

中药预防肿瘤化疗后白细胞减少症随机对照试验的系统评价及 Meta 分析

李 华¹ 马 菁¹ 艾 萍¹ 张惠敏² 马立新¹

摘要 **目的** 评价中药预防肿瘤化疗后白细胞减少症的临床疗效和安全性。**方法** 检索中文数据库 (CNKI、VIP、CBM、万方数据) 及英文数据库 (Medline、Cochrane Library), 检索截止日期为 2013 年 9 月。研究对象为已确诊肿瘤等待化疗的患者, 干预措施及比较类型为: 化疗加中药与化疗加安慰剂比较、化疗加中药与单纯化疗比较、化疗加中药与化疗加升白细胞西药比较的预防白细胞减少症的随机、对照试验 (randomized clinical trials, RCTs), 化疗加升白西药加中药与化疗加升白西药比较的 RCTs 也被纳入。结局指标为外周血白细胞计数、白细胞减少发生率及不良反应等。采用 Cochrane 协作组织制定的偏倚风险评价标准对纳入研究的文献质量 (包括随机化、分配、隐藏、盲法、退出与失访) 进行评价, 使用 RevMan 5.2 软件对资料进行汇总分析。**结果** 87 个以中文发表的 RCTs (共 8 468 个研究对象) 被纳入研究。除 2 篇文献质量较高外, 其余 RCTs 均未能准确报告随机、方案隐藏、盲法、脱落或失访、样本量估算等。汇总分析显示, 与单纯应用化疗药比较, 中药作为辅助疗法预防肿瘤化疗后白细胞减少症, 可提高化疗后白细胞计数水平 [MD $0.64 \times 10^9/L$ (0.41, 0.88), $P < 0.01$]。复方阿胶浆、地榆升白片、具有健脾补肾作用的中药复方等在化疗过程中的辅助应用可以提高患者外周血白细胞计数水平, 降低白细胞减少症的发生率。**结论** 中药可能具有潜在的预防肿瘤化疗后白细胞减少症的疗效, 但还需进一步开展高质量的试验加以证实。

关键词 白细胞减少症; 中药; 化学疗法; 荟萃分析

Treatment of Chemotherapy-induced Leucopenia in Patients with Malignant Tumor by Chinese Herbal Medicine: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials LI Hua¹, MA Qing¹, AI Ping¹, ZHANG Hui-min², and Ma Li-xin¹ 1 Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Hebei University, Hebei (071000), China; 2 Basic Course Teaching Center, School of Basic Medical Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029), China

ABSTRACT **Objective** To assess the effectiveness and safety of traditional Chinese herbal medicine (TCHM) for chemotherapy-induced leucopenia in patients with malignant tumor. **Methods** Chinese database (CNKI, VIP, CBM, Wanfang Database) and English database (Medline, Cochrane Library) were retrieved with the deadline of September 2013. Participants were cancer patients confirmed by pathology waiting for chemotherapy. We included randomized clinical trials (RCTs) testing chemotherapy plus TCHM vs chemotherapy plus placebo, chemotherapy alone, conventional treatment, or TCHM plus chemotherapy combined with conventional treatment vs chemotherapy combined with conventional treatment. The primary outcomes were WBC count, leucopenia incidence, and adverse reactions. Assessments of methodological quality, including randomization, allocation, concealment, blindness, dropping-out, loss of follow-ups were also conducted according to the Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions. Meta-analysis was performed using RevMan5.2 Software provided by Cochrane Collabo-

基金项目: 河北大学校内基金资助项目 (No. 2013 - 264)

作者单位: 1. 河北大学公共卫生学院营养与食品卫生教研室 (河北 071000); 2 北京中医药大学基础医学院医学综合课程教学中心 (北京 100029)

通讯作者: 马立新, Tel: 0312 - 5079010, E-mail: maryx44@sina.cn

DOI: 10.7661/CJIM.2015.02.0157

ration. Results Eighty-seven RCTs (involving 8 468 patients) were included. All these studies were published in Chinese. Of these only two papers were of high quality. Methods of randomization, scheme concealment, blindness, dropping-out, loss of follow-up, samples estimation were not accurately reported in the rest RCTs. The pooled results of WBC count showed that chemotherapy combined with TCHM was generally better than chemotherapy alone [MD = $0.64 \times 10^9/L$ (0.41, 0.88), $P < 0.01$]. Auxiliary treatment of Compound Ejiao Syrup, Diyu Shengbai Tablet, Chinese compounds for invigorating Pi and supplementing Shen during the chemotherapeutic course could elevate peripheral blood WBC counts, and decrease the incidence of leucopenia. **Conclusion** Chinese herbal medicine might have potential effects in preventing the occurrence of leucopenia, which need to be confirmed by launching higher quality clinical trials.

KEYWORDS leucopenia; Chinese herbal medicine; chemotherapy; Meta-analysis

白细胞减少症(leucopenia)是以成人连续 2 次外周血白细胞计数持续低于 4.0×10^9 个/L 为主,并伴有抵抗力低下、乏力等临床表现的综合征^[1]。肿瘤放、化疗患者白细胞减少症的发生率可达 30% ~ 50%。白细胞减少症严重影响肿瘤患者化疗的效果甚至导致治疗的失败、以及并发严重感染,导致患者生活质量下降。细胞因子类药物升高白细胞起效快,但价格昂贵,且效应维持时间短。除具有升白效果的西药外,中药作为辅助治疗措施也被广泛用于临床防治肿瘤化疗后白细胞减少症。中医学认为放、化疗属于热毒之邪,造成脏腑“虚损”,可采用健脾补肾、益气养血、温阳补肾、滋阴清热等治法^[2]。笔者对中药用于预防白细胞减少症的随机对照试验(randomized clinical trials, RCTs)进行系统评价,以探讨中药预防白细胞减少症的疗效和安全性。

资料与方法

1 文献检索 电子检索主要中文数据库:中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据(Wanfang database),以及英文数据库 Medline 和 Cochrane Library,检索日期截止 2013 年 9 月,文献的发表类型及语种不限。中文检索词包括:白细胞减少症、中性粒细胞减少症、白细胞缺乏、中药、中草药、中成药、中西医结合、随机、对照。英文检索词:leucopenia, neutropenia, medicine-Chinese, herbal-medicine, randomized controlled clinical trials。根据不同数据库的特征进行主题检索及自由词检索。

2 纳入标准、诊断标准及疗效判断标准 (1)纳入标准:中药单方或复方预防化疗后白细胞减少症的 RCTs; (2)干预措施:在化疗之前或化疗同步给予中药,干预组为化疗加中药/化疗加升白西药加中

药;对照组为化疗加安慰剂/单纯化疗/化疗加升白细胞西药;对化疗过程中使用何种化疗方案不进行限制;试验是否采用盲法及发表语种不做限制。(2)研究对象:采用病理组织学确诊的各类肿瘤且等待化疗的患者,白细胞在正常范围内,Karnofsky (KPS)评分^[3] > 60 分、预计生存期 > 2 个月,同时排除妊娠及哺乳期妇女。诊断标准:白细胞减少症为外周血白细胞计数持续低于 4.0×10^9 个/L 达 2 周以上^[1]。(3)主要结局指标包括白细胞计数、白细胞减少发生率、白细胞复常时间、中性粒细胞计数、中性粒细胞减少发生率、继发感染发生率及中药不良反应;次要结局指标包括 KPS 评分、KPS 恶化率等。其中,中药预防和治疗药源性或医源性(如化疗药、放疗等)白细胞减少症的疗效判断标准根据《中药新药临床研究指导原则》^[4]。不良反应发生率判断标准采用 WHO 肿瘤治疗结果报告手册中关于不良反应发生率报告的分级标准^[5]。

3 文献检索、筛选及纳入文献的方法学质量评价 文献检索、题录筛选及全文阅读均由两人单独完成,意见不一致处与第三方协商解决。对提及随机化但缺乏随机方法的试验,与作者联系补充相关内容后再决定是否纳入。根据 Cochrane 协作网系统评价员手册偏倚风险评价条目对纳入文献进行方法学质量评价^[6]。

4 资料提取与分析 两名研究人员使用 Epidata 3.1 独立进行资料提取,提取的内容包括研究对象及纳入研究特征、试验的干预及对照措施、结局指标及文献质量。采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.2 软件进行资料的汇总分析。结局变量为二分类资料时计算相对危险度(OR),此外根据其率差(risk difference, RD)计算 NNT(number needed to treat, NNT);为连续变量则计算均数差(mean

difference, MD), 同时报告统计结果的 95% 可信区间(confidence intervals, CI)。通过 χ^2 检验计算纳入研究间的异质性大小($\alpha = 0.1$ 或 $I^2 < 45\%$), 当研究间无异质性时采用固定效应模型(fixed effects model); 有异质性时分析异质性产生的原因, 用亚组分析、敏感性分析等方法处理, 同时采用随机效应模型(random effects mode)进行汇总分析。如纳入试验数量足够, 采用倒漏斗图分析发表偏倚。

结 果

1 检索结果及纳入文献的研究特征(图 1, 表 1) 对各数据库检索后共获得 1 981 条题录, 其中 CNKI 检出 584 条, VIP 检出 369 条, CBM 检出 621 条, 万方数据检出 367 条, Medline 检出 32 条, Cochrane Library 检出 8 条。筛选题录及下载全文, 其中 1 780 条题录被排除(558 条库间重复, 1 222 条题录内容与研究无关), 获得 201 篇全文, 通过阅读全文有 114 篇为非 RCT($n = 84$)、重复发表($n = 1$)及不符合纳入标准($n = 29$)等被排除。纳入 87 篇 RCT 文献见图 1。纳入的随机对照研究的设计类型包括: 化疗加中药/化疗加安慰剂 2 篇^[7,8]、中药加化疗加西药/化疗加西药 8 篇^[9-16]、化疗加中药/化疗 40 篇^[17-56]、化疗加中药/化疗加西药 37 篇^[57-93]。87 篇中药治疗白细胞减少症 RCT 的人口学特征、治疗组及对照组的干预措施、结局指标及主要结局指标报告见表 1。

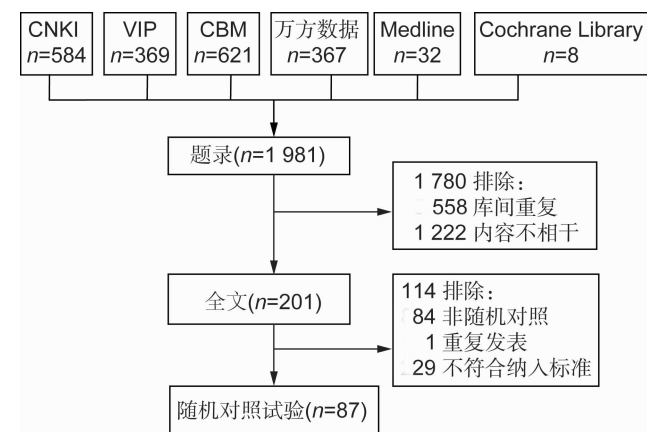


图 1 纳入 RCTs 的检索流程图

2 纳入研究的方法学质量评价及偏倚风险评价(表 1) 87 个 RCT 中, 7 篇(8%)描述了随机分配的方法, 分别采用随机数字表(4 篇)^[7,8,23,64]、信封法(2 篇)^[18,32]、分层随机法(1 篇)^[42], 其余仅有“随机分组”字样(82 篇, 94%)。4 篇^[7,8,18,32](7%)交代随机分配方案隐藏, 有 2 篇^[7,8](5%)提及使用盲法, 所

有纳入研究均未提及退出和失访情况, 无一研究进行样本含量估算及使用 ITT 分析, 1 篇提及观察 6 个月^[14], 其余未提及随访时间, 85 个(98%)RCTs 的方法学质量较低, 存在高偏倚风险。

3 外周血白细胞水平分析(表 1、2) 采用外周血 WBC 计数($10^9/L$)、WBC 减少发生率、WBC 减少复常时间(天)3 项指标评价中药应用于化疗前及与化疗同步使用对外周血白细胞水平的影响。评价的中药种类见表 2。Meta 分析显示, 化疗联用中药与化疗比较, 白细胞减少发生率 OR 为 0.24 (0.20, 0.27), NTT 为 -3.45 (-3.23, -3.85)。其中, 化疗联合地榆升白片组患者的 WBC 水平高于单纯采用化疗组^[17-21][MD(95%CI), 0.99(0.39, 1.58)], 差异有统计学意义($P = 0.001$); 健脾补肾中药方联合应用重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)组患者 WBC 水平高于单用 rhG-CSF 组[0.54(0.01, 1.07)]^[10,11], 差异有统计学意义($P = 0.04$); 升白饮组 WBC 水平低于 rhG-CSF 组[-0.79(-1.29, -0.29)]^[58], 差异有统计学意义($P = 0.002$)。此外, 复方阿胶浆、补肾升血方、黄芪注射液合生脉注射液及扶中升白方组 WBC 水平高于单纯化疗组^[23-26], 差异有统计学意义($P < 0.05$)。系统评价发现六君子汤、复方皂矾丸、黄芪多糖、芪枣冲剂联用化疗与化疗比较, WBC 水平差异无统计学意义^[27-31]($P > 0.05$), 且单个样本量及纳入的研究数量较小; 化疗联用牛膝精胶囊^[7,8]、生脉注射液^[40]、鸡血藤水煎剂^[36]、苦参素^[33]、参附注射液^[41]、芪枣冲剂^[31]、升柏和味海参口服液^[80]及精元康^[73]等与相应对照组比较, 白细胞减少发生率组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4 对免疫系统的影响 2 篇研究^[25,31]报告了化疗联用中药组(黄芪注射液合生脉注射液或芪枣冲剂)中性粒细胞计数水平高于单纯化疗[OR: 0.46(0.40, 0.53), $P < 0.01$]; 2 篇 RCTs^[45,35]报告了化疗联用中药组(健脾益肾增白汤、健脾消积汤)中性粒细胞减少发生率低于单纯化疗药组[OR: -0.19(-0.35, -0.04), $P = 0.02$]; 化疗应用地榆升白片^[20,21]、十一味参芪片^[43]组的继发感染发生率低于单纯化疗组[0.22(0.11, 0.44), $P < 0.01$]; 化疗联用健脾消积汤^[35]或参芪扶正注射液^[49]肿瘤患者体内 $CD3^+$ T 细胞数量[8.24(5.59, 10.90)]以及 $CD4^+$ T 细胞数量[7.15(4.55, 9.76)]均高于单纯化疗组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。此外, 化疗联合升白合剂组 IgG 水平高于化疗联合常规升白药组[3.35(1.25, 5.45)]^[89], 差异有统计学意义($P = 0.002$)。

表 1 纳入文献的研究特征、研究质量及主要效应指标

研究文献	年龄 (岁)	男性 (%)	样本量 [N(n/n)]	试验组中药 干预措施	对照组干预 措施及疗程	结局指标	偏倚风险	WBC(×10 ⁹ /L) [MD(95% CI)]	白细胞减少发生率 [OR(95% CI)]
中药加化疗/安慰剂加化疗									
王为等 ^[7]	28~72	68	22(15/7)	牛膝精胶囊	安慰剂, 疗程 4 周	ORR, RS	低	NA	NA
吴笑春等 ^[8]	40~64	64	47(31/16)	牛膝精胶囊	安慰剂, 疗程 2 周	WBC, RL, RG, TR, KPS, RECIST, ORR	低	-0.09(-0.98, 0.80)	0.17(0.03, 0.90)
中药加化疗加西药/化疗加西药									
戴学虎等 ^[9]	18~70	NA	87(43/44)	健脾益肾方加利可君	利可君, 疗程 1 周	ORR	高	1.32(0.78, 1.86)	NA
黄梅等 ^[10]	38~51	NA	30(15/15)	补肾健脾方加欣粒生	欣粒生, 疗程 3 周	WBC, ORR, RN	高	0.84(-0.65, 2.33)	NA
孔金芳 ^[11]	37~69	NA	64(32/32)	健脾益肾汤加粒生素	粒生素	WBC, RS	高	0.50(-0.06, 1.06)	NA
李晖 ^[12]	32~71	NA	70(37/33)	参附注射液加加升白胺片	升白胺片, 疗程 2 周	RL	高	NA	0.06(0.00, 1.11)
刘洪明等 ^[13]	28~65	NA	84(42/42)	地榆升白片加 rhG-CSF	rhG-CSF, 疗程 10~14 天	RL	高	NA	0.03(0.00, 0.22)
张健英等 ^[14]	30~55	NA	36(18/18)	灵芝胶囊加维生素 B	维生素 B, 疗程 8 周	RL, WBC	高	1.00(0.38, 1.62)	0.25(0.05, 1.18)
霍杰等 ^[15]	36~62	0	48(26/22)	参麦注射液加肌苷	肌苷, 疗程 2 周	RL	高	NA	0.03(0.01, 0.17)
吴洋东 ^[16]	35~65	62	68(35/33)	地榆升白片加粒生素	粒生素	RL, WBC, RI, rhG-CSF	高	1.48(0.93, 2.03)	0.38(0.14, 1.03)
中药加化疗/化疗									
陈志明等 ^[17]	34~70	65	60(28/32)	地榆升白片	化疗, 疗程 3 周	WBC, RL	高	1.45(0.59, 2.31)	0.31(0.10, 0.97)
胡谦等 ^[18]	38~72	55	33(17/16)	地榆升白片	化疗	WBC	高	0.74(-0.16, 1.64)	0.26(0.05, 1.26)
李洪胜等 ^[19]	NA	NA	64(32/32)	地榆升白片	化疗	RL, WBC	高	-0.17 -0.75, 0.41)	0.01(0.00, 0.14)
商冠宁等 ^[20]	13~75	53	58(27/31)	地榆升白片	化疗	RL, WBC, RI, RS, rhG-CSF	高	1.23(0.43, 2.03)	0.42(0.04, 4.87)
曾昭宁等 ^[21]	37~75	38	69(32/37)	地榆升白片	化疗, 疗程 3 周	WBC, RL, RS, RI, rhG-CSF	高	1.28(0.53, 2.03)	0.86(0.05, 14.35)
龚建益等 ^[22]	31~75	55	92(47/45)	地榆升白片	化疗	KP, RL	高	NA	0.33(0.10, 1.02)
顾雨芳等 ^[23]	57.1	37	94(46/48)	复方阿胶浆	化疗	RL, WBC	高	1.18(0.70, 1.66)	0.15(0.06, 0.37)
储真真等 ^[24]	NA	NA	72(36/36)	补肾生血方	化疗, 疗程 3 周	WBC	高	0.58(0.37, 0.79)	NA
陈旭兰等 ^[25]	28~72	NA	66(34/32)	黄芪注射液合生脉注射液	化疗, 疗程 10 天	NEUT, KPS	高	0.64(0.460, 0.82)	0.30(0.09, 0.97)
郑岚等 ^[26]	50~70	58	60(30/30)	扶中升白方	化疗	WBC, RL, KPS, RS, rhG-CSF	高	0.60(0.07, 1.13)	0.36(0.06, 2.01)
袁晓辉 ^[27]	31~68	56	121(61/60)	六君子汤	化疗, 疗程 2 周	WBC, KPS, RL, RI, RCC	高	0.30(-0.14, 0.74)	0.46(0.22, 0.96)
吴迪等 ^[28]	34~74	68	60(30/30)	六君子汤	化疗, 疗程 6 周	RL, KPS, RECIST, RG	高	NA	0.29(0.09, 0.90)
黄国秀等 ^[29]	50.3	0	65(36/29)	复方皂矾丸	化疗	WBC	高	0.13(-0.16, 0.42)	NA
吕伽林等 ^[30]	31~72	62	79(39/40)	黄芪多糖	化疗	RL, WBC	高	0.28(-0.34, 0.90)	0.29(0.11, 0.74)
陈利铭 ^[31]	12~82	43	20(13/7)	芪枣冲剂	化疗, 疗程 3 周	WBC, NEUT, ORR	低	-0.38(-1.41, 0.65)	NA
陈书凤 ^[32]	42~70	43	40(20/20)	归脾汤	化疗, 疗程 3 周	ORR	高	NA	0.02(0.00, 0.21)
陈昌南等 ^[33]	17~81	60	290(150/140)	苦参素	化疗, 疗程 2~4 周	KPS, RS	高	NA	NA
郭丽萍等 ^[34]	40~60	71	180(90/90)	扶正汤	化疗, 疗程 6~8 周	RL	高	NA	0.20(0.08, 0.48)
黄智芬等 ^[35]	23~64	68	60(30/30)	健脾消积汤	化疗, 疗程 8 周	RL, RN, KPS, CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , RS	高	NA	0.55(0.16, 1.93)
梁耀君等 ^[36]	45~68	NA	60(30/30)	鸡血藤煎剂	化疗, 疗程 3 周	RL	高	NA	0.19(0.01, 4.06)
刘婷 ^[37]	20~68	NA	90(45/45)	健脾和胃益气养血汤	化疗, 化疗结束后 1 周	RL	高	NA	0.01(0.00, 0.26)
刘永立等 ^[38]	21~78	56	943(430/513)	自拟养阴益气汤	化疗	RL, RG	高	NA	0.19(0.15, 0.26)
罗阳超等 ^[39]	30~78	63	78(39/39)	复方苦参注射液	化疗, 疗程 3 周	RL, RG, KPS	高	NA	0.31(0.12, 0.79)
米希茂 ^[40]	30~76	66	152(86/66)	生脉注射液	化疗, 疗程 2 周	RL, RG	高	NA	0.46(0.21, 1.02)
潘歧作等 ^[41]	19~56	56	260(130/130)	参附注射液	化疗, 疗程 2~4 周	RL, KPS	高	NA	0.42(0.25, 0.70)
任东峰等 ^[42]	18~65	NA	98(49/49)	脾肾双补汤	化疗, 疗程 10 天	RL	高	NA	0.16(0.07, 0.40)
隋超等 ^[43]	38~65	62	60(28/32)	十一味参芪片	化疗, 疗程 3 周	RI, RS, rhG-CSF	高	NA	NA
吴福道等 ^[44]	52.5	67	70(37/33)	参附注射液	化疗, 疗程 1~2 周	RL, KPS	高	NA	0.15(0.05, 0.44)
吴厚海等 ^[45]	32~65	NA	64(32/32)	健脾益肾增白汤	化疗, 疗程 9 天	RL, RN	高	NA	0.27(0.09, 0.76)
杨清蓉等 ^[46]	19~75	88	72(40/32)	扶固口服液	化疗	RL, KPS, RCC	高	NA	0.09(0.02, 0.43)
杨秀丽等 ^[47]	35~74	68	145(84/61)	参麦注射液	化疗, 疗程 10 天	RL, RG	高	NA	0.39(0.17, 0.90)
姚桂桃等 ^[48]	17~72	52	198(102/96)	参麦注射液	化疗	RL	高	NA	0.33(0.09, 1.30)
尹莉莉等 ^[49]	42~78	51	53(26/27)	参芪扶正注射液	化疗, 疗程 4 周	RL, RECIST, ORR, CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺	高	NA	0.30(0.09, 1.02)

续表 1

研究文献	年龄 (岁)	男性 (%)	样本量 [N(n/h)]	试验组中药 干预措施	对照组干预 措施及疗程	结局指标	偏倚风险	WBC(×10 ⁹ /L) [MD(95% CI)]	白细胞减少发生率 [OR(95% CI)]
中药加化疗/ 安慰剂加化疗									
张恩宁等 ^[50]	25~64	NA	196(98/98)	地榆升白片	化疗	RL	高	NA	0.12(0.06,0.23)
张盘根等 ^[51]	57.5	40	60(30/30)	升白汤	化疗,疗程10天	RL	高	NA	0.11(0.03,0.36)
张毓 ^[52]	29~81	59	68(34/34)	参附注射液	化疗,疗程30天	KPS,RECIST,ORR,RS	高	NA	NA
赵继萍等 ^[53]	35~68	NA	114(58/56)	五红水	化疗,每日服用	RL	高	NA	0.27(0.12,0.58)
赵昕等 ^[54]	40~73	68	65(40/25)	八珍汤	化疗	RL	高	NA	0.40(0.14,1.11)
赵兴等 ^[55]	25~73	59	68(40/28)	参麦注射液	化疗	RL	高	NA	0.58(0.21,1.59)
郑素梅等 ^[56]	45~70	63	40(20/20)	升白颗粒	化疗,疗程4周	RL	高	NA	0.00(0.00,0.07)
中药加化疗/西药加化疗									
张霞等 ^[57]	12~58	57	58(30/28)	地榆升白片	利血生片	WBC	高	0.80(0.49,1.11)	NA
钟妙文等 ^[58]	34~81	56	94(32/62)	升白饮	rhG-CSF,疗程2周	WBC,ORR,KPS, RG,RCC	高	-0.79(-1.29,-0.29)	NA
陈小刚等 ^[58]	34~81	56	92(33/59)	升白饮	鲨肝醇,维生素B ₄ ,疗程2周	WBC,ORR,KPS, RG,RCC	高	1.85(1.48,2.30)	NA
陈小刚 ^[59]	32~78	60	90(45/45)	三黄升白汤	鲨肝醇,升白安,疗程2周	WBC,ORR	高	1.67(1.35,1.99)	NA
郭金梅等 ^[60]	38~81	68	96(48/48)	升白合剂	利血生,鲨肝醇	WBC,IgG,IgA, IgM,KP,ORR	高	1.86(1.47,2.25)	NA
龚丹霞等 ^[61]	33~67	41	44(22/22)	健脾益气中药	鲨肝醇,疗程3周	WBC,RL	高	0.90(0.42,1.38)	0.21(0.04,1.18)
刘丽坤等 ^[62]	32~72	NA	64(42/22)	升白颗粒	利血生,鲨肝醇	WBC,RL,KPS	高	1.80(1.46,2.14)	0.18(0.02,1.62)
王兴文等 ^[63]	25~69	68	100(50/50)	中药升白颗粒	鲨肝醇片,利血生	WBC,RL,KPS	高	0.70(-0.26,1.66)	0.31(0.09,1.05)
胡果 ^[64]	30~71	65	60(30/30)	三胶护髓汤	沙肝醇片,利血生片,疗程3周	WBC,ORR	高	1.04(0.32,1.76)	NA
尹强等 ^[65]	NA	NA	135(68/67)	加味升白药	鲨肝醇片,利血生,维生素B ₄	WBC	高	1.60(0.92,2.28)	NA
陈敏 ^[66]	19~62	60	58(30/28)	自拟温肾补血汤	鲨肝醇,利血生,疗程2周	ORR	高	NA	NA
何燕清等 ^[67]	19~70	57	68(38/30)	中药解毒方	鲨甘醇	WBC,ORR	高	0.00(-0.23,0.23)	NA
戈长征等 ^[68]	26~72	NA	92(46/46)	参芪补血糖浆	利血生片,疗程16天	WBC,RL	高	0.67(-0.08,1.42)	0.30(0.11,0.78)
乐风华等 ^[69]	52.4	65	60(30/30)	健脾养血汤	维生素B ₄ ,利血生,疗程4周	WBC	高	-0.29(-0.67,0.09)	NA
陈旭芳 ^[70]	35~75	NA	134(64/70)	苦参素	GCSF,疗程7~10天	ORR,WBC	高	0.97(0.58,1.37)	NA
方明治 ^[71]	33~76	57	86(40/46)	扶正升白汤	鲨肝醇	RL	高	NA	0.48(0.20,1.16)
胡传杏子等 ^[72]	34~76	NA	42(21/21)	参芪补血糖浆	利血生片,疗程3周	RL,KPS	高	NA	0.21(0.04,1.17)
崔红海等 ^[73]	33~69	63	70(38/32)	精元康	鲨肝醇	RL	高	NA	1.46(0.32,6.67)
金莉 ^[74]	50.35	57	60(30/30)	健脾补肾方	升白安片	ORR	高	NA	NA
孔金芳 ^[75]	37~69	NA	64(32/32)	健脾益肾汤加粒生素	粒生素	RS	高	NA	NA
李宜放等 ^[76]	20~74	67	171(87/84)	常规化疗加升白颗粒	常规化疗加西药	ORR,RCC,KPS	低	NA	NA
李艳丽等 ^[77]	21~78	NA	96(49/47)	九圣升血汤方	鲨肝醇,利血生	RL	高	NA	0.41(0.16,1.03)
李铁群等 ^[78]	33~71	61	62(32/30)	八珍汤	肌苷片,鲨肝醇	RL	高	NA	0.14(0.05,0.44)
刘勇等 ^[79]	52.5	57	86(46/40)	升白口服液	鲨肝醇	RL	高	NA	0.22(0.09,0.57)
马廷行等 ^[80]	31~76	65	84(43/41)	升柏和味海参口服液	鲨肝醇,维生素B ₄ ,疗程3周	ORR	高	NA	NA
彭铁震等 ^[81]	30~70	57	68(34/34)	健脾益肾颗粒	鲨肝醇,疗程3周	RL	高	NA	0.29(0.11,0.80)
钱穗毅等 ^[82]	32~76	60	96(46/50)	升血方汤	鲨肝醇片,利血生	RL	高	NA	0.30(0.11,0.81)
时明龙等 ^[83]	38~74	57	53(34/19)	自拟白苏汤	鲨肝醇,利血生,维生素B ₄ , 甘露聚糖肽	ORR	高	NA	NA
孙惠娟 ^[84]	27~68	NA	36(18/18)	升白汤	鲨肝醇片,利血生	TR,RI	高	NA	NA
王刚 ^[85]	58	84	38(18/20)	参麦注射液	鲨肝醇片,维生素B ₄ ,疗程3周	RL,KPS	高	NA	0.07(0.01,0.40)
王昆等 ^[86]	39~70	NA	56(28/28)	参胶生血膏	升白安片	RL	高	NA	0.24(0.07,0.76)
王立新等 ^[87]	13~81	NA	224(112/112)	中药升白汤	鲨肝醇片,维生素B ₄ ,疗程2周	ORR,KPS	高	NA	NA
吴玉萍 ^[88]	45~76	66	100(66/34)	芪胶升白胶囊	利可君,氨基酸	ORR	高	NA	NA
尤家平等 ^[89]	38~81	68	96(48/48)	升白合剂	鲨肝醇片,利血生	WBC,KPS,ORR,IgA, IgG,IgM	高	1.86(1.31,2.41)	NA
高晓会等 ^[90]	28~61	0	127(71/56)	黄芪四物汤	利血生片,疗程3周	RL	高	NA	0.17(0.08,0.37)
郑丽等 ^[91]	16~67	57	56(30/26)	参麦注射液	利血生片,疗程3周	ORR	高	NA	NA
朱海洪等 ^[92]	15~78	66	90(50/40)	参连温胆合剂	利血生,VB ₄ ,肌酐	RL,TR	高	NA	Not estimable
朱华亭等 ^[93]	31~75	53	60(30/30)	自拟参芪升白汤	利可君	RL	高	NA	0.44(0.10,1.97)

注:WBC为白细胞计数;RL为白细胞减少发生率;RS为不良反应发生率;TR为WBC复常时间;KPS为KPS评分;RECIST为实体瘤疗效评价;ORR为总有效率;NEUT为中性粒细胞计数;RN为中性粒细胞减少发生率;RI为感染发生率;RCC为化疗完成率;rhG-CSF为细胞因子用量;NA为数据缺失

表 2 纳入研究主要效应指标的 Meta 分析

研究指标	比较类型	纳入研究数量	样本量	效应量汇总分析	P 值	NNT
WBC 计数($\times 10^9/L$) [MD (95%CI)]						
	化疗加中药vs 化疗加安慰剂	1	47	-0.09 (-0.98,0.80)	0.84	NA
	化疗加中药vs 化疗	14	928	0.64 (0.41,0.88)	< 0.01	NA
	化疗加中药vs 化疗加西药	15	1 383	0.96 (0.54,1.39)	<0.01	NA
	化疗加西药加中药vs 化疗加西药	2	94	0.54 (0.01,1.07)	0.04	NA
白细胞减少症发生率 [OR (95%CI)]						
	化疗加中药vs 化疗加安慰剂	1	47	0.17 (0.03,0.90)	0.04	-3.03 (-1.75, -11.11)
	化疗加中药vs 化疗	34	4 035	0.24 (0.20,0.27)	< 0.01	-3.45 (-3.23, -3.85)
	化疗加中药vs 化疗加西药	17	1 293	0.28 (0.21,0.37)	< 0.01	-4.55 (-3.85, -5.56)
	化疗加西药加中药vs 化疗加西药	5	325	0.06 (0.02,0.15)	< 0.01	-3.23 (-2.56, -4.17)
KPS 恶化率 [OR (95%CI)]						
	化疗加中药vs 化疗	8	784	0.31 (0.21,0.46)	< 0.01	-5.88 (-4.55, -8.33)
	化疗加中药vs 化疗加西药	7	767	0.20 (0.13,0.32)	< 0.01	-4.76 (-4.00, -6.25)
中性粒细胞减少发生率 [OR (95%CI)]						
	化疗加中药vs 化疗	2	124	0.39 (0.17,0.86)	0.02	-5.26 (-2.86, -25.00)
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$) [MD (95%CI)]						
	化疗加中药vs 化疗	2	85	0.46 [0.40,0.53]	< 0.01	NA

注:NA 为数据缺失

5 中药对肿瘤化疗的影响 化疗中联用升白饮组肿瘤患者的化疗完成率高于联用鲨甘醇及 VB₄ 组 (2.43, 149.15)^[58,76], 差异有统计学意义 ($P=0.005$);但升白饮与 rhG-CSF 比较^[58], 化疗完成率的差异无统计学意义 [8.78 (0.49, 158.88), $P=0.14$]。化疗应用地榆升白片^[20,21]、十一味参芪片^[43]、扶中升白方^[26]组 rhG-CSF 用量低于单纯化疗组 [-1.48 (-1.74, -1.22)], 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

6 中药对肿瘤患者生命质量的影响 化疗联用健脾消积汤组患者 KPS 评分高于单纯化疗组 [MD: 9.09 (-2.71, 20.90)]^[35], 差异无统计学意义 ($P=0.13$)。

7 胃肠道反应发生率分析 汇总分析显示, 化疗使用中药胃肠道反应发生率低于单纯化疗组 [0.52 (0.34,0.78)], 差异有统计学意义 ($P=0.02$)。其中, 中药联用六君子汤/健脾消积汤^[28,35]的胃肠道反应发生率低于化疗组 ($P<0.05$)。而中药联合复方苦参注射液/生脉注射液/参麦注射液^[39,40,47]与单用化疗的胃肠道反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。此外, 化疗联用生脉饮胃肠道反应的发生率低于化疗药联合 rhG-CSF/与常规升白药物 [-0.16 (-0.08, -0.32)]^[58] ($P<0.01$)。未见中药辅助应用于化疗过程中严重不良反应事件的报告。

8 发表偏倚分析(图 2) 在 40 篇 RCTs 中 35 篇报告了中药联用化疗药物与单用化疗药物比较化疗后 WBC 减少症发生率, 对这 35 篇 RCT WBC 减少

发生率 OR 值的标准误的倒数进行倒漏斗图分析, 图形分布不对称, 提示小样本研究, 并可能存在发表偏倚。

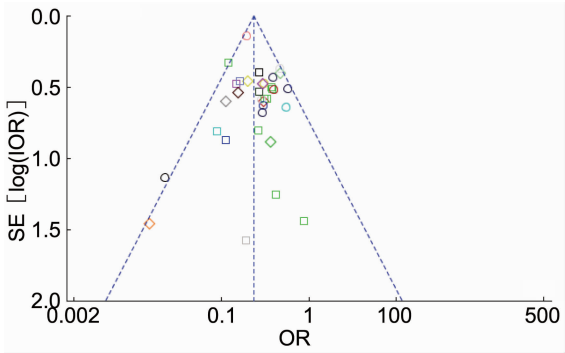


图 2 WBC 减少症发生率的倒漏斗图

讨 论

中药辅助化疗预防白细胞减少症的疗效: 通过荟萃分析和按照单个结局分析结果显示, 某些中药辅助应用于化疗与单独化疗比较可更好地改善外周血白细胞水平 [0.64 (0.41,0.88), $P<0.05$] 和预防肿瘤化疗后白细胞减少症, 在化疗过程辨证应用中药, 平均每预防性治疗 3.45 例恶性肿瘤患者可预防 1 例出现化疗后白细胞减少症 [-3.45 (-3.23, -3.85)]。其中复方阿胶浆、地榆升白片、具有健脾补肾作用的中药复方在化疗过程中的辅助应用较单独应用化疗药物可更提高外周血白细胞水平, 降低白细胞减少症的发生率; 中药地榆升白片或十一味参芪片辅助应用于化疗

过程,还可降低肿瘤患者继发感染的风险;中药健脾消积汤可提高肿瘤患者 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞的数量,而健脾补肾中药复方升白合剂可改善肿瘤患者血清 IgG 水平。六君子汤以及健脾消积汤、升脉饮可减少化疗过程中胃肠道反应的发生率。未发现中药辅助用于肿瘤化疗产生严重不良反应的报告。

本系统综述的局限性:限于纳入研究存在下列方法学质量问题,现有的证据尚不能对中药治疗化疗后白细胞减少症的确切疗效做出肯定的结论:(1)92% 的试验没有描述随机分组的具体方法以及在分配时如何进行方案的隐藏。盲法的应用也仅 5%。(2)部分对照措施选择不当,34 个 RCTs 以一般促白细胞升高药物如利血生和鲨肝醇作为对照,但这些药物对治疗白细胞减少症的疗效尚不理想^[94-96]。(3)纳入的全部试验均未报告退出和失访的病例,也未采用意向性治疗分析(intention to treat analysis, ITT),有可能造成疗效夸大^[97-99]。(4)纳入的试验部分采用综合的疗效评价指标——总有效率,使用基本显效、有效、无效的 3 级判断标准。加之临床试验未能报告治疗前患者的基线特征,将使研究结果受到质疑,也不能体现中医药治疗作用的优势^[100]。(5)仅 1 个试验进行了 6 个月随访外,所有研究均未对失访病例采用 ITT 报告结局^[97,98]。(6)建议未来研究报告中药使用方法:剂量、药物体积、服药时间,以及监测中药与化疗药物间的相互作用,促进中药的合理使用。

对未来研究的启示:国内虽然进行了相当数量的中药治疗白细胞减少症的临床试验,但试验的方法学质量仍有待提高。建议详细报告随机分配序列的产生和随机方案的隐藏,尽可能地应用盲法与安慰剂对照^[99-102],与西药的对照应采用国际公认的标准方案^[103-105],详细报告试验中病例的退出和脱落情况并做好随访;加强对肿瘤患者白细胞计数、骨髓再生状况指标改善等重要结局的报告,注重盲法评价肿瘤患者的生活质量;增加对中药与化疗药物间相互作用项目的考察。

参 考 文 献

- [1] 张之南,沈悌主编.血液病诊断及疗效标准[M].第3版.北京:科学出版社,2007:99-100.
- [2] 陈水星,陈南,金晓霞.癌症放化疗后白细胞减少症中医治疗八法[J].实用中医内科学杂志,2010,24(2):5-7.
- [3] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Coopera-

- tive Oncology Group[J]. Am J Clin Oncol, 1982, 5(6): 649-655.
- [4] 郑筱萸主编.新药(中药)临床研究的技术指导原则(试行)[M].第5版.北京:中国医药科技出版社,2002:233-234.
- [5] World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [OL]. [2013-09-09]. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>: 14.
- [6] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [OL]. Version 5.1.0 [updated March 2011] [2013-09-12]. <http://handbook.cochrane.org/>.
- [7] 王为,秦叔逵,何泽,等.牛膝精胶囊预防肿瘤化疗所致白细胞减少期临床观察[J].肿瘤防治研究,1998,25(5):402-403.
- [8] 吴笑春,赵青梅,李馨,等.牛膝精胶囊防治化疗后白细胞减少症的随机对照试验[J].中国药师,2000,3(2):106-108.
- [9] 戴学虎,孟宪良,张继宝.健脾益肾方加味治疗肿瘤化疗治疗后白细胞减少 43 例[J].中国药业,2012,21(4):82-83.
- [10] 黄梅,赖米林,李本珊.补肾健脾方对乳腺癌 CE(A)T 化疗所致白细胞减少症的影响[J].辽宁中医杂志,2011,38(6):1140-1141.
- [11] 孔金芳.健脾益肾法联合粒生素预防化疗后白细胞减少症的临床观察[J].中医临床研究,2009,1(1):22.
- [12] 李晖.参附注射液对消化道肿瘤化疗所致白细胞下降的影响[J].中国急症医学,2004,13(11):748.
- [13] 刘洪明,李兰华,王明臣.重组人粒细胞集落刺激因子联合地榆升白片对化疗致白细胞减少的疗效观察[J].中国医药,2007,2(1):51-52.
- [14] 张健英,毕建成,楚健子.灵芝在预防肿瘤化疗患者白细胞减少中的作用[J].中国中医药信息杂志,2006,13(11):63.
- [15] 霍杰,成燕萍,张大友.参麦注射液预防乳腺癌化疗所致白细胞减少症 26 例[J].中国中医药科技,2003,10(3):178.
- [16] 吴洋东.地榆升白片预防 DP 方案化疗患者白细胞减少症疗效评价[J].社区中医药,2011,13(25):182.
- [17] 陈志明,丘希辉,杨钰贤,等.地榆升白片预防 NP 方案化疗患者白细胞减少症[J].肿瘤防治研究,2006,33(7):527-528.
- [18] 胡谦,官晓红,练颖,等.地榆升白片对恶性淋巴瘤化疗中血细胞下降的临床观察[J].成都中医药大学学报,2010,33(3):33-35.
- [19] 李洪胜,王远东,何伟星,等.地榆升白片预防乳腺癌患者新辅助化疗后外周血细胞下降的临床研究[J].中国

- 基层医药, 2005, 12(4): 397-398.
- [20] 商冠宁, 孙平, 邢浩, 等. 地榆升白片预防软组织肉瘤化疗后白细胞减少症的临床研究[J]. 中国民康医学, 2010, 22(20): 2569-2570.
 - [21] 曾昭宇, 张西, 王小渝, 等. 地榆升白片预防含泰素方案化疗患者白细胞减少症的临床观察[J]. 西部医学, 2007, 19(4): 590-593.
 - [22] 龚建益, 段萍. 地榆升白片预防非小细胞肺癌患者化疗后白细胞减少症的临床疗效观察[J]. 临床合理用药, 2010, 3(2): 25-26.
 - [23] 顾雨芳, 张映城, 施俊, 等. 复方阿胶浆防治胃癌患者化疗后白细胞减少的临床观察[J]. 环球中医药, 2012, 5(8): 614-616.
 - [24] 储真真, 陈信义, 孙韬, 等. 补肾生血方防治化疗血液学毒性反应临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(4): 542-543.
 - [25] 陈旭兰, 杨清蓉. 黄芪注射液合生脉注射液在肿瘤化疗中作用的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(3): 676-677.
 - [26] 郑岚, 沈小珩, 周东亮. 扶中升白方对大肠癌化疗所致白细胞减少的治疗作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(15): 1821-1823.
 - [27] 袁晓辉. 六君子汤治疗化疗致白细胞减少的疗效分析[J]. 中国医药导报, 2008, 5(34): 61-62.
 - [28] 吴迪, 李卫东, 邹青峰, 等. 六君子汤预防晚期非小细胞肺癌化疗后不良反应临床观察[J]. 广州医药, 2010, 41(2): 68-70.
 - [29] 黄国秀, 覃玉秀, 邓珊. 复方皂矾丸防治化疗所致粒细胞减少症 65 例[J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(7): 417.
 - [30] 吕伽林, 孙建业, 余南荣, 等. 大肠癌化疗前应用注射用黄芪多糖预防白细胞减少的研究[J]. 中药材, 2009, 32(1): 166-168.
 - [31] 陈利铭. “芪枣冲剂”防治白细胞减少症 100 例疗效分析[J]. 福建医药杂志, 1984, 6(4): 33-35.
 - [32] 陈书凤. “归脾汤”加减预防化疗后白细胞减少症 20 例临床观察[J]. 祝您健康, 2011, 32(5): 94.
 - [33] 陈昌南, 林云笑, 潘岐作, 等. 苦参素干预化疗引起白细胞减少及肝功能损伤临床研究[J]. 中国热带医学, 2009, 9(8): 1498-1499.
 - [34] 郭丽萍, 傅越. 扶正汤预防化疗所致白细胞减少 90 例观察[J]. 中医函授通讯, 1998, 17(15): 29-30.
 - [35] 黄智芬, 黎汉忠, 张作军, 等. 健脾消积汤治疗肿瘤化疗不良反应 30 例临床观察[J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(6): 495-497.
 - [36] 梁耀君, 胡冀. 鸡血藤防治肿瘤化疗后白细胞减少的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 1998, 25(5): 227.
 - [37] 刘婷. 中药防治妇科恶性肿瘤化疗后白细胞计数降低的临床研究[J]. 安徽医学, 2011, 32(6): 834-835.
 - [38] 刘永立, 曾丽, 杨泽芬. 自拟养阴益气汤治疗化疗急性副反应疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(21): 3348-3349.
 - [39] 罗阳超, 付波. 复方苦参注射液对恶性肿瘤化疗减毒作用的临床观察[J]. 华西医学, 2009, 24(7): 1853-1854.
 - [40] 米希茂. 生脉注射液在恶性肿瘤化疗中的减毒作用[J]. 光明中医, 2009, 24(9): 1755.
 - [41] 潘岐作, 陈昌南, 林云笑, 等. 参附注射液干预治疗化疗致白细胞减少及提高生存质量临床观察[J]. 中国中医急症, 2009, 18(12): 1993-1994.
 - [42] 任东峰, 万晓燕, 王会仓. 脾肾双补汤预防化疗所致白细胞减少 49 例疗效观察[J]. 吉林中医药, 2008, 28(1): 32.
 - [43] 隋超, 宋钰, 连艳芬. 十一味参芪片预防 TP 方案化疗患者白细胞减少症[J]. 中国民间疗法, 2011, 19(11): 40-41.
 - [44] 吴福道, 邓国忠, 伍显庭, 等. 参附注射液对恶性肿瘤化疗所致白细胞下降及体力状态的影响[J]. 华西药杂志, 2000, 15(6): 474.
 - [45] 吴厚海, 梁惠. 健脾益肾增白汤防治乳腺癌化疗后白细胞减少临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(11): 943-944.
 - [46] 杨清蓉, 陈旭兰, 卢泰坤. 扶固液预防化疗后白细胞低下临床观察[J]. 中医药学报, 2001, 29(1): 6.
 - [47] 杨秀丽, 徐国荣. 参麦注射液在恶性肿瘤化疗中的减毒作用[J]. 中医研究, 2008, 21(6): 40-41.
 - [48] 姚桂桃. 参麦注射液防治化疗所致的白细胞数减少的疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2006, 19(12): 1418.
 - [49] 尹莉莉, 蒋潮涌. 参芪扶正注射液对晚期胃癌化疗患者 T 细胞亚群、NK 细胞、白细胞水平的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2013, 35(1): 22-23.
 - [50] 张恩宁, 付爱芹. 地榆升白片预防化疗引起的白细胞减少的疗效观察[J]. 华西医学, 2005, 20(2): 360.
 - [51] 张盘根, 徐克友. 升白汤预防化疗后白细胞减少症[J]. 中华实用中西医杂志, 2003, 3(16): 539.
 - [52] 张毓. 参附注射液防治恶性肿瘤化疗不良反应临床观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2010, 12(2): 78.
 - [53] 赵继萍, 段秀兰, 唐松梅, 等. 五红水预防乳腺癌化疗所致白细胞减少的疗效观察[J]. 临床医药实践, 2010, 19(9A): 665-666.
 - [54] 赵昕, 张黎. 八珍汤加减对肺癌化疗后白细胞影响的疗效观察[J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(6): 90.
 - [55] 赵兴, 周蓉, 全信强. 参麦注射液防治化疗所致白细胞数减少的疗效观察[J]. 吉林医学, 2011, 32(34): 7264-7265.
 - [56] 郑素梅, 马立森, 王铁印. 升白颗粒防治化疗致白细胞

- 减少 20 例[J].河南中医, 2008, 28(5): 50.
- [57] 张霞, 万楚成, 夏云金, 等. 急性髓系白血病化疗后联合应用地榆升白片预防白细胞减少症[J].临床荟萃, 2005, 20(7): 392-393.
- [58] 钟妙文, 唐荣德, 傅志雄, 等. 升白饮防治化疗后白细胞减少症 65 例疗效观察[J].新中医, 2006, 38(5): 14-15.
- [59] 陈小刚. 三黄升白汤防治化疗后白细胞减少症 45 例临床观察[J].中医药导报, 2006, 12(11): 27-28.
- [60] 郭金梅, 尤淑玲. 升白合剂治疗化疗后白细胞减少症的临床及实验研究[J].河南中医, 2003, 23(11): 14-15.
- [61] 龚丹霞, 张杉, 姚德蛟. 健脾益气法防治化疗后白细胞减少的临床观察[J].陕西中医学院学报, 2013, 36(2): 55-56.
- [62] 刘丽坤, 王晔星. 升白颗粒防治胃肠道肿瘤化疗所致白细胞减少症的临床观察[J].中医药研究, 2002, 18(1): 12.
- [63] 王兴文, 刘锦龙. “升白颗粒”治疗恶性肿瘤化疗后白细胞、血小板减少临床观察 100 例[J].中国保健, 2008, 16(28): 992-993.
- [64] 胡果. 三胶护髓汤预防化疗骨髓抑制 30 例临床观察[J].湖南中医药导报, 2004, 10(4): 11-12.
- [65] 尹强, 黄英昌. 加味升白散防治化疗患者白细胞减少的效果观察[J].现代中西医结合杂志, 2004, 13(8): 1014.
- [66] 陈敏. 温肾补血汤治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少症 30 例观察[J].实用中医药杂志, 2002, 18(5): 10.
- [67] 何燕清, 陆桂喜. 中药解毒方治疗化疗引起白细胞减少症 38 例[J].中国药业, 2004, 13(6): 71.
- [68] 戈长征, 任贻军, 胡传杏子, 等. 参芪补血糖浆防治肿瘤化疗引起白细胞减少的疗效观察[J].中医药导报, 2012, 18(1): 23-25.
- [69] 乐凤华, 张齐军, 李佑民. 健脾养血汤防止化疗后白细胞下降观察[J].实用中医药杂志, 1999, 15(9): 9.
- [70] 陈旭芳. 苦参素预防肿瘤化疗后白细胞减少及感染的临床研究[J].中国现代药物应用, 2009, 3(6): 31-32.
- [71] 方明治. 扶正升白汤预防肿瘤化疗后白细胞减少 46 例[J].时珍国医国药, 1999, 10(6): 1-3.
- [72] 胡传杏子, 张定富, 徐炎华. 参芪补血糖浆防治晚期肺癌化疗后白细胞减少的临床观察[J].中国中医药咨讯, 2012, 4(1): 136.
- [73] 崔红海, 蒋士卿. 精元康胶囊对胃癌术后转移抑制作用及对白细胞影响的临床观察[J].中医学报, 2010, 25(147): 208-209.
- [74] 金莉. 益气养血、健脾补肾方治疗化疗后白细胞减少症 30 例临床观察[J].中国中医药科技, 2012, 19(1): 5.
- [75] 孔金芳. 健脾益肾法预防化疗后白细胞减少症的临床观察[J].中医临床研究, 2009, 1(1): 22.
- [76] 李宜放, 刘丽坤. 升白颗粒防治化疗致白细胞减少 87 例[J].中医杂志, 2002, 43(增刊): 331-332.
- [77] 李艳丽, 郭岳峰. 九圣升血汤防治化疗致白细胞减少症疗效观察[J].中国中医急症, 2002, 11(5): 355.
- [78] 李铁群, 黄学武. 八珍汤加味预防肿瘤化疗后白细胞减少症 32 例临床观察[J].河北中医, 2006, 28(10): 755.
- [79] 刘勇, 包久铭. 升白口服液防治肿瘤化疗不良反应的临床研究[J].临床和实验医学杂志, 2006, 5(12): 2023.
- [80] 马廷行, 李春华, 唐晓勇. 升柏和味海参口服液防治肿瘤化疗引起的白细胞减少症的临床研究[J].世界中医药, 2008, 3(5): 275-277.
- [81] 彭铁霞, 张亚密, 潘改燕. 健脾益肾颗粒预防化疗后白细胞减少症的临床研究[J].湖北中医杂志, 2009, 31(5): 29.
- [82] 钱穗毅, 张蓓, 黄国贤, 等. 升血方汤剂与单煎颗粒防治化疗后白细胞降低的临床观察[J].辽宁中医杂志, 2003, 30(8): 651.
- [83] 时明龙, 梁建新, 田书芝, 等. 自拟“白苏汤”预防化疗引起的骨髓抑制白细胞减少症[J].临床荟萃, 2005, 20(15): 879-880.
- [84] 孙惠娟. 升白汤对肿瘤化疗所致白细胞减少的防治作用[J].蚌埠医学院学报, 2001, 26(1): 21-22.
- [85] 王刚. 参麦注射液防治化疗后粒细胞减少的临床观察[J].贵阳医学院学报, 2000, 25(1): 72-73.
- [86] 王昆, 谢健, 罗莎. 参胶生血膏防治化疗后白细胞减少症[J].广西中医学院学报, 2003, 6(4): 17-18.
- [87] 王立新, 汪文录, 黄红, 等. 升白汤治疗骨肿瘤化疗后白细胞减少症的临床研究[J].中国实用医药, 2013, 8(4): 137.
- [88] 吴玉萍. 芪胶升白胶囊治疗肿瘤化疗后白细胞减少症 66 例[J].陕西中医, 2008, 29(8): 1014-1015.
- [89] 尤家平, 蒋道国. 升白合剂治疗化疗后白细胞减少症的研究[J].现代中西医结合杂志, 2005, 12(20): 2148-2151.
- [90] 高晓会, 刘锋卫, 张治业, 等. 黄芪四物汤加减预防乳腺癌术后化疗白细胞减少的研究[J].中外健康文摘, 2011, 8(21): 991-997.
- [91] 郑丽, 张存华, 许平. 参麦注射液防治化疗致白细胞减少疗效观察[J].中国中医急症, 2004, 13(9): 582.
- [92] 朱海洪, 徐瑞荣, 陈泽涛, 等. 自拟参芪升白汤预防非小细胞肺癌患者化疗所致白细胞减少症的临床疗效观察[J].上海中医药杂志, 2012, 14(36): 196-197.
- [93] 朱华亭, 李文凤. 自拟参芪升白汤预防非小细胞肺癌患者化疗所致白细胞减少症的临床疗效观察[J].中国社区医师, 2012, 14(36): 196-197.
- [94] 卞兆祥, 李幼平, 刘良, 等. 提高中草药随机对照试验的质量 I: 临床试验设计和方法学[J].中西医结合学

- 报, 2006, 4(2): 120-129.
- [95] 卞兆祥, 李幼平, 刘良, 等. 提高中草药随机对照试验的质量 II: 对照组设计[J]. 中西医结合学报, 2006, 4(2): 130-136.
- [96] 马立新, 刘建平. 中药治疗 2 型糖尿病随机对照试验效应指标把握度的调查研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(1): 119-123.
- [97] 刘建平主编. 循证中医临床研究方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 27.
- [98] 王家良主编. 临床流行病学: 临床科研设计、测量与评价[M]. 第 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 158.
- [99] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials[J]. BMC Med, 2010, 8(1): 18.
- [100] 刘建平. 定量与定性研究方法相结合的中医临床疗效评价模式[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(5): 581-585.
- [101] 刘建平. 临床试验样本含量的计算[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(7): 536-538.
- [102] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[J]. 中药研究与信息, 2004, 6(3): 8-19.
- [103] Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(20): 3558-3585.
- [104] Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(19): 3187-3205.
- [105] Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(1): 8-32..

(收稿: 2013-11-21 修回: 2014-11-24)

2015 全国中西医结合皮肤性病学术年会征文通知

经中国中西医结合学会批准, 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会定于 2015 年 4 月 16—20 日在湖南长沙圣爵菲斯酒店召开 2015 全国中西医结合皮肤性病学术年会。此次会议将发扬历年年会的优良传统, 注重中西医结合治疗皮肤病的新方法及新的研究进展等方面的学术交流, 内容密切联系临床, 切合皮肤科医师的实际需求, 会议将邀请知名专家做特邀演讲, 阐述皮肤科相关领域的最新研究进展, 创造形式多样、内容充实、紧张热烈、活跃互动的学术交流形式, 达到全国皮肤科中医、西医、中西医结合医师共同展现才华、获取知识和信息、增强友谊和情感的目的, 拟参加会议者请仔细阅读本通知并按规定的时间和要求投稿。

投稿要求: (1) 投稿内容: 皮肤科各种基础研究论文、皮肤科临床诊断和治疗等方面的论文、典型与疑难病例等; (2) 投稿方式: 中文全文和 400 字以内的中文摘要, 请通过电子邮件投稿, Email: pfkxh@126.com。来稿请注明 2015 会议征文, 截稿日期: 2015 年 3 月 5 日。 (3) 会议交流形式: 特邀演讲、大会发言、分会发言、书面交流。

联系方式: 上海市黄浦区成都北路 500 号峻岭广场 19 楼 1908 室, 上海长征医院《中国真菌学杂志》编辑部, 邮编: 200003, E-mail: pfkxh@126.com, 联系人: 朱和平, 021-81885501 手机: 13671816152。