

重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨、顺铂治疗非小细胞肺癌有效性与安全性的Meta分析[△]

陈芝强^{1*}, 李泽云¹, 林瑞婷¹, 孙伟鹏¹, 林丽珠², 孙玲玲^{2#}(1.广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院肿瘤科, 广州 510405)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)14-1990-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.14.24

摘要 目的:系统评价重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨、顺铂治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和安全性,为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、ClinicalTrials、中国知网数据库、万方数据库、维普数据库等,收集重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨、顺铂(试验组)对比吉西他滨联合顺铂(对照组)治疗 NSCLC 的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料后采用 Cochrane 5.1.0 偏倚风险评估工具和 Jadad 量表对文献质量进行评价,采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:最终纳入 27 项 RCT,共计 1 646 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者有效率[RR=1.67, 95%CI(1.48, 1.89), $P<0.000\ 01$]、临床受益率[RR=1.26, 95%CI(1.20, 1.33), $P<0.000\ 01$]均显著高于对照组;两组患者白细胞下降发生率[RR=0.98, 95%CI(0.88, 1.11), $P=0.79$]、血小板下降发生率[RR=1.07, 95%CI(0.91, 1.26), $P=0.39$]、胃肠道反应发生率[RR=1.01, 95%CI(0.90, 1.14), $P=0.85$]比较差异均无统计学意义。结论:重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨、顺铂可提高 NSCLC 患者的疗效,且未增加不良反应的发生。

关键词 重组人血管内皮抑制素;吉西他滨;顺铂;非小细胞肺癌;疗效;安全性;Meta 分析

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Endostar Combined with Gemcitabine and Cisplatin in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

CHEN Zhiqiang¹, LI Zeyun¹, LIN Ruiting¹, SUN Weipeng¹, LIN Lizhu², SUN Lingling² (1. First College of Clinical Medicine, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2. Dept. of Oncology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of Endostar combined with gemcitabine and cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), and to provide evidence-based reference for clinical drug use. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, ClinicalTrials, CNKI, Wanfang and VIP database, randomized controlled trials (RCT) about Endostar combined with gemcitabine and cisplatin (trial group) vs. gemcitabine combined with cisplatin (control group) for NSCLC were collected. After literature screening, data extraction and quality evaluation with Cochrane 5.1.0 bias risk evaluation tool and Jadad scale, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software. RESULTS: A total of 27 RCTs were included, involving 1 646 patients. Results of Meta-analysis showed that response rate [RR=1.67, 95%CI(1.48, 1.89), $P<0.000\ 01$] and clinical benefit rate [RR=1.26, 95%CI(1.20, 1.33), $P<0.000\ 01$] of trial group were significantly higher than those of control group. There was no statistical significance in the incidence of leucopenia [RR=0.98, 95%CI(0.88, 1.11), $P=0.79$], thrombocytopenia [RR=1.07, 95%CI(0.91, 1.26), $P=0.39$] and gastrointestinal reaction [RR=1.01, 95%CI(0.90, 1.14), $P=0.85$] between 2 groups. CONCLUSIONS: Endostar combined with gemcitabine and cisplatin can improve therapeutic efficacy of NSCLC patients, without increasing the incidence of ADR.

KEYWORDS Endostar; Gemcitabine; Cisplatin; Non-small cell lung cancer; Therapeutic efficacy; Safety; Meta-analysis

肺癌是世界范围内发生率最高的恶性肿瘤之一,严

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81403227、815737-80);广东省科学技术厅——广东省中医药科学院联合科研专项项目(No.2013A032500011);广州市第一批科学研究专项项目(No.1563000665)

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合肿瘤学基础。E-mail: 1120030466@qq.com

通信作者:主治医师,博士。研究方向:中西医结合治疗肿瘤疾病。E-mail: lingling.sun2017@gmail.com

重威胁着人类的生命和健康^[1]。其中非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的 80%~85%^[2-3]。由于 NSCLC 早期临床症状不明显,故大部分患者就诊时已为晚期,而错失手术切除的机会^[4]。目前,NSCLC 的治疗仍以化疗为主,但疗效欠佳且易出现各类并发症^[5]。近年来,靶向抗肿瘤药物已成为研究的热点之一,其中重组人血管内皮抑制素被公认为是现有疗

效最佳的抑制肿瘤血管新生的靶向药物^[6]。该药是一种内源性血管生成抑制剂,于上世纪末首次由O'reilly MS等^[7]从培养的小鼠内皮细胞瘤上清液中分离纯化而来,其可抑制肿瘤扩散,延长带瘤生存时间,改善肿瘤患者的生存质量^[6]。有学者认为,重组人血管内皮抑制素联合化疗可能会成为治疗肿瘤的有效措施^[8]。

我国自主研发的重组人血管内皮抑制素已于2005年经原国家食品药品监督管理局(SFDA)批准上市,并联合化疗用于NSCLC的临床,是生物制品第一类抗肿瘤新药^[9]。有研究显示,重组人血管内皮抑制素联合化疗可延长NSCLC患者生存期,但对于该药的有效性、耐受性及不良反应尚存有争议^[3-6]。为此,本研究通过Meta分析的方法系统评价了重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨、顺铂治疗NSCLC的疗效和安全性,旨在为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 经组织学或细胞学病理诊断为NSCLC。患者性别、年龄、种族不限。

1.1.3 干预措施 在常规治疗的基础上,对照组患者给予吉西他滨联合顺铂;试验组患者在对照组治疗的基础上给予重组人血管内皮抑制素。

1.1.4 结局指标 ①有效率;②临床受益率;③白细胞下降发生率;④血小板下降发生率;⑤胃肠道反应发生率。疗效判定标准参照《实体瘤疗效评价新标准》分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)^[10]。有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%;临床受益率=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数×100%。白细胞下降发生率=1~4级例数/总例数×100%;血小板下降发生率=1~4级例数/总例数×100%^[10]。

1.1.5 排除标准 ①Jadad量表评分为0分或非RCT的文献;②重复发表的文献;③单纯描述性研究;④资料无法提取的文献;⑤动物实验。

1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、ClinicalTrials、中国知网数据库、万方数据库、维普数据库等。中文检索词为“恩度”“重组人血管内皮抑制素”“GP方案”“吉西他滨”“顺铂”“非小细胞肺癌”;英文检索词为“Rh-endostatin”“Endostatin”“Recombinant human endostatin injection”“GP Regimen”“Gemcitabine”“Cisplatin”“NSCLC”“Non-small cell lung cancer”。检索时限均为各数据库建库起至2018年10月。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位评价者独立按照纳入与排除标准筛选文献,并交叉核对,如遇分歧,则由第3位评价者协助裁定。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、年龄、干预措施、病理分期、疗程、结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册提供的5.1.0偏倚风险评价工具对纳入文献的偏倚风险进行评价,具体包括:随机序列的产生;是否实施分配隐藏;是否采用盲法(包括对研究者和参与者实施盲法、对研究结果的盲法评价);结果数据是否完整;是否选择性报告研究结果;是否存在其他偏倚来源。每个项目分为低偏倚风险、不清楚、高偏倚风险^[11]。采用Jadad量表对纳入研究质量进行评价,具体包括:随机序列的产生(恰当2分,不清楚1分,不恰当0分)、随机化隐藏(恰当2分,不清楚1分,不恰当0分)、盲法(恰当2分,不清楚1分,不恰当0分)、撤出与退出(描述1分,未描述0分)。0~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究^[12]。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件对数据进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示。若各研究间无统计学异质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。对结果的稳定性进行敏感性分析。采用倒漏斗图、Begg's和Egger's检验(后两者采用Stata 12.0软件)进行发表偏倚分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检得到相关文献360篇,其中中文文献317篇,英文文献43篇。剔除重复发表的文献、阅读文题和摘要后得到文献81篇,进一步阅读全文后,最终纳入27篇文献^[13-39],共计1646例患者,其中试验组830例,对照组816例。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1。

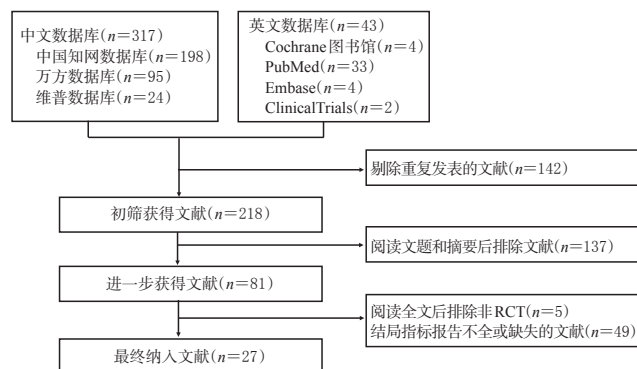


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	例数		年龄,岁		干预措施	病理分期	疗程, d	结局指标	Jadad评分	
	对照组	试验组	对照组	试验组						
谭勇2013 ^[31]	38	38	61.7±9.8		吉西他滨1 000 mg/m ² ,静脉滴注,每日1次,d ₁₋₃ +顺铂25 mg/m ² ,静脉滴注,每日1次,d ₁₋₃	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素7.5 mg/m ² ,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,每日1次,d ₁₋₁₄	Ⅲ ₁ ~Ⅳ	21	①②③④⑤	3
谢艳茹2009 ^[32]	26	22	44~71	44~69	吉西他滨1 000 mg/m ² ,d ₁ ,d ₈ +顺铂75 mg/m ² 分3 d给药	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₁₋₁₄	Ⅲ~Ⅳ	21	①②③④⑤	2
陈永倬2010 ^[33]	25	30	49±3	50±2	吉西他滨1 000 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂25 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁₋₃	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₁₋₁₄	Ⅲ ₁ ~Ⅳ	21	①②③④⑤	1
顾颖2010 ^[34]	33	27	53.6		吉西他滨1 000 mg/m ² ,d ₁ ,d ₈ +顺铂25 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁₋₃	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₁₋₁₄	Ⅲ ₁ ~Ⅳ	21	①②③④⑤	1
郭洪斌2010 ^[35]	38	38	55±12	53±14	吉西他滨1 000 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂30 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁₋₃	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,静脉滴注,d ₁₋₁₄	Ⅲ~Ⅳ	21	①②④	2
魏启宏2010 ^[36]	16	16	59.8		吉西他滨1 g/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂30 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁₋₄	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,静脉滴注,每日1次,d ₁₋₁₄	Ⅲ ₁ ~Ⅳ	21	①②③④⑤	2
许健2010 ^[37]	20	20	64		吉西他滨1 000 mg/m ² +顺铂30 mg/m ² ,肿瘤动脉灌注,d ₁ ;吉西他滨1 000 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ;0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₂₋₁₂	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg/d,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₂₋₁₂	Ⅲ ₁ ~Ⅳ	36	①②③④⑤	2
陈群2011 ^[38]	35	33	65	63	吉西他滨1 000 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂80 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₁₋₁₄ ,间歇7 d重复	Ⅲ~Ⅳ	21	①②③④⑤	1
阮玫2011 ^[39]	19	17	58.5		吉西他滨1 000 mg/m ² ,d ₁ ,d ₈ +顺铂75 mg/m ² 分3 d给药	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₁₋₁₄	Ⅲ ₁ ~Ⅳ	21	①②③⑤	1
王芬2011 ^[40]	29	31	55	56	吉西他滨1 000 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂75 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₁₋₁₄ ,间歇7 d重复	Ⅲ ₁ ~Ⅳ	21	①②	1
郑青平2011 ^[41]	18	17	54.5	50.1	吉西他滨1 000 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂20 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁₋₃	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg/d,静脉滴注,d ₁₋₁₄	Ⅳ	21~28	①②⑤	1
陈冰2012 ^[42]	26	27	56.5±7.3	55.7±8.6	吉西他滨1 000 mg/m ² ,加入0.9%氯化钠注射液100 mL,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂25 mg/m ² ,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₂₋₄	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,静脉滴注,每日1次,d ₁₋₁₄	未提及	14	①②③④⑤	1
何嵘2012 ^[43]	32	40	69.8±5.5	70.5±5.3	吉西他滨1 000 mg/m ² ,d ₁ ,d ₈ +顺铂30 mg/m ² ,d ₂₋₄	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素7.5 mg/m ² ,d ₁₋₁₄	Ⅲ~Ⅳ	21	①②⑤	1
刘建武2012 ^[44]	30	30	56	58	吉西他滨1 000 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂75 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₂	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,d ₁₋₇	Ⅲ ₁ ~Ⅳ	21	①②③④⑤	2
栾文强2012 ^[45]	27	25	40~67	42~68	吉西他滨1 250 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂75 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素75 mg/m ² ,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₁₋₁₄	Ⅲ~Ⅳ	21	①②	1
殷凤2012 ^[46]	90	94	49.3±4.5	48.3±5.2	吉西他滨1 000 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂30 mg/m ² ,静脉滴注,d ₂₋₄	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,每日1次,d ₁₋₁₄	未提及	21	①②⑤	1
阿力木江2013 ^[47]	40	40	59.2±9.5	58.3±9.6	吉西他滨1.0 mg/m ² ,加入0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₁₋₃	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₁₋₁₄	Ⅲ ₁ ~Ⅳ	21	①②③④⑤	2
张媛媛2014 ^[48]	28	31	54	53	吉西他滨1 000 mg/m ² ,d ₁ ,d ₈ +顺铂75 mg/m ² ,分3 d给药	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,加入0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,d ₁₋₉	Ⅲ ₁ ~Ⅳ	21	①②③④⑤	2
傅浩2015 ^[49]	28	32	55.81	56.21	吉西他滨1 000 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂25 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁₋₃	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₁₋₁₄ ,间歇7 d重复	Ⅲ ₁ ~Ⅳ	21	①②③④⑤	2
刘涛2015 ^[50]	32	32	未提及		吉西他滨1 000 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂80 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₂	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,d ₁₋₁₄ ,间歇7 d重复	Ⅲ~Ⅳ	21	①②	2
李丽华2016 ^[51]	23	23	52.3±10.6		吉西他滨1 000 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂30 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁₋₃	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₁₋₁₄ ,间歇7 d重复	Ⅲ ₁ ~Ⅳ	21	①②③④⑤	3
方黎2017 ^[52]	23	23	52	60	吉西他滨1 000 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂75 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁₋₃	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素7.5 mg/m ² ,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,每日1次,d ₁₋₁₄	未提及	21	①②	2
贾晓琼2017 ^[53]	20	20	50±2		吉西他滨1.0 mg/m ² ,加入0.9%氯化钠注射液150 mL,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂25 mg/m ² ,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₁₋₃	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素30 mg,加入0.9%氯化钠注射液110 mL,d ₁₋₇	Ⅲ ₁ ~Ⅳ	21	①②③④⑤	2
徐礼2017 ^[54]	35	35	54.1±11.3		吉西他滨1.0 g/m ² ,加入0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂30 mg/m ² ,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₁₋₃	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₁₋₁₄	未提及	21	①②③⑤	3
宋文灿2018 ^[55]	30	30	61.7	57.4	吉西他滨1 250 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂25 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁₋₃	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg/m ² ,静脉滴注,d ₁₋₇	Ⅲ~Ⅳ	21	①②③④⑤	1
王志峰2018 ^[56]	30	34	55.45	55.97	吉西他滨1 000 mg/m ² ,加入0.9%氯化钠注射液100 mL,静脉滴注,d ₁ ,d ₂ +顺铂75 mg/m ² ,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,分3 d给药	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素15 mg,加入0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,d ₁₋₉	Ⅲ ₁ ~Ⅳ	21	①②③④⑤	1
钟莉2018 ^[57]	25	25	70.34	70.21	吉西他滨1 000 mg/m ² ,加入0.9%氯化钠注射液150 mL,静脉滴注,d ₁ ,d ₈ +顺铂30 mg/m ² ,加入0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,d ₁₋₃	对照组化疗方案+重组人血管内皮抑制素7.5 mg/m ² ,加入0.9%氯化钠注射液100 mL,静脉滴注,d ₁₋₁₄	未提及	21	①②③④⑤	2

2.2 纳入研究质量评价结果

所有研究^[13-39]均为RCT;6项研究^[13,23,31,33,36-37]报道了随机方法;8项研究^[15-16,22-24,27,31,38]结果数据不完整;所有研究^[13-39]均未提及分配隐藏、盲法及是否存在其他偏倚来源,详见图2、图3。

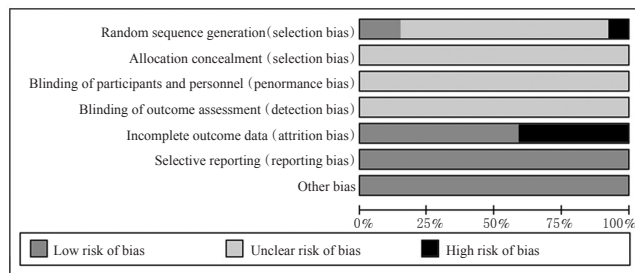


图2 偏倚风险条形图

Fig 2 Bar graph of bias risk

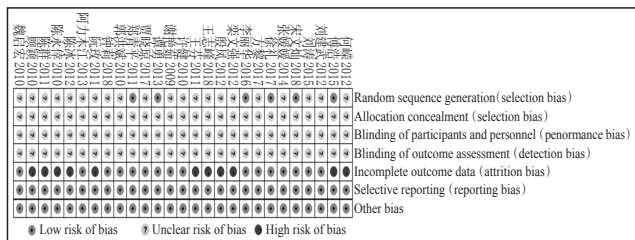


图3 偏倚风险图

Fig 3 Bias risk graph

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 27项研究^[13-39]报道了有效率,各研究间无统计学异质性($P=0.99, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.67,95%CI(1.48,1.89), $P<0.00001$]。

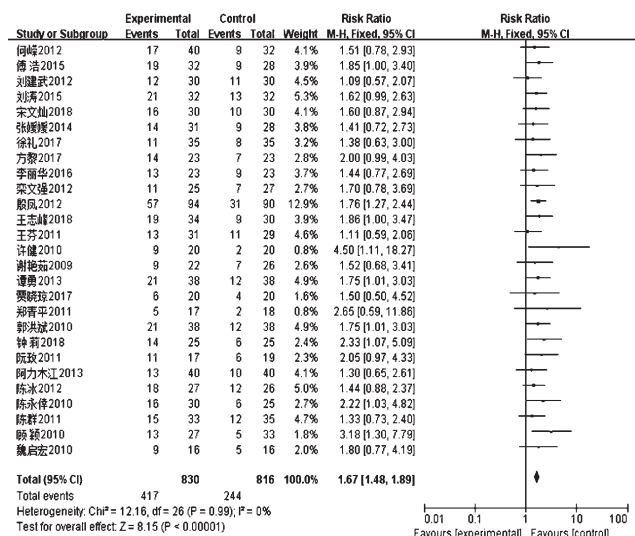


图4 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of response rate in 2 groups

2.3.2 临床受益率 27项研究^[13-39]报道了临床受益率,各研究间无统计学异质性($P=0.49, I^2=0$),采用固定效

应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者临床受益率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.26,95%CI(1.20,1.33), $P<0.00001$]。

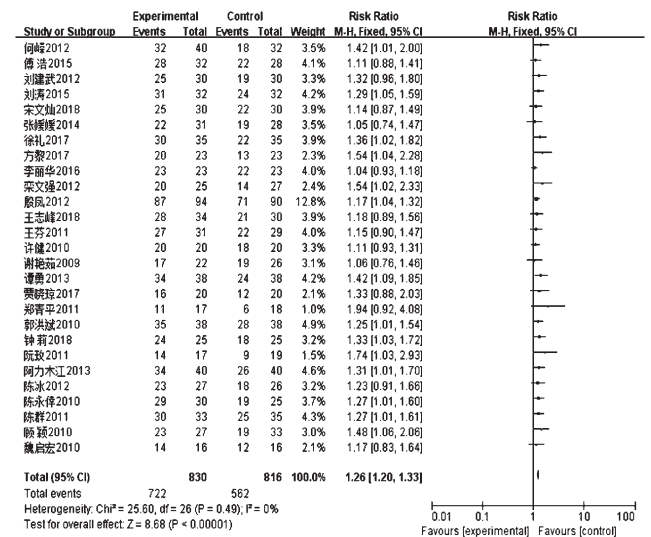


图5 两组患者临床受益率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of clinical benefit rate in 2 groups

2.3.3 白细胞下降发生率 19项研究^[13-16,18-21,24,26,29-31,33,35-39]报道了白细胞下降发生率,各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组患者白细胞下降发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.98,95%CI(0.88,1.11), $P=0.79$]。

2.3.4 血小板下降发生率 18项研究^[13-20,24,26,29-31,33,35,37-39]报道了血小板下降发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.97, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图7。Meta分析结果显示,两组患者血小板下降发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.07,95%CI(0.91,1.26), $P=0.39$]。

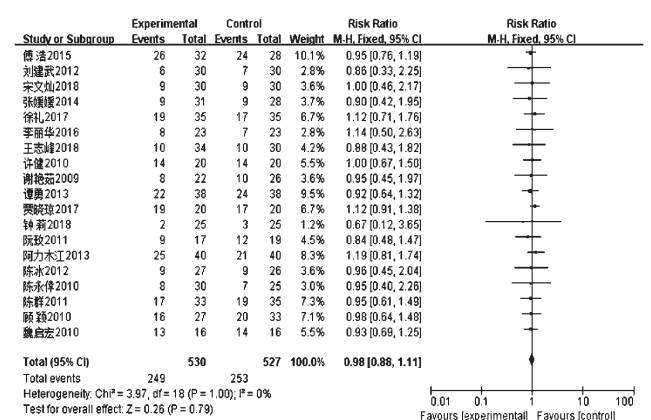


图6 两组患者白细胞下降发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of leukopenia in 2 groups

2.3.5 胃肠道反应发生率 22项研究^[13-16,18-21,23-26,28-31,33,35]报道了胃肠道反应发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.97, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图7。Meta分析结果显示,两组患者胃肠道反应发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.07,95%CI(0.91,1.26), $P=0.39$]。

表2 敏感性分析结果

Tab 2 Results of sensitivity analysis

删除文献	异质性	95%CI	P
谭勇2013 ^[3]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.67(1.47, 1.89)
谢艳茹2009 ^[4]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.68(1.48, 1.90)
陈永倬2010 ^[5]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.66(1.46, 1.88)
顾颖2010 ^[6]	$P=1.00$	$I^2=0$	1.65(1.45, 1.86)
郭洪斌2010 ^[7]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.67(1.47, 1.90)
魏启宏2010 ^[8]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.67(1.47, 1.89)
许健2010 ^[9]	$P=1.00$	$I^2=0$	1.65(1.46, 1.87)
陈群2011 ^[10]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.69(1.49, 1.92)
阮政2011 ^[11]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.66(1.47, 1.89)
王芬2011 ^[12]	$P=1.00$	$I^2=0$	1.70(1.50, 1.93)
郑青平2011 ^[13]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.67(1.47, 1.89)
陈冰2012 ^[14]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.69(1.48, 1.91)
何嵘2012 ^[15]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.68(1.48, 1.91)
刘建武2012 ^[16]	$P=1.00$	$I^2=0$	1.70(1.50, 1.93)
栾文强2012 ^[17]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.67(1.48, 1.90)
殷凤2012 ^[18]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.66(1.45, 1.90)
阿力木江2013 ^[19]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.69(1.49, 1.92)
张媛媛2014 ^[20]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.68(1.48, 1.91)
傅浩2015 ^[21]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.67(1.47, 1.89)
刘涛2015 ^[22]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.68(1.48, 1.90)
李丽华2016 ^[23]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.68(1.48, 1.91)
方黎2017 ^[24]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.66(1.47, 1.89)
贾晓琼2017 ^[25]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.68(1.48, 1.90)
徐礼2017 ^[26]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.68(1.48, 1.91)
宋文灿2018 ^[27]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.68(1.48, 1.90)
王志峰2018 ^[28]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.67(1.47, 1.89)
钟莉2018 ^[29]	$P=0.99$	$I^2=0$	1.66(1.46, 1.88)

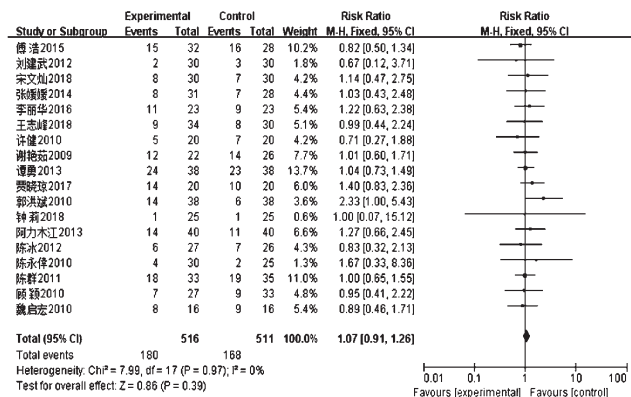


图7 两组患者血小板下降发生率的Meta分析森林图
Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of thrombocytopenia in 2 groups

报道了胃肠道反应发生率,各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图8。Meta分析结果显示,两组患者胃肠道反应发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.01, 95% CI(0.90, 1.14), $P=0.85$]。

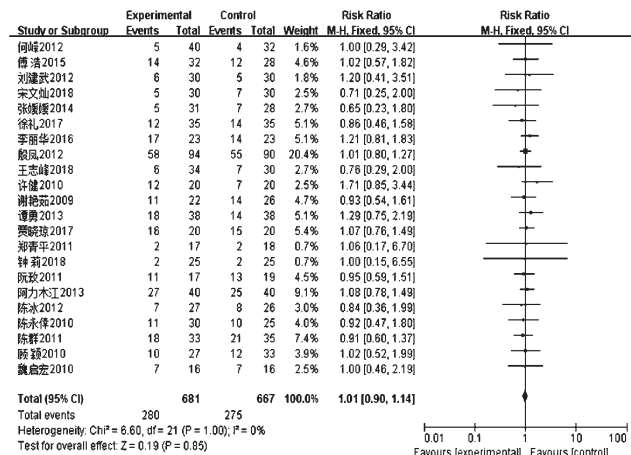


图8 两组患者胃肠道反应发生率的Meta分析森林图
Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of gastrointestinal reactions in 2 groups

2.4 敏感性分析

以有效率为指标进行敏感性分析。结果显示,剔除任何一项研究后,并与剔除前进行比较,各指标的统计学结果均未发生改变,提示本研究结果稳定、可信,详见表2。

2.5 发表偏倚分析

以有效率为指标,采用倒漏斗图、Begg's检验和Egger's检验进行发表偏倚分析,结果见图9~图11。由图9可知,各研究散点均在倒漏斗图范围内,图形基本对称,表明本研究存在发表偏倚的可能性较小。由图10可知,Begg's检验的P值为0.084>0.05,提示本研究未发现明显的发表偏倚。由图11可知,Egger's检验的P值为0.135>0.05,提示本研究未发现明显的发表偏倚。

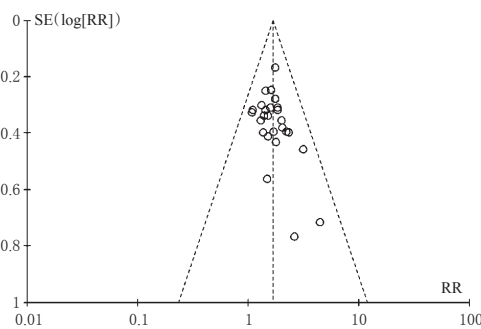


图9 有效率的倒漏斗图

Fig 9 Funnel plot of response rate

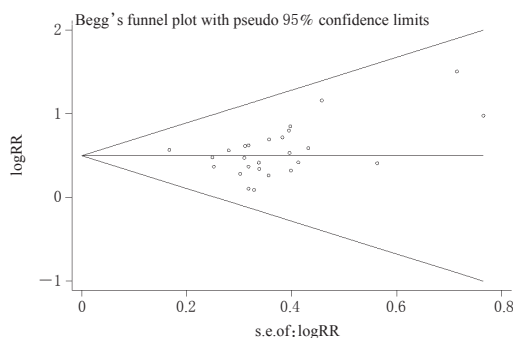


图10 有效率的Begg's分析图

Fig 10 Begg's analysis plot of response rate

3 讨论

铂类药物为细胞周期非特异性抗肿瘤药物,其抗癌机制为药物进入肿瘤细胞后可与后者DNA结合形成铂

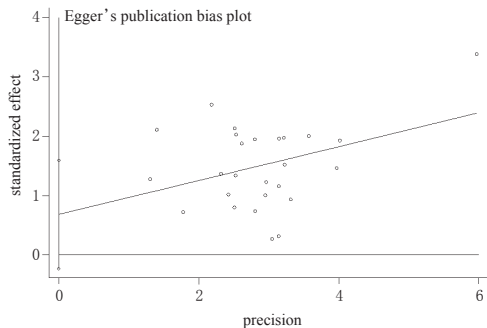


图 11 有效率的 Egger's 分析图

Fig 11 Egger's analysis plot of response rate

(Pt)-DNA 加合物,进而介导肿瘤细胞的坏死或凋亡^[40]。顺铂为第一代铂类抗肿瘤药物,其抗癌谱广、效果好,是多种实体瘤的一线用药^[41]。吉西他滨属胞嘧啶核苷衍生物,是一种周期特异性抗肿瘤药物,该药在体内的代谢产物可结合于 DNA,并作用于细胞周期的 G₁/S 期,具有阻断肿瘤细胞 DNA 合成和修复的作用^[42]。吉西他滨联合顺铂是目前临床上治疗 NSCLC 的一线用药方案^[43]。但有研究认为,吉西他滨联合顺铂的疗效有限,部分患者应用后病情未见明显改善^[44]。这提示,NSCLC 的化疗效果可能已经达到了一个平台。不同作用机制的药物替代或补充传统化疗新策略的应用前景广阔^[45]。因此,亟需寻找一种新的治疗方案以控制肿瘤的进展。

重组人血管内皮抑制素是一种具有抗血管生成活性的抗肿瘤药物,可抑制血管内皮细胞的合成与增殖,在肿瘤血管生成过程的各个环节均可发挥抑制作用^[45]。有研究发现,细胞膜表面的核仁蛋白是重组人血管内皮抑制素的受体,该药可通过抑制核仁蛋白的磷酸化过程来实现对新生血管和肿瘤生长的抑制作用^[46]。据报道,重组人血管内皮抑制素可与化疗协同增效、共同作用,通过不同作用途径杀死肿瘤细胞,提高临床疗效^[44]。

本研究结果显示,试验组患者有效率、临床受益率均显著高于对照组。这提示重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨、顺铂可提高疗效。两组患者白细胞下降发生率、血小板下降发生率、胃肠道反应发生率比较差异均无统计学意义。这提示重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨、顺铂不会增加不良反应的发生。倒漏斗图、Begg's 和 Egger's 检验均提示本研究未发现明显的发表偏倚。

综上所述,重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨、顺铂可提高晚期 NSCLC 患者的疗效,且未增加不良反应的发生。本研究的局限性为:(1)检索的文献均为各数据库收录的文献,没有对未发表的文献进行检索;(2)纳入文献质量较低;(3)纳入文献均为中文文献,其结果可能仅适用于我国患者;(4)纳入研究均未对患者的生存质量进行评价。故此结论有待高质量、多中心 RCT 进

一步证实。

参考文献

- [1] MAO Y, YANG D, HE J, et al. Epidemiology of lung cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2016, 25(3): 439-445.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [3] 欧阳怡然, 李和根. 化疗联合中药对非小细胞肺癌术后辅助治疗作用的研究进展[J]. *湖南中医杂志*, 2018, 34(4): 172-176.
- [4] SATHIAKUMAR N, DELZELL E, MORRISEY MA, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among patients 65 years and above with lung cancer: a population-based analysis of U.S. medicare beneficiaries, 1999-2006[J]. *Lung India*, 2013, 30(1): 20-26.
- [5] 刘俊德, 全建峰. 中西医结合治疗中晚期非小细胞肺癌研究述评[J]. *河南中医*, 2018, 38(2): 317-320.
- [6] 王小慧. 重组人血管内皮抑素治疗非小细胞肺癌的临床研究进展[D]. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [7] O'REILLY MS, BOEHM T, SHING Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth[J]. *Cell*, 1997, 88(2): 277-285.
- [8] FU Y, TANG H, HUANG Y, et al. Unraveling the mysteries of endostatin[J]. *IUBMB Life*, 2009, 61(6): 613-626.
- [9] MOSCHOS SJ, ODOUX C, LAND SR, et al. Endostatin plus interferon-alpha2b therapy for metastatic melanoma: a novel combination of antiangiogenic and immunomodulatory agents[J]. *Melanoma Res*, 2007, 17(3): 193-200.
- [10] 孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 147-155.
- [11] ZHU YS, LI YL, JU JQ, et al. Oral chinese herbal medicine for treatment of dilated cardiomyopathy: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016. DOI: 10.1155/2016/1819794.
- [12] HAYNES BR, SACKETT DL, GUYATT GH, et al. Clinical epidemiology: how to do clinical practice research[J]. *Acp Journal Club*, 2006. DOI: 10.1001/jama.295.4.446-a.
- [13] 谭勇, 张涛, 彭晶晶, 等. 重组人血管内皮抑制素联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效与安全性观察[J]. *中国药房*, 2013, 24(36): 3416-3418.
- [14] 谢艳茹, 黄建瑾. 恩度联合 GP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(16): 2035-2037.
- [15] 陈永倬, 程宏宁, 陈亮, 等. 重组人血管内皮抑素联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌 30 例疗效观察[J]. *海南医学*, 2010, 21(18): 20-22.
- [16] 顾颖, 卢慧宇, 江爱桂, 等. 重组人血管内皮抑制素联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2010, 14(9): 86-87.

- [17] 郭洪斌.恩度联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].中外健康文摘,2010,7(33):120.
- [18] 魏启宏,丁惠珍,陶玉坚,等.重组人血管内皮抑素联合GP方案治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效观察[J].实用临床医药杂志,2010,14(1):36-38.
- [19] 许健.重组人血管内皮抑素联合介入治疗非小细胞肺癌的临床疗效评价[D].广州:南方医科大学,2010.
- [20] 陈群,谢强,石琴,等.恩度联合GP方案治疗晚期NSCLC的近期疗效[J].肿瘤防治研究,2011,38(2):199-201.
- [21] 阮玫,孙丽艳.重组人血管内皮抑制素联合GP方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].中外健康文摘,2011,8(30):54-55.
- [22] 王芬.恩度联合GP方案治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].医学信息旬刊,2011,24(11):118-119.
- [23] 郑青平,罗展雄,李旌,等.血管内皮抑素联合GP方案治疗IV期非小细胞肺癌的临床观察[J].广西医学,2011,33(5):564-565.
- [24] 陈冰,杨卫兵.重组人血管内皮抑素联合GP方案治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J].临床肺科杂志,2012,17(5):869-870.
- [25] 何嵘.恩度联合顺铂化疗方案治疗老年性晚期非小细胞肺癌效果分析[J].实用预防医学,2012,19(8):1230-1232.
- [26] 刘建武,耿丽,刘占伟.恩度联合GP方案化疗治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J].心理医生月刊,2012,17(8):121-122.
- [27] 栾文强.非小细胞肺癌循环内皮祖细胞与恩度治疗的关系[D].郑州:郑州大学,2012.
- [28] 殷凤,吴蕾,贺威.重组人血管内皮抑素联合GP方案在晚期非小细胞肺癌中的临床应用[J].临床肺科杂志,2012,17(11):2098-2099.
- [29] 阿力木江·赛提瓦尔地,张涛,帕提古丽·阿尔西丁,等.重组人血管内皮抑素联合吉西他滨及顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床分析[J].山东大学学报(医学版),2013,51(3):95-98.
- [30] 张媛媛.重组人血管内皮抑制素(恩度)联合化疗(GP方案)一线治疗晚期肺鳞癌的临床研究[D].杭州:浙江大学,2014.
- [31] 傅浩,袁传平,肖池金,等.恩度联合GP方案治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效观察[J].泰山医学院学报,2015,36(12):1367-1368.
- [32] 刘涛.GP方案联合恩度在治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效研究[J].中国实用医药,2015,10(2):43-44.
- [33] 李丽华,傅颖梅,金钊,等.吉西他滨联合血管内皮抑制素治疗晚期非小细胞肺癌的探讨[J].江西医药,2016,51(12):1412-1414.
- [34] 方黎.恩度联合GP方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].医药论坛杂志,2017,38(8):49-50.
- [35] 贾晓琼,孙秋颖,温珍平.重组人血管内皮抑素联合吉西他滨及顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].内蒙古医学杂志,2017,49(1):29-32.
- [36] 徐礼,邹麟.重组人血管内皮抑制素联合GP方案化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J].临床合理用药杂志,2017,10(13):91-92.
- [37] 宋文灿,鲍瑜,钱江,等.恩度联合吉西他滨和顺铂治疗晚期肺鳞癌的临床疗效及对患者生活质量的影响[J].实用癌症杂志,2018,33(1):59-62.
- [38] 王志峰.恩度联合一线GP化疗方案对晚期肺鳞癌患者生存时间及生活质量的影响[J].医学理论与实践,2018,31(2):210-211.
- [39] 钟莉,陈福春.恩度结合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效与安全性分析[J].按摩与康复医学,2018,9(2):66-67.
- [40] 广东省药学会.铂类药物临床应用与不良反应管理专家共识[EB/OL].(2018-05-23)[2019-05-15]. <http://210.38.102.135:8000/rwt/CNKI/http/NNYHGLUDN3WXTLUP-MW4A/kcms/detail/44.1650.R.20181127.0931.006.html>.
- [41] 王晓玲.姜黄素对顺铂所致的小鼠胃肠道损伤的影响[D].青岛:青岛大学,2011.
- [42] 郭冬梅,李冲.吉西他滨临床应用进展[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(13):154-156.
- [43] 马春燕,王振国.重组人血管内皮抑制素注射液治疗恶性肿瘤的作用机制及临床研究进展[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(16):7537-7539.
- [44] SCAGLIOTTI GV, DE MARINIS F, RINALDI M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(21):4285-4291.
- [45] 刘文静,曾宪涛,刘晓晴,等.恩度联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2011,11(11):1268-1279.
- [46] SHI H, HUANG Y, ZHOU H, et al. Nucleolin is a receptor that mediates antiangiogenic and antitumor activity of endostatin[J]. *Blood*, 2007, 110(8):2899-2906.

(收稿日期:2018-12-23 修回日期:2019-05-19)

(编辑:陈宏)