

# 5种干预措施预防奥沙利铂致慢性神经毒性疗效的网状Meta分析

郭子寒<sup>1,2\*</sup>, 焦园园<sup>1</sup>, 范丽萍<sup>1,2</sup>, 张艳华<sup>1#</sup> (1.北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142; 2.北京大学医学部临床药学与药事管理系, 北京 100191)

中图分类号 R737.9; R979.1\*9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3374-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.24

**摘要** 目的:系统评价甲钴胺、神经节苷酯、钙镁合剂、还原型谷胱甘肽、钙镁合剂联合还原型谷胱甘肽预防奥沙利铂致慢性神经毒性的疗效,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、clinicaltrials.gov和中国期刊全文数据库,收集比较上述5种干预措施预防奥沙利铂致慢性神经毒性的随机对照试验(RCT),提取资料并进行质量评价后,采用ADDIS 1.16.5统计软件进行网状Meta分析。结果:共纳入34项研究,合计3 236例患者。其中,4项为三臂研究,30项为双臂研究,研究总臂数为42。5种措施与安慰剂相比均显著降低了化疗致周围神经病变的发生率,疗效排第一位的为钙镁合剂+还原型谷胱甘肽,其余的依次为甲钴胺、还原型谷胱甘肽、神经节苷酯、钙镁合剂,但这5种措施两两之间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:5种干预措施预防奥沙利铂致慢性神经毒性均有效,钙镁合剂联合还原型谷胱甘肽的效果最好。受纳入研究方法学质量限制,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

**关键词** 网状Meta分析;预防;奥沙利铂;慢性神经毒性;疗效;系统评价

## Efficacy of 5 Kinds of Interventions in the Prevention of Chronic Neurotoxicity Induced by Oxaliplatin: a Network Meta-analysis

GUO Zi-han<sup>1,2</sup>, JIAO Yuan-yuan<sup>1</sup>, FAN Li-ping<sup>1,2</sup>, ZHANG Yan-hua<sup>1</sup> (1.Dept. of Pharmacy, Beijing Cancer Hospital, Beijing Institute for Cancer Research/Key Laboratory of Ministry of Education of Carcinogenesis of Malignant Tumors and Translational Research, Beijing 100142, China; 2.Dept. of Clinical Pharmacy and Pharmacy Administration, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy of mecobalamin, ganglioside, mixture of calcium and magnesium, reduced glutathione, mixture of calcium and magnesium combined with reduced glutathione in the prevention of chronic neurotoxicity induced by oxaliplatin, and to provide evidence-based reference for clinic treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, clinicaltrials.gov and CJFD, randomized controlled trials (RCT) about efficacy of 5 interventions in the prevention of chronic neurotoxicity induced by oxaliplatin were collected, and network Meta-analysis were performed by using ADDIS 1.16.5 after extracting data and evaluating quality. RESULTS: A total of 34 studies were included, involving 3 236 patients. 4 studies were three-arm studies, 30 studies were two-arm studies, totally 42 arms. Compared with placebo, the incidence of CIPN by 5 interventions was significantly reduced. Mixture of calcium and magnesium combined with reduced glutathione was the most effective and the followed by mecobalamin, reduced glutathione, ganglioside and mixture of calcium and magnesium, however, there were no significant differences among 5 interventions ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: 5 kinds of interventions are all effective in the prevention of chronic neurotoxicity induced by oxaliplatin. Mixture of calcium and magnesium combined with reduced glutathione is the most effective. Duo to the low quality of included studies, large-scale and high quality RCTs are required for further validation of the conclusions.

**KEYWORDS** Network Meta-analysis; Prevention; Oxaliplatin; Chronic neurotoxicity; Efficacy; Systematic review

- 瓜或阿卡波糖对2型糖尿病患者血糖变异的影响及达标状况的比较[J].中国现代应用药学,2013,30(7):800.
- [12] 周侠,姚作进,田晓云.2型糖尿病三种治疗方案的成本-效果分析[J].实用临床药学,2006,7(4):18.
- [13] 蒋俊祥.不同用药方案治疗2型糖尿病的药物经济学分

- 析[J].吉林医学,2012,33(24):5 202.
- [14] 沈春莲.瑞格列奈联合二甲双胍或阿卡波糖治疗肥胖型2型糖尿病的成效研究[J].按摩与康复医学,2013,4(7):135.
- [15] 陈二伟.四种口服降糖药治疗2型糖尿病的成本-效果分析[J].中国药事,2008,22(12):1 140.
- [16] 蔡小俐,黄璐,赵蓉.5种口服降糖药治疗2型糖尿病的药物经济学分析[J].中国药业,2009,18(13):40.

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:010-88196338。E-mail:13391567440@163.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学、药物经济学研究及血药浓度监测研究等。电话:010-88121122。E-mail:zyh8812@163.com

(收稿日期:2015-02-05 修回日期:2015-06-24)

(编辑:申琳琳)

奥沙利铂是第三代铂类广谱抗肿瘤药物,被广泛应用于结直肠癌的化疗,在卵巢癌、胃癌、肺癌和胰腺癌等实体瘤的治疗中也取得较好的疗效。神经毒性是奥沙利铂最常见的剂量限制性不良反应。随着累积用药剂量的增大,感觉障碍持续时间的延长,部分患者需减量甚至停止使用奥沙利铂,这势必影响抗肿瘤疗效。

目前,临床上常用甲钴胺、神经节苷酯、钙镁合剂、还原型谷胱甘肽、钙镁合剂联合还原型谷胱甘肽等预防奥沙利铂致慢性神经毒性。针对这5种措施的预防效果,已开展了很多临床试验研究,但缺乏这5种措施之间比较的研究。网状Meta分析作为一种新的统计方法,可将这5种干预措施汇总后进行量化的统计分析比较,对预防奥沙利铂致慢性神经毒性疗效进行排序和综合评价,相比传统Meta分析,可为临床合理用药提供更多循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外随机对照试验(RCT),无论发表与否,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 ①细胞学或组织学诊断为晚期结直肠癌、卵巢癌、胃癌、肺癌和胰腺癌;②化疗方案中含有奥沙利铂;③疗程≥2个周期;④患者年龄和性别不限。

1.1.3 干预措施 治疗组患者每周奥沙利铂给药前给予患者甲钴胺、神经节苷酯、钙镁合剂、还原型谷胱甘肽、钙镁合剂联合还原型谷胱甘肽治疗,对照组患者给予安慰剂治疗。所有患者化疗期间均禁冷饮、冷食及接触冰冷物体。

1.1.4 结局指标 化疗致周围神经病变的发生率,评定标准参照美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)制定的通用毒性标准(CTC)和奥沙利铂专用感觉神经毒性分级标准(Levi分级标准)。不同机构和不同版本对于周围神经毒性的分级标准大致相同,其简要比较详见表1。

表1 不同机构对化疗致周围神经病变分级标准比较

Tab 1 Comparison of different institutions' grading criteria for CIPN

分级	NCI-CTC 2.0	NCI-CTC 3.0	NCI-CTC 4.0	Levi分级标准
1级	腱反射消失或感觉麻木(包括针刺感),但不影响功能	腱反射消失或感觉麻木(包括针刺感),但不影响功能	无症状;无腱反射消失或感觉麻木	短时间的感觉异常,感觉麻木
2级	客观感觉缺失或感觉麻木(包括针刺感),影响功能但不影响日常生活活动	感觉改变或感觉麻木(包括针刺感),影响功能但不影响日常生活活动	症状中等;影响工具性日常生活活动	治疗周期内持续存在的感觉异常
3级	感觉缺失或感觉麻木(包括针刺感),影响日常生活活动	感觉改变或感觉麻木(包括针刺感),影响日常生活活动	症状严重;影响自理能力	感觉麻木,感觉异常,感觉麻木引起功能障碍
4级	长期感觉缺失,影响功能	残疾	后果威胁生命;需要紧急干预	
5级		死亡	死亡	

1.1.5 排除标准 ①无法提取数据的试验;②重复发表或同一研究的临床试验;③ I 期临床试验;④患者合并使用其他药物。

### 1.2 检索策略

计算机检索PubMed、clinicaltrials.gov和中国期刊全文数据库,

检索时限均为各数据库建库起至2015年3月。英文检索词为:“Methycobal”“Monosialotetrahexosylganglioside sodium”“Calcium and magnesium”“Reduced glutathione”“Neuropathy”“Oxaliplatin”;中文检索词为:“甲钴胺”“神经节苷酯”“钙镁合剂”“还原型谷胱甘肽”“钙镁合剂”“神经毒性”“奥沙利铂”。检索均采用全文检索的方式。

### 1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

文献筛选、资料提取和质量评价均由两位研究人员独立完成,出现疑问或意见不一致时,通过讨论或征求第三方专家意见协助解决。资料提取内容主要包括:研究特征(完成年份、作者、样本量)、治疗方案(药物)、化疗致周围神经病变的分级标准及发生例数。

对于RCT,采用Chocrane风险偏倚评估工具对每篇纳入文献进行质量评价,包括6个方面,即选择偏倚(随机数列生成和分配隐藏)、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报道偏倚和其他偏倚。

### 1.4 统计学方法

采用Aggregate data drug information system 1.16.5 (AD-DIS)统计软件基于贝叶斯框架运用Markov Chain Monte Carlo (MCMC)方法对数据进行评估与处理,对相关数据进行网状Meta分析,以 $P < 0.05$ 和95%可信区间(CI)作为有统计学差异的标准(其中“1”为无效线,不包括),并绘制各干预措施的Network关系图和秩排序图。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

共检索到相关研究78项,经逐层筛选后,最终纳入34项研究,共计3236例患者。其中,4项为三臂(Three-arm)研究<sup>[1-4]</sup>,30项为双臂(Two-arm)研究<sup>[5-34]</sup>,研究总臂数为42,共涉及包括安慰剂在内的6种干预措施。为了更清晰地表示干预措施间的关系,将4个三臂试验进行两两拆分,具体Network Meta分析干预措施之间的关系详见图1。图中的实线表示直接比较,中间的数字为直接比较的临床试验数目,无连接线表示目前尚无直接比较的临床试验,可通过Network Meta分析进行间接比较。

### 2.2 纳入研究质量评价

34项RCT均采用Chocrane风险偏倚评估工具进行质量评价:Cascinu S等<sup>[9]</sup>的研究报道了随机数列生成、分配隐藏和实施偏倚均为低风险;Chay W等<sup>[30]</sup>的研究实施了偏倚,为低风险;董敏等的研究报道了随机数列生成<sup>[7-8,13,22-24,31]</sup>;其余研究<sup>[1-6,10-12,14-21,25-29,32-34]</sup>对选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报道偏倚和其他偏倚均没有详细描述,偏倚风险较高。

### 2.3 不同干预措施预防奥沙利铂致慢性神经毒性的疗效比较

5种预防奥沙利铂致慢性神经毒性的措施与安慰剂相比,显著降低了患者周围神经毒性的发生率,Network Meta分析结果详见图2[图中数值表示纵向指标与横向指标比较的相对风险比(RR)及其95%CI,RR<1表明位于纵向指标的干预措

施疗效好于横项指标;反之,则认为纵向指标的干预措施疗效差于横项指标]。

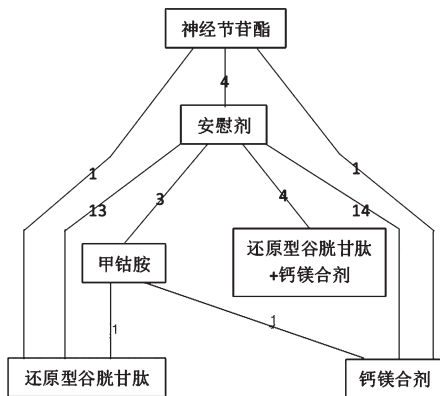


图1 Network Meta 分析干预措施关系图

Fig 1 Relationship of interventions by Network Meta-analysis

钙镁合剂					
1.37 (0.74,2.48)	还原型谷胱甘肽				
1.68 (0.67,4.16)	1.22 (0.49,3.13)	钙镁合剂+还原型谷胱甘肽			
1.61 (0.64,3.97)	1.17 (0.46,2.93)	0.96 (0.29,3.04)	甲钴胺		
1.31 (0.59,2.96)	0.95 (0.43,2.17)	0.78 (0.26,2.29)	0.82 (0.28,2.48)	神经节苷酯	
0.32 (0.21,0.48)	0.23 (0.15,0.36)	0.19 (0.08,0.43)	0.20 (0.09,0.47)	0.25 (0.12,0.50)	安慰剂

图2 不同干预措施预防奥沙利铂致慢性神经毒性疗效的 Network Meta 分析

Fig 2 Network Meta-analysis for efficacy of different interventions in the prevention of chronic neurotoxicity induced by oxaliplatin

### 2.4 不同干预措施预防奥沙利铂致慢性神经毒性的疗效排序

应用贝叶斯方法对5种干预措施预防奥沙利铂致慢性神经毒性的疗效进行排序,等级1最差,等级6最好,结果详见图3。由图3可知,5种干预措施中疗效排第一位的为钙镁合剂+还原型谷胱甘肽,其余的依次为甲钴胺、还原型谷胱甘肽、神经节苷酯、钙镁合剂。

### 3 讨论

化疗致周围神经病变是铂类、紫杉醇类、长春碱类化疗药物常见的剂量限制性不良反应。铂类药物可能通过损伤背根神经节产生外周神经毒性;紫杉醇类和长春碱类药物分别通过抑制微管蛋白解聚和聚合导致神经纤维微管缺失和轴突运输障碍,从而产生外周神经毒性。目前,临床上常用甲钴胺、神经节苷酯、钙镁合剂、还原型谷胱甘肽、钙镁合剂联合还原型谷胱甘肽等预防奥沙利铂致慢性神经毒性。

甲钴胺通过促进轴突运输功能和轴突再生,抑制药物引起的神经退变,通过促进“神经重构”(包括神经细胞的生存、

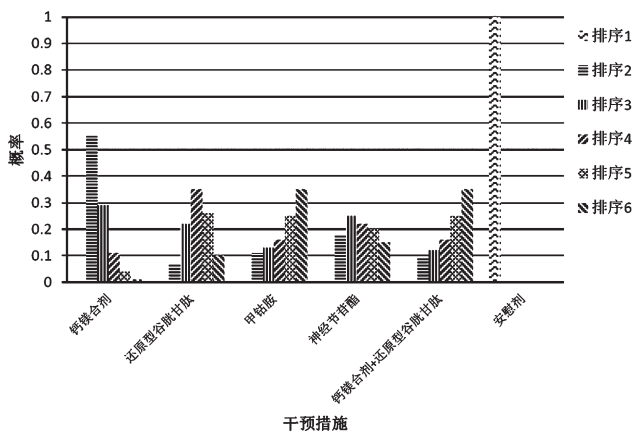


图3 不同干预措施疗效排序

Fig 3 Ranking for the efficacy of different interventions

轴突生长和突触生长)对损伤后继发性神经退化起到保护作用。钙镁合剂可增加细胞内Ca<sup>2+</sup>的浓度,影响细胞膜的超极化,促进Na<sup>+</sup>通道的关闭,恢复三磷酸腺苷(ATP)酶的功能,利于钠泵的运转;同时,葡萄糖酸钙能螯合草酸盐从而避免或减轻奥沙利铂对神经通道膜的影响。还原型谷胱甘肽能阻止铂类制剂在背根神经节(DRG)内的蓄积,减少奥沙利铂对DRG的损伤。

网状Meta分析借助间接比较能够给出任意两种干预措施的比较结果。本次网状Meta分析结果显示,5种预防奥沙利铂致慢性神经毒性的措施与安慰剂相比,显著降低了患者周围神经病变的发生率,但这5种措施两两之间比较差异均无统计学意义(P>0.05)。基于贝叶斯理论的Network Meta分析对5种干预措施进行排序,结果显示疗效最好的为钙镁合剂+还原型谷胱甘肽,最差的为安慰剂。这可能是由于两种药物联合可以从多种不同的途径阻止或减轻奥沙利铂对神经系统的损伤。

本研究在缺少直接比较的前提下,借间接比较技术首次展示了5种措施之间两两比较的结果,同时对5种干预措施的疗效进行排序,这可以给研究者进一步研究提供有价值的线索,也给临床实践提供一定参考。

本研究的局限性包括:纳入研究数量较少,样本量较小,研究质量普遍低下,对随机方法、盲法和隐藏分组没有详细描述,且研究中给药的剂量有所差别,对结局事件的判断标准也不一致,因此存在一些不可避免的偏倚。

综上所述,5种干预措施预防奥沙利铂致慢性神经毒性都有效,钙镁合剂联合还原型谷胱甘肽效果最好。受纳入研究方法学质量限制,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

### 参考文献

- [1] 朱西平,喻永龙,胡舰,等.甲钴胺和谷胱甘肽预防奥沙利铂所致神经毒性的效果分析[J].实用临床医药杂志,2014,18(13):116.
- [2] 杨武,喻永龙,王新帅,等.钙镁合剂和甲钴胺预防奥沙利

- 铂所致神经毒性疗效比较[J].蚌埠医学院学报,2013,38(1):37.
- [3] 王南瑶,王琼,费燕华,等.神经节苷脂预防奥沙利铂致末梢神经毒性30例临床研究[J].中国药业,2014,23(28):28.
- [4] 韩灵敏,曲申,杜利力,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂防治奥沙利铂周围神经毒性疗效观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(5):483.
- [5] 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.
- [6] 周云,孙俊杰,陆建伟.单唾液酸神经节苷脂预防FOLF-*OX*方案神经毒性的临床效果[J].江苏医药,2012,38(24):3042.
- [7] 董敏,陈展洪,吴祥元,等.神经节苷脂和钙镁合剂预防奥沙利铂神经毒性的疗效比较[J].中国医院用药评价与分析,2010,10(7):611.
- [8] 庞丹梅,邓燕明,蓝晓珊,等.还原型谷胱甘肽用于预防和降低奥沙利铂周围神经毒性的研究[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(24):2057.
- [9] Cascinu S, Catalano V, Cordella, *et al*. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2002,20(16):3478.
- [10] 陈庆丰,马爱英,王海洁.谷胱甘肽对奥沙利铂神经毒性的防治效果[J].东南国防医药,2004,6(4):257.
- [11] 于红,嵇钧安,马长华.谷胱甘肽预防奥沙利铂神经毒性的疗效观察[J].现代肿瘤医学,2013,21(6):1342.
- [12] 李岩磊.谷胱甘肽预防奥沙利铂所致神经毒性的临床效果观察[J].中国现代药物应用,2014,8(19):143.
- [13] 蔡典琨,缪继东.谷胱甘肽预防奥沙利铂相关神经毒性的随机对照研究[J].现代预防医学,2012,39(2):482.
- [14] 刘淑红,魏萍,张灵智,等.还原型谷胱甘肽预防奥沙利铂慢性神经毒性的临床研究[J].中国实用医药,2011,6(2):5.
- [15] 苑珩珩,白玉贤,孙秀威,等.还原型谷胱甘肽预防奥沙利铂所致神经毒性的临床观察[J].实用临床医药杂志,2011,15(11):47.
- [16] 赵伟庆,季枚.谷胱甘肽预防奥沙利铂神经毒性的疗效观察[J].上海医药,2008,29(11):517.
- [17] 李海金,董良,李英.还原型谷胱甘肽预防奥沙利铂神经毒性疗效观察[J].全科医学临床与教育,2007,5(5):387.
- [18] 田静,吴海良.钙镁合剂联合谷胱甘肽预防奥沙利铂神经毒性的临床观察[J].吉林医学,2008,29(17):1458.
- [19] 缪继东,蔡典琨.钙镁合剂联合谷胱甘肽减少奥沙利铂相关神经毒性的随机对照研究[J].实用医院临床杂志,2011,8(6):113.
- [20] 黄平,逯华,陈日新,等.谷胱甘肽防治奥沙利铂神经毒性的临床观察[J].中国肿瘤临床与康复,2007,14(2):151.
- [21] 易军,吴中,陈勇,等.谷胱甘肽联合钙镁合剂预防奥沙利铂神经毒性的疗效观察[J].海南医学,2010,21(4):39.
- [22] 孙波,王叔世,成健.谷胱甘肽联合钙镁合剂预防奥沙利铂周围神经毒性临床观察[J].中国医学创新,2012,9(29):28.
- [23] 缪继东,蔡典琨.钙镁合剂预防奥沙利铂相关神经毒性的随机对照研究[J].现代预防医学,2012,39(18):4756.
- [24] 蒋一玲,陆帅.葡萄糖酸钙和硫酸镁预防奥沙利铂对晚期结直肠癌患者的神经毒性[J].肿瘤学杂志,2012,18(12):960.
- [25] 刘捷,范南峰,林榕波,等.钙镁合剂预防奥沙利铂神经毒性疗效观察[J].海峡药学,2013,25(8):128.
- [26] 郑宇.硫酸镁联合葡萄糖酸钙预防奥沙利铂神经毒性的临床研究[D].杭州:浙江大学,2007:47.
- [27] 邢士超,沈丽琴,庄志祥.硫酸镁与葡萄糖酸钙联合防治奥沙利铂神经毒性临床观察[J].中国误诊学杂志,2009,9(4):778.
- [28] 李丹,王树庚,张璐,等.硫酸镁与葡萄糖酸钙防治奥沙利铂神经毒性的疗效评价[J].现代中西医结合杂志,2012,21(12):1323.
- [29] 高德荣,韩雅玲,温珍平,等.门冬氨酸钾镁与葡萄糖酸钙联用防治奥沙利铂神经毒性的临床观察[J].现代肿瘤医学,2007,15(3):417.
- [30] Chay W, Tan S, Loy C. Use of calcium and magnesium infusions in prevention of oxaliplatin induced sensory neuropathy[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2010,6(4):270.
- [31] Ishibashi K, Okada N, Miyazaki T, *et al*. Effect of calcium and magnesium on neurotoxicity and blood platinum concentrations in patients receiving mFOLFOX6 therapy: a prospective randomized study[J]. *Int J Clin Oncol*, 2010,15(1):82.
- [32] Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, *et al*. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance)[J]. *J Clin Oncol*, 2014,32(10):997.
- [33] Grothey A, Nikcevic DA, Sloan JA, *et al*. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7[J]. *J Clin Oncol*, 2011,29(4):421.
- [34] Knijn N, Tol J, Koopman, *et al*. The effect of prophylactic calcium and magnesium infusions on the incidence of neurotoxicity and clinical outcome of oxaliplatin-based systemic treatment in advanced colorectal cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2011,47(3):369.

(收稿日期:2015-04-13 修回日期:2015-06-19)

(编辑:申琳琳)