·临床研究·

卡介苗联合白细胞介素 2 与丝裂霉素 C 预防膀胱癌术后复发的 Meta 分析

黄盛权[1]，叶 刚[1]，廖钱金[2]，王祥卫[1]，吴清剑[1]
（1.第三军医大学新桥医院泌尿外科/全军肾脏病中心，重庆 400037；
2.重庆市沙坪坝区新桥社区卫生服务中心儿童保健科 400037）

摘 要：目的 比较卡介苗(BCG)联合白细胞介素 2(IL-2)与丝裂霉素 C(MMC)膀胱灌注预防国内膀胱癌术后复发的效果。**方法** 检索国内已公开发表的关于 BCG 联合 IL-2 与 MMC 膀胱灌注治疗国人膀胱癌术后复发的比较性研究资料，采用 RevMan 4.2 软件对纳入研究的资料进行统计学综合(Meta 分析)，采用优势比(*OR*)及其 95% 可信区间(95%CI)作为评价比较疗效的指标，并评估发表偏倚。**结果** 筛选后有 13 个文献纳入研究，涉及总病例数 611 例，其中进行 BCG 灌注治疗 312 例，MMC 治疗 299 例；在总的 13 组入选研究中，有 12 组研究显示 BCG 联合 IL-2 优于 MMC，有 1 组研究显示二者差异无统计学意义，Meta 分析结果提示 BCG 组预防膀胱癌术后复发作用统计学上优于 MMC 组(*OR* 0.32，95%CI 0.2～0.5，*P*=0.000 01)。**结论** BCG 联合 IL-2 膀胱灌注预防国人膀胱癌术后复发作用优于 MMC。

关键词：膀胱肿瘤；灌注治疗；卡介苗；白细胞介素-2；丝裂霉素；Meta 分析
doi：10.3969/j.issn.1671-8348.2012.20.017 **文献标识码：**A **文章编号：**1671-8348(2012)20-2047-02

Meta analysis of bacillus Calmette-Guerin (BCG) combined with IL-2 and mitomycin C in the prevention of bladder cancer recurrence

Huang Shengquan[1]，*Ye Gang*[1]，*Liao Qianjin*[2]，*Wang Xiangwei*[1]，*Wu Qingjian*[1]
(1. *Department of Urology and Center of Nephrology*，*Xinqiao Hospital*，*Third Military Medical University*，*Chongqing* 400037，*China*；2. *Children's Health Care Division of Xinqiao Community Health Services Center*，*Shapingba District*，*Chongqing* 400037，*China*)

Abstract：Objective We compare the therapeutic efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) combined with IL-2 and mitomycin C on recurrence after surgery of bladder carcinoma of Chinese. **Methods** Combined published and from comparative studies on BCG versus mitomycin C for bladder carcinoma after surgery considering possible confounding factors were analyzed by RevMan 4.2. Odds ratio (*OR*) and its 95%CI were used as primary effect size estimate. **Results** In 13 eligible clinical trials 312 patients were treated with BCG and 299 patients were treated with mitomycin C. In 12 of 13 studies BCG+IL-2 was significantly superior to mitomycin C，and in 1 study no significant difference was found. An overall statistically significant superiority of BCG + IL-2 versus mitomycin C efficacy in reducing tumor recurrence was detected (*OR* 0.32，95%CI 0.2 to 0.5，*P*=0.000 01). **Conclusion** The results suggest BCG combined with IL-2 is superior to mitomycin C for prevention of tumor recurrences.

Key words：urinary bladder neoplasms；perfusion treatment；BCG vaccine；IL-2；mitomycin；meta-analysis

膀胱肿瘤是中国发病率最高的泌尿系统肿瘤。尽管大部分膀胱肿瘤可以通过手术得到治疗，然而膀胱癌的高复发率经常使病人感到沮丧。其中，膀胱内灌注是当前预防膀胱癌术后复发最常用的方法，膀胱内灌注主要药物有调节免疫药物和化疗药物，灌注的方法多种多样，有单独一种药物灌注，也有多种药物联合灌注或者不同药物序贯灌注，本文主要对国内应用卡介苗(BCG)联合白细胞介素-2(IL-2)灌注与丝裂霉素(MMC)灌注预防膀胱癌术后复发进行 Meta 分析。

1 材料与方法

检索国内已发表的关于 BCG 联合 IL-2 与 MMC 膀胱灌注治疗预防膀胱癌复发的比较性研究资料，对获得的关于终末点(复发率)为数据进行 Meta 分析；检索的数据库主要有中国生物文献数据库(CBMdisc)及 Google 学术，检索策略：＃1BCG 联合 IL-2，＃2MMC，＃3＃1 and ＃2，检索年限为 2000～2010 年。并对获得的文献的参考文献进行扩大检索，然后根据标准从中选择研究。统计学处理采用 Cochrane 协作网提供的 Meta 分析软件 RevMan 4.2 进行。评价指标选用优势比(*OR*)及其 95%可信区间(CI)。研究筛选的标准：(1)国内正式刊物已公开发表的中文文献；(2)涉及 BCG 联合 IL-2 与 MMC 膀胱灌注预防膀胱癌复发的比较性研究，不论是否采用随机化及设盲的方法；(3)BCG 联合 IL-2 与 MMC 均为术后惟一辅助治疗，未接受其他可能影响终末事件的治疗；(4)参与者为膀胱癌患者，不考虑年龄及种族差异。

2 结 果

按纳入标准对检索到的研究进行选择，得到符合要求的 13 个研究[1-13]，根据 Cochrane 协作网的定义对研究质量进行评价，均为 B 级，即属队列研究、病例对照研究或随机化信息不全的随机对照研究。分别涉及 312 例行 BCG 联合 IL-2 治疗和 299 行 MMC 治疗，从以上研究中提取关于复发的数据，采用 RevMan 进行统计学处理，见图 1。

对纳入研究的关于复发的数据进行齐性检验，*P*＞0.05，即各研究的 *OR* 值齐性，提示研究间无异质性，因此选用固定效应模型(Peto 法)进行分析(表 1)。由表 1 可见，其中有 2 个研究优势比 *OR* 的 95%CI 小于 1(在 1 的左侧)，具有统计学意

义，即认为 BCG 联合 IL-2 预防膀胱癌术后复发的疗效在统计学上优于 MMC；其余 11 个研究 *OR* 的 95% CI 跨过 1（位于 1 的两侧），即认为 BCG 与 MMC 的疗效差异无统计学意义。进行 Meta 分析汇总的结果提示 BCG 组 *OR*＝0.32，95%CI（0.2，0.5）在 1 的左侧，具有统计学意义（*P*＝0.000 01），表示 BCG 组复发率是 MMC 的 32%，即 BCG 组肿瘤复发风险比 MMC 降低 67% 。

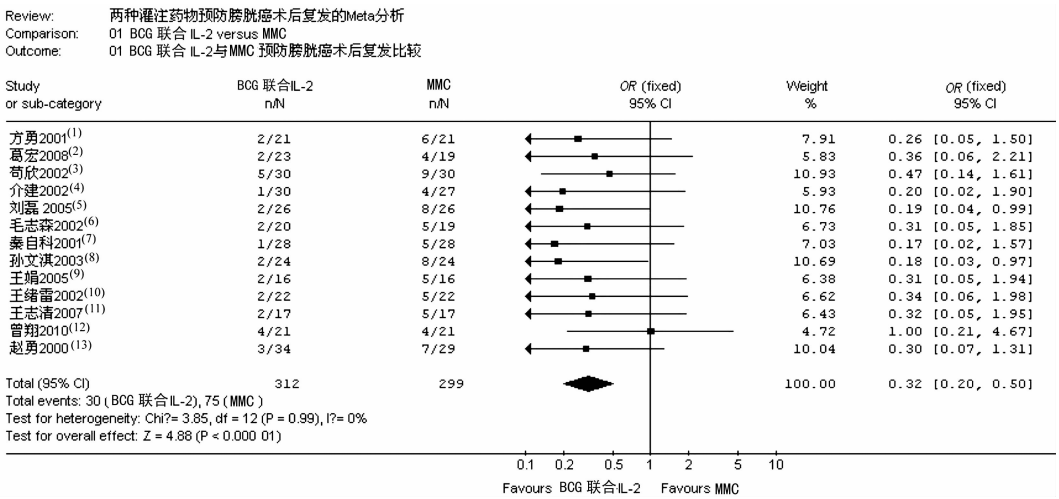

图 1　BCG 联合 IL-2 与 MMC 膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的效果 Meta 分析

3　发表偏倚分析

从漏斗图可以看出存在偏倚，在没有偏倚的情况下，治疗效果估计值的准确性是随着研究样本量的增加而增加的，所以小样本研究的效应值应散在、宽广地分布在图形底部，而大样本研究的效应值相对集中地分布在图形中部或顶部，由于大样本研究的效应值分布随着样本量的增加而逐渐集中变窄，图形形状类似于一个倒置的对称的倒漏斗状；如果存在偏倚，比如阴性结果的研究未能发表，就会出现图形缺角，见图 2。

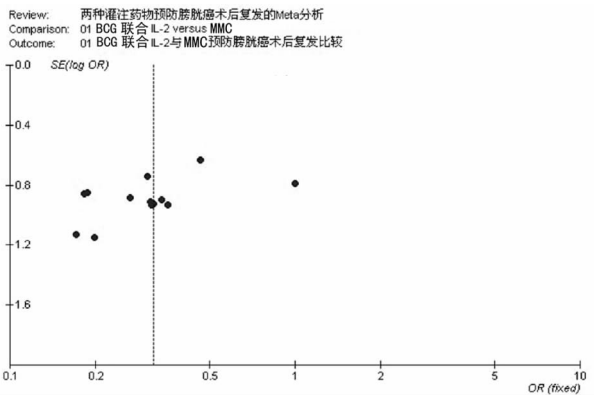

图 2　偏倚图

4　讨　论

对于膀胱癌的治疗，在外科手术后辅以灌注化疗或灌注免疫治疗已获得共识，膀胱癌术后肿瘤复发率高达 70%[14]，而这些辅助治疗能够显著地降低肿瘤复发率。常见的术后辅助疗法包括免疫药物和化学药物膀胱内灌注，最常用的是 BCG 和 MMC，多数研究表明 BCG 预防膀胱癌术后复发效果更好，但同时具有更多的不良反应[15]。BCG 膀胱内灌注的抗肿瘤机制，有人认为灌注 BCG 可引起 IL-2 的改变，IL-2 诱导的淋巴细胞对肿瘤具有特异性杀伤作用。IL-2 的肿瘤免疫原性尤为显著，由 T 淋巴细胞合成，刺激 T 细胞增殖转化成特异性细胞毒性 T 细胞，具有抗肿瘤效应。虽 BCG 已被公认是膀胱肿瘤术后最有效的免疫治疗手段之一，但仍有不理想之处，许多研究认为联合应用 BCG 与 IL-2 膀胱内灌注，可以减少 BCG 并发症和增强免疫治疗效果[16-17]。本文应用 Meta 分析方法对涉及 BCG 联合 IL-2 与 MMC 膀胱灌注预防膀胱癌复发的国内 13 组比较研究进行分析，从而了解 BCG 联合 IL-2 与 MMC 膀胱灌注预防膀胱癌复发的效果，如图 2 所示，在总的 13 个研究中，有 2 个研究[6,9]显示 BCG 联合 IL-2 在统计学上优于 MMC，其他研究[1-5,7,8,10-13]均显示二者没有统计学差异。本文对收集到的上述研究进行 Meta 分析，通过综合多个研究的结果、增大样本量来增加结论的把握度，解决上述研究结果的不一致性。通过分析表明，BCG 联合 IL-2 与 MMC 比较，可降低膀胱癌患者术后复发风险。

本研究不足之处首先为纳入国内的研究，多为非随机或随机化方法不当或随机化信息不全的研究，研究的方法学质量参差不齐，部分纳入研究方法学质量偏低，许多研究对随机化和分配隐藏的描述十分有限，使我们无法判断试验是否正确进行。如能获得设计良好的随机对照实验加入本研究进行 Meta 分析，则可提供更可靠、更为稳健的证据，更好地指导临床实践。

参考文献：

[1] 方勇. 丝裂霉素 C、卡介苗、白细胞介素-2 膀胱灌注预防膀胱癌复发的疗效观察[J]. 工企医刊，2001，14(4)：6-7.

[2] 葛宏，葛长龙，李忠善，等. 5 种灌注药物预防膀胱癌术后复发的疗效观察[J]. 药物与临床，2008，5(2)：78.

[3] 苟欣，肖明朝，尹志康. 卡介苗和白细胞介素-2 预防膀胱癌复发长期观察[J]. 医药导报，2002，21(9)：557-558.

[4] 亓建，于洪刚. BCG 联合 IL-2 预防浅表性膀胱癌术后复发[J]. 山东医药，2002，42(18)：78-79.

[5] 刘磊，曹志华，李鹏. 卡介苗加白介素-2 膀胱灌注防治浅表性膀胱肿瘤复发的研究[J]. 临床医学，2005，25(10)：10-11.

（下转第 2051 页）

中认知功能的作用[9]。其分子机制涉及增加脑源性神经生长因子和胰岛素样生长因子-Ⅰ的表达，减少氧化应激相关基因的表达，诱导神经可塑性相关转录因子等。还有研究还发现锻炼有抗炎作用[10]。而炎症也介导了 PD 的发病[11]。这些发现提示锻炼可能具有改善 PD 患者 NMS 的作用。本研究发现，农村和城市 PD 患者的 NMS 发生都非常普遍，但农村 PD 患者 NMS 得分相对较低，记忆力下降也较农村 PD 患者轻。这可能与农村 PD 患者从事体力劳动相对较多有关。

此外，本研究 PD 患者出现的 NMS 中，除记忆减退外，城市患者的注意力不集中、焦虑、抑郁、恐惧、幻觉等高级皮层功能受损症状的比例也比农村患者高，但无统计学差异，这可能与其所处的环境、思考问题方式等不同有关。

综上所述，PD 的运动症状和 NMS 都严重影响着患者的生活质量，但农村和城市 PD 患者的运动症状和 NMS 各有其特点。因此，临床医生在治疗农村和城市 PD 患者时，应全面正确地认识他们运动症状和 NMS 的各自特点，进行个体化的治疗，以更好地提高 PD 患者的生活质量。

参考文献：

[1] Chaudhuri KR, Healy DG, SchapiraAH. Non motor symptoms of Parkinson′s disease: dagnosis and management [J]. Lancet Neurol, 2006, 5(3): 235-245.

[2] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapiro AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson′s disease: the NMSQuest study[J]. Mov Disord, 2006, 21(7): 916-923.

[3] Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, et al. Epidemiology and etiology of Parkinson′s disease: a review of the evidence [J]. Eur J Epidemiol, 2011, 26 Suppl 1: S1-58.

[4] Cannon JR, Greenamyre JT. Neurotoxic in vivo models of Parkinson′s disease recent advances[J]. Prog Brain Res, 2010, 184: 17-33.

[5] Nisticò R, Mehdawy B, Piccirilli S, et al. Paraquat- and rotenone-induced models of Parkinson′s disease[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2011, 24(2): 313-322.

[6] Tanner CM, Kamel F, Ross GW, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson′s disease[J]. Environ Health Perspect, 2011, 119(6): 866-872.

[7] Bernal-Pacheco O, Limotai N, Go CL, et al. Nonmotor manifestations in Parkinson disease [J]. Neurologist, 2012, 18(1): 1-16.

[8] Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson′s disease[J]. Neurobio Aging, 2003, 24(2): 197-211.

[9] Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease[J]. Neurology, 2011, 77(3): 288-194.

[10] Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise[J]. J Appl Physiol, 2005, 98(4): 1154-1162.

[11] Qian L, Flood PM, Hong JS, et al. Neuroinflammation is a key player in Parkinson′s disease and a prime target for therapy[J]. J Neural Transm, 2010, 117(8): 971-979.

（收稿日期：2011-12-09 修回日期：2012-04-26）

（上接第 2048 页）

[6] 毛志森，党永辉. 膀胱肿瘤术后药物灌注预防复发的临床分析[J]. 中华实用医学，2002，4(21)：44-45.

[7] 秦自科，梅骅，戴宇平，等. BCG-CWS 联合 IL-2 预防浅表性膀胱癌术后复发[J]. 中华泌尿外科杂志，2001，22(1)：38-39.

[8] 孙文淇，杨建敏，杨立新，等. 卡介苗与白介素-2 联合应用预防浅表性膀胱癌复发疗效观察[J]. 中原医学，2003，30(23)：1-2.

[9] 王娟. 药物灌注化疗预防膀胱癌术后复发的临床观察[J]. 实用肿瘤杂志，2005，19(1)：12-13.

[10] 王绪雷，郝俊文，沈弋桢，等. 卡介苗联合白细胞介素-2 防治膀胱癌术后复发[J]. 医药导报，2002，21(9)：549-550.

[11] 王志清. 膀胱癌术后膀胱灌注药物的临床观察[J]. 护理研究，2007，21(24)：2200-2201.

[12] 曾翔. 药物膀胱内灌注预防浅表性膀胱癌术后复发疗效比较[J]. 中国健康月刊，2010，9(13)：1.

[13] 赵勇，康红梅，卢丽英. 三种灌注药物预防膀胱癌术后复发的疗效观察[J]. 临床泌尿外科杂志，2000，15(6)：251-252.

[14] Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity[J]. J Urol, 2003, 169(1): 90-95.

[15] Witjes JA, v d Meijden AP, Collette L, et al. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacille Calmette-Guérin-RIVM and mitomycin C in superficial bladder cancer. EORTC GU Group and the Dutch South East Cooperative Urological Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group[J]. Urology, 1998, 52(3): 403-410.

[16] Bunimovich-Mendrazitsky S, Claude Gluckman J, Chaskalovic J. A mathematical model of combined bacillus Calmette-Guerin (BCG) and interleukin (IL)-2 immunotherapy of superficial bladder Cancer [J]. J Theor Biol, 2011, 277(1): 27-40.

[17] Huang X, Yu HS, Chen Z, et al. A novel immunotherapy for superficial bladder cancer by the immobilization of streptavidin-tagged bioactive IL-2 on the biotinylated mucosal surface of the bladder wall[J]. Chin J Cancer, 2010, 29(6): 611-616.

（收稿日期：2011-12-09 修回日期：2012-01-29）