

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.01.020

白细胞介素 2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液有效性及安全性的 Meta 分析*

孙永苹^{1,3}, 汪成琼^{1,2}, 陈玲², 李娜娜², 姚新生⁴, 肖政^{1,2△}

(1. 遵义医学院附属医院遵义医学院循证医学中心/循证医学教育部网上合作研究中心遵义医学院分中心, 贵州遵义 563003; 2. 遵义医学院附属医院呼吸内科/遵义医学院附属医院重大传染病循证与转化研究中心, 贵州遵义 563003; 3. 遵义医学院珠海校区循证医学教研组, 广东珠海 519100; 4. 遵义医学院免疫教研室, 贵州遵义 563003)

[摘要] **目的** 系统评价白细胞介素 2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液的有效性及安全性, 为临床治疗策略提供依据。**方法** 系统检索中国生物医学文献数据库(BM)、中国学术期刊网络出版总库(CNKI)、维普(VIP)、万方、ISI、Pubmed、Embase 及 Cochrane library 临床试验注册数据库, 采用 Cochrane 协作网 RCT 质量评价标准评价纳入研究质量, Meta 分析提取数据。**结果** (1) 纳入 34 个 RCT, 2 037 例恶性胸腔积液患者, 纳入研究质量一般; (2) 与单独使用顺铂比较, Meta 分析合并相对危险度(RR)值: ORR [RR=1.45, 95%CI(1.36~1.54), P<0.01] 及发热 [RR=2.37, 95%CI(1.53~3.66), P<0.05] 比较差异有统计学意义; 白细胞减少症 [RR=0.81, 95%CI(0.61~1.07), P=0.14]; 骨髓抑制 [RR=0.83, 95%CI(0.62~1.11), P=0.21] 及胸痛 [RR=1.04, 95%CI(0.84~1.29), P=0.69] 在两组间差异无统计学意义。**结论** 本研究表明 IL-2 联合顺铂能显著改善恶性胸腔积液患者近期疗效, 但存发热等不良反应, 纳入研究质量一般。

[关键词] 白细胞介素 2; 顺铂; 胸腔积液, 恶性; Meta 分析

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)01-0084-06

Effectiveness and safety of interleukin-2 plus cisplatin for treating malignant pleural effusion: a meta analysis*

Sun Yongping^{1,3}, Wang Chengqiong^{1,2}, Chen Ling², Li Nana², Yao Xinsheng⁴, Xiao Zheng^{1,2△}

(1. Evidence-Based Medicine Center, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College / Branch Center of Zunyi Medical College, MOE Virtual Research Center of Evidence-Based Medicine, Zunyi, Guizhou 563003, China;

2. Department Respiratory Medicine / Center for Evidence-Based and Translational Medicine of Major Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China; 3. Teaching and Research Group of Evidence Based Medicine, Zhuhai Campus of Zunyi Medical College, Zhuhai, Guangdong 519100, China; 4. Teaching and Researching Section of Immunology, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the effectiveness and safety of interleukin-2 plus cisplatin for treating malignant pleural effusion(MPE) to provide a basis for clinical treatment strategy. **Methods** CBM, CNKI, VIP, Wanfang, Pubmed, Embase, Cochrane library clinical trial registration database were systematically retrieved. The randomized controlled trial(RCT) quality assessment criteria of Cochrane collaboration network was adopted for including the study quality. The data were extracted by meta analysis. **Results** (1) Thirty-four RCT involving 2 037 MPE patients were included, the quality of included RCT was ordinary; (2) compared with simple cisplatin, the merged RR values and their 95%CI of meta-analysis for ORR, fever, were 1.45 (1.36-1.54), 2.37 (1.53-3.66), respectively, the differences between the two groups were statistically significant (P<0.05). The merged RR values and their 95%CI of meta-analysis for leukopenia, myelosuppression and thoracalgia were 0.81 (0.61-1.07), 0.83 (0.62-1.11) and 1.04 (0.84-1.29) respectively, the differences between two groups were not statistically significant (P>0.05). **Conclusion** This study indicates that IL-2 plus cisplatin can significantly improve the clinical curative effect in the patients with MPE, but has the adverse reactions of fever, etc. and the quality of included RCT is general.

[Key words] interleukin-2; cisplatin; pleural effusion, malignant; meta analysis

恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)是肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤的常见晚期并发症, 其临床症状严重, 常伴癌性胸膜转移, 预后极差^[1-2]。传统手术及化疗方法复杂多样, 常因并发症严重及药物不良反应多而失败, 致临床决策困难^[3]。大量研究证实白细胞介素(IL)-2 及其活化的杀伤细胞(LAK 或 CIK)等具有良好抗肿瘤活性, 被广泛应用各种抗瘤治疗^[4]。在我国 IL-2 常被单独或联合化疗药治疗恶性胸腔积

液, 相关研究样本量小, 其疗效及安全性在各研究报道中存在差异, 致临床决策困难^[5-7]。因此本研究系统评价 IL-2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液的有效性及安全性, 为科学制订恶性胸腔积液治疗策略提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 电子检索国内外主要数据库: 中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊网络出版总库(CNKI)、维

* 基金项目: 遵义医学院博士启动基金(F-617); 贵州省哲学社会科学规划基金(14GZYB58); 贵州省第五批科技创新人才团队项目[黔科合(2012)4011]。 作者简介: 孙永苹(1980—), 讲师, 硕士, 主要从事免疫技术评价与管理方面研究。 △ 通信作者, E-mail: zy426f@163.com。

普(VIP)、万方数据库、ISI、Pubmed、Embase(搜索日期从建库至 2015 年 7 月 20 日)及 Cochrane library 临床试验注册数据库(2015 年 7 期)。中文关键词:白细胞介素 2、IL2、IL II、欣吉尔、金路康、辛洛尔、英路因、新德路生、英特康欣、白介 2、长生安、TCGF、白介素 2、胸腔积液及胸水及胸腔积水;英文检索词:Interleukin-2, Ontak, IL-2, TCGF, Interleukine 2, Lymphocyte Mitogenic Factor, T Cell Growth Factor, T Cell Stimulating Factor, Thymocyte stimulating Factor, Interleukin II, Ro236019, RU 49637, hydrothorax, Pleural Effusion[Mesh]及 Pleural Effusions。检索方式:由两名检索员独立采用主题词与自由词相结合计算机辅以手工检索数据,根据检索结果修正完善,尽可能地全面收集符合纳入标准的文献,无语种限制。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准 纳入标准如下,(1)研究对象:恶性胸腔积液(符合病理组织及细胞学诊断标准,原发性恶性肿瘤不限)。(2)研究设计为随机对照试验(RCT),且文献提供足够的信息可进行 Meta 分析。(3)试验组:IL-2 联合顺铂;对照组:顺铂。用药路径为胸腔闭式引流排尽胸液后,腔内注射。(4)研究主要结局指标:近期疗效指标,根据 WHO 标准近期疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR),计算客观有效率(ORR=CR+PR);次要结局指标:不良反应指标,按照 WHO 抗癌药物毒性反应评价标准,评价发热、骨髓抑制、白细胞减少症及胸痛等。排除标准:(1)重复文献;(2)无关文献;(3)普通综述;(4)报道信息不准确;(5)统计数据无法应用者。

1.2.2 纳入研究的方法学质量评价 采用 Cochrane 系统评

价员手册 5.1.0 针对 RCT 的偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量。指标为:(1)随机序列的产生;(2)分配方案的隐藏;(3)盲法(对患者及结果测评者);(4)数据结果完整性;(5)选择性报道结果;(6)其他偏倚来源评价。由两名评价员独立筛选并评价文献,筛选与评价过程中产生的分歧通过双方讨论或者与第三方讨论解决。

1.2.3 资料提取 依据 PICO 原则(P:研究对象,I:干预措施,C:研究对照,O:研究结果)设计资料提取表格,提取纳入研究基本情况(作者、发表时间、患者来源、病例数、试验组、对照组及研究设计),研究结果包括近期疗效及不良反应等指标。

1.3 统计学处理 采用 RevMan5.3 进行 Meta 分析,连续变量用均数差(MD)或标准化均数差(SMD),二分类变量采用相对危险度(RR)及其 95%CI 进行描述。各研究间异质性检验采用 χ^2 检验,若不存在异质性或异质性较小($I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.1$),采用固定效应模型计算合并效应量;如异质性检验结果显示各研究间存在异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),分别采用固定效应模型交替随机效应模型进行 Meta 分析,其结果的一致性较好,说明无明显异质性来源,则采用随机效应模型进行合并分析。合并研究超过 10 个,采用漏斗图分析发表偏移。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索与筛选结果 共检索到文献 4 523 篇。阅读题目排除重复文献 2 206 篇;阅读摘要排除会议摘要 67 篇,综述 16 篇,书籍 7 篇,无关文献 1 911 篇;阅读全文后排除不符合纳入标准文献 282 篇,最后纳入 34 个 RCT,见图 1。

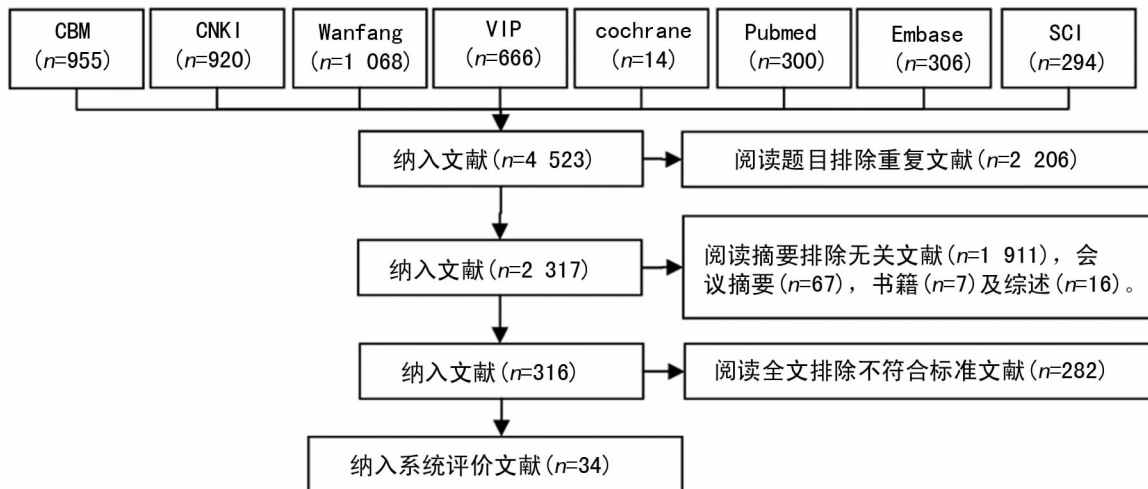


图 1 文献检索及筛选结果

2.2 纳入研究基本特征 纳入来自 20 个省市的 34 个研究, 2 037 例恶性胸腔积液患者,IL-2 联合顺铂 1 090 例组,顺铂组 947 例;男 1 160 例,女 762 例,年龄 18~82 岁,绝大多数患者为中、老男性。IL-2 最大剂量为 400 万 IU,最小为 20 万 IU,常用方法为每周 100~200 万 IU/次,用 3 次;顺铂最大剂量为 100 mg,最小为 40 mg,60~80 mg 为常用剂量,用法与对应的试验组一致;用药途径均为胸腔注射;34 个研究报道近期疗效,30 个研究报道 IL-2 联合顺铂治疗的不良反应,见表 1。结果表明 IL-2 联合顺铂用药方案复杂,机构间差异大,常用方案为每周 100~200 万 IU 次,用 3 次。

2.3 纳入研究方法质量特征 纳入 34 个研究,仅 5 个描述随机序列的产生方式,1 个研究无分配方案隐藏,其余研究的分

配方案隐藏,所有研究的盲法实施、其他偏倚来源均未进行描述;34 个研究数据结果均完整,且无选择性报道结果,见表 2。

2.4 近期疗效评价 依据 WHO 近期疗效评价标准,本研究计算 ORR,对 IL-2 联合顺铂恶性胸腔积液近期疗效进行评价。纳入 34 个研究,2 037 例患者,IL-2 联合顺铂组 1 090 例,顺铂组 947 例,研究间同质性好($I^2 = 0\%$),固定效应模型分析结果显示 ORR 在两组间差异有统计学意义[RR=1.45,95%CI(1.36~1.54), $P < 0.01$],IL-2 联合顺铂组的客观有效率优于单纯顺铂组,见图 2。

2.5 安全性评价 纳入 30 个研究,依据纳入研究特征,本研究采用发热、白细胞减少、骨髓抑制及胸痛评价 IL-2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液的安全性。(1)发热。纳入 25 个研究,

1 436 例患者,IL-2 联合顺铂组 759 例,顺铂组 677 例,研究间异质性较高($I^2=65\%$),采用随机效应模型分析结果显示发热率在两组间差异有统计学意义[$RR=2.37,95\%CI(1.53\sim 3.66),P<0.05$],IL-2 联合顺铂组的发热率高于单纯顺铂组。(2)白细胞减少症。纳入 10 个研究,614 例患者,IL-2 联合顺铂组 335 例,顺铂组 279 例,研究间同质性好($I^2=0\%$),固定效应模型分析结果显示白细胞减少症发生率在两组间差异无统计学意义[$RR=0.81,95\%CI(0.61\sim 1.07)$],IL-2 联合顺铂组的白细胞减少症发生率与顺铂组相当。(3)骨髓抑制。纳入

6 个研究,288 例患者,IL-2 联合顺铂组 153 例,顺铂组 135 例,研究间同质性好($I^2=0\%$),固定效应模型分析结果显示骨髓抑制发生率在两组间差异无统计学意义[$RR=0.83,95\%CI(0.62\sim 1.11)$],IL-2 联合顺铂组的骨髓抑制发生率与顺铂组相当。(4)胸痛。纳入 13 个研究,834 例患者,IL-2 联合顺铂组 429 例,顺铂组 405 例,研究间同质性好($I^2=0\%$),采用固定效应模型分析结果显示胸痛发生率在两组间差异无统计学意义[$RR=1.04,95\%CI(0.84\sim 1.29)$],IL-2 联合顺铂组的胸痛发生率与顺铂组相当,见表 3、图 3。

表 1 纳入研究基本特征

文献出处	发表地区	研究对象*				干预措施			研究结果	
		Ca	E/C	M/F	年龄(岁)	IL-2*	DDP*	O ₁	O ₂	
谢长生等 ^[5] 2010	浙江	混合	29/28	35/22	—	80~100/次/周,2次	40~60 mg	√	√	
徐成等 ^[6] 2010	四川	混合	31/31	28/34	19~81	100~200/次/周,1~4次	60~100 mg	√	√	
朱江等 ^[7] 2010	海南	混合	82/84	88/78	28~76	60/次/周,4~6次	20 mg/m ²	√	√	
高红 ^[8] 2000	辽宁	肺癌	38/35	—	—	100/—/—	50 mg	√	√	
杨秀枝等 ^[9] 2001	河南	混合	40/20	24/36	—	20/次/周,1~5次	40 mg	√	√	
赵军等 ^[10] 2003	山东	混合	39/34	40/33	—	200/次/天,2次	100 mg/m ²	√	—	
徐姝丽等 ^[11] 2003	辽宁	混合	27/23	30/20	32~71	100/—/—	60 mg	√	—	
宋卓等 ^[12] 2004	黑龙江	混合	32/30	29/33	—	200/1次/周,2次	40 mg/m ²	√	√	
李秋芬等 ^[13] 2005	河南	混合	37/13	30/20	33~69	40/次/周,1~4次	80~100 mg	√	—	
夏永明等 ^[14] 2005	浙江	混合	32/24	32/24	32~71	100/次/周,2~4次	40~60 mg	√	√	
舒进忠等 ^[15] 2005	贵州	混合	35/33	38/30	31~68	100/次/天,3次	60~100 mg	√	√	
吴洁清等 ^[16] 2005	河南	混合	31/17	28/20	45~78	200/次/周,2次	60 mg/m ²	√	√	
王艳俊等 ^[17] 2005	辽宁	混合	48/34	57/25	—	200~300/次/周,3次	80~100 mg	√	√	
张馨等 ^[18] 2006	吉林	混合	24/24	27/21	22~77	200~300/2次/周,4次	30~40 mg	√	√	
李德琼 ^[19] 2006	四川	混合	20/20	32/8	24~73	50~100/次/周,1~2次	60~80 mg	√	√	
张荣生 ^[20] 2006	云南	混合	32/26	45/13	38~76	100~200/次/周,3次	40 mg/m ²	√	√	
徐文颖 ^[21] 2006	辽宁	混合	20/28	33/15	43~71	100/次/周,4次	60 mg	√	√	
李原 ^[22] 2007	山西	混合	25/23	26/22	22~78	200/次/周,3~4次	50~60 mg/m ²	√	√	
杨茁等 ^[23] 2007	陕西	混合	23/21	33/11	—	100/次/周,1~3次	60 mg/m ²	√	—	
刘占伟等 ^[24] 2007	山西	混合	22/20	—	35~68	200/次/周,3~4次	40 mg/m ²	√	√	
侯岐生等 ^[25] 2008	山西	混合	24/24	30/18	36~78	200~300/次/周,3次	70~80 mg	√	√	
张凤秋 ^[26] 2008	江苏	肺癌	28/20	35/13	—	50/次/天,3次	40 mg/m ²	√	√	
朱早君 ^[27] 2008	河南	混合	22/20	30/12	32~82	100/次/周,1~3次	60 mg	√	√	
刘素娟等 ^[28] 2008	山东	混合	38/30	40/28	40~75	100/1~2次/周,2~4次	60 mg	√	√	
黄晓霞等 ^[29] 2009	江苏	混合	37/35	46/28	—	100/次/—,1~2次	80 mg/m ²	√	√	
薛海英 ^[30] 2009	辽宁	混合	36/28	35/29	—	200/次/周,2次	60 mg	√	√	
岳顺等 ^[31] 2009	江苏	混合	24/21	30/15	—	400/次/周,3次	60 mg	√	√	
纪荣浪等 ^[32] 2009	福建	混合	26/21	30/17	27~68	200~300/次/周,1~3次	60~80 mg	√	√	
王峻峰等 ^[33] 2010	江苏	混合	41/41	48/34	28~80	200~300/次/周,3次	60~80 mg	√	√	
皮家新 ^[34] 2011	湖北	混合	23/23	30/16	38~61	200/次/周,3次	70 mg	√	√	
邱艳等 ^[35] 2011	河南	混合	41/35	45/31	46~77	100/次/周,3次	40~60 mg	√	√	
戴明等 ^[36] 2011	上海	混合	25/23	29/19	32~76	200/次/周,3次	40 mg	√	√	
赫丽杰等 ^[37] 2014	辽宁	肺癌	30/30	38/22	—	200/次/周,1~3次	40~60 mg	√	√	
江海兵等 ^[38] 2014	安徽	混合	28/28	39/17	41~78	200/次/周,2~4次	80 mg/m ²	√	√	

E:试验组;C:对照组;M:男性;F:女性;研究对象:恶性胸腔积液;Ca:恶性肿瘤;混合:肺癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤、卵巢癌、胸膜间皮瘤及鼻咽癌等;IL-2*:IL-2用法(万IU)/次/时间,次数;DDP*:顺铂用法,用药方案与试验组一致;O₁:客观有效率(ORR);O₂:不良反应,包括发热、骨髓抑制、白细胞减少症及胸痛等。—:无数据。

表 2 纳入研究的方法学质量特征

文献出处	随机序列的产生	隐藏分配方案	盲法(对患者及结果测评者)		①	②	③
			患者与医生	结果测评者			
谢长生等 ^[5] 2010	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
徐成等 ^[6] 2010	抽签法	否	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
朱江等 ^[7] 2010	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
高红 ^[8] 2000	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
杨秀枝等 ^[9] 2001	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
赵军等 ^[10] 2003	抽签法	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
徐姝丽等 ^[11] 2003	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
宋卓等 ^[12] 2004	随机数字法	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
李秋芬等 ^[13] 2005	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
夏永明等 ^[14] 2005	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
舒进忠等 ^[15] 2005	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
吴洁清等 ^[16] 2005	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
王艳俊等 ^[17] 2005	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
张馨等 ^[18] 2006	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
李德琼 ^[19] 2006	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
张荣生 ^[20] 2006	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
徐文颖 ^[21] 2006	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
李原 ^[22] 2007	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
杨茁等 ^[23] 2007	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
刘占伟等 ^[24] 2007	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
侯岐生等 ^[25] 2008	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
张凤秋 ^[26] 2008	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
朱早君 ^[27] 2008	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
刘素娟等 ^[28] 2008	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
黄晓霞等 ^[29] 2009	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
薛海英 ^[30] 2009	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
岳顺等 ^[31] 2009	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
纪荣浪等 ^[32] 2009	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
王峻峰等 ^[33] 2010	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
皮家新 ^[34] 2011	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
邱艳等 ^[35] 2011	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
戴明等 ^[36] 2011	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
赫丽杰等 ^[37] 2014	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚
江海兵等 ^[38] 2014	不详	不清楚	不清楚	不清楚	是	无	不清楚

①:数据结果完整性;②:选择性报道结果;③:其他偏倚来源评价;不详:文中仅描述“随机”,未详细描述随机方法;不清楚:文中为对此项进行描述;否;明确或者随机方法易导致隐藏暴露,或未实施盲法。

表 3 两组毒性反应的 Meta 分析

指标	文献数(n)	n1/t1	n2/t2	RR	95%CI	I ²	P	效应模型
发热	25	250/759	90/677	2.37	1.53~3.66	65	<0.01	R
白细胞减少症	10	71/335	70/279	0.81	0.61~1.07	0	0.14	F
骨髓抑制	6	51/153	50/135	0.83	0.62~1.11	0	0.21	F
胸痛	13	104/429	92/405	1.04	0.84~1.29	0	0.69	F

n1:试验组事件数;t1:试验组总病例数;n2:对照组事件数;t2:对照组总病例数;R:随机效应模型;F:固定效应模型。

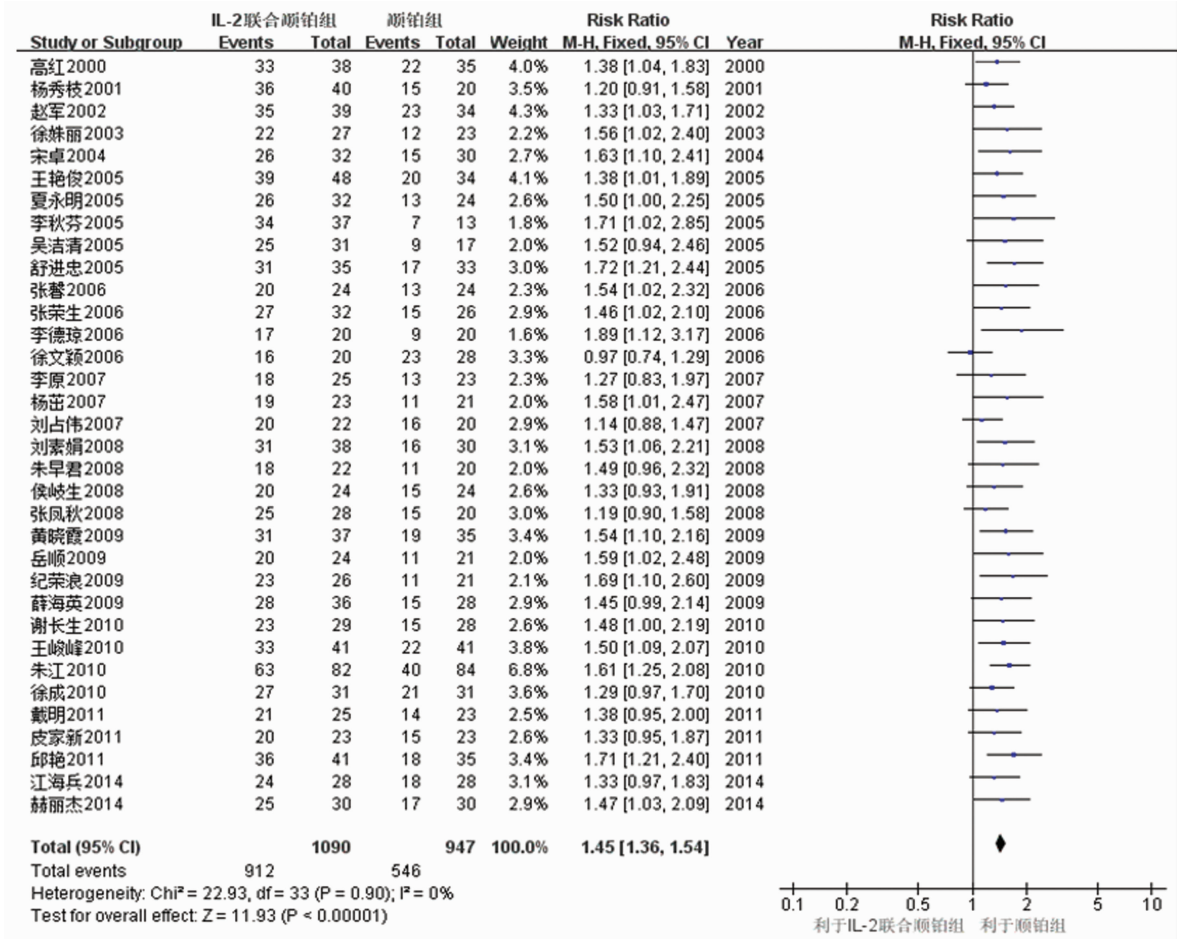


图 2 两组客观有效率比较的 Meta 分析

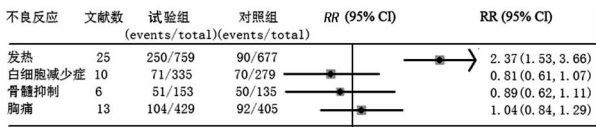
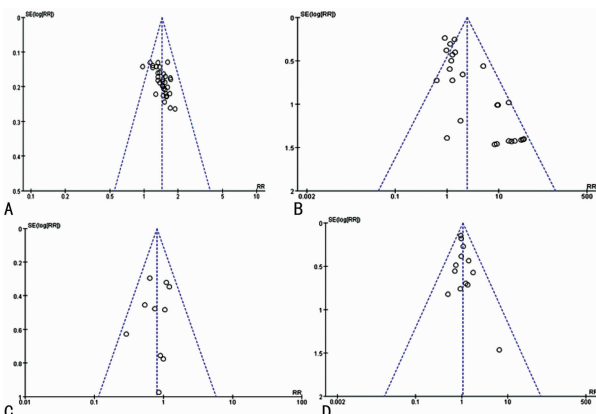


图 3 毒性反应分析



A: ORR; B: 发热率; C: 白细胞减少症; D: 胸痛。

图 4 发表偏倚分析

2.6 发表偏移及异质性分析 ORR、发热、白细胞减少及胸痛的 Meta 分析纳入研究均大于或等于 10 个,漏斗图分析其发表偏移(图 4)。比较 ORR 的漏斗图显示 33 个研究集中与倒漏斗顶部,且较对称,表明该研究发表偏移可能较小;比较发热率的漏斗图显示 21 个研究分布于倒漏斗内,两侧不对称,4 个位于漏斗左侧外,表明该研究可能发表偏移,低估发热率;比较

白细胞减少的漏斗图显示 10 个研究分布于倒漏斗内,两侧基本对称,表明该研究发表偏移可能性较小;比较胸痛的漏斗图显示 13 个研究分布于倒漏斗内,两侧基本对称,表明该研究发表偏移可能性较小。表明纳入研究对白细胞减少、胸痛等报道比较客观,而可能高估或低估 ORR 和发热率,但排除高估或低估研究前后结果稳定性较好。异质性分析结果表明发热率的 Meta 分析合并异质性较高,采用两种模型计算结果相差不大,提示该结果稳定性较好。

3 讨论

本研究纳入 2000~2014 年 20 个省市的 34 个 RCT 研究,2 037 例恶性胸腔积液患者,男 1 160 例,女 762 例,年龄跨度为 18~82 岁;用药途径均为所有病例在局部麻醉下胸腔穿刺引流,抽尽胸腔积液后同时或序贯注射 IL-2 和顺铂。系统分析用药方案表明 IL-2 常用剂量为 100~200 万 IU/次,顺铂为 60~80 mg/次,1 次/周,用 3 周,但 IL-2 用量及疗程机构间差异大,提示 IL-2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液有待规范化。纳入 34 个研究报道近期疗效,Meta 分析表明 IL-2 联合顺铂组的客观有效率优于单独使用顺铂组,表明 IL-2 辅助顺铂化疗能改善恶性胸腔积液患者的临床近期疗效。国外研究表明胸腔注射 IL-2 治疗恶性胸腔积液能发挥重要的抗癌作用。IL-2 为免疫应答启动的关键细胞因子,能活化非特异性或特异性免疫,研究已证实经 IL-2 活化的 LAK 细胞或协同活化的 CIK 细胞能有效杀伤各种恶性肿瘤细胞,并在临床治疗中显示出良好疗效^[39-40]。同时也有研究表明 T 细胞及 NK 等恶性胸腔积液中重要抗癌成分,因此认为胸腔注射 IL-2 能活化胸腔积液中

特异性及非特异性淋巴细胞而发挥抗瘤作用^[41]。纳入 33 个研究报道发热、白细胞减少、骨髓抑制及胸痛等不良反应, Meta 分析表明 IL-2 联合顺铂组患者的发热率显著高于单纯顺铂组, 但存在发表偏移, 可能低估发热。其余不良反应在两组间无显著差异, 研究报道比较客观。研究提示发热为 IL-2 治疗重要不良反应, 但尚不能认为 IL-2 能改善骨髓抑制(白细胞减少)等不良反应。本次 Meta 分析严格设置纳入研究对象、干预措施及研究设计, 最大可能地排除 Meta 分析合并的临床异质性, 而 Meta 分析合并不同研究间的发热率具有异质性, 采用随机效应模型合并分析表明, 与固定效应模型相比, 其结果一致性较好, 因此本研究结果可靠。近 20 年来, 免疫治疗技术飞速发展, 已形成抗体、免疫细胞、肿瘤疫苗及基因治疗共存的良好局面, 后三者的技术平台要求为普通医疗机构望尘莫及, 且经济花费较高。以此, 便能理解 IL-2 单独或联合化疗恶性胸腔积液的现实治疗价值。综上所述 IL-2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液客观有效率优于单独使用顺铂, 但存在发热等不良反应。

纳入研究整体质量一般, 纳入研究随机分配方案及盲法实施等描述不清楚, 影响研究结果可信度。大部分 Meta 分析合并指标的同质性好, 仅患者发热率的比较异质性较高, 排除临床异质性后, 随机效应模型交替固定效应模型分析表明 Meta 分析结果稳定性较好, 科学性较好, 结果可靠。纳入研究对 ORR、白细胞减少、胸痛等报道比较客观, 而可能低估 IL-2 联合顺铂治疗患者的发热率。综合分析表明本次 Meta 分析虽然纳入研究质量不高, 但是结果稳定及科学性较好, 结果可靠。

综上所述, 本研究表明 IL-2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液的客观有效率优于单独使用顺铂, 但存发热等不良反应。但 IL-2 联合顺铂治疗存在机构差异, IL-2 的剂量及疗程差异较大; 纳入研究证据质量一般。因此建议临床慎用, 同时设计高质量、规范的随机对照试验或真实世界研究探索 IL-2 安全有效的剂量及疗程, 以规范用药, 提高疗效降低风险。

参考文献

- Egan AM, Mcphillips D, Sarkar S, et al. Malignant pleural effusion[J]. QJM, 2014, 107(3): 179-184.
- 邵彬, 余靖, 邸立军, 等. 乳腺癌恶性胸腔积液的临床特征及预后因素分析[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(4): 381-387.
- 李向南, 张国俊. 恶性胸腔积液治疗进展[J]. 肿瘤基础与临床, 2015, 28(1): 84-86.
- Kato M, Saji S, Miya K, et al. Cancer therapy by IL-2 or TNF[J]. Biotherapy, 2000, 14(1): 5-7.
- 谢长生, 潘磊, 陈培丰. 顺铂联合 IL-2 治疗 57 例恶性胸腔积液临床观察[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(6): 503-504.
- 徐成, 张再军, 胡月珍, 等. 胸腔置管白介素-2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液的临床观察[J]. 肿瘤预防与治疗, 2010, 23(3): 211-213.
- 朱江, 林飞英. 重组人白细胞介素-2 联合顺铂治疗癌性胸腔积液的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(5): 314-315.
- 高红. 腔内注射白细胞介素-2, 顺铂治疗肺癌合并胸腔积液[J]. 临床肿瘤学杂志, 2000, 5(1): 43-44.
- 杨秀枝, 杨如玺. 白介素-2、顺铂联合腔内注射治疗恶性胸腔积液[J]. 中国肺癌杂志, 2001, 4(5): 391.
- 赵军, 王彦文, 孙桂明, 等. 胸腔闭式引流后序贯注入顺铂与 IL-2 治疗恶性胸腔积液[J]. 肿瘤研究与临床, 2003, 15(2): 132-133.
- 徐姝丽, 刘洁, 李君东. 顺铂联合白细胞介素 2 腔内治疗恶性胸腔积液[J]. 肿瘤学杂志, 2003, 9(1): 61.
- 宋卓, 毕洪霞, 石寒冰, 等. 胸腔内注入顺铂和白细胞介素-2 联合治疗恶性胸腔积液[J]. 现代医学, 2004, 32(4): 259-261.
- 李秋芬, 李艳萍, 冯晓丽. 白介素-2 联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液 50 例[J]. 山东医药, 2005, 45(26): 87.
- 夏永明, 田炳如, 陈幼芬. 顺铂联合白细胞介素-2 腔内化疗治疗恶性胸腔积液[J]. 现代实用医学, 2005, 17(9): 563-564.
- 舒进忠, 肖静, 杨连秀. 顺铂与白细胞介素-2 联合治疗恶性胸腔积液 68 例临床疗效观察[J]. 遵义医学院学报, 2005, 28(1): 70-71.
- 吴洁清, 姚卫华. 新型白细胞介素-2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2005, 8(6): 584-585.
- 王艳俊, 蒋飞虎, 许凝, 等. 白介素 2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液临床观察[J]. 癌症进展, 2005, 3(4): 401-402.
- 张馨, 徐公斌, 孙禄, 等. IL-2 及(或)DDP 治疗癌性胸腔积液 72 例疗效分析[J]. 中国厂矿医学, 2006, 19(6): 511-512.
- 李德琼. 白细胞介素-2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液的短期疗效[J]. 西部医学, 2006, 18(4): 437.
- 张荣生. 顺铂联合白细胞介素-2 治疗恶性胸腔积液 32 例[J]. 大理学院学报, 2006, 5(4): 16-17.
- 徐文颖. 顺铂、长铂与白介素 2 治疗癌性胸腔积液疗效比较[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(15): 2898-2899.
- 李原. 白介素-2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液临床观察[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(1): 86-87.
- 杨茁, 任亚娟, 徐灵彬. 白细胞介素-2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(11): 1605-1607.
- 刘占伟, 卞丹阳, 申国宏, 等. 白细胞介素-2 联合顺铂治疗肺癌所致恶性胸腔积液[J]. 武警医学院学报, 2007, 16(4): 437-438.
- 侯岐生, 廉少英. 白介素-2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 山西职工医学院学报, 2008, 18(1): 37-38.
- 张凤秋. 白介素-2 联合顺铂治疗肺癌转移性胸腔积液疗效分析[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(22): 5344-5345.
- 朱早君. 顺铂联合白介素-2 治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 中国实用医药, 2008, 3(32): 27-28.
- 刘素娟, 刘武杰, 薄克平. 胸腔置管引流联合灌注 IL-2 及顺铂治疗恶性胸腔积液[J]. 中国厂矿医学, 2008, 21(4): 405-406.
- 黄晓霞, 段凤英. 72 例胸腔内注入顺铂联合白介素 2 治疗恶性胸腔积液疗效对比[J]. 国际呼吸杂志, 2009, 29(11): 669-671.

Stem Cell, 2009, 4(5): 381-384.

- [10] Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study [J]. J Endod, 2008, 34(2): 166-171.
- [11] 谭小兵, George TH. 人胚胎干细胞和诱导性多功能干细胞饲养层细胞的制备方法 [J]. 国际口腔医学杂志, 2014, 41(3): 268-271.
- [12] Zou XY, Yang HY, Yu Z, et al. Establishment of transgene-free induced pluripotent stem cells reprogrammed from human stem cells of apical papilla for neural differentiation [J]. Stem Cell Res Ther, 2012, 3(5): 43.
- [13] Villa-Diaz LG, Ross AM, Lahann J, et al. Concise review: the evolution of human pluripotent stem cell culture: from feeder cells to synthetic coatings [J]. Stem Cells, 2013, 31(1): 1-7.
- [14] Ji P, Manupipatpong S, Xie N, et al. Induced pluripotent stem cells: generation strategy and epigenetic mystery behind reprogramming [J]. Stem Cells Int, 2016; 8415010.

- [15] Ghasemi-Dehkordi P, Allahbakhshian-Farsani M, Abdian N, et al. Comparison between the cultures of human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) on feeder-and serum-free system (Matrigel matrix), MEF and HDF feeder cell lines [J]. J Cell Commun Signal, 2015, 9(3): 233-246.
- [16] Sommer AG, Rozelle SS, Sullivan S, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from peripheral blood using the STEMCCA lentiviral vector [J]. J Vis Exp, 2012 (68): 4327.
- [17] Seki T, Yuasa S, Fukuda K. Generation of induced pluripotent stem cells from a small amount of human peripheral blood using a combination of activated T cells and Sendai virus [J]. Nat Protoc, 2012, 7(4): 718-728.
- [18] Soares FA, Pedersen RA, Vallier L. Generation of human induced pluripotent stem cells from peripheral blood mononuclear cells using sendai virus [J]. Methods Mol Biol, 2015(1357): 23-31.

(收稿日期: 2016-07-26 修回日期: 2016-09-27)

(上接第 89 页)

- [30] 薛海英. 白介素-2 联合顺铂局部治疗恶性胸腔积液临床观察 [J]. 中国医药导报, 2009, 6(1): 57-58.
- [31] 岳顺, 周磊磊, 秦晓冰. 经导管持续闭式引流联合大剂量 IL-2 和顺铂治疗肺癌恶性胸腔积液疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(11): 1465-1466.
- [32] 纪荣浪, 汪庆华, 林镇慧, 等. 顺铂联合白介素-2 治疗恶性胸腔积液的疗效观察 [J]. 海南医学院学报, 2009, 15(2): 154-155, 157.
- [33] 王峻峰, 袁挺, 唐明星, 等. 白细胞介素-2 联合顺铂经中心静脉导管治疗恶性胸腔积液 41 例临床分析 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2010, 13(4): 540-541.
- [34] 皮家新. 顺铂联合白介素-2 治疗恶性胸腔积液的疗效观察 [J]. 实用癌症杂志, 2011, 26(5): 512.
- [35] 邱艳, 周晓蕾, 吴志强, 等. 顺铂联合白介素-2 治疗恶性胸腔积液的疗效观察 [J]. 河南医学研究, 2011, 20(3): 283-285.
- [36] 戴明, 竺家刚, 朱海骋. 置管引流并注入白介素-2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液疗效分析 [J]. 实用癌症杂志, 2011, 26(2): 181-183.

- [37] 赫丽杰, 于秋菊, 王梓瑛. 人重组白介素 2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液的临床疗效观察 [J]. 中国药师, 2014, 17(10): 1698-1699.
- [38] 江海兵, 汪征兵, 徐大林. 置管引流灌注白介素-2 联合顺铂治疗恶性胸腔积液临床疗效观察 [J]. 安徽医学, 2014, 35(7): 943-945.
- [39] Mesiano G, Todorovic M, Gammaitoni L, et al. Cytokine-induced killer (CIK) cells as feasible and effective adoptive immunotherapy for the treatment of solid tumors [J]. Expert Opin Biol Ther, 2012, 12(6): 673-684.
- [40] Yawen Z, Runmei L, Feng W, et al. A meta-analysis of adoptive immunotherapy combined with chemo/Radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Chin J Cancer Bio, 2013, 20(4): 461-467.
- [41] Zhu YX, Chen C, Huang JA. The expression of PD-1 on CD8⁺ T cells in malignant pleural effusion of lung cancer and its biological significance [J]. Tumor, 2010, 30(9): 778-781.

(收稿日期: 2016-07-22 修回日期: 2016-09-27)

《重庆医学》对临床研究论文医学伦理学要求

凡投本刊的临床研究论文(主体是以人为研究对象), 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 并提供(上传)该委员会的批准文件复印件及受试对象或其亲属的知情同意书复印件。

《重庆医学》编辑部