

参附注射液联合含铂一线化疗方案治疗 非小细胞肺癌的 Meta 分析

何海浪¹, 王谦², 赵阳², 刘会平³, 曹振东¹, 周贤梅^{2*}

(1. 南京中医药大学, 南京 210029; 2. 江苏省中医院, 南京 210029;
3. 南京明基医院胸外科, 南京 210019)

[摘要] **目的:**系统评价参附注射液联合含铂一线化疗方案治疗非小细胞肺癌(Non-small cell lung carcinoma, NSCLC)的有效性及安全性。**方法:**计算机检索 Cochrane Library, PubMed, CBM, CNKI, VIP, 万方数据库, 中国中医药数据库等数据库, 检索时限为各库建库时间至 2012 年 9 月, 搜索参附注射液联合化疗对比单纯化疗治疗非小细胞肺癌的临床随机对照试验, 试验中所采用的化疗都是含铂类药物的一线化疗方案, 任何文种的文献都在检索范围之内, 由两名评价者独立评价并交叉核对纳入研究质量后, 采用 RevMan5.1 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 19 篇 RCTs, Meta 分析结果显示:与单纯化疗相比, 参附注射液联合含铂类药物的一线化疗方案治疗非小细胞肺癌不能提高近期疗效[OR = 1.41, 95% CI(0.98, 2.02), P = 0.06], 但能改善患者的生活质量[OR = 2.72, 95% CI(1.48, 5.00), P = 0.001]; 提高 CD3⁺[SMD = 0.41, 95% CI(0.10, 0.71), P = 0.008], CD4⁺[SMD = 7.58, 95% CI(4.32, 10.84), P < 0.000 01]和 CD4⁺/CD8⁺[SMD = 9.89, 95% CI(4.76, 15.02), P = 0.000 2]水平, 减少白细胞下降[RR = 0.35, 95% CI(0.23, 0.54), P < 0.000 01]、血红蛋白下降[RR = 0.41, 95% CI:0.20 ~ 0.83, P = 0.01]和血小板下降[RR = 0.34, 95% CI(0.18, 0.65), P = 0.001], 降低呕吐反应[RR = 0.24, 95% CI(0.13, 0.45), P < 0.000 01]。**结论:**参附注射液联合含铂一线化疗方案治疗 NSCLC 不能增加化疗的近期疗效, 但是能够改善患者的生活质量, 增强患者的免疫力, 并降低严重的化疗毒副反应。这些结果需要大样本的随机对照试验来进一步证明。

[关键词] 参附注射液; 非小细胞肺癌; 化疗; Meta 分析

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)14-0331-09

[doi] 10.11653/syjf2013140331

Meta-analysis on Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with Shenfu Injection in Combination with Platinum-contained First-line Chemotherapy

HE Hai-lang¹, WANG Qian², ZHAO Yang², LIU Hui-ping³, CAO Zhen-dong¹, ZHOU Xian-mei^{2*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

2. Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjin 210029, China;

3. Department of Thoracic Surgery, BenQ Medical Center, Nanjin 210019, China)

[Abstract] **Objective:** To study the efficacy and safety of Shenfu injection (SFI) in combination with platinum-contained first-line chemotherapy in treating non-small cell lung cancer (NSCLC). **Method:** Cochrane library, PubMed, CBM, CNKI, VIP, WANFANG DATA and Traditional Chinese Medicine Database System were searched through computers. The search was finished in September, 2012. Randomized controlled trials (RCTs) of SFI in combination with platinum-contained first-line chemotherapy (versus chemotherapy alone) in any language were included. Two researchers extracted data and assess literature quality separately, and made a meta-analyses by RevMan 5.1 software. **Result:** A Total of 19 RCTs was included. The Meta-analysis showed that

[收稿日期] 20121022(023)

[基金项目] 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项基金(JDZX2012117)

[第一作者] 何海浪, 硕士, 从事中西医结合内科学呼吸系统疾病研究, Tel:15951950807, E-mail:lyghehailang@163.com

[通讯作者] *周贤梅, 主任医师、教授, 硕士生导师, 从事中西医结合内科学呼吸系统疾病研究, Tel:13951035477, E-mail:xianmeizhou@yahoo.com.cn

compared with the pure application of platinum-contained first-line chemotherapy, the combination of SFI and chemotherapy can not enhance the near-term curative effect [OR = 1.41, 95% CI (0.98, 2.02), $P = 0.06$], but may improve the quality of life [OR = 2.72, 95% CI (1.48, 5.00), $P = 0.001$], enhance CD3⁺ [SMD = 0.41, 95% CI (0.10, 0.71), $P = 0.008$], CD4⁺ [SMD = 7.58, 95% CI (4.32, 10.84), $P < 0.000\ 01$] and CD4⁺/CD8⁺ [SMD = 9.89, 95% CI (4.76, 15.02), $P = 0.000\ 2$] and reduced WBC toxicity [RR = 0.35, 95% CI (0.23, 0.54), $P < 0.000\ 01$], Hemoglobin toxicity (RR = 0.41, 95% CI: 0.20 ~ 0.83, $P = 0.01$), Platelet toxicity [RR = 0.34, 95% CI (0.18, 0.65), $P = 0.001$], the gastrointestinal reactions [RR = 0.24, 95% CI (0.13, 0.45), $P < 0.000\ 01$]. **Conclusion:** The current evidence indicates that SFI can not enhance the chemotherapeutic effect on NSCLC patients, but may improve the quality of life and reduce adverse effect of contained therapy of platinum and chemotherapeutics. These results require confirmation with rigorously controlled trials.

[Key words] Shenfu injection; non-small cell lung cancer; chemotherapy; Meta-analysis

美国癌症协会(American Cancer Society)最新统计数据显示,2012年将新增大约226 160例肺癌患者,占有所有肿瘤的14%;肺癌的死亡率在所有肿瘤中最高,2012年大约有160 340例肺癌死亡病例,占有所有肿瘤死亡患者的28%^[1]。2008年《Lancet》发表研究报告指出,2003年中国男性吸烟率为49.6%,女性为3.0%,如果此状况得不到改善,到2033年中国将有1 800万人死于肺癌,中国也将成为世界第一肺癌大国^[2]。肺癌正日益成为国内外对人类健康危害最大的疾病之一。

肺癌可以分成小细胞肺癌和非小细胞肺癌(NSCLC),其中非小细胞肺癌约占整个肺癌的85%^[1],在诊断明确时,约25%~30%的NSCLC已到晚期,40%~50%已有远处转移,从而失去手术切除机会^[3]。对于晚期NSCLC的治疗,美国国立综合癌症网络(NCCN)制定的NSCLC临床实践指南2012年最新版中仍然推荐采用铂类为基础的两药联合方案±贝伐单抗或西妥昔单抗为一线治疗方案,尽管很多临床试验表明,化疗能够提高晚期NSCLC患者的生存率,但是化疗的效果仍不甚理想且毒副作用较大,这些毒副作用严重影响了患者的生存质量,甚至很多患者因为不能耐受严重的不良反应而无法继续治疗。因此寻找一种增强化疗疗效同时又能提高宿主免疫功能并减少毒副反应的药物,是目前肿瘤治疗的研究方向之一^[4]。

参附注射液是一种纯中药制剂,由红参、黑附片提取物组成,有效成分主要含有人参皂苷、水溶性生物碱、人参多糖等。有研究显示,人参总皂苷具有调节机体的免疫功能,抑制或杀伤肿瘤细胞的作用^[5]。人参皂苷中的重要成分人参皂苷Rg₃有多种生物学功能,如抑制肿瘤细胞增殖,浸润和转移,抑

制血管内皮细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡及提高机体免疫功能作用^[6]。乌头碱能够降低KBV200细胞Pgp蛋白高表达,部分逆转KBV200细胞耐药性,增加化疗药物的敏感性^[7],人参总糖、人参多糖中的中性糖和酸性糖在无丝裂原的条件下,能不同程度的刺激脾淋巴细胞增殖^[8]。

很多已发表的文献报道参附注射液联合以铂类药物为基础的一线化疗方案治疗NSCLC,能够提高近期疗效,减轻毒副作用,增强免疫力,改善生活质量。然而目前所进行的大多是小样本试验,缺乏一定的说服力。本研究旨在通过收集所有有关参附注射液联合含铂类药物的化疗方案治疗NSCLC的试验,采用Cochrane系统评价的方法,客观的评价参附注射液的安全性和有效性,以期为NSCLC的临床用药提供真实可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法。文种不限。

1.1.2 研究对象 所有病例均经病理、细胞学检查证实为NSCLC患者,年龄、性别不限,治疗前无化疗禁忌症,肝肾功能、血液学、心电图无明显异常者。

1.1.3 干预措施 试验组干预措施为参附注射液注射液静滴联合以铂类为基础的化疗;对照组干预措施为单纯化疗。

1.1.4 结局指标 ①近期疗效:有效率 = (CR + PR)/总例数 × 100%,按照WHO抗肿瘤药物客观疗效标准^[9]评价疗效,分为完全缓解(CR,病变完全消失,时间超过1个月)、部分缓解(PR,肿块缩小50%以上,时间不少于4周)、无变化(SD,肿块缩小不及50%或增大未超过25%)和进展(PD,1个或

多个病变增大 25% 以上或出现新病灶)。②生活质量按 KPS 评分(Karnofsky performance scale)^[10]评定。改善:治疗后 KPS 评分较治疗前加 10 分以上;减退:治疗后 KPS 评分较治疗前减少 10 分以上;稳定:增加或减少 ≤ 10 分者。③化疗毒副反应,按照 WHO 毒性反应分级标准^[9],分为 0 ~ IV 度,包括白细胞、血红蛋白、血小板的变化及消化道不良反应。④免疫功能:主要观察 T 淋巴细胞亚群包括 CD3⁺, CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 的变化。

纳入研究的结局指标至少包含一项以上指标。

1.2 排除标准 ①非随机对照试验;②研究对象基线资料不一致,无可比性;③未使用铂类药物化疗;④联合手术或放疗;⑤参附注射液非静脉输入,而经其他途径注射,如穴位注射;⑥无本研究关注的结局指标;⑦对于同一研究多次发表的情况,仅保留样本量最大和信息最全的一篇。

1.3 资料来源和检索策略 作者检索了以下数据库:PubMed (1966 ~ 2012.09)、Cochrane Library (1988 ~ 2012.09)、中国生物医学文献数据库(CBM, 1978 ~ 2012.09)、中国期刊全文数据库(CNKI, 1984 ~ 2012.09)、中文科技期刊数据库(VIP, 1989 ~ 2012.09)、万方数据库(1980 ~ 2012.09)、中国中医药数据库(1984 ~ 2012.09, www.cintcm.com)。检索词包括 non-small cell lung cancer, non small cell lung carcinoma, NSCLC, shenfu injection, chemotherapy, 非小细胞肺癌, 参附注射液, 化疗等。RCT 检索策略遵循 Cochrane 系统评价手册 5.1.0^[11],其他检索采用主题词与自由词相结合的方式,并根据具体数据库调整,所有检索策略通过多次预检索后确定。另外,补充 Google Scholar, Medical martix 等搜索引擎在互联网上查找相关的文献,追查已纳入文献的参考文献,与本领域的专家、通信作者等联系,以获取以上检索未发现的相关信息。

1.4 纳入研究的方法学质量评价和资料提取 按照 Cochrane 5.1.0 手册推荐的随机对照试验的质量评价标准进行。评价指标包括:随机序列的产生、分配隐藏、盲法、数据缺失、选择性报道结果、其他可能的偏倚。质量评价由两位研究者独立进行并交叉核对,如遇分歧则通过讨论或请第 3 位研究者协助解决。

两位研究者独立阅读所获文献题目和摘要,对可能符合纳入标准的试验阅读全文,以确定是否真正符合纳入标准,而后交叉核对,对有分歧的文献通过讨论或由第三位研究者决定其是否纳入。提取数据主要内容包括:①一般资料:题目、作者姓名、发表

日期和文献来源;②研究特征:研究对象的一般情况、各组病人的基线可比性及干预措施;③结局指标。如遇分歧通过讨论或根据第 3 位研究人员的意见协商解决。如试验报告不详或资料缺乏,通过信件与作者进行联系获取。

1.5 统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.1.2 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)或比值比(odds ratio, OR),计量资料则采用均数差(mean difference, MD)分析统计,显著性水准设计为 $\alpha = 0.05$,两者都取 95% 可信区间(confidence interval, CI)。采用 I^2 对异质性进行定量分析,若 $I^2 > 50\%$,则认为存在异质性。在各试验之间无临床异质性的前提下,存在统计学异质性时,则采用随机效应模式,反之,则采用固定效应模式,若存在临床异质性时,则放弃合并分析。必要时通过漏斗图(funnel plot)来检验潜在的发表偏倚,同时为了确保 Meta 分析结果的可靠性,可采用不同的统计模型或去除低质量文献进行敏感性分析。

2 结果

2.1 检索结果 检索数据库共获得中文文献 222 篇,去重后阅读题目和摘要初步纳入 46 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 19 篇 RCTs^[12-30],共包括 1 110 例患者,见图 1。

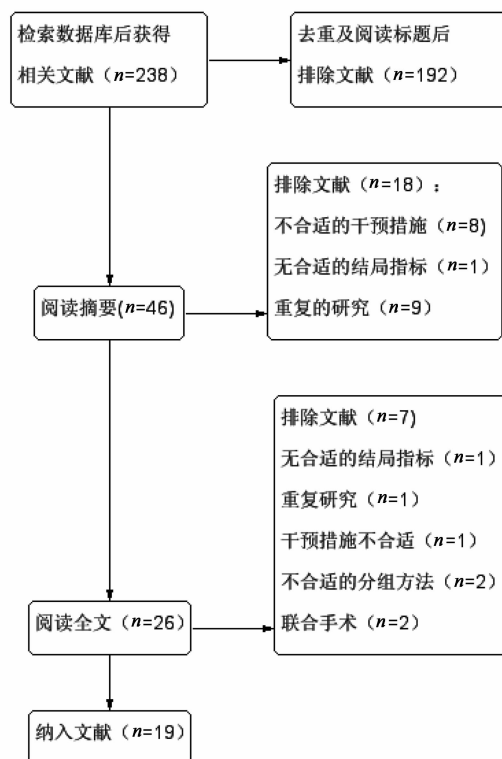


图 1 文献纳入流程

2.2 纳入研究的基本特征 主要包括作者、发表年

限、研究病例数、性别和年龄、治疗方案以及药物剂量等,在所有纳入的研究中,12 篇^[14-16,18-20,24,26-30]采用 NP(长春瑞滨 + 顺铂)化疗方案,5 篇^[12-13,20,22,29]采用 GP(吉西他滨 + 顺铂)化疗方案,1 篇^[21]采用 GC(吉西他滨 + 卡铂)化疗方案,3 篇^[17,20,25]采用 TP(紫杉醇 + 顺铂)方案,1 篇^[23]采用 TC(紫杉醇 + 卡铂)化疗方案,1 篇^[25]采用 DP(多西紫杉醇 + 顺铂)

方案,所有研究均至少化疗 2 个周期。参附注射液均为静脉滴注,其中 2 篇文献^[23,28]报道了参附注射液用量为 100 mL,其余均为 50,60 mL,有 2 篇^[18,28]文献未报道 Krnofsky 评分或 PS 评分,11 篇文献^[12,14-16,19,21-24,29-30]报道了 Krnofsky 评分 ≥ 60 分,1 篇文献^[26]报道了 Krnofsky 评分 ≥ 50 分,5 篇文献^[13,17,20,25,27]报道了 PS 评分 ≤ 2 分,见表 1。

表 1 纳入文献基线资料

纳入研究	病例总数	性别(女/男)	年龄/岁	生存状态	临床分期	化疗方案 ¹⁾	参附注射液用法及用量 ²⁾
高应勤 ^[12]	86	52/34	38 ~ 73	Krnofsky 评分 ≥ 60	III a, III b, IV	GP, 2 个周期	60 mL, 10 d 为 1 个疗程
胡月新 ^[13]	38	6/32	35 ~ 76	PS 评分 ≤ 2 分	III a, III b, IV	GP, >2 个周期	60 mL, 9 d 为 1 个疗程
姜孝新 ^[14]	76	29/47	30 ~ 70	Krnofsky 评分 ≥ 60	III a, III b, IV	NP, 4 个周期	60 mL
刘俊波 ^[15]	60	14/46	48 ~ 65	Krnofsky 评分 ≥ 70	III a, III b, IV	NP, 2 个周期	60 mL, 14 d 为 1 个疗程
陆新岸 ^[16]	60	17/43	38 ~ 70	Krnofsky 评分 ≥ 60	III a, III b, IV	NP, 2 个周期	60 mL, 10 d 为 1 个疗程
刘彬 ^[17]	37	18/19	30 ~ 69	PS 评分 ≤ 2 分	III b, IV	TP, 2 个周期	60 mL, 14 d
陈怀安 ^[18]	47	16/31	48 ~ 76		III, IV	NP, 3 个周期	50 mL
谢伟国 ^[19]	50	24/26	60 ~ 73	Krnofsky 评分 ≥ 60	III a, III b, IV	NP, >2 个周期	50 mL, 10 d 为 1 个疗程
吴万垠 ^[20]	133	51/82	30 ~ 70	PS 评分 ≤ 2 分	III a, III b, IV	TP/GP/NP, 2 个周期	60 mL, 10 d 为 1 个疗程
张素芳 ^[21]	59	15/44	65 ~ 79	Krnofsky 评分 ≥ 60	III b, IV	GC, >2 个周期	60 mL, 10 d 为 1 个疗程
刘秀艳 ^[22]	41	16/25	40 ~ 71	Krnofsky 评分 ≥ 60	III a, III b, IV	GP, >2 个周期	50 mL, 10 d 为 1 个疗程
李建强 ^[23]	54	19/35		Krnofsky 评分 ≥ 70	III b, IV	TC, 共 4 个周期	100 mL, 至少 7 d 为 1 个疗程
唐良法 ^[24]	52	23/29	39 ~ 75	Krnofsky 评分 ≥ 60	III b, IV	NP, 2 个周期	50 mL, 14 d 为 1 个疗程
刘少平 ^[25]	70	33/37	42 ~ 75	PS 评分 ≤ 2 分	III b, IV	DP, >2 个周期	40 ~ 60 mL, 1 周为 1 个疗程
龚红卫 ^[26]	60	19/41	65 ~ 80	Krnofsky 评分 ≥ 50	III b, IV	NP, 2 个周期	50 mL, 14 d 为 1 个疗程
吴万垠 ^[27]	42	18/24	30 ~ 70	PS 评分 ≤ 2 分	III a, III b, IV	NP, 2 个周期	60 mL, 10 d 为 1 个疗程
郭中宁 ^[28]	39	16/23	18 ~ 75		II, III, IV	NP, 2 个周期	100 mL, 14 d 为 1 个疗程
卢利员 ^[29]	65	21/44	42 ~ 75	Krnofsky 评分 ≥ 60	III b, IV	TP/NP/GP, 2 ~ 3 个周期	50 mL, 14 d 为 1 个疗程
刘展华 ^[30]	41	11/30	42 ~ 75	Krnofsky 评分 ≥ 60	III b, IV	NP, 3 个周期	50 mL, 14 d 为 1 个疗程

注: ¹⁾ NP: 长春瑞滨 + 顺铂, GP: 吉西他滨 + 顺铂, GC: 吉西他滨 + 卡铂, TP: 紫杉醇 + 顺铂, TC: 紫杉醇 + 卡铂, DP: 多西紫杉醇 + 顺铂;

²⁾ 参附注射液均为每天一次静脉滴注。

2.3 纳入研究的质量评价 根据 Cochrane Reviewers Handbook 5. 1. 0 随机对照试验质量评价的 6 条标准进行评价。纳入的所有研究均提及随机字样,其中 5 篇^[14-16,26,28]为计算机随机数字分组。3 篇^[13,20,27]通过抽签产生,其余文献均未提及具体随机方法。所有纳入试验均未提及分配隐藏和盲法,均未有不完整数据报告和缺失。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 近期疗效 所纳入的研究中有 9 篇文献^[12,16-18,21,23-24,26,30]报道了近期疗效,共 496 例患者,其中实验组 249 例,对照组 247 例,各研究之间无统计学异质性($P = 0.84, I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型;Meta 分析结果显示,与对照组相比,参附注射液

联合含铂一线化疗方案与单纯化疗相比不能提高患者的近期疗效,差异无统计学意义[OR = 1.41, 95% CI(0.98, 2.02), $P = 0.06$],见图 2。

2.4.2 生活质量 所纳入的研究中有 3 篇文献^[12,15,24]报道了 KPS 评分的改善率,共 198 例患者,其中实验组 99 例,对照组 99 例,各研究之间无统计学异质性($P = 0.98, I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,与对照组相比,参附注射液联合含铂一线化疗方案与单纯化疗相比能改善患者的生活质量,差异有显著意义[OR = 2.72, 95% C(1.48, 5.00), $P = 0.001$],见图 3。

2.4.3 免疫功能 所纳入的研究中有 5 篇文献^[14,16,21,25,27]报道了 T 淋巴细胞亚群的变化,共 349

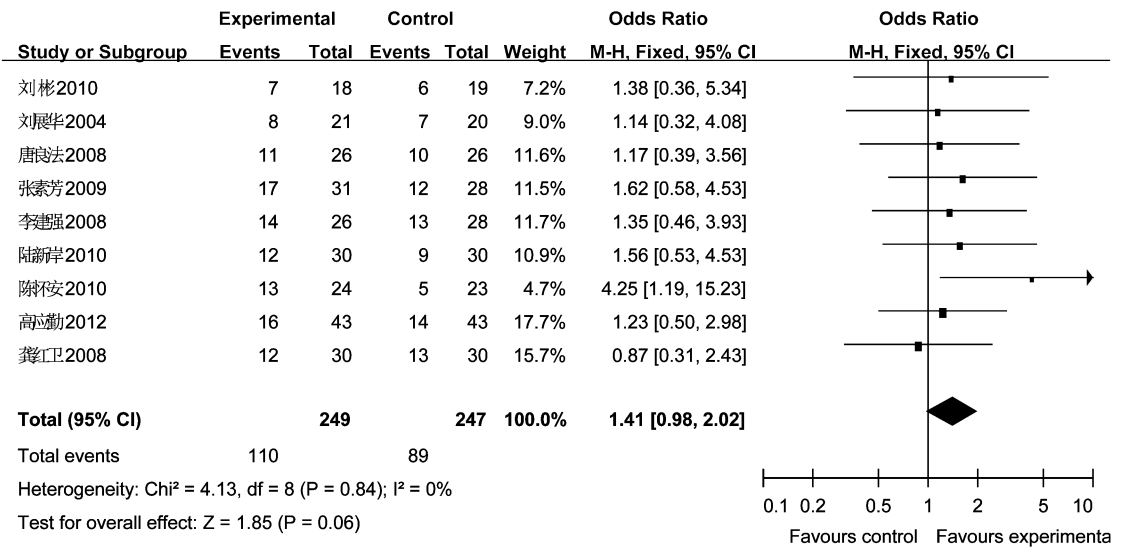


图 2 参附注射液联合含铂类药物的化疗与单纯化疗的近期疗效比较

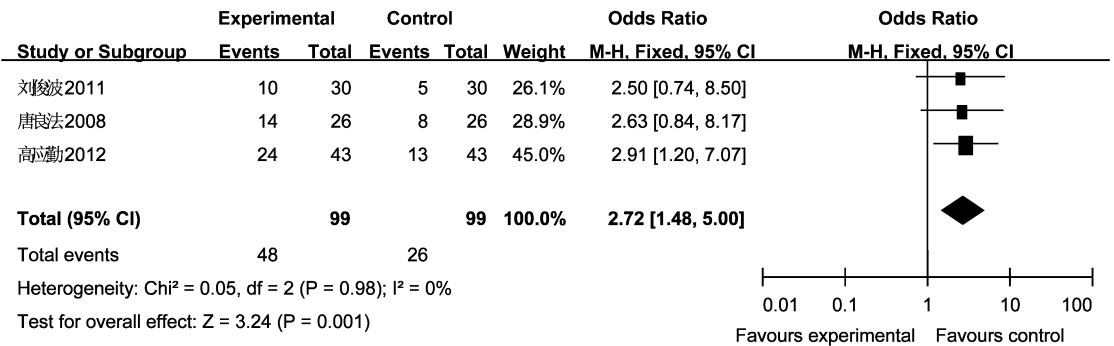


图 3 参附注射液联合含铂类药物的化疗与单纯化疗的生活质量比较

例患者,其中实验组 176 例,对照组 173 例,本研究主要评价 CD3⁺, CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 的变化情况。异质性检验显示 P < 0.000 01 (CD3⁺, CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 的 I² 分别为 94%, 87%, 90%),各研究存在统计学异质性,故采用随机效应模型,Meta 分析结果显示,CD3⁺ 的增加治疗组优于对照组,差异有统计学意义[SMD = 9.89, 95% CI(4.76, 15.02), P = 0.000 2];CD4⁺ 的增加治疗组优于对照组,差异有统计学意义[SMD = 7.58, 95% CI(4.32, 10.84), P < 0.000 01];CD4⁺/CD8⁺ 的增加治疗组优于对照组,差异有统计学意义[SMD = 0.41, 95% CI(0.10, 0.71), P = 0.008]。以上结果表明,参附注射液联合含铂一线化疗方案与单纯化疗相比能够增强患者的免疫功能,见图 4。

2.4.4 毒副反应

2.4.4.1 白细胞下降 本研究中有 13 篇文献^[12-13, 16-22, 26, 28-30]报道了白细胞的下降情况,共 928 例,其中实验组 470 例,对照组 458 例,各研究之间无统计学异质性(P = 0.71, I² = 0%),故采用固定效

应模型。Meta 分析结果显示,引起 WBC 下降 III 度以上的病例数治疗组少于对照组,差异有显著意义[RR = 0.35, 95% CI(0.23, 0.54), P < 0.000 01],见图 5。

2.4.4.2 血红蛋白下降 纳入的研究中有 11 篇文献^[12-13, 17-22, 26, 28-29]报道了血红蛋白下降情况,共 827 例,其中实验组 419 例,对照组 408 例,各研究之间无统计学差异(P = 0.90, I² = 0%),故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,引起 Hb 下降 III 度以上的病例数治疗组少于对照组,差异有统计学意义[RR = 0.41, 95% CI(0.20, 0.83), P = 0.01],见图 6。

2.4.4.3 血小板下降 本研究中有 13 篇文献^[12-13, 16-22, 26, 28-30]报道了血小板下降情况,共 928 例患者,其中实验组 470 例,对照组 458 例,各研究之间无统计学异质性(P = 0.97, I² = 0%),故采用固定效应模型。Meta 分析显示,引起 PLT 下降 III 度以上的病例数治疗组少于对照组,差异有统计学意义[RR = 0.34, 95% CI(0.18, 0.65), P = 0.001],见图 7。

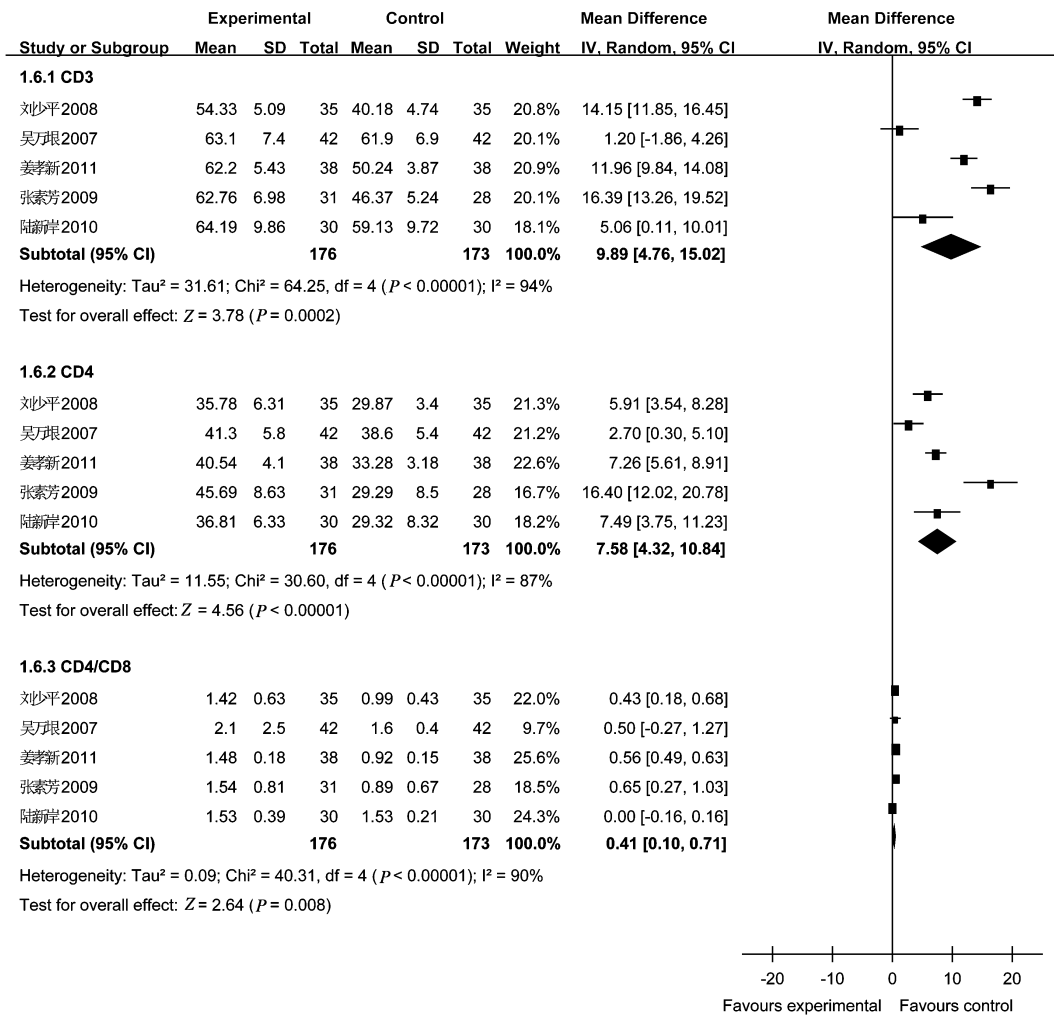


图 4 参附注射液联合含铂类药物的化疗与单纯化疗的免疫功能比较

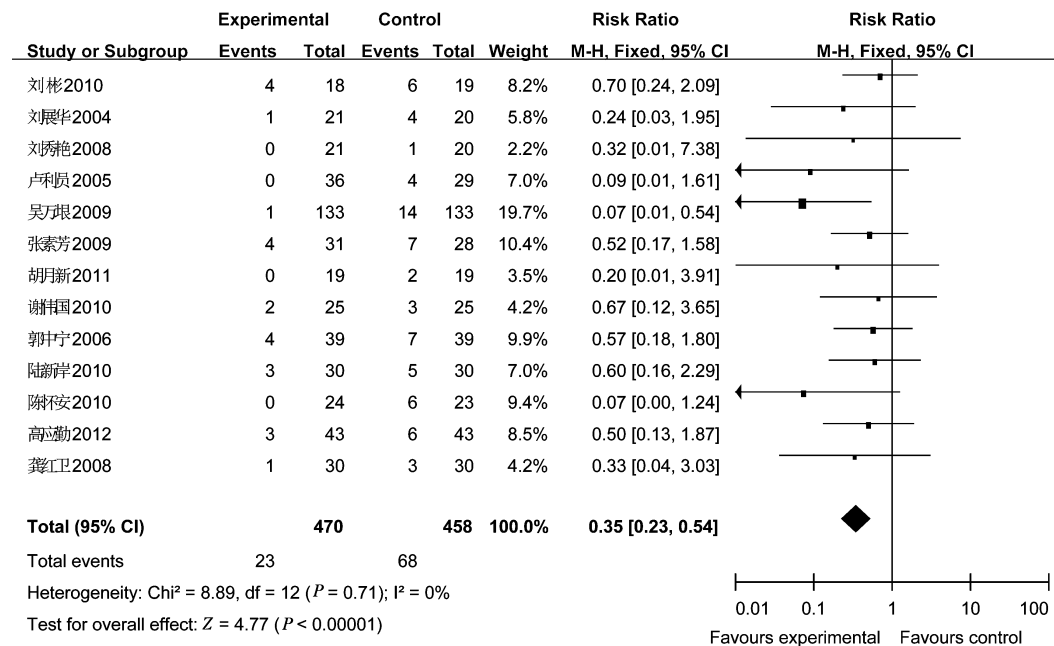


图 5 参附注射液联合含铂类药物的化疗与单纯化疗的白细胞下降比较

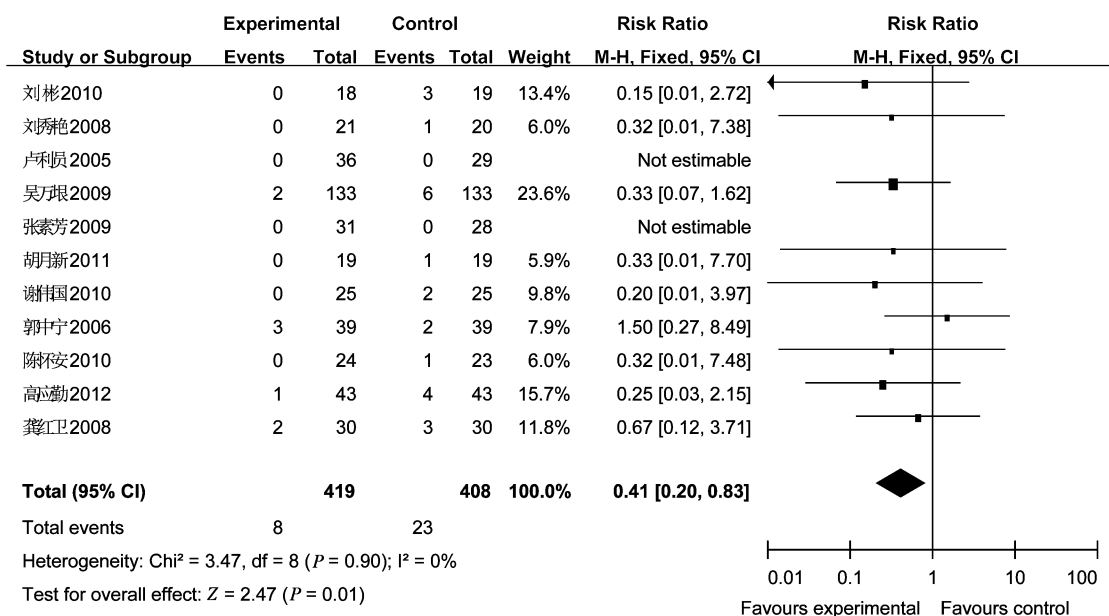


图6 参附注射液联合含铂类药物的化疗与单纯化疗的血红蛋白下降比较

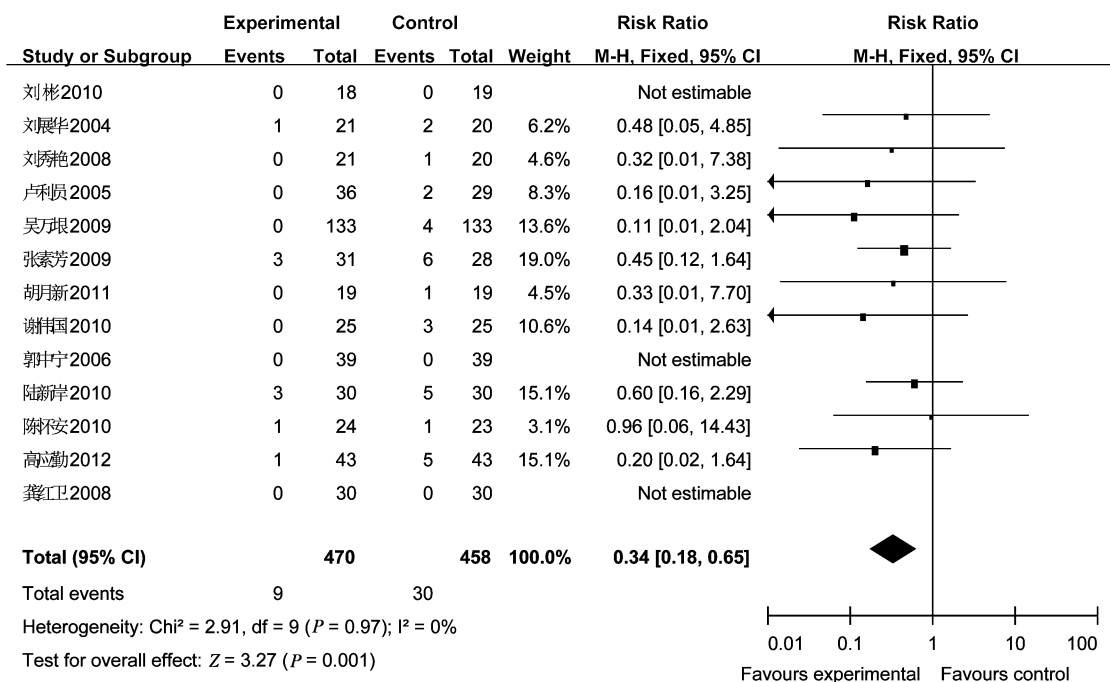


图7 参附注射液联合含铂类药物的化疗与单纯化疗的血小板下降比较

2.4.4.4 呕吐 所纳入的研究中有9篇文献^[12,16-22,24]报道了呕吐的不良反应,共698例患者,其中实验组351例,对照组347例,各研究之间无统计学异质性($P = 0.93$, $I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型。Meta分析结果显示,引起呕吐Ⅲ度以上的病例数治疗组少于对照组,差异有统计学意义[RR = 0.24, 95% CI(0.13, 0.45), $P < 0.00001$],见图8。

以上结果表明,参附注射液联合含铂一线化疗

方案与单纯化疗相比能够降低患者的严重毒副反应。

3 讨论

参附注射液联合含铂一线化疗方案治疗 NSCLC 能够改善患者的生活质量,增强患者的免疫力,并降低严重的化疗毒副反应与单纯化疗相比,参附注射液联合含铂类一线化疗方案治疗 NSCLC 能够提高患者的近期疗效^[17,22],但是本研究结果显示

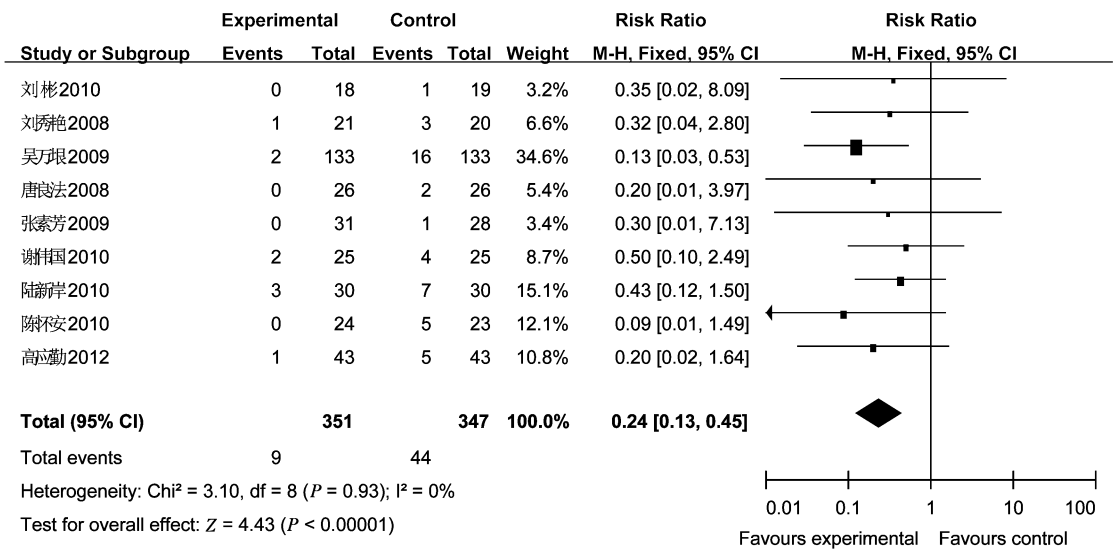


图 8 参附注射液联合含铂类药物的化疗与单纯化疗的呕吐反应比较

的证据并不支持这一结论 [OR = 1.41, 95% CI (0.98, 2.02), P = 0.06], 可能与治疗时间短有关: 大多数研究只进行了 2 个周期的治疗, 仅有 2 个研究^[14, 23]进行了 4 个周期的治疗。另外, 吴万垠等^[20]研究发现: 考虑参附注射液毕竟为辛热之品, 主要具益气助阳之功, 故对偏气虚、阳虚者效果较好, 而对阴虚、血痰者疗效不显著, 提示临床应用参附注射液时, 应结合辨证分型, 方能收到最好效果。而本研究纳入的大多数 RCT 都没有对患者进行中医辨证分型, 这可能也会影响到参附注射液的临床疗效。但是因为所纳入文献的质量均不高且样本量较小, 所以笔者得出的以上结果都不是肯定的结论, 期待将来能够有大样本的临床随机对照试验来进一步证明本研究的结论。

纳入的所有研究均提及随机字样, 但仅有 8 篇描述了具体的随机方法, 其中 5 篇^[14-16, 26, 28]为随机数字表法。3 篇^[13, 20, 27]为抽签法, 其余文献均未提及具体随机方法; 所有纳入试验均未提及分配隐藏, 不清楚研究者是否进行了分配隐藏方案的设计, 如果没有进行分配隐藏则可能造成选择偏倚; 本研究观察的结局指标部分具有主观性, 如生活质量指标, 而所有纳入的试验均未采取设盲的措施, 这样很容易造成实施偏倚和测量偏倚; 所有纳入的研究均没有不完整数据报告和数据缺失; 所有纳入的研究均未提及样本量估算的依据, 很多研究样本量都较小, 这将导致检验效能低。另外, 在对免疫功能进行 Meta 分析时, 由于纳入的各研究之间存在统计学异质性, 笔者采用了随机效应模型。

对于以后的临床研究, 建议更多地考虑参附注

射液提高机体免疫功能及降低化疗毒副作用机制的研究。另外, 对于参附注射液与铂类化疗药物之间是否有相互协同作用的可能, 虽然目前没有类似的报道, 但是这也是值得进一步研究的方向。

综上所述, 参附注射液联合以铂类药物为基础的一线化疗方案治疗 NSCLC 虽然不能增加化疗的近期疗效, 但是能够改善患者的生活质量, 增强患者的免疫力, 并降低严重的化疗毒副作用。这些结果需要大样本的随机对照试验来进一步证明。

[参考文献]

[1] American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2012 [DS/DL]. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>. Last Accessed 24, 2012.

[2] Hsien-Ho Lin, Megan Murray, Ted Cohen, et al. Effects of smoking and solid-fuel use on COPD, lung cancer, and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modelling study [J]. *Lancet*, 2008, 372 (9648):1473.

[3] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2006, 56(2):106.

[4] Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011 (2):31.

[5] 杨玉琪, 李玛琳. 人参皂苷的抗肿瘤作用及其机制 [J]. *药学进展*, 2003, 27(5):287.

[6] 刘基巍, 孙亮新, 赵翌, 等. 参一胶囊对乳腺癌化疗患者免疫扶正 II 期临床研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2000,

- 27(7):534.
- [7] 田劭丹,刘雪强,王笑民,等.乌头碱影响 KBV200 细胞 Pgp 蛋白表达的组化实验[J].中医药学刊,2006,24(1):26.
- [8] 宋利华,王红梅,萧伟.人参多糖的分级及其免疫活性初探[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(14):162.
- [9] WHO. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [M]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979.
- [10] Yates J W, Chalmer B, McKegney F P; Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status[J]. Cancer,1980,45:2220.
- [11] Higgins J P T, Green S (editors). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0 [DB/OL]. The Cochrane Collaboration, 2011. www.cochrane-handbook.org.
- [12] 高应勤,陈毅德,冯水土,等.参附注射液联合 GP 方案一线治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J].中国中医急症,2012,21(7):1136.
- [13] 胡月新.参附注射液对 GP 方案化疗非小细胞肺癌所致骨髓抑制的影响研究[J].医学信息(下旬刊),2011,24(9):162.
- [14] 姜孝新,伍小平,蒋艳.参附注射液对中晚期非小细胞肺癌患者化疗后免疫功能的影响[J].苏州大学学报,2011,31(5):814.
- [15] 刘俊波,黄常江.参附注射液对晚期非小细胞肺癌化疗患者造血功能及生活质量的影响[J].中国医药导报,2011,20(8):119.
- [16] 陆新岸,杨泽江,邓朝明.参附注射液配合化疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响[J].中医学报,2011,25(151):1050.
- [17] 刘彬,章永红.参附注射液联合 TP 方案化疗对脾肾亏虚型晚期非小细胞肺癌患者生活质量影响的临床观察[D].南京:南京中医药大学,2010.
- [18] 陈怀安.参附注射液联合 NP 方案治疗非小细胞肺癌临床分析[J].河北医药,2010,32(20):2892.
- [19] 谢伟国,江莲,侯昕珩.参附注射液联合 NP 方案治疗老年非小细胞肺癌临床研究[J].中国中医急症,2010,19(3):422.
- [20] 吴万垠,龙顺钦,柴小妹,等.参附注射液对顺铂为基础方案治疗非小细胞肺癌的减毒作用[J].中国中西医结合杂志,2009,29(1):19.
- [21] 张素芳,常万里,张玉芳,等.参附注射液配合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].中华实用诊断与治疗,2009,23(5):505.
- [22] 刘秀艳.参附注射液对 GP 方案治疗非小细胞肺癌减毒作用的临床观察[J].辽宁中医杂志,2008,35(3):415.
- [23] 李建强,黄尚书,张国栋,等.参附注射液对提高非小细胞肺癌化疗疗效的研究[J].临床医学,2008,28(11):48.
- [24] 唐良法,吴晓东,王丹凤,等.参附注射液联合 NP 方案治疗非小细胞肺癌临床观察[J].中国中医急症,2008,17(11):1546.
- [25] 刘少平,茅卫东,钱文军,等.参附注射液对中、晚期非小细胞肺癌化疗患者骨髓毒性及免疫功能的影响[J].中国中医急症,2008,17(12):1705.
- [26] 龚红卫,罗秀丽.参附注射液辅助化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌临床观察[J].中国中医急症,2008,17(6):782.
- [27] 吴万垠,王斌,张海波,等.参附注射液对 NP 方案治疗非小细胞肺癌患者生活质量影响的研究[J].中成药,2007,29(1):16.
- [28] 郭中宁,杨宇飞,吴煜.参附注射液对长春瑞宾联合顺铂方案治疗非小细胞肺癌引起血液学毒性反应的影响[J].中国药房,2006,17(24):1888.
- [29] 卢利员,刘展华,余丽娟.参附注射液对非小细胞肺癌化疗的骨髓保护作用[J].中国中西医结合杂志,2005,25(8):764.
- [30] 刘展华,陈锐深,曹洋.参附注射液配合化疗对中晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响[J].中国中西医结合杂志,2004,24(9):856.

[责任编辑 邹晓翠]