

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.02.017

恩度联合含铂类化疗药物治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性的 Meta 分析

田 艳, 田 中, 吴 柯, 胡光欣, 赵婷婷, 钟朝晖

(重庆医科大学公共卫生与管理学院流行病学教研室, 重庆 400016)

【摘要】目的:本文旨在用 Meta 分析观察恩度联合含铂类化疗药物治疗晚期非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)的近期疗效及其安全性,并与单纯含铂类化疗药物治疗方案疗效及其安全性进行比较。方法:采用 Cochrane 系统评价方法,计算机检索维普期刊中文数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、中国知网数据库、PubMed 等,并辅以手工检索其他来源文献,符合入选标准的文献由 4 名评价者依据 Jadad 量表独立评价并交叉核对纳入研究的质量,采用 RevMan4.2 软件进行 Meta 分析。结果:11 篇文献(共 1 012 例患者)被纳入 Meta 分析,结果显示恩度联合含铂类药物化疗方案与单纯使用含铂类药物化疗方案治疗晚期 NSCLC 的总有效率($RR=1.89, 95\%CI: 1.55-2.29, P<0.000\ 01$)和临床受益率($RR=1.21, 95\%CI: 1.12-1.30, P<0.000\ 01$)的差异有统计学意义,且恩度联合化疗组的不良反应中白细胞减少、恶心呕吐、肝功能损害、肾功能损害、脱发的发生率与单纯化疗组相比差异无统计学意义,心律失常与单纯化疗组相比差异有统计学意义。结论:恩度联合含铂类药物化疗方案与单纯使用含铂类药物化疗方案相比治疗晚期 NSCLC 能提高总有效率和临床受益率,没有显著提高不良反应的发生率。

【关键词】恩度;铂类;化疗;晚期非小细胞肺癌;Meta 分析

【中国图书分类法分类号】R816.41

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-09-26

A Meta analysis of endostar(rh-endostatin, YH-16) plus chemotherapy containing platinum in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

TIAN Yan, TIAN Zhong, WU Ke, HU Guangxin, ZHAO Tingting, ZHONG Zhaohui

(Department of Epidemiology, School of Public Health and Management, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To use Meta analysis to evaluate the short term efficacy and safety of endostar plus chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC, and to compare it with the chemotherapy containing platinum alone. **Methods:** Cochrane systematic evaluation was used to search literatures from VIP, CBM, WanFang Data, PubMed, CNKI, etc. on Internet. Literatures from other sources were also searched by hand. The literature quality was independently evaluated and cross-checked by four evaluators according to the Jadad scale, and the results of homogeneous studies were analysed with RevMan4.2 software. **Results:** 11 literatures (1 012 cases) were selected to the Meta analysis, and the analysis suggested that compared to the chemotherapy containing platinum alone, the combination with endostar had a statistically significant benefit in OR (overall response rate) ($RR=1.89, 95\%CI: 1.55-2.29, P<0.000\ 01$) and CBR (clinical benefit rate) ($RR=1.21, 95\%CI: 1.12-1.30, P<0.000\ 01$). The combination had no statistically significant benefit in leukopenia, nausea and vomiting, liver function, kidney function and alopecia, but had statistically significant benefit in arrhythmia. **Conclusion:** Compared to the chemotherapy containing platinum alone, endostar plus the chemotherapy can improve OR and CBR in the treatment for the advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). The combination has not increased the incidence rate of adverse events significantly.

【Key words】endostar; platinum; chemotherapy; advanced non-small cell lung cancer; Meta-analysis

肺癌是目前最常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率居恶性肿瘤之首,其中非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)约占 80%。由于缺乏有效的筛选预防方案,在诊断

时,通常已到晚期。研究显示,60%~70%NSCLC 确诊时已为Ⅲb~Ⅳ期^[1],失去了手术治疗机会,化疗便成为主要的治疗手段。大量的临床研究证明了化疗对肺癌的治疗效果是肯定的。对于 NSCLC 的化疗方案也存在多种,目前第 3 代化疗药物和铂类的两药组合方案,如紫杉醇联合顺铂(TP)、长春瑞滨联合顺铂(NP)等,它们在疗效和不良反应发生率之间存在

作者介绍:田 艳(1988-),女,硕士,

研究方向:肿瘤学。

通信作者:钟朝晖,男,副教授,Email:zzhxb@qq.com。

一定的差异,但目前尚未发现某一方案存在明显的优势。

恩度(重组人血管内皮抑制素)是我国学者自主研发的一种抗肿瘤血管生成的药物。王金万等在Ⅲ期临床研究中证实恩度与 NP 联合方案治疗晚期 NSCLC 具有协同作用,且不增加化疗的不良反应,不仅提高了客观疗效,而且显著提高了患者生存率,具有可观的临床应用前景^[9]。但是目前大部分研究存在样本量小,质量参差不齐等问题,有必要用 Meta 分析对已有的研究结果进行系统定量的综合分析,以期临床医生选择治疗晚期 NSCLC 患者的化疗方案提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 均为随机对照的临床试验,无论是否采用盲法均纳入。

1.1.2 研究对象 入选标准:①年龄 18~85 岁,性别不限;②组织学诊断为不宜手术的Ⅲ、Ⅳ期 NSCLC;③预期寿命 ≥ 3 月;④体力状况评分 0~2 级或肿瘤生活质量评分 ≥ 6 ;⑤血象、肾功、肝功、心脏功能、ECG 正常;⑥对于以往使用过其他化疗的受试者至少需要经过 4 周的消除期;⑦自愿入组参加、依从性好、能配合试验观察,并签署书面的知情同意书。

1.1.3 干预措施 对照组应用常规的 NSCLC 化疗方案作为基础治疗(备选方案包括 TP、DP、GP、NP 等方案),试验组应用前述常规化疗方案联合恩度(重组人血管内皮抑制素)注射液。

1.1.4 评价指标 疗效按 WHO 关于实体瘤近期客观疗效评价标准,包括完全缓解(Complete relife, CR)、部分缓解(Partial relife, PR)、稳定、病变进展(PD)、总有效率 OR (Couerall response rate, CR+PR)、临床受益率 CBR (Clinical benefit rate, CR+PR+SD),不良反应评价按 WHO 抗癌药物急性和亚急性毒性反应分度标准进行评价。

1.2 文献排除标准

①非随机对照试验;②回顾性研究;③叙述性文献综述或系统评价;④未提供足够的生存资料用以计算总有效率、临床受益率。符合以上任意 1 条者均予以排除。

1.3 检索策略

以 PubMed、中国生物医学文献数据库、中国知网数据库、维普期刊中文数据库、万方中文数据库作为文献检索的主要来源。中文检索词为“重组人血管内皮抑制素”、“化疗”、“非小细胞肺癌”及其同义词;英文检索词为“non-small cell lung cancer”、“NSCLC”、“endostar”、“YH-16”。以上的检索年限均为 1989 年 1 月~2011 年 2 月。

1.4 文献质量评分标准

对所有符合入选标准的 RCT 试验根据 Jadad 评分法。由 4 人分别独立进行质量评价,遇有分歧时请专家评定或协商解决。内容包括:①采用何种随机分配方法,方法是否正确;②是否进行分配隐藏,方法是否正确;③是否采用盲法,对哪些人实施了盲法;④有无失访和退出。

1.5 数据提取

所有数据由 4 名研究者通过标准的数据表格形式独立

提取。如遇到分歧,通过请教相关专家解决。从每篇文献中提取如下数据:第一作者、病例数、疗效可评价病例数、性别、平均年龄、化疗方案、总有效率、临床受益率、不良反应等。

1.6 统计学分析

本文的分析指标为总有效率、临床受益率、不良反应发生率,其合并的效应量用相对危险度(Relative risk, RR)来反应,如果 $RR95\%CI$ 范围较狭小、下限和上限值不包括 1.0,则其精确度高,具有统计学意义,在此基础上如果 $RR>1$ 表示恩度联合含铂类药物化疗方案与单纯含铂类药物化疗方案相比总有效率、临床受益率、不良反应发生率更高;定义双侧界值 $P<0.05$ 具有统计学意义。所有统计分析用统计软件 RevMan4.2 完成。对每个分析均进行异质性检验,并定义双侧 $P<0.1$ 为存在异质性。如果是同质,用固定效应模型(Fixed effect model)分析;如果存在异质性,则用随机效应模型(Random effect model)分析,并对可能导致异质性的因素进行亚组分析或敏感性分析。用漏斗图来分析发表性偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选

严格按照检索策略检索,最初检索到 401 篇文献,经过 4 名研究者阅读文章标题和摘要排除不相关文献、非原始研究筛选出 93 篇文献,再经过进一步阅读全文最终筛选出符合标准的文章 11 篇,总共 1 012 例患者。

2.2 数据提取和质量评价

纳入随机对照试验研究的一般情况见表 1。4 名研究者依据 Jadad 量表独立进行质量评价,遇有分歧时请专家评定或协商解决。纳入研究的 11 篇文献中,对照组均采用单纯化疗方案,4 篇采用 NP 方案,1 篇采用 DP 方案,2 篇采用 GP 方案,1 篇采用 NO 方案,3 篇采用 TP 方案。观察组均采用恩度联合化疗方案。原始文献的质量分析见表 2。对所有入选文献的随机方法、随机化隐藏、是否采用盲法、撤出与退出情况, Jadad 评分进行了说明,分数为 1~3 分视为低质量,4~7 分视为高质量。

2.3 总有效率及其敏感性分析

纳入分析的 11 个临床随机试验均报道了总有效率(OR)或同时报道了 CR 和 PR,无明显的异质性($\chi^2=2.21, df=10, P=0.99, I^2=0\%$)。固定效应模型分析结果显示差异有统计学意义,可以认为二者总有效率有明显差异($RR_{合并}=1.89, 95\%CI: 1.55-2.29, P<0.000\ 01$),因此,恩度联合化疗组较单纯化疗组的总有效率有明显提高。见图 1。

从纳入分析的 11 个临床随机试验中剔除质量相对较低的临床试验^[7,8,10,11]后进行敏感性分析,结果与剔除前比较,异质性与合成结果均无明显差异($\chi^2=0.04, df=6, P=1.00, I^2=0\%$; $RR_{合并}=1.81, 95\%CI: 1.45-2.25, P<0.000\ 01$)。见图 2。

2.4 临床受益率及其敏感性分析

纳入分析的 11 个研究均报道了临床受益率(CR+PR+SD),无明显异质性($\chi^2=12.92, df=10, P=0.23, I^2=22.6\%$)。固定效应模型分析结果显示差异有统计学意义,可以认为二者临床受

表 1 纳入 RCT 研究的一般情况

Tab.1 General conditions of the selected RCTs(randomized controlled trials)

纳入研究	病例		年龄		性别		时间 (d)	结果
	恩度联合 化疗	单纯化疗	年龄范围 (平均)		M/F			
			恩度联合化疗	单纯化疗	恩度联合化疗	单纯化疗		
Wang J	322	164	18~76 (57)	32~76 (55)	229/93	117/47	≥42 d	①②③④⑥⑦⑧
陈绍俊	24	26	38~70 (58)	36~68 (57)	18/6	19/7	≥42 d	①②③④⑤⑥
王季颖	17	18	42~76 (63)	47~77 (64)	11/6	12/6	≥42 d	①②③⑥⑦
韩立春	37	31	—	—	22/15	20/11	42 d	①②③④⑤⑥⑦⑧
陈兴秀	33	17	—	—	22/11	9/8	≥42 d	①②③④
金 军	15	25	51~73		32/8		42 d	①②③④⑦
徐登飞	25	26	30~68 (63)		30/21		≥42 d	①②③⑦
陈永倬	30	25	31~73	32~70	23/7	18/7	≥42 d	①②③④⑤⑦⑧
付晓瑞	44	37	(61)	(63)	29/15	24/13	42 d	①②③④⑤⑥⑦⑧
顾 颖	27	33	(53.6)		37/23		≥42 d	①②③④⑤⑦
王 晋	18	18	39~76 (57.5)		10/8	11/7	≥42 d	①②③

注:①总有效率;②临床受益率;③白细胞减少;④恶心呕吐;⑤肝功能损害;⑥肾功能损害;⑦心率失常;⑧脱发。“—”表示原文中未说明年龄情况

表 2 恩度联合化疗治疗 NSCLC 的原始文献及质量分析

Tab.2 Evaluation analysis of the original literatures about endostar combined with chemotherapy treating NSCLC

编号	作者	年份	观察组 措施	对照组措施	随机方法	随机化隐藏	盲法	撤出与退出	Jadad评分
1	Wang J ^[2]	2005	恩度 +NP	NP ^a + 安慰剂	随机数字表法 (2 分)	随机但方法不清楚 (1 分)	双盲 (2 分)	说明了退出原因 (1 分)	6分
2	徐登飞 ^[3]	2009	恩度 +DP	DP ^b	随机数字表法 (2 分)	随机但方法不清楚 (1 分)	未描述 (0 分)	说明了退出原因 (1 分)	5分
3	王季颖 ^[4]	2009	恩度 +NP	NP ^c	随机数字表法 (2 分)	随机但方法不清楚 (1 分)	未描述 (0 分)	说明了退出原因 (1 分)	4分
4	陈兴秀 ^[5]	2009	恩度 +NP	NP ^d + 安慰剂	随机试验未描述方法 (1 分)	未说明 (0 分)	安慰剂法 (2 分)	未说明 (0 分)	3分
5	陈绍俊 ^[6]	2008	恩度 +NO	NO ^e	随机数字表法 (2 分)	随机但方法不清楚 (1 分)	未描述 (0 分)	未说明 (0 分)	3分
6	韩立春 ^[7]	2009	恩度 +TP	TP ^f	随机试验未描述方法 (1 分)	未描述 (0 分)	未描述 (0 分)	说明了退出原因 (1 分)	2分
7	王 晋 ^[8]	2010	恩度 +TP	TP ^g	随机试验未描述方法 (1 分)	未描述 (0 分)	未描述 (0 分)	未说明 (0)	1分
8	金 军 ^[9]	2009	恩度 +NP	NP ^h	随机试验未描述方法 (1 分)	未描述 (0 分)	未描述 (0 分)	未说明 (0)	1分
9	付晓瑞 ^[10]	2010	恩度 +TP	TP ⁱ	随机试验未描述方法 (1 分)	未描述 (0 分)	未描述 (0 分)	说明了退出原因 (1 分)	2分
10	陈永倬 ^[11]	2010	恩度 +GP	GP ^j	随机试验未描述方法 (1 分)	未描述 (0 分)	未描述 (0 分)	未说明 (0)	1分
11	顾 颖 ^[12]	2010	恩度 +GP	GP ^k	随机试验未描述方法 (1 分)	未描述 (0 分)	未描述 (0 分)	未说明 (0)	1分

注:a,长春瑞滨 25 mg/m²,100 ml 生理盐水滴注 30 min,d₁₋₃;顺铂 3 mg/m²,500 ml 生理盐水滴注 2 h,d₂₋₄;21 d 为 1 周期。b,多西他赛 60 mg/m² 静脉滴注,1 次/d,d_{1,8};顺铂 30 mg/m² 静脉滴注,1 次/d,d₁₋₄;21 d 为 1 周期。c,长春瑞滨 25 mg/m² 静脉注射第 1、8 d;顺铂 25 mg/m²,静脉滴注 d₁₋₃;21 d 为 1 周期。d,长春瑞滨 25 mg/m²+100 ml 生理盐水滴注 30 min,d_{1,8};奈达铂 30 mg/m²+500 ml 生理盐水滴注 2 h,d₂₋₄;21 d 为 1 周期。e,NVB25 mg/m² d_{1,5};OXA 130 mg/m² d₁;21 d 为 1 周期。f,艾素 65 mg/m²,分 2 次给药 d₂₋₉;应用多西他赛前 1 d 22:00、当天 9:00 和 22:00 分别口服地塞米松 8 mg。顺铂 75 mg/m²,分 4 次给药 d₁₋₄;21 d 为 1 周期。g,紫杉醇 140 mg/m²,d₁,维持 3 h;顺铂 80 mg/m²,d₁;21 d/周期。h,长春瑞滨 25 mg/d d_{1,8}+顺铂 25 mg/d d₁₋₃。i,紫杉醇 135 mg/m²,d₁;顺铂 75 mg/m²,d₁₋₃/3 d,21 d 为 1 周期。j,吉西他滨(GEM)1 000 mg/m² d_{1,8},DDP 25 mg/m² d₁₋₃;21 d 为 1 周期。K,吉西他滨 1 mg/m²,d_{1,8} 静脉滴注,顺铂 25 mg/m²,d₁₋₃ 静脉滴注。21 d 为 1 周期

益率有明显差异($RR_{\text{合并}}=1.21, 95\%CI: 1.12-1.30, P<0.000\ 01$)。恩度联合化疗组较单纯化疗组的临床受益率有明显提高。见图 3。

从纳入分析的 11 个临床试验中剔除低质量的临床试验^[7,8,10,11]后进行敏感性分析,其结果与剔除前比较,异质性与合成结果均无明显差异($\chi^2=8.06, df=6, P=0.23, I^2=0\%$; $RR_{\text{合并}}=1.19, 95\%CI: 1.09-1.29, P=0.000\ 1$)。见图 4。

2.5 不良反应

其发生率的分析结果见表 3。

2.5.1 白细胞减少 恩度联合化疗组与单纯化疗组比较,在引起白细胞减少发生率方面,二者比较差异无统计学意义($RR=1.00, 95\%CI: 0.92-1.08, P=0.97$),恩度联合化疗不会增加白细胞减少的发生率。

2.5.2 恶心呕吐 恩度联合化疗组与单纯化疗组比较,在引起恶心呕吐发生率方面,二者比较差异无统计学意义($RR=1.02, 95\%CI: 0.91-1.15, P=0.76$),恩度联合化疗不会增加恶心呕吐的发生率。

2.5.3 肝功能损害 恩度联合化疗组与单纯化疗组比较,在

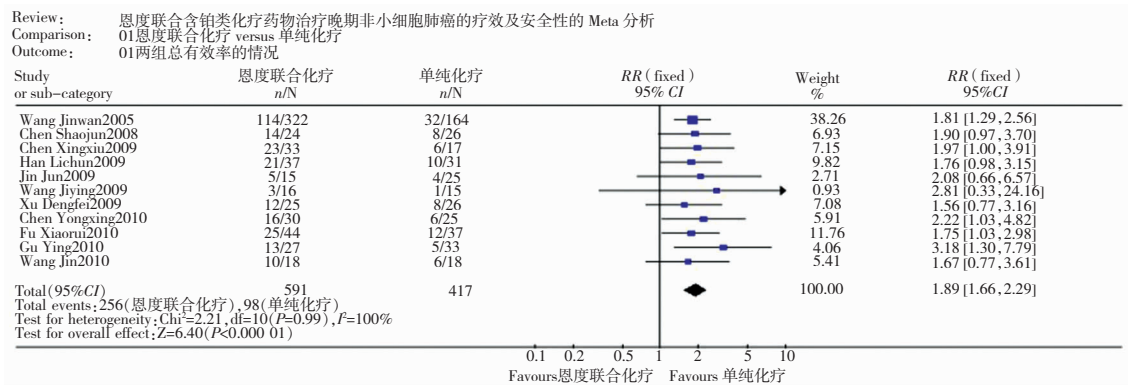


图 1 恩度联合化疗组与单纯化疗组治疗晚期 NSCLC 的总有效率的 Meta 分析

Fig.1 The Meta analysis of OR of two different treatments(Endostar combined with chemotherapy and single chemotherapy) for advanced non-small cell lung cancer

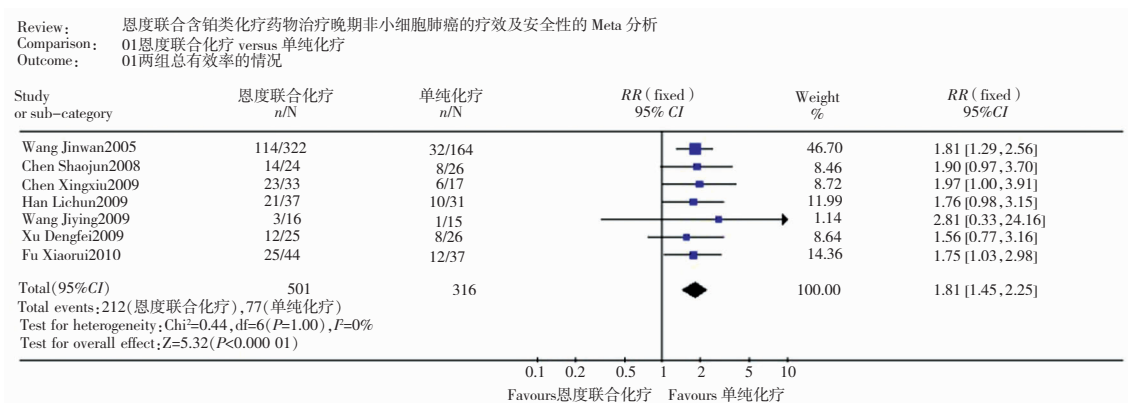


图 2 恩度联合化疗组与单纯化疗组治疗晚期 NSCLC 的总有效率的敏感性分析

Fig.2 Sensitivity analysis of OR of two different treatments (Endostar combined with chemotherapy and single chemotherapy) for advanced non-small cell lung cancer

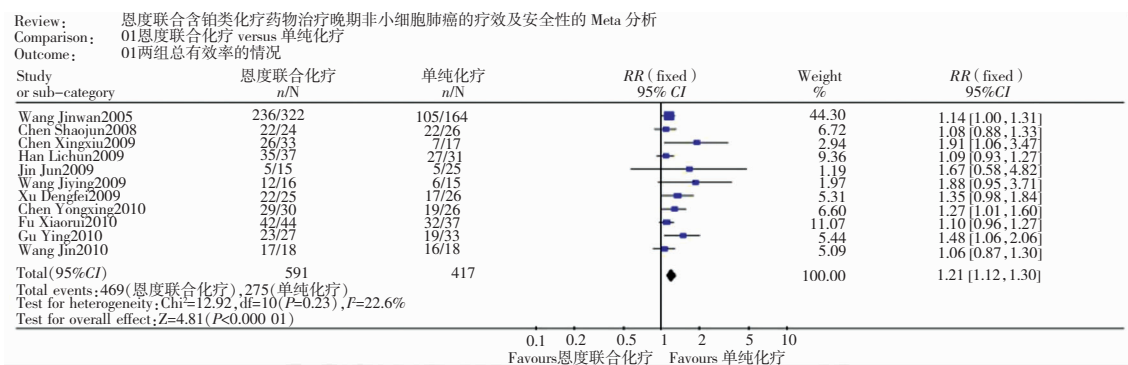


图 3 恩度联合化疗组与单纯化疗组治疗晚期 NSCLC 的临床受益率 Meta 分析

Fig.3 Meta analysis of CBR of two different treatments(Endostar combined with chemotherapy and single chemotherapy) for advanced non-small cell lung cancer

引起肝功能损害的发生率方面,二者比较差异无统计学意义($RR=1.36, 95\%CI: 0.71-2.59, P=0.35$), 恩度联合化疗不会增加肝功能损害的发生率。

2.5.4 肾功能损害 恩度联合化疗组与单纯化疗组比较,在引起肾功能损害的发生率方面,二者比较差异无统计学意义($RR=0.68, 95\%CI: 0.33-1.41, P=0.30$), 恩度联合化疗不会增加肾功能损害的发生率。

2.5.5 心率失常 恩度联合化疗组与单纯化疗组比较在导致心率失常发生率方面差异有统计学意义($RR=2.05, 95\%CI: 1.09-3.83, P=0.02$), 恩度联合化疗会增加心率失常的发生率。

2.5.6 脱发 恩度联合化疗组与单纯化疗组比较,在引起脱发的发生率方面,二者比较差异无统计学意义($RR=0.90, 95\%CI: 0.69-1.17, P=0.42$), 恩度联合化疗不会增加白细胞减少

的发生率。

2.6 发表性偏倚

将纳入 Meta 分析的 11 个临床试验的效应估计值作为横坐标,以各自效应值对数的标准误作为纵坐标绘制漏斗图,当漏斗图不对称呈偏态分布时,说明存在发表偏倚。本文漏斗图见图 5,各研究围绕中心线基本呈对称分布,表明发表性偏倚较小,可以进行 Meta 分析。

3 讨论

1971 年 Judah Folkman 教授首先提出了肿瘤生长依赖血管形成的概念,并提出通过阻断肿瘤细胞营养的供给,从而达到抑制或消除肿瘤细胞的学说^[3]。1997 年 O'Reilly 博士从

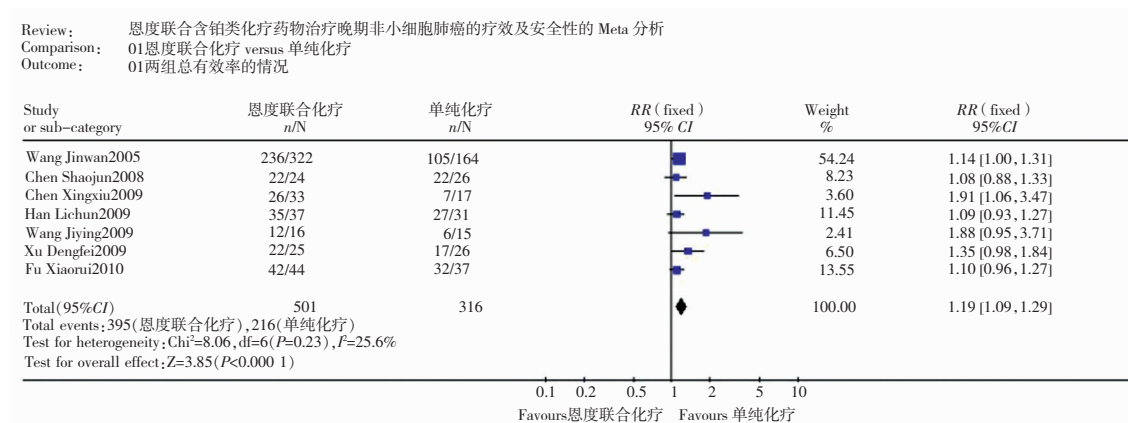


图 4 恩度联合化疗组与单纯化疗组治疗晚期 NSCLC 的临床受益率的敏感性

Fig.4 Sensitivity analysis of CBR of two different treatments (Endostar combined with chemotherapy and single chemotherapy) for advanced non-small cell lung cancer

表 3 不良反应的 Meta 分析

Tab.3 Meta analysis of adverse events

反应类型	纳入的研 究数 (篇)	恩度联合化疗		单纯化疗		异质性检验		模型分析	结果估计	
		发生病例数	总病例数	发生病例数	总病例数	P	P%		RR (95%CI)	P
白细胞减少	11	423	591	282	417	0.98	0	固定效应模型	1.00[0.92, 1.08]	0.97
恶心呕吐	8	298	515	191	356	0.24	24.8	固定效应模型	1.02[0.91, 1.15]	0.76
肝功能损害	5	20	162	14	152	1.0	0	固定效应模型	1.36[0.71, 2.59]	0.35
肾功能损害	5	12	460	13	275	0.24	26.9	固定效应模型	0.68[0.33, 1.41]	0.30
心率失常	7	36	501	11	331	0.98	0	固定效应模型	2.05[1.09, 3.83]	0.02
脱发	4	75	433	55	257	0.78	0	固定效应模型	0.90[0.69, 1.17]	0.42

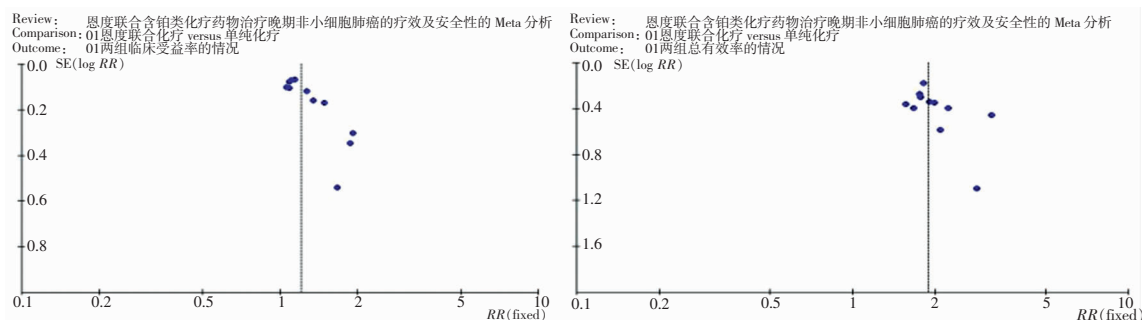


图 5 发表性偏倚 (RR)

Fig.5 Publication bias

小鼠内皮细胞瘤中分离得到一种新的 20 kD,能特异性抑制血管内皮细胞生长的抑制因子——内皮抑素(Endostatin),对肿瘤血管生成具有几乎完全的抑制作用,显示很强的抗肿瘤活性^[14]。恩度是中国学者研发的一种新的重组血管内皮抑制素,其一线联合方案治疗 NSCLC 已获批准,并已连续 3 年列入《非小细胞肺癌临床实践指南(中国版)》。但是,目前已发表的临床研究的样本量多数都较小,可信度较低,因此可以用 Meta 分析的方法对原始文献进行量效合并,提高其可信度。

因此,本文旨在通过 Meta 分析的方法,研究恩度联合含铂类化疗药物治疗晚期 NSCLC 的近期疗效及其安全性并与单纯含铂类化疗药物治疗方案比较,以期为临床的应用提供有力的循证医学证据。本文纳入的 11 个研究均为随机对照试验,都对恩度联合传统含铂类化疗药物治疗方案与单纯含铂类化疗药物治疗方案治疗晚期 NSCLC 进行了疗效及安全性的比较。结果发现,与传统单纯化疗方案相比,恩度联合化疗方案在总有效率($RR_{\text{合并}}=1.89, 95\%CI:1.55-2.29, P<0.000\ 01$)和临床受益率($RR_{\text{合并}}=1.21, 95\%CI:1.12-1.30, P<0.000\ 01$)方面更有优势。不良反应方面,在白细胞减少、恶心呕吐、肝肾功能的损害、脱发等发生率方面没有显著差异,但是恩度联合化疗方案的治疗过程中,心率失常发生率更高($P=0.02$)。因此,对于晚期 NSCLC 兼有心脏疾病的患者应慎重选择恩度联合化疗方案。由于纳入的各研究报道的不良反应之间存在偏差,本文仅分析了多数文献中报道的不良反应,对于其它少有报道的不良反应,如周围神经毒性、出血、腹泻等未进行分析。

但本系统综述仍然存在一些问题。本研究纳入文献质量参差不齐,纳入的 11 个研究中有 4 个研究明确报道了具体的随机方法,其余未提及;有 4 个研究说明是否实施随机化隐藏,其余未提及。因此,不排除存在混杂偏倚的可能性。此外,纳入的 11 个研究中有 2 个研究说明了是否使用盲法,9 个研究盲法的使用情况不清楚,这可能导致实施及测量偏倚,5 个研究提到失访。但剔除低质量文献后做敏感性分析,其结果与剔除前结果一致,表明本研究论证强度较高。

综上所述,本研究证实了恩度联合含铂类药物化疗方案较单纯含铂类药物化疗方案更有优势,总有效率和临床受益率均有提高。除恩度联合含铂类化疗药物治疗方案在心率失常发生率方面更高以外,两者其他不良反应没有显著性差异。因此在临床工作中要针对晚期 NSCLC 患者自身的特点,权衡利弊后可以考虑选择恩度联合化疗方案,以使患者获得更好的治疗效果。

参 考 文 献

- [1] 孙燕,赵平.临床肿瘤学进展[M].北京:中国协和医科大学出版社,2005.256-257.
- [2] Sun Y,Zhao P.Clinical oncology progress[M].Beijing:Beijing union medical university press,2005.256-257.
- [3] 王金万,孙燕,刘永煜,等.重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 随机、双盲、对照、多中心 III 期临床研究[J].中国肺癌杂志,2005,8(4):283-290.
- [4] Wang J W,Sun Y,Liu Y Y,et al.Results of randomized,multicenter,double-blind phase III trial of rh-endostatin(YH-16) in treatment of advanced non-small cell lung cancer patients[J].Chinese Journal of Lung Cancer,2005,8(4):283-290.
- [5] 徐登飞,王留兴.重组人血管内皮抑制素联合 DP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].肿瘤,2009,29(11):1104-1105.
- [6] Xu D F,Wang L X.Clinical observation of endostar combined with DP in treatment of advanced non-small cell lung cancer[J].Oncology,2009,29(11):1104-1105.
- [7] 王季颖,蔡勇.恩度联合 NP 方案治疗晚期复治非小细胞肺癌的临床随机对照研究[J].实用临床医药杂志,2009,13(11):34-38.
- [8] Wang J Y,Cai Y.A randomized clinical trial of NVB plus DDP with rh-endostatin in the treatment of advanced retreated non-smallcell lung cancer patients[J].Journal of Clinical Medicine in Practice,2009,13(11):34-38.
- [9] 陈兴秀,毕益明,李全奎,等.恩度联合长春瑞宾和奈达铂治疗非小细胞肺癌的临床研究[J].滨州医学院学报,2009,32(6):478-479.
- [10] Chen X X,Bi Y M,Li Q K,et al.Clinical observation of endostar combined with vinorelbine and nedaplatin in the treatment of advanced stage NSCLC[J].Journal of Binzhou Medical University,2009,32(6):478-479.
- [11] 陈绍俊,黄海欣,李桂生,等.恩度联合 NO 方案化疗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):819-821.
- [12] Chen S J,Huang H X,Li G S,et al.Clinical study on endostar combined with vinorelbine and oxaliplatin in the treatment of advanced non-smallcell lung cancer[J].Journal of Hebei Medical University,2008,29(6):819-821.
- [13] 韩立春,邢德君.恩度联合 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J].中国肿瘤临床,2009,36(21):1205-1207.
- [14] Han L C,Xing D J.Clinical observation of Endostar combined with TP chemotherapy in the treatment of advanced stage NSCLC [J].Chinese Journal of Clinical Oncology,2009,36(21):1205-1207.
- [15] 王晋,张羽,廖东彪,等.恩度联合 TP 化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J].实用临床医药杂志,2010,14(13):65,73.
- [16] Wang J,Zhang Y,Liao D B,et al.Clinical observation of Endostar combined with TP chemotherapy in the treatment of advanced stage NSCLC [J].Journal of Clinical Medicine in Practice.2010,14(13):65,73.
- [17] 金军.恩度联合化疗在非小细胞肺癌治疗中的疗效观察[J].中华中西医结合杂志,2009,7(1):13.
- [18] Jin J.Observation the efficacy of chemotherapy combined with Endostar in patients with non-small cell lung cancer[J].China and foreign Medical Journal,2009,7(1):13.
- [19] 付晓瑞,张紫娟,孙振昌,等.血管内皮抑素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].中国实用医刊,2010,37(13):59-60.
- [20] Fu X R,Zhang Z J,Sun Z C,et al.Clinical observation of rh-endostatin combined with chemotherapy in the treatment of advanced stage NSCLC [J].Chinese Journal of Practical Medicine,2010,37(13):59-60.
- [21] 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,2010,29(18):20-22.
- [22] Chen Y X,Cheng H N,Chen L,et al.Efficacy of endostar combined with vinorelbine and cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer[J].Hainan Medical Journal,2010,29(18):20-22.
- [23] 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.

Gu Y, Lu H Y, Jiang A G, et al. Clinical observation of rh-endostatin combined with GP in the treatment of advanced stage NSCLC[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2010, 14(9):86-87.

[13] Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis[J]. Semin Oncol, 2002, 29(6 suppl 16):15.

[14] 林丽珠, 周京旭, 郑心婷, 等. 恩度联合化疗治疗晚期复治非小细胞肺癌 31 例的临床探讨[J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36(6):316-319. Lin L Z, Zhou J X, Zheng X T, et al. Observation the efficacy of Endostar combined with chemotherapy in the treatment of 31 advanced re-treated non-small cell lung cancer patients [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2009, 36(6):316-319.

(责任编辑:冉明会)

个案与短篇

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.02.018

良性复发性无菌性脑膜炎 1 例

卿胜强¹, 李光勤²

(1. 重庆市九龙坡区中西医结合医院内科, 重庆 401326; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R742

【文献标志码】B

【收稿日期】2011-08-17

良性复发性无菌性脑膜炎, 又称 Mollaret 脑膜炎, 由 Mollaret 于 1944 年首先报道, 并以此命名^[1]。本病为神经系统少见病, 目前全球报道仅 100 多例^[2]。现将我科遇见的 1 例报道如下。

1 病例资料

患者, 男, 67 岁, 科技工作者, 因“反复头昏、发热、恶心呕吐 20 月, 再发 1 周”于 2011 年 7 月 8 日第 9 次在我院神经内科住院。患者入院 20 月前无明显诱因突发头昏、前额隐痛, 阵性恶心、呕吐胃内容物, 每日午后发热(最高体温 39℃), 热型不规则, 无咳嗽、咳痰, 经休息症状不减, 来我院第 1 次住院查体仅发现克氏征(+), 胸片、腹部超声未见异常, 头颅 MRI 示脱髓鞘病变。腰穿脑脊液压力 160 mm H₂O, 无色清亮, 蛋白定性(+), 细胞总数 70 × 10⁶ 个/L, 有核细胞数 50 × 10⁶ 个/L, 多核细胞 40%, 单核细胞 60%, 氯化物 114 mmol/L, 糖 2.0 mmol/L(同期血糖 8.5 mmol/L), 蛋白 1.08 g/L。脑脊液涂片及细菌培养(-)。考虑结核性脑膜炎, 予 HRZE 方案规则抗痨, 1 周左右患者症状消失, 复查腰穿正常, 住院 1 月出院, 继续口服抗痨药, 总抗痨时间 11 个月, 口服泼尼松 8 月。但上述症状仍反复发作, 每次症状相似, 发作间隔时间从半月到 6 个月不等, 累计发作 11 次, 其中有 2 次自觉症状较轻, 门诊治疗后数日痊愈, 其余 9 次先后按“结核性脑膜炎、病毒性脑膜炎”在我院住院治疗, 反复腰穿近 30 次, 均提示细胞总数及有核细胞轻度增高, 曾作 EB 病毒 DNA、I 型单纯疱疹病毒 DNA、巨细胞病毒 DNA、结核分枝杆菌 DNA 定量检查均为正常值, 作头颅 MRI 8 次, 均提示脱髓鞘病变, 且无明显变化。对症治疗 1~2 周后症状均完全消失, 复查腰穿脑脊

液细胞数恢复正常, 间歇期如常人。1 周前无明显诱因复发, 体温 37℃~38℃, 院外予第 3 代头孢类药抗感染治疗 5 d 未见好转, 复来我院。查体仅有克氏征(+). 腰穿脑脊液压力 150 mm H₂O, 细胞总数 56 × 10⁶ 个/L, 有核细胞数 18 × 10⁶ 个/L, 蛋白 0.74 g/L, 糖 1.7 mmol/L(同期血糖 4.4 mmol/L), 氯化物含量正常。脑脊液及血清检查 HIV、RPR、隐球菌、抗酸杆菌、真菌阴性, 三大常规、肝肾功、甲功、癌谱、抗核抗体谱、血清补体系统正常。C 反应蛋白 12.1 mg/L(正常值 0~8 mg/L)。拟诊:病毒性脑膜炎? 良性复发性无菌性脑膜炎? 予更昔洛韦治疗 1 d 后症状明显缓解, 患者拒绝复查腰穿。最后诊断:良性复发性无菌性脑膜炎。1 周后临床治愈出院。

2 讨论

2.1 病因及发病机理

良性复发性无菌性脑膜炎是指有 2 次或 2 次以上的脑膜炎发病史, 发病间隙期无临床症状且脑脊液检查正常。病因尚不明确, 可能与 I 型单纯疱疹病毒、II 型单纯疱疹病毒感染有关, 也有学者认为与细菌感染、肿瘤细胞脱落、机体免疫障碍、药物尤其是非甾体类抗炎药等有关, 也可能是一种病因不明确的多病源综合征^[1,3,4]。

2.2 临床特点

本病可发生于任何年龄, 无性别差异^[5,6]。检索国内文献报道首次发病年龄最小 5 个月^[7], 最大 64 岁^[8]。起病突然, 反复发热、头痛、恶心呕吐伴脑膜刺激征, 可有肌痛、关节痛, 症状几小时达高峰, 病程具自限性, 持续 2~7 d 后迅速好转, 少数持续 4 周, 不遗留神经后遗症^[1,6,8]。部分病例出现短暂性神经系统症状体征, 如一过性精神失常、意识障碍、全身性强直阵挛发作、幻觉、面神经麻痹、瞳孔不等大、单侧或双侧 Babinski 征等^[9]。发作次数 2~15 次不等^[9], 每次发作形式和临床表现

作者介绍:卿胜强(1977-), 男, 住院医师, 研究方向:脑血管疾病。

通信作者:李光勤, 男, 教授, Email: liguangqin@tom.com。

(下转第 179 页)