

此,临床应加强对万古霉素使用的管理,严格控制万古霉素使用的适应证,同时掌握万古霉素的给药时间和给药浓度,从而减少耐药菌株的产生。

克林霉素具有组织渗透性强、不良反应小等特点,常被作为青霉素过敏或耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染患者治疗的首选药物^[5]。随着克林霉素的广泛使用,葡萄球菌对克林霉素的耐药率逐渐上升^[8]。根据本研究结果,虽然人葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和溶血葡萄球菌对克林霉素的耐药率数值并非最高,但呈现出上升的趋势,与文献报道一致^[8]。另有研究表明,葡萄球菌属对克林霉素的耐药性与克林霉素的使用强度密切相关^[9]。因此,临床应加强葡萄球菌属对克林霉素耐药性的监测,在使用克林霉素前进行药敏试验,结合D试验检测诱导性克林霉素耐药,指导医师合理使用克林霉素。

4 结语

本研究通过建立PCA模型,从整体上评价革兰阳性菌耐药性的变迁,筛选耐药率上升趋势较显著的菌株。结果表明,人葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和溶血葡萄球菌对克林霉素的耐药率呈现出上升的趋势,应引起重视。本研究表明,与传统的逐一研究的方法相比,采用PCA算法能更加科学、高效的对病原菌耐药性的变迁进行系统分析和可视化研究,可为医院革兰阳性菌耐药性监测提供新的方法。

REFERENCES

- [1] CHENG X L, WEI F, XIAO X Y, et al. Identification of five gelatins by ultra performance liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry (UPLC/Q-TOF-MS) using principal component analysis [J]. J Pharm Biomed Anal, 2012(62): 191-195.
- [2] FAN G, TAO L H, YUE Q H, et al. Metabolic discrimination of Rhizoma Coptidis from different species using H-1 NMR spectroscopy and principal component analysis [J]. Planta Med, 2012, 78(6): 641-648.
- [3] HU C X, WANG J X, ZHENG C, et al. Raman spectra exploring breast tissues: Comparison of principal component analysis and support vector machine-recursive feature elimination [J]. Med Phys, 2013, 40(6): 1-7.
- [4] JIANG C, LYU J G, HAN B, et al. Monitoring of use of antibiotics based on multivariate data analysis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(3): 370-375.
- [5] 宋娟. 220 株金黄色葡萄球菌中红霉素对克林霉素诱导耐药分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(17): 2384-2385.
- [6] GUO J, LIU X H, YUAN C H, et al. Analysis of the distribution and drug resistance of nosocomial infection pathogens in our hospital in 2012 [J]. Chin J Nosoc(中华医院感染学杂志), 2014, 24(24): 6015-6017.
- [7] HUANG Y C, LYU H Y, WANG H, et al. Drug resistance of vancomycin-resistant enterococcus [J]. Chin J Nosoc(中华医院感染学杂志), 2014, 24(9): 2155-2157.
- [8] GUO Z C, LIAO H. Staphylococcus aureus to clindamycin induction type resistance detection nearly sensitivity experimental analysis [J]. Chin J Mod Med(中国现代医学杂志), 2013, 23(27): 94-96.
- [9] JIANG L, ZHANG Q B, LIU H. Correlation between clindamycin use density and drug resistance of main target bacteria [J]. Chin Pharm(中国药业), 2015, 24(11): 68-69.

收稿日期: 2015-10-30

维生素类药物预防化疗致周围神经毒性的疗效及安全性的 Meta 分析

魏晓晨, 朱立勤*, 王春革, 邓琦, 李新(天津市第一中心医院, 天津 300192)

摘要: 目的 系统评价维生素类药物预防化疗致周围神经毒性(peripheral neuropathy, PNP)的疗效及安全性。方法 全面检索 PubMed、EMbase、Cochrane Libraries、CNKI、万方和维普数据库中收录的维生素类药物预防化疗致 PNP 的随机对照试验(RCT), 检索时限均从建库至 2015 年 8 月。在资料提取和质量评价后, 采用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。结果 共纳入 14 个 RCT, 包括 889 例患者。Meta 分析结果显示:①维生素 E 组与对照组在预防顺铂致 PNP 总发生率[RR=0.34, 95%CI(0.18, 0.66), $P=0.001$]、严重 PNP 发生率[RR=0.25, 95%CI(0.08, 0.77), $P=0.02$]及 PNP 评分[SMD=-0.79, 95%CI(-1.20, -0.37), $P=0.0002$]方面均有统计学差异;在预防紫杉醇致 PNP 总发生率[RR=0.30, 95%CI(0.10, 0.89), $P=0.03$]及 PNP 评分[SMD=-0.95, 95%CI(-1.69, -0.21), $P=0.01$]方面有统计学差异, 而在严重 PNP 发生率方面无统计学差异;在预防奥沙利铂致 PNP 总发生率及严重 PNP 发生率方面均无统计学差异;②甲钴胺组与对照组在预防化疗致 PNP 总发生率[RR=0.44, 95%CI(0.36, 0.55), $P<0.00001$]、严重 PNP 发生率[RR=0.28, 95%CI(0.18, 0.43), $P<0.00001$]及 PNP

基金项目: 天津市卫生局科技基金(2014KY09)

作者简介: 魏晓晨, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (022)23626417
主任药师 Tel: (022)23626417 E-mail: zlq0713@aliyun.com

E-mail: onlyxiao23@163.com

*通信作者: 朱立勤, 女, 博士, 硕士,

评分[SMD=-0.64, 95%CI(-1.00, -0.27), $P=0.000\ 7$]方面均有统计学差异。纳入所有研究均未发现与维生素E或甲钴胺相关的不良反应发生。**结论** 在预防顺铂致PNP时应选维生素E;在预防奥沙利铂或长春新碱致PNP时应选甲钴胺;在预防紫杉醇致PNP时优选甲钴胺,次选维生素E。

关键词: 维生素类药物;化疗;预防;周围神经毒性;Meta分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)04-0476-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.04.022

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Vitamins in Preventing Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy in Cancer Patients

WEI Xiaochen, ZHU Liqin*, WANG Chung, DENG Qi, LI Xin(Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To assess the efficacy and safety of vitamins in preventing chemotherapy-induced peripheral neuropathy(PNP) in cancer patients. **METHODS** Studies were identified by searching PubMed, EMbase, Cochrane Libraries, CNKI, WanFang and WeiPu Database from the date of establishment until August 2015. Randomized controlled trials(RCTs) that evaluated the efficacy of vitamins in preventing chemotherapy-induced PNP in cancer patients were included. Statistical analysis was performed with RevMan5.3. **RESULTS** Fourteen RCTs involving 889 patients were included. The results of meta-analyses were as follows: ①There were statistically significant differences between vitamin E group and control group in all incidence of PNP [RR=0.34, 95%CI(0.18, 0.66), $P=0.001$], incidence of severe PNP [RR=0.25, 95%CI(0.08, 0.77), $P=0.02$] and PNP score [SMD=-0.79, 95%CI(-1.20, -0.37), $P=0.000\ 2$] by cisplatin; There were statistically significant differences between vitamin E group and control group in all incidence of PNP [RR=0.30, 95%CI(0.10, 0.89), $P=0.03$] and PNP score [SMD=-0.95, 95%CI(-1.69, -0.21), $P=0.01$] by paclitaxel, while no statistically significant differences in incidence of severe PNP; There were no statistically significant differences between vitamin E group and control group in all incidence of PNP and incidence of severe PNP by oxaliplatin. ②There were statistically significant differences between mecobalamine group and control group in all incidence of PNP [RR=0.44, 95%CI(0.36, 0.55), $P<0.000\ 01$], incidence of severe PNP [RR=0.28, 95%CI(0.18, 0.43), $P<0.000\ 01$] and PNP score [SMD=-0.64, 95%CI(-1.00, -0.27), $P=0.000\ 7$]. All studies included found no adverse reactions induced by vitamin E or mecobalamine. **CONCLUSION** In order to prevent PNP by cisplatin, vitamin E should be chosen. In order to prevent PNP by oxaliplatin or vincristine, mecobalamine should be chosen. Mecobalamine should be the better choice than vitamin E in preventing PNP by paclitaxel.

KEY WORDS: vitamins; chemotherapy; prevention; peripheral neuropathy; meta-analysis

化疗所致周围神经毒性(peripheral neuropathy, PNP)是目前化疗最常见、最有可能造成永久性损害的不良反应。PNP的出现会导致化疗药物剂量减低、化疗时间推迟、甚至中断化疗,这将直接影响化疗效力、降低肿瘤患者的生存质量及缩短生存时间。此外,PNP一旦出现,目前缺乏有效的治疗手段,因此预防PNP的发生显得尤为重要^[1-2]。最近有研究表明^[3],维生素类药物对化疗致PNP有明显的预防作用,但由于同类研究结论各不相同、仍有争议,因此,本研究对国内外报道的维生素类药物预防化疗致PNP的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)进行系统评价,为临床应用提供依据。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 纳入维生素类药物预防化疗致PNP的RCTs。

1.1.2 研究对象 接受化疗的肿瘤患者。

1.1.3 干预措施 ①试验组采用维生素类药物预防,对照组采用安慰剂或无任何预防措施。②对照组采用常规药物预防,试验组在此基础上加用维生素类药物。

1.1.4 结局指标 ①PNP总发生率;②严重PNP发生率($\geq$ II级);③PNP评分;④不良反应发生率。

1.2 排除标准

①不是RCT;②原有神经系统疾病者;③正在接受其他可能引起神经系统症状的药物治疗者;④结局指标无PNP发生率的文献;⑤研究数据中结局指标无法提取。

1.3 文献检索

计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane Libraries、CNKI、万方和维普数据库。手工检索相关专业杂志,并追溯纳入文献的参考文献,检索时限均从建库到2015年8月。中文检索词:化

疗、周围神经毒性、预防、维生素、甲钴胺、奥沙利铂、顺铂、紫杉醇、长春新碱。英文检索词: chemotherapy, peripheral neurotoxicity, peripheral neuropathy, prophylaxis, prevent, vitamin, mecobalamin, oxaliplatin, cisplatin, paclitaxel, vincristine。

1.4 资料提取及质量评价

由 2 位研究者按照纳入和排除标准分别阅读题目和摘要进行初筛,进一步查找并阅读全文进行复筛,如有不同意见,由第 3 位研究者协助解决。根据改良的 Jadad 量表^[4]评价纳入文献的方法学质量,包括:随机方法、分配方案、盲法、退出及失访的例数和原因。最高分为 7 分,其中 1~3 分为低质量研究,4~7 分为高质量研究。

1.5 统计学分析

采用 RevMan5.3 软件统计分析。纳入研究间异质性采用 χ^2 检验,当 $P>0.1$, $I^2<50\%$ 时, Meta 分析选择固定效应模型;否则选择随机效应模型。计数资料应用 OR 或 RR 及其 95%CI 表示效应量,计量资料应用 MD 及其 95%CI 表示效应量。

1.6 亚组分析

临床上常用的具有明显神经毒性的化疗药物主要包括铂类、紫杉类、长春碱类等,因此可根据不同的化疗药物进行亚组分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

计算机和手工初检共获得相关文献 467 篇,通过排除重复文献,阅读摘要、全文,排除不符合纳入标准的文献篇,最终纳入 14 篇 RCT^[3,5-17],其中 6 篇英文文献^[5-10],其余 8 篇为中文文献^[3,11-17]。见图 1。

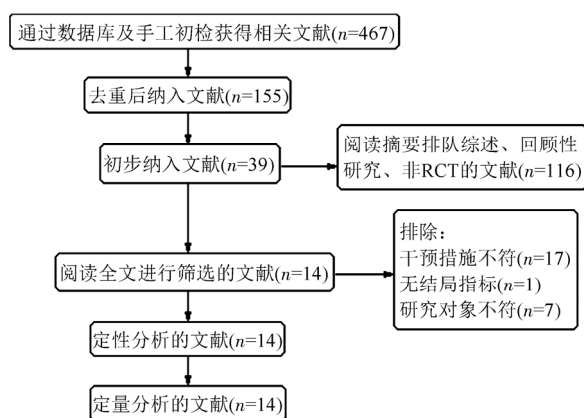


图 1 文献检索流程及结果

Fig. 1 Process and results of screening literature

2.2 纳入研究的基本特征

纳入 14 个 RCT^[3,5-17],共包括患者 889 例,其中试验组 445 例,对照组 444 例。其中 7 个研究^[3,5-10]试验组使用维生素 E,其余 7 个研究^[11-17]试验组使用甲钴胺。5 个研究^[7-9,14-15]采用 WHO(世界卫生组织)抗癌药物周围神经毒性分级标准评定^[18],5 个研究^[3,12-13,16-17]采用 Levi(奥沙利铂专用)标准评定^[19],3 个研究^[5-6,11]采用 NCI-CTC(美国国立癌症研究所)标准评定,1 个研究^[10]未提及具体评定标准。纳入研究的基本特征详见表 1。

2.3 纳入研究的方法学质量评价

纳入的 14 个研究中,有 1 个研究^[5]使用分层随机方法,2 个研究^[6,10]使用了随机数字表法,1 个研究^[3]使用半随机方法,10 个研究^[7-9,11-17]未描述具体的随机方法。6 个研究^[5-10]描述了分配隐藏方案。4 个研究^[5-6,10,17]使用双盲。8 个研究^[5-10,16-17]报道了失访/退出例数及原因。根据改良 Jadad 量表,7 个研究^[5-8,10,16-17]为高质量研究,其余 7 个研究^[3,9,11-15]为低质量研究,其中 3 个研究^[5-6,10]评分为 7 分、4 个研究^[7-8,16-17]为 5 分;6 个研究^[9,11-15]为 3 分、1 个研究^[3]为 2 分。偏倚风险评估明细见图 2。

2.4 结果

2.4.1 维生素 E 组与对照组比较

2.4.1.1 PNP 总发生率 纳入 5 个研究^[3,6-9],各研究间有统计学异质性($I^2=93\%$),因此采用随机效应模型,结果显示,2 组间差异无统计学意义[RR=0.57, 95%CI(0.25, 1.31), $P=0.19$]。由于研究间异质性较大,所以根据不同的神经毒性化疗药物分亚组,亚组分析显示各亚组间异质性为 85%,由此表明研究间异质性主要由神经毒性化疗药物的不同造成,具体结果如下:①奥沙利铂亚组,2 组间差异无统计学意义[RR=1.06, 95%CI(0.80, 1.41), $P=0.68$];②顺铂亚组,2 组间差异有统计学意义[RR=0.34, 95%CI(0.18, 0.66), $P=0.001$];③紫杉醇亚组,2 组间差异有统计学意义[RR=0.30, 95%CI(0.10, 0.89), $P=0.03$]。见图 3。

2.4.1.2 严重 PNP 发生率 纳入 6 个研究^[3,5-8,10],各研究间有统计学异质性($I^2=60\%$),因此采用随机效应模型,结果显示,2 组间差异无统计学意义[RR=0.59, 95%CI(0.30, 1.17), $P=0.13$]。见图 4。

表 1 纳入研究的基本情况

Tab. 1 General information of the included studies

纳入研究	例数(男/女)		肿瘤类型	化疗方案	干预措施		神经毒性 评定标准	PNP 评 分标准	结局 指标	改良Jadad 评分
	试验组	对照组			试验组	对照组				
Cao 2013 ^[3]	17(14/3)	15(13/2)	结直肠癌	FOLFOX	维生素 E, 400 mg, po, qd, 化疗前 3 d 至化疗后 3 月	无	Levi	-	①	2
Kottschade 2011 ^[5]	96(80/16)	93(75/18)	肺癌、乳腺癌等	含紫杉醇或铂类化疗方案	维生素 E, 300 mg, po, bid, 化疗前 4 d 至化疗后 1 月	安慰剂	NCI-CTC	SED	②③	7
Samuel 2013 ^[6]	18(10/8)	16(8/8)	胃肠道肿瘤	XELOX, EOX, FLOX, FOLFOX	维生素 E, 400 mg, po, qd + 钙镁合剂	安慰剂+钙镁合剂	NCI-CTC	-	①②	7
Argyriou 2006 ^[7]	18(8/10)	19(6/13)	肺癌、乳腺癌、卵巢癌	TC, TE	维生素 E, 300 mg, po, bid, 化疗开始至化疗后 3 月	无	WHO	NSS	①②③	5
Argyriou* 2006 ^[8]	16(11/5)	19(13/6)	胃癌、肺癌、宫颈癌等	含顺铂化疗方案	维生素 E, 300 mg, po, bid, 化疗开始至化疗后 3 月	无	WHO	NSS	①②③	5
Pace 2003 ^[9]	13(20/7)	14	胃癌、肺癌、卵巢癌等	含顺铂化疗方案	维生素 E, 300 mg, po, qd, 化疗前至化疗后 3 月	无	WHO	NSS	①③	3
Pace 2010 ^[10]	17(9/8)	24(14/10)	肺癌、恶性胶质瘤等	含顺铂化疗方案	维生素 E, 400 mg, po, qd, 化疗前至化疗后 3 月	安慰剂	未提及	TNS	②③	7
Zhao 2012 ^[11]	45(0/45)	43(0/43)	乳腺癌	TAC, TA, XT, TC*	甲钴胺, 500 µg, iv, qd, 共 7 d	无	NCI-CTC	-	①②	3
Lu 2009 ^[12]	52(32/20)	51(33/18)	结直肠癌	FOLFOX	甲钴胺, 500 µg, iv, qd, 共 3~5 d	无	Levi	-	①②	3
Han 2012 ^[13]	30(21/9)	30(20/10)	胃肠道肿瘤	XELOX	甲钴胺, 500 µg, iv, qd, 共 7 d	无	Levi	-	①②	3
Huang 2014 ^[14]	28(30/24)	26	淋巴瘤	CHOP	甲钴胺, 500 µg, po, tid, 共 7 d	无	WHO	-	①②	3
Chen 2014 ^[15]	40(48/32)	40	肺癌、胃癌、卵巢癌等	TP	甲钴胺, 500 µg, po, tid, 化疗前 1 d 至化疗结束	无	WHO	-	①②	3
Zhu 2014 ^[16]	30(未提及)	31	结直肠癌	FOLFOX	甲钴胺, 500 µg, iv, qd, 共 3 d	生理盐水	Levi	NSS	②③	5
Yang 2013 ^[17]	29(13/16)	29(16/13)	结肠癌	FOLFOX	甲钴胺, 500 µg, iv, qd, 共 3 d	生理盐水	Levi	NSS	①②③	5

注：①PNP 总发生率；②严重 PNP 发生率；③PNP 评分；FOLFOX-奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙；FLOX-奥沙利铂+氟尿嘧啶；EOX-表柔吡星+奥沙利铂；XELOX-卡培他滨+奥沙利铂；TE-紫杉醇+表柔吡星；TC-紫杉醇+卡铂；TAC-多西紫杉醇+阿霉素+环磷酰胺；TA-多西紫杉醇+阿霉素；XT-多西紫杉醇+卡培他滨；TC*-多西紫杉醇+环磷酰胺；CHOP-环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松；TP-紫杉醇+奈达铂(卡铂)；NSS-神经症状评分；SED-每日症状体检；TNS-总神经毒性评分。

Note: ①incidence of PNP; ②incidence of serve PNP; ③PNP score; FOLFOX-oxaliplatin+5-fluorouracil+calcium folinate; FLOX-oxaliplatin+5-fluorouracil; EOX-epirubicin+oxaliplatin; XELOX-capecitabine+oxaliplatin; TE-paclitaxel+epirubicin; TC-paclitaxel+carboplatin; TAC-docetaxel+doxorubicin+cyclophosphamide; TA-docetaxel+doxorubicin; XT-docetaxel+capecitabine; TC*-docetaxel+cyclophosphamide; CHOP-cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine+prednisone; TP-paclitaxel+carboplatin; NSS-neurological severity scores; SED-symptom examination daily; TNS-total neurological score.

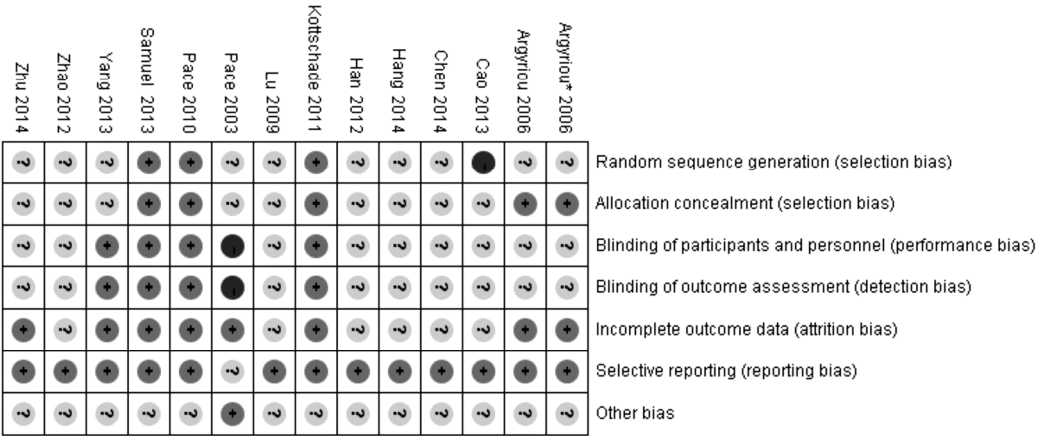


图 2 纳入研究偏倚风险评估明细

Fig. 2 Evaluation for bias risk of included studies in details

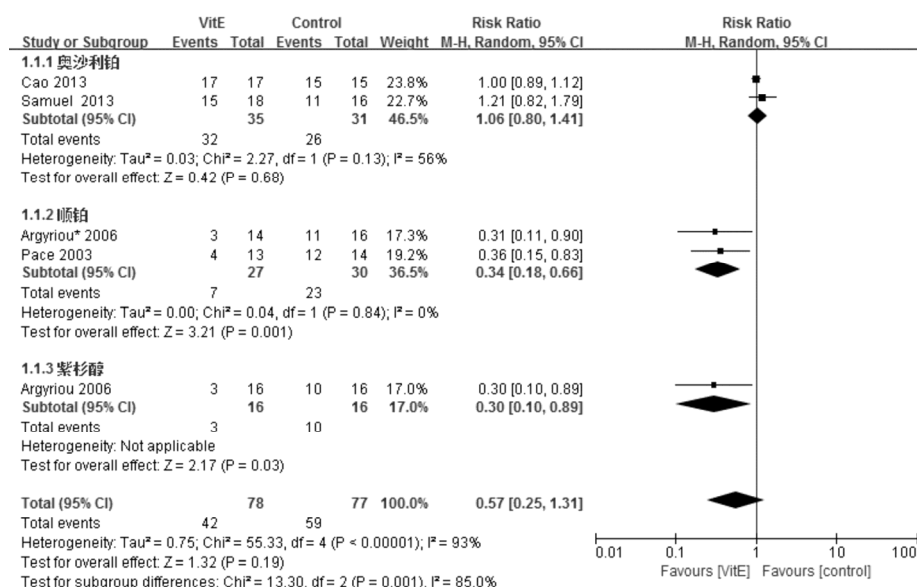


图3 维生素E预防化疗致PNP总发生率的Meta分析

Fig. 3 Meta-analysis forest plot of vitamin E group and control group on all incidence of PNP

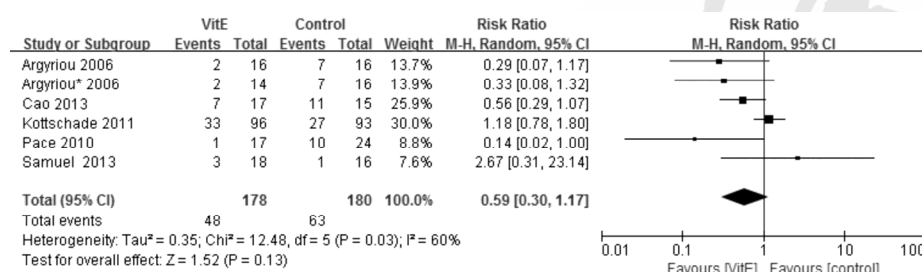


图4 维生素E预防化疗致严重PNP发生率的Meta分析

Fig. 4 Meta-analysis forest plot of vitamin E group and control group on incidence of serious PNP

由于 Kottschade 等^[5]采用的化疗方案包括紫杉类及铂类,无法纳入亚组分析,因此将其剔除。亚组分析显示:①奥沙利铂亚组,2组间差异无统计学意义[RR=0.89, 95%CI(0.20, 3.87), $P=0.88$];

②顺铂亚组,2组间差异有统计学意义[RR=0.25, 95%CI(0.08, 0.77), $P=0.02$];③紫杉醇亚组,2组间差异无统计学意义[RR=0.29, 95%CI(0.07, 1.17), $P=0.08$]。见图5。

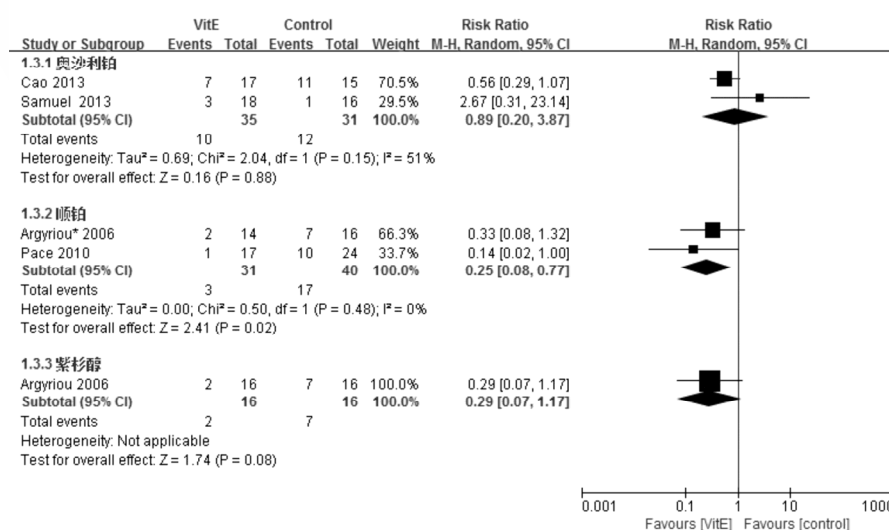


图5 维生素E预防化疗致严重PNP发生率的亚组分析

Fig. 5 Subgroup analysis forest plot of vitamin E group and control group on incidence of serious PNP

2.4.1.3 PNP 评分 纳入 5 个研究^[5,7-10], 各研究间有统计学异质性($I^2=70\%$), 因此采用随机效应模型,

结果显示, 2 组间差异有统计学意义[SMD=-0.60, 95%CI(-1.10, -0.11), $P=0.02$]. 见图 6。

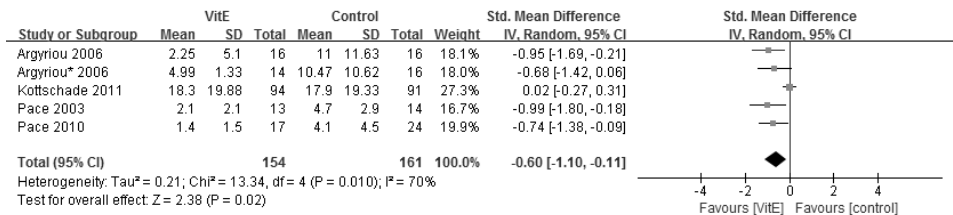


图 6 维生素 E 组与对照组 PNP 评分的 Meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis forest plot of vitamin E group and control group on PNP assessment

亚组分析显示: ①顺铂亚组, 2 组间差异有统计学意义[SMD=-0.79, 95%CI(-1.20, -0.37), $P=0.0002$]; ②紫杉醇亚组, 2 组间差异有统计学意义[SMD=-0.95, 95%CI(-1.69, -0.21), $P=0.01$]. 见图 7。

2.4.2 甲钴胺组与对照组比较

2.4.2.1 PNP 总发生率 纳入 6 个研究^[11-15,17], 各研究间无统计学异质性, 因此采用固定效应模型,

结果显示, 2 组间差异有统计学意义[RR=0.44, 95%CI(0.36, 0.55), $P<0.00001$]. 亚组分析显示: ①奥沙利铂亚组, 2 组间差异有统计学意义[RR=0.39, 95%CI(0.29, 0.52), $P<0.00001$]; ②紫杉醇亚组, 2 组间差异有统计学意义[RR=0.58, 95%CI(0.39, 0.84), $P=0.004$]; ③长春新碱亚组, 2 组间差异有统计学意义[RR=0.38, 95%CI(0.19, 0.77), $P=0.007$]. 见图 8。

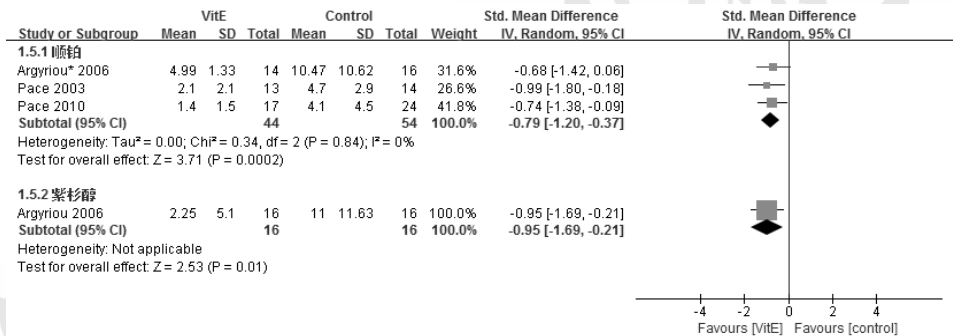


图 7 维生素 E 组与对照组 PNP 评分的亚组分析

Fig. 7 Subgroup analysis forest plot of vitamin E group and control group on PNP assessment

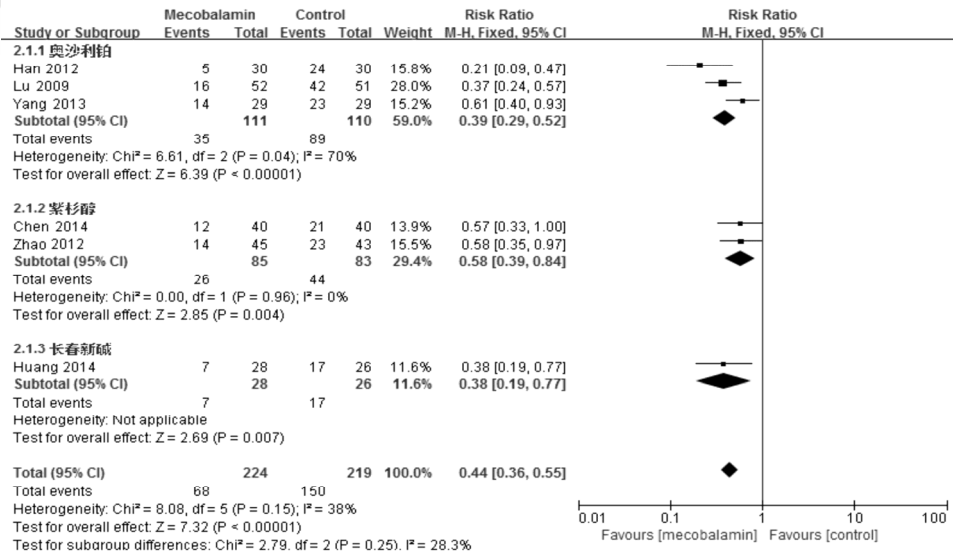


图 8 甲钴胺预防化疗致 PNP 总发生率的 Meta 分析

Fig. 8 Meta-analysis forest plot of mecobalamin group and control group on all incidence of PNP

2.4.2.2 严重 PNP 发生率 纳入 7 个研究^[11-17], 各研究间无统计学异质性($I^2=0\%$), 因此采用固定效应模型, 结果显示, 两组间差异有统计学意义[RR=0.28, 95%CI(0.18, 0.43), $P<0.000\ 01$]. 亚组分析显示: ①奥沙利铂亚组, 2 组间差异有统计

学意义[RR=0.25, 95%CI(0.14, 0.44), $P<0.000\ 01$]; ②紫杉醇亚组, 2 组间差异有统计学意义[RR=0.34, 95%CI(0.14, 0.83), $P=0.02$]; ③长春新碱亚组, 2 组间差异无统计学意义[RR=0.35, 95%CI(0.10, 1.17), $P=0.09$]. 见图 9。

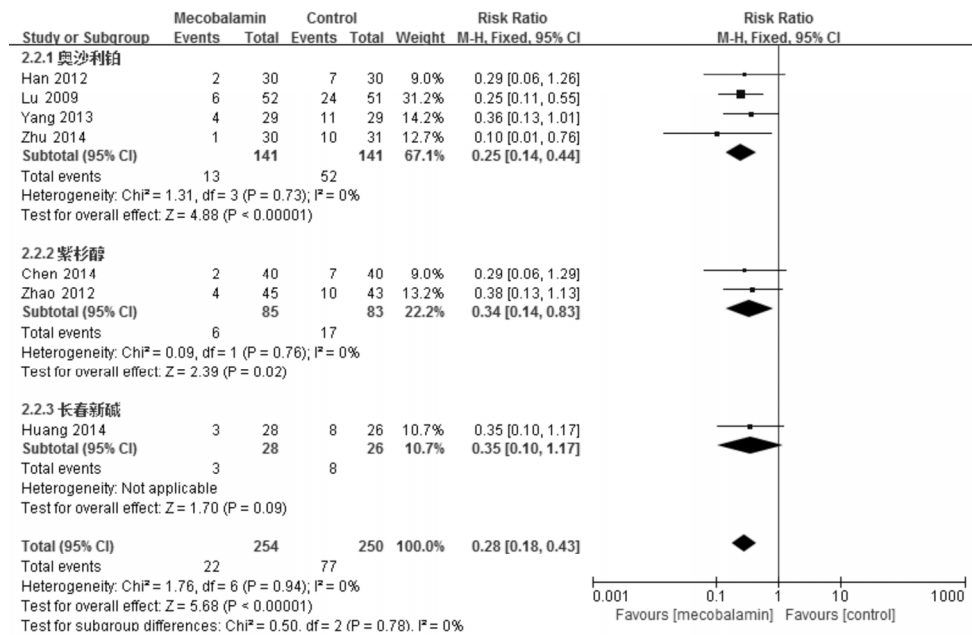


图 9 甲钴胺预防化疗致严重 PNP 发生率的 Meta 分析

Fig. 9 Meta-analysis forest plot of mecobalamin group and control group on incidence of serious PNP

2.4.2.3 PNP 评分 纳入 2 个研究^[16-17], 各研究间无统计学异质性($I^2=0\%$), 因此采用固定效应模型,

结果显示, 2 组间差异有统计学意义[SMD= -0.64, 95%CI(-1.00, -0.27), $P=0.000\ 7$]. 见图 10。

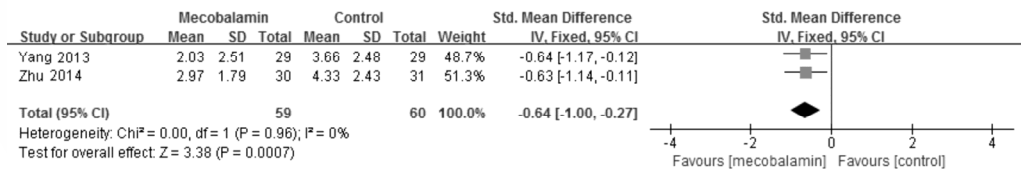


图 10 甲钴胺与对照组 PNP 评分的 Meta 分析

Fig. 10 Meta-analysis forest plot of mecobalamin group and control group on PNP assessment

2.4.3 不良反应 纳入 14 个研究^[3,5-17]中均未发现与维生素 E 或甲钴胺相关的不良反应发生, 提示安全性较好。

3 讨论

3.1 研究意义

化疗致 PNP 是肿瘤患者治疗过程中相对常见且严重的不良反应, 其发生率仅次于化疗所致血液毒性^[18]。20%~40%肿瘤患者在使用具有神经毒性的化疗药物后会出现不同程度的 PNP^[19], 这些化疗药物主要包括铂类、紫杉类及长春碱类。PNP 的症状通常表现为感觉异常、日常活动受限、甚至致残, 这能严重影响肿瘤患者的生存质量^[1,20]。

由于缺少有效预防或缓解 PNP 的方法, 因此目前对于化疗致 PNP 的防治仍然是棘手难题。

3.2 维生素 E 预防化疗致 PNP

化疗致 PNP 的发生机制目前仍不是十分清楚, 但有研究表明氧自由基和游离基团的形成可能在 PNP 的发生上面发挥重要作用, 因此具神经保护作用的抗氧化剂逐渐受到关注。维生素 E 是人们熟知的一种自由基清除剂, 对抗体内自由基脂质过氧化作用的效率很高, 其主要作用是维护神经系统的结构和功能^[3]。临床上顺铂或紫杉醇致 PNP 症状与维生素 E 缺乏症状非常相似, 都表现出四肢远端麻木、反射消失、本体感觉缺失及肌

无力^[7-8]。Bove 等^[21]发现顺铂致 PNP 患者血浆中的维生素 E 水平显著降低,提示维生素 E 可能在顺铂致 PNP 的机制中起一定的作用。

本次系统评价显示:①维生素 E 能有效减少顺铂或紫杉醇致 PNP 总发生率,较对照组分别减少了 66%和 70%,而在预防奥沙利铂致 PNP 总发生率方面没有优势;②目前临床常用于评定化疗致 PNP 的分级标准主要包括 WHO、NCI-CTC 及 Levi,但无论哪种分级标准,当患者出现 $\geq$ II 级 PNP 时,临床上通常会根据患者病情及耐受情况选择降低化疗强度或停止化疗,因此本研究进一步评价了维生素 E 对严重 PNP 的预防作用,结果显示,维生素 E 能有效减少顺铂致严重 PNP 发生率,较对照组减少了 75%,而在预防奥沙利铂或紫杉醇致严重 PNP 发生率方面没有优势;③维生素 E 能有效降低顺铂或紫杉醇 PNP 评分。因此提示临床维生素 E 是预防顺铂或紫杉醇致 PNP 的有效方法。

3.3 甲钴胺预防化疗致 PNP

临床上甲钴胺是一类被广泛用于治疗各种神经病变的维生素类药物。体外研究表明,甲钴胺可促进大鼠组织中卵磷脂和神经元髓鞘形成,从而促进神经生长、刺激轴突再生。同时甲钴胺分子易转移至神经细胞的细胞器,可增加乙酰胆碱等神经递质的代谢活性,恢复被减少的神经传递物质,改善神经组织传递及代谢障碍^[11]。但是甲钴胺能否有效预防化疗致 PNP 的发生,临床目前仍不清楚。

本次系统评价表明:①甲钴胺能有效减少奥沙利铂或紫杉醇或长春新碱致 PNP 总发生率,较对照组分别减少了 61%、42%和 62%;②甲钴胺能有效减少奥沙利铂或紫杉醇致严重 PNP 发生率,较对照组分别减少了 75%和 66%,而在预防长春新碱致严重 PNP 发生率方面没有优势;③甲钴胺能有效降低奥沙利铂 PNP 评分。因此提示临床甲钴胺在预防化疗致 PNP 方面有一定的疗效。

综上所述,基于现有证据,在预防顺铂致 PNP 时应选维生素 E;在预防奥沙利铂或长春新碱致 PNP 时应选甲钴胺;在预防紫杉醇致 PNP 时优选甲钴胺,次选维生素 E。但本研究仍存在局限性,例如纳入研究质量不高、部分 RCT 样本量较小、可能存在发表偏倚等,因此需更多大样本、多中心、高质量的随机对照试验来加以验证。

REFERENCES

- [1] BEIJERS A J, JONGEN J L, VREUGDENHIL G. Chemotherapy-induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies [J]. *Neth J Med*, 2012, 70(1): 18-25.
- [2] AMPTOULACH S, TSAVARIS N. Neurotoxicity caused by the treatment with platinum analogues [J]. *Chemother Res Pract*, 2011, 2011(1): 843019-843026.
- [3] 曹宇华, 朱州, 冯国生, 等. 维生素 E 预防草酸铂周围神经毒性的临床研究[J]. *广西医科大学学报*, 2013, 30(2): 238-239.
- [4] 梁万年. 医学科研方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 451-486.
- [5] KOTTSCHADE L A, SLOAN J A, MAZURCZAK M A, et al. The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial [J]. *Support Care Cancer*, 2011, 19(11): 1769-1777.
- [6] AFONSECA S O, CRUZ F M, CUBERO D I, et al. Vitamin E for prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized clinical trial [J]. *Sao Paulo Med J*, 2013, 131(1): 35-38.
- [7] ARGYRIOU A A, CHRONI E, KOUTRAS A, et al. Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A phase II trial of vitamin E supplementation [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2006, 32(3): 237-244.
- [8] ARGYRIOU A A, CHRONI E, KOUTRAS A, et al. A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of vitamin E supplementation for protection against cisplatin-induced peripheral neuropathy: final results [J]. *Support Care Cancer*, 2006, 14(11): 1134-1140.
- [9] PACE A, SAVARESE A, PICARDO M, et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(5): 927-931.
- [10] PACE A, GIANNARELLI D, GALIÈ E, et al. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Neurology*, 2010, 74(9): 762-766.
- [11] ZHAO Y X, CHENG J, ZHU F, et al. Study on methylcobalamin in preventing docetaxel chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in patients with breast cancer [J]. *Cancer Res Prev Treat(肿瘤防治研究)*, 2012, 39(12): 1487-1490.
- [12] 卢鹏, 漆龙飞, 王建平. 弥可保对奥沙利铂神经毒性的防治效果观察[J]. *中国现代医生*, 2009, 47(35): 57, 82.
- [13] 韩军, 肖成华. 麦滋林联合弥可保防治 XELOX 腹泻及神经毒性 30 例观察[J]. *青海医药杂志*, 2012, 42(12): 11-12.
- [14] HUANG L Q, WU J Y. Clinical observation of the effect of methylcobalamin in the prevention and treatment of vincristine-induced nerve toxicity [J]. *J Baotou Med Coll(包头医学院学报)*, 2014, 30(2): 53-54.
- [15] CHEN C J, CHEN C N, PAN Q Z, et al. Effect of mecobalamin in preventing paclitaxel-induced peripheral neurotoxicity in cancer patients [J]. *China Trop Med(中国热带医学)*, 2014, 14(4): 508-509.
- [16] ZHU X P, YU Y L, HU J, et al. Assessment of protective effect of mecobalamin and glutathione on oxaliplatin-induced neurotoxicity [J]. *J Clin Med Pract(实用临床医药杂志)*, 2014, 18(13): 116-118.
- [17] YANG W, YU Y L, WANG X S, et al. Efficacy comparison of calcium-magnesium infusion and mecobalamin to prevent the neurotoxicity induced by oxaliplatin [J]. *J Bengbu Med Coll(蚌埠医学院学报)*, 2013, 38(1): 37-40.

- [18] GRISOLD W, CAVALETTI G, WINDEBANK A J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention [J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(Suppl 4): iv45-54.
- [19] SMITH E M, PANG H, CIRINCIONE C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 309(13): 1359-1367.
- [20] CAROZZI V A, CANTA A, CHIORAZZI A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? [J]. *Neurosci Lett*, 2015(596): 90-107.
- [21] BOVE L, PICARDO M, MARESCA V, et al. A pilot study on the relationship between cisplatin neuropathy and vitamin E [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2001, 20(2): 277-280.

收稿日期: 2015-10-28

痰热清注射液静脉滴注联合雾化吸入给药治疗中、重度慢性阻塞性肺病急性加重临床疗效和经济学研究

脱鸣富^a, 郭李玲^{b*}, 赵斌斌^b, 仇海龙^b, 王晓军^a (平凉市人民医院, a.药剂科; b.呼吸内科, 甘肃 平凉 744000)

摘要: **目的** 研究痰热清静脉滴注联合雾化吸入与静脉滴注或雾化吸入给药治疗中、重度慢性阻塞性肺病急性加重(AECOPD)的临床疗效和经济学。**方法** 将2014年5月—2015年5月就诊的120例AECOPD患者随机分为对照组、静脉滴注组、雾化吸入组和联合给药组。对照组给予吸氧、止咳、平喘、抗感染、纠正电解质和酸碱失衡等常规治疗,在对照组的基础上,静脉滴注组给予痰热清20 mL,每日1次静脉滴注给药;雾化吸入组给予痰热清注10 mL,每日1次雾化吸入给药;联合给药组给予痰热清静脉滴注联合雾化吸入给药。疗程均为7~14 d。比较4组患者的临床疗效、治疗前后肺功能和生活质量变化、住院天数、住院总费用和不良反应发生率,并用成本-效果分析对4组治疗方案进行经济学研究。**结果** 治疗结束后,4组治疗方案中,联合给药组的临床疗效较高、肺功能和生活质量改善优于对照组、静脉滴注组和雾化吸入组,住院天数和治疗总费用均小于对照组、静脉滴注组和雾化吸入组,均有显著性差异($P<0.05$)。成本-效果分析中,对照组的C/E最大(99.56),联合给药组的C/E最小(42.62)。**结论** 痰热清静脉滴注联合雾化吸入的临床疗效、安全性和经济性均较好,值得临床推广。

关键词: 痰热清; AECOPD; 静脉滴注; 雾化吸入; 临床疗效; 成本-效果分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)04-0484-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.04.023

Study on the Clinical Efficacy and Economics of Intravenous Combined with Inhalation of Tanreqing Treatment on Moderate and Severe Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

TUO Mingfu^a, GUO Liling^{b*}, ZHAO Binbin^b, QIU Hailong^b, WANG Xiaojun^a (Pingliang City People's Hospital, a. Department of Pharmacy; b. Department of Respiratory Medicine, Pingliang 744000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the clinical efficacy and economy of Tanreqing injection with intravenous combined with inhalation compared to intravenous or inhalation alone treatment on moderate and severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD). **METHODS** All of 120 patients of AECOPD from May of 2014 to May 2015 were randomly divided into control group, intravenous group, inhalation intravenous group and combined group. Control group was given oxygen, cough, asthma, anti-infection, correction of electrolyte and acid-base imbalance and other conventional treatment. On the basis of the control group, intravenous group was given Tanreqing injection(20 mL, ivgtt, qd); inhalation group was given Tanreqing injection(10 mL, whxr, qd); and combined group was given Tanreqing injection with intravenous combined with inhalation. The observation time were all 7-14 d. Comparison the difference of each group in clinical efficacy, the change of lung function and quality of life before and after treatment, length of stay hospital, total cost of treatment and the rate of adverse drug reactions(ADR). And used cost-effectiveness analysis(CAE) to analyze economic. **RESULTS** After treatment, the clinical efficacy, improvement in lung function and quality of life were significant higher in the combined group than those of the control group, intravenous group and inhalation group($P<0.05$), the days of hospitalization and the total cost of

作者简介: 脱鸣富,男,硕士,主管药师 Tel: 15120420253
15789312458 E-mail: 2035055895@qq.com

E-mail: tuomingfu@sohu.com

***通信作者:** 郭李玲,女,主治医师 Tel: