

分子靶向药物治疗非小细胞肺癌的策略

陈晓莉*, 段秀梅#, 赵恒飞, 滕永亮(吉林大学第一医院病理科, 长春 130000)

中图分类号 R969;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)22-2080-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.22.24

摘要 目的:介绍分子靶向药物治疗非小细胞肺癌的策略。方法:依据文献综述分子靶向药物治疗非小细胞肺癌的原理、一线及二线用药原则、未来分子靶向治疗药物的研究方向。结果与结论:治疗非小细胞肺癌需设计合理有效的一线及二线靶向治疗措施;未来肿瘤治疗的方向将是针对肿瘤细胞的特定靶点的个体化靶向治疗。

关键词 靶向治疗;非小细胞肺癌;表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂;吉非替尼;厄洛替尼

在全世界范围内,肺癌在导致癌症患者死亡原因中排名第一^[1],且大部分是非小细胞肺癌。有关应用含铂类化疗药或联合其他药物的临床研究较多,但非小细胞肺癌患者的预后仍差强人意。晚期非小细胞肺癌患者的5年生存率仅为15%^[1],在过去几年中未见明显提高。肺癌患者中绝大多数为非小细胞肺癌,而且大部分肺癌患者初次来院检查时就诊断为晚期肺癌,已经失去手术时机,而且患者的预后也极差^[2]。有学者初步估计至2025年我国将有超过100万肺癌患者^[3]。目前晚期肺癌的标准治疗仍是含铂两药方案化疗,其中位生存期仅为8~10月,患者2年生存率接近5%^[4]。近年来,临床医师根据肺癌的肿瘤分型并参照前6个周期化疗疗效结果进行判定,制订肿瘤的个体化治疗方案,但疗效无明显改变,整个化疗的手段已陷入僵局。当前,随着针对不同靶点的分子靶向药物和相关治疗方式的推出,分子靶向治疗给患者带来了新的福音,可改善患者预后并提高患者生存期,成为了治疗非小细胞肺癌的中坚力量。

1 辅助治疗新方式——靶向治疗

治疗晚期非小细胞肺癌患者时应用吉非替尼及厄洛替尼[表皮生长因子受体(EGFR)的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)]和贝伐珠单抗[血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体],均能延长患者的生存时间。

2010年美国临床肿瘤年会上Goss GD^[5]发布了关于Ib~IIIa期的非小细胞肺癌根治术后患者使用EGFR-TKI的研究结果。分析使用EGFR-TKI与未使用EGFR-TKI的患者的总生存时间及无疾病生存时间,分析结果显示两组数据差异无统计学意义;同时也分析患者的表皮生长因子受体拷贝数量及KRAS突变等标志物差异也无统计学意义,提出使用EGFR-TKI未改善患者的预后及转归。此项研究得出结论:早期完全切除病灶的非小细胞肺癌患者在使用吉非替尼进行靶向治疗后,不能延长患者的总生存时间及无疾病生存时间。目前,没有明确的临床数据说明辅助应用分子靶向药物可延长患者的总生存时间,所以对于身体状态评分较好的患者仍需首选应用标准化疗进行辅助治疗。

2012年美国临床肿瘤年会上有专家分享了关于在EGFR突变型非小细胞肺癌患者辅助化疗后应用厄洛替尼进行维持

治疗的情况,选择有EGFR突变并在术后接受常规化疗、放疗及化疗后的Ia~IIIa期非小细胞肺癌的患者,给予口服厄洛替尼150 mg/d,连续进行2年。研究结果提示:采用厄洛替尼进行辅助治疗期间只有1例患者在应用厄洛替尼期间病情出现进展,另外在停药后有10例患者病情出现进展。但是由于厄洛替尼有一定的毒性作用以及患者的耐受性差异,致使部分患者在进行辅助治疗期间出现用药减量甚至是停药。本研究还指出,厄洛替尼应用于肺癌微转移病灶的患者可以抑制其肿瘤细胞生长。本次研究的患者中有53%为I期,无疾病生存时间低于III期患者,提示对于治疗后的早期肺癌患者预后无明显改善;另外,该项研究也无法确定患者术后应用EGFR-TKI进行辅助治疗可以改善预后。大量临床试验证实EGFR-TKI(吉非替尼和厄洛替尼)用于治疗含铂化疗方案失败后的晚期非小细胞肺癌患者的安全性及有效性较好^[6-7],同时有研究指出对亚裔、腺癌、女性、不吸烟以及EGFR基因突变等患者使用EGFR-TKI进行辅助治疗疗效更佳^[8-9]。吉非替尼竞争性结合EGFR结构域的ATP位点结合,起到抑制EGFR-TKI的作用,同时对下游的Ras通路等起抑制作用,阻碍新的肿瘤细胞生成^[10]。临床试验指出吉非替尼可以降低血管生成因子的表达,抑制肿瘤新生血管的形成^[11],起到抗肿瘤治疗的作用。化疗联合应用吉非替尼时,吉非替尼竞争性抑制EGFR的表达,对细胞周期产生调控作用,肿瘤细胞处于G₁期,增强了化疗的敏感性,加速了肿瘤细胞凋亡,因此化疗配合应用吉非替尼可以产生协同效应^[12]。有II期临床试验显示,非小细胞肺癌患者应用含铂化疗失败后,单独使用吉非替尼的客观有效率(12%~18%)及疾病控制率(约50%)均较高,患者不良反应发生率较低(不良反应的主要症状为皮疹及腹泻等),因此,对晚期非小细胞肺癌化疗失败的患者,可以应用吉非替尼进行靶向治疗^[13-15]。

2 一线药物治疗需采用个体化靶向治疗原则

参考临床研究(如IPASS^[16]、TORCH^[17]、NEJSG002、OPTIMAL^[18]及日本的WJTOG3405^[19]等)的临床试验数据,美国国家综合癌症网络(NCCN)指南(2013年版)提出肺癌患者在标准化疗开始前,对于不吸烟的肺鳞癌及病理诊断为非鳞肺癌的患者应先进行EGFR突变和间变性淋巴瘤激酶(ALK)状态的筛查,如果在化疗前筛查发现有EGFR突变阳性,只给予EGFR-TKI靶向治疗;如在化疗期间发现EGFR突变阳性,可给予EGFR-TKI进行维持治疗,或在化疗进程中追加使用EGFR-TKI,或中断化疗开始EGFR-TKI靶向治疗;而对筛查发现

* 主治医师。研究方向:病理与病理生理学。电话:0431-81875916。E-mail:piao_100000@163.com

通信作者:主任医师,博士。研究方向:病理学。电话:0431-81875916。E-mail:xmduan@jlu.edu.cn

ALK表达阳性的患者,可进行克唑替尼靶向治疗^[20]。

第1个被临床实验证实的可以通过联合化疗提高晚期肺癌患者生存率的血管生成抑制剂是贝伐珠单抗。通过ECOG4599试验^[21],一组实施PC方案(紫杉醇200 mg/m²+卡铂:药-时曲线下面积(AUC)=6;1次/3周)进行化疗,另一组应用PC方案联合使用贝伐珠单抗(15 mg/kg,化疗第1天用,1次/3周)进行治疗。此项研究已经除外的肺鳞癌的患者,以及脑转移和咳血的患者。贝伐珠单抗组在进行最多6个周期化疗结束后,并且患者用药后病情程度未进展或者是对毒性反应可以耐受时,可以继续给予贝伐珠单抗辅助治疗。对比常规化疗,贝伐珠单抗组提高了患者的总生存时间、无疾病生存时间和治疗有效率。PC方案+贝伐珠单抗组总生存时间比常规化疗组延长了2.3个月,同时PC方案+贝伐珠单抗组的死亡率比常规化疗组下降了20%。两组的中位治疗有效率分别是10%和27%,无疾病生存时间分别为4.5个月及6.4个月。本项临床研究初次证明了贝伐珠单抗可以明显提高非鳞非小细胞肺癌患者的总生存时间,同时奠定了抗血管生成靶向药物在肺癌患者辅助治疗中的重要位置。参考此项临床研究的结果,促使美国FDA出台了新的进展期的非鳞非小细胞肺癌一线治疗方案:采用紫杉醇/卡铂辅助应用贝伐珠单抗联合治疗。另一项于欧洲开展的多个中心的临床研究(AVAIL)^[22]也证实了晚期非鳞肺癌一线化疗采用吉西他滨/卡铂联合贝伐珠单抗的有效性。因此,对于EGFR状态未知或EGFR筛查阴性、身体状态(PS)=0~1的非鳞肺癌患者应采用的含铂两药方案并辅助应用贝伐珠单抗进行一线治疗,同时在治疗期间疾病程度进展或者是毒性反应不能耐受时应即时停用贝伐珠单抗。

2008年美国临床肿瘤年会上公布的一项FLEX试验^[23]对肺癌患者一线采用长春瑞滨联合顺铂化疗和辅助应用西妥昔单抗(EGFR单克隆抗体药)联合化疗疗效进行系统评估。本实验发现,西妥昔单抗组患者的总生存时间相对较长。因此,对于晚期EGFR突变阴性或者ALK重排的患者可以采用长春瑞滨或顺铂联合应用西妥昔单抗进行化疗。NCCN指南中指出西妥昔单抗的不良反应较大,导致患者不能耐受,仅将此项治疗方案作为2B类进行推荐。但是一部分临床学者在临床工作中没有得到上述FLEX的试验结论,从而对本次试验的统计学结果产生异议。

口服克唑替尼对部分具有棘皮动物微管结合蛋白4(EML4)-ALK的融合基因(占肺癌4%,ALK阳性)患者的治疗效果较好。Kwak EL等^[24]进行的试验发现,58例具有EML4-ALK融合基因的晚期非小细胞肺癌患者的治疗有效率为57%,其中大多数为年龄相对较轻、EGFR野生型、非吸烟或吸烟指数较低的男性患者。患者1年和2年的生存率通过随访进行统计可分别达到74%和54%^[20]。

3 基因突变状况不明时可靶向药物作为肺癌患者二线治疗药物

IPASS的研究结果指出,EGFR是否突变在一线晚期肺癌治疗中起关键作用,但是在二线治疗中其作用不明显。多项临床科研结果均指出,EGFR突变阳性患者使用EGFR-TKI进行二线治疗的疗效明显优于单独进行标准化疗的疗效。2002年的美国临床肿瘤年会上TAILOR的研究^[25](二线治疗EGFR野生型肺癌时分别应用厄洛替尼和多西他赛的Ⅲ期对比研究)指出,单药化疗组的无疾病生存时间及有效率均明显高于

EGFR-TKI组。虽然TAILOR研究的数据量有限,但却指出:患者进行EGFR突变筛查后,再实施二线治疗,但由于单药化疗疗效优于辅助应用EGFR-TKI的疗效,所以二线治疗EGFR野生型的肺癌患者应设计合理的个体化治疗方案。

应用二线治疗过程中,在近期疗效与远期生存率相似的情况时,是否能改善患者的生存质量就显得尤为重要。与单纯进行标准化疗比较,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制性药物可以大幅度地改善患者的生存质量,提高患者的耐药性。从患者的经济承受能力来分析,在使用EGFR-TKI药物半年以上仍能显效时可以提出申请要求慈善赠药,通过此种模式可以极大地减轻患者的经济负担。EGFR突变仍然不能作为EGFR-TKI二线治疗的前提条件,除非有明确的研究结果能够予以证实。因此,在二线治疗肺癌时,可以暂时不考虑基因突变状况,优先使用EGFR-TKI药物,不但可以保证治疗效果,而且可以提高患者的生存质量。《中国肺癌临床指南》(2011年版)与《原发性肺癌诊疗规范》(卫生部版)均推荐:对于EGFR突变未查和EGFR野生型的晚期肺癌患者可以应用EGFR-TKI作为二线及三线辅助治疗药物。

2012年欧洲肿瘤医学会上公布了一项PROFILE1007试验^[26],通过对二线治疗肺癌时应用克唑替尼配合多西他赛/培美曲塞的有效性进行评价。入组的ALK阳性患者的临床数据,在毒性反应可以耐受的范围内克唑替尼组单纯化疗相比较可以明显改善患者的无疾病生存时间[7.7个月 vs. 3.0个月,风险比(HR)0.49,95%置信区间(CI):0.37~0.64;P<0.0001]和治疗有效率(65% vs. 20%;P<0.0001),交叉治疗的比率更是高达87%,两组的总生存时间数据无明显差异。然而,该试验的总生存时间均较长(试验周期中的中位总生存时间预计为20.3个月 vs. 22.8个月)。该结果也证实了ALK阳性的患者可以应用克唑替尼作为标准化治疗的用药。

此外,对于EGFR-TKI或克唑替尼一线辅助治疗失败的非鳞肺癌的患者可以选择含铂两药方案联合应用贝伐珠单抗进行二线治疗。

4 治疗模式的变革——分子靶向治疗

近年来,临床研究人员提出的维持治疗就是在不增加毒性、提高患者生存质量的同时延长药物治疗的时间。

在SATURN的研究^[27]中指出,厄罗替尼组对比安慰剂组无疾病生存时间与总生存时间(分别为HR 0.71,P<0.0001和HR 0.81,P=0.0088)均有了明显的延长。通过对生物标志物进行检查并对结果分析提示:对EGFR突变的患者使用厄罗替尼可以提高疗效(P<0.001)^[28]。此外,INFORM的研究^[29]提出,肺癌患者应用吉非替尼治疗可以提高患者的无疾病生存时间,但不影响患者的总生存时间;同时还有数据表明,EGFR突变型和EGFR野生型相比较,采用吉非替尼维持治疗可以提高EGFR突变型的治疗效果。以上两项临床试验都指出了应对明确肺癌诊断的患者在早期进行EGFR突变情况的筛查,明确患者突变性质,对病情趋于稳定的患者可以应用EGFR-TKI进行辅助治疗,同时对于EGFR突变阳性一线化疗有效的患者也可以应用EGFR-TKI进行辅助治疗。

另外,NCCN指南还提出,非小细胞肺癌患者中如果无EGFR突变或者无ALK融合基因,而且在进行4~6个周期化疗中同时应用贝伐珠单抗^[21]或者西妥昔单抗^[23]辅助治疗,可以改善患者的预后,在患者疾病程度未进展时或者是毒性反应可以耐受时应该持续给予贝伐珠单抗或者西妥昔单抗进行维持

治疗。

5 结语

肺癌死亡居恶性肿瘤之首,而且肺癌患者的生存期短、治疗效果差。近些年,医学界普遍关注以肿瘤细胞生长分化的途径为靶点的靶向药物的临床研究,同时也取得了跨越式进步。科研人员已经在对肺癌分子水平上进行系统研究,分子靶向药物可以特异性地与非小细胞肺癌细胞上特定靶点相结合,并且应用于肺癌的各阶段治疗。未来治疗肿瘤的前景将会是针对肿瘤细胞的特定靶点的个体化靶向治疗。

参考文献

- [1] Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA, *et al.* Lung cancer: epidemiology, etiology and prevention[J]. *Clin Chest Med*, 2011, 32(4): 605.
- [2] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(4): 765.
- [3] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 640.
- [4] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92.
- [5] Goss GD, Lorimer I, Tsao MS, *et al.* A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in completely resected stage I b-III a non-small-cell lung cancer (NSCLC): NCIC CTG BR.19[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(18 Suppl): LBA7005.
- [6] Chen YM, Perng RP, Tsai CM. Gefitinib treatment is highly effective in non small cell lung cancer patients failing previous chemotherapy in Taiwan: a prospective phase II study[J]. *Chemother*, 2005, 17(6): 679.
- [7] Chang A, Parikh P, Thongprasert S, *et al.* Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study[J]. *Thorac Oncol*, 2006, 1(8): 847.
- [8] Chang GC, Tsai CM, Chen KC, *et al.* Predictive factors of gefitinib antitumor activity in East Asian advanced non small cell lung cancer patients[J]. *Thorac Oncol*, 2006, 1(6): 520.
- [9] 韩宇, 徐建明, 段海清, 等. EGFR 基因突变与吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与预后的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(4): 278.
- [10] Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(4): 3.
- [11] Hirata A, Ogawa S, Kometsni T, *et al.* Iressa induces anti-angiogenic effects through inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(9): 2554.
- [12] Huang SM, Li J, Armstrong EA, *et al.* Modulation of radiation response and tumor induced angiogenesis after epidermal growth factor receptor inhibition by ZD1839 (iresa)[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(15): 4300.
- [13] 管忠震, 张力, 李龙芸, 等. 吉非替尼治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌在中国的临床研究[J]. *癌症*, 2005, 24(8): 980.
- [14] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, *et al.* Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12): 2237.
- [15] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, *et al.* Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer[J]. *JAMA*, 2003, 290(16): 2149.
- [16] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947.
- [17] Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, *et al.* First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(24): 3002.
- [18] Zhou C, Wu YL, Chen G, *et al.* Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735.
- [19] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, *et al.* Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121.
- [20] 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.
- [21] Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, *et al.* Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11): 1004.
- [22] Reck M, von Pawel J, Zatlouk P, *et al.* Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL)[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(9): 1804.
- [23] Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, *et al.* Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9674): 1525.
- [24] Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1693.
- [25] Garassino MC, Martelli U, Bettini A, *et al.* TAILOR: a phase III trial comparing erlotinib with docetaxel as the second-line treatment of NSCLC patients with wild-type (wt) EGFR[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): LBA7501.
- [26] Shaw AT, Varghese AM, Solomon BJ, *et al.* Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24

奥马珠单抗治疗过敏性疾病及其相关进展

孙康悦^{1*}, 陈晓红^{2#} (1. 中南大学湘雅医学院 2013 级, 长沙 410012; 2. 广州呼吸疾病研究所呼吸疾病国家重点实验室, 广州 510120)

中图分类号 R967; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)22-2083-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.22.25

摘要 目的: 归纳 IgE 单克隆抗体——奥马珠单抗在过敏性疾病治疗中的应用进展, 同时介绍阻断 IgE 信号转导以治疗过敏性疾病的研究新进展。方法: 查阅美国国立生物技术信息中心 (NCBI) 和相关专业学术期刊全文数据库 1993—2013 年有关奥马珠单抗以及阻断 IgE 信号转导以治疗过敏性疾病的研究文献, 对相关研究进展作一整理归纳。结果与结论: 奥马珠单抗抑制 IgE 和相关变应原介导的免疫反应, 在哮喘、变应性鼻炎、过敏性皮肤疾病等过敏性疾病治疗中发挥了良好作用, 具有良好的应用前景。通过阻断 IgE 信号转导以治疗过敏性疾病的策略也值得期待。

关键词 IgE; 过敏性疾病; 奥马珠单抗; 信号转导

IgE 在过敏性疾病中起着关键作用, 奥马珠单抗是人源性抗 IgE 单克隆抗体, 通过与游离 IgE 结合而显著降低游离 IgE 水平, 阻断 IgE 与肥大细胞、嗜酸粒细胞结合, 从而抑制肥大细胞和嗜酸粒细胞的活化, 减少和防止炎症介质的释放。本文综述近年应用奥马珠单抗的临床研究报告和其他阻断 IgE 信号转导以治疗过敏性疾病的一些研究新进展。

1 奥马珠单抗用于哮喘治疗的 Meta 分析

难治性哮喘常规治疗效果欠佳, 发病机制复杂, 涉及持续性气道炎症、气道重塑、遗传、糖皮质激素抵抗等多种因素。刘长智等^[1]通过检索 PubMed、Cochrane、CBM、CNKI 以及万方数据库, 纳入奥马珠单抗治疗难治性哮喘的随机双盲对照试验, 研究对象为难治性哮喘患者。使用 RevMan 5.0.24 软件对数据进行 Meta 分析, 研究共纳入 12 项临床对照试验, 共入选 4 987 例患者, 该 12 项研究资料漏斗图左右对称, 不存在发表偏倚。Meta 分析显示, 与安慰剂组比较, 在吸入性激素 (ICS) 恒定期、ICS 减量期, 奥马珠单抗分别减少 36%、43% 的哮喘急性发作风险。在激素减量期, 奥马珠单抗组完全停用 ICS 的人数及 ICS 减量 > 50% 的人数均较安慰剂组为多, 提示奥马珠单抗有利于减少 ICS 的用量。安全性方面, 与安慰剂组比较, 奥马珠单抗组未增加总不良反应及严重不良反应率。但奥马珠单抗组注射部位不良反应发生率高于安慰剂组, 注射部位反应包括皮肤红斑、瘙痒、水肿、疼痛等, 多为轻中度局部一过性反应, 大多不需特殊治疗。合并研究提示, 奥马珠单抗组过敏反应发生率低 (0.3%), 与安慰剂组相比差异无统计学意义

($P=0.07$)。研究者认为奥马珠单抗使用安全, 不良反应发生率。对于难治性哮喘, 在常规方案的基础上加用奥马珠单抗治疗, 可降低哮喘急性发作风险、减少激素用量、改善症状、减少缓解药物用量, 但对肺功能 (FEV₁、PEF) 改善无明显效果。奥马珠单抗治疗难治性哮喘的合适疗程尚需进一步研究确定。

麦琳等^[2]对 13 个随机对照试验 (RCT) 的 4 195 例患者进行 Meta 分析, 结果显示: (1) 试验组与对照组比较, 治疗期间发生哮喘急性加重率降低; 哮喘全球疗效评估 (GETE) 达优/良的患者比例更高; 奥马珠单抗组在治疗期和之后的 24 周随访期其 ICS 减量大于 50%; 哮喘相关生存质量 (AQLQ) 总分提高 0.5 分和 1.5 分的患者比例也均明显增高。(2) 两组间总不良反应发生率相似, 且严重不良反应发生率也无差异。(3) 对于减少急救药物的使用和肺功能的改善, 可能有一定作用, 但目前观察到的效果不明显。该研究存在一定的局限性, 纳入的 13 个 RCT, 其治疗周期从 16~52 周不等, 观察终点不统一, 可能对试验结果造成影响。作者认为奥马珠单抗在哮喘治疗中可降低哮喘急性加重率, 减少 ICS 的用量, 提高疗效评估和生活质量, 且有较好的安全性。

2 奥马珠单抗用于儿童哮喘和重度哮喘治疗

有作者对奥马珠单抗治疗儿童过敏性哮喘的效果进行了报道^[3]。当中、高剂量的皮质类固醇无法控制儿童过敏性哮喘时, 加用奥马珠单抗可以安全、有效地控制病情。将 627 例患儿随机分组, 在他们目前的哮喘治疗用药中加入奥马珠单抗

(1): 59.

- [27] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(6): 521.
- [28] Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, et al. Pro-

* 本科生。研究方向: 分子生物学与疾病。E-mail: xymedisky@csu.edu.cn

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 药理学。电话: 020-68752364。E-mail: pharma3061@163.com

spective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(31): 4 113.

- [29] Zhang L, Ma S, Song X, et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 466.

(收稿日期: 2014-03-09 修回日期: 2014-04-01)