

# 虎七散加减方治疗食管癌有效性及安全性的Meta分析<sup>※</sup>

● 李吉磊<sup>1</sup> 杨莉丽<sup>2</sup> 许彦超<sup>1</sup> 任娟<sup>1</sup> 邵帅<sup>1</sup> 陈梦利<sup>1</sup> 马希佳<sup>1</sup> 马纯政<sup>3▲</sup>

**摘要** 目的:评价虎七散(壁虎、三七)加减方治疗食管癌的有效性及安全性。方法:计算机检索中外文数据库,时间自各库建库至2020年7月所收录的相关文献。提取纳入文献基本信息,运用Cochrane系统评价方法对纳入文献质量进行综合评估,运用Revman5.3软件进行Meta分析。结果:最终纳入文献共17篇,样本总量为1619例。Meta分析后显示:虎七散加减方联合放化疗在提高食管癌患者近期临床疗效、提升吞咽缓解率、生活质量状况(KPS)及降低不良反应(骨髓抑制、白细胞减少、血小板降低、消化道反应)方面较对照组更佳,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。结论:虎七散加减方可以提升食管癌患者近期临床疗效,缓解吞咽困难症状,降低不良反应的发生率,提高患者生活质量。

**关键词** 虎七散;食管癌;Meta分析;对照研究;中医药治疗

食管癌属于消化系统类疾病,主要表现为吞咽困难,影响患者进食,是恶性肿瘤中较为常见的一种疾病。2019年研究表明,在世界范围内食管癌在恶性肿瘤中发病率位居第七,死亡率排在了第六位<sup>[1]</sup>。我国食管癌有着较高的发病率,死亡率位居恶性肿瘤第四位<sup>[2]</sup>。针对食管癌的治疗,现代医学多采用手术、化疗、放疗等多种手段相结合的方式。中医治疗食管癌主要以行气散结、化痰祛瘀兼顾护脾胃为主,临床上常以虎七散作为食管癌的治疗药物。虎七散由国家名老中医李修五所创,包含壁虎和三七两种药物,经多年临床应用,可明显改善患者吞咽困难,提升生活质量,治疗食管癌效果显著<sup>[3]</sup>。虎七散中的壁虎性寒,

具有软坚散结,清热解毒之效,现代药理研究表明其抗肿瘤作用明显,尤其是对于消化道肿瘤;三七具有清热解毒,凉血祛瘀之功,研究证实三七的主要成分三七皂苷具有抗肿瘤及调节免疫力作用<sup>[4]</sup>。两药结合,共奏软坚散结,解毒祛瘀之效,临床实践中,众多医家治疗食管癌时常将其作为药对结合使用。本次研究以探究虎七散加减方治疗食管癌的有效性与安全性为目的,以期为临床应用提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 纳入标准** (1)所有已发表的关于虎七散加减方剂治疗食管癌的临床随机对照研究(RCT),无论是否采用分配隐藏或盲法;(2)所有患者均经病理学或细胞学确诊为食管恶性肿瘤;(3)食管原发性肿瘤的研究,并能完整提取数据;(4)治疗前患者的血常规、肝肾功能正常,心电图基本正常,无器质性神经系统疾病;(5)干预措施:治疗组为虎七散加减方剂联合放化疗,对照组为单纯放化疗;(6)结局指标:近期疗效、吞咽困难缓解率、生活质量评分(KPS)<sup>[5]</sup>、不良反应发生率等。

**1.2 排除标准** (1)针对性治疗食管癌并发症等与本评价目的无关的临床研究;(2)与治疗方案不符的文

※基金项目 河南省中医管理局重点项目(No.2018ZY1012; No.2019JDZX008);第二批国家中医临床研究基地建设项目(No.2017jdzx016)

▲通讯作者 马纯政,男,医学博士,硕士生导师,主任医师。主要从事中医药防治恶性肿瘤的研究。E-mail: mchzh666@126.com

• 作者单位 1.河南中医药大学(河南 郑州 450003);2.山西中医药大学(山西 太原 030000);3.河南省中医院(河南 郑州 450000)

献;(3)试验设计不严谨、统计方法不恰当等低质量文献;(4)未设立同期对照研究、疗效对比的文献;(5)雷同及重复发表的文献。

**1.3 疗效判定标准** 参照世界卫生组织制定的实体瘤近期疗效标准<sup>[6]</sup>,分为完全缓解、部分缓解、无变化、进展。有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%。

**1.4 检索策略** 计算机检索知网(CNKI)、万方(Wan-fang Data)、维普数据库(VIP)、Pubmed数据库、The Cochrane Library、EMbase、CBM等数据库。检索时间为各数据库建库时间至2020年7月。检索时以“食管癌”“食道癌”作为主题词进行一级检索,以“壁虎”“三七”作为关键词在结果中检索。英文检索词为:Esophageal、Esophageal Cancer、Sanqi、Bihu、Huqi scattered。以 Pub Med 为例,检索式如下: (“Esophageal” OR “Esophageal Cancer”) AND (“Huqi scattered”)。采用两人独立检索的方式,反复交叉比对检索结果;若双方意见不一致,再与第三者进行沟通,直至观点达成一致,确保检索出的文献全面准确。

**1.5 资料提取及评价方法** 采用两人独立提取资料的方式,然后反复进行交叉比对;若双方意见不一致,再与第三者进行沟通,直至观点达成一致,确保所提取的资料全面准确。提取的内容包括文献出版年份、作者姓名、病例数量、干预方式等。运用 Cochrane 系统评价方法对纳入文献质量进行综合评估。

**1.6 统计学分析** 采用 Revman5.3 软件进行分析,二分类数据以风险比(Risk Ratio,RR)表示,连续性变量以(Mean Difference,MD)表示。并检验异质性,若P<0.10,采用随机效应模型;P>0.10时,采用固定效应模型。

## 2 结果

**2.1 检索结果** 输入主题词后,初步检测出相关文章662篇,排除重复文献178篇,再次筛选,排除名医经验、动物实验、专家论述综述后,最终纳入满足要求的文献17篇<sup>[7-23]</sup>,共计1619例,具体筛选流程见图1。纳入文献所提取信息见表1。

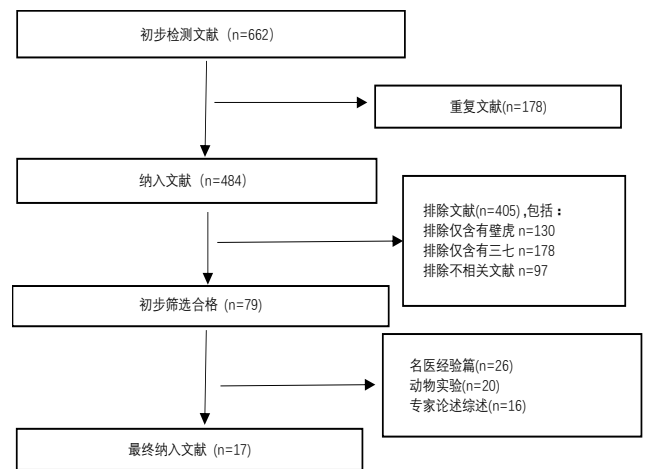


图1 纳入文献流程图

表1 纳入文献基本信息

纳入研究	病例数(T/C)	治疗组方案	对照组方案	疗程(周)	结局指标
王洪涛 2017 <sup>[7]</sup>	31/33	含虎七散方剂+对照组方案	顺铂+氟尿嘧啶	18	①③
杨雪峰 2004 <sup>[8]</sup>	106/54	含虎七散方剂+对照组方案	顺铂+氟尿嘧啶+羟基喜树碱	24	①③④
彭仁通 2015 <sup>[9]</sup>	32/32	含虎七散方剂+对照组方案	卡铂+氟尿嘧啶+干扰素	12	①③④
丁荣杰 2015 <sup>[10]</sup>	40/40	含虎七散方剂+对照组方案	紫杉醇+顺铂	6	③
谷宁 2016 <sup>[11]</sup>	53/53	含虎七散方剂+对照组方案	紫杉醇+顺铂	12	①③
刘佩 2017 <sup>[12]</sup>	44/44	含虎七散方剂+对照组方案	紫杉醇+顺铂	18	②③
刘玲 2018 <sup>[13]</sup>	30/30	含虎七散方剂+对照组方案	紫杉醇+顺铂	12	②③
张学理 2017 <sup>[14]</sup>	38/38	含虎七散方剂+对照组方案	紫杉醇+顺铂	18	①③
韩广成 2019 <sup>[15]</sup>	30/30	含虎七散方剂+对照组方案	替吉奥+放疗	7	①
张晓炜 2019 <sup>[16]</sup>	50/46	含虎七散方剂+对照组方案	紫杉醇+顺铂	18	①
任统伟 2019 <sup>[17]</sup>	42/42	含虎七散方剂+对照组方案	紫杉醇+顺铂	9	①③
李志刚 2012 <sup>[18]</sup>	24/24	含虎七散方剂+对照组方案	吉西他滨+顺铂	12	①②③
贾敏 2015 <sup>[19]</sup>	40/40	含虎七散方剂+对照组方案	紫杉醇+顺铂	14	①
党可军 2010 <sup>[20]</sup>	60/90	含虎七散方剂+对照组方案	放射治疗	24	①
周雪林 2009 <sup>[21]</sup>	159/100	含虎七散方剂+对照组方案	顺铂+氟尿嘧啶+丝裂霉素	12	①④
李志刚 2017 <sup>[22]</sup>	27/27	含虎七散方剂+对照组方案	吉西他滨+顺铂	18	①②③
李志刚 2013 <sup>[23]</sup>	45/45	含虎七散方剂+对照组方案	紫杉醇+顺铂	18	①③

注:T为治疗组;C为对照组;①为近期疗效;②为吞咽缓解率;③为不良反应;④为KPS评分

**2.2 纳入文献质量评价** 有6篇文献描述了随机分组的方法,因此将其归为“低风险”;其余研究仅提及随机分组,但未描述具体方法,因此归属于“风险不明确”。纳入文献均未提及盲法,故归于“风险不明确”。纳入文献质量评价结果见图2。

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
丁荣杰 2015	?	?	?	+	+	+	+
任统伟 2019	+	?	?	+	+	+	+
党可军 2010	?	+	?	+	+	+	+
刘佩 2017	+	?	?	+	+	+	+
刘玲 2018	?	?	?	+	+	+	+
周雪林 2009	?	+	?	+	+	+	+
张学理 2017	+	+	?	+	+	+	+
张晓炜 2019	+	?	?	+	+	+	+
彭仁通 2015	?	?	?	+	+	+	+
李志刚 2012	+	?	?	+	+	+	+
李志刚 2013	?	?	+	+	+	+	+
李志刚 2017	?	?	+	+	+	+	+
杨雪峰 2004	+	+	+	+	+	?	+
王洪涛 2017	?	?	+	+	+	+	+
谷宁 2016	?	?	+	+	+	+	+
贾敏 2015	?	?	?	+	+	+	?
韩有成 2019	+	?	?	+	+	+	+

图2 纳入文献质量评价

**2.3 Meta分析结果**

**2.3.1 近期疗效** 共有14篇文献<sup>[7-9,11,14-23]</sup>纳入近期疗效指标。各个研究之间存在较低异质性( $P>0.10, I^2=5\%$ ),采用固定效应模型。结果显示:治疗组较对照

组具有更高的临床有效率,差异有统计学意义 $[P<0.01, RR=1.42, 95\%CI(1.31, 1.54)]$ 。见图3。

**2.3.2 吞咽困难缓解率** 共有4篇文献<sup>[12-13,18,22]</sup>提及食管吞咽困难缓解状况。各个研究间存在较低异质性( $P>0.10, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型。结果显示:治疗组在缓解食管癌患者吞咽困难的状况方面较对照组更优,差异具有统计学意义 $[P<0.01, RR=1.35, 95\%CI(1.18, 1.56)]$ 。见图4。

**2.3.3 KPS评分** 共有3篇文献<sup>[8,9,21]</sup>提及KPS评分。各个研究之间存在较低异质性( $P>0.10, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型。结果显示:治疗组在改善生活质量状况方面较对照组更优,差异具有统计学意义 $[P<0.01, RR=1.69, 95\%CI(1.36, 2.10)]$ 。见图5。

**2.3.4 不良反应发生率** 有9篇文献<sup>[9-12,14,17-18,22-23]</sup>纳入骨髓抑制指标,各个研究之间存在较低异质性( $P>0.10, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型,结果显示:治疗组较对照组的骨髓抑制发生率更低,差异有统计学意义 $[P<0.01, RR=0.50, 95\%CI(0.41, 0.61)]$ 。有6篇文献<sup>[7,8,13,14,22,23]</sup>纳入白细胞减少指标,各个研究之间存在较低异质性( $P>0.10, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型,结果显示:治疗组较对照组的白细胞减少发生率更低,差异有统计学意义 $[P<0.01, RR=0.71, 95\%CI(0.61, 0.83)]$ 。有5篇文献<sup>[7,8,13,14,22]</sup>纳入血小板减少指标,各个研究之间存在较低异质性( $P>0.10, I^2=15\%$ ),采用固定效应模型,结果显示:治疗组较对照组的血小板减少发生率更低,差异有统计学意义 $[P<0.01, RR=0.56, 95\%CI(0.43, 0.73)]$ 。有11篇文献<sup>[7,8,10-14,17,18,22,23]</sup>纳入消化道反应指标,各个研究之间存在较低异质性( $P>0.10, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型,结果显示:治疗组较对照组的消化道反应发生率更低,差异有统计学意义 $[P<0.01, RR=0.54, 95\%CI(0.46, 0.62)]$ 。见图6。

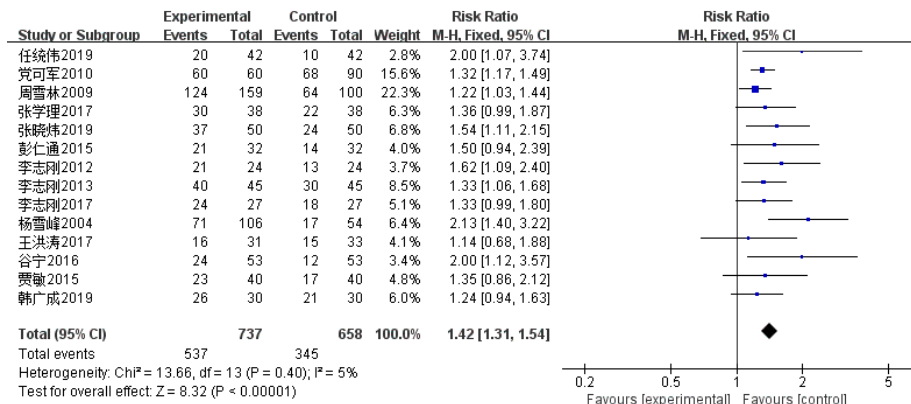


图3 治疗组与对照组近期疗效的Meta分析

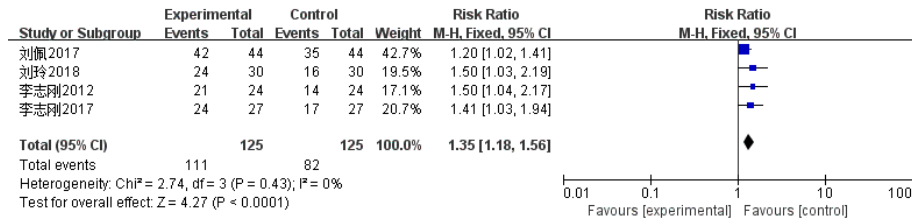


图4 治疗组与对照组咽喉缓解率的Meta分析

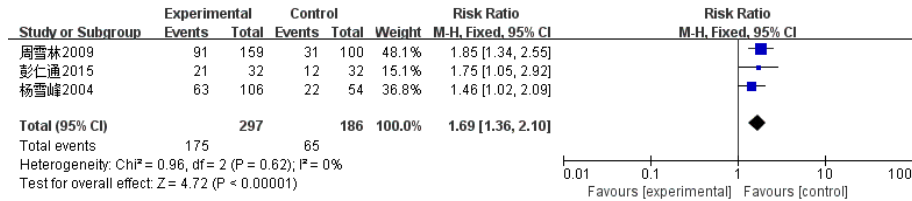


图5 治疗组与对照组KPS评分的Meta分析

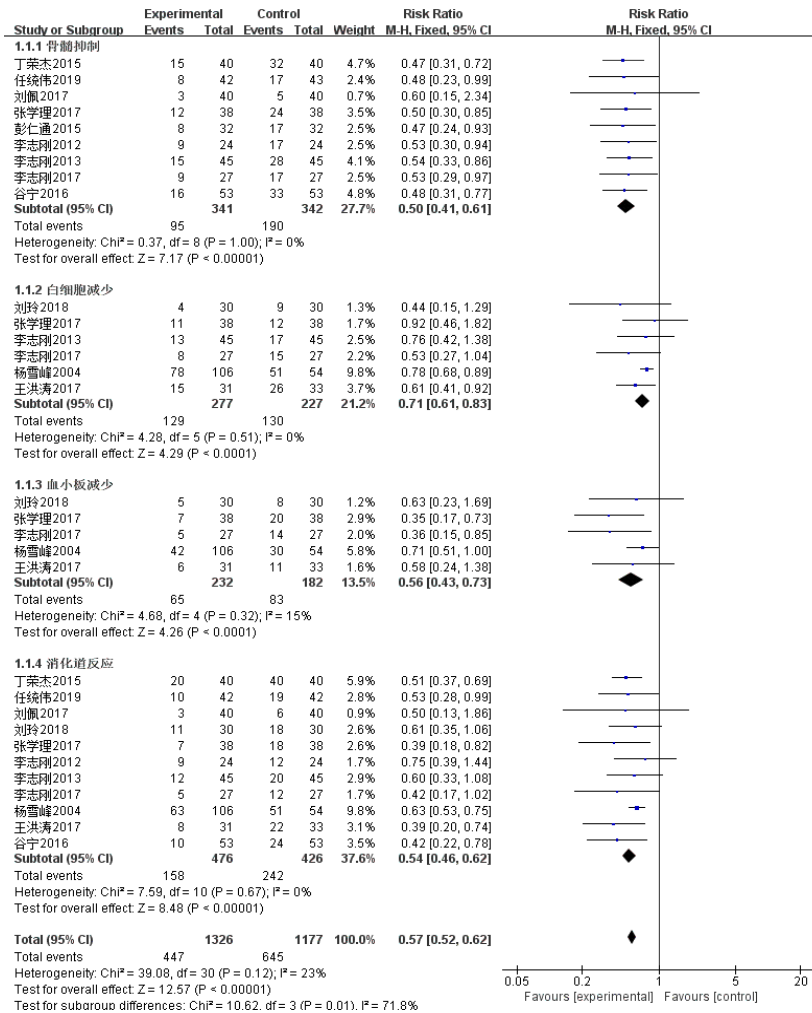


图6 治疗组与对照组不良反应发生率的Meta分析

2.3.5 发表偏倚分析 由于纳入研究数量相对不足,可能存在发表偏倚,因此对纳入近期疗效的14个

研究进行漏斗图分析,见图7。由图可知存在发表偏倚,可能是由于阴性结果未报道所致。



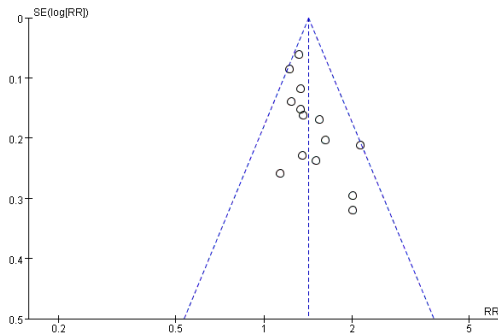


图7 治疗组与对照组近期临床疗效漏斗图

### 3 讨论

食管癌是一种常见的消化道肿瘤,病理类型分为鳞癌与腺癌,其中鳞癌约占95%。我国是食管癌的高发国家,且以鳞癌为主。对于食管癌的治疗,中医药有增效减毒的优势,因此诸多医家在临床上运用中西医结合的方式治疗食管癌,效果显著,本次研究所纳入文献亦属其范畴。李云鹤<sup>[24]</sup>等研究表明,三七可抑制肿瘤组织中血管内皮生长因子(VEGF)表达,从而阻断肿瘤的血供,进一步使组织微血管密度(MVD)下降,最终达到抑制肿瘤细胞生长的目的。段一梦<sup>[25]</sup>等研究发现,壁虎活性组分GACs可上调E-钙黏蛋白的表达,下调Vimentin的表达,提示壁虎活性组分可能调控KYSE150细胞的EMT进程,进而增加KYSE150细胞间的黏附作用。本次Meta分析结果表明,虎七散加减方联合放化疗治疗食管癌在提升临床疗效,缓解吞咽困难、提升生活质量、降低不良反应方面均优于对照组。

但是,本次研究所纳入17篇文献质量普遍偏低,仅有6篇提及随机分组具体方法,均未提及分配隐藏及盲法,因而本次研究存在一定的局限性。今后的研究应严格科学要求,以保证数据的准确可靠性,并需大型临床对照研究进一步验证。

### 参考文献

[1] JIA S, LI H, ZENG H, et al. Association of cancer prevention awareness with esophageal cancer screening participation rates: Results from a population-based cancer screening program in rural China[J]. Chin J Res, 2019, 31(4): 601-608.  
 [2] 张思维, 张敏, 李光琳, 等. 2003~2007年中国食管癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(4): 241-247.  
 [3] 宋佳玉, 王晓兰, 王建刚, 等. 壁虎醇提物对人食管癌EC-109细胞增殖抑制作用及其机制研究[J]. 中药材, 2011, 34(7): 1020-1023.  
 [4] 杨志刚, 陈阿琴, 俞颂东. 三七药理研究新进展[J]. 上海中医药杂志,

2005, 39(4): 59-62.  
 [5] SUN X F, HE Z R. Effect of laparoscope and open radical resection on immunological and stress levels in patients with advanced gastric cancer[J]. 2016, 22(22): 82-84.  
 [6] KATHARINA S, WINTER FELIX O, HOFMANN KOLJA M, et al. Towards volumetric thresholds in RECIST 1.1: Therapeutic response assessment in hepatic metastases[J]. European Radiology, 2018, 28(2): 1-10.  
 [7] 王洪涛, 洪玫, 王文聪. 虎七通膈汤配合化疗治疗中晚期食管癌31例[J]. 中国民间疗法, 2007, 15(5): 48-49.  
 [8] 杨学峰, 韩兵兵, 王润莲. 活化开胸胶囊联合化疗治疗中晚期食管癌106例[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(9): 855-856.  
 [9] 彭仁通. 中西医结合治疗食管癌临床研究[J]. 中医学报, 2015, 30(11): 1556-1559.  
 [10] 丁荣杰, 吕建峰. 仙朴消噎饮延长中晚期食管癌患者生存期、减轻化疗毒副作用的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(33): 3695-3696, 3701.  
 [11] 谷宁, 李志刚. 中晚期食管癌采用培正散结通膈汤联合TP方案治疗的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(8): 156-157.  
 [12] 刘佩. 培正散结通膈汤联合TP方案治疗中晚期食管癌的疗效研究[J]. 中国处方药, 2017, 15(11): 108-109.  
 [13] 刘玲. 化疗联合培正散结通膈汤治疗中晚期食管癌的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2018, 10(31): 95-96.  
 [14] 张学理. 加味培正散结通膈汤辅助紫杉醇与顺铂化疗方案治疗中晚期食管癌患者38例疗效观察[J]. 中西医结合研究, 2017, 9(4): 205-207.  
 [15] 韩广成, 李久锋, 张金良, 等. 龙七方结合放化疗治疗食管癌的观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(70): 154.  
 [16] 张晓炜, 邱书瑾. 培正散结通膈汤对中晚期食管癌化疗患者凝血功能、体重及生活质量的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(5): 501-504.  
 [17] 任统伟, 袁航, 李廷振. 培正散结通膈汤联合TP方案治疗中晚期食管癌临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(2): 92-94.  
 [18] 李志刚, 樊青霞. 消膈汤联合GP方案治疗中晚期食管癌的临床研究[J]. 医药论坛杂志, 2012, 33(2): 14-16.  
 [19] 贾敏. 中西医结合治疗晚期食管的研究[J]. 中外医学研究, 2015, 13(18): 4648.  
 [20] 党可军. 中药与放疗综合治疗中晚期食管癌150例[J]. 临床医学, 2000, 20(10): 11-12.  
 [21] 周雪林. 仙朴消噎饮联合化疗治疗中晚期食管癌159例临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(6): 432-434.  
 [22] 李志刚, 田力, 王祥麒, 等. 化疗联合培正散结通膈汤治疗中晚期食管癌临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(5): 708-710.  
 [23] 李志刚, 谷宁, 王凤丽. 培正散结通膈汤联合TP方案治疗中晚期食管癌的临床研究[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(2): 138-142.  
 [24] 李云鹤, 王晓梅. 试论中药三七对血液系统的药理药效作用[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(8): 253-254.  
 [25] 段一梦, 孔盼盼, 黄泽月, 等. 壁虎活性组分抑制人食管癌KYSE150细胞增殖及迁移[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2018, 36(3): 170-173.

(收稿日期: 2020-08-19)

(本文编辑: 蒋艺芬)