

贝伐珠单抗在我院抗肿瘤治疗中的应用分析[△]

张轶雯*,方 罗,钟里科,郑焯娇,潘宗富,黄 萍[#](浙江省肿瘤医院药剂科,杭州 310022)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)16-2252-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.16.20

摘要 目的:了解贝伐珠单抗在抗肿瘤治疗中的应用情况,以促进该药的临床合理使用。方法:回顾性收集2011年1月—2015年12月我院接受贝伐珠单抗治疗的265例肿瘤患者的病历资料,对患者的肿瘤类型、贝伐珠单抗的临床地位、治疗方案、用药次数、治疗周期进行统计和分析,计算主成分参数并进行主成分分析和聚类分析。结果:265例患者共涉及18类恶性肿瘤,以结直肠癌(48.68%)、卵巢癌(20.75%)、肺癌(9.43%)为主;贝伐珠单抗抗肿瘤治疗用于一线、二线、三线的比例分别为10.28%、26.39%、23.61%;其肿瘤治疗涉及肿瘤类型主要为结直肠癌、卵巢癌、肺癌;其抗肿瘤治疗的肿瘤类型可聚为4类,结直肠癌为一类,卵巢癌为一类,肺癌为一类,其他为一类。贝伐珠单抗与化疗药物联用方案有347例次(90.84%),贝伐珠单抗单用方案有35例次(9.16%);在贝伐珠单抗与化疗药物联用方案中,以与含氟尿嘧啶等抗代谢类药物联用(50.54%)、与含紫杉类药物联用(18.05%)、与铂类药物联用(16.50%)为主。有1例患者最多使用了69次贝伐珠单抗,有44例患者各使用了1次;有1例次治疗了51个周期,有85例次治疗了1个周期,以治疗1~4个周期最为常见。结论:贝伐珠单抗作为首个上市的抗血管生成药物,在临床恶性肿瘤(实体瘤)的治疗中具有一定的地位,已成为结直肠癌、卵巢癌和肺癌的一线治疗药物,但由于其药理作用的局限性,该药与化疗药物的联用仍是主要方向。

关键词 贝伐珠单抗;抗肿瘤治疗;临床应用;分析

Clinical Application Analysis of Bevacizumab in Anti-tumor Treatment of Our Hospital

ZHANG Yiwen, FANG Luo, ZHONG Like, ZHENG Yejiao, PAN Zongfu, HUANG Ping (Dept. of Pharmacy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the application of bevacizumab in anti-tumor treatment, and to promote rational use of it in clinic. METHODS: The medical records of 265 cancer patients receiving bevacizumab were analyzed retrospectively in our hospital during Jan. 2011-Dec. 2015 in respects of tumor types of patients, clinical status of bevacizumab, treatment plan, frequency of medication and treatment cycle. Principal component analysis, and cluster analysis of were conducted on the basis of calculation of principle component parameter. RESULTS: Among 265 patients, 18 categories of malignant tumor were involved, being mainly colorectal malignant tumor (48.68%), ovarian malignant tumor (20.75%) and lung malignant tumor (9.43%). The proportion of first-line, second-line and third-line bevacizumab anti-tumor therapy were 10.28%, 26.39%, 23.61%, respectively. The tumor types of anti-tumor therapy were colorectal cancer, ovarian cancer and lung cancer. The types of tumor in anti-tumor therapy could be clustered into four categories; colorectal cancer was clustered into one category; ovarian cancer was clustered into one category; lung cancer was clustered into one category; other cancer type was clustered into one category. There were 347 cases of bevacizumab combined with chemotherapy drugs (90.84%) and 35 cases of bevacizumab alone (9.16%). Among bevacizumab chemotherapy drug combination plan, bevacizumab mainly combined with antimetabolites (50.54%), drugs containing paclitaxel (18.05%) and platinum (16.50%). A patient was given bevacizumab for 69 times at the most, while 44 patients were given bevacizumab for one time. One case was treated for 51 courses, while 85 cases were treated for one course. Most of them were treated for 1-4 courses. CONCLUSIONS: As the first listed anti-angiogenic drug, bevacizumab has a certain clinical status in the treatment of malignant tumors, and has become first-line treatment drug for colorectal cancer, ovarian cancer and lung cancer. Due to the limits of pharmacological effects, bevacizumab combined with chemotherapy plan is still the main direction.

KEYWORDS Bevacizumab; Tumor therapy; Clinical application; Analysis

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81503165);浙江省中医药科技计划项目(No.2015ZA038);浙江省医药卫生科技计划项目(No.浙卫办科教[2016]12号-2017RC001)

* 主管药师,博士。研究方向:医院药学。电话:0571-88122438。E-mail:zhangyw@zjcc.org.cn

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学。电话:0571-88122438

抗血管生成是恶性肿瘤治疗的重要策略。随着2004年2月美国FDA批准贝伐珠单抗注射液(商品名:安维汀[®],瑞士罗氏制药公司)用于转移性结直肠癌的一线治疗,抗血管生成治疗模式正式进入临床。贝伐珠单抗为重组人源化抗血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体,可通过与VEGF特异性结合,阻止后者与VEGF受体结合,进而发挥抗血管生成的作用^[1]。因此,作为首个抗

血管生成药物,贝伐珠单抗用于各类肿瘤的各线治疗、多种方案的临床试验开展异常活跃^[2]。贝伐珠单抗的适应证也不断扩大,先后在美国、欧洲、中国等国家或地区获批用于肺癌、乳腺癌、卵巢癌的各线治疗^[3]。但是,与其他分子靶向药物相比,抗血管生成治疗的临床地位仍备受争议,主要包括单用贝伐珠单抗无法延长患者的总生存时间、获益人群不清、长期治疗的安全性及经济性存疑等一些问题^[4]。这些问题直接导致了贝伐珠单抗在部分肿瘤治疗中的临床地位不明,相关的适应证、治疗方案、剂量、治疗周期均缺乏统一的规范或标准。因此,本研究回顾性分析了贝伐珠单抗在我院抗肿瘤治疗中的应用数据,以期为促进该药的临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合恶性肿瘤诊断标准;(2)患者临床信息及治疗方案等资料完整;(3)年龄18~89岁;(4)性别不限;(5)均使用贝伐珠单抗治疗。排除标准:未使用贝伐珠单抗者。

1.2 资料来源

回顾性收集2011年1月—2015年12月我院接受贝伐珠单抗治疗的265例肿瘤患者的病历资料,包括患者的肿瘤类型、贝伐珠单抗的临床地位、治疗方案、用药次数、治疗周期等。

1.3 分析方法

采用SIMCA-P Version 14.1.0.2047(32-bit)软件对数据进行统计,同时进行主成分分析,对贝伐珠单抗在各类肿瘤中的各线治疗例次数进行降维分析,计算各类肿瘤的主成分参数,并进行聚类分析。

2 结果

2.1 患者的肿瘤类型

265例患者共涉及18类恶性肿瘤,以结直肠癌(48.68%)、卵巢癌(20.75%)、肺癌(9.43%)为主,详见表1。

表1 患者的肿瘤类型

Tab 1 Tumor types

肿瘤类型	例数	构成比,%
结直肠癌	129	48.68
卵巢癌	55	20.75
肺癌	25	9.43
宫颈癌	12	4.53
胃癌	11	4.15
乳腺癌	9	3.40
肝癌	7	2.64
盆腔癌	3	1.13
输卵管癌	2	0.75
腹膜癌	2	0.75
脑癌	2	0.75
胰腺癌	2	0.75
黑色素瘤	1	0.38
皮肤癌	1	0.38
甲状腺癌	1	0.38
胸膜间皮瘤	1	0.38
胸膜癌	1	0.38
胆囊癌	1	0.38
合计	265	100

2.2 贝伐珠单抗的临床地位

贝伐珠单抗抗肿瘤治疗用于一线、二线、三线的比例分别为10.28%、26.39%、23.61%,其临床地位见表2(注:因患者有同时存在多种治疗方案或更改治疗方案的情况,故总例次数>265)。由表2可知,含贝伐珠单抗的治疗方案覆盖了结直肠癌恶性肿瘤、卵巢恶性肿瘤、肺部恶性肿瘤的各线治疗,临床地位明显高于其他肿瘤类型。

表2 贝伐珠单抗的临床地位(例次)

Tab 2 Clinical status of bevacizumab(case number)

肿瘤类型	临床地位											合计
	一线	二线	三线	四线	五线	六线	七线	八线	九线	十线	十一线	
结直肠癌	24	56	43	3	19	15	8	1	1	1	0	171
卵巢癌	2	16	17	19	14	7	3	0	2	0	0	80
肺癌	4	5	8	3	7	6	2	3	0	0	0	38
宫颈癌	0	4	3	4	1	1	1	0	0	0	0	14
肝癌	4	4	3	0	0	0	0	0	0	0	1	12
乳腺癌	0	3	2	2	2	0	2	0	0	0	1	12
胃癌	0	2	4	3	3	0	0	0	0	0	0	12
盆腔癌	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	4
脑癌	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
胰腺癌	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
腹膜癌	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	3
输卵管癌	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
胸膜间皮瘤	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
黑色素瘤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胸膜癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胆囊癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
皮肤癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
合计构成比,%	10.28	26.39	23.61	11.11	13.06	8.06	4.44	1.39	0.83	0.28	0.56	100

主成分分析结果显示,贝伐珠单抗抗肿瘤治疗涉及的肿瘤类型主要为结直肠癌、卵巢癌、肺癌;聚类分析结果显示,贝伐珠单抗抗肿瘤治疗涉及的肿瘤类型可聚为4类,结直肠癌为一类,卵巢癌为一类,肺癌为一类,宫颈癌、肝癌、乳腺癌、胃癌、盆腔癌、脑癌、胰腺癌、腹膜癌、输卵管癌、胸膜间皮瘤、黑色素瘤、胸膜癌、胆囊癌、皮肤癌、甲状腺癌等为一类,详见图1。

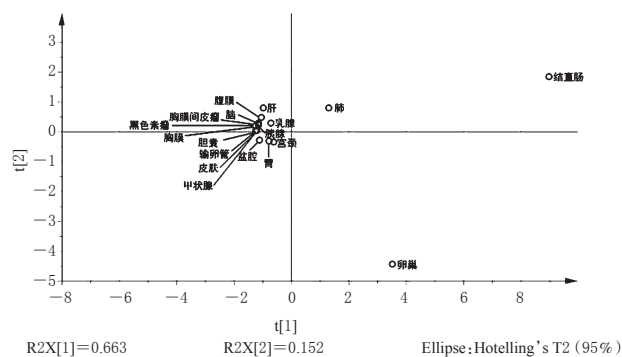


图1 贝伐珠单抗抗肿瘤治疗涉及的肿瘤类型的主成分分析和聚类分析图

Fig 1 Principal component analysis (PCA) and cluster analysis of tumor types of bevacizumab anti-tumor therapy

2.3 治疗方案

贝伐珠单抗与化疗药物联用方案有347例次(90.84%),贝伐珠单抗单用方案有35例次(9.16%);在贝伐珠单抗与化疗药物联用方案中,以与含氟尿嘧啶等抗代谢类药物联用(50.54%)、与含紫杉类药物联用(18.05%)、与铂类药物联用(16.50%)为主,详见表3(注:因患者有同时存在多种治疗方案或更改治疗方案的情况,故总例次数>265)。

表3 治疗方案

Tab 3 Treatment regimens

治疗方案	例次数	构成比, %
单用方案		
单用贝伐珠单抗	35	9.16
联用方案		
与铂类药物联用		
贝伐珠单抗+铂类	7	1.83
贝伐珠单抗+吉西他滨+铂类	31	8.12
贝伐珠单抗+培美曲塞+铂类	13	3.40
贝伐珠单抗+托泊替康+铂类	9	2.36
贝伐珠单抗+替莫唑胺+铂类	3	0.79
与含紫杉类药物联用		
贝伐珠单抗+紫杉类	19	4.97
贝伐珠单抗+紫杉类+铂类	47	12.30
贝伐珠单抗+紫杉类+铂类+曲妥珠单抗	1	0.26
贝伐珠单抗+紫杉类+卡培他滨	1	0.26
贝伐珠单抗+紫杉类+托泊替康	1	0.26
与含蒽环类药物联用		
贝伐珠单抗+蒽环类+铂类	3	0.79
贝伐珠单抗+蒽环类+环磷酰胺(异环磷酰胺)	2	0.52
与含氟尿嘧啶等抗代谢类药物联用		
贝伐珠单抗+氟尿嘧啶+亚叶酸钙	10	2.62
贝伐珠单抗+奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙	30	7.85

续表3

Continued tab 3

治疗方案	例次数	构成比, %
贝伐珠单抗+奥沙利铂+卡培他滨	45	11.78
贝伐珠单抗+奥沙利铂+替吉奥	4	1.05
贝伐珠单抗+奥沙利铂+雷替曲塞	9	2.36
贝伐珠单抗+伊立替康+氟尿嘧啶+亚叶酸钙	65	17.02
贝伐珠单抗+伊立替康+卡培他滨	1	0.26
贝伐珠单抗+伊立替康+雷替曲塞	4	1.05
贝伐珠单抗+卡培他滨	21	5.50
贝伐珠单抗+雷替曲塞	3	0.79
贝伐珠单抗+替吉奥	1	0.26
与其他化疗药物联用		
贝伐珠单抗+伊立替康	12	3.14
贝伐珠单抗+长春瑞滨	2	0.52
贝伐珠单抗+依托泊苷	1	0.26
贝伐珠单抗+异环磷酰胺+铂类+博来霉素	1	0.26
与靶向治疗药物联用		
贝伐珠单抗+克唑替尼	1	0.26
合计	382	100

2.4 用药次数

在行贝伐珠单抗抗肿瘤治疗的患者中,有1例最多使用了69次,有44例各使用了1次。用药次数见表4。

表4 用药次数

Tab 4 Times of drug use

用药次数	例数	构成比, %
1	44	16.60
2	35	13.21
3	30	11.32
4	31	11.70
5	26	9.81
6	22	8.30
7	14	5.28
8	9	3.40
9	9	3.40
10	5	1.89
11	3	1.13
12	8	3.02
13	5	1.89
14	4	1.51
15	2	0.75
16	2	0.75
17	1	0.38
18	2	0.75
19	1	0.38
20	3	1.13
22	3	1.13
28	1	0.38
29	1	0.38
32	1	0.38
33	2	0.75
69	1	0.38
合计	265	100

2.5 治疗周期

在单个患者贝伐珠单抗抗肿瘤治疗方案中,以使用1~16次为1个治疗周期;有1例次治疗了51个周期,有85例次治疗了1个周期,以治疗1~4个周期最为常见,详见表5(注:因患者有同时存在多种治疗方案或更改治

疗方案的情况,故总例次数>265)。

表5 治疗周期

Tab 5 Treatment cycles

周期,个	例次数	构成比,%
1	85	22.25
2	74	19.37
3	45	11.78
4	48	12.57
5	28	7.33
6	36	9.42
7	14	3.66
8	16	4.19
9	9	2.36
10	6	1.57
11	3	0.79
12	9	2.36
13	2	0.52
14	2	0.52
15	3	0.79
16	1	0.26
51	1	0.26
合计	382	100

3 讨论

结直肠癌是贝伐珠单抗上市后的首个适应证,也是贝伐珠单抗最主要的适应证,其使用方案包括一线、二线和跨线治疗。肺癌是继结直肠癌之后,贝伐珠单抗的第2个适应证,于2006年在美国获批用于晚期和转移性非小细胞肺癌的治疗(2015年我国国家食品药品监督管理总局亦批准贝伐珠单抗可用于转移性非小细胞肺癌的治疗)^[6-6]。卵巢癌方面,贝伐珠单抗在欧洲获得了多个适应证的批准,2014年又被美国FDA批准用于铂类耐药的复发性卵巢癌的治疗^[7]。本研究中,有4例次肝癌、2例次脑癌、1例次胰腺癌患者采用贝伐珠单抗一线治疗,其中脑癌(胶质瘤)为美国FDA和欧洲药品评估局(EMA)共同批准的适应证,而肝癌和胰腺癌暂未作为适应证批准。此外,宫颈癌、乳腺癌、胃癌是贝伐珠单抗二线治疗的肿瘤类型,其中宫颈癌和乳腺癌均是EMA批准的适应证。虽然贝伐珠单抗在我国仅被批准了结直肠癌和肺癌两个适应证,但是其目前临床大多数一、二线治疗的适应证在国外已获FDA或EMA批准^[8-9]。考虑到各类肿瘤使用贝伐珠单抗的影响因素较多,因此本研究采用主成分分析法和聚类分析法来探讨贝伐珠单抗在各类肿瘤治疗中的临床地位。结果显示,结直肠癌为一类,卵巢癌为一类,肺癌为一类,其他为一类;提示该药在临床恶性肿瘤(实体瘤)的治疗中具有一定的地位,已成为结直肠癌、卵巢癌和肺癌的一线治疗药物。

在含贝伐珠单抗的治疗方案中,与化疗药物联用方案占90.84%,主要以与含氟尿嘧啶、卡培他滨等抗代谢类药物,含紫杉醇、多西他赛等紫杉类药物以及铂类药物为主。近年来,抗血管生成治疗一直受到临床的质疑,有研究认为,单用贝伐珠单抗并不能延长患者的总生存时间^[10]。因此,联合化疗药物成为贝伐珠单抗临床

应用最主要的指导策略,即认为抗血管生成药物需依赖其他化疗药物才能发挥最佳疗效^[11-12]。目前,与贝伐珠单抗联用的化疗方案几乎涉及了所有的临床常用化疗方案。而单用贝伐珠单抗多为联合化疗后的单药维持治疗;但由于缺乏有力的临床证据,其用药剂量仍有待相关研究进一步明确。

保持长期的血管抑制状态对于抑制肿瘤生长具有关键的作用,因此贝伐珠单抗治疗周期对于患者生存获益亦具有重要意义^[13]。有研究显示,接受抗血管生成治疗超过4个周期患者的无进展生存期和总生存期均显著长于治疗不足4个周期的患者^[14]。且研究发现,贝伐珠单抗长期治疗的耐受性较好^[15]。本研究结果显示,有1例患者最多使用了69次贝伐珠单抗,该患者为直肠癌右肺转移者,治疗方案依次为卡培他滨+尼妥珠单抗(1个周期)、奥沙利铂+卡培他滨(8个周期)、伊立替康+奥沙利铂+氟尿嘧啶(2个周期)、伊立替康/奥沙利铂/氟尿嘧啶+贝伐珠单抗(6个周期)、卡培他滨+贝伐珠单抗(51个周期)、奥沙利铂+卡培他滨+贝伐珠单抗(8个周期)、卡培他滨+贝伐珠单抗(4个周期)。

综上所述,贝伐珠单抗作为首个上市的抗血管生成药物,在临床恶性肿瘤(实体瘤)的治疗中具有一定的地位,已成为结直肠癌、卵巢癌和肺癌的一线治疗药物,但由于其药理作用的局限性,该药与化疗药物的联用仍是主要临床应用方向。

参考文献

- [1] 闻妹,陈映霞,马兴群,等.雷公藤多苷对贝伐珠单抗诱导的小鼠蛋白尿的影响及其相关机制的研究[J].安徽医科大学学报,2018,5(1):686-691.
- [2] 王丽红,刘迎,杜晓林.贝伐珠单抗联合化疗方案用于晚期胃癌的临床观察[J].中国药房,2016,27(23):3246-3248.
- [3] 徐萍,李红梅.贝伐珠单抗在非小细胞肺癌中的应用进展[J].中国肺癌杂志,2017,20(4):272-277.
- [4] LV F, YU K, GAO W, et al. Cost-utility of erlotinib combined with bevacizumab versus bevacizumab alone after completion of chemotherapy with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J]. *China Pharm Sci*, 2017, 6(1):447-454.
- [5] ZHU J, SHARMA DB, GRAY SW, et al. Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *JAMA*, 2012, 307(15):1593-1601.
- [6] 石荟,白冲.晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国呼吸领域专家共识解读:2016年版[J].中国实用内科杂志,2017,37(2):127-131.
- [7] 黎苏,霍虹,刘广宣,等.贝伐珠单抗应用分析与合理性评价[J].中国医院药学杂志,2017,37(9):855-858.
- [8] Food and Drug Administration. *Avastin (bevacizumab) information*[EB/OL].[2011-11-18].<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpa>

荆花胃康胶丸联合三联疗法治疗Hp相关性慢性胃炎或消化性溃疡有效性和安全性的Meta分析^Δ

阴瑞瑞*,陈海亮,武鑫,杨洁,王琦[#](山西医科大学第二医院,太原 030001)

中图分类号 R573;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)16-2256-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.16.21

摘要 目的:系统评价荆花胃康胶丸联合三联疗法治疗幽门螺杆菌(Hp)相关性慢性胃炎或消化性溃疡的有效性和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索Medline、PubMed、Embase、ISI Web of Science、中国知网、万方等数据库,收集荆花胃康胶丸联合三联疗法对比三联疗法或联用铋剂的四联疗法治疗Hp相关性慢性胃炎或消化性溃疡的随机对照试验(RCT),筛选文献、提取资料,采用改良的Jadad量表评价文献质量,并采用Rev Man 5.0软件进行Meta分析。结果:共纳入22项RCT,包含3 069例患者。Meta分析结果显示,相比三联疗法组,荆花胃康胶丸+三联疗法组在Hp根除率[OR=1.96,95%CI(1.47,2.60), $P<0.001$]、消化道症状缓解率[OR=1.75,95%CI(1.27,2.41), $P<0.001$]方面更优,差异均有统计学意义,但不良反应发生率与之比较差异无统计学意义[OR=0.67,95%CI(0.36,1.25), $P=0.21$];荆花胃康胶丸+三联疗法组患者的Hp根除率[OR=0.97,95%CI(0.75,1.26), $P=0.83$]、消化道症状缓解率[OR=1.37,95%CI(0.97,1.94), $P=0.07$]与四联疗法组比较,差异均无统计学意义,但荆花胃康胶丸+三联疗法组患者的不良反应发生率显著低于后者,差异有统计学意义[OR=0.25,95%CI(0.15,0.44), $P<0.001$]。结论:荆花胃康胶丸联合三联疗法相比三联疗法能显著提高患者Hp根除率和消化道症状缓解率,相比四联疗法能显著降低其不良反应发生率。

关键词 荆花胃康胶丸;幽门螺杆菌;慢性胃炎;消化性溃疡;有效性;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Jinghua Weikang Capsules Combined with Triple Therapy in the Treatment of Hp Related Chronic Gastritis or Peptic Ulcer: A Meta-analysis

YIN Ruirui, CHEN Hailiang, WU Xin, YANG Jie, WANG Qi (Dept. of Gastroenterology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate efficacy and safety of Jinghua weikang capsules combined with triple therapy in the treatment of *Helicobacter pylori* (Hp) related chronic gastritis or peptic ulcer, and to provide evidence-based reference in clinic. METHODS: Retrieved from Medline, PubMed, Embase, ISI Web of Science, CNKI and Wanfang database, RCTs about Jinghua weikang capsules combined with triple therapy versus traditional triple therapy or quadruple therapy which combined with bismuth in the treatment of Hp related chronic gastritis or peptic ulcer were collected. After literature screening and data extraction, the quality of literatures were evaluated by using modified Jadad scale. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 statistical software. RESULTS: A total of 22 RCTs were included, including 3 069 patients. Results of Meta-analysis showed that compared with triple therapy group, Jinghua weikang capsules combined with triple therapy group was better in Hp eradication rate [OR=

tientsandproviders/ucm193900.htm.

- [9] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Avastin: bevacizumab*[EB/OL].[2017-03-28].http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp%3Fcurl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp%26mid=WC0b01ac058001d124.
- [10] 孙艳坤,刘国恩. 贝伐珠单抗治疗转移性结直肠癌的效果与成本研究综述[J]. 中国药物经济学,2014(1):9-15.
- [11] 李凯. 抗血管生成治疗:患者如何从中受益? [J]. 中国肿

- 瘤临床,2013,8(21):1277-1279.
- [12] 董良,李海金. 晚期非小细胞肺癌维持治疗进展[J]. 中国新药与临床杂志,2015,34(1):5-11.
- [13] 周振兴,宋军民,陈姬华,等. 贝伐珠单抗在肿瘤治疗中的应用研究进展[J]. 药学进展,2015,39(7):525-532.
- [14] 李娜,金子良,刘竹君,等. 重组人血管内皮抑制素注射液联合化疗多周期治疗晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 中华肿瘤杂志,2011,33(12):937-942.
- [15] MILES D, HARBECK N, ESCUDIER B, et al. Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials[J]. *J Clin Oncol*,2011,29(1):83-88.

(收稿日期:2017-11-27 修回日期:2018-06-18)

(编辑:陈宏)

^Δ 基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(No.81602176)
^{*} 硕士研究生。研究方向:幽门螺杆菌相关疾病的治疗。E-mail:390688774@qq.com

[#] 通信作者:主任医师,教授,硕士生导师。研究方向:幽门螺杆菌相关疾病的治疗。E-mail:wangqiqi72000@163.com