

## 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

易涵<sup>1,2</sup>, 古再丽努尔·如则托合提<sup>3</sup>, 姜明燕<sup>1,2\*</sup>, 王佳妮<sup>4\*</sup>

1. 中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110122

3. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

4. 中国医科大学附属第一医院 消化内科, 辽宁 沈阳 110001

**摘要:** **目的** 观察贝伐珠单抗联合伊立替康与雷替曲塞方案在氟尿嘧啶类药物耐药后的晚期结直肠癌患者中的疗效及安全性。**方法** 收集中国医科大学附属第一医院2014—2019年收治的氟尿嘧啶类耐药的60例晚期结直肠癌患者, 对照组30例, 应用伊立替康联合雷替曲塞方案(IR); 实验组30例, 应用IR联合贝伐珠单抗方案。分析比较两组患者的客观有效率(ORR)、疾病控制率(DCR)、无进展生存时间(PFS)及不良反应发生情况。**结果** 实验组和对照组ORR分别为6.67%和3.33%, DCR分别为66.67%和53.33%, 两组ORR和DCR比较差异无统计学意义。实验组和对照组中位PFS分别为6.0个月和3.1个月, 差异有统计学意义( $P=0.0204$ )。两组不良反应以I/II级多见, III/IV级不良反应发生率低, 实验组蛋白尿的发生率高于对照组, 差异有统计学意义( $P=0.001$ )。其余如出血、转氨酶升高、恶心、呕吐、腹泻、发热、皮疹、高血压等不良反应发生率均为实验组高于对照组, 但差异无统计学意义。**结论** 贝伐珠单抗联合伊立替康与雷替曲塞方案可提高既往氟尿嘧啶类治疗耐药后的晚期结直肠癌患者的疗效, 无进展生存期增加, 不良反应可耐受, 值得进一步研究。

**关键词:** 晚期结直肠癌; 贝伐珠单抗; 伊立替康; 雷替曲塞

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)02-0293-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.02.022

## Efficacy and safety of bevacizumab combination with irinotecan/raltitrexed in patients with fluorouracil-refractory advanced colorectal cancer

YI Han<sup>1,2</sup>, RUZETUOHETI Guzailinuer<sup>3</sup>, JIANG Mingyan<sup>1,2</sup>, WANG Jiani<sup>4</sup>

1. Department of Pharmacy, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. School of Pharmaceutical Science, China Medical University, Shenyang 110122, China

3. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

4. Department of Gastroenterology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 10001, China

**Abstract: Objective** To compare the efficacy and safety of the combination of irinotecan/raltitrexed with bevacizumab in patients with fluorouracil-refractory advanced colorectal cancer. **Methods** A total of 60 patients with colorectal cancer who failed treatment of fluorouracil chemotherapy and admitted to the First Affiliated Hospital of China Medical University from 2014 to 2019 were selected for further study. 30 patients in control group received IR regimen and 30 patients in experimental group received bevacizumab and IR regimen. Objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progress free survival (PFS) and adverse reactions between the two groups were evaluated. **Results** The results demonstrated that the ORR of experimental and control group were 6.7% and 3.3% respectively, DCR of the two groups were 66.7% and 53.33% respectively. There was no significant difference in ORR and DCR between experimental and control group. The median PFS of the two groups were 6.0 months and 3.1 months respectively ( $P = 0.0204$ ), and the difference was statistically significant. Most of the adverse reactions were grade I/II. The

收稿日期: 2019-08-29

第一作者: 易涵, 药师, 研究方向为临床药学。Tel: (024)83282662 E-mail: yihan0127@126.com

\*通信作者: 姜明燕, 主任药师, 研究方向为临床药学、药物分析学、药理学。E-mail: syjmy@126.com

王佳妮, 医师, 研究方向为肠病的临床及基础研究。E-mail: emerald\_\_123@163.com

incidence of grade III/IV adverse reactions was low. The incidence of proteinuria in the experimental group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P = 0.001$ ). The adverse reactions of bleeding, transaminase elevation (ALT and AST), nausea, vomiting, diarrhea, fever, rash and hypertension were higher in the experimental group with no statistically significant difference. **Conclusion** The combination of bevacizumab with irinotecan/raltitrexed has certain curative effect in patients with advanced colorectal cancer after treatment failure of fluorouracil. The PFS was increased and the adverse reactions were tolerated, which is worthy of further clinical study.

**Key words:** advanced colorectal cancer; bevacizumab; irinotecan; raltitrexed

近年来结直肠癌的发病率和死亡率均呈上升趋势,成为威胁健康的第3大癌症,很多患者确诊时已是晚期,错失最佳手术时机<sup>[1]</sup>。对于不能手术的结直肠癌患者,化疗是重要治疗手段。氟尿嘧啶类药物是治疗结直肠癌的基础用药,化疗失败后可以选择含伊立替康方案继续治疗<sup>[2]</sup>。伊立替康联合雷替曲塞在经氟尿嘧啶类治疗失败或缓解后疾病再进展的晚期结直肠癌患者中为安全、有效的治疗方案<sup>[3-5]</sup>。贝伐珠单抗是一种抗肿瘤靶向药,在治疗结直肠癌中优势明显,各阶段的肿瘤患者使用均能获益<sup>[6-8]</sup>。但贝伐珠单抗联合伊立替康和雷替曲塞方案在氟尿嘧啶类药物治疗失败的晚期结直肠癌患者中的疗效及安全性方面还缺少系统分析。因此结合目前研究进展,本研究回顾了60例采用伊立替康+雷替曲塞或贝伐珠单抗联合伊立替康+雷替曲塞作为治疗方案的晚期结直肠癌患者,分析其近期疗效和不良反应,为临床合理选择治疗药物提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取中国医科大学附属第一医院2014年11月—2019年1月收治的60例符合纳入标准的晚期结直肠癌患者进行回顾性分析,按治疗方案的不同分为实验组和对照组。

**纳入标准:**所有患者经组织或细胞学病理检查证实为结直肠癌;患者的美国东部肿瘤协作组(ECOG)<sup>[9]</sup>评分 $\leq 2$ 分;有可评估的靶病灶;既往应用过含氟尿嘧啶类药物治疗后疾病进展的患者;肿瘤分期为IV期<sup>[10]</sup>的患者;无化疗禁忌的患者;治疗方案选用伊立替康/雷替曲塞或贝伐珠单抗联合伊立替康/雷替曲塞的患者。**排除标准:**化疗不满2周

期的患者;同时接受其他抗肿瘤治疗的患者;治疗前血常规、肝肾功能、心功能显著异常的患者。

按照纳入与排除标准,每组纳入30例患者。其中实验组平均年龄43~77岁,对照组平均年龄42~70岁。两组患者在年龄、性别、病理类型、手术史、转移情况、吸烟史、饮酒史、基础疾病和家族史等方面无显著性差异,两组患者均衡可比,见表1。

### 1.2 治疗方法

**实验组静脉滴注:**贝伐珠单抗注射液[罗氏制药(瑞士)有限公司产品,进口注册证号S20100023,规格100 mg/4 mL,生产批号H0137B09、H0146B12、H0181B03]7.5 mg/kg,首次滴注90 min,第2次60 min,以后30 min;注射用盐酸伊立替康(江苏恒瑞医药股份有限公司产品,国药准字H20020687,规格100 mg/支,批号13082512、14100916、180820AF)180 mg/m<sup>2</sup>,40滴/min;注射用雷替曲塞(南京正大天晴制药有限公司产品,国药准字H20090325,规格2 mg/支,批号130918、170516、180103)3 mg/m<sup>2</sup>,静滴15 min。

**对照组:**采用伊立替康联合雷替曲塞方案治疗,给药方式同实验组。

两组均21 d为1个治疗周期,期间无冲洗期,每2个化疗周期进行1次疗效评价,每组均治疗至少2个周期。患者用药期间病情进展或不良反应不能耐受时及时终止用药并给于对症处理。

### 1.3 疗效评价标准

按照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)<sup>[11]</sup>分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病进展(PD)、疾病稳定(SD)。用客观有效率(ORR)、疾病控制率(DCR)、无进展生存时间(PFS)进行评价。

$$\text{ORR} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

表1 患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of patients

组别	平均年龄/岁	性别/例		手术人数/例	转移部位/例				个人史/例			
		男	女		肺	肝	腹或盆腔	其他	吸烟	饮酒	家族史	疾病史
对照	62±7.06	21	9	20	10	18	8	5	3	2	7	11
实验	57±11.07	21	9	21	12	21	8	11	4	4	7	7

DCR=(CR+PR+SD)/总例数

### 1.4 不良反应评估

按照常见不良反应事件评价标准CTCAE 4.0进行不良反应的分级和评价<sup>[12]</sup>。

### 1.5 统计学方法

应用SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以%表示,采用 $\chi^2$ 检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用Log-Rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效评价

实验组和对照组ORR分别为6.67%和3.33% ( $P=0.554$ ), 两组DCR分别为66.67%和53.33% ( $P=0.292$ ), 结果显示实验组ORR和DCR均高于对照组,但是两组ORR和DCR比较差异无统计学意义,见表2。

表2 两组临床疗效的比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	0	1	15	14	3.33	53.33
实验	0	2	18	10	6.67	66.67

### 2.2 无进展生存时间

两组患者均到达PFS终点,数据无缺失。实验组和对照组中位PFS分别为6.0个月[95%CI(5.2, 10.2)]和3.1个月[95%CI(3.2, 5.7)],实验组具有更长的无进展生存时间。两组患者生存曲线的差异

有统计学意义( $P=0.0204$ ),见图1。

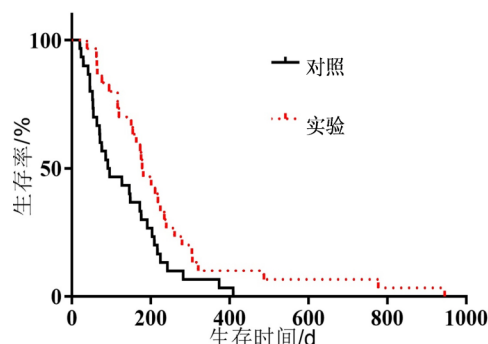


图1 两组患者PFS曲线

Fig.1 PFS curves of patients between two groups

### 2.3 安全性评价

观察到的不良反应包括血液学毒性(白细胞计数降低、中性粒细胞降低、血红蛋白减少、血小板减少),白蛋白降低,肝脏毒性[谷氨酸氨基转移酶(ALT)升高、丙氨酸氨基转移酶(AST)升高、碱性磷酸酶(ALP)升高、谷氨酰转氨酶(GGT)升高],消化道毒性(腹泻、便秘、恶心、呕吐),口腔黏膜炎,神经毒性,乏力,呼吸困难,手足综合征,脱发,皮疹,发热,出血,尿蛋白和高血压。其中实验组白细胞计数降低、中性粒细胞降低、血红蛋白减少、肝酶升高、腹泻、呕吐、发热、出血、口腔黏膜炎、皮疹、脱发等不良反应发生率高于对照组,实验组较对照组新增出血和高血压2项不良反应,但两组比较差异均无统计学意义;实验组蛋白尿发生率高于对照组。见表3。

表3 两组不良反应的比较

Table 3 Comparison of adverse reactions between two groups

不良反应表现	组别	不良反应/例					P值
		I级	II级	III级	IV级	合计	
白细胞计数降低	对照	4	3	0	2	9	0.235
	实验	2	7	2	1	12	
中性粒细胞降低	对照	3	4	1	2	10	0.781
	实验	5	5	4	2	16	
血红蛋白计数减少	对照	13	5	0	0	18	0.158
	实验	18	2	0	0	20	
血小板计数降低	对照	7	1	0	0	8	0.584
	实验	3	1	0	0	4	
低白蛋白	对照	22	0	0	0	22	0.584
	实验	21	0	0	0	21	
ALT升高	对照	15	4	0	0	19	0.207
	实验	14	3	3	0	20	

续表3

不良反应表现	组别	不良反应/例					P值
		I级	II级	III级	IV级	合计	
AST升高	对照	14	2	0	0	16	0.529
	实验	15	4	1	0	20	
ALP升高	对照	11	1	0	0	12	0.683
	实验	6	1	0	0	7	
GGT升高	对照	7	4	5	1	17	0.598
	实验	11	5	4	0	20	
腹泻	对照	3	7	2	0	12	0.129
	实验	10	4	2	0	16	
便秘	对照	6	2	0	0	8	0.733
	实验	4	2	0	0	6	
恶心	对照	4	11	0	0	15	0.411
	实验	8	12	0	0	20	
呕吐	对照	3	2	0	0	5	0.387
	实验	5	1	0	0	6	
口腔黏膜炎	对照	2	0	0	0	2	0.640
	实验	3	0	0	0	3	
神经毒性	对照	6	1	0	0	7	0.094
	实验	3	4	0	0	7	
乏力	对照	15	8	0	0	23	0.380
	实验	14	4	0	0	18	
呼吸困难	对照	2	0	1	0	3	0.505
	实验	1	0	0	0	1	
手足综合征	对照	4	0	0	0	4	0.718
	实验	5	0	0	0	5	
脱发	对照	4	2	0	0	6	0.398
	实验	4	5	0	0	9	
皮疹	对照	1	1	0	0	2	0.121
	实验	4	0	0	0	4	
发热	对照	3	0	0	0	3	0.278
	实验	6	0	0	0	6	
出血	对照	0	0	0	0	0	0.150
	实验	2	0	0	0	2	
尿蛋白	对照	1	0	0	0	1	0.001
	实验	11	0	0	0	11	
高血压	对照	0	0	0	0	0	0.076
	实验	3	0	0	0	3	

### 3 讨论

#### 3.1 研究的临床意义

雷替曲塞和伊立替康具有协同抗肿瘤作用,国内外有多项临床研究<sup>[3,5,13-14]</sup>显示伊立替康联合雷替曲塞疗效明确,安全性较好,可作为一线化疗失败的结直肠癌患者后续治疗的可选方案之一。同时,亦有研究证实贝伐珠单抗联合伊立替康在晚期结直肠癌治疗中的疗效,但是贝伐珠单抗联合伊立替

康与雷替曲塞方案在氟尿嘧啶类药物治疗失败的晚期结直肠癌患者中的疗效及安全性方面的研究较少,需要进一步进行研究<sup>[6,15-16]</sup>。

#### 3.2 疗效和安全性分析

本研究回顾分析了既往氟尿嘧啶类药物化疗失败后,换用伊立替康与雷替曲塞方案或贝伐珠单抗联合伊立替康与雷替曲塞方案治疗的60例晚期结直肠癌患者。两组患者年龄、性别、病理类型、手

术、转移情况、吸烟史、饮酒史、基础疾病、家族史等均无显著性差异,基线可比。结果发现实验组 ORR 为 6.67%, DCR 为 63.3%; 对照组 ORR 为 3.33%, DCR 为 53.33%。实验组无论客观缓解率或是疾病控制率均较对照组高,但两组 ORR ( $P=0.554$ ) 和 DCR ( $P=0.292$ ) 差别无统计学意义。实验组和对照组中位 PFS 分别为 6.0 个月[95%CI(5.2, 10.2)]和 3.1 个月[95%CI(3.2, 5.7)], 两组患者 PFS 差异有统计学意义。伊立替康联合雷替曲塞组与 Aparicio 等<sup>[17]</sup>相似研究比较,无论在腹泻、乏力、中性粒细胞减少、呕吐等发生 III/IV 级不良反应的比率或是疗效和无进展生存时间等方面,本研究结果均较低,这可能与伊立替康应用剂量低于 Aparicio 等研究的剂量相关,导致疗效降低的同时,安全性有所提高。联合应用贝伐珠单抗后,能显著延长无进展生存时间。

本研究中观察到的主要不良反应包括血液学毒性、肝功异常、消化道不良反应等。实验组蛋白尿发生率高于对照组(36.7% vs 3.3%), 两组有统计学差异。其余如 ALT 和 AST 升高、恶心、呕吐、腹泻、发热、皮疹、高血压等不良反应均为实验组高于对照组,但差异无统计学意义。两组 III/IV 级不良反应发生率均较低,主要表现在白细胞和中性粒细胞降低、肝功异常和腹泻等方面,组间无显著差异。III/IV 级不良反应中,白细胞和中性粒细胞降低的患者对症给予重组人粒细胞集落刺激因子注射液治疗后好转,骨髓反应性较好;肝功异常患者给予保肝药物联合治疗;腹泻患者给予盐酸洛哌丁胺胶囊治疗后好转。无治疗相关性死亡。

研究中实验组蛋白尿的发生率显著高于对照组,可能主要原因为血管内皮生长因子(VEGF)信号轴在建立和维持肾小球滤过屏障中发挥不可或缺的重要作用,贝伐珠单抗为 VEGF 抑制剂,在阻止肾脏 VEGF 与 VEGF-2 受体结合的同时也抑制了 VEGF 对肾脏血管内皮细胞的良性作用,导致肾小球滤过膜的透性增高,肾小管重吸收作用降低,最终形成蛋白尿;此外,也可能与贝伐珠单抗下调足细胞连接蛋白的表达、继发性高血压的发生等相关<sup>[18-20]</sup>。有文献报道贝伐珠单抗导致蛋白尿的发生率为 21%~63%,且贝伐珠单抗诱导蛋白尿呈剂量相关,停药后症状可逆<sup>[21]</sup>。本研究中贝伐珠单抗组蛋白尿发生 11 人(36.67%),引起的蛋白尿症状较轻,停药后可以缓解,11 人中无尿蛋白大于 2 g 的患者。

实验组有 3 人(10%)发生血压升高,文献报道贝伐珠单抗引起的高血压发生率为 8%~29%<sup>[22]</sup>,原因可能为贝伐珠单抗使血管壁通透性增加,继而导致血容量增加;使外周血管密度降低,引起血管收缩<sup>[23]</sup>。贝伐珠单抗引起血压升高亦有剂量相关性<sup>[24]</sup>。本研究发生血压升高的 3 人中,其中 1 名患者既往有高血压病史,原有降压药物加量后血压控制平稳,其余 2 人为应用贝伐珠单抗后新发的高血压,应用钙离子拮抗剂对症治疗后血压维持在正常水平。

此外,实验组有 2 名患者出现出血,可能与贝伐珠单抗有关,原因可能为贝伐珠单抗在抑制肿瘤新生血管形成内皮细胞增生的同时使人体正常内皮细胞功能紊乱,降低创伤后内皮细胞的修复,从而导致出血;也可直接造成血小板功能障碍,从而干扰止血;直接抑制凝血功能<sup>[20,25]</sup>。本研究中贝伐珠单抗引起的出血均较轻,未给予处置,监测患者凝血功能未见异常。

### 3.3 研究的局限性

本文对比伊立替康联合雷替曲塞和贝伐珠单抗联合伊立替康联合雷替曲塞的近期疗效,进行了全面的不良反应监控,并运用统计学方法进行分析,样本来自患者,具有较强的应用价值,可以为临床实际应用提供较详细的参考依据。但研究还有一定的局限性,主要为:本研究为回顾性研究,因此容易发生选择偏倚;搜集到的样本量比较小,因此 PFS、疾病控制率和不良反应发生率可能有偏颇,且因样本量不足,难以对有无转移、转移部位、是否手术、个人病史、左右侧肠癌与临床疗效和不良反应进行回归分析;研究中没有纳入患者的生活质量评价,在未来的研究中可以将此指标纳入评价中;随访时间较短,截止到随访结束时间,很多患者未能达到总生存时间终点,无法对两组患者的总生存时间进行对比。后续研究应该解决这些问题,加以提高。

### 参考文献

- [1] 中国研究型医院学会微创外科学专业委员会. 循环肿瘤细胞检测在结直肠癌中的应用专家共识 [J]. 腹腔镜外科杂志, 2019, 24(1): 74-80.
- [2] Alberto F S, Joan M, Louis F, et al. EPIC : Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2019, 26(14): 2311-2319.
- [3] 吴振海, 曲秀娟, 曲晶磊, 等. 伊立替康联合雷替曲塞方

- 案二线治疗晚期结直肠癌的疗效与安全性分析: 一项探索性研究 [J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2018, 7(5): 463-467.
- [4] 王俊斌, 吴 穷, 邹维艳. 雷替曲塞或氟尿嘧啶联合伊立替康二线治疗晚期结直肠癌疗效分析 [J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(12): 1335-1338.
- [5] 尚红娟, 钟志刚, 黄志强. 雷替曲塞联合伊立替康二线治疗晚期结直肠癌的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(6): 744-749.
- [6] Guan Z Z, Xu J M, Luo R C, et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trail [J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(10): 682-689.
- [7] Giantonio B J, Catalano P J, Meropol N J, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the eastern cooperative oncology group study E3200 [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 25(12): 26-31.
- [8] Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 29-37.
- [9] Oken M M, Creech R H, Tormey D C, et al. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group [J]. *Am J Clin Oncol*, 1982, 5(6): 649-655.
- [10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 结直肠癌诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [11] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 45(2): 228-247.
- [12] U.S. Department of health and human services. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0* [M]. NIH Publication, 2009.
- [13] Carnaghi C, Rimassa L, Garassino I, et al. Irinotecan and raltitrexed: an active combination in advanced colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13: 1424-1429.
- [14] Chiara S, Nobile M T, Tomasello L, et al. Phase II trial of irinotecan and raltitrexed in chemotherapy-naive advanced colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25: 1391-1396.
- [15] Herbert H, Louis F, William N, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer [J]. *New Engl J Med*, 2004, 350(23): 2335-2342.
- [16] Cutsem E V, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer the BEAT study [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(11): 1842-1847.
- [17] Aparicio J, Vicent J M, Maestu I, et al. Multicenter phase II trial evaluating a three-weekly schedule of irinotecan plus raltitrexed in patients with 5-fluorouracil-refractory advanced colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14: 1121-1125.
- [18] Lankhorst S, Kappers M H W, Esch J H M V E, et al. Mechanism of hypertension and proteinuria during angiogenesis inhibition: evolving role of endothelin-1 [J]. *J Hypertens*, 2013, 31(3): 1-11.
- [19] Schrijvers B F, Flyvbjerg A, Vriese A S D. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology [J]. *Kid Int*, 2004, 65(6): 2003-2017.
- [20] 李 然, 赵冰清, 张艳华. 贝伐珠单抗治疗恶性肿瘤的不良反应分析 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(17): 2097-2102.
- [21] Izzedine H, Massard C, Spano P J, et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management [J]. *Eur J Cancer*, 2010. DOI:10.1016/j.ejca.2009.11.001.
- [22] 余文韬, 王怡鑫, 蒋 刚. 贝伐珠单抗不良反应的文献计量分析 [J]. 中国药房, 2017, 28(2): 190-193.
- [23] Higa G M, Abraham J. Biological mechanisms of bevacizumab-associated adverse events [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(7): 999-1007.
- [24] Ahmadizar F, Onland-Moret N C, Boer A D, et al. Efficacy and safety assessment of the addition of bevacizumab to adjuvant therapy agents in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Plos One*, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0136324.
- [25] 程 刚, 张 力. 贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌的相关不良反应及处理原则 [J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(6): 563-567.