

康艾注射液辅助化疗治疗中晚期妇科生殖系统恶性肿瘤的 Meta 分析^Δ

郭 静^{1,2*}, 杨玉晴^{1,2}, 李春晓^{1,3,4#}, 陈玉欢^{1,2}, 凌霄^{1,3,4}, 张莹莹⁵ (1. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 郑州 450003; 2. 河南中医药大学药学院, 郑州 450046; 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, 郑州 450003; 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, 郑州 450046; 5. 许昌市妇幼保健院药学部, 河南 许昌 461000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)12-1501-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.12.020



摘要 目的:系统评价康艾注射液辅助化疗治疗中晚期妇科生殖系统恶性肿瘤的有效性和安全性。方法:检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统、EI、Embase、PubMed 及 the Cochranelibrary 等 8 个数据库中所有康艾注射液联合化疗治疗中晚期妇科生殖系统恶性肿瘤(宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌)的随机对照试验(RCT),时间为建库至 2023 年 6 月。筛选文献、提取资料并进行质量评价后,采用 R 软件进行 Meta 分析。结果:纳入 23 篇文献,共涉及 1 869 例患者(研究组 942 例,对照组 927 例)。Meta 分析结果显示,与单纯常规化疗比较,在常规化疗基础上联合应用康艾注射液治疗中晚期妇科生殖系统恶性肿瘤患者,能显著提高客观缓解率($RR=1.37, 95\%CI=1.27\sim1.48, P<0.0001$)、疾病控制率($RR=1.20, 95\%CI=1.14\sim1.26, P<0.0001$)和生活质量改善率($RR=1.20, 95\%CI=1.13\sim1.27, P<0.0001$),显著改善免疫功能指标水平($CD3^+$: $SMD=2.17, 95\%CI=1.10\sim3.25, P<0.0001$; $CD4^+$: $SMD=1.74, 95\%CI=0.69\sim2.79, P=0.0012$; $CD8^+$: $SMD=1.01, 95\%CI=0.11\sim1.91, P=0.0284$; $CD4^+/CD8^+$: $SMD=1.58, 95\%CI=0.85\sim2.31, P<0.0001$),显著降低不良反应发生率(消化道不良反应: $RR=0.53, 95\%CI=0.39\sim0.74, P=0.0002$; 白细胞计数降低: $RR=0.52, 95\%CI=0.44\sim0.61, P<0.0001$; 肝肾功能损伤: $RR=0.69, 95\%CI=0.50\sim0.95, P=0.0236$),上述差异均有统计学意义。结论:当前的证据表明,康艾注射液辅助化疗可以提高中晚期三大妇科生殖系统恶性肿瘤患者的临床疗效,提高机体免疫功能,减少化疗期间不良反应的发生,发挥增效减毒的作用。

关键词 康艾注射液; 卵巢癌; 宫颈癌; 子宫内膜癌; 妇科恶性肿瘤; Meta 分析

Meta-Analysis on Kang' ai Injection Combined with Chemotherapy in the Treatment of Intermediate and Advanced Gynecological Reproductive System Malignant Tumors^Δ

GUO Jing^{1,2}, YANG Yuqing^{1,2}, LI Chunxiao^{1,3,4}, CHEN Yuhuan^{1,2}, LING Xiao^{1,3,4}, ZHANG Yingying⁵ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 2. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Henan Province Engineering Research Center for Clinical Application, Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine/Henan Province Engineering Laboratory for Clinical Evaluation Technology of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 4. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-Constructed by Henan Province & Education Ministry of P. R. China, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 5. Dept. of Pharmacy, Xuchang Maternal and Child Health Hospital, Henan Xuchang 461000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of Kang' ai injection combined with chemotherapy in the treatment of intermediate and advanced gynecological reproductive system malignant tumors. **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, VIP, SinoMed, EI, Embase, PubMed and the Cochrane Library databases were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of Kang' ai injection combined with chemotherapy in the

Δ 基金项目:河南省中医药科学研究重点专项(No. 2018ZY1007);河南省高等学校重点科研项目(No. 19A360015);河南省科技攻关项目(No. 202102310182);河南省中医药拔尖人才培养项目(No. 2022ZYBJ05);河南省中医药科学研究专项课题(No. 2022ZY1049)

* 硕士研究生。研究方向:中药学、中药上市后再评价。E-mail: ann555666@126.com

通信作者:主任药师,博士,博士生导师。研究方向:中药临床合理应用及中药上市后再评价。E-mail: lichunxiao@126.com

treatment of intermediate and advanced gynecological reproductive system malignant tumors (cervical cancer, ovarian cancer, and endometrial cancer). The retrieval time was from the establishment of the database to Jun. 2023. After literature screening, data extraction and quality evaluation, R software was used for Meta-analysis. RESULTS: A total of 23 studies were enrolled, including 1 869 patients (942 in the study group and 927 in the control group). Meta-analysis showed that compared with conventional chemotherapy alone, Kang' ai injection on the basis of conventional chemotherapy in the treatment of patients with intermediate and advanced gynecological reproductive system malignant tumors could significantly improve the objective remission rate ($RR=1.37, 95\%CI=1.27-1.48, P<0.0001$), disease control rate ($RR=1.20, 95\%CI=1.14-1.26, P<0.0001$), improvement rate of quality of life ($RR=1.20, 95\%CI=1.13-1.27, P<0.0001$), significantly increase the level of immune function indicators ($CD3^+; SMD=2.17, 95\%CI=1.10-3.25, P<0.0001$; $CD4^+; SMD=1.74, 95\%CI=0.69-2.79, P=0.0012$; $CD8^+; SMD=1.01, 95\%CI=0.11-1.91, P=0.0284$; $CD4^+/CD8^+; SMD=1.58, 95\%CI=0.85-2.31, P<0.0001$), significantly reduce the incidence of adverse drug reactions (gastrointestinal adverse drug reactions: $RR=0.53, 95\%CI=0.39-0.74, P=0.0002$; decreased leukocyte count: $RR=0.52, 95\%CI=0.44-0.61, P<0.0001$; liver and kidney function injury: $RR=0.69, 95\%CI=0.50-0.95, P=0.0236$), the differences were statistically significant. CONCLUSIONS: Current evidence shows that Kang' ai injection combined with chemotherapy can improve the clinical efficacy of patients with intermediate and advanced gynecological reproductive system malignant tumors, improve the immune function, reduce the occurrence of adverse drug reactions during chemotherapy, and play a role in enhancing efficiency and reducing toxicity.

KEYWORDS Kang' ai injection; Ovarian cancer; Cervical cancer; Endometrial cancer; Gynecological malignancies; Meta-analysis

妇科生殖系统常见三大恶性肿瘤分别为宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌,是导致妇女过早死亡和致残的主要原因^[1]。近年来,其发病呈逐渐年轻化、上升趋势^[2-4]。妇科恶性肿瘤早期多以手术治疗为主,但因患者早期缺乏特异性临床表现,导致多数患者在初诊时已处于中晚期,丧失了手术的最佳时期,此时化疗成为其主要治疗方式之一^[4-5]。尽管化疗在一定程度上可延长患者的生命周期,但化疗后骨髓抑制、恶心、呕吐等不良反应也影响了患者的生活质量和生存预后^[5]。如何在保证患者临床疗效的同时,又改善化疗的不良反应,是临床上关注的重点。中医药因具有增效减毒的作用,在恶性肿瘤治疗中得到了广泛应用^[6-9]。中医学中,妇科肿瘤的形成与正气亏虚密切相关^[10]。康艾注射液的主要成分为黄芪、人参、苦参素,是我国抗肿瘤中药制剂中显著具有“益气扶正”功效的中药注射剂,可强化机体免疫功能,辅助化疗在宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌的治疗中发挥重要作用^[11]。目前尚未发现有文献全面综合评价康艾注射液对中晚期三大妇科生殖系统恶性肿瘤的有效性和安全性。本研究开展康艾注射液辅助化疗治疗中晚期宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌的 Meta 分析,旨在可以全面、客观地评价康艾注射液辅助化疗治疗中晚期妇科恶性肿瘤的疗效和安全性,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:随机对照试验(RCT)。(2)研究对象:临床上经病理组织学或细胞学检查确诊为中晚期(临床分型符合国际妇产科联盟分期中的Ⅱb—Ⅳ期)宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌的患者,年龄、病程不限。(3)干预措施:对照组采用常规化疗,包括6种方案。①单纯使用顺铂;②DC方案(多西他

赛+卡铂);③多西他赛+洛铂;④TP方案(紫杉醇+顺铂);⑤TC方案(紫杉醇+卡铂);⑥5-氟尿嘧啶+顺铂。研究组在对照组基础上加用康艾注射液。(4)结局指标:①客观缓解率(ORR),指肿瘤体积缩小达到预先规定值并能维持最低标准的病例数占可评价病例数的百分比,ORR=完全缓解率+部分缓解率。②疾病控制率(DCR),指治疗后获得缓解(完全缓解+部分缓解)和疾病稳定的病例数合计占可评价病例数的百分比,DCR=完全缓解率+部分缓解率+疾病稳定率。③生活质量改善情况,以卡诺夫斯凯计分(KPS)作为评定标准,在治疗前、治疗后进行评分,生活质量提高为KPS评分增加>10分,降低为KPS评分减少>10分,稳定为KPS评分增加或减少<10分。④免疫功能指标,包括 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 。⑤不良反应,包括白细胞减少、消化道反应、肝肾功能损伤。(5)排除标准:①重复发表文献;②非RCT;③数据错误;④综述、Meta分析、实验药理研究;⑤早期妇科生殖系统恶性肿瘤文章,即肿瘤分期为Ⅰ—Ⅱa期的患者;⑥采用放疗或同步放化疗等与干预措施不符的研究。

1.2 文献来源及检索方法

检索中文数据库中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统,中文检索词为“康艾注射液”“宫颈癌”“卵巢癌”“子宫内膜癌”和“妇科恶性肿瘤”。检索英文数据库PubMed、the Cochrane Library、Embase、EI,英文检索词为“Kang ai injection”“ovarian cancer”“cervical cancer”“endometrial carcinoma”“gynecological malignant tumor”。检索时间为建库至2023年6月。

1.3 文献筛选与数据提取

由2名研究人员对文献进行整理汇总、独立阅读题目和

摘要,排除明显不符合纳入标准的研究后,阅读可能符合纳入标准的研究全文,以确定是否纳入。交叉核对纳入文献的结果,对有分歧而难以确定其是否纳入的文献,通过讨论并由第3名研究者决定是否纳入。提取的内容:纳入研究的基本特征;研究的偏倚风险评估指标;病例纳入与排除标准、干预措施、受试者特征和结局指标。

1.4 文献质量评价

依据 Cochrane 协作组提供的偏倚风险评估工具,从采用何种随机方法、采用何种分配隐藏方法、对研究者和受试者采用何种盲法、对研究结果评价者采用何种盲法、研究结果是否完整、是否存在选择发表偏倚、是否存在其他可偏倚因素 7 个评价条目对纳入的文献进行质量评价,评价分为“低风险”“未知风险”和“高风险”3 个等级。

1.5 统计学方法

采用 R 软件进行统计与分析。计数资料(二分类变量)采用相对危险度(RR)和 95%CI 为分析统计量;连续性变量资料采用标准化均数差(SMD)和 95%CI 为分析统计量。各研究结果间的异质性采用 I^2 检验,当各研究间有统计学同质性时($P>0.05, I^2<50%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之采用随机效应模型,并分析产生异质性的原因^[12]。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。针对纳入文献数量 ≥ 10 篇的指标绘制倒漏斗图,判断是否存在发表偏倚;并运用 Egger's 检验进一步定量分析检验是否存在发表偏倚, $P>0.05$ 为不存在发表偏倚。

1.6 Meta 分析注册

本研究已在 INPLASY 平台(<https://inplasy.com/>)注册成功,注册号为 INPLASY202260063, DOI 号为 10.37766/inplasy2022.6.0063。本研究严格遵守《系统评价和 Meta 分析优先报告条目》(PRISMA)指南原则进行报告^[13]。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索共获得 205 篇文献,去除重复 141 篇,通过阅读题目和摘要,根据纳入与排除标准排除 17 篇,阅读全文后去除 24 篇,最终纳入 23 篇文献,均为中文文献。其中宫颈癌 2 篇、卵巢癌 20 篇、子宫内膜癌 1 篇;共涉及 1 869 例患者,其中研究组 942 例,对照组 927 例。文献筛选流程见图 1;纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的偏倚风险评估

纳入的 23 篇 RCT 研究中,10 篇^[14,19,22,24,26-27,29,31,33-34]为随机数表法分组,为“低风险”;1 篇^[17]按治疗方法分组,1 篇^[28]采用入院顺序分组,为“高风险”;其余 11 篇^[15-16,18,20-21,23,25,30,32,35-36]均采用了随机但不清楚具体方法,为“未知风险”。所有文献数据完整,但均未说明是否采用盲法、是否存在偏离既定干预的偏倚、结局测量的偏倚、结果选择性报告的偏倚,为“未知风险”。纳入研究的偏倚风险评估见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 ORR:22 篇文献^[14-18,20-36]报告了 ORR,共 1 742 例患

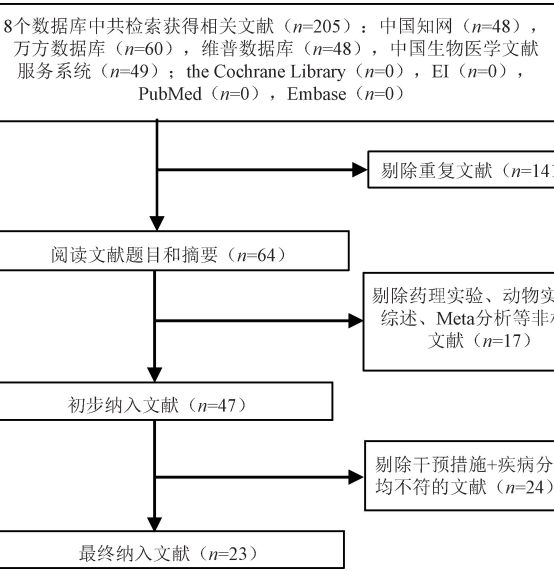


图 1 文献筛选流程

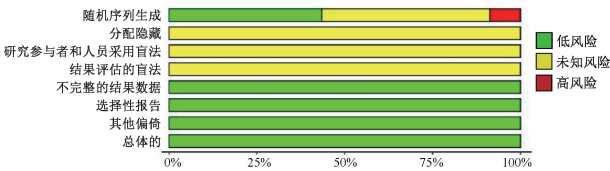


图 2 纳入研究的偏倚风险评估

者,包括研究组 879 例、对照组 863 例;其中宫颈癌 2 篇,卵巢癌 19 篇,子宫内膜癌 1 篇。异质性检验结果显示,各研究间具有同质性($P=0.48, I^2=0%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,研究组患者的 ORR 显著高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.37, 95\%CI=1.27\sim1.48, P<0.0001$),见图 3。

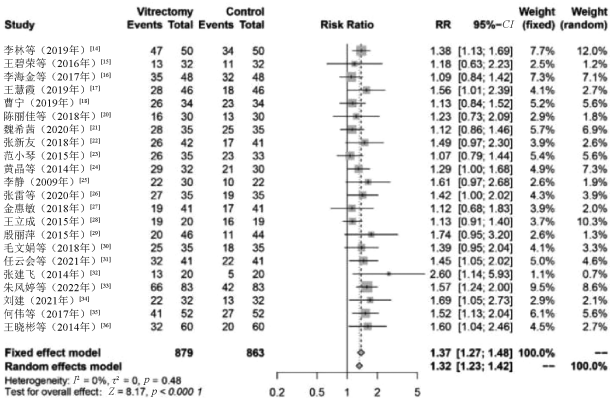


图 3 ORR 的 Meta 分析森林图

2.3.2 DCR: 17 篇文献^[15-23,26-28,30-31,33-35]报告了 DCR,共 1 375 例患者,包括研究组 690 例、对照组 685 例。异质性检验结果显示,各研究间无异质性($P=0.03, I^2=44%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,研究组患者的 DCR 显著高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.20, 95\%CI=1.14\sim1.26, P<0.0001$),见图 4。

表 1 纳入研究的基本特征

文献	疾病及分期	样本量/例		年龄/岁($\bar{x}\pm s$,范围)		干预措施		治疗周期/周		结局指标
		研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	
李林等(2019年) ^[14]	子宫内腺癌(Ⅱ—Ⅳ期)	50	50	31~63	32~64	5-氟尿嘧啶+顺铂+康艾注射液(60 mL,1日1次)	5-氟尿嘧啶+顺铂	14	14	①⑤
王碧荣等(2016年) ^[15]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	32	32	51	49	多西他赛+卡铂+康艾注射液(60 mL,1日1次)	多西他赛+卡铂	18	18	①②④⑤
李海金等(2017年) ^[16]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	48	48	51.20±7.62	52.15±6.28	多西他赛+卡铂+康艾注射液(40 mL,1日1次)	多西他赛+卡铂	2	3	①②③⑤
王慧霞(2019年) ^[17]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	46	46	52.57±4.24	52.48±4.48	多西他赛+卡铂+康艾注射液(50 mL,1日1次)	多西他赛+卡铂	6	6	①②③④
曹宁(2019年) ^[18]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	34	34	51.68±4.71	53.12±4.58	多西他赛+卡铂+康艾注射液(50 mL,1日1次)	多西他赛+卡铂	18	18	①②③
范伟等(2019年) ^[19]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	49	48	57.15±5.47	57.83±4.91	多西他赛+卡铂+康艾注射液(60 mL,1日1次)	多西他赛+卡铂	9	9	②④⑤
陈丽佳等(2018年) ^[20]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	30	30	55.12±4.37	54.85±5.02	多西他赛+卡铂+康艾注射液(40 mL,1日1次)	多西他赛+卡铂	12	12	①②④⑤
魏希茜(2020年) ^[21]	卵巢癌(Ⅱ—Ⅳ期)	35	35	51.68±4.71	53.12±4.58	多西他赛+洛铂+康艾注射液(50 mL,1日1次)	多西他赛+洛铂	9	9	①②③⑤
张新友(2018年) ^[22]	宫颈癌(Ⅱ—Ⅳ期)	42	41	45.4±10.1	45.7±10.3	顺铂+康艾注射液(40 mL,1日1次)	顺铂	12	12	①②③⑤
范小琴(2015年) ^[23]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	35	33	55	53.3	紫杉醇+卡铂+康艾注射液(50 mL,1日1次)	紫杉醇+卡铂	12	12	①②③⑤
黄晶等(2014年) ^[24]	卵巢癌(Ⅱ—Ⅳ期)	32	30	52.6	52.6	紫杉醇+卡铂+康艾注射液(50 mL,1日1次)	紫杉醇+卡铂	8	8	①③⑤
李静(2009年) ^[25]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	30	22	65	61	紫杉醇+卡铂+康艾注射液(50 mL,1日1次)	紫杉醇+卡铂	6	6	①③⑤
张雷等(2020年) ^[26]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	35	35	62.42±5.69	62.51±5.75	紫杉醇+卡铂+康艾注射液(60 mL,1日1次)	紫杉醇+卡铂	6	6	①②④
金惠敏(2018年) ^[27]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	41	41	50.89±6.42	51.26±6.59	紫杉醇+卡铂+康艾注射液(50 mL,1日1次)	紫杉醇+卡铂	9	9	①②④
王立成(2015年) ^[28]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	20	19	58.26±4.17	57.91±3.95	紫杉醇+顺铂+康艾注射液(50 mL,1日1次)	紫杉醇+顺铂	12	12	①②
殷丽萍(2015年) ^[29]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	60	60	50.82±6.80	48.43±6.56	紫杉醇+顺铂+康艾注射液(40 mL,1日1次)	紫杉醇+顺铂	21	19	①
毛文娟等(2018年) ^[30]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	35	35	43	43	紫杉醇+顺铂+康艾注射液(60 mL,1日1次)	紫杉醇+顺铂	4	6	①②④
任云会等(2021年) ^[31]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	41	41	45.96±5.33	45.58±5.26	紫杉醇+顺铂+康艾注射液(40 mL,1日1次)	紫杉醇+顺铂	12	12	①②④⑤
张建飞(2014年) ^[32]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	20	20	48.5	43	紫杉醇+顺铂+康艾注射液(60 mL,1日1次)	紫杉醇+顺铂	6	6	①③⑤
朱凤婷等(2022年) ^[33]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	83	83	54.9±11.7	54.5±11.4	紫杉醇+顺铂+康艾注射液(60 mL,1日1次)	紫杉醇+顺铂	2	6	①②③④
刘建(2021年) ^[34]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	32	32	62.31±8.74	62.88±9.28	紫杉醇+顺铂+康艾注射液(40 mL,1日1次)	紫杉醇+顺铂	12	12	①②④⑤
何伟等(2017年) ^[35]	宫颈癌(Ⅱ—Ⅳ期)	52	52	46.78±2.13	45.26±1.98	紫杉醇+顺铂+康艾注射液(60 mL,1日1次)	紫杉醇+顺铂	12	12	①②⑤
王晓彬等(2014年) ^[36]	卵巢癌(Ⅲ—Ⅳ期)	60	60	55.84±6.12	54.49±7.26	紫杉醇+顺铂+康艾注射液(40 mL,1日1次)	紫杉醇+顺铂	9	9	①③⑤

注:①ORR;②DCR;③生活质量改善率;④免疫功能;⑤不良反应。

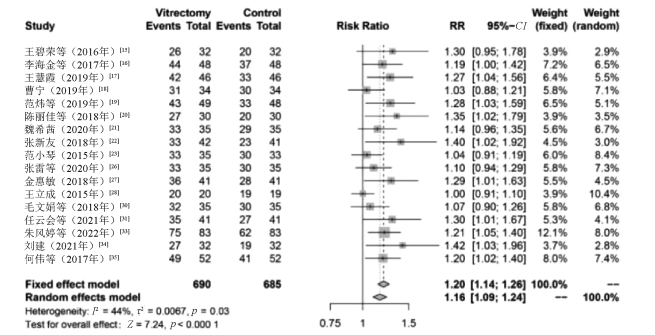


图 4 DCR 的 Meta 分析森林图

2.3.3 生活质量改善率:11 篇文献^[16-18,21-25,32-33,36] 报告了生活质量改善率,共 917 例患者,包括研究组 465 例、对照组 452 例。异质性检验结果显示,各研究间无异质性($P=0.14$, $I^2=33\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,研究组患者的生活质量改善率显著高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.20$,95% $CI=1.13\sim1.27$, $P<0.0001$),见图 5。

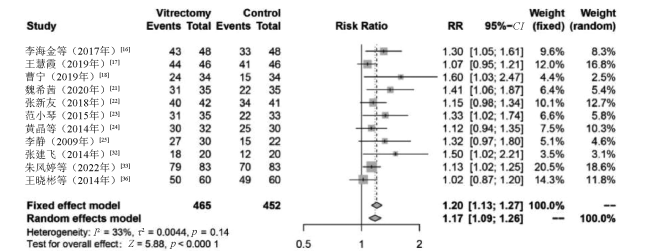


图 5 生活质量改善率的 Meta 分析森林图

2.3.4 免疫功能指标:8 篇文献^[17,19,26-27,30-31,33-34] 报告了 CD3⁺ 水平,7 篇文献^[19,26-27,30-31,33-34] 报告了 CD4⁺ 水平,6 篇^[26-27,30-31,33-34] 报告了 CD8⁺ 水平,8 篇^[15,17,19-20,26,30-31,33] 报告

了 CD4⁺/CD8⁺ 水平。各研究间统计学异质性较大(CD3⁺: $P<0.01$, $I^2=97\%$;CD4⁺: $P<0.01$, $I^2=97\%$;CD8⁺: $P<0.01$, $I^2=95\%$;CD4⁺/CD8⁺: $P<0.01$, $I^2=94\%$),均采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,观察组患者化疗后免疫功能指标水平均较对照组显著改善,差异均有统计学意义(CD3⁺: $SMD=2.17$,95% $CI=1.10\sim3.25$, $P<0.0001$;CD4⁺: $SMD=1.74$,95% $CI=0.69\sim2.79$, $P=0.0012$;CD8⁺: $SMD=1.01$,95% $CI=0.11\sim1.91$, $P=0.0284$;CD4⁺/CD8⁺: $SMD=1.58$,95% $CI=0.85\sim2.31$, $P<0.0001$),见图 6。进行敏感性分析探讨产生异质性原因。分析异质性的方法有逐一剔除单项研究法、描述性分析等,由于本研究中免疫功能指标纳入的文献数量较少,不宜采用逐一剔除单项研究法探究异质性来源,仅进行描述性分析。传统 Meta 分析中产生异质性原因有以下 3 点,①临床异质性(PICO 要素中出现不一致时);②方法学异质性(纳入研究中同时出现 RCT 和非 RCT);③统计学异质性(存在抽样误差,如样本量不统一等)^[37]。根据以上因素及统计结果分析,本研究中产生异质性的原因为临床异质性,因为本研究将 3 种妇科生殖系统恶性肿瘤纳入统计与分析,所以 PICO 要素中患者人群、干预措施和对照措施等会出现不一致性,从而产生临床异质性。

2.3.5 不良反应:(1)消化道反应。由于各文献对不良反应的研究细化程度不一,本研究将恶心呕吐、腹泻腹痛等统一归为消化道反应进行研究。13 篇文献^[14-16,19-22,24,31-32,34-36] 报告了消化道不良反应发生情况,各研究间异质性较大($P<0.01$, $I^2=78\%$),采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,研究组患者的消化道不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($RR=0.53$,95% $CI=0.39\sim0.74$, $P=0.0002$),见图 7。采用逐一剔除单项研究的方法进行敏感性分析,剔除后合并结果无显

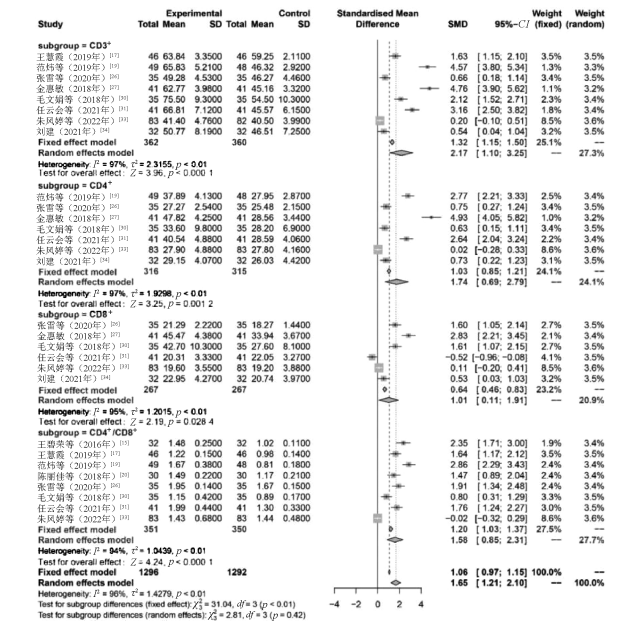


图6 免疫功能指标亚组分析森林图

著改变,因此进行描述性分析,考虑异质性原因可能与临床异质性(干预措施不同、纳入疾病类型不同、治疗周期不同)、统计学异质性(纳入研究样本量不同)等因素相关。

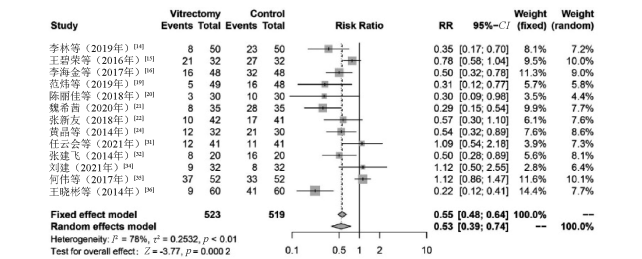


图7 消化不良不良反应发生率的 Meta 分析森林图

(2) 白细胞计数降低。11 篇文献^[14-16, 19-20, 23-25, 31, 35-36]报告了白细胞计数降低发生情况。各研究间异质性较大($P < 0.01$, $I^2 = 61\%$),采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,研究组患者的白细胞计数降低发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($RR = 0.57, 95\%CI = 0.45 \sim 0.72, P < 0.0001$)。采用逐一剔除单项研究的方法进行敏感性分析,发现文献^[25]影响合并效应值,可能与该文献中研究组(30 例)与对照组(22 例)样本量相差较多有关,剔除该文献后,剩余研究间异质性降低($P = 0.07, I^2 = 44\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,研究组患者的白细胞计数降低发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($RR = 0.52, 95\%CI = 0.44 \sim 0.61, P < 0.0001$),见图 8。

(3) 肝肾功能损伤。9 篇文献^[14-16, 22, 24, 31-32, 34-35]报告了肝肾功能损伤发生情况。各研究间无异质性($P = 0.99, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,研究组患者的肝肾功能损伤发生率显著低于对照组。差异有统计学意义($RR = 0.69, 95\%CI = 0.50 \sim 0.95, P = 0.0236$),见图 9。

2.4 发表偏倚分析

针对 ORR、DCR、生活质量改善率、消化道反应发生率、白

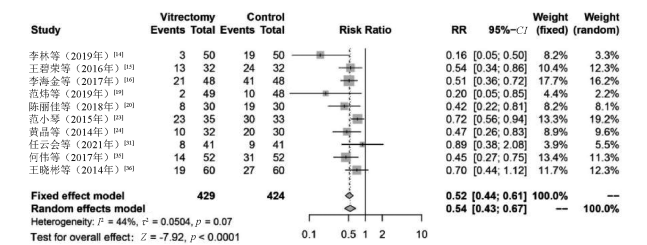


图8 白细胞计数降低发生率的 Meta 分析森林图

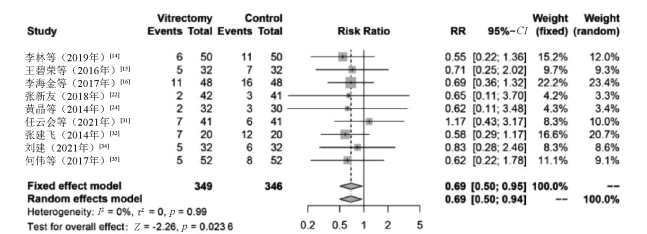


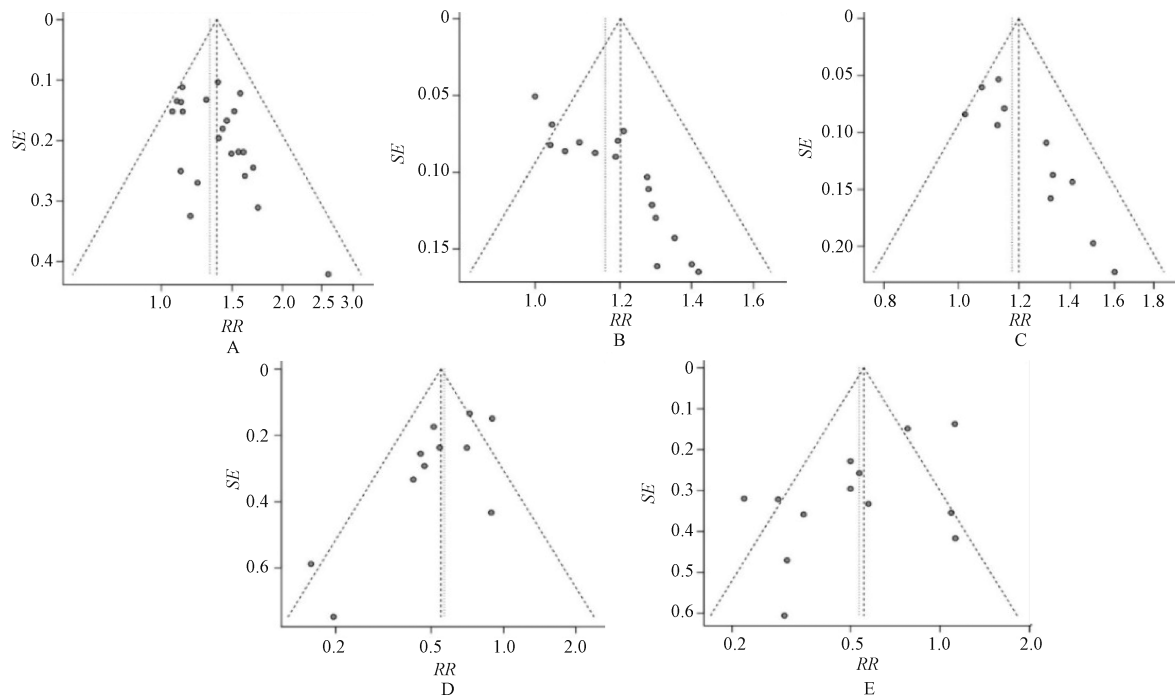
图9 肝肾功能损伤发生率的 Meta 分析森林图

细胞计数降低发生率绘制倒漏斗图,见图 10。ORR 的研究不存在发表偏倚($P = 0.0619$);而 DCR($P < 0.0001$)、生活质量改善率($P = 0.0015$)、消化道反应发生率($P = 0.0200$)、白细胞计数降低发生率($P = 0.0188$)的研究存在一定的发表偏倚。Egger's 检验结果与漏斗图结果一致,结果可信。分析原因,可能与个别文献质量差、个别研究样本量较小以及未发表的负面结果有关。

3 讨论

中医学认为,“正气存内,邪不可干”“正气虚则成癌”,故恶性肿瘤的核心病机在于正气亏虚。尤其是发展至中晚期的肿瘤患者,此时正气虚衰,肿瘤进一步增大,宜选择扶正为主、兼以抗癌为首要治疗原则。已有大量临床研究表明,康艾注射液作为扶正类抗肿瘤中药注射剂可以显著提高中晚期妇科生殖系统恶性肿瘤患者的临床疗效(ORR、DCR)、改善其生活质量、提高免疫功能、降低不良反应,具有增效减毒、扶正抗癌的作用^[13-35]。

本次 Meta 分析结果同样表明,康艾注射液联合化疗组患者的 ORR、DCR 均高于常规治疗组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。康艾注射液中多种有效成分如人参皂苷、黄酮类、苦参碱等均具有抗肿瘤作用,有研究发现其可能的抗肿瘤机制与环氧酶 1 (COX1)、环氧酶 2 (COX2)、热休克蛋白 90 (HSP90) 等关键成分有关。如通过抑制卵巢癌细胞中 COX1、COX2、HSP90 等的高表达,达到抑制卵巢癌细胞增殖、促进卵巢癌细胞凋亡,并通过调节肿瘤血管生成和免疫反应等生物过程,影响肿瘤微环境,从而达到抗肿瘤目的^[38]。此外,有研究发现,人参皂苷可以通过下调宫颈癌细胞 ERα、上调 ERβ 蛋白质水平,促进肿瘤坏死因子 α 蛋白质水平的表达,与肿瘤坏死因子协同表达抗恶性肿瘤细胞增殖的作用^[39]。苦参碱也通过阻滞卵巢癌细胞周期于 G₀/G₁ 期,达到抑制卵巢癌细胞增殖的目的^[38]。而且氧化苦参碱在低浓度时仍然可以长时间地抑制妇科肿瘤细胞分泌免疫抑制因子,增强化疗效果,提高



A. ORR; B. DCR; C. 生活质量改善率; D. 白细胞计数降低发生率; E. 消化道反应发生率。

图 10 各指标发表偏倚漏斗图

康艾注射液临床抗肿瘤的作用^[39]。以上研究均说明,康艾注射液治疗中晚期妇科生殖系统恶性肿瘤疗效确切,且组方中各成分发挥协同作用,是多种妇科恶性肿瘤辅助用药的良好选择,值得临床信赖与推广。

随着医学模式的改变,生活质量改善率已成为评价肿瘤患者特别是中晚期肿瘤患者临床疗效的重要指标。本研究结果显示,康艾注射液联合化疗可显著提高中晚期妇科生殖系统恶性肿瘤患者的生活质量,改善 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺等免疫功能指标水平,考虑与其“补气扶正”作用密切相关。康艾注射液中,人参“重大补元气”,黄芪“为补气诸药之最”,两药配伍,常用于治疗肿瘤中晚期正气亏损、气阴两伤^[40]。现代药理学研究结果表明,黄芪中黄芪甲苷具有的抗宫颈癌细胞增殖能力,可能与其促使 T 辅助细胞转化,提升 B 淋巴细胞功能,提高 CD3⁺、CD4⁺水平,增强自然杀伤细胞活性,拮抗化疗损伤而引起的免疫功能低下密切相关^[41];此外,黄芪中的多糖成分可作用于人体免疫系统,通过加快抗体形成细胞生成速度及细胞因子分泌速度的方式,改善机体免疫功能^[42]。人参中的人参皂苷 Rg3 成分可提高机体吞噬功能,升高肿瘤患者血液中免疫蛋白的含量,提高 T 细胞亚群体细胞水平,从而达到改善人体免疫功能、增强机体抗肿瘤功能的作用^[43]。黄芪与人参皆可以通过提高机体免疫功能,达到抗肿瘤的目的。

在安全性方面,本次 Meta 分析结果显示,研究组患者联合应用康艾注射液,其消化道反应、白细胞计数降低、肝肾功能损伤的发生率均明显低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。已有研究结果表明,康艾注射液具有良好的升白

细胞、止泻及止吐作用,与化疗药合用时,具有良好增效减毒作用,与本研究结果一致^[44]。考虑原因可能与康艾注射液中苦参素具有的升高白细胞功效、黄芪具有的保肝功效有关^[45]。

本研究存在以下局限性:纳入的大部分文献未提及盲法和分配隐藏;各临床研究间的治疗措施不尽相同,存在一定的临床异质性;纳入的部分文献质量一般。

综上所述,康艾注射液辅助化疗治疗妇科生殖系统恶性肿瘤,在临床疗效和安全性等方面效果良好,安全、可靠,值得临床应用。但目前研究康艾注射液辅助化疗治疗卵巢癌和子宫内膜癌的 RCT 数量有限,为了进一步证实康艾注射液辅助化疗治疗妇科生殖系统恶性肿瘤的疗效,未来仍需更多高质量、随机双盲、大样本的临床研究进一步验证和支持。

参考文献

- [1] 朱俊, 吴小华. 2020 年度妇科恶性肿瘤最新研究进展及展望[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(4): 250-256.
- [2] 赵琛, 宋淑芳. 我国宫颈癌流行病学及病因学的研究[J]. 医学信息, 2021, 34(5): 6-8.
- [3] 李二建, 黄伦, 黄楚鑫, 等. TC 化疗联合放疗对高危子宫内膜癌术后疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(12): 27-33, 前插 1.
- [4] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤多学科诊疗 (MDT) 专业委员会, 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 妇科恶性肿瘤多学科诊疗中国专家共识 (2022 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(8): 747-756.
- [5] 陈胜兰, 巩平, 葛伟. 脾多肽联合化疗对妇科恶性肿瘤的疗效及安全性 Meta 分析[J]. 农垦医学, 2022, 44(5): 401-405.
- [6] 杨红, 钱麟, 周华, 等. 中药活性成分逆转卵巢癌化疗耐药机制的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(6): 861-

- [7] 王博龙, 刘志强, 邹盛勤. 中药注射液联合化疗药物治疗卵巢癌的网状 Meta 分析[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(1): 123-130.
- [8] 王海坤, 吴娜, 贾淑云, 等. 康艾注射液辅助放疗治疗恶性肿瘤疗效和安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2015, 26(12): 1672-1675.
- [9] 赵燕林, 薛育东, 刘芬. 康艾注射液联合全身化疗治疗中、晚期恶性肿瘤的近期疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(22): 10192-10196.
- [10] 陈皎, 林聃, 杨杰, 等. 中药抗肿瘤的增效减毒效应研究进展[J]. 中国科学(生命科学), 2022, 52(6): 920-934.
- [11] 朱诗聪, 王鹤玲, 徐娅, 等. 康艾注射液联合 PP 方案治疗脾肺气虚型晚期肺腺癌患者的临床研究[J]. 医药导报, 2020, 39(4): 572-576.
- [12] 赵嘉国. 肱骨干骨折外科治疗的循证研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [13] PAGE M J, MCKENZIE J E, BOSSUYT P M, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2021, 74(9): 790-799.
- [14] 李林, 司应明. 康艾注射液辅助治疗子宫内膜癌临床观察[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(9): 133-135.
- [15] 王碧荣, 李卫东, 曾剑, 等. 康艾注射液联合化疗治疗晚期卵巢癌临床观察[J]. 国际医药卫生导报, 2016, 22(24): 3797-3800.
- [16] 李海金, 董良, 李英, 等. 康艾注射液联合化疗治疗晚期卵巢癌 48 例近期疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(8): 682-685.
- [17] 王慧霞. 康艾注射液联合 DC 化疗方案对晚期卵巢癌患者血清 CA125 水平及中位生存期的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2019, 42(3): 153-154.
- [18] 曹宁. 康艾注射液联合卡铂化疗方案对卵巢癌晚期患者疾病控制及生存影响[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(3): 428-430.
- [19] 范炜, 彭佳, 沈华, 等. 康艾注射液联合 DC 化疗方案治疗晚期卵巢癌患者的临床疗效及对免疫功能的影响[J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(6): 532-534.
- [20] 陈丽佳, 渠红, 武珊珊, 等. 康艾注射液联合 DC 化疗方案对卵巢癌晚期患者疾病控制率及中位生存期的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(1): 101, 103.
- [21] 魏希茜. 康艾注射液联合紫杉醇及洛铂化疗方案治疗晚期卵巢癌的临床观察[J]. 药品评价, 2020, 17(10): 39-41.
- [22] 张新友. 康艾注射液对宫颈癌化疗患者生存质量的影响[J]. 医学新知杂志, 2018, 28(S1): 74.
- [23] 范小琴. 康艾注射液联合化疗治疗晚期卵巢癌临床研究[J]. 基层医学论坛, 2015, 19(8): 1011-1012.
- [24] 黄晶, 张才友, 余琰, 等. 康艾注射液联合化疗在卵巢癌术后辅助治疗中的疗效评价[J]. 赣南医学院学报, 2014, 34(4): 563-564, 567.
- [25] 李静. 康艾注射液联合化疗对卵巢癌患者生活质量的影响[J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(9): 117-118.
- [26] 张雷, 金铎. 康艾注射液联合含铂化疗方案对晚期卵巢癌患者的疗效及血清标志物的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(10): 96-99.
- [27] 金惠敏. TP 化疗方案腹腔灌注法联合康艾注射液治疗卵巢癌晚期患者的效果分析[J]. 河南医学研究, 2018, 27(6): 1081-1082.
- [28] 王立成. 化疗联合康艾注射液治疗晚期卵巢癌的效果观察[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(3): 84-85, 86.
- [29] 殷丽萍. 康艾注射液防治卵巢癌化学治疗不良反应疗效及护理分析[J]. 中国药业, 2015, 24(15): 132-133, 134.
- [30] 毛文娟, 张健, 于显凤, 等. 康艾注射液联合 TP 方案对晚期卵巢癌免疫功能的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(7): 121-123.
- [31] 任云会, 张丽丽, 李雪, 等. 康艾注射液联合 TP 化疗方案对晚期卵巢癌患者的疗效及对免疫功能的影响[J]. 家庭生活指南, 2021, 37(33): 109-111.
- [32] 张建飞. 康艾治疗卵巢癌临床疗效[J]. 医药前沿, 2014(17): 219-220.
- [33] 朱风婷, 姜靖雯, 张慧. 康艾注射液联合紫杉醇和顺铂化疗方案治疗晚期卵巢癌的临床效果及不良反应[J]. 世界中医药, 2022, 17(4): 527-530.
- [34] 刘建. 康艾注射液联合含铂化疗方案治疗晚期卵巢癌患者的疗效及对肿瘤标志物、免疫功能的影响[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(1): 95-98.
- [35] 何伟, 赵许亚, 李俊祥, 等. 康艾注射液对晚期宫颈癌化疗患者不良反应的影响观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15(32): 196-197.
- [36] 王晓彬, 刘佳, 席红, 等. 康艾注射液联合化疗治疗晚期卵巢癌 120 例[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(1): 81-83.
- [37] 闫睿. 临床医生应如何解读和撰写荟萃分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(5): 424.
- [38] 莫宗权, 敬娜, 陈晓俊, 等. 基于网络药理学分析康艾注射液抗肿瘤作用机制[J]. 中药材, 2019, 42(10): 2385-2393.
- [39] 陆平成, 张旭, 周坤福, 等. 人参皂甙联合 TNF 对肿瘤的作用[J]. 南京中医药大学学报, 1995, 11(4): 27-29.
- [40] 黄洪, 张燕, 张志娜, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨黄芪-人参药对治疗胃癌的作用机制[J]. 癌症进展, 2022, 20(22): 2289-2294.
- [41] 尚东梅, 曹靖惠. 康艾注射液联合音乐疗法对老年非小细胞肺癌胸腔镜术后化疗血清肿瘤标志物及心理健康的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(20): 4958-4961.
- [42] 王畅, 吴仕波. 黄芪联合辅助化疗对 NSCLC 癌灶 VEGF 表达、MVD 及免疫功能的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(7): 96-98.
- [43] 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.
- [44] 宋红梅, 张银, 杨端. 康艾注射液联合同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的效果观察[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(6): 122-125.
- [45] 高学敏. 中药学[M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 96-115.

(收稿日期:2024-04-02 修回日期:2024-08-01)