

# 谷胱甘肽预防奥沙利铂致周围神经毒性疗效的系统评价<sup>Δ</sup>

魏晓晨<sup>1\*</sup>, 赵菁<sup>2</sup>, 朱立勤<sup>1#</sup>, 王春革<sup>1</sup>, 邓琦<sup>1</sup>, 李新<sup>1</sup>(1.天津市第一中心医院, 天津 300192; 2.天津市红桥医院, 天津 300130)

中图分类号 R73;R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)09-1216-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.09.18

**摘要** 目的:系统评价谷胱甘肽(GSH)预防奥沙利铂致周围神经毒性(OIPN)的疗效与安全性,为临床提供循证参考。方法:全面检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库中收录的GSH对比安慰剂/无任何措施(统称安慰剂组)或其他药物预防OIPN疗效的随机对照试验(RCT)。提取资料并用改良的Jadad量表进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入18项RCT,合计1200例患者。Meta分析结果显示,GSH组患者奥沙利铂致慢性周围神经毒性(OICPN)总发生率[RR=0.71,95%CI(0.59,0.87), $P<0.001$ ]、严重OICPN发生率[RR=0.50,95%CI(0.42,0.60), $P<0.001$ ]显著低于安慰剂组,差异均有统计学意义,但两组患者奥沙利铂致急性周围神经毒性(OIAPN)发生率比较差异无统计学意义[RR=0.89,95%CI(0.72,1.09), $P=0.25$ ];GSH组患者严重OICPN发生率显著高于甲钴胺组,差异有统计学意义[RR=2.06,95%CI(1.07,3.99), $P=0.03$ ];GSH组与钙镁合剂组患者OICPN总发生率[RR=1.38,95%CI(0.83,2.31), $P=0.21$ ]与严重OICPN发生率[RR=1.91,95%CI(0.85,4.30), $P=0.12$ ]比较差异均无统计学意义。结论:GSH可以有效预防OICPN的发生,预防效果与钙镁合剂相当,但在预防严重OICPN方面疗效劣于甲钴胺。

**关键词** 谷胱甘肽;奥沙利铂;预防;周围神经毒性;系统评价

## Systematic Evaluation of the Efficacy of Glutathione in Preventing Oxaliplatin-induced Peripheral Neurotoxicity

WEI Xiaochen<sup>1</sup>, ZHAO Jing<sup>2</sup>, ZHU Liqin<sup>1</sup>, WANG Chungel<sup>1</sup>, DENG Qi<sup>1</sup>, LI Xin<sup>1</sup>(1.Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China; 2.Tianjin Hongqiao Hospital, Tianjin 300130, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of glutathione (GSH) in preventing oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity (OIPN), and to provide evidence-based reference in the clinic. METHODS: Randomized controlled trials (RCTs) about therapeutic efficacy of GSH vs. placebo/no any measures (called placebo group) or other drug in preventing OIPN were retrieved from PubMed, EMBase, Cochrane library, CJFD, Wanfang database and VIP. Meta-analysis was performed with Rev Man 5.3 statistical software after data extraction and quality evaluation with Jadad scale. RESULTS: 18 RCTs were included, involving 1 200 patients. The results of Meta-analysis showed that: total incidence of oxaliplatin-induced chronic peripheral neurotoxicity (OICPN) [RR=0.71, 95% CI(0.59, 0.87),  $P<0.001$ ] and the incidence of severe OICPN [RR=0.50, 95% CI(0.42, 0.60),  $P<0.001$ ] in GSH group were significantly lower than placebo group, with statistical significance; there was statistical significance in the incidence of oxaliplatin-induced acute peripheral neurotoxicity (OIAPN) [RR=0.89, 95% CI(0.72, 1.09),  $P=0.25$ ]. The incidence of severe OICPN in GSH group was significantly higher than mecobalamine group, with statistical significance [RR=2.06, 95% CI(1.07, 3.99),  $P=0.03$ ]. There was no statistical significance in the incidence of OICPN [RR=1.38, 95% CI(0.83, 2.31),  $P=0.21$ ] and severe OICPN [RR=1.91, 95% CI(0.85, 4.30),  $P=0.12$ ] between GSH group and Ca+Mg mixture group. CONCLUSIONS: GSH can effectively prevent the occurrence of OICPN, however, its therapeutic efficacy is equivalent to Ca+Mg mixture and inferior to mecobalamine in preventing severe OICPN.

**KEYWORDS** Glutathione; Oxaliplatin; Prevention; Peripheral neurotoxicity; Systematic evaluation

奥沙利铂属于第三代铂类抗癌药物,因其具有高效、低毒且与顺铂无交叉耐药的特点而广泛应用于各种恶性肿瘤,尤其是胃肠道肿瘤。奥沙利铂的剂量限制性毒性是周围神经系统毒性反应,这常常会导致化疗过程中奥沙利铂剂量减低、化疗时间推迟、甚至终止化疗,而

这将直接影响化疗效力、降低肿瘤患者的生存质量,增加病死率<sup>[1-3]</sup>;且目前尚未有治疗奥沙利铂致周围神经毒性(Oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity, OIPN)的有效手段,因此预防OIPN的发生显得尤为重要。已有多项研究表明,谷胱甘肽(GSH)对OIPN有明显的防治作用,能够降低OIPN的发生率,提高患者的生存质量。但是相关研究多为小样本试验,质量参差不齐,缺乏一定的说服力。因此,本研究首次对国内外报道GSH预防OIPN的随机对照试验(RCT)进行系统评价,以期

<sup>Δ</sup> 基金项目:天津市卫生局科技基金项目(No.2014KY09)  
\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:022-23626417。E-mail:onlyxiao23@163.com  
# 通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学。电话:022-23626417。E-mail:zlj0713@aliyun.com

# 1 资料与方法

## 1.1 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库。手工检索相关专业杂志并追溯纳入文献的参考文献,检索时限均从各数据库建库起至2015年11月。中文检索词:“化疗”“周围神经毒性”“预防”“谷胱甘肽”“奥沙利铂”“草酸铂”等;英文检索词:“Chemotherapy”“Peripheral neurotoxicity”“Peripheral neuropathy”“Prophylaxis”“Prevent”“Glutathione”“Oxaliplatin”。

## 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的RCT,语种为中文和英文。

1.2.2 研究对象 接受奥沙利铂化疗的肿瘤患者,肿瘤类型与分期限,患者年龄与性别不限。

1.2.3 干预措施 试验组患者在化疗的同时给予GSH,剂量和疗程不限。对照组患者仅给予相同化疗方案或加用安慰剂的单纯化疗(统称安慰剂组)或同时加用其他预防OIPN药物。化疗方案包括奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙(FOLFOX方案)、奥沙利铂+卡培他滨(XELOX方案)、奥沙利铂+表柔比星(EP方案)、奥沙利铂+长春瑞滨(VP方案)、奥沙利铂+吉西他滨(GEMOX方案)、奥沙利铂+丝裂霉素+氟尿嘧啶(FPM方案)等。

1.2.4 结局指标 ①奥沙利铂致慢性周围神经毒性(Oxaliplatin-induced chronic peripheral neurotoxicity, OICPN)总发生率;②严重OICPN发生率( $\geq$  II级);③奥沙利铂致急性周围神经毒性(Oxaliplatin-induced acute peripheral neurotoxicity, OIAPN)发生率:输注奥沙利铂24 h内出现周围神经毒性的发生率<sup>[1]</sup>。神经毒性的评定标准采用美国国立癌症研究院通用毒性标准(NCI-CTC)<sup>[4]</sup>或奥沙利铂专用(Levi)周围神经毒性分级标准<sup>[5]</sup>。

1.2.5 排除标准 ①非RCT;②原有神经系统疾病者;③正在接受其他可能引起神经系统症状的药物治者;④结局指标无OIPN发生率的研究;⑤无法提取结局指标的研究。

## 1.3 资料提取及质量评价

由两位研究者按照纳入与排除标准分别阅读题目和摘要进行初筛,进一步查找并阅读全文进行复筛,如有不同意见,由第三位研究者协助解决。根据改良的Jadad量表评价纳入文献的方法学质量,具体包括随机方法、分配方案、盲法、退出/失访的例数和原因4个方面。总分为7分,其中1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究<sup>[6]</sup>。

## 1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。首先,采用 $\chi^2$ 检验分析各研究间异质性,当 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$ 时,采用固定效应模型分析;反

之,采用随机效应模型分析。连续性变量采用均数差(MD)及其95%置信区间(CI)表示效应量;二分类变量采用比值比(OR)或相对危险度(RR)及其95%CI表示效应量,区间估计和假设检验的结果在森林图中列出。绘制倒漏斗图评价纳入研究是否存在发表偏倚。

# 2 结果

## 2.1 文献检索结果

通过计算机及手工初检获得458篇文献,去重后得到155篇;阅读文题及摘要,初步筛选出文献27篇;进一步阅读全文排除不符合纳入标准的文献,最终纳入18篇文献<sup>[7-24]</sup>,其中2篇为英文文献<sup>[7,12]</sup>,其余均为中文文献。

## 2.2 纳入研究基本信息

纳入18项研究,合计1 200例患者<sup>[7-24]</sup>。各研究例数为27~106例,化疗周期为42~168 d,奥沙利铂累积剂量为270~1 200 mg/m<sup>2</sup>。其中,3项研究设立了2个对照组<sup>[14,23-24]</sup>;5项研究采用NCI-CTC评定<sup>[7,12-14,20]</sup>,13项研究采用Levi周围神经毒性分级标准评定<sup>[8-11,15-19,21-24]</sup>。

## 2.3 纳入研究质量评价结果

纳入的18项研究均为RCT。其中,1项研究采用随机数字表法分组<sup>[18]</sup>,1项研究采用计算机随机化法分组<sup>[7]</sup>,其余研究均未描述具体的随机方法;2项研究分配隐藏方案采用密封的信封<sup>[7,13]</sup>,2项研究采用双盲<sup>[7,14]</sup>;7项研究报道了失访/退出例数,并解释原因<sup>[7-8,14,16-18,23]</sup>。根据改良的Jadad量表评分,8项研究得分 $>4$ 分,属于高质量研究<sup>[7-8,13-14,16-18,23]</sup>;其余研究评分均为3分,属于低质量研究。

## 2.4 GSH vs.安慰剂的Meta分析结果

2.4.1 OICPN总发生率 15项研究报道了OICPN总发生率,包括987例患者<sup>[7-14,16-22]</sup>。各研究间有统计学异质性( $P<0.001, I^2=89\%$ ),采用随机效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,GSH组患者OICPN总发生率显著低于安慰剂组,差异有统计学意义[RR=0.71, 95%CI(0.59,0.87),  $P<0.001$ ]。

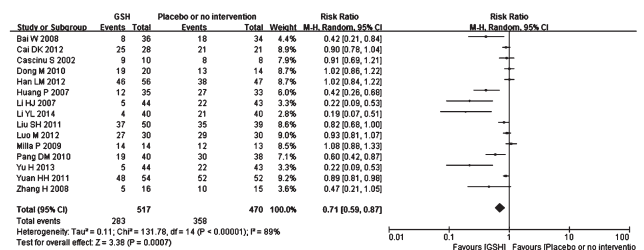


图1 GSH组与安慰剂组OICPN总发生率的Meta分析森林图

## Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of OICPN in GSH group vs. placebo group

2.4.2 严重OICPN发生率 17项研究报道了严重OICPN发生率,包括1 107例患者<sup>[7-14,16-24]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P=0.18, I^2=24\%$ ),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,GSH组患者严重OICPN发生率显著低于安慰剂组,差异有统计学意义

[RR=0.50, 95% CI(0.42, 0.60), P<0.001]。

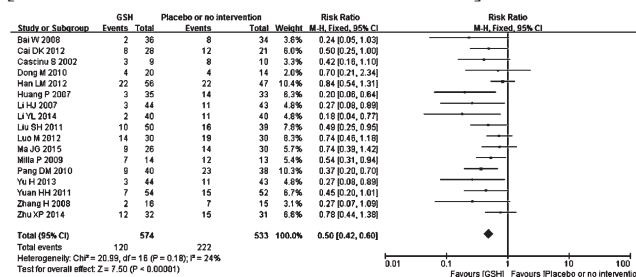


图2 GSH组与安慰剂组严重OICPN发生率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of severe OICPN in GSH group vs. placebo group

2.4.3 OIAPN发生率。4项研究报道了OIAPN发生率,包括311例患者<sup>[3-4, 7, 23]</sup>。各研究间有统计学异质性( $P=0.03, I^2=67%$ ),采用随机效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,GSH组与安慰剂组患者OIAPN发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.89, 95% CI(0.72, 1.09),  $P=0.25$ ]。

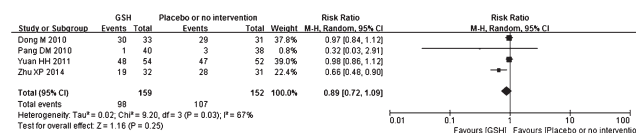


图3 GSH组与安慰剂组OIAPN发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of OIAPN in GSH group vs. placebo group

2.4.4 亚组分析 由于OICPN为剂量限制性毒性,因此笔者根据奥沙利铂累积剂量的不同分为低剂量组( $\leq 340 \text{ mg/m}^2$ )、中剂量组( $340\sim 680 \text{ mg/m}^2$ )和高剂量组( $> 680 \text{ mg/m}^2$ )进一步评价GSH对不同累积剂量OICPN的预防效果<sup>[17]</sup>,Meta分析结果见表1。

表1 不同剂量奥沙利铂OICPN总发生率的亚组分析结果

Tab 1 Results of subgroup analysis of the incidence of OICPN with different doses of oxaliplatin

结局指标	亚组	纳入研究数量	总例数	统计学结果
OICPN总发生率	低剂量组	5 <sup>[10,13-14,16-17]</sup>	380	RR=0.91, 95% CI(0.73, 1.14), $P=0.41$
	中剂量组	11 <sup>[8-11,13-18,20]</sup>	786	RR=0.75, 95% CI(0.61, 0.91), $P=0.004$
	高剂量组	6 <sup>[7,10,12-14,19]</sup>	248	RR=0.89, 95% CI(0.72, 1.09), $P=0.25$
严重OICPN发生率	低剂量组	6 <sup>[10,14,16-17,23-24]</sup>	421	RR=0.55, 95% CI(0.37, 0.81), $P=0.002$
	中剂量组	13 <sup>[8-11,13-18,20,23-24]</sup>	906	RR=0.55, 95% CI(0.44, 0.69), $P<0.001$
	高剂量组	6 <sup>[7,10,12-14,19]</sup>	248	RR=0.50, 95% CI(0.37, 0.66), $P<0.001$

## 2.5 GSH vs.其他预防药物的Meta分析结果

临床上常用于预防OIPN的药物主要有甲钴胺、钙镁合剂<sup>[4]</sup>,因此本研究分别比较了GSH与上述2种药物预防OIPN的疗效,Meta分析结果见表2。

## 2.6 发表偏倚分析

纳入研究中评价严重OICPN发生率的最多,且各研究间异质性最低,因此选择严重OICPN发生率为指标进

表2 GSH与其他药物预防OIPN的Meta分析结果

Tab 2 Results of Meta-analysis of GSH group vs. other preventive agents group

组别	纳入研究数量	总例数	OICPN总发生率	严重OICPN发生率
GSH vs. 甲钴胺	2 <sup>[23,24]</sup>	115		RR=2.06, 95% CI(1.07, 3.99), $P=0.03$
GSH vs. 钙镁合剂	2 <sup>[14,15]</sup>	113	RR=1.38, 95% CI(0.83, 2.31), $P=0.21$	RR=1.91, 95% CI(0.85, 4.30), $P=0.12$

行发表偏倚分析。以效应量的标准误差SE(log<sup>RR</sup>)为横坐标,以各研究的效应量RR的对数值(log<sup>RR</sup>)为纵坐标绘制倒漏斗图(见图4),运用Begg秩相关检验和Egger加权回归模型进行定量分析。统计分析结果显示,在Begg秩相关检验中, $P=0.003$ ;Egger加权回归模型:截距为-2.371, 95% CI(-3.333, -1.408),  $P<0.05$ ,表明本研究存在发表偏倚。

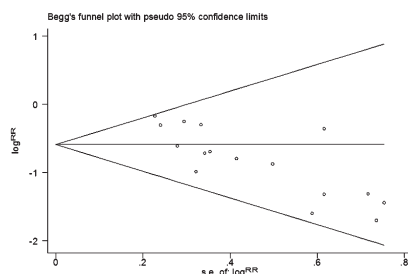


图4 严重OICPN发生率的Begg漏斗图分析

Fig 4 Begg's funnel plot analysis of the incidence of severe OICPN

## 3 讨论

目前,含有奥沙利铂的FOLFOX、XELOX等方案已被广泛应用于胃肠道肿瘤的术后辅助和晚期治疗<sup>[25]</sup>。与顺铂或卡铂相比,奥沙利铂没有明显的肾脏毒性,血液毒性亦较轻,但周围神经毒性发生率极高,主要表现为OIAPN和OICPN两类,其中OIAPN是在输注期间或输注后很短时间发生的短暂、急性感觉神经病变,而OICPN是与奥沙利铂累积剂量密切相关的慢性感觉神经病变<sup>[26]</sup>。

本次系统评价结果表明,GSH能有效减少OICPN总发生率和严重OICPN发生率,较安慰剂组分别减少了29%及50%,而对OIAPN没有预防作用。这是因为OICPN的发生可能与铂类化合物在脊神经节细胞内的累积有关,这可导致细胞活性氧增加、线粒体损伤、细胞代谢缓慢及轴突胞质转运能力下降。GSH是一种三肽的非必需氨基酸,具有抗氧化、保护细胞不受自由基损害的作用。研究表明,GSH可以阻止铂类化合物在脊髓背根中心神经元的蓄积,从而达到减轻铂类药物神经毒性的作用<sup>[14,18]</sup>。然而,OIAPN的发生可能与奥沙利铂的代谢产物草酸盐有关,它可以累及A类有髓传入神经纤维细胞膜,从而引起膜表面的Na<sup>+</sup>通道功能异常<sup>[1]</sup>;由于GSH没有影响离子通道功能的作用,因此不能预防OIAPN。此外,在安全性方面,Milla P等<sup>[12]</sup>报道GSH既

不影响奥沙利铂药动学,也不影响铂-脱氧核糖核酸复合物的形成。Cascinu S等<sup>[7]</sup>进一步比较了GSH组与安慰剂组的客观缓解率,结果显示差异无统计学意义,表明GSH并不影响奥沙利铂的抗肿瘤活性。此外,纳入研究均未报道与GSH相关的不良反应,因此有关GSH用药安全性还需进一步考察。

由于OICPN呈剂量依赖性,本研究根据奥沙利铂累积剂量的不同分为低剂量组、中剂量组和高剂量组进行了亚组分析。结果表明,GSH不能降低低剂量组和高剂量组OICPN总发生率,但能有效降低中剂量组OICPN总发生率及高、中、低剂量组的严重OICPN发生率。因此,提示GSH能使各类剂量的患者获益。此外,本研究亦比较了GSH与其他常用于预防OICPN药物的相对疗效,结果显示GSH预防OICPN效果与钙镁合剂相当,严重OICPN的疗效劣于甲钴胺。

综上所述,GSH可以有效预防OICPN的发生,预防效果与钙镁合剂相当,但在预防严重OICPN方面效果劣于甲钴胺。本研究仍存在局限性,例如部分研究质量不高、存在发表偏倚、部分指标存在异质性,这可能是由于纳入研究间临床特征(如给药剂量、干预时间、化疗方案组成等)的不同造成的,因此需要更多大样本、多中心、高质量的RCT来加以验证。

### 参考文献

[1] 冯献斌,沈永奇.奥沙利铂周围神经毒性防治的研究进展[J].医学综述,2011,17(13):2027-2029.

[2] Zedan AH, Hansen TF, Fex SA, et al. Oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer: many questions with few answers[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2014, 13(2): 73-80.

[3] Beijers AJ, Jongen JL, Vreugdenhil G. Chemotherapy-induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies[J]. *Neth J Med*, 2012, 70(1):18-25.

[4] Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, et al. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures[J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(5 Suppl 15):21.

[5] Levi F, Perpoint B, Gaxufi C, et al. Oxaliplatin activity against metastatic colorectal cancer. A phase II study of 5-day continuous venous infusion at circadian rhythm modulated rate[J]. *Eur J Cancer*, 1993, 29A(9): 1280-1284.

[6] 梁万年.医学科研方法学[M].北京:人民卫生出版社, 2002:451-486.

[7] Cascinu S, Catalano V, Cordella L, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(16):3478-3483.

[8] 黄平,逯华,陈日新,等.谷胱甘肽防治奥沙利铂神经毒性

的临床观察[J].中国肿瘤临床与康复,2007,14(2): 151-153.

[9] 李海金,董良,李英.还原型谷胱甘肽预防奥沙利铂神经毒性疗效观察[J].全科医学临床与教育,2007,5(5): 387-388.

[10] 张华,罗荣城,崔彦芝,等.还原型谷胱甘肽预防草酸铂慢性神经毒性16例疗效观察[J].新医学,2008,39(3): 159-161.

[11] 白威,刘月香.还原型谷胱甘肽对奥沙利铂神经毒性的防治效果观察[J].肿瘤研究与临床,2008,20(2):123-124.

[12] Milla P, Airoidi M, Weber G, et al. Administration of reduced glutathione in FOLFOX4 adjuvant treatment for colorectal cancer: effect on oxaliplatin pharmacokinetics, Pt-DNA adduct formation, and neurotoxicity[J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(5):396-402.

[13] 庞丹梅,邓燕明,蓝晓珊,等.还原型谷胱甘肽用于预防和降低奥沙利铂周围神经毒性的研究[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(24):2057-2059.

[14] 董梅,邢锴元,刘鹏,等.钙镁制剂和谷胱甘肽预防奥沙利铂所致神经毒性的效果观察[J].中华肿瘤杂志,2010,32(3):208-211.

[15] 董伯升,解瑞玲,尚可,等.钙镁合剂与谷胱甘肽预防奥沙利铂神经毒性效果比较[J].中国实用医刊,2010,37(11):49-50.

[16] 刘淑红,魏萍,张灵智,等.还原型谷胱甘肽预防奥沙利铂慢性神经毒性的临床研究[J].中国实用医药,2011,6(2):5-6.

[17] 苑珩珩,白玉贤,孙秀威,等.还原型谷胱甘肽预防奥沙利铂所致神经毒性的临床观察[J].实用临床医药杂志,2011,15(11):47-50.

[18] 蔡典琨,缪继东.谷胱甘肽预防奥沙利铂相关神经毒性的随机对照研究[J].现代预防医学,2012,39(2):482-483.

[19] 骆曼.黄芪注射液防治结直肠癌患者奥沙利铂相关性神经毒性的临床研究[D].武汉:湖北中医药大学,2012.

[20] 韩灵敏,曲申,杜利力,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂防治奥沙利铂周围神经毒性疗效观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(5):483-485.

[21] 于红,嵇钧安,马长华.谷胱甘肽预防奥沙利铂神经毒性的疗效观察[J].现代肿瘤医学,2013,21(6):1342-1343.

[22] 李岩磊.谷胱甘肽预防奥沙利铂所致神经毒性的临床效果观察[J].中国现代药物应用,2014,8(19):143-144.

[23] 朱西平,喻永龙,胡舰,等.甲钴胺和谷胱甘肽预防奥沙利铂所致神经毒性的效果分析[J].实用临床医药杂志,2014,18(13):116-118.

[24] 马金国,张冰,常晓静.奥沙利铂致神经毒性患者应用甲钴胺和谷胱甘肽治疗临床研究[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(23):77-79.

[25] Sereno M, Gutiérrez-Gutiérrez G, Gómez-Raposo C, et al. Oxaliplatin induced-neuropathy in digestive tumors[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(1):166-178.

[26] Beijers AJ, Mols F, Vreugdenhil G. A systematic review

# 益生菌辅助防治化疗相关性腹泻的Meta分析

李锐<sup>1\*</sup>,李月<sup>2</sup>,袁建梅<sup>1</sup>,郑泰浩<sup>1</sup>,石学军<sup>1#</sup>(1.重庆医科大学附属永川医院肿瘤科,重庆 402160;2.重庆医科大学附属永川医院消化内科,重庆 402160)

中图分类号 R975.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)09-1220-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.09.19

**摘要** 目的:系统评价益生菌辅助防治化疗相关性腹泻(CID)的有效性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索EMBASE、Cochrane图书馆、PubMed、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库,收集益生菌辅助防治CID的随机对照试验(RCT),提取资料并根据Cochrane Hand book 5.0推荐的“风险偏倚评估”工具评价质量,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:最终纳入10项RCT,共871例患者。Meta分析结果显示,在常规对症治疗的基础上加用益生菌可以显著降低肿瘤患者总腹泻率[OR=0.31,95%CI(0.20,0.49), $P<0.001$ ]和Ⅲ~Ⅳ级腹泻率[OR=0.09,95%CI(0.03,0.24), $P<0.001$ ],提高总有效率[OR=4.16,95%CI(2.40,7.23), $P<0.001$ ]和完全缓解率[OR=2.55,95%CI(1.66,3.90), $P<0.001$ ],差异均有统计学意义;但对患者Ⅰ~Ⅱ级腹泻率[OR=0.86,95%CI(0.48,1.56), $P=0.62$ ]和部分缓解率[OR=1.00,95%CI(0.67,1.50), $P=1.00$ ]影响不大,差异均无统计学意义。结论:化疗前使用益生菌可有效预防肿瘤患者严重CID的发生;在治疗CID中,联用益生菌亦可以提高常规对症治疗的疗效。

**关键词** 化疗相关性腹泻;益生菌;系统评价;Meta分析;随机对照试验

## Probiotics in Adjunctive Prevention and Treatment of Chemotherapy-induced Diarrhea: A Meta-analysis

LI Rui<sup>1</sup>, LI Yue<sup>2</sup>, YUAN Jianmei<sup>1</sup>, ZHENG Taihao<sup>1</sup>, SHI Xuejun<sup>1</sup> (1.Dept. of Tumor, the Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China; 2.Dept. of Gastroenterology, the Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically evaluate the effectiveness of probiotics in adjunctive prevention and treatment of chemotherapy-induced diarrhea (CID), and to provide evidence-based reference in the clinic. METHODS: All relevant randomized controlled trials (RCTs) of probiotics in adjunctive prevention and treatment of CID were collected by searching EMBASE, Cochrane library, PubMed, CJFD, VIP, Wanfang databases and CBM. Meta-analysis were performed with Rev Man 5.2 software after data extraction and quality evaluation by Cochrane Hand book 5.0 “risk-bias assessment tool”. RESULTS: 10 RCTs were included, involving 871 patients. The results of Meta-analysis showed that addition of probiotics on the basis of conventional symptomatic therapy significantly reduced the total rate of diarrhea in cancer patients [OR=0.31, 95% CI(0.20, 0.49),  $P<0.001$ ] and III-IV diarrhea rate [OR=0.09, 95% CI(0.03, 0.24),  $P<0.001$ ], improved overall response rate [OR=4.16, 95% CI(2.40, 7.23),  $P<0.001$ ] and complete remission rate [OR=2.55, 95% CI(1.66, 3.90),  $P<0.001$ ], with statistical significance. The probiotics had little effect on I - II level diarrhea rate [OR=0.86, 95% CI(0.48, 1.56),  $P=0.62$ ] and partial remission rate [OR=1.00, 95% CI(0.67, 1.50),  $P=1.00$ ], with statistical significance. CONCLUSIONS: The use of probiotics before chemotherapy can effectively prevent the occurrence of severe CID in cancer patients; in the treatment of CID, the combination of probiotics can also improve therapeutic efficacy of conventional symptomatic treatment.

**KEYWORDS** Chemotherapy-induced diarrhea; Probiotics; Systematic review; Meta-analysis; Randomized controlled trial

化疗是恶性肿瘤的有效治疗方法,化疗相关性腹泻(Chemotherapy induced diarrhea, CID)是肿瘤患者接受化疗过程中出现的常见不良反应<sup>[1]</sup>。许多化疗药物都可导致CID,其中又以伊立替康和5-氟尿嘧啶最为常见<sup>[2]</sup>。CID的主要症状包括发热、过度口渴、头晕、腹部

绞痛、水样大便、便血等,严重的可导致脱水、电解质紊乱、甚至死亡。世界范围内的CID发生率约为50%~80%。CID的发生可导致化疗药物用药延迟,剂量减少,强度降低,并且在某些情况下,可能导致停药,这些都会降低化疗效果,从而导致肿瘤患者预后变差<sup>[3]</sup>。

on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and

\* 硕士研究生。研究方向:恶性肿瘤的诊断与治疗。电话:023-85381653。E-mail: liruienjoy@foxmail.com

# 通信作者:主任医师,教授,硕士生导师。研究方向:恶性肿瘤的诊断与治疗。E-mail: shixuejun88@sina.com

the relation with oxaliplatin administration[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(7): 1999-2007.

(收稿日期:2016-05-22 修回日期:2017-01-19)

(编辑:申琳琳)