

吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价再评价^Δ

黄纯碧*,李卫平,许汝福,张 蓉[#](陆军军医大学第二附属医院药剂科,重庆 400037)

中图分类号 R734.2;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)05-0622-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.05.19



摘要 **目的** 再评价吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的系统评价,以期为NSCLC的治疗提供循证依据。**方法** 计算机检索万方数据库、中国知网、维普网、PubMed和Embase,纳入吉西他滨联合顺铂对比培美曲塞/长春瑞滨联合顺铂治疗晚期NSCLC的系统评价,检索时限为各数据库建库起至2021年12月。采用RevMan 5.3系统评价软件对各项结局指标进行Meta分析;方法学质量评价采用AMSTAR2量表,证据质量评价采用GRADE工具。**结果** 共纳入9篇文献,Meta分析结果显示,吉西他滨联合顺铂的有效率显著低于培美曲塞联合顺铂,但与长春瑞滨联合顺铂相当;吉西他滨联合顺铂的1年生存率与培美曲塞联合顺铂相当,但显著高于长春瑞滨联合顺铂;吉西他滨联合顺铂的恶心呕吐发生率与培美曲塞/长春瑞滨联合顺铂相当;吉西他滨联合顺铂的血小板减少发生率显著高于培美曲塞/长春瑞滨联合顺铂;吉西他滨联合顺铂的中性粒细胞减少发生率和白细胞减少发生率均高于培美曲塞联合顺铂,但显著低于长春瑞滨联合顺铂。AMSTAR2量表评价结果显示,6篇系统评价为方法学低质量,3篇为极低质量。GRADE工具分级结果显示,结局指标中的中等质量证据占31%(14项),低质量证据占27%(12项),极低质量证据占42%(19项);研究的局限性及发表偏倚是降级的主要因素。**结论** 吉西他滨联合顺铂治疗晚期NSCLC的有效性与安全性较长春瑞滨联合顺铂有优势,特别是在1年生存率、中性粒细胞减少发生率和白细胞减少发生率方面;吉西他滨联合顺铂的有效性与安全性不优于培美曲塞联合顺铂。但考虑到纳入系统评价的方法学质量和证据等级,其整体研究质量还有待提高。**关键词** 吉西他滨;培美曲塞;长春瑞滨;顺铂;非小细胞肺癌;系统评价再评价

Reevaluation of systematic evaluation of gemcitabine combined with cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

HUANG Chunbi, LI Weiping, XU Rufu, ZHANG Rong (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To reevaluate the systematic evaluation of gemcitabine combined with cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), in order to provide evidence-based evidence for the treatment of NSCLC. **METHODS** Retrieved from Wanfang database, CNKI, VIP, PubMed, Embase, systematic evaluation of gemcitabine combined with cisplatin versus pemetrexed/vinorelbine combined with cisplatin in the treatment of advanced NSCLC was included from the inception to Dec. 2021. RevMan 5.3 system evaluation software was used for meta-analysis of various outcome indicators; AMSTAR2 scale was used for methodological quality evaluation, and GRADE tool was used for evidence quality evaluation. **RESULTS** A total of 9 literatures were included. Meta-analysis showed that the effective rate of gemcitabine combined with cisplatin was significantly lower than pemetrexed combined with cisplatin, but was similar to vinorelbine combined with cisplatin. The 1-year survival rate of gemcitabine combined with cisplatin was equivalent to that of pemetrexed combined with cisplatin, but was superior to vinorelbine combined with cisplatin. There was no significant difference in the incidence of nausea and vomiting between gemcitabine combined with cisplatin and pemetrexed/vinorelbine combined with cisplatin. Gemcitabine combined with cisplatin had a higher incidence of thrombocytopenia than pemetrexed/vinorelbine combined with cisplatin. The incidence of neutropenia and leukopenia in gemcitabine combined with cisplatin were higher than pemetrexed combined with cisplatin, but were significantly lower than vinorelbine combined with cisplatin. The evaluation results of AMSTAR2 scale showed that 6 systematic evaluation were of low quality in methodology and 3 were of very low quality. The results of the GRADE tool showed that 31% of the outcome indicators were of medium quality (14 items), 27% were of low quality (12 items), and 42% were of very low quality (19 items). Research limitations and publication bias were the most frequently downgraded factors. **CONCLUSIONS** Gemcitabine combined with cisplatin has advantages over vinorelbine combined with cisplatin in the efficacy and safety of advanced NSCLC, especially in the 1-year survival rate, the incidence of neutropenia and leucopenia. The efficacy and

^Δ 基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目(No.渝卫办发[2020]68号)

* 药师。研究方向:医院药学。电话:023-68774133。E-mail: 154854280@qq.com

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学。电话: 023-68755580。E-mail: xqpharmacylab@126.com

safety of gemcitabine combined with cisplatin are inferior to those of pemetrexed combined with cisplatin. However, the methodological quality and evidence level of systematic evaluation are not high on the whole, and the overall quality of research needs to be improved.

KEYWORDS gemcitabine; pemetrexed; vinorelbine; cisplatin; non-small cell lung cancer; reevaluation of systematic evaluation

肺癌是世界上发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一,其发病率持续上升。其中,近85%的肺癌是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1]。NSCLC属于临床常见的恶性肿瘤,具有高病死率、高发病率等特点^[2]。对于局部晚期或转移性疾病的NSCLC患者,其治疗方式局限于支持护理和化疗,不适于采用手术(除数量非常有限的Ⅳ期NSCLC合并单发转移的患者外)^[3-4]。2020年,NSCLC诊疗指南推荐将铂类化合物与吉西他滨(gemcitabine,缩写为GEM)、长春瑞滨(vinorelbine,缩写为NVB或VNR)、培美曲塞(pemetrexed,缩写为DDP或PDD)等组合双重化疗用于不可手术的晚期NSCLC患者^[5]。其中,吉西他滨是目前临床治疗NSCLC有显著效果的一线治疗药物,同时是治疗NSCLC标准方案的一种,且吉西他滨与顺铂(cisplatin)的联合使用可以起到协同/叠加作用,临床治疗效果较好^[6]。王镜纯^[7]研究表明,吉西他滨联合顺铂较培美曲塞/长春瑞滨联合顺铂治疗NSCLC具有更佳的安全性和疗效。近几年有关吉西他滨联合顺铂对比培美曲塞/长春瑞滨联合顺铂治疗晚期NSCLC的系统评价被报道,但不同的系统评价在文献质量、证据等级、结局指标等方面均存在一定差异,结果也不完全一致,比如在疗效及不良反应方面得出了不同的结果/结论,因此对这些系统评价进行再评价就显得非常有必要。本文旨在对吉西他滨联合顺铂对比培美曲塞/长春瑞滨联合顺铂治疗晚期NSCLC的系统评价进行再评价,并运用AMSTAR2(a measure tool to assess systematic reviews 2)量表对纳入文献进行方法学质量的全面评估^[8],利用GRADE(grading of recommendations assessment, development and evaluation)工具对纳入文献的结论进行可靠程度分析^[9],为晚期NSCLC的临床治疗用药选择提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本文纳入研究类型为公开发表的基于随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的系统评价。

1.1.2 研究对象 本文研究对象包括通过CT或B超引导下经皮肺穿刺活检,或在支气管镜下取活检等方法获得病理学检查确诊结果为NSCLC,且根据国际肺癌研究协会TNM分期系统属于不可手术的Ⅲb期或Ⅳ期患者^[10-11]。患者种族、年龄、性别和发病时间不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予吉西他滨联合顺铂治疗,对照组患者给予培美曲塞联合顺铂或长春瑞滨联合顺铂治疗。

1.1.4 结局指标 本文的结局指标包括有效率、1年生存率、不良反应发生率(包括恶心呕吐发生率、中性粒细胞减少发生率、血小板减少发生率、白细胞减少发生率)。疗效判定标准参照文献[12]中的标准分为完全缓解、部分缓解、稳定和进展。有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%^[13]。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准包括:(1)重复发表的文献;(2)会议摘要;(3)非RCT的研究;(4)无可用数据的文献。

1.2 检索策略

计算机检索万方数据库、中国知网、维普网、PubMed和Embase中关于吉西他滨联合顺铂、培美曲塞/长春瑞滨联合顺铂治疗晚期NSCLC的系统评价,检索时限均为建库起至2021年12月。中文检索词为“吉西他滨”“培美曲塞”“长春瑞滨”“顺铂”“非小细胞肺癌”“系统评价”“荟萃分析”“Meta分析”,英文检索词为“gemcitabine”“GEM”“pemetrexed disodium”“pemetrexed”“vinorelbine”“NVB”“VNR”“cisplatinum”“DDP”“PDD”“non-small-cell lung cancer”“NSCLC”“systematic review”“system evaluation”“meta analysis”“system assessment”,组间用“and”连接,组内用“or”连接。中文数据库以万方数据库为例,英文数据库以PubMed为例,检索流程如表1所示;同时,手工检索相关文献。

表1 万方数据库/PubMed检索策略示例

数据库	步骤	检索式
万方数据库	#1	吉西他滨
	#2	(培美曲塞) or (长春瑞滨)
	#3	顺铂
	#4	非小细胞肺癌
	#5	(系统评价) or (荟萃分析) or (Meta分析)
	#6	#1 and #2 and #3 and #4 and #5
PubMed	#1	“gemcitabine” or “GEM”
	#2	“pemetrexed disodium” or “pemetrexed” or “vinorelbine” or “NVB” or “VNR”
	#3	“cisplatinum” or “DDP” or “PDD”
	#4	“non-small cell lung cancer” or “NSCLC”
	#5	“systematic review” or “system evaluation” or “meta analysis” or “system assessment”
	#6	#1 and #2 and #3 and #4 and #5

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献并提取资料;对于存在分歧的部分,则咨询并请求第三方协助判断。筛选文献从阅读题目及摘要开始,排除与主题明显不相关的文献后,再详细阅读全文,并根据全文内容来最终决定是否纳入本研究。资料提取的内容包括:第一作者、发表年份、纳入研究数、患者数、干预措施、使用的偏倚风险评价工具以及结局指标。

1.4 统计学方法

采用 RevMan 5.3 系统评价软件对各项结局指标进行 Meta 分析,以优势比(OR)及其 95% 置信区间(95% CI)作为计数资料的效应指标。采用 χ^2 检验评价纳入原始研究间的异质性,如果 $I^2 \leq 50\%$, $P > 0.05$,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,则采用随机效应模型进行 Meta 分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

1.5 纳入文献的方法学及证据质量评价

采用 AMSTAR2 量表对纳入文献进行方法学质量评价。该量表共包括 16 个条目,其中条目 2、4、7、9、11、13、15 为关键条目,各条目评价结果分为是(Y)、部分是(PY)、否(N)(详见后文)。采用 GRADE 工具对纳入文献的证据质量进行评价,从文献的局限性、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚 5 个方面对纳入文献的结局指标进行证据质量评级;证据等级分为高、中、低、极低质量(0 个“-1”为高质量,1 个“-1”为中质量,2 个“-1”为低质量,3 个及以上“-1”为极低质量,详见后文)。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

按照相应检索式进行检索,共获得文献 301 篇,去重后剩余 87 篇,阅读题目及摘要后进一步筛选得到 16 篇文献,经阅读全文最后获得 9 篇文献^[14-22]。具体筛选流程见图 1。

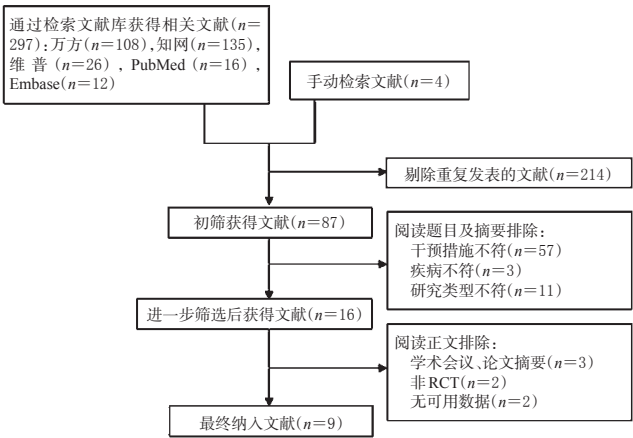


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入文献的基本特征

最终共纳入 9 篇文献^[14-22],均为中文,发表时间为 2010—2018 年。其中 5 篇比较了吉西他滨联合顺铂对比培美曲塞联合顺铂的治疗效果^[14-18];4 篇比较了吉西他滨联合顺铂对比长春瑞滨联合顺铂的治疗效果^[19-22]。文献质量评价方面,4 篇文献采用 Cochrane 系统评价员手册推荐的偏倚风险评估工具进行评价^[14,16,18-19],3 篇文献采用 Jadad 量表进行评价^[15,17,20],2 篇文献采用 JUNI 量表进行评价^[21-22]。纳入文献的基本特征见表 2。

2.3 纳入系统评价的结局指标比较

纳入系统评价评价了吉西他滨联合顺铂对比培美曲塞/长春瑞滨联合顺铂治疗方案的疗效与安全性,其中 7 篇可以提取原始数据进行 Meta 分析^[16-22]。结果显示试验组患者的有效率显著低于对照组;试验组患者的 1 年生存率显著高于对照组;试验组患者的恶心呕吐发生率、中性粒细胞减少发生率以及白细胞减少发生率与对照组比较差异无统计学意义;试验组患者的血小板减少发生率显著高于对照组。

2.3.1 有效率 试验组患者的有效率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.88,95% CI(0.79,0.96), $P=0.007$]^[16-22]。按照对照组干预措施的不同进行亚组分析,结果显示,吉西他滨联合顺铂的有效率显著低于培美曲塞联合顺铂[OR=0.71,95% CI(0.58,0.86), $P=0.0005$]^[16-18],但与长春瑞滨联合顺铂相当[OR=0.94,95% CI(0.84,1.05), $P=0.28$]^[19-22]。

2.3.2 1 年生存率 试验组患者的 1 年生存率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=1.14,95% CI(1.03,1.27), $P=0.01$]^[16-19,21-22]。按照对照组干预措施的不同进行亚组分析,结果显示,吉西他滨联合顺铂的 1 年生存率与培美曲塞联合顺铂相当[OR=1.13,95% CI(0.93,1.38), $P=0.20$]^[16-18],但显著高于长春瑞滨联合顺铂[OR=1.15,95% CI(1.01,1.30), $P=0.03$]^[19,21-22]。

2.3.3 恶心呕吐发生率 试验组患者的恶心呕吐发生率与对照组相当[OR=0.90,95% CI(0.79,1.04), $P=0.15$]^[16-19,21-22]。按照对照组干预措施的不同进行亚组分析,结果显示,吉西他滨联合顺铂的恶心呕吐发生率与

表 2 纳入文献的基本特征

第一作者及发表年份	纳入研究数	例数	试验组干预措施	对照组干预措施	偏倚风险评价工具	结局指标
蒋婷 2018 ^[14]	11	1 666	吉西他滨+顺铂	培美曲塞+顺铂	Cochrane 风险偏倚评估工具	①②③
何山 2017 ^[15]	15	6 195	吉西他滨+顺铂	培美曲塞+顺铂	Jadad 评分量表	①②③
卢佳利 2018 ^[16]	8	801	吉西他滨+顺铂	培美曲塞+顺铂	Cochrane 风险偏倚评估工具	①②③
陈毅鹏 2015 ^[17]	4	510	吉西他滨+顺铂	培美曲塞+顺铂	Jadad 评分量表	①②③
冯悦 2015 ^[18]	8	851	吉西他滨+顺铂	培美曲塞+顺铂	Cochrane 风险偏倚评估工具	①②③
罗顺祥 2013 ^[19]	7	517	吉西他滨+顺铂	长春瑞滨+顺铂	Cochrane 风险偏倚评估工具	①②③
赵炳芬 2016 ^[20]	9	677	吉西他滨+顺铂	长春瑞滨+顺铂	Jadad 评分量表	①③
何志高 2012 ^[21]	17	2 425	吉西他滨+顺铂	长春瑞滨+顺铂	JUNI 量表	①②③
何志高 2010 ^[22]	8	1 741	吉西他滨+顺铂	长春瑞滨+顺铂	JUNI 量表	①②③

①:有效率;②:1 年生存率;③:不良反应发生率(包括恶心呕吐发生率、中性粒细胞减少发生率、血小板减少发生率、白细胞减少发生率)

培美曲塞联合顺铂[OR=1.10, 95% CI(0.71, 1.71), $P=0.68$]^[16-18]以及长春瑞滨联合顺铂[OR=0.86, 95% CI(0.73, 1.01), $P=0.07$]^[19, 21-22]相当。

2.3.4 血小板减少发生率 试验组患者的血小板减少发生率显著高于对照组, 差异具有统计学意义[OR=3.37, 95% CI(2.55, 4.46), $P<0.000\ 01$]^[16-22]。按照对照组干预措施的不同进行亚组分析, 结果显示, 吉西他滨联合顺铂的血小板减少发生率显著高于培美曲塞联合顺铂[OR=3.16, 95% CI(2.39, 4.16), $P<0.000\ 01$]^[16-18]以及长春瑞滨联合顺铂[OR=3.41, 95% CI(2.31, 5.04), $P<0.000\ 01$]^[19-22]。

2.3.5 中性粒细胞减少发生率 试验组患者的中性粒细胞减少发生率与对照组相当[OR=0.90, 95% CI(0.47, 1.73), $P=0.75$]^[16-18, 21-22]。按照对照组干预措施的不同进行亚组分析, 结果显示, 吉西他滨联合顺铂的中性粒细胞减少发生率显著高于培美曲塞联合顺铂[OR=1.84, 95% CI(1.38, 2.46), $P<0.000\ 1$]^[16-18], 但显著低于长春瑞滨联合顺铂[OR=0.48, 95% CI(0.41, 0.55), $P<0.000\ 01$]^[21-22]。

2.3.6 白细胞减少发生率 试验组患者的白细胞减少发生率与对照组相当[OR=0.86, 95% CI(0.38, 1.98), $P=0.73$]^[16, 18-21]。按照对照组干预措施的不同进行亚组分析, 结果显示, 吉西他滨联合顺铂的白细胞减少发生率显著高于培美曲塞联合顺铂[OR=2.62, 95% CI(1.86, 3.68), $P<0.000\ 01$]^[16, 18], 但显著低于长春瑞滨联合顺铂[OR=0.41, 95% CI(0.34, 0.51), $P<0.000\ 01$]^[19-21]。

2.4 纳入系统评价的方法学质量评价

采用AMSTAR2量表进行方法学质量评价, 等级评价标准如下: 若无或仅1个非关键条目缺陷则评价为高质量; 超过1个非关键条目缺陷, 但无关键条目缺陷则评

价为中质量; 仅1个关键条目缺陷, 伴或不伴非关键条目缺陷则评价为低质量; 超过1个关键条目缺陷, 伴或不伴非关键条目缺陷则评价为极低质量。参照该标准对纳入系统评价进行方法学质量评价, 结果显示, 3篇为方法学极低质量^[14-15, 19], 6篇为方法学低质量^[16-18, 20-22], 详见表3。

2.5 纳入系统评价的证据质量分级

为了解证据的可靠性, 本文采用GRADE工具对纳入系统评价的单个结局指标进行质量分级。结果显示, 中等质量证据占31%(14项), 低质量证据占27%(12项), 极低质量证据占42%(19项); 文献的局限性及发表偏倚是降级的主要因素, 详见表4。

3 讨论

3.1 有效性与安全性

吉西他滨是一种阿糖胞苷类似物, 为细胞周期特异性抗代谢类药物, 其主要作用于DNA合成期和G₁晚期的肿瘤细胞, 具有抗瘤谱广、毒副反应轻等特点^[23-24]; 培美曲塞通过干扰叶酸代谢发挥抗肿瘤作用^[25]; 长春瑞滨是一类广谱抗肿瘤药物, 通过破坏患者微管蛋白/微管平衡机制发挥抗肿瘤作用^[26]。顺铂属于基础一线肿瘤治疗药物, 能够通过和DNA联合进行DNA复制以及转录, 达到抗癌效果, 降低患者的病死率, 但具有十分明显的不良反应, 患者很难耐受^[27]。临床上常采用吉西他滨、培美曲塞、长春瑞滨等与铂类联合的治疗方法, 它们通过作用于不同的靶点, 形成协同抗肿瘤作用, 减少药物不良反应的发生。本文结果显示, 吉西他滨联合顺铂治疗晚期NSCLC的有效率显著低于培美曲塞联合顺铂, 而与长春瑞滨联合顺铂相当; 吉西他滨联合顺铂的1年生存率与培美曲塞联合顺铂相当, 但显著高于长春瑞滨联合顺铂; 吉西他滨联合顺铂的恶心呕吐发生率与培

表3 纳入系统评价的AMSTAR2量表评价结果

第一作者及发表年份	条目1	条目2	条目3	条目4	条目5	条目6	条目7	条目8	条目9	条目10	条目11	条目12	条目13	条目14	条目15	条目16	方法学质量
蒋婷 2018 ^[4]	Y	PY	Y	PY	Y	Y	N	N	N	N	Y	Y	Y	N	Y	N	极低
何山 2017 ^[5]	N	PY	N	PY	N	N	N	N	N	N	Y	Y	N	N	N	N	极低
卢佳利 2018 ^[6]	Y	PY	Y	PY	Y	Y	N	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	低
陈毅鹏 2015 ^[7]	Y	PY	Y	PY	Y	Y	N	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	低
冯悦 2015 ^[8]	Y	PY	Y	PY	Y	Y	N	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	低
罗顺祥 2013 ^[9]	N	PY	Y	PY	Y	Y	N	PY	PY	N	Y	Y	N	N	N	N	极低
赵炳芬 2016 ^[20]	Y	PY	Y	PY	Y	Y	N	N	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	N	低
何志高 2012 ^[21]	Y	PY	Y	PY	Y	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	低
何志高 2010 ^[22]	Y	PY	Y	PY	Y	Y	N	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	低

Y: 是; PY: 部分是; N: 否。条目1: 研究问题和纳入标准是否包括PICO(participants: 人群; interventions: 干预措施; comparison: 对照组; outcomes: 结局指标)要素; 条目2: 研究方法是否在实施前就已确定, 且报告与计划书一致; 条目3: 是否解释了纳入研究设计类型的原因; 条目4: 是否使用了全面的文献检索策略; 条目5: 是否由2人独立完成文献筛选; 条目6: 是否由2人独立完成数据提取; 条目7: 是否提供了排除文献的清单及理由; 条目8: 是否详述了纳入研究的基本特征; 条目9: 是否使用合理的工具评估纳入研究的偏倚风险; 条目10: 是否报告了纳入研究的资金来源; 条目11: 若进行了Meta分析, 是否使用适当的统计方法进行结果合并分析; 条目12: 若进行了Meta分析, 是否考虑了纳入研究的偏倚风险对分析或其他证据整合的潜在影响; 条目13: 在解释系统评价结果时, 是否考虑了纳入研究的偏倚风险; 条目14: 对研究结果中异质性是否给予满意的解释或讨论; 条目15: 如果进行定量合成, 是否充分调查了发表偏倚, 并讨论了其对文献结果的可能影响; 条目16: 是否报告了潜在的利益冲突, 包括所接受的资助

表4 纳入系统评价的证据质量分级

第一作者及发表年份	结局指标	偏倚 风险	不一致 性	间接性	不精 确性	发表 偏倚	证据 质量
蒋婷 2018 ^[4]	有效率	-1	0	0	-1	-1	极低
	1年生存率	-1	0	0	-1	-1	极低
	恶心呕吐发生率	-1	-1	0	-1	-1	极低
	血小板减少发生率	-1	-1	0	-1	-1	极低
何山 2017 ^[5]	有效率	-1	0	0	-1	-1	极低
	1年生存率	-1	0	0	-1	-1	极低
	恶心呕吐发生率	-1	-1	0	-1	-1	极低
	血小板减少发生率	-1	-1	0	-1	-1	极低
	中性粒细胞减少发生率	-1	-1	0	-1	-1	极低
	白细胞减少发生率	-1	-1	0	-1	-1	极低
卢佳利 2018 ^[6]	有效率	-1	0	0	0	0	中
	1年生存率	-1	0	0	0	-1	低
	恶心呕吐发生率	-1	0	0	0	-1	低
	血小板减少发生率	-1	0	0	0	0	中
	中性粒细胞减少发生率	-1	-1	0	-1	-1	极低
	白细胞减少发生率	-1	0	0	-1	0	低
陈毅鹏 2015 ^[7]	有效率	-1	0	0	0	-1	低
	1年生存率	-1	0	0	0	-1	低
	恶心呕吐发生率	-1	0	0	0	-1	低
	血小板减少发生率	-1	-1	0	0	-1	极低
	中性粒细胞减少发生率	-1	-1	0	0	-1	极低
冯悦 2015 ^[8]	有效率	-1	0	0	0	0	中
	1年生存率	-1	0	0	-1	-1	极低
	恶心呕吐发生率	-1	0	0	-1	-1	极低
	血小板减少发生率	-1	0	0	-1	-1	极低
	白细胞减少发生率	-1	0	0	-1	-1	极低
罗顺祥 2013 ^[9]	有效率	-1	0	0	0	0	中
	1年生存率	-1	0	0	-1	-1	极低
	恶心呕吐发生率	-1	0	0	-1	-1	极低
	血小板减少发生率	-1	0	0	0	0	中
	白细胞减少发生率	-1	0	0	0	0	中
赵炳芬 2016 ^[9]	有效率	-1	0	0	0	0	中
	血小板减少发生率	-1	0	0	0	0	中
	白细胞减少发生率	-1	0	0	0	0	中
	有效率	-1	0	0	0	0	中
何志高 2012 ^[2]	1年生存率	-1	-1	0	0	0	低
	恶心呕吐发生率	-1	-1	0	0	0	低
	中性粒细胞减少发生率	-1	0	0	0	0	中
	血小板减少发生率	-1	-1	0	0	0	低
	白细胞减少发生率	-1	0	0	0	0	中
何志高 2010 ^[23]	有效率	-1	0	0	0	0	中
	1年生存率	-1	0	0	0	0	中
	恶心呕吐发生率	-1	-1	0	0	0	低
	中性粒细胞减少发生率	-1	0	0	0	0	中
	血小板减少发生率	-1	-1	0	0	0	低

偏倚风险：-1 表示纳入研究未分配隐藏或未设盲法，降1级；0 表示不存在该情况，不降级（下同）。不一致性：-1 表示结果存在异质（ $I^2 > 50\%$ ），降1级。间接性：-1 表示无两药的直接比较，仅通过相同对照措施来间接比较，降1级。不精确性：-1 表示纳入研究的样本量太小（总样本量 < 400 ），降1级。发表偏倚：-1 表示漏斗图显示不对称，或纳入研究数量 ≤ 5 且结果为阳性，存在发表偏倚的可能，降1级。

美曲塞/长春瑞滨联合顺铂相当;吉西他滨联合顺铂的血小板减少发生率显著高于培美曲塞/长春瑞滨联合顺铂;吉西他滨联合顺铂的中性粒细胞减少发生率、白细胞减少发生率显著高于培美曲塞联合顺铂,但显著低于长春瑞滨联合顺铂。

3.2 纳入系统评价的方法学质量

本文通过 AMSTAR2 量表来评价纳入系统评价的方法学质量,结果发现已有系统评价存在的主要问题包括:(1)在文献纳入标准上未充分考虑灰色文献,可能会导致结果存在一定偏倚性;(2)未提供完整的纳入与排除文献清单;(3)部分文献没有描述纳入研究的基本特征或没有完整描述纳入研究的基本特征;(4)未充分评估发表偏倚的可能,这可能会对文献的真实性产生影响;(5)未描述相关利益冲突,可能会影响结果的客观性。总之,纳入系统评价的方法学质量总体偏低,质量有待提高。未来研究应严格按照 AMSTAR2 量表的方法学质量要求进行归纳和总结,如研究者应该提供纳入和排除文献的清单、完整描述纳入研究的基本特征、提及是否存在利益冲突等,来保障和提高系统评价的方法学质量。

3.3 纳入系统评价的证据质量

运用GRADE工具对纳入系统评价的各个结局指标进行质量分级,结果中等质量证据占31%、低质量证据占27%、极低质量证据占42%,证据质量总体偏低,这表明系统评价的结果和真实情况可能会有一定差异。研究的局限性及发表偏倚是导致降级最多的因素,主要体现在已有系统评价未充分进行分配隐藏和设盲,漏斗图不对称或纳入的研究数量太少。这提示未来研究应注意分配隐藏和设盲的问题,纳入更多样本使CI足够窄,以及纳入更多研究从而减小发表偏倚。

4 结语

总体来说,吉西他滨联合顺铂治疗晚期NSCLC的有效性、安全性较长春瑞滨联合顺铂有优势,特别是在1年生存率、中性粒细胞减少发生率和白细胞减少发生率方面;吉西他滨联合顺铂的有效性、安全性不优于培美曲塞联合顺铂。但本文受语种的限制,仅搜索了中英文文献,纳入的系统评价总体方法学质量不高、证据质量偏低,可能会对结果造成一定影响。建议研究者以后在进行系统评价时,要严格按照AMSTAR2量表要求规范实施,以提高文献质量,为临床治疗NSCLC提供更可靠的参考依据。

参考文献

- [1] LI J,ZHU G H,LIU T T, et al. Comparative efficacy of Chinese herbal injections combined with GP regimen chemotherapy for patients with advanced NSCLC[J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(28): e21041.
- [2] 梁孝用,金良达,黄日胜.不同术式在非小细胞肺癌治疗的效果研究[J].浙江创伤外科, 2021, 26(4): 609-611.
- [3] GAO G H,JIANG J W,LIANG X H, et al. A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2009, 65(3): 339-344.
- [4] 陈芝强,李泽云,林瑞婷,等.重组人血管内皮抑制素联合

- 吉西他滨、顺铂治疗非小细胞肺癌有效性与安全性的Meta分析[J].中国药房,2019,30(14):1990-1996.
- [5] 黄岩,张力. 2020 CSCO非小细胞肺癌诊疗指南更新要点解读[J].临床内科杂志,2020,37(8):603-605.
- [6] 王旭,高晓玲,李建强.贝伐珠单抗联合化疗治疗表皮生长因子受体无突变非小细胞肺癌的临床研究[J].中国药物与临床,2018,18(8):1355-1357.
- [7] 王镜纯.吉西他滨联合顺铂治疗非小细胞肺癌的临床效果[J].中国实用医药,2021,16(6):100-102.
- [8] SHEA B J, GRIMSHAW J M, WELLS G A, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7: 10.
- [9] GUYATT G, OXMAN A D, AKL E A, et al. GRADE guidelines: 1. introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4):383-394.
- [10] 金得芳,司马李杰,刘新福. Napsin A, p63联合血清肿瘤标志物对晚期非小细胞肺癌分型的诊断价值[J].邵阳学院学报(自然科学版),2021,18(6):101-107.
- [11] 赵传,姜鲁宁,李岷,等.晚期非小细胞肺癌诊断及呼吸康复治疗的研究进展[J/OL].中华诊断学电子杂志,2021,9(3):211-216[2021-12-01]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDLAST2021&filename=ZDDZ202103018&uniplatform=NZKPT&v=Ts5QXZZzWGNakWbyCQaTnyc0nb4UqDI-pbp5ILHa-H3UHVfPlj6-b4lqftlcQjnwB>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-655X.2021.03.016.
- [12] 柳影,程颖.实体瘤疗效评价标准的研究[J].实用肿瘤学杂志,2004,18(2):149-152.
- [13] 欧阳丽辉,彭六保,曾小慧,等.重组人血管内皮抑制素联合GP方案与GP方案在非小细胞肺癌患者中疗效比较的Meta分析[J].中南药学,2012,10(10):781-787.
- [14] 蒋婷,袁明勇,郑玲利,等. PC方案对比GC方案治疗晚期非鳞非小细胞肺癌疗效比较的Meta分析[J].山东医药,2018,58(4):63-66.
- [15] 何山.培美曲塞联合顺铂对比吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的系统评价[J/OL].中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(27):187[2021-12-01]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDLAST2018&filename=ZXJH2017-27154&uniplatform=NZKPT&v=nhSIPs_cpdIOujgKj77-HRpE02LkCXkWtVedusjV2l3wOwbrV5RYhlLEmXOs-Jxs1A. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2017.27.153.
- [16] 卢佳利,叶自亮,陈晓菊,等.培美曲塞联合顺铂对比吉西他滨联合顺铂一线治疗中国晚期初治非小细胞肺癌的Meta分析[J/OL].转化医学电子杂志,2018,5(12):11-16[2021-12-01]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDLAST2019&filename=ZHDZ201812003&uniplatform=NZKPT&v=hVziDwyd-TpeQCBeyPXhfz9vxQwtACzBxGfdGhKyyKZMXZr-5PnFA_DlRQUdV5oxq.
- [17] 陈毅鹏,陈小霞. PP方案和GP方案治疗晚期非小细胞肺癌的Meta分析[J].实用癌症杂志,2015,30(11):1633-1638.
- [18] 冯悦,杨雁鸿,冯博,等.培美曲塞对比吉西他滨治疗中国晚期非小细胞肺癌的Meta分析[J].医学信息,2015,28(5):22-23.
- [19] 罗顺祥,李伟,宋锐. GP方案与NP方案治疗晚期非小细胞肺癌的Meta分析[J].中国医药导报,2013,10(5):58-61.
- [20] 赵炳芬.吉西他滨或长春瑞滨联合顺铂治疗国人非小细胞肺癌近期疗效与骨髓抑制的Meta分析[J].重庆医学,2016,45(29):4092-4094.
- [21] 何志高,鲍思蔚,翟晓波.吉西他滨或长春瑞滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价[J].药学实践杂志,2012,30(2):131-132,134-136.
- [22] 何志高,鲍思蔚,翟晓波,等.两种化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的Meta分析[J].中国药师,2010,13(5):638-641.
- [23] 韦瑞富.非小细胞肺癌患者血浆LncRNA UCA1与吉西他滨耐药相关性研究[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(7):1047-1050,1054.
- [24] 庞波,董明霞,李娟,等.吉西他滨联合顺铂方案治疗中晚期非小细胞肺癌合并矽肺患者的近期效果和和不良反应观察[J].中国医药,2019,14(4):522-525.
- [25] AL-SALEH K, QUINTON C, ELLIS P M. Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis[J]. Curr Oncol, 2012, 19(1):e9-e15.
- [26] 谢欢.赫赛汀联合长春瑞滨+顺铂方案治疗蒽环类耐药晚期乳腺癌的临床效果观察[J].黑龙江医药,2021,34(4):883-885.
- [27] 孙爱英.晚期非小细胞肺癌患者应用吉非替尼联合吉西他滨和顺铂化疗方案对NSE、CYFRA21-1水平的影响[J].数理医药学杂志,2021,34(8):1219-1221.

(收稿日期:2021-12-16 修回日期:2022-01-18)

(编辑:刘明伟)