

- (7):e0158407.DOI:10.1371/journal.pone.0158407.
- [9] 陈新宵,沈旭娜,赵静,等.产科医院感染临床特点与病原菌分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(8):1860-1862.
- [10] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组.抗菌药物临床应用指导原则:2015年版[M].人民卫生出版社,2015:1-5,14.
- [11] CORSO E, HIND D, BEEVER D, et al. Enhanced recovery after elective caesarean: a rapid review of clinical protocols, and an umbrella review of systematic reviews [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2017, 17(1):91.
- [12] KACHIKIS A, ECKERT L O, WALKER C, et al. Chorioamnionitis: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. [J]. Vaccine, 2019, 37(52):7610-7622.
- [13] RANDIS TM, POLIN RA, SAADE G. Chorioamnionitis: time for a new approach[J]. Curr Opin Pediatr, 2017, 29(2):159-164.
- [14] SHEARER MJ, FU X, BOOTH SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research[J]. Adv Nutr, 2012, 3(2):182-195.
- [15] BAILLARGEON J, HOLMES HM, LIN YL, et al. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults [J]. Am J Med, 2012, 125(2):183-189.
- [16] 范铭. 头孢菌素类药物不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(2):119-123.
- [17] BOHM NM, CROSBY B. Hemarthrosis in a patient on warfarin receiving ceftaroline: a case report and brief review of cephalosporin interactions with warfarin [J]. Ann Pharmacother, 2012, 46(7/8):e19.DOI:10.1345/aph.1Q771.
- [18] CLARK TR, BURNS S. Elevated international normalized ratio values associated with concomitant use of warfarin and ceftriaxone [J]. Am J Health Syst Pharm, 2011, 68(17):1603-1605.
- [19] FARHAT NM, HUTCHINSON LS, PETERS M. Elevated international normalized ratio values in a patient receiving warfarin and ceftaroline [J]. Am J Health Syst Pharm, 2016, 73(2):56-59.

(收稿日期:2019-04-28,修回日期:2019-12-17)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.10.044

◇ 药物与临床 ◇

奥沙利铂和伊立替康联合贝伐珠单抗治疗术后复发性大肠癌的疗效评价

周明利¹, 王春明²作者单位:¹无锡市第五人民医院普外科, 江苏 无锡 214000;²无锡市第二人民医院普外科, 江苏 无锡 214000

摘要:目的 探讨奥沙利铂和伊立替康联合贝伐珠单抗对术后复发性大肠癌合并腹腔转移病人的临床疗效。方法 将80例病人(无锡市第二人民医院2013年3月至2016年3月的复发性大肠癌病人)按随机数字表法分为对照组(奥沙利铂和伊立替康组)与观察组(奥沙利铂和伊立替康联合贝伐珠单抗组进行化疗),每组各40例,对比两组病人治疗前后血清肿瘤标志物的水平变化,观察并比较分析两组病人临床化疗效果、生存时间及不良反应发生情况。结果 观察组化疗前后测得血清肿瘤标志物水平差异明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。化疗后,观察组总有效率(RR)与疾病控制率(DCR)(60.00%, 90.00%)明显高于对照组(37.50%, 65.00%)($P < 0.05$)。观察组不良反应发病率稍高于对照组($P > 0.05$)。74例化疗后随访,观察组生存率及平均生存时间(19.5 ± 3.1)月明显长于对照组(10.5 ± 4.9)月($P < 0.05$)。结论 贝伐珠单抗联合奥沙利铂和伊立替康的化疗方案用于治疗术后复发性大肠癌,能够较好地缓解和控制病情,延长病人生存时间,且并未加重病人化疗的不良反应。

关键词: 结直肠肿瘤/治疗; 奥沙利铂; 伊立替康; 复发; 治疗结果; 贝伐珠单抗

Clinical evaluation of oxaliplatin and irinotecan combined with bevacizumab in the treatment of postoperative recurrent colorectal cancer

ZHOU Mingli¹, WANG Chunming²Author Affiliations:¹Department of General Surgery, Wuxi Fifth People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China;²Department of General Surgery, Wuxi Second People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of oxaliplatin and irinotecan combined with bevacizumab in the treatment of postoperative recurrent colorectal cancer with peritoneal metastasis. **Methods** Eighty patients with recurrent colorectal cancer in

Wuxi Second Hospital from March 2013 to March 2016 were divided into the control group (oxaliplatin and irinotecan group, $n = 40$) and the observation group (oxaliplatin and irinotecan combined with bevacizumab group, $n = 40$) for chemotherapy. The changes of serum tumor markers before and after treatment, the clinical effects of chemotherapy, survival time and adverse reactions were observed and compared between the two groups. **Results** The difference of serum tumor markers before and after chemotherapy in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After chemotherapy, the total effective rate (RR) and disease control rate (DCR) of the observation group (60.00%, 90.00%) were significantly higher than those of the control group (37.50%, 65.00%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was slightly higher than that in the control group, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). 74 cases Follow-up after chemotherapy showed that the survival rate and average survival time of the observation group (19.5 ± 3.1 months) were significantly longer than that of the control group (10.5 ± 4.9 months), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The chemotherapy regimen of bevacizumab combined with oxaliplatin and Irinotecan in the treatment recurrent colorectal cancer after surgery can better alleviate and control patients' condition, improve their quality of life and prolong their survival time without aggravating the adverse reactions of chemotherapy.

Key words: Colorectal neoplasms/therapy; Oxaliplatin; Irinotecan; Recurrence; Treatment outcome; Bevacizumab

大肠癌病人的早期症状并不典型,极易被误诊而延误诊治^[1],因此多数病人确诊时已是晚期,而导致病人需采用化学药物治疗^[2],甚至有些病人虽经手术治疗,但因肿瘤已是晚期,手术效果差,出现术后肿瘤复发转移。因此,化疗即作为一种较为普遍的辅助治疗措施而得到临床应用。根据大肠癌NCCN临床实践指南,奥沙利铂和伊立替康的化疗方案被作为晚期大肠癌的一线化疗方案运用于临床,虽能获得较明显的效果,但不良反应多,用药繁琐,病人积极性、依从性差^[3],且对术后肿瘤复发转移的病人效果欠佳,临床化疗方案研究亦较少。而贝伐珠单抗是一种单克隆抗体,可抑制血管内皮生长因子,用于治疗各类转移性癌症。为了探究更好的治疗晚期大肠癌术后复发病人的化疗方案,本研究旨在在不耽误病人病情的前提下探究奥沙利铂和伊立替康联合贝伐珠单抗对术后复发性大肠癌合并腹腔转移病人的治疗效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年3月至2016年3月因大肠癌于无锡市第二人民医院接受术后复发性大肠癌80例病人作为研究对象。采用随机数字表法分为对照组(奥沙利铂和伊立替康治疗)与观察组(奥沙利铂和伊立替康联合贝伐珠单抗治疗)。对照组40例,男性28例,女性12例,年龄范围52~73岁,年龄(65.36 ± 6.08)岁;观察组40例,男性26例,女性14例,年龄范围60~78岁,年龄(67.78 ± 5.96)岁,两组病人临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

诊断标准:①本研究大肠癌的诊断标准:经临床影像学、病理学检查确诊为晚期大肠癌。②本研

究大肠癌腹腔转移的诊断标准:病人确诊为晚期大肠癌后,行恶性肿瘤根治术手术治疗,术后经临床、实验室检查及影像学检查确定为复发并腹腔转移。

纳入标准:①病人已确诊为晚期大肠癌,初治均行肿瘤根治术手术,恢复后综合各项检查确定为复发并腹腔转移病人,有强烈治疗愿望,可耐受化疗;②无过敏体质者,预计生存时间 ≥ 3 个月,无恶病质;③KPS(Karnofsky功能状态评分标准)评分 > 70 分,存在明确观察指标,至少有1个可通过MRI或CT测量的病灶;④无病毒性肝炎、结核或免疫缺陷病及其他可能与本研究检测指标混淆的消化系统疾病;⑤神志清楚,具有良好的依从性,知情同意此次研究。

排除标准:①癌细胞转移到重要脏器,有严重脏器功能障碍者(如肝衰竭等);②放化疗禁忌者;③合并其他系统恶性肿瘤者;④凝血功能障碍,或患有精神系统疾病者;⑤参加过其他药物临床试验影响观测结果者,对本药有效性、安全性难以行确切评价者;⑥临床资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有病人入院完善相关检查,评测病人心、肺、肝、肾功能。

对照组:第1天,奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号H20000337),使用 130 mg/m^2 加入500 mL 5%的葡萄糖注射液中进行3 h的静脉滴注;伊立替康(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号H20040711),按 350 mg/m^2 加至250 mL生理盐水中,第1天静脉滴注,滴注1.5 h。

观察组:在对照组的基础上加用贝伐珠单抗(Roche Diagnostics GmbH,批号S20120068),按 5 mg/kg 加入250 mL生理盐水静脉滴注。

以上药物每3周(21 d)给药1次,为1个治疗周期,6个治疗周期为一疗程,本研究以一疗程为时限,每个治疗周期前后复查血常规及肝、肾功能,详细记录化疗后不良反应的发生情况。治疗过程中给予止吐、护胃等对症支持等治疗,密切观察病人心、肺、肝、肾功能,及时对症处理不良反应。化疗过程中若病人不能耐受,则酌情减少化疗剂量。

除化疗及靶向治疗外,如病人病情允许可再次手术治疗,行单纯手术切除肿瘤的姑息性治疗。亦可通过基因沉默的方式抑制肿瘤基因的表达而灭活肿瘤细胞,以达到治疗目的。

1.2.2 观察指标及其检测和评价方法 分别抽取病人化疗前、后空腹静脉血液2 mL,完成离心,去除溶血的标本,分离好的血清用电化学发光免疫分析技术(ECLIA)测定癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)、糖类抗原242(CA242)、癌抗原50(CA50)水平。CEA、CA199检测仪器由西门子医学诊断产品(上海)有限公司提供,型号为ADVIA Centaur XP; CEA(批号00738189)、CA199(批号80676448)试剂均由该公司提供。CA242、CA50检测仪器由苏州新波生物技术有限公司提供,型号为A2000 PLUS; CA242(批号20137698)、CA50(批号20130505)试剂均由该公司提供。均严格按说明书操作,检测两组病人治疗前、后血清肿瘤标志物(CEA、CA199、CA242、CA50)变化^[4]。

以化疗结束后第一天作为随访的起点,以病人死亡、失访或截止时间(2019年3月1日)作为随访的终点,共获得完整随访资料74例,随访率为92.5%。

本研究病人疗效判断按照WHO标准^[5-6]。总有效率(RR) = (完全缓解+部分缓解)/总例数×100%; 疾病控制率(DCR) = (完全缓解+部分缓解+病情稳定)/总例数×100%。观察并比较分析两组病人临床化疗效果。

1.2.3 不良反应 ①胃肠道反应:通过病人陈诉、内镜及相关检查明确是否存胃肠道不良反应。②肝肾功能、白细胞、血小板:通过实验室检测病人血液标本,结果出现肝肾功能损害、白细胞降低、血小板降低等即可认为不良反应发生。③高血压:如病人既往无高血压,化疗后出现高血压即可认定高血压不良反应。④神经系统毒性、脱发:病人化疗前无症状出现,化疗后出现肢体感觉异常及脱发表现,经物理检查及病人陈诉即可确定存在相关不良反应。⑤出血及血栓栓塞:通过相关检查及物理检查确定化疗前后不良反应

存在与否^[7]。

1.3 统计学方法 运用SPSS 20.0软件进行统计学分析,计量资料和计数资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 和例(%)表示,经 t 检验或 χ^2 检验,生存分析采用Kaplan-Meier生存曲线法和Log-rank检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人化疗前后CEA、CA199、CA242、CA50水平比较 观察组化疗前、后测得血清CEA、CA199、CA242、CA50水平差异明显高于对照组水平,尤其对CEA、CA199作用效果更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 术后复发性大肠癌80例治疗前后血清肿瘤标志物水平比较/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CEA	CA199	CA242	CA50
对照组	40				
治疗前		120.2±21.5	376.5±50.7	97.5±16.4	75.4±13.1
治疗后		66.3±12.2	186.3±47.3	41.5±9.2	30.7±8.6
t 值		16.02	11.29	21.73	11.58
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
观察组	40				
治疗前		143.5±23.1	416.1±52.3	113.3±17.4	93.9±14.2
治疗后		35.2±6.7	193.2±43.5	44.5±10.9	29.5±5.7
t 值		18.06	15.49	22.86	17.10
P 值		0.016	0.005	0.037	0.024
两组比较 t, P 值					
治疗前		8.16, 0.561	10.29, 0.924	11.73, 1.035	6.84, 0.696
治疗后		15.60, 0.023	12.37, 0.033	10.89, 0.015	9.18, 0.041

注:CEA为癌胚抗原,CA199为糖类抗原199,CA242为糖类抗原242,CA50为癌抗原50

2.2 两组病人临床疗效的比较 化疗结束后,对两组病人临床疗效进行评价分析,结果显示对照组RR和DCR分别为37.50%、65.00%,观察组RR和DCR分别为60.00%、90.00%,观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组病人生存率的比较 化疗后,获得完整随访资料的病人中,观察组生存时间明显长于对照组,观察组1年生存率、2年生存率高于对照组(均 $P < 0.05$),见表3。

表3 术后复发性大肠癌获得随访74例的生存时间比较

组别	例数	平均生存时间/(个月, $\bar{x} \pm s$)	1年生存率/%	2年生存率/%
对照组	37	10.5±4.9	50.0	19.0
观察组	37	19.5±3.1	90.0	65.0
$\chi^2(t)$ 值		(57.35)	61.28	62.09
P 值		0.037	0.024	0.019

表2 术后复发性大肠癌80例临床疗效比较/例(%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	病情稳定	病变进展	总有效率	疾病控制率
对照组	40	11(27.50)	15(37.50)	14(35.00)	11(37.50)	26(65.00)	11(27.50)
观察组	40	23(57.50)	12(30.00)	4(10.00)	24(60.00)	36(90.00)	23(57.50)
χ^2 值		41.15	62.18	37.40	31.62	60.11	63.47
<i>P</i> 值		0.41	0.12	0.57	0.83	0.18	0.09

表4 术后复发性大肠癌80例用药期间不良反应的发生情况比较/例(%)

组别	例数	恶心呕吐	肝肾功能损害	神经系统毒性	脱发	白细胞降低	血小板降低	高血压
对照组	40	12(30.00)	6(15.00)	2(5.00)	0(0.00)	29(72.50)	7(17.50)	5(12.50)
观察组	40	15(37.50)	8(20.00)	3(7.50)	1(2.50)	35(87.50)	7(17.50)	8(20.00)
χ^2 值		31.66	27.08	18.17	35.26	16.65	34.10	36.37
<i>P</i> 值		0.86	0.94	1.07	0.65	1.29	0.73	0.62

2.4 两组病人不良反应的比较 两组均无胃肠道穿孔、瘘、出血、血栓栓塞等不良反应发生。虽然观察组与对照组在化疗后不良反应中存在差异,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

3 讨论

即便行大肠癌根治性手术治疗,仍有大部分病人会发生术后复发转移,如通过血行转移至肝、肺,通过腹腔种植及浸润至腹、盆腔,通过淋巴转移^[8],因此为减少剂量及不良反应对病人的危害,临床开始采用两药甚至多药连用,既减少了单一药物的用量,又减少了病人的不良反应^[9]。

分子靶向治疗的靶点是针对肿瘤细胞的恶性表型分子,作用于促进肿瘤生长、存活的特异性细胞受体、信号传导等通道,新生血管形成和细胞周期的调节,实现抑制肿瘤细胞生长或促进凋亡的抗肿瘤作用^[10-11]。与传统细胞毒化疗不同,肿瘤分子靶向治疗具有特异性抗肿瘤作用,并且毒性明显减少,开创了肿瘤化疗的新领域。本研究中所用贝伐珠单抗是通过抑制人类血管内皮生长因子的生物学活性,抑制肿瘤组织血管的生成,使肿瘤血管加速退化,从而起到抗肿瘤的作用;其还可以提高抗肿瘤药物的敏感性,使抗肿瘤药物发挥其最佳效能^[12]。

通过本研究分析,观察组化疗前后测得血清CEA、CA199、CA242、CA50水平差异明显高于对照组水平,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明贝伐珠单抗联合化疗能有效降低术后复发性大肠癌伴腹腔转移病人血清CEA、CA199、CA242、CA50水平,尤其对CEA、CA199作用效果更明显。考虑其机制可能是贝伐珠单抗通过抑制血管生成,减少了肿瘤组织细胞的供应,从而在奥沙利铂与伊立替康抑制

DNA的合成及复制的基础上阻碍了复发性大肠癌肿瘤细胞的生长增殖,从而达到抗肿瘤的作用。杨小飞等通过贝伐珠单抗联合FOLFOX化疗方案治疗胃癌晚期病人的研究提示贝伐珠单抗可有效降低血清CA199及CEA水平,提高治疗效果^[13],许丽芳等运用贝伐珠单抗联合奥沙利铂+氟尿嘧啶方案对晚期胃癌进行治疗,发现联合用药能有效抑制肿瘤标志物表达水平,缓解病情,从而提高治疗的总有效率,且后期不良反应发生率低,进而提高病人的生存质量,效果确切^[14]。对于近期疗效,通过两组病人比较,结果显示两组病人的RR分别为37.50%和60.00%;两组病人的DCR分别为65.00%和90.00%,观察组明显高于对照组,可明确贝伐珠单抗联合化疗对大肠癌病人的治疗效果确切,具有较高的临床价值。从生存时间上来比较,化疗后,对照组病人平均生存时间(10.5±4.9)个月,观察组病人平均生存时间(19.5±3.1)个月,明显长于对照组,观察组1年生存率为90.0%,2年生存率为65.0%,高于对照组的50.0%和30.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明贝伐珠单抗联合化疗对术后复发性大肠癌伴腹腔转移病人病情具有明显的缓解及控制,可有效延长病人生存时间,从另一方面也反应出奥沙利铂和伊立替康联合贝伐珠单抗化疗对大肠癌术后复发转移病人具有较明确疗效。化疗药物使用后,病人不良反应主要表现在恶心呕吐、肝肾功能损害、白细胞降低、血小板降低、高血压等方面,观察组发病率高于对照组,而神经系统毒性、脱发等不良反应发生率则较低,两组均无胃肠道穿孔、瘘、出血、血栓栓塞等不良反应发生。贝伐珠单抗有并发高血压的风险,且本研究观察组高血压发生率较对照组有所升高,但临床安全数据表明该不

不良反应的发生可能具有剂量依赖性,故在临床应用过程中应严密监测病人血压情况,严格控制用药剂量,尤其是对既往有高血压病史病人。从不良反应发生率方面,虽然奥沙利铂和伊立替康联合贝伐珠单抗化疗后的不良反应病例稍有增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$),由此可认为贝伐珠单抗联合奥沙利铂和伊立替康对晚期复发性大肠癌是安全、有效的。

奥沙利铂是新型抗癌化疗药,其作用方式主要是与肿瘤细胞的DNA结合,抑制DNA的合成及复制,进而产生抗肿瘤细胞的作用^[15-17],该药毒副作用小,无交叉耐药性。伊立替康是喜树碱类衍生物,为半合成水溶性,与其代谢物SN38组成了DNA拓扑异构酶I抑制剂,然后与拓扑异构酶I及DNA形成复合物,使DNA单链断裂,抑制RNA合成及DNA复制,为细胞周期S期特异性^[18]。有研究显示,伊立替康联合单克隆抗体治疗恶性肿瘤疗效要明显优于伊立替康单药^[19]。贝伐珠单抗是通过抑制人类血管内皮生长因子的生物学活性,抑制肿瘤组织血管的生成,使肿瘤血管加速退化,从而起到抗肿瘤的作用;其还可以提高抗肿瘤药物的敏感性,使抗肿瘤药物发挥其最佳效能^[20]。

综上,贝伐珠单抗联合奥沙利铂和伊立替康的化疗方案用于治疗术后复发性大肠癌合并腹腔转移病人,可明显降低病人血清肿瘤标记物水平,对CEA、CA199作用效果更明显,能够较好地缓解和控制病人病情,提高病人生活质量,延长病人生存时间,尤其是2年生存率明显提高,且并未加重病人化疗的不良反应,未出现胃肠道穿孔、瘘、出血、血栓栓塞等化疗严重并发症。

参考文献

- [1] 赵一鸣,贺西淦,王鲁.大肠癌肝转移外科治疗进展[J].肝胆外科杂志,2018,26(2): 84-85.
- [2] 王艳华,刘冬兰.贝伐单抗联合伊立替康加希罗达治疗晚期结肠癌的临床观察[J].实用癌症杂志,2016,31(8): 1274-1276.
- [3] 曹玉娟,王德林,刘承伟,等.伊立替康或奥沙利铂联合卡培他滨治疗结肠直肠癌伴肝转移的临床研究[J].中国肿瘤临床,2014,41(9): 593-596.
- [4] 陈敬华,申维玺,夏俊贤,等.多西他赛联合奥沙利铂和替吉奥与DCF方案一线治疗晚期胃癌的对比研究[J].中华肿瘤防治

杂志,2015,22(2): 134-137.

- [5] 林丹丹,张一桥,陈能,等.卡培他滨联合奥沙利铂对比氟尿嘧啶联合奥沙利铂治疗结肠直肠癌疗效与安全性的Meta分析[J].中国肿瘤,2016,25(11): 927-932.
- [6] 李依娜.卡培他滨/氟尿嘧啶联合或不联合奥沙利铂对Ⅲ期结肠癌患者生存的影响以及奥沙利铂对Ⅲ期结肠癌患者复发的影响:4项随机对照研究的联合分析[J].中国普外基础与临床杂志,2015,22(6): 771.
- [7] 张若若.外科恶性肿瘤患者化疗常见不良反应的临床分析及精准护理对策[J].首都食品与医药,2019,26(15): 179-180.
- [8] 乔迁,叶斯斯,李娟,等.结肠癌患者在奥沙利铂辅助化疗后复发转移一线应用奥沙利铂与伊立替康的疗效观察[J].解放军医学院学报,2019,40(4): 301-304,310.
- [9] 张音洁,王晰程,李健,等.三药联合方案治疗晚期转移性结肠癌的疗效和安全性比较[J].中国肿瘤临床,2019,46(4): 178-183.
- [10] 朱跃.贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期结肠癌的临床分析[J].名医,2020(9): 368-369.
- [11] 易丹.贝伐珠单抗联合化疗治疗转移性结肠癌的临床疗效观察[J].中国社区医师,2020,36(18): 83-84.
- [12] 李晓旭,荣斌,张金迪,等.贝伐珠单抗联合化疗在结肠癌中的研究概况[J/CD].中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(34): 31-32,35.DOI: 10.3969/j.issn.2095-6681.2018.34.023.
- [13] 杨小飞,董伟.贝伐珠单抗联合FOLFOX化疗方案对胃癌晚期患者血清CA199、CEA水平及生存期的影响[J].临床医学研究与实践,2019,4(16): 24-26.
- [14] 许丽芳,隋昕珂,周学慧,等.贝伐珠单抗联合奥沙利铂+氟尿嘧啶方案对晚期胃癌患者疾病控制及对CEA、CA199、CA72-4、TAM水平表达的影响[J].疑难病杂志,2018,17(12): 1357-1361.
- [15] PUGLISI M A, CENCIARELLI C, TESORI V, et al. High nitric oxide production, secondary to inducible nitric oxide synthase expression, is essential for regulation of the tumour-initiating properties of colon cancer stem cells[J]. The Journal of Pathology, 2015, 236(4): 479-490.
- [16] BOUVIER AM, LAUNOY G, BOUVIER, et al. Incidence and patterns of late recurrences in colon cancer patients[J]. International Journal of Cancer, 2015, 137(9): 2133-2138.
- [17] 殷瑛.卡培他滨联合奥沙利铂治疗不同病理类型结肠癌的疗效观察[J].安徽医药,2019,23(10): 2078-2081.
- [18] 王卉,朱铁年,许健峰,等.转移性结肠癌靶向及免疫治疗研究进展[J].临床误诊误治,2018,31(9): 111-116.
- [19] 韩冬冬,顾康生.单药或联合方案二线治疗进展期胃癌研究进展[J].安徽医药,2018,22(12): 2287-2290.
- [20] 桂东.奥沙利铂、左亚叶酸钙和氟尿嘧啶化疗方案联合贝伐单抗靶向治疗转移性结肠癌的临床疗效观察[J].安徽医药,2016,20(10): 1956-1958.

(收稿日期:2019-08-15,修回日期:2020-08-16)