

· 论 著 ·

阿司匹林预防结直肠腺瘤的 Meta 分析*

狄连君, 陈有享, 赵 逵[△], 李红平, 闫兆平

(遵义医学院附属医院消化内科, 贵州遵义 563003)

摘要:目的 系统性评价阿司匹林预防结直肠腺瘤的有效性和安全性。方法 结合所有随机双盲安慰剂数据对照试验来评价阿司匹林对结直肠腺瘤的预防作用,检索 Medline(1966 年 1 月至 2009 年 1 月)数据库, OVID(1996 年 1 月至 2009 年 1 月)数据库, Embase(1980 年 1 月至 2009 年 1 月)数据库, 中国生物医学文献数据库(CBMdisk, 1996 年 1 月至 2009 年 1 月), 并鉴定随机对照研究(RCT)的质量。按 Jadad 质量评分进行评定。用 Rev Man 4.2 软件进行荟萃分析。结果 共有 5 篇文献, 其中 4 篇为随机临床对照试验, 1 篇为队列研究; 共有 24 770 例纳入研究, 任何剂量阿司匹林与安慰剂比较, 预防结直肠腺瘤的发生, $P=0.002$, Peto $OR=0.82$, 95% $CI=0.72\sim 0.93$; 高剂量阿司匹林和安慰剂组比较, $P=0.006$, Peto $OR=0.78$, 95% $CI=0.65\sim 0.93$; 小剂量阿司匹林和安慰剂组比较 $P=0.05$, Peto $OR=0.85$, 95% $CI=0.72\sim 1.00$; 各剂量阿司匹林组均可预防结直肠腺瘤的发生; 发生不良反应事件的危险度各剂量阿司匹林组间比较差异无统计学意义, 但中风的发生率高于安慰剂组。结论 阿司匹林剂可以有效消退结直肠腺瘤性息肉, 但其潜在的风险, 尚不可作为常规用药, 还需临床研究进一步确定在特殊人群中预防性使用非甾体类抗炎药(NSAIDs)的最佳剂量和疗程。

关键词:阿司匹林; 腺瘤; 结肠肿瘤; 直肠肿瘤; 非甾体类消炎药; 荟萃分析

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.19.006

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)19-1889-03

Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: a Meta-analysis*

Di Lianjun, Chen Youxiang, Zhao Kui[△], Li Hongping, Yan Zhaoping

(Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China)

Abstract: Objective To determine the validity and safety of the Aspirin for the prevention of colorectal adenomas. **Methods** We combined data of all randomized double-blind, placebo-controlled trial to assess aspirin on colorectal adenoma prevention role, search Medline(1966 to January 2009) database, OVID(1996 to January 2009) database, Embase(1980 to January 2009) databases, the Chinese Biomedical Literature Database(CBMdisk, 1996 to January 2009), quality of randomized controlled trials(RCT) was assessed by Jadad quality score, Rev Man 4.2 software was used for meta-analysis. **Results** Five studies (four randomized clinical controlled trials, one cohort) were identified, a total of 24.77 thousand cases included in the study. Any dose of aspirin compared with placebo group ($P=0.002$, Peto $OR=0.82$, 95% $CI: 0.72-0.93$); high-dose aspirin compared with placebo group ($P=0.006$, Peto $OR=0.78$, 95% $CI: 0.65-0.93$); low-dose aspirin compared with placebo group ($P=0.05$, Peto $OR=0.85$, 95% $CI: 0.72-1.00$), all could prevent the occurrence of colorectal adenomas. Except the occurrence of stroke was higher in any dose of aspirin compared with placebo group ($P=0.00$), the risks of adverse reactions were no significant difference in all groups. **Conclusion** Aspirin can prevent the occurrence of colorectal adenomas. However, because of its potential risks, it is not used as conventional medicine. There are clinical trials need to further define the optimal dose and duration of treatment of the prophylactic use of Aspirin.

Key words: aspirin; adenoma; colonic neoplasms; rectal neoplasms; nonsteroidal antiinflammatory drug; Meta-analysis

流行病学资料显示, 腺瘤性息肉是一种癌前病变, 经过若干年后可能癌变^[1]。经结肠镜摘除肠腺瘤后, 结直肠癌的发生率明显减少。基因分析表明, 结直肠腺瘤和癌有相同的癌基因模式, 癌的发生是由一定数量基因累计变化引起。通过化学预防干扰这些变化, 可能抑制或逆转腺瘤的发生或阻止腺瘤向癌发展。

在过去的 30 年中, 许多研究表明非甾体抗炎药(NSAIDs), 特别是阿司匹林可以降低大肠癌发生的危险。研究显示, 阿司匹林或其他 NSAIDs 可以降低结直肠癌发生风险^[2], 并从临床试验结果表明对大肠癌的初级预防保护作用^[3]。在家族性腺瘤性息肉病研究中^[4-7], 发现环氧合酶-2 抑制剂与苏林酸的联合应用可以使家族性腺瘤样息肉病患者的肠腺瘤消退和抑制新病灶的出现。在病例对照和队列研究显示^[2, 8-9], 阿司匹林的使用, 特别是经过 10 年以上, 可以降低大

肠癌发生的风险。临床试验数据还表明, 必须是经过很多年应用之后, 阿司匹林才表现出对大肠癌有抑制作用^[2]。

据估计, 58%~70% 的大肠癌是在腺瘤的基础上发生的, 即所谓“腺瘤-癌”顺序。如今结直肠腺瘤的消退和预防成为研究的热点之一。从理论上讲, 对腺瘤的预防也很有可能预防结直肠癌的发生。已发表的一些临床研究发现具有预防结直肠腺瘤性息肉和癌发生的作用^[10-13]。但是, 目前还没有对这些临床试验的质量进行系统地评价, 此外, 目前尚不清楚阿司匹林对结直肠息肉的化学预防作用的剂量-反应模式。为了更精确的评价阿司匹林对肠道息肉的化学预防作用, 本文按照 Cochrane 系统评价的方法对这些试验进行评价, 以检查阿司匹林是否能降低结直肠息肉发生的危险性。

1 资料与方法

1.1 实验对象纳入标准和排除标准 (1) 纳入标准: ①研究设

* 基金项目: 贵州省科技计划基金资助项目[黔省科合 S 字(2007)1031]。 △ 通讯作者, Tel: 13595241112; E-mail: kuizhao95868@MSN.com。

表 1 Jadad 评分标准

指标	符合要求	不符合要求
分组方案	根据随机数字表或计算机随机产生的数字(2分)	未有描述(1分),半随机或假随机(0分)
分组隐藏	随机数字置于封好的信封中或类似方法(2分)	未有描述(1分),随机数字打开或轻易可见(0分)
双盲	对照组严格采用安慰剂或类似的盲法方案(2分)	未采用安慰剂方案(1分),两组用药途径完全不同(0分),无盲法(0分)
随访	描述了任何失访或退出的人数及理由(1分)	未描述失访或退出的人数及理由(0分)

总分 ≤ 2 分者为低质量文章, ≥ 3 分者为高质量文章。

计:有关阿司匹林与安慰剂或空白对照比较的随机临床对照试验及前瞻性的、设立对照的流行病学研究被纳入。②研究对象:高危人群为结直肠息肉患者和结直肠癌术后患者;一般被预防的人群。③干预措施:阿司匹林预防或治疗结直肠息肉、预防结直肠癌的安慰剂对照和空白对照。④结果测定:息肉发生率、癌发生率和预防或治疗有效率,药物不良反应的发生率。(2)排除标准:随访时间小于1年,家族性腺瘤性息肉排除在外。研究终点不包含以上之一。

1.2 文献检索 通过 Medline(1966 年 1 月至 2009 年 1 月)、OVID 数据库(1996 年 1 月至 2009 年 1 月)、中国生物医学文献数据库(CBMdisk,1996 年 1 月至 2009 年 1 月),检索有阿司匹林预防结直肠腺瘤性息肉的单中心或多中心随机对照临床试验,并检索欧美和国内的主要会议论文以及出版物。中文检索词为:腺瘤性息肉、腺瘤、息肉、息肉病、新生物、结直肠癌、结肠癌、直肠癌、预防作用、化学预防作用。英文检索词为:denomatouspolyps, adenomas, polyp 或 polypi, polyposis, neoplasms, colorectal, colonic, rectal, neoplasm, prevention, chemoprevention。查阅所有检出文献的参考文献作为补充,并由 2 名作者单独检索并交叉核对。

1.3 数据质量评价 由 2 名作者独立参照 Jadad 量表 1,从受试者分组是否真正随机、研究过程中是否使用盲法、对失访者是否进行了记录等方面对入选文献进行质量评价,存在意见分歧时,由第 3 名研究者参与决定纳入与否。Jadad 积分大于或等于 3 分为高质量研究。

1.4 资料提取 应用统一表格提取所有入选的数据摘要,由 2 名作者各自独立地对入选研究中的试验设计、研究对象特征、研究结果等内容进行摘录。纳入本荟萃分析的人群统计学资料如表 1 所示。

1.5 统计学处理 统计分析使用 Cochrane 协作网提供的 Revman4.2.8 软件。各临床试验结果的异质性检验采用 χ^2 检验,检验水准取 $\alpha=0.1$ 。若无统计学异质性,Meta 分析选择固定效应模型,否则在解释异质性可能的原因后选择随机效应模型或进行定性的系统评价。计数资料计算比值比(Odds ratio, OR)及其 95%的可信区间(confidence interval, CI)。对于计量资料,当各临床试验对同一疗效指标采用相同的测量工具进行测量时,计算加权均数差值(weighted mean difference, WMD)及其 95%可信区间,否则计算标准化均数差(standardized mean difference, SMD)及其 95%可信区间。若各临床试验提供的数据不能进行 Meta 分析,则只对其进行描述性的定性分析。

2 结果

2.1 检索结果 通过电子、手工和参考索引检索,共检出 48 篇有关的文章。阅读摘要或全文后发现 4 篇^[10-13]随机对照临床试验和 1 篇^[14]队列研究可提取相同数据和资料。全部为英文文献。共纳入 24 770 例患者,其中治疗组 12 191 例,安

慰剂组 12 579 例(表 2)。

表 2 检索结果

作者	n	药物	剂量	观察时间 (月)	意愿 分析	基线 比较
Baron 等 ^[10]	1 121	阿司匹林	81 mg/d	30~40	有	有
Sandler 等 ^[11]	635	阿司匹林	325 mg/d	48	有	有
Logan 等 ^[12]	939	阿司匹林	300 mg/d	36	有	有
Benamouzig 等 ^[13]	272	阿司匹林	160 mg/d 300 mg/d	48	有	有
Gann 等 ^[14]	22 071	阿司匹林	325 mg Qod	60	有	有

2.2 荟萃分析结果

2.2.1 任何剂量的阿司匹林组对结直肠腺瘤的预防作用与安慰剂组比较 荟萃分析示阿司匹林(12 191 例)预防结直肠腺瘤的作用优于安慰剂(12 579 例), $P=0.002$,Peto OR=0.82,95%CI=0.72~0.93。

2.2.2 高剂量的阿司匹林组对结直肠腺瘤的预防作用与安慰剂组比较 荟萃分析示阿司匹林(1 108 例)预防结直肠腺瘤的作用优于安慰剂(1 156 例), $P=0.006$,Peto OR=0.78,95%CI=0.65~0.93。

2.2.3 低剂量的阿司匹林组对结直肠腺瘤的预防作用与安慰剂组比较 荟萃分析示阿司匹林(11 471 例)预防结直肠腺瘤的作用优于安慰剂(1 156 例), $P=0.05$,Peto OR=0.85,95%CI=0.72~1.00。

2.2.4 不同剂量的阿司匹林的药物不良反应比较(表 3) 任何剂量阿司匹林组及高剂量和低剂量阿司匹林组与安慰剂组中风发生率比较,差异有统计学意义($P<0.1$);死亡、心血管事件、出血及结肠癌发生率比较差异无统计学意义($P>0.1$)。

表 3 各组不良反应发生情况

组别	不良反应				
	死亡	心血管事件	出血	中风	结肠癌
安慰剂组	11	4	113	0	63
任何剂量阿司匹林组	16	8	121	12	79
高剂量阿司匹林组	3	2	11	3	29
低剂量阿司匹林组	13	6	110	9	120
P	0.443	0.209	0.414	0.000	0.274

3 讨论

本文系统评价阿司匹林与结直肠息肉危险性的临床及流行病学研究,并在数据允许的情况下对其相关性进行了定量分析及系统评价;本文纳入的 4 个随机对照临床试验和 1 项队列研究,都是随机对照安慰剂对照,依从性和随访性好,并且至少都有

3~5 年的随访记录。其中 2 项研究了不同剂量的阿司匹林对结肠腺瘤性息肉的预防作用,2 项试验提供了不同剂量阿司匹林预防肠腺瘤的信息,1 项大样本的试验显示小剂量与大剂量阿司匹林比较,前者有预防肠腺瘤的趋势,但差异无统计学意义;另 1 项小样本试验虽提示阿司匹林可预防肠腺瘤的发生,但由于样本量的原因,目前还没有足够的证据证明结肠腺瘤化学预防与阿司匹林的使用剂量有关。

本研究荟萃分析结果显示,阿司匹林对结肠腺瘤性息肉有预防作用;大剂量与小剂量阿司匹林对结肠息肉都有预防作用。作用机制可能是阿司匹林不可逆地抑制环氧合酶-1(COX-1)或环氧合酶-2(COX-2),随之抑制前列腺素产物,达到抑制腺瘤生长的作用^[15-17]。

虽然本文提示阿司匹林降低结肠息肉的危险性,由于研究的设计方法、剂量和疗程的不同,本文尚不能确认理想的治疗剂量和疗程,还需大规模的临床试验进一步明确。

对药物不良反应的分析,脑卒中在阿司匹林和安慰剂间存在差异,其他不良反应未发现差异。但在 Baron 等^[10]试验里提到脑卒中和严重出血在阿司匹林组更常见,但与对照组比较差异无统计学意义。但一个系统评价的结果提示,长期服用阿司匹林的人更容易发生胃肠道出血。

本文的结果存在局限性,Meta 分析的研究质量依赖于原始研究的质量;本研究中,纳入了不同纳入标准、结果评价的文献。此外,本文仅对阿司匹林与结肠腺瘤性息肉之间的关系进行了评价。尽管在化学预防结肠癌的研究中通常使用对腺瘤型息肉的预防为替代终点,但这并不等同预防结肠癌。

总之,尽管存在不足,仍可得出初步结论:阿司匹林能够有效消退结肠腺瘤,为其预防和治疗大肠腺瘤奠定了基础。但是因为其潜在的脑卒中和出血等风险,尚不可作为常规用药,尚需大样本、多中心和前瞻性临床研究才能确切评估其预防结肠腺瘤最佳剂量、疗程及适应证,以及如何降低其所引起的出血及脑卒中意外等。

参考文献:

- [1] Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development[J]. *N Engl J Med*, 1988, 319(7):525-532.
- [2] Baron JA. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer[J]. *Prog Exp Tumor Res*, 2003, 37:1-24.
- [3] Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies[J]. *Lancet*, 2007; 369(9573):1603-1613.
- [4] Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis[J]. *New Engl J Med*, 1993, 328(18):1313-1316.
- [5] Labayle D, Fischer D, Vielh P, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis[J]. *Gastroenterology*, 1991, 101(3):635-639.
- [6] Rigau J, Pique JM, Rubio E, et al. Effects of long-term sulindac therapy on colonic polyposis[J]. *Ann Internal Med*, 1991, 115(12):952-954.
- [7] Higuchi T, Iwama T, Yoshinaga K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on rectal polyps in familial adenomatous polyposis patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(13):4756-4760.
- [8] Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(1):21-28.
- [9] Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer[J]. *JAMA*, 2005, 294(8):914-923.
- [10] Bron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas[J]. *New Engl J Med*, 2003, 348(10):891-899.
- [11] Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer[J]. *New Engl J Med*, 2003, 348(10):883-890.
- [12] Logan RFA, Grainge MJ, Shepherd VC, et al. Spirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas[J]. *Gastro-enterology*, 2008, 134(1):29-38.
- [13] Benamouzig R, Deyra J, Martin A, et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial[J]. *Gastroenterology*, 2003(2):328-336.
- [14] Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, et al. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85:1200-1224.
- [15] Janne PA, Mayer RJ. Primary care: chemoprevention of colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(9):1960-1968.
- [16] Sample D, Wargovich M, Fischer SM, et al. A dose-finding study of aspirin for chemoprevention utilizing rectal mucosal prostaglandin E₂ levels as a biomarker[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11:275-279.
- [17] Chan AT, Giovannucci EL, Schernhammer ES, et al. A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140:157-166.

(收稿日期:2010-11-20 修回日期:2011-01-15)