

重组人血管内皮抑制素不同给药方式治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的有效性和安全性的网状Meta分析



徐转转¹, 涂超超², 龚章沁¹, 郭迎奥¹, 涂明利¹

1. 湖北医药学院附属随州医院呼吸与危重症医学科 (湖北随州 441300)

2. 孝昌县第一人民医院呼吸内科 (湖北孝感 432900)

【摘要】目的 系统评价重组人血管内皮抑制素 (Endostatin) 不同给药方式治疗非小细胞肺癌 (NSCLC) 恶性胸腔积液的有效性和安全性, 为临床上规范 Endostatin 超药品说明书用药提供更多循证依据。**方法** 计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、Web of Science、Embase、ChiCTR、VIP、CNKI、WanFang 和 SinoMed 数据库, 搜索有关 Endostatin 单用或联合化疗治疗 NSCLC 恶性胸腔积液的随机对照试验。运用 Stata 14.0 软件进行网状 Meta 分析。**结果** 共纳入 50 篇 RCT, 合计 3 429 例患者, 涉及 5 种干预措施。网状 Meta 结果显示, 在临床有效率方面, Endostatin (胸腔灌注) + 化疗 (胸腔灌注或静脉滴注) 与 Endostatin (静脉滴注) + 化疗 (胸腔灌注或静脉滴注)、Endostatin (胸腔灌注) 与化疗 (胸腔灌注) 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); Endostatin (胸腔灌注) + 化疗 (胸腔灌注或静脉滴注) 与 Endostatin (胸腔灌注) [OR=3.44, 95%CI (2.29, 5.16), $P < 0.05$]、Endostatin (胸腔灌注) + 化疗 (胸腔灌注或静脉滴注) 与化疗 (胸腔灌注) [OR=3.78, 95%CI (3.16, 4.51), $P < 0.05$] 比较, 差异有统计学意义; 累积排序概率曲线下面积显示 Endostatin (胸腔灌注) + 化疗 (胸腔灌注或静脉滴注) > Endostatin (静脉滴注) + 化疗 (胸腔灌注或静脉滴注) > Endostatin (胸腔灌注) > 化疗 (胸腔灌注) > 化疗 (静脉滴注)。不同干预措施胃肠道反应、白细胞及血小板减少发生率的组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** Endostatin 胸腔灌注或静脉滴注联合一线化疗药物均可显著提高 NSCLC 恶性胸腔积液的临床有效率, 但其胸腔灌注疗效更佳且安全性较好。

【关键词】 重组人血管内皮抑制素; 给药方式; 非小细胞肺癌; 恶性胸腔积液; 网状 Meta 分析; 静脉滴注; 胸腔积液

A network Meta-analysis of efficacy and safety of different administration routes of recombinant human endostatin in the treatment of non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion

XU Zhuanzhuan¹, TU Chaochao², GONG Zhangqin¹, GUO Yingao¹, TU Mingli¹

1. Pulmonary and Critical Care Medicine, Suizhou Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Suizhou 441300, Hubei Province, China

2. Department of Respiratory Medicine, Xiaochang First People's Hospital, Xiaogan 432900, Hubei

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202311198

通信作者: 涂明利, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: 413337191@qq.com

<https://zgys.whuzhmedj.com>

Province, China

Corresponding author: TU Mingli, Email: 413337191@qq.com

【Abstract】Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of different administration methods of recombinant human endostatin (Endostatin) in the treatment of malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer (NSCLC), and to provide more evidence-based bases for the clinical standardization of the use of Endostatin beyond the drug specification. **Methods** PubMed, The Cochrane Library, Web of Science, Embase, ChiCTR, VIP, CNKI, WanFang, and SinoMed databases were searched by computer for randomized controlled trials (RCT) of Endostatin alone or combined with chemotherapy for malignant pleural effusion in NSCLC. Network Meta-analysis was performed using Stata 14.0 software. **Results** A total of 50 RCTs involving 3 429 patients were included, covering 5 intervention measures. Network Meta-analysis showed that in terms of clinical effectiveness, there was no statistically significant difference between Endostatin (thoracic perfusion)+chemotherapeutic drug (thoracic perfusion or intravenous drip) and Endostatin (intravenous drip)+chemotherapeutic drug (thoracic perfusion or intravenous drip), and Endostatin (thoracic perfusion) and chemotherapeutic drug (thoracic perfusion) ($P>0.05$); there were statistically differences between Endostatin (thoracic perfusion)+chemotherapeutic drug (thoracic perfusion or intravenous drip) and Endostatin (thoracic perfusion) [OR=3.44, 95% CI (2.29, 4.50), $P<0.05$], and Endostatin (thoracic perfusion) +chemotherapeutic drug (thoracic perfusion or intravenous drip) and chemotherapeutic drug (thoracic perfusion) [OR=3.78, 95% CI (3.16, 4.51), $P<0.05$]($P<0.05$). The surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) showed that Endostatin (thoracic perfusion) +chemotherapeutic drug (thoracic perfusion or intravenous drip)>Endostatin (intravenous drip)+chemotherapeutic drug (thoracic perfusion or intravenous drip)>Endostatin (thoracic perfusion)>chemotherapeutic drug (thoracic perfusion)>chemotherapeutic drug (intravenous drip). In terms of adverse effects, such as gastrointestinal reaction, and reduction of white blood cells and platelets, there was no statistically significant difference among the different interventions ($P>0.05$). **Conclusion** Endostatin either by pleural instillation or combined with first-line chemotherapy drugs significantly improves clinical efficacy in malignant pleural effusion in NSCLC, and it is better and safer with thoracic perfusion efficacy.

【Keywords】 Recombinant human endostatin; Administration routes; Non-small cell lung cancer; Malignant pleural effusion; Network Meta-analysis; Intravenous drip; Pleural effusion

肺癌是目前已知恶性肿瘤发病率最高的肿瘤之一，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）是其最常见的类型，占比80%~85%^[1]，而恶性胸腔积液（malignant pleural effusion, MPE）是晚期NSCLC常见的并发症之一，致使患者肺内容量降低，易出现胸闷、呼吸困难等临床症状，严重影响患者的生活质量。重组人血管内皮抑制素（Endostatin）是我国自主研发的一种抗血管生成药物，可抑制肿瘤新生血管的生成，减少MPE，抑制肿瘤进展，改善患者生活质量^[2]。在Endostatin的

药物使用说明中，静脉用药是其唯一给药，但在临床使用过程中，Endostatin的用药方式有胸腔给药及静脉给药两种。虽已有大量研究显示，Endostatin联合化疗胸腔灌注较单纯化疗在治疗NSCLC伴MPE有较好的疗效及安全性，但Endostatin的胸腔给药是否优于静脉给药的疗效及安全性目前尚未可知且缺乏循证医学证据^[3-7]。因此，本研究利用网状Meta分析的方法，比较Endostatin不同给药方式在治疗NSCLC合并MPE的有效性及其安全性，为临床上Endostatin超药品说明书用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

国内国外已发表的临床研究，限定为随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）。

1.1.2 研究对象

经胸部 CT 或超声等影像学检查提示存在胸腔积液且经细胞学或组织学证实为 NSCLC^[8]。

1.1.3 干预措施

对照组或试验组化疗方案包含 Endostatin 单用或 Endostatin 联合其他化疗药物，化疗药物为 NSCLC 一线化疗用药（如铂类、培美曲塞、紫杉醇、长春瑞滨等）。两组患者用药方式、用药剂量及治疗周期不限。

1.1.4 结局指标

主要结局指标：临床有效率（%）=（完全缓解例数+部分缓解例数）/总例数×100%。完全缓解指胸腔积液及呼吸困难、胸闷、喘气等相关症状完全消失，并持续 4 周；部分缓解指胸腔积液减少 1/2 以上，症状明显减轻并持续 4 周。次要结局指标：胃肠道反应、白细胞及血小板减少。

1.1.5 排除标准

①非中、英文文献；②含有恶性腹腔积液、心包积液的研究；③含有中药等其他特殊治疗的研究；④研究为重复发表、会议论文及学位论文等；⑤研究总例数小于 30 例；⑥研究无主要结局指标或不符合主要指标的内容；⑦无法获取原文数据或试验设计不合理。

1.2 文献检索策略

通过计算机检索 CNKI、WangFang、VIP、SinoMed、ChiCTR、PubMed、The Cochrane Library、Web of Science、Embase 数据库，手动辅助检索。中文检索词包括“恩度”“重组人血管内皮抑制素”“重组人血管内皮抑素”“胸腔积液”“恶性胸腔积液”及“恶性胸水”。英文检索词包括“endostatins”“endostar protein”“Endostar”“recombinant human endostatin protein”“recombinant human endostatin”“rh-Endostatin”“endostatins”“Endostatin”“recombinant endostatin”“Malignant Pleural Effusion”“Effusion, Malignant Pleural”“Effusions,

Malignant Pleural” “Malignant Pleural Effusions” “Pleural Effusions, Malignant” 及 “MPE”。检索时限自建库至 2023 年 6 月 17 日。所有检索均采用主题词和自由词相结合的方式。以 CNKI 为例，具体检索策略见框 1。

```
#1 恩度
#2 重组人血管内皮抑制素
#3 重组人血管内皮抑素
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 胸腔积液
#6 恶性胸水
#7 恶性胸腔积液
#8 #5 OR #6 OR #7
#9 #4 AND #8
```

框1 CNKI检索策略

Box 1. Search strategy in CNKI

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位研究人员按照纳入与排除标准独立筛选文献及资料提取，如遇意见不一致时则需与第 3 位研究人员协商决定。资料提取包括第一作者、发表年份、年龄、性别、患者例数、结局指标、干预措施、预计生存时间等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评估

根据 Cochrane 系统评价员手册^[9]推荐的风险偏倚评估工具，运用 Revman 5.4 软件对纳入的 RCT 进行评估。评价指标包括：①随机序列的产生；②分配方案隐藏；③对研究者及参与者实施盲法；④对测量研究结果实施盲法；⑤结果数据的完整性；⑥研究结果的选择性报道；⑦其他偏倚来源。每项评价结果分为“low risk of bias”“high risk of bias”和“unclear risk of bias”，生成风险偏倚评估图。

1.5 统计学分析

采用 Stata14.0 软件的 Network 包以随机效应模型进行网状 Meta 分析及相关图形的绘制。疗效指标以效应量比值比（odds ratio, OR）的 95% 可信区间（confidence interval, CI）进行统计学比较，若 95%CI 包含 1，则表示 $P > 0.05$ ，差异无统计学意义；反之，差异有统计学意义。网状 Meta 分析时，若有闭合环形成，对局部及全局均进行不一致性检验，若 $P > 0.05$ ，选用一致性模型；若无闭合环形成，对全局不一致性检验，

若 $P > 0.05$, 选用一致性模型; 反之, 采用不一致性模型。用累积排序概率曲线下面积 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 对于干预措施的疗效进行排名, 曲线下面积越大, 表明该治疗措施疗效最优。用“比较-校正”漏斗图判断是否存在小样本效应证据。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初次检索共获得文献 1 110 篇, 经逐步筛选, 最终纳入 50 篇 RCTs。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入 50 项研究, 共涉及 3 429 例患者, 5 种干预措施。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入文献共计 50 篇^[3-7, 10-54], 均使用随机化原则, 其中 24 篇^[3, 5, 10-13, 16, 18-22, 24-26, 30-31, 33, 42, 45-46, 48, 51, 54]采用随机数字表法, 1 篇^[52]采用简单随机化方法, 1 篇采用^[37]随机抽签法, 其余均只提及随机化原则; 所有纳入研究均未提及盲法; 评价结果数据的完整性时, 1 项研究^[18]虽然对照组患者 2 例失访, 观察组 1 例退出研究, 1 例未按既定诊疗方案, 但各组失访人员均衡且失访比例较低,

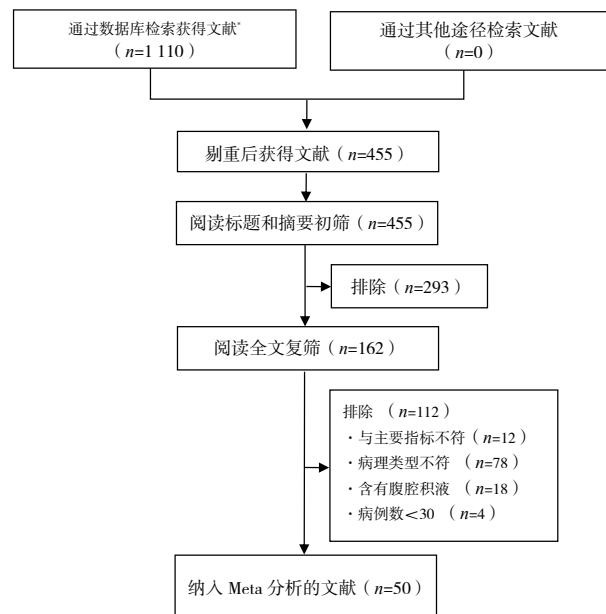


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: *检索的数据库及文献数如下: PubMed ($n=32$)、The Cochrane Library ($n=14$)、EMbase ($n=48$)、Web of Science ($n=60$)、ChiCTR ($n=0$)、CNKI ($n=221$)、WanFang Data ($n=286$)、VIP ($n=190$)、SinoMed ($n=259$)。

对结果数据完整性影响很小, 因而被评为“低风险”; 6 项研究^[3, 23, 32, 40, 46, 50]的结果可能存在选择性报告偏倚, 评为“不清楚”; 其他偏倚来源均为不清楚。文献偏倚风险评估结果见图 2。

表1 纳入研究基本特征

Table1. Basic characteristics of the included studies

研究	病例数 (T/C)	性别 (男/女)	年龄 (岁)		预计生存 时间 (月)	干预措施 (T/C)	结局指标
			T	C			
张泉河2023 ^[10]	25/25	32/18	60.56 ± 7.52	60.85 ± 7.67	>3	A	①
苏凝2021 ^[11]	30/30	37/23	61.43 ± 6.45	62.05 ± 6.29	≥6	A	①②③④
曾礼华2021 ^[12]	45/43	56/32	58.1 ± 2.2	58.5 ± 2.3	≥3	D	①③④
许学宗2021 ^[13]	75/75	79/71	63.65 ± 5.11	63.87 ± 5.38	≥3	A	①②④
陈维英2021 ^[14]	30/30	39/21	50.31 ± 4.27	50.16 ± 4.35	NA	A	①②
贾利2021 ^[15]	36/36	46/26	63.28 ± 5.51	63.19 ± 5.24	≥6	A	①②③④
徐敏2020 ^[3]	20/20	27/13	66	66	≥2	A	①②③④
李树文2020 ^[16]	20/20	24/16	62.3 ± 1.7	62.5 ± 1.5	NA	A	①②
姜允山2019 ^[17]	50/50	57/43	51.5 ± 6.7	52.5 ± 6.9	NA	C	①
丁少波2018 ^[18]	70/70	93/47	63.8 ± 6.9	62.9 ± 8.2	≥3	B	①
卿松2018 ^[19]	28/23	NA	68.2 ± 4.6	68.2 ± 4.6	≥2	A	①②
刘海仙2018 ^[20]	26/26	23/29	41~75	39~75	≥3	A	①②③④
王蕊2018 ^[21]	30/30	35/25	61.28 ± 6.32	60.54 ± 5.65	≥3	A	①②④
Wang 2018 ^[22]	66/62	96/32	36~75	38~76	NA	F	①

续表1

研究	病例数 (T/C)	性别 (男/女)	年龄(岁)		预计生存 时间(月)	干预措施 (T/C)	结局指标
			T	C			
刘亚峰2018 ^[23]	34/34	38/30	63.19 ± 4.73	65.55 ± 5.28	>3	A	①②
李铁莲2018 ^[24]	30/30	41/19	58.92 ± 5.76	58.35 ± 5.92	NA	A	①②
冯中亚2017 ^[25]	27/27	32/22	59.15 ± 10.26	58.71 ± 10.04	NA	A	①
陆向东2017 ^[26]	31/31	35/27	46.3 ± 10.6	45.7 ± 11.3	≥3	A	①②③④
陈亚翔2017 ^[27]	32/30	NA	50~85		>6	A	①②③
王海琴2017 ^[28]	40/40	41/39	55.5 ± 2.2	55.8 ± 2.9	>3	C	①②
韩忠诚2017 ^[29]	15/15	NA	46 (37~66)		NA	A	①
郑伟2016 ^[7]	46/46	71/21	60.35 ± 2.18	61.73 ± 2.44	>3	A	①②③④
秦美林2016 ^[30]	21/21	NA	59.6 (42~78)		NA	A	①②
陈凤2016 ^[31]	30/30	39/21	NA	NA	≥2	A	①②④③
石磊2016 ^[32]	21/21	NA	42.3 ± 5.6 (35~76)		NA	A	①
卢筠2016 ^[6]	30/30/30	42/48	NA	NA	>3	E	①
陈瑞琳2016 ^[4]	45/45	53/37	60.6 ± 7.2	60.8 ± 7.5	>3	A	①②
周家峰2016 ^[33]	53/53	NA	68.25 ± 7.31 (61~83)		>6	A	①
李艳敏2016 ^[34]	31/31	35/27	42.22 ± 6.92	42.14 ± 6.89	NA	A	①②③④
余浪2016 ^[35]	27/25	32/20	60.28 ± 6.17	61.31 ± 6.05	>3	A	①②③
何娟2016 ^[36]	27/25	32/20	60.28 ± 6.17	61.31 ± 6.05	>3	A	①②③
李化龙2016 ^[5]	50/50	57/43	64.58 ± 2.49	64.82 ± 2.44	≥3	A	①②
卢宏全2016 ^[37]	50/50	71/29	57.12 ± 6.84	56.64 ± 6.13	>3	B	①②③④
段春霞2015 ^[38]	19/19	NA	61.4 (43~81)		NA	C	①
李燕2014 ^[39]	42/42	46/38	66.8 ± 3.7	67.3 ± 3.2	>6	A	①②
邓鹏2014 ^[40]	26/34	35/25	NA	NA	>3	D	①
徐杰2014 ^[41]	35/35	NA	62.5 ± 5.5 (44~70)		>3	A	①②③④
涂建仁2014 ^[42]	45/45	48/42	46.5 ± 11.5	47.5 ± 10.5	≥3	A	①②③④
陈洁2014 ^[43]	30/30	44/16	54.3 ± 5.6	55.6 ± 4.5	NA	A	①②③④
黄莉2014 ^[44]	25/25	NA	41.5 ± 7.6 (37~80)		NA	A	①②
岳国军2014 ^[45]	43/43	47/39	61.23 ± 16.93	59.61 ± 15.92	≥3	A	①②③④
杨勇2013 ^[46]	21/21	NA	41.5 ± 7.6 (37~80)		NA	A	①②③④
刘欣2012 ^[47]	30/30	NA	61 (52~68)		>3	A	①②
沈清2012 ^[48]	40/40	42/38	63 (37~79)		>3	A	①②③④
马恩奇2012 ^[49]	28/28	NA	32.1 ± 10.3 (35~67)		NA	C	①
刘志聪2011 ^[50]	23/23	NA	58 ± 8	60 ± 2	>3	A	①②
李文燕2011 ^[51]	21/21	NA	49 ± 8.3 (25~68)		NA	A	①
王志光2011 ^[52]	31/32	38/25	59.20	60.30	>3	F	①
黄柬2010 ^[53]	18/18	NA	48 (27~65)		NA	A	①②
刘维2010 ^[54]	32/32/32	NA	55 (40~70)		NA	E	①

注: T: 试验组; C: 对照组; ①临床有效率; ②胃肠道反应; ③白细胞减少; ④血小板减少; A: Endostatin (胸腔灌注)+化疗(胸腔灌注)/化疗(胸腔灌注); B: Endostatin (胸腔灌注)+化疗(静脉滴注)/化疗(静脉滴注); C: Endostatin (胸腔灌注)+化疗(胸腔灌注)/Endostatin (胸腔灌注); D: Endostatin (静脉滴注)+化疗(静脉滴注)/化疗(静脉滴注); E: Endostatin (胸腔灌注)+化疗(胸腔灌注)/Endostatin (胸腔灌注)/化疗(胸腔灌注); F: Endostatin (静脉滴注)+化疗(胸腔灌注)+化疗(静脉滴注)/化疗(胸腔灌注)+化疗(静脉滴注); NA: 文献中未提及。

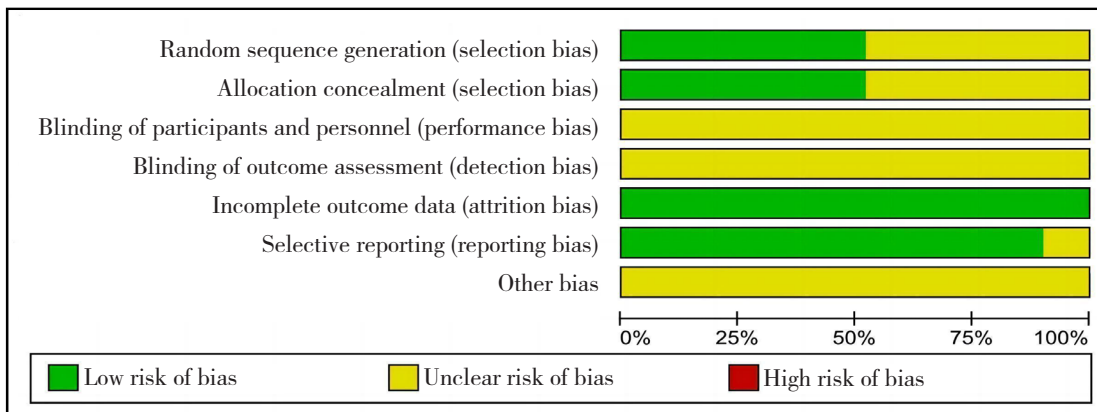


图2 偏倚风险评估结果

Figure 2. Risk of bias assessment results

2.4 全局一致性及局部一致性检验

直接比较与间接比较涉及1个闭合环，即 Endostatin（胸腔灌注）+ 化疗（胸腔灌注或静脉滴注）—Endostatin（胸腔灌注）—化疗（胸腔灌注），采用节点劈裂法进行局部不一致性检验， $P > 0.05$ ，表明局部不一致性不显著，经全局不一致性检验后， $P(0.65) > 0.05$ ，因此采用一致性模型进行网状 Meta 分析。

2.5 网状Meta分析结果

纳入的50篇文献均包含结局指标临床有效率，其中2项^[6, 54]为三臂研究，其余均为双臂研究；经 Stata 14.0 软件分析绘制网络证据图后，发现其中2项研究^[22, 52]的干预措施无法“融入”网络证据，因此本次分析结果不包含这2项研究。

2.5.1 临床有效率

临床有效率涉及5种干预措施，分别为 Endostatin（胸腔灌注）+ 化疗（胸腔灌注或静脉滴注）、Endostatin（静脉滴注）+ 化疗（胸腔灌注或静脉滴注）、Endostatin（胸腔灌注）、化疗（静脉滴注）、化疗（胸腔灌注）。绘制网络证据图（图3A）。网状 Meta 分析显示，Endostatin（胸腔灌注）+ 化疗（胸腔灌注或静脉滴注）与 Endostatin（胸腔灌注）[OR=3.44, 95%CI (2.29, 5.16), $P < 0.05$]、Endostatin（胸腔灌注）+ 化疗（胸腔灌注或静脉滴注）与化疗（胸腔灌注）[OR=3.78, 95%CI (3.16, 4.51), $P < 0.05$] 的有效率比较，差异均有统计学意义，结果见表2。临床有效率优劣排名顺序为：Endostatin（胸腔灌注）+ 化疗（胸腔灌注或静脉滴注）（92.4%）> Endostatin（静脉滴注）+ 化疗（胸腔灌注或静脉

滴注）（81.4%）> Endostatin（胸腔灌注）（35.1%）> 化疗（胸腔灌注）（24.3%）> 化疗（静脉滴注）（16.8%）。

2.5.2 胃肠道反应

34项研究^[3-5, 7, 11, 13-16, 19-21, 23-24, 26-28, 30-31, 34-37, 39, 41-48, 50, 53]报道了胃肠道反应的发生，涉及4种不同给药方式，分别为 Endostatin（胸腔灌注）+ 化疗（胸腔灌注或静脉滴注）、Endostatin（胸腔灌注）、化疗（胸腔灌注）、化疗（静脉滴注），绘制网络证据图（图3B）。网状 Meta 分析显示4种给药方式的组间比较差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），结果见表2。胃肠道反应发生率从高到低的排名为：Endostatin（胸腔灌注）+ 化疗（胸腔灌注或静脉滴注）（74.0%）> 化疗（胸腔灌注）（52.8%）> 化疗（静脉滴注）（45.4%）> Endostatin（胸腔灌注）（27.8%）。

2.5.3 白细胞减少

19项研究^[3, 7, 11-12, 15, 20, 26-27, 31, 34-37, 41-43, 45-46, 48]报道了白细胞减少，涉及4种不同给药方式，分别为 Endostatin（胸腔灌注）+ 化疗（胸腔灌注或静脉滴注）、Endostatin（静脉滴注）+ 化疗（胸腔灌注或静脉滴注）、化疗（胸腔灌注）、化疗（静脉滴注），绘制网络证据图（图3C）。网状 Meta 分析显示4种不同给药方式白细胞减少发生率的组间比较差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），结果见表3。白细胞减少发生率从高到低的排名为：Endostatin（胸腔灌注）+ 化疗（胸腔灌注或静脉滴注）（80.8%）> 化疗（胸腔灌注）（56.2%）> 化疗（静脉滴注）（41.4%）> Endostatin（静脉滴注）+ 化疗（胸腔灌注或静脉滴注）（21.7%）。

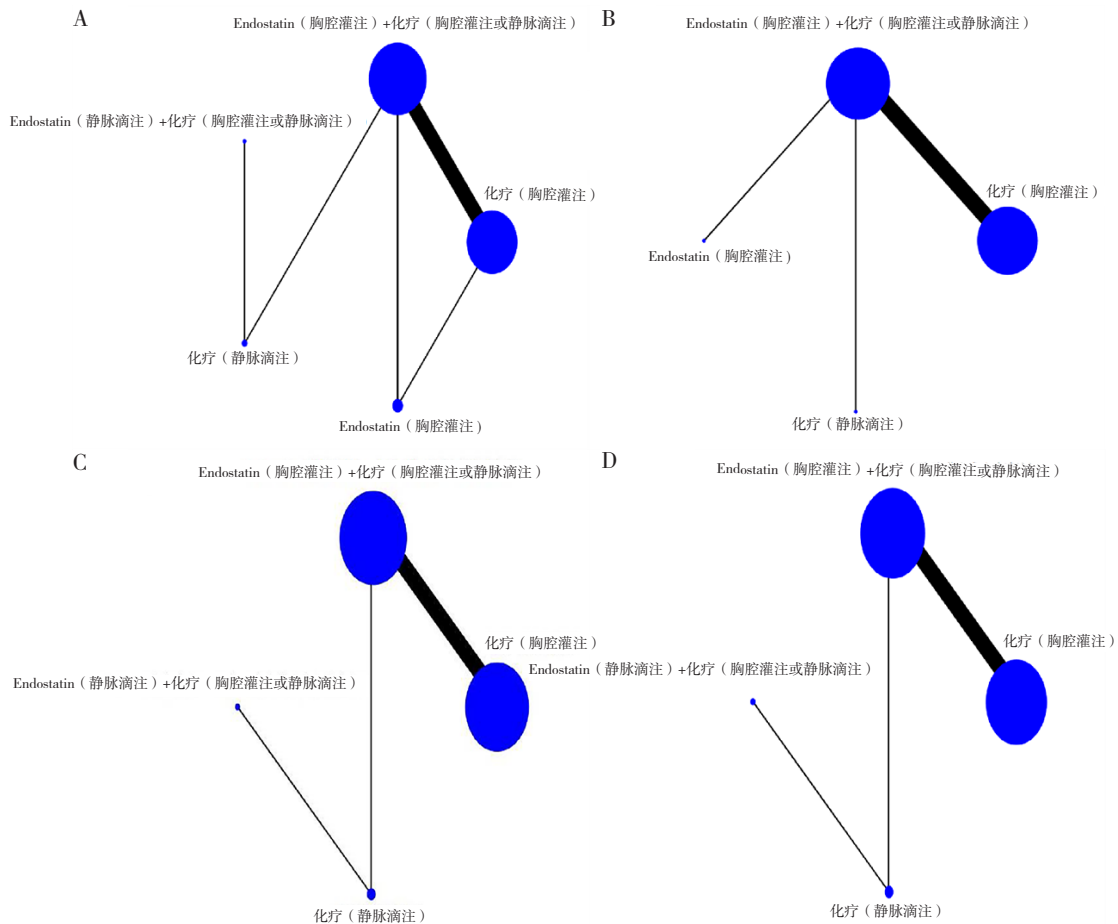


图3 不同干预措施各结局指标网络证据图

Figure 3. A network plot of each outcome index of different interventions

注：A：临床有效率；B：胃肠道不良反应；C：白细胞减少；D：血小板减少。

表2 临床有效率及胃肠道反应的网状Meta分析结果 [OR(95%CI)]

Table 2. Results of network Meta-Analysis of clinical efficacy and gastrointestinal reaction [OR(95%CI)]

干预措施	A	B	C	D	E
A	-	-	0.33 (0.01, 8.22)	0.91 (0.72, 1.15)	0.76 (0.27, 2.12)
B	1.31 (0.51, 3.35)	-	-	-	-
C	3.44 (2.29, 5.16) ^a	2.63 (0.94, 7.30)	-	2.80 (0.11, 71.31)	2.34 (0.08, 69.48)
D	3.78 (3.16, 4.51) ^a	2.88 (1.11, 7.49) ^a	1.10 (0.72, 1.68)	-	0.84 (0.29, 2.40)
E	4.18 (2.34, 7.48) ^a	3.19 (1.53, 6.68) ^a	1.22 (0.60, 2.47)	1.11 (0.60, 2.03)	-

注：A：Endostatin（胸腔灌注）+化疗（胸腔灌注或静脉滴注）；B：Endostatin（静脉滴注）+化疗（胸腔灌注或静脉滴注）；C：Endostatin（胸腔灌注）；D：化疗（胸腔灌注）；E：化疗（静脉滴注）；左下角为临床有效率，右上角为胃肠道反应（均为纵向与横向比较结果）；^aP<0.05。

表3 白细胞及血小板减少网状Meta分析结果 [OR(95%CI)]

Table 3. Results of network Meta-Analysis of leucopenia and thrombocytopenia [OR(95%CI)]

干预措施	A	C	D	B
A	-	0.81 (0.56, 1.17)	0.74 (0.30, 1.79)	0.23 (0.01, 6.52)
C	1.13 (0.85, 1.51)	-	0.91 (0.35, 2.37)	0.28 (0.01, 8.19)
D	1.47 (0.62, 3.47)	1.29 (0.52, 3.20)	-	0.31 (0.01, 7.85)
B	4.71 (0.17, 132.98)	4.15 (0.15, 118.61)	3.21 (0.13, 81.01)	-

注：A：Endostatin（胸腔灌注）+化疗（胸腔灌注或静脉滴注）；B：Endostatin（静脉滴注）+化疗（胸腔灌注或静脉滴注）；C：化疗（胸腔灌注）；D：化疗（静脉滴注）；左下角为白细胞减少，右上角为血小板减少（均为纵向与横向比较结果）。

2.5.4 血小板减少

18项研究^[3, 7, 11-13, 15, 20-21, 26, 31, 34, 37, 41-43, 45-46, 48]报道了血小板减少, 涉及4种不同给药方式, 分别为Endostatin(胸腔灌注)+化疗(胸腔灌注或静脉滴注)、Endostatin(静脉滴注)+化疗(胸腔灌注或静脉滴注)、化疗(胸腔灌注)、化疗(静脉滴注), 绘制网络证据图(图3D)。网状Meta分析4种不同给药方式血小板减少发生率的组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 结果见表3。血小板减少发生率从高到低的排名为: Endostatin(胸腔灌注)+化疗(胸腔灌注或静脉滴注)(80.9%) > 化疗(胸腔灌注)(49.3%) > 化疗(静脉滴注)(47.6%) > Endostatin(静脉滴注)+化疗(胸腔灌注或静脉滴注)(22.1%)。

2.6 小样本效应估计

用Stata 14.0软件针对临床有效率主要结局指标绘制“比较-校正”漏斗图(图4), 不同颜色的点表示其中两种给药方式的直接比较, 结果显示各研究点主要集中在中部, 分布基本对称, 提示存在小样本的可能性较小。

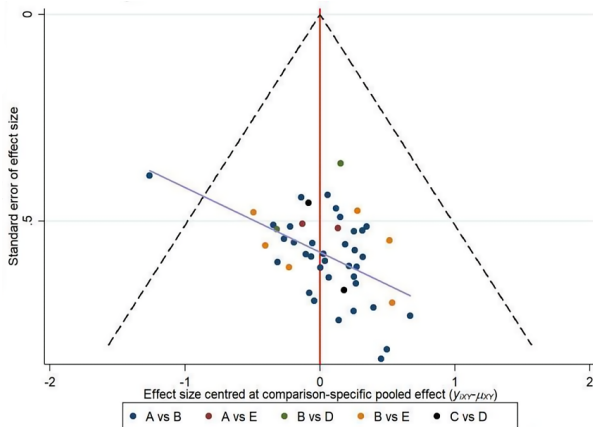


图4 比较-校正漏斗图

Figure 4. Comparison-adjusted funnel plot of clinical efficacy

注: A: 化疗(胸腔灌注); B: Endostatin(胸腔灌注)+化疗(胸腔灌注或静脉滴注); C: Endostatin(静脉滴注)+化疗(胸腔灌注或静脉滴注); D: 化疗(静脉滴注); E: Endostatin(胸腔灌注)。

3 讨论

肺癌合并MPE的治疗方法主要包括全身治疗和局部治疗, 其中抗血管生成药物胸腔注射是局部治疗的重要手段。Endostatin作为一种有效抑制肿瘤进展的药物, 主要通过诱导血管内皮细胞凋亡、影响内皮素与受体的结合、抑制淋巴管的生

成和转移等作用减少MPE的生成^[2]。Endostatin用药方式的差异性可能会导致临床疗效及安全性的不同。在Endostatin的药品说明书及最新的超药品用药目录中^[55], 静脉用药仍然是其唯一的给药方式。虽然Endostatin胸腔给药的疗效在临床应用中得到了肯定, 但其疗效与安全性是否优于静脉给药仍无确切的循证医学证据支持。本文通过间接比较的方式, 比较了Endostatin胸腔灌注与静脉滴注给药方式的临床有效率及安全性。结果显示: 在提高临床有效率方面, Endostatin(胸腔灌注)+化疗(胸腔灌注或静脉滴注)及Endostatin(静脉滴注)+化疗(胸腔灌注或静脉滴注)均显著高于化疗(胸腔灌注); Endostatin(静脉滴注)+化疗(胸腔灌注或静脉滴注)与Endostatin(静脉滴注)+化疗(胸腔灌注或静脉滴注)相比, 差异无统计学意义, 但SUCRA排序结果却显示, Endostatin(胸腔灌注)+化疗(胸腔灌注或静脉滴注)优于Endostatin(静脉滴注)+化疗(胸腔灌注或静脉滴注)。

虽然在本研究中无Endostatin胸腔灌注和静脉滴注两种方式的直接比较, 但本研究间接比较的结果与黄毅超等^[56]在治疗肺癌所致恶性胸腹水直接比较的研究结果一致, 其原因可能为胸腔灌注时药物直接作用于胸膜, 接触面积大, 腔内药物浓度高, 能有效结合MPE中的血管内皮生长因子, 而血管内皮细胞在受到化疗药物攻击时发生凋亡, 进而抑制肿瘤细胞的生长, 减少MPE的产生^[57], 从而改善了患者呼吸困难、胸闷、喘气等症状, 提高了患者的生活质量。

在安全性方面, Endostatin不同给药方式的不良反应发生率组间比较差异均无统计意义; 卢筠等^[6]研究显示, Endostatin单药(13.3%)的不良反应显著低于Endostatin联合顺铂组(43.3%)及顺铂组(46.7%), 提示Endostatin胸腔用药安全性较高, 联合化疗的不良反应主要与化疗药物相关。一项Endostatin腔内使用的前瞻性、随机对照、全国多中心III期临床研究结果显示, Endostatin胸腔内给药时其不良反应均未见明显增加, 安全性良好^[58]。上述研究结果与本研究部分结果不一致, 考虑可能是化疗药物种类、药物浓度及给药疗程等不同而导致的差异, 需进一步大样本研究。

另外, 本文还存在一定的局限性, 主要为以

下几个方面：①纳入研究的研究人群为中国人，可能存在一定的地域偏差而导致发表偏倚；②文献质量评价时，部分文章未明确说明研究的随机化方法和盲法等，影响文章的整体质量；③部分不良反应结局指标的样本量较小，可能对研究结局有一定的影响；④部分研究的文章质量较低，可能导致研究结果有一定偏倚。

综上所述，Endostatin 联合化疗不论是胸腔灌注给药还是静脉滴注给药均可显著提高 NSCLC 合并 MPE 的疗效，但 Endostatin 胸腔灌注的给药方式疗效更佳，且安全性较好。鉴于本研究的上述局限性，仍需多中心、高质量、大样本的随机对照试验进一步验证。

参考文献

- 1 勾越洋, 巫志姗, 王郝嘉, 等. 基于 Meta 分析的鸦胆子油乳注射液联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌临床评价研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(10): 651-658. [Gou YY, Wu ZS, Wang HJ, et al. Meta-analysis of brucea javanica oil emulsion injection combining GP chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(10): 651-658.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.10.001](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.10.001).
- 2 崔淼, 刘双. 腔内注射对恶性胸腔积液治疗效果的研究进展 [J]. 中国继续医学教育, 2021, 13(11): 195-198. [Cui M, Liu S. Research progress of intracavitary injection in the treatment of malignant pleural effusion[J]. China Continuing Medical Education, 2021, 13(11): 195-198.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-9308.2021.11.055](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-9308.2021.11.055).
- 3 徐敏, 陈永发, 胡建新. 恩度联合顺铂胸腔内灌注治疗非小细胞肺癌大量恶性胸腔积液的临床观察 [J]. 广东医科大学学报, 2020, 38(2): 178-180. [Xu M, Chen YF, Hu JX. Clinical study of intrathoracic perfusion of Endostar combined with cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer complicated with massive malignant pleural effusion[J]. Journal of Guangdong Medical University, 2020, 38(2): 178-180.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-4057.2020.02.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-4057.2020.02.013).
- 4 陈瑞琳, 张程程, 吴桦, 等. 重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂注射液胸腔灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(5): 118-120. [Chen RL, Zhang CC, Wu H, et al. Clinical effect of pleural perfusion of human recombinant Endostatin injection combined with cisplatin injection on advanced non-small cell lung cancer complicated with malignant pleural effusion[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24(5): 118-120.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-5971.2016.05.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-5971.2016.05.033).
- 5 李化龙, 蔡树华, 赵改梅, 等. 重组人血管内皮抑制素注射液联合洛铂治疗恶性胸腔积液临床效果观察 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2016, 8(12): 42-45. [Li HL, Cai SH, Zhao GM, et al. Observation of the clinical curative effect of recombinant human Endostatin injection combined with lobaplatin in the treatment of malignant pleural effusion[J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version), 2016, 8(12): 42-45.] DOI: [10.12037/YXQY.2016.12-09](https://doi.org/10.12037/YXQY.2016.12-09).
- 6 卢筠, 谢强, 陈群, 等. 重组人血管内皮抑素联合顺铂胸腔内注射治疗肺腺癌恶性胸腔积液的临床研究 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(9): 1664-1666, 1667. [Lu J, Xie Q, Chen Q, et al. Clinical study of intrapleural injection of recombinant human Endostatin combined with cisplatin in the treatment of lung adenocarcinoma with malignant pleural effusion[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2016, 21(9): 1664-1666, 1667.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-6663.2016.09.032](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6663.2016.09.032).
- 7 郑伟, 康静波, 温居一, 等. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂对恶性胸腔积液患者 VEGF、EGFR 及肿瘤标志物的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(23): 32-35. [Zheng W, Kang JB, Wen JY, et al. Influence of recombinant human Endostatin combined with cisplatin on VEGF, EGFR and tumor markers in patients with malignant pleural effusion[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2016, 20(23): 32-35.] DOI: [10.7619/jcmp.201623010](https://doi.org/10.7619/jcmp.201623010).
- 8 中华医学会呼吸病学分会胸膜与纵隔疾病学组. 胸腔积液诊断的中国专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(11): 1080-1096. DOI: [10.3760/cma.j.cn112147-20220511-00403](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20220511-00403).
- 9 Wei, XL, Wu T, Dang KR, et al. Efficacy and safety of atropine at different concentrations in prevention of myopia progression in Asian children: a systematic review and Meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Int J Ophthalmol, 2023, 16(8): 1326-1336.] DOI: [10.18240/](https://doi.org/10.18240/)

- ijo.2023.08.20.
- 10 张泉河, 尹慧. 恶性胸腔积液患者采用顺铂序贯重组人血管内皮抑制素胸腔灌注疗法的价值 [J]. 中外医疗, 2023, 42(2): 129–133. [Zhang QH, Yin H. The Value of pleural infusion therapy with cisplatin followed by recombinant human Endostatin in patients with malignant pleural effusion[J]. China Foreign Medical Treatment, 2023, 42(2): 129–133.] DOI: [10.16662/j.cnki.1674-0742.2023.02.129](https://doi.org/10.16662/j.cnki.1674-0742.2023.02.129).
 - 11 苏凝, 樊利萍, 秦丽丽, 等. 恩度联合顺铂胸腔内灌注治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效 [J]. 医学信息, 2021, 34(11): 155–157. [Su N, Fan LP, Qin LL, et al. Efficacy of endu combined with cisplatin intrapleural perfusion in the treatment of non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion[J]. Medical Information, 2021, 34(11): 155–157.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-1959.2021.11.043](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1959.2021.11.043).
 - 12 曾礼华. 重组人血管内皮抑制素注射液与含铂类化疗治疗晚期非小细胞肺癌胸腔积液急性发作的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(12): 7–9. [Zeng LH. Clinical efficacy of recombinant human Endostatin injection and platinum based chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer with acute pleural effusion[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2021, 14(12): 7–9.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.12.003](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.12.003).
 - 13 许学宗, 刘培培, 张轩斌, 等. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效及安全性观察 [J]. 临床研究, 2021, 29(3): 69–71. [Xu XZ, Liu PP, Zhang XB, et al. Efficacy and safety of recombinant human Endostatin combined with cisplatin in the treatment of malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer[J]. Clinical Research, 2021, 29(3): 69–71.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjMwODMxEg55eXliajIwMjEwMzAzNBold3VwZjE5MTk%3D>.
 - 14 陈维英. 洛铂联合恩度胸腔灌注治疗非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的疗效和不良反应分析 [J]. 青海医药杂志, 2021, 51(2): 8–10. [Chen WY. Analysis of the efficacy and adverse effects of Lopatin combined with Endo thoracic perfusion in the treatment of non-small cell lung cancer combined with malignant pleural effusion[J]. Qinghai Medicine Magazine, 2021, 51(2): 8–10.] d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjMwODMxEg9xaHl5enoyMDIxMDIwMDMaChljejdZHVh.
 - 15 贾利. 安罗替尼联合恩度或顺铂胸腔灌注治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究 [J]. 中文科技期刊数据库 (全文版) 医药卫生, 2021, (10): 74–75. [Jia L. Clinical study of amlotinib in combination with chest perfusion with Endostatin or cisplatin in the treatment of malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer[J]. Chinese Science and Technology Periodicals Database (Full Text Edition) Medicine and Hygiene, 2021, (10): 74–75.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=1000003260345>.
 - 16 李树文. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂胸腔注射治疗非小细胞肺癌合并血性胸腔积液的效果观察 [J]. 中国实用医刊, 2020, 47(3): 102–104. [Li SW. Effects of recombinant human Endostatin combined with intrapleural injection of cisplatin on patients with non-small cell lung cancer complicated with blood pleural effusion[J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2020, 47(3): 102–104.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2020.03.027](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2020.03.027).
 - 17 姜允山, 谢丽卿, 陈志勇. 顺铂联合重组人血管内皮抑制素胸腔内注射治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(20): 39–40. [Jiang YS, Xie LQ, Chen ZY. Efficacy of cisplatin combined with recombinant human Endostatin for the treatment of malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer by intrapleural injection[J]. China of Clinical Rational Drug Use, 2019, 12(20): 39–40.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2019.20.023](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2019.20.023).
 - 18 丁少波, 蔡彦敏, 钟李青, 等. 重组人血管内皮抑制素单药胸腔灌注治疗晚期非鳞 NSCLC 伴恶性胸腔积液的疗效研究 [J]. 中国实用医药, 2018, 13(24): 89–91. [Ding SB, Cai YM, Zhong LQ, et al. Efficacy of single-agent thoracic infusion of recombinant human Endostatin in the treatment of advanced nonsquamous NSCLC with malignant pleural effusion[J]. China Practical Medical, 2018, 13(24): 89–91.] DOI: [10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.24.050](https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.24.050).
 - 19 卿松, 魏敏, 龚道明, 等. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂胸腔注射治疗非小细胞肺癌合并血性胸腔积液患者的疗效观察 [J]. 成都医学院学报, 2018, 13(4): 487–489, 492. [Qin S, Wei M, Gong DM, et al. Efficacy

- of intrapleural injection of recombinant human Endostatin injection combined with cisplatin on treatment of non-small cell lung cancer with bloody pleural effusion[J]. Journal of Chengdu Medical College, 2018, 13(4): 487-489, 492.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2018.04.025.
- 20 刘海仙, 谭薇. 重组人血管内皮抑制素治疗恶性胸腔积液临床观察 [J]. 潍坊医学院学报, 2018, 40(3): 217-219. [Liu HX, Tan W. Recombinant vascular Endostatin therapy for malignant pleural effusion[J]. Acta Academiae Medicinae Weifang, 2018, 40(3): 217-219.] DOI: 10.16846/j.issn.1004-3101.2018.03.017.
- 21 王蕊. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床疗效 [J]. 中国实用医药, 2018, 13(8): 96-97. [Wang R. Clinical efficacy of recombinant human Endostatin combined with cisplatin in the treatment of malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer[J]. China Practical Medical, 2018, 13(8): 96-97.] DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.08.053.
- 22 Wang XJ, Miao K, Luo Y, et al. Randomized controlled trial of Endostar combined with cisplatin/pemetrexed chemotherapy for elderly patients with advanced malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma[J]. J BUON, 2018, 23(1): 92-97.] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29552766/>.
- 23 刘亚峰, 黄敏, 姚伟荣. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂腔内化疗治疗非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的临床分析 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(A01): 159-160. [Liu YF, Huang M, Yao WR. Clinical analysis of recombinant human Endostatin combined with cisplatin intracavitary chemotherapy for non-small cell lung cancer combined with malignant pleural effusion[J]. Journal of Hunan University of Chinese Medicine, 2018, 38(A01): 159-160.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7000812858>.
- 24 李铁莲. 肺癌胸腔积液治疗中采用重组人血管内皮抑制素联合顺铂的临床疗效研究 [J]. 医药前沿, 2018, 8(2): 216-217. [Li TL. Clinical efficacy study of using recombinant human Endostatin combined with cisplatin in the treatment of pleural effusion in lung cancer[J]. Journal of Frontiers of Medicine, 2018, 8(2): 216-217.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2018.02.187.
- 25 冯中亚. 恩度联合顺铂对非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者血小板参数及 VEGF、HIF-1 α 水平的影响 [J]. 河南医学研究, 2017, 26(24): 4454-4455. [Feng ZY. Effect of Endostatin combined with cisplatin on platelet parameters and levels of VEGF and HIF-1 α in patients with non-small cell lung cancer combined with malignant pleural effusion[J]. Henan Medical Research, 2017, 26(24): 4454-4455.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2017.24.01.
- 26 陆向东, 张汀荣. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂胸腔内灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效 [J]. 江苏医药, 2017, 43(14): 1023-1025. [Lu XD, Zhang TR. Clinical efficacy of pleural perfusion with recombinant human Endostatin and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusion[J]. Jiangsu Medical Journal, 2017, 43(14): 1023-1025.] DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.14.013.
- 27 陈亚翔, 霍悦, 贾友超, 等. 恩度联合顺铂胸腔热灌注治疗非小细胞肺癌胸腔积液效果观察 [J]. 山东医药, 2017, 57(18): 38-40. [Chen YX, Huo Y, Jia YC, et al. The effect of Endo combined with cisplatin thoracic thermal perfusion in the treatment of pleural effusion in non-small cell lung cancer[J]. Shandong Medical Journal, 2017, 57(18): 38-40.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.18.013.
- 28 王海琴, 曹达魁, 姚扬伟. 恩度联合顺铂胸腔内注射治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效分析 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(5): 272-274. [Wang HQ, Cao DK, Yao YW. Analysis of the curative effect of endo combined with cisplatin intrapleural injection on malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2017, 37(5): 272-274.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2017.05.090.
- 29 韩忠诚, 马丽丽, 柳江, 等. 恩度联合顺铂腔内灌注治疗非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液 30 例疗效观察 [J]. 重庆医学, 2017, 46(A3): 96-97. [Han ZC, Ma LL, Liu J, et al. Efficacy of 30 cases of non-small cell lung cancer combined with malignant pleural effusion treated with Endostatin combined with cisplatin intravitreal perfusion[J]. Chongqing Medical Journal, 2017, 46(A3): 96-97.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=674159325>.
- 30 秦美林. 顺铂联合恩度胸腔内灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床观察 [J]. 中国实用医药, 2016, 11(26): 228-229. [Qin ML. Clinical observation of

- cisplatin combined with Endostatin intrathoracic perfusion in the treatment of malignant pleural effusion in advanced non-small cell lung cancer[J]. *China Practical Medical*, 2016, 11(26): 228-229.] DOI: [10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.26.147](https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.26.147).
- 31 陈凤, 李全福, 金高娃, 等. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂胸腔灌注治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效观察 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2016, 8(4): 246-249. [Chen F, Li QF, Jin GW, et al. Efficacy of recombinant human Endostatin combined with cisplatin thoracic perfusion in the treatment of malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2016, 8(4): 246-249.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-5671.2016.04.10](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-5671.2016.04.10).
- 32 石磊, 柏玉举, 杨卫兵. 恩度联合洛铂腔内化疗治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效观察 [J]. *世界最新医学信息文摘 (连续型电子期刊)*, 2016, 16(67): 153-154. [Shi L, Bai YJ, Yang WB. Therapeutic efficacy of Endostatin combined with intracavitary chemotherapy with loplantin in the treatment of malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer[J]. *World Latest Medicine Information (Electronic Version)*, 2016, 16(67): 153-154.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-3141.2016.67.120](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-3141.2016.67.120).
- 33 周家峰, 杜友谊. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂胸腔灌注治疗对老年恶性胸腔积液患者炎症因子及免疫功能的影响 [J]. *中国医刊*, 2016, 51(4): 95-97. [Zhou JF, Du YY. Effect of recombinant human Endostatin combined with cisplatin thoracic perfusion therapy on inflammatory factors and immune function in elderly patients with malignant pleural effusion[J]. *Chinese Journal of Medicine*, 2016, 51(4): 95-97.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-1070.2016.04.029](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-1070.2016.04.029).
- 34 李艳敏. 恩度联合顺铂胸腔灌注治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液近期有效率及不良反应分析 [J]. *中国医疗设备*, 2016, 31(S01): 223. [Li YM. Analysis of recent effective rate and adverse effects of Endostatin combined with cisplatin thoracic perfusion for malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer[J]. *China Medical Devices*, 2016, 31(S01): 223.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7000181684>.
- 35 余浪. 恩度联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效观察 [J]. *医学临床研究*, 2016, 33(6): 1135-1137. [Yu L. Effect evaluation on the combination of Endostar and cisplatin in treatment of non-small cell lung cancer complicated with malignant pleural effusion[J]. *Journal of Clinical Research*, 2016, 33(6): 1135-1137.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-7171.2016.06.030](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7171.2016.06.030).
- 36 何娟, 缙剑, 翟梅, 等. 恩度联合顺铂胸腔腔内局部给药治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效评价 [J]. *国际呼吸杂志*, 2016(15): 1127-1130. [He J, Gou J, Zhai M, et al. Evaluation of curative effect of Endostar combined with cisplatin intrapleural administration in treatment of malignant pleural effusion induced by non-small cell lung cancer[J]. *International Journal of Respiration*, 2016(15): 1127-1130.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2016.15.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2016.15.002).
- 37 卢宏全, 黄国定, 潘敏丽, 等. 恩度联合含铂类化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌胸腔积液急性发作的临床疗效观察 [J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(10): 1652-1657. [Lu HQ, Huang GD, Pan ML, et al. Clinical effect of Endostar combined with platinumbased chemotherapy on advanced non-small cell lung cancer patients with pleural effusion in acute episode[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(10): 1652-1657.] DOI: [10.3978/j.issn.2095-6959.2016.10.035](https://doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2016.10.035).
- 38 段春霞, 梁晓光, 张志强. 恩度联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效分析 [J]. *包头医学院学报*, 2015, 31(2): 45-46. [Duan CX, Liang XG, Zhang ZQ. Efficacy analysis of Endostatin combined with cisplatin in the treatment of malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Baotou Medical College*, 2015, 31(2): 45-46.] DOI: [10.16833/j.cnki.jbmc.2015.02.027](https://doi.org/10.16833/j.cnki.jbmc.2015.02.027).
- 39 李燕, 赵君慧, 骆玉霜, 等. 胸腔内血管内皮抑制素注射液对老年恶性胸水患者胸腔积液血管内皮生长因子、表皮生长因子受体的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(23): 6611-6613. [Li Y, Zhao JH, Luo YS, et al. Effect of intrathoracic Endostatin injection on vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor in pleural effusions of elderly patients with malignant pleural fluid[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2014, 34(23): 6611-6613.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9202.2014.23.032](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2014.23.032).
- 40 邓鹏, 江昊, 张斌, 等. 重组人血管内皮抑素联合培美曲塞一线治疗老年性肺腺癌的临床观察 [J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(1): 78-82. [Deng P, Jiang H, Zhang B, et al. Endostar combined with pemetrexed for first-

- line treatment of advanced lung adenocarcinoma in elderly patients[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2014, 41(1): 78–82.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20131053.
- 41 徐杰, 齐大亮, 李绪斌, 等. 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(24): 1573–1576. [Xu J, Qi DL, Li XB, et al. Efficacy of recombinant human Endostatin (Endostar) combined with chemotherapy for malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer patients[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2014, 41(24): 1573–1576.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20141512.
- 42 涂建仁, 黄淑娟, 王美鑑. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂胸腔灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床疗效[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(12): 1592–1594. [Tu JR, Huang SJ, Wang MJ. Clinical efficacy of pleural perfusion with recombinant human Endostatin combined with cisplatin for advanced non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusion[J]. The Practical Journal of Cancer, 2014, 29(12): 1592–1594.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2014.12.026.
- 43 陈洁, 苟淑萍, 栾文革. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效及对 VEGF、HIF-1 α 、肿瘤标志物的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(21): 1778–1780. [Chen J, Gou SP, Luan WG. Study on the efficacy of Endostar combined with cisplatin in treatment of non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion and influence on tumor markers VEGF and HIF-1 α [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2014, 13(21): 1778–1780.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2014.21.012.
- 44 黄莉. 恩度联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床观察[J]. 吉林医学, 2014, 35(19): 4308–4309. [Huang L. Endostatin combined with cisplatin in the treatment of malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer[J]. Jilin Medical Journal, 2014, 35(19): 4308–4309.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2012.01.055.
- 45 岳国军, 柏玉举, 马虎, 等. 顺铂联合恩度治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效和安全性分析[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(11): 2478–2480. [Yue GJ, Bai YJ, Ma H, et al. Analysis of efficacy and security cisplatin Endostar in the treatment of non-small cell lung cancer bloody pleural effusion[J]. Modern Diagnosis and Treatment, 2014, 25(11): 2478–2480.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-8174.2014.11.049.
- 46 杨勇, 林润英, 曹官铭. 恩度联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液近远期疗效[J]. 中国药业, 2013, 22(19): 21–22. [Yang Y, Lin RY, Cao GM. Short-term and long-term efficacy of Endostar combined with cis-diaminedichloroplatinum in treating malignant pleural effusion of non-small cell lung cancer[J]. China Pharmaceuticals, 2013, 22(19): 21–22.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2013.19.011.
- 47 刘欣, 王丽萍. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂腔内化疗治疗非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(3): 233–235. [Liu X, Wang LP. Clinical observation of intracavitary chemotherapy of Endostar combined with chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion[J]. Journal of Basic and Clinical Oncology, 2012, 25(3): 233–235.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-5412.2012.03.016.
- 48 沈清, 顾爱琴, 武建毅, 等. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(5): 29–31. [Shen Q, Gu AQ, Wu JY, et al. Therapeutic observation of Endostar combined with cisplatin on non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2012, 16(5): 29–31.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2012.05.010.
- 49 马恩奇, 邹利乐, 袁丹. 恩度单用与恩度联合化疗治疗恶性胸腔积液的临床观察[J]. 中国医药科学, 2012, 2(15): 52–53. [Ma EQ, Zou LL, Yuan D. Clinical observation on the treatment of malignant pleural effusion with Endostar and Endostar combined chemotherapy[J]. China Medicine and Pharmacy, 2012, 2(15): 52–53.] DOI: CNKI:SUN:GYKX.0.2012-15-025.
- 50 刘志聪, 崔恩海, 王斌, 等. 重组人血管内皮抑素联合卡铂治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2011, 21(11): 784–785. [Liu ZC, Cui EH, Wang B, et al. Efficacy of recombinant human Endostatin combined with carboplatin in the treatment of malignant pleural effusion[J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2011, 21(11): 784–785.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2011.11.017.
- 51 李文燕. 恩度胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(7): 170–171. [Li

- WY. The efficacy of Endostatin intrathoracic perfusion in the treatment of malignant pleural effusion[J]. Journal of Medical Forum, 2011, 32(7): 170-171.] DOI: CNKI:SUN:HYYX.0.2011-07-084.
- 52 王志光, 滕炳祥, 李志明, 等. 重组人血管内皮抑素注射液联合 GP 方案治疗 31 例非小细胞肺癌血性胸腔积液的临床研究 [J]. 重庆医学, 2011, 40(3): 264-265, 268. [Wang ZG, Teng BX, Li ZM, et al. Clinical study of recombinant human Endostatin injection plus gemcitabine and cisplatin regimen for bloody pleura effusion due to non small cell lung cancer[J]. Chongqing Medicine, 2011, 40(3): 264-265, 268.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.03.023.
- 53 黄柬. 恩度联合顺铂胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(13): 63-64. [Huang J. The efficacy of Endostatin combined with cisplatin intrathoracic perfusion in the treatment of malignant pleural effusion[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2010, 14(13): 63-64.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2010.13.023.
- 54 刘维, 哈敏文, 殷南昌, 等. 恩度联合顺铂胸腔内注射治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液临床研究 [J]. 山东医药, 2010, 50(8): 79-80. [Liu W, Ha MW, Yin NC, et al. Clinical study on the treatment of malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer by Endostatin combined with cisplatin intrathoracic injection[J]. Shandong Medical Journal, 2010, 50(8): 79-80.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2010.08.038.
- 55 广东省药学会. 超药品说明书用药目录 (2023 年版新增用法) [J]. 今日药学, 2023, 33(7): 481-498. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2023.07.001.
- 56 黄毅超, 刘云军, 高颜凤, 等. 恩度胸腔灌注联合顺铂化疗治疗肺癌所致的恶性胸腹水患者血清因子含量及临床疗效分析 [J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(2): 180-182. [Huang YC, Liu YJ, Gao YF, et al. The Analysis of pleural perfusion Endostar combined with cisplatin in the treatment of lung cancer patients with malignant pleural effusion by serum factor content and clinical efficacy[J]. Medical Science Journal of Central South China, 2018, 46(2): 180-182.] DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2018.02.019.
- 57 王颖, 吕雅蕾, 高春晖, 等. VEGF-A、C、D 在恩度不同给药方式治疗恶性浆膜腔积液中疗效预测的临床意义 [J]. 河北医药, 2019, 41(17): 2649-2652. [Wang Y, Lv YL, Gao CH, et al. The predictive value of VEGF-A, C, D for the clinical efficacy of different approaches of Endostar in treatment of malignant dropsy of serous cavity[J]. Hebei Medical Journal, 2019, 41(17): 2649-2652.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.17.022.
- 58 秦叔逵, 杨柳青, 梁军, 等. 腔内应用重组人血管内皮抑制素和 / 或顺铂治疗恶性胸腹腔积液的前瞻性、随机对照、全国多中心 III 期临床研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(3): 193-202. [Qin SK, Yang LQ, Liang J, et al. A prospective, randomized controlled, nationwide multicenter phase III clinical study of intrathecal application of recombinant human Endostatin and/or cisplatin in the treatment of malignant pleural effusions[J]. Chinese Clinical Oncology, 2017, 22(3): 193-202.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2017.03.001.

收稿日期: 2023 年 11 月 20 日 修回日期: 2024 年 01 月 03 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮