

【循证研究】

## 艾迪注射液联合 FOLFOX4 化疗方案治疗中晚期结直肠癌的系统评价

胡帅航<sup>1</sup>, 王 烁<sup>1,2</sup>, 徐思雨<sup>1,2</sup>, 周 彤<sup>1</sup>, 侯 炜<sup>1\*</sup>

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053

2. 北京中医药大学, 北京 100029

**摘要:** 目的 系统评价艾迪注射液联合 FOLFOX4 化疗方案治疗中晚期结直肠癌疗效及安全性。方法 检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Medline、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献服务系统 (SinoMed)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、万方数据知识服务平台 (Wanfang Data) 中艾迪注射液联合 FOLFOX4 化疗方案治疗中晚期结直肠癌的临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 检索时限为建库起至 2022 年 4 月 1 日, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 18 项 RCTs, 包括 1 515 例患者, 其中试验组 775 例、对照组 740 例。汇总全部研究的 Meta 分析显示, 试验组客观缓解率 (objective response rate, ORR) [RR=1.22, 95%CI (1.11, 1.34)] 及疾病控制率 (disease control rate, DCR) [RR=1.10, 95%CI (1.05, 1.16)] 均优于对照组 ( $P<0.05$ ); 试验组可改善患者生活质量 [RR=1.30, 95%CI (1.18, 1.44),  $P<0.01$ ], 降低白细胞减少发生率 [RR=0.53, 95%CI (0.41, 0.70),  $P<0.01$ ], 降低血小板减少发生率 [RR=0.53, 95%CI (0.28, 0.98),  $P<0.05$ ], 降低恶心呕吐发生率 [RR=0.57, 95%CI (0.47, 0.70),  $P<0.01$ ], 降低腹泻发生率 [RR=0.30, 95%CI (0.14, 0.65),  $P<0.05$ ]。敏感性分析显示 ORR 及 DCR 研究结果稳健, 证据可靠。结论 艾迪注射液联合 FOLFOX4 方案治疗中晚期结直肠癌较单纯化疗可明显提高疗效, 改善患者生活质量, 降低相关不良反应发生率, 具有良好的疗效和安全性。但鉴于本研究局限性, 尚需要高质量、大样本的临床 RCT 对研究结果进一步验证。

**关键词:** 艾迪注射液; 结直肠癌; 临床疗效; 用药安全; Meta 分析

中图分类号: R286.5; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 07-1387-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.07.022

## Systematic review of Aidi Injection in combination with FOLFOX4 chemotherapy regimen for treatment of intermediate to advanced colorectal cancer

HU Shuaihang<sup>1</sup>, WANG Shuo<sup>1,2</sup>, XU Siyu<sup>1,2</sup>, ZHOU Tong<sup>1</sup>, HOU Wei<sup>1</sup>

1. Guang'anmen Hospital Affiliated to Chinese Academy of Chinese Medicine, Beijing 100053, China

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of Aidi Injection in combination with FOLFOX4 chemotherapy regimen for the treatment of intermediate to advanced colorectal cancer. **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase, Medline, CNKI, SinoMed, VIP, Wanfang were searched for RCTs of Aidi Injection combined with FOLFOX4 chemotherapy regimen for the treatment of intermediate to advanced colorectal cancer from the establishment of database to April 1, 2022, and Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 18 RCTs with 1 515 patients were included, with 775 patients in the test group and 740 in the control group. A Meta-analysis after pooling all studies showed that the objective response rate (ORR) [RR = 1.22, 95%CI (1.11, 1.34)] and disease control rate (DCR) [RR = 1.10, 95%CI (1.05, 1.16)] were better in the test group than in control group ( $P < 0.05$ ). The test group improved quality of life [RR = 1.30, 95%CI (1.18, 1.44),  $P < 0.01$ ]. The test group reduced the incidence of leukopenia [RR = 0.53, 95%CI (0.41, 0.70),  $P < 0.01$ ]; thrombocytopenia [RR = 0.53,

收稿日期: 2022-04-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (8207142125); 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目 (CI2021A01801)

第一作者: 胡帅航 (1994—), 男, 博士研究生, 研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail: 475641734@qq.com

\*通信作者: 侯 炜 (1964—), 男, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail: houwei1964@163.com

95%CI (0.28, 0.98),  $P < 0.05$ ], nausea and vomiting [RR = 0.57, 95%CI (0.47, 0.70),  $P < 0.01$ ], and diarrhea [RR = 0.30, 95%CI (0.14, 0.65),  $P < 0.05$ ] than in control group. Sensitivity analysis showed that the ORR and DCR study results were robust and reliable. **Conclusions** Aidi Injection combined with FOLFOX4 regimen for the treatment of intermediate to advanced colorectal cancer can significantly improve the therapeutic effect, improve patients' quality of life and reduce the incidence of related adverse reactions than chemotherapy alone, with good efficacy and safety. However, in view of the limitations of the study, further validation of the study results by high-quality, large-sample RCTs is still needed.

**Key words:** Aidi Injection; colorectal cancer; efficacy; safety; Meta-analysis

2018年全球癌症统计数据显示,结直肠癌位居全球癌症发病率第4位、死亡率第2位<sup>[1]</sup>。虽然I期结直肠癌经过手术治疗后5年生存率高达90%,但晚期结直肠癌的5年相对生存率仅为14%<sup>[2]</sup>。结直肠癌的主要治疗措施包括放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等,化疗应用较为广泛。常用的化疗药物主要包括奥沙利铂、卡培他滨、替吉奥、伊立替康等<sup>[3]</sup>,其中FOLFOX4治疗方案(包括奥沙利铂、亚叶酸钙与氟尿嘧啶)是临床常用的化疗方案,也是美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)推荐晚期结直肠癌的标准化疗方案<sup>[4]</sup>。FOLFOX4化疗对于结直肠癌患者生存期具有显著延长作用,但不可避免地带来骨髓抑制、消化道反应等药物不良反应。

目前中医药疗法在癌症治疗中应用逐渐增多,中药注射剂作为中医药现代化的重要研究成果,在联合化疗中具有减毒、增效的作用<sup>[5]</sup>。其中艾迪注射液为斑蝥、人参、黄芪和刺五加提取制成的中药注射剂,是临床中晚期结直肠癌常用的化疗辅助用药,具有清热解毒、消瘀散结的作用。其主要通过抑制血管新生,使肿瘤细胞停滞于G<sub>1</sub>期,减少S期细胞数量,起到控制疾病发展,降低不良反应发生率,增强免疫功能等作用<sup>[6]</sup>。目前已有诸多临床研究提示艾迪注射液联合化疗对于结直肠癌具有良好疗效,但由于研究样本量小、研究质量低等原因,导致单个研究难以有效评价其疗效<sup>[7]</sup>。本研究对纳入多项艾迪注射液联合FOLFOX4化疗方案治疗晚期结直肠癌的临床随机对照试验(RCT)进行系统评价,以期临床合理使用艾迪注射液联合化疗提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入标准

**1.1.1 研究类型** 国内外发表的艾迪注射液联合FOLFOX4方案治疗中晚期结直肠癌的RCTs,语种限定为中文和英文。

**1.1.2 研究对象** 具有病理学、细胞学或组织学明确诊断,不能手术或术后复发、转移的中晚期结直

肠患者<sup>[8]</sup>。不限定性别、种族及国籍,排除化疗禁忌证,肝肾功、血液检查等无明显异常者。

**1.1.3 干预措施** 治疗组采用艾迪注射液联合FOLFOX4化疗方案;对照组单用FOLFOX4方案,药物包括奥沙利铂、亚叶酸钙与氟尿嘧啶,不限定药物剂量和疗程。

**1.1.4 结局指标** 主要结局指标为客观缓解率(objective response rate, ORR)与疾病控制率(disease control rate, DCR),次要结局指标为生活质量改善率及2级及以上不良反应发生率(骨髓抑制与消化道反应)。参照世界卫生组织(WHO)关于实体瘤疗效评价评定标准<sup>[9]</sup>, ORR = (完全缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数; DCR = (完全缓解例数 + 部分缓解例数 + 疾病稳定例数) / 总例数。其中完全缓解为可见的病变完全消失 > 1个月;部分缓解为单个瘤面积缩小 ≥ 50%,多个病变、多个肿块2个最大垂直乘积之和减少 > 50%;疾病稳定为病情无明显变化至少4周,肿瘤体积增大 < 25%、减少 < 50%。

**生活质量:**以卡氏评分(Karnofsky, KPS)提高10分以上为改善,评分不变为稳定,降低10分以上为降低。KPS改善率 = (改善例数 + 稳定例数) / 总例数。

**不良反应:**参照WHO制定的《化疗药物急性及亚急性毒性标准》<sup>[10]</sup>,取2级及以上不良反应,包括骨髓抑制(白细胞减少、血小板减少)及消化道反应(恶心呕吐、腹泻)。药品不良反应发生率 = 发生不良反应例数 / 总例数。

### 1.2 文献排除标准

(1)患有其他原发性肿瘤患者;(2)联合放疗、手术、其他中药复方或中成药等治疗措施,或非FOLFOX化疗方案患者;(3)艾迪注射液用法为非静脉给药;(4)非RCT或仅为自身对照的研究,非临床研究、个案报道或综述;(5)重复发表的文献;(6)研究数据有误,无相关结局指标的研究。

### 1.3 检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、

Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data),检索时间为各数据库至2022年4月1日。采用主题词与自由词结合的方式进行检索,中文检索词:中药注射剂、艾迪注射液、艾迪、结肠癌、直肠癌、直肠癌、肠癌、结肠肿瘤、直肠肿瘤、肠道肿瘤。英文主题词为colorectal neoplasms、colonic neoplasms、rectal neoplasms、Aidi Injection、Aidi。

#### 1.4 文献筛选和资料提取

汇总各数据库检索结果,合并后剔除重复文献,由两位研究者通过阅读标题及摘要删除明显不符合纳入标准的文献,如非临床研究、综述和病例报道;继而下载余下的文献全文再次进行筛选,通过阅读全文,对文献进行再筛选并提取相关数据,有争议的内容则由第3位研究者进行仲裁。提取的文献内容包括:(1)第一作者、发表年份等研究基本信息;(2)治疗组和对照组的病例数、平均年龄、治疗组药物的用法、用量等;(3)结局指标和有关数据;(4)影响研究偏倚风险评价的有关因素。

#### 1.5 纳入研究的偏倚风险评价

2位研究者运用Cochrane系统评价员手册5.1.0版<sup>[11]</sup>“RCT偏倚风险评估工具”进行偏倚风险评价,遇到争议时交由第3方裁定。偏倚风险评价主要围绕随机方法、分配隐藏、患者或研究者盲法、结局评价者盲法、结局数据完整性、选择性结局报告、其他偏倚7方面进行评价,最终将纳入文献相关内容评价为“高风险”“低风险”及“不清楚”3个等级。

#### 1.6 统计分析

采用RevMan 5.3软件对纳入研究进行Meta分析。所纳入资料均为二分类变量,采用相对危险度(RR)及95%可信区间(95%CI)为效应值。采用RevMan 5.3中的Q检验和I<sup>2</sup>检验分析纳入研究的异质性。当 $P>0.1$ 、 $I^2<50\%$ 时,纳入研究无明显异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;若 $I^2>50\%$ 、 $P<0.1$ ,纳入研究存在明显异质性,则通过逐一剔除研究来寻找异质性较高的文献并分析异质性原因,若剔除异质性高的文献后显著减小异质性,且不影响评价结果,则可保留该文献并采用随机效应模型进行分析<sup>[12]</sup>,若剔除后仍存在较大临床异质性则进行描述性分析。为验证结果稳健性,根据纳入研究的发表年份及研究样本量排除相关研究,进行敏感性分析。对主要结局指标绘制倒漏斗图分析发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

检索数据库获得所有文献共465篇,其中CNKI 145篇、SinoMed 84篇、VIP 83篇、万方数据库130篇、PubMed数据库10篇、Cochrane Library数据库1篇、Embase数据库12篇。使用文献管理软件NoteExpress删除重复文献125篇,剩余340篇。阅读题目及摘要后,根据研究类型排除80篇,根据研究对象排除96篇,根据研究干预措施排除65篇,根据结局指标排除40篇,剩余59篇文献。详细阅读全文后,根据病理分期排除19篇非晚期肿瘤、化疗方案不符合22篇,最终纳入18篇RCTs<sup>[13-30]</sup>。

### 2.2 纳入研究的基本特征与质量评价

本研究共纳入18项RCTs<sup>[13-30]</sup>,均为中文文献,发表时间为2007—2021年。共纳入患者1 515例,其中试验组775例、对照组740例,样本量56~158例,男性926例、女性589例。试验组艾迪注射液为静脉给药,剂量为50~100 mL,其中8项研究<sup>[19, 20, 23, 26-30]</sup>剂量为50 mL,5项研究<sup>[15, 17-18, 22, 25]</sup>剂量大于50 mL、小于100 mL,5项研究<sup>[13-14, 16, 21, 24]</sup>剂量为100 mL;化疗周期为2~4个周期。纳入研究基本信息见表1。

使用Cochrane风险评价表评价研究质量,最终纳入18项RCTs中有4项研究<sup>[14, 16, 23, 26]</sup>使用了随机数字表法,为“低风险”,其他14篇文献提及随机、但未具体描述随机方法,评为“不清楚”。18项RCTs均未描述盲法,若结局指标仅报告ORR、DCR等客观结局指标,其指标评价不受盲法影响,则为“低风险”<sup>[13-14, 16, 19, 20, 24-26, 28-30]</sup>;若结局指标包含生活质量等主观结局指标,则难以判断盲法对结果的影响,评价为“不清楚”<sup>[15, 17-18, 21-23, 27]</sup>。所纳入文章均无选择性报告,且中途无患者退出,结局数据完整,为“低风险”。纳入研究质量评价结果见表2。

### 2.3 Meta分析结果

**2.3.1 ORR** 共有16项研究<sup>[13-22, 24-27, 29, 30]</sup>记录ORR,包含1 377名患者,其中试验组705例、对照组672例。由于艾迪注射液剂量不同,根据试验组用药剂量进行亚组Meta分析,同时合并所有研究进行汇总Meta分析。亚组分析显示艾迪注射液50 mL组各研究无明显异质性( $P=0.99$ 、 $I^2=0$ ),故使用固定效应模型,结果显示50 mL试验组ORR优于对照组,差异具有统计学意义[RR=1.18, 95%CI(1.01, 1.39),  $P<0.05$ ]。50~100 mL组各研究无明显异质性( $P=0.95$ 、 $I^2=0$ ),故使用固定效应模型,结果显

表 1 纳入研究基本信息  
Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	组别	n/例		平均年龄/岁	干预措施	疗程	结局指标
		男	女				
樊松 <sup>[13]</sup> , 2010	对照 试验	48	40	32~65	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 100 mL, 静脉给药	未提及	①
李寿杰 <sup>[14]</sup> , 2016	对照 试验	27	18	25~75	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 100 mL, 静脉给药	4 个周期	①②
刘威 <sup>[15]</sup> , 2012	对照 试验	58	50	32~76	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 80 mL, 静脉给药	4 个周期	①②③④⑤
孙万日 <sup>[16]</sup> , 2015	对照 试验	30	18	25~75	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 100 mL, 静脉给药	4 个周期	①②
王延涛 <sup>[17]</sup> , 2012	对照 试验	25	11	32~74	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 80 mL, 静脉给药	4 个周期	①②③
李海金 <sup>[18]</sup> , 2007	对照 试验	36	16	28~79	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 60 mL, 静脉给药	4 个周期	①②③④⑤
刘涛 <sup>[19]</sup> , 2009	对照 试验	17	13	31~72	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 50 mL, 静脉给药	2 个周期	①②④⑤
陈新宇 <sup>[20]</sup> , 2017	对照 试验	20	15	31~79	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 50 mL, 静脉给药	2 个周期	①②
黄杰 <sup>[21]</sup> , 2008	对照 试验	16	10	38~70	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 100 mL, 静脉给药	2 个周期	①②③④⑤
陈良峰 <sup>[22]</sup> , 2013	对照 试验	19	11	34~76	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 80 mL, 静脉给药	4 个周期	①②③⑤
海艳洁 <sup>[23]</sup> , 2011	对照 试验	38	22	37~72	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 50 mL, 静脉给药	4 个周期	③
姜蕲乘 <sup>[24]</sup> , 2020	对照 试验	19	11	43~75	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 100 mL, 静脉给药	4 个周期	①②
宋飞 <sup>[25]</sup> , 2017	对照 试验	19	9	31~70	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 80 mL, 静脉给药	4 个周期	①②
李昌伟 <sup>[26]</sup> , 2021	对照 试验	38	24	未提及	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 50 mL, 静脉给药	4 个周期	①②
王大荣 <sup>[27]</sup> , 2014	对照 试验	46	32	62~78	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 50 mL, 静脉给药	3 个周期	①②③④⑤
黄世明 <sup>[28]</sup> , 2013	对照 试验	20	18	30~76	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 50 mL, 静脉给药	不清楚	②④⑤
刘景 <sup>[29]</sup> , 2017	对照 试验	24	11	60~79	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 50 mL, 静脉给药	2 个周期	①②
肖清明 <sup>[30]</sup> , 2016	对照 试验	30	11	≥60	FOLFOX4 方案化疗 + 艾迪注射液 50 mL, 静脉给药	2 个周期	①②④⑤

①ORR; ②DCR; ③KPS 改善率; ④骨髓抑制(白细胞减少、血小板减少); ⑤消化道反应(恶心呕吐、腹泻)

①ORR; ②DCR; ③KPS improvement rate; ④myelosuppression (leukopenia, thrombocytopenia); ⑤gastrointestinal reactions (nausea and vomiting, diarrhea)

示 50~100 mL 试验组 ORR 优于对照组, 差异具有统计学意义 [RR=1.22, 95%CI (1.00, 1.49), P=0.05]。100 mL 组各研究无明显异质性 (P=0.15, I<sup>2</sup>=

41%), 故使用固定效应模型, 结果显示 100 mL 试验组 ORR 优于对照组, 差异具有统计学意义 [RR=1.26, 95%CI (1.10, 1.45), P<0.05]。16 项研究汇总

表2 纳入文献方法学质量评价

Table 2 Evaluation of the methodological quality of the included literature

纳入研究	随机方法	分配隐藏	患者/研究者盲法	结局评价者盲法	结局数据完整性	选择性结局报告	其他偏倚
樊松 <sup>[13]</sup> ,2010	未描述	未描述	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
李寿杰 <sup>[14]</sup> ,2016	随机数字表法	未描述	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
刘威 <sup>[15]</sup> ,2012	未描述	未描述	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
孙万日 <sup>[16]</sup> ,2015	随机数字表法	未描述	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
王延涛 <sup>[17]</sup> ,2012	未描述	未描述	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
李海金 <sup>[18]</sup> ,2007	未描述	未描述	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
刘涛 <sup>[19]</sup> ,2009	未描述	未描述	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
陈新宇 <sup>[20]</sup> ,2017	未描述	未描述	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
黄杰 <sup>[21]</sup> ,2008	未描述	未描述	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
陈良峰 <sup>[22]</sup> ,2013	未描述	未描述	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
海艳洁 <sup>[23]</sup> ,2011	随机数字表法	未描述	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
姜蕲乘 <sup>[24]</sup> ,2020	未描述	未描述	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
宋飞 <sup>[25]</sup> ,2017	未描述	未描述	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
李昌伟 <sup>[26]</sup> ,2021	随机数字表法	未描述	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
王大荣 <sup>[27]</sup> ,2014	未描述	未描述	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
黄世明 <sup>[28]</sup> ,2013	未描述	未描述	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
刘景 <sup>[29]</sup> ,2017	未描述	未描述	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
肖清明 <sup>[30]</sup> ,2016	未描述	未描述	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险

Meta分析显示,各研究无明显异质性( $P=0.96, I^2=0$ ),故使用固定效应模型,见图1。结果显示汇总后试验组ORR明显优于对照组,差异具有统计学意义[RR=1.22,95%CI(1.11,1.34), $P<0.05$ ]。

**2.3.2 DCR** 共有16项研究<sup>[14-22, 24-30]</sup>记录DCR,包含1367名患者,其中试验组701例、对照组666例。药物剂量亚组分析显示,艾迪注射液50 mL组各研究无明显异质性( $P=0.89, I^2=0$ ),故使用固定效应模型分析,结果显示50 mL试验组DCR优于对照组,差异具有统计学意义[RR=1.11,95%CI(1.02,1.19), $P<0.05$ ]。50~100 mL组各研究存在明显异质性( $P=0.09, I^2=50%$ ),使用随机效应模型进行分析,Meta分析结果为[RR=1.14,95%CI(1.04,1.26), $P<0.05$ ]。逐一剔除研究发现异质性主要来源于王延涛<sup>[17]</sup>的研究,异质性可能与患者病程及化疗周期差异相关,剔除该文献后组间异质性显著降低( $P=0.27, I^2=24%$ ),重新进行Meta分析后结论不变[RR=1.10,95%CI(1.00,1.21), $P=0.05$ ]。结果显示50~100 mL组DCR优于对照组。艾迪注射液100 mL组各研究无明显异质性( $P=0.64, I^2=0$ ),故使用固定效应模型,结果显示100 mL组DCR与对照组比较差异无统计学意义[RR=1.05,95%CI(0.96,1.15), $P=0.32$ ]。16项研究DCR汇总

Meta分析显示,各研究无明显异质性( $P=0.74, I^2=0$ ),故使用固定效应模型进行分析,见图2。结果显示汇总后试验组DCR明显优于对照组,差异具有统计学意义[RR=1.10,95%CI(1.05,1.16), $P<0.05$ ]。

**2.3.3 生活质量** 共有7项研究<sup>[15, 17-18, 21-23, 27]</sup>记录KPS评分,包含633名患者,其中试验组329例、对照组304例,各研究无明显异质性( $P=0.71, I^2=0$ ),使用固定效应模型进行分析,见图3。Meta分析结果显示试验组KPS改善率优于对照组,差异具有统计学意义[RR=1.30,95%CI(1.18,1.44), $P<0.0001$ ]。

**2.3.4 骨髓抑制** 本研究评价的骨髓抑制不良反应主要涉及2级及以上的白细胞减少发生率和血小板减少发生率。共有7项研究<sup>[15, 18-19, 21, 27-28, 30]</sup>记录白细胞减少发生率,各研究无明显异质性( $P=0.95, I^2=0$ ),故使用固定效应模型进行分析,见图4。Meta分析结果显示,试验组白细胞减少发生率低于对照组,差异具有统计学意义[RR=0.53,95%CI(0.41,0.70), $P<0.0001$ ]。共有6项研究<sup>[15, 18-19, 21, 27, 30]</sup>记录血小板减少发生率,无明显异质性( $P=0.81, I^2=0$ ),使用固定效应模型,见图5。Meta分析结果显示试验组血小板减少发生率低于对照组,差异具有统计学意义[RR=0.53,95%CI(0.28,0.98), $P<0.05$ ]。

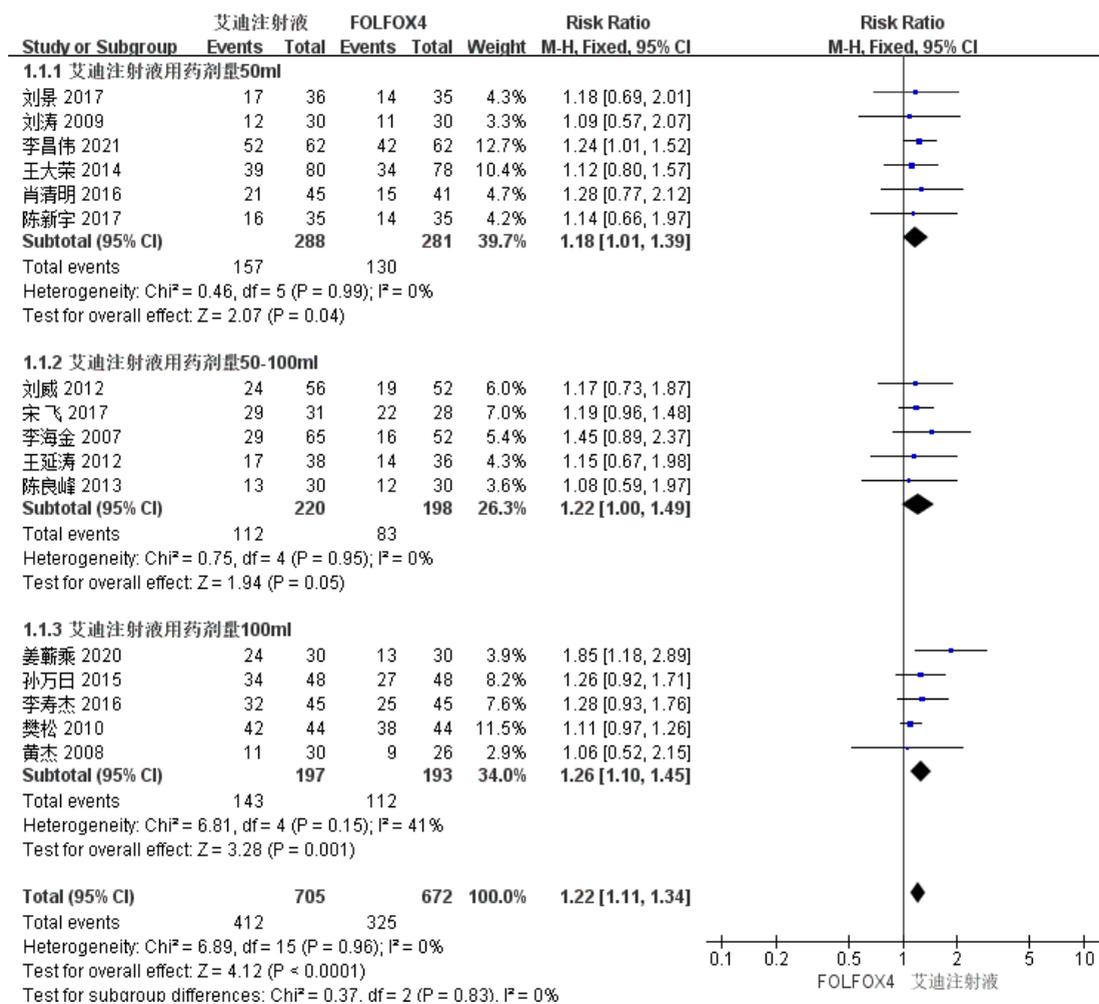


图1 两组ORR的Meta分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot in ORR between two groups

**2.3.5 消化道反应** 本研究评价的消化道不良反应主要涉及2级及以上的恶心呕吐发生率和腹泻发生率。共有8项研究<sup>[15, 18-19, 21-22, 27-28, 30]</sup>记录恶心呕吐发生率,各研究无明显异质性( $P=0.89, I^2=0$ ),故使用固定效应模型进行分析,见图6。Meta分析结果显示试验组恶心呕吐发生率低于对照组,差异具有统计学意义[RR=0.57, 95%CI(0.47, 0.70),  $P<0.0001$ ]。共有6项研究<sup>[15, 18-21, 30]</sup>记录腹泻发生率,各研究无明显异质性( $P=0.86, I^2=0$ ),故使用固定效应模型,见图7。Meta分析结果显示试验组腹泻发生率低于对照组,差异具有统计学意义[RR=0.30, 95%CI(0.14, 0.65),  $P<0.05$ ]。

## 2.4 敏感性分析

为评估结果的稳健性,对主要结局指标ORR、DCR进行敏感性分析。在原有研究的基础上,分别排除每组样本量 $\leq 30$ 的研究及发表在2010年之前的研究,采用固定效应模型合并效应量。ORR

结局指标50~100 mL亚组剔除文献后与原结果比较具有差异,这可能与该亚组纳入文献数量较少相关,且该亚组效应量的差异对汇总后ORR结局指标Meta分析无显著影响。DCR结局指标50~100 mL亚组剔除文献后与原结果相比具有差异,这可能与原亚组具有一定异质性,同时所纳入文献数量较少相关,该亚组对汇总后的DCR结局指标Meta分析无显著影响。其他组别剔除文献后效应量和原结果相比无明显差异,见表3,故本研究结果较为稳定,结论可靠。

## 2.5 发表偏倚评价

对主要结局指标ORR、DCR绘制漏斗图,评价发表偏倚,见图8、9。个别研究位于漏斗图底部,左右不对称,提示纳入研究存在一定的发表偏倚。通过逐个剔除文献,显示个别存在于漏斗图底部的研究为小样本或者发表时间较早的文献研究<sup>[17, 21-22]</sup>,敏感性分析显示剔除此类研究后Meta分析结果无

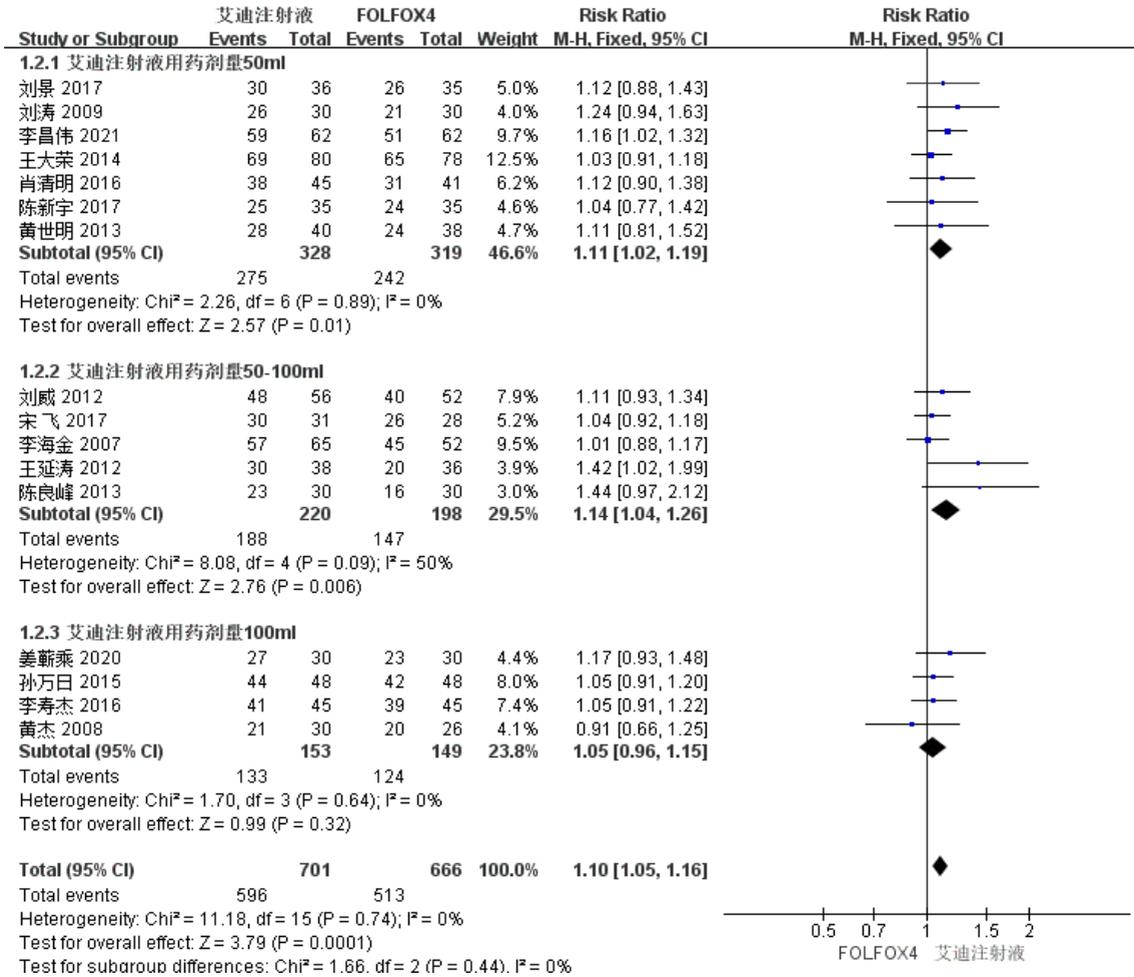


图2 两组DCR的Meta分析森林图

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

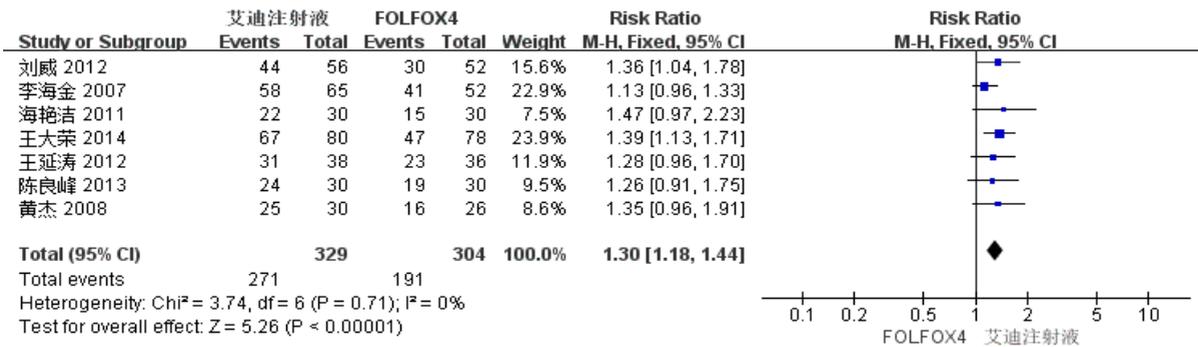


图3 两组KPS改善率的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in KPS improvement rate between two groups

明显差异,故本研究虽存在一定的发表偏倚,但对主要结局指标的Meta分析结果影响不大。

### 3 讨论

#### 3.1 本研究的临床意义

目前,中晚期结直肠癌的治疗主要以放、化疗为主,其中化疗在提高患者生存率、降低肿瘤复发和转移方面具有重要作用。但化疗药物在控制肿

瘤同时不可避免地产生不良反应,降低患者生存质量,不利于后续化疗方案的应用,因此,寻找合理药物配合化疗,提高化疗疗效并降低毒副作用,是目前临床研究的热点和难点<sup>[31]</sup>。中西医结合治疗恶性肿瘤已逐步成为国内主要治疗方式之一,相关中药制剂(如中成药、中药注射剂和复方汤剂)在联合化疗治疗道肿瘤方面均显示出良好疗效<sup>[5, 32]</sup>。中药

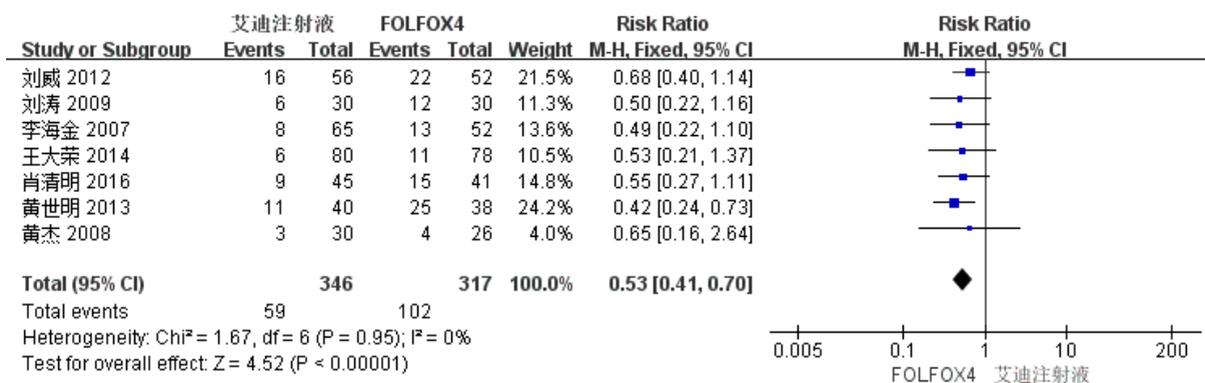


图4 两组白细胞减少发生率的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in incidence of leukopenia between two groups

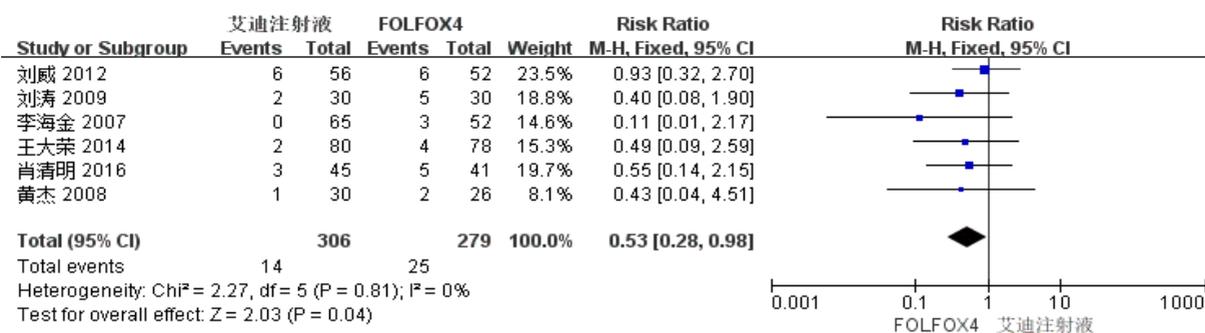


图5 两组血小板减少发生率的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in incidence of thrombocytopenia between two groups

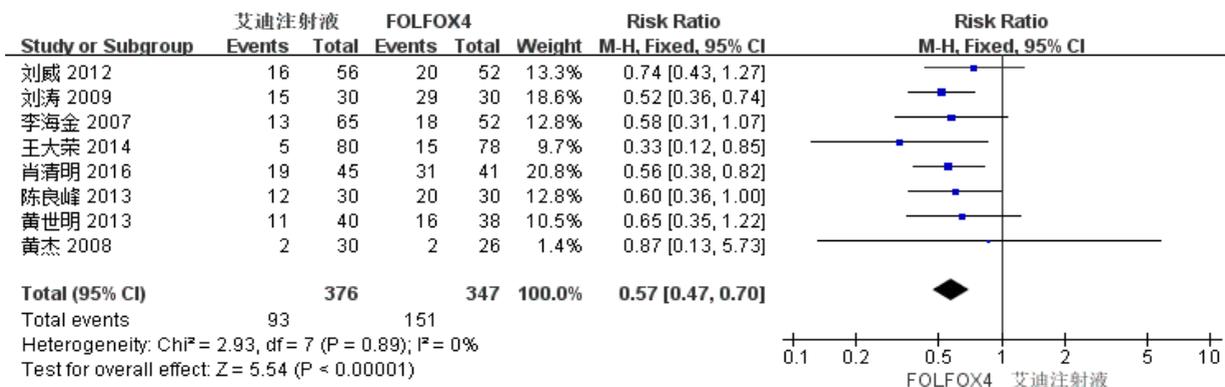


图6 两组恶心呕吐发生率的Meta分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis of forest plot in incidence of nausea and vomiting between two groups

注射剂作为中医药现代化的重要成果,诸多研究证实在联合化疗方面具有减毒增效、提高患者生活质量的作用<sup>[33]</sup>。艾迪注射液是抗肿瘤临床常用中药注射剂,具有清热解毒、消癥散结的功效,主要由斑蝥、人参、黄芪和刺五加组方,中医药理论认为肿瘤病性虚实错杂、痰瘀毒结且正气亏虚,而艾迪注射液中黄芪与人参扶正培本,斑蝥与刺五加解毒散结,兼顾扶正与补虚的作用,适用于晚期恶性肿瘤的治疗。现代研究亦表明艾迪注射液可有效抑制

肿瘤细胞增殖、提高人体免疫力、提高化疗疗效,缓解化疗的不良反应,常联合常规化疗方案用于治疗中晚期结直肠癌<sup>[34]</sup>。

既往的Meta分析显示艾迪注射液联合FOLFOX或FOLFIRI化疗方案治疗结直肠癌具有一定的辅助治疗作用,可以提高临床有效率,提高免疫功能,改善患者的生活质量,缓解化疗不良反应<sup>[35-36]</sup>。但目前研究尚没有对艾迪注射液联合化疗方案FOLFOX4的系统评价及Meta分析,同时所评

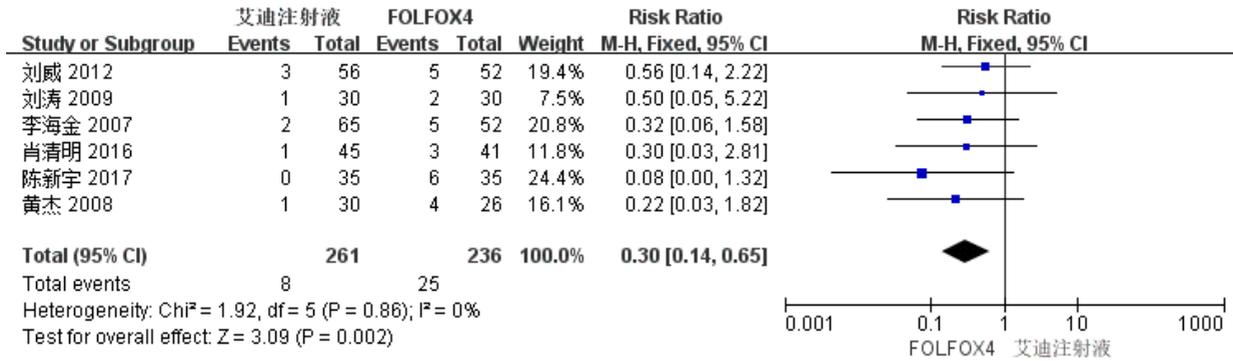


图7 两组腹泻发生率的Meta分析森林图

Fig. 7 Meta-analysis of forest plot in incidence of diarrhea between two groups

表3 ORR及DCR敏感性分析

Table 3 Sensitivity analysis of ORR and DCR

结局指标	研究亚组	剔除文献数	Q检验	I <sup>2</sup> /%	Meta分析模型	RR值	95%CI	P值
ORR	50 mL	1 <sup>[19]</sup>	0.99	0	固定效应模型	1.19	1.01, 1.40	0.04
	50~100 mL	2 <sup>[18, 22]</sup>	0.99	0	固定效应模型	1.17	0.94, 1.47	0.17
	100 mL	2 <sup>[21, 24]</sup>	0.43	0	固定效应模型	1.20	1.04, 1.38	0.01
	汇总	5 <sup>[18-19, 21-22, 24]</sup>	1.00	0	固定效应模型	1.19	1.08, 1.32	0.000 6
DCR	50 mL	1 <sup>[19]</sup>	0.90	0	固定效应模型	1.10	1.02, 1.18	0.01
	50~100 mL	2 <sup>[18, 22]</sup>	0.09	58	随机效应模型	1.13	0.95, 1.34	0.17
	100 mL	2 <sup>[21, 24]</sup>	0.97	0	固定效应模型	1.05	0.95, 1.16	0.35
	汇总	5 <sup>[18-19, 21-22, 24]</sup>	0.86	0	固定效应模型	1.08	1.03, 1.14	0.002

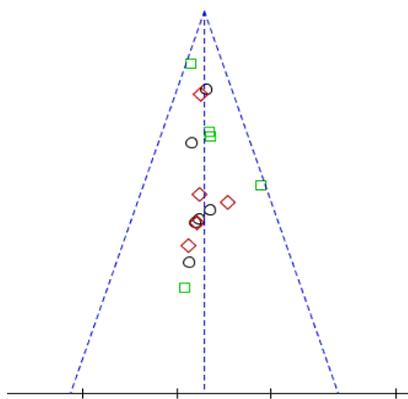


图8 ORR倒漏斗图

Fig. 8 Funnel plot of ORR

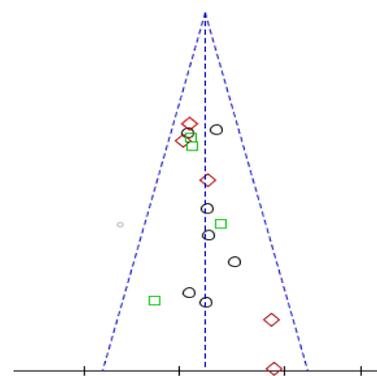


图9 DCR倒漏斗图

Fig. 9 Funnel plot of DCR

价的RCT多涉及不同的给药剂量,且没有对不同剂量进行亚组Meta分析,在用药剂量方面尚缺乏循证医学的证据参考,这对于临床合理用药产生一定的阻碍。因此,本Meta分析系统评价了艾迪注射液联合FOLFOX4化疗方案治疗中晚期结直肠癌的疗效和安全性,并着重在主要结局指标ORR及DCR方面按照用药剂量进行亚组分析及汇总分析。

### 3.2 有效性及安全性分析

本研究结果显示,在ORR、DCR方面,当艾迪注

射液用药剂量50、50~100 mL时,试验组ORR及DCR均优于对照组;但当艾迪注射液用药剂量达100 mL时,试验组ORR优于对照组,试验组DCR与对照组差异无统计学意义。主要结局指标的汇总Meta分析显示,艾迪注射液联合治疗组的ORR、DCR均优于单纯用化学药的化疗组。随着艾迪注射液剂量加大,DCR未显示出治疗优势,这可能与中晚期结直肠癌患者体质及药物联合治疗所带来的毒性相关。在生活质量评价方面,试验组KPS改

善率优于对照组,艾迪注射液联合治疗有利于改善患者生活质量。

在安全性指标方面,考虑到1级不良反应临床常无需药物干预和治疗,故只纳入2级以上不良反应。研究显示试验组白细胞减少发生率、血小板减少发生率、恶心呕吐发生率、腹泻发生率均低于对照组,且无严重不良反应出现,结果提示艾迪注射液可降低化疗不良反应,具有良好的安全性。

综上所述,艾迪注射液联合FOLFOX4方案治疗中晚期结直肠癌可提高临床疗效,提高患者生活质量,降低化疗方案所带来的骨髓抑制、胃肠道不良反应,具有减毒增效的作用。

### 3.3 研究不足之处及改进建议

本次Meta分析尚存在一定局限性。(1)纳入相关研究较少,所有研究均为国内试验,具有一定地域偏倚。(2)多篇文献未描述具体随机方法,且纳入文献均未提及随机隐藏方法,未描述盲法和失访患者,可能导致选择偏倚和测量偏倚。(3)纳入研究所涉及艾迪注射液使用剂量和用药频次均不一致,单个剂量亚组所纳入的研究数量较少,汇总分析结果对于患者疗效分析可能有一定影响,总体样本量较少的情况对于分析主要结局指标亦有一定偏倚。(4)所纳入研究均未提及患者总生存期、无病生存期等远期结局指标,不利于远期疗效的评估。

综上,艾迪注射液联合FOLFOX4方案治疗中晚期结直肠癌较单纯化疗可提高实体瘤近期治疗效果,改善患者生存质量,降低相关不良反应,具有良好的临床疗效和安全性,用药剂量为50~100 mL时具有良好的ORR和DCR;但由于目前高质量的临床研究尚少,所得结论仍需进一步设计严谨、大样本、高质量的临床RCT来验证。以后的临床研究在试验设计方面应注重随机、双盲、多中心,纳入不同年龄段的患者,尽量全面地评价该药的临床疗效,同时还应重视相关阴性结果的发表,以求得出更客观的结论以指导临床合理用药。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.

[2] 陈万青,李霓,兰平,等.中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020,北京)[J].*中国肿瘤*, 2021, 30(1): 1-28.

Chen W Q, Li N, Lan P, et al. China Guideline for the Screening, Early Detection and Early Treatment of Colorectal Cancer (2020, Beijing) [J]. *China Cancer*, 2021, 30(1): 1-28.

[3] 马洪波,周琪,张献全.转移性结直肠癌维持治疗研究进展[J].*现代肿瘤医学*, 2021, 29(2): 361-364.

Ma H B, Zhou Q, Zhang X Q. Advances in research on maintenance therapy of metastatic colorectal cancer [J]. *Mod Oncol*, 2021, 29(2): 361-364.

[4] 苏建伟,周喜汉.XELOX化疗方案与FOLFOX4化疗方案治疗晚期结直肠癌的效果及安全性对比[J].*当代医药论丛*, 2020, 18(9): 135-137.

Su J W, Zhou X H. Effectiveness and safety of XELOX chemotherapy regimen versus FOLFOX4 chemotherapy regimen in the treatment of advanced colorectal cancer [J]. *Contem Med Symp*, 2020, 18(9): 135-137.

[5] 洪晓华,王光耀,刘体勤,等.八种中药注射剂联合紫杉醇和顺铂化疗方案治疗非小细胞肺癌的网状Meta分析[J].*中国全科医学*, 2020, 23(26): 3311-3323.

Hong X H, Wang G Y, Liu T Q, et al. Network meta-analysis of eight kinds of traditional Chinese medicine injections combined with paclitaxel and cisplatin chemotherapy in the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *Chin Gen Prac*, 2020, 23(26): 3311-3323.

[6] 卢丹,熊兴波.艾迪注射液联合FOLFIRI方案对晚期结直肠癌患者免疫功能及预后的影响[J].*医学理论与实践*, 2021, 34(1): 68-70.

Lu D, Xiong X B. Effect of Aidi Injection combined with FOLFIRI regimen on immune function and prognosis of patients with advanced colorectal cancer [J]. *J Med Theor Prac*, 2021, 34(01): 68-70.

[7] 张麒,马晓翥,李勇,等.艾迪注射液对中晚期结肠癌患者临床疗效及免疫功能的影响[J].*中国医药*, 2021, 16(4): 583-587.

Zhang L, Ma X B, Li Y, et al. Clinical effect of Aidi Injection on patients with middle-advanced colon cancer and its influence on immune function [J]. *China Med*, 2021, 16(4): 583-587.

[8] Diagnosis A T G F. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer 2018 (English version) [J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(1): 117-134.

[9] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.

[10] 周际昌.实用肿瘤内科学[M].北京:人民卫生出版社, 1999: 22-24.

Zhou J C. *Practical Medical Oncology* [M]. Beijing:

- People's Health Publishing House, 1999: 22-24.
- [11] Higgins J P, Altman D G, Gøtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [12] 王丹, 刘金响, 姜苗. 参芪扶正注射液联合化疗对晚期胃癌有效性及免疫功能影响的Meta分析 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(10): 2225-2233.  
Wang D, Liu J X, Jiang M. Shenqi Fuzheng Injection adjuvant chemotherapy on effectiveness and immune function of advanced gastric cancer: A Meta-analysis [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(10): 2225-2233.
- [13] 樊松, 彭丽华. 艾迪注射液联合FOLFOX-4方案治疗晚期结直肠癌的临床观察 [J]. *中国当代医药*, 2010, 17(24): 76.  
Fan S, Peng L H. Clinical observation on the treatment of advanced colorectal cancer with Addi Injection combined with FOLFOX-4 regimen [J]. *China Mod Med*, 2010, 17(24): 76.
- [14] 李寿杰, 陈高峰, 付啸风. 艾迪注射液联合FOLFOX4方案化疗治疗结肠癌的临床疗效观察 [J]. *吉林医学*, 2016, 37(8): 2023-2024.  
Li S J, Chen G F, Fu X F. Clinical efficacy of Addi Injection combined with FOLFOX4 regimen chemotherapy in the treatment of colon cancer [J]. *Jilin Med J*, 2016, 37(8): 2023-2024.
- [15] 刘威, 钟小溱, 王科明, 等. 艾迪注射液联合FOLFOX4方案治疗复发转移性大肠癌的疗效观察 [J]. *中国医药导报*, 2012, 9(34): 80-82.  
Liu W, Zhong X Q, Wang K M, et al. Observation of curative effect on Addi Injection in combination with FOLFOX4 regimen chemotherapy in the treatment of patients with advanced colorectal cancer [J]. *China Med Herald*, 2012, 9(34): 80-82.
- [16] 孙万日, 门中俊, 郭胜利. 艾迪注射液联合FOLFOX4方案治疗结肠癌的临床研究 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(4): 245-247.  
Sun W R, Men Z J, Guo S L. Clinical study of Addi Injection combined with FOLFOX4 regimen in the treatment of colon cancer [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2015, 31(4): 245-247.
- [17] 王延涛, 彭玲. 艾迪注射液联合FOLFOX4方案治疗晚期结直肠癌的临床研究 [J]. *青岛医药卫生*, 2012, 44(3): 173-174.  
Wang Y T, Peng L. Clinical study on Addi Injection combined with FOLFOX4 regimen in the treatment of advanced colorectal cancer [J]. *Qingdao Med J*, 2012, 44(3): 173-174.
- [18] 李海金, 董良, 符淑媛, 等. 艾迪注射液联合FOLFOX4化疗治疗晚期大肠癌的临床观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2007(12): 1086-1089.  
Li H J, Dong L, Fu S Y, et al. Comparative study on treatment of advanced colorectal cancer by Addi Injection combined with FOLFOX4 regimen and by FOLFOX4 regimen alone [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2007(12): 1086-1089.
- [19] 刘涛, 马铁英. 艾迪注射液联合化疗治疗晚期大肠癌的临床观察 [J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(12): 2849-2850.  
Liu T, Ma T Y. Clinical observation on the treatment of advanced colorectal cancer with Addi Injection combined with chemotherapy [J]. *Chin J Misdiagn*, 2009, 9(12): 2849-2850.
- [20] 陈新宇. 艾迪注射液联合化疗治疗晚期直肠癌的临床观察 [J]. *中国民族民间医药*, 2017, 26(20): 98-99.  
Chen X Y. Analyze the clinical effect of Addi Injection and chemotherapy in the treatment of advanced rectal cancer [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm*, 2017, 26(20): 98-99.
- [21] 黄杰, 沈红梅, 王铁珊. 艾迪注射液配合L-OHP+5-Fu/LV治疗中晚期大肠癌30例 [J]. *河南中医*, 2008, 28(12): 65-66.  
Huang J, Shen H M, Wang Y S. 30 cases of intermediate to advanced colorectal cancer treated with Addi Injection with L-OHP+5-Fu/LV [J]. *Henan Tradit Chin Med*, 2008, 28(12): 65-66.
- [22] 陈良峰. 艾迪注射液在晚期结直肠癌化疗中的疗效 [J]. *中国现代药物应用*, 2013, 7(18): 166-167.  
Chen L F. Efficacy of Addi Injection in chemotherapy for advanced colorectal cancer [J]. *Chin J Mod Drug App*, 2013, 7(18): 166-167.
- [23] 海艳洁, 崔虎军, 杜萍, 等. 艾迪注射液联合化疗对晚期大肠癌患者生活质量的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(17): 1442-1444.  
Hai Y J, Cui H J, Du P, et al. Effect of Addi Injection combined with chemotherapy on life quality in advanced colorectal cancer patients [J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2011, 31(17): 1442-1444.
- [24] 姜蕲乘, 牛连夫. FOLFOX4化疗方案联合艾迪注射液治疗结肠癌的效果探讨 [J]. *当代医药论丛*, 2020, 18(9): 66-67.  
Jiang Q C, Niu L F. Exploring the effect of FOLFOX4 chemotherapy regimen combined with Addi Injection in the treatment of colon cancer [J]. *Contemp Med Symp*, 2020, 18(9): 66-67.
- [25] 宋飞. 艾迪联合FOLFOX4方案对结肠癌患者疗效及对术后免疫功能及炎性反应的影响 [J]. *河北医学*, 2017, 23(6): 955-959.  
Song F. Effect of Addie combined with FOLFOX4 in the

- treatment of colon cancer and its effect on immune function and inflammatory reaction [J]. Hebei Med, 2017, 23(6): 955-959.
- [26] 李昌伟, 张浩, 余壮明, 等. 艾迪注射液辅助治疗老年结肠癌的临床研究 [J]. 国际老年医学杂志, 2021, 42(2): 95-98.  
Li C W, Zhang H, Yu Z M, et al. Effect of Aidi Injection on colon cancer in older patients [J]. Int J Geriatr, 2021, 42(2): 95-98.
- [27] 王大荣, 王萍, 刘静. 艾迪注射液联合奥沙利铂治疗老年晚期大肠癌的临床疗效 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(11): 111-113.  
Wang D R, Wang P, Liu J. Clinical efficacy of Aidi Injection in combination with oxaliplatin in the treatment of advanced colorectal cancer in the elderly [J]. J Clin Med Prac, 2014, 18(11): 111-113.
- [28] 黄世明, 林俊, 朱俊, 等. 艾迪注射液联合化疗治疗晚期结直肠癌40例临床观察 [J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(4): 311.  
Huang S M, Lin J, Zhu J, et al. Clinical observation of 40 cases of advanced colorectal cancer treated with Addi Injection combined with chemotherapy [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2013, 48(4): 311.
- [29] 刘景, 徐晶. 老年晚期结直肠癌患者化疗联合使用艾迪注射液的效果研究 [J]. 药品评价, 2017, 14(18): 59-61.  
Liu J, Xu J. Effect of chemotherapy combined with Aidi Injection in elderly patients with colorectal cancer [J]. Drug Eval, 2017, 14(18): 59-61.
- [30] 肖清明. 联合使用艾迪注射液对老年晚期结直肠癌化疗效果的临床研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(16): 1609-1612.  
Xiao Q M. Clinical efficacy of Aidi Injection in the treatment of elderly patients with advanced colorectal cancer [J]. J Clin Exp Med, 2016, 15(16): 1609-1612.
- [31] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版) [J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): E1.  
National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer (2020 edition) [J]. Chin J Surg, 2020, 58(8): E1.
- [32] 杨闪闪, 贾立群, 郝少东. 基于数据挖掘探索中成药复方治疗消化系统肿瘤的用药规律 [J]. 海南医学院学报, 2021, 27(22): 1716-1720.  
Yang S S, Jia L Q, Hao S D. Analysis of the rule of medication of compound Chinese traditional patent medicine for digestive system tumors based on data mining [J]. J Hainan Med Univ, 2021, 27(22): 1716-1720.
- [33] 董子洵, 冯佳佳, 常佳慧, 等. 中药注射剂在肿瘤领域的应用研究 [J]. 中国研究型医院, 2019, 6(5): 14-22.  
Dong Z X, Feng J J, Chang J H, et al. Application research of traditional Chinese medicine injections in cancer treatment [J]. J Chin Res Hosp, 2019, 6(5): 14-22.
- [34] 李伍祥, 侯恩存, 郑景辉, 等. 艾迪注射液联合FOLFIRI方案治疗晚期结直肠癌的疗效及安全性Meta分析 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(14): 141-146.  
Li W X, Hou E C, Zheng J H, et al. A Meta-analysis of efficacy and safety of the Aidi Injection plus FOLFIRI on advanced colorectal cancer [J]. Clin J Chin Med, 2019, 11(14): 141-146.
- [35] 张丹, 吴嘉瑞, 刘施, 等. 基于Meta分析的艾迪注射液辅助治疗结直肠癌临床评价研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(12): 796-802.  
Zhang D, Wu J R, Liu S, et al. Meta-analysis on the randomized controlled trials of Aidi Injection treating for colorectal cancer [J]. Chin J Pharmacoevidiol, 2017, 26(12): 796-802.
- [36] 季波, 袁进. 艾迪注射液联合化疗治疗结直肠癌疗效及安全性的Meta分析 [J]. 中国药房, 2011, 22(40): 3797-3799.  
Ji B, Yuan J. Meta-analysis of the clinical efficacy and safety about Aidi Injection in the treatment of colorectal cancer [J]. China Pharm, 2011, 22(40): 3797-3799.

[责任编辑 李红珠]