

中药治疗胃癌前病变临床疗效的系统评价^Δ

安 静^{1*}, 杨晋翔^{2#}, 贺梅娟¹(1.北京中医药大学, 北京 100029; 2.北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029)

中图分类号 R28;R273;R195.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)39-3714-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.39.23

摘 要 目的:系统评价与比较中药疗法与单纯西药疗法治疗胃癌前病变的临床疗效。方法:通过制定检索策略和对国内、外数据库检索及手工查阅,两名评价人员对符合纳入标准和排除标准的随机对照试验进行独立筛选,对所纳入研究的文献进行有效的数据提取和统计合并,并对文献质量进行方法学评价,根据异质性分析选用固定效应模式进行系统分析。结果:共有4篇随机对照试验纳入研究,中药疗法的综合疗效为[RR=1.52,95%CI(1.27,1.82)];中药疗法对中、重度异型增生的改善情况分别为[RR=1.58,95%CI(1.09,2.29)]和[RR=2.14,95%CI(0.84,5.41)];中药疗法对癌前病变的改善情况为[RR=1.85,95%CI(1.35,2.54)]。结论:Meta分析显示中药疗法对胃癌前病变的综合疗效、改善中度异型增生和改善癌前病变方面优于单纯西药治疗,但中药治疗在改善重度异型增生上尚不能认为优于单纯西药治疗。由于纳入研究的文献较少且部分文献为低质量偏倚风险不确定的随机对照研究,尚需高质量和低偏倚风险的研究进一步证实。
关键词 中药疗法;胃癌前病变;Meta分析;循证医学

Clinical Efficacy of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Precancerous Lesions of Gastric Cancer: A Systematic Evaluation

AN Jing¹, YANG Jin-xiang², HE Mei-juan¹(1.Beijing University of TCM, Beijing 100029, China; 2.The Third Affiliated Hospital of Beijing University of TCM, Beijing 100029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate and compare clinical efficacy between traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine alone for precancerous lesions of gastric cancer (PLGC). METHODS: After establishing searching strategy, retrieving from domestic and foreign database and researching by hand, two authors independently identified RCTs according to exclusion and inclusion criterion. The data of included studies was extracted and summarized. The quality of literatures was evaluated, and fixed-effects model was adopted for systematic analysis according to heterogeneity analysis. RESULTS: A total of 4 RCTs were included. Therapeutic efficacy and the improvement of symptoms were as follows: comprehensive efficacy of TCM therapy [RR=1.52,95%CI(1.27,1.82)], the improvement of moderate and severe dysplasia by TCM therapy [RR=1.58,95%CI(1.09,2.29)] and [RR=2.14,95%CI(0.84,5.41)], the improvement of PLGC[RR=1.85,95%CI(1.35,2.54)]. CONCLUSIONS: Results of Meta-analysis shows that TCM therapy is better than western medicine alone in respects of comprehensive efficacy of PLGC, the improvement of moderate dysplasia and PLGC. But TCM therapy can not be considered as better therapy then western medicine alone in the treatment of severe dysplasia. Further randomized trials with high-quality and low-risked bias is needed because few trials have been included and part of them are low-quality and unconfirmed low-risk bias RCTs.

KEY WORDS Traditional Chinese medicine; Precancerous lesions of gastric cancer; Meta-analysis; Evidence-based medicine

胃癌前病变(Precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)是指在慢性萎缩性胃炎基础上伴随发生的中、重度不完全性结肠型肠上皮化生(Intestinal metaplasia, IM)和异型增生(Dysplasia, Dys)的病理组织变化^[1]。PLGC是胃癌发生和发展过程中的一个重要阶段,对其早期诊断并进行有效干预对减少胃癌的发生机会具有重要意义。

近年来,中药在治疗PLGC肠上皮化生和异型增生方面具有突出的作用,逐渐成为研究的重点和热点。但是,过去大量的研究存在中药组方立法各异、设计不合理、评价指标无分类分级量化等问题,其成果未取得国内、外研究者的广泛认同。系统评价和Meta分析方法是循证医学重要的研究方法之一,也是提供高质量研究证据的重要方法之一^[2]。本研究通过对大量文献的回顾性分析,对中药治疗PLGC的临床疗效进行系统评价,从而为相关治疗提供临床证据。

1 资料与方法

1.1 检索来源

全面查找常用的国内、外数据库,包括综合文献数据库

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81173232)
* 博士研究生。研究方向:脾胃病的中医药防治。电话:010-52075251。E-mail:anjing598809871@hotmail.com
通信作者:主任医师。研究方向:脾胃病的中医药防治。电话:010-52075251。E-mail:yjx571102@163.com

Pubmed(包含MEDLINE、In Process Citations 和 Publisher Supplied Citations)、Cochrane 对照试验中心数据库(The Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL)(The Cochrane Library, Issue 2 2012)、科学引文索引(Science Citation Index, SCI)、中国生物医学文献数据库(The Chinese Biological Medicine Database, CBM, 1978年1月—2012年11月)、中国期刊全文数据库(CNKI, 1994年1月—2012年11月)并手工查阅会议论文集。

1.2 检索策略的制定

采取主题词与自由词检索相结合的方法,充分利用布尔逻辑运算符、位置算符等将检索词进行组配。

1.2.1 1)主题词:“癌前状态”“Precancerous Conditions”。2)自由词:①“胃”和“癌前”(包括“胃癌癌前病变”“胃癌前病变”“胃癌及癌前病变”“胃的癌前病变”等相近词);②使用“AND”连接“萎缩性胃炎”与其他同义词、相近词,包括“异型增生”“不典型增生”“肠化”“肠上皮化生”“化生”“Intestinal Metaplasia”“IM”“Dysplasia”“Dys”。上述自由词①和②之间用“OR”连接;上述主题词与自由词之间用“OR”连接。

1.2.2 1)主题词:“中药疗法”“中医药疗法”。2)自由词:“中医药”“中药”。上述主题词与自由词之间用“OR”连接。

1.2.3 参照专门针对 Pubmed 和 CBM 随机对照高敏感性检索策略^[3-4]制定试验过滤策略;而 CENTRAL 由于收录的主要是与 Cochrane 评价相关的临床试验,因而不必使用试验过滤器。

1.2.4 将上述“1.2.1”“1.2.2”“1.2.3”用“AND”连接。

1.3 纳入标准和排除标准

1.3.1 纳入标准 1)研究类型:选择以中药治疗为干预组与单纯西药治疗为对照组的临床随机对照试验(RCT),不考虑是否使用盲法。2)干预类型:干预组为中药组方各种制剂或自拟固定方或中药辨证加减方治疗,单味中药亦可;对照组给予单纯西药对症治疗,多种对症药物可联合应用。3)干预对象:试验中所有受试者需依据病理检查出现萎缩性胃炎伴肠上皮化生或异常增生或不典型增生确诊为 PLGC。

1.3.2 排除标准 1)研究类型:半随机对照试验(quasi-randomized control trial, qRCT)者(以住院号、名字、就诊次序分组)等非完全随机分组的临床试验。2)合并胃溃疡和心、肝、肾重要脏器等其他对试验研究干扰较大的疾病或病变。

1.4 文献资料提取

两名评价者分别对收集到的文献进行独立的资料提取,并进行交叉核对。提取的数据包括:文献发表的时间和语言;试验开展的国家或地区;试验开展的时间;资助来源;纳入标准和排除标准;样本量;一般资料,诸如性别、年龄、病程;干预和对照的具体方法;主要结局指标;失访及随访记录;不良反应记录。

1.5 纳入研究文献的方法学质量/偏倚风险评价

评价文献方法学质量和偏倚风险的方法较多,有单个条目、清单或一览表和量表评分法,常用的是 Jadad 评分法。两名评价者分别对纳入研究的文献进行方法学质量的评价,未进行盲法评价;遇分歧则通过讨论解决;不能达成一致则由第三位相关专业研究人员协助解决。评价者参照 Cochrane 手册计分方法^[5]采用改良后的 Jadad 评分法(增加关于随机化分配隐藏的条目)进行评价;同时,采用 Cochrane 协作网推荐的“偏倚风险评估”工具^[6]进行评价,该工具包括:(1)随机分配方法;

(2)分配方案隐藏法;(3)盲法;(4)结果数据的完整性;(5)选择性报告研究结果;(6)其他偏倚来源。采用 Cochrane“偏倚风险评估”工具有利于研究设计和实施的真实性评价与纳入研究的质量评价区分开来。

1.6 统计学分析

根据治疗后症状改善的综合疗效及中重度异型增生、癌前病变的改善情况,按治愈、显效、好转、无效分类,转化为有效(治愈、显效、好转)和无效两类二分类资料,以人数为判效指标,通过 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.0 进行 Meta 分析。经比较 Cochrane Q 检验和 I^2 结果,对于所提取的有效和无效的计数资料,同质性较好的采用固定效应模型,存在较明显异质性的采用随机效应模型。根据不同的效应模式计算相对危险度(Relative Ratio, RR)来合并数据,再用 95% 的可信区间(95% CI)表达。同时,对潜在的发表偏倚^[7]采用倒“漏斗图”(Funnel plot)进行分析。

2 结果

2.1 纳入研究的文献来源

通过随机对照高敏感性检索策略及手工检索,共查到中药治疗 PLGC 的文章 193 篇,含 190 篇电子检索文献,包括 CNKI 来源 78 篇、CBM 来源 100 篇、SCI 来源 1 篇、CENTRAL 来源 5 篇、PUBMED 来源 6 篇;其余 3 篇来自手工检索会议论文。193 篇文献中的临床试验均在国内外开展,其中 11 篇为英文文献。

2.2 纳入研究文献的筛选及其流程图

通过初筛,193 篇文献中有 5 篇与研究主题无明显关系,1 篇为综述,19 篇为重复文献,均剔除;复筛通过阅读题目和摘要,将科研设计与本研究纳入标准不符合或与排除标准符合者、同一试验发表多篇者排除,共剔除 148 篇;再筛通过仔细阅读原文,将 16 篇因随机方法不够具体或者仅为半随机的文献剔除。最终,4 篇^[8-11]RCT 被严格纳入本研究,均为中文文献,共报道了 240 例 PLGC 患者,均为随机分配到接受中药治疗与单纯西药对症治疗。其中,干预组 134 例,对照组 106 例。4 篇文献均提取了计数资料来描述临床疗效。中药治疗 PLGC 系统评价文献的筛选和纳入流程图见图 1。

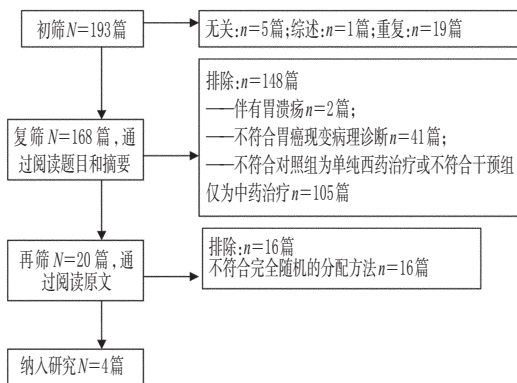


图 1 中药治疗 PLGC 系统评价文献的筛选和纳入流程图
Fig 1 Workflow for identifying the trials about TCM for PLGC according to exclusion and inclusion criterion

2.3 纳入研究文献的方法学质量评价

两名评价者分别参照 Cochrane 手册计分方法^[5]采用改良后的 Jadad 评分法(增加随机化分配隐藏的条目)对纳入文献进行方法学质量的评价。改良后的 Jadad 评分量表由随机化、

盲法、随访、分配隐藏四部分组成,每部分按标准划分为0~2分,总积分为0~7分。其中,1~3分为低质量研究,4~7分为

高质量研究。最终可得有2篇文献为高质量研究,其余2篇为低质量研究。纳入研究文献的特征见表1。

表1 纳入研究文献的特征

Tab 1 Characteristic of included studies

编号	作者/出版年份	样本量,例	随机方法	分配方案	盲法	干预方法	对照方法	疗程	不良反应	资助来源
1	劳绍贤等 ^[9] /1997	70	不大于2:1的比例随机分配	隐藏	双盲	胃炎消冲剂1号和片剂1号(淀粉),冲剂10g/次,片剂0.8g/次,均3次/d	胃炎消片剂II号(维酶素)和冲剂II号(麦芽和大枣),冲剂10g/次,片剂0.8g/次,均3次/d	2个月	有报道,无不良反应	无
2	张东坡等 ^[10] /2006	70	随机数字表法	无	无	胃炎康冲剂,1袋/次,3次/d	维酶素片剂,0.8g/次,3次/d	3个月	无	无
3	胡玲等 ^[10] /2006	40	不大于2:1的比例随机分配	隐藏	双盲	胃炎消冲剂1号和片剂1号(淀粉),冲剂10g/次,片剂0.8g/次,均3次/d	胃炎消片剂II号(维酶素)和冲剂II号(麦芽和大枣),冲剂10g/次,片剂0.8g/次,均3次/d	3个月	无	国家级项目资助
4	钟毅等 ^[11] /2012	60	整体随机	无	无	麦胃消颗粒,1袋/次,1次/d	维酶素片剂,1.0g/次,3次/d	3个月	有报道,无不良反应	省部级项目资助

2.4 纳入研究文献的偏倚风险评价

两名评价者采用Cochrane协作网推荐的“偏倚风险评估”工具^[6]对纳入文献进行偏倚风险评价。结果,4篇文献均采用正确的随机分配方法,其中2篇文献将随机分配卡编号送临床研究人员,依照受试者进入研究的先后顺序开封取卡后按卡片编号分组执行,采用完善的分配方案隐藏,同时对患者和临床观察者采用盲法,且不易被破坏;其余2篇文献未涉及分配方案隐藏及盲法。4篇文献均未提及随访、病例失访,也未报告缺失人数或原因,信息不全,难以判断数据是否完整。4篇文献均没有研究方案,但有所发表的文献中涉及的结局指标。4篇文献均没有明显基线不平衡和提前终止研究。

Cochrane协作网推荐的“偏倚风险评估”工具^[6]强调针对纳入研究的文献中每一具体结局指标按照评价条目分别评估。纳入研究的4篇文献中,有2篇因随机分配序列的产生、分配方案隐藏及患者和观察者同时采用盲法对评价综合疗效十分重要,且大多数条目评价综合疗效结局指标的偏倚风险均低,故可判定为低偏倚风险。另外2篇仅有随机分配序列的产生,对该综合疗效结局指标的偏倚风险均低,但分配方案隐藏及盲法不清楚,故可判定为偏倚风险不确定。纳入研究文献的偏倚风险评估总结见表2。

表2 纳入研究文献的偏倚风险评估总结

Tab 2 Summary for risk of bias of included studies

作者/出版年份	随机分配方法	分配方案隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
劳绍贤等 ^[9] /1997	+	+	+	?	无	无
张东坡等 ^[10] /2006	+	?	-	?	无	无
胡玲等 ^[10] /2006	+	+	+	?	无	无
钟毅等 ^[11] /2012	+	?	-	?	无	无

注:“+”表示正确/完善;“-”表示不正确/不完善;“?”表示不清楚
note:“+” means correct/perfect;“-” means incorrect/inperfect;“?” means unclear

2.5 分析及结果描述

2.5.1 临床疗效 纳入研究的4篇文献^[8-11]均报道了综合疗效,统计显示异质性检验 $P=0.57, I^2=0%$,说明各文献结果之间未见明显异质性,故选用固定效应模型,其合并RR为1.52,95%CI为[1.27, 1.82]。Meta分析显示可认为中药疗法在综合疗效上优于单纯西药治疗。中药治疗PLGC临床疗效的Meta分析森林图见图2。

2.5.2 中、重度异型增生改善情况 纳入研究的4篇文献^[8-11]中有2篇^[9-10]报道了中、重度异型增生改善情况。1)中度异型增生:统计显示异质性检验 $P=0.25, I^2=26%$,说明各文献结果之间异质性较低,故选用固定效应模型,其合并RR为1.58,95%CI为[1.09, 2.29]。Meta分析显示可认为中药疗法在改善

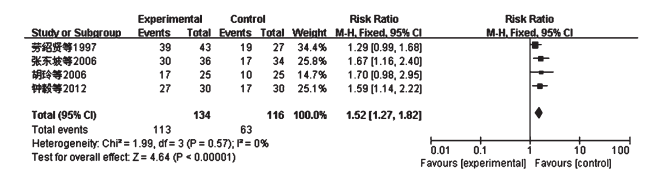


图2 中药治疗PLGC临床疗效的Meta分析森林图

Fig 2 Fixed response model of Meta-analysis of clinical efficacy of TCM in the treatment of PLGC

中度异型增生方面优于单纯西药治疗。2)重度异型增生:统计显示异质性检验 $P=0.50, I^2=0%$,说明各文献结果之间未见异质性,故选用固定效应模型,其合并RR为2.14,95%CI为[0.84, 5.41]。Meta分析显示不认为中药疗法在改善重度异型增生方面优于单纯西药治疗。中药对中、重度异型增生改善情况的Meta分析森林图分别见图3、图4。

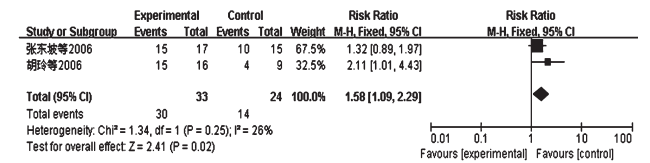


图3 中药对中度异型增生改善情况的Meta分析森林图

Fig 3 Fixed response model of the improvement of moderate dysplasia by TCM

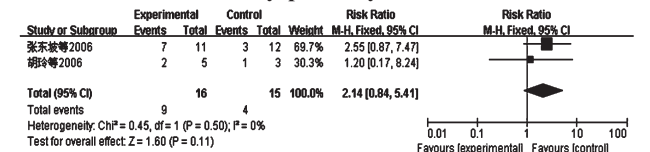


图4 中药对重度异型增生改善情况的Meta分析森林图

Fig 4 Fixed response model of the improvement of severe dysplasia by TCM

2.5.3 癌前病变改善情况 纳入研究的4篇文献^[8-11]中有2篇^[8, 11]报道了癌前病变改善情况。统计显示异质性检验 $P=0.54, I^2=0%$,说明各文献结果之间未见异质性,故选用固定效应模型,其合并RR为1.85,95%CI为[1.35, 2.54]。Meta分析显示可认为中药疗法在改善癌前病变方面优于单纯西药治疗。中药对癌前病变改善情况的Meta分析森林图见图5。

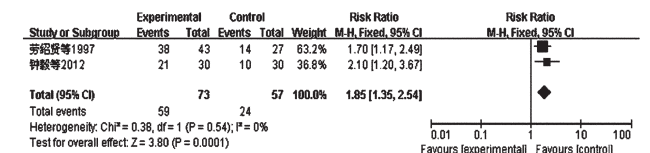


图5 中药对癌前病变改善情况的Meta分析森林图

Fig 5 Fixed response model of the improvement of PLGC by TCM

2.5.4 敏感性分析 本研究对中药疗法对PLGC的临床疗效、异型增生改善情况与癌前病变改善情况同时采用了RR和比值比(OR)进行敏感性分析,结果显示,不同效应量的改变并未改变研究结果的方向和显著性,说明研究结果对不同效应量的改变均稳健。

2.5.5 不良反应 纳入研究的4篇文献^[8-11]中有2篇^[8,11]涉及了不良反应,但在治疗过程中并未出现不良反应的病例。

2.5.6 发表偏倚 本研究中纳入的文献较少,尽管可以通过获得的RR比值绘制漏斗图,但有文献^[9]提及一般要 ≥ 10 条文献才可绘制漏斗图,故本文未列出漏斗图。

3 讨论

PLGC可归属中医“胃痞”“虚痞”“痞满”“胃痛”“嘈杂”等范畴。目前在国内、外,中医药疗法被广泛用于慢性萎缩性胃炎伴中、重度肠上皮化生及不典型增生的治疗中,尤以中药疗法为主。医师在临床研究中采用不同剂型或采用基础方(固定方)加减,或随证加减治疗,取得了较好的疗效,获得了不少临床经验。

Meta分析要求针对所提出的或大或小的临床问题,尽可能使用多种来源(包括国内、外文献)的检索工具,制定全面、有步骤的策略,提供文献的查全率和查准率,便于有效查找大量分散的文献资料中鉴定发表和未发表的临床研究,从而为获得有较强说服力的结论奠定基础^[12]。

中医药疗法的临床研究并不仅限于国内,尽管多集中在国内;同时也不局限于中文,以中文、英语、日语、德语为主。因此,仅检索中文资料是不够的,使用国内、外的数据库可扩大检索面,否则可能导致系统评价出现发表偏倚、语言偏倚和引用偏倚,使结果及结论出现误差,导致“金标准”的证据误导临床实践^[13]。

国际上有多种质量评价和风险评价方法,如条目、列表、清单、评分表等。常用Jadad量表来评价文献质量,但该量表并没有考虑随机隐藏;改良的Jadad量表增加了此项内容,但仍然具有局限性。Cochrane协作网认为,质量评价和偏倚风险评价是有区别的,质量评价仅是评价文献质量的高低,没有对文献针对具体结局指标进行评估,为此它推荐了“偏倚风险评估”工具来评价偏倚风险^[6,14],包括随机分组方法、随机方案隐藏、双盲法(对针灸试验不要求)、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。

为了提高临床疗效的针对性和Meta分析结果的准确性,需根据PLGC的主要症状和次要症状、内镜和病理组织主要病变和次要病变的特点做比较详细的分类分级或者制定量表。但是,现状是分类分级的试验资料数量少、样本量少,而且标准不一,在进行Meta分析时做过多的深入探讨或者分亚组探讨可能因每类中的试验资料过少而无法进行讨论,也可能在复杂因素中错误分亚组而导致出现偏倚。因此,笔者认为做更详细的分类分级及分组讨论需谨慎。

本研究同其他以中医药为干预措施进行临床研究的荟萃分析有同样的局限性^[15],即假设前提是中药治疗方法和效果的

异质性差异小。但是,所有中医药治疗方法和不同辨证分型,甚至单味药的变化有不同的临床疗效,这些差异并不一定有统计学意义。或许将来的研究会证明这样的假设究竟是否正确。

综上,本研究对纳入的文献经Meta分析显示,中药在治疗PLGC的临床疗效上优于单纯西药治疗,部分为高质量文献低偏倚研究;但由于纳入文献数量较少、样本量少,且部分文献为低质量、偏倚风险不确定的RCT,故需更多的高质量和低偏倚风险的研究进一步证实。

参考文献

- [1] 张声生.慢性萎缩性胃炎癌前病变中医药防治研究的若干进展[J].继续医学教育,2006,20(19):36.
- [2] 熊俊,杜元灏.关于国内针灸系统评价/Meta分析方法学质量的思考[J].针刺研究,2011,36(1):72.
- [3] 刘鸣.系统评价、Meta-分析设计与实施方法[M].北京:人民卫生出版社,2003:58.
- [4] 邓克刚,何庆.循证医学证据的检索与利用[M].北京:人民卫生出版社,2011:290.
- [5] Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1.
- [6] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of interventions* 4.2.4.[updated May 2005][M]. UK: John Wiley & Sons Ltd, 2005:11-12.
- [7] Schulz KF, Chalmers I, Hayes R, et al. Empirical evidence of bias[J]. *JAMA*, 1995, 273(5):408.
- [8] 劳绍贤,许鑫梅,周福生,等.胃炎消治疗胃癌前期病变疗效分析[J].*中药新药与临床药理*, 1997, 8(2):72.
- [9] 张东坡,常东.胃炎康冲剂治疗胃癌前期病变36例疗效观察[J].*新中医*, 2006, 38(8):52.
- [10] 胡玲,劳绍贤,王建华.胃炎消对胃癌前期病变bcl-2癌基因mRNA表达的影响[J].*上海中医药杂志*, 2006, 40(1):27.
- [11] 钟毅,郭建芬,饶梅冰,等.萎缩性胃炎慢性萎缩性胃炎癌前病变30例总结[J].*湖南中医杂志*, 2012, 28(3):6.
- [12] 刘建平,夏芸.中文期刊发表的中医药系统综述或Meta-分析文章的质量评价[J].*中国中西医结合杂志*, 2007, 21(4):306.
- [13] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 说明与详述:报告平行对照随机临床试验指南的更新[J].*中西医结合学报*, 2010, 8(8):701.
- [14] 熊俊,陈日新.系统评价/Meta分析方法学质量的评价工具AMSTAR[J].*中国循证医学杂志*, 2011, 11(9):1084.
- [15] 刘福,杨明,何梅.中文期刊发表的中医药治疗冠心病的系统评价/Meta分析的方法学质量评价[J].*中国药房*, 2012, 23(48):4546.

(收稿日期:2013-03-12 修回日期:2013-05-15)