

西妥昔单抗联合化疗药物对比单用化疗药物治疗转移性结直肠癌疗效的Meta分析[△]

王川^{1*}, 刘敏², 李忠东^{2#} (1.解放军总医院, 北京 100853; 2.空军总医院药学部, 北京 100142)

中图分类号 R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)33-4664-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.33.21

摘要 目的:系统评价西妥昔单抗联合化疗药物对比单用化疗药物治疗转移性结直肠癌的疗效,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、PubMed、EMBase、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库和 Cochrane 图书馆,收集西妥昔单抗联合化疗药物(试验组)对比单用化疗药物(对照组)治疗转移性结直肠癌疗效的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取和质量评价后,采用 Rev Man 5.2 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 12 项 RCT,合计 8 514 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者的无进展生存期显著长于对照组,差异有统计学意义[HR=0.87, 95% CI(0.79, 0.95), P=0.002]; 试验组患者的疾病控制率[OR=1.06, 95% CI(0.88, 1.27), P=0.54]、总生存率[HR=0.92, 95% CI(0.85, 1.00), P=0.05]与对照组比较,差异无统计学意义;亚组分析结果显示,西妥昔单抗能显著延长 KRAS 野生型患者的无进展生存期,两组比较差异有统计学意义[HR=0.80, 95% CI(0.66, 0.98), P=0.03]。结论:与单用化疗药物比较,联合西妥昔单抗可显著延长转移性结直肠癌患者的总生存期。受纳入研究质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本 RCT 加以验证。
关键词 西妥昔单抗;鼠类肉瘤病毒癌基因;无进展生存期;总生存期;Meta 分析;疗效;结直肠癌

Efficacy of Cetuximab Combined with Chemotherapeutics versus Chemotherapeutics alone in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-analysis

WANG Chuan¹, LIU Min², LI Zhong-dong² (1.General Hospital of PLA, Beijing 100853, China; 2.Dept. of Pharmacy, General Hospital of PLA Air Force, Beijing 100142, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of cetuximab combined with chemotherapeutics versus chemotherapeutics alone in the treatment of metastatic colorectal cancer, and provide evidenced-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Medline, PubMed, EMBase, CJFD, VIP, WanFang database and Cochrane Library, randomized controlled trials (RCT) about the efficacy of cetuximab combined with chemotherapeutics (test group) versus chemotherapeutics alone (control group) in the treatment of colorectal cancer were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 software after data extract and quality assessment. RESULTS: A total of 12 RCTs were included, involving 8 514 patients. Results of Meta-analysis showed progression free survival in test group was significantly longer than control group, the difference was statistically significant [HR=0.87, 95% CI(0.79, 0.95), P=0.002]; compared with control group, there were no significant differences in the disease control rate[OR=1.06, 95% CI(0.88, 1.27), P=0.54] and overall survival[HR=0.92, 95% CI(0.85, 1.00), P=0.05] in test group. Results of subgroup analysis showed cetuximab could significantly prolong the progression free survival of KRAS wild-type patients, the difference was statistically significant[HR=0.80, 95% CI(0.66, 0.98), P=0.03]. CONCLUSIONS: Compared with chemotherapeutics alone, chemotherapeutics combined with cetuximab can significantly prolong the progression free survival of patients with metastatic colorectal cancer. Due to the limits of quality and sample size, more strict designed, long-term follow-up of large scale RCTs are needed for the further verification of the conclusion.

KEYWORDS Cetuximab; KRAS; Progression free survival; Overall survival; Meta-analysis; Efficacy; Colorectal cancer

西妥昔单抗是 2003 年上市的新型单克隆抗体,其靶向作用于表皮生长因子受体,阻断细胞内信号转导,从而抑制癌细胞的增殖^[1]。其药品说明书(德国默克公司)中描述的主要适应证是治疗对以伊立替康为基础药物的化疗方案耐药的转移

性结直肠癌(Metastatic colorectal cancer, mCRC)。Koo DH 等^[2]通过临床试验表明,化疗药物联合西妥昔单抗能有效延长 mCRC 患者的生存期;王丽等^[3]综述报道了鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)基因多态性与结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)靶向治疗的关系,其结论为若 KRAS 基因的 12 和 13 位密码子发生突变,则西妥昔单抗治疗无效;Zhou SW 等^[4]则通过 Meta 分析发现,化疗药物联合西妥昔单抗或其他单抗不能延长 mCRC 患者的生存期。基于上述矛盾的结果,本研究采用 Meta 分析的方法,系统评价了西妥昔单抗联合化疗药物对比单用化疗药物对 mCRC 的疗效,以为临床治疗提供更可靠的

△ 基金项目:国家科技支撑计划子课题(No.2013BAI06B04Y023 076)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学与临床药理学。电话:010-66928606。E-mail: wangchuan985@163.com

通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学与临床药理学。电话:010-66928606。E-mail: zhd1009@126.com

循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 Medline、PubMed、EMBase、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库和 Cochrane 图书馆,检索时限均为各数据库建库起至 2013 年 9 月。英文检索词包括:“Randomized controlled trial”“Controlled clinical trial”“Randomized”“Placebo”“Meta analysis”“Systematic review”“Case report”“Randomly”“Trial”“Groups”“Cetuximab”等;中文检索词包括:“随机”“对照”“盲法”“单盲”“双盲”“三盲”“安慰剂”“系统评价”“Meta 分析”“案例”“西妥昔单抗”等。另外,通过已检索文献的参考文献检索符合要求的文献全文,并补充查找 2013 年 10 月—2014 年 10 月符合要求的文献。在 EM-Base 数据库中检索文献时,使用该数据库中默认的词条扩展功能。所有检索到的文献记录均保存相应的标题、作者、文献来源、摘要、doi 等,以备查找全文。

1.2 纳入标准

国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。纳入的患者须经病理学或影像学诊断为 mCRC,不限是否手术切除,年龄与性别均不限。对照组患者的化疗方案为卡培他滨+奥沙利铂(CAPOX 方案)、5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂(FLOX 方案)、奥沙利铂+卡培他滨(XELOX 方案)、左氧甲酞四氢叶酸/甲酞四氢叶酸+奥沙利铂+氟尿嘧啶(OXMDc 方案)、氟尿嘧啶+伊立替康+甲酞四氢叶酸/叶酸(FOLFIRI 方案)或氟尿嘧啶+奥沙利铂+甲酞四氢叶酸/叶酸(FOLFOX 方案),试验组患者在对照组化疗方案基础上联合西妥昔单抗。结局指标包括:①疾病控制率^[5][根据治疗结果将病情分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)]= $(\text{CR 例数} + \text{PR 例数} + \text{SD 例数}) / \text{总病例数} \times 100\%$;②总生存期(OS);③无进展生存期(PFS)。同时,根据患者 KRAS 基因的不同将患者分为 KRAS 野生型与 KRAS 突变型两个亚组,并分别考察两亚组的 PFS 与 OS。

1.3 排除标准

① Meta 分析文献;② 经济学评价文献;③ 对照组与试验组的干预措施中含有其他靶向治疗药物,或选用单一化疗药物;④ 患者诊断为非 mCRC;⑤ 试验设计中未设对照组的文献;⑥ 试验数据重复的文献。

1.4 文献筛选与资料提取

将检索得到的所有文献记录,利用人工查找和 End Note X7 文献管理软件查重两种不同方式,首先对题目进行查重;其次对摘要查重,剔除题目和摘要同时重复的文献后,通过浏览剩余文献标题和摘要,筛选可纳入研究的文献,记录初筛文献量和排除文献量;最后,检索相应全文,浏览全文后确定符合纳入标准的文献。

由两位研究者提取纳入研究文献的如下信息:第一作者、发表年份和期刊、试验机构、试验注册号、资金来源、病例数、男性病例百分比、入组患者中位年龄、化疗方案、疗程、失访病例数、结局指标、接受意向性治疗(Intention-to-treat, ITT)患者的 OS 和 PFS、KRAS 野生型和 KRAS 突变型患者的 OS 和 PFS 等。

1.5 文献质量评价

依据 Jadad 量表^[6],从试验设计是否随机与对照、随机化分组是否隐藏(即是否双盲)、是否描述失访或退出数目和原因等方面,对文献的质量进行评价,得出 Jadad 评分。Jadad 总分

≥ 3 分为高质量研究, ≤ 2 分为低质量研究。

1.6 统计学方法

采用 Rev Man 5.2 统计软件对数据进行统计学分析,采用配对比较法,将联合西妥昔单抗的试验组与对照组进行比较。用相对危险度(RR)或比值比(OR)分析疾病控制率;若 $RR > 1$ 或 $OR > 1$,表示试验组患者疾病控制率高于对照组;否则,低于对照组。利用危险比(HR)分析 PFS 和 OS 等时间事件数据,对纳入的每项研究,分别提取其试验组与对照组 PFS 和 OS 的 HR 及其 95% 可信区间(CI),并计算 PFS 和 OS 相应的对数值(简称 logHR),然后对 logHR 进行 Meta 分析,得到最终 HR^[7]。采用经自由度(文献数)校正后的 I^2 值定量研究间的异质性,如果 $I^2 \leq 50\%$,则异质性均可接受,采用固定效应模型计算合并效应;反之,则采用随机效应模型计算合并效应。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照相应检索式进行检索,共检索出文献 15 391 篇。去重后,共计 12 565 篇文献符合检索要求。阅读题目和摘要筛选出符合纳入标准的相关文献 77 篇,去除会议文献摘要 61 篇,剩余 16 篇。另外,通过阅读文献中的参考文献查找到 2 篇符合标准的文献^[8-9],补充查找 2 篇文献^[10-11],共计 20 篇文献。去除结局指标不合适的文献,最终纳入 12 篇(项)RCT,共计 8 514 例患者^[8,10,12-21],其中试验组 4 238 例,对照组 4 276 例。

2.2 纳入研究基本信息

纳入研究基本信息见表 1。

2.3 方法学质量评价结果

纳入的研究中,12 项研究均采用随机化分组,分组方法均恰当;12 项研究均为开放试验,均未采用盲法;有 6 项研究报道了失访及退出数目和原因^[12,14-15,17-18,20];5 项研究有注册试验编号^[10,14-15,17,21];4 项研究中患者的治疗有具体疗程^[10,12,18,20];8 项研究中的疗程依据疾病进展程度和不良反应发生的级别和耐受程度而定^[8,13-17,19,21];9 项研究将西妥昔单抗联合化疗药物作为一线治疗方案^[8,10,13-18,21];9 项研究报道了试验机构^[8,10,13-16,19-21]。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 疾病控制率 7 项研究(3 446 例患者)报道了疾病控制率^[8,12-15,17-18],各研究间无统计学异质性($P=0.30, I^2=17\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图 1。Meta 分析结果显示,试验组患者的疾病控制率与对照组比较,差异无统计学意义[OR=1.06,95%CI(0.88,1.27), $P=0.54$]。

2.4.2 PFS 7 项研究(3 759 例患者)报道了 PFS^[8,10,12-16],各研究间无统计学异质性($P=0.86, I^2=0$)。采用方差倒数权重法(Inverse variance, IV)、固定效应模型分析纳入文献 PFS 的 logHR 值,详见图 2。Meta 分析结果显示,试验组患者的 PFS 显著长于对照组,差异有统计学意义[HR=0.87,95%CI(0.79,0.95), $P=0.002$]。

2.4.3 OS 6 项研究(3 722 例患者)报道了 OS^[8,10,12,14-16],各研究间无统计学异质性($P=0.19, I^2=32\%$)。采用 IV 法、固定效应模型分析所纳入文献 OS 的 logHR 值,详见图 3。Meta 分析结果显示,试验组患者的 OS 与对照组比较,差异无统计学意义[HR=0.92,95%CI(0.85,1.00), $P=0.05$]。

2.4.4 亚组分析 按照患者 KRAS 基因型的不同,将患者分为 KRAS 野生型与 KRAS 突变型,提取各项研究中 KRAS 野生型

和突变型患者PFS的HR及其95% CI和OS的HR及其95% CI,对其进行亚组分析,结果见表2。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Characteristics of included studies

第一作者及发表年份	例数		干预措施		HR(95%CI)		一个疗程时长,d	疗程	Jadad评分
	对照组	试验组	对照组	试验组	PFS	OS			
Bokemeyer C (2011) ^[8]	168	169	FOLFOX方案	FOLFOX方案+西妥昔单抗	0.931(0.705,1.23)	1.105(0.791,1.303)	14	依据疾病进展和不良反应程度	2
Jocelin H (2014) ^[10]	106	40	FOLFIRI方案	FOLFIRI方案+西妥昔单抗	0.53(0.26,1.1)	0.45(0.17,1.16)	14	6个月	3
Alice D (2012) ^[12]	81	83	CAPOX方案	CAPOX方案+西妥昔单抗	0.81(0.45,1.44)	0.53(0.26,1.10)	14	2个月	3
Bokemeyer C. (2009) ^[11]	168	169	FOLFOX方案	FOLFOX方案+西妥昔单抗	0.931(0.705,1.23)		14	依据疾病进展和不良反应程度	2
Eric VC (2011) ^[14]	599	599	FOLFIRI方案	FOLFIRI方案+西妥昔单抗	0.851(0.726,0.998)	0.878(0.774,0.995)	14	依据疾病进展和不良反应程度	2
Eric VC (2009) ^[15]	599	599	FOLFIRI方案	FOLFIRI方案+西妥昔单抗	0.85(0.72,0.99)	0.93(0.81,1.07)	14	依据疾病进展、不良反应程度或患者撤回知情同意书	3
Kjell MT (2012) ^[16]	185	194	FLOX方案	FLOX方案+西妥昔单抗	0.89(0.72,1.11)	1.06(0.83,1.35)	14	依据疾病进展和不良反应	3
Ye LC (2013) ^[17]	68	70	FOLFOX方案或FOLFIRI方案	FOLFOX方案或FOLFIRI方案+西妥昔单抗			14	依据癌症肝转移术后反应、疾病进展情况及不良反应程度	2
Borner M (2008) ^[18]	37	37	CAPOX方案	CAPOX方案+西妥昔单抗			21	4.5个月或依据疾病进展情况	2
Adams RA (2009) ^[19]	167	166	XELOX或OXMDG方案	XELOX或OXMDG方案+西妥昔单抗			14	依据疾病进展、不良反应程度或患者自愿退出	3
Steven RA (2012) ^[20]	1 283	1 297	FOLFOX方案	FOLFOX方案+西妥昔单抗			14	6个月	3
Timothy SM (2011) ^[21]	815	815	CAPOX或FOLFOX方案	CAPOX或FOLFOX+西妥昔单抗			21	依据疾病进展、不良反应程度或患者选择	3

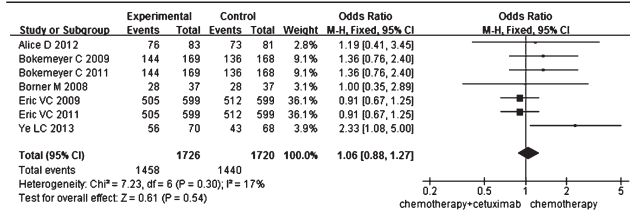


图1 两组患者疾病控制率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of disease control rate in 2 groups

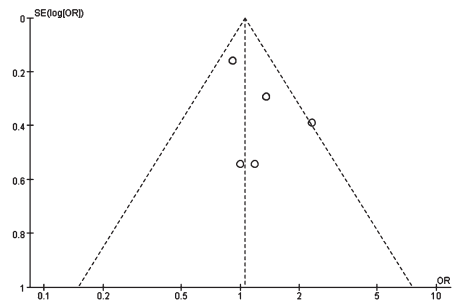


图4 疾病控制率的倒漏斗图

Fig 4 Funnel plot of the analysis of disease control rate

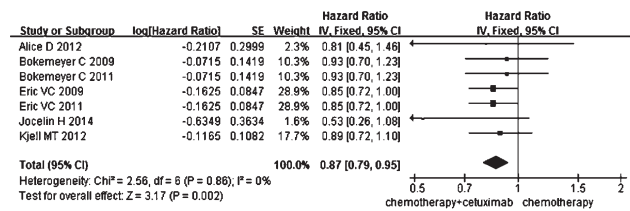


图2 两组患者PFS的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of PFS in 2 groups

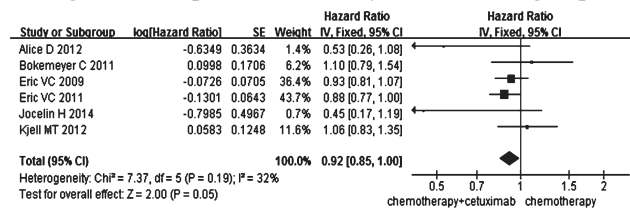


图3 两组患者OS的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of OS in 2 groups

表2 亚组分析结果

Tab 2 Analysis results of subgroups

亚组	PFS			OS		
	纳入研究个数	HR(95%CI)	P	纳入研究个数	HR(95%CI)	P
KRAS野生型	9 ^[8,10,12-16,20-21]	0.80(0.66,0.98)	0.03	8 ^[8,10,12,14-16,20-21]	0.93(0.79,1.09)	0.38
KRAS突变型	7 ^[8,10,13-16,20]	1.14(0.89,1.45)	0.29	7 ^[8,10,14-16,20-21]	1.04(0.93,1.17)	0.48

2.5 发表偏倚分析

以疾病控制率为指标绘制倒漏斗图,详见图4。结果,各研究围绕中心线的排列不全对称,提示纳入文献存在一定的发表性偏倚。

3 讨论

本次Meta分析共纳入12项研究,合计8 514例患者。有7篇纳入的研究均为高质量期刊发表的RCT。5项研究有试验编号,数据可溯源,入组患者基数大,纳入与排除标准严格,各研究间的结局指标类似。异质性检验结果显示,纳入文献间不存在显著异质性。Meta分析结果显示,西妥昔单抗能显著延长患者PFS,对疾病抑制率和OS无显著作用。在KRAS野生型患者中,联合西妥昔单抗能改善患者的PFS,对OS无明显改善作用;而在KRAS突变型患者中,联合西妥昔单抗对患者的PFS、OS均无显著改善作用。对于ITT患者的疾病控制率,化疗药物联合西妥昔单抗与单用化疗药物的疗效相当。

mCRC的ITT患者能否获益于西妥昔单抗,目前尚无一致结论。Bokemeyer C^[8]和Eric VC^[14]等通过RCT得出肯定答案,认为mCRC患者可获益于西妥昔单抗,而Kjell MT^[16]、Steven RA^[20]和Timothy SM^[21]等进行的RCT则得出相反结论。这可能是不同研究间样本来源不同、试验方法有差异造成的。

高广辉等^[22]纳入8项RCT进行荟萃分析,得出结论为西妥昔单抗可以明显提高化疗、生物治疗或最佳支持治疗对mCRC患者的缓解率,但因其试验组与对照组的化疗方案除化疗药物外,还有最佳支持治疗(Best support care, BSC)、免疫治疗及其他单克隆抗体,使研究基线不同,导致荟萃分析结果偏倚。

KRAS基因多态性是反映表皮生长因子(EGFR)受体变化的生物标志物,与西妥昔单抗的疗效相关^[23]。CRC的国外诊治指南提出,在使用西妥昔单抗治疗CRC前应检测KRAS的基因状态,西妥昔单抗适用于KRAS野生型的CRC患者^[2]。为进一步明确西妥昔单抗疗效与KRAS基因分型的关系,本研究

分别对 KRAS 野生型和突变型的 mCRC 患者 OS 和 PFS 进行 Meta 分析,得出的结论与 Zhang LL 等^[24]荟萃分析得出的结论相似。Christos SK 等^[25]进行的 RCT 结果提示,KRAS 野生型患者较 KRAS 突变型患者更受益于西妥昔单抗,这进一步支持了本 Meta 分析的结果。

系统评价、Meta 分析与传统的描述性的综述相比,可对同主题的不同研究间的证据进行更客观地评价,统计效能和效应值估计均大大提高,并能解释不同研究结果间的异质性。由于国内数据库缺乏有关西妥昔单抗治疗 mCRC 的 RCT,因此,本研究纳入文献均来自国外数据库;且本研究在检索文献标题和摘要时限定语种为英文,对使用其他语种发表的文献未检索,因此存在数据库检索偏倚。在筛选文献时采用软件筛选和人工筛选两种方式进行,软件筛选操作简便易行,但存在机械性,识别能力低,有漏查的可能;人工筛选工作量大,识别能力高,但有可能错误剔除某些阴性结论,两种方式均会导致文献筛选偏倚。倒漏斗图分析显示纳入研究并不完全对称,也提示存在一定发表性偏倚。

综上所述,与单用化疗药物比较,联合西妥昔单抗可显著延长 mCRC 患者的 OS。受纳入研究质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本 RCT 加以验证。

参考文献

[1] 张炜.新型抗直肠癌药:西妥昔单抗(cetuximab)[J].世界临床药物,2004,25(5):313.

[2] Koo DH, Lee JL, Kim TW, et al. A phase II study of cetuximab (erbitux) plus FOLFIRI for irinotecan and oxaliplatin-refractory metastatic colorectal cancer[J]. *J Korean Med Sci*, 2007, 22(Suppl):S98.

[3] 王丽,余英豪.结直肠癌 KRAS 基因检测及其靶向治疗的研究现状[J].世界华人消化杂志,2011,19(1):62.

[4] Zhou SW, Huang YY, Wei Y, et al. No survival benefit from adding cetuximab or panitumumab to oxaliplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in KRAS wild type patients: a meta-analysis[J]. *Plos One*, 2012, 7(11):1.

[5] 林立平,向晓娟,黄河,等.晚期非小细胞肺癌一线化疗疗效与生存关系的分析[J].中国肺癌杂志,2008,11(3):333.

[6] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Controlled Clinical Trials*, 1996, 17(1):1.

[7] 文进,李幼平.Meta 分析中效应尺度指标的选择[J].中国循证医学杂志,2007,7(8):606.

[8] Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(7):1 535.

[9] Tol J, Dijkstra JR, Klomp M, et al. Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(11):1 997.

[10] Jocelin H, Suresh GN, Michelle RM, et al. Comparison of FOLFIRI with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer: NCCTG (alliance) inter-

group trial N0147[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2014, 13(2):100.

[11] Line ST, Tormod KG, Bengt G, et al. Plasma YKL-40 in patients with metastatic colorectal cancer treated with first line oxaliplatin-based regimen with or without cetuximab: results from the NORDIC VII study[J]. *Plos One*, 2014, 9(2):1.

[12] Alice D, David C, Josep T, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C)[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14):1 620.

[13] Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5):663.

[14] Eric VC, Köhne CH, István L, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):2 011.

[15] Eric VC, Köhne CH, Erika H, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14):1 408.

[16] Kjell MT, Tormod G, Bengt G, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC- VII study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15):1 755.

[17] Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16):1 931.

[18] Borner M, Koeberle D, Moos RV, et al. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the swiss group for clinical cancer research SAKK[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(7):1 288.

[19] Adams RA, Meade AM, Madi A, et al. Toxicity associated with combination oxaliplatin plus fluoropyrimidine with or without cetuximab in the Mrc conin trial experience[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(2):251.

[20] Steven RA, Daniel JS, Suresh N, et al. Effect of Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 307(13):1 383.

[21] Timothy SM, Richard AA, Christopher GS, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal

艾塞那肽降低超重和肥胖患者体质量有效性与安全性的系统评价^Δ

苏娜*,徐家玥,徐珽*(四川大学华西医院药剂科,成都 610041)

中图分类号 R977.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)33-4668-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.33.22

摘要 目的:系统评价艾塞那肽降低超重和肥胖患者体质量的有效性与安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Medline、EMBASE、中国期刊全文数据库、中国科技期刊数据库和万方数据库,收集艾塞那肽对比安慰剂或其他药物降低超重和肥胖患者体质量的随机对照试验(RCT),提取资料并进行质量评价后,采用 Rev Man 5.3.0 统计软件进行 Meta 分析。结果:最终纳入 25 项 RCT,合计 5 307 例患者。Meta 分析结果显示,艾塞那肽组患者体质量显著低于安慰剂组[SMD=-2.06,95%CI(-2.97,-1.15), $P<0.001$]、胰岛素组[SMD=-3.51,95%CI(-4.52,-2.51), $P<0.001$]、格列本脲组[SMD=-3.70,95%CI(-4.28,-3.12), $P<0.001$]、罗格列酮组[SMD=-1.25,95%CI(-1.71,-0.80), $P<0.001$]和西格列汀组[SMD=-0.71,95%CI(-0.93,-0.48), $P<0.001$],而与二甲双胍组、他司鲁肽组比较差异无统计学意义。艾塞那肽组患者不良反应发生率显著高于胰岛素组[RR=1.22,95%CI(1.06,1.41), $P=0.006$],低于他司鲁肽组[RR=0.95,95%CI(0.91,0.99), $P=0.02$],与安慰剂组、二甲双胍组比较差异无统计学意义。结论:艾塞那肽能有效降低超重和肥胖患者的体质量,但消化不良反应较多。受纳入研究方法学质量限制,该结论有待更多高质量、大样本、长期随访的 RCT 加以验证。

关键词 艾塞那肽;超重;肥胖;系统评价;Meta 分析;随机对照试验;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Exenatide in the Weight Loss of Obesity and Overweight: A Systematic Review

SU Na, XU Jia-yue, XU Ting (Dept. of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of exenatide in the weight loss of obesity and overweight, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Medline, EMBASE, CJFD, VIP and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about exenatide versus placebo or other medicines in the treatment of obesity or overweight were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3.0 software after data extract and quality evaluation. RESULTS: A total of 25 RCTs were enrolled, involving 5 307 patients. Results of Meta-analysis showed body mass in exenatide groups was significantly lower than placebo group[SMD=-2.06,95%CI(-2.97,-1.15), $P<0.001$], insulin group [SMD=-3.51,95%CI(-4.52,-2.51), $P<0.001$], glyburide group [SMD=-3.70,95%CI(-4.28,-3.12), $P<0.001$], rosiglitazone group [SMD=-1.25,95%CI(-1.71,-0.80), $P<0.001$] and sitagliptin group[SMD=-0.71,95%CI(-0.93,-0.48), $P<0.001$], and there was no significant difference with metformin group and tasilutai group. Incidence of adverse reactions in exenatide group was significantly higher than insulin group[RR=1.22,95%CI(1.06,1.41), $P=0.006$] and lower than tasilutai group [RR=0.95,95%CI(0.91,0.99), $P=0.02$], and there was no significant difference with placebo group and metformin group. CONCLUSIONS: Exenatide can effectively reduce the body mass of obesity and overweight, however, digestive system shows more adverse reactions. Due to the limit of methodological quality, more high-quality, large-scale and long-term follow-up RCTs are needed for further verification for the conclusion.

KEYWORDS Exenatide; Overweight; Obesity; Systematic review; Meta-analysis; Randomized controlled trial; Efficacy; Safety

- cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial [J]. *The Lancet*, 2011, 377(9 783): 2 103.
- [22] 高广辉,周鑫莉,黄若凡,等.西妥昔单抗治疗转移性结肠癌的荟萃分析[J].*肿瘤*, 2009, 29(3): 253.
- [23] 曾俊萍,尹苹,徐克前.EGFR 和 KRAS 基因在结肠癌

- 中的研究进展[J].*广东医学*, 2013, 34(15): 2 419.
- [24] Zhang LL, Ma L, Zhou QH. Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(8): 1 025.
- [25] Christos SK, Shirin KF, Derek JJ, et al. KRAS mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(17): 1 757.

^Δ 基金项目:四川省软科学研究计划项目(No.2014ZR0088)
* 主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:028-85422965。E-mail:zoya159@163.com
通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药事管理。电话:028-85422965

(收稿日期:2014-12-10 修回日期:2015-08-28)
(编辑:刘明伟)