

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2015.11.009

方法学与临床评价

西黄丸联合化疗治疗恶性肿瘤疗效的 Meta 分析

郭杨志¹, 冯兴中^{1*}, 杜娟², 郭伟³, 李国菁¹

(1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院/北京市中西医结合肿瘤研究所, 北京市海淀区羊坊店铁医路 10 号, 100038; 2. 北京市昌平区中西医结合医院; 3. 内蒙古自治区乌海市蒙中医院)

摘要 目的 通过 Meta 分析评价西黄丸联合化疗治疗恶性肿瘤的临床疗效。方法 检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、万方数据知识服务平台、Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase 数据库, 检索日期截至 2014 年 9 月。纳入使用西黄丸联合化疗与单纯化疗对照治疗恶性肿瘤的随机对照试验研究, 使用统一资料提取表提取患者一般资料、干预措施、观察指标等信息, 采用 Cochrane 协作网提供的偏倚风险评估工具对纳入研究进行方法学质量评价, 采用 Revman 5.3 软件对患者近期有效率、KPS 评分改善率进行 Meta 分析。结果 共纳入 9 项研究, 涉及 516 例患者, 均为中文文献, 文献质量偏低。Meta 分析结果显示, 与单纯化疗比较, 西黄丸联合化疗可提高恶性肿瘤患者近期有效率 [OR = 1.49, 95% CI (1.03, 2.15), Z = 2.13, P = 0.03, 9 篇文献] 以及 KPS 评分改善率 [OR = 2.71, 95% CI (1.47, 4.97), Z = 3.21, P = 0.001, 5 篇文献]。结论 西黄丸联合化疗与单纯化疗比较, 可能会提高恶性肿瘤治疗近期有效率, 并具有一定改善 KPS 评分的效果。

关键词 西黄丸; 恶性肿瘤; 化疗; Meta 分析

西黄丸由牛黄、麝香、醋制乳香、醋制没药组成, 为清代王洪绪祖传秘方, 载于《外科证治全生集》中, 具有清热解毒、和营消肿、软坚散结功效, 广泛用于治疗痈疽疔毒、瘰疬、流注、癌肿等疾病。西黄丸现代剂型被应用于乳腺癌、肝癌、胃癌、食道癌等恶性肿瘤的化疗辅助治疗。体外研究表明, 其可能通过抑制血管生成、抑制基质蛋白酶水平、干扰细胞周期、抑制细胞增殖及诱导细胞凋亡等途径发挥抗癌作用^[1]。但目前应用西黄丸辅助治疗癌症的临床报道存在病例个数较少、病例选择欠规范、随机分组不完备等问题, 导致西黄丸辅助治疗癌症的有效性缺乏可靠依据, 给该药的临床应用造成一定困扰。本研究通过检索公开发表的西黄丸辅助治疗癌症的临床研究文献, 利用 Meta 分析对西黄丸辅助治疗癌症的效果进行系统评价, 整理使用西黄丸辅助治疗癌症的疾病类型、化疗方案、疗效指标、副作用等, 为临床医生使用西黄丸辅助治疗癌症提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

研究类型: 使用西黄丸联合化疗治疗恶性肿瘤的随机对照试验 (RCT); 研究对象: 经组织学或病理学明确诊断为癌症或恶性肿瘤的患者, 不限定具体疾病类型, 研究对象不限病程、年龄、性别; 干预措施: 治疗组为西黄丸联合化疗, 对照组为单纯化疗, 如有化疗外的基础治疗方案, 则要求两组相同; 评价指标: 包括世界卫生组织推荐的实体瘤近期疗效评价^[2]及一般状况分级标准, 一般状况分级标准采用 Karnofsky (KPS) 评分^[3]进行, KPS 评分分为改善 (治疗后 KPS 评分增加 10 分以上)、稳定 (治疗后 KPS 评分变化于 10 分以内) 及下降 (治疗后 KPS 评分降低 10 分以下), 改善病例占可评价病例的百分率为改善率。

1.2 排除标准

综述、动物实验、个案报道等非病例对照或队列研究; 病例资料不完整或没有对照组的研究。

* 通讯作者: guoyangzhi@126.com

1.3 检索方法

计算机检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、万方数据知识服务平台、The Cochrane library、PubMed、EMbase 电子数据库。中文检索词为:“西黄丸”“犀黄丸”“癌”“瘤”,英文检索词为“xihuang”“xihuang pill”。根据不同数据库特点采取相应主题词与自由词相结合的方式进行检索,检索日期截止至 2014 年 9 月。文献检索无语种限制,手工检索相关文献及纳入文献的参考文献。

1.4 文献筛选及提取

每篇文献的筛选及提取均由两名研究人员独立完成,如意见不一致,双方讨论解决,必要时由第三者仲裁。首先根据检出的引文信息排除明显不合格文献,再对可能合格文献全文阅读以确定是否纳入研究,最后针对文献中的不确定信息,采用电子邮件或电话方式询问作者。采用统一的资料提取表提取文献信息,内容包括文献题目、第一作者、发表时间、恶性肿瘤疾病类型、诊断标准,治疗组和对照组使用的药物名称、剂量及疗程,疗效指标及判断标准等。

1.5 纳入研究的质量评价

采用 Cochrane 协作网推荐的“偏倚风险评估工具”进行偏倚风险评估^[5],内容包括:随机方法是否正确;是否做到隐蔽分组、方法是否正确;是否采用盲法;有无失访或退出,如有失访或退出时原因是否描述清楚,是否采用意向性分析法;是否选择性报告研究结果;是否存在其他潜在偏倚。每条标准根据研究具体情况以“是”“否”或“不清楚”进行评价。

1.6 统计学分析

采用 Cochrane 协作网免费提供的 Revman 5.3 软件进行统计分析。对纳入研究采用 χ^2 检验分析统计学异质性,对无明显异质性亚组 ($P > 0.10$, $I^2 \leq 50\%$) 采用固定效应模型进行 Meta 分析;对异质性明显亚组 ($P \leq 0.10$, $I^2 > 50\%$)^[6] 分析异质性原因,确定无明显临床异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析,若研究间存在明显临床异质性则不进行效应量合并,只进行描述性分析。计数资料采用相对危险度 (OR) 作为疗效效应量,计量资料采用均数差 (MD) 作为疗效效应量,均计算 95% 置信区间 (CI) 并作森林图及漏斗图。使用 Stata 10.0 软件 (Stata 公司),对 OR 值使用 Peter's 加权线性回归法检验发表偏倚;对于 MD 值

使用 Egger's 线性回归法检验发表偏倚^[6]。

2 结果

2.1 文献检索结果

共获得中文文献 309 篇,英文文献 12 篇。排除重复文献 173 篇,共得到文献 148 篇;经摘要阅读排除动物细胞实验、综述、非随机对照研究及与研究内容明显不相关文献 132 篇,剩余文献 16 篇;全文阅读后再次排除干预措施、测量指标、评价标准等不符合纳入标准的临床试验文献 7 篇,最终纳入文献 9 篇^[5-13],全部为中文文献。

2.2 纳入研究文献特征

9 项研究均在中国大陆进行,涉及恶性肿瘤患者 516 例,涉及病种包括乳腺癌、非霍奇金淋巴瘤、肺癌、肝癌、结直肠癌、胰腺癌、食管癌等。所有文献均使用实体瘤近期疗效评价标准^[14]治疗有效率,6 篇文献评价了 KPS 评分改善率或稳定率,2 篇文献^[9,13]使用 Burris 制定的临床受益反应标准 (CBR)^[14]对疼痛、KPS 评分及体重改变进行评估,1 篇文献^[12]采用更严格的 KPS 评定标准 (KPS 评分增加 > 20 分为有效),1 篇文献^[5]报道了 KPS 平均分。纳入文献一般情况见表 1。

2.3 纳入研究的方法学质量评价

9 篇文献中有 4 篇提及采用随机数字表法分组^[5,8,10-11],其余文献仅提及随机字样而未具体描述采用的随机方法。所有文献均未提及随机分配方案的隐藏。3 篇文献明确描述未使用盲法^[10-11,13],其余文献未提及。2 篇文献报道了受试者远期随访的病例脱落情况^[9,13],但均对近期疗效无影响。所有文献均完整报道了所用方法中的测量结果,均说明基线资料具有可比性。

2.4 西黄丸联合化疗治疗恶性肿瘤疗效的 Meta 分析

2.4.1 近期有效率 9 篇文献均报道了两组患者的近期有效率。各研究结果间具有较好的同质性 ($\chi^2 = 2.20$, $P = 0.97$, $I^2 = 0\%$),使用固定效应模型进行 Meta 分析。表 2 示,与单纯化疗比较,西黄丸联合化疗可提高恶性肿瘤治疗的近期有效率,两组差异有统计学意义 ($Z = 2.13$, $P = 0.03$)。对 9 篇文献进行漏斗图分析,结果 Peter's 检验 $P = 0.0224$,可见图形大致对称,具体见图 1。

2.4.2 KPS 评分改善率 5 篇文献报道了两组患者的 KPS 评分改善率^[6-8,10-11]。各研究结果间具有较好的同质性 ($\chi^2 = 1.78$, $P = 0.78$, $I^2 = 0\%$),使用固定效应模型进行 Meta 分析。表 3 示,与单

表 1 西黄丸联合化疗治疗恶性肿瘤 Meta 分析纳入文献研究特征

纳入文献	病种	干预措施		例数		有效例数		KPS 评分改善例数	
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
洪, 2014 ^[3]	中晚期乳腺癌	西黄丸 + 紫杉醇 + 表柔比星 + 环磷酰胺	紫杉醇 + 表柔比星 + 环磷酰胺	42	42	10	8		
王, 2012 ^[3]	非霍奇金淋巴瘤	西黄丸 + 环磷酰胺 + 表阿霉素 + 长春新碱 + 泼尼松	环磷酰胺 + 表阿霉素 + 长春新碱 + 泼尼松	30	30	16	13	10	7
王, 2012 ^[3]	肺癌、肝癌、结直肠癌	西黄丸 + 卡铂/顺铂 + 吉西他滨/长春瑞滨/替尼泊苷	卡铂/顺铂 + 吉西他滨/长春瑞滨/替尼泊苷	26	28	14	11	14	9
张, 2010 ^[3]	中晚期胰腺癌	西黄丸 + 吉西他滨	吉西他滨	16	16	8	3	5	1
刘, 2010 ^[3]	中晚期原发性肝癌	西黄丸 + 顺铂	顺铂	40	40	17	14	17	14
程, 2010 ^[14]	晚期食管癌	西黄丸 + 奈达铂 + 氟尿嘧啶 + 甲酰四氢叶酸钙	奈达铂 + 氟尿嘧啶 + 甲酰四氢叶酸钙	18	17	9	8	7	3
朱, 2009 ^[11]	晚期胰腺癌	西黄丸 + 吉西他滨 + 氟尿嘧啶	吉西他滨 + 氟尿嘧啶	17	14	3	2	12	5
贾, 2009 ^[13]	乳腺癌骨转移癌	西黄丸 + 唑来磷酸注射液	唑来磷酸注射液	40	40	25	22	32	36
郭, 2008 ^[13]	中晚期非小细胞肺癌	西黄丸 + 长春瑞滨	长春瑞滨	30	30	12	10	14	12

纯化疗比较, 西黄丸联合化疗可提高恶性肿瘤治疗后的 KPS 评分, 两组差异有统计学意义 ($Z = 3.21$, $P = 0.001$)。

表 2 西黄丸联合化疗治疗恶性肿瘤近期有效率 Meta 分析

比较药物	研究数	治疗组 (n/N)	对照组 (n/N)	OR [95% CI]	P 值
西黄丸联合化疗与化疗	9	114/259	91/257	1.49 [1.03, 2.15]	0.03

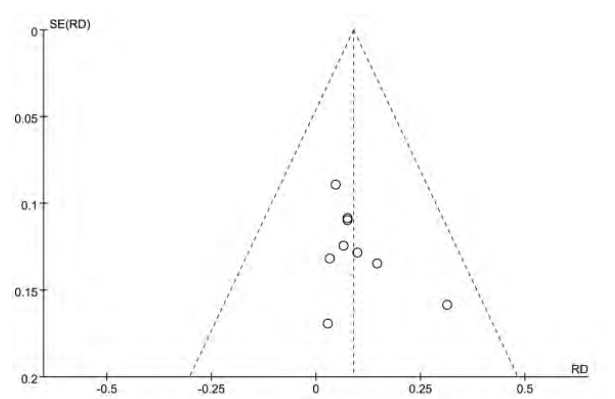


图 1 西黄丸联合化疗治疗恶性肿瘤 Meta 分析近期有效率漏斗图

表 3 西黄丸联合化疗治疗恶性肿瘤 KPS 评分改善率 Meta 分析

比较药物	研究数	治疗组 (n/N)	对照组 (n/N)	OR [95% CI]	P 值
西黄丸联合化疗与化疗	5	48/107	25/105	2.71 [1.47, 4.97]	0.001

3 讨论

在我国肿瘤治疗的一线工作中, 采用中成药结

合化疗干预肿瘤进展是较为常见的治疗策略。本次 Meta 分析提示, 与单独化疗比较, 西黄丸联合化疗能够提高恶性肿瘤患者近期有效率, 并在提高 KPS 评分、改善患者生活质量方面具有一定优势。国内学者从细胞研究、动物实验、病例观察等多个方面探讨了西黄丸治疗癌症的效果^[5-17], 并从基础医学角度较深入地探讨了西黄丸抗癌的作用机制。在不良反应方面, 本研究纳入的 6 篇文献报道了包括骨髓抑制、胃肠道反应、白细胞及血小板减少等^[5, 7-8, 10-13], 这些不良反应是由于化疗本身所致, 还是西黄丸导致, 亦或二者兼有, 根据现有研究结果尚不能定论。但这 6 项研究均未因联合应用西黄丸导致化疗中断, 说明联合应用西黄丸至少不会干预化疗的正常进行。综上, 临床上对于癌症化疗患者, 可以积极考虑联合应用西黄丸以提高近期有效率及改善患者生活质量。

本次 Meta 分析的局限性: 1) 本次研究纳入的 9 篇 RCT 普遍样本量较少, 缺乏多中心、大样本研究, 使得结果发生偏倚机会增加、误差增大; 2) 大部分研究在循证方法上存在随机分组方法论述不明确、随机分配方案隐藏不明及未使用盲法等不足, 导致文献质量普遍偏低; 3) 由于纳入文献少于 10 篇, 虽然经 *Peter's* 检验近期治疗有效率的漏斗图对称, 但仍不能排除发表偏移的存在, KPS 评分的发表偏移则由于文献数量更少而默认为存在^[18]; 4) 本研究纳入的 9 篇研究涉及肺癌、肝癌、胰腺癌、食道癌、结直肠癌等多种疾病, 而不同类型的癌症对化疗药物的反应有别, 故本研究结

论仅是从抗癌治疗的整体层面说明西黄丸联合化疗的可能优势,尚需更多针对同一类型癌症的高质量研究。以上诸多因素导致从现有证据出发,尚不能绝对肯定西黄丸联合化疗治疗恶性肿瘤的疗效优于单独化疗。

本次 Meta 分析提示,近年来随着循证医学的快速发展,运用 Meta 分析对多个 RCT 研究进行综合评价,已成为研究药物疗效、解决认识分歧乃至制定指南的重要方法。在 Revman 评价体系中,“随机”包括“随机序列产生”及“分配隐藏”,对未详细论述随机序列产生方法的文献,Cochrane 明确将其列为“不清楚”;对未进行分配隐藏的随机归类为假随机,这些都不是完整的随机。而合适的盲法则应包含致盲参与者(患者及医生)与盲法结果评价^[9]。这些因素不仅仅是高质量 RCT 研究的必备要素,更在一定程度上决定了研究的价值^[9]。但本次研究纳入的文献普遍质量偏低、RCT 设计仍存在较大循证方法学问题,说明中医临床工作者迫切 need 加强循证方法学训练,只有通过大量高质量的 RCT 研究,才能从根本上论证中药的临床作用与应用价值。

综上所述,西黄丸联合化疗对恶性肿瘤患者具有积极治疗意义,但由于纳入研究的局限性,仍需进行针对特定肿瘤类型的高质量、大样本、多中心、双盲 RCT 研究,以进一步比较西黄丸联合化疗与单纯化疗对肿瘤患者的收益。

参考文献

- [1] 孙晓霞,孟静岩,王威. 西黄丸治疗恶性肿瘤的基础与临床研究现状 [J]. 天津中医药,2013,30(1):60-63.
- [2] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2003:34-35.
- [3] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [Z/OL]. [2008-09-01]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/coc.10001/articles/375/CN-00871375/frame.html>.
- [4] 张天嵩. 漏斗图的绘制与不对称检验在 Stata 中的实现 [J]. 循证医学,2009,9(2):111-114.
- [5] 洪日,吴永强,吴越. 西黄丸辅助治疗中晚期乳腺癌的疗效观察 [J]. 中国中药杂志,2014,39(6):1120-1123.
- [6] 王留晏,李皓帆,俎青,等. 西黄丸配合 CHOP 化疗方案治疗非霍奇金淋巴瘤 60 例 [J]. 山东中医药大学学报,2012,36(4):313-315.
- [7] 王海燕,田菲. 西黄丸联合介入化疗治疗中晚期恶性肿瘤 26 例近期疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志,2012,33(3):27-28.
- [8] 张莹,贾英杰,孙一予,等. 西黄丸联合吉西他滨对中晚期胰腺癌临床受益的疗效分析 [J]. 中成药,2010,32(1):13-15.
- [9] 刘博,于硕,邢莉,等. 西黄丸联合介入化疗治疗中晚期原发性肝癌 80 例疗效分析 [J]. 中华中医药杂志,2010,25(6):947-948.
- [10] 程志强,朱文婷. 西黄丸联合化疗治疗晚期食管癌 18 例临床观察 [J]. 中华中医药杂志,2010,25(8):1302-1304.
- [11] 朱世杰,朱文婷,程志强. 西黄丸联合化疗治疗晚期胰腺癌 17 例临床观察 [C] // 西黄丸临床应用研究论文集,北京:中华中医药杂志,2009:102-104.
- [12] 贾文娟,田菲,邢秀玲,等. 西黄丸联合唑来磷酸注射液治疗乳腺癌骨转移瘤的临床研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化,2009,11(3):450-453.
- [13] 郭卉,田菲,贾文娟,等. 西黄丸联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 中国中医急症,2008,17(1):22-23.
- [14] Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with advanced pancreatic cancer randomized trial [J]. Clin Oncol,1997,15(6):2403-2413.
- [15] Pan G, Wang W, Wang L, et al. Anti-breast cancer effects and mechanisms of Xihuang pill on human breast cancer cell lines [J]. J Tradit Chin Med, 2013,33(6):770-778.
- [16] 杨伟,关硕,胡俊霞,等. 西黄丸挥发油抗肿瘤作用及其免疫学机制的实验研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化,2014,16(1):68-72.
- [17] 孙晓霞,孟静岩,王威,等. 西黄丸治疗恶性肿瘤的基础与临床研究现状 [J]. 天津中医药,2013,30(1):60-63.
- [18] Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, et al. The case of the misleading funnel plot [J]. BMJ,2006,333(7568):597-600.
- [19] Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials [J]. BMJ, 2001,323(7303):42-46.

Therapeutic Effect of *Xihuang Wan* (西黄丸) Combined with Chemotherapy on Cancer: A Meta-analysis

GUO Yangzhi¹, DU Juan², GUO Wei³, LI Guojing¹

(1. Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing Integrated Medicine Cancer Institute, Beijing, 100038; 2. Beijing Changping Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine; 3. The Mongolian Medicine & TCM Hospital of Wuhai, Inner Mongolia Autonomous Region)

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical effect of *Xihuang Wan* combined with chemotherapy treating cancer using Meta-analysis. **Methods** Review all published literature from Journal Full-Text Database of China National Knowledge Infrastructure, VIP Data, Wanfang Data, Cochrane library, PubMed and EMBASE up to September of 2014. Include study papers of randomized controlled trials of *Xihuang Wan* combined with chemotherapy and chemotherapy alone in treating cancer. Adopt same data extraction forms to record patients' general information, intervention and observation indexes. Use bias risk evaluation tool offered by Cochrane collaboration to do methodological quality assessment on included studies. Make meta-analysis of patients' short-term effective rate and improvement rate of Karnofsky performance status (KPS) scores with software Revman 5.3. **Results** Nine studies were included totally, 516 patients involved. Included papers were all in Chinese. Level of literature quality was a little low. Meta analysis results showed that compared with chemotherapy alone, patients' short-term effective rate [OR = 1.49, 95% CI (1.03, 2.15), Z = 2.13, P = 0.03, 9 papers] and improvement rate of KPS scores [OR = 2.71, 95% CI (1.47, 4.97), Z = 3.21, P = 0.001, 5 papers] were increased by treatment of *Xihuang Wan* combined with chemotherapy. **Conclusion** Compared with chemotherapy alone, *Xihuang Wan* combined with chemotherapy may increase short-term effective rate of cancer and be effective in improving KPS scores.

Keywords *Xihuang Wan*; cancer; chemotherapy; Meta-analysis

(收稿日期: 2014-11-20; 修回日期: 2015-01-08)

编辑: 崔京艳

第二届国际中医药临床研究新进展暨养生保健学术大会

由世界中医药学会联合会国际合作部、《世界中医药》杂志社联合主办的“第二届国际中医药临床研究新进展暨养生保健学术大会”拟于 2015 年 8 月 16 至 19 日在贵州省贵阳市举行。

1. 会议目的: 增进中医中药学术交流与合作, 促进学术水平, 提高中医现代化、国际化、标准化的进程, 促进人民身心健康, 为继承和发展中医药做贡献。

2. 会议形式: 专家演讲、大会交流、分组交流等。

3. 会议征文与研讨内容: (1) 发挥中医特色、继承老中医学学术经验的总结; (2) 中医药现代研究的新思路、新方法; (3) 中医、中西医结合临床研究和治疗的新经验、新成果; (4) 中医基础理论研究及探讨; (5) 临床应用成方及验方的治疗体会; (6) 中医食疗及药膳方法介绍及理论研究; (7) 中医养生方法及理论研究; (8) 临床应用推拿、按摩及其它理疗方法的经验; (9) 非药物康复治疗经验总结; (10) 中药新药的临床研究; (11) 中成药的合理应用; (12) 中西药合并应用的合理性和安全性; (13) 中药临床用药不良反应的分析与防范; (14) 创新药物研发规律与中药制剂创新战略; (15) 中药新药防治疑难病症; (16) 中药复方研究的思路、经验与模式; (17) 中药制剂工艺设计和质量标准化研究; (18) 中药制剂药物动力学与生物等效性的研究。

4. 征文要求: (1) 论文要求论点明确、论据充分、结构严密、层次分明、文字精炼, 具有科学性、创新性、实用性; (2) 征文经专家评审后, 录用文章将刊登在《世界中医药》杂志 2015 年增刊上 (第 1、第 2 作者分别授予国家继续教育学分), 并邀请参加会议, 参加会议者颁发证书并授予国家 II 类继续教育 10 学分。

5. 注册费用: 国内代表每位 1680 元 (含餐费、场地租用费、专家讲课费、会议资料、礼品、会议合影照片、参观交通费); 提前 2 个月交费者优惠 10%。

6. 投稿地址: 北京市朝阳区小营路 19 号财富嘉园 A 座 301 室世界中医药学会联合会国际合作部, 邮政编码: 100101。http://www.wfcm.org, 邮箱: 13901318403@139.com。电话: (010) 58239055; 传真: (010) 58239066, 手机: 13901318403。联系人: 王炳岐。

7. 会议日程: 2015 年 8 月 16 日报到, 2015 年 8 月 17 日至 18 日专题演讲、大会交流、参观考察, 2015 年 8 月 19 日中午 12 点前代表离会。