

中医药联合化疗治疗胃癌术后的 Meta 分析

史国军^{1*}, 山广志¹, 周宜强², 杨华锋³

(1. 宁波市中医院肿瘤科, 浙江 宁波 315010; 2. 中华中医药学会肿瘤分会, 北京 100029; 3. 宁波市妇女儿童医院乳腺外科, 浙江 宁波 315012)

[摘要] 检索中国期刊全文数据库、维普中文期刊数据库、万方学术数据库 2001.01 至 2010.12 国内 10 年间的相关文献, 收集中医药联合化疗治疗胃癌术后的随机对照试验 (RCTs)。按纳入排除标准筛选试验、评价研究质量、提取有效数据, 并采用 RevMan 5.0 软件进行统计分析。最终纳入 21 个 RCT, Meta 分析结果显示, ①KPS 评分: 共有 10 个 RCT 报告, 分类变量 5 个 RCT 之间无异质性, KPS 评分 [RR = 2.35, 95% CI (1.78, 3.10), $P < 0.01$], 差异有统计学意义; 连续变量 5 个 RCT 之间无异质性, KPS 评分 [SMD = 0.69, 95% CI (0.46, 0.92), $P < 0.01$], 差异有统计学意义; ②免疫功能: 共纳入 5 个 RCT, 各研究存在异质性, 采用随机效应模型, CD_3 [SMD = 1.11, 95% CI (0.64, 1.58), $P < 0.01$], CD_4 [SMD = 1.07, 95% CI (0.52, 1.62), $P = 0.01$], CD_4/CD_8 [SMD = 1.14, 95% CI (0.39, 1.89), $P = 0.003$], 差异均有统计学意义; ③生存率: 共纳入 3 个 RCT, 各研究无异质性, 故采用固定效应模型, 1 年生存率 [RR = 1.10, 95% CI (1.01, 1.21), $P = 0.04$], 2 年生存率 [RR = 1.29, 95% CI (1.11, 1.50), $P = 0.01$], 3 年生存率 [RR = 1.43, 95% CI (1.15, 1.76), $P = 0.01$], 差异均有统计学意义; ④胃肠道反应: 共纳入 5 个 RCT, 各研究组无异质性, 采用固定效应模型, II 度以上食欲下降 [RR = 0.58, 95% CI (0.45, 0.75), $P < 0.01$], II 度以上恶心呕吐 [RR = 0.48, 95% CI (0.34, 0.66), $P < 0.01$], 差异均有统计学意义; ⑤血细胞毒性: 共纳入 7 个 RCT, 各研究无异质性, 采用固定效应模型, II 度以上白细胞减少 [RR = 0.26, 95% CI (0.18, 0.37), $P < 0.01$], II 度以上血红蛋白下降 [RR = 0.38, 95% CI (0.25, 0.58), $P < 0.01$], II 度以上血小板下降 [RR = 0.35, 95% CI (0.14, 0.88), $P = 0.03$], 差异均有统计学意义。中医药联合化疗治疗胃癌术后有效, 可以改善 KPS 评分, 提高免疫功能和生存率, 减轻胃肠道反应和血细胞毒性。但由于本系统评价纳入研究的方法学质量较低, 尚需开展更多设计合理、执行严格的多中心大样本且随访时间足够长的随机对照试验验证其疗效及安全性。

[关键词] 胃癌术后; 中医药; 化疗; 随机对照试验; Meta 分析

[中图分类号] R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2012)01-0261-06

Meta-Analysis of Traditional Chinese Medicine Plus Chemotherapy in Treatment of Postoperative Gastric Cancer

SHI Guo-jun^{1*}, SHAN Guang-zhi¹, ZHOU Yi-qiang², YANG Hua-feng³

(1. Ningbo Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ningbo 315010, China; 2. Tumor Branch Association of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Ningbo Women and Children Hospital, Ningbo 315012, China)

[Abstract] To evaluate the efficacy and safety of traditional Chinese medicine (TCM) in treating postoperative gastric cancer. We searched CNKI, VIP, WanFang (2001 to 2010) for randomized control trials about traditional Chinese medicine plus chemotherapy in the treatment of postoperative gastric cancer. Trial screening, quality assessment of included trials, and data extract were conducted. Statistical analysis was conducted by using RevMan 5.0 software. A total of 21 randomized controlled trials were included, meta analysis showed, ① KPS score has 10 RCTs. 5 RCTs of classification variables no heterogeneity, KPS score [RR = 2.35, 95% CI (1.78, 3.10), $P < 0.01$], 5 RCTs of continuous variables no heterogeneity, KPS score [SMD = 0.69, 95% CI (0.46, 0.92), $P < 0.01$], the differences are significant. ② Immune function 5 RCTs have heterogeneity and use random effects model. CD_3 [SMD = 1.11, 95% CI (0.64, 1.58), $P < 0.01$] CD_4 [SMD = 1.07, 95% CI (0.52, 1.62), $P =$

[收稿日期] 2011-09-09

[通讯作者] * 史国军, 博士, 主治中医师, 从事中西医结合防治肿瘤的临床与基础工作, Tel: 0574-89085358, E-mail: sgj307@163.com

0.01], CD_4/CD_8 [SMD = 1.14, 95% CI(0.39, 1.89), $P = 0.003$]. The differences are significant. ③ Survival 3 RCTs have no heterogeneity, and use fixed effects model. One year survival rate is [RR = 1.10, 95% CI(1.01, 1.21), $P = 0.04$], 2 year survival rate [RR = 1.29, 95% CI(1.11, 1.50), $P = 0.01$], 3 year survival rate [RR = 1.43, 95% CI(1.15, 1.76), $P = 0.01$]. The differences are significant. ④ Gastrointestinal reaction 5 RCTs have no heterogeneity, and use fixed effects model. Bad appetite above II degrees is [RR = 0.58, 95% CI(0.45, 0.75), $P < 0.01$], Nausea and vomiting above II degrees are [RR = 0.48, 95% CI(0.34, 0.66), $P < 0.01$]. The differences are significant. ⑤ Blood toxicity 7 RCTs have no heterogeneity, and use fixed effects model. Leucopenia reduce above II degrees [RR = 0.26, 95% CI(0.18, 0.37), $P < 0.01$], HB reduce above II degrees [RR = 0.38, 95% CI(0.25, 0.58), $P < 0.01$], PLT reduce above II degrees [RR = 0.35, 95% CI(0.14, 0.88), $P = 0.03$]. The differences are significant. Traditional Chinese medicine plus chemotherapy is effective in curing postoperative gastric cancer. It can improve KPS score, immune function and survival rate, and reduce gastrointestinal reaction and blood toxicity. But the quality of studies is low, more large-scale multi-center randomized trials are needed.

[Key words] postoperative gastric cancer; traditional Chinese medicine; chemotherapy; randomized controlled trials; meta-analyses

胃癌是严重威胁我国人民生命健康的恶性肿瘤,近年来其发病率和死亡率均占恶性肿瘤的前位。手术仍为目前主要治疗手段,早期胃癌的术后 5 年生存率可达 90% 以上,而术后复发和转移是影响患者远期生存的主要原因,因此胃癌术后的综合治疗尤为重要。化疗作为胃癌术后综合治疗中的一种手段在临床广泛使用,但常有骨髓抑制、免疫功能低下、胃肠道反应等副反应。中医药疗法是我国治疗胃癌的一大特色,在胃癌的理论和临床研究方面有其独到之处^[1-2]。中医药配合化疗在改善临床症状、提高生存质量、提高生存率、提高机体的免疫功能等方面显示一定优势。近年来,中医药联合化疗在胃癌术后的治疗方面取得了很好的进展,开展了许多随机对照试验(RCTs),但目前未见上述临床试验的 Meta 分析,其有效性如何尚缺乏相应的评价。为此,我们采用循证医学(evidence-based medicine, EBM)的方法,对 10 年来中医药联合化疗在胃癌术后的治疗方面的 RCTs 进行 Meta 分析,为临床中药应用提供依据,并为今后实施相关临床试验提供有用的证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 ①研究类型 2001 至 2010 年国内 10 年生物医学期刊公开发表的有关中医药联合化疗治疗胃癌术后的随机对照试验,包括严格的随机对照试验(RCT),半随机对照试验(CCT),无论是否使用盲法,语种限为中文;②研究对象 胃癌术后患者,有明确诊断标准、纳入标准;③干预措施 治疗组为中医药联合化疗,对照组为单纯化疗;④结局指标 生活质量(KPS 评分),免疫功能,生存率,胃肠道反应,血细胞毒性。

1.2 排除标准 ①非“对照试验”的临床研究文献;②实验性研究;③个案报道、经验总结、理论探讨、综述、摘要、护理

等研究类型文献;④非治疗的临床研究(如药代动力学、诊断性研究等);⑤中医药作为部分或阶段性干预措施而无法进行统计处理的临床试验;⑥使用针灸、推拿、气功、食疗等其他非“中药治疗”的文献。

1.3 检索策略 资料收集文献数据库来源于中国知网数据库(CNKI, 2001 至 2010 年),维普全文数据库(VIP, 2001 至 2010 年),万方数据库(2001 至 2010 年)。以“胃癌术后”等为关键词或篇名或主题词进行文献检索,以中医药、中医、中药、化疗等为关键词或篇名或主题词进行检索。

1.4 文献筛选与质量评价 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。文献质量评价按照 Cochrane 系统评价手册的方法及 Jadad 量表^[3]评价纳入研究的方法学质量评价标准进行。Jadad 评分为 1~7 分,其中 Jadad 评分 1~3 分为低质量研究,4~7 分为高质量研究。

1.5 统计学分析 统计学分析应用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件,对所收集的数据进行统计,计数资料用相对危险度(RR),连续变量采用加权均数差(WMD)或标准化差值(SMD),两者均以 95% CI 表示。当纳入研究异质性检验结果 $P > 0.1$ 时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;异质性检验结果为 $P \leq 0.1$ 时,采用随机效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 纳入 RCT 研究的基本特征及方法学质量评价 最终纳入 21 个 RCT^[4-24],共 1 178 例患者,其中试验组 629 例,对照组 549 例,基本特征及方法学质量评价见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征及方法学质量评价

纳入研究	病例数 (试验/对照)	干预措施		结局指标	Jadad 评分
		试验组	对照组		
俞勇,2006	39/44	半夏泻心汤加味联合化疗	化疗	胃肠道反应	1
张海鸥,2010	30/30	补肾健脾消症方联合化疗	化疗	生存质量(KPS评分),免疫功能	4
夏绍军,2003	16/12	调补气血中药联合化疗	化疗	白细胞毒性	1
李明,2008	16/16	健脾补肾方联合化疗	化疗	红细胞、血红蛋白毒性	1
许尤琪,2003	42/30	健脾活血解毒方联合化疗	化疗	KPS,免疫功能,血流变	0
石桓文,2008	33/31	健胃隐消汤联合化疗	化疗	术后3年生生存率	1
徐勇,2008	14/14	生脉注射液联合化疗	化疗	免疫功能	3
岳江涛,2009	80/78	四消蛇甲丸联合化疗	化疗	胃肠道反应,KPS,术后1、2、3年生生存率	1
杨华,2007	30/20	香砂六君子丸联合化疗	化疗	症状积分,KPS,白细胞毒性,免疫功能	1
刘云霞,2008	28/19	益气补肾口服液联合化疗	化疗	转移率,KPS,血细胞毒性	1
王克穷,2008	30/30	益气健脾法联合化疗	化疗	脾虚症积分,免疫功能	3
杨金坤,2003	58/31	中药胃肠安联合化疗	化疗	KPS,术后1、2、3年生生存率	4
白广德,2007	32/32	复元和中汤联合化疗	化疗	KPS,血细胞毒性,胃肠道反应	0
魏辉,2009	30/30	健脾益气养血联合化疗	化疗	体重下降,白细胞毒性,化疗完成率	1
陈卫东,2010	16/10	健脾和胃中药联合化疗	化疗	胃肠道反应	1
黄铭涵,2010	20/20	补肾健脾消瘕方联合化疗	化疗	KPS,肿瘤标志物	4
莫剑锋,2008	32/32	补脾益肾汤联合化疗	化疗	KPS,血细胞毒性,胃肠道反应	1
林振文,2007	30/20	健脾补肾汤联合化疗	化疗	血细胞毒性,胃肠道反应	1
李栋,2009	21/20	健脾克癌宁为基础辨证联合化疗	化疗	症状积分,肿瘤标志物,血细胞毒性,GQLI量表	1
崔琳,2006	22/20	健脾消积饮联合化疗	化疗	症状积分,KPS,术后1、2年生生存率,血细胞毒性,药物反应	1
端木琰,2009	10/10	参苡建中汤联合化疗	化疗	免疫组化,生存分析,QLQ-C30量表	0

2.2 临床疗效 KPS 评分 共有 10 个 RCT 报告 KPS 评分结果,由于表达结果变量的不同而分为两类。分类变量 5 个 RCT^[6,9,10-11,21]之间无异质性,统计结果显示,中药联合化疗优于对照组,差异有统计学意义[RR = 2.35,95% CI(1.78, 3.10),*P* < 0.000 01];连续变量 5 个 RCT^[3,13-14,17-18]之间无异质性,统计结果显示,治疗组优于对照组,差异有统计学意义[SMD = 0.69,95% CI(0.46,0.92),*P* < 0.000 01]。

2.3 免疫功能 共纳入 5 个 RCT,评价胃癌术后患者免疫功能 CD3,CD4,CD4/CD8 的表达。异质性检验显示各亚组 *P* 值 < 0.1(CD3,CD4 和 CD4/CD8 的 *I*² 分别为 68%,77%,87%),各研究存在异质性,故采用随机效应模型。统计结果显示,CD3 治疗组优于对照组,差异有统计学意义[SMD = 1.11,95% CI(0.64,1.58),*P* < 0.000 01];CD4 治疗组优于对照组,差异有统计学意义[SMD = 1.07,95% CI(0.52,1.62),*P* = 0.000 1];CD₄/CD₈ 治疗组优于对照组,差异有统计学意义[SMD = 1.14,95% CI(0.39,1.89),*P* = 0.003];表明中药联合化疗可提高胃癌术后患者的免疫功能,见图 1。

2.4 生存率 异质性检验显示,各亚组 *P* 值 > 0.1(1 年、2 年和 3 年生生存率的 *P* 值分别为 0.85,0.63,0.44),各研究无异质性,故采用固定效应模型。统计结果显示,1 年生生存率治疗组优于对照组,差异有统计学意义[RR = 1.10,95% CI(1.01,1.21),*P* = 0.04];2 年生生存率治疗组优于对照组,差异有统计学意义[RR = 1.29,95% CI(1.11,1.50),*P* =

0.001];3 年生生存率治疗组优于对照组,差异有统计学意义[RR = 1.43,95% CI(1.15,1.76),*P* = 0.001];表明中药联合化疗可提高胃癌术后患者的生存率,见图 2。

2.5 胃肠道反应 共纳入 5 个 RCT,评价胃癌术后中药联合化疗治疗后的胃肠道反应,包括食欲下降和恶心呕吐。异质性检验显示,各亚组研究组无异质性(*P* = 0.89 和 *P* = 0.51),故采用固定效应模型。统计结果显示,引起 II 度以上食欲下降治疗组少于对照组,差异有统计学意义[RR = 0.58,95% CI(0.45,0.75),*P* < 0.000 1];引起 II 度以上恶心呕吐治疗组优于对照组,差异有统计学意义[RR = 0.48,95% CI(0.34,0.66),*P* < 0.000 01];表明中药联合化疗可减轻患者的胃肠道反应,见图 3。

2.6 血细胞毒性 异质性检验显示,各亚组 *P* 值 > 0.1(WBC,Hb,PLT 的 *P* 值分别为 0.16,0.15,0.73),各研究无异质性,故采用固定效应模型。统计结果显示,引起 WBC II 度以上下降的病例数治疗组少于对照组,差异有统计学意义[RR = 0.26,95% CI(0.18,0.37),*P* < 0.000 01];引起 Hb II 度以上下降的病例数治疗组少于对照组,差异有统计学意义[RR = 0.38,95% CI(0.25,0.58),*P* < 0.000 01];引起 PLT II 度以上下降的病例数治疗组少于对照组,差异有统计学意义[RR = 0.35,95% CI(0.14,0.88),*P* = 0.03],表明胃癌术后患者中药联合化疗可减轻单纯化疗引起的血细胞毒性,见图 4。

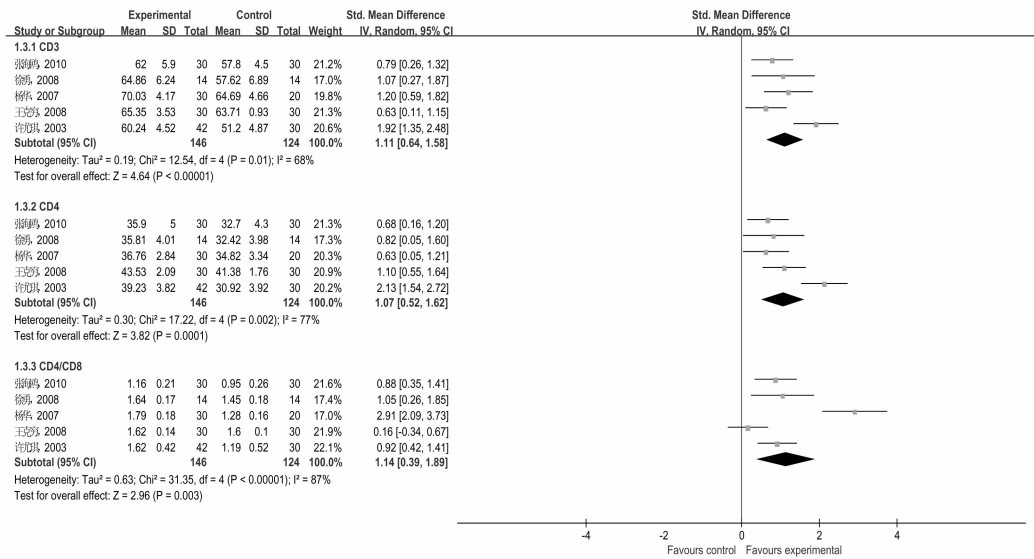


图 1 免疫功能比较的 Meta 分析

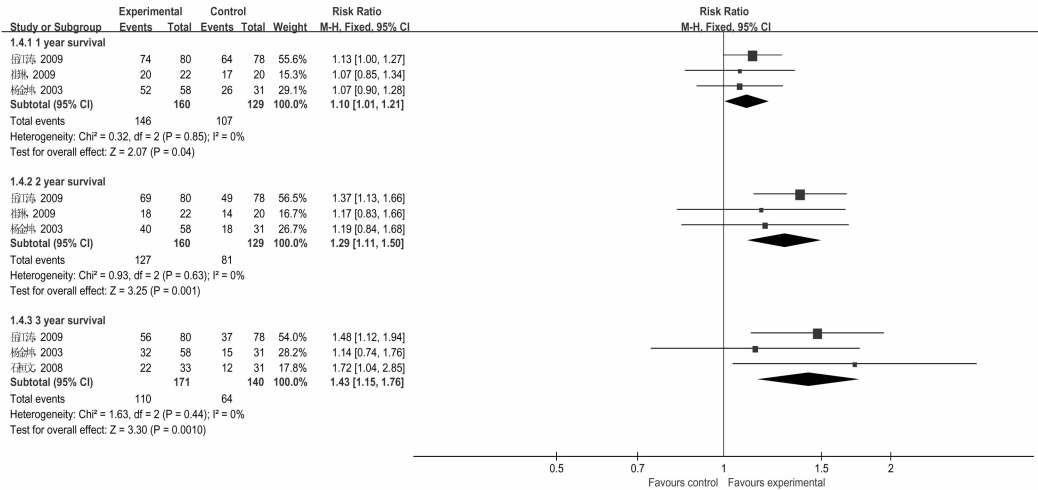


图 2 生存率比较的 Meta 分析

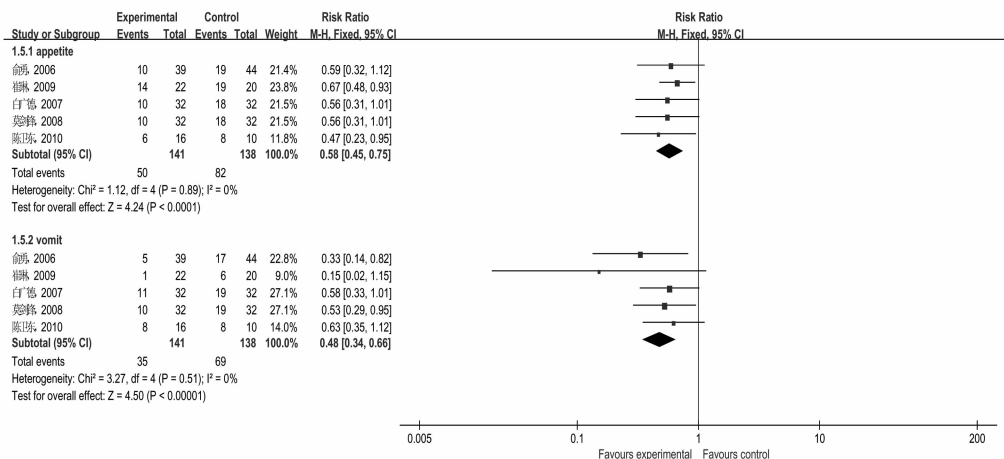


图 3 食欲下降、恶心呕吐比较的 Meta 分析

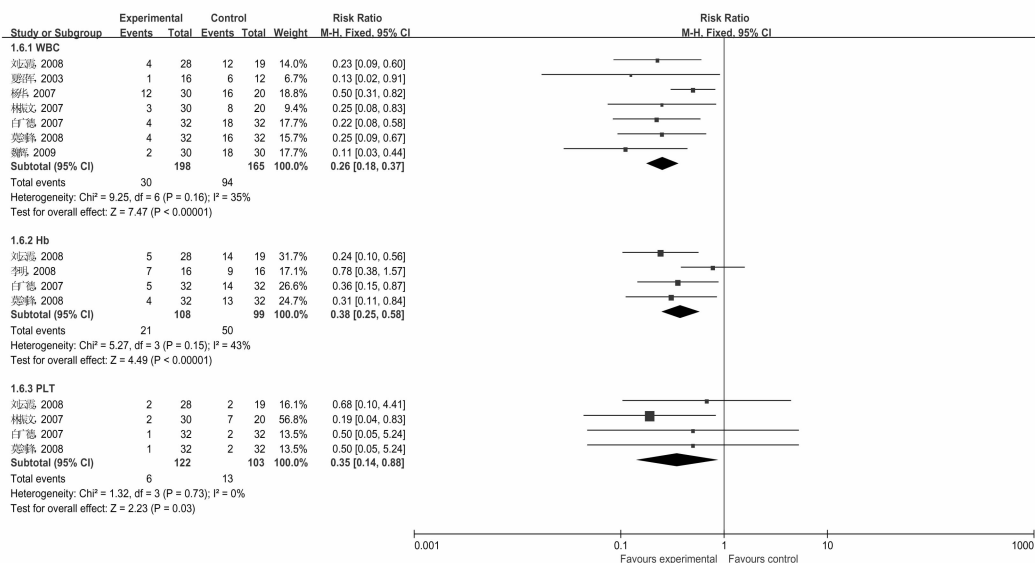


图 4 血细胞毒性比较的 Meta 分析

3 讨论

在医学科研中,针对同一问题常常同时或者先后有许多类似的研究。Meta 分析是一类将多个研究结果进行定量合成分析的统计学方法^[25],是综合所有相关的临床研究,主要用于临床随机对照试验(RCT)结果的综合分析,RCT研究方法能真实地反映所研究药物的临床疗效,高质量的 RCT Meta 分析结果与国际公认的大样本 RCT 结果一起被各国列为最高等级的证据,为循证医学服务。值得可喜的是,近几年中医药在循证医学方面取得了很大的进展^[26-27]。

中医药在胃癌治疗的基础研究^[28]及临床方面虽取得了很好的进展,但其疗效性如何尚缺乏循证医学支持的证据。本次研究发现中医药联合化疗治疗胃癌术后的文献很多,但文献质量良莠不齐,最终入选 21 篇,且根据 Jadad 评分,多为低质量文献。原因在于大多数文献未使用盲法,这与研究多采用中药汤剂有关,难以做到盲法;多数文献随机化描述不具体,仅提到“随机”二字;大多数文献未描述随访情况、失访情况等,上述这些缺陷影响了文献的质量。本研究同时也发现,几乎没有阴性结果的文章,存在发表偏倚。尽管如此,本次分析结果所提示的中医药联合化疗治疗胃癌术后,在提高生存质量、延长生存期、提高免疫功能、减轻骨髓抑制等方面均优于单纯化疗,还是为临床治疗提供了一定的循证医学依据。希望今后有更多设计合理、操作可靠、数据真实、大样本、多中心的临床随机对照研究,进一步提供高质量的循证医学研究证据。

[参考文献]

[1] 周滢,周梅,段恒. 中医药治疗胃癌的理论研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(6):284.
 [2] 杜琴,胡兵,沈克平. 抗癌中药配伍研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(13):232.

[3] 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(1): 1.
 [4] 俞勇,张竝,蔡乾荣,等. 半夏泻心汤加味治疗胃癌术后化疗消化道反应疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报,2006,30(4):401.
 [5] 张海鸥,林平,黄铭涵,等. 补肾健脾消症方联合化疗治疗胃癌术后患者疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2010,28(8):1781.
 [8] 夏绍军. 调补气血中药对进展期胃癌术后辅助化疗所致骨髓抑制的预防作用[J]. 安徽中医临床杂志, 2003,15(6):483.
 [7] 李明. 健脾补肾方对胃癌术后化疗患者贫血的影响[J]. 河南中医,2008,28(11):58.
 [8] 许尤琪,薛惠宁,诸晓秋,等. 健脾活血解毒中药抗胃癌术后转移的临床观察[J]. 中西医结合学报,2003, 1(3):192.
 [9] 石桓文,张保信. 健胃隐消汤在胃癌术后应用的临床研究[J]. 滨州医学院学报,2008, 31(5):395.
 [10] 徐勇,卢杏生. 生脉注射液对胃癌术后免疫功能的影响[J]. 辽宁中医,2008,35(10):1451.
 [11] 岳江涛,袁威,王春霞. 四消蛇甲丸配合化疗对胃癌术后副反应及生存质量的影响[J]. 陕西中医,2009,30 (9):1110.
 [12] 杨华,史国军. 胃癌术后中西医结合治疗临床观察 30 例[J]. 中医药管理杂志, 2007,15(6):454.
 [13] 刘云霞,蒋沈君,匡唐洪,等. 益气补肾口服液配合化疗抗胃癌术后转移 28 例临床观察[J]. 中医杂志, 2008,49(2):128.
 [14] 王克穷,王兴华. 益气健脾法治疗胃癌术后脾虚证临

- 床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(10):1524.
- [15] 杨金坤, 郑坚沈, 克平, 等. 中药胃肠安防治进展期胃癌术后转移的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(8):580.
- [16] 白广德, 黄丁平. 自拟复元和中汤防治胃癌术后化疗毒副反应 32 例[J]. 江西中医药, 2007(12):25.
- [17] 魏辉, 侯俊明, 张勇, 等. 胃癌术后化疗联合中药治疗对患者生存质量的影响[J]. 甘肃中医, 2009, 22(4):41.
- [18] 陈卫东, 王剑峰, 张春英. 中西医结合防治胃癌术后化疗消化道反应 16 例疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2010, 10(3):61.
- [19] 黄铭涵, 陈琴, 高玲, 等. 中药复方联合化疗治疗胃癌术后疗效分析[J]. 中医药导报, 2010, 16(8):20.
- [20] 莫剑锋, 肖航航. 自拟补脾益肾汤防治胃癌术后化疗毒副反应的临床观察[J]. 中医药导报, 2008, 14(5):20.
- [21] 林振文, 吴丹红. 自拟健脾补肾汤减轻胃癌术后化疗毒副反应的观察[J]. 中国医药导报, 2007, 4(34):52.
- [22] 李栋. 健脾克癌宁联合化疗治疗胃癌术后的临床疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学, 2009:1.
- [23] 崔琳. 胃癌术后中西医结合治疗的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2006:1.
- [24] 端木琰. 中药(参苡建中汤)联合化疗治疗进展期胃癌术后的临床观察[D]. 南京:南京中医药大学, 2009, 1.
- [25] 李廷谦. 中西医结合循证医学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2006:182.
- [26] 周阿高, 李琰. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎文献荟萃分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(1):120.
- [27] 闫国立, 于晨, 胡倩, 等. 中医药治疗 HIV/AIDS 及其相关病症临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 16(18):202.
- [28] 刘威, 沈克平, 胡兵, 等. 夏龙方对人胃癌 SGC-7901 细胞黏附和侵袭的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2):192.

[责任编辑 何伟]

《中国实验方剂学杂志》优先数字出版声明

优先数字出版就是以数字出版方式提前出版印刷版期刊内容。按照《中国实验方剂学杂志》与中国知网签订的优先数字出版协议,已经完成审稿及编排的、符合相关规定的稿件可以在印刷版出版前在中国知网优先数字出版平台上发布。发布内容也属于正式出版范畴。这一方式对于加快文献的出版传播,提升学术影响力具有积极作用。作者如希望稿件采用优先数字出版方式出版,请在投稿时说明,经过编辑部审查符合条件者可实现优先出版。