

铜绿假单胞菌制剂治疗恶性胸腔积液疗效和安全性的Meta分析

杨兴缨^{1*}, 高明太^{2,3#}, 焦海胜¹, 肖吉元¹(1.兰州大学第二医院药剂科,兰州 730000; 2.兰州大学第一医院小儿外科,兰州 730000; 3.兰州大学循证医学中心,兰州 730000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)36-3396-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.36.09

摘要 目的:系统评价铜绿假单胞菌制剂(PAI)治疗恶性胸腔积液的疗效和安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane Library、PubMed、EMBase、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库中关于PAI治疗恶性胸腔积液的随机对照试验(RCT),对纳入的RCT采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2.9统计软件进行Meta分析。结果:共纳入9项RCT,合计546例患者。Meta分析结果显示,试验组患者完全缓解率[RR=1.65,95%CI(1.25,2.17), $P<0.000$]、部分缓解率[RR=1.49,95%CI(1.20,1.85), $P<0.000$]、稳定率[RR=0.42,95%CI(0.30,0.58), $P<0.000$]、进展率[RR=0.35,95%CI(0.19,0.64), $P<0.000$]均显著优于对照组,两组比较差异有统计学意义。亚组分析显示,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=1.15,95%CI(0.91,1.46), $P>0.05$;RR=0.61,95%CI(0.32,1.17), $P>0.05$]。结论:PAI治疗恶性胸腔积液可以提高临床疗效,降低不良反应发生率,但该结论仍需要高质量、大样本的RCT进一步来验证。

关键词 铜绿假单胞菌制剂;恶性胸腔积液;顺铂;Meta分析;疗效;安全性

Therapeutic Efficacy and Safety of *Pseudomonas aeruginosa* Preparations for Malignant Pleural Effusion: A Meta-analysis

YANG Xing-ying¹, GAO Ming-tai^{2,3}, JIAO Hai-sheng¹, XIAO Ji-yuan¹(1.Dept. of Pharmacy, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2.Dept. of Pediatric Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3.Center for Evidence-based Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the therapeutic efficacy and safety of *Pseudomonas aeruginosa* preparations (PAI) for malignant pleural effusion systematically, and to provide evidence-based reference for clinical use. METHODS: Retrieved from Cochrane library, Pubmed, EMBase, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database, RCTs about PAI for malignant pleural effusion were selected. Meta-analysis of included RCTs were conducted by using Rev Man 5.2.9 statistical software provided by Cochrane collaboration net. RESULTS: 9 RCT were included, involving 546 patients. Meta-analysis showed that the rate of CR [RR=1.65, 95% CI (1.25, 2.17), $P<0.000$], PR [RR=1.49, 95% CI(1.20, 1.85), $P<0.000$], SD [RR=0.42, 95% CI(0.30, 0.58), $P<0.000$] and PD [RR=.35, 95%CI(0.19, 0.64), $P<0.000$] in trial group were significantly better than in control group; there was statistical significance. There was no statistical significance in ADR between 2 groups in subanalysis[RR=1.15, 95% CI(0.91, 1.46), $P>0.05$; RR=0.61, 95% CI(0.32, 1.17), $P>0.05$]. CONCLUSIONS: PAI can improve the therapeutic efficacy and decrease the incidence of ADR for malignant pleural effusion. While large-scale and high-quality RCTs are still needed to support this conclusion.

KEYWORDS *Pseudomonas aeruginosa* preparation; Malignant pleural effusion; Cisplatin; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Safety

恶性胸腔积液发生于多种恶性肿瘤的中晚期,主要因恶性肿瘤侵犯胸膜所致。有50%发生远处转移的肿瘤患者会出现恶性胸腔积液,其中肿瘤类型以肺癌、乳腺癌和淋巴瘤为主,约占87.3%^[1]。恶性胸腔积液往往发生迅速,若不及时治疗可严重影响患者的呼吸循环功能^[2]。临床上除了基本的胸腔穿刺治疗外,通常需要配合胸腔内注射药物,以促进胸膜粘连或者杀灭肿瘤细胞。

铜绿假单胞菌制剂(PAI)作为生物反应制剂,可减低药物

* 副主任医师。研究方向:药物剂型与临床应用。电话:0931-8942571。E-mail: yangxyey@163.com

通信作者:主任医师,博士。研究方向:循证医学、药物及临床应用评价。电话:0931-8626865。E-mail: gaomingtai@hotmail.com

对胸腔局部的刺激性。有研究报道,其应用于恶性胸腔积液时可降低不良反应发生率,具有较好的临床疗效^[1]。但是,其与传统的化疗药物相比,PAI的疗效和安全性如何,目前尚不明确。为此,在本研究中笔者采用Meta分析的方法系统评价了PAI治疗恶性胸腔积液的疗效和安全性,以为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT); 无论是否采用分配隐藏或实施盲法; 语种为中文或者英文。排除重复发表、设计不严谨及未报道关键数据的文献。

1.1.2 研究对象 经胸部B超、X线或者CT检查诊断为胸腔

积液,且胸腔积液量为中到大量,同时胸水脱落细胞学或胸膜等病理检查确诊者。性别、年龄不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者采取常规治疗,如灌注顺铂、利多卡因和地塞米松等;试验组患者在对照组治疗的基础上给予PAI。

1.1.4 结局指标^[9] ①完全缓解(CR)率;②部分缓解(PR)率;③稳定(SD)率;④进展(PD)率;⑤不良反应发生率(包括发热、胸痛、胃肠道反应、血液系统反应和肝、肾功能异常)。

1.2 检索策略

计算机检索 Cochrane Library、PubMed、EMBase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库,检索时限均为从建库起至2014年3月。检索词包括“绿假单胞菌制剂”“绿脓杆菌制剂”“恶性胸腔积液”“pseudomonas aeruginosa”“malignant pleural effusion”。

1.3 资料提取

依据纳入和排除标准,由两位研究者通过阅读题目和摘要对文献进行独立的评价。排除不符合纳入标准的文献后,继续阅读全文,以确定是否纳入。然后交叉核对筛选的结果,如有不同意见时通过讨论或征求第三方研究者协助解决。

1.4 文献质量评价

提取文献一般资料,如作者姓名、发表时间、患者性别、年龄和干预措施等。采用Jadad计分法评价纳入文献的质量^[4],主要对纳入研究的随机方法、分配隐藏、盲法、基线情况和失访退出情况进行评价。根据Jadad量表对入选文献质量打分,1~3分视为低质量研究,4~7分视为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2.9统计软件进行Meta分析。对纳入研究统计学异质性进行评价,对无统计学异质性的研究进行亚组分析。当各亚组内无统计学异质性($P > 0.1$ 或 $I^2 < 50%$)时,采用固定效应模型分析;当各亚组内有统计学异质性($P \leq 0.1$ 或 $I^2 \geq 50%$)时,采用随机效应模型分析。计数资料采用相对危险度(RR)及95%可信区间(CI)表示,计量资料采用均数差(MD)及其95%CI表示。各研究间的异质性采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息和质量评价结果

共检索到文献109篇,排除无关、重复的文献,最终共纳入9项研究^[5-13],合计546例患者。其中,3项研究报道了随机分组的方法^[5-7],4项研究报道了失访和退出的情况^[5-8],所有研究均未对分配隐藏和盲法的情况进行描述。纳入研究基本信息和质量评价结果详见表1。

表1 纳入研究基本信息和质量评价结果

Tab 1 General information and quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	例数 试验组/对照组	男性/女性,例		年龄,岁		干预措施		结局指标	Jadad评分
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
黄崇标 ^[5] (2011)	28/26	17/11	15/11	57.5±7.6	58.8±7.6	NS+度冷丁+滑石粉+LID+DMS+PAI	NS+度冷丁+滑石粉+LID+DMS	①②③④⑤	2
朱丽波 ^[6] (2010)	43/41	25/18	23/18	25~70	28~68	NS+LID+DMS+PAI	NS+顺铂+LID+DMS	①②③④⑤	2
宋飞雪 ^[7] (2013)	31/29	19/12	18/11	30~65	27~59	NS+PAI	NS+顺铂	①②③④⑤	2
马锐 ^[8] (2009)	32/32		29/35		23~71	NS+DMS+PAI	NS+顺铂+DMS	①②③④⑤	2
万莉 ^[9] (2013)	27/26	18/9	15/11	25~60	27~59	NS+LID+DMS+PAI	NS+顺铂+LID+DMS	①②③④⑤	1
太祥 ^[10] (2013)	29/29		26/32		45~78	NS+LID+DMS+PAI	NS+顺铂+LID+DMS	①②③④⑤	1
路璐 ^[11] (2010)	33/32		37/28		56.3±3.1	NS+顺铂+PAI	NS+顺铂	①②③④⑤	1
郑秀萍 ^[12] (2010)	26/26		30/22		32~76	NS+顺铂+DMS+PAI	NS+顺铂+DMS	①②③⑤	1
陈守华 ^[13] (2012)	28/28		32/24		32~81	NS+顺铂+DMS+PAI	NS+顺铂+DMS	①②③④⑤	1

注: LID:利多卡因;DMS:地塞米松;NS:0.9%氯化钠注射液

note: LID: lidocaine; DMS: dexamethasone; NS: 0.9% Sodium chloride injection

2.2 疗效的Meta分析结果

2.2.1 CR率 9项研究均报道了CR率^[5-13],各项研究间无统计学异质性($P < 0.000, I^2 = 0$),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者CR率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.65,95%CI(1.25,2.17), $P < 0.000$]。根据对照组干预措施的不同进行亚组分析。①在铜绿vs顺铂亚组中^[6-10],各研究间无统计学异质性($P = 0.01, I^2 = 0$),采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,铜绿组患者CR率显著高于顺铂亚组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.6,95%CI(1.10,2.33), $P = 0.01$]。②在铜绿vs空白亚组中^[5,11-13],各研究间无统计学异质性($P = 0.01, I^2 = 0$),采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,铜绿组患者CR率显著高于空白亚组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.71,95%CI(1.13,2.57), $P = 0.01$]。

2.2.2 PR率 9项研究均报道了PR率^[5-13],各项研究间无统计学异质性($P < 0.000, I^2 = 0$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者PR率显著高于对照组,两

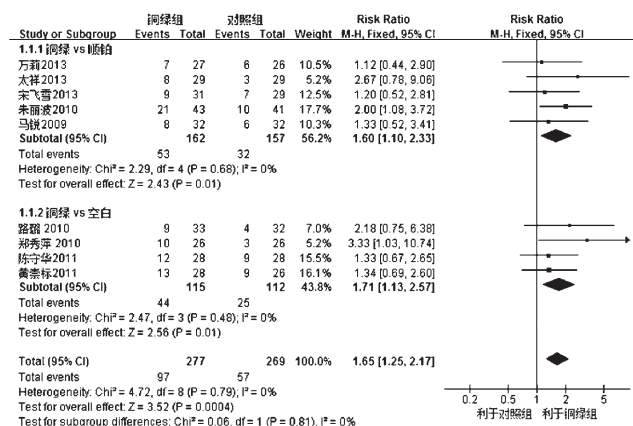


图1 两组患者CR率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of CR rate in 2 groups 两组比较差异有统计学意义 [RR=1.49,95%CI(1.20,1.85), $P < 0.000$]。根据对照组干预措施的不同进行亚组分析。①在铜

绿 vs 顺铂亚组中^[6-10],各研究间无统计学异质性($P=0.003, I^2=0$),采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,铜绿组患者PR率显著高于顺铂亚组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.52, 95% CI(1.15, 2.00), $P=0.003$]。②在铜绿 vs 空白亚组中^[5, 11-13],各研究间无统计学异质性($P=0.03, I^2=0$),采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,铜绿组患者PR率显著高于空白亚组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.46, 95% CI(1.03, 2.06), $P=0.03$]。

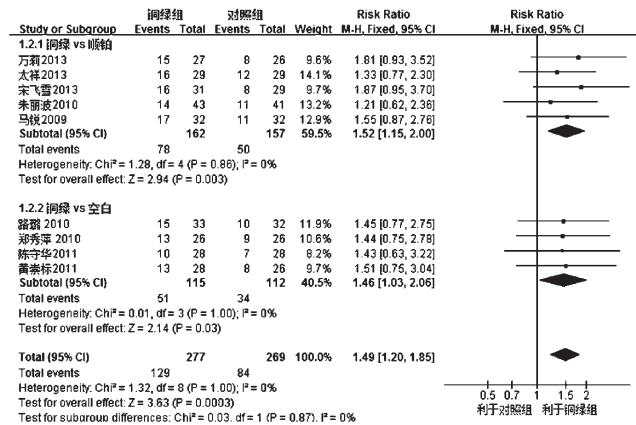


图2 两组患者PR率的Meta分析森林图

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

2.2.3 SD率 9项研究均报道了SD率^[5-13],各项研究间无统计学异质性($P<0.000, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者SD率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=0.42, 95% CI(0.30, 0.58), $P<0.000$]。根据对照组干预措施的不同进行亚组分析。①在铜绿 vs 顺铂亚组中^[6-10],各研究间无统计学异质性($P<0.000, I^2=0$),采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,铜绿组患者SD率显著低于顺铂亚组,两组比较差异有统计学意义[RR=0.45, 95% CI(0.29, 0.69), $P<0.000$]。②在铜绿 vs 空白亚组中^[5, 11-13],各研究间无统计学异质性($P<0.000, I^2=0$),采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,铜绿组患者SD率显著低于空白亚组,两组比较差异有统计学意义[RR=0.38, 95% CI(0.23, 0.64), $P<0.000$]。

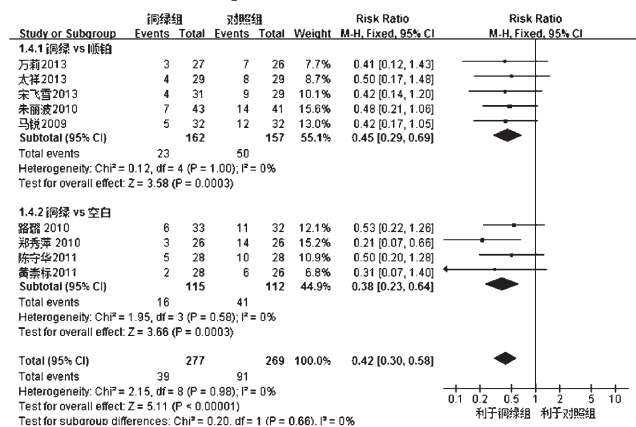


图3 两组患者SD率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of SD rate in 2 groups

2.2.4 PD率 8项研究报道了PD率^[5-11, 13],各项研究间无统计学异质性($P<0.000, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组比较有统计学差异[RR=0.35,

95% CI(0.19, 0.64), $P<0.000$]。根据对照组干预措施的不同进行亚组分析。①在铜绿 vs 顺铂亚组中^[6-10],各研究间无统计学异质性($P=0.004, I^2=0$),采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,铜绿组患者PD率显著低于顺铂亚组,两组比较有统计学差异[RR=0.32, 95% CI(0.15, 0.70), $P=0.004$]。②在铜绿 vs 空白亚组中^[5, 11, 13],各研究间无统计学异质性($P=0.07, I^2=0\%$),采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,铜绿组患者PD率低于空白亚组,两组比较无统计学差异[RR=0.40, 95% CI(0.15, 1.08), $P=0.07$]。

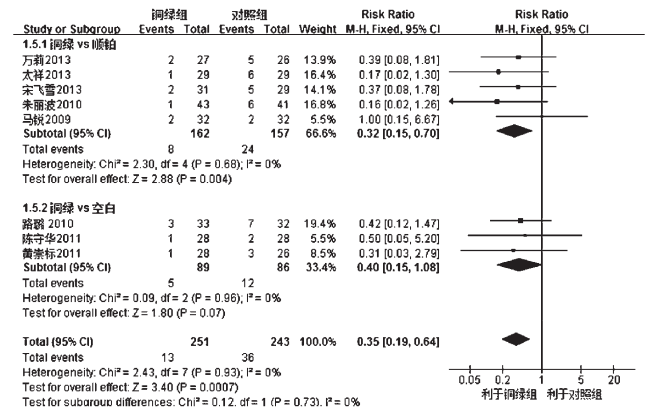


图4 两组患者PD率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of PD rate in 2 groups

2.3 不良反应的Meta分析结果

9项研究报道了发热和胸痛^[5-13],7项研究报道了出现胃肠道和血液系统并发症的情况^[6-10, 12-13],3项研究报道了肝肾功能异常的情况^[6, 9-10]。两组患者不良反应的Meta分析结果详见表2。

表2 两组患者不良反应的Meta分析结果
Tab 2 Meta-analysis of ADR in 2 groups

亚组	不良反应类型	异质性 I^2	效应量		
			RR	95%CI	P
铜绿 vs 空白	发热 ^[5-13]	45%	1.99	(0.57, 6.99)	>0.05
	胸痛 ^[5-13]	48%	1.92	(0.61, 6.01)	>0.05
	胃肠道反应 ^[5, 11-13]	0%	0.89	(0.51, 1.55)	>0.05
	血液系统异常 ^[6, 11-13]	0%	0.87	(0.45, 1.65)	>0.05
	总不良反应	1%	1.15	(0.91, 1.46)	>0.05
铜绿 vs 顺铂	发热 ^[5-13]	0%	3.00	(1.38, 6.51)	<0.05
	胸痛 ^[5-13]	0%	2.33	(1.34, 4.04)	<0.05
	胃肠道反应 ^[6-10]	77%	0.09	(0.02, 0.50)	<0.05
	血液系统异常 ^[6-10]	40%	0.16	(0.04, 0.56)	<0.05
	肝肾功能异常 ^[6, 9-10]	0%	0.10	(0.02, 0.53)	<0.05
	总不良反应	72%	0.61	(0.32, 1.17)	>0.05

2.4 发表偏倚

对报道了PR率的研究进行发表偏倚分析,详见图5。结果显示,图形分布左右基本对称,呈现下宽上窄的倒漏斗样,提示发表偏倚的风险较小。

3 讨论

PAI是我国自主研发的新药,是以铜绿假单胞菌菌体为载体,结合了普通I型菌毛和铜绿假单胞菌自身菌毛,具有高效、广谱的免疫原性的生物制剂。有研究显示,该药主要通过激活机体的免疫功能^[14],来抑制免疫细胞的凋亡和坏死,以及诱发特异性细胞毒性反应^[15]。临床试验表明,其对于乳腺癌、胃癌和肺癌都具有较好的疗效且无严重的并发症^[16]。

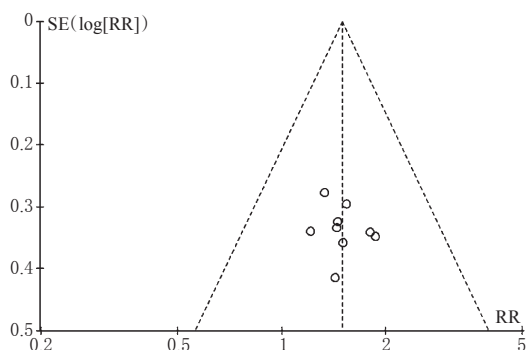


图5 两组患者PR率的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of PR rate in 2 groups

本研究结果显示,试验组患者CR率、PR率、SD率显著优于对照组,差异有统计学意义,说明PAI治疗恶性胸腔积液疗效较好;试验组患者PD率显著低于对照组,差异有统计学意义,提示常规治疗联合顺铂或PAI均不会减缓疾病的进展,这可能与发生恶性胸腔积液的患者为疾病的晚期有关。

在安全性方面,试验组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义。亚组分析表明,与顺铂比较,PAI联合治疗的胃肠道反应、血液系统异常和肝肾功能异常的发生率有所降低,发热和胸痛的发生率有所增加。可能与PAI可直接接触胸膜而诱发的急性炎症反应有关^[17]。

本研究进行发表偏倚分析时显示倒漏斗图左右对称,说明发表偏倚的风险较小,同时异质性检验显示测量指标间的一致性较好。但是方法学质量评价结果显示,纳入研究的质量不高,Jadad评分均较低,仅3项研究描述了随机分组的方法,而多数研究对随机方法和盲法未进行详细描述,这在一定程度上减弱了本研究的论证强度。

综上所述,PAI治疗恶性胸腔积液可以提高临床疗效,降低不良反应。但是,由于纳入研究质量不高、样本量较小,该结论仍需高质量、大样本的RCT进一步证实。

参考文献

[1] 范小红,韩宝惠.恶性胸腔积液的治疗[J].中国呼吸与危重监护杂志,2005,4(3):179.
 [2] 乔惠萍,金发光.国内胸腔内注药治疗恶性胸腔积液近况[J].中国肿瘤临床与康复,2002,9(4):128.
 [3] 杨秀斐.3种治疗恶性胸腔积液方案的成本-效果分析[J].中国药房,2001,12(6):346.

[4] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996,17(1):1.
 [5] 黄崇标,崔焱,辛亮,等.铜绿假单胞菌联合滑石粉治疗恶性胸腔积液临床观察[J].天津医药,2011,39(9):797.
 [6] 朱丽波,王颖杰,刘庆媛.铜绿假单胞菌制剂经胸腔注入治疗恶性胸腔积液临床疗效观察[J].中国医药导报,2010,7(10):103.
 [7] 宋飞雪,裴霞霞,金七妹,等.铜绿假单胞菌注射液在恶性胸腔积液治疗中的疗效观察[J].中国肿瘤临床,2013,40(18):1127.
 [8] 马锐.铜绿假单胞菌制剂腔内治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J].肿瘤防治研究,2009,36(6):523.
 [9] 万莉,何耿劲.铜绿假单胞菌注射液治疗恶性胸腔积液的临床观察[J].临床肺科杂志,2013,18(3):401.
 [10] 太祥,许虎,雷常成,等.胸腔灌注铜绿假单胞菌制剂治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2013,6(1):26.
 [11] 路璐,薛凡,谢忠艳,等.绿脓杆菌制剂联合顺铂腔内治疗恶性胸水临床研究[J].黑龙江医学,2010,34(10):751.
 [12] 郑秀萍,曹永峰.绿脓杆菌制剂联合顺铂治疗恶性胸腔积液的临床观察[J].现代肿瘤医学,2010,18(2):313.
 [13] 陈守华,姚卫东,顾红兵.绿脓杆菌制剂联合顺铂治疗肺癌所致恶性胸腔积液的临床观察[J].医学信息:中旬刊,2012,24(8):3981.
 [14] 张仲苗,戴海斌,周权.铜绿假单胞菌注射液对K562细胞株处理后淋巴细胞凋亡及免疫功能的影响[J].中国药理学杂志,2007,42(16):1224.
 [15] Liu ZB, Hou YF, Min D, *et al.* PA-MSHA inhibits proliferation and induces apoptosis through the up-regulation and activation of caspases in the human breast cancer cell lines[J]. *J Cell Biochem*, 2009,108(1):195.
 [16] 王浦华,沈通一,葛海燕.铜绿假单胞菌制剂在恶性肿瘤中的辅助治疗作用[J].世界华人消化杂志,2010,18(30):3171.
 [17] 郑朝旭,冯强,徐泉,等.胃癌患者铜绿假单胞菌制剂术中腹腔置药对免疫功能的影响[J].中国肿瘤,2012,21(5):379.

(收稿日期:2014-03-27 修回日期:2014-07-20)

国家食品药品监督管理总局副局长滕佳材赴中国食品药品检定研究院调研食品安全抽检监测相关工作

本刊讯 2014年8月28日,国家食品药品监督管理总局副局长滕佳材一行赴中国食品药品检定研究院(以下简称“中检院”)调研食品安全抽检监测相关工作。调研中,滕佳材听取了中检院有关负责人关于食品安全抽检监测能力提升、食品安全抽检监测秘书处建设等情况汇报,并现场观摩了食品安全抽检监测信息管理系统演示。

滕佳材对中检院食品安全抽检监测相关工作给予了充分肯定。滕佳材指出,抽检监测是加强食品安全监管的重要抓手,总局党组高度重视。中检院在人员紧、任务重、经验少的情况下承担了总局食品安全抽检监测工作秘书处工作,建立

了抽检监测信息管理系统,为抽检监测工作的顺利实施提供了支撑。滕佳材希望中检院要充分把握食品安全监管体制改革的有利时机,进一步解放思想,攻坚克难,实现食品安全抽检监测工作的跨越式发展,努力把中检院建设成为国内领先、国际一流的食品检验机构。同时,进一步加强食品安全抽检监测秘书处建设,尽快完善食品安全抽检监测信息化系统平台,及时调整和完善相关功能板块设计和处理流程,做好数据及系统的运行安全性保障工作,逐步实现全国食品安全抽检监测信息互联互通、实时共享,提高抽检监测工作的科学性和时效性。