

# 回生口服液对非小细胞肺癌患者凝血功能、疗效及安全性影响的系统评价<sup>△</sup>

张金华<sup>1\*</sup>, 田园<sup>2</sup>, 杨晓萍<sup>3</sup>, 张翼<sup>4#</sup>(1. 荆门市第一人民医院肿瘤科, 湖北 荆门 448000; 2. 西南医科大学附属中医医院中医药表型组学研究中心, 四川 泸州 646000; 3. 上海市第七人民医院中医内科, 上海 200137; 4. 上海市同仁医院中医内科, 上海 200336)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)10-1237-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.10.019



**摘要** 目的:系统评价回生口服液对非小细胞肺癌患者凝血功能、疗效及安全性的影响。方法:计算机检索中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、维普数据库、PubMed、the Cochrane Library、Embase 和 Web of Science 中建库至 2021 年 9 月收录的回生口服液对非小细胞肺癌患者凝血功能、疗效及安全性影响的随机对照试验(研究组患者采用回生口服液联合其他治疗或者回生口服液治疗;对照组患者采用其他治疗)。对纳入文献进行质量评价和数据提取,应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:纳入 24 项随机对照试验,1 783 例研究对象(研究组 908 例,对照组 875 例)。Meta 分析结果显示,研究组患者的 D-二聚体水平升高值( $SMD=-1.46, 95\%CI=-2.75\sim-0.18, P=0.03$ )、纤维蛋白原(Fib)水平升高值( $MD=-0.81, 95\%CI=-1.14\sim-0.48, P<0.00001$ )和血小板计数(PLT)( $MD=-82.91, 95\%CI=-147.72\sim-18.11, P=0.01$ )均明显低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者凝血酶原时间( $MD=-0.71, 95\%CI=-1.71\sim0.30, P=0.17$ )、活化部分凝血酶原时间( $MD=3.67, 95\%CI=-15.15\sim22.48, P=0.70$ )的差异均无统计学意义。研究组患者在客观缓解率( $RR=1.28, 95\%CI=1.09\sim1.51, P=0.003$ )、疾病控制率( $RR=1.15, 95\%CI=1.06\sim1.25, P=0.0009$ )和卡诺夫斯凯计分改善率( $RR=1.72, 95\%CI=1.39\sim2.13, P<0.00001$ )方面均明显优于对照组,差异均有统计学意义。两组患者恶心呕吐发生率( $RR=0.49, 95\%CI=0.20\sim1.20, P=0.12$ )、白细胞减少发生率( $RR=0.59, 95\%CI=0.29\sim1.20, P=0.15$ )的差异均无统计学意义。结论:回生口服液可能通过降低 D-二聚体、Fib 和 PLT 水平,改善非小细胞肺癌患者的凝血功能;并可提高非小细胞肺癌患者的近期临床疗效、生活质量,但还需要更多高质量临床研究加以验证。

**关键词** 回生口服液;非小细胞肺癌;凝血功能;Meta 分析

## Systematic Review of Huisheng Oral Liquid on Coagulation Function, Efficacy and Safety of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer<sup>△</sup>

ZHANG Jinhua<sup>1</sup>, TIAN Yuan<sup>2</sup>, YANG Xiaoping<sup>3</sup>, ZHANG Yi<sup>4</sup>(1. Dept. of Oncology, Jingmen First People's Hospital, Hubei Jingmen 448000, China; 2. Traditional Chinese Medicine Phenomics Research Center, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 3. Dept. of Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Seventh People's Hospital, Shanghai 200137, China; 4. Dept. of Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Tongren Hospital, Shanghai 200336, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the effects of Huisheng oral liquid on coagulation function, efficacy and safety of patients with non-small cell lung cancer. **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, CBM, VIP, PubMed, the Cochrane Library, Embase and Web of Science were retrieved to collect the randomized controlled trial of effects of Huisheng oral liquid on coagulation function, efficacy and safety of patients with non-small cell lung cancer (the study group was treated with Huisheng oral liquid combined with other treatment or Huisheng oral liquid; while the control group received other treatment) till Sept. 2021. Quality evaluation and data extraction of the included literature were performed, and RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **RESULTS:** Totally 24 RCT were enrolled, including 1 783 patients (908 cases in the study group and 875 cases in the control group). Meta-analysis showed that the elevated values of D-dimer level ( $SMD=-1.46, 95\%CI=-2.75\sim-0.18, P=0.03$ ), fibrinogen (Fib) level ( $MD=-0.81, 95\%CI=-1.14\sim-0.48, P<0.00001$ ) and platelet count (PLT) ( $MD=-82.91, 95\%CI=-147.72\sim-18.11, P=0.01$ ) in the study group were significantly lower than those in the control group, and the

△ 基金项目:上海市卫生健康委员会中医药科研项目(No. 2020LP016)

\* 主治医师,博士。研究方向:中西医结合防治肿瘤。E-mail:okfrom@126.com

# 通信作者:副主任医师。研究方向:中医防治慢性病。E-mail:flyingjackie@sina.com

differences were statistically significant. There was no significant difference in prothrombin time ( $MD = -0.71, 95\% CI = -1.71-0.30, P = 0.17$ ) and activated partial prothrombin time ( $MD = 3.67, 95\% CI = -15.15-22.48, P = 0.70$ ) between two groups. The objective response rate ( $RR = 1.28, 95\% CI = 1.09-1.51, P = 0.003$ ), disease control rate ( $RR = 1.15, 95\% CI = 1.06-1.25, P = 0.0009$ ) and improvement rate of KPS ( $RR = 1.72, 95\% CI = 1.39-2.13, P < 0.0001$ ) in the study group were significantly better than those in the control group, the difference was statistically significant. There was no significant difference in the incidence of nausea and vomiting ( $RR = 0.49, 95\% CI = 0.20-1.20, P = 0.12$ ) and leukopenia ( $RR = 0.59, 95\% CI = 0.29-1.20, P = 0.15$ ) between two groups.

**CONCLUSIONS:** Huisheng oral liquid may improve the coagulation function of patients with non-small cell lung cancer by reducing the levels of D-dimer, Fib and PLT. Meanwhile, it can improve the short-term clinical efficacy and quality of life of patients with non-small cell lung cancer, yet more high-quality clinical studies are needed to verify.

**KEYWORDS** Huisheng oral liquid; Non-small cell lung cancer; Coagulation function; Meta-analysis

在恶性肿瘤中,肺癌的发病率和死亡率均居全球首位,肺癌按照病理不同分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),约85%的肺癌属于NSCLC<sup>[1]</sup>。约50%的恶性肿瘤患者会出现凝血功能异常,而晚期患者中出现凝血功能异常者所占比例甚至高达90%<sup>[2]</sup>。NSCLC患者多表现为高凝状态,与肿瘤血管形成、肿瘤增长及转移等密切相关,易并发血栓性疾病,影响患者预后<sup>[3]</sup>。有研究表明,化疗会加剧晚期NSCLC患者的高凝状态,促进静脉血栓生成,可能与化疗药损伤刺激血管内皮细胞,增加有关促凝物质与凝血因子分泌释放,拮抗纤溶系统功能等相关<sup>[4]</sup>。吉非替尼靶向治疗晚期NSCLC患者后会加剧凝血功能异常,促进静脉血栓发生<sup>[5]</sup>。回生口服液由红花、水蛭等活血化痰类中药组成,能起到抗血小板聚集和改善凝血功能的作用,药理学研究表明,其可抑制肿瘤增殖,提高患者免疫功能和生活质量,保护造血细胞,联合放化疗有减毒增效的功效<sup>[6-7]</sup>。近年来的研究表明,回生口服液可改善NSCLC患者血液高凝状态,配合化疗、靶向等治疗可起到增效减毒作用<sup>[8-31]</sup>。但缺乏相应的系统评价为回生口服液的临床应用提供高级别的循证医学依据。因此,本研究应用Meta分析方法,系统评价回生口服液对NSCLC患者凝血功能、疗效及安全性的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象:经病理或细胞学检查确诊的NSCLC患者。

1.1.3 干预措施:研究组采用回生口服液联合其他治疗或者回生口服液治疗;对照组采用其他治疗。

1.1.4 结局指标:包括D-二聚体水平升高值、纤维蛋白原(Fib)水平升高值、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血酶原时间(APTT)等指标;近期客观疗效评价必须按照世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准执行,包括客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)等指标;卡诺夫斯基计分(KPS)改善率、恶心呕吐发生率和白细胞减少发生率。

1.1.5 排除标准:非RCT;基础实验;综述;Meta分析;非公开发表的学位论文;无结局指标;不符合纳入标准的文献。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)、

PubMed, the Cochrane Library、Embase 和 Web of Science,检索上述8个数据库从建库至2021年9月的所有相关文献。中文检索词为“回生口服液”和“非小细胞肺癌”,中文检索策略为“#1 回生口服液 AND #2 非小细胞肺癌”。英文检索词为“Huisheng Koufuye”“Huisheng Oral Liquid”“Huisheng Oral Solution”“non-small cell lung cancer”“non-small cell lung carcinoma”“carcinoma, non-small-cell lung”和“NSCLC”,英文检索策略为“(Huisheng Koufuye OR Huisheng Oral Liquid OR Huisheng Oral Solution) AND (non-small cell lung cancer OR non-small cell lung carcinoma OR carcinoma, non-small-cell lung OR NSCLC)”。

### 1.3 文献筛选和资料提取

2名研究者进行查重后去掉重复文献,然后浏览文献标题及摘要进行筛选,继续阅读全文进行复筛,最后确定纳入的文献。如果发生分歧,让另外1名研究者判定。提取的内容包括第一作者及发表时间、样本量、干预措施、疗程、TNM分期和结局指标。

### 1.4 文献质量评价

运用Cochrane风险评价工具,对纳入的文献进行质量评价。评价项目包括随机分配的方案、隐藏分组、实施盲法的情况、结果数据的完整性如何、研究结果是否选择性报告以及有无其他偏倚情况,评价结果为“低风险”“未知风险”及“高风险”。如存在异议,通过协商解决。

### 1.5 统计学方法

运用RevMan 5.3软件对数据进行Meta分析。二分类变量选择相对危险度(RR)为效应量;连续性变量,单位相同选择平均差值(MD)为效应量,如果不同或者均数相差较大则选择标准均数差(SMD)为效应量。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $\chi^2$ 检验用于研究间的异质性检验,如果异质性不显著( $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$ ),则Meta分析选择固定效应模型;如果异质性显著( $P \leq 0.1$ 或 $I^2 \geq 50\%$ ),则Meta分析选择随机效应模型。根据漏斗图评价发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果和纳入文献的基本特征

共检索出149篇有关文献,通过查重、查阅标题及摘要、阅读全文,最终纳入24篇文献,包含1783例患者(研究组患者908例,对照组患者875例)。文献筛选流程图见图1;纳入文献的基本特征见表1。

通过数据库检索获得相关文献( $n=149$ ):  
CNKI( $n=39$ ); VIP( $n=31$ ); CBM( $n=36$ );  
Wanfang Data ( $n=37$ ); PubMed( $n=2$ );  
Embase( $n=2$ ); Web of Science( $n=1$ );  
the Cochrane Library ( $n=1$ )

剔除后获得文献( $n=50$ )

阅读标题和摘要初筛( $n=50$ )

阅读标题和摘要后排除文献  
( $n=10$ ):综述( $n=2$ ); 基础实验  
( $n=1$ ); Meta分析( $n=2$ ); 非RCT  
( $n=1$ ); 非公开发表( $n=4$ )

阅读全文复筛( $n=40$ )

阅读全文后排除文献( $n=16$ ):  
重复( $n=2$ ); 无结局指标( $n=10$ );  
非RCT( $n=1$ ); 不符合纳入标准  
( $n=3$ )

纳入定量分析的文献( $n=24$ )

图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of the included literature

文献	样本量		干预措施		疗程/周	TNM分期	结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组			
方喜生等(2009年) <sup>[8]</sup>	44	42	化疗+支持治疗+回生口服液	化疗+支持治疗	—	Ⅲb—Ⅳ期	⑩
许新华等(a)(2011年) <sup>[9]</sup>	35	34	化疗+回生口服液	化疗	6	Ⅲ—Ⅳ期	⑥⑦⑨⑩
许新华等(b)(2011年) <sup>[10]</sup>	35	34	化疗+回生口服液	化疗	6	Ⅲ—Ⅳ期	①②③
丁宁等(2011年) <sup>[11]</sup>	35	32	化疗+回生口服液	化疗	—	Ⅲ—Ⅳ期	⑥⑦⑧⑨⑩
陈文君(2011年) <sup>[12]</sup>	34	33	对症支持治疗+回生口服液	对症支持治疗	4	Ⅳ期	②③
俞远东等(2011年) <sup>[13]</sup>	30	30	化疗+回生口服液	化疗	6	Ⅲ—Ⅳ期	⑩
赵璐等(2011年) <sup>[14]</sup>	39	39	化疗+回生口服液	化疗	—	Ⅲ—Ⅳ期	⑧
刘颖等(2011年) <sup>[15]</sup>	32	35	化疗+回生口服液	化疗	6	Ⅲ—Ⅳ期	⑨
杨轩璇等(2012年) <sup>[16]</sup>	39	39	靶向治疗+回生口服液	靶向治疗	8	—	①②③④⑤⑧
张威(2013年) <sup>[17]</sup>	31	31	化疗+回生口服液	化疗	6	Ⅲ—Ⅳ期	⑥⑦⑧⑨⑩
刘欣燕等(2013年) <sup>[18]</sup>	37	30	化疗+回生口服液	化疗	6	Ⅲb—Ⅳ期	⑥
胡智刚(2013年) <sup>[19]</sup>	35	37	放疗+回生口服液	放疗	—	—	①②③
贾友超等(a)(2013年) <sup>[20]</sup>	40	38	化疗+回生口服液	化疗	6	—	⑥
贾友超等(b)(2013年) <sup>[21]</sup>	42	40	化疗+回生口服液	化疗	6	Ⅲb—Ⅳ期	⑥
贾友超等(2014年) <sup>[22]</sup>	60	52	对症支持治疗+回生口服液	对症支持治疗	4	Ⅳ期	②③
付利然(2015年) <sup>[23]</sup>	26	25	手术+回生口服液	手术	—	—	①②④⑤
刘华(2014年) <sup>[24]</sup>	32	32	放疗+回生口服液	放疗	—	—	⑥⑦
魏亚宁等(a)(2014年) <sup>[25]</sup>	30	30	化疗+回生口服液	化疗	6或8	Ⅲ—Ⅳ期	⑧
魏亚宁等(b)(2014年) <sup>[26]</sup>	33	33	化疗+回生口服液	化疗	6	—	⑥⑦⑧
杜军华等(2015年) <sup>[27]</sup>	42	34	回生口服液	对症支持治疗	—	Ⅲb—Ⅳ期	⑧
吴明君等(2017年) <sup>[28]</sup>	48	47	化疗+回生口服液	化疗	12	Ⅲ—Ⅳ期	⑥⑦⑨⑩
杨莉(2018年) <sup>[29]</sup>	34	34	化疗+回生口服液	化疗	6	—	⑨
翟建霞等(2019年) <sup>[30]</sup>	52	51	化疗+靶向治疗+回生口服液	化疗+靶向治疗	9	Ⅲb—Ⅳ期	⑨
余嗣崇等(2021年) <sup>[31]</sup>	43	43	化疗+靶向治疗+回生口服液	化疗	9	Ⅲb—Ⅳ期	⑨⑩

注:①D-二聚体水平升高值;②Fib水平升高值;③PLT;④PT;⑤APTT;⑥ORR;⑦DCR;⑧KPS评分改善率;⑨恶心呕吐发生率;⑩白细胞减少发生率;“—”表示不详

Note:①elevated D-dimer level;② elevated Fib level;③ PLT;④ PT;⑤ APTT; (6) ORR;⑥ DCR;⑧ improvement rate of KPS score;⑨ incidence of nausea and vomiting;⑩ incidence of leukopenia;“—” means unknown

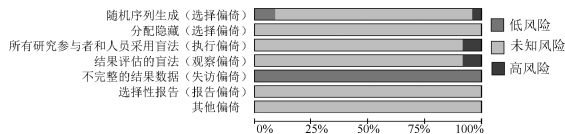


Fig 2 Bias risk assessment of included literature

$I^2=95%$ ),应用随机效应模型。因D-二聚体水平升高值单位不同和均数相差较大,故选择SMD为效应量。分析结果表明,研究组患者D-二聚体水平升高值明显低于对照组,差异有统计学意义( $SMD=-1.46, 95%CI=-2.75~-0.18, P=0.03$ ),见图4。

2.3.2 Fib水平升高值:6项研究<sup>[10,12,16,19,22,23]</sup>报告了治疗前后的Fib水平,且两组患者治疗后的Fib水平均较治疗前升高。根据治疗前后的Fib水平,换算出差值,即治疗后Fib水平

## 2.2 纳入文献的质量评价

2篇文章<sup>[29,31]</sup>描述应用随机数字表法,1篇文章<sup>[25]</sup>说明随机方法按美国癌症联合委员会恶性肿瘤分期标准,其他文献仅提到随机,并未描述具体的方法;24篇文章均未说明分配隐藏方案;2篇文章<sup>[10,23]</sup>应用单盲,其余文献未提到盲法;24篇文章的结果数据都是完整的,但均不清楚有无选择性报告结果和其他偏倚的情况。纳入文献的偏倚风险评价见图2—3。

## 2.3 Meta分析结果

2.3.1 D-二聚体水平升高值:4项研究<sup>[10,16,19,23]</sup>报告了治疗前后的D-二聚体水平,且两组患者治疗后的D-二聚体水平均较治疗前升高。根据治疗前后的D-二聚体水平,换算出差值,即治疗后D-二聚体水平升高值。研究间的异质性显著( $P<0.00001$ ,

升高值。研究间的异质性显著( $P=0.001, I^2=75%$ ),应用随机效应模型。分析结果表明,研究组患者Fib水平升高值明显低于对照组,差异有统计学意义( $MD=-0.81, 95%CI=-1.14~-0.48, P<0.00001$ ),见图5。

2.3.3 PLT:5项研究<sup>[10,12,16,19,22]</sup>报告了治疗后的PLT水平。研究间的异质性显著( $P<0.00001, I^2=98%$ ),选择随机效应模型。分析结果表明,研究组患者治疗后的PLT水平明显低于对照组,差异有统计学意义( $MD=-82.91, 95%CI=-147.72~-18.11, P=0.01$ ),见图6。

2.3.4 PT:2项研究<sup>[16,23]</sup>报告了治疗后的PT水平。研究间的异质性显著( $P=0.04, I^2=77%$ ),选择随机效应模型。分析结果表明,两组患者治疗后PT水平的差异无统计学意义( $MD=-0.71, 95%CI=-1.71~0.30, P=0.17$ ),见图7。

2.3.5 APTT:2项研究<sup>[16,23]</sup>报告了治疗后的APTT水平。研

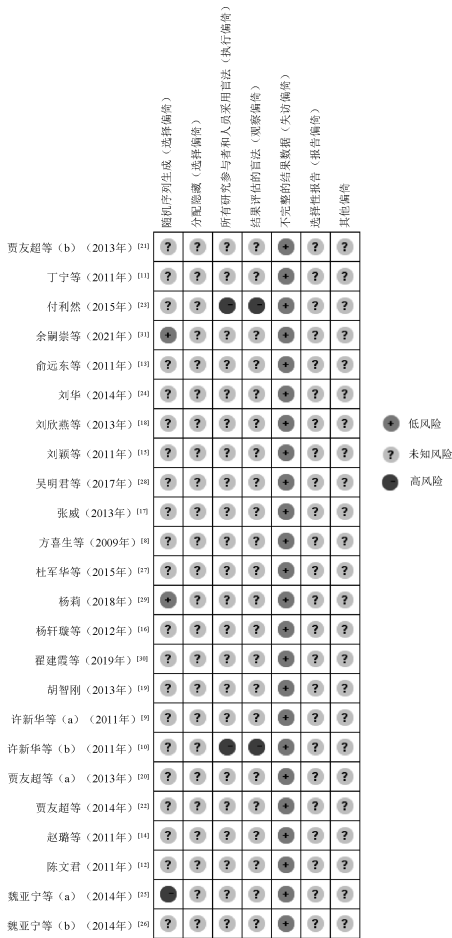


图3 各篇文献的偏倚风险评价

Fig 3 Bias risk assessment of each literature

究间的异质性显著 ( $P < 0.000\ 01, I^2 = 98\%$ ), 选择随机效应模型。分析结果表明, 两组患者治疗后 APTT 水平的差异无统计学意义 ( $MD = 3.67, 95\%CI = -15.15 \sim 22.48, P = 0.70$ ), 见图 8。

2.3.6 ORR; 9 项研究<sup>[9,11,17-18,20-21,24,26,28]</sup> 报告了 ORR。研究间的异质性低 ( $P = 0.86, I^2 = 0\%$ ), 选择固定效应模型。分析结果表明, 研究组患者的 ORR 明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $RR = 1.28, 95\%CI = 1.09 \sim 1.51, P = 0.003$ ), 见图 9。

2.3.7 DCR; 6 项研究<sup>[9,11,17,24,26,28]</sup> 报告了 DCR。研究间的异质性低 ( $P = 0.29, I^2 = 19\%$ ), 选择固定效应模型。分析结果表明, 研究组患者的 DCR 明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $RR = 1.15, 95\%CI = 1.06 \sim 1.25, P = 0.000\ 9$ ), 见图 10。

2.3.8 KPS 评分改善率; 7 项研究<sup>[11,14,16-17,25-27]</sup> 报告了 KPS 评分改善率。研究间的异质性低 ( $P = 0.86, I^2 = 0\%$ ), 选择固定效应模型。分析结果表明, 研究组患者的 KPS 评分改善率明显优于对照组, 差异有统计学意义 ( $RR = 1.72, 95\%CI = 1.39 \sim 2.13, P < 0.000\ 01$ ), 见图 11。

2.3.9 恶心呕吐发生率; 9 项研究<sup>[9,11,13,15,17,28-31]</sup> 报告了恶心呕吐发生率。研究间的异质性显著 ( $P < 0.000\ 01, I^2 = 89\%$ ), 选择随机效应模型。分析结果表明, 两组患者恶心呕吐发生率的差异无统计学意义 ( $RR = 0.49, 95\%CI = 0.20 \sim 1.20, P = 0.12$ ), 见图 12。

2.3.10 白细胞减少发生率; 6 项研究<sup>[8-9,11,17,28,31]</sup> 报告了骨髓抑制发生率。研究间的异质性显著 ( $P < 0.000\ 01, I^2 = 0.96\%$ ), 选择随机效应模型。分析结果表明, 两组患者白细胞减少发生率的差异无统计学意义 ( $RR = 0.59, 95\%CI = 0.29 \sim 1.20, P = 0.15$ ), 见图 13。

2.4 发表偏倚

以纳入研究的 ORR 为指标进行漏斗图分析, 结果显示, 所

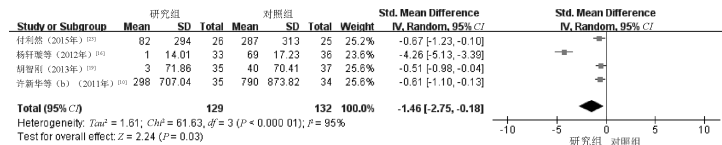


图4 两组 NSCLC 患者 D-二聚体水平升高值比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of elevated D-dimer level in NSCLC patients between two groups

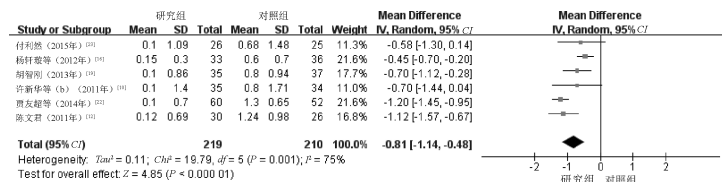


图5 两组 NSCLC 患者 Fib 水平升高值比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of elevated Fib level in NSCLC patients between two groups

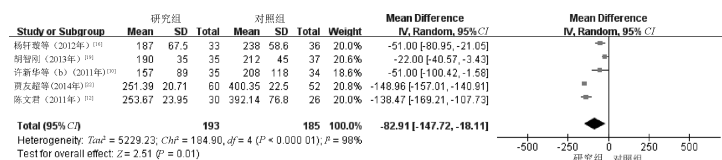


图6 两组 NSCLC 患者 PLT 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of PLT level in NSCLC patients between two groups

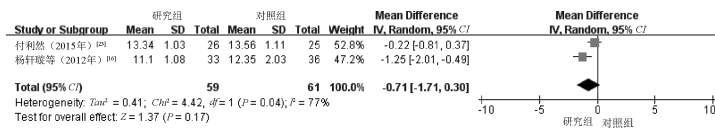


图 7 两组 NSCLC 患者 PT 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of PT level in NSCLC patients between two groups

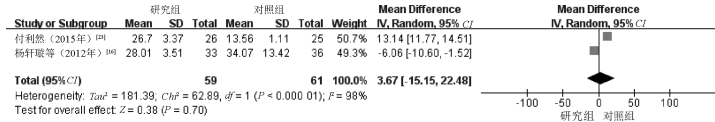


图 8 两组 NSCLC 患者 APTT 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of APTT level in NSCLC patients between two groups

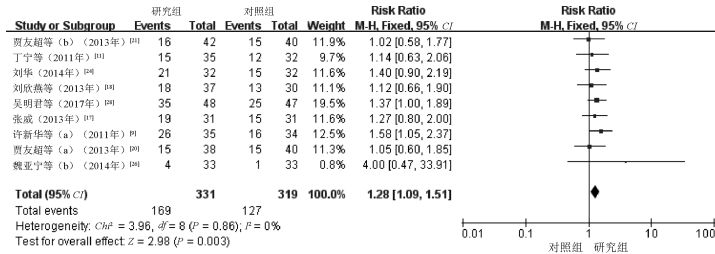


图 9 两组 NSCLC 患者 ORR 比较的 Meta 分析森林图

Fig 9 Meta-analysis of comparison of ORR in NSCLC patients between two groups

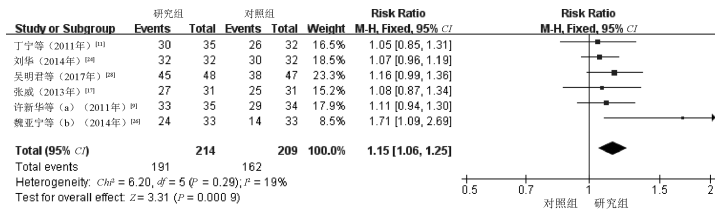


图 10 两组 NSCLC 患者 DCR 比较的 Meta 分析森林图

Fig 10 Meta-analysis of comparison of DCR in NSCLC patients between two groups

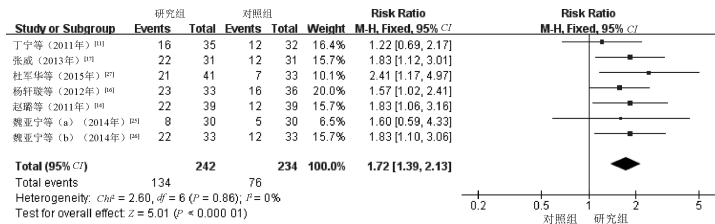


图 11 两组 NSCLC 患者 KPS 评分改善率比较的 Meta 分析森林图

Fig 11 Meta-analysis of comparison of improvement rate of KPS in NSCLC patients between two groups

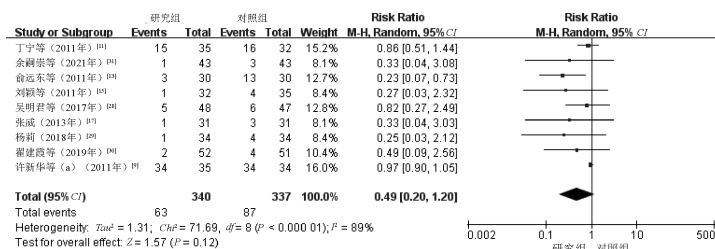


图 12 两组 NSCLC 患者恶心呕吐发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 12 Meta-analysis of comparison of incidence of nausea and vomiting in NSCLC patients between two groups

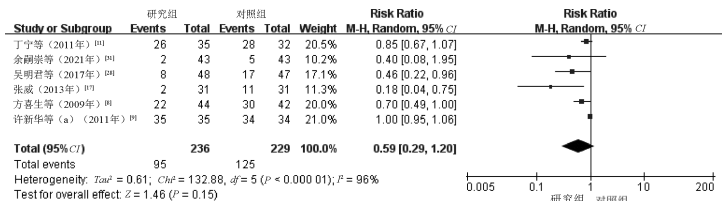


图 13 两组 NSCLC 患者白细胞减少发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 13 Meta-analysis of comparison of incidence of leukopenia in NSCLC patients between two groups

有散点处于 95% CI 内,但左右两侧散点分布是不对称的,表示可能存在发表偏倚,见图 14。

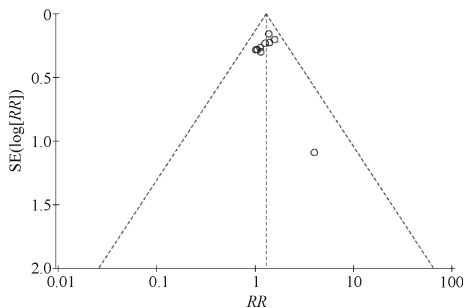


图 14 纳入研究 ORR 的漏斗图

Fig 14 Funnel plot of ORR in included literature

### 3 讨论

据报道,2018 年全球肺癌发病人数约有 210 万人,死亡人数约有 176 万人,肺癌的发病率和死亡率在恶性肿瘤中均居第 1 位<sup>[1]</sup>。大多数 NSCLC 患者或多或少有凝血功能相关的指标异常,晚期患者常并发血栓性疾病,易造成死亡<sup>[32]</sup>。回生口服液由当归、三棱、红花和水蛭等 33 味中药组成,以祛邪、活血、消瘀为治则,回生口服液辅助治疗 NSCLC 患者,可改善其凝血功能及生活质量,增强临床治疗效果,减少不良反应发生<sup>[8-31]</sup>。但缺乏高级别循证医学依据。

本次 Meta 分析结果显示,研究组患者的 ORR、DCR 和 KPS 评分改善率均明显优于对照组,表明回生口服液辅助治疗 NSCLC,可提高近期临床疗效,改善患者的生活质量;两组患者白细胞减少发生率及恶心呕吐发生率的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),表明回生口服液辅助治疗 NSCLC,不增加白细胞减少及恶心呕吐的发生。D-二聚体是纤维蛋白被降解后的产物,其水平升高表示出现高凝状态,可能会发生血栓。Fib 是血浆中的凝血因子 I,其水平升高可减慢血流,增加血液黏度,促进血栓形成,并可在肿瘤细胞之间形成基质保护肿瘤细胞<sup>[33]</sup>。PLT 是一种反映机体凝血功能的敏感指标,可在肿瘤细胞周围聚集保护肿瘤细胞,促进肿瘤浸润、转移<sup>[34]</sup>。本研究结果显示,研究组患者治疗后的 D-二聚体水平升高值、Fib 水平升高值和 PLT 水平均显著低于对照组,提示回生口服液可能通过降低 D-二聚体、Fib 和 PLT 水平,改善 NSCLC 患者的凝血功能。PT、APTT 也是反映凝血功能的指标,PT 及 APTT 水平降低,说明存在高凝或血栓前状态。本研究结果显示,两组患者治疗后 PT、APTT 水平的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

本研究有一定的局限性:纳入 24 篇文献没有描述分配隐藏情况,大部分文献没有说明盲法及具体的随机方案;可能存

在发表偏倚;所纳入的研究多为单中心研究,样本量较小,可能产生一定的临床异质性。

总之,回生口服液辅助治疗 NSCLC 患者,可提高近期临床疗效和生活质量,可能通过下调 D-二聚体、Fib 和 PLT 水平,从而改善患者的凝血功能。因本研究存在上述局限性,后续需进行高质量、多中心和大大样本的 RCT 进一步验证上述结论。

### 参考文献

- 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.
- VOULGARIS E, PENTHEROUDAKIS G, VASSOU A, et al. Disseminated intravascular coagulation (DIC) and non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of a case and review of the literature [J]. Lung Cancer, 2009, 64(2): 247-249.
- 王静, 李峻岭. 晚期非小细胞肺癌患者的凝血功能分析 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2012, 19(2): 139-141.
- 王建玲, 杨嘉, 宋玉良. 化疗对晚期非小细胞肺癌患者凝血四项的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(17): 2440-2442.
- 田春艳, 李馥郁, 杨晋, 等. 吉非替尼对晚期非小细胞肺癌患者凝血功能的影响 [J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(2): 224-226, 253.
- 李艳莹, 罗大先, 陈惠, 等. 回生口服液对非小细胞肺癌患者凝血功能的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(22): 2259, 2263.
- 付娟. 回生口服液的药理作用和临床应用 [J]. 山东医药, 2011, 51(11): 110-111.
- 方喜生, 关明娟, 刘国龙, 等. 回生口服液预防非小细胞肺癌化疗所致骨髓抑制观察 [J]. 中国中医药咨讯, 2009, 1(6): 40-41.
- 许新华, 苏进, 付向阳, 等. 回生口服液联合化疗一线治疗中晚期非小细胞肺癌疗效评价 [J]. 山东医药, 2011, 51(4): 80-81.
- 许新华, 苏进, 付向阳, 等. 回生口服液对中晚期非小细胞肺癌患者化疗后血凝状态及疗效的影响 [J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(6): 695-697, 700.
- 丁宁, 宋永波, 张发良. 回生口服液辅助治疗中晚期 NSCLC35 例疗效观察 [J]. 山东医药, 2011, 51(51): 118-119.
- 陈文君. 回生口服液对晚期非小细胞肺癌患者 Fib、PLT 水平的影响 [J]. 山东医药, 2011, 51(51): 104-105.
- 俞远东, 张璐, 雷金华, 等. 回生口服液用于晚期非小细胞肺癌患者效果观察 [J]. 山东医药, 2011, 51(51): 101-102.
- 赵璐, 黄治虎, 任武. TP 方案联合回生口服液治疗中晚期 NSCLC39 例效果观察 [J]. 山东医药, 2011, 51(51): 114-115.
- 刘颖, 魏红艳, 戴献利, 等. 回生口服液联合 TP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌 32 例近期效果观察 [J]. 山东医药, 2011, 51(51): 106.
- 杨轩璇, 石红兵, 胡文蔚, 等. 回生口服液对吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌凝血功能和生活质量的影响 [J]. 临床荟萃,



- 2012, 27(23): 2093-2096.
- [17] 张威. 回生口服液辅助治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2013(14): 207-208.
- [18] 刘欣燕, 戴献利, 侯志华, 等. 回生口服液对非小细胞肺癌疗效及转化生长因子  $\beta 1$  和血管内皮生成因子影响的研究[J]. 临床荟萃, 2013, 28(6): 643-645.
- [19] 胡智刚. 回生口服液联合放疗治疗术后 NSCLC 疗效观察[J]. 今日药学, 2013, 23(9): 600-601, 614.
- [20] 贾友超, 魏亚宁, 申红强, 等. 回生口服液对晚期非小细胞肺癌患者血清白介素 2 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(36): 148-149.
- [21] 贾友超, 魏亚宁, 申红强, 等. 回生口服液对晚期非小细胞肺癌患者血清 IL-6 和 IL-18 的影响[J]. 肿瘤药学, 2013, 3(6): 447-450.
- [22] 贾友超, 魏亚宁, 申红强, 等. 回生口服液对晚期非小细胞肺癌患者血浆纤维蛋白原和血小板水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(3): 550-552, 563.
- [23] 付利然. 回生口服液对非小细胞肺癌患者术后凝血功能的影响[J]. 中医临床研究, 2015, 7(36): 143.
- [24] 刘华. 回生口服液对中晚期非小细胞肺癌辅助治疗临床观察[J]. 吉林医学, 2014, 35(19): 4295-4296.
- [25] 魏亚宁, 贾友超, 申红强, 等. 回生口服液对老年中晚期非小细胞肺癌化疗后细胞免疫功能的影响[J]. 医学信息, 2014(5): 64, 65.
- [26] 魏亚宁, 段敏丹, 贾友超, 等. 回生口服液治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及对 TGF- $\beta$ 、 $\alpha$  表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(21): 6072-6073.
- [27] 杜军华, 尹宜发, 乔洪源. 回生口服液维持治疗对中晚期非小细胞肺癌生存质量及无进展生存期的影响[J]. 临床荟萃, 2015, 30(6): 641-644.
- [28] 吴明君, 王向东, 陈瑜, 等. 回生口服液联合一线化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者血清 VEGF, IL-6 和 MMP-9 水平的影响[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(12): 2605-2610.
- [29] 杨莉. TP 方案联合回生口服液治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 医学信息, 2018, 31(17): 17-19.
- [30] 翟建霞, 陈秋生, 董润. 回生口服液联合重组人血管内皮抑制素和奥沙利铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1515-1519.
- [31] 余嗣崇, 王荣荣, 许新举, 等. 回生口服液、重组人血管内皮抑制素联合 GP 方案对晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效[J]. 中成药, 2021, 43(7): 1971-1973.
- [32] 孔锐, 沈丹, 郝学军. 低分子肝素钙对晚期非小细胞肺癌患者凝血功能及生存时间的影响[J]. 癌症进展, 2019, 17(18): 2155-2157, 2200.
- [33] 姜正华, 桑慧颖, 朱慕云, 等. 肺癌患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平与预后的相关性研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23(5): 459-461.
- [34] 刘秀巧, 王淑娟, 吴振茹, 等. 恶性肿瘤与高纤维蛋白原血症[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(1): 51-52.

(收稿日期:2022-01-24 修回日期:2022-04-23)

(上接第 1236 页)

- [4] 石效荣, 王群, 孙世光. 疏血通注射液临床使用合理性与安全性再评价研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(13): 1884-1886.
- [5] LI C X, XU T, ZHOU P, et al. Post-marketing safety surveillance and re-evaluation of Xueshuantong injection[J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 277.
- [6] LI X L, TANG J F, LI W X, et al. Postmarketing safety surveillance and reevaluation of Danhong injection: clinical study of 30888 cases[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 610846.
- [7] 李学林, 唐进法, 孟菲, 等. 丹红注射液上市后安全性 4 种评价方法的比较[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2786-2788.
- [8] 李春晓, 唐进法, 孟菲, 等. 基于巢式病例对照方法的丹红注射液安全性再评价研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2735-2738.
- [9] 石洪波, 刘焱昕, 冀素琴. 基于安全样本筛选的不平衡数据抽样方法[J]. 模式识别与人工智能, 2019, 32(6): 545-556.
- [10] 严远亭, 朱原玮, 吴增宝, 等. 构造性覆盖算法的 SMOTE 过采样方法[J]. 计算机科学与探索, 2020, 14(6): 975-984.
- [11] 王磊, 刘雨, 刘志中, 等. 处理不平衡数据的聚类欠采样加权随机森林算法[J]. 计算机应用研究, 2021, 38(5): 1398-1402.
- [12] BI Y H, REN J Z, LI J D, et al. Fluoroscopic removal of fractured, retained, embedded Z self-expanding metal stent using a guidewire lasso technique: a case report[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(8): 2516-2521.
- [13] YUAN M, LIN Y. Model selection and estimation in regression with grouped variables[J]. J R Stat Soc Series B Stat Methodol, 2006, 68(1): 49-67.
- [14] ZHANG L, WONG L Y L, HE Y, et al. Pharmacovigilance in China: current situation, successes and challenges[J]. Drug Saf, 2014, 37(10): 765-770.
- [15] 李建萍, 徐雪君, 张沁瑜, 等. 阿司匹林与丹红注射液的药理学相互作用特征研究[J]. 中草药, 2021, 52(12): 3619-3629.
- [16] 赖润民, 鞠建庆, 赵艺涵, 等. 基于网络药理学的丹红注射液改善阿司匹林抵抗机制分析[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(13): 2719-2726.
- [17] 霍灵恩, 张明剑, 张银鸽, 等. 美托洛尔缓释片、螺内酯片及盐酸贝那普利片联合治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. 罕见疾病杂志, 2022, 29(2): 49-51.
- [18] 李同社, 高振华, 杨智宏, 等. 丹红注射液辅治老年慢性心力衰竭的疗效与安全性分析[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(22): 4-6.
- [19] 刘祖霞, 张斌, 汪伟, 等. 丹红注射液治疗慢性心力衰竭患者的疗效及对血清 TGF- $\beta 1$  和 HMGB1 水平的影响[J]. 安徽医药, 2018, 22(3): 498-501.
- [20] 黄少珍, 钟丽. 丹参注射液联合贝那普利治疗高血压肾损害的效果分析[J]. 北方药学, 2015, 12(7): 87-87, 99.
- [21] 姚奇谷, 张琳成, 陈冰, 等. 丹红注射液联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的疗效和安全性系统评价[J]. 中国中医急症, 2019, 28(6): 969-973.
- [22] 李雪花, 黄盛新, 余天强, 等. 丹红注射液联合阿托伐他汀钙治疗糖尿病合并脑梗死的疗效观察[J]. 广西医学, 2018, 40(9): 1009-1011, 1033.
- [23] 张金玲, 王海军, 李瑞卿, 等. 丹红注射液联合阿托伐他汀钙治疗腔隙性脑梗死患者的疗效及对不良反应发生率的影响[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(7): 84-86, 90.
- [24] 路霞林, 宋熙薇, 喻志阳, 等. 静脉联合用药中门冬氨酸钾镁注射液的配伍禁忌与预防对策[J]. 中南药学, 2018, 16(10): 1472-1475.
- [25] 赵娅, 唐进法, 李伟霞, 等. 丹红注射液与门冬氨酸钾镁注射液配伍在两种常用溶媒中的稳定性研究[C]//2016 年第六届全国药物毒理学会论文集. 重庆, 2016-06-28, 2016: 332-333.

(收稿日期:2022-03-29 修回日期:2022-06-01)