

叶酸预防高龄人群胃肠道肿瘤有效性的Meta分析

魏振刚*, 魏丰贤, 罗越魁, 王根年, 张亚武, 张晖汉, 张有成[#](兰州大学第二医院普通外科, 兰州 730000)

中图分类号 R930.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)27-3815-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.26

摘要 目的:系统评价叶酸预防高龄人群胃肠道(GI)肿瘤的有效性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMbase、Web of Science、中国生物医学数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集叶酸(试验组)对比安慰剂(对照组)预防高龄人群(年龄>50岁)GI肿瘤的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的研究进行资料提取和质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入9项RCT,合计29 494例患者。Meta分析结果显示,两组患者GI肿瘤发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.91,95%CI(0.74,1.12), $P=0.38$]。亚组分析结果显示,两组患者GI肿瘤发生率不受随访时GI肿瘤进展期、年龄、基础血清叶酸水平、服用叶酸类型、剂量和随访时间的影响。结论:补充叶酸并不能有效预防高龄人群GI肿瘤的发生,对不同年龄和基础血清叶酸水平的高龄人群,以任何剂量和疗程补充叶酸均不能显著减少其GI肿瘤的发生率,同时亦无明显的不良反应发生。提示临床对个体补充叶酸时应慎重并应充分考虑患者的基本情况。受纳入研究方法学质量和样本量限制,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 叶酸;消化道肿瘤;补充治疗;Meta分析;高龄人群;有效性

Efficacy of Folic Acid in the Prevention of Gastrointestinal Tumors in Elder: a Meta-analysis

WEI Zhen-gang, WEI Feng-xian, LUO Yue-kui, WANG Gen-nian, ZHANG Ya-wu, ZHANG Hui-han, ZHANG You-cheng(Dept. of General Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of folic acid in the prevention of gastrointestinal (GI) tumors in elder, and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, EMbase, Web of Science, CMB, CJFD, VIP and Wanfang Database, the randomized controlled trials (RCT) about folic acid (test group) versus placebo (control group) in the prevention of GI tumors in elder (age>50 years old). After quality evaluation and data extract, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistics software. RESULTS: A total of 9 RCT were included, involving 29 494 patients. Results of Meta-analysis showed there was no significant difference in the incidence of GI tumors between 2 groups [RR=0.91, 95%CI(0.74, 1.12), $P=0.38$]. Results of subgroup analysis showed the incidence of GI tumors was not affected by GI tumor stage, age, basic serum folic acid level, type and dose of folic acid and follow-up time during follow-up period. CONCLUSIONS: Folic acid supplement can not effectively prevent the incidence of GI tumors in elder. The incidence of GI tumors in elder with different ages and baseline of folic acid are not decreased by any dose and duration, without obvious adverse reactions. It indicates that folic acid supplement should be careful and give full consideration to the patients' general situation. Due to the limit of methodological quality and sample size, it remains to be further verified with more rigorously designed and long-term follow-up of large-scale RCT.

KEYWORDS Folic acid; Gastrointestinal tumors; Supplement treatment; Meta-analysis; Elder; Efficacy

- 期非小细胞肺癌的临床观察[J].中国医药指南,2012,10(31):566.
- [19] 缪建华,钟皎,过雪丹,等.西妥昔单抗联合GP方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J].实用临床医药杂志,2012,16(3):90.
- [20] 吴晓东,唐良法,江莲,等.西妥昔单抗联合NP方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].临床肺科杂志,2012,17(10):1 920.
- [21] Butts CA, Bodkin D, Middleman EL, *et al.* Randomized

- phase II study of gemcitabine plus cisplatin or carboplatin [corrected], with or without cetuximab, as first-line therapy for patients with advanced or metastatic non small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(36): 5 777.
- [22] Rosell R, Robinet G, Szczesna A, *et al.* Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(2): 362.
- [23] Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, *et al.* Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab[J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(4): 301.

* 副主任医师, 硕士。研究方向: 消化道肿瘤及循证医学。
E-mail: wzg911027@sina.com

[#] 通信作者: 主任医师, 教授, 博士。研究方向: 消化系肿瘤、肝胆疾病。E-mail: Zhangyehmd@126.com

(收稿日期: 2014-09-17 修回日期: 2015-06-18)

(编辑: 申琳琳)

据统计,我国每年新发胃癌患者可达40万,新发肠癌患者达13万,加之消化道息肉、腺瘤等在内,胃肠道(GI)肿瘤是目前全世界发病率及病死率最高的肿瘤之一^[1]。随着分子机制研究的深入,多数学者认为由于胃肠道黏膜受其他刺激因素的机会较多,易出现局部DNA高度甲基化、不稳定和损伤,而此种状况在老年患者中更为多见^[2]。目前,针对GI肿瘤高危患者尚无确切的预防方案。叶酸是一种水溶性B族维生素,可参与体内DNA中嘧啶和嘌呤的合成以及DNA的损伤修复,日常口服一定量的叶酸可能有益于局部DNA的修复。虽有Meta分析报道了叶酸预防GI肿瘤复发的有效性与安全性,但纳入样本量小,同时并未处理研究间异质性^[3],结果偏倚可能较大。叶酸具有价格便宜、易于获取、用药方便等特点,可降低脑卒中和心血管相关肾疾病的发生风险^[4],综合考虑其可能对高龄人群产生多重的有益影响。因此,有必要明确补充叶酸预防GI肿瘤的有效性,以为临床合理应用叶酸提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的前瞻性随机对照试验(RCT);无论是否采用分配隐藏或实施盲法。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入标准:①性别不限;②高龄人群,年龄>50岁;③消化内镜或CT检查确诊入组时为非GI肿瘤患者。排除标准:①家族性多发性结肠息肉病患者;②克隆恩病患者;③长期胃肠道溃疡病患者;④其他具有发生肿瘤的高危因素患者。

1.1.3 干预措施 对照组患者采用常规饮食并加服安慰剂;试验组患者采用常规饮食并加服叶酸,剂量不限。两组患者疗程均不限。

1.1.4 结局指标 疗效指标为GI肿瘤发生率。以最终随访时的消化内镜或CT检查为诊断依据,其病理类型可为良性和/或恶性。同时,比较肿瘤的分期和分型等可供亚组分析的信息。

1.1.5 排除标准 ①重复发表;②设计不严谨导致两组患者基线不平衡;③未报道关键数据;④动物实验、个案报道及综述等;⑤无法获取全文。

1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBase、Web of Science、中国生物医学数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,检索时限均为各数据库建库起至2014年9月。采用自由词与主题词相结合的方式,中文检索词包括:“叶酸”“维生素B₉”“维生素Bc”“维生素M”“消化道”“胃肠道”“肿瘤”;英文检索词包括:“Folic acid”“Folate”“Vitamin B₉”“Vitamin Bc”“Gastrointestinal”“Tumor”“Cancer”“Carcinoma”。

1.3 资料提取

依据纳入和排除标准,由两位研究者通过阅读题目和摘要对文献进行独立评价。排除不符合纳入标准的文献后,继

续阅读全文,最终确定是否纳入。然后,交叉核对筛选的结果,如果有不同意见则通过讨论或征求第三方研究者协助解决。提取的信息包括:文献的一般资料(如作者、发表时间、性别、年龄、样本量和干预措施),质量评价指标和结局评价指标。

1.4 方法学质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0版偏倚风险评价工具进行评价,主要包括以下6个方面:1)随机方法;2)分配隐藏;3)参与者与实施者盲法、测量盲法;4)结果数据的完整性;5)选择性报道结果;6)其他偏倚。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行统计分析。计量资料采用均数差(MD),二分类变量采用相对危险度(RR)或比值比(OR),区间估计采用95%可信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入的研究进行异质性检验,若各研究间无统计学异质性($P>0.10, I^2<50%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,在排除临床异质性的基础上,采用随机效应模型进行Meta分析。研究人群的基线资料和不良反应仅采用描述性分析。通过剔除低质量研究后对比结果变化情况进行敏感性分析;采用倒漏斗图分析发表偏倚。所有统计分析均由两位研究者独立完成并进行交叉核对。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

共检索到文献482篇,阅读题目和摘要后去除458篇;全文阅读后去除重复、干预措施不符合要求和研究特殊人群的文献4篇,剩余文献20篇;去除同一研究的不同报道文献,最终纳入9篇(项)RCT^[5-13],共计29 494例患者。纳入研究基本信息详见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表年份	组别	例数	年龄,岁	性别,例		干预措施	随访,年
				男性	女性		
Logan RAF(2008) ^[5]	试验组	234	58.8±9.4	120	114	叶酸0.5 mg/d	3.38
	对照组	233	58.0±9.4	142	91	安慰剂	
Wu K(2009) ^[6]	试验组	338	64.9±6.7	132	206	叶酸1 mg/d	5.34
	对照组	334	65.7±6.5	126	208	安慰剂	
Gao QY(2013) ^[7]	试验组	430	60.8±7.5	219	211	叶酸1 mg/d	3.15
	对照组	430	60.3±7.1	214	216	安慰剂	
Song Y(2012) ^[8]	试验组	741	62.1±7.6	0	741	叶酸2.5 mg/d	9.2
	对照组	729	61.8±7.6	0	729	安慰剂	
Jaszewski R(2008) ^[9]	试验组	80	60.4±10.3	74	6	叶酸5 mg/d	3.0
	对照组	97	62.6±9.6	90	7	安慰剂	
Lonn E(2006) ^[10]	试验组	2 758	68.8±7.1	1 962	796	叶酸2.5 mg/d	5.0
	对照组	2 764	68.9±6.8	2 001	763	安慰剂	
Armitage JM(2010) ^[11]	试验组	6 033	未报道	5 006	1 027	叶酸2 mg/d	6.7
	对照组	6 031	未报道	5 006	1 025	安慰剂	
Hankey GJ(2012) ^[12]	试验组	4 089	62.5±12.6	2 614	1 475	叶酸2 mg/d	3.4
	对照组	4 075	62.6±12.4	2 604	1 471	安慰剂	
Zhu S(2003) ^[13]	试验组	44	56.6±11.8	26	18	叶酸20 mg/d	6.1
	对照组	54	57.1±10.7	38	16	安慰剂	

2.2 方法学质量评价结果

7项RCT报道了随机分组的方法^[5-8,10-12],6项研究报道了分配隐藏^[5-6,8,10-12],8项研究报道了盲法实施情况^[5-6,8-13],所有研究均无不完整数据报道、选择性报道研究结果及其他偏倚^[5-13]。方法学质量评价结果详见表2。

表2 纳入研究方法学质量评价结果

Tab 2 Results of methodological quality evaluations of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	不完整数据报道	选择性报道	其他偏倚		
							Logan RAF(2008) ^[6]	Wu K(2009) ^[6]
Logan RAF(2008) ^[6]	中心控制随机	是	双盲	否	否	无		
Wu K(2009) ^[6]	中心控制随机	是	双盲	否	否	无		
Gao QY(2013) ^[11]	随机数字表	不清楚	不清楚	否	否	无		
Song Y(2012) ^[6]	中心控制随机	是	双盲	否	否	无		
Jaszewski R(2008) ^[6]	提及	不清楚	双盲	否	否	无		
Lonn E(2006) ^[10]	中心控制随机	是	双盲	否	否	无		
Armitage JM(2010) ^[11]	中心控制随机	是	双盲	否	否	无		
Hankey GJ(2012) ^[12]	中心控制随机	是	双盲	否	否	无		
Zhu S(2003) ^[13]	提及	不清楚	双盲	否	否	无		

2.3 Meta分析结果

2.3.1 GI肿瘤发生率 9项研究均报道了GI肿瘤发生率^[5-13],各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 75%$),采用随机效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者GI肿瘤发生率与对照组比较,差异无统计学意义[RR=0.91,95%CI(0.74,1.12), $P=0.38$]。同时,本研究进一步比较了随访时不同病理分期的GI肿瘤发生率,Meta分析结果见表3。由表3可知,两组患者不同病理分期的GI肿瘤发生率比较,差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。

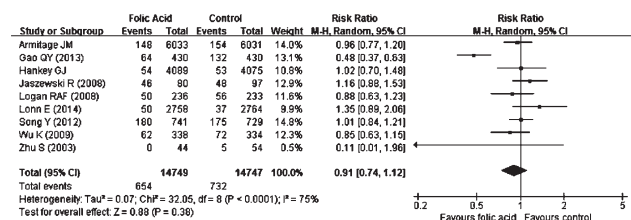


图1 两组患者GI肿瘤发生率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of GI tumor in 2 groups

表3 不同病理分期GI肿瘤发生率的亚组分析

Tab 3 Subgroup analysis of the incidence of GI tumor in different pathological stage in 2 groups

GI肿瘤病理分期	例数		合并模型	RR(95%CI)	$I^2, %$	P
	试验组	对照组				
早期	220	285	随机效应模型	0.81(0.58, 1.12)	72	0.20
进展期	147	159	随机效应模型	0.87(0.59, 1.29)	67	0.50

2.3.2 其他分析 按两组患者的年龄、基础血清、叶酸服用类型、剂量、随访时间和肿瘤病史进行亚组分析,结果见表4。Meta分析结果显示,各亚组间GI肿瘤发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 不良反应

仅有1项研究报道了补充叶酸后的相关不良反应^[9],包括过敏反应、胃肠道不适、腹泻和便秘。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P=0.80$),表明补充叶酸的安全性

较好。

表4 两组患者GI肿瘤发生率的亚组分析

Tab 4 Subgroup analysis of the incidence of GI tumor in 2 groups

亚组	例数		$I^2, %$	合并模型	OR(95%CI)	P
	试验组	对照组				
年龄						
≤61岁	160	241	83	随机效应模型	0.68(0.33, 1.38)	0.28
>61岁	494	491	0	固定效应模型	1.00(0.87, 1.14)	0.98
基础血清叶酸						
低下	126	204	87	随机效应模型	0.56(0.28, 1.15)	0.12
正常	276	260	0	固定效应模型	1.12(0.92, 1.36)	0.27
不清楚	252	268	0	固定效应模型	0.94(0.78, 1.12)	0.46
叶酸类型						
单独服用	237	308	87	随机效应模型	0.84(0.47, 1.50)	0.55
联合服用	482	480	1	固定效应模型	1.00(0.87, 1.15)	0.97
叶酸剂量						
≤2 mg	378	467	81	随机效应模型	0.77(0.54, 1.09)	0.37
>2 mg	276	265	33	固定效应模型	1.09(0.90, 1.33)	0.38
随访时间						
≤5年	214	289	85	随机效应模型	0.81(0.46, 1.40)	0.45
>5年	440	443	28	固定效应模型	0.98(0.85, 1.13)	0.83
肿瘤病史						
有	420	483	83	随机效应模型	0.81(0.54, 1.21)	0.30
无	252	249	32	固定效应模型	1.01(0.85, 1.21)	0.88

2.5 发表偏倚分析

选取GI肿瘤发生率作为指标,绘制倒漏斗图,详见图2。结果,图形左右基本对称,呈现下宽上窄的倒漏斗样,提示本研究发表偏倚的风险较小。

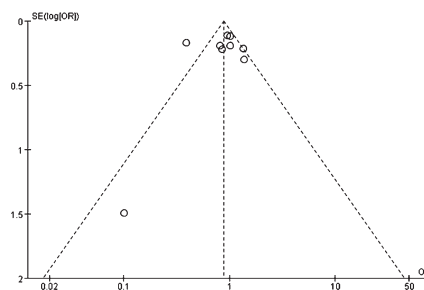


图2 GI肿瘤发生率的倒漏斗图

Fig 2 Funnel plot of the incidence of GI tumor

3 讨论

在GI肿瘤患者中,常可见局部叶酸的缺乏和DNA甲基化不稳定状态,因此多数学者认为叶酸缺乏与其所致的DNA甲基化不稳定诱发的基因突变与GI肿瘤、尤其是结直肠癌的发生密切相关,因此补充叶酸在北美等地区作为强制措施被广泛使用^[14]。然而,补充叶酸对预防高龄人群的GI肿瘤的疗效和安全性究竟如何,目前尚无明确结论。

本研究共纳入9项RCT,合计29494例患者。相对于单个研究,本研究纳入人群较为全面,并通过亚组分析的方法消除了年龄、基础血清、叶酸的剂量和类型、肿瘤分期不同所致的偏倚,结果可信度更高。各研究有明确的纳入与排除标准,组间人群基线均衡,其中7项随机分组的方法合理,6项采用了分配隐藏,8项实施了盲法,所有研究均报道了失访和退出

的情况。

本次Meta分析结果显示,补充叶酸不能显著降低高龄人群GI肿瘤发生率,倒漏斗图显示存在发表偏倚的风险较小。进一步的亚组分析结果显示,在不同的年龄段、肿瘤分期,以及服用叶酸的类型、剂量和基础血清叶酸水平上,试验组和对照组的GI肿瘤发生率比较,差异均无统计学意义。在安全性方面,叶酸所引起的不良反应较少,两组比较差异无统计学意义。因此,无论是在全部人群或者不同特征的人群中补充叶酸,高龄人群的GI肿瘤发生率均未下降。

本研究有以下的局限性:(1)各研究人群在年龄、病史和健康状况方面的差异,可能会导致一定的异质性;(2)叶酸制剂的构成和活性有差异,同时日常摄入的饮食中含有的叶酸,可能会对结果产生一定的干扰;(3)各研究的服药时间均大于3年,而试验组患者的依从性如何并未说明,这亦可能对试验结果有影响;(4)虽然本研究纳入了9项RCT,合计29 494例患者,但是相对于补充叶酸预防GI肿瘤的总体人数来说,可能存在样本量不足的问题。

综上所述,对不同年龄和机体叶酸水平的高龄人群,以任何剂量和疗程补充叶酸均未能显著降低其GI肿瘤的发生率,同时亦无明显的不良反应发生。提示临床对个体补充叶酸时应慎重并充分考虑患者的基本情况。受纳入研究方法学质量和样本量限制,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] 钟晓,陈克敏.胃肠道肿瘤流行病学[J].中国医学计算机成像杂志,2001,7(2):73.

[2] Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50 000 individuals[J]. *Lancet*, 2013, 381(9 871): 1 029.

[3] 邓尚新,洪尚游,安徽,等.叶酸预防结直肠癌复发作用的Meta分析[J].第二军医大学学报,2010,31(9):984.

[4] Eichholzer M, Luthy J, Moser U, et al. Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: the epidemiological evidence[J]. *Swiss Med Wkly*, 2001, 131(3 738):

539.

[5] Logan RFA, Grainge MJ, Shepherd VC, et al. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas[J]. *Gastroenterol*, 2008, 134(1):29.

[6] Wu K, Platz EA, Willett WC, et al. A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90(6):1 623.

[7] Gao QY, Chen HM, Chen YX, et al. Folic acid prevents the initial occurrence of sporadic colorectal adenoma in Chinese older than 50 years of age: a randomized clinical trial[J]. *Cancer Prev Res*, 2013, 6(7):744.

[8] Song Y, Manson JAE, Lee IM, et al. Effect of combined folic acid, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ on colorectal adenoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(20):1 562.

[9] Jaszewski R, Misra S, Tobi M, et al. Folic acid supplementation inhibits recurrence of colorectal adenomas: a randomized chemoprevention trial[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(28):4 492.

[10] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease[J]. *N Engl Med*, 2006, 354(15):1 567.

[11] Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B₁₂ vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors[J]. *JAMA*, 2010, 303(24):2 486.

[12] Hankey GJ, Eikelboom JW, Yi Q, et al. Treatment with B vitamins and incidence of cancer in patients with previous stroke or transient ischemic attack results of a randomized placebo-controlled trial[J]. *Stroke*, 2012, 43(6):1 572.

[13] Zhu S, Mason J, Yao S, et al. The effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers[J]. *Chin Med J*, 2003, 116(1):15.

[14] 陈坚,刘杰.补充叶酸对结直肠癌发生的双面影响[J].上海医药,2014,35(1):16.

(收稿日期:2015-01-11 修回日期:2015-07-16)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅