

参芪扶正注射液联合常规化疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能影响的Meta分析[△]

吴惠珍*, 邱学佳, 董占军#, 刘洪涛(河北省人民医院药学部, 石家庄 050051)

中图分类号 R730.3;R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)22-3143-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.22.24

摘要 目的:系统评价参芪扶正注射液联合常规化疗对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者免疫功能的影响,旨在为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Medline、Embase、中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库,收集参芪扶正注射液联合常规化疗(试验组)对比常规化疗(对照组)用于晚期NSCLC的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价后,采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入16篇文献,共计1324例患者。Meta分析结果显示,两组患者客观缓解率[RR=1.14,95%CI(0.91,1.43), $P=0.25$]、CD8⁺水平[MD=-1.26,95%CI(-4.10,1.59), $P=0.39$]比较,差异均无统计学意义。试验组患者CD3⁺水平[MD=17.48,95%CI(13.40,21.56), $P<0.00001$]、CD4⁺水平[MD=12.26,95%CI(8.39,16.13), $P<0.00001$]、CD4⁺/CD8⁺[MD=0.33,95%CI(0.27,0.39), $P<0.00001$]、自然杀伤细胞百分比[MD=9.33,95%CI(5.72,12.94), $P<0.00001$]均显著高于对照组。按参芪扶正注射液用药天数进行的亚组分析结果显示,使用参芪扶正注射液7~14d试验组患者的CD3⁺水平[MD=17.11,95%CI(12.37,23.17), $P<0.00001$]、CD4⁺水平[MD=13.28,95%CI(8.33,18.23), $P<0.00001$]、CD4⁺/CD8⁺水平[MD=0.36,95%CI(0.28,0.43), $P<0.00001$]、自然杀伤细胞百分比[MD=12.06,95%CI(7.52,16.61), $P<0.00001$]均显著高于对照组;使用参芪扶正注射液21d的CD3⁺水平[MD=14.88,95%CI(7.51,22.26), $P<0.00001$]、CD4⁺水平[MD=10.56,95%CI(5.57,15.56), $P<0.00001$]、CD8⁺水平[MD=3.02,95%CI(1.80,4.23), $P<0.00001$]、CD4⁺/CD8⁺[MD=0.29,95%CI(0.23,0.35), $P<0.00001$]、自然杀伤细胞百分比[MD=5.58,95%CI(2.49,8.67), $P=0.00004$]均显著高于对照组;使用参芪扶正注射液7~14d试验组患者的CD8⁺水平较对照组的差异无统计学意义[MD=-4.26,95%CI(-12.60,4.09), $P=0.32$]。试验组患者白细胞减少、恶心呕吐、肾功能损伤发生率均显著低于对照组($P<0.05$),而两组患者血红蛋白减少、血小板减少发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。发表偏倚结果显示,本研究存在发表偏倚的可能有性较大。结论:参芪扶正注射液联合常规化疗可能会改善晚期NSCLC患者的免疫功能并提高安全性,但此结论尚有待更多大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证。

关键词 参芪扶正注射液;常规化疗;晚期非小细胞肺癌;免疫功能;安全性;Meta分析

- 安全性研究[J].中国现代药物应用,2016,10(20):175-176.
- [19] 梁启新,汪晓明,于庆生.奥曲肽治疗恶性肠梗阻早期炎症的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2016,32(7):603-605.
- [20] 王瑞.奥曲肽在恶性肠梗阻治疗中的有效性及安全性分析[J].医学理论与实践,2016,29(14):1896-1897.
- [21] 林启新,林海.奥曲肽持续皮下泵入给药治疗恶性肠梗阻的效果观察[J].健康研究,2016,36(4):440-441.
- [22] 文西年,陈兵,阿不都外力·吾守尔.奥曲肽在胃肠道肿瘤所致恶性肠梗阻治疗中的应用[J].中国微创外科杂志,2011,16(5):409-410,420.
- [23] 陈俊,熊建萍,应学明,等.奥曲肽持续泵入治疗恶性肠梗阻的疗效观察[J].中国药房,2010,21(12):1122-1124.
- [24] 马骏,霍介格.恶性肠梗阻的治疗现状与进展[J].世界华人消化杂志,2017,25(21):1921-1927.
- [25] PUJARA D, CHIANG YJ, CORMIER JN, et al. Selective approach for patients with advanced malignancy and gastrointestinal obstruction[J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 225(1): 53-59.
- [26] BATENI SB, GINGRICH AA, STEWART SL, et al. Hospital utilization and disposition among patients with malignant bowel obstruction: a population-based comparison of surgical to medical management[J]. *BMC Cancer*, 2018. DOI:10.1186/s12885-018-5108-9.
- [27] 郭璐,范晓萍,刘宝洪.奥曲肽治疗恶性肠梗阻疗效的meta分析[J].临床药物治疗杂志,2015,13(1):45-48.
- [28] 陈勇,方庆,王向阳,等.奥曲肽治疗粘连性肠梗阻疗效及对患者血清血管活性肠肽水平影响观察[J].药物流行病学杂志,2016,25(12):752-754.
- [29] 吴熙,杨渤彦,于雷,等.奥曲肽不同给药方式在恶性肠梗阻治疗中的应用研究[J].癌症进展,2017,15(5):505-508.

△基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目计划(No.G201706)

*主任药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:0311-85988064。E-mail:13582005982@163.com

#通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药学、临床药理学。电话:0311-85988604。E-mail:13313213656@126.com

(收稿日期:2019-05-19 修回日期:2019-09-27)

(编辑:陈宏)

Meta-analysis of the Effects of Shenqi Fuzheng Injection Combined with Conventional Chemotherapy on the Immune Function of Patients with Advanced NSCLC

WU Huizhen, QIU Xuejia, DONG Zhanjun, LIU Hongtao (Dept. of Pharmacy, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the effects of Shenqi fuzheng injection combined with conventional chemotherapy on the immune function of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and provide evidence-based reference for clinical medication. **METHODS:** Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Medline, Embase, CNKI, Wanfang database, VIP and CBM, Shenqi fuzheng injection combined with conventional chemotherapy (trial group) versus conventional therapy (control group) for advanced NSCLC were collected. After literature screening, data extraction and quality evaluation with Cochrane system evaluator manual 5.1.0 risk evaluation tool, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software. **RESULTS:** A total of 16 literatures were included, involving 1 324 cases. Results of Meta-analysis showed that there were no statistical significance in the difference of objective remission rate (ORR) [RR=1.14, 95% CI(0.91, 1.43), $P=0.25$] and the level of CD8⁺ [MD=-1.26, 95% CI(-4.10, 1.59), $P=0.39$] between 2 groups. The levels of CD3⁺ [MD=17.48, 95% CI(13.40, 21.56), $P<0.000\ 01$], CD4⁺ [MD=12.26, 95% CI(8.39, 16.13), $P<0.000\ 01$], CD4⁺/CD8⁺ [MD=0.33, 95% CI(0.27, 0.39), $P<0.000\ 01$] and the percentage of NK cells [MD=9.33, 95% CI(5.72, 12.94), $P<0.000\ 01$] in trial group were significantly higher than control group. Results of subgroup analysis for medication duration of Shenqi fuzheng injection showed that after 1-14 d treatment of Shenqi fuzheng injection, the levels of CD3⁺ [MD=17.11, 95% CI(12.37, 23.17), $P<0.000\ 01$], CD4⁺ [MD=13.28, 95% CI(8.33, 18.23), $P<0.000\ 01$], CD4⁺/CD8⁺ [MD=0.36, 95% CI(0.28, 0.43), $P<0.000\ 01$] and the percentage of NK cells [MD=12.06, 95% CI(7.52, 16.61), $P<0.000\ 01$] in trial group were significantly higher than control group. After 21 d treatment of Shenqi fuzheng injection, the levels of CD3⁺ [MD=14.88, 95% CI(7.51, 22.26), $P<0.000\ 01$], CD4⁺ [MD=10.56, 95% CI(5.57, 15.56), $P<0.000\ 01$], CD8⁺ [MD=3.02, 95% CI(1.80, 4.23), $P<0.000\ 01$], CD4⁺/CD8⁺ [MD=0.29, 95% CI(0.23, 0.35), $P<0.000\ 01$] and the percentage of NK cells [MD=5.58, 95% CI(2.49, 8.67), $P=0.000\ 4$] in trial group were significantly higher than control group. There was no statistical significance in the level of CD8⁺ between 2 groups after 7-14 d treatment of Shenqi fuzheng injection [MD=-4.26, 95% CI(-12.60, 4.09), $P=0.32$]. The incidence of leukopenia, nausea and vomiting, and renal dysfunction in trial group were significantly lower than control group. There was no statistical significance in the incidence of hemoglobin decreased and thrombocytopenia between 2 groups. The results of publication bias showed that there was a greater possibility of publication bias in this study. **CONCLUSIONS:** Shenqi fuzheng injection combined with conventional chemotherapy may improve the immune function of patients with advanced NSCLC and improve the safety after chemotherapy. But more large-scale, multiple-center and high-quality RCT are needed to validate this conclusion.

KEYWORDS Shenqi fuzheng injection; Conventional chemotherapy; Advanced non-small cell lung cancer; Immune function; Safety; Meta-analysis

肺癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,其预后差、病死率较高,其中约80%为非小细胞肺癌(NSCLC)。目前,临床对于晚期NSCLC的治疗主要以紫杉醇、多西紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨等联合铂类药物为主^[1]。有研究发现,当患者免疫功能低下时,免疫系统不能有效地识别和杀灭肿瘤细胞,反而可加速肿瘤细胞的增殖、分化^[2];加之化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时可能会削弱患者的免疫功能^[3],因此改善晚期NSCLC患者化疗后的免疫功能已成为临床关注的问题。

参芪扶正注射液是由党参、黄芪为主要药材组成的中药制剂,具有补中益气、固本、健脾、益肺之功效,可用于肺脾气虚引起的神疲乏力、少气懒言、自汗眩晕以及肺癌、胃癌见上述症候者的辅助治疗^[4]。方中党参为君药,能够增强机体免疫功能,提高白细胞、红细胞、血红蛋白含量,可通过抑制炎症因子分泌而产生抗炎作用,能增强机体耐缺氧能力,具有抗疲劳、镇静、催眠、抗惊厥等作用^[5];黄芪为臣药,可增强机体免疫功能,对淋巴

细胞具有完全性免疫恢复作用^[6]。目前,有学者对参芪扶正注射液能否改善晚期NSCLC患者机体的免疫功能进行了研究,但结论存在争议^[5,7]。为此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了参芪扶正注射液联合常规化疗对晚期NSCLC患者免疫功能的影响,旨在为临床用药提供循证参考。

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);无论是否使用盲法;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 均经病理学诊断为晚期NSCLC;按肺癌TNM分期标准分为Ⅲ或Ⅳ期;患者年龄、性别不限;中医症候包括:正气虚损,证见有神疲乏力、气短自汗、食欲不振、舌质淡、脉细弱等^[7]。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予常规化疗方案和辅助治疗;试验组患者在对照组治疗的基础上给予参芪扶正注射液。常规化疗方案包括吉西他滨+顺铂(GP方

案)、长春瑞滨+顺铂(NP方案)、紫杉醇/多西紫杉醇+顺铂(TP方案)、培美曲塞二钠+顺铂(PP方案)、多西他赛+顺铂(DP方案)、长春瑞滨+卡铂(NC方案);辅助治疗包括止吐、抗过敏等。药物剂量不限;以21 d为1个化疗周期,共化疗2~8个周期。

1.1.4 结局指标 ①客观缓解率(ORR);②CD3⁺水平;③CD4⁺水平;④CD8⁺水平;⑤CD4⁺/CD8⁺;⑥自然杀伤(NK)细胞百分比;⑦不良反应。疗效判定标准——完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD); $ORR = (CR \text{ 例数} + PR \text{ 例数}) / \text{总例数} \times 100\%$ [15]。

1.1.5 排除标准 ①观察性研究或自身对照研究;②重复发表的文献或综述;③患者接受其他中药治疗或其他对免疫功能有显著影响的药物;④缺乏相关结局指标的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Medline、Embase、中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库。英文检索词为“Shenqi fuzheng injection”“Advanced non-small cell lung cancer”“Immune function”“CD3⁺”“CD4⁺”“CD8⁺”“CD4⁺/CD8⁺”“NK cells”;中文检索词为“参芪扶正注射液”“晚期非小细胞肺癌”“免疫功能”“CD3⁺”“CD4⁺”“CD8⁺”“CD4⁺/CD8⁺”“自然杀伤细胞”。检索时限均为各数据库建库起至2019年1月28日。采用主题词与自由词结合的方式进行检索,同时手工检索图书馆馆藏文献及灰色文献。

1.3 文献筛选、资料提取与文献质量评价

由两位研究者按纳入与排除标准独立筛选文献并交叉核对,如遇分歧则由第三位研究者协助裁定。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、干预措施、结局指标。采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 偏倚风险

评估工具对纳入文献质量进行评价,主要包括:(1)随机方法是否正确;(2)是否进行分配隐藏;(3)盲法;(4)结果数据是否完整;(5)是否选择性报告研究结果;(6)是否存在其他偏倚来源。每个条目分为低偏倚风险、高偏倚风险和不清楚^[8]。

1.4 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。计量资料采用均数差(MD)及其 95% 置信区间(CI)表示,计数资料采用相对危险度(RR)及其 95% CI 表示。若各研究间无统计学异质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。对结果的稳定性进行敏感性分析。采用倒漏斗图分析发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献 378 篇,剔除重复发表的文献后,进一步阅读全文,最终纳入 16 篇文献^[9-24],共计 1 324 例患者,其中试验组 674 例、对照组 650 例。文献筛选流程图 1;纳入研究基本信息见表 1。

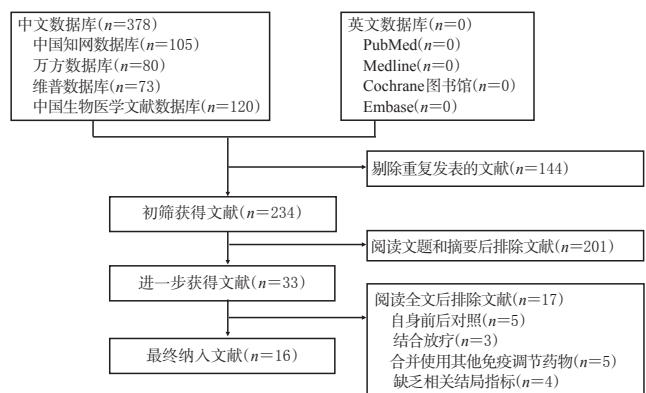


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening procedure

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	例数		干预措施		结局指标
	试验组/对照组	对照组	对照组	试验组	
丁春杰 2012 ^[9]	35/35	吉西他滨 1 250 mg/m ² , d ₁ , d ₈ +顺铂 75 mg/m ² , d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 10 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 10 d	①②③④⑤⑥
于清忠 2007 ^[10]	30/32	吉西他滨 1 250 mg/m ² , d ₁ , d ₈ +顺铂 75 mg/m ² , d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 10 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 10 d	①②③④⑤⑦
任乐 2014 ^[11]	65/72	紫杉醇 135 mg/m ² , d ₁ +顺铂 75 mg/m ² , d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 10 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 10 d	②③④⑥⑦
任军生 2015 ^[12]	42/42	培美曲塞二钠 500 mg/m ² , d ₁ +顺铂 75 mg/m ² , d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 10 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 10 d	①②③④⑤⑥⑦
刘扬帆 2011 ^[13]	50/50	多西他赛 100 mg/m ² , d ₁ +顺铂 75 mg/m ² , d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 14 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 14 d	②③④⑥
孙一予 2007 ^[14]	34/28	紫杉醇 135 mg/m ² , d ₁ +顺铂 75 mg/m ² , d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 21 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 21 d	②③④⑤⑥
敖曼 2012 ^[15]	30/25	多西他赛 100 mg/m ² , d ₁ +顺铂 75 mg/m ² , d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 21 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 21 d	②③④⑤⑥⑦
武变荣 2014 ^[16]	36/32	多西他赛 100 mg/m ² , d ₁ +顺铂 75 mg/m ² , d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 10 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 10 d	①②③④⑤⑥⑦
王利娜 2014 ^[17]	55/55	紫杉醇 135 mg/m ² , d ₁ +顺铂 75 mg/m ² , d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 10 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 10 d	②③④⑤
王玉洲 2007 ^[18]	28/27	长春瑞滨 25 mg/m ² , d ₁ , d ₈ +卡铂 300~500 mg, d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 21 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 21 d	①②③④⑥⑦
王静 2013 ^[19]	28/15	紫杉醇 135 mg/m ² , d ₁ +顺铂 75 mg/m ² , d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 21 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 21 d	②③④⑤⑥
董馨平 2015 ^[20]	28/20	多西他赛 100 mg/m ² , d ₁ +顺铂 75 mg/m ² , d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 21 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 21 d	①②③④⑤
袁坦 2014 ^[21]	35/34	紫杉醇 135 mg/m ² , d ₁ +顺铂 75 mg/m ² , d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 21 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 21 d	②③④⑤⑥
贾艳玲 2012 ^[22]	72/71	长春瑞滨 25 mg/m ² , d ₁ , d ₈ +卡铂 300~500 mg, d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 14 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 14 d	①②③④⑤⑦
邓艳 2015 ^[23]	78/84	紫杉醇 135 mg/m ² , d ₁ +顺铂 75 mg/m ² , d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 14 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 14 d	②③④⑥⑦
马晨光 2013 ^[24]	28/28	多西他赛 100 mg/m ² , d ₁ +顺铂 75 mg/m ² , d ₁ , 21 d 为 1 个周期+辅助治疗	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 7 d	对照组干预措施+参芪扶正注射液 250 mL/d, 连用 7 d	②③④⑥

表3 两组患者CD4⁺水平的亚组Meta分析结果

Tab 3 Subgroup Meta-analysis results of CD4⁺ level between 2 groups

参芪扶正注射液使用时间,d	纳入研究数	异质性		效应模型	MD(95%CI)	P
		P	I ² , %			
7~14	10 ^[9-13,16-17,22-24]	<0.000 01	99	随机效应模型	13.28(8.33,18.23)	<0.000 01
21	6 ^[14-15,19-21]	<0.000 01	99	随机效应模型	10.56(5.57,15.56)	<0.000 01

2.3.4 CD8⁺水平 16项研究^[9-24]报道了CD8⁺水平,各研究间有统计学异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=99\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图7。Meta分析结果显示,两组患者CD8⁺水平比较差异无统计学意义[MD=-1.26,95%CI(-4.10,1.59), $P=0.39$]。

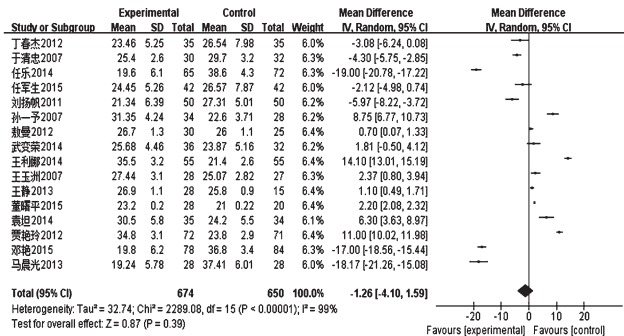


图7 两组患者CD8⁺水平的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of CD8⁺ level in 2 groups

按参芪扶正注射液用药天数进行亚组分析,结果见表4。结果显示,使用参芪扶正注射液7~14 d试验组患者CD8⁺水平较对照组的差异无统计学意义[MD=-4.26,95%CI(-12.60,4.09), $P=0.32$];使用参芪扶正注射液21 d试验组患者的CD8⁺水平显著高于对照组[MD=3.02,95%CI(1.80,4.23), $P<0.000\ 01$]。

表4 两组患者CD8⁺水平的亚组Meta分析结果

Tab 4 Subgroup Meta-analysis results of CD8⁺ level in 2 groups

参芪扶正注射液使用时间,d	纳入研究数	异质性		效应模型	MD(95%CI)	P
		P	I ² , %			
7~14	10 ^[9-13,16-17,22-24]	<0.000 01	99	随机效应模型	-4.26(-12.60,4.09)	0.32
21	6 ^[14-15,19-21]	<0.000 01	94	随机效应模型	3.02(1.80,4.23)	<0.000 01

2.3.5 CD4⁺/CD8⁺ 11项研究^[9-10,12,14-17,19-22]报道了CD4⁺/CD8⁺,各研究间有统计学异质性($P=0.003$, $I^2=63\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图8。Meta分析结果显示,试验组患者的CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组[MD=0.33,95%CI(0.27,0.39), $P<0.000\ 01$]。

按参芪扶正注射液用药天数进行亚组分析,结果见表5。结果显示,使用参芪扶正注射液10~14 d试验组患者的CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组[MD=0.36,95%CI(0.28,0.43), $P<0.000\ 01$];使用参芪扶正注射液21 d试验组患者的CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组[MD=0.29,

95%CI(0.23,0.35), $P<0.000\ 01$]。

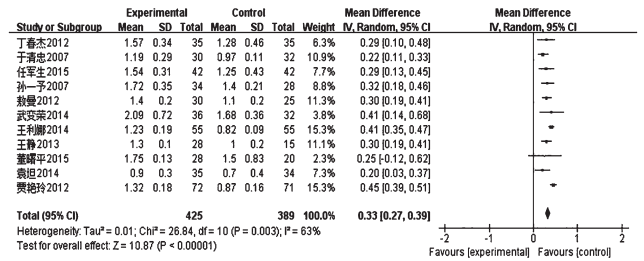


图8 两组患者CD4⁺/CD8⁺的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of CD4⁺/CD8⁺ in 2 groups

表5 两组患者CD4⁺/CD8⁺的亚组Meta分析结果

Tab 5 Subgroup Meta-analysis results of CD4⁺/CD8⁺ in 2 group

参芪扶正注射液使用时间,d	纳入研究数	异质性		效应模型	MD(95%CI)	P
		P	I ² , %			
10~14	6 ^[9-10,12,16-17,22]	0.006	70	随机效应模型	0.36(0.28,0.43)	<0.000 01
21	5 ^[14-15,19-21]	0.84	0	固定效应模型	0.29(0.23,0.35)	<0.000 01

2.3.6 NK细胞百分比 12项研究^[9,11-16,18-19,21,23-24]报道了NK细胞百分比,各研究间有统计学异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=97\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图9。Meta分析结果显示,试验组患者NK细胞百分比显著高于对照组[MD=9.33,95%CI(5.72,12.94), $P<0.000\ 01$]。

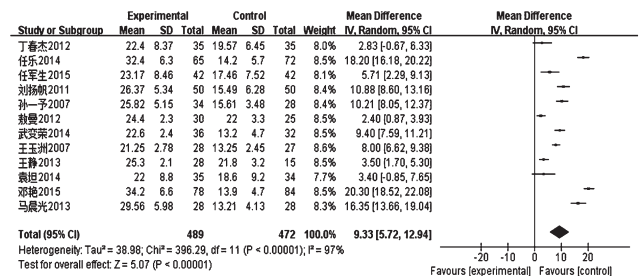


图9 两组患者NK细胞百分比的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the percentage of NK cells in 2 groups

按参芪扶正注射液用药天数进行亚组分析,结果见表6。结果显示,使用参芪扶正注射液7~14 d试验组患者的NK细胞百分比显著高于对照组[MD=12.06,95%CI(7.52,16.61), $P<0.000\ 01$];使用参芪扶正注射液21 d试验组患者的NK细胞百分比显著高于对照组[MD=5.58,95%CI(2.49,8.67), $P=0.000\ 4$]。

表6 两组患者NK细胞的亚组Meta分析结果

Tab 6 Subgroup Meta-analysis results of the percentage of NK cells in 2 groups

参芪扶正注射液使用时间,d	纳入研究数	异质性		效应模型	MD(95%CI)	P
		P	I ² , %			
7~14	7 ^[9,11-13,16,23-24]	<0.000 01	96	随机效应模型	12.06(7.52,16.61)	<0.000 01
21	5 ^[14-15,19,21]	<0.000 01	92	随机效应模型	5.58(2.49,8.67)	0.000 4

2.3.7 不良反应 8项研究^[10-12, 15-16, 18, 22-23]报告了不良反应。试验组患者白细胞减少、恶心呕吐、肾功能损伤发生率均显著低于对照组($P < 0.05$), 详见表7。

表7 两组患者不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 7 Meta-analysis results of the incidence of ADR in 2 groups

不良反应	纳入研究数	异质性		效应模型	RR(95%CI)	P
		P	I ² , %			
白细胞减少	7 ^[10-12, 16, 22-23]	0.14	38	固定效应模型	0.77(0.69, 0.86)	<0.000 01
恶心呕吐	7 ^[10-12, 16, 22-23]	0.06	50	固定效应模型	0.79(0.68, 0.91)	0.001
血红蛋白减少	4 ^[11, 16, 18, 23]	0.12	48	固定效应模型	0.70(0.47, 1.05)	0.08
血小板减少	5 ^[11, 15, 18, 22-23]	0.62	0	固定效应模型	0.97(0.63, 1.48)	0.88
肾功能损伤	3 ^[12, 22-23]	0.12	53	随机效应模型	0.60(0.38, 0.97)	0.04

2.4 敏感性分析

以CD3⁺为指标进行敏感性分析, 详见表8。结果显示, 剔除任何一项研究后统计学结果均未发生改变, 对最终结果亦无影响。

表8 敏感性分析结果

Tab 8 Results of sensitivity analysis

剔除文献	异质性		MD(95%CI)	P
	P	I ² , %		
丁春杰2012 ^[9]	<0.000 01	99	18.26(14.07, 22.45)	<0.000 01
于清忠2007 ^[9]	<0.000 01	99	17.88(13.53, 22.22)	<0.000 01
任乐2014 ^[4]	<0.000 01	99	16.42(12.64, 20.20)	<0.000 01
任军生2015 ^[25]	<0.000 01	99	18.21(14.01, 22.40)	<0.000 01
刘扬帆2011 ^[9]	<0.000 01	99	17.53(13.25, 21.82)	<0.000 01
孙一予2007 ^[4]	<0.000 01	99	17.52(13.25, 32.63)	<0.000 01
敬曼2012 ^[5]	<0.000 01	99	17.10(12.77, 21.43)	<0.000 01
武变荣2014 ^[6]	<0.000 01	99	17.42(13.15, 21.69)	<0.000 01
王利娜2014 ^[7]	<0.000 01	99	17.62(12.98, 22.25)	<0.000 01
王玉洲2007 ^[9]	<0.000 01	99	17.71(13.38, 22.03)	<0.000 01
王静2013 ^[9]	<0.000 01	99	17.17(12.83, 21.51)	<0.000 01
董曙平2015 ^[20]	<0.000 01	99	18.45(14.72, 22.18)	<0.000 01
袁坦2014 ^[21]	<0.000 01	99	17.95(13.74, 22.17)	<0.000 01
贾艳玲2012 ^[22]	<0.000 01	99	17.69(13.07, 22.31)	<0.000 01
邓艳2015 ^[23]	<0.000 01	99	16.08(12.20, 19.96)	<0.000 01
马晨光2013 ^[24]	<0.000 01	99	16.62(12.52, 20.72)	<0.000 01

2.5 发表偏倚分析

以ORR为指标绘制倒漏斗图, 详见图10。由图10可知, 各散点分布不对称, 提示本研究存在发表偏倚的可能性较大。

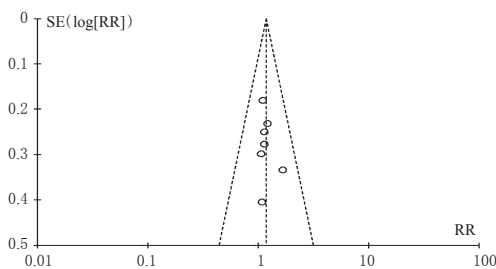


图10 ORR的倒漏斗图

Fig 10 Inverted funnel plot of ORR

3 讨论

目前, 化疗仍是晚期NSCLC患者常用的治疗手段,

但由于化疗药物的细胞毒作用, 可能会导致患者免疫力下降, 影响其疗效和生存质量, 因此在临床治疗中增强患者的免疫功能是肿瘤治疗的一个热点方向^[25]。国医大师张学文认为, 肺癌是因毒邪侵淫、情志内伤等导致脏腑失调、正气虚弱、气滞血瘀、痰浊内生、毒痰瘀互结、壅结于肺、日久恶变成癌积, 临床可从气阴亏虚型、热毒内蕴型、痰浊内阻型、毒瘀互结型、阴阳两虚型方面进行辨治^[26], 故治疗当以益气养阴、活血散结、化痰解毒为原则, 并将扶正祛邪贯穿治疗的全过程^[27]。

Xu F等^[28]研究表明, 黄芪甲苷可通过阻断腺苷酸激活蛋白激酶信号通路, 从而阻断巨噬细胞的M2极化来抑制肿瘤细胞的生长、侵袭、迁移以及血管生成, 在抑制肺癌转移方面具有重要作用。也有研究表明, 党参多糖具有调节机体免疫、清除自由基等多种功能, 且党参多糖还能够活化补体, 促进细胞因子生成, 激活淋巴细胞、巨噬细胞、NK细胞等免疫细胞, 从而增强机体免疫能力^[29-30]。Liu Y等^[31]研究表明, 党参多糖能够通过阻断整合素 β_1 , 减轻黏附依赖物质形成, 抑制肿瘤细胞的转移。上述文献为参芪扶正注射改善患者的免疫功能提供了理论基础。

本研究结果显示, 试验组患者CD3⁺水平、CD4⁺水平、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞百分比均显著高于对照组, 表明参芪扶正注射液可改善晚期NSCLC患者的免疫功能。试验组患者白细胞减少、恶心呕吐、肾功能损伤发生率显著低于对照组; 而两组患者ORR以及血红蛋白减少、血小板减少发生率比较, 差异均无统计学意义, 表明参芪扶正注射液可减少化疗引起的白细胞降低、恶心呕吐、肾功能损伤等不良反应的发生, 但不会影响常规化疗效果, 与相关研究结果^[32-33]一致。但本研究存在如下局限性: (1) 纳入文献的样本量较小; (2) 纳入研究随机分组及盲法等情况存在偏倚; (3) 由于实验室仪器、测定方法等存在差异, 可能导致部分指标各项研究间存在较大的异质性; (4) 存在发表偏倚的可能性较大, 故本研究结论尚需大样本、高质量的RCT进一步证实。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 10-29.
- [2] 郑智, 蔡军, 尹杰, 等. 调节性T细胞对肿瘤免疫调控机制的研究进展[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(7): 724-727.
- [3] 朱琨, 李康, 党诚学, 等. 参芪扶正注射液配合CEF方案化疗对乳腺癌术后患者免疫功能的影响[J]. *中国肿瘤临床*, 2008, 35(14): 808-809.
- [4] 张振军, 杨新艳, 白璐. 参芪扶正注射液对肺癌放疗患者中医症候群的影响[J]. *河北医学*, 2017, 23(6): 905-908.
- [5] 孙成英, 钟文, 刘丹, 等. 参芪扶正注射液对老年非小细胞

- 肺癌患者放疗疗效及免疫功能的影响[J].中国老年学, 2014,13(34):3636-3638.
- [6] 廖巧,邢蓉.参芪扶正注射液的药理作用和临床应用研究进展[J].中国药房,2016,27(24):3455-3456.
- [7] 蒋莹,庄文斌,周宁.参芪扶正注射液配合化疗治疗晚期肺癌的疗效观察[J].中国药房,2005,16(10):772-773.
- [8] HIGGINS JPT, GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0: the Cochrane Collaboration*[EB/OL]. [2019-06-24]. <https://training.cochrane.org/handbook>.
- [9] 丁春杰,杨磊.参芪扶正注射液对晚期非小细胞肺癌化疗患者免疫功能的影响[J].西部中医药,2012,25(1):7-9.
- [10] 于清忠.参芪扶正注射液联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌[J].中国中西医结合杂志,2007,27(5):473-474.
- [11] 任乐.参芪扶正注射液对晚期非小细胞肺癌化疗患者造血和免疫功能的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2014,21(4):463-465.
- [12] 任军生.参芪扶正注射液辅助治疗晚期非小细胞肺癌化疗患者对不良反应的预防效果观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(12):1286-1289.
- [13] 刘扬帆,任琳莉.参芪扶正注射液对中晚期非小细胞肺癌化疗患者[J].中国当代医药,2011,18(10):83-83.
- [14] 孙一予,马少军,贾英杰,等.参芪扶正注射液联合化疗对非小细胞肺癌患者外周血细胞水平及免疫细胞活性的影响[J].中国中医急症,2007,16(7):776-777.
- [15] 敖曼,连相尧,刘承一,等.参芪扶正注射液对肺癌化疗患者造血功能和免疫功能的影响[J].山东医药,2012,52(3):60-61.
- [16] 武变荣,张秀峰,闫国亮.参芪扶正注射液对晚期肺癌化疗的影响[J].承德医学院学报,2014,31(5):443-444.
- [17] 王利娜.参芪扶正注射液联合化疗同步治疗老年非小细胞肺癌的临床疗效观察[J].中国老年保健医学,2014,12(5):42-43.
- [18] 王玉洲,杨志雄,廖思海,等.参芪扶正注射液联合国产长春瑞滨+卡铂方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J].临床内科杂志,2007,24(3):206-207.
- [19] 王静.参芪扶正注射液对肺癌化疗患者造血功能和免疫功能的影响分析[J].中国医药指南,2013,11(27):503-504.
- [20] 董曙平.参芪扶正注射液对晚期非小细胞肺癌化疗后免疫功能影响的临床观察[D].郑州:郑州大学,2015.
- [21] 袁坦.参芪扶正注射液对非小细胞肺癌化疗的临床意义[J].河南医学研究,2014,23(6):123-125.
- [22] 贾艳玲,黄云娜.参芪扶正注射液在老年晚期非小细胞肺癌化疗患者中的增强作用[J].中医临床研究,2012,4(7):13-15.
- [23] 邓艳,柯晴,毛艳.参芪扶正注射液对晚期非小细胞肺癌化疗患者造血和免疫功能的干预作用[J].中国老年学杂志,2015,35(21):6142-6144.
- [24] 马晨光.参芪扶正注射液对晚期非小细胞肺癌化疗患者免疫功能的影响[J].黑龙江医学,2013,37(6):7-9.
- [25] 于同月,崔昊震,张松男,等.参一胶囊对晚期非小细胞肺癌临床化疗效果及免疫功能的影响分析[J].中国免疫学杂志,2018,34(7):58-62.
- [26] 董斌,刘绪银,张宏伟.国医大师张学文辨治肺癌经验[J].湖南中医药大学学报,2018,38(3):238-241.
- [27] 毛文丽,李竹英.刘建秋运用扶正祛邪法治疗肺癌的经验[J].辽宁中医杂志,2015(8):1407-1409.
- [28] XU F, CUI WQ, WEI Y, et al. Astragaloside IV inhibits lung cancer progression and metastasis by modulating macrophage polarization through AMPK signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):207-210.
- [29] 郝艳艳,聂春霞,武晓伟,等.党参多糖及其结构改性对免疫调节作用影响的研究进展[J].中国医药导报,2018,15(28):31-34.
- [30] ZHENG YS, WU ZS, NI HB, et al. Codonopsis pilosula polysaccharide attenuates cecal ligation and puncture sepsis via circuiting regulatory T cells in mice[J]. *Shock*, 2014, 41(3):250-256.
- [31] LIU Y, ZOU X, SUN G, et al. Codonopsis lanceolata polysaccharide CLPS inhibits melanoma metastasis via regulating integrin signaling[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2017.05.093.
- [32] HE CS, LIU YC, XU ZP, et al. Astragaloside IV enhances cisplatin chemosensitivity in non-small cell lung cancer cells through inhibition of B7-H3[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(5):1221-1229.
- [33] 刘素彤,李雁.参芪扶正注射液联合化疗对结肠癌患者免疫功能影响的Meta分析[J].吉林中医药,2017,37(10):45-48.

(收稿日期:2019-02-14 修回日期:2019-10-08)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅