

重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期小细胞肺癌的疗效及安全性 Meta 分析

李华伟¹, 李萌², 刘强¹

(1. 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院, 广东 深圳 518000;

2. 广州中医药大学深圳医院, 广东 深圳 518000)

摘要: [目的] 评价重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期小细胞肺癌的有效性和安全性。[方法] 检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库, 收集重组人血管内皮抑制素联合化疗对比单纯化疗治疗晚期小细胞肺癌的随机对照试验, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。[结果] 共纳入 9 篇文献, 合计 661 例病例。Meta 分析结果显示, 重组人血管内皮抑制素联合化疗与单纯化疗相比, 联合治疗在客观缓解率 (RR=1.37, 95%CI: 1.21~1.55, $P<0.001$)、疾病控制率 (RR=1.14, 95%CI: 1.06~1.22, $P=0.0007$) 方面均显示出优势。提高了半年的 PFS (RR=1.83, 95%CI: 1.12~3.01, $P=0.02$) 和 1 年 PFS (RR=3.67, 95%CI: 1.72~7.86, $P=0.0008$)。延长了 2 年 OS (RR=3.53, 95%CI: 1.74~7.14, $P=0.0005$), 但 1 年 OS 无统计学差异 (RR=1.26, 95%CI: 0.86~1.83, $P=0.24$)。不良反应方面, 联合化疗组和单纯化疗组在白细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少、肝肾功能损害和胃肠道反应方面差异均无统计学意义。[结论] 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期小细胞肺癌安全有效。

关键词: 重组人血管内皮抑制素; 小细胞肺癌; 化疗; meta 分析

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)07-0630-08

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.07.B013

A Meta Analysis of rh-Endostatin Combined with Chemotherapy for Advanced Small Cell Lung Cancer

LI Hua-wei¹, LI Meng², LIU Qiang¹

(1. Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen Center, Shenzhen 518000, China;

2. Shenzhen Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518000, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the efficacy and safety of rh-endostatin plus chemotherapy in the treatment of advanced small cell lung cancer (SCLC). [Methods] The randomized controlled trials on rh-endostatin combined chemotherapy for advanced SCLC were searched from PubMed, EMbase, Cochrane library, CNKI, Chinese biomedical literature database and Wanfang database. RevMan 5.3 software was used to analyze studies that met the inclusion criteria. [Results] Nine clinical trials involving 661 patients with advanced SCLC were included. Meta analysis results suggested that the objective response rate and disease control rate of the rh-endostatin combined with chemotherapy was higher than that of chemotherapy alone group (RR=1.37, 95% CI: 1.21~1.55, $P<0.001$; RR=1.14, 95% CI: 1.06~1.22, $P=0.0007$, respectively). It increased the PFS for half a year (RR=1.83, 95% CI: 1.12~3.01, $P=0.02$) and the PFS for 1-year (RR=3.67, 95% CI: 1.72~7.86, $P=0.0008$). The 2-year OS was extended (RR=3.53, 95% CI: 1.74~7.14, $P=0.0005$), but there was no significant difference in 1-year OS (RR=1.26, 95% CI: 0.86~1.86, $P=0.24$). There were no significant differences between the two groups in the occurrence of leukopenia, thrombocytopenia, hemoglobin reduction, liver and kidney function damage and gastrointestinal reactions. [Conclusion] rh-Endostatin plus chemotherapy in the treatment of advanced small cell lung cancer is safe and effective.

Subject words: rh-endostatin; small cell lung cancer; chemotherapy; meta analysis

肺癌是我国男性最常见的恶性肿瘤, 2018 年中

通信作者: 刘强, 科主任, 主任医师, 博士; 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院中医科, 广东省深圳市龙岗区宝荷路 113 号 (518000); E-mail: doctor1970@163.com

收稿日期: 2019-09-22; **修回日期:** 2019-11-18

国约有 77.4 万新增肺癌病例, 约有 69 万人死于肺癌^[1]。小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 是肺癌中一种常见病理类型, 约占肺癌总数 10%~20%^[1]。小细胞肺癌恶性程度高、易复发转移, 病情进展快, 5 年

生存率低于 5%^[2]。

重组人血管内皮抑制素(恩度)是我国自主研发的抗肿瘤血管生成的药物,可特异性作用于内皮细胞,抑制肿瘤血管生成及转移^[3]。由于抗血管生成在肿瘤治疗中的重要作用,因此在常规治疗的基础上加用抗血管生成药物往往能增加临床获益。目前有多个临床研究提示在常规化疗基础上联合恩度治疗晚期小细胞肺癌能提高总有效率,不明显增加不良反应。为进一步明确恩度联合化疗治疗晚期小细胞肺癌的治疗效果,本研究采用 meta 分析对恩度联合化疗对比单纯化疗治疗晚期小细胞肺癌的疗效和安全性进行综合评价,以期为恩度联合化疗治疗晚期小细胞肺癌提供更有力的循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

通过计算机对 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库进行检索,检索时间设置为 2019 年 7 月 1 日。中文检索词为重组人血管内皮抑制素、恩度、小细胞肺癌,英文检索词为 rh-endostatin、endostatin、small cell lung cancer、SCLC。检索均采用主题检索与非主题检索相结合的方式,随机对照试验的检索参照 Cochrane 系统评价手册推荐的检索策略。

1.2 研究方法

文献纳入标准:研究类型为临床随机对照试验,无论是否采用分配隐藏或盲法,语言为中文或英文。

文献排除标准:①疗效判断指标不明确;②临床观察判断有活动性感染者;③合并其他恶性肿瘤者;④对试验药物过敏者;⑤合并心、脑、肾及造血系统等严重原发性疾病患者;⑥不符合纳入标准的研究。

研究对象:①经细胞学或组织病理学确诊为小细胞肺癌;②均为晚期小细胞肺癌;③卡氏评分(karnofsky performance status,KPS)>60 分,预计生存时间>3 个月;④一般情况可,无化疗禁忌证;⑤有可测量的病灶。

干预措施:①试验组采用重组人血管内皮抑制素联合化疗,对照组采用单纯化疗;②试验组与对照组治疗周期至少为 2 个周期。

疗效判定及评价指标:①客观缓解率(objective

response rate,ORR):根据 RECIST 标准对肿瘤的控制情况进行疗效评价。完全缓解(complete response,CR):所有目标病灶消失;部分缓解(partial response,PR):基线病灶最大径之和至少减少 30%;疾病进展(progress disease,PD):基线病灶最大径之和至少增加 20%或出现新病灶;疾病稳定(stable disease,SD):基线病灶最大径之和有减少但未达 PR 或有增加但未达 PD。客观缓解率=(完全缓解+部分缓解)/总病例数×100%。疾病控制率(disease control rate,DCR)=(完全缓解+部分缓解+疾病稳定)/总病例数×100%。②无进展生存时间(progress free survival,PFS):指患者从接受治疗开始,到观察到疾病进展或者发生因为任何原因的死亡的时间。总生存时间(overall survival,OS):所有入选患者从化疗开始至死亡或末次随诊的时间。③不良反应:根据美国国立癌症研究所毒性事件分级标准第 3 版(NCI-CTCAE 3.0)判定患者不良反应^[4]。

1.3 资料提取

由两位评价员分别根据纳入和排除标准筛选文献,对筛选的文献提取以下相关内容:研究基本特征;治疗情况;结局指标,如客观缓解率、疾病控制率、无进展生存时间、总生存时间、不良反应等指标。

1.4 文献质量评价

参考考克兰干预措施系统评价手册(5.2 版本)对纳入研究文献进行质量评价,内容包括:①随机方法是否合理;②分配隐藏;③是否合理采用盲法;④有无失访或退出、失访人数、失访原因是否描述。采用漏斗图评定发表偏倚。

1.5 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行分析。分类变量采用风险比(risk ratio,RR)及其 95%可信区间(95% confidence interval,95%CI)表示统计效应量,连续变量采用标准均数差(standardized mean difference,SMD)及其 95%CI 进行效应量合并分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。当 $I^2<50\%$ 和 $P>0.1$,采用固定效应模型, $I^2>50\%$ 和 $P<0.1$,采用随机效应模型。

2 结 果

2.1 文献检索结果

检索所有数据库共得到 434 篇文献,删除重复

后纳入 363 篇文献,并通过阅读标题、摘要,排除研究对象不是小细胞肺癌文献、基础研究、综述、非随机对照试验以及病例报道等,最终纳入 9 篇文献,中文 8 篇,英文 1 篇。

2.2 纳入研究文献的基本特征和质量评价

纳入研究中试验组和对照组患者基本临床特征差异无统计学意义,组间基线一致,具有良好的可比性(Table 1)。

纳入 9 篇研究中有 8 篇研究描述了随机分组,其中有 2 篇文献描述了产生随机序列的具体方法,所有文献均未描述盲法和分配隐藏内容,1 项研究描述了患者退出例数及原因,3 项研究报道的试验后随访情况。由于文献提供信息有限,无法判断是否存在其他偏倚。纳入文献偏倚风险比较见图 1(Figure 1)。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 客观缓解率

9 项研究均报道了客观缓解率,异质性检验提示各研究间无异质性 ($P=0\%$, $P=0.66$),Meta 分析采用固定效应模型。联合治疗组的客观缓解率优于单纯化疗组($RR=1.37$, $95\%CI: 1.21\sim 1.55$, $P<0.001$) (Figure 2)。

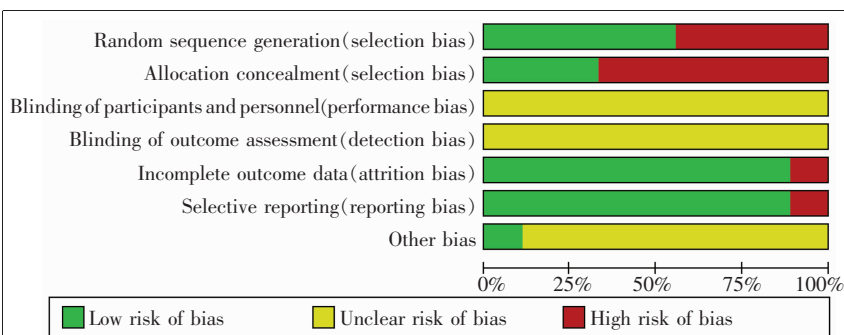


Figure 1 Quality evaluation of the included studies

Table 1 General characteristics of included studies

Study	No. of patients		Treatment method		Cycle	Indexes
	Control group (average age)	Experimental group (average age)	Control group	Experimental group		
Dai XL 2012 ^[5]	50(52.3±3.7)	50(52.3±3.7)	EP	EP+endostatin 15mg/d, d ₁₋₁₄	2	ORR, DCR, AE
Chen JH 2013 ^[6]	19(56.0±1.8)	24(57.0±2.3)	EC	EC+endostatin 15mg/d, d ₁₋₁₄	2	ORR, DCR, AE
Xiao Y 2017 ^[7]	41(52.3±5.1)	47(56.1±4.7)	IP	IP+endostatin 15mg/d, d ₁₋₁₄	2	ORR, DCR, OS, PFS, AE
Wang F 2016 ^[8]	31(52.3±5.1)	37(56.1±4.7)	IP	IP+endostatin 15mg/d, d ₁₋₁₄	2	ORR, DCR, OS, PFS, AE
Su L 2011 ^[9]	25(-)	22(-)	EP	EP+endostatin 15mg/d, d ₁₋₁₄	2	ORR, DCR, AE
Hu HT 2011 ^[10]	44(57.8±11.9)	45(56.6±12.2)	TP	TP+endostatin 15mg/d, d ₁₋₁₄	2	ORR, DCR
Wang ZJ 2011 ^[11]	20(57.2)	20(56.0)	EP	EP+endostatin 15mg/d, d ₁₋₁₄	2	ORR, DCR, AE
Li KY 2010 ^[12]	24(-)	24(-)	EP	EP+endostatin 15mg/d, d ₁₋₁₄	2	ORR, DCR, AE
Shun Lu 2015 ^[13]	69(58.2±7.8)	69(57.7±8.4)	EC	EC+endostatin 7.5mg/m ² , d ₁₋₁₄	4~6	ORR, DCR, OS, PFS

EP: etoposide + cisplatin; EC: etoposide + carboplatin; IP: irinotecan + cisplatin; TP: topotecan + cisplatin; ORR: objective response rate; DCR: disease control rate; PFS: progress free survival; OS: overall survival; AE: adverse event; “-”: not given

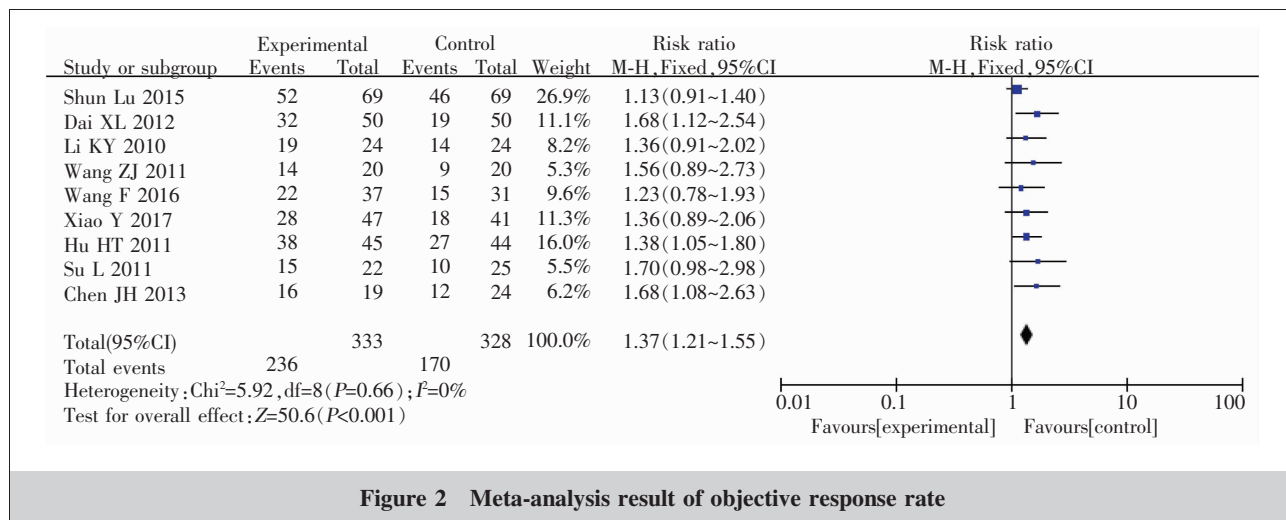


Figure 2 Meta-analysis result of objective response rate

2.3.2 疾病控制率

9项研究均报道了疾病控制率,异质性检验结果提示各研究间无异质性($I^2=0\%$, $P=0.70$),Meta分析采用固定效应模型。联合化疗组的疾病控制率优于单纯化疗组($RR=1.14$,95%CI:1.06~1.22, $P=0.0007$)(Figure 3)。

2.3.3 无进展生存率

3项研究报道了半年、1年无进展生存率,异质性检验结果提示各研究间存在异质性,Meta分析采用随机效应模型。联合化疗组优于单纯化疗组,提高了半年PFS($RR=1.83$,95%CI:1.12~3.01, $P=0.02$)和1年PFS($RR=3.67$,95%CI:1.72~7.86, $P=0.0008$)(Figure 4)。

2.3.4 总生存率

3项研究报道了1年总生存率,2项研究报道了2年总生存率,异质性检验结果提示存在异质性,Meta分析采用随机效应模型。联合化疗组提高了2年OS($RR=3.53$,95%CI:1.74~7.14, $P=0.0005$);但1年OS无统计学差异($RR=1.26$,95%CI:0.86~1.83, $P=0.24$)(Figure 5)。

2.3.5 不良反应

白细胞减少:8项研究报道了联合治疗与单纯化疗后白细胞减少的情况,各研究间无异质性($I^2=0\%$, $P=0.97$),Meta分析采用固定效应模型。联合化疗对比单纯化疗在白细胞减少方面无统计学意义($RR=1.12$,95%CI:0.79~1.58, $P=0.53$)(Figure 6)。

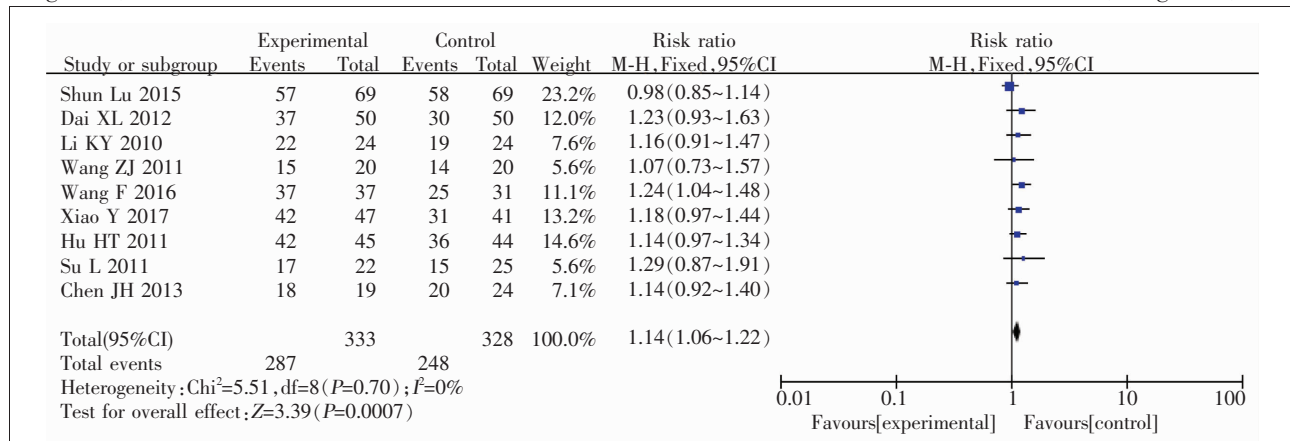


Figure 3 Meta-analysis result of disease control rate

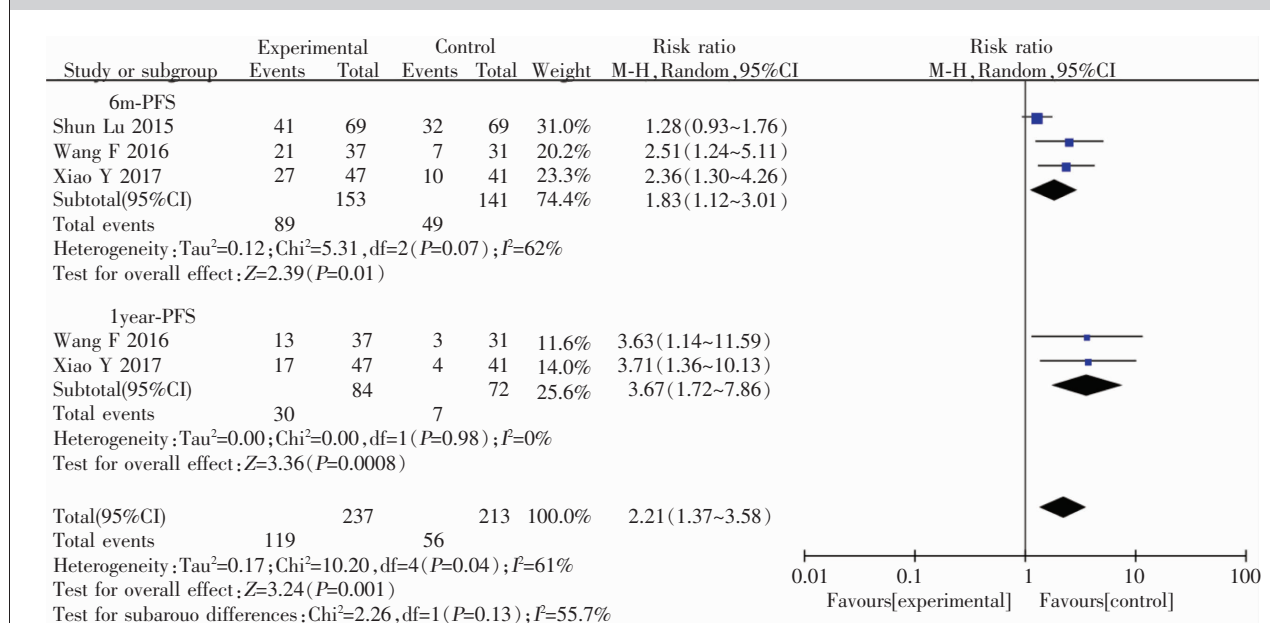


Figure 4 Meta-analysis result of progress free survival

血小板减少:8项研究报道了血小板减少的情况,各研究间无异质性($P=0\%$, $P=0.97$),Meta分析采用固定效应模型。联合治疗与单纯化疗在血小板减少方面差异无统计学意义($RR=1.35$,95%CI:0.80~2.26, $P=0.26$)(Figure 7)。

血红蛋白减少:3项研究报道了血红蛋白减少的情况,各研究间不具有异质性($P=0\%$, $P=0.98$),Meta分析采用固定效应模型。联合化疗与单纯化疗在治疗后血红蛋白减少方面差异无统计学意义($RR=1.51$,95%CI:0.79~2.90, $P=0.21$)(Figure 8)。

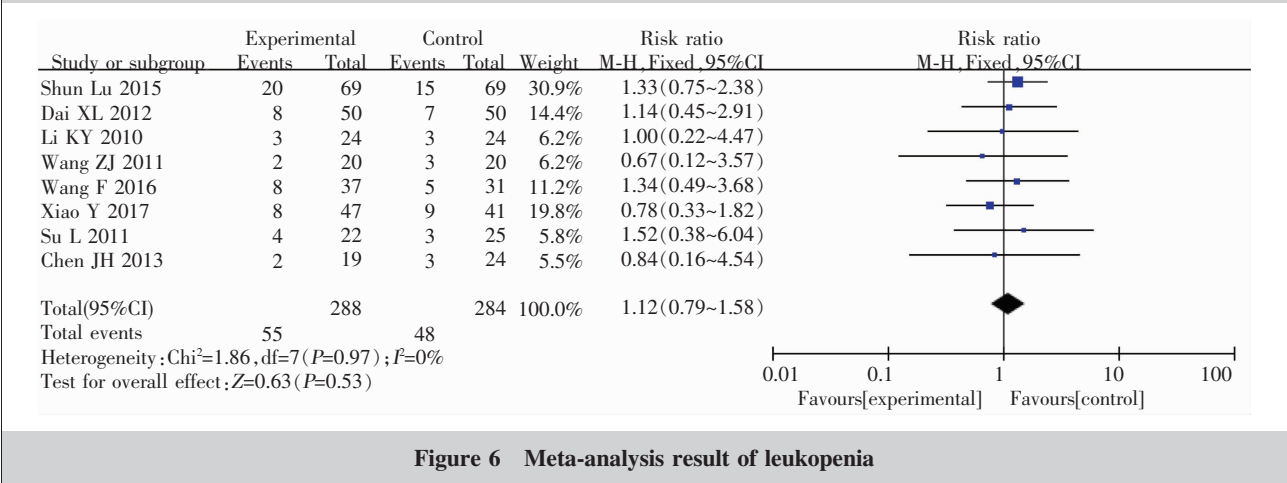
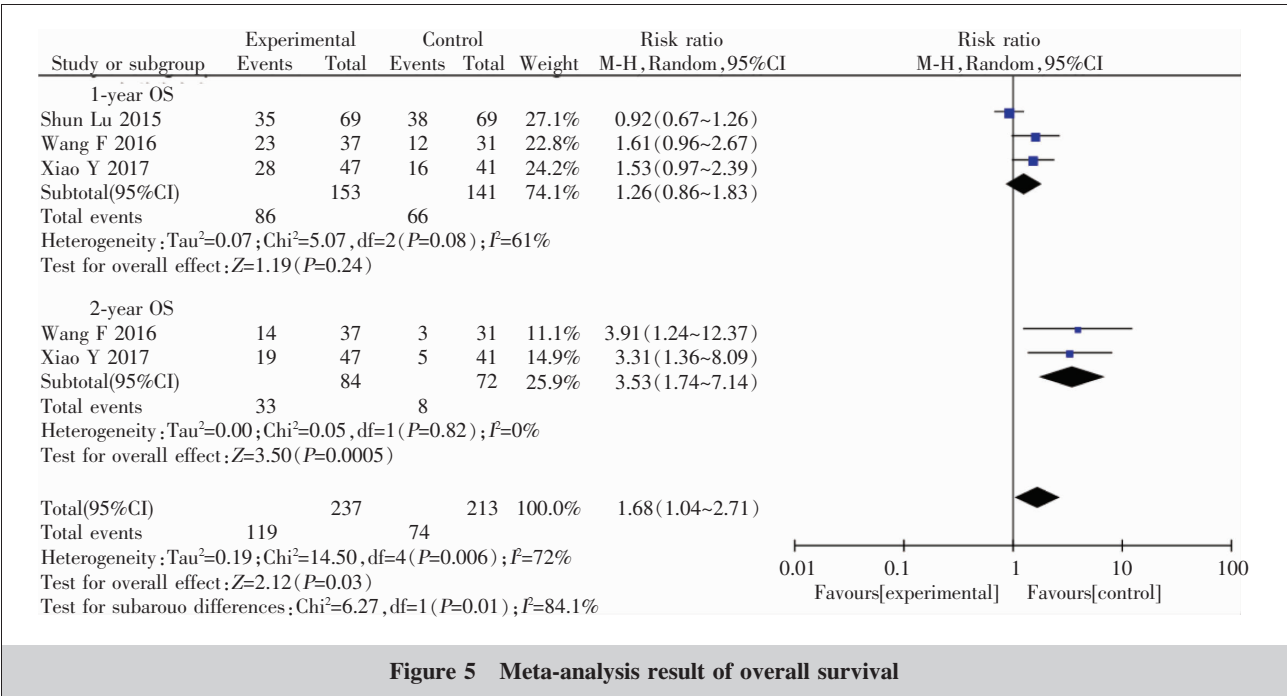
肝肾功能损害以及胃肠道反应:各研究间无异质性,采用固定效应模型分析。两组患者发生该不良反应无统计学差异(Table 2)。

2.4 发表偏倚

将纳入分析的所有研究绘制漏斗图(Figure 9)。9个散点围绕中心线大致呈对称分布,提示纳入文献的发表偏倚较小。

3 讨论

肿瘤生长和转移与持续血管生成密切相关,VEGF/VEGFR在肿瘤血管形成的过程中发挥重要作用,其可通过增加微血管通透性、刺激血管内皮细胞增殖以及促进血管内皮细胞迁移等作用促进肿瘤异常血管的生成^[14]。同时,肿瘤血管的生成还受到血管内皮抑制素等负向调节,外源性增加抑制血管生



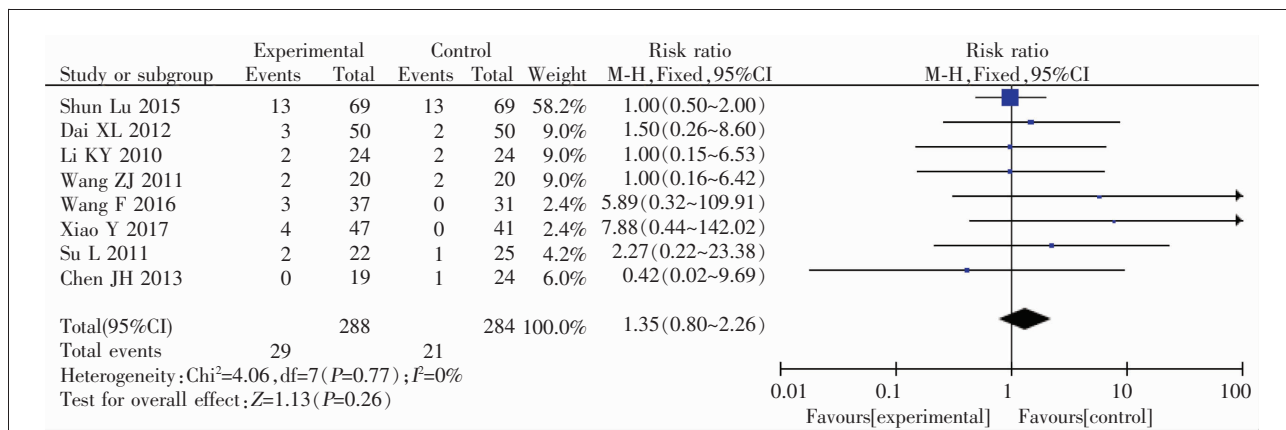


Figure 7 Meta-analysis result of thrombocytopenia

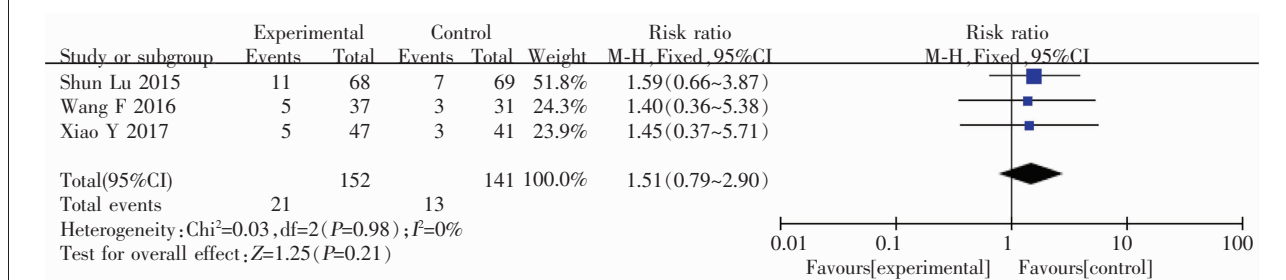


Figure 8 Meta-analysis result of hemoglobin reduction

Table 2 Comparison of liver and kidney function damage and gastrointestinal response in two groups

Outcome indicators	Number of studies included	Experimental group		Control group		Heterogeneity test		Statistical analysis method	Meta analysis results	
		n	N	n	N	P	P		RR(95%CI)	P
Liver function damage	7	10	219	9	215	0%	1.00	M-H, Fixed	1.15(0.49~2.72)	0.74
Renal function damage	7	8	219	2	215	0%	0.97	M-H, Fixed	3.06(0.86~10.95)	0.09
Gastrointestinal response	5	10	149	8	145	0%	0.85	M-H, Fixed	1.28(0.51~3.30)	0.59

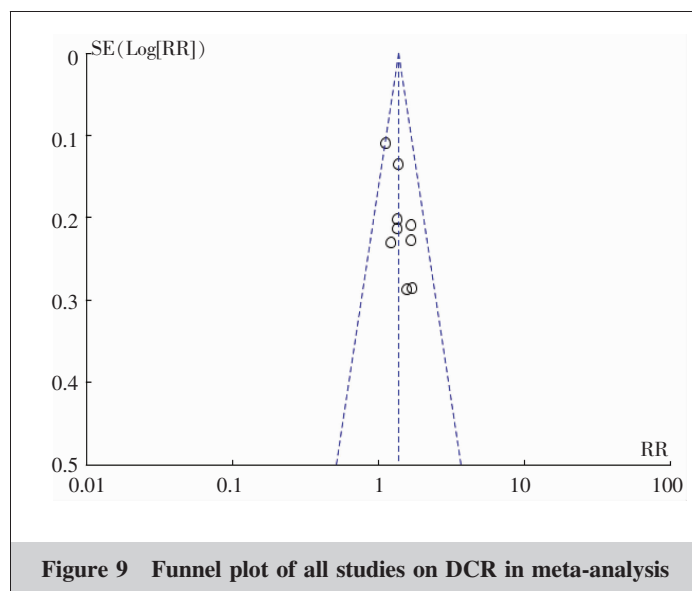


Figure 9 Funnel plot of all studies on DCR in meta-analysis

长的细胞因子可抑制肿瘤血管的生成^[15]。

恩度是我国自主研发的全球首个血管内皮抑制素抗癌新药,目前已广泛用于临床。其作用机制主要通过抑制内皮细胞迁移而抑制肿瘤新生血管生成,阻断肿瘤细胞的营养供给,从而达到抑制肿瘤增殖、浸润和转移的目的,同时其还能重塑肿瘤微环境,使部分异常的血管正常化^[16],降低肿瘤组织 VEGF 表达水平^[17-18]。

重组人血管内皮抑制素注射液目前被推荐用于非小细胞肺癌、恶性黑色素瘤、转移性鼻咽癌中,同时其在胃癌、肝癌、乳腺癌等多种癌症中均具有良好的抗肿瘤效果^[19]。在非小细胞肺癌的Ⅲ期临床试验中^[20],恩度联合 NP 方案(长春瑞滨联合顺铂)对比单纯 NP 方案治疗晚期非

小细胞肺癌在中位疾病进展时间(time to progression, TTP)上有明显优势(6.3个月 vs 3.6个月, $P < 0.01$), 联合治疗组和单纯治疗组总有效率分别为 35.4%和 19.5% ($P = 0.0003$)。最近发布的恩度联合常用含铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的Ⅳ期临床研究显示, 恩度联合含铂化疗方案的 ORR 为 20.1%, DCR 为 80.7%; 中位 TTP 为 7.6 个月, 中位 OS 为 16.8 个月, 1 年生存率为 62.0%, 2 年生存率为 38.3%。显示了恩度具有良好的抗肿瘤效果^[21]。

一项关于卡培他滨联合重组人血管内皮抑制素治疗复发和转移鼻咽癌临床试验中, 研究者观察 25 例患者, 临床有效率为 64% (95% CI: 44.5% ~ 79.7%), 疾病控制率为 84% (95% CI: 65.4% ~ 93.6%)。不良反应均为 I ~ II 度, 可耐受, 无重度不良反应发生^[22]。在一篇关于恩度联合化疗治疗晚期大肠癌的 meta 分析中, 纳入 15 项研究共计 901 例病例, 结果显示恩度联合化疗较单纯化疗可明显提高客观缓解率、疾病控制率, 并不明显增加治疗的不良反应^[23]。

本文纳入 9 项研究共计 661 例病例, meta 分析结果提示重组人血管内皮抑制素联合化疗与单纯化疗治疗小细胞肺癌, 可提高客观缓解率 (RR = 1.37, 95% CI: 1.21 ~ 1.55, $P < 0.01$)、疾病控制率 (RR = 1.14, 95% CI: 1.06 ~ 1.22, $P = 0.0007$), 并提高半年 PFS (RR = 1.83, 95% CI: 1.12 ~ 3.01, $P = 0.02$) 和 1 年 PFS (RR = 3.67, 95% CI: 1.72 ~ 7.86, $P = 0.0008$), 延长了 2 年 OS (RR = 3.53, 95% CI: 1.74 ~ 7.14, $P = 0.0005$), 但 1 年 OS (RR = 1.26, 95% CI: 0.86 ~ 1.83, $P = 0.24$) 无显著性差异。在一项抗血管生成药物联合化疗治疗小细胞肺癌的Ⅲ期临床研究中^[24], 贝伐珠单抗注射液联合 EP 方案对比单纯 EP 方案治疗广泛期小细胞肺癌, 联合治疗组并未改善 OS (9.8 月 vs 8.9 月), 1 年生存率无显著性差异 (37% vs 25%, $P = 0.113$), 但贝伐珠单抗注射液联合治疗组改善了 PFS (6.7 月 vs 5.7 月, $P = 0.030$)。患者的 PFS 获益及 ORR、DCR 获益并未转化成 OS 获益, 与本研究结果类似。抗血管药物联合化疗治疗小细胞肺癌还需进一步研究。

不良反应方面, 骨髓抑制、肝肾功能损害、胃肠道反应的差异无统计学意义。该结果与大多数临床研究相符合, 反映了重组人血管内皮抑制素治疗的有效性、安全性。其中有 2 项研究观察了患者治疗

前后生存质量的变化, 治疗前, 两组患者 ECOG 和 QOL 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)^[7,13]。经恩度联合治疗后, 恩度联合化疗组 QOL 评分升高, ECOG 评分显著性减低, 与单纯化疗组有统计学差异 ($P < 0.05$)^[7,13]。综合分析, 恩度联合治疗组可提高患者的生存质量, 但不明显增加患者的不良反应。

本次纳入 9 篇文献分析结果显示, 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗可以提高治疗的客观缓解率, 但限于纳入文献的数量较少, 文献质量普遍不高, 部分研究对具体实施过程阐述不明确, 观察指标较少, 观察时间较短, 可能导致结果出现偏倚。因此需要更多设计良好的随机对照研究进一步评估恩度联合化疗在小细胞肺癌中的作用。

参考文献:

- [1] Han BH, Li K, Zhou CC, et al. Chinese expert consensus on antiangiogenic drugs for advanced non-small cell lung cancer (2019 Edition)[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2019, 22(7): 401-412. [韩宝惠, 李凯, 周彩存, 等. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2019版)[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(7): 401-412.]
- [2] Foy V, Schenk MW, Baker K, et al. Targeting DNA damage in SCLC[J]. Lung Cancer, 2017, 114: 12-22.
- [3] Lu N, Ling Y, Gao Y, et al. Endostar suppresses invasion through downregulating the expression of matrix metalloproteinase-2/9 in MDA-MB-435 human breast cancer cells [J]. Experiment Biol Med, 2008, 233(8): 1013-1020.
- [4] Trotti A. CTCAE v3.0 : development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 176-181.
- [5] Dai XL, Dong AH, Sun DM. The clinical analysis of small cell lung cancer treatment with recombinant human endostatin injection and cisplatin complexes[J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2012, 19(12): 1767-1768. [代秀丽, 董爱红, 孙冬梅. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂治疗小细胞肺癌的临床分析[J]. 中国基层医药, 2012, 19(12): 1767-1768.]
- [6] Chen JH, Luo YZ, Zhou WW, et al. Clinical observation of recombinant human endostatin combined with carboplatin and etoposide for advanced small-cell lung cancer[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2013, 17(5): 26-28. [陈建华, 罗永忠, 周文伟, 等. 重组人血管内皮抑制素联合卡铂与依托泊苷治疗晚期小细胞肺癌的临床观察[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(5): 26-28.]
- [7] Xiao Y, Liu MR, Xu ZL, et al. Clinical observation of recombinant human endostatin combined with irinotecan and lobaplatin in the treatment of advanced recurrent small cell lung cancer[J]. China Pharmacy, 2017, 28(20): 2843-2846. [肖钢, 刘沫然, 徐忠玲, 等. 重组人血管内皮抑制素联合伊立替康和洛铂治疗晚期复发小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(20): 2843-2846.]

- [8] Wang F, Han ZC, Wang WR, et al. Efficacy of irinotecan plus lobaplatin combined with recombinant human endostatin injection for advanced-stage small cell lung cancer [J]. Chin J Clin Oncol Rehabil, 2016, 23 (11): 1303–1306. [王芳, 韩忠诚, 王文然, 等. 伊立替康和洛铂联合重组人血管内皮抑制素注射液治疗晚期小细胞肺癌的临床疗效[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23(11): 1303–1306.]
- [9] Su L. Efficacy and safety of combination of human endostatin and EP regimen in the chemotherapy of small cell lung cancer [J]. Medical Journal of Wuhan University, 2011, 32(6): 846–848. [苏林. 恩度联合 EP 方案一线治疗小细胞肺癌的疗效及安全性分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2011, 32(6): 846–848.]
- [10] Hu HT, Gong CM, Zeng LJ, et al. Recombinant human endostatin combined with topotecan plus cisplatin regimen for advanced small-cell lung cancer [J]. Journal of Regional Anatomy and Operative Surgery, 2011, 20(2): 190–191. [胡海涛, 龚传明, 曾丽娟, 等. 恩度联合 TP 方案治疗晚期小细胞肺癌的临床研究[J]. 局解手术学杂志, 2011, 20(2): 190–191.]
- [11] Wang ZJ. Clinical efficacy of endostar combined with EP scheme for the treatment of small cell lung cancer [J]. Journal of Clinical Research, 2011, 28 (2): 257–258. [王志军. 恩度联合 EP 方案治疗小细胞肺癌的临床疗效[J]. 医学临床研究, 2011, 28(2): 257–258.]
- [12] Li KY, Tang YL. Observation of the short-term efficacy and safety of recombinant human endostatin and EP treatment of advanced small-cell lung cancer [J]. Journal of New Medicine, 2010, 20(2): 98–99, 102. [李科宇, 汤渝玲. 恩度联合 EP 方案治疗晚期小细胞肺癌的近期疗效及安全性观察[J]. 医学新知杂志, 2010, 20(2): 98–99, 102.]
- [13] Lu S, Li L, Luo Y, et al. A multicenter, open-label, randomized phase II controlled study of rh-endostatin (Endostar) in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(1): 206–211.
- [14] Li M, Ding RL, Wen QL. Reducing effects of recombinant human endostatin combined with paclitaxel under different delivery order on expressions of serum VEGF and HIF-1 α in lung cancer xenografts in mice [J]. Tumor, 2016, 36(3): 264–271. [李萌, 丁瑞麟, 文庆莲. 重组人血管内皮抑制素联合紫杉醇不同给药顺序降低肺癌移植瘤小鼠血清中 VEGF 和 HIF-1 α 的水平及其意义 [J]. 肿瘤, 2016, 36(3): 264–271.]
- [15] Han NN, Jiang QY, Li L, et al. Advance in the clinical mechanism of recombinant human endostatin [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2019, 19 (15): 2993–2995. [韩楠楠, 姜秋颖, 李里, 等. 重组人血管内皮抑制素(恩度)临床机制的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(15): 2993–2995.]
- [16] Shi YK, Sun Y. Manual of Medical Oncology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016. 136. [石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016. 136.]
- [17] Wang XY, Cui HY, YU DD. Efficacy of rh-endostatin intraperitoneal hyperthermic therapy combined with TP regime chemotherapy in postoperative patients with advanced ovarian cancer [J]. Zhejiang Medical Journal, 2019, 41(15): 1629–1632. [王小艳, 崔洪银, 俞丁丁. 进展期卵巢癌细胞减灭术后腹腔热灌注重组人血管内皮抑制素联合 TP 方案的疗效分析[J]. 浙江医学, 2019, 41(15): 1629–1632.]
- [18] Cao SQ, Zhu CY, Zhang K. The effect of recombinant human endostatin combined with radiotherapy and chemotherapy on the clinical efficacy, prognosis and serum vascular endothelial growth factor of nasopharyngeal carcinoma [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(17): 4290–4292. [曹淑琴, 朱朝勇, 张宽. 重组人血管内皮抑制素联合放疗对鼻咽癌临床疗效、预后及血清血管内皮生长因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17): 4290–4292.]
- [19] Xu XY, Shen B, Feng JF. Mechanism and research progress of recombinant human endostatin in carcinoma [J]. Journal of Nanjing Medical University, 2018, 38 (8): 1167–1174. [许潇月, 沈波, 冯继锋. 重组人血管内皮抑制素的作用机制及其在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(8): 1167–1174.]
- [20] Wang JW, Sun Y, Liu YS. 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. [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]. 中国肺癌杂志, 2005, 8(4): 283–290.]
- [21] Qin SK, Miao J, Han BH, et al. Safety and efficacy of recombinant human endostatin (Endostar(R)) in combination with platinum-based doublet chemotherapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a national wide, open, multi-center, and phase IV clinical study [J]. Chinese Clinical Oncology, 2019, 24 (4): 289–298. [秦叔逵, 苗静, 韩宝惠, 等. 重组人血管内皮抑制素联合常用含铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的 IV 期临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(4): 289–298.]
- [22] Liao JQ, Xu YB, Wu KL, et al. Combined therapy of capecitabine with endostatin for the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2019, 26 (16): 1192–1195. [廖加群, 薛英波, 吴坤励, 等. 卡培他滨联合重组人血管内皮抑制素治疗复发和转移鼻咽癌临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(16): 1192–1195.]
- [23] Lai JM, Luo H, Lin H, et al. Short-term therapeutic effect of recombinant human endostatin combined with chemotherapy for advanced colorectal carcinoma: a meta-analysis [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2017, 24 (22): 1604–1610. [赖军明, 罗辉, 林红, 等. 晚期大肠癌重组人血管内皮抑制素联合化疗近期疗效和安全性 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(22): 1604–1610.]
- [24] Tiseo M, Boni L, Ambrosio F, et al. Italian, multicenter, phase III, randomized study of cisplatin plus etoposide with or without bevacizumab as first-line treatment in extensive-disease small-cell lung cancer: The GOIRC-AIFA FARM6PM-FJM Trial [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(12): 1281–1287.