

华蟾素注射液联合安罗替尼治疗恶性浆膜腔积液的临床研究

许园园¹, 谢胜新^{1*}, 张世强², 强金虎²

1. 无锡市锡山人民医院 药剂科, 江苏 无锡 214000

2. 无锡市锡山人民医院 肿瘤内科, 江苏 无锡 214000

摘要: **目的** 分析华蟾素注射液联合盐酸安罗替尼胶囊治疗恶性浆膜腔积液的临床效果。**方法** 选取 2023 年 1 月—2024 年 1 月无锡市锡山人民医院收治的 64 例恶性浆膜腔积液患者, 根据随机数字表法将患者分为对照组 (31 例) 和治疗组 (30 例)。对照组患者餐后 30 min 温水送服盐酸安罗替尼胶囊, 体质量 ≤ 60 kg 患者, 8 mg/次, 体质量 > 60 kg 患者, 12 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上于浆膜腔穿刺置管术排出积液后灌注华蟾素注射液, 胸腔灌注 40~125 mL, 腹腔灌注 40~150 mL, 心包灌注 10~50 mL, 使用生理盐水稀释, 每周 3 次。两组患者均在 2 周治疗完成后, 持续观察至少 4 周, 结束时评估疗效。比较两组患者的临床疗效、健康状况、积液相关指标、不良反应、生存情况。**结果** 治疗组的疾病控制率为 93.33%, 高于对照组的疾病控制率 70.97% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 KPS 评分较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 治疗组 KPS 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组积液中心血管内皮生长因子 (VEGF)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 水平较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组积液中 VEGF、HIF-1 α 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组患者高血压、皮疹、腹泻 3 级占比低于对照组 ($P < 0.05$), 无进展生存时间长于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 华蟾素注射液联合盐酸安罗替尼胶囊治疗恶性浆膜腔积液能增效减毒, 可改善患者健康状态, 降低积液中 VEGF、HIF-1 α 水平, 延长患者无进展生存时间。

关键词: 华蟾素注射液; 盐酸安罗替尼胶囊; 恶性浆膜腔积液; KPS 评分; 血管内皮生长因子; 低氧诱导因子-1 α ; 无进展生存时间

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)06-1477-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.021

Clinical study on combination of Cinobufacin Injection and anlotinib in treatment of malignant serous cavity effusion

XU Yuanyuan¹, XIE Shengxin¹, ZHANG Shiqiang², QIANG Jinhu²

1. Department of Pharmacy, Wuxi Xishan People's Hospital, Wuxi 214000, China

2. Department of Medical Oncology, Wuxi Xishan People's Hospital, Wuxi 214000, Jiangsu

Abstract: Objective To analyze the clinical efficacy of Cinobufacin Injection combined with Anlotinib Hydrochloride Capsules in treatment of malignant serous cavity effusion. **Methods** 64 Malignant serous cavity effusion patients admitted to Wuxi Xishan People's Hospital from January 2023 to January 2024 were selected and divided into control group (31 cases) and treatment group (30 cases) using a random number table method. The control group received oral administration of Anlotinib Hydrochloride Capsules with warm water 30 min after meals, once daily, 8 mg/time for patients with a body weight of ≤ 60 kg, and 12 mg/time for patients with a body weight of > 60 kg. On the basis of the control group, the treatment group was treated with Cinobufacin Injection. After the discharge of fluid through the serosal cavity puncture and catheterization, Cinobufacin Injection was infused into the chest cavity with 40 — 125 mL, the abdominal cavity with 40 — 150 mL, and the pericardium with 10 — 50 mL, diluted with physiological saline, three times weekly. Both groups of patients were observed continuously for at least 4 weeks after completing 2 weeks of treatment, and the efficacy was evaluated at the end. The clinical efficacy, health status, fluid related indicators, adverse reactions, and survival status of two groups of patients were compared. **Results** The disease control rate of the treatment group was 93.33%, which was higher than the disease control rate of 70.97% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the KPS scores of both groups were

收稿日期: 2025-03-13

基金项目: 江苏大学临床医学科技发展基金项目 (JLY2021126)

作者简介: 许园园, 女, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 13812538409xyy@sina.com

*通信作者: 谢胜新, 男, 副主任药师, 研究方向为医院药学。E-mail: 113962623@qq.com

significantly increased compared to those before treatment ($P < 0.05$), and the KPS scores in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the fluid levels of VEGF and HIF-1 α in both groups were significantly reduced compared to those before treatment ($P < 0.05$). The fluid levels of VEGF and HIF-1 α in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The proportion of grade 3 hypertension, rash, and diarrhea in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the progression free survival time was longer than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Cinobufacin Injection and Anlotinib Hydrochloride Capsules can enhance efficacy and reduce toxicity in treatment of malignant serous cavity effusion, improve the health status of patients, reduce the fluid levels of VEGF and HIF-1 α , and prolong the progression free survival time of patients.

Key words: Cinobufacin Injection; Anlotinib Hydrochloride Capsules; malignant serous cavity effusion; KPS score; VEGF; HIF-1 α ; progression free survival time

恶性浆膜腔积液是中晚期恶性肿瘤最常见的并发症之一，主要类型为恶性胸腔积液、恶性腹腔积液和恶性心包积液，影响抗肿瘤治疗效果，降低患者健康状态，甚至缩短生存时间。目前恶性浆膜腔积液治疗主要是在针对病因的全身治疗基础上采用浆膜腔穿刺引流。但浆膜腔穿刺引流仅能缓解患者胀满不适感，无法消除积液，治疗效果有限。当前针对恶性浆膜腔积液的治疗策略已逐渐转变为在引流恶性积液后，继续继续针对性抗肿瘤治疗，目的是控制积液形成，保证穿刺引流效果。安罗替尼属于小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂，可通过抑制多种受体的激酶活性发挥抗血管生成和抑制肿瘤生长的作用，从而减少积液^[1]。安罗替尼虽能有效减少积液生成，但长期使用有一定安全风险。对此，建议患者联合其他药物治疗，目的在于提高短期疗效、减少药物长期应用带来的安全性风险。华蟾素注射液是由中华大蟾蜍皮提取制成的中药制剂，具有消肿止痛、活血利水、清热解毒之效，已用于多种恶性肿瘤的治疗，且研究发现，华蟾素注射液联合化疗治疗恶性浆膜腔积液可增效减毒^[2]。基于此背景，本研究观察恶性浆膜腔积液患者采用华蟾素注射液联合盐酸安罗替尼胶囊治疗的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2023 年 1 月—2024 年 1 月无锡市锡山人民医院收治的 64 例恶性浆膜腔积液患者，其中男 39 例，女 25 例；年龄 42~65 岁；平均 (53.13 $\pm$ 3.89) 岁；疾病类型：恶性胸腔积液 35 例，恶性腹腔积液 26 例，恶性心包积液 3 例；原发病：胃癌 12 例，肺癌 33 例，肝癌 12 例，乳腺癌 7 例。本次研究的实施获得无锡市锡山人民医院伦理委员会批准 (批准号为 xs2023ky016)，患者和家属对研究

知情，并签订知情同意书。

纳入标准：(1) 符合《内科学 (第 9 版)》中恶性胸腔积液、恶性腹腔积液和恶性心包积液的诊断标准^[3]，且经影像学、细胞学、病理学等手段明确诊断为中等量以上的恶性浆膜腔积液；(2) 生命体征平稳；(3) 预计生存时间 ≥ 3 个月，Karnofsky 功能状态 (KPS) 评分^[4] ≥ 60 分；(4) 经化疗药物和/或生物反应调节剂治疗无效。

排除标准：(1) 对研究药物过敏；(2) 既往有靶向药物治疗史；(3) 存在重度心、肝、肾功能不全；(4) 合并有高血压、出血或血性积液；(5) 非肿瘤引起的胸腔积液；(6) 合并严重血液系统疾病，如急性白血、血友病等；(7) 有智力、精神障碍；(8) 存在肠梗阻、慢性腹泻或无法吞咽等影响服用药物吸收的疾病；(9) 中央型肺鳞状细胞癌或有咯血风险的患者。

剔除标准：(1) 出现严重的不良反应或过敏反应需要停止用药者；(2) 擅自停药或擅自服用其他相关治疗药物者；(3) 研究期间失访或主动退出治疗者。

1.2 药物

盐酸安罗替尼胶囊由正大天晴药业集团股份有限公司生产，规格 12 mg/粒，产品批号 20230422、20230428；华蟾素注射液由安徽华润金蟾药业有限公司生产，规格 10 mL/支，产品批号 20221103、20230326。

1.3 分组与治疗方式

根据随机数字表法将患者分为对照组和治疗组，每组各 32 例。治疗期间，对照组剔除 1 例患者，治疗组剔除 2 例患者，最终对照组纳入 31 例患者，治疗组纳入 30 例患者。对照组男 21 例，女 10 例；年龄 42~60 岁，平均 (52.58 $\pm$ 3.76) 岁；疾病类型：恶性胸腔积液 16 例，恶性腹腔积液 14

例,恶性心包积液 1 例;原发病:肝癌 6 例,胃癌 7 例,肺癌 16 例,乳腺癌 2 例。治疗组男 17 例,女 13 例;年龄 46~65 岁;平均 (53.68 ± 4.18) 岁;疾病类型:恶性胸腔积液 17 例,恶性腹腔积液 11 例,恶性心包积液 2 例;原发病:肝癌 5 例,胃癌 4 例,肺癌 16 例,乳腺癌 5 例。两组的一般资料比较具有可比性。

所有患者入院后均予常规治疗和浆膜腔穿刺置管术治疗。常规治疗:限水(1000~1500 mL)、限钠盐(2 g/d),进行高蛋白、高维生素和低脂饮食。浆膜腔穿刺置管术:使用超声实时观察积液情况,确定穿刺点,在超声引导下进行穿刺,穿刺成功后,通过穿刺针置入导管至浆膜腔(胸腔、腹腔或心包),连接一次性无菌引流袋,控制引流速度(首次引流心包<100 mL,胸水<600 mL,腹水<800 mL),在 24~72 h 完成后可根据患者情况调节引流量和引流频率,期间严密监测患者生命体征,在保证操作安全的前提下尽量将积液引流干净,2 次/周。

对照组餐后 30 min 温水送服盐酸安罗替尼胶囊,体质量 ≤ 60 kg 患者,8 mg/次,体质量>60 kg 患者,12 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组基础上于浆膜腔穿刺置管术排出积液后灌注华蟾素注射液,胸腔灌注 40~125 mL,腹腔灌注 40~150 mL,心包灌注 10~50 mL,使用生理盐水稀释(华蟾素注射液 60 mL+生理盐水 30 mL+2%盐酸利多卡因注射液 10 mL),经浆膜腔引流管缓慢注入后夹闭,嘱患者 10 min 翻身 1 次,共 4 次,保证药物均匀吸收,每周 3 次。两组患者均在 2 周治疗完成后,持续观察至少 4 周,结束时评估疗效。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

完全缓解:所有浆膜腔积液完全消失,且肿瘤标志物恢复至正常水平;非完全缓解或非疾病进展:存在一个或多个浆膜腔积液和(或)持续存在肿瘤标志物水平超出正常水平;疾病进展:已存在的浆膜腔积液出现明确进展或新浆膜腔积液。

疾病控制率=(完全缓解例数+非完全缓解或非疾病进展例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 健康状况 分别于治疗前后,采用 KPS 评分评估两组患者健康状况。该标准包括体力状态、功能状态,分值为 0~100 分,健康状况越好患者得分越高,该量表由经过培训的医护人员根据患者表现

进行评估,Cronbach's α 系数为 0.873^[5]。

1.5.2 积液相关指标 分别于两组患者治疗前后留取积液各 2 管,于 4℃下,经 2000 r/min 离心速率离心 10 min,留取上清液,采用化学发光法(试剂盒购自河南智佐生物科技有限公司)检测积液中血管内皮生长因子(VEGF)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平。

1.6 不良反应观察

记录两组患者治疗期间高血压、皮疹、腹泻等发生情况,并依据美国国家癌症协会常见毒性标准分级评价患者的毒副反应等级^[6]。高血压(平均收缩压/平均舒张压)分级:4 级为危及生命,需紧急治疗,3 级为>160 mmHg/100 mmHg(1 mmHg=133 Pa),2 级为 140~159 mmHg/90~99 mmHg,1 级为 120~139 mmHg/80~89 mmHg;皮疹分级:4 级为危及生命、需要紧急治疗,3 级为覆盖>30%体表面积、伴有中重度症状,2 级为覆盖 10%~30%体表面积、伴或不伴症状,1 级为覆盖<10%体表面积、伴或不伴症状;腹泻分级:4 级为危及生命、需要紧急治疗,3 级为每天增加 ≥ 7 次,2 级为每天增加 4~6 次,1 级为大便次数增加,每日增加次数较治疗前增加<4 次。

1.7 生存情况观察

所有患者治疗结束后均开展为期 12 个月的随访。每 3 个月门诊复查 1 次,至少完成 12 个月随访,记录患者在随访期间的总生存时间和无进展生存时间。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件处理数据,计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用独立样本 t 检验;偏态分布计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验;两组患者的生存时间比较用 Kaplan-Meier 生存分析法,用 Log-rank χ^2 检验;等级资料用秩和检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗组的疾病控制率为 93.33%,高于对照组的疾病控制率 70.97%($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组健康状况对比

治疗后,两组患者 KPS 评分较治疗前显著升高($P<0.05$),治疗组 KPS 评分高于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组积液相关指标对比

治疗后，两组积液中 VEGF、HIF-1 α 水平较治疗前显著降低 ($P<0.05$)，治疗组积液中 VEGF、HIF-1 α 水平低于对照组 ($P<0.05$)，见表 3。

2.4 两组不良反应发生情况对比

两组患者在治疗期间均发生了不良反应，组间不良反应发生率比较无显著差异，但治疗组高血

压、皮疹、腹泻 3 级占比低于对照组 ($P<0.05$)，见表 4。

2.5 两组生存情况对比

随访 12 个月，对照组患者失访 1 例，治疗组患者均完成随访。两组总生存率、总生存时间比较无差异；治疗组无进展生存时间长于对照组 ($P<0.05$)，见表 5。

表 1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	非完全缓解或非疾病进展/例	疾病进展/例	疾病控制率/%
对照	31	3	19	9	70.97
治疗	30	6	22	2	93.33*

与对照组比较：* $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ compared with the control group.

表 2 两组 KPS 评分对比 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison on KPS scores between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	KPS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	31	68.74 $\pm$ 5.21	76.74 $\pm$ 5.37*
治疗	30	67.69 $\pm$ 5.68	81.20 $\pm$ 5.11* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较：* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\blacktriangle P<0.05$ 。

* $P<0.05$ compared to same group before treatment; $\blacktriangle P<0.05$ compared with control group after treatment.

表 3 两组积液中 VEGF、HIF-1 α 水平对比 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison on fluid levels of VEGF and HIF-1 α between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	HIF-1 α /(ng·mL ⁻¹)
对照	31	治疗前	596.17 $\pm$ 37.11	62.87 $\pm$ 8.97
		治疗后	388.87 $\pm$ 30.98*	49.77 $\pm$ 5.45*
治疗	30	治疗前	599.67 $\pm$ 35.69	63.93 $\pm$ 9.15
		治疗后	302.14 $\pm$ 21.15* $\blacktriangle$	42.47 $\pm$ 4.99* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较：* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\blacktriangle P<0.05$ 。

* $P<0.05$ compared to same group before treatment; $\blacktriangle P<0.05$ compared with control group after treatment.

表 4 两组高血压、皮疹、腹泻发生率和分级对比

Table 4 Comparison on hypertension, rash, and diarrhea incidence and grading between two groups

不良反应	组别	n/例	1 级/例	2 级/例	3 级/例	4 级/例	发生率/%
高血压	对照	31	4	4	13	6	87.10
	治疗	30	10	9	4*	2	83.33
皮疹	对照	31	4	3	15	6	90.32
	治疗	30	10	8	5*	2	83.33
腹泻	对照	31	4	5	14	7	96.77
	治疗	30	8	12	5*	3	93.33

与对照组比较：* $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ compared with the control group.

表 5 两组生存情况对比

Table 5 Comparison on survival status between two groups

组别	n/例	总生存率/%	无进展生存时间[M (P ₂₅ , P ₇₅)]/月	总生存时间[M (P ₂₅ , P ₇₅)]/月
对照	31	60.00	5.00 (3.00, 12.00)	7.00 (4.00, 12.00)
治疗	30	66.67	7.00 (4.00, 12.00) *	9.00 (6.00, 12.00)

与对照组比较: *P<0.05。

*P<0.05 compared with the control group.

3 讨论

目前,国内外对于恶性浆膜腔积液的治疗效果不甚理想。疾病诊治专家共识指出,传统治疗理念下,恶性胸腔积液患者的中位生存时间为3~12个月,恶性腹腔积液患者的中位生存时间为5.7个月,恶性心包积液患者的预后则更差^[7]。抗血管靶向药物的使用已受到肿瘤界的广泛认可,经大量试验发现,恶性浆膜腔积液患者的生存情况仍有重大进展,如何延长这类患者的生存时间和改善其健康状态仍是临床所面临的难题。

安罗替尼是一种多靶点小分子抗血管药物,能通过抑制血管新生、降低微血管密度来达到抗肿瘤、减少恶性浆膜腔积液的作用,2018年在国内批准上市。多项研究证实,安罗替尼联合传统方式治疗恶性浆膜腔积液有更理想的临床效果,可延长无进展生存时间^[8-9]。但安罗替尼在用药过程中也暴露出一系列的不良反应,如高血压、腹泻等。华蟾素注射液采用中华大蟾蜍的全皮提取制剂制备而成,具有抗肿瘤、止痛、解毒、免疫促进等作用^[10]。米虽才等^[11]将恶性胸腔积液患者分为两组,加用华蟾素注射液的患者比单用安罗替尼和传统方式治疗疗效确切,且安全可靠。本研究将两种药物联用并探究对恶性浆膜腔积液的治疗效果,结果显示,采用华蟾素注射液联合安罗替尼治疗方案的患者疾病控制率高达93.55%,显著高于单独使用安罗替尼的对照组。在不良反应上,两组药物相关不良反应发生率虽未观察到显著差异,但治疗组高血压、皮疹、腹泻发生程度较对照组更轻微,提示华蟾素注射液联合安罗替尼应用能够产生协同效应,可增效减毒。

现有的研究已证实,VEGF、HIF-1 α 在恶性浆膜腔积液形成过程中发挥了重要作用^[12]。VEGF是一种能促进血管生成的生物因子,在多种肿瘤组织中呈高表达,可通过促进血管生成和增加血管通透性参与恶性浆膜腔积液的病理过程。多项研究表明,肿瘤浸润或转移至体腔浆膜后,VEGF水平的

升高、肿瘤新生血管的生成等是恶性浆膜腔积液形成的重要机制,通过阻滞VEGF能减少恶性浆膜腔积液形成^[13-14]。HIF-1 α 是肿瘤细胞的一种DNA结合蛋白,可直接参与缺氧组织周围血管生成过程,并能影响其他因子表达。研究证实,HIF-1 α 可通过调节血管内皮细胞因子基因表达、肿瘤血管生成,推动恶性浆膜腔积液的形成。本研究发现,治疗后,治疗组积液中VEGF、HIF-1 α 水平低于对照组,说明华蟾素注射液联合安罗替尼治疗恶性浆膜腔积液能显著降低积液中VEGF、HIF-1 α 水平,有助于减少恶性浆膜腔积液形成。本研究还发现,治疗后治疗组KPS评分高于对照组,随访12个月,两组总生存率、总生存时间比较无差异,但治疗组无进展生存时间长于对照组,说明在安罗替尼治疗前提下,华蟾素注射液的加入可使恶性浆膜腔积液患者健康状态改善,无进展生存时间延长。

综上所述,华蟾素注射液联合盐酸安罗替尼胶囊治疗恶性浆膜腔积液能增效减毒,可改善患者健康状态,降低积液中VEGF、HIF-1 α 水平,延长患者无进展生存时间。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张扬,钱洪,程小飞,等.腹腔热灌注化疗联合安罗替尼治疗结直肠癌合并恶性腹腔积液的疗效分析[J].癌症进展,2020,18(9):943-946.
- [2] 徐育才,郭海渊博,丁美群,等.顺铂联合华蟾素注射液心包灌注治疗恶性心包积液[J].浙江临床医学,2018,20(1):127-129.
- [3] 葛均波,徐永健,王辰,等.内科学[M].第9版.北京:人民卫生出版社,2018:114-118,371-372,304-305.
- [4] Mor V, Laliberte L, Morris J N, et al. The Karnofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting[J]. *Cancer*, 1984, 53(9): 2002-2007.
- [5] 赫捷,张清媛,李薇,等.肿瘤学概论[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2018:124-125.
- [6] HHS, NIH, NCI. Common Terminology Criteria for

- Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.3 [EB/OL]. (2010-06-14) [2024-01-06]. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
- [7] 陕西省抗癌协会肿瘤转移专业委员会, 陕西省抗癌协会罕见肿瘤专业委员会: 恶性浆膜腔积液诊治专家联盟. 陕西省恶性浆膜腔积液诊治专家共识(2021 版) [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2022, 16(1): 1-16.
- [8] 祝冰晶, 罗虎, 唐春兰. 安罗替尼治疗原发性胸膜及心包血管肉瘤 1 例 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(9): 813-816.
- [9] 贾俊斌, 顾岩. 非小细胞肺癌相关恶性胸腔积液抗血管生成治疗与免疫治疗研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(23): 1702-1708.
- [10] 王一同, 周琴, 郑俊超, 等. 华蟾素注射液灌注治疗恶性血性胸腹腔积液的疗效评价及优势人群研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(30): 3313-3317.
- [11] 米虽才, 吴玲艳, 陈志明, 等. 比较安罗替尼联合华蟾素或顺铂对非小细胞肺癌并恶性胸腔积液的临床治疗情况 [J]. 中国医学创新, 2021, 18(4): 81-84.
- [12] 刘锦, 李贵新, 路中, 等. VEGF、HIF-1 α 在恶性腹水中的表达及临床意义 [J]. 山东医药, 2009, 49(7): 70-71.
- [13] Bradshaw M, Mansfield A, Peikert T. The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant pleural effusion [J]. *Curr Oncol Rep*, 2013, 15(3): 207-216.
- [14] Zhan N, Dong W G, Wang J. The clinical significance of vascular endothelial growth factor in malignant ascites [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(3): 3719-3725.

【责任编辑 解学星】