

阳和汤治疗肿瘤的系统评价与 Meta 分析

刘晓彤 刘晓婷 刘金响 杨 娜 叶峥嵘

(陕西中医药大学, 咸阳, 712046)

摘要 目的:评价阳和汤治疗肿瘤的临床疗效与安全性。方法:全面检索 2018 年 10 月以前 CNKI、维普、万方、pubmed、中国生物医学文献数据库等数据库,筛选随机对照试验(Randomized Controlled Tests, RCTs),采用 RevMan 5.3 软件对纳入的研究资料进行 Meta 分析,用 Jadad 量表评价文献质量。结果:共纳入 6 篇临床资料,Meta 分析结果显示:总有效率;RR = 1.46, 95% CI = [1.22, 1.74], $Z = 4.23$, $P < 0.05$, $I^2 = 0\%$,表明阳和汤或阳和汤联合化疗治疗肿瘤效果优于单纯使用化疗手段;阳和汤治疗肿瘤过程中,不良反应多为化疗引起的患者不适,包括恶心呕吐、食欲减退等。结论:阳和汤观察组可显著提高患者生存、生命质量,减轻患者痛苦。但本系统评价存在一定的发表偏倚。考虑纳入文献质量较低,实验设计存在缺陷仍需大量严谨的临床随机对照试验进行验证。

关键词 阳和汤;肿瘤;系统评价;Meta 分析;循证医学;中医药;癌症;辅助治疗

Systematic Review and Meta-analysis of Yanghe Decoction in Treating Tumor

Liu Xiaotong, Liu Xiaoting, Liu Jinxiang, Yang Na, Ye Zhengrong

(Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of Yanghe Decoction in treating tumor. **Methods:** All the papers published before October 2018 from databases such as Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Vip, Wanfang database, PubMed and China Biology Medicine (CBM) were retrieved, and randomized controlled trials (RCTs) were screened. Meta-analysis on the selected study materials was conducted with RevMan 5.3 software, and Jadad scale was used to evaluate the quality of these papers. **Results:** A total of 6 clinical materials were included. The meta-analysis showed: total effective rate; RR = 1.46, 95% CI = [1.22, 1.74], $Z = 4.39$, $P < 0.05$, $I^2 = 0\%$, which revealed that the efficacy of Yanghe Decoction or Yanghe Decoction combined with chemoradiotherapy in treating tumor were superior to using chemoradiotherapy alone. The adverse reaction in the process of using Yanghe Decoction to treat tumor was mostly discomfort caused chemoradiotherapy, including nausea, vomiting, anorexia, and so on. **Conclusion:** The Yanghe Decoction treatment group can remarkably improve patients' survival quality and life quality and relieve patients' pain. But this systematic review had some kind of publication bias. The quality of the included papers is relatively low. The experimental design had defects and a large amount of serious clinical RCTs are still needed to verify the results.

Key Words Yanghe Decoction; Tumor; Systematic review; Meta-analysis; Evident-based medicine; Traditional Chinese medicine; Cancer; Adjuvant treatment

中图分类号: R73; R256 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.12.026

进入 21 世纪以来,中国肿瘤患病人数逐年升高,并呈现年轻化趋势,已严重威胁国人健康。在“全国第三次死因调查回顾抽样分析”结果显示^[1],肿瘤死亡率由 73.99/10 万上升至 135.88/10 万。癌症是城市居民的第一大死因,农村居民的第 2 大死因^[1]。而在 2013 年的调查中,肺癌致死位列第一,之后是胃癌。发病前 5 名分别是肺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌和乳腺癌,死因前五名分别是肺癌、肝癌、胃癌、食管癌和结直肠癌,全球主要癌症发病第一的是乳腺癌,死因第一的是肺癌^[1],肿瘤的治疗迫

在眉睫。

现代医学治疗癌症的疗效不容置疑,但患者往往需要面对高昂的治疗成本,极其痛苦的治疗过程并伴随生命质量,生命质量的严重下降。更严重者,由于化疗的严重不良反应而加速了患者死亡。

中医学对肿瘤的治疗也已延续数千年,阳和汤作为温阳法的代表方剂,同时具有抗癌抑癌和化疗药物增敏作用^[2]。在临床中阳和汤也广泛应用于肺癌、乳腺癌等癌症的治疗中。近年来大量临床研究^[3-8]表明,阳和汤对肿瘤的治疗有较好的疗效,对

基金项目:陕西省教育厅科学研究项目(17JK0204);陕西省中医管理局中医药科研课题(JCMS073);咸阳市科学技术研究计划项目(2017k02-93)

作者简介:刘晓彤(1993.11—),女,硕士研究生在读,研究方向:中医药免疫作用机制研究, E-mail: 912543591@qq.com

通信作者:叶峥嵘(1978.08—),男,硕士,副教授,副主任医师,研究方向:中医药免疫作用机制研究, E-mail: 474877278@qq.com

表 1 纳入文献基本情况

作者	疾病类型	样本量	干预措施		疗程	结局指标
			实验组	对照组		
王明军 2017	乳腺癌	30/30	阳和汤 + CAF (16/30)	CAF (14/30)	21 d	有效率;生命质量变化方面
郭留霞 2017	肺癌	33/33	阳和汤 + TP (24/33)	TP (15/33)	21 d	有效率;骨髓重毒抑制率
彭仁通 2016	肺癌	60	阳和汤 + TP (22/33)	TP (13/30)	21 d	有效率;骨髓重度抑制率;症状改善率
陈志伟 2015	肺癌	17/15	阳和汤 + NP (9/17)	NP (7/15)	21 d	有效率;白细胞下降率;恶心呕吐胃肠道反应发生率
孟祥悦 2017	乳腺癌	40/40	阳和汤 + 唑来膦酸 (30/40)	唑来膦酸 (18/40)	半年	总有效率、生命质量提高率
王云启 2004	骨转移癌	30/30	阳和汤 + 云克 (27/30)	云克 (20/30)	28 d	总有效率;生命质量改变;血钙变化

改善患者生命质量,延续患者生命起到很好的作用。但阳和汤能否增加临床疗效,对患者生存率是否有影响,目前尚不明确。本文拟根据现有资料阳和汤治疗癌症的的有效性和安全性作 Meta 分析,旨在为临床治疗癌症提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

1.1.1 检索数据库 检索维普、中国生物医学文献数据库 (CBM)、CNKI、万方医药期刊数据库,采用主题词和自由词相结合的方式,检索时间截止至 2018 年 10 月。

1.2 纳入排除标准

1.2.1 研究类型 阳和汤或其联合放化疗手段治疗肿瘤的临床 RCTs,发表文种限制为中文。

1.2.2 研究对象 经确诊为肿瘤的患者。

1.2.3 干预措施 阳和汤、阳和汤 + 放化疗,剂量、疗程不限。对照组采用常规西药治疗。

1.2.4 质量评价标准 主要指标为总有效率,疗效标准参照《中国新药临床研究指导原则 (试行)》^[9] 制定,次要指标主要为总生存率。

1.3 排除标准 1) 数据不全、重复发表的文献。2) 缺乏足够疗效评定指标的文献。3) 无完整内容的会议摘要、通讯稿、述评、综述。4) 质量过低的文献。

1.4 诊断标准 经过专业医师评估,结合辅助检查诊断,确诊为肿瘤的患者,肿瘤的临床分型不限,发病部位不限。

1.5 资料提取 由至少两名研究者共同评价,并制作文献资料提取表,查找文献全文,严格按照纳入排除标准进行筛选,并填写文献资料提取表。当两者有分歧时,由其他研究者进行裁决,提取内容包含 Jadad 评分标准^[10],评价内容主要包括:随机、双盲、失访。

1.6 统计学方法 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。对所纳入文献采用 I² 值进行异质性分析。若研究之间异质性高 (I² > 50%), 检查原始数据是

否正确,若异质性来源于药物组合、疗程、剂量,可采用亚组分析或 meta 回归,或采用随机效应模型合并 OR 值进行 meta 分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 共获 379 篇,英文数据库检索到 0 篇,经 NoteExpress 查重后剩余 220 篇,阅读题目及摘要筛选剩 8 篇,全文阅读筛选,数据不全 1 篇,不符合纳入标准 2 篇,剩余 6 篇。筛选流程及所纳入研究一般情况见图 1,表 1。

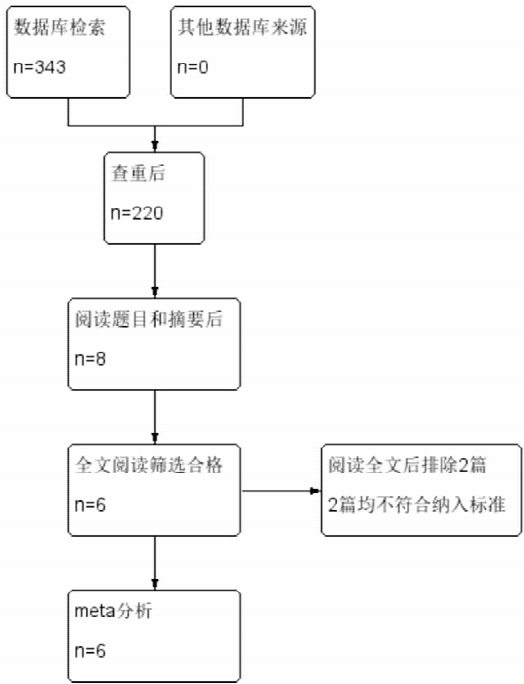


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究表 最终纳入 6 篇阳和汤联合放化疗治疗肿瘤的 RCTs,共纳入 360 例病例。观察组为口服阳和汤,或联合 CAF、TP、NP 等方案。所纳入文献的详细情况见表 1。使用 jadad 量表^[10] 评价文献质量,主要包括随机、双盲、失访。多数研究随机分配及分配隐藏方法不详,且研究均未采用盲法,对于回访情况交代不清。具体情况见表 2。

2.3 总有效率的 Meta 分析 总有效率共纳入 6 个研究,结果表明阳和汤联合放化疗手段治疗肿瘤总

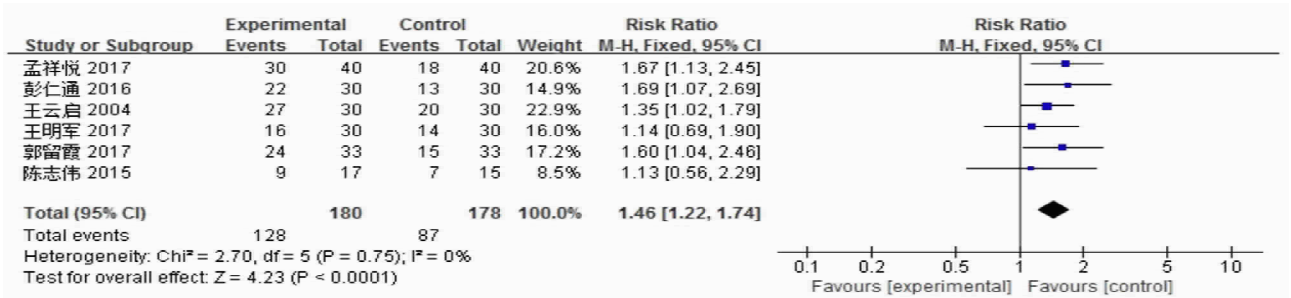


图2 阳和汤联合放化疗治疗肿瘤的森林图

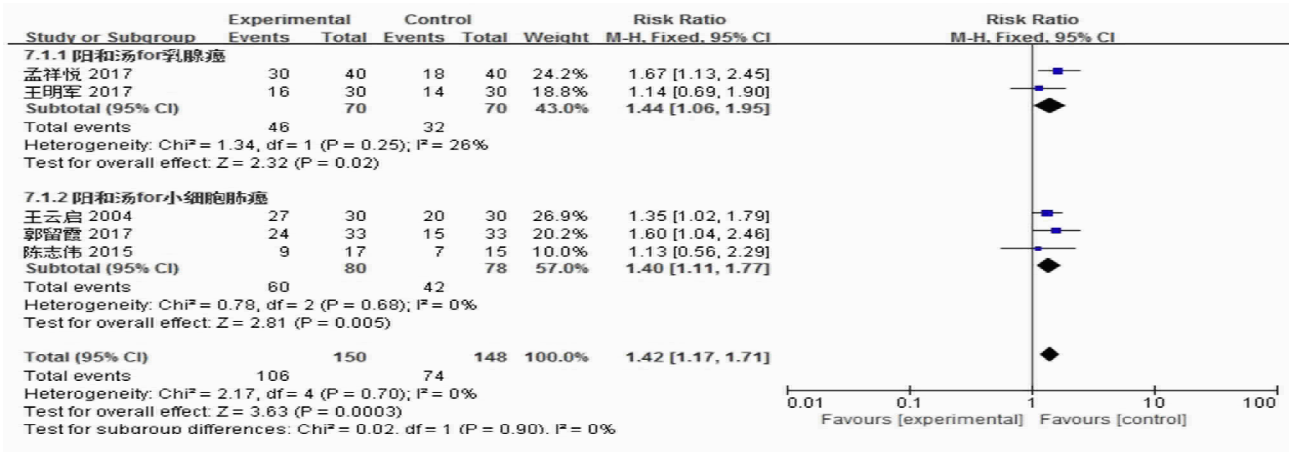


图3 阳和汤针对不同肿瘤的亚组分析

表2 Jadad 评分量表				
研究者	研究方法	盲法	失访	Jadad 评分
王明军 2017	随机	未提及	未提及	1
郭留霞 2017	随机数字表法	未提及	未提及	2
陈志伟 2015	随机	未提及	有失访	2
彭仁通 2016	随机数字表法	未提及	未提及	2
王云启 2004	随机	未提及	未提及	1
孟祥悦 2017	随机数字表法	未提及	未提及	1

有效率优于单用放化疗手段, (RR = 2.169 5% CI = [1.22, 1.67] Z = 4.39 P < 0.05) 所纳入文献同质性较好 (I² = 0%)。具体情况见图 2。但由于所纳入文献针对疾病类型不同, 遂进行亚组分析。分析结果如图 3。

各亚组中数据仍有很好的同质性 (I² = 0%), 且各组差异有统计学意义 (P < 0.05)。阳和汤治疗乳腺癌亚组中。 (RR = 1.449 5% CI = [1.06, 1.95] Z = 2.32 P < 0.05)。证明放化疗手段联合阳和汤治疗乳腺癌效果优于单用放化疗手段。阳和汤治疗小细胞肺癌亚组中 (RR = 1.409 5% CI = ([1.11, 1.17] Z = 2.81 P < 0.05)。证明在阳和汤治疗小细胞肺癌中依旧有较好的效果。

2.4 异质性 在总效率亚组分析中, 阳和汤联合放化疗治疗肿瘤的总有效率中, 文献同质性较好 (I² = 0%)。观察组总有效率优于对照组。虽然所纳入

文献同质性较好, 但由于实验变量存在不同, 用药组间给药剂量也存在差异。因此, 对本系统评价结果仍需审慎的看待。

2.5 发表偏移评估 对治疗效果的总有效率, 以偏倚漏斗图方式进行分析, 结果显示各研究散点分布虽然平均分布在漏斗图两侧, 但各结果之间离散程度较大, 表明本研究有一定的发表偏倚。见图 4。

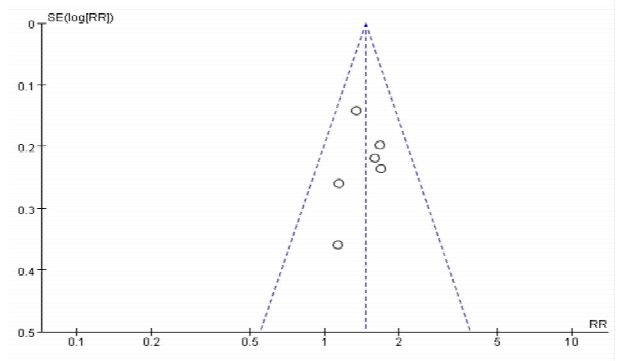


图4 发表偏移评估漏斗图

3 讨论

阳和汤的组成包括熟地黄、麻黄、鹿角胶、白芥子、肉桂、生甘草、炮姜炭。主治因阳虚寒凝而成之流注、阴疽、脱疽、鹤膝风、石疽、贴骨疽等。由于诸药合用, 阳回阴消, 血脉宣通, 用于阴寒之证, 犹如离照当空, 阴霾四散, 故名“阳和汤”。现代多用于治疗乳腺小叶增生, 肺癌, 骨癌等证属于阳虚寒凝者,

并可取得较好的临床疗效。

现代药理学研究证实,在癌症的动物模型中,可通过抗炎抗凋亡抑制癌症扩散。例如,在叶峥嵘教授研究^[11]发现,阳和汤可改变肿瘤发展过程中炎症反应因子(IL-2、IL-4 等)的水平浓度。在宋紫辉^[18]的研究中,发现阳和汤小鼠血清能增强小鼠淋巴细胞增殖和对阿霉素的抵抗,但促进阿霉素引起的 HL-60 细胞生长,抑制 DNA 断裂、细胞色素 C 释放和 caspase-3 激活,下调其 bax/bcl-2 表达比率,抑制细胞凋亡和癌症扩散。

在临床 RCT 实验中,阳和汤联合化疗手段明显优于对照组。可显著提高患者的生存率,减轻患者的不良反应,延缓肿瘤发展进程。但由于纳入文献缺乏统一的疗效评定标准,各研究所针对的疾病各有不同。其中王云启^[17]所纳入病例为骨癌患者;王明军^[14]、孟祥悦^[12]所纳入病例为乳腺癌患者;彭仁通^[13]、郭刘霞^[16]、陈志伟^[15]所纳入病例为小细胞肺癌患者。虽然各文献同质性较好,但依然存在较大发表偏倚。

在癌症的治疗中,阳和汤具有显著地疗效以及独特的优势,但中医传统特色的治疗原则以及辨证论治药物加减和复杂的药物组成,目前的医疗评估体系往往无法对此进行统一准确的分析与总结。在日后中医药国际医学的发展道路中,一套标准统一的中医药疗效评估体系的存在至关重要。

参考文献

- [1] 陈竺(Chen Z). 全国第三次死因回顾抽样调查报告(The Third-National Death Survey Report)[R]. 北京:中国协和医科大学出版社(Beijing: Peking Union Medical College Publication House), 2008;11-12.
- [2] Rasheed S A, Efferth T, Asangani I A, et al. First evidence that the anti-malarial drug Artesunate inhibits invasion and in vivo metastasis in lung cancer by targeting essential extracellular proteases[J]. Int J Cancer, 2010, 127(6):1475-1485.
- [3] 钱琪. 中医治疗肿瘤的治法探讨[J]. 浙江中西医结合杂志,

2004, 14(6):356-357.

- [4] 李仲普, 胡学军, 冯磊, 等. 阳和汤抑制阳虚证小鼠 Lewis 肺癌生长的实验研究[J]. 中医药导报, 2017, 23(9):25-29.
- [5] 窦建卫, 黄芊, 赵天一, 等. 阳和汤对三阴性乳腺癌裸鼠移植瘤生长及 IL-6、MMP-9 表达的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(12):1-4.
- [6] 林洪生. 中医防治肿瘤的成绩与思索[J]. 中国肿瘤, 2002, 29(1):16-17.
- [7] 高永翔, 沈欣, 宗桂珍, 等. 阳和汤对裸鼠人癌移植瘤的抗肿瘤作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(7):57-59.
- [8] 田同德, 杨峰, 岳立云, 等. 阳和汤对晚期胃癌阳虚证患者的化疗增效及其对肿瘤炎症因子, Treg, MDSCs 水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22)160-164.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则: 试行[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:193.
- [10] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1):1.
- [11] 叶峥嵘. 基于温阳法治疗肿瘤探讨阳和汤药组配伍对 H₂₂ 荷瘤小鼠抑瘤作用及 IL-2、IL-4 影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(8):37-39.
- [12] 孟祥悦. 加味阳和汤治疗乳腺癌骨转移的临床疗效[J]. 中外医疗, 2017, 36(26):159-161.
- [13] 彭仁通. 艾迪注射液联合 TP 方案治疗非小细胞肺癌 32 例[J]. 江西中医药, 2009, 40(10):44-45.
- [14] 王明军. 阳和汤联合化疗治疗晚期乳腺癌 30 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(9):110-111.
- [15] 陈志伟, 唐中焰, 程旺群. 阳和汤联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌 17 例疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(3):304-306.
- [16] 郭留霞. 阳和汤联合 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床效果分析[J]. 河南医学研究, 2017, 26(7):1284-1285.
- [17] 王云启. 阳和汤加味合云克治疗骨转移癌 30 例临床观察——附单用云克治疗 30 例对照[J]. 浙江中医杂志, 2005, 40(1):19-20.
- [18] 宋紫辉, 杜钢军, 林海红. 阳和汤小鼠血清促进淋巴细胞增殖和阿霉素诱导的 HL-60 细胞凋亡[J]. 河南大学学报: 医学版, 2008, 27(1):19-22, 52.

(2018-12-29 收稿 责任编辑: 苍宁)