

## 中西医结合治疗肺癌脑转移疗效与安全性的 Meta 分析

吴倩<sup>1</sup>, 王一非<sup>2</sup>

(1.北京智源人工智能研究院, 北京 100084;

2.中国中医科学院广安门医院南院区急诊科, 北京 102699)

**摘要:**目的 系统评价中西医结合治疗肺癌脑转移(BMs)的疗效与安全性。方法 通过计算机和人工搜索的方法检索以下内容:英文数据库(Embase、Cochrane Library、PubMed)和中文数据库(中国生物医学数据库、中国知网数据库、维普期刊数据库和万方数据库),自建库至2020年5月筛选关于中西医结合治疗肺癌 BMs 的随机对照研究,无语言限制。Cochrane 手册用于评估偏倚风险。所有统计分析均使用 RevMan(5.3 版)进行。结果 共包括 7 项随机对照试验(494 例患者)。Meta 分析显示,接受中西医结合治疗患者的客观缓解率( $OR=3.82, 95\%CI: 2.52\sim 5.81, P<0.01$ )、1 年生存率( $OR=2.43, 95\%CI: 1.26\sim 4.65, P<0.01$ )和生活质量( $OR=5.37, 95\%CI: 2.97\sim 9.70, P<0.01$ )均优于接受单纯西医治疗患者。结论 中西医结合治疗肺癌 BMs 的疗效确切,可延长患者生存时间提高生活质量,应用安全有效。

**关键词:**肺癌;脑转移;中西医结合治疗;生活质量

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.10.029

文章编号:1006-1959(2022)10-0120-06

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine  
in the Treatment of Brain Metastasis of Lung Cancer

WU Qian<sup>1</sup>, WANG Yi-fei<sup>2</sup>

(1.Beijing Academy of Artificial Intelligence, Beijing 100084, China;

2.South District of Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102699, China)

**Abstract:** **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of brain metastases (BMs) of lung cancer. **Methods** The following contents were searched by computer and manual search: English database (EMBASE, Cochrane Library, PubMed) and Chinese database (China Biomedical Database, CNKI database, VIP journal database and Wanfang database). From the establishment of the database to May 2020, randomized controlled studies on the treatment of lung cancer BMs with integrated Chinese and Western medicine were screened without language limitation. The Cochrane Handbook was used to assess the risk of bias. All statistical analysis was performed using RevMan (5.3 edition). **Results** The results included seven randomized controlled trials (494 patients). Meta-analysis showed that the objective remission rate ( $OR=3.82, 95\%CI: 2.52\sim 5.81, P<0.01$ ), 1-year survival rate ( $OR=2.43, 95\%CI: 1.26\sim 4.65, P<0.01$ ) and quality of life ( $OR=5.37, 95\%CI: 2.97\sim 9.70, P<0.01$ ) of patients treated with integrated traditional Chinese and western medicine were better than those of patients treated with western medicine alone. **Conclusion** The combination of traditional Chinese and western medicine is effective in the treatment of lung cancer BMs, which can improve the survival time and quality of life of patients, and is safe and effective.

**Key words:** Lung cancer; Brain metastasis; Integrated traditional Chinese and western medicine; Quality of life

脑转移(brain metastases, BMs)是肺癌发病和死亡的重要原因,20%~40%的肺癌患者在其病程中会发生脑转移<sup>[1]</sup>,常伴有头痛、癫痫发作、认知障碍、疲劳和局灶性缺陷等多种症状<sup>[2]</sup>,严重影响患者的生活质量,危及患者的生命,预后极差,1 年生存率不足 20%<sup>[3]</sup>,中位总生存期(median overall survival, mOS)不足 3~6 个月<sup>[4,5]</sup>。手术治疗、放化疗和分子靶向药物构成了肺癌 BMs 患者的治疗方案,因诊断时超过 70%的患者已有多处转移,因此目前全脑放射疗法(whole brain radiotherapy, WBRT)是肺癌 BMs 患者使用最广泛的疗法<sup>[6]</sup>,但其会导致严重的不良反应,包括神经内分泌功能障碍和进行性痴呆等<sup>[7]</sup>。西医治疗方案虽然对 BMs 的治疗有益,但预后较差,中医药可以改善患者的生活质量,但缺乏有效的

评价体系限制了其发展。虽然中西医结合治疗肺癌 BMs 在改善临床症状<sup>[8,9]</sup>、减轻放化疗副作用<sup>[8-10]</sup>、提高生活质量<sup>[8,11,12]</sup>和延长生存率<sup>[9]</sup>方面都起到重要作用,但同时还存在用药规范、疗效标准、辨证分型不统一等问题,且缺少大样本的临床试验及有效的评价体系。基于此,本研究对中西医结合治疗肺癌 BMs 的疗效及安全性进行 Meta 分析,现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 纳入标准 ①研究类型:仅纳入随机对照试验(randomised controlled trial, RCT);②研究对象:患者经组织学或细胞学证实为肺癌,并已通过 CT 或 MRI 诊断为 BMs,且患者年龄、民族或性别等没有限制;③干预措施:试验组为中西医结合治疗组,对照组为单纯西医治疗组;④结局指标:主要结局指标包括客观缓解率(objective response rate, ORR)[按照世界卫生组织(WHO)实体瘤客观疗效通用评价指标,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、进展(SD)、恶化(PD),其中 CR:可见肿瘤病灶完全消失,维持 4 周以上;PR:肿瘤目标病灶的最大直径总和减小

作者简介:吴倩(1991.12-),女,湖北广水人,硕士,住院医师,从事中西医结合防治肿瘤研究

通讯作者:王一非(1991.11-),女,北京人,硕士,主治医师,从事中西医结合防治肿瘤研究

50%以上,无其他增大病灶及新病灶出现,维持4周以上; $ORR=(CR+PR)/总例数 \times 100\%$ 和半年生存率、1年生存率;次要结局指标包括生活质量[采用卡氏功能状态(Karnofsky performance status,KPS)评分作为评判标准,改善指治疗后KPS评分较前增加10分以上]和不良反应(皮疹、腹泻、恶心呕吐和转氨酶升高)。

1.2 排除标准 ①综述、会议摘要、个案报道、系统评价、短篇;②非RCT研究、缺乏完整准确数据的研究、数据结果存在明显错误的研究。

1.3 检索策略 根据不同的数据库中建立不同的搜索策略,时间从建库至2020年5月30日,语种没有限制,搜索内容如下:PubMed(1950–2020年),Embase(1985–2020年),中国生物医学数据库(CBM,1979–2020年),中国知网数据库(CNKI,1978–2020年),维普中文期刊数据库(VIP,1985–2020年)和万方数据库(1990–2020年)。制定包括主题词和自由词在内的全面搜索策略,英文检索词:“Lung Neoplasms”“Pulmonary Neoplasms”“Neoplasm,Lung”“Brain metastasis”“Integrated traditional Chinese AND Western Medicine”等。中文检索词:“肺癌脑转移瘤”“肺癌脑转移”“脑转移瘤”“肺肿瘤”“肺癌”“脑转移”“中西医”“中西医结合”等。

1.4 筛选流程 将每个数据库的搜索结果进行合并,并且重复文献由NoteExpress3.2删除。根据纳入标准,2名研究者将通过独立评估标题和摘要来选择可能合格的研究,随后另2名研究者将阅读所纳入研究的全文,并相互交流以作最后选择。若出现以下情况,则这类研究将被删除:①非RCT,不符合研究要求的干预方法;②RCT但不符合纳入标准,并且没有提取数据。筛选期间有任何分歧,将与第3审查者讨论解决。整个选择过程将以PRISMA流程图呈现。

1.5 数据提取 2名研究人员将使用预定义的形式独立进行数据提取,该形式包括8部分:第一作者、出版年份、参与者样本量、年龄、性别、病理类型、干预方法和结局指标。若出现差异,第3审核者将做出最终决定。如果某些信息不足,将尝试与原始试验的作者联系,假设作者没有回应,则该研究将被丢弃,仅对可用数据进行分析。

1.6 质量评估 根据《Cochrane 干预措施系统回顾手册》V.5.1.0的标准<sup>[13]</sup>,纳入研究的质量评估将基于以下7个领域:随机序列、参与者和研究人员的盲法、分配隐藏、结果的盲法、选择性报告、不完整的结果数据以及其他偏倚来源。依据评价结果,将偏倚风险独立分为3类:“高风险”“低风险”和“不清楚风险”。如有分歧,将通过集体讨论达成共识。

1.7 统计学分析 使用5.3版的Reviewing Manager(RevMan 5.3)软件进行数据分析。根据数据类型采

用不同的方法进行评估,分类变量如ORR、生活质量及不良反应等均采用优势比(OR)及95%置信区间(95%CI)。当文献研究数量 $\geq 10$ 篇时,用Begg漏斗图评估发表偏倚。

1.8 异质性评估 各研究之间的统计异质性将通过Q检验和I<sup>2</sup>进行评估。若 $P \geq 0.10$ 和 $I^2 \leq 50\%$ ,表明各研究间异质检测没有显著意义,则使用固定效应模型;若 $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.1$ ,表明各研究间异质性较大,则使用随机效应模型,并对可能导致异质性的因素进行敏感性分析和亚组分析,以探索异质性的来源。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 文献检索和筛选结果 初步检索共24篇,剔除重复7篇研究,初筛后剔除1篇系统评价研究,阅读摘要后剔除6篇研究内容不吻合文章,阅读全文后剔除3篇结局指标不一致文章,最终纳入7篇文献<sup>[14–20]</sup>。流程图见图1。

2.2 文献基本特征 纳入7篇文献,共494例肺癌患者。试验组即接受中西医结合治疗269例,对照组即接受单纯西医治疗225例。纳入文献基本特征见表1。

2.3 文献质量评价 本研究纳入的7篇文献均在国内外进行,均为RCT研究。2篇文献<sup>[14,17]</sup>清楚地描述了随机数字表法,7篇文献均未提及分配隐藏与盲法,无数据缺失情况,未发现选择性报告偏倚及其他偏倚。质量评价见图2。

### 2.4 Meta 分析结果

2.4.1 两组ORR比较 纳入的7篇文献<sup>[14–20]</sup>均报道了ORR,均参考WHO实体瘤疗效评价标准评判,7篇文献均不具有异质性( $P=0$ , $P=0.95$ ),选择固定效应模型,结果显示试验组ORR高于对照组,差异有统计学意义( $OR=3.82$ ,95%CI:2.52~5.81, $P<0.01$ ),见图3。

2.4.2 两组半年生存率比较 共2篇文献<sup>[18,19]</sup>报道了半年生存率,均不具有异质性( $P=0$ , $P=0.57$ ),选择固定效应模型,结果显示试验组与对照组半年生存率比较,差异无统计学意义( $OR=2.71$ ,95%CI:1.24~5.94, $P=0.01$ ),见图4。

2.4.3 两组1年生存率比较 共2篇文献<sup>[18,19]</sup>报道了1年生存率,均不具有异质性( $P=17\%$ , $P=0.27$ ),选择固定效应模型,结果显示试验组1年生存率高于对照组,差异有统计学意义( $OR=2.57$ ,95%CI:1.15~5.72, $P<0.01$ ),见图5。

2.4.4 两组生活质量比较 共4篇文献<sup>[14,15,16,20]</sup>报道了生活质量,均采用KPS功能状态评分作为评判标准,且不具有异质性( $P=0$ , $P=0.41$ ),选择固定效应模型,结果显示试验组生活质量高于对照组,差异有统计学意义( $OR=5.37$ ,95%CI:2.97~9.70, $P<0.01$ ),见图6。

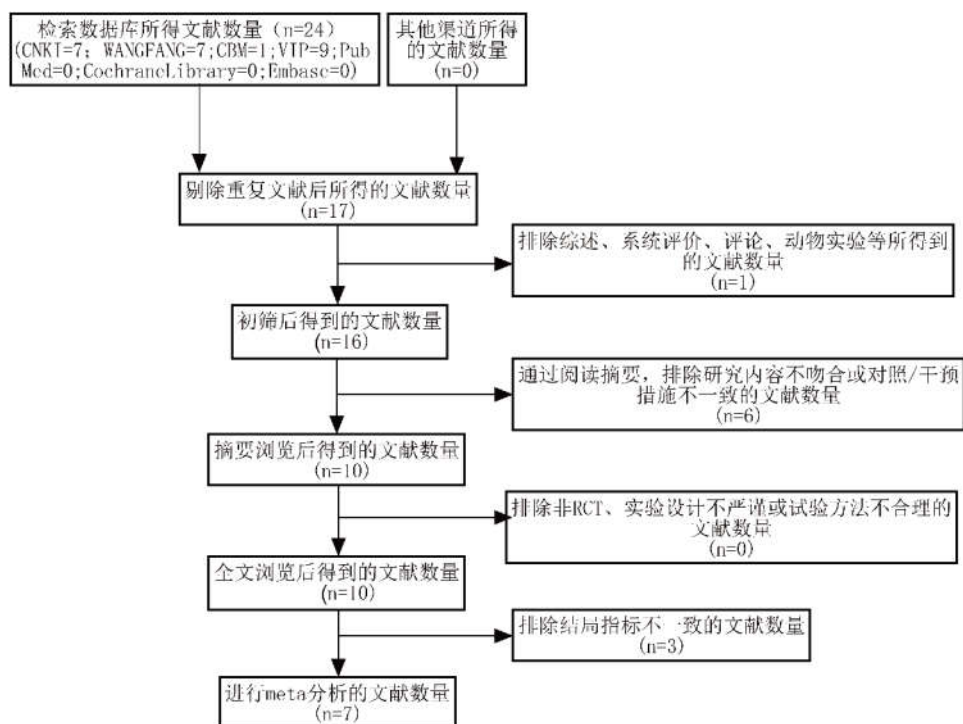


图1 文献检索与筛选流程

表1 纳入研究基本特征

纳入文献	n	性别	病理类型	干预措施		预后
				E	C	
黄智芬 2006 <sup>[20]</sup>	32/30	50/12	18/39/5	复方丹参注射液+常规西医	常规西医	①④
许利纯 2009 <sup>[18]</sup>	43/21	48/16	36/13/15	扶正抗转方+放化疗	放化疗	①②③
田锋奇 2019 <sup>[14]</sup>	42/42	43/41	22/28/34	榄香烯注射液+放疗	放疗	①④⑤
成双花 2015 <sup>[19]</sup>	36/20	44/12	13/29/14	中药方剂+化疗	化疗	①②③
苏 琼 2015 <sup>[16]</sup>	34/30	25/39	0/56/8	鸦胆子油乳注射液+化疗	化疗	①④⑤
项莲莲 2015 <sup>[17]</sup>	38/38	44/32	5/30/41	散结通络方+放疗	放疗	①
张太平 2020 <sup>[15]</sup>	44/44	50/38	20/44/24	中医汤药+化疗	化疗	④

注: E: 试验组; C: 对照组; SC: 鳞癌; AC: 腺癌; ①: ORR; ②: 半年生存率; ③: 1年生存率; ④: 生活质量; ⑤: 副作用

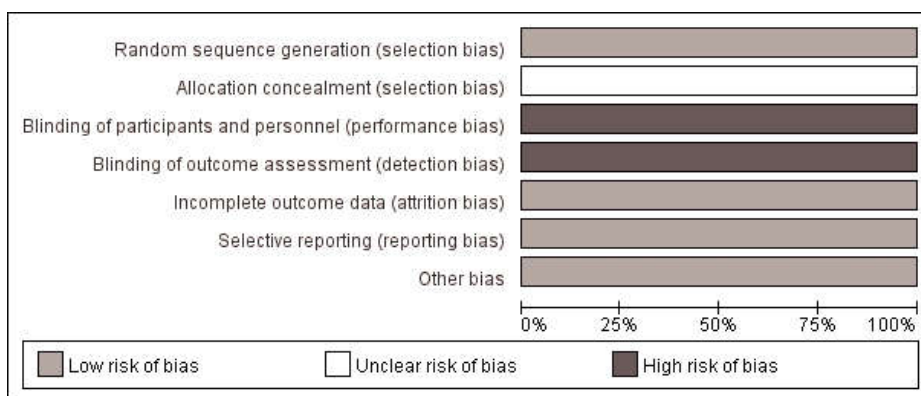


图2 纳入研究偏倚风险

黄智芬 2006	项莲莲 2015	许利纯 2009	苏琼 2015	田锋奇 2019	成双花 2015	张太平 2020
+	+	+	+	+	+	+
?	?	?	?	?	?	?
+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+

图 2 纳入研究偏倚风险 (续)

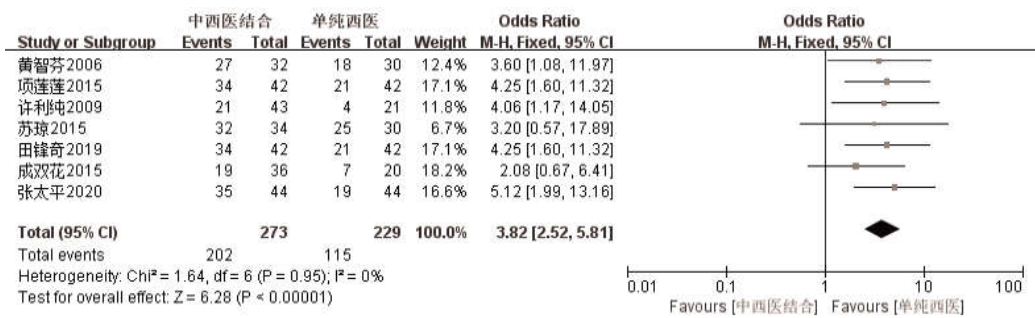


图 3 两组 ORR 比较的森林图

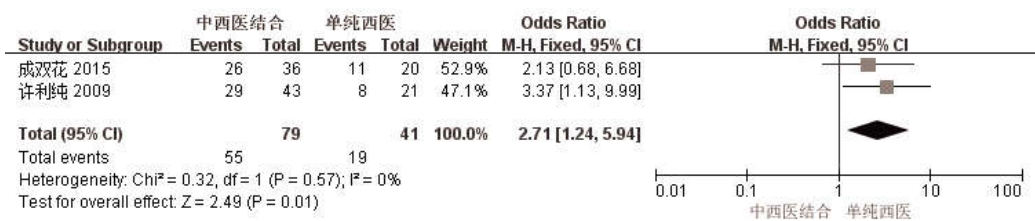


图 4 两组半年生存率比较的森林图

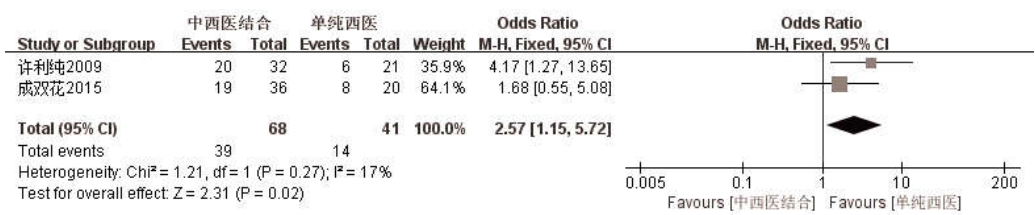


图 5 两组 1 年生存率比较的森林图

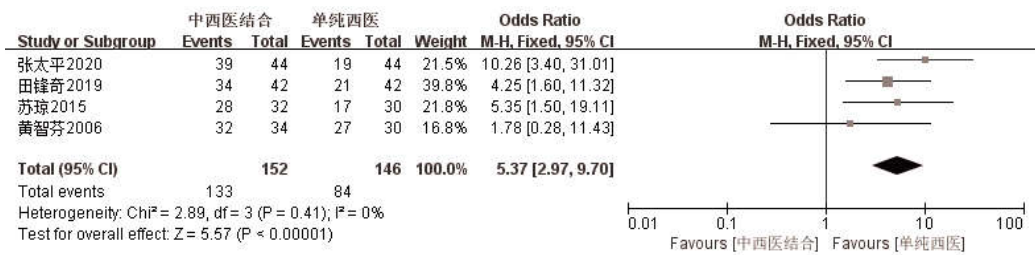


图 6 两组生活质量比较的森林图

2.4.5 两组不良反应比较 仅有苏琼等<sup>[16]</sup>报道了接受中西医结合治疗组不良反应发生率(皮疹13例、腹泻10例、恶心呕吐7例、转氨酶升高2例)低于接受单纯西医治疗组(皮疹19例、腹泻11例、恶心呕吐8例、转氨酶升高4例),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.5 发表偏倚分析 共纳入7篇文献,数量 $<10$ 篇,因此不适合将漏斗图用于发表偏倚分析。

### 3 讨论

肺癌 BMs 的发生多在肺癌晚期阶段,患者的生存时间短,死亡率高,自然生存时间仅1~2个月<sup>[21]</sup>。脑转移瘤的治疗目的在于缩小肿瘤,延长生存时间,消除或减轻痛苦。放化疗和手术在对减少脑转移具有明确的作用,但是由于70%的脑转移是多发性的,手术难以彻底切除,而且术后复发率仍高达34%<sup>[22]</sup>。另外,手术切除会给患者带来各种伤害和并发症,术后需要其他方法配合治疗来提高疗效<sup>[23]</sup>,临床应用中存在一定的局限性,因此迫切需要其他方法联合治疗。

中西医结合治疗肺癌 BMs 可以通过两种疗法的协同作用改善治疗效果,减少不良反应发生几率。田锋奇等<sup>[14]</sup>研究显示,中西医结合治疗和单纯西医治疗肺癌 BMs 的有效率分别为81.0%和50.0% ( $P<0.05$ )。张太平等<sup>[15]</sup>研究显示,中西医结合治疗肺癌脑转移头痛患者的头痛缓解率为79.55%,高于常规治疗患者的43.18% ( $P<0.05$ )。由此可见,中西医结合治疗不仅可以延长生存时间,还能显著提高生活质量,表明中西医结合治疗具有明显优势。本次 Meta 分析通过比较中西医结合治疗与单纯西医治疗肺癌 BMs 的疗效及安全性差异,结果显示接受中西医结合治疗患者的 ORR ( $OR=3.82, 95\%CI: 2.52\sim 5.81, P<0.01$ )、1 年生存率 ( $OR=2.43, 95\%CI: 1.26\sim 4.65, P<0.01$ ) 和生活质量 ( $OR=5.37, 95\%CI: 2.97\sim 9.70, P<0.01$ ) 均优于接受单纯西医治疗患者,提示与单纯西医治疗相比,中西医结合治疗不仅能提高治疗效果,延长生存时间,还能改善生活质量。安全性方面,与单纯西医治疗相比,中西医结合治疗并未增加皮疹、腹泻、恶心呕吐、转氨酶升高不良反应的发生率,安全性在可控范围内。本研究的局限性:首先,纳入研究中使用的随机方法的报道不足或 RCT 的方法学质量较差,2 项研究<sup>[14,17]</sup>描述了具体的随机方法;其次,纳入的研究多数都包括小样本量,尤其是纳入研究中不良事件的报道不足,仅有 1 项研究<sup>[16]</sup>报告了不良反应,且报告简短,提供的信息有限,因此难以全面客观地评估中西医结合治疗肺癌

BMs 的疗效性和安全性;同时所有研究均未提供隐藏和结局明细的详细信息,难以判断选择性报告偏倚;最后,所有符合标准的研究均来自我国,这可能会限制研究结果的可推广性。

尽管本次 Meta 分析存在许多不足之处,但仍然可以明确与单纯西医治疗相比,中西医结合治疗肺癌 BMs 在提高近远期有效率、改善生活质量、提高生存期方面具有明显优势。在安全性方面,尽管只有 1 篇文献报道了不良事件的发生,但安全性仍在可接受的范围内,在一定程度上为中西医结合治疗在肺癌 BMs 中的安全性提供了可靠依据。由于本研究结果受到已发表研究质量的限制,需要进一步的临床试验。因此,研究设计应在方法学上严格文献入选标准,比如确保适当地分配隐藏,对结果评估者的盲法;此外,还应扩大样本量,重视监测不良事件的报告,以最大程度地减少中西医结合治疗肺癌 BMs 疗效与安全性结果的偏倚。

### 参考文献:

- [1] Villano JL, Durbin EB, Normandeau C, et al. Incidence of brain metastasis at initial presentation of lung cancer [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(1): 122-128.
- [2] Noh T, Walbert T. Brain metastasis: clinical manifestations, symptom management, and palliative care [J]. *Handbook of Clinical Neurology*, 2018(149): 75-88.
- [3] Yuzhalin AE, Yu D. Brain Metastasis Organotropism [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2020, 10(5): a037242.
- [4] Gállego Pérez-Larraya J, Hildebrand J. Brain metastases [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014(121): 1143-1157.
- [5] Jayapalan SA, Batchelor T. Management of Brain Metastases [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2004, 6(4): 273-284.
- [6] Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM, et al. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 9(9): CD006121.
- [7] Hoskin PJ, Yarnold JR, Roos DR, et al. Radiotherapy for bone metastases [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2001, 13(2): 88-90.
- [8] 肖安琪. 半夏白术天麻汤联合伽玛刀治疗非小细胞肺癌脑转移瘤的临床研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [9] 姜子峰. 榄香烯注射液联合放疗治疗肺癌脑转移疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(6): 641-643.
- [10] 丁麟, 蔡新吉, 王巍, 等. 补阳还五汤化裁联合甘露聚糖肽注射液对肺癌脑转移瘤患者放疗减毒增效作用 [J]. *中国临床研究*, 2018, 31(11): 1578-1582.
- [11] 秦丹梅. 中西医结合治疗对脑转移瘤患者 KPS 评分影响 [J]. *湖北中医杂志*, 2013, 35(4): 37-38.
- [12] 王斌, 田华琴, 王艳杰, 等. 四虫散联合鸦胆子油乳治疗非小细胞肺癌脑转移临床研究 [J]. *中医学报*, 2016, 31(1): 8-11.

[13] Higgins J, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. the cochrane collaboration [J]. Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 2008, 5(2): S38.

[14] 田锋奇, 杜娟. 榄香烯注射液辅助治疗肺癌脑转移患者的临床疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(5): 395-397.

[15] 张太平, 刘国军, 李洪伟. 探讨中西医结合治疗肺癌脑转移头痛的临床疗效[J]. 黑龙江医药, 2020, 33(1): 58-59.

[16] 苏琼, 高亚杰, 王琳, 等. 吉非替尼联合鸦胆子油乳针对非小细胞肺癌脑转移患者的影响[J]. 河南中医, 2015, 35(11): 2734-2735.

[17] 项莲莲, 李炜, 张炜, 等. 散结通络方联合放疗治疗肺癌脑转移临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(9): 37-39.

[18] 许利纯. 扶正抗移方联合放、化疗治疗肺癌脑转移的临床

观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(3): 52-53.

[19] 成双花. 中西医结合治疗肺癌脑转移疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(2): 30-49.

[20] 黄智芬, 黎汉忠, 施智严, 等. 中西医结合治疗肺癌脑转移头痛疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(7): 856-857.

[21] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国肺癌脑转移诊治专家共识(2017年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(1): 1-12.

[22] Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology[J]. Handb Clin Neurol, 2018(149): 27-42.

[23] Rodriguez A, Tatter SB. Neurosurgical management of brain metastases[J]. Curr Probl Cancer, 2015, 39(2): 89-98.

收稿日期: 2021-11-08; 修回日期: 2021-11-24

编辑/杜帆