

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.12.019

聚 ADP 核糖聚合酶抑制剂治疗复发性卵巢癌的系统评价*

何帆, 胡丽娜, 胡建国, 李桑琳

(重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆 400010)

[摘要] **目的** 研究聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)抑制剂治疗复发性卵巢癌的疗效和安全性。**方法** 采用 Cochrane 系统评价方法, 检索 Medline、Embase、Central 和中国生物医学文献数据库, 检索时限为建库至 2017 年 9 月, 手工检索相关参考文献, 纳入 PARP 抑制剂治疗复发性卵巢癌的随机对照试验(RCT)。应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 纳入 5 个 RCT, 试验组患者 1 160 例, 对照组患者 679 例。PARP 抑制剂治疗较安慰剂明显改善无进展生存[$HR=0.34, 95\%CI(0.30, 0.40), P<0.01$]和总生存结局[$HR=0.73, 95\%CI(0.55, 0.96), P=0.025$], 增加客观反应率[$RR=2.56, 95\%CI(1.17, 5.59), P=0.020$]。与单用化疗相比, PARP 抑制剂+化疗明显降低疾病进展风险[$HR=0.51, 95\%CI(0.34, 0.77), P=0.001$], 但总生存结局[$HR=1.17, 95\%CI(0.79, 1.73), P=0.440$]和客观反应率[$RR=1.11, 95\%CI(0.86, 1.42), P=0.420$]在两组间的差异无统计学意义。PARP 抑制剂治疗明显增加严重贫血、疲劳、恶心及呕吐的发生率。**结论** 现有证据表明 PARP 抑制剂能改善复发性卵巢癌的无进展生存结局。

[关键词] 卵巢肿瘤; Meta 分析; 聚 ADP 核糖聚合酶抑制剂**[中图分类号]** R711.75**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)12-1639-05

Systematic review on poly ADP ribose polymerase inhibitors for treating recurrent ovarian cancer*

HE Fan, HU Lina, HU Jianguo, LI Sanglin

(Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitors for treating recurrent ovarian cancer. **Methods** The databases of Medline, Embase, Central and Sinomed were retrieved with the retrieval time from their establishment to September 2017; in addition the related reference literatures were manually retrieved. The randomized controlled trials (RCTs) of PARP inhibitors for treating recurrent ovarian cancer were included. The meta analysis was performed by using the RevMan 5.3 software. **Results** A total of 5 RCTs were included, including 1 160 cases in the experimental group and 679 cases in the control group. When compared with placebo, PARP inhibitors significantly improved the progression-free survival [$HR=0.34, 95\%CI(0.30, 0.40), P<0.01$] and overall survival [$HR=0.73, 95\%CI(0.55, 0.96), P=0.025$], and increased objective response rate [$RR=2.56, 95\%CI(1.17, 5.59), P=0.020$]. The addition of PARP inhibitors to chemotherapy reduced the risk of disease progression [$HR=0.51, 95\%CI(0.34, 0.77), P=0.001$]. However, there were no statistically significant differences in overall survival [$HR=1.17, 95\%CI(0.79, 1.73), P=0.440$] and objective response rate [$RR=1.11, 95\%CI(0.86, 1.42), P=0.420$] between the PARP inhibitors plus chemotherapy group and the chemotherapy alone group. The administration of PARP inhibitors was associated with a significantly increased risk of serious anemia, fatigue, nausea and vomiting. **Conclusion** PARP inhibitors could improve the progression-free survival outcome in recurrent ovarian cancer.

[Key words] ovarian neoplasms; meta-analysis; poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors

WTO 的最新数据显示, 2012 年全球新发卵巢癌 238 719 例, 病死 151 905 例, 卵巢癌的发病率、病死率在女性常见恶性肿瘤中分别排第 6、7 位^[1]。卵巢癌起病隐匿, 确诊时多已处于晚期, 其标准治疗为肿瘤

细胞减灭术及以铂类药物为主要化疗药物的术后辅助化疗。尽管约 80% 的初治卵巢癌对铂类药物敏感, 但多数卵巢癌在治疗后 12~18 个月内复发, 而且当复发性卵巢癌患者再次应用铂类药物治疗时, 其敏感性

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81702557)。 作者简介: 何帆(1985-), 主治医师, 博士, 主要从事妇科肿瘤和生殖内分泌疾病方面研究。

下降,不良反应的发生率和严重程度均会增加^[2]。

聚 ADP 核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 在细胞 DNA 损伤修复,维护基因组稳定性方面发挥重要作用^[3]。抑制 PARP 将通过阻断 DNA 单链断裂修复而导致有 DNA 双链断裂修复缺陷的肿瘤细胞死亡^[4]。研究发现,肿瘤细胞存在 DNA 双链断裂修复缺陷的卵巢癌患者超过 60%^[5]。因此,PARP 抑制剂可能对卵巢癌细胞具有杀伤效应。近年来,多个临床研究报道了 PARP 抑制剂治疗复发性卵巢癌的疗效和安全性^[6-10],本文就此进行系统评价。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象 年龄大于或等于 18 岁,在初治时对铂类化疗药物敏感的复发性卵巢癌患者。

1.1.3 干预措施 试验组、对照组采用下列任一干预措施:(1)PARP 抑制剂 vs. 安慰剂;(2)PARP 抑制剂+化疗 vs. 化疗;(3)PARP 抑制剂 vs. 化疗。

1.1.4 结局指标 以无进展生存 (PFS)、总生存 (OS)、客观反应率 (ORR) 或严重不良反应 [常见不良反应事件评价标准 (CTCAE) 3 级和 4 级] 作为结局指标。

1.2 排除标准 半随机对照试验 (quasi-RCT)。

1.3 检索策略 两名评价员 (何帆和胡建国) 按照共同制订的检索策略,独立检索 Medline、Embase、Central 和中国生物医药文献数据库,并手工检索相关参考文献,查找公开发表的 RCT。检索时限为建库至 2017 年 9 月。采用主题词与自由词相结合的方式检索。英文检索词包括 ovarian neoplasms, ovar \$ adj3 cancer \$, ovar \$ adj3 tumor \$, poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors, PARP adj3 inhibit \$, rucaparib, olaparib, niraparib, randomized controlled trial 和 RCT 等。中文检索词包括卵巢肿瘤、卵巢%肿瘤、聚 ADP 核糖聚合酶类、聚 ADP 核糖聚合酶%抑制剂、%帕尼等。

1.4 文献筛选 两名评价员 (何帆和胡建国) 独立阅读所获文献文题和摘要,在排除明显不符合纳入标准的研究后,阅读可能符合纳入标准的研究全文,以确定是否真正符合纳入标准,并交叉核对纳入文献,对存在分歧之处通过讨论达成共识,必要时听取第 3 位研究者 (胡丽娜) 的意见。

1.5 资料提取 两名评价员 (何帆和李桑琳) 应用资料提取表独立地提取数据并交叉核对,对存在分歧之处,必要时听取第 3 位研究者 (胡丽娜) 的意见。提取的资料主要涉及研究的基本情况、各组患者的基线情况、研究设计、偏倚风险和结局等。

1.6 纳入研究偏倚风险评估 两名评价员 (何帆和

李桑琳) 采用《Cochrane 干预措施系统评价手册》(版本 5.1.0) 的偏倚风险评估工具对纳入研究独立进行评估^[11],对存在分歧之处,必要时听取第 3 位研究者 (胡丽娜) 的意见。

1.7 统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。以 HR 作为生存结局指标的效应值,RR 作为二分类结局指标的效应值。各效应值均以 95% CI 表示。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若不存在异质性或异质性较小 ($I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.10$),采用固定效应模型进行 Meta 分析;若存在异质性 ($I^2 > 50\%$, $P < 0.10$),首先检查数据是否正确,再分析异质性来源,在排除临床异质性后,采用随机效应模型进行 Meta 分析并谨慎解释研究结果。如存在临床异质性,或无法解释的统计学异质性过大时,则进行描述性定性分析。当纳入 RCT ≥ 10 个时,绘制漏斗图分析发表偏倚。胡建国将数据输入 RevMan 软件,李桑琳核对。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到相关文献 489 篇,包括中文文献 50 篇。采用 PRISMA 推荐的研究流程进行文献筛选,最终纳入 5 个 RCT,共发表全文 25 篇,系统评价从中提取数据的全文 8 篇^[5,7,8,10,12-15]。文献筛选流程及结果见图 1。

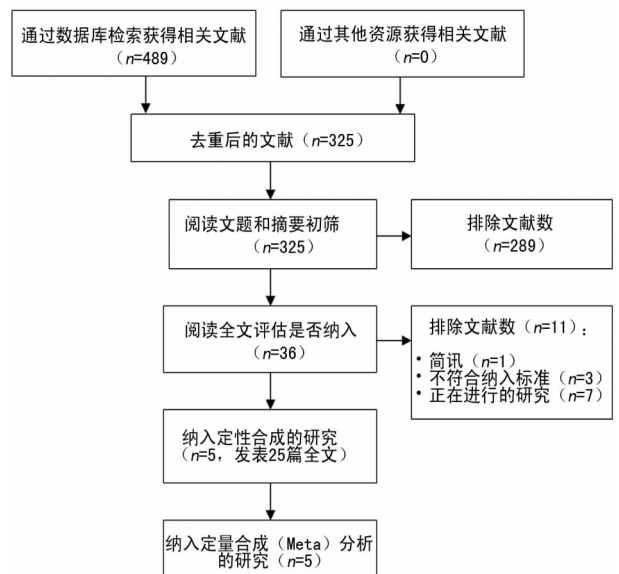


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征 纳入的 5 个 RCT 共包括试验组患者 1 160 例,对照组患者 679 例。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评估 5 个 RCT 均实施正确的随机化和分配隐藏。OZA 等^[8] 的研究是开放式设计,但对结局评价者施盲;其余 RCT 为“双盲”设计。MIRZA 等^[5] 和 OZA 等^[8] 的研究分别有 7 例和 6 例患者在治疗开始前退出试验。5 个 RCT 均为药厂赞助。纳入研究的偏倚风险评估结果见图 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	发表年份	入组时间	患者数 (T/C,n/n)	中位年龄 (T/C,岁)	治疗方案		主要结局
					T	C	
MIRZA 等 ^[5]	2016	2013—2016	372/181	57/58 ^a 63/61 ^b	尼拉帕尼 300 mg qd	安慰剂	PFS, AEs
LEDERMANN 等 ^[7,12-14]	2012, 2016	2008—2010	136/129	58/59	奥拉帕尼 400 mg bid	安慰剂	PFS, OS, ORR, AEs
OZA 等 ^[8]	2015	2010—2011	81/81	59/62	奥拉帕尼 200 mg bid+ 紫杉醇+卡铂; 奥拉帕尼 400 mg bid(维持治疗)	紫杉醇+卡铂;安 慰剂(维持治疗)	PFS, OS, ORR, AEs
PUJADE-LAURINE 等 ^[10]	2017	2013—2014	196/99	56/56	奥拉帕尼 300 mg bid	安慰剂	PFS, AEs
COLEMAN 等 ^[5]	2017	2014—2016	375/189	61/62	芦卡帕尼 600 mg bid	安慰剂	PFS, ORR, AEs

T: 试验组; C: 对照组; ^a: BRCA 基因突变组; ^b: 无 BRCA 基因突变组; AEs: 不良反应事件; qd: 每天 1 次; bid: 每天 2 次

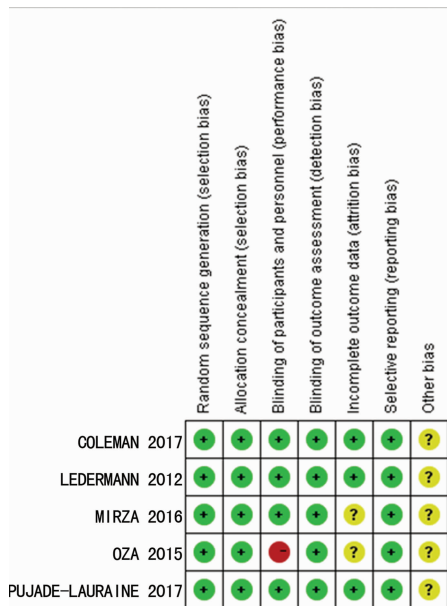


图 2 偏倚风险总结图: 系统评价作者对各个纳入研究的偏倚条目风险的判断

2.4 Meta 分析结果 OZA 等^[8]的研究干预措施为 PARP 抑制剂+化疗 vs. 化疗, 其余 4 个研究的干预

措施为 PARP 抑制剂 vs. 安慰剂, 根据治疗方案分成 2 个亚组。

2.4.1 PFS 5 个 RCT 均报道 PFS 结局。PARP 抑制剂+化疗组的疾病进展或死亡风险为单纯化疗组的 0.51 倍, 差异有统计学意义 [$HR=0.51, 95\% CI(0.34, 0.77), P=0.001$]。第 2 个亚组内各研究间同质性好 ($I^2=0\%, P=0.81$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示, PARP 抑制剂治疗组的疾病进展或死亡风险为对照组的 0.34 倍, 差异有统计学意义 [$HR=0.34, 95\% CI(0.30, 0.40), P<0.01$], 见图 3。

2.4.2 OS 2 个 RCT 报道 OS 结局。因治疗方案具有明显的异质性, 故未行 Meta 分析。OZA 等^[8]的研究结果显示, PARP 抑制剂+化疗组的死亡风险与单纯化疗组比较差异无统计学意义 [$HR=1.17, 95\% CI(0.79, 1.73), P=0.44$]。LEDERMANN 等^[12]的研究结果显示, PARP 抑制剂治疗组的死亡风险为对照组的 0.73 倍, 差异有统计学意义 [$HR=0.73, 95\% CI(0.55, 0.96), P=0.025$]。

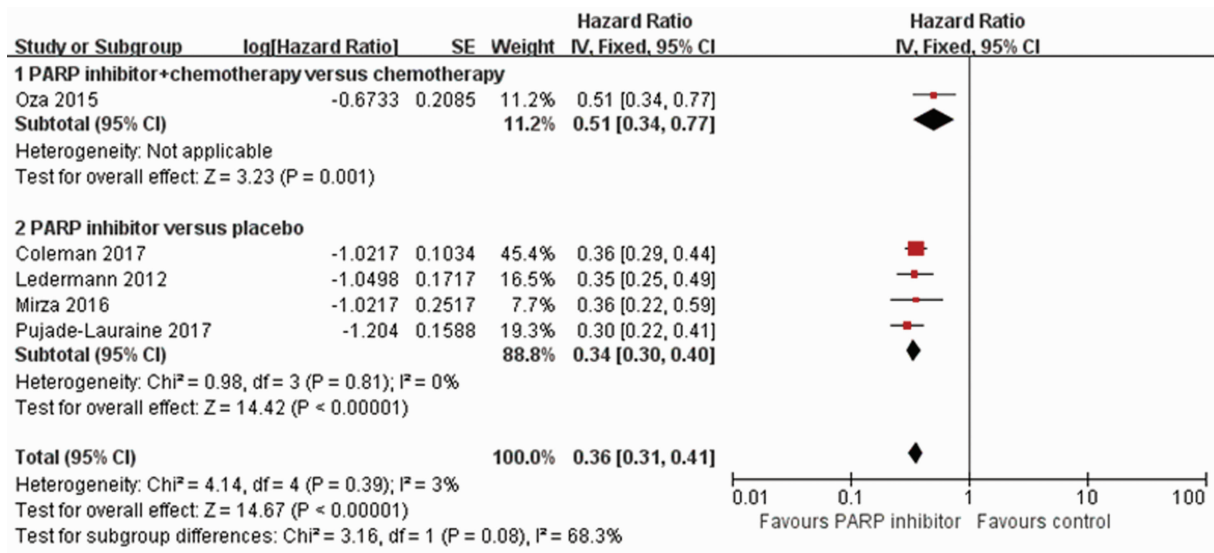


图 3 PFS 比较的 Meta 分析森林图

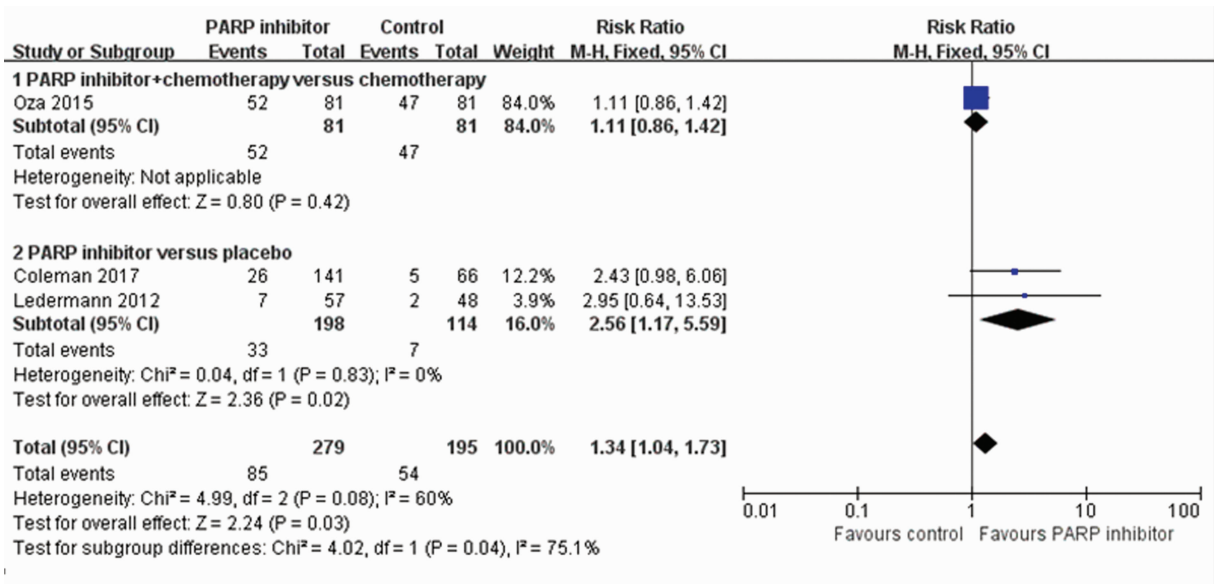


图 4 ORR 比较的 Meta 分析森林图

表 2 常见严重不良反应的资料分析

不良反应事件	研究数(n)	患者数(T/C, n/n)	RR(95%CI)	P	I ² (%)	P*
腹痛	5	1 151/670	0.90(0.44, 1.84)	0.78	5	0.38
贫血	5	1 151/670	10.31(1.77, 60.05)	0.009	81	0.000 3
食欲减退	5	1 151/670	1.50(0.30, 7.46)	0.62	0	0.64
关节痛	5	1 151/670	2.00(0.23, 17.82)	0.53	0	0.81
背痛	4	1 070/595	1.20(0.35, 4.02)	0.77	50	0.13
便秘	5	1 151/670	0.74(0.27, 1.99)	0.55	45	0.16
腹泻	5	1 151/670	0.66(0.26, 1.67)	0.39	0	0.75
头晕	5	1 151/670	0.51(0.07, 3.60)	0.50	0	0.34
疲劳	5	1 151/670	3.16(1.80, 5.54)	<0.01	0	0.42
头痛	5	1 151/670	0.97(0.27, 3.51)	0.97	0	0.87
白细胞减少症	2	276/174	1.29(0.39, 4.26)	0.68	0	0.41
恶心	5	1 151/670	3.97(1.54, 10.22)	0.004	0	0.77
中性粒细胞减少症	4	1 015/542	3.11(0.81, 11.88)	0.10	87	<0.01
血小板减少症	4	1 015/542	5.25(0.28, 98.78)	0.27	89	<0.01
呕吐	5	1 151/670	3.30(1.28, 8.52)	0.01	0	0.99

T: 试验组; C: 对照组; *: 异质性检验的 P 值

2.4.3 ORR 3 个 RCT 报道 ORR, 研究结果显示, PARP 抑制剂+化疗组的 ORR 与单纯化疗组比较差异无统计学意义 [$RR = 1.11, 95\% CI (0.86, 1.42), P = 0.42$]. 第 2 个亚组内各研究间同质性好 ($I^2 = 0\%, P = 0.83$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示, 与对照组相比, PARP 抑制剂治疗使 ORR 增加 2.56 倍, 差异有统计学意义 [$RR = 2.56, 95\% CI (1.17, 5.59), P = 0.02$], 见图 4。

2.4.4 严重不良反应 5 个 RCT 均报道严重不良反应 (CTCAE 3 级和 4 级)。Meta 分析结果表明, PARP 抑制剂治疗增加严重贫血、疲劳、恶心及呕吐的发生率, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。常见严重

不良反应的 Meta 分析结果见表 2。

3 讨论

本研究纳入 PARP 抑制剂治疗复发性卵巢癌的 RCT 进行系统评价和 Meta 分析。尽管已有 2 篇类似研究在 2015 年发表于国外期刊^[16-17], 但其纳入标准和纳入的 RCT 均与本研究有差异。课题组通过重新检索来获取最新证据, 包括 3 个分别在 2016、2017 年发表的 RCT 及 LEDERMANN 于 2016 年发表的文章 OS 结局的文献^[5, 10, 12, 15]。

Meta 分析结果表明, PARP 抑制剂治疗明显改善复发性卵巢癌的 PFS 结局。只有 2 个 RCT 报道 OS 结局: OZA 等^[8]的研究结果提示, PARP 抑制剂治

疗对 OS 结局的效应尚不明确; LEDERMANN 等^[7,13]的研究结果表明,与安慰剂对照相比,PARP 抑制剂治疗明显降低复发性卵巢癌的死亡风险,改善 OS 结局。两个研究结果存在差异的原因可能在于: OZA 的研究仅随访 3 年,而 LEDERMANN 的研究随访超过 5 年,数据成熟度较高;两个研究的治疗方案存在临床异质性,前者为 PARP 抑制剂+化疗,而后者为 PARP 抑制剂单药治疗。3 个 RCT 报道 ORR, Meta 分析结果表明,与安慰剂对照相比,PARP 抑制剂治疗使 ORR 明显提高;但目前暂无证据证明在化疗的基础上联合应用 PARP 抑制剂能提高 ORR。不良反应方面,PARP 抑制剂显著增加严重贫血(CTCAE 3 级和 4 级)的发生风险,但研究间存在较大的异质性,COLEMAN 等^[15]和 MIRZA 等^[5]的研究增加严重贫血发生风险尤为明显,可能是因为各研究所用的 PARP 抑制剂不同。

为尽可能减少偏倚风险,课题组采用标准的 Cochrane 系统评价方法学完成本研究。文献检索、文献筛选、资料提取等均由两名评价员独立完成,对存在分歧之处通过讨论达成共识或听取第 3 位研究者的专业意见,但潜在偏倚仍然存在于系统评价的整个过程。由于纳入 RCT < 10 个,评价员未制作漏斗图来分析发表偏倚。在系统评价的过程中,为减少发表偏倚风险,评价员按照 Cochrane 手册进行了比较全面的计算机检索和广泛的手工检索,但仍存在漏检的可能性,特别是未发表的研究、非中英文发表的研究和灰色文献。因此,在一定程度上存在发表偏倚的可能性。

总体而言,本系统评价纳入 RCT 的质量较高,且均发表于世界知名医学期刊。除 OZA 等^[8]的研究为开放式设计,“实施偏倚”条目评估为高风险外,所有研究的多数偏倚风险条目评估为低风险。但是,纳入的 5 个 RCT 均为药厂赞助,这可能对研究结果产生潜在影响。此外,本系统评价纳入 RCT 的数目较少,仅为 5 个,报道 OS 结局的研究更少,故需进行纳入足够样本量的更多高质量研究以进一步评价 PARP 抑制剂治疗复发性卵巢癌的疗效和安全性。另建议今后开展的 RCT 尽可能去降低研究实施过程中的各种偏倚风险,以提高研究结果真实性。

现有研究结果表明,PARP 抑制剂主要适用于对铂类化疗药物敏感的复发性高级别浆液性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌,特别是携带 BRCA 基因突变的患者^[5,7,8,15,18],但临床试验观察到部分患者出现耐药现象,因此,进一步明确 PARP 抑制剂的适应证和制订最佳治疗策略是当前面临的挑战。

参考文献

- [1] International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [EB/OL]. [2018-10-11]. http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_pop_sel.aspx?
- [2] HANKER L C, LOIBL S, BURCHARDI N, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(10): 2605-2612.
- [3] AM J C, SPENLEHAUER C, DE MURCIA G. The PARP superfamily[J]. *Bioessays*, 2004, 26(8): 882-893.
- [4] ASHWORTH A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(22): 3785-3790.
- [5] MIRZA M R, MONK B J, HERRSTEDT J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(22): 2154-2164.
- [6] GELMON K A, TISCHKOWITZ M, MACKAY H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(9): 852-861.
- [7] LEDERMANN J, HARTER P, GOURLEY C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15): 1382-1392.
- [8] OZA A M, CIBULA D, BENZAQUEN A O, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 87-97.
- [9] KRISTELEIT R, SHAPIRO G I, BURRIS H A, et al. A phase I - II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-Mutated ovarian carcinoma or other solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4095-4106.
- [10] PUJADE-LAURINE E, LEDERMANN J A, SELLE F A, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1274-1284.
- [11] Higgins J P T, Altman D G, Sterne C, et al. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [M]. London: The Cochrane Collaboration, 2011: 1-126.
- [12] LEDERMANN J A, HARTER P, GO- (下转第 1649 页)

- glinide and metformin monotherapy as an initial therapy in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur J Endocrinol*,2014,170(6):901-908.
- [6] 雷国大. 诺和龙与二甲双胍治疗继发失效性糖尿病的疗效观察[J]. *广东医学*,2006,27(9):1388-1389.
- [7] 陈蓉. 诺和龙与二甲双胍治疗继发失效性糖尿病的临床分析[J]. *中外医疗*,2012,31(25):105-106.
- [8] 何向华. 诺和龙治疗 50 例继发失效性糖尿病的临床疗效观察[J]. *现代诊断与治疗*,2014(17):4003-4004.
- [9] 王欣莉. 瑞格列奈与二甲双胍治疗继发性失效糖尿病比较[J]. *实用预防医学*,2011,18(9):1738-1739.
- [10] 郭石生. 瑞格列奈与二甲双胍治疗继发性失效糖尿病的临床疗效对比[J]. *当代医学*,2015,21(7):137-138.
- [11] 李思勇. 瑞格列奈与二甲双胍治疗继发性失效糖尿病的疗效对比[J]. *中国实用医药*,2010,5(14):157-158.
- [12] 袁美忠. 瑞格列奈与二甲双胍治疗继发性失效糖尿病的效果对比[J]. *家庭医药*,2016(2):135-137.
- [13] 朱志为,张红英. 磺脲类降糖药继发性失效患者应用诺和龙与二甲双胍的临床价值分析[J]. *中国医药指南*,2013,11(14):124-125.
- [14] 李伟,于宏志. 诺和龙与二甲双胍治疗继发失效性糖尿病的疗效观察[J]. *中国现代药物应用*,2015,9(21):134-135.
- [15] 镇永烽. 诺和龙与二甲双胍治疗磺脲类降糖药继发性失效 2 型糖尿病的疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*,2011,4(33):46-47.
- [16] SOEGONDO S,SUBEKTI I,LUTHARIANA L. The efficacy of repaglinide monotherapy and in combination with metformin in Indonesian type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Acta Med Indones*,2004,36(3):142-147.
- [17] RASKIN P,KLAFF L,MCGILL J, et al. Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin [J]. *Diabetes Care*,2003,26(7):2063-2068.
- [18] OBI B C,OKOYE T C,OKPASHI V E, et al. Comparative study of the antioxidant effects of metformin, glibenclamide, and repaglinide in alloxan-induced diabetic rats [J]. *J Diabetes Res*,2016:1635361.
- [19] YIN J J,DENG H L,QIN S M, et al. Comparison of repaglinide and metformin versus metformin alone for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2014,105(3):e10-15.
- [20] ENGELEN L,LUND S S,FERREIRA I, et al. Improved glycaemic control induced by both metformin and repaglinide is associated with a reduction in blood levels of 3-deoxyglucosone in nonobese patients with type 2 diabetes [J]. *Eur J Endocrinol*,2011,164(3):371-379.

(收稿日期:2017-09-18 修回日期:2017-12-18)

(上接第 1643 页)

- URLEY C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2016,17(11):1579-1589.
- [13] LEDERMANN J A,HARTER P,GOURLEY C A, et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer[J]. *Br J Cancer*,2016,115(11):1313-1320.
- [14] MATULONIS U A,HARTER P,GOURLEY C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation; overall survival adjusted for postprogression poly (adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy[J]. *Cancer*,2016,122(12):1844-1852.
- [15] COLEMAN R L,OZA A M,LORUSSO D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to Platinum therapy (Ariel3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*,2017,6736(17):32440-32446.
- [16] BAO Z Q,CAO C,GENG X W, et al. Effectiveness and safety of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*,2016,7(7):7629-7639.
- [17] WIGGANS A J,CASS G K,BRYANT A, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer[J]. *Cochrane Data Sys Revi*,2015(5):CD007929.
- [18] 皮如玉,李佳蕊. PARP 抑制剂在卵巢癌治疗中的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*,2016,43(5):515-518.

(收稿日期:2017-09-07 修回日期:2017-12-26)