

Meta 分析

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000314

紫杉醇联合奥沙利铂对比紫杉醇联合顺铂治疗中晚期
非小细胞肺癌疗效和安全性评价的 Meta 分析王婧雅¹, 龙 锐¹, 王红梅¹, 陈 虹², 邱 峰¹

(重庆医科大学附属第一医院 1. 药学部; 2. 呼吸科, 重庆 400016)

【摘要】目的:系统评价紫杉醇(paclitaxel)联合奥沙利铂(oxaliplatin)(PO 方案)与紫杉醇联合顺铂(cisplatin)(PC 方案)治疗中晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的安全性和临床疗效。**方法:**计算机检索 Cochrane Library、Pubmed、EMbase、Web of Science、CNKI、CBM-disc、VIP、万方数据等数据库中关于对比 PC 和 PO 治疗中晚期 NSCLC 疗效的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。截止时间设为 2013 年 10 月。由 2 位研究者独立进行文献筛选、资料提取和方法学质量评价后,采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 14 篇 RCT(929 例患者)。PC 方案和 PO 方案在客观缓解率($RR=1.10, 95\%CI=0.91\sim1.32, P=0.33$)、疾病控制率($RR=1.02, 95\%CI=0.93\sim1.11, P=0.65$)、1 年生存率($RR=1.03, 95\%CI=0.81\sim1.31, P=0.84$)和脱发率($RR=0.96, 95\%CI=0.76\sim1.22, P=0.75$)方面的差异无统计学意义。PC 方案在白细胞减少($RR=0.66, 95\%CI=0.48\sim0.91$)、消化道毒性($RR=0.37, 95\%CI=0.29\sim0.48$)、肾毒性方面较 PO 方案明显($RR=0.10, 95\%CI=0.04\sim0.23$)($P<0.05$)。PO 方案在神经毒性方面较 PC 方案明显($RR=3.73, 95\%CI=1.99\sim6.98$)($P<0.05$)。**结论:**PO 方案与 PC 方案治疗中晚期 NSCLC 的疗效相当,但 PO 方案的毒副作用相对较低,可考虑作为诊疗指南与规范之外的一种超常规化疗方案。

【关键词】非小细胞肺癌;紫杉醇;顺铂;奥沙利铂;Meta 分析;系统评价;随机对照试验

【中图分类号】R979.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-02-17

Paclitaxel/oxaliplatin versus paclitaxel/cisplatin for advanced non-small cell
lung cancer: a Meta analysis of randomized controlled trialWang Jingya¹, Long Rui¹, Wang Hongmei¹, Chen Hong², Qiu Feng¹

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Respiratory,

The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To systematically evaluate the efficacy and acceptability of paclitaxel plus cisplatin(PC) and paclitaxel plus oxaliplatin(PO) for treating patients with advanced non-small cell lung cancer. **Methods:** PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, CNKI, CBM-disc, VIP and WanFang Data were searched up to October 2013. Randomized controlled trials(RCTs) of PC versus PO for treating advanced non-small cell lung cancer were extracted, reviewed, and validated according to the study protocol by two reviewers independently. **Results:** Fourteen RCTs involving 929 patients were included. The pooled results indicated that PC and PO had comparable efficacy concerning overall response rate($RR=1.10, 95\%CI=0.91$ to $1.32, P=0.33$), disease control rate($RR=1.02, 95\%CI=0.93$ to $1.11, P=0.65$), one-year survival rate($RR=1.03, 95\%CI=0.81$ to $1.31, P=0.84$) and alopecia rate($RR=0.96, 95\%CI=0.76$ to $1.22, P=0.75$). Leucopenia, gastrointestinal and kidney toxicity were more serious in PC($P<0.05$). Neuritis toxicity was more serious in PO($P<0.05$). **Conclusion:** PO had the same efficacy as PC in treating mid-advanced non-small cell lung cancer, but its toxic effect is milder, and could be considered as supernormal chemotherapy besides the conventional guideline and norm. Simultaneously, research advances in this field should be continued to make the results more reasonable.

【Key words】non-small cell lung cancer; paclitaxel; cisplatin; oxaliplatin; Meta analysis; systematic review; randomized controlled trial

作者介绍: 王婧雅, Email: 184690235@qq.com,

研究方向: 临床药理学。

通信作者: 邱 峰, Email: qiufeng.cn@outlook.com。

基金项目: 重庆市卫生局医学科重点资助项目(编号: 2011-1-036)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000314.html>

肺癌是威胁人群健康和生命最大的恶性肿瘤之一,具有易转移、易复发等特点。在我国,肺癌的发病率和死亡率逐年升高,给社会造成极大的危害^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌总数的 80%,其中超过半数患者被确诊时已属中晚期,失去了手术治疗的最好时间,1 年生存率仅约 30%^[2]。

目前 NSCLC 一线化疗仍然是以铂类为基础,顺铂是《2011 非小细胞肺癌临床实践指南(NCCN 中国版)》、《卫生部肺癌诊疗指南(2011)》推荐的首选一线治疗药物。

随着紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛等紫杉类新抗肿瘤药物的出现,含铂双药方案已逐渐成为中晚期 NSCLC 治疗的标准方案^[3]。其中,紫杉醇联合顺铂(cisplatin)(PC)方案为中晚期 NSCLC 的一线治疗方案,其有效性已获证实,1 年生存率为 35%~40%^[4-5],优于单药治疗。但是,顺铂有较严重的消化道毒性和肾毒性,导致相当一部分 NSCLC 患者,尤其是老年及身体状况较差的患者不能使用^[6]。目前,以奥沙利铂(oxaliplatin)为代表的第三代铂类化合物开始应用于肿瘤治疗,其消化道毒性和肝肾毒性较顺铂低^[7],且使用方便,无需水化。

Winegarden 等^[8]及 Ban 等^[9]研究表明,紫杉类药物联合奥沙利铂对晚期或转移性 NSCLC 患者有效,在治疗中晚期 NSCLC 的有效率约为 35%~40%。在临床用药实践中,常有应用紫杉醇联合奥沙利铂(PO 方案)治疗中晚期 NSCLC 的情况,尽管如此,PO 方案并未在 NSCLC 诊疗指南与规范中推荐,因此,PO 方案与 PC 方案相比,是否具有更好的疗效和安全性尚需明确。

本研究通过 Meta 分析对 PC 和 PO 治疗中晚期 NSCLC 的疗效和安全性进行系统评价,为临床安全、合理用药提供理论支撑,为规范肿瘤药物治疗提供重要依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象 经病理组织学或细胞学确诊的中晚期 NSCLC 患者,预计生存期大于 3 个月;血常规、肝功能和心电图均正常且无化疗禁忌证;患者知情同意者。

1.1.3 干预措施 PO 对照 PC,给药方式采用静脉滴注。

1.1.4 结局指标 按照 WHO 统一评价标准^[10],治疗结果分为完全缓解、部分缓解、稳定和进展。观察的主要指标:客观缓解率(完全缓解率+部分缓解率)、疾病控制率(完全缓解+部分缓解+稳定)、1 年生存率;观察的次要指标:不良反应(血液毒性、消化道毒性、肾毒性、脱发、神经毒性等)。

1.1.5 排除标准 ①回归性文献;②使用同一数据的重复文献;③病例报道;④文献语言非中文或英文。

1.2 检索策略

1.2.1 检索词 中文检索词为:非小细胞肺癌、紫杉醇、顺铂、奥沙利铂等;英文检索词为:non-small cell lung cancer、paclitaxel、cisplatin、oxaliplatin 等。

1.2.2 检索策略 检索词分目标疾病和干预措施两大部分,所有检索采用主题词与自由词相结合的方式。RCT 的检索遵循 Cochrane 协作网制定的检索策略进行。

1.2.3 计算机检索 计算机检索 Cochrane Library、Pubmed、EMbase、Web of Science、CNKI、CBM-disc、VIP、万方数据,同时从参考文献中进行追溯查找,检索时限为自各数据库建库起至 2013 年 10 月,收集所有比较 PC 和 PO 治疗中晚期 NSCLC 疗效的 RCT 文献。

1.2.4 其他检索 手检 PO 和 PC 治疗 NSCLC 的相关文献以及相关文献的参考文献,并用 Google Scholar 等搜索引擎在互联网上查找相关文献。同时与本领域的专家、相关文献的通讯作者等联系以获取以上检索未发现的相关信息。

1.3 文献筛选和资料提取

2 名评价者根据纳入排除标准,独立筛选所有候选文献,提取数据。筛选提取过程中产生的任何争议,与第 3 方讨论解决。对于不能直接提取所需数据的文献,将通过邮件与作者联系,或查看引用该文献的文献中是否提及所需数据。

数据的提取包括:纳入患者的年龄范围,男女比例,病程;纳入文献的作者、时间、方法学资料;治疗时间;用药量,主要指标;次要指标。

1.4 文献质量评价

参考 Cochrane 协作网提供的标准并结合本研究特点进行质量评价:①随机分配方法;②分配方案隐藏;③基于结局指标的基线情况,是否具有良好的可比性;④结果数据的完整性,失访情况;⑤是否正确使用盲法。以上条件全部满足为 A 级,若 1 条或 1 条以上不清楚为 B 级,若 1 条或 1 条以上不正确为 C 级。

1.5 统计分析

数据统计分析采用 RevMan 5.0 软件。使用该软件中的 P 和 Q 检验进行异质性检验,如果 $P < 0.05$ 且 $P > 0.10$,则认为无异质性,选用固定效应模型,否则,选用随机效应模型。如果存在异质性且无法判断异质性的来源,则不进行 Meta 分析,采用描述性分析。如有文献存在临床样本基线资料和方法学的统计学差异,将剔除该文献进行敏感性分析,使用漏斗图对发表偏倚进行探讨。用相对危险度(relative risk, RR)和 95%置信区间(confidence interval, CI)作为模型的效应参数。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索到 4 796 篇文献,其中中文 799 篇,外文 3 997 篇。根据文章标题、摘要排除 4 747 篇文献;根据纳入排除标准对剩下的 22 篇全文进行检阅,排除 8 篇文献。最后,只有 14 篇 RCT 共 929 例患者被纳入分析^[11-24]。文献筛选流程如图 1。纳入患者的详细资料见表 1,所有步骤由 2 个研究者独立完成,筛选提取过程中产生的任何争议,讨论解决。

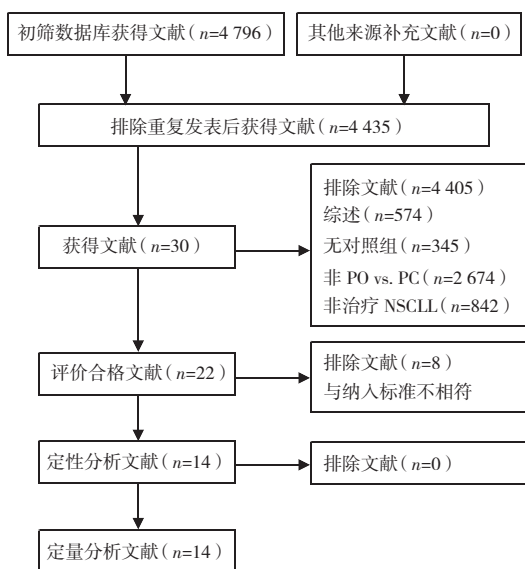


图 1 文献检索流程及结果

Fig.1 Literature screening process and results

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的 14 个 RCT,各 RCT 组间因素基本匹配,具有可比性,除 3 个 RCT 外都声明采用了随机方法,但只有 1 个 RCT 描述了具体的随机方法,有 1 个 RCT 失访,所有 RCT 均未提及是否进行分配隐藏和盲法评价。文献质量评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 疗效比较

2.3.1.1 客观缓解率 共 14 篇纳入文献(含 929 名患者)报道了客观缓解率。各个研究间不存在显著性的异质性($P=0\%$, $P=0.96$),故采用固定效应模型进行分析。荟萃分析结果显示,PO 方案和 PC 方案的客观缓解率分别为 33.5% vs. 30.5%,其差异无统计学意义($RR=1.10$, 95% $CI=0.91\sim1.32$)(图 2)。

2.3.1.2 疾病控制率 共 10 篇纳入文献(含 609 名患者)报道了疾病控制率。各个研究间不存在显著性的异质性($P=0\%$, $P=0.99$),故采用固定效应模型进行分析。荟萃分析结果显示,PO 方案和 PC 方案的疾病控制率相当(76.6% vs. 74.8%),其差异无统计学意义($RR=1.02$, 95% $CI=0.93\sim1.11$)(图 3)。

2.3.1.3 1 年生存率 共 5 篇纳入文献(含 376 名患者)报道了 1 年生存率。各个研究间不存在显著性的异质性($P=0\%$, $P=0.99$),故采用固定效应模型进行分析。荟萃分析结果显示,PO 方案和 PC 方案的 1 年生存率相当(41.5% vs. 40.4%),其差异无统计学意义($RR=1.03$, 95% $CI=0.81\sim1.31$)(图 4)。

2.3.2 不良反应比较

2.3.2.1 消化道毒性 消化道毒性主要表现在恶心呕吐方面,共 9 篇纳入文献(含 644 名患者)报道了 III~IV 度恶心呕吐。各个研究间不存在显著性的异质性($P=0\%$, $P=0.51$),故采用固定效应模型进行分析。荟萃分析结果显示,PO 方案的 III~IV 度消化道毒性明显低于 PC 方案(16.9% vs. 45.8%; $RR=$

表 1 纳入患者的基本特征

Tab.1 Characteristics of included trials

纳入文献	年龄(岁)		男/女		TNM分期	结局指标	疗程 (个)	时间 (周)	PO药量		PC药量	
	PO	PC	PO	PC					P (mg/m ²)	O (mg/m ²)	P (mg/m ²)	C (mg/m ²)
葛 燕 2012 ^[22]	39~76	39~76	25	25	Ⅲ B(22)+Ⅳ (28)	ORR, DCR, AEs	2	6	135	130	135	75
韩守恒 2007 ^[23]	40~70	40~70	12/9	12/9	Ⅲ (25)+Ⅳ (17)	ORR, DCR	2	8	135	130	135	30
陈方红 2012 ^[11]	25~78	25~78	27	25	Ⅲ B(20)+Ⅳ (32)	ORR, DCR, AEs	2	6	135	125	135	25
王朝霞 2009 ^[21]	70~78	70~76	28/7	31/6	Ⅲ (19)+Ⅳ (53)	ORR, DCR, AEs	2	8	60	65	60	25
刘建华 2010 ^[24]	36~69	35~70	20/20	18/22	Ⅲ B+Ⅳ	ORR, DCR, AEs, OYS	4	12	135	85	135	80
李明毅 2006 ^[19]	30~72	36~77	22/19	21/21	Ⅲ B+Ⅳ	ORR, DCR, AEs, OYS	2~6	12	175	130	175	80
李 彬 2005 ^[13]	33~68	35~70	19/11	18/12	Ⅲ A(60)	ORR, DCR, AEs	2	8	135	130	135	75
何牧群 2008 ^[18]	27~74	30~75	34/20	37/21	Ⅲ (39)+Ⅳ (73)	ORR, DCR, AEs	2	6	175	130	175	25
谢传华 2009 ^[17]	24~70	29~68	16/5	14/5	Ⅲ (17)+Ⅳ (23)	ORR, DCR, AEs	2	6	175	130	175	80
郭守俊 2011 ^[16]	65~79	65~79	18/9	19/9	Ⅲ (22)+Ⅳ (33)	ORR, DCR, AEs, OYS	2	8	60	65	60	20
谢国明 2006 ^[15]	36~71	36~71	16/8	16/8	Ⅲ (20)+Ⅳ (28)	ORR, DCR, AEs	2	6	135	130	135	30
李苏霞 2009 ^[14]	36~74	36~74	49	48	Ⅲ B(10)+Ⅳ (87)	ORR, DCR, AEs, OYS	4~6	16	135	130	135	80
李明毅 2009 ^[20]	32~73	30~72	15/15	14/16	Ⅲ B+Ⅳ	ORR, DCR, AEs	4	12	175	130	175	80
游莉斯 2013 ^[12]	35~78	35~78	30/10	30/10	Ⅲ B+Ⅳ	ORR, DCR, AEs	3	9	175	130	175	25

注:ORR,客观缓解率;DCR:疾病控制率;AEs:副反应;OYS:1 年生存率;TNM:肺癌 TNM 分期标准;P:paclitaxel,紫杉醇;O:oxaliplatin,奥沙利铂;C:cisplatin,顺铂

表 2 纳入文献的质量评价							
Tab.2 Quality assessment of included studies							
纳入研究	随机分配	分配隐藏	盲法	基线一致性	ITT分析	失访和退出	质量等级
葛 燕 2012 ^[22]	YES	不清楚	不清楚	好	有	报道	B级
韩守恒 2007 ^[23]	不清楚	不清楚	不清楚	好	有	报道	B级
陈方红 2012 ^[11]	YES	不清楚	不清楚	好	有	报道	B级
王朝霞 2009 ^[21]	YES	不清楚	不清楚	好	有	报道	B级
刘建华 2010 ^[24]	YES	不清楚	不清楚	好	有	报道	B级
李明毅 2006 ^[19]	YES	不清楚	不清楚	好	有	报道	B级
李 彬 2005 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	好	有	报道	B级
何牧群 2008 ^[18]	未使用	不清楚	不清楚	好	有	报道	C级
谢传华 2009 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	好	有	报道	B级
郭守俊 2011 ^[16]	YES	不清楚	不清楚	好	有	报道	B级
谢国明 2006 ^[15]	YES	不清楚	不清楚	好	有	报道	B级
李苏霞 2009 ^[14]	未使用	不清楚	不清楚	好	有	报道	C级
李明毅 2009 ^[20]	YES	不清楚	不清楚	好	有	报道	B级
游莉斯 2013 ^[12]	YES	不清楚	不清楚	好	有	报道	B级

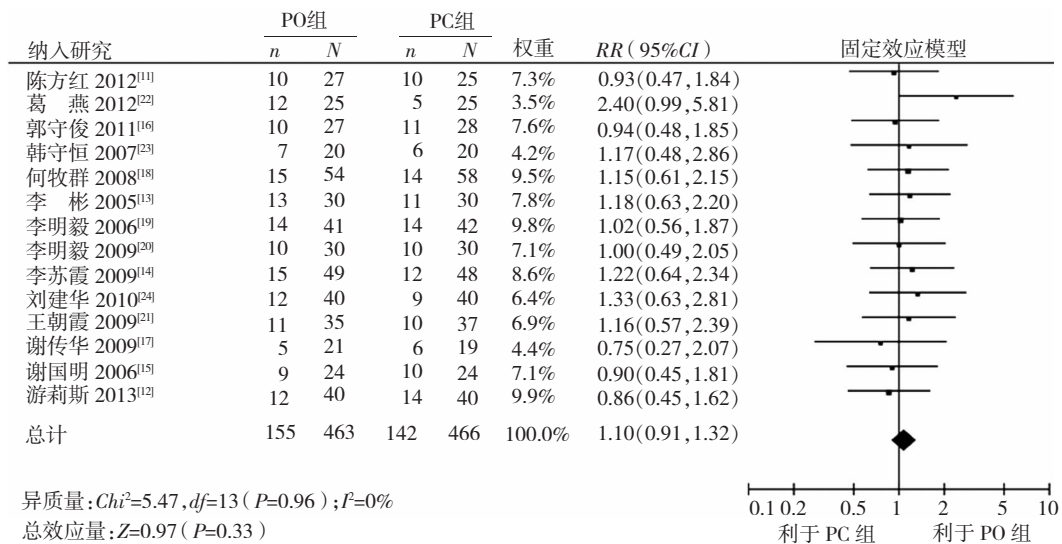


图 2 PO 对比 PC 治疗中晚期 NSCLC 的客观缓解率 Meta 分析结果

Fig.2 Meta analysis of overall response rates of PO versus PC for advanced NSCLC

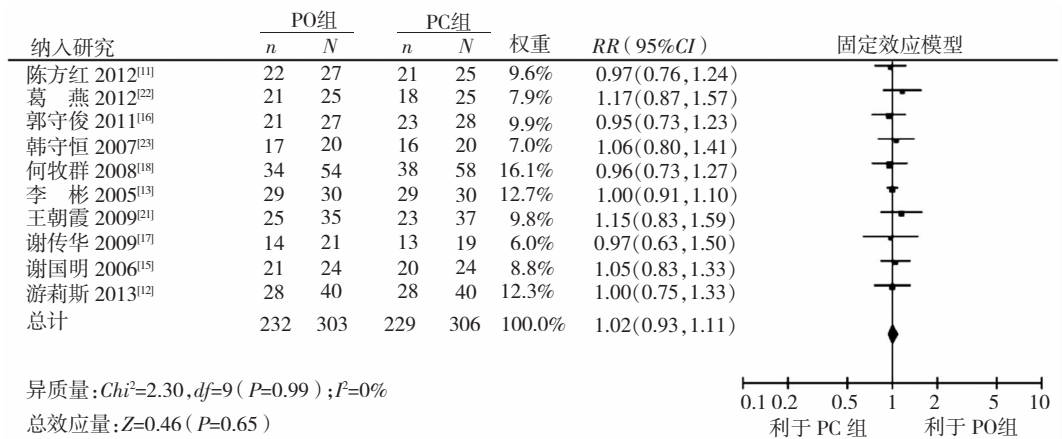


图 3 PO 对比 PC 治疗中晚期 NSCLC 的疾病控制率 Meta 分析结果

Fig.3 Meta analysis of disease control rates of PO versus PC for advanced NSCLC

0.37, 95%CI=0.29~0.48)(图 5)。

2.3.2.2 血液学毒性 血液毒性主要表现在白细胞减少方面,共 9 篇纳入文献(含 644 名患者)报道了Ⅲ~Ⅳ度白细胞减少。各个研究间不存在显著性的异质性($P=10\%$, $P=0.35$),故采用固定效应模型进行分析。荟萃分析结果显示,PO 方案的Ⅲ~Ⅳ度血液毒性明显低于 PC 方案(14.4% vs. 21.8%; $RR=0.66$, 95%CI=0.48~0.91)(图 6)。

2.3.2.3 脱发 共 4 篇纳入文献(含 229 名患者)报道了Ⅰ~Ⅱ度脱发。各个研究间不存在显著性的异质性($P=0\%$, $P=0.96$),故采用固定效应模型进行分析。荟萃分析结果显示,PO 方案和 PC 方案的Ⅰ~Ⅱ度脱发率相当(48.2% vs. 49.6%; $RR=0.96$,

95%CI=0.76~1.22)(图 7)。

2.3.2.4 肾毒性 共 7 篇纳入文献(含 560 名患者)报道了肾毒性。各个研究间不存在显著性的异质性($P=0\%$, $P=0.99$),故采用固定效应模型进行分析。荟萃分析结果显示,PO 方案的Ⅲ~Ⅳ度肾毒性明显低于 PC 方案(1% vs. 20.1%; $RR=0.10$, 95%CI=0.04~0.23)(图 8)。

2.3.2.5 神经毒性 共 7 篇纳入文献(含 514 名患者)报道了Ⅲ~Ⅳ度神经毒性。各个研究间不存在显著性的异质性($P=15\%$, $P=0.32$),故采用固定效应模型进行分析。荟萃分析结果显示,PO 方案的Ⅲ~Ⅳ度神经毒性明显高于 PC 方案(15.4% vs. 3.8%; $RR=3.73$, 95%CI=1.99~6.98)(图 9)。

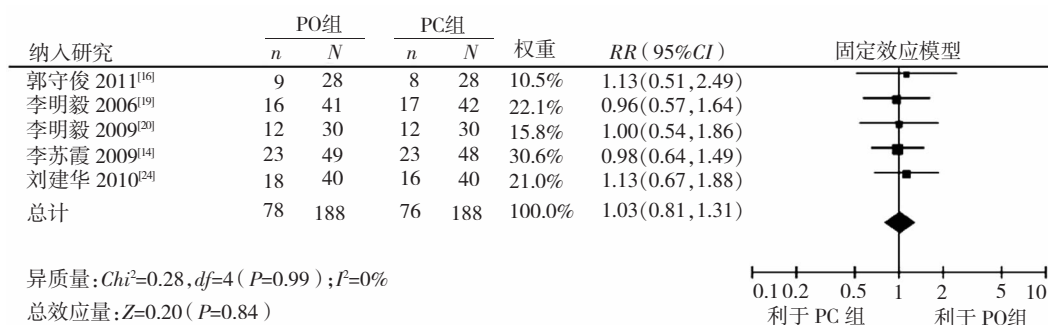


图 4 PO 对比 PC 治疗中晚期 NSCLC 的 1 年生存率的 Meta 分析结果

Fig.4 Meta analysis of one-year survival rates of PO versus PC for advanced NSCLC

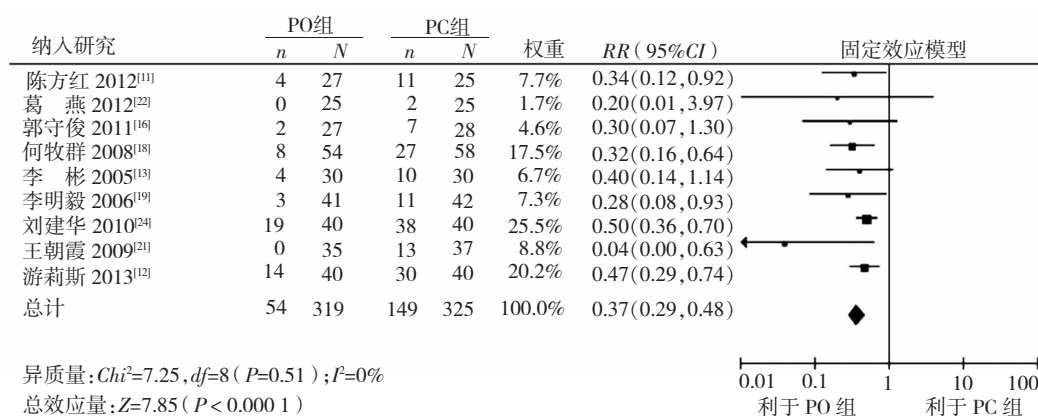


图 5 PO 对比 PC 治疗中晚期 NSCLC 的消化道毒性的 Meta 分析结果

Fig.5 Meta analysis of gastrointestinal toxicity of PO versus PC for advanced NSCLC

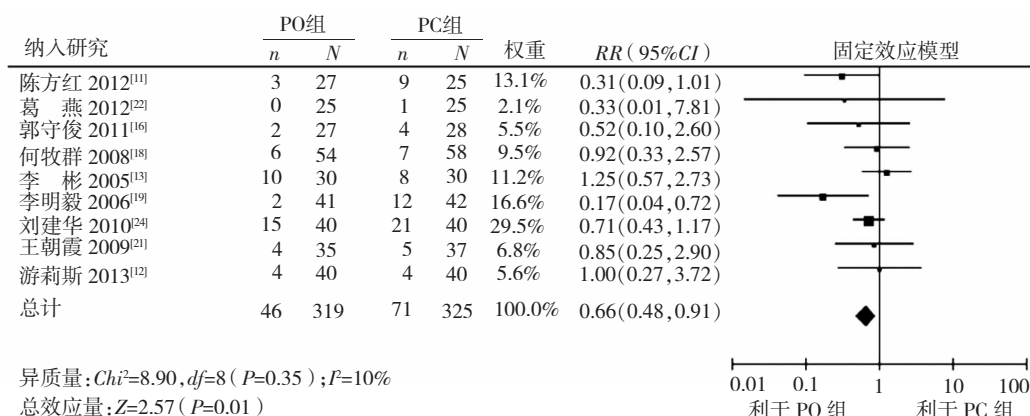


图 6 PO 对比 PC 治疗中晚期 NSCLC 的血液学毒性的 Meta 分析

Fig.6 Meta analysis of hematologic toxicity of PO versus PC for advanced NSCLC

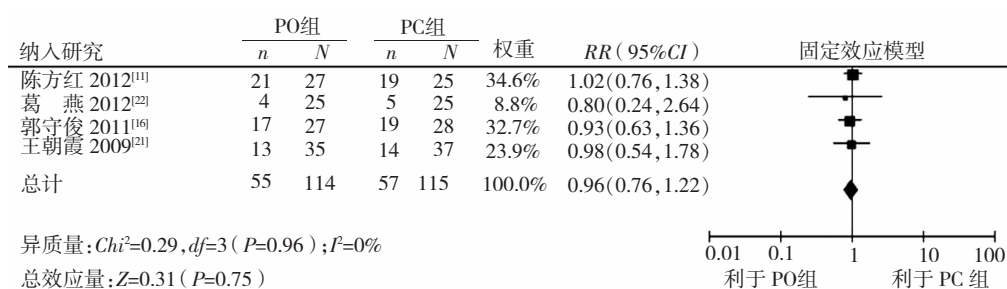


图 7 PO 对比 PC 治疗中晚期 NSCLC 的脱发的 Meta 分析结果

Fig.7 Meta analysis of alopecia of PO versus PC for advanced NSCLC

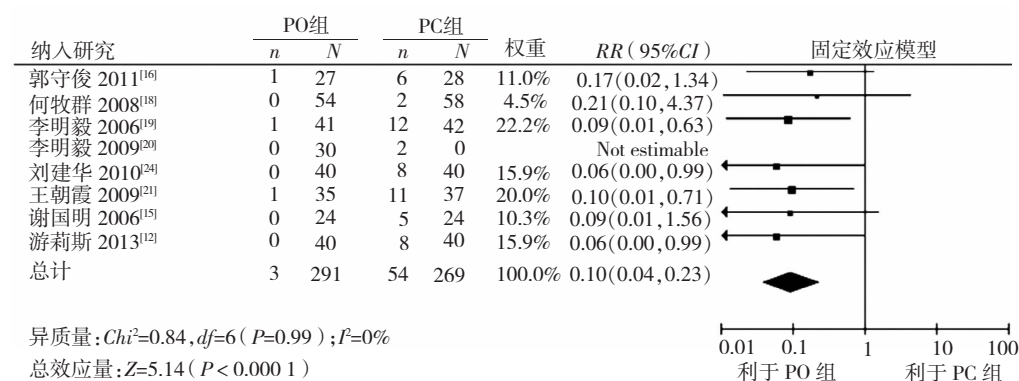


图 8 PO 对比 PC 治疗中晚期 NSCLC 的肾毒性的 Meta 分析结果

Fig.8 Meta analysis of nephrotoxicity of PO versus PC for advanced NSCLC

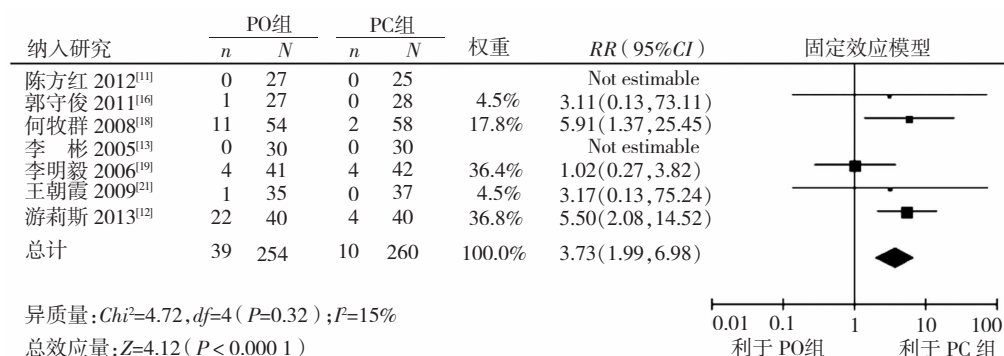


图 9 PO 对比 PC 治疗中晚期 NSCLC 的神经毒性的 Meta 分析结果

Fig.9 Meta analysis of neurotoxicity of PO versus PC for advanced NSCLC

2.3.3 发表的偏移检测 以纳入文献中客观缓解率做倒漏斗图进行分析发现(图 10),所纳入的文献在图中的分布没有明显的不对称,表明不存在发表偏移。

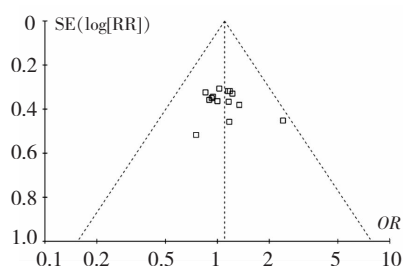


图 10 PO 对比 PC 治疗中晚期 NSCLC 的客观缓解率的倒漏斗图

Fig.10 Funnel plot of overall response rates of PO versus PC for advanced NSCLC

3 讨论

NSCLC 约占肺癌总数的 80%至 85%,NSCLC 死亡率高,中位生存期仅为 3 个月,5 年存活率仅为 15%^[3]。以铂类为基础的两药联合的化疗方案已证实对晚期 NSCLC 患者有益,特别是 PC 方案的有效率可达 40%^[25],是诊疗规范或指南推荐的中晚期 NSCLC 的一线治疗方案。

对于肿瘤姑息治疗而言,较低的毒性及较长的生存期具有更重要的意义。顺铂是第一代铂类药物,有较明显的毒副作用,如肾毒性、消化道反应和

血液毒性,使得部分患者难以忍耐;在中大剂量或连续用药时,常常需要水化和利尿同时进行,且须保持尿量,这会导致患者的依从性和耐受性较差,尤其是老年和心肺功能不全患者。奥沙利铂是第三代铂类药物,主要用于结直肠癌的治疗,有效率与顺铂相当,但副反应较轻且容易控制,易于被情况较差的患者接受^[26]。在临床实际应用中,常有 PO 方案治疗中晚期 NSCLC 的实践;亦有临床报道,PO 方案对中晚期或转移性 NSCLC 患者的有效率约为 35%~40%^[8-9]。但是,紫杉醇与铂类的联合化疗方案中,含奥沙利铂的联合化疗方案与含顺铂者相比,是否在临床安全性与有效性方面更具有优势,目前尚无相应的系统分析进行明确。

本文针对该问题开展了 Meta 分析。在研究中,制定了严格的纳入与排除标准、科学规范的检索策略和标准的质量评价方案,从而保证了研究的科学性和可信度。通过对 14 篇 RCT 文献进行 Meta 分析发现,疗效方面,PO 方案与 PC 方案在客观缓解率、疾病控制率和 1 年生存率方面没有统计学差异。副作用方面,PO 方案在消化道毒性、血液学毒性和肾毒性方面较 PC 方案低,且二者差异具有统计学意义。PO 方案与 PC 方案在 I~II 度脱发方面的差异无统计学意义。PO 方案在神经毒性方面较 PC 方案增高,差异有统计学意义,但症状表现轻微且具有可逆性,这与脊髓背根中心神经元消除奥沙利铂的速度缓慢有关,停药后短期内即可恢复,而且,服药期间避免接触冷的食物可在一定程度上缓解神经毒性。

本研究所纳入的 14 篇 RCT 文献中有 10 篇来自近五年,有 12 篇 RCT 质量等级达到 B 级,所以,本研究的结论证据级别较高具有可信度,而且 Meta 分析结果显示 PO 方案和 PC 方案的客观有效率分别为 33.5%和 30.5%,与 Winegarden 等^[8]和 Klastersky 等^[25]的研究相近,因此,研究结果具有较好的可靠性。尽管如此,目前尚存在一些局限:(1)只有 1 篇 RCT 描述了具体的随机方法,所有 RCT 都没有提及是否进行分配隐藏和盲法评价,这可能会导致选择、实施和测量偏倚;(2)纳入的 RCT 都来自中国,结果的普适性可能会受到影响;(3)数据报道不充分且无法获取,没有对中位生存期和中位无进展生存时间进行统计分析;(4)没有对 PO 方案与 PC 方案的长期疗效进行评价。因此,应在后续研究中,继续追踪该领域的研究进展,定期收集新的同类研究文献、临

床研究结果,并进行随机对照研究,为全面了解 PO 方案与 PC 方案在治疗中晚期 NSCLC 方面的特点提供支持,使研究结果更完善、更具可靠性。

本研究表明,PO 与 PC 方案治疗中晚期 NSCLC 的疗效相当,但 PO 方案的副作用相对较低,对于老年患者、身体状况较差患者、不能耐受呕吐、大量水化等副作用的情况下,可考虑作为诊疗指南与规范之外的一种超常规化疗方案。

参 考 文 献

- [1] 孙 燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].北京:人民卫生出版社,2009,826-830.
- [2] Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez-Soler R, et al. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(10):947-955.
- [3] Peters S, Adjei AA, Gridelli C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer(NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(7):vii56-64.
- [4] Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized Phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10):1107-1113.
- [5] Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, et al. Non-small cell lung cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(10):1236-1271.
- [6] Atmaca A, Al-Batran SE, Werner D, et al. A randomised multicentre phase II study with cisplatin/docetaxel vs oxaliplatin/docetaxel as first-line therapy in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(2):265-270.
- [7] Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9):1435-1442.
- [8] Winegarden TD, Mauer AM, Otterson GA, et al. A phase II study of oxaliplatin and paclitaxel with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(6):915-920.
- [9] Ban HJ, Kang HW, Park CW, et al. Efficacy and safety of Docetaxel plus Oxaliplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Chest*, 2012, 142:643.
- [10] Force J, Rajan A, Dombi E, et al. Assessment of objective responses using volumetric evaluation in advanced thymic malignancies and metastatic non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(7):1267-1273.
- [11] 陈方红,王 剑,黎启菊.紫杉醇联合奥沙利铂或顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. *西南国防医药*, 2012, 22(3):268-271.
- [12] 游莉斯,叶 斌,蒋晓睿.奥沙利铂与顺铂治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效观察[J]. *西部医学*, 2013, 25(9):1342-1344.
- [13] 李 彬,马 东.紫杉醇联合草酸铂作为 IIIa 期非小细胞肺癌

Meta分析

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000162

持续皮下胰岛素输注治疗初诊 2 型糖尿病有效性和安全性的系统评价

韩琳娜, 李一梅, 谢 波, 刘 静, 江 莲, 罗天勇, 刘 水, 郑泰浩, 胡乾佩
(重庆医科大学附属永川医院全科医学科, 永川 402160)

【摘要】目的:系统评价持续皮下胰岛素输注(continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)治疗初诊 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的有效性和安全性。**方法:**计算机检索 PubMed、Medline、EMbase、Cochrane Library、ISI、CBM、CNKI、VIP、万方等数据库,检索时间从建库至 2012 年 12 月;手工检索相关杂志纸质版。纳入所有 CSII 与口服药物治疗初诊 T2DM 的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。根据 Cochrane 系统评价方法,由 2 名评价员按照纳入排除标准独立进行质量评价和资料提取,核对后采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 10 个 RCTs, 802 例新诊断 T2DM 患者。Meta 分析结果显示,CSII 治疗对初诊 T2DM 患者血糖疗效优于口服药物组[空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG):MD=0.90, 95%CI=0.52~1.27, $P=0.000$; 2 h 餐后血糖(2 hour plasma glucose, 2hPG):MD=2.76, 95%CI=1.66~3.68, $P=0.000$; 糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)3 个月疗效:MD=0.96, 95%CI=0.19~1.73, $P=0.010$; 血糖达标时间:MD=-5.20, 95%CI=-5.98~-4.43, $P=0.000$; 1 年血糖缓解率:OR=3.98, 95%CI=2.48~6.38, $P=0.000$]。CSII 治疗对胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance index, HOMA-IR)的效果较口服药物组好(MD=1.02, 95%CI=0.37~1.67, $P=0.002$),对 β 细胞功能指数(homeostasis model assessment for β cell function, HOMA- β)的短期疗效与口服药物组相比尚无统计学差异(MD=-8.10, 95%CI=-23.10~6.90, $P=0.290$)。CSII 治疗组低血糖发生率高于口服药物治疗组($RR=1.63$, 95%CI=1.07~2.48, $P=0.020$)。**结论:**初诊 T2DM 患者 CSII 对血糖的疗效明显优于口服药物,有利于降低 HOMA-IR 和恢复胰岛 β 细胞的功能;CSII 相对容易引发低血糖,需要注意预防。

作者介绍:韩琳娜, Email:170729858@qq.com,

研究方向:糖尿病等社区常见疾病治疗。

通信作者:李一梅, Email:973808699@qq.com。

基金项目:重庆医科大学附属永川医院科研课题资助项目(编号:YJYB201008)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000162.html>

术前化疗方案的研究[J].国际医药卫生导报, 2005, 15: 39-41.

[14] 李苏霞, 曾 谦, 刘洁凡, 等. 紫杉醇联合顺铂或奥沙利铂方案在非小细胞肺癌中的对比研究[J]. 现代实用医学, 2009, 21(2): 151-151.

[15] 谢国明, 郭建新. 紫杉醇联合草酸铂或顺铂治疗晚期非小细胞肺癌 48 例[J]. 中国肿瘤, 2006, 15(5): 333-334.

[16] 郭守俊, 曾红学, 康昭洵. 紫杉醇联合奥沙利铂与顺铂治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(14): 2634-2636.

[17] 谢传华, 曾红学, 康昭洵, 等. 泰素联合草酸铂与泰素联合顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 赣南医学院学报, 2009, 29(4): 540-541.

[18] 何牧群, 庄 武, 黄 诚. 紫杉醇联合顺铂与紫杉醇联合奥沙利铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效的对比观察[J]. 海峡药学, 2008, 20(6): 110-111.

[19] 李明毅, 黄 河, 谭洁媚, 等. 紫杉醇联合草酸铂对比紫杉醇联合顺铂一线治疗方案治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9(5): 452-454.

[20] 李明毅, 梁 颖, 黄 河, 等. 紫杉醇联合不同铂类治疗晚期非

小细胞肺癌临床研究[J]. 疑难病杂志, 2009, 8(8): 465-467.

[21] 王朝霞, 王继荣, 王 莉, 等. 紫杉醇联合奥沙利铂与紫杉醇联合顺铂治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察(附 72 例)[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(11): 2134-2136.

[22] 葛 燕. 紫杉醇联合奥沙利铂和顺铂治疗进展期非小细胞肺癌的疗效对比观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(33): 46-48.

[23] 韩守恒, 戴文香, 伍尤华. PL 和 PC 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察. 南华大学学报: 医学版, 2007, 35(3): 368-370.

[24] 刘建华. 紫杉醇联合铂类治疗非小细胞肺癌疗效及安全评价[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(10): 2331-2332.

[25] Klastersky J, Senlier JP. Dose-finding study of paclitaxel plus cisplatin in patients with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 1995, 12(S2): 117-125.

[26] Piché N, Leblond F A, Sidéris L, et al. Rationale for heating oxaliplatin for the intraperitoneal treatment of peritoneal carcinomatosis: a study of the effect of heat on intraperitoneal oxaliplatin using a murine model[J]. Ann Surg, 2011, 254(1): 138-144.

(责任编辑: 冉明会)