

甘氨酸双唑钠联合放疗治疗鼻咽癌的有效性和安全性的系统评价

余文韬*, 马雪, 蒋刚#(四川省肿瘤医院, 成都 610041)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)20-1891-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.20.24

摘要 目的:系统评价甘氨酸双唑钠联合放疗治疗鼻咽癌的有效性和安全性。方法:计算机检索 Cochrane Library、PubMed、EM-Base、中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库;手工检索其他相关杂志。纳入甘氨酸双唑钠联合放疗对比单纯放疗治疗鼻咽癌患者的随机对照试验(RCT),应用 Rev Man 5.0 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 36 项 RCT, 合计 2 715 例患者。Meta 分析结果表明, 试验组放疗结束时鼻咽部原发肿瘤 [RR=1.40, 95% CI(1.32, 1.49), $P<0.05$]、转移淋巴结肿瘤的完全缓解率 [RR=1.42, 95% CI(1.31, 1.55), $P<0.05$] 显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义; 放疗结束时达到完全缓解率的鼻咽部原发肿瘤 [MD=-11.95, 95% CI(-13.85, -10.05), $P<0.05$] 和淋巴结转移肿瘤接受的放疗剂量 [MD=-9.85, 95% CI(-11.53, -7.62), $P<0.05$] 亦显著低于对照组, 差异具有统计学意义; 在不良反应发生率方面, 两组比较差异无统计学意义 [MD=0.97, 95% CI(0.82, 1.15), $P=0.074$]。结论:甘氨酸双唑钠联合放疗治疗鼻咽癌, 近期疗效优于单纯放疗, 且可以减少放疗剂量, 同时不增加不良反应发生率。因纳入研究质量不高, 该结论尚需高质量、设计严谨的 RCT 进一步证实。
关键词 甘氨酸双唑钠; 鼻咽癌; 放射治疗; 系统评价

Systematic Review of Effectiveness and Safety of Sodium Glycididazole Combined with Radiotherapy in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma

YU Wen-tao, MA Xue, JIANG Gang (Sichuan Provincial Cancer Hospital, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of sodium glycididazole combined with radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. METHODS: RCTs were retrieved from Cochrane library, PubMed, EMBASE, CNKI, VIP, CBM, Wanfang database; other relevant journals were searched manually. RCTs about sodium glycididazole combined with radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma were included. The quality of included studies was evaluated and performed by using Rev Man 5.0 statistical software. RESULTS: A total of 36 RCTs were included, involving 2 715 patients. Meta-analysis showed that complete remission (CR) of nasopharyngeal carcinoma [RR=1.40, 95% CI(1.32, 1.49), $P<0.05$] and lymph node metastases tumor [RR=1.42, 95% CI(1.31, 1.55), $P<0.05$] in trial group were significantly higher than in control group at the end of radiotherapy. At the end of radiotherapy, radiation dose for CR of original tumor [MD=-11.95, 95% CI(-13.85, -10.05), $P<0.05$] and lymph metastasis tumor in trial group [MD=-9.85, 95% CI(-11.53, -7.62), $P<0.05$], receiving sodium glycididazole, was significantly lower than in control group. The incidence of ADR in both group had no significant difference [MD=0.97, 95% CI(0.82, 1.15), $P=0.074$]. CONCLUSIONS: Short-term efficacy of sodium glycididazole combined with radiotherapy is better than radiotherapy alone for nasopharyngeal carcinoma, at the same time, reduce radiation dose and has no effect on the incidence of ADR. Due to low quality of included studies, high quality and large-scale RCT are required for further study.
KEYWORDS Sodium glycididazole; Nasopharyngeal carcinoma; Radiation therapy; Systematic review

鼻咽癌(Nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国常见的恶性肿瘤,发病率为10~25/10万,由于肿瘤发生的部位特殊,

手术能达到的效果有限,目前放疗是被公认的鼻咽癌治疗的主要手段。随着放疗技术的进展和综合治疗水平的提高,鼻

随机临床研究报告[J].中国肺癌杂志,2006,9(3):254.
[16] 王新强,张梅.参一胶囊联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].实用医学杂志,2013,29(11):1 885.
[17] Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell

lung Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(19):3 138.
[18] Shinkai K, Akedo H, Mukai M, et al. Inhibition of in vitro tumor cell invasion by ginsenoside Rg₃[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1996,87(4):357.
[19] 何道同,王兵,陈珺明.人参皂苷药理作用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2012,7(7):118.
[20] 贺云龙,赵春波,鄂明艳,等.人参皂苷 Rg₃抗肿瘤作用机制的研究进展[J].现代生物医学进展,2013,13(17):3 397.

* 药师。研究方向:临床药学。电话:028-85420311。E-mail:fly-ingpig211@gmail.com
通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:028-85420338。E-mail:jiang379@139.com

(收稿日期:2013-11-04 修回日期:2014-03-27)

咽癌放疗的疗效有了一定的提高,但经过规范化、根治性放疗的患者仍有35%~55%出现了鼻咽部和/或颈部淋巴结复发^[1]。其主要原因是实体瘤中肿瘤生长过快,可导致部分瘤体血液供应不足,使肿瘤组织分为血供充足的富氧细胞、血供不充足的乏氧细胞和无血液供应的坏死细胞。研究表明,实体瘤中的乏氧细胞对放射线的敏感性仅为富氧细胞的1/3^[2],因此不能被有效的杀死。另外,乏氧细胞还可能促进肿瘤细胞基因的不稳定,反而促使肿瘤转移、血管再生等,增加了肿瘤复发转移的风险^[3]。

甘氨酸双唑钠(Sodium glycididazole)是我国自主研发的放疗增敏剂,为硝基咪唑类药物。有研究显示,其对乏氧细胞有明显的放射增敏作用^[4],也有诸多临床试验^[5-10]报道甘氨酸双唑钠联合放疗比单纯放疗治疗鼻咽癌的临床缓解率更高,但没有系统评价作指导。因此,本文对甘氨酸双唑钠联合放疗治疗鼻咽癌的有效性和安全性进行系统评价,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入/排除标准

1.1.1 研究类型 纳入公开发表的甘氨酸双唑钠联合放疗对比单纯放疗治疗鼻咽癌的随机对照试验(RCT),无论是否采用分配隐藏或盲法。语种限制为中文和英文。排除重复报道的研究,信息太少以及数据描述不详的文献。

1.1.2 研究对象 病理组织学证实的初治的鼻咽癌患者或首程放射治疗后局部复发的患者,所有患者均无远处转移,均有放疗指征以及可客观测量的病灶,治疗前外周血象、肝肾功能、心电图正常,除干预措施外无其他抗肿瘤的治疗,生存质量(KPS)评分>80分。

1.1.3 干预措施 试验组患者采用甘氨酸双唑钠+放疗;对照组患者采用单纯放疗。试验组和对照组可同时联合相同的化疗方案。

1.1.4 结局指标 放疗结束时的近期疗效:①鼻咽部原发肿瘤的完全缓解(CR)率;②淋巴结转移肿瘤的CR率;③达到CR的鼻咽部原发肿瘤患者接受的放疗剂量;④达到CR的淋巴结转移肿瘤患者接受的放疗剂量;⑤不良反应发生率,包括皮肤、黏膜反应和骨髓抑制、恶心呕吐等。

1.2 检索方法与策略

计算机检索 Cochrane Library(2009年第4期)、PubMed(1978年1月-2013年8月)、EMBase(1974年1月-2013年8

月)、中国学术期刊全文数据库(CNKI,1978年1月-2013年8月)、维普中文科技期刊数据库(VIP,1989年1月-2013年8月)、中国生物医学文献数据库(CBM,1978年1月-2013年8月)、万方数据库(1989年1月-2013年8月);手工检索其他相关杂志。检索词包括:“甘氨酸双唑钠”“美司钠”“鼻咽癌”“metronidazole amino acidumnatium”“nasopharyngeal carcinoma”。

1.3 文献筛选与质量评价

1.3.1 文献筛选 检索结果以数据库形式保存,由两名评价员独立筛选文献、纳入RCT、评价质量,按设计好的信息提取表提取信息,然后交叉核对,如意见不一致时通过讨论或征求第三方研究者的意见解决。如果信息缺失应尽量与作者取得联系,获取补齐。

1.3.2 文献质量评价 参考Cochrane协作网提供的标准结合本研究特点进行质量评价:①具体的随机分配方法;②是否进行分配方案隐藏;③两组基线情况是否具有可比性;④是否采用盲法;⑤是否报告失访的情况(不完整资料的报告);⑥是否选择性报道结果。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。采用 χ^2 检验判断各纳入研究结果间的异质性,检验水准 $\alpha=0.1$ 。同时,根据 I^2 判断异质性大小,当 $P>0.10$ 且 $I^2<50\%$ 时,采用固定效应模型;当 $P\leq 0.10$ 且 $I^2\geq 50\%$ 时,为高度异质性,采用随机效应模型进行合并分析。二分类变量采用相对危险度(RR)并用95%可信区间(CI)表示效应量。连续变量采用平均差(MD)并用95%CI表示效应量。

1.5 发表偏倚

以各研究CR的RR值为横坐标,以标准差的logRR值为纵坐标,利用Rev man 5.0统计软件描绘倒漏斗图。通过观察数据点分布的对称性来评价是否可能存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初检出文献共196篇,通过阅读文章题目、摘要及全文后,排除非RCT、非临床研究、干预措施不符合、重复研究等,最终纳入文献36篇,合计患者2715例,均为中文文献^[5-10]。纳入研究基本信息详见表1(P:顺铂;L:亚叶酸钙;F:氟尿嘧啶)。

2.2 研究质量评价结果

所有研究均声明为随机分组,其中11项研究描述了具体

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included literatures

第一作者及发表年份	组别	例数	男性/女性,例	平均年龄,岁	临床分期	干预措施	疗程,周	结局指标
张 纯(2005) ^[5]	试验组	24	19/5	55	T ₂₋₃ N ₂₋₃ M ₀	甘氨酸双唑钠+放疗	7	①②③④
	对照组	24	18/6	54	T ₂₋₃ N ₂₋₃ M ₀	单纯放疗		
陈粹宏(2006) ^[6]	试验组	30	19/11	49.8	Ⅲ~Ⅳ _a	甘氨酸双唑钠+放疗	6~7	①②③④
	对照组	30	23/7	52.1	Ⅲ~Ⅳ _a	单纯放疗		
刘孟忠(2006) ^[7]	试验组	104	92/12	46	I~Ⅳ	甘氨酸双唑钠+放疗	6~7	⑤
	对照组	99	82/17	45	I~Ⅳ	安慰剂+放疗		
谭洁媚(2006) ^[8]	试验组	31	16/15	51.1	I~Ⅳ _a	甘氨酸双唑钠+放疗	6~7	①②③④⑤
	对照组	31	14/17	49.6	I~Ⅳ _a	单纯放疗		
吴 双(2006) ^[9]	试验组	20	15/5	56	Ⅲ~Ⅳ	甘氨酸双唑钠+放疗	6~7	①②③④
	对照组	20	13/7	54	Ⅲ~Ⅳ	单纯放疗		
张福正(2006) ^[10]	试验组	30	16/14			甘氨酸双唑钠+放疗+顺铂	6~7	①②
	对照组	28	16/12			放疗+顺铂		
张 洋(2006) ^[11]	试验组	40		50.7	Ⅲ~Ⅳ	甘氨酸双唑钠+放疗	6~7	①②⑤
	对照组	40		51.5	Ⅲ~Ⅳ	单纯放疗		

续表 1
Continued tab 1

第一作者及发表年份	组别	例数	男性/女性,例	平均年龄,岁	临床分期	干预措施	疗程,周	结局指标
赖霄晶(2007) ^[12]	试验组	47	36/11	51	I~IV	甘氨双唑钠+放疗	6~7	①②③④⑤
	对照组	48	35/13	49.5	I~IV	单纯放疗		
梁平(2007) ^[13]	试验组	24	19/5	50.6	II~IV	甘氨双唑钠+放疗	6~7	①②③④
	对照组	22	18/4	49.7	II~IV	单纯放疗		
宋欣(2007) ^[14]	试验组	80				甘氨双唑钠+放疗	6~7	⑤
	对照组	80				单纯放疗		
叶奕菁(2007) ^[15]	试验组	50				甘氨双唑钠+放疗	6~7	⑤
	对照组	50				单纯放疗		
何振宇(2008) ^[16]	试验组	30	20/10	35	T _{3,4} N _{2,3} M ₀	甘氨双唑钠+放疗+顺铂	6~7	①②⑤
	对照组	30	18/12	35	T _{3,4} N _{2,3} M ₀	放疗+顺铂		
梁荣(2008) ^[17]	试验组	37	23/14		I~IV _a	甘氨双唑钠+放疗	6~7	⑤
	对照组	35	23/12		I~IV _a	单纯放疗		
廖思辉(2008) ^[18]	试验组	24	14/10	54	II~IV	甘氨双唑钠+放疗	6~7	①②③④⑤
	对照组	24	16/8	47	II~IV	单纯放疗		
谭洁媚(2008) ^[19]	试验组	30	15/15	51	I~IV _a	甘氨双唑钠+放疗	6~7	⑤
	对照组	30	13/17	48	I~IV _a	单纯放疗		
徐朋琴(2008) ^[20]	试验组	20				甘氨双唑钠+放疗	6~7	①③④
	对照组	20				单纯放疗		
张利伟(2008) ^[21]	试验组	50				甘氨双唑钠+放疗	6~7	⑤
	对照组	50				单纯放疗		
崔莉(2009) ^[22]	试验组	25	15/10	52	T ₂ N _{0,1} M ₀	甘氨双唑钠+放疗	6~7	⑤
	对照组	25	13/12	54	T ₂ N _{0,1} M ₀	单纯放疗		
董军兰(2009) ^[23]	试验组	39	31/8	53	T _{1,2,3} N _{2,3} M ₀	甘氨双唑钠+放疗	6~7	①②③④
	对照组	39	30/9	55	T _{1,2,3} N _{2,3} M ₀	单纯放疗		
葛方红(2009) ^[24]	试验组	26	20/6	54	II~III	甘氨双唑钠+放疗	6~7	②③④
	对照组	26	18/8	54	II~III	单纯放疗		
张志娟(2009) ^[25]	试验组	24			T _{2,3} N _{2,3} M ₀	甘氨双唑钠+放疗	6~7	①②③④
	对照组	24			T _{2,3} N _{2,3} M ₀	单纯放疗		
周路(2009) ^[26]	试验组	30	17/13	40.3	I~IV _a	甘氨双唑钠+放疗	6~7	⑤
	对照组	30	16/14	39.2	I~IV _a	单纯放疗		
康红兵(2009) ^[27]	试验组	30	23/7	55	I~IV	甘氨双唑钠+放疗	6~7	⑤
	对照组	30	21/9	54	I~IV	单纯放疗		
李铭仪(2010) ^[28]	试验组	31	24/7	45	I~IV _a	甘氨双唑钠+放疗+PLF	6~7	⑤
	对照组	35	24/11	45	I~IV _a	放疗+PLF		
刘少兵(2010) ^[29]	试验组	22	16/6	51	III~IV _a	甘氨双唑钠+放疗	6~7	①②③④
	对照组	22	15/7	50	III~IV _a	单纯放疗		
王永斌(2010) ^[30]	试验组	33			III	甘氨双唑钠+放疗	6~7	①②⑤
	对照组	33			III	单纯放疗		
胡光伟(2011) ^[31]	试验组	54	42/12	55.6		甘氨双唑钠+放疗	6~7	①②⑤
	对照组	54	43/11	55.5		单纯放疗		
黄运良(2011) ^[32]	试验组	60	38/22	52.7	II~IV	甘氨双唑钠+放疗	6~7	①⑤
	对照组	60	36/24	53.4	II~IV	单纯放疗		
李靖松(2011) ^[33]	试验组	40	54/26			甘氨双唑钠+放疗+顺铂	6~7	⑤
	对照组	40				放疗+顺铂		
李铭仪(2011) ^[34]	试验组	31	24/7	45	III~IV	甘氨双唑钠+放疗+PF	6~7	⑤
	对照组	35	24/11	49	III~IV	放疗+PF		
王增术(2011) ^[35]	试验组	54	42/12	55.6		甘氨双唑钠+放疗	6~7	①⑤
	对照组	54	43/11	55.5		单纯放疗		
金学军(2011) ^[36]	试验组	45	52/38	58.5	II~III	甘氨双唑钠+放疗	6~7	⑤
	对照组	45			II~III	单纯放疗		
孔飞(2011) ^[37]	试验组	29	20/9	52.7	II~IV	甘氨双唑钠+放疗	6~7	⑤
	对照组	29	19/10	52.9	II~IV	单纯放疗		
邹文慧(2011) ^[38]	试验组	30	48/12	46	T ₂ N ₂ M ₀	甘氨双唑钠+放疗	6~7	⑤
	对照组	30			T ₂ N ₂ M ₀	单纯放疗		
李秋梅(2012) ^[39]	试验组	39	20/19	45	I~IV _a	甘氨双唑钠+放疗	6~7	⑤
	对照组	39	22/17	43	I~IV _a	单纯放疗		
李铭仪(2013) ^[40]	试验组	46	31/15	46.5	III~IV _a	甘氨双唑钠+放疗+PLF	6~7	⑤
	对照组	45	33/12	45.4	III~IV _a	单纯放疗+PLF		

的随机分配方法^[5-7,9,11-12,17,23,25,27,29];所有研究均未描述分配隐藏;只有1项研究采用了盲法^[7],在对照组中使用了安慰剂;所有研究均对失访进行了报道,且均未选择性的报道结果;仅有2项研究未对纳入两组的基线情况进行比较^[30,38]。纳入研究质量评价结果详见表2。

表2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation of included literatures

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	采用盲法	不完整资料的报告	未选择性报道结果	不存在其他偏倚
张纯(2005) ^[5]	是	不清楚	否	是	是	是
陈梓宏(2006) ^[6]	是	不清楚	否	是	是	是
刘孟忠(2006) ^[7]	是	不清楚	是	是	是	是
谭洁媚(2006) ^[8]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
吴双(2006) ^[9]	是	不清楚	否	是	是	是
张福(2006) ^[10]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
张洋(2006) ^[11]	是	不清楚	否	是	是	是
赖霄晶(2007) ^[12]	是	不清楚	否	是	是	是
梁平(2007) ^[13]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
宋欣(2007) ^[14]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
叶奕菁(2007) ^[15]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
何振宇(2008) ^[16]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
梁荣(2008) ^[17]	是	不清楚	否	是	是	是
廖思辉(2008) ^[18]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
谭洁媚(2008) ^[19]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
徐朋琴(2008) ^[20]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
张利伟(2008) ^[21]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
崔莉(2009) ^[22]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
董军兰(2009) ^[23]	是	不清楚	否	是	是	是
葛方红(2009) ^[24]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
康红兵(2009) ^[27]	是	不清楚	否	是	是	是
张志娟(2009) ^[25]	是	不清楚	否	是	是	是
周路(2009) ^[26]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
李铭仪(2010) ^[28]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
刘少兵(2010) ^[29]	是	不清楚	否	是	是	是
王永斌(2010) ^[30]	不清楚	不清楚	否	是	是	不清楚
胡光伟(2011) ^[31]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
黄运良(2011) ^[32]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
金学军(2011) ^[36]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
孔飞(2011) ^[37]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
李靖松(2011) ^[33]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
李铭仪(2011) ^[34]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
王增术(2011) ^[35]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
邹文慧(2011) ^[38]	不清楚	不清楚	否	是	是	不清楚
李秋梅(2012) ^[39]	不清楚	不清楚	否	是	是	是
李铭仪(2013) ^[40]	不清楚	不清楚	否	是	是	是

2.3 Meta分析结果

2.3.1 鼻咽部原发肿瘤的CR率 26项研究报道了鼻咽部原发肿瘤CR率^[5,8-14,16-19,23-36,40],各研究间无统计学异质性($P=0.77, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者鼻咽部原发肿瘤的CR率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.40, 95% CI(1.32, 1.49), $P<0.05$]。

2.3.2 淋巴结转移肿瘤的CR率 18项研究报道了淋巴结转移肿瘤CR率^[5,9-14,16,19,23-36],各研究间无统计学异质性($P=0.53, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者淋巴结转移肿瘤的CR率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.42, 95% CI(1.31, 1.55), $P<0.05$]。

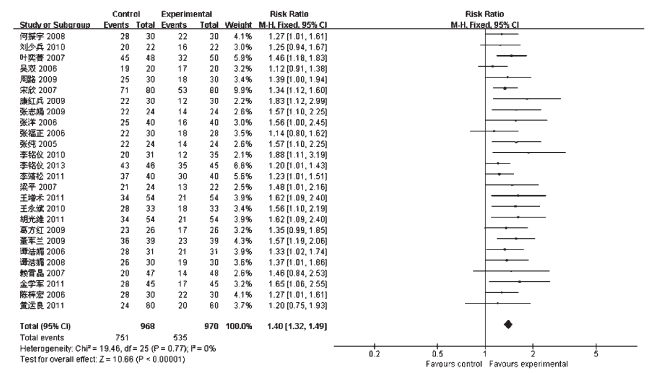


图1 两组患者鼻咽部原发肿瘤CR率的Meta分析森林图
Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of CR rate of primary tumor of pharynx nasalis in 2 groups

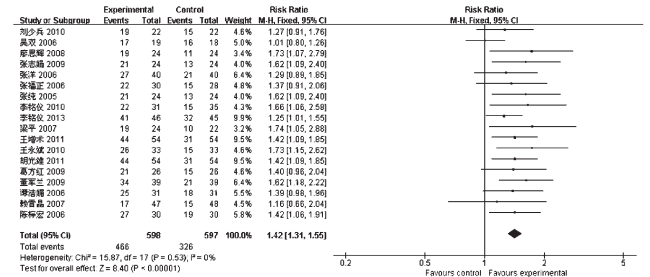


图2 两组患者淋巴结转移肿瘤CR率的Meta分析森林图
Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of CR rate of lymph node metastasis tumor in 2 groups

2.3.3 达到CR的鼻咽部原发肿瘤患者接受的放疗剂量 12项研究报道了达到CR的鼻咽部原发肿瘤患者接受的放疗剂量^[5-6,9-13,18,23-25,28-35,40],各研究间无统计学异质性($P=0.89, I^2=0$),采用固定效应模型,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者接受的放疗剂量显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-11.95, 95% CI(-13.85, -10.05), $P<0.05$]。

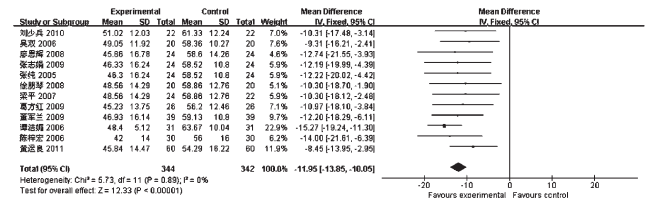


图3 两组患者达到CR的鼻咽部原发肿瘤患者接受的放疗剂量的Meta分析森林图
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of radiation dose for CR of original tumor of pharynx nasalis in 2 groups

2.3.4 达到CR的淋巴结转移肿瘤患者接受的放疗剂量 12项研究报道了达到CR的淋巴结转移肿瘤患者接受的放疗剂量^[5-6,9-13,18,23-25,28-35,40],各研究间无统计学异质性($P=0.80, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者接受的放疗剂量显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-9.85, 95% CI(-11.53, -7.62), $P<0.05$]。

2.3.5 不良反应发生率 张纯(2005)^[5]、徐朋琴(2008)^[20]、董军兰(2009)^[23]、张志娟(2009)^[25]、刘少兵(2010)^[29]未对试验组和对照组不良反应发生率进行统计分析,仅描述两组患者均未发生严重不良反应。10项研究报道了两组患者白细胞减少的发生率^[7-9,16,17,23-25,26-39],各研究间无统计学异质性($P=0.68, I^2=0$)。

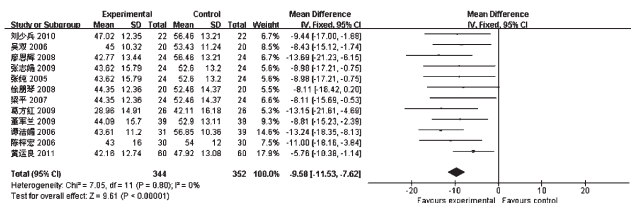


图4 两组患者达到CR的淋巴结转移肿瘤患者接受的放疗剂量的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of radiation dose for CR of lymph node metastasis tumor in 2 groups

0),采用固定效应模型分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者白细胞降低的发生率比较差异无统计学意义[MD=0.97,95%CI(0.82,1.15),P=0.74]。其余研究均报道两组患者皮肤反应、黏膜反应、恶心呕吐等不良反应发生率比较差异无统计学意义,但由于选择的不良反应项目有差异,因此不能进行合并分析。

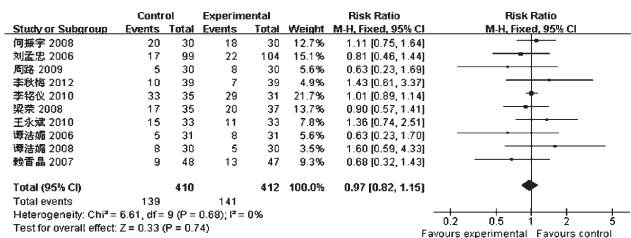


图5 两组患者白细胞减少发生率的Meta分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of WBC reduce rate in 2 groups

2.4 发表偏倚

以鼻咽部原发肿瘤CR率为指标绘制倒漏斗图,详见图6。结果,26项研究散点分布不完全对称,提示纳入的研究可能存在发表偏倚。

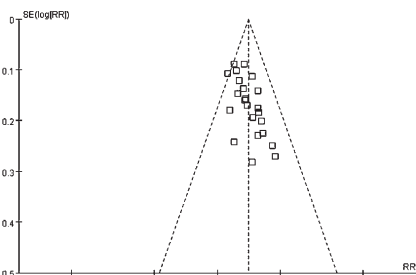


图6 纳入研究倒漏斗图

Fig 6 Funnel plot of included studies

3 讨论

鼻咽癌行放疗根治术后复发或远处转移的一个重要原因是实体瘤中的乏氧细胞对放射线的敏感性比富氧细胞低,乏氧细胞虽然暂时不能分裂,但仍然保持了增殖的能力,如果缺氧的状态得到改善,就能继续分裂增殖、扩散,最终导致肿瘤的复发或远处转移。甘氨酸双唑钠易扩散渗透进入肿瘤组织,在肿瘤组织内浓度高,它能选择性地增强放射线对乏氧细胞DNA双链的损伤,并通过抑制DNA聚合酶β的活性,进一步抑制受照射乏氧细胞的损伤修复,从分子水平提高了乏氧细胞的放射敏感性^[41]。

本研究结果表明,甘氨酸双唑钠联合放疗或同时联合相同方案的化疗的试验组在放疗结束时对鼻咽部原发肿瘤和淋巴

结转移肿瘤的CR率明显优于单纯放疗的对照组;鼻咽部原发肿瘤和淋巴结转移肿瘤达到CR的患者所接受的放疗剂量试验组亦明显低于对照组;在不良反应发生率方面,试验组与对照组无显著性差异。

本研究尚存在一些局限性:(1)方法学质量不高。本系统评价纳入的36项研究,仅1项采用了盲法,所有研究都未叙述实施了分配隐藏,可能存在选择性偏倚、主观指标实施偏倚和测量偏倚。这些偏倚的存在一般会高估试验组疗效^[42]。(2)干预措施不一致。放疗采用的技术(三维适形放疗、调强放疗等)、使用机器的不同也可能对结果造成影响。(3)有效性评价指标不全面。本研究仅统计了放疗结束时的疗效,对于远期疗效如1年生存率、无进展生存期、5年生存率等未搜集到足够的数据库。(4)倒漏斗图不完全对称,提示存在发表偏倚,可能有阴性结果的研究未发表的情况。

综上所述,甘氨酸双唑钠联合放疗治疗鼻咽癌的近期疗效优于单纯放疗,联合组达到CR患者所接受的放疗剂量低于单纯放疗组,且不会增加放疗的不良反应。期望以后收集更多高质量的、观察指标包含长期疗效的临床研究,以便作出更为正确、完善的评价,为临床治疗提供可靠的依据。

参考文献

- [1] 曹卡加.鼻咽癌[M].北京:中国医药科技出版社,2003:313.
- [2] 沈瑜.肿瘤放疗相关研究的进展[J].中华放射肿瘤学杂志,2005,14(1):71.
- [3] Rankin SM, Conroy DM, Williams TJ. Eotaxin and eosinophil recruitment: implications for human disease[J]. *Mol-MedToday*, 2000,6(1):20.
- [4] De Ridder M, Verellen D, Verovski V, et al. Hypoxic tumor cell radiosensitization through nitric oxide[J]. *Nitric Oxide*, 2008,19(2):164.
- [5] 张纯,成奇峰,张志娟,等.甘氨酸双唑钠对中晚期鼻咽癌放疗增敏作用的临床研究[J].中国基层医药,2005,12(2):144.
- [6] 陈梓宏,余忠华,黄杰,等.甘氨酸双唑钠联合放疗中晚期鼻咽癌临床研究[J].中华肿瘤防治杂志,2006,13(6):460.
- [7] 刘孟忠,何立儒,卢泰祥,等.甘氨酸双唑钠对鼻咽癌放疗增敏作用的长期疗效[J].中华肿瘤杂志,2006,28(12):932.
- [8] 谭洁媚,李明毅,丁小凡,等.甘氨酸双唑钠对鼻咽癌放疗增敏的有效性及其安全性[J].右江民族医学院学报,2006,4:533.
- [9] 吴双,杨家林,李志琳,等.甘氨酸双唑钠对鼻咽癌放疗治疗的增敏作用[J].肿瘤防治研究,2006,33(3):200.
- [10] 张福正,邹勤舟,赵涤非,等.CMNa在鼻咽癌放疗中增敏作用的临床研究[J].中国肿瘤临床与康复,2006,13(6):554.
- [11] 张洋,张宁,王巍,等.局部晚期鼻咽癌应用甘氨酸双唑钠放疗治疗增敏的研究[J].中国肿瘤临床与康复,2006,13(5):435.
- [12] 赖霄晶,郑晓,刘冠.甘氨酸双唑钠对鼻咽癌放疗治疗增敏作用的前瞻性研究[J].肿瘤学杂志,2007,13(3):189.
- [13] 梁平,蒙富斌,王洪乾,等.甘氨酸双唑钠对鼻咽癌放疗增敏

- 作用的临床观察[J].中国肿瘤,2007,16(7):561.
- [14] 宋欣,宋晖.放疗配合甘氨双唑钠治疗头颈部肿瘤的临床观察[J].山西中医学院学报,2007,8(5):39.
- [15] 叶奕菁,陆小军,吴新光,等.甘氨双唑钠增敏对鼻咽癌放疗后近期疗效的临床研究[J].亚太传统医药,2007,6:85.
- [16] 何振宇,李凤岩,童琴,等.甘氨双唑钠联合DDP同期放化疗对局部晚期鼻咽癌的临床研究[J].南方医科大学学报,2008,28(11):2038.
- [17] 梁荣,沈湘,陈梓宏,等.甘氨双唑钠对局部复发鼻咽癌放疗增敏近期疗效观察[J].肿瘤预防与治疗,2008,21(2):162.
- [18] 廖思辉.甘氨双唑钠对鼻咽癌放疗增敏的临床疗效观察[J].广西医学,2008,30(1):27.
- [19] 谭洁媚,李明毅,林大任.甘氨双唑钠对局部复发性鼻咽癌再程放疗的增敏作用[J].中国现代医药杂志,2008,25.
- [20] 徐朋琴,郭金涛,蔡晶,等.甘氨双唑钠对鼻咽癌放射增敏作用的观察[J].交通医学,2008,22(4):431.
- [21] 张利伟,赵娟.鼻咽癌放疗配合甘氨双唑钠增敏近期疗效的临床研究[J].临床和实验医学杂志,2008,7(6):39.
- [22] 崔莉,王霍乔,鄂宏臣.甘氨双唑钠在鼻咽癌放疗中的应用[J].中国现代药物应用,2009,3(6):37.
- [23] 董军兰,叶永来,王索青.甘氨双唑钠联合三维适形放疗治疗中晚期鼻咽癌的近期疗效观察[J].江西中医药,2009,9(40):29.
- [24] 葛方红,杨燕光,蔡晶,等.甘氨双唑钠(CMNa)对鼻咽癌放疗增敏作用的临床观察[J].肿瘤基础与临床,2009,22(2):134.
- [25] 张志娟,伦丽芳,张纯,等.甘氨双唑钠(CMNa)对中晚期鼻咽癌放疗增敏作用的临床研究与护理[J].国际护理学杂志,2009,28(9):1218.
- [26] 周路.肿瘤乏氧细胞增敏剂甘氨双唑钠在鼻咽癌局部复发治疗的应用[J].中国现代医生,2009,47(23):49.
- [27] 康红兵,杜少云,贺秋冬.希美钠联合放疗治疗鼻咽癌患者30例[J].南华大学学报:医学版,2009,37(1):54.
- [28] 李铭仪,刘锦全,陈冬平,等.甘氨双唑钠联合PLF方案同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的近期疗效观察[J].中国现代医药杂志,2010,12(10):17.
- [29] 刘少兵,李明,盘玉飞,等.甘氨双唑钠(CMNa)对中晚期鼻咽癌放疗治疗的增敏作用[J].现代肿瘤医学,2010,18(11):2137.
- [30] 王永斌,童远和,罗建文,等.甘氨双唑钠联合放疗治疗鼻咽癌Ⅲ期的临床观察[J].海峡药学,2010,22(8):172.
- [31] 胡光维.甘氨双唑钠对中晚期鼻咽癌放疗治疗增敏的临床评价[J].中国现代医生,2011,49(34):65.
- [32] 黄运良.甘氨双唑钠在鼻咽癌放疗中增敏效果研究[J].中国现代医生,2011,49(9):139.
- [33] 李靖松,吴尚.甘氨双唑钠联合顺铂治疗局部晚期鼻咽癌的近期疗效观察[J].中国实用医药,2011,6(9):164.
- [34] 李铭仪,刘锦全,金学军,等.甘氨双唑钠联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的近期毒性观察[J].中外健康文摘,2011,8(43):67.
- [35] 王增术.甘氨双唑钠对中晚期鼻咽癌放疗治疗的临床疗效及安全性评价[J].健康必读:中旬刊,2011,9:36.
- [36] 金学军,刘锦全,柳子川,等.甘氨双唑钠在鼻咽癌放疗中增敏作用的临床研究[J].中国医药导刊,2011,13(5):844.
- [37] 孔飞,蔡白振.甘氨双唑钠配合放疗治疗鼻咽癌的疗效观察[J].海南医学,2011,22(18):100.
- [38] 邹文惠,潘秀花,毕晓霞,等.希美纳联合鼻咽癌放疗治疗鼻咽癌的近期疗效评价[J].航空航天医学杂志,2011,22(4):389.
- [39] 李秋梅,杨洪斌.甘氨双唑钠对复发性鼻咽癌再放疗增敏作用的临床观察[J].现代肿瘤医学,2012,20(9):1828.
- [40] 李铭仪,刘锦全,张秀萍,等.甘氨双唑钠联合PLF方案同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床对照研究[J].广东医学,2013,34(1):132.
- [41] 沈瑜,肖海洁.肿瘤放射增敏剂在肿瘤放射治疗中的应用[J].中华肿瘤杂志,1999,21(3):233.
- [42] Khan KS, Daya S, Jadad AR. The importance of quality of primary studies in producing unbiased systematic reviews[J]. *Arch Intern Med*. 1996,15(6):661.

(收稿日期:2013-10-24 修回日期:2014-04-15)

中英全球卫生支持项目产出二“卫生发展援助核心机构”启动会在京召开

本刊讯 2014年4月22-23日,国家卫生和计划生育委员会卫生发展研究中心承担的中英全球卫生支持项目(China-UK Global Health Support Programme, GHSP)产出二——“卫生发展援助核心机构”项目启动会在北京召开。国家卫生计生委国际合作司、国家卫生计生委项目资金监管中心、非洲全球卫生与社会转型中心(ANCHEST)、GHSP项目管理办公室领导及GHSP项目的具体实施机构的专家学者共30余人参加了此次会议。

GHSP项目是由中国商务部和英国国际发展部于2012年联合启动的一项国际性合作项目。通过为期5年,共计1200万英镑,涉及中国卫生发展经验、卫生发展援助、全球卫生政

策、发展中国家援助实践等4个领域的产出项目,建立中英卫生新型合作伙伴关系,提升中国参与全球卫生发展的能力,并共同促进全球卫生状况改善。国家卫生计生委卫生发展研究中心、北京大学医学部公共卫生学院、中国疾控中心寄生虫病预防控制所3家机构通过竞标成为项目产出二——“卫生发展援助核心机构”的实施机构,项目旨在增进中国政府和学术界对全球卫生发展合作(包括双边和多边)实践的理解。在今后近3年时间里,国家卫生计生委卫生发展研究中心将以为国家卫生援助战略的制定提供决策依据为目标,对对外卫生援助相关议题展开一系列的研究、培训等能力建设。