

# 紫杉醇脂质体注射液与普通紫杉醇治疗胃癌疗效与安全性的 Meta 分析

刘在亮<sup>1</sup>, 蔡剑雄<sup>2\*</sup>, 张瑚<sup>3</sup>

(1. 广州中医药大学 中药学院, 广州 510006; 2. 上海师范大学 生命与环境科学学院, 上海 200234;  
3. 深圳市妇幼保健院, 广东 深圳 518048)

**[摘要]** **目的:**探讨采用紫杉醇脂质体注射液和普通紫杉醇在治疗胃癌方面的临床疗效与安全性的。**方法:**检索 Pubmed, EBM, EMBase, Cochrane Library, CNKI 等数据库, 有关紫杉醇治疗胃癌的随机对照试验 (RCT), 文种限于中文和英文。由 2 位评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料, 采用 Jadad 评分量表进行质量评价。**结果:**紫杉醇脂质体 VS 普通紫杉醇治疗胃癌共纳入 6 个 RCT, 共计 355 例患者。Meta 分析结果提示, 紫杉醇脂质体治疗胃癌的有效率较高 [OR = 1.42, 95% CI (0.92, 2.18),  $P = 0.11$ ], 受益率更高 [OR = 1.92, 95% CI (1.14, 3.22),  $P = 0.01$ ], 受益率差异具有统计学意义。在安全性方面, 紫杉醇脂质体不良反应关节痛 [OR = 0.09, 95% CI (0.04, 0.36),  $P < 0.000 01$ ], 肌肉痛 [OR = 0.07, 95% CI (0.01, 0.36),  $P = 0.001$ ], 面色潮红 [OR = 0.06, 95% CI (0.01, 0.26),  $P = 0.000 2$ ] 比普通紫杉醇发生更少, 差异均具有统计学意义。**结论:**采用紫杉醇脂质体较普通紫杉醇所取得的胃癌治疗受益率效果效果明显, 同时也能明显降低患者毒副作用, 改善患者的治疗体验。

**[关键词]** 紫杉醇脂质体; 紫杉醇; 胃癌; 系统评价

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)05-0221-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016050221

## Meta Analysis of Paclitaxel Liposome Injection and Common Paclitaxel on Efficacy and Safety in Treatment of Gastric Cancer

LIU Zai-liang<sup>1</sup>, CAI Jian-xiong<sup>2\*</sup>, ZHANG Hu<sup>3</sup>

(1. School of Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;  
2. School of Life & Environment Science, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China;  
3. Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital, Shenzhen 518048, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the clinical efficacy and safety of paclitaxel liposome injection and common paclitaxel in the treatment of gastric cancer. **Method:** Pubmed, EBM, EMBase, Cochrane Library, CNKI and other related database were retrieved for randomized controlled trials (RCTs) on the paclitaxel in treatment of gastric cancer, limited to Chinese and English versions. Two reviewers screened the literature and extracted data independently according to the inclusion and exclusion criteria, and then used the Jadad scale to evaluate the quality of literature. **Result:** The 6 RCTs, 355 patients in total were included for paclitaxel liposome VS common paclitaxel in the treatment of gastric cancer. Meta-analysis results showed that paclitaxel liposome had higher effective rate in the treatment of gastric cancer [OR = 1.42, 95% CI (0.92, 2.18),  $P = 0.11$ ], and higher benefit rate [OR = 1.92, 95% CI (1.14, 3.22),  $P = 0.01$ ], with statistical difference in benefit rate. In respect of safety, paclitaxel liposome caused fewer adverse reactions such as joint pain [OR = 0.09, 95% CI (0.04, 0.36),  $P < 0.000 01$ ], muscle pain [OR = 0.07, 95% CI (0.01, 0.36),  $P = 0.001$ ], and facial flushing [OR = 0.06, 95% CI (0.01, 0.26),  $P = 0.000 2$ ] compared with common paclitaxel, with statistical significance.

**[收稿日期]** 20150721(019)

**[基金项目]** 国家级大学生创新创业训练项目(201210572057)

**[第一作者]** 刘在亮, 从事天然产物化学研究, Tel:13668925195, E-mail:505861556@qq.com

**[通讯作者]** \* 蔡剑雄, 从事天然产物化学的研究, Tel:15221353192, E-mail:2212190200@qq.com

0.36),  $P < 0.000\ 01$ ], muscle pain [OR = 0.07, 95% CI (0.01, 0.36),  $P = 0.001$ ], facial flushing [OR = 0.06, 95% CI (0.01, 0.26),  $P = 0.000\ 2$ ] than common paclitaxel, with statistically significant difference.

**Conclusion:** Paclitaxel liposome has higher benefit rate and more obvious effect than common paclitaxel in treatment of gastric cancer, and meanwhile, it can significantly alleviate the toxic side effects and improve the care experience for patients.

**[Key words]** paclitaxel liposome; paclitaxel; gastric cancer; systemic evaluation

胃癌是一种常见的高发性肿瘤,在我国各种恶性肿瘤中居首位,具有明显的地域性差别;胃癌因早期诊断率很低,导致大多数患者失去了手术治疗的最好时期,且术后肿瘤复发频率高<sup>[1]</sup>。目前,晚期胃癌的化疗效果不佳,尚缺乏公认的、规范高效的方案<sup>[2]</sup>。因此,开发新药或设计更为有效的用药方案已成为晚期胃癌研究的热点。紫杉醇是从紫杉树皮中提取的紫杉烷类化合物,目前作为一种高效广谱的抗肿瘤药物被批准用于乳腺癌、卵巢癌、肺癌、晚期胃癌等恶性肿瘤的一线化疗药物,但普通紫杉醇注射液对药物作用部位选择性差,容易造成其不良反应,特别是助溶剂引起的过敏反应<sup>[3]</sup>。而紫杉醇脂质体将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型泡囊体,具有提高药物的治疗指数,降低药物的毒性,提高患者耐受性等特点<sup>[4]</sup>。近年来,临床上有较多文献报道了紫杉醇脂质体比普通紫杉醇用药的更具优势,但结论尚待进一步证实。因此,本研究采用直接比较的方法对紫杉醇脂质体 VS 普通紫杉醇进行 Meta 分析,以期临床决策提供参考。

## 1 材料和方法

**1.1 文献检索** 以英文关键词“Paclitaxel Liposome for Injection, paclitaxel liposome, traditional taxol, gastric cancer, stomach cancer, gastric carcinoma, stomach neoplasm, gastric tumor 等”及中文关键词“紫杉醇,力朴素,紫杉素,紫杉醇脂质体,普通紫杉醇,胃癌,胃肿瘤等”检索数据库 PubMed (1966—2015 年), EMBase (1974—2015 年), Cochrane Library, EBM (1978—2015 年), 维普 (1989—2015 年), CNKI (1994—2015 年), SCI (1961—2015 年) 等,同时辅以手工检索相关期刊,并用 Google scholar 搜索引擎在互联网上查找相关文献。

## 1.2 纳入研究的筛选

**1.2.1 纳入标准** 研究设计:随机对照研究(RCT),无论是否采用盲法均纳入;研究对象:参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》胃癌的诊断标准,经病理学检查确诊为胃癌;血常规、肝肾功能、心肺功能均正常,且有可测量的客观指标;干预措施:治疗

组为紫杉醇脂质体注射液,对照组为普通紫杉醇,或两组在相同的基础治疗上,治疗组给予紫杉醇脂质体注射液,对照组给予普通紫杉醇;结局指标:以 WHO 实体瘤的疗效评价作为临床疗效评价标准,在治疗 2 周期之后对患者治疗情况进行评定。以缓解、稍微缓解、基本稳定以及病情恶化作为评价指标,并计算患者有效率与受益率。毒副反应标准评定则采取 WHO 化疗药物的亚急性与急性毒性的分级标准。其中,有效率的计算方式为:(缓解+稍微缓解)/总例数 $\times 100\%$ ,而受益率的计算方式为:(缓解+稍微缓解+基本稳定)/总例数 $\times 100\%$ <sup>[5]</sup>。

**1.2.2 排除标准** 患有胃癌合并其他疾病者;失访率超过 20% 的研究;回顾性研究等非随机对照研究;研究对象及干预措施不符合入选标准。

**1.3 纳入研究质量评价** 由两名评价员按 Cochrane 中心的文献质量评价 Jadad 评分的 7 分计分法<sup>[6]</sup>,对纳入的所有 RCT 文献进行随机化、盲法、随访三部分内容的质量评分。每部分积分按照附表标准计分,总积分为 0~7 分。1~3 分为低质量研究,4~7 分为高质量研究。若有分歧,通过与第三方共同讨论解决。

**1.4 资料提取** 由 2 位研究者独立阅读所获文献题目和摘要,排除明显不符合纳入标准的试验,对可能符合纳入标准的试验阅读全文,以最终确定是否符合纳入标准。2 位评价者交叉核对纳入试验的结果,对有分歧而难以确定是否纳入的试验通过讨论或由第三方仲裁。提取内容包括,一般资料:题目、作者姓名、发表日期、文献来源;研究特征:研究对象的一般情况、各组患者的基线可比性、干预措施;结局指标:有效率、受益率和不良反应。

**1.5 统计处理** 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3.4 软件进行 Meta 分析,计数资料采用相对危险度(RR)作为疗效分析统计量;计量资料采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD)<sup>[7]</sup>。统计学异质性采用 Q 统计量的  $I^2$  检验来分析。当  $P \geq 0.10$ ,  $I^2 \leq 50\%$  时,采用固定效应模型(Fixed Effect Model)合并数据;若各研究间存在

明显的异质性 ( $P < 0.05$ ), 则分析其异质性的来源, 对可能导致异质性的因素进行亚组分析。各研究组之间存在统计学异质性而无临床或方法学异质性或差异无统计学意义时, 采用随机效应模型 (random effect model) 合并数据。如果各研究间异质性过大则不适合定量合成数据转而采用描述性分析。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 初检文献 318 篇, 剔除重复文献, 排除不符合要求的文献 257 篇, 阅读全文排除文献 55 篇, 最终纳入 Meta 分析文献 6 篇, 共 355 例患者, 其中紫杉醇脂质体 177 例, 普通紫杉醇组 178 例。见图 1。

献共 6 篇, 纳入研究的 6 篇文献均提供了生存资料和药物相关不良反应<sup>[8-13]</sup>。根据改良 Jadad 对入选的文献进行方法学质量评价, 5 篇文献的得分为 2 分, 1 篇文献得分 3 分。6 个试验总体质量较差。见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	样本数(T/C)	结局指标	Jadad 评分/分
戚麟 2011 <sup>[8]</sup>	13/18	①③	2
李素珍 2014 <sup>[9]</sup>	15/15	①③	2
兰守丽 2013 <sup>[10]</sup>	31/28	①③	2
马耀先 2013 <sup>[11]</sup>	23/22	①②③	2
陈伟 2014 <sup>[12]</sup>	41/41	①②③	2
彭志霞 2012 <sup>[13]</sup>	54/54	①②③	3

注: T/C. 试验组/对照组; 治疗组干预措施为紫杉醇脂质体, 对照组干预措施为普通紫杉醇; ①总有效率; ②受益率; ③不良反应。

## 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 总有效率** 6 篇文献研究比较了紫杉醇脂质体和普通紫杉醇两种干预措施的总有效率, 纳入 355 例患者。异质性检验提示各研究结果间不存在异质性 ( $P = 0.96, I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果提示两组间差异不存在统计学意义 [ $OR = 1.42, 95\% CI (0.92, 2.18), P = 0.11$ ], 说明紫杉醇脂质体和普通紫杉醇的总有效率相似。见图 2。

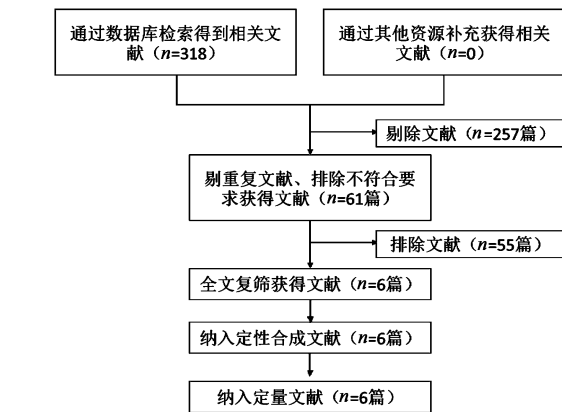


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart and results of literature screening

## 2.2 纳入研究的基本特征

最终纳入研究的文

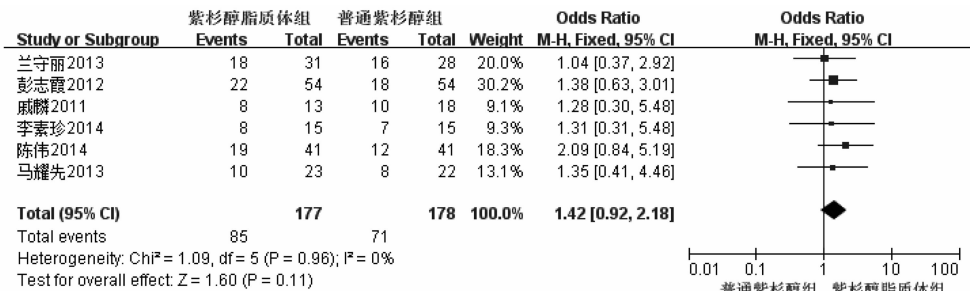


图 2 紫杉醇脂质体治疗的总体有效率 Meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis on overall effective rate of paclitaxel liposome treatment

**2.3.2 受益率** 6 篇文献研究比较了紫杉醇脂质体和普通紫杉醇 2 种干预措施的受益率, 纳入 355 例患者。异质性检验提示各研究结果间不存在异质性 ( $P = 0.63, I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果提示两组间差异存在统计学意义 [ $OR = 1.92, 95\% CI (1.14, 3.22), P = 0.01$ ], 说明紫杉醇脂质体的受益率比普通紫杉醇的高。见图 3。

**2.4 不良反应** 6 篇文献均报道了不良反应, 分别涉及血液学、胃肠道、肝脏功能、心脏以及神经系统等。根据不同临床研究报道和化疗药物急性及亚急性毒性分级标准, 本研究将多数临床报道具有统计学差异意义的不良反应进行统计定量合成, 其他不良反应考虑到不同研究设计及结局指标的异质性, 则采用描述性分析。

4 篇文献比较了紫杉醇脂质体与普通紫杉醇引

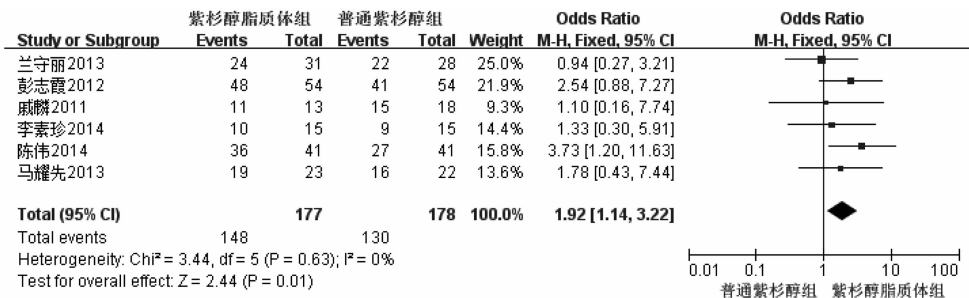


图 3 紫杉醇脂质体治疗的受益率 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis on benefit rate of paclitaxel liposome treatment

起的不良反应——面色潮红, 共计纳入 202 例患者。异质性检验结果提示各研究结果间存在异质性 ( $P = 0.02, I^2 = 68\%$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示紫杉醇脂质体与普通紫杉醇两组间的差异具有统计学意义 [OR = 0.06, 95% CI (0.01, 0.26),  $P = 0.0002$ ], 说明相比使用普通紫杉醇, 紫杉醇脂质体能有效减少面色潮红这类不利事件的发生。见图 4。

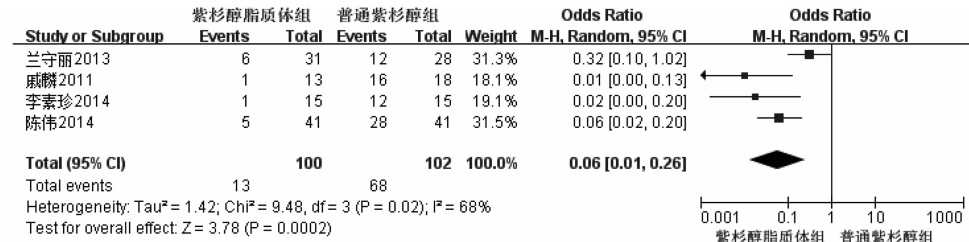


图 4 紫杉醇治疗引起的面色潮红 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis on face flushing caused by paclitaxel treatment

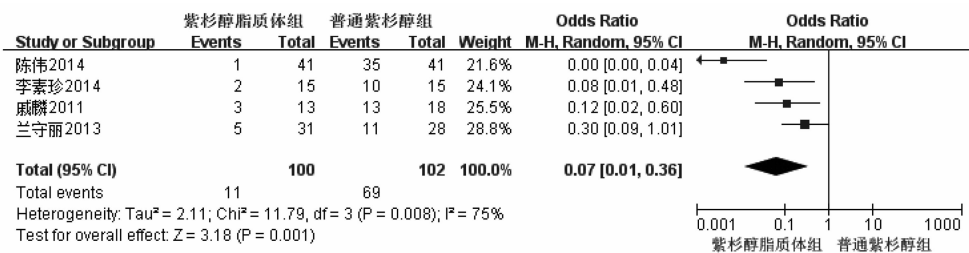


图 5 紫杉醇治疗引起的肌肉痛 Meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis on muscle pain caused by paclitaxel treatment

4 篇文献比较了紫杉醇脂质体与普通紫杉醇引起的关节痛, 共计纳入 202 例患者。异质性检验结果提示各研究结果间不存在异质性 ( $P = 0.16, I^2 = 43\%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示紫杉醇脂质体与普通紫杉醇两组间的差异具有统计学意义 [OR = 0.09, 95% CI (0.04, 0.36),  $P < 0.0001$ ], 说明相比使用普通紫杉醇, 紫杉醇脂质体能有效减少关节痛这类不利事件的发生。见图 6。

3 篇文献报道了药物毒性评级, 2 篇文献虽然报

4 篇文献比较了紫杉醇脂质体与普通紫杉醇引起的肌肉痛, 共计纳入 202 例患者 (图 5)。异质性检验结果提示各研究结果间存在异质性 ( $P = 0.008, I^2 = 75\%$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示紫杉醇脂质体与普通紫杉醇两组间的差异具有统计学意义 [OR = 0.07, 95% CI (0.01, 0.36),  $P = 0.001$ ], 说明相比使用普通紫杉醇, 紫杉醇脂质体能有效减少肌肉痛这类不利事件的发生。见图 5。

道了药物毒性评级, 但未说明属于具体不良反应, 1 篇文献报道了观察组 I, II 级不良反应报道分别 8 例和 3 例, 而对照组患者关节 I, II, III 级不良反应报道分别 6, 7, 2 例, 组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。1 篇文献报道了观察组 I, II 级不良反应报道分别 32 例和 7 例, 而对照组患者关节 I, II, III 级不良反应报道分别 31, 7, 3 例, 除 I 级不良反应之外, 其他组组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.5 发表偏倚 分别以纳入文献的 OR 值为横坐

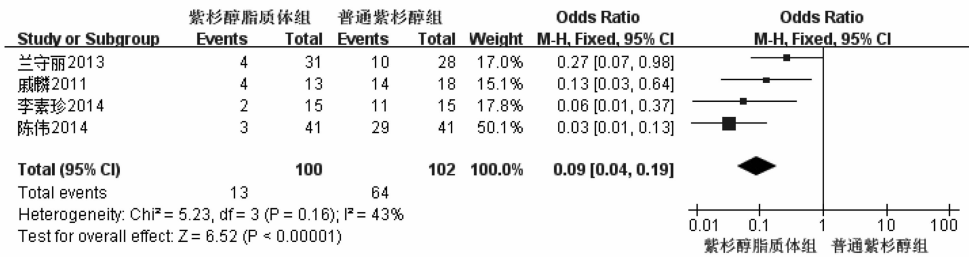


图 6 紫杉醇治疗引起的关节痛 Meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis on joint pain caused by paclitaxel treatment

标,以 SE[log(OR)]为纵坐标绘制倒漏斗图,根据紫杉醇脂质体治疗晚期胃癌的总有效率、受益率 Meta 分析的漏斗图显示:倒漏斗状基本对称,提示文献发表偏倚不大,各试验结果可信度较高。

### 3 讨论

紫杉醇通过诱导和促进微管蛋白聚合,防止解聚,稳定微管。这些作用导致细胞在进行有丝分裂时不能形成纺锤体和纺锤丝,抑制了细胞分裂和增殖,从而发挥抗肿瘤作用<sup>[14]</sup>。但是因为紫杉醇水溶性较差,需要助溶剂助溶,患者常因加入的助溶剂可能引起神经损害等不良反应。而将紫杉醇做成脂质体剂型后,可改变紫杉醇体内药代动力学,增加肿瘤细胞对其摄取量,延长药物半衰期,起到减毒增效的作用<sup>[15-17]</sup>。

本系统评价中,紫杉醇脂质体 VS 普通紫杉醇治疗晚期胃癌共纳入 6 篇,355 名例患者。Meta 分析结果提示,紫杉醇脂质体与普通紫杉醇相比,两组虽然在总有效率上差异不具有统计学意义,但在收益率上差异具有显著统计学意义,紫杉醇脂质体治疗效果更优。在安全性方面,6 篇报道在应用紫杉醇治疗过程中引起不良反应。Meta 分析结果提示,与普通紫杉醇相比,紫杉醇脂质体能有效减少面色潮红、肌肉痛和关节痛等不良反应,具有统计学意义。紫杉醇脂质体不良反应发生率较低,因而可相应增加化疗周期,提高治疗晚期胃癌的疗效。

本研究共纳入 6 篇文献,采用改良 Jadad 评价文献质量,得分 2~3 分,文献总体质量一般。各研究在化疗药物的剂量和给药方法上存在一定差异,同时本研究只检索了已经发表文献,可能存在漏检。此外,大多数临床报道均未交代是否采用盲法等。这些差异可能是方法学异质性的来源,对本研究结果产生一定影响。

#### [参考文献]

[1] 金懋林. 胃癌内科化学治疗的新进展[J]. 医学临床研究, 2003, 20(10): 735-738.  
[2] 秦叔逵, 龚新雷. 晚期胃癌化疗的现状和新进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(9): 641-652.

[3] 叶正宝, 朱正纲. 进展期胃癌综合治疗的现状和进展[J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(10): 771-774.  
[4] 刘东璐. 紫杉醇不同剂型的特点及临床应用[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(8): 168-169.  
[5] 梅家转, 王华庆, 牛红蕊, 等. 紫杉醇联合顺铂、醛氢叶酸、氟尿嘧啶治疗 32 例晚期胃癌[J]. 中国癌症杂志, 2001, 11(5): 476.  
[6] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary [J]. Control Clin Trials. 1996, 17(1): 1-12.  
[7] 周阿高, 李琰, 洪声, 等. 中医药联合化疗治疗胃癌疗效的 Meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(5): 376-378.  
[8] 戚麟, 高天慧, 刘明月, 等. 紫杉醇脂质体与普通紫杉醇治疗胃癌疗效比较[J]. 山东医药, 2011, 51(16): 66-67.  
[9] 李素珍. 紫杉醇脂质体与普通紫杉醇治疗胃癌疗效比较[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(2): 145-146.  
[10] 兰守丽. 紫杉醇脂质体与紫杉醇治疗晚期胃癌的对比研究[J]. 中国保健营养: 下旬刊, 2013, 31(12): 6926.  
[11] 马耀先. 周疗法紫杉醇脂质体联合方案和普通紫杉醇联合方案治疗晚期胃癌的疗效和毒副作用比较[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(15): 57, 63.  
[12] 陈伟, 贾伟丽, 毕迎惠, 等. 周疗法紫杉醇脂质体联合方案治疗晚期胃癌的临床疗效比较[J]. 中国继续医学教育, 2014, 6(4): 4-6.  
[13] 彭志霞. 周疗法紫杉醇脂质体联合方案治疗晚期胃癌的疗效[J]. 中国医药指南, 2012, 10(32): 477-478.  
[14] 陈强, 李晓峰. 单周方案紫杉醇单药治疗在晚期胃癌应用的进展[J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(10): 791-794.  
[15] 郭仁宏, 王金万. 紫杉醇脂质体的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(8): 698-703.  
[16] 余慧茜, 吴朝晖, 金益曼. 力扑素在胃癌化疗中的应用及患者的护理[J]. 中国实用护理杂志, 2009, 25(9): 47-48.  
[17] 蒋天智, 刘少友. 新型长循环紫杉醇脂质体的制备及其细胞毒性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(26): 5113-5116.

[责任编辑 邹晓翠]