

• 论著 •

替莫唑胺对比传统化疗药治疗脑胶质瘤疗效的系统评价

牛小东^{1#}, 马弟娃^{1#}, 田宏亮², 王文涛¹, 王振伟², 高丙晶², 段磊^{3*}

1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000

3. 兰州大学第二医院神经外科, 甘肃 兰州 730000

摘要:目的 系统评价替莫唑胺对比传统化疗药治疗脑胶质瘤的疗效。方法 计算机检索国内外文献数据库(时限均从建库开始至 2013 年 7 月),收集术后放疗基础上替莫唑胺与传统化疗药治疗脑胶质瘤的随机对照试验,2 名研究者独立提取资料和质量评价,使用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 8 个 RCTs,864 例患者,其中替莫唑胺组 374 例,传统化疗药物组 490 例。Meta 分析结果显示,替莫唑胺与传统化疗药比较,两者在治疗有效率[RR = 1.48, 95% CI (1.24, 1.77)],5 年生存率[HR = 23.94, 95% CI (13.26, 43.22)],无进展生存期[MD = 4.00, 95% CI (2.61, 5.39)],平均生存期[SMD = 1.84, 95% CI (1.40, 2.27)],消化道反应[RR = 0.53, 95% CI (0.39, 0.71)]和骨髓抑制[RR = 0.20, 95% CI (0.08, 0.51)]等方面差异均有统计学意义,替莫唑胺优于传统化疗药。结论 替莫唑胺在提高脑胶质瘤患者的疗效,延长生存期,减少不良反应等方面均优于传统化疗药。

关键词:替莫唑胺;脑胶质瘤;疗效;系统评价

Efficacy of temozolomide versus traditional chemotherapy drugs in treatment of gliomas: a systematic review

NIU Xiao-Dong^{1#}, MA Di-Wa^{1#}, TIAN Hong-Liang², WANG Wen-Tao¹, WANG Zhen-Wei², GAO Bing-Jing², DUAN Lei^{3*}. 1 The Second Clinical Medical College; 2 The First Clinical Medical College; 3 Department of Neurosurgery, the Second Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective To compare the efficacy of temozolomide (TMZ) and traditional chemotherapy drugs for glioma patients during postoperative radiotherapy. **Methods** PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, VIP, and CBM were searched to identify randomized controlled trials (RCTs) comparing TMZ with traditional chemotherapy drugs (in addition to postoperative radiotherapy) for glioma patients published up to July 2013. Two researchers independently screened the studies according to pre-defined inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed the methodological quality of included studies. In the case of divergence during the extraction of data, consensus was reached by discussion or introduction of a third reviewer. A meta-analysis was performed using RevMan 5.2 software. **Results** A total of 8 RCTs involving 864 patients were finally selected, with 374 cases in TMZ group and 490 cases in traditional chemotherapy drug group. Compared with the traditional chemotherapy drug group, the TMZ group had significantly increased response rate (RR = 1.48, 95% CI 1.24, 1.77), 5-year survival rate (HR = 23.94, 95% CI 13.26, 43.22), progression-free survival (MD = 4.00, 95% CI 2.61, 5.39), and mean survival (SMD = 1.84, 95% CI 1.40, 2.27) ($P < 0.05$ for all) and significantly reduced incidence of alimentary tract reactions (RR = 0.53, 95% CI 0.39, 0.71) and bone marrow suppression (RR = 0.20, 95% CI 0.08, 0.51) ($P < 0.05$ for all). **Conclusions** Compared with traditional chemotherapy drugs, TMZ has improved efficacy and reduced adverse effects and can prolong survival for glioma patients during postoperative radiotherapy.

Key words: temozolomide; glioma; effect; systematic review

基金项目:兰州大学创新创业计划资助项目(编号:20131073001055)

收稿日期:2013-09-28;修回日期:2014-01-14

#作者简介:牛小东(1991-),男,本科在读。研究方向:肿瘤学和循证医学。

* 通讯作者:段磊(1969-),男,博士在读。研究方向:颅脑肿瘤。

脑胶质瘤 (Glioma) 是起源于神经上皮组织的肿瘤, 大多为浸润性生长。根据 2011 年美国脑肿瘤注册中心报告, 中枢神经系统肿瘤中恶性肿瘤约占 40%^[1]。目前国内外脑胶质瘤的治疗原则主要是以手术为基础联合放、化疗的综合治疗^[2,3]。

替莫唑胺 (Temozolomide, TMZ) 作为一种新型烷化剂类抗肿瘤药, 一经上市便受到诸多好评。中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南 (2012 精简版)^[4] 中推荐高级别胶质瘤术后应用 TMZ 同步放疗, 放疗结束后可继续 TMZ 治疗, 并根据具体情况调整化疗剂量和周期。同时推荐根据各地实际情况可替代使用以第一代烷化剂或亚硝脲类为代表的传统化疗药。但目前有关术后在放疗基础上应用 TMZ 与传统化疗药物治疗胶质瘤疗效的比较尚不清楚。

本研究收集当前世界范围内术后放疗联合 TMZ 及术后放疗联合传统化疗药物治疗脑胶质瘤的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 客观评价替莫唑胺与传统化疗药物治疗脑胶质瘤的有效性和安全性, 以期为临床选择更优化疗方案提供依据。

1 材料与方法

1.1 纳入排除标准

①研究类型: RCT。②研究对象: 年龄 ≥ 18 岁, 经手术组织病理学明确诊断的脑胶质瘤患者。排除合并重大疾病、全身状况差、妊娠等患者。③干预措施: 各研究均为术后放疗加化疗。试验组 (TMZ 组) 为放疗联合 TMZ, 对照组 (传统化疗药组) 为放疗联合传统化疗药, 传统化疗药主要有亚硝脲类、替尼泊苷 (VM-26)、甲基苄肼 (PCB)、长春新碱 (VCR) 等, 其中亚硝脲类有尼莫司汀 (ACNU)、洛莫司汀 (CCNU)、福莫司汀 (FCNU) 等。④结局指标: 治疗有效率、生存率、生存期、消化道反应、骨髓抑制及生活质量等。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、EMBASE、the Cochrane Library、CNKI、Wan Fang Data、VIP 和 CBM 数据库, 并辅助手工检索相关期刊, 检索时间均截至 2013 年 7 月。检索采用主题词与自由词相结合的方式, 所有检索策略通过多次预检索后确定。中文检索式为: (胶质瘤 OR 神经胶质瘤 OR 恶性胶质瘤) AND (替莫唑胺 OR 替莫), 英文检索式为: (Glioma* OR Glioblastoma) AND (Temozolomide OR TMZ) AND (Ran-

dom*)。

1.3 文献筛选和资料提取

两名研究员按照纳入排除标准进行筛选并获取全文。按照预先设计的资料提取表格提取数据。

①基本信息: 作者、发表年代、发表杂志、各组病例数、平均年龄、干预措施。②结局指标: 有效率、生存率、生存期、消化道反应、骨髓抑制及生活质量等。2 名研究者交叉核对, 如有分歧通过讨论或第 3 方解决。

1.4 质量评价

根据 Cochrane Handbook 5.1 偏倚风险评估工具^[5], 对纳入研究进行质量评价: ①随机方法是否正确; ②是否做到分配隐藏; ③是否采用盲法; ④不完整资料报告; ⑤选择性结果报告; ⑥其它偏倚。针对每项研究结果, 对上述 6 条作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。

1.5 统计学处理

应用 Excel 2003 提取并录入数据, 采用 RevMan 5.2 软件^[6]处理数据。计数资料采用相对危险度 (Risk Ratio, RR) 或危险比 (Hazard Ratio, HR) 分析统计量; 计量资料采用均数差 (Mean Difference, MD) 或标准均数差 (Standardized Mean Difference, SMD) 进行统计分析。各效应量均以 95% CI 表示, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。对纳入的研究进行 χ^2 检验分析异质性, 若存在统计学同质性采用固定效应模型; 若不具有统计学同质性 ($P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50\%$), 分析异质性来源, 若无临床异质性可采用随机效应模型, 必要时采用亚组分析; 对不能合并的数据采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检文献 1061 篇, 最终纳入 8 篇研究^[7-14]。文献筛选流程图见图 1。各研究患者性别、年龄、肿瘤切除程度等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

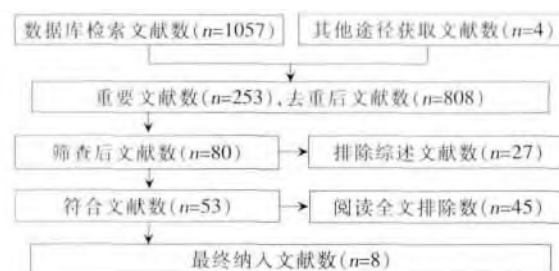


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究基本特征

共纳入 8 篇研究^[7-14], 864 例患者, 其中 TMZ 组 374 例, 传统化疗药组 490 例。各研究放疗方案基本一致, 总剂量中位剂量为 60 Gy。基本特征见表 1。

2.3 质量评价

纳入 8 个研究^[7-14] 仅有 2 个研究^[7, 10] 报告随机方法, 隐蔽分组仅有 1 个研究^[10] 报告清楚, 盲法均未提及。质量评价见表 2。

2.4 Meta 分析结果

纳入研究各指标的 Meta 分析结果见表 3。

表 1 纳入研究基本特征

研究	试验组/ 对照组	年龄	肿瘤 级别	KPS 评分	试验组	对照组	测量指标
翟小明 2012 ^[7]	48/48	> 18	III ~ IV	≥60	同步时 TMZ 75 mg/(m ² ·d) A2 d 放疗 结束后 2 周后序贯化疗, TMZ 150 ~ 200 mg/(m ² ·d) 共 6 周期	VM-26 1 次/4 周, Me-CCNU 1 次/8 周; 4 ~ 6 个月完成 4 ~ 6 周期化疗	a, b, c, d
武新虎 2012 ^[8]	28/28	22 ~ 65	III ~ IV	≥70	同步时 TMZ 75 mg/(m ² ·d) 放疗 完后间隔 4 周开始序贯化疗, 第 1 ~ 5 天 TMZ 200 mg/(m ² ·d) 4 ~ 6 个周期	FCNU 100 mg/m ² 静注, 每周 1 次, 连续 3 周, 停药 5 周, 维持期 每 3 周静脉注射 1 次, 共 4 ~ 6 次	a, b, c, d
郑伟 2011 ^[9]	21/26	19 ~ 77	III ~ IV	≥70	同步时 TMZ 75 mg/(m ² ·d) 放疗 结束后, 间隔 4 周开始序贯化疗, 第 1 ~ 5 天 TMZ 150 mg/(m ² ·d) 3 ~ 5 个周期	第 1 天 ACNU 90 mg/m ² , 第 1 ~ 3 天 VM-26 60 mg/m ² , 第 6 ~ 8 周/ 周期, 先同步放化疗 1 周期, 后序 贯化疗 3 ~ 5 周期	a, b, c, d
Brada M 2010 ^[10]	112/224	41 ~ 60	III ~ IV 复发	不详	TMZ 200 mg/(m ² ·d) 9 个周期或更多	PCV 静注 6 周/周期, 共 6 周	b, d, e
侯艳丽 2008 ^[11]	18/16	13 ~ 76	I ~ IV	> 70	同步时 TMZ 75 mg/(m ² ·d) 放疗 后用标准方案 4 ~ 6 个周期	其他化疗药 75 mg/(m ² ·d) 前 5 天给药 28 d/周期 4 ~ 6 个周期	b, c
邓研农 2008 ^[12]	32/32	25 ~ 65	II ~ IV	> 60	放疗结束后 1 周开始化疗, TMZ 150 ~ 200 mg/(m ² ·d); 4 ~ 6 个周期	CCNU 口服 5 d/周, 疗程和 治疗周期同 TMZ 组	a, b, d
刘英姿 2007 ^[13]	26/26	35 ~ 64	III ~ IV	> 60	放疗后化疗, TMZ 200 mg/(m ² ·d); 3 ~ 5 个周期	联合用药, VM-26 静注, CCNU 口服, 共 3 ~ 5 疗程	a, b, d
Osoba D 2000 ^[14]	89/90	21 ~ 73	III ~ IV 复发	≥70	未接受化疗者 TMZ 200 mg/(m ² ·d) 已 接受化疗者 TMZ 150 mg/(m ² ·d), 28 天/周期	PCB 口服 125 mg/(m ² ·d) 或 150mg/(m ² ·d) 前 28 天连续 用药 56 天/周期	e

注: a 有效率; b 生存期; c 生存率; d 不良反应; e 生活质量; KPS 评分 Karnofsky 功能状态评分

表 2 纳入研究质量评价

研究	随机方法	隐蔽分组	盲法	不完整 资料报告	选择性 结果报告	其他偏倚
翟小明 2012 ^[7]	是, 信封法	不清楚	不清楚	是	是	不清楚
武新虎 2012 ^[8]	是	不清楚	不清楚	是	是	不清楚
郑伟 2011 ^[9]	是	不清楚	不清楚	是	是	不清楚
Brada M 2010 ^[10]	是, 最小化随机法	电话中心隐藏	不清楚	是	是	是
侯艳丽 2008 ^[11]	是	不清楚	不清楚	否	是	不清楚
邓研农 2008 ^[12]	是	不清楚	不清楚	是	是	不清楚
刘英姿 2007 ^[13]	是	不清楚	不清楚	是	是	不清楚
Osoba D 2000 ^[14]	是	不清楚	不清楚	是	是	不清楚

表 3 各项指标 Meta 分析结果

结局指标	研究	病例数	统计方法	效应值	P 值
2.4.1 治疗有效率	[7, 8, 9, 12, 13]	315	RR (M-H, Fixed, 95% CI)	1.48 [1.24, 1.77]	< 0.0001
2.4.1.1 TMZ vs 亚硝胺类	[8, 12]	120	RR (M-H, Fixed, 95% CI)	1.57 [1.18, 2.09]	0.002
2.4.1.2 TMZ vs 亚硝胺类联合 VM-26	[7, 9, 13]	195	RR (M-H, Fixed, 95% CI)	1.42 [1.13, 1.79]	0.002

续表

结局指标	研究	病例数	统计方法	效应值	P 值
2.4.2 生存率					
2.4.2.1 TMZ vs 亚硝胺类					
1 年生存率	[8]	56	HR (Exp [(O-E) / V] ,Fixed 95% CI)	5.81 [2.42 ,13.96]	<0.0001
2 年生存率	[8]	56	HR (Exp [(O-E) / V] ,Fixed 95% CI)	12.57 [6.54 ,24.15]	<0.00001
3 年生存率	[8]	56	HR (Exp [(O-E) / V] ,Fixed 95% CI)	15.26 [8.45 ,27.56]	<0.00001
2.4.2.2 TMZ vs 亚硝胺类联合 VM-26					
1 年生存率	[7,9]	143	HR (Exp [(O-E) / V] ,Fixed 95% CI)	5.87 [3.37 ,10.22]	<0.00001
2 年生存率	[7]	96	HR (Exp [(O-E) / V] ,Fixed 95% CI)	12.82 [7.52 ,21.86]	<0.00001
3 年生存率	[7,9]	143	HR (Exp [(O-E) / V] ,Fixed 95% CI)	18.14 [12.53 ,26.27]	<0.00001
5 年生存率	[9]	47	HR (Exp [(O-E) / V] ,Fixed 95% CI)	23.94 [13.26 ,43.22]	<0.00001
2.4.3 无进展生存期	[13]	52	MD (IV ,Fixed 95% CI)	4.00 [2.61 ,5.39]	<0.00001
TMZ vs 亚硝胺类联合 VM-26	[13]	52	MD (IV ,Fixed 95% CI)	4.00 [2.61 ,5.39]	<0.00001
2.4.4 平均生存期	[12,13]	116	SMD (IV ,Fixed 95% CI)	1.84 [1.40 ,2.27]	<0.00001
2.4.4.1 TMZ vs 亚硝胺类	[12]	64	SMD (IV ,Fixed 95% CI)	1.92 [1.32 ,2.51]	<0.00001
2.4.4.2 TMZ vs 亚硝胺类联合 VM-26	[13]	52	SMD (IV ,Fixed 95% CI)	1.74 [1.10 ,2.39]	<0.00001
2.4.5 不良反应					
2.4.5.1 消化道反应	[7,8,12]	256	RR (M-H ,Fixed 95% CI)	0.53 [0.39 ,0.71]	<0.0001
TMZ vs 亚硝胺类	[8,12]	160	RR (M-H ,Fixed 95% CI)	0.53 [0.37 ,0.77]	0.0009
TMZ vs 亚硝胺类联合 VM-26	[7]	96	RR (M-H ,Fixed 95% CI)	0.52 [0.32 ,0.83]	0.007
2.4.5.2 II 度以上骨髓抑制	[12,13]	284	RR (M-H ,Fixed 95% CI)	0.20 [0.08 ,0.51]	0.007
TMZ vs 亚硝胺类	[12]	64	RR (M-H ,Fixed 95% CI)	0.29 [0.06 ,1.27]	0.1
TMZ vs 亚硝胺类联合 VM-26	[13]	220	RR (M-H ,Fixed 95% CI)	0.16 [0.05 ,0.54]	0.003

2.4.4.1 治疗有效率 有 5 个研究报告^[7,8,9,12,13] 了治疗有效率。各研究间同质性较好 ($I^2 = 0\%$) ,采用固定效应模型。Meta 分析结果显示两亚组中 TMZ 组治疗有效率均优于对照组 ,差异有统计学意义 ,分别为 [RR = 1.57 ,95% CI (1.18 ,2.09)] 和 [RR = 1.42 ,95% CI (1.13 ,1.79)]。总有效率 TMZ 组优于对照组 ,差异有统计学意义 [RR = 1.48 ,95% CI (1.24 ,1.77)]。

2.4.4.2 生存率

2.4.4.2.1 TMZ vs 亚硝胺类 有 1 个研究^[8] 报告 1、2、3 年生存率。结果显示 TMZ 组和亚硝胺类组中 1、2、3 年生存率 TMZ 组高于对照组 ,差异均有统计学意义 (1 年生存率 [HR = 5.81 ,95% CI (2.42 ,13.96)])。

2.4.4.2.2 TMZ vs 亚硝胺类联合 VM-26 有 2 个研究^[7,9] 报告 1、2、3、5 年生存率。结果显示 TMZ 组和亚硝胺类联合 VM-26 组中 1、2、3、5 年生存率 TMZ 组高于对照组 ,差异均有统计学意义 (1 年生存率 [HR = 5.87 ,95% CI (3.37 ,10.22)] ,5 年生存率 [HR = 23.94 ,95% CI (13.26 ,43.22)])。

2.4.4.3 无进展生存期 有 1 个研究^[13] 报告无进展生存期 ,结果显示 TMZ 组较长于亚硝胺类联合 VM-26 组 ,差异有统计学意义 [MD = 4.00 ,95% CI

(2.61 ,5.39)]。

2.4.4.4 平均生存期 有 2 个研究^[12,13] 报告平均生存期。结果显示两亚组中平均生存期 TMZ 组均长于对照组 ,差异有统计学意义 ,分别为 [SMD = 1.92 ,95% CI (1.32 ,2.51)] 和 [SMD = 1.74 ,95% CI (1.10 ,2.39)]。总平均生存期 TMZ 组长于对照组 ,差异有统计学意义 [SMD = 1.84 ,95% CI (1.40 ,2.27)]。

2.4.4.5 不良反应

2.4.4.5.1 消化道反应 有 3 个研究^[7,8,12] 报告消化道反应。结果显示两亚组中消化道反应及发生率 TMZ 组均低于对照组 ,差异有统计学意义 ,分别为 [RR = 0.53 ,95% CI (0.37 ,0.77)] 和 [RR = 0.52 ,95% CI (0.32 ,0.83)]。总消化道反应的发生率 TMZ 组低于对照组 ,差异有统计学意义 [RR = 0.53 ,95% CI (0.39 ,0.71)]。

2.4.4.5.2 II 度以上骨髓抑制 有 2 个研究^[12,13] 报告骨髓抑制。TMZ vs 亚硝胺类亚组^[12] 结果显示骨髓抑制的差异无统计学意义。TMZ vs 亚硝胺类联合 VM-26 亚组^[13] 结果显示骨髓抑制程度 TMZ 组轻于对照组 ,差异有统计学意义 [RR = 0.16 ,95% CI (0.05 ,0.54)]。总骨髓抑制程度 TMZ 组轻于对照组 ,差异有统计学意义 [RR = 0.20 ,95%

CI(0.08,0.51)]。

2.4.6 生活质量 有 2 个研究^[10,14] 报告两组短期生活质量差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且 TMZ 组患者优于传统化疗药组。

3 讨论

本研究以脑胶质瘤患者为研究对象, 采用术后放疗联合 TMZ 或其他化疗药进行治疗, 从治疗有效率、生存率、生存期、消化道反应、骨髓抑制及生活质量等进行了全面分析, Meta 分析结果显示, TMZ 在提高疗效、延长生存期、减少消化道反应和骨髓抑制等方面均优于传统化疗药, 这与 TMZ 的药理特点密不可分。TMZ 口服后吸收快而完全, 生物利用度近 100%, 进入体内后不经肝脏代谢而广泛分布全身, 能够通过血脑屏障, 在脑肿瘤组织中分布浓度高, 能更好地发挥细胞毒作用。在急性放射性脑损伤方面无明显差异 ($P > 0.05$)。范存刚解读 ESMO《高级别胶质瘤的诊断、治疗与随访指南》^[15] 中指出, 放疗同步 TMZ 化疗能显著改善高级别胶质瘤患者的中位生存期和 2 年、5 年生存率, 已成为 70 岁以下高级别胶质瘤患者的标准治疗方案。

与传统化疗药相比, TMZ 不良反应轻微, 但仍不能忽视, 其常见严重不良反应为骨髓毒性^[16], 在应用中应注意观察。就同步联合放疗、肿瘤级别, 患者年龄等与不良反应的发生是否有关系, 周保元等研究^[17] 123 例患者结果分析得知, TMZ 同步放化疗后再行 TMZ 辅助化疗的患者, 其骨髓毒性比单纯 TMZ 化疗明显 ($P = 0.017$)。可能因为同步放化疗时放疗的骨髓毒性和 TMZ 毒性有累加作用。肿瘤级别对骨髓毒性无影响。关于年龄的影响, Terri 等^[18] 认为有一定关系, 特别是在女性中, 年龄 31~40 岁和大于 60 岁时骨髓毒性的风险有增加趋势。

同时, 本研究存在以下局限性: ①纳入研究只有部分明确报道了随机方法和过程。②纳入研究样本量偏少, 每项指标可合并的数据较少。③随访时间较短, 且没有严格报道发病率、病死率及生存率, 故不能进行远期疗效的评价。④纳入原始研究未区分肿瘤高低级别对疗效的影响, 可能会在结果合并时产生异质性。⑤对比纳入的中西方研究, 国内的研究大多主要集中在干预效果的比较上, 而西方研究在比较疗效之外更关注患者治疗后的生活质量, 国内研究样本量较少, 且质量上大多低于西

方的研究。

目前替莫唑胺相较于传统化疗药治疗脑胶质瘤具有一定的优势, 我们建议今后在患者经济条件允许的情况下首选替莫唑胺。此外, 建议今后该类随机对照试验严格按照 CONSORT^[19] 统一标准设计和实施, 以提高研究质量。

参 考 文 献

- [1] Central brain tumor registry of the United States. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2004 - 2007. Hinsdale, IL: 2011. <http://www.cbtrus.org/2011-NPCR-SEER/WEB-0407-Report-3-3-2011.pdf>. Accessed 27 May 2013.
- [2] 高进苗, 张晓东. 大脑胶质瘤病的临床诊治进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(5): 434-438.
- [3] Rolle CE, Sengupta S, Lesniak MS. Challenges in clinical design of immunotherapy trials for malignant glioma. Neurosurgery clinics of North America, 2010, 21(1): 201-214.
- [4] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南(2012 精简版). 中华医学杂志, 2012, 92(33): 2309-2313.
- [5] Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- [6] ReviewManager (RevMan) (Computer program). Version 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012.
- [7] 翟小明, 王建平, 张军宁, 等. 成人脑恶性胶质瘤术后两种同步放化疗方案的疗效比较. 南方医科大学学报, 2012, 32(2): 255-257.
- [8] 武新虎, 朱锡旭, 沈泽天, 等. 替莫唑胺与福莫司汀治疗恶性脑胶质瘤的临床观察. 现代肿瘤医学, 2012, 20(6): 1165-1168.
- [9] 郑伟, 聂青, 康静波, 等. 高级别脑胶质瘤患者术后同步放化疗的临床疗效研究. 中华神经医学杂志, 2011, 10(9): 900-904.
- [10] Brada M, Stenning S, Gabe R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2010, 28(30): 4601-4608.
- [11] 侯艳丽, 白永瑞, 吴旭东, 等. 脑胶质瘤术后三维适形放射治疗的疗效分析. 上海交通大学学报(医学版), 2008, (8): 934-936.
- [12] 邓研农. 替莫唑胺与洛莫司汀治疗脑胶质瘤的临床观

- 察. 肿瘤防治研究, 2008, 35 (10): 737-739.
- [13] 刘英姿, 张学新, 张磊, 等. 单用替莫唑胺与替尼泊甙联合洛莫司汀治疗恶性胶质瘤的比较. 临床荟萃, 2007, 22 (16): 1154-1156.
- [14] Osoba D, Brada M, Yung WK, et al. Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2000, 18 (7): 1481-1491.
- [15] 范存刚, 张庆俊. 解读 ESMO《高级别胶质瘤的诊断、治疗与随访指南》. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39 (6): 566-569.
- [16] Niewald M, Berdel C, Fleckenstein J, et al. Toxicity after radiochemotherapy for glioblastoma using temozolomide a retrospective evaluation. Radiat Oncol, 2011, 21 (6): 141-147.
- [17] 周保元, 毛庆, 王鹏, 等. 替莫唑胺在胶质瘤化疗中的不良反应分析. 中国神经肿瘤杂志, 2012, 01: 14-18.
- [18] Terri S, Armstrong, Yumei Cao, et al. Risk analysis of severe myelotoxicity with temozolomide: The effects of clinical and genetic factors. Neuro Oncol, 2009, 11 (6): 825-832.
- [19] Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med, 2001, 134 (8): 663-694.

《国际神经病学神经外科学杂志》征稿、征订启事

《国际神经病学神经外科学杂志》创刊于 1974 年, 由教育部主管, 中南大学主办, 中南大学湘雅医院承办。是目前国内唯一一本同时涵盖神经病学和神经外科学两个相联学科的专业学术期刊。本刊被收录为“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”。

促进国内外学术的双向交流, 为中国神经科学走向世界搭建新的平台。

我们热忱欢迎国内外神经科学工作者踊跃来稿, 通过本刊介绍自己的研究成果和临床经验。对于论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道等类型的文章将优先发表。

《国际神经病学神经外科学杂志》刊号为 CN 43-1456/R, ISSN 1673-2642, 邮发代号 42-11, 全国公开发行。读者对象主要为国内外从事神经病学、神经外科专业及相关专业的医务人员。杂志为双月刊, 每期定价 13 元, 全年定价 78 元。欢迎各级医师到当地邮局订购。杂志社也可办理邮购。

为更好地筹集办刊资金, 保证刊物的健康发展, 本刊将竭诚为药品厂商、医疗器械厂商和广告公司提供优质服务, 并长期向各级医疗单位征集协办单位, 具体事宜请与本刊编辑部联系。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号(中南大学湘雅医院内) 《国际神经病学神经外科学杂志》编辑部, 邮编: 410008, 电话/传真: 0731-84327401, E-mail 地址: jinn@vip.163.com, 网址: <http://www.jinn.org.cn/>。