

斑蝥酸钠联合化疗治疗进展期胃癌的 Meta 分析

孟 慧^{1,2} 孙 旭² 念家云^{1,2} 于明薇² 王笑民²

(1 北京中医药大学研究生院,北京,100029; 2 首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010)

摘要 目的:系统评价斑蝥酸钠联合化疗治疗进展期胃癌的有效性和安全性。方法:计算机检索 MEDLINE、Pubmed、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库(WanFang),检索时间为各数据库建库至2016年9月,纳入斑蝥酸钠联合化疗治疗进展期胃癌的随机对照试验。按照 Cochrane 协作网的标准对纳入文献进行方法学质量评价,提取相关数据信息,RevMan5.3 软件进行数据分析。结果:共纳入研究7项,450例患者,观察组231例,对照组219例。Meta 分析显示,斑蝥酸钠可改善患者生命质量[RR = 2.14, 95% CI(1.55, 2.96), $P < 0.00001$],减轻骨髓抑制[RR = 0.69, 95% CI(0.59, 0.81), $P < 0.00001$],减轻恶心呕吐等消化道不良反应[RR = 0.61, 95% CI(0.52, 0.72), $P < 0.00001$]。但对于提高进展期胃癌患者的近期有效率无明显优势[RR = 1.29, 95% CI(0.99, 1.66), $P = 0.06$]。结论:目前研究表明斑蝥酸钠联合化疗可提高进展期胃癌患者的生命质量、减轻骨髓毒性、减轻恶心呕吐等不良反应。今后需开展更多高质量、大样本研究,为循证医学提供更可靠的证据。

关键词 斑蝥酸钠;化疗;进展期胃癌;随机对照试验;Meta 分析

Sodium Cantharidate Combined with Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Meta-analysis

Meng Hui^{1,2}, Sun Xu², Nian Jiayun^{1,2}, Yu Mingwei², Wang Xiaomin²

(1 Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Beijing

Chinese Medicine Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of sodium cantharidate combined with chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer. **Methods:** MEDLINE, Pubmed, Cochrane library retrieval, Chinese biomedical literature database (CBM), Chinese Journal Full-text Database (CNKI), VIP Chinese PSTP (VIP) and Wanfang database (WanFang) were searched from their inception to September 2016 by computer, and the randomized controlled trails (RCTs) about sodium cantharidate combined with chemotherapy for advanced gastric cancer were included. The methodological quality of the included studies were evaluated according to the criteria of Cochrane Handbook for Systematic Reviews of interventions, then the relevant data extracted, and RevMan5.3 software was used for data analysis. **Results:** Seven studies involving 450 participants were included, among which 231 participants took part in sodium cantharidate plus chemotherapy and 219 chemotherapy. The results of meta-analysis showed that sodium cantharidate could improve the quality of life [RR = 2.14, 95% CI(1.55, 2.96), $P < 0.00001$], and decrease bone marrow suppression [RR = 0.69, 95% CI(0.59, 0.81), $P < 0.00001$] and gastrointestinal side-effects [RR = 0.61, 95% CI(0.52, 0.72), $P < 0.00001$]. But had little advantage in improving patients' recent effective rate. **Conclusion:** Recent studies suggest that treating the advanced gastric cancer with sodium cantharidate could improve the quality of life, decrease bone marrow suppression and gastrointestinal side-effects. More high quality and large sample studies are needed in the future to provide more reliable evidence for evidence-based medicine (EBM).

Key Words Sodium cantharidate; Chemotherapy; Advanced gastric cancer; Randomized controlled trial; Meta-analysis

中图分类号: R256.3 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.055

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一,在中医中可归为“胃痛”“反胃”的范畴。根据世界卫生组织的数据显示,2012年我国胃癌的新发病例占全球胃癌新发病例的42.6%,胃癌死亡病例数32.5万,死亡率为21.9/10万^[1],且其发病率和死亡率仍呈现出不断上升的趋势。胃癌的早期症状不明显,诊断

率较低,很多患者确诊时疾病已进展至中晚期,预后差。特别是晚期胃癌,5年生存率仅约为11.3%~22%^[2]。化疗是中晚期胃癌的主要治疗手段,化疗方案包括FOLFOX, FORFIRI, CapeOX, 卡培他滨等,但总体有效率低,中位生存期短,且化疗导致的恶心呕吐、骨髓抑制等不良反应使患者的耐受性和生命

基金项目:北京市科技计划项目(D161100005116005);北京市医院管理局临床技术创新项目(XMLX201410)

作者简介:孟慧(1988.04—),女,硕士研究生,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤, E-mail: daisymin@ sina. com

通信作者:王笑民(1965.11—),男,博士,主任医师,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤, E-mail: wangxiaomin_bhtcm@126. com

质量下降,影响了抗肿瘤治疗^[3-4]。研究表明,中医药治疗胃癌有抑瘤、延长带瘤生存期以及提高生命质量等作用^[3-7]。斑蝥酸钠是斑蝥素的半合成衍生物,单药或联合化疗药物治疗胃癌等恶性肿瘤有一定疗效^[8];其与维生素 B₆ 组成复方制剂斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液具有抗肿瘤作用,可提高免疫功能^[9]。目前斑蝥酸钠联合化疗在晚期胃癌的临床治疗中有较多应用,但尚无相关系统评价,本研究应用 Cochrane 系统评价方法,搜集斑蝥酸钠联合化疗治疗中晚期胃癌的相关研究进行 Meta 分析,旨在为临床治疗提供用药参考和循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索 MEDLINE、Pubmed、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库(WanFang),检索时间为各数据库建库至 2016 年 9 月。中文数据库以“斑蝥酸钠”“艾易舒”“胃癌”为关键词进行检索,英文数据库检索“(Disodium cantharidinate or Aiyishu or cantharidin) and (Gastric cancer or gastric carcinoma or gastric neoplasm)”。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 纳入研究类型均为随机对照试验(Randomized Controlled Trials, RCT),文种限定为中文和英文。

1.2.2 研究对象 1) 经病理/细胞学检查,证实为中晚期胃癌患者;2) 年龄 ≥ 18 岁,预期生存时间 ≥ 3 个月;3) 体力状况 ECOG 评分 ≤ 2 分或 Kamofsky 评分 ≥ 60 分;4) 治疗前血常规、肝肾功能、心电图无明显异常,且无其他化疗禁忌证。排除:1) 孕妇和哺乳期妇女;2) 伴有其他原发性恶性肿瘤者。

1.2.3 干预措施 试验组为斑蝥酸钠(斑蝥酸钠注射液/斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液)联合化疗;对照组为单纯化疗。

1.2.4 质量评价标准 至少包括以下一项:1) 近期疗效:根据 WHO 实体瘤疗效评定标准,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),疾病进展(PD),用(CR + PR)计算有效率;2) 生命质量:以 KPS 评分标准进行评定,改善为治疗后 KPS 评分 ≥ 10 分,下降为治疗后 KPS 评分减低 ≥ 10 分,稳定为治疗后 KPS 评分增加/减少 < 10 分;3) 不良反应,按 WHO 抗癌药物毒性反应标准评价,包括骨髓抑制、恶心呕吐、腹泻、肝功能损伤等。方法质量学评价:采用 Cochrane 协作网推荐的方法对纳入文献进行方

法学质量评价,评价内容包括:1) 是否描述随机分配方法;2) 是否采用盲法;3) 随机分配方案的隐藏情况;4) 结果报告是否完整;5) 是否存在选择性报告。根据以上判断研究存偏倚情况,若以上均满足,则该研究存在偏倚的可能性最小(A),若其中一条或多条部分满足/不清楚,则该研究存在中等偏倚(B),若其中一条或多条不满足,则该研究存在高度偏倚(C)^[10-11]。

1.3 排除标准 1) 非随机对照试验;2) 重复发表或抄袭文献;3) 合并有其他用药的研究。

1.4 诊断标准 经病理/细胞学诊断为胃癌,临床病理分期为 II-IV 期及根治术后复发转移者,即进展期胃癌。

1.5 资料提取 由 2 位研究者独立阅读文献摘要,查找符合要求的文献全文,按照纳入标准通过阅读全文最终确定纳入文献。交叉核对筛选信息,如有分歧交由第 3 方通过讨论解决。文献提取的主要资料包括:研究者姓名、发表日期、文献来源、疾病分期、干预措施(药物)、纳入研究病例数、结局指标。

1.6 统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 软件进行统计分析,计数资料采用相对危险度(Relative Risk, RR)表示,并给出 95% 可信区间(95% CI),纳入文献间的异质性检验用 χ^2 检验,不存在异质性的数据($P > 0.1, I^2 < 50\%$)时采用固定效应模型,若研究间存在异质性($P < 0.1, I^2 > 50\%$),采用随机效应模型,不能进行 Meta 分析的数据仅做描述性分析。

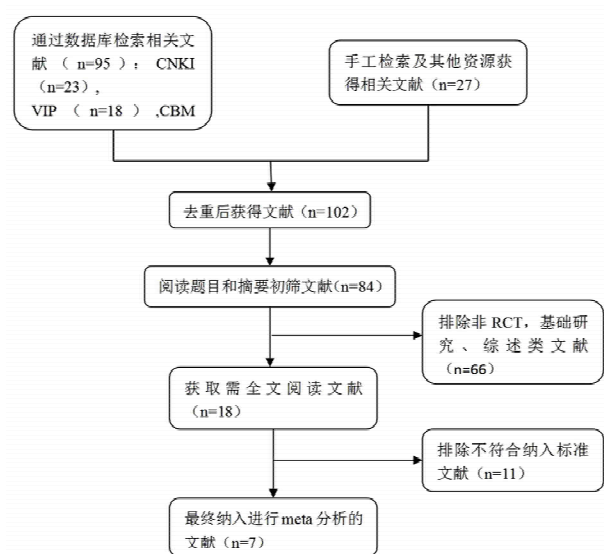


图 1 文献筛选流程图

2 结果

2.1 文献检索结果 检索流程图及筛选结果见

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	病例数 (T/C)	疾病分期	干预措施		治疗周期	观察指标
			T	C		
黄桃辉 2013 ^[12]	24/24	Ⅱ-Ⅳ期	FOLFOX4 + 斑蝥酸钠维生素 B ₆ 注射液	FOLFOX4	2 周为 1 周期, 4 周期评价	③④⑤⑨
刘思海 2008 ^[13]	32/32	Ⅲ、Ⅳ期	替加氟 + 斑蝥酸钠维生素 B ₆ 注射液	替加氟	4 周为 1 周期, 2 周期评价	①③④⑤⑧
刘芸 2013 ^[14]	24/24	Ⅲ、Ⅳ期	DCF + 斑蝥酸钠注射液	DCF	2 周为 1 周期, 2 周期评价	①③④⑤⑥⑦⑨⑩
张伟 2012 ^[15]	42/42	Ⅳ期	希罗达 + 斑蝥酸钠维生素 B ₆ 注射液	希罗达	3 周为 1 周期, 2 周期评价	①⑧
张巍 2015 ^[16]	48/36	Ⅲb-Ⅳ期	CapeOX + 斑蝥酸钠维生素 B ₆ 注射液	CapeOX	2 周为 1 周期, 2 周期评价	①③⑤⑥⑪
鲍连梅 2009 ^[17]	29/29	Ⅲ-Ⅳ期	TF + 斑蝥酸钠注射液	TF	3 周为 1 周期, 2 周期评价	①③
武振明 2013 ^[18]	32/32	Ⅲ-Ⅳ期	FOLFIRI + 斑蝥酸钠维生素 B ₆ 注射液	FOLFIRI	2 周为 1 周期, 4 周期评价	①④⑤

注:①疗效; ②KPS 评分; ③白细胞; ④血小板; ⑤恶心呕吐; ⑥腹泻; ⑦黏膜损害; ⑧镇痛效果; ⑨肝功能损害; ⑩肾功能损害; ⑪手足综合征

表 2 纳入文献方法学质量评价

纳入研究	随机方法	盲法	分配隐藏	报告完整	选择性报告	质量等级
黄桃辉 2013 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	B
刘思海 2008 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	B
刘芸 2013 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	B
张伟 2012 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	B
张巍 2015 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	B
鲍连梅 2009 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	B
武振明 2013 ^[18]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	B

图 1。最终纳入 Meta 分析的文献共 7 篇^[12-18], 纳入患者 450 例。

2.2 纳入研究表 纳入研究的基本特征及方法学质量评价分别见表 1、表 2。

2.3 总有效率的 Meta 分析 根据 WHO 实体瘤疗效评定标准, 用(CR + PR) 计算总有效率, 共有 6 项研究^[13-18] (402 例) 对肿瘤近期疗效给予评价, 异质性分析提示该 6 项研究之间具有同质性($P=0.63$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示试验组和对照组的近期有效率无统计学意义[RR = 1.29, 95% CI (0.99, 1.66), $P=0.06$]。现有临床试验还不能证实斑蝥酸钠可以提高中晚期肿瘤患者的总有效率。见图 2。

2.4 治愈例数的比较

2.4.1 生命质量改善 (KPS 评分) 我们认为化疗后 KPS 评分较化疗前提高 10 分以上为生命质量改善, 有 5 项研究^[13-17] (338 例) 报告了该项指标, 其中张伟等^[15] 临床试验指出生命质量及 KPS 评分观察组优于对照组, 故在此对 4 项临床研究 (254 例) 进行 Meta 分析。异质性分析显示这些数据间具有较高的同质性($P=0.95$, $I^2=0$), 用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示斑蝥酸钠可以使中晚期胃癌患者化疗后的生命质量得到改善, 差异有统计学意义[RR = 2.14, 95% CI (1.55, 2.96), $P<0.00001$]。见图 3。

2.4.2 骨髓抑制情况 骨髓抑制是肿瘤化疗患者常见的不良反应之一, 常表现为外周血红蛋白、血小板和白细胞的减少。纳入研究中共有 6 篇文献^[12-14, 16-18] (366 例) 报道了骨髓抑制情况, 该 6 项研究具有较高的同质性($P=0.49$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 斑蝥酸钠可以减轻中晚期胃癌患者的骨髓毒性, 差异有统计学意义[RR = 0.69, 95% CI (0.59, 0.81), $P<0.00001$]。见图 4。

2.4.3 恶心呕吐 化疗引起的恶心呕吐是常见的不良反应之一, 加重了肿瘤患者的心理负担。共有 5 项研究^[12-14, 16, 18] (308 例) 对化疗引起的恶心呕吐进行了分析, 这些数据具有较高的同质性($P=0.41$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 斑蝥酸钠能减轻化疗引起的恶心呕吐等消化道不良反应, 结果具有统计学意义[RR = 0.61, 95% CI (0.52, 0.72), $P<0.00001$]。见图 5。

3 讨论

胃癌是消化道常见的恶性肿瘤, 病因包括饮食因素、幽门螺杆菌感染、癌前期病变以及基因遗传因素等^[19] 化疗是中晚期胃癌的主要治疗方法之一。对于晚期胃癌患者, 治疗的目的除了控制肿瘤以外, 改善患者的临床症状, 提高生命质量, 延长生存期也尤为重要, 中药联合化疗治疗恶性肿瘤较单纯化疗可以明显改善患者的生命质量。

斑蝥是芫青科昆虫南方大斑蝥 (大斑芫青) 或

黄黑小斑蝥(眼斑芫青)的干燥体,味辛,性温,有大毒,有破血逐瘀,攻毒散结等功效^[20],其中含有的斑蝥素是抗癌的有效成分,但毒性较大,对泌尿系统及消化系统都有一定的刺激作用。斑蝥酸钠(SCA)是斑蝥素的半合成衍生物,其毒性和刺激性较斑蝥素低,可以改善化疗中引起的临床症状^[21],动物实验还表明 SCA 可以明显抑制瘤组织中 VEGF 表达,调控 Bcl-2 基因的表达,阻止肿瘤血管生成,促进胃癌细胞凋亡以达到抗肿瘤作用^[22-23],临床常用斑蝥酸钠联合化疗治疗恶性肿瘤。另外,癌性疼痛是肿瘤

晚期患者最常见的症状之一,有报道表明该药具有一定的止痛作用。通过 Meta 分析,斑蝥酸钠联合化疗治疗中晚期胃癌,可以提高化疗患者的生命质量 [RR = 2.14, 95% CI (1.55, 2.96), $P < 0.00001$],降低骨髓抑制程度 [RR = 0.69, 95% CI (0.59, 0.81), $P < 0.00001$],减少恶心呕吐等不良反应的发生 [RR = 0.61, 95% CI (0.52, 0.72), $P < 0.00001$],但在提高中晚期胃癌患者近期疗效方面差异无统计学意义 [RR = 1.29, 95% CI (0.99, 1.66), $P = 0.06$]。

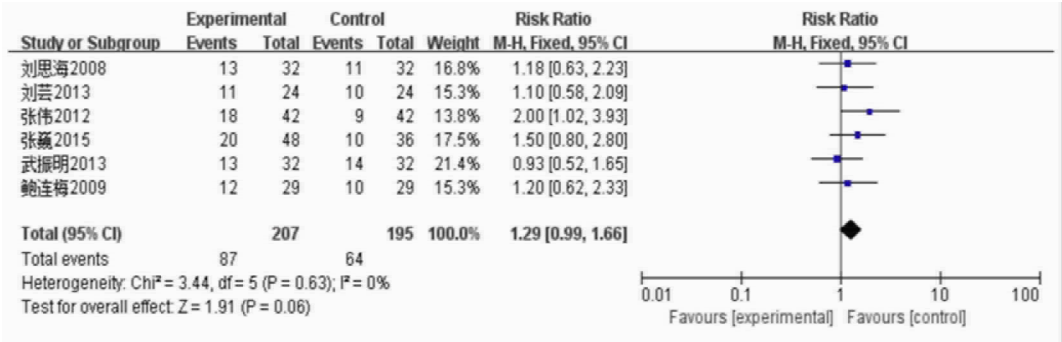


图2 斑蝥酸钠对中晚期胃癌化疗总有效率的 Meta 分析森林图

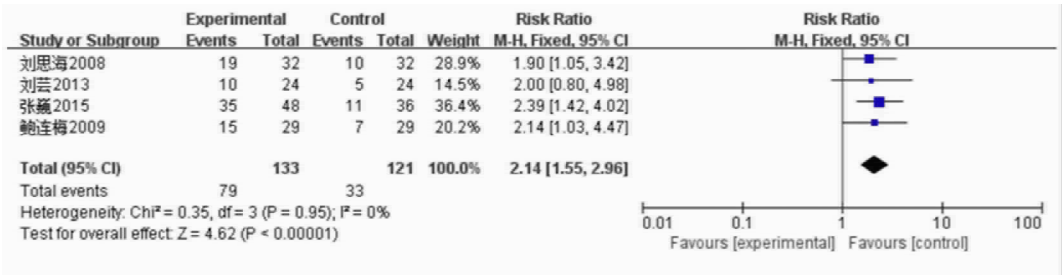


图3 斑蝥酸钠对中晚期胃癌化疗生命质量的 Meta 分析森林图

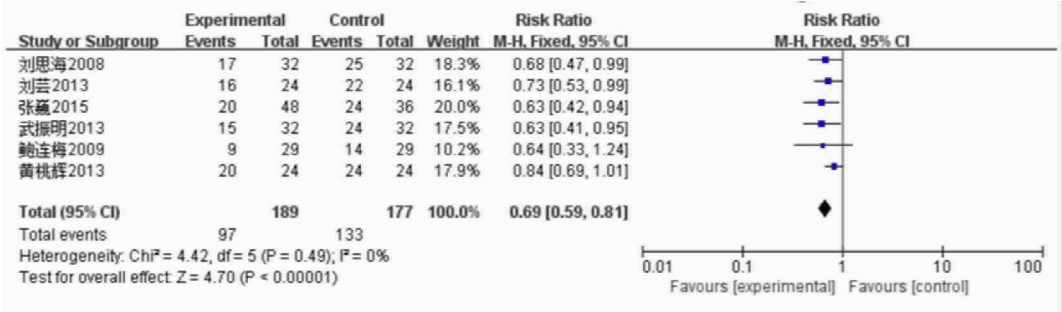


图4 斑蝥酸钠对中晚期胃癌化疗减轻骨髓抑制的 Meta 分析森林图

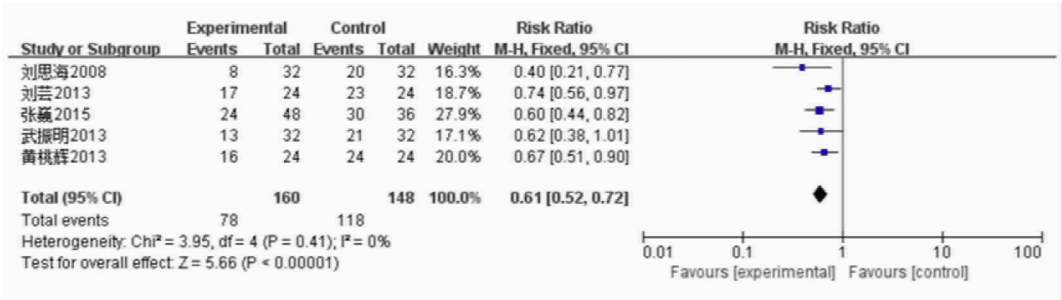


图5 斑蝥酸钠对中晚期胃癌化疗减轻恶心呕吐的 Meta 分析森林图

本研究对已发表的斑蝥酸钠联合化疗治疗中晚期胃癌的文献进行 Meta 分析,证实该药在中晚期胃癌的辅助化疗中的有效性和安全性。本系统评价尚存在以下不足:1)纳入的研究质量偏低,虽然都是随机对照试验,但是均未提及随机分配的方法及是否有分配隐藏,有选择性偏倚的可能性。2)纳入的 7 项研究未提及盲法,可能出现观察结果的偏倚。3)纳入研究中样本量偏少,研究的精确度不够高。4)各研究所采用的化疗方案和治疗周期不同,可能导致结果出现偏倚。

综上所述,斑蝥酸钠作为进展期胃癌化疗的辅助用药,可以提高患者的生命质量,减轻骨髓毒性、恶心呕吐等复发应的发生率,但对近期有效率的提高无明显改善。由于纳入研究的文献质量偏低、样本量偏小等,存在选择性偏倚和测量偏倚的可能性,今后需开展更多大样本、高质量的随机对照试验以为循证医学提供更加可靠的证据。

参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer-Base No. 11 [EB/OL]. <http://globocan.iarc.fr>, 2014-08-10.
- [2] 周岱翰. 临床中医肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 159-166.
- [3] 曹妮达, 赵爱光, 杨金坤. 中西医结合治疗晚期胃癌生存期分析[J]. 中西医结合学报, 2010; 8(2): 116-120.
- [4] 罗晓琴, 杨国旺. 中医药治疗胃癌的研究进展[J]. 医学综述, 2009; 15(18): 2835-2838.
- [5] 杨华, 史国军. 胃癌术后中西医结合治疗临床观察 30 例[J]. 中医药管理杂志, 2007; 15(6): 454-456.
- [6] 何肇晴, 程东英, 龚皓, 等. 复方皂矾丸对抗胃癌化疗骨髓抑制的临床研究[J]. 现代肿瘤医院, 2008; 16(4): 616-617.
- [7] 尤建良, 周留良, 徐明. 中药微调三号合剂治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2004; 26(6): 8.
- [8] 孙伟芬, 黄伟贤, 王惠杰, 等. 斑蝥酸钠注射液治疗晚期癌症的临

床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2001; 21(7): 427-428.

- [9] 魏素菊, 苑素云, 刘义冰. 斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液体外调节细胞因子的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2007; 15(9): 1226-1228.
- [10] Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses[J]. Lancet, 1998; 352(9128): 609-613.
- [11] 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): 1-12.
- [12] 黄桃辉, 陆若飞, 施海辉. 斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液辅助术后化疗治疗胃癌的疗效观察[J]. 中国现代医药杂志, 2013; 15(4): 92-93.
- [13] 刘思海, 冯雯, 朱瑞霞, 等. 斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液联合草酸铂与替加氟持续泵入治疗晚期胃癌的比较研究[J]. 实用中西医结合临床, 2008; 8(4): 3-4, 17.
- [14] 刘芸, 王继荣, 王科明, 等. 斑蝥酸钠注射液联合化疗治疗晚期胃癌临床观察[J]. 中国医药科学, 2013; 8(17): 17-19.
- [15] 张伟, 杨静, 钟春生. 斑蝥酸钠维生素 B₆ 联合希罗达治疗晚期胃癌的疗效观察[J]. 淮海医药, 2012; 30(5): 446-447.
- [16] 张巍, 劳微微. 斑蝥酸钠维生素 B₆ 联合 CapeOX 治疗晚期胃癌的疗效观察[J]. 医药前沿, 2015; 5(16): 108-110.
- [17] 鲍连梅. 斑蝥酸钠联合化疗对晚期胃癌疗效的影响[J]. 中外医学研究, 2009; 7(13): 74.
- [18] 武振明, 刘琪, 史素梅, 等. 艾易舒联合 FOLFIRI 方案治疗复发性胃癌的临床研究[J]. 医学信息, 2013; 26(6): 256.
- [19] Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, et al. Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer[J]. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2011; 67: 1423-1428.
- [20] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 312-313.
- [21] 张明娟, 左彩凤. 斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液联合化疗治疗肝癌临床疗效观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2011; 26(1): 50-52.
- [22] 梁枫, 王明艳, 黄文斌, 等. 斑蝥酸钠对人胃癌裸鼠皮下移植瘤组织中血管生成作用的研究[J]. 中药材, 2011; 34(3): 343-346.
- [23] 王上伟, 刘宁, 韩坤元. 斑蝥酸钠对胃癌 SGC-7901 细胞增殖的影响及其机制的研究[J]. 安徽医药, 2013; 17(4): 558-560.

(2016-09-26 收稿 责任编辑: 徐颖)