

益气养阴法对中晚期肺癌免疫功能影响的 Meta 分析*

胡慧菁¹, 罗家祺², 尹逊丽¹, 杜丽华¹, 陈伯平¹, 刘苓霜^{3△}

(1. 上海市杨浦区市东医院, 上海 200438; 2. 上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062;

3. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

摘要:目的 系统评价益气养阴法对中晚期肺癌患者免疫功能的影响。方法 检索 2005 年–2014 年中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普期刊数据库、万方数据库发表的相关文献, 收集中医药益气养阴法联合化疗治疗晚期肺癌随机对照试验(RCT)。按纳入排除标准筛选试验、用改良 Jadad 法评价研究质量、提取有效数据, 并采用 Stata 软件进行统计分析。结果 最终纳入 9 个 RCT 研究, Meta 分析进行组间比较, 显示基线 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 比较的 *P* 值均 > 0.05 (分别为 0.630、0.480、0.067), CD₈⁺ 的 *P* 值 < 0.001。加用益气养阴中药干预后 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 的 *P* 值均 < 0.05 (分别为 < 0.001、0.009、< 0.001), 而 CD₈⁺ 的 *P* 值为 0.562。结论 益气养阴中药可提高晚期肺癌患者免疫功能, 为中医扶正抗癌提供了临床证据。

关键词: 益气养阴法; 中晚期肺癌; 免疫功能; Meta 分析

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2016)01-0065-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.01.015

原发性支气管肺癌的发病率居恶性肿瘤首位。很多患者发现时已是中晚期, 平均 5 年生存率小于 15%^[1-2]。中医药治疗可以扶正抗癌, 有利于稳定瘤灶, 改善免疫功能并提高生活质量。气阴两虚证是中晚期肺癌最主要的证型之一^[3], 益气养阴扶正固本是肺癌中医治疗的基本法则之一, 其疗效可能与其改善 T 细胞免疫功能有关。本文以国内已发表的循证医学证据级别较高的随机对照试验(RCT)为对象, 进行荟萃分析。分析益气养阴法对晚期肺癌患者免疫功能的影响, 从而探讨中医药对肺癌患者的治疗机制。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 2005 年至 2014 年间公开发表的有关益气养阴治疗中晚期肺癌中文文献。数据库包括中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普期刊数据库、万方数据库。中文检索词包括: 肺癌、益气养阴、免疫功能。检索到相关文献 81 篇, 另外通过参考文献查找相关文献 2 篇, 共计 83 篇。

1.2 选择标准

纳入标准: ①必须为随机对照临床观察文献;

②病例确诊为中晚期非小细胞肺癌(TNM 分期为Ⅲ、Ⅳ期); ③治疗组采用益气养阴法合用化疗方案; 对照组采用单纯化疗; ④入选文献运用统计学方法正确, 研究结果表达明确; ⑤观察免疫指标包括 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺。

排除标准: ①诊断不明确; ②治疗方法未明确采用益气养阴法; ③非随机、非对照研究; ④非全文文献, 相关数据不足; ⑤重复发表文献。

1.3 质量评价

根据改良 Jadad^[4]评分量表进行质量评价, 该量表由随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、撤出与退出 4 个部分组成。

评分标准: 随机序列的产生(0~2 分; 不恰当为 0 分, 仅叙述随机为 1 分, 计算机产生的随机数字或类似方法为 2 分); 随机化隐藏(0~2 分; 不恰当为 0 分, 只表明使用随机数字表或其他随机分配方案为 1 分, 中心或药房控制分配方案、或用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法为 2 分); 盲法(0~2 分; 未叙述为 0 分, 仅叙述盲法为 1 分, 采用了完全一致的安慰剂片或类似方法为

* 基金项目: 上海市市东医院院级课题(2013-Y-10)

收稿日期: 2015-11-22

作者简介: 胡慧菁(1979-), 女, 浙江绍兴人, 主治医师, 主要研究方向: 中医肿瘤病的临床诊治及科研。

△通信作者: 刘苓霜, E-mail: liuls107@163.com

2 分);撤出与退出的数目和理由(0 或 1 分;未叙述为 0 分,叙述为 1 分)。总计 7 分,总分 ≥ 4 分的研究为高质量研究。资料评价由 2 位评价人独立完成,不一致的部分通过讨论和协商解决,所选文献 Jadad 评分均 >3 分。

1.4 干预措施与结局指标

治疗组采用益气养阴中药合用化疗方案;对照组只采用化疗方案收集文献中的免疫指标,比较 2 组组间治疗前后的 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 指标。文献[5]缺乏 CD_4^+/CD_8^+ 指标所以只对其 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 进行了统计分析。

1.5 研究方法

采用 stata 统计软件,对所收集的数据进行统计,计数资料用相对危险度(RR),连续变量采用加权均数差(WMD)或标准化差值(SMD),两者均以 95%CI 表示。各研究间进行异质性检验, $P>0.10$ 可认为多个同类研究具有同质性,采用固定效应模型进行分析;如 $P\leq 0.10$ 则认为多个研究结果有异质性,分析其异质性来源,在排除研究设计质量、干预措施、纳入和排除标准等方面存在不同后,采用随机效应模型进行合并分析。

2 结果

2.1 文献情况和质量评价

按关键词检索到相关文献 83 篇,阅读论文题目与摘要,剔除综述、病例报告、基础研究、重复内容等文献 53 篇。精读后又剔除 21 篇非 RCT 或非所需免疫功能指标的研究。最后纳入文献 9 篇,病例共 430 例(治疗组 217 例,对照组 213 例)病人。纳入的 9 项研究都为随机对照研究,有 2 篇文献随机化隐藏较恰当,均未说明是否盲法使用;均完成了干预治疗,并进行统计;部分文献明确无失访;不清楚是否存在选择性报告;9 项研究均来自中国,有地域偏倚可能。对部分文献[3-4]分中药组、中药加化疗组和化疗组 3 组的只按纳入标准选取中药加化疗组和化疗组进行比较。见表 1。

2.2 Meta 分析结果

共纳入 9 个 RCT,分别评价治疗前后肺癌患者的免疫功能 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 的表达。纳入 8 个 RCT 评价肺癌患者治疗前后的 CD_4^+/CD_8^+ 的比值。通过异质性检验得出的结果选择固定效应模型或随机效应模型对治疗组和对照组治疗前后的免疫数据进行统计分析,详见表 2。

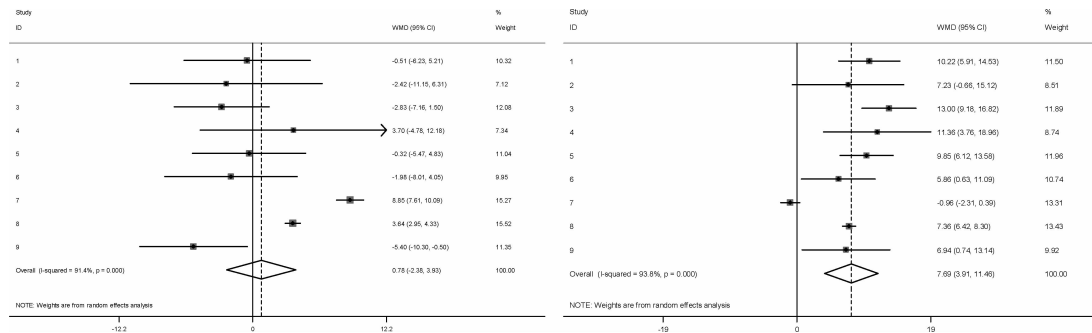
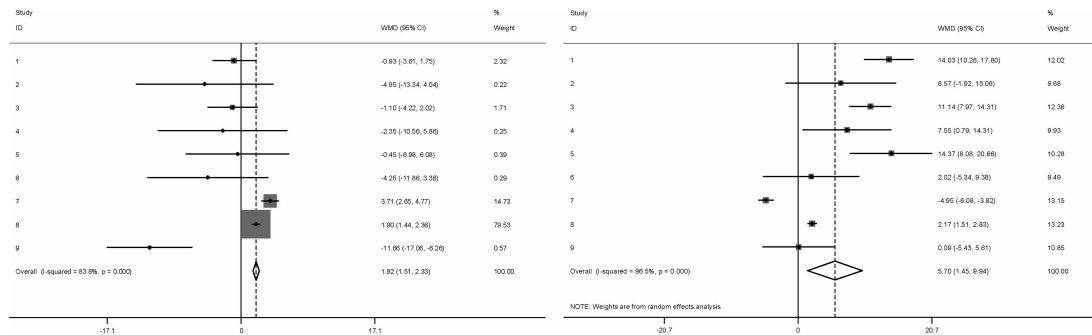
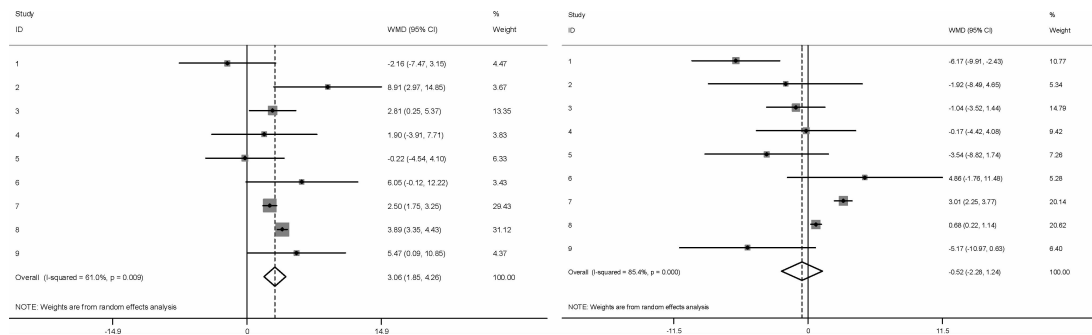
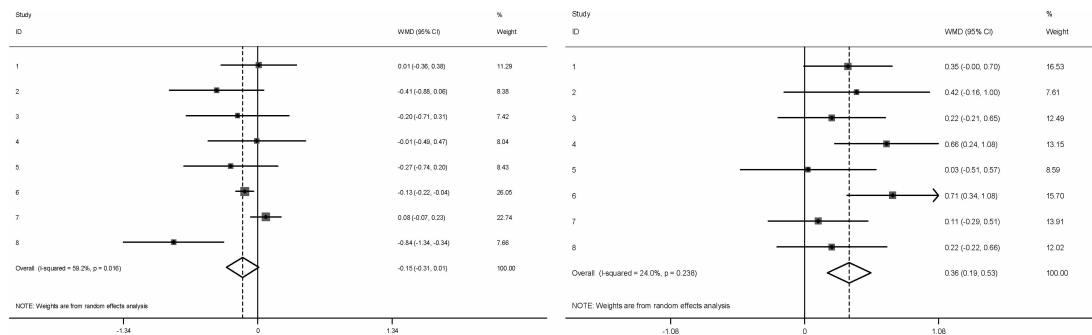
表 1 纳入文献的基本资料

第一作者	出版年份	病例数		性别(男:女)		平均年龄		干预措施		Jadad 评分
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	
孙慧莉 ^[5]	2005	20	20	38 : 22		64.3		益气养阴方+化疗	化疗 NP	3
刘嘉湘 ^[6]	2006	17	16	31 : 22		66		益气养阴解毒方+化疗	化疗 MVP	4
陈高阳 ^[7]	2007	30	26	20:10	18:8	59	61	益气养阴方+化疗	化疗 NP	3
刘苓霜 ^[8]	2008	20	20	9:11	12:8	61	64	益气养阴解毒方+化疗	化疗 NP/GP	4
毕经旺 ^[9]	2010	24	24	26 : 22		35-73		益气养阴清热解毒法+化疗	化疗 NP/GP	3
梁 芳 ^[10]	2011	23	22	14:9	10:12	62.13 $\pm$ 9.95	64.91 $\pm$ 7.93	益气养阴解毒方+化疗	化疗 NP	3
郭慧茹 ^[11]	2013	29	32	20:9	28:4	62	62	益气养阴解毒方+化疗	化疗 NP/GP/TP	3
卢利员 ^[12]	2013	31	31	23:8	24:7	58.13	57.33	益气养阴消积方+化疗	化疗 NC/PC	3
张 斌 ^[13]	2013	23	22	15:8	13 : 9	57.39 $\pm$ 10.08	59.41 $\pm$ 8.94	益气养阴方+化疗	化疗 GP	3

表 2 治疗前后免疫功能组间比较的统计值

		CD_3^+		CD_4^+		CD_8^+		CD_4^+/CD_8^+	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
异质性检验	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.009	0.000	0.016	0.238
	I^2	91.4%	93.8%	83.8%	96.5%	61.0%	85.4%	59.2%	24.0%
统计分析	P	0.630	0.000	0.480	0.009	0.000	0.562	0.067	0.000
	Z	0.48	3.99	0.71	2.63	4.96	0.58	1.83	4.77

2.2.1 治疗前后免疫指标的森林图(见图 1-图 4)

图 1 CD₃⁺ 治疗前(左)和治疗后(右)的森林图图 2 CD₄⁺ 治疗前(左)和治疗后(右)的森林图图 3 CD₈⁺ 治疗前(左)和治疗后(右)的森林图图 4 CD₄⁺/CD₈⁺ 治疗前(左)和治疗后(右)的森林图

2.2.2 Meta 分析

异质性检验显示治疗后 CD₄⁺/CD₈⁺ 各研究具有同质性,用固定效应模型分析;其他指标通过检验均有异质性,可能与原始研究的病人情况、检验的

试剂不同等因素有关,用随机效应模型进行统计。Meta 分析显示基线 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 均衡(P 值>0.05),说明治疗前两组间比较无统计学差异。用益气养阴中药加化疗干预后 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 与

单用化疗组相比, P 值分别为 <0.001 、 0.009 、 <0.001 ,说明治疗后治疗组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 均上升与对照组组间比较有统计学差异(P 值 <0.05)。 CD_8^+ 基线两组间有统计学差异,干预后组间比较无统计学差异,说明用中药干预后 CD_8^+ 有下降趋势。可见益气养阴中药可提高中晚期肺癌患者的 T 细胞介导的细胞免疫功能。

3 讨论

免疫学认为^[14],T 细胞亚群是细胞免疫的主要成分。T 细胞免疫功能对肺癌发展及治疗有非常重要的地位。 CD_3^+ 细胞代表了 T 细胞的总数, CD_4^+ T 细胞为 T 辅助细胞和 T 诱导细胞,具有免疫记忆及杀伤功能, CD_8^+ T 细胞为抑制性 T 细胞,起细胞毒作用。两种 T 细胞的协调与制约,构成了细胞免疫的正常运作。 CD_4^+/CD_8^+ 比值稳定可维持正常的细胞免疫,由于癌邪侵袭,肿瘤患者免疫力大多低下,其比值往往降低,说明了肿瘤患者细胞免疫功能的低下。现在很多证据提示肺癌患者存在某些免疫障碍。蒋永新等^[15]观察了 106 例肺癌患者的细胞免疫功能的情况,研究发现肺癌患者细胞免疫功能紊乱, CD_3^+ 、 CD_4^+ 水平明显下降, CD_8^+ 有所提高,致使 CD_4^+/CD_8^+ 比值下降。萧剑军等^[16]分析了 35 例中晚期肺癌患者 T 淋巴细胞亚群和红细胞免疫功能的变化,本组中晚期肺癌患者总 T 细胞的 CD_3^+ 、 CD_4^+ 和肿瘤红细胞花环(DTER)、红细胞 C3b 受体花环(RBC-C3bRR)显著低于正常对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。

中医理论认为,肿瘤的发生内因是正气不足,外因是邪毒侵犯。肺癌的基本病机是正气虚损,阴阳失调,六淫之邪乘虚袭肺,肺宣降失司,气机不利,痰凝气滞,瘀阻络脉,痰气瘀毒胶结,久而形成肺部肿块,其本质上为本虚标实的病证。刘嘉湘教授^[14]主张肺癌以“正虚”立论,提倡益气养阴法治疗肺癌,其疗效为学界公认。

T 细胞亚群(CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+)具有识别和清除肿瘤的免疫监视作用,这与中医理论中具有抵御外邪的正气作用相符合。肿瘤患者常表现出不同程度的正气虚弱,免疫力也较正常人低下。近年来开展的研究均表明,扶正抗癌中的益气养阴法与肺癌患者细胞免疫功能有显著正相关。我们检索了近年来肺癌益气养阴治疗的临床研究,着重观察 T 细胞亚群(CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+)指标,完成了这项 Meta 分析。本

项 Meta 分析,共纳入病例 430 例,经过数据分析,表明益气养阴法可以提高 CD_3^+ 、 CD_4^+ 水平,并提高了 CD_4^+/CD_8^+ 的比值,有降低 CD_8^+ 的趋势。提示中医益气养阴法可以有效提高肺癌患者细胞免疫水平,这或许就是中医益气养阴法治疗肺癌的主要临床机理。

但是,目前益气养阴法治疗肺癌的临床研究大多数样本量偏小,而且并非多中心的研究,因此,从循证医学证据级别来看,其研究可靠性及价值存在一定缺陷。需要今后开展更多大样本、多中心临床研究来进一步明确中医益气养阴法治疗肺癌的免疫机制。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(14): 3175-3185.
- [3] 陈涛, 陈茂华. 原发性支气管肺癌临床证型的文献统计分析[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(5): 854-855.
- [4] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [5] 孙慧莉, 施志明, 赵丽红, 等. 益气养阴方对中晚期原发性非小细胞肺癌患者免疫功能的影响[J]. 中医药临床杂志, 2005, 17(5): 474-475.
- [6] 刘嘉湘, 牛红梅. 益气养阴解毒方对肺癌患者血清血管内皮生长因子及免疫功能的影响 [J]. 中医杂志, 2006, 47(3): 190-192.
- [7] 陈高阳, 崔林, 刘建军. 益气养阴法联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 江苏中医药, 2007, 39(10): 34-35.
- [8] 刘苓霜, 刘嘉湘, 李春杰, 等. 益气养阴解毒方治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4): 352-355.
- [9] 毕经旺, 王宝成, 刘欣, 等. 益气养阴清热解毒方剂联合化疗治疗晚期 NSCLC 疗效分析 [J]. 山东医药, 2010, 50(14): 82-83.
- [10] 梁芳, 张勇, 李朝衡, 等. 益气养阴解毒方对非小细胞肺癌患者 T 细胞亚群及 Th1/Th2 漂移的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(5): 8-10.
- [11] 郭慧茹, 刘嘉湘, 李和根, 等. 益气养阴解毒法对非小细胞肺癌患者生活质量和免疫功能的影响 [J]. 吉林中医药, 2013, 33(12): 1217-1220.
- [12] 卢利员, 黄斌, 李永浩, 等. 益气养阴消积饮结合化疗治

- 疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(3): 192–195.
- [13] 张斌. 益气养阴中药联合化疗对中晚期非小细胞肺癌免疫功能的影响[J]. 吉林中医药, 2013, 33(3): 259–261.
- [14] 于善谦, 王洪海, 朱乃硕, 等. 免疫学导论[M]. 北京: 高等教育出版社, 1999: 106–113.
- [15] 蒋永新, 伍治平, 金云玉, 等. 肺癌患者细胞免疫功能检测的临床意义[J]. 云南医药, 2002, 23(6): 437–440.
- [16] 萧剑军, 何洁冰, 何庭宇, 等. 中晚期肺癌患者 T 淋巴细胞亚群和红细胞免疫功能检测及临床意义[J]. 广东医学院学报, 2002, 20(1): 15–16.
- (编辑: 徐建平)

Meta-analysis on Influence of the Advanced Lung Cancer Immune Function with Yiqi Yangyin Method

HU Huijing¹, LUO Jiaqi², YIN Xunli¹, DU Lihua¹, CHEN Boping¹, LIU Lingshuang³

(1. Shanghai Shidong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200438, China;

2. Shanghai Putuo District Central Hospital, Shanghai 200062 China;

3. Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200000 China)

ABSTRACT: **Objective** To evaluate qi and systemic evaluation on the immune function of patients with middle-late stage lung cancer. **Methods** To retrieve the 2005 to 2014 Chinese biomedical literature database, China journal full-text database and VIP journals database, a database of ten thousand published literature, and collect traditional Chinese medicine yiqi yangyin method and chemotherapy treatment of advanced lung cancer randomised controlled trial(RCT). According to the inclusion, exclusion criteria screening test, scored by using the improved Jadad method, extracted available data, then we used the Stata software for statistical analysis. **Results** In the end we selected 9 RCT studies, meta-analysis comparing between groups, according to the baseline of CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺ comparison of $P>0.05$ (0.630, 0.480, 0.067 respectively), and CD₈⁺ $P<0.001$. Combined with yiqi yangyin Chinese traditional medicine after the intervention of CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺ $P<0.05$ (<0.001 , 0.009, <0.001 respectively), and CD₈⁺ P value is 0.562. **Conclusion** Yiqi Yangyin Chinese traditional medicine can improve the immune function of patients with advanced lung cancer, provides clinical evidence for TCM anticancer.

KEY WORDS: Yiqi Yangyin method; advanced lung cancer; immune function; Meta-analysis