

· 数据挖掘 ·

华蟾素注射液治疗食管癌的系统评价

罗川¹, 高波¹, 边宝林², 赵海誉^{2*}

(1. 安徽华润金蟾药业股份有限公司, 安徽 淮北 235000;

2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] **目的:**系统评价华蟾素注射液治疗食管癌的疗效和安全性。**方法:**计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验数据库, PubMed, CBM, CNKI, 中文科技期刊数据库 VIP 等, 检索时间从建库截止至 2013 年 12 月按纳入排除标准选择文献, 评价质量。在按测量指标和干预措施进行亚组分析后, 对同质研究进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 7 个研究, 合计 566 例食管癌患者。所有文献均未描述分配隐藏方法, 未实施盲法。**结论:**在放、化疗的基础上静脉滴注华蟾素注射液可以提高临床疗效, 比单纯放、化疗有优势; 在放疗的基础上静脉滴注华蟾素注射液可以提高 1 年和 2 年的生存率, 比单纯放疗有优势; 在化疗基础上静脉滴注华蟾素注射液能够更好的提高患者生活质量, 较单纯化疗有优势, 而且在提高 1 年内生存率、改善化疗所导致的白细胞减少方面也呈现出更好的趋势。但本系统所纳入的文献多为较低质量的小样本研究, 且用药时间不同, 因此无法进行总体的效应合并分析, 对整体效果还需要更为大量的文献支持。

[关键词] 华蟾素注射液; 食管癌; 疗效; 安全性; 系统评价

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)14-0181-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015140181

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150527.1036.012.html>

[网络出版时间] 2015-05-27 10:36

Systematic Review of Cinobufacini Injection for Esophageal Cancer LUO Chuan¹, GAO Bo¹, BIAN Bao-lin², ZHAO Hai-yu^{2*} (1. Anhui China Resources Jin Chan Pharmaceutical Co. Ltd., Huaibei 235000, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** The aim of this study was to evaluate the effectiveness and safety of Cinobufacini injection on esophageal cancer. **Method:** We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR), PubMed, CBM, CNKI, VIP databases before Dec. 2013. The methodological quality assessment and data extraction of the included studies were conducted by two reviewers independently according to the inclusion and exclusion criteria. Meta-analyses were performed for homogeneous studies using RevMan 4.2.10 software. **Result:** A total of 7 studies involving 566 patients met the inclusion criteria. None of the studies enforced allocation concealment and performed blinding. **Conclusion:** On the basis of radiotherapy and chemotherapy, dripping Cinobufacini injection can improve the clinical curative effect, which had advantage than radiotherapy and chemotherapy alone; based on radiation, dripping Cinobufacini injection can improve the one-year and two-year survival rate, which had advantage than radiotherapy alone; based on chemotherapy, dripping Cinobufacini injection can improve the life quality of patients, which was better than chemotherapy alone. What's more, the one-year survival rate has been increased, and the improvement of leukopenia decrease caused by chemotherapy also presented a better trend. However, because the overall effects cannot be pooled for analysis, more evidence is

[收稿日期] 20141110(004)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09103404, 2013ZX09102025)

[第一作者] 罗川, 硕士, 工程师, 从事中药抗肿瘤药物研究与开发, Tel: 0561-3152858, E-mail: luoch51@126.com

[通讯作者] * 赵海誉, 博士, 副研究员, 从事中药质量控制研究, Tel: 010-84041249, E-mail: zhyzhy007@163.com

needed to support this conclusion.

[Key words] Cinobufacini injection; Esophageal Cancer; efficacy; safety; systematic review

我国是食管癌的高发国家,河南省有学者统计^[1]2008—2010年当地住院病人前10位疾病的构成分析,显示食管癌连续3年为住院病种中的首位,且住院病人数有逐年增加的趋势。食管癌已成为威胁中原地区人民健康的高发恶性肿瘤,因此提高食管癌的诊疗水平非常重要。然而,多数食管癌患者就诊时已属中晚期^[2],失去了手术治疗的机会,预后甚差,放化疗联合中医药的综合治疗手段成为医生和患者的首选。

华蟾素是传统中药中华大蟾蜍皮的水制剂,主要含有蟾素内酯等有效成分,具有清热解暑、利水消肿、化痰溃坚等功效^[3]。药理学研究证实^[4]:蟾酸制剂能增强淋巴细胞活性、增强吞噬细胞的吞噬能力、抑制肿瘤细胞的增殖,增强放、化疗对肿瘤细胞的杀伤作用。近年来的研究发现^[5]应用华蟾素注射液治疗消化道肿瘤有较好的疗效,现已逐渐被用于食管癌患者放化疗的辅助治疗,相关临床研究结果已见报道。

虽然,华蟾素治疗食管癌的临床研究有很多,但笔者通过文献检索发现其缺乏系统的研究和评价。本研究通过全面收集现有临床研究资料,客观评价华蟾素注射液在食管癌治疗中的疗效及安全性,为临床决策提供依据。并通过评价临床试验的质量,了解目前科研方法学的现况以及存在的问题,对今后进一步研究提供改进建议。

1 资料与方法

1.1 资料来源 计算机检索 Cochrane 图书馆(2011年第12期),PubMed,中国生物医学文献数据库(SinoMed),中国学术期刊全文数据库(CNKI),中文科技期刊数据库(VIP)。文献语种限为中文和英文。中文检索词:华蟾素、食管癌,英文检索词:“huachansu”,“hua chan su”,“esophageal cancer”,“esophageal neoplasms”。检索从各数据库收录的最早年代起,截止到2011年12月。追查纳入文献后的参考文献,以尽可能纳入相关研究,使漏检的可能性降低。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),不限地域,语种限中英文,无论是否采用盲法。

1.2.2 研究对象 全部病例均已经过病理学或组织学或影像学明确诊断为食管癌,病程阶段不限,年龄、性别、种族不限。

1.2.3 干预措施 试验组静脉滴注华蟾素注射液(以下简称华蟾素)并联合西医常规放化疗,对照组仅实施西医常规放化疗,剂量、疗程不限。

1.2.4 观察指标 至少观察下列一项指标:①临床疗效;②生活质量(KPS评分);③恶心呕吐、骨髓抑制等毒副反应发生率;④中医证候疗效。并且有明确且公认的评定标准。

1.3 排除标准 ①综述、药理研究、个案及经验报道等非临床研究文献。②病例观察报告及未随机分组的临床研究。

③针对性治疗食管癌并发症等与本评价目的无关的临床研究。④联用其他中药等治疗方案不符的文献。⑤口服等非静脉干预的文献。⑥试验设计不严谨、统计方法不恰当等低质量文献。⑦雷同及重复发表的文献。

1.4 文献筛选 两名研究者独立阅读文章题目,对相关文献再阅读摘要,筛除明显不相关文献,如为RCT则阅读全文,根据预订的纳入标准筛选文献,如有分歧则通过第三方参与讨论解决。

1.5 资料提取 设计资料提取表格,对最终纳入文献进行资料提取,主要包括题名、作者、期刊、年份、研究方法学特征(随机方法及分配隐藏、盲法实施等)、观察对象情况(例数、年龄、性别、病程阶段等)、干预措施(剂量、用法、疗程等)、结局指标以及不良反应发生情况等,由1位研究者提取和录入资料,另1位研究者核对。

1.6 质量评价 根据 Cochrane Reviewer's Handbook 5.0.2^[6]和吴泰相等^[7]描述的RCT质量评估标准和方法,分别按随机分组方法、隐蔽分组、盲法、失访和意向性分析等方面的情况评估每个RCT的质量,将每项分为充分、不充分或不清楚3个等级。意见不一致时通过请教专家,讨论决定。

1.7 数据分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0.2 软件进行数据处理。计数资料用相对危险度(relative risk, RR),发生事件概率较小时用 Peto OR 值,连续变量可选择加权均数差(weighted mean difference, WMD)或标准化均数差(sandardised mean difference, SMD)为疗效分析统计量标准化均数,两者均以95%的可信区(confidence interval, CI)表示。 $P \geq 0.1$ 表明无统计学异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析,否则采用随机效应模型分析,必要时做亚组分析及敏感性分析。

2 结果

2.1 检索及筛选结果 初检出71篇文献,阅读文题和摘要并排除重复文献后剩余43篇,进一步阅读全文后最终纳入7篇文献,均为中文。文献筛选流程图见图1。

2.2 纳入研究的一般特征评价

2.2.1 研究对象一般资料 7个RCT共纳入566例受试者(T/C=1),其中有两篇文献未提及男女比例,其余文献中男性277例(68.56%),女性127例(31.44%)。2篇未提及年龄范围,其余年龄范围35~82岁。纳入患者多为中晚期,3篇^[10,1,12]文献为未手术患者,1篇文献^[8]仅纳入鳞癌患者。仅有3篇^[10,1,12]文献提及组间基线可比,其中2篇提供了统计学证明。见表1。

2.2.2 干预措施 7个RCT均采用华蟾素注射液静脉滴注联合西医常规放、化疗为治疗组干预手段,与单纯采用西医常规放、化疗进行对照,其中化疗4篇^[1,11-13],放疗3篇。治疗剂量在20~40 mL,20 mL者最多。溶媒多为5%葡萄糖液,其次为生理盐水,1篇^[8]文献未提及溶媒。2篇^[11,13]未

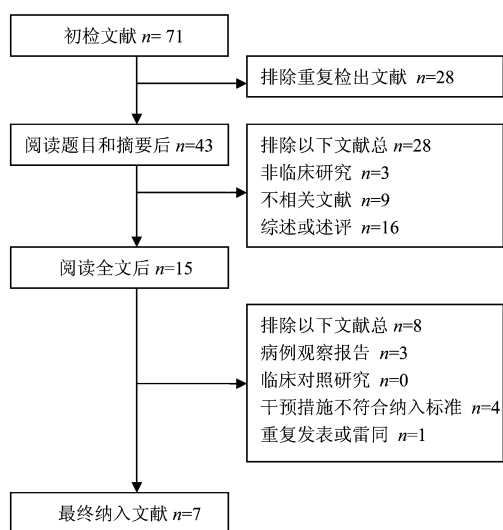


图 1 文献筛选流程

Fig.1 Flow chart of reference selection procedure

表 1 纳入研究一般情况

Table 1 General condition of admission investigation

研究	例数 (T/C)	性别 (男/女) /例	年龄(T/C) /岁	疾病情况	基线*	干预措施	华蟾素 (iv, gtt)	疗程 /d	观察指标
周道安 2002 ^[8]	80/80	116/44	61.9/44 ~ 70	鳞癌	否	华蟾素 + 放疗 VS 放疗	20 mL + 溶 媒, qd	28	近期缓解率、毒 副作用
张富同 2001 ^[9]	30/30	32/28	55/49 ~ 77	预计生存 期 3 月以上	否	华蟾素 + 放疗 VS 放疗	40 mL + 5% GS, qd	30	生存率、疗效
王卓敏 2010 ^[10]	28/28	34/22	-/54 ~ 82	中晚期未 手术	是 (有)	华蟾素 + 伽马 刀放疗 VS 伽马 刀放疗	20 ~ 30 mL + 5% GS, qd	21 ~ 28	梗阻症状及影 像学缓解率、毒副 反应
刘怀民 2011 ^[11]	35/35	58/12	60.42 ± 6.55/ 61.73 ± 7.86	中晚期未 手术	是 (有)	华蟾素 + 化疗 VS 化疗	20 mL + 5% GS, qd	≥28	疗效、毒副反 应、生存质量
刘德贵 2005 ^[11]	21/21	不详	不详	晚期有 转移	否	华蟾素 + 化疗 VS 化疗	20 mL + NS	45	生存率, KPS 评分
许杰超 2008 ^[12]	60/60	不详	不详	中晚期未 手术	是 (无)	华蟾素 + 化疗 VS 化疗	20 ~ 30 mL + 5% GS, qd	45	有效率, 白血 细胞, KPS 评分
张国强 2006 ^[13]	29/29	37/21	-/35 ~ 71	晚期有 转移	否	华蟾素 + 化疗 VS 化疗	30 mL + NS	42	疗效、卡氏评分

注:基线*“是”代表描述了基线具有可比性;“否”代表未提及;“有”代表提供统计学证明;“无”代表未提及。

($P = 0.07, I^2 = 58\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 治疗后两组总有效人数分别为 95, 58 例, 合并效应量位于华蟾素组 [RR_{合并} = 1.51, 95% CI (1.03, 2.22)], 差异有统计学意义。见图 2。

2.4.1.2 华蟾素 + 放疗 VS 放疗 共纳入 3 个研究, 共 170 例患者。异质性检验显示各研究间无明显统计学异质性 ($P = 0.76, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 治疗后两组总有效人数分别为 95, 61 例, 合并效应量位于华蟾素组 [RR_{合并} = 1.56, 95% CI (1.26, 1.92)], $P < 0.0001$, 差异有统计学意义。见图 3。

2.4.2 生存率 2 篇文献观察了此指标, 但干预措施不一

提及给药频次, 其余给药频次为 1 次/d。疗程均大于 3 周。见表 1。

2.2.3 观察指标 7 篇 RCT 中, 共涉及观察指标 14 个, 涉及近期疗效、毒副作用、远期生存率及生存质量等方面。见表 1。

2.3 文献质量评价 7 篇 RCT 均仅提及随机分组, 未描述具体的随机方法; 所有文献均未提及是否采用分配隐藏方案、盲法、选择性报告偏倚等情况; 仅 1 篇文献^[10]提及随访(无失访), 其余均为提及, 但可从全文判断出无失访。所有文献质量均为 C 级。

2.4 疗效评价

2.4.1 临床疗效 所有研究都观察了此指标, 疗效评定标准依据 WHO 标准分为完全缓解 (CR), 部分缓解 (PR), 稳定 (NC), 进展 (PD), 有效率为 CR + PR。因放疗与化疗是完全不同的治疗手段, 效果也有差别, 所以分开评价。

2.4.1.1 华蟾素 + 化疗 VS 化疗 共纳入 4 个研究, 共 290 例患者。异质性检验显示各研究间存在明显统计学异质性

致, 所以分开评价。

2.4.2.1 华蟾素 + 化疗 VS 化疗 纳入 1 个研究, 治疗后 2 组 1 年内存活的人数分别为 8, 4 例, 效应量偏向于华蟾素组 [PetoOR = 2.49, 95% CI (0.66, 9.34)], 差异无统计学意义。

2.4.2.2 华蟾素 + 放疗 VS 放疗 纳入 1 个研究, 观察了 1, 2, 3 年的生存率, 结果显示: 1 年生存率华蟾素组高于对照, 两组差异有统计学意义 [PetoOR = 3.73, 95% CI (1.36, 10.20)], 2 年生存率华蟾素组高于对照, 两组差异有统计学意义 [PetoOR = 3.37, 95% CI (1.22, 9.31)], 3 年生存率效应量偏向于华蟾素组 [PetoOR = 2.89, 95% CI (0.98, 8.49)], 但差异无统计学意义。

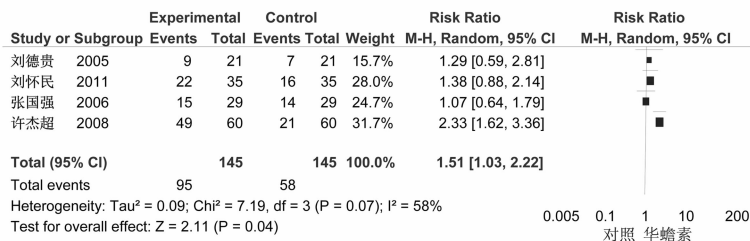


图 2 临床疗效森林 (化疗)

Fig. 2 Forest plot of clinical curative effect (chemotherapy)

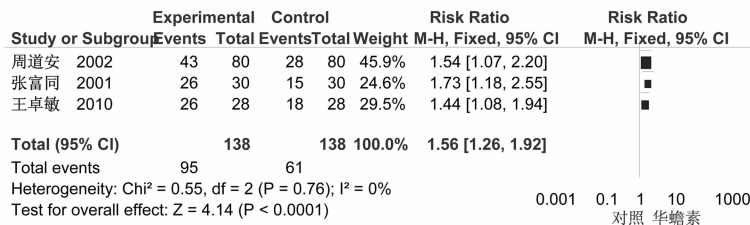


图 3 临床疗效森林 (放疗)

Fig. 3 Forest plot of clinical curative effect (radiotherapy)

2.4.3 生存质量-KPS 评分 4 篇文献观察了此指标, 干预措施均为“华蟾素 + 化疗”VS 化疗, 但数据类型各异, 2 篇为计量资料, 1 篇为计数资料, 1 篇描述为: 华蟾素组平均增加 17.3 分, 对照组平均增加 5.8 分 ($P \leq 0.05$)。

计量资料的数据显示各研究间无明显统计学异质性

($P = 0.20, I^2 = 38\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示: 合并效应量位于华蟾素组 [MD = 13.62, 95% CI (11.65, 15.59), $P < 0.0001$], 差异有统计学意义。计数资料结果显示: 效应量偏向于华蟾素组 [RR = 1.43, 95% CI (0.91, 2.24)], 差异无统计学意义。见图 4。

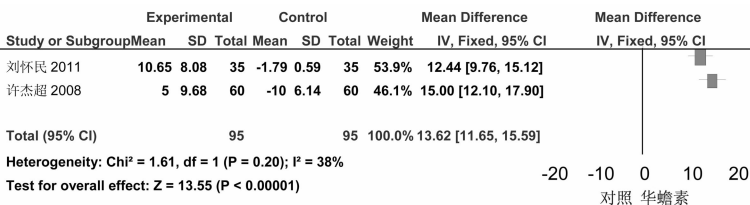


图 4 KPS 评分森林

Fig. 4 Forest plot of KPS scoring

2.4.4 毒副作用——白细胞减少 纳入 5 个研究, 按照干预措施不同分为 2 个亚组。

2.4.4.1 华蟾素 + 化疗 VS 化疗 有 3 篇文献观察了此指标, 其中 1 篇^[13]没有具体数据, 仅有描述性分析: I 度白细胞下降为主, 两组差异无统计学意义。另外 2 个研究异质性

检验显示各研究间存在有明显的统计学异质性 ($P = 0.0009, I^2 = 91\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 合并效应量偏向于华蟾素组 [MD = 4.53, 95% CI (-0.19, 9.25), $P = 0.06$], 但差异无统计学意义。白细胞计数森林见图 5。

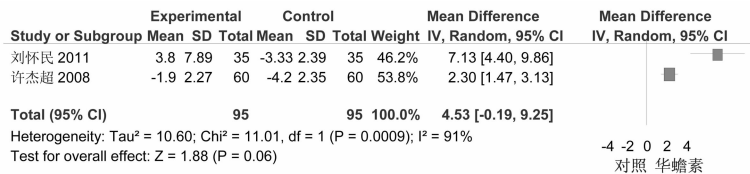


图 5 白细胞计数森林图 (化疗)

Fig. 5 Forest plot of leukopenia count (chemotherapy)

2.4.4.2 华蟾素 + 放疗 VS 放疗 2 篇文献以计数资料的形式观察了此指标, 异质性检验显示各研究间无明显统计学异质性 ($P = 0.16, I^2 = 50\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分

析。结果显示, 两组差异无统计学意义 [RR = 1.11, 95% CI (0.63, 1.97)]。见图 6。

2.5 安全性评价 所有纳入文献仅有 1 篇^[8]提及没有出现

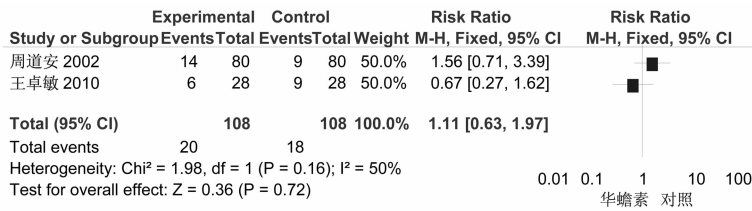


图 6 白细胞下降率森林图(放疗)

Fig. 6 Forest plot of leukopenia decrease rate of WBC (radiotherapy)

与治疗相关的死亡,其余均未提及是否有与华蟾素注射液直接相关之不良反应、不良事件及毒副作用。

3 讨论

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤,在我国中原地区发病率较高,大部分患者一经确诊都属于中晚期,已经失去了外科手术治疗的机会,目前临床医生多采用放疗或化疗结合手术、联合中医药的综合治疗手段。蟾蜍系我国传统中药材,根据祖国医学文献记载其性味辛、凉、有毒,有破证消积、散结解毒、除湿定痛、扶正补虚之功能,临床用于治疗积聚证、噎膈、瘰疬、恶疮、疽、流注等。华蟾素是中华大蟾蜍之阴干全皮为主要原料,经严格工艺提取向制成的针剂,动物实验表明,华蟾素具有明显抗肿瘤作用^[15]。

本研究对华蟾素注射液联合化疗治疗食管癌的现有临床资料进行了系统评价。结果提示:在放、化疗的基础上静脉滴注华蟾素注射液可以提高临床疗效,比单纯放、化疗有优势;在放疗的基础上静脉滴注华蟾素注射液可以提高 1 年和 2 年的生存率,比单纯放疗有优势;在化疗基础上静脉滴注华蟾素注射液能够更好的提高患者生活质量,较单纯化疗有优势,而且在提高 1 年内生存率、改善化疗所导致的白细胞减少方面也呈现出更好的趋势。现有的证据表明,在放、化疗基础上加用华蟾素注射液治疗食管癌有一定的益处。

本组纳入的临床试验均为低质量研究。所有文献均未提及具体的随机方法、是否采用分配隐藏方案、盲法、不完整资料及选择性报告偏倚等情况。以上因素很可能导致选择、测量和报告偏倚,本研究的结论尚需更多高质量的临床研究去验证。

[参考文献]

[1] 刘怀民,郑玉玲,刘晓莉,等. 华蟾素联合化疗治疗中晚期食管癌[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 235-237.

[2] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007 [J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1): 43-66

[3] 左小东,崔永安,秦叔逵,等. 华蟾素抗肿瘤作用的临

床研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2003, 8(3): 2342-2351.

[4] 孙关林. 蟾蜍制剂对免疫功能作用的初步研究[J]. 中西医结合杂志, 1984, 4(4): 297-299.

[5] 黄景玉,赵志华,樊青霞. 华蟾素联合希罗达治疗晚期消化道恶性肿瘤[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(3): 498-500.

[6] Higgins J P T, Green S (editors). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.2 [updated September 2009]. The cochrane collaboration, 2009. Available from www.cochranehandbook.org.

[7] 吴泰相,刘关键. 隐蔽分组(分配隐藏)和盲法的概念、实施与报告[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(3): 203-207.

[8] 周道安,王军,乔学英. 放射治疗联用华蟾素治疗食管癌的疗效分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(2): 101-102.

[9] 张富同,李娜. 华蟾素配合放射治疗食管癌疗效分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2001, 10(16): 1553-1574.

[10] 王卓敏,李宏斌,李迎春,等. 华蟾素配合立体定向放射治疗中晚期食管癌 28 例[J]. 临床医药, 2010, 19(17): 61-62.

[11] 刘德贵. 华蟾素配合化疗治疗晚期食管癌临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(6): 568.

[12] 许杰超. 华蟾素注射液治疗中晚期食管癌患者疗效观察[J]. 临床心身疾病杂志, 2008, 14(4): 364-365.

[13] 张国强. 华蟾素联合化疗治疗晚期食管癌近期疗效观察[J]. 吉林中医药, 2006, 26(7): 25-27.

[14] 左小东,秦叔逵,陈慧英,等. AO/EB 染色体观察华蟾素诱导体外肿瘤细胞凋亡[J]. 临床肿瘤学杂志, 1999, 4(1): 35-36.

[15] 任立新,王亚红,哈敏文. 华蟾素治疗晚期胃癌的临床疗效研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(12): 14174-1475.

[责任编辑 邹晓翠]