

# 参麦注射液辅助化疗治疗恶性肿瘤疗效的Meta分析<sup>Δ</sup>

朱亚兰<sup>1\*</sup>, 郭佳奕<sup>1</sup>, 包美蓉<sup>2</sup>(1.浙江大学金华医院, 浙江 金华 321000; 2.温州医科大学药学院, 浙江 温州 325035)

中图分类号 R730.53;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)12-1654-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.12.26

**摘要** 目的:系统评价参麦注射液辅助化疗治疗恶性肿瘤的疗效,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed、Web of Science,全面收集参麦注射液联合化疗(试验组)对比单纯化疗(对照组)治疗恶性肿瘤的随机对照试验,提取资料并评价质量后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入15项研究,合计1 216例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[OR=1.98,95%CI(1.53,2.55), $P<0.000$ ]、疾病控制率[OR=3.53,95%CI(2.54,4.90), $P<0.000$ ]、骨髓抑制发生率(白细胞计数)[OR=0.36,95%CI(0.26,0.49), $P<0.000$ ]、生活质量改善率[OR=3.25,95%CI(2.04,5.16), $P<0.000$ ]显著优于对照组,两组比较差异有统计学意义。结论:参麦注射液辅助化疗治疗恶性肿瘤,可以显著提高疗效。由于纳入研究样本量偏小、文献质量不高,该结论有待高质量、大样本的RCT进一步证实。

**关键词** 参麦注射液;肿瘤;随机对照试验;Meta分析;疗效

## Therapeutic Efficacy and Safety of Shenmai Injection Combined with Chemotherapy in the Treatment of Malignant Tumor: a Meta-analysis

ZHU Ya-lan<sup>1</sup>, GUO Jia-yi<sup>1</sup>, BAO Mei-rong<sup>2</sup>(1.Jinhua Hospital of Zhejiang University, Zhejiang Jinhua 321000, China; 2.School of Pharmacy, Wenzhou Medical University, Zhejiang Wenzhou 325035, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of Shenmai injection combined with chemotherapy in the treatment of malignant tumor, and to provide reference for evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from CJFD, VIP, Wanfang database, PubMed, Web of Science, randomized controlled trials (RCTs) about Shenmai injection combined with chemotherapy in the treatment of malignant tumor were collected, and Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.2 software after extracting data and evaluating quality. RESULTS: A total of 15 studies were included, involving 1 216 patients. Results of Meta-analysis showed that Shenmai injection combined with chemotherapy improved total effective rate [OR=1.98,95%CI(1.53,2.55), $P<0.000$ ], disease control rate [OR=3.53,95%CI(2.54,4.90), $P<0.000$ ], bone marrow inhibition rate (WBC counting) [OR=0.36,95%CI(0.26,0.49), $P<0.000$ ] and the improvement rate of life quality [OR=3.25,95%CI(2.04,5.16), $P<0.000$ ] significantly. CONCLUSIONS: Compared with chemotherapy alone, Shenmai injection combined with chemotherapy can improve therapeutic efficacy and safety significantly. Due to small sample and low quality of included studies, more large-scale and high-quality RCT are required for further validation of the conclusion.

**KEYWORDS** Shenmai injection; Tumor; Randomized controlled trial; Meta-analysis; Therapeutic efficacy

化疗是治疗恶性肿瘤不可缺少有效方法之一。化疗药物在杀死癌细胞和抑制其生长的同时,对机体正常细胞、组织、器官同样有毒害作用,尤其对骨髓细胞的破坏最为显著。临床上肿瘤化疗常联合其他药物使用。

参麦注射液是根据中医方剂参麦饮的处方组成,将红参、麦冬经加工、提取、精制而成的中药注射液,主要成分为人参皂苷、麦冬黄酮以及微量的人参多糖等,具有益气固脱、养阴生津等功效。近年来,参麦注射液用于肿瘤患者的辅助治疗日渐增多,虽然结果均表明其对化疗有一定增效减毒作用,但各研究样本量较小、结论参考价值有限,且目前尚无相关循证证据证明。因此,本研究收集国内外公开发表的参麦注射液

辅助化疗治疗恶性肿瘤的研究,并对其进行Meta分析,以评价参麦注射液在辅助肿瘤化疗中的增效减毒作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

计算机检索中文期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,检索词为“参麦”“肿瘤/癌”“化疗”。同时,检索PubMed、Web of Science,检索词为“Shenmai injection”“Tumor”“Cancer”“Chemotherapy”。检索年限均为2003年1月至2013年12月。

### 1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),样本量不少于20例。无论是否采用盲法,语种限定为中文和英文。

<sup>Δ</sup> 基金项目:浙江省医学会临床科研基金项目(No.2011ZYC-B5)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0579-82552760。

E-mail: zhuyalan1206@163.com

1.2.2 研究对象 经组织学或病理学确诊的恶性肿瘤患者,年龄与性别不限。

1.2.3 干预措施 对照组患者仅采用化疗,试验组患者在对照组治疗的基础上加用参麦注射液,干预时间不少于1周。

1.2.4 结局指标 ①总有效率(RR)、②疾病控制率(生存收益率)、③骨髓抑制发生率(白细胞计数)、④生活质量改善率。临床疗效指标采用1979年世界卫生组织(WHO)实体瘤治疗评判标准进行判定:RR=[完全缓解(CR)例数+部分缓解(PR)例数]/总例数×100%;疾病控制率=[CR例数+PR例数+稳定(SD)例数]/总例数×100%;生活质量改善率=[卡氏(Karnofsky)计分增加例数+Karnofsky计分稳定例数]/总例数×100%。

### 1.3 排除标准

1)有关参麦注射液对肿瘤疗效的非临床研究、综述、二次研究、总结的文献;2)研究对象限定了患者年龄范围,如只针对老年患者肿瘤的研究;3)单纯的描述性研究,未设立对照组的研究;4)联合其他中药注射剂的研究;5)参麦注射液每天用量大于100 ml或小于30 ml的研究。

### 1.4 文献质量评价与资料提取

在筛选不符合标准的文献时,两位研究者独立阅读全部文献,分别进行初筛和全文筛选,独自决定;然后两者对结果进行交叉核对,如有分歧,通过讨论或咨询第三位研究者解决。同样由两位研究者独立对纳入的文献进行质量评分和资料提取,并合并比较。提取的资料包括研究的基本信息、样本量、干预特征(参麦注射液的用法用量)、结局指标等。

文献质量评价采用Jadad评分<sup>[1]</sup>标准,主要包含4个部分:1)随机分组序列的产生方法;2)随机化隐藏;3)盲法;4)失访与退出。根据具体内容对文献进行评分,随机分组序列的产生方法、随机化隐藏及盲法范围均为0~2分,失访与退出评分范围为0~1分。总分1~3分视为低质量研究,4~7分视为高质量研究。

### 1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行数据处理。计数资料的疗效效应量(二分类变量)选择比值比(Odds ratio, OR)进行评价;同时采用区间估计和假设检验,区间估计采用95%可信区间(Confidence interval, CI)表示,假设检验用 $z(u)$ 检验,根据 $z(u)$ 值得到该统计的 $P$ 值。 $P \leq 0.05$ 表明多个研究的合并统计量有统计学意义。异质性检验采用 $I^2$ 检验, $P$ 值作为检验标准,同时用 $I^2$ 来评价异质性的程度。当 $P < 0.1, I^2 > 50\%$ 时,视为有显著异质性;反之,则表明无显著异质性,采用固定效应模型进行分析。当存在显著异质性时,首先分析产生异质性的原因,若未找到临床和方法学的异质性,则采用随机效应模型合并分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程

初步检索得到515篇文献;通过阅读文献标题、摘要,排除与研究无关、实验型、不同研究目的的文献后,剩余32篇;阅读全文后剔除5篇重复、4篇缺乏可用数据、2篇联合放疗、2篇二次研究、2篇参麦注射液大剂量用药、1篇非随机性分组试验、1篇联合其他用药的研究,最终纳入15篇(项)研究,合计1 216例患者<sup>[2-16]</sup>。

### 2.2 纳入研究基本信息与方法学质量评价结果

纳入的15篇文献均提及“随机”,但只有3篇文献使用了随机数字表<sup>[2,5,9]</sup>,其中1篇描述了撤出数目,评分为3分<sup>[5]</sup>,余2篇评分为2分<sup>[2,9]</sup>;1篇文献采用了盲法,评分为2分<sup>[9]</sup>;1篇文献描述了撤出的数目和理由,评分2分<sup>[13]</sup>;其余评分仅1分。15篇文献质量均偏低。纳入研究基本信息及方法学质量评价结果详见表1。表中化疗方案包括吉西他滨+顺铂(GP方案),丝裂霉素+长春地辛+顺铂(MVP方案),长春瑞滨+顺铂(NP方案),紫杉醇+顺铂(TP方案),紫杉醇+表柔比星(TE方案),环磷腺苷+吡柔比星+氟尿嘧啶(CTF方案),依托泊苷+顺铂(EP方案)。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 RR 有13项研究报道了RR<sup>[2-9,11-15]</sup>,各研究间无异质性( $P=0.40, I^2=5\%$ ),采用固定效应模型计算合并统计量,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者RR显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=1.98, 95% CI(1.53, 2.55),  $P < 0.000$ ]。

2.3.2 疾病控制率 有12项研究报道了疾病控制率<sup>[2-7,9,11-15]</sup>,各研究间无异质性( $P=0.16, I^2=30\%$ ),采用固定效应模型计算合并统计量,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者疾病控制率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=3.53, 95% CI(2.54, 4.90),  $P < 0.000$ ]。

2.3.3 骨髓抑制发生率 有9项研究报道了骨髓抑制发生率<sup>[2,6,8-10,11-13,16]</sup>,各研究间有异质性( $P=0.04, I^2=50\%$ )。异质性产生的来源主要是白献红的文献<sup>[10]</sup>,其原因可能是该研究患者年龄的差别太大。将其剔除后,各研究间无异质性( $P=0.60, I^2=0$ ),采用固定效应模型合并统计量,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者骨髓抑制发生率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=0.36, 95% CI(0.26, 0.49),  $P < 0.000$ ]。

2.3.4 生活质量改善率 有7项研究报道了生活质量改善率<sup>[2-5,9,12,15]</sup>,各研究间无异质性( $P=0.93, I^2=0$ ),采用固定效应模型合并统计量,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者生活质量改善率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=3.25, 95% CI(2.04, 5.16),  $P < 0.000$ ]。

### 2.4 敏感性分析

因纳入研究质量偏低,不能满足不同质量研究敏感性分析的条件,故只采用不同统计学方法重新分析数据。采用随机效应模型重新分析各指标后,发现两种统计模型所得结果基本一致,说明本研究结果具有较好的稳定性。

### 2.5 发表偏倚分析

分别以RR、疾病控制率、骨髓抑制发生率和生活质量改善率为指标,绘制倒漏斗图,详见图5、图6、图7、图8。结果,RR、疾病控制率未呈对称分布,提示存在偏倚的可能性较大;而骨髓抑制发生率和生活质量改善率的倒漏斗图比较对称,提示存在偏倚的可能性较小。

### 2.6 不良反应

纳入的15篇文献中只有1篇提到了出现不良反应,具体为皮疹和皮肤瘙痒<sup>[1]</sup>;另外有1篇提到无明显发热、过敏反应<sup>[11]</sup>;其余研究均未报道不良反应发生情况。这提示参麦注射液在使用中发生不良反应的情况较少,安全性较好。

## 3 讨论

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	组别	例数	男性例数	年龄,岁	肿瘤类型	干预措施	疗程,个	结局指标	Jadad评分
李英(2013) <sup>[3]</sup>	试验组	54	36	61	非小细胞肺癌	GP方案+参麦注射液 50 ml, 静脉滴注, 10 d为1个疗程	2	①②③	2
	对照组	53	34	63		GP方案	2	④	
李卫星(2013) <sup>[3]</sup>	试验组	37	21	58±4	非小细胞肺癌	吉西他滨+参麦注射液 50 ml, 静脉滴注, 14 d为1个疗程	2	①④	2
	对照组	37	20	56±5		吉西他滨	2		
陈志明(2006) <sup>[6]</sup>	试验组	40	27	54	非小细胞肺癌	MVP方案/GP方案/NP方案/TP方案+参麦注射液 40 ml, 静脉滴注, 20 d为1个疗程	2	①②④	1
	对照组	36	22	53		MVP方案/GP方案/NP方案/TP方案	2		
王晶(2011) <sup>[5]</sup>	试验组	11	51	51	乳腺癌	TE方案+参麦注射液 40 ml, 静脉滴注, 28 d为1个疗程	3	①②④	3
	对照组	11	48	48		TE方案	3		
刘军(2005) <sup>[6]</sup>	试验组	136	152	49	胃癌、贲门癌等恶性肿瘤	静脉化疗+参麦注射液 60 ml, 静脉滴注, 7 d为1个疗程	2	①②③	1
	对照组	120				静脉化疗	2	④	
李春香(2009) <sup>[7]</sup>	试验组	30	23	62.5	肺癌	GP方案+参麦注射液 100 ml, 静脉滴注, 16 d为1个疗程	2	①②	1
	对照组	30	21	61.2		GP方案	2		
张华满(2013) <sup>[8]</sup>	试验组	34	38	51	食管癌、胃癌等恶性肿瘤	静脉化疗+参麦注射液 40~60 ml, 静脉滴注, 15 d为1个疗程	2	①③	1
	对照组	30				静脉化疗	2		
张春旭(2013) <sup>[9]</sup>	试验组	40		26~62	乳腺癌	CTF方案+参麦注射液 60 ml, 静脉滴注, 21 d为1个疗程	2	①②④	2
	对照组	40		31~65		CTF方案	2		
白献红(2003) <sup>[10]</sup>	试验组	33	45	4~68	食管癌、肺癌等恶性肿瘤	化疗+参麦注射液 50 ml, 静脉滴注, 5~10 d为1个疗程	1	③	1
	对照组	30				化疗	1		
姚淑荣(2013) <sup>[11]</sup>	试验组	24	15	55	非小细胞肺癌	NP方案+参麦注射液 40~60 ml, 静脉滴注, 10 d为1个疗程	2	①②③	1
	对照组	24	17	56		NP方案	2		
郭志峰(2010) <sup>[12]</sup>	试验组	31	21	54	非小细胞肺癌	TP方案+参麦注射液 50 ml, 静脉滴注, 14 d为1个疗程	2	①②③	1
	对照组	31	22	53		TP方案	2	④	
朱洪斌(2012) <sup>[13]</sup>	试验组	32	20	60.2	小细胞肺癌	EP方案+参麦注射液 50 ml, 静脉滴注, 14 d为1个疗程	4	①②③	2
	对照组	31	18	59.7			4		
刘玉岭(2011) <sup>[4]</sup>	试验组	30	23	62.5	肺癌	GP方案+参麦注射液 100 ml, 静脉滴注, 16 d为1个疗程	2	①②	1
	对照组	30	21	61.2		GP方案	2		
姬卫国(2011) <sup>[5]</sup>	试验组	20	11	51.33±8.23	肺癌	GP方案+参麦注射液 60 ml, 静脉滴注, 21~28 d为1个疗程	2	①②④	1
	对照组	20	10	54.02±9.113		GP方案	2		
杨秀丽(2008) <sup>[6]</sup>	试验组	84	56	35~74	肺癌、食管癌等恶性肿瘤	化疗+参麦注射液 60 ml, 静脉滴注, 10 d为1个疗程	2	③	1
	对照组	61	42	39~71		化疗	2		

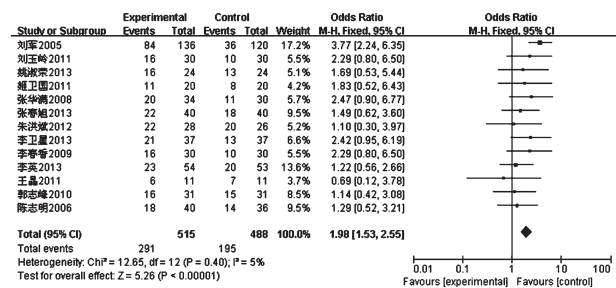


图1 两组患者RR的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of RR in 2 groups

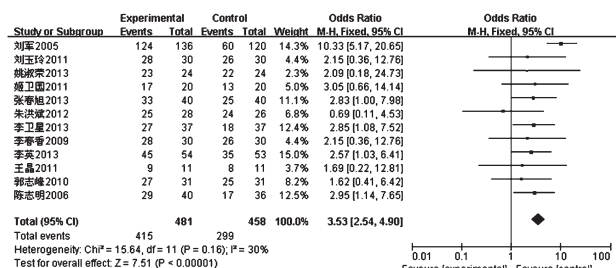


图2 两组患者疾病控制率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of disease control rate in 2 groups

本次Meta分析的研究结果显示,与单独化疗治疗相比,加用参麦注射液可以显著提高患者RR[OR=1.98, 95% CI(1.53,

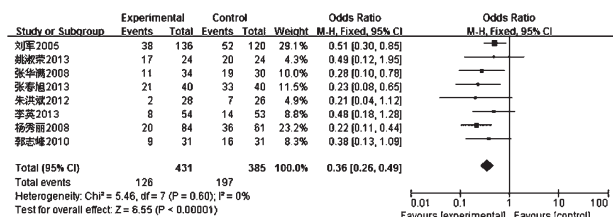


图3 两组患者骨髓抑制发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of bone marrow inhibition rate in 2 groups

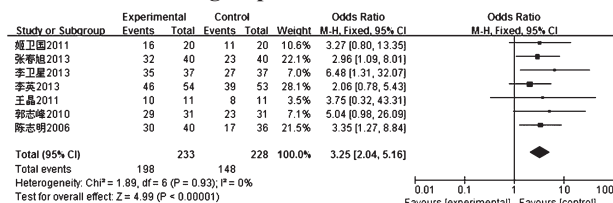


图4 两组患者生活质量改善率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the improvement rate of life quality in 2 groups

2.55),  $P < 0.000$ ], 疾病控制率 [OR=3.53, 95% CI(2.54, 4.90),  $P < 0.000$ ], 改善患者化疗后的生活质量[OR=3.25, 95% CI(2.04, 5.16)]和化疗所致骨髓抑制[OR=0.36, 95% CI(0.26, 0.49),  $P < 0.000$ ], 提高正常组织对化疗药物的耐受性。此外, 本研究采用与原先方法不同的统计模型来进行敏感性分析,

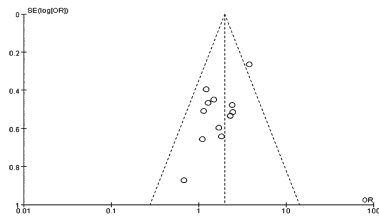


图5 RR的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of RR

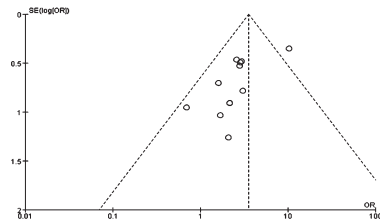


图6 疾病控制率的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of disease control rate

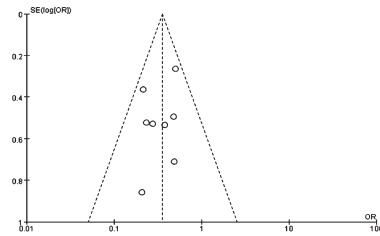


图7 骨髓抑制发生率的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of bone marrow inhibition rate

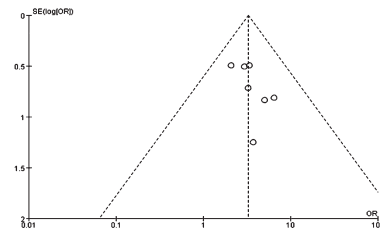


图8 生活质量改善率的倒漏斗图

Fig 8 Inverted funnel plot of the improvement rate of life quality

得到的结果一致,表明本研究的结果具有一定的真实性和可靠性。

本研究的局限性包括:(1)由于参麦注射液为中成药制剂,是在中医特色理论指导下产生的,相关研究基本局限于国内研究。外文数据库中虽有相关文献,但均为中文文献的翻译版,与中文数据库中的文献重复。纳入的15篇文献均为中文文献,文献质量普遍偏低,纳入的RCT极少描述研究设计、随机方法及随机分配方案的隐藏,仅谈及采用随机分组,而未给予足够信息以判断该试验的质量。(2)本系统评价仅纳入公开发表且被数据库收录的研究,不包括相关灰色文献,可能会造成文献选择性偏倚。(3)本研究纳入的研究结果均为阳性结果,可能存在发表偏倚。

综上所述,参麦注射液辅助化疗治疗恶性肿瘤可以提高患者化疗的RR、疾病控制率,改善患者生活质量,提高患者对

化疗药物的耐受性。由于纳入研究的临床和方法学异质性强,且样本量较少、文献质量不高,该结论有待多中心、大样本的RCT进一步证明。

### 参考文献

- [1] Jadad AR, Moore RA, Carrol D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1.
- [2] 李英,李海金,尚官敏,等.参麦注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].*浙江中医杂志*, 2013, 48(1):14.
- [3] 李卫星.参麦注射液联合吉西他滨化疗对晚期非小细胞肺癌生活质量的影响[J].*山西医药杂志:下半月刊*, 2013, 42(10):1 141.
- [4] 陈志明,丘希辉,杨钰贤,等.参麦注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌[J].*肿瘤研究与临床*, 2006, 18(6):374.
- [5] 王晶,赵娜萍,舒丽芯,等.参麦注射液联合TE化疗方案治疗进展乳腺癌的临床观察研究[J].*药学实践杂志*, 2011, 29(3):184.
- [6] 刘军.参麦注射液减轻恶性肿瘤化疗后毒副作用的临床观察[J].*医药产业资讯*, 2005, 2(15):47.
- [7] 李春香.参麦注射液联合常规化疗治疗中晚期肺癌30例疗效分析[J].*中国实用医药*, 2009, 4(4):160.
- [8] 张华满,陈学东,孙军.参麦注射液配合化疗治疗中晚期恶性肿瘤临床疗效观察[J].*淮海医药*, 2008, 26(4):305.
- [9] 张春旭.参麦注射液联合CTF方案对乳腺癌术后化疗的疗效观察[J].*浙江中医杂志*, 2013, 48(4):287.
- [10] 白献红,洪锡田.参麦防治肿瘤化疗所致骨髓抑制[J].*医药论坛杂志*, 2003, 24(15):59.
- [11] 姚淑荣,王雨.参麦注射液配合NP方案治疗中晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J].*医学信息*, 2013, 26(2):353.
- [12] 郭志峰,韩建国,杨艳,等.参麦注射液联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察[J].*内蒙古医学杂志*, 2010, 42(10):1 179.
- [13] 朱洪斌,程赛利.参麦注射液联合EP方案治疗局限性小细胞肺癌的疗效观察[J].*临床肺科杂志*, 2012, 17(12):2 255.
- [14] 刘玉岭,丁薇.参麦注射液联合化疗GP方案治疗中晚期恶性肿瘤的效果评价[J].*中国临床研究*, 2011, 3(11):32.
- [15] 姬卫国.参麦注射液联合常规化疗对肺癌晚期患者生活质量的影响[J].*中国医药指南*, 2011, 9(32):393.
- [16] 杨秀丽,徐国荣.参麦注射液在恶性肿瘤化疗中的减毒作用[J].*中医研究*, 2008, 21(6):40.

(收稿日期:2014-07-16 修回日期:2015-02-03)

(编辑:申琳琳)