

# 康莱特注射液联合放疗用于非小细胞肺癌的系统评价<sup>△</sup>

连宝涛<sup>1\*</sup>, 黄超原<sup>2</sup>, 庄振杰<sup>2</sup>, 廖柳<sup>1</sup>, 曹洋<sup>3#</sup> (1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 3. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

中图分类号 R287 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)12-1634-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.12.18

**摘要** 目的: 系统评价康莱特注射液联合放疗用于非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和安全性, 以为临床提供循证参考。方法: 计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、EMBase、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库, 收集康莱特注射液联合放疗用于NSCLC疗效和安全性的随机对照试验(RCT), 对符合纳入标准的临床研究进行资料提取, 并采用改良后的Jadad量表进行质量评价, 采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果: 共纳入9项RCT, 合计561例患者。Meta分析结果显示, 康莱特注射液联合放疗能显著提高有效率[OR=2.99, 95%CI(2.07, 4.31),  $P<0.001$ ]、生存质量改善率[OR=3.74, 95%CI(2.36, 5.92),  $P<0.001$ ]和降低放射性肺炎发生率[OR=0.23, 95%CI(0.12, 0.47),  $P<0.001$ ]、放射性食管炎发生率[OR=0.10, 95%CI(0.05, 0.21),  $P<0.001$ ], 与单纯放疗比较差异均有统计学意义。结论: 康莱特注射液联合放疗用于NSCLC的疗效和安全性均优于单纯放疗。

**关键词** 康莱特注射液; 放疗; 非小细胞肺癌; 系统评价; 疗效; 安全性

## Kanglaite Injection Combined with Radiotherapy in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review

LIAN Baotao<sup>1</sup>, HUANG Chaoyuan<sup>2</sup>, ZHUANG Zhenjie<sup>2</sup>, LIAO Liu<sup>1</sup>, CAO Yang<sup>3</sup> (1. The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. The first Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 3. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of Kanglaite injection combined with radiotherapy in the treatment of the non-small cell lung cancer (NSCLC), and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane Library, EMBase, VIP, CJFD, Wanfang database and CBM, randomized controlled trials (RCT) about the efficacy and safety of Kanglaite injection combined with radiotherapy in the treatment of NSCLC were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation with modified Jadad scale. RESULTS: Totally 9 RCTs were included, involving 561 patients. Results of Meta-analysis showed, Kanglaite injection combined with radiotherapy can significantly improve the effective rate [OR=2.99, 95%CI(2.07, 4.31),  $P<0.001$ ] and improvement rate of life quality [OR=3.74, 95%CI(2.36, 5.92),  $P<0.001$ ], and reduce the incidence of radiation pneumonitis [OR=0.23, 95%CI(0.12, 0.47),  $P<0.001$ ] and radiation esophagitis [OR=0.10, 95%CI(0.05, 0.21),  $P<0.001$ ] of NSCLC patients, the differences were statistically significant. CONCLUSIONS: Both the efficacy and safety of Kanglaite injection combined with radiotherapy in the treatment of NSCLC are superior to radiotherapy alone.

**KEYWORDS** Kanglaite injection; Radiotherapy; Non-small cell lung cancer; Systematic review; Efficacy; Safety

### 参考文献

- [1] 赵桂莲, 刘美, 李新林, 等. 阿托伐他汀联合非诺贝特治疗混合型高脂血症的Meta分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(3): 220.
- [2] 刘永贵, 赵丽嘉, 崔艳丽, 等. 抗高尿酸血症药物研究进展[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(3): 345.
- [3] 金军, 张守彦, 贺慧娟, 等. 小剂量阿托伐他汀长期应用对老年高脂血症的血尿酸影响[J]. 中国实用医药, 2015, 10(10): 11.
- [4] 单瑞. 苯溴马隆与别嘌醇对心力衰竭伴高尿酸血症患者炎症因子及心功能的影响[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [5] 程天一, 王俊, 施争艳. 不同剂量阿托伐汀治疗老年人高脂血症的疗效和安全性观察[J]. 上海预防医学, 2014, 26(9): 484.
- [6] 周荣辉, 陈华发, 叶凤朝. 阿托伐他汀钙联合小剂量别嘌醇对高脂血症患者尿酸、血脂影响[J]. 中国实用医药, 2015, 10(22): 8.

<sup>△</sup> 基金项目: 国家级大学生创新创业训练项目(No.201510572007)  
\* 本科生。研究方向: 循证药学。E-mail: 1476955233@qq.com  
# 通信作者: 副主任医师, 硕士生导师, 博士研究生。研究方向: 恶性肿瘤的中西医结合治疗。电话: 020-36596356

(收稿日期: 2015-10-15 修回日期: 2016-03-04)  
(编辑: 陈宏)

肺癌是我国乃至全世界最常见的恶性肿瘤之一。2014年,美国癌症协会报道全世界范围内约有22万新发肺癌病例,约占癌症总发病例数的14%。肺癌的病死率在所有肿瘤中排名第一,约占女性癌症总病死率的26%,占男性癌症总病死率的28%<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌最主要的类型,占整个肺癌的85%<sup>[2]</sup>。放疗是目前治疗癌症的主要手段之一,主要通过各种不同能量的射线照射肿瘤达到抑制和杀灭癌细胞的目的。但射线在杀死癌细胞的同时,也会对机体的正常组织细胞造成损伤,对肿瘤治疗产生不利影响。尽管新型放疗技术能够提高NSCLC局部控制率和缓解率,但其所带来的严重不良反应(如放射性肺炎、放射性食管炎、骨髓抑制)仍限制了其临床应用与发展。因此,寻找实用、高效、低毒的抗肿瘤联合用药,一直都是临床最为关注的问题。

康莱特注射液(KLT)是采用超临界二氧化碳萃取工艺,从中药薏苡仁中提取有效成分——薏苡仁三酰甘油所制成,其对多种肿瘤细胞有较强的杀伤和抑制作用<sup>[3]</sup>。已有多项研究比较了KLT联合放疗对比单纯放疗治疗NSCLC的疗效和安全性,但各研究样本量均较小,质量不高,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了KLT联合放疗对比单纯放疗治疗NSCLC的疗效和安全性,以为临床提供更可靠的循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合第3版《现代肿瘤学》<sup>[4]</sup>中NSCLC诊断标准的患者。年龄、性别均不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予KLT联合放疗;对照组患者给予单纯放疗。

1.1.4 结局指标 ①有效率:按世界卫生组织(WHO)抗肿瘤药物客观疗效标准评价疗效<sup>[5]</sup>,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(SD)和进展(PD)。有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。②生存质量改善率:根据患者卡式功能状态(KPS)评分,分为显著改善、改善、稳定和减退。生存质量改善率=(显著改善例数+改善例数)/总例数×100%。③放射性肺炎发生率。④放射性食管炎发生率。

1.1.5 排除标准 ①非临床RCT的研究;②不符合诊断标准的研究;③联合化疗或手术者;④数据无法提取或合并的文献。

### 1.2 文献检索

计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、EMBase、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库,检索时限均从各数据库建库起至2015年7月。中文检索词包括“非小细胞肺癌”“康莱特注射液”“放疗”;英文检索词包括“Non small cell lung cancer”“Non-small cell lung cancer”“NSCLC”“Kanglaite injection”“Radiotherapy”。采用自由词和主题词检索相结合的检索方式。

### 1.3 资料提取和质量评价

1.3.1 资料提取 根据事先制定好的纳入与排除标准,由两位评价者独立进行文献筛选工作,如遇分歧则由第三方裁定。首先阅读题目和摘要,剔除非试验性研究,接着阅读全文,以确定是否符合纳入标准。用Note Express文献管理软件和Excel办公软件创建数据提取表以管理和提取研究资料。数据提取表包括:第一作者、发表年份和例数,干预药物名称、剂量、疗程、用法和具体给药途径,结局指标等。

1.3.2 质量评价 采用改良后的Jadad量表进行质量评价,主要包括以下4项内容:①随机序列的产生;②随机化隐藏;③盲法;④失访与退出。其中,随机序列的产生、随机化隐藏和盲法的评分标准分为恰当、不清楚、不恰当,分别记2分、1分、0分;失访与退出的评分标准分为描述、未描述,分别记1分、0分。总分为1~7分,其中1~3分为低质量,4~7分为高质量。

## 1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件对数据进行分析。二分类变量采用比值比(OR)为效应分析统计量;连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 $\chi^2$ 检验对纳入的研究进行异质性检验,当各研究间无统计学和临床异质性时( $P \geq 0.10, I^2 \leq 50%$ ),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。必要时分析其异质性来源并进行亚组分析,当异质性过大或存在明显临床异质性或数据无法合并时,则采用描述性分析,并慎重解释研究结果。采用倒漏斗图判断文献是否存在发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息和方法学质量评价结果

按照相应检索式进行检索,共检出相关文献93篇,其中中文科技期刊数据库36篇、中国期刊全文数据库24篇、万方数据库16篇、中国生物医学文献数据库17篇。英文数据库未检出相关文献。去除重复的文献66篇,阅读题目和摘要后去除6篇,阅读全文后去除12篇,最终纳入9篇(项)RCT<sup>[6-14]</sup>,合计561例患者。文献筛选流程及结果见图1。9项研究均只提及“随机”,而均未报告具体随机方法以及是否实施盲法和分配隐藏<sup>[6-14]</sup>;其中有2项研究提及“失访”<sup>[6,9]</sup>。纳入研究基本信息与方法学质量评价结果见表1。

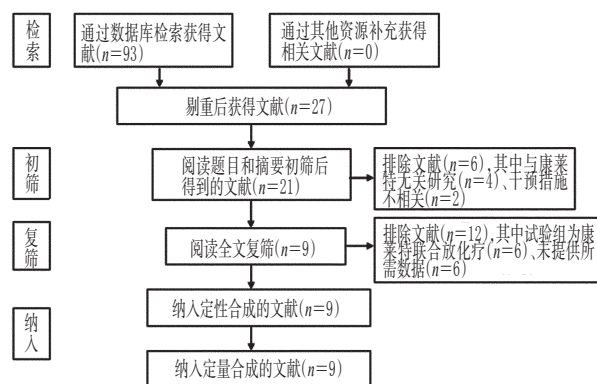


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

### 2.2 Meta分析结果

表1 纳入研究基本信息与方法学质量评价结果

Tab 1 General information and results of methodological quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	组别	n	分期	KPS评分	干预措施	疗程	结局指标	改良后的Jadad评分
周陈华(2000) <sup>[6]</sup>	试验组	27	ⅡB、ⅢA、ⅢB期	未提及	KLT 100 ml, 静脉滴注+放疗, 总剂量60~70 Gy	3周	①	3
	对照组	25			放疗, 总剂量60~70 Gy			
夏群(2012) <sup>[7]</sup>	试验组	25	Ⅲ期	>60	KLT 100 ml, 静脉滴注+放疗, 总剂量40~50 Gy	3周	①②	2
	对照组	23			放疗, 总剂量40~50 Gy			
宋建(2009) <sup>[8]</sup>	试验组	37	Ⅲ期	未提及	KLT 100 ml, 静脉滴注+放疗, 总剂量60~70 Gy	3周	①②	2
	对照组	33			放疗, 总剂量60~70 Gy			
李莉(2012) <sup>[9]</sup>	试验组	52	ⅢA、ⅢB期	>60	KLT 200 ml, 静脉滴注+放疗, 总剂量60~66 Gy	14 d为一个周期, 两周期间隔14 d	①③④	3
	对照组	56			放疗, 总剂量60~66 Gy	6~7周		
温林春(2012) <sup>[10]</sup>	试验组	14	ⅢA、ⅢB期	>70	KLT 200 ml, 静脉滴注+放疗, 只提及常规分割	4周	①③④	2
	对照组	17			放疗, 只提及常规分割			
王弘锦(2011) <sup>[11]</sup>	试验组	30	Ⅲ、Ⅳ期	≥60	KLT 100 ml, 静脉滴注+放疗, 总剂量60~70 Gy	6周	①②③④	2
	对照组	30			放疗, 总剂量60~70 Gy			
胡峰生(2008) <sup>[12]</sup>	试验组	36	Ⅲ期	50~90	KLT 200 ml, 静脉滴注+放疗, 总剂量56~62 Gy	3周	①②	2
	对照组	34			放疗, 总剂量56~62 Gy	23~31 d		
许钦成(2009) <sup>[13]</sup>	试验组	32	I、II、III期	≥50	KLT 100 ml, 静脉滴注+放疗, 总剂量30~42 Gy	3周	①②	2
	对照组	30			放疗, 总剂量30~42 Gy	隔日照射, 共6~10次		
赵俊英(2011) <sup>[14]</sup>	试验组	30	ⅢB、Ⅳ期	>60	KLT 100 ml, 静脉滴注+放疗, 总剂量60~70 Gy	6周	①②③④	2
	对照组	30			放疗, 总剂量60~70 Gy			

2.2.1 有效率 9项研究(合计561例患者)报道了有效率<sup>[6-14]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.77, I^2=0$ ),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=2.99, 95% CI(2.07, 4.31),  $P<0.001$ ]。

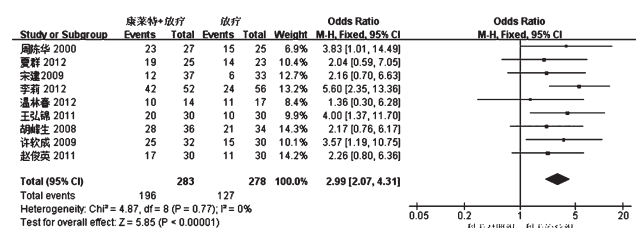


图2 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of efficacy rate in 2 groups

2.2.2 生存质量改善率 6项研究(合计370例患者)报道了生存质量改善率<sup>[7,8,11-14]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.79, I^2=0$ ),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者生存质量改善率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=3.74, 95% CI(2.36, 5.92),  $P<0.001$ ]。

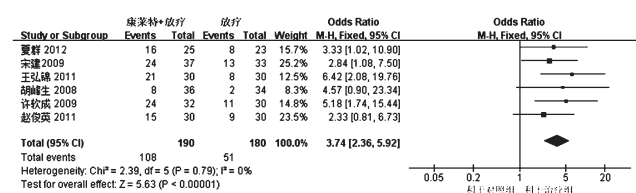


图3 两组患者生存质量改善率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of life quality improvement in 2 groups

2.2.3 放射性肺炎发生率 4项研究(合计259例患者)报道了放射性肺炎发生率<sup>[9-11,14]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.37, I^2=5%$ ),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者放射性肺炎发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.23, 95% CI(0.12, 0.47),

$P<0.001$ ]。

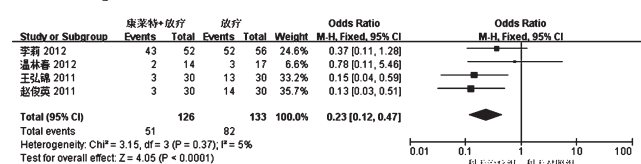


图4 两组患者放射性肺炎发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of radiation pneumonitis in 2 groups

2.2.4 放射性食管炎发生率 4项研究(合计259例患者)报道了放射性食管炎发生率<sup>[9-11,14]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.49, I^2=0$ ),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者放射性食管炎发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.10, 95% CI(0.05, 0.21),  $P<0.001$ ]。

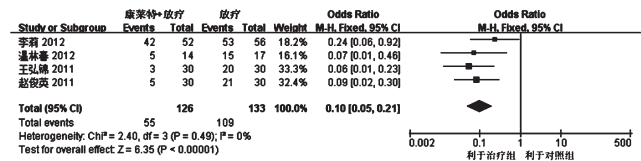


图5 两组患者放射性食管炎发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of radiation esophagitis in 2 groups

### 2.3 发表偏倚

选取有效率为指标,以各效应量的OR值为横坐标、标准误差SE[log(OR)]为纵坐标绘制倒漏斗图,详见图6。结果显示,倒漏斗图不对称,提示纳入文献可能存在发表偏倚。

### 3 讨论

过去30年,我国肺癌病死率增加了464.84%<sup>[15]</sup>。而当前随着我国空气污染问题的日益突出,肺癌的患病率势必会呈现上升趋势。NSCLC的主要临床症状为发热、胸痛、气促、咳嗽和血痰等,早期容易漏诊、误诊。KLT是一种中药制剂,研究表明其具有较好的抗癌扶正作用,联合放疗使用能有效降

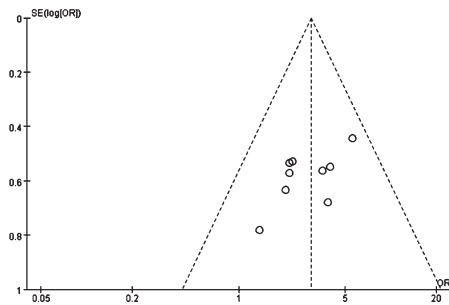


图6 有效率的倒漏斗图

Fig 6 Funnel plot of efficacy rate

低放射性肺炎、放射性食管炎、骨髓抑制和消化道反应等不良反应的发生率。其作用机制包括:(1)诱导肿瘤细胞凋亡;(2)下调促癌生长基因Bcl-2表达;(3)上调抑癌生长基因P<sub>53</sub>的表达;(4)抑制肿瘤新生血管生成。

本系统评价共纳入9项RCT,合计561例患者。Meta分析结果显示,KLT联合放疗能显著提高NSCLC患者的有效率、生存质量改善率和降低放射性肺炎发生率、放射性食管炎发生率,与单纯放疗比较差异均有统计学差异。因此,KLT联合放疗治疗NSCLC的疗效和安全性均优于单纯放疗。

在异质性方面,9项研究之间无异质性,组间均衡性良好,具有可比性,适宜进行合并分析。但本系统评价纳入的9项研究质量均不高,均只提及“随机”字样,而未提及具体随机方法,且未提及是否采用分配隐藏和盲法;纳入研究中仅有2项研究提及“失访”并给出具体失访例数,存在一定的方法学缺陷;所有研究的样本量均较小,导致检验效能低;倒漏斗图显示不完全对称,提示可能存在发表偏倚。因此,希望临床研究者能进一步开展多中心、大样本的双盲RCT来验证本研究结果,具体可参照中医药临床RCT报告规范<sup>[16]</sup>。

### 参考文献

[1] Siegel R, Ma J, Zou Z, *et al.* Cancer statistics[J]. *Clinicians*, 2014, 64(1):9.  
 [2] Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13):1 367.  
 [3] 李明焕,于金明.康莱特注射液联合放疗抗肿瘤研究进展

[J].中国肿瘤临床,2012,39(16):1 149.

[4] 汤钊猷.现代肿瘤学[M].3版.上海:上海医科大学出版社, 2011:1-200.  
 [5] WHO.WHO handbook for reporting results of cancer treatment[M].Geneva, Switzerland: World Health Orgnaization, 1979:40-45.  
 [6] 周陈华,江慧莲.康莱特加放疗治疗非小细胞肺癌的临床评价[J].浙江中西医结合杂志,2000,10(6):330.  
 [7] 夏群,李娅,夏耀雄.放疗联合康莱特治疗老年性非小细胞肺癌的临床疗效观察[J].云南医药,2012,33(5):437.  
 [8] 宋建,梁素美,王静.康莱特联合放疗治疗非小细胞肺癌的临床疗效观察[J].数理医药学杂志,2009,22(5): 555.  
 [9] 李莉,张洪珍,戴福生,等.康莱特联合放疗治疗老年局部晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].中国肿瘤临床,2012,39(24):2 111.  
 [10] 温林春,尤传文,陆锡燕.康莱特联合放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].吉林医学,2012, 33(3): 526.  
 [11] 王弘锦,王凤岭,仇新军,等.康莱特注射液联合放疗老年非小细胞肺癌临床观察[J].河北医药,2011,33(5): 683.  
 [12] 胡峰生.中药配合放疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].现代医药卫生,2008,24(3):405.  
 [13] 许软成,白中红,杨红霞,等.康莱特联合三维适形放疗治疗老年性非小细胞肺癌的疗效观察[J].现代肿瘤医学, 2009,17(2):276.  
 [14] 赵俊英.康莱特注射液对老年非小细胞肺癌放疗的增效减毒作用[J].中国老年学杂志,2011,31(23): 4 700.  
 [15] She J, Yang P, Hong QY, *et al.* Lung cancer in china: challenges and intervention[J]. *Chest*, 2013,143(4):1 117.  
 [16] Bian Z, Liu B, Moher D, *et al.* Consolidated standards of reporting trials(CONSORT) for traditional Chinese medicine: current situation and future development[J]. *Front Med*, 2011, 5(2):171.

(收稿日期:2015-08-07 修回日期:2016-01-22)

(编辑:刘明伟)

## 《中国-世界卫生组织国家合作战略(2016-2020)》在京签署发布

本刊讯 2016年3月22日,国家卫生计生委主任李斌与世卫组织西太区主任申英秀在北京共同签署发布了《中国-世界卫生组织国家合作战略(2016-2020)》。世卫组织非洲区主任莫埃缇出席了该发布仪式。

《中国-世界卫生组织国家合作战略》是我国与世卫组织阶段性合作战略。在过去十余年中,该战略指导中国与世卫组织开展了在卫生政策、规划、技术、人力资源等领域的合作。2016-2020年国家合作战略分析了中国卫生发展与改革的现状与挑战,提出了双方今后5年6个重点合作领域,通过这些领域的合作,支持健康中国建设规划(2016-2020年)和医改“十三五”规划的实施,为人民提供优质可及的卫生服务。同时,通过中国与世卫组织的合作,扩大中国对全球卫生工作的贡献。

李斌主任在签署发布仪式上致辞。她表示,中国政府一贯十分重视与世卫组织的合作,中国与世卫组织共同签署发布该战略表明双方合作不断深化。2016年是联合国2030年可持续发展议程的起航之年,中国愿在世卫组织的支持下更多地参与全球卫生,与包括非洲国家在内的发展中国家分享卫生事业发展的经验,并提供相关的技术支持,与广大发展中国家共同实现可持续发展。

申英秀主任在致辞中表示,世卫组织将一如既往地支持中国参与全球卫生,同非洲国家等发展中国家分享中国卫生事业发展的经验和共同实现可持续发展的努力。

发布仪式后,李斌主任会见了申英秀和莫埃缇一行,主要就慢性病和传染病防控、健康促进,以及中非卫生合作等议题交换了意见。