•循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.22.031

中药汤剂治疗癌症恶病质疗效的 meta 分析*

郭东霖¹,覃凤飞¹,邓凯烽¹,张 颖¹,陈晓宇¹,郭凯凯¹,黄昭志¹,侯恩存²△ (1.广西中医药大学,南宁 530001;2.广西中医药大学附属瑞康医院肿瘤科,南宁 530011)

目的 运用 meta 分析方法评价中药汤剂治疗癌症恶病质(CC)的疗效和安全性。方法 国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(WanFang)、维普网(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、Cochrane Library、PubMed 等数据库有关中药汤剂治疗 CC 的随机对照试验(RCT),检索时间为建库至 2019 年 10 月 28 日。按照制订标准进行文献筛选、质量评价、数据提取,采用 RevMan5. 3 软件对数据进行 meta 分析。 共纳入文献 18 篇,患者 1 494 例。meta 分析结果显示:两组患者体重比较,差异无统计学意义(RR= 1.07,95%CI: $0.99\sim1.17,P=0.09$);试验组患者进食量(RR=1.09,95%CI: $1.01\sim1.17,P=0.03$)、卡氏功 能状态量表(KPS)评分(RR=1.33,95%CI:1.19~1.47,P<0.01),清蛋白水平(MD=2.34,95%CI:1.69~2. 99,P<0.01)均明显高于对照组;试验组均未出现明显不良反应,对照组有49例患者出现不良反应,差异有统计学 意义 $(RR=0.08,95\%CI:0.03\sim0.22,P<0.01)$ 。结论 中药汤剂治疗 CC 有一定的疗效,且不良反应更小。

[关键词] 肿瘤;恶病质;中药汤剂;治疗结果;随机对照试验;meta分析

[中图法分类号] R730.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)22-3823-06

Meta analysis of clinical efficacy of traditional Chinese medicine decoction in the treatment of cancer cachexia

GUO Donglin¹, QIN Fengfei¹, DENG Kaifeng¹, ZHANG Ying¹, CHEN Xiaoyu¹, GUO Kaikai¹, HUANG Zhaozhi¹, HOU Encun²

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region 530001, China; 2. Rui Kang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region 530011, China)

[Abstract] Objective To evaluate the efficacy and safety of traditional Chinese medicine decoction in the treatment of cancer cachexia (CC) by using meta-analysis. Methods The clinical randomized controlled trials (RCTs) about traditional Chinese medicine decoction in the treatment of CC were retrieved from databases, including China Knowledge Network (CNKI), Wanfang Data Knowledge Service Platform (WanFang Data), Weipu Periodical Resource Integration Service Platform (VIP), China Biomedical Literature Database (CBM), the Cochrane Library and PubMed, from the establishment of the database to October 28, 2019. According to the established standards, literature screening, quality evaluation and data extraction were carried out, and meta-analysis was performed by using RevMan5. 3 software. Results A total of 18 articles and 1 494 patients were included. The results of meta-analysis showed that there was no statistically significant difference in body weight between the two groups (RR = 1.07, 95% CI: 0.99 - 1.17, P = 0.09); the food intake (RR = 1.09, 95%CI: 1.01 - 1.17, P = 0.03), Karnofsky Performance Scale (KPS) score (RR = 1.33, 95%CI: 1.01 - 1.011.19-1.47, P < 0.01), albumin level (MD = 2.34, 95% CI: 1.69-2.99, P < 0.01) in the experiment group were significantly higher than those in the control group; no obvious adverse reaction occurred in the experiment group, while 49 patients in the control group had adverse reactions, the difference was statistically significant (RR = 0.08, 95% CI: 0.03 = 0.22, P < 0.01). Conclusion Traditional Chinese medicine decoction has certain curative effect in the treatment of CC, and the adverse reactions are fewer.

neoplasms; cachexia; traditional Chinese medicine decoction; treatment outcome; random-[Key words] ized controlled trial; meta-analysis

基金项目:北京医卫健康公益基金会项目(YWJKJJHKYJJ-F3208D);中国医疗手牵手工程委员会、北京医学奖励基金会项目(YJHYX-KYJJ-359)。 com.

癌症恶病质(cancer cachexia, CC)是一种因恶性 肿瘤导致全身骨骼肌(伴或不伴脂肪)含量进行性下 降,目使用一般营养支持治疗难以纠正的多因素综合 征[1]。作为癌症的常见并发症之一[2],CC 患者除体 重减轻外,还有厌食、贫血、乏力、水肿等临床表现,上 述症状的不断加重将导致人体机能下降,治疗相关并 发症增多,生活质量降低,最终导致病死率升高[3]。 目前,针对CC的标准治疗方案主要是在营养支持基 础上加用孕激素类药物,如甲地孕酮、甲羟孕酮等[4]。 但由于恶病质期单纯营养支持疗效欠佳[5],孕激素类 药物存在一定药物不良反应,因此,仍需更多治疗手 段去解决 CC 带来的一系列问题。目前已有相关研究 显示,中药汤剂在改善恶病质患者体重、体力情况、食 欲等方面可能有一定疗效[6],本研究以 meta 分析方 式来评价中药汤剂在 CC 治疗中的疗效和安全性,以 期为中医药在 CC 治疗中的临床运用提供更多的循证 依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(WanFang)、维普网(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、Cochrane Library、PubMed 数据库。检索时间为建库至2019年10月28日。以"中药""中药汤剂""中医""恶性肿瘤""癌症""恶病质"等为中文检索词,以"Traditional Chinese Medicine""decoction""cancer""tumor""cachexy""cachexia"等为英文检索词。检索方式:主题词结合自由词,以AND、OR、NOT连接,检索范围包括主题、篇名、关键词等。

1.2 纳入与排除标准

纳人标准:(1)纳入的文献均为随机对照试验(RCT),无论是否提及盲法;(2)经病理或细胞学证实为恶性肿瘤,符合 CC 诊断标准;(3)试验组仅使用中药汤剂或结合常规营养支持治疗,对照组单纯使用营养支持治疗或结合口服西药治疗;(4)结局指标包括体重、进食量、卡氏功能状态量表(KPS)评分、清蛋白水平、不良反应。排除标准:(1)动物实验、机制探讨等非 RCT 研究及不符合本研究方向的文献;(2)治疗期间使用蛋白制品的研究;(3)采用针灸、耳穴贴敷等非药物治疗方法的研究;(4)使用中成药注射液或中药冲剂等非汤剂剂型的研究。

1.3 文献筛选及资料提取

检索后将全部文献导入 Endnote 文献管理软件查重,后由两位研究者严格按照制订的纳入排除标准独立筛选文献及提取数据,意见不一致时,通过讨论及征求第三方意见解决。对纳入文献提取以下数据资料:(1)第一作者名称、发表时间;(2)病例数量;(3)患者性别;(4)文献类型;(5)盲法实施;(6)干预措施;

(7)疗程:(8)结局指标。

1.4 质量评价

采用 Cochrane 手册中的偏倚风险评估工具进行质量评价,具体内容:(1)是否有随机生成序列;(2)是否有分配隐藏;(3)是否对患者、试验人员实施盲法;(4)是否对结局评估者实施盲法;(5)是否存在结果数据不完整;(6)是否有选择性报告。

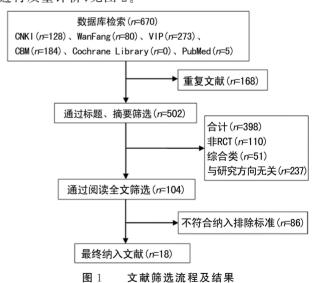
1.5 统计学处理

采用 RevMan5. 3 软件对数据进行 meta 分析。 二分类变量(体重、进食量、KPS 评分、不良反应)采用相对危险度(RR)及其 95%CI 作为疗效分析统计量,连续型变量(清蛋白水平)采用均数差(MD)及其 95%CI 作为疗效分析统计量。根据 χ^2 检验及 I^2 值对数据进行异质性分析,当 P>0. 1, $I^2<50$ %时,可认为各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型;当P<0. 1, $I^2>50$ %时,可认为各研究存在异质性,采用随机效应模型,同时对其进行亚组分析及敏感性分析找出异质性来源。采用"倒漏斗图"对纳入超过 10 篇文献的结局指标进行发表偏倚分析。

2 结 果

2.1 文献的检索结果及质量评价

初步检索共获得文献 670 篇,经筛选后最终纳入文献 18 篇^[7-24],总计患者 1 494 例,具体筛选流程见图 1。纳入的 18 篇文献根据 RevMan5.3 提供的方法进行质量评价,见图 2。



2.2 文献的基本特征

各研究试验组与对照组患者年龄、性别、肿瘤分期等基本情况比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。 纳入文献的基本信息见表 1。

2.3 meta 分析结果及发表偏倚分析

2.3.1 体重

纳入 12 项研究^[7-13,18-19,22-24],总计 794 例患者,其中试验组 397 例,对照组 397 例。各研究间无统计学

异质性(χ^2 =6.49,P=0.84, I^2 =0),采用固定效应模型。结果表明,试验组与对照组治疗后体重比较,差异无统计学意义(RR=1.07,95%CI:0.99~1.17,P=0.09)。对12项研究进行发表偏倚分析,结果显示,全部研究所代表的点均落在95%CI以内,主要集中在上部,12项研究的发表偏倚在可接受的范围以内,见图3。

2.3.2 进食量

纳入 8 项研究[7,9-11,13-14,16,22],总计 586 例患者,其中试验组 293 例,对照组 293 例。各研究间无统计学异质性 $(\chi^2=2.86,P=0.90,I^2=0)$,采用固定效应模

型。结果表明,试验组与对照组治疗后进食量均有所增加,试验组进食量大于对照组,差异有统计学意义 ($RR=1.09,95\%CI:1.01\sim1.17, P=0.03$)。

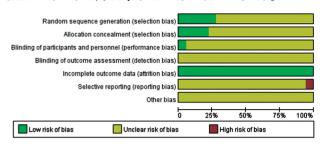


图 2 纳入文献的质量评价

表	

				表↓	纳入文献基本信息			
纳入研究	样本量(试验组/ 对照组,n/n)	平均年龄 (岁)	文献 类型	盲法 实施	试验组	对照组	疗程	结局指标
陈捷 2007 ^[7]	19/20	48~74	RCT	未提及	枳朴六君子汤加味	甲地孕酮片	21 d	125
陈云莺 2008 ^[8]	30/30	56/58	RCT	未提及	参苓白术散加味+常规营养	醋酸甲地孕酮+常规营养	14 d	1345
胡文雷 2007 ^[9]	30/30	59.3	RCT	未提及	参芪胶草汤+常规营养	醋酸甲地孕酮+常规营养	1个月	12345
黄云胜 2009[10]	34/34	58	RCT	未提及	健脾补肾方+常规营养	醋酸甲羟孕酮+常规营养	30 d	1245
黄云胜 2014[11]	31/31	_	RCT	未提及	健脾益肾解毒方加减+常规营养	醋酸甲羟孕酮+常规营养	30 d	1245
黄振步 2011[12]	35/35	26~66/28~68	RCT	未提及	二仙六君汤+常规营养	醋酸甲地孕酮+常规营养	30 d	1345
匡唐洪 2009 ^[13]	60/60	60.2	RCT	未提及	益气养阴汤+常规营养	醋酸甲地孕酮+常规营养	1个月	1234
李佑民 2011[14]	40/40	57.0	RCT	未提及	健脾化痰汤+常规营养	醋酸甲地孕酮+常规营养	1个月	234
刘传锋 2019[15]	40/39	_	RCT	未提及	沙参麦冬汤加减+肠内营养液	肠内营养液	30 d	34
刘娜 2015 ^[16]	41/41	60.2/61.4	RCT	未提及	温肾健脾汤+常规营养	醋酸甲羟孕酮+常规营养	30 d	12345
刘玉琴 2019[17]	75/78	58.2/59.2	RCT	未提及	健脾和胃合剂+常规营养	常规营养	4周	4
罗定新 2008 ^[18]	30/30	56/58	RCT	未提及	归脾汤+常规营养	醋酸甲地孕酮+常规营养	21 d	1345
苏雅 2015 ^[19]	30/30	57.1/57.2	RCT	未提及	八珍汤+常规营养	常规营养	30 d	14
王春花 2016[20]	30/30	53. 1/54. 2	RCT	未提及	"固本培元"方+常规营养	常规营养	14 d	4
於悦 2015 ^[21]	123/123	30~80	RCT	未提及	健脾益肾汤+肠内营养粉	肠内营养粉	30 d	4
张 <u>蕴超</u> 2014 ^[22]	38/37	57. 2/56. 8		本实验无关 人员控制 分配方案	消岩汤+常规营养	甲地孕酮片	2 个月	1234
黄海福 2012 ^[23]	30/30	_	RCT	未提及	四君子汤合六味地黄汤加减/ 四君子汤合肾气丸加减+ 常规营养	甲地孕酮片	1个月	1)4)
金军 2011 ^[24]	30/30	18~70	RCT	未提及	参苓白术散加减+常规营养	甲地孕酮片	1 个月	135

①:体重;②:进食量;③:KPS评分;④:白蛋白水平;⑤:不良反应;一:无数据。

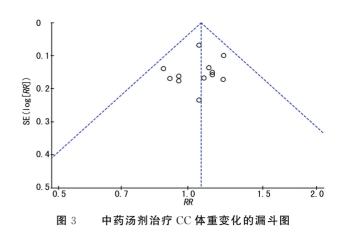
2.3.3 KPS 评分

纳入 8 项研究^[8-9,12-13,15,18,22,24],总计 584 例患者,其中试验组 293 例,对照组 291 例。各研究间无统计学异质性($\chi^2=1.25$,P=0.99, $I^2=0$),采用固定效应模型。结果表明,试验组与对照组治疗后 KPS 评分均上升,试验组 KPS 评分高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.33,95\%CI:1.19\sim1.47,P<0.01$)。

2.3.4 清蛋白

纳入 16 项研究^[8-23],总计 1 395 例患者,其中试验组 700 例,对照组 695 例。纳入研究统计学异质性高($\chi^2 = 137.71, P < 0.01, I^2 = 89\%$),采用随机效应模型分析并做亚组分析,将对照组分为常规营养支持结合口服西药治疗组(亚组 A)、常规营养支持治疗组(亚组 B)两组后,亚组 A 的异质性明显下降($\chi^2 =$

20. 42, P=0. 009, $I^2=61\%$), 考虑对照组的干预措施亦是该结局指标异质性的主要来源。再将亚组 A 进行敏感性分析, 当文献[8,18] 两项研究被剔除后, 共计 1 275 例患者, 其中试验组 640 例, 对照组 635 例,异质性消失($\chi^2=4.94$, P=0.55, $I^2=0$)。根据亚组 A 结果, 试验组与对照组治疗后清蛋白水平总体有所增加, 试验组清蛋白水平高于对照组, 差异有统计学意义(MD=2.34, 95%CI: $1.69\sim2.99$, P<0.01),见图 4。对 14 项研究进行发表偏倚分析, 结果显示, 散点大致呈对称分布, 但并不集中, 提示可能存在潜在的发表偏倚, 见图 5。



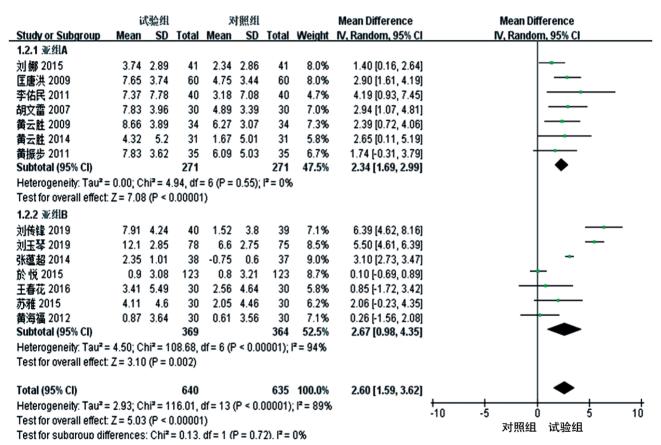


图 4 两组患者治疗后清蛋白水平的 meta 分析

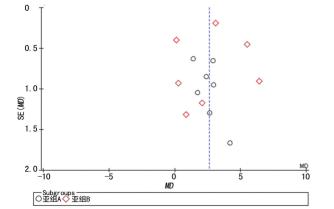


图 5 中药汤剂治疗 CC 清蛋白水平的漏斗图

2.3.5 不良反应

纳入 9 项研究^[7-12·16·18·24],总计 561 例患者,其中试验组 280 例,对照组 281 例。各研究间无统计学异质性($\chi^2=1.52$,P=0.99, $I^2=0$),采用固定效应模型分析。结果表明,试验组均未出现明显不良反应,对照组有 49 例患者出现不良反应,差异有统计学意义(RR=0.08,95%CI:0.03~0.22,P<0.01)。

3 讨 论

CC 在祖国医学中尚无对应的病名,但根据其体重下降、厌食、乏力、营养不良等临床表现可归于虚劳范畴。虚劳主要系癌病日久、寒痰血瘀等因素耗伤人

体气血阴阳所致,病位主要责之于肺脾肾三脏^[25],治则以益气养阴、健脾和胃、扶正祛邪为主。王奇等^[26]研究发现,使用益气养阴中药能促进小鼠胃肠道对营养的吸收,进而增强机体功能。徐玲等^[27]研究发现,四君子汤中党参、茯苓、白术等具有益气健脾、扶本培正功效的中药可以改善恶病质小鼠的营养状态,抑制骨骼肌消耗。张蕴超等^[28]使用扶正解毒祛瘀法中药消岩汤调节大鼠体内瘦素水平,增进大鼠食欲及免疫水平。张惠子等^[29]通过温阳散寒、理气活血的加味乌梅丸可以改善荷瘤鼠恶病质状态,同时提升对化疗药物的耐受能力。上述研究证明中药汤剂在荷瘤鼠实验中可取得一定疗效。

本研究对中药汤剂治疗 CC 后体重、进食量、KPS 评分、清蛋白水平、不良反应 5 个方面的变化情况进 行 meta 分析,结果显示:(1)在体重变化方面,中药汤 剂治疗的试验组与对照组疗效相当,差异无统计学意 义(P>0.05),可能与恶病质状态下的骨骼肌氧化代 谢能力被破坏,导致体重难以纠正有关[30];(2)在进食 量、KPS评分、清蛋白水平方面,中药汤剂治疗的试验 组疗效均优于对照组,差异有统计学意义(P < 0.05), 可以推测中药汤剂通过益气养阴、健脾和胃、扶正祛 邪等方式,在改善患者的食欲、体力及营养状况上有 一定作用;(3)在不良反应方面,9篇文献描述了不良 反应的发生情况,其中试验组均未出现明显不良反 应,对照组有49例患者出现不同程度的血压升高、肝 功能损伤、水肿、便秘等不良反应,且均出现在加用口 服孕激素类药物的对照组中,可以推测中药汤剂较孕 激素类药物有一定安全性。上述结果提示,临床上可 通过辨证施治的方式对 CC 患者进行中药治疗,病在 脾胃者,可予中药四君子汤等为主方加减;病在脾肾 者,可以健脾益肾为法,予消岩汤、温肾健脾汤对症治 疗;病在气阴者,可予益气养阴方剂治疗(如沙参麦 冬汤)。

本研究仍有一定的局限性,分析主要原因:(1)纳人的文献大多数质量不高,在方法学设计上不够严谨,大部分文献提及随机分组,但未详细描述随机分配方法,其他如分配隐藏、施盲方法等也大都未能详细说明,导致存在偏倚的可能性较大;(2)因中药汤剂的成分复杂,在 2017 年中药复方临床随机对照试验报告规范[31]制订前,受试者辨证分型、药物剂量、炮制方式、结局指标评价方式等方面未能达到标准化统一,因此导致大部分中药复方临床 RCT 报告的质量欠佳。

综上所述,就当前证据而言,本研究提示中药汤

剂能在一定程度上改善 CC 患者的体力和营养状况, 且暂未观察到明显不良反应,具有一定的疗效及安全 性。但因纳入文献存在偏倚可能,对文献呈现的结果 仍需持谨慎态度,需要更高质量的中药复方临床 RCT、更大样本的试验数据去做进一步的论证。

参考文献

- [1] FEARON K, STRASSER F, ANKER S D, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(5): 489-495.
- [2] World Health Organization. Cancer fact sheet[EB/OL]. (2018-09-12) [2019-12-21]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer.
- [3] BARACOS V E, MARTIN L, KORC M, et al. Cancer-associated cachexia [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4:17105.
- [4] 银赟,张琦. 癌症恶病质药物治疗基础和临床研究进展[J]. 医学与哲学(B),2017,38(7):56-58,62.
- [5] 荣秀梅,王甦,徐大钊,等.晚期癌症恶病质患者 营养支持的疗效分析[J].当代医学,2019,25 (35):92-95.
- [6] 周竞峥,付玲,罗玲,等. 癌症恶病质的中西医诊治现状[I]. 中医肿瘤学杂志,2019,1(5):82-85.
- [7] 陈捷. 枳朴六君子汤加味治疗癌症食欲不振-恶病质综合征 56 例[J]. 陕西中医,2007,28(9): 1182-1183.
- [8] 陈云莺,陈乃杰,吴丹红,等.参苓白术散治疗晚期癌症恶病质的临床观察[J].福建中医药,2008,39(4):7-8
- [9] 胡文雷,王建中,林胜友.参芪胶草汤治疗晚期肺癌恶病质 30 例近期疗效观察[J].浙江中医药大学学报,2007,31(2):194-195.
- [10] 黄云胜. 健脾补肾法治疗癌症恶病质 34 例临床观察 [J]. 辽宁中医杂志,2009,36(7):1147-1148.
- [11] 黄云胜,曾艺鹏,冯新格,等. 健脾益肾解毒方治疗晚期肺癌恶病质临床观察[J]. 河南中医,2014,34(11):4.
- [12] 黄振步,朱春雅,陈光群,等."二仙六君汤"治疗癌症恶病质 35 例临床研究[J]. 江苏中医药,

- 2011,43(5):37-38.
- [13] 匡唐洪,刘云霞,姚勇伟. 益气养阴汤治疗晚期 肺癌恶病质 60 例疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2009,44(6):421-422.
- [14] 李佑民,李成银.健脾化痰汤治疗癌症恶病质 40 例[J].中医研究,2011,24(10):29-31.
- [15] 刘传锋,郑正伟,丰银平.沙参麦冬汤加减联合 肠内营养对肺癌恶液质患者的临床疗效及免疫 功能的影响[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(37):6-7.
- [16] 刘娜,孟令占,刘勇,等. 温肾健脾法治疗晚期肿瘤恶病质的临床研究[J]. 陕西中医,2015,36 (6):684-686.
- [17] 刘玉琴,田碧玲,秦英.健脾和胃合剂改善肿瘤患者营养不良及生活质量的疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复,2019,26(7):855-857.
- [18] 罗定新,陈锐深. 归脾汤抗晚期癌症慢性消耗 30 例临床研究[J]. 新中医,2008,40(1):24-25.
- [19] 苏雅,祝永福,夏黎明. 中医辨证治疗癌症恶病 质临床疗效观察[J]. 中医药临床杂志,2015,27 (9):1251-1254.
- [20] 王春花,夏黎明.基于新安医学"固本培元"思想治疗癌症恶液质临床研究[J].中医药临床杂志,2016,28(12):1716-1719.
- [21] 於悦,刘钧. 健脾益肾汤结合肠内营养粉对肿瘤 患者营养状况的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015,24(26):2939-2940.
- [22] 张蕴超,贾英杰,路娜,等.基于"瘦素-摄食-免疫"网络的消岩汤改善癌症恶病质疗效分析[J]. 上海中医药杂志,2014,48(4):29-31.
- 「23〕黄海福. 补肾健脾法治疗癌症恶病质 30 例临床

- 疗效观察[J]. 中国民族民间医药,2012,21(8):
- [24] 金军. 益气健脾法治疗癌症恶病质临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(11):80-81.
- [25] 孙海燕,华杭菊,任丽萍,等. 试从肺脾肾三脏论 癌性恶病质[J]. 光明中医,2019,34(21):3247-3249.
- [26] 王奇,姜建伟,章红燕,等.益气养阴中药对改善小鼠癌性恶病质状态的作用机理的初步研究 [J].中华中医药学刊,2014,32(6):1354-1357.
- [27] 徐玲,张学进,杨国良.四君子汤对癌性恶病质小鼠血清细胞因子的影响[J].中华中医药学刊,2015,33(4):907-910.
- [28] 张蕴超,贾英杰,朱津丽,等. 消岩汤联合榄香烯 注射液治疗癌症恶病质 41 例临床观察[J]. 中医杂志,2016,57(7):574-578.
- [29] 张惠子,黄金昶.加味乌梅丸改善荷胰腺癌小鼠 恶病质状态的实验研究[J].现代肿瘤医学, 2018,26(3):328-331.
- [30] VANDERVEEN B N, FIX D K, CARSON J A. Disrupted skeletal muscle mitochondrial dynamics, mitophagy, and biogenesis during cancer cachexia: a role for inflammation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017(2017): 3292087.
- [31] 郑颂华,吴泰相,商洪才,等. 中药复方临床随机 对照试验报告规范 2017: CONSORT 声明的扩展、说明与详述[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(1):1-14.

(收稿日期:2020-02-07 修回日期:2020-07-12)