

瑞戈非尼联合 XELOX 化疗方案治疗结直肠癌的临床研究

李瑜珩¹, 余利坚¹, 潘广彪¹, 罗乔¹, 白兰^{2*}

1. 泸州市人民医院 肛肠科, 四川 泸州 646000

2. 成都市双流区第一人民医院 医学检验科, 四川 成都 610200

摘要: **目的** 探究瑞戈非尼联合 XELOX 化疗方案治疗结直肠癌疗效及对血管新生指标、肿瘤免疫逃逸的影响。**方法** 选取 2018 年 1 月—2022 年 1 月泸州市人民医院收治的 80 例结直肠癌患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组采用 XELOX 方案治疗, 第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂 130 mg/m²; 第 1~14 天, 口服卡培他滨片 1000 mg/m², 2 次/d; 21 d 为 1 个周期。治疗组在对照组基础上口服瑞戈非尼片, 160 mg/次, 1 次/d, 用药 21 d 停用 7 d, 28 d 为 1 个周期。病情进展或无法耐受停止用药。观察两组患者疾病控制率, 比较治疗前后两组患者血清癌胚抗原 (CEA)、大肠特异性抗原-2 (CCSA-2)、糖类抗原 19-9 (CA19-9)、血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子-β (TGF-β)、程序性死亡分子-1 (PD-1)、程序性死亡分子配体-1 (PD-L1) 水平, 及生存质量。**结果** 治疗后, 治疗组疾病控制率 (77.50%) 较对照组 (55.00%) 明显升高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 CA19-9、CCSA-2、CEA、TGF-β、VEGF、PD-1 和 PD-L1 水平较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组比对照组降低更明显 ($P < 0.05$)。治疗 3 个周期后, 治疗组生存质量明显优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 瑞戈非尼联合 XELOX 方案治疗结直肠癌效果显著, 可有效抑制血管新生, 改善肿瘤细胞免疫逃逸, 从而使肿瘤标志物水平降低, 提高生存质量。

关键词: 瑞戈非尼片; 注射用奥沙利铂; 卡培他滨片; 结直肠癌; 血管新生指标; XELOX 方案; 肿瘤免疫逃逸

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)05-1175-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.025

Clinical study on regifenib combined with XELOX chemotherapy in treatment of colorectal cancer

LI Yu-heng¹, YU Li-jian¹, PAN Guang-biao¹, LUO Qiao¹, BAI Lan²

1. Department of Anorectal, Luzhou People's Hospital, Luzhou 646000, China

2. Department of Medical Laboratory, the First People's Hospital of Chengdu Shuangliu District, Chengdu 610200, China

Abstract: **Objective** To explore the efficacy of regifenib combined with XELOX regimen in treatment of colorectal cancer and its effect on angiogenesis and tumor immune escape. **Methods** Patients (80 cases) with colorectal cancer in Luzhou People's Hospital from January 2018 to January 2022 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 40 cases. Patients in the control group were given XELOX regimen, including intravenous infusion 130 mg/m² of Oxaliplatin for injection for the 1st day, and po 1000 mg/m² of Capecitabine Tablets from day 1 to day 14, twice daily, and 21 days was a cycle. Patients in the treatment group were po administered with Regorafenib Tablets on the basis of the control group, 160 mg/time, once daily, 7 days of withdrawal after 21 days of medication, and 28 days as a cycle. Progression or inability to tolerate stop taking the medication. After treatment, the disease control rate was evaluated, and the levels of CA19-9, CCSA-2, CEA, TGF-β, VEGF, PD-1 and PD-L1, and quality of life in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the disease control rate in the treatment group (77.50%) was significantly higher than that in the control group (55.00%) ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum CA19-9, CCSA-2, CEA, TGF-β, VEGF, PD-1 and PD-L1 in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 3 cycles of treatment, the quality of life in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Regifenib combined with XELOX regimen is effective in the treatment of colorectal cancer, which can effectively inhibit angiogenesis and improve tumor cell immune escape, so as to reduce the level of tumor markers and improve the quality of life.

收稿日期: 2022-11-02

基金项目: 四川省卫生健康委科研立项课题 (20201375)

作者简介: 李瑜珩, 主治医师, 研究方向为结直肠外科。E-mail: wl1389666@163.com

*通信作者: 白兰, 女, 研究方向为免疫学检验。

Key words: Regorafenib Tablets; Qxaliplatin for injection; Capecitabine Tablets; colorectal cancer; angiogenesis index; XELOX plan; tumor immune escape

结直肠癌为临床常见消化道恶性肿瘤，中老年人群发病率最高，近年来随着人们饮食习惯及生活方式的改变，其发生率逐渐增加^[1]。结直肠癌发病隐匿，多数患者初次确诊时已进展至中晚期，治疗难度大，只能采用以化疗为主的综合治疗方式延长生存时间^[2]。XELOX 方案为临床治疗结直肠癌的重要方案，在一定程度上能改善患者生存质量，但局部控制率及生存率并不理想^[3]。近年来随着肿瘤病理及基因检测不断发展，靶向治疗成为治疗新策略。瑞戈非尼为口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂，可抑制多种激酶活性从而阻断肿瘤血管生成，阻断肿瘤氧供，从而抑制肿瘤增殖、生长，发挥抗肿瘤作用^[4]。目前，瑞戈非尼已作为结直肠癌三线治疗药物，为结直肠癌的治疗提供了新的方向，但临床应用显示多数患者在服用瑞戈非尼治疗 6~10 个月后可出现耐药性，从而影响治疗效果^[5]。研究指出，瑞戈非尼联合化疗可抑制结直肠癌细胞生长，促使癌细胞死亡，但目前关于瑞戈非尼联合 XELOX 方案在肿瘤治疗中的应用鲜有报道^[6]。基于此，为进一步提高结直肠癌疾病控制效果，本研究首次尝试采用瑞戈非尼联合 XELOX 方案对结直肠癌患者治疗，并从多方面综合探究其治疗效果。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取 2018 年 1 月—2022 年 1 月泸州市人民医院收治的 80 例结直肠癌患者为研究对象，其中男 47 例，女 33 例；年龄 41~69 岁，平均年龄（54.72±4.79）岁；体质量指数 18.0~24.7 kg/m²，平均体质量指数（21.94±1.38）kg/m²；临床分期：IIIb 期 40 例、IV 期 40 例；分化程度：低分化 28 例、中分化 29 例、高分化 23 例。

纳入标准：（1）均符合结直肠癌诊断标准^[7]，并经病理组织检查确诊；（2）预计生存期≥3 个月；（3）病理分期 IIIb~IV 期；（4）均知情本研究，签订同意书。排除标准：（1）精神异常、认知障碍；（2）卡氏（KPS）^[8]评分<60 分；（3）存在远处转移；（4）伴其他恶性肿瘤；（5）合并严重感染；（6）无法耐受放化疗；（7）对本研究涉及药物过敏。

1.2 药物

注射用奥沙利铂由成都长青制药有限公司生

产，规格 50 mg/瓶，产品批号 171015130、180620258、190814156、200309316、210512429；卡培他滨片由上海罗氏制药有限公司生产，规格 0.5 g/片，产品批号 SH1526、SH1815、SH2064、SH2381、SH2634；瑞戈非尼片由 Bayer AG 生产，规格 40 mg/片，产品批号 BXJRN16、BXJRN18、BXJRN13、BXJRN15、BXJRN132。

1.3 分组与治疗方法

按照随机数字表法将患者分为对照组和治疗组，每组各 40 例。其中对照组男 24 例，女 16 例；年龄 41~65 岁，平均年龄（54.08±4.68）岁；体质量指数 18.0~24.7 kg/m²，平均体质量指数（21.87±1.33）kg/m²；临床分期：IIIb 期 21 例、IV 期 19 例；分化程度：低分化 13 例、中分化 16 例、高分化 11 例；治疗组男 23 例、女 17 例；年龄 42~69 岁，平均年龄（55.35±5.11）岁；体质量指数 18.1~24.3 kg/m²，平均体质量指数（22.01±1.43）kg/m²；临床分期：IIIb 期 19 例、IV 期 21 例；分化程度：低分化 15 例、中分化 13 例、高分化 12 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义。本研究经泸州市人民医院医学伦理委员会审核通过（K201712-06）。

对照组采用 XELOX 方案治疗，第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂 130 mg/m²；第 1~14 天，口服卡培他滨片 1 000 mg/m²，2 次/d；21 d 为 1 个周期。治疗组患者在对照组基础上口服瑞戈非尼片，160 mg/次，1 次/d，用药 21 d 停用 7 d，28 d 为 1 个周期。病情进展或无法耐受停止用药。

1.4 疗效评估标准

均在治疗 3 个周期后评估疗效，以《实体瘤疗效评价标准简介》^[9]。完全缓解（CR）：病灶消失，且维持 4 周以上；部分缓解（PR）：病灶缩小≥30%，且维持 4 周以上；疾病稳定（SD）：病灶缩小<30%或增大<20%；疾病进展（PD）：病灶增大>20%。

疾病控制率=（CR 例数+PR 例数+SD 例数）/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肿瘤标志物水平 比较两组治疗前、治疗 3 个周期后肿瘤标志物水平，取晨起空腹静脉血约 4 mL，离心 15 min（半径 8 cm、转速 3 500 r/min），取血清，以电化学发光法测定血清糖类抗原 19-9（CA19-9）、大肠特异性抗原-2（CCSA-2）、癌胚抗原（CEA）水

平, 试剂盒购自上海美轩生物公司。

1.5.2 生存质量 比较两组治疗 3 个周期后生存质量, 评估标准: KPS 评分增加 >10 分为提高; KPS 评分增加或降低 ≤ 10 分为稳定; KPS 评分降低 >10 分为下降。

1.5.3 血管新生指标 比较两组治疗前、治疗 3 个周期后血管新生指标血管内皮生长因子 (VEGF) 和转化生长因子 β (TGF- β), 试剂盒购自上海酶联生物公司。

1.5.4 免疫逃逸指标 比较两组治疗前、治疗 3 个周期后免疫逃逸指标血清程序性死亡分子-1 (PD-1) 和程序性死亡分子配体-1 (PD-L1), 试剂盒购自上海臻科生物公司。

1.6 不良反应

比较两组毒副反应发生率, 以 CTCAE 4.0 版^[10]不良反应标准评估。

1.7 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 25.0 处理数据, 计数资料以例数描述, 采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内对比采用配对 t 检验, 等级资料采用 Ridit 检验, 均采用双侧检验。

2 结果

2.1 两组疾病控制率比较

治疗后, 治疗组疾病控制率 (77.50%) 较对照组 (55.00%) 明显升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组血清 CA19-9、CCSA-2、CEA 水平较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组降低更明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组生存质量比较

治疗 3 个周期后, 治疗组生存质量提高例数明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血管新生指标比较

治疗 3 个周期后, 两组血清 TGF- β 、VEGF 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组降低更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组免疫逃逸指标比较

治疗 3 个周期后, 两组血清 PD-1、PD-L1 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组降低更明显 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

两组不良反应比较差异无统计学意义, 见表 6。

表 1 两组疾病控制率比较

Table 1 Comparison on disease control rate between two groups

组别	n/例	CR/例	SD/例	PR/例	PD/例	疾病控制率/%
对照	40	0	11	11	18	55.00
治疗	40	5	14	12	9	77.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on tumor marker levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CA19-9/(U·mL ⁻¹)		CEA/(μ g·L ⁻¹)		CCSA-2/(μ g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	17.94 $\pm$ 3.29	11.52 $\pm$ 2.87*	42.87 $\pm$ 7.99	23.63 $\pm$ 6.47*	22.67 $\pm$ 6.67	13.63 $\pm$ 4.04*
治疗	40	18.26 $\pm$ 3.87	9.22 $\pm$ 2.14* [▲]	41.54 $\pm$ 8.45	18.56 $\pm$ 5.72* [▲]	21.19 $\pm$ 7.52	11.31 $\pm$ 3.81* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组生存质量比较

Table 3 Comparison on quality of life between two groups

组别	n/例	提高/例	稳定/例	下降/例
对照	40	10	16	14
治疗	40	18*	17	5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组血管新生指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on angiogenesis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF/(ng·L ⁻¹)		TGF-β/(μg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	36.98±5.49	25.61±5.33*	27.35±5.97	19.73±4.85*
治疗	40	38.11±6.02	22.44±4.67*▲	28.08±5.24	14.65±3.79*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment

表 5 两组免疫逃逸指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on immune escape indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PD-1/(ng·L ⁻¹)		PD-L1/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	269.74±40.59	225.63±36.04*	371.96±50.11	336.63±35.06*
治疗	40	274.36±33.58	201.63±30.47*▲	362.85±44.57	311.28±33.06*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment

表 6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	疲劳/例	高血压/例	手足综合征/例	恶心呕吐/例	骨髓抑制/例	腹泻/例
对照	40	10	3	8	5	7	2
治疗	40	12	5	10	7	6	3

3 讨论

结直肠癌为常见恶性肿瘤, 发病率、死亡率均呈递增趋势, 据 2020 年癌症统计数据指出, 我国新发结肠癌病例约为 55.5 万, 位居恶性肿瘤第 3 位, 死亡率为 0.012%, 位居第 5 位, 已成为严重威胁人们生命的恶性疾病^[11]。因此, 如何采取有效治疗措施, 降低结直肠癌病死率, 延长患者生存时间, 提升生存质量为临床亟须解决的问题。

手术切除为结直肠癌重要治疗方式, 但多数患者初诊时已为中晚期, 丧失手术机会, 只能采用综合治疗方式延长患者生存时间、提高生存质量^[12]。XELOX 方案为结直肠癌常用化疗方式, 其由卡培他滨和奥沙利铂组成, 其中奥沙利铂进入体内通过产生水化衍生物作用于癌细胞 DNA, 形成链内、链间交联, 从而抑制癌细胞 DNA 合成, 产生细胞毒作用, 发挥抗肿瘤效果; 卡培他滨为于氟尿嘧啶甲氨酸酯剂, 具有靶向化疗作用, 可通过肠黏膜吸收, 到达肿瘤病变部位, 经胸苷磷酸化酶降解后催化为氟尿嘧啶, 从而抑制肿瘤 DNA 合成, 有效消灭肿瘤细胞, 同时通过口服可提升药物代谢率, 从而大

大降低与血浆蛋白结合风险, 安全性较高^[13]。但临床应用显示, 晚期结直肠癌患者仅采用 XELOX 方案化疗客观缓解率并不理想, 仍有较多患者无法受益, 临床需进一步找寻有效方案提升治疗效果^[14]。众所周知, 肿瘤的增殖、生长离不开血管新生, 异常生长的血管为肿瘤提供养分, 从而为肿瘤细胞的生长提供条件, 故通过抗血管治疗可阻断肿瘤血供, 从而抑制肿瘤生长, 使肿瘤处于休眠状态^[15]。因此在晚期结直肠癌的治疗中, 抗血管生成药物具有重要作用。小分子靶向药物酪氨酸激酶抑制剂具有抗血管作用, 在多种实体瘤中具有良好疗效且毒副反应可控, 已成为晚期结直肠癌治疗的新方向^[16]。瑞戈非尼为小分子靶向药物酪氨酸激酶抑制剂, 属于抗肿瘤靶向药物, 可多靶点抑制血管新生, 阻断肿瘤营养供给, 达到消灭癌细胞的作用, 目前已作为结直肠癌三线治疗药物^[17]。但实际应用中却发现采用瑞戈非尼治疗的患者多在 7~10 个月出现耐药, 从而影响治疗效果^[18]。匡淑雯^[19]指出采用瑞戈非尼联合放疗治疗肝癌患者具有增效作用。由此推测瑞戈非尼联合化疗或许也具有增效作用。基于此, 本

研究对结直肠癌患者采用瑞戈非尼联合 XELOX 方案治疗发现疾病控制率显著提升,可有效提高生存质量,且毒副反应可控。分析原因在于瑞戈非尼通过抑制肿瘤血管新生,阻断肿瘤营养供给,使肿瘤细胞由于缺氧、缺血死亡,从而发挥消灭肿瘤细胞;而 XELOX 化疗方案通过影响肿瘤细胞 DNA 合成,直接抑制肿瘤细胞增殖、生长;两者从不同机制作用于肿瘤细胞,联合使用可发挥协同作用,从而提高抗肿瘤作用^[20]。肿瘤标志物为评估恶性肿瘤预后情况的重要指标,与影像学检查相比,肿瘤标志物的变化敏感性更高,CA19-9、CCSA-2、CEA 均为与结直肠癌发生、发展密切相关的标志物^[21]。本研究数据显示,治疗 3 个周期后治疗组血清 CA19-9、CEA、CCSA-2 水平降低更显著,进一步证实本研究治疗方案的有效性。

研究指出,VEGF、TGF- β 在肿瘤血管新生中具有重要作用,其中 VEGF 可促使内皮细胞有丝分裂,提高血管内皮细胞迁移、增殖能力,从而为肿瘤转移提供条件;TGF- β 为多效性细胞因子,由巨噬细胞分泌,可促进血管新生,加速肿瘤细胞转移^[22]。本研究数据显示,治疗 3 个周期后治疗组血清 VEGF、TGF- β 水平较对照组低,可见瑞戈非尼能降低血清 VEGF、TGF- β 水平,进一步抑制肿瘤血管新生,发挥抗肿瘤作用,进一步证实了瑞戈非尼具有抗血管生成作用。此外,有研究指出,肿瘤组织异常的血管网络不仅为肿瘤组织提供养分,还可作为第一道免疫屏障使免疫细胞被阻止在肿瘤细胞外,使肿瘤组织内处于免疫抑制状态;同时血管内皮细胞还可表达免疫抑制性受体(如 PD-L1)参与肿瘤微环境免疫调节,并抑制免疫细胞功能^[23]。肿瘤组织中 PD-1/PD-L1 的增加阻断了 T 细胞与树突细胞接触,中止 T 细胞激活,从而介导肿瘤发生免疫逃逸^[24]。本研究进一步分析治疗前后免疫逃逸指标发现,结直肠癌患者采用瑞戈非尼联合 XELOX 方案治疗后 PD-1、PD-L1 水平明显降低,提示瑞戈非尼治疗结直肠癌患者能抑制肿瘤细胞免疫逃逸,从而提升治疗效果。推测相关指标可能在于瑞戈非尼通过抑制血管新生,使肿瘤血管正常化,从而改变肿瘤微环境,有助于 T 细胞聚集在肿瘤部位,解除肿瘤免疫抑制状态,从而降低 PD-1、PD-L1 水平。但具体机制尚未明确,有待后续进一步探究。

综上所述,瑞戈非尼联合 XELOX 方案治疗结直肠癌效果显著,可有效抑制血管新生,改善肿瘤

细胞免疫逃逸,从而使肿瘤标志物水平降低,提高生存质量,且安全性高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Arnold M, Sierra M S, Laversanne M, *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality [J]. *Gut*, 2017, 66(4): 683-691.
- [3] 陈志良, 黄剑飞, 应晓江, 等. Xelox 方案术后化疗 II、III 期结肠癌患者临床预后的列线图预测模型构建 [J]. *浙江临床医学*, 2021, 23(7): 925-928.
- [4] 田如月, 李广欣, 曹邦伟. 多靶点酪氨酸激酶抑制剂瑞戈非尼在实体瘤中的临床应用进展 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(8): 1011-1012.
- [5] 王长之, 龚立雄, 陈晓博. 呋喹替尼与瑞戈非尼治疗转移性结直肠癌疗效与安全性 Meta 分析 [J]. *中国药业*, 2020, 29(5): 152-156.
- [6] 杨媛, 郑涛, 左强, 等. 瑞戈非尼与贝伐珠单抗联合化疗对转移性结直肠肿瘤的临床效果 [J]. *西南国防医药*, 2020, 30(6): 565-568.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(10): 1089-1103.
- [8] Yıldız Çeltek N, Süren M, Demir O, *et al.* Karnofsky Performance Scale validity and reliability of Turkish palliative cancer patients [J]. *Turk J Med Sci*, 2019, 49(3): 894-898.
- [9] Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma [J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(1): 52-60.
- [10] Narvaez C, Doemer C, Idel C, *et al.* Radiotherapy related skin toxicity (RAREST-01): Mepitel® film versus standard care in patients with locally advanced head-and-neck cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 197.
- [11] Cao W, Chen H D, Yu Y W, *et al.* Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791.
- [12] 毛英, 刘黎, 张匠, 等. 辅助化疗 XELOX 方案与 FOLFOX 方案在 II~III 期结肠癌中的应用比较 [J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15(6): 48-52.
- [13] 雷雨, 于娇, 何莉, 等. 沙利度胺联合 XELOX 方案治疗转移性结肠癌的预后效果及影响因素 [J]. *解放军医*

- 药杂志, 2018, 30(10): 23-26.
- [14] 李程, 应伟. 复方苦参注射液联合 XELOX 方案对晚期结肠癌患者疗效及免疫功能的影响 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(2): 318-321.
- [15] Piawah S, Venook A P. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer*, 2019, 125(23): 4139-4147.
- [16] 朱建波, 王江峰, 吕良忠. 呋喹替尼与瑞戈非尼作为转移性结肠癌三线治疗的成本-效用分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(3): 173-177.
- [17] 刘文博, 赵赟博. 瑞戈非尼治疗老年晚期结肠癌患者的有效性和安全性分析 [J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(6): 761-765.
- [18] 陈坤. 通过 CRISPR/Cas9 全基因组敲除技术筛选瑞戈非尼在肝癌治疗中产生的耐药基因 [D]. 厦门: 厦门大学, 2021.
- [19] 匡淑雯. 肝癌肿瘤微环境特征及瑞戈非尼联合放疗的增效机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [20] 姜志超, 孙永琨, 张雯, 等. 瑞戈非尼治疗晚期结直肠癌患者真实世界数据分析 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(26): 2018-2022.
- [21] 印滇, 杨莉, 曹莉莉. 结直肠癌术后 CTCs、CA125、CEA 及 CA19-9 表达及与病理特征的关系 [J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(8): 536-540.
- [22] 刘烨, 高志海, 安焱. 结肠癌组织中转化生长因子- β 1 和缺氧诱导因子-1 α 及血管内皮生长因子的表达及临床意义 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2019, 27(5): 352-355.
- [23] 陈丽. 内凝集 ITLN1 在结肠癌血管生成及免疫抑制微环境形成中的作用及机制研究 [D]. 广州: 中山大学, 2020.
- [24] 刘文, 乔文波. 程序性死亡蛋白 1 及其配体在结肠癌中的临床研究现状 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2021, 35(4): 370-375.

[责任编辑 金玉洁]