

熊去氧胆酸预防溃疡性结肠炎相关结直肠癌和上皮内瘤变的Meta分析[△]

崔静*, 花威, 韩蕊蕊, 崔广林*(郑州大学第二附属医院消化内科, 郑州 450014)

中图分类号 R574.621 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)18-2528-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.18.27

摘要 目的:系统评价熊去氧胆酸(UDCA)预防溃疡性结肠炎相关结直肠癌(UC-CRC)和上皮内瘤变(UC-Dys)的有效性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、EMBase、PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集UDCA(试验组)对比安慰剂(对照组)预防UC-CRC和UC-Dys有效性的随机对照试验(RCT)或队列研究,对符合纳入标准的研究进行资料提取,并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项研究,包括3项RCT和4项队列研究,合计672例患者。3项RCT的Meta分析结果显示,两组患者UC-CRC和UC-Dys发生率比较,差异均无统计学意义[OR=0.95,95%CI(0.17,5.12), $P=0.95$];4项队列研究的Meta分析结果显示,两组患者UC-CRC和UC-Dys发生率比较,差异均无统计学意义[OR=0.74,95%CI(0.30,1.84), $P=0.52$]。亚组分析结果显示,试验组低剂量UDCA(<15 mg/kg)UC-CRC和UC-Dys发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义[OR=0.19,95%CI(0.08,0.49), $P<0.001$];两组高剂量UDCA(≥ 15 mg/kg)UC-CRC和UC-Dys发生率比较,差异均无统计学意义[OR=1.97,95%CI(0.53,7.25), $P=0.31$]。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:UDCA不能有效地降低UC-CRC和UC-Dys发病率,但低剂量UDCA有降低UC-CRC和UC-Dys癌变发生风险的趋势。

关键词 熊去氧胆酸;溃疡性结肠炎;结直肠癌;上皮内瘤变;Meta分析

Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Ulcerative Colitis Associated Colorectal Cancer and Dysplasia: A Meta-analysis

CUI Jing, HUA Wei, HAN Ruirui, CUI Guanglin (Dept. of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) in the prevention of ulcerative colitis associated colorectal cancer (UC-CRC) and dysplasia (UC-Dys), and provide evidence-based reference for clinic. **METHODS:** Retrieved from Cochrane Library, EMBase, PubMed, CJFD, CBM, VIP and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) or cohort studies about UDCA (test group) versus placebo (control group) in the prevention of UC-CRC and UC-Dys were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after quality evaluation and data extraction by Cochrane Manual 5.1.0. **RESULTS:** Totally 7 studies (3 randomized controlled trials and 4 cohort studies) were included in the analysis, involving 672 patients. Results of Meta-analysis of 3 RCT showed that there was no significant difference in the incidence of UC-CRC and UC-Dys between 2 groups [OR=0.95, 95% CI(0.17, 5.12), $P=0.95$]; results of Meta-analysis of 4 cohort studies showed that there was no significant difference in the incidence of UC-CRC and UC-Dys between 2 groups [OR=0.74, 95% CI(0.30, 1.84), $P=0.52$]. Results of subgroup analysis showed, the incidence of UC-CRC and UC-Dys in test group with low-dose UDCA (<15 mg/kg) was significantly lower than control group, the difference was statistically significant [OR=0.19, 95% CI(0.08, 0.49), $P<0.001$]; there were no significant differences in the incidence of UC-CRC and UC-Dys in high-dose UDCA group [OR=1.97, 95% CI(0.53, 7.25), $P=0.31$] (≥ 15 mg/kg). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** UDCA can not decrease the incidence of UC-CRC and UC-Dys, it only prompts a possible trend toward decreased UC-CRC and UC-Dys risk in low-dose UDCA.

KEYWORDS Ursodeoxycholic acid; Ulcerative colitis; Colorectal cancer; Colorectal neoplasia; Meta-analysis

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种病因和发病机制未明,且与免疫状态异常密切相关的肠道慢性炎症性疾病,具有终身复发倾向,且长期反复的慢性炎症可增加肠黏膜上皮内瘤变的风险^[1]。目前,临床多采用抗炎药物,如5-氨基

水杨酸制剂(ASA)治疗^[2]。熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic acid, UDCA)是一种人工合成的胆汁酸。近年来报道,其在UC相关结直肠癌(UC-associated colorectal cancer, UC-CRC)和上皮内瘤变(UC-associated dysplasia, UC-Dys)发生过程中起到一定作用^[3]。Pardi DS等^[4]研究显示,UDCA可以降低UC-CRC发生的风险,但2011年一项研究则提出在UC患者中使用UDCA>28 mg/kg时可增加UC癌变的风险^[5]。由于相关研究结论存在差异,因此本研究采用Meta分析的方法,系统评价了UDCA预防UC-CRC和UC-Dys的有效性,以为临床提

[△] 基金项目:河南省创新型科技项目(No. C20150009)

* 副主任医师,副教授。研究方向:胃肠道肿瘤的发病机制与防治。电话:0371-63620581。E-mail:cuijing717@163.com

通信作者:主任医师,教授。研究方向:炎症性肠病癌变机制与防治。电话:0371-63620581

供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的文献及重要胃肠疾病会议、药品企业调查报告等获取未发表的相关文献随机对照试验(RCT)与队列研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 经结肠镜检查与病理检验确诊为UC,排除其他结直肠疾病,如结直肠癌、白塞病、腺瘤性息肉病、缺血性结肠炎等。种族、性别、年龄、国籍等均不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予UCDA,口服;对照组患者给予安慰剂。两组患者均未服用其他免疫抑制剂等药物。

1.1.4 结局指标 ①UC-CRC和UC-Dys发病率;②不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①动物实验和基础研究;②重复报道的研究;③综述、短篇报道;④信息太少无法获取全文的文献。

1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、EMBASE、PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,检索时限均从各数据库建库起至2015年7月。中文检索词包括“溃疡性结肠炎”“炎症性肠病”“结直肠肿瘤”“结直肠癌”“结肠癌”“直肠癌”“熊去氧胆酸”;英文检索词包括“Ulcerative colitis”“Inflammatory bowel disease”“Colorectal neoplasia”“Colorectal cancer”“Colon neoplasia”“Colon cancer”“Rectal neoplasia”“Rectal cancer”“Ursodeoxycholic acid”。

1.3 资料提取与质量评价

由两位评价者独立进行计算机及人工检索、阅读文献,交叉核对,意见不一致时征求第三位评价者意见并讨论裁定。

提取的资料包括作者、发表年限、研究类型、研究周期、基本信息、干预措施、结局指标等。文献的质量评价由两位评价者独立完成,出现分歧时则由第三方协助裁定。采用Cochrane系统评价员手册5.1.0^[6]对RCT进行质量评价,共包括6个方面:1)随机方法;2)分配隐蔽;3)盲法;4)失访与退出情况;5)选择性报道结果;6)其他偏倚来源。文献质量分为A、B、C 3个等级,A级为所有质量评价标准均完全满足,偏倚风险低;B级为任何一条或多条质量评价标准部分满足,偏倚风险未知;C级为任何一条或多条质量评价标准完全不满足,偏倚风险高。队列研究采用Newcastle-Ottawa文献质量评价量表^[7]进行质量评价,共包括3个方面:1)选择性;2)可比性;3)结局与暴露。总分为0~9分,其中0~4分为低质量研究,5~9分为高质量研究^[8]。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行分析。采用 χ^2 检验分析纳入研究的异质性,若各研究间无统计学异质性($P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型合并效应量分析;反之,则采用随机效应模型合并效应量分析;若异质性较大,则分析异质性产生的原因,必要时则进行亚组分析。分类变量采用比值比(OR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检出文献535篇,去除重复文献360篇,阅读题目和摘要后去除不符合纳入与排除标准的文献162篇,阅读全文后去除6篇,最终纳入7篇文献^[4-5,9-13],包括3项RCT^[4-5,9]、4项队列研究^[10-13],合计672例患者。纳入研究基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	研究类型	国家/地区	例数		干预措施		干预时间,年	结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组		
Pardi DS(2003) ^[4]	RCT	美国	29	23	UDCA 13~15 mg/kg	安慰剂	3.5	①
Eaton JE(2011) ^[5]	RCT	美国	25	31	UDCA 28~30 mg/kg	安慰剂	4.0	①②
Lindström L(2012) ^[9]	RCT	瑞典	48	50	UDCA 17~23 mg/kg	安慰剂	未报道	①
Tung BY(2001) ^[10]	队列研究	美国	41	18	UDCA 8.9~9.9 mg/kg	安慰剂	3.5~4.2	①
Wolf JM(2005) ^[11]	队列研究	美国	28	92	未报道	安慰剂	3.4	①
Braden B(2012) ^[12]	队列研究	英国	130	36	UDCA 15~20 mg/kg	安慰剂	未报道	②
Navaneethan U(2012) ^[13]	队列研究	美国	132	35	平均900 mg	安慰剂	>6.0	①

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0对RCT文献进行质量评价,结果显示3项RCT均采用计算机随机法,均采用双盲法,均对失访与退出例数及理由进行了描述,均仅提及分配隐蔽,均未报道临床试验注册,故不清楚是否存在选择性报道结果,其他偏倚来源均不清楚,3项研究的质量等级均为B级^[4-5,9]。采用Newcastle-Ottawa文献质量评价量表评价队列研究文献质量,4项队列研究均涉及选择性、可比性、结局/暴露方面信息,均为9分,均为高质量研究^[10-13]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 UC-CRC和UC-Dys发病率 3项RCT研究(206例患者)报道了UC-CRC和UC-Dys发病率^[4-5,9],各研究间有统计学异质性($P < 0.01, I^2 = 79\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组患者UC-CRC和UC-Dys发病率比较,差异均无统计学意义[OR=0.95,95%CI(0.17,5.12), $P=0.95$]。4项队列研究(466例患者)报道了UC-CRC和UC-Dys发病率^[10-13],各研究间有统计学异质性

($P=0.06, I^2=60\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组UC-CRC和UC-Dys发病率比较,差异均无统计学意义[OR=0.74,95%CI(0.30,1.84), $P=0.52$]。

2.3.2 UDCA不同剂量对UC-CRC和UC-Dys发病率的影响

根据UDCA剂量的不同进行亚组分析,2项研究(111例患者)报道了给予UDCA低剂量($<15\text{ mg/kg}$)^[4,10],各研究间无统计学异质性($P=0.84, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者UC-CRC和UC-Dys发病率均显著低于对照组,差异均有统计学意义[OR=0.19,95%CI(0.08,0.49), $P<0.001$]。3项研究(274例患者)报道了给予UDCA高剂量($\geq 15\text{ mg/kg}$)^[5,9,12],各研究间有统计学异质性($P=0.11, I^2=55\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者UC-CRC和UC-Dys发病率比较,差异均无统计学意义[OR=1.97,95%CI(0.53,7.25), $P=0.31$]。

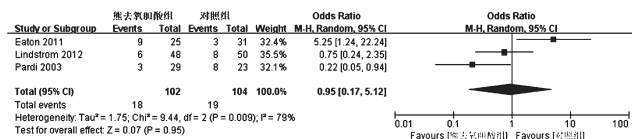


图1 RCT中两组患者UC-CRC和UC-Dys发病率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of incidence of UC-CRC and UC-Dys in RCT

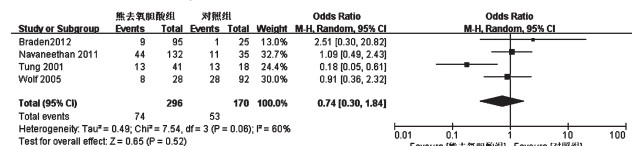


图2 队列研究中两组患者UC-CRC和UC-Dys发病率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of incidence of UC-CRC and UC-Dys in cohort studies

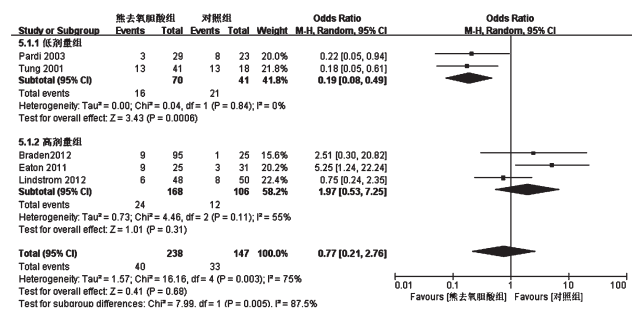


图3 不同剂量UDCA对两组患者UC-CRC和UC-Dys发病率影响的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the effect of different doses of UDCA on the incidence of UC-CRC and UC-Dys in 2 groups

2.4 不良反应

仅有2项研究报道了口服UDCA后的不良反应^[6,12],包括胃肠道不适、肝功能异常以及过敏反应。2项研究均报道了两组患者不良反应发生率,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明口服UDCA的安全性较好。

2.5 发表偏倚分析

选取两组患者UC-CRC和UC-Dys发病率为指标,绘制倒漏斗图,详见图4。结果显示,图形左右基本对称,呈现下宽上窄的倒漏斗样,提示本纳入研究的发表偏倚风险较小。

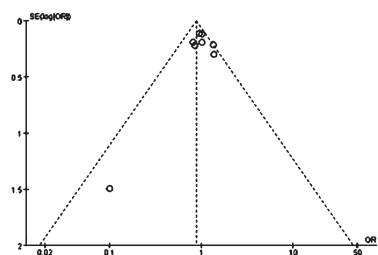


图4 UC-CRC和UC-Dys发生率的倒漏斗图

Fig 4 Funnel plot of the incidence of UC-CRC and UC-Dys

3 讨论

流行病学调查显示,我国UC的发病率呈现逐年上升趋势,特别是近年来UC引起的CRC发病率迅速增加,因此预防UC癌变已成为临床研究迫切需要解决的问题^[14-15]。近年

研究显示,UDCA在病变早期可通过抑制特异性周期蛋白(Cyclin)-D1和促进E-cadherin的表达来调节细胞因子的水平,后期可通过抑制环氧合酶-2的产生、半胱氨酸-天门冬氨酸-蛋白酶酶联反应系统(Caspase)-3的活性等途径来阻断CRC的发生^[16-17]。此外,UDCA还可抑制k-ras基因突变与表皮生长因子的表达^[18-19]。

本研究纳入7项研究,包括3项RCT和4项队列研究,合计672例患者。无论是RCT还是队列研究中,Meta分析结果均显示两组患者UC-CRC和UC-Dys发病率比较差异无统计学意义。考虑异质性与药物剂量、用药时间、结肠镜监测、吸烟史等因素有关,为进一步探讨异质性产生的原因,笔者对UDCA剂量进行亚组分析,结果显示低剂量组($< 15 \text{ mg/kg}$)患者UC-CRC和UC-Dys发病率显著低于对照组,差异有统计学意义;高剂量组($\geq 15 \text{ mg/kg}$)患者UC-CRC和UC-Dys发病率与对照组比较,差异无统计学意义。这提示,低剂量UDCA有降低UC癌变发生率的趋势,而高剂量UDCA与UC-CRC和UC-Dys发病率之间无关联性。对于不同剂量UDCA造成不同结果的机制,目前尚不十分明确。Sinakos E等^[20]研究认为,高剂量UDCA可能会导致血液中次级胆汁酸水平升高,而次级胆汁酸是一种细胞毒性物质,会增加结肠癌发生的风险。Eaton JE等^[5]研究显示,给予UDCA 28~30 mg/kg,且疗程大于2年时,会增加UC合并原发性硬化性胆管炎患者的发病率,其机制可能为长期大剂量UDCA导致机体疏水性胆汁酸的增加,最终导致血液中次级胆汁酸水平升高。Pardi DS等^[14]纳入52例患者进行了为期6年的随访研究,发现每日给予UDCA 13~15 mg/kg,UC-CRC或UC-Dys的发生率降低了74%。由此可见,不同剂量UDCA对结肠肿瘤的发生、发展有着不同的影响,相关临床研究有必要继续开展。

本Meta分析的局限性包括:(1)纳入文献包括队列研究,可能影响Meta分析的质量。(2)纳入研究没有明确报道散发性结肠癌发生情况,对结果可能有影响。(3)纳入研究危险因素报道不够全面,仅1项研究报道了UC病情分期^[5];4项研究报道了UC病变范围和吸烟史^[4-5,11,13];3项研究报道了UC患病年龄和CRC家族史^[6,9,11];5项研究报道了UC病程^[4-5,9-11],仅2项研究报道了UDCA相关药物不良反应^[5,12]。需要特别提出的是Meta分析属于二次研究,在研究方法上不可避免地受到纳入研究的影响,因此可能存在一定偏倚^[21-22]。

综上所述,UDCA不能有效地降低UC-CRC和UC-Dys的发病率,但低剂量UDCA有降低UC癌变发生风险的趋势。由于纳入研究例数较少,且包含队列研究,对Meta分析结果有一定影响;另外,纳入研究均来自国外,UDCA口服剂量、用药时间可能与中国人群有一定差异,因此本Meta分析的结论应慎重对待。后续有必要对UDCA,尤其是低剂量UDCA继续开展大样本、多中心、高质量的RCT研究,以期提供更多、更确切的预防证据,进一步指导临床应用。

参考文献

- [1] Jensen AB, Larsen M, Gislum M, *et al.* Survival after colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a nationwide population-based Danish study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(6): 1283.
- [2] Zhao LN, Li JY, Yu T, *et al.* 5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative Colitis: an updated meta-analysis [J]. *PLoS one*, 2014, 9(4): 80.

- [3] Wertheim BC, Smith JW, Fang CM, *et al.* Risk modification of colorectal adenoma by CYP7A1 polymorphisms and the role of bile acid metabolism in carcinogenesis[J]. *Cancer Prev Res*, 2012, 10(5): 197.
- [4] Pardi DS, Loftus EV, Kremers WK, *et al.* Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(4): 889.
- [5] Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, *et al.* High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(9): 1 638.
- [6] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0[EB/OL]. [2015-08-03]http://www.cochrane.org/handbook.
- [7] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25 (9) : 603.
- [8] Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, *et al.* Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(5): 530.
- [9] Lindström L, Boberg KM, Wikman O, *et al.* High dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis does not prevent colorectal neoplasia[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(4): 451.
- [10] Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, *et al.* Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(2): 89.
- [11] Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(9): 783.
- [12] Braden B, Halliday J, Aryasingha S, *et al.* Risk for colorectal neoplasia in patients with colonic Crohn's disease and concomitant primary sclerosing cholangitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(3): 303.
- [13] Navaneethan U, Kochhar G, Venkatesh PGK, *et al.* Duration and severity of primary sclerosing cholangitis is not associated with risk of neoplastic changes in the colon in patients with ulcerative colitis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75(5): 1 045.
- [14] Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(6): 639.
- [15] 李景南.炎症性肠病与结直肠癌[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(5): 351.
- [16] Wali RK, Khare S, Tretiakova M, *et al.* Ursodeoxycholic acid and F(6)-D(3) inhibit aberrant crypt proliferation in the rat azoxymethane model of colon cancer: roles of cyclin D1 and E-cadherin[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 20(11): 1 653.
- [17] Khare S, Cerda S, Wali RK, *et al.* Ursodeoxycholic acid inhibits Ras mutations, wild-type Ras activation, and cyclooxygenase-2 expression in colon cancer[J]. *Cancer Research*, 2003, 63(13): 3 517.
- [18] Serfaty L, Bissonnette M, Poupon R. Ursodeoxycholic acid and chemoprevention of colorectal cancer[J]. *Gastroentérol Clin Biol*, 2010, 34(10): 516
- [19] Thomas LA, Veysey MJ, French G, *et al.* Bile acid metabolism by fresh human colonic contents: a comparison of caecal versus faecal samples[J]. *Gut*, 2001, 49(6): 835.
- [20] Sinakos E, Marschall HU, Kowdley KV, *et al.* Bile acid changes after high-dose ursodeoxycholic acid treatment in primary sclerosing cholangitis: relation to disease progression[J]. *Hepatology*, 2010, 52(1): 197.
- [21] 魏振刚, 魏丰贤, 罗越魁, 等. 叶酸预防高龄人群胃肠道肿瘤有效性的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(27): 3 815.
- [22] 杨永涛, 盛华, 李志文, 等. 胆固醇代谢与结直肠癌的关系及其机制[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(3): 102.

(收稿日期:2015-11-14 修回日期:2016-04-11)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅