

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.07.042

紫杉醇脂质体联合铂类治疗晚期食管癌疗效与安全性系统评价*

王亚露¹, 江洁美², 方玲², 许杜娟^{1,2Δ}

(1. 安徽医科大学药学院, 安徽 合肥 230032; 2. 安徽医科大学第一附属医院药剂科, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 系统评价紫杉醇脂质体联合铂类治疗晚期食管癌的疗效和安全性。方法 利用计算机检索 PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, VIP, WanFang Data 等数据库, 收集有关临床试验, 检索时间为自建库至2019年7月。根据纳入和排除标准独立进行文献筛选、资料提取及质量评价。对于单臂试验采用 StataSE 11.0 软件合并效应量, 采用 RevMan 5.3 软件对随机对照试验(RCT)进行 Meta 分析。结果 共纳入 13 篇文献, 其中 6 篇为紫杉醇脂质体(研究组)与紫杉醇(对照组)的 RCT, 另外 7 篇为紫杉醇脂质体单臂试验, 共有患者 713 例。单臂试验中, 研究组的合并客观缓解率为 46%, 95% CI (0.40, 0.52); RCT 中, 研究组的客观缓解率与对照组相当 [RR = 1.08, 95% CI (0.87, 1.35), P = 0.50], 但研究组的呼吸困难、肌肉痛、恶心呕吐、皮肤潮红等不良反应发生率明显低于对照组 (P < 0.05)。结论 紫杉醇脂质体与普通紫杉醇在治疗晚期食管癌的疗效类似, 但前者不良反应明显减少。

关键词: 紫杉醇脂质体; 紫杉醇; 晚期食管癌; 系统评价; Meta 分析

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)07-0114-06

A Systematic Review for Efficacy and Safety of Paclitaxel Liposome Versus Paclitaxel in the Treatment of Advanced Esophageal Cancer

WANG Yalu¹, JIANG Jiemei², FANG Ling², XU Dujuan^{1,2}

(1. School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230032; 2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230022)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of paclitaxel liposome combined with platinum in the treatment of advanced

*基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 [81600498]。

第一作者: 王亚露, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为临床药学, (电子信箱) 512066311@qq.com。

Δ通信作者: 许杜娟, 女, 博士研究生, 硕士研究生导师, 主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) xudujuan6365@163.com。

止血患者均为超适应人群用药。由于儿童免疫力较弱, 神经系统发育尚未完全, 临床使用更要关注其安全性, 应尽量避免使用该药。

3.3 小结

药学是一门实践科学, 决定了药品说明书一定会滞后于临床实践, 药学人员在医嘱点评过程中应用循证药理学思维去分析其临床用药的合理性, 及时发现问题, 积极沟通, 杜绝不合理用药行为。循证点评作为辅助用药行之有效的管理手段, 能促进长春西汀注射液合理使用, 保证用药安全、有效, 降低药品费用, 对医疗质量和医疗安全的全面提升可发挥显著作用, 值得在其他辅助用药的管理中推广。

参考文献:

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 313.
- [2] 张瑶, 邱水晶, 刘昱, 等. 长春西汀注射剂 29 例不良反应文献分析[J]. 安徽医药, 2016, 20(12): 2380-2385.
- [3] CHEN J, JIANG XH. Evidence-based pharmacy in clinical pharmaceutical practice[J]. J China Pharm, 2001, 12(2): 75-77.
- [4] 唐莲, 姚慧娟, 卜书红. 循证药理学在连续性肾脏替代治疗期间抗凝治疗决策中的应用[J]. 中国药房, 2016, 27(12): 1648-1651.
- [5] 安琪, 孟海阳, 杨杰, 等. 临床药师利用循证药理学理论干预抗菌药物不合理使用的实践[J]. 中国执业药师, 2016,

13(2): 46-49.

- [6] 何兆红. 循证药理学在抗菌药物临床合理应用中的作用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(8): 1135-1137.
- [7] 王春富, 汤新强. 长春西汀的临床应用进展[J]. 大连医科大学学报, 2009, 31(3): 364-368.
- [8] 张亚莉. 长春西汀联合氟桂利嗪治疗偏头痛的临床观察[J]. 中国伤残医学, 2014(21): 134-135.
- [9] 邓丽, 汪秋兰, 王世民, 等. 长春西汀注射液与临床常用输液配伍的稳定性考察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(8): 1037-1040.
- [10] 杨小英, 张浩. 长春西汀临床应用的安全性评价及风险管理研究[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(11): 1423-1426.
- [11] 陈宏镇, 谢焕山, 王占璋, 等. 氨磺必利临床药物不良反应分析及合理用药[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(13): 1384-1387.
- [12] 侯新, 牟稷征, 王丽霞. 丹红注射液与长春西汀联合治疗缺血性脑血管病的综合评价[J]. 世界中医药, 2017, 12(5): 1072-1076.
- [13] 梁有明, 刘运生, 李创华, 等. 局灶低温治疗大鼠脑外伤对脑组织氧自由基影响的研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2004, 10(5): 257-259.
- [14] 马健平, 王涓. 注射用长春西汀与其他药物配伍禁忌的分析[J]. 首都医药, 2014, (12): 57-58.
- [15] 赵继铃, 冀建伟, 张鑫. 长春西汀注射液与脑蛋白水解物等的配伍禁忌[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(23): 71-72.

(收稿日期: 2019-08-29)

esophageal cancer by systematic review. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of science, CNKI, VIP, WanFang Data were searched by computer for clinical trials of paclitaxel liposomes combined with platinum drugs in the treatment of advanced esophageal cancer from inception to July 2019. Independent literature screening, data extraction and quality evaluation based on inclusion and exclusion criteria were conducted. For the single-arm trial, the combined effect size of the StataSE 11.0 was used, while meta-analysis was performed using the RevMan 5.3 for the randomized controlled trial(RCT). **Results** A total of 13 articles were included, including 6 RCTs of paclitaxel liposome(research group) and paclitaxel(control group), and 7 single-arm trials of paclitaxel liposome involving 713 patients. The results showed that the objective response rate of the research group in the treatment of esophageal cancer in the single-arm test was 46%, 95% CI(0.40, 0.52). In the RCTs, the objective response rate of the research group was similar to that of the control group in the treatment of advanced esophageal cancer[RR=1.08, 95% CI(0.87, 1.35), P=0.50], while the incidence of adverse reactions such as dyspnea, muscle pain, nausea and vomiting, and skin flushed caused by the research group was significantly lower than that of the research group. **Conclusion** The efficacy of paclitaxel liposome is similar to that of paclitaxel in the treatment of advanced esophageal cancer, but some adverse reactions can be significantly reduced.

Key words: paclitaxel liposome; paclitaxel; advanced esophageal cancer; systematic review; meta-analysis

食管癌患者预后通常较差,确诊时多数已为局部不可切除或有远处转移,故多采用姑息性化学治疗(简称化疗)^[1]。紫杉醇为抗微管药物,可破坏微管和微管蛋白二聚体间存在的动态平衡,诱导和促进微管蛋白装配微管,防止解聚,抑制细胞有丝分裂,使细胞阻滞于M期,从而发挥抗肿瘤作用^[2]。以紫杉醇为基础的联合化疗方案治疗食管癌已被多项临床试验证实具有一定疗效^[3-7],且在2019年食管癌和食管胃交界癌美国国立综合癌症网络(NCCN)临床实践指南和2018年版国家卫生健康委员会食管癌诊疗规范中均推荐紫杉醇和铂类的联合方案作为食管癌辅助化疗、同步放化疗及晚期化疗的主要治疗方案。由于紫杉醇几乎不溶于水,故加入聚氧乙炔蓖麻油提高紫杉醇的溶解度,但聚氧乙炔蓖麻油在体内降解时会引起严重过敏反应、肾毒性、神经毒性等不良反应。紫杉醇脂质体作为一种紫杉醇药物的新剂型,通过药物与脂质体在膜双层内的结合,提高了紫杉醇疏水分子的溶解度和体内的稳定性,避免了聚氧乙炔蓖麻油的毒副作用^[8]。目前,已有文献在卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌及胃癌的治疗中将紫杉醇脂质体与普通紫杉醇进行疗效和安全性对比的Meta分析^[9-16],但在治疗食管癌方面仅有随机对照试验(RCT)或单臂临床试验,有效性和安全性尚不确切。本研究中系统检索了相关文献,对紫杉醇脂质体治疗食管癌疗效与安全性的单臂试验及RCT进行了系统评价,为临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准与排除标准

纳入标准:经临床内窥镜、细胞学、影像学等检查确诊为晚期食管癌;研究类型为采用紫杉醇脂质体联合铂类方案治疗晚期食管癌的临床试验,包含与普通紫杉醇对比的RCT;RCT中研究组干预措施为紫杉醇联合铂类化疗方案(包括顺铂、奈达铂、奥沙利铂),对照组干预措施为普通紫杉醇联合铂类化疗方案,两组患者的其他基础治疗相同;

单臂试验与RCT研究组化疗方案相同;化疗时间为2个周期以上,21~28d为1个周期。

排除标准:缺失疗效和不良反应评价指标数据;重复发表;个案、综述、摘要及会议报告等;回顾性观察。

1.2 结局指标

本研究的疗效评价指标为客观缓解率(ORR),按世界卫生组织(WHO)或实体瘤的疗效评价标准(RECIST)制订的标准,ORR为完全缓解(CR)和部分缓解(PR)的病例数占总病例数的百分比。安全性评价指标为不良反应发生率,按常见不良事件评价标准(CTCAE 5.0版),不良事件的严重程度分为0~Ⅳ级,不良反应发生率=[(Ⅰ+Ⅱ+Ⅲ+Ⅳ)/总病例数]×100%。

1.3 文献检索策略

利用计算机检索数据库 PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science 以及中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库(WanFang Data),并辅以手工检索原文中的相关参考文献。检索时间为自建库至2019年7月。中文检索关键词:“紫杉醇”“泰素”“奥素”“普通紫杉醇”“紫杉醇脂质体”“力扑素”“注射用紫杉醇脂质体”“食管癌”“食管肿瘤”;英文检索关键词:paclitaxel OR taxol OR traditional paclitaxel and liposomal paclitaxel OR paclitaxel liposome OR lipusu and esophageal neoplasms OR esophageal cancer OR esophageal carcinoma。不限制发表语言、发表时间等。

1.4 文献筛选及资料提取

依据纳入与排除标准,由2位研究员独立完成文献筛选、数据提取,且进行交叉核对,若产生分歧则由第三位研究员进行裁定。提取资料的数据内容包括第一作者,发表时期,发表类型,患者特征(人数、年龄、疾病分期等),干预措施与化疗方法,化疗疗程,结局指标数据。

1.5 文献质量评价

2位研究员根据Cochrane系统评价手册5.1.0版^[17],对最终纳入的RCT独立进行质量评价,若产生分歧则

由第三位研究员进行裁定。根据偏倚类型包括选择偏倚:随机序列的产生、分配隐藏;实施偏倚:实施者与参与者双盲;测量偏倚:结局评估盲法;失访偏倚:结局数据不全;发表偏倚:选择性报告;其他来源偏倚。按照“低风险”“不清楚”“高风险”进行选择回答。

1.6 统计学处理

纳入的 RCT 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析,其中分类资料使用比值比 (OR)或风险比 (RR)和 95% 可信区间 (CI)进行分析。各纳入研究结果间的异质性采用 I^2 检验进行分析。若 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$,说明各研究间有统计学同质性,即采用固定效应模型进行 Meta 分析;若 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$,说明各研究间存在异质性,随即分析异质性来源,采用随机效应模型进行 Meta 分析,若异质性过大,则进行描述性分析。单臂试验研究中的分类变量由 StataSE 11.0 软件进行效应量合并。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入文献基本特征

首次检索文献 172 篇,经去重,最终共纳入 13 篇研究,文献纳入及排除过程见图 1。其中单臂试验研究 7 篇^[18-24],RCT 研究 6 篇^[25-30],包括 713 例患者。所有研

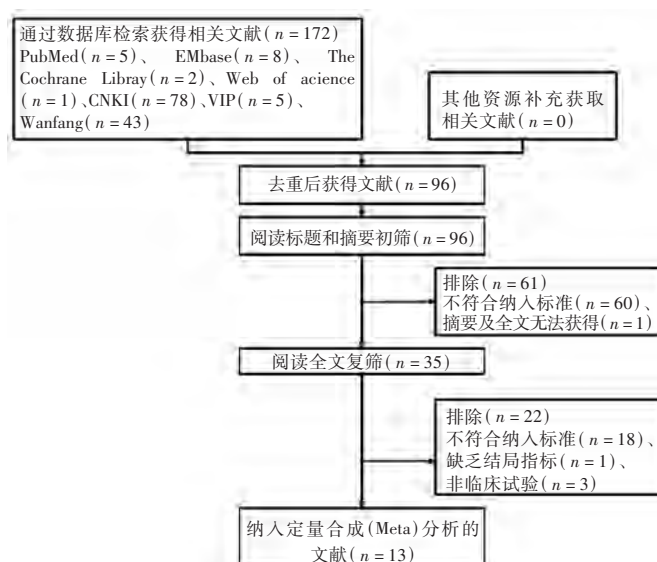


图1 文献筛选流程及结果

究均报道了疗效与安全性,均在治疗 2 周期后进行疗效评价。纳入的单臂试验中紫杉醇脂质体应用剂量均为 135 mg/m^2 。详见表 1。

2.2 纳入文献的质量评价

对纳入的 6 篇 RCT 进行质量评价。6 篇 RCT 均描述为随机分组,1 个研究^[26]运用“分层随机分组法”,评

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究 类型	组别	例数 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	KPS 评分/ ECOG 评分(分)	肿瘤 分期	化疗方案	疗程	结局 指标
顾伟 2017 ^[25]	RCT	研究组	50	57.6 ± 13.7	34/16	不详	不详	LEP $80 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1, \text{d}_8$ + DDP $20 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_3$ + FT-207 $600 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_3$	28 d × 2	①②
		对照组	50	58.7 ± 13.8	30/20			TAX $80 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1, \text{d}_8$ + DDP $20 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_3$ + FT-207 $600 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_3$		
李科 2016 ^[26]	RCT	研究组	40	55.9 ± 8.4	24/16	≥70	Ⅲ ~ Ⅳ	LEP $135 \sim 175 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$ + Nedaplatin $80 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$	21 d × 2	①②
		对照组	40	55.7 ± 8.6	23/17			TAX $135 \sim 175 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$ + Nedaplatin $80 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$		
崔红利 2015 ^[27]	RCT	研究组	45	54.3 ± 13.5	30/15	不详	Ⅱ ~ Ⅲ	LEP $80 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1, \text{d}_8$ + Nedaplatin $75 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$	21 d × 2	①②
		对照组	45	57.2 ± 16.5	24/21			TAX $80 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1, \text{d}_8$ + Nedaplatin $75 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$		
布力布·吉力斯汉 2013 ^[28]	RCT	研究组	20	38 ~ 80	26/14	≤2	不详	LEP $135 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$ + DDP $75 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_2 \sim \text{d}_4$	21 d × 2	①②
		对照组	20					TAX $135 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$ + DDP $75 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_2 \sim \text{d}_4$		
纪媛媛 2013 ^[29]	RCT	研究组	32	44 ~ 69	35/27	≥70	Ⅲ ~ Ⅳ	LEP $135 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$ + DDP $30 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_3$	21 d × 2	①②
		对照组	30					TAX $135 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$ + DDP $30 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_3$		
岳峰 2010 ^[30]	RCT	研究组	33	41 ~ 72	37/31	不详	不详	LEP $80 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1, \text{d}_8$ + DDP $20 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_3$ + FT-207 $600 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_3$	28 d × 2	①②
		对照组	35					TAX $80 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1, \text{d}_8$ + DDP $20 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_3$ + FT-207 $600 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_3$		
李启英 2015 ^[18]			23	60 ~ 79	17/6	0 ~ 2	Ⅲ ~ Ⅳ	LEP $135 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$ + Nedaplatin $70 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$	21 d × 2	①②
张盛奇 2014 ^[19]			65	53.6 ± 8.9	39/26	≥70 / <2	不详	LEP $135 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$ + DDP $25 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_3$	21 d × 2	①②
孙兆勇 2013 ^[20]			32	66 ± 5.6	21/11	>60	Ⅳ	LEP $135 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$ + L-OHP $85 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$ + 5-Fu $500 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_2 \sim \text{d}_5$	21 d × 2	①②
贾正飞 2012 ^[21]			49	45 ~ 75	31/18	≥70	Ⅲ ~ Ⅳ	LEP $135 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$ + 5-Fu $500 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_5$ + DDP $25 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_3$	21 d / 28 d × 2	①②
罗金红 2011 ^[22]			42	28 ~ 72	22/20	≤2	Ⅳ	LEP $135 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$ + Nedaplatin $80 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$	21 d × 2	①②
王鹏 2011 ^[23]			36	45 ~ 77	28/8	>60	不详	LEP $135 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$ + DDP $30 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_4$	21 d × 2	①②
周娟 2009 ^[24]			26	32 ~ 77	21/5	≥60	不详	LEP $135 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1$ + DDP $20 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_4$ + LV $200 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_5$ + 5-Fu $750 \text{ mg/m}^2 \text{ d}_1 \sim \text{d}_5$	21 d × 2	①②

注:LEP 为紫杉醇脂质体,TAX 为紫杉醇,DDP 为顺铂,Nedaplatin 为奈达铂,FT-207 为替加氟,5-Fu 为 5-氟尿嘧啶,L-OHP 为奥沙利铂,LV 为亚叶酸钙;KPS(Karnofsky)评分(体力状态评分 0 ~ 100 分),ECOG 评分(体力状态评分 0 ~ 5 分);①为客观缓解率,②为不良反应发生率。

价为“低风险”,2个研究^[27,30]按“入院先后分组”,评价为“高风险”,其余3个研究^[25,28-29]未描述具体的随机方法,评价为“不清楚”。所有研究均未描述分配隐藏,盲法,评价为“不清楚”。所有研究报告的数据均完整且没有选择性报告的结果,评价为“低风险”。详见图2。



图2 纳入文献的偏倚风险图

2.3 Meta分析结果

单臂试验的合并 ORR:纳入了7篇紫杉醇脂质体的单臂试验研究^[18-24],共273例患者,均报道了 ORR,应用 StataSE 11.0 软件进行 ORR 的合并,计算合并 ORR 并绘制森林图,见图3。结果显示,ORR 为46%,95% CI(0.40,0.52)。

RCT 的 ORR:纳入了6篇紫杉醇脂质体联合铂类与紫杉醇联合铂类治疗晚期食管癌的 RCT^[27-32],均报道了 ORR,患者440例。通过异质性检验,各研究同质性较好($P=0.81$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型分析。结果显示,两组 ORR 比较,差异无统计学意义 [$RR=1.08$,95% CI(0.87,1.35), $P=0.50$]。详见图4。

不良反应发生率:比较6个 RCT 中的不良反应发生率,出现的不良反应包括骨髓抑制、白细胞减少、血小板下降、血红蛋白减少、疲乏、呼吸困难、肌肉痛、皮肤潮红、消化道症状、脱发、恶心呕吐、心电图变化、肝功能损伤、肾功能损伤、周围神经炎、皮疹、腹泻及口腔黏膜炎。

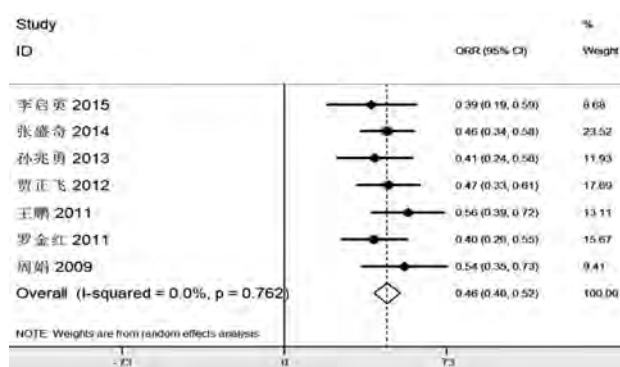


图3 单臂试验的合并客观缓解率 Meta 分析森林图

将至少2篇以上均报道的不良反应进行 Meta 分析,详见表2,由于各组同质性较好,均采用固定效应模型分析。其中紫杉醇脂质体呼吸困难、肌肉痛、恶心呕吐、皮肤潮红的发生率均低于紫杉醇组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见图5。

2.4 发表偏倚分析

基于客观缓解率的结果采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。结果6个研究全部位于95% CI 内,且基本呈对称分布,表明纳入的研究间不存在明显的发表偏倚。详见图6。

3 讨论

本研究中纳入了紫杉醇脂质体治疗晚期食管癌的单臂试验,并通过合并客观有效率,结果显示,紫杉醇脂质体联合铂类治疗晚期食管癌有效率可达46%。与 CAO 等^[31]报道的紫杉醇联合奈达铂在食管癌的一线治疗中所得的 ORR = 41.7%,95% CI(27.8,55.7%),与 GONG 等^[32]报道的 ORR = 43.6% 相近。故紫杉醇脂质体联合铂类治疗晚期食管癌疗效较好。

同时,将纳入的 RCT 进行 Meta 分析,在疗效方面通过 ORR 评价,结果显示,两组的 ORR 无显著差异($P=0.50$),即紫杉醇脂质体联合铂类与紫杉醇联合铂类治疗晚期食管癌的疗效相当。紫杉醇脂质体和紫杉醇治疗卵巢癌、乳腺癌、晚期非小细胞肺癌的有效性比较无显著差异^[9-10,12],疗效相当。但唐慕菲等^[11]报道,在治疗卵巢癌的有效性上,两组有统计学差异($P=0.02$),紫杉醇脂质体的疗效优于紫杉醇。以上分析结果不同的原因还需进一步临床试验去探讨。

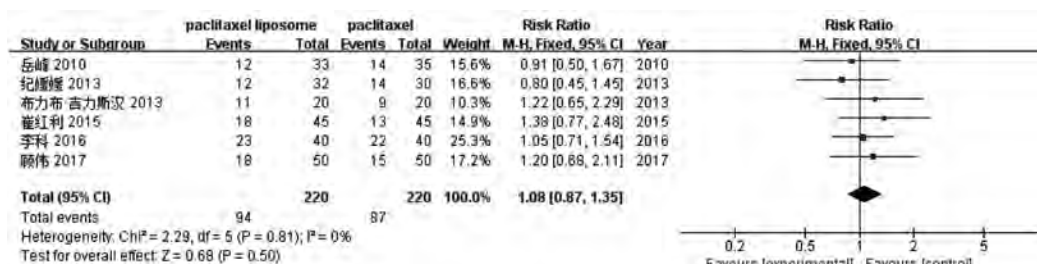


图4 两组 ORR 比较 Meta 分析森林图

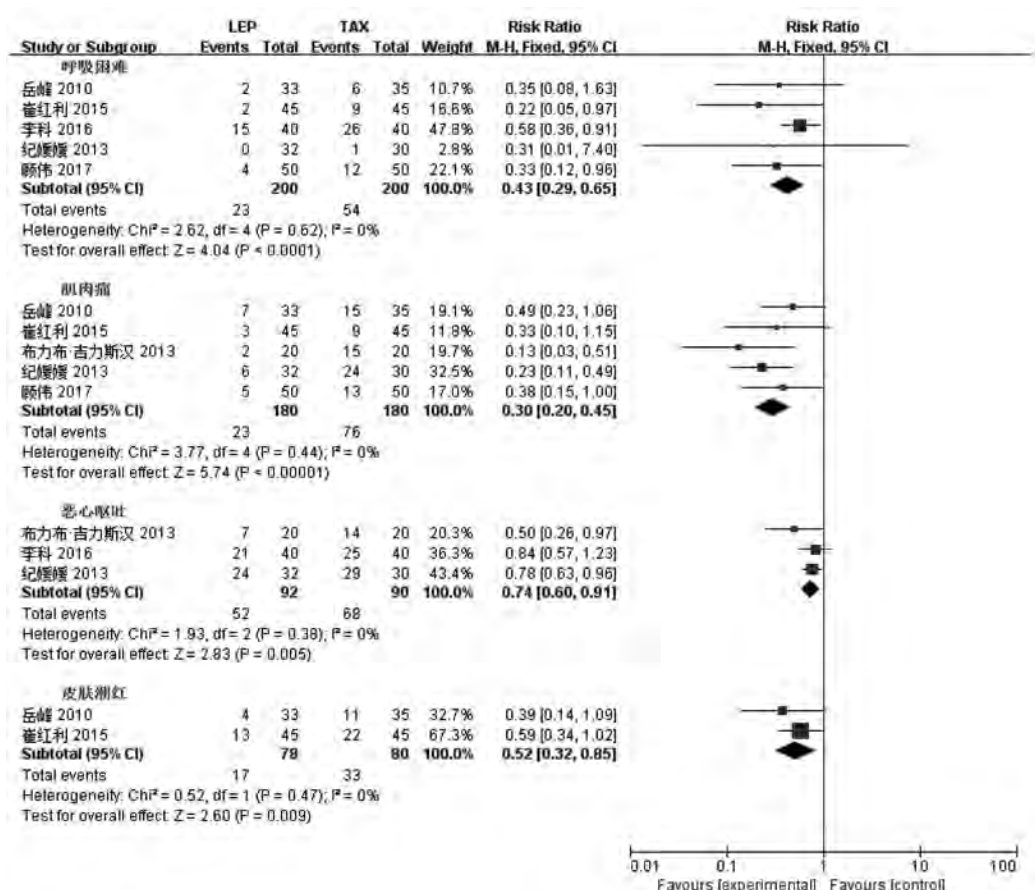


图5 两组不良反应发生率比较 Meta 分析森林图

表2 两组不良反应发生率 Meta 分析结果

不良反应	纳入研究数	样本量 (例)	RR (95% CI)	总体效应假设 检验结果 (Z)
白细胞减少 ^[25-26,28-30]	5	350	0.96(0.78,1.18)	0.40(P=0.69)
血红蛋白减少 ^[25,28-30]	4	270	0.98(0.75,1.29)	0.14(P=0.89)
呼吸困难 ^[25-27,29-30]	5	400	0.43(0.29,0.65)	4.04(P<0.0001)
肌肉痛 ^[25,27,29-30]	5	360	0.30(0.20,0.45)	5.74(P<0.00001)
血小板下降 ^[26,28-30]	4	250	0.96(0.75,1.23)	0.32(P=0.75)
脱发 ^[26,28-30]	4	250	0.89(0.75,1.06)	1.31(P=0.19)
恶心呕吐 ^[26,28-29]	3	182	0.74(0.60,0.91)	2.83(P=0.005)
皮肤潮红 ^[27,30]	2	158	0.52(0.32,0.85)	2.60(P=0.009)
皮疹 ^[28-29]	2	102	0.20(0.04,1.07)	1.88(P=0.06)

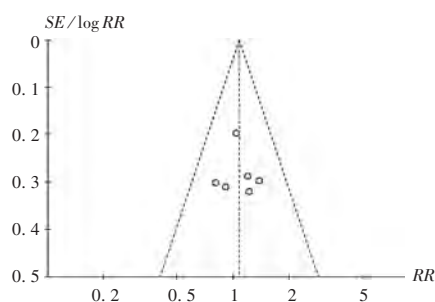


图6 客观缓解率倒漏斗图

在安全性方面,通过对两组不良反应发生率进行 Meta 分析,其中紫杉醇脂质体联合铂类较紫杉醇联合

铂类在呼吸困难、肌肉痛、恶心呕吐、皮肤潮红的发生率低($P < 0.05$)。过敏反应是紫杉醇注射液的主要不良反应,通常是由于紫杉醇注射液中的聚氧乙烯蓖麻油所引起,主要表现为局部或全身性潮红、呼吸困难、胸背部疼痛及常伴有恶心呕吐等消化道症状^[33]。本研究结果显示,这几种不良反应,紫杉醇脂质体的发生率均低于紫杉醇,表明紫杉醇脂质体在一定程度上可降低过敏反应的发生率。过敏反应的出现,往往限制了继续用药,间接影响疗效。故通过剂型的改变,一定程度上可增加紫杉醇的用药机会和安全性,提高治疗效果,改善预后。

综上所述,紫杉醇脂质体联合铂类治疗晚期食管癌临床有一定获益率,且部分不良反应发生率明显较普通紫杉醇低。本研究局限性在于,检索出的文献均为中文文献,可能由于紫杉醇脂质体为我国自主研发药物,在国外的应用受限。自紫杉醇脂质体上市以来,临床应用日渐广泛,在国内药品市场的占有率有逐渐上升趋势^[34]。由于紫杉醇脂质体的价格远高于普通紫杉醇,国内仍会进行一些 RCT,探索两者的疗效和安全性差异,寻得更更新的证据,但较少的样本量限制了效应量的检出,故仍需更高质量、更严谨、更大样本的 RCT 去验证。

参考文献:

- [1] HOFSTETTER W, SWISHER SG, CORREA AM, et al. Treatment Outcomes of Resected Esophageal Cancer[J]. Ann Surg, 2002, 236(3):376.
- [2] 于莹,任耘. 紫杉醇临床应用及安全性研究进展[J]. 天津药学, 2017, 29(2):54-57.
- [3] ZHANG X, SHEN L, LI J, et al. A Phase II Trial of Paclitaxel and Cisplatin in Patients With Advanced Squamous-Cell Carcinoma of the Esophagus[J]. Am J Clin Oncol, 2008, 31(1):29-33.
- [4] ILSO D, WADLEIGH R, LEICHMAN L, et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer[J]. Ann Surg, 2007, 18(5):898-902.
- [5] CHO SH, CHUNG IJ, SONG SY, et al. Bi-weekly Chemotherapy of Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Metastatic or Recurrent Esophageal Cancer[J]. J Korean Med Sci, 2005, 20(4):618-623.
- [6] EL-RAYES BF, SHIELDS A, ZALUPSKI M, et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel in esophageal cancer[J]. Ann Oncol, 2004, 15(6):960-965.
- [7] POLEE MB, ESKENS FALM, VAND BMEL, et al. Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer[J]. Br J Cancer, 2002, 86(5):669-673.
- [8] KOUDELKA S, TURANEK J. Liposomal paclitaxel formulations[J]. J Control Release, 2012, 163(3):322-334.
- [9] 汪宝柱,孟光兴. 紫杉醇及其脂质体治疗卵巢癌疗效与安全性 Meta 分析[J]. 中国药业, 2019, 28(2):79-84.
- [10] 田璐,谭力铭,王宏强. 紫杉醇脂质体与紫杉醇治疗乳腺癌有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药师, 2019, 22(1):101-105.
- [11] 唐慕菲,朱余兵,李杨,等. 紫杉醇脂质体与紫杉醇分别联合卡铂治疗卵巢癌疗效的 Meta 分析[J]. 中国药师, 2018, 21(4):657-661.
- [12] 石亚飞,陈伟,王会凌,等. 紫杉醇脂质体联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌有效性与安全性的 meta 分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(11):31-36.
- [13] 刘在亮,蔡剑雄,张瑚. 紫杉醇脂质体注射液与普通紫杉醇治疗胃癌疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(5):221-225.
- [14] 薛原. 紫杉醇脂质体与紫杉醇在乳腺癌新辅助化疗中随机对照研究的 Meta 分析[J]. 中国药物经济学, 2013(4):29-32.
- [15] 卢佳,芦芸,杨永秀,等. 紫杉醇脂质体联合卡铂治疗卵巢癌疗效及安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(1):42-48.
- [16] 白瑶,段京莉. 紫杉醇脂质体治疗非小细胞肺癌患者疗效与安全性的 meta 分析[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(4):205-212.
- [17] HIGGINS JP, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (Version 5.1.0) [EB/OL]. (2011-04) [2018-06-19]. <https://www.cochrane-handbook>.
- [18] 李启英,黄露迷,冀晓辉,等. 紫杉醇脂质体联合奈达铂治疗晚期食管癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(11):1339-1341.
- [19] 张盛奇,林丽芳,郑泓斌,等. 紫杉醇脂质体联合顺铂治疗晚期食管癌 65 例临床观察[J]. 医药前沿, 2014(17):164-165.
- [20] 孙兆勇,王传省. 紫杉醇脂质体联合奥沙利铂、5-氟尿嘧啶治疗晚期食管癌的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(12):2927-2929.
- [21] 贾正飞,冯永,仲琴,等. 紫杉醇脂质体联合 5-FU/DDP 治疗晚期食管癌 49 例临床观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2012, 27(5):479-482.
- [22] 罗金红,周俊,林昀,等. 紫杉醇脂质体联合奈达铂治疗晚期食管癌的临床观察[J]. 肿瘤, 2011, 31(12):1093-1098.
- [23] 王鹏,戴圣斌. 紫杉醇脂质体联合顺铂治疗晚期食管癌的临床观察[J]. 海南医学, 2011, 22(13):72-73.
- [24] 周娟,黄小红,郭建雄. 紫杉醇脂质体联合顺铂、5-氟尿嘧啶治疗晚期食管癌[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(19):83-84.
- [25] 顾伟. 紫杉醇脂质体与紫杉醇治疗晚期食管癌的疗效[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(17):175-177.
- [26] 李科,刘洁琼. 奈达铂联合紫杉醇脂质体治疗晚期食管癌的临床效果及安全性[J]. 肿瘤研究与临床, 2016, 28(11):748-751.
- [27] 崔红利,刘海燕,杨均,等. 紫杉醇脂质体和紫杉醇在晚期食管癌治疗中的临床研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(19):2641-2643.
- [28] 布力布·吉力斯汉,赛福丁·克尤木,唐勇. 紫杉醇脂质体联合顺铂治疗晚期食管癌的临床观察[J]. 中外医疗, 2013, 32(28):117-118.
- [29] 纪媛媛,洪永贵,李军扩. 紫杉醇脂质体与传统紫杉醇联合顺铂治疗晚期食管癌的疗效对比研究[J]. 肿瘤基础与临床, 2013, 26(4):301-303.
- [30] 岳峰,贾涛. 紫杉醇脂质体与紫杉醇治疗晚期食管癌的疗效研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2010, 18(10):1474-1475.
- [31] CAO WG, CHUN XU, LOU G, et al. A Phase II Study of Paclitaxel and Nedaplatin as First-line Chemotherapy in Patients with Advanced Esophageal Cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2009, 39(9):582-587.
- [32] GONG Y, REN L, ZHOU L, et al. Phase II evaluation of nedaplatin and paclitaxel in patients with metastatic esophageal carcinoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 64(2):327-333.
- [33] 辛文秀,黄萍,卢晓阳,等. 紫杉醇制剂超敏反应预处理指导意见[J]. 中国现代应用药学, 2019(8):1023-1027.
- [34] 贾建浩,赵静. 紫杉类抗肿瘤药物国内市场分析[J]. 现代商贸工业, 2018, 39(7):107-108.

(收稿日期:2019-10-29)