

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.03.012

方法学与临床评价

中药注射液辅助治疗前列腺癌
随机对照试验的系统综述于美丽¹, 王丽琼¹, 徐浩², 刘建平¹, 曹卉娟^{1*}

(1. 北京中医药大学循证医学中心, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中国中医科学院西苑医院)

摘要 目的 评价中药注射液辅助治疗前列腺癌的临床疗效及安全性。方法 检索中国知网数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (SinoMed)、重庆维普中文科技期刊数据库 (VIP)、万方数据库 (Wanfang Data)、PubMed、Cochrane Library 英文数据库以及美国临床试验注册系统, 截止时间 2016 年 1 月 31 日, 将纳入的文献采用 Cochrane 偏倚风险评估, 并使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 14 项随机对照研究共计 804 例患者。苦参注射液联合西医治疗对生活质量的改善优于单纯西医治疗 ($P < 0.0001$); 参芪扶正注射液联合化疗在化疗毒性反应各项分级中发生不良事件人数较单纯化疗少 ($P < 0.05$); 苦参注射液在白细胞减少方面具有一定作用 ($P < 0.05$); 鸦胆子注射液、肿节风注射液联合内分泌治疗较单纯内分泌治疗对前列腺特异性抗原水平改善具有统计意义 ($P < 0.0001$)。Meta 分析显示, 中药注射液联合内分泌治疗对卡氏评分改善率是单纯内分泌治疗的 1.77 倍 ($RR = 1.77, 95\% CI [1.34, 2.35], I^2 = 0\%$, 4 项研究); 参芪扶正注射液联合内分泌治疗对前列腺体积改善较单纯内分泌治疗明显 ($MD = -5.73, 95\% CI [-7.44, -4.02], 2$ 项研究)。结论 中药注射液辅助治疗对改善前列腺癌患者生活质量、前列腺特异性抗原水平、卡氏评分、国际前列腺症状评分、血清睾酮、前列腺体积水平, 降低化疗后毒副反应等可能具有一定疗效, 但由于现有证据质量较低, 该结论有待于高质量的研究加以证实。

关键词 中药注射液; 前列腺癌; 系统综述; 随机对照试验

前列腺癌是中老年男性常见的恶性肿瘤。美国癌症学会最新统计结果显示, 前列腺癌发病率已跃居美国男性恶性肿瘤第 1 位^[1], 2016 年预计前列腺癌发病率占全部肿瘤患者的 21%, 死亡率占致死率的 8%, 仅次于肺癌^[2]。据统计, 2005—2011 年我国前列腺癌发病率年增加 4.7%^[3]。迅速增长的前列腺癌患病率和死亡率给男性身心健康带来了严重不良影响, 也给社会造成巨大的经济负担。

目前西医治疗前列腺癌的技术不断完善, 但由于前列腺癌病程较长, 手术根治术常给患者带来心理和生理的双重创伤, 放、化疗药物的副作用也严重影响患者的生存质量。中医药作为一种辅助治疗措施, 与现代医学相比具有副作用较小、作用层次和靶点多的特点^[4-7]。中药注射液作为中医药重要

剂型之一, 将中医药理论与现代生产工艺相结合, 具有生物利用度高、疗效确切、作用迅速的特点^[8], 但中药注射液安全性问题也成为公众关注的焦点^[9-10]。本研究对中药注射液治疗前列腺癌的随机对照试验进行系统评价和 Meta 分析, 以期对中药注射液治疗前列腺癌的疗效和安全性提供循证医学证据。

1 研究方法

1.1 纳入标准

本研究纳入中药注射液治疗前列腺癌的随机对照试验。纳入包括: 1) 试验对象具有权威或公认的前列腺癌标准诊断, 年龄、临床分期不限。2) 干预措施: 治疗组为中药注射液, 注射方式、含中药成分不限; 对照组为西医干预、不治疗或安慰剂治疗, 且不包含任何中药成分或其提取物; 中药注射液联合西医干预对照同种西医干预的研究。3)

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201207007)

* 通讯作者: huijuancao327@hotmail.com

主要结局指标: 生存情况 (如生存时间、生存率、病死/死亡率等)、生存质量、不良事件; 次要结局指标: 前列腺特异性抗原 (PSA)、游离前列腺特异性抗原 (FPSA)、卡氏评分 (KPS)、国际前列腺症状评分 (IPSS)、血清睾酮、前列腺体积 (PV)、疾病进展 (如观察期间 5 年内疾病进展情况)、最大尿流率 (MFR)。要求纳入研究中至少报告一项以上所列结局指标数据。

1.2 排除标准

1) 抄袭或者剽窃的文献; 2) 文中数据前后明显不一致, 存在擅自修改数据嫌疑的文献; 3) 临床结果明确, 但临床数据或重要资料缺失, 联系原作者未能提供全面信息, 无法进行数据分析的文献。

1.3 检索策略

文献检索的中文数据库包括中国知网数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (SinoMed)、重庆维普中文科技期刊数据库 (VIP) 和万方数据库 (Wanfang Data); 英文数据库包括 PubMed 和 Cochrane Library; 临床试验注册系统为 <https://ClinicalTrials.gov>; 同时手工检索所有可能纳入文献的参考文献。截止时间 2016 年 1 月 31 日。

1.4 文献筛选

对所有数据库检索到的文献进行合并整理, 经初筛去除重复及不符合要求的文献; 对可能符合的文献下载全文, 通过阅读全文根据预先制定的纳入、排除标准筛选文献。筛查过程由两位研究者同时独立完成后进行交叉核对, 如有分歧通过与第三位研究者讨论决定。

1.5 资料提取与质量评价

分别由两名研究者对最终纳入文献独立进行资料提取和质量评价, 并进行交叉核对, 存在分歧之处通过讨论或与第三位研究者协商解决。质量评价严格按照 Cochrane 协作网的 risk of bias (ROB) 偏倚风险评估工具^[11]执行。并针对每个条目的偏倚做出高风险 (High risk)、低风险 (Low risk)、不确定风险 (Unclear risk) 的判断来评价纳入研究的方法学质量。

1.6 数据分析

采用 Cochrane 协作组织提供的 RevMan 5.3 软件对各研究报告的疗效和结局指标进行定量综合或定性描述。连续型变量资料采用均差 (MD) 和 95% 可信区间 (CI) 进行效应评价; 离散型变量资料采用相对危险度 (RR) 及其 95% CI 进行效应

评价。本研究在进行 Meta 分析时, 如果 $I^2 < 25\%$, 采用固定效应模型; 若 I^2 为 $25\% \sim 75\%$, 则使用随机效应模型; 如果 $I^2 > 75\%$, 说明存在显著的统计学异质性, 则不采用 Meta 分析, 或找出异质性来源, 若数据允许 (至少有 2 项研究可纳入分析) 则进一步按可能产生异质性的因素。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索出文献 1476 篇, 使用 NoteExpress 软件排除重复题录并进行摘要初筛后, 需全文下载 37 篇。通过阅读全文, 排除 21 篇文献, 包括非随机对照临床试验研究 8 篇, 干预措施不符 11 篇, 重复发表 1 篇, 诊断不符 1 篇, 纳入 16 篇文献^[12-27]。其中 1 篇^[24]文献因生活质量评价量表未描述具体评价领域; 另一篇^[27]病例数在结果分析中与总例数不一致, 且 2 篇文献均未联系到原作者, 故此 2 篇文献因重要资料缺失、数据前后不符排除, 最终 14 项研究^[12-23]纳入分析。

2.2 纳入文献的基本特征

本研究纳入的 14 项随机对照试验中, 共包括 804 例患者, 其中治疗组 407 例, 对照组 397 例, 平均每组 27 例患者, 平均年龄 61 岁。纳入文献均未报告生存情况, 有 2 篇文献^[15,20]报告了生活质量的临床改善情况, 8 篇文献^[12,14-15,20-22,24-25]报告了治疗过程中不良事件的发生情况; 所纳入文献中无报告前列腺癌疾病进展以及 MFR 情况, 10 篇文献^[13-15,17-20,23-25]报告了治疗前后 PSA、FPSA 水平, 7 篇文献^[12,16-17,22-25]报告了 KPS 评分情况, 2 篇文献^[15,19]报告了 IPSS 的改善情况, 2 篇文献^[15,25]报道了血清睾酮, 2 篇文献^[13,18]报告了 PV 情况。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 质量评价

纳入文献中仅有 5 篇描述了随机方法, 4 篇^[14,16,20-21]均采用随机数字表法, 仅有 1 篇^[13]借助 SAS 软件选定种子数, 按 1:1 完成随机分配。所有研究未提及是否进行随机隐藏。实施偏倚评价中, 14 项研究均未设置安慰剂对照, 但考虑客观结局指标受盲法的影响较小, 因此, 在客观结局指标 (如 PSA、T、PV) 评价低风险, 而对于受盲法影响较大的主观结局指标 (如 KPS、IPSS、不良反应) 评价为高风险。所有研究中均未提及结局评价者是否采用盲法, 仅有 2 项研究^[15,20]报告了数据磨损情况并进行相应处理, 因此, 在不完整的数

表 1 中药注射液辅助治疗前列腺癌随机对照试验系统综述 14 项纳入研究的基本特征表

纳入文献	病例数 (T/C)	年龄(岁)	临床分期(例)	干预措施		疗程 (月)	结局指标
				T	C		
尹绢 2014 ^[13]	21/21	T: 82.9(76-90) C: 83.2(78-92)	骨转移(6), 淋巴结转移(8), 肺转移(2)	参芪扶正注射液 + 对照	戈舍瑞林 + 比卡鲁胺	2	KPS、不良事件
杨邵波 2015 ^[13]	40/40	68.5 ± 2.1	未描述	参芪扶正注射液 + 对照	手术去势 + 氟他胺	2	PV、FPSA
李军 2015 ^[14]	25/25	(55-85)	均伴骨转移	复方苦参注射液 + 对照	手术或化学去势 + 比卡鲁胺	2	PSA、不良事件
顾坚毅 2015 ^[13]	30/30	T: 68.7 ± 4.2 C: 69.5 ± 4.6	T: T2(6), T3(13), T4(11) C: T2(6), T3(13), T4(11)	艾迪注射液 + 对照	手术或药物去势 + 氟他胺/比卡鲁胺	3	FPSA、QOL、不良事件、IPSS、血清睾酮
胡克邦 2014 ^[14]	33/33	(55-87)	均伴骨转移	复方苦参注射液 + 对照	睾丸去势 + 比卡鲁胺	0.7~2	KPS
张晓伟 2013 ^[13]	25/25	63(45-89)	未描述	复方苦参注射液 + 对照	氟他胺	1.5	PSA、KPS
尤升杰 2013 ^[13]	21/17	T: 68.9 ± 13.3 C: 68.9 ± 13.3	未描述	参芪扶正注射液 + 对照	行双侧睾丸摘除术 + 氟他胺	2	FPSA、PV
黄智峰 2006 ^[14]	26/24	T: (57-89) C: (55-86)	未描述	肿节风注射液 + 对照	手术或药物去势 + 氟他胺	15	PSA、FPSA、IPSS
士锐 2015 ^[14]	依赖组 18/18	T: 73.07 ± 7.21 C: 67.20 ± 12.02	未描述	复方苦参注射液 + 对照	常规去势(药物/手术) + 比卡鲁胺胶囊	6	PSA、QOL、不良事件
	抵抗组 15/15	T: 72.00 ± 8.41 C: 68.17 ± 10.36		复方苦参注射液 + 对照	药物/去势手术 + 化疗(多西他赛 + 地塞米松)	6	
杨宏 2014 ^[14]	40/40	T: 63.2 ± 2.8 C: 63.5 ± 2.6	未描述	参芪扶正注射液 + 对照	多西紫杉醇	3	不良事件
刘长万 2011 ^[13]	30/28	T: 64(53-75) C: 67(55-79)	T: II(5), III(13), IV(11) C: II(3), III(15), IV(10)	鸦胆子油乳 + 对照	泼尼松 + 多西他赛 + 地塞米松	2	KPS、不良事件
张育军 2010 ^[13]	23/22	65.2(56-79)	C 期(20), D 期(25)	鸦胆子油乳 + 对照	氟他胺	3	PSA、KPS
陈军 2013 ^[14]	29/29	T: 75.97 ± 7.95 C: 76.21 ± 8.32	T: C 期(2), D 期(27) C: C 期(3), D 期(26)	鸦胆子油乳 + 对照	戈舍瑞林 + 氟他胺	3	PSA、KPS、不良事件
杨兴华 2011 ^[13]	31/30	T: 74.37 ± 5.95 C: 73.19 ± 6.28	骨转移: T(23), C(20); 淋巴结转移: T(14), C(17); 肝转移: T(10), C(7); 肺转移: T(5), C(4);	鸦胆子油乳 + 对照	曲普瑞林控释剂	6	PSA、血清睾酮、KPS、不良事件

注: T: 治疗组; C: 对照组; 临床分期: 前列腺癌 TNM 分期(T2 局限于前列腺内的肿瘤; T3 肿瘤突破前列腺包膜; T4 肿瘤固定或侵犯除精囊外的其他临近组织结构); Whitmore-Jewett 法分期: C 期肿瘤已浸润或超出前列腺包膜, 尚未发现淋巴或血行转移; D 期: 已发现远处转移; 分期编组: (II 期: T1a N0 M0 G2,3-4; 或 T1b-c N0 M0 任何 G); 或 T1-2 N0 M0 任何 G; III 期: T3 N0 M0 任何 G; IV 期: T4 N0 M0 任何 G; 任何 T N1 M0 任何 G; 或任何 T 任何 N M1 任何 G; PSA: 前列腺特异性抗原; KPS: 卡氏评分; FPSA: 游离前列腺特异性抗原; QOL: 生存质量; IPSS: 国际前列腺症状评分; PV: 前列腺体积

据报告中评价为低风险。有 5 项研究^[17,20,23-25]的研究结果基本包括了前列腺癌的主要观察指标, 评价为低风险。有 3 项研究^[15,20,25]基线可比性良好, 纳入、排除标准明确, 结局指标报告详细, 在其他风险偏倚中评价为低风险, 因此, 纳入 14 项研究总体的方法学质量较低。

2.4 中药注射液治疗前列腺癌的疗效评价

本研究最终 6 项研究^[13,15,18-19,23,25]纳入 Meta 分析。其他研究由于临床异质性(干预措施包括 5

种中药注射液, 对照治疗包括手术或药物去势、内分泌治疗、化疗等)和统计学的异质性较大, 故未进行定量的数据综合。本研究按照中药联合不同的干预措施(内分泌治疗及化疗)作为两个亚组进行分析。因每项 Meta 分析中纳入研究数量较少, 故未进行预先设定的敏感性分析及漏斗图分析。

2.4.1 主要结局指标 1) 生存情况: 纳入研究的随访时间最长 15 个月^[19], 平均随访时间不足 4 个月。可能由于随访时间较短, 所有纳入研究均未

报告生存情况相关指标。2) 生活质量: 共有 2 篇文献^[15,20]报告了生活质量情况, 评价量表为 QOL 评分。结果显示, 复方苦参注射液^[20]联合内分泌治疗对生活质量的改善优于单纯内分泌治疗 (MD = 9.53, 95% CI [5.21, 13.85], $P < 0.0001$); 艾迪注射液联合内分泌治疗与单纯内分泌治疗^[15] QOL 评分无明显差异 (MD = 3.90, 95% CI [-3.49, 11.29], $P = 0.30$)。3) 不良事件: 共有 8 篇文献^[12,14-15,20-22,24-25]报告了治疗过程中不良事件以及不良反应的发生情况。其中 5 项研究^[12,14-15,24-25]描述了不良反应的具体表现, 包括潮热、汗出、乏力、肌肉关节疼痛等。有 2 项研究^[24-25]分析不良事件的发生可能与药物引起雄激素水平降低的药理作用有关。另 3 项研究^[20-22]采用中药注射液联合化疗根据化疗毒性反应分级^[23]报告了不良事件的发生情况。其中, 参芪扶正注射液^[21]联合化疗各项分级的不良事件发生人数较单纯化疗少 ($P < 0.05$); 苦参注射液^[20]联合化疗或内分泌治疗在白细胞降低的发生人数均较单纯化疗或内分泌治疗少 ($P = 0.025$, $P = 0.041$)。鸦胆子油乳注射液^[22]联合化疗与单纯化疗的不良事件发生情况无差异 ($P > 0.05$)。

2.4.2 次要结局指标

PSA/FPSA: 10 项研究^[13-15,17-20,23-25]报告了治疗前后 PSA、FPSA 水平变化。由于临床和数据分析的异质性差异较大, 各项研究治疗前 PSA 基线不等, 治疗、随访时间不一 (0.7 ~ 15 个月), 故未进行 Meta 分析。3 项研究^[14,23-25]采用鸦胆子注射液联合内分泌治疗对照单纯内分泌治疗, 结果显示, PSA 水平治疗组较对照组改善明显, 差异具有统计学意义 (MD = -9.29, 95% CI [-11.63, -6.95], $P < 0.0001$), (MD = -2.52, 95% CI [-4.30, -0.74], $P = 0.006$), (MD = -11.29, 95% CI [-13.21, -9.37], $P < 0.0001$)。1 项研究^[13]采用肿节风注射液联合内分泌治疗对照单纯内分泌治疗, 结果治疗 3 个月 PSA 水平两组无明显差异 (MD = 0.10, 95% CI [-0.08, 0.28], $P = 0.29$), 治疗 9 个月、15 个月后治疗组改善水平明显优于对照组 (MD = -1.22, 95% CI [-1.58, -0.86], $P < 0.0001$), (MD = -5.21, 95% CI [-5.49, -4.93], $P < 0.0001$)。该研究同时显示治疗 3 个月、6 个月、15 个月, FPSA 水平变化肿节风注射液治疗组也较对照组改善明显 (MD = -0.14, 95% CI [-0.20,

-0.08], $P < 0.0001$), (MD = -0.29, 95% CI [-0.39, -0.19], $P < 0.0001$), (MD = -0.74, 95% CI [-0.81, -0.67], $P < 0.0001$)。3 项研究^[14,17,20]采用复方苦参注射液联合内分泌治疗对照单纯内分泌治疗, 结果显示, 在 PSA 水平方面疗效分别为 (MD = -0.40, 95% CI [-0.51, -0.29], $P < 0.0001$), (MD = 1.36, 95% CI [-8.03, 10.75], $P = 0.78$), (MD = -14.94, 95% CI [-29.87, -0.01], $P = 0.05$); 1 项研究^[20]采用苦参注射液联合化疗对照单纯化疗, 结果显示, MD = -11.00, 95% CI [-19.36, -2.64], $P = 0.01$ 。2 项研究^[13,15]采用参芪扶正注射液联合内分泌治疗对照单纯内分泌治疗, 结果显示, 治疗 3 个月在 FPSA 水平两组无明显差异 (MD = -0.01, 95% CI [-0.05, 0.03], $P = 0.66$), (MD = -0.01, 95% CI [-0.07, 0.05], $P = 0.76$)。1 项研究^[15]采用艾迪注射液联合内分泌治疗对照单纯内分泌治疗, 结果显示, 治疗 3 个月在 PSA、FPSA 水平两组无明显差异 (MD = -0.02, 95% CI [-0.08, 0.04], $P = 0.49$), (MD = 0.00, 95% CI [-0.01, 0.01], $P = 1.00$)。

KPS 评分: 共有 7 篇文献^[12,16-17,22-25]采用了 KPS 量表报告了体能状态变化情况。量表满分 100 分, KPS 评分增高 ≥ 10 分为改善; KPS 增高或下降 < 10 分为稳定; KPS 下降 ≥ 10 分为降低。中药注射液联合内分泌治疗的研究中有 4 篇文献^[12,17,23,25]采用 KPS 评分的以上评价标准, Meta 分析结果显示, 治疗组 KPS 评分改善率是对照组的 1.77 倍 (RR = 1.77, 95% CI [1.34, 2.35], $P < 0.0001$, $I^2 = 0\%$, 固定效应模型, 198 例); 而中药注射液联合化疗的 1 篇文献^[22]采用以上标准, 结果显示, 治疗组对 KPS 评分改善较对照组无明显差异 (RR = 2.43, 95% CI [0.99, 5.93], $P = 0.05$)。另外 2 篇文献^[16,24]分别采用了不同于以上的评价标准, 无法进行数据合并分析。

IPSS: 艾迪注射液^[15]联合内分泌较单纯内分泌治疗 IPSS 评分有所改善, 差异具有统计学意义 (MD = -2.2, 95% CI [-3.41, -0.99], $P = 0.0004$); 而肿节风注射液^[13]联合内分泌治疗较单纯内分泌治疗无统计学差异 (MD = -0.70, 95% CI [-3.09, -0.36], $P = 0.53$)。

血清睾酮: 2 项研究^[15,25]报告了治疗前后血清睾酮水平变化情况, 结果显示, 采用鸦胆子油乳注

射液^[23]联合内分泌治疗,观察3个月、6个月后血清睾酮变化水平较单纯内分泌治疗改善明显($MD = -0.80$, $95\% CI [-1.52, -0.08]$, $P = 0.03$), ($MD = -1.81$, $95\% CI [-2.06, -0.30]$, $P = 0.009$);艾迪注射液^[13]联合内分泌治疗血清睾酮水平较单纯内分泌治疗也有所改善($MD = -0.24$, $95\% CI [-0.41, -0.07]$, $P = 0.005$)。

PV: 2项研究^[13,18]报告了参芪扶正注射液联合内分泌治疗的PV变化情况,Meta分析结果显示,治疗组较对照组前列腺体积改善明显($MD = -5.73$, $95\% CI [-7.44, -4.02]$, $P < 0.00001$, $I^2 = 0\%$, 固定效应模型, 118例)。

疾病进展及MFR: 无纳入研究报告疾病进展及MFR的相关结果。

2.5 GRADE 系统推荐分级

基于GRADE系统进行证据质量等级分级的结果显示,结局指标的证据质量基本处于“低级”或“极低级”。

3 讨论

3.1 研究主要发现

根据ROB质量评价标准,纳入的14篇文献的研究质量较低。纳入文献均未报告生存情况的相关指标,未获得中药注射液对前列腺癌患者生存情况的疗效证据。1项研究提示,苦参注射液联合西医治疗对生活质量改善优于单纯西医治疗。8项研究报告了不良事件的发生情况,尚不能得出不良反应与使用中药注射液相关的结论,有2项研究分析不良事件可能与药物引起雄激素水平降低的药理作用有关^[24-25]。采用中药注射液联合化疗的3项研究中,参芪扶正注射液联合化疗组各项毒性反应发生不良事件的人数均较单纯化疗组少,苦参注射液联合化疗也较单纯化疗在白细胞减少的发生人数少。3项研究结果提示,鸦胆子油乳注射液联合内分泌治疗的PSA改善较单纯内分泌治疗明显,肿节风注射液联合内分泌治疗对照单纯内分泌治疗9个月、15个月后疗效更显著。4项研究采用KPS评分对体能状态进行评价,中药注射液联合内分泌治疗对KPS评分改善较单纯内分泌提高了1.77倍。艾迪注射液联合内分泌对照单纯内分泌治疗IPSS评分有所改善。鸦胆子油乳注射液、艾迪注射液联合内分泌治疗对血清睾酮水平变化较单纯内分泌治疗具有改善作用。2项研究报告了参芪扶正注射液

对前列腺体积具有改善意义。

3.2 本研究的局限性

纳入的14项研究均为国内研究者发表的中文文献,且大部分文献报告指标均为阳性结果,因此,研究结论可能存在发表偏倚;本研究根据检索策略对中英文数据库进行全面检索,但中药注射剂在日本、韩国等国家也有所应用,因此,可能会漏检非英语撰写的相关文献,导致纳入文献不够全面;纳入研究均未报到前列腺癌生存情况,而它又是评估疗效的一项重要指标,因此,可能会影响对中药注射液的疗效评价;纳入的研究样本量均比较小,治疗周期较短,研究质量较低,也可能会影响结论的可靠性。

3.3 本研究与既往研究的异同点

有1项研究^[29]对鸦胆子注射液联合内分泌治疗中晚期前列腺癌的疗效和安全性进行评价,认为鸦胆子油乳注射液联合内分泌治疗疗效在以上几方面均优于单纯内分泌治疗,与本研究结果基本一致。有研究^[30-32]报告了苦参注射液治疗其他肿瘤的系统评价,研究结果显示,应用苦参注射液治疗其他肿瘤未见不良反应报告,并且对化疗药物引起的毒性反应具有一定的增效减毒作用,与本研究结果基本一致。相比以上研究,我们共纳入了14篇不同种类的中药注射剂治疗前列腺癌的随机对照试验,尽管研究质量较低,但中药注射剂作为一种辅助治疗前列腺癌的手段,可能对提高患者生活质量、协助西药提高临床疗效,同时对降低化疗药物不良反应具有一定作用。

3.4 对未来研究的提示

首先,研究方案需要根据临床试验的研究目的预先设定,以确保研究结果客观、真实,并且需要提前注册,以便规范研究实施过程,提供可靠的研究结论。其次,严格设计、实施并报告随机对照试验,如详细描述随机产生方法、随机隐藏等,对减少研究的选择偏倚具有重要作用。中药注射液本身实施盲法难度较大,在实施过程中可尽量采用客观指标以少主观因素引起的实施偏倚,并且应选择对疾病有重要影响的指标以及国际国内公认的评价量表和指标,使研究结果易于推广。此外,足够的样本量以及随访周期也是影响研究结论可靠性的重要因素。

3.5 对临床应用的提示

本研究提示,苦参注射液辅助西医治疗可能对

提高前列腺癌患者生存质量具有一定益处,对改善患者生理、心理以及社会生活等方面具有辅助作用^[3]。参芪扶正注射液协同化疗较单纯化疗在降低患者化疗毒性反应(肝肾功能损伤、白细胞减少、红细胞减少、恶心呕吐)具有一定潜在作用;而苦参注射液可用于缓解白细胞减少。鸦胆子注射液联合内分泌治疗对 PSA 水平具有改善作用;肿节风注射液联合内分泌连续治疗 9 个月、15 个月后 PSA 水平较单纯内分泌才显示具有疗效差异,提示疗程是影响中药注射液疗效的重要因素。另外,中药注射液联合内分泌治疗对 KPS 评分改善率提示中药注射液可能对提高患者体能状态具有一定改善作用。本研究纳入患者平均年龄 61 岁,临床分期大部分为 C 期或 T3 期以上伴转移的患者,因此,上述结论较适用于中晚期前列腺癌患者。

本研究提示,中药注射液联合内分泌或化疗可能对改善前列腺癌患者生活质量、PSA 水平、KPS 评分、IPSS、血清睾酮、PV 具有一定作用,中药注射液协同化疗对改善化疗毒性反应可能具有潜在作用。但鉴于纳入研究质量不高,无法得出确切结论,有待于进一步开展高质量的研究加以证实。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30. doi: 10.3322/caac.21332.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADDE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] 王硕, 刘杰, 林洪生. 中医药在癌症治疗中的作用 [J]. 环球中医药, 2013, 6(1): 31-35.
- [4] SUN YY, JIA YJ, CHEN J, et al. Research progress of traditional Chinese medicine treatment of prostate cancer mechanism [J]. J Practice TCIM, 2013, 27(9): 90-93.
- [5] 袁斐, 白钢钢, 苗筠杰. 中药逆转肿瘤细胞多药耐药的研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(6): 857-863.
- [6] 江冬梅, 王凤玮. 中药改善恶性肿瘤患者生活质量研究进展 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015, 21(6): 638-639.
- [7] 贾玉森, 陈小均, 张志杰. 中医药治疗前列腺癌的临床研究概况 [J]. 中医杂志, 2012, 53(24): 2142-2146.
- [8] 刘震, 侯幸赞, 陶霞. 某院 2012 年至 2014 年中药注射剂应用分析 [J]. 中国药业, 2015, 24(24): 164-166.
- [9] 赖云锋, 陆金健, 陈修平, 等. 基于市场状况的抗肿瘤中药注射剂分析 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2012, 14(5): 1958-1962.
- [10] 彭燕, 宋金春, 刘环香. 2008—2010 年我院抗肿瘤中药注射液应用分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(8): 708-710.
- [11] HIGGINS J, GREEN S. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions [M/OL]. (2011-3-1) [2016-4-4]. <http://handbook.cochrane.org/>
- [12] 尹绢, 寇光, 邱元芝, 等. 参芪扶正注射液联合内分泌药物治疗老年前列腺癌的疗效观察 [J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(1): 109-110.
- [13] 杨邵波. 参芪注射液合雄激素阻断治疗前列腺癌 40 例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(9): 60-61.
- [14] 李军, 张强, 郭斌, 等. 全雄激素阻断联合复方苦参注射液治疗前列腺癌骨转移的疗效观察 [J]. 甘肃医药, 2015, 34(8): 585-587.
- [15] 顾坚毅, 赵建华, 葛旻垚, 等. 艾迪注射液联合全雄激素阻断治疗中晚期前列腺癌的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(27): 2983-2985.
- [16] 胡克邦. 复方苦参注射液配合内分泌疗法治疗中晚期前列腺癌骨转移的疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(10): 2174-2175.
- [17] 张晓伟, 张建利. 复方苦参注射液联合氟他胺治疗晚期前列腺癌的临床观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(8): 902-903.
- [18] 尤升杰. 雄激素阻断联合参芪扶正注射液治疗老年前列腺癌的临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2013, 20(6): 647-648.
- [19] 黄智峰, 赖海标, 曾晔, 等. 肿节风注射液对中晚期前列腺癌 26 例 PSA、FPSA 的影响 [J]. 中医研究, 2006, 19(11): 25-26.
- [20] 土锐. 复方苦参注射液治疗晚期前列腺癌的临床研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2015.
- [21] 杨宏, 秦扬, 胡礼炳. 参芪扶正注射液联合化疗治疗前列腺癌疗效观察 [J]. 陕西中医, 2014, 35(11): 1525-1526.
- [22] 刘长万, 舒畅. 鸦胆子油注射液联合多西紫杉醇治疗激素抵抗性前列腺癌 30 例临床观察 [J]. 咸宁学院学报(医学版), 2011, 25(2): 126-127.
- [23] 张育军, 雒向宁. 鸦胆子油乳联合内分泌治疗中晚期前列腺癌 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(12): 1464-1465.
- [24] 陈军, 林国兵, 鲍小招, 等. 鸦胆子油乳联合去雄药物治疗晚期前列腺癌 29 例 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(8): 621-623.
- [25] 杨兴华, 陈娟, 方明治. 鸦胆子油乳联合曲普瑞林治疗晚期前列腺癌临床疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(1): 122-124.
- [26] 代睿欣, 吕立国, 白遵光, 等. 温阳益气法对晚期前列腺癌免疫水平的影响 [J]. 山西中医学院学报, 2013, 14

- (4): 30-32.
- [7] 张晓伟. 复方苦参注射液联合多西他赛治疗激素难治性前列腺癌的临床观察 [J]. 中国医药导刊, 2013, 15(3): 501.
- [8] 佚名. 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准) [J]. 癌症, 1992, 11(3): 254.
- [9] 石芳毓, 李金龙, 张明霞, 等. 鸦胆子油乳联合内分泌治疗中晚期前列腺癌有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国药物评价, 2014, 31(5): 289-294, 299.
- [10] 苏瑞, 李玲, 徐宏彬, 等. 复方苦参注射液辅助放化疗治疗肿瘤的疗效与安全性的系统评价 [J]. 中国药房, 2013, 24(44): 4154-4162.
- [11] 马金丽, 吴涛, 陆明. 复方苦参注射液联合化疗治疗晚期结直肠癌效果的系统评价 [J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(3): 425-431.
- [12] 黄奕雪, 郭玉明, 桑秀秀, 等. 复方苦参注射液治疗癌性疼痛的系统评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(2): 172-179.
- [13] 方积乾, 万崇华, 史明丽, 等. 生存质量研究概况与测定量表 [J]. 现代康复, 2000, 4(8): 1123-1126, 1133.

Systematic Review of Randomized Controlled Trials for Adjuvant Therapy of Prostate Cancer with Chinese Medicine Injection

YU Meili¹, WANG Liqiong¹, XU Hao², LIU Jianping¹, CAO Huijuan¹

(1. Center for Evidence Based Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of adjuvant therapy of prostate cancer with Chinese medicine injection. **Methods** Literature in CNKI, SinoMed, China science and technology journal database of Chongqing VIP Information Co., Ltd. (VIP), Wangfang Data, PubMed, Cochrane Library and Clinical Trials was retrieved up to Jan. 31st, 2016. The risk of bias of the literature screened was assessed through Cochrane Criteria, and the meta-analysis was conducted by RevMan 5.3 software. **Results** There were 14 RCTs eventually selected, including 804 patients totally. *Kushen Injection* (苦参注射液) combined with western medicine improved the quality of life significantly better than western medicine alone ($P < 0.0001$). In each grade of National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), the number of patients with adverse reactions was smaller if they were treated by *Shenqi Fuzheng Injection* (参芪扶正注射液) combined with chemotherapy instead of chemotherapy alone ($P < 0.05$). The *Kushen Injection* could ameliorate leukopenia ($P < 0.05$). *Yadanzi Injection* (鸦胆子注射液) or *Zhongjiefeng Injection* (肿节风注射液) combined with endocrine therapy showed significant difference in reducing the level of prostate specific antigen (PSA) ($P < 0.0001$). Meta-analysis showed that Chinese medicine injection combined with endocrine therapy could improve Karnofsky Score 1.77 times compared with endocrine therapy alone (RR = 1.77, 95% CI [1.34, 2.35], $I^2 = 0\%$, 4 studies involved). *Shenqi Fuzheng Injection* combined with endocrine therapy could reduce the prostate volume (PV) more significantly than endocrine therapy alone (MD = -5.73, 95% CI [-7.44, -4.02], 2 studies involved). **Conclusion** As an adjuvant therapy, Chinese medicine injection could improve the quality of life of patients with prostate cancer and reduce PSA level, Karnofsky Score, international prostate symptom score (IPSS), the level of serum testosterone and PV. It may also reduce the adverse effects. But these evidences are of low-quality till now, and more supportive studies of high-quality are expected.

Keywords Chinese medicine injection; prostate cancer; systematic review; randomized controlled trial

(收稿日期: 2016-04-07; 修回日期: 2016-07-07)

编辑: 柴倩云

欢迎访问《中医杂志》微信小店

为了方便读者购买《中医杂志》期刊、光盘、合订本, 我们的微信小店上线了。手机操作即可查询、购买。

请扫描二维码直接访问《中医杂志》官方微信小店。

