

消癌平注射液联合化疗治疗晚期肠癌的 Meta 分析

赵俊, 陆为民, 许波, 朱丹, 王清

(江苏省中医院, 江苏 南京, 210029)

[摘要] 目的:系统评价消癌平注射液联合化疗治疗晚期肠癌的疗效和安全性。方法:计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊数据库(VIP)、中国中医药数据库(www.cintcm.com)、万方数据库、PubMed、Cochrane Library 从建库至2017年5月采用消癌平注射液联合化疗治疗晚期肠癌的临床随机对照试验,由2位评价者独立评价并交叉核对后纳入分析,采用 Review Manager 5.3 软件分析。结果:共纳入4篇文献,Meta 分析结果显示消癌平注射液联合化疗方案与单纯化疗相比可提高患者的近期疗效[OR = 2.09, 95% CI(1.25, 3.50), P = 0.005],且能够提高生活质量评分[OR = 3.71, 95% CI(1.92, 7.17), P < 0.0001];消癌平注射液联合化疗方案较单纯化疗降低了白细胞减少的发生率,差异有统计学意义[RR = 0.63, 95% CI(0.48, 0.83), P = 0.0009],但对血小板减少、神经系统毒性、肝肾功能损伤、消化道反应无明显差异。结论:消癌平注射液联合化疗治疗晚期肠癌能提高患者近期疗效和生存质量,可降低奥沙利铂化疗过程中白细胞减少的风险。

[关键词] 肠癌;消癌平注射液;化疗;Meta 分析

[中图分类号] R273.53 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.08.075

肠癌是较为常见的肿瘤之一,根据近年的统计数据,晚期肠道肿瘤发病率比过去10年有明显下降^[1],主要得益于电子肠镜筛查的普及,提高了肠道肿瘤早期诊断的可能性。但仍有部分患者错过了早期诊断,被确诊时已分期较晚,此时治疗方法以化疗、对症处理为主,同时中药联合化疗治疗肠癌方法也在逐步探索当中。中药通关藤,味苦,性微寒,具有清热解毒、止咳平喘之功效,适用于呼吸系统疾病。现代药理学研究证实,通关藤所含多种苷及苷元等有效成分,具有一定程度的抗肿瘤作用。应用现代药理学方法,将通关藤根的有效提取物所制成的消癌平注射液,目前已被应用于肺癌、肝癌、胃癌等肿瘤的治疗。本文以 Meta 分析的方法对消癌平注射液在联合化疗治疗晚期肠癌中的疗效与安全性进行系统评估。

1 资料与方法

1.1 研究类型 临床随机对照试验,是否采用盲法无限制,文字种类无限制。

1.2 研究对象 所有纳入病例均有明确的细胞学或病理学诊断,患者的性别、年龄不限,无手术指征或术后复发,接受治疗前排除化疗禁忌证。

1.3 干预措施 对照组为以奥沙利铂为基础的化疗方案,试验组为以奥沙利铂为基础的化疗方案联合消癌平注射液。

1.4 观察指标 近期疗效的评价:根据 WHO 抗肿瘤药物疗效的评价标准^[2],包括进展、稳定、部分缓解以及完全缓解,有效率 = (CR + PR) / 总例数 × 100%。使用 KPS 评分^[3]评价生活质量。安全性评估参考 WHO 抗癌药物急性或亚急性毒性反应评价标准(1998年版)分为0~IV级,包括消化道反应、肝肾功能损伤、血液系统毒性、神经毒性等。

1.5 排除标准 描述性文献;综述性文献;动物试验类文献;未提及随机或对照的试验;因研究的基线资料不一致导致无可比性的文献;化疗方案未使用以奥沙利铂为基础;联合手术或放疗的文献;文献中消癌平注射液非静脉滴注途径,如肌肉注射、穴位注射、片剂等;消癌平注射液未标明具体用法的临床研究试验;结局指标非本次研究所关注的;若文献数据有重复发表的情况,则选择纳入最大样本量的试验。

1.6 资料来源及检索策略 使用计算机共检索了下列数据库:中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊数据库(VIP)、中国中医药数据库(www.cintcm.com)、万方数据库、PubMed、Cochrane Library,检索时间为从建库至2017年5月。检索词包括 colon cancer、intestinal cancer、xiaoaiping injection、chemotherapy、肠癌、结肠癌、消癌平注射液、化疗等。检索策略参考 Cochrane 系统评价手册 5.1.0^[4] 要求制定。

1.7 方法学质量评价和资料提取 质量评价主要包括分配隐藏是否提及、盲法是否提及、随机序列的产生是否正确、数据缺失是否提及或其他可能的偏倚是否存在,主要参考 Cochrane 5.1.0 手册中推荐的随机对照试验。分别由2位独立研究者进行质量评价,后进行交叉核对,出现分歧时可邀请第3位研究者共同讨论研究解决。提取资料的主要内容包包括:(1)文献标题、时间、作者及文献来源等一般信息;(2)包括研究试验对象的一般情况、各试验组的基线情况;(3)结局指标:包括治疗后的改善情况、KPS 评分、治疗期间发生的各种急性或亚急性毒性反应。

1.8 统计学方法 计数资料使用比值比(Odds Ratio, OR)或相对危险度(Relative Risk, RR)表示,计量资料则采用均

数差 (Mean Difference, MD) 进行统计分析,可信区间 (Confidence Interval, CI) 均设为 95%,显著性水准设 $\alpha = 0.05$,使用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。异质性分析采用 I^2 方法进行, $I^2 > 50\%$ 时认为存在异质性。若各试验间无临床异质性或统计学异质性,但使用固定效应模式分析;若各试验之间无临床异质性,但存在统计学异质性时,则使用随机效应模式进行分析;若确认存在临床异质性,则放弃合并分析。潜在的发表偏倚必要时可使用漏斗图 (Funnel Plot) 检验。

2 结 果

2.1 检索结果 未获得外文文献,初步共检索得中文文献 469 篇,阅读标题、摘要并去重后初步纳入 14 篇文献,筛选出随机对照试验 7 篇,再通过全文阅读以排除不符合纳入要求的文献,2 篇因消癌平剂型为片剂排除,1 篇因化疗方案非奥沙利铂为基础排除,最终 4 篇文献^[5-8]被纳入,共含 278 例患者。

2.2 纳入研究的基本特征 包括了作者、文献发表时间、病例数量、性别和年龄数据、治疗方案以及给药途径、剂量、时间等,在所纳入的研究中,2 篇采用 FOLFOX4^[5-6] 方案化疗,2 篇采用 XELOX^[7-8] 方案化疗,所有研究化疗至少 2 个周期。消癌平注射液均为静脉滴注,剂量为 20~60mL,3 篇文献中 KPS 评分均 ≥ 70 分,1 篇采用 QLQ-C30 评分,详见表 1。

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
余培 2015	50	58	40	58	27.3%	2.81 [1.11, 7.13]
张灵 2012	12	20	6	20	11.9%	3.50 [0.94, 12.97]
王廷涛 2013	17	32	14	30	33.5%	1.30 [0.48, 3.51]
饶石磊 2011	19	30	15	30	27.2%	1.73 [0.62, 4.84]
Total (95% CI)		140		138	100.0%	2.09 [1.25, 3.50]
Total events	98		75			
Heterogeneity: Chi ² = 2.00, df = 3 (P = 0.57); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.80 (P = 0.005)						

表 1 纳入文献的基础资料

纳入研究	n	性别 (女/男)	生存状态	临床分期	化疗方案	消癌平注射液 用法用量
饶石磊等 ^[5]	60	21/39	卡氏评分 ≥ 70 分	Ⅲ、Ⅳ期	FOLFOX4	40~60mL,10d为1个疗程
张 灵 ^[6]	40	15/25	卡氏评分 ≥ 70 分	晚期	FOLFOX4	20mL,7d为1个疗程
王廷涛 ^[7]	62	23/39	卡氏评分 ≥ 70 分	晚期	XELOX	60mL,14d为1个疗程
余 培等 ^[8]	116	55/61	QLQ-C30评分 ≥ 70 分	Ⅲ、Ⅳ期	XELOX	60mL,14d为1个疗程

注:FOLFOX4:奥沙利铂+5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙,XELOX:奥沙利铂+卡培他滨;消癌平注射液均为静脉滴注,每天1次。

2.3 纳入研究的质量评价 所纳入文献 1 篇^[8]明确表述了随机方法,余 3 篇并未提及详细的随机方法,但均为随机;所有被纳入的文献中分配隐藏或盲法未见表述,未见提及数据缺失情况。

2.4 Meta 分析

2.4.1 近期疗效比较 共纳入 4 篇文献,合计 278 例患者,其中对照组 138 例,试验组 140 例,各研究间无统计学异质性 ($P = 0.57, I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型;Meta 分析结果显示,消癌平注射液联合奥沙利铂为基础化疗与以奥沙利铂为基础化疗相比,提高了近期疗效,差异有统计学意义 [$OR = 2.09, 95\% CI (1.25, 3.50), P = 0.005$]。(见图 1)

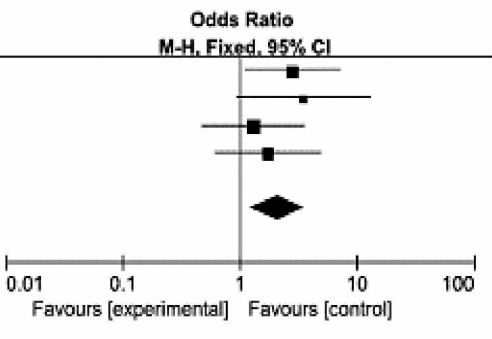


图 1 近期疗效比较

2.4.2 生活质量评分 1 篇文献使用 QLQ-C30 评分,未纳入评估,余 3 篇文献中均通过 KPS 评分评估生活质量,共 162 例患者,各组研究间未见统计学异质性 ($P = 0.95, I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型。Meta 分析结果表明,消癌平注

射液联合奥沙利铂为基础的化疗与以奥沙利铂为基础的化疗相比,可使患者的生活质量得到有效改善,差异具有统计学意义 [$OR = 3.71, 95\% CI (1.92, 7.17), P < 0.0001$]。(见图 2)

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
张灵 2012	13	20	6	20	22.7%	4.33 [1.15, 16.32]
王廷涛 2013	20	32	10	30	41.9%	3.33 [1.17, 9.46]
饶石磊 2011	16	30	7	30	35.4%	3.76 [1.24, 11.38]
Total (95% CI)		82		80	100.0%	3.71 [1.92, 7.17]
Total events	49		23			
Heterogeneity: Chi ² = 0.09, df = 2 (P = 0.95); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.90 (P < 0.0001)						

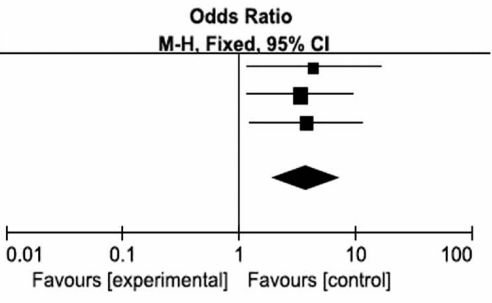


图 2 生活质量评分比较

2.4.3 毒副作用

2.4.3.1 白细胞毒性 所纳入的 4 篇文献均报道了白细胞减少的情况,共 278 例患者,其中对照组 138 例,试验组 140 例,各组研究之间无统计学异质性($P=0.40, I^2=0\%$),

故采用固定效应模型。Meta 分析结果表明,与对照组相比,奥沙利铂为基础的化疗方案联合消癌平注射液治疗明显降低了白细胞毒性的发生率,差异有统计学意义[RR = 0.63, 95% CI(0.48,0.83), $P=0.0009$]。(见图 3)

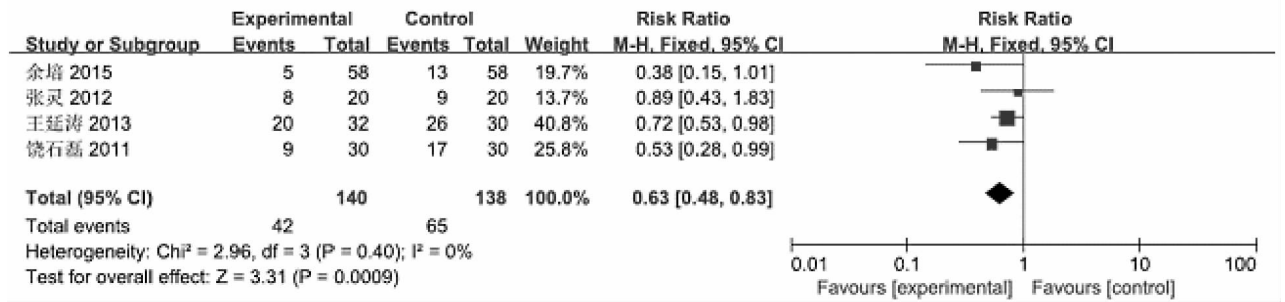


图 3 白细胞减少发生情况比较

2.4.3.2 血小板减少 2 篇纳入文献报道了血小板减少的情况,共 100 例患者,其中对照组 50 例,试验组 50 例,各组研究间无统计学异质性($P=0.26, I^2=22\%$),所以采用固定效应模型。Meta 分析结果表明,消癌平注射液联合奥沙利

铂为基础化疗方案并未明显降低血小板减少的发生率,其差异无统计学意义[RR = 0.61, 95% CI(0.35, 1.04), $P=0.07$]。(见图 4)



图 4 血小板减少发生情况比较

2.4.3.3 神经毒性 2 篇纳入文献表述了神经毒性的发生,共 122 例患者,其中对照组 62 例,试验组 60 例,各组研究间未见统计学异质性($P=0.19, I^2=43\%$),故采用固定效应模型。Meta 分析结果表明,消癌平注射液联合奥沙利铂

为基础化疗方案并未明显降低神经毒性的发生,差异无统计学意义[RR = 0.74, 95% CI(0.49, 1.13), $P=0.16$]。(见图 5)

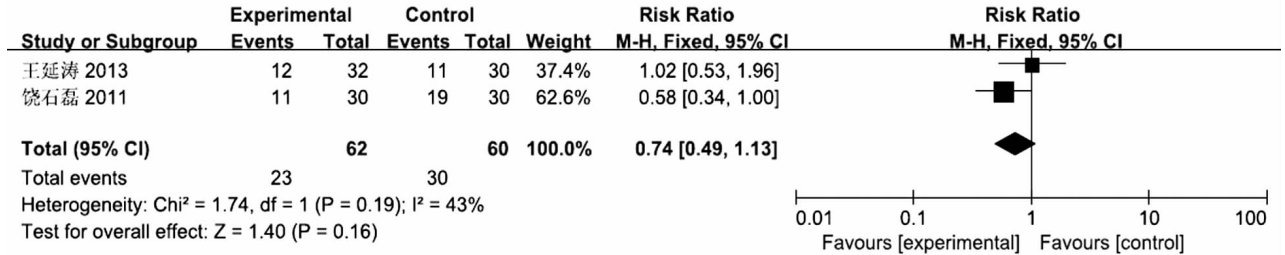


图 5 神经毒性发生情况比较

2.4.3.4 消化道反应 4 篇文献均表述了消化系统反应,包括恶心、呕吐、腹泻等,共 278 例患者,其中对照组 138 例,试验组 140 例,各研究间未见统计学异质性($P=0.86, I^2=0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,消癌平注射液联合奥沙利铂为基础化疗方案较单纯化疗未明显减少消化道反应的发生率,差异无统计学意义[RR = 0.84, 95% CI(0.67, 1.05), $P=0.12$]。(见图 6)

2.4.3.5 肝肾功能毒性 有 3 篇纳入文献表述了肝肾功能损伤的情况,共 216 例患者,其中对照组、试验组各 108 例,各组研究之间未见统计学异质性($P=0.90, I^2=0\%$),采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,消癌平注射液联合奥沙利铂为基础化疗方案与单纯化疗的肝肾功能损伤发生率比较,差异无统计学意义[RR = 1.04, 95% CI(0.65, 1.65), $P=0.87$]。(见图 7)

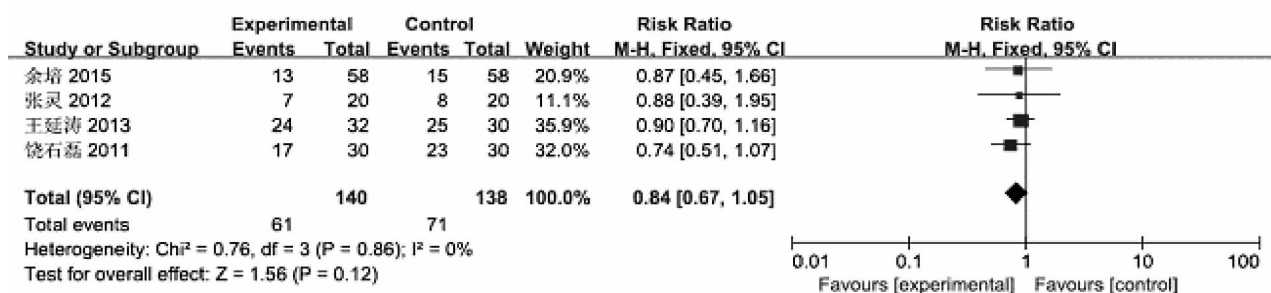


图 6 消化道反应发生情况比较

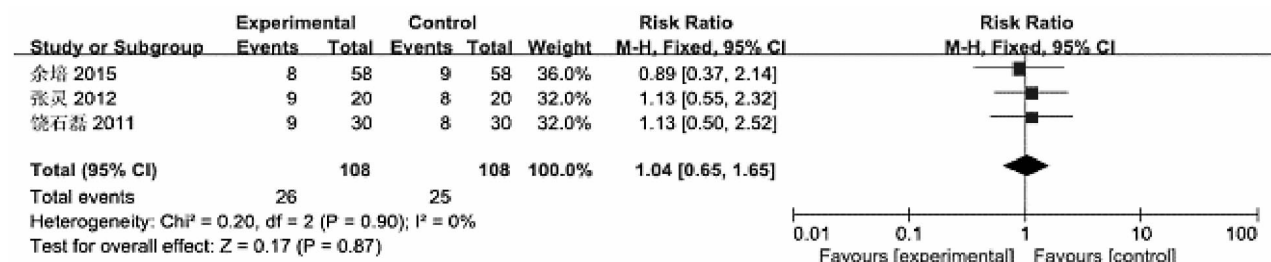


图 7 肝肾功能损伤发生情况比较

3 讨 论

本次所纳入的文献均为随机对照试验,但仅 1 篇文献^[8]明确表述了随机方法,余未描述具体随机方法且未提及分配隐藏,故存在造成选择偏倚可能。而纳入的试验无设盲措施,极易造成实施偏倚和测量偏倚。本研究观察的结局指标部分,如生活质量指标,具有一定的主观性。所纳入文献均无不完整数据或数据缺失的表述。

晚期肠癌的治疗中,本次研究的结果支持消癌平注射液联合化疗疗效优于单纯化疗^[6]的论点。其中 2 篇文献^[5,7]进行了 4 个治疗周期的研究,1 篇文献^[8]治疗了 3 个周期,而另 1 篇研究仅进行了 2 个周期的治疗,综合考虑治疗周期偏短,且样本量总体较小;本次纳入的文献中也未能提供总生存期和无进展生存期、肿瘤标记物变化等评估数据,未能进一步对疗效进行评估分析。通过比较,证实消癌平注射液能够有效提高患者的近期疗效、生活质量,降低化疗过程中白细胞毒性的发生率,但对血小板降低、消化道反应、神经系统毒性、肝肾功能损伤的发生率无明显影响。董银兰等^[9]也通过动物试验证实,通关藤的有效成分能使外周血的白细胞减少有效回升。此外,消癌平注射液为通关藤有效提取物,中药通关藤具有清热解毒的功效,参照中医理论当辨证论治,用于阴虚有热、瘀热互结等证型效果会更明显,而对阳虚、气虚等证型效果不显。而此次纳入文献中均未对患者中医辨证进行分类,若此后参考中医辨证论治,可能对消癌平注射液的临床疗效有影响。此后,需要进行更大样本量、更高质量随机对照试验,对消癌平注射液治疗肠癌的效果进行更深入地研究。

参考文献

- [1] 陈坤,黄秋驰. 结直肠癌人群筛查研究进展[J]. 中国癌症防治杂志,2017,9(2):94-99.

- [2] WHO. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [M]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979.
- [3] Yates JW, Chalmers B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status [J]. Cancer, 1980(45):2220.
- [4] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0 [DB/OL]. The Cochrane Collaboration, 2011. www.cochrane-handbook.org.
- [5] 饶石磊,杨建华,王留兴. FOLFOX4 方案联合消癌平治疗大肠癌效果[J]. 郑州大学学报:医学版,2011,46(4):634-636.
- [6] 张灵. 消癌平注射液联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结肠癌 40 例[J]. 中医研究,2012,25(11):14-16.
- [7] 王延涛. 消癌平联合 XELOX 方案治疗晚期大肠癌的临床研究[J]. 北方药学,2013,10(7):55.
- [8] 余培,张家林. 消癌平联合 XEL/X 方案化疗对大肠癌术后患者免疫功能的影响[J]. 西部医学,2015,27(7):1025-1027.
- [9] 董银兰,赵岗,宋延平. 复方乌骨藤胶囊与环磷酰胺合用治疗 Lewis 肺癌研究增效减毒作用[J]. 临床医学,2010,30(3):117.

(收稿日期:2017-09-14)

声 明

为适应我国信息化建设,扩大本刊及作者知识信息交流渠道,本刊已许可多家网络媒体和数据库以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文,其作者文章著作权使用费已采取版面费适当折减与赠送样刊两种形式给付。作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意我社上述声明;如作者不同意文章被收录,请在来稿时向本刊声明,本刊将作适当处理。