

• 医院药学 •

贝伐珠单抗致血栓栓塞不良反应文献分析

崔萌纳¹, 王蓓蓓², 韩冰¹, 邢晓敏¹, 李晓琳³, 全香花^{1*}

1. 青岛大学附属医院, 山东 青岛 266003

2. 扬州大学附属医院, 江苏 扬州 225001

3. 东阿县人民医院, 山东 聊城 252200

摘要: **目的** 分析贝伐珠单抗致血栓栓塞的临床特点, 为临床安全用药提供参考。 **方法** 以“贝伐珠单抗”“血栓”“栓塞”“不良反应”“bevacizumab”“thrombus”“embolism”“thromboembolism”“adverse reactions”为检索词, 检索中国知网、万方、维普和 PubMed、Web of Science 文献数据库建库至 2025 年 1 月收录的贝伐珠单抗致血栓栓塞的案例报道, 对报道中的患者性别、年龄、国籍、原患疾病、贝伐珠单抗的用法用量、联合用药情况、患者用药前有无血栓栓塞、血栓栓塞发生时间、类型、累及部位、干预及转归等进行描述性统计分析。 **结果** 共纳入文献 24 篇, 涉及患者 24 例, 其中男性 13 例(54.17%), 女性 11 例(45.83%), 年龄分布在 25~79 岁, 平均 58 岁。23 例患者原患疾病为恶性肿瘤, 其中结直肠癌和肺癌居多, 并全部联用其他化疗药物; 1 例患者原患疾病为黄斑变性伴视网膜出血, 使用贝伐珠单抗单药治疗。24 例患者中发生静脉血栓栓塞 14 例, 动脉血栓栓塞 8 例, 动脉血栓合并静脉血栓栓塞 2 例。16 例患者经停药和/或对症处理后好转, 7 例患者死亡, 1 例未描述, 可见其潜在的致死风险。 **结论** 临床工作中应重视贝伐珠单抗致血栓栓塞的不良反应, 尤其是动脉血栓栓塞。加强用药监护和患者随访, 确保临床用药安全。

关键词: 贝伐珠单抗; 血栓; 栓塞; 动脉血栓栓塞; 不良反应

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)05-1273-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.05.029

Literature analysis of thromboembolism adverse reactions induced by bevacizumab

CUI Mengna¹, WANG Beibei², HAN Bing¹, XING Xiaomin¹, LI Xiaolin³, QUAN Xianghua¹

1. Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China

2. Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

3. Dong'e County People's Hospital, Liaocheng 252200, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical manifestations and characteristics of adverse reactions related to thromboembolism induced by bevacizumab, and provide reference for its safe clinical use. **Methods** Case reports of thromboembolism induced by bevacizumab in the CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, and Web of Science from the inception of these databases to January 2025 were searched by using “bevacizumab” “thrombosis” “embolism” “adverse reactions” “bevacizumab” “thrombosis” “embolism” “adverse reactions” as search terms. Statistical analysis was conducted on the gender, age, nationality, underlying disease, usage and dosage of bevacizumab, combination therapy, presence of thromboembolism before medication, time, type, affected area, intervention and outcome of thromboembolism of patients. **Results** A total of 24 literatures were included, involving 24 patients, including 13 males (54.17%) and 11 females (45.83%), ranging in age from 25 to 79 years old, with an average age of 58 years old. The primary disease of 23 patients was malignant tumor, mostly colorectal cancer, and lung cancer, and all of them were treated with other chemotherapy drugs. One patient had macular degeneration with retinal hemorrhage and was treated with bevacizumab monotherapy. Among the 24 patients, venous thromboembolism occurred in 14 cases, arterial thromboembolism in 8 cases, and arterial thromboembolism combined

收稿日期: 2025-02-12

基金项目: 山东省医学会临床科研资金-齐鲁专项(YXH2022ZX02067)

作者简介: 崔萌纳, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: cuimengna-001@163.com

*通信作者: 全香花, 女, 博士, 主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: quanxh2000@163.com

with venous thromboembolism in two cases. 16 Patients improved after discontinuation and/or symptomatic management, 7 died and one was not described, indicating the potential risk of death. **Conclusion** Clinical workers should pay attention to the adverse reaction of thromboembolism induced by bevacizumab, especially arterial thromboembolism. Strengthen medication monitoring and patient follow-up to ensure the safety of clinical medication.

Key words: bevacizumab; thrombus; embolism; thromboembolism; adverse reaction

血管生成在肿瘤的生长和转移中起着重要作用,血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤血管生成的关键驱动因素,贝伐珠单抗作为全球第 1 个获批上市的抗肿瘤血管生成靶向药物,通过特异性结合 VEGF,阻止 VEGF 与内皮细胞表面 VEGF 受体相互作用,抑制血管生成,减少肿瘤细胞的血液供应,增加肿瘤细胞的凋亡,并帮助化疗药物更有效地发挥作用^[1]。贝伐珠单抗已被批准用于多种癌症的治疗,包括结直肠癌、非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、卵巢癌、肾细胞癌等。另外,VEGF 在黄斑变性的发生发展中是一个重要的病理生理途径,它促使血管内皮细胞生长、分化和增生,增加血管的通透性,促进新生血管生成,抗 VEGF 治疗药可使大多数黄斑变性患者获益^[2],贝伐珠单抗已被世界卫生组织列入治疗黄斑变性基本药物推荐目录。贝伐珠单抗常见的不良反应包括高血压、疲乏或乏力、腹泻和腹痛,严重的不良反应包括胃肠穿孔和瘘管、动脉血栓栓塞事件、静脉血栓栓塞事件等^[3]。

血栓栓塞是肿瘤患者最常见的并发症之一,也是导致肿瘤患者死亡的重要原因,贝伐珠单抗的使用可能增加血栓栓塞风险,患者一旦发生血栓栓塞,可能需要中断抗肿瘤治疗,甚至危及生命,对患者的预后产生不利影响。贝伐珠单抗生物类似药已经上市,生物类似药价格的降低使药物的可及性得到提升,临床中及时识别血栓栓塞性的相关症状,及时进行干预治疗可能尤为重要。为了解贝伐珠单抗导致的血栓栓塞不良反应的临床特点,本研究以国内外文献病例资料为基础,探讨贝伐珠单抗致血栓栓塞临床特点,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以“贝伐珠单抗”“血栓”“栓塞”“不良反应”为中文检索词,以“bevacizumab”“thrombus”“embolism”“thromboembolism”“adverse reactions”为英文检索词,分别检索中国知网、万方、维普和

PubMed、Web of Science 文献数据库,检索时间至 2025 年 1 月,收集国内外公开发表的有关贝伐珠单抗致血栓栓塞的病例报告类文献。

1.2 文献纳入与排除标准

文献纳入标准:(1)文献类型为国内外公开发表的个案报告;(2)明确血栓栓塞的发生与贝伐珠单抗的使用相关;(3)中英文文献。文献排除标准:(1)综述性文献;(2)重复发表的病例;(3)血栓栓塞与贝伐珠单抗不相关;(4)动物实验。

2 方法

采用回顾性分析,由 2 位研究者独立按照病例纳入与排除标准进行文献筛选,遇到分歧时由 2 人讨论解决。对纳入文献逐篇进行信息提取,采用自行设计的 Excel 数据表记录患者的性别、年龄、国籍、原患疾病、贝伐珠单抗的用法用量、联合用药情况、患者用药前有无血栓栓塞、血栓栓塞发生时间、类型、累及部位、干预及转归等信息,并进行统计分析。使用诺氏(Naranjo)药物不良反应评估量表评价贝伐珠单抗与血栓栓塞之间的关联性,标准如下:总分 ≥ 9 分为肯定相关;5~8 分为很可能相关;1~4 分为可能相关; ≤ 0 分为可疑或基本不相关。

3 结果

3.1 文献检索结果

按照文献纳入和排除标准,最终纳入符合标准的文献 24 篇^[4-27],其中中文文献 8 篇,英文文献 16 篇,涉及患者 24 例。

3.2 患者基本信息

研究纳入的 24 例患者,男性 13 例,女性 11 例;年龄 25~79 岁,平均 58 岁。原患疾病为结直肠癌 12 例,肺癌 7 例,间变性星形细胞瘤 2 例,卵巢癌、乳腺癌、黄斑变性伴视网膜出血各 1 例。

3.3 贝伐珠单抗用法用量及联合用药情况

研究纳入的 24 例患者中,详细描述贝伐珠单抗用药剂量和周期的有 14 例;2 例仅有用药剂量描述;1 例仅有周期描述;7 例未描述用药剂量和周期。24 例患者有 23 例联用其他化疗药物,1 例黄

斑变性伴视网膜出血患者使用贝伐珠单抗单药治疗^[11]。

3.4 血栓栓塞发生时间

24 例患者自开始应用贝伐珠单抗单抗至血栓栓塞发生的时间最短为 48 h^[18]，最长为 6 个月后^[16]。其中 1 个月内发生的有 7 例，1~3 个月发生的有 7 例，4~6 个月发生的有 7 例，还有 3 例分别发生在贝伐珠单抗 2、6、9 个疗程后，具体时间不详。仅有 1 例患者在接受贝伐珠单抗治疗前，在计算机断层扫描中发现一个小的有组织的腹部动脉凝块和钙化，被认为其局部钙化可能是血栓形成的起源，贝伐珠单抗加速了原有血栓的生长，形成巨大的血栓，其余患者用药前均无血栓栓塞形成病史^[10]。

3.5 血栓栓塞类型及累及部位

24 例患者中发生静脉血栓栓塞 14 例（58.33%）^[4, 6-8, 11-16, 19, 23, 25-26]，涉及肌间静脉、腘静脉、股静脉、腋静脉、肱静脉、锁骨下静脉、门静脉、肠系膜上静脉、硬脑膜静脉窦等；动脉血栓栓塞 8 例（33.33%）^[9-10, 17-18, 20, 22, 24, 27]，涉及脑动脉、胸主动脉、腹主动脉和冠状动脉；动脉血栓合并静脉血栓栓塞 2 例（8.33%）^[5, 21]。

3.6 干预及转归

14 例静脉血栓栓塞患者中，其中 12 例停用贝伐珠单抗，1 例同时接受贝伐珠单抗治疗^[4]，1 例未描述是否继续用药^[16]。8 例动脉血栓栓塞患者 7 例停用贝伐珠单抗，1 例在抗凝治疗好转后继续贝伐珠单抗治疗^[27]。2 例动脉血栓合并静脉血栓栓塞患者均停用贝伐珠单抗，并同时接受抗凝和抗血小板治疗。可见不管发生动脉还是静脉血栓栓塞，大部分医生都选择了停用贝伐珠单抗。

24 例患者中，17 例（70.83%）症状好转或血栓缩小；1 例未描述患者转归^[11]；6 例（25%）死亡，其中 1 例因致死性脑梗死死亡^[5]，1 例因急性心肌梗死死亡^[24]，1 例因呼吸衰竭死亡^[21]，3 例因疾病进展死亡^[12, 15, 22]。死亡病例中，静脉栓塞有 2 例，动脉血栓栓塞 4 例。

3.7 贝伐珠单抗与血栓栓塞关联性评价

在原始文献中，24 例患者应用贝伐珠单抗与发生血栓栓塞不良反应的关系均被作者判定为相关，但未使用量表进行评分。本研究使用诺氏（Naranjo）不良反应评估量表进行药物不良反应关联性评价，3 分（可能）1 例^[4]，4 分（可能）21 例，5 分（很可能）2 例^[6, 23]。

4 讨论

4.1 贝伐珠单抗致血栓栓塞与原患疾病的关系

本研究中 24 例患者，结直肠癌 12 例，肺癌 7 例，这与贝伐珠单抗最早获批用于转移性结直肠癌和非小细胞肺癌有关。值得注意的是，与其他类型实体瘤相比，非小细胞肺癌和宫颈癌发生血栓栓塞事件的风险更高^[28]。

4.2 贝伐珠单抗致血栓栓塞与用法用量及联合用药的关系

贝伐珠单抗的用药剂量及频次需根据肿瘤类型及联合化疗方案来选择。本研究中详细描述贝伐珠单抗用药剂量和周期的有 16 例患者，均为标准剂量或低剂量，其余病例的用药剂量和周期描述缺失或不详，由于不同肿瘤类型的用法用量不同且病例报告数较少，血栓栓塞的发生与贝伐珠单抗的用药剂量及频次是否相关还需进一步的临床研究。但已有证据表明，关于在结直肠癌、肺癌和卵巢癌中使用贝伐珠单抗，应推荐低剂量^[29]。

本研究中 24 例患者中有 23 例联用其他化疗药物，1 例非肿瘤患者单药治疗。贝伐珠单抗治疗是否会增加肿瘤患者发生血栓栓塞事件的风险，几项 Meta 分析的结果互相矛盾。Scappaticci 等^[30]的 Meta 分析结果显示，与单独化疗相比，贝伐珠单抗联合化疗增加动脉血栓栓塞的风险，但不增加静脉血栓栓塞的风险。Nalluri 等^[31]的 1 项 Meta 分析结果显示，与对照组相比，所有级别和高级别静脉血栓栓塞的风险均显著增加，RR 为 1.33（95%CI，1.13~1.56； $P<0.001$ ）。Hurwitz 等^[32]的 Meta 分析结果显示，与单独化疗相比，贝伐珠单抗联合化疗并未显著增加静脉血栓栓塞的风险。Saerens 等^[33]的 Meta 分析结果显示，在卵巢癌患者中，接受贝伐珠单抗治疗的患者发生动脉和静脉血栓栓塞的风险增加。另 1 项系统评价和 Meta 分析显示，在转移性结直肠癌标准化疗方案加入贝伐珠单抗，发生血栓栓塞的几率增加 30%以上，且存在显著的动脉血栓栓塞风险，其几率是仅化疗组的 2 倍以上^[34]。综合以上几项 Meta 分析结果，肿瘤治疗中联合贝伐珠单抗会增加动脉血栓栓塞的风险，而是否会增加静脉血栓栓塞的风险需要在未来的随机对照试验中进一步求证。

4.3 贝伐珠单抗致血栓栓塞的发生时间与临床特点

本研究中贝伐珠单抗致血栓栓塞的发生时间，最短为首次用药后 48 h，最长为首次用药后 6 个月，

这提示临床医师和临床药师在贝伐珠单抗整个治疗期间均需注意监测该不良反应发生的可能。

24 例患者中有 14 例静脉血栓、8 例动脉血栓、2 例动脉血栓合并静脉血栓，提示贝伐珠单抗致血栓栓塞以静脉血栓栓塞更为常见。但 6 例死亡病例有动脉血栓栓塞 4 例，静脉血栓栓塞 2 例，可见发生动脉血栓栓塞死亡率更高。静脉血栓栓塞症包括深静脉血栓和肺栓塞，四肢深静脉血栓形成，会出现四肢疼痛伴肿胀，脑静脉窦血栓形成会有头晕、头痛、恶心呕吐、癫痫发作而昏迷不醒等症状，严重者还会发生肺栓塞，可能危及生命，本研究中，就有 1 例发生肺栓塞患者死于呼吸衰竭。动脉血栓栓塞包括脑血管意外、短暂性脑缺血发作和心肌梗死等，既往存在心血管危险因素或心血管疾病（包括心肌梗死、慢性心力衰竭或卒中）的患者发生动脉血栓栓塞的风险更高，动脉血栓栓塞可能危及生命并导致与药物有关的死亡^[35]。本研究中，8 例发生动脉血栓的患者死亡 4 例（50%），也提示动脉血栓栓塞是一个不可以忽视的不良事件。贝伐珠单抗增加动脉血栓栓塞风险的机制尚未得到充分阐明，但一些研究表明，可能的机制包括增加炎症和动脉粥样硬化不稳定性，通过减少一氧化氮（NO）的产生来增加血管收缩，以及通过降低内皮细胞更新能力来增加血小板聚集和黏附到血管内皮^[36]。

4.4 贝伐珠单抗致血栓栓塞的干预措施

《2024 中国临床肿瘤学会（CSCO）肿瘤患者静脉血栓防治指南》中关于肿瘤相关静脉血栓栓塞症的治疗，在无抗凝禁忌症的情况下，推荐普通肝素（UFH）或低分子肝素（LMWH）或直接口服抗凝剂（DOAC）^[37]。欧洲心脏病学会指南推荐使用 DOAC 和 LMWH 治疗静脉血栓形成事件^[38]。相比之下，没有证据支持抗凝或抗血小板治疗对动脉栓塞的疗效。

对于 3 级及以下的静脉栓塞，在开始低分子肝素治疗后可以继续抗血管生成治疗；3 级以上深静脉血栓，暂停抗血管生成药物，积极抗凝治疗，若抗凝疗效稳定，则可考虑重新开始抗血管生成治疗；对于发生任何级别的动脉血栓事件、发生 4 级静脉血栓栓塞，经治疗疗效不佳以及 3 级或以下血栓事件但是抗凝效果不佳且再次栓塞的，建议永久停药。Mayenga 等^[39]的研究显示，由贝伐珠单抗治疗导致的血栓形成患者如果继续使用贝伐珠单抗，在抗凝治疗中不会出现更多的出血并发症或血栓

栓塞复发，贝伐珠单抗似乎不影响抗凝治疗的安全性和有效性，这些结果鼓励临床医生继续使用这种药物，但必须全程做好监测。

5 结语

综上所述，贝伐珠单抗作为抗血管生成药物，会导致血栓栓塞事件的发生。血栓栓塞是肿瘤患者的第 2 大死因，包括静脉血栓栓塞和动脉血栓栓塞，血栓栓塞可导致长期抗凝治疗、化疗延迟、抗凝治疗的出血风险、生活质量下降以及医疗资源消耗，动脉血栓栓塞可能危及生命并导致与药物有关的死亡。临床工作者应加强对贝伐珠单抗致血栓栓塞临床特征的认识，做好用药监护和患者随访，对于血栓风险高的肿瘤患者，既往有心血管疾病的患者，尤其需要重视发生动脉血栓栓塞的可能，及时发现诊断，尽早治疗，减少因血栓栓塞导致的死亡。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jaiswal V, Jain E, Hitawala G, *et al.* Bevacizumab and sinus venous thrombosis: A literature review [J]. *Cureus*, 2021, 13(11): e19471.
- [2] 梅隆, 李飒, 甄健存. 治疗黄斑变性眼用药物制剂进展 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2019, 17(6): 61-65.
- [3] Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, *et al.* Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102017.
- [4] 刘利艳, 王东晓, 管希周, 等. 1 例化疗联合贝伐珠单抗治疗的肺腺癌患者的药学监护 [J]. *中国药物应用与监测*, 2017, 14(2): 92-95.
- [5] 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.
- [6] 季发和, 朴瑛, 谢晓冬, 等. 贝伐珠单抗联合化疗致下肢深静脉血栓形成一例并文献复习 [J]. *临床误诊误治*, 2016, 29(12): 7-9.
- [7] 徐蕊, 杜琼, 阮聪, 等. 临床药师参与 1 例复发转移卵巢癌患者静脉血栓形成的药学实践 [J]. *中国临床药学杂志*, 2022, 31(4): 308-312.
- [8] Fujiwara Y, Yamaguchi T, Nakane M. Portal vein thrombosis in metastatic colorectal cancer during FOLFIRI-bevacizumab chemotherapy successfully treated with apixaban [J]. *Intern Med*, 2021, 60(1): 53-57.
- [9] Tsujinaga S, Iwano H, Oshino T, *et al.* Reversible cancer therapeutics-related cardiac dysfunction complicating intra-cardiac thrombi [J]. *Intern Med*, 2020, 59(17): 2155-

- 2160.
- [10] Suzuki K, Yanagimura T, Ohashi K, *et al.* Bevacizumab-induced aortic arterial thrombosis [J]. *Intern Med*, 2018, 57(20): 2987-2990.
- [11] Maniangatt S C, Trivedi M, Sreedharan S E, *et al.* Dural venous sinus thrombosis following intravitreal bevacizumab [J]. *Neurol India*, 2017, 65(1): 166-167.
- [12] Giuliani J, Martelli S, Piacentini P, *et al.* Thromboembolic disease in advanced colorectal cancer treated with chemotherapy and bevacizumab: A case of real “pan-thrombosis” [J]. *Tumori*, 2015, 101(1): e32-e33.
- [13] Fluxá C D, Salas M S, Regonesi M C, *et al.* Portal vein thrombosis and nodular regenerative hyperplasia associated with the use of bevacizumab and oxaliplatin. Report of one case [J]. *Rev Med Chil*, 2013, 141(10): 1344-1348.
- [14] Vargo J A, Snelling B M, Ghareeb E R, *et al.* Dural venous sinus thrombosis in anaplastic astrocytoma following concurrent temozolomide and focal brain radiotherapy plus bevacizumab [J]. *J Neurooncol*, 2011, 104(2): 595-598.
- [15] Ozen A, Cicin I, Sezer A, *et al.* Dural sinus vein thrombosis in a patient with colon cancer treated with FOLFIRI/bevacizumab [J]. *J Cancer Res Ther*, 2009, 5(2): 130-132.
- [16] Donadon M, Vauthey J N, Loyer E M, *et al.* Portal thrombosis and steatosis after preoperative chemotherapy with FOLFIRI-bevacizumab for colorectal liver metastases [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(40): 6556-6558.
- [17] Yoon S, Schmassmann-Suhijar D, Zuber M, *et al.* Chemotherapy with bevacizumab, irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin (IFL) associated with a large, embolizing thrombus in the thoracic aorta [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(12): 1851-2852.
- [18] Roncalli J, Delord J P, Galinier M, *et al.* Bevacizumab in metastatic colorectal cancer: A left intracardiac thrombotic event [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(7): 1177-1178.
- [19] 陈敏, 杜鸣, 夏飞, 等. 1 例肺腺癌合并深静脉血栓及 EGFR19del/T790M/cis-C797S 突变的治疗分析 [J]. *中国药师*, 2020, 23(4): 682-685.
- [20] Aoshima H, Tawarahara K, Kato H, *et al.* Acute myocardial infarction due to coronary artery embolism during chemotherapy with mFOLFOX-6 plus bevacizumab for metastatic colon cancer [J]. *Intern Med*, 2023, 62(16): 2361-2364.
- [21] Kong Y, Xu X C, Hong L. Arteriovenous thrombotic events in a patient with advanced lung cancer following bevacizumab plus chemotherapy: A case report [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(19): 6507-6513.
- [22] Noda M, Inaji M, Karakama J, *et al.* Ischemic stroke with multiple cerebral artery stenosis in a patient with an anaplastic astrocytoma during bevacizumab treatment: A case report [J]. *NMC Case Rep J*, 2022, 9: 13-17.
- [23] 曲国红, 陈喆. 1 例直肠癌患者新辅助化疗发生肺栓塞的药学干预实践 [J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(1): 80-83.
- [24] 齐磊, 韩青兵, 王可. 贝伐珠单抗导致心肌梗死一例 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2018, 17(6): 622-623.
- [25] Togashi Y, Kim Y H, Masago K, *et al.* Pulmonary embolism due to internal jugular vein thrombosis in a patient with non-small cell lung cancer receiving bevacizumab [J]. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16(4): 444-446.
- [26] Qureshi S, Elliott R B, Herrington J D. Concurrent gastrointestinal perforation and pulmonary embolism due to bevacizumab in an adult undergoing treatment for stage IV colon cancer [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2017, 23(8): 625-628.
- [27] 刘光, 谢悦陶, 孙芳毅, 等. 老年肺癌患者应用贝伐珠单抗联合化疗发生急性心肌梗死救治体会一例 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(8): 872-874.
- [28] Roviello G, Bachelot T, Hudis C A, *et al.* The role of bevacizumab in solid tumours: A literature based meta-analysis of randomised trials [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 75: 245-258.
- [29] Falk A T, Barriere J, Francois E, *et al.* Bevacizumab: A dose review [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 94(3): 311-322.
- [30] Scappaticci F A, Skillings J R, Holden S N, *et al.* Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(16): 1232-1239.
- [31] Nalluri S R, Chu D, Keresztes R, *et al.* Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis [J]. *JAMA*, 2008, 300(19): 2277-2285.
- [32] Hurwitz H I, Saltz L B, Van Cutsem E, *et al.* Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: A pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13): 1757-1764.
- [33] Saerens M, De Jaeghere E A, Kanervo H, V *et al.* Risk of thrombo-embolic events in ovarian cancer: Does bevacizumab tilt the scale? A systematic review and Meta-analysis [J]. *Cancers*, 2021, 13(18): 4603.
- [34] Chitkara A, Kaur N, Desai A, *et al.* Risks of hypertension and thromboembolism in patients receiving bevacizumab with chemotherapy for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(24):

- 21579-21591.
- [35] Li L J, Chen D F, Wu G F, *et al.* Incidence and risk of thromboembolism associated with bevacizumab in patients with non-small cell lung carcinoma [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(8): 5010-5022.
- [36] Taugourdeau-Raymond S, Rouby F, Default A, *et al.* Bevacizumab-induced serious side-effects: A review of the French pharmacovigilance database [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(7): 1103-1107.
- [37] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤患者静脉血栓防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 42-48.
- [38] Lyon A R, Lopez-Fernandez T, Couch LS, *et al.* 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(41): 4229-4361.
- [39] Mayenga M, Falvo N, Mahé I, J *et al.* Cancer-associated thrombosis on bevacizumab: Risk of recurrence and bleeding when bevacizumab is stopped or continued [J]. *Cancers*, 2023, 15(15): 3893.

[责任编辑 高源]