

贞芪扶正制剂辅助化疗治疗肿瘤疗效与安全性的Meta分析

童 静¹, 李鹏飞²

1. 西安医学院第一附属医院, 陕西 西安 710077

2. 西安交通大学第一附属医院, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 系统评价贞芪扶正制剂辅助化疗治疗肿瘤的疗效与安全性, 为临床治疗提供循证参考。**方法** 计算机检索中文数据库中文学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库(WanFang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、PubMed、Cochrane 图书馆有关贞芪扶正制剂辅助化疗治疗肿瘤的随机对照试验(RCT), 检索时限为各数据库建库起至2021年3月。以Cochrane 5.3 偏倚风险评估工具评价纳入文献质量, 采用RevMan 5.3 统计软件进行Meta分析。**结果** 共纳入33项RCTs, 包括2 666例患者。Meta分析结果显示, 贞芪扶正制剂辅助化疗治疗肿瘤能显著提高临床有效率[RR=1.34, 95%CI=(1.21, 1.45), $P<0.000\ 01$], 同时还能改善患者生存质量[RR=2.24, 95%CI=(1.56, 3.20), $P<0.000\ 1$], 提高患者免疫力, 改善造血功能抑制, 降低肝肾毒性等发生率, 与对照组比较差异均有统计学意义。**结论** 贞芪扶正制剂辅助化疗治疗肿瘤的疗效与安全性均较好。

关键词: 贞芪扶正制剂; 肿瘤; 化疗; 系统评价; 疗效; 安全性

中图分类号: R286.91 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)08-1772-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.032

Efficacy and safety of Zhenqifuzheng preparation combined with chemotherapy in treatment of tumour: A Meta-analysis

TONG Jing¹, LI Pengfei²

1. The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China

2. The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of Zhenqifuzheng preparation combined with chemotherapy in the treatment of cancer, and provide evidence-based reference for clinical treatment. **Methods** Computer searches of CNKI, CBM, WanFang, VIP, PubMed, and Cochrane Library were conducted to collect randomized controlled trials (RCTs) on ZhenqiFuzheng preparation combined with chemotherapy in the treatment of cancer, from the time of establishing database to May 2021. Quality evaluation was conducted by Cochrane 5.3 bias risk assessment tool, and Meta-analysis was conducted by RevMan 5.3 statistical software. **Results** A total of 33 RCTs were enrolled, including 2 666 patients. The results of Meta-analysis showed that Zhenqifuzheng preparation combined with chemotherapy in the treatment of tumor can significantly improve the effective rate [RR = 1.34, 95%CI = (1.21, 1.45), $P < 0.000\ 01$], but also can improve the quality of life [RR = 2.24, 95%CI = (1.56, 3.20), $P < 0.000\ 1$], enhance immunity, improve hematopoietic function inhibition, reduce the incidence of hepatorenal toxicity, the differences were statistically significant. **Conclusion** Zhenqifuzheng preparation combined with chemotherapy has good efficacy and safety in the treatment of cancer.

Key words: Zhenqifuzheng preparation; tumour; chemotherapy; systematical review; efficacy; safety

随着人类生活方式、生存环境及全球经济的不断变化发展,恶性肿瘤的预防和治疗已成为一个关乎全球健康的重要公共卫生问题。2016年我国新生恶性肿瘤病患总数689 764例,其中因恶性肿瘤

死亡398 527例,恶性肿瘤已成为仅次于心血管疾病的致死病因^[1]。采用化学药物治疗(化疗)是肿瘤治疗的重要方式之一,然而大多数化疗药物均可引起不同程度的机体损害,如造血功能抑制、免疫功

收稿日期: 2021-03-24

基金项目: 西安交通大学第一附属医院科技发展基金资助项目(2020ZYTS-17)

第一作者: 童 静, 硕士, 研究方向为药物化学。E-mail: tj0217@126.com

能抑制、肝肾毒性、胃肠道反应等,这些不良反应将严重影响肿瘤患者的生存质量,甚至可降低肿瘤的治疗效果,最终导致治疗终止^[2-3]。

近年来越来越多的研究者聚焦于中药辅助化疗治疗肿瘤,中药对化疗引起的不良反应有一定的缓解和对抗作用而被关注^[4-6]。贞芪扶正制剂(片剂、胶囊、颗粒)具有补气养阴、调节免疫功效,用于久病虚损、气阴不足,并且在恶性肿瘤临床治疗中配合手术、放疗、化疗时,可促进正常功能恢复。近年来,有文献报道了贞芪扶正制剂辅助化疗治疗肿瘤以提高治疗有效率、提高患者生存质量、减轻化疗引起的不良反应^[7-8],但有关其疗效和安全性的系统评价少见发表。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了贞芪扶正制剂辅助化疗治疗肿瘤的疗效与安全性,为临床治疗提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的临床随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 经病理或细胞学确诊,符合国际恶性肿瘤分期诊断标准。年龄、性别、种族及肿瘤类型不限。

1.1.3 干预措施 对照组采用常规化疗方案(或者常规化疗+安慰剂),试验组在对照组治疗的基础上贞芪扶正制剂(胶囊、颗粒、片)。常规化疗方案包括紫杉醇+顺铂(TP方案)、阿霉素+环磷酰胺+紫杉醇(AC-T方案)、去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷(IA方案)、博来霉素+异环磷酰胺+顺铂(BIP)、环磷酰胺+阿霉素+5-氟尿嘧啶(CAF方案)、诺维本+阿霉素(NA方案)、丝裂霉素+5-氟尿嘧啶+四氢叶酸钙(MLF方案)、顺铂+环磷酰胺(双联方案化疗)、奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶(FOLFOX4方案)、顺铂+吉西他滨(GP方案)、亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶(mFOLFOX-6方案)等。

1.1.4 结局指标 ①有效率:根据世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评定标准,有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数。②生存质量:采用卡氏评分(Karnofsky, KSP)评估两组患者生存质量,治疗后KSP评分较治疗前增加 ≥ 10 分为好转,治疗后KSP评分较治疗前增加或降低 < 10 分为稳定,治疗后KSP评分较治疗前降低 ≥ 10 分为恶化。③免疫系统指标:包括自然杀伤(NK)细胞活性、 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 。④安全性指标:包括白细胞减少、血小板减少、贫血、恶性呕吐及肝肾毒

性等。

1.2 文献排除标准

(1)试验组和(或)对照组患者使用了贞芪扶正(胶囊、颗粒、片)以外的其他中药制剂;(2)动物实验、生化实验等基础研究;(3)观察的结局指标资料完整性低或资料提取困难。

1.3 文献检索

以贞芪扶正、肿瘤、癌症作为中文检索词,计算机检索中文数据库中文学学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库(WanFang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP);以 Zhenqi Fuzheng、Zhenqifuzheng、tumour、cancer 作为英文检索词,计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、Medline 等英文数据库。检索时限为各数据库建库起至2021年3月31日。

1.4 资料提取与质量评价

由两位研究者根据纳入、排除标准进行文献的筛选工作,通过自制表格法提取相关资料,然后对提取的资料进行交叉核对,出现分歧时通过讨论或第三方评判的方法解决。文献质量评价按照Cochrane推荐的偏倚风险评估方法进行评价,评价项目有:随机分配方法、随机分配方案的隐藏方法、盲法、结局指标的评价、结果数据的完整性、选择性报道研究结果的情况及其他偏倚。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3统计软件进行Meta分析。计数资料以相对危险度(RR)及其95%置信区间(95%CI)为统计效应量,计量资料以均数差(MD)及其95%为统计效应量。研究结果的异质性检验采用 χ^2 检验,当 $P > 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 时,表明各研究结果间无异质性,采用固定效应模型进行分析;反之,各研究结果间有异质性,则采用随机效应模型进行分析,并对异质性进行处理。

2 结果

2.1 纳入研究的基本情况

通过计算机检索,共检出文献392篇,去除重复文献、阅读题目和摘要后去除310篇,阅读全文后去除49篇,最终纳入33篇RCTs^[7-39],共2666例患者,其中对照组1263例、试验组1403例。纳入研究基本信息见表1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

按照Cochrane推荐的偏倚风险评估方法,根据Cochrane Handbook 5.3偏倚风险评估工具进行质量评价,结果显示:纳入的33项研究^[7-39]均在国内进行,

表1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	疗程/d	肿瘤类型及分期	治疗方案	结局指标
刘素勤 ^[7]	对照	50	28~70	不清楚	晚期恶性肿瘤	根据病种选择不同化疗方案	①②③④
2006	试验	100	28~71			+贞芪扶正胶囊每天2次,每次4粒	
卞莹 ^[8]	对照	30	17~53	42	乳腺癌	AC-T方案	③
2016	试验	32	17~54			+贞芪扶正胶囊每天2次,每次6粒	
吴群雄 ^[9]	对照	39	44~63	30	宫颈癌	TP方案或BIP	①②③
2017	试验	39	44~64			+贞芪扶正颗粒每天2次,每次5g	
周涛 ^[10]	对照	35	39~70	52	非小细胞肺癌	NP方案	①③④
2005	试验	35	39~71			+贞芪扶正颗粒每天2次,每次4粒	
姚蓓 ^[11]	对照	56	13~69	30	白血病	IA方案	①④
2015	试验	78	14~75			+贞芪扶正颗粒每天2次,每次1袋	
孔颖泽 ^[12]	对照	20	58.1	42	非小细胞肺癌	GP方案	①②③
2005	试验	32	58.6			+贞芪扶正胶囊每天3次,每次4粒	
张海平 ^[13]	对照	43	25~68	84~126	宫颈癌	多西他赛+顺铂	①③
2017	试验	43	26~67			+贞芪扶正颗粒每天2次,每次5g	
张燕 ^[14]	对照	29	52.8±5.3	56	宫颈癌	TP方案	①③④
2016	试验	31	53.3±5.6			+贞芪扶正胶囊每天2次,每次4粒	
张美菊 ^[15]	对照	28	34~75	42	非小细胞肺癌	多西他赛+顺铂	①②
2009	试验	30	33~75			+贞芪扶正胶囊每天2次,每次6粒	
戴名逸 ^[16]	对照	19	46~74	30	恶性肿瘤	按照病理分型接受相应化疗方案	②
2014	试验	27	47~74			+贞芪扶正胶囊每天2次,每次6粒	
房芳 ^[17]	对照	42	60~85	60	非小细胞肺癌	吉非替尼	①
2012	试验	46	60~85			+贞芪扶正胶囊每天2次,每次2.4g	
朱明霞 ^[18]	对照	29	16~63	90	急性白血病	按照病理分型接受相应化疗方案	①③
2014	试验	29	17~63			+贞芪扶正颗粒每次每天2次,每次1袋	
李守山 ^[19]	对照	58	48~80	不清楚	消化道癌	按照病理分型接受相应化疗方案	②
2011	试验	58	45~82			+贞芪扶正颗粒每天2次,每次1袋	
李科 ^[20]	对照	26	65~73	不清楚	晚期贲门癌	替吉奥	①③④
2014	试验	26	65~73			+贞芪扶正颗粒每天2次,每次5g	
王雪红 ^[21]	对照	40	24~79	42	食管癌	顺铂+酒石酸长春瑞滨	①④
2017	试验	40	22~77			+贞芪扶正颗粒每天2次,每次15g	
胡少明 ^[22]	对照	32	28~74	28	胃癌	MLF方案或草酸铂+5-氟脲嘧啶+四氢叶酸钙	②③
2005	试验	32	29~74			+贞芪扶正颗粒每天3次,每次5g	
舒文 ^[23]	对照	37	25~64	28	卵巢癌	双联方案化疗	④
2016	试验	36	25~65			+贞芪扶正胶囊每天2次,每次6粒	
谢可 ^[24]	对照	30	38~71	56	胃肠道肿瘤	FOLFOX4方案	①②④
2009	试验	30	36~70			+贞芪扶正胶囊每天2次,每次1.4g	
陈云 ^[25]	对照	30	42~70	42	食管癌	顺铂+酒石酸长春瑞滨	③
2015	试验	30				+贞芪扶正颗粒每天2次,每次1袋	
陈天君 ^[26]	对照	42	35~79	63	非小细胞肺癌	GP方案	①
2012	试验	42	35~78			+贞芪扶正胶囊每天2次,每次6粒	
陈建林 ^[27]	对照	40	29~79	14	晚期恶性肿瘤	根据病种不同选择不同方案	①②③④
2009	试验	80				+贞芪扶正胶囊每天2次,每次4粒	
陈翠霞 ^[28]	对照	30	68~85	14	消化道肿瘤	FOLFOX4方案	②④
2011	试验	30	65~86			+贞芪扶正胶囊每天2次,每次1.4g	

续表 1

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	疗程/d	肿瘤类型及分期	治疗方案	结局指标
高运来 ^[29]	对照	40	30~75	60	额面部肿瘤	根据病种不同选择不同方案	①
2013	试验	40	31~80			+贞芪扶正颗粒每天2次,每次1袋	
黄建国 ^[30]	对照	56	68~79	42	非小细胞肺癌	替吉奥	①
2017	试验	56	70~81			+贞芪扶正胶囊每天2次,每次6粒	
齐梅琴 ^[31]	对照	38	32~70	28	中晚期肿瘤	根据病种不同选择不同方案	①
2003	试验	38	32~70			+贞芪扶正胶囊每天3次,每次4粒	
江奋霞 ^[32]	对照	42	32~70	28	晚期非小细胞肺癌	GP方案	①③④
2019	试验	42	32~70			+贞芪扶正颗粒每天2次,每次5g	
张新友 ^[33]	对照	31	53~74	84	晚期非小细胞肺癌	GP方案	①③④
2020	试验	31	55~75			+贞芪扶正胶囊每天2次,每次6粒	
陈 岚 ^[34]	对照	43	53~78	84	乳腺癌	枸橼酸他莫昔芬片	①③④
2018	试验	43	52~79			+贞芪扶正胶囊每天2次,每次6粒	
杨 蕴 ^[35]	对照	60	28~74	21	晚期非小细胞肺癌	GP方案	①③
2019	试验	60	32~78			+贞芪扶正颗粒每天3次,每次4粒	
刘 刚 ^[36]	对照	46	41~75	30	晚期胃癌	FOLFOX4方案	①③④
2019	试验	46	43~71			+贞芪扶正颗粒每天2次,每次1袋	
成 娟 ^[37]	对照	50	17~50	84	急性白血病	按照病理分型接受相应化疗方案	①③④
2019	试验	50	17~55			+贞芪扶正颗粒每天2次,每次1袋	
王小辉 ^[38]	对照	41	25~68	105	中晚期宫颈癌	TP方案	①③④
2020	试验	41	24~67		术后	+贞芪扶正颗粒每天2次,每次15g	
李春晓 ^[39]	对照	31	34~82	105	宫颈癌	多西他赛+顺铂	①③④
2019	试验	30	33~82			+贞芪扶正颗粒每天2次,每次5g	

①-临床疗效,②-生存质量,③-免疫功能指标,④-安全性指标

①- clinical efficacy, ②- quality of life, ③- immune function indicators, ④- safety indicators

8项研究^[18,21,24,33-36,38]采用随机数字表法分配,1项研究^[28]采用简单随机法分配,2项研究^[7,27]采用2:1随机配对法,2项研究^[29,37]采用住院先后顺序随机入组法分配,1项研究^[15]采用就诊先后顺序随机入组法分配,1项研究^[14]采用住院单双号随机入组分配,评为“低风险”;18项研究^[8-13,16-17,19-20,22,24-26,30-32,39]提及“随机”,但未涉及具体随机方法,评为“不清楚”;33项研究^[7-39]无法判断是否使用分配隐藏,评为“不清楚”;33项研究^[7-39]均未提及使用盲法,评为“不清楚”;33项研究^[7-39]均未提到脱落受试者,不完整结果数据,评为“低风险”;33项研究^[7-39]无法判断是否存在其他偏倚,评为“不清楚”。纳入研究偏倚风险评价结果见图1。

楚”;33项研究^[7-39]均未提到脱落受试者,不完整结果数据,评为“低风险”;33项研究^[7-39]无法判断是否存在其他偏倚,评为“不清楚”。纳入研究偏倚风险评价结果见图1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 26项研究^[7,9-15,17-18,20-21,24,26-39]报道了有效率,共涉及2185例患者。各研究结果间无统计学异质性 $P=0.13$ 、 $I^2=23%$,故采用固定效应模型进行合并效应量分析,见图2。Meta分析结果显示,

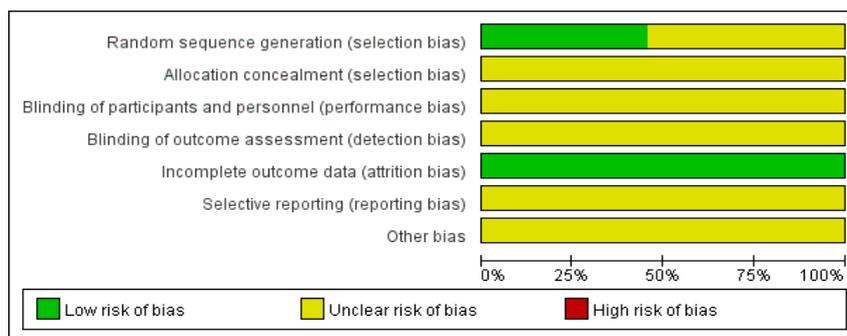


图1 纳入研究偏倚风险评价

Fig. 1 Risk of bias evaluation in included studies

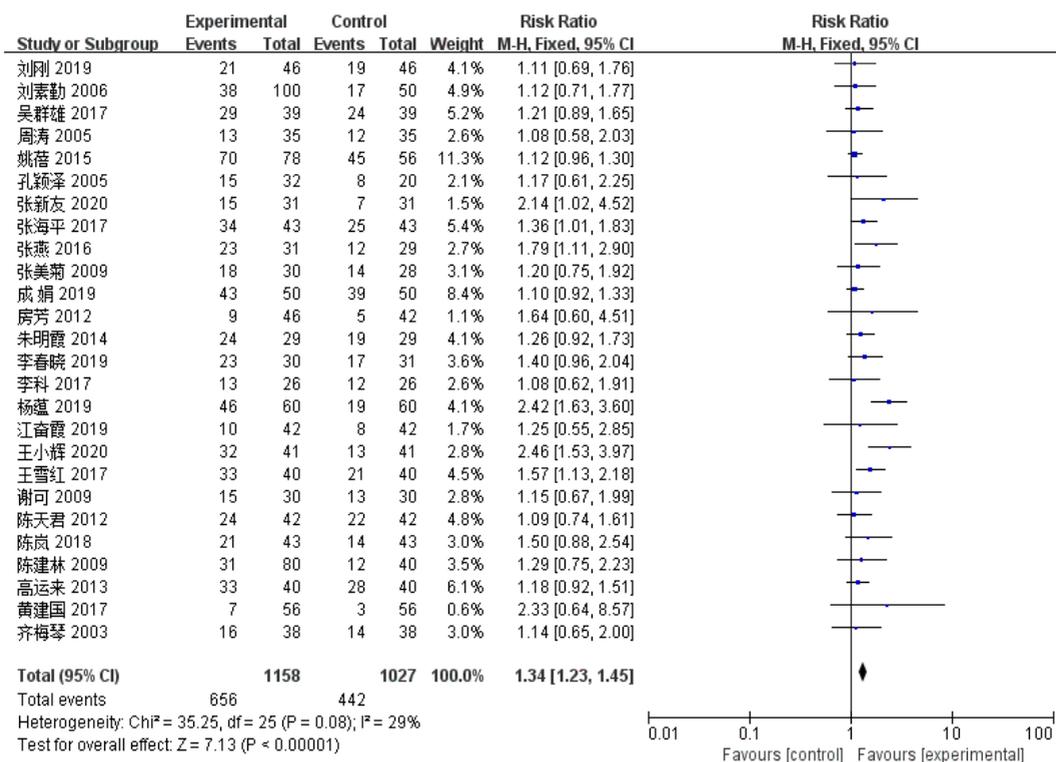


图2 2组有效率的Meta分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot in effective rate between two groups

试验组有效率显著高于对照组,差异有统计学意义 [RR=1.34, 95%CI=(1.21, 1.45), P<0.000 01]。根据不同类型肿瘤进行亚组分析,见图3,结果显示表明针对不同类型肿瘤试验组有效率均高于对照组(非小细胞肺癌亚组 [RR=1.52, 95%CI=(1.25, 1.84), P<0.000 1]; 消化道肿瘤亚组 [RR=1.26, 95%CI=(1.01, 1.58), P=0.04]; 白血病亚组 [RR=1.14, 95%CI=(1.02, 1.27), P=0.02]; 宫颈癌亚组 [RR=1.54, 95%CI=(1.31, 1.82), P<0.000 01]; 其他肿瘤亚组 [RR=1.23, 95%CI=(1.01, 1.49), P=0.04]。根据疗程进行亚组分析,结果显示 P=0.87, 说明2组比较无统计学意义,见图4。

2.3.2 生存质量 10项研究^[7,9,12,15-16,19,22,24,27-28]报道了生存质量,共涉及820例患者。各研究结果间有统计学异质性(P=0.02, I²=54%),故采用随机效应模型进行分析,见图5。Meta分析结果显示,试验组患者生存质量显著高于对照组,差异有统计学意义 [RR=2.24, 95%CI=(1.56, 3.20), P<0.000 1]。

2.3.3 免疫功能指标 纳入研究中共有19项研究^[7,9-10,12-14,18,20,22,25,27,32-39]报道了免疫系统指标,Meta分析结果见表2。结果显示,试验组患者CD₄⁺、CD₈⁺和CD₄⁺/CD₈⁺水平平均高于对照组, P<0.05, 差异有统计学意义。NK细胞活性、CD₃⁺进行Meta分析,结果

显示 P=0.11、0.05, 差异无统计学意义。

2.3.4 安全性指标 纳入研究中共有17项研究^[7,10-11,14,20-21,23-24,27-28,32-34,36-39]报道了贞芪扶正制剂辅助化疗治疗肿瘤的安全性,涉及指标有白细胞减少、血小板减少、贫血、恶性呕吐、肝毒性及肾毒性。Meta分析结果见表3。试验组在改善造血功能抑制(白细胞减少、血小板减少、贫血)方面、减少胃肠副作用(恶心呕吐)发生方面及减少肝肾毒性出现方面优于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。

2.4 发表偏倚分析

以纳入研究的有效率绘制倒漏斗图,见图6。由图6可见,散点分布95%可信区间内的中部,且左右两侧不对称,提示存在发表偏倚。

3 讨论

近年来中药辅助化疗治疗肿瘤的报道呈上升趋势,中药具有多靶点、副作用小、疗效持久及对化疗引起的不良反应等优势^[40-41]。贞芪扶正制剂的成分主要是黄芪和女贞子,黄芪的功效是补气固表、利尿托毒,药理研究表明黄芪及其提取物对机体免疫系统具有明显调节作用^[42],而且有抗肿瘤作用^[43]。女贞子的功效是滋补肝肾、强腰膝、明耳目,药理研究表明女贞子具有升高白细胞和增强机体免疫功能等作用^[44]。有研究表明贞芪扶正制剂对

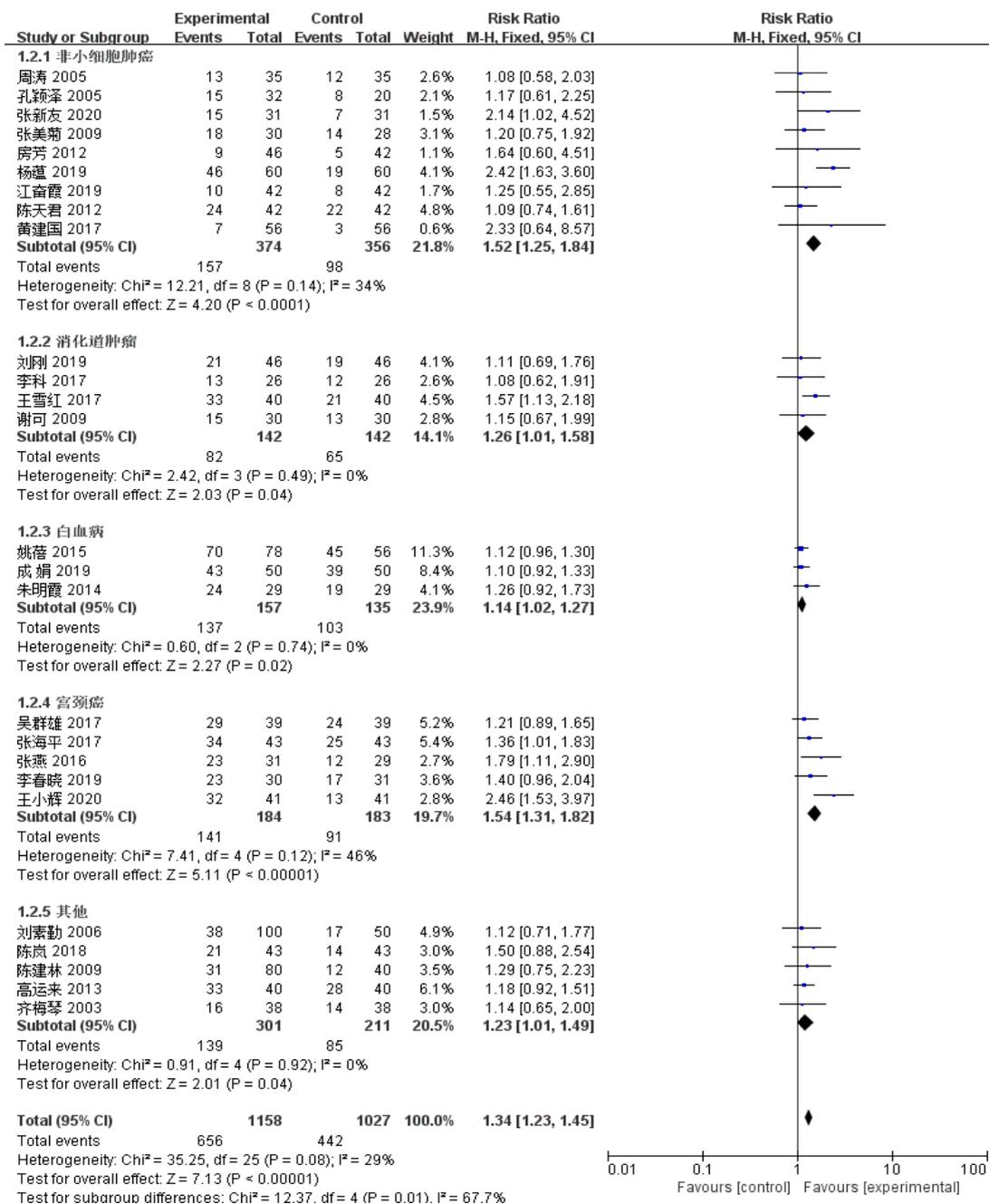


图3 2组不同肿瘤类型有效率的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in effective rate of different tumor types between two groups

免疫功能低下小鼠的免疫功能有明显调节作用,对环磷酰胺所致免疫功能低下小鼠的免疫功能有明显提升作用^[45]。多项研究表明,贞芪扶正制剂具有抑制肿瘤、提高免疫功能等作用。如贞芪扶正颗粒联合奥沙利铂可以通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路,增加TNF- α 的表达,有效提高机体免疫力,达到抑制肝癌生长的效果^[46];贞芪扶正颗粒能够抑制肝癌模型大鼠血管形成,缓解癌症的发展^[47]。

本系统评价共纳入33项RCTs研究,合计2666例患者,本研究主要观察常规化疗(或者常规化

疗+安慰剂)联合贞芪扶正制剂后患者有效率、生存质量、免疫指标及安全性指标的变化。患者有效率是抗肿瘤治疗的重要指标,纳入研究中26项提及患者有效率,Meta分析后得到阳性结果,即试验组能显著提高患者有效率。根据不同肿瘤类型进行亚组分析,结果显示试验组能够提高不同类型肿瘤的患者有效率(包括消化道肿瘤、白血病、宫颈癌、其他肿瘤)。根据疗程不同对其进行亚组分析,结果显示无统计学差异,提示试验组能够提高患者有效率,与疗程无显著相关性。

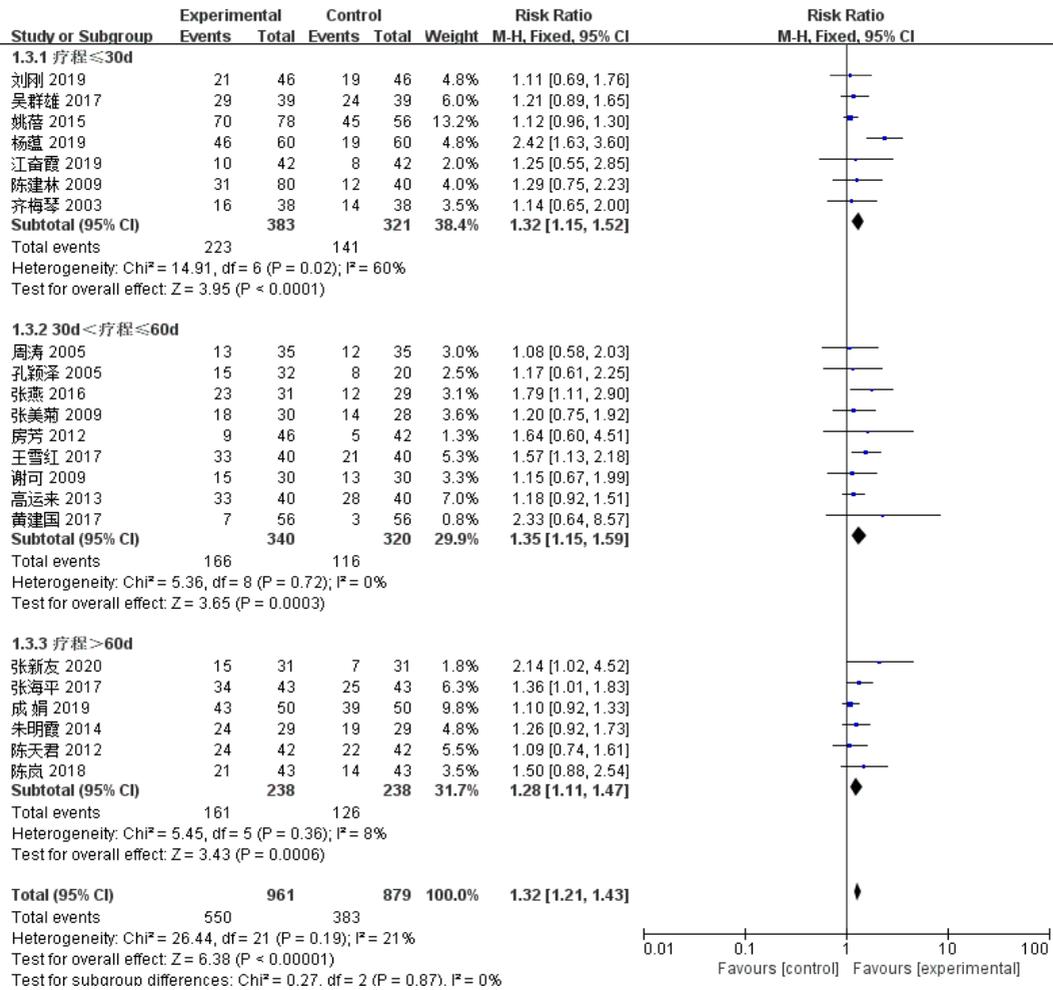


图 4 2组不同疗程有效率的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in effective rate of different courses between two groups

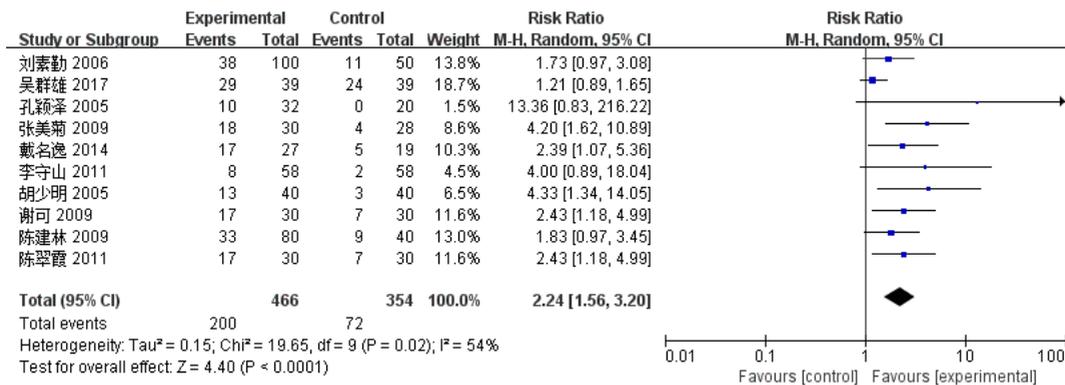


图 5 2组生存质量的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in quality of life between two groups

在抗肿瘤治疗的过程中,机体免疫水平是不可忽视的重要因素之一。本研究对NK细胞活性、CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺和CD₄⁺/CD₈⁺水平进行分析,结果显示试验组患者CD₄⁺、CD₈⁺和CD₄⁺/CD₈⁺水平均高于对照组,NK细胞活性、CD₃⁺无显著差异。此外,本研究还对安全性指标(白细胞减少、血小板减少、贫

血、恶性呕吐、肝毒性、肾毒性及神经毒性)进行分析,结果显示试验组在改善造血功能抑制方面、减少胃肠副作用发生方面、减少肝肾毒性方面优于对照组。

但是,本系统评价尚有以下不足之处:(1)纳入研究均在国内进行,存在一定的种族倚倚风险;(2)

表2 免疫指标的Meta分析结果

Table 2 Meta-analysis results of immune function indicators

免疫系统指标	纳入研究数	n/例	分析模型	MD(95%CI)	P值
NK细胞	7 ^[7,9-10,13-14,22,27]	548	随机效应模型	5.74(-1.24,12.73)	0.11
CD ₃ ⁺	14 ^[8-9,12-13,18,22,25,32-34,36-39]	1 043	随机效应模型	2.63(0.00,5.26)	0.05
CD ₄ ⁺	17 ^[8-9,12-14,18,20,22,25,32-39]	1 275	随机效应模型	4.09(1.92,6.26)	0.000 2
CD ₈ ⁺	14 ^[8-9,12-14,18,20,22,25,35-39]	1 043	随机效应模型	2.42(1.00,3.84)	0.000 8
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	17 ^[7-10,12,14,20,22,25,27,32-38]	1 378	随机效应模型	0.14(0.04,0.25)	0.005

表3 安全性指标的Meta分析结果

Table 3 Meta-analysis results of safety indicators

不良反应	纳入研究数	n/例	分析模型	MD(95%CI)	P值
白细胞减少	13 ^[7,10,14,20-21,23-24,27-28,33,36,38-39]	1 022	随机效应模型	0.55(0.43,0.71)	<0.000 01
血小板减少	10 ^[7,10,14,21,23-24,27-28,36,39]	826	固定效应模型	0.49(0.35,0.70)	<0.000 1
贫血	7 ^[7,10,14,21,24,28,39]	541	固定效应模型	0.45(0.28,0.75)	0.002
恶心呕吐	16 ^[7,10-11,14,20-21,24,27-28,32-34,36-39]	1 349	固定效应模型	0.55(0.43,0.69)	<0.000 01
肝毒性	10 ^[7,10-11,14,23,27,32,37-39]	934	固定效应模型	0.55(0.38,0.80)	0.002
肾毒性	8 ^[7,10-11,27,32,37-39]	801	固定效应模型	0.46(0.28,0.75)	0.002

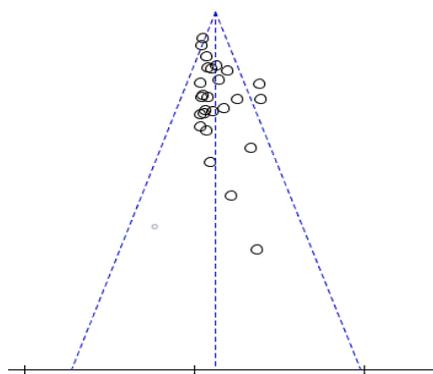


图6 有效率倒漏斗图

Fig. 6 Inverted funnel diagram of effective rate

大多数纳入研究未描述具体的随机分配方法;(3)所有纳入研究均未对分配隐藏、盲法、选择性报道等进行具体说明;(4)有效率漏斗图呈不对称分布,提示存在发表偏倚。建议今后参考国内外高质量RCT进行分析,使用盲法和分配隐藏法,明确统计分析研究中失访或退出的病例,降低方法学异质性与报告偏倚,从而进一步提高循证医学的研究质量。

综上,本研究通过对33项RCTs进行Meta分析,结果显示贞芪扶正制剂辅助化疗治疗肿瘤能显著提高有效率、改善患者生存质量、提高免疫力,同时还可降低由化疗引起的不良反应的发生。因此,贞芪扶正制剂辅助化疗治疗肿瘤的疗效与安全性均较好,建议临床进一步推广应用。但鉴于纳入研

究数量和质量限制,今后还需进行高质量的前瞻性、大样本、随机双盲对照试验加以论证本研究结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 王维琼. 2016年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(19): 3604.
Wang W Q. Analysis of cancer incidence and mortality in China in 2016 [J]. Electr J Clin Med Litere, 2017, 4(19): 3604.

[2] 陈丽, 焦顺昌. 化疗对肿瘤免疫功能影响的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(9): 853-856.
Chen L, Jiao S C. Review of the influence of chemotherapy on tumor immunity [J]. J Clin Oncol, 2011, 16(9): 853-856.

[3] 郑梦颖, 陈晓品. 化疗药物对重要脏器不良反应的研究进展[J]. 重庆医学, 2012, 41(14): 1431-1433.
Zheng M Y, Chen X P. Research progress on adverse reactions of chemotherapy drugs to important organs [J]. Chongqing Med J, 2012, 41(14): 1431-1433.

[4] 郑文科, 商洪才. 中医药在防治肿瘤中的特色和优势[J]. 天津中医药大学学报, 2010, 29(3): 166-168.
Zheng W K, Shang H C. Characteristics and advantages of traditional Chinese medicine in tumor prevention and treatment [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2010, 29(3): 166-168.

[5] 郁仁存. 中医药防治肿瘤的作用和展望[J]. 中国中西

- 医结合杂志, 2007, 27(5): 389-390.
- Yu R C. The role and Prospect of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of tumor [J]. Chin J Integr Tradit Chin West Med, 2007, 27(5): 389-39.
- [6] 欧明洪, 吴德胜, 聂茂. 肿瘤放疗所致白细胞减少症的中医药治疗的研究进展 [J]. 中国药房, 2011, 22(7): 668-670.
- Ou M H, Wu D S, Nie M. Research progress in traditional Chinese medicine treatment of leukopenia caused by tumor radiotherapy and chemotherapy [J]. China Pharm, 2011, 22(7): 668-670.
- [7] 刘素勤, 孙亮新, 班丽英, 等. 贞芪扶正胶囊配合化疗治疗晚期恶性肿瘤临床观察 [J]. 药物流行病学杂志, 2006, 15(1): 5-7.
- Liu S Q, sun L X, ban LY, et al. Clinical observation of the treatment of advanced cancer with Zhenqi Fuzheng capsule in the combination of chemotherapy [J]. J Pharmacoepidemiol, 2006, 15(1): 5-7.
- [8] 卞莹, 李茗. 贞芪扶正胶囊配合化疗治疗乳腺癌32例 [J]. 光明中医, 2016, 31(21): 3183-3185.
- Bian Y, Li M. Zhenqi Fuzheng capsule combined with chemotherapy in the treatment of 32 cases of breast cancer [J]. Guangming Tradit Chin Med, 2016, 31(21): 3183-3185.
- [9] 吴群雄. 贞芪扶正颗粒联合新辅助化疗对中晚期宫颈癌术后疗效的临床观察 [J]. 现代实用医学, 2017, 29(10): 1369-1371.
- Wu Q X. Clinical observation of Zhenqi Fuzheng granule combined with neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced cervical cancer [J]. Mod Pract Med, 2017, 29(10): 1369-1371.
- [10] 周涛, 刘素勤, 顾晓华. 贞芪扶正胶囊联合NP方案治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. 药物流行病学杂志, 2005, 14(5): 257-259.
- Zhou T, Liu S Q, Gu X H. Observation of the treatment of advanced non-small cell lung cancer with Zhenqi Fuzheng Capsules in the Combination of NP regimen [J]. J Pharmacoepidemiol, 2005, 14(5): 257-259.
- [11] 姚蓓, 张引亮, 陈旭昕, 等. 贞芪扶正颗粒对去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷方案治疗成人急性髓系白血病疗效及毒副作用的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(9): 1666-1670.
- Yao B, Zhang Y L, Chen X X, et al. Effect of Zhenqi Fuzheng granules on the clinical efficacy and toxicity reaction of idarubicin and cytarabine in the treatment of adult acute myeloid leukemia [J]. Progr Mod Biomed, 2015, 15(9): 1666-1670.
- [12] 孔颖泽, 孙毅, 冷嘉兴, 等. 贞芪扶正胶囊配合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(9): 872-873.
- Kong Y Z, Sun Y, Leng J X, et al. Efficacy of Zhenqi Fuzheng capsule combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2005, 32(9): 872-873.
- [13] 张海平, 赵慧峰, 夏红蕾. 贞芪扶正颗粒辅助治疗宫颈癌的临床观察 [J]. 中国药房, 2017, 28(9): 1174-1177.
- Zhang H P, Zhao H F, Xia H L. Clinical observation of Zhenqi Fuzheng granules in the adjunctive treatment of cervical cancer [J]. China Pharm, 2017, 28(9): 1174-1177.
- [14] 张燕, 许小凤, 陈翊, 等. 贞芪扶正胶囊联合化疗对中晚期宫颈癌患者的疗效及免疫功能影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(36): 7117-7120.
- Zhang Y, Xu X F, Chen Y, et al. Efficacy of Zhenqi Fuzheng capsule combined with chemotherapy in the treatment of middle and advanced cervical cancer and its effect on immune function [J]. Progr Mod Biomed, 2016, 16(36): 7117-7120.
- [15] 张美菊, 李宝明, 雷小芹, 等. 贞芪扶正胶囊联合多西他赛加顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(6): 1102-1103.
- Zhang M J, Li B M, Lei X Q, et al. Zhenqi Fuzheng capsule combined docetaxel plus cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Mod Oncol, 2009, 17(6): 1102-1103.
- [16] 戴名逸. 贞芪扶正胶囊在恶性肿瘤化疗中的运用 [J]. 特别健康, 2014(8): 439-439.
- Dai M Y. Application of Zhenqi Fuzheng capsule in chemotherapy of malignant tumor [J]. Special Health, 2014(8): 439-439.
- [17] 房芳, 陈红, 肖颖, 等. 吉非替尼联合贞芪扶正胶囊治疗老年人中晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(1): 33-35.
- Fang F, Chen H, Xiao Y, et al. Clinical evaluation of gefitinib combined with Zhenqi Fuzheng capsule in treatment of senile advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin J Geriatr, 2012, 31(1): 33-35.
- [18] 朱明霞, 成娟. 贞芪扶正颗粒配合化疗治疗急性白血病预后及对T淋巴细胞亚群的影响分析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(3): 355-356.
- Zhu M X, Cheng J. Analysis on prognosis of acute leukemia treated with Zhenqi Fuzheng granule combined with chemotherapy and its influence on T lymphocyte subsets [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2014, 20(3): 355-356.
- [19] 李守山, 熊化萍. 贞芪扶正颗粒配合化疗治疗消化道癌临床观察 [J]. 当代医学, 2011, 17(35): 147-148.
- Li S S, Xiong H P. Clinical observation of Zhenqi Fuzheng granule combined with chemotherapy in the

- treatment of gastrointestinal cancer [J]. *Contemp Med*, 2011, 17(35): 147-148.
- [20] 李科, 张旭. 贞芪扶正颗粒联合替吉奥胶囊治疗老年人晚期贲门癌的临床研究 [J]. *中华老年医学杂志*, 2014, 33(12): 1314-1316.
- Li K, Zhang X. Clinical study of Zhenqi Fuzheng granule combined with tegafur capsule in the treatment of elderly patients with advanced cardiac cancer [J]. *Chin J Geriatr*, 2014, 33(12): 1314-1316.
- [21] 王雪红. 化疗联合贞芪扶正颗粒治疗食管癌40例临床观察 [J]. *中国民族民间医药*, 2017, 26(14): 112-113.
- Wang X H. Clinical observation on 40 cases of esophageal cancer treated by chemotherapy combined with Zhenqi Fuzheng granules [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm*, 2017, 26(14): 112-113.
- [22] 胡少明, 董慧, 涂胜豪, 等. 贞芪扶正颗粒联合化疗治疗胃癌的临床研究 [J]. *中国药师*, 2005, 8(9): 761-763.
- Hu S M, Dong H, Tu S H, et al. Clinical study on effect of Zhenqi Fuzheng granule combined with chemotherapy in the treating of gastric cancer [J]. *Chin Pharmacist*, 2005, 8(9): 761-763.
- [23] 舒文, 于廷和. 贞芪扶正胶囊在卵巢癌化疗并发症预防中的效果观察 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(6): 201-204.
- Shu W, Yu T H. The clinical effect of the prevention of ovarian cancer chemotherapy complications with Zhenqifuzheng capsule [J]. *Pharmacol Clin Tradit Chin Med*, 2016, 32(6): 201-204.
- [24] 谢可, 张明, 田伟, 等. 贞芪扶正胶囊联合化疗治疗胃肠道肿瘤疗效观察 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2009, 9(7): 530-532.
- Xie K, Zhang M, Tian W, et al. Efficacy of Zhenqi Fuzheng capsules combined with chemotherapy for gastrointestinal tumor [J]. *Eval Analy Drug Use Chin Hosp*, 2009, 9(7): 530-532.
- [25] 陈云. 贞芪扶正颗粒对食管癌化疗患者生存质量及免疫功能的影响 [J]. *吉林中医药*, 2015, 35(10): 1025-1027.
- Chen Y. Zhenqi Fuzheng granules on influence of life quality and immune function in patients with esophageal cancer chemotherapy [J]. *Jilin J Tradit Chin Med*, 35(10): 1025-1027.
- [26] 陈天君, Thakar A, 陈明伟. GP化疗联合贞芪扶正胶囊治疗NSCLC的临床观察 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(9): 2264-2265.
- Chen T J, Thakar A, Chen M W. Clinical observation of GP chemotherapy combined with Zhenqi Fuzheng Capsule in the treatment of NSCLC [J]. *Lishizhen Med Mater Res*, 2012, 23(9): 2264-2265.
- [27] 陈建林. 贞芪扶正胶囊配合化疗治疗中晚期恶性肿瘤临床观察 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2009, 9(8): 630-631.
- Chen J L. Efficacy of Zhenqi Fuzheng capsules in combination with chemotherapy for advanced malignant tumor: A clinical observation [J]. *Eval Analy Drug Use Chin Hosp*, 2009, 9(8): 630-631.
- [28] 陈翠霞, 谢可. 贞芪扶正胶囊联合化疗提高老年消化道肿瘤患者生活质量的疗效观察 [J]. *实用医院临床杂志*, 2011, 8(4): 89-90.
- Chen C X, Xie K. Zhenqi Fuzheng Jiao Nang combined with chemotherapy for life quality of patients with gastrointestinal neoplasms [J]. *J Pract Hosp Clin*, 2011, 8(4): 89-90.
- [29] 高运来. 贞芪扶正颗粒配合手术治疗颌面部肿瘤40例临床观察 [J]. *西部中医药*, 2013, 26(3): 4-6.
- Gao Y L. Clinical observation on surgery and Zhenqi Fuzheng granules in treating 40 cases of maxillo-facial tumor [J]. *West J Tradit Chin Med*, 2013, 26(3): 4-6.
- [30] 黄建国. 探讨替吉奥胶囊联合贞芪扶正胶囊治疗老年非小细胞肺癌的临床疗效 [J]. *智慧健康*, 2017, 3(11): 4-6.
- Huang J G. Study of tegafur combined with Zhenqifuzheng capsule in the treatment of elderly patients with non-small cell lung cancer clinical curative effect [J]. *Wisdom Health*, 2017, 3(11): 4-6.
- [31] 齐梅琴. 贞芪扶正胶囊配合化疗治疗中晚期肿瘤76例 [J]. *医药导报*, 2003, 22(3): 168-169.
- Qi M Q. Chemotherapy combined with Zhenqifuzheng capsules in the treatment of cancer (76 cases) [J]. *Herald Med*, 2003, 22(3): 168-169.
- [32] 江奋霞, 徐爱国, 张茜, 等. 贞芪扶正胶囊对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能, 生存质量, 化疗不良反应的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(35): 58-61.
- Jiang F X, Xu A G, Zhang X, et al. Effects of ZhenqiFuzheng capsule on immune function, quality of life and adverse reactions of chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2019, 28(35): 58-61.
- [33] 张新友, 侯小花, 石冰心. 贞芪扶正胶囊联合吉西他滨和顺铂化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者血清神经纤毛蛋白1、B7-H3水平的影响 [J]. *癌症进展*, 2020, 18(18): 1896-1902.
- Zhang X Y, Hou X H, Shi B X. Effect of ZhenqiFuzheng capsule combined gemcitabine and cisplatin chemotherapy on expression of serum neuropilin-1 and B7-H3 in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Progr*, 2020, 18(18): 1896-1902.
- [34] 陈岚, 陈巍, 李硕果. 贞芪扶正胶囊联合他莫昔芬治

- 疗雌激素受体阳性乳腺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1172-1175.
- Chen L, Chen W, Li S G. Clinical study on ZhenqiFuzheng capsules combined with tamoxifen in treatment of estrogen receptor positive breast cancer [J]. Drug Clin, 2018, 33(5): 1172-1175.
- [35] 杨 蕴, 邓建华. 贞芪扶正颗粒联合GP化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响 [J]. 世界复合医学, 2019, 5(10): 99-102.
- Yang Y, Deng J H. Effect of Zhenqifuzheng granule combined with GP chemotherapy on immune function in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. World J Comp Med, 2019, 5(10): 99-102.
- [36] 刘 刚. 贞芪扶正颗粒联合化疗对晚期胃癌患者免疫功能的影响及临床疗效与安全性 [J]. 系统医学, 2019, 4(11): 25-28.
- Liu G. Effect of Zhenqifuzheng granule combined with chemotherapy on immune function of patients with advanced gastric cancer and its clinical efficacy and safety [J]. Syst Med, 2019, 4(11): 25-28.
- [37] 成 娟, 朱明霞, 马海珍, 等. 贞芪扶正颗粒联合化疗治疗急性白血病患者疗效观察 [J]. 西部中医药, 2019, 32(7): 96-99.
- Cheng J, Zhu M X, Ma H Z, et al. Clinical observation on ZhenqiFuzheng granules joined with chemotherapy in the treatment for acute leukemia [J]. West J Tradit Chin Med, 2019, 32(7): 96-99.
- [38] 王小辉, 刘紫玲. 贞芪扶正颗粒联合顺铂治疗中晚期宫颈癌术后疗效及对患者T淋巴细胞亚群影响 [J]. 陕西中医, 2020, 41(6): 736-739.
- Wang X H, Liu Z L. Application of ZhenqiFuzheng granules combined with cisplatin regimen in middle and advanced stage cervical cancer after surgery and the influence on T lymphocyte subset [J]. Shaanxi Tradit Chin Med, 2020, 41(6): 736-739.
- [39] 李春晓, 李素红. 贞芪扶正颗粒与顺铂和多西他赛化疗方案联用治疗宫颈癌的效果研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 501-504.
- Li C X, Li S H. Effect of cisplatin and docetaxel chemotherapy combined with Zhenqifuzheng Granule on cervical cancer [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(3): 501-504.
- [40] 杜洪涛. 中医中药治疗肿瘤的发展及其优势 [J]. 中医临床研究, 2010, 2(10): 76.
- Du H T. Development and advantages of TCM in the treatment of tumors [J]. Clin J Res Chin Med, 2010, 2(10): 76.
- [41] 王晓群, 贾英杰. 中医药治疗恶性肿瘤的特色优势与思考 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(12): 3072-3074.
- Wang X Q, Jia Y J. Characteristic advantages and thinking of traditional Chinese medicine in the treatment of malignant tumor [J]. Lishizhen Med Mater Res, 2016, 27(12): 3072-3074.
- [42] 李密辉, 董竞成. 黄芪及其主要成分的免疫调节作用在肿瘤治疗中的研究概述 [J]. 中医药导报, 2015, 21(24): 23-25.
- Li M H, Dong J C. Overview of the immunomodulatory effect of Astragalus membranaceus and its main components in tumor treatment [J]. Guiding J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 21(24): 23-25.
- [43] 刘小敏, 卢琳琳, 黄艳芳, 等. 黄芪水提物抑制PI3K/Akt通路预防肺癌发生的作用及机制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(7): 1621-1628.
- Liu X M, Lu L L, Huang Y F, et al. Water extracts of *Astragali Radix* prevent lung carcinogenesis via inhibiting PI3K/Akt pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(7): 1621-1628.
- [44] 刘亭亭, 王 萌. 女贞子化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(14): 228-234.
- Liu T T, Wang M. Research progress of chemical composition and pharmacological effects of *Fructus Ligustris Lucidi* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2014, 20(14): 228-234.
- [45] 刘焕龙, 陈雪彦, 潘振华, 等. 注射用贞芪扶正对免疫功能低下小鼠的免疫调节作用 [J]. 河北医药, 2010, 32(19): 2660-2662.
- Liu H L, Chen X Y, Pan Z H, et al. Effect of Zhenqi Fuzheng injection on immunological function immunosuppressive mice [J]. Hebei Med J, 2010, 32(19): 2660-2662.
- [46] 周熙祥, 伍志伟, 张录梅, 等. 贞芪扶正颗粒联合奥沙利铂对H₂₂荷瘤小鼠的抑制效果及对MyD88、NF-κB p65的影响 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(6): 166-170.
- Zhou X X, Wu Z W, Zhang L M, et al. Tumor inhibition effect of Zhenqifuzheng granule combined with oxaliplatin on H₂₂ tumor-bearing mice and its influence on MyD88 and NF-κB p65 [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2020, 36(6): 166-170.
- [47] 贾 鹏, 杨志宏, 马俊利. 贞芪扶正颗粒通过miR-200c/ZEB通路抑制肝癌模型大鼠血管形成 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(6): 31-38.
- Jia L, Yang Z H, Ma J L. Zhenqi Fuzheng granules inhibit angiogenesis in rats with hepatocellular carcinoma via the miR-200c/ZEB pathway [J]. Chin Compare Med, 2020, 30(6): 31-38.

[责任编辑 李红珠]