

人参多糖注射液联合放化疗用于恶性肿瘤的系统评价

周树珊*, 杨敏, 张奕珍, 郭海华, 程国华[#](暨南大学药学院, 广州 510000)

中图分类号 R730.53 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0348-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.21

摘要 目的:系统评价人参多糖注射液联合放化疗用于恶性肿瘤的疗效和安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed、EMBase、Web of Science,收集人参多糖注射液联合放化疗(试验组)对比单纯放化疗(对照组)治疗恶性肿瘤的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的研究进行资料提取,并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项RCT,合计567例患者。Meta分析结果显示,试验组患者有效率[OR=1.99,95%CI(1.27,3.14), $P=0.003$]、生存质量改善率[OR=2.95,95%CI(1.75,4.97), $P<0.001$]均显著高于对照组,白细胞异常率[OR=0.26,95%CI(0.16,0.41), $P<0.001$]显著低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者均未见明显不良反应发生。结论:人参多糖注射液联合放化疗用于恶性肿瘤的疗效和安全性较好。

关键词 人参多糖注射液;恶性肿瘤;Meta分析;疗效;安全性

Systematic Review of Ginseng Polysaccharide Injection Combined with Radiotherapy or Chemotherapy in the Treatment of Malignancies

ZHOU Shushan, YANG Min, ZHANG Yizhen, GUO Haihua, CHENG Guohua (School of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of Ginseng polysaccharide injection combined with radiotherapy or chemotherapy in the treatment of malignancies, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from CNKI, CBM, VIP, Wanfang Database PubMed, EMBase, Web of Science, randomized controlled trials (RCT) about Ginseng polysaccharide injection combined with radiotherapy or chemotherapy (test group) versus radiotherapy or chemotherapy alone (control group) in the treatment of malignancies were collected. Meta-analysis was performed by using RevMan5.3 software after data extract and quality evaluation by Cochrane 5.1.0. RESULTS: Totally 7 RCTs were enrolled, involving 567 patients. Results of Meta-analysis showed, the effective rate [OR=1.99,95%CI(1.27,3.14), $P=0.003$] and improvement rate of life quality [OR=2.95,95%CI(1.75,4.97), $P<0.001$] in test group were significantly higher than control group, cell abnormal rate [OR=0.26,95%CI(0.16,0.41), $P<0.001$] was lower than control group, the differences were statistically significant. There were no obvious adverse reaction in 2 groups. CONCLUSIONS: Ginseng polysaccharide injection combined with radiotherapy or chemotherapy is effective in the treatment of malignancies.

KEYWORDS Ginseng polysaccharide injection; Malignancies; Meta-analysis; Efficacy; Safety

人参的主要活性成分是人参皂苷、人参多糖、挥发油、氨基糖及微量元素等^[1]。大量研究表明,人参多糖具有广泛的药理活性,主要表现在抗肿瘤、免疫调节、抗氧化、降血糖等方面^[2]。据报道,人参多糖注射液用于肿瘤患者放化疗的辅助治疗,能有效提高患者的生存质量,减轻患者放化疗引起的副作用,达

到增效减毒的目的^[3]。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了人参多糖注射液联合放化疗用于恶性肿瘤的疗效和安全性,以为临床提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

- [10] Izumi S, Iikura M, Hirann S. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 1 968.
- [11] Conte E, Gili E, Fagone E, et al. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF-beta-induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014(58): 13.
- [12] Behr J. Evidence-based treatment strategies in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir Rev*, 2013, 22 (128) :

- 163.
- [13] Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases [J]. *Arch Bronconeumol*, 2013, 49(8): 343.
- [14] King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(7): 825.

(收稿日期:2015-02-05 修回日期:2015-10-22)

(编辑:刘明伟)

* 硕士研究生。研究方向:药物临床试验管理。E-mail:290815079@qq.com

[#] 通信作者:教授,博士。研究方向:抗肿瘤药物靶向新剂型。E-mail:ghcheng661203@126.com

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT), 无论是否采用盲法及分配隐藏均纳入研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 根据《肿瘤临床诊疗指南》(第3版)中的诊断标准,经组织学或病理学确诊的恶性肿瘤患者;肝肾功能、血常规、心电图无明显异常者;年龄与性别均不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予单纯放疗;试验组患者在对照组治疗的基础上给予人参多糖注射液,静脉滴注。

1.1.4 结局指标 ①有效率。按世界卫生组织(WHO)制定的实体肿瘤近期疗效评价标准^[4]分为——完全缓解(CR),影像学显示病灶完全消失,至少持续4周;部分缓解(PR),病灶缩小 $\geq 50\%$,且无新病灶出现,至少持续4周;稳定(SD),病灶缩小 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$,且无新病灶出现,至少持续4周;进展(PD),病灶增大 $\geq 25\%$,或出现新病灶。有效率(RR) = (CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。②生存质量改善率^[5]。按卡氏功能状态评分标准(KPS)分为——改善:治疗后KPS评分较治疗前增加10分以上;减退:治疗后KPS评分较治疗前减少10分以上;稳定:KPS评分增加或减少 ≤ 10 分者。生存质量改善率 = (改善例数+稳定例数)/总例数 $\times 100\%$ 。③白细胞异常率。骨髓抑制判定标准主要为血常规检测白细胞计数,低于 $4.0 \times 10^9 L^{-1}$ 时为异常。白细胞异常率 = 白细胞计数低于 $4.0 \times 10^9 L^{-1}$ 例数/总例数 $\times 100\%$ 。④安全性指标。包括不良反应发生率与描述性分析。

1.1.5 排除标准 ①非RCT;②联合手术治疗的;③结局指标不合适的研究;④采用非静脉滴注的方式给予人参多糖注射液的患者;⑤伴随严重心、肝、肾功能损伤或严重感染性疾病的患者;⑥同一研究多次发表时仅保留样本量最大、信息最全的一篇。

1.2 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,检索词包括“人参多糖注射液”“肿瘤”;检索PubMed、EMbase、Web of Science,检索词包括“Ginseng polysaccharides injection”“Tumor”。检索时限均从各数据库建库起至2015年1月。另外,辅以谷歌、百度等搜索引擎在互联网上查找相关的文献。

1.3 资料提取与质量评价

由两位评价者独立筛选文献,如有不同意见则与第三位评价者进行讨论解决,以确保最终纳入的文献符合入选标准。按照事先制定的资料提取表提取以下内容:一般资料,包括题目、作者姓名、发表日期和文献来源;研究特征,包括研究对象的一般情况、各组患者的基线数据、干预措施及有效率、生存质量改善率、白细胞异常率、不良反应发生的例数和症状等结局指标。

纳入的文献采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价^[6]。评价指标包括:随机方法、分配隐藏、盲法、不完整资料说明、选择性报道结果、其他可能的偏倚。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3 统计软件进行Meta分析。连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量;分类变量采用比值比(OR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究结果间无统计学异质性($P > 0.10, I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。此外,若分析结果异质性仍较大或无法找寻异质性来源时,则仅进

行描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检索出中文文献1 031篇,英文文献10篇。阅读题目和摘要剔除重复文献及其他明显不相关文献后,纳入中文文献42篇,英文文献1篇。进一步阅读全文排除不符合纳入标准的文献,最终纳入7篇(项)RCT^[7-13],均为中文文献,合计567例患者。各研究患者例数在63~154之间,年龄26~79岁。对照组患者采用环磷酰胺+长春新碱+甲氨蝶呤(COM方案)、丝裂霉素+甲氨蝶呤+5-氟尿嘧啶(MOF方案)、吉西他滨+顺铂(GP方案)、紫杉醇+顺铂(TP方案)、亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶+奥沙利铂(FOLFOX4方案)或者其他化疗方案;试验组患者在对照组治疗的基础上加用人参多糖注射液,6~24 mg/d。

2.2 方法学质量评价结果

7项研究均采用随机分组^[7-13],2项研究提及根据自愿原则及就诊顺序进行随机分组^[8,11],其余研究均未提及采用随机分组的具体方法^[7,9-10,12-13]。7项研究均未采用盲法,分配隐藏及其他可能偏倚方面均不清楚,各研究数据完整,没有选择性报道结果^[7-13]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 5项研究^[7-8,10-11,13]报道了有效率,合计337例患者,其中试验组175例、对照组162例。各研究间无统计学异质性($P = 0.91, I^2 = 0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR = 1.99, 95% CI (1.27, 3.14), $P = 0.003$]。

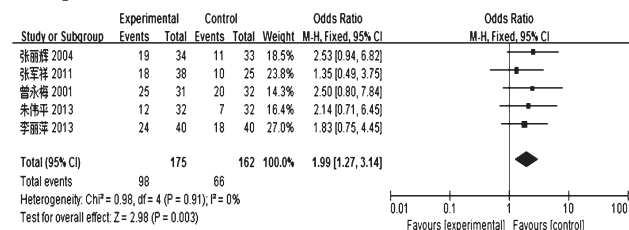


图1 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of effective rate in 2 groups

2.3.2 生存质量改善率 3项研究^[7,9,13]报道了生存质量改善率,合计280例患者,其中试验组149例、对照组131例。各研究间无统计学异质性($P = 0.96, I^2 = 0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者生存质量改善率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR = 2.95, 95% CI (1.75, 4.97), $P < 0.001$]。

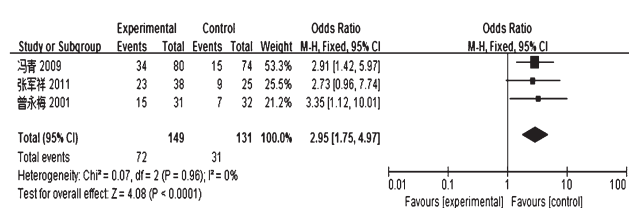


图2 两组患者生存质量改善率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of improving rate life quality in 2 groups

2.3.3 白细胞异常率 4项研究^[7,9,11-12]报道了白细胞异常率,合计373例患者,其中试验组179例、对照组194例。各研究间

有统计学异质性($P=0.007, I^2=76\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者白细胞异常率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.26, 95%CI(0.16,0.41), $P<0.001$]。

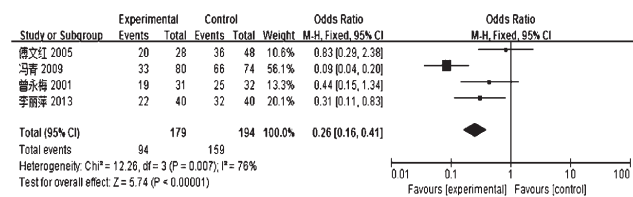


图3 两组患者白细胞异常率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of WBC abnormal rate in 2 groups

2.4 安全性评价

纳入研究中关于不良反应的类型、症状信息大多不明确或不完整,例数较少,故不能进行Meta分析。为此,本研究从“2.1”项下初步筛选出的43篇文献中提取临床上采用静脉滴注人参多糖注射液辅助治疗恶性肿瘤的6项RCT^[12,14-18],进行描述性分析,合计473例患者。结果,有5项研究^[12,14-15,17-18]明确指出应用人参多糖注射液过程中未出现明显不良反应;只有1项研究^[16]报道人参多糖注射液出现的主要不良反应为皮疹和发热,试验组和对照组各2例,均可自行缓解,人参多糖注射液的不良反应发生率仅为0.0085%。提示该药是安全、可靠的。

2.5 发表偏倚分析

以有效率为指标绘制倒漏斗图,详见图4。结果,倒漏斗图基本对称,提示纳入的文献存在发表偏倚的可能性较小。

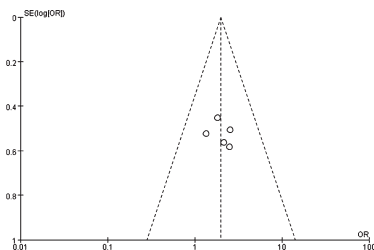


图4 有效率的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of effective rate

3 讨论

人参多糖注射液是从人参中提取出人参多糖成分,并经过现代化学工艺制成的中药制剂,作为肿瘤治疗的辅助用药,能增强免疫功能,降低化疗引起的副作用,提高肿瘤患者的生存质量。但临床上存在将肌内注射剂型用作静脉滴注的超说明书使用现象,本研究通过收集临床上静脉滴注人参多糖注射液辅助治疗恶性肿瘤的RCT,对其疗效和安全性进行系统评价。

本研究共纳入7项RCT,合计567例患者。Meta分析结果显示,试验组患者有效率、生存质量改善率均显著高于对照组,白细胞异常率显著低于对照组,差异均有统计学意义。通过纳入更多涉及安全性评价的文献,结果表明,绝大多数研究中两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生,安全性较好。

本次Meta分析的局限性包括:(1)本研究纳入的7项RCT质量不高,所有研究均在国内进行,未纳入国外相关研究,虽均提及采用随机对照,但大多数文献未明确提及随机的具体方法;所纳入研究的分配隐藏及其他偏倚均不清楚;纳入文献方法学上存在缺陷。这些可能会影响到结果的准确性。(2)大

多数研究未提及样本量估算的依据,研究的样本量较小,检验效能较低。(3)本研究的结局指标如对生存质量的评估可能具有主观性;而所纳入的研究均未采用盲法,可能会导致测量偏倚。

综上所述,人参多糖注射液联合化疗用于恶性肿瘤疗效和安全性较好。受纳入研究方法学质量和样本量限制,本结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

参考文献

- [1] 黎阳,张铁军,刘素香,等.人参化学成分和药理研究进展[J].中草药,2009,40(1):164.
- [2] 赵俊.人参多糖的化学与药理学研究进展[J].国外医学中医中药分册,2004,26(2):79.
- [3] 王忠全.人参多糖在抗肿瘤领域的临床应用[J].中国药业,2009,18(7):61.
- [4] WHO.WHO handbook for reporting results of cancer treatment[M].Geneva, Switzerland: World Health Organization,1979.
- [5] Yates JW, Chalmer B, Mckegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status[J]. Cancer,1980,45(8):2220.
- [6] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0[EB/OL].(2011-03). <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [7] 曾永梅.人参多糖对肺癌的辅助治疗作用[J].中国药业,2001,10(6):31.
- [8] 张丽辉,刘旭涛,陈积栋.复方人参多糖对老年晚期非小细胞肺癌患者免疫功能和生活质量的影响[J].中国临床康复,2004,8(5):916.
- [9] 冯青.人参多糖注射液配合化疗治疗晚期非小细胞肺癌80例[J].陕西中医,2009,30(12):1572.
- [10] 朱伟平.人参多糖对肺癌化疗患者血浆D-二聚体的影响研究[J].中国药物经济学,2013(7):251.
- [11] 李丽萍,刘劲松.人参多糖辅助GP化疗方案治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2013,33(12):36.
- [12] 傅文红,陈丽贤,黄守松,等.人参多糖注射液在卵巢癌患者化疗中的作用[J].药学服务与研究,2005,5(2):169.
- [13] 张军祥,陈学谦,张丽.人参多糖注射液联合化疗治疗晚期胃癌临床观察[J].河北医药,2011,33(12):1889.
- [14] 谢方云,曾智帆,黄惠英,等.放疗联合人参多糖注射液治疗鼻咽癌的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2001,21(5):332.
- [15] 陈岩菊,杜伟彬,李树臣.人参多糖在肿瘤放射治疗中升白细胞观察[J].中国医学论坛报,2004,32(2):55.
- [16] 马俊杰,徐彬,刘会平,等.人参多糖注射液联合树突状细胞干预非小细胞肺癌Th1/Th2的临床研究[J].中华中医药杂志,2014,29(8):2672.
- [17] 赵刘伟,杨文彬.人参多糖注射液对抗大肠癌术后化疗副作用30例疗效观察[J].陕西医学杂志,2009,38(9):1262.
- [18] 郑兴斌.人参多糖注射液在直肠癌患者化疗中的作用研究[J].中国药房,2009,20(18):1425.

(收稿日期:2015-05-09 修回日期:2015-11-04)

(编辑:刘明伟)