

贝伐单抗联合铂类治疗晚期非小细胞肺癌疗效与安全性的 Meta 分析

刘贤忠¹, 徐志波², 张先元³, 张丽婷¹, 童卫泉¹, 王帅¹, 王璐¹, 陈芳^{4*} (1.浙江中医药大学第一临床医学院, 杭州 310053; 2.浙江中医药大学附属第二医院, 杭州 310005; 3.杭州市中医院急诊科, 杭州 310007; 4.浙江中医药大学附属第一医院肺功能室, 杭州 310006)

摘要: 目的 评估贝伐单抗联合铂类治疗晚期非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)的疗效性和安全性。方法 检索 Pubmed、Elsevier sciencedirect、CENTRAL、CNKI、CBM、万方、维普等国内外重要文献数据库,使用 Review Manager 5.2 软件对贝伐单抗治疗晚期 NSCLC 的总缓解率、无疾病进展期、总生存期、不良反应、死亡率进行 Meta 分析。结果 共纳入 7 篇文献, Meta 分析表明: ①高、低剂量贝伐单抗能显著提高铂类化疗治疗晚期 NSCLC 总缓解率($P<0.000\ 01$), 显著延长无疾病进展期($P<0.000\ 01$); ②高剂量贝伐单抗能显著延长铂类化疗治疗晚期 NSCLC 总生存期($P<0.000\ 01$), 低剂量则不能改善总生存期; ③高、低剂量贝伐单抗均会增加铂类化疗治疗晚期 NSCLC 的不良反应发生率($P<0.05$), 且均不能降低死亡风险。结论 贝伐单抗联合铂类化疗能明显改善晚期 NSCLC 的总缓解率、无疾病进展期及总生存期, 但同时会增加不良反应的发生, 且不能降低死亡率。

关键词: 贝伐单抗; 非小细胞肺癌; 铂类; 化疗; Meta 分析; 肿瘤

中图分类号: R979.1; R969.2 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)11-1382-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.11.023

Meta-analysis of Efficacy and Security of Bevacizumab Combined with Platinum in the Treatment of Advanced Non-small-cell Lung Cancer

LIU Xianzhong¹, XU Zhibo², ZHU Xianyuan³, ZHANG Liting¹, TONG Weiquan¹, WANG Shuai¹, WANG Lu¹, CHEN Fang^{4*} (1.The First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2.The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China; 3.Emergency Department, Hnagzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China; 4.Pulmonary Function Test Room, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the efficacy and security of bevacizumab combined with platinum in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC). **METHODS** Clinical literature of bevacizumab and platinum in treating NSCLC were collected from Pubmed, Elsevier sciencedirect, CENTRAL, CNKI, CBM, Wangfang and VIP etc. Review Manager 5.2 was used for Meta-analysis of overall remission, progression free survival, overall survival, adverse effects and death rate of advanced NSCLC treated with bevacizumab. **RESULTS** Seven papers were included. The Meta-analyis results suggested that ①high and low dose bevacizumab obviously improved overall remission rate and progression free survival of advanced NSCLC patients($P<0.000\ 01$); ②high dose bevacizumab obviously prolonged overall survival of NSCLC patients($P<0.000\ 01$), but low dose bevacizumab had no significant effect on ooverall survival; ③high and low dose bevacizumab could increase incidence of adverse effect without effect of motality. **CONCLUSION** Bevacizumab combined with platinum can obviously improve overall remission, progression free survival and overall survival of NSCLC patients, but it also increases incidence of adverse effects and can't reduce motality.

KEY WORDS: bevacizumab; non-small-cell lung cancer; platinum; chemotherapy; Meta-analysis; tumor

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率及死亡率逐年增加, 而转移是肺癌患者死亡的主要原因。抗血管生成药物贝伐单抗于 2006 年被美国

FDA 批准联合卡铂、紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)。此后, 关于贝伐单抗治疗肺癌的研究越来越多, 然而贝伐

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81302934); 浙江省科技厅钱江人才计划(2012R10063); 浙江省卫生厅医药卫生科技计划项目(2013KYA140)

作者简介: 刘贤忠, 男, 硕士生 Tel: 18067972213 E-mail: 654829929@qq.com *通信作者: 陈芳, 女, 博士, 副主任医师 Tel: (0571)87070329 E-mail: funchen@163.com

单抗联合铂类化疗治疗肺癌的疗效及安全性却一直存在争议。为此,本研究通过收集国内外多种数据库中关于贝伐单抗治疗肺癌的研究进行 Meta 分析,以期为临床使用贝伐单抗联合铂类化疗治疗 NSCLC 提供循证医学依据。

1 材料和方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①随机对照研究;②患者为病理活检确诊的中晚期非小细胞肺癌;③研究中至少包括贝伐单抗联合铂类组和含铂类组而无贝伐单抗组;④研究中至少有总缓解率(overall response rate, ORR)、无疾病进展期((progression free survival, PFS)、总生存期(overall response rate, ORR)及不良反应中的 1 项或多项;⑤重复研究者选择最新文献;⑥语种为中文和英文;⑦实验组或对照组不能<30 例。

排除标准:①非随机对照研究;②综述类文章;③患者存在严重全身疾病;④患者为妊娠期或哺乳期妇女;⑤数据不完整或未提供具体研究方法。

1.2 资料收集

采用计算机检索 Pubmed、Elsevier sciencedirect、Medline、Embase、Cochrane Central Register of controlled Trials(CENTRAL)、Springer、SCI、Ovid、CNKI、万方、维普、CBM 国内外重要文献数据库,检索时间均数从建库至 2015 年 8 月,手工检索国内外相关重要会议文章和资料。采用主题词及关键词检索,英文检索词为“bevacizumab or avastin、lung neoplasma”、“non small cell lung cancer”、“NSCLC”和“chemotherapy”,中文检索词为“贝伐单抗”、“阿瓦斯汀”、“安维汀”、“肺肿瘤”、“非小细胞肺癌”、“NSCLC”和“化疗”。对文献中纳入的参考文献进一步扩大检索。

1.3 文献质量评价

采用 RevMan 5.2.0 软件对文献进行 RCT 质量评价,根据有无失访、盲法、分配隐藏及随机方法等标准评价纳入文献的质量:①有无失访或退出,若有,是否采用 ITT 分析;②是否采取盲法;③是否采用分配隐藏,方法是否正确;④是否选择随机方法,随机方法是否正确。完全满足以上 4 条质量标准,即全为“正确或充分”者,发生各种偏倚的可能性最小,其质量为 A 级;至少有 1 项或以上标准未描述则为不清楚,部分满足,发

生相应偏倚的可能性中度,质量为 B 级;有至少 1 项或以上标准不正确或未使用,发生相应偏倚的可能性高,质量为 C 级。以上文献质量评价由 2 位研究者独立完成,互相复核,若意见不同则通过讨论解决或求助同行专家。

1.4 统计学分析

采用 RevMan 5.2.0 软件进行 Meta 分析,计数资料计算比值比(odd ratio, OR)及其 95%可信区间(confidence interval, CI), $P<0.05$ 有统计学意义。纳入研究间异质性分析采用 χ^2 检验, $P<0.05$, $I^2>50\%$ 为异质性,采用随机效应模型; $P>0.05$, $I^2<50\%$,为无显著异质性,选用固定效应模型。

2 结果

2.1 文献基本信息

本研究共检索到 1 298 篇文献,其中 Pubmed 1 101 篇、Elsevier sciencedirect 539 篇、Medline 301 篇、Embase 459 篇、CENTRAL 55 篇、Springer 48 篇、SCI 40 篇、Ovid 56 篇、CNKI 85 篇、万方 95 篇、维普 78 篇、CBM 53 篇,按纳入及排除标准进行筛选,最终纳入 7 篇文献,其中英文 5 篇,中文 2 篇,样本量最少为 75,最大为 1 043,共纳入 3 365 名中晚期 NSCLC 患者。偏倚风险评估显示纳入的 4 篇文献低度偏倚,3 篇文献中度偏倚。Jadad 评分中,纳入文献均为高质量文献。整体评价纳入的文献质量较好,可信度较高。文献中贝伐单抗高、低剂量为 15, 7.5 mg·kg⁻¹。文献基本资料见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 ORR 分别有 4 篇文献^[1,4-6]的 6 个研究和 3 篇文献^[1,6-7]的 4 个研究报道了高、低剂量贝伐单抗联合铂类化疗治疗晚期 NSCLC 的 ORR。高、低剂量贝伐单抗均明显提高铂类化疗治疗晚期 NSCLC 的 ORR,差异有统计学意义(OR=2.50, 95%CI: 2.01~3.10, $P<0.000\ 01$; OR=2.08, 95%CI: 1.60~2.70, $P<0.000\ 01$)。异质性检验发现低剂量贝伐单抗联合铂类治疗晚期 NSCLC 时各研究间存在一定程度异质性($\chi^2=7.13$, $P=0.07$, $I^2=5\%$),剔除文献 Leigh^[1]的 2 个研究行敏感性分析,异质性消除($\chi^2=0.03$, $P=0.85$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型。结果见图 1。

2.2.2 无疾病进展期(progression free survival, PFS) 分别有 4 篇文献^[1-4]的 6 个研究和 1 篇文献^[2]的 2 个研究涉及了高、低剂量贝伐单抗相关的

表 1 纳入文献基本资料

Fig. 1 Basic data of the literature

第一作者	对象		研究	Be+铂类组		铂类组		观察指标
	分期	病理		例数	用药	例数	用药	
Leighl ^[1]	IIIB/IV	腺癌、其他	RCT	696	Be+Ge+Ci	347	Ci+Ge	ORR、PFS、OS、AE
Sandler ^[2]	IIIB/IV	腺癌、鳞癌、其他	RCT	434	Be+Pa+Ca	444	Pa+Ca	PFS、OS、AE
Niho ^[3]	IIIB/IV	腺癌、其他	DB-RCT	121	Be+Pa+Ca	59	Pa+Ca	ORR、PFS、OS、AE
Brahmer ^[4]	IIIB/IV	腺癌、其他	RCT	381	Be+Pa+Ca	392	Pa+Ca	ORR、PFS、OS、AE
Johnson ^[5]	IIIB/IV	腺癌、鳞癌、其他	DB-RCT	66	Be+Pa+Ca	32	Pa+Ca	ORR、OS、AE
乔丽 ^[6]	IIIB/IV	腺癌、其他	RCT	40	Be+Do+Ci	35	Do+Ci	ORR、AE
邓涛 ^[7]	III/IV	腺癌、鳞癌、其他	RCT	120	Be+Pe+Ci	120	Pe+Ci	ORR、PFS、OS、AE

注：Be-贝伐单抗；Pa-紫杉醇；Ca-卡铂；Ci-顺铂；Ge-吉西他滨；Pe-培美曲塞；Do-多西他赛；AE-不良反应；RCT-随机对照试验；DB-RCT-双盲随机试验。

Note: Be-bevacizumab; Pa-taxinol; Ca carboplatin; Ci-Cisplatin; Ge-Gemcitabine; Pe-pemetrexed; Do-docetaxel; AE-adverse effects; RCT-randomized controlled trial; DB-RCT-double-blind randomized trial.

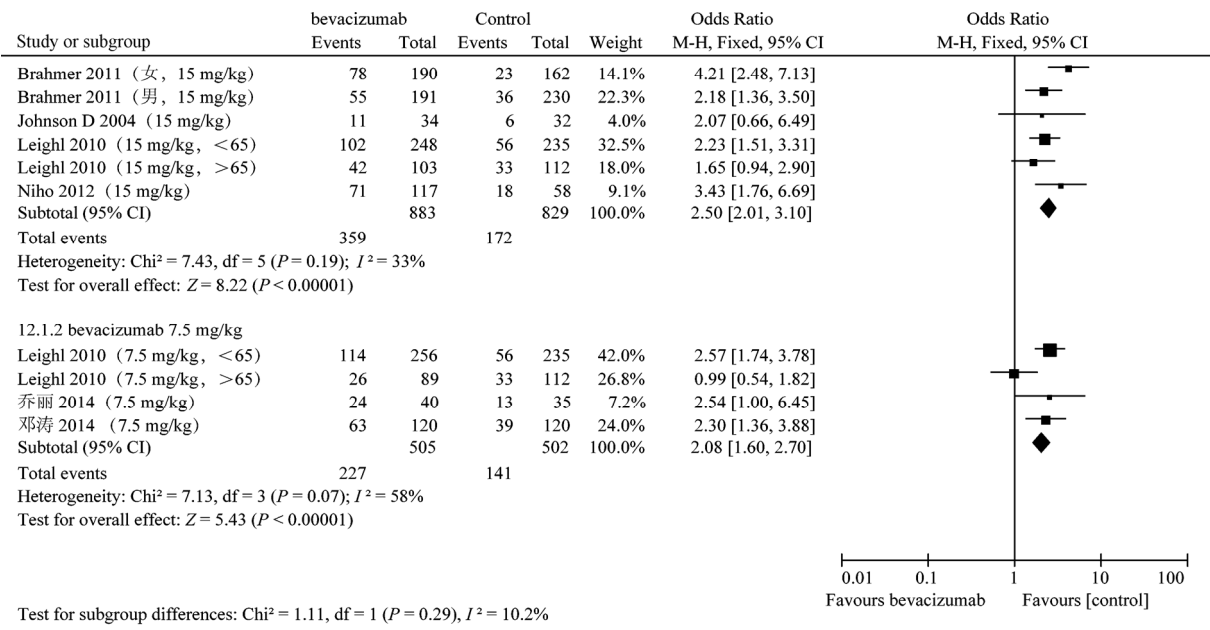


图 1 ORR 的 Meta 分析

Fig. 1 Meta-analysis of ORR

PFS。Meta 分析结果显示相对于单纯铂类化疗，联合高、低剂量贝伐单抗治疗晚期 NSCLC 都能降低 PFS 的风险，延长 PFS，差异有统计学意义 (HR=0.71，95%CI：0.65~0.77， $P<0.000\ 01$ ；HR=0.75，95%CI：0.64~0.87， $P=0.000\ 3$)。结果见图 2。

2.2.3 总生存期(overall survival, OS) 分别有 4 篇^[1-4]文献的 6 个研究和 1 篇文献^[2]的 2 个研究报道了高、低剂量贝伐单抗相关的 OS。Meta 分析结果表明，高剂量贝伐单抗联合铂类化疗治疗晚期 NSCLC 能提高患者的 OS，差异有统计学意义 (HR=0.85，95%CI：0.77~0.93， $P=0.000\ 9$)。但低

剂量贝伐单抗不能改善患者的 OS，差异无统计学意义(HR=0.94，95%CI：0.78~1.12， $P=0.48$)。结果见图 3。

2.2.4 不良反应 纳入文献中的 12 个研究都报道了贝伐单抗的不良反应。Meta 分析结果表明，与单纯铂类化疗相比，低剂量的贝伐单抗联合铂类化疗能显著增加 NSCLC 患者 ≥ 3 级中性粒细胞减少和高血压的风险($P<0.05$)，而高剂量贝伐单抗不仅会增加 ≥ 3 级的中性粒细胞减少和高血压的风险($P<0.05$)，也会显著增加 ≥ 3 级蛋白尿、出血、咯血、肺出血、恶心呕吐的发生率($P<0.05$)。结果见表 2。

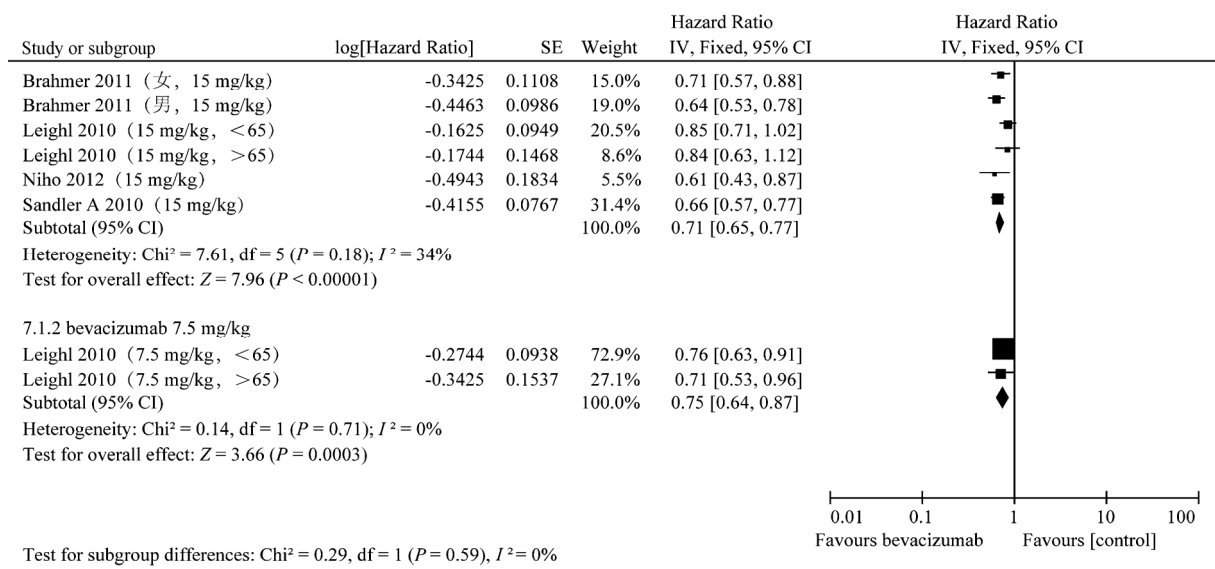


图2 PFS的Meta分析
Fig.2 Meta-analysis of PFS

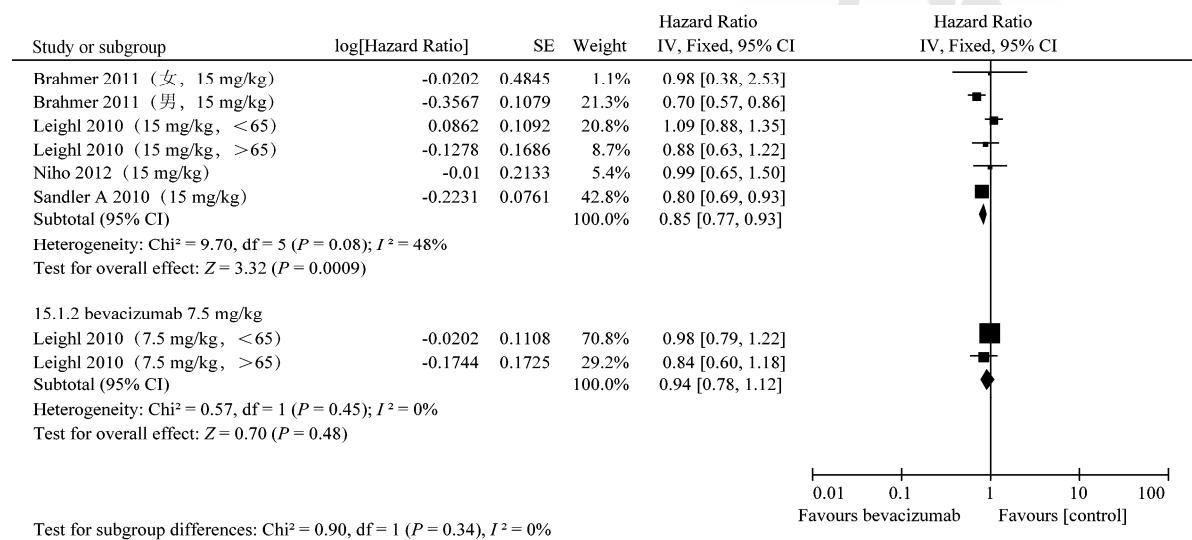


图3 OS的Meta分析
Fig.3 Meta-analysis of OS

表2 不良反应的Meta分析
Fig.2 Meta-analysis of adverse effects

≥3级不良反应	贝伐单抗 15 mg·kg ⁻¹						贝伐单抗 7.5 mg·kg ⁻¹					
	研究	异质性		模型	OR	P	研究	异质性		模型	OR	P
		P	I ² /%					P	I ² /%			
中性粒细胞减少	5	0.001	75	R	1.29	0.006	3	0.70	0	F	1.45	0.02
高血压	5	0.57	0	F	7.13	<0.001	3	0.34	11	F	2.80	0.006
蛋白尿	3	0.73	0	F	8.61	0.001	2	0.54	0	F	6.45	0.08
出血	3	0.48	0	F	3.32	<0.001	1	0.99	0	F	2.49	0.07
咯血	3	0.82	0	F	2.66	0.001	2	0.30	17	F	1.70	0.11
肺出血	2	0.72	0	F	4.09	0.03	2	0.80	0	F	2.28	0.33
恶心	4	0.54	0	F	1.53	0.04	3	0.44	0	F	1.33	0.26

注：R-随机效应模型；F-固定效应模型。

Note: R-random effect model; F-fixed effect model.

2.2.5 死亡率 分别有 2 篇文献^[1,6]报道了高剂量贝伐单抗相关的死亡率, 3 篇文献^[1,6-7]报道了低剂量贝伐单抗相关的死亡率。经过 Meta 分析, 高、低剂量的贝伐单抗联合铂类化疗和单纯铂类化疗治疗晚期 NSCLC 的死亡率无明显差别, 差异无统计学意义($OR=1.19$, $95\%CI: 0.42\sim3.40$, $P=0.74$; $OR=0.55$, $95\%CI: 0.27\sim1.13$, $P=0.10$)。

3 讨论

肺癌是一种发病率及死亡率逐年增加的恶性肿瘤, 其中 NSCLC 约占 85%, 1 年生存率在 10%~15%, 5 年生存率更低^[8]。因此, 提高 NSCLC 的疗效是关键和难点。血管生成是肺癌发生、发展、侵袭和转移的重要机制, 该过程极为复杂, 与其相关的因子很多, 最重要的是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。VEGF 可被多种因子促进而表达增多, 通过与受体结合, 增加血管通透性, 同时能促进其他血管生成因子的表达而加强促血管生成作用^[9]。贝伐单抗通过结合 VEGF 而阻断其与受体结合, 异常肿瘤血管得到缓解, 并降低组织间隙压力, 使化疗药物能更好地到达肿瘤部位, 最终抑制肿瘤生长、侵袭和转移^[10]。当前关于贝伐单抗联合铂类或单纯铂类化疗治疗晚期 NSCLC 已经是国内外研究热点, 包括 FRAME、WJOG5910L、HANSHIN Oncology Group 0109 等大型研究^[11-22]。本研究纳入了较高质量的 7 篇 RCT 文献^[1-7], Meta 分析表明贝伐单抗联合铂类化疗能提高晚期 NSCLC 患者的 ORR、PFS 及 OS, 但会引起不良反应的发生。

ORR 方面, Meta 分析表明高、低剂量贝伐单抗联合铂类化疗比单纯铂类化疗能明显改善晚期 NSCLC 的 ORR, 与张涛等^[19]的研究结果相同。

PFS 方面, 通过 Meta 分析发现高、低剂量贝伐单抗联合铂类化疗比单纯铂类化疗能明显改善 NSCLC 患者 PFS, 与张涛等^[19]的研究结果相同。

OS 方面, 4 篇文献^[1,3,4,7]中的 6 个有关高剂量研究中, 4 个研究 $P>0.05$, 2 个研究 $P<0.05$, 进行 Meta 分析后发现高剂量贝伐单抗联合铂类比单纯铂类化疗治疗晚期 NSCLC 明显改善患者 OS, 差异有统计学意义($P<0.001$)。仔细研究发现, $P<0.05$ 的 2 个研究^[1]患者例数都较多, 一定程度上暗示纳入患者例数较多的研究对合并后 Meta 分析的 P 值影响更大。低剂量贝伐单抗联合铂类化疗相比单纯铂类化疗并不能改善晚期 NSCLC 患者 OS, 这

和 Leighl 等^[1]的研究中服用贝伐单抗使 PFS 获益而 OS 未能获益的结果在一定程度上相似。OS 方面的差异, 表明高剂量贝伐单抗可能更适合晚期 NSCLC 患者; 低剂量的贝伐单抗联合铂类化疗并未改善晚期 NSCLC 患者的 OS, 可能与纳入的文献数量较少、总例数较少及患者的年龄、性别、种族等有关。此外, 张涛等^[19]的 Meta 分析研究结果表明低剂量贝伐单抗联合化疗能改善晚期 NSCLC 患者的 OS, 与本研究在 OS 方面的差异, 可能与以下 3 点有关: ①本研究同时纳入了中英文文献而张涛只纳入了英文文献; ②本研究采用 RevMan 5.2.0 进行分析而张涛采用 Stata 12.0 进行分析; ③本研究限定了铂类化疗而张涛的文献涵盖了非铂类化疗。因此低剂量贝伐单抗联合铂类化疗能否改善晚期 NSCLC 患者的 OS, 值得商榷。

不良反应方面, 低剂量贝伐单抗会增加 NSCLC 患者的 ≥ 3 级中性粒细胞减少和高血压的发生率, 而高剂量贝伐单抗出现更多的 ≥ 3 级的不良反应, 包括中性粒细胞减少、高血压、蛋白尿、出血、咯血、肺出血、恶心呕吐。这些不良反应的发生可能和贝伐单抗能抑制骨髓造血、抑制舒血管物质释放、抑制肾小球内皮细胞增殖、作用于正常血管等有关^[10]。因此根据 Meta 分析结果, 可以归纳出贝伐单抗治疗 NSCLC 的最佳适应证: 无血细胞减少、无高血压、无肾功能损害、无出血及血管损伤史、无腹部不适等。相对于高剂量贝伐单抗, 低剂量更适合有胃肠道疾病史、血管损伤史、肾功能不全等患者。结合不良反应和 OS 的 Meta 分析结果, 笔者认为当患者全身状况良好时, 高剂量贝伐单抗是较好的选择, 高剂量既能改善 OS 又不会出现过多 ≥ 3 级的不良反应; 当患者本身疾病较多时, 如出血史、肾功能不全等, 应选择低剂量贝伐单抗, 尽管能否改善 OS 有待商榷, 但不良反应的发生比高剂量少。

死亡率方面, 高、低剂量贝伐单抗均不能降低铂类化疗治疗晚期 NSCLC 的死亡风险, 这和纳入的 3 篇^[1,5,7]文献中 5 个研究的结果完全一致。然而, 国外 1 篇 Meta 分析文献指出贝伐单抗能增加实体瘤的死亡率, 认为与贝伐单抗联合使用紫杉烷类和铂类药物有关, 但与贝伐单抗联合使用的其他药物及实体瘤种类无关^[21]。本研究和国外报道的出入, 可能与纳入文献中死亡率的评价标准不同^[22]、贝伐单抗用量不同以及本研究纳入的研

究较少有关。

总之, 本研究发现贝伐单抗联合铂类化疗能明显改善晚期 NSCLC 患者的 ORR、PFS、OS, 但贝伐单抗组较对照组出现更多的中性粒细胞减少、高血压等不良反应, 因此笔者认为贝伐单抗联合铂类化疗治疗晚期 NSCLC 更适合无中性粒细胞减少、无高血压的 NSCLC 患者。相比 Soria 等^[23]的研究, 本研究不仅纳入了较多英文文献, 且纳入 2 篇中文文献, 且有 AVAiL、ECOG 等大型研究, 评价指标如 ORR、PFS、OS 及 AE 等都是评价肿瘤患者疗效和安全性的可靠、常用指标, 因此本研究在一定程度上能为中国医师临床上运用贝伐单抗联合铂类治疗晚期 NSCLC 提供一定循证医学证据。本研究不足之处在于患者的年龄、性别、种族等并未统一, 纳入的文献数量较少, 纳入文献的患者总例数相差较大, 多数文献分配隐藏不清楚且未采取双盲, 纳入的文献间存在可能异质性, 仅纳入了已发表的文献等, 这些因素可能导致选择性偏倚和发表偏倚等^[24], 从而可能影响 Meta 分析结果的可靠程度。因此, 今后需要更多、更大型的多中心、多种族双盲随机试验, 以便进行更严谨的 Meta 分析, 从而明确贝伐单抗联合铂类治疗晚期 NSCLC 的疗效性和安全性。

REFERENCES

- [1] LEIGHL N B, ZATLOUKAL P, MEZGER J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based therapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer in the phase III BO17704 study (AVAiL) [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(12): 1970-1976.
- [2] SANDLER A, YI J, DAHLBERG S, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(9): 1416-1423.
- [3] NIHO S, KUNITOH H, NOKIHARA H, et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(3): 362-367.
- [4] BRAHMER J R, DAHLBERG S E, GRAY R J, et al. Sex differences in outcome with bevacizumab therapy: analysis of patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with or without bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in the Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599 [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(1): 103-108.
- [5] JOHNSON D H, FEHRENBACHER L, NOVOTNY W F, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(11):

2184-2191.

- [6] QIAO L, ZHAO J Q. Clinical observation of bevacizumab combined with docetaxel/cisplatin used for patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer [J]. *J Liaoning Med Univ(辽宁医学院学报)*, 2014, 35(3): 39-41.
- [7] DENG T, LI G L, RONG J, et al. Clinical observation on the bevacizumab combined with pemetrexed plus cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Anti-tumor Pharm(肿瘤药)*, 2014, 4(3): 193-196.
- [8] KANG D Y, HONG Q, LIU G J, et al. Investigating and dealing with publication bias in Meta analysis [J]. *Chin J Evid Base Med(中国循证医学杂志)*, 2003, 3(1):45-49.
- [9] LIU K J, DING L Y, WU H Y. Bevacizumab in combination with anticancer drugs for previously treated advanced non-small cell lung cancer [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(3): 1323-1327.
- [10] 刘贤忠, 张丽婷, 童卫泉, 等. 肺癌转移的血管生成途径研究[J]. *现代实用医学*, 2015, 27(1): 134-136.
- [11] LIU X Z, ZHANG L T, TONG W Q, et al. Research progress of bevacizumab in treatment of lung cancer [J]. *Chin Gen Pract(中国全科医学)*, 2015, 18(9): 1002-1005.
- [12] MORO-SIBILOT D, SMIT E, DE CASTRO CARPEÑO J, et al. Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study [J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(2): 215-222.
- [13] TAKEDA M, SETO T, HAYASHI H, et al. Bevacizumab beyond disease progression after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (WJOG 5910L): An open-label, randomized, phase II trial [C]//ASCO Annual Meeting Proceedings. Chicago, USA: *Journal of Clinical Oncology*, 2015: 8056.
- [14] HATTORI Y, SATOUCHI M, SHIMADA T, et al. A phase 2 study of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with non-squamous non-small-cell lung cancer harboring mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) after failing first-line EGFR-tyrosine kinase inhibitors (HANSIN Oncology Group 0109) [J]. *Lung Cancer*, 2015, 87(2): 136-140.
- [15] MASAGO K, FUJIMOTO D, FUJITA S, et al. Response to bevacizumab combination chemotherapy of malignant pleural effusions associated with non-squamous non-small-cell lung cancer [J]. *Mol clin oncol*, 2015, 3(2): 415-419.
- [16] LIAO B C, SHAO Y Y, CHEN H M, et al. Comparative effectiveness of first-line platinum-based chemotherapy regimens for advanced lung squamous cell carcinoma [J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(2): 137-143.
- [17] 于韶荣, 王丽, 夏国豪, 等. 贝伐珠单抗联合含铂化疗方案一线治疗 55 例晚期非鳞非小细胞肺癌的临床分析[C]//第八届中国肿瘤学术大会暨第十三届海峡两岸肿瘤学术会议论文汇编. 济南, 2014: 274.
- [18] GU W Q, LAN W J, CHEN B, et al. Evaluation of efficacy and safety of bevacizumab combined with paclitaxel-carboplatin chemotherapy in 44 patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer [J]. *Tumor(肿瘤)*, 2013, 33(12): 1081-1086.
- [19] ZHANG T, YUAN T, WANG Z P, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for advanced non small cell lung cancer: A meta-analysis [J]. *Chin J Lung Cancer(中国肺癌杂志)*, 2013, 16(2): 82-90.
- [20] CAI X R. A clinical study of bevacizumab combined with pemetrexed plus platinum as a first-line therapy for advanced

- pulmonary adenocarcinoma [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2014.
- [21] RANPURA V, HAPANI S, WU S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: A Meta-analysis [J]. JAMA, 2011, 305(5): 487-494.
- [22] YANG Z Y, MAO C, TANG J L. Bevacizumab and cancer treatment-related mortality [J]. JAMA, 2011, 305(22): 2291-2292.
- [23] SORIA J C, MAUGUEN A, RECK M, et al. Metaanalysis of bevacizumab in advanced NSCLC collaborative group.

- Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2013, 24(1): 20-30.
- [24] SUN H Y, XU F H, GUO R R. Gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a Meta-analysis of survival outcomes [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(7): 884-890.

收稿日期: 2015-05-28

精神分裂症阳性和阴性症状患者奥氮平治疗疗效与血浆BDNF关系研究

宋明芬^a, 章隆^a, 董介正^b, 陈海萍^b, 陶云海^b, 朱春燕^b, 王晟东^a, 施剑飞^{b*} (杭州市第七人民医院, a.分子生物学实验室; b.精神科, 杭州 310013)

摘要: 目的 研究阳性症状和阴性症状精神分裂症患者奥氮平治疗前后血浆BDNF水平的变化。方法 按入组和排除标准分别募集阳性、阴性症状精神分裂症患者以及健康对照, 2组精神分裂症患者均接受奥氮平治疗, 治疗前后PANSS量表得分变化评价奥氮平治疗效果, ELISA法测定病例组治疗前后以及对照组血浆BDNF水平, 并比较差异。结果 阳性症状精神分裂症患者治疗前后PANSS得分与血浆BDNF水平均呈显著负相关($P<0.01$); 治疗前血浆BDNF明显低于对照组($P<0.01$); 奥氮平治疗效果为好或中的患者, 治疗后血浆BDNF水平比治疗前显著升高($P<0.01$), 而治疗无效的患者, 治疗前后血浆BDNF差异无统计学意义。阴性症状患者奥氮平治疗前后PANSS得分与血浆BDNF水平均无明显相关性, 且治疗前后血浆BDNF水平差异无统计学意义。结论 血浆BDNF可作为判断阳性症状精神分裂症患者奥氮平治疗是否有效的参考指标。

关键词: 精神分裂症; 阳性症状; 阴性症状; 血浆BDNF; 奥氮平

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)11-1388-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.11.024

Association Study Between Olanzapine Effect and Plasma BDNF in Schizophrenia Patients with Positive or Negative Symptoms

SONG Mingfen^a, ZHANG Long^a, DONG Jiezheng^b, CHEN Haiping^b, TAO Yunhai^b, ZHU Chunyan^b, WANG Shengdong^a, SHI Jianfei^{b*} (Hangzhou Seventh People's Hospital, a.Molecular Biology Laboratory; b.Department of Psychiatry, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the plasma BDNF levels in schizophrenia patients with positive or negative symptoms before and after olanzapine treatment. **METHODS** Schizophrenia patients with positive symptoms, schizophrenia patients with negative symptoms and healthy controls were recruited based on the criteria of inclusion and exclusion. The two groups of patients received olanzapine treatment. Positive and negative syndrome scale (PANSS) questionnaire was used to estimate the response to olanzapine treatment. Plasma BDNF levels from the healthy controls and two groups of schizophrenia patients before and after olanzapine treatment were determined by ELISA method. **RESULTS** Significant negative correlations were obtained between PANSS scores and plasma BDNF levels both before and after olanzapine treatment in the patients with positive symptoms ($P<0.01$). In this group, plasma BDNF levels before olanzapine treatment were significantly lower than those of healthy controls. Furthermore, good or median response to olanzapine treatment had obviously increase in plasma BDNF levels when compared to those before treatment, while BDNF levels were not enhanced significantly in treatment-resistant patients. Neither significant change of plasma BDNF levels nor significant correlation between PANSS scores and plasma BDNF levels

基金项目: 杭州市科技发展计划项目重点专科专病科研攻关项目(20130733Q27, 21030733Q26); 浙江省自然科学基金(LQ13H090003); 杭州市卫生科技计划重点项目(2014Z10)

作者简介: 宋明芬, 女, 博士, 主管医师 Tel: (0571)87356717
医师 Tel: (0571)85126502 E-mail: shijf659293@163.com

E-mail: songmingfen2005@163.com *通信作者: 施剑飞, 男, 主任