

引用:高鑫海,刘瑞娟,邓华亮,王璐,姚燕,刘存,张民仆,郭梓辰,孙长岗.软坚散结中药复方治疗乳腺癌临床疗效及安全性的Meta分析[J].中医药导报,2025,31(10):131-137,177.

分 析

# 软坚散结中药复方治疗乳腺癌临床疗效及安全性的Meta分析\*

高鑫海<sup>1</sup>,刘瑞娟<sup>2</sup>,邓华亮<sup>3</sup>,王璐<sup>4</sup>,姚燕<sup>2</sup>,刘存<sup>5</sup>,张民仆<sup>6</sup>,郭梓辰<sup>1</sup>,孙长岗<sup>2,5</sup>

(1.山东中医药大学第一临床医学院,山东 济南 250355;

2.潍坊市中医院,山东 潍坊 261000;

3.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250355;

4.山东中医药大学,山东 济南 250355;

5.山东第二医科大学中医学学院,山东 潍坊 261000;

6.澳门科技大学中医药学院,澳门 999078)

[摘要] 目的:系统评价软坚散结中药复方联合西医常规疗法治疗乳腺癌的有效性、安全性及证据质量。方法:检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普中文期刊服务平台(CSTJ)、PubMed、Web of Science数据库,从中筛选出软坚散结中药复方联合西医常规疗法治疗乳腺癌的随机对照试验,并通过Cochrane偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量,使用RevMan 5.3软件对结局指标进行Meta分析。结果:共纳入14篇研究文献,涵盖1118例乳腺癌患者。Meta分析显示,与对照组比较,软坚散结中药复方联合西医常规疗法在提高临床有效率[RR=1.33,95%CI(1.18,1.50),Z=4.55,P<0.001],降低癌胚抗原(CEA)[MD=-3.16,95%CI(-4.33,-1.99),Z=5.31,P<0.01]、糖类抗原125(CA125)[MD=-13.66,95%CI(-18.61,-8.72),Z=5.42,P<0.01]、CA15-3[MD=-10.98,95%CI(-14.78,-7.18),Z=5.66,P<0.01],提升患者血清CD4细胞水平[MD=6.40,95%CI(2.93,9.86),Z=3.62,P<0.01],降低CD8细胞水平[MD=-2.91,95%CI(-3.57,-2.26),Z=8.71,P<0.01],降低白细胞减少[RR=0.76,95%CI(0.65,0.89),Z=3.48,P<0.01]、恶心呕吐[RR=0.66,95%CI(0.55,0.80),Z=4.19,P<0.01]情况发生率,提升患者KPS评分[MD=4.84,95%CI(2.63,7.05),Z=4.30,P<0.001]方面有显著效果。结论:软坚散结中药复方可以提高乳腺癌患者临床缓解率,同时在降低肿瘤标志物,改善免疫水平,减少治疗毒副反应及改善患者功能状态方面有显著优势。

[关键词] 乳腺癌;中药复方;软坚散结;临床疗效;Meta分析

[中图分类号] R273 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)10-0131-07

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.10.023

## Meta-Analysis of the Clinical Efficacy and Safety of Softening Hardness and Dispelling Masses TCM Compound Formulations in Treating Breast Cancer

GAO Xinhai<sup>1</sup>, LIU Ruijuan<sup>2</sup>, DENG Hualiang<sup>3</sup>, WANG Lu<sup>4</sup>, YAO Yan<sup>2</sup>, LIU Cun<sup>5</sup>,  
ZHANG Minpu<sup>6</sup>, GUO Zichen<sup>1</sup>, SUN Changgang<sup>2,5</sup>

(1.The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250355, China; 2.Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang Shandong 261000, China; 3.Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250355, China; 4.Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250355, China; 5.School of Traditional Chinese Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang Shandong 261000, China; 6.School of Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China)

\*基金项目:国家自然科学基金重点项目(82430123);国家自然科学基金青年项目(82305000);山东省自然科学基金青年项目(ZR2024QH052)

通信作者:孙长岗,男,教授,研究方向为中西医结合抗肿瘤临床与基础研究

[Abstract] Objective: To systematically evaluate the efficacy, safety, and quality of evidence of TCM compound formulations with the effect of softening hardness and dispelling masses combined with conventional Western medicine therapy for breast cancer. Methods: Databases including CNKI, Wanfang data, CSTJ, PubMed, and Web of Science were searched to identify randomized controlled trials (RCTs) on TCM compounds for softening hardness and dispelling masses combined with conventional Western medicine for breast cancer. The methodological quality of included studies was assessed using the Cochrane risk-of-bias tool. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. Results: Fourteen studies involving 1 118 breast cancer patients were included. Meta-analysis showed that, compared to the control group, the combination therapy significantly improved clinical effective rate [ $RR=1.33$ , 95%  $CI$  (1.18, 1.50),  $Z=4.55$ ,  $P<0.000\ 1$ ], reduced carcinoembryonic antigen [ $MD=-3.16$ , 95%  $CI$  (-4.33, -1.99),  $Z=5.31$ ,  $P<0.01$ ], cancer antigen 125 [ $MD=-13.66$ , 95%  $CI$  (-18.61, -8.72),  $Z=5.42$ ,  $P<0.01$ ], and CA15-3 levels [ $MD=-10.98$ , 95%  $CI$  (-14.78, -7.18),  $Z=5.66$ ,  $P<0.01$ ], increased serum CD4 cell levels [ $MD=6.40$ , 95%  $CI$  (2.93, 9.86),  $Z=3.62$ ,  $P<0.01$ ], decreased CD8 cell levels [ $MD=-2.91$ , 95%  $CI$  (-3.57, -2.26),  $Z=8.71$ ,  $P<0.01$ ], reduced the incidence of leukopenia [ $RR=0.76$ , 95%  $CI$  (0.65, 0.89),  $Z=3.48$ ,  $P<0.01$ ] and nausea/vomiting [ $RR=0.66$ , 95%  $CI$  (0.55, 0.80),  $Z=4.19$ ,  $P<0.01$ ], and improved Karnofsky Performance Status scores [ $MD=4.84$ , 95%  $CI$  (2.63, 7.05),  $Z=4.30$ ,  $P<0.01$ ]. Conclusion: TCM compound formulations for softening hardness and dispelling masses can enhance the clinical remission rate in breast cancer patients, and demonstrate significant advantages in reducing tumor markers, improving immune function, decreasing treatment-related side effects, and enhancing functional status.

[Keywords] breast cancer; traditional Chinese medicine compound prescription; softening hardness and dispelling masses; clinical efficacy; Meta-analysis

乳腺癌是我国女性的第二大高发肿瘤,占我国女性全部肿瘤发病的23.8%<sup>[1]</sup>,已成为威胁中国女性健康的重大公共卫生问题<sup>[2]</sup>。当前西医对乳腺癌的全身治疗主要包括化疗、内分泌治疗和靶向治疗,虽然这些治疗手段可在一定程度上缓解患者的临床症状,延长其生存周期,但仍有大量患者难以从中获益。乳腺癌可归属于中医学“乳岩”“乳石痈”范畴<sup>[3]</sup>,其中,“岩”这一性状的形象描述蕴含着古人对肿瘤特征最直观的认识——坚硬如石、推之不移、根盘散漫。后世医家多认为其中医核心病机是“痰瘀互结于胸部而形成癌巢”<sup>[4-5]</sup>。而基于这一核心病机衍生出的“软坚散结法”<sup>[6]</sup>,原属于中医治疗八法中“消法”的范畴,来源于《黄帝内经》“坚者削之,结者散之”的理论。随着近现代中医药抗肿瘤理论体系的构建,软坚散结法已成为中医药治疗恶性肿瘤的共识性治法,相关临床研究证实了软坚散结中药复方在乳腺癌治疗中的广泛效验<sup>[6-7]</sup>,系列中药药理实验也佐证了软坚散结类中药在乳腺癌治疗中的关键作用<sup>[8]</sup>。尽管临床观察及传统药理学研究在软坚散结中药复方治疗乳腺癌方面积累了诸多认识,但目前仍缺少系统性的循证证据以进一步评估软坚散结中药复方的临床效果。本研究采用Meta分析对软坚散结中药复方联合西医常规疗法治疗乳腺癌的有效性和安全性进行系统评价,旨在为乳腺癌治疗提供更高级别的临床证据。

## 1 资料与方法

1.1 检索策略 中文数据库检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)和维普中文期刊服务平台(CSTJ);英文数据库检索PubMed和Web of Science。检索时间为建库至2024年12月31日,使用主题词与自由词结合的方式在每个数据库中进行检索。中文检索词为[“乳腺癌”或“乳腺恶性肿瘤”或“乳腺肿瘤”或“乳房肿瘤”]、[“软坚散结”或“软坚”或“散结”或“消积”或“癥坚”或“消癥”或“消坚”或“消

石”)和(“随机”或“对照”或“临床试验”)]。英文搜索词为[(“breast cancer”OR “mammary cancer”OR “breast carcinoma”)AND (“Ruanjian Sanjie”OR “Ruanjian”OR “Softening Hardness”OR “Dissolving Masses”OR “Sanjie”OR “Xiaoji”OR “Xiaozheng”OR “Xiaojian”OR “Xiaoshi”OR )AND (“RCT”OR “Randomized Controlled Trial”OR “Clinical trial”)]。为减少遗漏,主题词还包含市面上常见的具有软坚散结功效的中成药,如:夏枯草口服液、夏枯草胶囊、鳖甲煎丸、乳核散结丸、乳癖散结胶囊等<sup>[6,9]</sup>。

1.2 文献纳入标准 (1)研究对象:依据临床肿瘤学会(CSCO)的乳腺癌诊疗指南及美国国立综合癌症网络(NCCN)指南,患者已被确诊为乳腺癌。对于患者的病理类型、临床分期及具体治疗方案等基线数据不做特定要求。患者的地域背景、性别、年龄、种族等因素亦不作为纳入或排除的标准。(2)研究类型:随机对照试验(RCT)。在分配方法、盲法应用及隐蔽性方面没有特定要求。(3)干预措施:对照组采用常规西医疗法(参照CSCO乳腺癌诊疗指南,且均需在合理剂量范围内应用),试验组在对照组基础上采用软坚散结中药复方疗法进行干预,剂型不限。(4)软坚散结中药复方的限定范围:研究明确提出用“软坚散结”为核心治法进行干预,或中药方剂的方义重在体现软坚散结之意,或方剂主要组成为软坚散结法的代表药物(如夏枯草、牡蛎、海藻、昆布等<sup>[6,9]</sup>)。(5)结局指标:临床客观缓解率(参照实体瘤RECIST疗效标准或WTO标准)、肿瘤标志物、T细胞亚群水平、卡氏评分、药物毒副反应等。

1.3 文献排除标准 (1)无法获取全文的文献;(2)软坚散结中药复方联合针灸、穴位注射或其他中医疗法作为试验组干预措施的文献;(3)数据不完整或方法学存在明显错误的文献;(4)重复发表的同一研究仅保留最早发表的文献。

1.4 文献筛选与数据提取 将检索到的文献下载并导入

EndNote软件后进行查重。由两位研究者分别对文献进行独立评价和筛选,如出现分歧,则由研究小组共同讨论后决定。文献数据提取后输入Excel软件。提取内容包括作者、发表年份、基线资料、肿瘤分期、分子分型、干预措施、结局指标及不良事件等。

**1.5 偏倚风险评估** 使用Cochrane的偏倚风险评估量表,对筛选出的文献进行方法学质量评估。评估内容涵盖7个方面:随机序列的产生机制、分配隐藏策略、对受试者和试验人员的盲法实施、对结局评估者的设盲情况、结果数据的完整性、选择性报告研究结果的情况,以及其他潜在的偏倚来源。分别由两名研究人员独立评价,如出现分歧,则由研究小组共同讨论后决定。

**1.6 统计学方法** 运用RevMan 5.3软件进行数据分析,二分类数据采用比值比(OR)及其95%置信区间(CI)来衡量疗效。通过 $\chi^2$ 检验判断各研究间的统计学异质性;若 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$ ,表明无异质性,采用固定效应模型来进行数据分析;若 $P < 0.10$ 且 $I^2 > 50\%$ ,则存在显著异质性,采用随机效应模型来确保分析结果的准确性和可靠性。必要时进行亚组分析或敏感性分

析。使用R 4.3.3中的meta包进行发表偏倚分析和敏感性分析。其中,用Egger函数和Begg函数检验定量评价发表偏倚情况。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义,需要用trimfill函数进行剪补法。用metainf函数采用逐一剔除法进行敏感性分析。

## 2 结果

**2.1 检索结果** 共检索出1 630篇文献,查重后排除513篇,阅读全文进行筛选,最终纳入14篇文献,文献筛选流程及结果见图1。

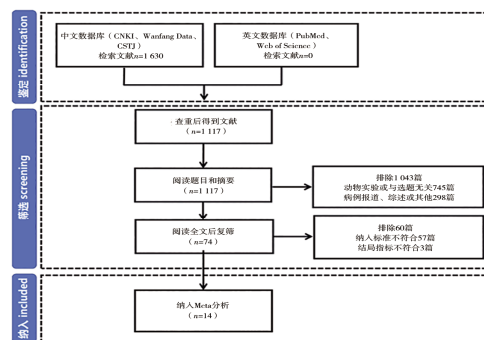


图1 文献筛选流程图

表1 纳入文献的基本特征

纳入文献	样本量/例		治疗组干预措施	对照组干预措施	分子分型	分期	周期	结局指标
	治疗组	对照组						
安妮 <sup>[10]</sup> 2013	60	60	消癥祛积方+对照组措施	吉西他滨+顺铂	未明确区分	晚期	4	①②⑤
陈晨 <sup>[11]</sup> 2024	33	33	柴蒺消痰汤+对照组措施	多柔比星+环磷酰胺序贯多西他赛	未明确区分	前中期	8	①
陈茂 <sup>[12]</sup> 2023	36	36	散结消瘤颗粒+对照组措施	紫杉醇单药	未明确区分	晚期	4	①②
陈青 <sup>[13]</sup> 2020	60	60	固本软坚汤+对照组措施	吉西他滨+顺铂	三阴性乳腺癌	晚期	6	①③⑤
陈云莺 <sup>[14]</sup> 2021	30	30	扶正消瘤汤+对照组措施	曲妥珠单抗+卡培他滨	Her-2阳性	晚期	4	①
曲隽渊 <sup>[15]</sup> 2020	40	39	乳癖散结颗粒+对照组措施	表柔比星+环磷酰胺序贯多西他赛	未明确区分	前中期	4	③④⑤
王妍彦 <sup>[16]</sup> 2016	48	48	扶正消瘤方+对照组措施	长春瑞滨序贯卡培他滨	未明确区分	前中期	2	①②④⑤
熊良庚 <sup>[17]</sup> 2012	24	24	扶正消积方+对照组措施	长春瑞滨+卡培他滨	未明确区分	晚期	2	①②
徐燕妮 <sup>[18]</sup> 2022	35	35	乳癖散结颗粒+对照组措施	表柔比星+环磷酰胺	未明确区分	前中期	4	②③
张瑞 <sup>[19]</sup> 2022	39	40	逍遥蒺贝方+对照组措施	表柔比星+多西他赛	三阴性乳腺癌	前中期	4	①②
赵华 <sup>[20]</sup> 2022	47	47	扶正解毒消瘤方+对照组措施	多柔比星+环磷酰胺+多西他赛	三阴性乳腺癌	前中期	4	①③⑤
郑雯 <sup>[21]</sup> 2021	30	28	散结消瘤方+对照组措施	紫杉醇+吉西他滨	三阴性乳腺癌	晚期	2	①②④
朱晨龙 <sup>[22]</sup> 2019	30	30	固本软坚汤+对照组措施	吉西他滨+顺铂	未明确区分	晚期	2	①③⑤
朱勤贤 <sup>[23]</sup> 2019	48	48	固本软坚汤+对照组措施	吉西他滨+顺铂	未明确区分	晚期	3	①③⑤

注:①临床疗效;②肿瘤标志物;③T细胞亚群;④KPS评分;⑤药物毒副反应。

表2 纳入文献的中药方剂名称及组成

纳入文献	方剂名称	方剂组成
安妮 <sup>[10]</sup> 2013	消癥祛积方	生牡蛎、三棱、莪术、海藻、龟甲、鸡内金、黄芪、当归、黄精、干漆、党参、白术、枸杞子、鸡血藤
陈晨 <sup>[11]</sup> 2014	柴蒺消痰汤	生牡蛎、山慈菇、浙贝母、瓜蒌、炒白术、制天南星、茯苓、柴胡、白芍、法半夏、当归
陈茂 <sup>[12]</sup> 2023	散结消瘤颗粒	生牡蛎、夏枯草、土贝母、蒲公英、八月札、党参、灵芝、当归、黄芪、郁金、王不留行、甘草
陈青 <sup>[13]</sup> 2020	固本软坚汤	生牡蛎、三棱、莪术、海藻、龟甲、鸡内金、当归、黄芪、鸡血藤、党参、黄精、炒白术、枸杞子
陈云莺 <sup>[14]</sup> 2021	扶正消瘤汤	生牡蛎、夏枯草、三棱、莪术、山慈菇、桃仁、当归、党参、赤芍、黄芪、女贞子、茯苓、桂枝
曲隽渊 <sup>[15]</sup> 2020	乳癖散结颗粒	生牡蛎、夏枯草、莪术、鳖甲、僵蚕、延胡索、川芎、玫瑰花、柴胡、赤芍
王妍彦 <sup>[16]</sup> 2016	扶正消瘤方	夏枯草、昆布、海藻、蒲公英、陈皮、郁金、青皮、黄芪、党参、山药、当归、白花蛇舌草、柴胡、炙甘草
熊良庚 <sup>[17]</sup> 2012	扶正消积方	生牡蛎、海藻、龟甲、鸡内金、鸡血藤、黄芪、黄精、党参、炒白术、当归、枸杞子
徐燕妮 <sup>[18]</sup> 2022	乳癖散结颗粒	生牡蛎、夏枯草、莪术、鳖甲、僵蚕、延胡索、川芎、玫瑰花、柴胡、赤芍
张瑞 <sup>[19]</sup> 2022	逍遥蒺贝方	生牡蛎、浙贝母、瓜蒌、山慈菇、炒白术、柴胡、白芍、制天南星、法半夏、当归、茯苓
赵华 <sup>[20]</sup> 2022	扶正解毒消瘤方	夏枯草、山慈菇、三棱、莪术、淮山药、白花蛇舌草、郁金、白术、仙鹤草、当归、党参、白芍、石斛
郑雯 <sup>[21]</sup> 2021	散结消瘤方	生牡蛎、夏枯草、蒲公英、土贝母、生黄芪、党参、灵芝、当归、郁金、王不留行、甘草
朱晨龙 <sup>[22]</sup> 2019	固本软坚汤	海藻、昆布、山慈菇、蒲公英、当归、赤芍、白藜蘆、川芎、柴胡、郁金、香附、青皮、白芍、鹿角霜、白术
朱勤贤 <sup>[23]</sup> 2019	固本软坚汤	生牡蛎、三棱、莪术、海藻、龟甲、鸡内金、鸡血藤、党参、炒白术、枸杞子、黄精、黄芪

2.2 纳入文献特征 14篇文献包含1 118例患者,其中治疗组560例,对照组558例。14项研究均在中国大陆进行。对照组均采用西医常规疗法,试验组采用西医常规疗法+软坚散结中药汤剂或颗粒。纳入文献的基本特征见表1,方剂名称及组成见表2,软坚散结药物的使用频数见表3。

表 3 软坚散结药物的使用频数

药物	频数	药物	频数
生牡蛎	11	蒲公英	4
莪术	7	鳖甲	2
夏枯草	7	瓜蒌	2
海藻	6	僵蚕	2
三棱	5	昆布	2
山慈菇	5	土贝母	2
龟甲	4	浙贝母	2
鸡内金	4	八月札	1

2.3 方法学评价 所有研究都采用了随机化分组方法。具体而言,有10项研究明确使用了随机数字表法,1项研究根据就诊顺序进行分组,还有1项研究通过抽签法产生随机序列。有2项研究虽然提到了随机对照原则,但并未具体说明实施细节。所有研究都提供了完整的数据,没有出现选择性报道的问题。但关于分配隐藏和盲法的实施,这些研究均未提供相关信息,有潜在的偏倚风险。有3项研究详细报道了病例脱落及失访的原因,而其余研究则未提及有病例脱落的情况。纳入文献的偏倚风险评估结果见图2。

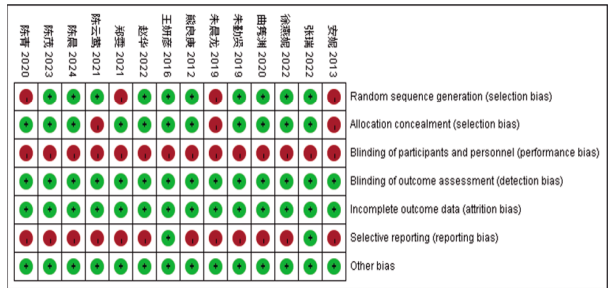


图 2 纳入文献的偏倚风险评估

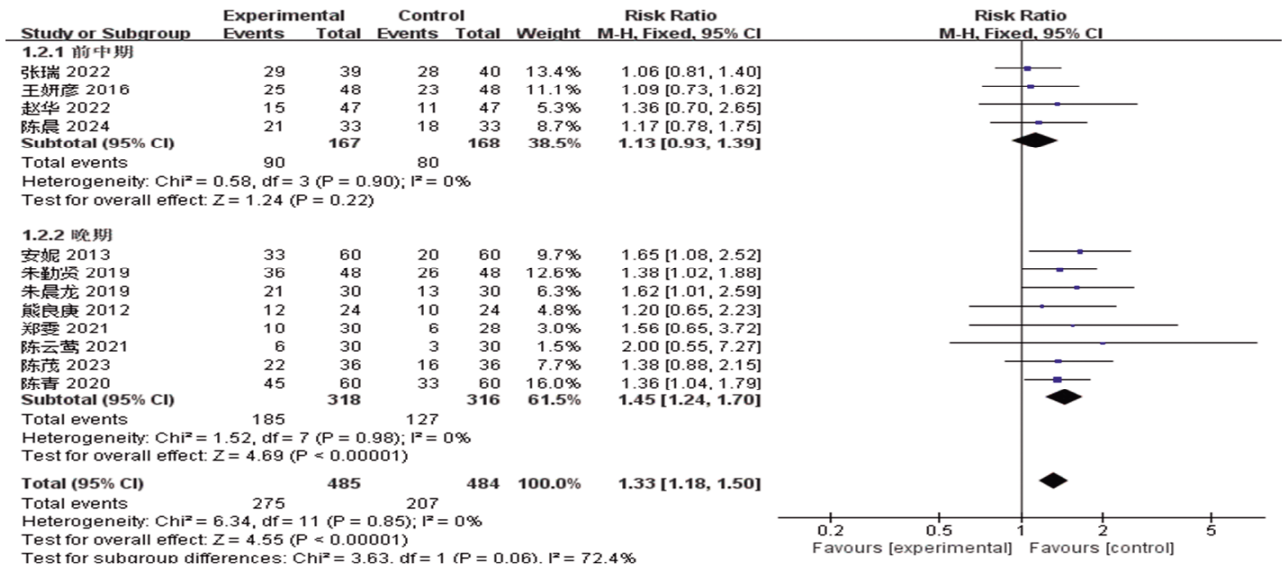


图 3 软坚散结中药复方对不同分期乳腺癌有效率影响的森林图

2.4 Meta分析结果

2.4.1 临床有效率 共纳入12项研究,其中前中期乳腺癌4项,晚期乳腺癌8项。异质性检验 $P=0\%$ ,表明各研究间不存在统计学异质性,采用固定效应模型。结果显示,与对照组比较,软坚散结中药复方可以提高患者治疗的临床有效率,差异有统计学意义[ $RR=1.33, 95\%CI(1.18, 1.50), Z=4.55, P<0.0001$  ]。亚组分析显示,癌症分期影响了软坚散结中药复方的疗效。尽管前中期乳腺癌患者有从软坚散结中药复方获益的趋势,但差异无统计学意义[ $RR=1.13, 95\%CI(0.93, 1.39), Z=1.24, P=0.22$  ]。相比前中期患者,晚期乳腺癌患者更能从软坚散结中药复方中获益[ $RR=1.45, 95\%CI(1.24, 1.70), Z=4.69, P<0.0001$  ]。(见图3)

共5项研究明确区分了乳腺癌的分子分型,其中三阴性乳腺癌4项,Her-2阳性乳腺癌1项。异质性检验 $P=0\%$ ,表明各研究间不存在统计学异质性,采用固定效应模型。结果显示,Her-2阳性乳腺癌有从软坚散结中药复方中获益的趋势,但差异无统计学意义[ $RR=2.00, 95\%CI(0.55, 7.27), Z=1.05, P=0.29$  ]。三阴性乳腺癌更能从软坚散结中药复方中获益,差异有统计学意义[ $RR=1.27, 95\%CI(1.05, 1.54), Z=2.44, P=0.01$  ]。(见图4)

2.4.2 肿瘤标志物 肿瘤标志物是肿瘤疾病中评估治疗效果、监测复发及预后评估的重要指标。其中,癌胚抗原(carci-noembryonic antigen,CEA)、糖类抗原125(cancer antigen 125, CA125)、糖类抗原15-3(cancer antigen 15-3, CA15-3)是乳腺癌诊疗中最常用的标志物。

共纳入7项研究用于对CEA的分析,异质性检验显示 $P=93\%$ ,表明各研究间存在显著的异质性,故采用随机效应模型确保结果的准确性和可靠性。分析结果显示,与对照组比较,软坚散结中药复方可以降低患者的CEA水平,差异有统计学意义[ $MD=-3.16, 95\%CI(-4.33, -1.99), Z=5.31, P<0.01$  ]。

共纳入6项研究用于对CA125的分析,异质性检验 $P=94\%$ ,表明各研究间异质性显著,采用随机效应模型。分析结果显示,与对照组比较,软坚散结中药复方可以降低患者的CA125

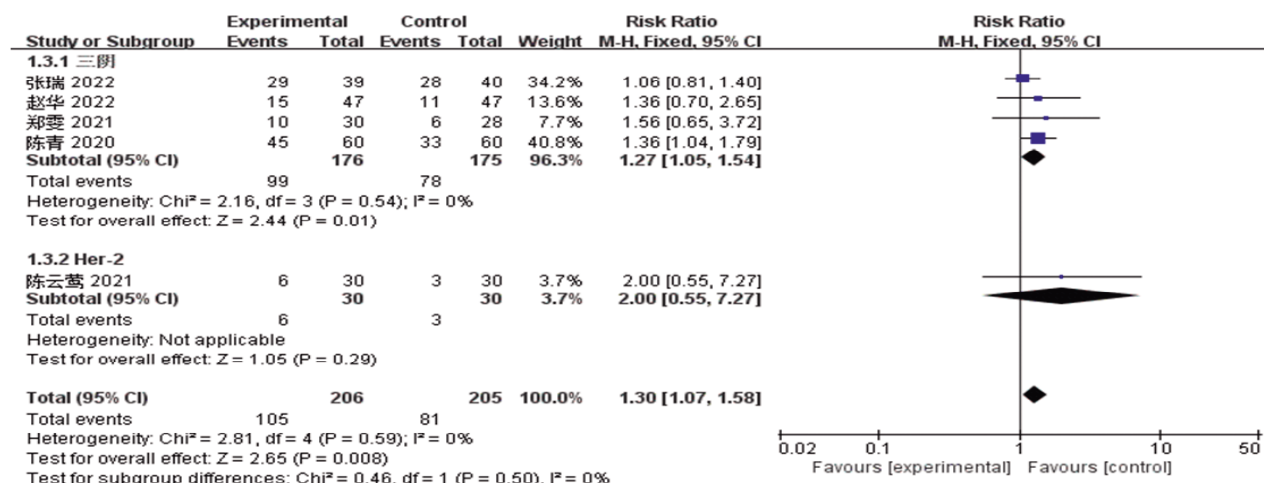


图4 软坚散结中药复方对不同分型乳腺癌有效率影响的森林图

水平,差异有统计学意义[MD=-13.66,95%CI(-18.61,-8.72), Z=5.42, P<0.01]。

共纳入7项研究用于对CA15-3的分析,异质性检验 $P=91\%$ ,表明各研究间存在显著的异质性,采用随机效应模型进行数据分析。分析结果显示,与对照组比较,软坚散结中药复方可以降低患者的CA15-3水平,差异有统计学意义[MD=-10.98, 95%CI(-14.78,-7.18), Z=5.66, P<0.01]。(见表4)

表4 软坚散结中药复方对乳腺癌患者治疗后血液

## 肿瘤标志物的影响

结局指标	纳入研究	异质性检验		效应模型	Meta分析结果		
		P	I <sup>2</sup>		MD(95% CI)	Z	P
CEA	[10,12,16-19,21]	<0.01	93%	随机效应	-3.16(-4.33,-1.99)	5.31	<0.01
CA125	[10,12,16-18,21]	<0.01	94%	随机效应	-13.66(-18.61,-8.72)	5.42	<0.01
CA15-3	[10,12,16-19,21]	<0.01	91%	随机效应	-10.98(-14.78,-7.18)	5.66	<0.01

**2.4.3 T细胞亚群分析** T细胞亚群水平对反映细胞免疫水平、观察肿瘤治疗疗效、预测疾病预后有重要意义。其中CD3、CD4及CD8细胞水平的变化尤为关键。

共纳入5项研究用于CD3细胞水平的分析,异质性检验 $P=99\%$ ,表明各研究间存在显著的异质性,采用随机效应模型确保结果的准确性和可靠性。分析结果显示,与对照组比较,患者CD3细胞水平差异无统计学意义[MD=2.02,95%CI(-10.91, 14.94), Z=0.31, P=0.76]。

共纳入4项研究用于CD4细胞水平的分析,异质性检验 $P=93\%$ ,表明各研究间存在显著的异质性,采用随机效应模型进行分析。分析结果显示,与对照组比较,软坚散结中药复方可以提高患者治疗后的CD4细胞水平,差异有统计学意义[MD=6.40,95%CI(2.93,9.86), Z=3.62, P<0.01]。

共纳入4项研究用于CD8细胞水平的分析,经敏感性分析后剔除1项研究。异质性检验 $P=0\%$ ,表明各研究间的异质性

不显著,采用固定效应模型进行分析。结果显示,与对照组比较,软坚散结中药复方可以降低患者治疗后的CD8细胞水平,差异有统计学意义[MD=-2.91,95%CI(-3.57,-2.26), Z=8.71, P<0.01]。(见表5)

表5 软坚散结中药复方对乳腺癌患者治疗后

## T细胞亚群的影响

结局指标	纳入研究	异质性检验		效应模型	Meta分析结果		
		P	I <sup>2</sup>		MD(95% CI)	Z	P
CD3	[13,15,20,22-23]	<0.01	99%	随机效应	2.02(-10.91,14.94)	0.31	0.96
CD4	[15,18,20,22]	<0.01	93%	随机效应	6.40(2.93,9.86)	3.62	<0.01
CD8	[13,20,22]	1.00	0%	固定效应	-2.91(-3.57,-2.26)	8.71	<0.01

**2.4.4 KPS评分** KPS评分的分析共纳入3项研究,异质性检验 $P=89\%$ ,表明各研究间的异质性显著,采用随机效应模型。分析结果显示,与对照组比较,软坚散结中药复方可以提高患者治疗后的功能状态,差异有统计学意义[MD=4.84,95%CI(2.63,7.05), Z=4.30, P<0.0001]。(见图5)

**2.4.5 药物毒副反应** 共纳入8项研究用于白细胞减少事件的分析,异质性检验显示 $P=48\%$ ,表明各研究间存在一定的统计学异质性,应采用固定效应模型。分析结果显示,与对照组比较,软坚散结中药复方可以减少患者治疗后白细胞减少事件的发生,差异有统计学意义[RR=0.76,95%CI(0.65,0.89), Z=3.48, P<0.01]。

共纳入4项研究用于血小板减少事件的分析,异质性检验 $P=0\%$ ,表明各研究间几乎不存在统计学异质性,故采用固定效应模型。分析结果显示,两组患者血小板减少事件的发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.79,95%CI(0.52,1.21), Z=1.10, P=0.27]。

共纳入7项研究用于恶心呕吐事件的分析,异质性检验 $P=0\%$ ,表明各研究间几乎不存在统计学异质性,采用固定效应

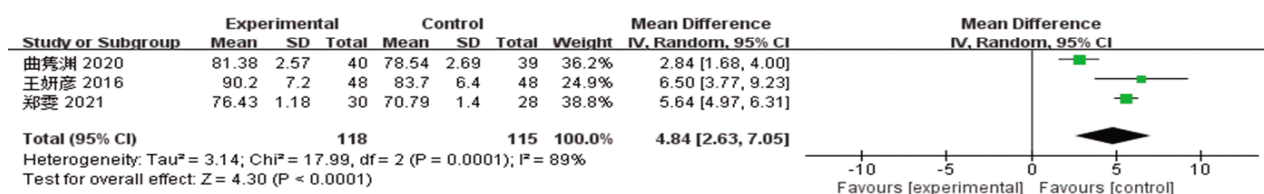


图5 软坚散结中药复方对乳腺癌患者治疗后 KPS 评分影响的森林图

模型。分析结果显示,与对照组比较,软坚散结中药复方可以减少患者治疗后恶心呕吐事件的发生,差异有统计学意义[RR=0.66,95%CI(0.55,0.80),Z=4.19,P<0.01]。(见表6)

表 6 软坚散结中药复方对乳腺癌患者治疗后毒副反应的影响

结局指标	纳入研究	异质性检验		效应模型	Meta分析结果		
		P	I <sup>2</sup>		RR(95%CI)	Z	P
白细胞减少	[10,13,15-16,19-20,22-23]	0.06	48%	固定效应	0.76(0.65,0.89)	3.48	<0.01
血小板减少	[10,16,19,22]	0.87	0%	固定效应	0.79(0.52,1.21)	1.10	0.27
恶心呕吐	[10,13,16,19-20,22-23]	0.80	0%	固定效应	0.66(0.55,0.80)	4.19	<0.01

2.4.6 不良反应 除化疗及靶向药物常见药物毒副反应外,所有文献均未报道有其他不良反应发生。

2.5 敏感性分析 采用逐一数据剔除法分别对所有参数进行敏感性分析。结果显示,除CD8细胞水平外,其他参数均没有显著变化。CD8参数中的结果偏性是由“朱晨龙<sup>[29]</sup>2019”文献造成,该项研究中的患者CD8细胞水平与其他文献中有较大差异,结合原文献后,考虑与检测水平不同,患者合并感染性疾病等原因相关,故将其剔除后重新进行Meta分析。(见图6)

2.6 发表偏倚 采用Egger回归法、Begg秩相关法量化评价发表偏倚。除CD4外其余参数均未见明显发表偏倚。剪补法补足偏倚部分缺失数据后,CD4合并效应值为3.559(-1.544, 8.662),对结果无影响。(见表7)

表 7 发表性偏倚分析

参数	Egger检验	Begg检验
有效率	0.222 7	0.185 7
白细胞减少发生率	0.482 1	0.804 6
血小板减少发生率	0.674 6	1.000 0
恶心呕吐发生率	0.620 0	0.452 7
CEA	0.761 4	0.880 6
CA125	0.264 8	0.573 0
CA15-3	0.883 5	0.880 6
CD3	0.347 9	0.327 2
CD4	0.122 2	0.041 5
CD8	0.121 2	0.117 2
KPS评分	0.858 0	0.601 5

3 讨 论

乳腺癌对中国女性健康有着重大威胁,近年来我国乳腺癌死亡率持续下降,但与美国等发达国家相比仍存在较大差距,总体防治形势依然严峻<sup>[1]</sup>。目前,以化疗为主导的西医常规治疗面临多重挑战,包括疗效局限性、严重的副作用、患者依从性差以及肿瘤耐药等难题。针对这些局限,中医药以其独特的减毒增效优势,在恶性肿瘤的综合治疗中扮演着重要角色,为提升治疗效果提供了新的途径<sup>[24-26]</sup>。乳腺癌在中医学

中属于“乳岩”的范畴。历代医家对乳岩的认识不尽相同,朱震亨于《丹溪心法》中载“痰挟瘀血,遂成窠囊”,揭示痰瘀互结的病理基础,“痰瘀互结”至今仍是医家对乳岩病机的共识性认识<sup>[9]</sup>。现代医者对此观点开展了进一步的论证,国医大师周仲瑛将乳腺癌发病关键总结为痰瘀相互搏结导致癌毒积聚乳腺,其治疗需以攻邪为重<sup>[4]</sup>。

乳腺癌的中医药治疗大法“软坚散结”法,发源于《黄帝内经》“坚者削之,结者散之”的理论,属于中医治疗八法中“消法”的范畴<sup>[9]</sup>。《石室秘录》亦载:“软治者,病有坚劲而不肯轻易散者。”一方面,结合乳岩的中医病机及恶性肿瘤物理性状,软坚散结中药复方被广泛用于乳腺癌的临床治疗当中。另一方面,由于传统的药用植物学分类并没有系统归纳软坚散结类中药,这为揭示软坚散结中药抗肿瘤的 science 内涵带来阻力。

尽管如此,随着中医药抗肿瘤的临床应用广泛开展,以生牡蛎、夏枯草、海藻等为代表的药用动植物初步形成了软坚散结类中药。软坚散结类中药涉及植物、动物品类繁多,广泛分布在草本植物、海洋动物中。结合本研究及既往文献<sup>[6]</sup>,本研究进一步凝练了目前乳腺癌临床治疗的常用软坚散结药物——生牡蛎、莢术、夏枯草、海藻、山慈菇及土贝母等,这类药物主要通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、逆转肿瘤细胞耐药及激活肿瘤免疫机能的方式实现对肿瘤的治疗<sup>[7-9]</sup>。牡蛎天然活性肽、夏枯草提取物、土贝母中的三萜类物质、山慈菇水提取物、莢术醇及褐藻糖胶可以通过干扰CXCL12/CXCR4信号轴、调节PI3/Akt通路等多种途径实现抑制肿瘤细胞侵袭、阻滞肿瘤细胞分裂、诱导肿瘤细胞凋亡的作用<sup>[27-32]</sup>。土贝母皂苷甲、夏枯草硫酸多糖、褐藻糖胶、莢术油及山慈菇提取物可以通过抑制VEGF、HIF-1 $\alpha$ 等因子来抑制肿瘤血管生成,从而对抗肿瘤生长<sup>[28-32]</sup>。针对肿瘤耐药这一难题,土贝母皂苷甲、夏枯草乙醇提取物可以通过下调ERK1/2和上调p38信号通路、上调miR-494表达等途径增强肿瘤细胞的化疗敏感性,逆转肿瘤耐药<sup>[28-29]</sup>。除此之外,夏枯草多糖、山慈菇酯提物、褐藻糖胶可以调节IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-10、TNF- $\alpha$ 等多种细胞因子的表达来调节机体免疫应答发挥抗肿瘤作用<sup>[28,30-31]</sup>。诸多药理学实验已经说明了软坚散结中药对乳腺癌治疗具有重要意义,需要系统性地研究进一步寻找临床证据。

近年来,临床上运用软坚散结中药治疗乳腺癌疗效显著,本研究通过Meta分析对软坚散结中药复方治疗乳腺癌进行系统性评价,遵循严谨的循证医学方法,旨在探究软坚散结中药复方治疗乳腺癌的疗效及安全性。本研究纳入的软坚散结中药复方包含中药汤剂(消癥祛积方、固本软坚汤等)及中成药制剂(乳癖散结颗粒、散结消瘤颗粒)。分析结果显示,软

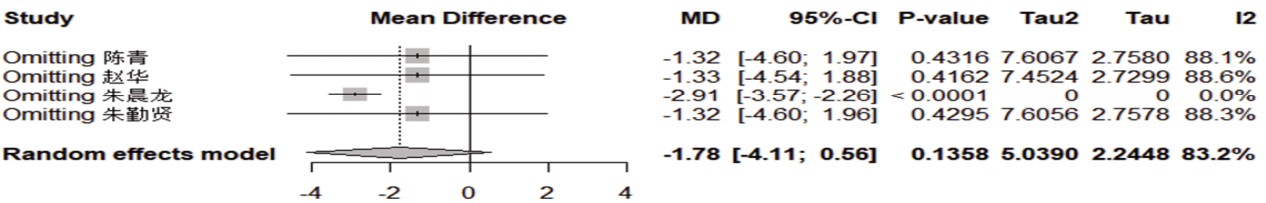


图 6 患者 CD8 水平敏感性分析

坚散结中药复方可以显著提高患者的临床缓解率并降低患者的血清肿瘤标志物水平。值得注意的是,晚期乳腺癌患者更能从这种联合治疗中获益,这可能与晚期乳腺癌患者病情更为复杂,需要更为综合的治疗手段有关。软坚散结类药物可以直接杀伤肿瘤细胞,并提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,从而达到增强疗效的作用。而与三阴性乳腺癌相比,软坚散结中药复方对Her-2阳性乳腺癌的疗效提升差异无统计学意义,这可能与纳入Her-2阳性乳腺癌文献及样本量过少、患者病程较长有关。软坚散结中药复方还能提升患者血清中CD4细胞水平,降低CD8细胞水平,这提示患者经软坚散结中药复方治疗后机体免疫功能更加亢进。尽管软坚散结类药物已被证实可以激活免疫系统,调控淋巴细胞生长<sup>[8]</sup>,但人们对T细胞亚群的研究还需进一步深入,相关机制亟待进一步阐述。此外,KPS评分的结果也显示,软坚散结中药复方能够提高乳腺癌患者的功能状态,进一步证明了其在改善患者生活质量方面的积极作用。在药物毒副反应方面,软坚散结中药复方能够减少乳腺癌患者治疗后白细胞减少和恶心呕吐等不良反应的发生,提高患者的耐受性,有助于患者更好地完成治疗计划。

本项研究存在一定的局限性。首先,纳入的文献数量有限,且全部来自中国大陆,这可能限制了研究结果的普遍性和适用性。本研究已经尽可能汇总了所有软坚散结中药复方在乳腺癌临床治疗中的研究,未来需要更多来自不同国家和地区的研究来进一步验证本文的结果。其次,虽然本研究对纳入文献进行了严格的筛选和评估,但异质性的存在仍是不可避免的。这与不同研究的设计、样本量、干预措施等因素有关。部分参数(如CD3细胞水平、肿瘤标志物水平、KPS评分)异质性过高,这是不同医疗机构检验方法及仪器不同,患者合并并发症不同所致。研究使用随机效应模型对异质性过高的数据进行分析,以尽可能减少其对结果的影响。CD4细胞水平的分析存在发表偏倚,尽管运用剪补法对数据进行了再次检验,但仍有可能影响结果的稳健性。并且,本研究纳入的文献在样本量的估算、随机方法的选取、分配隐藏及盲法的实施等方面存在不足。例如,部分研究未详细说明随机分组方法或分组方法不合理(2项研究未提及具体随机化过程,1项按就诊顺序分组),这可能影响研究的可信度。所有研究均未提及分配隐藏和盲法的实施,有潜在的偏倚风险。这提示在未来的中医药研究中,研究者们可以参照国际标准,如国际CONSORT标准规范试验报告,严格实施随机分组和分配隐藏,实施盲法并详细记录失访、不良反应等情况。

综上所述,本研究通过Meta分析发现,软坚散结类中药联合西医常规疗法在治疗乳腺癌方面具有显著的优势,能够提高患者的临床有效率、降低肿瘤标志物水平、改善免疫功能和减少药物毒副反应的发生。这些结果为进一步探索和优化乳腺癌的中西医结合治疗方案提供了有力的证据和支持。未来,需要开展更多高质量的研究来验证这些结果,并进一步解析软坚散结中药逆转乳腺癌的内在机制,阐明软坚散结中药复方抗肿瘤的科学与内涵,建立中医药抗肿瘤研究的新范式。

## 参考文献

[1] 邹昊,吕青.全球及中国乳腺癌的流行病学趋势及防控启

示:2018—2022年《全球癌症统计报告》解读[J].中国普外基础与临床杂志,2024,31(7):796-802.

- [2] 赵文静,尹周一,王裕新,等.2024美国癌症统计报告解读及中美癌症流行情况对比[J].肿瘤防治研究,2024,51(8):630-641.
- [3] 傅晓璇,甄宏德,张爱琴,等.中医药治疗乳腺癌研究进展[J].新中医,2018,50(12):46-48.
- [4] 谷雨,吴勉华.国医大师周仲瑛辨治乳腺癌临证经验[J].中华中医药杂志,2020,35(10):4975-4978.
- [5] 刘益铭,李秋华,梁丽喆,等.乳腺癌痰瘀互结的病理、病机及治疗[J].世界中医药,2021,16(21):3127-3130.
- [6] 张立双,张伯礼,张俊华,等.软坚散结法临床应用规律研究[J].中华中医药杂志,2018,33(5):1897-1901.
- [7] 王栋,高宇,张佳,等.软坚散结类中草药治疗恶性肿瘤的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(23):219-225.
- [8] 胡越,王林枫,李玥,等.软坚散结中药抗肿瘤作用机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2025,31(1):276-286.
- [9] 唐元辰,郝千莹,李平.基于中药五味理论探讨软坚散结药的含义与分类[J].中国中医基础医学杂志,2023,29(3):450-451,456.
- [10] 安妮,杨俊兰.消瘰祛积方联合化疗对晚期乳腺癌患者血清CEA、CA125、CA153和CA19-9含量及临床疗效的影响[J].西部中医药,2013,26(3):7-9.
- [11] 陈晨,杨雯雯,任利军.柴蒺消痰汤对乳腺癌术后化疗患者生活质量的影响[J].环球中医药,2024,17(5):915-918.
- [12] 陈茂,王华中,吴玉华,等.散结消瘤颗粒及化疗对晚期乳腺癌患者中医证候、肿瘤标志物及免疫功能的影响[J].吉林中医药,2023,43(6):702-705.
- [13] 陈青.固本软坚汤联合GP化疗对IV期三阴性乳腺癌患者免疫功能和血管内皮功能的影响[J].中医临床研究,2020,12(26):13-15.
- [14] 陈云莺.扶正消瘤汤治疗Her-2阳性晚期乳腺癌的临床疗效研究[J].中医临床研究,2021,13(9):74-76.
- [15] 曲隽渊.乳癖散结颗粒辅助AC-T方案化疗对早期乳腺癌患者术后免疫功能及生活质量的影响[J].慢性病学杂志,2020,21(7):1073-1074,1077.
- [16] 王妍彦.卡培他滨联合扶正消瘤方治疗进展期乳腺癌疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2016,25(3):306-308.
- [17] 熊良庚.扶正消积方联合化疗对晚期乳腺癌患者生活质量及血清肿瘤标志物的影响[J].云南中医中药杂志,2012,33(4):14-15,4.
- [18] 徐燕妮,李志安,倪洁雯.乳癖散结颗粒联合术后辅助化疗对乳腺癌根治术后患者免疫功能、肿瘤标志物水平的影响[J].新中医,2022,54(14):147-150.
- [19] 张瑞.逍遥蒺贝方联合新辅助化疗治疗肝郁痰凝型三阴性乳腺癌临床疗效观察[D].唐山:华北理工大学,2022.
- [20] 赵华,戴震,刘瑜.扶正解毒消瘤方联合TAC方案治疗三阴性乳腺癌的临床研究[J].现代中西医结合杂志,2022,31(19):2694-2697,2749.

(下转第177页)

血运。4诊时,患者因阴道不规则流血4 d于医院保胎治疗中,精神欠佳,阴道流血已止住,舌质红,苔白,脉弱,予以养胎方、养胎煲辅以耳穴压豆以补脾益肾、益气安胎。

## 5 结 语

伴随着工作节奏、饮食结构、生活环境的巨变,POI患者人数在不断增加,生育政策放开的同时,社会、家庭对于生育的需求也在增加。尤昭玲学贯中西,深耕临床,对于卵巢功能异常等疾病的诊治中西并举,以患者家庭的实际需求为出发点,根据是否有怀孕诉求,把POI患者的诊治分为两类,各有侧重。如无孕求患者的用药多以补阳药、花类药组方以达暖巢化瘀的目的,以此缓解患者不适;有孕求患者,治疗上暖巢养泡并举,予以暖巢方、助卵方、暖巢煲、着床煲等尤氏特色方药,同时灵活运用针刺、耳穴压豆、艾灸,以及激素替代疗法(hormone replacement treatment, HRT)<sup>[20]</sup>,辅以BBT体温检测、B超监测排卵等配合改善患者病情,以期提高患者生育力,进而提高怀孕率。

## 参考文献

- [1] FRANIĆ-IVANIŠEVIĆ M, FRANIĆ D, IVOVIĆ M, et al. Genetic etiology of primary premature ovarian insufficiency[J]. Acta Clin Croat, 2016, 55(4): 629–635.
- [2] LAISSUE P. The molecular complexity of primary ovarian insufficiency aetiology and the use of massively parallel sequencing[J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 460: 170–180.
- [3] WELT C K. Primary ovarian insufficiency: A more accurate term for premature ovarian failure[J]. Clin Endocrinol, 2008, 68(4): 499–509.
- [4] 陈子江,田秦杰,乔杰,等.早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J].中华妇产科杂志, 2017, 52(9): 577–581.
- [5] 程姣姣,阮祥燕,冯欣,等.生育力保护保存与早发性卵巢功能不全的防治[J].临床药物治疗杂志, 2018, 16(3): 1–5.
- [6] 冯晓玲,李力,曲凡,等.早发性卵巢功能不全中西医结合诊疗指南[J].中医杂志, 2022, 63(12): 1193–1198.
- [7] 杨永琴,尤昭玲,游卉,等.浅谈尤昭玲中医妇科特色望诊法[J].中华中医药杂志, 2016, 31(12): 5083–5086.
- [8] 苏玲玲,邱峰.中西医治疗早发性卵巢功能不全研究进展[J].光明中医, 2020, 35(23): 3830–3833.
- [9] 吴淑珍,曾嘉仕,吴李征,等.邓高丕治疗早发性卵巢功能不全经验介绍[J].新中医, 2024, 56(16): 204–208.
- [10] 贾紫千,冯晓玲,杜惠兰,等.早发性卵巢功能不全患者612例中医证候学特征的多中心研究[J].中华中医药杂志, 2024, 39(11): 6126–6131.
- [11] 杨永琴,尤昭玲,游卉.尤昭玲治疗卵巢功能低下不孕经验[J].湖南中医杂志, 2015, 31(5): 29–31.
- [12] 吴铃钰,刘平安,刘慧萍,等.尤昭玲教授诊疗早发性卵巢功能不全患者IVF-ET中医辅助方案的构建与临床实践[J].湖南中医药大学学报, 2024, 44(8): 1523–1527.
- [13] 邢艺璇,唐诗,刘未艾,等.基于“冰山论”辨治卵巢储备功能减退性不孕症:全国名中医尤昭玲学术思想与临床经验研究[J].湖南中医药大学学报, 2023, 43(5): 775–779.
- [14] 李长艳,尤昭玲.尤昭玲教授治疗卵巢早衰经验[J].湖南中医杂志, 2012, 28(3): 18–20.
- [15] 王肖,尤昭玲,刘文娥.尤昭玲教授对卵巢低反应的认识及中医辅助治疗特色[J].中国中西医结合杂志, 2016, 36(8): 1008–1009.
- [16] 胡金芳,刘慧萍,张楚洁,等.尤昭玲运用助卵方治疗卵巢早衰经验[J].中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3369–3372.
- [17] 周游,梁雪松,尤昭玲.浅谈尤昭玲教授对卵巢储备功能不良的特色诊疗体会[J].中华中医药杂志, 2015, 30(7): 2395–2397.
- [18] 卓缘圆,杨卓欣,张金文,等.针刺治疗早发性卵巢功能不全60例[J].中国针灸, 2019, 39(7): 778–780.
- [19] 伍琴,张韞玉,刘慧萍,等.尤昭玲教授治疗早发性卵巢功能不全经验[J].陕西中医, 2021, 42(7): 941–943.
- [20] 徐娅琼,赵淑云,周桦,等.早发性卵巢功能不全中西医结合治疗研究现状[J].生殖医学杂志, 2024, 33(2): 271–276.

(收稿日期:2024-10-23 编辑:罗英姣)

## (上接第137页)

- [21] 郑雯.散结消瘤方联合化疗治疗晚期三阴乳腺癌患者的临床观察[D].长沙:湖南中医药大学, 2021.
- [22] 朱晨龙.固本软坚汤联合GP方案治疗IV期乳腺癌临床观察[J].实用中医内科杂志, 2019, 33(7): 35–38.
- [23] 朱勤贤,张国庆,顾伯林,等.固本软坚汤联合GP化疗对IV期乳腺癌免疫功能和血管内皮功能的影响[J].中华中医药学刊, 2019, 37(8): 1947–1950.
- [24] 李萍萍.中医药治疗乳腺癌述评[J].北京中医药大学学报, 2023, 46(11): 1616–1622.
- [25] 林寒秋,陈武进.乳腺癌的中医研究进展[J].中医药通报, 2024, 23(1): 67–69.
- [26] 李孟,梁则徐,李冠男,等.中医中药治疗乳腺癌的研究进展[J].中医药学报, 2023, 51(2): 103–108.
- [27] 冯丽,赵文静,常惟智.牡蛎的药理作用及临床应用研究进展[J].中医药信息, 2011, 28(1): 114–116.
- [28] 李梦琦,石玉,杨诗宇,等.夏枯草抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展[J].中国现代应用药学, 2024, 41(5): 716–726.
- [29] 李菡,武康雄,史阔豪,等.土贝母化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].中国中药杂志, 2021, 46(17): 4314–4322.
- [30] 王骁,范焕芳,李德辉,等.山慈菇抗肿瘤作用研究进展[J].江苏中医药, 2023, 55(2): 74–76.
- [31] 肖琼华,陈子熙,郑钦,等.海藻抗肿瘤药理作用研究进展及临床应用[J].中外医疗, 2020, 39(19): 196–198.
- [32] 王致达,李戈,王佛有.莪术化学成分及抗肿瘤药理作用的研究进展[J].实用中医内科杂志, 2025, 39(1): 126–129.

(收稿日期:2025-01-17 编辑:罗英姣)