

## • 循证医学与临床用药 •

## 贞芪扶正制剂联合含铂化疗对肺癌患者免疫功能影响的 Meta 分析

徐泳<sup>1</sup>, 武琦<sup>2</sup>, 韩迪<sup>1</sup>, 彭文潘<sup>1</sup>, 冯凡超<sup>1</sup>, 王志超<sup>1</sup>, 顾诚<sup>1</sup>, 周贤梅<sup>1\*</sup>

1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029

2. 徐州医科大学生理学教研室, 江苏 徐州 221009

**摘要:** **目的** 系统评价贞芪扶正制剂联合含铂化疗对肺癌患者免疫功能的影响, 为临床用药提供循证医学依据。 **方法** 计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、中国知网 (CNKI)、维普中文科技期刊 (VIP)、万方数字化期刊 (Wangfang Data)、中国生物医学文献 (CBM) 等数据库, 检索时限从各数据库建库时间至 2020 年 5 月, 搜索贞芪扶正联合含铂化疗对比单纯含铂化疗药治疗肺癌的临床随机对照试验 (RCT)。对纳入研究质量评价后, 提取数据并运用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。 **结果** 共纳入 10 个 RCT, 总样本数为 844 例, 试验组使用贞芪扶正联合含铂化疗 428 例, 对照组单纯含铂化疗 416 例。分析结果显示, 与单纯含铂化疗相比, 贞芪扶正制剂联合含铂化疗治疗肺癌可以改善肿瘤客观缓解率 [RR=0.65, 95%CI (0.53, 0.78),  $P<0.01$ ]; 增强机体 CD3<sup>+</sup>水平 [MD=4.78, 95%CI (2.29, 7.27),  $P<0.01$ ]、CD4<sup>+</sup>水平 [MD=5.15, 95%CI(3.10, 7.20),  $P<0.01$ ]、CD8<sup>+</sup>水平 [MD=3.42, 95%CI (1.28, 5.55),  $P<0.05$ ]、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平 [MD=0.23, 95%CI (0.12, 0.35),  $P<0.01$ ]、Th1/Th2 水平 [MD=2.69, 95%CI (2.24, 3.13),  $P<0.01$ ]、Th17/Treg 水平 [MD=0.30, 95%CI (0.21, 0.39),  $P<0.01$ ]; 提高机体 NK 细胞百分比 [MD=3.37, 95%CI (1.49, 5.25),  $P<0.01$ ]。 **结论** 在常规含铂化疗的基础上加用贞芪扶正制剂可以提高肺癌患者化疗的近期疗效, 增强机体免疫功能。由于纳入研究质量有限, 仍需更多高质量的 RCT 来予以验证。

关键词: 贞芪扶正; 肺癌; 免疫功能; Meta 分析; 临床随机对照试验

中图分类号: R28; R734 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)20-5270-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.20.020

## Meta-analysis of effect of Zhenqi Fuzheng preparation combined with platinum-based chemotherapy on immune function in patients with lung cancer

XU Yong<sup>1</sup>, WU Qi<sup>2</sup>, HAN Di<sup>1</sup>, PENG Wen-pan<sup>1</sup>, FENG Fan-chao<sup>1</sup>, WANG Zhi-chao<sup>1</sup>, GU Cheng<sup>1</sup>, ZHOU Xian-mei<sup>1</sup>

1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2. Department of Physiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221009, China

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the effect of Zhenqi Fuzheng preparation combined with platinum-based chemotherapy on immune function of lung cancer patients, and provide evidence-based medical basis for clinical medication. **Methods** The randomized controlled trials (RCT) about Zhenqi Fuzheng preparation combined with platinum-based chemotherapeutic drugs versus platinum-based chemotherapeutic drugs in the treatment of lung cancer in PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CNKI, VIP, CBM and WanFang Database were collected from the time of establishing database to May, 2020. After evaluating the quality of the included studies, data were extracted and the Meta-analysis was performed using RevMan5.3. **Results** Ten RCTs with 844 patients and 428 cases in the treatment group and 416 cases in the control group were enrolled. The treatment group was given Zhenqi Fuzheng preparation combined with platinum-based chemotherapy while the control group was only given platinum-based chemotherapy. The Meta-analysis showed that compared with chemotherapy treatment alone, Zhenqi Fuzheng preparation combined with platinum-based chemotherapy to treat lung cancer can improve the objective tumor response rate [RR=0.65, 95% CI (0.53, 0.78),  $P<0.01$ ], enhance

收稿日期: 2020-06-23

基金项目: 江苏高校优势学科建设工程 (中西医结合)

作者简介: 徐泳, 男, 博士研究生, 主要从事中西医结合呼吸系统疾病研究。E-mail: njzyxyxuyong@163.com

\*通信作者 周贤梅, 女, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事中西医结合呼吸系统疾病研究。E-mail: zhouxianmeijs@aliyun.com

the body CD3<sup>+</sup> level [MD=4.78, 95% CI (2.29, 7.27),  $P < 0.01$ ]; CD4<sup>+</sup> level [MD=5.15, 95% CI (3.10, 7.20),  $P < 0.01$ ]; CD8<sup>+</sup> level [MD=3.42, 95% CI (1.28, 5.55),  $P < 0.05$ ]; CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> level [MD=0.23, 95% CI (0.12, 0.35),  $P < 0.01$ ], Th1/Th2 level [MD=2.69, 95% CI (2.24, 3.13),  $P < 0.01$ ], Th17/Treg level [MD=0.30, 95% CI (0.21, 0.39),  $P < 0.01$ ], as well as increase the percentage of NK cells in the body [MD=3.37, 95% CI (1.49, 5.25),  $P < 0.01$ ]. **Conclusion** On the basis of conventional platinum-based chemotherapy, Zhenqi Fuzheng preparation can be applied to improve the short-term efficacy of chemotherapy in lung cancer patients and enhance their immune function. Due to the limited quality of the included studies, more high-quality RCTs are still needed for verification.

**Key words:** Zhenqi Fuzheng; lung cancer; immune function; Meta-analysis; RCT

肺癌是目前全球范围内治疗形势最为严峻的恶性肿瘤,发病率和死亡率均占据首位<sup>[1]</sup>。手术、放疗、化疗、靶向治疗是目前肺癌 4 大基本治疗手段。以铂类药物为基础的联合化疗是肺癌标准一线治疗方案,得到国内外权威指南推荐<sup>[2]</sup>。虽然化疗有助于缩小肿瘤体积,但副作用较大,其中患者免疫功能下降最为常见<sup>[3]</sup>。故寻找一种增强化疗疗效同时能提高机体免疫功能的药物,是肺癌临床治疗的又一关注热点。

近年来研究发现,联合中药治疗肺癌,在一定程度上能够减轻化疗的副作用,调整机体免疫功能,减少肿瘤复发、转移,从而延长患者的生命周期<sup>[4-6]</sup>。贞芪扶正(胶囊、颗粒、注射液)是一种中药复方制剂,由黄芪与女贞子组成<sup>[7]</sup>。据药理研究表明,二者联用可以升高血细胞从而保护骨髓、提高机体免疫功能、保护和促进肾上腺皮质功能。

多项临床随机对照试验(RCT)对贞芪扶正联合含铂化疗增强肺癌患者机体免疫功能进行了研究,但至今尚未有相关系统评价。因此,本研究收集贞芪扶正联合含铂化疗治疗肺癌的 RCT,对患者的肿瘤客观缓解率及免疫功能指标进行 Meta 分析,以期临床合理用药提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

计算机检索 CNKI、VIP、Wangfang Data、CBM、PubMed、EMBase、Cochrane Library 等 7 个数据库,检索从建库至 2020 年 5 月所有相关文献。采用主题词与自由词相结合的检索方法,英文检索词为“Lung cancer”“Lung tumor”“Lung neoplasms”“Chemotherapy”“Zhenqi Fuzheng”“Zhenqi Fuzheng granules”“Zhenqi Fuzheng capsule”“Zhenqi Fuzheng injection”等;中文检索词为“肺癌”“肺肿瘤”“化疗”“贞芪扶正”“贞芪扶正颗粒”“贞芪扶正胶囊”“贞芪扶正注射液”等。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①研究类型: 相关文献需为 RCT;

②语种: 中文或英文; ③研究对象: 经病理学证实为肺癌的患者,临床 TNM 分期处于 I~IV 期。④干预措施: 试验组患者使用贞芪扶正联合含铂一线化疗方案,对照组患者仅单用含铂一线化疗方案。

**1.2.2 结局指标** ①肿瘤客观缓解率(ORR), ORR=(完全缓解 CR+部分缓解 PR)/总例数×100%; ②CD3<sup>+</sup>水平; ③CD4<sup>+</sup>水平; ④CD8<sup>+</sup>水平; ⑤CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平; ⑥Th1/Th2 水平; ⑦Th17/Treg 水平; ⑧自然杀伤(NK)细胞百分比。

**1.2.3 排除标准** ①综述、回顾性分析等非 RCT; ②动物实验或基础研究; ③无法提取数据或重复发表的论文; ④设计不严谨,患者基线资料不一致; ⑤试验组未使用贞芪扶正联合含铂一线化疗方案,对照组未使用含铂一线化疗方案的研究。

### 1.3 数据提取

文献整理汇总后由 2 名研究员独立提取资料并交叉复核。提取资料包括文献题目、第一作者、发表时间、样本量、干预措施、结局指标等。

### 1.4 方法质量评价

按照 Cochrane 推荐的偏倚风险评估方法,对随机方法、隐藏分组、医患实施盲法、研究结果实施盲法、不完整结果数据、选择性报告结果、其他偏倚等 7 个关于方法学质量的项目进行评价,明确文献偏倚情况与结果可靠性。

### 1.5 统计方法

使用 RevMan5.3 软件对数据进行统计分析,二分类变量使用相对危险度(RR),连续变量使用平均差值(MD)。合并数据若无明显异质性( $P > 0.10$ ,  $I^2 < 50%$ ),采用固定效应模型;反之则采用随机效应模型进行分析。运用漏斗图判断发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索与筛选

共检索出 78 篇文献,通过排除重复文献及阅读标题、摘要、全文,再结合纳入与排除标准,最终纳入 10 篇 RCT,包含 844 例患者。流程见图 1。

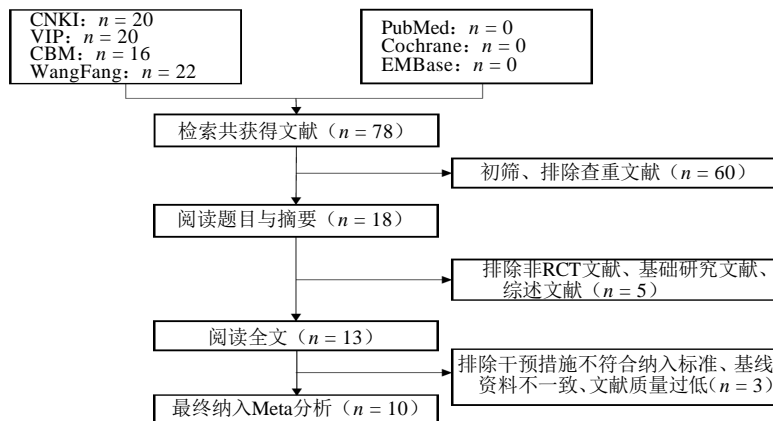


图 1 文献检索与筛选流程图

Fig. 1 Literature retrieval and screening process

2.2 纳入研究一般特征

所有纳入文献中, 6 篇<sup>[8-13]</sup>采用吉西他滨+顺铂化疗方案, 3 篇<sup>[14-16]</sup>采用长春瑞滨+顺铂化疗方案,

1 篇<sup>[17]</sup>采用依托泊苷+顺铂化疗方案; 其中 4 篇<sup>[10,12,15-16]</sup>未说明 KPS 评分或 PS 评分, 2 篇<sup>[12-13]</sup>未涉及到肿瘤分期, 6 篇 KPS 评分 ≥ 60 分。见表 1。

表 1 纳入研究一般特征

Table 1 General characteristics of included studies

纳入文献	样本量 (T/C)	Kmosky 评分	分期	干预措施		结局指标
				T	C	
柏松 2020 <sup>[10]</sup>	41/41	NR	III-IV	贞芪扶正颗粒+GP	GP	①⑥⑦
江奋霞 2019 <sup>[8]</sup>	42/42	KPS > 60	III-IV	贞芪扶正胶囊+GP	GP	①②③⑤⑧
李永杰 2019 <sup>[12]</sup>	64/64	NR	NR	贞芪扶正颗粒+GP	GP	⑥⑦
杨蕴 2019 <sup>[11]</sup>	60/60	KPS > 70	III-IV	贞芪扶正颗粒+GP	GP	①③④⑤⑧
郭金仓 2018 <sup>[15]</sup>	50/50	NR	III-IV	贞芪扶正颗粒+NP	NP	⑥⑦
蔡振颖 2017 <sup>[16]</sup>	60/60	NR	III-IV	贞芪扶正颗粒+NP	NP	⑥⑦
武四超 2016 <sup>[13]</sup>	32/32	KPS ≥ 60	NR	贞芪扶正注射液+GP	GP	①②③④⑤
王东建 2013 <sup>[17]</sup>	12/12	KPS ≥ 60	III-IV	贞芪扶正颗粒+EP	EP	①②③④⑤
周涛 2005 <sup>[14]</sup>	35/35	KPS ≥ 60	IIIb-III	贞芪扶正胶囊+NP	NP	①⑤⑧
孔颖泽 2005 <sup>[9]</sup>	20/32	KPS ≥ 60	III-IV	贞芪扶正胶囊+GP	GP	①②③④⑤

(1) T: 试验组, C: 对照组, GP: 吉西他滨+顺铂, NP: 长春瑞滨+顺铂, EP: 依托泊苷+顺铂, NR: 未提及; (2) 结局指标: ①ORR②CD3+③CD4+④CD8+⑤CD4+/CD8+⑥Th1/Th2⑦Th17/Treg⑧NK

(1) T: treatment group, C: control group, GP: gemcitabine + cis-platinum, NP: navelbine+ cis-platinum, EP: etoposide + cis-platinu, NR: not referenced;

(2) outcome index: ①ORR②CD3+③CD4+④CD8+⑤CD4+/CD8+⑥Th1/Th2⑦Th17/Treg⑧NK

2.3 纳入研究质量评价

10 项纳入研究均在国内进行, 4 项研究使用随机数字表法, 1 项研究使用信封法, 评为“低风险”; 2 项研究提及随机字样, 但未涉及具体随机方法, 评为“不清楚”; 3 项研究未提及随机方法, 评为“高风险”; 10 项研究无法判断是否使用分配隐藏, 评为“不清楚”; 10 项研究均未提及使用盲法, 评为“高风险”; 10 项研究均未提到脱落受试者, 不完整结果数据评为“低风险”; 10 项研究无法判断是否

存在其他偏倚, 评为“不清楚”。见图 2。

2.4 Meta 分析

2.4.1 ORR 7 篇研究<sup>[8-11,13-14,17]</sup>分析了试验组与对照组的肿瘤客观缓解率, 共 496 例患者, 其中试验组 254 例, 对照组 242 例, 异质性结果显示  $P=0.18$ ,  $I^2=33%$ , 故采用固定效应模型。图 3 显示, 与对照组相比, 试验组能够提高近期疗效 [RR=0.65, 95%CI (0.53, 0.78),  $P<0.01$ ]。根据不同的用药疗程和化疗方案对 ORR 进行亚组分析, 结果显示 P

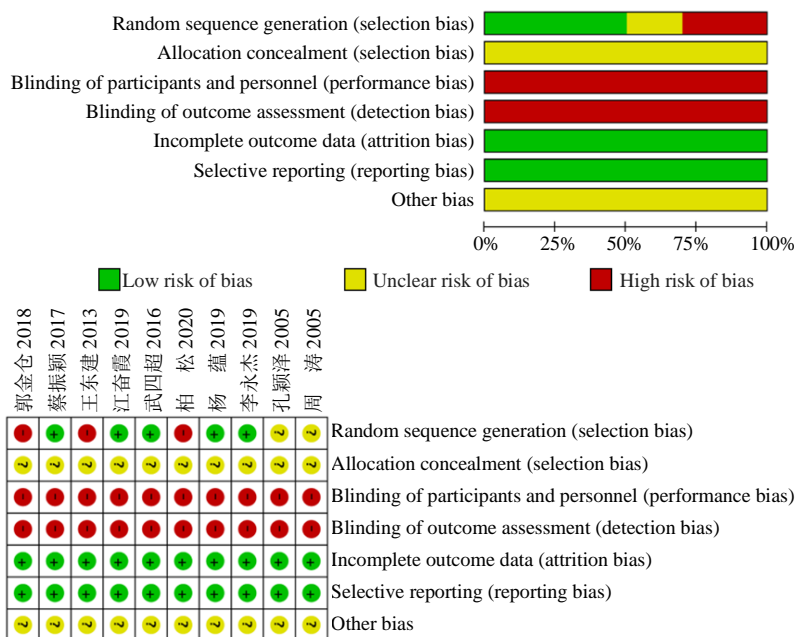


图 2 纳入研究偏倚风险

Fig. 2 Risk of bias in included studies

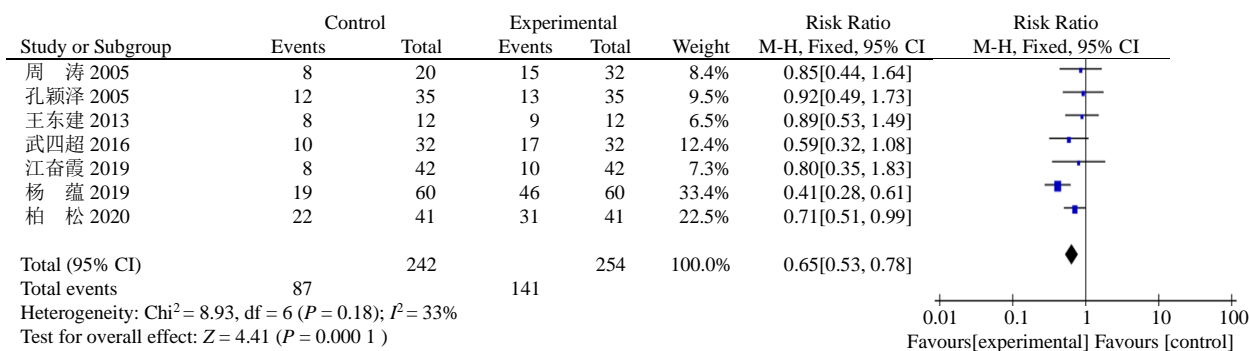


图 3 纳入研究近期疗效 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of short-term efficacy in included studies

分别为 0.56 和 0.09，无统计学意义。见图 4。

**2.4.2 CD3<sup>+</sup>水平** 4 篇研究<sup>[8-9,13,17]</sup>分析了试验组与对照组的 CD3<sup>+</sup>水平，共 226 例患者，其中试验组 118 例，对照组 106 例，异质性结果显示  $P=0.09$ ， $I^2=54%$ ，采用随机效应模型。图 5 显示，与对照组相比，试验组能够增强机体 CD3<sup>+</sup>水平 [MD=4.78, 95%CI (2.29, 7.27),  $P<0.01$ ]。

**2.4.3 CD4<sup>+</sup>水平** 5 篇研究<sup>[8-9,11,13,17]</sup>分析了试验组与对照组的 CD4<sup>+</sup>水平，共 344 例患者，其中试验组 178 例，对照组 166 例，异质性结果显示  $P=0.002$ ， $I^2=77%$ ，采用随机效应模型。图 6 显示，与对照组相比，试验组能够增强机体 CD4<sup>+</sup>水平 [MD=5.15, 95%CI (3.10, 7.20),  $P<0.01$ ]。

**2.4.4 CD8<sup>+</sup>水平** 4 篇研究<sup>[9,11,13,17]</sup>分析了试验组与对照组的 CD8<sup>+</sup>水平，共 260 例患者，其中试验组 136 例，对照组 124 例，异质性结果显示  $P=0.002$ ， $I^2=79%$ ，采用随机效应模型。图 7 显示，与对照组相比，试验组能够增强机体 CD8<sup>+</sup>水平 [MD=3.42, 95%CI (1.28, 5.55),  $P<0.05$ ]。

**2.4.5 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平** 6 篇研究<sup>[8-9,11,13-14,17]</sup>分析了试验组与对照组的 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平，共 414 例患者，其中试验组 213 例，对照组 201 例，异质性结果显示  $P=0.03$ ， $I^2=59%$ ，采用随机效应模型。图 8 显示，与对照组相比，试验组能够增强机体 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平 [MD=0.23, 95%CI (0.12, 0.35),  $P<0.01$ ]。

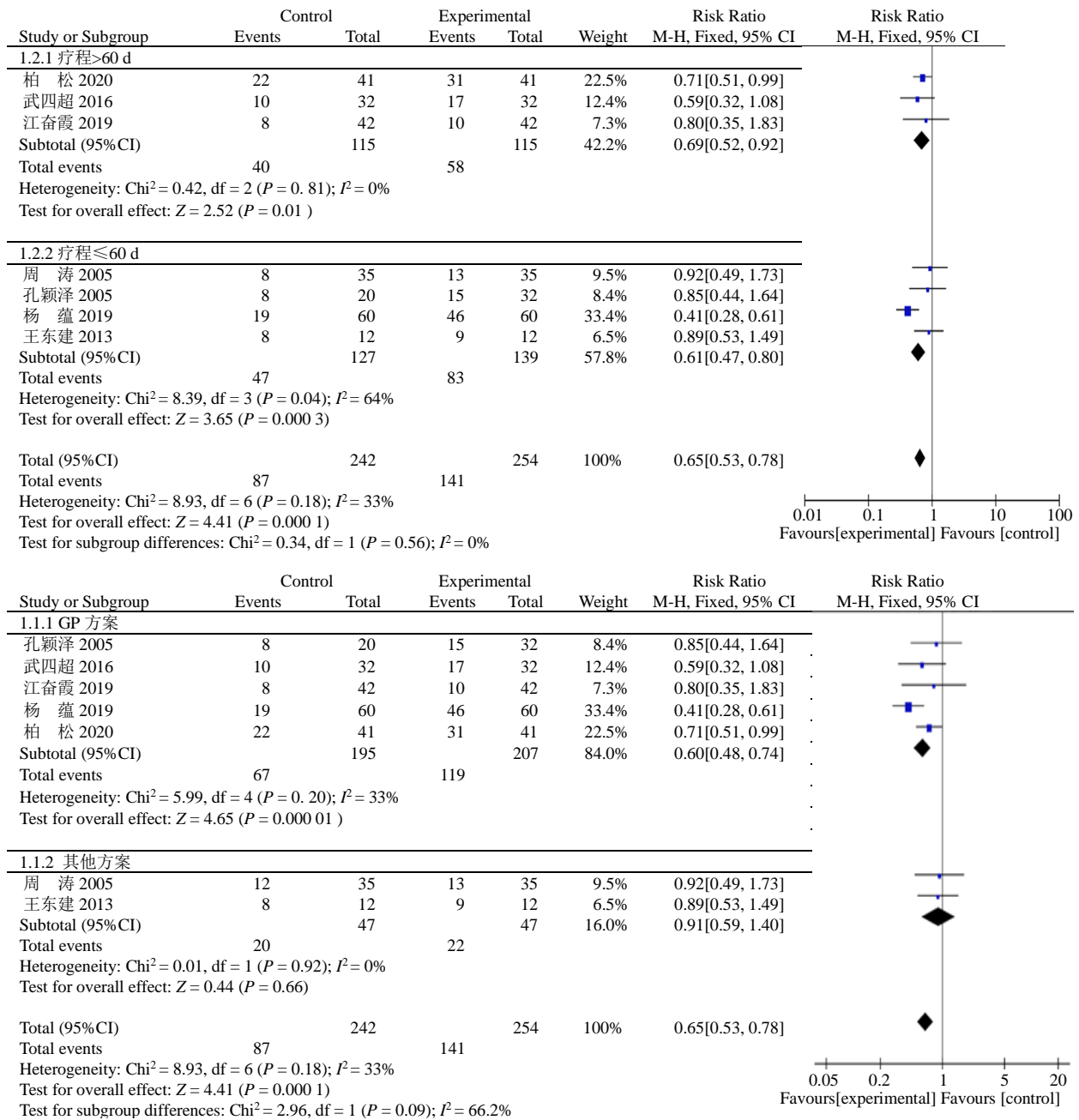


图 4 纳入研究近期疗效亚组分析

Fig. 4 Subgroup analysis of short-term efficacy in included studies

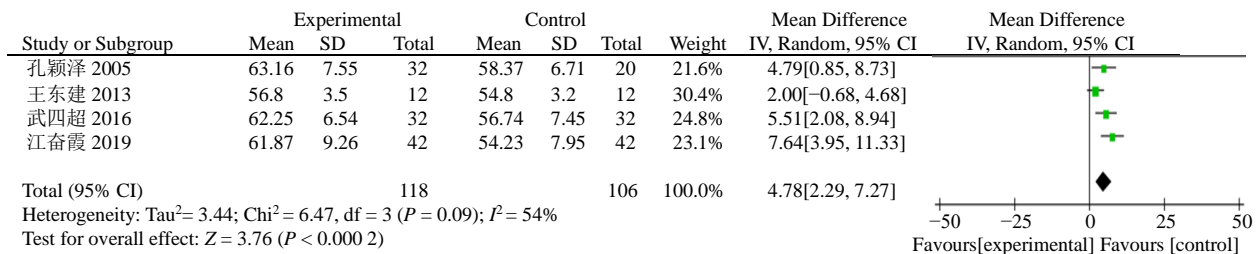


图 5 纳入研究 CD3<sup>+</sup>水平 Meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of CD3<sup>+</sup> levels in included studies

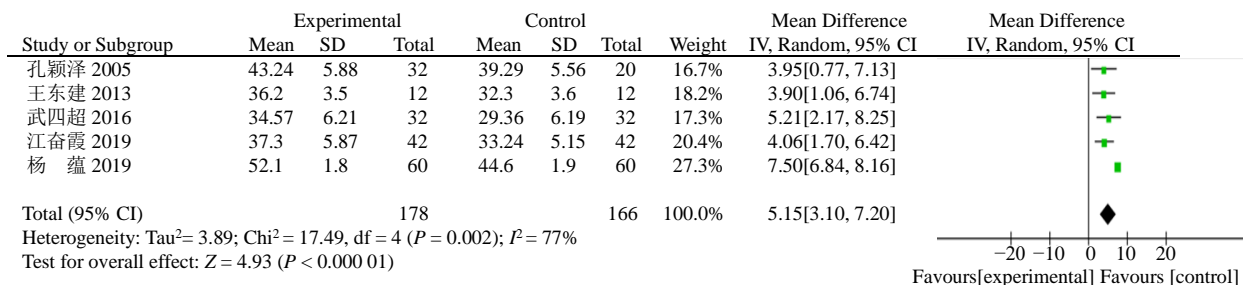


图 6 纳入研究 CD4<sup>+</sup>水平 Meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis of CD4<sup>+</sup> levels in included studies

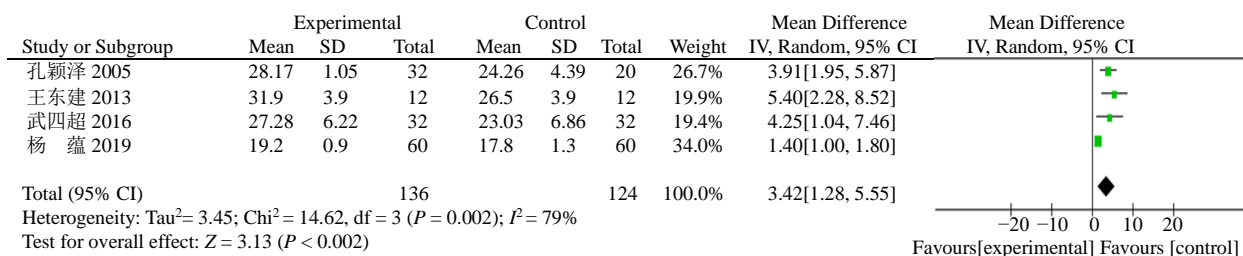


图 7 纳入研究 CD8<sup>+</sup>水平 Meta 分析

Fig. 7 Meta-analysis of CD8<sup>+</sup> levels in included studies

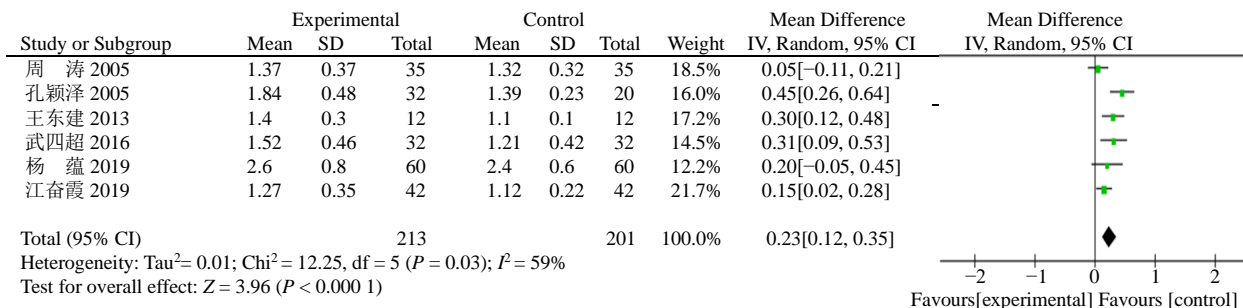


图 8 纳入研究 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平 Meta 分析

Fig. 8 Meta-analysis of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> levels in included studies

2.4.6 Th1/Th2 水平 4 篇研究<sup>[10,12,15-16]</sup>分析了试验组与对照组的 Th1/Th2 水平, 共 430 例患者, 其中试验组 215 例, 对照组 215 例, 异质性结果显示 P <

0.10, I<sup>2</sup> = 87%, 采用随机效应模型。图 9 显示, 与对照组相比, 试验组能够增强机体 Th1/Th2 水平 [MD = 2.69, 95% CI (2.24, 3.13), P < 0.01]。

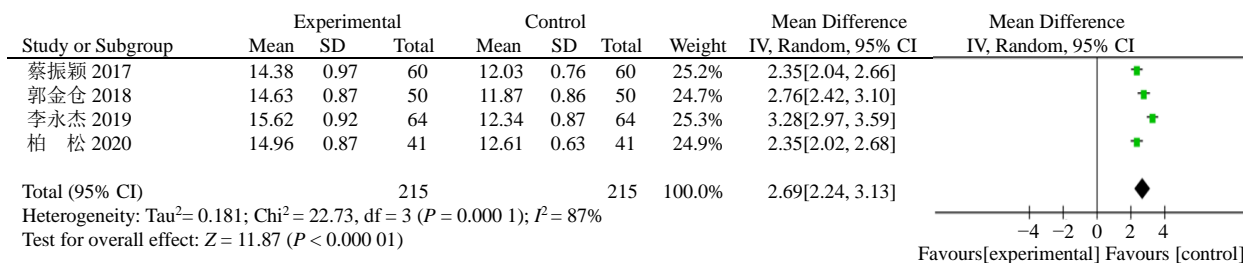


图 9 纳入研究 Th1/Th2 水平 Meta 分析

Fig. 9 Meta-analysis of Th1/Th2 levels in included studies

**2.4.7 Th17/Treg 水平** 4 篇研究<sup>[10,12,15-16]</sup>分析了试验组与对照组的 Th17/Treg 水平, 共 430 例患者, 其中试验组 215 例、对照组 215 例, 异质性结果显示  $P=0.006$ ,  $I^2=76%$ , 采用随机效应模型。图 10 显示, 与对照组相比, 试验组能够增强机体 Th17/Treg 水平 [MD=0.30, 95%CI (0.21, 0.39),  $P<0.01$ ]。

**2.4.8 NK 细胞百分比** 3 篇研究<sup>[8,11,14]</sup>分析了试验组与对照组的 NK 细胞百分比, 共 274 例患者, 其

中试验组 137 例, 对照组 137 例, 异质性结果显示  $P=0.19$ ,  $I^2=41%$ , 采用固定效应模型。图 11 显示, 与对照组相比, 试验组能够提高 NK 细胞百分比 [MD=3.37, 95%CI (1.49, 5.25),  $P<0.01$ ]。

**2.4.9 发表偏倚** 以纳入研究的近期疗效做漏斗图进行分析, 见图 12。结果显示, 散点分布 95% 的可信区间内的顶部和中部, 左右两侧不对称, 提示存在发表偏倚。

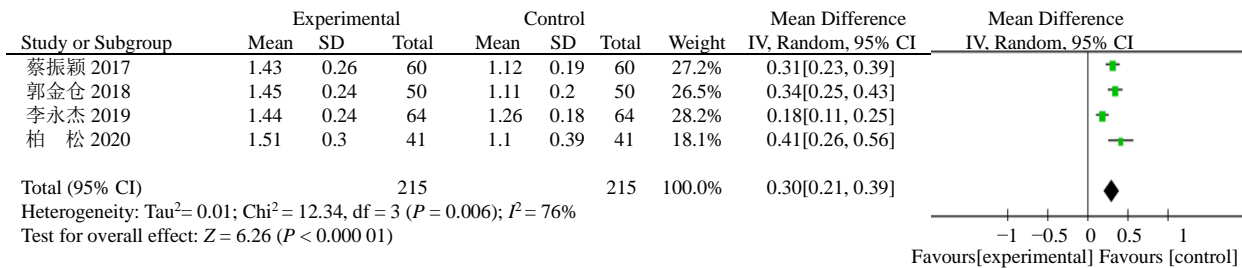


图 10 纳入研究 Th17/Treg 水平 Meta 分析

Fig. 10 Meta-analysis of Th17/Treg levels in included studies

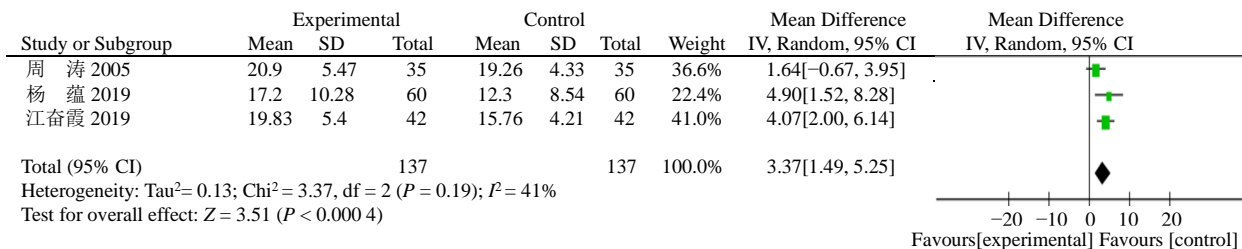


图 11 纳入研究 NK 细胞百分比 Meta 分析

Fig. 11 Meta-analysis of NK percentage in included studies

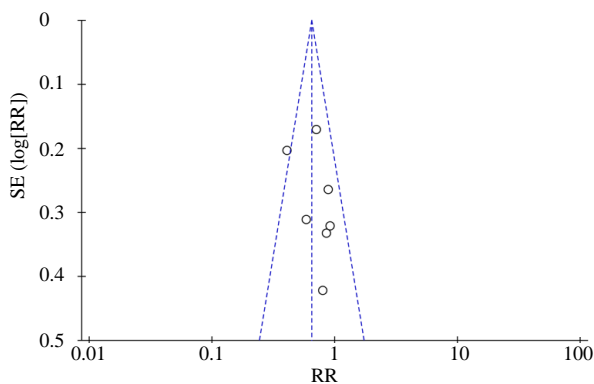


图 12 ORR 表偏倚漏斗图

Fig. 12 Funnel plots for publication biases of ORR

### 3 讨论

2018 年全球新发肺癌约 210 万人, 死亡约 176 万人<sup>[18]</sup>。国内外治疗肺癌方法主要有手术、放疗、

化疗、靶向治疗。85% 的患者被确诊为肺癌时多为晚期, 已经失去最佳手术期。放化疗能够达到抑制癌细胞扩散的作用, 但患者普遍会出现免疫功能下降, 容易导致病情复发和恶化, 且含铂化疗 1 年生存率不足 40%<sup>[19]</sup>。靶向药物因其价格昂贵使符合进入维持阶段的病人望而却步<sup>[20]</sup>。中医药治疗与化疗协同在肺癌治疗中发挥着增效减毒、提高患者生活质量等重要作用, 有一定的优势和特色<sup>[21]</sup>。近年来, 肿瘤免疫治疗逐渐走进全民视野, 中医扶正培本观点与免疫疗法是辩证统一的。

贞芪扶正临床上被广泛用于肺癌、胃癌、肝癌、宫颈癌等恶性肿瘤的辅助治疗。现代药理学研究发现, 黄芪中丰富的微量元素硒, 可以提高机体对疾病的抵抗力和延缓细胞衰老, 达到类似维生素 E、C 的调节免疫功能和抗氧化作用<sup>[22-24]</sup>; 黄芪多糖能

够调节免疫功能,起到抗炎、抑菌和抑制病毒致病活性的作用;女贞子多糖可显著抑制机体免疫器官退化,提高抗氧化酶活性;女贞子中的齐墩果酸,能抗氧化应激、抗炎,抑制肝星状细胞的活性影响其增殖,快速增加毒性细胞的死亡,促进肝细胞再生,从而有效的增强机体的免疫功能<sup>[25-26]</sup>。

本研究对筛选后纳入的10篇RCT进行分析,主要观察在含铂化疗的基础上加用贞芪扶正后ORR和免疫功能相关指标的变化。ORR是直接衡量药物抗肿瘤活性的指标,具体重要意义。纳入研究中7篇提及ORR,分析后得到阳性结果。进一步根据用药时间和化疗方案的不同对其进行亚组分析,结果显示无显著性差异,提示贞芪扶正联合含铂化疗治疗肺癌能够提高近期疗效,与用药时间和化疗方案无显著相关性,对临床用药有较大的指导意义。CD3<sup>+</sup>代表人体细胞免疫功能状态;CD4<sup>+</sup>是调控免疫反应最重要的枢纽细胞;CD8<sup>+</sup>是免疫反应中具有直接杀伤性的细胞;CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>是判断人体免疫功能紊乱的临床诊断指标<sup>[27]</sup>;Th1/Th2、Th17/Treg是免疫平衡的重要指标<sup>[28-29]</sup>;NK细胞指自然杀伤细胞,可以非特异性杀伤肿瘤细胞。武四超<sup>[13]</sup>在含铂化疗基础上联用贞芪扶正治疗肺癌,发现联合治疗组的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>4个指标均有明显升高。柏松<sup>[10]</sup>、江奋霞等<sup>[8]</sup>研究表明,联用贞芪扶正组患者外周血中的Th1/Th2、Th17/Treg、NK水平高于对照组,两组比较存在统计学差异。本研究Meta分析显示,采用贞芪扶正联合含铂化疗治疗肺癌可以通过T细胞介导细胞免疫从而显著提高机体免疫功能。

本研究仍存在以下局限性:(1)纳入研究均在中国进行,存在一定种族偏倚,影响分析结果;(2)纳入研究均未采用盲法或分配隐藏法,可能会导致实施性偏倚和测量性偏倚;(3)目前尚无标准的肺癌治疗方案,各项研究中所涉及到含铂化疗也有所差异。即便相同方案下的贞芪扶正用药剂量和疗程也存在差异,同时增加了研究的临床异质性。(4)ORR指标漏斗图显示本研究存在发表偏倚,一方面通常阳性结果相比阴性结果更易发表;另一方面因为临床试验方案设计不合理、干预措施不尽相同、样本量偏小等因素也会导致分析结果存在异质性。笔者建议今后应参考国外高质量研究来设计RCT,使用盲法和分配隐藏法,及时统计分析研究中失访或退出的病例,降低方法学异质性与报告偏倚,从

而进一步提高循证医学的研究质量。

综上所述,本研究通过对10篇RCT进行Meta分析,结论为贞芪扶正制剂联合含铂化疗治疗肺癌安全有效,可以增加化疗患者近期疗效,提高机体免疫功能,值得临床进一步推广应用。但鉴于纳入文献数量和质量限制,尚待开展大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证本研究结果。

#### 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] Benci J L, Johnson L R, Choa R, *et al.* Opposing functions of interferon coordinate adaptive and innate immune responses to cancer immune checkpoint blockade [J]. *Cell*, 2019, 178(4): 933-948.
- [3] De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Nackaerts K, *et al.* Recommendation for supportive care in patients receiving concurrent chemotherapy and radiotherapy for lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(1): 41-49.
- [4] Li H X, Ji Y J, Zhang S P, *et al.* Kangai injection combined with platinum-based chemotherapy for the treatment of stage III/IV non-small cell lung cancer: A meta-analysis and systematic review of 35 randomized controlled trials [J]. *J Cancer*, 2019, 10(21): 5283-5298.
- [5] 胡彦辉,崔庆丽,马东阳,等.片仔癀对肺癌细胞增殖、迁移、侵袭的抑制作用及其机制研究[J].*中草药*, 2019, 50(22): 5527-5531.
- [6] 黄争荣,陈元美,林浩,林锦培,陈乃杰.紫龙金片对肺癌患者术后免疫功能的调节作用[J].*中草药*, 2019, 50(12): 2941-2944.
- [7] 房桂珍,刘笑,沈云云,等.UPLC-MS/MS法同时测定贞芪扶正胶囊中10种成分[J].*中成药*, 2017, 39(07): 1398-1402.
- [8] 江奋霞,徐爱国,张茜,等.贞芪扶正胶囊对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能、生存质量、化疗不良反应的影响[J].*现代中西医结合杂志*, 2019, 28(35): 3926-3929.
- [9] 孔颖泽,孙毅,冷嘉兴,等.贞芪扶正胶囊配合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].*辽宁中医杂志*, 2005(09): 872-873.
- [10] 柏松,王跃勇,王海峰,等.贞芪扶正颗粒联合GP方案治疗肺结核合并肺癌患者的临床效果[J].*临床误诊误治*, 2019, 32(12): 23-27.
- [11] 杨蕴,邓建华.贞芪扶正颗粒联合GP化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响[J].*世界复合医学*, 2019, 5(10): 99-102.



- [12] 李永杰, 沈春娟. 贞芪扶正颗粒联合吉西他滨对肺癌合并肺结核患者趋化因子 MCP-1 水平的影响 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(10): 1186-1188.
- [13] 武四超. 贞芪扶正注射液在非小细胞肺癌患者中的应用及对机体免疫的影响 [J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(12): 31-32.
- [14] 周涛, 刘素勤, 顾晓华. 贞芪扶正胶囊联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. 药物流行病学杂志, 2005(05): 257-259.
- [15] 郭金仓. 贞芪扶正颗粒联合化疗治疗肺结核合并肺癌患者疗效及对免疫功能、生活质量的影响研究 [J]. 四川解剖学杂志, 2018, 26(04): 159-161.
- [16] 蔡振颖, 王超, 朱亮, 等. 贞芪扶正颗粒联合化疗治疗肺结核合并肺癌疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(36): 4066-4069.
- [17] 王东建. 贞芪扶正颗粒联合 EP 方案治疗广泛期小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 医学信息, 2013(7): 126-127.
- [18] Bade B C, Dela Cruz C S. Lung cancer 2020: Epidemiology, etiology, and prevention [J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(1): 1-24.
- [19] 张荣辉, 帕尔哈提·塔衣尔, 张建清, 等. 含铂双药与非铂类单药一线治疗老年晚期 NSCLC 对比研究的 Meta 分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(15): 1194-1199.
- [20] 周艳萍, 王海港, 胡庆河, 等. 我国高值抗癌药物可及性分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(7): 862-868.
- [21] 徐泳, 韩迪, 冯凡超, 等. 华蟾素注射液联合含铂一线化疗方案治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(21): 4728-4737.
- [22] 李春晓, 李志红. 贞芪扶正颗粒与顺铂和多西他赛化疗方案联用治疗宫颈癌的效果研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 501-504.
- [23] Li W F, Song K D, Wang S P, et al. Anti-tumor potential of *Astragalus* polysaccharides on breast cancer cell line mediated by macrophage activation [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 98: 685-695.
- [24] Yu J, Ji H Y, Dong X D, et al. Apoptosis of human gastric carcinoma MGC-803 cells induced by a novel *Astragalus membranaceus* polysaccharide via intrinsic mitochondrial pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 126: 811-819.
- [25] Shoemaker M, Hamilton B, Dairkee S H, et al. *In vitro* anticancer activity of twelve Chinese medicinal herbs [J]. *Phytother Res*, 2005, 19(7): 649-651.
- [26] Gao L L, Li C, Wang Z M, et al. *Ligustri lucidi fructus* as a traditional Chinese medicine: A review of its phytochemistry and pharmacology [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(6): 493-510.
- [27] Yu D P, Han Y, Zhao Q Y, et al. CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> lymphocyte subgroups and their surface receptors NKG2D and NKG2A in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(6): 2685-2688.
- [28] Li X N, Pan X, Qiu D. Imbalances of Th17 and Treg cells and their respective cytokines in COPD patients by disease stage [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 5324-5329.
- [29] Xia Y H, Wang Z M, Chen R X, et al. T-cell apoptosis induced by intratumoral activated hepatic stellate cells is associated with lung metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(3): 1175-1184.