华儿科杂志, 2009, 47(12): 911-913.
[9] CRAYNE C B, ELOSEILY E, MANNION M L, et al. Rituximab treatment for chronic steroid-dependent Henoch-Schönlein purpura: 8 cases and a review of the literature [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2018, 16(1): 71.
[10] SU H W, CHEN C Y, CHIOU Y H. Hemorrhagic bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura: a case report and review of the literature [J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1): 157.
[11] 董显燕, 钟涛, 黄郁波, 等. 血清 25-羟维生素 D 与过敏性紫癜发病风险关系的病例对照研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(8): 1076-1078+1081.
[12] SUBRAMANIAN A, GERNAND A D. Vitamin D metabolites across the menstrual cycle: a systematic review [J]. BMC Womens Health, 2019, 19(1): 19.
[13] CHEN O, ZHU XB, REN P, et al. Henoch Schönlein Purpura in children: clinical analysis of 120 cases [J]. Afr Health Sci, 2013, 13(1): 94-99.
[14] ZEITELHOFER M, ADZEMOVIC M Z, GOMEZ-CABRERO D, et al. Functional genomics analysis of vitamin D effects on $CD4^+$ T cells in vivo in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(9): E1678-E1687.
[15] SUN D, LUO F, XING J C, et al. $1,25(OH)_2D_3$ inhibited Th17 cells differentiation via regulating the NF-κB activity and expression of IL-17 [J]. Cell Prolif, 2018, 51(5): e12461.
[16] 郑荣浩, 刘冬蕾, 黄力, 等. 过敏性紫癜患儿 25-羟维生素 D 的表达及与免疫功能的关系[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(11): 1392-1396.
[17] 王志敏. 25 羟维生素 D_3 及维生素 D 抗体与系统性红斑狼疮的相关性研究[D]. 河北医科大学, 2015.
[18] 麻璨琛, 徐胜前, 龚勋, 等. 少肌症和维生素 D 缺乏在类风湿关节炎合并骨质疏松中的临床研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(2): 94-98.
[19] GUPTA S, MAHAJAN V K, YADAV R S, et al. Evaluation of serum vitamin D levels in patients with systemic sclerosis and healthy controls: results of a pilot study [J]. Indian Dermatol Online J, 2018, 9(4): 250-255.
[20] ARNSON Y, AMITAL H, AGMON-LEVIN N, et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature [J]. Autoimmun Rev, 2011, 10(8): 490-494.
[21] BOGACZEWICZ J, SYSA-JEDRZEJOWSKA A, ARKUSZEWSKA C, et al. Vitamin D status in systemic lupus erythematosus patients and its association with selected clinical and laboratory parameters [J]. Lupus, 2012, 21(5): 477-484.
[22] CARVALHO J F, BLANK M, KISS E, et al. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results [J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1109: 550-557.
[23] 邢桂芝, 王志敏, 石哲群, 等. 系统性红斑狼疮患者血清维生素 D 水平与维生素 D 抗体及自身抗体关系的研究[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(4): 592-595.
[24] 张永锋. 初发系统性红斑狼疮患者血清 25-羟-维生素 D 和维生素 D 抗体水平变化及意义[C]. 中华医学会、中华医学会风湿病学分会. 第 17 次全国风湿病学学术会议论文集. 中华医学会, 2012: 57.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2019-05-05 修回日期:2019-06-19)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.06.003

· 论著 ·

黄芪注射液结合化疗对儿童急性淋巴细胞白血病疗效的 Meta 分析

林楠, 蒋小平, 雷若冰 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[摘要] **目的:** 系统评价黄芪注射液结合化疗对儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)的疗效, 为临床提供循证参考。**方法:** 计算机检索 PubMed、EMBase、the Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP、Wanfang 数据库, 收集有关应用黄芪注射液治疗急性白血病的随机对照试验(RCT), 并追踪纳入文献的参考文献, 检索时限均为建库至 2018 年 8 月。由 2 名评价者独立选择试验、提取资料和评估方法学质量后, 采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析, 并使用 GRADE 系统评价证据质量。**结果:** 本研究最终纳入 5 个 RCT, 共 423 例患儿。Meta 分析结果显示, 与常规化疗相比, 黄芪注射液结合化疗可显著降低 ALL 患儿微小残留病(MRD)$\geq 1\times10^{-4}$发生率(RR=0.53, 95% CI 0.32~0.88, $P<0.05$)和感染发生率(RR=0.59, 95% CI 0.46~0.76, $P<0.01$); 提高粒细胞水平(MD=0.93, 95% CI 0.55~1.31, $P<0.01$); 两组完全缓解率比较差异无统计学意义(RR=1.16, 95% CI 0.98~1.37, $P>0.05$)。基于 GRADE 标准的证据等级评价显示, 完全缓解率和感染发生率的证据水平为中级, MRD$\geq 1\times10^{-4}$发生率证据等级为低级, 粒细胞水平证据等级为极低级。**结论:** 黄芪注射液结合化疗治疗 ALL 可显著降低患儿微小残留病发生率和感染发生率, 提高粒细胞水平, 增强患儿抗感染能力, 但在改善完全缓解率上无优势。由于纳入研究样本量小, 结论还需要高质量、大样本的试验进一步验证。

[关键词] 黄芪注射液; 儿童; 急性淋巴细胞白血病; Meta 分析
[中图分类号] R725.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-108X(2020)06-0007-05

基金项目: 国家临床重点专科建设项目, 国卫办医函〔2013〕544 号; 重庆市 2019 年科卫联合医学科研项目, 编号 2019ZDXM024。
作者简介: 林楠(1994.08-), 女, 硕士, 主要从事儿童血液疾病护理研究, E-mail: 641369507@qq.com。
通讯作者: 蒋小平(1969.03-), 女, 硕士, 副教授, 主要从事护理管理工作, E-mail: 1439638239@qq.com。

Meta-Analysis of Efficacy of Astragalus Injection Combined with Chemotherapy in the Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Lin Nan, Jiang Xiaoping, Lei Ruobing (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing* 400014, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To systematically evaluate the efficacy of astragalus injection combined with chemotherapy in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), so as to provide evidence-based reference for clinical treatment. **Methods**: PubMed, EMBase, the Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of astragalus injection combined with chemotherapy in the treatment of children with ALL. References included in the literature were tracked. The retrieval time was from the establishment of the database to Aug. 2018. Two reviewers independently selected the trials, extracted the data and evaluated the methodological quality, and Meta-analysis was performed with RevMan5.3 software, and the quality of evidence was evaluated with the GRADE system. **Results**: A total of 5 RCT were collected, including 423 children. Meta-analysis showed that compared with conventional chemotherapy, astragalus injection combined with chemotherapy could significantly decrease the incidence of minimal residual disease (MRD) $\geq 1\times10^{-4}$ in children with ALL (RR=0.53, 95% CI: from 0.32 to 0.88, $P<0.05$) and the incidence of infection (RR=0.59, 95% CI: from 0.46 to 0.76, $P<0.01$) and increase the levels of granulocyte (MD=0.93, 95% CI: from 0.55 to 1.31, $P<0.01$). There was no significant difference in complete remission rate between two groups (RR=1.16, 95% CI: from 0.98 to 1.37, $P>0.05$). According to evaluation of the evidence level based on the GRADE, the evidence level of complete remission rate and incidence of infection was intermediate, the evidence level of incidence of MRD $\geq 1\times10^{-4}$ was low, and the evidence level of granulocyte was extremely low. **Conclusion**: Astragalus injection combined with chemotherapy in the treatment of children with ALL can significantly decrease the incidence of MRD and infection, increase the levels of granulocyte and enhance the ability of anti-infection, yet without advantages in improving the complete remission rate. Due to the small sample size of the included literature, the conclusion still needs to be further verified by high quality and large sample RCT.

[**Keywords**] astragalus injection; children; acute lymphoblastic leukemia; Meta-analysis

白血病是发病率最高的儿童恶性肿瘤[1],严重威胁儿童健康。我国白血病患儿人数高达200万,并以每年3万~4万的速度递增[2]。急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)最有效的治疗措施为化疗。由于疾病自身特点和长期化疗,ALL患儿免疫功能低下,常出现恶心、呕吐、感染等不良反应[3]。针对上述反应,临床上多采用黄芪注射液进行对症治疗。现代药理学研究认为,黄芪具有增强免疫、抑制肿瘤细胞增殖以及影响肿瘤组织代谢等作用[4]。近年来,国内使用黄芪注射液结合化疗治疗儿童ALL的报道[5-9]逐渐增多,有研究表明使用黄芪注射液可减轻化疗药物对骨髓的抑制,降低感染发生率[7-9],也有研究表明使用黄芪注射液并不能降低感染发生率[8]。黄芪注射液是否能真正改善治疗效果尚无定论。因此,本研究通过收集有关黄芪注射液联合化疗方案治疗儿童ALL的临床试验资料,采用Cochrane系统评价的方法,客观评价黄芪注射液治疗儿童ALL的疗效,旨在为临床治疗提供循证医学参考。

1 资料和方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究设计 随机对照试验(RCT),无论是否采用分配隐藏和盲法。

1.1.2 研究对象 (1)0~18岁;(2)符合儿童ALL诊断标准[10];(3)文献报道了诊断方法;(4)试验组和对照组的基线情况基本一致,具有可比性。

1.1.3 干预措施 试验组和对照组给予同种危险度分型患儿相同的化疗方案[10]。试验组在化疗的基础上加用黄芪注射液0.5~1.0 mL/(kg·d)静脉滴注;对照组患儿给予化疗的同时加用安慰剂或为空白对照组。

1.1.4 结局指标 (1)完全缓解率:完全缓解率=完全缓解例数/总例数×100%,其中完全缓解(complete remission,CR)是指临床症状消失,生活正常或接近正常,外周血象血红蛋白≥90 g/L,中性粒细胞绝对值≥1.5×10^9/L,血小板>100×10^9/L,外周血无白血病细胞,骨髓象示原+幼稚淋巴细胞<5%,红细胞和巨核细胞正常;(2)微小残留病(minimal residual disease,MRD)水平:患儿体内MRD数量是决定是否复发的关键因素,MRD≥1×10^{-4}发生率越大,则疾病复发率越高;(3)感染发生率;(4)中性粒细胞水平。

1.1.5 排除标准 (1)研究对象来源、人群特征报道不清楚;(2)同一人群重复发表的研究结果;(3)数据不完整;(4)黄芪注射液给药方式非静脉滴注。

1.2 检索策略

以Astragalus,Astragalus injection,Huangqi,Huang qi,Chemotherapy,Pediatrics,Acute lymphoblastic leukemia,randomized controlled trial,RCT为英文检索词,以黄芪注射液、化疗、儿童、急性淋巴细胞白血病、随机对照试验为中文检索词,采用自由与主题相结合的方法,计算机检索PubMed、EMBase、the Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP、Wanfang数据库,查找有关应用黄芪注射液治疗急性白血病的RCT,并追索纳入文献的参考文献,检索时限均为建库至2018年8月。文献筛选及数据提取由2位研究者独立完成并交叉核对,如遇分歧,与第3位研究者讨论解决。

1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究者按照纳入标准独立筛选文献，用事先设计的资料提取表格及信息，内容包括：(1)纳入研究的一般特征及基本情况(第一作者姓名、年份、样本量、研究对象年龄)；(2)反映研究质量的指标(随机分配方法、分配隐藏、盲法、失访)；(3)干预措施具体的使用方法；(4)临床结局指标。如遇分歧，与高年资血液内科医师讨论解决；如研究报告的资料不全，则进一步与作者联系获取。

1.4 文献质量评价

1.4.1 偏倚风险评估 根据 Cochrane 偏倚风险评估工具[11]对纳入的研究进行质量评价。评价内容包括：(1)随机顺序的产生；(2)分配隐藏；(3)盲法；(4)结局指标数据的完整性；(5)选择性报道结果；(6)其他偏倚。针对各项研究结果，按“低偏倚风险”“不清楚”“高偏倚风险”进行判断。

1.4.2 证据质量评价 根据系统评价的结果，应用 GRADE 标准[12]评价证据等级。高质量：进一步的研究不太可能改变我们对效应估计值的信心；中等质量：进一步的研究可能会影响我们对效应估计值的信心，并可能改变估计值；低质量：进一步的研究很可能会严重影响我们对效应估计值的信心，真实值可能与估计值大不相同；极低质量：任何效应估计值都是非常不确定的。

1.4.3 敏感性分析 本研究采用排除法进行敏感性分析，即排除低质量研究(未明确描述随机抽样方法、盲法及选择性报告结果)，重新计算合并效应量，通过比较重新计算的合并效应量与未删除前的效应量来探讨该研究结果的稳定性。

1.5 统计学方法

利用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。计量资料采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)评价，计数资料采用相对危险度(RR)评价，各效应量均以 95% CI 表示，统计检验水准为 $\alpha=0.05$。研究间异质性以 $\alpha=0.05$ 及 $I^2=50\%$ 为检验水准。$I^2>50\%$，表明异质性有统计学意义，采用随机效应模型进行合并分析；若纳入文献间无异质性，则采用固定效应模型进行 Meta 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

初检出相关文献 432 篇，经逐层筛选后，最终纳入 5 项研究[5-9]，共 423 例 ALL 患儿，其中试验组 209 例，对照组 214 例。文献检索流程及结果见图 1。

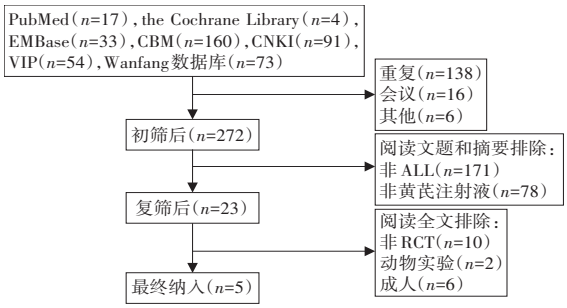


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入文献基本特征及质量评价

本研究纳入的 5 项研究对患儿的基线情况进行了分析报道，均具有可比性。在随机方法方面，2 项研究[7-8]分别采用随机数表法和掷骰子法分组；3 项研究[5-6,9]提及“随机”，但均未对随机方法进行详细描述。4 项研究[6-9]均使用盲法，1 项研究[5]未提及盲法；4 项研究[5-8]未提及分配方案隐藏情况。4 项研究[5-8]无失访报道，仅有 1 项研究[9]在治疗期间 4 例患儿由于出现黄芪过敏反应(出现药疹)退出试验。纳入文献的基本特征见表 1，方法学质量评价见图 2。

表 1 纳入文献基本特征

纳入研究	例数		年龄/岁		干预措施		结局指标
	T	C	T	C	T	C	
黄宗宣，等 2011[5]	31	32	7～14	7～14	常规化疗+黄芪注射液 0.5～1.0 mL/(kg·d)	常规化疗	②④
Yan P H，等 2014[6]	49	56	5.9±3.4	6.5±3.1	常规化疗+黄芪注射液 0.5～1.0 mL/(kg·d)	常规化疗+0.9% 氯化钠注射液	②③
杨希，等 2017[7]	50	50	未提及	未提及	常规化疗+黄芪注射液 0.5 mL/(kg·d)	常规化疗+0.9% 氯化钠注射液	①④
张静，等 2017[8]	32	32	8.39±0.15	7.92±1.25	常规化疗+黄芪注射液 0.5～1.0 mL/(kg·d)	常规化疗+0.9% 氯化钠注射液	②③④
Zhang X J，等 2014[9]	47	44	7.0±1.8	7.5±2.0	常规化疗+黄芪注射液 0.5 mL/(kg·d)	常规化疗+0.9% 氯化钠注射液	①④

注：①中性粒细胞水平，②完全缓解率，③MRD≥1×10^{-4}发生率，④感染发生率；T 为试验组，C 为对照组

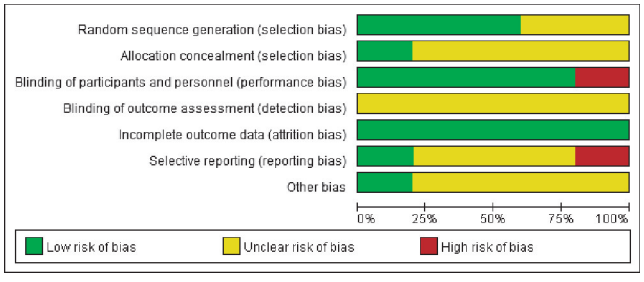


图 2 纳入研究的偏倚风险比例

2.3 疗效评价

2.3.1 完全缓解率 3 项研究[5-6,8]报道了完全缓解率，各研究结果间无异质性($P=0.29$，$I^2=19\%$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，两组患儿完全缓解率比较差异无统计学意义(RR=1.16，95% CI 0.98～1.37，$P=0.08$)，表明两组患儿完全缓解率相当。见图 3。

2.3.2 MRD≥1×10^{-4}的发生率 2 项研究[6,8]分别报道了治疗期间和治疗结束后 MRD≥1×10^{-4}发生率，各研究结

果存在异质性($P=0.02$, $I^2=71\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组患儿治疗期间 MRD≥1×10^{-4}发生率比较差异有统计学意义(RR = 0.53, 95% CI 0.32 ~ 0.88, $P=0.01$),试验组低于对照组。见图 4。

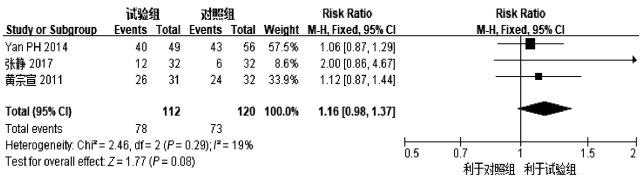


图 3　两组患儿完全缓解率比较的 Meta 分析

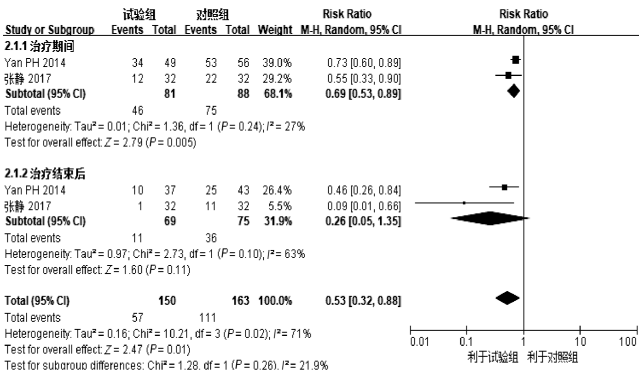


图 4　两组患儿 MRD≥1×10^{-4}发生率比较的 Meta 分析

2.3.3　感染发生率　4 项研究[5,7-9]报道了患儿化疗期间感染发生率,各研究结果间无异质性($P=0.72$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组感染发生率比较差异有统计学意义(RR = 0.59, 95% CI 0.46 ~ 0.76, $P<0.01$),试验组感染发生率低于对照组。2 项研究[7,9]报道了患儿化疗期间呼吸道、泌尿道、胃肠道、血液、皮肤软组织感染发生率。各研究结果组间无异质性($P=0.84$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组不同部位感染发生率比较差异有统计学意义(RR = 0.56, 95% CI 0.48 ~ 0.64, $P<0.01$),试验组呼吸道、泌尿道、胃肠道、血液、皮肤软组织感染发生率均低于对照组。见图 5 ~ 6。

2.3.4　中性粒细胞水平　2 项研究[7,9]报道了化疗后两组患儿中性粒细胞计数,按照临床危险度分型不同分为 3 个亚组。各亚组间存在异质性($P<0.01$, $I^2=78\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示试验组和对照组中性粒细胞计数比较差异均有统计学意义(MD = 0.93, 95% CI 0.55 ~ 1.31, $P<0.01$),表明不同临床危险度分型患儿化疗后试验组中性粒细胞计数均高于对照组。见图 7。

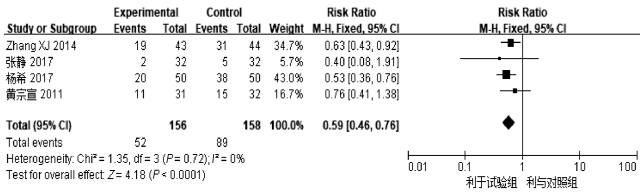


图 5　两组患儿感染发生率比较的 Meta 分析

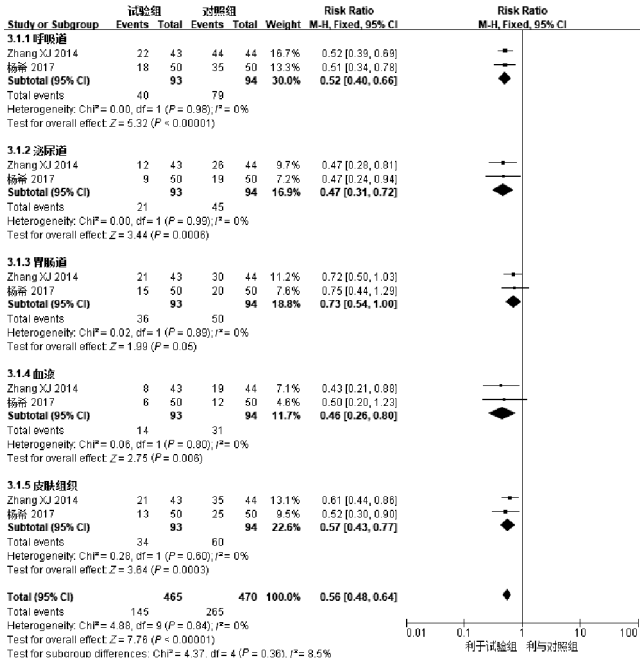


图 6　两组患儿不同感染部位发生率比较的 Meta 分析

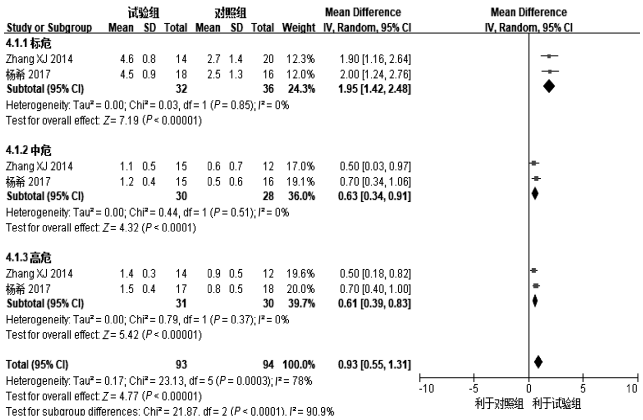


图 7　两组患儿化疗后中性粒细胞水平比较的 Meta 分析

2.4　GRADE 证据质量评价

5 个结局指标中感染发生率为关键结局指标,其余均为重要结局指标。各结局指标的 GRADE 证据质量评价结果见表 2。

表 2　GRADE 证据质量评价

结局指标	重要性	研究数	风险偏倚	不一致性	间接性	精确性	发表偏倚	证据质量
完全缓解率	重要	3	严重	无	无	无	未知	中级
MRD≥1×10^{-4}发生率	重要	2	严重	严重	无	无	未知	低级
感染发生率	关键	4	严重	无	无	无	未知	中级
中性粒细胞水平	重要	2	严重	严重	无	严重	未知	极低级

2.5　敏感性分析

本研究剔除低质量研究(未明确描述随机抽样方法、盲法及选择性报告结果)后 Meta 分析结果显示,试验组感染发生率仍明显低于对照组,且差异有统计学意

义(RR = 0.56, 95% CI 0.43 ~ 0.73, P<0.01),而两组完全缓解率比较差异仍无统计学意义(RR = 1.31, 95% CI 0.67 ~ 2.55, P = 0.43)。表明本次 Meta 分析结果较为稳定。

3 讨论

急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童急性白血病中最常见的类型,随着近年来化疗方案的不断优化,患儿的预后有了显著改善。然而化疗药物不仅杀灭白血病细胞,也会对其他正常细胞(特别是机体中具有免疫功能的细胞)造成严重的损伤,对白血病的治疗极为不利[13-14]。近年来,有研究提示黄芪注射液在减轻化疗毒副作用以及增强化疗药物临床疗效等方面有重要作用[15-17]。急性白血病在中医上属血症、虚劳,早期治疗应以祛邪为主,化疗后患儿免疫力低下,应以扶正为主[18]。黄芪作为常用的补气、补血药物,具有扶正固本、补中益气等作用,作为辅助用药在治疗白血病中具有一定优势。黄芪结合化疗的试验研究在我国较少,单研究检验效力尚不足以评价其疗效。因此,本研究对黄芪注射液治疗儿童 ALL 的疗效进行系统评价,以期为临床治疗提供较为可靠的循证医学证据。

本 Meta 分析共纳入 5 项 RCT,合计 423 例 ALL 患儿。Meta 分析结果显示,与常规化疗相比,黄芪注射液联合化疗治疗 ALL 在完全缓解率方面无优势,尚需进一步扩大样本量验证。但是,黄芪注射液联合常规化疗能够显著降低 MRD≥1×10^{-4}发生率,说明黄芪结合化疗可降低患儿 MRD 水平,提示黄芪结合化疗可增强抗肿瘤的作用。黄芪结合化疗还可降低患儿感染发生率,说明在化疗期间加用黄芪注射液可缓解化疗后骨髓抑制,增强患儿免疫力,降低患儿的感染发生率。同时,黄芪注射液联合化疗能够显著提升中性粒细胞水平,说明黄芪注射液可能减轻化疗对骨髓粒系的抑制作用,也可能刺激骨髓粒细胞增生,持续增加中性粒细胞数,或促进集落刺激因子等造血因子刺激骨髓造血,提升中性粒细胞水平,增强患儿抗感染能力[9]。

本 Meta 分析所纳入的 5 项研究均符合纳入标准,但仍存在局限性:(1)5 项研究中只有 2 个具体报道了随机方法,1 个研究未明确指出使用盲法,均未提到分配隐藏,存在偏倚的可能性;(2)原始研究样本量较小,研究对象分型标准不尽相同,化疗方案存在差异,对评价结果产生一定影响;(3)各研究的评价指标不尽相同,亚组分析较少,增加了本研究的异质性;(4)所有研究均为国内研究,缺乏国外研究,可能影响 Meta 分析的结论及外推性;(5)本研究未获取药物经济学相关指标,无法对患者意愿做出评价。

综上所述,黄芪注射液联合常规化疗治疗儿童急性淋巴细胞白血病可以显著降低 MRD≥1×10^{-4}的发生率和感染发生率,提高中性粒细胞水平,但在提升完全缓解率方面优势不明显,有必要设计更大样本、多中心、随机对照研究以观察黄芪注射液治疗儿童急性淋巴细胞白血病的作用,为二次评价提供高质量的研究证据,从而更好地评价其疗效和论证推广价值。

参考文献:

[1] KAATSCH P. Epidemiology of childhood cancer [J]. Cancer treatment reviews, 2010, 36(4): 277-285.

[2] 黄志虎, 陈宝安, 欧阳建, 等. 我国白血病流行病学调查的现状和对策[J]. 临床血液学杂志, 2009, 22(3): 166-167.

[3] BAYTAN B, EVIM M S, GÜLER S. Acute central nervous system complications in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. Pediatr Neurol, 2015, 53(4): 312-318.

[4] 李亚男. 黄芪抗肿瘤的有效成分及作用机制的研究进展[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.

[5] 黄宗宣, 严媚, 李婕, 等. 黄芪注射液对急性白血病化疗患儿造血和免疫功能的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(11): 1070-1072.

[6] YAN P H, YAN M, WANG X M, et al. Effect of Huangqi injection on short-term prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2014, 16(2): 141-146.

[7] 杨希, 陈丽萍, 焦蓉, 等. 黄芪注射液对急性淋巴细胞白血病患儿诱导缓解化疗期间感染的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(3): 105-108.

[8] 张静, 李媛媛, 王媛. 黄芪注射液结合化疗用于治疗儿童急性淋巴细胞白血病的近期疗效[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(1): 226-228.

[9] ZHANG X J, YAN M, LIU Y, et al. Effects of Huangqi injection on infection factors in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2014, 16(2):147-151.

[10] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议: 第三次修订草案[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(5): 392-395.

[11] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.10 [K]. The Cochrane Collaboration, 2011. http://www.cochrane-handbook.org.

[12] BALSHEM H, HELFANDA M, HOLGER J, 等. GRADE 指南: Ⅲ-证据质量分级[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(4): 451-455.

[13] 秦丹梅, 张喆, 杨新中, 等. 急性白血病中西医结合治疗进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 2(2): 97-100.

[14] 黄建权, 孙华君. 儿童急性淋巴细胞白血病化疗后发热抗感染的药学监护[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(5): 35-37.

[15] 荆雪宁, 邱波, 王金凤, 等. 黄芪多糖诱导成熟的树突状细胞肿瘤疫苗体外抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(9): 1103-1107.

[16] 邓黎黎. 黄芪多糖对白血病细胞 MICA 表达及 NK 细胞杀伤敏感性的影响[D]. 兰州: 兰州大学, 2012.

[17] 余向东, 严发敏. 黄芪注射液配合化疗对急性白血病患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 时珍国医国药, 2003, 14(12): 755.

[18] 张晓佳. 黄芪注射液对急性淋巴细胞白血病患儿感染因素的影响[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2014.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2019-03-08 修回日期:2019-04-22)