

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.04.015

康艾注射液联合化疗对胃癌疗效的 Meta 分析

狄剑士¹, 关雅萍^{2▲}, 毕经旺¹, 王宝成¹(1. 中国人民解放军济南军区总医院 肿瘤科, 山东 济南 250031; 2. 泰山医学院 研究生部, 山东 泰安 271000)

[摘要] **目的:**探讨康艾注射液联合化疗治疗胃癌在临床疗效方面是否优于单独化疗方案。**方法:**全面收集 2005 - 2012 年 PubMed、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、中国生物医学文献光盘数据库发表的康艾注射液联合化疗治疗胃癌的临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 采用 Stata 软件进行数据处理和 Meta 分析。**结果:**共有 14 项 RCT 纳入 Meta 分析, 与单用化疗相比, 康艾注射液联合化疗在改善胃癌患者生活质量 ($P=0.000$)、白细胞降低 ($P=0.000$)、肠胃反应 ($P=0.000$)、肝功损害 ($P=0.047$)、周围神经系统损伤 ($P=0.000$)、体质量降低 ($P=0.002$) 及疼痛 ($P=0.017$) 方面作用明显, 而在临床有效率 ($P=0.093$) 及其他不良反应方面的差异无统计学意义。**结论:**基于现有临床证据, 康艾注射液联合化疗治疗胃癌可提高患者生活质量、减轻化疗的部分不良反应。

[关键词] 康艾注射液; 化疗; 胃癌; Meta 分析; 随机对照试验

[中图分类号] R735.2; R979.5; R730.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2013)04-0468-07

A Meta-analysis of Kang' ai injection combined with chemotherapy in the treatment of gastric cancer

Di Jianshi¹, Guan Yaping^{2▲}, Bi Jingwang¹, Wang Baocheng¹(1. Department of Oncology, General Hospital of Ji'nan Military Area Command of People's Liberation Army, Jinan 250031, Shandong China; 2. Department of Graduate Student, Taishan Medical College, Tai'an 271000, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate whether Kang' ai injection combined with chemotherapy can improve the clinical efficiency of patients with gastric cancer treated with chemotherapy alone. **Methods:** Relevant randomized controlled trials (RCTs) of Kang' ai injection combined with chemotherapy on gastric cancer patients were searched in the PubMed, CJFD database, VIP database and CBMdisc database published in 2005-2012. Stata software was used for data processing and Meta analysis. **Results:** Fourteen RCTs were included in the Meta analysis. Meta analysis results suggested that compared with chemotherapy alone, the combination therapy containing Kang' ai injection significantly improved the quality of life (QOL) ($P=0.000$), white blood cell (WBC) reduction ($P=0.000$), gastrointestinal reaction ($P=0.000$), liver injury ($P=0.047$), peripheral neuritis ($P=0.000$), weight loss ($P=0.002$) and pain ($P=0.017$) of patients with gastric cancer. However, the Kang' ai injection combined with chemotherapy showed no significant difference on clinical efficiency ($P=0.093$) and other side effects compared with chemotherapy alone. **Conclusion:** From the existing clinical evidence, Kang' ai injection combined with chemotherapy can improve the life quality of patients with gastric cancer and alleviate some common side effects of chemotherapy.

[Key words] Kang' ai injection; chemotherapy; gastric cancer; Meta analysis; randomized controlled trial

[Chin J Cancer Biother, 2013, 20(4): 468-474]

[基金项目] 山东省自然科学基金资助项目 (No. ZR2010HM059)。Project supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2010HM059)

[作者简介] 狄剑士 (1961 -), 男, 学士, 副主任医师, 主要从事常见肿瘤的内科治疗。E-mail: 471755805@qq.com; 关雅萍 (1989 -), 女, 山东省聊城市人, 硕士生, 主要从事肺癌转移机制的研究。E-mail: guanyaping123@163.com。▲共同第一作者

[通信作者] 王宝成 (Wang Baocheng, corresponding author), E-mail: baochengwang@hotmail.com

胃癌是我国常见的消化道肿瘤,在全国肿瘤登记地区的恶性肿瘤发病率中居第2位,居男性恶性肿瘤发病率的第2位、女性恶性肿瘤发病率的第4位,在城市地区肿瘤发病率中居第4位,而在农村居第1位^[1]。虽然近年来胃癌的发病率呈下降趋势,但仍属于高发恶性肿瘤,多数患者诊断时已处于中晚期,单靠手术难以完全切除,即使切除也存在高复发风险。目前胃癌主要的治疗方法为术后辅助化疗,或对无手术指征晚期患者直接采用化疗。化疗药物作为不具有完全选择性的细胞毒性药物,无论如何改良方案,依然会存在一定的毒性反应,降低患者生活质量。中医药在这方面有本身的优势和特点,中医药配合西医化疗能起到较明显的减毒增效作用,形成有中国特色的肿瘤治疗模式^[2]。目前已有多种抗肿瘤中成药应用于临床,其临床治疗价值及意义需要大样本统计学资料的证实。康艾注射液是一种临床辅助化疗常用的抗肿瘤中成药,由人参、黄芪、苦参等中药组成,具有抗肿瘤、保护骨髓功能、促进造血、缓解疼痛及提高免疫力的作用。为客观评价康艾注射液联合化疗治疗胃癌的疗效,本研究收集有关康艾注射液联合化疗治疗胃癌的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),利用循证医学原理对康艾注射液是否确切提高化疗疗效和患者耐受性、减轻不良反应等情况进行系统客观评价,以便为临床合理用药提供可靠依据。

1 材料与方法

1.1 检索方法

计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、中国生物医学文献光盘数据库、MEDLINE(PubMed)数据库,检索时间范围为从各数据库建库至2012年12月3日。中文数据库以“康艾注射液、化学治疗、胃癌”为题名或关键词, MEDLINE数据库以“Kang' ai injection 或 kang-ai injection、chemotherapy、gastric cancer”为关键词,筛选有关康艾注射液联合化疗治疗胃癌方面的文章。追查纳入文献的参考文献,与本专业的学者、通信作者联系,以获取文献中缺失的信息或其他相关信息。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究对象经病理或细胞学检查证实为胃癌患者。(2)随机对照试验,无论是否使用盲法。(3)对照组采用各种单独化疗治疗方案(DF方案:顺铂+5-氟尿嘧啶;DCF方案:多西他赛+顺铂+5-氟尿嘧啶;TX方案:紫杉醇+希罗达;XELOX方案:卡培他滨+奥沙利铂;FOLFOX4方

案:奥沙利铂+5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙),治疗组加用康艾注射液。(4)治疗前无明显化疗禁忌。(5)组间均衡性较好,有可比性。(5)有明确的疗效评价标准:有效率、临床症状、生活质量、不良反应等。

1.2.2 排除标准 (1)研究对象为其他肿瘤患者。(2)非随机对照试验。(3)胃部肿瘤系其他肿瘤转移灶。(4)伴有严重内科疾病或感染。(5)评价指标不明确或未详细公布治疗结果,无统计所需基本数据的临床试验。(6)数据结果出现明显错误。

1.3 测量指标

1.3.1 有效指标 (1)有效率:按实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)制订的实体瘤疗效评定标准评价疗效,分为完全缓解、部分缓解、稳定、进展,有效率=完全缓解+部分缓解^[3]。(2)生活质量:依据卡氏(KPS)评分标准,评分增加 ≥ 10 分为改善;评分增加/减少 < 10 分为稳定;减少 ≥ 10 分为降低。

1.3.2 安全性指标 毒性反应,主要包括(1)血液学毒副反应:以II度以上白细胞减少发生例数多少为主要标准;(2)胃肠道反应:以恶心、呕吐、腹痛、腹泻发生例数为主要标准;(3)其他毒性反应:肝功、肾功、周围神经损伤、口腔黏膜损伤及手足综合征等;(4)一般情况的改善:主要有体质量变化及疼痛缓解情况。

1.4 文献筛查

由3位研究者同时进行文献的筛选,选择符合纳入标准的文献,对有分歧的文献通过讨论后决定是否纳入。缺失的资料通过与通信作者联系进行扩充。筛选主要内容包括:(1)基本资料,文献题目、作者、发表日期、文献来源;(2)研究特征,研究对象的一般情况、治疗方案、干预措施;(3)结果资料,研究对象的疗效评价和毒性反应。

1.5 质量评价

根据Cochrane系统评价手册推荐的质量评价方法^[4],使用统一的质量评价表对纳入对象进行方法学质量评价:随机分配方法是否正确;是否采用分配隐藏,隐藏方案是否充分;是否采用盲法;有无退出(失访),如有,是否采用意向治疗分析。如以上标准完全满足,则该研究存在偏倚的可能性最小。根据满足标准的程度,偏倚的可能性逐渐增加,使用Jadad表评价质量也相应降低,具体计分为1~5分,1分或2分为低质量,3~5分为高质量^[5]。

1.6 统计学处理

采用Stata软件进行Meta分析^[6]。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 和 $I^2 >$

50% 表明有异质性, 采用随机效应模型; 反之, 则采用固定效应模型进行合并分析。计数资料采用相对危险度 (relative risk, RR) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示。以 Meta 分析结果中 Begg 秩相关检验法及 Egger 线性回归法进行检验并绘制漏斗图, 分析所收集的临床研究资料的分布形态, 判断是否存在发表性偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选情况及纳入研究的特征

根据资料检索方法, 共查到 454 篇相关文献。去除重复文献 4 篇, 通过阅读标题、摘要进行初步筛查后排除 320 篇, 进一步阅读文献后排除不符合纳入标准的文献 55 篇, 再经过仔细阅读全文按纳入标准及数据完整性进行筛查, 去掉数据不完整且联络作者失败的文献 1 篇。共纳入 14 项 RCT, 共 530 例患者。文献发表时间均为 2005 - 2012 年, 均为国内文献 (图 1)。

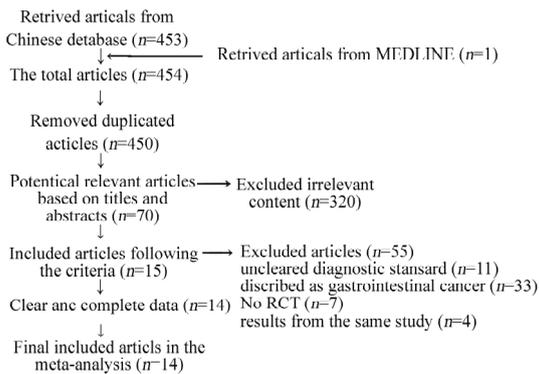


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of article selection process

纳入研究均提及随机分组, 1 项研究采用随机数字表进行随机分组; 其余 13 项经联系作者核实文献方法学质量, 证实其按照患者入院顺序分配, 为半 RCT。纳入研究均未对是否采用盲法和分配隐藏进行描述, 均不存在退出和失访, 纳入研究基线具有可比性。

纳入研究中, 8 篇采用了 WHO 实体瘤评价标准, 6 篇采用 RECIST 进行评价。10 项研究采用 KPS 评分评价生活质量, 2 项采用 QOL 评分评价生活质量, 1 项同时采用 KPS 和 QLQ-C30 同时评价生活质量。在不良反应方面: (1) 骨髓毒性, 14 项研究均采用 WHO 毒性反应标准, 其中 6 项研究对骨髓毒性整体进行评价, 未进行分类评价, 8

项研究报道了白细胞减少情况, 4 项研究报道了血红蛋白降低的情况, 5 项研究提及血小板减少情况; (2) 胃肠道反应, 所有研究均报道了恶心呕吐为主的消化道症状, 此外有 3 项研究涉及腹泻症状; (3) 其他不良反应, 5 项研究报道了肝脏功能损害的情况, 4 项研究报道了肾脏功能损害, 分别有 3 项提及乏力、手足综合征及疼痛改善, 对口腔黏膜损伤、体质量改变评价的报道各有 2 项。关于纳入研究的一般情况, 见表 1。

2.2 康艾注射液联合化疗治疗胃癌有效率分析

14 篇文献报道了康艾注射液联合化疗与单独化疗的疗效比较。采用疾病控制率 (disease control rate, DCR) 进行评价, DCR 指经确认的肿瘤缓解者 [完全缓解 (complete remission, CR) + 部分缓解 (partial remission, PR)] 及初次用药至少 6 周后记录到稳定 (stable disease, SD) 的胃癌患者。通过 Stata 软件进行分析。通过图 2 可以看出, 总结果位于跨域 ($X = 1$) 的左侧, 表明 OR 值有保护意义; 且异质性分析结果为 $I^2: 1-X^2 = 0.0\%$, $P = 0.979 > 0.05$ [RR = 0.85, 95% CI (0.71, 1.03)], 说明纳入的研究中各独立研究的结果同质, 不存在明显异质性。由于无明显异质性, 采用固定效应模型分析, 结果为 $1: Z = 1.68$, $P = 0.093 > 0.05$ 。结论: 拒绝 H_0 , 不能认为康艾注射液联合化疗在治疗胃癌的疗效方面优于单用化疗。

有效率发表偏倚分析: 采用 Stata 软件的 Begg 秩相关检验法及 Egger 线性回归法进行分析, 并绘制漏斗图 (图 3)。结果提示: Begg 秩相关检验所得 $P = 0.743 > 0.05$, Egger 线性回归法所得 $P = 0.03 < 0.05$, 前者提示无明显发表偏倚, 后者提示存在发表偏倚。本研究为连续性数据, 测量结局是以均数差为效应指标, 所以更倾向于 Egger 法的结果, 分析认为, 纳入研究存在有效率发表偏倚。

2.3 康艾注射液联合化疗治疗胃癌患者生活质量 (KPS 评分) 分析

本研究 14 篇文献中有 13 篇报道了康艾注射液联合化疗与单化疗在生活质量改善方面的比较, 均采用 KPS 评分升高为标准。Meta 分析详见图 4。总结果位于跨域 ($X = 1$) 的左侧, 表明 OR 值有保护意义。且异质性分析: $I^2: 1-X^2 = 0.0\%$, $P = 0.879 > 0.05$ [RR = 0.59, 95% CI (0.47, 0.74)], 各研究间无明显异质性, 用固定效应模型进行分析, 由图 4 可知, $1: Z = 4.69$, $P = 0.000 < 0.05$ 。可认为康艾注射液联合化疗对患者生活质量的改善优于单独化疗。

表 1 纳入 Meta 分析的文献特征
Tab.1 Characteristics of studies included in Meta-analysis

Study	Example size		Age(Average age*)(t/a)		Sex (M/F)		The dose Time (V/ml) (t/d)		Result
	a + b	b	a + b	b	a + b	b			
Chen Y ^[7]	22	20	56-70	56-70	14/8	12/8	40	20	①②③④
An GW ^[8]	38	32	45-70(58.0*)	44-71(55*)	18/20	18/14	60	21	①②③④⑤⑥⑦
Li YY ^[9]	48	42	18-74	24-68	29/19	26/16	40	28	①②③④⑤⑧⑨⑩
Qi YJ ^[10]	32	32	30-66(46.5*)	30-66(46.5*)	-	-	40	14	①②③④⑤⑥
Wang JH ^[11]	24	25	63.7*	62.8*	16/8	18/7	40	14	①②③④⑦
Mo YY ^[12]	40	36	36-74(56.3*)	36-74(56.3*)	-	-	60	21	①②③④⑩
Wang GM ^[13]	60	60	29-75	31-71	39/21	37/23	40	21	①②③④
Wang LJ ^[14]	42	38	28-68(53*)	28-68(53*)	-	-	30	15	①②③④⑤⑥⑦⑨⑩
Zhang L ^[15]	32	30	28-73(47*)	28-73(47*)	-	-	40	14	①②③④⑤⑥⑦⑩
Wu L ^[16]	40	40	31-76	33-78	28/12	26/14	50	30	①②③④⑤⑥⑦⑩
Wang D ^[17]	46	32	35-74	35-74	21/25	-	40	15	①②③④
Liu XQ ^[18]	30	30	49.27*	53.4*	-	60	10		①②③④⑧⑩
Ben BJ ^[19]	38	30	60-77(68.5*)	60-77(68.5*)	-	-	40	30	①②③④⑦⑨⑩
Chen WJ ^[20]	38	35	31-65(54*)	20-63(56.4*)	24/11	25/13	40-60	20	①②③④

①Effective power; ②Quality of life; ③Myelosuppression; ④Gastrointestinal reaction; ⑤Liver damage; ⑥Kidney damage; ⑦Peripheral neuropathy; ⑧Oral mucositis; ⑨Hand-foot syndrome; ⑩Other side effects. a: Kang'ai injection and chemotherapy; b: Chemotherapy

Study	OR	[95% Conf. Interval]	Weight (%)
ChenY (2012)	0.330	0.110 0.986	5.01
AnGW (2012)	0.780	0.385 1.580	7.45
LiYY (2008)	0.857	0.457 1.608	8.95
Qi YJ (2008)	0.926	0.445 1.925	6.35
WangJH (2012)	0.912	0.393 2.116	4.84
MoYY (2011)	0.877	0.455 1.692	8.09
WangGM (2010)	0.594	0.304 1.162	9.57
WangLJ (2008)	0.960	0.506 1.821	8.15
ZhangL (2009)	0.948	0.452 1.991	6.11
WuL (2009)	0.919	0.485 1.742	8.35
WangD (2005)	0.870	0.438 1.729	7.45
LiuXQ (2009)	0.963	0.460 2.016	6.11
BenBJ (2010)	0.917	0.439 1.918	6.28
ChenWJ (2006)	1.022	0.525 1.989	7.29
M-H pooled OR	0.851	0.705 1.027	100.00

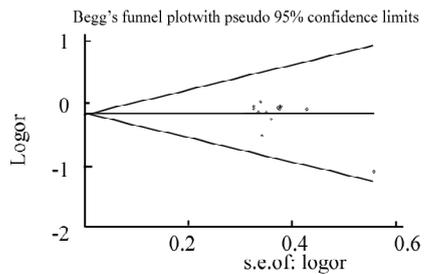
Heterogeneity chi-squared=4.84 (d.f.=13) P=0.979

I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity)=0.0%

Test of OR=1:z=-1.68 P=0.093

图 2 康艾注射液联合化疗治疗胃癌有效率的 Meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis of the effective rate of Kang'ai injection combined with chemotherapy on gastric cancer patients



Begg's Test
adj. kendall's Score (P-Q)= -7
Std.Dev. of score=18.27
Number of studies=14
z=-0.38
Pr>|z|=0.702
z=0.33 (continuity corrected)
Pr>|z|=0.734 (continuity corrected)

Egger's test

>=	Std_Eff	Coef.	Std.Err.	t	P> t	[95% Conf. interval]
>J						
>.		slope	10.8428114	0.4096522	2.06	0.062 -0.49744 1.73536
>7		bias	-2.792495	1.133985	-2.46	0.030 -5.263235 -0.321754
>4						
>.						

图 3 康艾注射液联合化疗治疗胃癌有效率的发表偏倚分析

Fig. 3 Analysis of the publication bias about the effective rate of Kang'ai injection combined with chemotherapy on gastric cancer patients

Study	OR	[95% Conf. Interval]		Weight (%)
ChenY (2012)	0.508	0.162	1.589	4.04
AnGW (2012)	0.860	0.413	1.789	7.34
LiYY (2008)	0.615	0.285	1.330	7.97
Qi YJ (2008)	0.682	0.301	1.547	6.61
MoYY (2011)	0.628	0.278	1.420	7.01
WangGM (2010)	0.600	0.330	1.089	13.34
WangLJ (2008)	0.469	0.28	1.006	9.37
ZhangL (2009)	0.724	0.336	1.558	7.41
WuL (2009)	0.438	0.203	0.941	9.64
WangD (2005)	0.319	0.118	0.862	7.39
LiuXQ (2009)	0.250	0.064	0.977	4.55
BenBJ (2010)	0.611	0.275	1.357	7.44
ChenWJ (2006)	0.876	0.435	1.761	7.98
M-H pooled OR	0.591	0.475	0.736	100.00

Heterogeneity chi-squared=6.67 (d.f.=12) P=0.879
 I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity)=0.0%
 Test of OR=1:z=4.69 P=0.000

图4 康艾注射液联合化疗治疗胃癌患者生活质量的 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of the life quality of gastric cancer patients after Kangái injection combined with chemotherapy

生活质量发表偏倚分析:采用 stata 软件的 Begg 秩相关检验法及 Egger 线性回归法进行分析,并绘制漏斗图(图5)。结果显示:Begg 秩相关检验所得 $P=0.088 > 0.05$, Egger 线性回归法所得 $P=0.029 < 0.05$,前者提示无明显发表偏倚,后者提示存在发表偏倚。故分析认为,纳入研究存在生活质量发表偏倚。

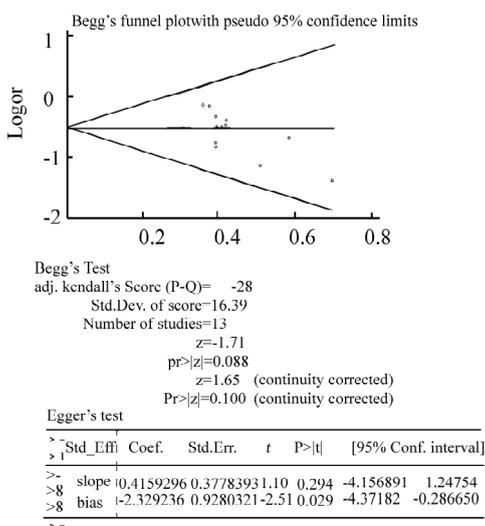


图5 康艾注射液联合化疗治疗胃癌患者生活质量的发表偏倚分析

Fig. 5 Analysis of the publication bias about life quality of gastric cancer patients after Kangái injection combined with chemotherapy

2.4 不良反应临床症状分析

纳入研究的 14 篇文献均报道了康艾注射液联合化疗与单用化疗不良反应临床症状的比较,但各文献对临床症状的研究及结论不尽相同,具体见表 2。

2.4.1 骨髓毒性 纳入文献中大多数将血细胞降低程度分类归纳;少数笼统总结为骨髓毒性,文章中未行分类表述,联系作者后得知未行分类的骨髓毒性评价以白细胞降低程度进行评价。因此,本研究以白细胞降低为骨髓抑制的主要评价方式,同时观察部分文献中血小板和血红蛋白的变化。

14 篇文献中均报道了康艾注射液联合化疗与单独化疗在骨髓毒性改善方面的比较。化疗对骨髓的毒性主要为白细胞减少、血红蛋白减少和血小板减少。WHO 根据其减少程度进行了标准分度,共分为 5 度(0、I、II、III、IV、V),0 度代表无明显减少, V 度代表严重减少。纳入文献对两种治疗后骨髓毒性的评价及纳入资料不一,结合临床常识,本分析采用白细胞 II 度减少及以上为标准。由于白细胞减少是主要的骨髓毒性症状,而血红蛋白和血小板减少相对较少发生,因此,纳入研究未对其做详细分析。但为了解治疗的差异性,本分析将 I 度及以上的血红蛋白及血小板减少也纳入分析。

2.4.1.1 白细胞减少情况 异质性分析结果为 $I^2: 1-X^2=0.0\%$, $P=0.984 > 0.05$ [RR = 1.95, 95% CI (1.49, 2.55)],表明各研究间无明显异质性,且 $P=0.000 < 0.05$ 。表明康艾注射液联合化疗造成患者白细胞减少的例数远远低于单用化疗。

发表偏倚分析:采用 Stata 软件的 Begg 秩相关检验法及 Egger 线性回归法进行分析。Begg 秩相关检验所得 $P=0.004 < 0.05$, Egger 线性回归法所得 $P=0.004 < 0.05$,两者均提示存在发表偏倚。

2.4.1.2 血小板及血红蛋白减少情况 对纳入文献进行异质性分析结果为,血小板减少为 $I^2: 1-X^2=0.0\%$, $P=0.679 > 0.05$ [RR = 1.24, 95% CI (0.54, 2.85)], $P=0.618 > 0.05$;血红蛋白减少为 $I^2: 1-X^2=0.0\%$, $P=0.816 > 0.05$ [RR = 1.33, 95% CI (0.61, 2.89)], $P=0.470 > 0.05$ 。结果表明,康艾注射液联合化疗与单独化疗在造成血小板及血红蛋白降低方面无显著差别。纳入文献中血小板及血红蛋白减少在两种治疗方法中的对比数据较少,进行发表偏倚分析无明显意义,故不再进行相关分析。

2.4.2 胃肠道反应

2.4.2.1 恶心、呕吐症状 异质性分析结果为 $I^2: 1-X^2=0.0\%$, $P=0.691 > 0.05$ [RR = 2.08, 95% CI

(1.60, 2.70)], 表明各研究间无明显异质性。用固定效应模型进行分析, 结果为 $I^2: Z = 4.91, P = 0.000 < 0.05$ 。表明提示康艾注射液联合化疗对患者造成恶心呕吐的胃肠道反应显著低于单用化疗。

发表偏倚分析: 采用 Stata 软件的 Begg 秩相关检验法及 Egger 线性回归法进行分析。Begg 秩相关检验所得 $P = 0.090 > 0.05$, Egger 线性回归法所得 $P = 0.030 > 0.05$, 提示不存在发表偏倚。

2.4.2.2 腹痛、腹泻 共纳入 3 篇文献, 异质性分析结果为 $I^2: 1-X^2 = 0.0\%, P = 0.701 > 0.1$ [$RR = 1.27, 95\% CI(0.56, 2.89)$], $P = 0.573 > 0.05$ 。表明康艾注射液联合化疗与单独化疗在造成腹痛、腹泻方面无明显差别。

2.4.3 其他不良反应症状

化疗常见的其他不良反应主要包括肝功损害、

肾功损害、周围神经系统损害、口腔黏膜损伤、手足综合征等。除此之外, 常见恶性肿瘤的临床症状还包括了疼痛、乏力及体质量下降等。

通过对以上方面进行系统评价, 结果显示, 康艾注射液联合化疗与单用化疗方案在肝功损害 ($[RR = 1.81, 95\% CI(1.01, 3.24)]$), $P = 0.047 < 0.05$)、周围神经系统损伤 ($[RR = 2.24, 95\% CI(1.47, 3.41)]$), $P = 0.000 < 0.05$)、体重降低 ($[RR = 0.43, 95\% CI(0.26, 0.73)]$), $P = 0.002 < 0.05$) 及疼痛 ($[RR = 1.90, 95\% CI(1.13, 3.43)]$), $P = 0.017 < 0.05$) 等方面有显著差异。而在其他各不良反应及临床症状的表现上的无明显差别(表 2), 因此不能认为康艾注射液联合化疗后这些不良反应的发生率低于单用化疗。

表 2 康艾注射液联合化疗治疗后胃癌患者临床症状的 Meta 分析

Tab. 2 Meta-analysis of the clinical symptom of gastric cancer patients after Kang' ai injection combined with chemotherapy

Clinical symptom	Study	Kang'ai injection and chemotherapy		Chemotherapy		Heterogeneity		Result analysis	
		Positive case	Case	Positive case	Case	I^2	P	RR(95% CI)	P
Myelosuppression									
Hypoleukemia	14 ^[5-20]	115	530	200	482	0%	0.984	1.95 ^[1.49, 2.55]	0.000
Thrombopenia	5 ^[8, 10, 114-16, 18]	11	172	15	164	0%	0.679	1.24 ^[0.54, 2.85]	0.618
Anemia	4 ^[10, 15-16, 18]	13	134	17	132	0%	0.816	1.33 ^[0.61, 2.89]	0.470
Gastrointestinal reaction									
Nausea or vomiting	14 ^[7-20]	119	530	219	482	0%	0.691	2.08 ^[1.60, 2.70]	0.000
Abdominal pain or diarrhea	3 ^[10, 15, 18]	30	94	41	127	0%	0.701	1.27 ^[0.56, 2.89]	0.573
Others									
Liver damage	5 ^[8, 10-11, 15-16]	21	166	33	159	0%	0.807	1.81 ^[1.01, 3.24]	0.047
Kidney damage	4 ^[8, 11, 15-16]	7	134	9	127	0%	0.735	1.33 ^[0.48, 3.71]	0.585
Neuropathy	6 ^[8-9, 12, 15-16, 19]	43	244	83	210	0%	0.845	2.24 ^[1.47, 3.41]	0.000
Oral mucositis	2 ^[10, 18]	19	62	13	62	0%	0.179	0.68 ^[0.31, 1.50]	0.342
Hand-foot syndrome	3 ^[10, 15, 19]	37	132	36	122	21.5%	0.281	1.05 ^[0.62, 1.77]	0.851
Body mass loss	2 ^[13, 16]	64	100	28	138	0%	0.396	0.43 ^[0.26, 0.73]	0.002
pain	3 ^[8, 16-17]	24	142	46	134	0%	0.531	1.90 ^[1.13, 3.43]	0.017

3 讨论

对文献系统分析结果显示, 与单用化疗相比, 康艾注射液联合化疗可以改善胃癌患者的生活质量、降低患者化疗后白细胞减少的发生率、降低恶心与

呕吐的发生率, 并可减轻肝脏功能、神经系统的损伤及体质量下降等。而在有效率及其他不良反应方面, 康艾注射液联合化疗与单用化疗药物无明显差别。考虑纳入样本例数较少, 分析研究存在一定误差, 故仍需进一步研究进行证实。

通过进行发表偏倚分析发现,除了恶心、呕吐发生率的 Meta 分析不存在明显发表偏倚,其他方面的结果均存在发表偏倚。全部纳入研究的病例纳入排除标准相似,并且对治疗前年龄、性别、治疗情况进行基线分析的结果均一致,表明康艾注射液联合化疗组与单用化疗组具有可比性。但是,纳入分析的 14 篇文献方法质量较低,且多为小样本试验,除 1 篇文献外其他文献均未描述随机方法,仅仅提及随机字样,无一文献实施了正确的分配隐藏和盲法。由于肿瘤患者人群的特殊性,往往难以采用堆积方案的隐藏和盲法,虽然纳入文献有较高的发表偏倚,但对于化疗的临床研究来说,仍可以认为是质量较高的 RCT。

本评价纳入文献存在以下不足:(1)观察时间短、病例数较少且缺乏长期随访跟踪试验,导致康艾注射液对胃癌化疗的远期疗效、生存率、减轻毒性反应及改善患者的生活质量的影响尚待进一步探讨;(2)纳入的研究在药物的使用剂量和时间上差别较大,对最终测量指标会产生一定影响;(3)部分研究在进行疗效评价时采用主观性指标,使评价结果存在一定实施偏倚和测量偏倚;(4)纳入研究中存在部分结果统计量不同,导致分析评价不能合并,使纳入研究例数有所减少,影响分析。虽然存在以上局限性,但总体来说,纳入研究总体质量尚可,对康艾注射液联合化疗的评价有一定的论证强度。建议在今后的临床试验中,结合临床,尽可能采用随机分配,并充分设计对随机方案隐藏;尽量使用国际国内统一的评价标准并做详细记录(如实报告试验中途退出与失访病例数),如条件具备,可将随访数据同时纳入研究。

综上所述,康艾注射液联合多种化疗方案在治疗胃癌中可以改善胃癌患者的生活质量、降低患者化疗后白细胞减少的发生率、降低恶心与呕吐的发生率,有一定的辅助作用。但是,本评价所纳入的 14 篇研究质量相对不高,加入研究的例数较少,研究方法及记录手段不完全正确,导致上述结论存在明显的偏倚。因此,尚需经过严密设计并按照科学方法实施的大样本研究进一步证实。

[参考文献]

- [1] 赖少清,鞠凤环,贺舜,等. 902 例胃癌临床流行病学特征分析[J]. 中国肿瘤, 2011, 20(7): 506-508.
- [2] 王冬娜. 中药对恶性肿瘤化疗减毒作用的研究进展[J]. 时

珍国医国药, 2008, 19(1): 242-243.

- [3] 冯奉仪. 实体瘤新的疗效评价标准(解读 1.1 版 RECIST 标准)[C]. 第三届中国肿瘤内科大会教育集暨论文集, 2009.
- [4] 屈云,何俐,刘鸣,等. Cochrane 系统评价的基本方法[J]. 中国临床康复, 2003, 7(4): 532-536.
- [5] 马捷,刘莹,钟来平,等. Jadad 量表与 Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照试验质量评价中的应用与比较[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2012, 10(5): 417-422.
- [6] 徐世峡,徐海琴,冯博,等. 几种计算机软件在医学 Meta 分析中的应用[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(9): 897-900.
- [7] 陈音,钟美佐,陆明. 康艾注射液对胃肠道化疗患者的临床随机对照研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(19): 2990-2992.
- [8] 安广文,安爱军,叶进科. 康艾注射液对中晚期胃恶性肿瘤化疗增效减毒作用及安全性评价[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(27): 3009-3011.
- [9] 李瑜英. 康艾注射液联合 FOLFOX4 方案治疗进展期胃癌疗效观察[J]. 新中医, 2008, 40(11): 23-24.
- [10] 祁玉娟. 康艾注射液联合 FOLFOX4 方案治疗晚期胃癌的疗效观察及血清 VEGF 水平的变化[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(16): 2051-2052.
- [11] 王继红. 康艾注射液联合 OLF 方案治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 中国卫生产业, 2011, 8(349): 35.
- [12] 莫艳艳. 康艾注射液联合奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶化疗治疗晚期胃癌临床分析[J]. 中国实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(10): 1008-1009.
- [13] 王光明,张明娟,王晓明. 康艾注射液联合化疗对晚期消化道肿瘤生活质量的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2010, 17(4): 383-385.
- [14] 王鲁军,李晓东,张华芝. 康艾注射液联合化疗在晚期胃癌中的临床研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2008, 6(4): 358-359.
- [15] 张凌,熊建萍. 康艾注射液联合化疗治疗晚期胃癌[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(4): 328-330.
- [16] 吴莉,杨怡. 康艾注射液联合化疗治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 临床医药实践杂志, 2009, 18(7): 493-496.
- [17] 王达,陈树泉. 中药康艾注射液联合化疗治疗胃癌的临床观察[J]. 临床医药实践杂志, 2005, 14(5): 369.
- [18] 刘秀钦. 康艾注射液联合改良 DCF 方案治疗进展期胃癌的临床观察[D]. 福建:福建中医学院, 2009.
- [19] 本巴吉. 康艾注射液联合化疗治疗老年晚期胃癌 38 例[J]. 陕西中医, 2010, 31(5): 546-547.
- [20] 陈武进,齐彦,皇甫真萍,等. 康艾注射液对晚期胃肠癌患者生活质量的影响[J]. 甘肃中医, 2006, 19(9): 21-22.

[收稿日期] 2013-03-10

[修回日期] 2013-05-20

[本文编辑] 黄静怡