

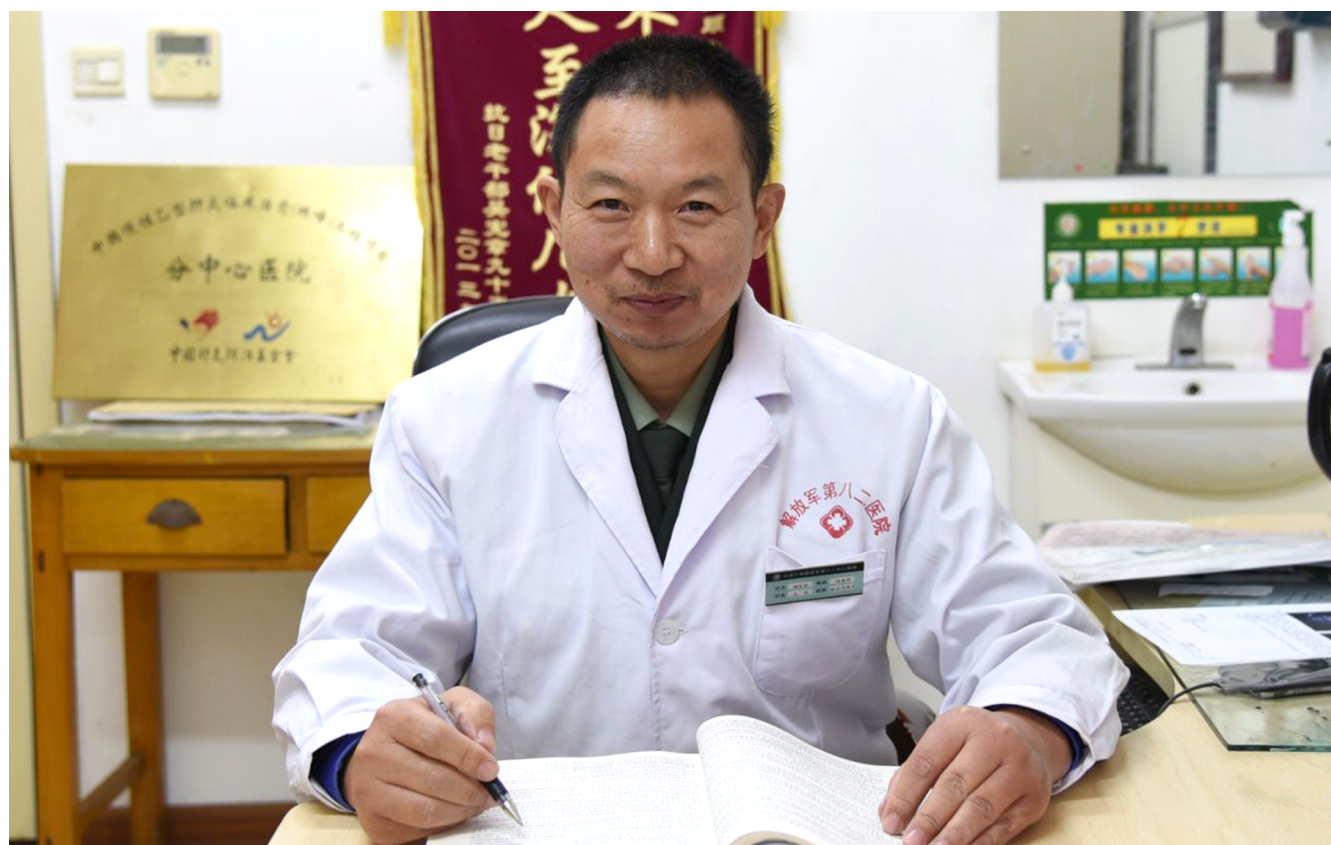
ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 1 月 8 日 第 28 卷 第 1 期 (Volume 28 Number 1)



## 1 / 2020

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

- 1 中医药在调节胃肠道菌群以防治胃肠道肿瘤中的作用和意义

朱广辉, 桑毅婷, 李杰

### 基础研究

- 9 miR-132-3p靶向调控*Gab2*抑制胃癌细胞增殖、迁移及侵袭分子机制的研究

汪根良, 华崇俊, 张向明, 范红娟

### 临床研究

- 18 抗血管生成药物阿柏西普治疗转移性结肠癌疗效与安全性的Meta分析

童秀萍, 雷鑫明, 何刘

- 26 术前血小板计数和肿瘤最大径比对结直肠癌患者的预后分析

孟宪泽, 颜兵

### 研究快报

- 33 心理弹性对胃癌根治术患者癌症复发恐惧的作用: 领悟社会支持的调节效应

何碧霞, 李跃文, 洪月芬

### 病例报告

- 39 经肛窦道腔置入双腔胃管持续冲洗治疗结肠瘻一例

李晴, 郑庆芬, 刘冰熔, 刘丹

## 消 息

- 8 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 17 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 32 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 38 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

顾生旺, 主任医师, 蚌埠医学院副教授, 硕士生导师, 东部战区总医院原第八二医院感染肝病科主任, 从事临床工作33年, 南京军区181工程首批学科带头人, 淮安市533工程拔尖人才; 兼任全国肝胆病咨询专家, 淮安市传染病专业委员会副主委. 对各型肝炎糖皮质激素受体及淋巴细胞亚群、血清肝纤维化指标与肝组织病理与临床关系有较深入的研究, 擅长高黄疸肝炎, 低蛋白血症, AFP增高与早期肝癌的中西医结合治疗, 熟练开展腹水浓缩回输术150例次, 部分脾栓塞治疗脾功能亢进60例, 兼任全国肝胆病咨询专家, 淮安市传染病专业委员会副主委. 获全国中青年肝病科研优秀论文二等奖1项, 2000年度全军科技进步三等奖1项, 淮安市科技进步奖4项, 淮安市卫生新技术引进一二等奖3项. 2017年度全国优秀护肝大使, 2018年度科普达人, 2019年度肝胆相照-肝胆病在线公共服务平台-卓越贡献奖. 发表学术论文150余篇, 科普文章50多篇.

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-01-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

学附属医院(浙江省中医院)消化科  
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科  
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科  
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心  
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-223-8242

E-mail: [wjgnet@wjgnet.com](mailto:wjgnet@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-223-8242

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: 010-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 28 Number 1 Jan 8, 2020

## EDITORIAL

- 1 Role and significance of traditional Chinese medicine in regulating gastrointestinal microecology to prevent and treat gastrointestinal cancer

*Zhu GH, Sang YT, Li J*

## BASIC RESEARCH

- 9 MiR-132-3p inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by targeting *Gab2*

*Wang GL, Hua CJ, Zhang XM, Fan HJ*

## CLINICAL RESEARCH

- 18 Meta-analysis of safety and efficacy of antiangiogenic drug aflibercept for metastatic colorectal cancer  
26 Prognostic implications of pre-operative platelet count to maximum tumor diameter ratio for colorectal cancer

*Tong XP, Lei XM, He L*

*Meng XZ, Yan B*

## RAPID COMMUNICATION

- 33 Role of mental resilience in fear of cancer recurrence in patients undergoing radical gastrectomy: An understanding of moderating effects of social support

*He BX, Li YW, Hong YF*

## CASE REPORT

- 39 Persistent lavage via a double-cavity gastric tube placed through the anal sinus cavity for treatment of colonic fistula

*Li Q, Zheng QF, Liu BR, Liu D*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 28 Number 1 Jan 8, 2020

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gu Sheng-Wang, Chief Physician, Department of Infection Medicine, the 82<sup>nd</sup> Hospital of People's Liberation Army, Huaian 223001, Jiangsu Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** January 8, 2020

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University,

Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-223-8242

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-223-8242

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.



# 抗血管生成药物阿柏西普治疗转移性结肠癌疗效与安全性的Meta分析

童秀萍, 雷鑫明, 何 刘

童秀萍, 雷鑫明, 何刘, 义乌市中心医院消化内科 浙江省义乌市 322000

童秀萍, 副主任医师, 主要从事肠癌治疗方面的研究.

基金项目: 义乌市科研计划项目, No. 19-3-134.

作者贡献分布: 此课题由童秀萍设计; 研究过程, 数据分析, 写作均为童秀萍完成; 雷鑫明主要负责英文摘要的撰写; 何刘主要负责中文摘要的撰写.

通讯作者: 童秀萍, 副主任医师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院消化内科. tongxiupingtougao@163.com

收稿日期: 2019-11-18

修回日期: 2019-12-09

接受日期: 2019-12-29

在线出版日期: 2020-01-08

## Meta-analysis of safety and efficacy of antiangiogenic drug aflibercept for metastatic colorectal cancer

Xiu-Ping Tong, Xin-Ming Lei, Liu He

Xiu-Ping Tong, Xin-Ming Lei, Liu He, Department of Gastroenterology, Yiwu City Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Supported by: Yiwu Scientific Research Project, No. 19-3-134.

Corresponding author: Xiu-Ping Tong, Deputy Chief Physician, Department of Gastroenterology, Yiwu Central Hospital, No. 699, Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. tongxiupingtougao@163.com

Received: 2019-11-18

Revised: 2019-12-09

Accepted: 2019-12-29

Published online: 2020-01-08

## Abstract

### BACKGROUND

Numerous studies have reported that the combination of arbacicept and FOLFOX4/FOLFIRI regimen can more effectively treat metastatic colon cancer (mCRC). In the preset study, we performed a meta-analysis to assess the efficacy and safety of arbacicept for mCRC to provide an evidence-based medicine related basis for the application of this drug.

### AIM

To systematically assess the clinical efficacy and safety of aflibercept for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) by meta-analysis.

### METHODS

Controlled trials that involved aflibercept with FOLFOX4/FOLFIRI regimen for treating mCRC from January 2009 to January 2019 were searched, covering China HowNet database, Weipu database, Wanfang database, China Biomedical Literature database, PubMed, as well as The Cochrane Library and EMBASE. The retrieved studies were evaluated according to the Cochrane Systematic Evaluation Manual. A meta-analysis was performed with RevMan5.3 software and 95% confidence interval (CI) estimation.

### RESULTS

Five studies were included. The results of the meta-analysis showed that the 3-year overall survival rate and 3-year recurrence-free survival rate were significantly higher in the study group than in the control group (OR [odds ratio] = 0.52, 95%CI: 0.35-0.79,  $P = 0.002$ ; OR = 0.63, 95%CI: 0.45-0.89,  $P = 0.008$ ). Compared with the control group, the study group had fewer adverse events (OR = 0.58, 95%CI: 0.40-0.84,  $P = 0.004$ ). Furthermore, the study group had a significantly lower incidence of diarrhea, leukopenia, loss of appetite, and nausea and vomiting than the control group ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Aflibercept with FOLFOX4/FOLFIRI regimen has better efficacy and adverse event profile for treatment of refractory mCRC than FOLFOX4/FOLFIRI alone.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metastatic colorectal cancer; Aflibercept; FOLFOX4/FOLFIRI; Meta-analysis

Tong XP, Lei XM, He L. Meta-analysis of safety and efficacy of antiangiogenic drug aflibercept for metastatic colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(1): 18-25  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/18.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i1.18>

## 摘要

### 背景

目前国内外较多研究发现阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗转移性结肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)具有比较好的疗效, 本研究在国内外多项研究的基础上, 对于其疗效和安全性进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据。

### 目的

运用Meta分析系统研究性和评价阿柏西普在治疗mCRC中的治疗效果和安全性。

### 方法

检索从2009-01/2019-01阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC的对照试验, 包括: 中国知网数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、The Cochrane Library和EMBASE, 以Cochrane系统评价手册为文献评价标准对于文献进行评价, 对于所筛选的文献用Revman 5.3软件进行Meta分析, 95%可信区间估计。

### 结果

本研究共纳入5篇文献, Meta分析结果表明: 实验组患者在3年总生存率和3年无进展生存率方面的生存率高于对照组, 差异有统计学意义( $OR = 0.52$ , 95%CI: 0.35-0.79,  $P = 0.002$ ;  $OR = 0.63$ , 95%CI: 0.45-0.89,  $P = 0.008$ )。实验组患者在总不良反应方面的发生率低于对照组患者, 二者差异有统计学意义( $OR = 0.58$ , 95%CI: 0.40-0.84,  $P = 0.004$ )。在腹泻、白细胞减少、食欲减退、恶心呕吐发生率均低于对照组, 二者差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 结论

阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC较FOLFOX4/FOLFIRI治疗mCRC的效果好且安全性较高。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠癌; 阿柏西普; FOLFOX4/FOLFIRI; Meta分析

**核心提要:** 目前国内外较多研究发现阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗转移性结肠癌具有比较好的疗效, 但此类研究样本量太少且无国内对于此类研究的系统性评价报道也相对较少, 本研究在国内外多项研究的基础上, 对于其疗效和安全性进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据。

童秀萍, 雷鑫明, 何刘. 抗血管生成药物阿柏西普治疗转移性结肠癌疗效与安全性的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(1): 18-25  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/18.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i1.18>

## 0 引言

结肠癌(colorectal cancer, CRC)在全世界非常常见, 其发生率仅次于肺癌和肝癌, 每年全世界范围内新增的CRC的病例在100万以上, 且大约有一半以上的CRC患者在确诊时已经存在远处转移的情况, 故全世界每年CRC患者的死亡率有逐渐上升的趋势<sup>[1]</sup>。现随着人们的保健意识提高, 且伴随着世界医疗、卫生技术的发展, 我国针对CRC的诊疗水平较前有了明显的提升<sup>[2]</sup>。然而, 由于目前人们还缺乏体检意识, 且早期CRC并无明显特征性表现, 故众多患者在确诊CRC后已经处于晚期, 且伴多处转移, 此类患者已无法通过手术根治CRC<sup>[3]</sup>。对于CRC的患者来说, 以往多采用单纯化疗, 主要以FOLFOX4/FOLFIRI方案为代表, 然而疗效往往不尽如人意<sup>[4]</sup>。近年来, 已有众多研究发现, 靶向药物能明显提高转移性结肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者的预后, 其主要包括抗血管内皮生长因子(anti-vascular endothelial growth factor, VEGF)抗体及抗表皮生长因子受体抗体<sup>[5]</sup>。目前国内外较多研究发现阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC具有比较好的疗效, 但此类研究样本量太少且无国内对于此类研究的系统性评价报道也相对较少, 本研究在国内外多项研究的基础上, 对于其疗效和安全性进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 检索方法: 检索国内外公开数据库, 检索时间范围为2009-01/2019-01。检索词主要为: “aflibercept”、“metastatic colorectal cancer”和“阿柏西普”、“结肠癌”。检索员至少为2人, 检索的数据库主要包括: 中

文数据库中国知网数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、国外数据库PubMed、The Cochrane Library和EMBASE. 检索语种主要为英文和中文并从中多次选择直至选出最佳的文献。

1.1.2 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)所选择的研究对象必须通过手术病理标本, 肠镜病理标本, 或者影像学确诊为CRC; (2)所选择的研究对象必须无法手术, 且伴有远处转移; (3)所选择对象需排除其它治疗方式. 排除标准: (1)确诊对象非初诊或者不符合CRC诊断标准的患者; (2)动物实验; (3)不存在远处转移、且以往接受过手术治疗方式的研究对象; (4)样本量过小, 随访时间过短, 失访率过高且观察指标过少的研究对象。

## 1.2 方法

1.2.1 干预方法: 阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI为试验组; FOLFOX4/FOLFIRI组为对照组; 两组患者在一般资料方面如: 年龄、性别、病理类型等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 试验组和对照组具有可比性。

1.2.2 结局指标: 3年总生存率, 3年无进展生存率, 不良反应: 腹泻、白细胞减少、食欲减退、恶心呕吐等发生率。

1.2.3 相关文献评价: 以Cochrane系统评价手册为文献评价标准<sup>[6]</sup>, 由2名研究者对选中的文献进行筛选和评价并相互核对, 对于结论不一致的文献, 通过征求第三方、文献作者的意见的方式得出最终结论. 评价标准主要包括6个方面: (1)实验类型; (2)对于失访患者的描述情况; (3)对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法; (4)随机分配方法; (5)分配方案隐藏。

**统计学处理** 用RevMan 5.3进行Meta分析. 采用OR值及其95%CI描述, 采用 $\chi^2$ 检验各研究间异质性, 并主要用 $I^2$ 来评价异质性大小. 当 $I^2<50\%$ ,  $P>0.1$ 时, 则提示各研究之间异质性较低或者异质性不存在, 此时Meta分析采用固定效应模型. 然而当 $I^2\geq 50\%$ ,  $P\leq 0.1$ 时, 则提示异质性较高, 此时Meta分析采用随机效应模型, 最终运用漏斗图进行偏倚评价。

## 2 结果

2.1 文献搜索结果和文献、患者基本情况 按照以上关键词搜索各个数据库, 得出总文献361篇, 将所有的重复文献, 会议记录, 系统评价及综述剔除后得到文献19篇, 再通过文章标题、摘要及全文后最终得到5篇文献<sup>[7-11]</sup>. 实验组共1362例, 对照组共741例, 4篇文献实验方法为随机对照实验, 其余1篇为非随机对照实验. 其中3篇文献质量评价为B级, 其余2篇文献分别为A、C级, 各文献、患者基本情况分别见表1和表2, 文献评价见图1, 具体搜索过程详见图2。

### 2.2 Meta分析情况

2.2.1 3年总生存率: 对实验组和对照组组间异质性检测得出 $P<0.00001$ ,  $I^2 = 98\%$ , 存在异质性, 则用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示OR = 0.52, 95%CI: 0.35-0.79,  $P = 0.002$ , 两组差异有统计学意义( $P<0.05$ )(图3)。

2.2.2 3年无进展生存率: 对实验组和对照组组间异质性检测得出 $P<0.00001$ ,  $I^2 = 98\%$ , 存在异质性, 则用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示OR = 0.63, 95%CI: 0.45-0.89,  $P = 0.008$ , 两组差异有统计学意义( $P<0.05$ )(图4)。

2.2.3 不良反应比较: 对实验组和对照组组间异质性检测得出 $P<0.00001$ ,  $I^2 = 85\%$ , 存在异质性, 则用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示OR = 0.58, 95%CI: 0.40-0.84,  $P = 0.004$ , 两组差异有统计学意义( $P<0.05$ ). 常见的不良反应主要包括: 腹泻、白细胞减少、食欲减退、恶心呕吐. Meta分析提示: 实验组中以上不良反应的发生率均低于对照组, 两组差异均有统计学意义( $P<0.05$ )(图5-9)。

2.2.4 发表偏倚评价: 各个研究漏斗图显示散点基本对称并且呈倒漏斗状分布, 故漏斗图提示无偏倚(图10)。

## 3 讨论

CRC发病率仅次于肺癌及肝癌, 在全世界非常常见, 目前全球每年新增的确诊CRC的人数在120万左右, 然而由于国内人们体检意识不强, 且CRC早期并无明显特异性临床表现, 仅仅表现为排便习惯改变, 故很多患者在确诊为CRC时已经处于晚期<sup>[12]</sup>. 以往晚期CRC的治疗方案以化疗为主, 其一线治疗方案主要为FOLFOX4及FOLFIRI化疗方案, 但其疗效往往不佳且副作用大, 现越来越多研究发现, 肿瘤的生长, 转移与肿瘤内新生血管的形成有着密切的关系, 且抗血管生成药物的广泛应用给众多CRC的患者带来福音<sup>[13]</sup>.

阿柏西普作为抗肿瘤血管生成药物的代表药物之一, 是一种基因重组的、可溶的、完全性人源化VEGF受体(VEGF receptor, VEGFR)融合蛋白. 目前阿柏西普在国外应用非常广泛, 主要应用于眼科和CRC两大领域, 美国FDA和EMA于2012年批准阿柏西普联合FOLFIRI治疗对于奥沙利铂耐药的mCRC患者的治疗, 目前仍有大量的相关研究正在进展当中。

阿柏西普具有较强的抗肿瘤作用. 由IgG1的Fc段和VEGFR的胞外结构域融合形成的一种基因重组的可溶性VEGFR融合蛋白, Khayat等<sup>[14]</sup>进行的I期临床研究发现, 阿柏西普联合FOLFIRI方案治疗转移性结肠癌具有良好的安全性和疗效, 其中接受阿柏西普联合FOLFIRI方案治疗的患者中位治疗疾病控制率为13%, 周期数为12, 明显好于FOLFIRI组. Van Cutsem等<sup>[12]</sup>进行了有关一项阿柏西普联合I期研究, 此研究实验组用阿柏西普联合FOLFIRI方案治疗, 对照组用单纯



表 1 文献基本情况

作者	出版年份	随机方法	实验类型	分配隐藏	盲法	失访
Chibaudel等 <sup>[7]</sup>	2019	未描述	随机对照实验	未描述	未描述	描述
Yusof等 <sup>[8]</sup>	2016	未描述	随机对照实验	未描述	未描述	描述
Li等 <sup>[9]</sup>	2018	未描述	随机对照实验	未描述	未描述	描述
Tang等 <sup>[10]</sup>	2012	随机数字表	随机对照实验	描述	描述	描述
Lambrechts等 <sup>[11]</sup>	2015	非随机	非随机对照实验	未描述	未描述	描述

表 2 患者基本情况

作者	治疗方法	每组人数(人)	平均年龄(岁)	随访时间(月)	并发症人数(人)	3年总生存率(%)	3年总生存人数(人)	3年无进展生存率(%)	3年无进展生存人数(人)
Chibaudel等 <sup>[7]</sup>	实验组	522	52(35-75)	52	152	51	267	30	154
	对照组	522	62(33-85)	37	178	42	218	14	72
Yusof等 <sup>[8]</sup>	实验组	285	54.5 ± 13.2	36 ± 12	123	57	148	44	125
	对照组	285	49.1 ± 11.3	42 ± 11	185	44	125	22	63
Li等 <sup>[9]</sup>	实验组	175	55(27-63)	58 ± 6	92	59	103	55	96
	对照组	175	52.5(35-75)	45 ± 18	103	55	97	32	56
Tang等 <sup>[10]</sup>	实验组	320	52.5	39	52	75	239	55	175
	对照组	253	52	41	100	44	112	34	86
Lambrechts等 <sup>[11]</sup>	实验组	510	56.5 ± 13.5	46.1	175	57	291	49	254
	对照组	498	57.5 ± 14.5	45.3	198	25	123	13	63

实验组治疗方法: 阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI治疗; 对照组治疗方法: FOLFOX4/FOLFIRI治疗。

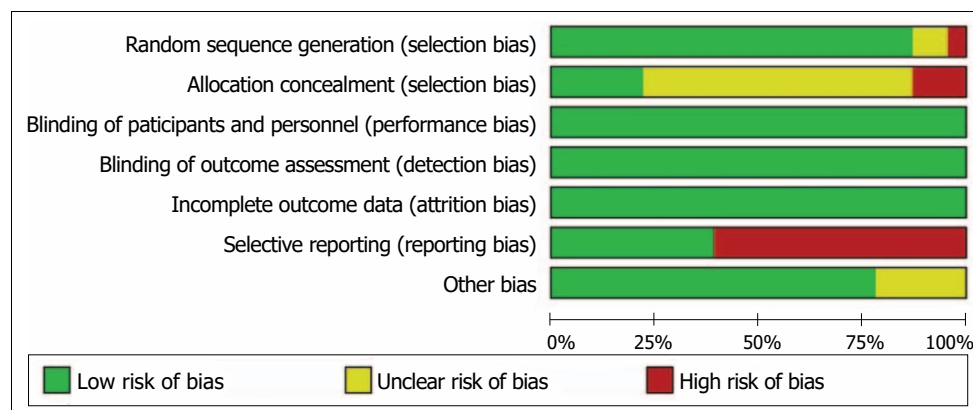


图 1 各文献质量评价图。

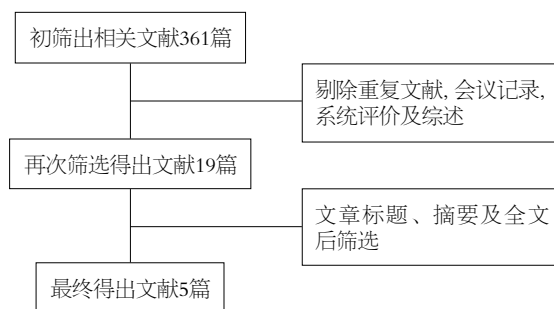


图 2 文献搜索流程图。

FOLFIRI治疗, 发现实验组患者的疾病控制率为75%, 实验组患者的中位治疗周期为10, 实验组患者中位无进展生存时间为7.59 mo(95%CI: 2.33-9.59), 而中位无进展生存期明显长于单纯FOLFIRI治疗晚期结直肠癌的患者(2.5-5.1 mo)<sup>[15-17]</sup>。在Yoshino等<sup>[15]</sup>研究的一项有关阿柏西普的III期临床试验中共1226例转移性结直肠癌患者入组。将所有入组患者按1:1随机分配到阿柏西普联合FOLFIRI组和安慰剂联合FOLFIRI组, 研究结果发现, 实验组较对照组中位总生存、无进展生存时间明显延长

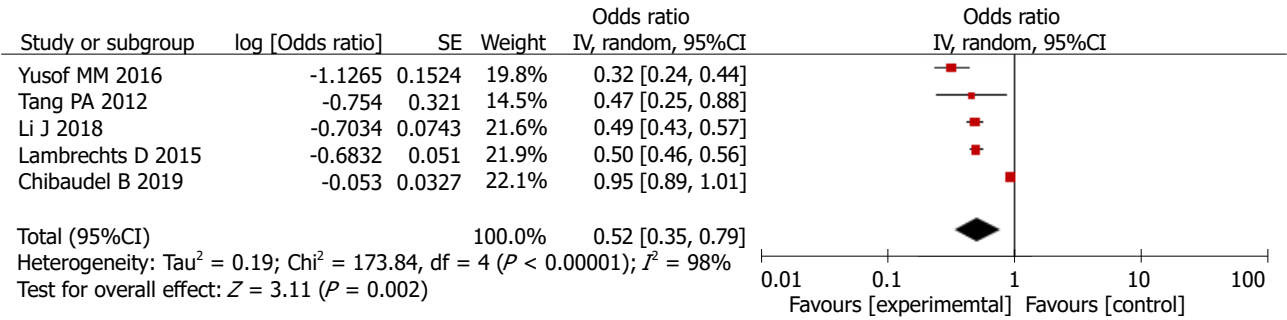


图 3 3年总生存率比较.

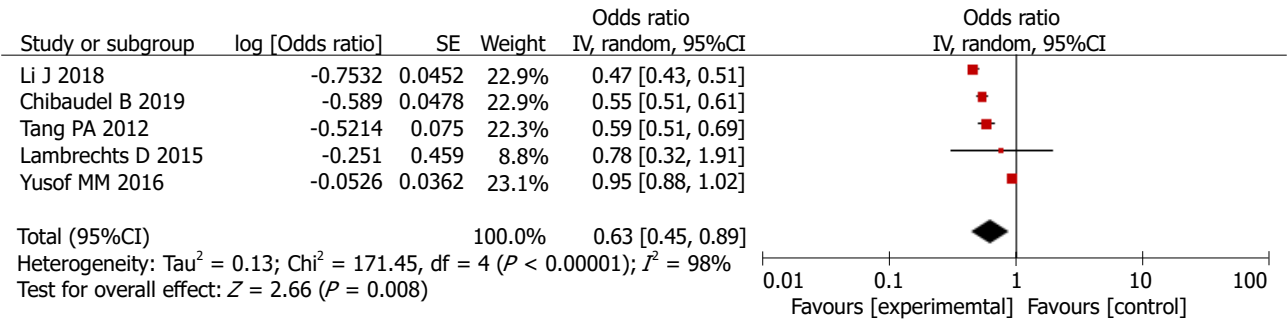


图 4 3年无瘤生存率比较.

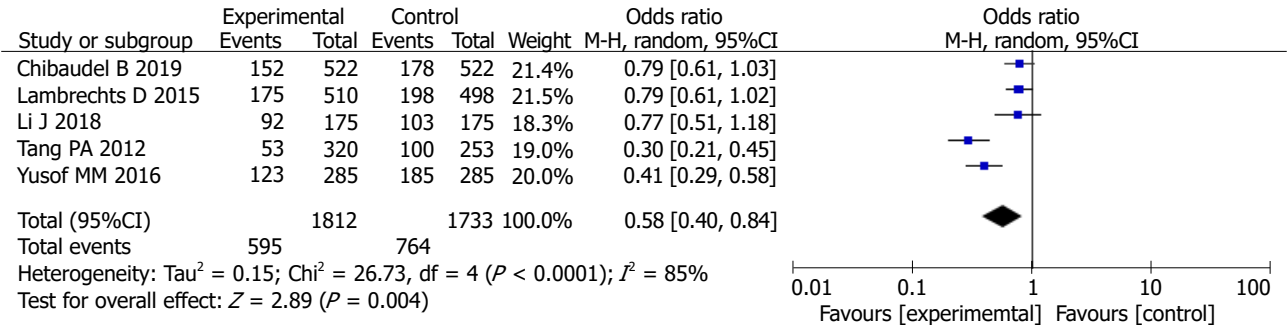


图 5 不良反应比较.

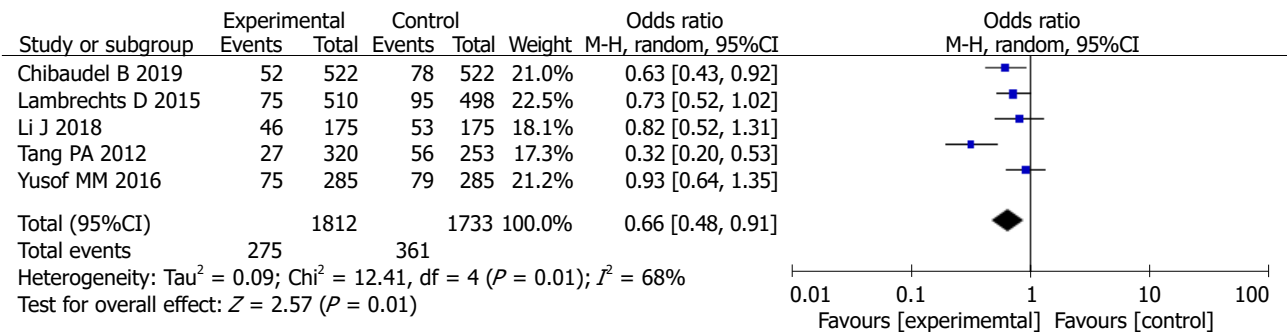


图 6 腹泻比较.

(13.50 mo:12.06 mo; HR = 0.817, 95%CI: 0.713-0.937,  $P = 0.0032$ ; 6.90 mo:4.67 mo; HR = 0.758, 95%CI: 0.661-0.869,  $P < 0.0001$ ). 实验组的肿瘤总缓解率较对照组明显提高

(19.8%:11.1%,  $P < 0.001$ ). 此项研究结果为阿柏西普应用于mCRC患者提供了有力的临床证据. 但目前国内关于此药物的疗效及安全性研究仍然较少, 本研究在国内外

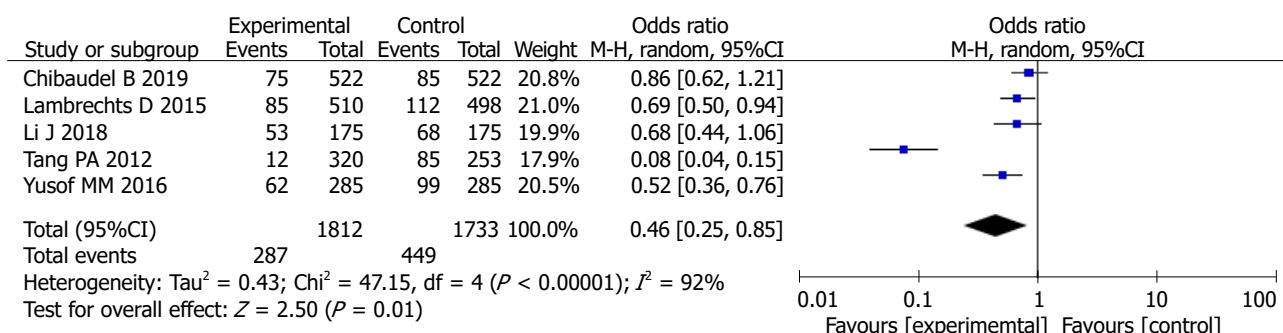


图 7 白细胞减少比较.

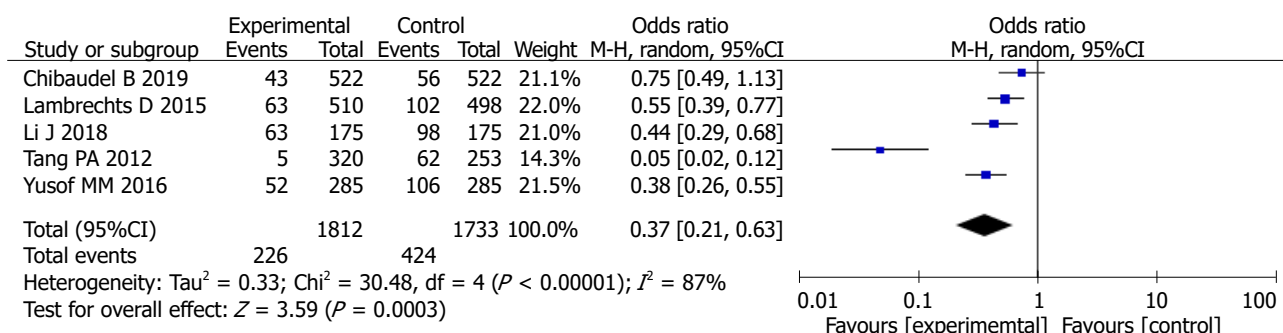


图 8 食欲减退比较.

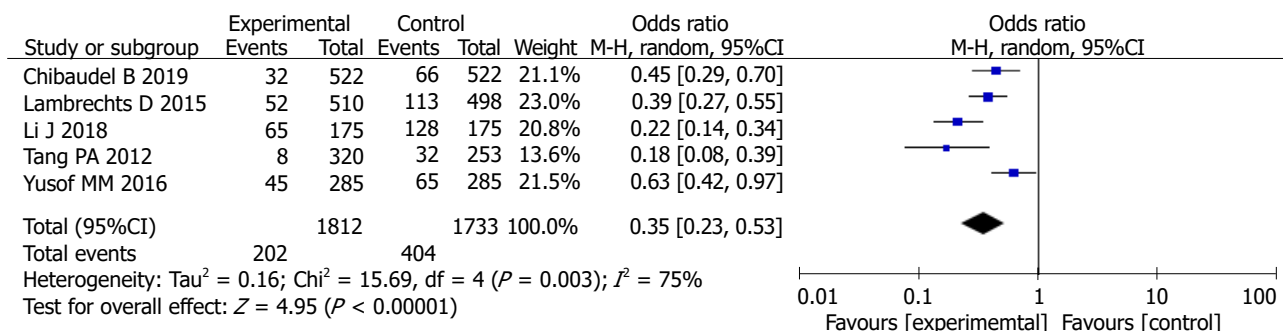


图 9 恶心呕吐比较.

研究的基础上进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据<sup>[18]</sup>.

本研究共纳入5篇文献, 实验组共1812例研究对象, 对照组共1733例研究对象, Meta分析结果表明: 在3年总生存率和3年无瘤生存率方面, 实验组患者的生存率高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ). 在不良反应方面, 实验组患者发生率低于对照组患者, 二者差异有统计学意义( $P < 0.05$ ). 笔者认为阿柏西普疗效高的原因主要有以下方面, 有研究认为, 阿柏西普主要通过抑制肿瘤血管细胞的生成进而抑制肿瘤细胞的复制, 进而促进其凋亡, 从而提高患者的总生存率和无进展生存率. 另一种研究认为可能与药物的剂量相关, 较单纯使用FOLFOX4/FOLFIRI方案的剂量更佳, 故治疗效果较好,

但具体的机制仍然需要进一步的研究.

综上所述, 阿柏西普对于难治性mCRC的治疗具有良好的疗效和较高的安全性. 但由于此次研究文献数目少, 大部分研究的质量为B级或C级, 且无法对每一篇文献进行进一步的亚组分析, 因此希望将来有更多的多中心、双盲、大样本、随访时间长、随机的对照实验的出现为临床医师提供重要指导<sup>[19]</sup>.

## 文章亮点

### 实验背景

目前国内外较多研究发现阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗转移性结肠癌(metastatic colorectal

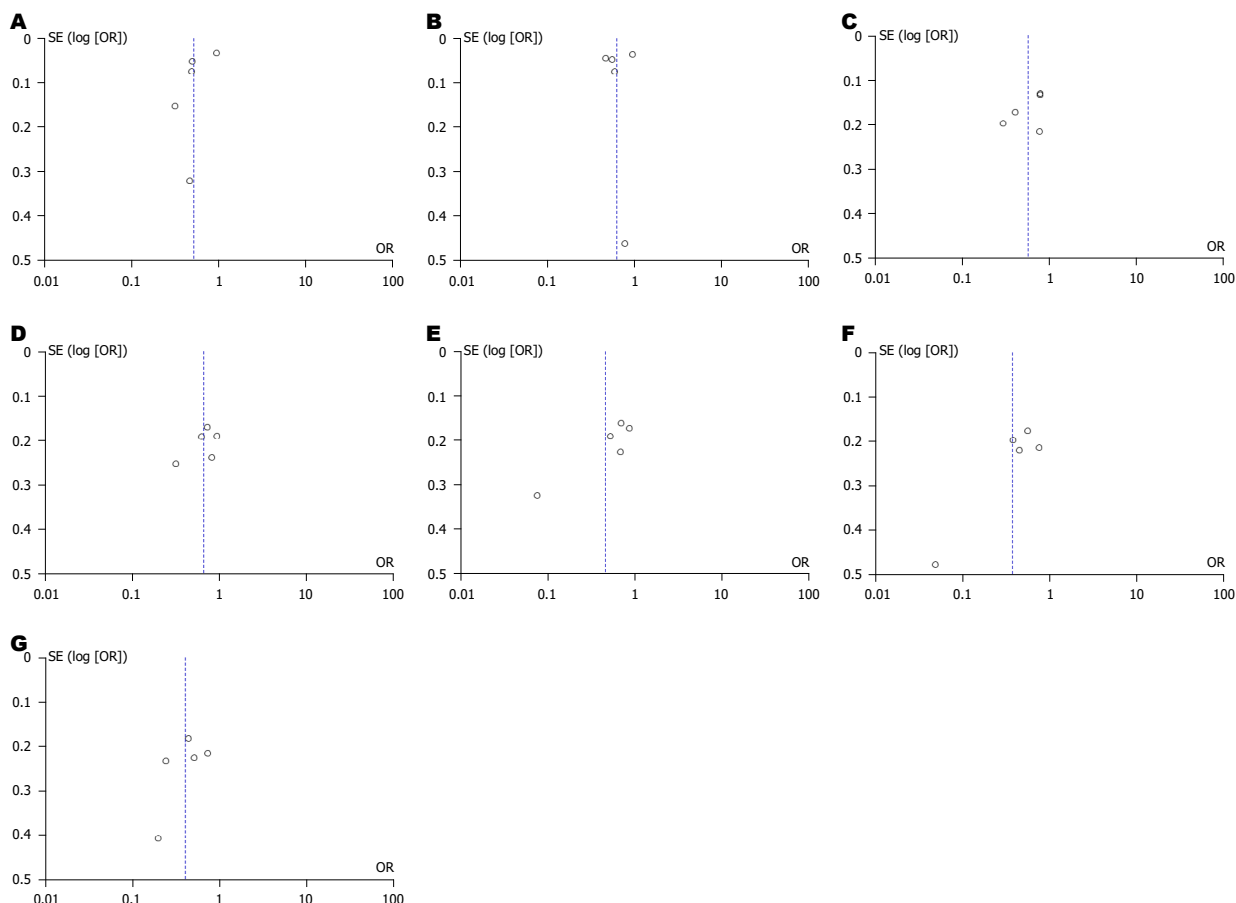


图 10 各个研究的漏斗图. A: 3年总生存率研究比较漏斗图; B: 3年无瘤生存率研究比较漏斗图; C: 不良反应研究比较漏斗图; D: 腹泻研究比较漏斗图; E: 白细胞减少研究比较漏斗图; F: 血小板减少症研究比较漏斗图; G: 食欲减退研究比较漏斗图.

cancer, mCRC)具有比较好的疗效, 本研究在国内外多项研究的基础上, 对于其疗效和安全性进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据.

### 实验动机

本研究旨在运用Meta分析的研究方法系统性评价阿柏西普治疗mCRC中的治疗效果和安全性, 进而提供循证医学相关的依据.

### 实验目标

本研究主要的目标在于通过搜集国内外大量文献, 评价阿柏西普在治疗mCRC中的治疗效果和安全性比较进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据. 进而对于临床医师在治疗CRC的患者上提供重要的参考.

### 实验方法

检索2009-01/2019-01阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC的对照试验, 包括: 中国知网数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、The Cochrane Library和EMBASE, 以

Cochrane系统评价手册为文献评价标准对于文献进行评价, 对于所筛选的文献用Revman 5.3软件进行Meta分析, 95%可信区间估计.

### 实验结果

本研究共纳入5篇文献, Meta分析结果表明: 实验组患者在3年总生存率和3年无进展生存率方面的生存率高于对照组, 差异有统计学意义( $OR = 0.52$ , 95%CI: 0.35-0.79,  $P = 0.002$ ;  $OR = 0.63$ , 95%CI: 0.45-0.89,  $P = 0.008$ ). 实验组患者在总不良反应方面的发生率低于对照组患者, 二者差异有统计学意义( $OR = 0.58$ , 95%CI: 0.40-0.84,  $P = 0.004$ ), 腹泻、白细胞减少、食欲减退、恶心呕吐发生率均低于对照组, 二者差异有统计学意义( $P < 0.05$ ).

### 实验结论

阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC较FOLFOX4/FOLFIRI治疗mCRC的效果好且安全性较高.

### 展望前景

希望将来有更多的多中心、双盲、大样本、随访时间



长、随机的对照实验的出现,为临床医师提供重要指导。

#### 4 参考文献

- Li L, Ma BB. Colorectal cancer in Chinese patients: current and emerging treatment options. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1817-1828 [PMID: 25336973 DOI: 10.2147/OTT.S48409]
- Eveno C, Pocard M. VEGF levels and the angiogenic potential of the microenvironment can affect surgical strategy for colorectal liver metastasis. *Cell Adh Migr* 2012; 6: 569-573 [PMID: 23257830 DOI: 10.4161/cam.23247]
- 朱磊林, 陈健, 王刚, 李世伟, 孙玉蓓, 李楚舒. 探讨贝伐单抗治疗转移性结直肠癌患者血清VEGF水平与疗效的关系. *安徽医药* 2014; 8: 1572-1574 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2014.08.060]
- Martinelli E, Troiani T, Morgillo F, Orditura M, De Vita F, Belli G, Ciardiello F. Emerging VEGF-receptor inhibitors for colorectal cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013; 18: 25-37 [PMID: 23216053 DOI: 10.1517/14728214.2013.749856]
- Allegra CJ, Lakomy R, Tabernero J, Prausová J, Ruff P, Hazel GV, Moiseyenko VM, Ferry DR, McKendrick JJ, Cutsem EV. Effects of prior bevacizumab (B) use on outcomes from the VELOUR study: A phase III study of aflibercept (Afl) and FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of an oxaliplatin regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3505 [DOI: 10.1200/jco.2012.30.15\_suppl.3505]
- 周斌芳, 钟雪梅, 杨克虎, 刘雅莉, 姜雷, 田金徽. 间歇导尿与留置导尿治疗尿潴留的系统评价. *护理研究* 2012; 26: 2200-2203 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2012.23.050]
- Chibaudel B, Bachet JB, André T, Auby D, Desramé J, Deplanque G, Lecaillon C, Louvet C, Tournigand C, Lebrun-Ly V, Dauba J, Lledo G, Garcia ML, Dubreuil O, Hamed NB, Meurisse A, Larsen AK, Tijeras-Raballand A, Bonnetain F, De Gramont A. Efficacy of aflibercept with FOLFOX and maintenance with fluoropyrimidine as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: GERCOR VELVET phase II study. *Int J Oncol* 2019; 54: 1433-1445 [PMID: 30720091 DOI: 10.3892/ijo.2019.4709]
- Yusuf MM, Abdullah NM, Shariar MM, Zaatar A. Safety and Management of Toxicity Related to Aflibercept in Combination with Fluorouracil, Leucovorin and Irinotecan in Malaysian Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 973-978 [PMID: 27039822 DOI: 10.7314/apjcp.2016.17.3.973]
- Li J, Xu R, Qin S, Liu T, Pan H, Xu J, Bi F, Lim R, Zhang S, Ba Y, Bai Y, Fan N, Tsui A, Yeh KH, Ma B, Wei V, Shi D, Magherini E, Shen L. Aflibercept plus FOLFIRI in Asian patients with pretreated metastatic colorectal cancer: a randomized Phase III study. *Future Oncol* 2018; 14: 2031-2044 [PMID: 30117334 DOI: 10.2217/fon-2017-0669]
- Tang PA, Cohen SJ, Kollmannsberger C, Bjarnason G, Virik K, MacKenzie MJ, Lourenco L, Wang L, Chen A, Moore MJ. Phase II clinical and pharmacokinetic study of aflibercept in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6023-6031 [PMID: 22977191 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3252]
- Lambrechts D, Thienpont B, Thuillier V, Sagaert X, Moisse M, Peuteman G, Pericay C, Folprecht G, Zalberg J, Zilocchi C, Margherini E, Chiron M, Van Cutsem E. Evaluation of efficacy and safety markers in a phase II study of metastatic colorectal cancer treated with aflibercept in the first-line setting. *Br J Cancer* 2015; 113: 1027-1034 [PMID: 26355232 DOI: 10.1038/bjc.2015.329]
- Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499-3506 [PMID: 22949147 DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201]
- Van Cutsem E, Joulin F, Hoff PM, Mitchell E, Ruff P, Lakomý R, Prausová J, Moiseyenko VM, van Hazel G, Cunningham D, Arnold D, Schmoll HJ, Ten Tije AJ, McKendrick J, Kröning H, Humblet Y, Grávalos C, Le-Guennec S, Andria M, Dochy E, Vishwanath RL, Macarulla T, Tabernero J. Aflibercept Plus FOLFIRI vs. Placebo Plus FOLFIRI in Second-Line Metastatic Colorectal Cancer: a Post Hoc Analysis of Survival from the Phase III VELOUR Study Subsequent to Exclusion of Patients who had Recurrence During or Within 6 Months of Completing Adjuvant Oxaliplatin-Based Therapy. *Target Oncol* 2016; 11: 383-400 [PMID: 26706237 DOI: 10.1007/s11523-015-0402-9]
- Khayat D, Tejjar S, Spano JP, Verslype C, Bloch J, Vandecaveye V, Assadourian S, Soussan-Lazard K, Cartot-Coton S, Van Cutsem E. Intravenous aflibercept administered in combination with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced solid tumours: results from the expansion cohort of a phase I study. *Eur J Cancer* 2013; 49: 790-797 [PMID: 23312881 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.10.012]
- Yoshino T, Yamazaki K, Yamaguchi K, Doi T, Boku N, Machida N, Onozawa Y, Asayama M, Fujino T, Ohtsu A. A phase I study of intravenous aflibercept with FOLFIRI in Japanese patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2013; 31: 910-917 [PMID: 23179335 DOI: 10.1007/s10637-012-9895-6]
- Pastorino A, Di Bartolomeo M, Maiello E, Iaffaioli V, Ciuffreda L, Fasola G, Di Costanzo F, Frassinetti GL, Marchetti P, Antoniotti C, Leone F, Zaniboni A, Aprile G, Zilocchi C, Sobrero A, Bordonaro R. Aflibercept Plus FOLFIRI in the Real-life Setting: Safety and Quality of Life Data From the Italian Patient Cohort of the Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program Study. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17: e457-e470 [PMID: 29605592 DOI: 10.1016/j.clcc.2018.03.002]
- Ruff P, Van Cutsem E, Lakomy R, Prausová J, van Hazel GA, Moiseyenko VM, Soussan-Lazard K, Dochy E, Magherini E, Macarulla T, Papamichael D. Observed benefit and safety of aflibercept in elderly patients with metastatic colorectal cancer: An age-based analysis from the randomized placebo-controlled phase III VELOUR trial. *J Geriatr Oncol* 2018; 9: 32-39 [PMID: 28807738 DOI: 10.1016/j.jgo.2017.07.010]
- Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomý R, Prausová J, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko VM, Ferry DR, McKendrick JJ, Soussan-Lazard K, Chevalier S, Allegra CJ. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 320-331 [PMID: 24140268 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.09.013]
- FDA approves regorafenib (Stivarga) for GIST. *Oncology (Williston Park)* 2013; 27: 164 [PMID: 23687782]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
Telephone: +1-925-3991568  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

