

引用:陈婉珍,徐婷婷,严展鹏,朱方石. 中医药对胃癌前病变 Ki-67 表达及疗效影响的 Meta 分析[J]. 湖南中医杂志, 2021,37(2):111-115.

中医药对胃癌前病变 Ki-67 表达及疗效影响的 Meta 分析

陈婉珍¹,徐婷婷^{1,2},严展鹏²,朱方石^{1,2}

(1. 南京中医药大学,江苏 南京,210028;

2. 江苏省中医药研究院,江苏 南京,210028)

[摘要] 目的:系统评价中医药对胃癌前病变 Ki-67 表达及临床疗效的影响。方法:计算机检索 PubMed、中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊数据库(VIP),检索时间从建库至 2019 年 5 月。收集中医药治疗胃癌前病变的临床随机对照试验,研究其对 Ki-67 表达及临床疗效的影响。采用 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 9 项研究。中医药治疗胃癌前病变临床总有效率[RR=1.28,95%CI=(1.19,1.38),Z=6.82,P<0.00001]高于对照组;Ki-67 表达率或表达积分[RR=0.40,95%CI=(0.30,0.54),Z=6.18,P<0.00001;SMD=-0.48,95%CI=(-0.68,-0.28),Z=4.61,P<0.00001]低于对照组。结论:中医药治疗胃癌前病变的 Ki-67 表达更低,临床疗效更好。

[关键词] 胃癌前病变;中医药;Ki-67;总有效率;Meta 分析

[中图分类号] R259.7 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.02.045

Ki-67 是一种增殖细胞相关的核抗原,其功能与有丝分裂的细胞周期密切相关,是检测肿瘤细胞增殖活性的重要指标之一^[1]。研究显示,Ki-67 在乳腺癌、非小细胞肺癌等癌组织及癌前病变组织中阳性率较高,对癌症预后的判断有一定价值^[2-3]。胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)系易发生癌变的胃黏膜病理组织学变化,即胃黏膜的肠上皮化生、上皮内瘤变等,主要伴存于慢性萎缩性胃炎之中^[4]。因与胃癌的发生密切相关,其治疗受到极大关注。西医对于病情轻者,主要以对症治疗为主;中、重度者则行内镜下治疗。而中医药在控制及逆转萎缩、肠化等方面显示出一定优势^[5]。本文拟采用系统评价的方法检索国内外的文献,评价中医药对 PLGC 患者的 Ki-67 表达和临床疗效的影响,以期从循证医学角度为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 1)研究对象。经病理学确诊为胃癌前病变及慢性萎缩性胃炎患者,性别、年龄、种族等不限。2)干预措施。治疗组为中药方剂或中西联合用药;对照组为西药或其他治疗药物。3)文献类型。国内外医学期刊公开发表的随机对照试验(RCT),且基线可比。4)结局指标。Ki-67 表达、总有效率。

1.2 排除标准 1)治疗组使用非中医药治疗手段;2)学位

论文、会议论文;3)动物实验、综述、经验总结等非临床研究文献。

1.3 检索策略 通过计算机检索 PubMed、中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊数据库(VIP)以及中国生物医学文献数据库(CBM)等数据库。检索时间从建库至 2019 年 5 月。英文检索词:precancerous lesions of gastric cancer, PLGC, gastric precancerous lesions, chronic atrophic gastritis, CAG, TCM, integrated traditional Chinese and western medicine, Ki-67;中文检索词:胃癌前病变、慢性萎缩性胃炎、中医药、中医、中西医、Ki-67 等。

1.4 文献筛选与资料提取 由 2 名独立人员阅读题目和摘要,排除不符合纳入标准的文献,并进一步通过阅读全文筛选最终纳入的文献。若遇到分歧,则与其他研究员讨论决定。提取信息主要包括:研究的题目、第一作者、发表时间及来源;方法学质量评价关键要素;试验组及对照组患者的年龄、性别、纳入例数、干预措施等;结局指标。

1.5 文献质量评价 按照 Cochrane 系统评价员手册推荐的质量评价标准对纳入的文献进行质量评价,包括随机分配、分配隐藏、有无盲法、数据完整性、有无选择偏移和其他偏移来源等方面(low risk, unclear risk, high risk)。若遇到分歧,则与其他研究员讨论决定。

1.6 统计学方法 用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3

基金项目:国家自然科学基金项目(81804071,81573966);江苏省研究生培养创新工程研究生科研与实践创新计划项目(KYCX19_1185)

第一作者:陈婉珍,女,2017 级博士研究生,研究方向:中西医结合治疗消化系统疾病

通讯作者:朱方石,男,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗消化系统疾病,E-mail:496412474@qq.com

软件包对数据进行 Meta 分析。首先对纳入的研究进行异质性分析,若异质性检验结果 $P>0.1$ 或 $I^2\leq 50\%$ 时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;若异质性检验结果 $P\leq 0.1$ 或 $I^2> 50\%$ 时,采用随机效应模型。二分类变量采用相对危险比 (RR) 及 95%CI 表示;连续型变量采用标准化均数差 (SMD) 及 95%CI 表示。发表偏倚采用漏斗图表示。

2 结 果

2.1 文献检索结果 初检得到 75 篇相关文献,阅读文献标题及摘要后,剔除动物实验、重复文献、理论探讨及综述等非临床研究文献 60 篇,阅读全文排除非随机对照试验文献 6 篇。最终纳入文献 9 篇^[6-14]。(见图 1)

2.2 纳入文献的基本特征 纳入文献 9 篇^[6-14]均为中文文献,共 870 例患者,其中治疗组 443 例,对照组 427 例。纳入文献基本特征见表 1。

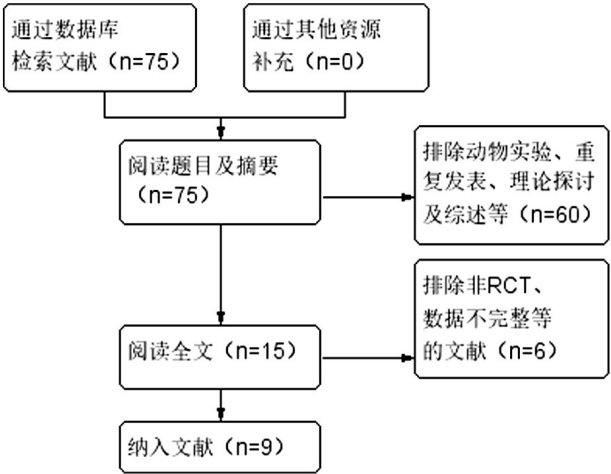


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	随机序列	例数(例) T/C	干预方法		疗程	结局指标
			T	C		
刘倩 2019 ^[6]	随机数字表	49/49	胃康宁+三联杀菌 ^a	三联杀菌 ^a	6 个月	①②
刘忠义等 2018 ^[7]	随机数字表	78/78	中药辨证论治	叶酸片	6 个月	①②
刘涛等 2017 ^[8]	就诊顺序随机	56/56	胃康宁	胃复春片	6 个月	①②
夏李明等 2014 ^[9]	随机	20/20	七方胃痛颗粒	胃复春片	3 个月	①②
常东等 2005 ^[10]	随机	21/14	胃炎消	维酶素	3 个月	①②
徐陆周等 2010 ^[11]	随机	30/22	益气清热活血方	胃复春片	12 个月	①②
李淑红等 2016 ^[12]	就诊顺序随机	70/70	养胃汤	胃复春片	3 个月	①②
王秀娟等 2017 ^[13]	随机数字表	59/58	胃转安方	胃复春片	6 个月	①②
王震等 2017 ^[14]	随机	60/60	根幽方合四君子汤+四联杀菌 ^b	四联杀菌 ^b	2 周	①②

注:T—治疗组;C—对照组;a—奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林;b—雷贝拉唑+左氧氟沙星+阿莫西林+胶体果胶铋;①—总有效率;②—Ki-67 表达。

2.3 纳入研究的方法学质量评价结果 1)随机方法:所有文献均提及采用随机分组方法,其中 3 项^[6-7,13]研究采用随机数字表法,2 项^[8,12]研究采用就诊顺序随机法,评为低风险;其他研究均未提及具体随机方案,评为不清楚。2)所有研究均未提及分配隐藏,评为不清楚。3)盲法:1 项^[10]研究采用双盲法,评为低风险;其他研究均未提及是否实施盲

法,考虑为非盲法分配,评为高风险。4)结果评估盲法:9 项研究均未提及是否对结果测量者实施盲法,考虑评为高风险。5)不完全资料结局:9 项研究均未缺失结局数据,评为低风险。6)选择性结局报告:9 项研究均未选择性报告,评为低风险。7)其他偏倚:9 项研究无法判断其他偏倚来源,均评为不清楚。(见图 2、图 3)

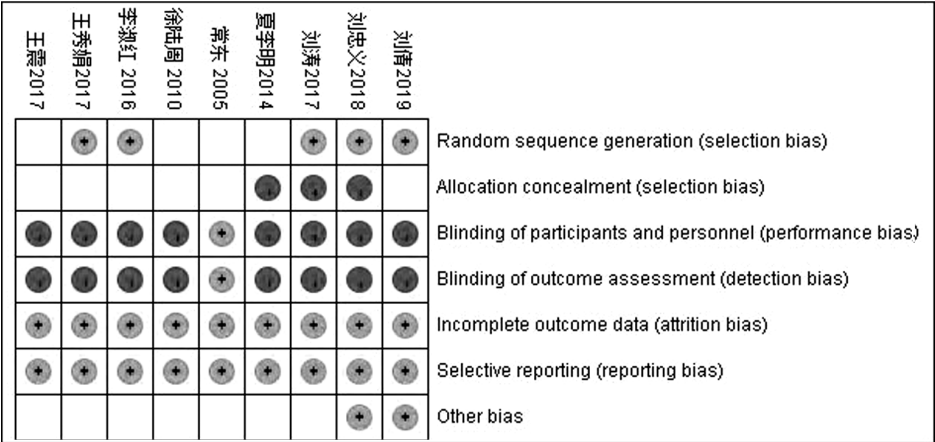


图 2 纳入研究的偏倚风险总结图

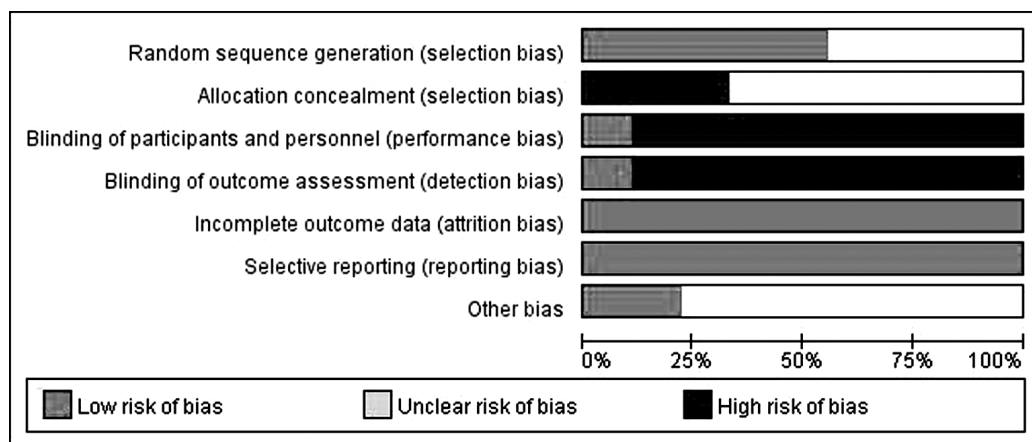


图 3 纳入研究的偏倚风险条形图

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率 9 项研究^[6-14]报道了临床总有效率,共纳入 870 例患者。差异性分析结果显示,各研究间无统计学异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.49$),采用固定效应模型进行 Meta 分

析。结果显示: $[RR = 1.28, 95\% CI = (1.19, 1.38)]$, $Z = 6.82$, $P < 0.00001$ 。说明治疗组治疗胃癌前病变总有效率优于对照组。(见图 4)

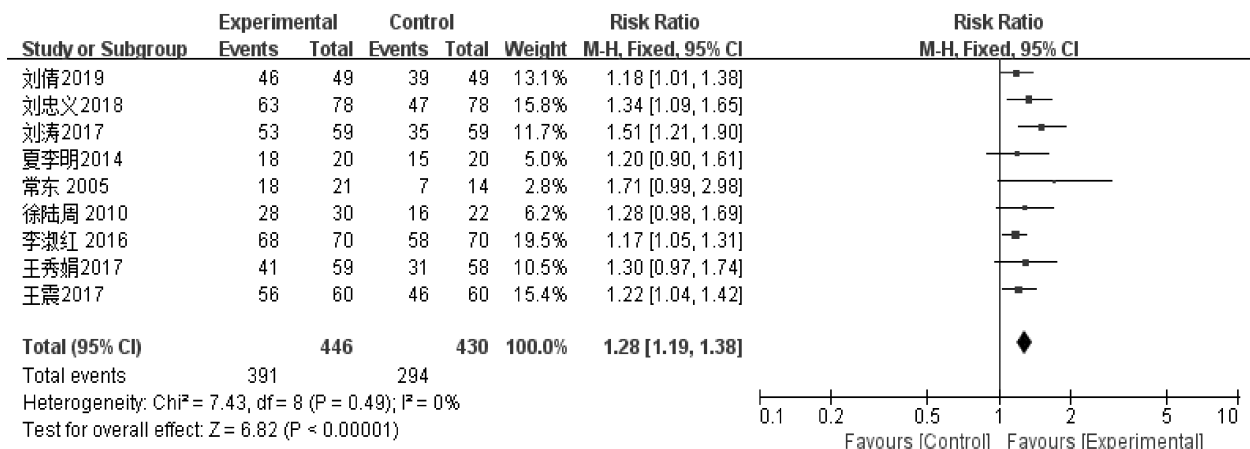


图 4 总有效率 Meta 分析结果

2.4.2 Ki-67 表达 9 项研究^[6-14]均报道 Ki-67 表达,其中 4 个研究^[6-8,13]采用 Ki-67 表达阳性数表示。异质性分析结果显示,各研究间无统计学异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.93$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示: $[RR = 0.40, 95\% CI = (0.30, 0.54)]$, $Z = 6.18$, $P < 0.00001$; 其中 5 项研究^[9-12,14]采用 Ki-67 表达阳性积分表示,异质

性分析结果显示,各研究间有统计学异质性 ($I^2 = 51\%$, $P = 0.09$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示: $[SMD = -0.48, 95\% CI = (-0.68, -0.28)]$, $Z = 4.61$, $P < 0.00001$ 。说明治疗组治疗后胃癌前病变患者 Ki-67 表达低于对照组。(见图 5、6)

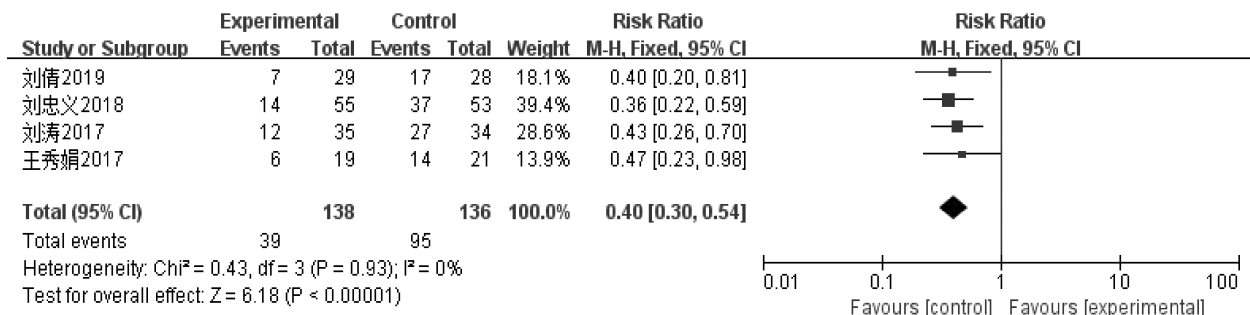


图 5 Ki-67 表达阳性数 Meta 分析结果

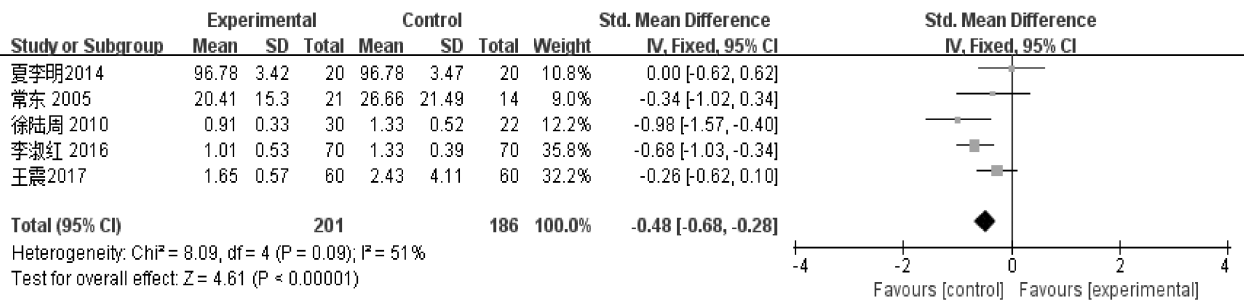


图6 Ki-67表达阳性积分 Meta 分析结果

2.5 发表偏倚 对总有效率的9篇研究进行漏斗图分析,结果显示:图形分布基本对称,均在区间范围内,认为纳入文献存在发表偏倚可能性小。(见图7)

程中需要纳入更多严谨、规范且大样本的临床随机对照试验。

参考文献

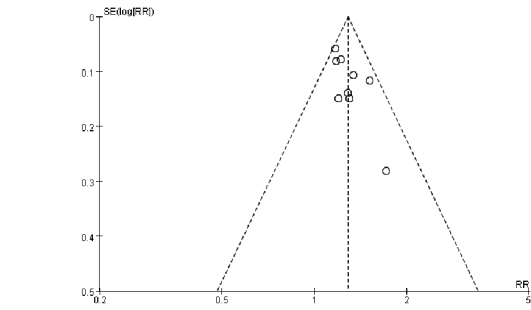


图7 漏斗图

3 讨 论

胃癌前病变属中医学“胃痛”“反胃”“痞满”等范畴,其病机总属“本虚标实”,脾胃亏虚为发病的关键因素。血瘀是胃癌前病变发生发展乃至恶变的重要环节^[15-16]。积极有效地控制及逆转胃癌前疾病对胃癌预防具有重要意义。目前现代医学对胃癌前病变的治疗主要以对症治疗为主,如抑制胃酸分泌、保护胃黏膜,幽门螺杆菌(Hp)阳性者行根除Hp治疗等;严重者可行内镜下治疗^[17]。但在控制胃黏膜萎缩、肠化等方面尚缺乏特异性方法或药物,因而从中医药角度寻求优势治法方药得到了人们的关注。中医学通过辨证论治,采用中药方剂治疗,一定程度上可控制甚至逆转胃癌前病变的进展^[18]。

Ki-67作为部分肿瘤病理学检测的常用指标之一,其在慢性胃炎、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变和胃癌组织细胞中呈核型表达,且Ki-67指数分别为17.39%、37.50%、56.25%及77.78%,说明Ki-67在提高胃癌前病变及早期胃癌的检出率及判断病变的严重程度和进展趋势有一定意义^[19-20]。

本研究通过系统评价的方法检索文献,评价中医药治疗胃癌前病变对Ki-67表达和总有效率的影响。结果提示:中医药治疗胃癌前病变的Ki-67表达更低,临床疗效更好。但是,本研究尚存在一定的局限性,如纳入文献的数量较少,样本量小,低质量文献多,且文献在随机、盲法等方法学问题上存在一定缺陷。因此,今后的试验设计及实施过

[1] WARTH A,CORTIS J,SOLTERMANN A,et al. Tumour cell proliferation (Ki-67) in non-small cell lung cancer; a critical reappraisal of its prognostic role[J]. British Journal of Cancer, 2014, 111(6):1222-1229.

[2] BENJAMIN D,ANITHA T,CARLA T,et al. Invasive lobular carcinoma of the breast; assessment of proliferative activity using automated Ki-67 immunostaining[J]. Pathology, 2019, 51(7):681-687.

[3] 孙子渊,宋爱莉,李静蔚,等. 莪术油对大鼠乳腺癌前病变组织中 Ki67 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(1):48-51.

[4] 李军祥,陈詒,吕宾,等. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2):121-131.

[5] 熊潭玮,江伟,范剑薇. 中医药治疗胃癌前病变研究进展[J]. 中医学报, 2018, 33(6):971-974.

[6] 刘倩. 胃康宁治疗 Hp 相关性胃癌前病变的效果及对胃黏膜 Ki-67 蛋白表达的影响分析[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(5):687-689.

[7] 刘忠义,张文芳. 中药辨证施治对胃癌前病变组织 Bel-2、Ki-67、APC 表达的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(39):163,167.

[8] 刘涛,张霞,刘登科,等. 胃康宁治疗幽门螺杆菌相关性胃癌前病变临床疗效及对胃黏膜 Ki-67 蛋白表达的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(6):21-24.

[9] 夏李明,陈国忠,曾光,等. 七方胃痛颗粒对胃癌前病变 TFF1 和 Ki-67 抗原表达的影响[J]. 河南中医, 2014, 34(11):2166-2167.

[10] 常东,劳绍贤,胡玲,等. 胃炎消炎对胃癌前病变患者细胞周期素依赖性激酶及 PCNA 和 Ki-67 蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2005, 13(5):284-286.

[11] 徐陆周,单兆伟,沈洪,等. 益气活血清热法对慢性萎缩性胃炎癌前病变 Ki-67、COX 表达影响的研究[J]. 光明中医, 2010, 25(1):19-21.

[12] 李淑红,刘华一,唐艳萍. 益气活血通络法对气虚血瘀型萎缩性胃炎癌前病变细胞凋亡和增殖的作用研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(8):1143-1146.

[13] 王秀娟,刘华一,李妍,等. 胃转安方治疗癌前病变气虚夹瘀型胃痛 59 例[J]. 福建中医药, 2017, 48(1):1-2.

引用:胡静温,杨柳,陈锦秀,翁美华,张鸿鑫,范丽敏,周红娟. 健脾类方剂治疗癌因性疲乏的 Meta 分析[J]. 湖南中医杂志,2021,37(2):115-121.

健脾类方剂治疗癌因性疲乏的 Meta 分析

胡静温,杨柳,陈锦秀,翁美华,张鸿鑫,范丽敏,周红娟

(福建中医药大学,福建 福州,350122)

[摘要] 目的:系统评价健脾类方剂治疗癌因性疲乏的临床疗效。方法:从 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和中国生物医学数据库(CBM)中检索自建库至 2019 年 8 月之间采用健脾类方剂联合化疗治疗癌因性疲乏的随机对照试验文献。由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料,并使用 Cochrane 偏倚风险评估工具进行文献评价后,采用 RevMan 5.3 软件进行数据合并分析,无法转换合并的数据采用描述性分析。结果:纳入相关文献 11 篇,研究对象 885 例,其中治疗组 442 例(化疗+健脾类中药),对照组 443 例(单纯化疗)。Meta 分析结果显示:与单纯化疗相比,健脾类方剂联合化疗能缓解癌因性疲乏症状[RR=0.55,95%CI(0.39,0.79), $P=0.001$],且对癌因性疲乏程度的改善效果更加明显[SMD=-1.92,95%CI(-2.67,-1.17), $P<0.00001$];亚组分析结果显示,总干预时间对健脾类中药改善癌因性疲乏不产生影响,均为治疗组优于对照组($P<0.01$);健脾类方剂联合化疗能有效提高免疫功能[MD=2.06,95%CI(0.07,4.06), $P=0.04$];描述性分析结果显示,健脾类方剂对于降低癌症化疗患者的中医证候积分优于传统化疗。结论:健脾类方剂联合化疗能显著改善癌因性疲乏患者的临床症状,且不受干预时间影响,同时可以改善中医证候,提高其免疫功能,但仍需更多大样本、高质量随机对照试验对研究结果加以验证。

[关键词] 癌因性疲乏;健脾;化疗;Meta 分析;系统评价;随机对照试验

[中图分类号] R273.6 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.02.046

全球癌症统计数据显示,2018 年全球新增 1810 万癌症新发病例,发病率呈现逐年递增的趋势^[1]。在恶性肿瘤患者群体中,约 34%~76% 的患者伴有疲乏症状,而在接受化疗的患者群体中则高达 75%~96%^[2]。癌因性疲乏(cancer related fatigue,CRF)是一种痛苦的、持续的、主观的,有关躯体、情感或认知方面的疲乏感或疲惫感,其与近期的活动量无关,与癌症或癌症治疗有关,并影响患者的日常生活^[3]。CRF 在治疗结束后持续较长一段时间,且通过休息难以缓解^[4]。CRF 治疗手段包括非药物治疗和药物治疗,但药物治疗疗效不佳^[5]。运动和情志疗法等非药物疗法能降低癌症患者的疲乏程度,然患者大多不愿意增加其活动量,甚至

有些患者报告活动量增大后,非但疲乏症状未减轻,反而加重^[6]。中医药治疗是我国肿瘤综合治疗领域的特色和优势项目,在缓解患者症状,减少手术、放疗化疗导致的不良反应,提高患者生活质量,延长生存期等方面具有明显优势^[7]。鉴于目前中医药治疗 CRF 缺少高标准、多中心、双盲随机对照的临床试验,导致有效性证据不充分,未能得到国际认可,而证候又是中医临床治疗的核心,直接影响临床治疗效果。因此,本研究旨在对所有符合纳入要求的健脾类中药治疗癌因性疲乏的随机对照试验(RCT)进行 Meta 分析,为健脾类中药改善癌因性疲乏提供可靠的循证医学依据。

第一作者:胡静温,女,2018 级硕士研究生,研究方向:中西医结合康复护理

通讯作者:陈锦秀,女,医学硕士,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合康复护理,E-mail:jinxuoc@163.com

[14] 王震,孙理军,党照丽,等. 根幽方合四君子汤治疗耐药幽门螺杆菌感染慢性萎缩性胃炎脾虚湿热证疗效及对 COX-2、Ki-67 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(34):3846-3849.

[15] 刘宇旻,朱方石. 活血化瘀对胃癌前病变疗效的理论机制探讨[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(11):2299-2301.

[16] 林钟宇,潘华峰,赵金媛,等. 健脾化痰解毒法对胃癌前病变的作用机制研究进展[J]. 中华中医药杂志,2016,31(7):2706-2708.

[17] 张澍田,程芮. 胃癌前病变的内镜治疗进展[J]. 医学与哲

学(B),2015,36(12):15-17.

[18] 郑波,王建峰,裴继华,等. 胃复春联合胶体果胶铋对胃癌前病变基因的逆转性研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(2):123-125.

[19] 李照强,黄小钟,李宗芳,等. p16^{INK4a} 和 Ki67 在胃癌及癌前病变中的表达和意义[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(14):2223-2227.

[20] 余艳秋,王建宁,翟启智,等. Ki-67、p53、P504s 在胃癌前病变和早期胃癌中的表达及其意义[J]. 胃肠病学,2018,23(10):21-26. (收稿日期:2020-06-03)