

威麦宁胶囊联合化疗治疗肺癌的有效性和安全性的 Meta 分析[△]

张玉君*, 石亚飞, 戚姝娅, 张铭予, 杨 珺^{#1}, 李国辉^{#2} (国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科, 北京 100021)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)06-0722-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.019



摘要 目的:通过 Meta 分析对威麦宁胶囊联合化疗治疗肺癌的疗效和安全性进行系统评价。方法:计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Springer、the Cochrane Library 等数据库,纳入建库至 2024 年 1 月 17 日发表的威麦宁胶囊联合化疗治疗肺癌的随机对照试验(RCT),化疗方案不限,观察组采用威麦宁胶囊联合化疗,对照组只进行常规化疗。按照纳入与排除标准进行筛选后,应用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果:最终纳入 8 篇文献,包含 807 例患者,其中观察组 405 例患者,对照组 402 例患者。分析结果显示,与单纯化疗相比,威麦宁胶囊联合化疗可显著提高肺癌患者的客观缓解率($OR=2.63, 95\%CI=1.82\sim3.80, P<0.000\ 01$)、疾病控制率($OR=2.71, 95\%CI=1.68\sim4.35, P<0.000\ 1$),改善免疫功能($CD4^+/CD8^+$)($MD=0.54, 95\%CI=0.22\sim0.85, P=0.000\ 7$)以及生活质量($OR=3.59, 95\%CI=1.60\sim8.06, P=0.002$),并降低胃肠道反应、骨髓抑制等不良反应发生率(胃肠道反应发生率: $OR=0.38, 95\%CI=0.21\sim0.69, P=0.001$;骨髓抑制发生率: $OR=0.30, 95\%CI=0.15\sim0.61, P=0.000\ 8$),上述差异均有统计学意义。结论:威麦宁胶囊联合化疗治疗肺癌患者,可以显著提高客观缓解率和疾病控制率,增强免疫功能,改善生活质量,降低不良反应(胃肠道反应、骨髓抑制)发生率。但该研究结论尚需更多更高质量的 RCT 加以证实。

关键词 威麦宁胶囊;化疗;肺癌;随机对照试验;Meta 分析

Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Weimaining Capsules Combined with Chemotherapy in the Treatment of Lung Cancer[△]

ZHANG Yujun, SHI Yafei, QI Shuya, ZHANG Mingyu, YANG Jun, LI Guohui (Dept. of Pharmacy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of Weimaining capsules combined with chemotherapy in the treatment of lung cancer through Meta-analysis. **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, PubMed, Embase, Springer, the Cochrane Library databases were retrieved to collect randomized controlled trial (RCT) of Weimaining capsules combined with chemotherapy in the treatment of lung cancer from the establishment of the database to Jan. 17th, 2024. The chemotherapy regimen was not limited. The observation group was treated with Weimaining capsules combined with chemotherapy, while the control group received conventional chemotherapy. After screening according to inclusion and exclusion criteria, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software. **RESULTS:** Totally 8 articles and 807 patients were finally enrolled, including 405 patients in observation and 402 patients in control group. Compared with chemotherapy alone, Weimaining capsules combined with chemotherapy could significantly increase the objective response rate ($OR=2.63, 95\%CI=1.82\sim3.80, P<0.000\ 01$) and disease control rate ($OR=2.71, 95\%CI=1.68\sim4.35, P<0.000\ 1$), improve immune function ($CD4^+/CD8^+$) ($MD=0.54, 95\%CI=0.22\sim0.85, P=0.000\ 7$) and quality of life ($OR=3.59, 95\%CI=1.60\sim8.06, P=0.002$), and decrease the incidence of gastrointestinal reactions and bone myelosuppression (incidence of gastrointestinal reactions: $OR=0.38, 95\%CI=0.21\sim0.69, P=0.001$; incidence of myelosuppression: $OR=0.30, 95\%CI=0.15\sim0.61, P=0.000\ 8$) of

△ 基金项目:首都卫生发展科研专项(No. 首发 2022-2-4028)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:yujun76yujun@163.com

通信作者 1:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:yangjun_99@126.com

通信作者 2:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:lgh0603@cicams.ac.cn

patients with lung cancer, the differences were statistically significant. **CONCLUSIONS:** In the treatment of lung cancer, Weimaining capsules combined with chemotherapy can significantly improve the objective response rate and disease control rate of patients, enhance the immune function, improve the quality of life, and reduce the incidence of adverse drug reactions (gastrointestinal reactions, myelosuppression suppression). However, the conclusions need to be confirmed by more and higher quality RCT.

KEYWORDS Weimaining capsules; Chemotherapy; Lung cancer; Randomized controlled trial; Meta-analysis

威麦宁胶囊为金荞麦的干燥根茎经醇提水沉法提取有效成分——单宁化合物制得,属于我国首个单方口服的中成药,具有活血化痰、清热解毒、祛邪扶正的功效,在临床上配合放疗、化疗治疗肿瘤有增效、减毒的作用,也可单独使用,用于不适宜放疗、化疗的肺癌患者^[1-2]。有研究指出,威麦宁胶囊治疗肺癌疗效显著,总有效率可达71%,并可显著协同放疗和化疗^[2]。临床研究结果显示,将威麦宁胶囊与化疗联合应用于肺癌的治疗,可以取得显著的临床疗效,但是目前未见相应的系统评价研究。因此,本研究从循证医学的角度进行Meta分析,为威麦宁胶囊联合化疗治疗肺癌的有效性和安全性提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:国内外公开发表的威麦宁胶囊联合化疗治疗肺癌的临床随机对照试验(RCT)。(2)研究对象:经临床、病理学检查、细胞学检查证实或影像学检查确诊为肺癌的患者,不区分患者的病理类型,不区分患者的年龄、性别和种族。(3)干预措施:观察组采用威麦宁胶囊联合化疗,对照组仅采用化疗,化疗方案不限。(4)结局指标:①客观缓解率(ORR);②疾病控制率(DCR);③免疫功能指标(CD4⁺/CD8⁺);④生活质量(QOL);⑤胃肠道反应;⑥骨髓抑制。(5)排除标准:威麦宁胶囊联合放疗或仅使用威麦宁胶囊进行治疗的研究;结局疗效评价不全面或没有准确结果的文献;会议论文、动物实验、细胞实验;重复性论文。

1.2 文献检索策略

以“肺癌”“肺鳞癌”“肺腺癌”“威麦宁”为主题词,检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM);以“lung cancer”“lung tumor”“adenocarcinoma”“squamous carcinoma”和“weimaining”为检索词,检索PubMed、Embase、Springer、the Cochrane Library。检索时间为建库至2024年1月17日。

1.3 文献筛选、资料提取与纳入研究的质量评价

由2名研究者按照纳入与排除标准独立完成文献检索、资料提取及质量评价;意见不统一时,可咨询第3名专家后协商决定。对文献进行整理汇总后,提取第一作者姓名,文献发表时间,观察组和对照组样本量(男性、女性患者例数)、年龄、诊断结果、化疗方案、威麦宁胶囊治疗方案、结局指标,以及是否随机、是否双盲、是否有随访。参照Cochrane制订的RCT质量评估标准,从随机方法、分配隐藏、实施者与参与者双盲、结局评估盲法、结局数据完整性、选择性报告、其他偏倚7个维

度,对纳入文献质量进行评价,明确其偏倚情况与结果可靠性。每个维度分为3个评价等级,分别为“未知风险”“低风险”和“高风险”。其中“未知风险”指文献中未提及的,或信息不足不能进行推断的;“低风险”指该实施方法是正确的或不会对结果造成影响的;“高风险”指该实施方法是错误的并对结果测量造成影响的。需评价的结局指标有ORR、DCR、QOL、免疫功能指标(CD4⁺/CD8⁺)的变化、相关不良反应。ORR=完全缓解率+部分缓解率;DCR=完全缓解率+部分缓解率+疾病稳定率。

1.4 统计学方法

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。二分类变量采用比值比(OR)进行分析,连续性变量采用平均差值(MD)进行分析。若各研究间没有明显的异质性($P \geq 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型进行分析;若各研究间存在明显异质性($P < 0.10$ 且 $I^2 > 50\%$),则采用随机效应模型进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入文献的基本信息

在数据库中检索到文献111篇(其中英文文献7篇),通过筛选,排除重复文献、会议论文、动物实验、细胞实验、非RCT研究等符合排除标准的文献,最终纳入8篇文献^[3-10],见图1。共807例患者,其中观察组405例,对照组402例。纳入文献的基本信息见表1。

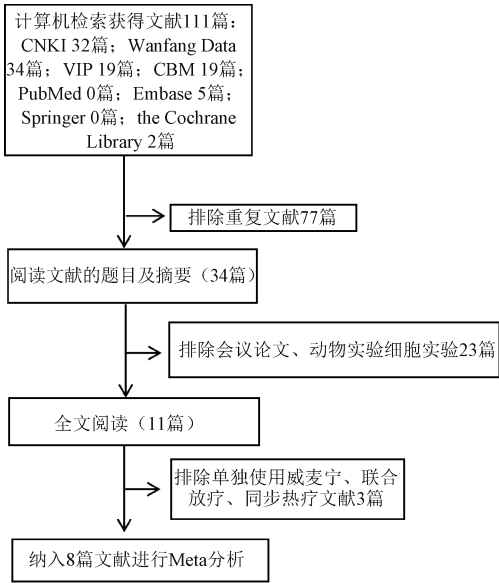


图1 文献筛选流程

表 1 纳入文献的基本信息

文献	病例数(男性+女性)		年龄(平均年龄)/岁		诊断	化疗方案	威宁宁胶囊用法与用量	结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组				
周浩本(2005年) ^[3]	65(46+19)	62(41+21)	28~76(55)	26~79(59)	Ⅲ—Ⅳ期肺癌	CE方案/CAP方案或NP方案/ MVP方案,≥2个疗程	1次6~8粒,1日3次, ≥60 d	①②
陆海波等(2006年) ^[4]	32	33	35~70(58)		Ⅲ—Ⅳ期肺癌	NP方案/CE方案,3个疗程	1次6~8粒,1日3次,60 d	③④⑤
张猛等(2013年) ^[5]	36(24+12)	36(25+11)	45~78(62)	38~76(60)	ⅢA、ⅢB期非小细胞肺癌	介入化疗	1次6~8粒,1日3次	①②④⑤⑥
赵尚清等(2014年) ^[6]	45(28+17)	45(29+16)	35~78(57)	36~77(58)	非小细胞肺癌	常规化疗	1次6~8粒,1日3次	①
杨艳等(2015年) ^[7]	34	34	51.32±10.21		Ⅳ期肺腺癌	DP方案,4个疗程	1次8粒,1日3次,84 d	①②⑤⑥
黄建伟等(2015年) ^[8]	32(20+12)	31(18+13)	37~73	31~70	Ⅲ—Ⅳ期非小细胞肺癌	GP方案,1个疗程	1次8粒,1日3次,60 d	①②
胡彦辉等(2019年) ^[9]	67(41+26)	67(44+23)	45~79(63)	44~76(62)	ⅢB—Ⅳ期非小细胞肺癌	GP方案,2个疗程	1次6粒,1日3次	①②③
郑风长等(2021年) ^[10]	94(57+37)	94(56+38)	23~76	22~75	肺癌	常规化疗	1次6~8粒,1日3次	②③
	(54.28±2.35) (53.26±2.02)							

注:CE 方案.卡铂+依托泊苷;CAP 方案.环磷酰胺+多柔比星+顺铂;NP 方案.长春瑞滨+顺铂;MVP 方案.丝裂霉素+长春地辛+顺铂;DP 方案.多西他赛+顺铂;GP 方案.吉西他滨+顺铂。
①ORR;②DCR;③免疫功能指标(CD4⁺/CD8⁺);④OOL;⑤胃肠道反应;⑥骨髓抑制。

2.2 纳入研究的质量评价

8 篇文献^[3-10]均提及随机分组,其中 2 篇采用随机数字表法,为“低风险”;1 篇文献使用了安慰剂,对实施者和患者进行双盲,并对不完整的研究信息进行了充分说明;8 篇文献均对研究结局指标进行了详细分析,不存在选择性报道的风险。纳入研究的质量评价见图 2。

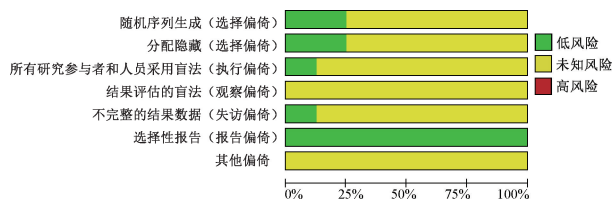


图2 纳入研究的质量评价

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 近期疗效:6项研究^[3,5,9]报告了ORR,观察组患者279例,对照组患者275例;6项研究^[3,5,7-10]报告了DCR,观察组患者328例,对照组患者324例。异质性检验结果显示,各研究间无明显异质性(ORR: $P=0.83, I^2=0$;DCR: $P=0.52, I^2=0$),因此均采用固定效应模型进行分析。结果显示,观察组患者的ORR($OR=2.63, 95\%CI=1.82\sim3.80, P<0.000\ 01$)、DCR($OR=2.71, 95\%CI=1.68\sim4.35, P<0.000\ 1$)显著高于对照组,差异均有统计学意义,见图3—4。

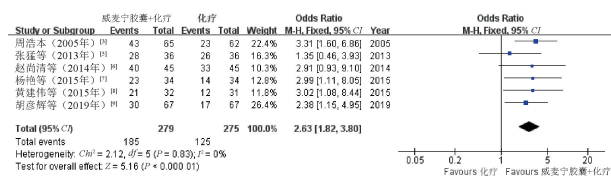


图3 两组患者 ORR 比较的 Meta 分析森林图

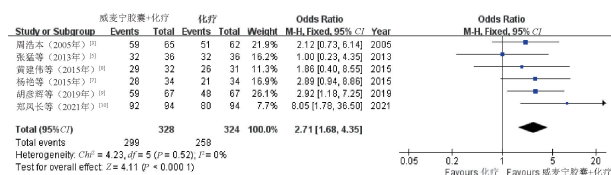


图 4 两组患者 DCR 比较的 Meta 分析森林图

2.3.2 免疫功能:3项研究^[4,9-10]报告了免疫功能指标 CD4⁺/CD8⁺水平变化,观察组患者 192 例,对照组患者 193 例。各研

究间存在明显异质性($P=0.0008, I^2=0.86$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,观察组患者的 $CD4^+/CD8^+$ 水平提高幅度优于对照组,差异有统计学意义($MD=0.54, 95\% CI=0.22\sim0.85, P=0.0007$)。见图 5。

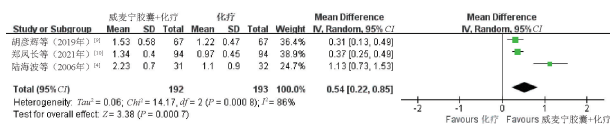


图 5 两组患者 CD4⁺/CD8⁺水平比较的 Meta 分析森林图

2.3.3 QOL:2项研究^[4-5]报告了QOL,观察组患者67例,对照组患者68例。各研究间无明显异质性($P=0.75, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,观察组患者的QOL明显高于对照组,差异有统计学意义($OR=3.59, 95\%CI=1.60\sim 8.06, P=0.002$),见图6。

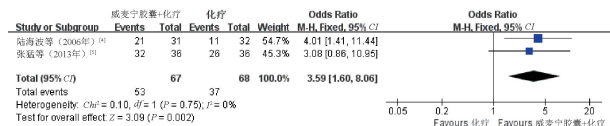


图 6 两组患者 OOL 比较的 Meta 分析森林图

2.3.4 不良反应:3项研究^[4,5,7]报告了胃肠道反应(主要为恶心呕吐)发生率,观察组患者102例,对照组患者103例;2项研究^[5,7]报告了骨髓抑制发生率,观察组患者70例,对照组患者70例。各研究间无明显异质性(胃肠道反应发生率: $P=0.54, I^2=0$;骨髓抑制发生率: $P=0.82, I^2=0$),均采用固定效应模型进行分析。结果显示,观察组患者的胃肠道反应发生率($OR=0.38, 95\%CI=0.21\sim0.69, P=0.001$)、骨髓抑制发生率($OR=0.30, 95\%CI=0.15\sim0.61, P=0.0008$)显著低于对照组,差异均有统计学意义,图7—8。另有1项研究^[10]报告,使用威麦宁胶囊后,观察组患者肺部感染、肺不张、腹腔漏气等并发症的发生率也有明显降低。

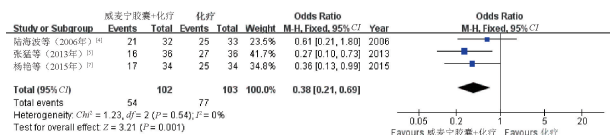


图 7 两组患者胃肠道反应发生率比较的 Meta 分析森林图

2.4 发表偏倚分析

以纳入文献数量最多的 ORR 和 DCR 为指标,绘制漏斗

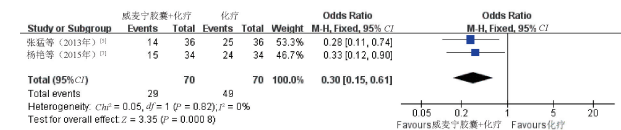


图8 两组患者骨髓抑制发生率比较的 Meta 分析森林图

图,分析潜在的发表偏倚情况,结果可见不完全对称,提示本研究可能存在一定的发表偏倚,见图9。

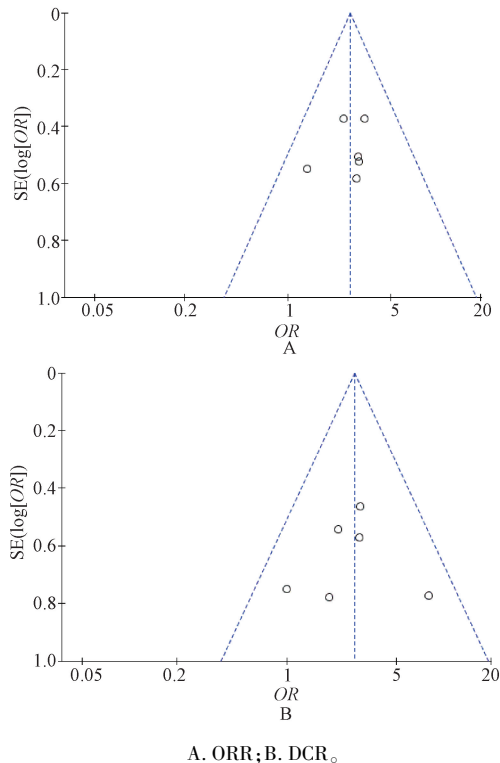


图9 ORR 和 DCR 的发表偏倚漏斗图

3 讨论

恶性肿瘤已经成为严重威胁人类健康的主要公共卫生问题之一。国家癌症中心公布的数据显示,按照发病人数和死亡人数顺位排序,肺癌在我国恶性肿瘤中居首位,2016 年我国新发肺癌病例约为 82.81 万例,因肺癌死亡人数约为 65.7 万例^[11]。根据病理组织学特征,肺癌可分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌,其中非小细胞肺癌又分为腺癌和鳞癌,约占肺癌总数的 80%~85%^[12]。>60% 的肺癌患者在确诊时已呈现局部晚期或远处转移(Ⅲ或Ⅳ期),失去手术治疗的机会,常规化疗和放疗仍是患者最主要的治疗途径^[13]。但是,在化疗过程中患者会出现不同程度的胃肠道反应、骨髓抑制、泌尿系统毒性等不良反应,严重者可使治疗中断,加速病情进展。因此,为达到良好的治疗效果,目前临床多趋向于多种治疗药物联合应用,中医药因其祛邪扶正、减毒增效的特点越来越多地被用于中西药联合治疗肿瘤的过程中^[14]。

云南部分地区有口服金荞麦根治疗肺癌的民间经验,在此基础上研制出了国家二类新药——威麦宁胶囊,早期学者已对其化学成分、作用机制、药效学等进行了深入研究并证实了其临床疗效^[15]。本研究发现,威麦宁胶囊联合化疗具有显著的

协同增效作用,与威麦宁胶囊体外抗肿瘤作用研究结果一致^[16]。可能是因为金荞麦根的提取物抑制了肿瘤细胞 DNA 的合成,进一步阻碍细胞蛋白质及酶的合成,最终导致肿瘤细胞死亡;或通过抑制肿瘤细胞分泌Ⅳ型胶原酶,抑制肿瘤细胞的侵袭和自发性转移^[15]。现代药理学研究结果表明,威麦宁胶囊可以降低细胞周期蛋白 D1 的表达,使肿瘤细胞的复制进程停滞在 G₀—G₁ 期,最终抑制肿瘤细胞的生长^[17]。也有动物实验结果表明,威麦宁胶囊是通过减少肿瘤微血管的生成而抑制肿瘤的体内生长和转移^[18]。有研究报告,威麦宁胶囊可通过减轻患者黏附因子 CD31、CD44、CD49 的表达,降低循环内皮细胞的数量,维持内皮细胞的完整性,从而对肿瘤进行抑制^[19]。胡伟等^[20]通过网络药理学和分子对接的方法,找出了威麦宁胶囊的主要活性成分为木犀草素和槲皮素,并发现了其主要的靶点,即可能通过与基质金属蛋白酶-9、基质金属蛋白酶-1、过氧化氢酶、尿激酶型纤溶酶原激活剂以及配体激活的转录因子等靶点蛋白发生相互作用而发挥抗肿瘤作用。有研究发现,威麦宁不仅能对抗氟尿嘧啶和环磷酰胺诱导的小鼠网状内皮系统吞噬功能低下,还能提高网状内皮系统的吞噬功能,增强机体免疫^[21];并在协同抗肿瘤的同时拮抗环磷酰胺造成的骨髓抑制,减少不良反应的发生^[22]。综上,威麦宁胶囊既有抗肿瘤的作用功效,能协同化疗增强疗效,又能拮抗某些化疗药的毒性,保护机体的免疫功能,并减少不良反应的发生。

通过本次系统评价发现,威麦宁胶囊联合化疗可显著提高肺癌患者的近期疗效及 QOL,并降低骨髓抑制、胃肠道反应等不良反应的发生率。但是,本研究也存在一定的局限性:(1) 所纳入的文献均报告的是对近期疗效的影响,缺乏长期生存指标的分析。(2) 8 篇文献中,仅 2 篇提及具体的随机方法为随机数字表法,仅 1 篇实施了双盲,其余文献均未提及具体的随机方法及是否使用双盲,可能存在实施偏倚和测量偏倚。(3) 有 3 篇文献未明确给出患者的病理类型,有 3 篇文献未明确具体的化疗方案,还有部分文献缺乏对患者免疫功能、不良反应的记录,可能会导致异质性的产生。>90% 的肿瘤患者在治疗过程中会出现免疫功能降低,并发生治疗相关的不良反应,严重的不良反应会影响患者的 QOL 甚至导致治疗方案终止,严重影响疾病的治疗效果。在对药物疗效进行观察研究的同时,应注意对患者不良反应及免疫功能的监测记录,尤其是在中西药联合应用的过程中,否则可能会忽略中药增强免疫、协同增效减毒的作用。因此,今后的研究应关注患者的不良反应,定期随访,关注患者的预后状态,并获得高水平证据以指导临床。未来仍需更多更加严谨的大样本、多中心的临床随机对照研究,证实威麦宁胶囊联合化疗治疗肺癌的有效性和安全性。

参考文献

[1] 严晶,袁嘉嘉,刘丽娜,等. 金荞麦药理作用及临床应用研究进展[J]. 山东中医杂志, 2017, 36(7): 621-624.
[2] 王义林. 抗癌新药威麦宁[J]. 中国新药杂志, 1998, 7(1): 72.
[3] 周浩本. 化疗加威麦宁胶囊治疗中晚期肺癌 65 例临床观察[J]. 中药研究与信息, 2005, 7(8): 28-29.

(下转第 730 页)