

·数字中医药·

本文引用:李志明,胡凯文,范毅南,王玥慧,罗昌国,吴非泽,张燕娜,王 芬. 益气化痰法对 NSCLC 含铂类化疗方案增效减毒的 Meta 分析[J]. 湖南中医药大学学报,2020,40(8): 1004-1012.

益气化痰法对 NSCLC 含铂类化疗方案 增效减毒的 Meta 分析

李志明^{1,2}, 胡凯文², 范毅南³, 王玥慧¹, 罗昌国⁴, 吴非泽⁵, 张燕娜¹, 王 芬^{2*}

(1.北京中医药大学,北京 100029;2.北京中医药大学东方医院,北京 100078;3.山西中医药大学,山西 太原 030024;
4.广东省深圳市宝安中医院,广东 深圳 518133;5.北京中医药大学第三附属医院,北京 100029)

〔摘要〕目的 评价益气化痰法对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)含铂类化疗方案增效减毒的临床疗效。**方法** 计算机检索国内外中文和英文数据库,检索时间限定为建库至2019年10月31日,收集所有具有益气化痰功效的中药复方治疗NSCLC的临床随机对照试验,由两名研究者独立进行文献筛选、资料提取及质量评价后,采用Revman 5.3软件进行Meta分析。**结果** 最终纳入文献6篇,共525例患者。Meta分析结果显示:与对照组(单用含铂类化疗治疗)相比,治疗组(益气化痰方药联合含铂类化疗治疗)可有效稳定肺癌病灶、控制肿瘤进展、提高患者生活质量、降低肿瘤标志物表达水平、改善临床症状(咳嗽)、减轻化疗后副反应(白细胞减少、血红蛋白减少及消化道反应减少),上述各项结局指标的差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 益气化痰法治疗NSCLC安全有效,其与含铂类化疗方案联用具有增效减毒的协同优势,可有效提高铂类方案的临床疗效,降低毒副作用,值得进一步推广应用。

〔关键词〕 益气化痰法;非小细胞肺癌;含铂类化疗方案;增效减毒;Meta分析

〔中图分类号〕R259;R734 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.08.018

Meta-analysis of the Efficacy Enhancing and Toxicity Reducing of Platinum Containing Chemotherapy Scheme for NSCLC by the Method of Benefiting Qi and Dissipating Phlegm

LI Zhiming^{1,2}, HU Kaiwen², FAN Yinan³, WANG Yuehui¹, LUO Changguo⁴, WU Feize⁵, ZHANG Yanna¹, WANG Fen^{2*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 3. Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan, Shanxi 030024, China; 4. Shenzhen Bao'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen, Guangdong 518133, China; 5. The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

〔Abstract〕 Objective To evaluate the clinical effects of the method of benefiting Qi and dissipating phlegm in the efficacy enhancing and toxicity reducing of platinum containing chemotherapy scheme for non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Chinese and English databases in China and abroad were searched by computer. The searching time was limited from database establishment to October 31, 2019. Clinical randomized controlled trials of Chinese herbal compound prescriptions with effects of benefiting Qi and dissipating phlegm on NSCLC were collected. After literature screening, data extraction and quality evaluation were performed by two researchers independently. Revman 5.3 software was used for meta-analysis. **Results** Totally 6 papers were included in the literature, with a total of 525 patients. Meta-analysis results showed that compared with the control group (platinum containing chemotherapy scheme alone), the treatment group (Yiqi Huatan Formula + platinum containing chemotherapy scheme)

〔收稿日期〕2019-11-20

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(81573798);北京市科委首都临床特色研究课题(Z121107001012077)。

〔作者简介〕李志明,男,在读博士研究生,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。

〔通讯作者〕*王 芬,女,主任医师,博士研究生导师,E-mail:wangfen919@sina.com。

can effectively stabilize lung cancer focus, control tumor progress, improve patients' quality of life, reduce tumor markers, improve clinical symptoms (cough), and reduce side effects (leukopenia, hemoglobin reduction and gastrointestinal reaction) after chemotherapy; the differences of the above outcome indicators were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** It is safe and effective to treat NSCLC with the method of benefiting Qi and dissipating phlegm. It has the synergetic advantage of efficacy enhancing and reducing toxicity with platinum containing chemotherapy scheme. It can effectively improve the clinical efficacy of the platinum plan and reduce the toxic and side effects. It is worthy of further promotion and application.

[**Keywords**] method of benefiting Qi and dissipating phlegm; non-small cell lung cancer; platinum containing chemotherapy scheme; efficacy enhancing and toxicity reducing; Meta-analysis.

肺癌是我国乃至世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。全球统计学数据显示,每年肺癌新发病例和死亡病例均已逾越百万,且呈现逐年上涨的趋势^[2]。在我国,肺癌原因致死居恶性肿瘤的首位,约占癌症总死因的 20%,预计至 2030 年,肺癌死亡率会增加 40%,我国将成为世界肺癌第一大国^[2-3]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌总发病率的 80%~85%,其发病隐匿,恶性度高,约 60%的患者确诊时已为晚期^[4]。分期较好、尽早接受外科手术的患者,仍有超过半数出现术后的肿瘤复发转移^[5]。不能手术的局部晚期肺癌患者,其总的 5 年生存率不足 15%^[6]。目前,以铂类药为基础,联合细胞毒性药物的化疗方案仍是晚期 NSCLC 的一线首选方案^[7]。既往研究显示,铂类药与细胞毒性药物的联合化疗可有效提高晚期 NSCLC 患者的生存率,较未接受治疗者提高约 10.1%,且可延长患者的生存期,同时改善咳嗽、咯血、胸痛等肺癌相关症状,提高患者生活质量^[8]。然而,近年来研究表明,以铂类药为基础的联合化疗方案,其临床疗效已达到平台期^[9]。大量患者在接受化疗后,甚至在化疗过程中,即出现疾病进展或复发转移。因此,如何有效提高铂类方案的抗肿瘤疗效,防治疾病进展,是临床工作中有待解决的关键问题。近年来,中医药以副作用小、疗效佳等优势受到临床各医家的重视。制定中西医结合抗肿瘤策略,在应用铂类化疗方案的同时,结合中医药治疗,取得优于单用西药的效果^[10]。中医药因而可能在提高临床疗效、降低毒副作用方面发挥着独特的作用。导师王芬教授开展关于晚期肺癌的中医证候研究,发现痰证、气虚证是晚期肺癌患者常见的证候,基于此,课题组在肺癌论治方面,主张以益气化痰法为核心治法^[11]。因此,本研究立足于中医益气化痰法,应用循证医学方法原理,客观评价益气化痰法对铂类化疗方案增效减毒的疗效。通过全面收集益气化痰法结合铂类化疗方案治疗 NSCLC 的临床随机对照试验,进行统计学分析研究,为本病的临床治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

国内外中文和英文期刊发表的应用益气化痰法联合含铂类化疗方案治疗 NSCLC 的临床随机对照试验(RCT)。

1.2 纳入标准

(1)文献类型:干预措施采用益气化痰法联合含铂类化疗方案治疗 NSCLC 的临床 RCT;语言限定为中文或英文;分组方式为随机、半随机或仅提“随机”字样;对是否采用盲法或隐蔽分组不加限制。(2)研究对象:经病理学或细胞学确诊为 NSCLC 的患者;患者年龄和病例来源不限。(3)干预措施:治疗组采用具有益气化痰功效的中药汤剂、中药注射液、中成药等中医药疗法联合以铂类药为基础的化疗方案;对照组采用与治疗组相同的化疗方案。(4)结局指标:①主要结局指标:客观疗效、患者生活质量、肿瘤标志物、中医临床症状、化疗副反应;②次要结局指标:血管新生标志物。各项结局指标均按照国际或国内通用的评价标准进行评价。

1.3 排除标准

(1)文献类型为非临床 RCT,如论著、综述、个案报道、文献研究、专家经验、动物实验、细胞实验或研究未涉及对照组或采用自身前后对照者;(2)研究对象为非 NSCLC 患者,或两组患者的基线不一致或未描述者;(3)治疗组的中医干预措施不具备益气化痰功效、西医干预措施与对照组不一致者、对照组非单纯应用含铂类化疗方案者;(4)无本研究关注的结局指标或结局指标的评价标准不规范者;(5)重复发表、文献质量较差、数据不全或研究数据有明显错误者。

1.4 检索策略

应用计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、超星期刊数据库、中国博士学位论文数据库、中国优秀硕士学位论文数据库、中国重要

会议论文数据库、国际会议论文数据库、PHMC 期刊全文数据库、PubMed 等中文和英文数据库,检索时间限定为建库至 2019 年 10 月 31 日。中文检索词:化痰、消痰、祛痰、导痰、痰、肺癌、肺肿瘤、肺恶性肿瘤、耐药、多药耐药、随机、对照等。英文检索词: reduce phlegm, eliminating phlegm, dissolving phlegm, expectorant, phlegm, lung cancer, lung tumor, pulmonary tumor, lungneoplasms, lung malignant tumor, pulmonary malignant tumor, random, control。根据不同数据库的特点,采用主题词结合自由词的方式进行检索。多次预检索后确定检索策略。

1.5 研究方法

1.5.1 文献提取 用 Endnote 文献管理软件、Excel 办公软件和 Word 办公软件管理和提取研究资料。提取资料项目包括文献基本信息(作者及文章发表年份)、患者基本资料、样本量、随机方法、干预措施、干预疗程、结局指标、脱落失访与退出等。由两名研究员根据上述纳入及排除标准进行独立筛选,交叉核对结果。如遇分歧,由第三位研究者参与讨论裁定。

1.5.2 质量评价 按照 Cochrane 协作网的风险偏倚评估工具进行评估。主要条目有 6 个方面:(1)随机分配方法;(2)分配方案隐藏;(3)盲法;(4)结局数据的完整性;(5)选择性报告研究成果;(6)其他偏倚来源。采用改良 Jadad 量表^[12](共 7 分)对纳入研究的文献进行质量评分,1~3 分视为低质量,4~7 分为高质量。

1.6 统计学方法

统计软件采用由 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3 版。若指标为连续性变量,则采用均数

差(mean difference, MD)为效应指标;若为二分类变量,则采用风险比(risk ratio, RR)为效应指标;两者均以效应值及其 95%可信区间(CI)表示。当研究结果显示存在异质性时($P \leq 0.1, I^2 > 50%$),采用随机效应模型,并进行亚组分析,对导致异质性的因素进行剖析;当研究结果显示存在同质性时($P > 0.1, I^2 < 50%$),则采用固定效应模型。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征

经初筛共得到 907 篇合格文献,重复发表或重复检出的文献剔除 292 篇,阅读题目或摘要后剔除文献 598 篇,阅读全文后剔除文献 11 篇,最终获得可纳入评价的文献 6 篇,具体见图 1。

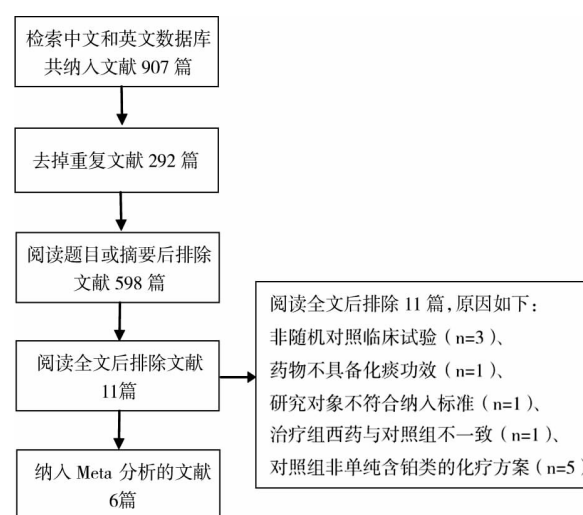


图 1 文献筛选流程及结果

纳入的 6 篇文献均为中文文献,共纳入患者 556 例,脱落失访 31 例,实际纳入患者 525 例,其中

表 1 纳入文献基本特征

纳入研究	样本数(T/C)	随机方法	干预措施		疗程	结局指标	脱落退出	Jadad 评分
			治疗组(T)	对照组(C)				
吕行 ^[13] 2018	35/35	未提及	补肺消积方+后者	NP 方案 (长春瑞滨+顺铂)	12 周	A+B+C+E+F	无	4
史马广寒 ^[14] 2006	30/28	随机数字表	消瘤保肺丸+后者	NP 方案 (长春瑞滨+顺铂)	4~6 月	A+B+D+E	无	5
王冰等 ^[15] 2019	40/40	随机数字表	益气化痰方+后者	DP 方案 (多西他赛+顺铂)	60 天	C+F	无	5
荣震等 ^[16] 2014	114/114	SPSS 17.0	补肺消积方+后者	DP/AP 方案 (多西他赛/培美曲塞+顺铂)	8 周	A+B+C+E	31	6
张晓炜 ^[17] 2015	30/30	未提及	复方红豆杉胶囊+后者	TP 方案 (紫杉醇+顺铂/卡铂/奈达铂)	8 周	A+B+C	无	4
杜华福 ^[18] 2012	30/30	未提及	益肺方+后者	TP/DP/GP 方案 (紫杉醇/多西他赛/吉西他滨+顺铂/卡铂)	8 周	A+B+C+D+E	无	4

注:A.客观疗效;B.生活质量;C.肿瘤标志物;D.中医临床症状;E.化疗副反应;F.血管新生标志物

治疗组 265 例,对照组 260 例。两组患者的基线水平均衡一致,具有可比性。治疗组采用具有益气化痰功效的中药联合含铂类化疗方案,对照组采用与治疗组相同的化疗方案,干预疗程 2~6 个月。具体见表 1。

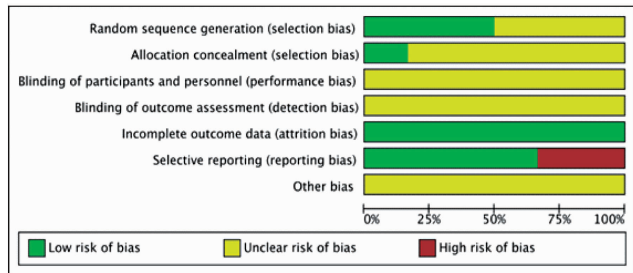
2.2 纳入研究质量评价

所纳入的 6 项研究,均采用 Cochrane 协作网提供的风险偏倚评估工具进行质量评价,分别从随机方法、分配隐藏方案、盲法、结局数据的完整性、选择性报告研究成果及其他偏倚来源 6 个方面进行评估:(1)随机方法:6 项研究^[13-18]均提到随机分配,其中 2 项^[14-15]采用随机数字表法,1 项^[16]采用 SPSS 17.0 软件法,3 项^[13,17-18]未提及具体的随机方法。(2)分配隐藏方案:1 项^[16]采用计算机软件进行分配隐藏,其余 5 项均未说明分配隐藏方案。(3)盲法:6 项研究均未说明是否采用盲法。(4)结局数据的完整性:1 项^[16]报道了脱落/剔除例数,有 31 例患者退出研究,并详细说明了原因。其余 5 项均未出现脱落或失访。(5)选择性报告研究成果:2 项研究^[17-18]存在选择性报告研究成果;文献[17]观察指标中有“不良反应”,治疗结果中却未给出;文献[18]观察指标中有“免疫功能”,研究结果中却未给出;其余 4 项研究均未选择性报告研究成果。(6)其他偏倚来源:6 项研究均不清楚是否有其他偏倚来源。所有研究全部提及患者的基线资料具有可比性。风险偏倚评估结果见图 2、图 3。

2.3 Meta 分析结果

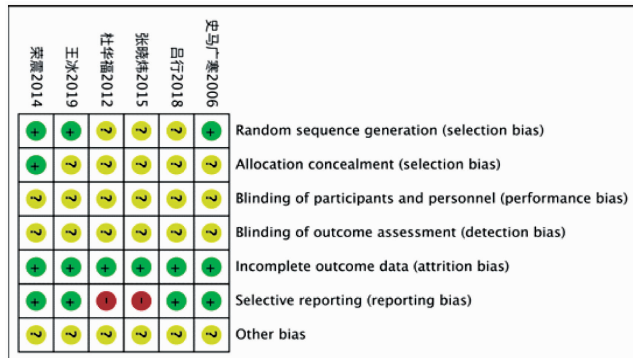
2.3.1 客观疗效 所纳入的 6 项研究中,有 5 项对治疗后的客观疗效进行了评价,均参照《实体瘤客观疗效评价标准》为判定标准,以治疗前后胸部 CT 下目标病灶的长径变化为判定原则。5 项文献^[13-14,16-18]的研究指标均为二分类变量,故作合并分析。

如图 4 所示,5 项研究^[13-14,16-18]共纳入患者 445 例(治疗组 225 例,对照组 220 例)。异质性分析结果为 $P < 0.0001$, $I^2 = 83%$,提示 5 项研究间存在较高的异质性,需进一步探究异质性原因。阅读全文后发现,文献[18]在客观疗效方面,治疗组与对照组 $P >$



注:绿色表示低偏倚风险,黄色表示偏倚风险不清楚,红色表示高偏倚风险

图 2 纳入研究的风险偏倚比例图



注:“+”表示低偏倚风险,“?”表示偏倚风险不清楚,“-”表示高偏倚风险

图 3 纳入研究的方法学质量评价总结图

0.05,提示两组间差异无统计学意义;而其余 4 项研究均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。这可能是导致异质性的原因,故进一步作亚组分析。

如图 5 所示,进行亚组分析后,异质性较前降低。“组间 $P < 0.05$ ”的文献共纳入 4 篇^[13-14,16-17],异质性检验提示 $P = 0.05$, $I^2 = 61%$,采用随机效应模型进行分析。统计结果显示,合并检验分析结果 $Z = 2.25$,合并效应量以及 95% 置信区间为 $[RR = 1.24, 95\% CI (1.03, 1.50)]$;且合并后的 $P = 0.02$,表明两组间差异具有统计学意义,提示治疗组在稳定目标病灶、控制肿瘤进展方面优于对照组。

2.3.2 生活质量 所纳入的 6 项研究中,有 5 项^[13-14,16-18]报道了治疗前后生活质量的变化情况,均参考卡氏功能状态(KPS)评分为疗效评定标准。其中,有 3 项文献^[13,17-18]的研究指标属于连续性变量,其余 2 项文献^[14,16]为二分类变量,故分别作 Meta 分析。

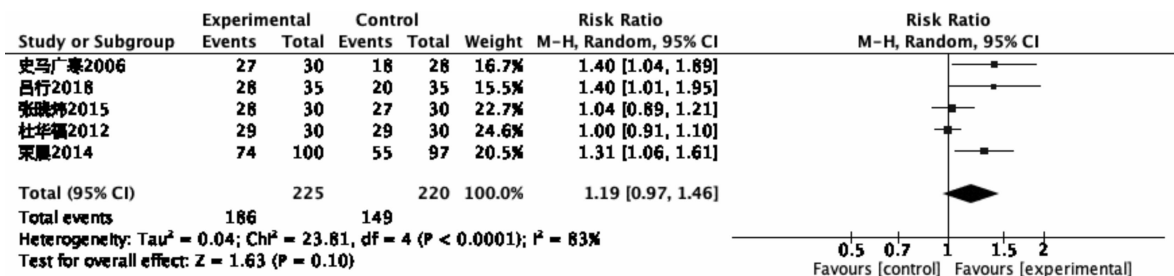


图 4 客观疗效森林图

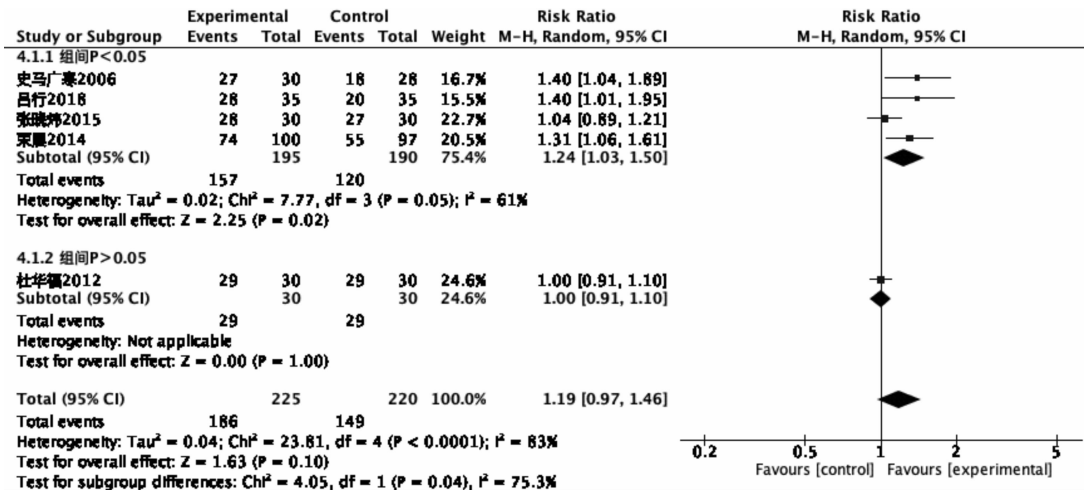


图 5 客观疗效-亚组分析森林图

如图 6 所示,3 项文献^[13,17-18]共纳入患者 190 例 (治疗组 95 例,对照组 95 例)。异质性分析结果为 $P=0.67, I^2=0%$,提示 3 项研究间具有同质性,故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, $Z=5.38, [MD=7.77, 95\% CI(4.94, 10.60)]$; $P<0.000 01$,表明两组间差异具有统计学意义,提示治疗组在改善患者生活质量方面优于对照组。

如图 7 所示,2 项文献^[14,16]共纳入患者 255 例 (治疗组 130 例,对照组 125 例)。异质性分析结果为 $P=0.75, I^2=0%$,提示 2 项研究间具有同质性,故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,

$Z=2.45, [RR=1.51, 95\% CI(1.09, 2.10)]$; $P=0.01$,表明两组间差异具有统计学意义,提示治疗组在改善患者生活质量方面优于对照组。

2.3.3 肿瘤标志物 所纳入的 6 项研究中,有 4 项^[13,16-18]报道了治疗前后肿瘤标志物 CEA 水平的变化情况,4 项^[13,15-17]报道了 CYFRA21-1 水平的变化情况,研究指标均属于连续性变量,评价标准均一致,故分别作合并分析。

如图 8 所示,4 项文献^[13,16-18]共纳入患者 387 例 (治疗组 195 例,对照组 192 例)。异质性分析结果为 $P=0.03, I^2=68%$,提示 4 项研究间具有异质性,故采

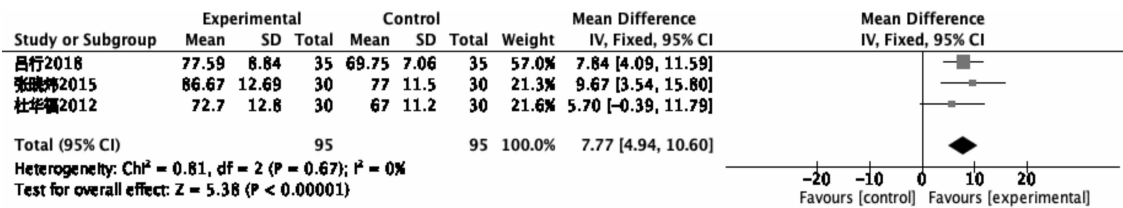


图 6 生活质量森林图-1

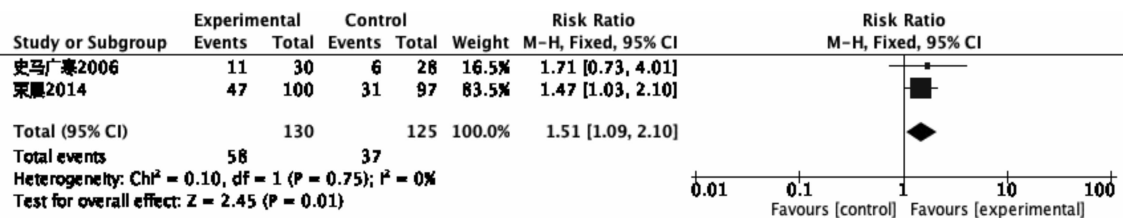


图 7 生活质量森林图-2

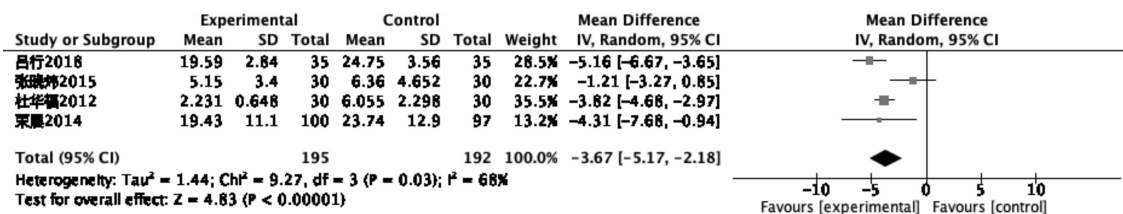


图 8 肿瘤标志物 CEA 森林图

用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, $Z=4.83$, $[MD=-3.67, 95\% \text{ CI}(-5.17, -2.18)]$; $P<0.000\ 01$, 两组间差异具有统计学意义, 提示治疗组 CEA 水平显著低于对照组, 表明治疗组在降低肿瘤标志物 CEA 水平方面优于对照组。

如图 9 所示, 4 项文献^[13, 15-17]共纳入患者 407 例 (治疗组 205 例, 对照组 202 例)。异质性分析结果为 $P<0.000\ 01$, $I^2=90\%$, 提示 4 项研究间具有较高的异质性, 需进一步探究异质性原因。阅读全文后发现, 文献[17]治疗后治疗组的 Ca211 水平处于正常值范围内; 而其余 3 项研究^[13, 15-16]的 Ca211 水平均高于正常值的上限, 仍处于异常范围。这可能是导致异质性的原因, 故进一步作亚组分析。

如图 10 所示, 进行亚组分析后, 异质性较前降低。“Ca211 高于上限”的文献共纳入 3 篇^[13, 15-16]; 异质性检验提示 $P=0.01$, $I^2=77\%$, 采用随机效应模型进行分析。结果显示, $Z=3.28$, $[MD=-3.01, 95\% \text{ CI}(-4.81, -1.21)]$; $P=0.001$, 两组间差异具有统计学意义, 提示治疗组 CYFRA21-1 水平显著低于对照组, 表明治疗组在降低肿瘤标志物 CYFRA21-1 水平方面优于对照组。

2.3.4 中医临床症状 所纳入的 6 项研究中, 有两项^[14, 18]报道了治疗前后中医临床症状的变化情况; 分别对咳嗽、胸痛、发热 3 项症状进行了评价, 且研究指标均属二分类变量, 评价标准均一致, 故逐一进行合并分析。

如图 11 所示, 中医各临床症状异质性检验结果

分别为咳嗽 ($P=0.33, I^2=0\%$)、胸痛 ($P=0.75, I^2=0\%$)、发热 ($P=0.16, I^2=49\%$), 各项研究间具有同质性, 故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 咳嗽 $Z=2.34$, $[RR=1.42, 95\% \text{ CI}(1.06, 1.90)]$, $P=0.02$; 胸痛 $Z=1.18$, $[RR=1.28, 95\% \text{ CI}(0.85, 1.94)]$, $P=0.24$; 发热 $Z=0.94$, $[RR=1.92, 95\% \text{ CI}(0.49, 7.48)]$, $P=0.35$ 。根据研究结果, 咳嗽 $P=0.02$, 提示两组间差异具有统计学意义; 胸痛 $P=0.24$ 、发热 $P=0.35$, 提示差异无统计学意义; 表明治疗组在改善咳嗽症状方面, 优于对照组; 在缓解胸痛、发热方面, 疗效与对照组差异无统计学意义。

2.3.5 化疗副反应 所纳入的 6 项研究中, 有 4 项^[13-14, 16, 18]对化疗副反应进行了报道, 主要描述铂类化疗药相关的骨髓抑制、肾毒性及消化道反应等副反应。因文献[18]与另 3 项文献的评价方法不一致, 故只对 3 项研究^[13-14, 16]进行合并分析。

如图 12 所示, 3 项文献^[13-14, 16]共纳入患者 325 例 (治疗组 165 例, 对照组 160 例), 分别从白细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少 3 个方面对化疗后骨髓抑制进行评价。3 个评价项目的异质性检验结果分别为白细胞减少 ($P=0.14, I^2=49\%$)、血小板减少 ($P=0.16, I^2=45\%$)、血红蛋白减少 ($P=0.09, I^2=58\%$); 前 2 项评价项目具有同质性, 采用固定效应模型; 后 1 项具有异质性, 采用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 白细胞减少 $Z=2.99$, $[RR=0.73, 95\% \text{ CI}(0.59, 0.90)]$, $P=0.003$; 血小板减少 $Z=1.64$, $[RR=0.76, 95\% \text{ CI}(0.55, 1.50)]$, $P=0.10$; 血红蛋白减少 $Z=2.19$, $[RR=$

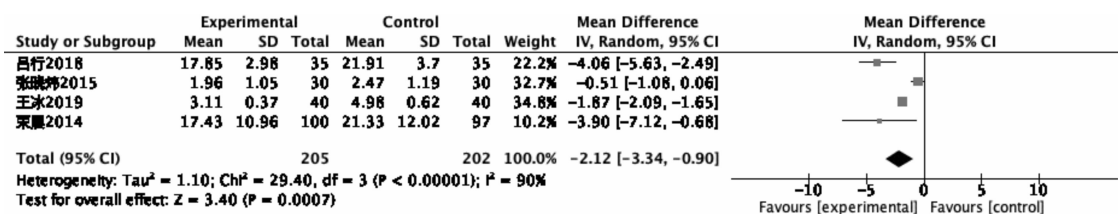


图 9 肿瘤标志物 CYFRA21-1 森林图

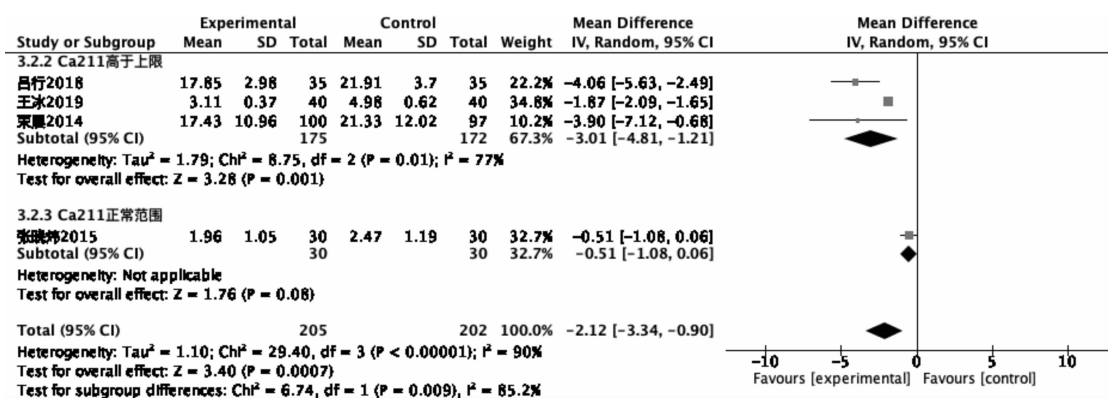
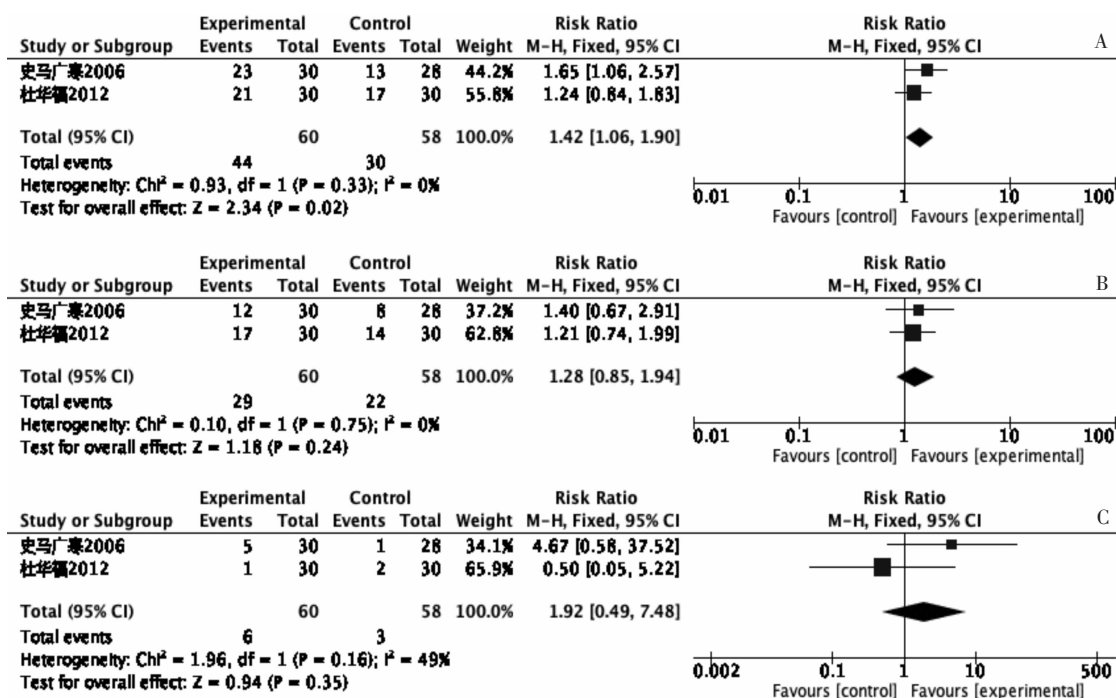


图 10 CYFRA21-1 亚组分析森林图

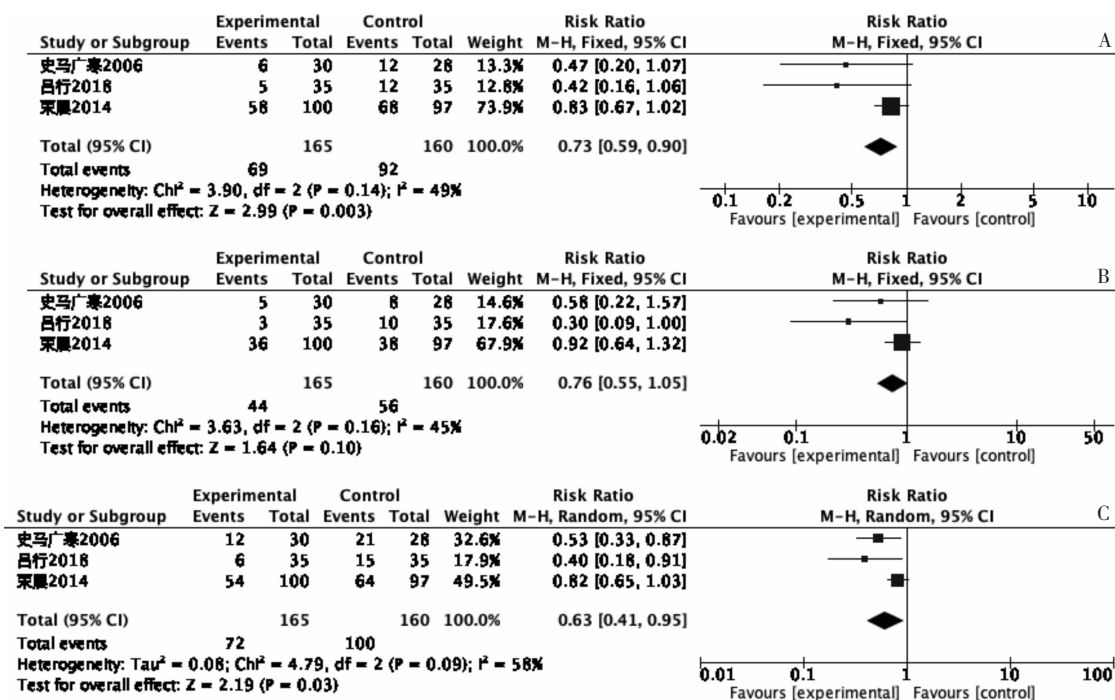
0.63, 95% CI(0.41, 0.95)], $P=0.03$ 。根据研究结果, 白细胞减少 $P=0.003$ 、血红蛋白减少 $P=0.03$, 提示两组间差异具有统计学意义; 血小板减少 $P=0.10$, 提示差异无统计学意义。上述结果表明在骨髓抑制发生方面, 治疗组在白细胞减少、血红蛋白减少两个项目上, 优于对照组; 在血小板减少方面, 与对照组差异无统计学意义。

如图 13 所示, 3 项文献^[13-14, 16]共纳入患者 325 例(治疗组 165 例, 对照组 160 例), 对化疗后消化道反应进行了评价。异质性分析结果为 $P=0.15$, $I^2=48\%$, 提示 3 项研究间具有同质性, 故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, $Z=2.27$, $[RR=0.79, 95\% CI(0.64, 0.97)]$; $P=0.02$, 提示两组间差异具有统计学意义, 表明在化疗后消化道反应发生



注: A.咳嗽; B.胸痛; C.发热

图 11 中医临床各症状森林图



注: A.白细胞减少; B.血小板减少; C.血红蛋白减少

图 12 骨髓抑制森林图

方面,治疗组发生例数少于对照组,治疗组优于对照组。

如图 14 所示,2 项文献^[13,16]共纳入患者 267 例(治疗组 135 例,对照组 132 例),对化疗后肾毒性进行了评价。异质性分析结果为 $P=0.09, I^2=66%$,提示 2 项研究间具有异质性,故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, $Z=1.25, [RR=0.53, 95% CI(0.20, 1.43)]; P=0.21$,提示两组间差异无统计学意义,表明在化疗后肾毒性发生方面,治疗组与对照组差异无统计学意义。

2.3.6 血管新生标志物 所纳入的 6 项研究中,有 2 项^[13,15]报道了治疗前后血管新生标志物 VEGF 的变化情况,研究指标均属连续性变量,评价标准均一致,故作合并分析。Meta 分析结果显示, $Z=1.56, [RR=-108.10, 95% CI(-244, 27.81)]; P=0.12$,提示两组间差异无统计学意义;表明在调节 VEGF 方面,治疗组与对照组差异无统计学意义。

3 讨论

现代医学针对中晚期 NSCLC 的一线化疗方案常以铂类药联合不同结构和机制的细胞毒性药物为首选。据统计,含铂类的两药联合方案临床缓解率可达 35%~50%,初治患者每多受益^[9]。然而,铂类化疗方案多疗程应用后,其抗肿瘤疗效会明显减低,甚至出现耐药性,引起肿瘤进展或复发转移,造成临床治疗失败。同时,铂类方案的毒副作用亦是干扰既定的临床预期效果、影响化疗药物如期按量进行的又一重要原因。因此,如何有效提高铂类方案的抗肿瘤疗效、降低毒副反应,是临床工作中有待解决的关键问题。中医药具有多层次、多靶点的治疗特

点,与化疗药物相结合,常发挥“提高临床疗效、降低毒副反应”的增效减毒优势。因此在肿瘤防治工作中,寻求有效的中医药思路与方法,当具有较为深远的临床意义。

3.1 Meta 分析的研究结果

本研究针对益气化痰法对 NSCLC 含铂类化疗方案增效减毒的临床 RCT 进行了 Meta 分析,旨在评价其提高铂类方案临床疗效、降低毒副反应的效果。分析结果表明:(1)治疗组在稳定肺癌病灶、控制肿瘤进展方面,优于对照组;(2)治疗组在改善患者生活质量方面,与对照组相比具有优势;(3)治疗组可有效降低肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1 的表达水平,且优于对照组;(4)治疗组与对照组相比,更能有效地减轻咳嗽等中医临床症状,但在缓解胸痛、发热方面的疗效与对照组无差异;(5)治疗组在减轻部分化疗后副反应方面优于对照组,表现为治疗后白细胞减少、血红蛋白减少、消化道反应的发生例数低于对照组,但在血小板减少、肾毒性方面,与对照组无差异;(6)治疗组在血管新生标志物表达方面,与对照组无差异。

3.2 本研究的局限性

(1)本研究共纳入 6 项 RCT,文献总体质量尚可,但总样本量偏小,缺乏较大样本量的文献研究支持,使出现偏倚和误差的机率增加。(2)6 项研究中,有 3 项研究未描述随机方法;仅 1 项研究采用随机化隐藏,其余 5 项均未提及;有 2 项研究存在选择性报告研究成果;所有研究均未涉及盲法及其他偏倚来源。这使得发生实施偏倚、测量偏倚和选择性偏倚的概率增加。(3)干预疗程为 2~6 个月不等,干预时间不一致;治疗组中医药疗法虽均具有益气化痰

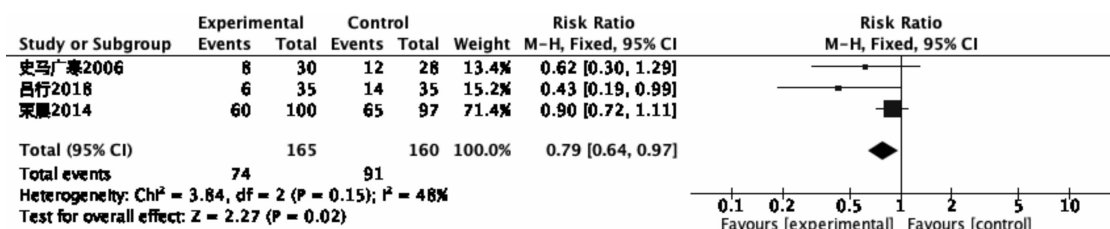


图 13 消化道反应森林图

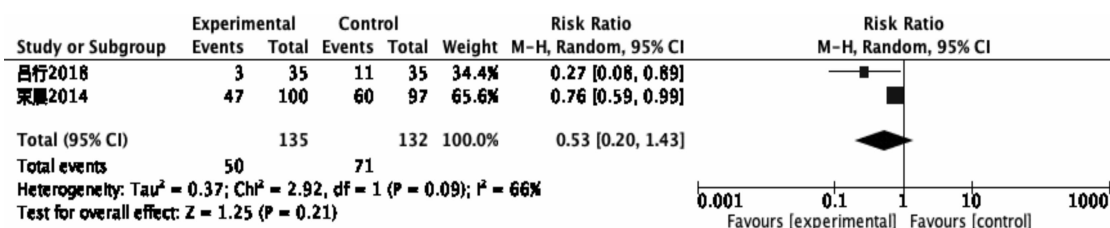


图 14 肾毒性森林图

功效,但方药不一致,造成干预措施的多样化。最终结果只能判定益气化痰法的总体趋势,并不能得出具体的结论。(4)在评价结局指标时,部分结局指标采用主观评分方式,如应用 KPS 评分评价生活质量,这使得研究者的主观性可能对研究结果的真实性产生影响。

4 小结

根据本文的研究结果,治疗组(益气化痰方药联合含铂类化疗方案)在稳定肿瘤病灶、控制肿瘤进展、提高患者生活质量、降低肿瘤标志物表达水平、改善临床症状(咳嗽)、减轻化疗后副反应(骨髓抑制及消化道反应)等方面,均优于对照组(单纯含铂类化疗方案)。说明中医益气化痰法对 NSCLC 具有肯定的治疗价值,其联合含铂类化疗方案具有增效减毒的协同优势。由此可说明,益气化痰法联合铂类化疗方案是一种行之有效的治疗方法,值得临床推广。同时,通过本次 Meta 分析,对今后完成高质量的 RCT 研究有如下方法学启示:尽量扩大研究的样本量,采用标准化的随机方法和隐匿设计、尽量设盲、尽量采用国际通用的客观的疗效评价标准,避免使用主观性评价标准。

参考文献

[1] INAGE T, NAKAJIMA T, YOSHINO I, et al. Early lung cancer detection[J]. *Clinics in Chest Medicine*, 2018, 39(1):45-55.

[2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6): 394-424.

[3] CAO M M, CHEN W Q. Epidemiology of lung cancer in China[J]. *Thoracic Cancer*, 2019, 10(1): 3-7.

[4] OSMANI L, ASKIN F, GABRIELSON E, et al. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy [J].

Seminars in Cancer Biology, 2018, 52(1): 103-109.

[5] PARK C, LEE I J, JANG S H, et al. Factors affecting tumor recurrence after curative surgery for NSCLC: Impacts of lymphovascular invasion on early tumor recurrence[J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2014, 6(10): 1420-1428.

[6] WINK K C, ROELOFS E, SOLBERG T, et al. Particle therapy for non-small cell lung tumors: Where do we stand? A systematic review of the literature[J]. *Frontiers in Oncology*, 2014, 4: 292.

[7] WANG C H, YU X T, WANG W. A meta-analysis of efficacy and safety of antibodies targeting PD-1/PD-L1 in treatment of advanced nonsmall cell lung cancer[J]. *Medicine*, 2016, 95(52): e5539.

[8] 谢晓燕,李超,敬梅,等. ERCC2 Asp312Asn/Lys751Gln 基因多态性与晚期非小细胞肺癌铂类药物化疗敏感性相关性的临床观察[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(20): 2190-2193.

[9] 张培培,丁大志,程纯. PD-1 单抗与含铂类化疗方案一线治疗晚期非小细胞肺癌疗效与安全性的 Meta 分析[J]. *交通医学*, 2019, 33(4): 401-404.

[10] 林丽珠. 益气除痰法提高老年肺癌生存期的前瞻性研究及预后分析[D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.

[11] 王芬. 晚期肺癌的中医证候研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2003.

[12] 帅婷,田旭,王新田,等. 冲突性 Meta 分析评价方法: Jadad 法则简介[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(4): 492-496.

[13] 吕行. 补肺消积方治疗晚期耐药性非小细胞肺癌疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(27): 2997-2999, 3067.

[14] 史马广寒. 消瘤保肺丸配合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌减毒增效的临床观察[D]. 郑州: 河南中医学院, 2006.

[15] 王冰,姜华. 益气化痰方辅助治疗对晚期非小细胞肺癌患者化疗敏感性的影响及作用机制[J]. *世界中医药*, 2019, 14(6): 1540-1543.

[16] 荣震,韦海霞,陈新日,等. 补肺消积方治疗晚期耐药性非小细胞肺癌[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(1): 173-177.

[17] 张晓炜. 复方红豆杉胶囊联合 TP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *陕西中医*, 2015, 36(7): 833-835.

[18] 杜华福. 益肺方联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.

[19] 翟彦娃. 中药治疗中晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.

(本文编辑 匡静之)