

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.019

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.019>

贝伐珠单抗腹腔灌注治疗在消化道肿瘤中的应用价值

吴芳芳, 孙兆楼, 马善义, 杨帆

(宣城市中心医院肿瘤内科, 安徽 宣城 242000)

[摘要] 目的: 探究腹腔内贝伐珠单抗灌注治疗消化道肿瘤的临床疗效和安全性。方法: 选取2013年1月至2016年10月于宣城市中心医院就诊的消化道肿瘤伴恶性腹腔积液患者50例为研究对象, 随机数字表法分为单纯化疗组(对照组, $n=25$)与贝伐珠单抗腹腔灌注联合化疗组(实验组, $n=25$)。50例患者均行基础全身静脉化疗并于治疗前排空腹水, 实验组在对照组基础上加用贝伐珠单抗腹腔灌注治疗, 记录两组患者近期临床疗效、治疗前后腹水血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平变化、血清肿瘤标志物水平、不良反应发生情况、卡氏(Karnofsky, KPS)评分变化, 并随访记录3年生存率与肿瘤复发情况等指标。结果: 治疗后实验组近期临床总有效率显著高于对照组(80.00% vs 44.00%, $P=0.002$); 治疗后两组患者腹水VEGF水平及血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、CA199等肿瘤标志物水平较治疗前均显著降低, 且实验组水平较对照组更低($P<0.05$); 治疗后两组患者不良反应发生率相比, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组患者生存质量(quality of life, QOL)比较, 实验组QOL改善例数显著多于对照组($P<0.05$); 随访3年, 实验组第1, 2, 3年生存率均显著高于对照组($P<0.05$), 3年内肿瘤复发率显著低于对照组($P<0.05$)。结论: 应用贝伐珠单抗腹腔灌注治疗消化道肿瘤临床疗效好, 可提高患者生存质量和3年生存率, 降低肿瘤复发率, 且不增加不良反应发生, 值得进一步推广应用。

[关键词] 消化道肿瘤; 贝伐珠单抗; 腹腔灌注化疗; 疗效

Value of intraperitoneal infusion of bevacizumab in the treatment of digestive tract tumors

WU Fangfang, SUN Zhaolou, MA Shanyi, YANG Fan

(Department of Medical Oncology, Xuancheng Central Hospital, Xuancheng Anhui 242000, China)

Abstract **Objective:** To explore the clinical efficacy and safety of intraperitoneal bevacizumab infusion in the treatment of digestive tract tumors. **Methods:** Fifty patients with digestive tract tumors with malignant ascites treated in our hospital from January 2013 to October 2016 were randomly divided into two groups: simple chemotherapy group (the control group, $n=25$) and bevacizumab intraperitoneal perfusion combined chemotherapy group (the experimental group, $n=25$). All patients received basic systemic intravenous chemotherapy and emptied ascites before treatment. the experimental group was treated with bevacizumab intraperitoneal perfusion in addition to

收稿日期 (Date of reception): 2020-09-13

通信作者 (Corresponding author): 杨帆, Email: 3467213006@qq.com

the control group. The short-term clinical efficacy, the changes of vascular endothelial growth factor (VEGF) level in ascites, serum tumor markers, toxicity, and side effects, Karnofsky (KPS) score, 3-year survival rate and tumor recurrence were recorded. **Results:** After treatment, the short-term clinical total effective rate of the experimental group was significantly higher than that of the control group (80.00% vs 44.00%, $P=0.002$). After treatment, the levels of ascites VEGF and serum tumor markers such as alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA) and CA199 in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the level of the experimental group was lower than that of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of toxicity and side effects between the two groups after treatment ($P>0.05$), but the QOL of quality of life in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$), and the 1, 2 and 3-year survival rates in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P>0.05$), and the tumor recurrence rate within 3 years was significantly lower than that in the control group ($P>0.05$). **Conclusion:** The short-term clinical effect of intraperitoneal infusion of bevacizumab in digestive tract tumors is good, which can significantly improve the quality of life and 3-year survival rate, reduce the tumor recurrence rate, and do not increase the incidence of adverse reactions, so it is worth further popularizing and applying.

Keywords digestive tract neoplasms; bevacizumab; intraperitoneal infusion chemotherapy; therapeutic effect

消化道恶性肿瘤是临床常见肿瘤类型, 其发病率与致死率较高, 严重危害人类健康与生命安全, 其中胃癌、结直肠癌及食管癌是我国常见消化道肿瘤类型^[1]。由于消化道肿瘤起病隐匿, 临床特征不明显, 部分患者就诊时已为晚期^[2]。目前针对消化道肿瘤的治疗方法主要包括手术、放化疗及免疫制剂治疗, 但由于部分恶性肿瘤患者伴有腹水, 且针对其传统的腹水抽吸与化疗药物灌注疗效有限^[3], 迫使临床工作者寻找更为有效的治疗方法。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种具有促进新生血管生成的因子, 具有促进肿瘤新生血管形成并促进血管内皮细胞增生的作用, 与肿瘤的发生及浸润密切相关^[4-5]。此外, VEGF还可增加血管内皮细胞的通透性, 从而促进恶性腹水的发生^[6]。贝伐珠单抗是一种可与VEGF特异性结合, 达到促使癌细胞凋亡并抑制新生血管生成的作用的IgG1单克隆抗体^[7-8]。贝伐珠单抗可有效抑制VEGF, 进而发挥抑制肿瘤生长浸润与腹水形成的作用, 现已证明其可在卵巢癌腹腔积液、结直肠癌、胃癌等肿瘤的腹腔内的灌注治疗应用中, 可发挥良好的治疗效果^[9-10]。但目前尚未有关于贝伐珠单抗在消化道肿瘤合并恶性腹水中的研究, 因此本研究选取50例消化道肿瘤合并腹水患者为研究对象, 旨在探讨贝伐珠单抗腹腔灌注治疗的临床疗效与安全性, 从而为临床提供指导, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2013年1月至2016年10月于宣城市中心医院就诊的消化道肿瘤伴恶性腹腔积液患者50例, 其中男28例, 女22例, 年龄31~74(53.6±12.1)岁, 患者均为消化道、且经腹水脱落细胞检查明确恶性腹腔积液。按照随机数字表法将50例患者均分为单纯化疗组(对照组)与贝伐珠单抗腹腔灌注治疗联合化疗组(实验组)。其中, 对照组男13例, 女12例, 年龄31~72(51.6±9.1)岁, 临床诊断胃癌7例, 结直肠癌9例, 食管癌3例, 胰腺癌4例, 胆囊癌2例。实验组男14例, 女11例, 年龄33~74(52.6±13.7)岁, 临床诊断胃癌8例, 结直肠癌7例, 食管癌5例, 胰腺癌2例, 胆囊癌3例, 两组患者年龄、性别、肿瘤类型等一般资料相比, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

纳入标准: 1)经组织病理学或细胞学及影像学资料证实为晚期恶性肿瘤; 2)近4周无癌症放化疗史; 3)卡氏(Karnofsky, KPS)评分 ≥ 60 ; 4)预期寿命 > 3 个月且易于随访。排除标准: 1)存在化疗禁忌证; 2)合并糖尿病及严重心脑血管疾病; 3)患者或其家属拒绝本次实验。本研究经宣城市中心医院医学伦理委员会审核批准, 患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

所有患者在纠正电解质及酸碱失衡后, 在B超

定位下,经腹腔行单腔中心静脉置管,并根据患者一般情况,在保证无不良反应发生的条件下尽量完全引流腹水。留取腹水标本10 mL供实验室检查使用。患者均于晨起查房后进行治疗,并于治疗前1 h肌注异丙嗪提高患者耐受性、静滴昂丹司琼预防呕吐后,将腔内固态肿瘤循环灌注机(徐州诺万医疗设备有限公司)导管入口与中心静脉导管相连接,注入3 000 mL 0.9%灌洗液,于穿刺对侧腹腔对侧穿刺置管并与机器循环导管出口相接,每次持续时间50 min,之后排尽灌洗液。实验组给与贝伐珠单抗300 mg,嘱患者每20 min变换体位1次,体位包括仰卧位、俯卧位、左侧卧位、右侧卧位,以利于药物均匀分布发挥药效。所有患者治疗过程中行全程心电监护,治疗方案均为2 d/次,4次为1个疗程,16 d为1个周期,2个周期后进行疗效评价。治疗过程中密切关注患者不良反应发生情况,每周进行B超及血、尿常规和肝、肾功能复查。2个周期后,留取腹水标本10 mL,无腹水者以100 mL生理盐水冲洗腹腔后行脱落细胞学检查。患者均行常规135 mg/m² d1紫杉醇+85 mg/m² d1卡铂静脉滴注全身化疗,每2周重复1次,共治疗2个周期。治疗后,患者均随访3年,采用电话或门诊方式,以时间终止或发生死亡作为终点,均未发生人为失访。

1.3 观察指标

观察两组治疗前后腹水变化以及肿瘤大小变化、腹水VEGF水平变化、血清肿瘤标志物水平、不良反应发生情况、KPS评分变化,并随访记录3年生存率等指标。

1.4 评价标准

1.4.1 近期临床疗效评价及随访

在治疗后1 d以B超所测腹腔积液变化或CT检查所测实体瘤变化进行判定,标准^[10-11]如下:1)完全缓解(complete response, CR),即腹水完全消失或影像学检查肿瘤消失且无新发肿瘤并超过4周;2)部分缓解(partial response, PR),即腹水减少>50%或肿瘤最大直径与垂直直径缩小>50%并超过4周;3)稳定(stable disease, SD),即腹水减少<50%或增加<25%或肿瘤最大直径和垂直直径乘积缩小<50%或增大≤25%并超过4周;4)进展(progressive disease, PD),即腹水增加>25%会肿瘤最大直径和垂直直径乘积增大>25%。总有效率=[(CR+PR)例数/总病例数×100%]。患者均随访36个月,记录患者生存及肿瘤复发转移情况,计

算第1, 2, 3年的生存率。

1.4.2 腹水 VEGF 及肿瘤标志物变化

所有患者在治疗前及治疗后次日抽取空腹静脉血3 mL,并于治疗过程中抽取腹水10 mL,离心得上清液后保存于-80 °C液氮冰箱中,采集ELISA法(试剂盒购自武汉博士得生物科技有限公司)进行检测腹水VEGF及血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、CA125,所有操作均按说明书严格执行。

1.4.3 生活质量与不良反应评价

在患者入院及治疗后1个月由专业人员行KPS评分,以治疗后KPS评分提高≥10为改善,KPS评分变化<10为稳定,KPS评分减少≥10为降低。治疗过程中出现的不良反应参照世界卫生组织(WHO)分级标准^[12]分为0~IV级。

1.5 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期临床疗效评价

实验组的近期临床总有效率为80.00%,显著高于对照组44.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

表1 两组患者近期临床疗效评价($n=25$)

Table 1 Short-term clinical efficacy evaluation of two groups of patients ($n=25$)

组别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	治疗有效/ [例(%)]
实验组	16	4	3	2	20 (80.00)
对照组	7	4	3	11	11 (44.00)
χ^2					3.384
P					0.002

2.2 治疗前后腹水 VEGF 及血清肿瘤标志物水平变化

治疗前两组患者VEGF, AFP, CEA及CA199比较差异无统计学意义,治疗后两组患者较治疗前VEGF, AFP, CEA及CA199水平均显著降低,且治疗后实验组水平更低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

2.3 治疗后两组患者 QOL 变化比较

治疗后实验组生活质量(quality of life, QOL)改善23例(92.00%), 对照组改善15例(60.00%), 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表3)。

2.4 不良反应发生情况

本组50例患者在治疗过程中耐受性均良好, 未出现III~IV级严重不良反应。实验组仅出现I~II

级骨髓抑制、恶心呕吐等不良反应, 两组不良反应发生率分为12.00%(3/25)和20%(5/25), 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 治疗后3年内生存与复发情况比较

实验组第1, 2, 3年的生存率均显著高于对照组, 且实验组3年肿瘤复发率显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表4)。

表2 治疗前后腹水VEGF及血清肿瘤标志物水平变化($n=25$)

Table 2 Changes of VEGF and serum tumor markers before and after treatment ($n=25$)

组别	VEGF/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$		AFP/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$		CEA/ $(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$		CA199/ $(\text{U}\cdot\text{mL}^{-1})$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	410.62 ± 3.25	150.23 ± 5.63*	22.54 ± 2.23	7.52 ± 1.13*	23.49 ± 1.56	8.73 ± 0.94*	56.78 ± 2.36	22.54 ± 0.87*
对照组	407.58 ± 1.84	220.94 ± 8.25*	23.09 ± 3.96	11.56 ± 2.35*	22.78 ± 2.07	12.56 ± 2.37*	59.23 ± 3.69	40.07 ± 1.96*
t	0.045	-7.325	0.087	-4.023	0.094	-5.694	1.023	-6.632
P	3.256	<0.001	1.356	0.002	5.632	<0.001	0.078	<0.001

与治疗前相比, * $P < 0.05$ 。

Compared with before treatment, * $P < 0.05$.

表3 治疗后两组患者QOL变化比较($n=25$)

Table 3 Comparison of QOL changes between the two groups after treatment ($n=25$)

组别	改善/[例(%)]	稳定/[例(%)]	降低/[例(%)]
实验组	23 (92.00)	1 (4.00)	1 (4.00)
对照组	15 (60.00)	6 (24.00)	4 (16.00)
χ^2	5.568		
P	0.003		

表4 治疗后3年内生存与复发情况比较($n=25$)

Table 4 Comparison of survival and recurrence within 3 years after treatment ($n=25$)

组别	1年生存/[例(%)]	2年生存/[例(%)]	3年生存/[例(%)]	3年肿瘤复发/[例(%)]
实验组	23 (92.00)	21 (84.00)	18 (72.00)	3 (12.00)
对照组	13 (52.00)	16 (64.00)	11 (44.00)	13 (52.00)
χ^2	5.126	6.735	8.847	15.354
P	0.003	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

消化道肿瘤发展至晚期常出现腹腔淋巴结和腹膜转移, 并引发恶性腹水, 严重影响了患者的

生命安全并缩短患者的荷瘤生存期。临床针对消化道肿瘤患者常在手术后常规联合全身静脉注射化疗, 但研究表明短期全身静脉化疗作用有限, 并且难以消除腹腔内游离的癌细胞而造成腹腔

内肿瘤种植与转移^[13]。

腹腔灌注化疗是近年来应用于腹腔恶性肿瘤和腹水的一种常规治疗技术,其综合了灌注、局部化疗及机械冲洗作用,从而达到辅助杀灭腹腔内游离癌细胞并减少癌细胞种植的风险。在肿瘤的生长增殖过程中,新生血管发挥至关重要的作用。血管的生成依赖于VEGF、循环内皮细胞等多种因素的共同作用,其中VEGF可通过激活组织上皮细胞的信号转导进而促进血管的形成^[14]。此外,VEGF还可影响血管的通透性,导致血管内液体与血清蛋白渗出,从而导致癌周水肿,在腹腔则表现为诱发腹水形成^[15]。韦新颖等^[16]研究表明:VEGF高表达结直肠癌患者生存时间显著低于低表达者。高金芳等^[17]研究表明:VEGF参与了肺癌的发生、转移与侵袭,并可作为肺癌诊断和预后评估的生物学标志物。因此,针对VEGF的特异性抑制可通过降低其活性并抑制血管生成进而达到抑制肿瘤生长与进展的目的。贝伐珠单抗具有可特异性抑制VEGF,并阻断下游信号转导,从而达到抑制新生血管形成及内皮增生的作用,现已广泛应用于肺癌、宫颈癌、卵巢癌、结直肠癌、肺癌等多种肿瘤的治疗,多项研究^[18-19]表明其在合并腹水的恶性肿瘤的治疗中也获得了良好疗效。

本研究结果表明:贝伐珠单抗腹腔灌注治疗消化道恶性肿瘤合并恶性腹水的总有效率为88.00%,显著高于对照组的44.00%,差异有统计学意义($P<0.05$),表明其可显著抑制肿瘤及腹水的进展,并可能与其对VEGF的抑制作用有关。Jiang等^[20]研究表明:贝伐单抗灌注治疗可显著改善恶性胸腹水患者的客观缓解率,且不引起明显的不良反应。Satheesh等^[21]研究表明:贝伐珠单抗可显著改善晚期癌症患者恶性腹水的临床症状,且与常规剂量(400 mg)注射相比,低剂量(100 mg)腹腔注射是一种更经济的选择且未影响治疗效果。一项针对耐顺铂卵巢癌的治疗研究^[22]表明:贝伐珠单抗可显著减小患者肿瘤体积,减少腹水生成,具有良好的治疗效果。国内一项针对贝伐单抗腹腔灌注治疗对恶性胸腹腔积液效果的Meta分析^[23]表明:贝伐单抗灌注化疗可显著提高积液患者治疗临床有效率(OR=4.82, 95%CI: 2.45~9.49, $P<0.001$)、疾病控制率(OR=4.06, 95%CI: 1.09~15.11, $P<0.05$)及生命质量改善率(OR=6.79, 95%CI: 3.53~13.08, $P<0.001$),这与本研究结果相一致。

在本研究中,两组患者治疗后腹水VEGF水平及血清AFP, CEA, CA199水平较治疗前均显著降

低,且实验组水平较对照组水平更低($P<0.05$),表明贝伐单抗联合化疗可进一步降低消化道肿瘤患者腹水VEGF及血清肿瘤标志物水平,其有望成为消化道肿瘤的治疗靶点。在肺癌患者VEGF与癌症发展及转移的研究中, Frezzetti等^[23]发现VEGF有望成为新的药物治疗靶点。邓晓燕等^[24]在贝伐单抗腹腔灌注治疗晚期卵巢癌的研究中发现:治疗后可显著降低VEGF水平并获得更高的1年、2年生存率。张瑾等^[25]在老年晚期胃癌贝伐单抗联合紫杉醇治疗的研究中发现:贝伐单抗联合治疗可显著降低胃癌患者血清CEA, CA199, MMP-2/9水平,并能显著提高临床疗效及改善生活质量。国内一项针对腹腔内贝伐珠单抗联合化疗治疗肿瘤腹腔积液的研究^[26]表明:在全身静脉化疗的基础上,贝伐珠单抗腹腔灌注可显著降低患者腹水中VEGF及CA125水平,临床疗效更优于单纯腹腔化疗,且腹水中VEGF水平可作为治疗的预测指标与疗效的检测指标,均与本研究结果基本一致。

在治疗过程中,本研究所有患者耐受性良好,仅出现I~II级骨髓抑制、恶心呕吐等不良反应,两组不良反应发生率分为12.00%和20%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),表明贝伐珠单抗腹腔灌注并未明显增加不良反应的发生;治疗后两组患者QOL比较,实验组QOL改善23例,而对照组仅改善13例,两者差异有统计学意义($P<0.05$);所有患者随访3年,结果发现实验组的第1, 2, 3年生存率均显著高于对照组,而3年复发率显著低于对照组($P<0.05$),表明贝伐珠单抗可显著提高患者3年生存率并降低肿瘤复发,以上结论与既往研究结果^[27-28]基本一致,表明消化道肿瘤贝伐珠单抗灌注治疗的远期有效性与安全性好。

综上,贝伐珠单抗腹腔内灌注治疗消化道肿瘤,可显著提高临床疗效,控制疾病进展,降低腹水VEGF及血清肿瘤标志物水平,具有较好的安全性及更高的远期生存率,值得在临床中进一步推广应用。

参考文献

1. 陈伟,徐岷. LINC-ROR在消化系统肿瘤中的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(15): 1752-1754.
CHEN Wei, XU Min. Research progress of LINC-ROR in digestive system tumors[J]. Oncology Progress, 2019, 17(15): 1752-1754.
2. 张洪岩. 放疗技术在消化道肿瘤患者中的应用和探索[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(3): 28, 75.

- ZHANG Hongyan. Application and Exploration of radiotherapy in patients with digestive tract tumors[J]. *World Latest Medicine Information*, 2015, 15(3): 28, 75.
3. 王彦洁, 李小平, 杨欣. 卵巢上皮性肿瘤腹水的治疗现状及进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2014, 15(2): 189-192.
WANG Yanjie, LI Xiaoping, YANG Xin. Current status and progress of treatment of ovarian epithelial tumor ascites[J]. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2014, 15(2): 189-192.
 4. Peterson TE, Kirkpatrick ND, Huang Y, et al. Dual inhibition of Ang-2 and VEGF receptors normalizes tumor vasculature and prolongs survival in glioblastoma by altering macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(16): 4470-4475.
 5. Thirusangu P, Vigneshwaran V, Avin BV, et al. Scutellarein antagonizes the tumorigenesis by modulating cytokine VEGF mediated neoangiogenesis and DFF-40 actuated nucleosomal degradation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(1): 85-92.
 6. Zhan N, Dong W, Wang J. The clinical significance of vascular endothelial growth factor in malignant ascites[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3719-3725.
 7. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1954-1963.
 8. 王静斋, 肖莉杰. 贝伐珠单抗仿制药生物活性测定方法的开发与应用[J]. *中国医药生物技术*, 2018, 13(3): 276-280.
WANG Jingzhai, XIAO Lijie. Development and application of bioactivity determination method for bevacizumab generics[J]. *Chinese Medicinal Biotechnology*, 2018, 13(3): 276-280.
 9. Snyder M, Bottiglieri S, Almhanna K. Impact of primary tumor location on first-line bevacizumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2018, 13(2): 139-149.
 10. 邱亚展, 吴进兵, 胡波, 等. 贝伐珠单抗联合顺铂腹腔灌注治疗胃癌恶性腹腔积液[J]. *肿瘤基础与临床*, 2019, 32(3): 201-204.
QIU Yazhan, WU Jinbing, HU Bo, et al. Bevacizumab combined with cisplatin intraperitoneal perfusion in the treatment of malignant peritoneal effusion in gastric cancer[J]. *Journal of Basic and Clinical Oncology*, 2019, 32(3): 201-204.
 11. 李翔. 腹腔内灌注贝伐珠单抗和氟尿嘧啶治疗结肠癌恶性腹水的临床研究[J]. *江西医药*, 2018, 53(1): 11-14, 17.
LI Xiang. Intraperitoneal perfusion with bevacizumab and fluorouracil in the treatment of colorectal cancer malignant ascites[J]. *Jiangxi Medical Journal*, 2018, 53(1): 11-14, 17.
 12. 潘旭东, 李大鹏. 顺铂联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的疗效及毒副作用观察[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(88): 100.
PAN Xudong, LI Dapeng. Observation on the efficacy and side effects of cisplatin combined with irinotecan in the treatment of small cell lung cancer[J]. *World Latest Medicine Information*, 2016, 16(88): 100.
 13. 余敏华, 殷霞, 狄文. 腹腔化学治疗用于盆腔和腹腔恶性肿瘤的进展[J]. *上海医学*, 2019, 42(1): 47-51.
YU Minhua, YIN Xia, DI Wen. Peritoneal chemotherapy for pelvic and abdominal malignancies[J]. *Shanghai Medical Journal*, 2019, 42(1): 47-51.
 14. 李磊, 高绚照, 马连萍, 等. 积雪草苷通过激活PI3K/Akt信号通路缓解局灶性脑梗死大鼠脑组织损伤和诱导血管新生[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(17): 2068-2072, 2078.
LI Lei, GAO Xuanzhao, MA Lianping, et al. Centroglycoside alleviates brain tissue damage and induces angiogenesis in rats with focal cerebral infarction by activating PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2019, 35(17): 2068-2072, 2078.
 15. 赵欢, 林亚平, 谭静, 等. 艾灸对胃荷瘤大鼠肿瘤组织中VEGF与EGF表达的影响[J]. *针灸推拿医学(英文版)*, 2019, 17(3): 155-160.
ZHAO Huan, LIN Yaping, TAN Jing, et al. Effect of moxibustion on VEGF and EGF expression in gastric tumor-bearing rats[J]. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*, 2019, 17(3): 155-160.
 16. 韦新颖, 王霄, 卜巨源, 等. 结直肠癌中F框蛋白2的表达与Ki-67、血管内皮生长因子及预后的关系[J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2019, 13(5): 354-358, 376.
WEI Xinying, WANG Xiao, BU Juyuan, et al. Relationship between expression of F-frame protein 2 and Ki-67, vascular endothelial growth factor and prognosis in colorectal cancer[J]. *Chinese Archives of General Surgery. Electronic Edition*, 2019, 13(5): 354-358, 376.
 17. 高金芳, 张莉, 黄燕, 等. 肺癌患者血清中VEGF, TIMP-1和MMP-9水平变化及临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(4): 627, 728-730.
GAO Jinfang, ZHANG Li, HUANG Yan, et al. Changes of SERUM LEVELS of VEGF, TIMP-1 and MMP-9 in lung cancer patients and their clinical significance[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2017, 17(4): 627, 728-730.
 18. Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, et al. Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: a potential approach for the symptomatic treatment of malignant ascites[J]. *Oncologist*, 2009, 14(12): 1242-1251.
 19. El-shami K, Elsaid A, El-kerm Y. Open-label safety and efficacy pilot trial of intraperitoneal bevacizumab as palliative treatment in refractory malignant ascites[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18): 9043-9043.
 20. Jiang L, Li P, Gong Z, et al. Effective treatment for malignant pleural effusion and ascites with combined therapy of bevacizumab and cisplatin[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(3): 1313-1318.
 21. Satheesh C, Patil S, Shashidhara H. Intraperitoneal bevacizumab (bev) for control of refractory malignant ascites. a single centre experience[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27: vi455-vi461.

22. Sostelly A, Mercier F. Tumor size and overall survival in patients with platinum-resistant ovarian cancer treated with chemotherapy and bevacizumab[J]. Clin Med Insights Oncol, 2019, 13: 1179554919852071.
23. Frezzetti D, Gallo M, Maiello MR, et al. VEGF as a potential target in lung cancer[J]. Expert Opin Ther Tar, 2017, 21(10): 959-966.
24. 邓晓燕, 陈小霞, 谢环, 等. 贝伐珠单抗腹腔灌注联合静脉化疗治疗晚期卵巢癌[J]. 中国临床研究, 2019, 32(5): 612-615, 619.
DENG Xiaoyan, CHEN Xiaoxia, XIE Huan, et al. Intraperitoneal perfusion with bevacizumab combined with intravenous chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2019, 32(5): 612-615, 619.
25. 张瑾, 刘艳屏. 贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体对老年晚期胃癌患者血清CEA、CA199、MMP-2及MMP-9水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(5): 1108-1110.
ZHANG Jin, LIU Yanping. Effect of bevacizumab combined with paclitaxel liposome on serum CEA, CA199, MMP-2 and MMP-9 levels in elderly patients with advanced gastric cancer[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2018, 38(5): 1108-1110.
26. 赵辉. 腹腔内贝伐珠单抗联合化疗治疗卵巢癌腹腔积液的研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2014.
ZHAO Hui. Intraperitoneal treatment of ovarian carcinoma with bevacizumab combined with chemotherapy[D]. Beijing: Chinese People's Liberation Army Medical College, 2014.
27. 代怀杰, 许春蕾, 汤旭山, 等. 贝伐珠单抗联合化疗治疗转移性结肠癌的疗效观察[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(3): 166-172.
DAI Huaijie, XU Chunlei, TANG Xushan, et al. Efficacy of bevacizumab combined with chemotherapy for metastatic colorectal cancer[J]. Journal of Cancer Control and Treatment, 2018, 31(3): 166-172.
28. 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.
YANG Xiaofei, DONG Wei. The effect of bevacizumab combined with FOLFOX chemotherapy on serum CA199, CEA level and survival in patients with advanced gastric cancer[J]. Clinical Research and Practice, 2019, 4(16): 24-26.

本文引用: 吴芳芳, 孙兆楼, 马善义, 杨帆. 贝伐珠单抗腹腔灌注治疗在消化道肿瘤中的应用价值[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(12): 3207-3213. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.019

Cite this article as: WU Fangfang, SUN Zhaolou, MA Shanyi, YANG Fan. Value of intraperitoneal infusion of bevacizumab in the treatment of digestive tract tumors[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(12): 3207-3213. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.019