

·信息研究·

## 吉西他滨联合化疗一线治疗晚期胰腺癌 生存结果的亚组 meta 分析

谢德荣<sup>1</sup>, 梁汉霖<sup>2</sup>, 杨琼<sup>1</sup>, 江志敏<sup>1</sup>, 郭双双<sup>1</sup>, 陈邓林<sup>1</sup>, 毕卓菲<sup>1</sup>

(1. 中山大学附属第二医院肿瘤科, 广东 广州 510120; 2. 中山大学附属中山市人民医院化疗科, 广东 中山 528403)

**摘要:** 【目的】Meta 分析提示吉西他滨(GEM)联合化疗一线治疗晚期胰腺癌优于标准的 GEM 单药化疗, 在此基础上进行亚组生存结果的 meta 分析及资料更新, 旨在寻找确切有效的化疗方案。【方法】通过 MEDLINE、EMBASE、ASCO、ECCO 等数据库及论文集检索相关文献。按纳入标准筛选新增文献并进行资料更新。主要对各亚组进行半年生存率、其次是 1 年生存率的 meta 分析。【结果】17 个随机对照临床试验(RCT)共 3 821 例患者纳入分析, 按化疗方案分为 GEM 联合顺铂(GEMDDP)、GEM 固定剂量率输注联合奥沙利铂(GEMOX)、联合 5FU(GEMFU)、联合卡培他滨(GEMCAP)以及联合伊立替康(GEMIRI)等 5 个亚组, 各亚组半年生存率的治疗优势(RD)分别为 5%(P=0.24)、9%(P=0.005)、2%(P=0.46)、7%(P=0.03)和-1%(P=0.88); 1 年生存率 RD 为 6%(P=0.11)、5%(P=0.07)、4%(P=0.19)、5%(P=0.08)和 0(P=0.97)。【结论】现有的证据提示 GEMOX、GEMCAP 联合化疗方案一线治疗晚期胰腺癌, 有较好的应用前景, 值得进一步的临床试验。

关键词: 胰腺肿瘤; 化学疗法; 吉西他滨; 卡培他滨; 奥沙利铂; Meta 分析

中图分类号: R735.1

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2007)05-0565-05

### Subgroup Meta- analyses of Survival Rate of Gemcitabine- based Combination Chemotherapy as First- line Therapy for Advanced Pancreatic Cancer

XIE De- rong<sup>1</sup>, LIANG Han- Lin<sup>2</sup>, YANG Qiong<sup>1</sup>, JIANG Zhi- Min<sup>1</sup>, GUO Shuang- Shuang<sup>1</sup>,  
CHEN Deng- Lin<sup>1</sup>, BI Zhuo- fei<sup>1</sup>(1. Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat- sen University, Guangzhou 510120, China;  
2. Department of Chemotherapy, Zhongshan People s Hospital, SUN Yat- sen University, Zhongshan 528403, China)

**Abstract:** 【Objective】Previous meta- analyses had shown gemcitabine (GEM)- based combination chemotherapy was superior to GEM monotherapy for advanced pancreatic cancer (APCa), Subgroup analyses were performed using updated information to seek for the exactly effective GEM- based combination regimen to benefit patients with APCa. 【Methods】 Subgroup meta- analyses of all previously published or unpublished studies were performed with a comprehensive search of the updated literature including MEDLINE, EMBASE, ASCO and ECCO. The analyses included all randomized evidence to compare GEM combination chemotherapy with GEM alone with respect to 6- month survival rate (6- mo SR) and 1- year survival rate (1- y SR) in APCa patients. 【Results】Seventeen RCTs involving 3821 patients were included in this meta- analysis, which were divided into five subgroups according to the combination chemotherapy regimen, GEM plus cisplatin (GEMDDP), fixed- dose rate infusion of GEM plus oxaliplatin (GEMOX), GEM plus 5- fluorouracil (GEMFU), GEM plus capecitabine (GEMCAP) and GEM plus irinotecan (GEMIRI). Subgroup analyses showed the risk difference (RD) of 6- mo SR were 5% (P=0.24), 9% (P=0.005), 2% (P=0.46), 7% (P=0.03) and - 1% (P=0.88), respectively; and the 1- y SR 6% (P=0.11), 5% (P=0.07), 4% (P=0.19), 5% (P=0.08), and 0% (P=0.97), respectively. 【Conclusion】Based on the available evidence, GEMOX and GEMCAP regimens may be considered promising regimen as the front- line therapy for APCa, which encourages further clinical trials.

Key words: pancreatic neoplasms; chemotherapy; gemcitabine; capecitabine; oxaliplatin; meta- analysis

[J SUN Yat- sen Univ(Med Sci), 2007, 28(5):565- 569]

收稿日期: 2007-04-18

作者简介: 谢德荣(1964-), 男, 广东潮州人, 硕士, 副教授, E- mail: derongxie@126.com

晚期胰腺癌化疗效果差, Meta 分析显示吉西他滨 (Gemcitabine, GEM) 联合化疗优于标准的 GEM 单药化疗<sup>[1]</sup>, 联合化疗是今后的发展方向<sup>[2]</sup>。由于纳入分析的联合化疗方案包括 GEM 联合顺铂 (Cisplatin, DDP)、奥沙利铂 (Oxaliplatin, OXA)、氟尿嘧啶 (5-Fluorouracil, FU)、卡培他滨 (Capecitabine, CAP) 以及伊立替康 (Irinotecan, IRI) 等, 而 Meta 分析反映的仅仅是这些方案的总效应, 对临床缺乏实际的指导意义。美国 NCCN (2006v.2) 指引, 建议晚期胰腺癌可选用 GEM 联合 DDP、OXA 或 CAP 等联合化疗方案, 但证据级别仅为 2A。本文拟在前期 meta 分析的基础上, 对各联合化疗方案进行亚组生存结果的 meta 分析及资料更新, 旨在寻找确切有效的化疗方案, 为临床提供高级别证据。

## 1 材料与方法

### 1.1 检索策略

以 MEDLINE、EMBASE、中国生物医学文献数据库、ASCO 论文集等为主要来源, 在上次检索(截止日期 2006 年 4 月 26 日)的基础上<sup>[1]</sup>, 增加检索 ECCO 论文集 (2006), 同时文献截止日期更新为 2007 年 3 月 31 日。中文检索词“胰腺肿瘤”、“胰腺癌”、“吉西他滨”等; 英文检索词“pancreas”、“pancreatic neoplasms”、“pancreatic cancer”、“pancreatic carcinoma”、“pancreatic adenocarcinoma”、“gemcitabine”等, 语种不限。结果共检出新增文献 327 篇。

### 1.2 纳入标准

原始研究类型为前瞻性随机对照临床研究 (randomized controlled trial, RCT); 研究对象为不可切除的胰腺癌 (局部晚期和远处转移), 有病理诊断, 无胰腺癌以外的肿瘤, 血象、肝肾功能基本正常, 能耐受化疗; 研究内容为晚期胰腺癌 GEM 联合化疗与 GEM 单药化疗对比的 RCT, 治疗组为 GEM 联合化疗, 对照组为 GEM 单药化疗, 均为一线治疗, 无接受研究内容以外的其它抗癌治疗。原始文献有明确的随访截尾时的存活例数或有清晰的生存曲线, 随访率 >95%。原始文献质量评价 Jadad 评分<sup>[3]</sup>3 分或以上。

### 1.3 资料收集与分析

由 2 位评价者分别按上述策略收集资料, 严

格按纳入标准对新增文献进行筛选。从 327 条新增文献中, 经 2 位评价者共同讨论, 有 5 项 RCT 符合纳入标准<sup>[4-6]</sup>, 对新增的 5 篇文献的参考文献进行扩大检索, 未发现新的符合条件的文献。新增文献<sup>[4-6]</sup>曾在 ASCO 报道, 已纳入上次 Meta 分析, 文献<sup>[4,5]</sup>的生存资料与旧文献相同, 文献<sup>[6]</sup>新增患者 3 例, 但暂时无法获得准确的分组及生存信息, 本次仍按原文献资料进行分析<sup>[1]</sup>, 因此实际新增 2 个 RCT<sup>[7,8]</sup>。上次纳入 Meta 分析有 22 个 RCT<sup>[1]</sup>, 更新后共有 24 个 RCT, 按联合化疗方案进行分组并行亚组分析, GEM 联合 DDP (GEMDDP) 有 6 个 RCT 共 560 例患者<sup>[9]</sup>、固定剂量率输注联合 OXA (GEMOX) 2 个 RCT 869 例<sup>[8,10]</sup>、联合 FU (GEMFU) 3 个 RCT 881 例<sup>[11-13]</sup>、联合 CAP (GEMCAP) 3 个 RCT 932 例<sup>[7,14,15]</sup>、联合 IRI (GEMIRI) 3 个 RCT 579 例<sup>[5,16,17]</sup>, 其余 7 个 RCT 均为单一研究不作亚组分析。最后共 17 个 RCT、3821 例患者纳入本次 Meta 分析。

### 1.4 观察指标及统计学方法

主要观察终点指标为半年生存率, 其次为一年生存率。统计学处理由 meta 分析软件 RevMan4.28 完成。结局变量为接受 GEM 联合化疗的患者和接受 GEM 单药化疗的患者生存率的差值, 即治疗优势 (risk difference, RD)。研究结果的异质性分析, 用检验统计量 Q 表示, 异质性检验,  $P > 0.05$  时采用固定效应模型,  $P < 0.05$  时采用随机效应模型。

## 2 结果

### 2.1 半年生存率分析

结果见图 1。GEM 联合化疗, 半年生存率提高 5% (95% CI 0.02~0.08,  $P=0.002$ ), 亚组分析提示 GEMOX 提高 9% (95% CI 0.03~0.16,  $P=0.005$ ); GEMCAP 提高 7% (95% CI 0.01~0.13,  $P=0.03$ ); 余各亚组半年生存率与 GEM 单药比较, 差别无统计学意义。

### 2.2 一年生存率分析

结果见图 2。GEM 联合化疗 1 年生存率提高 4% (95% CI 0.01~0.07,  $P=0.002$ )。GEMOX 及 GEMCAP 两个亚组, 一年生存率均提高 5%, 有改善的趋势, 但差别均无统计学意义 ( $P=0.07$  或 0.08)。

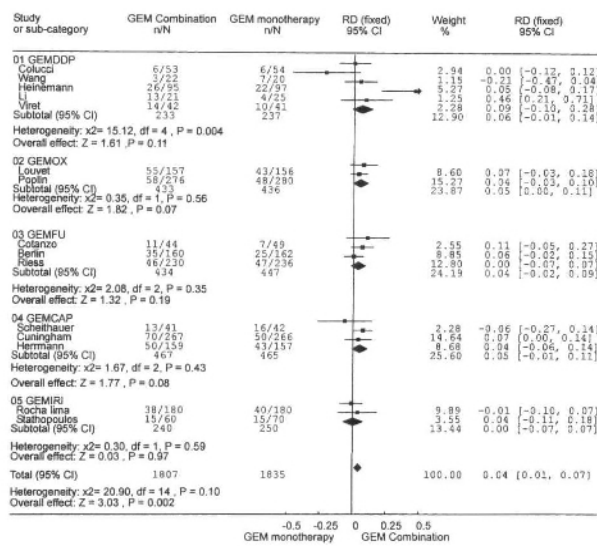


图 1 亚组半年生存率分析

Fig.1 Subgroup meta-analysis of 6-month survival rate

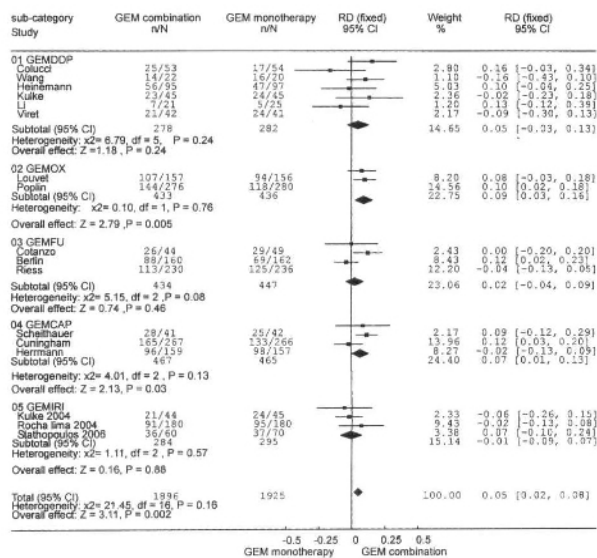


图 2 亚组 1 年生存率分析

Fig.2 Subgroup meta-analysis of 1-year survival rate

### 3 讨论

本研究对国内外多个医学数据库、重要的肿瘤学术会议资料进行多重检索, 严格按研究前制定的纳入标准进行筛选, 文献质量评价要求 Jadad 评分 3 分及以上, 可见纳入分析的原始研究均为高质量的临床研究。漏斗图基本对称、均匀散开, 提示文献的发表偏倚的可能性较小<sup>[1]</sup>。因而本研究具有较高的可信度。对入选的 17 个 RCT 共 3 821 例患者进行 meta 分析, 显示联合化疗有生存优

势, 半年生存率提高 5% (95% CI 0.02~0.08, P=0.002); 1 年生存率提高 4% (95% CI 0.01~0.07, P=0.002), 与以前的研究结果一致<sup>[1]</sup>, 但与 Yip 的研究有所不同<sup>[18]</sup>, 主要原因可能与检索的数据库及截止日期不同有关, Yip 没有检索中文数据库及 ASCO、ECCO 会议资料, 且截止日期为 2006 年 3 月 25 日 (部份数据库截止日期 2005 年)。

截止到 2007 年 3 月 31 日止, 共有 24 个 GEM 联合化疗与 GEM 单药比较的 RCT, 其中 8 个为含铂类, 可见含铂类联合化疗是当前临床研究重点。Louvet 等报告 2 个含铂类 RCT 的 meta 分析, 结果联合铂类化疗, 其中位疾病无进展生存期及中位生存期均明显优于 GEM 单药<sup>[19]</sup>。提示含铂类的化疗方案有可能成为晚期胰腺癌的一线治疗方案。

先前报道 6 个联合顺铂 RCT 的 Meta 分析<sup>[9]</sup>, 自上次文献截止日期 2005 年 3 月 20 日至本次截止日期, 没有发现新的符合纳入标准的文献, 推测联合顺铂不再是临床研究的热点。联合顺铂未能改善患者的半年 (RD=0.05, 95% CI -0.03~0.13, P=0.24) 及 1 年的生存率 (RD=0.06, 95% CI -0.01~0.14, P=0.11), 而毒副反应有可能增加。推测 GEMDDP 方案不宜用于晚期胰腺癌的治疗, 现有的证据不支持 NCCN 指引中关于晚期胰腺癌可选用 GEMDDP 联合化疗的建议。但也有研究认为 PS 评分较好的患者可从中获益<sup>[20]</sup>。

目前仅有 2 个联合 OXA 的 RCT<sup>[8,10]</sup>, Louvet 等<sup>[10]</sup> 的研究为阳性结果, NCCN 据此研究推荐 GEMOX 方案可用于晚期胰腺癌的治疗; 而 Poplin 等<sup>[8]</sup> 的研究为阴性结果 (但中位总生存期有改善趋势, 6.5 月 vs 5 月), 并被 ASCO 评为 2006 年临床肿瘤学研究主要进展之一, 认为联合 OXA 治疗胰腺癌并无优势<sup>[21]</sup>。可见两大权威机构对现有的 2 个 RCT 作出完全不同的解读。由于这两个 RCT 的研究设计相似, 治疗方案相同, OXA 剂量均为 100 mg/m<sup>2</sup>; GEM 剂量相同, 均为固定剂量率输注 (1 000 mg/m<sup>2</sup>, 100 min), 同质性良好, 且均为国际知名的肿瘤中心完成, 结果可靠, 因而可以将其合并进行 meta 分析, 结果 GEMOX 半年生存率提高 9% (95% CI 0.03~0.16, P=0.005), 1 年生存率也有改善的趋势, 但差别无统计学意义 (P=0.07)。可见, 现有的证据提示 GEMOX 方案, 可以改善半年生存率, 研究结果支持 NCCN 指引关于 GEMOX 可用于晚期胰腺癌的治疗的建议。

上次报道吉西他滨联合 FU/CAP 的 Meta 分析<sup>[22]</sup>, 共涉及 4 个 RCT, 结果联合化疗未能改善患者的生存, 本次资料更新后共有 6 个 RCT, 新增 2 个 RCT 均为 GEM 联合 CAP 的研究<sup>[7-8]</sup>, 提示 CAP 是近年研究的热点。GEMCAP 方案半年生存率提高 7%(95% CI 0.01~0.13, P=0.03), 1 年生存率提高 5%, 但差别无统计学意义 (P=0.08)。考虑到 Scheithauer 等<sup>[14]</sup>的研究为 I 期临床研究, 且 GEM 的用法为探索性研究, 即 2 200 mg/m<sup>2</sup>, 双周重复, 临床上基本上不采用该用法, 因此可以将该研究从 meta 分析中剔除, 剔除后联合化疗组 1 年生存率有统计学意义地提高 6%(95%CI 0.00~0.12, P=0.02) (资料未列出)。可见现有证据支持 GEMCAP 方案可作为晚期胰腺癌的一线治疗。

FU 是治疗晚期胰腺癌的有效药物之一, 但 meta 分析结果表明与 GEM 联合并不能改善半年 (P=0.46) 及 1 年生存率 (P=0.19)。同样, 联合 IRI 也无生存优势。因此, 现有证据不支持 GEM 联合 5FU 以及 IRI 用于晚期胰腺癌的治疗。

综上所述, GEMOX 及 GEMCAP 方案一线治疗晚期胰腺癌, 有较好的应用前景, 值得进一步的临床试验。

#### 参考文献:

- [1] XIE D R, LIANG H L, WANG Y, et al. Meta-analysis of inoperable pancreatic cancer: A comparison between gemcitabine -based combination therapy and gemcitabine alone [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12 (43):6973- 6981.
- [2] 王 羽, 梁汉霖, 郭双双, 等. 正在进行的晚期胰腺癌临床试验 [J]. *中国肿瘤临床*, 2005,32(20):1197- 1199.
- [3] JADAD A R, MOORE R A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of report of randomized clinical trials: Is blinding necessary? [J]. *Controlled Clin Trials*, 1996, 17(1):1- 12.
- [4] ABOU- ALFA G K, LETOURNEAU R, HARKER G, et al. Randomized phase study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(27):4441- 4447.
- [5] STATHOPOULOS G P, SYRIGOS K, ARAVANTINOS G, et al. A multicenter phase trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(5):587- 592.
- [6] HEINEMANN V, QUIETZSCH D, GIESELER F, et al. Randomized phase trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006; 24(24): 3946- 3952.
- [7] CUNNINGHAM D, CHAU I, STOCKEN D, et al. Phase andomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM- CAP) in patients with advanced pancreatic cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 3(Suppl): 4.
- [8] POPLIN E, LEVY D E, BERLIN J, et al. Phase trial of gemcitabine (30 -minute infusion) versus gemcitabine (fixed- dose- rate infusion [FDR]) versus gemcitabine + oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201)[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18 Suppl): LBA4004.
- [9] XIE D R, LIANG H L, WANG Y, et al. Meta- analysis of inoperable pancreatic cancer: gemcitabine combined with cisplatin versus gemcitabine alone [J]. *Chin J Dig Dis*, 2006, 7(1): 49- 54.
- [10] LOUVET C, LABIANCA R, HAMMEL P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3509- 3516.
- [11] BERLIN J D, CATALANO P, THOMAS J P, et al. Phase study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297 [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(15):3270- 3275.
- [12] DI COSTANZO F, SDRIBOLINI A, CARLINI P, et al. Gemcitabine (GEM) alone or in combination with 5- FU continuous infusion (CI) in the treatment of advanced pancreatic cancer (APC): a GOIRC randomized phase trial [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001,20: 612- 614.
- [13] RIESS H, HELM A, NIEDERGETHMANN M, et al. A andomized, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5- fluorouracil (5- FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (16 suppl): 4009- 4010.
- [14] SCHEITHAUER W, SCHULL B, ULRICH- PUR H, et al. Biweekly high -dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase trial [J]. *Ann Oncol*, 2003,14(1):97- 104.
- [15] HERRMANN R, BODOKY G, RUHSTALLER T, et al. Gemcitabine (G) plus capecitabine- versus G alone in

- locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG) [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (16 Suppl): 4010- 4012.
- [16] ROCHA LIMA CMS, ROTCHE R, JEFFERY M, et al. A randomized phase 3 study comparing efficacy and safety of gemcitabine (GEM) and irinotecan (I), to GEM alone in patients (pts) with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who have not received prior systemic therapy [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22: 1005- 1007.
- [17] KULKE M H, NIEDZWIECKI D, TEMPERO M A, et al. A randomized phase II study of gemcitabine/cisplatin, gemcitabine fixed dose rate infusion, gemcitabine/docetaxel, or gemcitabine/irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer (CALGB 89904) [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (14 Suppl): 4011- 4012.
- [18] YIP D, KARAPETIS C, STRICKLAND A, et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer [DB]. Art. No.:CD002093. DOL: 10.1002/14651858. CD002093.pub2
- [19] LOUVET C, HINCKE A, LABIANCA R, et al. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to gemcitabine single agent in advanced pancreatic cancer (APC): Pooled analysis of two randomised trials, the GERCOR/GISCAD Intergroup Study and a German Multicenter Study [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (18 Suppl): 4003- 4008.
- [20] BOECK S, HINKE A, WILKOWSKI R, et al. Analysis of prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer: Subgroup analysis of a randomized phase III trial comparing single-agent gemcitabine to the gemcitabine plus cisplatin combination [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (16 Suppl):4105- 4110.
- [21] ROBERT F, OZOLS, ROY S, et al. Clinical cancer advances 2006: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening- a report from the American Society of Clinical Oncology [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(1):146- 162.
- [22] 郭双双, 王羽, 杨琼, 等. 吉西他滨联合 5FU 或卡培他滨与吉西他滨单药治疗晚期胰腺癌对比的 meta 分析 [J]. *循证医学*, 2006, 6(1):42- 47.

(编辑 刘清海)



(上接第 564 页 from page 564)

术中心肌细胞凋亡率较低, 心肌顿抑较轻所致。

减轻心肌的缺血再灌注损伤可减少心肌细胞凋亡<sup>[10]</sup>, 抑制细胞凋亡有助于抑制心力衰竭的发展和促进心功能恢复, 人们可以通过干预细胞死亡程序, 减少心肌细胞的凋亡, 保持心肌细胞数量的稳定, 从而保护心功能。抑制心肌细胞凋亡有可能成为治疗心血管疾病和心肌保护新的靶点<sup>[11]</sup>。

参考文献:

- [1] ATHANASULEAS C, SILER W, BUCKBERG G, et al. Myocardial protection during surgical ventricular restoration [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 29 (1): S231- S237.
- [2] QUANIERS J M, LERUTH J, ALBERT A, et al. Comparison of inflammatory responses after off-pump and on-pump coronary surgery using surface modifying additives circuit [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(5): 1683- 1690.
- [3] COLUCCI W S. Apoptosis in the heart [J]. *New Engl J Med*, 1996, 335(16):1224- 1226.
- [4] FLISS H, GATTING D. Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium [J]. *Circ Rec*, 1996, 79(5): 949- 956.
- [5] SCHMITT J P, SCHRODER J, SCHUNKERT H. Role of apoptosis in myocardial stunning after open heart surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73(4):1229- 1235.
- [6] MALMBERG M, VAHASILTA T, SARASTE A, et al. Cardiomyocyte apoptosis and duration of aortic clamping in pig model of open heart surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30(3): 480- 484.
- [7] 田素民, 李国营, 李洁, 等. 不同时段的心肌缺血后再灌注损伤与心肌细胞凋亡的实验研究 [J]. *解剖学研究*, 2003, 25(2): 97- 99.
- [8] KAPLON R J, PHAM S M, SALERNO T A. Beating-heart valvular surgery: a possible alternative for patients with severely compromised ventricular function[J]. *Card Surg*, 2002, 17(2):170- 172.
- [9] 熊利华, 苏艳玲, 华平, 等. 不停跳心内直视手术的临床研究 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2004, 25 (S1): 221- 223.
- [10] MASAKI M, IZUMI M, OSHIMA Y, et al. Smad1 protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2005, 111(21):2752- 2759.
- [11] FU X C, WANG M W, LI S P, et al. Anti-apoptotic effect and the mechanism of orientin on ischaemic/reperfused myocardium[J]. *Asian Nat Prod Res*, 2006, 8 (3): 265- 272.

(编辑 徐杰)