

中图分类号: R932; R273 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)05-0108-09
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.05.027



通关藤提取物联合化学治疗药物治疗肿瘤的系统评价再评价*

刘 盈, 黄柳绿, 许聪聪, 王金亮, 储 锦, 陈君君, 韩永龙[△]

(上海交通大学医学院附属第六人民医院, 上海 201306)

摘要:目的 为通关藤提取物联合化学治疗(简称化疗)药物治疗肿瘤提供科学、可靠的证据支持。方法 采用计算机检索 PubMed, The Cochrane Library, Web of Science, Embase 及中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(CBM)、读秀数据库中自建库起至 2023 年 3 月 13 日的有关通关藤提取物联合化疗药物治疗肿瘤的相关文献,由 2 位研究者独立筛选出符合纳入标准的系统评价/ Meta 分析,采用多系统评价量表(AMSTAR 2)评价纳入文献的方法学质量,采用推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)3.6 系统工具对纳入文献的证据进行质量分级。结果 共纳入 12 篇文献。AMSTAR 2 量表评价结果显示,低质量 1 篇,极低质量 11 篇;GRADE 分级结果显示,47 项结局指标中,低质量证据 9 项,极低质量证据 38 项。与单用化疗药物比较,通关藤提取物联合化疗药物治疗肿瘤在提高临床有效率[OR = 1.71, 95%CI(1.53, 1.91), P < 0.000 01]和疾病控制率[OR = 1.89, 95%CI(1.65, 2.17), P < 0.000 01],改善卡氏(KPS)评分[OR = 2.78, 95%CI(2.39, 3.22), P < 0.000 01],提高 CD₃⁺活性[MD = 12.34, 95%CI(11.63, 13.06), P < 0.000 01]和 CD₄⁺活性[MD = 9.14, 95%CI(6.72, 11.56), P < 0.000 01],降低神经毒性[OR = 0.69, 95%CI(0.54, 0.86), P = 0.001],降低白细胞减少[OR = 0.46, 95%CI(0.40, 0.54), P < 0.000 01],改善恶心呕吐[OR = 0.67, 95%CI(0.55, 0.80), P < 0.000 1],降低血小板减少[OR = 0.52, 95%CI(0.44, 0.62), P < 0.000 01]方面的效果均显著更优。结论 通关藤提取物联合化疗药物治疗肿瘤有助于提高临床有效率、疾病控制率、CD₃⁺和 CD₄⁺活性,改善 KPS 评分和恶心呕吐,降低神经毒性、白细胞减少、血小板减少等,但因纳入文献的方法学质量与证据质量普遍较低,仍需更多高质量研究进一步证实。

关键词:通关藤提取物;肿瘤;化学治疗;系统评价;AMSTAR 2 量表;GRADE 分级

Marsdenia Tenacissima Extract in the Treatment of Cancer: A Re - Evaluation of Systematic Reviews

LIU Ying, HUANG Liulyu, XU Congcong, WANG Jinliang, CHU Jin, CHEN Junjun, HAN Yonglong

(Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China 201306)

Abstract: Objective To provide scientific and reliable evidence support for *Marsdenia tenacissima* extract (MTE) combined with chemotherapy in the treatment of cancer. **Methods** Relevant studies on MTE combined with chemotherapy in the treatment of cancer in the database such as the PubMed, The Cochrane Library, Web of Science, Embase, CNKI, WanFang, VIP, CBM, and Duxiu from their inception to March 13, 2023 were searched. Two researchers independently selected the systematic review / Meta - analysis that met the inclusion criteria, and evaluated the methodological quality of the included studies by the AMSTAR 2 scale. The GRADE 3.6 system tool was used to classify the evidence quality of included studies. **Results** Twelve studies were included. The evaluation results of the AMSTAR 2 scale showed that there was one low - quality study and eleven extremely low - quality studies. The GRADE grading results showed that among the forty - seven outcome indicators, nine indicators were low - quality evidence and thirty - eight indicators were extremely low - quality evidence. Compared with single use chemotherapy drugs, MTE combined with chemotherapy in the treatment of cancer had a significantly better effect in the improvement of clinical effective

*基金项目:国家自然科学基金[82003987];上海科技计划项目[20ZR1442400];上海市浦东新区卫生健康委员会卫生计生科研项目[PW2021E-03]。

第一作者:刘盈,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)021-38297717(电子信箱)lydaishu@163.com。

[△]通信作者:韩永龙,男,博士,主任药师,研究方向为临床药学,(电话)021-38297199(电子信箱)yonglongh@126.com。

肿瘤中的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(5): 396-400.

[14] 刘俊平,郭新忠,李晓敏,等. 水飞蓟宾胶囊对慢性 HBV 感染患者肝纤维化 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(3): 336-340.

[15] 闫文婷,张丽香,苏亚荣,等. 原发性胆汁性胆管炎熊去氧胆酸生化应答标准的应用研究[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(4): 355-361.

[16] 巩小琳,张秋丽,程晓华,等. 熊去氧胆酸胶囊联合水飞蓟

宾治疗酒精性肝硬化的临床疗效[J]. 药物评价研究, 2019, 42(8): 1568-1571.

[17] 张雪平,潘文秋,赵 卫,等. 部分脾动脉栓塞术对肝功能和肝硬化的影响[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30(8): 823-827.

[18] MA HY, DONG L, QUAN SZ, et al. Comparison of four markers of hepatic fibrosis and hepatic function indices in patients with liver cirrhosis and hepatoma [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(4): 4108-4121.

(收稿日期: 2023-10-18; 修回日期: 2023-11-06)

rate [$OR = 1.71, 95\% CI (1.53, 1.91), P < 0.000 01$] and disease control rate [$OR = 1.89, 95\% CI (1.65, 2.17), P < 0.000 01$], improvement of karnofsky (KPS) score [$OR = 2.78, 95\% CI (2.39, 3.22), P < 0.000 01$], improvement of CD_3^+ activity [$MD = 12.34, 95\% CI (11.63, 13.06), P < 0.000 01$], improvement of CD_4^+ activity [$MD = 9.14, 95\% CI (6.72, 11.56), P < 0.000 01$], reduction of neurotoxicity [$OR = 0.69, 95\% CI (0.54, 0.86), P = 0.001$], reduction of leukopenia [$OR = 0.46, 95\% CI (0.40, 0.54), P < 0.000 01$], improvement of nausea and vomiting [$OR = 0.67, 95\% CI (0.55, 0.80), P < 0.000 1$], reduction of thrombocytopenia [$OR = 0.52, 95\% CI (0.44, 0.62), P < 0.000 1$]. **Conclusion** MTE combined with chemotherapy in the treatment of cancer can improve the clinical efficacy, disease control rate, CD_3^+ and CD_4^+ activity, improve KPS score and nausea and vomiting, reduce neurotoxicity, leukopenia, thrombocytopenia, etc. However, due to the generally low - quality of methodology and evidence included in the studies, more high - quality researches are still needed to further confirm.

Key words: *Marsdenia tenacissima* extract; cancer; chemotherapy; systematic review; AMSTAR 2 scale; GRADE system

据世界卫生组织(WHO)分析,肿瘤将成为21世纪人类死亡和期望寿命减少的最主要因素^[1],恶性肿瘤是危害人类健康的重要慢性非传染性疾病。自19世纪70年代以来,我国恶性肿瘤死亡率呈明显上升趋势,目前已成为我国居民首位死因,在所有慢性疾病造成的寿命损失年中居第2位^[2],我国的恶性肿瘤发病率和病死率分别占全球的23.7%和30.0%^[3]。虽然各种新型抗肿瘤药物不断上市,全身化学治疗(简称化疗)仍是最主要的治疗手段。但部分化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时,对正常组织也造成了损伤,影响了整体疗效。有研究表明,联用中药注射剂有增效减毒作用,还可提高患者的免疫力,减少化疗导致的不良反应等^[4]。通关藤是萝藦科牛奶菜属植物通关藤提取物 *Marsdenia tenacissima* (Roxb.) Wight et Arn. 的干燥藤茎,其中的化学成分具有抗肿瘤、利尿、保肝、抗哮喘、降血压作用^[5],临床广泛用于治疗肝癌、肺癌、食管癌、胃癌等,并可联用化疗、放射治疗(简称放疗)进行抗肿瘤辅助治疗^[6]。通关藤提取物联合化疗药物治疗肿瘤的有效性和安全性已被多项研究证实,与其相关的系统评价也已有报道,但其方法学质量、证据的可靠性尚不清楚。因此,本研究中对通关藤提取物联合化疗药物治疗肿瘤的系统评价进行再评价,为进一步规范临床和循证医学研究提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究类型为系统评价/Meta分析。研究对象为经组织学或细胞学证实为恶性实体肿瘤的患者;组间均衡性良好,在性别、年龄、分期、病理类型等方面均有可比性。干预措施为观察组采用通关藤提取物或消癌平联合化疗药物治疗,对照组采用常规治疗。结局指标包括临床有效率[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)],疾病控制率(DCR),卡氏(KPS)评分,免疫功能 CD_3^+ 淋巴细胞水平变化,免疫功能 CD_4^+ 淋巴细胞水平变化,降低神经毒性,降低白细胞减少,改善恶心呕吐,降低血小板减少。

排除标准:重复发表;非中文、英文文献;数据不完整或无法获得全文的系统评价;网状Meta分析;系统评价的原始研究中包含非随机对照试验的研究;无结局指标。

1.2 文献检索策略

由2名研究员采用计算机独立检索PubMed,Embase,Scopus,Web of Science,The Cochrane Library及中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(WanFang)、中国生物医学文献服务系统(CBM)、读秀数据库中的相关文献,检索时限为自建库起至2023年3月13日。中文检索主题为“消癌平”“通关藤”“系统评价”“Meta分析”等,英文检索主题为“xiaoaiping”“tongguanteng”“systematic - review”“Meta - analysis”等。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究员分别使用EndNote软件整理、剔除重复文献,并根据纳入标准独立筛选文献。使用预先设计的文献资料信息表提取标题、作者、发表日期、原始研究数量及病例数、干预措施、质量评价方法、结局指标、主要结论等。交叉检索数据,若出现分歧则进行讨论,或请第3名研究员协助解决,直到达成共识,必要时联系作者以获取相关信息。

1.4 质量评价方法

采用多系统评价量表(AMSTAR 2)^[7]评价方法学质量;采用推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)3.6系统工具^[8]对纳入的系统评价进行结局指标的证据质量分级。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共检索到相关文献138篇,最终纳入12篇系统评价,其中英文文献4篇^[9-12]、中文文献8篇^[13-20]。文献筛选流程见图1。

2.2 文献基本特征与质量评价

纳入文献中,单篇系统评价纳入的原始研究数量为4~26项,总样本量为278~1 783例,且均在中国开展。质量评价工具包括Cochrane^[9-12,14,16-20]和Jadad^[13,15];基金级别包括国家级^[14]和省

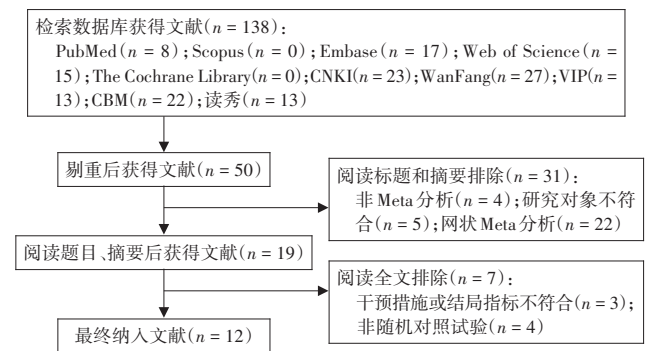


图1 文献筛选流程
Fig.1 Flow chart of literature screening

级^[9-10,12,18-19]。详见表1。

2.3 纳入文献质量评价

方法学质量评价:结果显示,低质量1篇^[12],极低质量11篇^[9-11,13-20],详见表2。其中,条目1指研究问题和纳入标准是否基于PICO原则;条目2指是否声明

在实施前确定了系统评价的研究方法,是否对与研究方案不一致处进行说明;条目3指纳入文献时是否说明纳入研究的类型;条目4指是否采用全面的检索策略;条目5指是否采用双人重复式文献选择;条目6指是否采用双人重复式数据提取;条目7指是否提供排除文献清单并说明原因;条目8指是否详细描述纳入的研究;条目9指是否采用合适工具评估每项纳入研究的偏倚风险;条目10指是否报告纳入各项研究的资助来源;条目11指进行Meta分析时,合并研究结果的统计方法是否合适;条目12指进行Meta分析时,是否评估单项研究偏倚风险对Meta分析结果或其他证据综合结果潜在的影响;条目13指解释或讨论结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险;条目14指是否对研究中的异质性进行合理解释和讨论;条目15指是否全面调查发表偏倚,并讨论其对结果的潜在影响;条目16指是否报告任何潜在在利益冲突的来源。条目2,4,7,9,11,13,15为关键条

表1 纳入文献的基本特征

Tab.1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表年份	肿瘤类型	随机对照试验(项)	患者数(例)	干预措施		主要结论
				观察组	对照组	
ZHOU 2022 ^[9]	晚期胃癌	16	1 236	消癌平注射液联合化疗	化疗	与对照组比较,观察组疗效较好,不良反应少
WU 2019 ^[10]	晚期胃癌	14	1 097	消癌平注射液联合化疗	化疗	消癌平注射液联合化疗可能是一种有益的治疗策略,特别是联合XELOX方案
JI 2019 ^[11]	非小细胞肺癌(NSCLC)	7	534	消癌平注射液联合GP化疗方案	GP化疗方案	消癌平注射液联合GP化疗方案治疗晚期NSCLC有一定疗效
ZHOU 2019 ^[12]	胃癌	17	1 329	口服或注射通关藤提取物(MTE)联合化疗	化疗	MTE作为化疗的辅助治疗,可抑制肿瘤生长,减少化疗多重副作用,但存在选择风险和性能偏倚的局限性。口服MTE可能是更优选择,但尚未明确MTE对生存终点的影响
甘川 2018 ^[13]	食管癌	8	496	消癌平注射液联合化疗	化疗	与对照组比较,观察组患者的食欲、吞咽困难改善,疼痛减轻,卡式(KPS)评分提高的效果均显著更优;但治疗有效率,白细胞下降,肝、肾功能、恶心呕吐改善方面无显著差异
李潇 2021 ^[14]	中晚期肿瘤	11	828	通关藤制剂联合化疗	化疗	通关藤制剂能提升中晚期肿瘤化疗患者的免疫功能,这与瘤种相关,与给药方式、化疗方案不相关
陈君亮 2019 ^[15]	晚期食管癌	8	684	消癌平注射液联合化疗	化疗	与对照组比较,观察组的疗效更优
林瑞婷 2020 ^[16]	原发性肝癌	8	671	消癌平注射液联合肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)	TACE	消癌平注射液联合TACE治疗原发性肝癌的近期疗效显著,安全性良好
肖娜 2013 ^[17]	晚期NSCLC	10	588	消癌平注射液联合铂类一线化疗	铂类一线化疗	消癌平注射液联合铂类一线化疗方案治疗晚期NSCLC,能提高患者的近期疗效,改善生活质量,增强免疫力,抑制血小板下降
张梦迪 2019 ^[18]	NSCLC	26	1 783	消癌平注射液联合化疗	化疗	消癌平注射液联合化疗能提高晚期NSCLC患者的疗效,改善生活质量,减轻不良反应
邹君君 2019 ^[19]	晚期胃癌	14	1 035	消癌平注射液联合化疗	化疗	与对照组比较,观察组患者的疗效更好,毒副作用更小
赵俊 2018 ^[20]	晚期肠癌	4	278	消癌平注射液联合以奥沙利铂为基础的化疗	以奥沙利铂为基础的化疗	消癌平注射液联合化疗治疗晚期肠癌,能提高患者的近期疗效和生存质量,降低奥沙利铂化疗过程中白细胞减少的风险

表 2 AMSTAR 2 量表评价结果
Tab. 2 Evaluation results of the AMSTAR 2 scale

第一作者及 发表年份	评价条目																总体质量
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
ZHOU 2022 ^[9]	是	是	是	部分是	是	是	部分是	部分是	是	否	是	否	是	是	是	是	极低
WU 2019 ^[10]	是	否	否	部分是	是	是	部分是	部分是	是	否	是	否	是	是	是	是	极低
JI 2019 ^[11]	是	否	是	部分是	是	是	部分是	部分是	否	否	是	否	是	是	是	否	极低
ZHOU 2019 ^[12]	是	是	是	部分是	是	是	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	低
甘川 2018 ^[13]	是	否	是	部分是	是	是	部分是	部分是	部分是	否	是	否	否	否	否	否	极低
李潇 2021 ^[14]	是	否	否	部分是	是	是	部分是	部分是	是	否	是	否	是	是	是	否	极低
陈君亮 2019 ^[15]	是	否	否	部分是	是	是	部分是	部分是	是	否	是	否	否	是	是	否	极低
林瑞婷 2020 ^[16]	是	否	否	部分是	是	是	部分是	部分是	是	否	是	否	是	是	是	否	极低
肖娜 2013 ^[17]	是	否	是	部分是	是	是	部分是	部分是	否	否	是	否	否	是	否	否	极低
张梦迪 2019 ^[18]	是	否	否	部分是	是	是	部分是	部分是	是	否	是	否	否	是	是	否	极低
邹君君 2019 ^[19]	是	否	否	部分是	是	是	部分是	部分是	是	否	是	否	否	是	是	否	极低
赵俊 2018 ^[20]	是	否	是	部分是	是	是	部分是	部分是	部分是	否	是	否	否	否	否	否	极低

目,其余为非关键条目。无或仅 1 个非关键条目不符合,为高质量;超过 1 个非关键条目不符合,为中质量;1 个关键条目不符合且伴或不伴非关键条目不符合,为低质量;超过 1 个关键条目不符合且伴或不伴非关键条目不符合,为极低质量。

主要结局指标证据质量评价:结果显示,47 项结局指标中,无高、中质量证据,低质量证据 9 项(19.15%),极低质量证据 38 项(80.85%),详见表 3。其中,a 指未实施盲法,未进行分配隐藏,未考虑意向性治疗、早期终止试验、选择性报告等;b 指可信区间过宽,纳入研究的样本量小等;c 指未对发表偏倚进行评估或倒漏斗图不对称等。5 个因素均不降级,为高质量证据;降 1 级,为中质量证据;降 2 级,为低质量证据;降 3 级,为极低质量证据。

2.4 疗效评价

2.4.1 有效率

临床有效率:8 篇文献^[9, 11, 13, 15 - 17, 19 - 20]报道临床有效率,涉及 5 314 例患者。异质性分析结果显示, $P = 0.60$ 且 $I^2 = 0$,具有同质性,故采用固定效应模型进行后续 Meta 分析。Meta 分析结果显示,观察组临床有效率显著高于对照组 [$OR = 1.71, 95\%CI(1.53, 1.91)$, $P < 0.000\ 01$]。详见图 2 A。倒漏斗图显示,存在发表偏倚的可能性较小,结果较可靠。详见图 3 A。

疾病控制率:4 篇文献^[9 - 10, 15, 18]报道疾病控制率,涉及 4 496 例患者。异质性分析结果显示, $P = 0.29$ 且 $I^2 = 20\%$,具有同质性,故采用固定效应模型进行后续 Meta 分析。Meta 分析结果显示,观察组疾病控制率显著高于对照组 [$OR = 1.89, 95\%CI(1.65, 2.17)$, $P < 0.000\ 01$]。详见图 2 B。倒漏斗图显示,存在发表偏倚的可能性较小,结果较可靠。详见图 3 B。

KPS 评分:8 篇文献^[9 - 11, 13, 16 - 17, 19 - 20]报道 KPS 评分改善情况,涉及 3 263 例患者。异质性分析结果显示, $P = 0.75$ 且 $I^2 = 0$,具有同质性,故采用固定效应模型进行后续 Meta 分析。Meta 分析结果显示,观察组 KPS 评分改善情况显著优于对照组 [$OR = 2.78, 95\%CI(2.39, 3.22)$, $P < 0.000\ 01$]。详见图 2 C。倒漏斗图显示,存在发表偏倚的可能性较小,结果较可靠。详见图 3 C。

免疫功能:1)3 篇文献^[9, 14, 17]报道提高 CD_3^+ 活性,涉及 962 例患者。异质性分析结果显示, $P < 0.1$ 且 $I^2 = 93\%$,异质性较高。分析发现,李潇等^[14]是异质性来源,剔除该项研究后进行敏感性分析,结果显示, $P = 0.61$ 且 $I^2 = 0$,具有同质性,故采用固定效应模型分析进行后续 Meta 分析。Meta 分析结果显示,观察组提高 CD_3^+ 活性的效果显著优于对照组 [$MD = 12.34, 95\%CI(11.63, 13.06)$, $P < 0.000\ 01$]。详见图 2 D。倒漏斗图显示,存在发表偏倚的可能性较小,结果较可靠。详见图 3 D。2)3 篇^[9, 14, 17]文献报道提高 CD_4^+ 活性,涉及 1 096 例患者。异质性分析结果显示, $P < 0.1$ 且 $I^2 = 99\%$,异质性较高,故采用随机效应模型进行后续 Meta 分析。Meta 分析结果显示,观察组的 CD_4^+ 活性提高显著优于对照组 [$MD = 9.14, 95\%CI(6.72, 11.56)$, $P < 0.000\ 01$]。详见图 2 E。倒漏斗图显示,存在发表偏倚,可能与纳入文献研究的肿瘤类型不一致有关。详见图 3 E。

2.4.2 不良反应

降低神经毒性:3 篇文献^[9, 12, 20]报道降低神经毒性,涉及 1 368 例患者。异质性分析结果显示, $P = 0.89$ 且 $I^2 = 0$,具有同质性,故采用固定效应模型进行后续 Meta 分析。Meta 分析结果显示,观察组降低神经毒性的效果显著优于对照组 [$OR = 0.69, 95\%CI(0.54, 0.86)$,

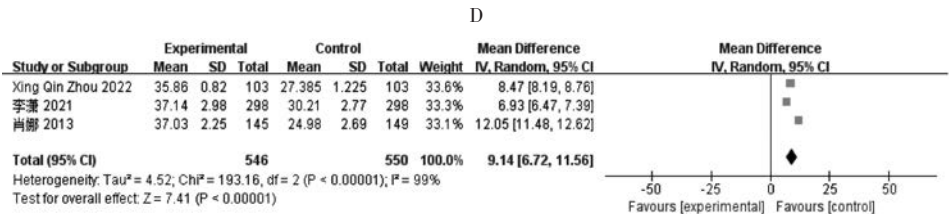
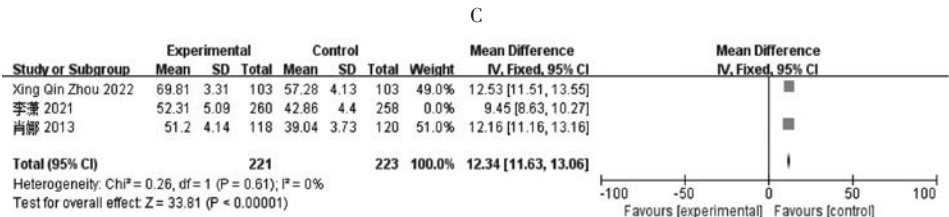
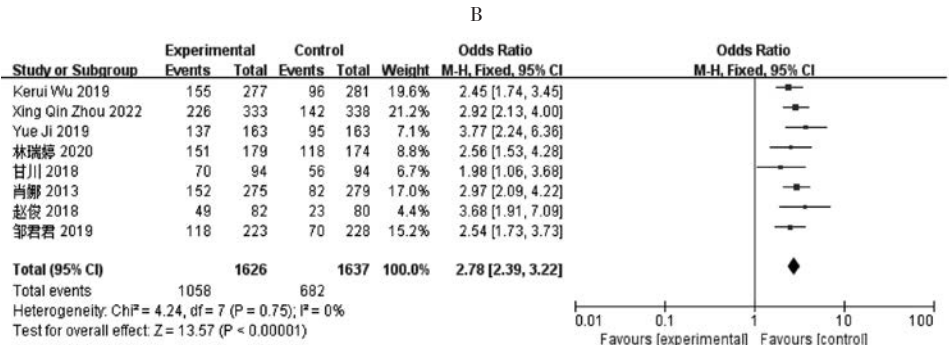
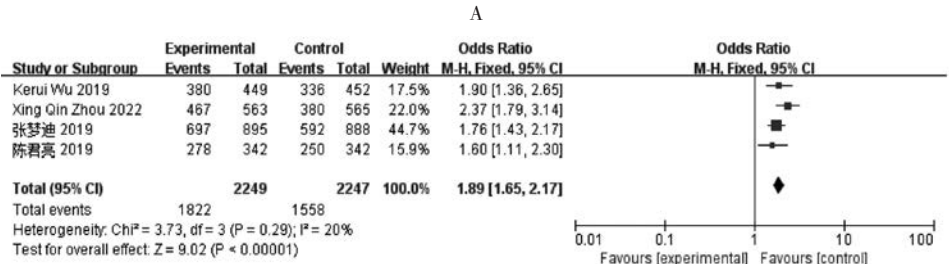
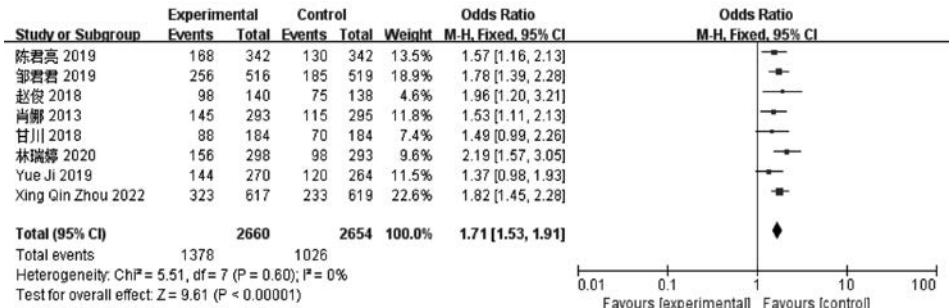
表 3 GRADE 证据质量分级结果
Tab. 3 Results of GRADE evidence quality grading system

第一作者及发表年份	结局指标	研究数量(项)	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据质量
ZHOU 2022 ^[9]	疾病控制率	14	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	临床有效率	16	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	KPS评分	10	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	CD ₃ ⁺ 活性	2	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	CD ₄ ⁺ 活性	2	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	神经毒性	5	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	白细胞减少	12	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	恶心呕吐	9	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	血小板减少	11	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
WU 2019 ^[10]	疾病控制率 - FOLFOX 组	4	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	不降级	低
	疾病控制率 - SOX 组	3	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	不降级	低
	疾病控制率 - XELOX 组	4	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	不降级	低
	KPS评分 - FOLFOX 组	2	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	不降级	低
	KPS评分 - SOX 组	3	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	不降级	低
	KPS评分 - XELOX 组	3	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	不降级	低
JI 2019 ^[11]	临床有效率	7	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	KPS评分	5	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	白细胞减少	4	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	血小板减少	4	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
ZHOU 2019 ^[12]	血小板减少	13	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	白细胞减少	15	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	神经毒性	11	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	恶心呕吐	11	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	不降级	低
甘川 2018 ^[13]	临床有效率	6	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	KPS评分	3	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
李潇 2021 ^[14]	CD ₃ ⁺ 活性	7	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	CD ₄ ⁺ 活性	8	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
陈君亮 2019 ^[15]	临床有效率	8	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	不降级	低
	疾病控制率	8	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
林瑞婷 2020 ^[16]	临床有效率	7	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	KPS评分	5	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	白细胞减少	4	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
肖娜 2013 ^[17]	KPS评分	9	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	临床有效率	10	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	CD ₃ ⁺ 活性	4	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	CD ₄ ⁺ 活性	5	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	白细胞减少	4	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	恶心呕吐	3	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	血小板减少	6	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
张梦迪 2019 ^[18]	疾病控制率	26	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
邹君君 2019 ^[19]	临床有效率	14	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	不降级	低
	KPS评分	8	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
赵俊 2018 ^[20]	KPS评分	3	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	临床有效率	4	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低

续表3 GRADE证据质量分级结果

Continued Tab. 3 Results of GRADE evidence quality grading system

第一作者及发表年份	结局指标	研究数量(项)	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据质量
	神经毒性	2	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	白细胞减少	4	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低
	血小板减少	2	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^b	降1级 ^c	极低

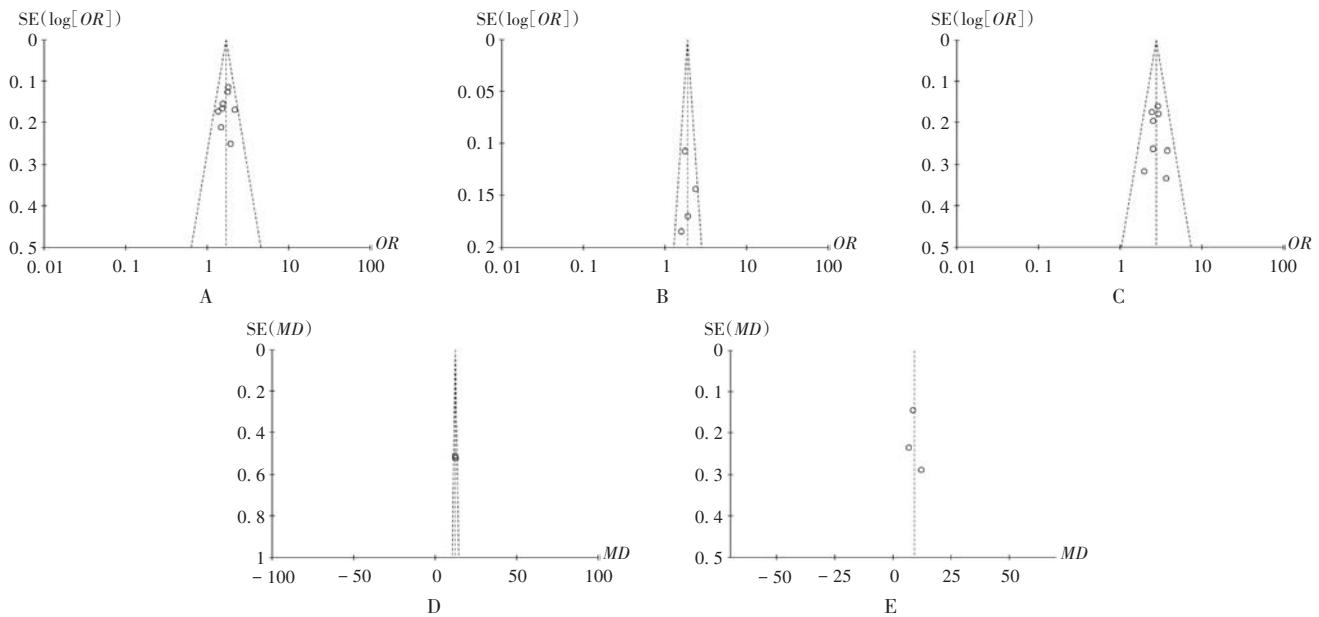


A. 临床有效率 B. 疾病控制率 C. KPS评分 D. CD₃⁺活性 E. CD₄⁺活性

图2 通关藤提取物联合化疗药物治疗肿瘤有效率的Meta分析森林图

A. Clinical effective rate B. Disease control rate C. KPS score D. CD₃⁺ activity E. CD₄⁺ activity

Fig. 2 Meta - analysis forest plot: Clinical efficacy of MTE combined with chemotherapy in the treatment of cancer



A. 临床有效率 B. 疾病控制率 C. KPS评分 D. CD₃⁺活性 E. CD₄⁺活性

图3 通关藤提取物联合化疗药物治疗肿瘤有效率的倒漏斗图

A. Clinical effective rate B. Disease control rate C. KPS score D. CD₃⁺ activity E. CD₄⁺ activity

Fig. 3 Meta - analysis inverted funnel plot: Clinical efficacy of MTE combined with chemotherapy in the treatment of cancer

$P = 0.001$ 。详见图4 A。倒漏斗图显示,存在发表偏倚的可能性较小,结果较可靠。详见图5 A。

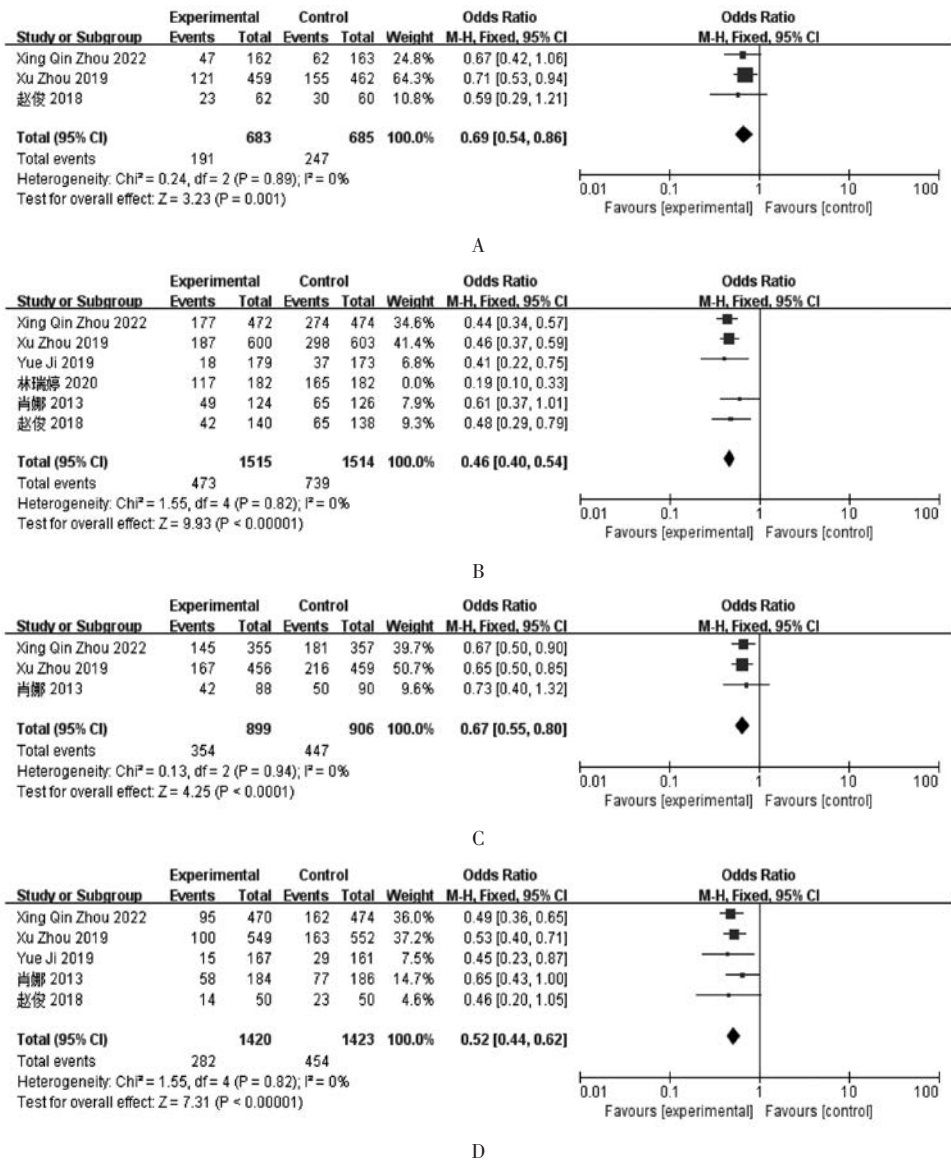
降低白细胞减少:6篇文献^[9,11-12,16-17,20]报道降低白细胞减少,涉及3 393例患者。异质性分析结果显示, $P = 0.06$ 且 $I^2 = 52\%$,具有异质性。分析发现,林瑞婷等^[16]是异质性来源,剔除该项研究后进行敏感性分析,结果 $P = 0.82$ 且 $I^2 = 0$,具有同质性,故采用固定效应模型进行后续Meta分析。Meta分析结果显示,观察组降低白细胞减少的作用显著优于对照组 $[OR = 0.46, 95\%CI (0.40, 0.54), P < 0.000 01]$ 。详见图4 B。倒漏斗图显示,存在发表偏倚的可能性较小,结果较可靠。详见图5 B。

改善恶心呕吐:3篇文献^[9,12,17]报道改善恶心呕吐,涉及1 805例患者。异质性分析结果显示, $P = 0.94$ 且 $I^2 = 0$,具有同质性,故采用固定效应模型进行后续Meta分析。Meta分析结果显示,观察组改善恶心呕吐的效果显著优于对照组 $[OR = 0.67, 95\%CI (0.55, 0.80), P < 0.000 1]$ 。详见图4 C。倒漏斗图显示,存在发表偏倚的可能性较小,结果较可靠。详见图5 C。

降低血小板减少:5篇文献^[9,11-12,17,20]报道降低血小板减少,涉及2 843例患者。异质性分析结果显示, $P = 0.82$ 且 $I^2 = 0$,具有同质性,故采用固定效应模型进行后续Meta分析。Meta分析结果显示,观察组降低血小板减少的效果显著优于对照组 $[OR = 0.52, 95\%CI (0.44, 0.62), P < 0.000 01]$ 。详见图4 D。倒漏斗图显示,存在发表偏倚的可能性较小,结果较可靠。详见图5 D。

3 讨论

中药联合化疗药物治疗肿瘤具有减毒增效作用,可延长患者的总生存时间,提高生存质量,获益显著。通关藤提取物作为祛邪类抗肿瘤中药,具有扶正固本、清热解毒、活血止痛、软坚散结的功效^[21],主要成分为甾体苷类、醇类、多糖、有机酸、挥发油、萜类化合物^[22],主要用于治疗肝癌、食管癌、NSCLC、胃癌、结肠癌、乳腺癌等^[6]。通关藤提取物通过激活多种细胞信号通路及细胞因子,改变肿瘤细胞增殖、相关蛋白表达水平,促进血管生成,从而抑制肿瘤。与其他抗肿瘤药物联用可提高其他药物在体内的血药浓度,减慢药物在体内的清除速度^[23]。张崑等^[24]的研究表明,通关藤注射液联合紫杉醇可通过调控活化转录因子-3(ATF3)及相关细胞因子的表达而抑制乳腺癌细胞的增殖、转移、侵袭,促进乳腺癌细胞的凋亡,从而发挥抗肿瘤作用。陈欣德等^[25]的研究表明,通关藤提取物可促进肺腺癌细胞A549和H1299的凋亡,其作用机制可能是通过调控糖原合成酶激酶-3 β /核因子- κ B/B淋巴细胞瘤-2基因(GSK-3 β /NF- κ B/Bcl-2)轴发挥作用。覃薇等^[26]的研究表明,通关藤提取物可能通过影响SRC、蛋白酪氨酸激酶2(PTK2)、热休克蛋白90 α 家族A类成员1(HSP90AA1)等关键蛋白,调节磷脂酰肌醇3-激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)、Ras蛋白/Raf蛋白激酶/丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(Ras/Raf/MEK/ERK)、SRC/黏着斑激酶(SRC/FAK)等相关信号转导通路,从而抑制胃癌的侵袭与转

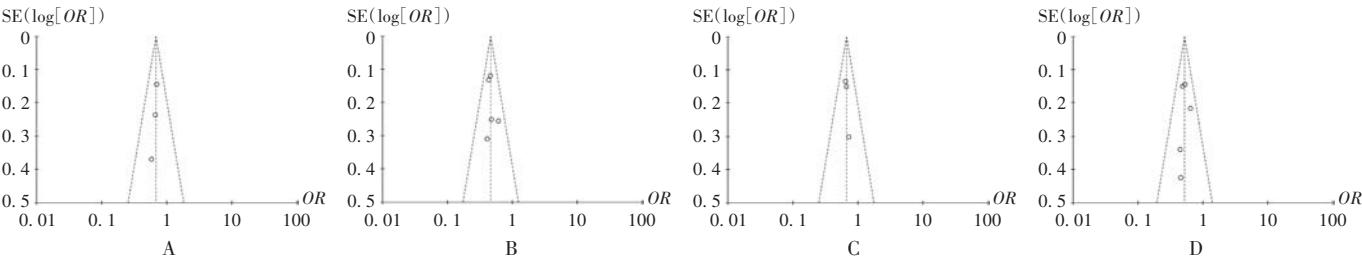


A. 降低神经毒性 B. 降低白细胞减少 C. 改善恶心呕吐 D. 降低血小板减少

图4 通关藤提取物联合化疗药物治疗肿瘤不良反应的Meta分析森林图

A. Reduction of neurotoxicity B. Reduction of white blood cell count C. Improvement of nausea and vomiting D. Reduction of thrombocytopenia

Fig. 4 Meta - analysis forest plot: Adverse drug reactions of MTE combined with chemotherapy in the treatment of cancer



A. 降低神经毒性 B. 降低白细胞减少 C. 改善恶心呕吐 D. 降低血小板减少

图5 通关藤提取物联合化疗药物治疗肿瘤不良反应的倒漏斗图

A. Reduction of neurotoxicity B. Reduction of white blood cell count C. Improvement of nausea and vomiting D. Reduction of thrombocytopenia

Fig. 5 Meta - analysis inverted funnel plot: Adverse drug reactions of MTE combined with chemotherapy in the treatment of cancer

移,起到治疗胃癌的作用。

本研究结果显示,通关藤提取物联合化疗药物治疗肿瘤在临床有效率,疾病控制率,KPS评分,提高

CD₃⁺和CD₄⁺活性,降低神经毒性、白细胞减少、血小板减少,改善恶心呕吐的效果均显著优于单用化疗药物。系统评价/ Meta分析是运用相关质量评价工具全面、客

观地对纳入文献的方法学质量、偏倚风险、报告质量和证据质量进行评价、分析的一种研究方法,本研究中的AMSTAR 2量表评价结果显示,1)纳入的83.33%(10/12)的系统评价未制订研究方法,影响其可靠性、完整性和透明度;2)绝大多数系统评价文献检索不全,未进行补充检索,且未检索灰色文献;3)绝大多数系统评价未提供排除文献清单及排除理由,导致选择性偏倚增大;4)绝大多数系统评价未对研究资助来源进行描述。PRISMA清单评价结果显示,缺乏方案注册,未对研究自助来源进行描述,发表偏倚是报告不充分的主要原因。GRADE评分结果显示,所有结局指标均无高质量证据,结论可信度较差,主要原因是系统评价纳入的原始研究未考虑随机分配方法,未进行分配隐藏,未实施盲法,纳入的样本量小,导致证据级别降低。

综上所述,通关藤提取物联合化疗药物治疗肿瘤有一定优势,但目前相关系统评价/Meta分析的方法学质量较低,仍需长期和全面的高质量研究以验证其临床优势。

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] 蔡倩, 李传苍, 周雅冰, 等. 2019年恶性肿瘤死亡对中国居民期望寿命的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(6): 1131 - 1135.
- [3] 袁伟琛, 李慧杰, 齐元富, 等. 中医药治疗恶性肿瘤相关性便秘研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(6): 776 - 781.
- [4] 冉剑波, 唐丽君. 中医药对恶性肿瘤的临床应用、作用机制及实践的研究进展[J]. 现代医学与健康研究, 2023, 7(1): 123 - 127.
- [5] 赵丹, 李楠, 郭星. 通关藤注射液对恶性肿瘤化疗患者血小板的临床作用[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(1): 82 - 86.
- [6] 李双凤, 黄家彦, 韩笑, 等. 通关藤抗肿瘤主要成分及作用机制研究进展[J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 187 - 197.
- [7] 张方圆, 沈傲梅, 曾宪涛, 等. 系统评价方法学质量评价工具AMSTAR 2解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(1): 14 - 18.
- [8] ATKINS D, BEST D, BRISS PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2004, 328(7454): 1490.
- [9] ZHOU XQ, CHANG YZ, SHEN CY, et al. Xiaoaiping injection combined with chemotherapy for advanced gastric cancer: An updated systematic review and meta-analysis [J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 1023314.
- [10] WU KR, ZHU ZH, HE YX, et al. Efficacy and Safety of Xiao Ai Ping Injection Combined with Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine, 2019, 2019: 3821053.
- [11] JI Y, WANG L, CHEN CY, et al. Xiaoaiping injection combined with cisplatin and gemcitabine for non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. TMR Clinical Research, 2019, 2(1): 27 - 36.
- [12] ZHOU X, LIU ML, REN Q, et al. Oral and injectable Marsdenia tenacissima extract (MTE) as adjuvant therapy to chemotherapy for gastric cancer: a systematic review [J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2019, 19(1): 366.
- [13] 甘川, 侯恩存, 高映浩. 化疗联合消癌平注射液治疗食管癌的疗效及安全性的Meta分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(16): 2532 - 2538.
- [14] 李潇, 南梦蝶, 许晶, 等. 通关藤制剂对中晚期肿瘤化疗患者免疫功能影响的Meta分析[J]. 世界中医药, 2021, 16(3): 384 - 392.
- [15] 陈君亮, 赖晓兰, 李晓阳. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期食管癌疗效的meta分析[J]. 赣南医学院学报, 2019, 39(9): 893 - 899.
- [16] 林瑞婷, 陈芝强, 林洁涛, 等. 消癌平注射液联合TACE治疗原发性肝癌临床疗效与安全性的Meta分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(10): 1783 - 1789.
- [17] 肖娜, 周贤梅. 消癌平注射液联合铂类一线化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的Meta分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(33): 3669 - 3674.
- [18] 张梦迪, 牟睿宇, 刘宏根, 等. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的Meta分析[J]. 天津中医药, 2019, 36(5): 466 - 473.
- [19] 邹君君, 陈育群, 崔君俊. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期胃癌疗效与安全性的Meta分析[J]. 中医药导报, 2019, 25(1): 70 - 75.
- [20] 赵俊, 陆为民, 许波, 等. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期肠癌的Meta分析[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(8): 156 - 159.
- [21] 胡玉洁, 魏兰懿, 赵娟, 等. 基于网络药理学及实验验证探究通关藤治疗卵巢癌的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(8): 2222 - 2232.
- [22] 龙思丹, 安宸, 蔡亚芳, 等. 祛邪类抗肿瘤中药注射剂研究进展[J]. 中成药, 2023, 45(4): 1205 - 1211.
- [23] 吴子薇, 李晓波, 麻文谦, 等. 通关藤注射液研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2023, 37(4): 71 - 82.
- [24] 张崑, 陈君君, 杨姣, 等. 通关藤注射液通过调控ATF3表达对紫杉醇抗乳腺癌细胞的增效作用[J]. 中成药, 2022, 44(6): 1774 - 1782.
- [25] 陈欣德, 周帅, 张茂容, 等. 消癌平注射液促进肺腺癌细胞凋亡的分子机制研究[J]. 皖南医学院学报, 2022, 41(3): 209 - 213.
- [26] 覃薇, 殷梓辛, 华维维, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨通关藤治疗胃癌的作用机制[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(1): 1 - 7.

(收稿日期: 2023 - 08 - 08; 修回日期: 2023 - 11 - 01)