

参一胶囊联合化疗治疗恶性肿瘤安全性和有效性的Meta分析

王乐乐¹, 王建军¹, 王伟杰^{2*}, 葛卫红^{2*}

1. 中国药科大学 基础医学与临床药学院 南京鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210009

2. 南京鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210008

摘要: **目的** 评价参一胶囊联合化疗治疗恶性肿瘤的临床疗效、安全性及对患者免疫功能的影响。**方法** 在中国学术期刊全文数据库(http://www.cnki.net)、万方数据知识服务平台(WanFang Data)、维普生物医学数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)、Web of Science(https://www.webofscience.com)、The Cochrane Library、Embase数据库中进行检索建库至2024年6月25日公开发表的参一胶囊联合化疗治疗恶性肿瘤的随机对照试验(RCT)。采用Revman 5.3软件进行Meta分析, 并进行敏感性分析和偏倚评价。**结果** 共纳入24项RCT。与对照组相比, 在有效性方面, 参一胶囊联合化疗显著提高客观缓解率 [OR=2.28 (1.85, 2.81), $P<0.000\ 01$], 疾病控制率 [OR=2.47 (1.88, 3.25), $P<0.000\ 01$], 降低血管内皮生长因子(VEGF)水平 [MD=-71.02 (-77.99, -64.05), $P<0.000\ 01$], 改善患者生活质量 [OR=2.75 (2.10, 3.61), $P<0.000\ 01$]; 在安全性方面, 参一胶囊联合化疗在降低患者III、IV度胃肠道不良反应发生方面无显著差别 [OR=0.69 (0.37, 1.30), $P=0.25$], 但显著改善III、IV度白细胞减少 [OR=0.28 (0.18, 0.43), $P<0.000\ 01$] 和血小板减少 [OR=0.48 (0.26, 0.88), $P=0.02$] 情况; 在免疫功能方面, 参一胶囊联合化疗显著提高CD3⁺T细胞水平 (MD=6.47 [4.56, 8.37], $P<0.000\ 01$)、CD4⁺T细胞水平 [MD=5.87 (5.28, 6.46), $P<0.000\ 01$]、CD4⁺/CD8⁺T细胞水平 [MD=0.41 (0.24, 0.57), $P<0.000\ 01$], 但在改善CD8⁺T细胞水平上无显著差别 [MD=2.25 (-0.47, 4.97), $P=0.10$]。**结论** 参一胶囊联合化疗可以显著提高恶性肿瘤患者临床疗效, 降低不良反应的发生率, 在一定程度上还可提高患者的免疫功能, 从而达到增效、减毒的治疗效果。

关键词: 参一胶囊; Meta分析; 化疗; 不良反应; 免疫功能; 恶性肿瘤

中图分类号: R285.5; R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 12-2909-15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.12.021

Meta-analysis of safety and efficacy of Shenyi Capsule combined with chemotherapy in treatment of cancer

WANG Lele^{1,2}, WANG Jianjun^{1,2}, QIANG Weijie², GE Weihong²

1. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210009, China

2. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China

Abstract: Objectives To evaluate the effects of Shenyi Capsule combined with chemotherapy on clinical efficacy, safety and immune function of cancer patients. **Methods** All randomized controlled trials (RCT) of Shenyi Capsule combined with chemotherapy in the treatment of malignant tumors were searched from CNKI, WanFang Data, VIP, CBM, PubMed, Web of Science, The Cochrane Library, Embase databases. The search period was limited from the databases establishment to June 25, 2024. Revman 5.3 software was used for Meta-analysis, and forest maps were drawn, followed by sensitivity analysis and funnel plot bias evaluation. **Results** A total of 24 RCT were included. Compared with chemotherapy alone, in terms of efficacy, Shenyi Capsule combined chemotherapy group could significantly improve objective response rate (ORR) [OR=2.28(1.85, 2.81), $P<0.000\ 01$] and disease control rate (DCR) [OR=2.47(1.88, 3.25), $P<0.000\ 01$], decrease VEGF levels [MD=-71.02 (-77.99, -64.05), $P<0.000\ 01$], and improve quality of life [OR=2.75(2.10, 3.61), $P<0.000\ 01$]. In terms of safety, Shenyi Capsule combined with chemotherapy

收稿日期: 2024-07-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82304986)

第一作者: 王乐乐(2001—),女,硕士研究生,主要从事临床药理学研究。E-mail:ll0214w@163.com

*共同通信作者: 王伟杰,助理研究员,主要从事药理学与肿瘤免疫学研究。E-mail:qiangwj92@163.com

葛卫红,教授,主任药师,主要从事临床药理学研究。E-mail:6221230@sina.com

showed no significant difference in the occurrence of III, IV grade of gastrointestinal adverse reactions [OR=0.69(0.37, 1.30), $P=0.25$], but significantly improved the III, IV grade of leukopenia [OR=0.28 (0.18, 0.43), $P < 0.000 01$] and thrombocytopenia [OR=0.48(0.26, 0.88), $P=0.02$]. In terms of immune function, the level of CD3⁺T cells [MD=6.47 (4.56, 8.37), $P < 0.000 01$], the level of CD4⁺T cells [MD=5.87(5.28, 6.46), $P < 0.000 01$] and CD4⁺/CD8⁺T cell levels [MD=0.41(0.24, 0.57), $P < 0.000 01$] in the combination group. But there was no significant difference in improving CD8⁺T cell levels [MD=2.25 (-0.47, 4.97), $P=0.10$]. **Conclusion** Shenyi Capsule combined with chemotherapy can significantly improve the clinical efficacy, reduce the incidence of adverse reactions, and improve the immune function to a certain extent, so as to achieve the therapeutic effect of enhancing efficiency and reducing toxicity.

Key words: Shenyi Capsule; Meta-analysis; chemotherapy; adverse drug reaction; immune function; malignant tumors

恶性肿瘤已成为威胁人类健康的主要原因之一,据统计,2022年,全球有近2 000万患者确诊癌症,970万患者因癌症死亡^[1]。吸烟、压力过大以及生活饮食模式被认为是癌症的危险因素,化疗、放疗和手术治疗是目前肿瘤治疗的3大手段。不同于手术和放疗的局部性,化疗是一种全身性抗肿瘤疗法,不仅对原发性实体瘤有效,对非实体瘤以及转移瘤也具有治疗作用,还可以用于手术和放疗前后的辅助治疗,因此是抗肿瘤疗法中最广泛使用的方法。化疗可以提高患者生存期,改善患者生活质量,控制肿瘤进展,但往往会带来恶心、呕吐、脱发、骨髓抑制等不良反应,大大降低了患者的依从性和生活质量,导致药物剂量减少甚至治疗中断从而影响患者治疗有效率^[2-3]。

近年来,传统中药如黄芪、茯苓、人参等治疗恶性肿瘤的作用被广泛研究,多项研究^[4-6]表明中药治疗癌症患者可以延长生存期,提高患者对化疗药物的敏感性,减少不良反应和并发症。人参具有抗炎、抗氧化、扩张血管、免疫调节以及抗肿瘤等作用^[7]。人参皂苷是人参的主要成分,主要包括主要人参皂苷(Rd、Rb₁、Rb₂、Rc、Re等)和次要人参皂苷(Rh₁、Rh₂、Rg₃、Rg₅)等^[8]。其中人参皂苷Rg₃被证明可以通过多种方式发挥抗肿瘤活性,例如靶向表皮生长因子受体/Ras/Raf/促分裂原活化蛋白激酶激酶/细胞外信号调节激酶(EGFR/Ras/Raf/MEK/ERK)通路阻止G₀期肿瘤细胞进入G₁期,进而抑制细胞增殖^[9];抑制雷帕霉素复合物1(mTOR1)的活性进而抑制肿瘤细胞生长^[10];还可通过上调丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)信号通路促进CD8⁺T细胞杀伤功能^[11]以及下调EGFR信号通路抑制细胞程序性死亡-配体1(PD-L1)糖基化进而增强抗肿瘤免疫^[12]。参一胶囊是以人参皂苷Rg₃为主要成分研发的,在临床上已广泛用于癌症的辅助治疗,具有补气补血的作用^[13]。已有多项随机对照试验(RCT)探究了参一

胶囊联合化疗的疗效^[14],但由于各研究纳入的肿瘤类型和患者人群不同,参一胶囊联合化疗对恶性肿瘤的疗效和安全性尚无全面和准确的研究。因此,本研究采用Meta分析的方法评价参一胶囊在化疗的基础上对癌症患者疗效、安全性和免疫功能的影响,以期为临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

在中国学术期刊全文数据库(<http://www.cnki.net>)、万方数据知识服务平台(WanFang Data)、维普生物医学数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)、Web of Science (<https://www.webofscience.com>)、The Cochrane Library、Embase数据库中进行检索。检索时间范围为建库至2024年6月25日,中文检索词为“参一胶囊”“人参皂苷Rg₃”“化疗”“癌症”“肿瘤”“随机对照试验”等。英文检索词为“Shenyi Capsule”“Ginsenoside Rg₃”“Randomized Controlled Trial”等,采用主题词和自由词相结合的检索方法。

1.2 文献纳入标准

1.2.1 研究类型 已公开发表的RCT,语种不限。

1.2.2 研究对象纳入标准 (1)经影像学、病理或细胞学明确诊断的实体瘤患者;(2)肿瘤无转移或第二个病灶的患者;(3)无心脏、肝脏、肾脏、血液等重要脏器和组织功能严重异常的患者;(4)进行肿瘤化疗的患者。

1.2.3 干预措施 (1)对照组在常规对症治疗的基础上,采用标准的抗肿瘤化疗;(2)实验组在常规对症治疗的基础上,采用参一胶囊联合标准的抗肿瘤化疗;(3)两组患者化疗方案、疗程需要保持一致,除参一胶囊外,其他治疗措施需要保持一致。

1.2.4 结局指标 (1)客观缓解率(ORR):按照实体瘤RECIST 1.0版或WHO评价标准进行评价。分为完全缓解:靶病灶完全消失;部分缓解:靶病灶最

长直径之和较基线水平减少 $\geq 30\%$;稳定:靶病灶最长直径之和增加 $< 20\%$ 或降低 $< 30\%$;进展:靶病灶最长直径之和增加 $\geq 30\%$ 或发现新病灶。以完全缓解+部分缓解计算ORR。

(2)疾病控制率(DCR):同样的,按照RECIST 1.0或WHO标准进行评价。以完全缓解+部分缓解+稳定计算DCR。

(3)血清血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平:提取治疗前后患者VEGF水平变化值。

(4)生活质量改善情况:采用Karnofsky功能状态评估量表(KPS)评估患者生活质量。将治疗前后患者KPS评分增加 ≥ 10 分记为“有效”;治疗前后,患者KPS评分减少 ≥ 10 分记为“无效”;治疗前后,患者KPS评分增加或减少 < 10 分记为“稳定”。

(5)不良反应:III、IV度胃肠道反应:不能明显进食,24 h内呕吐6次以上,大便每天增加7次以上或大便失禁或出现明显血性腹泻或需胃肠外支持治疗;III、IV度白细胞减少:白细胞 $\leq 1.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; III、IV度血小板减少:血小板 $\leq 49.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。

(6)免疫功能指标:CD3⁺T细胞水平、CD4⁺T细胞水平、CD8⁺T细胞水平、CD4⁺/CD8⁺T细胞水平。

1.3 文献排除标准

(1)非临床研究(基础实验)、临床个案、临床经验、文献综述、Meta分析;(2)不含对照组的文献;(3)研究对象出现1个或多个部位转移灶或同时出现多种恶性肿瘤;(4)研究对象进行过除化疗外其他治疗方式,如放疗、手术或免疫治疗;(5)研究设计中含其他无法比较的混杂因素,如同时使用其他中药制剂治疗实体瘤、同时纳入初治和复治患者的临床研究、纳入多种肿瘤类型的研究等;(6)重复发表的临床研究保留数据更新更完整的一篇。

1.4 文献筛选

在Endnote软件中导入检索到的文献,将重复文献去除;阅读题目和摘要,去除基础实验、综述、Meta分析、会议、病例报告、非参一胶囊研究,以及不符合纳入标准的文献;余下的文献下载全文;对全文进行阅读,排除非RCT、重复报道的研究以及不符合纳入标准的文献;最后,确定最终纳入的文献,进行数据提取。

1.5 数据提取

根据研究目的和结局指标提取文献信息,提取的信息为:(1)第一作者和发表年份;(2)肿瘤类型;(3)随机方法、盲法、病例脱落情况;(4)研究对象数量;(5)研究对象基线特征;(6)干预措施;(7)

疗程;(8)结局指标。

1.6 质量评价

使用Cochrane系统评价员手册推荐使用的偏倚风险评估工具对纳入的文献进行偏倚风险评价。主要包括7个项目:随机序列的产生、分配隐藏、研究对象及干预者的盲法、结果测评者的盲法、结局指标数据的完整性、报告偏倚和其他偏倚。评价结果分为:高风险、低风险、风险未知。采用Revman 5.3软件绘制风险偏倚评估图。文献检索、筛选、资料提取及质量评价过程均由2名研究者独立进行,随后汇总双方结果,若出现分歧,则与第3名研究者一起讨论确定最后结果。

1.7 统计学方法

使用Revman 5.3软件对数据进行分析。二分类数据用比值比(OR)作为效应量,连续型变量用均数差(MD)作为效应量,并计算95%置信区间(CI)。异质性使用 I^2 及 P 进行评价,当 $I^2 \leq 50\%$ 且 $P \geq 0.10$ 时,认为纳入的文献数据异质性较低,采用固定效应模型进行分析;当 $I^2 > 50\%$ 和/或 $P < 0.10$ 时,认为纳入的文献数据存在较大的异质性,则采用敏感性分析和亚组分析探讨异质性来源,若异质性无法降低则采用随机效应模型进行分析。对纳入研究 ≥ 10 项的结局指标绘制漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果

根据检索策略在数据库中进行检索,共检索到2 614篇文献,其中CNKI检索到415篇,WanFang Data检索到344篇,VIP检索到840篇,CBM检索到702篇,Pubmed检索到67篇,The Cochrane Library检索到20篇,Web of Science检索到215篇,Embase检索到11篇。导入Endnote软件中去除重复文献1 324篇,对剩下的1 290篇文献的题目和摘要进行阅读,排除基础实验657篇,综述、Meta分析138篇,非参一胶囊研究121篇,会议、病例报告18篇,不符合纳排标准的282篇文献。下载余下74篇文献全文,阅读全文,排除非RCT 11篇,重复报道的研究2篇,不符合纳入标准的37篇,最终纳入符合本研究纳排标准的文献24篇。文献筛选具体流程见图1。

2.2 纳入文献特征

本研究纳入的24项RCT文献均为中文,共纳入2 381例患者,其中对照组1 201例,实验组1 180例。将作者、年份、肿瘤类型、随机方式、盲法情况、研究对象基线特征、干预措施、疗程、结局指标等基本信息提取入表格(表1)。

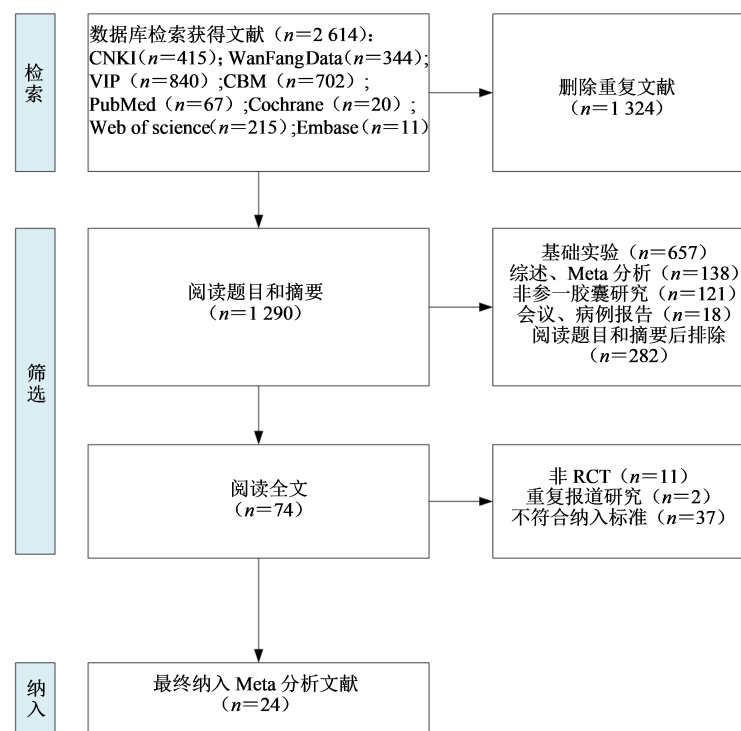


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of study selection process

表 1 纳入研究基本信息

Table 1 Basic information of included studies

作者及年份	肿瘤类型	组别	n	年龄/岁	干预措施	疗程	结局指标
朱鸣 2021 ^[15]	结肠癌	对照	44	44~78(62.85±7.04)	氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂	14 d×6	①②③
		实验	45	45~73(61.90±7.57)	对照组+参一胶囊 20 mg, 每日 2 次		
张绪良 2015 ^[16]	乳腺癌	对照	66	30~68(46.13±14.30)	紫杉醇+顺铂	28 d×12	①②
		实验	69	33~70(46.26±15.52)	对照组+参一胶囊 20 mg, 每日 2 次		
陈文海 2014 ^[17]	非小细 胞肺癌	对照	34	41~73(中位年龄 55)	紫杉醇+顺铂	42 d×2	①②⑤⑥
		实验	34		对照组+参一胶囊 20 mg, 每日 2 次		⑦⑧⑩
纪雪花 2011 ^[18]	结肠癌	对照	52	18~65	奥沙利铂+卡倍他滨	21 d×2	①②
		实验	52		对照组+参一胶囊 20 mg, 每日 2 次		
杜岭先 2014 ^[19]	非小细 胞肺癌	对照	30	35~67(40.2±3.6)	紫杉醇+顺铂	21 d×2	①②④
		实验	30		对照组+参一胶囊 20 mg, 每日 2 次		
景元明 2010 ^[20]	胃癌	对照	53	61.7±9.8	奥沙利铂+亚叶酸钙	14 d×2	①②④
		实验	53	63.9±10.3	对照组+参一胶囊 20 mg, 每日 2 次		
康军英 2020 ^[21]	非小细 胞肺癌	对照	34	44~72(64.1±6.2)	顺铂+羟基喜树碱	21 d×2	①②④⑤
		实验	34	43~73(64.5±5.8)	对照组+参一胶囊 0 mg, 每日 2 次		⑦⑧⑨⑩ ⑪
祁从伟 2011 ^[22]	非小细 胞肺癌	对照	35	57(37~70)	顺铂+吉西他滨	50 d	④
		实验	35		对照组+参一胶囊 20 mg, 每日 2 次		
焦东晓 2017 ^[23]	乳腺癌	对照	48	47~71(56.8±6.9)	环磷酰胺+多柔比星	30 d×3	①③
		实验	48	46~72(56.2±7.3)	对照组+参一胶囊 20 mg, 每日 2 次		
李春艳 2012 ^[24]	非小细 胞肺癌	对照	38	—	顺铂+吉西他滨	≥60 d	①②④⑤
		实验	39		对照组+参一胶囊 20 mg, 每日 2 次		⑥⑦
郑伊妮 2021 ^[25]	胃癌	对照	52	60.58±6.76	奥沙利铂+卡倍他滨	90 d	①②⑧⑨
		实验	52	61.40±6.21	对照组+参一胶囊 20 mg, 每日 2 次		⑩⑪

表1 (续)

作者及年份	肿瘤类型	组别	n	年龄/岁	干预措施	疗程	结局指标
张英 2018 ^[26]	非小细 胞肺癌	对照 实验	215 199	60.76±10.39 61.16±10.41	紫杉醇+顺铂或长春瑞滨+顺铂 对照组+参一胶囊20 mg,每日2次	≥21 d×2	⑥⑦
张利诚 2020 ^[27]	非小细 胞肺癌	对照 实验	41 41	67~78(71.52±3.65) 65~79(71.34±4.25)	吉西他滨+顺铂 对照组+参一胶囊20 mg,每日2次	21 d×4	①②④⑧ ⑨⑩
王国华 2017 ^[28]	非小细 胞肺癌	对照 实验	44 45	38~73(58.95)	紫杉醇+顺铂或培美曲塞+顺铂或吉 西他滨+顺铂或长春瑞滨+顺铂 对照组+参一胶囊20 mg,每日2次	≥42 d	④⑤
沈莹 2018 ^[29]	非小细 胞肺癌	对照 实验	27 25	67~77 66~78	培美曲塞+顺铂或吉西他滨 对照组+参一胶囊20 mg,每日2次	56 d×2	①②
李明晶 2014 ^[30]	小细胞 肺癌	对照 实验	22 22	—	依托泊苷+顺铂 对照组+参一胶囊20 mg,每日2次	28 d	①②⑤⑥ ⑦
李宇 2009 ^[31]	小细胞 肺癌	对照 实验	40 40	33~69 35~71	顺铂 对照组+参一胶囊20 mg,每日2次	14 d×3	①④
刘一诚 2015 ^[32]	非小细 胞肺癌	对照 实验	60 60	—	化疗后+随访 化疗后+参一胶囊20 mg,每日2次	90 d	①②④⑧ ⑨⑩
乔林邦 2009 ^[33]	胃癌	对照 实验	22 23	34~70(54.3) 35~69(54.9)	奥沙利铂+卡倍他滨 对照组+参一胶囊20 mg,每日2次	30 d×2	①②③⑤ ⑥⑦
史中强 2018 ^[34]	非小细 胞肺癌	对照 实验	31 31	56~78(68.34±7.52) 55~78(69.67±6.56)	紫杉醇+卡铂 对照组+参一胶囊20 mg,每日2次	28 d×4	③⑧⑨⑩ ⑪
宋春燕 2013 ^[35]	胃癌	对照 实验	23 26	65~89(71.5)	替吉奥 对照组+参一胶囊20 mg,每日2次	28 d×2	①②⑤⑥
梁俊燕 2016 ^[36]	非小细 胞肺癌	对照 实验	46 46	63~76(66.32±6.21) 62~78(67.47±7.74)	顺铂+吉西他滨 对照组+参一胶囊20 mg,每日2次	60 d×2	③④
潘燕 2019 ^[37]	非小细 胞肺癌	对照 实验	104 103	54~78(62.5±11.9) 50~75(60.6±10.4)	紫杉醇+顺铂 对照组+参一胶囊20 mg,每日2次	21 d×3	①②④⑧ ⑨⑩
张燕 2020 ^[38]	非小细 胞肺癌	对照 实验	40 40	47.13±6.48 45.23±8.17	顺铂+吉西他滨 对照组+参一胶囊20 mg,每日2次	56 d×2	①②⑥⑦ ⑧⑨⑩⑪

①-ORR;②-DCR;③-VEGF水平;④-生活质量改善情况;⑤-III、IV度胃肠道不良反应;⑥-III、IV度白细胞不良反应;⑦-III、IV度血小板不良反应;⑧-CD3⁺;⑨-CD4⁺;⑩-CD8⁺;⑪-CD4⁺/CD8⁺。

①-ORR;②-DCR;③-VEGF level;④-improvement in quality of life;⑤-Grade III and IV gastrointestinal adverse reactions;⑥-Grade III and IV adverse reactions of leukocytes;⑦-Grade III and IV adverse platelet reactions;⑧-CD3⁺;⑨-CD4⁺;⑩-CD8⁺;⑪-CD4⁺/CD8⁺。

2.3 文献质量评价

通过Cochrane协作网提供的风险偏倚评估工具,对本研究纳入的24项研究进行评价。评价结果如下:(1)随机序列的产生:11项研究^[15-16, 21, 23, 26-27, 32, 34, 36-38]采用随机数字表法,1项^[18]研究采用随机信封法,1项^[31]研究使用随机抽样法,评估为“低风险”,11项^[17, 19-20, 22, 24-25, 28-30, 33, 35]研究未提及随机方法,故评为“风险未知”。(2)分配隐藏:2项^[18, 26]研究采用信封法,评估为“低风险”,22项^[15-17, 19-25, 27-38]研究未提及分配隐藏,因此评估为“风险未知”。(3)研究对象及干预者的盲法:1项^[26]研究采用两级盲法双盲法,评估为“低风险”,23项^[15-25, 27-38]研究未提及盲法,评估为“风险未

知”。(4)结果测评者的盲法:24项^[15-38]纳入研究均未提及是否对结果测评者实施盲法,评估为“风险未知”。(5)结局指标数据的完整性:1项^[23]研究报告了病例脱落且未说明具体原因,评估为“高风险”,10项^[15-16, 24, 26, 28-29, 33, 35-37]研究对照组和实验组例数不一致且未提及原因,评估为“风险未知”,13项^[17-22, 25, 27, 30-32, 34, 38]研究未出现病例脱落或说明脱落具体原因且不影响结果分析,评估为“低风险”。(6)报告偏倚:24项^[15-38]研究均按研究计划报告了预定的结局指标,评估为“低风险”。(7)其他偏倚:24项^[15-38]研究均未报告其他偏倚,评估为“低风险”。偏倚风险评价结果见图2、3。

	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
乔林邦2009	?	?	?	?	?	+	+
刘一诚2015	+	?	?	?	+	+	+
史中强2018	+	?	?	?	+	+	+
宋春燕2013	?	?	?	?	?	+	+
康军英2020	+	?	?	?	+	+	+
张利诚2020	+	?	?	?	+	+	+
张燕2020	+	?	?	?	+	+	+
张绪良2015	+	?	?	?	?	+	+
张英2018	+	+	+	?	?	+	+
景元明2010	?	?	?	?	+	+	+
朱鸣2021	+	?	?	?	?	+	+
李宇2009	+	?	?	?	+	+	+
李明晶2014	?	?	?	?	+	+	+
李春艳2012	?	?	?	?	?	+	+
杜岭先2014	?	?	?	?	+	+	+
梁俊燕2016	+	?	?	?	?	+	+
沈莹2018	?	?	?	?	?	+	+
潘艳2019	+	?	?	?	?	+	+
焦东晓2017	+	?	?	?	+	+	+
王国华2017	?	?	?	?	?	+	+
祁从伟2011	?	?	?	?	+	+	+
纪雪华2011	+	+	?	?	+	+	+
郑伊妮2021	?	?	?	?	+	+	+

图2 偏倚风险总结图
Fig. 2 Risk of bias summary

2.4 Meta分析结果

2.4.1 ORR 共有19项^[15-21, 23-25, 27, 29-33, 35, 37-38]研究报道了实验组和对照组治疗前后的ORR,共1 633例患者,其中实验组815例,对照组818例。由森林图(图4)可知,异质性检验显示: $I^2=0\%$, $P=0.58$,表

明纳入的研究异质性不具有统计学意义,故使用固定模型进行效应量分析。结果显示: $OR=2.28$, $95\%CI[1.85, 2.81]$, $P<0.000 01$,表明参一胶囊联合化疗组ORR显著高于单纯化疗组。

2.4.2 DCR 共有17项^[15-21, 24-25, 27, 29-30, 32-33, 35, 37-38]研究报道了实验组和对照组治疗前后的DCR,共1 457例患者,其中实验组727例,对照组730例。由森林图(图5)可知,异质性检验显示: $I^2=0\%$, $P=1.00$,表明纳入的研究异质性不具有统计学意义,故使用固定模型进行效应量分析。结果显示: $OR=2.47$, $95\%CI[1.88, 3.25]$, $P<0.000 01$,表明参一胶囊联合化疗组DCR显著高于单纯化疗组。

2.4.3 VEGF水平 共有5项^[15, 23, 33-34, 36]研究报道了实验组和对照组治疗前后的VEGF水平,共385例患者,其中实验组194例,对照组191例。由森林图(图6)可知,异质性检验显示: $I^2=43\%$, $P=0.13$,表明纳入的研究异质性不具有统计学意义,故使用固定模型进行效应量分析。结果显示: $MD=-71.02$, $95\%CI[-77.99, -64.05]$, $P<0.000 01$,表明参一胶囊联合化疗组治疗后VEGF水平降低情况显著优于单纯化疗组。

2.4.4 生活质量改善情况 共有11项^[19-22, 24, 27-28, 31-32, 36-37]研究报道了KPS评分改善情况,共1 039例患者,其中实验组514例,对照组525例。提取KPS评分增加 ≥ 10 分的患者数量,由森林图(图7)可知,异质性检验显示: $I^2=0\%$, $P=0.52$,表明纳入的研究异质性不具有统计学意义,故使用固定模型进行效应量分析。结果显示: $OR=2.75$, $95\%CI[2.10, 3.61]$, $P<0.000 01$,表明参一胶囊联合化疗组患者生活质量改善情况显著优于单纯化疗组。

2.4.5 不良反应 (1)胃肠道反应:提取发生III、IV度胃肠道反应的患者数据,共有7项^[17, 21, 24, 28, 30, 33, 35]研究报道了III、IV度胃肠道反应发生情况,共440例

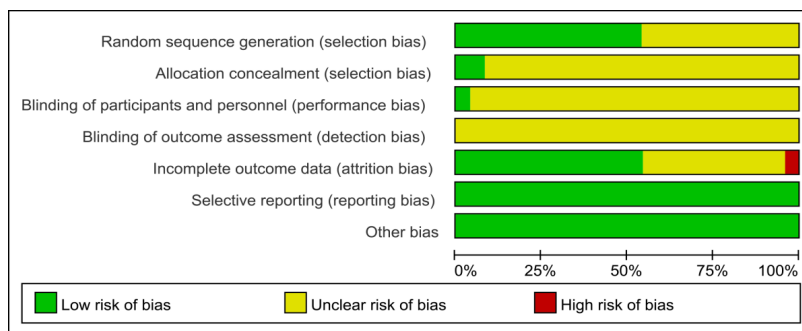


图3 偏倚风险图
Fig. 3 Risk of bias graph

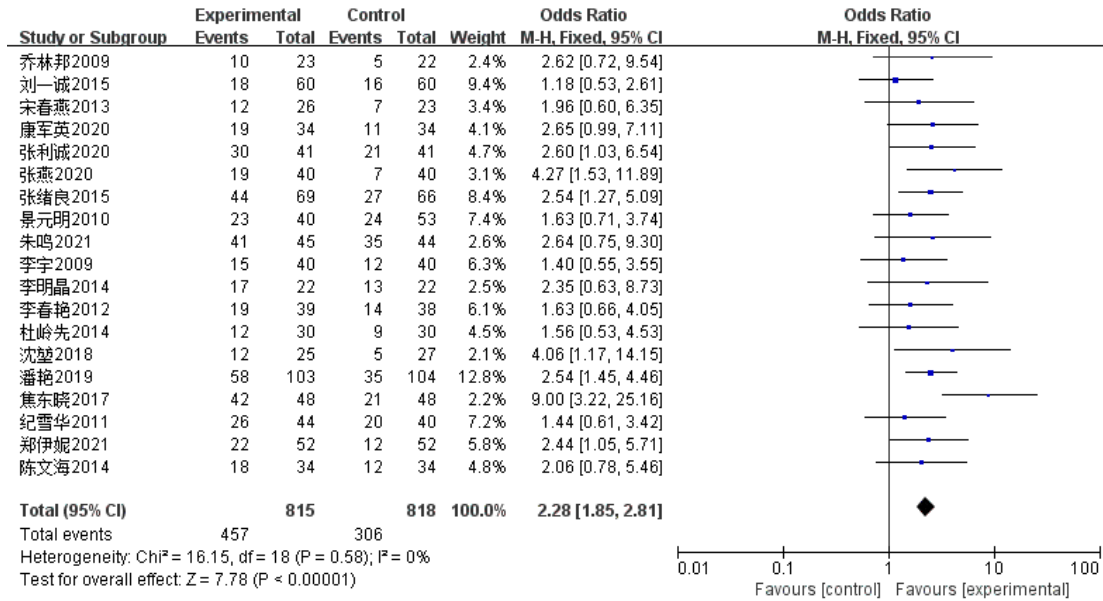


图 4 客观缓解率森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in ORR

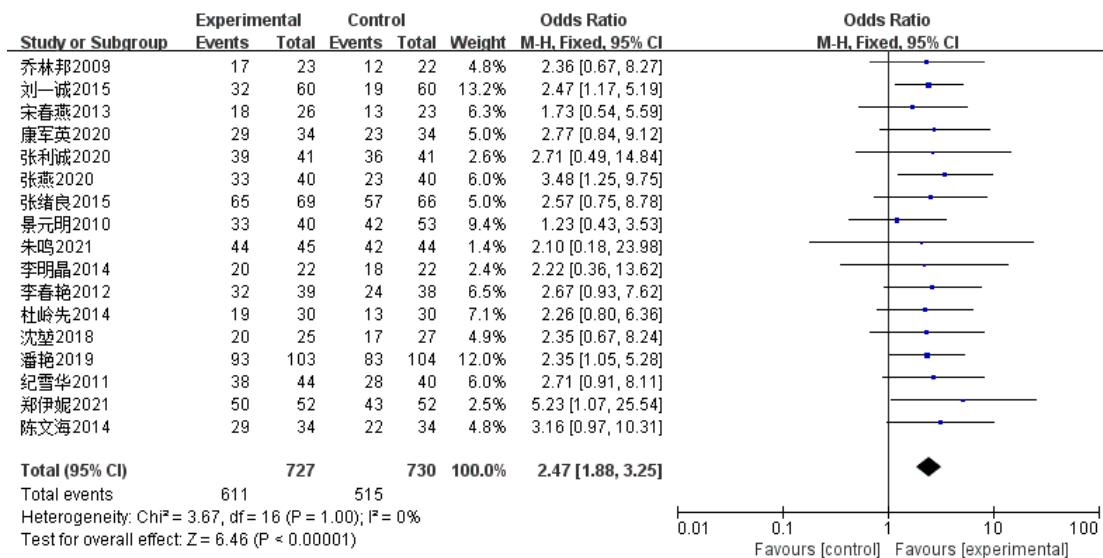


图 5 疾病控制率森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in DCR

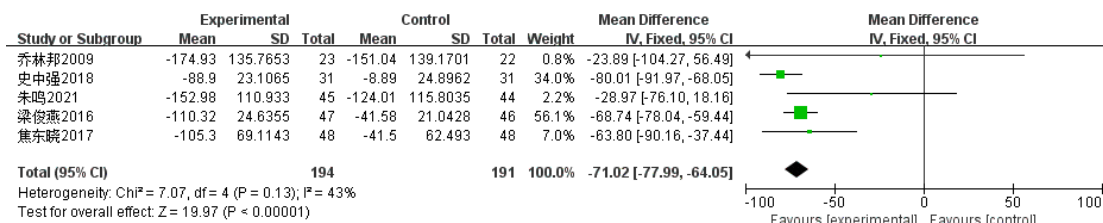


图 6 VEGF水平森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in VEGF

患者,其中实验组 223 例,对照组 217 例。由森林图(图 8)可知,异质性检验显示: $I^2=33\%$, $P=0.20$,表明纳入的研究异质性不具有统计学意义,故使用

固定模型进行效应量分析。结果显示: $OR=0.69$, $95\%CI[0.37, 1.30]$, $P=0.25$,表明参一胶囊联合化疗组患者 III、IV 度胃肠道不良反应发生率与单纯化

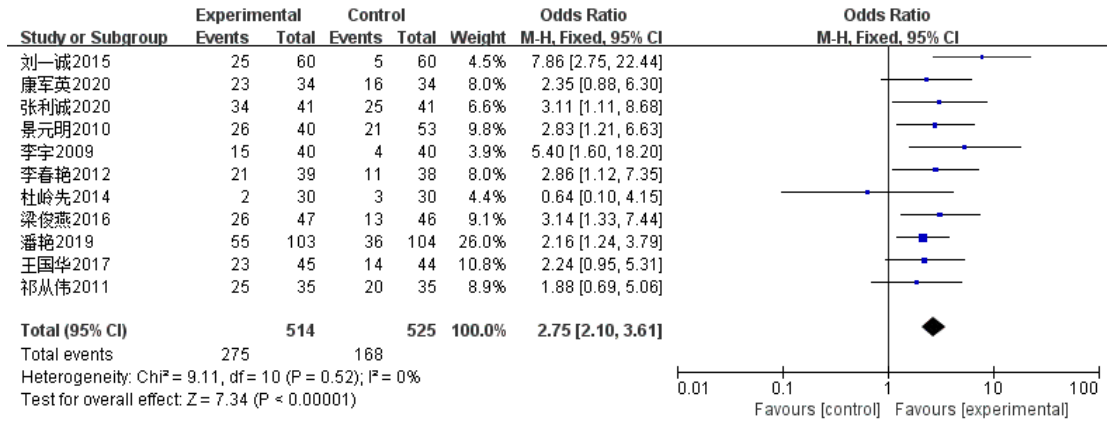


图 7 生活质量改善情况森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in improvement in quality of life

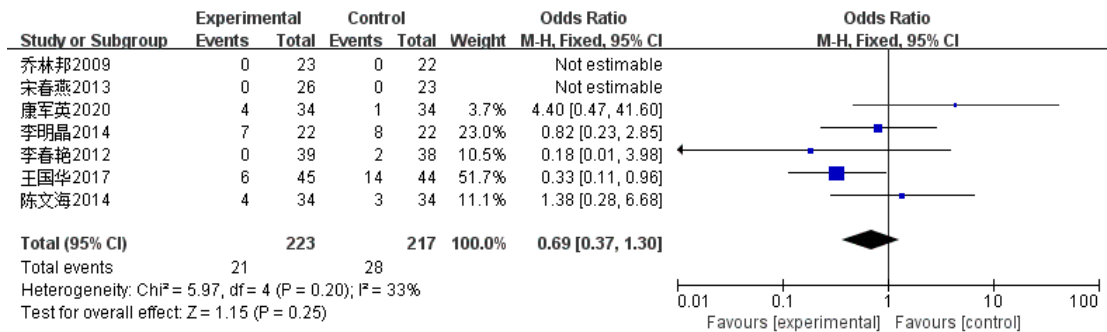


图 8 III、IV 度胃肠道反应森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis in III, IV grade gastrointestinal reaction

疗组无显著性差异。

(2) 白细胞减少: 提取发生 III、IV 度白细胞减少的患者数据, 共有 7 项^[17, 24, 26, 30, 33, 35, 38] 研究报道了 III、IV 度白细胞减少不良反应发生情况, 共 728 例患者, 其中实验组 357 例, 对照组 371 例。由森林图(图 9)可知, 异质性检验显示: $I^2 = 3\%$, $P = 0.40$, 表明纳入的研究异质性不具有统计学意义, 故使用固定模型进行效应量分析。结果显示: $\text{OR} = 0.28$, $95\% \text{CI} [0.18, 0.43]$, $P < 0.00001$, 表明参一胶囊联合化疗组患者 III、IV 度白细胞减少不良反应发生率显著

著低于单纯化疗组。

(3) 血小板减少: 提取发生 III、IV 度血小板减少的患者数据, 共有 7 项^[17, 21, 24, 26, 30, 33, 38] 研究报道了 III、IV 度血小板减少不良反应发生情况, 共 747 例患者, 其中实验组 365 例, 对照组 382 例。由森林图(图 10)可知, 异质性检验显示: $I^2 = 31\%$, $P = 0.20$, 表明纳入的研究异质性不具有统计学意义, 故使用固定模型进行效应量分析。结果显示: $\text{OR} = 0.48$, $95\% \text{CI} [0.26, 0.88]$, $P = 0.02$, 表明参一胶囊联合化疗组患者 III、IV 度血小板减少不良反应发生率显著

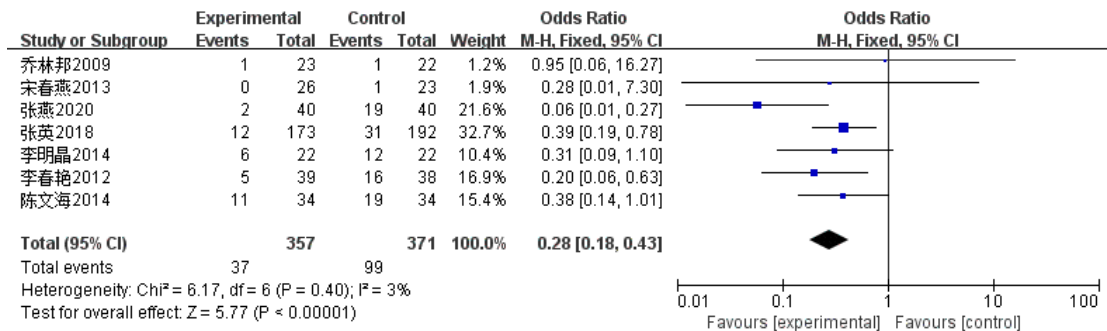


图 9 III、IV 度白细胞减少森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis in III, IV grade leukopenia

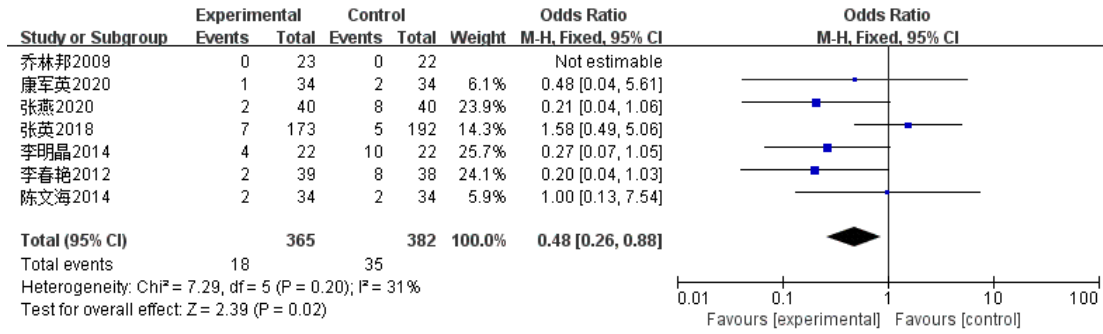


图 10 III、IV度血小板减少森林图

Fig. 10 Forest plot of Meta-analysis in III, IV grade thrombopenia

低于单纯化疗组。

2.4.6 免疫功能指标 (1)CD3⁺T细胞水平:共有 8 项^[17, 21, 25, 27, 32, 34, 37-38] 研究报告了实验组和对照组治疗前后的 CD3⁺T 细胞水平,共 791 例患者,其中实验组 395 例,对照组 396 例。由森林图(图 11)可知,异质性检验显示: $I^2=92\%$, $P<0.000\ 01$,表明纳入的研究具有显著的异质性,通过逐一剔除各项研究,发现剔除单项研究对异质性影响不大,以肿瘤类型作为分组标准,进行亚组分析,发现对异质性也无显著影响,故使用随机模型进行效应量分析。结果显示:MD=6.47,95%CI[4.56, 8.37], $P<0.000\ 01$,表明参一胶囊联合化疗组患者 CD3⁺T 细胞水平升高效果优于单纯化疗组。

(2)CD4⁺T 细胞水平:共有 7 项^[21, 25, 27, 32, 34, 37-38]

研究报告了实验组和对照组治疗前后的 CD4⁺T 细胞水平,共 723 例患者,其中实验组 361 例,对照组 362 例。由森林图(图 12)可知,异质性检验显示: $I^2=82\%$, $P<0.000\ 01$,表明纳入的研究具有显著的异质性。逐一剔除纳入研究,发现排除张利诚的研究后,异质性降低($I^2=54\%$, $P=0.06$),进一步排除张利诚、潘艳的研究后,所纳入研究的异质性显著降低($I^2=0\%$, $P=0.41$),因此认为这 2 项研究可能是主要异质性来源,排除这 2 项研究后进行效应量分析,森林图显示:实验组纳入 217 例患者,对照组纳入 217 例患者,MD=5.87,95%CI[5.28, 6.46], $P<0.000\ 01$ 。表明参一胶囊联合化疗组患者 CD4⁺T 细胞水平升高效果优于单纯化疗组。逐一剔除其他各项研究,结果无显著性改变,表示

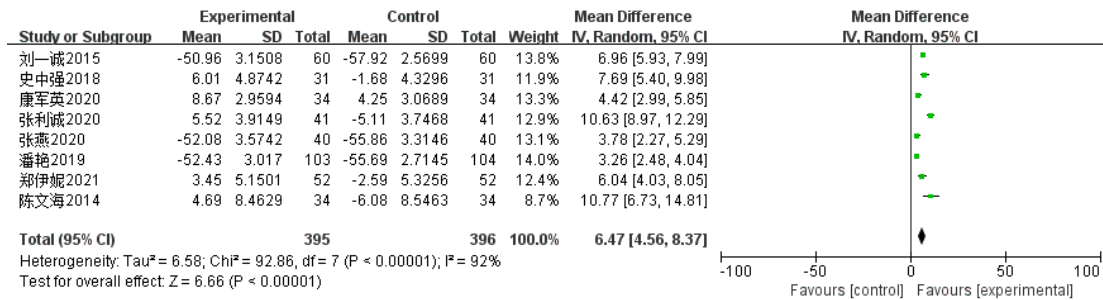


图 11 CD3⁺T 细胞水平森林图

Fig. 11 Forest plot of Meta-analysis in CD3⁺T cells level

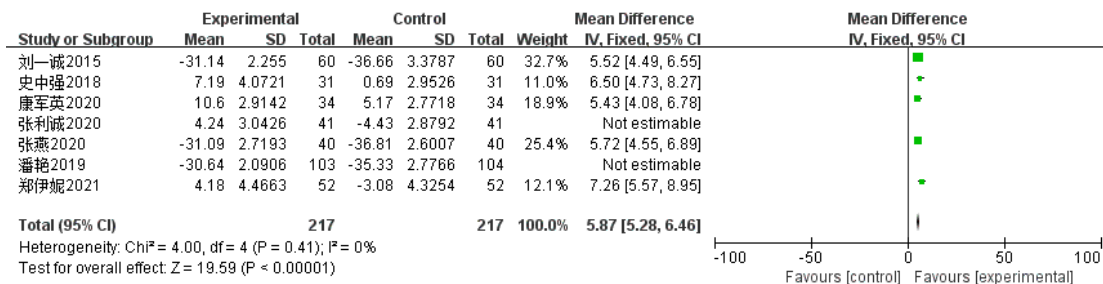


图 12 CD4⁺T 细胞水平森林图

Fig. 12 Forest plot of Meta-analysis in CD4⁺T cells level

CD4⁺T 细胞的 Meta 分析结果具有较好的稳定性。

(3) CD8⁺T 细胞水平: 共有 6 项^[21, 25, 32, 34, 37-38] 研究报告了实验组和对照组治疗前后的 CD8⁺T 细胞水平, 共 641 例患者, 其中实验组 320 例, 对照组 321 例。由森林图(图 13)可知, 异质性检验显示: $I^2 = 97\%$, $P < 0.000 01$, 表明纳入的研究具有显著的异质性, 逐一剔除所纳入研究, 发现异质性和结果均无显著性变化, 说明该结局指标具有较好的稳定性, 故使用随机模型进行效应量分析。结果显示: $MD = 2.25$, $95\%CI(-0.47, 4.97)$, $P = 0.10$, 表明参一胶囊联合化疗组患者 CD8⁺T 细胞水平变化与单纯化疗组相比, 不具有统计学意义。

(4) CD4⁺/CD8⁺ 水平: 共有 6 项^[17, 21, 25, 27, 34, 38] 研究报告了实验组和对照组治疗前后的 CD4⁺/CD8⁺ 水平, 共 464 例患者, 其中实验组 232 例, 对照组 232 例。由森林图(图 14)可知, 异质性检验显示: $I^2 = 92\%$, $P < 0.000 01$, 表明纳入的研究具有显著的异质

性, 通过逐一剔除文献, 发现异质性并无显著变化, 故使用随机模型进行效应量分析。结果显示: $MD = 0.41$, $95\%CI[0.24, 0.57]$, $P < 0.000 01$, 表明参一胶囊联合化疗组患者 CD4⁺/CD8⁺ 水平变化升高效果优于单纯化疗组。

2.5 发表偏倚

在上述结局指标中, 共有 3 个结局指标纳入研究 ≥ 10 项, 分别是: ORR 纳入 19 项研究, DCR 纳入 17 项研究, 生活质量改善情况纳入 11 项研究。3 项结局指标纳入研究的异质性均无统计学意义, 采用固定效应模型合并统计量。采用 Revman 5.3 软件对上述 3 个结局指标生成漏斗图, 如图 15 所示, 3 项结局指标漏斗图均存在一定程度的不对称, 表明可能存在一定的发表偏倚。

3 讨论

3.1 疗效

目前, 化疗仍是癌症的主要治疗方式, 常用方

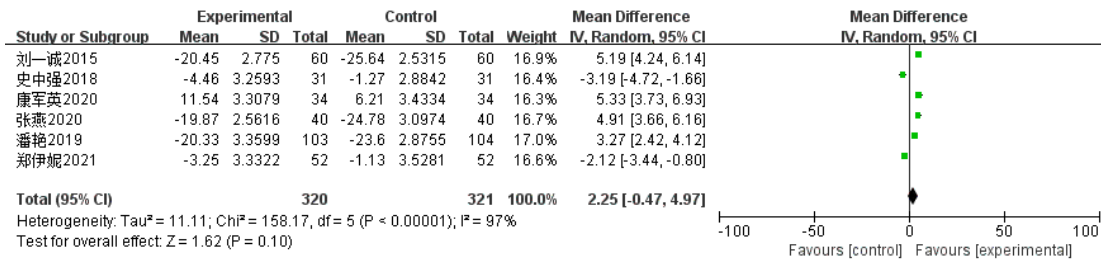


图 13 CD8⁺T 细胞水平森林图

Fig. 13 Forest plot of Meta-analysis in CD8⁺T cells level

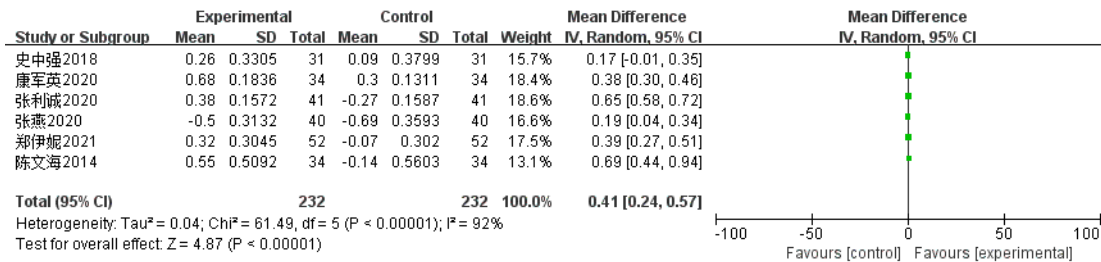


图 14 CD4⁺/CD8⁺水平森林图

Fig. 14 Forest plot of Meta-analysis in CD4⁺/CD8⁺T cells level

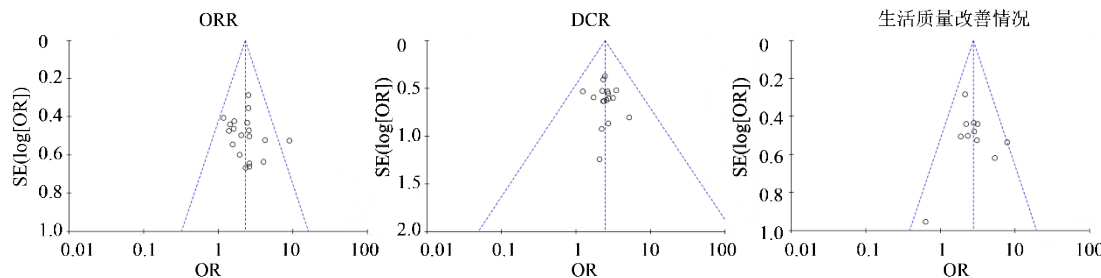


图 15 ORR、DCR、生活质量改善情况漏斗图

Fig. 15 Funnel plots on ORR, DCR, and improvement in quality of life

案为铂类药物联合紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨、环磷酰胺^[39]。Meta分析结果显示,ORR纳入19项研究,参一胶囊联合化疗组的815例患者的ORR显著高于对照组的818例患者[OR=2.28(1.85,2.81)];DCR纳入17项研究,参一胶囊联合化疗组的727例患者的DCR显著高于对照组的730例患者[OR=2.47(1.88,3.25)];VEGF共纳入5项研究,参一胶囊联合化疗组的194例患者的VEGF水平下降显著优于单纯化疗组[MD=-71.02(-77.99,-64.05)];生活质量改善情况共纳入11项研究,参一胶囊联合化疗组的514例患者的KPS提高情况显著优于对照组的525例患者[OR=2.75(2.10,3.61)]。以上结局指标异质性均不具有统计学意义且稳定性较好。根据中医理论,人参可以增强元气,现代药理学研究也表明,人参皂苷Rg₃可以通过多种途径抑制肿瘤,如诱导肿瘤细胞凋亡^[40],抑制肿瘤细胞增殖^[41]和转移^[42],抑制肿瘤血管生成^[43]以及增加化疗敏感性^[44]等。VEGF是一种促血管生长因子,能够促进肿瘤血管内皮增殖、迁移进而诱导肿瘤血管生成,最终导致肿瘤迁移和侵袭,VEGF水平可以反映机体肿瘤进展情况,低VEGF水平往往与较好的预后相关^[45]。本研究结果提示参一胶囊可以提高化疗有效性,控制疾病进展,降低VEGF水平进而抑制肿瘤生长,改善患者生活质量。

3.2 安全性

恶性肿瘤化疗的主要不良反应为胃肠道反应和骨髓抑制,本研究纳入的24篇报道中参一胶囊联合化疗发生的不良反应主要为外周血象异常、胃肠道反应、脱发、肝肾损伤、口腔黏膜炎、手足综合征等。选取报道较多的胃肠道反应、白细胞减少、血小板减少作为结局指标,统计其III、IV度不良反应的发生频率,以此评价参一胶囊的安全性。结果显示,参一胶囊联合化疗与单纯化疗相比,III、IV度胃肠道不良反应无显著变化,III、IV度白细胞减少和血小板减少发生率显著降低。

胃肠道反应是化疗的主要不良反应之一,本研究发现参一胶囊在化疗引起的III、IV度胃肠道不良反应方面无改善,回顾纳入文献,发现有11项研究纳入了胃肠道反应总发生率,故以总胃肠道不良反应发生率为结局指标进行Meta分析。纳入研究对象788例,其中实验组380例,对照组398例。由森林图可知: $P=0.29$, $I^2=16\%$,采用固定效应模型合并效应量,得到OR=0.55[0.39,0.77], $P=0.0005$,即参一胶囊可以显著降低胃肠道不良反应总发生

率,但对III、IV度胃肠道不良反应无显著影响。

化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时,对造血因子以及骨髓微环境造成一定影响,导致骨髓抑制的发生,从而导致化疗剂量降低或停止,甚至治疗中断,最终影响疾病进展,降低患者生存期,使患者生活质量下降^[46]。因此如何减轻化疗药物的骨髓抑制是目前化疗面临的难题之一。本研究发现,参一胶囊可以显著降低化疗引起的III、IV度白细胞降低和血小板降低,这可能与人参皂苷Rg₃能够增加白细胞介素-2水平^[47],调节Ca²⁺水平和p38/PI3K/Akt信号通路进而影响血小板聚集有关^[48]。总之,本研究发现参一胶囊可以在一定程度上减轻化疗的不良反应。

3.3 免疫功能

T淋巴细胞表面标志为CD3,因此CD3⁺T细胞水平一般代表机体总免疫水平;CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞是CD3⁺T细胞的两个主要成分,外周血CD4⁺T细胞水平和CD4⁺/CD8⁺比值水平与机体免疫水平呈正比^[49]。癌症患者体内一般存在一定的免疫抑制,通过测定患者外周血CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞以及CD4⁺/CD8⁺水平,可以评估患者机体免疫水平。Meta分析结果显示,在化疗的基础上使用参一胶囊,可以显著增加CD3⁺、CD4⁺T细胞水平、升高CD4⁺/CD8⁺比例,但对CD8⁺T细胞水平无显著影响。有研究表明,CD8⁺的不同亚型与肿瘤免疫的关系不同,CD8⁺CD28⁺T细胞即细胞毒性T细胞水平的升高代表机体免疫功能增强;CD8⁺CD28⁻T细胞即调节性T细胞水平的升高则标志着肿瘤免疫抑制微环境的形成^[50-51],因此CD8⁺T细胞水平Meta分析结果无统计学意义的原因可能是因为没有区分具体亚型。此外,上述结局指标均有较为显著的异质性,可能是因为肿瘤类型、患者基线特征、化疗方案以及检测方法的不同。未来还需要更多设计严密、纳入详细分型T细胞比例的RCT研究,以探讨T细胞亚群动态变化与患者免疫功能水平以及疗效的关系,以更好指导临床用药。总之,本研究表明,在化疗的基础上,联用参一胶囊可以显著提高癌症患者的免疫功能。

本研究共纳入参一胶囊联合化疗治疗恶性肿瘤的RCT 24篇,包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、胃癌,但仍存在以下不足:(1)大多数研究质量不高,如存在未描述随机及盲法方式,未提及测量偏倚等情况,(2)部分结局指标存在一定的发表偏倚,可能是由于研究纳入人群较少、负面

结果未发表等,导致分析结果可靠性下降;(3)部分纳入研究的肿瘤类型和分期未说明,导致研究的同质性下降;(4)纳入研究不同种类癌症种数量较少,无法进行亚组分析评价参一胶囊在特定类型癌症中的作用;(5)由于参一胶囊在治疗恶性肿瘤时,大多数研究均联合放疗、化疗以及手术等干预措施,无法独立评价参一胶囊的作用。因此需要更多的大样本、多中心、双盲、设计周密的随机对照试验研究参一胶囊在恶性肿瘤患者治疗效果、不良反应以及免疫功能方面发挥的作用。

中西医结合是恶性肿瘤防治的重要方法,中医学强调辩证论治,肿瘤的病机为“毒”“虚”“痰”“瘀”以及“癌毒”,其性沉浮、其性善行、发病猛烈、易伤正气、易与痰瘀凝结,化疗药物则可以抗癌散结,但对人体正气和阴阳平衡具有一定的损害^[52]。近年来,中医药在提高恶性肿瘤患者疗效、减少不良反应方面具有显著作用,其在临床治疗中具有治未病、个体化及整体化治疗的特点。人参具有大补元气、扶正祛邪、回阳救脱之功效,本研究发现人参皂苷Rg₃对恶性肿瘤患者具有增效、减毒、提高免疫之功效。

本研究表明,参一胶囊联合化疗与单纯化疗相比,可在一定程度上增加恶性肿瘤患者的疗效,降低不良反应发生率,提高患者的机体免疫水平。在化疗的基础上增加参一胶囊,可以起到协同增效、减毒的作用,从而增加患者的临床获益。

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, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Heinhuis K M, Ros W, Kok M, et al. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(2): 219-235.
- [3] 赵林林,孔凡铭,杨仕蕊,等. 987例晚期非小细胞肺癌化疗患者的生存分析[J]. *中草药*, 2024, 55(8): 2651-2666.
Zhao L L, Kong F M, Yang S R, et al. Survival analysis of 987 patients with advanced non small cell lung cancer treated with chemotherapy [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024 55(8): 2651-2666.
- [4] 颜培花,严媚,王学梅,等. 黄芪注射液对儿童急性淋巴细胞白血病近期预后的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(2): 141-146.
Yan P H, Yan M, Wang X M, et al. Effect of Huangqi injection on short-term prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2014, 16(2): 141-146.
- [5] Chen M H, May B H, Zhou I W, et al. FOLFOX 4 combined with herbal medicine for advanced colorectal cancer: A systematic review [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(7): 976-991.
- [6] Guo X W, Hu N D, Sun G Z, et al. Shenyi capsule plus chemotherapy versus chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review of overlapping Meta-analyses [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(3): 227-231.
- [7] Wu D L, Zhou R S, Chen H Y, et al. The role of traditional Chinese medicine in the management of cervical cancer [J]. *Am J Chin Med*, 2024, 52(4): 1013-1025.
- [8] Li X, Liu J, Zuo T T, et al. Advances and challenges in ginseng research from 2011 to 2020: The phytochemistry, quality control, metabolism, and biosynthesis [J]. *Nat Prod Rep*, 2022, 39(4): 875-909.
- [9] Liang Y, Zhang T H, Jing S Y, et al. 20(S)-ginsenoside Rg₃ inhibits lung cancer cell proliferation by targeting EGFR-mediated ras/raf/MEK/ERK pathway [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(3): 753-765.
- [10] Liu W, Zhang S X, Ai B, et al. Ginsenoside Rg₃ promotes cell growth through activation of mTORC1 [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 730309.
- [11] 赵涵,邹珏瑶,何勇,等. 人参皂苷Rg₃激活MAPK/ERK信号通路促进T细胞功能的抗肿瘤机制[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(08):1430-1437.
Zhao H, Zou J Y, He Y, et al. The antitumor mechanism of ginsenoside Rg₃ activating MAPK/ERK pathway to promote T cell function [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2023, 39(08):1430-1437.
- [12] Wang W, Kong M, Shen F, et al. Ginsenoside Rg₃ targets glycosylation of PD-L1 to enhance anti-tumor immunity in non-small cell lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1434078.
- [13] Pan L L, Zhang T T, Cao H F, et al. Ginsenoside Rg₃ for chemotherapy-induced myelosuppression: A Meta-analysis and systematic review [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 649.
- [14] 赵林林,王艳亭,孔凡铭,等. 7种常用口服中成药辅助治疗晚期非小细胞肺癌患者的回顾性研究[J]. *中草药*, 2022, 53(16): 5119-5127.
Zhao L L, Wang Y T, Kong F M, et al. A retrospective study of seven commonly used oral Chinese patent medicines in adjuvant treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chin Tradit*

- Herb Drugs, 2022, 53(16): 5119-5127.
- [15] 朱鸣, 高山. 人参皂苷 Rg₃ 辅助治疗结肠癌临床研究 [J]. 新中医, 2021, 53(19): 156-159.
Zhu M, Gao S. Clinical study on ginsenoside Rg₃ in adjuvant therapy of colon cancer [J]. J New Chin Med, 2021, 53(19): 156-159.
- [16] 张绪良, 王旭东, 唐东昕. 参一胶囊联合多西紫杉醇+顺铂治疗晚期乳腺癌患者的临床疗效观察及对患者生活质量的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(11): 97-99.
Zhang X L, Wang X D, Tang D X. Clinical effect and life quality study of Shenyi capsule combined with docetaxel and cisplatin in treatment of advanced breast cancer [J]. Chin J Biochem Pharm, 2015, 35(11): 97-99.
- [17] 陈文海, 田逸, 师彦敏, 等. 中西医结合治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(8): 880-881.
Chen W H, Tian Y, Shi Y M, et al. Observation on therapeutic effect of integrated traditional Chinese and western medicine on advanced non-small cell lung cancer [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2014, 23(8): 880-881.
- [18] 纪雪华, 张彦. 参一胶囊联合化疗治疗晚期大肠癌对化疗疗效的影响 [J]. 医学信息(上旬刊), 2011, 24(8): 4983-4984.
Ji X H, Zhang Y. Affect of shenyijiaonang for later period colorectal cancer chemotherapy [J]. Med Inf, 2011, 24(8): 4983-4984.
- [19] 杜岭先. 参一胶囊辅助治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(34): 7.
Du L X. Clinical observation of Shenyi Capsule in adjuvant treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2014, 33(34): 7.
- [20] 景元明, 叶民峰, 徐关根, 等. 参一胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. 浙江临床医学, 2010, 12(9): 940-941.
Jing Y M, Ye M F, Xu G G, et al. Clinic study on the effect of combination of FOLFOX4 regimen and ginsenoside Rg₃ capsules of treating advanced gastric carcinoma [J]. Zhejiang Clin Med J, 2010, 12(9): 940-941.
- [21] 康军英, 李复红, 韩蓓. 参一胶囊联合羟基喜树碱和顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(1): 133-137.
Kang J Y, Li F H, Han Bei. Department of Respiration, Weinan Central Hospital. Clinical study on Shenyi Capsules combined with hydroxycamptothecin and cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Drugs Clin, 2020, 35(1): 133-137.
- [22] 祁从伟, 张海婷. 中药血管抑制剂人参皂苷 Rg₃ 联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(11): 121-122.
Qi C W, Zhang H T. Ginsenoside Rg₃ combined GP regimen in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. J Clin Med Pract, 2011, 15(11): 121-122.
- [23] 焦东晓, 孟玉新, 乔敏, 等. 人参皂苷 Rg₃ 联合新辅助化疗对晚期乳腺癌患者的疗效及 VEGF 水平的影响 [J]. 实用临床医学, 2017, 18(9): 27-29.
Jiao D X, Meng Y X, Qiao M, et al. Effects of ginsenoside Rg₃ combined with neoadjuvant chemotherapy on advanced breast cancer and VEGF level [J]. Pract Clin Med, 2017, 18(9): 27-29.
- [24] 李春艳, 李庆云, 徐静. 参一胶囊联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(9): 1125-1127.
Li C Y, Li Q Y, Xu J. Clinical study of GP regimen plus gensing Rg₃ in treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res Prev Treat, 2012, 39(9): 1125-1127.
- [25] 郑伊妮, 王兴, 徐丹. 人参皂苷 Rg₃ 联合 XELOX 方案对晚期胃癌患者生存期的影响 [J]. 健康研究, 2021, 41(3): 335-339.
Zheng Y N, Wang X, Xu D. Effects of ginsenoside Rg₃ combined with XELOX regimen on survival of patients with advanced gastric cancer [J]. Health Res, 2021, 41(3): 335-339.
- [26] 张英, 王学谦, 刘浩, 等. 参一胶囊联合化疗改善晚期非小细胞肺癌患者预后的多中心大样本随机临床研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(4): 295-299.
Zhang Y, Wang X Q, Liu H, et al. A multicenter, large-sample, randomized clinical trial on improving the Median survival time of advanced non-small cell lung cancer by combination of Ginseng Rg₃ and chemotherapy [J]. Chin J Oncol, 2018, 40(4): 295-299.
- [27] 张利诚, 黄良龙, 黄宽. 参一胶囊联合化疗对中晚期非小细胞肺癌患者近期疗效及血清 NKG2D、IFN- γ 、IL-2 水平和 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(11): 2296-2299.
Zhang L C, Huang L L, Huang K. Short-term effect of Shenyi Capsule combined with chemotherapy on patients with advanced non-small cell lung cancer and its influence on serum NKG2D, IFN- γ , IL-2 levels and T lymphocyte subsets [J]. Chin J Gerontol, 2020, 40(11): 2296-2299.
- [28] 王国华, 刘凤玲, 张振山, 等. 参一胶囊联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察与血清 MMP-9 及 TIMP-1 变化 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(6): 896-901.

- Wang G H, Liu F L, Zhang Z S, et al. The study of serum matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor and the efficacy of She-nyi capsule combined with chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC [J]. *J Mod Oncol*, 2017, 25(6): 896-901.
- [29] 沈堃, 周玮, 叶正龙. 参一胶囊联合化疗方案治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(23): 123-124, 127.
- Shen K, Zhou W, Ye Z L. Effect observation of Shenyi Capsule combined with chemotherapy on treating senile patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Med Pract*, 2018, 22(23): 123-124, 127.
- [30] 李明晶, 景年财, 陈卓, 等. 参一胶囊联合 EP 方案治疗广泛期小细胞肺癌的临床评价 [J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(10): 2184-2186.
- Li M J, Jing N C, Chen Z, et al. Clinical evaluation of Shenyi Capsule combined with EP regimen in the treatment of extensive small cell lung cancer [J]. *Mod Diagn Treat*, 2014, 25(10): 2184-2186.
- [31] 李宇. 参一胶囊配合 EP 方案治疗小细胞肺癌疗效观察 [J]. *长春中医药大学学报*, 2009, 25(6): 873.
- Li Y. Observation on the therapeutic effect of Shenyi Capsule combined with EP regimen on small cell lung cancer [J]. *J Changchun Univ Tradit Chin Med*, 2009, 25(6): 873.
- [32] 刘一诚, 戴彭辰, 何成诗, 等. 参一胶囊对晚期 NSCLC 维持治疗的临床研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(9): 1715-1717, 1710.
- Liu Y C, Dai P C, He C S, et al. Clinical research of ginsenoside Rg₃ in the maintenance treatment of advanced NSCLC [J]. *Prog Mod Biomed*, 2016, 16(9): 1715-1717, 1710.
- [33] 乔林邦. 人参皂苷 Rg₃ 联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌疗效观察 [J]. *郑州大学学报 (医学版)*, 2009, 44(4): 844-846.
- Qiao L B. Effect observation of ginsenoside Rg₃ combined with XELOX regimen in patients with advanced carcinoma of stomach [J]. *J Zhengzhou Univ Med Sci*, 2009, 44(4): 844-846.
- [34] 史中强. 人参皂苷 Rg₃ 胶囊对非小细胞肺癌患者血清 TGF-β1、VEGF 及免疫功能的影响 [J]. *黑龙江医药科学*, 2018, 41(6): 186-187, 189.
- Shi Z Q. Effects of ginsenoside Rg₃ capsule on serum TGF-β1, VEGF and immune function in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Heilongjiang Med Pharm*, 2018, 41(6): 186-187, 189.
- [32] 宋春燕, 王翠英. 参一胶囊联合替吉奥胶囊治疗老年晚期胃癌 26 例 [J]. *河南中医*, 2013, 33(8): 1341-1342.
- Song C Y, Wang C Y. Treatment of 26 cases of advanced gastric cancer in the elderly with Shenyi Capsule combined with S-1 capsule [J]. *Henan Tradit Chin Med*, 2013, 33(8): 1341-1342.
- [36] 梁俊燕, 韩秀文. 人参皂苷 Rg₃ 配合化疗对中老年非小细胞肺癌患者血清中 TGF-α、TGF-β1 和 VEGF 的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(9): 1675-1678.
- Liang J Y, Han X W. Effect of ginsenoside Rg₃ combined with chemotherapy on serum VEGF, TGF-β1 and TGF-α in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Pulm Med*, 2016, 21(9): 1675-1678.
- [37] 潘艳, 孙美丽, 刘庠生. 参一胶囊对晚期非小细胞肺癌患者化疗效果的影响 [J]. *医学临床研究*, 2019, 36(10): 2043-2044.
- Pan Y, Sun M L, Liu X S. Effect of shenyi capsule on chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Res*, 2019, 36(10): 2043-2044.
- [38] 张燕, 廖大忠, 刘成凤, 等. 基于吉西他滨联合顺铂化疗方案分析参一胶囊对晚期非小细胞肺癌患者的疗效 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(11): 1649-1653.
- Zhang Y, Liao D Z, Liu C F, et al. Analysis of the effects of Shenyi Capsule on patients with advanced non-small cell lung cancer based on gemcitabine combined with cisplatin chemotherapy [J]. *J Basic Chin Med*, 2020, 26(11): 1649-1653.
- [39] Xian C H, Chen H L, Xiong F, et al. Platinum-based chemotherapy *via* nanocarriers and co-delivery of multiple drugs [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(18): 6023-6036.
- [40] Wang J H, Nao J F, Zhang M, et al. 20(s)-ginsenoside Rg₃ promotes apoptosis in human ovarian cancer HO-8910 cells through PI3K/Akt and XIAP pathways [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(12): 11985-11994.
- [41] Joo E J, Chun J, Ha Y W, et al. Novel roles of ginsenoside Rg₃ in apoptosis through downregulation of epidermal growth factor receptor [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 233: 25-34.
- [42] Kim Y J, Choi W I, Jeon B N, et al. Stereospecific effects of ginsenoside 20-Rg₃ inhibits TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transition and suppresses lung cancer migration, invasion and anoikis resistance [J]. *Toxicology*, 2014, 322: 23-33.
- [43] Kim J W, Jung S Y, Kwon Y H, et al. Ginsenoside Rg₃ attenuates tumor angiogenesis *via* inhibiting bioactivities of endothelial progenitor cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(7): 504-515.
- [41] Chang L, Huo B J, Lv Y L, et al. Ginsenoside Rg₃ enhances the inhibitory effects of chemotherapy on esophageal squamous cell carcinoma in mice [J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(6): 1043-1046.
- [42] Chen S C, Li M H, Weng T, et al. Recent progress of

- biosensors for the detection of lung cancer markers [J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(25): 5715-5747.
- [46] Bosly A, Bron D, van Hoof A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP [J]. *Ann Hematol*, 2008, 87(4): 277-283.
- [47] Sun M Y, Ye Y, Xiao L, et al. Anticancer effects of ginsenoside Rg₃ (review) [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(3): 507-518.
- [48] Jeong D, Irfan M, Kim S D, et al. Ginsenoside Rg₃-enriched red ginseng extract inhibits platelet activation and *in vivo* Thrombus formation [J]. *J Ginseng Res*, 2017, 41(4): 548-555.
- [49] Yang J, Xu J N, Ying Y, et al. Predictive and prognostic value of circulating blood lymphocyte subsets in metastatic breast cancer [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(2): 492-500.
- [50] 陈耀平, 屈蕾, 陈静, 等. 胃癌患者外周血 CD8⁺CD28⁺与 CD8⁺CD57⁺T 细胞亚群的变化及临床意义 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2017, 39(9): 1003-1005, 1011.
Chen Y P, Qu L, Chen J, et al. The changes and clinical significance of peripheral blood CD8⁺CD28⁺ and CD8⁺CD57⁺T cell subgroup in gastric cancer patients [J]. *J Ningxia Med Univ*, 2017, 39(9): 1003-1005, 1011.
- [51] Ceeraz S, Thompson C R, Beatson R, et al. Harnessing CD8⁺CD28⁻ regulatory T cells as a tool to treat autoimmune disease [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2973.
- [52] 薛娜, 许炜茹, 张怡, 等. 肿瘤中西医结合整体辨治法初探和临床应用体会 [J]. *环球中医药*, 2024, 17(7): 1324-1327.
Xue N, Xu W R, Zhang Y, et al. Preliminary study and clinical application of integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of tumors [J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2024, 17(7): 1324-1327.

[责任编辑 齐静雯]