

塞来昔布联合放化疗对比单纯放化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效与安全性的Meta分析

任春利*, 缪李丽*(重庆医科大学附属永川医院呼吸科, 重庆 402160)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)44-4198-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.44.25

摘要 目的:系统评价塞来昔布联合放化疗对比单纯放化疗治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效与安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane Library、中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库,纳入塞来昔布联合放化疗(试验组)对比单纯放化疗(对照组)治疗晚期NSCLC的随机对照试验(RCT),由两位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料及评价质量,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,合计1 319例患者。Meta分析结果显示,试验组能提高患者有效率[OR=1.35,95%CI(1.06,1.73), $P=0.02$],却也显著增加了不良反应发生率[OR=2.52,95%CI(1.81,3.50), $P<0.000$],与对照组比较差异均有统计学意义;两组患者中位生存时间[MD=-0.53,95%CI(-1.58,0.51), $P=0.32$]和1年生存率[OR=1.21,95%CI(0.95,1.53), $P=0.12$]比较差异均无统计学意义。结论:塞来昔布联合放化疗较单纯放化疗可显著提高NSCLC患者的有效率,但亦增加了不良反应发生率,而对中位生存时间和1年生存率无显著影响,临床上综合治疗应视个体具体情况而定。由于纳入研究数量较少、质量偏低,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步证实。

关键词 塞来昔布;环氧化酶2抑制剂;非小细胞肺癌;系统评价;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Celecoxib Combined with Chemoradiotherapy vs. Chemoradiotherapy Alone in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis

REN Chun-li, MIAO Li-li (Dept. of Respiratory Medicine, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of celecoxib combined with chemoradiotherapy vs. chemoradiotherapy alone in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBase, Cochrane Library, CNKI, VIP and Wanfang databases by computer, RCTs about celecoxib combined with chemoradiotherapy in the treatment of advanced NSCLC were included. According to the inclusive and exclusive criteria, literatures and data were independently screened and extracted by two researchers, and the qualities of the studies were evaluated. Meta-analysis was conducted by RevMan 5.2 statistical software. RESULTS: A total of 8 RCT were included, involving 1 319 patients. Meta-analysis showed that experiment group could significantly improve response rate [OR=1.35, 95% CI(1.06,1.73), $P=0.02$], but increased the incidence of ADR [OR=2.52, 95% CI(1.81,3.50), $P<0.000$]; there was statistical difference between control group and experiment group. There were no significant differences in median survival time [MD=-0.35, 95% CI(-1.58,0.51), $P=0.32$] and 1-year survival rate [OR=1.21, 95% CI(0.95,1.53), $P=0.12$] between 2 groups. CONCLUSIONS: Celecoxib combined with chemoradiotherapy can improve overall response rate but increase the incidence of ADR in NSCLC patients, while have no obvious effect on median survival time and 1year survival rate. Clinical treatment depends on individual conditions. Due to small scale and low quality of included studies, more large-scale and high quality RCTs are required for further validation.

KEYWORDS Celecoxib; Cyclooxygenase-2 inhibitor; Non-small cell lung cancer; Systematic evaluation; Therapeutic efficacy; Safety

肺癌是全世界最常见的一种恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有肺癌的75%,是各国癌症死亡最主要原因。欧洲的一项调查显示,2008年欧洲因肺癌死亡人数约34.2万,居癌症死亡首位,占有癌症相关死亡的19.9%^[1]。大部分肺癌患者确诊时已为Ⅲ_a或者Ⅳ期,失去手术机会,仅能采

用姑息治疗改善生存质量。研究表明,体力状态(Performance status, PS)评分0~2分者接受一线姑息治疗后中位生存期仅有6~10个月^[2]。目前,各种化疗方案的疗效已到达其顶点时期,迫切需要新的治疗策略以提高临床疗效或新的生物标记物来预测肺癌预后生存^[3]。

环氧化酶2(COX-2)是炎症发生发展的重要介质之一。已在人类许多癌前病变和多种上皮恶性肿瘤中检测到COX-2的过度表达,如结肠癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌以及头颈部癌症等^[4],并认为COX-2表达上调是癌变的早期事件,与肿瘤细

* 硕士研究生。研究方向:肺癌的临床防治。E-mail: 120818568@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:肺癌的临床防治。E-mail: miaolili@163.com

胞增殖、新生血管形成、侵袭转移等均密切相关^[4-5]。同时研究发现,在上述肿瘤中COX-2过度表达与预后不良密切相关^[6]。临床前研究发现,COX-2抑制剂有助于放疗时局部肿瘤的控制^[7]。塞来昔布作为一种典型的选择性COX-2抑制剂,到目前为止已发现可用于预防家族性腺瘤性息肉恶变。此外,该药也正实验性用于预防和治疗胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、NSCLC及其他人类晚期上皮细胞癌,发挥了强有力的抗肿瘤活性。不同的COX-2抑制剂可导致不同的细胞周期变化。Kim YM等^[8]研究不同塞来昔布浓度对放疗细胞周期调控的影响,提示较低浓度时诱导G₁期阻滞,而在较高浓度时则诱导G₂/M期阻滞。高浓度的塞来昔布可能是通过被辐射癌细胞中Cdc25C、p53/p21蛋白依赖途径去活化G₂期关键点,随后导致COX-2依赖途径凋亡,表明塞来昔布可以作为一个“G₂期关键点抑制剂”来增强辐射作用。

目前,国内外关于COX-2抑制剂用于治疗NSCLC的报道越来越多,其中以塞来昔布运用最普遍,但其疗效及安全性还不明确,研究结果迥异,没有统一结论,缺乏严格的循证医学证据。因此,本研究采用Cochrane系统评价的方法,对塞来昔布联合化疗治疗NSCLC的疗效与安全性进行系统评价,以为临床治疗提供循证参考。

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(Randomized controlled trial, RCT), 无论是否采用分配隐藏或盲法, 排除不能获得摘要或全文的研究。无语种限制。

1.1.2 研究对象 ①经病理学明确诊断为原发性NSCLC, III_B~IV期, 年龄>18周岁; ②国籍、性别和种族不限; ③近期未使用过COX-2抑制剂; ④血常规、肝肾功能、心电图均无明显异常。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予塞来昔布+化疗和/或放疗; 对照组患者给予单纯化疗和/或放疗。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括①有效率(RR)、②中位生存时间(MST)、③1年生存率。其中, RR=[完全缓解(CR)例数+部分缓解(PR)例数]/总例数×100%。安全性指标为④不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①非临床试验、非RCT等, 无法获得原文或准确提取数据的研究; ②除塞来昔布外还联用了其他COX-2抑制剂的研究; ③患者伴随严重心、肝、肾等疾病; ④患者合并活动性消化道溃疡、消化道出血等疾病。

1.2 检索策略

以“塞来昔布”“西乐葆”“非小细胞肺癌”为检索词检索中国期刊全文数据库(CNKI, 2000.01—2014.04)、万方数据库(2000.01—2014.04)、维普数据库(2000.01—2014.04)等; 以“celecoxib”“celebrex”“Non-small cell lung cancer”“NSCLC”为检索词检索PubMed(2000.01—2014.04)、Cochrane Library(2000.01—2014.04)、EMBase(2000.01—2014.04)等外文数据库, 同时扩大检索已纳入文献的参考文献, 手工检索杂志、会议论文等资料。选择的检索入口包括: 主题词、关键词、自由词、主题、篇名等。

1.3 文献筛选和资料提取

由两位研究者共同制定纳入与排除标准, 独立阅读文献标题和摘要, 初步判断是否符合要求, 对可能符合纳入标准的文献阅读全文, 对同一试验发表的不同报道, 纳入最新或最全面者。有争议时双方共同讨论或参考第三方意见。提取资料包含如下信息: 作者及发表年份、例数、随机方法、分配隐藏、盲法、剂量、疗程、方案、结局指标等, 同时统计各试验疗效指标及不良反应情况。

1.4 文献质量评价

由两位研究者独立对纳入研究进行质量评价, 并交叉核对结果。质量评价按照改良的Jadad评分标准进行评分, 内容包括随机序列产生、分配隐藏、盲法、退出与失访。得分1~3分为低质量研究, 4~7分为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR)表示, 计量资料采用加权均数差(MD)表示, 各效应量均以95%可信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验判断各纳入研究结果间的异质性。对无统计学异质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$)的研究采用固定效应模型进行分析; 对存在统计学异质性($P < 0.1, I^2 > 50\%$)的研究采用随机效应模型进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初步检索到中文文献80篇、外文文献209篇, 排除各数据库重复文献后, 通过阅读文章题目、摘要, 排除动物实验、非RCT、重复研究等, 筛选出20篇文献, 再根据制定的纳入与排除标准, 仔细阅读全文, 最终纳入符合标准的文献8篇^[9-16], 共计1319例患者。纳入研究基本信息详见表1。

2.2 纳入研究质量评价结果

所有纳入研究均为RCT, 其中5篇文献描述了具体的随机分配方法(随机数字表法、信封抽签、机械随机抽样法等)^[9-12, 14]; 有3篇外文文献均为多中心、随机、双盲对照试验^[13-14, 16]; 4篇中文文献均未提及盲法^[9-12], 其中2篇文献未描述病例退出或失访^[11-12]。6项研究Jadad评分在4~7分之间, 为高质量研究, 另2项研究评分低于4分, 为低质量研究。纳入研究质量评价结果详见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 RR 7项研究报道了RR, 合计1212例患者^[9-15]。由于各研究结果间无统计学异质性($P = 0.43, I^2 = 0$), 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RR高于对照组, 两组比较差异有统计学意义[OR = 1.35, 95% CI (1.06, 1.73), $P = 0.02$], 表明塞来昔布联合化疗治疗晚期NSCLC较单纯放疗可显著提高RR。

2.3.2 MST 5项研究报道了MST^[9-10, 13-15], 由于其中2项研究未给出95%CI, 无法计算标准差值^[9-10], 因此仅纳入3项研究, 合计1010例患者。各研究结果间有统计学异质性($P < 0.000, I^2 = 100\%$), 采用随机效应模型分析, 详见图2。Meta分析结果显示, 两组患者MST比较差异无统计学意义[MD = -0.53, 95% CI (-1.58, 0.51), $P = 0.32$], 表明塞来昔布联合化疗较

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	组别	例数	年龄,岁	肿瘤分期	干预措施	结局指标
周崧雯(2007) ^[9]	试验组	31	45~77(平均年龄57)	Ⅲ _a ~Ⅳ	长春瑞滨25 mg/m ² , d _{1,s} 静脉注射+顺铂75 mg/m ² , d ₁₋₃ 静脉滴注+塞来昔布400 mg, bid, d ₁₋₂ , 21 d为一周期, 试验组平均为3.65周期, 对照组平均为2.97周期	①②③④
	对照组	30	40~76(平均年龄55.5)	Ⅲ _a ~Ⅳ	常规放化疗	
熊建萍(2008) ^[10]	试验组	30	33~70	Ⅲ _a ~Ⅳ	长春瑞滨25 mg/m ² , d _{1,s} 静脉滴注+顺铂70 mg/m ² , 静脉滴注3 d+塞来昔布400 mg, bid, 全程使用, 21 d为一周期, 共2~6周期	①②④
	对照组	30	33~70		常规放化疗	
何慧娟(2011) ^[11]	试验组	18	中位年龄62	Ⅲ _a ~Ⅳ	多西他赛75 mg/m ² , d ₁ 静脉滴注+顺铂25 mg/m ² , d ₁₋₃ , 静脉滴注+塞来昔布400 mg, bid+放疗, 21 d为一周期, 共3个周期	①④
	对照组	17	中位年龄64		常规放化疗	
刘国华(2012) ^[12]	试验组	24	49~75(中位年龄62)	Ⅲ _a ~Ⅳ	多西他赛75 mg/m ² , d ₁ 静脉滴注+顺铂100 mg/m ² , d ₁ 静脉滴注+首次化疗前5 d给予塞来昔布400 mg, bid, 21 d为一周期, 共4~6个周期	①③④
	对照组	22	52~76(中位年龄64)		常规放化疗	
Lilenbaum R(2006) ^[13]	试验组	67	伊利替康+多西他赛组(中位年龄60.5), 伊利替康+吉西他滨组(中位年龄65)	Ⅲ _a ~Ⅳ	伊利替康60 mg/m ² +多西他赛35 mg/m ² , d _{1,s} 静脉滴注/伊利替康100 mg/m ² +吉西他滨1000 mg/m ² , d _{1,s} 静脉滴注+塞来昔布400 mg, bid, 21 d为一周期, 共4个周期	①②③④
	对照组	66	伊利替康+多西他赛组(中位年龄64), 伊利替康+吉西他滨组(中位年龄63)		安慰剂+常规放化疗	
Koch A(2011) ^[14]	试验组	158	38~85(中位年龄66)	Ⅲ _a ~Ⅳ	铂类+第三代药物(各试验中心可根据当地标准两种药物或单药化疗, 可延长化疗时间, 在允许范围内可减少剂量, 但全程不许更换化疗方案)+塞来昔布400 mg, bid, 化疗开始至最长可达1年, 21 d为一周期, 共4个周期	①②③④
	对照组	158	37~85(中位年龄65)		安慰剂+常规放化疗	
Groen HJ(2011) ^[15]	试验组	281	40~84(中位年龄62)	Ⅲ _a ~Ⅳ	按卡铂浓度-时间曲线下面积(AUC)6 mg/(ml·min)给药+多西他赛75 mg/m ² , d ₁ 静脉滴注+塞来昔布400 mg, bid(可持续到疾病进展或最多3年), 21 d为一周期, 共5个周期	①②③④
	对照组	280	33~84(中位年龄61)		安慰剂+常规放化疗	
Sörenson S(2011) ^[16]	试验组	52	37~84(中位年龄65)	Ⅲ _a ~Ⅳ	卡铂+长春瑞滨/卡铂+吉西他滨/其他+塞来昔布400 mg, bid, 21 d为一周期, 共3个周期	③
	对照组	55	37~84(中位年龄65)		安慰剂+常规放化疗	

表2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 Evaluation of the quality of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	失访/退出	Jadad评分
周崧雯(2007) ^[9]	充分	提及	未提及	提及	4分
熊建萍(2008) ^[10]	充分	提及	未提及	提及	4分
何慧娟(2011) ^[11]	充分	提及	未提及	未提及	3分
刘国华(2012) ^[12]	充分	提及	未提及	未提及	3分
Lilenbaum R(2006) ^[13]	提及	提及	充分	提及	5分
Koch A(2011) ^[14]	充分	充分	充分	提及	7分
Groen HJ(2011) ^[15]	提及	提及	提及	提及	4分
Sörenson S(2011) ^[16]	提及	提及	充分	提及	5分

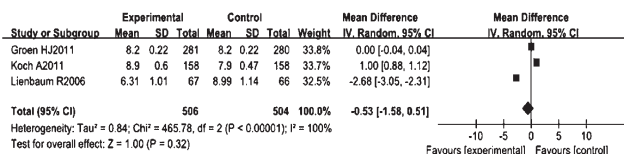


图2 两组患者MST的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of median survival time in 2 groups

患者^[9, 12-16]。各研究结果间无统计学异质性($P=0.07$, $I^2=50\%$), 采用固定效应模型分析, 详见图3。Meta分析结果显示, 两组患者1年生存率比较差异无统计学意义 [OR=1.21, 95% CI(0.95, 1.53), $P=0.12$], 表明塞来昔布联合放化疗较单纯放化疗尚不能提高晚期NSCLC患者1年生存率。

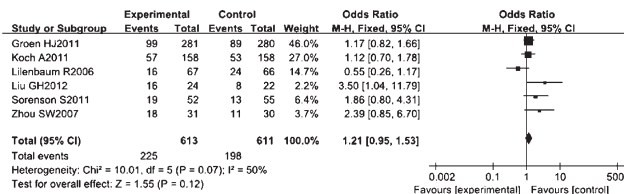


图3 两组患者1年生存率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of 1-year survival rate in 2 groups

2.3.4 不良反应发生率 7项研究报道了不良反应发生率^[9-15]。按照世界卫生组织(WHO)制定的国家癌症研究所通用毒性判定标准(NCI-CTC)方法, 血液系统反应(包括白细胞、血小板、血红蛋白等降低)、非血液系统反应(胃肠道反应、心脏毒性、

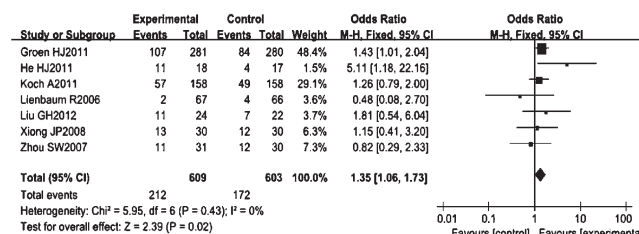


图1 两组患者RR的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of response rate in 2 groups

单纯放化疗不能改善晚期NSCLC患者MST。4项研究报道了无进展生存时间(PFS)^[10, 13-15], 其中2项研究未给出具体数据^[10, 14], 故无法合并分析, 而就单项研究看, 熊建萍等^[10]和Groen HJ等^[15]的研究均显示试验组患者PFS比对照组长, 但差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.3 1年生存率 6项研究报道了1年生存率, 合计1224例

血栓等)属低级反应(1级和2级),被认为易耐受且能控制,故未纳入此次Meta分析。本次研究仅对严重反应(3级以上)进行Meta分析。由于Groen HJ等^[15]未对不良反应分级,故不纳入研究。最终纳入6项研究,合计651例患者。各研究结果间无统计学异质性($P=0.18, I^2=34\%$),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者不良反应发生率比较差异有统计学意义[OR=2.52, 95% CI(1.81, 3.50), $P<0.000$],表明塞来昔布联合化疗治疗晚期NSCLC较单纯化疗会增加不良反应发生率。

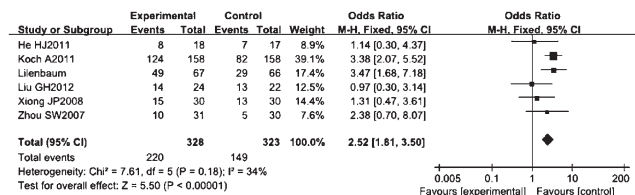


图4 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

2.4 发表偏倚分析

对纳入研究的RR绘制倒漏斗图,详见图5。结果显示,本研究的倒漏斗图分布基本对称,表明存在发表偏倚的可能性不大。

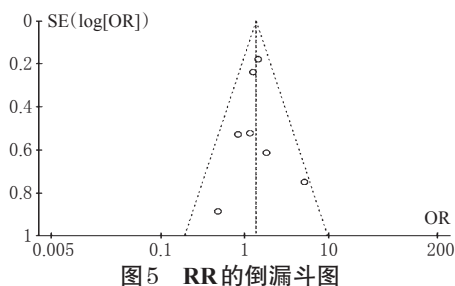


图5 RR的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of response rates

2.5 敏感性分析

为保证研究结果稳定性,对RR、1年生存率、不良反应发生率分别采用不同效应模型的Meta分析进行敏感性分析,发现与此前的Meta分析结果相似,提示本次Meta分析的结果具有较好的稳定性。敏感性分析结果详见表3。

表3 敏感性分析

Tab 3 Sensitivity analysis

分析指标	文献数量	Q	P	统计学方法	95% CI	P
RR	7 ^[9-15]	5.95	0.43	固定效应模型	1.35(1.06, 1.73)	0.02
				随机效应模型	1.35(1.05, 1.74)	0.02
1年生存率	6 ^[9,12-16]	10.01	0.07	固定效应模型	1.21(0.95, 1.53)	0.12
				随机效应模型	1.29(0.87, 1.90)	0.20
不良反应发生率	6 ^[9-14]	7.61	0.18	固定效应模型	2.52(1.81, 3.50)	<0.000 01
				随机效应模型	2.23(1.42, 3.52)	<0.000 5

3 讨论

越来越多的证据^[17-18]表明,肿瘤与炎症紧密相关。无法手术的肺癌患者伴炎症反应生存质量较差、生存期更短。Smith WL等^[19]研究表明,COX-2是诱导型激活因子,可被体内细胞因子、生长因子、烟草中的致癌物质激活,约在70%的肺癌中检测到过度表达。Edelman MJ等^[20]对10例晚期NSCLC

患者研究发现,体内COX-2蛋白水平中到高度表达者较低表达者生存时间更短,而COX-2中到高度表达者接受塞来昔布治疗后反应性更好, MST更长(11.2个月 vs 3.8个月)。一项最新Meta分析结果也显示,COX-2表达状态是NSCLC的一项独立预后因素,所有高表达COX-2患者均具有较差的生存率[HR=1.86, 95% CI(1.58, 2.20)];而腺癌、鳞癌、I期NSCLC 3个亚组分析显示同样结果;不同检测方法分析也显示COX-2过度表达与低生存率相关^[21]。因此,COX有可能成为抗癌治疗一个新的合适目标。塞来昔布是一种有效的COX-2抑制剂。研究显示,塞来昔布可抑制肿瘤细胞株生长、提高化疗药物抗肿瘤活性、增强其细胞毒性作用^[22]。该药抗肿瘤活性主要归因于诱导细胞凋亡,包括:(1)有效诱导过度表达Bcl-2的细胞死亡;(2)触发体内抗凋亡Mcl-1蛋白质下调;(3)下调凋亡抑制基因Survivin的表达。由此可知,塞来昔布抗肿瘤治疗的最好的适应证是肿瘤细胞中Bcl-2、Mcl-1、凋亡抑制基因Survivin高度表达患者。此外,最新研究还发现,塞来昔布的合成衍生物的耐受性更好,在单药或联合抗癌治疗时可能会显示出更强的抗肿瘤作用^[23-24]。但是,COX-2抑制剂类药物如何干扰Bcl-2、Mcl-1的确切机制还有待进一步研究阐明。

本研究中,熊建萍等^[10]研究了COX-2受体表达情况,结果发现COX-2受体阳性组RR(45.0% vs 38.9%)及MST(10.1个月 vs 9.6个月)均高于单纯化疗组。Koch A等^[14]亚组研究显示,女性较男性患者(10.3个月 vs 7.7个月)、不吸烟者较吸烟者(9.0个月 vs 7.9个月)、III期较IV期患者(10.7个月 vs 7.9个月)总生存期更长。Sorenson S等^[16]报道了血管内皮生长因子(VEGF)浓度变化与塞来昔布的关系,发现初始血浆VEGF水平与塞来昔布对化疗生存率的影响成反比关系。当血浆VEGF<200 pg/ml时,塞来昔布对患者生存率的积极影响相比对照组差异有统计学意义;超过200 pg/ml时,影响则为零。此外,Catalano A等^[25]还发现VEGF可能参与协助肿瘤细胞从塞来昔布诱导的凋亡作用中逃逸,抵消COX-2抑制剂的抗肿瘤作用。

本研究在方法学上存在一定的局限性。首先,本研究质量评价采用简单的Jadad评分,均为人为评分,可影响研究质量的真实性;其次,MST部分效应值是根据外推的方法^[17]算得,所以主观的数据可能会影响最终的结论;最后,纳入研究样本量大小不一,在一定程度上降低了研究的准确性。因此,尚需进一步开展更大样本、多中心、前瞻性的随机、双盲对照试验,进一步验证塞来昔布联合化疗治疗NSCLC的临床有效性和安全性,以为临床辅助用药提供循证学证据。

综上所述,塞来昔布联合化疗治疗晚期NSCLC与单纯化疗相比,显示出更好的RR,但却增加了不良反应发生率,而对MST和1年生存率无显著影响。因此,临床用药时,可根据患者病情,全面评估和预测不良反应,并及早预防,以降低不良反应发生率。

参考文献

[1] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(4):765.

- [2] Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O, *et al.* Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Oncol*, 2009,27(19):3 217.
- [3] Brown JR, DuBois RN. COX-2: a molecular target for colorectal cancer prevention[J]. *Clin Oncol*, 2005,23(12): 2 840.
- [4] Ogino S, Kirkner GJ, Nosho K, *et al.* Cyclooxygenase-2 expression is an independent predictor of poor prognosis in colon cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008,14(24): 8 221.
- [5] Liu H, Yang Y, Xiao J, *et al.* Inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses lymph node metastasis via VEGF-C[J]. *Anat Rec: Hoboken*, 2009,292(10):1 577.
- [6] Psaty BM, Furberg CD. COX-2 inhibitors-lessons in drug safety[J]. *N Engl J Med*, 2005,352(11):1 133.
- [7] Gallo O, Milas L, Mason K, *et al.* Enhancement of tumor response to c-radiation by an inhibitor of cyclooxygenase-2 enzyme[J]. *Natl Cancer Inst*, 2000,92(4):346.
- [8] Kim YM, Pyo H. Different cell cycle modulation by celecoxib at different concentrations[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2013,28(2):138.
- [9] 周崧雯,周彩存,徐建芳,等.长春瑞滨和顺铂联合西乐葆一线治疗晚期非小细胞肺癌[J].*同济大学学报:医学版*, 2007,28(5):87.
- [10] 熊建萍,项晓军,张凌,等.长春瑞滨加顺铂联合COX-2抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌临床分析[J].*肿瘤防治研究*, 2008,35(3):201.
- [11] 何慧娟,胡伟.塞来昔布联合放化疗治疗晚期肺癌近期疗效观察[J].*中国药师*, 2011,14(4):531.
- [12] 刘国华,黄建安.非小细胞肺癌塞来昔布联合化疗的临床观察[J].*中华肿瘤防治杂志*, 2012,19(21):1 661.
- [13] Lilenbaum R, Socinski MA, Altorki NK, *et al.* Randomized phase II trial of docetaxel/irinotecan and gemcitabine/irinotecan with or without celecoxib in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Oncol*, 2006,24(30):4 825.
- [14] Koch A, Bergman B, Holmberg E, *et al.* Effect of celecoxib on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: a double blind randomised clinical phase III trial (CYCLUS study) by the Swedish Lung Cancer Study Group[J]. *Eur J Cancer*, 2011,47(10):1 546.
- [15] Groen HJ, Sietsma H, Vincent A, *et al.* placebo-controlled phase III study of docetaxel plus carboplatin with celecoxib and cyclooxygenase-2 expression as a biomarker for patients with advanced non-small-cell lung cancer: the NVALT-4 study[J]. *Clin Oncol*, 2011,29(32):4 320.
- [16] Sörenson S, Fohlin H, Lindgren A, *et al.* Predictive role of plasma vascular endothelial growth factor for the effect of celecoxib in advanced non-small cell lung cancer treated with chemotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2013,49(1): 115.
- [17] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2005,5:13.
- [18] Mantovani A, Allavena P, Sica A, *et al.* Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008,454(7 203):436.
- [19] Smith WL, Langenbach R. Why there are two cyclooxygenase isozymes[J]. *Clin Invest*, 2001,107(12):1 491.
- [20] Edelman MJ, Watson D, Wang X, *et al.* Eicosanoid modulation in advanced lung cancer: cyclooxygenase-2 expression is a positive predictive factor for celecoxib + chemotherapy: Cancer and Leukemia Group B Trial 30203 [J]. *Clin Oncol*, 2008,26(6):848.
- [21] Jiang H, Wang J, Zhao W. Cox-2 in non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2013,419: 26.
- [22] 闫怡轩,李伟忠.塞来昔布对耐长春新碱细胞株KB/VCR增殖影响及其机制的探讨[J].*中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(23):1 831.
- [23] Schönthal AH. Direct non-cyclooxygenase-2 targets of celecoxib and their potential relevance for cancer therapy[J]. *Br J Cancer*, 2007,97(11):1 465.
- [24] Schönthal AH, Chen TC, Hofman FM, *et al.* Celecoxib analogs that lack COX-2 inhibitory function: preclinical development of novel anticancer drugs[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008,17(2):197.
- [25] Catalano A, Graciotti L, Rinaldi L, *et al.* Preclinical evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory agent celecoxib on malignant mesothelioma chemoprevention[J]. *Int J Cancer*, 2004,109(3):322.

(收稿日期:2014-06-11 修回日期:2014-09-28)

《中国药房》杂志——WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊,欢迎投稿、订阅