

抑酸药物预防恶性肿瘤化疗所致消化道毒副作用疗效的 Meta 分析

陈景耀¹ 胡懿芝² 王丹蕊² 郝腾飞¹ 李明哲¹ 方素芬^{1*}

1.中山大学附属第七医院 消化医学中心, 广东 深圳 518107

2.中山大学医学院, 广东 深圳 518107

【摘要】 目的 对比抑酸药物预防恶性肿瘤化疗所致消化道毒副作用的疗效。方法 检索 Pubmed、Embase、Cochrane、CMB、万方等数据库中抑酸药物预防恶性肿瘤化疗所致消化道毒副作用疗效的随机对照研究,根据纳入及排除标准筛选文献。从文献中提取数据后,使用 RevMan 5.4 软件进行分析。结果 共 8 篇文献 859 例化疗患者纳入本研究,包括胃癌、结肠癌、乳腺癌、肺癌等,其中接受抑酸药物组 484 例,未接受抑酸药物组 375 例。Meta 分析结果显示,抑酸药物可改善恶性肿瘤化疗所致恶心($P<0.05$, $OR=0.31$, 95% CI 为 0.17-0.55)、呕吐($P<0.05$, $OR=0.27$, 95% CI :0.16~0.47)、上腹痛或烧心($P<0.05$, $OR=0.37$, 95% CI :0.20~0.93)及食欲减退($P=0.007$, $OR=0.26$, 95% CI :0.10~0.69),但不能改善化疗所致腹泻($P=0.48$, $OR=0.22$, 95% CI :0~14.06)。结论 抑酸药物的使用能预防恶性肿瘤化疗患者的恶心、呕吐、上腹痛或烧心、食欲减退等症状的发生,但不能预防化疗所致腹泻。

【关键词】 恶性肿瘤; 化疗; 抑酸药物; Meta 分析

Efficacy of gastric acid suppressants in the prevention of gastrointestinal toxicity caused by chemotherapy for malignant tumors: a Meta analysis

Chen Jingyao¹, Hu Yizhi², Wang Danrui², Hao Tengfei¹, Li Mingzhe¹, Fang Sufen^{1*}

1.Digestive Medicine Center, the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, ShenZhen 518107, GuangDong, China

2.Sun Yat-sen University School of Medicine, ShenZhen, 518107, GuangDong, China

*Corresponding author: Fang Sufen, E-mail: fangsufen@sysush.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of gastric acid suppressants in the prevention of gastrointestinal toxicity caused by chemotherapy for malignant tumors. **Method** The literature was retrieved from Pubmed, Embase, Cochrane, CMB and Wanfang databases. The literature should be a randomized controlled study comparing the efficacy of gastric acid suppressants in preventing gastrointestinal toxicity caused by chemotherapy for malignant tumors. Literature was screened according to inclusion and exclusion criteria. The data were extracted and analyzed with RevMan 5.4 software. **Result** A total of 8 articles, including 859 patients with malignant tumor undergoing chemotherapy, were included in the study, including gastric cancer, colon cancer, breast cancer, lung cancer, etc. Among them, 484 patients were treated with gastric acid suppressants and 375 patients were not. Meta analysis results showed that gastric acid suppressants could significantly reduce nausea ($P<0.05$, $OR=0.31$, 95% CI : 0.17-0.55), vomiting ($P<0.05$, $OR=0.27$, 95% CI : 0.16-0.47), epigastric pain or heartburn($P<0.05$, $OR=0.37$, 95% CI : 0.20-0.93) and loss of appetite ($P=0.007$, $OR=0.26$, 95% CI : 0.10-0.69) caused by chemotherapy in malignant tumors, but could not reduce diarrhea ($P=0.48$, $OR=0.22$, 95% CI :0-14.06). **Conclusion** Gastric acid suppressants can prevent nausea, vomiting, epigastric pain or heartburn, loss of appetite in patients with malignant tumor undergoing chemotherapy, but can't prevent diarrhea caused by chemotherapy.

【Key words】 Malignant tumor; Chemotherapy; Gastric acid suppressants; Meta-analysis

基金项目:深圳市科技计划项目(基础研究专项)(JCYJ20190809142807444)

*通信作者:方素芬, E-mail: fangsufen@sysush.com

恶性肿瘤严重威胁人类健康,2020年全球估计新发恶性肿瘤1930万例,其中死亡达1000万例^[1]。化疗是恶性肿瘤治疗的重要方法之一,贯穿于肿瘤治疗全周期中,其在杀灭肿瘤细胞、延长生命的同时,给患者带来了严重的毒副作用,包括骨髓抑制、消化道毒副作用等,严重降低了患者的治疗依从性和生活质量^[2-3]。抑制胃酸分泌的药物简称抑酸药物,包括质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)、H₂受体拮抗剂(histamine H₂-receptor antagonists, H₂RA)、钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid blockers, P-CAB)等,其常常和化疗药物同时使用,以期减少化疗相关消化道毒副作用,如恶心、呕吐、腹泻、腹痛、烧心、食欲减退等,然而目前关于抑酸药物预防化疗所致消化道毒副作用的疗效尚无定论^[4],本研究通过Meta分析的方法,对已经发表的相关文献进行综合分析,为恶性肿瘤化疗患者使用抑酸药物提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 检索数据库为Pubmed、Embase、Cochrane、CMB和万方等,检索时间设置为建库以来至2022年3月。中文数据库检索关键词为:“恶性肿瘤、癌、化疗、化学治疗、抑酸药物、随机对照试验、随机试验”等,英文数据库检索词为:“randomized controlled trial、controlled clinical trial、potassium competitive acid block、H₂ antihistaminics、proton pump inhibitor、chemotherapy”等。通过阅读文献标题、摘要、全文等,严格按照文献纳入及排除标准筛选文献。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①随机对照研究;②以恶性肿瘤化疗患者为研究对象;③对比了使用抑酸药物对消化道毒副作用的疗效;④有明确的消化道毒副作用的结局指标,包括恶心、呕

吐、腹泻、上腹痛或烧心、食欲减退等。文献的排除标准:①非随机对照研究,如观察性研究、病例报道、综述等;②数据重复发表;③文献报道信息不详。

1.3 文献质量评价 采用改良Jadad量表^[5]对纳入文献进行质量评价,包括随机序列的产生、分配隐藏、盲法、失访等方面,得分1~3分为低质量研究,得分4~7分为高质量研究,具体得分见表1。

1.4 数据提取 由2位研究组的成员根据同一表格独立进行数据提取,如有争议,则通过共同讨论决定。提取信息如下:第一作者、发表时间、国家、试验组(使用抑酸药物)样本量及结局事件发生数、对照组(未使用抑酸药物)样本量及结局事件发生数。

1.5 统计分析 采用Review Manager 5.4软件进行Meta分析,对无明显异质性数据,采用固定效应模型(fixed effects model)计算统计效应量,对异质性明显的的数据,则采用随机效应模型(random effects model)计算统计效应量。对二分类变量用比值比(odds ratio, OR)合并统计效应量,对连续性病变采用加权均数差值(standardized mean difference, SMD)合并统计效应量。各效应量以95% CI表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献纳入情况 根据上述纳入和排除标准,最终共有8篇文献纳入本研究,共计859例恶性肿瘤化疗患者纳入分析,包括胃癌、结肠癌、乳腺癌、肺癌等,其中试验组484例,对照组375例,纳入文献的基本信息见表1。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 恶心 共有5篇文献对化疗所致恶心进行了报道,试验组样本量189例,对照组样本量191

表1 纳入文献的基本信息

作者及发表年份	国家	样本量(例)	纳入癌种	研究结局指标	Jadad评分(分)
金璐 2013 ^[6]	中国	60	结肠癌	恶心、呕吐	4
刘世伟 2016 ^[7]	中国	118	胃癌、食管癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌	恶心、呕吐、食欲减退	4
Lucio Trevisan 1996 ^[8]	意大利	125	乳腺癌、结肠癌	上腹痛或烧心	7
Sergio Sartori 2000 ^[9]	意大利	228	乳腺癌、结肠癌	上腹痛或烧心	7
Tsutomu 2014 ^[10]	日本	22	胃癌	恶心、呕吐、食欲减退、腹泻	6
王胜 2012 ^[11]	中国	90	肺癌、乳腺癌、头颈癌	恶心、呕吐、食欲减退、上腹痛或烧心	3
郑伟华 2004 ^[12]	中国	126	肺癌、头颈癌、乳腺癌、食管癌、胃癌等	呕吐、腹泻	5
朱强 2006 ^[13]	中国	90	食管癌	恶心、呕吐	3

例,其中4篇文献以PPIs为干预措施,2篇文献为H2RA为干预措施,由图1可知,抑酸药物可以改善恶性肿瘤化疗所致的恶心症状 ($P<0.05, OR=0.31, 95\% CI:0.17\sim0.55$)。

2.2.2 呕吐 共有6篇文献对化疗所致呕吐进行了报道,试验组样本量269例,对照组样本量237例,其中4篇文献以PPIs为干预措施,2篇文献为H2RA为干预措施,由图2可知,抑酸药物可以改

善恶性肿瘤化疗所致的呕吐症状 ($P<0.05, OR=0.27, 95\% CI:0.16\sim0.47$)。

2.2.3 腹泻 共有2篇文献对化疗所致腹泻进行了报道, $I^2=88\%$ 提示异质性较大,采取随机效应模型,由图3可知抑酸药物并不能预防恶性肿瘤化疗所致腹泻的发生 ($P=0.48, OR=0.22, 95\% CI:0\sim14.06$)。

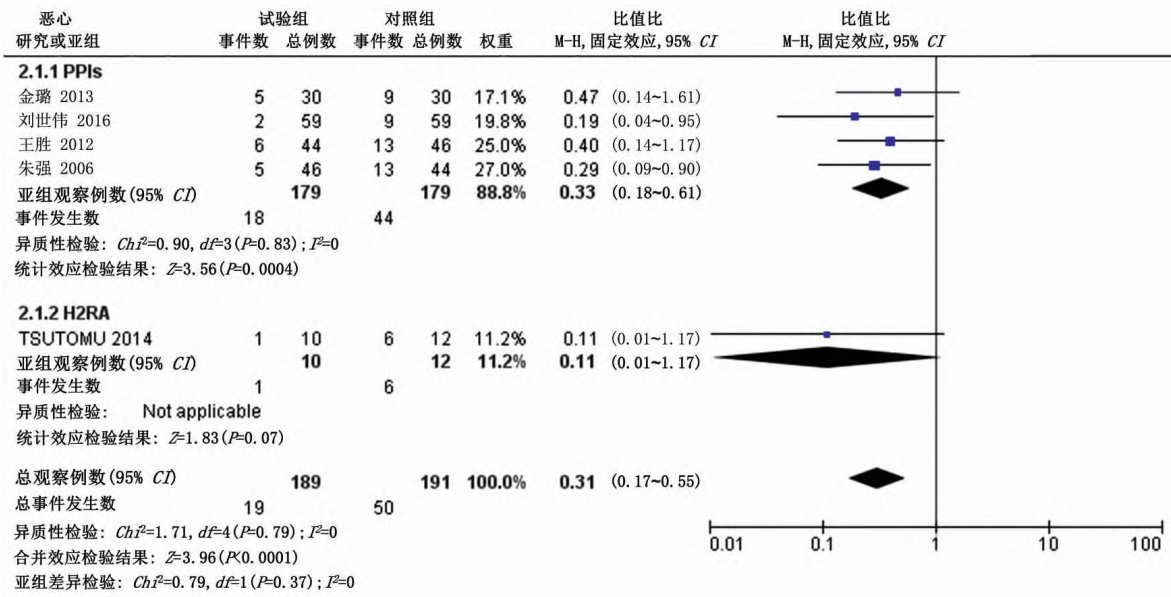


图1 抑酸药物使用对肿瘤化疗所致恶心疗效的Meta分析结果

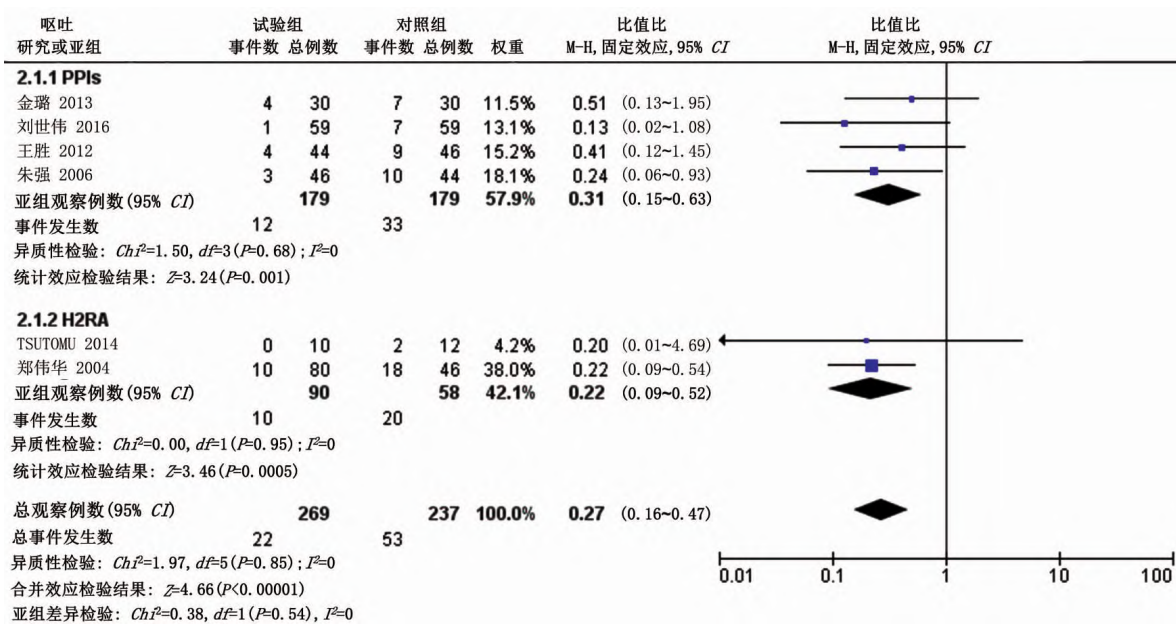


图2 抑酸药物使用对肿瘤化疗所致呕吐疗效的Meta分析结果

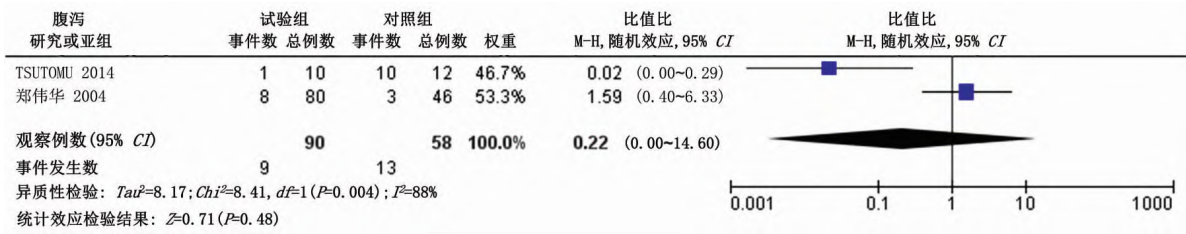


图3 抑酸药物使用对肿瘤化疗所致腹泻疗效的 Meta 分析结果

2.2.4 上腹痛或烧心 共有3篇文献对化疗所致上腹痛或烧心进行了报道,试验组和对照组各259例,由图4可知,抑酸药物可以改善恶性肿瘤化疗所致上腹痛或烧心症状($P<0.05$, $OR=0.37$, 95% CI : $0.20\sim0.93$)。

2.2.5 食欲减退 共有3文献对化疗所致食欲减退进行了报道,试验组113例,对照组各117例,由图5可知,抑酸药物可以改善恶性肿瘤化疗所致食欲减退($P=0.007$, $OR=0.26$, 95% CI : $0.10\sim0.69$)。

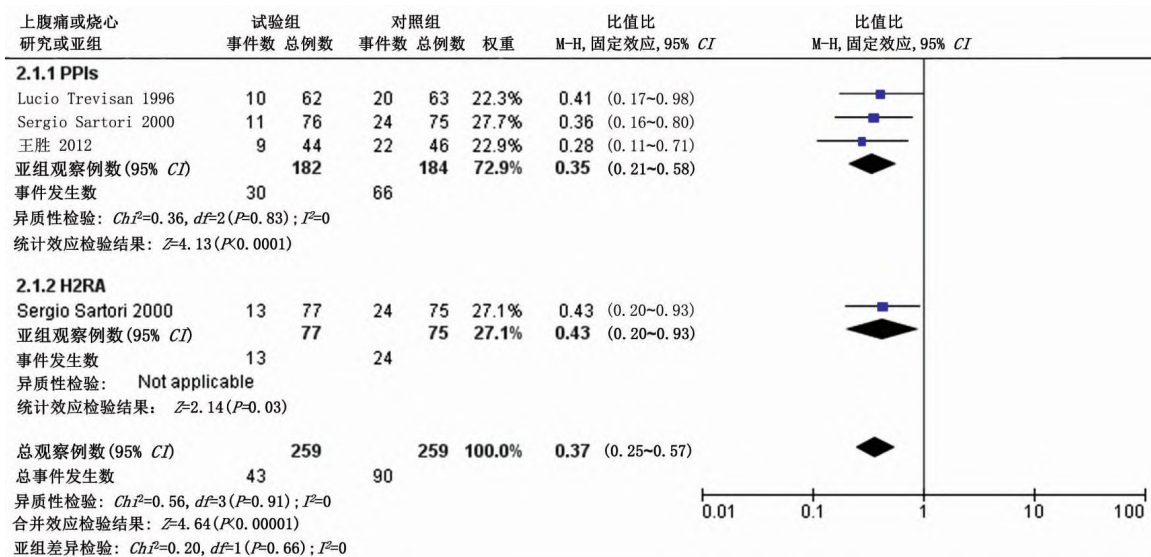


图4 抑酸药物使用对肿瘤化疗所致上腹痛或烧心疗效的 Meta 分析结果

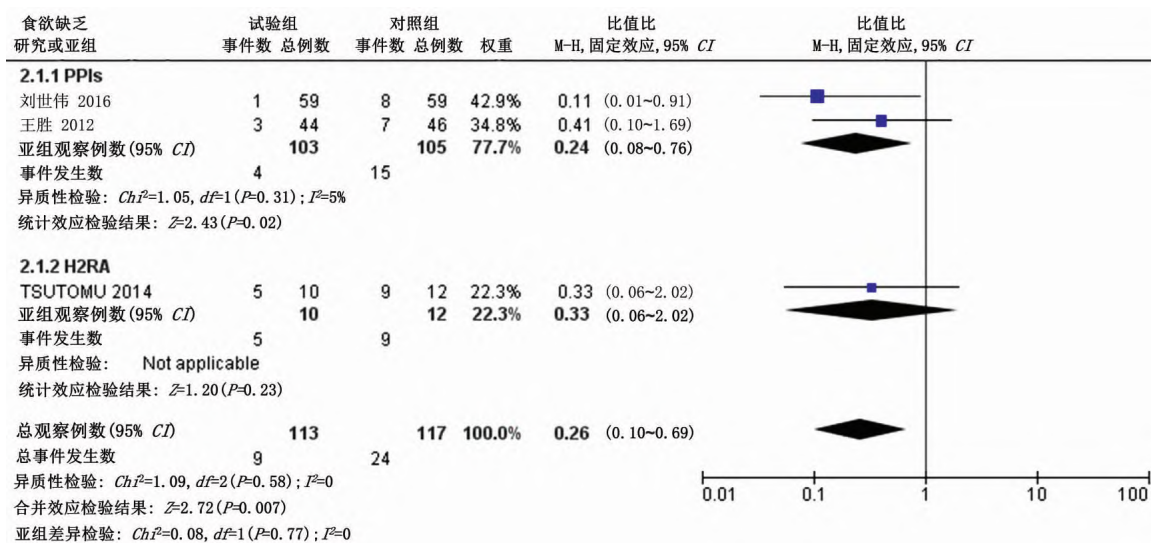


图5 抑酸药物使用对肿瘤化疗所致食欲减退疗效的 Meta 分析结果

2.3 发表偏倚分析 我们对化疗所致呕吐文献进行了发表偏倚分析,见漏斗图6,图中6个散点均处在倒置的漏斗内(95% CI),且在“倒漏斗”上部的研究占绝大多数,而基底部研究较少,说明不存在明显发表偏倚,研究结果较可靠。

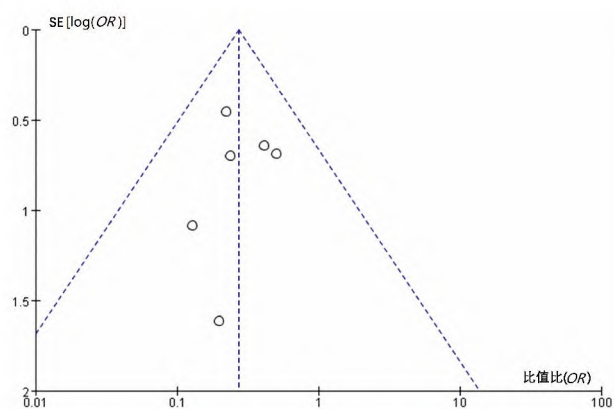


图6 Meta分析漏斗图

3 讨论

随着对恶性肿瘤发生发展机制的进一步阐明,靶向治疗、免疫治疗等新的治疗手段不断涌现,然而化疗仍是恶性肿瘤治疗过程中的重要方法之一^[14-15]。目前,在恶性肿瘤化疗的患者当中,抑酸药物被广泛使用,越来越多的研究表明,抑酸药物在抑制胃酸分泌,治疗疾病的同时,对人体存在潜在的不良影响,近期发表的多项研究显示,PPIs使用与多种不良结局事件存在关联,如骨折、急性肾损伤、感染、胃癌、胃底腺息肉、卒中、炎症性肠病、糖尿病等^[16-19],因此抑酸药物的合理使用具有重要的临床意义。

然而,在恶性肿瘤化疗患者当中,使用抑酸药物预防化疗所致消化道毒副作用尚缺乏循证医学证据。通过本研究,我们发现抑酸药物使用能够明显减轻恶性肿瘤化疗患者的恶心、呕吐、上腹痛或烧心症状,并能明显改善患者的食欲减退,从而提高了患者生活质量及治疗依从性,但在化疗所致腹泻方面,抑酸药物未能显示类似的疗效。

本研究中,纳入文献的干预抑酸药物涵盖了PPIs和H2RA,亚组分析来看,H2RA并不能改善化疗所致恶心及食欲减退,但H2RA能明显改善化疗所致呕吐、上腹痛或烧心症状,可能和以H2RA为干预措施的研究较少相关,这也和PPIs

的抑酸效果明显强于H2RA相吻合。

本研究也存在着如下一些不足:①由于本研究所纳入的研究大部分来自亚洲国家,而在欧美人群当中,抑酸药物是否具有上述疗效,进一步分析研究仍有意义;②本研究中纳入的癌种有限,在其他癌种中是否由同样的疗效,仍有待进一步研究;③阳性结果相比于阴性结果更容易被发表,因而可能存在发表偏倚。

综上所述,我们研究发现,抑酸药物使用能预防恶性肿瘤化疗患者的恶心、呕吐、上腹痛或烧心、食欲减退等症状的发生,但不能预防化疗所致腹泻。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] KIM JH, KIM HS, HAN AR, et al. Irinotecan, leucovorin and 5-fluorouracil (modified FOLFIRI) as salvage chemotherapy for frail or elderly patients with advanced gastric cancer [J]. Oncol Lett, 2012, 4(4): 751-754.
- [3] HOFHEINZ RD, MERX K, HAAG GM, et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(32): 3750-3761.
- [4] NAMIKAWA T, MUNEKAGE E, MAEDA H, et al. Feasibility study of supportive care using famotidine, a histamine H2 receptor antagonist, to prevent gastrointestinal toxicity during chemotherapy for gastric cancer [J]. Anticancer Res, 2014, 34(12): 7297-7301.
- [5] JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [6] 金璐, 蒋磊. 奥美拉唑肠溶片对5-氟尿嘧啶化疗的结肠癌患者胃肠道反应的预防作用研究 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(16): 3.
- [7] 刘世伟, 刘广杰, 刘军校, 等. 兰索拉唑防治化疗药物所致胃肠道反应的疗效观察 [J]. 中华保健医学杂志, 2016, 18(3): 234-235.
- [8] SARTORI S, TREVISANI L, NIELSEN I, et al. Misoprostol and omeprazole in the prevention of chemotherapy-induced acute gastroduodenal mucosal injury. A randomized, placebo-controlled pilot study [J]. Cancer, 1996, 78(7): 1477-1482.

- [9] SARTORI S, TREVISANI L, NIELSEN I, et al. Randomized trial of omeprazole or ranitidine versus placebo in the prevention of chemotherapy-induced gastroduodenal injury [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(3):463-467.
- [10] NAMIKAWA T, MUNEKAGE E, MAEDA H, et al. Feasibility study of supportive care using famotidine, a histamine H₂ receptor antagonist, to prevent gastrointestinal toxicity during chemotherapy for gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(12):7297-7301.
- [11] 王胜, 朱晶, 张蕊, 等. 泮托拉唑防治化疗药物所致胃肠道反应的疗效观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(7):3.
- [12] 郑伟华, 饶珈琦, 谢德荣, 等. H₂受体拮抗剂用于抑制由化疗引起的恶心呕吐的临床研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2004, 11(11):1203-1205.
- [13] 朱强, 臧琦, 施野. 奥西康注射液在预防术后辅助化疗中恶心呕吐的临床应用[J]. *泰山医学院学报*, 2006, 27(2):3.
- [14] ETTINGER DS, WOOD DE, AISNER DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(5):497-530.
- [15] AJANI JA, D'AMICO TA, BENTREM DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(2):167-192.
- [16] SALVO EM, FERKO NC, CASH SB, et al. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(2):129-143.
- [17] YUAN J, HE Q, NGUYEN LH, et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies [J]. *Gut*, 2021, 70(6):1070-1077.
- [18] XIA B, YANG M, NGUYEN LH, et al. Regular Use of Proton Pump Inhibitor and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: Pooled Analysis of 3 Prospective Cohorts [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(6):1842-1852.
- [19] YANG M, HE Q, GAO F, et al. Regular use of proton-pump inhibitors and risk of stroke: a population-based cohort study and meta-analysis of randomized-controlled trials [J]. *BMC Med*, 2021, 19(1):316.

· 外文文献速览 ·

5型磷酸二酯酶抑制剂通过靶向癌症相关成纤维细胞增强食管腺癌临床前模型的化疗效果

食管腺癌(EACs)的化疗耐药性是由癌细胞外的肿瘤微环境(TME)支撑的。癌症相关成纤维细胞(CAFs)是TME的主要细胞类型。该研究证明了5型磷酸二酯酶抑制剂(PDE5i)(即伐地那非)可以通过靶向CAF的促癌功能,提高3D肿瘤模型的标准护理化疗疗效,逆转食管腺癌的化疗抗药性。在体外条件下,PDE5i能阻止正常成纤维细胞向CAF的转化,并取消已建立的食管腺癌相关成纤维细胞的肿瘤促进功能。研究利用鸟枪法(shotgun)蛋白质组学技术和单细胞RNA测序法揭示了PDE5i对成纤维细胞激活和肿瘤促进相关途径的特异性调节。最后基于患者来源肿瘤异种移植(PDX)模型的体内试验验证了PDE5i联合化疗的疗效。这些发现表明,CAF造成了EACs的化疗耐药性,而PDE5i是一种已经在全世界范围内被用于治疗数百万患者勃起功能障碍的安全且耐受性良好的药物,可以老药新用,通过靶向抑制CAF来提高食管腺癌化疗疗效,以应对严峻的耐药问题。

来源: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100541>

作者: SHARPE PB, HAYDEN A, MANOUSOPOULOU A, 等
译者: 宁维