

贝伐珠单抗对晚期结直肠癌血清 D-二聚体和纤维蛋白原水平及动静脉血栓栓塞形成的影响

缪敏¹, 瞿凯泉², 周娟¹, 丁倩¹

1. 扬州市江都人民医院肿瘤科, 江苏 扬州 225200; 2. 启东市人民医院 南通大学附属启东医院, 江苏 南通 226200

摘要: **目的** 分析晚期结直肠癌治疗中贝伐珠单抗对患者 D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)及动静脉血栓栓塞形成的影响。**方法** 回顾性分析江都人民医院2017年1月至2021年12月收治的96例晚期结直肠癌患者的临床资料。给予XELOX方案(卡培他滨+奥沙利铂)化疗的48例设为对照组,在对照组基础上加贝伐珠单抗治疗的48例设为观察组,比较两组客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、血清肿瘤标志物、D-D、FIB及动静脉血栓栓塞发生率、毒副反应总发生率。**结果** 与对照组比较,观察组ORR(52.08% vs 29.17%)、DCR(83.33% vs 56.25%)均增高($P<0.05$)。观察组治疗1、3、6周期血清糖类抗原199(CA199)、癌胚抗原(CEA)均低于对照组($P<0.05$);治疗1、3周期血清D-D、FIB与对照组相当($P>0.05$),治疗6周期血清D-D、FIB均高于对照组($P<0.05$)。观察组动静脉血栓栓塞发生率与对照组比较差异无统计学意义(8.33% vs 0, $P>0.05$);两组毒副反应发生情况差异亦无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在常规化疗基础上加用贝伐珠单抗治疗晚期结直肠癌,可有效提高疾病ORR和DCR,降低患者血清肿瘤标志物水平,毒副反应较轻;贝伐珠单抗治疗初期血清D-D、FIB水平变化不大,但随着治疗周期的延长有增高趋势,容易引起动静脉血栓栓塞。

关键词: 晚期结直肠癌; 贝伐珠单抗; 卡培他滨; 奥沙利铂; D-二聚体; 纤维蛋白原; 动静脉血栓栓塞

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)09-1328-05

Impacts of bevacizumab on D-dimer, fibrinogen and arteriovenous thromboembolism in the treatment of advanced colorectal cancer

MIAO Min*, QU Kaiquan, ZHOU Juan, DING Qian

* Department of Oncology, Yangzhou Jiangdu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225200, China

Correspondent author: QU Kaiquan, E-mail: 1390628366@163.com

Abstract: Objective To analyze the effect of bevacizumab on D-dimer (D-D), fibrinogen (FIB) and arteriovenous thromboembolism in the treatment of advanced colorectal cancer (aCRC). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 96 patients with aCRC treated in Jiangdu People's Hospital from January 2017 to December 2021. The patients were divided into control group [received XELOX regimen (capecitabine and oxaliplatin), $n=48$] and observation group (received bevacizumab treatment on the basis of XELOX regimen, $n=48$). The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), levels of serum tumor markers, serum D-D and FIB, the incidence of arteriovenous thromboembolism and the total incidence of toxic and side effects were compared between two groups. **Results** Compared with control group, ORR (52.08% vs 29.17%) and DCR (83.33% vs 56.25%) were significantly increased in observation group ($P<0.05$). Serum levels of carbohydrate antigen 199 (CA199) and carcinoembryonic antigen (CEA) in observation group were statistically lower than those in control group after 1, 3 and 6 cycles of chemotherapy ($P<0.05$). After 1 and 3 cycles of chemotherapy, serum D-D and FIB were similar in two groups ($P>0.05$), and they were significantly higher in observation group than those in control group after 6 cycles of treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidences of arteriovenous thromboembolism (8.33% vs 0, $P>0.05$) and

toxic side effects between observation group and control group ($P>0.05$). **Conclusion** On the basis of conventional chemotherapy for advanced colorectal cancer, the addition of bevacizumab can effectively improve the ORR and DCR of CRC patients, reduce the serum levels of tumor markers and have little impact on serum D-D and FIB levels at the beginning of chemotherapy.

Keywords: Advanced colorectal cancer; Bevacizumab; Capecitabine; Oxaliplatin; D-dimer; Fibrinogen; Arteriovenous thromboembolism

Fund program: Yangzhou Science and Technology Plan Project (YZ2020117)

结直肠癌是临床较为常见的消化道恶性肿瘤,具有发病率高、死亡率高、预后差等特点^[1]。大部分结直肠癌患者发病初期症状无特异性,起病隐匿,发展速度缓慢,在出现乏力、便血、贫血等症状就诊时,病情基本发展到了Ⅲ期,病灶转移风险较高,已不适合根治性手术治疗^[2-3]。XELOX方案(卡培他滨+奥沙利铂)是临床治疗结直肠癌常用的化疗方案,虽然对病灶的生长具有一定的抑制效果,但近年来,临床发现单纯XELOX方案治疗晚期结直肠癌整体效果欠佳^[4]。贝伐珠单抗是一种新型的靶向化疗药物,属于单克隆抗体,通过抑制内皮细胞有丝分裂,达到杀灭癌细胞的作用^[5]。有研究显示,贝伐珠单抗存在致血栓风险,但仅局限于个案报道^[6]。有关贝伐珠单抗是否会增加晚期结直肠癌化疗患者动静脉血栓栓塞的发生风险,目前报道较少。基于此,本研究探讨晚期结直肠癌治疗中贝伐珠单抗对血清D-二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)及动静脉血栓栓塞形成的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析江都人民医院2017年1月至2021年12月住院的96例晚期结直肠癌患者的临床资料。诊断标准:均符合《中国结直肠癌早诊早治专家共识》^[7]中对“结直肠癌”诊断标准,并均经穿刺组织活检病理确诊。(1)纳入标准:①年龄在18~75周岁,男、女不限;②TNM分期 \geq Ⅲ期;③预计生存期 >3 个月;④入组1个月内未接受过放疗、手术等治疗;⑤神志清楚,可配合医生完成本研究;⑥至少有一个根据RECIST 1.1版定义的可测量病灶;⑦美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况评分 ≤ 1 分。⑧入组前7 d内,器官功能良好,血常规、血清肝肾功能均在允许范围。(2)排除标准:①存在多发性脑转移;②合并血液、免疫系统疾病;③合并其他恶性肿瘤;④肾、肝等功能异常;⑤合并狂躁症、精神分裂症等精神障碍或正在服用抗抑郁药物;⑥合并甲状腺功

能减退等疾病;⑦同期参与其他研究;⑧合并全身严重感染性疾病;⑨既往存在异源性干细胞移植史或器官移植史;⑩存在酒精、药物滥用史、依赖史等影响研究药物毒性行为。给予XELOX方案(卡培他滨+奥沙利铂)化疗的48例设为对照组,在对照组基础上加贝伐珠单抗治疗的48例设为观察组,两组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。研究已经医院伦理委员会审批(2016—125号)。

表1 两组一般资料比较 [$n=48$, 例(%)]

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups [$n=48$, case(%)]

项目	观察组	对照组	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别			0.416	0.519
男	33(68.75)	30(62.50)		
女	15(31.25)	18(37.50)		
年龄(岁) ^a	60.52 \pm 4.55	60.66 \pm 4.96	0.144	0.886
分化程度			0.244	0.885
低分化	4(8.33)	3(6.25)		
中分化	16(33.33)	15(31.25)		
高分化	28(58.33)	30(62.50)		
TNM 分期			0.182	0.670
Ⅲ期	30(62.50)	32(66.67)		
Ⅳ期	18(37.50)	16(33.33)		
病灶直径(cm) ^a	3.46 \pm 0.55	3.41 \pm 0.62	0.418	0.677
疾病类型			0.168	0.682
结肠癌	23(47.92)	21(43.75)		
直肠癌	25(52.08)	27(56.25)		

注:^a表示数据为 $\bar{x}\pm s$ 表示。

1.2 方法 对照组给予XELOX方案:d1,给予130 mg/m²奥沙利铂,静脉滴注2 h; d1~14,给予1 000 mg/m²卡培他滨片,每日早、晚饭后半小时口服,休息7 d,1个周期为21 d,共治疗6周期。观察组在对照组基础上给予贝伐珠单抗治疗:XELOX化疗方案与对照组一致,给予贝伐珠单抗7.5 mg/kg,溶于250 mL 0.9%氯化钠溶液中,静脉滴注1.5 h,每隔3周给药1次,从第2次用药起,贝伐珠单抗静脉滴注的时间调整为1 h,1周期为21 d,共治疗6周期。

1.3 观察指标 (1)疗效评价标准^[8]:完全缓解(complete response, CR),病灶彻底消失,且 ≥ 4 周;部分缓解(partial response, PR),病灶缩小 $>50\%$,

且≥4周;疾病稳定(stable disease, SD),病灶缩小25%~50%,未发现新生的肿瘤病灶;疾病进展(progressive disease, PD),病灶增大或者缩小<25%,甚至出现新的肿瘤病灶。客观缓解率(objective response rate, ORR)=(CR+PR)/总例数×100.00%;疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100.00%。(2)血清肿瘤标志物:治疗前、治疗1、3、6个周期后,抽取患者5 mL空腹静脉血,离心,将上层清液分离后置于-80℃环境待检,以酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELSIA)检测糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)199、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)。(3)血清D-D、FIB:治疗前、治疗1、3、6周期后,抽取患者5 mL空腹静脉血,离心,将上层清液分离后置于-80℃环境待检,以凝固法检测FIB,以免疫比浊法检测D-D。(4)动静脉血栓栓塞发生率:以CT血管成像(CT angiography, CTA)检查,诊断是否发生动静脉血栓栓塞。(5)毒副反应总发生率:统计肝功能异常、消化道反应、神经毒性、骨髓抑制总发生率,分为0~IV度。

1.4 统计学方法 选择SPSS 26.0软件进行数据处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两因素重复测量方差分析比较两组不同时间点数值,两两比较采用LSD-*t*检验。计数资料以例或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或其校正法,等级资料采用秩和检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效 观察组ORR、DCR均高于对照组(*P*<0.05)。见表2。

2.2 血清肿瘤标志物 观察组治疗前血清CA199、CEA水平与对照组比较差异无统计学意义(*P*>0.05);两组治疗后血清CA199、CEA水平随治疗时间的延长而下降(*P*<0.01),且观察组治疗1、3、6周期均低于对照组(*P*<0.05)。见表3。

2.3 血清D-D、FIB 治疗前及治疗1、3周期观察组血清D-D、FIB水平与对照组比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);两组血清D-D、FIB水平治疗1、3周期略有上升,至治疗6周期时显著上升;且治疗1、3周期两组相当(*P*>0.05),治疗6周期观察组均高于对照组(*P*<0.05)。见表4。

2.4 动静脉血栓栓塞发生率 观察组动静脉血栓栓塞发生4例(8.33%),对照组0例,组间比较差异无统计学意义($\chi^2=2.348, P=0.126$)。

2.5 毒副反应 观察组肝功能异常、消化道反应、神

经毒性、骨髓抑制I~II、III~IV发生情况与对照组比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表5。

表2 两组疗效比较 (n=48, 例)

Tab. 2 Comparison of efficacy between the two groups (n=48, case)

组别	CR	PR	SD	PD	ORR[例(%)]	DCR[例(%)]
观察组	10	15	15	8	25(52.08)	40(83.33)
对照组	4	10	13	21	14(29.17)	27(56.25)
χ^2 值					5.225	8.350
<i>P</i> 值					0.022	0.004

表3 两组血清肿瘤标志物水平比较 (n=48, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum tumor markers between the two groups (n=48, $\bar{x}\pm s$)

指标	组别	治疗前	治疗1周期	治疗3周期	治疗6周期
CA199 (u/mL)	观察组	66.82±5.16	50.16±4.66 ^a	38.29±5.04 ^a	24.16±3.66 ^a
	对照组	67.77±6.16	63.08±5.33	50.16±7.11	32.92±4.16
	$F_{时间}=237.885, F_{组间}=8.375, F_{交互}=198.470$ $P_{时间}<0.001, P_{组间}=0.014, P_{交互}<0.001$				
CEA (μg/L)	观察组	158.62±28.64	126.52±20.11 ^a	92.52±6.25 ^a	60.15±5.55 ^a
	对照组	160.11±29.52	145.92±40.22	128.62±17.44	110.24±15.62
	$F_{时间}=268.054, F_{组间}=9.428, F_{交互}=213.084$ $P_{时间}<0.001, P_{组间}=0.028, P_{交互}<0.001$				

注:与对照组比较, ^a*P*<0.05。

表4 两组血清D-D、FIB水平比较 (n=48, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 4 Comparison of serum D-D and FIB levels between the two groups (n=48, $\bar{x}\pm s$)

指标	组别	治疗前	治疗1周期	治疗3周期	治疗6周期
D-D (mg/L)	观察组	0.52±0.26	0.62±0.33	0.64±0.41	0.99±0.52 ^a
	对照组	0.54±0.31	0.59±0.32	0.61±0.27	0.63±0.37
	$F_{时间}=98.042, F_{组间}=5.824, F_{交互}=68.034$ $P_{时间}<0.001, P_{组间}=0.024, P_{交互}<0.001$				
FIB (g/L)	观察组	3.12±1.52	3.62±1.55	3.77±1.85	4.38±1.24 ^a
	对照组	3.15±1.44	3.59±1.46	3.65±1.79	3.68±1.33
	$F_{时间}=52.042, F_{组间}=4.943, F_{交互}=36.854$ $P_{时间}<0.001, P_{组间}=0.037, P_{交互}<0.001$				

注:与对照组比较, ^a*P*<0.05。

表5 两组毒副反应发生情况比较 [n=48, 例(%)]

Tab. 6 Comparison of incidence of toxic and side effects between the two groups [n=48, case(%)]

组别	肝功能异常				消化道反应				神经毒性				骨髓抑制			
	无	I~II	III~IV	无	I~II	III~IV	无	I~II	III~IV	无	I~II	III~IV	无	I~II	III~IV	
观察组	42	4	2	33	10	5	43	3	2	37	7	4				
对照组	44	3	1	36	8	4	47	1	0	42	4	2				
χ^2 值	0.523				0.464				3.178				1.801			
<i>P</i> 值	0.770				0.793				0.204				0.406			

3 讨论

据调查显示,目前,我国结直肠癌的发病率高达3%~4%,多发生于中老年人[9-10]。结直肠癌患者5年生存率不足10%^[11]。XELOX一直是晚期结肠

癌患者的一线化疗方案,通过阻断 DNA 复制,起到抑制癌细胞生长、扩散的作用^[12]。但近年来,临床发现XELOX 化疗治疗晚期结直肠癌已进入瓶颈期,需要寻求一种更为安全、有效的治疗方案,提高结直肠癌治疗效果。国家卫健委诊疗规范以及国际美国国家癌症综合网(NCCN)指南均推荐对于晚期结直肠癌患者采用化疗与靶向药物治疗相结合的方式干预^[13]。贝伐珠单抗是一种新型的一线靶向抗癌药物,多被应用于晚期恶性肿瘤治疗中,关于贝伐珠单抗对凝血功能及动静脉血栓栓塞形成的影响,一直是临床高度关注的热点。

本研究显示,观察组 ORR、DCR 均高于对照组。研究认为,贝伐珠单抗靶向治疗通过促进血管内皮细胞分离,及时阻断血管生长以及肿瘤生长所需要的氧气、血液、营养供给,从而达到阻碍新生血管生成、限制肿瘤生长、防止癌细胞转移、浸润的目的^[14-17]。在XELOX 化疗的基础上给予贝伐珠单抗,可有效提高 ORR 及 DCR。在卢元丽等^[18] 研究中,接受 XELOX 化疗联合贝伐珠单抗的观察组 ORR(65.85%)高于接受 XELOX 化疗的对照组(46.34%),本研究结果与其接近,进一步证实了贝伐珠单抗有较显著的抗肿瘤效果。CA199、CEA 均为临床诊断肠癌的常用肿瘤标志物,其水平与癌细胞转移、浸润呈正相关性。本研究显示,观察组治疗后血清 CA199、CEA 均低于对照组,同上述研究结论吻合。

大部分恶性肿瘤患者凝血功能存在异常,肿瘤病灶的侵袭、异常增殖打破了机体抗凝、凝血系统的平衡性,从而增高了血液凝固性^[19]。不同化疗药物对凝血功能的影响不同,贝伐珠单抗作为目前临床新型的靶向治疗药物,其对凝血功能的影响成为当前临床高度关注的内容。本研究发现,贝伐珠单抗在使用的1~3周期,对患者凝血功能影响较小,但在第6周期,应用贝伐珠单抗的患者血清 D-D、FIB 水平均显著增高,提示长期应用贝伐珠单抗会加重凝血功能异常。本研究中,虽然两组动静脉血栓栓塞发生率相比无差异,但观察组 48 例患者中有 4 例出现动静脉血栓栓塞,而对照组 0 例。贝伐珠单抗作为血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单克隆抗体,可延缓、阻断新生血管生成,抑制肿瘤转移、生长,还可以改善血管通透性、降低组织间隙压,提高肿瘤部位化疗药物的有效浓度,增强化疗效果。有关贝伐珠单抗引发动静脉血栓栓塞的原因,可解释为 VEGF 是维持血管内皮细胞功能的重要分子,贝伐珠单抗抑制了 VEGF 通路,从而降低了血管内皮修复以

及防御能力,导致内皮丧失了表面完整性,大量的基膜下胶原暴露,抑制了 VEGF 通路,机体释放大量的前列环烷、一氧化氮等血小板抑制剂,从而促进血小板聚集,增加动静脉血栓栓塞发生风险。本研究显示,两组毒副反应发生情况相近,提示 XELOX 化疗加用贝伐珠单抗,并未增加毒副反应。

综上所述,晚期结直肠癌患者采纳贝伐珠单抗治疗,可有效抑制癌细胞生长,降低血清肿瘤标志物水平,在治疗早期贝伐珠单抗对患者 D-D、FIB 等凝血功能指标影响较小,但随着治疗时间的延长,其有增高趋势,增加了动静脉血栓栓塞发生风险。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Hitchcock KE, Romesser PB, Miller ED. Local therapies in advanced colorectal cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2022, 36(3): 553-567.
- [2] 王康,张月,闫卫军,等.消瘤汤联合 mFOLFOX6 方案治疗Ⅲ期结直肠癌临床效果分析[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(19): 3169-3172.
Wang K, Zhang Y, Yan WJ, et al. Clinical efficacy of Xiaoliu Decoction combined with mFOLFOX6 regimen in stage III colorectal cancer[J]. *Chin Remedies & Clin*, 2020, 20(19): 3169-3172.
- [3] 李剑萍,黄志军,许永华,等.贝伐珠单抗联合 XELOX 或 TOMOX 方案治疗初始不可切除同时性单纯肝转移的晚期结直肠癌[J]. *中国临床研究*, 2021, 34(12): 1614-1619.
Li JP, Huang ZJ, Xu YH, et al. Bevacizumab combined with XELOX or TOMOX in the treatment of unresectable advanced colorectal cancer with simultaneous liver metastasis[J]. *Chin J Clin Res*, 2021, 34(12): 1614-1619.
- [4] 胡德升,高磊,王江,等.外周血胸苷酸合成酶基因表达与中晚期结直肠癌患者 FOLFOX4 化学治疗敏感性和预后的相关性[J]. *新乡医学院学报*, 2020, 37(10): 930-934.
Hu DS, Gao L, Wang J, et al. Correlation between thymidylate synthase gene expression in peripheral blood and FOLFOX4 chemotherapy sensitivity and prognosis of patients with advanced colorectal cancer[J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2020, 37(10): 930-934.
- [5] 梁振雄,王若天,符敏,等.贝伐珠单抗联合 XELOX 化疗对结直肠癌疗效、血清 CRP 水平及生存时间的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(2): 326-329.
Liang ZX, Wang RT, Fu M, et al. The effect of bevacizumab with XELOX chemotherapy on efficacy, serum CRP level and survival time of patients with colorectal cancer[J]. *Pract J Cancer*, 2020, 35(2): 326-329.
- [6] 徐伟芳,张媛慧,朱建伟.贝伐珠单抗联合化疗致脑梗死及下肢静脉血栓形成 1 例[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(4): 383-384.
Xu WF, Zhang YH, Zhu JW. A case of cerebral infarction and venous thrombosis of lower limbs caused by bevacizumab combined with chemotherapy[J]. *Chin Clin Oncol*, 2014, 19(4): 383-384.

- [7] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组.中国结直肠癌早诊早治专家共识[J].中华医学杂志,2020,100(22):1691-1698.
Early Diagnosis and Early Treatment Group of Oncology Society of Chinese Medical Association. Expert consensus on early diagnosis and treatment of colorectal cancer in China [J]. Natl Med J China, 2020, 100(22): 1691-1698.
- [8] 王霞,王会志,姜润学.贝伐珠单抗联合腹腔热灌注化疗治疗结直肠癌并发恶性腹水的临床分析[J].实用药物与临床,2020,23(10):905-908.
Wang X, Wang HZ, Jiang RX. Bevacizumab combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of colorectal cancer with malignant ascites [J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2020, 23(10): 905-908.
- [9] 陈素梅,蒋声文.复方斑蝥胶囊联合替吉奥单药治疗晚期结直肠癌的疗效及对 CEA、VEGF、CA199 水平影响[J].中华中医药学刊,2021,39(6):188-191.
Chen SM, Jiang SW. Effect of Compound Cantharidin Capsule combined with teggio monotherapy on advanced colorectal cancer and its effect on levels of CEA, VEGF and CA199 [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(6): 188-191.
- [10] 范磊,孙婧,周松阳,等.脾多肽注射液辅助治疗对结直肠癌患者 T 淋巴细胞、免疫因子的影响[J].中国现代应用药学,2020,37(7):847-850.
Fan L, Sun J, Zhou SY, et al. Effects of spleen polypeptide injection adjuvant therapy on T lymphocyte and immunologic factors in patients with colorectal carcinoma [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2020, 37(7): 847-850.
- [11] 王梅娟,于韶荣,黎超,等.卡培他滨和雷替曲塞分别联合贝伐珠单抗治疗晚期结直肠癌的疗效及安全性比较[J].现代肿瘤医学,2021,29(24):4362-4365.
Wang MJ, Yu SR, Li C, et al. Comparison of efficacy and safety of capecitabine and raltitrexed separately combined with bevacizumab in the treatment of advanced colorectal cancer [J]. J Mod Oncol, 2021, 29(24): 4362-4365.
- [12] 游怡.扶正解毒方联合针刺治疗结直肠癌术后化疗患者癌因性疲乏疗效及对外周血 T 细胞亚群、血清免疫球蛋白的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(6):598-601,651.
You Y. Effect of Fuzheng Jiedu Decoction combined with acupuncture on cancer-related fatigue in patients after postoperative chemotherapy for colorectal cancer and its effect on peripheral blood T cell subsets and serum immunoglobulins [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2020, 29(6): 598-601, 651.
- [13] Wu CWK, Reid M, Leedham S, et al. The emerging era of personalized medicine in advanced colorectal cancer [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(8): 1411-1425.
- [14] 易涵,古再丽努尔·如则托合提,姜明燕,等.贝伐珠单抗联合伊立替康与雷替曲塞治疗氟尿嘧啶耐药晚期结直肠癌的疗效和安全性[J].药物评价研究,2020,43(2):293-298.
Yi H, Ruzetuoheti Guzailinuer, Jiang MY, et al. Efficacy and safety of bevacizumab combination with irinotecan/raltitrexed in patients with fluorouracil-refractory advanced colorectal cancer [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(2): 293-298.
- [15] 邓文静,余更生,刘爱,等.贝伐珠单抗联合 mFOLFOX6 治疗转移性结直肠癌的临床疗效及左右半结肠癌的疗效差异[J].现代肿瘤医学,2020,28(5):779-783.
Deng WJ, Yu GS, Liu A, et al. The clinical efficacy of bevacizumab combined with mFOLFOX6 in the treatment of metastatic colorectal cancer and the difference between left and right colon cancer [J]. J Mod Oncol, 2020, 28(5): 779-783.
- [16] 刘海亮,孙海平,王爱云.贝伐珠单抗对 IV 期结直肠癌的治疗效果及对预后的影响[J].中国临床研究,2021,34(9):1222-1225.
Liu HL, Sun HP, Wang AY. Bevacizumab on prognosis and survival of patients with stage IV colorectal cancer [J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(9): 1222-1225.
- [17] 王博,刘佳佳,万海玉,等.贝伐珠单抗联合顺铂胸腔灌注治疗肺癌恶性胸腔积液 meta 分析[J].中国医药导报,2022,19(17):108-114.
Wang B, Liu JJ, Wan HY, et al. Meta-analysis of Bevacizumab combined with Cisplatin in the treatment of malignant pleural effusion of lung cancer [J]. China Med Her, 2022, 19(17): 108-114.
- [18] 卢元丽,张志国,张颖,等.贝伐珠单抗联合 XELOX 化疗方案治疗老年晚期结直肠癌肝转移患者的临床观察[J].中西医结合肝病杂志,2021,31(9):806-808,812.
Lu YL, Zhang ZG, Zhang Y, et al. Clinical observation of bevacizumab combined with Xelox chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer liver metastasis in elderly patients [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2021, 31(9): 806-808, 812.
- [19] 彭超,全建峰.凝血主要因素与恶性肿瘤相关性的研究进展[J].中国临床研究,2021,34(2):243-247.
Peng C, Quan JF. Research progress on the correlation between main factors of coagulation and malignant tumor [J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(2): 243-247.

收稿日期: 2022-10-26 修回日期: 2022-11-06 编辑: 石嘉莹