

艾迪注射液联合紫杉醇和顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的Meta分析^Δ

赵华叶^{1*}, 李国辉², 戚姝娅¹, 杨文华¹, 李朝峰¹, 闫沛沛¹, 周海燕², 曹俊岭^{3#}(1.北京中医药大学中药学院, 北京 100029; 2.中国医学科学院肿瘤医院, 北京 100021; 3.北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1210-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.20

摘要 目的:系统评价艾迪注射液联合紫杉醇和顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBASE、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集在紫杉醇联合顺铂(对照组)的基础上加用艾迪注射液(试验组)治疗中晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取,并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入16项RCT,合计1 025例患者。Meta分析结果显示,试验组患者有效率[RR=1.34, 95%CI(1.17, 1.52), $P<0.001$]、生存质量改善率[RR=1.69, 95%CI(1.45, 1.97), $P<0.001$]均显著高于对照组;Ⅱ度及以上恶心呕吐[RR=0.49, 95%CI(0.38, 0.63), $P<0.001$]、白细胞减少[RR=0.48, 95%CI(0.38, 0.62), $P<0.001$]、血小板降低[RR=0.45, 95%CI(0.29, 0.69), $P<0.001$]发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义。结论:艾迪注射液联合紫杉醇和顺铂可显著提高中晚期非小细胞肺癌的疗效,改善患者生存质量,安全性较好。

关键词 艾迪注射液;紫杉醇;顺铂;非小细胞肺癌;Meta分析

Efficacy and Safety of Aidi Injection Combined with Paclitaxel and Cisplatin in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis

ZHAO Huaye¹, LI Guohui², QI Shuya¹, YANG Wenhua¹, LI Chaofeng¹, YAN Peipei¹, ZHOU Haiyan², CAO Junling³
(1.School of Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2.Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China; 3.Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of Aidi injection combined with paclitaxel and cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CJFD, VIP and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about the efficacy and safety of Aidi injection (test group) based on paclitaxel combined with cisplatin (control group) in the treatment of NSCLC were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 software after data extraction and quality evaluation with Cochrane systematic reviewer manual 5.1.0. RESULTS: Totally 16 RCT were included, involving 1 025 patients. Results of Meta-analysis showed that, the effective rate [RR=1.34, 95% CI(1.17, 1.52), $P<0.001$] and improvement rate of life quality [RR=1.69, 95% CI(1.45, 1.97), $P<0.001$] in test group were significantly higher than control group; the incidences of grade II or above nausea and vomiting [RR=0.49, 95% CI(0.38, 0.63), $P<0.001$], grade II or above leukopenia [RR=0.48, 95% CI(0.38, 0.62), $P<0.001$] and grade II or above thrombocytopenia [RR=0.45, 95% CI(0.29, 0.69), $P<0.001$] were significantly lower than control group, the differences were statistically significant. CONCLUSIONS: Aidi injection combined with paclitaxel and cisplatin can significantly improve efficacy of NSCLC, improve life quality, with good safety.

KEYWORDS Aidi injection; Paclitaxel; Cisplatin; Non-small cell lung cancer; Meta-analysis

肺癌是我国常见的恶性肿瘤,发病率呈逐年上升趋势,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的80%,且近2/3的患者就诊时已是晚期,失去了手术治疗的机会,因此化疗成为治疗中晚

^Δ 基金项目:北京中医药大学基本科研业务费项目(No.2015-JYB-XS087)

* 硕士研究生。研究方向:临床合理用药的安全性。电话:010-84013381。E-mail:Zhaohuaye711@126.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:临床合理用药的安全性。电话:010-84013381。E-mail:caojunling72@163.com

期NSCLC的主要手段^[1]。目前,中西药物联合使用在临床上越来越普遍^[2]。艾迪注射液可抑制肿瘤新生血管的形成,诱导肿瘤细胞凋亡,提高免疫力,缓解化疗时发生的不良反应等^[3-4],已广泛地与各种化疗方案联合应用于肺癌^[5-6]、原发性肝癌^[7]、结直肠癌^[8]、胃癌^[9]和恶性淋巴瘤^[10]等的治疗,各研究结果均表明艾迪注射液联合化疗可增强疗效,改善患者生存质量,提高免疫力以及减少不良反应的发生。多项研究比较了艾迪注射液联合紫杉醇和顺铂治疗中晚期NSCLC的疗效和安全性,但各研究样本量较小,结论不一,参考价值有限。因此,本

研究采用 Meta 分析的方法,系统评价了艾迪注射液联合紫杉醇和顺铂治疗中晚期 NSCLC 的疗效和安全性,以为临床治疗提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法,组间均衡性好,结果具有可比性,均纳入研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 ①所有患者均经病理学和/或细胞学确诊为Ⅲ、Ⅳ期 NSCLC;②年龄、性别、种族与国籍等均不限;③功能状态(KPS)评分 ≥ 60 分或预计生存期 ≥ 3 个月;④治疗前1个月内未接受过其他抗肿瘤治疗;⑤治疗前无化疗禁忌证,肝肾功能、心电图均无明显异常。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予紫杉醇($75\sim 175\text{ mg/m}^2$)联合顺铂($25\sim 80\text{ mg/m}^2$);试验组患者在对照组治疗的基础上加用艾迪注射液($50\sim 100\text{ ml}$)。

1.1.4 结局指标 疗效指标——①有效率:按照实体瘤客观疗效评价标准^[11]分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)、进展(PD)。有效率=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。②生存质量改善率:患者治疗后KPS评分较治疗前增加 ≥ 10 分为改善。改善率=生存质量改善例数/总例数 $\times 100\%$ 。安全性指标——根据世界卫生组织(WHO)急性与亚急性反应^[11]将不良反应分为0~Ⅳ度,本研究考察Ⅱ度及以上,包括③恶心呕吐、④白细胞减少、⑤血小板降低发生率。

1.1.5 排除标准 ①非RCT;②非治疗性的临床研究、动物实验与综述类文献;③无相关结局指标的研究;④伴有严重内科疾病及严重感染者;⑤同时伴随其他恶性肿瘤的研究。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,检索时限均从各数据库建库起至2015年12月8日。中文检索词包括“艾迪注射液”“顺铂”“紫杉醇”“非小细胞肺癌”等;英文检索词包括“Aidi injection”“NSCLC”等。

1.3 资料提取

采用Note Express文献管理软件对文献进行筛选,由两位研究者独立完成文献阅读和数据提取工作,遇到分歧则通过讨论或咨询专家裁定。提取数据的主要内容包括:一般资料(题目、作者、发表年份和文献来源等)、研究特征(基本信息、干预措施、疗程等)、结局指标。

1.4 质量评价

按照Cochrane系统评价员手册5.1.0偏倚风险工具对纳入的研究进行质量评价,内容主要包括:随机分配方法、分配隐藏、盲法、数据的完整性、选择性报道结果、其他偏倚来源等。针对每篇纳入文献,对上述6项作出“是”“否”“不清楚”的判断。“是”指方法描述清楚且正确,或资料完整,或无选择性报告偏倚及其他偏倚等,表明发生偏倚的可能性低;“否”指方法使用不当,或未能使用分配隐藏,或资料不完整,或存在选择性报告偏倚及其他偏倚等,表明发生偏倚的可能性高;“不清楚”指文中未描述,情况不详,表明发生偏倚可能性的程度不明确。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验,若各研

究间无统计学异质性($P>0.1$ 或 $I^2<50\%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则分析产生异质性的原因,当各研究间存在统计学异质性而无临床异质性或差异无统计学意义时,则采用随机效应模型进行Meta分析;若各研究间异质性过大时,则仅作描述性分析。采用敏感性分析检验结果的稳定性。潜在的发表偏倚采用倒漏斗图分析。

2 结果

2.1 文献筛选过程及纳入研究基本信息

共检出相关文献667篇,排除重复文献351篇,通过阅读题目和摘要后排除明显不相关的文献17篇,进一步阅读全文,排除个案研究以及不符合纳入标准等文献283篇,最终纳入16篇(项)RCT^[12-27],合计1 025例患者。16项研究均为已发表的中文文献,各研究例数39~92例,年龄29~78岁,疗程21~108 d。

2.2 方法学质量评价结果

纳入的16项研究中有2项描述了具体的随机方法^[12,24],其中1项研究采用随机数字表法分组^[12],1项研究按照入院先后顺序随机分组^[24],其余14项研究均提及随机^[13-23,25-27];16项研究均未提及分配隐藏、对研究者和受试者实施盲法、对结局指标评估者实施盲法^[12-27];10项研究数据结果完整^[12-13,15,19-23,26-27],6项研究不详^[14,16-18,24-25];15项研究无选择性报道结果^[12-23,25-27],1项研究不详^[24]。所有研究均报道了两组患者的基线资料具有可比性^[12-27]。纳入研究方法学质量评价结果见图1、图2。

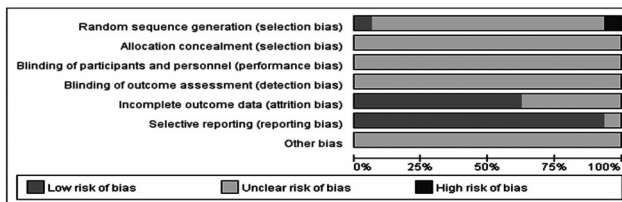


图1 偏倚风险比例

Fig 1 Ratio of bias risk

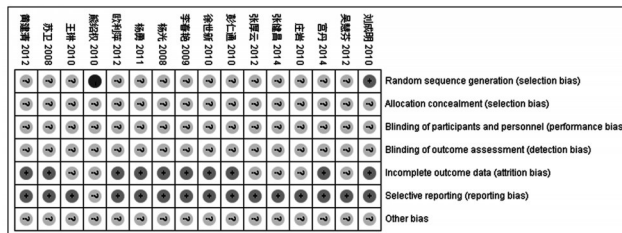


图2 偏倚风险总结

Fig 2 Summary of bias risk

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 16项研究(试验组519例,对照组506例)均报道了有效率^[12-27],各研究间无统计学异质性($P=0.99, I^2=0$),采用固定模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.34, 95%CI(1.17, 1.52), $P<0.001$]。

2.3.2 生存质量改善率 13项研究(试验组406例,对照组401例)报道了生存质量改善率^[12-15,17-21,23-24,26-27],各研究间无统计学异质性($P=0.66, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者生存质量改善率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.69, 95%CI(1.45, 1.97), $P<0.001$]。

2.3.3 Ⅱ度及以上恶心呕吐发生率 7项研究(试验组226例,对照组216例)报道了Ⅱ度及以上恶心呕吐发生率^[12,17,19-20,23-24,26],

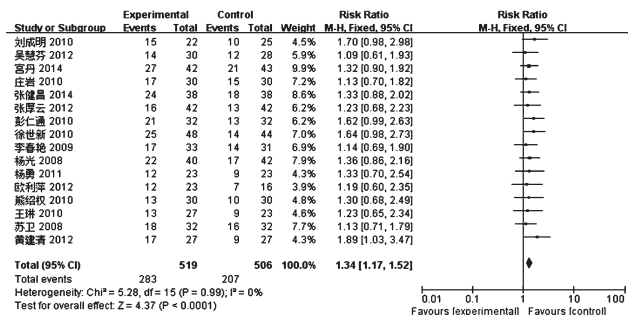


图3 两组患者有效率 Meta 分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the efficacy in 2 groups

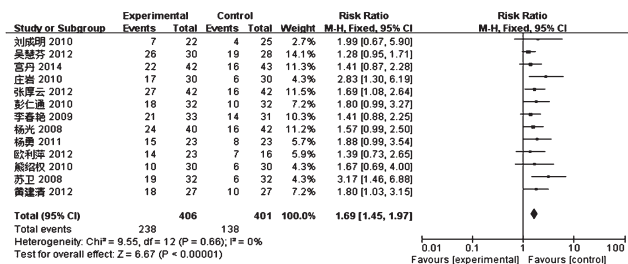


图4 两组患者生存质量改善率的 Meta 分析森林图

Fig 4 Forest plots of Meta-analysis of the life quality in 2 groups

各研究间无统计学异质性 ($P=0.14, I^2=38\%$), 采用固定效应模型合并效应量分析, 详见图5。Meta 分析结果显示, 试验组患者 II 度及以上恶心呕吐发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义 [$RR=0.49, 95\%CI(0.38, 0.63), P<0.001$]。

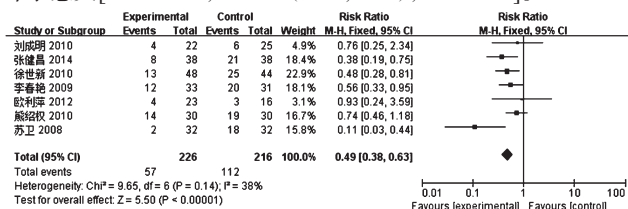


图5 两组患者 II 度及以上恶心呕吐发生率的 Meta 分析森林图

Fig 5 Forest plots of Meta-analysis of the incidence of grade II or above nausea and vomiting in 2 groups

2.3.4 II 度及以上白细胞减少发生率 6 项研究 (试验组 210 例, 对照组 201 例) 报道了 II 度及以上白细胞减少发生率^[17-20, 23, 26], 各研究间无统计学异质性 ($P=0.14, I^2=40\%$), 采用固定效应模型合并效应量分析, 详见图6。Meta 分析结果显示, 试验组患者 II 度及以上白细胞减少发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义 [$RR=0.48, 95\%CI(0.38, 0.62), P<0.001$]。

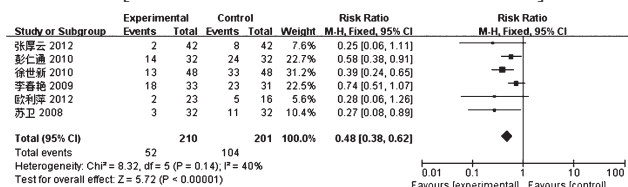


图6 两组患者 II 度及以上白细胞减少发生率的 Meta 分析森林图

Fig 6 Forest plots of Meta-analysis of the incidence of grade II or above leukopenia in 2 groups

2.3.5 II 度及以上血小板降低发生率 4 项研究 (试验组 118 例, 对照组 109 例) 报道了 II 度及以上血小板降低发生率^[20, 23-24, 26], 各研究间无统计学异质性 ($P=0.17, I^2=40\%$), 采用固定效应模型合并效应量分析, 详见图7。Meta 分析结果显示, 试验组

患者 II 度及以上血小板降低发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义 [$RR=0.45, 95\%CI(0.29, 0.69), P<0.001$]。

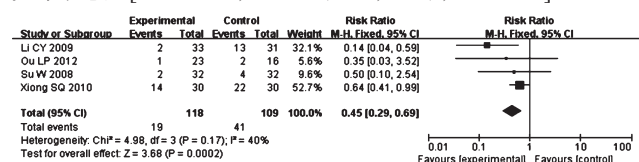


图7 两组患者 II 度及以上血小板降低发生率的 Meta 分析森林图

Fig 7 Forest plots of Meta-analysis of the incidence of grade II or above thrombocytopenia in 2 groups

2.4 敏感性分析与发表偏倚分析

通过逐一剔除单项研究的方法观察该研究对合并效应量的影响。如, 对有效率进行敏感性分析, 分别剔除权重最大的研究^[14]和权重最小的研究^[23], 并将固定模型转变为随机效应模型, 重新进行 Meta 分析。结果, $RR(95\%CI)$ 分别为 1.33(1.16, 1.53), 1.34(1.17, 1.52), 与未剔除前的 1.34(1.17, 1.52) 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论一致, 证明其结果较为稳定。对其他指标进行敏感性分析的结果均提示, Meta 分析结果稳定性较好。此外, 以有效率为指标绘制漏斗图, 详见图8。图8显示, 纳入研究均在 95% CI 线之内, 左右基本对称且呈倒漏斗状, 提示纳入研究的发表性偏倚较小。

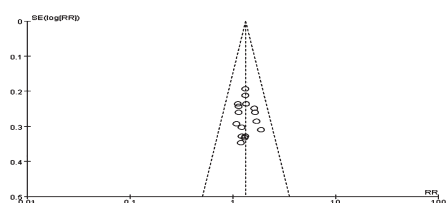


图8 有效率的倒漏斗图

Fig 8 Invert plot of efficacy rate

3 讨论

中医认为化疗药物属于有毒热毒之物, 服用后会耗气伤阴, 影响人体各器官功能, 致使脾胃功能失调, 气血两虚, 脾肾虚损等, 即而出现各种症状^[28]。近年来, 中医药在对抗化疗不良反应的临床应用和试验研究方面取得了较大的进展, 已形成了多种中医补法, 并以扶正法为主兼以祛邪法治疗^[29]。艾迪注射液以斑蝥为君药, 人参为臣药, 黄芪、刺五加为佐药, 共奏清热解毒、消瘀散结的功效, 是一种祛邪与扶正兼顾的抗肿瘤中药注射剂^[30]。斑蝥、人参、黄芪、刺五加这4味药合用可对肿瘤进行多靶点治疗, 既能直接杀死癌细胞, 促进肿瘤细胞凋亡, 又能通过增强机体免疫功能延长患者的生命, 提高患者的生存质量^[3]。

本系统评价共纳入 16 项 RCT, 合计 1 025 例患者, Meta 分析结果显示, 试验组患者有效率、生存质量改善率均显著高于对照组; II 度及以上恶心呕吐、白细胞减少、血小板降低发生率均显著低于对照组, 差异均有统计学意义。这与其他研究结果相一致^[2, 31]。本研究在对所纳入文献进行分析的过程中, 发现各个研究在用药剂量、疗程上存在一定的差异, 为了考察用药剂量和疗程的差异是否影响 Meta 分析结果, 笔者又对所纳入研究的用药剂量、疗程进行了分层分析, 结果差异均无统计学意义。

本次 Meta 分析的局限性包括: (1) 纳入的多数研究均未详细描述随机方法, 未说明盲法的实施和分配隐藏等; (2) 纳入研究的样本量相对较小, 可能会存在一定的偏倚; (3) 纳入研

究的一般资料如患者年龄、性别、NSCLC分型等方面,均仅提及一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性,但有部分研究在报道时却不够详细和规范,导致笔者不能对所纳入的研究的一般资料(如患者年龄、性别等)做一个较好的统计。因此,后续研究中应尽可能详细地描述临床试验采用的具体随机方法,如何实施分配隐藏,规范地报道结果数据。

综上所述,艾迪注射液联合紫杉醇和顺铂可显著提高中晚期NSCLC的疗效,改善患者生存质量,且安全性较好。

参考文献

- [1] Jeremic B, Milicic B, Milisavljevic S. Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) non-small cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-institution Experience in 600 patients[J]. *Cancer*, 2011, 117(13):2 995.
- [2] 田金徽. 中药注射剂联合化疗治疗非小细胞肺癌的网状Meta分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2012: 2.
- [3] 徐洁, 居文政, 谈恒山. 艾迪注射液药理作用及临床应用研究概况[J]. *药学与临床研究*, 2012, 20(1): 48.
- [4] 席青, 王建清, 常小红. 艾迪注射液在肺癌治疗中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(4): 163.
- [5] 朱广媛, 李东华, 张树范, 等. 艾迪注射液的临床研究进展[J]. *中医药学报*, 2010, 38(1): 123.
- [6] Zhang HZ, Jiang HJ, Hu XG, et al. Aidi injection combined with radiation in the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis evaluation the efficacy and side effects[J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11 (Suppl 1): 118.
- [7] 袁维利, 乔蓓, 常静, 等. 艾迪注射液联合化疗治疗原发性肝细胞癌系统评价[J]. *华西医学*, 2010, 25(1): 144.
- [8] 季波, 袁进. 艾迪注射液联合化疗治疗结直肠癌疗效及安全性的Meta分析[J]. *中国药房*, 2011, 22(40): 3 797.
- [9] Wang JC, Ge L, Zhao Y, et al. Effect of Aidi injection plus chemotherapy on gastric carcinoma: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(4): 361.
- [10] 张莹石, 李清, 孙飞龙, 等. 艾迪注射液联合CHOP方案治疗恶性淋巴瘤的Meta分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2014, 33(11): 807.
- [11] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 994.
- [12] 刘成明, 包粉英. 艾迪注射液联合化疗方案治疗中晚期非小细胞肺癌[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2010, 18(4): 422.
- [13] 吴慧芬. 艾迪注射液联合TP方案治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. *新中医*, 2012, 44(6): 118.
- [14] 宫丹, 王铭宏, 张爽, 等. 艾迪注射液联合含紫杉醇的化疗方案治疗Ⅲ~Ⅳ期非小细胞肺癌42例[J]. *解放军医药杂志*, 2014, 26(8): 81.
- [15] 庄岩, 魏岩. 艾迪注射液联合紫杉醇加顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国临床实用医学*, 2010, 4(7): 198.
- [16] 张健昌. 艾迪联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. *中国保健营养*, 2014(2): 1 036.
- [17] 张厚云. 艾迪注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国美容医学*, 2012, 21(7): 231.
- [18] 彭仁通. 艾迪注射液联合TP方案治疗非小细胞肺癌32例[J]. *江西中医药*, 2009, 40(322): 44.
- [19] 徐世新, 姚舒, 都日亮. 艾迪注射液联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. *中国医药导报*, 2010, 7(35): 141.
- [20] 李春艳, 唐东霞, 徐静, 等. 艾迪联合TP方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *临床医药实践*, 2009, 18(6): 1 790.
- [21] 杨光, 姜洪心, 王彬. 艾迪注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌40例疗效观察[J]. *临床荟萃*, 2008, 23(22): 1 656.
- [22] 杨勇. 艾迪注射液联合TP化疗方案治疗非小细胞肺癌46例临床观察[J]. *中国医药指南*, 2011, 9(24): 105.
- [23] 欧利萍, 陈雯. 艾迪注射液联合TP化疗方案治疗中晚期非小细胞肺癌的近期临床观察[J]. *中国药房*, 2012, 23(28): 2 663.
- [24] 熊绍权, 龙奇达. 艾迪联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效分析[J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(S1): 155.
- [25] 王琳. 艾迪注射液对非小细胞肺癌的临床疗效观察及安全性分析[J]. *医学信息*, 2013, 26(12): 301.
- [26] 苏卫, 王彦, 李海婷. 艾迪注射液联合紫杉醇加顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(4): 785.
- [27] 黄建清, 何爱国, 谭瑞峰. 艾迪注射液联合TP方案治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(14): 188.
- [28] 马晓兰, 陶可胜, 李静. 肿瘤化疗后白细胞减少症的中西医结合治疗进展[J]. *中国当代医药*, 2015, 22(8): 16.
- [29] 龚亚斌, 折哲, 郑桥, 等. 中医药分阶段治疗肺癌的思路[J]. *世界中西药结合杂志*, 2015, 10(3): 409.
- [30] 白晓菊. 中药注射剂抗肿瘤品种分析[J]. *中药药理与临床*, 2009, 25(3): 72.
- [31] 杨金菊, 丁敏. 艾迪联合吉西他滨及顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的Meta分析[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(8): 2 794.

(收稿日期:2015-12-21 修回日期:2016-01-25)

(编辑:刘明伟)