

甲磺酸阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价

陈 乾¹, 郭宏举², 常李荣², 史 宁^{2*}

1. 北京博仁医院 药剂科, 北京 100101

2. 中国人民解放军战略支援部队特色医学中心 药剂科, 北京 100101

摘要: 目的 系统评价甲磺酸阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的有效性和安全性。方法 计算机检索Cochrane图书馆、Embase、PubMed、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库等关于甲磺酸阿帕替尼治疗晚期NSCLC的临床随机对照试验(RCT),检索时间均从各数据库创建至2021年6月。由两名评价员独立评价文献质量、提取资料并交叉核对,并进行方法学质量评价,采用RevMan 5.2软件进行Meta分析。结果 共纳入17项RCTs,包括1 263例患者,其中治疗组638例、对照组625例。Meta分析结果显示:甲磺酸阿帕替尼组总有效率[RR=1.48, 95%CI (1.36, 1.62)],细胞角蛋白19片段[RR=-1.50, 95%CI (-1.75, -1.25)],血清癌胚抗原[RR=-4.05, 95%CI (-4.30, -3.80)],基质金属蛋白酶-9[RR=-401.98, 95%CI (-438.82, -365.13)],血管内皮生长因子[RR=-192.54, 95%CI (-211.55, -173.53)],与对照组比较均有显著性差异($P<0.000\ 01$);治疗组消化道不适、蛋白尿、白细胞降低以及口腔黏膜炎的发生危险度高于对照组,但差异无统计学意义。结论 基于现有临床证据,甲磺酸阿帕替尼治疗晚期NSCLC较对照组疗效更为显著,是一种较为理想的用药方案。

关键词: 甲磺酸阿帕替尼; 非小细胞肺癌; 系统评价; 基质金属蛋白酶-9; 血管内皮生长因子

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)02-0364-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.02.024

System evaluation of apatinib in treatment of advanced non-small cell lung cancer

CHEN Qian¹, GUO Hongju², CHANG Lirong², SHI Ning²

1. Department of Pharmacy, Beijing Boren Hospital, Beijing 100101, China

2. Department of Pharmacy, Strategic Support Force Characteristic Medical Center, Beijing 100101, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate efficacy and safety of apatinib mesylate for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), for which to provide scientific proofs for clinical decision making. **Methods** The databases including: The Cochrane Library, Embase, PubMed, CNKI, CBM, VIP, Wanfang Data were searched from the inception to Jun 2021 to collect the randomized controlled trials (RCTs) related to the safety and efficacy of apatinib mesylate for the treatment of advanced NSCLC. Quality assessment and data extraction were conducted by two reviewers independently. Disagreement was resolved through discussion. and data analyses were performed with RevMan 5.2 software. **Results** A total of 17 RCTs were included, including 1 263 patients. There were 638 patients in treatment groups and 625 patients in the control group. The Meta-analysis results showed, compared with the control group, the total effective rate [RR = 1.48, 95%CI (1.36, 1.62)], cytokeratin-19-fragment [RR = -1.50, 95%CI (-1.75, -1.25)], carcinoembryonic antigen [RR=-4.05, 95%CI (-4.30, -3.80)], matrix metalloproteinase-9 [RR = -401.98, 95%CI (-438.82, -365.13)], vascular endothelial growth factor [RR = -192.54, 95%CI (-211.55, -173.53)] were significantly different in apatinib mesylate group ($P < 0.000\ 01$). The risk of gastrointestinal discomfort, proteinuria, leukopenia and oral mucositis in the treatment group was higher than that in the control group, but the difference was not statistically significant. **Conclusion** Based on the present clinical evidence, the Meta-analysis results indicate that the treatment efficacy of apatinib mesylate group is better than control group on treating advanced NSCLC, which is a standard treatment of advanced non-small cell lung cancer.

收稿日期: 2021-08-13

基金项目: 战略支援部队特色医学中心医药卫生基础研究探索课题(19ZX63)

第一作者: 陈 乾,男,副主任医师,研究方向为医院药学。E-mail:cq181006@163.com

*通信作者: 史 宁,女,副主任医师,研究方向为医院药学。E-mail:yxb306@163.com

Key words: apatinib mesylate; non-small cell lung cancer (NSCLC); system evaluation; matrix metalloproteinase (MMP-9); vascular endothelial growth factor (VEGR)

肺癌为全球癌症致死的主要原因之一,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在肺癌患者中占比较高,发病率占肺癌的85%,75%患者发现时已处于中晚期^[1-2]。NSCLC具有发病隐匿、急骤、预后较差,且死亡率高等特点,一般发现时已晚期。临床上,针对晚期NSCLC的治疗手段主要是放化疗综合治疗。小分子靶向药物以及免疫制剂在临床治疗中取得了突破进展,也因此改变了NSCLC的治疗策略。甲磺酸阿帕替尼作为小分子靶向药,于2014年10月17日获中国食品药品监督管理局(CFDA)批准上市^[3]。其可抑制血管内皮细胞生长因子受体-2,降低其活性,从而抑制肿瘤血管生成,阻断下游信号传导,目前已成为临床治疗肺癌的新型靶向药^[4]。临床上常将其单用,或联合多西他赛、紫杉醇等药物治疗晚期NSCLC,且效果显著,不仅提高了患者的生存率和临床获益率,而且不良反应较少。但目前缺少甲磺酸阿帕替尼对NSCLC治疗有效性和安全性的系统评价。因此,本研究通过综合现有临床试验系统评价甲磺酸阿帕替尼治疗晚期NSCLC的有效性和安全性,以期临床合理用药提供证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期NSCLC的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象 患者诊断及入选标准符合晚期NSCLC的诊断标准,并经细胞学、病理组织学等确诊为晚期NSCLC,性别、种族不限。

1.1.3 干预措施 对照组采用常规化疗药物治疗,治疗组采用甲磺酸阿帕替尼单用或联合对照组药物治疗,两组均不考虑其他基础疾病的药物治疗情况。

1.1.4 结局指标 ①总有效率,总有效率=(有效例数+显效例数)/总例数;②细胞角蛋白19片段(CYFR21-1);③血清癌胚抗原(CEA);④基质金属蛋白酶-9(MMP-9);⑤血管内皮生长因子(VEGR);⑥不良反应(包括消化道不适、蛋白尿、白细胞降低、口腔黏膜炎)。

1.2 文献排除标准

(1)非RCT、短篇病例报告、述评、综述、动物实验等类型的文献;(2)重复发表的文献;(3)无数据

提取的信息报道;(4)无法获取全文的文献。

1.3 文献检索策略与筛查

检索Cochrane图书馆、Embase、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)和万方数据库,检索时间均从创建至2021年6月。中文检索词为:甲磺酸阿帕替尼、晚期非小细胞肺癌、随机对照研究;英文检索词为apatinib mesylate、advanced non-small cell lung cancer、randomized controlled trial。

1.4 纳入文献的质量评价

由2名研究者根据纳入与排除标准独立搜索文献,并用统一的提取表格提取资料后交叉核对,如有分歧,讨论解决,或请第3位研究者协助决定是否纳入。资料提取内容主要包括以下3个方面。(1)一般信息:文章题目、第一作者、文献编号、发表时间等;(2)研究特征:样本量、平均年龄、性别等;(3)结果统计:收集每项指标的均数和标准差或标准误差等。所有数据资料均输入系统评价管理软件RevMan 5.2,进行分析。

纳入文献质量评价参考Cochrane Handbook^[5]的偏倚风险评估工具,评价纳入研究的方法学质量。评价内容包括:(1)随机方法是否正确;(2)是否实施分配方案隐藏;(3)是否采用盲法;(4)是否存在缺失数据所致偏倚;(5)是否存在选择性报道所致偏倚;(6)是否存在其他类型的偏倚。

1.5 统计学处理

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2软件进行Meta分析。采用Cochrane χ^2 检验分析各研究间的异质性,并用 I^2 来评价异质性的程度。当 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$ 时,表明各项RCTs不存在统计学异质性,使用固定效应模型;进行分析;反之,在排除临床异质性的前提下,采用随机效应模型。二分类变量资料用相对危险度(RR)或比值比(OR)表示,连续性变量则采用加权均数差(WMD)表示,各效应量均以95%置信区间(95%CI)表示,对于发表性偏倚采用倒漏斗图来分析,同时对每个纳入文献做敏感性分析,并对纳入文献试验偏倚进行讨论。

2 结果

2.1 文献筛选结果

通过数据库检索共获得相关文献408篇,其中中文335篇、英文73篇,剔除重复文献12篇,阅读文

题和摘要剔除不符合纳入标准的文献277篇,阅读全文剔除文献102篇,经逐层筛选,最终纳入17个RCTs^[6-22],其中中文16篇^[7-22]、英文1篇^[6],包括1263例患者,其中治疗组638例、对照组625例。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入的17项RCTs^[6-22]基本资料较齐全,患者年龄、性别、疗程、治疗策略等基线资料均衡,2组差异

比较无统计学意义,具有可比性,纳入研究的基本特征见表1。

依次对17篇入组文献进行独立条目下的质量评估。(1)随机方法:采用随机数字表法为低风险,依据入院顺序或门诊号均为高风险,未提及不确定风险;(2)分配隐藏:不预知分配方案为低风险,预知方案为高风险,未提及不确定风险;(3)盲法:实

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	干预措施	疗程/周	结局指标
Yu ^[6]	对照	11	62	静滴紫杉醇 75 mg·m ⁻²	3	①
2020	试验	22	58.5	对照组+口服甲磺酸阿帕替尼 500 mg, 每日1次	3	
温艳艳 ^[7]	对照	50	66.58±2.16	静滴紫杉醇 75 mg·m ⁻²	3	①②③
2018	试验	50	66.19±2.33	口服甲磺酸阿帕替尼 500 mg, 每日1次	4	④⑤⑥
王彦超 ^[8]	对照	50	65.99±9.53	静滴紫杉醇 150 ng·m ⁻² +静滴顺铂 30 ng·m ⁻²	3	①②③
2020	试验	50	66.12±9.86	口服甲磺酸阿帕替尼 500 mg, 每日1次	6	④⑤
李旭 ^[9]	对照	43	66.6±4.5	静滴紫杉醇 75 mg·m ⁻²	3	①②③
2016	试验	43	66.7±4.3	口服甲磺酸阿帕替尼 850 mg, 每日1次	4	④⑤
罗金海 ^[10]	对照	39	62.35±11.70	静滴紫杉醇 165 mg·m ⁻² +静滴顺铂 75 mg·m ⁻²	4	①②
2019	试验	39	62.42±11.83	对照组+口服甲磺酸阿帕替尼 850 mg, 每日1次	4	④⑥
徐道静 ^[11]	对照	25	57.51±2.14	静滴紫杉醇 135 mg·m ⁻² +静滴顺铂 25 mg·m ⁻²	4	①②④
2020	试验	25	58.34±1.12	对照组+口服甲磺酸阿帕替尼 850 mg, 每日1次	4	
陈二洪 ^[12]	对照	42	61.16±2.52	静滴紫杉醇 135~145 mg·m ⁻² +静滴顺铂 25 mg·m ⁻²	3	①⑥
2017	试验	42	61.34±2.57	对照组+口服甲磺酸阿帕替尼 850 mg, 每日1次	3	
符一宁 ^[13]	对照	60	61.4±6.1	静滴紫杉醇 130~140 mg·m ⁻²	5	①
2018	试验	60	61.4±6.1	对照组+口服甲磺酸阿帕替尼 850 mg, 每日1次	5	
张春雨 ^[14]	对照	30	65.5±2.3	静滴紫杉醇 75 mg·m ⁻²	3	①⑥
2019	试验	30	65.5±2.6	对照组+口服甲磺酸阿帕替尼 850 mg, 每日1次	4	
李石 ^[15]	对照	60	51.31±5.79	静滴紫杉醇 175 mg·m ⁻²	9	①②
2020	试验	60	50.91±6.01	对照组+口服甲磺酸阿帕替尼 850 mg, 每日1次	9	③⑤
朱国荣 ^[16]	对照	20	—	多西他赛静滴 75 mg·m ⁻² +静滴顺铂 75 mg·m ⁻²	3	①⑥
2020	试验	20	—	对照组+口服甲磺酸阿帕替尼 850 mg, 每日1次	4	
张建 ^[17]	对照	24	60.95±2.46	静滴紫杉醇 75 mg·m ⁻²	3	①
2018	试验	24	60.51±2.63	对照组+口服甲磺酸阿帕替尼 500 mg, 每日1次	3	
刘凯 ^[18]	对照	40	43.04±3.14	静滴紫杉醇 135~145 mg·m ⁻² +静滴顺铂 20 mg·m ⁻²	4	①②③
2019	试验	40	43.54±3.64	对照组+口服甲磺酸阿帕替尼 850 mg, 每日1次	4	④⑤
金元虹 ^[19]	对照	27	59.74±5.28	静滴紫杉醇 135 mg·m ⁻² +静滴顺铂 25 mg·m ⁻²	12	①③④
2019	试验	28	59.72±5.31	对照组+口服甲磺酸阿帕替尼 850 mg, 每日1次	12	⑤⑥
赵伟 ^[20]	对照	31	56.57±7.59	静滴紫杉醇 135~145 mg·m ⁻² +静滴顺铂 75 mg·m ⁻²	8	①⑥
2021	试验	32	56.53±7.22	对照组+口服甲磺酸阿帕替尼 500 mg, 每日1次	8	
潘海霞 ^[21]	对照	30	61.9±11.3	静滴紫杉醇 150 mg·m ⁻² +静滴顺铂 100 mg·m ⁻²	3	①②③
2019	试验	30	61.4±10.9	对照组+口服甲磺酸阿帕替尼 500 mg, 每日1次	3	④⑤⑥
吴敏信 ^[22]	对照	43	54.46±2.78	静滴紫杉醇 145 mg·m ⁻² +静滴顺铂 25 mg·m ⁻²	6	①③
2019	试验	43	54.11±2.11	对照组+口服甲磺酸阿帕替尼 850 mg, 每日1次	8	④⑤

①总有效率;②CYFR21-1;③CEA;④MMP-9;⑤VEGR;⑥不良反应

①total effective rate; ②CYFR21-1; ③CEA; ④MMP-9; ⑤VEGR; ⑥adverse reactions

施盲法或实施不完全,但研究者对结果的判断不受影响为低风险,未实施盲法为高风险,未提及不确定风险;(4)结果评价者盲法:无盲法,但评价者不受影响为低风险,受影响为高风险,未提及不确定风险;(5)结果数据的完整性:未缺失为低风险,缺失数据与真实结果很可能或可能相关为高风险,未提及不确定风险;(6)选择性结果报道:有研究方案,且系统评价的方案中预先指定结果为低风险,未报告所有预先指定的数据结果为高风险,未提及不确定风险。对17项RCTs^[6-22]进行质量分析:(1)随机方法:7项RCTs^[6,8,12-14,17,21]未具体表述采用何种分配方法,其余均采用随机数字表法等,4项RCTs^[14,16,18,20]按照入院顺序和治疗方法进行随机分配;(2)隐蔽分组:17项RCTs^[6-22]均未提及隐蔽分组;(3)盲法:17项RCTs中只有1项^[6]采用双盲法,其余均未提及是否采用盲法;(4)数据的完整性:17项RCTs^[6-22]数据均完整;(5)选择性报告结果:17项RCTs均为选择性报道;(6)其他偏倚来源:17项RCTs基线情况一致,其他偏倚来源为低度偏倚。纳入研究的偏倚风险评价见图1、2。

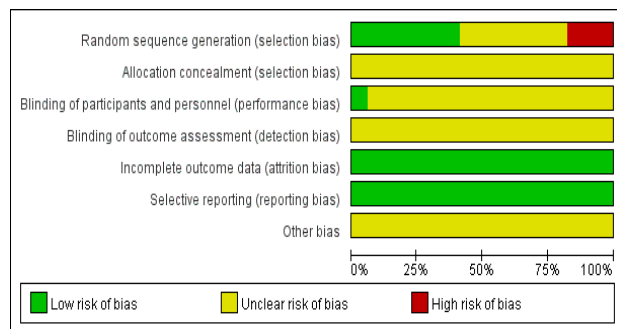


图1 Cochrane 偏倚风险图

Fig. 1 Cochrane risk of bias graph

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 纳入17项研究^[6-22]报告了甲磺酸阿帕替尼治疗晚期NSCLC的总有效率,其中试验组638例、对照组625例,各研究间无统计学异质性($P=0.23$ 、 $I^2=19\%$),故采用固定效应模型进行分析,见图3。结果显示甲磺酸阿帕替尼治疗晚期NSCLC的总有效率是对照组的1.48倍,差异有统计学意义[RR=1.48, 95%CI (1.36, 1.62), $P<0.000\ 01$]。

2.3.2 CYFR21-1 纳入8项研究^[7-11,15,18,21]报告CYFR21-1,其中试验组337例、对照组337例,各研究间有统计学异质性($P=0.000\ 2$ 、 $I^2=75\%$),故采用随机效应模型进行分析,见图4。结果显示甲磺酸



图2 Cochrane 偏倚风险总结

Fig. 2 Cochrane bias risk summary

阿帕替尼降低晚期NSCLC患者的CYFR21-1与对照组相比,差异有统计学意义[RR=-1.50, 95%CI (-1.75, -1.25), $P<0.000\ 01$]。针对产生的统计学异质性,分析可能来源于对照组干预措施不同,因此进行亚组分析,见图5。结果显示,3项研究^[7,9,15]对照组单独使用紫杉醇,各研究间有统计学异质性($P=0.07$ 、 $I^2=63\%$),5项研究^[8,10-11,18,21]对照组使用紫杉醇联合顺铂,各研究间存在统计学异质性($P=0.002$ 、 $I^2=77\%$),异质性主要来源于对照组用药差异。

2.3.3 CEA 8项研究^[7-9,15,18-19,21-22]报告了患者CEA结果,其中试验组344例、对照组343例,各研究间无统计学异质性($P=0.37$ 、 $I^2=8\%$),故采用固定效应模型进行分析,见图6。结果显示甲磺酸阿帕替尼

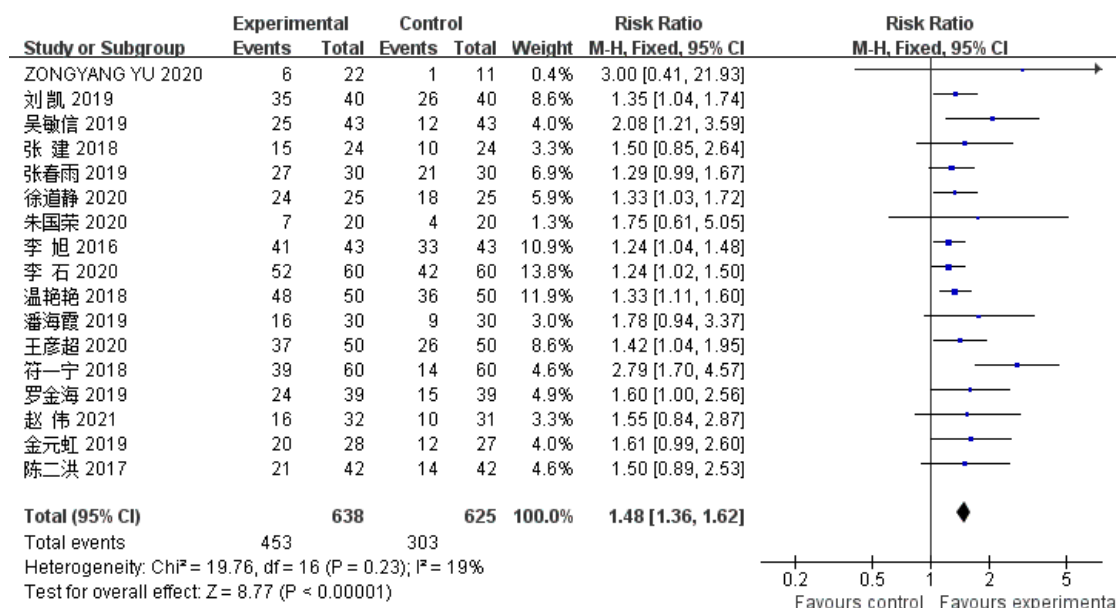


图3 两组总有效率的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in efficiency between two groups

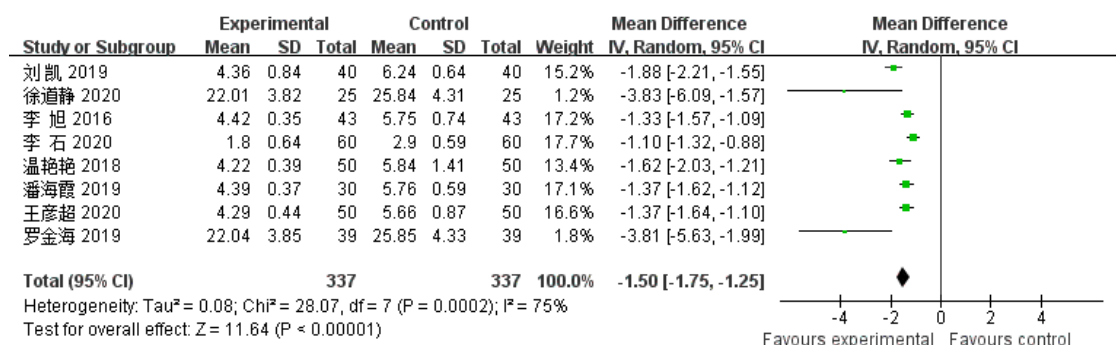


图4 两组CYFR21-1的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in CYFR21-1 between two groups

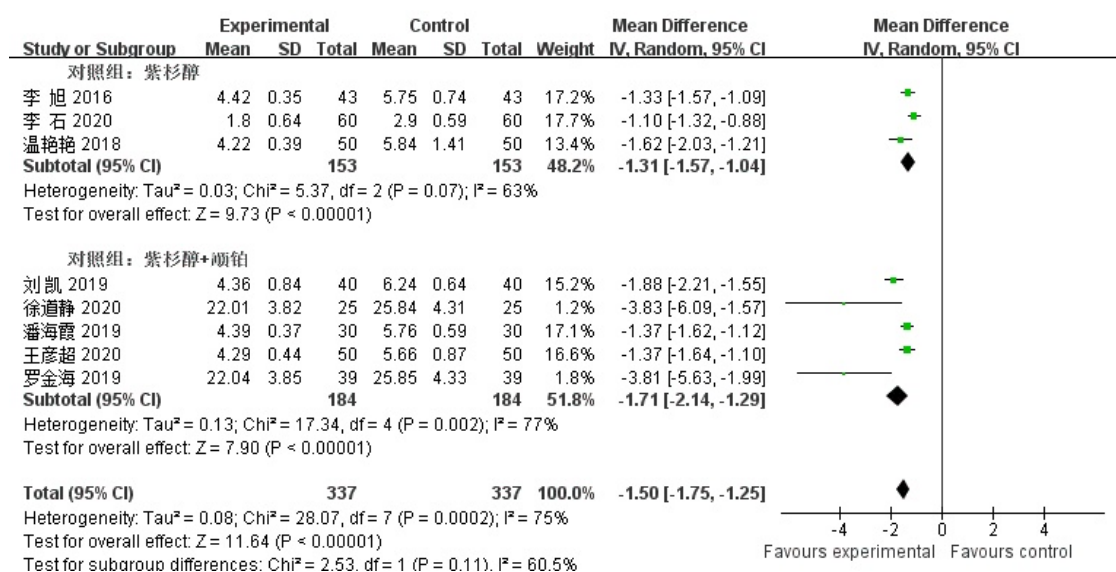


图5 两组CYFR21-1的亚组Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of subgroup Meta-analysis in CYFR21-1 between two groups

降低晚期NSCLC患者CEA与对照组相比,差异有统计学意义[RR=-4.05, 95%CI(-4.30, -3.80), $P < 0.000\ 01$].

2.3.4 MMP-9 9项研究^[7-11, 18-19, 21-22]报告了患者MMP-9结果,试验组348例、对照组347例,各研究间有统计学异质性($P < 0.000\ 01$, $I^2=84\%$),故采用随机效应模型进行分析,见图7。结果显示甲磺酸阿帕替尼降低晚期NSCLC的MMP-9指标与对照组相比,差异有统计学意义[RR=-4.05, 95%CI(-4.30, -3.80), $P < 0.000\ 01$]. 针对产生的统计学异质性,

分析可能来源于对照组干预措施不同,因此对其进行亚组分析,见图8。结果显示2项研究^[7, 9]对照组单独使用紫杉醇,各研究间有统计学异质性($P < 0.000\ 01$, $I^2=84\%$),7项研究^[8, 10-11, 18-19, 21-22]对照组使用紫杉醇联合顺铂,各研究间存在较小的统计学异质性($P=0.01$, $I^2=64\%$),由此可见异质性主要来源于对照组用药差异。

2.3.5 VEGF 9项研究^[7-9, 15, 18-19, 21-22]报告了患者VEGF,其中试验组344例、对照组343例,各研究间有统计学异质性($P < 0.000\ 01$, $I^2=96\%$),故采用随

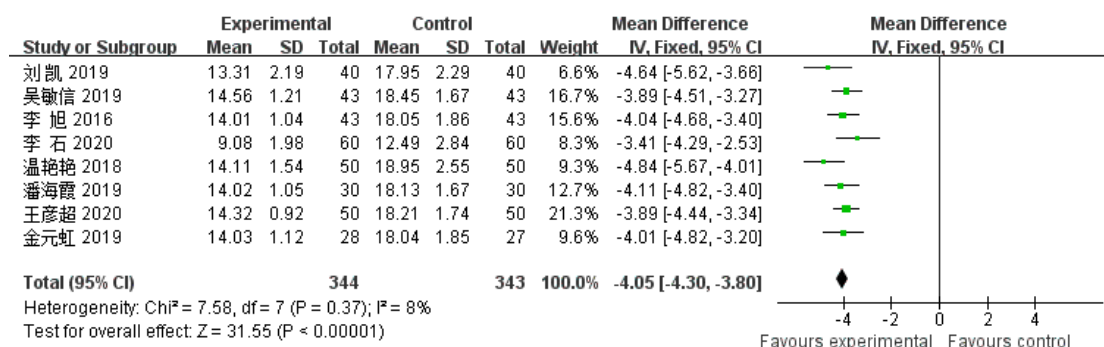


图6 两组CEA的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in CEA between two groups

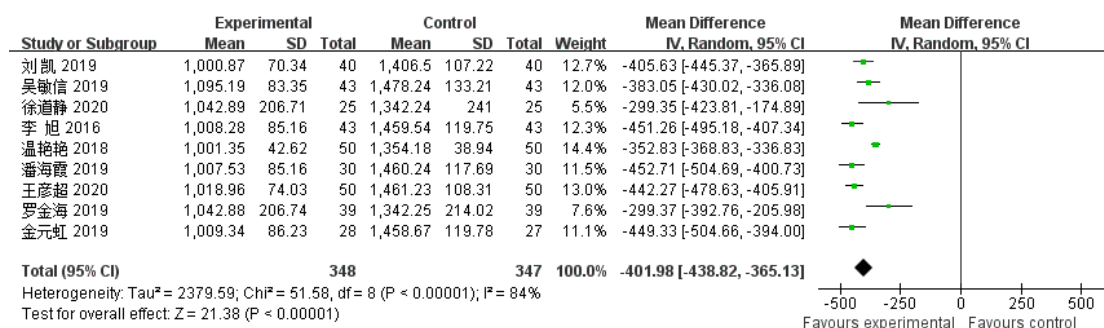


图7 两组MMP-9的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in MMP-9 between two groups

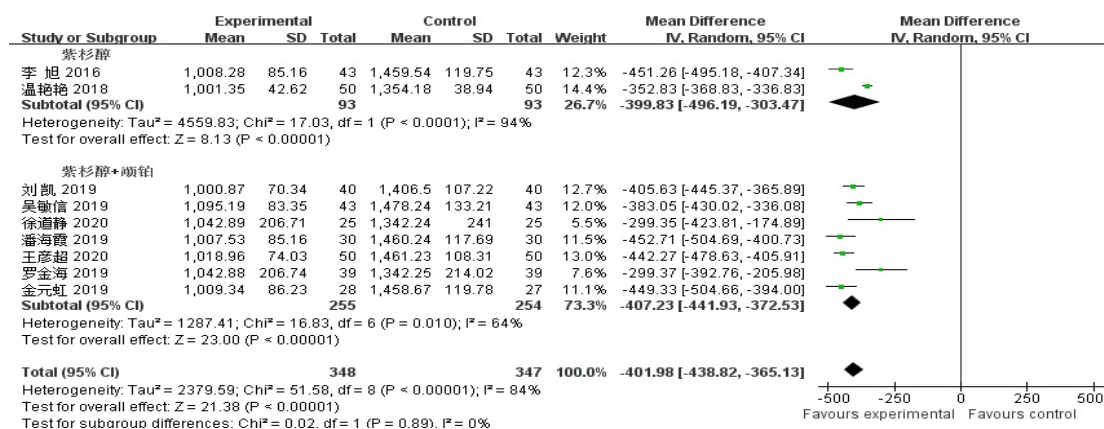


图8 两组MMP-9的亚组Meta分析森林图

Fig. 8 Forest plot of subgroup Meta-analysis in MMP-9 between two groups

机效应模型进行分析,见图9。结果显示甲磺酸阿帕替尼降低晚期NSCLC患者的VEGR与对照组相比,差异有统计学意义[RR=-192.54, 95%CI (-211.55, -173.53), $P<0.000\ 01$]。针对产生的统计学异质性,分析可能来源于对照组干预措施不同,因此对其进行亚组分析,见图10。结果显示,3项研究^[7,9,15]对照组单独使用紫杉醇,各研究间有统计学异质性($P<0.000\ 01$ 、 $I^2=97\%$),5项研究^[8,18-19,21-22]对照组使用紫杉醇联合顺铂,各研究间无统计学异质性($P=0.72$ 、 $I^2=0$),见图10,由此可见异质性主要来源于对照组用药差异。

2.3.6 不良反应 8项研究^[7,10,12,14,16,19-21]比较了治疗组与对照组的不良反应,合并各项结果进行Meta-分析,结果显示甲磺酸阿帕替尼组消化道不适、蛋白尿、白细胞降低以及口腔黏膜炎的相对危险度高于对照组,但2个方案差异没有统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.4 发表偏倚分析

对有效率所纳入的研究绘制倒漏斗图,其图形左右比较对称,且主要集中在中上部,仅有个别研究有可能设计欠严谨,研究方法较差等因素导致位于倒漏斗图外侧,提示存在较小偏倚,见图11。

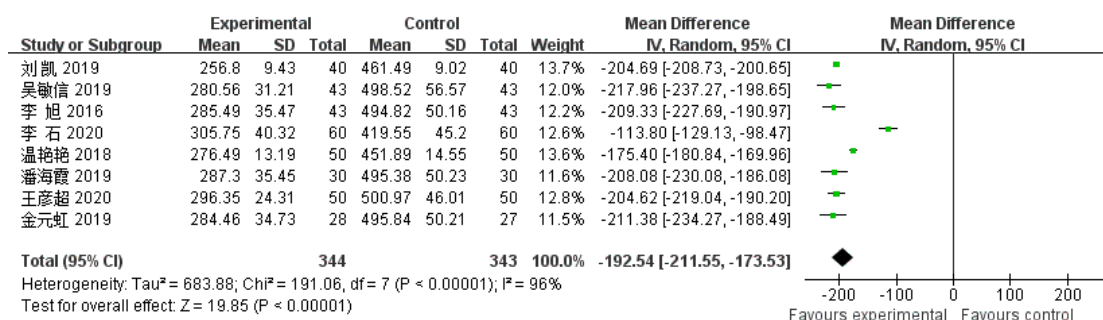


图9 两组VEGR的Meta分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis in VEGFR between two groups

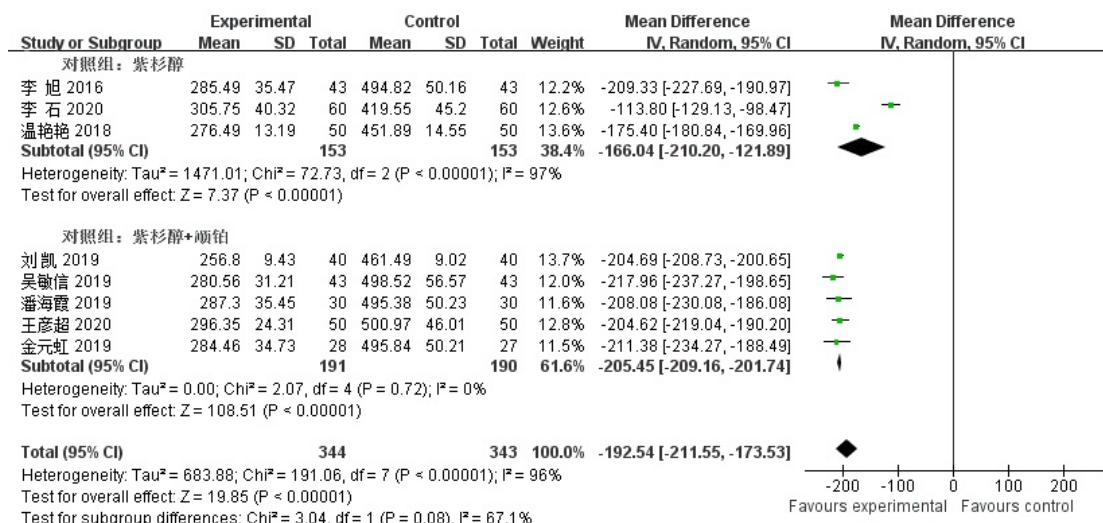


图10 两组VEGR的亚组Meta分析森林图

Fig. 10 Forest plot of subgroups Meta-analysis in VEGFR between two groups

表2 治疗组与对照组的主要不良反应比较

Table 2 Comparison of main side effects between treatment group and control group

不良反应表现	纳入研究个数	n/例		异质性检验		分析模型	Meta 分析结果		
		治疗组	对照组	$I^2/\%$	P 值		RR	95%CI	P 值
消化道不适	7 ^[7,10,12,14,16,19,21]	239	238	0	0.74	固定效应模型	0.61	0.37~1.01	0.06
蛋白尿	3 ^[7,10,20]	121	120	0	0.80	固定效应模型	0.98	0.36~2.70	0.98
白细胞降低	4 ^[10,12,14,16]	131	131	0	0.62	固定效应模型	0.83	0.45~1.55	0.56
口腔黏膜炎	3 ^[10,19,21]	97	96	0	0.32	固定效应模型	1.58	0.53~4.71	0.41

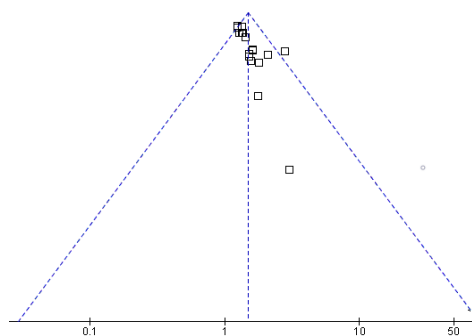


图 11 有效率的倒漏斗图

Fig. 11 Inverted funnel plot of total efficiency

2.5 敏感性分析

采用逐一剔除单个研究的方法进行敏感性分析,结果显示,剔除单个研究后结果均未发生方向性改变,提示结果比较稳定。

3 讨论

3.1 本研究选题依据

目前,临床上用于治疗晚期 NSCLC 的靶向治疗药物^[23-28]主要包括:(1)表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂:吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼等,该类药物通过对受体酪氨酸激酶活性(可逆或不可逆)的抑制,阻断细胞表面受体与配体结合后胞内区活化信号,从而抑制信号转导通路的最终生物学效应。(2)以间变淋巴瘤激酶为靶点的抑制剂:克唑替尼、阿来替尼,该类药物通过抑制 Met/ALK/ROS 的 ATP 竞争性的多靶点蛋白激酶产生抑制作用。(3)受体酪氨酸激酶重排抑制剂:恩曲替尼,该类药物通过和这 3 种基因编码的蛋白,分别是 TRK(TRKA、TRKB、TRKC)、ROS1 以及 ALK 蛋白结合,从而达到抑制癌症的目的。(4)神经生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂:拉洛替尼等,该类药物能特异性清除 NTRK 融合基因,抑制 TRK 蛋白的生成,进而靶向性抑制癌细胞增殖生长。

甲磺酸阿帕替尼是我国自主研发的小分子抗血管生成靶向药物,其用于治疗晚期胃癌的安全有效性全球第一个被证实,同时也是晚期胃癌标准化疗失败后,明显延长生存期的单药^[3]。贾新立等^[29]研究发现,甲磺酸阿帕替尼治疗 2 线或 2 线以上治疗失败的晚期胃癌患者,中位无进展生存期(PFS)与对照组相比明显延长,甲磺酸阿帕替尼治疗组患者的客观缓解率(ORR)为 6.38%,疾病控制率(DCR)为 51.06%。另有研究显示^[30],与其他酪氨酸激酶抑制剂相比,甲磺酸阿帕替尼对血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)有较好的选择性,能有效

与 VEGFR-2 的 ATP 结合,导致 VEGFR-2 无法激活,从而起到阻断下游信号传导,阻断肿瘤血管生成的作用。因此,近年来该药物逐渐被应用到晚期 NSCLC 当中,可延长患者生存期。临床上,常规化疗药物效果欠佳,患者不良反应较大,药物利用率较低,在常规化疗的基础上联合应用甲磺酸阿帕替尼或单用该药物进行治疗 NSCLC 已逐步得到应用。赵妍等^[31]研究发现,单药紫杉醇二线治疗胃癌效果及安全性甚微,在选择阿帕替尼治疗后近期疗效与药物安全性显著提高。甲磺酸阿帕替尼联合常规化疗药物可以更好地阻断肿瘤细胞血管生成和促进肿瘤缩小,有效地杀灭肿瘤细胞和组织,目前逐步成为临床一线化疗药物。但目前缺少该药物治疗 NSCLC 有效性和安全性的系统评价,本研究对其治疗 NSCLC 的有效性和安全性进行考证。

3.2 本研究结果分析

NSCLC 起病隐匿,病情进展速度快,尽早对癌症标志物进行诊断,可提早转归,有助于抑制病情发展。CEA 为由内胚层上皮组织合成的酸性糖蛋白,主要在肺、乳腺和胃肠等腺癌组织中处于高表达的状态,其水平变化与患者的病情进展呈现正相关。CYFRA21-1 主要存在于上皮起源肿瘤细胞中,在鳞癌组织中高表达,恶性肿瘤细胞能够促进 CYFRA21-1 降解加快,使其水平升高,而 VEGF 和 MMP-9 是 NSCLC 密切相关的两种因子,其可参与肿瘤的生长、复发和转移。

本研究采用 Meta 分析的方法对已发表的应用甲磺酸阿帕替尼单药或其联合常规化疗药物治疗晚期 NSCLC 的随机对照研究进行分析,最终纳入 17 项 RCTs^[6-22]。Meta 分析结果显示:与对照组相比,甲磺酸阿帕替尼单用或联合常规化疗药物治疗组在提高疗效、改善患者生活质量方面具有一定的优势。

在有效率方面,治疗组在临床总有效率方面 [RR=1.48, 95%CI(1.36, 1.62), $P<0.000\ 01$] 显著高于对照组,是对照组的 1.48 倍。在癌症发生发展过程中, CYFRA21-1、CEA、MMP-9 与 VEGF 均处于高表达状态,其水平变化与患者癌症病情进展呈现正相关。甲磺酸阿帕替尼可有效抑制 VEGFR-2 酪氨酸激酶,使其通过与酪氨酸激酶的腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)结合,抑制酪氨酸激酶活性,进而抑制血清肿瘤标志物的生成。本研究中,治疗组的 CYFRA21-1、CEA、MMP-9、VEGF,与对照组相比,均有显著下降,结果证实甲磺酸阿帕替尼抑癌特点主要包括在

不同程度有效降低血清CEA、CYFR21-1等指标,将肿瘤细胞控制在正常范围内。在安全性方面,治疗组和对照组均显示了常见的消化系统毒性、血液系统毒性以及其他相关不良反应,如口腔黏膜炎、蛋白尿等,但两组结果无统计学意义。因此,提示患者在化疗前,患有白细胞减少的患者使用此方案时需即时关注血常规的变化。

3.3 本研究不足及改进措施

本研究存在一定的不足与局限性:(1)数据分布较为单一,以中国患者为主,国外的患者数据较为缺乏,在一定程度上影响了结论的外推;(2)部分亚组分析纳入文献较少,可能影响研究结果的可靠性;(3)由于个别Meta分析存在较高异质性,本研究按照给药不同维度进行了亚组分析,但个别研究间异质性仍然较大;(4)本研究虽纳入17项研究,但样本量不大,影响了结果的可靠性;(5)纳入研究在结果数据的完整性、选择性结局报告中表现较好,但大多数未阐明具体的随机方法,分配隐藏和盲法均不清楚,结果存在选择、测量等偏倚。针对本研究存在的不足与局限性,此后仍需继续研究讨论,应广泛检索纳入其他国家相关病例,以确保结局的可靠性和外推性,同时针对不同维度进行多角度亚组分析,寻找异质性来源,并针对纳入文献选择随机方法明确,分配隐藏与盲法清楚,尽量减少偏倚来源。

3.4 结果的临床意义

本研究通过对17项RCTs分析显示,甲磺酸阿帕替尼单药或其联合常规化疗药物组在有效性方面优于对照组,分析研究过程严谨可靠。由于本研究纳入样本量相对较低,个别研究指标存在异质性差异。针对异质性问题进行分析,发现各研究对照组和治疗周期存在一定差异可能是产生异质性的原因,因此针对个别研究指标进行亚组分析。亚组分析结果显示,对照组单独给予紫杉醇时其异质性较大,而给予紫杉醇联合顺铂时无异质性。这也提示临床上常规化疗治疗NSCLC时,两药联合优于单药治疗,而在此基础上加用甲磺酸阿帕替尼效果更优。针对本研究存在的问题,此后仍需开展更多大样本、多中心RCT,来进一步为临床合理用药提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A, et al. Cancer statistics

[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.

[2] 王洪阁. 非小细胞肺癌患者癌胚抗原和细胞角蛋白与表皮生长因子基因突变的关系及靶向治疗的预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(4): 809-811.

Wang H G. The relationship between carcinoembryonic antigen, cytokeratin and epidermal growth factor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and the predictive value of targeted therapy [J]. Chin J Gerontol, 2019, 39(4): 809-811.

[3] 冯久恒, 秦叔逵, 王琳. 甲磺酸阿帕替尼的研究现状与进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(4): 345-356.

Feng J H, Qin S K, Wang L. Research status and progress of apatinib mesylate [J]. J Clin Oncol, 2017, 22(4): 345-356.

[4] Scott L J. Apatinib: A review in advanced gastric cancer and other advanced cancers [J]. Drugs, 2018, 78(7): 747-758.

[5] Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03) [2018-03-01]. <http://www.cochrane.org/training/Cochrane-handbook>.

[6] Yu Z Y, Cai X Y, Xu Z W, et al. Apatinib plus chemotherapy as a second-line treatment in unresectable non-small cell lung carcinoma: A randomized, controlled, multicenter clinical trial [J]. Oncologist, 2020, 25: e1640-e1649.

[7] 温艳艳, 洪永贵, 徐露娟, 等. 甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效评价[J]. 航空航天医学杂志, 2018, 29(9): 1112-1113.

Wen Y Y, Hong Y G, Xu L J, et al. The clinical efficacy evaluation of apatinib mesylate tablets in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Aerospace Med J, 2018, 29(9): 1112-1113.

[8] 王彦超, 郑艳清, 李清琛, 等. 甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌的临床治疗效果价值探讨[J]. 中外医疗, 2020, 39(35): 75-77.

Wang Y C, Zheng Y Q, Li Q C, et al. Apatinib mesylate tablets in the treatment of advanced non-small cell lung cancer clinical therapeutic effect value [J]. Chin Foreign Med, 2020, 39(35): 75-77.

[9] 李旭, 张翠翠, 谭红叶, 等. 甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果观察[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(2): 91-93.

Li X, Zhang C C, Tan H Y, et al. Apatinib mesylate tablets in the treatment of advanced non-small cell lung cancer clinical effect observation [J]. Chin J Biochem Med, 2016, 36(2): 91-93.

[10] 罗金海, 单艳丽, 刘勇. 甲磺酸阿帕替尼片联合紫杉醇

- 注射剂和顺铂注射剂治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 2985-2987, 2998.
- Luo J H, Shan Y L, Liu Y. Apatinib mesylate tablets combined with paclitaxel injection and cisplatin injection in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(23): 2985-2987, 2998.
- [11] 徐道静. 甲磺酸阿帕替尼片联合紫杉醇注射剂和顺铂注射剂治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. 世界复合医学, 2021, 7(1): 123-125.
- Xu D J. Clinical study of apatinib mesylate tablets combined with paclitaxel injection and cisplatin injection in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. World Comp Med, 2021, 7(1): 123-125.
- [12] 陈二洪, 陈志成, 陈敏玲, 等. 甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果评价[J]. 中国当代医药, 2017, 24(13): 91-93.
- Chen E H, Chen Z C, Chen M L, et al. Clinical effect evaluation of Apatinib mesylate tablets in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin Contemp Med, 2017, 24 (13) :91-93.
- [13] 符一宁. 甲磺酸阿帕替尼片治疗III、IV期非小细胞肺癌的近期疗效[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(23): 1-2.
- Fu Y N. Short-term efficacy of apatinib mesylate tablets in the treatment of stage III and IV non-small cell lung cancer [J]. Chin Mod Drug Appl, 2018, 12(23): 1-2.
- [14] 张春雨. 甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌的效果观察[J]. 吉林医药学院学报, 2019, 40(4): 259-261.
- Zhang C Y. Effect of apatinib mesylate tablets in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. J Jilin Med Univ, 2019, 40(4): 259-261.
- [15] 李石. 甲磺酸阿帕替尼片联合紫杉醇注射液对非小细胞肺癌患者的疗效影响[J]. 当代医学, 2020, 26(33): 175-177.
- Li S. Effect of apatinib mesylate tablets combined with paclitaxel injection on patients with non-small cell lung cancer [J]. Contemp Med, 2020, 26(33): 175-177.
- [16] 朱国荣, 卞杰. 甲磺酸阿帕替尼片在晚期非小细胞肺癌患者治疗中的有效性和安全性评价[J]. 黔南民族医学学报, 2020, 33(3): 171-172.
- Zhu G R, Bian J. Efficacy and safety evaluation of apatinib mesylate tablets in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. J Qiannan Nat Med Coll, 2020, 33(3): 171-172.
- [17] 张 建. 甲磺酸阿帕替尼片联合化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的临床效果评价[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(89): 26-27.
- Zhang J. Clinical effect evaluation of apatinib mesylate tablets combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Clin Med Liter Electro Mag, 2018, 5(89): 26-27.
- [18] 刘 凯, 郭天利, 庞 慧, 等. 甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌的临床分析[J]. 黑龙江医学, 2019, 43(5): 431-432.
- Liu K, Guo T L, Pang H, et al. Clinical analysis of apatinib mesylate tablets in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Heilongjiang Med, 2019, 43(5): 431-432.
- [19] 金元虹, 潘炯伟. 甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果分析[J]. 中国现代医生, 2019, 57(10): 112-115.
- Jin Y H, Pan J W. Clinical effect analysis of apatinib mesylate tablets in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin Mod Doctor, 2019, 57(10): 112-115.
- [20] 赵 伟. 甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床效果[J]. 中国医药指南, 2021, 19(7): 84-85.
- Zhao W. Clinical effect of apatinib mesylate tablets in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin Med Guide, 2021, 19(7): 84-85.
- [21] 潘海霞, 梁 良. 研究甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J]. 智慧健康, 2019, 5(9): 120-121.
- Pan H X, Liang L. To study the clinical efficacy of apatinib mesylate tablets in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Wisdom Health, 2019, 5(9): 120-121.
- [22] 吴敏信. 研究甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果[J]. 心理月刊, 2019, 14(13): 207.
- Wu M X. To study the clinical effect of apatinib mesylate tablets in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Psychol Month, 2019, 14(13): 207.
- [23] Mok T S, Wu Y L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatinpaclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.
- [24] Zhou C, Wu Y L, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutationpositive non-small-cell lung cancer (optimal, ctong-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742.
- [25] Sequist L V, Yang J C, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(27): 3327-3334.
- [26] Solomon B J, Mok T, Kim D W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [J]. N

- Engl J Med, 2014, 371(23): 2167-2177.
- [27] Bergethon K, Shaw A T, Ou S H, et al. Ros1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(8): 863-870.
- [28] 耿 帅, 郭宏举. 多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌有效性和安全性的Meta分析[J]. 河北医学, 2020, 26(4): 620-625.
- Geng S, Guo H J. Meta-analysis of efficacy and safety of docetaxel combined with cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Hebei Med Sci, 2020, 26(4): 620-625.
- [29] 贾新立, 何世威, 田秀岭, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期胃癌的疗效及安全性分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(7): 1192-1195.
- Jia X L, He S W, Tian X L, etc. Analysis of the efficacy and safety of apatinib mesylate in the treatment of advanced gastric cancer [J]. Mod Oncol Med, 2021, 29(7): 1192-1195.
- [30] Gong Y, Xu Z, Jin C, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with qi-nourishing essence-replenishing Chinese herbal medicine combined with chemotherapy [J]. Biol Proc Online, 2018, 20(23): 115-132.
- [31] 赵 妍, 张明晖, 孙雅丽, 等. 紫杉醇联合阿帕替尼对比单药紫杉醇二线治疗胃癌的真实世界前瞻性研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(15): 784-787.
- Zhao Y, Zhang M H, Sun Y L, et al. Real-world prospective study of paclitaxel combined with apatinib versus single-agent paclitaxel in second-line treatment of gastric cancer [J]. Chin J Oncol, 2020, 47(15): 784-787.

[责任编辑 李红珠]