

## 康艾注射液对晚期大肠癌化疗患者有效性及不良反应的Meta分析

张聪伟<sup>1</sup>, 刘金响<sup>2</sup>, 吕小龙<sup>3\*</sup>, 杜晓泉<sup>1</sup>, 樊振<sup>1</sup>, 李龙梅<sup>1</sup>

1. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000

2. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712000

3. 陕西省中医医院, 陕西 西安 710003

**摘要:** **目的** 系统分析康艾注射液治疗晚期大肠癌临床疗效及不良反应发生情况。**方法** 检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普生物医学数据库(VIP)、Cochrane Library、PubMed、Embase等中英文数据库中关于康艾注射液治疗晚期大肠癌化疗患者的临床随机对照试验(RCT), 检索时限均为建库至2023年4月, 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入20项RCTs, Meta分析结果显示: 与对照组比较, 康艾注射液治疗组可提高患者临床总缓解率[RR=1.34, 95%CI (1.23, 1.45),  $P<0.01$ ], 降低肝损伤发生率[RR=0.38, 95%CI (0.29, 0.49),  $P<0.01$ ], 肾损伤发生率[RR=0.43, 95%CI (0.24, 0.78),  $P=0.08$ ]; 白细胞下降发生率[RR=0.67, 95%CI (0.57, 0.79),  $P<0.01$ ], 血小板下降发生率[RR=0.73, 95%CI (0.53, 1.00),  $P=0.05$ ], 恶心呕吐发生率[RR=0.46, 95%CI (0.37, 0.57),  $P<0.01$ ], 腹泻发生率[RR=0.55, 95%CI (0.36, 0.85),  $P=0.007$ ], 神经毒性发生率[RR=0.54, 95%CI (0.38, 0.77),  $P=0.0006$ ], 卡氏功能状态(KPS)评分上升率[RR=1.56, 95%CI (1.30, 1.87),  $P<0.01$ ]。**结论** 康艾注射液对肠癌晚期化疗患者可以起到增效减毒的作用, 可以有效降低化疗所致的不良反应, 降低肝肾损伤及其他不良反应的发生率, 提升治疗效果, 提高患者生存质量, 但不能有效提升血小板水平, 未来仍需进一步评估。

**关键词:** 康艾注射液; 晚期大肠癌; 化疗; 有效性; 不良反应; Meta分析

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)10-2231-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.10.022

## Meta-analysis of Kang'ai Injection on efficacy and adverse reactions in chemotherapy patients with advanced colorectal cancer

ZHANG Congwei<sup>1</sup>, LIU Jinxiang<sup>2</sup>, LÜ Xiaolong<sup>3</sup>, DU Xiaoquan<sup>1</sup>, FAN Zhen<sup>1</sup>, LI Longmei<sup>1</sup>

1. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

2. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

3. Shaanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China

**Abstract:** **Objective** To systematically analyze the clinical efficacy and adverse reactions of Kang'ai Injection in the treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** The databases CNKI, Wanfang Data, CBM, VIP, Cochrane Library, PubMed and Embase were searched for randomized controlled trials (RCT) of Kang'ai Injection in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy patients. The search deadline is from database establishment to April 1, 2023, and RevMan 5.3 software was used to analyze the data. **Results** A total of 20 RCTs were included. The results of Meta-analysis showed that, compared with the control group, the treatment group (use Kang'ai Injection) could improve the overall clinical response rate [RR = 1.34, 95%CI (1.23, 1.45),  $P < 0.01$ ]; incidence of liver injury [RR = 0.38, 95%CI (0.29, 0.49),  $P < 0.01$ ], kidney injury [RR = 0.43, 95%CI (0.24, 0.78),  $P = 0.08$ ], leukopenia [RR = 0.67, 95%CI (0.57, 0.79),  $P < 0.01$ ], thrombocytopenia [RR = 0.73, 95%CI (0.53, 1.00),  $P = 0.05$ ], nausea and vomiting [RR = 0.46, 95%CI (0.37, 0.57),  $P < 0.01$ ], diarrhea [RR = 0.55, 95%CI (0.36, 0.85),  $P = 0.007$ ], neurotoxicity [RR = 0.54, 95%CI (0.38, 0.77),  $P = 0.0006$ ], and KPS score increase rate [RR = 1.56, 95%CI (1.30, 1.87),  $P < 0.01$ ]. **Conclusion** Kang'ai

收稿日期: 2023-05-05

**基金项目:** 国家自然科学基金青年基金资助项目(81803951); 陕西省科技厅资助项目(2022JM-506); 陕西省第二届名中医刘力工作传承工作室建设项目; 陕西省第3届名中医杜晓泉工作传承工作室建设项目(2019021)

**第一作者:** 张聪伟, 硕士, 主治医师, 研究方向消化内科。E-mail: 358554714@qq.com

**\*通信作者:** 吕小龙, 硕士, 主治医师, 研究方向消化内科。E-mail: 1142585336@qq.com

Injection can play a synergistic and attenuated role in patients with advanced colorectal cancer undergoing chemotherapy, which can effectively reduce the adverse reactions caused by chemotherapy, reduce the incidence of liver and kidney damage and other adverse reactions, improve the therapeutic effect and improve the quality of life of patients, but it can not effectively improve the platelet level, which needs further evaluation in the future.

**Key words:** Kang'ai Injection; advanced colorectal cancer; chemotherapy; effectiveness; incidence of adverse reactions; Meta-analysis

大肠癌是最常见的肿瘤之一,患者病死率仅次于肺癌,是癌症相关性死亡的第2大原因<sup>[1-2]</sup>,近年来发病率及病死率不断上升,并出现年轻化趋势<sup>[3]</sup>。由于大肠癌症状隐匿,多数患者无症状或仅出现粪便性状改变,不易引起患者的重视,因此多数大肠癌患者一经确诊即为晚期<sup>[4]</sup>。手术是治疗早期肠癌的有效手段,结合内科肿瘤内科常规治疗措施可以延缓病程进展,但对于晚期大肠癌患者大多数并不适合手术治疗<sup>[5]</sup>,仅能通过放化疗治疗延缓病程,但放化疗可导致患者出现呕吐、脱发、肝肾功能损伤等不良反应,使得患者生存质量严重下降<sup>[6]</sup>。在临床治疗中,放化疗联合中医药治疗是增效减毒的常用方式,有文献报道康艾注射液(KAI)可以有效提升晚期大肠癌患者的临床疗效及增强免疫功能的作用<sup>[7]</sup>,但中药注射剂因制备工艺等问题,容易发生不良反应,严重者可造成过敏性休克,对用药安全及患者生命安全造成威胁;加之其辅助放化疗的增效减毒作用缺乏循证研究,因此以系统评价的方法评价KAI对晚期大肠癌患者不良反应发生率情况,为保证结果的严谨性,仅采用随机对照研究进行分析,为临床使用提供高质量证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入标准

**1.1.1 研究类型** 康艾注射液联合化疗治疗晚期大肠癌的随机对照试验(RCT),患者预期生存时间 $\geq 3$ 个月。

**1.1.2 研究对象** 经病理活检明确诊断为晚期大肠癌的患者,包括结肠癌及直肠癌,TNM分期为III~IV期。

**1.1.3 干预措施** 对照组患者采用晚期大肠癌常规治疗+化疗,化疗方案无具体限制;试验组除以上治疗外,加用KAI静脉滴注治疗,用药剂量、次数及疗程根据患者情况制定,无其他限制。

**1.1.4 结局指标** (1)临床症状总缓解率:康艾注射液治疗肠癌的临床疗效,临床症状总缓解率=(完全缓解+部分缓解)例数/总例数;(2)化疗不良反应评估相关指标:肝功能、肾功能、白细胞、血小板、恶心呕

吐、腹泻、神经毒性,不良反应发生率=不良反应例数/总例数;(3)卡氏功能状态(KPS)评分升高率,KPS评分升高率=KPS评分升高例数/总例数;(4)其他指标:CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、中医症状积分;本次系统评价主要评估药物总疗效与不良反应发生率,因此其他指标暂不纳入Meta分析。

### 1.2 文献排除标准

(1)非临床RCT研究,如病例对照、回顾性临床研究等;(2)早期肠癌患者的临床研究;(3)非临床研究,如动物实验、综述类文章;(4)结局指标不符合要求的研究;(5)重复发表或数据重复使用的研究;(6)统计学方法错误或数据来源不明的研究。

### 1.3 文献检索

检索中国学术期刊全文数据库(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)、Cochrane Library、PubMed、Embase等中英文数据库中关于康艾注射液治疗晚期大肠癌的临床RCT,以主题词的形式进行检索,中文数据库检索词包括“康艾注射液”“康艾”“晚期肠癌”“大肠癌”“结肠癌”“直肠癌”“结直肠癌”“化疗”;英文检索词为“Kang'ai Injection”“Kang'ai”“advanced colorectal cancer”“carcinoma of colon”“rectal cancer”“chemotherapy”,检索时限均为建库至2023年4月1日。

### 1.4 资料提取及文献质量评价

由2名研究者独立阅读全文,按照纳排标准筛选文献,如有分歧则由第3位研究者讨论决定,之后比较两者筛选结果,剔除重复文献。使用Excel软件设计相关表格提取最终纳入研究的一般信息和数据,包括作者、发表时间,两组患者的基线年龄、治疗方法及评价指标。

依据Cochrane Handbook<sup>[8]</sup>,由2名研究者独立对纳入的文献进行质量评价。评价内容包括:(1)随机方法;(2)分配隐藏;(3)研究者和受试者盲法;(4)研究结果评价者施盲;(5)结局资料完整性;(6)选择性结局报告;(7)其他偏倚来源;每项指

标以“低风险”“高风险”“未知风险”3个维度进行评估;如遇分歧,交由第3位研究者裁定。

## 1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.3 进行 Meta 分析,本次纳入的结局指标均为二分类变量,二分类变量以相对危险度(RR)为效应指标,依据  $P$  值及  $I^2$  值评估研究之间的异质性;若  $P > 0.10$  且  $I^2 \leq 50\%$ ,选择固定效应模型进行分析;若  $P \leq 0.10$  且  $I^2 > 50\%$ ,组间异质性较大,采用随机效应模型进行 Meta 分析,分析异质性来源,并对结果存审慎态度,必要时可进行亚组分析、逐一剔除高异质性文献后再次分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

检索中英文数据库,共获得 232 项相关研究(其中 CNKI 46 篇、Wanfang Data 100 篇、VIP 76 篇、外文数据库 10 项研究均非 RCT),经软件删除重复收录的研究后剩余 113 项研究;阅读题目、摘要后纳入 24 项 RCTs,排除 89 项研究(综述、动物实验或非 RCT 28 项,非大肠癌或非晚期大肠癌 13 项,结局指

标与纳入标准不符的 37 项,统计学方法错误或数据来源不明的 11 项);阅读原文后删除 4 项数据不完整的研究,最终纳入 20 项 RCTs<sup>[9-28]</sup>。纳入研究中,17 项<sup>[9-25]</sup>报道了临床疗效(总缓解率),13 项<sup>[9, 13-16, 19, 21, 24-26]</sup>报道了肝功能损伤发生率、7 项<sup>[10, 12, 14-15, 18, 24-25]</sup>报道了肾功能损伤发生率、8 项<sup>[13, 15-18, 21-23]</sup>报道了白细胞下降发生率、7 项<sup>[9, 13-16, 22, 26]</sup>报道了血小板下降发生率、14 项<sup>[10, 12, 14-19, 21-23, 25-27]</sup>报道了恶心呕吐发生率、7 项<sup>[12, 14-15, 18, 21-22, 26]</sup>报道了腹泻发生率、5 项报道了神经毒性发生率<sup>[9, 13, 21, 23, 27]</sup>、4 项<sup>[17, 19, 27-28]</sup>报道了 KPS 评分下降发生率。纳入研究的基本信息见表 1。

### 2.2 文献质量评价

在随机方法中,许斌<sup>[12]</sup>以信封法分组,李康以住院号分组<sup>[22]</sup>、阮新建<sup>[17]</sup>未交代分组方法,评为“高风险”,其他研究均提到“随机”或“随机数字表法”,评为低风险。所有研究均未明确交代是否实施盲法、其他风险,评为“未知风险”,所纳入研究均为中、低质量。文献质量评价结果见图 1、2。

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(男/女) | 平均年龄/岁      | 治疗措施                                        | 疗程/d | 结局指标   |
|---------------------|----|----------|-------------|---------------------------------------------|------|--------|
| 蔡德珺 <sup>[14]</sup> | 对照 | 21/24    | 50.12±2.02  | FOLFO 化疗方案                                  | 14   | ①③④⑥⑦⑧ |
| 2015                | 试验 | 20/25    | 50.25±2.07  | 对照组+KAI 20 mL,每天 1 次                        | 14   |        |
| 刘文涛 <sup>[23]</sup> | 对照 | 40       | —           | FOLFO 化疗方案                                  | 28   | ①②⑤⑦⑮  |
| 2010                | 试验 | 46       | —           | 对照组+KAI 60 mL+5% GS 或 NS 250 mL,每天 1 次      | 28   |        |
| 郭亚焕 <sup>[21]</sup> | 对照 | 28/22    | 58.2±1.2    | FOLFO 化疗方案                                  | 1 个月 | ①③⑤⑦⑧  |
| 2015                | 试验 | 27/23    | 58.4±2.6    | 对照组+KAI 60 mL+5% GS 250 mL,每天 1 次           | 1 个月 |        |
| 许斌 <sup>[11]</sup>  | 对照 | 37/31    | 57.4±10.6   | FOLFOX 化疗方案                                 | 168  | ①⑨⑪    |
| 2018                | 试验 | 36/32    | 57.8±10.9   | 对照组+KAI 40 mL+NS 200 mL,每天 1 次              | 168  |        |
| 杨吉勇 <sup>[28]</sup> | 对照 | 41       | —           | FOLFOX 化疗方案                                 | 7    | ⑤⑨⑪⑫⑬⑭ |
| 2016                | 试验 | 41       | —           | 对照组+KAI 40 mL+5% GS 250 mL 每天 1 次           | 7    |        |
| 王人灵 <sup>[20]</sup> | 对照 | 16/14    | 63.23±7.32  | mFOLFOX6 化疗方案                               | 60   | ①⑨⑪⑫   |
| 2019                | 试验 | 17/13    | 63.35±7.46  | 对照组+KAI 40 mL+5% GS 250 mL 每天 1 次           | 60   |        |
| 杨宇辉 <sup>[26]</sup> | 对照 | 16/14    | 51.07±10.44 | FOLFOX4 化疗方案                                | 60   | ③⑥⑦⑧⑬  |
| 2008                | 试验 | 19/11    | 51.33±10.95 | 对照组+KAI 50 mL+5% GS 250 mL 每天 1 次           | 60   |        |
| 蒋琴 <sup>[17]</sup>  | 对照 | 20/10    | 52.7        | FOLFIRI 方案                                  | 56   | ①⑤⑦⑭   |
| 2011                | 试验 | 22/8     | 54.3        | 对照组+KAI 40 mL+NS 250 mL,每天 1 次              | 56   |        |
| 阮新建 <sup>[16]</sup> | 对照 | 15/18    | 34~67       | XELOX 化疗方案                                  | 42   | ①②③⑤⑥⑦ |
| 2014                | 试验 | 18/16    | 35~63       | 对照组+KAI 40 mL+NS 或 5% GS 250 mL 每天 1 次      | 42   |        |
| 王阳 <sup>[19]</sup>  | 对照 | 20/14    | 53.26±8.41  | COP 化疗方案                                    | 42   | ①③⑦⑬⑯  |
| 2021                | 试验 | 31/13    | 54.30±8.27  | 对照组+KAI 40 mL+5% GS 250 mL,每天 1 次           | 42   |        |
| 马德 <sup>[12]</sup>  | 对照 | 30       | —           | mFOLFOX6 方案                                 | 4    | ①③④⑦⑧  |
| 2016                | 试验 | 30       | —           | 对照组+KAI 40 mL+250 mL 0.9% NS 或 5% GS,每天 1 次 | 4    |        |

续表1

| 纳入研究                | 组别 | n/例(男/女) | 平均年龄/岁     | 治疗措施                                  | 疗程/d | 结局指标    |
|---------------------|----|----------|------------|---------------------------------------|------|---------|
| 李日明 <sup>[25]</sup> | 对照 | 26/12    | 49.34±1.37 | COP化疗方案                               | 42   | ①③④⑥⑦⑨  |
| 2021                | 试验 | 23/15    | 49.57±1.30 | 对照组+KAI 40 mL+5% GS 250 mL, 每天1次      | 42   | ⑩⑪⑫⑬⑭   |
| 汪莉 <sup>[13]</sup>  | 对照 | 28/22    | 56.4±4.9   | FOLFOX化疗方案                            | 6    | ①②③⑤⑥⑮  |
| 2016                | 试验 | 26/24    | 56.8±4.6   | 对照组+KAI 50 mL+0.9% NS 250 mL 每天1次     | 6    |         |
| 李康 <sup>[15]</sup>  | 对照 | 26/22    | 58.9±1.58  | FOLFIRI化疗方案                           | 56   | ①②③④⑤⑥⑦ |
| 2014                | 试验 | 29/20    | 59.2±1.62  | 对照组+KAI 40~60 mL+0.9% NS, 每天1次        | 56   | ⑧⑨⑩⑪⑬   |
| 丁晨 <sup>[22]</sup>  | 对照 | 19/13    | —          | 手术+化疗                                 | 56   | ①②⑤⑥⑦⑧  |
| 2012                | 试验 | 20/12    | —          | 对照组+KAI 40 mL+5% GS 250 mL, 每天1次      | 56   |         |
| 黄秋华 <sup>[10]</sup> | 对照 | 21/18    | 49.42±2.95 | FOLFOX化疗方案                            | 44   | ①③④⑦    |
| 2020                | 试验 | 23/16    | 49.46±2.88 | 对照组+KAI 40 mL+5% GS 250 mL, 每天1次      | 44   |         |
| 乔运余 <sup>[9]</sup>  | 对照 | 28/12    | 68.53±1.54 | FOLFOX化疗方案                            |      | ①③⑥⑨⑩   |
| 2022                | 试验 | 25/15    | 68.72±1.46 | 对照组+KAI 60 mL+0.9% NS 500 mL, 每天1次    |      | ⑪⑫⑮     |
| 陈宏鹏 <sup>[18]</sup> | 对照 | 10/9     | 52.68±5.37 | FOLFIRI方案治疗                           | 14   | ①③④⑤⑦   |
| 2021                | 试验 | 12/11    | 53.20±5.49 | 对照组+KAI 40 mL+溶入 250 mL 0.9% NS, 每天1次 | 14   | ⑧⑮      |
| 张勇 <sup>[27]</sup>  | 对照 | 25       | 70.44±9.28 | XELOX方案治疗                             | 42   | ②⑤⑥⑦⑬⑮  |
| 2020                | 试验 | 25       | 70.36±8.64 | 对照组+KAI 40 mL+250 mL 0.9% NS, 每天1次    | 42   |         |
| 潘子良 <sup>[24]</sup> | 对照 | 15/10    | 58.05±5.12 | FOLFIRI方案治疗                           | —    | ①③④⑦⑬   |
| 2015                | 试验 | 18/14    | 58.14±5.07 | 对照组+KAI 40 mL+250 mL 5% GS, 每天1次      | —    |         |

NS-氯化钠注射液;GS-葡萄糖注射液;①-临床疗效;②-生活质量;③-肝功能;④-肾功能;⑤-白细胞;⑥-血小板;⑦-恶心呕吐;⑧-腹泻;⑨-CD4<sup>+</sup>;⑩-CD3<sup>+</sup>;⑪-CD8<sup>+</sup>;⑫-CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>;⑬-KPS评分;⑭-中医症状积分;⑮-神经毒性;⑯-血清CEA

NS-sodium chloride injection; GS-glucose injection; ①-clinical efficacy; ②-quality of life; ③-liver function; ④-renal function; ⑤-leukocytes; ⑥-platelets; ⑦-nausea and vomiting; ⑧-diarrhea; ⑨-CD4<sup>+</sup>; ⑩-CD3<sup>+</sup>; ⑪-CD8<sup>+</sup>; ⑫-CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>; ⑬-KPS score; ⑭-Chinese medicine symptom integrations; ⑮-neurotoxic; ⑯-serum CEA value

## 2.3 Meta分析结果

**2.3.1 临床总缓解率** 共纳入17项研究<sup>[9-25]</sup>, 1 321例患者, 试验组670例、对照组651例, 组间无异质性( $P=0.55$ 、 $I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行分析, 见图3。结果显示试验组临床总缓解率高于对照组[RR=1.34, 95%CI(1.23, 1.45),  $P<0.01$ ]。

**2.3.2 肝损伤** 共纳入13项研究<sup>[9, 13-16, 19, 21, 24-26]</sup>, 965例患者, 试验组489例、对照组476例, 组间无异质性( $P=0.26$ 、 $I^2=18\%$ ), 采用固定效应模型进行分析, 见图4。结果显示试验组肝损伤发生率低于对照组[RR=0.38, 95%CI(0.29, 0.49),  $P<0.01$ ]。

**2.3.3 肾损伤** 共纳入7项研究<sup>[10, 12, 14, 15, 18, 24, 25]</sup>, 500例患者, 试验组256例、对照组244例, 组间无异质性( $P=0.73$ 、 $I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行分析, 见图5。结果显示试验组肾损伤的发生率低于对照组[RR=0.43, 95%CI(0.24, 0.78),  $P=0.08$ ]。

**2.3.4 白细胞降低** 共纳入8项研究<sup>[13, 15-18, 21-23]</sup>, 574例患者, 试验组314例、对照组302例, 组间异质性较大( $P=0.05$ 、 $I^2=51\%$ ), 采用随机效应模型进行分析, 见图6。结果显示试验组白细胞下降发生率

低于对照组[RR=0.67, 95%CI(0.57, 0.79),  $P<0.01$ ]。由于异质性较高, 经敏感性分析剔除阮新建<sup>[17]</sup>的研究后, 组间同质性较好( $P=0.14$ 、 $I^2=38\%$ ), 采用固定模型分析后结论未发生明显变化, 表明结果可信度较高, 异质性可能与患者的病程、年龄、治疗周期、治疗方案的差异有关, 为使结果更严谨, 遂保留阮新建<sup>[17]</sup>的研究。

**2.3.5 血小板减少** 共纳入7项研究<sup>[9, 13-16, 22, 26]</sup>, 558例患者, 试验组280例、对照组278例, 组间无异质性( $P=0.79$ 、 $I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行分析, 见图7。结果显示试验组血小板减少与对照组比较, 差异无统计学意义[RR=0.73, 95%CI(0.53, 1.00),  $P=0.05$ ]。

**2.3.6 恶心呕吐** 共纳入14项研究<sup>[10, 12, 14-19, 21-23, 25-27]</sup>, 998例患者, 试验组505例、对照组493例, 组间无异质性( $P=0.57$ 、 $I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行分析, 见图8。结果显示试验组恶心呕吐发生率低于对照组[RR=0.46, 95%CI(0.37, 0.57),  $P<0.01$ ]。

**2.3.7 腹泻** 共纳入7项研究<sup>[12, 14, 15, 18, 21, 22, 26]</sup>, 513

|          | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| 丁晨 2012  | ?                                           | +                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 乔运余 2022 | ?                                           | +                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 刘文涛 2010 | ?                                           | +                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 张勇 2020  | ?                                           | +                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 李康 2014  | -                                           | +                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 李日明 2021 | -                                           | -                                       | -                                                         | -                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 杨吉勇 2016 | +                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 杨宇辉 2008 | ?                                           | +                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 汪莉 2016  | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 潘子良 2015 | +                                           | +                                       | +                                                         | +                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 王人灵 2019 | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 王阳 2021  | +                                           | +                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 蒋琴 2011  | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 蔡德璜 2015 | +                                           | +                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 许斌 2018  | +                                           | +                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 郭亚煊 2015 | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 阮新建 2014 | -                                           | -                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 陈宏鹏 2021 | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 马德 2016  | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 黄秋华 2020 | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |

图1 纳入文献偏倚风险汇总

Fig. 1 Risk of bias summary of included literature

例患者, 试验组 259 例、对照组 254 例, 组间无异质性 ( $P=0.66$ 、 $I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行分析, 见图 9。结果显示试验组腹泻发生率低于对照组 [ $RR=0.55$ ,  $95\%CI(0.36, 0.85)$ ,  $P=0.007$ ]。

**2.3.8 神经毒性** 共纳入 5 项研究<sup>[9, 13, 21, 23, 27]</sup>, 416 例患者, 试验组 211 例、对照组 205 例, 组间无异质性 ( $P=0.76$ 、 $I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行分析, 见图 10。结果显示试验组神经毒性发生率低于对

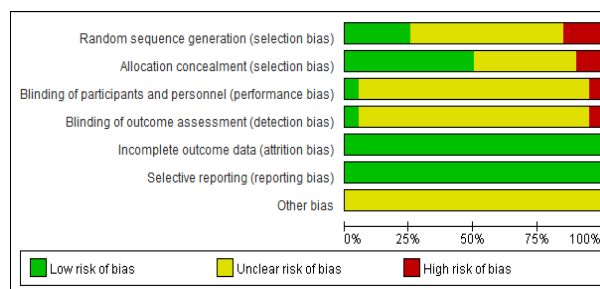


图2 纳入文献偏倚风险结果

Fig. 2 Risk of bias graph of included studies

照组 [ $RR=0.54$ ,  $95\%CI(0.38, 0.77)$ ,  $P=0.0006$ ]。

**2.3.9 KPS 评分上升** 共纳入 4 项研究<sup>[17, 19, 27-28]</sup>, 260 例患者, 试验组与对照组各 130 例, 组间无异质性 ( $P=0.68$ 、 $I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行分析, 见图 11。结果显示试验组神经毒性发生率低于对照组 [ $RR=1.56$ ,  $95\%CI(1.30, 1.87)$ ,  $P<0.01$ ]。

### 3 发表偏倚

有效率、肝功能损伤、恶心呕吐 3 个指标的纳入研究超过 10 个, 绘制倒漏斗图, 结果见图 12~14。有效率、肝功能损伤的研究基本均匀分布在纵坐标两侧, 恶心呕吐的研究左右两侧不完全对称, 表明可能存在一定的发表偏倚。

### 4 讨论

#### 4.1 本研究的选题依据

化疗是治疗晚期肠癌的必要措施<sup>[29]</sup>, 但化疗药物具有的毒性不可避免地导致肿瘤患者出现一系列不良反应或不良事件, 严重影响治疗效果和晚期患者的生存质量。依据患者临床表现, 中医理论认为晚期肠癌的辨证多为虚证, 通过益气扶正法可以起到提升免疫力、增强治疗效果的作用。KAI 主要由黄芪、人参、苦参素等中药提取物制成, 具有扶正、益气、解毒的作用, 其中黄芪、人参还具有抗炎、抗氧化、护肝等药理作用<sup>[30-31]</sup>, 目前被广泛应用于各种癌症的辅助治疗中。既往多项系统评价证实 KAI 可以提升消化系统肿瘤患者的免疫力、减轻放化疗毒性及提高治疗效果<sup>[32]</sup>。为进一步验证 KAI 对晚期肠癌患者化疗不良反应的增效减毒作用, 故进行系统评价, 为其在晚期肠癌患者的应用提供循证证据支持。

#### 4.2 本研究的结果分析

恶心呕吐作为化疗最常见的副作用, 可导致患者出现严重的水电解质代谢紊乱以及营养不良, 甚至导致化疗中断, 其发生机制目前尚不明确, 现有观点认为化疗药物刺激胃肠道黏膜, 导致 5-羟色胺、神经激肽 1 (NK-1) 以及 P 物质分泌增加, 刺激脑

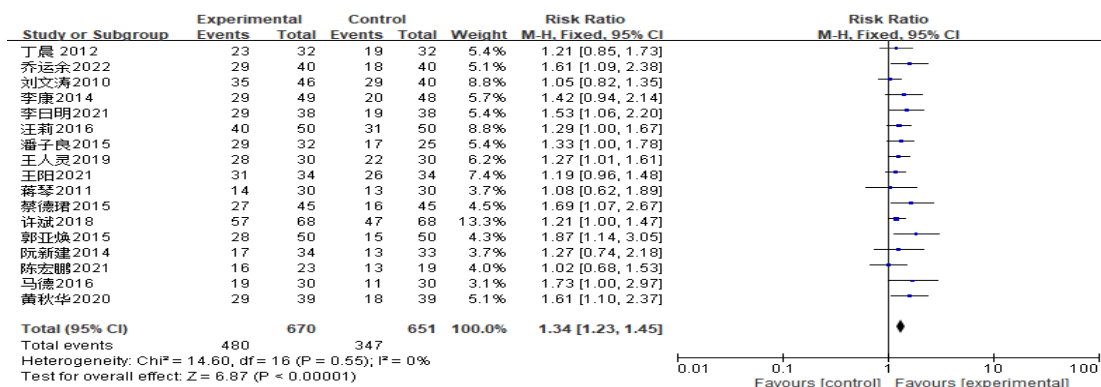


图3 总缓解率的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in total efficiency

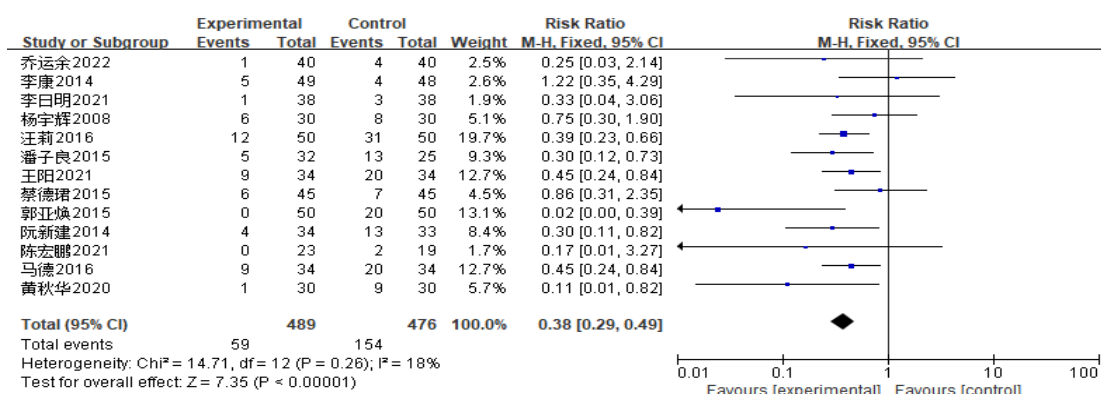


图4 肝损伤的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in liver injury

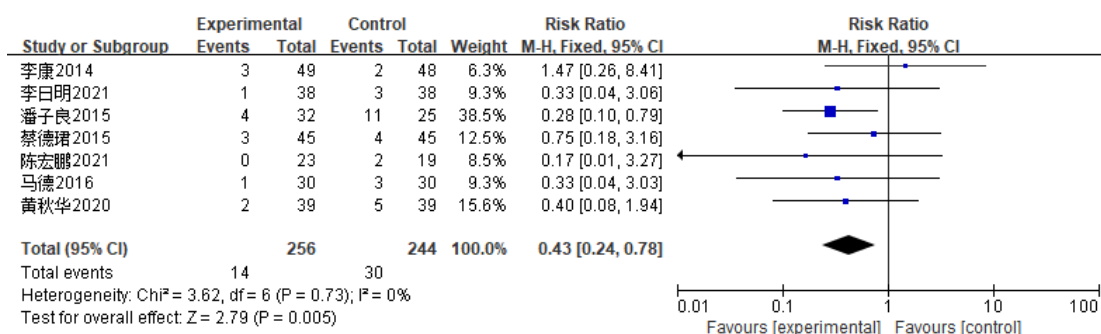


图5 肾损伤的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in kidney injury

干呕吐神经出现恶心呕吐<sup>[33-34]</sup>,并且P物质可以增强5-羟色胺受体的作用,导致恶心呕吐症状更加严重<sup>[35]</sup>。KAI治疗化疗相关性恶心呕吐的机制尚不明确,有研究表明人参中的皂苷类成分可以起到抑制恶心呕吐的作用<sup>[36]</sup>,但并未阐明具体的机制。

化疗药物的毒性还可导致肠道菌群紊乱、肠道机械屏障损伤和机体免疫力下降而继发感染,出现腹泻症状,KAI可以提升患者的免疫水平,增强抗感染能力,其有效成分人参皂苷、人参多糖以及黄芪多糖可以起到调节肠道菌群,增强肠道屏障作

用<sup>[37-38]</sup>,这可能是试验组患者腹泻发生率降低的原因。

化疗导致的骨髓抑制也是困扰肿瘤临床治疗的难题,部分患者因严重的白细胞或血小板水平下降带来的免疫功能下降,出血风险显著升高而终止化疗。化疗药物毒性可直接影响骨髓细胞DNA甚至直接杀伤骨髓造血干细胞而导致造血功能异常,白细胞及血小板水平下降。KAI中的人参和黄芪提取物对造血干细胞有促增殖及抑制骨髓细胞凋亡的作用<sup>[39-41]</sup>,其中黄芪甲苷可以通过激活酪氨酸蛋

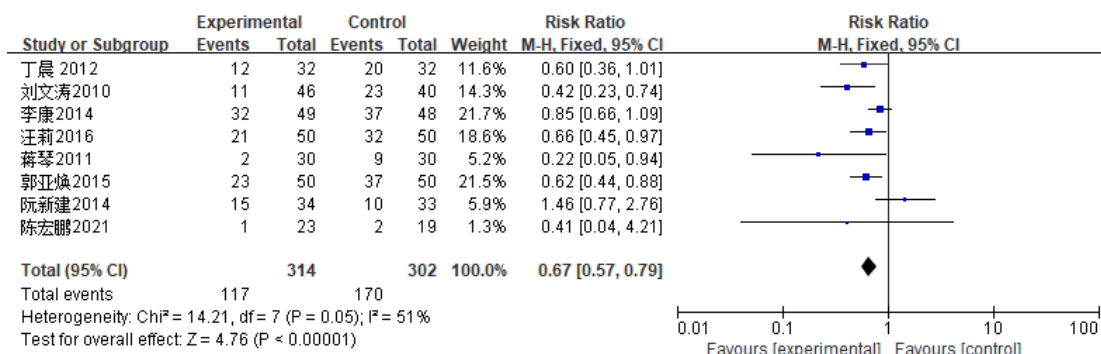


图6 白细胞下降的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in incidence of leukopenia

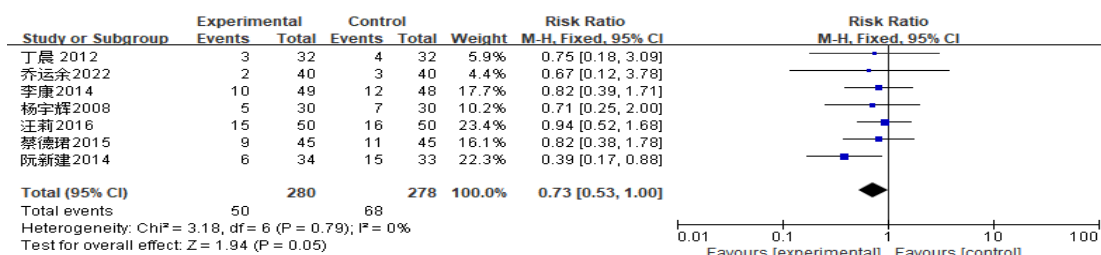


图7 血小板减少的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in thrombocytopenia

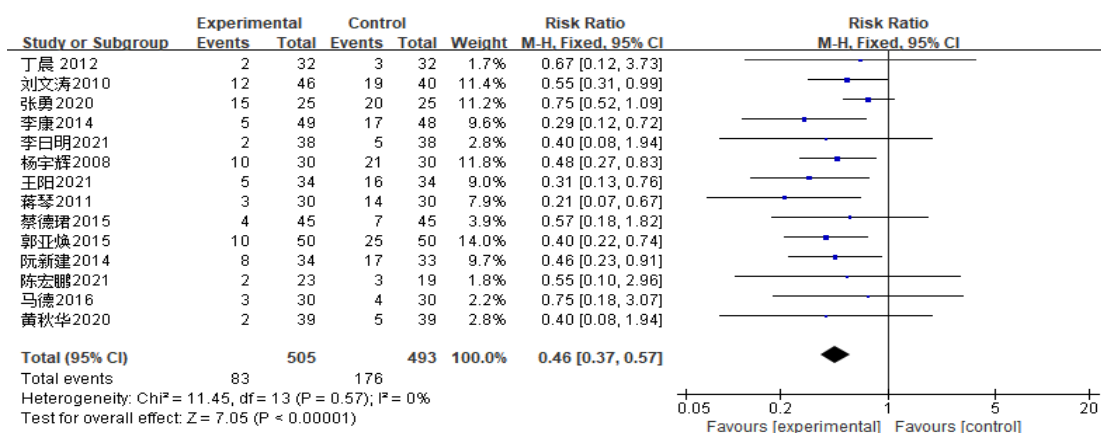


图8 恶心呕吐的Meta分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis in nausea and vomiting

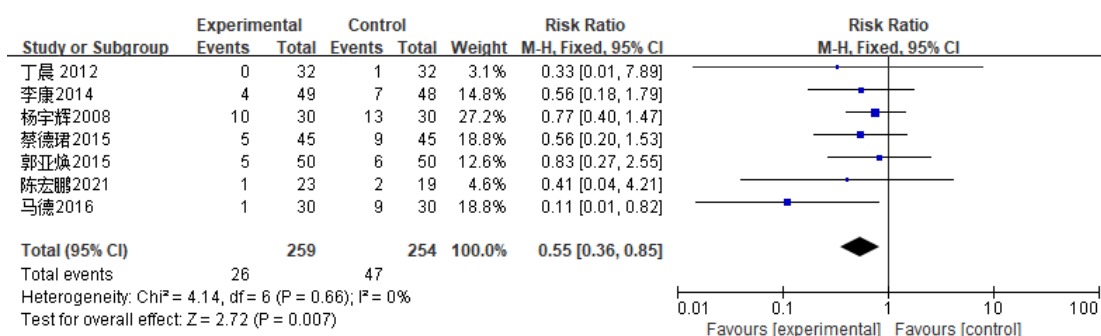


图9 腹泻的Meta分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis in diarrhea

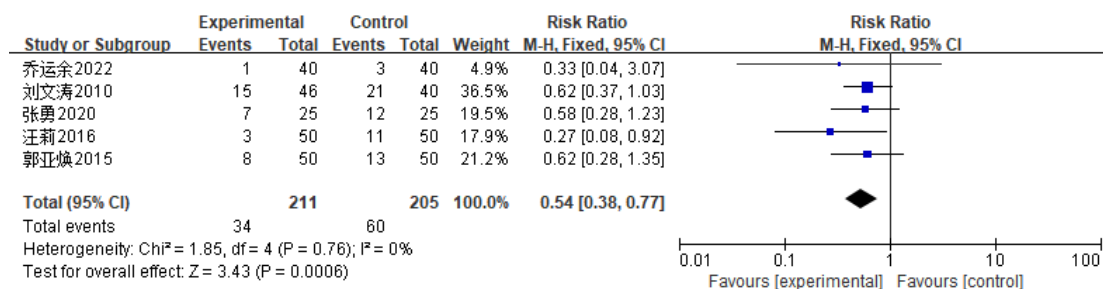


图 10 神经毒性的 Meta 分析森林图

Fig. 10 Forest plot of Meta-analysis in neurotoxic

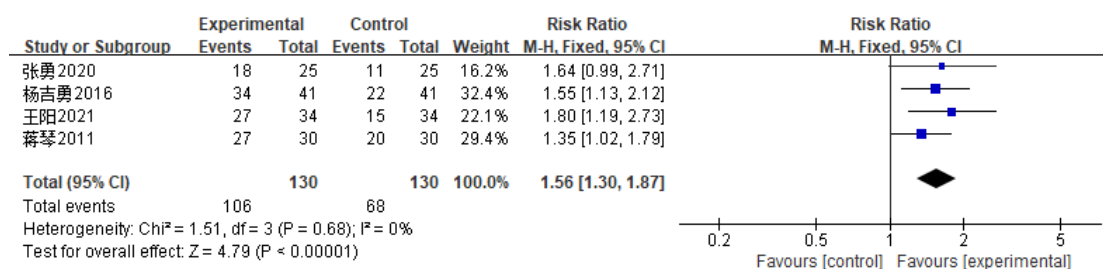


图 11 KPS 评分升高的 Meta 分析森林图

Fig. 11 Forest plot of Meta-analysis in KPS score increase

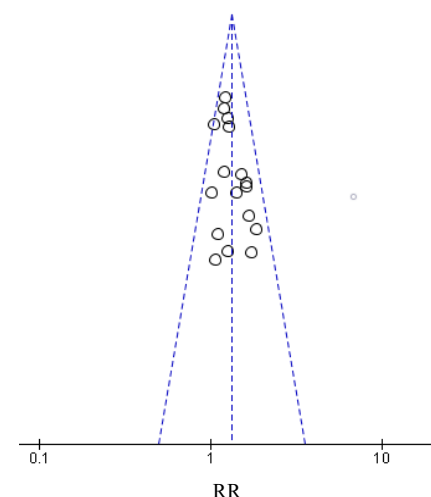


图 12 临床总缓解率的漏斗图

Fig. 12 Funnel plot on clinical total response rate

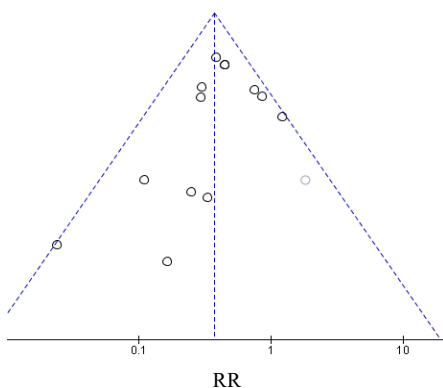


图 13 肝功能损伤的漏斗图

Fig. 13 Funnel plot on liver function injury

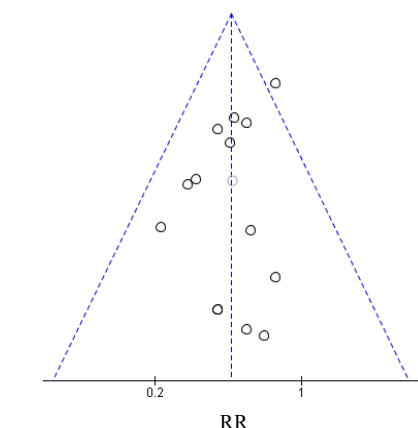


图 14 恶心呕吐的漏斗图

Fig. 14 Funnel plot on nausea and vomiting

白激酶-2/信号转导子和转录活化子抑制剂-5 (JAK2/STAT5) 信号通路, 促进骨髓造血损伤修复<sup>[42]</sup>; 人参皂苷具有调节骨髓细胞因子水平, 增强骨髓有核细胞的分化能力, 解除骨髓有核细胞的周期阻滞, 减少骨髓有核细胞的凋亡, 促进白细胞水平的升高<sup>[43]</sup>。但是 KAI 未能有效提升血小板水平, 虽然治疗组患者的血小板降低发生率低于对照组, 但差异不具备统计学意义, 这与以往的系统评价结果不同, 可能与纳入患者的病程或治疗强度不同有关。

化疗药物的代谢主要在肝脏和肾脏中进行, 化疗药物的毒性也最容易在肝肾中沉积, 损伤肝肾细胞, 激活氧化应激反应, 导致器官功能受损。KAI 中的黄芪、人参都有抗氧化应激的作用<sup>[44-45]</sup>, 以此保护

肝肾细胞,这可能是KAI降低化疗导致的肝肾功能损伤的机制。化疗导致的神经毒性机制与肝肾功能损伤的机制相似,患者主要表现为刺痛、麻木等,人参及黄芪的神经保护作用可通过磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路抑制细胞凋亡或通过调节下丘脑-垂体-肾上腺素皮质轴及降低炎症反应促进神经修复<sup>[41,46]</sup>。

基于KAI对不良反应的综合效果,患者不良反应减少,化疗的耐受度提高,KPS评分得以提高,治疗依从性提升而取得较好的临床疗效,因此KAI治疗的患者肿瘤临床总缓解率较对照组高。

#### 4.3 局限性

本次系统评价各组之间的同质性较好,评估结果相对可靠,但仍存在局限性,需要进一步改进:(1)所有临床研究都在国内进行,缺乏国际性、多人种的研究,使药物使用的局限性增加;(2)纳入的研究大部分未交代盲法、随机方法、分配隐藏方法,均属于中、低质量文献,可能使评估结果的偏倚风险增加;(3)部分临床研究的实施流程及数据存疑,个别研究纳入的样本量较少,研究结果可信度降低,需要进一步评估;(4)本次评估的KAI增效减毒作用,但KPS评分升高率、神经毒性发生率纳入研究的数量相对较少,评估结果可靠性下降;(5)在对骨髓抑制的评估中,血小板水平升高率与以往的研究结果相反,仍需要进一步评估。

针对以上不足,以后需要进行如下改进:(1)在研究开始前设立质量控制中心,严格把控试验的环节,严格筛选入组患者,严格实施试验流程,避免不合理用药;(2)开展RCT临床实施流程的培训,提升科研人员的自身素养,避免不合理的试验设计以及不合理的统计学分析,规范地使用随机方法、盲法开展临床试验;(3)联合不同地域、不同机构开展多中心、大样本临床研究,尽可能减少试验误差;(4)可联合多机构建立临床公共数据库,对药物实际效果及不良反应进行上报监控,掌握更多全面的数据。

综上,KAI在晚期肠癌患者化疗时使用可以有效提升化疗效果、抑制肝肾损伤、升高白细胞,改善免疫功能并减少腹泻、恶心呕吐及神经毒性的发生率;虽然两组血小板减少的发生率差异无统计学意义,但试验组患者的血小板降低发生率仍低于对照组,KAI值得临床推广使用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Cao W, Chen H D, Yu Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J, 2021, 134(7): 783-791.
- [3] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J, 2022, 135(5): 584-590.
- [4] Zhu J, Tan Z, Hollis-Hansen K, et al. Epidemiological trends in colorectal cancer in China: An ecological study [J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(1): 235-243.
- [5] 龙飞, 胡桂, 马敏, 等. 2021.V1版NCCN临床实践指南: 结肠癌/直肠癌更新解读(外科部分) [J]. 临床外科杂志, 2021, 29(5): 401-404.  
Long F, Hu G, Ma M, et al. 2021. V1 NCCN clinical practice guidelines: An updated interpretation of colon/rectal cancer (Surgical section) [J]. J Clin Surg, 2021, 29(5): 401-404.
- [6] 中国康艾学会. 中国恶性肿瘤整合诊治指南-结肠癌部分 [J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2022, 11(1): 1-16.  
China Anti-Cancer Association. Chinese guidelines for integrated diagnosis and treatment of malignances-colon cancer [J]. Chin J Color Dis Electr, 2022, 11(1): 1-16.
- [7] 郭中宁, 杨宇飞, 张洪亮, 等. 康艾注射液联合XELOX方案治疗老年结直肠癌的随机对照多中心临床研究 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(9): 2119-2123.  
Guo Z N, Yang Y F, Zhang H L, et al. Randomized controlled multi-center clinical study of Kang'ai Injection combined with XELOX regimen in the treatment of elderly colorectal cancer [J]. Chin J Gerontol, 2019, 39(9): 2119-2123.
- [8] Cumpston M, Li T, Page M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: A new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 10: D142.
- [9] 蔡德珏, 蒋晓松, 林高. 90例康艾注射液联合化疗治疗晚期结肠癌的有效性 [J]. 北方药学, 2015, 12(8): 184.  
Cai D J, Jiang X S, Lin G. Efficacy of Kang'ai Injection combined with chemotherapy in treatment of advanced colon cancer in 90 cases [J]. North Pharm, 2015, 12(8): 184.
- [10] 刘文涛, 马朝峰, 胡晓薇, 等. 康艾联合化疗治疗老年晚

- 期结直肠癌[J]. 实用肿瘤学杂志, 2010, 24(2): 166-167.
- Liu W T, Ma C F, X W, et al. Kang'ai combined with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced colorectal cancer [J]. J Pract Oncol, 2010, 24 (2): 166-167.
- [11] 郭亚焕. 化疗联合康艾注射液在晚期结直肠癌中的疗效观察[J]. 环球中医药, 2015, 8(s2): 30.
- Guo Y H. Efficacy of chemotherapy combined with Kang'ai Injection in the treatment of advanced colorectal cancer [J]. Glob Chin Med, 2015, 8(s2): 30.
- [12] 许斌, 阮鹏, 徐唐鹏, 等. 康艾注射液对IIIB和III期结肠癌患者的免疫调节作用和远期临床疗效的影响[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(5): 429-432.
- Xu B, Ruan P, Xu T P, et al. Effect of Kang'ai Injection on immunomodulatory effect and long-term clinical efficacy in patients with stage IIB and III colon cancer [J]. J Pract Oncol, 2018, 33(5): 429-432.
- [13] 杨吉勇, 梅丹, 叶圳, 等. 康艾注射液对中晚期结直肠癌患者免疫功能和生活质量影响的临床研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2016, 8(2): 120-122.
- Yang J Y, Mei D, YE Z, et al. Clinical study on the effect of Kang'ai Injection on immune function and quality of life in patients with advanced colorectal cancer [J]. Chin J Cancer Surg, 2016, 8(2): 120-122.
- [14] 王人灵, 梁明琴. 康艾注射液对中晚期直肠癌化疗患者免疫功能及生活质量的影响[J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2019, 33(1): 45-47.
- Wang R L, Liang M Q. Effects of Kang'ai Injection on immune function and quality of life in patients with middle and advanced rectal cancer undergoing chemotherapy [J]. J Hubei Univ Sci Technol: Med Ed, 2019, 33(1): 45-47.
- [15] 杨宇辉. 康艾注射液联合FOLFOX4方案治疗晚期大肠癌的对照研究[D]. 福州: 福建中医学院, 2008: 10-22.
- Yang Y H. A comparative study of Kang'ai Injection combined with FOLFOX4 regimen in the treatment of advanced colorectal cancer [D]. Fuzhou: Fujian College of Traditional Chinese Medicine, 2008: 10-22.
- [16] 蒋琴, 祝红. 康艾注射液联合FORFIRI化疗方案治疗晚期结肠癌30例临床分析[J]. 昆明医学院学报, 2011, 32 (9): 52-53.
- Jiang Q, Zhu H. Clinical analysis of 30 cases of advanced colon cancer treated by Kang'ai Injection combined with FORFIRI chemotherapy [J]. J Kunming Med Coll, 2011, 32(9): 52-53.
- [17] 阮新建, 刘畅, 韦丽丽, 等. 康艾注射液联合XELOX方案治疗晚期大肠癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(18): 1983-1985.
- Ruan X J, Liu C, Wei L L, et al. Curative effect of Kang'ai Injection combined with XELOX regimen in the treatment of advanced colorectal cancer [J]. Mod J Integr Chin West Med, 2014, 23(18): 1983-1985.
- [18] 王阳, 付培彪, 吕晶晶. 康艾注射液联合奥沙利铂、卡培他滨治疗晚期直肠癌的肿瘤标志物及生存质量观察[J]. 药品评价, 2021, 18(7): 438-440.
- Wang Y, Fu P B, Lv J J. Observation of tumor markers and quality of life of Kang'ai Injection combined with oxaliplatin and capecitabine in the treatment of advanced rectal cancer [J]. Drug Eval, 2021, 18(7): 438-440.
- [19] 马德, 候娟, 吴志伟, 等. 康艾注射液联合化疗对晚期大肠癌的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3 (57): 11349-11350.
- Ma D, Hou J, Wu Z W, et al. Effect of Kang'ai Injection combined with chemotherapy on advanced colorectal cancer [J]. J Clin Med Liter Electr, 2016, 3(57): 11349-11350.
- [20] 李日明, 吴丽娟, 刘祥东. 康艾注射液联合化疗辅助治疗晚期结肠癌的效果及对其血清CYFRA21-1、CEA水平的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(34): 83-86.
- Li R M, Wu L J, Liu X D. Effect of Kang'ai Injection combined with chemotherapy in the treatment of advanced colon cancer and its influence on serum CYFRA21-1 and CEA levels [J]. J Clin Ration Drug Use, 2021, 14(34): 83-86.
- [21] 汪莉, 李铁, 杜红旭. 康艾注射液联合化疗治疗晚期结肠癌临床观察[J]. 黑龙江医药, 2016, 29(1): 97-99.
- Wang L, Li T, Du H G. Clinical observation of Kang'ai Injection combined with chemotherapy in the treatment of advanced colon cancer [J]. Heilongjiang Med, 2016, 29 (1): 97-99.
- [22] 李康. 康艾注射液联合化疗治疗晚期结肠癌临床疗效研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(11): 19-21.
- Li K. Clinical efficacy of Kang'ai Injection combined with chemotherapy in treatment of advanced colon cancer [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2014, 16(11): 19-21.
- [23] 丁晨, 张磊, 宋玉. 康艾注射液配合FOLFOX4化疗方案治疗晚期大肠癌的临床观察[J]. 医药前沿, 2012, 2(9): 26-27.
- Ding C, Zhang L, Song Y. Clinical observation of Kang'ai Injection combined with FOLFOX4 chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer [J]. Front Med, 2012, 2(9): 26-27.
- [24] 黄秋华. 康艾注射液配合化疗对晚期大肠癌的效果评价[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(8): 72-73.
- Huang Q H. Effect evaluation of Kang'ai Injection combined with chemotherapy on advanced colorectal

- cancer [J]. Inner Mong Tradit Chin Med, 2020, 39(8): 72-73.
- [25] 乔运余. 康艾注射液配合化疗治疗晚期大肠癌患者的临床效果 [J]. 中国药物经济学, 2022, 17(2): 50-53.
- Qiao Y Y. Clinical effect of Kang'ai Injection combined with chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer patients [J]. Chin J Pharmacoecono, 2022, 17(2): 50-53.
- [26] 陈宏鹏, 郑霭萱, 陈俊鹏, 等. 晚期大肠癌化疗联合康艾注射液的临床疗效分析 [J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(7): 1044-1047.
- Chen H P, Zheng A X, Chen J P, et al. Clinical effect analysis of chemotherapy combined with Kang'ai Injection for advanced colorectal cancer [J]. Int J Med Health, 2021, 27(7): 1044-1047.
- [27] 张勇. 康艾注射液联合化疗治疗肠癌术后气血两虚型患者的临床研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2020: 8-20.
- Zhang Yong. Clinical study of Kang'ai Injection combined with chemotherapy in the treatment of postoperative Qi-blood deficiency patients with colorectal cancer [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2020: 8-20.
- [28] 潘子良. 康艾注射液对大肠癌术后患者化疗减毒增效的临床观察 [J]. 医学理论与实践, 2019, 32(17): 2750-2751.
- Pan Z L. Clinical observation of Kang'ai Injection on attenuated toxicity and enhanced effect of chemotherapy in patients with colorectal cancer after surgery [J]. Med Theory Pract, 2019, 32(17): 2750-2751.
- [29] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer [J]. Ann Oncol, 2016, 27(8): 1386-1422.
- [30] Zheng B B, Wang Q, Yue Y, et al. Network pharmacology and molecular docking validation to reveal the pharmacological mechanisms of Kang'ai Injection against colorectal cancer [J]. Biomed Res Int, 2022, 2022, 3008842.
- [31] 袁一凡, 陈晓月, 刘保霞, 等. UPLC-MS/MS法同时测定康艾注射液中11种成分 [J]. 中草药, 2017, 48(13): 2660-2665.
- Yuan Y F, Chen X Y, Liu B X, et al. Simultaneous determination of 11 components in Kang'ai Injection by UPLC-MS/MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(17): 5338-5347.
- [32] 张丹, 吴嘉瑞, 刘施, 等. 基于Meta分析的康艾注射液辅助治疗结肠直肠癌临床评价研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(11): 751-756.
- Zhang D, Wu J R, Liu S, et al. Clinical evaluation of Kang'ai Injection in adjuvant treatment of colorectal cancer based on Meta-analysis [J]. J Pharmacoepidemiol, 2017, 26(11): 751-756.
- [33] 徐艳丽, 李晓欢, 徐玉芬. 恩替卡韦联合康艾注射液治疗晚期肝癌伴乙型肝炎疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 219-221.
- Xu Y L, Li X H, Xu Y F. Effect of Entecavir combined with Kang'ai Injection on advanced liver cancer with hepatitis B [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2021, 39(2): 219-221.
- [34] 陈燕飞, 温晓雪, 温瑞芳, 等. 化疗相关性恶心呕吐非药物干预的证据总结 [J]. 中国护理管理, 2022, 22(8): 1216-1220.
- Chen Y f, Wen X X, Wen R F, et al. Summary of evidence for non-drug intervention in chemotherapy-related nausea and vomiting [J]. Chin J Nurs Manag, 2022, 22(8): 1216-1220.
- [35] Rojas C, Li Y, Zhang J, et al. The antiemetic 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist palonosetron inhibits substance P-mediated responses *in vitro* and *in vivo* [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 335(2): 362-368.
- [36] 刘成琳, 孟莉, 王静, 等. 人参抗CINV的药效物质基础研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2020, 22(4): 1193-1198.
- Liu C L, Meng L, Wang J, et al. Basic research on pharmacodynamic substances of ginseng against CINV [J]. World Sci Technol: Mod Chin Med, 2020, 22(4): 1193-1198.
- [37] 庄雪峰, 律广富, 林贺, 等. 黄芪对大黄诱导大鼠腹泻的治疗作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2022, 48(5): 1156-1166.
- Zhuang X F, Lv G F, Lin H, et al. Therapeutic effect of *Astragalus membranaceus* on rhubarb induced diarrhea in rats and its mechanism [J]. J Jilin Univ Med Ed, 2022, 48(5): 1156-1166.
- [38] 祁玉丽, 李珊珊, 曲迪, 等. 人参中性多糖对小鼠肠道菌群组成及多样性的影响 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(4): 811-818.
- Qi Y L, Li S S, Qu D, et al. Effects of neutral polysaccharide of ginseng on intestinal flora composition and diversity in mice [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2019, 44(4): 811-818.
- [39] 孔惠敏, 苏伟青, 叶红, 等. 当归补血汤及其主要成分对骨髓抑制小鼠的抗造血细胞凋亡的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(6): 1679-1687.
- Kong H M, Su W Q, Ye H, et al. Study on anti-hematopoietic cell apoptosis of myelosuppressed mice by Angelica Buxue Decoction and its main components [J]. Chin J Exp Hematol, 2022, 30(6): 1679-1687.

- [40] 袁霞, 黄敏, 张尊建, 等. 黄芪及其复方制剂减轻抗肿瘤药物毒副作用的研究进展 [J]. 中南药学, 2022, 20(7): 1597-1604.
- Yuan X, Huang M, Zhang Z J, et al. Research progress of *Astragalus membranaceus* and its compound preparations in alleviating the side effects of antitumor drugs [J]. J Central South Pharm, 2022, 20(7): 1597-1604.
- [41] 冯翠屏, 陈亚娟, 鲍渝霞, 等. 人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 和辅酶 Q10 对骨髓抑制小鼠的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 58-61.
- Feng C P, Chen Y J, Bao Y X, et al. Protective effects of ginsenosides Rh<sub>2</sub> and coenzyme Q10 on myelosuppressed mice [J]. Pharmacol Clin Chin Med, 2013, 29(4): 58-61.
- [43] Zitian G, Gaorui W, Yujie C, et al. Total flavonoids of *Astragalus membranaceus* protect against 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity in mice by inhibiting ferroptosis through SLC7A11/GPX-4 signaling pathway [J]. Food Sci Human Welln, 2024, doi: 10.26599/FSHW.2022.9250035.
- [43] 宋佳琪, 付正丰, 陈浩, 等. 人参-山茱萸化学成分分析及其对环磷酰胺所致小鼠骨髓抑制的影响 [J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(9): 29-35.
- Song J Q, Fu Z f, Chen H, et al. Chemical composition analysis of ginseng and *Cornus officinalis* and its effect on bone marrow inhibition induced by cyclophosphamide in mice [J]. Wild Plant Reso China, 2022, 41(9): 29-35.
- [44] 张言, 李娜, 黄蓉, 等. 稀有人参皂苷对 CCl<sub>4</sub> 所致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J/OL]. 化学试剂, 2023, doi: 10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0474.
- Zhang Y, Li N, Huang R, et al. Protective effect of rare ginsenosides on acute liver injury induced by CCl<sub>4</sub> in mice [J]. Chem Reag, 2023, doi: 10.13822/j. cnki. hxsj.2023.0474.
- [45] 刘旭峰, 冯佳, 王述进, 等. 黄芪多糖对糖尿病肾病大鼠氧化应激和自噬的影响及机制 [J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(3): 343-351.
- Liu X F, Feng J, Wang S J, et al. Effects and mechanisms of *Astragalus* polysaccharides on oxidative stress and autophagy in diabetic nephropathy rats [J]. J Shanxi Med Univ, 2023, 54(3): 343-351.
- [46] 商志浩, 潘成镇, 宣雨辰, 等. 基于网络药理学和分子对接探究黄芪桂枝五物汤干预紫杉醇诱导周围神经毒性的作用机制 [J/OL]. 中华中医药学刊, (2023-06-12) [2023-06-15]. <http://kns. cnki. net/kcms/detail/21.1546. R.20230609.1712.012.html>.
- Shang Z H, Pan C Z, Xuan Y C, et al. Study on the effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on paclitaxel-induced peripheral nerve toxicity based on network pharmacology and molecular docking [J/OL]. Chin J Tradit Chin Med, (2023-06-12) [2023-06-15]. <http://kns. cnki. net/kcms/detail/21.1546. R.20230609.1712.012.html>.

[责任编辑 李红珠]