

替吉奥联合艾迪注射液治疗晚期胃癌的Meta分析^Δ

池志恒*, 虞舜#, 崔蒙(南京中医药大学中医药文献研究所/江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心, 南京210023)

中图分类号 R735.2;R273 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)33-4675-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.33.19

摘要 目的:系统评价替吉奥联合艾迪注射液治疗晚期胃癌的疗效和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库、中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、Cochrane图书馆、PubMed和EMBase,收集替吉奥联合艾迪注射液(试验组)对比替吉奥单药(对照组)治疗晚期胃癌的临床随机对照试验(RCT),提取资料并按照Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具评价质量后,采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果:最终纳入8项RCT,共计690例患者。Meta分析结果显示,两组有效率比较,差异无统计学意义[OR=1.19,95%CI(0.88,1.61), $P=0.26$];试验组患者生存质量改善率[OR=3.62,95%CI(2.48,5.30), $P<0.001$]、免疫细胞水平[CD3:SMD=1.31,95%CI(1.06,1.56), $P<0.001$;CD4:SMD=1.71,95%CI(1.38,2.04), $P<0.001$;CD8:SMD=-1.46,95%CI(-1.68,-1.23), $P<0.001$;CD4/CD8:SMD=1.45,95%CI(1.14,1.76), $P<0.001$]显著优于对照组,白细胞减少发生率[RR=0.52,95%CI(0.40,0.68), $P<0.001$]、血小板减少发生率[RR=0.49,95%CI(0.36,0.67), $P<0.001$]、消化道障碍发生率[RR=0.56,95%CI(0.43,0.71), $P<0.001$]均显著低于对照组,差异均有统计学意义。结论:与单用替吉奥相比,替吉奥联合艾迪注射液治疗晚期胃癌未能明显提高实体瘤治疗效果,但是可以显著改善患者生存质量与免疫力,减少不良反应的发生。

关键词 艾迪注射液;替吉奥;胃癌;Meta分析;疗效;副反应

Meta-analysis of Aidi Injection Combined with S-1 for Advanced Gastric Cancer

CHI Zhiheng, YU Shun, CUI Meng (Institute of TCM Literature Research, Nanjing University of TCM/Jiangsu Collaborative Innovation Center of Tumor TCM Prevention and Treatment, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate therapeutic efficacy and safety of Aidi injection combined with S-1 for advanced gastric cancer systematically, and to provide evidence-based reference. **METHODS:** Retrieved from CJFD, Wanfang database, VIP, CBM, Cochrane Library, PubMed and EMBase, randomized controlled trials (RCTs) about Aidi injection combined with S-1 (trial group) vs. S-1 alone (control group) for advanced gastric cancer were collected. Meta-analysis was conducted by Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation by risk bias evaluation tool of Cochrane Handbook Version 5.1.0. **RESULTS:** A total of 8 RCT were included, involving 690 patients. Results of Meta-analysis showed that there was no statistical significance in therapeutic efficacy of solid tumor between 2 groups [OR=1.19,95%CI(0.88,1.61), $P=0.26$]. The improvement rate of survival quality[OR=3.62,95%CI(2.48,5.30), $P<0.001$], immunoglobulin level [CD3:SMD=1.31,95%CI(1.06,1.56), $P<0.001$;CD4:SMD=1.71,95%CI(1.38,2.04), $P<0.001$;CD8:SMD=-1.46,95%CI(-1.68,-1.23), $P<0.001$;CD4/CD8:SMD=1.45,95%CI(1.14,1.76), $P<0.001$] in trial group was significantly higher than control group. The incidence of leukopenia [RR=0.52,95%CI(0.40,0.68), $P<0.001$], thrombocytopenia [RR=0.49,95%CI(0.36,0.67), $P<0.001$] and gastrointestinal disorder [RR=0.56,95%CI(0.43,0.71), $P<0.001$] in trial group were significantly lower than control group, with statistical significance. **CONCLUSIONS:** Compared to S-1 alone, S-1 combined with Aidi injection can not significantly improve therapeutic efficacy of solid tumor therapy, but can improve survival quality and immunity of patients, as well as reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS Aidi injection; S-1; Gastric cancer; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Side reaction

替吉奥是由替加氟(FT)、吉美嘧啶(CDHP)和奥替拉西钾(Oxo)组成的肿瘤化疗复方口服制剂,临床多用

^Δ基金项目:江苏高校协同创新中心课题(No.苏政办发[2014]22号);江苏省优势学科建设工程项目(No.苏政办发[2014]37号)

* 硕士研究生。研究方向:中医药临床文献。E-mail: 464940876@qq.com

通信作者:研究员,博士。研究方向:中医药临床文献。E-mail: Yushun6336@163.com

Pharmacol Ther, 2002, 71(4):297-303.

[16] Grover S, Kukreti R. A systematic review and meta-analysis of the role of ABCC2 variants on drug response in patients with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(5):936-945.

(收稿日期:2016-11-30 修回日期:2017-08-21)

(编辑:申琳琳)

于治疗消化系统恶性肿瘤。艾迪注射液是由斑蝥、人参、黄芪、刺五加提取物制成的抗肿瘤中药注射剂;基础研究显示,其能在一定程度上辅助杀死癌细胞、提高患者免疫力,可以作为一种广谱的抗癌药物使用^[1]。目前,临床常使用替吉奥联合艾迪注射液治疗晚期胃癌,多项研究报道联合用药疗效较好,但各研究样本量均较小,所得结论参考价值有限,且目前尚缺少相关的系统评价报道。因此,本研究采用Meta分析方法评价替吉奥联合艾迪注射液治疗晚期胃癌的疗效和安全性,以期为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以“胃癌”“胃肿瘤”“艾迪(爱迪)”“替吉奥”“维康达”“爱万斯”为中文检索词检索中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库、中文科技期刊数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM);以“Aidi injection”“Gastric neoplasms”“Stomach cancer”“Tegafur, gimeracil and oteracil porassium”“S-1”为英文检索词检索Cochrane图书馆、PubMed和EMBase数据库,检索时限均为各数据库建库起至2017年3月。同时,采用追溯法查阅所有检索到文献的参考文献,以尽量收集相关的临床研究,避免遗漏。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型:国内外公开发表的临床随机对照试验(RCT);语种限定为中文和英文。②研究对象:经组织病理学检查,并由其他影像学资料确诊的晚期胃癌患者,年龄与性别不限。③干预措施:对照组患者仅给予替吉奥治疗,试验组患者给予替吉奥联合艾迪注射液治疗,两组疗程不限。④结局指标:疗效指标为有效率、免疫细胞水平[CD3、CD4、CD8、CD4/CD8]、生存质量改善率;安全性指标为毒副作用发生率。采用世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准判定有效率,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)^[2]。有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。采用卡氏功能评分(KPS)评价患者生存质量,将治疗前后的分值变化分为提高、稳定和下降,提高(有效)定义为(治疗后KPS评分-治疗前KPS评分)>10分^[3]。生存质量改善率=KPS评分有效例数/总例数×100%。以WHO抗肿瘤药物急性、亚急性毒性反应分级标准评价毒副作用^[4],包括白细胞减少、血小板减少、消化道障碍等,以非0级为发生毒副作用。

1.2.2 排除标准 ①对照组非单一使用替吉奥的研究;②虽然联合用药但无对照组的研究;③重复发表的研究。

1.3 质量评价

两位研究者独立阅读全文进行质量评价,之后交叉互审,若有分歧,由第三位研究者参与讨论决定是否纳入。采用Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风

险评估工具评价研究质量,内容包括:(1)随机分配方法;(2)分配方案隐藏;(3)盲法;(4)结果数据的完整性;(5)选择性报道研究结果;(6)其他偏倚来源。分别对上述6项进行“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(偏倚不明)的评价^[5]。

1.4 资料提取

阅读检索到文献的摘要,根据纳入与排除标准进行初筛,全文阅读初筛后的文献,根据纳入与排除标准复筛,对复筛后的文献进行质量评价,最终确定纳入研究。纳入研究提取的资料包括:研究的第一作者,研究发表年限,样本量,性别分布,年龄分布,干预方式,疗程和结局指标。缺少的资料根据Cochrane系统评价员手册5.1.0^[5]相关方法进行操作。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3软件进行Meta分析。考虑到各研究间难以完全避免临床异质性,故均采用随机效应模型(Random)分析,并谨慎解释结果^[6]。计数资料采用比值比(OR)分析有效作用的发生率,用相对危险度(RR)分析毒副作用发生率。计量资料采用标准均数差(SMD)分析,合并效应量检验的显著性水平(α)为0.05,统计学异质性检验显著性水平为0.1,总体置信区间(CI)为95%。若评价指标客观性不足,则只用文字描述分析。同时,采用倒漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究基本信息

初检得到相关文献149篇,按照纳入与排除标准进行筛选后,最终纳入8(篇)项研究,共计690例患者,其中试验组351例,对照组339例^[7-14],平均年龄为30~60岁。替吉奥用量根据体表面积给药:体表面积<1.25 m²者给予80 mg/d、1.25~1.5 m²者给予100 mg/d、>1.5 m²者给予120 mg/d;艾迪注射液用量为50~100 mL/d,疗程为28~126 d。

2.2 纳入研究质量评价

8项研究均为RCT,均对样本的基线情况进行了分析报道,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性^[7-14]。纳入研究偏倚风险见图1、图2。

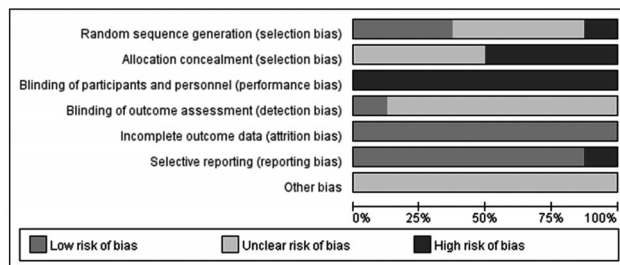


图1 偏倚风险条形图

Fig 1 Bias risk bar chart

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 8项研究报道了有效率^[7-14],各研究间无

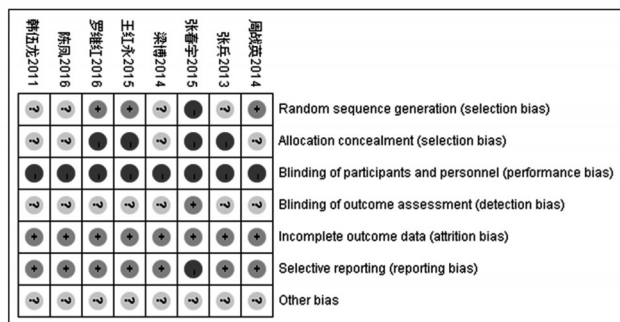


图2 偏倚风险图
Fig 2 Bias risk chart

统计学异质性($P=1.00, I^2=0$), 考虑到可能存在的临床异质性, 故采用随机效应模型分析, 详见图3。Meta分析结果显示, 两组有效率比较, 差异无统计学意义[OR=1.19, 95%CI(0.88, 1.61), $P=0.26$]。

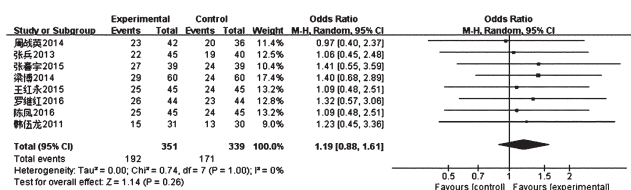


图3 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of response rate in 2 groups

2.3.2 免疫细胞水平 5项研究报道了免疫细胞CD3、CD4、CD8、CD4/CD8水平^[7, 9-10, 12-14], Meta分析结果见表1。

表1 免疫细胞的Meta分析结果

Tab 1 Results of Meta-analysis of immunological cell

免疫细胞	纳入研究数	异质性结果	统计效应模型	统计学结果
CD3	5 ^[7, 9-10, 12, 14]	$P=0.26, I^2=24%$	随机效应模型	SMD=1.31, 95%CI (1.06, 1.56), $P<0.001$
CD4	5 ^[7, 9-10, 12, 14]	$P=0.09, I^2=51%$	随机效应模型	SMD=1.71, 95%CI (1.38, 2.04), $P<0.001$
CD8	5 ^[7, 9-10, 12, 14]	$P=0.39, I^2=3%$	随机效应模型	SMD=-1.46, 95%CI (-1.68, -1.23), $P<0.001$
CD4/CD8	5 ^[7, 9-10, 12, 14]	$P=0.10, I^2=49%$	随机效应模型	SMD=1.45, 95%CI (1.14, 1.76), $P<0.001$

2.3.3 生存质量改善率 7项研究报道了生存质量改善率^[7-10, 12-14], 各研究间无统计学异质性($P=0.90, I^2=0$), 考虑到可能存在的临床异质性, 故采用随机效应模型分析, 详见图4。Meta分析结果显示, 试验组患者生存质量改善率显著高于对照组, 差异有统计学意义[OR=3.62, 95%CI(2.48, 5.30), $P<0.001$]。

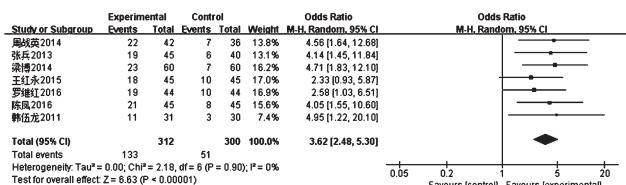


图4 两组患者生存质量改善率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of improvement rate of survival quality in 2 groups

2.3.4 毒副反应 5项研究报道了毒副反应^[9-13], Meta分析结果见表2。

表2 毒副反应的Meta分析结果

Tab 2 Results of Meta-analysis of toxic side effect

毒副反应指标	纳入研究数	异质性结果	统计效应模型	统计学结果
白细胞减少发生率	5 ^[9-13]	$P=0.48, I^2=0$	随机效应模型	RR=0.52, 95%CI(0.40, 0.68), $P<0.001$
血小板减少发生率	5 ^[9-13]	$P=0.84, I^2=0$	随机效应模型	RR=0.49, 95%CI(0.36, 0.67), $P<0.001$
消化障碍发生率	5 ^[9-13]	$P=0.98, I^2=0$	随机效应模型	RR=0.56, 95%CI(0.43, 0.71), $P<0.001$

2.4 发表偏倚分析

以有效率为指标, 绘制倒漏斗图, 进行发表偏倚分析, 详见图5。由图5可知, 置信区间相对较小, 说明纳入的研究样本总量相对较大; 各研究散点分布在漏斗中段偏上, 表明误差相对较小, 但精度仍显不足; 各研究散点大致集中分布于中线两侧, 表明发表偏倚较小, 且研究间差异不明显。由此提示本研究结果存在一定的发表偏倚, 但对Meta分析结果影响不大。

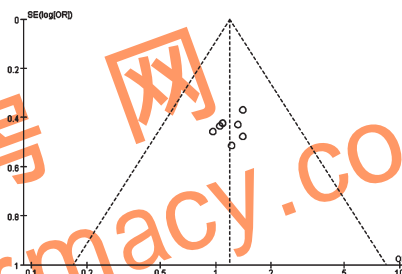


图5 有效率的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of response rate

3 讨论

晚期胃癌患者多伴发转移, 手术方式难以根治, 而放疗方式治疗范围较为局限, 故临床上多采用化疗的方式进行治疗。但单一使用化疗会伴随一些不利影响, 例如导致患者免疫力下降, 发生骨髓抑制(白细胞、血小板减少)、消化障碍等毒副反应^[7-14]。目前, 应用多种手段综合治疗恶性肿瘤已达成临床共识, 中西医结合治疗肿瘤日趋成为一个重要方式, 临床上也多有通过联合用药辅助治疗恶性肿瘤, 以期取得更好治疗效果的尝试, 艾迪注射液联合替吉奥即是此类。根据药物组成分析, 艾迪注射液的作用机制主要是升阳补气、消癥活血, 在祖国医学理论中可以有效治疗症瘕积聚。

本次Meta分析系统评价了替吉奥联合艾迪注射液治疗晚期胃癌的疗效和安全性, 结果显示两组有效率比较, 差异无统计学意义; 试验组患者CD3、CD4、CD4/CD8水平显著高于对照组, CD8水平显著低于对照组, 差异均有统计学意义, 这说明艾迪注射液虽然不能提升化疗效果, 但是能够显著减轻替吉奥胶囊对患者免疫力的不利影响, 增强T淋巴细胞的活性, 从而改善患者免疫力。同时, 试验组患者生存质量改善率显著高于对照组, 白细胞减少发生率、血小板减少发生率和消化障碍发生率显著低于对照组, 差异均有统计学意义, 这说

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂用于行体外受精联合胚胎移植术的抑郁症妇女妊娠安全性的系统评价^Δ

王肖雲*, 史香芬, 康 建, 孙志勇*(郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450002)

中图分类号 R972.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)33-4678-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.33.20

摘要 目的:系统评价选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)用于行体外受精联合胚胎移植术的抑郁症妇女的妊娠安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane 图书馆、Medline、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,纳入SSRI(试验组)对比不接受药物或仅使用安慰剂(对照组)用于行体外受精联合胚胎移植术的抑郁症妇女的试验,提取资料并评价质量后,采用Rev Man 5.3 统计软件进行Meta分析。结果:共纳入4项研究,合计2 122例患者。Meta分析结果显示,两组患者流产率[RR=0.90,95%CI(0.61,1.35),P=0.62]、受孕率[RR=1.03,95%CI(0.73,1.45),P=0.87]和胎儿出生率[RR=1.03,95%CI(0.65,1.63),P=0.91]比较,差异均无统计学意义。结论:SSRI用于行体外受精联合胚胎移植术的抑郁症妇女不会增加流产率,对受孕率和胎儿出生率亦无显著影响。

关键词 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂;抑郁症;体外受精联合胚胎移植术;安全性;Meta分析

Pregnancy Safety of Selective 5-Serotonin Reuptake Inhibitor for Depression in Women Underwent *in vitro* Fertilization Combined with Embryo Transfer: A Systematic Evaluation

WANG Xiaoyun, SHI Xiangfen, KANG Jian, SUN Zhiyong (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the pregnancy safety of selective 5-serotonin reuptake inhibitor (SSRI) for depression in women underwent *in vitro* fertilization (IVF) combined with embryo transfer, and to provide evidence-based refer-

明艾迪注射液能够显著改善患者生存质量,降低替吉奥的骨髓毒性和消化道毒性,从而减轻患者的不适感,有利于化疗的完成和患者的病后恢复。

综上所述,与单用替吉奥相比,替吉奥联合艾迪注射液治疗晚期胃癌未能明显提高实体瘤治疗效果,但是可以显著改善患者生存质量与免疫力,减少不良反应的发生。但是本次Meta分析纳入的8项研究质量偏低,在试验设计及效应指标统计等方面有所不足。因此,所得结论尚待试验设计合理、严格执行、多疗效评价、大样本量、按照CONSORT标准进行试验报告的RCT进一步验证,同时还应进行长期随访报道,重视阴性结果临床试验的发表,以得出更为可靠的结论指导临床用药。

参考文献

- [1] 邓力.爱迪注射液治疗中晚期恶性肿瘤临床观察[J].现代中西医结合杂志,2000,9(13):1268.
- [2] 张晓鹏.从实体瘤疗效评价标准发展看肿瘤影像学的任务与挑战[J].中华放射学杂志,2010,44(4):341-342.
- [3] Abraham J, Gulley JL, Allegra CJ.贝塞斯达临床肿瘤学手册[M].曹邦伟,译.3版.北京:科学出版社,2012:875.

- [4] 孙燕.内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2001:995.
- [5] Higgins PTJ, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[EB/OL].(2011-03)[2016-10]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [6] 罗杰,冷卫东.系统评价/meta分析的理论与实践[M].北京:军事医学科学出版社,2013:124-125.
- [7] 韩伍龙.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌31例[J].江西中医药,2011,42(344):25-26.
- [8] 梁博.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌疗效及对患者生存质量的影响[J].中国处方药,2014,12(8):58-59.
- [9] 王红永,周发祥.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J].中医临床研究,2015,7(14):21-22,24.
- [10] 张兵.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J].中国医药导刊,2013,15(3):515-516.
- [11] 张春宇.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床效果观察[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(47):151-152.
- [12] 周战英.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J].临床医学,2014,34(12):126-127.
- [13] 罗继红.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效分析[J].基层医学论坛,2016,20(27):3788-3790.
- [14] 陈凤.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌的应用效果探究[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(88):104-105.

(收稿日期:2016-12-03 修回日期:2017-08-15)

(编辑:申琳琳)

Δ 基金项目:河南省医学科技攻关项目(No.201403065)

* 主管药师,硕士。研究方向:神经、精神药理学。电话:0371-67966013。E-mail: xiaoyunwang_zzu@hotmail.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学管理。电话:0371-67966013。E-mail: szy1011@hotmail.com