

参芪扶正注射液联合化疗治疗结直肠癌的Meta分析^Δ

吴健瑜^{1*}, 孙伟鹏², 杨海淦¹, 张子敬¹, 何灿封², 温俊茂², 陈育忠^{1#} (1.广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405; 2.广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)02-0248-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.02.25

摘要 目的:系统评价参芪扶正注射液联合化疗治疗结直肠癌的疗效和安全性。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Clinical Trials、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库(CJFD)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、中文科技期刊数据库(VIP),纳入参芪扶正注射液联合化疗(试验组)对比单纯化疗(对照组)治疗结直肠癌的随机对照试验(RCT),提取资料并按照Cochrane系统评价员手册5.3评价质量后,采用Rev Man 5.3统计软件对数据进行Meta分析。结果:共纳入25篇RCT文献,合计1 987例患者。Meta分析结果显示,试验组患者客观缓解率显著高于对照组[RR=1.19, 95%CI(1.02, 1.39), $P=0.02$],生存质量改善情况显著优于对照组[RR=1.72, 95%CI(1.49, 1.99), $P<0.001$],CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组[MD=0.40, 95%CI(0.29, 0.50), $P<0.001$],胃肠道反应发生率显著低于对照组[RR=0.59, 95%CI(0.52, 0.68), $P<0.001$],肝肾功能损害发生率显著低于对照组[RR=0.52, 95%CI(0.41, 0.67), $P<0.001$],差异均有统计学意义。结论:参芪扶正注射液联合化疗可提高结直肠癌患者的客观缓解率,改善其生存质量和免疫功能,减少毒副反应的发生。

关键词 参芪扶正注射液;化疗;结直肠癌;Meta分析

Meta-analysis of Shenqi Fuzheng Injection Combined with Chemotherapy for Colorectal Cancer

WU Jianyu¹, SUN Weipeng², YANG Haigan¹, ZHANG Zijing¹, HE Canfeng², WEN Junmao², CHEN Yuzhong¹ (1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2. First College of Clinical Medicine, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the clinical efficacy and safety of Shenqi fuzheng injection combined with chemotherapy in the treatment of colorectal cancer. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBase, Clinical Trials, Cochrane Library, CJFD, CBM, Wanfang database and VIP, RCTs about Shenqi fuzheng injection combined with chemotherapy (trial group) vs. chemotherapy alone (control group) in the treatment of colorectal cancer were included. Meta-analysis was performed by Rev Man 5.3 statistical software after data extraction and quality evaluation with Cochrane system evaluator manual. RESULTS: A total of 25 RCTs were included, involving 1 987 patients. Results of Meta-analysis showed that objective remission rate of trial group was significantly higher than control group [RR=1.19, 95% CI (1.02, 1.39), $P=0.02$]; the improvement of survival quality was significantly better than control group [RR=1.72, 95% CI(1.49, 1.99), $P<0.001$]; CD4⁺/CD8⁺ was significantly higher than control group [MD=0.40, 95% CI(0.29, 0.50), $P<0.001$]; the incidence of gastrointestinal reaction was significantly higher than control group [RR=0.59, 95% CI(0.52, 0.68), $P<0.001$]; the incidence of liver and renal injury was significantly lower than control group [RR=0.52, 95% CI(0.41, 0.67), $P<0.001$], with statistical significance. CONCLUSIONS: Shenqi fuzheng injection combined with chemotherapy can improve objective remission rate of colorectal cancer patients, survival quality and immune function, and reduce the occurrence of toxic reaction.

KEYWORDS Shenqi fuzheng injection; Chemotherapy; Colorectal cancer; Meta-analysis

结直肠癌(Colorectal cancer)是世界第三大常见的恶性肿瘤。世界卫生组织(WHO)国家癌症研究代表处发布的2012年全球肿瘤流行病统计数据(GLOBOCAN 2012)^[1]估算了我国结直肠癌标化发病率[按标准人口(包括年龄、性别等)构成计算的发病率,用于消除多个率比

较时年龄、性别等因素引起的混杂偏倚]为0.014 2%,标化病死率[按标准人口(包括年龄、性别、病情轻重等)构成计算的病死率]为0.007 4%。

结直肠癌化疗方案目前主要有5-氟尿嘧啶(5-FU)+亚叶酸钙方案(FOLFOX)、卡培他滨+奥沙利铂方案(CapeOX)等,但均存在不同程度的毒副作用而影响后续化疗。参芪扶正注射液是以党参和黄芪为原料的中药制剂,具有益气扶正的功效,常用于辅助化疗治疗。因此,在本研究中笔者采用Meta分析的方法系统评价了参芪扶正注射液联合化疗治疗结直肠癌的疗效和安

Δ 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No.81303148);广东省自然科学基金项目(No.2016A030313643)

* 主治医师,硕士。研究方向:胃肠外科。E-mail:wujiyu107@163.com

通信作者:主任医师,硕士生导师。研究方向:胃肠外科。电话:020-36598953。E-mail:cyz1103603@21cn.com

全性,旨在为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 均经病理学或细胞学检查确认为结肠直肠癌(包括腺癌、黏液腺癌、鳞癌、印戒细胞癌等)。患者年龄及性别不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予单纯化疗(如FOLF-
OX方案、CapeOX方案、5-FU、卡培他滨等);试验组患者
在对照组治疗的基础上给予参芪扶正注射液。

1.1.4 结局指标 根据WHO颁布的评价标准^[2]评价临床
客观疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定
(SD)、进展(PD);客观缓解率=(CR例数+PR例数)/总
例数×100%。以功能状态(KPS)评分评价患者的生存
质量改善情况,评分范围0~10分,分数越高表示患者生
存质量越好。以CD4⁺/CD8⁺评价患者的免疫功能。以胃
肠道反应发生率、肝肾功能损害发生率评价毒性反应。

1.1.5 排除标准 ①研究不包含化疗;②方案中联合其
他中医治疗措施;③仅有摘要而无全文、重复发表或数
据不全的文献;④综述、经验总结、个案、动物实验等非
临床试验文献。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Clinical Trials、Co-
chrane图书馆、中国期刊全文数据库(CJFD)、中国生物
医学文献数据库(CBM)、万方数据库、中文科技期刊数
据库(VIP)。英文检索式:“Shenqi fuzhen injection” and
“Colorectal” or “Colonic” or “Rectal” or “Large intestine”
and “Cancer” or “Neoplasm” or “Tumor”;中文检索式:
“参芪扶正注射液”和“结肠癌”或“结肠”或“直肠”或“大
肠”和“癌”或“肿瘤”和“化疗”。根据不同数据库的特
征,采取主题词联合自由词检索的方式。检索时限均为
各数据库建库起至2016年8月20日。

1.3 文献筛选和资料提取

筛选文献时,由两位研究者独立阅读题目与摘要,
按照纳入与排除标准决定是否纳入研究,有争议时交与
第三方讨论解决。数据提取内容包括第一作者及发表
年份、性别、年龄、临床分期、干预措施等内容。

1.4 质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.3推荐的质量评价
方法对纳入的文献进行质量评价,主要包括以下7个方
面:1)随机方法;2)分配隐藏;3)参与者和研究人员盲
法;4)结局评价者盲法;5)不完全结局报告;6)报告选
择性偏倚;7)其他偏倚。同时,使用推荐、评估、发展
和评价分级(GRADE)评分^[3]对结局指标进行证据质量
分级。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件对数据进行Meta分析。
连续型变量采用均数差(MD)及其95%置信区间(CI)表

示,二分类变量采用相对危险度(RR)及其95%CI表
示。异质性检验采用 I^2 检验。若 $P>0.05$ 、 $I^2<50%$,表
示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析;
反之,则采用随机效应模型分析。采用倒漏斗图对纳入
研究的潜在性发表偏倚进行分析。采用GRADEpro 3.6
统计软件对纳入结局指标进行GRADE证据质量分级。

2 结果

2.1 文献检索结果和纳入研究基本信息

初检得到107篇文献,剔除重复文献后得到55篇文
献;根据纳入与排除标准,通过阅读题目和摘要,排除非结
直肠癌、非化疗对照、非联合参芪扶正注射液、重复发表、
综述和动物实验文献27篇,得到相关文献28篇;查阅全文
后,排除非化疗对照1篇、混杂胃癌病例2篇,最终纳入25
篇RCT文献^[4-28],均为中文文献。文献筛选流程见图1。

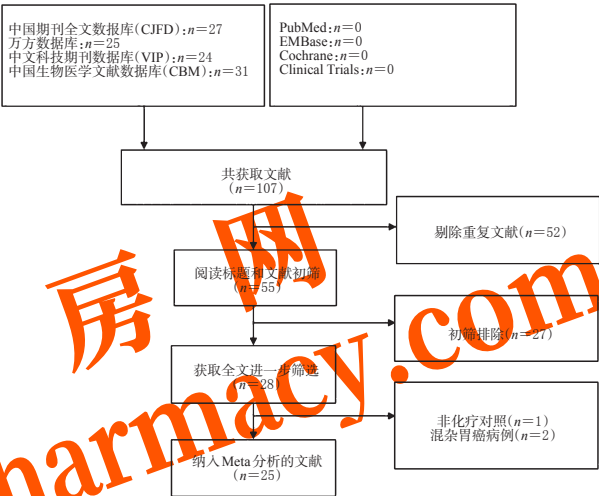


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature scanning procedure

25项研究合计1 987例患者,其中试验组1 012例,对
照组975例。纳入研究基本信息见表1(注:I~IV为
TNM分期,A~D为Dukes分期)。

2.2 纳入研究质量评价

25项研究中有9项^[5-6,18-19,23-26,28]提及随机方法,其中
7项研究^[18-19,23-26,28]采用随机数字表法,1项研究^[5]按照入
院顺序分配,1项研究^[6]按住院号分配;1项研究^[4]采用随
机信封法,其余均未提及分配隐藏;所有研究均未提及
对参与者和研究者及结局评价者施盲;1项研究^[7]在治疗
过程中出现病例脱落;所有研究均未注册,无法获取研
究方案;所有研究均未提及报告选择性偏倚及其他偏
倚。纳入研究偏倚风险见图2、图3。

2.3 结果

2.3.1 客观缓解率 11篇文献^[4,9-11,13-15,19,23,25,27]报道了客
观缓解率,各研究间无统计学异质性($P=0.34$, $I^2=$
11%),采用固定效应模型进行分析,详见图4。Meta分
析结果显示,试验组患者客观缓解率显著高于对照组,
差异有统计学意义[RR=1.19,95%CI(1.02,1.39), $P=$
0.02]。

表 1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	试验组/对照组,例	男性/女性,例	年龄,岁		临床分期	有无合并手术	干预措施	
			试验组	对照组			对照组	试验组
梁启康 2009 ^[4]	76/76	101/51	中位 53	中位 52	未提及	无	奥沙利铂 130 mg/m ² , iv, d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² , iv, d ₁ +5-FU 0.5 g, ivgtt+5-FU 3 000 mg/m ² , civ 48 h, d ₁₋₃ , 21 d 为 1 个疗程, 至少 2 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 连用 10 d
王昆 2007 ^[5]	30/28	36/22	52	51	Ⅲ~Ⅳ	无	奥沙利铂 85 mg/m ² , iv, d ₁ +亚叶酸钙 100 mg/m ² , iv, d ₁ +5-FU 400 mg/m ² , ivgtt, d ₁ +5-FU 1 200 mg/m ² , civ 22 h, d ₁₋₃ , 4 d 为 1 个疗程, 2 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 连用 14 d
鞠东阳 2003 ^[6]	69/63	77/55	平均 57.3		A~D	无	5-FU 0.75 g, iv, d ₁₋₃ , 持续 6 或 12 个月	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 每月 1 次, 持续 6 或 12 个月
张燕 2010 ^[7]	20/20	23/17	48.5±12.8	47.6±11.9	未提及	无	顺铂 40 mg/m ² , iv, d ₁ +5-FU 750 mg/m ² , iv, d ₁ , d ₃	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 化疗前 3 d 开始, 连用 10 d
戴闯 2012 ^[8]	13/12	14/11	49.2±5.6		未提及	无	奥沙利铂+亚叶酸钙+5-FU	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 连用 5 d
郭亚荣 2011 ^[9]	30/24	未提及	中位 65.4	中位 66.5	Ⅲ~Ⅳ	无	奥沙利铂 130 mg/m ² , iv, d ₁ +卡培他滨 1 000 mg, bid, po, d ₁₋₁₄ , 21 d 为 1 个疗程, 共 3 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 连用 7 d
霍伟 2008 ^[10]	22/14	24/12	中位 51		Ⅲ~Ⅳ	无	奥沙利铂 130 mg/m ² , iv, d ₁ +卡培他滨 1 000 mg, bid, po, d ₁₋₁₄ , 21 d 为 1 个疗程, 至少 2 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 化疗前 3 d 开始, 连用 14 d
贾春英 2016 ^[11]	43/43	54/32	56.7±8.3	57.3±8.6	未提及	无	奥沙利铂 130 mg/m ² , iv, d ₁ +卡培他滨 1 000 mg, bid, po, d ₁₋₁₄ , 21 d 为 1 个疗程, 共 3 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 连用 14 d
蒋淳琪 2015 ^[12]	60/60	74/46	平均 58		Ⅲ	有	奥沙利铂 130 mg/m ² , iv, d ₁ +卡培他滨 1 000 mg, bid, po, d ₁₋₁₄ , 21 d 为 1 个疗程, 共 2 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 化疗前 3 d 开始, 连用 14 d
敬新蓉 2007 ^[13]	35/32	53/14	中位 57	中位 56	Ⅲ~Ⅳ	无	奥沙利铂 130 mg/m ² , iv, d ₁ +卡培他滨 1 000 mg, bid, po, d ₁₋₁₄ , 21 d 为 1 个疗程, 共 6 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, ivgtt, 连用 14 d
李世栋 2014 ^[14]	35/35	未提及	中位 67		未提及	无	奥沙利铂 85 mg/m ² , iv, d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² , iv, d ₁₋₃ +5-FU 400 mg/m ² , ivgtt, d ₁₋₃ +5-FU 600 mg/m ² , d ₁₋₃ , civ 22 h	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 化疗结束后继续 5 d
刘敏 2015 ^[15]	40/40	48/32	54.2±2.8	56.5±3.5	未提及	无	奥沙利铂 85 mg/m ² , iv, d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² , iv, d ₁₋₃ +5-FU 400 mg/m ² , ivgtt, d ₁₋₃ +5-FU 600 mg/m ² , d ₁₋₃ , civ 22 h, 每 3 周重复 1 次	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 连用 7 d
缪柯 2015 ^[16]	29/29	36/22	59.4±8.0	58.9±8.2	Ⅱ~Ⅲ	无	奥沙利铂 85 mg/m ² , iv, d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² , iv, d ₁₋₃ +5-FU 400 mg/m ² , ivgtt, d ₁₋₃ +5-FU 600 mg/m ² , d ₁₋₃ , civ 22 h, 14 d 为 1 个疗程, 共 12 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 化疗前 3 d 开始, 连用 14 d
倪秉强 2009 ^[17]	70/65	86/49	中位 59	中位 58	Ⅱ~Ⅲ	有	奥沙利铂 85 mg/m ² , iv, d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² , iv, d ₁₋₃ +5-FU 400 mg/m ² , ivgtt, d ₁₋₃ +5-FU 600 mg/m ² , d ₁₋₃ , civ 22 h, 14 d 为 1 个疗程, 共 12 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 化疗前 3 d 开始, 连用 14 d
宋默 2015 ^[18]	45/44	52/37	62.3±10.5	61.9±10.2	Ⅱ~Ⅲ	有	奥沙利铂 85 mg/m ² , iv, d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² , iv, d ₁₋₃ +5-FU 400 mg/m ² , ivgtt, d ₁₋₃ +5-FU 600 mg/m ² , d ₁₋₃ , civ 22 h, 14 d 为 1 个疗程, 共 4 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 连用 7 d
谭光根 2013 ^[19]	20/20	28/12	平均 64		Ⅲ~Ⅳ	无	奥沙利铂 85 mg/m ² , iv, d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² , iv, d ₁₋₃ +5-FU 400 mg/m ² , ivgtt, d ₁₋₃ +5-FU 600 mg/m ² , d ₁₋₃ , civ 22 h, 14 d 为 1 个疗程, 共 4 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 连用 14 d
王常标 2010 ^[20]	40/40	36/44	中位 52	中位 51	Ⅲ	有	奥沙利铂 85 mg/m ² , iv, d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² , iv, d ₁₋₃ +5-FU 400 mg/m ² , ivgtt, d ₁₋₃ +5-FU 600 mg/m ² , d ₁₋₃ , civ 22 h, 14 d 为 1 个疗程, 共 4 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 连用 14 d
王辉 2016 ^[21]	59/59	77/41	58.3±10.9	59.4±9.8	Ⅱ~Ⅲ	有	奥沙利铂 85 mg/m ² , iv, d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² , iv, d ₁₋₃ +5-FU 400 mg/m ² , ivgtt, d ₁₋₃ +5-FU 600 mg/m ² , d ₁₋₃ , civ 22 h, 14 d 为 1 个疗程, 共 4 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 连用 10 d
王振海 2009 ^[22]	30/30	40/20	50.0	50.9	未提及	有	奥沙利铂 85 mg/m ² , iv, d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² , iv, d ₁₋₃ +5-FU 400 mg/m ² , ivgtt, d ₁₋₃ +5-FU 600 mg/m ² , d ₁₋₃ , civ 22 h, 14 d 为 1 个疗程, 共 12 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 连用 5 d
邢丰 2015 ^[23]	30/30	35/25	中位 52	中位 53	Ⅲ~Ⅳ	无	奥沙利铂 85 mg/m ² , iv, d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² , iv, d ₁₋₃ +5-FU 400 mg/m ² , ivgtt, d ₁₋₃ +5-FU 600 mg/m ² , d ₁₋₃ , civ 22 h, 14 d 为 1 个疗程, 共 6 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 连用 7 d
燕飞 2014 ^[24]	56/56	68/44	56.2±11.3	56.9±10.8	Ⅱ~Ⅳ	有	奥沙利铂 85 mg/m ² , iv, d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² , iv, d ₁₋₃ +5-FU 400 mg/m ² , ivgtt, d ₁₋₃ +5-FU 600 mg/m ² , d ₁₋₃ , civ 22 h, 21 d 为 1 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 化疗第 1 d 开始, 结束后继续 2 d
张武 2015 ^[25]	43/43	57/29	63.5±6.7	64.3±7.2	Ⅲ~Ⅳ	无	奥沙利铂 130 mg/m ² , iv, d ₁ +亚叶酸钙 150 mg/m ² , iv+5-FU 500 mg/m ² , iv, 共 5 d	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 连用 5 d
张旭宏 2009 ^[26]	40/36	未提及	56.3	55.6	未提及	有	卡培他滨 2 000 mg, bid, po, d ₁₋₁₄ , 21 d 为 1 个疗程, 至少 3 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 连用 14 d
赵彤 2011 ^[27]	32/32	36/28	44~76		未提及	无	丝裂霉素 6 mg, iv, d ₁ +5-FU 0.75 g, iv, d ₁₋₃ , 4 周为 1 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 化疗前 3 d 用, 连用 28 d
邹劲林 2012 ^[28]	45/44	49/40	平均 58.7		Ⅱ~Ⅲ	无	伊立替康 90 mg/m ² , iv, d ₁ , d ₈ , d ₁₅ +西妥昔单抗首次 400 mg/m ² , iv, 以后每周 250 mg/m ² , 28 d 为 1 个疗程, 共 2 个疗程	对照组化疗方案+参芪扶正注射液 250 mL, qd, iv, 化疗前 3 d 开始, 连用 14 d

2.3.2 生存质量改善情况 13 篇文献^[4, 6, 9-10, 13-14, 17-18, 20, 23-24, 27-28]报道了生存质量改善情况,各研究间无统计学异质性($P=0.12, I^2=33\%$),采用固定效应模型进行分析,详见图 5。Meta 分析结果显示,试验组患者生存质量改善情况显著优于对照组,差异有统计学意义[RR=1.72,

95% CI(1.49, 1.99), $P<0.001$]。

2.3.3 CD4⁺/CD8⁺ 14 篇文献^[4, 9, 12-13, 16-21, 24-26, 28]报道了 CD4⁺/CD8⁺,各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=85\%$),采用随机效应模型进行分析,详见图 6。Meta 分析结果显示,试验组患者 CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组,差

异有统计学意义[MD=0.40, 95% CI(0.29, 0.50), $P<0.001$]。

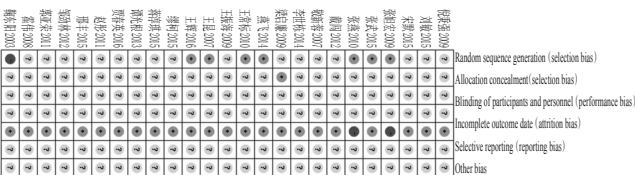


图2 偏倚风险图
Fig 2 Bias risk diagram

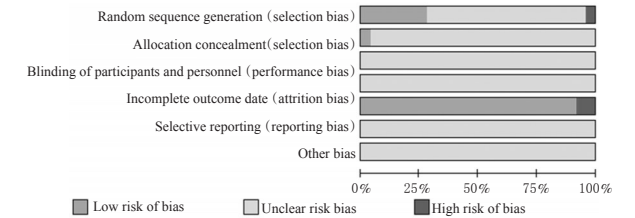


图3 偏倚风险条形图
Fig 3 Bar graph of bias risk

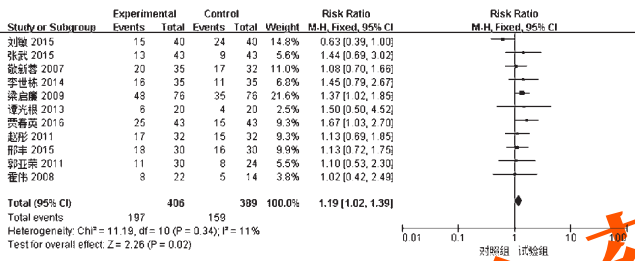


图4 两组患者客观缓解率的Meta分析森林图
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of objective remission rate between 2 groups

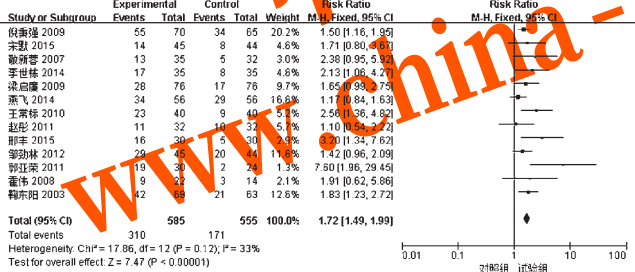


图5 两组患者生存质量改善情况的Meta分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the improvement of survival quality between 2 groups

2.3.4 胃肠道反应发生率 15 篇文献^[5-9,10-11,14-15,17-18,21-22,27-28]报道了胃肠道反应发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.07, I^2=38\%$),采用固定效应模型进行分析,详见图7。Meta 分析结果显示,试验组患者胃肠道反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.59, 95% CI(0.52, 0.68), $P<0.001$]。

2.3.5 肝肾功能损害发生率 12 篇文献^[7-11,14-15,17-18,21-22,28]报道了肝肾功能损害发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.90, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图8。Meta 分析结果显示,试验组患者肝肾功能损害发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.52, 95% CI

(0.41, 0.67), $P<0.001$]。

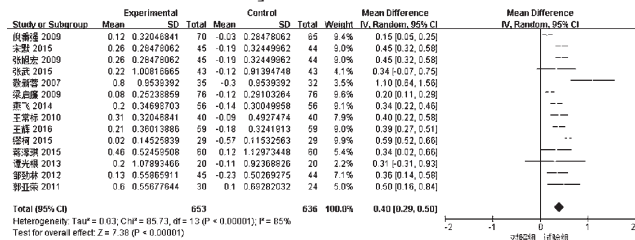


图6 两组患者CD4+/CD8+的Meta分析森林图
Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of CD4+/CD8+ between 2 groups

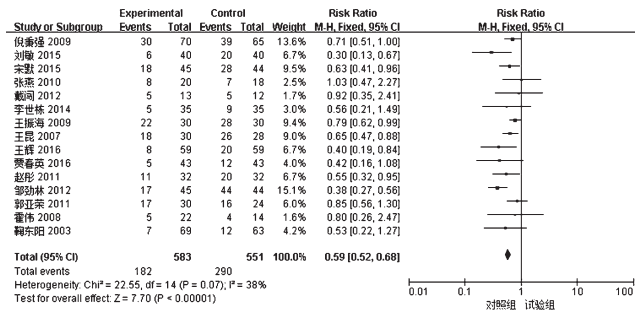


图7 两组患者胃肠道反应发生率的Meta分析森林图
Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of gastrointestinal reaction between 2 groups

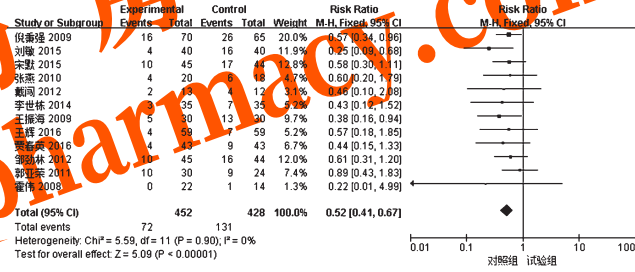


图8 两组患者肝肾功能损害发生率的Meta分析森林图
Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of liver and renal function injury between 2 groups

2.4 发表偏倚与敏感性分析

以客观缓解率、生存质量改善情况、CD4+/CD8+、胃肠道反应发生率、肝肾功能损害发生率为指标,以其效应量的标准误为纵坐标、效应量RR为横坐标,绘制倒漏斗图,详见图9~图13。由图可知,图形均呈倒漏斗状,散点集中分布在中部和顶部,且大部分集中在漏斗左上部,提示存在发表偏倚可能性较低,样本量尚可。敏感性分析发现,剔除CD4+/CD8+指标分析中纳入的3篇文献^[4,16-17]后,异质性较剔除前得到显著控制($P=0.30, I^2=15\%$),详见图14。

2.5 证据质量评价

在局限性方面,本研究观察的5个结局指标所纳入文献均存在隐藏分组缺失及盲法缺失;在不一致性方面,CD4+/CD8+存在异质性较大的问题;另外,5个指标均

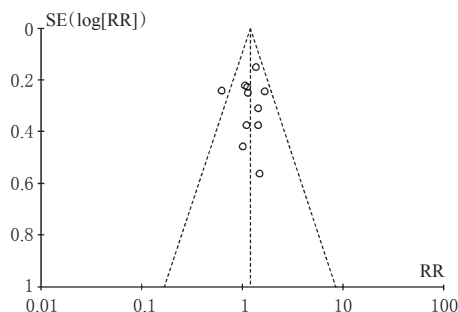


图9 客观缓解率的倒漏斗图

Fig 9 Inverted funnel plot of objective remission rate

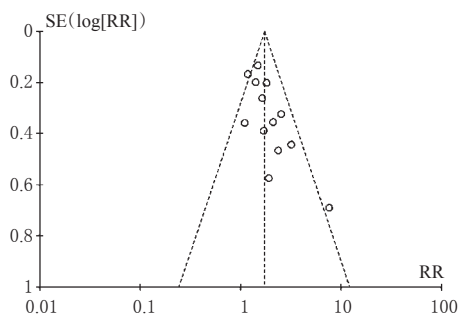


图10 生存质量改善情况的倒漏斗图

Fig 10 Inverted funnel plot of the improvement of survival quality

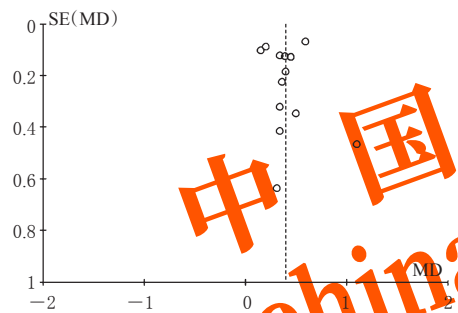


图11 CD4+/CD8+的倒漏斗图

Fig 11 Inverted funnel plot of CD4+/CD8+

未发现存在间接性、不精确性、发表偏倚的问题。客观缓解率、生存质量改善情况、胃肠道反应发生率和肝肾功能损害发生率的证据质量为中级,CD4+/CD8+的证据质量为低级,详见表2(注:*为纳入文献隐藏分组缺失

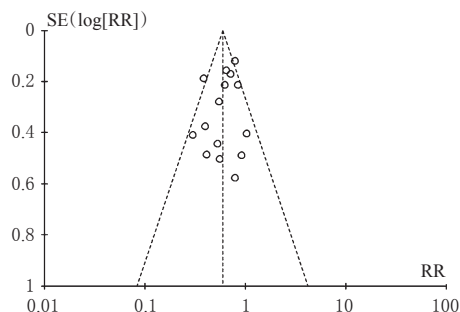


图12 胃肠道反应发生率的倒漏斗图

Fig 12 Inverted funnel plot of the incidence of gastro-intestinal reaction

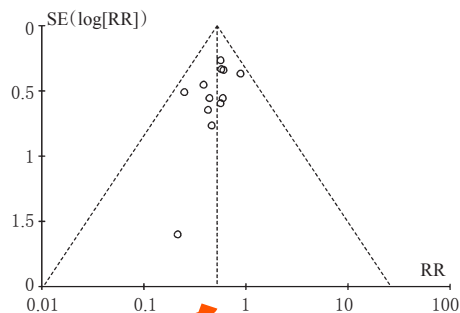


图13 肝肾功能损害发生率的倒漏斗图

Fig 13 Inverted funnel plot of the incidence of liver and renal function injury



图14 敏感性分析(CD4+/CD8+)

Fig 14 Sensitivity analysis(CD4+/CD8+)

和盲法缺失;#为纳入文献存在较大异质性;Δ为连续变量,采用MD及其95%CI表示)。

3 讨论

表2 证据质量评价

Tab 2 Evidence quality evaluation

指标	类型	局限性	质量评价				例数		效应 RR(95%CI)	证据质量
			不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	试验组	对照组		
客观缓解率	RCT	严重局限性*	无	无	无	无	406	349	1.29(1.1, 1.52)	中级
生存质量改善情况	RCT	严重局限性*	无	无	无	无	585	555	1.72(1.49, 1.99)	中级
CD4+/CD8+	RCT	严重局限性*	严重局限性*	无	无	无	653	636	0.40(0.29, 0.50) ^Δ	低级
胃肠道反应发生率	RCT	严重局限性*	无	无	无	无	583	551	0.59(0.52, 0.68)	中级
肝肾功能损害发生率	RCT	严重局限性*	无	无	无	无	452	428	0.52(0.41, 0.67)	中级

中医认为,正气虚损是中晚期结直肠癌患者的共同状态,经化疗治疗后,机体正气更加亏虚,对化疗耐受力下降,故当以补助正气为原则。参芪扶正注射液中的党参和黄芪具有补气健脾的功效;现代药理学研究表明,

参芪扶正注射液具有保护化疗后小鼠免疫功能、增强T细胞亚群的活性、改善造血功能等作用^[29]。

本研究结果显示,相比单纯化疗,参芪扶正注射液联合化疗可提高结直肠癌患者的客观缓解率,改善生存

质量和免疫功能。宋宁等^[30]对17篇参芪扶正注射液联合化疗治疗胃癌的Meta分析结果表明,参芪扶正注射液可改善患者KPS评分。安全性方面,参芪扶正注射液联合化疗可减少胃肠道反应和肝肾功能损害等毒副作用的发生。

本研究的局限性——(1)方法学质量低:纳入研究皆未注册,无法获取研究方案,偏倚可能性较大,且语种单一,均为中文文献;纳入研究均未提及随机分配及双盲试验,部分研究虽提及随机序列,但具体方案不详。(2)临床异质性大:结直肠癌存在腺癌、黏液腺癌、鳞癌、印戒细胞癌等差异,或对客观缓解率有一定的影响。(3)治疗方案不一:纳入研究虽均为参芪扶正注射液联合化疗,但未对化疗方案、疗程等进行统一,可能会对合并的结果产生影响。(4)证据等级不高:纳入研究均为中(低)质量,结局指标的GRADE评级为中(低)级。建议今后的相关研究应严格按照CONSORT规范设计RCT,提高研究方法学质量,完善注册;结局指标尽可能采用国际统一标准,以减少研究差异,提高研究质量。

参考文献

- [1] FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, et al. Estimates of world-wide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [2] MILLER AB, HOOGSTRATEN B, STAQUET M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. *Cancer*, 1981, 47(1): 207-214.
- [3] ATKINS D, BEST D, BRISS PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2004, 328(7454): 1490.
- [4] 梁启廉, 潘达超, 谢杰荣, 等. 参芪扶正注射液配合化疗治疗中晚期大肠癌的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(5): 439-441.
- [5] 王昆, 覃建雄, 农云. 参芪扶正注射液配合化疗治疗大肠癌30例临床观察[J]. *云南中医中药杂志*, 2007, 28(4): 20-21.
- [6] JU DY, ZHANG RY, ZHEN YH, et al. Clinical observation on effect of shenqi fuzheng injection combined with chemotherapy in treating post-operational patients with colorectal carcinoma[J]. *CJIM*, 2003, 9(3): 228-230.
- [7] 张燕, 郭伶俐, 赵士鹏, 等. 参芪扶正注射液联合手术后化疗治疗结直肠癌疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(3): 280-282.
- [8] 戴闯. 参芪扶正注射液辅助化疗治疗结直肠腺癌的疗效分析[J]. *海峡药学*, 2012, 24(9): 148-150.
- [9] 郭亚荣, 贾军梅, 赵和平, 等. 参芪扶正注射液配合奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶亚叶酸钙治疗中晚期大肠癌30例[J]. *中国药物与临床*, 2011, 11(2): 221-223.
- [10] 霍伟, 李志民, 潘鑫焱, 等. 参芪扶正注射液联合化疗治疗晚期结直肠癌疗效观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2008, 15(5): 454-456.
- [11] 贾春英, 常胜利, 马黎明, 等. 参芪扶正注射液与FOLF-
OX4方案在晚期直肠癌治疗中的疗效及其对患者Treg、TNF- α 、IL-12的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(4): 382-384, 388.
- [12] 蒋淳琪, 沈洁如, 刘文奇, 等. 参芪扶正注射液对结肠癌术后化疗患者的免疫功能影响[J]. *黑龙江中医药*, 2015, 44(2): 41-42.
- [13] 敬新蓉, 陈健, 闵敏, 等. 参芪扶正注射液配合化疗治疗大肠癌的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2007, 15(3): 384-386.
- [14] 李世栋, 吕瑞, 王江涛, 等. 参芪扶正注射液联合卡培他滨治疗老年晚期大肠癌的临床观察[J]. *中国民康医学*, 2014, 26(7): 6-7.
- [15] 刘敏. 参芪扶正注射液联合伊立替康和西妥昔单抗治疗晚期直肠癌的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(10): 1255-1258.
- [16] 缪柯, 龚安安. 参芪扶正注射液对腹腔镜结肠癌根治术患者术后血清CA19-9、CRP、CD4⁺~淋巴细胞亚群影响研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(10): 51-53.
- [17] 倪秉强, 张志红, 陈日新, 等. 参芪扶正注射液对结直肠癌术后化疗增效减毒作用的临床研究[J]. *广西医学*, 2009, 31(5): 644-646.
- [18] 宋默, 席姗姗, 刘继攀, 等. 参芪扶正注射液对直肠癌术后化疗患者免疫功能及化疗毒副作用的影响[J]. *中医药导报*, 2015, 21(2): 46-48.
- [19] 谭光根, 刘丽, 李静, 等. 参芪扶正注射液对晚期结肠癌临床疗效及免疫功能影响[J]. *海南医学院学报*, 2013, 19(5): 627-629.
- [20] 王常标. 参芪扶正注射液对结直肠癌术后FOLFOX4方案辅助化疗耐受性的影响[J]. *浙江中医杂志*, 2010, 45(11): 801-802.
- [21] 王辉, 徐斌. 参芪扶正注射液在结肠癌患者术后化疗中的应用效果分析[J]. *中药材*, 2016, 39(8): 1896-1898.
- [22] 王振海. 参芪扶正注射液减轻结肠癌术后化疗毒副作用的临床观察[J]. *国际中医中药杂志*, 2009, 31(5): 431-432.
- [23] 邢丰, 冯国安. 参芪扶正注射液联合FOLFOX4方案治疗晚期大肠癌的疗效观察[J]. *中国高等医学教育*, 2015(1): 140, 144.
- [24] 燕飞, 周雍明, 简鹏. 参芪扶正注射液联合化疗对结肠癌患者术后机体免疫功能的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(16): 72-74.
- [25] 张武, 孙洪雨, 郑维铎. 参芪扶正注射液对晚期结肠癌患者生活质量和免疫功能的影响研究[J]. *现代实用医学*, 2015, 27(3): 358-359, 391.
- [26] 张旭宏, 李英洲, 王艳秋, 等. 参芪扶正注射液对结肠癌术后化疗患者免疫功能的影响[J]. *中国实用医药*, 2009, 4(13): 129-130.
- [27] 赵彤, 刘勇. 参芪扶正注射液联合mFOLFOX6方案治疗晚期结肠癌临床疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2011, 5(5): 16-17.
- [28] 邹劲林, 李振东, 叶友强, 等. 参芪扶正注射液联合FOLFOX4对II/III期大肠癌患者免疫功能和生

实施国家基本药物制度对我国基层医疗卫生机构激素类药物使用率影响的Meta分析^Δ

田 燕^{1*}, 蒋易芬¹, 胡健培², 蒲 川^{1#}, 张 力¹(1.重庆医科大学公共卫生与管理学院, 重庆 400016; 2.重庆医科大学第一临床学院, 重庆 400016)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)02-0254-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.02.26

摘要 目的:系统评价国家基本药物制度的实施对我国基层医疗卫生机构激素类药物使用率的影响。方法:计算机检索中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库、中文科技期刊数据库(VIP),收集国家基本药物制度实施前后激素类药物使用情况的研究文献,提取资料并按照Cochrane系统评价员手册5.1.0版评价文献质量后,采用Stata 13.0统计软件对使用率数据进行Meta分析。结果:最终纳入20篇文献。Meta分析结果显示,实施国家基本药物制度后激素类药物使用率显著低于实施前,差异有统计学意义[RD=-0.03, 95%CI(-0.05, -0.02), $P<0.001$]。对不同地区实施国家基本药物制度前后激素类药物使用率按照东、中、西部进行亚组分析结果显示,东部地区实施国家基本药物制度后激素类药物使用率显著低于实施前,差异有统计学意义[RD=-0.06, 95%CI(-0.09, -0.03), $P=0.001$],中部地区[RD=-0.02, 95%CI(-0.06, 0.02), $P=0.235$],西部地区[RD=-0.01, 95%CI(-0.02, 0), $P=0.122$]实施国家基本药物制度前后激素类药物使用率比较,差异均无统计学意义。结论:国家基本药物制度的实施在一定程度上减少了我国基层医疗卫生机构激素类药物的使用,且东部地区实施效果较中、西部地区更明显。

关键词 国家基本药物制度;基层医疗卫生机构;激素类药物;使用率;Meta分析

Meta-analysis of the Effects of National Essential Medicine System on the Utilization Rate of Hormone Drugs in Primary Medical Institutions

TIAN Yan¹, JIANG Yifen¹, HU Jianpei², PU Chuan¹, ZHANG Li¹(1.School of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2.First Clinical College, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effects of the implementation of National Essential Medicine System on the utilization rate of hormone drugs in primary medical institutions in China systematically. METHODS: Retrieved from CJFD, Wanfang database and VIP, the literatures about the use of hormone drugs were collected before and after the implementation of National Essential Medicine System. Meta-analysis was performed by using Stata 13.0 software after utilization rate data extraction and quality evaluation with Cochrane system evaluator manual 5.1.0. RESULTS: A total of 20 literatures were included. Results of Meta-analysis showed that utilization rate of hormone drugs after the implementation of National Essential Medicine System was significantly lower than before implementation, with statistical significance [RD=-0.03, 95%CI(-0.05, -0.02), $P<0.001$]. Results of subgroup Meta-analysis of utilization rate of hormone drugs in different areas before and after the implementation of National Essential Medicine System showed that the utilization rate of hormone drugs in eastern areas was significantly lower after the implementation of National Essential Medicine System than before [RD=-0.06, 95%CI(-0.09, -0.03), $P=0.001$] with statistical significance. There was no statistical significance in the utilization rate of hormone drugs in middle area [RD=-0.02, 95%CI(-0.06, 0.02), $P=0.235$] or western area [RD=-0.01, 95%CI(-0.02, 0), $P=0.122$] before and after the implementation of National Essential Medicine System. CONCLUSIONS: The implementation of National Essential Medicine System reduces the utilization of hormone drugs in primary medical institutions. The effect of the eastern area is more obvious than in middle and western area.

KEYWORDS National Essential Medicine System; Primary medical institution; Hormone drug; Utilization rate; Meta-analysis

的影响[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(8): 755-758.
[29] 史晓光, 丁治国, 张林. 参芪扶正注射液对化疗后免疫抑

Δ 基金项目: 重庆市利用世行贷款统筹城乡发展与改革项目
(No.渝卫函[2012]265号-CHSR2)

* 硕士研究生。研究方向: 卫生政策与管理。E-mail: 809008670@qq.com

通信作者: 教授, 硕士生导师, 硕士。研究方向: 卫生政策。
E-mail: puchuan68@sina.com

制的减毒作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 158-160.

[30] 宋宁, 史留斌, 张群华. 参芪扶正注射液联合化学药物治疗进展期胃癌的Meta分析[J]. 中国临床医学, 2013, 20(4): 507-511.

(收稿日期: 2017-02-06 修回日期: 2017-11-28)

(编辑: 陈 宏)