

贝伐单抗不同给药方式治疗恶性胸腔积液有效性和安全性的Meta分析^Δ

戴冰*, 占美, 徐珽[#](四川大学华西医院药剂科, 成都 610041)

中图分类号 R730.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)06-0734-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.06.19

摘要 目的:系统评价贝伐单抗不同给药方式治疗恶性胸腔积液的有效性和安全性,为临床合理用药提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、维普电子期刊全文数据库、中国学术文献出版总库、万方数据库和中国生物医学文献数据库,收集不同给药方式下贝伐单抗联合或不联合化疗药物(试验组)对比化疗药物(对照组)治疗恶性胸腔积液的临床研究。筛选文献并提取资料,采用 Cochrane 系统评价员手册 5.3 推荐的偏倚风险评估工具评价随机对照试验(RCT)文献质量,采用纽卡斯尔-渥太华量表评价回顾性研究文献质量。采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析,采用 Stata 13.0 软件进行网状 Meta 分析,采用 R 3.6.1 软件进行干预措施排序。结果:共纳入 29 项研究,其中 21 项为 RCT,8 项为回顾性研究,共计 2 254 例患者。涉及贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)、贝伐单抗+化疗药物(静脉滴注)、贝伐单抗(胸腔灌注)、化疗药物(胸腔灌注)、化疗药物(静脉滴注)等 5 种干预措施。网状 Meta 分析结果显示,贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)与贝伐单抗+化疗药物(静脉滴注)[OR=0.81, 95%CI (0.13, 4.60), $P>0.05$]、化疗药物(胸腔灌注)与化疗药物(静脉滴注)[OR=0.47, 95%CI (0.07, 3.10), $P>0.05$]、贝伐单抗+化疗药物(静脉滴注)与化疗药物(静脉滴注)[OR=0.56, 95%CI (0.27, 1.20), $P>0.05$]的总有效率比较,差异均无统计学意义;贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)[OR=3.10, 95%CI (2.10, 4.50), $P<0.05$]、贝伐单抗(胸腔灌注)[OR=1.90, 95%CI (0.99, 3.90), $P<0.05$]的总有效率均显著高于化疗药物(胸腔灌注)。网状 Meta 排序为贝伐单抗+化疗药物(静脉滴注)>贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)>贝伐单抗(胸腔灌注)>化疗药物(静脉滴注)>化疗药物(胸腔灌注)。试验组患者血压升高发生率[RR=2.64, 95%CI (1.56, 4.43), $P=0.000 3$]、蛋白尿发生率[RR=3.24, 95%CI (1.79, 5.86), $P=0.000 1$]均显著高于对照组;两组患者粒细胞减少发生率[RR=0.94, 95%CI (0.81, 1.09), $P=0.41$]、恶心呕吐发生率[RR=0.87, 95%CI (0.73, 1.03), $P=0.10$]比较,差异均无统计学意义。与单独化疗相比,贝伐单抗联合化疗不能延长患者总生存期,但可改善无进展生存期。结论:虽然贝伐单抗联合化疗可显著提高恶性胸腔积液患者的疗效,但胸腔灌注给药方式可增加蛋白尿、血压升高的发生风险。

关键词 贝伐单抗;不同给药方式;恶性胸腔积液;Meta 分析;有效性;安全性

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Different Administration Routes of Bevacizumab in the Treatment of Malignant Pleural Effusion

DAI Bing, ZHAN Mei, XU Ting (Dept. of Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of different administration routes of bevacizumab in the treatment of malignant pleural effusion (MPE), and to provide evidence-based reference for rational use of drugs in clinic. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, VIP, CNKI, Wanfang database and CBM, clinical studies were collected, about bevacizumab combined with or without chemotherapeutic drugs (trial group) versus chemotherapeutic drugs (control group) in the treatment of MPE under different administration routes. After literature screening and data extraction, the quality of RCTs was evaluated by using bias risk evaluation tool recommended by Cochrane Systematic Evaluator Manual 5.3. Newcastle-Ottawa scale was used to evaluate the quality of the retrospective study. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software, network Meta-analysis was performed by using Stata 13.0 software and intervention measures were ranked by using R 3.6.1 software. RESULTS: A total of 29 studies were included, involving 21 RCTs and 8 retrospective studies, including 2 254 patients. The studies involved 5 intervention measures, such as bevacizumab+chemotherapeutic drugs (thoracic perfusion), bevacizumab+chemotherapeutic drugs (ivgtt), bevacizumab (thoracic perfusion), chemotherapeutic drugs (thoracic perfusion), chemotherapeutic drugs (ivgtt). Network Meta-analysis showed there was no statistical significance in bevacizumab+chemotherapeutic drugs (thoracic perfusion) and bevacizumab+chemotherapeutic drugs (ivgtt) [OR=0.81, 95%CI (0.13, 4.60), $P>0.05$], chemotherapeutic drugs (thoracic perfusion) and chemotherapeutic drugs (ivgtt) [OR=0.47, 95%CI (0.07, 3.10), $P>0.05$], bevacizumab + chemotherapeutic drugs (ivgtt) and chemotherapeutic drugs (ivgtt) [OR=0.56, 95%CI (0.27, 1.20), $P>0.05$]. Total response rate of bevacizumab + chemotherapeutic drugs (thoracic perfusion) [OR=3.10, 95%CI (2.10, 4.50), $P<0.05$], bevacizumab (thoracic perfusion) [OR=1.90, 95%CI

^Δ 基金项目:中国抗癌协会肿瘤药事质控标准研究项目(No. Z19SCHX202)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0318-3459313。E-mail:wanjxls@163.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:循证药学、药物应用评价、药物经济学。电话:028-85422664。E-mail:tingx2009@163.com

(0.99, 3.90), $P < 0.05$] were significantly higher than chemotherapeutic drugs (thoracic perfusion). Network Meta-analysis ranking showed that bevacizumab + chemotherapeutic drugs (ivgtt) > bevacizumab + chemotherapeutic drugs (thoracic perfusion) > bevacizumab (thoracic perfusion) > chemotherapeutic drugs (ivgtt) > chemotherapeutic drugs (thoracic perfusion). The incidence of elevated blood pressure [RR=2.64, 95%CI (1.56, 4.43), $P=0.0003$] and proteinuria [RR=3.24, 95%CI(1.79, 5.86), $P=0.0001$] in trial group were significantly higher than control group. There was no statistical significance in the incidence of granulocytopenia [RR=0.94, 95%CI(0.81, 1.09), $P=0.41$] or nausea and vomiting [RR=0.87, 95%CI(0.73, 1.03), $P=0.10$] between 2 groups. Compared with chemotherapy alone, bevacizumab combined chemotherapy could not prolong the total survival time of patients, but can improve the progression-free survival time. CONCLUSIONS: Bevacizumab combined with chemotherapy can improve the efficacy of MPE patients, but thoracic perfusion can increase the risk of proteinuria and elevated blood pressure.

KEYWORDS Bevacizumab; Different administration routes; Malignant pleural effusion; Meta-analysis; Efficacy; Safety

恶性胸腔积液(MPE)是指原发于胸膜的恶性肿瘤或其他部位的肿瘤转移到胸膜引起的胸腔积液,为恶性肿瘤的常见并发症。有研究表明,若肿瘤已扩散或进入晚期,MPE可严重影响患者的生存质量,且诊断后的中位生存期仅为4~5个月^[1]。肺癌是MPE最常见的病因,约占所有病因的30%,且患者生存期最短^[2]。血管内皮生长因子(VEGF)可增加血管通透性,在MPE的发生中具有关键性作用^[3]。贝伐单抗为一种重组的人源VEGF单克隆抗体,可通过抑制VEGF而阻碍新血管生成,降低血管通透性,抑制MPE形成,延缓肿瘤发展进程,该药在MPE的治疗中已显示出一定的效果^[4-5]。在贝伐单抗的药品说明书中,唯一的给药方式为静脉滴注,但临床常用的给药方式为胸腔灌注和静脉滴注,而胸腔内给药是一种颇有争议的治疗方式^[6],且目前尚未有研究对贝伐单抗静脉用药和胸腔用药两种不同给药方式治疗MPE的疗效和安全性进行比较,对于贝伐单抗是否需要联用铂类药物也未有共识,因此需要更多循证证据的支持。基于此,本研究采用Meta分析的方法对贝伐单抗不同给药方式治疗MPE的有效性和安全性进行系统评价,旨在为临床合理用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的临床研究,包括随机对照试验(RCT)和回顾性研究;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 经胸部超声或核磁共振等检查提示存在胸腔积液,且胸腔积液中可检查出恶性肿瘤细胞的患者。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予常规化疗药物;试验组患者给予贝伐单抗联合或不联合常规化疗药物。两组患者用药方式、用药剂量不限。

1.1.4 结局指标 ①总有效率;②总生存期、无进展生存期;③不良反应发生情况。按世界卫生组织(WHO)疗效判定标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)^[7];总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。

1.1.5 排除标准 ①病例报告;②非癌性胸腔积液;③重复发表的文献;④单臂试验;⑤综述;⑥无法获取数据或治疗方案描述不清的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、维普电子期刊全文数据库、中国学术文献出版总库、万方数据库和中国生物医学文献数据库。英文检索词为“Bevacizumab”“Avastin”“Hydrothorax”“Pleura effusion”“Malignant pleural effusion”;中文检索词为“贝伐单抗”“阿瓦斯汀”“安维汀”“胸水”“胸腔积液”“恶性胸腔积液”;同时追溯纳入文献的参考文献。检索日限均为各数据库建库起至2019年7月30日。

1.3 文献筛选、资料提取及质量评价

由两位研究者按照纳入与排除标准单独筛选文献,如遇分歧则与第三位研究者讨论决定。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、年龄、干预措施、结局指标等。根据Cochrane系统评价员手册5.3推荐的偏倚风险评估工具对纳入的RCT进行质量评价,包括随机方法、分配隐藏、对研究者和参与者实施盲法、对研究结果实施盲法、结果数据的完整性、选择性报道研究结果、是否存在其他偏倚来源,每项评价结果分为低偏倚风险、高偏倚风险和不清楚^[7];对回顾性研究按照纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)^[8]进行质量评价,评分标准详见表1。

表1 NOS量表评分标准

Tab 1 NOS scale scoring criteria

项目	条目	具体评价标准
研究人群选择	病例确定是否恰当	有独立验证人员或方法(1分)
	病例的代表性	连续收集且有代表性的病例(1分)
	对照的选择	与同一人群对照(1分)
	对照的确定	未发生终点事件(无目标疾病史)(1分)
组间可比性	设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性	控制了重要的混杂因素(1分)或控制了其他重要的混杂因素(1分)
	暴露	固定的档案记录(如手术记录)(1分)或在盲法的情况下采用结构化调查获得暴露因素(1分)
暴露	暴露因素的确定	两组采用相同的确定方法(1分)
	无应答率	两组的无应答相同(1分)

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析,采用Stata 13.0软件进行网状Meta分析。对提取的文献进行分类处理,对可量化且报道较多的结局指标进行网状Meta分析,报道较少无法进行网状Meta分析的指标进行Meta分析,异质性较大且无法进行分类统计时进行描述性分析;采用R 3.6.1软件绘制网状关系图,对不同干预措施进行比较并排序。采用 χ^2 检验和 I^2 检验分析双臂研究

及网络的总体异质性。若各研究间无统计学异质性 ($P \geq 0.1, I^2 < 50\%$), 采用固定效应模型进行分析; 反之, 则采用随机效应模型进行分析^[9]。采用节点劈裂法进行不一致性检验, 若 $P < 0.05$, 则认为存在不一致性^[10]。疗效指标采用效应量比值比 (OR) 及其 95% 置信区间 (CI) 表示, 安全性指标采用风险比 (RR) 及其 95% CI 表示^[11]。对研究结果进行敏感性分析, 并采用倒漏斗图评价干预措施是否存在小样本效应或发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献 906 篇, 按纳入与排除标准阅读标题、摘要及全文后, 最终纳入 29 篇文献^[12-40], 共计 2 254

例患者, 其中试验组 898 例、对照组 1 356 例。文献筛选流程见图 1, 纳入研究基本信息见表 2。

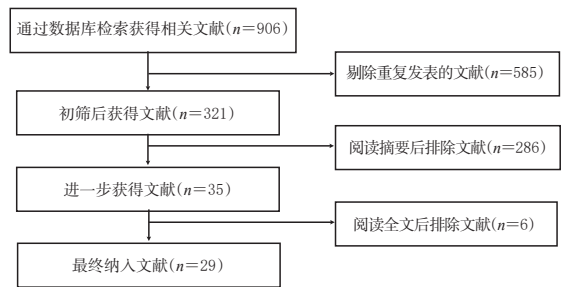


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

表 2 纳入研究基本信息

Tab 2 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数		年龄, 岁		干预措施		结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
Du N 2013 ^[12]	36	34	52.5 (66~82)		贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①③
赵磊 2012 ^[13]	34	33	34~72	32~71	贝伐单抗(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①③
韩娜 2013 ^[14]	20	22	59.3(44~68)	57.2(46~65)	贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①
康欢荣 2014 ^[15]	19	15	53(20~74)	51(20~78)	贝伐单抗(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①③
祁楠 2014 ^[16]	21	24	未提及		贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①
陈雷 2015 ^[17]	28	26	43~69		贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①
曲博 2015 ^[18]	32	31	73.4(65~78)		贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①②③
Jiang L 2016 ^[19]	20	23	51	53	贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①②③
陈铁军 2016 ^[20]	24	24	41~74		贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①
迟晶 2016 ^[21]	23	23	61.40±8.27	59.38±9.06	贝伐单抗+化疗药物(静脉滴注)	化疗药物(静脉滴注)	①
林风华 2016 ^[22]	47	47	40.3±2.5	38.2±3.1	贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①③
刘华平 2016 ^[23]	42	42	62.37±7.81	61.42±8.47	贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①
肖佳 2016 ^[24]	11	23	38~74	35~75	贝伐单抗(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①
余慧青 2016 ^[25]	18	19	41~73		贝伐单抗+化疗药物(静脉滴注)	化疗药物(胸腔灌注)	①
Chen D 2015 ^[26]	72	530	未提及		贝伐单抗(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①③
姜敏 2017 ^[27]	24	28	57~74		贝伐单抗(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①③
李凤玲 2017 ^[28]	30	30	57.42±1.32	57.38±1.35	贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①③
薛丹凤 2017 ^[29]	41	41	58.21±3.25	58.96±3.43	贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①③
昂冰 2018 ^[30]	14	13	未提及		贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①③
李彦磊 2018 ^[31]	43	43	45.24±21.38	43.28±19.39	贝伐单抗+化疗药物(静脉滴注)	化疗药物(静脉滴注)	①
刘旭涛 2018 ^[32]	49	49	48.80±3.79	46.20±3.58	贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①③
孙志佳 2018 ^[33]	24	22	53.5±4.5	51.2±5.6	贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①③
张再军 2018 ^[34]	49	49	62.37±8.28	59.18±7.63	贝伐单抗+化疗药物(静脉滴注)	化疗药物(静脉滴注)	①
赵健竹 2018 ^[35]	30	18	55.3	58.8	贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①②
王可 2018 ^[36]	29	29	63.2±4.5	62.9±5.3	贝伐单抗(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①③
崔晓旭 2019 ^[37]	10	10	49.4±8.6	50.2±8.9	贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①
柯华 2019 ^[38]	46	46	45.3±2.1	46.17±2.04	贝伐单抗+化疗药物(静脉滴注)	化疗药物(静脉滴注)	①
姚达达 2019 ^[39]	28	28	48.5±11.2	46.4±10.1	贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①③
张娜 2019 ^[40]	34	34	61.62±2.78	61.38±2.94	贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)	化疗药物(胸腔灌注)	①

2.2 纳入文献质量评价结果

21 项研究^[12-15, 17-18, 20-23, 25, 29, 31-34, 36-40]为 RCT, 其中 7 项研究^[15, 22, 31, 33, 38-40]描述了随机方法; 14 项研究^[12-14, 17-18, 20-21, 23, 25, 29, 32, 34, 36-37]分配方案不完善。8 项研究^[16, 19, 24, 26-28, 30, 35]为回顾性研究, 均描述了研究人群的选择及组间可比性; 5 项研究^[16, 24, 27-28, 30]未阐述暴露方法的确定, 均未提及无应答率, 详见图 2、图 3、表 3。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率 29 项研究^[12-40]报道了总有效率, 本次网状 Meta 分析网络中共有 5 种干预措施, 分别为贝伐单

抗+化疗药物(胸腔灌注)、贝伐单抗+化疗药物(静脉滴注)、贝伐单抗(胸腔灌注)、化疗药物(胸腔灌注)、化疗药物(静脉滴注), 证据关系见图 4(直线越粗表示纳入研究的数量越多, 球形越大表示该干预措施下的干预人数越多)。

网状 Meta 分析异质性检验结果显示, 双臂研究间总体 I^2 为 5%, 采用固定效应模型进行网状 Meta 分析, 详见图 5。网状 Meta 分析结果显示, 贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)与贝伐单抗+化疗药物(静脉滴注)[OR=0.81, 95%CI(0.13, 4.60), $P > 0.05$], 化疗药物(胸腔灌注)

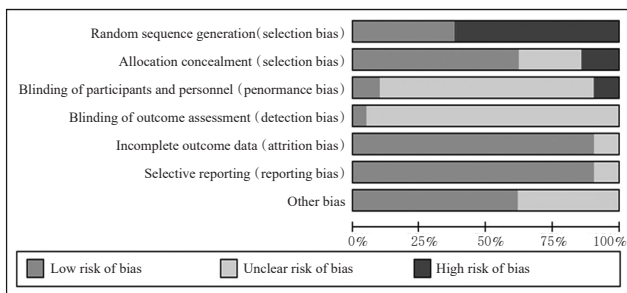


图2 偏倚风险条形图
Fig 2 Bar graph of bias risk

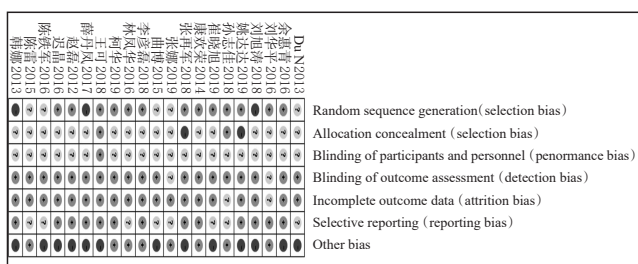


图3 偏倚风险图
Fig 3 Bias risk graph

表3 NOS量表评价结果(分)

Tab 3 Results of NOS scale evaluation (score)

第一作者及发表年份	病例确定是否恰当	病例的代表性	对照的选择	对照的确定性	病例和对照的可比性	暴露因素的确 定	病例和对照暴露因素 确定方法是否相同	无反应率	总分
褚楠 2014 ^[4]	1	1	1	1	1	0	1	0	6
Jiang L 2016 ^[9]	1	1	1	1	1	1	1	0	7
肖佳 2016 ^[24]	1	1	1	1	1	0	1	0	6
Chen D 2015 ^[20]	1	1	1	1	1	1	1	0	7
姜敏 2017 ^[27]	1	1	1	1	1	0	0	0	5
李凤玲 2017 ^[28]	1	1	1	1	1	0	1	0	6
昂冰 2018 ^[30]	1	1	1	1	1	0	1	0	6
赵健竹 2018 ^[35]	1	1	1	1	1	1	1	0	7

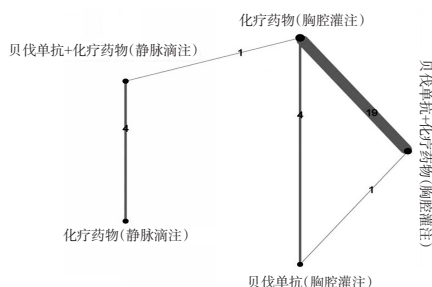


图4 纳入研究总有效率的证据关系

Fig 4 Relationship of the evidence of total response rate in included studies

与化疗药物(静脉滴注)[OR=0.47, 95% CI(0.07, 3.10), $P>0.05$]、贝伐单抗+化疗药物(静脉滴注)与化疗药物(静脉滴注)[OR=0.56, 95% CI(0.27, 1.20), $P>0.05$]的总有效率比较, 差异均无统计学意义; 贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)[OR=3.10, 95% CI(2.10, 4.50), $P<0.05$]、贝伐单抗(胸腔灌注)[OR=1.90, 95% CI(0.99, 3.90), $P<0.05$]的总有效率均显著高于化疗药物(胸腔灌注)。

一致性检验结果显示, 各组直接证据与间接证据比

较的 P 值均大于 0.05, 表示直接比较与间接比较结果的一致性较好, 详见图 6。

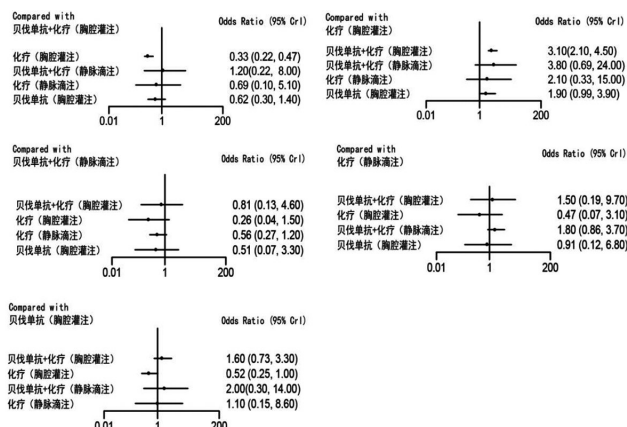


图5 总有效率的网状Meta分析森林图

Fig 5 Forest plots of network Meta-analysis of total response rate

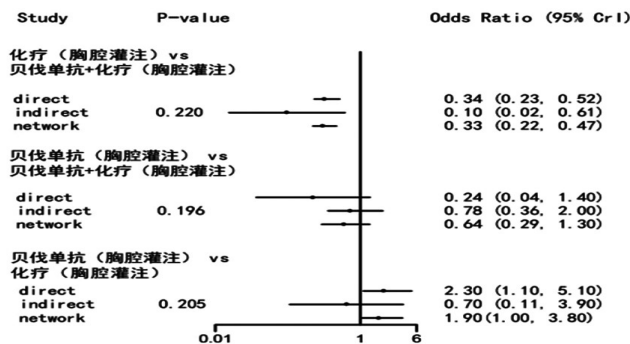


图6 总有效率的一致性评价结果

Fig 6 Results of consistency evaluation of total response rate

网状Meta排序结果显示, 在提高总有效率方面(以曲线下面积百分比进行排序), 贝伐单抗+化疗药物(静脉滴注) > 贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注) > 贝伐单抗(胸腔灌注) > 化疗药物(静脉滴注) > 化疗药物(胸腔灌注)。

2.3.2 总生存期和无进展生存期 曲博等^[18] 研究显示, 贝伐单抗联合化疗与单独化疗相比, 患者的总生存期组间比较差异无统计学意义($\chi^2=2.09, P>0.05$), 该结果与 Jiang L^[9] 等研究结果($\chi^2=0.895, P>0.05$)一致, 但贝伐单抗联合化疗组患者的无进展生存期显著低于单独化疗组($\chi^2=4.036, P<0.05$)^[19]。赵健竹等^[35] 研究显示, 贝伐单抗联合卡铂与单独化疗患者的中位疾病进展时间组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.042, P=0.873$)。由此可见, 尚无法证实贝伐单抗联合化疗可延长患者总生存期, 但可改善其无进展生存期。

2.3.3 不良反应 不良反应主要包括粒细胞减少、恶心呕吐、血压升高、蛋白尿等。Meta分析结果显示, 两组患者粒细胞减少发生率[RR=0.94, 95% CI(0.81, 1.09), $P=0.41$]、恶心呕吐发生率[RR=0.87, 95% CI(0.73, 1.03), $P=0.10$]比较, 差异均无统计学意义; 试验组患者

血压升高发生率[RR=2.64, 95% CI(1.56, 4.43), P=0.000 3]、蛋白尿发生率[RR=3.24, 95% CI(1.79, 5.86), P=0.000 1]均显著高于对照组, 详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 4 Results of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

不良反应	研究数量	异质性		效应模型	RR(95%CI)	P
		P	I ² , %			
粒细胞减少	9 ^[12-13, 15, 18, 22, 26, 30, 33, 39]	0.79	0	固定效应模型	0.94, 95%CI(0.81, 1.09)	0.41
恶心呕吐	15 ^[12-13, 15, 18-19, 22, 26-30, 32-33, 36, 39]	0.34	10	固定效应模型	0.87, 95%CI(0.73, 1.03)	0.10
血压升高	8 ^[12, 18-19, 26-27, 30, 33, 39]	0.07	46	固定效应模型	2.64, 95%CI(1.56, 4.43)	0.000 3
蛋白尿	6 ^[12, 18, 26-27, 30, 39]	0.96	0	固定效应模型	3.24, 95%CI(1.79, 5.86)	0.000 1

2.4 敏感性分析

以总有效率、不良反应为指标进行敏感性分析, 纳入研究的临床相似性和方法学相似性均较好, 分析结果可信, 提示本研究结果稳健、可靠。

2.5 发表偏倚分析

以总有效率为指标绘制倒漏斗图, 详见图7。由图7可知, 各研究散点基本呈对称分布, 提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。

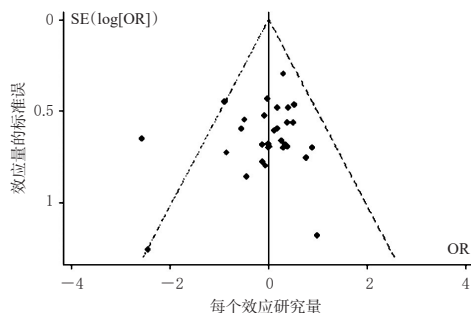


图7 总有效率的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of total response rate

3 讨论

贝伐单抗是一种重组的人源单克隆抗体, 可选择性地与VEGF结合并阻断其生物活性, 抑制新血管生成及胸腔积液形成^[4, 41]。有研究表明, 胸腔灌注贝伐单抗能使药物有效结合浆膜腔内高水平的VEGF, 进而提高疗效^[20]。但贝伐单抗的药品说明书推荐的给药方式为静脉滴注, 胸腔灌注给药为超说明书用药, 该种给药方法与静脉滴注给药相比, 在临床使用过程中是否具有治疗优势, 本研究通过间接比较的方法进行了验证, 结果显示贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)与贝伐单抗+化疗药物(静脉滴注)的总有效率比较, 差异无统计学意义。

本研究结果显示, 贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注)、贝伐单抗(胸腔灌注)的总有效率均显著高于化疗药物(胸腔灌注)。网状Meta排序结果显示, 在提高总有效率方面, 贝伐单抗+化疗药物(静脉滴注) > 贝伐单抗+化疗药物(胸腔灌注) > 贝伐单抗(胸腔灌注) > 化疗药物(静脉滴注) > 化疗药物(胸腔灌注)。在延长总生存期和无进展生存期方面, 与单独化疗相比, 贝伐单抗联合化疗不能延长患者的总生存期, 但可改善无进展生存

期。安全性方面, 两组患者粒细胞减少发生率、恶心呕吐发生率比较, 差异均无统计学意义; 而试验组患者血压升高发生率、蛋白尿发生率均显著高于对照组。此外, 纳入研究显示, 患者出现的不良反应均较轻微, 均不影响其后续治疗(因样本量不足, 故未对胸腔灌注与静脉滴注两种给药方式引起的不良反应进行对比分析)。由于本研究的网状模型中尚无对两种给药方式进行直接比较的证据, 因此还需更多的临床研究进一步验证胸腔灌注与静脉滴注两种给药方式临床疗效的差异。此外, 化疗药物的选择也会对远期疗效产生影响, 如Song X等^[42]研究显示, 贝伐单抗联合培美曲塞治疗非鳞状非小细胞肺癌伴MPE患者的无进展生存期显著长于贝伐单抗联合顺铂, 但两组患者总生存期比较差异无统计学意义。

虽然贝伐单抗联合化疗可提高MPE患者的疗效, 但胸腔灌注的给药方式会增加蛋白尿、血压升高的发生风险, 因此联合用药时应关注高风险(不良反应发生率较高)人群; 此外, 目前尚未有研究显示贝伐单抗联合化疗可较单独化疗延长MPE患者的总生存期。本研究的局限性为: (1) 纳入研究对象均为中国人群, 且未按用药剂量和疗程进行亚组分析; (2) 对总生存期及无进展生存期的报道较少, 无法更加全面的评价临床结局。故此结论有待大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] CLIVE AO, KAHAN BC, HOOPER CE, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score[J]. *Thorax*, 2014, 69(12):1098-1104.
- [2] 胡成平. 2014恶性胸腔积液诊断和治疗专家共识要点解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(8):765-766.
- [3] CHEN Y, MATHY NW, LU H. The role of VEGF in the diagnosis and treatment of malignant pleural effusion in patients with nonsmall cell lung cancer: review[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6):8019-8030.
- [4] SABANG RL, GANDHIRAJ D, FANUCCHI M, et al. Role of bevacizumab in the management of the patient with malignant pleural effusion: more questions than answers[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2018, 12(2):1-8.
- [5] UEDA T, TSUBAMOTO H, EGUCHI A, et al. Bevacizumab helped resolve pericardial and pleural effusion that was associated with malignant ovarian clear cell carcinoma[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2016. DOI: 10.1016/j.gore.2016.01.006.
- [6] 刘玉杰, 田攀文. 贝伐单抗治疗非小细胞肺癌所致恶性胸腔积液的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(2):68-74.
- [7] DING H, HU GL, ZHENG XY, et al. The method quality of cross-over studies involved in cochrane systematic reviews[J]. *PLoS One*, 2015. DOI:10.1371/journal.pone.0120519.
- [8] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4

- (4):297-299.
- [9] 张超, 鄢金柱, 孙凤, 等. 网状Meta分析一致性的鉴别与处理方法[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(7):884-888.
- [10] YU-KANG T. Node-splitting generalized linear mixed models for evaluation of inconsistency in network meta-analysis[J]. *Value Health*, 2016, 19(8):957-963.
- [11] 董圣杰, 冷卫东, 田家祥, 等. Meta分析系列之五: 贝叶斯Meta分析与WinBUGS软件[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(5):11-14.
- [12] DU N, LI X, LI F, et al. Intrapleural combination therapy with bevacizumab and cisplatin for non-small cell lung cancer-mediated malignant pleural effusion[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(6):2332-2340.
- [13] 赵磊, 付艳, 康欢荣, 等. 热灌注化疗联合贝伐珠单抗治疗消化道癌合并胸腔积液疗效观察[J]. 人民军医, 2012, 55(6):51-53.
- [14] 韩娜, 张孟贤, 于世英, 等. 贝伐单抗联合顺铂/培美曲塞治疗非鳞癌性非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2013, 42(5):90-93, 106.
- [15] 康欢荣, 蒋建, 杜楠, 腔内热灌注联合贝伐珠单抗治疗恶性胸腹腔积液的疗效观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(4):350-353.
- [16] 祁楠, 康欢荣, 杜楠, 等. 紫杉醇联合贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 中国临床实用医学, 2014, 5(4):3-5.
- [17] 陈雷, 夏书月. 贝伐单抗联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的效果和安全性[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35(8):1194-1198.
- [18] 曲博, 姜威, 周志明. 贝伐单抗联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(7):78-82.
- [19] JIANG L, LI P, GONG Z, et al. Effective Treatment for malignant pleural effusion and ascites with combined therapy of bevacizumab and cisplatin[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(3):1313-1318.
- [20] 陈铁军, 李琳琳, 王月, 等. 贝伐单抗联合顺铂胸腔灌注治疗肺腺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(2):172-173.
- [21] 迟晶, 白阳, 陈虹. 贝伐单抗联合卡铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(13):1175-1177.
- [22] 林风华, 苏伟平, 金润女. 贝伐单抗联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液临床研究[J]. 临床军医杂志, 2016, 44(7):698-700.
- [23] 刘华平, 龚传明, 屈磊, 等. 贝伐单抗联合培美曲塞/顺铂治疗NSCLC恶性胸腔积液的疗效[J]. 西南国防医药, 2016, 26(12):1448-1450.
- [24] 肖佳, 翁洁, 文芳, 等. 顺铂、香菇多糖及贝伐单抗灌注治疗初治非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床观察[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(12):2202-2204.
- [25] 余慧青, 田玲, 吴桂新, 等. 贝伐珠单抗联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸水的临床研究[J]. 世界临床医学, 2016, 10(21):5, 7.
- [26] CHEN D, SONG X, SHI F, et al. Greater efficacy of intracavitary infusion of bevacizumab compared to traditional local treatments for patients with malignant cavity serous effusion[J]. *Oncotarget*, 2015, 8(21):35262-35271.
- [27] 姜敏, 迟峰, 吴荣. 贝伐单抗联合卡铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(5):813-816.
- [28] 李凤玲. 贝伐单抗联合顺铂对非小细胞肺癌恶性胸腔积液的治疗效果[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(87):105-106.
- [29] 薛丹凤, 赵相军. 贝伐单抗联合顺铂对非小细胞肺癌胸腔积液的治疗作用研究[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(4):377-378.
- [30] 昂冰, 武乐, 周彩云. 贝伐珠单抗联合顺铂治疗肺癌恶性胸水的临床疗效[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(11):1176-1179.
- [31] 李彦磊, 梁华, 姜玉华, 等. 贝伐单抗联合化疗在非小细胞肺癌恶性胸腔积液患者中的应用效果[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(2):28-30.
- [32] 刘旭涛, 赵成民, 张丽辉. 贝伐单抗联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液患者的效果[J]. 医疗装备, 2018, 31(6):125-126.
- [33] 孙志佳, 杜楠, 祁楠, 等. 胸腔灌注吉西他滨联合贝伐珠单抗治疗恶性胸腔积液的疗效分析[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(4):11-14.
- [34] 张再军, 徐成, 胡月珍. 贝伐单抗联合化疗治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床效果[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(7):1155-1157.
- [35] 赵健竹, 汤隽, 马洁韬, 等. 贝伐珠单抗联合卡铂与贝伐珠单抗单药治疗恶性胸腔积液的疗效和安全性[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(4):7-11.
- [36] 王可. 胸腔内注射不同药物对肺癌胸腔积液的治疗效果比较[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(9):1404-1406.
- [37] 崔晓旭. 贝伐珠单抗联合顺铂治疗肺癌恶性胸水的临床疗效[J]. 智慧健康, 2019, 5(17):139-140.
- [38] 柯华, 刘咏梅, 陈维永, 等. 贝伐珠单抗联合化疗对肺腺癌患者恶性胸腔积液的疗效及安全性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(4):484-487.
- [39] 姚达达. 贝伐珠单抗联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸水的临床效果[J]. 饮食保健, 2019, 6(27):75.
- [40] 张娜, 何文娟, 杨雪梅, 等. 贝伐单抗联合顺铂胸腔灌注治疗肺腺癌恶性胸腔积液[J]. 昆明医科大学学报, 2019, 40(4):117-120.
- [41] 朱大鹏, 郭鹏, 俞碧君, 等. 贝伐单抗对肺癌恶性胸腔积液模型小鼠血管生成及相关细胞因子的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(8):942-944.
- [42] SONG X, CHEN D, GUO J, et al. Better efficacy of intrapleural infusion of bevacizumab with pemetrexed for malignant pleural effusion mediated from nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. *Oncotargets Ther*, 2018. DOI:10.2147/OTT.S184030.

(收稿日期:2019-09-20 修回日期:2020-02-14)

(编辑:陈宏)