

· 药物利用研究 ·

重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗非小细胞肺癌疗效的 Meta分析

张 琪, 夏爱军 (解放军第 303 医院药剂科, 广西南宁 530021)

[摘要] 目的 评价重组人血管内皮抑制素(恩度)联合化疗方案与单纯化疗治疗非小细胞肺癌疗效。方法 收集 2000~2009 年有关恩度联合化疗方案治疗非小细胞肺癌的临床随机对照中文文献, 符合纳入标准的共 11 篇文献, 总样本量 915 例, 用 ReMan 4.2 软件进行 Meta 分析。结果 恩度联合化疗治疗 NSCLC 的总有效率 $OR_{\text{合并}} = 2.49$, (95% CI 1.83~3.40), 疾病控制率 $OR_{\text{合并}} = 1.91$, (95% CI 1.40~2.59), P 值均小于 0.01。结论 本研究在一定程度上反映了在治疗非小细胞肺癌疗效方面, 恩度联合化疗方案优于单用化疗组。

[关键词] 恩度; 非小细胞肺癌; Meta 分析

[中图分类号] R95 [文献标志码] B [文章编号] 1006-0111(2010)06-0451-05

Meta-analysis of combining rh-endostatin with chemotherapy in treatment of NSCLC

ZHANG Qi, XIA Aijun (Department of pharmacy, 303 hospital of PLA, Nanning 530021, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of combining rh-endostatin with chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) compared with chemotherapy alone. **Methods** The literature of randomized clinical trials (RCTs) that compared the efficacy of combining rh-endostatin with chemotherapy and chemotherapy alone from 2000 to 2009 were collected. Meta-analysis was employed to evaluate the results of these therapies by ReMan 4.2. 11 literature was selected including 915 cases. **Results** Compared with control group, the total OR of efficiency rate of combining rh-endostatin with chemotherapy was 2.49, (95% CI 1.83~3.40), OR of the disease control rate were 1.91, (95% CI 1.40~2.59), both showing significant difference ($P < 0.01$). **Conclusion** Combining rh-endostatin with chemotherapy was superior to chemotherapy alone in treatment of NSCLC in total efficiency rate and disease control rate.

[Key words] rh-endostatin; NSCLC; Meta analysis

肺癌是目前发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 而非小细胞肺癌 (NSCLC) 约占肺癌的 80% 以上, 多数患者确诊时已属晚期, 主要以化疗为主。近年来, 抗血管生成治疗肺癌已成为临床研究的热点, 重组人血管内皮抑制素(恩度)是我国学者自主创新研发的新型人血管内皮抑素, 主要作用于微血管内皮细胞, 抑制血管生成和肿瘤生长。国内许多医院对恩度联合化疗方案治疗 NSCLC 的疗效进行了临床随机对照研究, 联用后有效率是否高于单用化疗组, 结果报道不一致。本研究以循证思想为指导, 系统评价恩度联合化疗方案治疗 NSCLC 与单用化疗方案的疗效差异。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2000~2009 年中国生物医学文献数据库、中国全文期刊数据库 (CNKI)、维普期刊数

据库、万方数据库中收录的有关恩度联合化疗方案治疗 NSCLC 的临床随机对照研究中文文献。

1.2 研究方法

1.2.1 文献检索方法 以“恩度”、“重组人血管内皮抑制素”、“非小细胞肺癌”、“临床观察”、“疗效观察”为关键词检索, 计算机与手工检索并用, 通过阅读题目和摘要筛选文献。

1.2.2 文献纳入标准 ①试验采用随访严密的前瞻性随机对照研究或设计良好的非随机对照研究; ②试验研究对象为年龄 > 18 岁, 经组织学或细胞学病理检查确诊为非小细胞肺癌的患者, 并且有可测量的病灶, 病程不限, 生活质量改善采用 Kamofsky 评分标准判断, 预计生存期 > 3 个月, 受试者均签署知情同意书, 并无重要器官的功能障碍, 血常规、肝肾功能及心功能基本正常; ③试验前观察组和对照组的基线情况经统计学检验证实无明显差异 ($P > 0.05$), 组间具有均衡性和可比性; ④观察组干预措施为恩度联合 NP(长春瑞滨+顺铂)、GP(吉西他滨

[作者简介] 张 琪 (1981-), 女, 硕士, 药师。Tel 13299215803 E-mail hupo19772003@163.com

+ 顺铂)、NO(长春瑞滨+奥沙利铂)、TC(紫杉醇+卡铂)、多西紫杉醇等化疗方案,对照组干预措施为单纯化疗方案,观察组和对照组治疗周期至少为2个周期或大于2个周期;③临床疗效采用1979年世界卫生组织(WHO)实体瘤治疗评判标准或1999年RICIST标准判定总有效率和疾病控制率,以完全缓解(CR)+部分缓解(PR)计算总有效率(RR),以CR+PR+SD(疾病稳定)计算疾病控制率(DCR)。

1.2.3 文献排除标准 ①对照组为化疗以外的其他方案的,如放疗。②文献为单纯的描述性研究,没有设立对照组。③文献研究对象限定了患者年龄范围的,如只研究老年NSCLC患者。

1.2.4 文献质量评分标准 采用Jadad量表进行文献质量评分。如果文章提及随机,盲法以及失访情况,有一项加一分,总共为3分。在此基础上,如果随机方法描述错误,则减一分;若正确,则加一分。盲法不正确减一分,正确加一分。大于3分为高质量,大于1分为质量为中,以下为低质量。

1.2.5 统计学处理 计数资料采用SPSS 10.0进

行同质性检验统计学处理,用RevMan 4.2软件Meta分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 经过筛选,共检索到39篇文献,剔除单纯描述性研究20篇,联合放疗1篇,入组年龄限定为老年患者2篇,对照组未采取单用化疗方案5篇,有11篇研究文献纳入评价,共915例,观察组513例,对照组402例。纳入研究的11篇文献中,对照组均采用单用化疗方案,有5篇文献采用NP方案,2篇文献采用GP方案,1篇采用NP或GP方案,其余3篇分别采用NO方案、TC方案、多西紫杉醇。观察组均采用化疗与恩度联用方案。原始文献质量分析见表1。所有入选文献均无失访病例或对退出情况和理由进行了说明,文献4、6对随机化方法进行了描述,评分为3分;文献1、3、7说明是随机试验但未描述随机化方法,评分为2分,以上5篇文献评为中等质量文献。其余文献得分均为1分,评为低质量文献。

表1 恩度联合化疗治疗NSCLC的原始资料及质量分析

编号	作者	年份	观察组措施	对照组措施	随机方法	盲法	失访和退出	Jadad评分
1	黄国胜 ^[1]	2007	恩度 ¹ +NP ^a	NP ^a	随机试验未描述方法(1分)	未描述(0分)	无失访(1分)	2
2	宋子琰 ^[2]	2007	恩度+GP ^b	GP ^b	未描述(0分)	未描述(0分)	无失访(1分)	1
3	谢艳茹 ^[3]	2009	恩度+GP ^c	GP ^c	随机试验未描述方法(1分)	未描述(0分)	无失访(1分)	2
4	陈绍俊 ^[4]	2008	恩度+NO ^d	NO ^d	数字表随机(2分)	未描述(0分)	无失访(1分)	3
5	杨一飞 ^[5]	2009	恩度+NP ^e	NP ^e	未描述(0分)	未描述(0分)	无失访(1分)	1
6	王凯忠 ^[6]	2008	恩度+NP ^f	NP ^f	SAS软件产生随机数字表(2分)	未描述(0分)	说明了退出情况和理由(1分)	3
7	金军 ^[7]	2009	恩度+NP ^g	NP ^g	随机试验未描述方法(1分)	未描述(0分)	无失访(1分)	2
8	朱小生 ^[8]	2009	恩度+NP/GP ^h	NP/GP ^h	未描述(0分)	未描述(0分)	无失访(1分)	1
9	唐志 ^[9]	2009	恩度+TC ⁱ	TC ⁱ	未描述(0分)	未描述(0分)	无失访(1分)	1
10	吴标 ^[10]	2009	恩度+多西紫杉醇 ^j	多西紫杉醇 ^j	未描述(0分)	未描述(0分)	无失访(1分)	1
11	史鹤玲 ^[11]	2004	恩度+NP ^k	NP ^k	未描述(0分)	未描述(0分)	无失访(1分)	1

a NP方案为NVB25mg/m² d₁₋₈, DDP30mg/m² d₂₋₄; b GP方案为GEM1000mg/m² d₁₋₈, DDP30mg/m² d₂₋₄; c GP方案为GEM1000mg/m² d₁₋₈, DDP75mg/m² d₂₋₄ 3d用完; d NO方案为NVB25mg/m² d₁₋₅, OXA130mg/m² d₁; e NP方案为NVB25mg/m² d₁₋₈, DDP80mg/m² d₁; f NP方案为NVB25mg/m² d₁₋₅, DDP30mg/m² d₂₋₄; g NP方案为NVB25mg/m² d₁₋₈, DDP30mg/m² d₁₋₃; h GP方案为GEM1000mg/m² d₁₋₈, DDP75mg/m² d₁; NP方案为NVB25mg/m² d₁₋₈, DDP75mg/m² d₁; i 紫杉醇135mg/m² d₁, CBP的AUC=5 d₂; j 多西紫杉醇75mg/m² d₁, 前一天开始口服地塞米松片,每次7.5mg 每天2次,连服3d k NP方案为NVB25mg/m² d₁₋₈, DDP30mg/m² d₂₋₄ ①文献2、6、11观察组恩度的用法为7.5mg/m² d₁₋₄, 其余文献恩度的用法均为15mg/m² d₁₋₁₄。

2.2 总有效率的Meta分析

2.2.1 同质性检验 $Q=5.9015$ $df=10$ 查 χ^2 分布表得: $P>0.05$ 可认为观察组和对照组的有效率具有同质性,可以合并结果,采用固定效应模型进行Meta分析。

2.2.2 合并效应量的估计 $OR_{\text{合并}}=0.8722$ (95% CI 1.7867~3.2029), 其95%可信区间大于1,表明11项研究的合并效应有统计学意义。对 $OR_{\text{合并}}$ 的检验: $\chi^2=19.29$ $P<0.005$ 表明恩度联用化疗方案治疗非小细胞肺癌的疗效显著优于单用化

疗组。

2.2.3 森林图 见图 1。11项研究的同质性检验结果显示, $\chi^2 = 5.53$, $df = 10$, $P > 0.05$, 表明 11项研究具有同质性。来自陈绍俊、唐志、王凯忠、杨一飞、朱小生的研究结果, 优势比 (OR) 的 95% 可信区间完全位于无效线的右侧, 说明观察组与对照组的有效率存在显著差异, 观察组总有效率显著高于对照组, 其余 6

项研究的 OR 95% 可信区间都跨过了无效线, 说明观察组与对照组的有效率无显著差异。由于文献 6 的样本量较多, 因此权重最高, $W = 51.88\%$ 。11项研究的 $OR_{\text{合并}} = 2.49$ (95% CI 1.83~3.40), 菱形完全位于无效线右侧, 综合检验结果: $Z = 5.77$, $P < 0.001$, 表明观察组与对照组总有效率存在显著差异, 恩度联用化疗组显著高于单用化疗组。

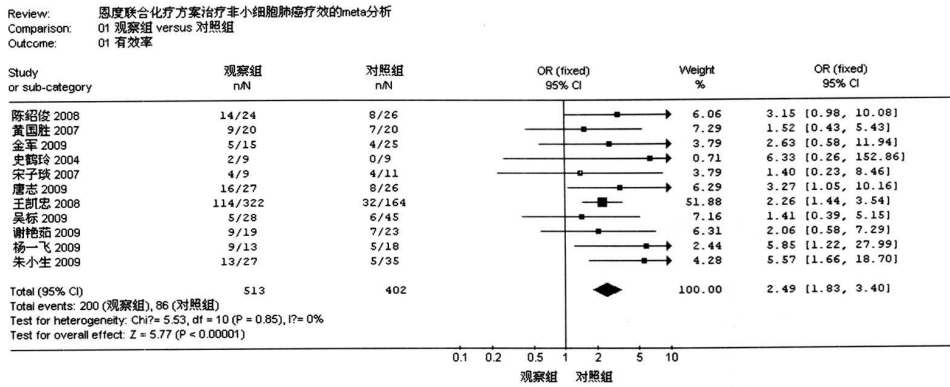


图 1 观察组和对照组有效率森林图

2.3 疾病控制率的 Meta 分析

2.3.1 同质性检验 $Q = 6.9207$, $df = 10$ 查 χ^2 分布表得: $P > 0.05$ 可认为观察组和对照组的疾病控制率具有同质性, 可以合并结果, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。

2.3.2 合并效应量的估计 $OR_{\text{合并}} = 0.6444$ (95% CI 1.4018~2.5883), 其 95% 可信区间大于 1, 表明 11项研究的合并效应有统计学意义。对 OR 合并的检验: $\chi^2 = 16.9671$, $P < 0.005$ 表明恩度联用化疗方案治疗非小细胞肺癌的疾病控制率显著优于单用化疗组。

2.3.3 森林图 见图 2。11项研究的同质性检验结

果显示, $\chi^2 = 6.10$, $df = 10$, $P > 0.05$ 表明 11项研究具有同质性。来自史鹤玲、唐志、王凯忠、朱小生的研究, 优势比 (OR) 95% 可信区间完全位于无效线的右侧, 说明观察组与对照组的疾病控制率存在显著差异, 观察组高于对照组, 其余 7项研究的 OR 95% 可信区间都跨过了无效线, 说明观察组与对照组的疾病控制率无显著差异, 由于文献 6 的样本量较大, 因此权重最高, $W = 63.91\%$ 。11项研究的 $OR_{\text{合并}} = 1.91$ (95% CI 1.40~2.59), 菱形完全位于无效线右侧, 综合检验结果: $Z = 4.10$, $P < 0.0001$, 表明观察组与对照组疾病控制率存在显著差异, 恩度联用化疗组显著高于单用化疗组。

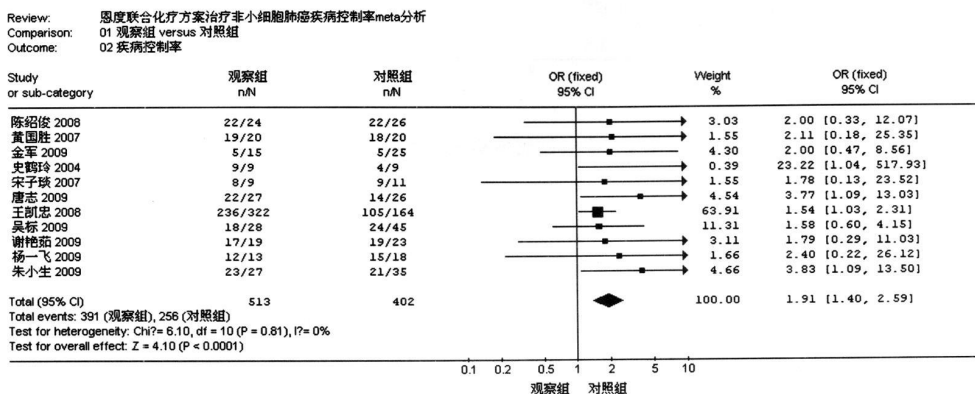


图 2 观察组和对照组疾病控制率森林图

2.4 发表偏倚 用倒漏斗图直观判断 11项研究的发表偏倚,见图 3 图 4。原始文献散点分布在直线两侧,发表偏倚较小,但趋势分布不明显。

2.5 敏感性分析 比较两种或多种不同设计对相同

问题进行的 Meta分析是否会得出不同的结果,称敏感性分析。用随机效应模型对 11项研究进行敏感性分析,结果如图 5 图 6 可见两种统计模型的计算结果基本一致,说明本研究结果具有较好的可靠性。

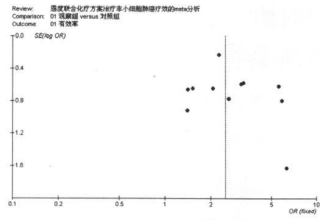


图 3 观察组与对照组有效率倒漏斗图

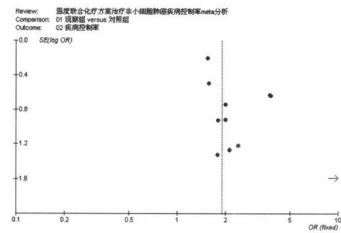


图 4 观察组与对照组疾病控制率倒漏斗图

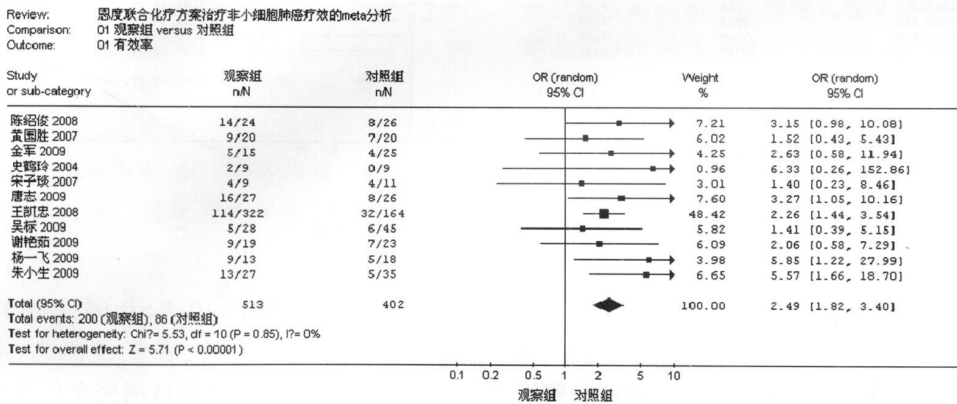


图 5 总有效率敏感性分析结果

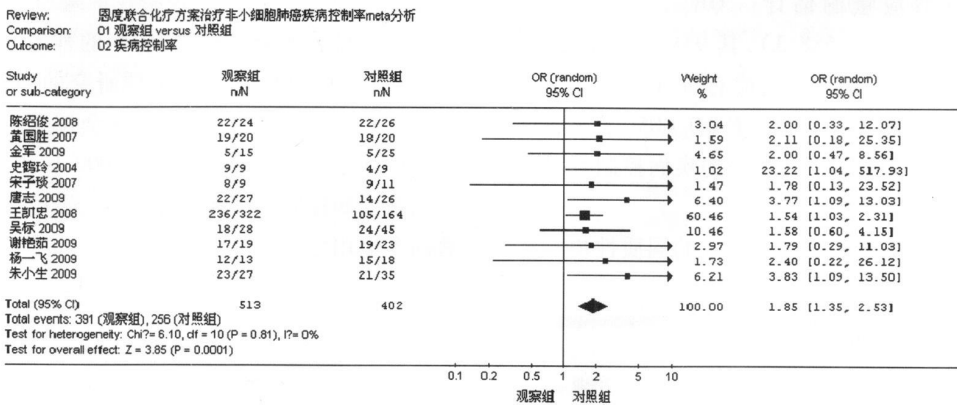


图 6 疾病控制率敏感性分析结果

3 讨论

非小细胞肺癌早期不易确诊, 晚期治疗和手术切除或放疗后辅助治疗以铂类为基础的化疗为主, 一线用药多采用 NP、GP 方案, 但效果仍然不够理想, 总有效率和患者生存受益率有限。1971年, Folkman^[12] 率先提出“肿瘤生长依赖于新生血管形

成”, 为肿瘤的治疗开拓了新的方法领域, 使得分子靶向治疗肿瘤成为可能。近年来, 由于抗血管生成药物治疗非小细胞肺癌的生存优势被临床研究不断证实, 抗血管生成联合化疗方案治疗 NCSLC 已成为研究热点, 美国国立综合癌症网络 (NCCN) 《2008版 NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》中已把血管内皮生长因子 (VEGF) 抗体贝伐单抗 + 化疗作为肺癌

PS评分为 0-1分晚期 NSCLC 患者的一线治疗用药, 2009年版中又新增了“表皮生长因子受体 (EGFR) 的单克隆抗体西妥昔单抗 + 顺铂 + 长春瑞滨”。恩度于 2005 年在我国上市, II期临床研究表明^[13], 恩度与 NP 方案 (长春瑞滨 + 顺铂) 联合治疗晚期 NSCLC, 能够显著提高客观疗效, 延长患者的生存时间并改善生存质量。我国 2006 年版 NSCLC 指南中, 将恩度 + NP 方案作为治疗晚期 NSCLC 的一线用药。

本文对恩度联合化疗方案治疗 NSCLC 的疗效进行了 Meta 分析, 初步得出结果, 与单用化疗方案相比, 联用恩度在有效率 $OR_{\text{合并}} = 2.49$ (95% CI 1.83~3.40) 和疾病控制率 $OR_{\text{合并}} = 1.91$ (95% CI 1.40~2.59) 方面显示出更高的生存优势, 同时没有明显增加药物毒副作用。11 项研究均表明观察组和对照组的不良反应无显著统计学差异, 化疗方案联用恩度后, 不良反应主要为骨髓抑制和胃肠道反应, 表现为白细胞减少、粒细胞减少、呕吐等。

本文纳入评价的 11 项研究均有明确的诊断标准, 对研究对象均进行了基线一致性检验, 观察组和对照组具有可比性。但原始文献的质量并不高, 有 5 项研究表明使用了对随机化方法, 仅有两项研究描述了随机化方法, 11 项研究都未详细描述分配隐藏方法; 除文献 6 外, 其余 10 项研究的样本量较小, 因此发表文献的权重普遍不高, W 均在 10% 以下; 对于有效率和疾病控制率的报道均为阳性结果, 即恩度联用化疗组的有效率和疾病控制率显著高于单用化疗组。由于原始文献的质量不高, 导致了存在发表偏倚的可能性, 效应合并值可能被高估, 影响了 Meta 分析结果的真实性和可靠性, 从倒漏斗图可以看出, 散点虽然分布在直线两侧, 趋势分布并不明显, 但文献总有效率的趋势分布相比疾病控制率明显。

用随机效应模型对本研究进行敏感性分析, 其结果与固定效应模型之结果基本吻合, 说明本研究结果基本可靠。重组人血管内皮抑制素 (恩度) 在非小细胞肺癌的治疗中具有重要的意义, 从理论上讲, 恩度通过抑制血管生成而抑制肿瘤的生长和转移, 但不能消灭已有的肿瘤细胞, 因此, 临床上通常

采用与化疗、放疗或手术联合用药的方法。恩度的使用还有许多问题有待研究, 例如剂量大小与疗效的关系、在其他方案前或后使用与疗效的关系、用药周期与疗效的关系、药物不良反应等等, 尚需进一步扩大样本量的临床试验予以证明验证。由于本研究中符合纳入标准 11 项研究文献在样本量和质量上的局限, 尚需在今后的临床研究中进一步验证。

【参考文献】

- [1] 黄国胜. NP+恩度方案与热疗联合治疗非小细胞肺癌 [J]. 河南外科学杂志, 2007, 13(6): 1.
- [2] 宋子琰, 卞宝祥, 杨成喜. 恩度联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效观察 [J]. 肿瘤基础与临床, 2007, 20(6): 506.
- [3] 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: 2035.
- [4] 陈绍俊, 黄海欣, 李桂生, 等. 恩度联合 NO 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 河北医科大学学报, 2008, 29(6): 819.
- [5] 杨一飞. 恩度联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(7): 421.
- [6] 王凯忠, 李长远, 李洋, 等. 恩度注射液联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 临床研究 [J]. 吉林医学, 2008, 29(13): 1059.
- [7] 金军. 恩度联合化疗在非小细胞肺癌治疗中的疗效观察 [J]. 中华中西医杂志, 2009, 7(1): 13.
- [8] 朱小生, 胡晓文, 操乐杰, 等. 化疗联合恩度治疗非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(2): 194.
- [9] 唐志, 余忠华, 杨志雄. 重组人血管内皮抑制素联合 TC 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(4): 341.
- [10] 吴标, 庄武, 黄诚, 等. 多西紫杉醇联合重组人血管内皮抑制素二线治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(7): 634.
- [11] 史鹤玲, 徐丽艳, 刘哲. 重组人血管内皮抑制素 (YH-16) 注射液治疗晚期非小细胞肺癌 II 期临床研究 [J]. 中国肺癌杂志, 2004, 7(4): 325.
- [12] Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis [J]. Sem in Oncol 2002, 29(6 Suppl 16): 15.
- [13] 王金万, 孙燕, 刘永煜, 等. 重组人血管内皮抑制素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 随机、双盲、对照、多中心 III 期临床研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 8(4): 283.

[收稿日期] 2010-04-02

[修回日期] 2010-05-09

(上接第 405 页)

- [29] 李建新, 华嘉, 何翠翠. 中药毒性的代谢组学研究 (I): 雷公藤甲素的肾脏毒性 [J]. 亚太传统医药, 2007, 3(7): 41.
- [30] Zhang XY, Wu HF, Liao PQ, et al. NMR-based metabolomic study on the subacute toxicity of aristolochic acid in rats [J]. Food

Chem Toxicol 2006, 44(7): 1006.

- [31] 赵剑宇, 颜贤忠, 彭双清. 关木通肾毒性的代谢组学研究 [J]. 中草药, 2006, 37(5): 725.

[收稿日期] 2010-06-03

[修回日期] 2010-07-12