

健脾益肾法治疗化疗后白细胞减少症的Meta分析

李成银¹,易宗毕²,李俊娇³,赵井苓³,王琦苑¹

(1湖北省中医院,湖北 武汉 430061;2.中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021;
3.湖北中医药大学,湖北 武汉 430065)

[摘要] 目的 评价中药健脾益肾法治疗化疗后白细胞减少症的疗效及安全性。**方法** 计算机检索重庆维普全文数据库、中国知网、万方数据库、SinoMed 中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、EMBASE 中关于中药健脾益肾法治疗化疗后白细胞减少症的临床研究文献,检索日期 2000 年 1 月至 2016 年 5 月。利用 revman5.2、stata11 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 24 篇随机对照试验,合计 2369 例患者。Meta 分析显示,中药健脾益肾法治疗化疗后白细胞减少症在总有效率($RR=1.28, 95\%CI[1.18,1.39], Z=5.73, P<0.001$)与显效率($RR=1.65, 95\%CI[1.36,1.99], Z=5.11, P<0.001$)方面均高于常规服用升白细胞药物组。**结论** 采用中药健脾益肾法治疗化疗后白细胞减少症的总有效率和显效率明显高于常规服用升白药物组,但证据质量不高,仍需要更多大样本、多中心、高质量的随机对照试验进行验证。

[关键词] 白细胞减少症;中医药疗法;健脾益肾;化疗;Meta 分析

[中图分类号]R255.7;R557.1

[文献标识码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.10.023

Meta Analysis of Spleen-invigorating and Kidney-tonifying Method in the Treatment of Leukopenia after Tumor Chemotherapy

LI Chengyin¹, YI Zongbi², LI Junjiao³, ZHAO Jingling³, WANG Qiyuan¹

(1. Hubei Hospital of TCM,Wuhan, Hubei 430061, China; 2. Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 3. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate effectiveness and safety of spleen-invigorating and kidney-tonifying method in the treatment of leukopenia after tumor chemotherapy. **Methods** The papers on spleen-invigorating and kidney-tonifying method in the treatment of leukopenia after tumor chemotherapy, published in databases of VIP, CNKI, SinoMed, WANGFANG DATA, Web of Science, EMBASE from January 2000 to May 2016, were searched and Meta analysis was performed on the data by revman 5.2 software and stata11. **Results** Totally 24 RCT involving 2369 cases were included. The meta analysis results showed that the total effectiveness ($RR=1.28, 95\%CI[1.18,1.39], Z=5.73, P<0.001$) and significant effectiveness ($RR=1.65, 95\%CI [1.36,1.99], Z=5.11, P<0.001$) by spleen-invigorating and kidney-tonifying method were higher than that with normal oral drugs for rising leukocyte in the treatment of leukopenia after tumor chemotherapy. **Conclusion** The spleen-invigorating and kidney-tonifying method in the treatment of leukopenia after tumor chemotherapy is superior to normal oral drugs in effectiveness. However, the above conclusion should be further confirmed by conducting more large-scale and well-designed RCTs due to the limited quantity and quality of the included studies.

[Keywords] leukopenia; therapy of traditional Chinese medicine; spleen-invigorating and kidney-tonifying; chemotherapy; Meta analysis

白细胞减少症(Leukopenia)是肿瘤化疗常见的并发症,患者可能出现严重感染,影响化疗的顺利进行。常规口服升白细胞药物见效慢,疗效欠佳^[1]。近年来临幊上广泛使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等造血因子治疗化疗后白细胞减少症^[2]。但由于其不

良反应的发生,如骨痛、有刺激某些恶性肿瘤细胞生长的可能、长期使用能导致骨髓储备不足、费用昂贵、疗效不持久、部分骨髓储备功能较差者疗效不显著等使其获益受限,因此限制其临幊使用的推广及发展^[3]。大量临幊研究运用益气、健脾、益肾等

[收稿日期]2016-04-19

[作者简介]李成银,男,医学硕士,副主任医师,研究方向:中西医结合肿瘤的防治。

方法治疗化疗后白细胞减少症^[4],取得了良好的疗效,但临床应用中方药多不统一,且多采用中药联合G-CSF,研究报道化疗联合中药治疗能够降低G-CSF的使用剂量,减少化疗不良反应发生^[5]。而单用中药不联合其他升白药物治疗化疗后骨髓抑制的疗效如何,中药能否替代G-CSF发挥升白效应用尚不明确。中医认为本病病位在骨髓,累及五脏,关键在脾肾,而且以虚为主,因此临幊上多采用健脾益肾法治疗化疗后骨髓抑制,为了客观评价中医健脾益肾法在化疗后白细胞减少症治疗中的作用,本研究采用循证医学方法对国内外已发表的健脾益肾法治疗肿瘤化疗后白细胞减少症的随机对照试验进行Meta分析,以期为临幊实践提供可靠证据,同时也能为今后进一步研究中药升白作用的机制提供基础。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)。盲法和随机分配方案隐藏不限。

1.1.2 研究对象 纳入的研究病例为恶性肿瘤化疗后白细胞减少的患者,排除放疗后白细胞减少及血液系统恶性肿瘤患者。

1.1.3 诊断标准 根据世界卫生组织抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准:0级:WBC>4.0×10⁹/L;I级:(3.9~3.0)×10⁹/L;II级:(2.9~2.0)×10⁹/L;III级:(1.9~1.0)×10⁹/L;IV级:<1.0×10⁹/L。

1.1.4 干预措施 试验组为单纯中药(包括汤剂、丸剂、中成药制剂等)治疗,中药组方上可以找到健脾益肾的药物。对照组给予常规口服升白药物治疗(包括肝血宝、利血生、鲨肝醇、氨肽素、维生素B、维生素C等)。试验组和对照组的用药剂量不限,疗程相同。排除:试验组干预措施为中药结合针灸、中药结合西药、中药局部治疗。

1.1.5 结局指标 根据国家卫生部制订的《新药临床研指导原则》中升高WBC疗效标准。显效:WBC总数>4.0×10⁹/L,并在疗程中能维持疗效直至停药1周,临床症状显著减轻或消失;有效:WBC总数<4.0×10⁹/L,但比治疗前上升(0.5~1.0)×10⁹/L,并在疗程中能维持疗效直至停药1周,临床症状好转;无效:WBC总数增高<0.5×10⁹/L。参见其他标准与上述标准统一亦可。

1.1.6 排除标准 综述、摘要和个案报告;数据不全且无法获取原始数据;重复发表的文献。

1.2 文献检索策略

分别在重庆维普全文数据库、中国知网、万方数据库、SinoMed中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、EMBASE中进行检索,检索日期2000年1月~2016年5月。中文检索关键词包括:中药、健脾益肾法、化疗、白细胞减少症、骨髓抑制骨髓毒性等。英文检索关键词为:Chinese material medical、Myelosuppression、Leukopenia、Chemotherapy。

1.3 数据提取

文献提取先由二位评价者独立阅读和质量评价,再交叉核对结果,如有分歧则由第三方协助讨论决定是否纳入。最后采用改良Jadad量表对纳入的RCT的文献质量进行评价,其中1~3分为低质量,4~7分为高质量,纳入≥3分者。

1.4 统计学处理

采用RevMan 5.2、stata11软件进行Meta分析。计算各个研究合并后的效应值(RR值)及95%的可信区间。用I₂来评价各研究之间的异质性,I₂<50%或双侧P>0.05为研究间异质性可接受,采用固定效应模型分析;I₂<50%探讨异质性来源,进行亚组分析,对于不能找到异质性来源的,采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出981篇相关文献,通过阅读文题、摘要及全文后,排除非随机对照试验和重复研究等,最终共纳入24篇,共计2369例,治疗组共1292例病例,对照组共1077例病例,均为中文文献。纳入研究的发表年份为2000年至2016年,地点均在国内,分布在各个地方。试验组和对照组患者基线可比。

改良Jadad量表评价结果显示:有5篇为5分,其余18篇均为4分。20篇文献均提及了随机,5篇说明了具体的随机方案,均未报告随机方案的隐藏、盲法和随访。有3篇文献报道了脱落及退出病例,其中李宜放治疗组剔除1例,对照组剔除1例,退出2例,季锡林治疗组终止3例,王神晟治疗组2例出现肝功能异常并退出,2例因恶性肿瘤病情加重剔除;对照组3例因肝功能异常退出,3例因恶性肿瘤病情加重剔除。纳入试验的各个研究的基本情况及jadad质量评分汇总见表1。

2.2 Meta分析

表 1 纳入文献研究的特征

作者	地点	平均年龄	例数 (T/C)	性别 (男/女)	疗程 (d)	jadad	干预措施	
							实验组	对照组
隋慧娟 2013 ^[6]	青岛	T49.09±8.01; C51.02±6.04	42/40	T24/18; C31/9	14	4	升血方	鲨肝醇、利血生、维生素 B4
陈红涛 2006 ^[7]	大连	T51.41±8.93; C52.58±9.11	30/30	T17/13; C16/14	15	4	自拟扶正升白汤	贞芪扶正
艾麦花 2003 ^[8]	高安市	T49.5; C50.3	86/61	T66/20; C46/15	10	4	自拟补肾培元汤	鲨肝醇、利血生
田翠丽 2009 ^[9]	河北	T56.3±10.21; C55.8±8.96	100/100	T56/44; C58/42	28	4	自拟减毒增效升血汤	鲨肝醇、利血生
毛琰涛 2006 ^[10]	南京	58	32/32	42/22	15	4	自拟中药方	鲨肝醇、利血生
阳国彬 2010 ^[11]	襄阳	T54.5; C55.1	60/60	T35/25; C36/24	14	4	茯贞膏	地榆升白片
杨作成 2000 ^[12]	郑州	T42.3; C40.8	30/30	T20/10; C13/7	21	4	当归补血汤	利血生
杨义民 2004 ^[13]	汶上县	52	31/30	32/24	28	4	归芪汤	强力生白片
李宜放 2009 ^[14]	太原	T59; C56	56/53	T41/27; C19/12	21	4	升白颗粒	吉赛欣
李克强 2004 ^[15]	洛阳	T49.09±8.01; C51.02±6.15	68/31	T24/18; C31/20	21	4	益气升白汤	尤尼芬
徐 阳 2012 ^[16]	丹东	T56; C57(中位数)	86/67	T49/37; C37/30	14	5	四君子汤、当归补血汤	利血生、维生素 B4、肌酐
张梅兰 2007 ^[17]	西安	T68; C65	98/42	T71/27; C28/14	21	4	加味附子理中汤	瑞白
季锡林 2014 ^[18]	南通	T48.2±8.3; C48.6±9.9	32/35	T16/16; C17/18	15	4	中医疗法	利血生、维生素 B4
孙凤春 2002 ^[19]	临沂	T64; C62	32/28	T22/10; C18/10	21	4	升白冲剂	安慰剂
吴玉萍 2008 ^[20]	三门峡	T59; C59	66/34	T45/21; C21/13	30	4	芪胶升白胶囊	利可君、氨肽素
吴士杰 2010 ^[21]	南阳	T53; C52	30/30	T18/12; C17/13	56	4	升白汤	鲨肝醇、利血生
刘宝恩 2014 ^[22]	广元	T63.5; C62.5(中位数)	40/36	T26/14; C24/12	37	5	三黄三仙汤	鲨肝醇、利可君
冼寒梅 2008 ^[23]	南宁	T58; C57	30/31	T19/11; C21/9	21	4	加为八珍汤	鲨肝醇、利血生
倪育淳 2010 ^[24]	广州	T50.08±7.26; C51.14±8.72	95/85	T60/35; C49/36	14	4	升血汤	鲨肝醇、利血生、维生素 B4
侯静霞 2012 ^[25]	林州	T49.5; C50.3	86/61	T64/22; C45/16	20	4	十全大补汤	鲨肝醇、利血生
张葆青 2007 ^[26]	广州	T13.23±7.35; C14.15±8.42	17/15	T11/7; C11/4	14	5	自拟健脾补肾方	鲨肝醇、利血生、肌酐
梁 婷 2015 ^[27]	山东	T65.71±5.513; C65.47±5.186	50/50	T38/12; C30/20	42	5	仙灵醒白汤	瑞白
于 森 2016 ^[28]	辽宁	T63.4±5.7; C64.9±6.1	65/64	T43/22; C45/19	40	4	自拟方	利可君、氨肽素
王神晟 2016 ^[29]	上海	T54.10±5.55; C50.02±6.32	30/32	T13/17; C16/16	60	5	益神颗粒	鲨肝醇

2.2.1 总有效率(显效率+有效率) 24 篇文献均报道了总有效率,统计后各组之间的异质性大于 50% ($I^2=73.5\%$),采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,总有效率比较提示治疗组高于对照组,差异有统计学意义 ($RR=1.28, 95\% CI [1.18, 1.39], Z=5.73, P<0.001$)。见图 1。

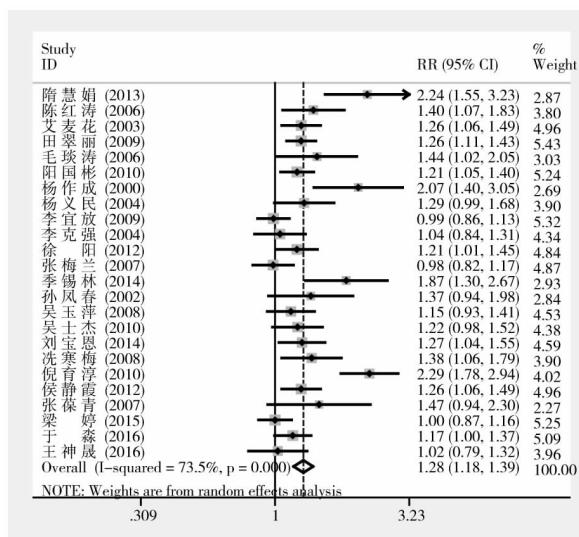


图 1 两组总有效率的 Meta 分析

2.2.2 显效率 统计后各组之间的异质性大于 50% ($I^2=73.2\%$),采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,显效率比较提示治疗组高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.65, 95\% CI [1.36, 1.99], Z=5.11, P<0.001$)。

2.3 安全性分析

24 篇文献中有 8 篇文献报道了不良反应^[8-9, 11, 14, 18-19, 26-29],其中 5 篇文献报道无不良反应;李宜放^[14]研究报道治疗组 2 例轻微恶心,对照组 4 例发热,3 例肌肉酸痛,1 例骨痛,4 例乏力;季锡林^[18]研究报道治疗组 3 例恶心,2 例胃部不适、腹泻,1 例头晕加重,对照组 4 例恶心,3 例胃部不适、腹泻,2 例头晕加重;王神晟报道 2 例出现肝功能异常。所有文献均未报道严重的不良反应发生。

2.4 敏感性分析

敏感性分析结果表明各指标的敏感性分析与原结果基本一致,稳定性较好。见图 2。

2.5 亚组分析

以对照组用药进行分组采用亚组分析,总共分为 15 组,每组有 1-7 篇文献,结果显示中药组优于单用利可君组,而中药组对比瑞白组未见明显统计

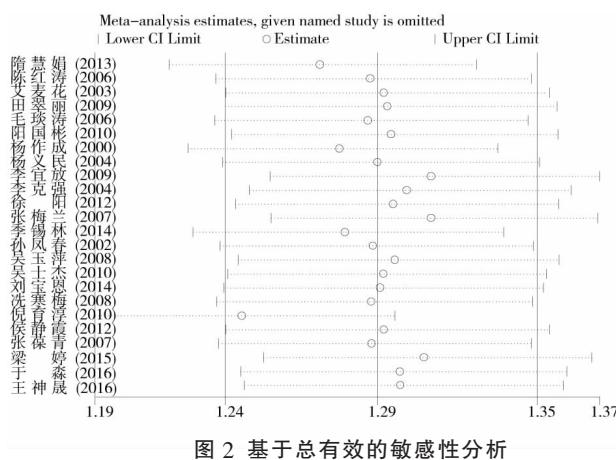


图2 基于总有效的敏感性分析

表2 总有效亚组分析

结局指标	研究个数	例数	异质性检验		效应模型	meta分析结果		
			I^2	P值		Z值	效应量(95%CI)	P值
中药组 VS 鲨肝醇、利血生、维生素B4 ^[6,24]	2	262	0%	0.93	固定	7.77	2.27[1.85,2.79]	<0.00001
中药组 VS 鲨肝醇、利血生 ^[8-10,21-23]	7	755	0%	0.98	固定	6.63	1.28[1.19,1.37]	<0.00001
中药组 VS 利血生 ^[12]	1	60	-	-	固定	3.68	2.07[1.40,3.05]	0.0002
中药组 VS 利血生、维生素B4、肌酐 ^[16]	1	153	-	-	固定	2.08	1.21[1.01,1.45]	0.04
中药组 VS 利血生、氨肽素 ^[20,28]	2	229	0%	0.02	固定	1.32	1.15[0.93,1.41]	0.905
中药组 VS 利血生、维生素B4 ^[19]	1	67	-	-	固定	3.14	1.87[1.30,2.67]	0.0007
中药组 VS 贞芪扶正 ^[8]	1	60	-	-	固定	2.44	1.40[1.07,1.83]	0.01
中药组 VS 地榆升白片 ^[11]	1	120	-	-	固定	2.6	1.21[1.05,1.40]	0.009
中药组 VS 强力升白片 ^[13]	1	61	-	-	固定	1.91	1.29[0.99,1.68]	0.06
中药组 VS 吉赛欣 ^[14]	1	109	-	-	固定	0.19	0.99[0.86,1.13]	0.85
中药组 VS 尤尼芬 ^[15]	1	109	-	-	固定	0.39	0.99[0.86,1.13]	0.7
中药组 VS 瑞白 ^[16,27]	2	240	0%	0.906	固定	0.12	0.99[0.89,1.11]	0.881
中药组 VS 安慰剂 ^[19]	1	60	-	-	固定	1.66	1.37[0.94,1.98]	0.1
中药组 VS 鲨肝醇 ^[29]	1	62	-	-	固定	0.18	1.02[0.79,1.32]	0.856
中药组 VS 鲨肝醇、利可君、肌酐 ^[26]	1	32	-	-	固定	1.69	1.47[0.94,2.30]	0.092

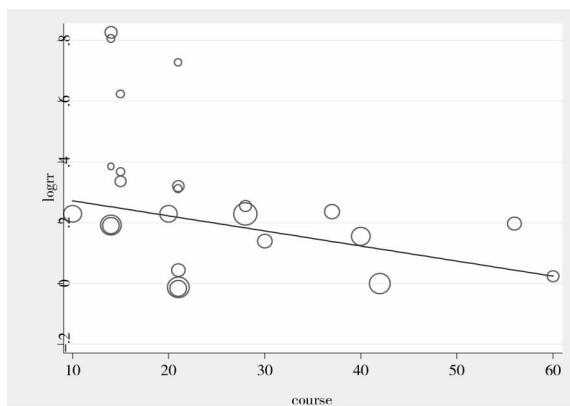


图3 总有效治疗疗程的 meta 回归

3 讨论

本研究共纳入24篇随机对照研究进行Meta分析,共2366例病例,均纳入单纯中药治疗与常规升白细胞的药物对比。Meta分析结果显示疗效方面,治疗组单纯中药治疗的总有效率与显效率均优于对照

学差异,健脾益肾方在总有效方面优于地榆升白片、贞芪扶正,结果具有统计学差异($P<0.05$)。详细结果见表2。

2.6 Meta回归

以总有效为指标进行Meta回归,logrr为因变量,疗程长短为协变量进行Meta回归分析显示各研究异质性来源与疗程无关($P=0.05$)。见图3。

2.7 发表偏倚

以总有效为指标。结果显示 $Z=3.47, P=0.001$,考虑可能存在发表偏倚。Begg曲线和egger曲线见图4、5。

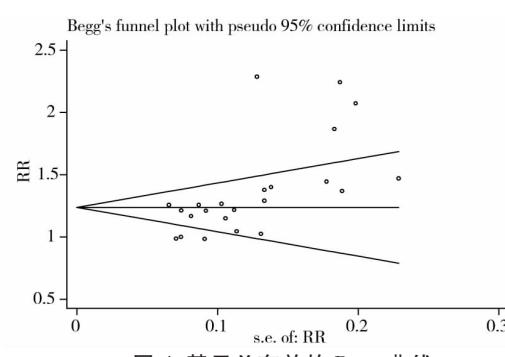


图4 基于总有效的Begg曲线

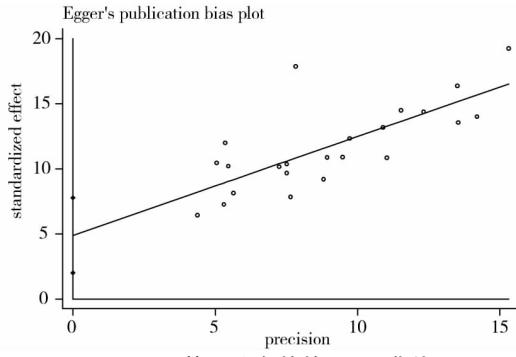


图5 基于总有效的egger曲线

组,且差异具有统计学意义。提示中药健脾益肾法对于治疗化疗后白细胞减少症疗效确切。

纳入研究的异质性较大,Meta回归分析显示异质性与疗程长短无关,根据对照组用药进行亚组分析后异质性降为0,其中有3组纳入了2项研究,分别是对照组为鲨肝醇+利血生+维生素B₄组、瑞白组及利血生加氨肽素组,有7项研究以鲨肝醇、利血生为对照组,其余各组均只有1项研究,说明异质性可能来源于对照组的用药差别。Meta分析结果显示:对照组为鲨肝醇+利血生+维生素B₄、鲨肝醇+利血生、利血生+维生素B₄+肌酐、利血生+维生素B₄、贞芪扶正、地榆升白片这7组总有效率中药组优于对照组,其余8组差异无统计学意义。由此可见中药健脾益肾方治疗化疗后骨髓抑制总有效优于单药利可君及三种常见升白中成药(贞芪扶正、地榆升白片、强力升白片),但与瑞白组比较无统计学差异。

不良反应方面,有8项研究提及不良反应,观测指标主要为肝肾功能、心电图、三大常规等。未报道严重的不良反应。但是鉴于大部分研究具体记录不详,数量过少,对于中药治疗白细胞减少症的安全性有待进一步证实。

研究方法方面:纳入的24篇文献仅有5篇明确提出随机方法,无一篇提及随机方案隐藏,或盲法以及随访。有3项研究报道了脱落剔除,未说明具体原因。

因此采用中药健脾益肾法治疗化疗后白细胞减少症的总有效率和显效率明显优于常规服用升白药物组,但鉴于证据质量不高,仍需要更多大样本、多中心、高质量的随机对照试验进行验证。

参考文献:

- [1] 陈文裕,全天一,周颖芳.中医药治疗恶性肿瘤白细胞减少症研究概述[J].光明中医,2014,29(11):2456-2458.
- [2] 李静,王昌浩.重组人粒细胞集落刺激因子致不良反应分析[J].中国处方药,2014,12(11): 26-27.
- [3] 顾玉兰.粒细胞集落刺激因子在化疗患者中的应用调查[J].中国癌症防治杂志,2014,6(2): 177-179.
- [4] 李可馨,曹勇.从健脾补肾化瘀法探析化疗后骨髓抑制的治疗[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(4): 410-411.
- [5] 王万林,崔海忠.自拟中药充髓填精方防止恶性肿瘤化疗期骨髓抑制的效果研究[J].四川中医,2015,33(4):125-127.
- [6] 艾麦花,虞辉,徐永前,等.补肾培元汤治疗化疗所致白细胞减少症[J].中国中西医结合外科杂志,2003,9(01):20-21.
- [7] 杨作成,杨洪娟,孙秀琴.当归补血汤加味治疗化疗所致白细胞减少症[J].中医杂志,2000,41(11): 700-701.
- [8] 阳国彬,刘玉芳,刘玉华.茯苓膏防治化疗后白细胞减少症的临床观察[J].湖北中医杂志,2010,32(10):9-10.
- [9] 杨义民,曹华.归芪汤治疗白细胞减少症32例[J].蛇志,2004,16(1):41-42.
- [10] 冼寒梅,王朝辉,黄开珍,等.加味八珍汤治疗肺癌化疗后白细胞减少30例[J].陕西中医,2008,29(9):1161-1162.
- [11] 张梅兰,刘学武,张芳兰.加味附子理中汤治疗肿瘤化疗后白细胞减少症14例[J].陕西中医,2007,28(7):843-844.
- [12] 田翠丽,赵博雅,赵聚宾,等.减毒增效升白汤治疗恶性肿瘤化疗所致白细胞减少症疗效观察[J].河北中医药学报,2009,24(3):15-16.
- [13] 徐阳,徐丹.健脾益气方对化疗后白细胞减少症的临床观察[J].中国医药指南,2012,10(26): 257-258.
- [14] 吴玉萍.芪胶升白胶囊治疗肿瘤化疗后白细胞减少症66例[J].陕西中医,2008,29(8): 1014-1015.
- [15] 刘宝恩.三黄三仙汤在预防晚期肺癌化疗患者白细胞减少的疗效观察及安全性评估[J].环球中医药,2014,17(9):703-705.
- [16] 孙凤春.升白冲剂对肺癌化疗后白细胞减少症的疗效[J].现代中西医结合杂志,2002,11(20):1977-1978.
- [17] 李宜放,刘丽坤,王晞星,等.升白颗粒治疗化疗所致白细胞减少症的临床观察[J].中药新药与临床药理,2009,20(1):75-78.
- [18] 祝东友,孔锐.补肾升白汤配合穴位注射治疗恶性肿瘤放化疗后白细胞减少症36例[J].陕西中医,2003,24(12):1062-1063.
- [19] 隋慧娟,李立群.升血汤治疗化疗后白细胞减少症42例疗效观察[J].浙江中医杂志,2013,48(7):510.
- [20] 倪育淳,赵红艳,郭冠华.升血汤治疗化疗后白细胞减少症临床观察[J].浙江中西医结合杂志,2010,20(3):161-162.
- [21] 侯静霞.十全大补汤治疗化疗后白细胞减少症86例[J].陕西中医,2012,33(6):682-683.
- [22] 李克强.益气升白汤治疗肿瘤化疗后白细胞减少症的临床观察[J].辽宁中医杂志,2004,31(11):915-916.
- [23] 陈红涛,李戈.益气养血填精补髓法治疗肿瘤化疗后白细胞减少症的临床观察[J].中医药学报,2006,34(2):30-31.
- [24] 季锡林.用中医疗法治疗癌症患者因化疗导致的白细胞减少症的疗效观察[J].当代医药论丛,2014,12(18):1-2.
- [25] 毛琰涛.自拟中药方治疗化疗后白细胞减少症66例[J].实用中医内科杂志,2006,20(4):392.
- [26] 张葆青,杨伟毅,石宇雄.健脾补肾法治疗骨肉瘤化疗后白细胞减少症17例[J].陕西中医,2007,28(7):841-843.
- [27] 梁婷,耿平,张继鹏,等.仙灵升白汤治疗癌症化疗后骨髓抑制临床观察[J].山东中医杂志,2015,34(11):833-834.
- [28] 于森.补气生血、温补肾阳类中药辅助治疗肿瘤患者因化疗致白细胞减少症的疗效分析[J].中国现代药物应用,2016,10(6):256-257.
- [29] 王伟晟,徐瑛,刘晏,等.益神颗粒治疗化疗后白细胞减少症临床观察[J].陕西中医,2016,37(2):170-171.