

贝伐单抗治疗非小细胞肺癌的高血压风险:一项系统评价

刘早阳¹ 罗强² 杨懿¹ 任福强¹ 汪汉²

(1.西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心胸外科,四川 成都 610031; 2.西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科,四川 成都 610031)

【摘要】目的 贝伐单抗广泛用于治疗大肠癌、肺癌和乳腺癌,但部分研究发现使用贝伐单抗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)患者高血压的发生风险明显增加。本荟萃分析旨在确定使用贝伐单抗治疗 NSCLC 患者高血压的总体风险。**方法** 从 Embase、PubMed 和 Cochrane 等相关电子数据库进行相关检索,检索时间为建库开始至 2021 年 8 月 1 日,收集以贝伐单抗为干预措施治疗 NSCLC 的随机对照试验。采用随机效应或固定效应模型提取数据,计算总体发病率、比值比(OR)和 95%CI。**结果** 该研究共纳入 13 篇文章,共 4 116 例(试验组 1 936 例,对照组 2 280 例)。NSCLC 患者中,接受贝伐单抗的患者高血压和 3 级以上高血压发生率分别为 17% (95%CI 8%~26%) 和 8% (95%CI 5%~11%)。其次,接受贝伐单抗的患者高血压和 3 级以上高血压的风险增加[OR=2.05 (95%CI 1.37~2.72), $I^2=0$, $P<0.001$; OR=1.41 (95%CI 1.01~1.81), $I^2=0$, $P<0.001$]。**结论** 贝伐单抗治疗 NSCLC 患者发生高血压的风险显著增加。

【关键词】 贝伐单抗;非小细胞肺癌;高血压;系统评价

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.08.019

Hypertension Risk of Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review

LIU Zaoyang¹, LUO Qiang², YANG Yi¹, REN Fuqiang¹, WANG Han²

(1. Department of Cardiothoracic Surgery, The Third People's Hospital of Chengdu, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】Objective Bevacizumab is widely used in the treatment of colorectal cancer, lung cancer and breast cancer. However, some studies have found that the risk of hypertension in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) is significantly increased by using bevacizumab. The purpose of this meta-analysis was to determine the overall risk of hypertension in patients with NSCLC treated with bevacizumab. **Methods** Randomized controlled trials of bevacizumab for NSCLC was collected from Embase, PubMed, Cochrane and other related electronic databases from the beginning of database construction to August 1, 2021. The data were extracted and the total incidence, odds ratio (OR) and 95%CI were calculated using random effect or fixed effect model. **Results** A total of 13 articles were included in this study, including 4 116 cases (1 936 cases in the experimental group and 2 280 cases in the control group). In patients with NSCLC, the incidences of hypertension and above grade 3 hypertension in patients who received bevacizumab were 17% (95%CI 8%~26%) and 8% (95%CI 5%~11%) respectively. Patients who received bevacizumab had an increased risk of hypertension and above grade 3 hypertension [OR=2.05 (95%CI 1.37~2.72), $I^2=0$, $P<0.001$; OR=1.41 (95%CI 1.01~1.81), $I^2=0$, $P<0.001$]. **Conclusion** Bevacizumab significantly increases the risk of hypertension in patients with NSCLC.

【Key words】 Bevacizumab; Non-small-cell lung cancer; Hypertension; Systematic review

贝伐单抗是一种针对血管内皮生长因子的重组人源化单克隆抗体,已在美国被批准作为结直肠癌的一线治疗^[1]。在结直肠癌

基金项目:四川省科技厅面上项目(19YYJC0580);四川省中医药管理局(2020JC0010)

通信作者:汪汉, E-mail: wanghan@wsjtu.edu.com

中,大量研究显示贝伐单抗导致的高血压的发生风险明显增加,且高血压的发生与结直肠癌预后明显相关^[2]。一项欧洲的Ⅲ期随机对照研究纳入1 043例晚期或复发的 NSCLC 患者,研究结果显示:与单独使用顺铂/吉西他滨相比,不同剂量贝伐单抗的中位无进展生存期显著延长,在这项研究中,分别有 10%、23%和 31%的患者接受单纯化疗、化疗加小剂量贝伐单抗和化疗加大剂量贝伐单抗治疗,结果显示高血压的发生率分别为 10%、23%和 31%^[1]。其他的一些研究也显示了类似的结果^[3]。然而,目前尚不清楚贝伐单抗治疗 NSCLC 患者高血压的总体风险,现进行这项系统评价以评估贝伐单抗治疗 NSCLC 患者的高血压总体风险。

1 资料和方法

1.1 检索策略

检索 Embase、PubMed 和 Cochrane 等相关电子数据库的所有相关英文文献,检索日期为从建库至 2021 年 8 月 1 日,并对所有入选研究的参考文献进行了检查。检索词如下:“non-small-cell lung cancer”“carcinoma, non-small-cell lung”“bevacizumab”“randomized controlled trials”“clinical trials”“controlled clinical trials”“clinical trial as topic”和“randomized controlled trial as topic”。

1.2 文献筛选

纳入标准:(1) NSCLC 患者;(2) 比较贝伐单抗与对照组的前瞻性随机对照试验;(3) 有关高血压的可用数据。

1.3 数据提取和质量评估

首先,纳入标准被独立应用于所有已确定的研究,所有已确定引文的标题和摘要也被独立提取。在回顾总结后,不同的研究者对数据进行比较,以确保数据的完整性和可靠性。如果存在差异,则进行商讨以达成统一意见。

使用 Jadad 量表评价标准对纳入的研究进行质量评价,满分为 5 分,其中分值越高则证明纳入文献质量越高。数据提取的内容包括第一作者姓名、发表年份、无进展生存期均值、总生存期均值、贝伐单抗组和对照组的患者数量以及不良结局。

1.4 统计学分析

Stata16.0 软件生成森林图和漏斗图,同时对纳入的文献进行荟萃分析。采用随机效应模型或固定效应模型计算贝伐单抗治疗 NSCLC 患者的高血压总体风险。通过 I^2 进行异质性评价,当 I^2 为 0%~40%时排除异质性,30%~60%为中度异质性,50%~90%为亚异质性,75%~100%为异质性。若 $I^2 > 50\%$,则采取随

机效应模型,反之则采取固定效应模型,最后,使用漏斗图和 Egger's 检验评估发表偏倚。 $P < 0.05$ 提示具有统计学意义。

2 结果

2.1 检索及纳入研究的描述

初步检索文献 28 883 篇,根据纳入和排除标准进行筛选后,最终纳入文献 13 篇^[4-16](见图 1)。共有 4 116 例受试对象,其中试验组 1 936 例,对照组 2 280 例,纳入的一般信息见表 1。

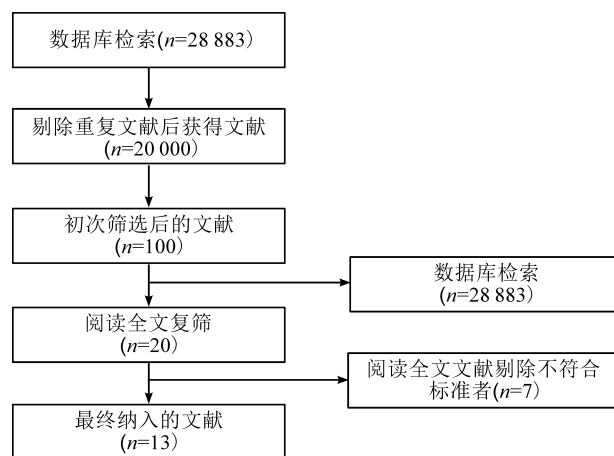


图 1 检索图

2.2 文献质量评价

纳入的 13 篇文献质量均较高,有 2 篇文献的 Jadad 评分为 5 分,另 2 项研究的 Jadad 评分为 4 分,有 5 项研究的 Jadad 评分为 3 分。

2.3 高血压和 3 级以上高血压的发生率

共有 8 篇文献记录了使用贝伐单抗治疗 NSCLC 患者发生高血压的人数($n = 1\,225$),并对高血压的发病率进行了分析(3%~48%),发现来自日本的晚期非鳞状细胞癌患者的发病率最高(48%),采用随机效应模型($I^2 = 92.6\%$, $P < 0.001$),计算出高血压的发病率为 17%(95%CI 8%~24%),见图 2。

对纳入的 9 篇文献进行 3 级以上高血压的发病率分析(3%~40%),发现美国的表皮生长因子受体突变 NSCLC 患者 3 级以上高血压发病率最高,为 40%。采用随机效应模型,发现 3 级以上高血压总发病率为 8%(95%CI 5%~11%),见图 3。

2.4 高血压患者的相对危险度

有 7 篇文献比较了使用或未使用贝伐单抗治疗 NSCLC 患者高血压的发生例数,其中试验组 1 225 例,对照组 1 887 例。与未使用贝伐单抗患者相比,使用贝伐单抗患者高血压的发生风险增加 [$OR = 2.05$ (95%CI 1.37~2.72), $I^2 = 0$, $P < 0.001$],见图 4。

表 1 研究的一般特征

第一作者	年份	试验阶段	治疗药物	PFS 均值/月	OS 均值/月	高血压(n)		纳入患者人数(n)	质量评价得分/分
						所有高血压	3级以上高血压		
Johnson ^[4]	2004	2	Beva+PC	7	17.7	11	2	67	4
			PC	5.9	14.9	1	1	32	
Sandler ^[8]	2006	3	Beva+PC	6.2	12.3	NR	30	427	3
			PC	4.5	10.3	NR	3	440	
Herbst ^[9]	2007	2	Beva+DP	4.8	12.6	6	2	39	3
			DP	3	8.6	0	0	42	
Reck ^[7]	2009	3	Beva+CG	6.5	13.4	NR	49	659	5
			Pl+CG	6.1	13.1	NR	5	327	
Herbst ^[5]	2011	3	Beva+Erl	3.4	9.3	NR	15	313	5
			Pl+Erl	1.7	9.2	NR	4	313	
Soria ^[10]	2011	2	PC+Dulanermin	5.5	9.8	NR	NR	39	3
			Beva+Dulanermin	8.6	13.9	22	NR	81	
Niho ^[6]	2012	2	PC	6.9	22.8	6	0	58	4
			Beva+PC	5.9	23.4	57	13	119	
Spigel ^[11]	2012	2	Beva+IC	6.7	13.2	6	NR	40	3
			IC	5.3	9.3	1	NR	42	
Boutsikou ^[12]	2013	3	Beva+DC	NR	19.1	3	2	56	3
			DC	NR	15.3	0	0	61	
Galletta ^[14]	2015	3	PC+Beva	NR	NR	2	0	58	3
			PC	NR	NR	0	0	60	
Zhou ^[13]	2015	3	Beva+CP	NR	NR	7	NR	140	3
			Pl+CP	NR	NR	1	NR	134	
Ramalingam ^[15]	2019	NR	Beva	5.1	14.4	NR	46	287	3
			Pemetrexed	4.2	15.9	NR	15	294	
Stinchcombe ^[16]	2019	2	Erl+Beva	13.5	32.4	NR	17	43	3
			Erl	17.9	50.6	NR	9	45	

注:PFS:无进展生存期;OS:总生存期;Beva:贝伐单抗;PC:紫杉醇+卡铂;DP:多西紫杉醇或培美曲塞;CG:顺铂+吉西他滨;Pl:安慰剂;Erl:厄洛替尼;Dulanermin:地兰敏;IC:伊沙匹隆+卡铂;DC:多西紫杉醇+卡铂;NR:未报告。

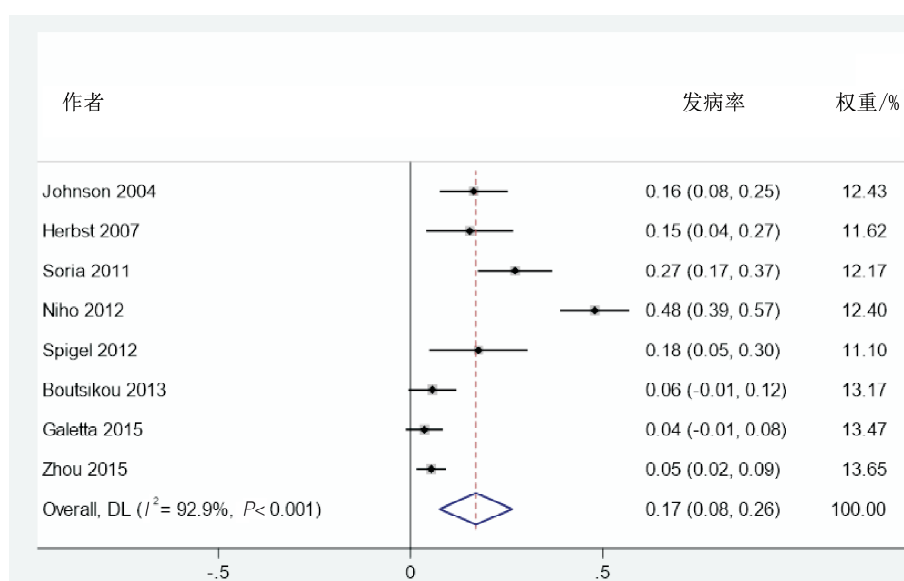


图 2 高血压患者的发病率

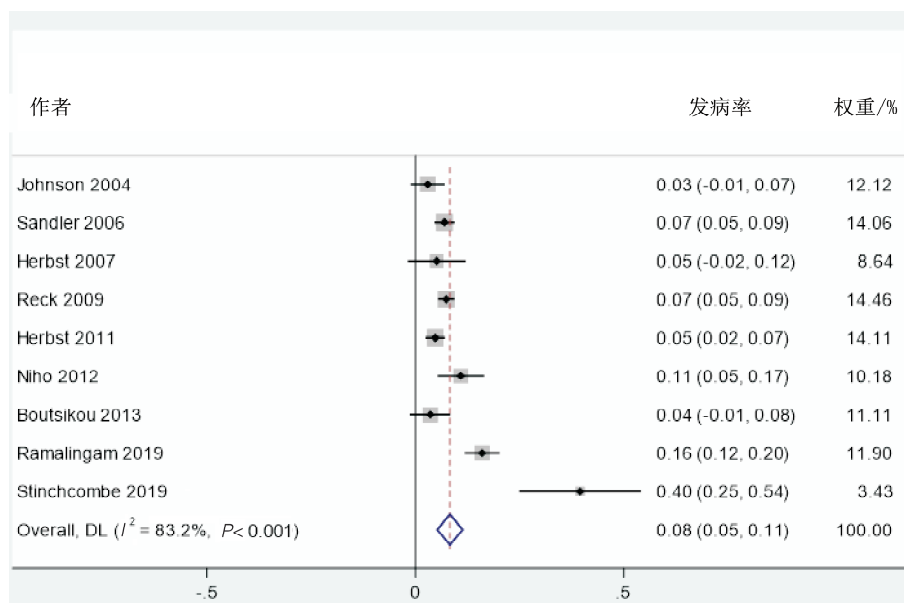


图3 3级以上高血压患者的发病率

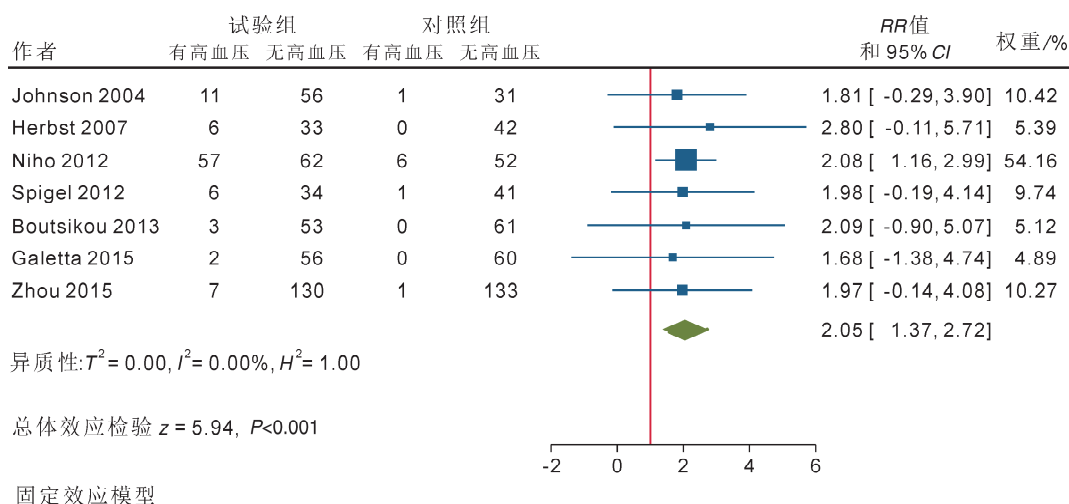


图4 高血压患者的相对危险度

2.5 3级以上高血压患者的相对危险度

共纳入 10 篇文献,其中试验组 1 954 例,对照组 2 280 例。与对照组相比,使用贝伐单抗治疗 NSCLC 患者 3 级以上高血压的发生风险明显增加 [$OR = 1.40$ (95%CI 1.02~1.78), $I^2 = 0$, $P < 0.001$],见图 5。

2.6 发表偏倚

对 9 个研究绘制漏斗图,以调查潜在的发表偏倚。该图表研究分布不对称,不存在发表偏倚。同时,采用 Egger's 检验对纳入研究进行发表偏倚评估,未发现 3 级以上高血压的 OR 值存在明显的发表偏差 ($P = 0.982$),见图 6。

3 讨论

在临床上,贝伐单抗被广泛用于实体恶性肿瘤及其转移瘤的治疗,是一线治疗药物。贝伐单抗是一种针对血管内皮生长因子的重组人源化单克隆抗体,抗

血管内皮生长因子治疗有一定的副作用,其中较为明显的一个副作用就是高血压,在使用贝伐单抗治疗不同类型的恶性肿瘤患者中,普遍存在高血压^[1-2]。部分研究显示虽然贝伐单抗诱发高血压的发病率和确切的发病机制还需更多的证据来阐明,但其诱发高血压是肯定的,无血压升高提示贝伐单抗治疗无反应,并可能导致治疗策略的迅速改变。此外,对个别患者进行贝伐单抗剂量滴定直到血压升高,可能会导致更好的抗肿瘤效果。本研究初步解决了一个问题:贝伐单抗治疗 NSCLC 患者发生高血压的风险显著增加,即:NSCLC 患者中,接受贝伐单抗的患者高血压和 3 级以上高血压发病率分别为 17% 和 8%;其次,接受贝伐单抗的患者高血压和 3 级以上高血压的风险增加。

本研究表明,接受贝伐单抗治疗的 NSCLC 患者高血压和 3 级以上高血压发病率分别为 17% 和 8%。其

高血压和 3 级以上高血压的风险增加 (OR 值分别为 2.05 和 1.40)。根据国内外其他研究^[3]的报道:接受血管生成抑制剂治疗的晚期 NSCLC 患者发生高血压的 OR 值为 8.07, 发生 3 级以上高血压的 OR 值为 5.93。这与笔者的研究结果有所不同, 原因可能在于笔者的研究纳入了更多的临床试验, 此外, 纳入人群的不同也可能导致这个结果。但不管怎样, 贝伐单抗治疗与高血压风险密切相关。在贝伐单抗治疗期间, 持续监测和有效的高血压管理是很重要的。临床医

生应意识到, 任何接受贝伐单抗治疗的患者都有可能患上高血压, 特别是那些高危患者。贝伐单抗引起的高血压可能基于一种未知的高血压发病机制。根据现有研究, 其机制主要有三种学说: 一氧化氮学说、肾损害学说以及先兆子痫样学说^[1]。在这些发病机制中, 贝伐单抗抑制内皮细胞产生一氧化氮, 进一步抑制血管内皮细胞中血管内皮因子通路, 最终导致血栓性微血管病变, 内皮细胞增生和毛细血管狭窄可能是关键环节。

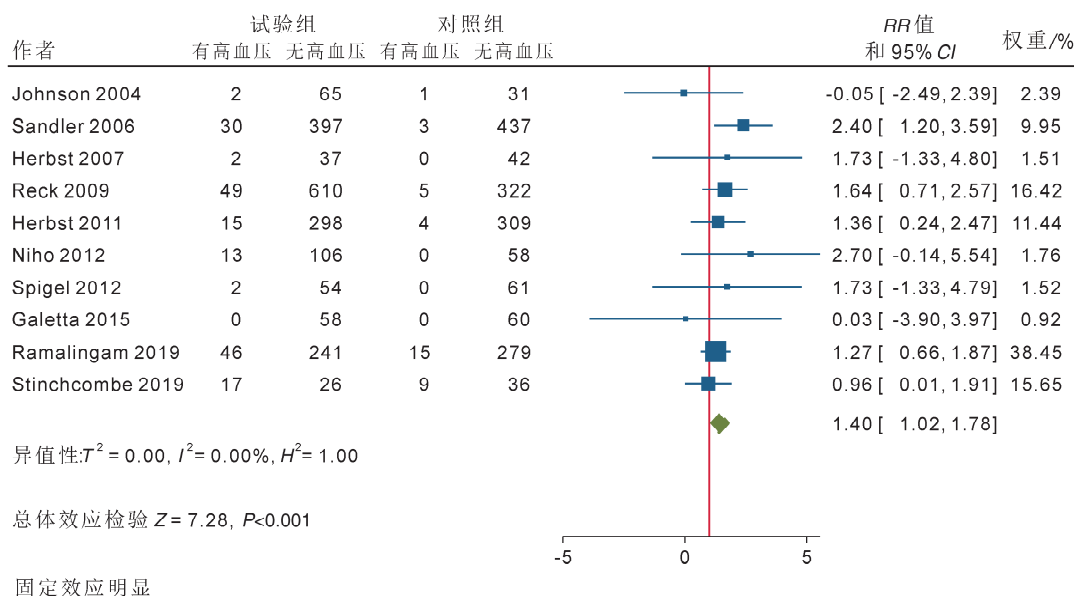


图 5 3 级以上高血压患者的相对危险度

笔者的研究有一定的适用性, 原因在于笔者纳入的研究存在不同的异质性, 例如不同的机构、贝伐单抗的剂量和给药时间以及研究的时间。此外, 隔盐灸治疗的设计也有所不同。但无论如何, 本研究表明, 贝伐单抗治疗 NSCLC 患者与患高血压的风险显著正相关。早期监测和有效治疗高血压可能是安全使用该药的关键点。

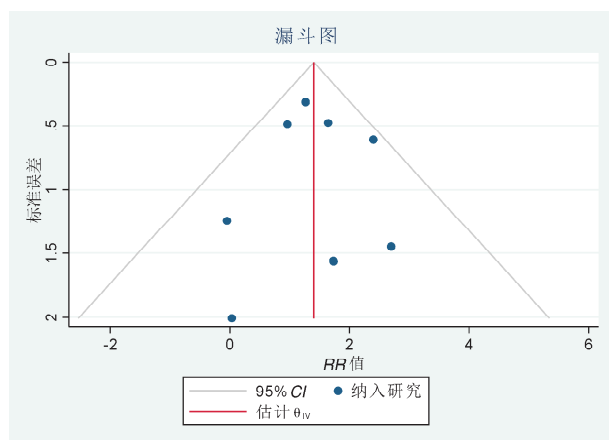


图 6 3 级以上高血压患者漏斗图

参考文献

- [1] Syrigos KN, Karapanagiotou E, Boura P, et al. Bevacizumab-induced hypertension; pathogenesis and management [J]. *BioDrugs*, 2011, 25 (3): 159-169.
- [2] Plummer C, Michael A, Shaikh G, et al. Expert recommendations on the management of hypertension in patients with ovarian and cervical cancer receiving bevacizumab in the UK [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121 (2): 109-116.
- [3] Chen J, Lu Y, Zheng Y. Incidence and risk of hypertension with bevacizumab in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 4751-4760.
- [4] Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, 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.
- [5] Herbst RS, Ansari R, Bustin F, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2011, 377 (9780): 1846-1854.
- [6] 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.
- [7] Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for

- nonsquamous non-small-cell lung cancer; AVAIL [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8):1227-1234.
- [8] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24):2542-2550.
- [9] Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(30):4743-4750.
- [10] Soria JC, Mörk Z, Zatlouk P, et al. Randomized phase II study of dulanermin in combination with paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33):4442-4451.
- [11] Spigel DR, Greco FA, Waterhouse DM, et al. Phase II trial of ixabepilone and carboplatin with or without bevacizumab in patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2012, 78(1):70-77.
- [12] Boutsikou E, Kontakiotis T, Zarogoulidis P, et al. Docetaxel-carboplatin in combination with erlotinib and/or bevacizumab in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6:125-134.
- [13] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19):2197-2204.
- [14] Galetta D, Cinieri S, Pisconti S, et al. Cisplatin/pemetrexed followed by maintenance pemetrexed versus carboplatin/paclitaxel/bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in advanced nonsquamous lung cancer; The GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE Phase III Randomized Trial [J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(4):262-273.
- [15] Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, et al. Pemetrexed, bevacizumab, or the combination as maintenance therapy for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer; ECOG-ACRIN 5508 [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(26):2360-2367.
- [16] Stinchcombe TE, Jänne PA, Wang X, et al. Effect of erlotinib plus bevacizumab vs erlotinib alone on progression-free survival in patients with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10):1448-1455.

收稿日期:2021-08-07

(上接第 741 页)

- [15] Bonnes JL, Brouwer MA, Navarese EP, et al. Manual cardiopulmonary resuscitation versus CPR including a mechanical chest compression device in out-of-hospital cardiac arrest: a comprehensive meta-analysis from randomized and observational studies [J]. *Ann Emerg Med*, 2016, 67(3):349-360. e3.
- [16] Levy M, Yost D, Walker RG, et al. A quality improvement initiative to optimize use of a mechanical chest compression device within a high-performance CPR approach to out-of-hospital cardiac arrest resuscitation [J]. *Resuscitation*, 2015, 92:32-37.
- [17] 周夷霞, 韩文文, 宋丹丹. 心脏骤停患者心肺复苏后影响自主循环及预后的因素 [J]. *心电与循环*, 2020, 39(3):251-255.
- [18] Momiya Y, Yamada W, Miyata K, et al. Prognostic values of blood pH and lactate levels in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest [J]. *Acute Med Surg*, 2017, 4(1):25-30.
- [19] Wang AY, Huang CH, Chang WT, et al. Initial end-tidal CO₂ partial pressure predicts outcomes of in-hospital cardiac arrest [J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(12):2367-2371.
- [20] Seder DB, Sunde K, Rubertsson S, et al. Neurologic outcomes and postresuscitation care of patients with myoclonus following cardiac arrest [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(5):965-972.
- [21] 顾伟, 李春盛. 心脏骤停后综合征——类脓毒症样综合征 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(1):121-123.
- [22] 蔡志仕, 方文革, 陈惠鸿, 等. 院内心搏骤停预后的影响因素分析 [J]. *创伤与急诊电子杂志*, 2019, 7(1):16-21.
- [23] Wik L, Olsen JA, Persse D, et al. Manual vs. integrated automatic load-distributing band CPR with equal survival after out of hospital cardiac arrest. The randomized CIRC trial [J]. *Resuscitation*, 2014, 85(6):741-748.
- [24] Rubertsson S, Lindgren E, Smekal D, et al. Mechanical chest compressions and simultaneous defibrillation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: the LINC randomized trial [J]. *JAMA*, 2014, 311(1):53-61.
- [25] Bekgöz B, Şan İ, Ergin M. Quality comparison of the manual chest compression and the mechanical chest compression during difficult transport conditions [J]. *J Emerg Med*, 2020, 58(3):432-438.
- [26] Ong ME, Quah JL, Annathurai A, et al. Improving the quality of cardiopulmonary resuscitation by training dedicated cardiac arrest teams incorporating a mechanical load-distributing device at the emergency department [J]. *Resuscitation*, 2013, 84(4):508-514.
- [27] Jin K, Fu Y, Yin L, et al. Influence factors analysis of mechanical compression and hands-only compression on restoration of spontaneous circulation and prognosis in patients with cardiac arrest [J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2019, 31(3):303-308.
- [28] 李伟, 于学忠. 机械胸外按压: 主力还是替补? [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(10):1186-1189.
- [29] Dadeh AA, Nuanjaroan B. Using initial serum lactate level in the emergency department to predict the sustained return of spontaneous circulation in nontraumatic out-of-hospital cardiac arrest patients [J]. *Open Access Emerg Med*, 2018, 10:105-111.
- [30] 顾建新. 呼气末二氧化碳分压连续监测在心肺复苏患者中的意义 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(4):448-451.
- [31] Sheak KR, Wiebe DJ, Leary M, et al. Quantitative relationship between end-tidal carbon dioxide and CPR quality during both in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2015, 89:149-154.

收稿日期:2021-01-15