

补益类中药治疗肿瘤患者放射性肺炎的Meta-分析

赵春阳^{1,2}, 杨立超^{1,2}, 蔡佳怡², 陈素华¹, 姜明燕^{1,2*}

1. 中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110001

摘要: **目的** 通过系统评价的方法评价补益类中药对肿瘤患者放射性肺炎的治疗作用。**方法** 检索 Pubmed、Cochrane Library、Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库等中英文数据库,检索时间从建库至2017年9月1日。用 Revman 5.0 软件对纳入研究进行方法学质量评价,用 Stata 12.0 对主要指标放射性肺炎的疗效,辅助指标包括影像学改变、糖皮质激素使用时间、生活质量、免疫功能、肺功能以及细胞因子水平等进行分析。**结果** 共纳入 47 项研究,共 3 071 例患者。与对照组相比,使用补益药能有效治疗放射性肺炎[OR=3.778, 95%CI (3.098, 4.609), $P=0.000$], 提高患者的生活质量[OR=3.509, 95%CI (2.655, 4.638), $P=0.000$], 减少激素使用时间[WMD=-6.313, 95%CI (-9.349, -3.276), $P=0.000$], 改善患者用力呼气量与用力肺活量的比值,降低转化生长因子- β (TGF- β) 水平;但对肺活量(VC)、第 1 秒用力呼气量(FEV1)、免疫功能的改善作用不明显。亚组分析及回归分析显示治疗效果与使用补益药的种类、是否联合使用激素、用药总时长以及患者的肿瘤类型无关。**结论** 补益类中药可使放射性肺炎患者的症状及影像学检查均得到改善,并能改善患者的生活质量,减少激素的使用时间。

关键词: 放射性肺炎; 肿瘤; 中药治疗; 补益中药; Meta-分析

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)08-1512-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.028

Meta-analysis of tonic Chinese medicine in treating radiation pneumonia in cancer patients

ZHAO Chunyang^{1,2}, YANG Lichao^{1,2}, CAI Jiayi², CHEN Suhua^{1,2}, JIANG Mingyan^{1,2}

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. Department of Pharmacy of China Medical University, Shenyang 110001, China

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effect of tonic traditional Chinese medicine on radiation pneumonitis by means of Meta-analysis. **Methods** Pubmed, Cochrane Library, Embase, CNKI, VIP, CBM, and Wanfang were retrieved online from their inception to September 1, 2017. Revman 5.0 software was used to assess the bias of the included studies, and Stata 12.0 was used to evaluate the extraction of the therapeutic effects of radiation pneumonitis. Auxiliary indicators include imaging changes, the use time of glucocorticoid, the quality of life, immune function, lung function, and cytokine levels. **Results** A total of 47 studies involving 3071 patients were included, and methodological quality has moderate bias. Compared with the control group, Chinese tonic medicine can be effective in the treatment of radiation pneumonitis [OR=3.778, 95% CI(3.098,4.609), $P=0.000$], improve the quality of life [OR=3.509, 95%CI(2.655,4.638), $P=0.000$], reduce the glucocorticoid use time [WMD=-6.313, 95%CI(-9.349, -3.276), $P=0.000$], improve the level of FEV1/VC, and reduce the level of transforming growth factor- β (TGF- β). But for vital capacity (VC), the improvement of forced expiratory volume in one second (FEV1) and immune function is not obvious. Subgroup analysis and regression analysis showed that the effects of treatment were not related to the type of tonic drugs used, whether they were used in combination with glucocorticoid, the total duration of the medication, and the type of tumor of the patient. **Conclusion** Chinese tonic medicine can improve the symptoms and pulmonary imaging of patients who have radiation pneumonitis, improve the quality of life, and reduce the use time of glucocorticoid.

Key word: Radiation pneumonitis; tumor; Chinese medicine treatment; tonic Chinese medicine; Meta-analysis

收稿日期: 2018-01-10

基金项目: 辽宁省科技厅“产业共性技术创新平台”资助项目(2014226033)

第一作者: 赵春阳, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。Tel: 13889884573 E-mail: i52caizcy@163.com

*通信作者: 姜明燕, 主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: syjmy@126.com

放射性肺炎是胸部恶性肿瘤患者接受放射线治疗时极为常见的并发症,常见的临床症状有刺激性干咳、胸痛、气急、喘息,伴有发热等^[1]。疾病远期可进展为广泛的肺纤维化,损伤患者的呼吸功能,严重影响患者的生活质量。目前主要的治疗药物为糖皮质激素及对症治疗,有感染者联合使用抗菌药物,但是长期使用糖皮质激素会导致免疫抑制及其他不良反应,对肿瘤患者是否有益仍不可知。因此探索有效的治疗方法具有重要的意义。放射性肺炎的主要症状在中医理论中属于“肺痿”、“肺痹”、“喘”等范畴^[2],治疗中以“益气补阴润肺”为主^[3]。目前有大量的实验室研究及临床观察表明,使用补益类中药如黄芪、党参、人参等单方或复方制剂治疗放射性肺炎不但能增加好转率,而且可以预防远期放射性肺纤维化的发生,同时能增强患者的免疫功能,改善肿瘤患者的生活质量^[4-9]。由于目前的该方面研究多为单中心、小样本,故采用系统评价的方法探讨补益类中药在放射性肺炎中的治疗作用,以期临床治疗药物的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准及排除标准

1.1.1 纳入标准 (1) 研究对象:既往接受过放射线治疗的胸部肿瘤患者,符合《急性放射性肺炎诊断标准》,临床症状为刺激性干咳、胸闷、胸痛、呼吸气急伴有低热,X线检查肺部出现模糊状阴影等炎症改变,患者身体机能卡氏评分>60分,患者的年龄不限;(2) 干预措施:试验组在对照组的基础上合并使用了补益类中药:单方或复方制剂,或含补益药的中药汤剂,其中包括补气药(如人参、党参、西洋参、太子参、黄芪、白术、山药、扁豆、甘草)、补血药(当归、熟地黄、何首乌、白芍、阿胶、龙眼肉)、补阴药(沙参、麦冬、天冬、石斛、玉竹、黄精、百合、枸杞子、桑椹、墨旱莲、女贞子、龟甲、鳖甲)、补阳药(如鹿茸、鹿角胶、巴戟天、肉苁蓉、仙茅、淫羊藿、葫芦巴、杜仲、续断、狗脊、骨碎补、补骨脂、冬虫夏草、蛤蚧、胡桃肉、紫河车、菟丝子、沙苑子、锁阳、海狗肾、韭菜籽、阳起石)等,使用的时间为发生放射性肺炎后,使用的疗程不限;(3) 结局指标:需包含放射性肺炎的缓解情况并包含以下辅助结局指标之一:①放射性肺炎的治疗有效率,②肿瘤患者生活质量(KPS)评分,③影像学改善情况,④激素的减量时间,⑤免疫功能,⑥肺功能,⑦细胞因子水平;(4) 研究

类型:公开发表的临床随机对照研究(RCTs)。

1.1.2 排除标准 重复发表的文献;研究对象合并其他肺部疾病;成分不明的自拟制剂;试验组联合使用了其他药品;未包含上述主要结局指标。

1.2 检索策略

检索 Pubmed、Cochrane Library、Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库等常用的中英文数据库,检索时间为从建库至2017年9月1日,且进一步检索纳入文献的参考文献及未公开出版发表的文献,保证文献的查全率。检索采用主题词与自由词联合检索,中文检索词为:放射性肺炎、放射性肺损伤、放射性肺疾病、放射性肺纤维化、补益中药、中药;英文检索词为: radiation pneumonitis、radiation lung injury、radiation lung disease、radiation pulmonary fibrosis、tonic Chinese medicine、Chinese medicine。

1.3 资料提取

由2名研究者按照预先设计好的资料提取表提取以下信息:研究者姓名、发表年、样本量、纳入研究患者的平均年龄及诊断、试验组与对照组的干预措施及用药疗程、试验组是否合并使用激素。主要考察的结局指标为放射性肺炎的缓解情况、影像学改变、糖皮质激素的使用时间、生活质量、免疫功能、肺功能以及细胞因子水平。其中放射性肺炎的缓解情况及影像学情况判定依据《疾病临床诊断和疗效标准》^[10]。症状完全缓解(CR):咳嗽、喘、咯血、呼吸困难等症状完全消失,并持续4周以上;部分缓解(PR):症状大部缓解,并持续4周以上;未缓解(NR):症状未明显缓解,并持续4周以上。生活质量评价标准:以KPS评分增加20分以上为显著提高,增加10分以上为改善,无增加为稳定,减少10分以上为减退;糖皮质激素的减量时间以开始减少糖皮质激素使用量时开始计算;肺功能测定:用肺功能仪测定肺通气功能,包括肺活量(VC)、第1秒用力呼气容积(FEV1)及FEV1/FVC治疗前后的变化;免疫功能采用流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值)。

1.4 方法学质量评价

由2名研究者依据Cochrane协作网提供的偏倚风险评估工具^[11]对纳入研究的方法学质量进行评价,遇到分歧时通过讨论或有第3名研究这协助解决。评估包括:是否采用了充分的随机方法;是否

采用适当的方法保证分配隐藏;是否采用盲法;结果数据是否完整;有无选择性报告研究结果;其他偏倚来源。

1.5 统计分析方法

采用 Stata 12.0 进行统计学分析, Review Manager 5.0 评价文献质量。对于计数资料采用比值比 (OR) 及 95%可信区间 (95%CI) 表示。计量资料采用加权均数差 (WMD) 为效应分析统计量。采用 Q 检验及 I^2 检验确定研究之间是否具有异质性, 如各研究结果之间异质性风险较大 ($I^2 > 50\%$), 则首先分析异质性的原因, 如果为临床异质性则采用亚组分析及回归分析尝试找出异质性原因, 或者进行描述性分析; 如仅为统计学异质性, 则采用随机效应模型进行合并分析。如异质性风险较小 ($I^2 \leq 50\%$), 则采用固定效应模型进行合并分析。当研究

数量足够多时, 进行漏斗图检验观察是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果

根据设定的检索策略在中文数据库中搜索出相关文献 4 082 篇, 剔除重复文献 766 篇, 剩余 3 316 篇阅读摘要, 排除基础研究等后纳入 470 篇文献, 根据预先设定的纳入排除标准阅读全文后共纳入 47 篇文献, 纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 方法学质量评价

依据 Cochrane 协作网推荐的偏倚风险评估方法对纳入的研究进行方法学质量评价。共有 14 项研究使用正确的随机化方法, 其中 12 项研究使用随机数字表法^[12, 15, 19-21, 26, 34-35, 48, 53, 57, 60], 1 篇使用抽签法^[37], 1 篇使用抛硬币法^[22]; 有 9 项研究使用了不

表 1 纳入文献基本特征
Table 1 Characteristics of included articles

纳入研究	组别	n/例	年龄/岁	性别 (男/女)	干预措施	疗程/d	评价指标
段玉龙 ^[12]	试验	50	46.2±7.1	27/23	艾迪注射液	20~40	①②
2004	对照	46	5.6±7.3	24/22	iv 地塞米松 5~10 mg 1 次/d, 7~14 d 后 im 甲强的松龙 40 mg、1 次/周	14~28	
孙 兆 ^[13]	试验	24	54	15/9	百合固金汤, 合用激素	21	①
2012	对照	24	54	16/8	地塞米松, 具体未描述		
方 芳 ^[14]	试验	20	46	—	百合固金汤	28	①
2012	对照	20	46	—	iv 地塞米松 5~10 mg 1 次/d, 5~7 天后 po 2.5~5 mg	28	
侯俊明 ^[15]	试验	32	60	19/13	百合固金汤	10	①
2012	对照	25		—	iv 地塞米松 10 mg 1 次/d	10	
吴昭利 ^[16]	试验	35		23/12	补肺汤	10	①③
2012	对照	32	56	—	iv 地塞米松 10 mg 1 次/d	10	
蒋泽华 ^[17]	试验	82	56.1±11.5	51/31	参冬犀黄汤	21	①②
2011	对照	76		42/34	iv 地塞米松 10 mg 1 次/d, 感染控制后减量口服	21	
陈少卿 ^[18]	试验	28	52	15/13	参麦贝休汤, 合用激素	28	①
2009	对照	20		—	强的松 40 mg/d 分 4 次 po, 症状减轻逐渐减量 10 mg/d	28	
潘晓婵 ^[19]	试验	32	45.8	17/15	参麦注射液, 合用激素	10	①②
2006	对照	34		18/16	iv 地塞米松 5~10 mg 1 次/d, 7~14 天后改为 im 甲基强的松龙 40 mg 1 次/周, 1~2 周后停药	20	
杨 洁 ^[20]	试验	27	59.5±11.4	15/12	参麦注射液, 合用激素	28	①②
2010	对照	26	57.4±10.8	17/9	iv 地塞米松 10 mg 2 次/d, 14 天后改为 im 甲基强的松龙 40 mg 1 次/周, 2 周后停药	28	

续表 1

纳入研究	组别	n/例	平均年 龄/岁	性别(男/ 女)	干预措施	疗程/d	评价 指标
郑伟 ^[21]	试验	48	61.3±0.2	32/16	参芪扶正注射液, 合用激素	14	①⑤
2007	对照	32	60.5±0.3	21/11	iv 甲基强的松龙 40 mg/d, 1 次/d	14	
徐容富 ^[22]	试验	30	61.3±0.2	32/16	丹芪麦地汤, 合用激素	28	①
2014	对照	30	60.5±0.3	21/11	具体不详	28	
张德元 ^[23]	试验	46	0.3±2.4	—	当归六黄汤, 合用激素	28	①②③
2008	对照	43	61.1±2.5	—	具体不详	28	
钱浩良 ^[24]	试验	50	42.4±2.3	59/41	当归六黄汤, 合用激素	28	①③
2015	对照	50	43.2±2.6	30/20	具体不详	28	
赵岩 ^[25]	试验	35	59.8±3.2	21/14	放保一号, 合用激素	28	①③
2010	对照	35	61.8±2.2	24/11	具体不详	28	
胡作为 ^[26]	试验	32	55.5±4.4	19/13	肺纤方	60	①②
2011	对照	30	54.5±4.7	18/13	iv 地塞米松 10 mg, 1 次/d, 14 d 后逐渐停药	60	
王小龙 ^[27]	试验	60	47.6	37/23	扶正抗癌方, 合用激素	30~60	①
2011	对照	60		34/26	iv 地塞米松 5 mg, 1 次/d	30~60	
胡小燕 ^[28]	试验	24	58.0±4.5	17/7	化痰濡肺汤, 合用激素	3~5	①③⑦
2009	对照	23	57.0±3.1	17/6	强的松 0.5 mg/(kg·d ⁻¹)顿服	3~5	
刘明伟 ^[29]	试验	16	—	16/10	黄芪注射液, 合用激素	21~42	①③
2005	对照	10	—	16/10	强的松 40 mg/d 分 4 次 po, 逐渐减量	21~42	
陈不尤 ^[30]	试验	18	55	12/6	活血化瘀, 合用激素	30~60	①
2001	对照	15		10/4	iv 地塞米松 10 mg 1 次/d, 14 d 后改为强的松 10 mg 3 次/d, 1~2 周后停药	21~28	
马桂香 ^[31]	试验	29	60.3	18/11	解毒散结润肺法	15	①③
2001	对照	11		7/4	强的松片 40 mg 分 4 次 po	15	
侯仰韶 ^[32]	试验	41	58.2	27/14	金康清肺饮, 合用激素	14~28	①②③
2011	对照	39		25/14	地塞米松 5~20 mg, 必要加用 1 个疗程	14~28	
马建青 ^[33]	试验	24	56	14/10	康艾注射液	20~40	①③
2006	对照	26		14/12	地塞米松 5~10 mg 1 次/d, 7~14 d 后改为 po 强的松 5 mg, 5 d 后停药	20~40	
叶剑辉 ^[34]	试验	34	—	18/16	益肺抗纤方, 合用激素	30	①⑥
2007	对照	32		18/14	iv 地塞米松 5~10 mg 1 次/d	30	
梁慧 ^[35]	试验	32	53.6±2.7	24/8	清肺百合汤, 合用激素	28	
2013	对照	30	54.1±2.2	23/7	iv 地塞米松 10 mg qd, 7 d 后减量 5 mg, 7 d 后改为 po 强的松 10 mg 连用 2 周	28	①②⑥
刘瑜 ^[36]	试验	41	59	—	清肺祛瘀汤, 合用激素	15	①
2009	对照	36		—	iv 地塞米松 10 mg 1 次/d	15	
张蕊 ^[37]	试验	30	—	—	清肺祛瘀汤, 合用激素	15	①④
2012	对照	30		—	iv 地塞米松 10 mg 1 次/d	15	
徐行 ^[38]	试验	42	55.5	27/15	清金益气汤, 合用激素	28	①②
2010	对照	42		19/13	iv 地塞米松 10 mg 1 次/d	28	

续表 1

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	性别(男/女)	干预措施	疗程/d	评价指标
吴孝田 ^[39]	试验	32	64.0±3.0	17/15	清燥救肺汤, 合用激素	28	①
2013	对照	31	63.0±4.0	16/15	强的松 40 mg 分 2 次 <i>po</i>	28	
陈孟溪 ^[40]	试验	30	57.3±2.6	11/19	清燥救肺汤, 合用激素	10	①②
2005	对照	28	56.3±3.2	10/18	iv 地塞米松 10 mg 1 次/d	20	
罗 星 ^[41]	试验	28	—	20/8	沙参麦冬汤, 合用激素	28	①③
2014	对照	20		15/5	iv 地塞米松 10~20 mg 1 次/d	28	
张厚云 ^[42]	试验	30	62	19/11	沙参麦冬汤, 合用激素	30	①③
2015	对照	30		22/8	iv 地塞米松 5~10 mg 1 次/d	30	
李守山 ^[43]	试验	24	—	13/11	沙参麦冬颗粒, 合用激素	21	①
2015	对照	24		12/12	iv 甲泼尼龙 40 mg/d	21	
张 强 ^[44]	试验	43	61.3±4.3	58/28	沙参麦冬汤, 合用激素	57	①③
2014	对照	43			甲强龙 80 mg 1 次/d, 7~10 d 病情控制渐减	57	
彭仁通 ^[45]	试验	36	54.8	22/14	沙参麦冬汤, 合用激素	28	①③
2009	对照	36		20/16	泼尼松 30~60 mg 分 4 次 <i>po</i> , 连续 2~4 周后减量	28	
闫冰川 ^[46]	试验	35	49	38/32	生脉二陈汤	21	①
2011	对照	35			具体不详	—	
任双平 ^[47]	试验	32	61.6	24/8	生脉饮	28	①②
2013	对照	32		22/10	iv 地塞米松 10~20 mg 1 次/d, 1~2 周后减至 5~10 mg 逐渐停药	28	
王晓露 ^[48]	试验	22	—	29/13	苇茎汤, 合用激素	14	①
2008	对照	20			iv 地塞米松 10 mg 1 次/d, 7 d 后减至 5 mg, 减量至停药	14	
丁雪委 ^[49]	试验	32	50	16/16	千金苇茎汤	45	①⑤
2015	对照	32		17/15	iv 地塞米松 15 mg 1 次/d, 7 d 后减至 10 mg, 减量至停药	45	
牛 璇 ^[50]	试验	30	51.1±9.0	19/11	千金苇茎汤	28	①②④
2015	对照	30	51.4±9.2	18/12	强的松 40 mg 分 4 次 <i>po</i> , 症状缓解后渐减 10 mg/d	28	
李 晶 ^[51]	试验	30	—	16/14	血府逐瘀汤	60	①③
2006	对照	20			强的松 30 mg 1 次/d 连用 2 个月, 每周 5 mg 递减	60	
张 红 ^[52]	试验	35	57.3±4.1	23/12	养阴解毒活血方	30	①②③
2006	对照	35	56.4±3.2	22/13	iv 地塞米松 5~10 mg 1 次/d, 15 d 后改为 <i>po</i> 强的松 10 mg 3 次/d, 1~2 周后停药	30	
徐 娅 ^[53]	试验	28	55	18/10	养阴清肺祛瘀法, 合用激素	21	①②③
2010	对照	26		16/10	iv 甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg 1 次/d	21	
张晓敏 ^[54]	试验	44	60.5	24/20	益气活血中药	21	①
2011	对照	40		22/18	泼尼松 30 mg/d, 连用 2 个月后每周 5 mg 递减	—	
李 霞 ^[55]	试验	36	58.7±6.4	19/17	益气活血中药	60	①
2016	对照	36	57.6±6.2	20/16	泼尼松 30 mg/d, 持续服用 60 d 后每周 5 mg 递减	60	

续表 1

纳入研究	组别	n/例	平均年龄 /岁	性别(男/ 女)	干预措施	疗程/d	评价 指标
杨莹 ^[56]	试验	31	50.8	17/14	玉屏风散, 合用激素	60	①③⑥
2012	对照	31		18/13	泼尼松 0.5 mg/(kg·d ⁻¹) 1次/d, 连服4周后剂量减半, 连服4周后改为维持剂量 0.125 mg/(kg·d ⁻¹) 1次/d, 连服4周	180	⑦
刘立华 ^[57]	试验	35	55.2±11.8	19/16	滋阴活血颗粒, 合用激素	180	①
2015	对照	35	56.0±12.1	20/15	iv 甲泼尼龙琥珀酸钠 40~80 mg 1次/d	28	
周长芳 ^[58]	试验	20	55	16/4	滋阴清热方	28	①
2016	对照	18		12/8	iv 地塞米松 10 mg 1次/d, 14 d后改为 po 强的松 10 mg 3次/d, 1~2周后减撤	28	

透明密封信封保证分配隐藏^[13, 21-22, 34-35, 42, 53, 56-57]; 有 15 项研究表明试验中研究者设盲, 但只有 1 项研究使用了盲法^[50]; 其中有 10 项研究存在发表偏倚^[13-15, 39, 42-43, 47, 51, 55, 59], 有 9 项研究存在其他偏倚^[15, 18, 22, 26, 28, 45-46, 49, 58], 方法学质量评价见图 1。

2.3 主要结局指标分析

2.3.1 放射性肺炎的治疗效果 共有 47 项研究 ($n=3\ 071$) 报告了补益类中药对放射性肺炎的治疗效果^[12-58], 各项研究之间异质性风险较低 ($P=0.999$, $I^2=0.0\%$), 故采用固定效应模型进行 Meta-分析。结果表明试验组对放射性肺炎的治疗效果优于对照组 [$OR=3.778$, 95% CI (3.098, 4.609), $P=0.000$], 见图 2。

2.3.2 亚组分析 针对放射性肺炎治疗效果, 分别以使用补益中药的种类、是否同时联合使用激素、使用补益中药的总时长进行亚组分析, 结果见图 3。

试验组使用含补益药的汤剂 [$OR=3.690$, 95% CI

(2.898, 4.699), $P=0.000$]、补益药为君药的汤剂 [$OR=4.062$, 95% CI (2.588, 6.375), $P=0.000$]、单味补益药制剂或多味补益药复方制剂 [$OR=3.835$, 95% CI (2.212, 6.650), $P=0.000$] 其疗效改善情况均显著优于对照组, 表明不同种类的补益中药均可以改善放射性肺炎的症状。

试验组同时联合使用激素 [$OR=3.708$, 95% CI (2.870, 4.791), $P=0.000$] 及未联合使用激素 [$OR=3.888$, 95% CI (2.839, 5.325), $P=0.000$] 其治疗效果均显著优于对照组, 表明在临床应用中是否联合使用激素均可以取得满意的疗效。

按使用补益药时长进行亚组 Meta-分析, 结果显示, 给予补益药 2 周 [$OR=4.768$, 95% CI (2.744, 8.285), $P=0.000$]、3 周 [$OR=4.073$, 95% CI (2.580, 6.430), $P=0.000$]、4 周 [$OR=3.777$, 95% CI (2.576, 5.538), $P=0.000$] 及 4 周以上 [$OR=3.640$, 95% CI (2.572, 5.152), $P=0.000$] 均可以取得较好的疗效。

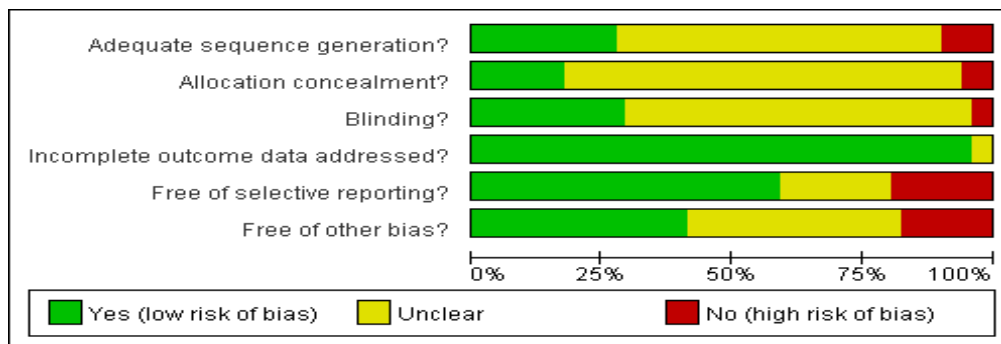


图 1 偏倚风险图

Fig. 1 Bias evaluation of risk

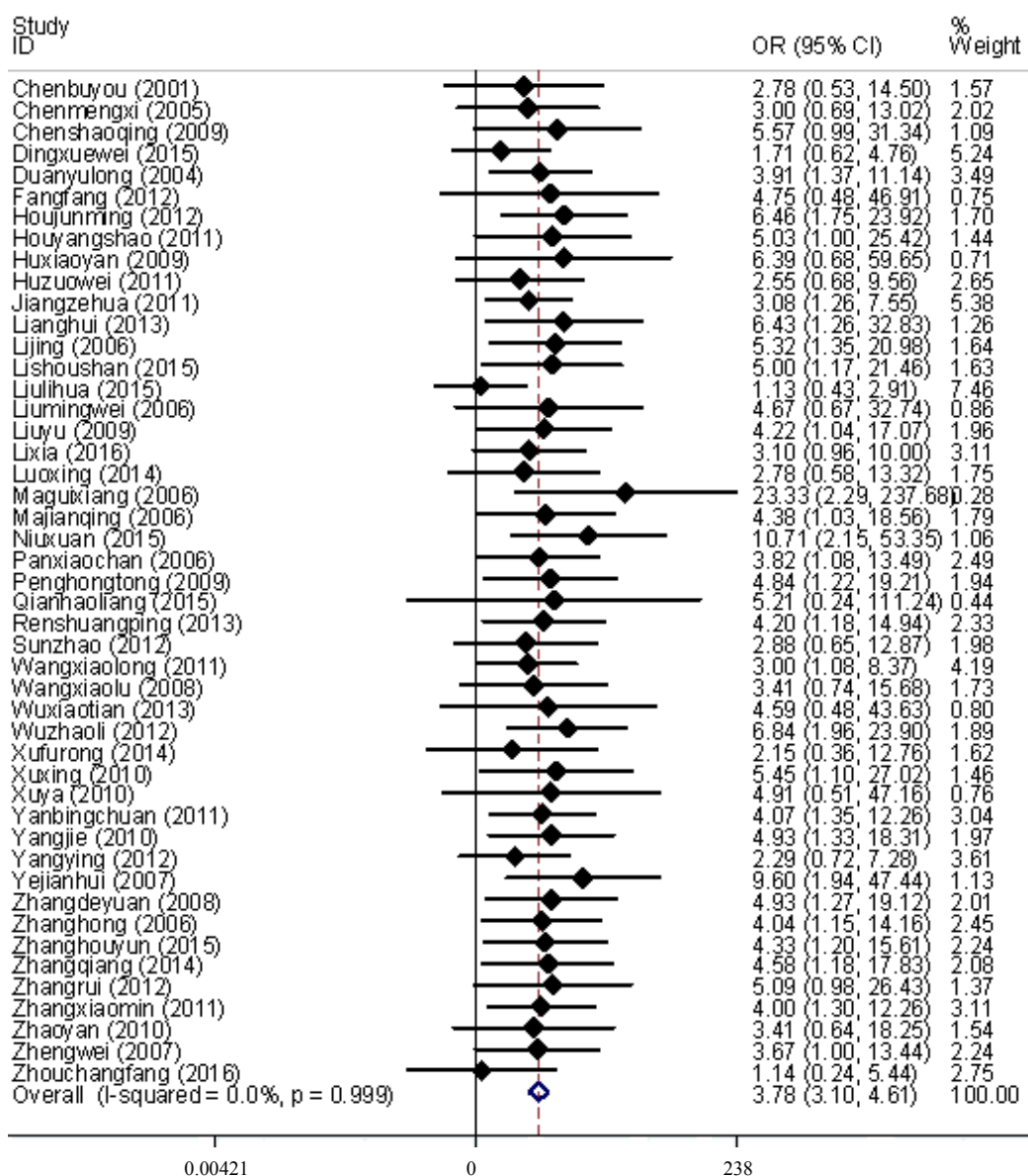


图 2 临床疗效的 Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of clinical efficacy by Meta-analysis

2.3.3 回归分析 以纳入患者的诊断结果对放射性肺炎的发生情况进行回归分析。以肺癌、乳腺癌、食管癌、胸腺瘤、纵膈恶性肿瘤、恶性淋巴瘤为因变量, OR 值为协变量, 回归分析结果见表 2。表明患者所患肿瘤类型与补益中药对放射性肺炎的治疗效果没有相关性。

2.4 辅助指标分析

2.4.1 影像学改变 有 17 项研究 ($n=1\ 071$) 报告了两组影像学改变^[16, 23-25, 28-29, 31-33, 41-42, 44-45, 51-53, 56], 各项研究间异质性风险较低 ($P=0.651$, $I^2=0.0\%$),

故采用固定效应模型进行 Meta-分析。结果表明, 使用补益类中药的患者其影像学特征改善情况显著优于对照组 [$OR=3.65$, $95\%CI$ (2.63, 5.05), $P=0.000$], 见图 4。

2.4.2 生活质量改善 14 项研究 ($n=1\ 051$) 报告了两组生活质量改善情况^[12, 17, 19-20, 23, 26, 32, 35, 38, 40, 47, 50, 52-53], 各项研究之间异质性风险较低 ($P=0.845$, $I^2=0.0\%$), 故采用固定效应模型进行 Meta-分析。结果表明, 使用补益类中药的患者其生活质量改善情况显著优于对照组 ($OR=3.509$, $95\%CI$ (2.655, 4.638), $P=0.000$),

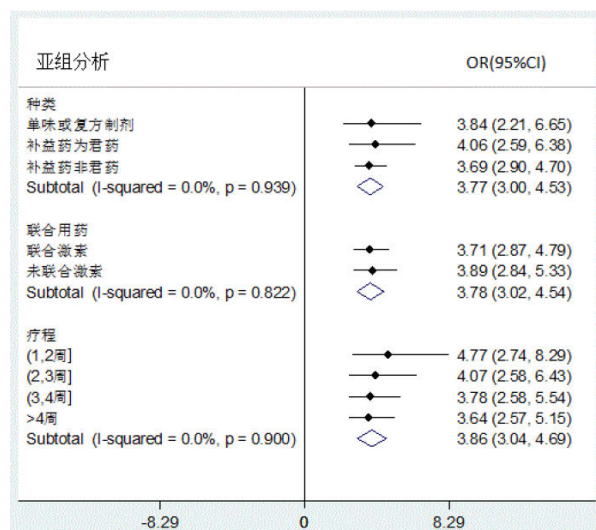


图3 疗效亚组分析的森林图

Fig. 3 Forest plot of efficacy by subgroup analysis

见图5。

2.4.3 糖皮质激素的减量时间 共有2项研究^[37,50] ($n=120$) 报告了糖皮质激素的减量时间, 两项研究之间存在异质性 ($P=0.007$, $I^2=86.5\%$), 故采用随机效应模型对其进行分析。结果表明试验组糖皮质激素减量时间早于对照组 [$WMD=-6.313$, $95\%CI (-9.349, -3.276)$, $P=0.000$]。

2.4.4 肺功能 共有3项研究^[34-35, 56] ($n=190$) 报告了肺活量 (VC) 的改善情况, 各项研究间异质性

风险较高 ($P=0.000$, $I^2=94.0\%$), 故采用随机效应模型进行分析。结果显示使用补益中药并不能改善患者的 VC [$WMD=1.335$, $95\%CI (-0.268, 2.938)$, $P=0.103$]。

共有3项研究 ($n=171$)^[27, 35, 56] 报告了第1秒用力呼气容积 (FEV1) 的改善情况, 各项研究之间异质性风险较高 ($P=0.009$, $I^2=78.6\%$), 故采用随机效应模型进行分析。研究结果显示使用补益药对患者的 FEV1 无影响 [$WMD=0.394$, $95\%CI (-0.128, 0.915)$, $P=0.139$]。

共有3项研究^[27, 34, 56] ($n=183$) 报告了 FEV1/FVC 的改善情况, 各项研究之间异质性风险较低 ($P=0.452$, $I^2=0.0\%$), 故采用固定效应模型进行分析。结果显示使用补益中药能使患者 FEV1/FVC 水平得到改善 [$WMD=4.937$, $95\%CI (4.391, 5.483)$, $P=0.000$], 见表3。

2.4.5 免疫因子 共有2项研究 ($n=144$)^[21, 49] 报告了使用补益类中药治疗放射性肺炎后患者免疫因子水平, 各项研究间异质性风险均较高, 见表4。故均采用随机效应模型进行 Meta-分析, 结果表明使用补益类中药治疗放射性肺炎时, 试验组患者的 CD3⁺水平 [$WMD=3.485$, $95\%CI (-7.060, 14.029)$, $P=0.517$]、CD4⁺水平 [$WMD=2.196$, $95\%CI (-4.193, 8.585)$, $P=0.501$]、CD8⁺水平 [$WMD=-1.496$, $95\%CI$

表2 放射性肺炎的治疗效果与诊断的回归分析

Table 2 Regression analysis of therapeutic effect

病理类型	Coef	t 值	P 值	95%CI
肺癌	0.058	0.50	0.623	-0.178, 0.293
乳腺癌	0.059	0.50	0.624	-0.183, 0.301
食管癌	0.053	0.40	0.688	-0.213, 0.318
胸腺瘤	0.044	0.33	0.743	-0.225, 0.312
纵膈恶性淋巴瘤	0.010	0.02	0.981	-0.833, 0.853
恶性淋巴瘤	0.040	0.16	0.875	-0.473, 0.554

($-4.180, 1.189$), $P=0.275$]、CD4⁺/CD8⁺ 水平 [$WMD=0.105$, $95\%CI (-0.277, 0.486)$, $P=0.591$] 与对照组比较均无显著性差异。

2.4.6 细胞因子水平 共有2项研究^[28, 56] ($n=109$) 报告了转化生长因子 (TGF)- $\beta 1$ 水平, 各项研究之间异质性风险较低 ($P=0.484$, $I^2=0.0\%$), 故采用固定效应模型进行分析。结果表明试验组 TGF- $\beta 1$ 水平与对照组相比有显著性差异 [$WMD=-2.38$,

$95\%CI (-2.83, -1.92)$, $P=0.000$]。

2.5 敏感性分析

分别剔除质量较低的文献, 评价文献质量对 Meta-分析结果的影响。剔除7篇文献^[15, 17, 23, 25, 45, 55, 58] 后, 仍显示试验组对放射性肺炎治疗的有效率显著高于对照组 [$OR=3.806$, $95\%CI (3.049, 4.751)$, $P=0.000$], 所得结果与 Meta-分析结果基本一致, 证明 Meta-分析结果较为稳健, 具有可靠性。

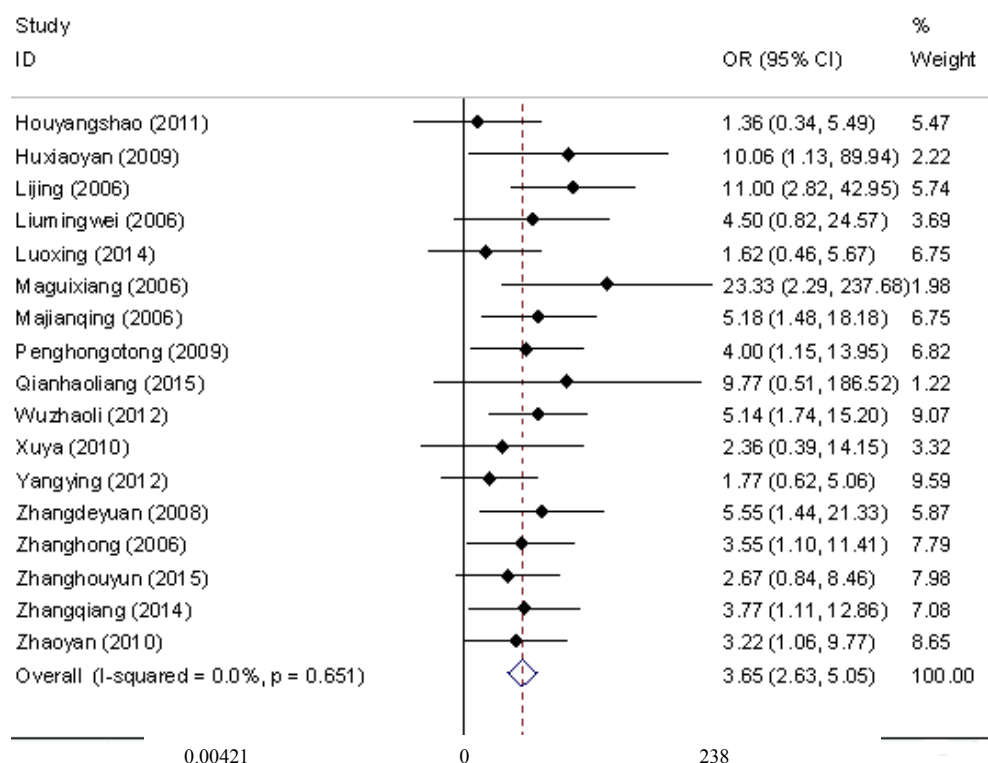


图4 影像学改变的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of imaging changes by Meta-analysis

2.6 偏倚分析

对主要指标放射性肺炎的改善情况进行偏倚分析, 见图6。由偏倚评价图可见有个别文章散落, 对称性稍差, 集中性差, 表明可能存在潜在的发表偏倚。

3 讨论

本研究采用Meta-分析的方法对47项研究中的相关指标进行分析, 其中主要指标为放射性肺炎的改善情况, 辅助指标为影像学改善、生活质量评分、激素的减量时间、肺功能、免疫因子水平以及TGF- β 1水平。研究结果显示试验组加用补益中药后其放射性肺炎的改善情况、影像学改善情况、生活质量改善情况、FEV1及TGF- β 1水平的改善情况均优于对照组; 而糖皮质激素的减量时间、VC、FEV1/FVC以及免疫因子水平试验组与对照组之间没有显著性差异, 这可能与研究数目较少、样本量不足有关。

按照补益中药使用的疗程、是否联合使用激素、补益中药的种类对放射性肺炎的改善情况进行亚组

分析。结果显示, 使用含补益中药的汤剂、补益中药为君药的汤剂以及单味或复方制剂均可以使放射性肺炎得到改善; 使用补益中药的时长不同也可以有较好的效果; 在本研究中试验组有补益中药联合激素作为治疗方法, 亦有未联合激素治疗的, 但是两种方式取得的效果差别不大, 这可能与激素治疗放射性肺炎疗效不理想有关。激素用于放射性肺炎治疗的机制主要是其抗炎及免疫抑制作用, 激素可以明显抑制早期渗出性病变, 减少致纤维化炎症因子的产生, 从而抑制纤维化病变的形成, 但是无法改善已经形成的纤维化病变。且激素在使用中如果增大剂量并不会对肺部阴影吸收有所帮助, 反而会导致肿瘤患者免疫功能进一步下降; 如使用时间较长, 患者肺部继发感染的发生率明显升高^[59]。在本Meta-分析中, 合并使用激素的研究中激素的使用时间大部分在4周左右, 这些因素可能是激素治疗效果差的原因, 故得出补益类中药是否合用激素均能对放射性肺炎有很大帮助的结论。

放射性肺炎是一种非感染性肺部炎症性病变,

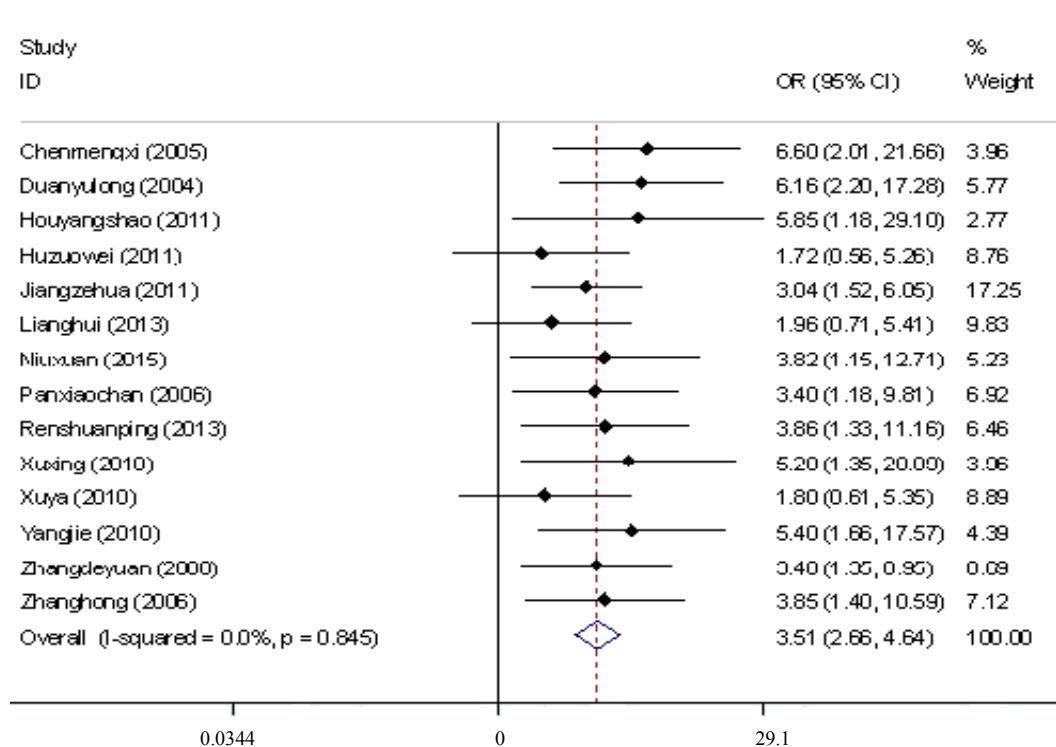


图 5 生活质量改善情况的 Meta-分析森林图

Fig. 5 Forest plot of life quality improvement by Meta-analysis

表 3 肺功能改善情况

Table 3 Improvement of lung function

观察指标	异质性检验结果			检验模型	Meta-分析结果			
	χ^2	$I^2/\%$	P 值		WMD	95%CI	Z 值	P 值
VC	33.39	94.0	0.000	随机	1.335	(-0.268, 2.938)	1.63	0.103
FEV1	9.35	78.6	0.009	随机	0.394	(-0.128, 0.915)	1.48	0.139
FEV1/FVC/%	1.59	0.0	0.452	固定	4.937	(4.391, 5.483)	17.72	0.000

表 4 免疫因子改变情况

Table 4 Changes of immune factors

观察指标	异质性检验			检验模型	Meta-分析结果			
	χ^2	$I^2/\%$	P 值		WMD	95%CI	Z 值	P 值
CD3 ⁺	37.99	97.4	0.000	随机	3.485	(-7.060, 14.029)	0.65	0.517
CD4 ⁺	38.87	97.4	0.000	随机	2.196	(-4.193, 8.585)	0.67	0.501
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	18.48	94.6	0.000	随机	0.105	(-0.277, 0.486)	0.54	0.591
CD8 ⁺	8.61	88.4	0.003	随机	-1.496	(-4.180, 1.189)	1.09	0.275

其常见的临床症状为刺激性干咳、胸痛、气急、喘息，可伴有发热^[60]。放射性肺炎在中医理论中属于“肺痿”、“肺痹”、“喘”等范畴^[2]。“肺痿”表现为肺脏失去气阴濡润，肺叶萎缩，失去部分功能；“肺痹”表现为肺脏被血液瘀滞、痰液阻痹^[61]。王

文成等^[62]归纳总结了各家对放射性肺炎病机的认识以“毒热燥肺、气阴两虚、血瘀痰阻、宣降失司”为主。其中气阴两虚占比 53.5%，热毒炽盛占 21.4%，痰热郁肺占 17.9%，肺肾气虚占 7.1%，兼有血瘀证占 35.7%。汇总各家对放射性肺炎的治疗用方，认

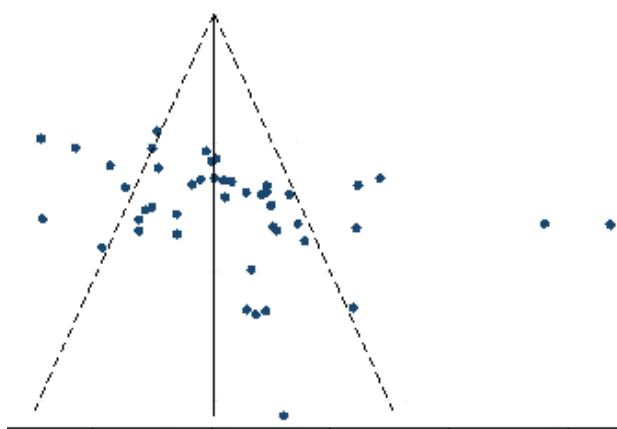


图6 疗效的偏倚评价

Fig. 6 Bias evaluation of clinical efficacy

为治疗应以益气养阴润肺为主(占71.2%)、以清热解毒为主(占50%),活血化瘀(占25%)、补肾纳肺(占10.71%)为次。对放射性肺炎的治疗以益气补阴润肺中药可取得较好的疗效。

现代中医药理学认为,补气药如黄芪、人参等治疗放射性肺炎的主要原因是由于其有抗氧化和清除氧自由基的作用^[63-64],其可以减少放射线所致的过氧化损伤以及减少成纤维细胞的增生;补血药如当归、熟地黄以及补阴药如麦冬、沙参具有改善肺泡上皮血管细胞活性,增加局部血流量,改善循环功能,减轻局部组织纤维化,促进组织再修复功能^[65];补阳药如冬虫夏草可通过激活机体非特异性免疫防御功能和特异性免疫功能,进而改善机体免疫力,促进放射性肺炎的恢复^[5]。

目前国内关于中药治疗放射性肺炎的研究逐渐增多,但多为某一具体种类的藥物,或研究结果不尽相同,这可能与单个研究样本量少、评判标准不同所引起。本研究采用Meta-分析的方法,对补益类中药治疗放射性肺炎的疗效进行评价,并通过亚组分析、回归分析等方法探讨补益类中药对放射性肺炎的治疗效果。但本研究仍然存在一定的不足,其中方法学质量存在中等程度的风险,大部分研究未详细描述其是否使用正确的随机方法、是否进行分配隐藏以及是否采用双盲等,通过begg's检验发现可能存在发表偏倚;糖皮质激素的减量时间和肺功能的亚组分析纳入的数据较少,可能影响结果的准确性。因此,以后仍需要进行多中心、大样本的高质量随机对照试验以验证补益中药对肿瘤患者放射性肺炎的治疗作用。

综上,使用补益类中药可有效治疗放射性肺炎,并能使患者影像学特征、生活质量、FEV1及TGF- β 1水平得到改善,但糖皮质激素的减量时间、VC、FEV1/FVC以及免疫因子水平试验组与对照组没有显著性差异,使用补益中药种类不同、是否联合使用激素及使用补益药的疗程各亚组之间均无显著性差异。

参考文献

- [1] 陈连生, 杨光华, 付尚志. 中医药防治放射性肺炎的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2011, 20(2): 289-290.
- [2] 赖仁奎, 盛小刚. 冠心病病毒病机与炎症因子相关性探讨 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(9): 1100-1101.
- [3] 王文成. 放射性肺炎中医辨识初探 [J]. 浙江中医药大学学报, 2006, 30(5): 482-483.
- [4] 张艺凡. 中医药分期治疗放射性肺损伤的临床及实验研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [5] 钱浩良. 当归六黄汤治疗放射性肺炎的临床疗效 [J]. 中国药物经济学, 2015(1): 69-70.
- [6] 林白桦, 袁国荣, 贾勇士, 等. 黄芪多糖对放射性肺损伤小鼠模型的TGF- β 1、SOD的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2015(6): 1411-1413.
- [7] 马伟伟. 黄芪三参饮加味防治放射性肺炎的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [8] 马 珺, 于大海, 黄 维, 等. 沙参麦冬汤防治放射性肺炎疗效观察 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(1): 30-32.
- [9] 李 丽, 杨 静, 李 颖, 等. 痰热清、丹参及生脉注射液联合西药治疗放射性肺炎疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(5): 507-509.
- [10] 刘昕曜. 疾病临床诊断和疗效标准: 医政规范之五 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1990.
- [11] Higgins Jpt G S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [J]. Cochrane Data Syst Rev, 2009, 2011(2): S38.
- [12] 段玉龙, 范向辉, 侯俊卿, 等. 艾迪注射液治疗放射性肺炎的疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(3): 256-257.
- [13] 孙 兆. 百合固金汤联合激素、抗生素治疗放射性肺炎疗效观察 [J]. 中国现代医药杂志, 2012, 14(5): 97-98.
- [14] 方 芳. 百合固金汤加减治疗乳腺癌术后放射性肺炎20例疗效观察 [J]. 甘肃中医学院学报, 2012, 29(3): 40-41.
- [15] 侯俊明, 江 静. 百合固金汤加减治疗急性放射性肺炎32例 [J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(5): 865-866.
- [16] 吴昭利, 李仁廷. 补肺汤治疗急性放射性肺炎35例 [J].

- 现代中医药, 2012, 32(1): 39-40.
- [17] 蒋泽华, 王达飞, 陈胜东, 等. 参冬犀黄汤配合西药治疗放射性肺炎 82 例 [J]. 南京中医药大学学报: 自然科学版, 2011, 27(6): 533-535.
- [18] 陈少卿. 参麦贝休汤配合激素治疗放射性肺炎 28 例 [J]. 陕西中医, 2009, 30(12): 1571-1571.
- [19] 潘晓婵, 汤忠祝. 中西医结合治疗放射性肺炎 32 例 [J]. 山西中医, 2006, 22(3): 28-28.
- [20] 杨洁, 贾英杰. 参麦注射液辅助治疗放射性肺炎临床观察 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(7): 1134-1134.
- [21] 郑伟, 高振华, 吴丽娜, 等. 中西医结合治疗放射性肺炎的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(12): 1121-1123.
- [22] 徐容富. 丹芪麦地汤联合西药治疗放射性肺炎随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(11): 96-98.
- [23] 张德元. 当归六黄汤治疗放射性肺炎 46 例 [J]. 长春中医药大学学报, 2008, 24(6): 684-685.
- [24] 钱浩良. 当归六黄汤治疗放射性肺炎的临床疗效 [J]. 中国药物经济学, 2015(1): 69-70.
- [25] 赵岩, 李戈. 放保一号防治放射性肺炎的临床研究 [J]. 光明中医, 2010, 25(11): 2037-2038.
- [26] 胡作为, 李林, 熊汉香, 等. 中药肺纤方防治放射性肺损伤的临床研究 [J]. 中医药导报, 2011, 17(6): 12-15.
- [27] 王小龙, 徐彬. 扶正抗癌方配合西药治疗放射性肺炎疗效观察 [J]. 陕西中医, 2011, 32(12): 1572-1574.
- [28] 胡小燕, 张向农, 林昊亮, 等. 化痰濡肺汤联合激素治疗放射性肺纤维化 24 例临床观察 [J]. 中国中医急症, 2009, 18(4): 510-511.
- [29] 刘明伟, 鲁靖, 徐明燕, 等. 黄芪合并抗生素、激素治疗放射性肺炎 16 例临床分析 [J]. 中国实用医刊, 2005, 32(5): 8-8.
- [30] 陈不尤. 活血化痰抗纤维化治疗放射性肺炎的临床研究 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2001, 8(5): 30-31.
- [31] 马桂香. 解毒散结润肺法为主治疗放射性肺炎 29 例临床观察 [J]. 新中医, 2001, 33(4): 50-51.
- [32] 侯仰韶, 陈泽涛, 王景良. 金康清肺饮治疗急性放射性肺炎临床观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2011(5): 173-175.
- [33] 马建青. 康艾注射液治疗放射性肺损伤 24 例疗效观察 [J]. 新中医, 2006, 38(8): 40-41.
- [34] 叶剑辉. 中西医结合治疗放射性肺炎 34 例 [J]. 中医药导报, 2007, 13(6): 76-76.
- [35] 梁慧, 王云启, 周琼, 等. 中西药结合治疗肺癌放疗致放射性肺炎 32 例疗效观察 [J]. 疑难病杂志, 2013, 12(2): 110-113.
- [36] 刘瑜, 张蕊, 刘英纯, 等. 清肺祛瘀汤配合西药治疗急性放射性肺炎 41 例 [J]. 陕西中医, 2009, 30(9): 1168-1169.
- [37] 张蕊, 刘瑜, 刘柠, 等. 清肺祛瘀汤治疗急性放射性肺炎的疗效观察 [J]. 陕西中医, 2012, 33(4): 390-392.
- [38] 徐行, 蒋太生, 王晓庆, 等. 清金益气汤治疗急性放射性肺炎 42 例临床观察 [J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(6): 878-879.
- [39] 吴孝田. 清燥救肺汤联合常规疗法治疗放射性肺炎 32 例临床观察 [J]. 江苏中医药, 2013(2): 41-42.
- [40] 陈孟溪, 张红, 张志芳, 等. 清燥救肺汤与激素并用治疗急性放射性肺炎的临床观察 [J]. 中华中医药学刊, 2005, 23(3): 549-550.
- [41] 罗星, 蒋益兰. 中西医结合治疗放射性肺炎 28 例疗效观察 [J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(5): 34-35.
- [42] 张厚云. 沙参麦冬汤加减联合激素治疗放射性肺炎 30 例临床观察 [J]. 中国实用医药, 2015(23): 181-183.
- [43] 李守山, 周雪梅, 熊化萍. 沙参麦冬汤加减治疗肿瘤放射性肺炎临床研究 [J]. 中医学报, 2015, 30(3): 328-329.
- [44] 张强. 沙参麦冬汤治疗放射性肺炎的临床观察 [J]. 中国实用医药, 2014(21): 134-135.
- [45] 彭仁通. 中西医结合治疗放射性肺炎临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2009, 31(2): 33-34.
- [46] 闫冰川, 苏旭春, 吴迪, 等. 生脉二陈汤治疗放射性肺损伤临床观察 [J]. 新中医, 2011(5): 52-53.
- [47] 任双平. 加味生脉饮治疗放射性肺炎 64 例疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2013(6): 72-73.
- [48] 王晓露, 潘宇, 戴虹. 葶茎汤加味治疗放射性肺炎 22 例 [J]. 福建中医药, 2008, 39(6): 42-42.
- [49] 丁雪委, 史华, 程斌. 千金葶茎汤内服治疗放射性肺炎临床疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2015(6): 1307-1309.
- [50] 牛璇. 氨溴索、千金葶茎汤加味联合激素治疗急性放射性肺炎的临床研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [51] 李晶, 刘亚娴, 王卫华, 等. 加味血府逐瘀汤治疗放射性肺损伤 30 例 [J]. 陕西中医, 2006, 27(9): 1080-1081.
- [52] 张红, 杨俊, 黄立中, 等. 养阴解毒活血方治疗急性放射性肺炎疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2006, 15(10): 1075-1076.
- [53] 徐娅. 养阴清肺祛瘀法联合激素、抗生素治疗放射性肺炎 28 例 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(4): 442-443.
- [54] 张晓敏, 王炳胜, 葛艳丽, 等. 益气活血中药治疗放射性肺损伤的效果观察 [J]. 解放军医药杂志, 2011, 23(3): 45-46.
- [55] 李霞, 王公道, 王慧. 益气活血中药治疗放射性肺损伤的疗效分析 [J]. 中医临床研究, 2016(3): 96-97.

- [56] 杨莹, 李静, 康静波. 玉屏风散加减联合激素治疗放射性肺纤维化的疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(7): 35-37.
- [57] 刘立华, 陈绍水, 宁方玲. 滋阴活血颗粒联合糖皮质激素、抗生素治疗放射性肺炎的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(10): 1192-1195.
- [58] 周长芳, 张持萍, 温林春. 滋阴清热方治疗放射性肺炎的临床疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(3): 3-4.
- [59] 谭永红, 王东, 王兴友, 等. 放射性肺炎激素治疗临床分析 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2005, 25(3): 260-261.
- [60] 曲雅勤, 黄巍, 姜新, 等. 乳腺癌胸壁照射加组织等效膜预防放射性肺炎的临床研究 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2007, 27(4): 347-348.
- [61] 史伟. 应用《金匱要略》方药治疗慢性肺源性心脏病的临床体会 [C]//中国中医药发展大会, 2001.
- [62] 王文成. 放射性肺炎中医辨识初探 [J]. 浙江中医药大学学报, 2006, 30(5): 482-483.
- [63] 陈灏珠, 林果为, 廖履坦, 等. 实用内科学 [M]. 第13版. 北京: 人民卫生出版社, 2009, 1172-1177.
- [64] Garipagaoglu M, Munley M T, Hollis D, et al. The effect of patient-specific factors on radiation-induced regional lung injury [J]. Int J Rad Oncol Biol Phys, 1999, 45(2): 331.
- [65] 刘文泉. 肺癌患者放疗后发生 ≥ 3 级的急性放射性肺炎的相关影响因素分析 [D]. 南昌: 南昌大学, 2014.