

# 中药注射剂联合化疗治疗中晚期食管癌有效性与安全性的网状 Meta 分析

杨玉晴<sup>1,2</sup>、李春晓<sup>2,3,4\*</sup>、郭 静<sup>1,2</sup>

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

3. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心/河南省中药临床药学中医药重点实验室, 河南 郑州 450000

4. 河南中医药大学 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450046

**摘要:** **目的** 基于网状 Meta 分析方法比较中药注射剂联合常规化疗治疗中晚期食管癌的疗效和安全性。**方法** 计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science 8 大数据库自建库至 2022 年 7 月 31 日所收录的中药注射剂联合常规化疗治疗中晚期食管癌的随机对照试验。2 人独立对文献进行筛选、提取数据和质量评价。采用 R 软件 4.0.3、Stata 14 软件分析数据。**结果** 共纳入 51 项研究, 涉及 3865 例中晚期食管癌患者, 试验组干预措施为艾迪注射液 (Aidi Injection, AD)、复方苦参注射液 (Fufang Kushen Injection, FFKS)、康莱特注射液 (Kanglaite Injection, KLT)、消癌平注射液 (Xiaoaping Injection, XAP) 分别联合常规化疗, 对照组为常规化疗。网状 Meta 分析结果显示联合常规化疗: ①在提高食管癌客观缓解率 (objective response rate, ORR) 方面, 中药注射剂的排名为 FFKS (SUCRA=97.4%) > AD (SUCRA=58.0%) > XAP (SUCRA=57.3%) > KLT (SUCRA=36.4%); ②在提高疾病控制率 (disease control rate, DCR) 方面, 中药注射剂的排名为 FFKS (SUCRA=96.0%) > AD (SUCRA=76.3%) > XAP (SUCRA=40.3%) > KLT (SUCRA=33.9%); ③在改善食管癌患者生活质量 (quality of life, QOL) 方面, 中药注射剂的排名为 XAP (SUCRA=71.3%) > FFKS (SUCRA=69.9%) > KLT (SUCRA=68.6%) > AD (SUCRA=40.1%); ④在改善食管癌患者化疗后白细胞计数 (white blood cell count, WBC) 下降方面, 中药注射剂的排名为 KLT (SUCRA=87.3%) > XAP (SUCRA=62.2%) > FFKS (SUCRA=61.0%) > AD (SUCRA=39.3%); ⑤在改善免疫功能方面, AD、KLT 可以显著改善化疗后 CD4<sup>+</sup>水平, 且在改善化疗后 CD3<sup>+</sup>与 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平方面, AD 的疗效优于 FFKS, 差异皆有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); ⑥在不良反应发生情况方面, 4 种中药注射液联合常规化疗的不良反应发生率明显低于单纯化疗且差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 现有证据表明, 在常规化疗的基础上联合 4 种中药注射剂均可提高中晚期食管癌患者的 QOL, 降低因化疗引起的不良反应。其中, 在提高 ORR 和 DCR 方面 FFKS 效果最佳, XAP 改善化疗后患者的 QOL 效果最好, 在化疗后改善 WBC 下降方面 KLT 最佳, 但由于纳入研究数量和质量的限制, 结论仍需高质量的研究加以验证。

**关键词:** 中晚期食管癌; 网状 Meta 分析; 随机对照试验; 中药注射剂; 艾迪注射液; 复方苦参注射液; 康莱特注射液; 消癌平注射液

中图分类号: R285.64

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2023)11-3608-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.11.022

## Effectiveness and safety of traditional Chinese medicine injections combined with chemotherapy in treatment of middle and advanced esophageal cancer: A network Meta-analysis

YANG Yu-qing<sup>1,2</sup>, LI Chun-xiao<sup>2,3,4</sup>, GUO Jing<sup>1,2</sup>

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

3. Henan Engineering Research Center for Clinical Application, Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine/

收稿日期: 2022-12-23

**基金项目:** 国家重点研发计划项目 (2017YFC1703400); 河南省科技攻关项目 (23210231047); 河南省科技攻关项目 (202102310182); 河南省中医药拔尖人才培养项目 (2022ZYBJ05); 河南省中医药科学研究专项课题 (2022ZY1049)

**作者简介:** 杨玉晴, 在读硕士研究生, 研究方向为中药临床合理用药研究及中药上市后再评价研究。E-mail: yyq13273812920@163.com

**\*通信作者:** 李春晓, 博士, 硕士生导师, 主任药师, 从事中药临床合理用药研究及中药上市后再评价研究。

Tel: (0371)66233562 E-mail: lichunxiao@126.com

Henan Engineering Laboratory for Clinical Evaluation Technology of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

4. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan Province & Ministry of Education, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

**Abstract: Objective** To compare the efficacy and safety of traditional Chinese medicine injections combined with conventional chemotherapy in the treatment of middle and advanced esophageal cancer based on network Meta-analysis. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of traditional Chinese medicine (TCM) injections combined with conventional chemotherapy in treatment of middle and advanced esophageal cancer were searched in CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, PubMed, Cochrane Library, Embase and Web of Science database from inception to July 31, 2022. Literature screening, data extraction, the quality assessment was independently conducted by two authors. R 4.0.3 and Stata 14 were used for data analysis. **Results** A total of 51 RCTs were eventually included, involving 3865 patients. The intervention measures in the experiment group were Aidi Injection (艾迪注射液, AD), Fufang Kushen Injection (复方苦参注射液, FFKS), Kanglaite Injection (康莱特注射液, KLT), Xiaoaiping Injection (消癌平注射液, XAP) respectively combined with conventional chemotherapy and the control group was conventional chemotherapy. The results of network Meta-analysis showed that, combined with chemotherapy: ① In terms of improving the objective response rate (ORR), the order of efficacy was FFKS (SUCRA = 97.4%) > AD (SUCRA = 58.0%) > XAP (SUCRA = 57.3%) > KLT (SUCRA = 36.4%); ② In terms of improving the disease control rate (DCR), the order of efficacy was FFKS (SUCRA = 96.0%) > AD (SUCRA = 76.3%) > XAP (SUCRA = 40.3%) > KLT (SUCRA = 33.9%); ③ In terms of improving the quality of life (QOL), the order of efficacy was XAP (SUCRA = 71.3%) > FFKS (SUCRA = 69.9%) > KLT (SUCRA = 68.6%) > AD (SUCRA = 40.1%); ④ In terms of improving the white blood cell count (WBC) of patients with esophageal cancer after chemotherapy, the order of efficacy was KLT (SUCRA = 87.3%) > XAP (SUCRA = 62.2%) > FFKS (SUCRA = 61.0%) > AD (SUCRA = 39.3%); ⑤ In terms of improving immune function, AD and KLT could significantly improve the level of CD4<sup>+</sup> after chemotherapy, and in terms of improving CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> after chemotherapy, the efficacy of AD was better than that of FFKS, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ); ⑥ In terms of the overall incidence of adverse reactions, the incidence of adverse reactions of four kinds of TCM injections combined with conventional chemotherapy was significantly lower than that of chemotherapy alone, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The existing evidence showed that the combination of TCM injections with conventional chemotherapy could improve the QOL of patients with middle and advanced esophageal cancer and reduce adverse reactions caused by chemotherapy. FFKS has the best effect in improving ORR and DCR; XAP has the best effect in improving QOL of patients after chemotherapy, and KLT has the best effect in improving the decline of WBC after chemotherapy. However, due to the limitation of the number and quality of studies included, the conclusion still needs to be verified by high-quality studies.

**Key words:** middle and advanced esophageal cancer; network Meta-analysis; randomized controlled trial; traditional Chinese medicine injection; Aidi Injection; Fufang Kushen Injection; Kanglaite Injection; Xiaoaiping Injection

食管癌是临床上常见的消化道恶性肿瘤之一，是全球第 7 大常见癌症<sup>[1]</sup>。因其早期症状不典型，仅部分患者可能出现进食梗噎停滞感，故未能引起足够的重视导致临床确诊时多已发展为中晚期食管癌，严重威胁到患者的生命健康<sup>[2-3]</sup>。根据中国癌症中心数据显示，2016 年中国食管癌的新发病例为 25.25 万，死亡病例为 19.39 万；到了 2020 年新发病例上升至 32.40 万例，占全球食管癌新发病例的 53.70%，死亡病例也高达 30.10 万例<sup>[4-5]</sup>，表明中国已经成为食管癌患病大国，如何有效降低食管癌疾病负担成为我国重大公共卫生问题之一<sup>[6]</sup>。

当前放、化疗和手术仍然是治疗食管癌的主要手段，但仅有 20%~30% 的食管癌患者可以在早期被发现而采用手术治疗，大多数食管癌患者被发现

时已经处于中晚期阶段，癌细胞已经发生扩散或转移，不能通过手术完全清除癌细胞，化疗成为治疗中晚期食管癌的主要选择之一<sup>[7]</sup>。尽管化疗可以在一定程度上杀死癌细胞、抑制病情恶化等，但化疗的毒副作用也比较显著，患者可能会出现皮肤损害、食道出血、穿孔等严重不良反应，造成患者的依从性降低，从而影响治疗效果<sup>[8]</sup>，如何在保证疗效的同时减少化疗所引起的不良反应是临床研究亟待解决的关键问题。中医药防治肿瘤已有数千年历史，具有整体调节的优势和特色<sup>[9]</sup>。大量临床实践表明，在肿瘤防治过程中，配合使用中药注射剂可以增加临床疗效，改善患者生存期和生活质量，并且可以显著降低放化疗所引起的不良反应，具有增效减毒的作用<sup>[10-12]</sup>。目前，中药注射液辅助化疗治疗中晚

期食管癌在临床上得到了广泛的应用,联合使用的中药注射剂品类也较多,而比较不同中药注射剂之间相对疗效的循证医学证据尚缺乏。因此,本研究采用网状 Meta 分析,比较辅助化疗治疗中晚期食管癌的中药注射剂的临床效果,并对各中药注射剂的不良反应发生率进行总结,以期临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普数据库和中国知网 8 大数据库,检索时间从各数据库建库至 2022 年 7 月 31 日。检索采用主题词与自由词相结合的方式进行,并根据各数据库特点进行调整。同时检索纳入研究的参考文献和临床试验注册网站,以补充获取相关资料。中文检索词包括食管癌、食道癌、食管肿瘤、食管恶性肿瘤、食管贲门肿、中药注射剂、随机对照研究;英文检索词包括 traditional Chinese medicine injection, aidi, fufangkushen, kanglaite, xiaoaping, esophageal neoplasm, neoplasm, esophageal, esophagus neoplasm, esophagus neoplasms, esophagus, cancer of esophagus 等。

### 1.2 纳入和排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①研究类型:纳入研究均为关于中药注射剂联合化疗治疗食管癌的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs);②研究对象:经病理组织学或细胞学确诊为 II、III、IV 期食管癌,病理细胞分型不限,无年龄、性别、种族及病因的限制;③干预措施:试验组为中药注射剂联合常规化疗;对照组为 XELOX 方案(奥沙利铂+卡培他滨)、SOX 方案(奥沙利铂+替吉奥)、FLP 方案(亚叶酸钙+氟尿嘧啶+顺铂)、PF 方案(顺铂+氟尿嘧啶)、DP 方案(多西他赛+顺铂)、PT 方案(紫杉醇+顺铂)、DCF 方案(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)等常规化疗方案;④结局指标:客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、生活质量(quality of life, QOL)、免疫功能(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、不良反应。

**1.2.2 排除标准** ①非 RCTs、综述和动物实验等研究类型;非中英文以外的文献和重复发表或会议摘要等;②患者为中晚期(II、III、IV 期)食管癌以

外时期的文献;③结局指标不符的文献;④干预措施联合放疗、放化疗和其他中药等文献;⑤数据存在明显错误的文献;⑥文献数量少于 2 篇的中药注射剂品种。

### 1.3 文献筛选与资料提取

将检索获得的文献导入 EndNote X9 文献管理软件去重后,由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧,则通过讨论或与第 3 方协商解决。文献筛选时首先阅读文题,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。资料提取内容包括:①纳入研究的基本信息,如研究题目、第一作者、发表期刊等;②研究对象的基线特征和干预措施;③偏倚风险评价的关键要素;④所关注的结局指标和结果测量数据。

### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对结果。偏倚风险评价采用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评估工具。

### 1.5 统计分析

本研究中二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)表示,连续型变量采用均数差(mean different, MD)表示,区间估计均采用 95%置信区间(confidence interval, CI)。采用 R 软件绘制风险偏倚图,进行异质性检验;使用 Stata 14.0 软件基于频率学框架进行网状 Meta 分析,并使用 network 组命令描绘证据网络图、比较-校正漏斗图、两两比较森林图、联赛表以及累积排序概率(surface under the cumulative ranking, SUCRA)图。当闭合环存在时,需进行不一致性检验,但由于本研究中纳入各干预措施间不存在闭合环,即所有干预药物之间的两两比较均来自间接比较,因此不需要进行不一致性检验,其结果均可直接在一致性模型下进行统计分析。

### 1.6 登记注册

此项网状 Meta 已在 PROSPERO 平台(<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>)进行注册,注册号为 CRD42022355746。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

**2.1.1 纳入研究的基本特征** 按照预先制定的检索策略,初检共获得相关文献 2559 篇,按照制定的纳排标准进行逐层筛选,最终纳入 51 项研究<sup>[13-63]</sup>,均为中文文献。文献筛选流程及结果见图 1。纳入

的 51 项 RCTs 中共计 3865 例患者，发表年份为 1999—2021 年，均为双臂试验。涉及相关中药注射剂 4 种，分别包括艾迪注射液 13 项 RCTs<sup>[13-25]</sup>，复

方苦参注射液 13 项 RCTs<sup>[26-38]</sup>，康莱特注射液 6 项 RCTs<sup>[39-44]</sup>，消癌平注射液 19 项 RCTs<sup>[45-63]</sup>。纳入文献的基本特征信息见表 1。

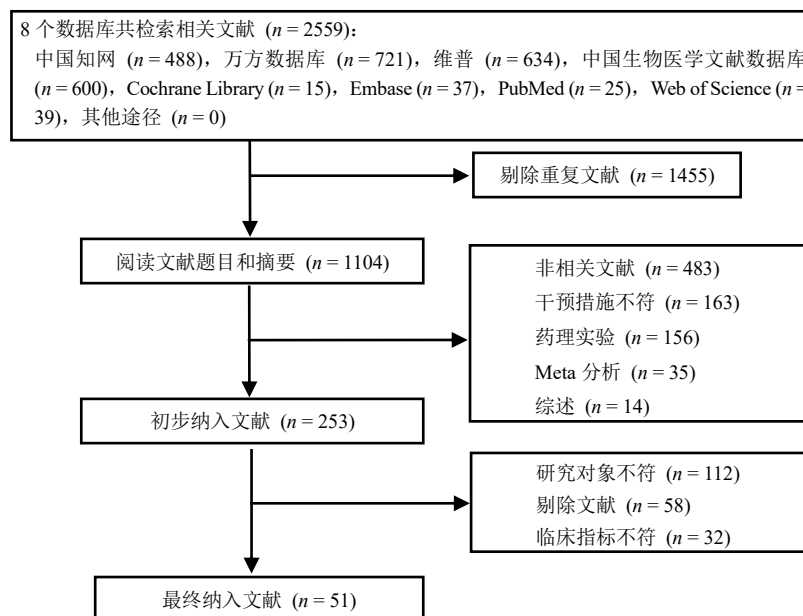


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Literature screening process and results

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic features of included literature

| 纳入研究                     | n/例<br>(T/C) | 分期     | 分型        | 平均年龄/岁      |             | 干预措施    |    | 疗程/d | 结局指标   |
|--------------------------|--------------|--------|-----------|-------------|-------------|---------|----|------|--------|
|                          |              |        |           | T           | C           | T       | C  |      |        |
| 周世繁 2018 <sup>[13]</sup> | 30/31        | III~IV | NR        | 67.10±6.50  | 66.80±6.10  | AD+CG   | CG | 84   | ①      |
| 刘彦伟 2018 <sup>[14]</sup> | 35/35        | III~IV | 鳞癌/腺癌/鳞腺癌 | 49.48±10.66 | 48.26±10.21 | AD+CG   | CG | 40   | ①②④⑥   |
| 郭鸿超 2017 <sup>[15]</sup> | 30/30        | II~III | NR        | 51.28±17.34 | 52.01±17.15 | AD+CG   | CG | 33   | ①②⑥    |
| 王强 2017 <sup>[16]</sup>  | 21/21        | III~IV | NR        | 58.56±3.90  | 58.34±3.81  | AD+CG   | CG | 14   | ①②⑥    |
| 武四超 2017 <sup>[17]</sup> | 31/31        | II~III | 鳞癌/腺癌     | 61.52±5.34  | 61.46±5.31  | AD+CG   | CG | 14   | ①②④⑥   |
| 丁权 2017 <sup>[18]</sup>  | 42/42        | III~IV | 鳞癌        | 48.56±10.14 | 46.73±11.27 | AD+CG   | CG | 42   | ①②⑤    |
| 胡青 2014 <sup>[19]</sup>  | 24/22        | III~IV | 鳞癌        | 61.2        | 58.5        | AD+CG   | CG | 56   | ①②③④⑥  |
| 吴洁 2013 <sup>[20]</sup>  | 22/21        | III~IV | 鳞癌/腺癌     | 56          | 58          | AD+CG   | CG | 14   | ①②⑥    |
| 孙静 2013 <sup>[21]</sup>  | 53/53        | II~III | 腺癌/鳞癌     | 62.3        | 63.6        | AD+CG   | CG | 42   | ①②④⑥   |
| 严虹霞 2013 <sup>[22]</sup> | 30/31        | II~IV  | 腺癌/鳞癌     | 61.7±10.1   | 62.1±8.9    | AD+CG   | CG | 10   | ①②③⑤⑥  |
| 张玉芳 2009 <sup>[23]</sup> | 25/23        | III~IV | NR        | 51          | 51          | AD+CG   | CG | 30   | ①②③④⑤⑥ |
| 陈小兵 2005 <sup>[24]</sup> | 30/30        | III~IV | NR        | 57.4        | 57.4        | AD+CG   | CG | 28   | ①③④⑤⑥  |
| 黄建国 2004 <sup>[25]</sup> | 19/17        | III~IV | 腺癌/鳞癌     | 59          | 61          | AD+CG   | CG | 14   | ①③④⑥   |
| 曹慧聪 2021 <sup>[26]</sup> | 46/46        | III~IV | 腺癌/鳞癌     | 59.80±5.85  | 59.88±5.89  | FFKS+CG | CG | 28   | ①②⑤⑥   |
| 石正伟 2020 <sup>[27]</sup> | 39/39        | III~IV | NR        | 53.91±7.88  | 54.12±8.01  | FFKS+CG | CG | 42   | ①②⑥    |
| 年亮 2019 <sup>[28]</sup>  | 110/110      | III~IV | NR        | 56.5±4.3    | 57.4±4.5    | FFKS+CG | CG | 56   | ①②④⑥   |
| 陈壮忠 2017 <sup>[29]</sup> | 39/39        | III~IV | 腺癌/鳞癌     | 61.4±5.9    | 60.1±6.5    | FFKS+CG | CG | 42   | ①②     |
| 刘国旗 2017 <sup>[30]</sup> | 30/30        | III~IV | 腺癌/鳞癌     | 65.8±5.3    | 66.2±5.6    | FFKS+CG | CG | 45   | ①②④⑥   |

续表 1

| 纳入研究                     | n/例<br>(T/C) | 分期     | 分型    | 平均年龄/岁     |            | 干预措施    |    | 疗程/d | 结局指标  |
|--------------------------|--------------|--------|-------|------------|------------|---------|----|------|-------|
|                          |              |        |       | T          | C          | T       | C  |      |       |
| 苗景玉 2013 <sup>[31]</sup> | 30/30        | III    | NR    | 59.0±10.2  | 56.0±7.8   | FFKS+CG | CG | 84   | ①②④⑥  |
| 侯静霞 2012 <sup>[32]</sup> | 30/30        | II~IV  | 腺癌/鳞癌 | 54.7       | 54.1       | FFKS+CG | CG | 42   | ①②③④⑥ |
| 郑慧禹 2012 <sup>[33]</sup> | 31/29        | III~IV | NR    | 61         | 61         | FFKS+CG | CG | 84   | ①②③④⑥ |
| 崔晓蕾 2011 <sup>[34]</sup> | 21/23        | III~IV | 腺癌/鳞癌 | NR         | NR         | FFKS+CG | CG | NR   | ①②③   |
| 朱利楠 2011 <sup>[35]</sup> | 42/36        | II~IV  | 鳞癌    | 49.8       | 51.3       | FFKS+CG | CG | 42   | ①②⑥   |
| 苏天海 2010 <sup>[36]</sup> | 36/38        | III~IV | 腺癌/鳞癌 | 63.4±10.1  | 62.1±9.7   | FFKS+CG | CG | 84   | ①②    |
| 高庆华 2008 <sup>[37]</sup> | 20/15        | III~IV | 鳞癌    | 62         | 62         | FFKS+CG | CG | 60   | ①②③   |
| 陈新燕 2004 <sup>[38]</sup> | 37/30        | III~IV | 鳞癌    | NR         | NR         | FFKS+CG | CG | NR   | ①②④⑥  |
| 罗永刚 2018 <sup>[39]</sup> | 65/65        | III~IV | NR    | NR         | NR         | KLT+CG  | CG | 42   | ⑤     |
| 刘盈海 2016 <sup>[40]</sup> | 29/29        | III~IV | NR    | 61.2±6.3   | 60.5±6.4   | KLT+CG  | CG | 63   | ①②    |
| 宋朝功 2011 <sup>[41]</sup> | 49/49        | III~IV | 鳞癌    | 61         | 61         | KLT+CG  | CG | 84   | ①②④⑤⑥ |
| 丘志超 2011 <sup>[42]</sup> | 23/22        | III~IV | 腺癌/鳞癌 | 55.7       | 54.5       | KLT+CG  | CG | 21   | ①②③④⑥ |
| 白献红 2002 <sup>[43]</sup> | 15/9         | III~IV | NR    | 52         | 52         | KLT+CG  | CG | 63   | ①②③   |
| 李醒亚 1999 <sup>[44]</sup> | 44/51        | III~IV | 腺癌/鳞癌 | 41~69      | 27~72      | KLT+CG  | CG | 28   | ①②③   |
| 赵怀玉 2021 <sup>[45]</sup> | 20/20        | III~IV | NR    | 61.57±4.02 | 60.67±5.34 | XAP+CG  | CG | 42   | ①②    |
| 黄鸯鸯 2020 <sup>[46]</sup> | 40/40        | III~IV | NR    | 66.1±7.0   | 66.3±7.2   | XAP+CG  | CG | 63   | ①②④⑥  |
| 吴艳慧 2020 <sup>[47]</sup> | 140/139      | III~IV | NR    | 62.28±6.17 | 61.43±6.09 | XAP+CG  | CG | 42   | ①②③④⑥ |
| 张瑜 2020 <sup>[48]</sup>  | 29/30        | III~IV | NR    | 67         | 67         | XAP+CG  | CG | 28   | ①②③④⑥ |
| 段伟 2019 <sup>[49]</sup>  | 23/23        | III~IV | NR    | 56.9±2.5   | 57.1±2.2   | XAP+CG  | CG | NR   | ①⑥    |
| 王东建 2019 <sup>[50]</sup> | 20/20        | III~IV | 腺癌/鳞癌 | 64±8       | 63±7       | XAP+CG  | CG | NR   | ①②③④⑥ |
| 段伟 2019 <sup>[51]</sup>  | 43/43        | III~IV | NR    | 63.16±6.22 | 63.16±6.22 | XAP+CG  | CG | 56   | ①②    |
| 王胜 2018 <sup>[52]</sup>  | 50/30        | II~IV  | NR    | 61.52±2.06 | 60.52±2.34 | XAP+CG  | CG | 42   | ①     |
| 李岚 2018 <sup>[53]</sup>  | 50/40        | III~IV | NR    | 45.5±11.5  | 44.5±13.5  | XAP+CG  | CG | 21   | ①②④⑥  |
| 丁海斌 2017 <sup>[54]</sup> | 50/50        | III~IV | 腺癌/鳞癌 | 50.25±3.71 | 50.11±3.65 | XAP+CG  | CG | 42   | ①②③④⑥ |
| 王峰 2017 <sup>[55]</sup>  | 62/66        | II~IV  | NR    | 61         | 61         | XAP+CG  | CG | 21   | ①②④⑥  |
| 段朋飞 2017 <sup>[56]</sup> | 50/50        | III~IV | NR    | 65.82±1.77 | 65.82±1.77 | XAP+CG  | CG | 63   | ①②    |
| 虞林湘 2017 <sup>[57]</sup> | 60/60        | III~IV | NR    | 62.25±5.17 | 62.25±5.17 | XAP+CG  | CG | 63   | ①②③   |
| 钱晓兰 2017 <sup>[58]</sup> | 38/27        | II~IV  | NR    | 63.13±4.12 | 42.82±4.43 | XAP+CG  | CG | 42   | ①     |
| 张公正 2017 <sup>[59]</sup> | 40/34        | III~IV | NR    | 48.25±4.62 | 47.14±4.29 | XAP+CG  | CG | 84   | ①②④⑥  |
| 李鹤飞 2015 <sup>[60]</sup> | 50/50        | III~IV | NR    | 63.8±3.7   | 63.8±3.7   | XAP+CG  | CG | 63   | ①②    |
| 王新杰 2015 <sup>[61]</sup> | 31/31        | III~IV | 腺癌/鳞癌 | 57.4±13.5  | 55.7±11.8  | XAP+CG  | CG | 42   | ①②④⑥  |
| 林清 2013 <sup>[62]</sup>  | 21/30        | III~IV | NR    | 55.6       | 56.2       | XAP+CG  | CG | 84   | ①②③④⑥ |
| 李凯 2007 <sup>[63]</sup>  | 15/15        | III~IV | NR    | 68         | 66.5       | XAP+CG  | CG | 63   | ①②④   |

T-试验组 C-对照组 NR-未报道 AD-艾迪注射液 FFKS-复方苦参注射液 KLT-康莱特注射液 XAP-消癌平注射液 CG-常规治疗 ①客观缓解率 ②疾病控制率 ③生活质量 ④白细胞计数 ⑤免疫细胞改善情况 ⑥不良反应

T-experimental group C-control group NR-not reported AD-Aidi Injection FFKS-Fufang Kushen Injection KLT-Kanglaite Injection XAP-Xiaoaping Injection CG-conventional treatment ①objective remission rate ②disease control rate ③quality of life ④white blood cell count ⑤improvement of immune cells ⑥adverse reactions

**2.1.2 纳入文献方法学质量** 纳入的 51 篇文献中有 40 篇报道了随机数字表或简单随机法,为低风险;各有 2 篇文献采用就诊顺序<sup>[15,56]</sup>和住院时间<sup>[28,39]</sup>为分组方式,各有 1 篇文献采用治疗方案<sup>[18]</sup>、单双号顺序<sup>[57]</sup>的错误随机方法,为高风险;有 5 篇<sup>[37,41,43,48,50]</sup>未阐明随机方法,为不清楚。仅有 1 篇文章明确使

用盲法<sup>[56]</sup>。所有研究未报道分配隐藏和结局评价人员盲法,其偏倚风险为不清楚;所有研究数据完整,未报道脱落失访数据;纳入各研究结局报道情况与方法部分内容一致。其他偏倚主要评估基线资料信息,纳入文献基线均可比。纳入文献的方法学质量情况见图 2。

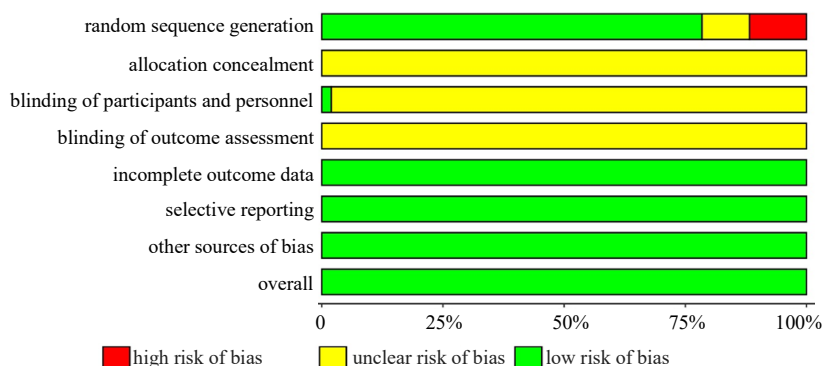


图 2 纳入研究各偏倚风险项目的所占百分比

Fig. 2 Percentage of each bias risk item of included study

## 2.2 网状 Meta 分析

### 2.2.1 中药注射剂联合常规化疗治疗中晚期食管癌对 ORR 的影响

(1) 证据网络图: 50 项研究<sup>[13-38,40-63]</sup>共形成 50 个间接比较的双臂试验, 各干预措施之间的网状关系见图 3。结果显示, 消癌平注射液联合常规治疗与单独常规治疗对比的研究数量最多且相关研究样本量最大 (19 项 RCTs)。比较-校正漏斗图显示, 所有研究基本对称分布于中线 2 侧, 向中线聚集, 提示发表偏倚风险可能性较小, 个别研究分散于底部, 可能与小样本量有关, 见图 4。

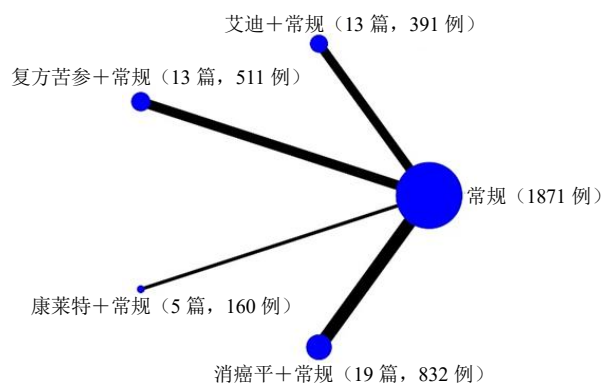


图 3 ORR 的网状图

Fig. 3 Network diagram of ORR

(2) 治疗效果: 两两比较森林图可见, 网状 Meta 分析有 10 个两两比较, 其中 3 个比较的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 就中药注射剂联合常规化疗治疗中晚期食管癌的 ORR 而言, 常规治疗联合艾迪注射液 [ $OR = 1.85, 95\%CI(1.37, 2.50)$ ]、联合复方苦参注射液 [ $OR = 2.58, 95\%CI(1.96, 3.38)$ ]、联合消癌平注射液 [ $OR = 1.84, 95\%CI(1.48, 2.29)$ ]的

疗效均优于单独常规治疗, 见图 5。SUCRA 概率排序图显示, 中药注射剂联合常规化疗治疗中晚期食管癌改善 ORR 的 SUCRA 排序为复方苦参注射液 ( $SUCRA = 97.4\%$ ) > 艾迪注射液 ( $SUCRA = 58.0\%$ ) > 消癌平注射液 ( $SUCRA = 57.3\%$ ) > 康莱特注射液 ( $SUCRA = 36.4\%$ ), 见图 6。

### 2.2.2 中药注射剂联合常规化疗治疗中晚期食管癌对 DCR 的影响

(1) 证据网络图: 44 项研究<sup>[14-23,26-38,40-48,50-51,53-57,59-63]</sup>共形成 44 个间接比较的双臂试验, 各干预措施之间的网状关系见图 7。结果显示, 消癌平注射液联合常规治疗与单独常规治疗对比的研究数量最多且相关研究样本量最大 (16 项 RCTs)。比较-校正漏斗图 (图 4) 显示, 所有研究基本分布于中线 2 侧, 提示可能存在较小的发表偏倚, 少数研究分布较分散或分散于底部, 考虑可能与样本量有关。

(2) 治疗效果: 两两比较森林图可见, 网状 Meta 分析有 10 个两两比较, 其中 5 个比较的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 就中药注射剂联合常规化疗治疗中晚期食管癌的 DCR 而言, 常规治疗联合艾迪注射液 [ $OR = 2.55, 95\%CI(1.66, 3.94)$ ]、联合复方苦参注射液 [ $OR = 3.44, 95\%CI(2.43, 4.86)$ ]、联合消癌平注射液 [ $OR = 1.54, 95\%CI(1.17, 2.01)$ ]的疗效均优于单独常规治疗; 复方苦参注射液联合常规治疗的疗效优于康莱特注射液联合常规治疗 [ $OR = 0.42, 95\%CI(0.20, 0.86)$ ], 消癌平注射液联合常规治疗的疗效优于参芪扶正注射液联合常规治疗 [ $OR = 0.45, 95\%CI(0.29, 0.69)$ ], 见图 8。SUCRA 概率排序图显示, 中药注射剂联合常规化疗治疗中晚期食管癌改善 DCR 的 SUCRA 排序为复方苦参

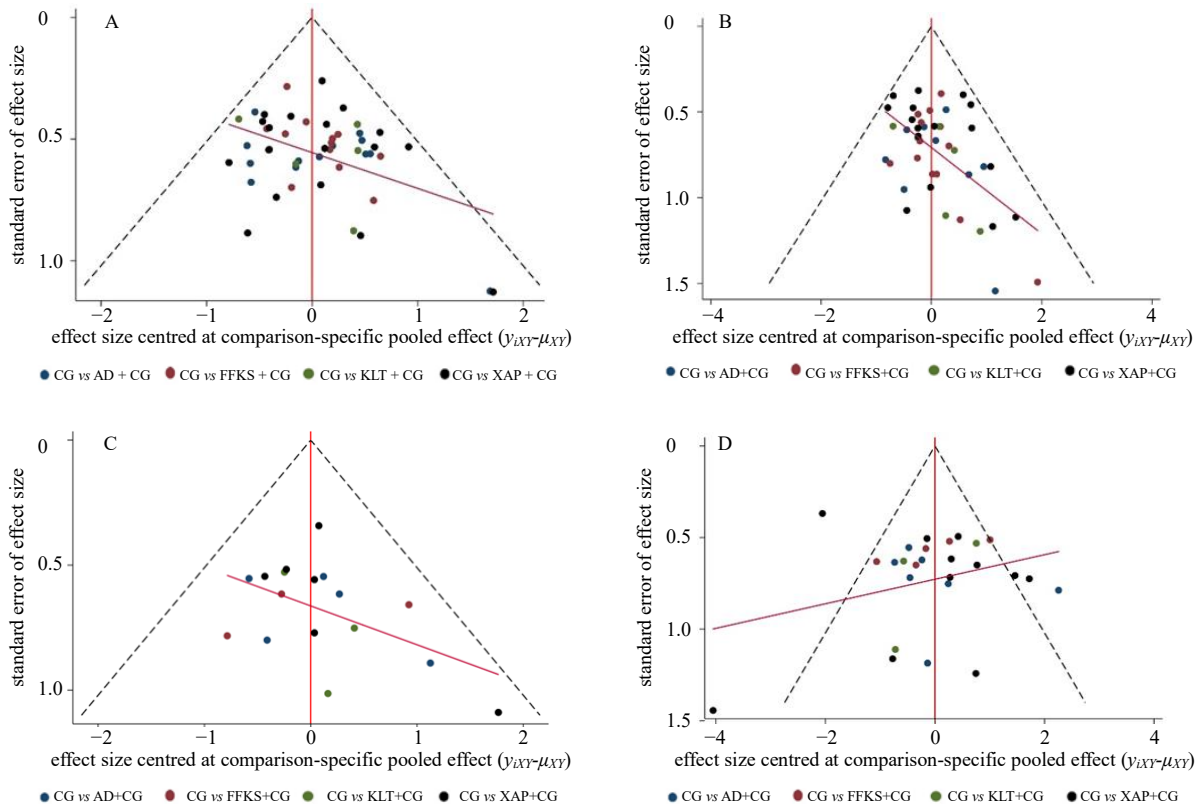


图 4 ORR (A)、DCR (B)、QOL (C)、WBC (D) 的比较-校正漏斗图

Fig. 4 Comparison-corrected funnel plot of ORR (A), DCR (B), QOL (C) and WBC (D)

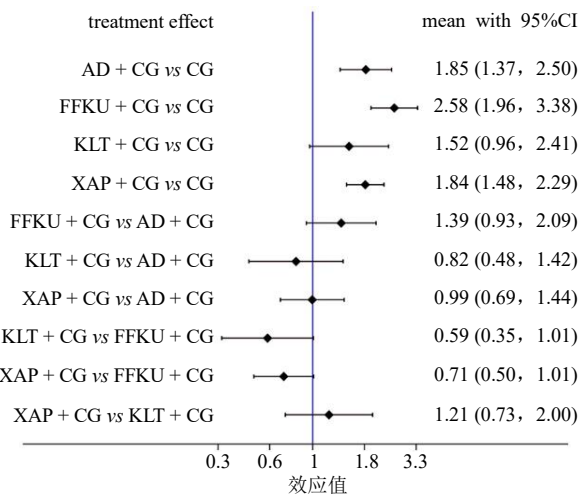


图 5 ORR 的森林图

Fig. 5 Forest map of ORR

注射液 (SUCRA=96.0%) > 艾迪注射液 (SUCRA=76.3%) > 消癌平注射液 (SUCRA=40.3%) > 康莱特注射液 (SUCRA=33.9%), 见图 9。

### 2.2.3 中药注射剂联合常规化疗治疗中晚期食管癌对 QOL 的影响

(1) 证据网络图: 18 项<sup>[19,22-25,32-34,37,42-44,47-48,50,54,57,62]</sup>

研究共形成 18 个间接比较的双臂试验, 各干预措施之间的网状关系见图 10。结果显示, 消癌平注射液联合常规治疗与单独常规治疗对比的研究数量最多且相关研究样本量最大 (6 项 RCTs)。比较-校正漏斗图 (图 4) 显示, 所有研究在中线 2 侧分布较均匀, 提示存在发表偏移的可能性较小, 尽管有部分研究散落底部, 考虑与小样本量有关。

(2) 治疗效果: 两两比较森林图可见, 网状 Meta 分析有 10 个两两比较, 其中 4 个比较的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 就中药注射剂联合常规化疗改善中晚期食管癌的 QOL 而言, 常规治疗联合艾迪注射液 [OR=3.10, 95%CI(1.77, 5.45)]、联合复方苦参注射液 [OR=4.47, 95%CI(2.08, 9.60)]、联合康莱特注射液 [OR=4.42, 95%CI(2.03, 9.64)]、联合消癌平注射液 [OR=4.48, 95%CI(2.93, 6.84)] 的疗效均优于单独常规治疗, 见图 11。SUCRA 概率排序图显示, 中药注射剂联合常规化疗治疗中晚期食管癌改善 QOL 的 SUCRA 排序为消癌平注射液 (SUCRA=71.3%) > 复方苦参注射液 (SUCRA=69.9%) > 康莱特注射液 (SUCRA=68.6%) > 艾迪注射液 (SUCRA=40.1%), 见图 12。

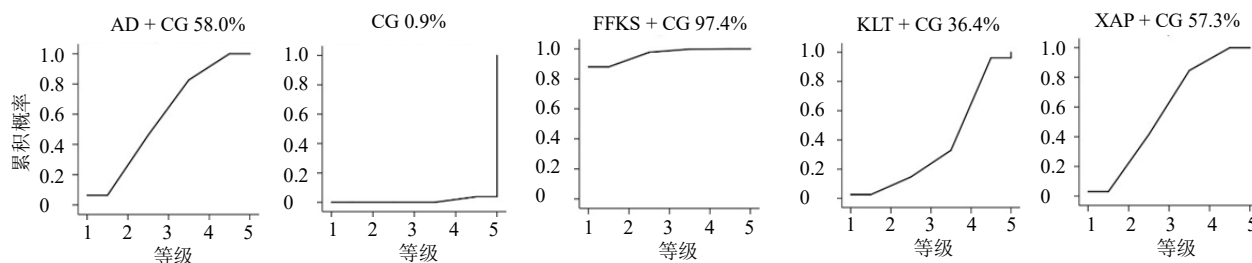


图 6 ORR 的 SUCRA 概率排序

Fig. 6 SUCRA probability ranking of ORR

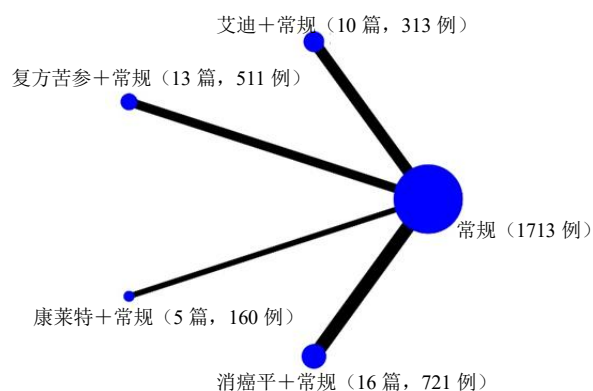


图 7 DCR 的网状图

Fig. 7 Network diagram of DCR

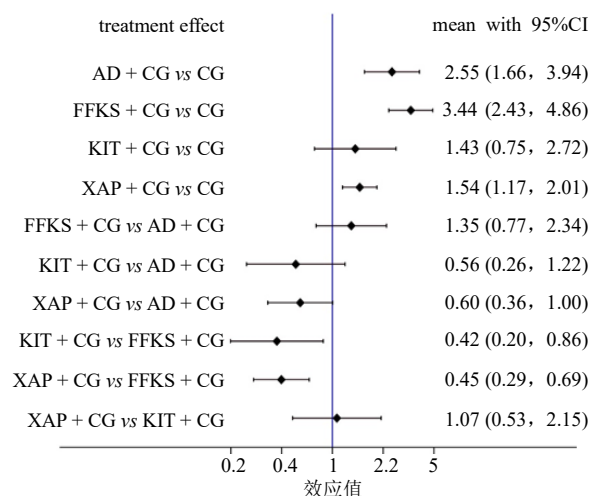


图 8 DCR 的森林图

Fig. 8 Forest map of DCR

## 2.2.4 中药注射剂联合常规化疗治疗中晚期食管癌对化疗后 WBC 下降的影响

(1) 证据网络图: 26 项<sup>[14,17,19,21,23-25,28,30-33,38,41-42,46-48,50,53-55,58,61-63]</sup>

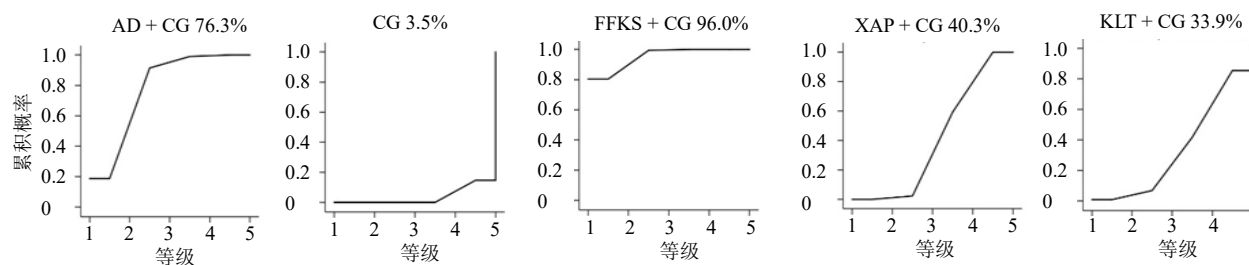


图 9 DCR 的 SUCRA 概率排序

Fig. 9 SUCRA probability ranking of DCR

研究共形成 26 个间接比较的双臂试验，各干预措施之间的网状关系见图 13。结果显示，消癌平注射液联合常规治疗与单独常规治疗对比的研究数量最多且相关研究样本量最大（11 项 RCTs），其次是艾迪注射液（7 项 RCTs）。比较-校正漏斗图（图 4）显示，研究基本分布于中线 2 侧，但有部分研究落在置信区间外，表明存在发表偏倚的可能。

(2) 治疗效果: 两两比较森林图可见，网状 Meta 分析有 10 个两两比较，其中 4 个比较的差异有统

计学意义 ( $P < 0.05$ )，分别是常规治疗联合艾迪注射液 [ $OR = 0.36$ , 95%CI (0.15, 0.85)]、联合复方苦参注射液 [ $OR = 0.24$ , 95%CI (0.10, 0.61)]、联合康莱特注射液 [ $OR = 0.13$ , 95%CI (0.03, 0.47)]、联合消癌平注射液 [ $OR = 0.24$ , 95%CI (0.12, 0.47)]与单独常规治疗相比，可以显著降低化疗后白细胞计数下降的情况发生，见图 14。SUCRA 概率排序图显示，中药注射剂联合常规化疗缓解中晚期食管癌化疗后白细胞计数下降的 SUCRA 排序为康莱特注射

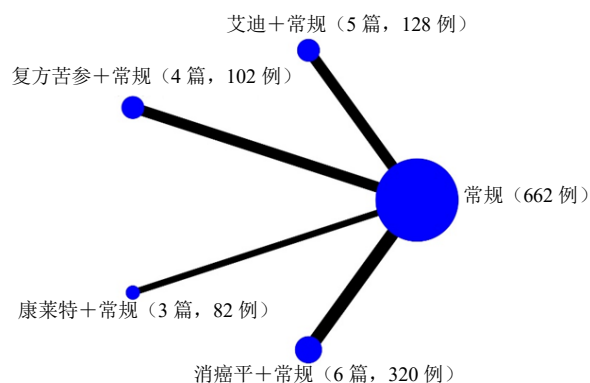


图 10 QOL 的网状图

Fig. 10 Network diagram of QOL

液 (SUCRA=87.3%) > 消癌平注射液 (SUCRA=62.2%) > 复方苦参注射液 (SUCRA=61.0%) > 艾迪注射液 (SUCRA=39.3%), 见图 15。

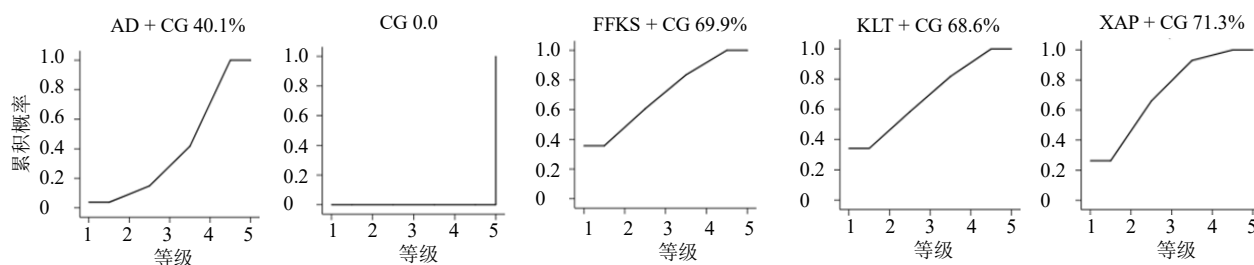


图 12 QOL 的 SUCRA 概率排序

Fig. 12 SUCRA probability ranking of QOL

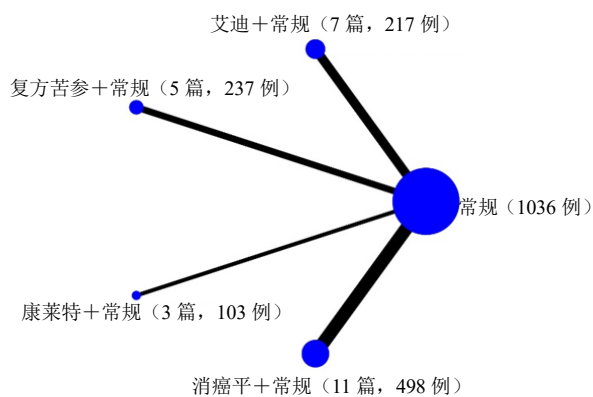


图 13 WBC 的网状图

Fig. 13 Network diagram of WBC

2.2.5 中药注射剂联合常规化疗治疗中晚期食管癌对化疗后免疫功能 (CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>) 的影响 共有 7 项研究<sup>[18,22-24,26,39,41]</sup>报道了 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, 涉及 3 种中药注射液。网状 Meta 分析结果显示, 在改善化疗后 CD4<sup>+</sup>水平方面, 常规治疗联合艾迪注射液 [MD=-10.48, 95%CI (-17.15,

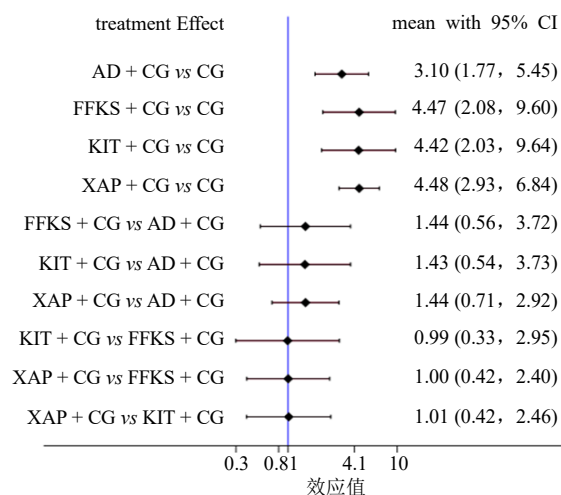


图 11 QOL 的森林图

Fig. 11 Forest map of QOL

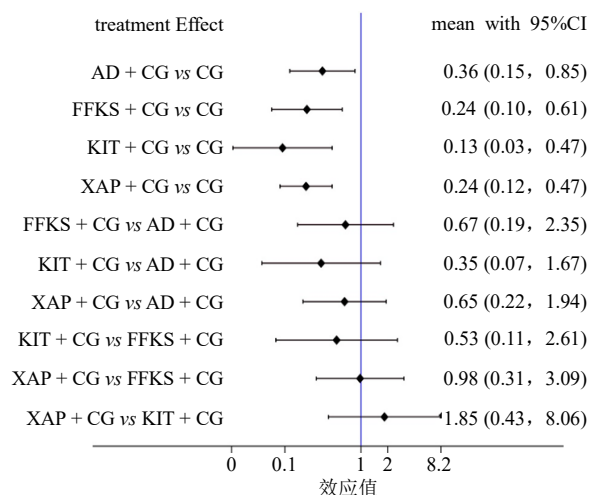


图 14 WBC 的森林图

Fig. 14 Forest map of WBC

-3.81])、联合康莱特注射液 [MD=-14.92, 95%CI (-24.30, -5.55)]比单独常规治疗的疗效显著; 在改善 CD8<sup>+</sup>水平方面, 艾迪注射液联合常规治疗比单纯

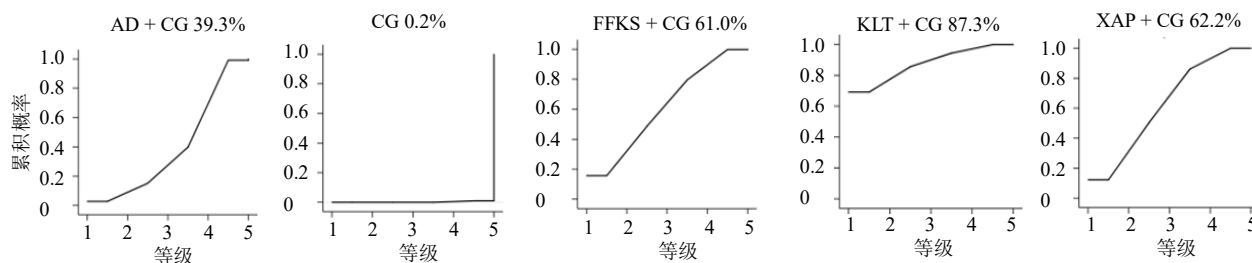


图 15 WBC 的 SUCRA 概率排序

Fig. 15 SUCRA probability ranking of WBC

化常规治疗的疗效显著 [MD=5.51, 95%CI (0.67, 10.35)], 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 此外, 改善化疗后  $CD3^+$  与  $CD4^+/CD8^+$  方面, 艾迪注射液联合常规治疗的疗效优于复方苦参注射液联合常规治疗 [ $CD3^+$ : MD=13.73, 95%CI (2.48, 24.97);  $CD4^+/CD8^+$ : MD=0.51, 95%CI (0.01, 1.01)]. 见表 2。

**2.2.6 中药注射剂联合常规化疗治疗中晚期食管癌的安全性分析** 有 33 项研究报告了不良反应 [14-17,19-28,30-33,35,38,41-42,46-50,53-55,59,61-62], 网状 Meta 分析结果显示, 4 种中药注射剂联合常规化疗的不良反应发生情况明显低于单纯常规化疗且差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

表 2 中药注射剂联合常规治疗改善化疗后免疫功能网状分析

Table 2 Network analysis of TCM injection combined with conventional treatment for improving immune function

| 干预 1    | 干预 2    | MD (95%CI)           |                         |                      |                     |
|---------|---------|----------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|
|         |         | $CD3^+$              | $CD4^+$                 | $CD8^+$              | $CD4^+/CD8^+$       |
| AD+CG   | FFKU+CG | 13.73 (2.48, 24.97)* | 6.30 (-8.26, 20.87)     | -2.00 (-12.47, 8.47) | 0.51 (0.01, 1.01)*  |
|         | KLT+CG  | 5.29 (-3.96, 14.54)  | -4.44 (-15.95, 7.06)    | -0.49 (-8.91, 7.93)  | 0.13 (-0.37, 0.62)  |
|         | CG      | -4.76 (-10.59, 1.08) | -10.48 (-17.15, -3.81)* | 5.51 (0.67, 10.35)*  | -0.19 (-0.43, 0.06) |
| FFKU+CG | KLT+CG  | -8.44 (-20.45, 3.58) | 10.74 (-26.73, 5.24)    | 1.51 (-10.05, 13.07) | -0.38 (-0.99, 0.23) |
|         | CG      | 8.97 (-0.64, 18.58)  | -4.18 (-17.13, 8.77)    | 3.51 (-5.77, 12.79)  | 0.32 (-0.11, 0.75)  |
| KLT+CG  | CG      | 0.53 (-6.67, 7.74)   | -14.92 (-24.30, -5.55)* | 5.02 (-1.87, 11.91)  | -0.06 (-0.49, 0.37) |

\* $P<0.05$

表 3 中药注射剂联合常规治疗的不良反应网状分析结果

Table 3 Network analysis of adverse reactions of TCM injection combined with conventional treatment

| 干预措施    | OR (95%CI)          |                   |                   |                   |        |
|---------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
|         | CG                  | AD+CG             | FFKS+CG           | KLT+CG            | XAP+CG |
| CG      | 1                   |                   |                   |                   |        |
| AD+CG   | 2.38 (1.36, 4.19)*  | 1                 |                   |                   |        |
| FFKS+CG | 1.97 (1.14, 3.42)*  | 0.83 (0.38, 1.82) | 1                 |                   |        |
| KLT+CG  | 5.05 (1.50, 17.04)* | 2.12 (0.56, 8.07) | 2.56 (0.66, 9.85) | 1                 |        |
| XAP+CG  | 2.56 (1.59, 4.11)*  | 1.07 (0.51, 2.24) | 1.30 (0.63, 2.67) | 0.51 (0.14, 1.88) | 1      |

\* $P<0.05$

### 3 讨论

食管癌属中医学“噎膈”范畴, 是“风、癆、臃、膈”4 大顽症之一 [64], 《诸病源候论》《脾胃论》等医学著作对其病因总结为七情、年老体衰、过熟饮食、饮酒、他病转化等所致 [65], 中医治疗食管癌主要以“扶正祛邪”为主要治疗原则。目前已有多项研究表明, 在治疗食管癌的放疗、化疗期间辨证

使用中药注射剂, 不仅可以减轻以上治疗对患者的伤害, 还能显著增强治疗效果 [66-67]。而如何从种类多样的中药注射剂中有针对性地选择出适合的药物, 一直是备受关注的话题。

本研究分别从近期疗效 (ORR 和 DCR)、QOL、WBC、免疫功能改善情况、不良反应发生 6 个结局指标, 综合评价了临床上治疗中晚期食管癌常用的

4 种中药注射剂。结果显示, 4 种中药注射剂皆能提高中晚期食管癌患者的 QOL、降低不良反应的发生, 但其最佳疗效也是各有侧重。如在提高 ORR 和 DCR 方面, 复方苦参注射液效果最佳 (ORR: SUCRA=97.4%; DCR: SUCRA=96.0%)。复方苦参注射液是治疗中晚期癌症常用的抗肿瘤中药注射剂之一, 由苦参及白土苓提取精制而成, 具有凉血解毒、散结止痛的作用。其近期疗效显著的原因主要体现在 2 方面: 一方面是复方苦参注射液通过阻滞癌细胞周期、抑制癌细胞的增殖, 从而起到抗肿瘤作用<sup>[68]</sup>。其中, 苦参中苦参素通过阻滞细胞周期的 G<sub>2</sub> 期, 实现对食管癌 Eca-109 细胞增殖抑制和促进凋亡, 进而提高临床疗效<sup>[69]</sup>。另一方面是复方苦参注射液具有镇痛的功效, 可以缓解癌痛, 改善癌症患者后期的 QOL。因此, 复方苦参注射液通过控制肿瘤为本、缓解癌痛为标, 标本兼治, 从而提高临床治疗的效果<sup>[70]</sup>。且随着医学模式的改变, 生活质量指标已成为肿瘤患者特别是中晚期肿瘤患者评价临床治疗效果的重要评估指标之一。本研究中, 4 种中药注射剂均可以改善化疗后中晚期食管癌患者的 QOL ( $P<0.05$ ), 其中消癌平注射液的改善效果最佳 (SUCRA=71.3%)。消癌平注射液由通关藤提取物精制而成, 具有清热解毒、散结止痛的功效。研究显示, 消癌平注射液可以通过降低癌性中、重度疼痛的爆发次数来改善中晚期癌症患者的 QOL<sup>[71]</sup>。其中所含的新 C<sub>21</sub> 甾体苷不仅可以阻断癌细胞的有丝分裂, 消除癌细胞的原生动力, 达到抑制肿瘤增长的目的<sup>[72]</sup>, 还可以通过上调自然杀伤细胞 (natural killer, NK)、巨噬细胞活性, 增加机体免疫系统对肿瘤细胞的吞噬作用<sup>[73]</sup>。此外, 含有的通关藤多糖、生物碱等多种有效成分, 对消化道、肺部等部位的肿瘤具有高度抑制及杀伤作用, 能增强机体免疫功能, 并对化疗后骨髓抑制起到保护作用, 减轻化疗的毒副作用, 提高癌症患者的 QOL<sup>[74]</sup>。1 项消癌平注射液治疗食管癌的 Meta 分析显示<sup>[75]</sup>, 化疗联合消癌平注射液的治疗方案在改善食欲、改善吞咽困难、减轻疼痛、提高生活质量 (Karnofsky performance status, KPS) 评分方面较单纯化疗方案具有明显优势 ( $P<0.05$ ), 可以显著改善化疗后患者的 QOL, 与本研究结果一致。

康莱特注射液是从薏苡仁中提取的薏苡仁油制备而来, 属于临床良好的抗肿瘤制剂, 对中晚期肿瘤患者具有一定的抗恶病质和止痛作用, 还可以杀

灭癌细胞, 延缓病情发展<sup>[68]</sup>。此外, 在改善 WBC 下降方面康莱特注射液也具有独特优势。本研究中康莱特注射液在改善化疗后 WBC 下降方面效果最为显著 (SUCRA=87.3%), 与本研究结果相似的是, 1 项中药注射液联合吉西他滨治疗胰腺癌的网状 Meta 分析中, 显示康莱特注射液联合化疗能有效升高 WBC<sup>[76]</sup>。同样也有研究证实了康莱特注射液对于化疗药物所致的骨髓抑制、WBC 下降有明显保护作用<sup>[77]</sup>。1 项药理实验解释了其可能的保护机制<sup>[78]</sup>, 通过 ip 环磷酸胺建立小鼠免疫功能低下模型, 模拟化疗后癌症患者免疫状态, 通过连续喂服薏苡仁水提液 10 d 后显著增加了模型小鼠免疫器官指数和腹腔巨噬细胞的吞噬百分率和吞噬指数, 并明显增加血清溶血素含量和 T 淋巴细胞酯酶阳性百分率, 明显升高模型小鼠的白细胞数量, 达到了免疫增强的目的。化疗药物不仅会降低白细胞水平也对正常细胞具有强烈的细胞毒性, 可导致免疫细胞水平降低, 肿瘤患者的免疫功能下降<sup>[79]</sup>。对于改善化疗后免疫功能细胞方面, 本研究结果显示, 在改善化疗后 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 水平方面, 艾迪注射液联合化疗比单纯化疗的疗效显著 ( $P<0.05$ ), 这可能与艾迪注射液中刺五加升高机体淋巴细胞水平从而调节免疫功能, 增强免疫力、抗疲劳<sup>[80]</sup>有关。尽管其他比较无明显统计学差异, 但中药注射剂联合化疗在改善免疫功能方面明显优于单纯化疗<sup>[81-82]</sup>。本研究用药期间的不良反应多为恶心呕吐、腹泻、骨髓抑制、脱发等, 而研究结果表明 4 种中药注射剂联合常规化疗的不良反应发生率明显低于单纯常规化疗且差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 说明中药注射剂可以提高中晚期食管癌患者的临床疗效, 降低化疗引起的不良反应, 具有增效减毒作用。

本研究尚存在以下局限性: ①纳入研究的文献质量较低, 纳入的 51 个研究中仅有 1 项研究明确指出采用盲法, 且所有研究未报道分配隐藏和结局评价人员盲法, 文献质量评价为风险不清楚, 存在一定发表偏倚风险; ②纳入研究数量及样本量有限, 康莱特注射液仅纳入 6 项研究, 可能会夸大其联合化疗治疗食管癌的疗效, 且所纳入研究为小样本研究, 将会降低本研究的统计可靠性; ③由于缺乏将各种中成药间成对比较的研究和研究方法, 在一定程度上影响分析结果的稳定性; ④纳入的研究观察周期较短, 多数研究疗程集中在 2~3 个月, 缺乏对疗效及安全性的远期评估。

综上所述,当前证据提示中药注射剂联合常规化疗治疗中晚期食管癌的疗效往往优于单纯常规化疗,且可以降低相关不良反应的发生,发挥增效减毒的作用。本研究旨在为临床的合理用药提供证据,临床可通过具体病证并结合患者自身实际情况来制定个性化用药方案。但本研究受纳入研究质量与数量的限制,各中药注射剂在不同结局指标中疗效排序差异较大,上述结论有待更多大样本、高质量和报告规范的研究进一步验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 季刚,卫江鹏,卢强. 2022 年 V3 版《NCCN 食管和食管胃结合部癌临床实践指南》更新解读 [J/OL]. 中国胸心血管外科临床杂志 [2022-09-23]. <http://kns.cnki.net-dres.hactcm.edu.cn/kcms/detail/51.1492.R.20220921.0911.002.html>.
- [2] 刘宇英,魏君丽,江柔,等. 食管癌的流行病学及筛查研究进展 [J]. 中华疾病控制杂志, 2022, 26(7): 839-844.
- [3] 张正荣,袁昕,殷旭东,等. 晚期食管癌不同化疗方案疗效对比 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(32): 42-46.
- [4] Ferlay J E M, Lam F, Colombet M, et al. Global cancer observatory: Cancer today [EB/OL]. (2020-12-30) [2022-01-20]. <https://gco.iarc.fr/today>.
- [5] Chen W Q, Zhang S W, Zou X N, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2006 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2011, 23(1): 3-9.
- [6] He H Q, Chen N Z, Hou Y, et al. Trends in the incidence and survival of patients with esophageal cancer: A SEER database analysis [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(5): 1121-1128.
- [7] 金韬. 莲芪胶囊联合同步放化疗治疗中晚期食道癌的临床观察 [J]. 中国医药导刊, 2014, 16(6): 1038-1039.
- [8] 王秀兰. 个体化护理干预在中晚期食道癌同步放化疗中的应用效果分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(33): 291.
- [9] 周洪立,周红光. 癌毒理论在食道癌治疗中的应用 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(7): 41-43.
- [10] 赵秀芹,陈淑娟,陈慧玲. 艾迪注射液联合替吉奥及奥沙利铂化疗治疗晚期食管癌的效果和安全性 [J]. 中国实用医刊, 2022, 49(12): 112-115.
- [11] 陈德明. 中晚期食管癌化疗患者采用中药治疗的临床价值 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(A1): 78.
- [12] 周尧红,侯恩存,何锦铁,等. 扶正散结中药联合放化疗治疗中晚期食管癌临床疗效的 Meta 分析 [J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(7): 131-135.
- [13] 周世繁,郭志忠,周超锋,等. 艾迪注射液联合替吉奥+奥沙利铂对晚期食管癌患者疾病控制率及血清 IGF-1 水平的影响 [J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(5): 572.
- [14] 刘彦伟. 艾迪注射液联合 GLF 化疗方案对晚期食管癌患者血清 TGF- $\beta$ 1 水平变化及毒副作用的影响 [J]. 首都食品与医药, 2018, 25(2): 40-41.
- [15] 郭鸿超. 艾迪注射液配合化疗方案治疗食管癌术后的疗效分析 [J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17(11): 39-41.
- [16] 王强. 艾迪注射液联合顺铂与氟尿嘧啶治疗晚期食管癌疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(16): 72-73.
- [17] 武四超. 艾迪注射液联合化疗治疗食管鳞状细胞癌疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(8): 946-947.
- [18] 丁权,王峰. 艾迪注射液联合 GLF 化疗方案对晚期食管癌老年患者的疗效分析 [J]. 河南医学研究, 2017, 26(22): 4093-4094.
- [19] 胡青,柳书芬,周承鹏,等. 艾迪注射液联合化疗治疗晚期食管癌的临床观察 [J]. 肿瘤药学, 2014, 4(1): 62-65.
- [20] 吴洁,龙国贤. 中药艾迪注射液配合化疗治疗晚期食管癌 22 例的临床观察 [J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19(2): 100-101.
- [21] 孙静,胜照杰. 艾迪注射液联合 PT 方案治疗进展期食管癌的临床观察 [J]. 肿瘤研究与临床, 2013, 25(8): 547-549.
- [22] 严虹霞,杨广文,王治海,等. 艾迪注射液联合化疗对食管癌患者免疫功能的影响 [J]. 中成药, 2013, 35(1): 33-36.
- [23] 张玉芳. 艾迪注射液配合化疗治疗晚期食管癌疗效观察 [J]. 山东医药, 2009, 49(47): 99-100.
- [24] 陈小兵,肖毅军,刘义兴,等. 艾迪注射液联合化疗对晚期食管癌疗效、生活质量和免疫功能的影响 [J]. 中华实用中西医杂志, 2005, 18(22): 1652-1653.
- [25] 黄建国,贺江虹,赵晓伟. 艾迪注射液配合化疗治疗晚期食管癌的临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(13): 1715.
- [26] 曹慧聪. 复方苦参注射液联合替吉奥与奥沙利铂治疗复发转移性食管癌的效果 [J]. 中国临床实用医学, 2021, 12(6): 47-51.
- [27] 石正伟. 复方苦参注射液联合 DF 化疗对晚期食管癌患者的治疗效果 [J]. 河南医学研究, 2020, 29(3): 491-492.
- [28] 年亮,刘宁宁,段伟. 复方苦参注射液联合化疗治疗食管癌的临床效果分析 [J]. 健康之友, 2019(17): 30.
- [29] 陈壮忠. 复方苦参注射液联合化疗治疗食管癌的临床效果分析 [J]. 中国实用医药, 2017, 12(33): 3-5.

- [30] 刘国旗, 赵焕. 化疗联合复方苦参注射液治疗晚期食道癌疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(5): 535-536.
- [31] 苗景玉. 苦参注射液在食管癌术后康复中的应用 [J]. 中医学报, 2013, 28(10): 1449-1450.
- [32] 侯静霞. 复方苦参注射液联合化疗治疗中晚期食管癌的临床研究 [J]. 中医学报, 2012, 27(9): 1085-1086.
- [33] 郑慧禹, 侯向生. 复方苦参注射液联合化疗治疗食管癌术后复发疗效观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(9): 85-86.
- [34] 崔晓蕾, 张扶莉, 靳建旭. 复方苦参注射液联合动脉灌注化疗治疗食管癌 23 例疗效观察 [J]. 河北中医, 2011, 33(6): 869-870.
- [35] 朱利楠, 樊青霞. 复方苦参注射液在中晚期食管鳞癌化疗中的作用分析 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2011, 18(3): 278-279.
- [36] 苏天海. 复方苦参注射液治疗晚期食管癌临床观察 36 例 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(23): 75-76.
- [37] 高庆华, 杨柳, 岳峥, 等. 岩舒治疗食道癌的临床观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(5): 102-103.
- [38] 陈新燕, 屈中玉. 岩舒注射液治疗中晚期食管鳞癌疗效观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2004, 4(6): 871-872.
- [39] 罗永刚, 吕俊杰, 赵铭, 等. 康莱特注射液联合多西他赛治疗晚期食管癌对老年患者肿瘤标志物、血管新生以及免疫功能的影响 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(6): 688-691.
- [40] 刘盈海. 康莱特注射液联合化疗治疗晚期食管癌疼痛的临床观察 [J]. 中国急救医学, 2016, 36(S2): 109-110.
- [41] 宋朝功. 康莱特注射液在食管鳞癌患者化疗过程中的作用 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(14): 20-21.
- [42] 丘志超, 林清, 刘红杯, 等. 康莱特注射液改善晚期食管癌患者化疗期间生活质量的临床观察 [J]. 医学信息: 中旬刊, 2011, 24(3): 1100-1101.
- [43] 白献红, 姚亚民, 洪锡田. 康莱特联合化疗治疗食管癌 24 例疗效观察 [J]. 陕西肿瘤医学, 2002, 10(1): 59.
- [44] 李醒亚, 申淑景, 樊青霞, 等. 康莱特注射液与 DF 方案联用治疗食管癌临床观察 [J]. 中国肿瘤临床, 1999, 26(4): 296-297.
- [45] 赵怀玉. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期食管癌患者对提升治疗效果的价值分析 [J]. 中国保健营养, 2021, 31(6): 188.
- [46] 黄鸯鸯, 章娟娟, 肖寒露, 等. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期食管癌临床观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(5): 417-419.
- [47] 吴艳慧. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期食管癌的价值 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(1): 152-153.
- [48] 张瑜, 钟钦, 程婵, 等. 消癌平注射液联合化疗治疗老年晚期食管癌患者的疗效和安全性 [J]. 肿瘤基础与临床, 2020, 33(4): 298-300.
- [49] 段伟, 刘宁宁, 年亮. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期食管癌的效果研究 [J]. 饮食保健, 2019, 6(17): 5.
- [50] 王东建. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期食管癌的疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(A2): 175-176.
- [51] 段伟, 胡海峰, 年亮. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期食管癌的临床分析 [J]. 健康之友, 2019(15): 68-69.
- [52] 王胜. 消癌平注射液联合化疗治疗中晚期食管癌的疗效和安全性 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(97): 22-23.
- [53] 李岚. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期食管癌的临床观察 [J]. 转化医学电子杂志, 2018, 5(12): 40-42.
- [54] 丁海斌, 周永清. 消癌平注射液联合化疗治疗中晚期食管癌疗效及对凝血功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(35): 3917-3919.
- [55] 王峰, 樊青霞, 王洪海, 等. 消癌平注射液联合化疗治疗中晚期食管癌的疗效和安全性 [J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(6): 453-457.
- [56] 段朋飞. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期食管癌的临床治疗效果观察 [J]. 中国医学工程, 2017, 25(7): 70-73.
- [57] 虞林湘. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期食管癌的临床分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(69): 13597.
- [58] 钱晓兰, 周芳, 左云, 等. 化疗联合消癌平注射液治疗中晚期食管癌的疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(1): 56-58.
- [59] 张公正, 刘素娜. 消癌平注射液对晚期食管癌患者疗效影响的研究 [J]. 癌症进展, 2017, 15(6): 670-672.
- [60] 李鹤飞, 孙振卿, 李亚静, 等. 化疗联合消癌平注射液治疗晚期食管癌的临床观察 [J]. 北方药学, 2015, 12(5): 110.
- [61] 王新杰, 赵明星, 杨晓, 等. 消癌平联合 TP 方案治疗晚期食管癌疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(33): 3699-3701.
- [62] 林清, 容景瑜. mFOLFOX6 方案联合消癌平治疗晚期食管癌的疗效观察 [J]. 广西医学, 2013, 35(7): 912-913.
- [63] 李凯, 邹华伟. 消癌平联合化疗治疗晚期食管癌的临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(16): 1272-1273.
- [64] 吕翠田, 牛亚南, 陈玉龙. 食管癌与噎膈证素特点比较研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(9): 1812-1816.
- [65] 郑玉玲, 陈玉龙. 中医药治疗食管癌研究述评 [J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(3): 1-4.
- [66] 张传建. 复方苦参注射液同步放疗治疗中晚期食管癌的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.

- [67] 娄丽丽, 谢吻, 张盼, 等. 中药注射剂联合化疗治疗食管癌有效性的网状 Meta 分析 [J]. 兰州大学学报: 医学版, 2016, 42(1): 55-60.
- [68] 陈伟霞, 牛垚飞, 康研, 等. 抗肿瘤中成药注射剂研究现状 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(23): 5439-5444.
- [69] 杜好信, 曹云鹏, 耿国军, 等. 苦参碱对人食管癌细胞株 Eca-109 增殖和凋亡的影响 [J]. 光明中医, 2012, 27(6): 1096-1101.
- [70] 贾荣范, 江瑶. 复方苦参注射液联合羟考酮治疗胃癌晚期癌痛的临床研究 [J]. 医药论坛杂志, 2022, 43(20): 40-43.
- [71] 蒋凤莲, 施为建, 宋浩杰, 等. 盐酸羟考酮缓释片联合消癌平注射液治疗晚期中重度癌痛 51 例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(6): 43-44.
- [72] 赵雯宇, 司富春, 王文彬, 等. 中药注射液治疗食管癌作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(15): 227-234.
- [73] 朱兵. 基于“固本清源”理论应用消癌平口服液联合支气管动脉灌注化疗治疗中晚期肺癌的疗效探讨 [J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(18): 201-203.
- [74] 白爽, 李奕诺, 徐鑫, 等. 通关藤化学成分及药理活性研究进展 [J]. 解放军药理学学报, 2015, 31(3): 260-264.
- [75] 甘川, 侯恩存, 高映浩. 化疗联合消癌平注射液治疗食管癌的疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(16): 2532-2538.
- [76] 朱泽豪, 杨晓丹, 廖柳, 等. 基于贝叶斯框架中药注射液联合吉西他滨治疗胰腺癌的网状 Meta 分析 [J]. 中成药, 2018, 40(5): 1053-1059.
- [77] 陈颖娟, 杨飞月. 化疗加康莱特治疗恶性肿瘤临床观察 [J]. 实用肿瘤杂志, 2000, 15(5): 354-356.
- [78] 叶敏. 薏苡仁水提液对免疫抑制小鼠免疫功能的影响 [J]. 安徽医药, 2006, 10(10): 727-729.
- [79] 傅强, 胡立业, 吴建程, 等. 胃癌化疗配合康莱特注射液治疗对免疫细胞活性的影响 [J]. 中国当代医药, 2022, 29(13): 110-112.
- [80] 潘景芝, 金莎, 崔文玉, 等. 刺五加的化学成分及药理活性研究进展 [J]. 食品工业科技, 2019, 40(23): 353-360.
- [81] 王帅, 曹宇. 艾迪注射液在食管癌术后化疗患者治疗中的研究 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(16): 162-163.
- [82] 李海婷, 李睿. 消癌平联合化疗治疗晚期转移性食管癌 [J]. 吉林中医药, 2018, 38(9): 1067-1070.

[责任编辑 潘明佳]