

八珍汤联合放化疗治疗宫颈癌的 Meta 分析

Meta Analysis of Bazhen Decoction Combined with Radiotherapy and Chemotherapy in the Treatment of Cervical Cancer

黄灵雅 陈兴华 陈敏

Lingya Huang Xinghua Chen Min Chen

澳门科技大学
中国·澳门 999078
Macao University of Science and Technology,
Macao, 999078, China

【摘要】采用 Meta 分析的方法,系统评价了八珍汤联合放化疗在治疗宫颈癌中的确切疗效。检索中国知网、VIP、WANFANG、PUBMED 等,搜集八珍汤联合放化疗治疗宫颈癌的临床疗效和相关免疫功能的随机对照实验(RCT),根据纳入、排除标准对所有文献进行筛选,采用 Review Manger 5.3 软件进行 Meta 分析。结果显示,共纳入文献 12 篇,累计患者 1263 例。Meta 分析结果显示,八珍汤联合放化疗治疗宫颈癌,与对照组相比,可显著提高临床有效率[OR=2.96,95%CI(2.27,3.87), $P<0.00001$],并升高了免疫指标 CD3+[MD=10.8,95%CI(7.98,12.18), $P<0.00001$],CD4+[MD=8.42,95%CI(7.75,9.09), $P<0.00001$],CD8+[MD=1.90,95%CI(-0.28,4.08), $P<0.00001$],CD4+/CD8+[MD=0.09,95%CI(-0.02,0.20), $P<0.00001$]。由此得出,八珍汤联合放化疗治疗宫颈癌,与对照组相比,可显著提高临床疗效,为临床工作者提供用药依据。

【Abstract】This paper evaluates the clinical efficacy of the treatment of combination of "Bazhen Tang" and chemoradiotherapy on cervical cancer by Meta-analysis system. Methods Randomized controlled trials of "Bazhen Tang" plus chemoradiotherapy on cervical cancer are collected by searching CNKI, WANGFANG Data, VIP, Cochrane Library, Chinese Biomedical Literature Database and PUBMED databases. All studies are screened according to inclusion and exclusion criteria and outcome measures. Meta-analysis is performed by Review Manger 5.3 software. The results show that A total of 12 pieces of studies are included, with a total of 1263 patient. Meta-analysis indicated that patent formulation of the treatment of "Bazhen Tang" combined with chemoradiotherapy on cervical cancer improved the clinical effect than control group obviously [OR=2.96, 95%CI(2.27, 3.87), $P<0.00001$], increased CD3+[MD=10.8, 95%CI(7.98, 12.18), $P<0.00001$], CD4+[MD=8.42, 95%CI(7.75, 9.09), $P<0.00001$], CD8+[MD=1.90, 95%CI(-0.28, 4.08), $P<0.00001$] and CD4+/CD8+ [MD=0.09, 95%CI (-0.02, 0.20), $P<0.00001$]. It is concluded that the treatment of combination of "Bazhen Tang" and chemoradiotherapy on cervical cancer had better clinical improvement than chemoradiotherapy alone.

【关键词】八珍汤;放化疗;宫颈癌;随机对照试验;Meta 分析

【Keywords】"Bazhen Tang" chemoradiotherapy; cervical cancer; randomized controlled trials (RCT); Meta-analysis

【DOI】10.36012/pmr.v1i2.566

1 引言

宫颈癌是一种严重的妇科疾病^[1]。世界各国都在宫颈癌研究方面投入了大量的人力和资源。随着临床使用各种放化疗药物治疗宫颈癌,加上肿瘤自身的消耗性,患者的体质受到一

定的影响,病情进展加快,不良反应及耐药性的报道逐渐增多^[2],因此,中药联合治疗宫颈癌得到越来越多的认可和关注。

中医认为宫颈癌属于“崩漏”“带下”“虚劳”等范畴^[3],与冲任和脏腑气血功能失调有关,责之于肝、脾、肾。八珍汤全方八味,为四物汤和四君子汤合方而成,有补益气血、健运脾胃的

功效,近年来被广泛地应用于宫颈癌的术后恢复、放化疗时、放化疗前后^[4]。本文收集了近 10 年内相关的研究及临床报道,并对通过纳入标准的文章进行 Meta 分析,数字化评价八珍汤联合放化疗治疗宫颈癌的临床疗效及可行性^[5]。

2 资料与方法

2.1 文献的选择

①数据库来源,中国知网、VIP、WANFANG、PUBMED 等;②检索策略,参考中国知网、VIP、WANFANG、PUBMED 中以“八珍汤”“宫颈癌”“放化疗”“随机对照试验”等为关键词搜集,检索时限为 2019 年 3 月 31 日之前。

2.2 纳入标准

①搜索的文献:2019 年 3 月 31 日之前公开发表的随机对照或双盲、单盲、三盲的临床试验^[6];②明确诊断为宫颈癌,治疗组均为八珍汤联合用药,对照组均为单纯放化疗,疗程一般为 4 周,有些患者可以延长观察至 8 周以上;③各组结果均以临床有效率和实验室指标表示。通过数据库筛选,最终纳入 12 篇文献,均为随机对照实验。每篇文献纳入患者均大于 70 例。

2.3 排除标准

①病例报告、经验总结、机制探讨、综述等灰色文献;②非中、英文文献;③包含其他干预措施的试验。

2.4 研究内容、方法及治疗措施

①筛选文献。根据预定的纳入标准筛选可接受的文献。②

收集数据。通过设计的表格,将资料输入 Review Manger5.3 软件,用于分析和报告研究结果。③治疗措施。治疗组患者采取八珍汤联合放化疗治疗;对照组患者采取单纯放化疗治疗。④结局指标。包括有效率、免疫因子水平,其中,临床疗效评价标准为:显效:主要症状和体征消失或显著改善,免疫指标正常^[7];有效:临床症状和体征改善,免疫指标有明显恢复;无效:临床及实验室检查无变化或加重^[8]。⑤统计学分析。应用 Review Manger5.3 软件对纳入的文献进行统计,各个效应量均以 95% 可信区间(95%CI)表示。采用 Chi² 检验各纳入文献间的异质性,若 $P \leq 50\%$, $P \geq 0.1$, 则说明各纳入文献无异质性,选用固定效应模型进行分析^[9];若 $P > 50\%$, $P < 0.1$, 则说明各纳入文献存在异质性,则需选用随机效应模型进行合并分析^[10]。最终结果以森林图表示。

3 结果

3.1 纳入文献的一般情况

检索中国知网、VIP、WANFANG、PUBMED 等数据库,获得相关文献共 639 篇。结果:初始检索文献 47 篇,剔除综述、病例报告、经验总结及数据不全等文献,最终纳入文献 12 篇。纳入的每组患者数量范围 70~177 例,均为随机对照试验。纳入文献中 7 篇均观察周期为 4 周,1 篇观察周期为 8 周,1 篇观察周期为 3 周,1 篇观察周期为 2 周期(一个周期为 21 天),1 篇观察周期为 4 周期(一个周期为 28 天),1 篇观察周期为 9~13 天。纳入的文献特征如表 1 所示。

表 1 纳入文献的一般情况结果

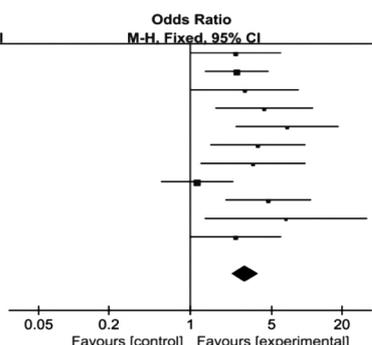
纳入研究	时间	疗程	干预	结局
杨海霞	2018	4 周	治疗组:放化疗联合中药;对照组:单纯放化疗	疗效:有效率;细胞免疫指标比较
李占福	2018	4 周	治疗组:放化疗联合中药;对照组:单纯放化疗	疗效:有效率;细胞免疫指标比较
高俊雯	2013	4 周	治疗组:放化疗联合中药;对照组:单纯放化疗	疗效:有效率;细胞免疫指标比较
董建新	2017	4 周	治疗组:放化疗联合中药;对照组:单纯放化疗	疗效:有效率;细胞免疫指标比较
贾原菊	2018	4 周	治疗组:放化疗联合中药;对照组:单纯放化疗	疗效:有效率;细胞免疫指标比较
赵航	2016	8 周	治疗组:放化疗联合中药;对照组:单纯放化疗	疗效:有效率;细胞免疫指标比较
罗世政	2018	2 个周期;21 天为 1 周期	治疗组:放化疗联合中药;对照组:单纯放化疗	疗效:有效率;细胞免疫指标比较
宋晓婕	2018	4 周	治疗组:放化疗联合中药;对照组:单纯放化疗	疗效:有效率;细胞免疫指标比较
将平三	2012	9~13 天	治疗组:放化疗联合中药;对照组:单纯放化疗	疗效:有效率;细胞免疫指标比较
周勇	2013	4 周	治疗组:放化疗联合中药;对照组:单纯放化疗	疗效:有效率;细胞免疫指标比较
许贺娟	2017	3 周	治疗组:放化疗联合中药;对照组:单纯放化疗	疗效:有效率;细胞免疫指标比较
王逸君	2019	4 个周期	治疗组:放化疗联合中药;对照组:单纯放化疗	疗效:有效率;细胞免疫指标比较

3.2 Meta 分析结果

①临床疗效 Meta 分析结果如图 1 所示, Chi^2 检验显示, $I^2=23\% (<50\%)$, $P=0.23$, 说明纳入文献间不存在异质性, 故选择固定效应模型。由图 1 可知, 应用八珍汤联合放化疗治疗宫颈癌临床总有效率显著高于对照组 [$\text{OR}=2.96, 95\% \text{CI}(2.27, 3.87)$, $P<0.00001$]。

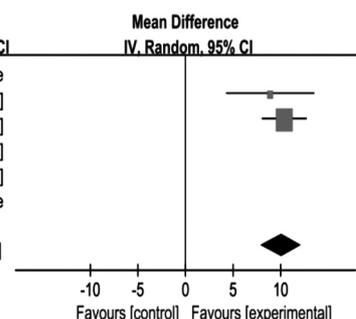
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
周勇 2013	40	50	31	50	9.5%	2.45	[1.00, 6.02]
宋晓婕 2018	66	89	47	88	18.7%	2.50	[1.33, 4.71]
李占福 2018	39	45	31	45	6.3%	2.94	[1.01, 8.53]
杨海霞 2018	46	53	32	53	6.5%	4.31	[1.64, 11.34]
董世政 2018	44	50	26	50	4.8%	6.77	[2.45, 18.73]
董建新 2017	42	50	29	50	7.1%	3.80	[1.48, 9.75]
蒋平三 2012	44	50	34	50	6.2%	3.45	[1.22, 9.76]
许贺娟 2017	29	60	27	60	21.3%	1.14	[0.56, 2.34]
贾原菊 2018	50	60	31	60	7.9%	4.68	[2.01, 10.91]
赵航 2016	33	35	25	35	2.2%	6.60	[1.33, 32.84]
高俊雯 2013	40	50	31	50	9.5%	2.45	[1.00, 6.02]
Total (95% CI)		592		591	100.0%	2.96	[2.27, 3.87]
Total events		473	344				
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 12.91, \text{df} = 10 (P = 0.23); I^2 = 23\%$							
Test for overall effect: $Z = 8.02 (P < 0.00001)$							

图 1 临床疗效 Meta 分析结果



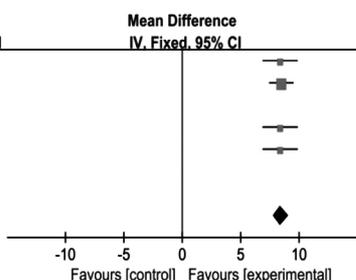
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Mean Difference		
	Mean	SD	Mean	SD		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	
高俊雯 2013	0	0	0	0	0	0	Not estimable	
王逸君 2019	70	9.2	40	61.1	40	20.5%	8.90 [4.26, 13.54]	
杨海霞 2018	63.62	6.52	53	53.24	5.84	53	79.5%	10.38 [8.02, 12.74]
李占福 2018	0.56	0.08	45	0.49	0.07	45	0.0%	0.07 [0.04, 0.10]
宋晓婕 2018	78.55	7.92	89	62.12	6.84	88	0.0%	16.43 [14.25, 18.61]
周勇 2013	0	0	0	0	0	0	Not estimable	
Total (95% CI)		93		93	100.0%	10.08	[7.98, 12.18]	
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.00; \text{Chi}^2 = 0.31, \text{df} = 1 (P = 0.58); I^2 = 0\%$								
Test for overall effect: $Z = 9.40 (P < 0.00001)$								

图 2 CD3+ 的 Meta 分析结果



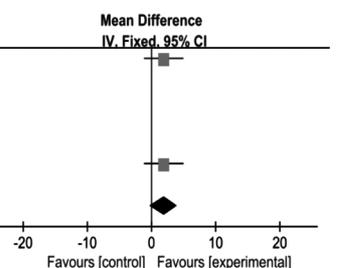
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Mean Difference		
	Mean	SD	Mean	SD		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI	
周勇 2013	39.24	3.82	53	30.86	4.08	53	19.7%	8.38 [6.88, 9.88]
宋晓婕 2018	48.24	3.34	89	39.76	3.74	88	40.9%	8.48 [7.43, 9.53]
李占福 2018	0.41	0.06	45	0.33	0.04	45	0.0%	0.08 [0.06, 0.10]
杨海霞 2018	39.24	3.84	53	30.86	4.08	53	19.6%	8.38 [6.87, 9.89]
王逸君 2019	39.24	3.82	53	30.86	4.08	53	19.7%	8.38 [6.88, 9.88]
高俊雯 2013	37.34	3.65	50	33.24	3.43	50	0.0%	4.10 [2.71, 5.49]
Total (95% CI)		248		247	100.0%	8.42	[7.75, 9.09]	
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.02, \text{df} = 3 (P = 1.00); I^2 = 0\%$								
Test for overall effect: $Z = 24.69 (P < 0.00001)$								

图 3 CD4+ 的 Meta 分析结果



Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Mean Difference		
	Mean	SD	Mean	SD		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI	
周勇 2013	26.43	8.34	50	24.53	7.34	50	50.0%	1.90 [-1.18, 4.98]
宋晓婕 2018	23.23	10.22	89	27.35	10.13	88	0.0%	-4.12 [-7.12, -1.12]
李占福 2018	0.25	0.04	45	0.31	0.04	45	0.0%	-0.06 [-0.08, -0.04]
杨海霞 2018	0	0	0	0	0	0	0.0%	Not estimable
王逸君 2019	0	0	0	0	0	0	0.0%	Not estimable
高俊雯 2013	26.43	8.34	50	24.53	7.34	50	50.0%	1.90 [-1.18, 4.98]
Total (95% CI)		100		100	100.0%	1.90	[-0.28, 4.08]	
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.00, \text{df} = 1 (P = 1.00); I^2 = 0\%$								
Test for overall effect: $Z = 1.71 (P = 0.09)$								

图 4 CD8+ 的 Meta 分析结果



②CD3+ 的 Meta 分析结果如图 2 所示, Chi^2 检验显示, $I^2=0\% (<50\%)$, $P=0.58$, 说明纳入文献间同质性高, 故选择固定效应模型。由图 2 可知, 应用八珍汤联合放化疗治疗宫颈癌 CD3+ 的含量显著高于对照组患者 [$\text{MD}=10.8, 95\% \text{CI}(7.98, 12.18)$, $P<0.00001$]。

③CD4+ 的 Meta 分析结果如图 3 所示, Chi^2 检验显示, $I^2=0\% (<50\%)$, $P=1$, 说明纳入文献间不存在异质性, 选择固定效应模型。由图 3 可见, 应用八珍汤联合放化疗治疗宫颈癌 CD4+ 的含量显著高于对照组患者 [$\text{MD}=8.42, 95\% \text{CI}(7.75, 9.09)$, $P<0.00001$]。

④CD8+ 的 Meta 分析结果如图 4 所示, Chi^2 检验显示, $I^2=0\% (<50\%)$, $P=1$, 说明纳入文献间有同质性, 故选择固定效应模型。由图 4 可知, 应用八珍汤联合放化疗治疗宫颈癌免疫功能指标 CD8+ 的含量显著高于对照组患者。 [$\text{MD} = 1.90, 95\% \text{CI} (-0.28, 4.08)$, $P < 0.00001$]。

⑤CD4+/CD8+ 的 Meta 分析结果如图 5 所示, Chi^2 检验显示, $I^2=0\% (<50\%)$, $P=0.74$, 说明纳入文献间不存在异质性, 故选择固定效应模型。由图 5 可知, 应用八珍汤联合放化疗治疗宫颈癌后, 对照组和治疗组的指标水平无差别。导致这一结果有可能是因为机体免疫功能尚好, 有多种白细胞亚群辅助, 或者实验的数据录入出现问题 [$\text{MD}=0.09, 95\% \text{CI}(-0.02, 0.20)$, $P<0.00001$]。

Meta 分析结果如表 2 所示, 与对照组相比, 八珍汤联合放化疗治疗宫颈癌, 可显著提高临床有效率。

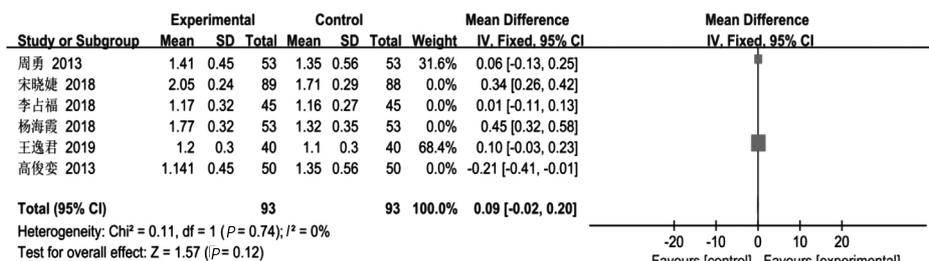


图 5 CD4+/CD8+ 的 Meta 分析结果

表 2 Meta 分析结果

纳入研究	患者数量(例)		有效率(%)		P 值
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	
杨海霞	53	56	86.79	60.38	P<0.05
李占福	45	45	88.89	68.89	P<0.05
高俊变	50	50	80	62	P<0.05
董建新	50	50	84	58	P<0.05
贾原菊	60	60	83.33	51.67	P<0.05
赵航	35	35	94.29	71.43	P<0.05
罗世政	50	50	88	52	P<0.05
宋晓婕	89	88	87.64	73.86	P<0.05
蒋平三	50	50	88	68	P<0.05
周勇	50	50	80	62	P<0.05
许贺娟	60	60	48.3	45	P<0.05

4 讨论

宫颈癌是妇科常见癌症之一。每年逾 31.1 万致死案例,且发病率上升并趋于年轻化。研究表明,以感染 HPV16、18 型为宫颈癌的主要病因。中医学认为宫颈癌因病致虚、久虚不复,导致气、血、阴、阳亏耗为主,以体乏、贫血、消瘦等为主要表现。《素问·阴阳印象大论》指出:“形不足者,温之以气;精不足者,补之以味。”因此,临床上治疗宫颈癌使用放化疗为主要手段,配合八珍汤,扶助患者正气,抵抗癌症的侵蚀和药物的不良反应。

现代药理学研究表明,八珍汤能明显促进分泌血红细胞生成素,提高细胞免疫功能。另外,八珍汤联合放化疗可以延长生存期,改善生活质量^[1]。另外,八珍汤联合放化疗可以改善营养指标,降低血清肿瘤标志物的水平,抑制肿瘤进展及减少放化疗期间不良反应发生,尤其适用于中晚期宫颈癌患者^[2]。

本研究通过 Meta 分析结果显示:治疗组总有效率明显高于对照组(P<0.05),治疗组治疗后细胞免疫指标(CD3+、CD4+、

CD8+等)试验指标水平均明显高于对照组,提示八珍汤联合放化疗治疗宫颈癌,能提高临床治疗有效率,改善患者生活质量及健康状态。其中,CD3+(排除李占福和宋晓婕),CD4+(排除李占福和高俊变),CD8+(排除李占福和宋晓婕),CD4+/CD8+(排除李占福、宋晓婕和高俊变),排

除的原因是各组数据纳入分析后,P>50%,因此推测这 5 组试验当初的设计条件存在差异,样本来源不明、数据处理不当、录入出错等因素均会对 Meta 分析产生影响。

本文对获得的所有临床研究和数据报道资料进行 Meta 分析,可以减少单篇文献的片面性、偶然性及各研究间的异质性。由于本文研究纳入的局限性,在此仍需要更多高质量的临床病例随机对照研究加以验证,并以此指导临床实践。

参考文献

- [1]王逸君,马珺,张碧云,等.八珍汤防治局部晚期宫颈癌同步放化疗骨髓抑制 40 例临床研究[J].江苏中医药临床研究,2013,51(2):46-48.
- [2]杨海霞,郭璟静,静茹.八珍汤加减联合艾灸对中晚期宫颈癌放化疗患者耐受性、止痛效果和生活质量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(1):173-178.
- [3]李占福.八珍汤加减联合放射治疗宫颈癌术后的疗效及对患者细胞免疫、红细胞免疫功能的影响[J].河北中医,2018,40(10):1520-1524.
- [4]高俊变.八珍汤配合放疗对中晚期宫颈癌的疗效分析[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(8):964-965.
- [5]董建.加减八珍汤联合放化疗治疗中晚期宫颈癌患者疗效及对生存期影响[J].辽宁中医药大学学报,2017,19(8):128-130.
- [6]贾原菊.加减八珍汤联合放化疗治疗中晚期宫颈癌患者疗效及对生存期影响分析[J].智慧健康杂志,2018,38(15):7-8.
- [7]赵航.八珍汤配合放化疗治疗宫颈癌患者临床研究[J].亚太传统医药,2016,12(2):122-123.
- [8]罗世政.八珍汤对宫颈癌患者骨髓抑制影响的分析[J].贵阳中医药学报,2018,40(4):43-45.
- [9]宋晓婕.加味八珍汤联合放疗对中晚期宫颈癌的疗效及对患者 T 细胞亚群水平、血清肿瘤标志物及生存期的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(4):174-179.
- [10]蒋平三.先期化疗辅以八珍汤在中晚期子宫恶性肿瘤中的临床应用价值分析[J].辽宁中医杂志,2012,39(12):2435.
- [11]周勇.中晚期宫颈癌放化疗中应用八珍汤联合治疗疗效分析[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(12):1447-1493.
- [12]许贺娟.中西医结合治疗宫颈癌的临床疗效观察[J].中国临床研究,2017,9(10):104-106.