

[14] 马 骥, 赵庆丽, 任 晖, 等. RhoA 在缺氧诱导的乳腺癌细胞 VEGF 分泌和血管内皮细胞增殖、迁移及管腔形成中的作用[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(6): 784-788.

[15] 韩 静. 纳洛酮对急性脑梗死患者血清 VEGF、bFGF 表达及神经功能恢复的影响[D]. 承德: 承德医学院, 2015.

[16] Yang Y, Xia T, Chen F, *et al.* Electrospun fibers with plasmid bFGF polyplex loadings promote skin wound healing in diabetic rats[J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(1): 48-58.

[17] Pan L, Weng R, Zhang J, *et al.* Immune response of the VEGF/bFGF complex peptide vaccine and function of immune antibodies in inhibiting migration of HUVEC cells and proliferation of cancer cells[J]. *Int J Pept Res Ther*, 2014, 20(4): 565-574.

[18] Guo X, Lian R, Guo Y, *et al.* bFGF and Activin A function to promote survival and proliferation of single iPS cells in conditioned half-exchange mTeSR1 medium[J]. *Hum Cell*, 2015, 28(3): 122-132.

[19] 刘 纯, 宋成文. 黄芩苷对血管内皮细胞作用机制的研究进展[J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(7): 569-572.

[20] 徐海波, 邢志军, 李志宏, 等. 黄芩苷对无糖复合低氧致人脑微血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2013, 29(5): 433-436.

[21] 尹 莲, 邓海山, 朱晓勤, 等. 黄柏生物碱成分在二妙丸类方中保护尿酸盐致人血管内皮细胞损伤作用及其配伍变化的研究[J]. 高等学校化学学报, 2009, 30(8): 1522-1527.

6 种中药注射液联合 SOX 化疗方案治疗胃癌的网状 Meta 分析

吉跃进¹, 李红晓², 陆为民^{1*}

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029; 2. 南京中医药大学医学与生命科学学院, 江苏 南京 210023)

摘要: **目的** 对 6 种中药注射液 (艾迪注射液、参芪扶正注射液、消癌平注射液、康艾注射液、康莱特注射液、复方苦参注射液) 联合 SOX 化疗方案治疗胃癌进行网状 Meta 分析。 **方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of science、中国知网 (CNKI)、维普 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据库, 检索时间为建库至 2018 年 3 月 31 日。然后, 采用 Stata14.0 软件进行异质性检验及生存数据的 Meta 分析, ADDIS 1.16.8 软件进行网状 Meta 分析。 **结果** 共纳入 22 项研究, 1 419 例患者。复方苦参注射液+SOX 在提高有效率方面排序最高, 参芪扶正注射液+SOX 在改善生存质量方面排序最高, 康艾注射液+SOX 在降低白细胞减少、肝损害、周围神经毒性发生率方面排序最高; 艾迪注射液+SOX、参芪扶正注射液+SOX、康艾注射液+SOX 均能降低恶心呕吐的发生率, 艾迪注射液+SOX、参芪扶正注射液+SOX 均能使无进展生存期和中位生存期延长, 消癌平注射液+SOX 能使无进展生存期延长, 康艾注射液+SOX 能使中位生存期延长。 **结论** 中药注射液联合 SOX 化疗方案治疗胃癌时, 复方苦参注射液、参芪扶正注射液、康艾注射液分别在提高有效率、改善生活质量、降低不良反应发生率方面是最佳选择。

关键词: 中药注射液; SOX 化疗方案; 胃癌; 网状 Meta 分析

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)01-0082-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.01.018

Network Meta-analysis of six Chinese herbal injections combined with SOX chemotherapy regimen in treating gastric cancer

Ji Yue-jin¹, Li Hong-xiao², Lu Wei-min^{1*}

(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. School of Medicine and Life Sciences, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

收稿日期: 2018-08-12
基金项目: 国家中医药管理局全国名老中医传承工作室建设项目 (国中医药人教发 [2010] 59); 江苏高校优势学科建设工程项目 (PADA)
作者简介: 吉跃进 (1991—), 男, 硕士生, 从事脾胃疾病的中医药治疗研究。Tel: 15951931046, E-mail: 1542877246@qq.com
*** 通信作者:** 陆为民 (1967—), 男, 主任中医师, 博士生导师, 从事中医内科学脾胃病方向研究。Tel: 13701580011, E-mail: wmlu@163.com

KEY WORDS: Chinese herbal injections; SOX chemotherapy regimen; gastric cancer; network Meta-analysis

胃癌是世界上常见的恶性肿瘤之一，为导致癌症相关性死亡的重要因素。就全球而言，男性发病率通常是女性的 2 倍，而且各国差异很大^[1]，2012 年全球发病数为 95.1 万例（占总数的 6.8%），其中半数发生在东亚（主要在中国）^[2]；2015 年，肺癌、胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌占中国所有癌症相关性死亡的 75%^[3]。

替吉奥作为一种新型氟尿嘧啶衍生物口服抗癌剂，于 1999 年在日本被批准用来治疗晚期胃癌，并于 2009 年在中国上市，因其能维持较高血药浓度、增强抗癌活性、减少药物毒性、给药便捷等优点被广泛应用于临床。替吉奥联合奥沙利铂（SOX）方案是目前晚期胃癌最常用的化疗方案之一^[4]，武惠丽等^[5]研究表明，SOX 化疗方案的疗效略优于奥沙利铂联合氟尿嘧啶（FOLFOX）、奥沙利铂联合卡培他滨（XELOX）方案，而且不良反应相对较低；黄客增等^[6]报道，与表柔比星联合顺铂及氟尿嘧啶（ECF）方案相比，SOX 化疗方案对胃癌根治术患者的化疗效果更佳，随着该方案广泛使用，其优越性逐渐体现出来，但不良反应依然不可忽视。

目前，中药注射液联合化疗治疗胃癌已得到国内外广泛关注，在改善临床症状、提高生存质量、减轻放化疗毒副作用、延长生存期等方面具有明显优势，杨旭平等^[7-10]指出它在提高临床疗效及安全性方面的作用值得肯定。本研究引入网状 Meta 分析，在 SOX 化疗方案基础上同时比较 3 种或 3 种以上中药注射液辅助治疗胃癌的临床疗效及安全性，遴选出最优治疗方案，为相关临床决策提供参考。

1 材料

- 1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验，无论是否采用盲法。
- 1.2 研究对象 符合经胃镜联合病理活检确诊的胃癌患者，年龄、性别不限。
- 1.3 干预措施 对照组均采用 SOX 化疗方案，治疗组在对照组基础上加用中药注射液。
- 1.4 结局指标 ①疗效评价^[11]：采用 WHO 实体瘤评价标准或 RECIST 1.0 标准纳入的研究，包括完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展 4 个等级，有效率=〔（完全缓解数+部分缓解数）/总例数〕×100%；②生活质量指数^[12]：参照 KPS 评分

标准，较治疗前增加≥10 分为提高，增加或减少<10 分为稳定，降低≥10 分为降低，改善率=提高例数/总例数×100%；③安全性评价：按照 WHO 化疗药物毒性反应分度标准 I~IV 级的不良反应发生率，主要包括白细胞减少、恶心呕吐、肝损伤及周围神经毒性等四个方面；④无进展生存期（PFS）：肿瘤患者接受治疗至疾病进展或死亡时的时间；⑤中位生存期（MST）：当累积生存率为 0.5 时所对应的生存时间^[13]。

1.5 排除标准 ①非随机对照试验或半随机对照试验，如综述、系统评价、病例报道、疾病证型限定、按入院顺序随机等；②非临床试验，如动物、细胞实验等；③中药注射液非静脉使用，如灌肠、腹腔灌注、穴位注射等；④中药注射液剂型不符，如片剂、胶囊等；⑤无本研究结局指标或无法提取有效数据；⑥研究对象合并其他肿瘤者，如食管癌、结直肠癌等；⑦其他干扰治疗者，如放疗、中药煎剂口服等；⑧重复文献，选取时间较早的 1 篇。

2 方法

- 2.1 检索策略 检索 Pubmed、Embase、The Cochrane Library、Wed of science、中国知网、万方数据库、维普、中国生物医学文献数据库，检索策略以“中药注射液及其相关自由词+胃癌及自由词+替吉奥及自由词”的方式进行构建，检索时间为建库至 2018 年 3 月 31 日。
- 2.2 文献筛选及资料提取 由 2 名研究人员根据纳入、排除标准分别独立进行文献筛选，并交叉核对，如有分歧，则加入第 3 名研究人员讨论解决。文献筛选完成后，根据作者、发表时间、分配方法、肿瘤分期、病例数、干预措施、周期、结局指标等方面将数据分别提取。
- 2.3 质量评价 采用 Cochrane 推荐的“偏倚风险评估工具”进行质量评价，主要项目有 7 个，包括随机序列产生、分配方案隐藏、对研究参与者采用盲法、结局指标的盲法评价、结果数据的完整性、选择性报告、其他偏倚。
- 2.4 统计学分析 首先，通过 Stata14.0 软件进行异质性检验及生存数据的 Meta 分析，若 $P>0.1$ 且 $I^2\leq 50\%$ ，表明各研究间具有同质性或异质性较小，采用固定效应模型，并在一致性模型下进行网状 Meta 分析；若 $P<0.1$ 或 $I^2>50\%$ ，表明各研究间

异质性较大, 查找分析其来源, 采用随机效应模型, 并在不一致性模型下进行网状 Meta 分析。然后, 通过 ADDIS 1.16.8 软件进行网状 Meta 分析^[14], 以 $P<0.05$ 和 95% CI (不包括 1) 作为有统计学差异的标准; 计数资料应用比值比 OR 及其 95% CI 表示效应量, 并绘制各干预措施的网状关系图和排序图。有效率、生活质量改善率、无进展生存期、中位生存期归为有益结局, 概率排序在 Rank 1 最好, Rank N 最差; 白细胞减少、恶心呕吐、肝损伤、周围神经毒性归为不利结局, 概率排序 Rank N 最好, Rank 1 最差。ADDIS 软件主要采用潜在的标尺缩减参数 (PSRF) 来评价结果收敛性, 当 PRSF 接近或等于 1 时, 表明结果有很好的收敛效能, 分析可信度高。

3 结果

3.1 文献检索 初检得到文献 369 篇, 其中 CNKI 57 篇、VIP 63 篇、万方 117 篇、CBM 46 篇、PubMed 25 篇、Embase 42 篇、Web of science 9 篇、Cochrane Library 10 篇、手工检索 0 篇, 经 NoteExpress 文献管理软件剔除重复文献 137 篇, 阅读题目和综述后排除文献 159 篇, 初步纳入 30 篇, 再通过阅读全文剔除不适合文献, 最终纳入 22 篇, 均为公开发表。流程见图 1。

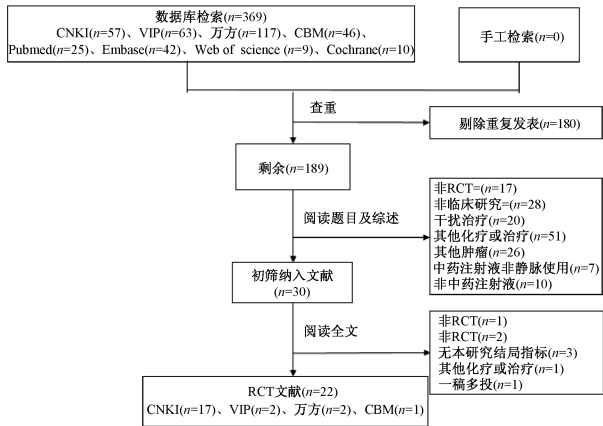


图 1 文献检索与筛选流程

Fig. 1 Literature retrieval and screening process

3.2 基本特征 共纳入 22 项随机对照试验, 包含 6 种中药注射液, 分别为艾迪注射液 (6 篇)、参芪扶正注射液 (6 篇)、消癌平注射液 (4 篇)、康艾注射液 (3 篇)、康莱特注射液 (2 篇)、复方苦参注射液 (1 篇); 共纳入病例数 1 419 例, 其中治疗组 722 例, 对照组 697 例; 所有纳入文献中治疗组均为中药注射液+SOX 化疗方案, 对照组均为单用 SOX 化疗方案; 20 项研究以有效率为结局指标, 9 项研究报道了 KPS 评分, 14 项研究报道了白细胞减少, 12 项研究报道了恶心呕吐, 9 项研究报道了肝损害, 15 项研究报道了周围神经毒性, 5 项研究报道了 PFS, 7 项研究报道了 MST。见表 1。

3.3 质量评价 所有研究均提出随机分配, 但均未实施盲法, 其中 9 项为随机数表法, 1 项^[26]为信封法随机, 仅有 2 项^[26,28]对随机方法进行具体描述; 10 项描述随访情况; 2 项^[19,22]未对主要结局指标有效率进行报道。然后, 根据 Cochrane 推荐的“偏倚风险评估工具”对纳入研究进行质量评价, 结果见图 2。

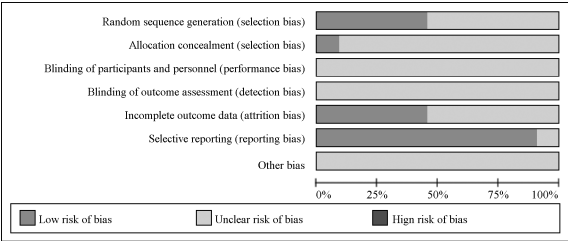
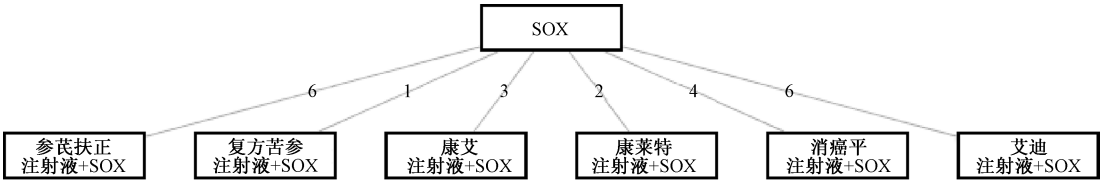


图 2 纳入研究质量评价

Fig. 2 Quality evaluation of included studies

3.4 网状 Meta 分析 所有研究均为中药注射液联合 SOX 化疗方案与单用 SOX 化疗方案的直接比较, 并均为双臂 (总臂数为 44), 干预措施关系见图 3。各研究结局指标 PSRF 均 <1.02 , 表明收敛性良好, 分析可信度高。

3.4.1 有效率 20 项研究报道了有效率, 包括艾迪注射液、参芪扶正注射液、复方苦参注射液、康艾注射液、康莱特注射液、消癌平注射液。异质性



注: 1~6 表示各研究间纳入文献的数量

图 3 纳入研究干预措施关系

Fig. 3 Relationships of intervention measures in included studies

表 1 纳入研究基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	分配方法	肿瘤分期	例数/例		干预措施		周期/ 周	结局指标
			治疗组	对照组	治疗组	对照组		
王蕊 ^[15] 2018	随机数表法	Ⅲ~Ⅳ	39	39	SOX+艾迪注射液(50 mL/d, d1~d21)	SOX	4	①③④⑥
徐建林 ^[16] 2017	随机数表法	Ⅲ~Ⅳ	47	47	SOX+艾迪注射液(50 mL/d, d1~d21)	SOX	4	①③④⑤⑥⑦⑧
李铁群 ^[17] 2013	随机	ⅢB~Ⅳ	30	28	SOX+艾迪注射液(60~100 mL/d, d1~d4)	SOX	6	①②③④⑥⑦⑧
王坚 ^[18] 2013	随机	ⅢB~Ⅳ	50	50	SOX+艾迪注射液(60 mL/d, d1~d14)	SOX	4	①③④⑤⑥
刘海忠 ^[19] 2012	随机	ⅡB~Ⅲ	28	28	SOX+艾迪注射液(60 mL/d, d1~d14)	SOX	≥4	③④⑤⑥
范成美 ^[20] 2011	随机数表法	Ⅲ~Ⅳ	23	28	SOX+艾迪注射液(50 mL/d, d1~d10)	SOX	4	①②③④⑤⑧
汤锡锋 ^[21] 2017	随机	晚期	31	30	SOX+参芪扶正注射液(250 mL/d, d1~d21)	SOX	≥2	①④⑤⑥⑦⑧
李春红 ^[22] 2017	随机数表法	Ⅲ	18	17	SOX+参芪扶正注射液(250 mL/d, d1~d14)	SOX	4	③
蒋峻 ^[23] 2015	随机	晚期	15	15	SOX+参芪扶正注射液(250 mL/d, d1~d21)	SOX	4	①⑥
杨志勇 ^[24] 2014	随机	晚期	46	40	SOX+参芪扶正注射液(250 mL/d, d1~d21)	SOX	2	①③⑥
张文慧 ^[25] 2012	随机	晚期	20	10	SOX+参芪扶正注射液(250 mL/d, d1~d14)	SOX	4	①②③④⑧
阮新建 ^[26] 2012	信封法随机	晚期	27	27	SOX+参芪扶正注射液(250 mL/d, d1~d14)	SOX	2	①②⑥
高明 ^[27] 2017	随机	Ⅳ	33	33	SOX+消癌平注射液(80 mL/d, d1~d14)	SOX	4	①②③④⑤⑥
刘威 ^[28] 2017	随机数表法	Ⅲ~Ⅳ	48	48	SOX+消癌平注射液(60 mL/d, d1~d14)	SOX	2	①②③④⑤⑥⑦
马亚军 ^[29] 2015	随机	Ⅲ~Ⅳ	23	23	SOX+消癌平注射液(60 mL/d, d1~d7)	SOX	≥2	①②③
熊林 ^[30] 2015	随机	Ⅳ	32	32	SOX+消癌平注射液(80 mL/d, d1~d21)	SOX	4	①⑥⑦⑧
谢俊锋 ^[31] 2016	随机数表法	Ⅳ	41	40	SOX+康艾注射液(30 mL/d, d1~d28)	SOX	≥2	①
胡抢 ^[32] 2017	随机数表法	Ⅲ~Ⅳ	18	18	SOX+康艾注射液(50 mL/d, d1~d14)	SOX	6	①③④⑤⑥⑧
庞云鹏 ^[33] 2017	随机数表法	Ⅲ~Ⅳ	42	42	SOX+康艾注射液(60 mL/d, d1~d15)	SOX	2	①④
沈刚 ^[34] 2017	随机	晚期	54	50	SOX+康莱特注射液(200 mL/d, d1~d10)	SOX	≥2	①②③⑥
姚小健 ^[35] 2015	随机	Ⅳ	27	22	SOX+康莱特注射液(200 mL/d, d1~d14)	SOX	2	①②⑤⑥
马邑珂 ^[36] 2017	随机数表法	未提及	30	30	SOX+复方苦参注射液(20 mL/d, d1~d21)	SOX	3	①

注:d1~d21 为第 1~21 天,以此类推。①为有效率,②为生活质量改善率,③为白细胞减少,④为恶心呕吐,⑤为肝损伤,⑥为周围神经毒性,⑦为疾病进展时间,⑧为中位生存期

检验(表 2)显示,中药注射液联合 SOX 化疗方案较单用 SOX 化疗方案的组内研究间异质性较小,故采用一致性模型进行网状 Meta 分析(表 3)。结果显示,与单用 SOX 化疗方案比较,艾迪注射液+SOX、参芪扶正注射液+SOX、康艾注射液+SOX、复方苦参注射液+SOX 差异有统计学意义,其余无

统计学意义,并且 6 种联合用药两两比较差异也无统计学意义。Rank 1~7 概率排序显示,复方苦参注射液+SOX(50%)>康艾注射液+SOX(35%)>参芪扶正注射液+SOX(27%)>艾迪注射液+SOX(27%)>消癌平注射液+SOX(26%)>康莱特注射液+SOX(20%)>SOX(88%)。

表 2 纳入研究异质性检验结果

Tab. 2 Results of heterogeneity tests for included studies

结局指标	组别	异质性检验	结局指标	组别	异质性检验	
有效率	艾迪注射液组	$P=0.92, I^2=0$	肝损伤	艾迪注射液组	$P=0.98, I^2=0$	
	参芪扶正注射液组	$P=0.67, I^2=0$		白细胞减少	艾迪注射液组	$P=0.64, I^2=0$
	消癌平注射液组	$P=0.73, I^2=0$			参芪扶正注射液组	$P=0.21, I^2=35\%$
	康艾注射液组	$P=0.83, I^2=0$			消癌平注射液组	$P=0.95, I^2=0$
	康莱特注射液组	$P=0.19, I^2=41\%$			周围神经毒性	艾迪注射液组
KPS 评分	艾迪注射液组	$P=0.50, I^2=0$	参芪扶正注射液组			$P=0.77, I^2=0$
	参芪扶正注射液组	$P=0.32, I^2=0$	消癌平注射液组	$P=0.66, I^2=0$		
	消癌平注射液组	$P=0.68, I^2=0$	康莱特注射液组	$P=0.61, I^2=0$		
	康莱特注射液组	$P=0.74, I^2=0$	无进展生存期	艾迪注射液组		$P=0.33, I^2=0$
	恶心呕吐	艾迪注射液组		$P=0.14, I^2=40\%$	消癌平注射液组	$P=0.11, I^2=62\%$
参芪扶正注射液组		$P=0.22, I^2=34\%$		中位生存期	艾迪注射液组	$P=0.36, I^2=2.8\%$
消癌平注射液组		$P=0.11, I^2=61\%$			参芪扶正注射液组	$P=0.66, I^2=0$
康艾注射液组		$P=0.53, I^2=0$				

表 3 网状 Meta 分析结果[OR (95%CI)]
Tab.3 Results of network Meta-analysis[OR (95%CI)]

干预措施		有效率	KPS 评分	白细胞减少	恶心呕吐	肝损伤	周围神经毒性
艾迪注射液+SOX	SOX	1.91(1.20,3.02) *	1.82(0.67,4.98)	0.36(0.21,0.59)	0.46(0.22,0.93) *	0.25(0.08,0.72) *	0.31(0.17,0.55) *
	参芪扶正注射液+SOX	0.87(0.42,1.76)	0.51(0.11,2.41)	1.34(0.52,3.82)	2.47(0.57,13.07)	0.83(0.10,6.64)	0.68(0.28,1.62)
	消癌平注射液+SOX	1.23(0.60,2.50)	0.69(0.19,2.53)	1.01(0.40,2.68)	1.25(0.34,5.35)	0.18(0.01,1.96)	0.39(0.16,0.98) *
	康莱特注射液+SOX	1.02(0.42,2.40)	0.60(0.15,2.48)	0.83(0.24,2.79)	—	0.33(0.03,3.39)	0.67(0.25,1.71)
	康艾注射液+SOX	0.68(0.30,1.45)	—	1.49(0.29,8.52)	2.08(0.39,11.35)	1.94(0.16,30.29)	3.57(0.40,95.52)
	复方苦参注射液+SOX	0.60(0.17,2.05)	—	—	—	—	—
参芪扶正注射液+SOX	SOX	2.19(1.28,3.79) *	3.65(1.14,11.25) *	0.26(0.11,0.59)	0.19(0.04,0.68) *	0.31(0.05,1.75)	0.46(0.23,0.89) *
	艾迪注射液+SOX	1.15(0.57,2.37)	1.98(0.41,8.96)	0.75(0.26,1.93)	0.41(0.08,1.75)	1.21(0.15,9.91)	1.46,(0.62,3.57)
	消癌平注射液+SOX	1.41(0.66,3.06)	1.38(0.33,5.52)	0.75(0.23,2.38)	0.51(0.07,2.99)	0.22(0.01,3.40)	0.57(0.22,1.49)
	康莱特注射液+SOX	1.16(0.47,2.84)	1.18(0.25,5.34)	0.61(0.15,2.44)	—	0.39(0.02,6.11)	0.98(0.35,2.77)
	康艾+SOX	0.78(0.33,1.78)	—	1.07(0.18,6.99)	0.84(0.10,6.46)	2.36(0.14,51.18)	5.36(0.63,138.88)
	复方苦参注射液+SOX	0.69(0.19,2.46)	—	—	—	—	—
消癌平注射液+SOX	SOX	1.56(0.90,2.68)	2.59(1.19,5.98) *	0.35(0.15,0.76) *	0.37(0.10,1.14)	1.40(0.17,12.56)	0.79(0.40,1.54)
	艾迪注射液+SOX	0.81(0.40,1.66)	1.44(0.39,5.24)	0.99(0.37,2.51)	0.80(0.19,2.97)	5.48(0.51,66.85)	2.57(1.02,6.35) *
	参芪扶正注射液+SOX	0.71(0.33,1.51)	0.73(0.18,3.07)	1.33(0.42,4.40)	1.95(0.33,13.34)	4.48(0.29,75.38)	1.76(0.67,4.60)
	消癌平注射液+SOX	0.83(0.33,2.01)	0.86(0.24,3.04)	0.82(0.21,3.10)	—	1.90(0.09,37.08)	1.73(0.61,4.700)
	康艾注射液+SOX	0.55(0.24,1.25)	—	1.47(0.26,9.33)	1.67(0.23,11.62)	11.13(0.51,306.22)	9.66(1.04,235.14) *
	复方苦参注射液+SOX	0.49(0.13,1.74)	—	—	—	—	—
康莱特注射液+SOX	SOX	1.88(0.91,3.93)	3.04(1.20,8.15) *	0.42(0.14,1.28)	—	0.77(0.09,6.55)	0.47(0.21,1.01)
	艾迪注射液+SOX	0.98(0.42,2.37)	1.67(0.40,6.84)	1.21(0.36,4.10)	—	2.99(0.30,34.49)	1.49(0.58,3.94)
	参芪扶正注射液+SOX	0.86(0.35,2.12)	0.85(0.19,3.94)	1.63(0.41,6.84)	—	0.53(0.03,11.49)	1.02(0.36,2.83)
	消癌平注射液+SOX	1.21(0.50,3.02)	1.16(0.33,4.20)	1.21(0.32,4.81)	—	2.54(0.16,40.99)	0.58(0.21,1.63)
	康艾注射液+SOX	0.66(0.25,1.74)	—	1.79(0.27,13.42)	—	6.06(0.27,165.07)	5.55(0.60,143.48)
	复方苦参注射液+SOX	0.59(0.14,2.36)	—	—	—	—	—
康艾注射液+SOX	SOX	2.84(1.51,5.37) *	—	0.24(0.04,1.12)	0.22(0.05,0.99) *	0.13(0.01,1.18)	0.09(0.00,0.67) *
	艾迪注射液+SOX	1.48(0.69,3.29)	—	0.67(0.12,3.43)	0.48(0.09,2.56)	0.52(0.03,6.24)	0.28(0.01,2.51)
	参芪扶正注射液+SOX	1.29(0.56,2.99)	—	0.93(0.14,5.50)	1.19(0.15,10.19)	0.42(0.02,7.28)	0.19(0.01,1.59)
	消癌平注射液+SOX	1.82(0.80,4.21)	—	0.68(0.11,3.80)	0.60(0.09,4.26)	0.09(0.00,1.97)	0.01(0.00,0.96) *
	康莱特注射液+SOX	1.51(0.57,3.94)	—	0.56(0.07,3.73)	—	0.17(0.01,3.65)	0.18(0.01,1.67)
	复方苦参注射液+SOX	0.89(0.23,3.29)	—	—	—	—	—
复方苦参注射液+SOX	SOX	3.17(1.01,10.42) *	—	—	—	—	—
	艾迪注射液+SOX	1.67(0.49,5.98)	—	—	—	—	—
	参芪扶正注射液+SOX	1.45(0.41,5.25)	—	—	—	—	—
	消癌平注射液+SOX	2.05(0.58,7.50)	—	—	—	—	—
	康莱特注射液+SOX	1.69(0.42,6.90)	—	—	—	—	—
	康艾注射液+SOX	1.12(0.30,4.33)	—	—	—	—	—

注：* 表示差异有统计学意义

3.4.2 生活质量改善率 9 项研究报道了生活质量改善率，包括艾迪注射液、康艾注射液、参芪扶正注射液、消癌平注射液。异质性检验（表 2）显示，中药注射液联合 SOX 化疗方案较单用 SOX 化疗方案的组内研究间具有同质性，故采用一致性模型进行网状 Meta 分析（表 3）。结果显示，与单用 SOX 化疗方案比较，参芪扶正注射液+SOX、消癌平注射液+SOX 差异有统计学意义，其余无统计学意义，并且 4 种联合用药两两比较差异也无统计学意义。Rank 1~5 概率排序显示，参芪扶正注射液+SOX(49%) >康莱特注射液+SOX(34%) >消癌平注射液+SOX(37%) >艾迪注射液+SOX(49%) >SOX（86%）。

3.4.3 白细胞减少 14 项研究报道了白细胞减少，包括艾迪注射液、参芪扶正注射液、消癌平注射液、康莱特注射液、康艾注射液。异质性检验

(表 2) 显示, 中药注射液联合 SOX 化疗方案较单用 SOX 化疗方案的组内研究间异质性较小, 故采用一致性模型进行网状 Meta 分析 (表 3)。结果显示, 与单用 SOX 化疗方案比较, 艾迪注射液+SOX、参芪扶正注射液+SOX、消癌平注射液+SOX 差异有统计学意义, 其余无统计学意义, 并且 5 种联合用药两两比较差异也无统计学意义。Rank 6~1 概率排序显示, 康艾注射液+SOX (44%) > 参芪扶正注射液+SOX (31%) > 艾迪注射液+SOX (29%) > 消癌平注射液+SOX (26%) > 康莱特注射液+SOX (37%) > SOX (91%)。

3.4.4 恶心呕吐 12 项研究报道了恶心呕吐, 包括艾迪注射液、参芪扶正注射液、消癌平注射液、康艾注射液。异质性检验 (表 2) 显示, 消癌平注射液+SOX 组内研究间异质性较大 ($P=0.11$, $I^2=61\%$), 故采用不一致性模型进行网状 Meta 分析 (表 3)。结果显示, 与单用 SOX 化疗方案比较, 艾迪注射液+SOX、参芪扶正注射液+SOX、康艾注射液+SOX 差异有统计学意义, 其余无统计学意义, 并且 4 种联合用药两两比较差异也无统计学意义。

3.4.5 肝损伤 9 项研究报道了肝损伤, 包括艾迪注射液、参芪扶正注射液、消癌平注射液、康莱特注射液、康艾注射液。异质性检验 (表 2) 显示, 中药注射液联合 SOX 化疗方案较单用 SOX 化疗方案的组内研究间具有同质性, 故采用一致性模型进行网状 Meta 分析 (表 3)。结果显示, 与单用 SOX 化疗方案比较, 艾迪注射液+SOX 差异有统计学意义, 其余无统计学意义, 并且 5 种联合用药两两比较差异也无统计学意义。Rank 6~1 概率排序显示, 康艾注射液+SOX (61%) > 艾迪注射液+SOX (41%) > 参芪扶正注射液+SOX (33%) > 康莱特注射液+SOX (29%) > SOX (51%) > 消癌平注射液+SOX (53%)。

3.4.6 周围神经毒性 15 项研究报道了周围神经毒性, 包括艾迪注射液、参芪扶正注射液、消癌平注射液、康莱特注射液、康艾注射液。异质性检验 (表 2) 显示, 中药注射液联合 SOX 化疗方案较单用 SOX 化疗方案的组内研究间具有同质性, 故采用一致性模型进行网状 Meta 分析 (表 3)。结果显示, 与单用 SOX 化疗方案比较, 艾迪注射液+SOX、参芪扶正注射液+SOX、康艾注射液+SOX 差异有统计学意义, 其余无统计学意义; 艾迪注射液+SOX、康艾注射液+SOX 显著优于消癌平注射液+

SOX, 其余无统计学意义。Rank 6~1 概率排序显示, 康艾注射液+SOX (85%) > 艾迪注射液+SOX (59%) > 参芪扶正注射液+SOX (36%) > 康莱特注射液+SOX (36%) > 消癌平注射液+SOX (52%) > SOX (72%)。

3.4.7 无进展生存期 5 项研究报道了无进展生存期, 包括艾迪注射液、参芪扶正注射液、消癌平注射液。异质性检验 (表 2) 显示, 消癌平注射液+SOX 组内研究间异质性较大 ($P=0.11$, $I^2=62\%$), 其余异质性较小, 由于数据缺失, 联系作者后仍无法获取标准差, 故只能进行生存数据 Meta 分析。结果显示, 艾迪注射液+SOX、消癌平注射液+SOX、参芪扶正注射液+SOX 的无进展生存期分别是对照组的 1.184、1.196、1.422 倍, 差异有统计学意义 [$P=0.037$, 95% CI (1.010, 1.388); $P=0.024$, 95% CI (1.024, 1.396); $P=0.006$, 95% CI (1.106, 1.828)]。

3.4.8 中位生存期 7 项研究报道了中位生存期, 包括艾迪注射液、参芪扶正注射液、消癌平注射液、康艾注射液。异质性检验 (表 2) 显示, 中药注射液联合 SOX 化疗方案较单用 SOX 化疗方案的组内研究间异质性较小, 由于数据缺失, 联系作者后仍无法获取标准差, 故只能进行生存数据 Meta 分析。结果显示, 艾迪注射液+SOX、参芪扶正注射液+SOX、康艾注射液+SOX 的中位生存期分别是对照组的 1.224、1.406、1.467 倍, 差异有统计学意义 [$P=0.004$, 95% CI (1.066, 1.404); $P=0.001$, 95% CI (1.145, 1.726); $P=0.022$, 95% CI (1.058, 2.033)]; 消癌平注射液+SOX 的中位生存期是对照组的 1.202 倍, 差异无统计学意义 [$P=0.141$, 95% CI (0.941, 1.536)]。

4 讨论

网状 Meta 分析显示: ①有效率方面, 复方苦参注射液成为最佳措施的概率最大; ②生存质量方面, 参芪扶正注射液成为最佳措施的概率最大; ③白细胞减少、肝损害、周围神经毒性等不良反应方面, 康艾注射液成为最佳措施的概率最大; ④恶心呕吐方面, 艾迪注射液、参芪扶正注射液、康艾注射液能改善相关症状; ⑤两两比较方面, 艾迪注射液、康艾注射液在改善周围神经毒性方面均优于消癌平注射液, 其余两两比较差异均无统计学意义。生存数据 Meta 分析显示, 艾迪注射液、参芪扶正注射液均能延长无进展生存期和中位生存期, 消癌平注射液能延长前者, 康艾注射液能延长后者。

然而,本研究仅纳入 6 种中药注射液,尚未纳入其他品种,无法将其联合 SOX 化疗方案治疗胃癌的有效性、安全性进行间接比较。仅有 1 项研究^[36]报道了复方苦参注射液;在白细胞减少、肝损害、周围神经毒性、中位生存期等结局指标下,康艾注射液均只有 1 项研究^[32]被纳入;在无进展生存期方面,仅有 5 项研究^[16-17,21,28,30]纳入,包括 3 种中药注射液。纳入研究数量不足,增加了偶然性,从而降低最终结果的稳定性和可靠性。

质量评价结果显示,纳入研究均属中低质量随机对照试验,其中 12 项未提及随机数列的产生方法,19 项未对分配方法进行详细说明;所有研究均未对参与者实施盲法,在实施过程中容易受到干扰;所有研究均未对评价者实施盲法,容易受阳性结果易发表等观念的影响,对结果评价缺乏客观性;12 项研究未明确提及随访/失访,不能排除结局数据缺失可能。有效率为最主要的结局指标,纳入研究中有 2 项^[19,22]未作报道,不能排除选择性报道可能;所有研究均在不同医疗中心进行,患者身体素质、医疗水平、医生能力等方面存在不同程度差异,均可能导致偏倚产生。

在恶心呕吐、无进展生存期 2 个结局指标中,消癌平注射液组内研究间异质性均较大,涉及的 3 项研究^[27-28,30]均采用相同评价标准和统计学方法,分析其异质性来源发现,高明等^[27,30]均为胃癌Ⅳ期,刘威等^[28]为胃癌Ⅲ~Ⅳ期;高明等^[27,30]均采用随机,但具体方法未描述,刘威等^[28]采用随机数表法,并描述了具体方法;高明等^[27,30]均为 4 个治疗周期,刘威等^[28]为 2 个治疗周期;高明等^[27,30]均为 80 mL/d 剂量,刘威等^[28]为 60 mL/d 剂量。从目前所得资料来看,肿瘤分期、分配方法、治疗周期、剂量是异质性的主要来源,但实际操作中参与者主观意识、实验客观条件等方面也均有可能是其来源。

本研究发现,消癌平注射液在肝损伤方面成为最佳措施的概率最小,并低于单用 SOX 化疗方案;消癌平注射液中有 2 项研究^[27-28]以肝损伤为结局指标,其中高明等^[27]研究表明 2 组均无明显肝损伤的发生,刘威等^[28]发现治疗组和对照组肝损伤发生例数分别为 4、3 例,且均为Ⅰ度。检索文献发现,消癌平注射液并不能增加肝损害发生率^[37-39];但李妮等^[40]报道消癌平注射液联合化疗在肝损伤方面优于单纯化疗。异质性分析表明,2 项研究^[27-28]可能是异质性主要来源,加上纳入文

献过少,样本量小,所得结果缺乏足够的稳定性及可靠性,须谨慎对待。

综上所述,6 种中药注射液联合 SOX 化疗方案治疗胃癌时,在提高有效率、改善生存质量、降低不良反应发生率、延长中位生存期和无进展生存期等方面均能取得更好的临床疗效。但限于本研究纳入文献偏少,方法学质量不高,今后有待更多前瞻性、高质量、大样本、多中心随机对照试验证实。

参考文献:

- [1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136 (5): E359-E386.
- [3] Chen W Q, Zheng R S, Baade P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, *et al.* Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1): 141-148.
- [5] 武惠丽,何丽洁,田 涛. SOX、CapeOX、mFOLFOX6 三种方案在进展期胃癌临床治疗中的应用对比[J]. 中国临床研究, 2017, 30(10): 1366-1368.
- [6] 黄客增,李鸿飞. SOX 方案在胃癌根治术后化疗中的应用效果[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(8): 48-49.
- [7] 张 丹,刘 施,吴嘉瑞. 康艾注射液联合化疗治疗胃癌的系统评价[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(8): 486-492.
- [8] 杨旭平,黄毅岚,沈宏萍,等. 鸦胆子油乳注射剂联合化疗治疗胃癌的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (4): 208-212.
- [9] 魏红斌. 鸦胆子油乳注射液联合化疗治疗胃癌疗效的 Meta 分析[D]. 兰州: 甘肃中医学院, 2014.
- [10] 李 然,宁 华,刘 颖,等. 艾迪注射液联合化疗治疗胃癌疗效和安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2011, 22 (40): 3813-3817.
- [11] 吴驻林,谭婉君,潘沙沙,等. 中药注射液联合含奥沙利铂化疗方案治疗大肠癌的网状 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 203-211.
- [12] 田金徽,赵 晔,李金龙,等. 10 种中药注射剂联合长春瑞滨+顺铂化疗方案治疗非小细胞肺癌的网状 Meta 分析[J]. 中国药物评价, 2015, 32(1): 45-49.
- [13] 张天嵩,董圣杰,周支瑞. 高级 Meta 分析方法—基于 Stata 实现[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2015: 136.
- [14] 曾宪涛,张 超,杜 亮. 应用 ADDIS 软件实现网状 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(12): 1508-1515.
- [15] 王 蕊,贾同福. 艾迪注射液联合替吉奥与奥沙利铂化疗治疗中晚期胃癌临床疗效[J]. 中国实用医药, 2018, 13 (5): 6-7.

[16] 徐建林, 陆为民. 艾迪注射液联合 SOX 方案化疗对中晚期胃癌患者生存期及临床受益的影响[J]. 中草药, 2017, 40(5): 1221-1224.

[17] 李铁群, 熊海林, 袁 霞. 艾迪注射液联合奥沙利铂注射液与替吉奥胶囊治疗晚期胃癌 30 例临床观察[J]. 新中医, 2013, 45(8): 136-138.

[18] 王 坚. SOX 方案联合艾迪注射液在进展期胃癌术后辅助化疗中的应用[J]. 中国当代医药, 2013, 20(21): 66-67.

[19] 刘海忠, 王天飞, 韩东海, 等. SOX 方案联合艾迪注射液在进展期胃癌术后辅助化疗中的应用[J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(6): 447-448.

[20] 范成美, 葛成华, 陆 锋, 等. 艾迪注射液联合 S-1、奥沙利铂治疗晚期胃癌的疗效分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(36): 4607-4609.

[21] 汤锡锋, 陈垂海, 纪新尊. 参芪扶正注射液联合 SOX 方案治疗晚期胃癌临床研究[J]. 河南中医, 2017, 37(9): 1621-1623.

[22] 李春红, 王 强. 参芪扶正注射液联合 SOX 方案治疗胃癌术后疗效观察[J]. 家庭医药·就医选药, 2017(10): 9-10.

[23] 蒋 峻. 参芪扶正注射液联合奥沙利铂及替吉奥治疗晚期胃癌临床研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(6): 133-134.

[24] 杨志勇, 万 鸿, 曹 钟, 等. SOX 方案联合参芪扶正注射液治疗老年晚期胃癌的临床观察[J]. 中西医结合研究, 2014, 6(6): 286-289.

[25] 张文慧, 王 军, 谭雅琴, 等. 参芪扶正注射液辅助化疗治疗老年胃癌 30 例临床观察[J]. 包头医学院学报, 2012, 28(1): 86-87.

[26] 阮新建, 闫靖芳, 韩春红. 参芪扶正注射液联合化疗治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(24): 2654-2655.

[27] 高 明, 刘丽英, 安战峰. 晚期胃癌患者消癌平注射液联合化疗的疗效及不良反应观察 [J/OL]. 中华肿瘤防治杂志 [2018-08-12]. <http://www.cnki.net/KCMS/detail/11.5456.R.20170705.1716.062.html>. DOI: 10.16073/j.cnki.cjept.20170705.031.

[28] 刘 威. 消癌平注射液联合 SOX 方案用于治疗晚期胃癌的临床疗效观察[D]. 济南: 山东大学, 2017.

[29] 马亚军. 消癌平注射液联合 SOX 方案治疗晚期胃癌的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(32): 6731-6732.

[30] 熊 林, 孟以秀, 李 丹. 消癌平注射液用于晚期胃癌化疗患者效果观察[J]. 山东医药, 2015, 55(14): 71-72.

[31] 谢俊锋, 顾秋平. 康艾注射液对胃癌患者血清 BXTM、CEA 的影响[J]. 药品评价, 2016, 13(16): 30-32.

[32] 胡 抢, 杨汐茵, 孙元水. 康艾注射液联合化疗在晚期胃癌患者中的疗效观察[J]. 现代实用医学, 2017, 29(7): 886-889.

[33] 庞云鹏. 康艾注射液辅助替吉奥胶囊与奥沙利铂化疗对老年进展期胃癌患者生存质量的影响[J]. 北方药学, 2017, 14(11): 41.

[34] 沈 刚, 张 燕, 陈敏斌, 等. 康莱特注射液联合 SOX 方案治疗晚期胃癌的疗效[J]. 江苏医药, 2017, 43(13): 919-921.

[35] 姚小健. 康莱特注射液联合化疗治疗老年胃癌临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2015, 28(2): 160-161.

[36] 马邑珂. 苦参注射液对老年胃癌化疗患者疗效及免疫功能的影响[J]. 医药论坛杂志, 2017, 38(10): 147-149.

[37] 高 亮, 卢丽琴, 洪朝金, 等. 消癌平注射液联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌的效果分析[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(5): 1259-1261.

[38] 郑振东, 王沈玉, 宋娜莎. 消癌平注射液联合多西他赛+奥沙利铂二线治疗晚期胃癌的有效性和安全性临床研究[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(22): 2292-2295.

[39] 武 阳. 伊立替康单药与联合消癌平治疗老年晚期胃癌的比较研究[J]. 中国药房, 2016, 27(5): 657-659.

[40] 李 妮, 冉建波. 消癌平联合 CPT-11 化疗方案治疗老年晚期胃癌的临床疗效观察[J]. 河北医学, 2016, 22(2): 198-201.