

榄香烯治疗恶性腹水疗效与安全性 Meta 分析

李晨曦, 曾昭武, 陈浩, 曾义英, 周晓晓, 谢恬

杭州师范大学医学院, 浙江 杭州 310036

[摘要] 目的: 系统评价榄香烯治疗恶性腹水疗效与安全性, 为临床提供循证参考。方法: 检索 CNKI、万方数据库、维普数据库、CBM、PubMed、Web of science, 查找榄香烯治疗用于恶性腹水的随机对照临床试验 (RCT), 对符合纳入标准的研究进行资料提取, 采纳纳入排除标准选择文献、提取数据、评价文献质量, 采用 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 7 项 RCT, 合计 339 例患者; Meta 分析结果有效性显示, 试验组患者的近期有效率 [OR=1.78, 95% CI (1.07, 2.95), $P < 0.01$] 显著高于单纯化疗组; 安全性显示试验组患者的骨髓抑制发生率 [OR=0.05, 95% CI (0.01, 0.20), $P < 0.01$] 和胃肠道反应发生率 [OR=0.05, 95% CI (0.02, 0.12), $P < 0.01$] 均低于对照组水平, 但是发热发生率高于对照组发生率 [OR=3.97, 95% CI (1.82, 8.67), $P < 0.01$], 且局部疼痛反应发生率与对照组未见差异 [OR=3.03, 95% CI (0.71, 12.96), $P > 0.05$]。结论: 榄香烯治疗恶性腹水具有较好疗效, 同时还可以降低化疗引起的胃肠道不良反应和骨髓抑制的毒副作用, 但榄香烯有导致发热的风险, 应结合患者的具体情况使用。

[关键词] 恶性腹水; 榄香烯; 临床疗效; 安全性; Meta 分析

[中图分类号] R442.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 05-0200-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.05.053

Meta-analysis on Curative Effect and Safety of Elemene for Malignant Ascites

LI Chenxi, ZENG Zhaowu, CHEN Hao, ZENG Yiyi, ZHOU Xiaoxiao, XIE Tian

Abstract: **Objective:** To provide an evidence-based reference for clinic by systematically evaluating the curative effect and safety of elemene for malignant ascites. **Methods:** Searched databases as CNKI, Wanfang Database, VIP Database, CBM, PubMed and web of science, for randomized controlled trials(RCT) of elemene for malignant ascites and extracted data of studies accorded with the inclusion criteria. Selected literature, extracted data and evaluated quality of literature according to the inclusive and exclusive criteria. The meta-analysis was conducted via RevMan 5.3 statistical software. **Results:** Seven pieces of RCT literature were included, 339 cases of patients in total. The effectiveness of the meta-analysis results showed that the short term effective rate of patients in the experiment group[OR=1.78, 95% CI(1.07, 2.95), $P < 0.01$] was significantly higher than that in the chemotherapy group. Safety showed that the myelosuppression incidence[OR=0.05, 95% CI(0.01, 0.20), $P < 0.01$], and the gastrointestinal reaction rate[OR=0.05, 95% CI(0.02, 0.12), $P < 0.01$] of patients in the experiment group were lower than those in the control group, while the fever incidence was higher than that in the control group[OR=3.97, 95% CI(1.82, 8.67), $P < 0.01$] and no significant difference was found in the comparison of the local pain reaction incidence between the experiment group and the control group[OR=3.03, 95% CI(0.71, 12.96), $P > 0.05$]. **Conclusion:** Elemene has significant effect in treating malignant ascites, which also can reduce adverse reactions of gastrointestinal caused by chemotherapy and reduce toxic and side effects of myelosuppression. However, elemene has the risk of causing fever so it should be used according to the specific condition of patients.

Keywords: Malignant ascites; Elemene; Clinical effect; Safety; Meta-analysis

恶性胸腹水是指由于发生在全身或胸腹腔的恶性肿瘤或癌性病变引起胸腔、腹腔脏壁层胸腹膜发生弥漫性的病变从而导

致体腔液体异常增多的现象, 临床上多见于癌症中晚期并发症, 严重的胸腹水甚至可以危及生命。向胸腹腔内注入化疗药

[收稿日期] 2017-09-18

[基金项目] 浙江省科技厅重大科技专项重点社会发展项目 (2015C03055); 杭州市科委重大科技创新专项 (20162013A07)

[作者简介] 李晨曦 (1993-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 抗癌药物制剂研发。

[通信作者] 谢恬, E-mail: xbs@dljg.sina.net。

物是目前临床上控制恶性胸腹水的主要手段,但由于化疗药物价格昂贵,不良反应严重等原因,患者的接受度较差^[1]。中药因其毒副作用小、疗效好等特点易于被患者接受^[2]。榄香烯是从中药莪术提取的抗肿瘤药,具有抑制多种肿瘤细胞生长增殖的功能,由于其分子结构中不含有萜环,苯环以及硝基等毒性基团,所以毒副作用相对较小^[1,3]。相关研究数据显示,榄香烯配合化疗有明显减少毒副作用的作用。尽管近年来对榄香烯治疗恶性腹水的研究报道逐渐增多,但是存在临床样本量少且结论不一致等问题^[4]。因此,本研究采用 Meta 分析方法,系统评价榄香烯治疗恶性腹水的有效性与安全性。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 CNKI、万方数据库、维普数据库、CBM、PubMed、Web of science,检索时限均从各数据库建库起至 2017 年月。中文检索词包括“榄香烯”“腹水”“腹腔积液”;英文检索词包括“Elemene”“Ascites”“Chemotherapy”“Seroperitoneum”。采用主题词和关键词相结合的方式,并根据不同数据库的特点做出调整,所有检索策略均经过多次预试验,最终选择查全率最高的一种。

1.2 纳入与排除标准

- 1.2.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。
- 1.2.2 研究对象 经病理/细胞学诊断为癌症且伴有腹腔积液,其诊断符合世界卫生组织(WHO)1990年制定的癌症病理组织分型标准^[5],年龄与性别均不限。
- 1.2.3 干预措施 对照组患者单纯接受顺铂或相关常规对症治疗;试验组患者单纯使用榄香烯。2组患者剂量与疗程均不限。
- 1.2.4 结局指标 ①近期有效率:近期疗效分级标准,将结果分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),近期有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%;②生存质量提高率:采用卡氏功能状态评分标准(KPS)评分,生存质量提高率=治疗后评分比治疗前增加10分的例数/总例数×100%;③骨髓抑制情况:根据WHO抗癌药物毒性反应标准评价白细胞抑制程度、血红蛋白抑制程度、血小板抑制程度为I、II、III、IV度,本研究进行有、无二分类;

④胃肠道反应:按WHO抗癌药物毒性反应标准判定胃肠道毒性反应程度为I、II、III、IV度,本研究进行有、无二分类;⑤发热:按WHO抗癌药物毒性反应标准判定发热反应程度为I、II、III、IV度,本研究进行有、无二分类。⑥局部疼痛:根据按WHO抗癌药物毒性反应标准判定疼痛反应程度为I、II、III、IV度,本研究进行有、无二分类。

1.2.5 排除标准 ①试验不满足纳入标准;②实验组患者单独使用榄香烯注射液;③综述、队列研究、病例对照研究等非RCT;④重复发表或者抄袭的文献。

1.3 资料提取 由两位评价者按照检索策略进行检索,根据检索结果独立阅读题目和摘要,进行初步筛选,排除明显不符合纳入标准的研究,并进行交叉比对,记录第一次排除的研究及排除原因;对初筛符合纳入标准的研究进行全文阅读后纳入研究,信息不全时可与作者联系,并记录第二次排除的研究及其原因。对最终纳入的研究进行信息提取,提取的内容包括作者姓名、发表年份、样本量、性别、平均年龄、干预措施、疗程、观察指标等具体信息。如果两位评价者的结论不一致,则通过讨论或咨询第三方意见达成一致。

1.4 统计学方法 采用 RevMan 5.3 统计软件进行统计分析,其是由 Cochrane 网制作的国际通用专业 Meta 分析软件。二分类变量采用相对危险度(OR)为效应分析统计量;连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量,区间估计采用 95% 置信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究的文献进行异质性检验,若各研究间无统计学异质性($P > 0.1, I^2 < 50%$),则采用固定效应模型合并效应量进行分析;反之,则采用随机效应模型分析。采用倒漏斗图评估纳入研究的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息 见表1。按照相应的检索策略进行检索,共检出文献83篇,浏览题目和摘要后排除43篇不符合纳入标准的文献,保留40篇,阅读全文后又分别排除非临床试验21篇,非RCT试验12篇,最终纳入7篇(项)RCT,合计339例患者。其中,实验组184例,对照组155例。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 2组患者近期有效率的 Meta 分析 见图1。共有7篇

表1 纳入研究基本信息

第一作者 发表年份	样本量(例)		年龄(岁)		癌变部位	干预措施		疗程(周)	结局指标
	实验组	对照组	实验组	对照组		实验组	对照组		
王凤月 1998 ^[3]	18	15	63	63	胃、肝、胰、大肠	ELE	DDP	4周	①⑥
胡欣 1998 ^[4]	12	13	52	52	胃、肝、食道、卵巢	ELE	DDP	4周	①③④⑥
陈军 1999 ^[5]	12	11	48	50	卵巢	ELE	DDP	2周	①③④⑤
王晶 1999 ^[6]	30	30	-	-	卵巢	ELE	DDP	2~3周	①②③④⑤
周晓园 2001 ^[7]	21	12	-	-	卵巢	ELE	DDP	2~3周	①③④⑤⑥
葛晓燕 2001 ^[8]	53	32	56.7	55.4	未提及	ELE	DDP	2周	①③④⑤⑥
马金华 2015 ^[9]	40	40	58.6	58.6	肝、胃、结肠	ELE	常规对症	3周	①⑥

注:①、②、③、④、⑤、⑥见1.2.4项内结局指标

文献¹³⁻¹⁹报道了手术时间。各研究间异质性检验结果为 $I^2=30\%$, $P>0.05$, 无组间异质性, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示 2 组疗效差异具有统计学意义[OR=1.78, 95% CI (1.07, 2.95), $P<0.01$], 表明榄香烯治疗恶性腹水的近期有效率高于对照组。

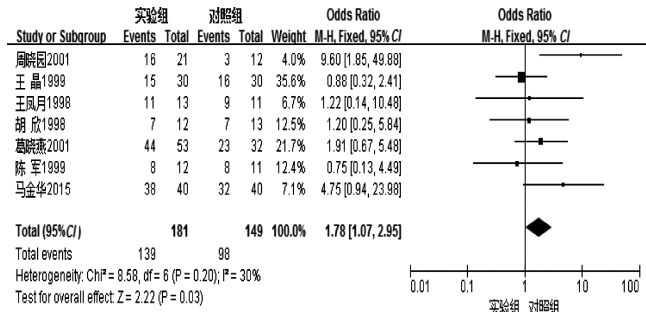


图1 2组患者近期有效率的Meta分析森林图

2.2.2 2组患者骨髓抑制发生率的Meta分析 见图2。共有5篇文献¹⁴⁻¹⁸报道了骨髓抑制情况。各研究间异质性检验结果为 $P=0.97$, $I^2=0\%$, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示 2 组差异具有统计学意义[OR=0.05, 95% CI(0.01, 0.20), $P<0.01$], 表明榄香烯治疗恶性腹水的骨髓抑制发生率低于对照组。

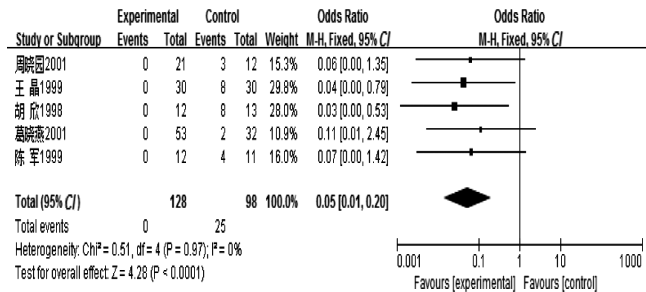


图2 2组患者骨髓抑制发生率的Meta分析森林图

2.2.3 胃肠道反应发生率 见图3。共有5篇文献¹⁴⁻¹⁸报道了胃肠道反应发生率。各研究间异质性检验结果为 $P=0.21$, $I^2=31\%$, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示 2 组差异具有统计学意义[OR=0.05, 95% CI(0.02, 0.12), $P<0.01$], 表明榄香烯治疗恶性腹水的胃肠道反应发生率低于对照组。

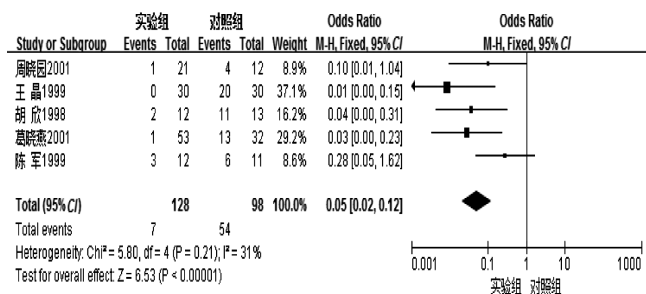


图3 2组患者胃肠道反应发生率的Meta分析森林图

2.2.4 发热反应发生率 见图4。共有5篇文献¹⁴⁻¹⁸报道了发热发生率情况。各研究间异质性检验结果为 $P=0.0003$, $I^2=75\%$, 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示 2 组差异具有统计学意义[OR=3.97, 95% CI(1.82, 8.67), $P<0.01$], 表明榄香烯治疗恶性腹水的发热反应发生率高于对照组。

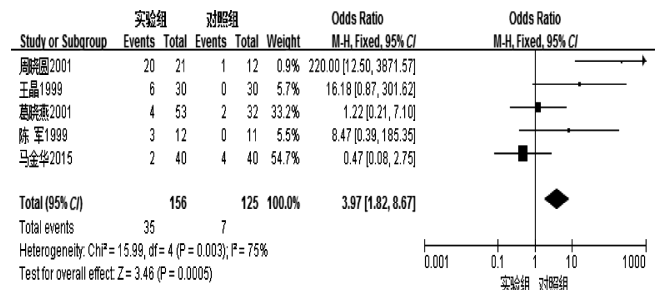


图4 2组患者发热反应发生率的Meta分析森林图

2.2.5 局部疼痛反应发生率 见图5。共有5篇文献¹⁴⁻¹⁸报道了局部疼痛发生率情况。各研究间异质性检验结果为 $P=0.04$, $I^2=60\%$, 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示 2 组差异无统计学意义[OR=3.03, 95% CI(0.71, 12.96), $P=0.13$], 提示榄香烯改善恶性腹水的局部疼痛反应发生率与对照组比较, 差异无显著性意义。

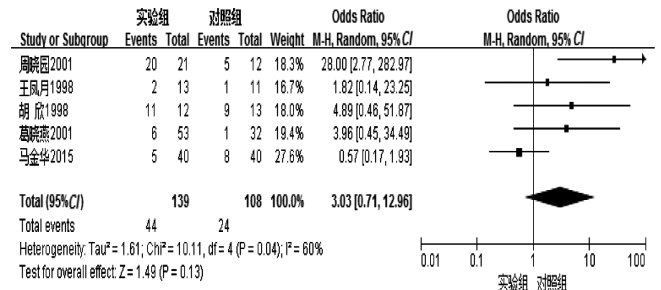


图5 2组患者局部疼痛反应发生率的Meta分析森林图

2.3 发表偏倚评价 见图6。考虑到样本量代表性, 选取近期有效率的指标绘制倒漏斗图, 图形左右部分存在一定不对称性, 提示纳入的文献存在发表偏移的可能性。但由于肿瘤治疗的特殊性, 及出于医学伦理学的考虑, 难以采用随机分配或盲法等降低混杂因素的手段。因此, 虽然纳入文献存在发表偏移的可能性, 但相对于癌症化疗的临床效果的研究而言, 仍可认为是较高质量的文献, Meta 分析所得结果相对较稳定。除此, 本研究, 多数文献均未提及样本量估算的依据, 且各研究化疗方案并不完全一致, 均可能会夸大疗效。但总体而言, Meta 分析结果具有相当的参考价值^[10]。

3 讨论

研究证实, 榄香烯可以有效抑制胃癌干细胞的生存能力, 更能有效地抑制肝癌 HepG2 细胞增殖并诱导其凋亡^[11]。榄香烯对正常卵巢细胞的增殖和对卵巢癌细胞的增殖有明显的差异抑制作用即对正常细胞的干扰明显降低^[12]。榄香烯对于治疗肝

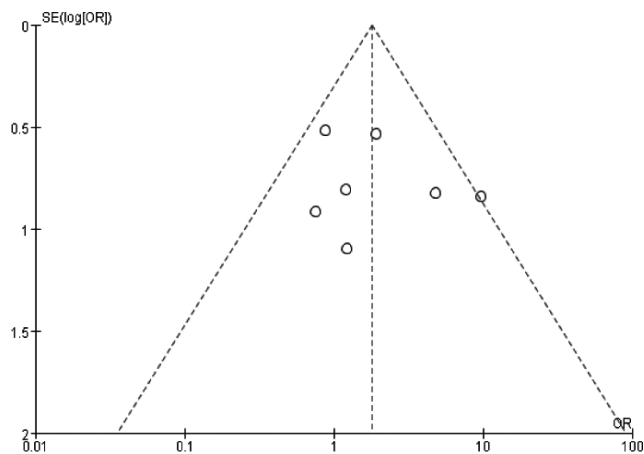


图6 近期有效率的倒漏斗图

癌腹水具有一定的疗效，且不良反应少，尤适用于肝肾功能较差、白细胞数偏低的肿瘤患者^[13]。本研究首次对榄香烯联合化疗用于恶性腹水的疗效和安全性进行系统评价，共纳入7项研究，合计339例患者。Meta分析结果显示，榄香烯用于治疗恶性腹水的近期疗效优于传统化疗，且同时能降低胃肠道反应发生率、骨髓抑制发生率，但使用榄香烯增加了发热的反应率。已经有多项实验证明榄香烯对多种实体肿瘤有较好的治疗效果，相比于大多数化疗药物而言具有较小的毒副作用，又无明显肝肾功能损伤。但是也有相关实验证明榄香烯具有一定的刺激性，在患者用药时会发生疼痛、发热以静脉炎等不良反应。另有报道声称榄香烯用于胸腔注射时，会引发急性肺水肿以及肝功能异常等现象，所以在临床实际应用榄香烯时要结合患者自身情况，用药过程中注意观察病情，避免发生不良反应^[14-15]。本研究按照既定的纳入与排除标准逐一筛选，保证了纳入文献的研究变量基本要素的一致性，增加可比性；对筛选文献进行相互交叉比对和数据提取，降低数据统计错误概率，提高了Meta分析的准确度与可靠性。本次Meta的局限性包括：①纳入研究质量较低。虽然纳入的7篇文献均为RCT，但均未提及涉及盲法、随机方法等措施。②各研究间存在基线不一致。虽然各项研究内部的对照组和试验组的组间基线一致，但是不同研究间基线不一致。例如：化疗方案不一致、癌症类型不一样。③由于纳入研究数量有限，本研究定性得出榄香治疗恶性腹水比传统疗法更有效。

综上所述，榄香烯治疗恶性腹水的近期有效率较好，还可降低化疗引起的胃肠道反应和骨髓抑制的毒副作用。但存在增加患者发热的风险，且不能认为局部疼痛反应发生率与对照组有差异。所以临床应用时需要结合患者具体情况使用。

[参考文献]

- [1] 高庆华. 榄香烯注射液腔内注射治疗恶性胸腹水的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(23): 93.
- [2] 叶晶琳. 恶性腹水的中医学术源流及中医治疗研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [3] 花文峰, 蔡绍晖. β -榄香烯抗肿瘤作用的基础与临床研究[J]. 中药材, 2006, 29(1): 93-97.
- [3] 王凤月. 榄香烯乳与顺铂治疗恶性胸、腹腔积液疗效比较[J]. 河北医药, 1998, 20(3): 169-170.
- [4] 胡欣, 周建华. 榄香烯乳与顺铂治疗恶性胸腹水的疗效对比分析[J]. 四川肿瘤防治, 1998, 11(1): 12-13.
- [5] 陈军, 郭玉林. 榄香烯乳治疗卵巢癌腹水疗效观察[J]. 中原医刊, 1999, 25(9): 26.
- [6] 王晶, 隋丽华, 娄阁, 等. 榄香烯治疗卵巢癌腹水疗效观察[J]. 中医药学报, 1999, 27(1): 35-36.
- [7] 周晓园, 陶凯. 榄香烯联合胞必佳及利尿剂治疗IV期恶性肿瘤胸腹水21例[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(10): 775-778.
- [8] 葛晓燕. 榄香烯乳治疗恶性腹水53例临床疗效观察[J]. 交通医学, 2001, 15(1): 37.
- [9] 马金华. 榄香烯乳注射液腔内注射治疗恶性胸水、腹水效果探讨[J]. 吉林医学, 2015, 36(14): 3127.
- [10] 徐晓卫, 袁拯忠, 胡文豪, 等. 榄香烯注射液联合铂类化疗药物治疗非小细胞肺癌的Meta分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(9): 1430-1437.
- [11] Yan B, Zhou Y, Feng S, et al. β -elemene-attenuated tumor angiogenesis by targeting notch-1 in gastric cancer stem-like cells[J]. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, 2013, 2013(1): 268468.
- [12] Li X, Wang G, Zhao J, et al. Antiproliferative effect of beta-elemene in chemoresistant ovarian carcinoma cells is mediated through arrest of the cell cycle at the G2-M phase [J]. Cellular & Molecular Life Sciences, 2005, 62(7-8): 894.
- [13] 万旭英, 陈哲. 榄香烯乳治疗晚期原发性肝癌腹水20例[J]. 安徽中医药大学学报, 2002, 21(1): 22-23.
- [14] 高嵩, 吴荣. 榄香烯单药或联合放化疗治疗脑恶性肿瘤的Meta分析[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(7): 405-407.
- [15] 周洪语, 侯菊生, 罗其中. 榄香烯抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(5): 392-394.

(责任编辑: 冯天保)