

培美曲塞联合顺铂治疗肺腺癌临床疗效的 Meta 分析

林晓明, 段林建, 胡伶清, 张清, 刘晓静

【摘要】 目的 评价培美曲塞联合顺铂治疗肺腺癌的临床疗效, 为临床选择肺腺癌一线化疗方案提供循证证据。方法 遵循 Cochrane 系统评价手册中随机对照试验检索策略, 检索 2005—2012 年中国知网文献数据库中公开发表的关于培美曲塞联合顺铂治疗肺腺癌临床疗效的随机对照试验, 对照组采用多西他赛联合顺铂方案, 试验组采用培美曲塞联合顺铂方案。采用 Jadad 量表评价纳入文献的方法学质量, RevMan 5.0 软件包进行数据分析。结果 最终纳入 8 篇文献, Jadad 量表评分均 ≥ 3 分。Meta 分析结果显示, 试验组总有效率高于对照组 [$OR = 1.50, 95\% CI (1.01, 2.21), P = 0.04$]。结论 培美曲塞联合顺铂方案治疗肺腺癌的总有效率高于多西他赛联合顺铂方案, 可作为肺腺癌一线化疗方案。

【关键词】 腺癌; 肺肿瘤; 培美曲塞; 顺铂; 治疗结果; Meta 分析

【中图分类号】 R 734.2 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2014.10.006

Clinical Effect of Pemetrexed Combined with Cisplatin on Lung Adenocarcinoma: A Meta-analysis LIN Xiao-ming, DUAN Lin-jian, HU Ling-qing, et al. Department of Oncology, Chinese Traditional Medical Hospital of Leping, Jingdezhen 333300, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical effect of pemetrexed combined with cisplatin on lung adenocarcinoma, to provide evidence-based evidence of first-line chemotherapy regimens for lung adenocarcinoma. **Methods** Guided by the search strategy for randomized controlled trial (RCT) of Cochrane Systematic Evaluation Handbook, literatures about effect of pemetrexed combined with cisplatin on lung adenocarcinoma were searched in CNKI from 2005 to 2012. control group given do-

作者单位: 333300 江西省景德镇市, 乐平市中医院肿瘤内科 (林晓明, 段林建, 胡伶清); 南昌大学第四附属医院呼吸内科 (张清, 刘晓静)

通信作者: 刘晓静, 333306 江西省南昌市, 南昌大学第四附属医院呼吸内科; E-mail: 836410558@qq.com

稳定性, 从而减少急性脑梗死复发风险, 强化降脂降低血清 MMP-9 水平可能是其增强急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的作用机制之一。

参考文献

- 1 王晓刚, 周定标, 李俊来, 等. 颈动脉粥样硬化斑块成分的超声量化分析 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2008, 19 (5): 362-364.
- 2 Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20 (5): 1777-1778.
- 3 Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2011, 42 (1): 227-276.
- 4 Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke; co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline [J]. Stroke,

2006, 37 (2): 577-617.

- 5 陈芳梅, 尹琦. 急性脑梗死患者 C 反应蛋白与基质金属蛋白酶-9 的动态研究 [J]. 广西医科大学学报, 2013, 30 (3): 414-416.
- 6 段新辉, 王蓉, 徐超, 等. 脑梗死患者内脂素和基质金属蛋白酶-9 与颈动脉粥样硬化斑块易损性的关系 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14 (3): 500-503.
- 7 岳蕴化, 白旭东, 张小宁, 等. 血清基质金属蛋白酶 9 水平及其基因 C1562T 多态性与维族脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系 [J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27 (2): 97-100.
- 8 陈晓, 杨敏, 付睿, 等. 瑞舒伐他汀联合普罗布考治疗颈动脉易损粥样硬化斑块的疗效临床随机对照研究 [J]. 中国全科医学, 2013, 16 (8): 2799-2802.
- 9 李霞, 龙一鸣, 吴丹霞, 等. 通心络联合瑞舒伐他汀对颈动脉粥样斑块及细胞炎性因子的影响 [J]. 疑难病杂志, 2012, 11 (8): 581-583.
- 10 张建新, 钟巧青, 吴洁. 瑞舒伐他汀对颈动脉粥样硬化患者血脂的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21 (1): 63.
- 11 逢晓玲, 张洪颖, 周红, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀对不稳定斑块中 MMP 的影响 [J]. 中国公共卫生, 2013, 29 (10): 1482-1484.

(收稿日期: 2014-06-05)

cetaxel combined with cisplatin, while experiment group given pemetrexed combined with cisplatin. Jadad scale was used to assess the methodological quality, RevMan 5.0 software to analyze the data. **Results** A total of 8 literatures enrolled meta - analysis at last, all of the 8 literatures' scores of Jadad scale were equal or above 3. Meta - analysis result showed that, the total effective rate of experiment group was higher than that of control group [OR = 1.50, 95% CI (1.01, 2.21), P = 0.04]. **Conclusion** Pemetrexed combined with cisplatin has a higher total effective rate than docetaxel combined with cisplatin in treating lung adenocarcinoma, which can be used as the first - line chemotherapy regimens.

【Key words】 Adenocarcinoma; Lung neoplasms; Pemetrexed; Cisplatin; Treatment outcome; Meta - analysis

肺癌是起源于支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤，是最常见的恶性肿瘤之一。世界卫生组织 2003 年统计资料显示，肺癌发病率（120 万/年）和病死率（110 万/年）均居全球癌症首位，且其发病率和病死率仍在迅速上升。与 2000 年比较，我国 2005 年肺癌患者数量增加了 11.6 万，因肺癌死亡患者数量增加了 10.1 万。根据分化程度、形态学、生物学特点可将肺癌分为小细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌、大细胞癌等。肺腺癌血管丰富、局部浸润及血行转移较早、易累及胸膜而引起胸腔积液、早期手术指征不明显、对放疗敏感性差，临床上多采用化疗。多西他赛联合顺铂是以前常用的肺腺癌一线化疗方案，但近年研究发现，培美曲塞联合顺铂也可作为肺腺癌一线化疗方案。本研究采用 Meta 分析方法评价培美曲塞联合顺铂治疗肺腺癌的临床疗效，旨在为临床选择肺腺癌一线化疗方案提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准 (1) 研究对象：均经病理学或细胞学检查证实为肺腺癌；(2) 研究类型：随机对照试验 (RCT)，无论是单盲或双盲，或未采用盲法；(3) 干预措施：试验组采用培美曲塞联合顺铂化疗方案，对照组采用多西他赛联合顺铂化疗方案；(4) 结局指标：按照世界卫生组织制定的实体瘤疗效评价标准分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 及进展 (PD)，总有效率 (RR) = CR 率 + PR 率。(5) 化疗周期 ≥ 2 个。

1.2 文献排除标准 (1) 无对照组，病例报告或病例分析；(2) 研究类型为综述、动物实验、专门的不良反应报道及药理学、药动力学、临床指南等非临床试验研究；(3) 培美曲塞单药或复治研究；(4) 非全身用药研究，如局部胸腔内用药等；(5) 对照组采用靶向治疗药物；(6) 未进行手术治疗或放疗；(7) 未进行统计学分析，或为描述性研究。

1.3 文献检索策略 遵循 Cochrane 系统评价手册中 RCT 检索策略，通过多次预检索后确定检索策略，以“主题 = 培美曲塞 且 主题 = 肺腺癌”为检索方式，检索 2005—2012 年中国知网文献数据库中公开发表的 RCT。

1.4 方法学质量评价 采用 Jadad 量表评价纳入文献的方法学质量，该量表条目包括是否随机及随机方法是否正确、是否采用盲法 (双盲、单盲、未采用盲法)、是否详细报告研究对象脱落情况等，总分为 1~5 分，其中总分为 1~2 分为低质量文献，3~5 分者为高质量文献。

1.5 治疗意向性分析 (ITT) 针对每一结局事件的患者资料，按照所分配的治疗组寻求 ITT，如果文献中报告的资料不可使用则将通过与文章者联系而获取。

1.6 统计学方法 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软

件包进行数据分析，计量资料以加权均数差及其 95% CI 表示；计数资料以 OR 及其 95% CI 表示，资料不全或缺失数据患者视为治疗失败而纳入敏感性分析，即最差情况示例分析；采用 χ^2 检验判断各文献间的异质性，存在统计学异质性时采用随机效应模型进行 Meta 分析，反之则采用固定效应模型进行 Meta 分析；采用漏斗图分析纳入文献的发表偏倚。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选流程 初检共获得 101 篇文献，通过阅读文献题目和摘要筛选出 15 篇可能符合纳入标准的文献，进一步阅读全文后排除 7 篇文献，最终纳入 8 篇文献^[1-8]。

2.2 方法学质量评价 纳入的 8 篇文献^[1-8] Jadad 量表评分均 ≥ 3 分，均描述分组方法为“随机”，均未采用盲法，研究对象依从性良好，无失访及退出病例。

2.3 Meta 分析结果 纳入的 8 篇文献间无统计学异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 1.00$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，试验组总有效率高于对照组 [OR = 1.50, 95% CI (1.01, 2.21), $P = 0.04$ ，见图 1~2]。

Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	Odds Ratio
孙宇辉 2010	14	20	12	29	12.8%	1.85 [0.57, 4.81]
徐毅 2011	9	21	8	21	11.2%	1.22 [0.35, 4.19]
李比 2010	5	34	3	34	6.3%	1.78 [0.38, 8.13]
高建梅 2012	13	27	11	27	13.9%	1.35 [0.40, 3.90]
陈安华 2011	11	30	9	30	12.9%	1.35 [0.48, 3.97]
陈有海 2011	5	22	4	22	7.6%	1.32 [0.30, 5.77]
高亮 2011	26	48	19	42	20.2%	1.87 [0.71, 3.80]
黄四国 2012	15	40	8	29	14.2%	1.57 [0.55, 4.44]
Total (95% CI)		245		234	100.0%	1.50 [1.01, 2.21]
Heterogeneity: Chi ² = 0.26, df = 7 (P = 1.00), I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.01 (P = 0.04)						

图 1 两组临床疗效比较的 Meta 分析结果

Figure 1 Meta - analysis on clinical effect between the two groups

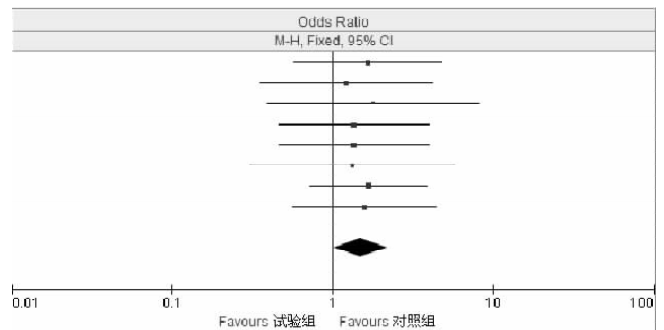


图 2 两组临床疗效比较的森林图

Figure 2 Forest plot of clinical effect between the two groups

2.4 发表偏倚 绘制漏斗图发现，图形基本对称，提示纳入文献存在发表偏倚的可能性较小 (见图 3)。

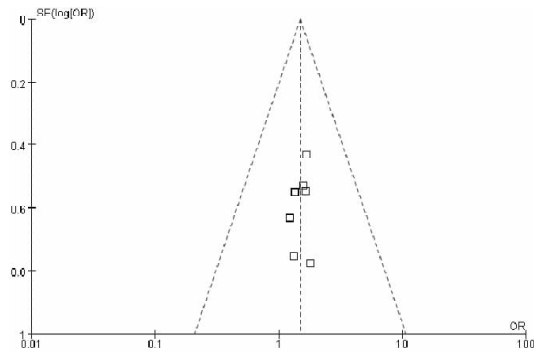


图3 发表偏移的漏斗图

Figure 3 Funnel plot of publishing bias

3 讨论

肺腺癌严重威胁着患者的生命健康,但由于其早期临床症状不明显且缺少有效的早期诊断方法,因此多数肺腺癌患者在发现时已属中晚期^[9]。肺腺癌血管丰富、局部浸润及血行转移较早、易累及胸膜而引起胸腔积液、早期手术指征不明显、对放疗敏感性差,临床上多采用化疗。

多西他赛属紫杉醇类化合物,主要适用于采用以顺铂为主的化疗方案治疗失败的晚期患者或转移性肺小细胞肺癌患者。多西他赛可加强微管蛋白聚合作用并抑制微管蛋白解聚,从而形成稳定的非功能性微管束,破坏肿瘤细胞的有丝分裂过程,其在细胞内浓度较紫杉醇高3倍,且在细胞内滞留时间长^[10-11]。多西他赛与铂类药物有协同叠加效果,多西他赛联合顺铂是以前常用的肺腺癌一线化疗方案。培美曲塞是一种含有吡咯嘧啶基团核心的抗叶酸制剂,可通过破坏肿瘤细胞内叶酸依赖性代谢过程而抑制细胞复制,进而抑制肿瘤生长^[12]。近年研究发现,培美曲塞联合顺铂也可作为肺腺癌一线化疗方案。

本研究采用 Meta 分析方法评价培美曲塞联合顺铂治疗肺腺癌的临床疗效,旨在为临床选择肺腺癌一线化疗方案提供循证证据,结果显示,试验组总有效率高于对照组 [OR = 1.50, 95% CI (1.01, 2.21), P = 0.04],表明培美曲塞联合顺铂方案治疗肺腺癌的总有效率高于多西他赛联合顺铂方案,可作为肺腺癌一线化疗方案。

值得一提的是,化疗药物常存在较多的毒副作用,如骨髓毒性、消化道不良反应等,根据中医辨证论治理论采用益气养阴、化痰祛瘀散结、清热解毒等方法辅助化疗能起到“增效减毒”作用^[13],有利于提高化疗患者机体免疫力及生存质量^[14],在今后的研究中有必要探讨化疗联合中药治疗肺腺癌的临床疗效。

参考文献

- 1 应学明,熊建萍,陈俊.培美曲塞联合顺铂一线治疗晚期肺腺癌的临床观察[J].山东医药,2010,50(21):45-46.
- 2 徐薇薇,朱亚芳,顾洪兵.培美曲塞联合顺铂一线治疗晚期肺腺癌的临床观察[J].海南医学,2011,22(24):32-33.
- 3 李江,刘鸿生,刘超英,等.培美曲塞联合顺铂与多西他赛联合顺铂二线方案治疗晚期肺腺癌的临床对比研究[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(14):1127-1128.
- 4 栾丽伟,赵智辅,金鑫,等.顺铂分别联合培美曲塞和多西他赛治疗晚期肺腺癌的临床观察与分析[J].中国医药指南,2012,10(5):188-189.

【延伸阅读】

Jadad 量表是独立评价临床试验方法学质量的工具,在类似的评价量表中 Jadad 量表应用最为广泛,但该量表未强调随机方案的隐藏这一质量因素,因此,有学者提出了改良 Jadad 量表(1~3分低质量,4~7分为高质量),具体如下:(1)随机序列的产生①恰当:计算机产生随机数字或类似方法(2分);②不清楚:提及随机但未描述随机分配方法(1分);③不恰当:采用交替分配方法,如单双号等(0分)。(2)随机化隐藏①恰当:采用中心或药房控制分配方案、或用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法(2分);②不清楚:只提及使用随机数字表或其他随机分配方案(1分);③不恰当:交替分配或采用病例号、星期日数、开放式随机号码表、系列编码信封以及任何不能防止分组可预测性的措施(0分);④未使用(0分)。(3)盲法:①恰当:采用了完全一致的安慰剂或类似方法(2分);②不清楚:试验陈述为盲法,但未描述方法(1分);③不恰当:未采用双盲或盲法不恰当,如片剂和注射剂比较(0分)。(4)撤出与退出:①描述了撤出或退出的例数和理由(1分);②未描述撤出或退出的数目或理由(0分)。

- 5 陈传军,陈育生,吕亚莉.培美曲塞或紫杉醇联合顺铂一线治疗晚期肺腺癌的随机对照研究[J].实用医学杂志,2011,27(17):3212-3213.
- 6 陈守华,姚卫东,顾红兵.培美曲塞、多西他赛联合顺铂一线治疗晚期肺腺癌的疗效观察[J].中国医药导报,2011,8(33):78-79,81.
- 7 高云,何兴平,杨胜利,等.一线培美曲塞联合顺铂治疗晚期肺腺癌的临床观察[J].四川医学,2011,31(11):1732-1734.
- 8 黄四国.DP/PP方案治疗晚期肺腺癌的临床分析[J].临床和实验医学杂志,2012,11(13):1050-1051.
- 9 陈天君,孙忠民,Asmitanand Thakur,等.肠内营养联合吉西他滨+顺铂方案治疗IV期肺腺癌的临床疗效研究[J].中国全科医学,2013,16(1):184.
- 10 周爱华.培美曲塞联合顺铂与多西他赛联合顺铂治疗晚期肺腺癌的临床疗效对比[J].实用心脑血管病杂志,2013,21(10):132.
- 11 刘睿,宋文广,张志,等.奈达铂联合多西他赛二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J].中国全科医学,2013,16(2):670.
- 12 凌华晃,李涛,吴祥成,等.培美曲塞二钠联合奈达铂治疗老年晚期肺腺癌的临床疗效及安全性观察[J].中国全科医学,2013,16(7):2506-2508.
- 13 杨国旺,王皓,韩磊,等.中医辨证论治方案联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌91例临床观察[J].中医杂志,2014,55(3):209-213.
- 14 候炜,王兵,颜琳琳.肺癌的中医药维持治疗思路[J].中医杂志,2014,55(4):295-297.

(收稿日期:2014-04-20)