

【循证研究】

黄芪注射液辅助放化疗对癌症患者疗效和不良反应的系统评价

王继达¹, 王 丽², 刘海朝¹, 孟令康³, 边育红^{1*}, 贾贝田^{1*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津市第二人民医院, 天津 300192

3. 南京中医药大学附属南京中医院, 江苏 南京 210023

摘要: **目的** 系统评价黄芪注射液联合放化疗对癌症患者疗效和免疫功能的影响, 为临床使用提供循证医学的相关参考。**方法** 计算机检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普生物医学数据库 (VIP)、PubMed、Cochrane 图书馆等数据库中有关黄芪注射液联合放化疗治疗癌症的随机对照临床试验 (RCT), 检索时间为各数据库建库起至 2021 年 11 月 1 日。使用 Cochrane 工具评价文献质量, 用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 16 项 RCTs, 1 340 例患者。Meta 分析结果显示: 黄芪注射液在辅助癌症的放化疗治疗中能显著提高治疗有效率 [RR=1.96, 95%CI (1.53, 2.50)], 提高患者 CD₃⁺ [MD=7.47, 95%CI (5.05, 9.90)]、CD₄⁺ [MD=4.96, 95%CI (3.84, 6.09)]、CD₈⁺ [MD=7.47, 95%CI (5.05, 9.90)] 水平、CD₄⁺/CD₈⁺ 的值 [MD=0.29, 95%CI (0.20, 0.14)], 有效改善患者生存质量 [RR=11.48, 95%CI (10.44, 12.51)], 改善放化疗引起的口干、黏膜损伤、皮炎损伤等不良反应发生率, 与对照组比较差异均具有显著意义 ($P<0.000\ 01$)。**结论** 黄芪注射液协同放化疗治疗癌症可以提高治疗有效率、改善患者生活质量、促进患者免疫功能、降低不良反应, 鉴于研究局限性, 尚需更多高质量、大样本 RCTs 进一步验证。

关键词: 黄芪注射液; 癌症; 肿瘤; 有效性; 免疫功能; Meta 分析**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 06-1147-11**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.06.019

Meta-analysis of effects of Astragalus Injection combined with chemoradiotherapy on efficacy and immune function of cancer patients

WANG Jida¹, WANG Li², LIU Haizhao¹, MENG Linggang³, BIAN Yuhong¹, JIA Beitian¹

1. Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China

3. Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the effects of Astragalus Injection combined with radiotherapy and chemotherapy on the efficacy and immune function of cancer patients, and to provide evidence-based medicine reference for clinical use. **Methods** Data were electronically searched from CNKI, Wanfang Data, CBM, VIP, PubMed, Cochrane Library to collect randomized controlled trials (RCTs) on Astragalus Injection combined with radiotherapy and chemotherapy in the treatment of cancer from the establishment of each database to November 1, 2021. Cochrane tools were used to evaluate the literature quality and RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **Results** A total of 16 RCTs involving 1 340 patients were included. Meta-analysis showed that the use of Astragalus Injection in adjuvant chemoradiotherapy for cancer significantly increased the effective rate [RR = 1.96, 95%CI (1.53, 2.50)], and increased CD₃⁺ [MD = 7.47, 95%CI (5.05, 9.90)], CD₄⁺ [MD = 4.96, 95%CI (3.84, 6.09)], CD₈⁺ [MD = 7.47,

收稿日期: 2021-12-23**基金项目:** 国家自然科学基金青年基金资助项目 (81703921); 天津市医学重点建设学科资助项目 (津卫科教[2021]492 号); 天津中医药大学中西医结合学院 2019 年度研究生创新基金 (ZXYCXLX201911)**第一作者:** 王继达 (1995—), 男, 在读硕士研究生, 主要研究方向为免疫学、肿瘤学、中药药理学。E-mail: 929566066@qq.com***共同通信作者:** 边育红, 女, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为免疫学、肿瘤学。E-mail: bianyuhong_2012@163.com

贾贝田, 女, 博士, 实验员, 主要研究方向为免疫学、肿瘤学。E-mail: 605442562@qq.com

95%CI (5.05, 9.90)], $CD4^+/CD8^+$ [MD = 0.29, 95%CI (0.20, 0.14)], can effectively improve the quality of life [RR = 11.48, 95%CI (10.44, 12.51)], and has significant significance compared with the control group ($P < 0.000\ 01$). It can improve the incidence of dry mouth, mucous membrane injury, dermatitis injury and other toxic and side effects caused by radiotherapy and chemotherapy, and has significant significance compared with the control group ($P < 0.000\ 01$). **Conclusion** Astragalus Injection combined with radiotherapy and chemotherapy in the treatment of cancer can improve the effective rate of treatment, improve the quality of life of patients, promote the immune function of patients, and reduce adverse reactions. In view of the limitations of the study, more high-quality, large-sample RCTs are needed for further verification.

Key words: Astragalus Injection; cancer; tumor; effectiveness; immune function; Meta-analysis

据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)报道,2020年全球新发癌症1 929万例,癌症已经跃居成为第3位主要威胁人类生命健康的危险因素^[1]。目前,癌症的主要治疗手段仍以手术、化疗药(烷化剂^[2]、抗代谢药^[3]、抗肿瘤抗生素^[4]、抗肿瘤激素类等药物^[5])或是物理放疗^[6](α 、 β 、 γ 射线和各类X射线)为主,虽有一定的疗效,但存在诸多不良反应(如骨髓抑制、免疫功能减弱、造血功能降低、脱发、皮肤黏膜损伤等)^[7],严重减弱药物的临床治疗效果、降低肿瘤患者的生存质量。

中医强调从整体观念治疗癌症,主张用“扶正”与“祛邪”理念调节人体免疫力和促进肿瘤细胞的衰亡,用来弥补西医治疗癌症的不足^[8]。现代药理研究证明中药黄芪^[9]、白花蛇舌草^[10]、半枝莲^[11]等均具有抗肿瘤效果,可以改善患者体质、提高免疫功能、减轻化疗的不良反应。黄芪注射液是中国19世纪开发的中药注射液之一,具有扶正固本、补肺益气等功效^[12]。动物实验、临床试验、急性毒性试验、长期毒性试验表明黄芪注射液具有疗效确切、毒性低等优势,是有价值继续深入研究的中药抗肿瘤制剂^[13]。近年来有许多文献报道黄芪注射液在配合手术、放化疗治疗恶性肿瘤可以显著提高患者的治疗有效率、改善患者的生存质量、增强免疫功能、减轻放化疗所引起的不良反应,但目前尚未发表其对免疫功能影响和安全性的系统评价方面的文献。因此,本研究采用Meta分析的研究方法,系统评价黄芪注射液联合放化疗治疗癌症的疗效及对免疫功能的影响,为临床合理用药提供循证依据。

1 材料和方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 研究对象为癌症患者的临床随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT),语种限定为中文或英文。

1.1.2 研究对象 病理学或者是细胞学检查确诊为癌症患者,年龄、性别、种族以及癌种不限,或符合国际恶性肿瘤分期诊断标准的患者。

1.1.3 干预措施 对照组采用常规放化疗或者化疗药物+安慰剂治疗,试验组在对照组的基础上使用黄芪注射液治疗。

1.1.4 结局指标 ①有效率:根据世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评定疗效标准,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(Karnofsky, KSP)评分: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:包括免疫细胞 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 。④不良反应:包括白细胞减少、口干、皮肤炎症、黏膜损伤等。

1.2 文献排除标准

(1)非RCT文献;(2)动物实验或者综述研究;(3)试验设计存在明显错误;(4)重复发表或者是难以提取有效数据的文献;(5)治疗组除黄芪注射液外还使用其他中药制剂进行治疗。

1.3 检索策略

计算机检索中文数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普生物医学数据库(VIP),外文数据库PubMed、Cochrane图书馆等数据库中有黄芪注射液联合放化疗治疗癌症的RCT,检索时间为各数据库建库起至2021年11月1日。中文检索词为黄芪注射液、肿瘤、癌症、化疗、放疗、随机对照临床试验,英文检索词为Astragalus Injection、tumor、cancer、chemotherapy、radiotherapy、randomized controlled trial(RCT)。

1.4 资料提取与文献质量评价

由两位研究者根据纳入、排除标准分别进行文献的检索与筛选,并以自制表格提取相关资料,接下来对提取的资料进行交叉核对,当出现分歧时通过讨论或者是第3方评判的方法解决。文献质量评价按照Cochrane推荐的偏移分析评估方法^[14]进行评价,分别从随机分配方法、随机分配方案的隐藏

方法、盲法、结局指标的评价、结果数据的完整性等方面评价纳入文献的质量。

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%CI 为统计效应量。考察纳入研究的异质性, 如果 $P > 0.10$ 、 $I^2 \leq 50\%$, 表明异质性不显著, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 如果 $P \leq 0.10$ 、 $I^2 > 50\%$, 表明异质性显著, 则采用随机效应模型进行分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过计算机检索, 从 CNKI 检索到文献 755 篇、万方数据库检索到 902 篇、CBM 检索到 544 篇、VIP 检索到 510 篇; 从外文数据库中未检索到文献。共检索到 2 711 篇中文文献, 经过 Note Express 查重剔除重复文献 1 427 篇, 仔细阅读摘要后剔除非 RCTs 文献 1 375 篇, 仔细阅读全文后剔除文献 36 篇 (其中重复发表 7 篇、非 RCT 6 篇和数据不全 23 篇), 最终纳入 16 篇中文 RCTs^[15-30] 进行 Meta 分析。

2.2 纳入文献的基本特征

所纳入的 16 项研究^[15-30] 均为国内研究, 共纳入 16 篇 RCTs, 共计 1 340 例患者, 其中对照组 664 例、试验组 676 例。纳入的癌症类型为非小细胞肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、胃癌、鼻咽癌, 对照组治疗癌症的化疗药为吉非替尼、多西他赛、顺铂、昂丹司琼、紫杉醇、雷替曲塞、奥沙利铂、丝裂霉素、长春地辛、长春瑞滨、盖诺、足叶乙苷、环磷酰胺、盐酸表柔比星、卡培他滨等药物, 治疗方式为口服给药或者静脉滴注, 试验组在对照组的基础上 iv 黄芪注射液进行治疗。纳入文献基本特征见表 1。

2.3 纳入文献的质量评价

使用 Cochrane 系统评价工具评价文献质量, 主要内容包括: 随机分组的方法、是否提及分配隐藏, 实施的盲法 (包括研究者和受试者施盲)、结局数据是否完整、报告偏倚及其他偏倚。按此将文献质量分为高偏倚风险、低偏倚风险和不清楚偏倚风险。准确描述随机分组的分组方法、清楚说明盲法实施方案、纳入数据完整的文献均评为低偏倚风险文献。未描述随机分组、未采用分配隐藏、未明确采用盲法、数据不完整准确的文献均为高风险文献。上述评价内容提及但是不清楚方法的文献均为不清楚偏倚风险。

结果显示, 纳入的 16 项研究^[15-30] 均为随机对照实验, 其中有 4 项研究^[16-17, 24, 29] 使用随机数字表法, 其余所有研究仅提及“随机”字样, 未写明其随机方法; 所有研究均未提及分配隐藏; 所有研究结局数据完整; 纳入文献方法学质量评价结果见图 1、2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 有效率 共有 15 项研究^[15-29] 报道了黄芪注射液联合化疗治疗肿瘤的有效率, 共 1 273 例患者, 各研究异质性低 ($P = 0.54$ 、 $I^2 = 0$), 因此使用固定效应模型进行 Meta 分析, 见图 3。结果显示试验组的有效率高于对照组, 差异有统计学意义 [$OR = 1.96$, 95%CI (1.53, 2.50), $P < 0.000 01$]。

2.4.2 生存质量 共有 4 项研究^[15, 17, 19, 22] 报道了黄芪注射液联合化疗治疗肿瘤的患者生存质量, 共 346 例患者, 各研究异质性低 ($P = 0.38$ 、 $I^2 = 1\%$), 因此使用固定效应模型进行 Meta 分析, 见图 4。结果显示试验组的生存质量高于对照组, 差异有统计学意义 [$RR = 11.48$, 95%CI (10.44, 12.51), $P < 0.000 01$]。

2.4.3 免疫功能指标 纳入研究考察了 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 表达变化。本系统评价虽然发现黄芪注射液在联合化疗治疗癌症可以显著改善患者的免疫细胞数量, 但是异质性较高, 由于目前报道的临床研究中只是在试验的开始和结束检测免疫细胞的数量变化, 也与纳入的研究较少及样本量少相关, 因此无法按照疗程进行亚组分析, 因此未能分析造成异质性高的原因, 在之后的临床研究中建议按照疗程检测免疫细胞数量变化。

(1) CD_3^+ 表达变化: 共有 8 项研究^[15-18, 24-26, 30] 报道了黄芪注射液辅助联合化疗治疗肿瘤患者后的 CD_3^+ 表达变化, 共 663 例患者, 各研究的异质性较高 ($P < 0.000 01$ 、 $I^2 = 88\%$), 因此使用随机效应模型进行 Meta 分析, 见图 5。结果显示试验组的 CD_3^+ 表达变化高于对照组, 差异有统计学意义 [$MD = 7.47$, 95%CI (5.05, 9.90), $P < 0.000 01$]。

(2) CD_4^+ 表达变化: 共有 11 项研究^[15-18, 23-26, 28-30] 报道了黄芪注射液联合化疗治疗肿瘤患者后的 CD_4^+ 表达变化, 共 954 例患者, 各研究的异质性较高 ($P < 0.000 01$ 、 $I^2 = 84\%$), 因此使用随机效应模型进行 Meta 分析, 见图 6。结果显示试验组的 CD_4^+ 表达高于对照组, 差异有统计学意义 [$MD = 4.96$, 95%CI (3.84, 6.09), $P < 0.000 01$]。

(3) CD_8^+ 表达变化: 共有 8 项研究^[15-17, 23, 25-26, 28, 30] 报道了黄芪注射液联合化疗治疗肿瘤患者后的

表1 纳入文献基本特征
Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	组别	n/例		干预措施	疗程/d	结局指标
		男	女			
刘东莉 ^[15]	对照	31	9	吉非替尼 250 mg	21	①②③④
2018	试验	32	8	对照组+黄芪注射液 250 mg		
王荣华 ^[16]	对照	21	16	多西他赛 75 mg+顺铂 75 mg+昂丹司琼 8 mg	15	①③
2018	试验	23	15	对照组+黄芪注射液 40 mL		
李建娣 ^[17]	对照	33		紫杉醇 150 mg+顺铂 20 mg	21	①②③
2019	试验	33		对照组+黄芪注射液 20 mL		
娄鹏举 ^[18]	对照	21	20	雷替曲塞 3 mg+奥沙利铂 130 mg	21	①③
2018	试验	20	19	对照组+黄芪注射液 60 mL		
郝珊瑚 ^[19]	对照	18	42	¹³¹ I 核素 250 mCi	14	①②④
2020	试验	19	41	对照组+黄芪注射液 40 mL		
朱保江 ^[20]	对照	30		丝裂霉素 6~8 mg+长春地辛 3 mg+顺铂 50 mg	20	①④
2020	试验	30		对照组+黄芪注射液 60 mL		
李福春 ^[21]	对照	16	8	顺铂 20 mg+长春瑞滨 40 mg	20	①②
2007	试验	21	7	对照组+黄芪注射液 60 mL		
钟芳红 ^[22]	对照	29	11	顺铂 20 mg+盖诺 40 mg	21	①②④
2011	试验	28	12	对照组+黄芪注射液 60 mL		
曾汝园 ^[23]	对照	38	33	紫杉醇 135~175 mg+顺铂 50~55 mg	21	①③④
2021	试验	41	29	对照组+黄芪注射液 20 mL		
朱海峰 ^[24]	对照	46		紫杉醇 125 mg	21	①③④
2021	试验	44		对照组+黄芪注射液 10 mL		
刘德志 ^[25]	对照	28	15	足叶乙苷 100 mg+顺铂 20 mg	60	①③④
2017	试验	26	18	对照组+黄芪注射液 20 mL		
高歌 ^[26]	对照	62		盐酸表柔比星 5 mL+顺铂 50 mg+环磷酰胺 800 mg	28	①③④
2018	试验	62		对照组+黄芪注射液 20 mL		
林玉宗 ^[27]	对照	23	17	6MVX 射线 DT 50 Gy	20	①③④
2018	试验	22	18	对照组+黄芪注射液 250 mg		
秦勤 ^[28]	对照	18	11	6MVX 射线 DT 50~70 Gy	30	①③④
2021	试验	17	12	对照组+黄芪注射液 250 mg		
吴仁瑞 ^[29]	对照	23	20	6MVX 射线 DT 50~70 Gy	30	①③④
2019	试验	25	18	对照组+黄芪注射液 250 mg		
曾伟 ^[30]	对照	21	14	奥沙利铂 130 mg+卡培他滨 1 000 mg	10	③④
2016	试验	19	13	对照组+黄芪注射液 2 mL 足三里穴位注射		

①有效率;②生活质量评分稳定率;③免疫系统指标(CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺);④不良反应指标(白细胞减少、口干、皮炎损伤、黏膜损伤等)

① efficient; ② stability rate of quality of life score; ③ immune system indexes (CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₄⁺/CD₈⁺); ④ adverse reaction indicators (leukopenia, dry mouth, dermatitis injury, mucosal injury, etc.)

CD₈⁺表达变化,共721例患者,各研究异质性较高($P<0.000\ 01$ 、 $I^2=90\%$),因此使用随机效应模型进行Meta分析,见图7。结果显示试验组的CD₈⁺表达高于对照组,差异有统计学意义[MD=7.74, 95%CI(5.05, 9.90), $P<0.000\ 01$]。

(4) CD₄⁺/CD₈⁺表达变化:共有10项研究^[15-17, 23, 25-26, 28-30]报道了黄芪注射液联合放化疗治

疗肿瘤患者后的CD₄⁺/CD₈⁺表达变化,共896例患者,各研究异质性较高($P=0.38$ 、 $I^2=91\%$),因此使用随机效应模型进行Meta分析,见图8。结果显示试验组的生存质量高于对照组,差异有统计学意义[MD=0.29, 95%CI(0.20, 0.38), $P<0.000\ 01$]。

2.4.4 不良反应 共有3项研究^[27-29]报道了黄芪注射液联合放化疗治疗肿瘤产生口干、皮炎损伤、黏

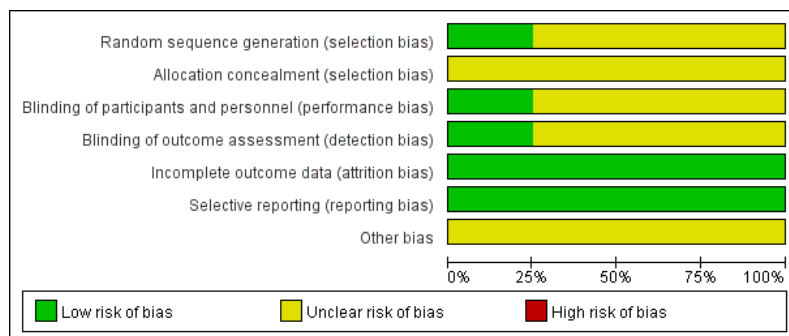


图1 纳入研究的偏倚风险评估结果

Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

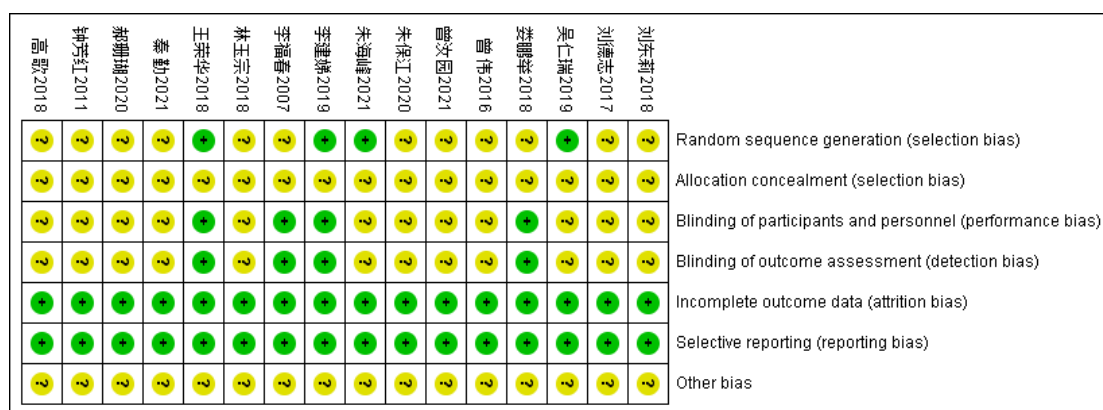


图2 纳入研究的偏倚风险汇总

Fig. 2 Risk of bias summary of included studies

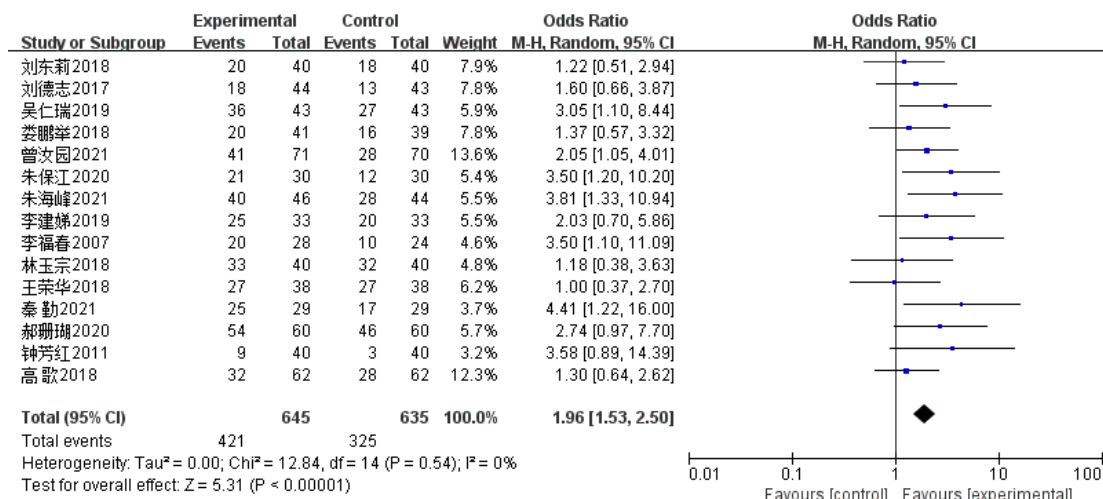


图3 两组有效率的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in effective rate between two groups

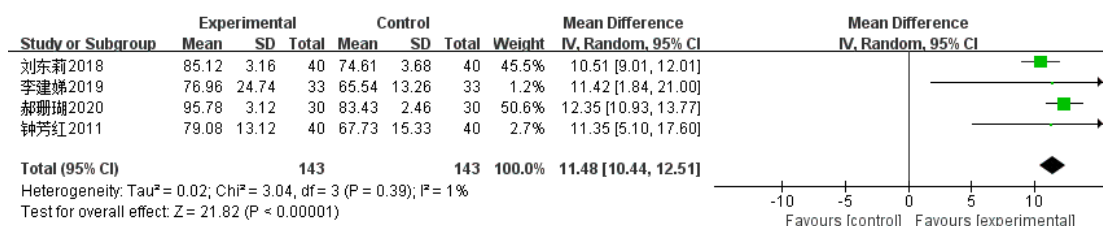


图4 两组生存质量的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in quality of life between two groups

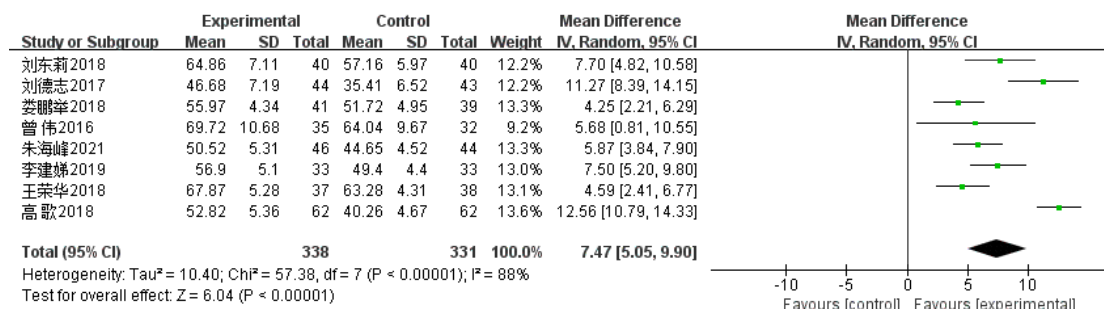


图5 两组血液中CD₃⁺的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in blood CD₃⁺ between two groups

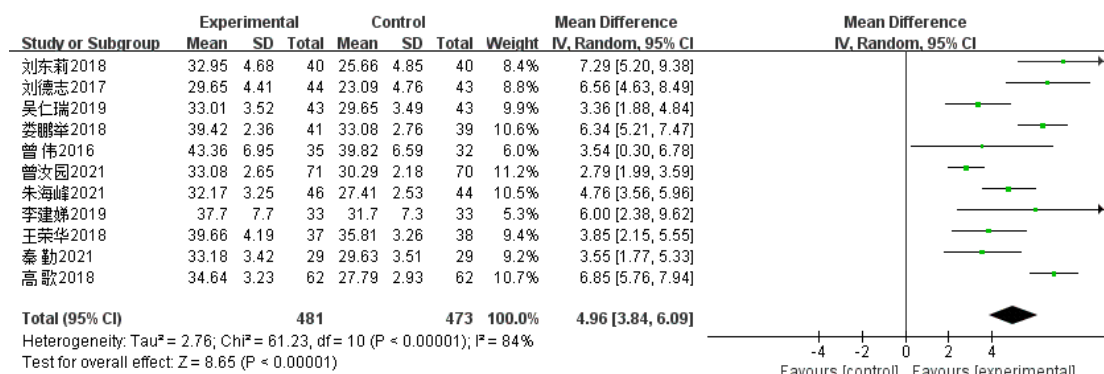


图6 两组血液中CD₄⁺的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in blood CD₄⁺ between two groups

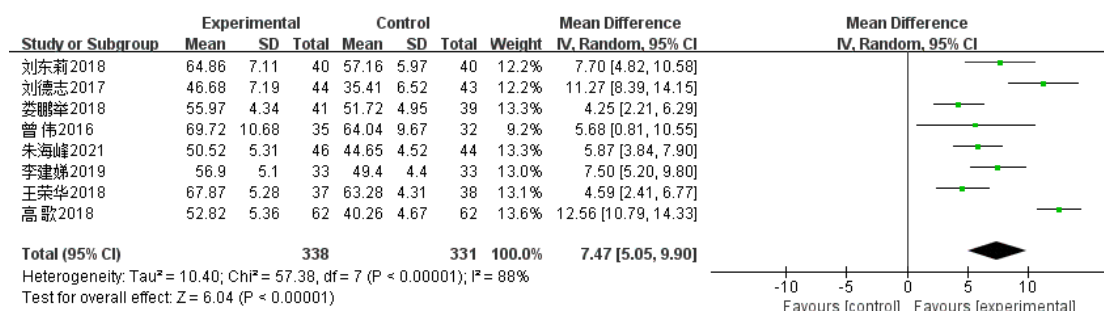


图7 两组血液中CD₈⁺的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in blood CD₈⁺ between two groups

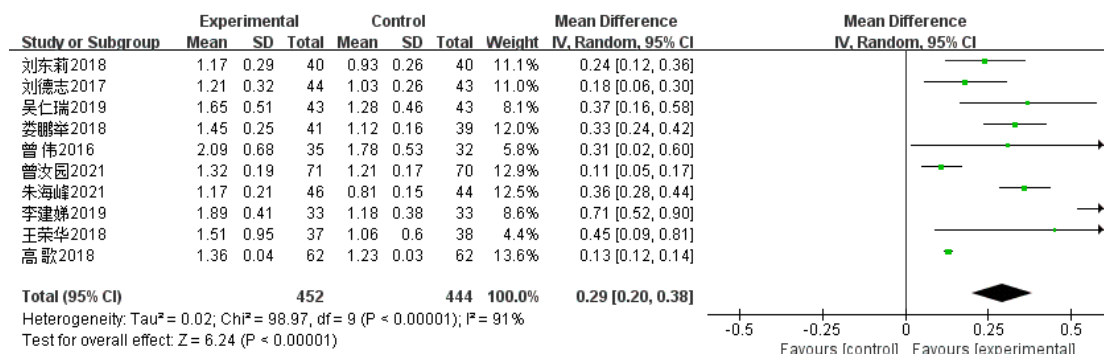


图8 两组血液中CD₄⁺/CD₈⁺变化的Meta分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis in blood CD₄⁺/CD₈⁺ changes between two groups

膜损伤的不良反应,共涉及224例患者。

(1)口干:各研究的异质性较低($P=0.81$ 、 $I^2=$

0),因此使用固定效应模型进行Meta分析,见图9。

结果显示试验组的口干患者数量低于对照组,两组

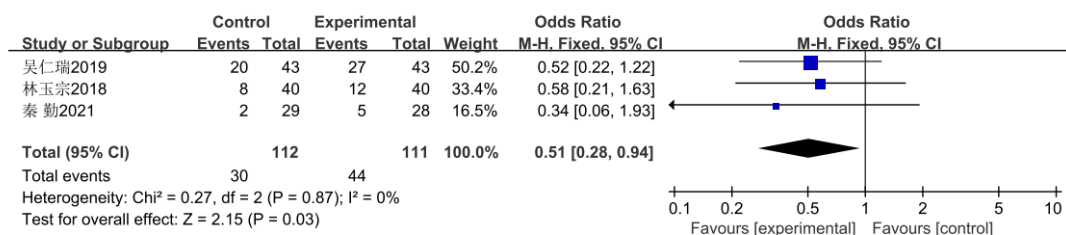


图9 两组口干的Meta分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis in dry mouth response between two groups

比较有统计学意义[RR=0.51, 95%CI(0.28, 0.95), $P=0.02$]

(2)皮炎损伤:各研究无统计学异质性($P=0.71$, $I^2=0$),因此使用固定效应模型进行Meta分析,见图10。结果显示试验组的皮炎损伤低于对照组,有统计学意义[RR=0.38, 95%CI=(0.19, 0.76), $P=0.006$]

(3)黏膜损伤:各研究无统计学异质性($P=0.81$, $I^2=0$),因此使用固定效应模型进行Meta分析,见图11。结果显示试验组的黏膜损伤高于对照组,有统计学意义[RR=0.44, 95%CI=(0.22, 0.87), $P=0.002$]

2.5 发表偏倚分析

根据所纳入患者的有效率绘制漏斗图,见图12。由图12可见散点分布95%CI内的中部,且左右两侧不对称,提示可能存在发表偏倚。

根据所纳入患者免疫指标 CD_4^+ 表达变化绘制

漏斗图,见图13。由图13可见散点分布95%CI内的中部,且左右两侧不对称,提示可能存在发表偏倚。

根据所纳入患者免疫指标 CD_4^+/CD_8^+ 绘制漏斗图,见图14。由图14可见散点分布95%CI内的中部,且左右两侧不对称,提示可能存在发表偏倚。

3 讨论

3.1 本研究的临床意义和选题依据

据2021最新流行病学研究表明癌症仍然是威胁人类生命健康的第3大因素^[31],目前以手术、放疗、化疗虽取得一定的治疗效果但是放疗、化疗后会导致局部或者是全身的不良反应(如发烧、感染、白细胞降低、贫血、食欲减退和黏膜损伤等),严重降低了临床疗效,因此寻求更有效且安全的治疗方式迫在眉睫^[32]。越来越多研究表明中医药辅助放化疗治疗癌症的新模式在提高有效率、降低不良反应等方面要优于单使用放化疗,产生了“1+1>

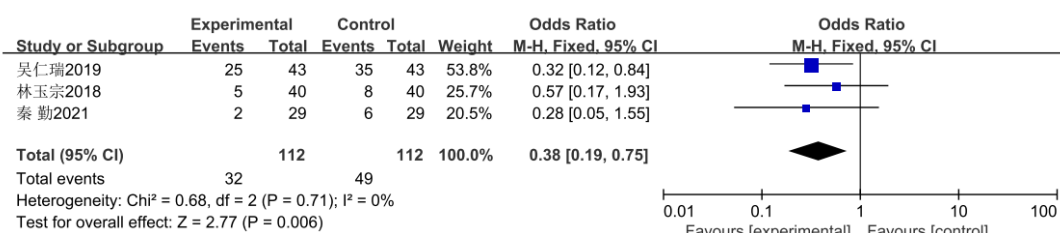


图10 两组皮炎损伤的Meta分析森林图

Fig. 10 Forest plot of Meta-analysis in dermatitis injury between two groups

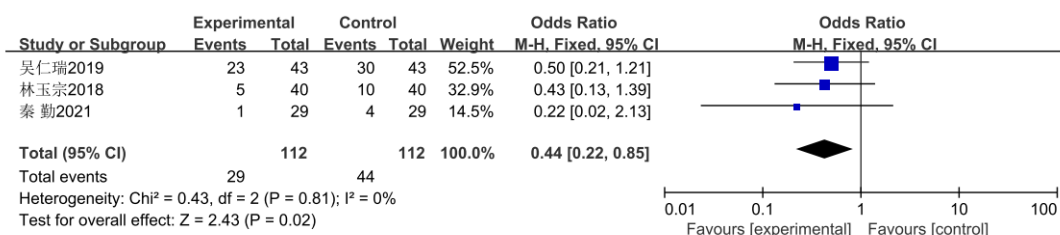


图11 两组患者黏膜损伤的Meta分析森林图

Fig. 11 Forest plot of Meta-analysis in mucosal injury between two groups

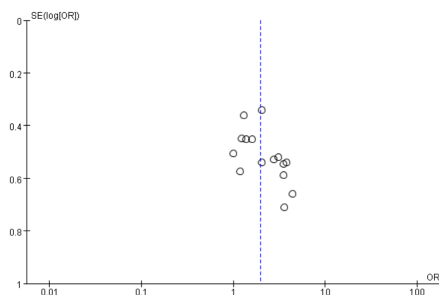
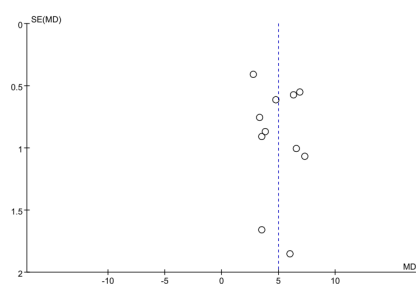
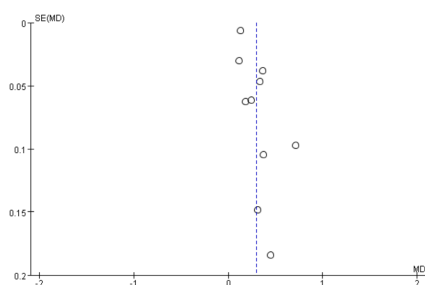


图 12 有效性的漏斗图

Fig. 12 Funnel plot of effective rate

图 13 CD₄⁺表达变化漏斗图Fig. 13 Funnel plot of CD₄⁺ expression changes图 14 CD₄⁺/CD₈⁺表达变化漏斗图Fig. 14 Funnel plot of CD₄⁺/CD₈⁺ expression changes

2”的效果。

中医药抗肿瘤具有多靶点、多层次、疗效优、不良反应低等优点,成为抗肿瘤药物的研究热点^[33]。中医理论认为肿瘤的发生、发展与人体正气密切相关,《内经》云:“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚”。扶正祛邪已经成为中医药防治肿瘤的基本原则^[34]。通过扶助人体正气,调动自身抗癌能力,以达到祛除癌症之目的。如扶正增效方^[35]可以显著提高放疗治疗非小细胞肺癌的临床疗效,并且可以显著降低毒副作用;养阴益气颗粒^[36]可以增强放疗治疗鼻咽癌的疗效,减轻放疗带来的不良反应;黄芪桂枝五物汤^[37]可以显著增敏放疗对癌症的治疗效果。以上研究表明中药在协同放化疗治疗肿瘤时具有“增效”“减毒”的作用^[38]。

近年来,中药注射液联合放化疗治疗癌症已有大量的随机对照试验,其中以补益类中药注射液与

放化疗治疗癌症的研究较多,其中黄芪注射液效果较好,但是缺乏各研究的直接或间接对比。黄芪具有补中益气、益卫固表的功效,是使用频次非常高的补益类抗肿瘤中药^[39]。黄芪注射液是由中药黄芪经水醇法制备的成药制剂,其主要成分是异黄酮化合物(如芒柄花素、毛蕊异黄酮等)。现代药理研究表明芒柄花素可以通过抑制信号转导和转录激活因子3(STAT3)信号通路降低T细胞表面细胞程序性死亡-配体1(PD-L1)受体的表达,进而促进T细胞识别并杀伤肿瘤细胞^[40]。毛蕊异黄酮可以直接上调肿瘤细胞中Bax/Bcl-2的表达,促进肿瘤细胞凋亡^[41]。目前有较多的临床试验报道黄芪注射液联合放化疗治疗癌症效果显著,可以有效降低放化疗引起的毒副作用,能够提高患者的免疫功能。因此本研究选取黄芪注射液作为研究对象,查阅相关文献,运用循证医学的手段,弥补已经发表的系统评价不足,为黄芪注射液的临床合理应用提供理论依据。

3.2 本系统评价的结果分析

本研究的结果显示使用黄芪注射液在辅助癌症的放化疗治疗中能显著提高治疗有效率,提高患者血液中CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺等T细胞的比例。许多研究表明癌症患者体内免疫细胞的数量和功能与癌症预后密切相关,在临床治疗过程中常常以促进T细胞数量和活性为切入点治疗癌症。本系统评价虽然发现黄芪注射液在联合放化疗治疗癌症可以显著改善患者的免疫细胞数量,但是异质性较高,由于目前报道的临床研究中只是在试验的开始和结束时检测免疫细胞的数量变化,无法按照疗程进行亚组分析,因此未能分析造成异质性较高的原因,因此在以后的临床研究中应当按照疗程检测免疫细胞数量变化。

黄芪注射液在辅助放化疗治疗癌症可以改善由放化疗引起的口干、黏膜损伤、皮炎损伤等毒副作用等发生率,可显著提高患者生存质量及预后状况。

3.3 本研究的局限性和改进措施

本研究共纳入16项研究均为RCTs,共1340例临床患者,虽然较以往的系统评价有所改进,但是本研究仍存在5点不足。(1)纳入的临床试验中只有4项研究明确表示使用了随机数字分类法,其他研究只是提到“随机”、但未说明其方法,所有研究均未提及分配隐藏、双盲和结果研究的盲法,造成了所纳入文献质量不高。(2)所有RCTs均是在国内进

行的,没有报道其他国家使用黄芪注射液协同治疗放化疗治疗肿瘤的文献,纳入样本具有一定的种族差异,不具有全球普适性。(3)尽管共纳入16项RCTs,但每篇文献的患者人数较少,所报道的客观结局指标较少,未详述主观结局评分标准,造成结果具有一定的异质性,影响系统评价结果。(4)所纳入的研究虽然均为放化疗治疗肿瘤,但是放疗药物和化疗方式均不同,可能会存在一定异质性。(5)未用中医辨证论治的方法评价纳入的患者是否适合使用黄芪注射液,也是存在一定异质性的原因。今后需要多关注黄芪注射液的临床研究与基础研究,要全方位、多层次、多角度地系统阐释黄芪注射液在辅助化疗治疗癌症的物质基础和分子生物学机制。

以后的改进措施:(1)在临床试验中严格执行有关要求,在分组时严格执行随机数字法及分配隐藏、双盲和结果研究的盲法,提高文献质量。(2)在国外申请和开展临床试验,减少种族差异性。(3)建立主观评价的客观评价标准,减少异质性来源。(4)黄芪注射液的使用应限定为辨证属于中医“气血两虚”的癌症患者,在以后的临床研究中应当在辨证准确的基础上合理使用。

综上,黄芪注射液协同放化疗治疗肿瘤的疗效确切,与单纯使用放化疗药物相比在提高癌症治疗有效率、改善患者生存质量、提升免疫功能指标、降低不良反应等方面更优。但是受纳入研究的限制,其结论仍需要更多高质量、多中心、大样本的RCTs予以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 世界卫生组织发布新版《癌症早期诊断指南》[J]. 上海医药, 2017, 38(3): 15.
World health organization publishes new guidelines for early diagnosis of cancer [J]. Shanghai Med, 2017, 38 (3): 15.
- [2] 葛瑶, 任婷, 崔鑫, 等. 新型多功能抗癌烷化剂研究进展 [J]. 化学试剂, 2018, 40(8): 707-713, 720.
Ge Y, Ren T, Cui X, et al. New multifunctional anticancer alkylating agent research progress [J]. J Chem Reag, 2018, 40(8): 707-713, 720.
- [3] Xu S Q, Zhu L Y, Hao C, et al. Synthesis and antitumor activity evaluation of a novel tegafur prodrug containing amino acid group [J]. J Chin Pharm Sci, 2021, 30(9): 743-753.
- [4] 王琳. 抗肿瘤抗生素药物制剂的研究进展 [J]. 海峡药学, 2020, 32(12): 94-97.
- Wang L. Research progress of antitumor antibiotic preparations [J]. Strait Pharm J, 2020, 32(12): 94-97.
- [5] 刘钦洲, 陈华龙, 刘晓兰, 等. 生物素标记的甾体化合物探针的合成及抗肿瘤活性 [J]. 化学研究与应用, 2021, 33(10): 1896-1903.
Liu Q Z, Chen H L, Liu X L, et al. Synthesis and antitumor activity of biotin-labeled steroidal probe [J]. Chem Res Appl, 2021, 33(10): 1896-1903.
- [6] 李虎子, 赵路军. 近距离放疗调节抗肿瘤免疫效应的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(17): 914-918.
Li H Z Zhao L J. Research progress of brachytherapy for the regulation of anti-tumor immune effect [J]. Chin J Clin Oncol, 2021, 48(17): 914-918.
- [7] 付茂月, 雷开键, 贾钰铭, 等. 多西他赛联合顺铂治疗晚期肺癌患者的临床疗效及其对免疫功能的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(8): 48-53.
Fu M Y, Lei K J, Jia Y M, et al. Clinical efficacy of docetaxel combined with cisplatin in the treatment of advanced lung adenocarcinoma [J]. J Pract Cardio-Cerebro-Pulm Vasc Dis, 2021, 29(8): 48-53.
- [8] 陈定芳, 吴月峰, 李海英, 等. 基于外泌体的精准信使靶向性和中医药超分子“气析”理论的中医药现代化实验研究思路与策略探索 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 198-206.
Chen D F, Wu Y F, Li H Y, et al. Research ideas and strategies of TCM modernization experiment based on exosome precise messenger targeting and TCM supramolecular "gas evolution" theory [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(7): 198-206.
- [9] 郭文晖, 齐卓操, 关汉卿, 等. 黄芪-莪术配伍联合5-氟尿嘧啶对CT26.WT结肠癌原位移植瘤模型小鼠中Th17/Treg平衡及肿瘤相关mRNA和蛋白表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(1): 167-175.
Guo W H, Qi Z C, Guan H Q, et al. Effects of astragalus zedoary combined with 5-fluorouracil on Th17/Treg balance and tumor-related mRNA and protein expression in CT26.WT colon cancer orthotopic transplanted tumor model mice [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(1): 167-175.
- [10] 王雪, 凌佳音, 翟勇聪, 等. 白花蛇舌草总黄酮对MFC胃癌荷瘤小鼠血清肿瘤标志物和免疫功能的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(19): 2627-2630.
Wang X, Ling J Y, Zhai Y C, et al. Effects of total flavonoids of *Hedyotis diffusa* on serum tumor markers and immune function in MFC gastric cancer bearing mice [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(19): 2627-2630.
- [11] 胡宴彬, 魏瑞波, 代甜甜, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨“半枝莲-山慈菇”抗乳腺癌的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(9): 1774-1781.
Hu B B, Wei R B, Dai T T, et al. Study on the anti-breast cancer mechanism of "Banzhilian-Shanci Mushroom" based on network pharmacology and molecular

- connection technology [J]. *Drugs Clin*, 2021, 36(9): 1774-1781.
- [12] 张文山, 左东明, 何淑兵, 等. 黄芪注射液联合丹参注射液治疗进展期胃癌临床研究 [J]. *河北中医*, 2020, 42(8): 1175-1178, 1182.
Zhang W S, Zuo D M, He S B, et al. Clinical study of Astragalus Injection combined with *Salvia miltiorrhiza* Injection in treatment of advanced gastric cancer [J]. *Hebei Tradit Chin Med*, 2020, 42(8): 1175-1178, 1182.
- [13] 于泓, 胡青, 孙健, 等. 基于超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱技术的黄芪注射液中化学成分分析 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(4): 809-817.
Yu H, Hu Q, Sun J, et al. Analysis of chemical constituents in Astragalus injection by ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *World Chin Med*, 2019, 14(4): 809-817.
- [14] Higgins J P T, Altman D G, Sterne, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0* [M/OL] (2011-03) [2021-03-01]. www.cochrane-handbook.org.
- [15] 刘东莉, 高芳芳, 王明明, 等. 黄芪多糖注射液联合吉非替尼治疗晚期肺癌疗效及对免疫功能、生活质量和毒副作用的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(36): 4049-4051.
Liu D L, Gao F F, Wang M M, et al. Effect of Astragalus Polysaccharide Injection combined with gefitinib on immune function, quality of life, toxicity and side effects of advanced lung cancer [J]. *J Mod Integr Chin West Med*, 2018, 27(36): 4049-4051.
- [16] 王荣华, 马良赞, 廖泽飞, 等. 黄芪注射液对中晚期NSCLC患者化疗后骨髓系统和肿瘤标志物的影响 [J]. *世界中医药*, 2018, 13(11): 2795-2799.
Wang R H, Ma L Y, Liao Z F, et al. Effects of Astragalus Injection on bone marrow system and tumor markers in patients with advanced NSCLC after chemotherapy [J]. *World Chin Med*, 2018, 13(11): 2795-2799.
- [17] 李建娣, 俞维英. 黄芪注射液辅助治疗对卵巢癌患者的治疗效果及对患者生活质量、炎症因子、T淋巴细胞的影响 [J]. *新中医*, 2019, 51(8): 194-196.
Li J D, Yu W Y. Effect of Astragalus Injection adjuvant therapy on quality of life, inflammatory factors and T lymphocyte in patients with ovarian cancer [J]. *New Tradit Chin Med*, 2019, 51(8): 194-196.
- [18] 娄鹏举, 梁平, 刘明峰. 黄芪注射液辅助治疗晚期结直肠癌的效果观察 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2018, 28(7): 28-29.
Lou P J, Liang P, Liu M F. *Astragalus membranaceus* Injection auxiliary observed the effect of the treatment of advanced colorectal cancer [J]. *Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med*, 2018, 28(7): 28-29.
- [19] 郝珊瑚, 纪立秋, 王治国, 等. 黄芪注射液联合¹³¹I核素治疗分化型甲状腺癌临床研究 [J]. *西部中医药*, 2020, 33(3): 97-100.
Hao S H, Ji L Q, Wang Z G, et al. Clinical study of Astragalus Injection combined with ¹³¹I nuclide in the treatment of differentiated thyroid carcinoma [J]. *West Chin Med*, 2020, 33(3): 97-100.
- [20] 朱保江. 黄芪注射液联合MVP方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. *中国医药指南*, 2010, 8(2): 73-74.
Zhu B J. Clinical observation of Astragalus Injection combined with MVP regimen in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chin Med Guid*, 2010, 8(2): 73-74.
- [21] 李福春, 曹辉. 黄芪注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2007(6): 652.
Li F C, Cao H. Astragalus Injection combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. *China Coal Indus Med J*, 2007(6): 652.
- [22] 钟芳红. 黄芪注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效观察 [J]. *陕西中医学院学报*, 2011, 34(4): 51-52.
Zhong F H. Effect of Astragalus Injection combined with chemotherapy on advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Shaanxi Coll Tradit Chin Med*, 2011, 34(4): 51-52.
- [23] 曾汝园. 黄芪注射液联合紫杉醇、顺铂化疗方案对中晚期宫颈癌患者化疗疗效及血清肿瘤因子的影响 [J]. *按摩与康复医学*, 2021, 12(23): 46-47, 51.
Zeng R Y. Effects of Astragalus Injection combined with paclitaxel and cisplatin on chemotherapy efficacy and serum tumor factors in patients with advanced cervical cancer [J]. *Mass Rehabil Med*, 2021, 12(23): 46-47, 51.
- [24] 朱海峰. 黄芪注射液联合紫杉醇脂质体对中晚期乳腺癌患者TFF1、免疫功能的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(18): 2007-2009.
Zhu H F. Effects of Astragalus Injection combined with paclitaxel lipid body on TFF1 and immune function in patients with advanced breast cancer [J]. *J Mod Integr Chin West Med*, 2021, 30(18): 2007-2009.
- [25] 刘德志, 蓝朝廷. 黄芪注射液在老年肺癌患者辅助化疗中的作用 [J]. *中国初级卫生保健*, 2017, 31(7): 76-77.
Liu D Z, Lan C T. Effect of astragalus injection on adjuvant chemotherapy in elderly patients with lung cancer [J]. *China Prim Health Care*, 2017, 31(7): 76-77.
- [26] 高歌. 黄芪注射液治疗子宫内膜肿瘤临床疗效及对患者肿瘤标志物血清CA125、HE4影响的研究 [J]. *陕西中医*, 2018, 39(6): 762-765.
Gao G. Effect of Astragalus Injection on serum CA125 and HE4 in patients with endometrial tumor [J]. *Shaanxi Tradit Chin Med*, 2018, 39(6): 762-765.
- [27] 林玉宗. 适形调强放射治疗联合黄芪多糖注射液对头颈部肿瘤的效果 [J]. *实用中西医结合临床*, 2018, 18(4): 159-160, 183.
Lin Y Z. Effect of conformal intensity modulated

- radiotherapy combined with Astragalus Polysaccharide Injection on head and neck tumor [J]. Pract Clin Appl Integr Tradit Chin West Med, 2018, 18(4): 159-160, 1833.
- [28] 秦 勤. 替吉奥联合黄芪多糖注射液对头颈部肿瘤放疗的增效作用 [J]. 医学理论与实践, 2021, 34(14): 2449-2451.
- Qin Q. For joint gonow Astragalus Polysaccharide Injection on the effect of radiotherapy for head and neck cancer [J]. J Med Theor Pract, 2021, 34(14): 2449-2451.
- [29] 吴仁瑞, 钟 琼, 汪 琛. 替吉奥与黄芪多糖注射液联合用于头颈部肿瘤放疗的增效作用 [J]. 河北医学, 2019, 25(6): 1023-1027.
- Wu R R, Zhong Q, Wang C. Synergistic effect of tegio combined with Astragalus Polysaccharide Injection in radiotherapy of head and neck tumor [J]. Hebei Med, 2019, 25(6): 1023-1027.
- [30] 曾 伟, 方和敬. 穴位注射黄芪注射液对XELOX方案化疗胃癌患者免疫功能的影响 [J]. 中国中医药科技, 2016, 23(6): 643-645.
- Zeng W, Fang H J. Effects of acupoint injection of Astragalus Injection on immune function of XELOX chemotherapy in patients with gastric cancer [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2016, 23(6): 643-645.
- [31] 沈秋明, 项永兵. 膳食抗氧化物与常见恶性肿瘤的流行病学研究进展 [J]. 上海预防医学, 2021, 33(10): 917-922, 934.
- Shen Q M, Xiang Y B. Dietary antioxidants and epidemiological research progress of common malignant tumors [J]. J Prevent Med Shanghai, 2021, 33(10): 917-922, 934.
- [32] 胡 阳, 王海宁, 林云凤, 等. 氢吗啡酮联合鞘内输注系统治疗难治性癌痛的临床观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(10): 789-792.
- Hu Y, Wang H N, Lin Y F, et al. Clinical observation of hydromorphone combined with intrathecal infusion system in the treatment of refractory cancer pain [J]. Chin J Pain Med, 2021, 27(10): 789-792.
- [33] 黄 蓉, 张培彤, 李凤杰. 基于数据挖掘的中药汤剂联合化疗治疗胰腺癌的用药规律分析 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2021, 23(10): 3719-3726.
- Huang R, Zhang P T, Li F J. Chinese medicine decoction combined with chemotherapy in the treatment of pancreatic cancer based on data mining [J]. World Sci Technol: Mod Tradit Chin Med, 2021, 23(10): 3719-3726.
- [34] 李 杰, 雷晶晶, 牛文民, 等. "正气存内, 邪不可干"新解 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(10): 118-119, 159.
- Li J, Lei J J, Niu W M, et al. A new solution of "Healthy Qi is stored inside and evil cannot be done" [J]. Clin Med Res Pract, 2021, 6(10): 118-119, 159.
- [35] 马锦坤. 基于S100A9与CyPA探讨扶正增效方对在肺腺癌放射增敏作用的调控机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- Ma J K. To explore the regulatory mechanism of Fuzheng Zengxiao Prescription on radiosensitization of lung adenocarcinoma based on S100A9 and CyPA [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2020.
- [36] 关本岭, 鹿 玉, 车晓林, 等. 养阴益气颗粒对鼻咽癌的放射增敏作用 [J]. 山东中医杂志, 2019, 38(12): 1137-1140.
- Guan B L, Lu Y, Che X L, et al. Yangyin Yiqi Granules of nasopharyngeal carcinoma radiotherapy sensitization effect [J]. J Shandong Tradit Chin Med, 2019, 38(12): 1137-1140.
- [37] 胡竹元, 吕志燊, 傅健飞, 等. 黄芪桂枝五物汤对AGC化疗患者免疫功能、毒副作用的影响 [J/OL]. 中华中医药学刊, 2021, (2021-10-11) [2021-12-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20211011.0836.002.html>.
- Hu Z Y, Lu Z Y, Fu J F, et al. Effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on immune function, toxicity and side effects of AGC chemotherapy [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, (2021-10-11) [2021-12-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20211011.0836.002.html>.
- [38] 刘东颖, 李艳阳, 谢广茹. 中药在肺癌放射增敏中的作用研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(12): 68-73.
- Liu D Y, Li Y Y, Xie G G. Effect of traditional Chinese medicine on radiosensitization of lung cancer [J]. Chin J Mod Med, 2020, 30(12): 68-73.
- [39] 段海婧, 龙晓宙, 杜丽东, 等. 黄芪抗恶性肿瘤研究文献计量学分析及作用机制概述 [J]. 中药药理与临床, 2021, doi:10.13412/j.cnki.zyyl.20210924.001.
- Duan H J, Long X Z, Du L D, et al. Quantitative analysis and mechanism of *Astragalus membranaceus* against malignant tumor [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2021, doi:10.13412/j.cnki.zyyl.20210924.001.
- [40] 牛永莉, 贾晓波, 王 艳. 芒柄花素调控miR-19b-3p/TGF- β /Smad2信号通路影响卵巢巢细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡 [J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(10): 1068-1075.
- Niu Y Y, Jia X B, Wang Y. Formononetin regulates the mir-19b-3p/TGF- β /Smad2 signaling pathway and affects the proliferation, migration, invasion and apoptosis of ovarian cancer cells [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2021, 38(10): 1068-1075.
- [41] 王雪振, 张小雨, 牟 悦, 等. 毛蕊异黄酮抗肿瘤作用及机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(23): 210-217.
- Wang X Z, Zhang X Y, Mou Y, et al. Calycosin separately antitumor function and mechanism research progress [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(23): 210-217.