法,存在测量性偏倚的可能性。此外,部分纳入研究的样本量较小,不易排除偶然性因素的影响。各项纳入研究根据症状使用沙参麦冬汤加减药物各异,疗程长短不一,结局测量指标也没有做到很好的统一。因此,可能存在较大的测量性偏倚和实施性偏倚。

综上所述,通过对部分已经公开发表的有关沙参麦冬汤加减联合化疗治疗 NSCLC 的临床研究进行 Meta 分析,初步证实沙参麦冬汤加减联合化疗治疗 NSCLC 的有效性和较好的安全性。但现有的研究证据级别较低,还要更多大样本、高质量、多中心的临床随机对照试验进一步验证。

[参考文献]

[1] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:47-481.
[2] 安鸿志,于卫江,张斌. 顺铂用于非小细胞肺癌化疗的疗效、毒性与时间关联性研究[J]. 中国药房,

2011,22(16):1463-1465.

[3] 马纯政,牛喜伟. 中医辨证治疗晚期非小细胞肺癌 62 例[J]. 中医杂志,2003,44(8):608-609.
[4] 马科,马玲,施志明. 原发性支气管肺癌中医证型规范化研究[J]. 辽宁中医杂志,2007,34(4):421-422.
[5] 张士金,洪素兰,陈玉龙. 肺阴亏虚咳嗽机理的实验研究[J]. 中医研究,2003,16(3):18-20.
[6] 杨国良,张学进,胡丹丹. 肺积方联合化疗治疗气阴两虚证非小细胞肺癌患者的临床观察[J]. 中华中医药学刊,2011,29(3):663-666.
[7] WHO. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [M]. Geneva, Switzerland: World Health Organization,1979.
[8] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary [J]. Control Clin Trials, 1996, 17 (11): 112-118.
[9] 王淑兰. 化疗联合沙参麦冬汤治疗晚期非小细胞肺癌对患者生活质量的影响意义研究[J]. 中国卫生产业,2014,27(34):184-185.
[10] 徐萌,周蓓. 沙参麦冬汤加减对非小细胞肺癌化疗增效减毒的临床研究[J]. 新中医,2006,38(4):29-30.
[11] 李新,刘茂军. 沙参麦冬汤加减联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(20):195-198.
[12] 王传岱,刘霞. 沙参麦冬汤加减联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(12):1322-1324.
[13] 傅健,庞华春,李双佐. 沙参麦冬汤加减联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 新中医,2014,46(11):171-173.
[14] 陈永红. 沙参麦冬汤联合 TP 方案对Ⅲ、Ⅳ期非小细胞肺癌化疗患者免疫功能以及生存质量的影响[J]. 新中医,2014,46(6):173-175.
[15] 张小玲,凌仕良. 益气养阴法联合化疗治疗老年中晚期非小细胞肺癌 54 例疗效观察[J]. 湖南中医杂志,2012,28(6):29-30.
[16] 肖寒. 加减沙参麦冬汤联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的研究[D]. 南京:南京中医药大学,2011.
[17] 周珂,王晓艳. 沙参麦冬汤辅助阴虚型晚期非小细胞肺癌 68 例临床观察[J]. 浙江中医杂志,2015,50(5):343-345.
[18] 朱美昌. 沙参麦冬汤加减联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[D]. 长沙:湖北中医药大学,2013.
[19] 吴林生,陈亚男. 周维顺教授论肺癌证治拾萃[J]. 中华中医药学刊,2007,25(2):213-215.
[20] 肖寒,方乃青,申小苏. 加减沙参麦冬汤联合化疗治疗Ⅲ、Ⅳ期非小细胞肺癌[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(24):203-207.

[责任编辑 邹晓翠]