

【循证研究】

吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的系统评价

史 宁, 耿 帅, 郭宏举, 常李荣*

战略支援部队特色医学中心 药学部, 北京 100101

摘要: 目的 系统评价吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的有效性和安全性, 为临床用药治疗提供科学依据。方法 计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库、EMBASE、PubMed、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、维普数据库 (VIP)、万方科技等数据库中关于吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌临床随机对照试验(RCT), 检索时间均从各数据库创建至2019年12月。由两名评价员独立评价文献质量、提取资料并交叉核对, 并进行方法学质量评价, 采用 RevMan 5.2 的软件进行 Meta-分析。结果 共纳入 23 篇 RCTs, 共 1 817 例患者, 其中治疗组 920 例、对照组 897 例。Meta-分析结果显示: 应用吉西他滨联合替吉奥组总有效率 [RR=1.76, 95%CI (1.51, 2.04), $P<0.000\ 01$] 和临床获益率 [RR=1.40, 95%CI (1.30, 1.50), $P<0.000\ 01$] 与对照组相比有显著性差异; 在安全性方面, 治疗组不良反应发生危险度高于对照组。结论 基于现有临床证据, 吉西他滨联合替吉奥在治疗晚期胰腺癌方面均较对照组疗效更为显著, 是一种较为理想的用药方案。

关键词: 吉西他滨; 替吉奥; 晚期胰腺癌; 系统评价

中图分类号: 979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2020) 05-0928-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.025

Systematic review of gemcitabine combined with tegafur in treatment of advanced pancreatic cancer

SHI Ning, GENG Shuai, GUO Hongju, CHANG Lirong

Department of Pharmacy, Strategic Support Force Characteristic Medical Center, Beijing 100101, China

Abstract: Objective To systematically evaluate efficacy and safety of gemcitabine combined with tegafur for advanced pancreatic cancer, for which to provide scientific proofs for clinical decision making. **Methods** The databases including: The Cochrane Library, EMBASE, PubMed, CNKI, CBM, VIP, Wanfang Data were searched from the inception to Dec 2019 to collect the randomized controlled trials (RCTs) related to the safety and efficacy of gemcitabine combination with tegafur versus monotherapy for the treatment of advanced pancreatic cancer. Quality assessment and data extraction were conducted by two reviewers independently. Disagreement was resolved through discussion. and data analyses were performed with RevMan 5.2 software. **Results** A total of 23 articles were included, including 1 817 patients. There were 920 patients in treatment groups and 897 patients in the control group. The Meta-analysis results showed that, In terms of validity, compared with the control group, the total effective rate and clinical benefit rate were significantly different in gemcitabine combined with tegafur group, the total effective rate [RR=1.76, 95%CI(1.51, 2.04), $P<0.000\ 01$] and clinical benefit rate [RR=1.40, 95%CI(1.30, 1.50), $P<0.000\ 01$], In terms of safety, The results of toxic side effects were obviously higher than those in gemcitabine monotherapy. **Conclusion** Based on the present clinical evidence, the meta-analysis results indicate that the treatment efficacy of gemcitabine combined with tegafur group is better than control group on treating advanced pancreatic cancer, which is a standard treatment of advanced pancreatic cancer.

Key words: gemcitabine; tegafur; advanced pancreatic cancer; systematic review

收稿日期: 2020-01-10

基金项目: 战略支援部队特色医学中心医药卫生基础研究探索课题(19ZX63, 19ZX17)

第一作者: 史 宁(1976—), 女, 副主任药师、硕士, 研究方向为医院药学管理。E-mail: yxb306@126.com

*通信作者: 常李荣, 研究方向为医院药学管理。Tel: (010)66356171 E-mail: gengshuai0713@126.com

胰腺癌是一种预后极差的消化系统恶性肿瘤,易转移,且发病率逐年上升,美国胰腺癌新发病例数居男性第10位、女性第9位,死亡率占恶性肿瘤的第4位^[1]。在我国胰腺癌占恶性肿瘤发病率和死亡率的第7位和第6位^[2]。该病发病隐匿,早期诊断困难,确诊时多为晚期,85%的患者初诊时已失去手术机会,中位生存时间仅为6~9个月^[3]。

吉西他滨作为一种脱氧胞苷类似物,经静脉给药后迅速分布到全身,通过抑制核糖核苷酸还原酶发挥抑制肿瘤的作用,其单药治疗晚期胰腺癌,可使患者的临床症状有一定改善,使患者的生存期有一定延长,但晚期胰腺癌患者的治疗效果不明显,且不良反应较多^[4]。替吉奥为新型氟尿嘧啶类口服抗癌药物,是抗肿瘤药替加氟的一种改进型制剂。替加氟为5-氟尿嘧啶(5-FU)衍生物,能在体内转化为5-FU,使5-FU在血浆和肿瘤组织中维持时间较高的血药浓度,增强抗肿瘤活性^[5]。为提高胰腺癌的治疗效果,临床上进行的深入研究发现采用吉西他滨联合替吉奥方案治疗晚期胰腺癌效果较好。为进一步客观评价其有效性和安全性,本研究采用系统评价的方法,对国内外现有的临床试验结果进行综合分析,以期为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的临床随机对照试验(RCT),语言限定为文中、英文。

1.1.2 纳入标准 (1)病理学或细胞学确诊为胰腺癌患者;(2)世界卫生组织(WHO)胰腺癌临床分期为III~IV期;(3)未接受过放化疗及手术治疗;(4)存在至少1个影像学可评价病灶;(5)功能状态评分(performance status, PS)0~2分。试验所纳入的晚期胰腺癌患者年龄、性别、病例来源不限,不考虑患者基础疾病情况。研究对象符合相关文献诊断标准药物疗效均以量表的量化性质反应,且为计数资料,论文一般资料齐全。

1.1.3 排除标准 (1)“非RCT”“短篇病例报告”“述评”“综述”“动物实验”等类型的论文;(2)重复发表的文献;(3)无数据的报道;(4)无法获取全文的文献。

1.1.4 干预措施 治疗组:吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌。对照组:吉西他滨单独应用治疗晚期胰腺癌,两组均不考虑其他基础疾病药物治疗情况。

1.1.5 结局指标 (1)总有效率;(2)疾病控制率;(3)不良反应(白细胞下降、粒细胞下降、血小板下降、贫血、恶心呕吐以及肝损伤)。

1.2 文献检索策略与筛查

检索 Cochrane 图书馆、Embase、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)和万方数据库,检索时间均从创建至2019年12月。中文检索词为吉西他滨、替吉奥、晚期胰腺癌、随机对照研究;英文检索词为 gemcitabine、tegafur、advanced pancreatic cancer、random control trial。

1.3 纳入文献的质量评价

由2名研究者根据纳入与排除标准独立搜索文献,并用统一的提取表格提取资料后交叉核对,如有分歧,讨论解决,或交第3位研究者协助决定是否纳入。资料提取内容主要包括以下3个方面。(1)一般信息:文题、第一作者、文献编号、发表时间等;(2)研究特征:样本量、平均年龄、性别等;(3)结果测量:收集每项指标的均数和标准差或标准误差等。所有数据资料均输入系统评价管理软件 RevMan 5.2 以进行文献结果的分析和报告。

纳入文献质量评价参考 Cochrane Handbook^[6]的偏倚评估风险评估工具评价纳入研究的方法学质量。评价内容包括:(1)随机方法是否正确;(2)是否实施分配方案隐藏;(3)是否采用盲法;(4)是否存在缺失数据所致偏倚;(5)是否存在选择性报道所致偏倚;(6)是否存在其他类型的偏倚。

1.4 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件进行 Meta-分析。采用 Cochrane χ^2 检验分析各研究间的异质性,并用 I^2 来评价异质性的程度。当 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$ 时,表明各项 RCTs 不存在统计学异质性,使用固定效应模型;反之,在排除临床异质性的前提下,采用随机效应模型。二分类变量资料用相对危险度(RR)或比值比(OR)表示,连续性变量则采用加权均数差(WMD)表示,各效应量均以 95% 置信区间(95%CI)表示,对于发表性偏倚采用倒漏斗图来分析,同时对每个纳入的文献做敏感性分析,并对纳入文献试验偏倚进行讨论。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检获得相关文献92篇,其中中文70篇、英文22篇。通过阅读文题、摘要及全文,排除不符合纳入标准的文献,最终纳入23篇RCTs^[7-29],其中中文

21篇、英文2篇,包括1 817例患者,其中治疗组920例、对照组897例。

2.2 纳入研究的基本特征与质量评价

23篇文献^[7-29]基本资料较齐全,患者年龄、性

别、病程、疗程、治疗策略等基线资料均衡,2组差异无统计学意义,具有可比性,见表1。依次对23篇入组文献进行独立各条目下的质量评估,条目均未显示高偏倚风险项,见表2。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	干预措施	疗程/d	结局指标
Sudo ^[7] , 2014	对照	50	45~73	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	84	③④⑤
	治疗	51	50~77	对照组基础上+替吉奥 120 mg/(m ² ·d), 2次/d		⑥⑦
Ueno ^[8] , 2013	对照	241	—	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	42	①②③
	治疗	242	—	对照组基础上+替吉奥 80~120 mg/(m ² ·d), 2次/d		④⑤
陈菊香 ^[9] , 2015	对照	23	18~75	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	63	①②③
	治疗	31		对照组基础上+替吉奥 80~120 mg/(m ² ·d), 2次/d		⑤⑥⑦⑧
周学军 ^[10] , 2015	对照	45	45~71	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	63	①②③④
	治疗	45	49~68	对照组基础上+替吉奥 80~120 mg/(m ² ·d), 2次/d		⑤⑥⑦⑧
马长武 ^[11] , 2012	对照	24	35~71	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	42	①②③④
	治疗	28	32~73	对照组基础上+替吉奥 80 mg/(m ² ·d), 2次/d		⑤⑥⑦⑧
夏明红 ^[12] , 2018	对照	36	32~79	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	84	①②④
	治疗	36	30~75	对照组基础上+替吉奥 80 mg/(m ² ·d), 2次/d		
尹显飞 ^[13] , 2017	对照	50	47~66	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	84	①②
	治疗	50	48~64	对照组基础上+替吉奥 80 mg/(m ² ·d), 2次/d		
舒阳春 ^[14] , 2015	对照	33	60	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	42	①②③
	治疗	32	58	对照组基础上+替吉奥 80~120 mg/(m ² ·d), 2次/d		④⑦⑧
陈为善 ^[15] , 2017	对照	38	50~79	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	63	①②③⑤
	治疗	39	51~78	对照组基础上+替吉奥 80 mg/(m ² ·d), 2次/d		⑥⑦⑧
虞晓林 ^[16] , 2017	对照	42	56.71	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	84	①②③④
	治疗	45	58.33	对照组基础上+替吉奥 80~120 mg/(m ² ·d), 2次/d		⑤⑦⑧
杨 熙 ^[17] , 2015	对照	40	58.2	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	2	①②⑤⑥
	治疗	40	57.6	对照组基础上+替吉奥 80~120 mg/(m ² ·d), 2次/d		
李 英 ^[18] , 2018	对照	32	44.1	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	42	①②③④
	治疗	32	43.6	对照组基础上+替吉奥 80~120 mg/(m ² ·d), 2次/d		⑤⑥⑦
李小明 ^[19] , 2015	对照	24	41~75	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	84	①②
	治疗	27	40~73	对照组基础上+替吉奥 80 mg/(m ² ·d), 2次/d		
高梅燕 ^[20] , 2015	对照	30	55~76	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	84	①②④
	治疗	30	53~73	对照组基础上+替吉奥 480~520 mg/(m ² ·d), 2次/d		
徐安保 ^[21] , 2018	对照	30	49.97	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	84	①②
	治疗	30	51.20	对照组基础上+替吉奥 80 mg/(m ² ·d), 2次/d		
王新林 ^[22] , 2013	对照	18	39~71	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	84	①②
	治疗	18		对照组基础上+替吉奥 80 mg/(m ² ·d), 2次/d		
李 娜 ^[23] , 2014	对照	16	49~78	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	42	①②③
	治疗	14	42~73	对照组基础上+替吉奥 80 mg/(m ² ·d), 2次/d		⑤⑥⑦⑧
原少斐 ^[24] , 2014	对照	30	35~65	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	42	①②④
	治疗	32	37~76	对照组基础上+替吉奥 80~120 mg/(m ² ·d), 2次/d		⑤⑦⑧
朱广生 ^[25] , 2017	对照	44	46~70	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	84	①②
	治疗	45	40~70	对照组基础上+替吉奥 80~120 mg/(m ² ·d), 2次/d		
温继育 ^[26] , 2014	对照	19	31~76	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	42	①②③④
	治疗	18		对照组基础上+替吉奥 80 mg/(m ² ·d), 2次/d		④⑤⑥⑧

续表1

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	干预措施	疗程/d	结局指标
陈文有 ^[27] , 2017	对照	40	61.6	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	63	①②
	治疗	42	62.2	对照组基础上+替吉奥 80 mg/(m ² ·d), 2次/d		
梅 林 ^[28] , 2016	对照	23	44~73	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	42	①②③
	治疗	23		对照组基础上+替吉奥 80~120 mg/(m ² ·d), 2次/d		
刘为军 ^[29] , 2013	对照	20	54.5	静滴吉西他滨 1 000 mg/m ² , 30 min	42	①②⑦
	治疗	21		对照组基础上+替吉奥 80 mg/(m ² ·d), 2次/d		

①-总有效率; ②-疾病控制率; ③-白细胞下降; ④-粒细胞下降; ⑤-血小板下降; ⑥-贫血; ⑦-恶心呕吐; ⑧-肝损伤

①-total effective rate; ②-disease control rate; ③-leukopenia; ④-granulocytopenia; ⑤-thrombocytopenia; ⑥-anemia; ⑦-nausea and vomiting;

⑧-liver injury

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 总有效率 22项研究^[8-29]报告了吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的总有效率结果,各研究间无统计学异质性($P=0.99$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行分析,见图1。结果显示吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的总有效率是吉西他滨单药组的1.76倍,差异有统计学意义[RR=1.76, 95%CI(1.51, 2.04), $P<0.000\ 01$]。

2.3.2 疾病控制率 22项研究^[8-29]报告了吉西他滨

联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的疾病控制率,各研究间无统计学异质性($P=0.15$, $I^2=24\%$),故采用固定效应模型进行分析,见图2。结果显示吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的疾病控制率高于吉西他滨单药组,是单药组的1.40倍,差异有统计学意义[RR=1.40, 95%CI(1.30, 1.50), $P<0.000\ 01$]。

2.3.3 不良反应 17项研究^[7-12, 14-18, 20, 23-24, 26, 28-29]比较了治疗组与对照组的不良反应,合并各项结果进行Meta-分析,结果显示吉西他滨联合替吉奥组白细胞

表2 纳入研究的方法学质量评价结果

Table 2 Evaluation results of methodology quality of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	随访	基线相似
Sudo ^[7]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
Ueno ^[8]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
陈菊香 ^[9]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
周学军 ^[10]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
马长武 ^[11]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
夏明红 ^[12]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
尹显飞 ^[13]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
舒阳春 ^[14]	提及	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
陈为善 ^[15]	随机数字表法	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
虞晓林 ^[16]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
杨 熙 ^[17]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
李 英 ^[18]	随机数字表法	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
李小明 ^[19]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	无相关报道	$P>0.05$
高梅燕 ^[20]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	无相关报道	$P>0.05$
徐安保 ^[21]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	无相关报道	$P>0.05$
王新林 ^[22]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
李 娜 ^[23]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
原少斐 ^[24]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
朱广生 ^[25]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
温继育 ^[26]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
陈文有 ^[27]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	无相关报道	$P>0.05$
梅 林 ^[28]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	有相关报道	$P>0.05$
刘为军 ^[29]	提及,但无具体描述	不清楚	不清楚	无相关报道	$P>0.05$

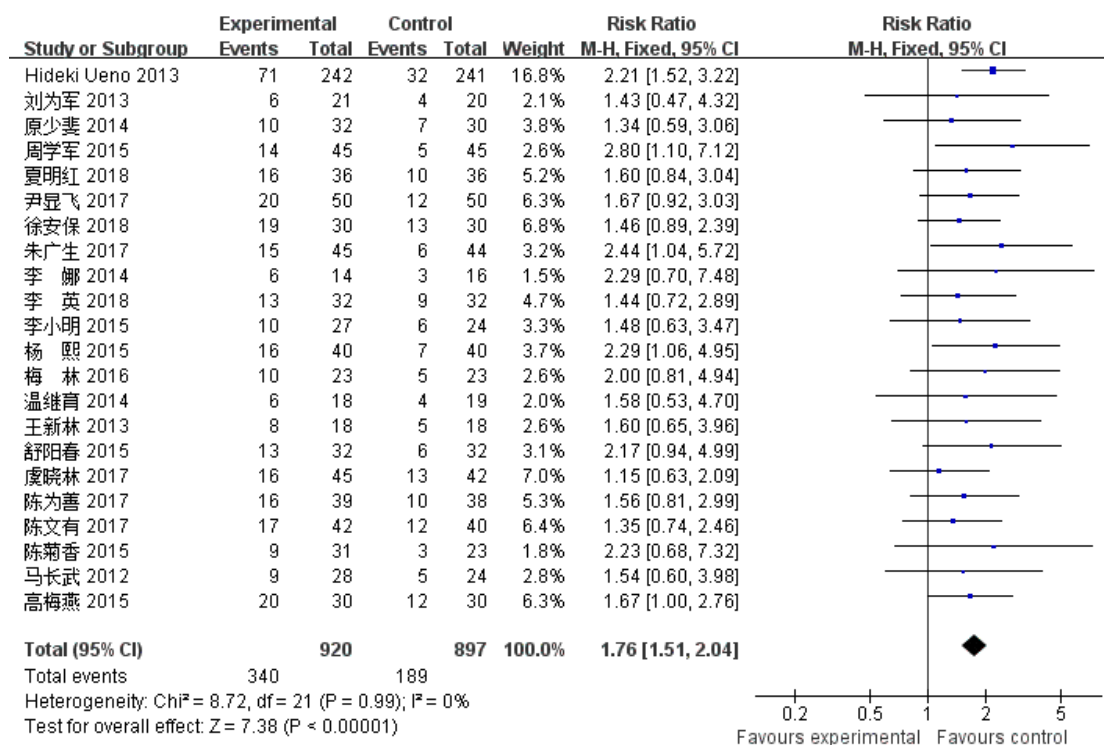


图1 两组总有效率的Meta-分析森林图

Fig.1 Forest plot of Meta-analysis in efficiency between two groups

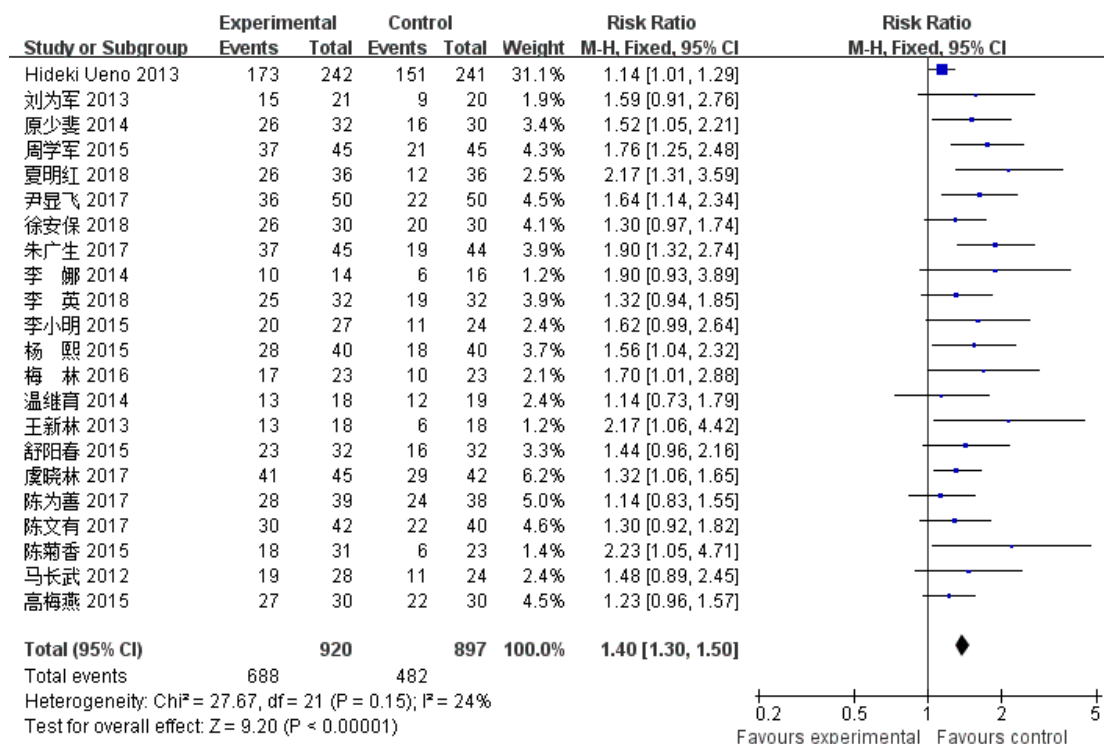


图2 两组疾病控制率的Meta-分析森林图

Fig.2 Forest plot of Meta-analysis in disease control rate between two groups

下降、粒细胞下降、血小板下降、贫血、恶心呕吐以及肝损伤率高于吉西他滨单药组,但两个方案在白细胞下降、贫血、恶心呕吐以及肝损伤方面的差异没

有统计学意义($P > 0.05$),而在粒细胞降低以及血小板降低方面的差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 治疗组与对照组的主要不良反应比较

Table 3 Comparison of main side effects between treatment group and control group

毒副作用	纳入研究数量/个	n/例		异质性检验		分析模型	Meta-分析		
		治疗组	对照组	F/%	P值		RR	95%CI	P值
白细胞下降	12 ^[7-11,14-16,18,23,26,28]	600	585	63	0.002	随机效应	1.13	0.93~1.38	0.21
粒细胞下降	11 ^[7-8,10-12,14,16,18,20,24,26]	591	581	42	0.07	固定效应	1.34	1.19~1.52	<0.000 01
血小板下降	13 ^[7-11,15-18,23-24,26,28]	640	623	38	0.08	固定效应	1.21	1.05~1.40	0.01
贫血	9 ^[7,9-11,15,17-18,23,26]	298	287	0	0.69	固定效应	1.19	1.00~1.41	0.05
恶心呕吐	12 ^[7,9-11,14-16,18,23-24,28-29]	393	376	66	0.000 8	随机效应	1.05	0.82~1.33	0.70
肝损伤	11 ^[9-11,14-16,23-24,26,28-29]	328	313	0	0.46	固定效应	1.20	0.93~1.53	0.15

2.4 发表偏倚分析

对两组有效性和毒副作用指标进行 Meta-分析比较的同时,对所纳入的研究绘制倒漏斗图,其图形均较对称,且主要集中在中部,提示无明显的发表偏倚,见图3。

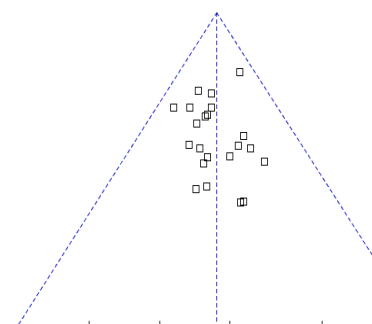


图3 总有效率的倒漏斗图

Fig.3 Inverted funnel plot of total efficiency

3 讨论

胰腺癌在全球癌症中死亡人数较多、预后差,很多患者在确诊胰腺癌时已有转移,错过了手术的治疗黄金时期^[30]。因此,给予胰腺癌患者有效、安全的治疗非常必要。目前临床上,吉西他滨成为晚期胰腺癌的标准治疗方法,提高了整体生存率^[31]。

替吉奥作为口服抗癌药,是一种氟尿嘧啶衍生物,对胃癌和其他各类癌症均有效^[32,33]。该药包括替加氟(FT)和吉美嘧啶(CDHP)及奥替拉西(OXO)3种成分,其中替加氟是5-FU的前体药物,通过肝脏微粒体细胞色素P-450酶系统转化5-FU从而发挥抗癌作用。在2014年版《胰腺癌综合诊治中国专家共识》中推荐吉西他滨联合替吉奥、替吉奥单药以及吉西他滨单药用于治疗不可切除的局部晚期或转移性胰腺癌^[34]。张元等^[5]研究发现替吉奥单药在治疗老年转移性胰腺癌中,1年生存率为48%,证实单药替吉奥胶囊可使老年转移性胰

腺癌患者获得明确的治疗效果,延长生存时间。本研究纳入的诸多文献证实,二者联合治疗效果等方面均较替吉奥单药明显。另外,付红等^[35]研究比较了吉西他滨联合替吉奥与吉西他滨联合顺铂在治疗进展期胰腺癌的作用效果。结果显示在临床治疗、生存情况虽无明显差异,但顺铂作为较为传统的化疗药物,其毒副作用较大,而替吉奥中主要成分奥替拉西能够特异性抑制肠道黏膜细胞内乳清酸核糖转移酶,影响5-FU在胃肠道分布,降低5-FU的毒副作用。

本研究采用 Meta-分析的方法对已发表的应用吉西他滨与替吉奥联合用药法治疗晚期胰腺癌的随机对照研究进行分析,最终纳入23篇文献。Meta-分析结果显示:与对照组相比,联合用药在提高疗效,改善患者生活质量方面具有一定的优势。在有效率方面,吉西他滨与替吉奥联合用药组在临床总有效率和临床获益率方面显著高于对照组;在安全性方面,联合用药组与单药组均显示了常见的血液系统毒性和消化系统毒性,但联合用药组在血液系统毒性和消化系统毒性发生率高于单药组。因此,在患者化疗前,白细胞、粒细胞以及血小板减少的患者应慎用联合用药方案,并且在使用此方案时及时了解血常规的变化。

但是本次 Meta-分析也存在局限性:(1)纳入23项研究的样本量均较少,缺乏多中心、大样本研究,文献质量参差不齐,虽然结果发生偏倚较小,但仍有部分发表偏倚存在;(2)随机分配的具体方法与分配方案是否恰当地隐藏均不清楚,故存在代表性不太高。因此还需要开展更多大样本、多中心随机双盲对照试验,来证明吉西他滨与替吉奥协同用药治疗晚期胰腺癌的临床疗效。

综上,本研究结果表明吉西他滨与替吉奥联合用药组在有效性方面优于对照组,分析研究过程严谨,结果可靠。

参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] Ciliberto D, Botta C, Correale P, et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(3): 593-603.
- [3] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [4] Witkowski E R, Smith J K, Tseng J F. Outcomes following resection of pancreatic cancer [J]. J Surg Oncol, 2012, 107(1): 97-103.
- [5] 张元, 朱奇. 替吉奥单药治疗老年转移性胰腺癌临床观察 [J]. 医学理论与实践, 2018, 31(11): 1626-1628.
- [6] Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [OL]. (2011-03) [2018-03-01]. <http://www.cochrane.org/training/Cochrane-handbook>.
- [7] Sudo K, Ishihara T, Hirata N, et al. Randomized controlled study of gemcitabine plus S1 combination chemotherapy versus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73: 389-396.
- [8] Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(13): 1640-1650.
- [9] 陈菊香, 周红轩, 马兰, 等. 吉西他滨联合奥沙利铂或替吉奥对比吉西他滨单药治疗晚期胰腺癌临床观察 [J]. 安徽医药, 2015, 19(2): 359-362.
- [10] 周学军, 吴方红. 吉西他滨联合替吉奥对进展期胰腺癌的临床疗效观察 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2015, 20(1): 45-46.
- [11] 马长武, 尹胜杰, 项庆增, 等. 吉西他滨联合替吉奥胶囊治疗晚期胰腺癌的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2012, 19(3): 264-267.
- [12] 夏明红. 吉西他滨联合替吉奥胶囊治疗晚期胰腺癌患者的疗效 [J]. 医疗装备, 2018, 31(4): 127-128.
- [13] 尹显飞. 吉西他滨联合替吉奥一线治疗晚期胰腺癌疗效及安全性评价 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(S2): 81-82.
- [14] 舒阳春, 李玉齐, 张琼霞. 吉西他滨联合替吉奥与吉西他滨单药治疗晚期胰腺癌的比较 [J]. 临床医学工程, 2015, 22(11): 1471-1472.
- [15] 陈为善. 吉西他滨联合替吉奥治疗进展期胰腺癌的效果观察 [J]. 慢性病学杂志, 2017, 18(2): 190-192.
- [16] 虞晓林, 申泓. 吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的疗效和安全性研究 [J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2017, 26(1): 42-45.
- [17] 杨熙. 吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的疗效及安全性评价分析 [J]. 海峡药学, 2015, 27(2): 82-83.
- [18] 李英, 宋淑玲, 彭程, 等. 吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的疗效研究 [J]. 河北医药, 2018, 40(2): 261-263.
- [19] 李小明, 胡爱虹, 张帆. 吉西他滨联合替吉奥治疗晚期转移性胰腺癌的临床疗效和安全性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(4): 261-263.
- [20] 高梅燕. 吉西他滨联合替吉奥治疗胰腺癌的疗效及药物安全性评价 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(22): 113-114.
- [21] 徐安保, 吉顺莉, 倪润洲, 等. 吉西他滨注射剂联合替吉奥胶囊治疗胰腺癌的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(9): 1039-1041, 1059.
- [22] 王新林, 宋锦文, 彭军瑞, 等. 替吉奥胶囊联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌的疗效分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(3): 588-590.
- [23] 李娜, 李薇, 何倩, 等. 替吉奥联合吉西他滨一线治疗晚期胰腺癌疗效观察 [J]. 安徽医药, 2014, 18(10): 1957-1960.
- [24] 原少斐, 朱林佳, 郑维镔, 等. 替吉奥联合吉西他滨与单药吉西他滨治疗进展期胰腺癌的疗效比较 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(4): 492-496.
- [25] 朱广生. 替吉奥联合吉西他滨治疗进展期胰腺癌的临床观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(64): 68.
- [26] 温继育, 李淑慧, 陈晓文, 等. 替吉奥联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌的疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(12): 2921-2923.
- [27] 陈文有, 沈淑珍, 戴永万, 等. 替吉奥联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌的临床疗效分析 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(28): 58-60.
- [28] 梅林. 替吉奥联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌疗效观察 [J]. 中国预防医学杂志, 2016, 17(11): 863-865.
- [29] 刘为军, 王昆华, 郭世奎, 等. 替吉奥联合吉西他滨治疗转移性胰腺癌的疗效观察 [J]. 山东医药, 2013, 53(5): 39-40.
- [30] 张明发, 王吉星, 沈雅琴. 苦参碱抗乳腺癌和卵巢癌的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(10): 2111-2118.
- [31] Burris H A, Moore M J, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial [J]. J Clin Oncol, 1997, 15: 2403-2413.
- [32] Saif M W, Syrigos K N, Katirtzoglou N A. S-1: A promising new oral fluoropyrimidine derivative [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2009, 18: 335-348.
- [33] Shirasaka T. Development history and concept of an oral anticancer agent S-1, TS-1: Its clinical usefulness and future vistas [J]. Jpn J Clin Oncol, 2009, 39: 2-15.
- [34] 王理伟, 陈东辉, 李琦, 等. 胰腺癌综合诊治中国专家共识 (2014年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(4): 358-370.
- [35] 付红. 替吉奥联合吉西他滨与顺铂联合吉西他滨治疗进展期胰腺癌效果比较 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2019, 36(6): 719-720.