

参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗 非小细胞肺癌的 Meta 分析

韩燕鸿*, 揭珂, 张荷, 黄俊霖
(广州中医药大学, 广州 510405)

[摘要] **目的:**系统评价参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌的安全性和有效性。**方法:**计算机检索万方数字化期刊全文数据库、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、维普中文科技期刊数据库及美国国立医学图书馆,检索时限为各数据库建库日起至 2015 年 8 月关于参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌的临床随机对照试验。根据纳入和排除标准筛选文献,对纳入的研究进行数据提取和质量评价,然后使用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**12 个临床随机对照试验纳入系统评价,共 928 例患者,均为 Jadad 评分 ≤ 3 的低质量研究。Meta 结果显示:与单纯 GP 方案相比,参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌可显著提高有效率[OR = 1.72, 95% CI(1.32, 2.25), $P < 0.000 1$]和改善患者的生活质量[OR = 3.35, 95% CI(2.50, 4.49), $P < 0.000 01$],减少白细胞[OR = 0.30, 95% CI(0.21, 0.42), $P < 0.000 01$]和血红蛋白[OR = 0.37, 95% CI(0.22, 0.62), $P = 0.000 2$]下降,降低胃肠道反应[OR = 0.47, 95% CI(0.33, 0.68), $P < 0.000 1$],其差异具有统计学意义。**结论:**参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌可显著提高有效率和患者的生活质量,减少化疗毒副反应。然而,现有小样本的临床随机对照试验方法学和报告质量偏低,还需要进一步高质量、大样本严格设计的临床试验验证。

[关键词] 参芪扶正注射液; GP 方案; 非小细胞肺癌; Meta 分析

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)08-0226-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016080226

Meta-analysis of Shenqi Fuzheng Injection Combined with GP Treatment for Non-small Cell Lung Cancer

HAN Yan-hong*, JIE Ke, ZHANG He, HUANG Jun-lin
(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To systemically evaluate the safety and efficacy of Shenqi Fuzheng injection combined with GP treatment for non-small cell lung cancer. **Method:** Wanfang, CNKI, CBM, VIP and US national library of medicine were searched for the clinical randomized controlled trials of Shenqi Fuzheng injection combined with GP treatment for non-small cell lung cancer from the database establishment to August 2015. The articles were selected according to inclusion and exclusion criteria, and the data extraction and quality assessment were done for the included studies, and then Revman 5.3 software was used for Meta-analysis. **Result:** The 12 randomized controlled trials were included in the systematic review, covering a total of 928 patients. All of them were low-quality studies with Jadad score ≤ 3 . Meta analysis showed that: compared with GP treatment alone, Shenqi Fuzheng injection combined with GP treatment for non-small cell lung cancer could significantly increase the efficiency [OR = 1.72, 95% CI (1.32, 2.25), $P < 0.000 1$], improve the quality of life for patients [OR = 3.35, 95% CI (2.50, 4.49), $P < 0.000 01$], reduce leucopenia [OR = 0.30, 95% CI (0.21, 0.42), $P < 0.000 01$] and hemoglobin decline [OR = 0.37, 95% CI (0.22, 0.62), $P = 0.000 2$], and reduce

[收稿日期] 20151021(017)

[基金项目] 广东省大学生创新实验项目(1057213022)

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

gastrointestinal reactions [OR = 0.47, 95% CI (0.33, 0.68), $P < 0.000 1$], with statistically significant difference. **Conclusion:** Shenqi Fuzheng injection combined with GP treatment for non-small cell lung cancer can significantly improve the efficiency and quality of life for patients and reduce side effects of chemotherapy. However, the existing small-sample randomized controlled trials have low methodological and reporting quality, so further rigorous clinical trials with high quality and large sample are still required for validation.

[Key words] Shenqi Fuzheng injection; GP treatment; non-small cell lung cancer; Meta-analysis

近年来,随着我国工业化的发展和环境恶化,癌症的发病率逐年上升,肺癌现已成为全球最常见的恶性肿瘤^[1]。肺癌是呼吸系统中常见的恶性肿瘤,发病率居高不下,临床上主要把肺癌分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC),其中非小细胞肺癌的发病率约占发病总数的 80%^[2]。由于肺癌的隐匿性较强,当患者出现临床症状时,大多数已经成为中晚期,失去了最佳的手术时机,所以化疗已经成为临床上治疗中晚期非小细胞肺癌的主要方法^[3]。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,其中吉西他滨联合顺铂(GP)方案对于 NSCLC 患者具有较好的临床疗效。然而,GP 化疗方案虽然能够延长中高晚期 NSCLC 患者的生存期,但是其毒副反应较大,严重影响了患者的生活质量^[4]。因此,寻找一种能够增强化疗效果又能降低毒副反应提高患者生活质量的药物成为治疗非小细胞肺癌的研究方向之一。

参芪扶正注射液是以黄芪、党参为主要原料,通过提取、分离有效成分而配制成的纯中药静脉制剂,具有补中益气、扶正固本的功效^[5]。现代药理学研究证实,黄芪中的黄芪多糖成分具有免疫调控的作用,能够激活非特异性免疫能力,党参的有效成分人参皂苷可以提高巨噬细胞的功能,降低免疫抑制和白细胞减少,还具有明显抗疲劳以及调节神经的作用^[6-7]。很多临床研究报道参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗 NSCLC 能够提高疗效和生存质量,降低化疗的毒副反应。

然而现有的研究大多为小样本临床试验,研究报道的真实性和方法学的可靠性也缺乏客观的评价,缺乏一定的说服力。本研究旨在通过循证医学的方法,采用 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分析和质量评价,系统评价参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗 NSCLC 的有效性 & 安全性,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 选自万方数字化期刊全文数据库

(Wanfang data),中国期刊全文数据库(CNKI),中国生物医学文献数据库(CBM),维普中文科技期刊数据库(VIP)及美国国立医学图书馆(PubMed)收录的关于参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗 NSCLC 的临床随机对照研究文献。

1.2 纳入标准 患者经病理、细胞学检查确诊为 NSCLC;临床随机对照试验,是否采用盲法不限;两组的基线情况相似,具有可比性;对照组采用 GP 化疗方案(吉西他滨+顺铂),治疗组加用参芪扶正注射液;具有明确的评价标准,临床有效率;采用 1979 年世界卫生组织(WHO)制定的实体瘤治疗评判标准判定总有效率,以完全缓解(CR)+部分缓解(PR)计算总有效率(RR);生存质量:以 KPS 评分(the Karnofsky performance scale)^[8]为指标,治疗后 KPS 评分提高 10 分或以上者为改善,下降 10 分或以上者为恶化,提高或下降不足 10 分者为稳定;毒副反应:白细胞的下降、血红蛋白的下降、胃肠道反应等。纳入研究的结局指标至少含有 1 项以上。

1.3 排除标准 患者患有其他良性、恶性肿瘤;无对照组的描述性研究,或虽为临床随机对照试验但采用自身对照;未使用 GP 化疗方案或联合其他的化疗方案;对照组采用放疗、手术等化疗以外的治疗方案;未公布治疗结果或结局指标不明;药理实验、动物实验、综述等非临床试验研究。

1.4 检索方法和策略 计算机检索各数据库 2015 年 9 月前有关临床研究文献,以“参芪扶正注射液/Shenqi Fuzheng injection”,“非小细胞肺癌/non-small cell lung cancer”,“肺癌/lung cancer”,“GP 方案/GP chemotherapy”,“化疗/chemotherapy”作为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。所有检索策略均需多次预检后确认。此外,对已纳入研究的参考文献,与作者取得联系以获取以上检索未能发现的相关信息。

1.5 文献质量评价和数据提取 对符合纳入标准的文献参照 Jadad 质量评价法^[9]的标准,对纳入研究的随机方法、分配隐藏、退出或失访及盲法等进行评价。2 名研究者均需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。

1.6 统计分析 采用 Cochrane 协作网研制的 ReviewManager 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用比值比 (OR) 进行评价, 区间估计采用 95% 可信区间 (95% CI); 计量资料使用加权均数差 (WMD) 进行评价, 区间估计采用 95% 可信区间 (95% CI)。纳入研究的异质性利用 Chi^2 检验, 并用 I^2 评价异质性的程度。如果各项纳入研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; 若各项纳入研究间无统计学同质性 ($P \leq$

$0.10, I^2 \geq 50%$), 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 检索结果和纳入研究的基本特征 计算机检索各数据库共获得文献 405 篇, 去重后阅读题目及摘要初步筛选出 39 篇文献, 通过阅读全文排除不符合纳入/排除要求的文献, 最后共纳入 12 篇文献^[10-21], 共包括 928 例患者, 纳入研究的基本情况见表 1。

表 1 纳入研究的基本情况

Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	例数(T/C)	年龄	男/女/例	临床分型	化疗周期	观察指标
何文杰等 2008 ^[10]	35/35	58	46/24	III b, IV	2~3	①②③④⑤
姚德蛟 2013 ^[11]	50/50	30~70	84/16	III, IV	2	①②③④
徐鸿杰 2011 ^[12]	40/40	38~72	56/24	III b, IV	2	①②③⑤
林彩虹 2014 ^[13]	32/30	41~69	40/22	III, IV	2	①③④
安爱军等 2014 ^[14]	49/48	39~76	52/45	III b, IV	2	①②
肖明东 2014 ^[15]	30/30	46~78	32/28	III a, III b, IV	1	①②③⑤
赵振宇等 2014 ^[16]	50/52	59.8	80/22	III b, IV	2~6	①②③④⑤
陈欣菊等 2015 ^[17]	34/33	61.9	56/12	III a, III b, IV	2	①②③
李武军等 2013 ^[18]	30/32	50~76	37/25	III b, IV	2	①②⑤
王永强等 2010 ^[19]	39/37	48.2	48/28	III a, III b, IV	2	①②③④⑤
梁坤等 2010 ^[20]	39/37	28~76	48/28	III a, III b, IV	2	①②③⑤
黄爱霞等 2014 ^[21]	38/38	45~75	51/25	III b, IV	2	①②③⑤

注: T. 试验组; C. 对照组; 试验组干预措施为参芪扶正注射液 + GP 方案; 对照组干预措施为 GP 方案; ①有效率; ②生活质量; ③白细胞下降率; ④血红蛋白下降率; ⑤胃肠道反应率。

2.2 纳入研究质量评价 所有的纳入研究均提及了随机分组, 纳入的所有研究均未提及盲法和分配隐藏; 只有 1 项研究^[11] 描述了退出或脱失情况, 其余研究均未提及; 根据 Jadad 评分标准, 所有的纳入研究均为 ≤ 3 分的低质量研究, 见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效率 所有的纳入研究^[10-21] 均报道了治疗 NSCLC 的有效率, 共 928 例患者, 包括试验组 466 例, 对照组 462 例, 合并进行异质性检验 ($P = 0.55, I^2 = 0%$), 提示所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; 见图 1, [OR = 1.72, 95% CI (1.32, 2.25)], 整体效果检验 $Z = 3.97 (P < 0.0001)$, 结果显示, 参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗 NSCLC 的有效率优于单纯的 GP 化疗方案。

2.3.2 生活质量 所有的纳入研究^[10-21] 均报道了

患者以 KPS 评分为指标的生活质量情况, 共 928 例患者, 包括试验组 466 例, 对照组 462 例, 合并进行异质性检验 ($P = 0.85, I^2 = 0%$), 提示所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; 见图 2, [OR = 3.35, 95% CI (2.50, 4.49)], 整体效果检验 ($Z = 8.08, P < 0.0001$), 结果显示, 参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗 NSCLC 的生活质量改善情况优于单纯的 GP 化疗方案。

2.3.3 毒副反应

2.3.3.1 白细胞下降 所有的纳入研究中有 8 篇文献^[10-12, 15-17, 19, 21] 报道了患者白细胞的下降情况, 共 631 例患者, 包括试验组 316 例, 对照组 315 例, 合并进行异质性检验 ($P = 0.88, I^2 = 0%$), 提示所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; [OR = 0.30, 95% CI (0.21, 0.42)], 整体效果检验 ($Z = 6.78, P < 0.0001$), 结果显示, 参芪

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	退出或 脱落	Jadad 评分
何文杰等 2008 ^[10]	提及随机	不明	1
姚德蛟 2013 ^[11]	随机数字表法	不明	2
徐鸿杰 2011 ^[12]	提及随机	不明	1
林彩虹 2014 ^[13]	SPSS 11.0 统计软件生成 随机数字法	提及	3
安爱军等 2014 ^[14]	随机数字表法	不明	2
肖明东 2014 ^[15]	提及随机	不明	1
赵振宇等 2014 ^[16]	随机数字表法	不明	2
陈欣菊等 2015 ^[17]	提及随机	不明	1
李武军等 2013 ^[18]	提及随机	不明	1
王永强等 2010 ^[19]	提及随机	不明	1
梁坤等 2010 ^[20]	提及随机	不明	1
黄爱霞等 2014 ^[21]	提及随机	不明	1

注:盲法与分配隐藏均为不明。

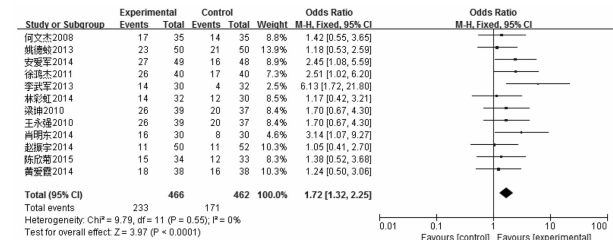


图 1 两组有效率的 Meta 分析森林

Fig. 1 Meta-analysis of efficiency between two groups

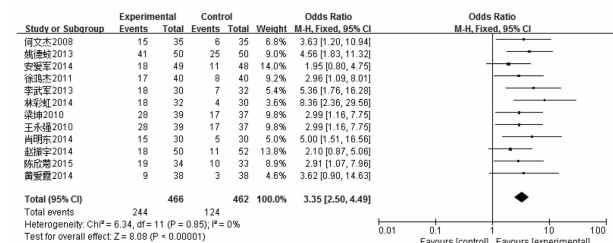


图 2 两组生活质量的 Meta 分析森林

Fig. 2 Meta-analysis of life quality between two groups

扶正注射液联合 GP 方案可使白细胞下降的情况好转,与单纯的 GP 化疗方案相比白细胞下降差别有统计学意义。

2.3.3.2 血红蛋白下降 所有的纳入研究中有 3 篇文献^[10-11,16]报道了患者血红蛋白的下降情况,共 272 例患者,包括试验组 135 例,对照组 137 例,合并进行异质性检验 ($P = 0.56, I^2 = 0\%$),提示所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, [OR = 0.37, 95% CI (0.22, 0.62)], 整体

效果检验 ($Z = 3.77, P = 0.0002$), 结果显示,参芪扶正注射液联合 GP 方案可使血红蛋白下降的情况好转,与单纯 GP 化疗方案相比血红蛋白下降差别有统计学意义。

2.3.3.3 胃肠道反应 所有的纳入研究中有 8 篇文献^[10,12-13,15-16,18-19,21]报道了患者胃肠道反应情况,共 588 例患者,包括试验组 294 例,对照组 294 例,合并进行异质性检验 ($P = 0.57, I^2 = 0\%$),提示所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; [OR = 0.47, 95% CI (0.33, 0.68)], 整体效果检验 ($Z = 4.01, P < 0.0001$), 结果显示,参芪扶正注射液联合 GP 方案可使发生胃肠道不良反应的情况好转,与单纯 GP 化疗方案相比胃肠道反应差别有统计学意义。

2.3.4 发表偏移分析 本研究以 OR 值为横坐标,以 OR 值的对数标准误 SE (logOR) 为纵坐标,根据临床有效率为结局指标纳入的 12 项研究^[10-21]的数据绘制漏斗图。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可能存在潜在的发表偏倚。

3 讨论

非小细胞肺癌是呼吸系统最常见的恶性肿瘤,早期不易发现,临床确诊时大多患者已处于中晚期,治疗主要以铂类为基础的化疗,一线化疗用药多采用 GP 或 NP 方案,但效果仍然不够理想,临床总有效率低下。同时,化疗带来的毒副作用也严重影响了患者的生活质量,导致部分患者无法耐受,甚至终止化疗。中医认为,肿瘤的发生可以归结为正虚和邪盛,大多数患者在“正虚”时又经过多次化疗,随着化疗药物在体内累积量的增加进一步导致机体阴精亏损、气血耗伤。因此,治疗原则以扶正为主,即益气养阴、补气养血。参芪扶正注射液以党参和黄芪为主要原料制成,具有扶正固本、补肾益肺的功效。现代研究表明,参芪扶正注射液能够减轻化疗引起的骨髓抑制、保护造血系统功能,改善中晚期肺癌患者的细胞免疫功能,抑制肿瘤发生、发展^[22],使得中晚期肺癌的患者更好的耐受化疗。

本研究的 Meta 分析结果显示,与单纯 GP 化疗方案相比,参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗 NSCLC 能够显著提高临床有效率和患者的生活质量,减少白细胞和血红蛋白下降,降低胃肠道反应。但是由于纳入研究的方法学质量偏低,各纳入研究的样本量普遍较小,对其结果可能存在一定的偏差。

所有的纳入研究均提及随机分组,但大多研究未提及具体随机方法,没有足够依据判断该试验是否合理进行,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。纳入研究的样本量普遍过小,可能导致统计检验的效能存在不足。各项纳入研究疗程长短不一,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和实施性偏倚。

综上所述,参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌可显著提高有效率和患者的生活质量,减少 GP 化疗方案引起的严重不良反应。然而,现有小样本的临床随机对照试验方法学和报告质量偏低,还需要进一步高质量、大样本严格设计的临床试验验证。

[参考文献]

[1] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:388-389.

[2] Li Y. Chemotherapy-advances of non-small-cell lung cancer in the recent clinical trials[J]. Oncology Progress 2006,4(7):4-11.

[3] Schiller J H, Harrington D, Belani C P, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced in non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002,346:92-101.

[4] 王鸿利. 实验诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001:222.

[5] 吴小明. 补肾健脾中药降低中晚期肺癌化疗毒副反应效果观察[J]. 中医药临床杂志,2010,22(5):394-393.

[6] 黄汉生,杨兰平. 参芪扶正注射液配合吉西他滨联合顺铂治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国中医药咨讯,2011,3(18):173.

[7] 都振利,位春红. 参芪扶正注射液配合吉西他滨治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 肿瘤基础与临床,2010,23(6):493-494.

[8] Yates J W, Chalmer B, Mc-Kegney F P. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status[J]. Cancer,1980,45:2220-2228.

[9] 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): 112-120.

[10] 何文杰,赵金奇. 参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 癌症进展杂志, 2008,6(4):432-434.

[11] 姚德蛟,蔡懿,陈玉. 参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国临床研究,2013,26(12):1378-1379.

[12] 徐鸿洁. 参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中国社区医师:医学专业, 2011,13(32):182.

[13] 林彩虹. 参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗 III/IV 期非小细胞肺癌的临床疗效分析[D]. 北京:中国中医科学院,2014.

[14] 安爱军,曹晶杰. 参芪扶正注射液对肺癌化疗患者癌症相关疲劳的干预作用[J]. 中国医学创新,2014,11(28):25-27.

[15] 肖明东. 参芪扶正联合 GP 方案化疗治疗晚期 NSCLC 临床对照研究[J]. 中国医药科学,2014,4(20): 173-175.

[16] 赵振宇,马燕凌. 参芪扶正注射液改善晚期非小细胞肺癌化疗不良反应的临床观察[J]. 武汉大学学报:医学版,2014,35(5):744-746.

[17] 陈欣菊,张传雷. 参芪扶正注射液联合 GP (吉西他滨+顺铂)方案治疗晚期肺癌的临床观察[J]. 中医临床研究,2015,7(15):125-126,135.

[18] 李武军,乐涵波,陈志军. 参芪扶正注射液辅助化疗对肺癌患者急性化疗不良反应的影响[J]. 中国中医急症,2013,22(12):2142-2143.

[19] 王永强,江晓凤. 参芪扶正注射液联合化疗治疗中晚期肺癌的临床观察[J]. 实用临床医学,2010,11(4): 25-26,35.

[20] 梁坤,李诗运. 参芪扶正液联合化疗治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国热带医学,2010,10(4): 498-499.

[21] 黄爱霞,姚国相,陈燕,等. 参芪扶正联合 PG 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国生化药物杂志,2014(1):88-89,92.

[22] 王润田,单得思,李巧霞,等. 黄芪提取物免疫调节活性的体外实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2012, 22(6):453-456.

[责任编辑 邹晓翠]