

· 数据挖掘 ·

斑蝥酸钠注射液联合放疗治疗食管癌的 Meta 分析

曹辉, 许钟*, 鲁亮, 陈丽霞

(贵州省人民医院, 贵阳医学院附属人民医院, 贵阳 550002)

[摘要] **目的:**应用 Meta 分析方法评价斑蝥酸钠注射液联合放疗治疗食管癌的有效性及其安全性。**方法:**检索 CBM、CNKI、万方数据库、维普和 PUBMED 等数据库,检索时限至 2014 年 2 月,纳入斑蝥酸钠注射液联合放疗治疗食管癌的随机对照试验。采用 Jadad 量表评价纳入研究质量,应用 Stata 软件进行数据分析。**结果:**共纳入 3 个随机对照试验,包括 253 例患者。纳入文献均为低质量研究。Meta 分析结果表明:与对照组相比,斑蝥酸钠注射液能提高食管癌放疗的有效率 [RR = 1.283, 95% CI (1.076, 1.530)]、临床受益率 [RR = 1.112, 95% CI (1.024, 1.207)]、减少白细胞下降率 [RR = 0.239, 95% CI (0.110, 0.522)]。**结论:**斑蝥酸钠注射液可提高食管癌放疗的疗效,降低其骨髓抑制等毒副反应,但仍需要严格规范的随机对照试验来证实。

[关键词] 斑蝥酸钠; 食管癌; 放射疗法; 随机对照试验; Meta 分析

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2014)16-0214-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014160214

Meta-analysis of Sodium Cantharidin Injection Plus Radiotherapy for Esophageal Cancer

CAO Hui, XU Zhong*, LU Liang, CHEN Li-xia

(Guizhou Provincial People's Hospital, the Affiliated People's Hospital of Guiyang Medical University, Guiyang 550002, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of sodium cantharidin injection plus radiotherapy compared with radiotherapy alone, in the treatment of esophageal cancer, we performed a Meta-analysis based on the literature. **Method:** Electronic databases of CBM, CNKI, Wangfang, VIP and PUBMED were searched, and the randomized controlled trials (RCTs) about sodium cantharidin injection plus radiotherapy for esophageal cancer were included. Quality of the included randomized clinical trials was assessed by Jadad scoring. And Meta-analyses were performed by using Stata software. **Result:** Three RCTs involving 253 patients were included in Meta-analyses. The quality of all studies was in low quality. The results of Meta-analyses showed that sodium cantharidin injection plus radiotherapy in the treatment of esophageal cancer, compared with control groups, could increase effective rate [RR = 1.283, 95% CI (1.076, 1.530)] and clinical benefit rate [RR = 1.112, 95% CI (1.024, 1.207)] and decrease leucocyte reduction rate [RR = 0.239, 95% CI (0.110, 0.522)]. **Conclusion:** Sodium cantharidin injection plus radiotherapy can improve the therapeutic efficacy of radiotherapy for esophageal cancer and decrease bone marrow suppression, still, high quality RCTs were needed to provide further evidence to confirm its clinical efficacy and safety.

[Key words] sodium cantharidin; esophageal neoplasms; radiotherapy; randomized controlled trial; Meta-analysis

[收稿日期] 20140319(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(31360220)

[第一作者] 曹辉, 博士, 主治医师, 从事消化道肿瘤的基础与临床研究, Tel:0851-5937911, E-mail: caohui912@hotmail.com

[通讯作者] * 许钟, 博士, 主治医师, 从事消化道肿瘤的基础与临床研究, Tel:0851-5937515, E-mail: xucong0567@163.com

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤,是我国及世界上发病率最高的恶性肿瘤之一,同步放化疗或放射治疗是适合手术治疗食管癌的有效手段^[1-2]。但放射疗法和化学疗法在控制肿瘤生长的同时,往往对患者造成不同程度的副反应如骨髓抑制、胃肠道反应等。国内外学者尝试应用不同方法来达到增效、减毒的作用,如国内有应用中药参精扶正方来减轻食管癌放疗的副反应^[3]。

斑蝥性寒,有毒,其主要有效成分斑蝥素具有很强的抗癌作用,但毒性强,采用现代工艺开发的注射用斑蝥酸钠,包括斑蝥酸钠注射液、斑蝥酸钠维生素 B₆注射液、去甲斑蝥酸钠注射液等,保留了斑蝥的抗癌活性,毒性显著减弱,具有增加白细胞和提高免疫力等功效,因而常作为恶性肿瘤的辅助药物,并用来改善放、化疗的毒副反应^[4]。国内不少学者将其用于食管癌放射治疗的辅助用药,取得了一定的效果,但目前缺乏多中心、大样本的随机对照试验明确其疗效与安全性。

本研究针对目前已发表关于斑蝥酸钠注射液联合放疗治疗食管癌的随机对照试验进行分析,系统评价其的有效性和安全性,以期为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 ①研究类型为随机对照试验;②经病史、影像学 and 病理学明确食管癌诊断;③观察组和对照组均以放疗治疗为基础治疗,观察组干预措施包括斑蝥酸钠注射液;④结局指标必须包括近期疗效(WHO 实体瘤疗效观察标准)。

1.2 排除标准 ①文献中全文无可于分析计算的数据;②综述或 Meta 分析、个案报道、会议摘要等。对重复发表者选择近期或样本量大的文献。

1.3 文献检索 检索中国生物医学文献数据库(CBM)、清华同方知网数据库(CNKI)、万方数据库、重庆维普数据库(VIP)和 PUBMED 等电子数据库,检索时间截至 2014 年 2 月 20 日。中文检索词:斑蝥酸钠 or 艾易舒;PUBMED 中英文检索词:(Disodium cantharidin or cantharidin or Aiyishu) and (neoplasm or carcinoma or cancer or tumor or adeno-

carcinoma) and radiotherapy。

1.4 质量评价和数据提取 由 2 名研究人员分别进行数据提取和方法学质量评价后核,若有不同意见经讨论仍不能解决时请第三位研究人员共同评价。提取数据包括一般信息、干预组和对照组的基线情况、干预措施及结局指标。纳入的文献采用 Jadad 量表进行质量评价(得分 0~5 分,0~2 分为低质量文献,3~5 分为高质量文献)^[5]。

1.5 统计分析 应用统计学软件 Stata12.0 进行统计学分析和作图。采用相对危险度(RR)及 95% 可信区间(95% CI)作为系统评价的指标。文献间异质性检验采用 Q 检验(当 $P < 0.1$ 时考虑为统计学上存在异质性)和 I^2 检验。若无异质性($P > 0.1, I^2 < 50%$)采用固定效应模型进行 Meta 分析;有异质性者($P < 0.1, I^2 > 50%$)采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献筛选及质量评价 检索文献去重后筛查,共有 3 项随机对照试验^[6-8]纳入本研究(图 1)。纳入文献一般情况见表 1,纳入 3 项研究均为中文文献,共计食管癌病例 253 例,其中观察组 128 例、对照组 125 例。Jadad 量表评分结果显示纳入研究均为低质量文献。

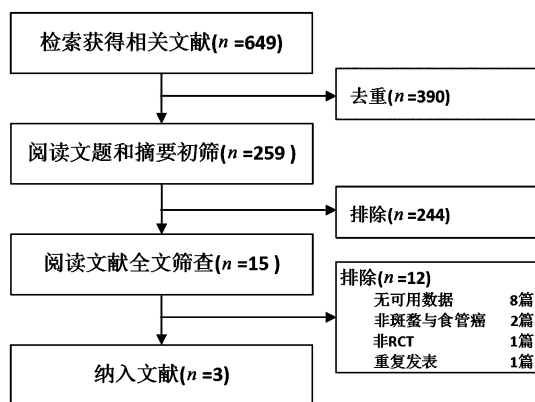


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入文献基本情况及质量评价

纳入研究	病例数/例		放射剂量 /Gy	结局指标	Jadad	质量等级
	观察组	对照组				
邹国红 2006 ^[6]	48	48	50	近期疗效、毒副反应、生存率等	1	低
蒋淑年 2010 ^[7]	26	24	60	近期疗效、毒副反应等	1	低
王向勃 2010 ^[8]	54	53	60~70	近期疗效、毒副反应等	2	低

2.2 临床疗效评价 评价指标包括治疗有效率(CR + PR)、临床受益率(CR + PR + NC)。治疗有效率异质性分析示 $P = 0.958, I^2 = 0.0%$, 合并数据采用固定效应模型(图 2), 观察组与对照组比较 [$RR = 1.283, 95\% CI(1.076, 1.530)$], 提示放疗联合斑蝥酸钠注射液治疗食管癌优于单独放疗, 差异有统计学意义; 临床受益率异质性分析示 $P = 0.443, I^2 = 0.0%$, 采用固定效应模型(图 3), 观察组与对照组比较 [$RR = 1.112, 95\% CI(1.024, 1.207)$], 提示放疗联合斑蝥酸

钠注射液治疗食管癌临床受益率优于单独放疗, 差异有统计学意义。

2.3 安全性评价 纳入文献均有关于治疗毒副反应的描述, 其中 2 项研究^[6,8]中有白细胞减少的数据, 可以进行定量分析。异质性检验示 $P = 0.257, I^2 = 22.2%$, 采用固定效应模型(图 4), 观察组与对照组比较 [$RR = 0.239, 95\% CI(0.110, 0.522)$], 提示放疗联合斑蝥酸钠注射液治疗食管癌白细胞减少率低于单独放疗, 差异有统计学意义。

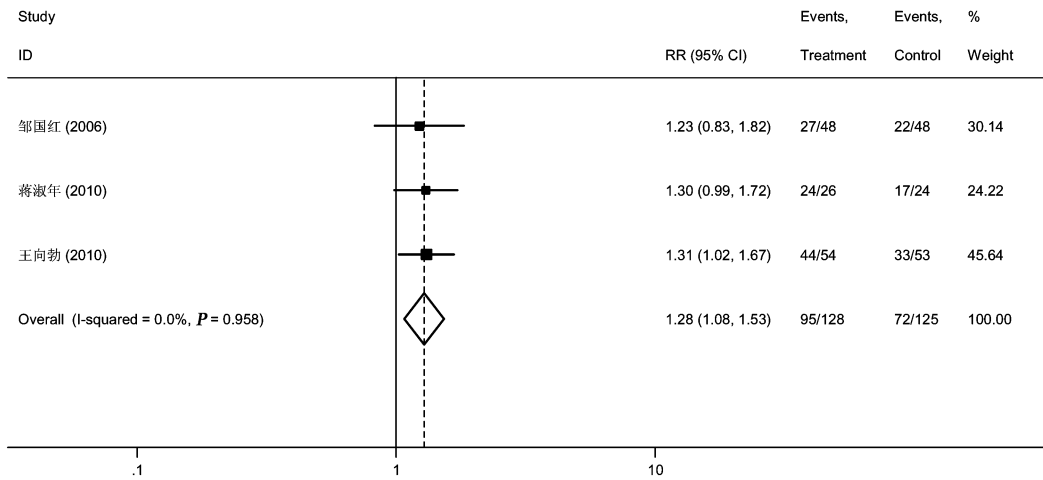


图 2 斑蝥酸钠注射液联合放疗治疗食管癌有效率比较的 Meta 分析

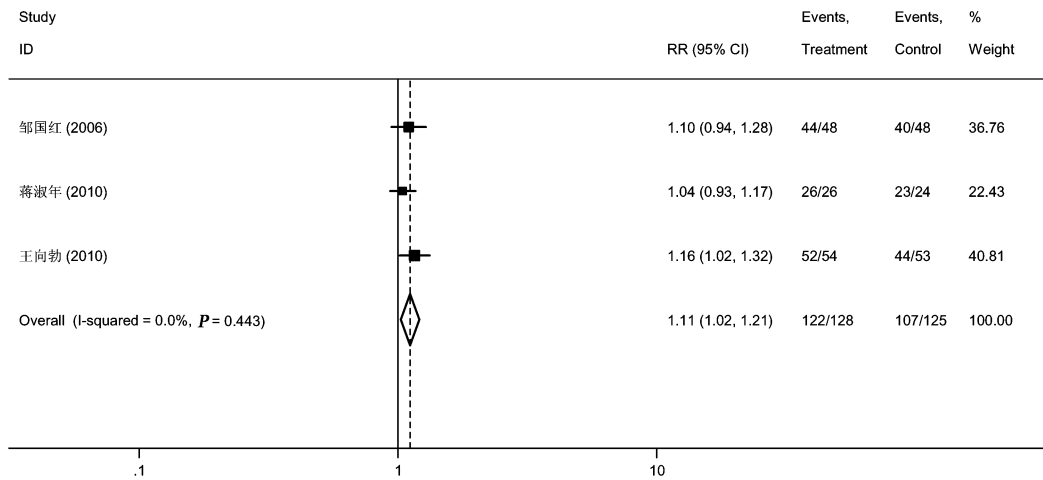


图 3 斑蝥酸钠注射液联合放疗治疗食管癌临床受益率比较的 Meta 分析

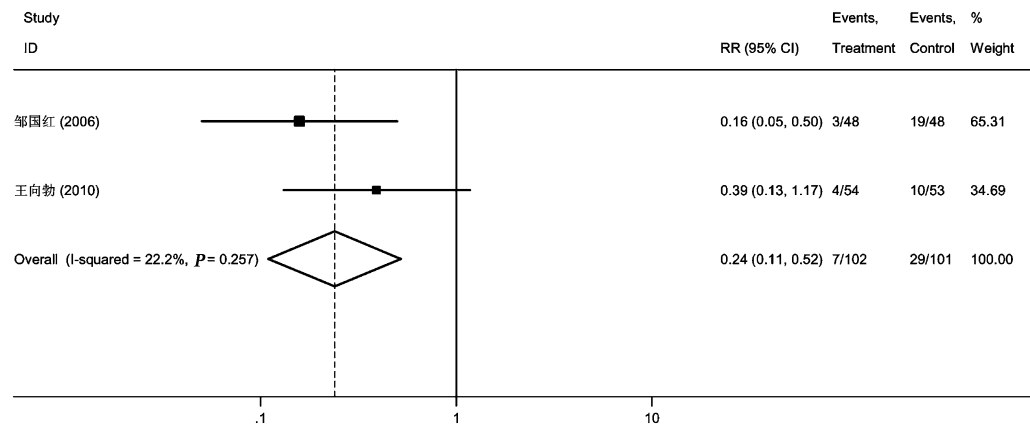


图 4 斑蝥酸钠注射液联合放疗治疗食管癌白细胞减少比较的 Meta 分析

2.4 敏感性分析 采用随机效应模型合并关于临床疗效和安全性的分析,结果仍显示差异有统计学意义。

3 讨论

经过严格的筛查,本研究纳入目前已发表关于斑蝥酸钠

注射液联合放疗治疗食管癌的随机对照试验共 3 项^[6-8], Meta 分析结果表明,斑蝥酸钠注射液联合放疗治疗食管癌与单一放疗相比,可以提高其治疗有效率和临床受益率,并能减轻放疗毒副反应如白细胞下降的发生率。

斑蝥酸钠注射液的抗肿瘤作用不断为基础与临床的研究所证实,对消化道肿瘤^[9-12]、肺癌^[5]、鼻咽癌^[13]等均有一定作用,同时,可减轻放、化疗的毒副作用。本项 Meta 分析纳入 3 项研究均详细报道了斑蝥酸钠联合放疗治疗食管癌的近期疗效,结果也显示了其增效作用;在安全性方面,合并数据显示可减轻放疗的骨髓抑制,邹国红等^[7]的研究除显示斑蝥酸钠在降低白细胞减少的发生率外,也观察到斑蝥酸钠联合放疗组在增加食欲和减轻疲劳方面优于单一放疗组,同时,观察组 48 例患者中有 2 例发生轻度静脉炎,当缓慢静滴时可耐受;该研究随访 2 年,两组在生存率上无统计学差异。王向勃^[8]描述了观察组和对照组均有不同程度的食欲下降、乏力、骨髓抑制等不良反应,但未报道具体数据。蒋淑年等的报道显示两组在放射性食管炎、放射性肺炎和骨髓毒性方面无统计学差异。此外,赵平宗的研究^[14]报道去甲斑蝥酸钠配合放疗治疗食管癌明显优于放疗组,观察组治疗后患者血常规参数(WBC,Hb,PLT)明显优于对照组,能够明显改善食管癌患者临床主要症状,提高食管癌患者生活质量,差异均有统计学意义,该研究因在近期疗效评价采用症状划分未纳入定量分析;朱光军等^[15]报道了去甲斑蝥酸钠联合三维适形放疗治疗食管癌与单独放疗比较,白细胞减少的发生率低于对照组,差异有统计学意义,随访一年在生存率方面优于对照组。

然而,从纳入的文献来看,经逐一评价,所纳入 3 项研究对随机分配、退出失访的描述或无或描述甚少,所有研究均未提及盲法的实施,Jadad 量表结果显示均为低质量研究,研究方案的不严格影响了结果的可信度;其次,纳入文献样本量有限,3 项研究合并样本量仍达不到 III 期临床试验的基本要求;第三,纳入研究虽然在年龄、性别等基线特征具有可比性,但放射治疗计划和方案不尽相同,外照射方法部分采用普通放疗,而部分采用三维适形放疗。由于以上的局限性的影响,虽然从统计学上敏感性分析显示结果的稳定性,但仍应持谨慎的看待该结论。

为了进一步客观评价斑蝥酸钠注射液在食管癌放疗中的作用,仍需要高质量的随机对照试验来证实,建议纳入足够的样本量,规范设计盲法和随机分配,并对试验过程进行严格质量管理。

[参考文献]

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013,63(1):11.
[2] Allum W H, Blazeby J M, Griffin S M, et al.

Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer [J]. Gut, 2011,60(11):1449.

- [3] 杨会彬,范丽霞,崔桂敏,等. 参精扶正方防治食管癌放疗所致骨髓抑制的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013,20(5):330.
[4] Deng L, Dong J, Wang W. Exploiting protein phosphatase inhibitors based on cantharidin analogues for cancer drug discovery [J]. Mini Rev Med Chem, 2013, 13(8):1166.
[5] Jadad A R, Moore R 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] 邹国红,王会志,刘贵祥. 放疗联合中药艾易舒治疗老年未手术食管癌患者疗效的临床观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2006,9(6):595.
[7] 蒋淑年,杨帆,马兆明. 斑蝥酸钠配合三维适形放疗治疗食管癌近期疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010,31(20):3258.
[8] 王向勃. 放疗配合去甲斑蝥酸钠维生素 B6 注射液治疗食管癌临床疗效观察[J]. 中国保健, 2010, 18(7):51.
[9] 白学章,白华. 复方斑蝥注射液在老年食管癌放疗中的疗效[J]. 四川中医, 2007,25(11):50.
[10] 许欣,彭林涛. 去甲斑蝥素诱导人食管癌 Eca-109 细胞凋亡及其作用机制[J]. 肿瘤, 2010,30(8):666.
[11] 梁枫,王明艳,黄文斌,等. 斑蝥酸钠对人胃癌裸鼠皮下移植瘤组织中血管生成作用的研究[J]. 中药材, 2011,34(3):343.
[12] 韩建军,于金明,吴会勇,等. 复方斑蝥胶囊抑制人肝细胞癌 HepG2 215 小鼠移植瘤的生长[J]. 中华肿瘤杂志, 2012,34(11):821.
[13] 周卫兵,何凤姣,姜武忠,等. 斑蝥酸钠维生素 B6 注射液联合同步放、化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床观察[J]. 吉林大学学报:医学版, 2011,37(4):687.
[14] 赵平宗. 去甲斑蝥酸钠治疗食管癌配合放疗临床观察[J]. 中国民康医学, 2010,22(13):1648.
[15] 朱光军,招翔,宗成东. 食管癌三维适形放疗联合应用去甲斑蝥酸钠的疗效[J]. 大家健康, 2010, 26(5):22.

[责任编辑 邹晓翠]