

· 论著 ·

## 拓扑替康标准方案与周疗方案治疗小细胞肺癌的荟萃分析

蔡和平, 王 卓 (第二军医大学附属长海医院药学部, 上海 200433)

**[摘要]** **目的** 用荟萃(Meta)分析法比较拓扑替康两种治疗方案的临床疗效和安全性,为临床医生在选择化疗方案时提供参考依据。**方法** 收集自 PubMed 建库至 2013 年 7 月 10 日发表的有关比较拓扑替康两种治疗方案有效性和不良反应发生率的文献,根据 Meta 分析的要求对检索到的原始文献进行质量评估,对符合要求的所有文献研究结果进行 Meta 分析,评估两种化疗方案对小细胞肺癌治疗的有效性和安全性。**结果** 有 3 篇文献符合纳入标准,在评价两组方案对患者有效率中总样本量为 288 例,其中周疗方案组 165 例,有效 17 例;标准方案组 123 例,有效 21 例。在评价两组方案对患者不良反应发生率中纳入 2 篇文献,总样本量 132 例,其中周疗方案组 89 例,Ⅲ/Ⅳ级粒细胞减少 26 例,Ⅲ/Ⅳ级血红蛋白减少 17 例,Ⅲ/Ⅳ级血小板减少 18 例;标准方案组 43 例,Ⅲ/Ⅳ级粒细胞减少发生 39 例,Ⅲ/Ⅳ级血红蛋白减少 24 例,Ⅲ/Ⅳ级血小板减少 32 例。两组方案对患者有效率影响中  $OR = 0.49$ , 95% 可信区间 0.23 ~ 1.01, 跨过无效线;两组方案对患者Ⅲ/Ⅳ级粒细胞减少发生率的影响中  $OR = 0.04$ , 95% 可信区间 0.01 ~ 0.14, 位于无效线的左侧;两组方案对患者Ⅲ/Ⅳ级血红蛋白减少发生率的影响中  $OR = 0.27$ , 95% 可信区间 0.11 ~ 0.63, 位于无效线的左侧;两组方案对患者Ⅲ/Ⅳ级血小板减少发生率的影响中  $OR = 0.12$ , 95% 可信区间 0.04 ~ 0.32, 位于无效线的左侧。**结论** 两种化疗方案在有效率方面的差异无统计学意义;周疗方案组在Ⅲ/Ⅳ级粒细胞减少的发生率、Ⅲ/Ⅳ级血红蛋白减少的发生率低和Ⅲ/Ⅳ血小板减少的发生率等方面均低于标准方案组,差异有统计学意义。

**[关键词]** 拓扑替康;标准方案;周疗方案;Meta 分析

**[中图分类号]** R979.1, R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)01-0023-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.01.006

## Meta-analysis of effect and safety of standard regimens and weekly regimens of topotecan treating NSCLC

CAI Heping, WANG Zhuo (Department of Pharmacy, Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the effect and safety of the two regimens of topotecan by means of Meta-analysis, in order to give evidences for doctors when selecting regimens. **Methods** All the studies that have been searched in Pub Med from setup data base to 2013-07-10 were evaluated strictly and meta-analysis was used to study the effect and safety of two regimens contain standard regimens and weekly regimens. The odds ratio(OR) was calculate for incidence of efficiency and safety of two regimens. **Results** Totally 3 studies including 288 cases were analyzed in efficiency. 17 cases were effective in 165 cases of weekly regimens; 21 cases were effective in 123 cases of standard regimens. Totally 2 studies including 132 cases were analyzed in safety. 89 cases were in weekly regimens. Of which 26 cases of Ⅲ/Ⅳ neutropenia and 17cases of Ⅲ/Ⅳ low-hemoglobin and 32 cases of Ⅲ/Ⅳ thrombopenia. 43 cases were in standard regimens. Of which 39 cases of Ⅲ/Ⅳ neutropenia and 24 cases of Ⅲ/Ⅳ low-hemoglobin and 32 cases of Ⅲ/Ⅳ thrombopenia. The pooled OR of efficiency was 0.49 with a 95% confidence interval(0.23-1.01); the pooled OR of Ⅲ/Ⅳ neutropenia was 0.04 with a 95% confidence interval(0.01-0.14); the pooled OR of Ⅲ/Ⅳ low-hemoglobin was 0.27 with a 95% confidence interval(0.11-0.63); the pooled OR of Ⅲ/Ⅳ thrombopenia was 0.12 with a 95% confidence interval(0.04-0.32). **Conclusion** Weekly regimens group compared to standard regimens group in efficiency had no statistical significance; Weekly regimens group compared to standard regimens group for preventing Ⅲ/Ⅳ neutropenia, Ⅲ/Ⅳ low-hemoglobin and Ⅲ/Ⅳ thrombopenia had statistical significance. Weekly regimens group was better to standard regimens group for preventing Ⅲ/Ⅳ neutropenia, Ⅲ/Ⅳ low-hemoglobin and Ⅲ/Ⅳ thrombopenia.

**[Key words]** topotecan; standard regimens; weekly regimens; meta-analysis

**[基金项目]** 2012 医院药学科研专项;肿瘤药学(No. 2012-YY-01-04).

**[作者简介]** 蔡和平,女,临床药师,在读硕士研究生. E-mail: greenhpui@163.com.

**[通讯作者]** 王 卓. E-mail: wangzhuo088@yahoo.com.cn.

拓扑替康(topotecan, TPT)是拓扑异构酶 I 型抑制剂,属 S 期细胞周期特异性药物。可特异性地与 DNA 单链断端上的拓扑异构酶 I 及 DNA 形成

稳定的三元复合物,阻止拓扑异构酶 I 对单链修复,致使 DNA 双链结构破坏,诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[1]</sup>。TPT 是目前唯一被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于敏感型小细胞肺癌(SCLC)二线化疗的标准方案。基于 TPT 在敏感型 SCLC 治疗中的疗效,近年来对其在难治/耐药型 SCLC 的治疗中进行了许多有益的探索并获得了较好的成果。FDA 推荐的 TPT 标准用法:1.2 mg/(m<sup>2</sup>·d),连续 5 d,3 周为 1 个周期,但该用法的主要不良反应是血液学毒性,78% 的患者会发生 IV 度粒细胞减少,27% 的患者会发生 IV 度血小板减少,37% 的患者会发生 III ~ IV 度贫血<sup>[2]</sup>。Gordon 等<sup>[3]</sup>研究表明,使用拓替替康 1.5 mg/(m<sup>2</sup>·d),用药 5 d,给药周期为 21 d,其 III ~ IV 级中性粒细胞减少症发生率为 77%,因此大大限制了其在临床的应用。故有学者提出了 TPT 周疗方案,可能为其临床应用开辟新的途径。即 d1、d8、d15 分别给予 TPT,以 4 周为一疗程,不仅可以提高疗效而且可以减少不良反应的发生<sup>[4,5]</sup>,为验证这两种化疗方案的有效性和不良反应发生率,笔者采用荟萃(Meta)分析对已有的研究结果进行系统、定量的综合分析,为临床推荐一种有效、安全的化疗方案提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 问题的定义

**1.1.1 研究对象** 已公开发表的有关比较拓替替康标准方案与周疗方案疗效与不良反应的随机对照试验或设计良好的非随机对照研究。

**1.1.2 干预措施或暴露因素** 本研究对已发表的论文用系统评价的方法进行 Meta 分析以获得最终结果并将其量化。本研究最终关心的问题是两种治疗方案的疗效和不良反应。因此本研究以 TPT 周疗方案(d1、d8、d15 分别给予 TPT,4 周为一疗程),作为研究组;TPT 标准方案(每天 1 次,连续 5 d,3 周为 1 个周期),作为对照组。

**1.1.3 疗效评估指标** 本研究是比较两组化疗方案对患者有效性和不良反应发生率的影响,所涉及的原始文献最重要的结局变量是化疗结束时有效性和不良反应发生率的高低。疗效按照 RECIST 疗效评价标准分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partly response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD),以 CR + PR 计算有效率(response rate, RR),CR + PR + SD 计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。不良反应按照 WHO 抗癌药物不良反应评价标准(0 ~ IV 度)进行评估。本研究的疗效和不良反应发生率判定指标

是 TPT 标准方案(研究组)与 TPT 周疗方案(对照组)疗效和不良反应发生率的优势比(OR)。

### 1.2 纳入和排除标准及研究资料的特征

**1.2.1 文献入选标准** 有关比较拓替替康周疗方案与标准方案疗效和不良反应发生率的研究文献;随机研究或设计良好的回顾性研究;③研究对象为人,而非动物;④语种为英文或中文。

**1.2.2 文献排除标准** 原始文献内容不是直接比较两种化疗方案对拓替替康有效性和不良反应发生率影响的研究。

### 1.3 资料检索

**1.3.1 资料来源** 检索 Sino Med 数据库、Pub Med 数据库,收集其建库到 2013 年 7 月 10 日发表的有关比较拓替替康标准方案与周疗方案疗效和不良反应发生率的研究文献。Sino Med 数据库、Pub Med 数据库检索式见表 1。

表 1 数据库检索策略

数据库	检索式	文献篇数
Sino Med 数据库	#1 518 全部字段:TPT/拓替替康/拓泊替坎/和美新	228
	#2 117262 全部字段:方案	
	#3 154 #1 AND #2	
	#4 130 主题词:拓泊替坎/全部树/AD/AE/CT/PO/TU	
	#5 228 #4 AND #3	
Pub Med 数据库	"Topotecan/therapeutic use" [ Mesh ] AND (Clinical Trial[ ptyp ] OR Meta-Analysis[ ptyp ] OR Practice Guideline[ ptyp ] OR Randomized Controlled Trial[ ptyp ])	490

**1.3.2 初次检索** 文献初次检索共查到 718 篇文献,按照纳入和排除标准逐一筛选,最后纳入 3 篇符合条件的文献(表 2)。

表 2 Pub Med 检索结果

文献编号	发表年份	作者	题目	出处
1	2011	Thomas J	A phase II study of two topotecan regimens evaluated in recurrent platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: a gynecologic oncology group study (GOG 146Q)	Gynecologic Oncology
2	2011	Shouli J	Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group	
3	2011	刘勇	两种方案治疗难治/耐药型小细胞肺癌比较	药物与临床

**1.4 原始文献的研究质量评估** 表2纳入的3篇文章均为随机对照研究,因此原始文献中研究组与对照组具有较好的均衡性,即原始研究的选择性偏倚较小。第1篇<sup>[6]</sup>研究的是周疗方案与标准方案有效性和安全性评价,15例患者采用标准方案,65例患者采用周疗方案,Ⅲ/Ⅳ级粒细胞减少发生率分别为93%与28%。第2篇<sup>[7]</sup>研究的是周疗方案与标准方案有效性和安全性评价,其中76例患者接受周疗方案,80例患者接受标准方案,结果发现两组总有效率接近,但周疗组Ⅲ~Ⅳ度血液毒性显著低于标准组。第3篇<sup>[8]</sup>研究的是周疗方案与标准方案有效性和安全性评价,24例患者采用标准方案,28例患者采用周疗方案,疗效和不良反应发生率周疗方案组均优于标准方案组。由于某种原因,在杂志上公开发表的文献与未发表的文献可能存在差异,如有的阴性结果可能没有

发表。这种偏倚的存在是Meta分析本身无法完全解决的。

**1.5 数据提取** 从纳入研究的3篇文献中提取本研究所需的数据,见表3、表4。

表3 原始文献疗效数据汇总

组别	CR	PR	SD	作者	发表年份
研究组					
文献1(n=65)	0	8	32	Thomas J	2011
文献2(n=76)	4	3	29	Sehouli J	2011
文献3(n=24)	0	2	5	李勇	2011
对照组					
文献1(n=15)	0	4	8	Thomas J	2011
文献2(n=80)	3	12	31	Sehouli J	2011
文献3(n=28)	1	1	4	李勇	2011

**1.6 统计分析** 应用Meta分析专用统计软件 RevMan 4.2 进行统计分析。

表4 原始文献不良反应数据汇总

组别	粒细胞减少		PLT减少		贫血		作者	发表年份
	Ⅲ级	Ⅳ级	Ⅲ级	Ⅳ级	Ⅲ级	Ⅳ级		
研究组								
文献1(n=65)	16	2	5	1	9	0	Thomas J	2011
文献2(n=24)	1	7	8	4	8	0	李勇	
对照组								
文献1(n=15)	5	9	4	3	5	0	Thomas J	2011
文献2(n=28)	13	12	21	4	18	1	李勇	

**2 结果**

**2.1 分析结果** 用软件 RevMan4.2 中的 Peto 法分析得到两种化疗方案发生不良反应的优势比图(图1)。

**2.2 异质性分析及模型的选择** Meta 分析的异质性主要由两部分组成,一是原始文献质量的异质性,该项已在“1.4”项中加以分析;异质性的另一个重要来源是纳入分析的各研究结果的一致性或趋向性,本研究分析结果显示  $P = 0.64$ (图1),  $P = 0.54$ (图2),  $P = 0.73$ (图3),  $P = 0.97$ (图4),  $P > 0.05$ ,同质性均较好,可看成一个研究整体进行合并,均采用固定效应模型进行分析。



图2 2篇文献 Peto 法Ⅲ/Ⅳ级粒细胞减少的优势比图

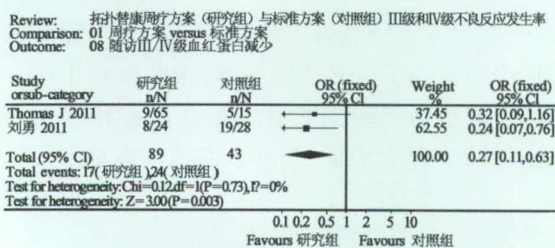


图3 2篇文献 Peto 法Ⅲ/Ⅳ级血红蛋白减少的优势比图

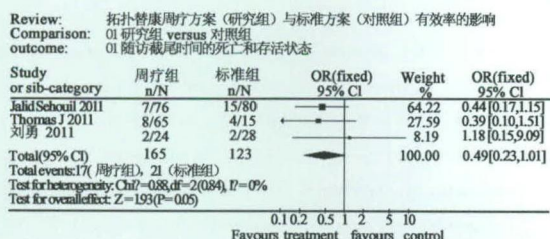


图1 3篇文献 Peto 法有效率的优势比图

**2.3 两种化疗方案的优势比图分析**

**2.3.1 有效率** 由图1可见,第1项研究的  $OR =$

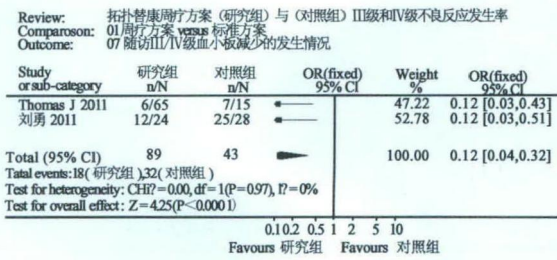


图4 2篇文献 Peto 法Ⅲ/Ⅳ级血小板减少的优势比图

0.44, 95% 可信区间为 0.17 ~ 1.15, 跨过无效线; 第 2 项研究的  $OR = 0.39$ , 95% 可信区间为 0.10 ~ 1.51, 跨过无效线; 第 3 项研究的  $OR = 1.18$ , 95% 可信区间为 0.15 ~ 9.09, 跨过无效线, 在入选的这 3 组研究中, 两种化疗方案在有效率方面的差异均无统计学意义。最后的分析结果显示, 总样本量 288 例, 其中周疗组 165 例, 有效 17 例; 标准方案组 123 例, 有效 21 例; 合并  $OR = 0.49$ , 95% 可信区间 0.23 ~ 1.01, 跨过无效线, 说明两种化疗方案在有效率方面的差异无统计学意义。

**2.3.2 Ⅲ/Ⅳ级不良反应发生率** 图 2、图 3 和图 4 分别是两种化疗方案Ⅲ/Ⅳ级粒细胞、Ⅲ/Ⅳ级血红蛋白和Ⅲ/Ⅳ级血小板减少发生率的优势比图, 最后的分析结果显示总样本量 132 例, 其中周疗组 89 例, Ⅲ/Ⅳ级粒细胞减少 26 例; 标准方案组 43 例, Ⅲ/Ⅳ级粒细胞减少 39 例; 合并  $OR = 0.04$ , 95% 可信区间 0.01 ~ 0.14, 位于无效线的左侧, 说明两种化疗方案在Ⅲ/Ⅳ级粒细胞减少的发生率方面差异有统计学意义, 即周疗方案组Ⅲ/Ⅳ级粒细胞减少的发生率低。周疗组 89 例, Ⅲ/Ⅳ级血红蛋白减少 17 例; 标准方案组 43 例, Ⅲ/Ⅳ级血红蛋白减少 24 例; 合并  $OR = 0.27$ , 95% 可信区间 0.11 ~ 0.63, 位于无效线的左侧, 说明两种化疗方案在Ⅲ/Ⅳ级血红蛋白减少的发生率方面差异有统计学意义, 即周疗方案组Ⅲ/Ⅳ级血红蛋白减少的发生率低。周疗组 89 例, Ⅲ/Ⅳ级血小板减少 18 例; 标准方案组 43 例, Ⅲ/Ⅳ级血小板减少 32 例; 合并  $OR = 0.12$ , 95% 可信区间 0.04 ~ 0.32, 位于无效线的左侧, 说明两种化疗方案在Ⅲ/Ⅳ级血小板减少的发生率方面差异有统计学意义, 即周疗方案组Ⅲ/Ⅳ级血小板减少的发生率低。

### 3 讨论

TPT 是治疗 SCLC 的二线药物, 但采用其标准化疗方案容易造成以血液系统为主的多种不良反应, 严重制约了其临床应用及患者用药依从性, 在身体基础条件虚弱或连续多周期给药后患者的耐受性为更低; 周疗方案能够明显提高患者对该药物的耐

受性, 但是否会引起疗效下降值得怀疑。本研究采用循证医学方法将已有的多个同质原始临床研究结果合并分析, 证实周疗方案在提高安全性的基础上并不降低化疗疗效, 为临床合理制定个体化化疗方案具有重要参考价值。

Meta 分析作为一种新的文献研究分析方法, 对收集到的多个研究资料进行分析和概括, 以提供量化的平均效果来回答研究的问题。通过增大样本含量来增加结论的可信度, 解决研究结果的不一致性; 能系统、客观地对多个研究结果进行综合评价和定量分析, 从而提高了检验统计效能。本研究将原始文献的结局变量定义为化疗结束的有效率与Ⅲ/Ⅳ级不良反应的发生状况, 用 Meta 分析的方法分别计算两组方案有效率和Ⅲ/Ⅳ级不良反应发生率的效应尺度, 即优势比。在所有有效率优势比中发现  $OR = 0.49$ , 95% 可信区间 0.23 ~ 1.01, 说明两组方案有效率无统计学意义, 但有无临床意义不清楚, 有待进一步研究。在Ⅲ/Ⅳ级不良反应优势比中发现, Ⅲ/Ⅳ级粒细胞与Ⅲ/Ⅳ级血红蛋白及Ⅲ/Ⅳ级血小板减少的发生率  $OR$  值和 95% 可信区间分别是 0.26 (0.10 ~ 0.65)、0.29 (0.13 ~ 0.69)、0.19 (0.07 ~ 0.47), 说明周疗方案Ⅲ/Ⅳ级不良反应中的粒细胞减少、血红蛋白减少和血小板减少的发生率比标准治疗组的发生率低, 均有统计学意义。

由于 Meta 分析本身是一种观察性研究而非试验研究, 因此质控标准不可能完全统一。在研究过程中可能会出现发表偏倚, 即作者不愿提供阴性结果或无结论之研究的一种倾向, 这是 Meta 分析固有的局限性。与此同时, 本主题所能纳入研究的文献数量较少, 这样会对研究结果产生质疑。这说明应用随机对照试验研究两组化疗方案的有效性和Ⅲ/Ⅳ级不良反应率的文章不多。同时也说明两组化疗方案的有效性和Ⅲ/Ⅳ级不良反应率的研究仍是下一步研究的热点。在今后的研究中, 需纳入更多的前瞻性随机对照研究, 用累计 Meta 分析的方法, 以期对本研究的结论不断验证和发展。

### 【参考文献】

- [1] Tomacic MT, Christmann M, Kaina B. Topotecan-triggered degradation of topoisomerase I is p53-dependent and impacts cell survival [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (19): 8920-8926.
- [2] Armstrong DK, Spriggs D, Levin J, et al. Hematologic safety and tolerability of topotecan in recurrent ovarian cancer and small cell lung cancer: an integrated analysis [J]. *Oncologist*, 2005, 10 (9): 686-694.

础,一般认为血浆 TC、TG 和 LDL 的水平与动脉粥样硬化发生呈正相关,而血浆 HDL 水平与动脉粥样硬化的发生呈负相关,高脂血症可促进动脉粥样硬化病变的形成和发展。课题组采用现代色谱学、现代波谱学等技术,以腹腔注射蛋黄乳液所致急性高脂小鼠为活性追踪模型,首次对贻贝的生物活性成分进行了系统研究<sup>[7]</sup>,从中分离得到了一种新的、具有显著调节血脂作用的单一多糖成分,命名为 MA。MA 是贻贝总多糖的主体成分,产率较高,占贻贝湿重的 0.49%;易溶于水和二甲亚砜,相对分子量为 112 739 u。笔者进一步采用实验性高脂血症大鼠模型和人试食实验观察了贻贝多糖的降脂作用,发现其能显著降低 TC、TG 和 LDL 水平<sup>[6-8]</sup>。本实验利用喂养家兔高脂饲料方法建立的实验性动脉粥样硬化兔模型,再次证实 MA 可显著降低 TC、TG 和 LDL 水平,并发现 MA 可增强 LPL、HL 的活性。

LPL 和 HL 都是脂蛋白代谢中的关键酶。TG 被 LPL 水解后生成甘油和游离脂肪酸 (FFA) 供组织能量消耗或沉积于脂肪细胞,从而使血液中的 TG 和极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) 的含量降低。HL 存在于肝内皮细胞表面,主要在 LDL 和 HDL 代谢中起重要作用<sup>[9,10]</sup>。细胞内胆固醇的合成由 HMG-CoAR 催化完成,他汀类药物是 HMG-CoAR 竞争性抑制剂,使细胞内胆固醇合成减少,从而反馈上调肝细胞表面 LDL 受体表达,加速血浆中 LDL、MDL 及 VLDL 的清除,降低血脂水平。本实验结果表明,MA 可能通过增强 LPL、HL 的活性,降低 TC、TG 的水平,进而参与了降脂酶发挥降脂功能。但 MA 对 HMG-CoAR 没有显著影响。

油红属于偶氮染料,是很强的脂溶剂和染脂剂,与三酰甘油结合呈小脂滴状。当组织切片置入染液时,染料则离开染液而溶于组织内的脂质中,使组织内的脂滴呈橘红色。因此,油红染色法可显示组织内和动脉粥样硬化区域的脂肪。油红染色结果显

示,MA 组血管内膜较模型组完整、平坦,有少量红染的斑块,主动脉内红色脂质沉积颗粒少于模型组,表明 MA 抑制了动脉粥样硬化的形成。肝脏病理组织学和透射电子显微镜检测显示,MA 组肝细胞基本正常,肝脏中脂质沉积少于模型组,表明 MA 可抑制脂肪肝的形成。MA 的安全性高。吴涓等<sup>[11]</sup>报道称贻贝多糖胶囊急性毒性分级属无毒级,无遗传毒性;有进一步研发成降脂、抗动脉粥样硬化的保健食品和药品的前景。

## 【参考文献】

- [1] 姚颖,魏江州,汪俊,等.厚壳贻贝多糖的提取和免疫学活性研究[J].第二军医大学学报,2005,26:896-899.
- [2] 徐红丽,郭婷婷,郭一峰,等.贻贝水溶性多糖 MP-1 的分离及体外抗肿瘤活性[J].第二军医大学学报,2006,27:998-1001.
- [3] Jung W K, Qian Z J, Lee Z J, et al. Free radical scavenging activity of a novel antioxidative peptide isolated from in vitro gastrointestinal digests of mytilus coruscus[J]. J Med Food, 2007, 10:197-202.
- [4] 刘志峰,李萍.贻贝提取物抗高血脂作用的观察[J].中国海洋药物,2001,20:9-10.
- [5] 明亮,邵伯芹,张艳,等.贻贝多活素对鹌鹑实验性动脉粥样硬化的影响[J].中国海洋药物,1996,12(6):554-557.
- [6] 储智勇,毛俊琴,李铁军,等.贻贝多糖对大鼠高脂血症的影响[J].解放军药学报,2008,24(3):213-215.
- [7] 马明华,易杨华,汤海峰.厚壳贻贝多糖 MA 的分离纯化、理化性质及活性研究[J].中国海洋药物,2004,4:14-18.
- [8] 李玲,储智勇,袁波,等.贻贝多糖胶囊辅助降血脂人体试食研究[J].中药材,2011,34(10):1645-1647.
- [9] 吴晓霞,李建科,刘迎利.蚕蛹油  $\alpha$ -亚麻酸对实验性高脂血症大鼠的降脂作用[J].食品科学,2011,32(15):285-288.
- [10] 于竹芹,曾锋,徐新颖.羊栖菜对实验性高脂血症大鼠血脂水平的调节作用[J].中国海洋药物杂志,2011,30(1):45-48.
- [11] 吴涓,孙倩,储智勇.贻贝多糖胶囊毒理学安全性研究[J].中国卫生检验杂志,2011,21(1):97-100.

【收稿日期】 2013-07-30 【修回日期】 2013-09-14

【本文编辑】 李睿旻

(上接第 26 页)

- [3] Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(14):3312-3322.
- [4] Vandemput I, Amant F, Neven P, et al. Effectiveness of weekly topotecan in patients with recurrent epithelial ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2007, 17(1):83-87.
- [5] Abushahin F, Singh DK, Lurain JR, et al. Weekly topotecan for recurrent platinum resistant ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(1):53-57.
- [6] Herzog TJ, Sill MW, Walker JL, et al. A phase II study of two

topotecan regimens evaluated in recurrent platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: a gynecologic oncology group study (GOG 146Q)[J]. Gynecol Oncol, 2011, 120(3):454-458.

- [7] Sehoul J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(2):242-248.
- [8] 刘勇,席青松,赵荆,等.两种方案治疗难治/耐药型小细胞肺癌比较[J].药物与临床,2011,30(5):598-601.

【收稿日期】 2013-12-11 【修回日期】 2014-01-08

【本文编辑】 李睿旻