

· 数据挖掘 ·

华蟾素注射液治疗肺癌的系统评价

罗川¹, 高波¹, 边宝林², 赵海誉^{2*}

(1. 安徽华润金蟾药业股份有限公司, 安徽 淮北 235000;

2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的:系统评价华蟾素注射液治疗肺癌的疗效和安全性。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验数据库, PubMed, CNKI, CBM, 中文科技期刊数据库 VIP 等, 检索时间从建库截止至 2014 年 12 月按纳入排除标准选择文献, 评价质量。在按测量指标和干预措施进行亚组分析后, 对同质研究进行 Meta 分析。结果:共纳入 17 个研究, 合计 1 279 例肺癌患者。所有文献均未描述分配隐藏方法, 未实施盲法。结论:华蟾素注射液联用西药(化疗/“化疗”+常规)治疗肺癌在提高远期生存率、生活质量及近期有效率一定程度上优于单纯西药。

[关键词] 华蟾素; 肺癌; 疗效; 安全性; 系统评价

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)08-0208-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016080208

Systematic Review of Cinobufacini Injection for Lung Cancer

LUO Chuan¹, GAO Bo¹, BIAN Bao-lin², ZHAO Hai-yu^{2*}

(1. Anhui China Resources Jinchuan Pharmaceutical Co. Ltd., Huaibei 235000, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To systemically evaluate the effectiveness and safety of Cinobufacini injection for lung cancer. **Method:** We searched The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR), PubMed, CNKI, CBM, VIP databases up to Dec. 2014. The methodological quality assessment and data extraction of the included studies were conducted by two reviewers independently according to the inclusion and exclusion criteria. Meta-analysis was performed for homogeneous studies using RevMan 4.2.10 software after subgroup analysis of the measurement indicators and intervention measures. **Result:** A total of 17 studies involving 1 279 patients were included. None of the studies mentioned allocation concealment method and no blinding method was performed. **Conclusion:** In the treatment of lung cancer, the combination of cinobufacini injection and western medicine is superior to western medicine alone for the long-term survival rate, quality of life and short-term efficacy.

[Key words] cinobufacini; lung cancer; efficacy; safety; systematic review

肺癌是最常见的肺原发性恶性肿瘤,绝大多数肺癌起源于支气管黏膜上皮,故亦称支气管肺癌。近 50 多年来,世界各国特别是工业发达国家,肺癌的发病率和病死率均迅速上升,死于癌病的男性病人中肺癌已居首位。据统计,2008 年癌症的死亡人

数占到 760 万,而肺癌致死人数达到 137 万,占癌症总死亡率的 18%^[1]。我国肺癌住院总费用年均增长速度达 16.15% (1996—2005 年),肺癌患者日均费用增长速度达 12.85%,其中,检查费年均增长率达 21.94%,化验费为 17.86%,治疗费

[收稿日期] 20150805(015)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09103404,2013ZX09102025)

[第一作者] 罗川, 硕士, 工程师, 从事中药抗肿瘤药物研究与开发, Tel:0561-3152858, E-mail:luoch51@126.com

[通讯作者] * 赵海誉, 博士, 副研究员, 从事中药质量控制研究, Tel:010-84041249, E-mail:zhzyhy007@163.com

为 16.32%^[2]。

目前手术、放疗和化疗仍然是 3 种经典的肺癌治疗方法。当肿瘤较为局限并且较小的时候,单凭手术以及某些时候仅凭放射治疗就有可能获得巨大成功^[3]。但是,70% 的患者发现时已失去手术的机会;化疗后的毒副作用较大,患者往往难以耐受。

中医药可改善肺癌患者生存质量,延长生存期,减轻化疗的毒副作用^[4-6]。华蟾素注射液作为蟾蜍科动物中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍等的全皮提取制剂,具有清热解毒,利尿消肿,化瘀溃坚等作用。现代药理研究发现^[7-8]华蟾素注射液可阻止小鼠 Lewis 肺癌细胞核增殖抗原活性,具有抑瘤作用,其作用机制与其本身对 Lewis 肺癌实体瘤有抑制作用和提高荷瘤小鼠免疫功能有关。本系统评价拟对其治疗肺癌的安全性及有效性进行评价,以探讨其临床应用前景。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs) 或半随机对照试验 (quasi-RCT), 语种不限。

1.1.2 研究对象 经病理组织学、细胞学、和/或影像检查诊断为肺癌,年龄、性别、种族及肺癌分型分期不限。

1.1.3 干预措施 治疗组用华蟾素注射液(仅用华蟾素注射液,以下简称华蟾素),给药方式为静脉滴注或肌内注射,可联用其他与对照组相同的治疗方法;对照组仅用常规治疗或化疗。即①华蟾素 VS 化疗;②华蟾素 VS 常规治疗;③华蟾素 + 化疗 VS 化疗;④华蟾素 + 常规 VS 常规;⑤华蟾素 + 化疗 + 常规 VS 化疗 + 常规。

化疗方案, CAP: 环磷酰胺 (CTX) + 阿霉素 (ADM) + 顺铂 (DDP); EP: 依托泊苷 (VP-16) + 顺铂; GP: 吉西他滨 (GEM) + 顺铂; NP: 长春瑞宾 (NVB) + 顺铂; NI: 长春瑞宾 + 异环磷酰胺 (IFO); TP: 紫杉醇 (TAX) + 顺铂; VP: 长春地辛 (VDS) + 顺铂。

1.1.4 结局指标 主要指标:生存率,生活质量改善率 = 治疗后 Karnofsky 评分提高 ≥ 10 分例数/总例数 $\times 100\%$;次要指标:近期有效率 = (完全缓解 + 部分缓解)例数/总例数 $\times 100\%$,疼痛缓解率,毒副作用发生,如恶心、呕吐,骨髓抑制(白细胞减少、血小板减少),静脉炎等。

1.2 排除标准 合并严重内科疾病或严重感染的

患者;华蟾素为院内制剂、对照措施为中药及其有效成分的研究;无法使用的指标数据;重复发表文献。

1.3 文献检索 以“华蟾素”,“肺癌”等检索词,检索中国生物医学文献数据库 (SinoMed 1978—2014 年),中国期刊全文数据库 (CNKI 1982—2014 年),中文科技期刊全文数据库 (VIP 1989—2014 年);以“huachansu”,“hua chansu”,“hua chan su”,“lung cancer”,“pulmonary cancer”,“lung neoplasms”等为检索词,检索 PubMed (1982—2014 年),EMBASE (1982—2014 年),Cochrane 图书馆临床对照试验数据库 (2014 年第 12 期);同时互联网检索正在进行的临床试验;手工检索肿瘤学相关期刊《中华肿瘤杂志》,《癌症》,《实用肿瘤杂志》,《肿瘤》,《肿瘤防治研究》,《中华医学杂志》,《中华肿瘤防治杂志》等。

1.4 质量评价和资料提取 由 2 位研究者独立阅读文献题目和摘要,筛除不相关文献,如为对照试验则阅读全文,以确定是否真正符合纳入标准,设计资料提取及质量评价表格,同样由 2 位研究者独立对符合纳入标准的文献进行质量评价和资料提取,并交叉核对,如有分歧,通过讨论或咨询第 3 位评价者解决。

质量评价采用 Cochrane Reviewer's Handbook 5.0.21 评价标准,对随机分配方法、隐蔽分组、盲法、不完整资料、选择性报告偏倚和其他偏倚来源等 6 个方面内容进行评价,并采用“yes”,“no”,“unclear”3 个等级进行判定。“yes”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;“no”指方法使用不当,或未使用隐蔽分组,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;“unclear”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 资料统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 软件进行数据处理。二分类变量用相对危险度 (relative risk, RR) 或 Peto OR 值 (用于发生事件概率 $< 5\%$),连续变量采用加权均数差 (weighted mean difference, WMD),二者均用 95% CI 表示。采用卡方检验和 P 分析各研究间的异质性,并用 I^2 来评价异质性的程度。如各亚组间无统计学异质性 ($P > 0.1, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型;若存在异质性 ($P \leq 0.1, I^2 > 50\%$) 时,分析异质性产生的原因,若未找出临床和方法学异质性,则采用随机效应模型进行合并分析,并谨慎解释研究结果。

如果存在临床或方法学异质性,则采用亚组分析或敏感性分析。对潜在的发表偏倚采用“漏斗图”进行分析。

2 结果

2.1 数据库检索结果 初检出 190 篇文献,阅读题目和摘要并排除重复文献后剩余 110 篇,进一步阅读全文后最终纳入 17 篇文献,均为中文。文献筛选流程图见图 1。

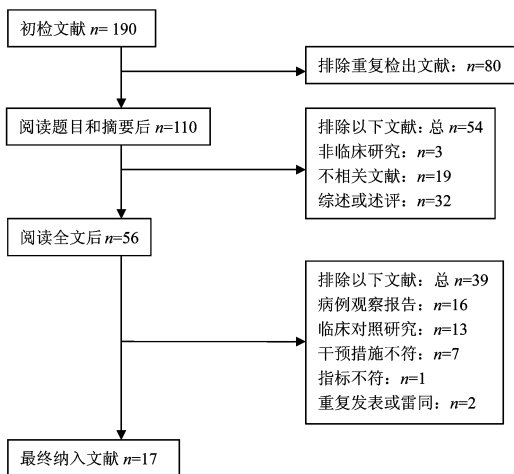


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Reference selection procedure

2.2 研究类型 共纳入 17 个研究,均采用随机平行对照的方法,其中 1 个研究^[18]按住院先后顺序分组,1 个研究^[15]通过抽信封法分组,1 个研究^[1]用投币法分组,其他随机方法不详。

2.3 研究对象 17 个研究均在国内开展,共纳入

表 1 纳入研究基本情况

Table 1 General condition of included studies

研究 ID	样本量 T/C	疾病 特征	干预措施		主要指标
			试验组	对照组	
邵国荣 2001 ^[9]	33/25	肺癌	华蟾素 + CAP	CAP (CTX 800 mg·m ⁻² d _{1,8} , ADM 40 mg·m ⁻² d ₁ , DDP 50 mL d ₃₋₅)	生活质量改善率(数据不可用), 近期有效率, 毒副反应(静脉炎)
孙静等 2002 ^[10]	45/37	NSCLC	华蟾素 + VP	VP (VDS 3 mg·m ⁻² d ₁₋₈ , DDP 30 mg·m ⁻² d ₁₋₃)	近期有效率, 毒副反应(恶心、呕吐, 骨髓抑制, 静脉炎)
姚淑莲等 2004 ^[11]	24/22	肺癌	华蟾素 + CAP/EP	CAP (CTX 500 mg·m ⁻² d ₁ , ADM 60 mg·m ⁻² d ₁ , DDP 40 mg·m ⁻² d ₁₋₃), EP (VP-16 100 mg d ₁₋₅ , DDP 40 mg d ₁₋₃)	生活质量改善率, 近期有效率
杨先锋等 2006 ^[12]	30/30	NSCLC	华蟾素 + NP	NP (NVB25 mg·m ⁻² d _{1,8} , DDP 40 mg·m ⁻² d ₁₋₃)	生活质量改善率, 近期有效率, 疼痛缓解率, 毒副反应(恶心、呕吐, 骨髓抑制, 静脉炎)
王素兰 2006 ^[13]	30/30	NSCLC	华蟾素 + TP	TP (TAX 120 mg d _{1,8} , DDP 30 mg d ₁₋₅)	近期有效率, 毒副反应(恶心、呕吐, 骨髓抑制)
李敏等 2007 ^[14]	32/32	NSCLC	华蟾素 + NP/GP	NP (NVB 25 mg·m ⁻² d _{1,8} , DDP 30 mg·m ⁻² d ₁₋₃), GP (GEM 1 000 mg·m ⁻² d _{1,8} + DDP 30 mg·m ⁻² d ₁₋₃)	生存率, 生活质量改善率, 近期有效率

1 279 例受试者, 男性 772 人占 60.36% (来自 15 个研究), 最大年龄为 84 岁, 最小为 17 岁 (来自 16 个研究)。试验组和对照组例数分别为 649 例和 630 例 (约 1:1)。最大样本量为 120 例, 最小为 45 例, 平均样本量 75 例。10 个研究未描述基线, 7 个研究描述两组基线具有可比性。见表 1。

14 个研究均经病理组织学、细胞学、和/或影像检查诊断。14 个研究提及纳入标准, 7 个研究提到排除标准, 6 个研究有较完整的诊断、纳入、排除标准。研究中均没有明确的剔除或终止标准。2 个研究^[18,20]提及随访, 时间最长为 3 年。

2.4 干预措施 所有研究按干预措施分为 3 类: 华蟾素 VS 化疗, 共纳入 2 个研究; 华蟾素 + 化疗 VS 化疗, 共纳入 8 个研究; 华蟾素 + 化疗 + 常规 VS 化疗 + 常规, 共纳入 7 个研究。常规治疗包括营养、支持和对症治疗, 包括补液和应用止吐剂等。

纳入研究均采用静脉滴注方式给药, 除 2 个研究^[9,24]华蟾素用量为 10 mL, 2 个研究^[12,10]分别为 15, 30 mL, 其余均为 20 mL, 给药频次为每日 1 次, 溶媒多用 5% 葡萄糖注射液 250 ~ 500 mL 或生理盐水 250 mL, 疗程 15 ~ 60 d 不等。

2.5 观察指标 纳入研究的指标均为二分类变量。4 个研究^[14,17,19,20]以生存率作为观察指标, 11 个研究以生活质量改善率为观察指标, 其余均以中间指标为主 (表 1), 其中 2 个研究^[9,17]观察了生活质量, 1 个研究^[19]以毒副反应发生情况为观察指标, 由于数据不可用, 故未进行合并分析。

续表 1

研究 ID	样本量 T/C	疾病 特征	干预措施		主要指标
			试验组	对照组	
苗朝良等 2007 ^[15]	43/44	NSCLC	华蟾素 + NP	NP (NVB 30 mg · m ⁻² d _{1,8} , DDP 30 mg · m ⁻² d ₁₋₃)	生活质量改善率, 近期有效率, 疼痛缓解率, 毒副反应 (恶心、呕吐, 骨髓抑制)
王燕萍等 2009 ^[16]	60/60	NSCLC	华蟾素 + TP	TP (TAX 135 mg d ₁ , DDP 25 mg d ₁₋₃)	生活质量改善率, 近期有效率, 疼痛缓解率
张玲等 2001 ^[17]	37/35	NSCLC	华蟾素 + NP + 常规	NP (NVB 25 mg · m ⁻² d _{1,8} , DDP 80 mg · m ⁻² d ₁) + 常规	生存率, 生活质量改善率 (数据不可用), 近期有效率
熊良庚等 2005 ^[18]	32/30	NSCLC	华蟾素 + NP + 常规	NP (NVB 25 ~ 30 mg · m ⁻² d _{1,8} , DDP 30 ~ 40 mg · m ⁻² d ₁₋₃) + 常规	近期有效率, 毒副反应 (恶心、呕吐, 骨髓抑制, 静脉炎)
王学敬 2005 ^[19]	40/40	肺癌	华蟾素 + TP + 常规	TP (TAX 135 mg d ₁ , DDP 30 mg d ₁₋₃) + 常规	生存率, 近期有效率, 毒副反应 (数据不可用)
乔元勋等 2006 ^[20]	60/60	NSCLC	华蟾素 + NP + 常规	NP (NVB 25 mg · m ⁻² d _{1,8} , DDP 30 mg · m ⁻² d ₁₋₃) + 常规	生存率, 近期有效率, 毒副反应 (骨髓抑制)
曹琛瑜 2009 ^[21]	25/25	NSCLC	华蟾素 + NP + 常规	NP (NVB 40 mg · m ⁻² d _{1,8} , DDP 40 mg · m ⁻² d ₁₋₃) + 常规	近期有效率
包文龙等 2011 ^[22]	45/48	NSCLC	华蟾素 + GP + 常规	GP (GEM 1 000 mg · m ⁻² d _{1,8} + DDP 25 mg · m ⁻² d ₁₋₃)	生活质量改善率, 近期有效率, 毒副作用 (恶心、呕吐, 骨髓抑制)
丁永娟 2011 ^[23]	39/39	NSCLC	华蟾素 + NI + 常规	NI (NVB 25 mg · m ⁻² , 1 次/周 + IFO 120 mg · m ⁻² d ₁₋₄)	生活质量改善率, 近期有效率, 毒副反应 (恶心、呕吐, 静脉炎)
马国海 2000 ^[24]	22/23	肺癌	华蟾素	CAP (CTX 800 mg · m ⁻² d _{1,8} , ADM40 mg · m ⁻² d ₁ , DDP 40 mg · m ⁻² d ₃₋₅)	生活质量改善率, 近期有效率, 毒副反应 (恶心、呕吐)
刘宪文 1999 ^[25]	52/50	肺癌	华蟾素	CAP (CTX 800 mg · m ⁻² , ADM 40 mg · m ⁻² , DDP 40 mg · m ⁻²)	生活质量改善率, 近期有效率, 毒副反应 (恶心、呕吐, 静脉炎)

注: ADM. 阿霉素; CTX. 磷酰胺; DDP. 顺铂; GEM. 吉西他滨; IFO. 异环磷酰胺; NVB. 长春瑞宾; TAX. 紫杉醇; VDS. 长春地辛; VP-16. 依托泊苷; NSCLC. 非小细胞肺癌。

2.6 纳入研究的方法学质量 纳入研究的方法学质量评估, 随机方法, 1 个^[18] 按住院先后顺序, 1 个^[15] 通过抽信封法, 1 个研究^[1] 用投币法分组等, 隐蔽分组、盲法、数据的完整性、选择性报告偏倚、其他偏倚均为无。

2.7 有效性

2.7.1 肺癌生存率 1 个研究^[14] 以“华蟾素 + 化疗”与单用化疗进行比较。对于 2 年生存率, 结果显示差异有统计学意义 [RR = 3.67, 95% CI (1.13, 11.92)]; 对于 1, 3 年生存率, 结果显示差异无统计学意义, 分别为 [RR = 0.79, 95% CI (0.49, 1.26)], [RR = 13.00, 95% CI (0.76, 221.55)]。

3 个研究^[17, 19-20] 以“华蟾素 + 化疗 + 常规”与“化疗 + 常规”进行比较, 根据生存时间不同分为 3 个亚组。3 个研究^[17, 19-20] 比较了 1 年生存率, 研究间差异无统计学异质性 ($P = 0.86, I^2 = 0\%$), 显示结果无统计学意义 [RR_{合并} = 1.12, 95% CI (0.91, 1.38)]; 3 个研究^[17, 19-20] 比较了 2 年生存率, 研究间差异无统计学异质性 ($P = 0.53, I^2 = 0\%$), 显示结果有统计学意义 [RR_{合并} = 1.57, 95% CI (1.08,

2.29)], 表明对于提高肺癌患者 2 年生存率“华蟾素 + 化疗 + 常规”组与“化疗 + 常规”组; 1 个研究^[20] 比较了 3 年生存率, 结果显示差异有统计学意义 [RR = 2.29, 95% CI (1.01, 5.15)], 表明对于提高肺癌患者 3 年生存率“华蟾素 + 化疗 + 常规”组优于“化疗 + 常规”组。

2.7.2 生活质量改善率 按 Karnofsky 评分标准评价生活质量。治疗后 Karnofsky 评分较治疗前提高 10 分以上者为改善, 提高或下降在 10 分以内者为稳定, 下降 > 10 分者为恶化。以治疗后 Karnofsky 评分提高 10 分以上例数/总例数计算生活质量改善率。

9 个研究观察了肺癌患者的生活质量改善率。其中, 5 个研究^[11-12, 14-16] 以“华蟾素 + 化疗”组与单用化疗组进行比较, 研究间差异无统计学异质性 ($P = 0.53, I^2 = 0\%$), 显示结果有统计学意义 [RR_{合并} = 1.50, 95% CI (1.22, 1.85)], 表明“华蟾素 + 化疗”组对生活质量的改善优于单用化疗组; 2 个研究^[22-23] 以“华蟾素 + 化疗 + 常规”组与“化疗 + 常规”组进行比较, 研究间差异无统计学异质性 ($P = 0.19, I^2 = 42\%$), 显示结果有统计学意义

[RR_{合并} = 2.38, 95% CI (1.46, 3.86)]; 2 个研究^[24-25]以华蟾素与 CAP 化疗进行比较, 研究间差异存在统计学异质性 ($P = 0.10, I^2 = 63\%$), 故未进行

合并分析, 显示结果差异有统计学意义, 分别为 [RR = 2.84, 95% CI (1.50, 5.38)], [RR = 1.53, 95% CI (1.06, 2.20)]。见图 2。

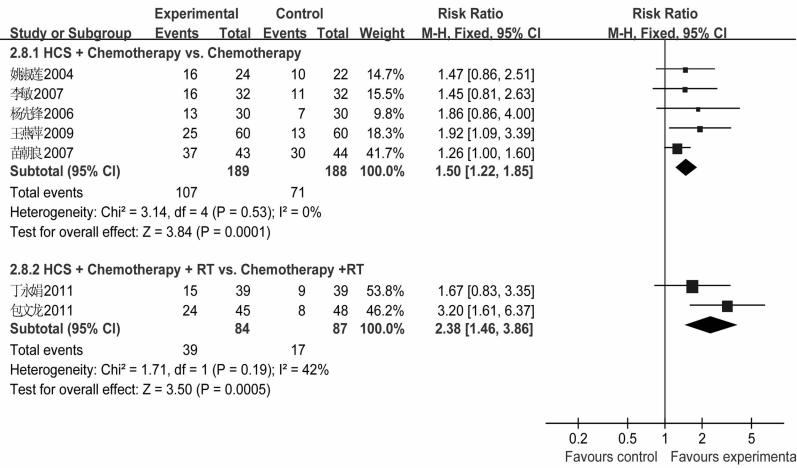


图 2 华蟾素组与对照组生活质量改善率的比较

Fig. 2 Comparison of life quality improvement rates between cinobufagin group and control group

2.7.3 近期有效率 近期疗效评定按 WHO 规定的实体瘤近期疗效评价标准, ①完全缓解 (CR), 肿瘤消失 1 个月以上。②部分缓解 (PR), 肿瘤 2 个最大直径乘积缩小 50% 以上并持续 1 个月以上。③稳定 (SD), 两个最大直径乘积缩小不到 50% 或增大未超过 25% 并维持 1 个月以上。④恶化 (PD), 增大超过 25% 或有新癌灶出现。以 CR + PR 计算近期有效率。

8 个研究^[9-16]比较了“华蟾素 + 化疗”组与单用化疗组的近期有效率。研究间差异无统计学异质性

($P = 0.55, I^2 = 0\%$), 显示结果有统计学意义 [RR_{合并} = 1.38, 95% CI (1.13, 1.69)], 表明“华蟾素 + 化疗”组对肺癌患者近期有效率的改善优于单用化疗组。见图 3。

7 个研究^[17-23]比较了“华蟾素 + 化疗 + 常规”组与“化疗 + 常规”组的近期有效率。研究间差异无统计学异质性 ($P = 0.94, I^2 = 0\%$), 显示结果有统计学意义 [RR_{合并} = 1.29, 95% CI (1.09, 1.52)], 表明在“化疗 + 常规”治疗基础上加用华蟾素对肺癌患者近期有效率的改善优于“化疗 + 常规”组。见图 4。

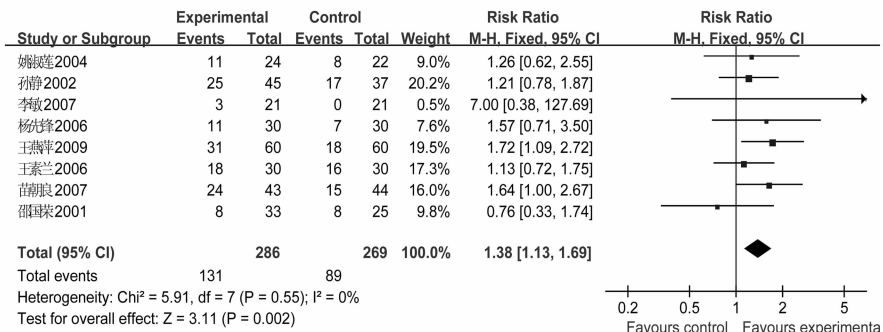


图 3 “华蟾素 + 化疗”组与单用化疗组近期有效率的比较

Fig. 3 Comparison of short term response rates between ‘cinobufagin + chemotherapy’ group and chemotherapy alone group

2 个研究^[24-25]以华蟾素与 CAP 化疗进行比较, 合并结果显示差异无统计学意义 [RR_{合并} = 0.83, 95% CI (0.57, 1.22)]。

2.7.4 疼痛缓解率 疼痛疗效标准评定采用分级法, 即用 0 ~ 10 数字代表不同程度的疼痛, 0 为无痛, 10 为剧烈疼痛, 1 ~ 3 为轻度疼痛, 4 ~ 6 为中度

疼痛, 7 ~ 10 为重度疼痛。如果通过治疗, 原有疼痛变为无痛, 则为 CR, 原有中度疼痛变为轻度疼痛则为 PR, 原有疼痛不变则为无变化 (NC), 以 CR + PR 计算疼痛缓解率。

3 个研究^[12, 15-16]比较了“华蟾素 + 化疗”组与单用化疗组的疼痛缓解率。研究间差异无统计学异质

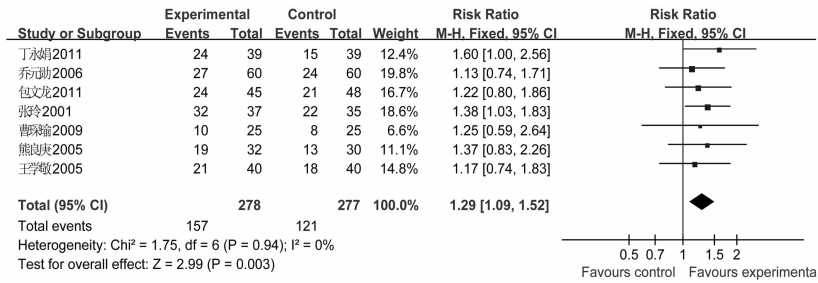


图 4 “华蟾素 + 化疗 + 常规”组与“化疗 + 常规”组近期有效率的比较

Fig. 4 Comparison of short term response rates between ‘cinobufagin + chemotherapy + routine treatment’ group and ‘chemotherapy + routine treatment’ group

性 ($P = 0.67, I^2 = 0\%$), 显示结果有统计学意义 [$RR_{\text{合并}} = 2.13, 95\% \text{ CI} (1.42, 3.21)$], 表明“华蟾素 + 化疗”组对肺癌患者疼痛的改善优于单用化疗组。

2.7.5 化疗后毒副反应发生情况

2.7.5.1 恶心、呕吐发生率 4 个研究^[10,12-13,15]以“华蟾素 + 化疗”与单用化疗进行比较, 研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000\ 01, I^2 = 92\%$), 故采用随机效应模型, 合并结果显示差异无统计学意义 [$RR_{\text{合并}} = 0.66, 95\% \text{ CI} (0.37, 1.18)$]。

2 个研究^[18,22]以“华蟾素 + 化疗 + 常规”与“化疗 + 常规”进行比较, 研究间无统计学异质性 ($P = 0.23, I^2 = 31\%$), 合并结果显示差异无统计学意义 [$RR_{\text{合并}} = 0.81, 95\% \text{ CI} (0.63, 1.04)$]。

2 个研究^[24-25]以华蟾素与 CAP 化疗进行比较, 研究间存在统计学异质性 ($P = 0.05, I^2 = 74\%$), 结果显示差异有统计学意义, 分别为 [$RR = 0.02, 95\% \text{ CI} (0.00, 0.38)$], [$RR = 0.26, 95\% \text{ CI} (0.16, 0.41)$]。

2.7.5.2 骨髓抑制发生率 7 个研究观察了白细胞减少发生率, 4 个研究^[10,12-13,15]以“华蟾素 + 化疗”与单用化疗进行比较, 研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000\ 01, I^2 = 90\%$), 故采用随机效应模型, 合并结果显示差异无统计学意义 [$RR_{\text{合并}} = 0.63, 95\% \text{ CI} (0.37, 1.05)$]; 3 个研究^[18,20,22]以“华蟾素 + 化疗 + 常规”与“化疗 + 常规”进行比较, 研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000\ 01, I^2 = 92\%$), 合并结果显示差异无统计学意义 [$RR_{\text{合并}} = 0.58, 95\% \text{ CI} (0.24, 1.42)$]。

4 个研究观察了血小板减少发生率, 按干预措施不同分为 2 个亚组, 2 个研究^[10,12]以“华蟾素 + 化疗”与单用化疗进行比较, 研究间无统计学异质性 ($P = 0.96, I^2 = 0\%$), 合并结果显示差异有统计学意

义 [$RR_{\text{合并}} = 0.37, 95\% \text{ CI} (0.24, 0.58)$], 表明“华蟾素 + 化疗”组的血小板减少发生率低于单用化疗组; 2 个研究^[20,22]以“华蟾素 + 化疗 + 常规”与“化疗 + 常规”进行比较, 研究间无统计学异质性 ($P = 0.93, I^2 = 0\%$), 合并结果显示差异有统计学意义 [$RR_{\text{合并}} = 0.68, 95\% \text{ CI} (0.52, 0.90)$], 表明“华蟾素 + 化疗 + 常规”的血小板减少发生率低于“化疗 + 常规”组。

2.7.5.3 静脉炎发生率 共纳入 5 个研究。按干预措施不同分为 2 个亚组, 3 个研究^[9-10,12]以“华蟾素 + 化疗”与单用化疗进行比较, 研究间无统计学异质性 ($P = 0.67, I^2 = 0\%$), 合并结果显示差异有统计学意义 [$RR_{\text{合并}} = 7.97, 95\% \text{ CI} (1.48, 2.90)$], 表明“华蟾素 + 化疗”组的静脉炎发生率多于单用化疗组; 2 个研究^[18,23]以“华蟾素 + 化疗 + 常规”与“化疗 + 常规”进行比较, 研究间无统计学异质性 ($P = 0.60, I^2 = 0\%$), 合并结果显示差异有统计学意义 [$RR_{\text{合并}} = 1.75, 95\% \text{ CI} (1.11, 2.75)$], 表明“华蟾素 + 化疗 + 常规”组静脉炎发生率多于“化疗 + 常规”组。

2.8 漏斗图分析 以 RR 为横坐标, $SE(\log[RR])$ 为纵坐标, 根据治疗后近期有效率纳入的 17 个研究的数据绘制漏斗图。图形左右不对称, 提示存在潜在的发表性偏倚。

3 讨论和结论

3.1 研究的局限性 纳入的 17 篇文献均为中文文献, 文献质量普遍不高, 有 13 篇文献虽标明“随机”, 但并未描述具体的随机分配方法, 所有纳入文献均未提及盲法, 隐蔽分组。本系统评价仅纳入公开发表且被数据库收录的研究, 不包括相关灰色文献, 可能会造成文献选择性偏倚。

3.2 对临床的指导意义

3.2.1 华蟾素 + 化疗 VS 化疗 共纳入 8 个研究研究, 结果显示, 与单用化疗相比较, 华蟾素组可改善肺癌患者生活质量, 提高近期有效率和疼痛缓解率,

其化疗后血小板减少发生率低于单用化疗组;但华蟾素组与单用化疗组在恶心、呕吐及白细胞减少发生率上效果相当;华蟾素组的静脉炎发生率高于单用化疗组。

3.2.2 华蟾素 + 化疗 + 常规 VS 化疗 + 常规 共纳入 7 个研究,结果显示,在化疗和常规治疗基础上加用华蟾素后,可提高肺癌患者的 2,3 年生存率,改善患者生活质量,提高近期有效率,降低化疗后血小板减少发生率;对于恶心、呕吐及白细胞减少发生率未显示明显效果;华蟾素组的静脉炎发生率高于“化疗 + 常规”组。

3.2.3 华蟾素 VS 化疗 共纳入 2 个研究,结果显示,与化疗组比较,华蟾素组在改善患者生活质量及降低恶心呕吐发生率方面有一定优势,对于近期疗效的影响不明显。

3.3 结论 综上所述,现有临床研究证据表明,华蟾素注射液联用西药[化疗/(化疗 + 常规)]治疗肺癌在提高远期生存率、生活质量及近期有效率优于单纯西药。但由于本研究纳入的原始文献质量较低,在一定程度上影响研究结果的论证强度。今后的研究应重视临床研究质量,通过采用恰当的随机方法、充分实施隐蔽分组和盲法等控制研究中的各种偏倚,同时应采用 Consolidated Standards of Reporting Trials(CONSORT) 标准,提高研究报告质量,保证研究信息透明化和准确获取。

[参考文献]

[1] 廖日强,周海榆,白晓燕,等. 2010 年临床肿瘤学重大进展——美国临床肿瘤学会年度报告[J]. 循证医学,2011,11(1):8-24.

[2] 王梅. 我国肺癌疾病的直接住院费用负担现状及其问题[J]. 中国卫生经济,2007,26(6):59-62.

[3] 乔晓媛. 放化疗联合治疗对局部晚期非小细胞肺癌患者疗效的评价[J]. 中国药物与临床,2015,16(7):998-1000.

[4] 杨铭,李嘉旗,焦丽静,等. 基于复杂网络结合生存分析的中医药治疗肺癌的核心有效处方的发现研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(22):4482-4490.

[5] 白晓娟,严敏. 复方苦参注射液治疗晚期肺癌 60 例[J]. 陕西中医,2008,29(10):1317-1318.

[6] 姜怡,刘苓霜,李春杰,等. 中医综合方案维持治疗晚期非小细胞肺癌对疾病进展时间和生活质量的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(1):1311-1316.

[7] 梁鑫. 华蟾素乳剂对小鼠 Lewis 肺癌的药效学研究

[J]. 中国医药导报,2011,8(10):22-24.

[8] 柴小妹. 消积饮联合华蟾素对小鼠 Lewis 肺癌细胞增殖抗原的影响[J]. 中国中医药杂志,2004,2(2):58-60.

[9] 邵国荣. 华蟾素注射液治疗中晚期肺癌 33 例临床观察[J]. 天津中医,2001,18(3):46-47.

[10] 孙静,胜照杰. 华蟾素治疗中晚期非小细胞肺癌 45 例[J]. 中医研究,2002,15(1):38-39.

[11] 姚淑莲,李东辉,陈星,等. 华蟾素注射液联合化疗治疗中晚期肺癌 24 例[J]. 现代肿瘤医学,2004,12(5):462-463.

[12] 杨先锋,席娟. 华蟾素联合化疗对非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 医药导报,2006,25(12):1287-1288.

[13] 王素兰. 华蟾素联合化疗治疗非小细胞肺癌疗效分析[J]. 中原医刊,2006,33(1):70-72.

[14] 李敏,徐川,刘璇. 华蟾素辅助治疗中晚期非小细胞肺癌临床疗效分析[J]. 肿瘤,2007,27(8):666-668.

[15] 苗朝良,于秋风,梁海峰. 华蟾素注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(7):657-658.

[16] 王燕萍,束家和. 华蟾素注射液联合化疗药物对原发性非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 世界肿瘤杂志,2009,8(3):183-184.

[17] 张玲,刘城林. 华蟾素联合 NP 方案治疗非小细胞肺癌 37 例效果观察[J]. 右江民族医学院学报,2001,23(2):176-177.

[18] 熊良庚,李琳琳. 华蟾素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 实用肿瘤学杂志,2005,19(4):294-296.

[19] 王学敬. 华蟾素联合化疗治疗晚期肺癌 40 例临床观察[J]. 河南肿瘤学杂志,2005,18(5):343-344.

[20] 乔元勋,王萌,李桂勇. 华蟾素注射液配合化疗治疗 NSCLC 60 例[J]. 山东医药,2006,46(17):47-48.

[21] 曹琛瑜. 华蟾素注射液联合 NP 方案治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. 医学理论与实践,2009,22(8):935-936.

[22] 包文龙,张永军,孙燕. 华蟾素注射液联合化疗治疗中晚期肺癌临床研究[J]. 浙江中医杂志,2011,46(7):478-479.

[23] 丁永娟. 华蟾素联合 NI 方案治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 山东医药,2011,51(9):76-77.

[24] 马国海,杨光. 华蟾素注射液治疗晚期恶性肿瘤 35 例近期疗效观察[J]. 陕西医学杂志,2000,29(7):49-50.

[25] 刘宪文,李广贺,王有远,等. 华蟾素治疗晚期肺癌近期疗效观察[J]. 山东医药,1999,39(19):51-52.

[责任编辑 邹晓翠]