

贝伐珠单抗腹腔灌注联合静脉化疗治疗晚期卵巢癌

邓晓燕¹, 陈小霞¹, 谢环¹, 屈芳¹, 冯群¹, 简小双¹, 赵向萍¹, 许海²

1. 宜昌市第二人民医院 三峡大学第二人民医院妇产科, 湖北 宜昌 443000;

2. 湖北中医药大学黄家湖医院妇科, 湖北 武汉 430070

摘要: **目的** 探讨贝伐珠单抗腹腔灌注联合静脉化疗治疗晚期卵巢癌的临床效果及对血管内皮细胞生长因子(VEGF)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、人附睾上皮分泌蛋白4(HE4)、糖类抗原125(CA125)的影响。**方法** 回顾性分析2014年3月至2015年9月诊治的70例晚期卵巢癌患者的临床资料,根据治疗方法分为联合组40例(贝伐珠单抗腹腔灌注联合静脉化疗)和对照组30例(单纯静脉化疗)。两组给予紫杉醇+顺铂静脉化疗,3周为1个疗程,间隔3周再给予另1个疗程,治疗2个疗程(9周)后对比两组患者的临床效果、各类肿瘤标记物水平的变化。**结果** 联合组缓解率为75.00%,高于对照组的46.67%,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.890, P = 0.015$);联合组总有效率为95.00%,显著高于对照组的66.67%,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.691, P = 0.002$)。治疗前,两组患者的血清VEGF、MIF、HE4、CA125水平比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗后,两组患者血清VEGF、MIF、HE4、CA125水平显著低于治疗前(P 均 < 0.01),且联合组显著低于对照组(P 均 < 0.01)。两组骨髓抑制、恶心呕吐、腹泻、肝功能损害、肾功能损害、周围神经炎、心脏毒性发生率比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。联合组1年生存率为70.00%,高于对照组的43.33%;联合组2年生存率为47.50%,高于对照组的20.00%,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。**结论** 贝伐珠单抗腹腔灌注联合静脉化疗治疗晚期卵巢癌的效果优于单纯静脉化疗,且患者能获得更高的1年、2年生存率。

关键词: 贝伐珠单抗; 腹腔灌注; 化疗; 晚期卵巢癌; 血管内皮细胞生长因子; 巨噬细胞移动抑制因子; 人附睾上皮分泌蛋白4; 糖类抗原125

中图分类号: R 737.31 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2019)05-0612-05

Intraperitoneal perfusion Bevacizumab combined with intravenous chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer

DENG Xiao-yan*, CHEN Xiao-xia, XIE Huan, QU Fang, FENG Qun,

JIAN Xiao-shuang, ZHAO Xiang-ping, XU Hai

* Department of Obstetrics and Gynecology, the Second People's Hospital of Yichang

(Second People's Hospital of China Three Gorges University), Yichang, Hubei 443000, China

Corresponding author: XU Hai, E-mail: qjj20150410@126.com

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of intraperitoneal perfusion Bevacizumab combined with intravenous chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer and its effects on vascular endothelial growth factor (VEGF), macrophage migration inhibitory factor (MIF), human epididymis protein 4 (HE4) and carbohydrate antigen 125 (CA125). **Methods** The clinical data of 70 patients with advanced ovarian cancer who were diagnosed between March 2014 and September 2015 were retrospectively analyzed. According to the treatment method, the patients were divided into combination group (Bevacizumab intraperitoneal perfusion combined with intravenous chemotherapy, $n = 40$) and control group (single intravenous chemotherapy, $n = 30$). Two groups were given paclitaxel + cisplatin intravenous chemotherapy, 3 weeks was a course of treatment, and another course of treatment was given at intervals of 3 weeks. After 2 courses (9 weeks), the clinical effects and changes of various tumor marker levels were compared between the two groups. **Results** The remission rate of the combined group was higher than that of the control group (75.00% vs 46.67%, $\chi^2 = 5.890, P = 0.015$). The total effective rate of the combined group was significantly higher than that of the control group (95.00% vs 66.67%, $\chi^2 = 9.691, P = 0.002$). Before treatment, there were no significant differences in serum VEGF, MIF, HE4, and

CA125 levels between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, serum VEGF, MIF, HE4, and CA125 levels were significantly reduced compared with pre-treatment in the two groups ($P < 0.01$), and were significantly lower in the combined group than those in the control group ($P < 0.01$). There were no significant differences in the incidence of myelosuppression, nausea and vomiting, diarrhea, liver dysfunction, renal dysfunction, peripheral neuritis, and cardiotoxicity between the two groups ($P > 0.05$). The 1-year survival rate of the combined group was higher than that of the control group (70.00% vs 43.33%, $P < 0.05$). The 2-year survival rate of the combined group was higher than that of the control group (47.50% vs 20.00%, $P < 0.05$). The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Bevacizumab intraperitoneal perfusion combined with intravenous chemotherapy is superior to intravenous chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer, and patients can achieve higher 1-year and 2-year survival rates.

Key words: Bevacizumab; Intraperitoneal perfusion; Chemotherapy; Advanced ovarian cancer; Vascular endothelial growth factor; Macrophage migration inhibitory factor; Human epididymis protein 4; Carbohydrate antigen 125

Fund program: China Postdoctoral Science Foundation (2013M542498)

卵巢癌是妇女癌症死亡的最常见原因之一^[1]。由于发病较为隐匿,有超过半数的患者诊断为卵巢癌时,肿瘤已经扩散到腹腔,引起腹水,恶性腹水患者预后不良,其生存时间通常不超过半年^[2]。目前,晚期卵巢癌的标准治疗是采用肿瘤细胞减除术,术后辅以铂类联合化疗。一旦患者出现腹水,不仅会增加手术难度,降低化疗药物的疗效,而且影响患者的预后,大大降低患者的生活质量^[3]。因此,临床上控制卵巢癌腹水发生是提高患者生活质量的关键。目前,治疗恶性腹水主要采取局部治疗,使用静脉化疗的方式,并补充白蛋白,限制无机盐的摄入,但效果不尽如人意^[4]。贝伐珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体,可选择性与肿瘤细胞进行结合,抑制并杀死癌细胞,与静脉化疗联合治疗卵巢患者效果显著,并能降低血清肿瘤细胞因子含量^[5]。本研究探讨贝伐珠单抗腹腔灌注联合静脉化疗治疗晚期卵巢癌的临床效果及对多种血清肿瘤相关因子含量的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 3 月至 2015 年 9 月诊治的 70 例晚期卵巢癌患者的临床资料,根据治疗方法分为联合组 40 例(贝伐珠单抗腹腔灌注联合静脉化疗)和对照组 30 例(单纯静脉化疗)。联合组年龄 40 ~ 70 (57.2 ± 11.0) 岁;国际妇产联盟(FIGO)分期:Ⅲ期 22 例,Ⅳ期 18 例;KPS 评分(76.2 ± 4.0)分;病理学类型:浆液型 22 例,黏液型 14 例,混合型 4 例。对照组年龄 40 ~ 68 (56.4 ± 10.6) 岁;FIGO 分期:Ⅲ期 16 例,Ⅳ期 14 例;KPS 评分(75.6 ± 3.8)分;病理学类型:浆液型 17 例,黏液型 10 例,混合型 3 例。两组患者年龄、FIGO 分期、KPS 评分、病理学类型比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入标准 (1)卵巢癌的诊断均依据 CT、MRI 及病理学结果;(2)患者年龄 ≤ 70 岁;(3)FIGO 分

期:Ⅲ期 ~ Ⅳ期;(4)具有可测量的实体病灶,经 B 超检查估计腹水量 $\leq 1\ 000$ ml;(5)KPS 评分 ≥ 70 分;(6)本研究获得医学伦理委员会的同意,患者均签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)合并各种感染、慢性炎症;(2)预计生存时间 < 3 个月;(3)对化疗药物严重不耐受,治疗周期 < 3 个;(4)合并其他部位恶性肿瘤疾病。

1.4 治疗方法 两组患者入院后立即完善相关检查,根据需要予以卧床休息、吸氧、镇静、ICU 监护等常规治疗。(1)联合组:腹腔灌注前向患者及家属交代灌注注意事项,并签署知情同意书;患者取仰卧位进行常规消毒,后用浓度 2% 的利多卡因浸润麻醉穿刺部位,待麻醉生效后行腹腔穿刺置管术(利用彩色超声定位引导),将腹水尽量放尽,对腹水黏稠度、性状、颜色等进行观察。通过热灌注治疗机将加热好的 $43 \sim 45\ ^\circ\text{C}$ ($< 50\ ^\circ\text{C}$) 灌注液即贝伐珠单抗(生产厂家:Genentech Inc, 国药准字号: S20120068) $5\ \text{mg/kg}$ 体重 + $3\ 000\ \text{ml}$ 生理盐水灌注到腹腔内,灌注量为 $3\ 000 \sim 4\ 000\ \text{ml}$,灌注结束后引流灌注液;1 次/周,同时联合静脉化疗:紫杉醇 $120\ \text{mg/m}^2$ 静脉滴注,第 2 天给予顺铂 $60\ \text{mg/m}^2$ 静脉滴注;患者化疗同时给予多烯磷脂酰胆碱保肝、阿扎司琼止吐等对症治疗,化疗药前 6 h 口服地塞米松 $20\ \text{mg}$,化疗前 30 min 西咪替丁 $300\ \text{mg}$ 静脉推注预防过敏治疗。(2)对照组单纯使用静脉化疗并腹水减压治疗:化疗药物种类、剂量及用法同上,每次腹水减压 $\leq 500\ \text{ml}$ 。3 周为 1 个疗程,1 个疗程结束后间隔 3 周再给予另 1 个疗程治疗,每次给药前予患者血常规、生化、尿蛋白、凝血等检查。治疗 2 个疗程(9 周)后对患者进行疗效评价。

1.5 疗效评价 治疗 9 周后,参照 RECIST 实体瘤疗效评价标准分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、

疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。CR:可见病灶完全消失,维持1个月以上;PR:肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小达到50%以上;SD:肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小<50%,增大<25%;PD:患者出现1个或多个病灶的肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积>25%。缓解率=(CR+PR)/本组样本量×100%,总有效率=(CR+PR+SD)/本组样本量×100%。

1.6 毒副作用观察 参照WHO毒副作用5级分级标准:0度,无毒副作用;I度,轻度反应;II度,中度毒副作用;III度,重度毒副作用;IV度,有严重的并发症;本研究依据临床实际情况将0度和I度、II度~IV度作为观察时的分组。

1.7 血清相关肿瘤标记物检测方法 分别抽取两组患者治疗前及治疗(9周)结束后次日清晨空腹静脉血,3000 r/min离心30 min取血清,置于-80℃冰箱保存待测。采用ELISA方法检测血清血管内皮细胞生长因子(VEGF)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、人附睾上皮分泌蛋白4(HE4)、糖类抗原125(CA125),严格按照试剂盒说明书操作。

1.8 统计学方法 采用SPSS 16.0软件处理数据。采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;生存率采用直接计算法;计数资料组间比较采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,双侧检验。

2 结果

2.1 临床疗效比较 联合组缓解率为75.00%,高于对照组的46.67%,差异有统计学意义($P < 0.05$);联合组总有效率为95.00%,显著高于对照组的66.67%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表1。

2.2 血清VEGF、MIF、HE4、CA125水平比较 治疗前,两组患者的血清VEGF、MIF、HE4、CA125水平比较差异无统计学意义(P 均>0.05);治疗后,两组患者血清VEGF、MIF、HE4、CA125水平显著低于治疗前(P 均<0.01),且联合组显著低于对照组(P 均<0.01)。见表2。

2.3 两组毒副作用发生率比较 两组骨髓抑制、恶心呕吐、腹泻、肝功能损害、肾功能损害、周围神经炎、心脏毒性发生率比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)。见表3。

2.4 两组患者的预后比较 联合组1年生存率为70.00%,高于对照组的43.33%;联合组2年生存率为47.50%,高于对照组的20.00%,差异均有统计学意义(P 均<0.05)。见表4。

表1 两组临床疗效比较 (例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	缓解 [例(%)]	总有效 [例(%)]
联合组	40	2	28	8	2	30(75.00)	38(95.00)
对照组	30	0	14	6	10	14(46.67)	20(66.67)
χ^2 值						5.890	9.691
P 值						0.015	0.002

表2 两组治疗前后血清VEGF、MIF、HE4、CA125水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	VEGF(ng/ml)	MIF(ng/ml)	HE4(pmol/L)	CA125(U/ml)
联合组	治疗前	40	53.86 ± 9.77	13.61 ± 3.20	274.1 ± 89.6	411.4 ± 188.6
对照组	治疗前	30	51.17 ± 10.06	14.03 ± 3.68	276.9 ± 92.3	418.9 ± 195.3
t 值			1.126	0.510	0.128	0.162
P 值			0.264	0.612	0.899	0.872
联合组	治疗后	40	22.15 ± 5.96 ^a	4.84 ± 2.20 ^a	79.2 ± 26.1 ^a	69.3 ± 32.5 ^a
对照组	治疗后	30	29.96 ± 7.08 ^a	7.33 ± 2.84 ^a	101.5 ± 32.6 ^a	94.6 ± 46.2 ^a
t 值			5.005	4.135	3.178	2.690
P 值			0.000	0.001	0.002	0.009

注:与本组治疗前比,^a $P < 0.01$ 。

表3 两组毒副作用发生率比较 例(%)

毒副作用	联合组($n=40$)		对照组($n=30$)		χ^2 值	P 值
	0度~I度	II度~IV度	0度~I度	II度~IV度		
骨髓抑制	25(62.50)	15(37.50)	22(73.33)	8(26.67)	0.912	0.340
恶心、呕吐	33(82.50)	7(17.50)	27(90.00)	3(10.00)	0.291	0.588
腹泻	34(85.00)	6(15.00)	28(93.33)	2(6.67)	0.500	0.481
肝功能损害	38(95.00)	2(5.00)	29(96.67)	1(3.33)	0.070	0.798
肾功能损害	38(95.00)	2(5.00)	30(100.00)	0		0.503 ^a
周围神经炎	39(97.50)	1(2.50)	30(100.00)	0		1.000 ^a
心脏毒性	39(97.50)	1(2.50)	30(100.00)	0		1.000 ^a

注:^a表示采用确切概率法。

表 4 两组患者的远期预后比较 例(%)

组别	例数	1 年生存率	2 年生存率
联合组	40	28(70.00)	19(47.50)
对照组	30	13(43.33)	6(20.00)
χ^2 值		5.024	5.647
P 值		0.025	0.017

3 讨论

肿瘤的形成、增殖和发展是多因素作用、多基因参与的多阶段持续性病理过程。在肿瘤的发生和发展过程中,肿瘤致癌基因和抑制基因、细胞信号转导、细胞周期分子、细胞凋亡和其他调控机制在这一过程中起着重要的作用^[6]。目前,卵巢癌是妇女癌症死亡的最常见原因之一。由于其发病较为隐匿,有超过半数的患者诊断为卵巢癌时,癌肿已经扩散到腹腔,引起腹水。卵巢癌的发生与子宫上皮细胞受到持续性的刺激有关。卵巢癌易发生早期邻近组织转移,导致癌细胞向盆腔淋巴结或腹腔内器官进行转移,严重影响患者的预后。当发生卵巢癌时,可能增强各种细胞信号转导通路活性,从而诱导卵巢癌细胞发生增殖分化,并加速表达效率,加重患者病情^[7]。临床常应用多种化疗药物治疗宫颈癌,如静脉滴注紫杉醇或顺铂、洛铂等,但患者症状缓解率较低,且在治疗后肿瘤血清因子含量虽有所下降,但总量仍较高^[8]。

临床上传统静脉化疗使用细胞毒类抗肿瘤药物,对卵巢癌患者疗效不佳,而使用分子靶向药物对恶性肿瘤病理发展过程的关键靶点进行治疗干预,是目前研究的热点。将分子靶向药物与传统细胞毒类抗肿瘤药物联合应用,对卵巢癌患者的效果更佳^[9-10]。本研究中使用静脉化疗联合贝伐珠单抗,较单用静脉化疗治疗卵巢癌获得了更高的 2 年生存率。贝伐珠单抗也称安维汀,是一种重组人源化单克隆抗体,其主要药理作用是:可选择性与人体内 VEGF 进行结合^[11],阻碍 VEGF 与位于卵巢癌血管内皮细胞的 VEGF 受体结合,抑制卵巢癌细胞的增殖,抑制卵巢癌血管生成,进而抑制肿瘤生长。与静脉化疗联合使用,能达到较高的药物有效使用率,且能维持较高的血药浓度,能对肿瘤细胞产生持续的杀伤作用,疗效显著^[12]。本研究结果显示,治疗 9 周后联合组患者临床症状缓解率、总有效率高于对照组,说明单纯使用静脉化疗与在此基础上联合使用贝伐珠单抗治疗卵巢癌时,近期均能达一定的总有效率,但后者优于前者。

VEGF 又称为血管通透因子(VPF),是卵巢癌病理过程中重要的调控因子。VEGF 是特异性作用于

卵巢内膜细胞的糖基化细胞分裂素,在增强卵巢内膜血管的渗透性、诱导卵巢内膜末端毛细血管发生和生成及卵巢内膜细胞生长、抑制卵巢内膜上皮细胞凋亡等方面发挥作用^[13]。血清 CA125 是上皮性卵巢癌患者体内可被单克隆抗体 OC125 以及多克隆抗体结合的一种糖黏结合性蛋白质,在正常卵巢组织中不存在,因此最常见于卵巢癌患者的血清中,其诊断的敏感性较高,MIF、HE4 两者在卵巢癌患者血清中表达率较高,也被认为是肿瘤标志物^[14]。本研究结果显示,联合组的血清 VEGF、MIF、HE4、CA125 水平显著低于对照组,说明使用静脉化疗联合贝伐珠单抗能有效降低血清中肿瘤标志物含量,抑制卵巢癌细胞分化增殖,降低发生远处转移等危险性。

使用贝伐珠单抗常会发生一些副反应,如高血压、心肌梗死以及蛋白尿等^[15]。本研究结果显示,两组患者治疗后毒副反应均较严重,说明单纯静脉化疗和联合使用贝伐珠单抗均存在药物毒性,临床需要加以研究,降低药物毒副反应。本研究结果显示,联合组患者治疗后生存率明显高于对照组,说明联合用药后,能提高患者生存效率,提高患者生活质量。

综上所述,静脉化疗基础上联合贝伐珠单抗腹腔灌注治疗卵巢癌缓解率和总有效率优于单独使用静脉化疗,且患者能获得更高的 1 年、2 年生存率。

参考文献

- [1] 印贤琴,宋晓婕,侯俐. 静脉化疗联合腹腔灌注化疗治疗进展期卵巢癌的 meta 分析[J]. 实用医学杂志,2016,32(7):1160-1163.
- [2] 赵月明,黄冬梅,孙欣欣. 不同的腹腔热灌注化疗药物治疗晚期卵巢癌临床分析[J]. 实用医学杂志,2017,33(8):1320-1323.
- [3] 娄雪玲,张丽丽,王巧红,等. 先期化疗联合术后腹腔热灌注化疗治疗晚期卵巢癌疗效观察[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(11):80-82.
- [4] 马丽芳,周琦,李蓉. 贝伐单抗联合化疗对铂敏感型复发性卵巢癌的近期疗效及安全性研究[J]. 重庆医学,2017,46(11):1532-1535.
- [5] 张孟伟,秦亚光,王亚秋,等. 铂类耐药复发转移性卵巢癌贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(5):331-334,340.
- [6] 谭细凤,李怀芳,谷雨枫. 新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术治疗晚期上皮性卵巢癌的随访观察[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(1):62-65.
- [7] Du F, Li P, Chen J, et al. Adjuvant chemotherapy with bevacizumab (I. p.) can prolong survival time of patients with advanced ovarian cancer after cytoreduction[J]. Neoplasma,2017,64(1):108-113.

(下转第 619 页)

酸乙哌立松可降低炎症反应,而炎症反应一旦减弱,便可使软组织获得适宜的生存环境,有利于组织修复^[16]。而水疗则起重要的辅助作用,在丰富血供的同时为新生组织提供足够的营养,因此有利于其正常生长,加速修复。而玻璃酸钠注射治疗虽可形成保护屏障,但对改善软组织所处的炎症环境效果尚微,且无辅助支持,因此其在促进软骨恢复方面的效果不及盐酸乙哌立松联合水疗治疗。

综上所述,盐酸乙哌立松联合水疗治疗老年膝关节 OA,临床疗效优于玻璃酸钠关节腔内治疗,有利于促进关节软骨恢复。

参考文献

[1] 梁廷营. 针灸联合玻璃酸钠治疗膝关节骨性关节炎 50 例[J]. 中医研究,2018,31(5):55-57.

[2] 张新冕,张天民. 针刀医学对膝关节骨性关节炎病因和疗法的新认识[J]. 中医外治杂志,2018,27(2):59-60.

[3] Stubbs B, Hurley M, Smith T. What are the factors that influence physical activity participation in adults with knee and hip osteoarthritis? A systematic review of physical activity correlates[J]. Clin Rehabil,2015,29(1):80-94.

[4] 殷建波,王敏,任丽,等. 经皮电刺激神经疗法配合宣氏强刺激推拿法治疗膝骨性关节炎[J]. 中医临床研究,2018,10(3):64-67.

[5] 王曦. 关节镜选择性清理术治疗膝骨性关节炎的临床疗效分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(5):65,68.

[6] Dias JM, Cisneros L, Dias R, et al. Hydrotherapy improves pain and function in older women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial[J]. Braz J Phys Ther,2017,21(6):449-456.

[7] 蔡立新,王梓懿. 臭氧联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(1):170-171.

[8] 王奎. 中西医结合治疗膝关节退行性骨性关节炎的临床研究[J]. 中外医学研究,2018,16(9):34-36.

[9] Patel JM, Ghodbane SA, Brzezinski A, et al. Tissue-engineered total meniscus replacement with a fiber-reinforced scaffold in a 2-year ovine model[J]. Am J Sports Med,2018,46(8):1844-1856.

[10] 高娟,方志红. 关节镜手术结合早期锻炼干预对膝骨性关节炎患者术后关节功能的影响及疗效[J]. 中国现代医生,2018,56(11):5-7,11.

[11] 夏卫明,蒋聿瑛,补灿灿. 氨基葡萄糖胶囊联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的疗效及对炎症因子水平的影响[J]. 中国现代医生,2018,56(7):16-19.

[12] 周敬杰,张明,张秀芳,等. 本体感觉训练联合 Kaltenborn 关节松动术治疗慢性踝关节不稳的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2018,40(2):151-153.

[13] Yoshioka K, Hoshi H, Oshima N, et al. Sustainable duration of different types of cross-linked hyaluronate for knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis and Cartilage,2017,25:S437.

[14] 段好阳,闫兆红,李贞兰,等. 体外冲击波联合中药药物离子导入治疗老年人膝骨性关节炎的临床疗效[J]. 中华老年医学杂志,2018,37(1):67-70.

[15] 牟卫光. 针刺联合推拿治疗膝骨性关节炎的疗效观察及其对血清炎症因子的影响[J]. 中国中医药科技,2018,25(2):159-161.

[16] 戴涟生,叶俊星,杨晓斐,等. 三联药物注射辅助治疗 II ~ III 级老年 KOA 临床研究[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(3):295-297,261.

收稿日期:2018-11-15 修回日期:2018-12-10 编辑:王国品

(上接第 615 页)

[8] Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, et al. A phase II trial of combined chemotherapy with oral S-1 and 24-hour infusions of irinotecan plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Oncology,2015,88(6):353-359.

[9] Gadducci A, Guerrieri ME. PARP inhibitors in epithelial ovarian cancer: state of art and perspectives of clinical research[J]. Anticancer Res,2016,36(5):2055-2064.

[10] Ma JX, Yao S, Li XS, et al. Neoadjuvant therapy of DOF regimen plus bevacizumab can increase surgical resection rate in locally advanced gastric cancer: a randomized, controlled study[J]. Medicine (Baltimore),2015,94(42):e1489.

[11] Rossi G, Martellucci I, Marsili S, et al. F50Eribulin vs. Eribulin + Bevacizumab in advanced-line treatment of Her-2 negative metastatic breast cancer[J]. Annals of Oncology,2016,27(Suppl 4):74.

[12] 熊煜,彭奕华. 贝伐珠单抗联合化疗用于卵巢癌患者的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(11):1550-1552.

[13] Dalal V, Kumar R, Kumar S, et al. Biomarker potential of IL-6 and VEGF-A in ascitic fluid of epithelial ovarian cancer patients[J]. Clin Chim Acta,2018,482:27-32.

[14] 王丹,代晶,潘长清,等. 血清 CA125、HE4 以及 ROMA 指数在卵巢癌早期诊断中的应用价值[J]. 实用妇产科杂志,2018,34(4):314-316.

[15] Cubillo A, Álvarez R, Rodríguez Pascual J, et al. 530 pangiogenic switch as predictor of response to chemotherapy + bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Annals of Oncology,2014,25(Suppl 4):181.

收稿日期:2018-10-20 修回日期:2018-11-30 编辑:石嘉莹