

doi:10.3772/j.issn.2095-915x.2016.01.002

国内有关硒与癌症发生相关文献的评价

王雪梅, 刘莉, 黄碧云

(中南大学信息安全与大数据研究院 湖南长沙 410083)

摘要: 目的: 通过对国内有关硒与癌症发生的相关文献进行循证医学评价来了解目前相关文献的质量现状。方法: 在生物医学文献数据库中以“硒”和“癌症”为主题词检索建库至2014年6月的相关文献, 对检出的文献进行筛选后, 利用九级证据评价标准及M量表对所纳入的文献进行评价。结果: 九级评价标准: 纳入的376篇文献中系统评价/Meta分析的文献为0篇, 随机对照试验(RCT)文献33篇, 其他343篇。M量表: 33篇RCT文献评价结果中4分的文献有3篇, 未见大于4分的文献。结论: 九级评价结果: 目前国内有关硒与癌症关系的研究中, 动物研究和体外研究占多数, RCT研究相对较少, 系统评价/Meta分析文献未见。M量表评价结果: 目前国内有关硒与癌症发生相关文献的质量整体水平不高, 在实验研究设计中存在很多问题, 有待进一步提高。高质量证据的研究表明硒具有防癌治癌的作用, 硒制剂能够增强一些化疗药物的疗效, 并且减少化疗或放疗对人体产生的副作用。

关键词: 硒, 癌症, 循证医学评价, 九级评价, M量表, RCT

中图分类号: R73

Evaluation on Chinese Literature about Selenium and Cancer

WANG Xuemei, LIU Li, HUANG Biyun

(Central South University, Institute of Information Security and Big Data, Changsha, Hunan 410083)

Abstract: Objective: This paper aims to evaluate domestic related literature province selenium and cancer. Methods: Literatures published chinese untill June, 2014 about the relationship between selenium and cancer in the Chinese Biomedical Literature Database by using selenium and cancer as the keywords. Take advantage of the nine-level standard of proof of Evidence-Based Medicine and M scale to make an evaluation on the selected literatures. Results: Nine evaluation criteria: 376 documents include. 0 systematic reviews / meta analysis,

作者简介: 王雪梅, (1992-), 硕士生, 研究方向: 图书情报, Email: 335646397@qq.com, 联系电话: 15116494389; 刘莉, (1964-), 硕士, 副教授, 研究方向: 文献计量, Email: 332140915@qq.com, 联系电话: 13875842613; 黄碧云, (1969-), 硕士, 副教授, 研究方向: 循证医学证据评价, Email: huangby2000@126.com, 联系电话: 15388026180。

33 RCTs, and 343 are others, M scale among:33 RCTs : 3 RCTs are scored 4; and no RCTs are more than 4. Conclusion: The assessment result of the nine-level standard of proof of Evidence-based Medicine show: at present, animal research and in vitro study are the majority; RCTs are relatively minority; there is no systematic reviews/meta analysis of the literatures; in the domestic research about selenium and cancer. According to the M scale, the qualities of the domestic literatures about selenium and cancer are not high. There are many shortcomings in the experimental study design and will be further improved. High-quality research evidence suggests that selenium has the effective effects on anti-cancer and treatment of cancer. Selenium preparation can enhance the efficacy of some chemotherapy drugs and reduce the side effects on the human body with chemotherapy or radiotherapy.

Keywords: Selenium, cancer, evaluation on evidence-based medicine, nine-level evaluation, M scale, RCT

1 材料的获取及文献评价的方法

1.1 材料的获取

1.1.1 文献检索与筛选

检索工具: 中国生物医学文献数据库(CBM), 中国期刊全文数据库, 万方数据资源系统, 维普中文科技期刊全文数据库。检索策略: 在CBM中使用高级检索策略, 先以硒为主题词进行第一次检索, 再以癌症为主题词进行二次检索, 时间为CBM 建库至2014年6月。文献筛选: 初筛删除与研究无关的文献, 再次删除重复发表文献, 对纳入文献进行文摘及全文的阅读与分析。

1.1.2 纳入标准

九级评价纳入标准: ①主要论述硒与癌症发生关系的文献, 如硒治疗癌症或硒作为放、化疗的辅助治疗药物, 抑制化学致癌剂诱导癌变, 或硒与癌症进程相关的文献。②综述。③主要论述硒与癌症关系的调查报告, 且内容详细。

M量表纳入标准: 经过九级评价标准评价确认的RCT文献。

1.1.3 排除标准

①重复发表的文献。②文摘、摘录、讲座。

③英文发表以及经外文翻译成中文的文献。④研究包括硒在内的3种以上微量元素与癌症关系的文献。④论述与硒(Se)的英文缩写相同的内容而非硒的文献, 如可溶性上皮钙黏蛋白(SE-CAD), 或MRI中的自旋回波序列(SE)等。

1.2 文献评价的方法

1.2.1 九级评价标准

九级评价标准^[1,2]又称为“证据金字塔”, 是在2001年由美国纽约州立大学下州医院中心推出的, 它首次将动物研究和体外研究纳入证据分级系统, 拓展了证据的范畴。它的原义是“图解”医学证据或论述与临床工作的关联程度。它包含了九个等级序列, 以金字塔的形状展现出来, 非常形象, 因此得到了广泛的传播与应用。具体内容为: 一个金字塔形状的等级序列, 从上到下依次是: 系统评价/Meta分析; 随机对照试验(RCT); 队列研究; 病例对照研究; 病例系列; 病例报告; 理论研究; 动物研究; 体外研究。

1.2.2 M量表

随着科学的进步, 人们对临床试验文献的质量越来越重视, 尤其是对RCT文献。RCT在循证医学中是提供药物有效性评价和临床治疗证据

的“金标准”^[3]，同时它也是其中证据等级非常高的一类设计类型^[4]。RCT设计的科学性和合理实施为系统评价、医疗技术评估和临床决策报告提供高质量的原始材料，而不合理的设计可能会误导临床医生的临床决策，所以对RCT进行评估，对临床决策至关重要。然而评估需要一定的标准，目前国内外有多种评价评价RCT文献质量的量表，其中Jadad量表^[5]是应用较多的一种，它也

是公认简易但不失严谨的文献质量评价方法^[6]。

然而M量表^[7]是Jadad量表的修改版本，不仅从随机、盲法使用、随访与失访来评价RCT文献，还增加了试验参与者可比性以及不良反应试验报告两项条目，因此使用M量表对RCT文献进行评价，为临床决策从不同角度分析，尤其是在评价药物有效性方面提供更可靠的证据。M量表具体评价条目如表1所述：

表1 M量表评价条目

条目	具体得分
试验组与对照组具有可比性	组间具有可比性（1分）
研究是否描述随机	组间不具有可比性或者未描述（0分）
	描述随机程序并且程序正确的（2分）
	提到随机但未描述随机程序（1分）
	描述了错误的随机程序（-1分）
研究是否描述盲法	描述为双盲和盲法程序的过程（2分）
	描述为双盲但缺少盲法程序的过程（1分）
	描述为单盲和盲法程序的过程（1分）
	描述为单盲但缺少盲法程序的过程（0.5分）
	研究未描述盲法（0分）
研究是否描述失访	描述了失访的原因和数量（1分）
	只描述了失访的原因或数量（0.5分）
	研究未描述失访（0分）
研究是否描述不良反应	描述了不良反应的数量和种类（1分）
	只描述了不良反应的数量或种类（0.5分）
	未描述不良反应（0分）

1.2.3 数据处理

根据制定的纳入、排除标准，设计表格提取信息，就文献类别出处、年代、研究对象、随机方法、盲法采用、退出与失效、随访与失访、不良反应、组间可比性这些情况进行记录、统计、分析、评价。

2 结果分析

2.1 文献检索结果

具体筛选流程如图1所示：

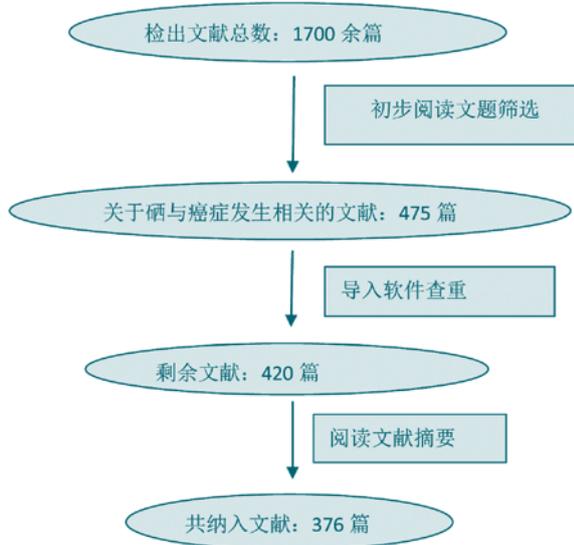


图1 文献筛选流程图

2.2 文献质量评价

2.2.1 九级评价

应用九级评价标准对符合纳入标准的 376 篇文献，阅读全文后对其进行评价，结果为系统评价 /Meta 分析文献 0 篇，RCT 文献 33 篇，队列研究文献 1 篇，病例对照研究文献 47 篇，病理系列文献 0 篇，病例报告文献 8 篇，理论研究文献（包括综述、论著）56 篇（38 篇综述，18 篇论著和短篇报道），动物研究文献 117 篇，体外研究文献 114 篇。结果如表 2 所示。其中级别较高的是系统评价 /Meta 分析、RCT，级别最低的是体外研究，其次是动物研究。

表 2 九级评价结果表

评价标准	文献量	构成比 (%)
系统评价 /Meta 分析	0	0
随机对照研究	33	8.78
队列研究	1	0.27
病例对照研究	47	12.5
病例系列	0	0
病例报告	8	2.13
理论研究	56	14.89
动物研究	117	31.12
体外研究	114	30.32

2.2.2 M 量表

M 量表评分总分值是 -1 ~ 7 分，其中 -1 ~ 3 分为低质量文献，4 ~ 7 分为高质量文献。本文使用 M 量表对九级评价标准得到的 33 篇 RCT 文献进行评价，结果为 2 分的文献 23 篇，占 69.70%；2.5 分的文献 3 篇，占 9.09%；3 分的文献 3 篇，占 9.09%；3.5 分的文献 1 篇，占 3.03%；4 分的文献 3 篇，占 9.09%；大于 4 分的文献 0 篇。得分情况见表 3。

表 3 M 量表评分汇总表

M 评分	文献量	构成比 (%)
-1	0	0
-0.5	0	0
0	0	0
0.5	0	0
1	0	0
1.5	0	0
2	23	69.7
2.5	3	9.09
3	3	9.09
3.5	1	3.03
4	3	9.09
4.5	0	0
5	0	0
5.5	0	0
6	0	0
6.5	0	0
7	0	0

3 讨论

经 CBM 检索国内有关硒与癌症发生相关的文献，再经 CNKI、万方、维普等获取全文，筛选后共纳入分析的文献 376 篇。下面就文献检索结果、文献质量评价、有关硒与癌症发生关系文献的质量改进建议以及高质量证据推荐分别做如下讨论：

3.1 文献检索结果

从本文所得到的文献检索结果可看出有关硒与癌症发生关系的研究文献量还相对较少，在最初得到的 1700 余篇文献中研究 3 种以上微量元素（如：硒、铜、锌、铁等）与癌症关系的文献、

MRI 诊断癌症的文献以及癌症患者可溶性上皮钙黏蛋白表达的文献相对较多。因此,研究人员在今后的研究中可以以硒和癌症发生关系为研究的重点进行研究,更好的预防和治疗癌症。

3.2 文献质量评价

3.2.1 九级评价

阅读全文后的376篇文献中,经“证据金字塔”进行评价后,在金字塔顶端的系统评价/ Meta 分析文献有0篇; RCT 文献有33篇,占8.78%。在金字塔最下面的体外研究文献有114篇,动物研究文献有117篇,两者合计占61.44%。由此可见在等级序列中较低等级序列的体外研究、动物研究在硒与癌症关系的研究中占很大的比率,超过所有等级序列的一半,而处在较高等级序列的系统评价/ Meta 分析文献以及 RCT 文献所占比率还不到百分之十。所以硒与癌症发生关系的研究中等级较高的证据尚缺乏,很多研究还停留在动物研究和体外研究阶段,还有待向临床的更深入的研究。

对33篇 RCT 文献进行内容分析,发现文献中有“随机”、“随机对照”或“随机分为”字样,仅有3篇提到了具体的随机分配方法。硒制剂作为癌症患者放疗、化疗的辅助用药应用广泛,有15篇文献(占45.45%)是关于这方面的研究,且均证明了服用硒制剂能增强放、化疗疗效,其中9篇提到服用硒制剂能减轻放、化疗的毒副作用,有1篇文献未得出硒制剂增强疗效和减轻毒副作用的结论,最终文章分析得出的原因是该研究纳入试验的病例数较少。有5篇文献报道了非癌症病患服用硒制剂后对疾病恶化、癌症预防有一定的作用,其中有2篇文献报道服用硒制剂对肝癌的预防,2篇提到服用硒制剂对消化道肿瘤的预防,1篇文献提到服用硒制剂对宫颈癌的预防。4篇文献报道患者单纯补硒后,其免疫功能显著增强,癌亡率显著降低。7篇报道癌症患者血清硒

或发硒水平都显著低于健康对照组。1篇文献报道患者补硒后,血清硒水平显著提高,同时免疫功能也有增强。1篇文献报道癌症患者硒营养水平低于健康者。关于硒的防癌抗癌机制还有待进一步的研究。

3.2.2 M 量表评价

(1) 随机方法与随机分配隐藏: 随机化原则是保证随机试验中非处理因素均衡一致的重要手段。本文纳入的33篇 RCT 文献中, 仅仅有3篇提到具体的随机分配方法, 1篇是计算机产生随机数字表, 1篇是查随机数字表, 1篇是治疗组与对照组按一定的比率进行区组随机分组。其他文献仅仅是在摘要或文章的分组方法介绍部分提到随机、随机分为、随机对照字样。尽管如此, 但介绍随机方法及随机程序的文献还是较少, 这就大大降低了字面“随机”的可信度。33篇中仅有1篇文献提到采用多中心随机对照方法进行试验, 其他32篇文献均无多中心的说法。

(2) 盲法: 使用盲法可以较少或避免测量性偏倚、干扰以及沾染等影响, 本文所分析的33篇文献使用的盲法和安慰剂对照使用介绍如下, 有6篇文献提及盲法(占18.18%) 1篇采用单盲, 4篇采用双盲, 1篇仅提及盲法, 单盲、双盲未知。有7篇文献提到对照组使用安慰剂, 但均未介绍安慰剂名称, 也未说明所用安慰剂是否与治疗组试剂一致。提及安慰剂的7篇文献中, 有3篇文献是仅仅提到对照组使用安慰剂, 并未介绍试验是否采用盲法。而6篇提及盲法的文献中仅仅提到盲法的那一篇文献, 对照组是否使用安慰剂并未介绍。因此试验设计中在盲法的使用及介绍上还存在很大的问题。

(3) 失效与退出: 记录退出及失效的原因和数量是保证试验继续顺利进行的保障, 也是得出可靠结论的前提之一。33篇 RCT 文献中有2篇提到了受试者的退出与失效, 且对受试者退出与失效的原因和数量都进行了描述。但是从整体来

看,关于这方面的记录与报道还是不够。

(4) 组间可比性: 33 篇文献对照组和试验组均有统计学意义, 均有可比性。有 25 篇介绍了具体的统计学方法。3 篇进行了组间基线资料的检验, 且证实对照组和试验组均有可比性, 其中有 1 篇介绍了具体的检验方法。由此可见, 大部分文献都无法客观地反应处理因素的效应, 这将导致选择性偏倚, 使试验的差异不能排除是由于基线资料的不均衡引起的。

(5) 随访与失访: 33 篇文献有 6 篇文献提到随访, 有 5 篇文献介绍了随访时间, 最长达 10 年, 最短的 6 个月, 有 3 篇文献的随访时间长达 3 年, 有 1 篇仅提到随访, 但未对随访时间进行介绍。仅有 2 篇文献对失访的原因和数量进行了介绍。这将影响结果的真实性和可靠性。

(6) 不良反应: 研究的不良反应报道率低, 33 篇文献中仅有 3 篇有不良反应报道, 有 2 篇只描述了不良反应的种类, 并未对产生不良反应的数量进行介绍, 有 1 篇对不良反应的数量和种类进行了介绍。整体上缺乏对不良反应的重视, 这将导致结果的真实性及可靠性受到影响。

(7) 研究对象: 33 篇文献中提到入选标准或入选条件的文献只有 4 篇, 具有明确的纳入与排除标准介绍的文献仅 1 篇, 另外 3 篇文献有明确的入选标准介绍但无排除标准叙述, 其余 29 篇文献均未对纳入与排除标准进行报道。文章只是提到所纳入研究的癌症患者均是经病理组织活检确诊的病人。另外有 2 篇文献对受试者的文化程度、职业、经济状况、性别、年龄等人口学特征进行了介绍与比较。由此可见, 这将会影响到研究结果的外部真实性, 试验结论在临床上较难得到推广, 研究可重复性差。

3.2.3 高质量的证据推荐

在本文的分析中, M 量表评价得到 4 分的文献即高质量的文献有 3 篇, 每篇文献具体结果显示如下所述:

1. 硒酸酯多糖 II 期临床结果^[8]

在这篇高质量文献中介绍了研究者采用多中心随机分组双盲临床试验, 观察恢复期和化、放疗患者口服硒酸酯多糖(治疗组)与安慰剂(对照组)对免疫功能的影响。结果显示: 恢复期患者治疗组免疫功能比对照组免疫功能强, 放、化疗患者治疗组免疫功能也比对照组强。无论是恢复期患者还是放化疗患者治疗组免疫细胞、免疫因子均比对照组高。

2. 硒酸酯多糖 II 期临床研究^[9]

在此篇高质量文献中介绍了研究人员采用随机双盲对照试验研究硒酸酯多糖的临床效用(对患者免疫功能、放化疗疗效、骨髓造血及肝肾功能和生存率的影响)。结果显示: 服用硒酸酯多糖能增强患者的免疫功能, 远期效果观察可能增强放化疗疗效, 增加患者生存率。

3. 硒酸酯多糖对化疗患者免疫功能调节作用的临床试验^[10]

该文献研究者采用随机分组双盲临床试验, 观察化疗患者口服硒酸酯多糖(治疗组)与安慰剂(对照组)对免疫功能的影响。结果显示: 治疗组患者免疫功能明显强于对照组。得出的结论是: 硒酸酯多糖是一种安全有效的免疫调节剂, 可提高肿瘤化疗患者的免疫功能。

因此, 本文推荐的证据是: 硒具有防癌抗癌的作用, 能够增强癌症患者的免疫功能, 降低放化疗的毒副作用, 从而增强放化疗疗效。

4 结论

4.1 九级评价

从九级评价结果来看, ①证据金字塔中证据等级序列最高的系统评价 / Meta 分析的文献目前未见在硒与癌症关系的研究中有研究及报道; ②等级序列较高的 RCT 文献虽有一部分, 但所占

比率仍较少,这给临床医生搜集、获取最佳证据带来了一定的困难;③关于硒与癌症关系的研究还只是处在基础研究阶段,动物研究和体外研究占到相当大的比率,因此硒与癌症关系的研究有待进一步向临床研究深入。

4.2 M量表评价

M量表对RCT文献评价结果显示,目前国内关于硒与癌症发生关系的文献整体质量水平不高,仅获得3篇(9.09% < 10%)较高质量文献。RCT文献中在试验设计方面也还存在很多的不足与缺点,如在随机化具体方法和不良反应报道、盲法的具体方法介绍、随访与失访等方面还需进一步完善,文献整体质量有待提高。

4.3 硒与癌症的关系

硒具有防癌抗癌的作用,是癌症治疗过程中的较好的辅助用药,能够降低放、化疗所带来的副作用,增强放、化疗的疗效。

5 质量改进建议

通过上述对文献的分析与讨论,提出以下建议:

1. 更多的临床研究

从上述的分析可看出关于硒与癌症关系的研究,动物研究和体外研究所占的比比较高,因此今后的研究应该进行更多的临床研究,尤其是体内的研究,以得出更加真实、可靠的结果。

2. 更加完整的RCT

开展更多的临床研究的同时,应该更加注重增加RCT的比率。并且在我国开展RCT,试验设计和实施应严格遵照随机、双盲、对照、多中心等随机对照原则进行设计,排除不必要因素对试验的干扰,以免影响试验结果的真实性和可靠性,以提高我国临床试验报告的质量。另外RCT中对不良反应的监测与报道要加强,对有关疗效

的评价使用统一的疗效标准进行客观可靠的评价。

3. 撰写相应的系统评价/ Meta分析文献

从本文的分析中可知,目前未见有关硒与癌症发生相关的系统评价/ Meta分析文献,因此要想提高这方面的文献质量的话,可以对符合要求的文献进行系统评价/ Meta分析,以方便临床人员获取最佳证据。

参考文献

- [1] 陈耀龙,李幼平,杜亮,等. 医学研究中证据分级和推荐强度的演进[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(2): 127-133.
- [2] 管红珍,彭智聪,傅鹰. 循证医学中文献证据等级标准的系统性综述[J]. 药物流行病学杂志, 2002, 11(3): 145-148.
- [3] SACKS H, CHALMERS T C, SMITH H. Historical versus randomized controls for clinical trials [J]. Am J Med, 1982, 72(2): 233-240.
- [4] 曾琳,李楠,赵一鸣. 随机对照试验的局限性[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(1): 61.
- [5] JADAD A R, MOORE R A, 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] 刘为民,姜锐,丁沙沙,等. 稳心颗粒治疗心房颤动的随机对照试验质量评价[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(1): 109-113.
- [7] Jia Y, Huang F, Zhang S, et al. Is Danshen (Salvia Miltiorrhizae) Dripping Pill more effective than isosorbide dinitrate in treating angina pectoris? A systematic review of randomized controlled trials [J]. Int J Cardiol, 2012, 157(3): 330-340.
- [8] 徐兵河,宋雪梅,孙燕等. 硒酸酯多糖Ⅱ期临床结果[J]. 中国新药杂志, 1998, 7(4): 258-261.
- [9] 李方,石廷章. 硒酸酯多糖Ⅱ期临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(4): 309-311.
- [10] 徐兵河,孙燕. 硒酸酯多糖对化疗患者免疫功能调节作用的临床试验[J]. 中国肿瘤临床, 1999, 26(9): 678-680.