

生脉注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌的系统评价

杨敏^{1,2*}, 卢静¹, 牟金金^{1,2}, 徐珽^{1#}(1.四川大学华西医院药剂科, 成都 610041; 2.四川大学华西药学院, 成都 610041);

中图分类号 R969.4; R589.2 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)12-1119-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.23

摘要 目的: 系统评价生脉注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌的疗效。方法: 计算机检索 Pubmed、Cochrane library、EMbase、SCI、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库及维普数据库, 并对纳入的文献进行严格的质量评价和 Meta 分析。结果: 共纳入 9 项研究, 合计 585 例患者。两组患者总有效率[OR=1.67, 95% CI(1.20, 2.33), $P<0.01$]、生活质量量表(KPS)评分增加发生率[OR=3.33, 95% CI(2.27, 4.88), $P<0.01$]、体质量增加发生率[OR=4.85, 95% CI(2.85, 8.24), $P<0.01$]、骨髓抑制发生率[OR=0.39, 95% CI(0.27, 0.56), $P<0.01$]、肝肾损害发生率[OR=0.31, 95% CI(0.14, 0.68), $P<0.01$]、胃肠道反应发生率[OR=0.49, 95% CI(0.33, 0.73), $P<0.01$]比较差异均有统计学意义, 但总有效率分析纳入的研究可能存在发表偏倚。结论: 生脉注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌, 在提高患者生存质量, 降低化疗相关不良反应方面效果确切, 且对化疗有协同增效作用, 但尚需更多的研究加以证实。

关键词 生脉注射液; 非小细胞肺癌; Meta 分析

Systematic Review of Shengmai Injection Combined with Chemotherapy for Non-small Cell Lung Cancer

YANG Min^{1,2}, LU Jing¹, MOU Jin-jin^{1,2}, XU Ting¹(1.Dept. of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2.West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the therapeutic efficacy of Shengmai injection combined with chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). METHODS: Retrieved from Pubmed, Cochrane library, EMbase, SCI, CNKI, CBM, Wanfang database and VIP database, the quality of selected literatures was evaluated and Meta-analysis was conducted. RESULTS: A total of 9 studies were included, involving 585 patients. There were statistically significant differences in total effective rate[OR=1.67, 95% CI(1.20, 2.33), $P<0.01$], increase of KPS[OR=3.33, 95% CI(2.27, 4.88), $P<0.01$], increase of weight[OR=4.85, 95% CI(2.85, 8.24), $P<0.01$], rate of myelosuppression[OR=0.39, 95% CI(0.27, 0.56), $P<0.01$], liver and kidney damage[OR=0.31, 95% CI(0.14, 0.68), $P<0.01$], gastrointestinal reaction[OR=0.49, 95% CI(0.33, 0.73), $P<0.01$]. However, publication bias may exist in the analysis of total effective rate. CONCLUSION: Shengmai injection plays good role in improving QOL and reducing chemotherapy related adverse reaction. Meanwhile, it may have synergistic effect with chemotherapy on NSCLC, which is well confirmed by more available evidence.

KEY WORDS Shengmai injection; NSCLC; Meta-analysis

化疗是恶性肿瘤重要治疗手段之一^[1]。非小细胞肺癌患者多数被发现时已属于中晚期, 患者失去手术治疗的机会而需要接受化疗^[2-4]。而化疗常导致患者胃肠道恶心、呕吐、骨髓抑制、体质量减轻, 甚至由于感染、精神压力等不能坚持化疗, 从而影响疗效和生存质量。中医中药在稳定癌灶、调节机体功能、提高免疫能力、改善临床症状、增加食欲、减轻放疗和化疗毒副作用及延长带瘤生存时间等方面有其独特的作用。生脉注射液是由人参、麦冬、五味子配伍而成的可供静脉注射的中药注射剂^[5]。目前, 生脉注射液越来越广泛地应用于临床。本研究旨在对生脉注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌进行系统评价, 以为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 028-85422692。E-mail: ym8710@126.com

通信作者: 副主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 028-85422965。E-mail: tingxv@163.com

1.1.1 纳入标准 ①研究对象: 经病理学或细胞学诊断为非小细胞肺癌的住院患者, 预计生存期 ≥ 3 个月, 化疗前血常规、肝肾功能正常。②干预措施: 试验组为生脉注射液+常规化疗, 对照组为常规化疗。③结局指标: 主要结局指标为总有效率, 次要结局指标为生存质量, 包括生活质量量表(KPS)评分和体质量变化。④不良反应: 骨髓抑制、肝肾损害和胃肠道反应。⑤研究类型: 临床随机对照试验(RCT)。

1.1.2 排除标准 ①非化疗方案治疗非小细胞肺癌。②生脉注射液联用其他阳性药物, 但对对照组没有用此阳性药物进行对照的用药方案。

1.2 文献检索

计算机检索 Pubmed、Cochrane library、EMbase、SCI、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库及维普数据库, 中文检索词: “生脉注射液”、“非小细胞肺癌”、“肿瘤”等; 英文检索词: “Shengmai Injection”、“non-small cell lung cancer”、“NSCLC”等。检索年限均为从建库时起至 2012 年 6 月。

1.3 文献筛选和资料提取

由2位研究者独立阅读所获文献题目和摘要,在排除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准的文献阅读全文,以确定是否纳入。由2位研究者交叉核对纳入试验的结果,当有分歧而难以确定时通过讨论或由第三方介入决定是否纳入。

1.4 质量评价

方法学质量评价包括:(1)随机方法是否正确;(2)是否做到分配隐藏,方法是否正确;(3)是否采用盲法;(4)是否有失访、退出或丢失;(5)是否存在选择性报道。若纳入研究中失访人数超过20%,则进一步分析失访可能的原因,并进行意向治疗(ITT)分析。按照5分制记分法的评价标准对RCT进行评分,指标符合要求加1分,部分符合得0分,不符合减1分。总分值<2分为低质量研究,2~3分为中等质量研究,4~5分为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.1.6软件进行统计分析,若各个研究的数据能通过同质性检验(检验水准 $\alpha=0.10$)则采用固定效应模型进行分析,否则采用随机效应模型。本研究的数据资料均为分类变量,采用比值比(OR)及其95%可信区间表示;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入研究筛选结果

初检出117篇文献,通过阅读文题、摘要以及全文,最终纳入9项RCT,合计585例,实施地点均在国内。

2.2 纳入研究的一般特征

纳入研究的一般特征见表1。化疗方案:NP(长春瑞滨+顺铂,21d为一个周期);TP(紫杉醇+奥沙利铂/卡铂,21d为一个周期);CEP(环磷酰胺+足叶乙苷+顺铂,21d为一个周期);MEP(丝裂霉素+足叶乙苷+顺铂,21d为一个周期);GP(吉西他滨+顺铂,21d为一个周期);ND(去甲长春花碱+顺铂,21~28d为一个周期)。

2.3 纳入研究的质量评价

纳入研究质量评价详见表2。由表2可见,3篇^[6,11,14]为中等质量研究,6篇为低质量研究。

2.4 Meta分析结果

疗效评定按照实体瘤近期疗效评定标准进行评价^[15]。生存质量主要观察KPS评分与体质量变化。本研究拟比较两组治疗方案对患者生存质量的改善情况,故统计指标为KPS评分增加和体质量增加。按照KPS评分和分级标准^[16],改善为治疗后KPS评分增加>10分;增加为治疗后体质量较化疗前增加 ≥ 1 kg。不良反应主要观察外周化疗前、后血象变化,肝肾功能检测及恶心、呕吐反应^[17]。发表偏倚的评价,只对 ≥ 9 项RCT的统计指标做漏斗图进行分析。

2.4.1 总有效率 9项研究^[6-14]报道了总有效率,共纳入受试对象585例,其中试验组296例,对照组289例,各研究间无统计学异质性($P=0.82, I^2=0$),故采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组总有效率比较差异有统计学意义[OR=1.67, 95% CI(1.20, 2.33), $P<0.01$]。倒漏斗图分析详见图2。图2显示,各研究在对称轴两侧呈不均匀分布,提示可能存在发表偏倚。

2.4.2 生存质量 ①9项研究^[6-14]报道了KPS评分增加情况,

表1 纳入研究的一般特征

第一作者	例数		化疗方案	干预措施		结局指标
	试验组	对照组		试验组	对照组	
陈强松(2011) ^[6]	30	30	NP方案	生脉注射液, ivggt, 60 ml, qd, 15 d/cycle	空白对照	①②④⑤⑥
黄坚(2007) ^[7]	62	58	TP方案	生脉注射液, ivggt, 250 ml, qd, 10 d/cycle	空白对照	①②③④⑥
姜勇(2008) ^[8]	36	36	NP方案	生脉注射液, ivggt, 60 ml, qd, 15 d/cycle	空白对照	①②③④⑤⑥
李公星(2005) ^[9]	30	28	鳞癌(CEP), 腺癌(MEP)	生脉注射液, ivggt, 250 ml, qd, 10 d/cycle	空白对照	①②③④⑥
梁翠微(2007) ^[10]	19	19	TP方案	生脉注射液, ivggt, 40 ml, qd, 15 d/cycle	空白对照	①②③④⑥
陆新岸(2011) ^[11]	30	30	NP方案	生脉注射液, ivggt, 30 ml, qd, 14 d/cycle	空白对照	①②④⑥
孙德波(2009) ^[12]	31	28	方案不详	生脉注射液, ivggt, 50 ml, qd, 14 d/cycle	空白对照	①②
王蓉(2006) ^[13]	26	26	GP方案	生脉注射液, ivggt, 60 ml, qd, 21 d/cycle	空白对照	①②③④⑤⑥
张清河(2008) ^[14]	32	34	ND方案	生脉注射液, ivggt, 60 ml, qd, 21~28 d/cycle	空白对照	④

注:①总有效率;②KPS评分变化;③体质量变化;④骨髓抑制;⑤肝肾损害;⑥胃肠道反应

note: ① total effective rate; ② KPS score changes; ③ weight changes; ④ myelosuppression; ⑤ liver and kidney damage; ⑥ gastrointestinal reaction

表2 纳入研究的质量评价

第一作者	随机方法	隐藏方案	盲法	不完整结果	选择性报道	质量评分
陈强松(2011) ^[6]	无偏倚可能	不清楚	不清楚	无偏倚可能	不清楚	2分
黄坚(2007) ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	无偏倚可能	不清楚	1分
姜勇(2008) ^[8]	不清楚	不清楚	不清楚	无偏倚可能	不清楚	1分
李公星(2005) ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	无偏倚可能	不清楚	1分
梁翠微(2007) ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	无偏倚可能	不清楚	1分
陆新岸(2011) ^[11]	无偏倚可能	不清楚	不清楚	无偏倚可能	不清楚	2分
孙德波(2009) ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	无偏倚可能	不清楚	1分
王蓉(2006) ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	无偏倚可能	不清楚	1分
张清河(2008) ^[14]	无偏倚可能	不清楚	不清楚	无偏倚可能	不清楚	2分

各研究间无统计学异质性($P=0.77, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组KPS评分比较差异有统计学意义[OR=3.33, 95% CI(2.27, 4.88), $P<0.01$]。倒漏斗图分析详见图4。图4显示,各研究在对称轴两侧较均匀分布,提示发表偏倚的可能性小。②5项研究^[7-9,10,13]报道了体质量增加情况,各研究间无统计学异质性($P=0.67, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组体质量比较差异有统计学意义[OR=4.85, 95% CI(2.85, 8.24), $P<0.01$]。

2.4.3 化疗相关不良反应 ①8项研究^[6-11,13-14]报道了骨髓抑制,各研究间无统计学异质性($P=0.56, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组骨髓抑制发生率比较差异有统计学意义[OR=0.39, 95% CI(0.27, 0.56), $P<0.01$]。②3项研究^[6,8,13]报道了肝肾损害,各研究间无统计学异质性($P=0.81, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图7。Meta分析结果显示,两组肝肾损害发生率比较差异有统计学意义[OR=0.31, 95% CI(0.14, 0.68), $P<0.01$]。③7项研

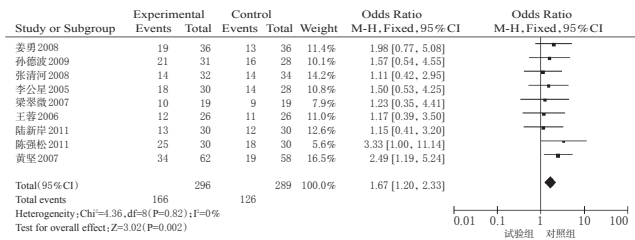


图1 两组总有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

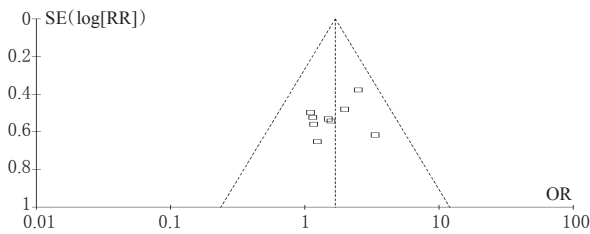


图2 总有效率的倒漏斗图

Fig 2 Funnel plot of total effective rate

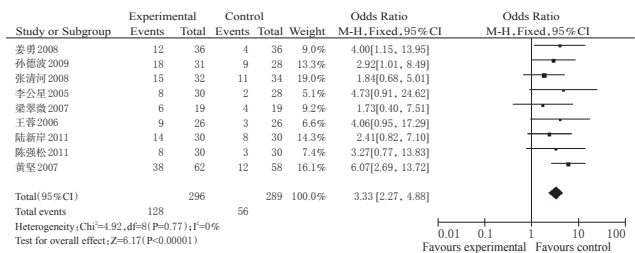


图3 两组KPS评分增加发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of increase of KPS in 2 groups

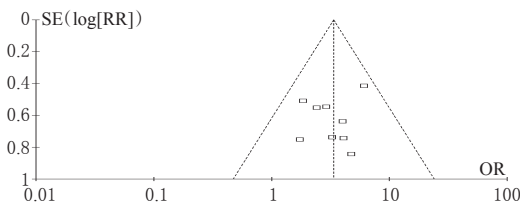


图4 KPS评分增加发生率倒漏斗图

Fig 4 Funnel plot of increase of KPS

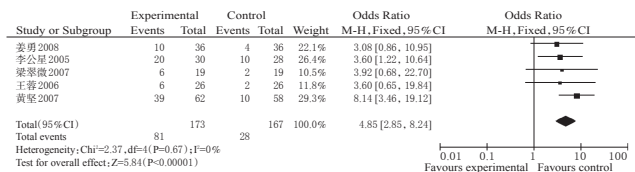


图5 两组体重增加发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of increase of weight in 2 groups

究^[6-11, 13]报道了胃肠道反应,各研究间无统计学异质性($P=0.79, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图8。Meta分析结果显示,两组胃肠道反应发生率比较差异有统计学意义[OR=0.49, 95% CI(0.33, 0.73), $P<0.01$]。

3 讨论

本研究中,试验组的总有效率是对照组的1.67倍,且差异具有统计学意义。这一结果说明生脉注射液能够提高化疗的

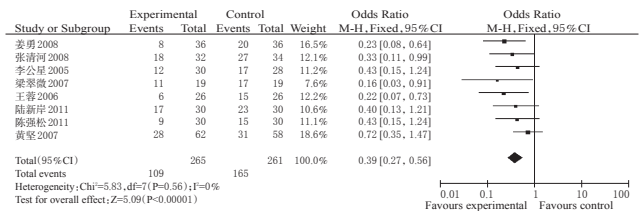


图6 两组骨髓抑制发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of myelosuppression in 2 groups

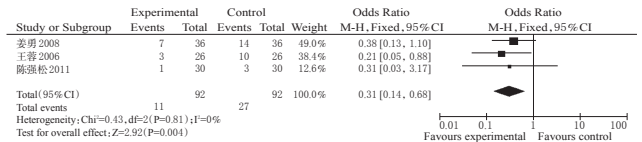


图7 两组肝肾损害发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of liver and kidney damage in 2 groups

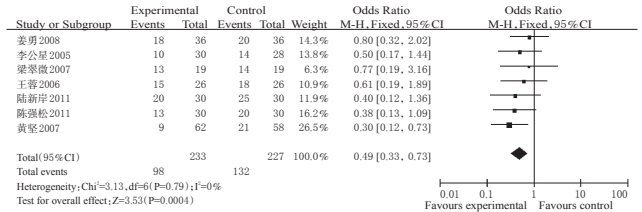


图8 两组胃肠道反应发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of gastrointestinal reaction in 2 groups

疗效,增加有效率。但倒漏斗图显示,总有效率分析纳入的9项研究可能存在发表偏倚,提示生脉注射液对提高化疗有效率的结果尚不可信,需更多的研究加以证实。生存质量的两项统计指标,OR值均大于1,且差异具有统计学意义。同时,笔者对KPS评分增加发生率做了倒漏斗图,结果显示发表偏倚的可能性低。说明试验组的KPS评分增加发生率及体重增加发生率均高于对照组,即生脉注射液能够提高非小细胞肺癌化疗患者的生存质量。化疗相关不良反应的各统计指标,OR值均小于1,且差异具有统计学意义。说明试验组不良反应的发生率低于对照组,即生脉注射液能够降低化疗相关不良反应发生率。综上所述,生脉注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌,可能对化疗有协同增效作用,但尚需更多的研究加以证实;现有证据表明生脉注射液在提高患者生存质量、降低化疗相关不良反应方面效果确切。

参考文献

- [1] 蒲兵,祝培友,谢法东,等.肿瘤专科与非肿瘤专科化疗方案合理性调查及对比分析[J].中国医院药学杂志,2011,31(1):70.
- [2] 冯华青.非小细胞癌的诊断治疗[J].工企医刊,2010,23(5):77.
- [3] Custodio A, Castro J. Strategies for maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: current status, unanswered questions and future directions[J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2012,82(3):338.
- [4] Chaugule S, Sullivan SD, Ramsey S, et al. A longitudinal review of treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (nscl) from communityprac-

某院孕妇叶酸应用情况的调查与评价

严丽华^{1*}, 杨 琼², 冯慧萍^{2#}(1.荆门市第一人民医院,湖北 荆门 448000;2.广东药学院,广州 510006)

中图分类号 R17;R195 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)12-1122-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.24

摘要 目的:为制定孕妇服用叶酸的正确方案提供参考。方法:选择2011年11月—2012年5月该院孕妇151名,对其叶酸的使用情况进行调查,并分析医师的诊断与孕妇服用剂量、持续时间的相关性。结果:151名孕妇中,孕前、孕早期、孕中期和孕晚期叶酸使用率分别为7%、64%、5%和2%,先兆流产与贫血孕妇的叶酸使用率分别为19%和3%;孕妇服用叶酸的剂量和持续时间均与医师的诊断有相关性。结论:该院孕妇在孕前、孕中期和孕晚期叶酸的使用率偏低,孕早期正常;医师的诊断、治疗方案与叶酸的服用剂量基本符合国家食品药品监督管理局相关标准。

关键词 叶酸;孕妇;合理用药

Investigation and Evaluation of Folic Acid in Pregnant Woman from a Hospital

YAN Li-hua¹, YANG Qiong², FENG Hui-ping²(1.Jinmen First People's Hospital of Hubei Province, Hubei Jinmen 448000, China; 2.Guangdong Pharmaceutical College, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate and analyze rational use of folic acid in pregnant woman from a hospital in Hubei province, and to provide reference for the formulation of correct medication regimen for pregnant woman. METHODS: 151 pregnant woman were collected from the hospital during Dec. 2011—May 2012; the application of folic acid was investigated, and the correlation of diagnose with dosage and duration was analyzed. RESULTS: Among 151 pregnant woman, the utilization ratio of folic acid was 7% before pregnancy, 64% in early pregnancy, 5% in middle pregnancy and 2% in late pregnancy; 19% and 3% in pregnant woman suffering from threatened abortion and anemia; the dosage and duration of folic acid was correlated with diagnose. CONCLUSION: The amount of folic acid is inadequate before pregnancy, in middle and late pregnancy, and keep normal level in early pregnancy; diagnose and treatment regimen and amount of folic acid is in line with the standards basically.

KEY WORDS Folic acid; Pregnant women; Rational drug use

妊娠期是女性的特殊生理时期,大量研究^[1-4]已经证实,胎儿神经管畸形的发生率与红细胞中叶酸的浓度呈反比,因此叶酸对于婴儿的先天发育具有极为重要的作用。为了保证孕

妇、胎儿的健康,避免孕妇贫血、胎儿神经管发育缺陷、新生儿体质量过轻、早产以及婴儿腭裂(兔唇)等先天性畸形^[5-12],应推行妊娠期妇女适当补充叶酸。资料^[13-15]显示,我国是世界上新

... tice in the united states[J]. *Value in Health*, 2012, 15(4): 210.

[5] 张伶,蒋朝阳,戚婧,等.RP-HPLC法测定生脉注射液中五味子醇甲的含量[J].*中国药房*,2010,21(48):4 594.

[6] 陈强松,陈奕,杨泽江,等.生脉注射液联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响[J].*中医学报*,2011,26(1):13.

[7] 黄坚,胡可.生脉注射液配合化疗治疗非小细胞肺癌临床观察[J].*中国中医急症*,2007,16(6):680.

[8] 姜勇,李阳.非小细胞肺癌化疗联用生脉注射液36例临床观察[J].*中国新医学论坛*,2008,8(3):42.

[9] 李公星.生脉注射液结合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J].*中国中医急症*,2005,14(3):233.

[10] 梁翠微,杜均祥,龚五星,等.生脉注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].*安徽中医学院学报*,2007,26(3):15.

[11] 陆新岸.生脉注射液联合化疗对晚期非小细胞肺癌生活质量及免疫功能的影响[J].*陕西中医*,2011,32(4):389.

[12] 孙德波,韩渊.生脉注射液配合介入化疗治疗非小细胞肺癌前后VEGF水平变化[J].*新疆医科大学学报*,2009,32(9):1 282.

[13] 王蓉,王振欣,王庆才.生脉注射液联合健择加顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].*苏州大学学报:医学版*,2006,26(4):631.

[14] 张清河.生脉注射液辅助治疗非小细胞肺癌临床观察[J].*现代中西医结合杂志*,2008,17(24):3 827.

[15] Therasse P, 鄢践,曾益新.实体瘤疗效评定最新指南[J].*国外医学肿瘤学分册*,2000,27(6):375.

[16] Doyle D, Hanks GW, MacDonald N. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*[M]. Oxford: Oxford University Press,1993:109.

[17] 张石革.抗肿瘤药治疗监护与不良反应的规避[J].*中国药房*,2010,21(14):1 258.

* 主管药师,本科。研究方向:临床药学。电话:0724-2305764
通信作者:副教授,博士。研究方向:药理学。电话:020-39352135。E-mail:huipingf@126.com

(收稿日期:2012-07-06 修回日期:2012-11-01)