

·论著·

中药治疗胃癌患者癌因性疲乏疗效的 Meta 分析

曾 悦¹, 罗秀丽^{1,2}, 李成银², 徐忆芳², 吴坚伟¹, 罗水梅¹, 田 昊¹

(1.湖北中医药大学第一临床学院,湖北 武汉 430061;

2.湖北省中医院肿瘤科,湖北 武汉 430061)

摘要:目的 采用 Meta 分析方法评价中药治疗胃癌患者癌因性疲乏的临床疗效。方法 通过计算机检索中国知网 (CNKI)、万方数据库、维普网、中国生物医学文献服务系统 (CBM)、Web of Science、PubMed、EMbase、Cochrane Library 8 个数据库,收集各数据库建库至 2021 年 5 月所有关于中药治疗胃癌患者癌因性疲乏的随机对照试验 (RCT) 研究,由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,采用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 12 篇 RCT 研究,共有 977 例胃癌患者。Meta 分析结果显示,与对照组比较,联合使用中药能降低胃癌患者的 PFS 评分 [$MD=-0.90$, 95% $CI(-1.12, -0.69)$, $P<0.00001$]、RPF 评分 [$MD=-1.63$, 95% $CI(-2.34, -0.92)$, $P<0.00001$], 提高胃癌患者的 KPS 评分 [$MD=4.12$, 95% $CI(1.98, 6.27)$, $P=0.0002$]、QLQ-C30 评分 [$MD=9.27$, 95% $CI(6.74, 11.79)$, $P<0.00001$], 以及患者血清中 $CD3^+$ [$SMD=1.17$, 95% $CI(0.37, 1.98)$, $P=0.004$]、 $CD4^+$ [$SMD=0.75$, 95% $CI(0.13, 1.37)$, $P=0.02$] 和 $CD4^+/CD8^+$ 水平 [$SMD=0.83$, 95% $CI(0.54, 1.13)$, $P<0.00001$], 提高中医证候评分 [$SMD=-2.65$, 95% $CI(-3.26, -2.03)$, $P<0.00001$]; 两组血清中 $CD8^+$ 水平比较,差异无统计学意义 [$SMD=-0.14$, 95% $CI(-0.35, 0.06)$, $P=0.17$]。结论 中药对胃癌患者癌因性疲乏有一定的改善作用,特别是健脾益气补血类中药,但需要开展更多大样本、设计严谨的高质量临床研究,以获得更可靠的研究数据,使其更好的指导临床。

关键词: 中药; 胃癌; 癌因性疲乏; RPF 评分; KPS 评分; QLQ-C30 评分; 免疫指标

中图分类号: R256.3; R735.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.05.016

文章编号: 1006-1959(2022)05-0063-07

Meta-analysis of the Efficacy of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Cancer-related Fatigue in Patients with Gastric Cancer

ZENG Yue¹, LUO Xiu-li^{1,2}, LI Cheng-yin², XU Yi-fang², WU Jian-wei¹, LUO Shui-mei¹, TIAN Hao¹

(1.The First Medical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, Hubei, China;

2.Department of Oncology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, Hubei, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Chinese medicine in the treatment of cancer-related fatigue in patients with gastric cancer by Meta-analysis. **Methods** Eight databases including CNKI, Wanfang, VIP, CBM, Web of Science, PubMed, EMbase and Cochrane Library were searched by computer to collect all randomized controlled trials (RCTs) of traditional Chinese medicine in the treatment of cancer-related fatigue in patients with gastric cancer from the establishment of each database to May 2021. Two researchers independently screened literature, extracted data and evaluated the risk of bias of included studies. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4.1 software. **Results** A total of 12 RCTs involving 977 patients with gastric cancer were included. Meta-analysis showed that compared with the control group, the combination of traditional Chinese medicine could reduce the PFS score [$MD=-0.90$, 95% $CI(-1.12, -0.69)$, $P<0.00001$] and RPF score [$MD=-1.63$, 95% $CI(-2.34, -0.92)$, $P<0.00001$], increase KPS score [$MD=4.12$, 95% $CI(1.98, 6.27)$, $P=0.0002$], QLQ-C30 score [$MD=9.27$, 95% $CI(6.74, 11.79)$, $P<0.00001$], the serum levels of $CD3^+$ [$SMD=1.17$, 95% $CI(0.37, 1.98)$, $P=0.004$], $CD4^+$ [$SMD=0.75$, 95% $CI(0.13, 1.37)$, $P=0.02$], $CD4^+/CD8^+$ [$SMD=0.83$, 95% $CI(0.54, 1.13)$, $P<0.00001$] and TCM syndrome score [$SMD=-2.65$, 95% $CI(-3.26, -2.03)$, $P<0.00001$] in patients with gastric cancer; there was no significant difference in serum $CD8^+$ level between the two groups [$SMD=-0.14$, 95% $CI(-0.35, 0.06)$, $P=0.17$]. **Conclusion** Traditional Chinese medicine has a certain improvement effect on cancer-related fatigue in patients with gastric cancer, especially the traditional Chinese medicine of invigorating spleen, supplementing qi and supplementing blood. However, more large samples and rigorously designed high-quality clinical studies are needed to obtain more reliable research data and better guide clinical practice.

Key words: Chinese medicine; Gastric cancer; Cancer-related fatigue; RPF score; KPS score; QLQ-C30 score; Immune indexes

胃癌 (gastric cancer) 是临床最常见的癌症之一, 据国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer) 的研究显示, 2018 年全球胃癌新增病例超过 100 万例, 使其成为全球最常诊断癌

症的第 5 位, 且东亚国家的发病率明显较高^[1]。癌因性疲乏是癌症患者常见的症状之一, NCCNCFR 指南 (2018 年版) 将其定义为与躯体、情感或认知有关的一种痛苦的、持续的、主观的疲乏或疲惫感, 其与癌症或癌症治疗有关, 并且与近期的活动量不符, 同时妨碍日常生活。有研究调查了 1569 例癌症患者, 发现 80% 接受放疗或化疗的癌症患者患有癌因性疲乏^[2]。在治疗过程中, 部分患者会因癌因性疲乏而终止治疗。在治疗完成后的第 1 年癌因性疲乏会有所缓解, 但仍有 25%~30% 的患者会持续承受疲乏的

基金项目: 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目 (编号: 2019XZZX-ZL002)

作者简介: 曾悦 (1997.1-), 女, 湖北天门人, 硕士研究生, 主要从事中西医结合治疗肿瘤学研究

通讯作者: 罗秀丽 (1962.4-), 女, 湖北武汉人, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事中西医结合治疗肿瘤学研究

痛苦,有的患者会持续承受5年,甚至更长的时间。癌因性疲乏与单纯的睡眠不足或过度劳累所引发疲乏的不同在于其经充足的睡眠和休息后无法缓解。以致给癌症患者的工作、社会关系、情绪、日常活动造成负面影响^[9],是阻碍癌症患者回归社会的一个重要因素。随着人们对生活质量要求的不断提高,癌因性疲乏逐渐引起国内外医护工作者的广泛关注。研究表明^[10],心理社会干预、运动、瑜伽、针灸推拿、饮食管理、睡眠疗法、精神兴奋剂、抗抑郁药,在缓解癌因性疲乏上有一定的作用。中药是我国传统医学的特色治疗之一。有研究表明,中药在改善癌因性疲乏上有一定的疗效,但各研究均存在样本量偏少,评价癌因性疲乏量表不一致等情况。故本研究通过循证医学的方法,对相关文献进行Meta分析,旨在为中药治疗胃癌患者癌因性疲乏提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照实验(RCT),语种限制为中文或英文,无论是否使用分配隐藏或盲法。

1.1.2 研究对象 经病理或细胞学诊断为胃癌,分期及类型不限;同时患有癌因性疲乏(不限制癌因性疲乏诊断标准的类型)的患者,年龄、性别、种族不限。

1.1.3 干预措施 治疗组采用中药治疗,不限剂型;对照组采用常规护理、安慰剂治疗。当研究涉及除中药治疗外,如对症支持治疗、化疗等其他治疗作为干预措施,若其同时存在于治疗组及对照组亦可纳入。

1.1.4 结局指标 主要结局指标应至少包含下列1项:Piper疲乏量表(Piper Fatigue Scale,PFS)、Piper疲乏修订量表(RPFS)、简易疲乏评估量表(Brief Fatigue Inventory,BFI)、癌症疲乏量表(Cancer Fatigue Scale,CFS)、多维疲乏量表(Multidimensional Fatigue Inventory,MFI)、癌症治疗功能评估疲乏量表(Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue,FACT-F)。次要结局指标包括生活质量量表(EORTC QLQ-C30)、卡氏评分(Karnofsky,KPS)、生活质量量表(Quality of Life,QOL)、中医证候评分、免疫指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK)。

1.2 排除标准 ①研究类型为非RCT的研究;②研究对象合并有其他癌症,或严重心、脑、肝、肾疾病的随机对照试验;③没有描述癌因性疲乏诊断标准或筛查癌因性疲乏工具的研究;④无法提取有效数据的研究。

1.3 检索策略 通过计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库、维普网、中国生物医学文献服务系统(CBM)、Web of Science、PubMed、EMbase、Cochrane Library 8个数据库,中文检索词包括胃癌、胃恶性肿瘤、癌因性疲乏、癌因性疲劳、癌性疲乏、癌性疲劳。英文检索词包括 Stomach Neoplasms、Neoplasm,

Stomach Neoplasm、Neoplasms, Stomach Gastric Neoplasms、Gastric Neoplasm、Neoplasm, Gastric Neoplasms, Gastric Cancer of Stomach, Stomach Cancers, Gastric Cancer, Cancer, Gastric Cancers, Gastric Cancers, Stomach Cancer, Cancer, Stomach Cancers, Stomach Cancer of the Stomach, Gastric Cancer, Familial Diffuse, Cancer-related fatigue, Cancer-induced fatigue, Oncogenic fatigue, Cancer fatigue, Cancerous fatigue。采用主题词与自由词结合的方式,检索时间为建库至2021年5月。

1.4 文献筛选及资料提取 根据纳入和排除标准,由2位研究员独立进行文献筛选及数据提取,完成后双方进行交叉核对,若2位研究员出现分歧,则与第3方研究员进行讨论解决。需从文献中提取以下内容:研究特征(第一作者、发表年份)、随机方式、入组病例数、治疗组及对照组中男女比例、治疗组与对照组患者年龄、病理类型、分期、干预措施、治疗疗程、结局指标。

1.5 纳入文献的质量评价 由2名研究员依照Cochrane 5.1.0推荐的偏倚风险评估工具,对纳入的文献从以下7个方面进行质量评价,其内容包括随机序列的产生、分配隐藏、对研究者和受试者实施盲法、研究结果盲法评价、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。

1.6 统计学分析 运用RevMan 5.4.1软件对纳入的研究进行Meta分析。对于连续性变量采用平均差(mean difference, MD)或标准化平均差(standardised mean difference, SMD)及其95%可信区间(confidence interval, CI)分析,对于多分类变量将其转化为二分类变量后采用相对危险度(relative risk, RR)及其95%CI分析,对于仅报告亚组数据的研究,运用亚组合并公式^[11]将其合并后再进行分析。异质性检验采用Chi²检验(检验水准为 $\alpha=0.1$)结合I²定量判断研究间异质性的程度,若 $P>0.1$ 且 $I^2\leq 50\%$ 时,认为无统计学异质性,采用固定效应模型分析;若 $P\leq 0.1$ 且 $I^2>50\%$,则认为存在统计学异质性,采用随机效应模型。Meta分析的水准设为 $\alpha=0.05$ 。对其异质性来源采用亚组分析进行探究或只进行描述性分析。敏感性分析:排除具有高偏倚风险的研究后再次进行Meta分析,以保证本研究的稳定性。发表偏倚:当研究结果所纳入的研究 ≥ 10 个时,采用漏斗图评估其发表偏倚^[12]。

2 结果

2.1 文献筛选结果 初检获得相关文献547篇,其中中文490篇,英文57篇。经逐层筛选后共纳入12^[7-18]篇中文文献,见图1。

2.2 纳入研究基本特征 共纳入12个研究,总样本量为977例,其中治疗组498例,对照组479例,见表1。

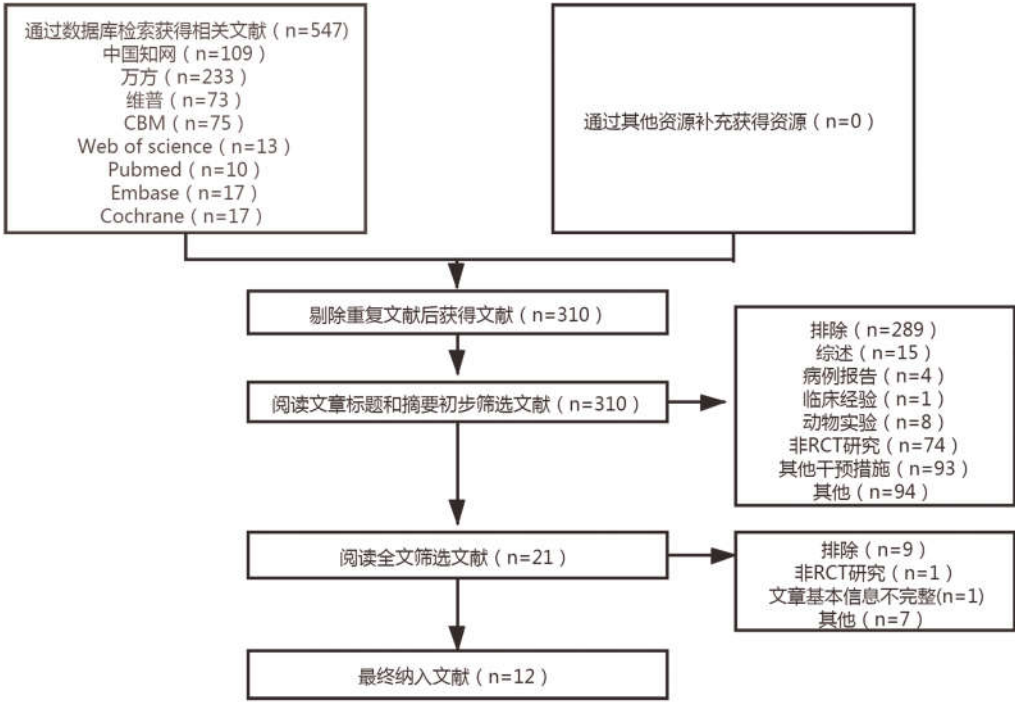


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献基本特征

| 第一作者及年份 | 随机方法 | 病例数 (T/C) | 性别 (男:女,T/C) | 年龄 (岁,T/C) | 病理类型 (T/C) |
|----------|---------------------------|--------------|-----------------|---------------------------|---|
| 谢燕华 2020 | 随机数字表法 | 46/46 | 24:22/25:21 | 48.52±3.44/48.56±3.41 | 低分化 18 例,中分化 14 例,高分化 14 例/低分化 20 例,中分化 15 例,高分化 11 例 |
| 戴 媛 2020 | 随机数字表法 | 30/30 | 20:10/22:8 | 57.70±10.165/59.03±10.220 | NR |
| 李瑞青 2020 | 随机数字表法 | 32/30 | 22:10/19:11 | 67.20±6.92/66.74±7.35 | NR |
| 陈 聪 2019 | 随机数字表法 | 33/33 | 20:13/19:14 | 55.0±8.2/54.1±8.4 | 腺癌 |
| 祝永福 2019 | 简单随机分组方法 | 30/30 | 22:8/26:4 | 55.36±6.87/54.57±5.84 | 腺癌 17 例,黏液腺癌 8 例,印戒细胞癌 5 例/腺癌 19 例,黏液腺癌 7 例,印戒细胞癌 4 例 |
| 祝利民 2019 | 随机数字表法 | 61/61 | 30:31/31:29 | 62.58±9.33/61.27±11.35 | NR |
| 司 倩 2019 | 随机数字表法 | 60/56 | 37:23/35:21 | 58.5±12.5/58.2±11.6 | NR |
| 高春林 2019 | 随机抽签法 | 30/30 | 26:4/23:7 | 69.53±6.04/67.77±6.10 | 低分化腺癌 16 例,中分化腺癌 10 例,粘液腺癌 2 例,印戒细胞癌 2 例/低分化腺癌 15 例,中分化腺癌 12 例,粘液腺癌 3 例,印戒细胞癌 1 例 |
| 陈永强 2019 | 随机 | 30/30 | 15:15/15:15 | 52.13±4.17/52.13±4.17 | NR |
| 刘 敏 2018 | 随机数字表法 | 66/54 | 40:26/36:18 | 66.37±2.16/62.75±1.85 | NR |
| 郝莉莉 2018 | 随机数字生成软件 | 38/37 | 24:14/20:17 | 64.02±9.15/61.61±10.20 | NR |
| 王 琮 2016 | SPSS 18.0 产生随机数字,进行完全随机分组 | 42/42 | 33:9/32:10 | 69.74/70.14 | 管状腺癌 20 例,低分化腺癌 14 例,黏液腺癌 7 例,乳头状腺癌 1 例/管状腺癌 24 例,低分化腺癌 10 例,黏液腺癌 6 例,乳头状腺癌 2 例 |

注:结局指标:①Piper 疲乏修订量表;②Piper 疲乏量表;③CFS 量表;④BFI 量表;⑤MFI 量表;⑥FACT-F 量表;⑦QLQ-30;⑧KPS;⑨QOL;⑩中医证候评分;⑪消化道不良反应;⑫骨髓抑制、肝肾功能;⑬免疫功能(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺及 NK 细胞);NR:未提及

表 1(续)

| 第一作者及年份 | 分期(T/C) | 干预措施(T/C) | 疗程 | 结局指标 |
|----------|---|--|--------|--------|
| 谢燕华 2020 | Ⅲa 期 14 例, Ⅲb 期 20 例, IV 期 12 例/Ⅲa 期 17 例, Ⅲb 期 18 例, IV 期 11 例 | 多西紫杉醇+5-氟尿嘧啶+顺铂+补中益气汤/多西紫杉醇+5-氟尿嘧啶+顺铂 | 21 d×2 | ①⑦⑪ |
| 戴 媛 2020 | IV 期 | 紫杉醇+替吉奥+健脾养胃方化裁/紫杉醇+替吉奥 | 21 d×2 | ①⑦⑧⑩⑫⑬ |
| 李瑞青 2020 | IV 期 | SOX(替吉奥+奥沙利铂)+艾迪注射液+对症支持治疗/SOX(替吉奥+奥沙利铂)+对症支持治疗 | 21 d×4 | ①⑧ |
| 陈 聪 2019 | I 期 6 例, II 期 13 例, III 期 14 例/I 期 7 例, II 期 12 例, III 期 14 例 | 放化疗+对症治疗+参芪扶正注射液/放化疗+对症治疗 | 28 d×2 | ③ |
| 祝永福 2019 | IV 期 | SOX(替吉奥+奥沙利铂)或 DS(多西他赛+替吉奥)+艾迪注射液/SOX(替吉奥+奥沙利铂)或 DS(多西他赛+替吉奥) | 21 d×4 | ①⑦⑧⑩⑪⑫ |
| 祝利民 2019 | ⅢB 期 56 例, IV 期 5 例/ⅢB 期 55 例, IV 期 6 例 | FOLFOX4(奥沙利铂、亚叶酸钙联合 5-氟尿嘧啶)+健脾益肾方/FOLFOX4(奥沙利铂、亚叶酸钙联合 5-氟尿嘧啶) | 14 d×4 | ②⑦⑩⑫⑬ |
| 司 倩 2019 | Ⅲ期 42 例, IV 期 18 例/Ⅲ期 40 例, IV 期 16 例 | 奥沙利铂+卡培他滨+艾迪注射液/奥沙利铂+卡培他滨 | 14 d | ②⑦⑪⑫⑬ |
| 高春林 2019 | Ⅲ期 9 例, IV 期 21 例/Ⅲ期 13 例, IV 期 17 例 | SOX(替吉奥+奥沙利铂)+参芪扶正注射液+对症支持治疗/SOX(替吉奥+奥沙利铂)+对症支持治疗 | 21 d×2 | ④⑦⑧⑩⑪⑫ |
| 陈永强 2019 | 晚期 | FOLFOX4(奥沙利铂、CF、5-氟尿嘧啶)+八珍汤联合参芪扶正注射液+对症支持治疗/FOLFOX4(奥沙利铂、CF、5-氟尿嘧啶)+对症支持治疗 | 14 d×2 | ②⑦ |
| 刘 敏 2018 | 局部晚期或有远处转移者 | 卡培他滨、替吉奥+消疲灵颗粒/卡培他滨、替吉奥 | 21 d×4 | ⑨⑪⑫⑬ |
| 郝莉莉 2018 | II 期 12 例, III 期 26 例/II 期 11 例, III 期 26 例 | 消癌平+痰热清注射液+益气养血汤/消癌平+痰热清注射液 | 7 d×2 | ⑤⑥⑬ |
| 王 琮 2016 | ⅢB 6 例, ⅢC 8 例, IV 期 28 例/ⅢB 11 例, ⅢC 5 例, IV 期 26 例 | 替吉奥+归脾汤/替吉奥 | 42 d | ②⑪⑫ |

注:结局指标:①Piper 疲乏修订量表;②Piper 疲乏量表;③CFS 量表;④BFI 量表;⑤MFI 量表;⑥FACT-F 量表;⑦QLQ-30;⑧KPS;⑨QOL;⑩中医证候评分;⑪消化道不良反应;⑫骨髓抑制、肝肾功能;⑬免疫功能(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺及 NK 细胞);NR:未提及

2.3 研究质量评价 纳入研究的偏倚风险评价结果见图 2。

2.4 Meta 分析结果 纳入研究主要涉及癌因性疲乏评价、KPS、QLQ-C30、中医证候评分、免疫指标等指标,Meta 分析结果见表 2。

2.4.1 癌因性疲乏评价 在 8 个研究^[7-9,11-13,15,17]使用 Piper 疲乏量表及 Piper 疲乏修订量表,其中有 4 个研究^[7-9,11]使用 RPFS 积分,4 个研究^[12,13,15,17]采用 PFS 积分;采用 PFS 积分的研究中 1 个研究^[17]采用疲乏程度来评价患者疲乏情况。以 MD 为合并效应量,Meta 分析结果提示中药可以降低患者 RPFS 积分。其中 3

个研究^[7-8,11]报告了 3 个子量表的积分,将其分别进行分析,结果显示中药对感觉疲乏、行为疲乏、情感疲乏、认知与情绪疲乏 4 个方面的 RPFS 积分均有降低作用。此结果与总积分分析结果一致。有 3 个以 PFS 积分为结果的研究^[12,13,15],以 MD 为合并效应量将其合并,结果示中药可降低患者 PFS 积分。

2.4.2 KPS 纳入的研究中共有 4 个研究^[8,9,11,14]报告了患者的 KPS,然有 1 个研究^[14]未报告具体评分故将其排除在外,以 MD 为效应量将剩余 3 个研究^[8,9,11]合并分析,结果示中药可改善癌因性疲乏患者的体力功能状态。

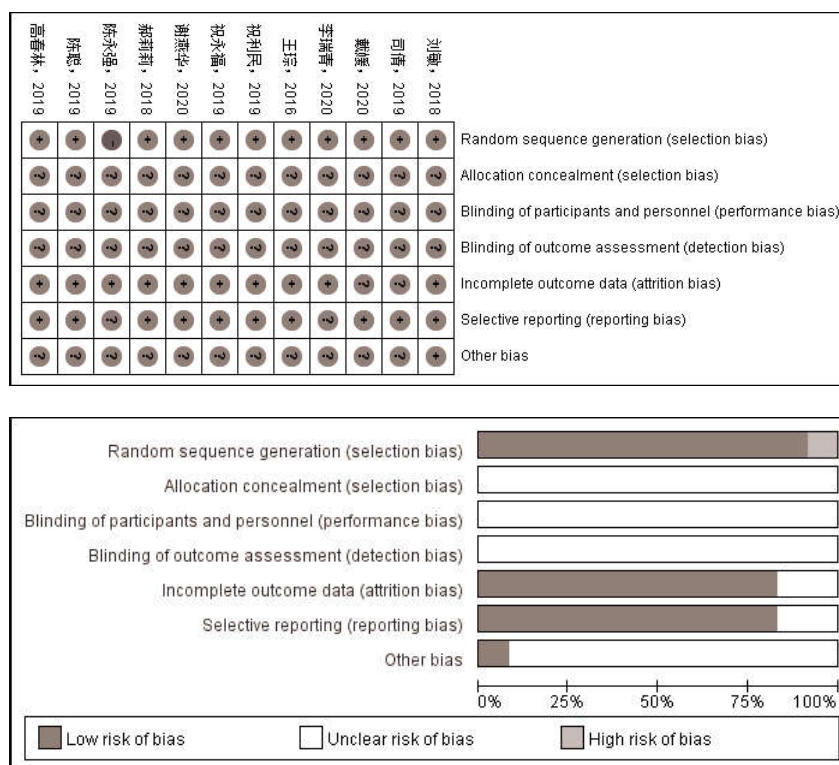


图 2 研究质量评价

表 2 Meta 分析结果汇总表

| 结局指标 | 纳入研究数 | 病例数 | [MD/SMD/RR(95%CI)] | I ² (%) | Z | P | 模型 |
|------------------------------------|-------|-----|-----------------------|--------------------|-------|----------|----|
| RPFS | 4 | 274 | MD=-1.63(-2.34,-0.92) | 70 | 4.52 | <0.00001 | 随机 |
| RPFS-感觉疲乏 | 3 | 212 | MD=-3.20(-5.55,-0.84) | 96 | 2.66 | 0.008 | 随机 |
| RPFS-行为疲乏 | 3 | 212 | MD=-1.62(-1.73,-1.50) | 0 | 27.52 | <0.00001 | 固定 |
| RPFS-情感疲乏 | 3 | 212 | MD=-0.76(-0.83,-0.68) | 0 | 18.85 | <0.00001 | 固定 |
| RPFS-认知与情绪疲乏 | 3 | 212 | MD=-2.02(-2.13,-1.90) | 0 | 35.06 | <0.00001 | 固定 |
| PFS | 3 | 298 | MD=-0.90(-1.12,-0.69) | 0 | 8.16 | <0.00001 | 固定 |
| KPS | 3 | 182 | MD=4.12(1.98,6.27) | 0 | 3.76 | 0.0002 | 固定 |
| QLQ-C30 | 5 | 418 | MD=9.27(6.74,11.79) | 71 | 7.18 | <0.00001 | 随机 |
| QLQ-C30 亚组分析 | 5 | | | | | | |
| 8 周 | 1 | 122 | MD=9.12(6.70,11.54) | 未报告 | 7.39 | <0.00001 | 随机 |
| 6 周 | 2 | 120 | MD=4.12(-0.15,8.39) | 0 | 1.89 | 0.06 | 随机 |
| 4 周 | 1 | 60 | MD=13.23(10.49,15.97) | 未报告 | 9.46 | <0.00001 | 随机 |
| 2 周 | 1 | 116 | MD=10.22(8.78,11.66) | 未报告 | 13.90 | <0.00001 | 随机 |
| 中医证候评分(连续性变量) | 2 | 120 | MD=-2.65(-3.26,-2.03) | 0 | 8.44 | <0.00001 | 固定 |
| 中医证候评分(二分类变量) | 2 | 172 | RR=2.73(0.81,9.16) | 91 | 1.62 | 0.10 | 随机 |
| CD3 ⁺ | 5 | 493 | SMD=1.17(0.37,1.98) | 94 | 2.86 | 0.004 | 随机 |
| CD4 ⁺ | 5 | 493 | SMD=0.75(0.13,1.37) | 91 | 2.36 | 0.02 | 随机 |
| CD8 ⁺ | 4 | 373 | SMD=-0.14(-0.35,0.06) | 18 | 1.39 | 0.17 | 固定 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 2 | 197 | SMD=0.83(0.54,1.13) | 0 | 5.60 | <0.00001 | 固定 |

2.4.3 QLQ-C30 纳入的研究中共有 7 个研究^[7,8,11-15]报告了 QLQ-C30 的结果,取其中报告总体生活质量具体数据的 5^[8,12-15]个研究进行 Meta 分析,结果提示中药可提高癌因性疲乏患者的总体生活质量。异质性检验以治疗疗程进行亚组分析,结果显示 2 个

治疗疗程为 6 周的研究间无明显异质性,提示其异质性可能来源于治疗疗程长短的不同,但其合并结果与总体结果相反,无明显统计学意义,因本研究样本量较少,故需提高样本量,进一步进行验证。

2.4.4 中医证候评分 纳入的研究中有 4 个研究^[8,11,12,14]

使用了中医证候评分,2个研究^[11,14]为连续性变量,2个研究^[8,12]为二分类变量,将其分别进行研究。以RR为效应量合并2个二分类变量研究,结果提示中药对癌因性疲乏患者的中医证候症状疗效无改善。以MD为效应量合并2个连续性变量研究,结果提示中药对癌因性疲乏患者的中医证候症状评分有改善。两组不同资料类型的研究结果不一致,可能由于样本量不足引起,因此需加大样本量进一步研究。

2.4.5 免疫指标 纳入的研究中有5个研究^[8,12,13,16,18]报告了免疫指标,以SMD为合并效应量,合并报告CD3⁺的5个研究,结果提示中药可提高癌因性疲乏患者血清中CD3⁺的水平。合并报告CD4⁺的5个研究,结果提示中药可提高癌因性疲乏患者血清中CD4⁺的水平。合并报告CD8⁺的4个研究^[8,12,13,18],结果提示中药对癌因性疲乏患者血清中CD8⁺的水平无明显提高。合并报告CD4⁺/CD8⁺的2个研究^[12,18],结果提示中药可提高癌因性疲乏患者血清中CD4⁺/CD8⁺的水平。异质性分析对于CD3⁺组合并后产生的较大异质性,在对纳入研究的特征进行回顾及再次Meta分析后发现年龄、化疗方案、治疗疗程均非异质性的来源,故仅进行描述性分析。对CD4⁺组合并后产生的较大异质性,在排除1个研究^[12]后,发现Meta分析无明显异质性($P=0.55$, $I^2=0$),此研究可能为Meta分析异质性的来源。

2.5 不良反应及疗效 纳入的12个研究均未报告任何不良反应。纳入的12个研究均提供了具体中药成分,从使用频率进行分析,其中黄芪的使用频率最高,有11个研究(91.67%),其余使用频率较高者依次为当归,7个研究(58.33%),党参、白术、茯苓、甘草各6个研究(50.00%)。

2.6 敏感性分析 在排除偏移风险较大的研究后,Meta分析结果不改变。

2.7 发表偏倚 因本文的Meta分析所纳入的研究均小于10个,故不进行发表偏倚的研究。

3 讨论

癌因性疲乏的机制目前尚不明确,可能与血清素(5-HT)调节异常、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能障碍、昼夜节律紊乱、肌肉代谢/ATP调节异常、迷走神经传入神经激活和细胞因子调节异常有关^[4]。目前现代医学治疗癌因性疲乏的药物包括促红细胞素(E-PO)、精神兴奋剂、皮质类固醇激素等,但这些药物或因严重的不良反应,或因仅限短期使用,而在临床中无法广泛应用^[9]。由此中药较小的不良反应及可长期使用使其成为治疗癌因性疲乏的重要手段之一。

中医多认为癌因性疲乏属于“虚劳”的范畴,其多是因脏腑亏损,气血阴阳虚衰,久虚不复而成劳,病位以肝、脾、肾为主。胃癌患者胃的受纳、腐熟,以及脾的运化、升清功能失常,肿瘤耗伤气血津液,手

术、放化疗等治疗手段损伤机体正气皆是导致胃癌患者疲乏的原因。脾胃为后天之本,使用健脾益气补血之中药使脾胃得运则气血生化有源,且可将气血津液布散至全身而濡养脏腑、经络、四肢及肌肉毛发,机体得充则精神自来。现代研究表明^[20],健脾益气补血之中药可以改善疲乏症状,如黄芪多糖可以降低小鼠体内丙二醛的水平,增强机体新陈代谢,清除机体多余自由基,从而加强小鼠耐力,改善小鼠疲乏症状。人参皂苷可以提高机体血红蛋白水平,增强肌肉的吸氧能力以及改善肌肉中的线粒体代谢,从而改善疲乏^[21]。当归多糖可以降低疲乏小鼠体内血清尿素氮的含量,提高肝糖原和肌糖原含量,以此达到抗疲乏的效果^[22]。本篇Meta分析纳入了12个研究,共977个病例。从5个结局指标评价了中药治疗胃癌患者癌因性疲乏的临床疗效。结果显示,与对照组相比,联合使用中药后,能降低患者的PFS评分、RPF评分,提高患者的KPS评分、QLQ-C30评分,以及患者血清中CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平。但对于患者血清中CD8⁺的水平无明显提高,对于中医证候评分的二分类变量研究和连续性变量研究出现了相反的结果,因此中药是否可以提高胃癌患者中医证候评分还需进一步研究。纳入的12个研究均提供了具体中药成分,从使用频率进行分析,其中黄芪的使用频率最高,有11个研究(91.67%),其余使用频率较高者依次为当归,7个研究(58.33%),党参、白术、茯苓、甘草各6个研究(50.00%),提示健脾益气补血之药在治疗胃癌患者癌因性疲乏方面具有一定的疗效。此治法与癌因性疲乏的病机相符。

本研究的局限性:①纳入的RCT研究数量较少,且所有RCT研究的质量有待提高;②各研究对癌因性疲乏的评价量表不一致,导致部分结局指标纳入的RCT研究较少;③无法进行发表偏倚的评价;④进行分析的RCT研究多为中药联合化疗与单纯化疗或中药联合放化疗与放化疗之间的比较,仅有1个研究^[18]报道了中药可改善不处于放化疗期间的胃癌患者癌因性疲乏的程度;⑤存在亚组与总体分析结果不一致的情况。

综上所述,中药对胃癌患者癌因性疲乏有一定的改善作用,特别是健脾益气补血类中药,但需要开展更多大样本、设计严谨的高质量临床研究,以获得更可靠的研究数据,使其更好的指导临床。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(8):1012-1039.

(下转第79页)

(上接第 68 页)

- [3]Bower JE.Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments[J].Nat Rev Clin Oncol,2014,11(10):597-609.
- [4]Ebede CC,Jang Y,Escalante CP.Cancer-Related Fatigue in Cancer Survivorship[J].Med Clin North Am,2017,101(6):1085-1097.
- [5]刘海宁,吴昊,姚灿,等.Meta 分析中连续性数据的深度提取方法[J].中国循证医学杂志,2017,17(1):117-121.
- [6]Kwon CY, Lee B, Kong M, et al. Effectiveness and safety of herbal medicine for cancer-related fatigue in lung cancer survivors: A systematic review and meta-analysis[J].Phytother Res, 2021,35(2):751-770.
- [7]谢燕华,李琳婵,苗文红,等.补中益气汤对晚期胃癌患者癌因性疲乏及生存质量的影响[J].检验医学与临床,2020,17(23):3455-3458.
- [8]戴媛.基于免疫调节机制观察健脾养胃方治疗晚期胃癌癌因性疲乏的临床研究[D].南京:南京中医药大学,2020.
- [9]李瑞青.艾迪注射液联合化疗治疗老年晚期胃癌的效果观察[J].现代诊断与治疗,2020,31(16):2585-2587.
- [10]陈聪.参芪扶正注射液对胃癌术后患者癌因性疲乏及代谢状态的影响[J].新中医,2019,51(10):224-226.
- [11]祝永福,张东伟,宇明慧,等.艾迪注射液联合化疗对晚期胃癌患者临床疗效及癌因性疲乏、生活质量的影响[J].湖北中医药大学学报,2019,21(4):29-33.
- [12]祝利民,郭玲建,毛竹君,等.健脾益肾解毒方联合化疗对晚期胃癌患者癌因性疲乏及免疫功能的影响[J].微循环学杂志,2019,29(3):39-44,48.
- [13]司倩,刘桂举,刘相端.艾迪注射液对晚期胃癌患者癌因性疲乏及免疫功能的影响观察[J].中国药师,2019,22(5):882-885.
- [14]高春林.参芪扶正注射液干预老年中晚期胃癌化疗患者癌因性疲乏的临床研究[D].扬州:扬州大学,2019.
- [15]陈永强,杨昌卫,陈钊锦,等.八珍汤联合参芪扶正注射液治疗气血亏虚型晚期胃癌癌因性疲乏的临床疗效研究[J].中医临床研究,2019,11(8):48-50.
- [16]刘敏,胡运莲.消疲灵颗粒对单药口服化疗晚期胃癌患者外周血淋巴细胞 CD3⁺和 CD4⁺的影响[J].湖北中医杂志,2018,40(7):31-33.
- [17]王琮,闫祝辰,王斌,等.归脾汤防治老年胃癌化疗相关疲乏的临床研究[J].天津中医药,2016,33(4):204-207.
- [18]郝莉莉,刘小溪.益气养血汤减轻胃癌患者癌症疲劳疗效及其相关细胞免疫学机制[J].天津中医药,2018,35(9):659-663.
- [19]Horneber M, Fischer I, Dimeo F, et al. Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J].Dtsch Arztebl Int,2012,109(9):161-71.
- [20]赵文晓,李军山,张亚楠,等.黄芪多糖对脾虚水湿不化模型大鼠抗疲劳能力的影响[J].时珍国医国药,2019,30(6):1320-1321.
- [21]刘飞祥,林子璇,张怀亮,等.人参抗疲劳的作用机制和潜在靶点研究[J].中国中药杂志,2019,44(24):5479-5487.
- [22]Liu Q, Li Y. Anti-fatigue Effects of Polysaccharide from Angelica Sinensis[J].IOP Conference Series:Materials Science and Engineering,2018,392(5):052011.

收稿日期:2021-06-22;修回日期:2021-07-14

编辑/肖婷婷