

华蟾素胶囊联合化疗药物治疗非小细胞肺癌临床疗效 meta 分析

黄若尘¹, 苏永华^{1,2*}

(1. 上海中医药大学 研究生院, 上海 201203; 2. 海军军医大学第一附属长海医院 中医科, 上海 200433)

【摘要】目的: 根据现有临床资料评估华蟾素胶囊治疗非小细胞肺癌的临床疗效。**方法:** 电子检索中国知网 (CNKI)、VIP 维普资讯、万方医学类硕博学位论文、万方医学网、Medline、Sciverse science direct 等数据库, 纳入所有口服华蟾素胶囊联合化疗药物治疗非小细胞性肺癌的临床研究文献, 检索时限为从建库以来到 2017 年 10 月, 采用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析, 并对发表偏倚进行检验。**结果:** 共纳入 7 篇文献, 601 例肿瘤患者。其中对照组 296 例, 试验组 305 例, meta 分析结果显示: 口服华蟾素胶囊联合化疗药物的总有效率 RR 值为 1.39 (95%CI: 1.20~1.62, $P<0.01$); 1 年生存率 RR 值为 1.41 (95%CI: 1.24~1.61, $P<0.001$); 2 年生存率 RR 值为 1.73 (95%CI: 1.31~2.80, $P<0.01$)。口服华蟾素胶囊联合化疗药物治疗非小细胞性肺癌, 可以提高近期疗效, 改善生活质量, 提高 1 年生存率和两年生存率, 减少不良反应。**结论:** 华蟾素胶囊应用于治疗非小细胞性肺癌是有效的。

【关键词】 meta 分析; 华蟾素胶囊; 肺癌; 临床疗效

【中图分类号】 R978.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)05-0059-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.05.014

Clinical efficacy of cinobufacin capsules combined with chemotherapeutic drugs in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis

HUANG Ruo-chen¹, SU Yong-hua^{1,2*}

(1. Graduate School, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Changhai Hospital in Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Objective: To evaluate the clinical efficacy of cinobufacin capsules in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) based on existing clinical data. **Methods:** Electronic search China Knowledge Network (CNKI), VIP micro-information, Wanfang medical doctor paper network, Wanfang medical network, Medline, Sciverse science direct and other databases were searched, for clinical researches in oral cinobufacin capsules combined with chemotherapy drugs for non-small cell lung cancer. The search period was from the establishment of the library until August 2017, RevMan 5.3 software was used for meta-analysis and post publication bias testing. **Results:** A total of 7 articles were included, 601 patients with cancer. There were 296 cases in the control group and 305 cases in the experimental group. Meta-analysis showed that the total effective rate (RR) of oral cinobufacin capsules combined with chemotherapy drugs was 1.39(95%CI: 1.20-1.62, $P<0.01$); The annual survival rate RR was 1.41(95%CI: 1.24-1.61, $P<0.001$); two-year survival rate RR was 1.73(95%CI: 1.31-2.80, $P<0.001$). The results of meta-analysis showed that oral administration of cinobufacin capsules combined with chemotherapy drugs for non-small cell lung cancer could improve short-term efficacy, life quality, the one-year and two-year survival rate, and reduce some adverse reactions. **Conclusion:** Cinobufacin capsules are effective in the treatment of non-small cell lung cancer.

【Key words】 meta-analysis; cinobufacin capsules; lung cancer; clinical efficacy

肺癌是呼吸系统常见恶性肿瘤, 也是全球最常见恶性肿瘤之一, 其发病率及死亡率居各类恶性肿瘤的首位^[1]。肺癌的恶性程度高、进展快, 大部

分肺癌患者被确诊时已是晚期^[2], 失去了手术的最佳时机。肺癌主要病理组织学类型包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌两种, 其中 80% 为非小细胞肺癌

〔收稿日期〕2018-02-02

〔作者简介〕黄若尘, 女, 硕士在读; 研究方向: 中西医结合防治肿瘤; E-mail:hrc0208@163.com

〔通讯作者〕* 苏永华, 女, 博士, 教授; 研究方向: 中西医结合防治肿瘤; E-mail:suyh2001@126.com

(non-small cell lung cancer, NSCLC) [3]。NSCLC 由于其生物学特性, 对放疗、化疗亦不甚敏感 [4]。多项研究表明, 一些中药有抑制肿瘤生长的作用 [5-6]。华蟾素从中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍的表皮中提取的有效成分, 华蟾素主要含有吲哚生物碱, 如 5-羟色胺、蟾蜍色胺、蟾蜍特尼、蟾蜍硫堇等, 另外还含有一定量的氨基酸、还原糖、甾体、肽类、蟾蜍毒苷元与精氨酸复合物 [7], 具有清热解毒、活血化瘀、消肿溃坚等作用。多项临床研究表明, 华蟾素对多种肿瘤具有明显的治疗作用, 能够延长患者生存时间, 提高机体免疫力, 同时对放化疗具有一定的增效减毒作用 [8-9]。本研究纳入近年新研究成果, 对华蟾素胶囊联合化疗药物治疗非小细胞肺癌进行较为全面的系统评价, 以期临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

收集自建库以来华蟾素胶囊用于非小细胞肺癌的相关文献, 对照组的患者给予治疗此类疾病的常见化疗方案, 观察组的干预措施为口服华蟾素胶囊, 即观察组的患者在对照组治疗基础上再加服华蟾素胶囊。纳入标准: ①所纳入文献中的患者均经细胞或病理组织学诊断为非小细胞性肺癌; ②所纳入的文献是临床随机对照试验 (RCT)。排除标准: ①观察组除在对照组的基础上口服华蟾素注胶囊外, 还联合使用了其他药物治疗; ②对照组除采用常见化疗方法还联合其他治疗 (如联合中药等治疗方法)。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 文献检索的数据库为中国知网 (CNKI)、VIP 维普资讯、万方医学类硕博学位论文、万方医学网、Medline、Sciverse science direct 数据库。中文检索的关键词为华蟾素胶囊、肺癌、临床。英文检索的关键词为 cinobufacin capsules、non-small cell lung cancer、clinical research。检索时限是从建库至 2017 年 9 月。

1.2.2 文献质量评价 采用 Cochrane 偏倚风险评估工具 5.3 版 [10]。评估程度分为 3 个: 低风险、不确定、高风险。以上各评估程度按低偏倚风险得 1 分、不清楚及高偏倚风险不得分。高偏倚风险是指存在的偏倚严重影响研究结果的可信度; 低偏倚风险是指存在的偏倚不可能严重影响研究结果; 不确定是指存在的偏倚使研究结果不可信。

1.2.3 统计方法 运用 Cochrane 的 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。①进行异质性评价和敏感性分析。采用 χ^2 检验和 P 值来分析各研究间的异质性, 并用 I^2 来评价异质性的程度, 若 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 时, 则表示纳入各研究之间无异质性, 采用固定效应模型分析, 若 $P \leq 0.1$, $I^2 > 50\%$, 则表示存在异质性, 若存在异质性, 需分析异质性产生的原因, 先去除异质性研究, 再进行敏感性分析。若未找出临床和方法学异质性, 可进行合并, 采用随机效应模型进行分析。②采用二分类资料相对危险度 (relative risk, RR) 作为合并统计量, 计算其 95% 可信区间 (confidence intervals, CI), 然后作出森林图, 即优势比图; ③采用漏斗图 (funnel plot) 评价潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到中国知网 20 篇, 万方医学类硕博学位论文 4 两篇, VIP 维普资讯 11 篇, 万方医学网 10 篇, Medline 5 篇, Sciverse science direct 0 篇, 合计 50 篇初步符合要求的文献。经去重、阅读文题和摘要, 逐篇仔细阅读全文进一步筛选, 排除非临床试验、不同干预方式, 逐一筛选、评价, 最终有 7 篇 [11-17] 文献纳入研究, 详见表 1。

2.2 纳入研究的特征和方法学质量评价

所纳入的 7 个试验组采用华蟾素胶囊联合其他治疗, 对照组均为单纯使用常见化疗方法进行治疗, 未联合其他药物 (如中药) 治疗。共纳入 601 例肿瘤患者, 其中对照组 296 例, 试验组 305 例, 但因部分文献仅仅提及随机分组, 未对具体随机的方案, 如是否按随机表格确定的, 另外还有盲法的使用以及有无病例丢失或失访的现象都未进行具体描述, 故纳入研究的文献偏倚风险评分均小于 3 分, 为低质量。将搜集的文献进行质量评价, 各纳入研究的文献基本情况见表 1, 质量评分结果见表 2。结果显示, 纳入文献基本采用随机数字表法分组, 实施偏倚高, 报道偏倚低, 分配隐藏、测量偏倚、实施偏倚、其他偏倚大都不清楚, 所以文献质量评价情况大致为 1~2 分, 文章质量可, 可进行分析。

2.3 疗效比较与偏倚性分析

2.3.1 近期疗效及偏倚性分析 纳入的 7 项研究 [11-17] ($n=601$) 报告了有效率, 各研究间无统计学异质性

表 1 纳入文献的临床研究成果

文献	总例数	观察组				对照组				治疗方案
		例数	有效	1 年生存率 [n (%)]	2 年生存率 [n (%)]	例数	有效	1 年生存率 [n (%)]	2 年生存率 [n (%)]	
蒲嘉泽 2017	80	42	32	35 (83.3)	23 (54.8)	38	21	28 (73.7)	15 (39.5)	NP 化疗 + 华蟾素胶囊
卫国华 2017	68	34	30	-	-	34	24	-	-	BAI 化疗 + 华蟾素胶囊
李万刚 2015	126	63	52	41 (65.1)	12 (19.0)	63	40	19 (30.1)	3 (4.8)	BAI 化疗 + 华蟾素胶囊
缪晓东 2014	60	30	16	-	-	30	10	-	-	TP 方案 + 华蟾素胶囊
石巍 2017	102	51	19	41 (80.4)	-	51	12	34 (66.7)	-	TP 方案 + 华蟾素胶囊
刘宝东 2014	85	45	17	37 (82.2)	26 (57.8)	40	10	23 (57.5)	14 (35.0)	NP 化疗 + 华蟾素胶囊或 TP 方案 + 华蟾素胶囊
陈建英 2016	80	40	10	33 (82.5)	24 (60.0)	40	6	23 (57.5)	14 (35.0)	GP 化疗 + 华蟾素胶囊

* 有效例数 = 完全缓解例数 + 部分缓解例数

表 2 纳入文献的临床研究成果

纳入文献	随机分配方法	分配隐藏	实施偏倚	测量偏倚	失访偏倚	报道偏倚	其他偏倚	文献质量评价
蒲嘉泽 2017	随机数字表法	不清楚	高	不清楚	不清楚	低	不清楚	2
卫国华 2017	随机数字表法	不清楚	高	不清楚	不清楚	低	不清楚	2
李万刚 2015	随机数字表法	不清楚	高	不清楚	1.44%	低	不清楚	2
缪晓东 2014	随机数字表法	不清楚	高	不清楚	不清楚	低	不清楚	2
石巍 2017	不清楚	不清楚	高	不清楚	不清楚	低	不清楚	1
刘宝东 2014	随机数字表法	不清楚	高	不清楚	不清楚	低	不清楚	2
陈建英 2016	用药不同	不清楚	高	不清楚	不清楚	低	不清楚	1

($P=0.95>0.1$, $I^2=0\%$), $RR_{\text{合并}}$ 检验, $Z=4.32$, $RR_{\text{合并}}=1.39$ (95%CI: 1.20~1.62, $P<0.01$), 表明疗效差异有统计学意义。95%CI 横线落在无效线的右侧且不相交, 可认为华蟾素胶囊对于恶性肿瘤联合其他治疗方法有效率高于单纯其他治疗方案治疗组。进一步做漏斗图 (见图 1), 发现所得漏斗图对称性尚可, 无明显的发表偏倚, 提示研究结果未明显受到发表偏倚的影响 (见图 2)。

2.3.2 1 年生存率分析 通过对华蟾素胶囊用后 1 年生存率分析得, $P=0.06<0.1$, $I^2=56\%>50\%$, 表明纳入的 5 篇^[11-12,14-16] 文献具有异质性, 因未找出临床

和方法学异质性, 所以不进行敏感性分析, 采用随机效应模型进行统计分析。 $RR_{\text{合并}}$ 检验示 $Z=5.12$, $P<0.01$, 表明疗效差异有统计学意义。 $RR_{\text{合并}}=1.41$ (95%CI: 1.24~1.61, $P<0.01$), 95%CI 横线落在无效线的右侧, 仅有 1 例数据紧贴, 可认为口服华蟾素胶囊联合最佳治疗方案比单纯运用最佳方案 1 年生存率高, 是单纯使用最佳疗法的 1.41 倍 (见图 3)。进一步做 funnel plot 图形 (见图 4), 发现倒置漏斗图较对称, 并无漂移于漏斗图之外的研究, 所以未出现明显的发表偏倚, 结果提示研究结果受到发表偏倚的影响较小。

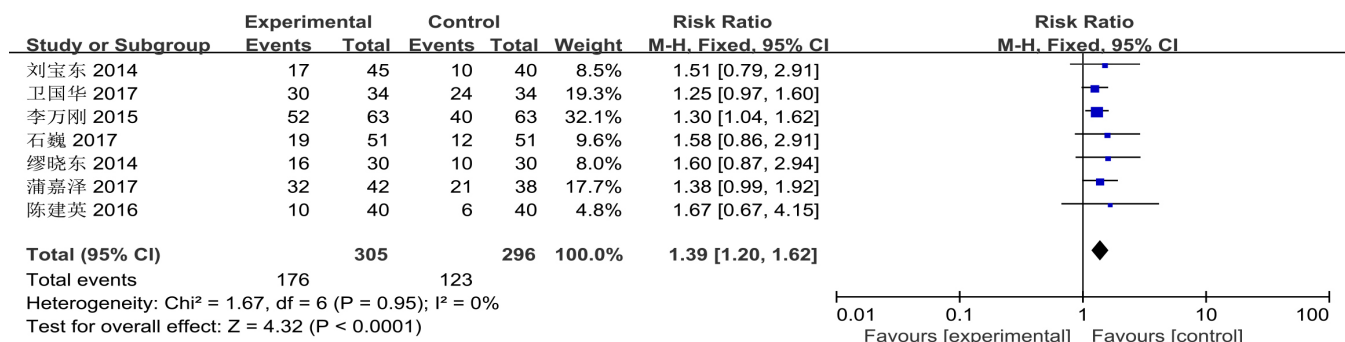


图 1 华蟾素组与对照组近期疗效有效率的 meta 分析

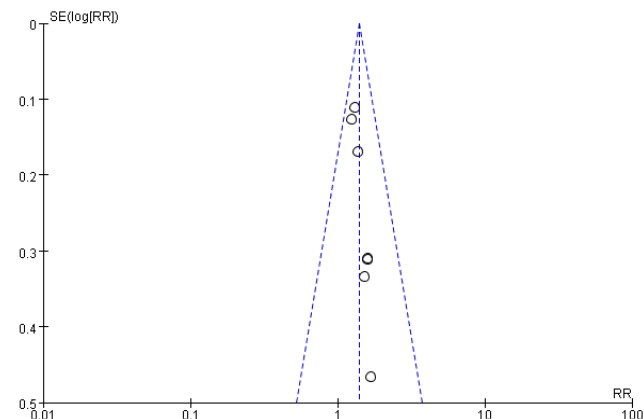


图2 华蟾素组与对照组近期疗效的漏斗图

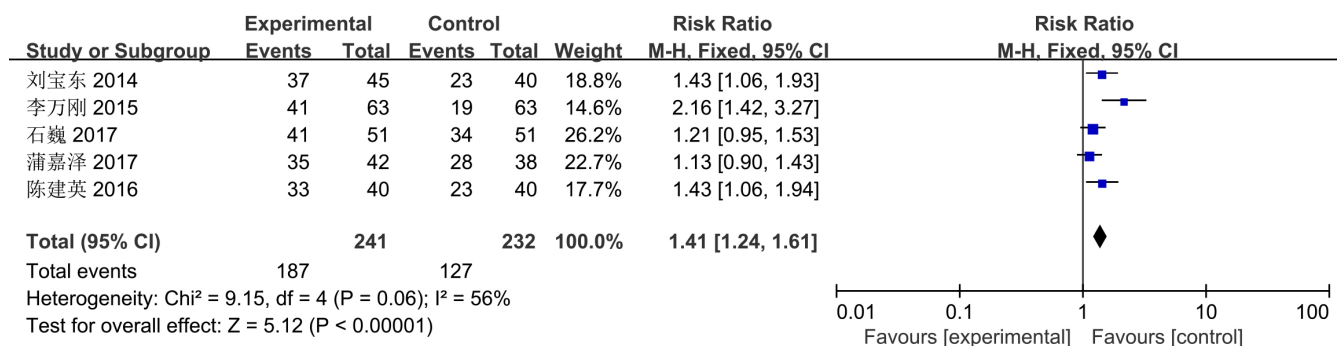


图3 华蟾素组与对照组1年生存率的 meta 分析

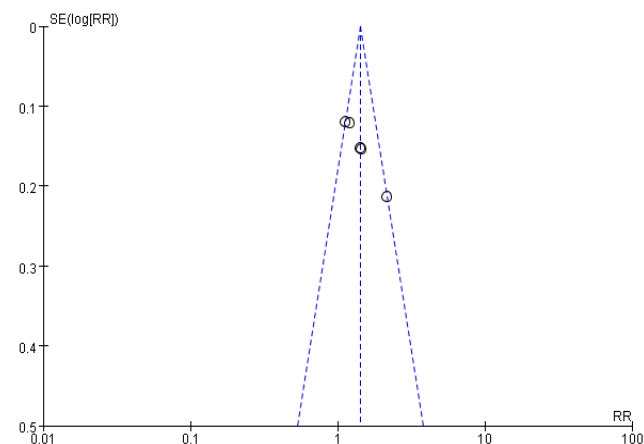


图4 华蟾素组与对照组1年生存率的漏斗图

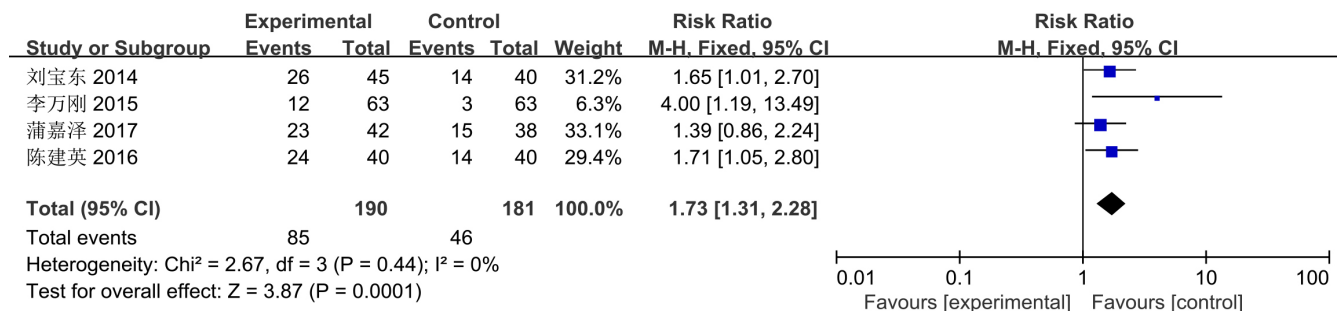


图5 华蟾素组与对照组2年生存率的 meta 分析

2.3.3 2年生存率分析 通过对华蟾素胶囊服用后2年生存率分析得, $P=0.44$, $I^2=0\%$, 表明纳入的4篇^[12,14-16]文献无异质性。 $RR_{\text{合并}}$ 检验示 $Z=3.87$, $P<0.01$, 表明疗效差异有统计学意义。 $RR_{\text{合并}}=1.73$ (95%CI: 1.31~2.80, $P<0.01$) 95%CI 横线落在无效线的右侧且不相交, 可认为口服华蟾素胶囊联合最佳治疗方案比单纯运用最佳方案2年生存率高, 是单纯使用最佳疗法的1.73倍 (见图5)。进一步做 funnel plot 图形 (见图6), 发现倒置漏斗图较对称, 并无漂移于漏斗图之外的研究, 所以未出现明显的发表偏倚, 结果提示研究结果受到发表偏倚的影响较小。

3 讨论

近年来, 肺癌的发病率呈显著上升趋势, 其中非小细胞肺癌占原发性肺癌的比例较高。手术治疗、放射治疗和化学治疗是治疗肺癌的传统手段^[3,21]。以华蟾素为代表的扶正祛邪中药, 联合西医化疗药物来治疗恶性肿瘤现在已经越来越多的运用于临床。结果表明, 口服华蟾素胶囊联合化疗, 近期有效率是单纯化疗的1.39倍, 1年生存率高是单纯化疗的1.41倍, 2年生存率高是单纯化疗的1.73倍。从近期疗效上看, 口服华蟾素胶囊联合化疗药物比单纯用最佳治疗方法有效率更高, 在生存时间方面,

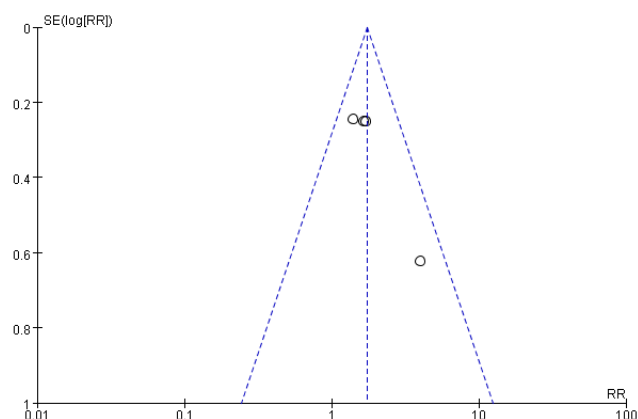


图6 华蟾素组与对照组2年生存率的漏斗图

1年生存率、2年生存率均优于单纯化疗,都具有统计学意义,说明华蟾素胶囊辅助化疗能提高治疗效果,延长生存时间^[18-20]。

但本次研究存在一定局限性。本研究共纳入7个随机对照试验,共计601例肿瘤患者。其中对照组296例,试验组305例,通常对于肿瘤患者,临床研究想要实施分配隐藏和盲法有一定困难。本研究纳入的所有文献都没有提及分配隐藏和盲法,而且仅有部分提及按照随机数字表法来分配患者,这也是目前国内随机对照试验普遍质量较低的原因之一。由于所有文献都没有提及分配隐藏和盲法,所以存在不同程度对方法学缺陷,影响了方法学评价,导致质量普遍中等。此外,纳入的研究普遍样本量较少。最大样本量为126例,最小为68例,样本量少可能会降低试验的精确度,增加错误的概率,这也是目前国内随机对照试验质量普遍较低的原因之一,希望后续有大样本的临床研究支持,严格按照的随机双盲对照的原则,提供更高质量的证据,从而得出更具有说服力的结论。

综上所述,华蟾素胶囊联合常见化疗药物治疗非小细胞肺癌的疗效优于单纯化疗,并有助于提高一年生存率和两年生存率,即华蟾素胶囊用于治疗非小细胞肺癌是一种较好的选择。

【参考文献】

- [1] Addario B J. Lung cancer is a global epidemic and requires a global effort[J]. Ann Transl Med, 2015, 3(2):26.
- [2] 许利芳, 胡克. 血清 CEA、SCCA、CYF R A21-1、NSE 与血浆 D-D 联合检测对肺癌诊断的临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(2):233-237.
- [3] 徐聪, 吴其标. 华蟾素治疗非小细胞肺癌的临床研究进展[J]. 中医药导报, 2017, 23(17):100-103.
- [4] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitz-maurice C, Allen C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(4):524.
- [5] Shen S J, Zhang Y H, Gu X X, et al. Yangfei Kongliu Formula, a compound Chinese herbal medicine, combined with cisplatin, inhibits growth of lung cancer cells through transforming growth factor- β_1 signaling pathway[J]. J Integr Med, 2017, 15(3):242-251.
- [6] Liu Z L, Zhu W R, Zhou W C, et al. Traditional Chinese medicinal herbs combined with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Integr Med, 2014, 12(4):346-358.
- [7] 帅云芳, 游丽华. 华蟾素治疗胃癌疗效的系统评价[J]. 华西医学, 2012, 27(9):1329-1329.
- [8] 金京哲. 华蟾素注射液治疗晚期恶性肿瘤临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016(58):178.
- [9] 汤伟, 胡凯文. 华蟾素抗恶性肿瘤的临床应用进展[J]. 中医药导报, 2017, 23(12):41-44.
- [10] 田怀平, 高惠敏, 杨萍, 等. 华蟾素联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的疗效与安全性分析[J]. 世界中医药, 2016, 11(10):2151-2155.
- [11] 石巍. 华蟾素胶囊联合化疗对中晚期非小细胞性肺癌的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15(5):179-180.
- [12] 刘宝东. 华蟾素联合化疗治疗非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 临床和医学杂志, 2014, 13(15):1263-1265.
- [13] 卫国华, 许春明. 不同化疗方案治疗中晚期非小细胞肺癌患者的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(2):167-169.
- [14] 陈建英, 胡先全, 黄三雄. 华蟾素胶囊联合方案对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响[J]. 中国现代医生, 2016, 54(14):12-15.
- [15] 李万刚, 崔静, 王建军, 等. 支气管动脉灌注化疗联合华蟾素胶囊治疗非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(26):3703-3706.
- [16] 蒲嘉泽, 陆鹏, 潘英. 华蟾素胶囊联合 NP 化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清 CYFRA21-1、NSE 水平及免疫功能的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(1):26-29.
- [17] 缪晓东, 曹海峰, 王卫星. 华蟾素胶囊联合方案治疗中晚期非小细胞癌近期疗效观察[J]. 中外医学研究, 2014, 12(28):131-133.
- [18] 徐咏梅, 刘声. 华蟾素胶囊联合化疗对中晚期胃癌的疗效观察[J]. 世界中医药, 2016, 11(7):1212-1214.
- [19] 戚诚, 赵晓东, 刘博, 等. 华蟾素胶囊联合同步放化疗治疗局部晚期食管癌的疗效分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(5):525-528.
- [20] 陈彬. 华蟾素联合 GP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效和抗肿瘤机理[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(2):224-227.
- [21] 曾珠, 吴一龙. EML4-ALK 与 EGFR 基因突变共存型非小细胞肺癌研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(11):880-884.