

• 方法学与临床评价 •

中西医结合治疗小细胞肺癌随机对照试验的系统评价

田 鑫¹ 周发祥^{2*} 王伟钢¹ 贾立群¹

(1. 中日友好医院, 北京市朝阳区樱花东街 2 号, 100029; 2. 河南中医学院)

* 通讯作者: 13803891962@139.com, 13803891962

[摘要] 目的 评价中西医结合治疗小细胞肺癌的疗效和安全性。方法 检索 Pubmed 数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库, 纳入中药联合化疗或放化疗治疗与单用化疗或放化疗治疗的随机对照试验为研究对象, 根据 Cochrane 协作网质量评价标准提取资料, 采用 Revman 5.0 软件进行资料分析, 结局的效应指标为近期疗效、生活质量、不良反应和生存率。结果 共纳入 24 篇研究 1845 例小细胞肺癌患者, 中西医结合治疗组 966 例, 西医对照组 879 例。17 项试验显示中西医结合治疗组近期疗效, 11 项试验显示中西医结合治疗组生活质量改善率, 5 项试验显示中西医结合治疗组患者 1、3、5 年生存率, 均高于西医对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 15 项试验显示中西医结合治疗组骨髓抑制发生率, 13 项试验显示中西医结合治疗组胃肠反应发生率, 均低于西医对照组 ($P < 0.01$)。结论 中西医结合治疗小细胞肺癌较单纯西医治疗显示出疗效更优的趋势, 并能减少不良反应、提高患者生存质量、延长生存期。鉴于纳入的研究质量较低, 有必要进行更多设计严谨的大样本、多中心试验。

[关键词] 小细胞肺癌; 中西医结合疗法; 随机对照试验; 系统评价; Meta 分析

Meta-Analysis of Integrative Therapy for Small Cell Lung Cancer

TIAN Xin¹, ZHOU Faxiang², WANG Weigang¹, JIA Liquan¹

(1. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029; 2. Henan University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of integrative therapy for small cell lung cancer (SCLC). **Methods**

The randomized controlled trials (RCTs) of integrative medicine combined with chemotherapy or radiotherapy-chemotherapy and chemotherapy or radiotherapy-chemotherapy alone were searched in Pubmed, VIP database, Chinese Biomedical Literature Database, China National Knowledge Internet and Wanfang database. The Cochrane Handbook Scale was used to extract the data. The RevMan5.0 Software was used to analyze the data. The outcome was evaluated according to short-term efficacy, quality of life (QOL), adverse reactions and survival rate. **Results** There were 24 RCTs and 1845 cases of SCLC in which 966 cases in the integrative medicine group and 879 cases in the western medicine control group included. The short-term efficacy in 17 RCTs, QOL improvement in 11 RCTs and 1-year, 3-year and 5-year survival rates in 5 RCTs in the integrative medicine group were significantly higher than those in the western medicine control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The incidence of bone marrow suppression in 15 RCTs and the incidence of gastrointestinal reactions in 13 RCTs in the integrative group was significantly lower than that in the western medicine control group ($P < 0.01$). **Conclusion** The efficacy of integrative medicine for SCLC is superior to western medicine alone with fewer adverse reactions, higher QOL and longer survival time. As the included studies were of low quality, more rigorously designed, large sample and multicenter trials are needed.

Keywords small cell lung cancer; integrative medicine; randomized controlled trial; system evaluation; meta-analysis

小细胞肺癌(SCLC)是恶性程度较高的肿瘤性疾病。目前化疗为主联合同步或序贯放疗是 SCLC 的首选治疗手段^[1], 但其严重的不良反应常使治疗方案难以进行。中西医结合治疗 SCLC 的临床报道普遍认为, 中药能通过补肺气、滋肺阴、清热解毒、化痰、祛瘀等作用, 发挥减毒增效的作用。本研究旨在通过系统评价方法对分散的报道进行客观评价, 以期提高研究结论的可靠性, 为临床中西医结合治疗 SCLC 提供证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

研究对象: 随机对照试验(RCT), 纳入试验要求 SCLC 诊断符合病理或细胞学诊断标准, 试验入组患者年龄、性别、病程和种族等不受限制; 干预措施: 中药联合化疗或放化疗方案与单用化疗或放化疗方案进行比较; 结局指标: 有效率[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)], 采用世界卫生组织(WHO)实体瘤的近期疗效标准, 生活质量评价(采用 KPS 评分

标准),不良反应(主要包括骨髓抑制及胃肠道反应等,按照WHO毒性反应分级标准分级),1、3、5年患者生存率。

1.2 文献排除标准

重复文献,包括题目重复与内容重复,仅取1篇;无全文或疗效评价不明确的文献。

1.3 检索策略

计算机检索维普资讯中文科技期刊数据库(VIP,1989年)、中国生物医学文献数据库(CBM,1990年)、中国期刊全文数据库(CNKI,1994年)、万方数据库(1990年)和PubMed(1960年)。检索日期截止于2012年11月30日。语种不限。中文检索词:肺癌,小细胞肺癌,中西医结合,中药,中医。英文检索词:lung cancer,small cell lung cancer,small cell carcinomas,medicine Chinese。根据不同资料库的特征进行主题词联合自由词、题名、关键词和全文的综合检索。

1.4 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究的方法学质量按照Cochrane Handbook 5.1 质量评价标准(www.cochrane-handbook.org)进行。评价内容包括随机方法、分配隐藏、盲法、治疗意向性分析及随访、选择性报道研究结果、其他偏倚来源6个方面。偏倚风险分为低度偏倚风险、风险未知和高度偏倚风险。

1.5 资料提取与分析方法

由2名评价员使用统一的资料提取表独立提取患者一般资料、干预措施、疗效判定指标、研究结果等资料,凡遇到不一致之处由第三方参与讨论解决。采用Cochrane协作网提供的Revman 5.0软件进行资料的统计分析。本研究结局指标均为计数资料二分类数据,采用优势比(odds ratio,OR)统计,95%可信区间(confidence interval,CI)。采用 I^2 对异质性进行定量分析,其显著性水平设定为50%,即 $I^2 \leq 50\%$ 采用固定效应模型(fixed effects model)分析, $I^2 > 50\%$ 时,提示研究结果间存在实质性的异质性,先分析异质性的可能来源,去除异质性,如异质性仍存在,则采用随机效应模型(random effect smodel)进行合并分析。采用倒漏斗图分析纳入研究的资料分布状态,判断是否存在发表性偏倚。

2 结果

2.1 检索结果

初检文献411篇,通过阅读题目与摘要,排除综述、重复发表、非临床类研究后筛选出合格文献140

篇;经过阅读全文进行筛选,共纳入24篇^[2-25],包括1845例患者,其中中西医结合治疗组966例,西医对照组879例。表1示,所有研究均采用随机平行对照研究设计,研究地点均在中国。纳入研究的主要结局指标包括近期疗效、骨髓抑制或胃肠反应等不良反应、生活质量以及1、3、5年生存率。

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

全部文献均提及随机对照,2篇文献^[2,11]使用随机数字表。所有报告无分配方案隐藏,也未报告使用盲法。5篇^[2,11,19-20,25]文献提到失访。1篇^[7]文献部分结局不完整。纳入文献都报道试验组与对照组基线具有可比性。24篇报道均为较低质量研究。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 近期疗效 以近期疗效(CR+PR)为效应指标的研究共17项^[2,4-9,11-12,14,16-18,21-24],中西医结合治疗组749例,西医对照组632例。纳入研究轻度异质性($P=0.24, I^2=18\%$),采用固定效应模型,合并效应OR为1.86,95%CI[1.46,2.37], $Z=5.04$,差异有统计学意义($P<0.01$),提示中西医结合治疗组近期疗效优于西医对照组。

2.3.2 不良反应 纳入研究报道不良反应的研究共20项,包括骨髓抑制、胃肠反应、肝肾功能损害、脱发等。有15项研究^[2-5,8-12,17,19-20,22,24-25]可以对骨髓抑制作用进行合并分析,中西医结合治疗组601例,西医对照组570例。纳入研究轻度异质性($P=0.22, I^2=21\%$),用固定效应模型,合并效应值OR为0.40,95%CI[0.31,0.51], $Z=7.17$,差异有统计学意义($P<0.01$),提示中西医结合治疗组骨髓抑制发生率低于西医对照组。有12项研究^[2-3,10-12,14,17-21,25]可以对胃肠反应进行合并分析,中西医结合治疗组557例,西医对照组529例。纳入研究无异质性($P=0.49, I^2=0$),采用固定效应模型,合并效应值OR为0.46,95%CI[0.35,0.61], $Z=5.46$,差异有统计学意义($P<0.01$),提示中西医结合治疗组胃肠反应发生率低于西医对照组。

2.3.3 生活质量 以生活质量为效应指标的研究11项^[2-5,7,11,16,21-24],中西医结合治疗组502例,西医对照组452例。纳入研究无异质性($P=0.38, I^2=7\%$),采用固定效应模型,合并效应值OR为3.34,95%CI[2.45,4.56], $Z=7.60$,差异有统计学意义($P<0.01$),提示中西医结合治疗组生活质量优于西医对照组。

表 1 纳入研究文献特征

纳入文献	样本量	诊断标准	干预措施	对照措施	疗程	随访(周)(年)	结局指标
Sun BJ 2008 ^[2]	166	病理组织学或/和病理细胞学	益气清肺胶囊联合 COEP 方案	COEP 方案	9	3	近期疗效, 中医证候疗效, 生活质量, 1 年及 3 年远期疗效
Xu HJ 2010 ^[3]	88	病理学和(或)细胞学确诊	参芪扶正注射液联合 EP 方案	EP 方案	6		近期疗效, 生活质量, 不良反应
Wang SZ 2009 ^[4]	74	病理学和(或)细胞学	参芪扶正注射液联合 EP 方案或 CE 方案	EP 方案或 CE 方案	6		近期疗效, 生活质量, 中医证候疗效, 不良反应, 免疫功能
Lu QG 2011 ^[5]	62	病理学和(或)细胞学	参芪扶正注射液联合 EP 方案	EP 方案	6		近期疗效, 生活质量, 临床症状, 不良反应, 免疫功能
Zhao ZH 2011 ^[6]	58	未报道	参一胶囊联合 EP 方案或 CE 方案化疗, 及三维适形放疗	EP 方案或 CE 方案化疗, 及三维适形放疗	12		近期疗效, 中位生存期, 不良反应
Shao YY 1999 ^[7]	140	X 线胸部摄片和/或 CT 扫描并经纤支镜或活组织检查证实	肺清胶囊联合 COEP 方案	COEP 方案	8	3	近期疗效, 中医证候疗效, 1、2、3 年生存率, 安全性观察
Liu TF 2011 ^[8]	48	病理学、组织学或细胞学检查	复方苦参注射液联合 EP 方案	EP 方案	6		近期疗效, 不良反应, 生活质量
Cao K 2010 ^[9]	43	病理学	复方皂矾丸联合 CE 方案	CE 方案	2		骨髓抑制
Zhao CL 2009 ^[10]	82	胸片及 CT 诊断并经病理或细胞学证实	中药辨证方剂联合 CE 方案与 CAP 方案交替	CE 方案与 CAP 方案交替	6		近期疗效, 不良反应
Zhao YQ 2004 ^[11]	126	病理组织学或细胞学	清肺胶囊联合 EP 方案	EP 方案	9	5	近期疗效, 中医证候疗效, 生活质量, 不良反应, 1、3、5 年生存率
Wang LQ 2007 ^[12]	64	病理检查	康复新液联合 EP 方案	EP 方案	8		生活质量, 不良反应
Li HY 2001 ^[13]	98	病理学	培本益金汤联合 CAE 方案	CAE 方案	6—12		近期疗效, 完成化疗疗程数
Liu XJ 2011 ^[14]	40	病理学	小半夏汤联合 EP 方案	EP 方案	1		胃肠道不良反应
Zhao ZX 2011 ^[15]	74	病理学	平消胶囊联合 EP 方案化疗及同步放疗	EP 方案化疗及同步放疗	90d		近期疗效, 不良反应
Shi LC 2008 ^[16]	62	病理学或细胞学	康艾注射液联合 CBP+VP-16 方案	CBP+VP-16 方案	9		近期疗效, 生活质量, 不良反应
Duan JC 2006 ^[17]	96	病理或细胞学	中药辨证汤剂联合 CE 方案与 CAP 方案交替	CE 方案与 CAP 方案交替	6		近期疗效, 不良反应
Lu Y 2010 ^[18]	60	病理或细胞学	参苓白术散煎剂联合 EP 方案	EP 方案	3		不良反应
Ran WH 2011 ^[19]	88	病理学及细胞学检查	喜丹汤联合 EP 方案化疗和/或胸部放疗及转移部位姑息性放疗	EP 方案化疗和/或胸部放疗及转移部位姑息性放疗	12	5.2	中位生存期及 1、2、3、5 年生存率, 不良反应
Wang H 2012 ^[20]	70	病理学或细胞学检查	喜丹汤联合 EP 方案化疗和局部放疗	EP 方案化疗和局部放疗	12	5.2	中位生存期及 1、2、3、5 年生存率, 不良反应
Ding LM 2006 ^[21]	62	病理学或细胞学检查	复方苦参注射液联合 CE 方案	CE 方案	8—16		近期疗效, 生活质量, 不良反应
Dong XF 2012 ^[22]	30	经影像学及病理学确诊	复方苦参注射液联合 EP 方案	EP 方案	6		近期疗效, 不良反应, 止痛效果
Li Y 2009 ^[23]	80	病理学或细胞学检查	参一胶囊联合 EP 方案	EP 方案	6		近期疗效, 不良反应, 生活质量
Lin MX 2011 ^[24]	64	病理学或组织细胞学检查	复方苦参注射液联合 CE 方案	CE 方案	6		近期疗效, 生活质量, 不良反应
Ran WH 2010 ^[25]	70	病理学及细胞学检查	喜丹汤联合 EP 方案化疗和局部放疗	EP 方案化疗和局部放疗	12	5.2	中位生存期及 1、2、3、5 年生存率, 不良反应

注: COEP 方案: 环磷酰胺+长春新碱+依托泊苷+地塞米松; EP 方案: 依托泊苷+顺铂; CE: 依托泊苷+卡铂; CAP 方案: 环磷酰胺+阿霉素+顺铂; CAE 方案: 环磷酰胺+阿霉素+依托泊苷; CBP+VP-16 方案: 卡铂+叶乙苷

2.3.4 患者生存率 5 篇试验^[2,11,19-20,25]报道了 1 年、3 年、5 年生存率结果, 异质性检验分别为: $P=0.72, I^2=0; P=0.72, I^2=0; P=0.93, I^2=0$, 均采

用固定效应模型, 合并效应值分别为: OR 为 1.56, 95%CI[1.08, 2.25], $Z=2.39 (P<0.05)$; OR 为 2.59, 95%CI[1.51, 4.45], $Z=3.46 (P<0.01)$; OR

为 2.45, 95%CI[1.24, 4.84], $Z=2.59$ ($P<0.05$)。差异均有统计学意义,提示中西医结合治疗组与西医对照组比较,能延长患者的生存时间。

2.4 倒漏斗图分析

对纳入研究的近期疗效进行了漏斗图分析,图1示,漏斗图不对称,提示可能存在发表性偏倚。

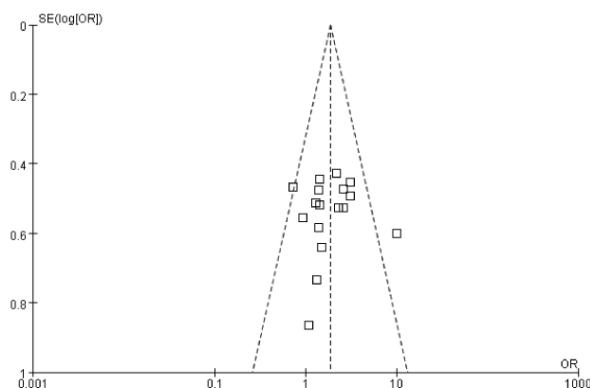


图1 中西医结合治疗 SCLC 近期疗效倒漏斗图分析

3 讨论

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,其生物学行为个体差异较大^[26]。SCLC 以分化程度低、生长速度快、远处转移早为特点。强化化疗通常会比常规剂量化疗疗效好,同时也会使患者出现更多的不良反应。本研究在遵循 Cochrane 系统评价原则下,采用了 Meta 分析方法对中西医结合治疗 SCLC 的疗效进行了综合分析,结果显示,中西医结合疗法在提高近期疗效、减轻放化疗不良反应、提高患者生存质量、延长生存期方面比单用放化疗组存在优势。

本研究的局限性:①异质性:由于纳入试验在病例来源、研究地点、研究设计、入选标准、样本量、干预措施等方面不同,各研究之间存在轻度变异;②偏倚:本研究中仅 2 个试验描述了具体随机方法,所有试验均未描述分配隐藏、均未使用双盲,造成系统评价结果存在选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚的可能;同时纳入研究近期疗效倒漏斗图显示不对称分布,提示有发表性偏倚的可能性。

对未来研究的建议:①选择有临床指导意义的测量指标:SCLC 极易局部复发、远处转移,尤其脑转移是 SCLC 治疗失败的主要原因。是否给予预防性脑照射的治疗措施目前也在争议中,给临床造成了困惑。中西医结合治疗 SCLC 的临床研究如果能以脑转移发生率作为测量指标之一,制定规范的临床研究设计方案,其研究结果或许能对预防 SCLC 脑转移提供有力的帮助。②辨证论治:SCLC 病机错综复杂,以虚为本,病机为瘀痰毒阻络,治疗应随

证择法、综合施治^[27]。由于中成药使用简便,目前许多口服或静脉制剂已在临床上广泛应用,如艾迪注射液、参芪扶正注射液、参一胶囊、复方苦参注射液、康艾注射液、鸦胆子乳注射液等。本研究纳入文献大部分也为此类报道。目前肺癌强调多学科综合治疗,中医药在带瘤生存、提高生活质量方面逐渐受到重视^[28]。需要思考的是,辨证施治是中医的特色,采用中医药辨证论治,对增强化疗疗效、减轻化疗毒副作用、提高生存质量、延长生存期有很重要的作用^[29]。临床如何将辨证治疗发挥更大的作用,值得进一步探索。

综上所述,中西医结合治疗 SCLC 可优势互补,是一种有希望的治疗选择。但由于纳入试验质量较低、样本量也较少,为了获得更全面、客观的结论,尚需进行更多设计严谨、方法可靠、质量较高的随机双盲对照试验。

参考文献

- [1]刘杰,林洪生. 中医治疗老年肺癌的思路与方法[J]. 中医杂志, 2011, 52(2): 104-105.
- [2]孙保军,邵静. COEP 方案联合益气清肺胶囊治疗小细胞肺癌 84 例[J]. 河南中医, 2008, 28(10): 42-43.
- [3]徐鸿洁,魏大军. 参芪扶正注射液联合 EP 方案治疗小细胞肺癌早期疗效的临床观察[J]. 中国民康医学, 2010, 22(24): 3126, 3128.
- [4]王淑珍. 参芪扶正注射液联合化疗治疗老年小细胞肺癌 74 例临床观察[J]. 中国中医急症, 2009, 18(8): 1231, 1248.
- [5]陆启光,姚扬伟. 参芪扶正注射液配合 EP 方案治疗老年晚期小细胞肺癌 33 例[J]. 江西中医药, 2011, 42(6): 44-45.
- [6]赵增虎,丁瑞亮,宁宇. 参一胶囊联合放化疗治疗局限期小细胞肺癌临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(18): 2269-2270.
- [7]邵玉英. 肺清胶囊合并 COEP 方案治疗小细胞肺癌的临床观察[J]. 河南中医药学刊, 1999, 14(2): 29-30.
- [8]刘太锋,陈香梅,王艳艳. 复方苦参注射液联合化疗治疗晚期小细胞肺癌的观察[J]. 黑龙江医药, 2011, 24(3): 448-449.
- [9]曹科,张印,冯宇,等. 复方皂矾丸防治小细胞肺癌化疗骨髓抑制临床观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(4): 600-601, 641.
- [10]赵翠兰,李冉冉,徐妮. 中西医结合治疗小细胞肺癌 82 例[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2009, 17(3): 49.
- [11]赵艳秋,吴慧娟,邵梦杨. EP 方案联合清肺胶囊小细胞肺癌[J]. 中国医学论坛, 2004, 25(15): 13-15.
- [12]王乐强,谭薇,刘婷. 中药康复新液在小细胞肺癌患者化疗中的作用[J]. 潍坊医学院学报, 2007, 29(3): 246-

247.

- [13]李洪毓,郑爱民.中西医结合治疗小细胞肺癌49例疗效观察[J].山东医药,2001,41(18):49-50.
- [14]刘现军.小半夏汤预防恶性肿瘤患者化疗胃肠道反应临床观察[J].按摩与康复医学(中旬刊),2011,2(10):195.
- [15]张忠新,王传亭,孙红,等.平消胶囊对放射性肺炎的防治[J].现代肿瘤医学,2011,19(5):916-918.
- [16]石留成.康艾注射液联合化疗小细胞肺癌的疗效评价[J].山西医药杂志(下半月版),2008,37(10):887-888.
- [17]段金城.中西医结合治疗小细胞肺癌[J].肿瘤防治研究,2006,33(8):620.
- [18]卢义,肖宏宇.参苓白术散煎剂对小细胞肺癌患者行EP方案化疗胃肠道反应的疗效观察[C]//第三届国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十二届全国中西医结合肿瘤学术大会,2010:726-727.
- [19]冉文华,黄朝森,王恩元,等.放化疗后中药维持治疗广泛期小细胞肺癌的临床研究[J].重庆医科大学学报,2011,36(3):356-358.
- [20]王昊.中药配合化疗治疗局限期小细胞肺癌70例临床分析[J].健康必读(下旬刊),2012,(4):379,372.
- [21]丁连明,崔彩梅,邢彬.复方苦参注射液联合化疗治疗小细胞肺癌的临床评价[J].中国误诊学,2006,6(23):

4574-4575.

- [22]董雪峰,杜大新,寇文科.复方苦参注射液联合EP方案治疗小细胞肺癌的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2012,21(18):1939-1940,1942.
- [23]李宇.参一胶囊配合EP方案治疗小细胞肺癌疗效观察[J].长春中医药大学学报,2009,25(6):873.
- [24]林明雄,陈典璇.复方苦参注射液联合化疗治疗小细胞肺癌的临床观察[J].中国医药,2011,6(6):750-751.
- [25]冉文华,黄朝森,王恩元,等.局限期小细胞肺癌中药维持治疗临床观察[J].重庆医科大学学报,2010,35(11):1756-1758.
- [26]黄敏娜,贾英杰,孙一予,等.肺癌中医辨证分型的物质基础研究概况[J].中医杂志,2012,53(2):166-169.
- [27]郑红刚,花宝金.朴炳奎辨治肺癌学术思想与经验探析[J].中医杂志,2010,51(4):304-306.
- [28]谭翔文,陈学芬,陈正,等.健脾益气化痰方辨证加减对肺癌化疗患者癌性疲乏的影响[J].中医杂志,2012,53(15):1301-1304.
- [29]瞿彬,张培彤.肺癌并发胸水患者中医证型分布规律研究[J].中医杂志,2011,52(6):483-485.

(收稿日期:2013-01-15;修回日期:2013-04-11)

[编辑:崔京艳]



2013年3月18日-2013年12月31日

立刻 换机: 1个电话轻松置换, 提供专业工作人员上门服务;
马上 省钱: 旧款可折抵新款部分费用, 花最少的钱置换最新煎药机;
全面 升级: 专业安装调试和操作培训, 实现“服务、产品”双升级。

活动细则:
任何煎药机、包装机产品均可参加本次活动。
对旧机器无使用时限要求。

**800-810-0359 座机免费
400-888-0258 长途免费**

北京东华原医疗设备有限责任公司 www.donghuayuan.com