

荧光素钠注射液引导手术切除脑胶质瘤临床疗效的系统评价[△]

何娟娟^{1*}, 李显培², 黄天敏³, 张宏亮^{3#} (1. 崇左市第二人民医院药剂科, 广西 崇左 532200; 2. 崇左市中医壮医医院药剂科, 广西 崇左 532200; 3. 广西医科大学第一附属医院药学部, 南宁 530021)

中图分类号 R981 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0475-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.020

摘要 目的: 系统评价荧光素钠注射液引导手术切除脑胶质瘤的临床疗效。方法: 通过检索 PubMed、Embase、中国知网、维普数据库、中国生物医学文献数据库及万方数据库, 收集荧光素钠注射液引导手术切除脑胶质瘤的随机对照试验(RCT), 检索时限均为建库至2021年4月, 对符合质量标准的RCT进行Meta分析, 采用RevMan 5.2软件进行统计学分析。结果: 共纳入6篇RCT研究, 涉及333例患者; 观察组患者在常规脑胶质瘤显微手术切除过程中, 通过静脉注射荧光素钠注射液将肿瘤组织染色, 根据其荧光染色强弱判断肿瘤的边界进行肿瘤切除; 对照组患者采用常规显微手术切除脑胶质瘤。Meta分析结果显示, 观察组患者肿瘤全切除率明显高于对照组 ($OR = 5.51, 95\% CI = 3.28 \sim 9.24, P < 0.000 01$), 术后脑胶质瘤复发率明显低于对照组 ($OR = 0.30, 95\% CI = 0.15 \sim 0.60, P = 0.000 6$), 差异均有统计学意义; 两组患者平均手术持续时间、平均住院时间的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 与常规显微手术相比, 采用荧光素钠注射液引导手术切除脑胶质瘤的肿瘤全切除率更高, 术后肿瘤复发率更低。

关键词 荧光素钠注射液; 脑胶质瘤; 肿瘤全切除率; Meta分析

Systematic Review on Clinical Efficacy of Fluorescein Sodium Injection-Guided Surgical Resection of Glioma[△]

HE Juanjuan¹, LI Xianpei², HUANG Tianmin³, ZHANG Hongliang³ (1. Dept. of Pharmacy, Chongzuo the Second People's Hospital, Guangxi Chongzuo 532200, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongzuo Hospital of Traditional Chinese Medicine and Zhuang Medicine, Guangxi Chongzuo 532200, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the clinical efficacy of using fluorescein sodium injection to guide surgical resection of glioma. METHODS: PubMed, Embase, CNKI, VIP, CBM and Wanfang Data were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of efficacy of fluorescein sodium injection-guided surgical resection of glioma. The retrieval time was from the establishment of the database to Apr. 2021. Meta-analysis was performed on RCT that met the quality standards, and RevMan 5.2 was used for statistical analysis. RESULTS: A total of 6 RCT with 333 patients were included. During the routine microsurgical resection of glioma in the observation group, the tumor tissue was stained by intravenous injection of sodium fluorescein injection, and the tumor boundary was judged according to the intensity of the fluorescent staining to perform tumor resection; the control group was resected by conventional microsurgery glioma. Meta-analysis showed that the total resection rate of glioma in the observation group was significantly higher than that in the control group ($OR = 5.51, 95\% CI = 3.28-9.24, P < 0.000 01$), the recurrence rate of glioma in the observation group after surgery was significantly lower than that in the control group ($OR = 0.30, 95\% CI = 0.15-0.60, P = 0.000 6$), with statistically significant differences. There were no significant differences in the average duration of surgery and average length of stay between two groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Compared with conventional microsurgery, fluorescein sodium injection-guided surgical resection of glioma has a higher total tumor resection rate and a lower postoperative tumor recurrence rate.

KEYWORDS Fluorescein sodium; Brain glioma; Total resection rate; Meta-analysis

[△] 基金项目: 广西自然科学基金项目 (No. 2017GXNSFBA198177); 广西中医药适宜技术开发与推广项目 (No. GZSY20-10)

* 主管药师。研究方向: 医院药学。E-mail: 310984061@qq.com

通信作者: 副主任药师, 博士。研究方向: 循证药学与临床药学。E-mail: 277749097@qq.com

脑胶质瘤为颅内常见的一种原发性恶性肿瘤,其患者数约占颅内原发性肿瘤患者数的 50%,并且复发的可能性极大,尤其是在原发病灶周围 3 cm 以内的原位复发情况较为常见,根据疾病进展程度不同分为 I、II、III、IV 级 4 个等级^[1]。近年来,脑胶质瘤的发病率呈逐年升高趋势,这与快节奏的生活方式以及长期熬夜、精神压力大等长期不良生活习惯有关。根据脑胶质瘤原位复发较为常见的特点,目前脑胶质瘤的首选治疗方案还是手术切除,最大化的肿瘤切除与术后肿瘤低复发率密切相关。然而,与其他肿瘤相比,胶质瘤没有清晰的边界,临床常用“膨胀”“弥漫”来形容其生长,想要在手术中尽可能多地保留正常脑组织的同时又希望达到彻底切除肿瘤组织难度非常大^[2]。因此,如何获得清晰的手术边界对于脑胶质瘤的手术治疗意义重大。荧光标记引导手术作为一项新的技术,近年来开始在国内外颅内胶质瘤治疗中得到广泛应用。2017 年 Roberts 等^[3] 发文展示了荧光素在脑胶质瘤手术中应用的全过程。由于荧光素钠注射液较其他荧光标记物价格便宜且容易储存、安全性好,研究前景较好。但目前尚缺乏大规模的研究证实临床的可靠性。因此,本研究采用循证医学的方法系统检索荧光素钠注射液引导手术切除脑胶质瘤的临床研究,进行综合评价及 Meta 分析,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1) 研究类型:随机对照试验。(2) 研究对象:术前颅脑 CT 以及 MRI 检查均诊断为脑胶质瘤的患者,年龄、性别不限。(3) 干预措施:对照组采用常规显微手术切除脑胶质瘤;观察组在常规脑胶质瘤显微手术切除过程中,通过静脉注射荧光素钠注射液将肿瘤组织染色,根据其荧光染色强弱判断肿瘤的边界进行肿瘤切除。(4) 结局指标:肿瘤全切除率、术后肿瘤复发率、平均手术持续时间和平均住院时间。(5) 排除标准:非随机对照试验及综述类文献;数据资料不全、数据重复报道或者无法获得全文的文献。

1.2 文献检索策略

查询 PubMed、Embase、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)及万方数据库(Wanfang Data)。检索时限为建库至 2021 年 4 月,中文检索词为“荧光素”和“胶质瘤”,英文检索词为“Fluorescein”和“Glioma”。

1.3 资料提取

首先,由 2 名人员根据已确定的纳入与排除标准独立完成对每篇文献的题目、摘要进行审查及评价,确定符合条件的

文献;然后,经过讨论决定最终纳入的研究文献;最后,分别对资料内容进行提取并交叉核对。提取的内容:病例纳入与排除标准、样本量、分组方法、研究过程、研究对象基本资料及结局指标数据等。

1.4 文献评价

文献偏倚风险评估:按照 Cochrane 5.1 系统评价员手册偏倚风险评估标准,由 2 名人员对文献进行独立评估,如遇分歧通过第 3 人介入讨论并达成共识。按照 Cochrane 手册的质量评价标准对纳入文献的随机序列产生、隐蔽性等进行质量评价。

1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.2 软件进行数据分析。计数资料和计量资料分别用优势比(OR)和均数差(MD)表示,效应量以 95%CI 表示。异质性分析采用 I^2 检验,若 $P>0.1, I^2<50%$,选用固定效应模型进行 Meta 分析;若 $P<0.1, I^2\geq 50%$,证明存在较大异质性,则采用随机效应模型进行 Meta 分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初筛总共检索到 184 篇文献,经剔除重复文献,仔细阅读文题、摘要及全文后,最终纳入 6 篇文献,见图 1。

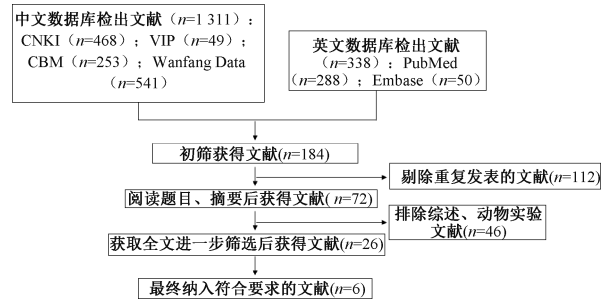


图 1 文献筛选流程及结果

Fig 1 Literature screening process and results

2.2 纳入文献的基本信息

6 篇文献^[4-9] 共涉及 333 例患者,其中观察组 168 例,对照组 165 例;各组样本量为 8~40 例;患者年龄为 21~73 岁,平均年龄为 44.8~49.2 岁;均报告了肿瘤全切除率;4 篇文献^[4,7,9] 报告了术后肿瘤复发率;4 篇文献^[6-9] 报告了平均手术持续时间和平均住院时间;所有研究均报告组间基线资料相似度良好。纳入文献的基本信息见表 1。

表 1 纳入文献的基本信息

Tab 1 General information of included literature

文献	病例数		干预措施		结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	
杨松等(2017年) ^[4]	8	8	荧光素钠注射液 10 mg/kg+常规显微手术	常规显微手术	①②
郑皓文等(2016年) ^[5]	23	22	10%荧光素钠注射液 10 ml+常规显微手术	常规显微手术	①
徐伟等(2016年) ^[6]	40	38	荧光素钠注射液 15~20 mg/kg+常规显微手术	常规显微手术	①③④
何昊(2016年) ^[7]	40	40	10%荧光素钠注射液 10 ml+常规显微手术	常规显微手术	①②③④
黄萌异等(2017年) ^[8]	27	27	荧光素钠注射液 15~20 mg/kg+常规显微手术	常规显微手术	①②③④
王国堰等(2018年) ^[9]	30	30	荧光素钠注射液 5~10 mg/kg+常规显微手术	常规显微手术	①②③④

注:①肿瘤全切除率;②术后肿瘤复发率;③平均住院时间;④平均手术持续时间

Note: ①total tumor resection rate; ②postoperative tumor recurrence rate; ③average length of stay; ④average duration of surgery

2.3 纳入研究的质量评价

6 项研究均为随机对照试验;均提及“随机分组”,但仅

2 项研究报告采用“随机数字表法”;均未提及隐藏分组的方法;所有患者均知情同意;所有研究结果数据报道较为完整,均

未对其他偏倚来源进行详细描述。纳入研究的偏倚风险见图2—3。

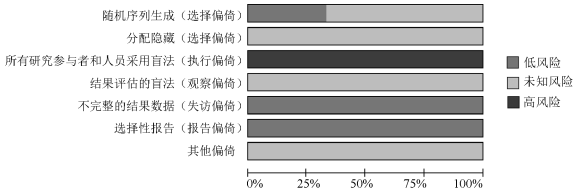


图2 纳入研究的偏倚风险总图

Fig 2 Overall risk of bias map for included literature

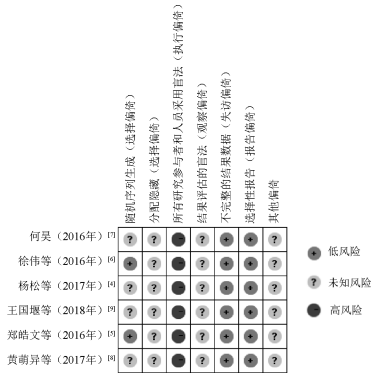


图3 各项研究的偏倚风险图

Fig 3 Risk of bias analysis for each study

2.4 Meta分析

2.4.1 肿瘤全切除率:6项研究^[4-9]报告了肿瘤全切除率,经异质性检验($P=0.85, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,观察组患者肿瘤全切除率显著高于对照组,差异有统计学意义($OR=5.51, 95\%CI=3.28\sim9.24, P<0.00001$),见图4。

2.4.2 术后肿瘤复发率:4项研究^[4,7-9]报告了术后随访3~12个月的肿瘤复发率,经异质性检验($P=0.93, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,观察组患者术后肿瘤复发率显著低于对照组,差异有统计学意义($OR=0.30, 95\%CI=0.15\sim0.60, P=0.0006$),见图5。

2.4.3 平均手术持续时间:4项研究^[6-9]报告了平均手术持续时间,经异质性检验($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,两组患者平均手术持续时间的差异无统计学意义($MD=-5.25, 95\%CI=-52.56\sim42.06, P=0.83$),见图6。

2.4.4 平均住院时间:4项研究^[6-9]报告了平均住院时间,经异质性检验($P=0.98, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,观察组患者平均住院时间较对照组短,但差异无统计学意义($MD=-1.37, 95\%CI=-4.72\sim1.99, P=0.42$),见图7。

2.4.5 不良反应:所有纳入研究均未报告不良反应。

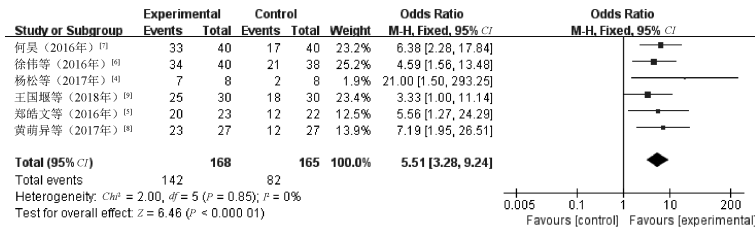


图4 两组患者肿瘤全切除率比较的Meta分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of total tumor resection rate between two groups

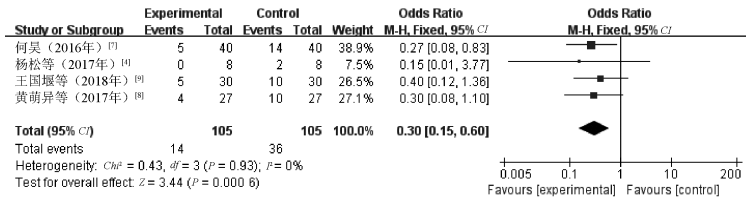


图5 两组患者术后肿瘤复发率比较的Meta分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of postoperative tumor recurrence rate between two groups

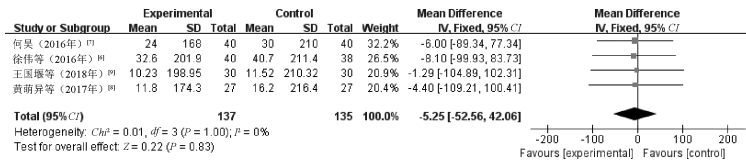


图6 两组患者平均手术持续时间比较的Meta分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of average duration of surgery between two groups

2.4.6 发表偏倚:以肿瘤全切除率为指标绘制倒漏斗图,有1项研究效应点单独分布于右下方,考虑可能与纳入分析的研究样本量较少有关,总体而言,本研究结果存在一定的发表偏倚,见图8。

3 讨论

目前,脑胶质瘤的治疗仍是临床诊疗中的一个重大难题,因此对其治疗方法的研究是脑胶质瘤研究的热点。在基因组学方面,何龙英^[10]、裴美娟等^[11]研究了胶质瘤细胞的增殖、侵

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
何昊 (2016年) [1]	2.8	12.1	40	4.6	17.4	40	26.1%	-1.80 [-8.37, 4.77]	
徐伟等 (2016年) [6]	3.1	12.7	40	4.2	13.9	38	32.1%	-1.10 [-7.02, 4.82]	
王国垠等 (2018年) [9]	1.21	11.52	30	1.52	15.84	30	22.9%	-0.31 [-7.32, 6.70]	
黄萌异等 (2017年) [4]	1.9	11.2	27	4.4	17.1	27	18.9%	-2.50 [-10.21, 5.21]	
Total (95% CI)			137			135	100.0%	-1.37 [-4.72, 1.99]	

Heterogeneity: $Chi^2 = 0.19$, $df = 3$ ($P = 0.98$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 0.80$ ($P = 0.42$)

图7 两组患者平均住院时间比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of average length of stay between two groups

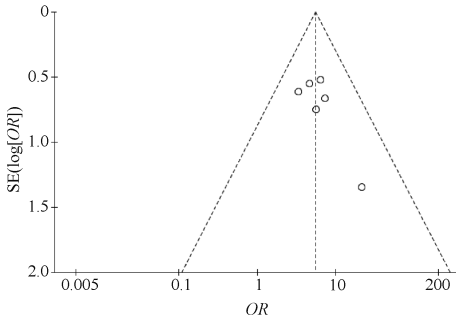


图8 肿瘤全切除率的倒漏斗图

Fig 8 Inverted funnel plot of total tumor resection rate

袭力可能与某些基因表达相关;在分子细胞学方面,李梅青^[12]对天然多肽靶向抗脑胶质瘤细胞进行了研究。目前在临床上,脑胶质瘤的治疗基本都是先进行开颅手术将肿瘤摘除,然后配合放疗、化疗的方案。Yamaguchi 等^[13]研究结果发现,肿瘤全切除患者的总生存期及无进展生存期明显延长。荧光素钠注射液初始作为检查眼底诊断用药,后来发现其能为肿瘤特异性荧光成像技术提供较敏感的实时图像,可以极大地改善传统手术不能很好区分肿瘤和正常脑组织的情况,是改善胶质瘤切除率的强有力辅助手段^[14]。李玉魁等^[15]、张光宇等^[16]的研究结果显示,荧光素钠引导显微脑胶质瘤手术取得了较好的临床疗效;在此基础上,乌拉别克·毛力提等^[17]采用神经导航联合荧光素钠可达到更高的全切除率;周辉等^[18]的研究结果显示,采用术中唤醒麻醉联合多模态影像借助荧光显影,更有利于在保护患者神经功能的前提下最大化切除脑胶质瘤。

本次 Meta 分析结果显示,采用荧光素钠注射液引导的脑胶质瘤切除术可以提高肿瘤全切除率,减少术后脑胶质瘤复发,与 Acerbi 等^[19]的研究结果较为一致。有研究发现在荧光素钠显影的基础上联合其他诊疗手段进行手术或许能取得更好的临床疗效,需要临床进一步研究。

本研究存在的局限性:(1)纳入的 6 项研究中,仅 2 项研究采用随机数字表法分组,但并未提及具体的随机方法及隐藏分组的方法,因此可能存在偏倚风险。(2)6 篇文献均为中文文献且样本量有限。(3)6 篇文献在荧光素钠注射液用量上有较大差别,计量单位也不统一。Hong 等^[20]采用更小剂量的荧光素钠注射液引导脑胶质瘤的手术切除,也取得了很好的临床疗效。因此,荧光素钠注射液的适宜用量有待进一步研究。综上,上述结果还需更多规范的随机对照试验进一步验证。

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(3): 217-239.
 [2] FERRACCI F X, DUFFAU H. Improving surgical outcome for gliomas with intraoperative mapping[J]. Expert Rev Neurother, 2018, 18(4): 333-341.
 [3] ROBERTS D W, OLSON J. Fluorescein guidance in glioblastoma

resection[J]. N Engl J Med, 2017, 376(18): e36.
 [4] 杨松, 唐万忠, 何裕超, 等. 荧光素钠在脑胶质瘤手术中的定位应用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(2): 15-17.
 [5] 郑皓文, 张苓, 都荣霞, 等. 功能磁共振联合荧光素钠引导运动区胶质瘤切除的应用[J]. 重庆医科大学学报, 2016, 41(8): 859-863.
 [6] 徐伟, 张继伟, 李长华, 等. 荧光素钠染色引导脑胶质瘤显微切除术的临床观察[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(3): 253-255, 259.
 [7] 何昊. 荧光素钠引导的肿瘤切除术对脑胶质瘤的临床效果研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(5): 57-59.
 [8] 黄萌异, 龚欣. 荧光素钠染色引导脑胶质瘤显微切除术的临床效果观察[J]. 世界临床医学, 2017, 11(16): 29.
 [9] 王国垠, 崔芝红. 荧光素钠引导手术切除脑恶性胶质瘤临床应用价值分析[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(12): 1967-1969, 1982.
 [10] 何龙英. microRNA-34a 靶向调控血管内皮生长因子对 U87 脑胶质瘤细胞侵袭、增殖的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 143-148.
 [11] 裴美娟, 孙中磊, 黄生炫, 等. RNF181 与 Hippo/YAP 对脑胶质瘤 SHG44 细胞恶性程度的影响及其可能机制[J]. 武警医学, 2021, 32(7): 553-556.
 [12] 李梅青. 天然多肽在抗肿瘤药物研发中的应用及机制研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2021.
 [13] YAMAGUCHI S, KOBAYASHI H, TERASAKA S, et al. The impact of extent of resection and histological subtype on the outcome of adult patients with high-grade gliomas[J]. Jpn J Clin Oncol, 2012, 42(4): 270-277.
 [14] BARBOSA B J A P, MARIANO E D, BATISTA C M, et al. Intraoperative assistive technologies and extent of resection in glioma surgery: a systematic review of prospective controlled studies[J]. Neurosurg Rev, 2015, 38(2): 217-227.
 [15] 李玉魁, 蒋伟超, 陈四方, 等. 荧光素钠辅助下高级别脑胶质瘤切除及预后临床效果分析[J]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2020, 10(3): 139-143.
 [16] 张光宇, 叶敏, 张文波, 等. 荧光素钠引导脑胶质瘤显微切除术的疗效分析[J]. 中外医学研究, 2019, 17(9): 133-135.
 [17] 乌拉别克·毛力提, 杜伟. 神经导航联合显微镜下荧光素钠引导在恶性脑胶质瘤全切除术中的应用效果研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(3): 81-84.
 [18] 周辉, 马亚宾, 宁泽乾, 等. 术中唤醒麻醉联合多模态影像在再次切除脑复发胶质瘤中的应用; 20 例患者 2 年随访[J]. 分子影像学杂志, 2021, 44(3): 441-446.
 [19] ACERBI F, BROGGI M, SCHEBESCH K M, et al. Fluorescein-guided surgery for resection of high-grade gliomas: a multicentric prospective phase II study (FLUOGLIO)[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(1): 52-61.
 [20] HONG J, CHEN B D, YAO X, et al. Outcome comparisons of high-grade glioma resection with or without fluorescein sodium-guidance[J]. Curr Probl Cancer, 2019, 43(3): 236-244.

(收稿日期:2021-05-26 修回日期:2022-01-13)