

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.12.022

不同剂量贝伐珠单抗胸腔灌注治疗恶性胸腔积液网状 Meta 分析*

戴冰^{1,2}, 占美², 田方圆², 蒋学华^{1△}

(1. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041)

摘要:目的 系统评价不同剂量贝伐珠单抗治疗恶性胸腔积液的有效性。方法 计算机检索维普电子期刊全文数据库、中国学术文献出版总库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Cochrane Library。检索时限为各数据库自建库起至2020年7月30日。收集贝伐珠单抗联合化疗(简称化疗)胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的随机对照试验(RCT),提取资料,并按Cochrane系统评价员手册5.3.0评价质量后,进行网状Meta分析。结果 共纳入16项RCT。网状Meta分析结果显示,化疗+贝伐珠单抗每周300 mg的总有效率并不优于化疗+贝伐珠单抗每周150 mg [$OR=1.40, 95\% CI(0.45, 5.30)$]及化疗+贝伐珠单抗每3周200 mg [$OR=1.60, 95\% CI(0.18, 16.00)$];化疗+贝伐珠单抗每3周200 mg和化疗+贝伐珠单抗每周150 mg带来的总有效率获益相似且较大 [$OR=1.10, 95\% CI(0.12, 10.00)$];以最接近药品说明书推荐且临床最常用给药方式,即贝伐珠单抗单次剂量300 mg(或5 mg/kg)进行胸腔灌注,在此剂量下的总有效率,化疗+贝伐珠单抗每2周1次>每周1次>每3周1次。结论 临床应用贝伐珠单抗胸腔灌注治疗恶性胸腔积液,优化剂量及给药频次是关键。现有证据显示,单次300 mg(或5 mg/kg)、每2周1次的给药方式,可作为临床推荐。该研究为贝伐珠单抗超药品说明书用药提供了循证依据。

关键词:贝伐珠单抗;恶性胸腔积液;超药品说明书用药;网状Meta分析

中图分类号:R969.4;R972

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)12-0082-05

Efficacy of Different Doses of Intrapleural Infusion with Bevacizumab in the Treatment of Malignant Pleural Effusion: A Network Meta-Analysis

DAI Bing^{1,2}, ZHAN Mei², TIAN Fangyuan², JIANG Xuehua¹

(1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To systematically review the efficacy of different doses of bevacizumab in the treatment of malignant pleural effusion.

Methods VIP, CNKI, WanFang, CBM, PubMed, Embase databases and the Cochrane Library were searched from the inception to July 30th, 2020 to collect randomized controlled trials (RCTs) of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of malignant pleural effusion by intrapleural perfusion. The data were extracted, and the quality of RCT was evaluated according to the *Cochrane System Evaluator Manual* 5.3.0, and then the network Meta-analysis was performed. **Results** A total of 16 RCTs were included. The results of network Meta-analysis showed that the total effective rate of chemotherapy and 300 mg bevacizumab per week was not better than that of chemotherapy and 150 mg bevacizumab per week [$OR=1.40, 95\% CI(0.45, 5.30)$] and chemotherapy and 200 mg bevacizumab every three weeks [$OR=1.60, 95\% CI(0.18, 16.00)$]. The total effective benefits between chemotherapy and 200 mg bevacizumab every three weeks and chemotherapy and 150 mg bevacizumab per week were similar [$OR=1.10, 95\% CI(0.12, 10.00)$], which were higher than those of other regimens. The most commonly used method of administration in the clinic, which is close to the manual recommendation, is thoracic perfusion with bevacizumab at a single dose of 300 mg (or 5 mg/kg), this dose showed that the total effective rates of chemotherapy and bevacizumab with different administration frequency were as follows: once every two weeks > once a week > once every three weeks. **Conclusion** The optimization of dose and frequency of administration is the key in the clinical application of intrapleural perfusion with bevacizumab in the treatment of malignant pleural effusion, the existing evidence shows that a single dose of 300 mg (or 5 mg/kg), once every two weeks, can be used as a clinical recommendation. This study provides an evidence-based basis for the off-label use of bevacizumab.

Key words: bevacizumab; malignant pleural effusion; off-label drug use; network Meta-analysis

恶性胸腔积液(MPE)为晚期肺癌常见并发症,易反复发作,导致疗效欠佳,严重影响患者的生存质量,且与不良预后相关^[1]。有效管理MPE仍是一个临床挑战。血

管内皮生长因子(VEGF)与MPE的形成有关,一项肺腺癌模型小鼠试验显示,VEGF受体磷酸化可抑制MPE的形成^[2]。贝伐珠单抗属人源化的单克隆抗体,可阻断

*基金项目:2020年四川省科技计划项目[2020JDR0144]。

第一作者:戴冰,女,硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)wanjxls@163.com。

△通信作者:蒋学华,男,博士,教授,研究方向为临床用药的药代动力学基础,(电子信箱)jxh1013@scu.edu.cn。

循环中的 VEGF 与其受体结合。有研究证实了贝伐珠单抗联合化疗(简称化疗)胸腔灌注治疗 MPE 的临床疗效和安全性,但该药胸腔灌注属超药品说明书用药,腔内抗血管内皮生长因子单克隆嵌合抗体(BEV)的具体应用尚无明确共识,对于给药剂量、间隔和疗程尚无统一标准。本研究中通过网状 Meta 分析对不同剂量贝伐珠单抗胸腔灌注治疗 MPE 的临床研究进行系统评价,为规范贝伐珠单抗临床超药品说明书用药提供更多循证依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究类型,国内外公开发表的临床随机对照试验(RCT)或非随机对照研究,发表时间及研究地域不限。研究对象,经胸部超声或 CT 等检查提示有胸腔积液,且积液中找到恶性肿瘤细胞的患者。干预措施,试验组患者胸腔灌注化疗药联合不同剂量贝伐珠单抗,对照组患者单用胸腔灌注化疗药。主要结局指标,总有效(CR + PR)率,包括完全缓解(CR,胸腔积液及相关症状完全消失,并持续 4 周)和部分缓解(PR,胸腔积液减少 1/2 以上,症状明显减轻并持续 4 周);不良反应发生情况。次要结局指标,包括总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、VEGF 含量、生活质量。

排除标准:病例报告;非癌性胸腔积液的文献;回顾性研究;单臂试验;无法获取数据或治疗方案描述不清的文献。

1.2 检索策略

采用计算机检索 Cochrane Library、PubMed、Embase、万方、维普、中国知网、中国生物医学文献数据库等。检索时限为各数据库自建库起至 2020 年 7 月 30 日。英文检索词为“Bevacizumab”“Avastin”“hydrothorax”“pleura effusion”,中文检索词为“贝伐珠单抗”“阿瓦斯汀”“安维汀”“胸水”“胸腔积液”。

1.3 资料提取及质量评价

由 2 名研究者独立阅读文献,若遇分歧与第三方讨论后决定。提取的主要信息包括作者及发表年限、研究类型、患者基本信息及临床特征、偏倚风险评价的关键要素、干预治疗措施、结局指标。根据 Cochrane 系统评价员手册 5.3.0 推荐的偏倚风险评估工具对纳入的 RCT 进行质量评价,对非随机对照研究按纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行质量评价。

1.4 统计学处理

网状 Meta 分析采用 Stata 13.1 软件和 R 3.4.1 软件,Meta 分析采用 RevMan 5.3 软件。总有效率以比值比(OR)及其 95% 置信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验分析纳入研究结果间的异质性(检验水准 $\alpha = 0.10$),若各

研究间统计学异质性较小($P < 50\%$),则采用固定效应模型分析;若 $> 50\%$,讨论异质性原因后,必要时采用随机效应模型分析。采用倒漏斗图评价发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果

初检共获得 906 篇相关文献,经筛选后,最终纳入 16 篇^[3-18]。文献筛选流程见图 1。

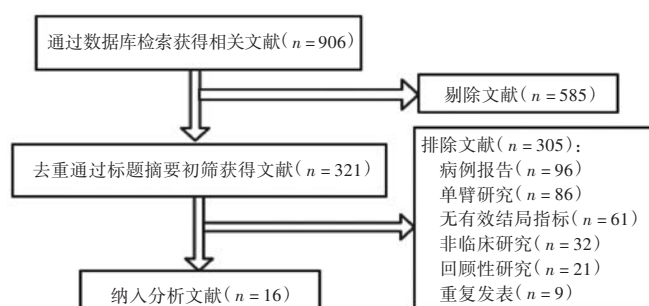


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening flow chart

2.2 纳入文献特征

16 篇纳入文献的研究人群均为国内患者,其中 13 项为 RCT,3 项为对照研究。所有研究中均以贝伐珠单抗联合化疗药物进行胸腔灌注,同时给予全身化疗。其中贝伐珠单抗的单次给药剂量 9 项研究为 5 mg/kg,6 项研究为 300 mg,1 项研究为 200 mg;在单次给药为 5 mg/kg(本研究近似为 300 mg)或 300 mg 的研究中,有 5 项研究给药频次为每 3 周 1 次,5 项研究为每 2 周 1 次,5 项研究为每周 1 次。详见表 1。

2.3 纳入文献质量评价

13 项^[3-6,8-10,12-14,16-18]为 RCT 研究,质量评价结果见图 2,其中有 5 篇^[9-10,14,17-18]描述了随机方法;所有文献数据完整,均未采用盲法,所有文献均未提及分配隐藏。3 项研究为回顾性研究,质量评价结果见表 2。

2.4 总有效率网状 Meta 分析

16 项研究均报道了总有效率。各研究间异质性较小($P = 11\%$),采用固定效应模型 Meta 分析。共有 5 项干预措施参与网状 Meta 分析:化疗 + 贝伐珠单抗每周 150 mg、化疗 + 贝伐珠单抗每 3 周 200 mg、化疗 + 贝伐珠单抗每周 300 mg、化疗 + 贝伐珠单抗每周 100 mg,以及单纯化疗。证据关系见图 3(线的粗细代表纳入研究数量的多少,点的大小代表各干预措施下患者数的多少)。化疗 + 贝伐珠单抗每周 300 mg 的总有效率并不优于化疗 + 贝伐珠单抗每周 150 mg[OR = 1.40, 95% CI(0.45, 5.30)]和化疗 + 贝伐珠单抗每周 200 mg[OR = 1.60, 95% CI(0.18, 16.00)],见图 4。采用 SUCRA 法对 5 种干预措施的总有效率排序结果可见,化疗 + 贝伐珠单抗每 3 周 200 mg > 每周 150 mg > 每周 300 mg > 每周

表1 纳入研究基本特征
Tab. 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及 发表年份	年龄(岁)		例数		治疗方案		贝伐珠单抗治疗方案 (单次剂量,频次)	换算剂量 (周剂量)	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组			
杜楠 2012 ^[3]	66~82(68.80)	66~82(68.80)	36	34	贝伐珠单抗+化疗	化疗	300 mg, 2周1次	150 mg	总有效率; OS; PFS; VEGF; 不良反应
陈雷 2015 ^[4]	43~69(58.90)	45~66(56.90)	28	26	贝伐珠单抗+化疗	化疗	5 mg/kg, 3周1次	100 mg	总有效率; VEGF; 不良反应
韩娜 2013 ^[5]	44~68(59.30)	46~65(57.20)	20	22	贝伐珠单抗+化疗	化疗	5 mg/kg, 3周1次	100 mg	总有效率; VEGF; 不良反应
曲博 2015 ^[6]	65~76(72.80)	67~78(73.90)	32	31	贝伐珠单抗+化疗	化疗	5 mg/kg, 1周1次	300 mg	总有效率; OS; PFS; VEGF; 不良反应
JIANG 2016 ^[7]	51	53	20	23	贝伐珠单抗+化疗	化疗	200 mg, 3周1次	66.67 mg	总有效率; OS; PFS; 不良反应
陈铁军 2016 ^[8]	54.6±7.70	54.6±7.70	24	24	贝伐珠单抗+化疗	化疗	300 mg, 2周1次	150 mg	总有效率; VEGF; 不良反应
林凤华 2016 ^[9]	40.3±2.50	38.2±3.10	47	47	贝伐珠单抗+化疗	化疗	5 mg/kg, 1周1次, 3周	300 mg	总有效率; 不良反应
刘华平 2016 ^[10]	62.3±7.81	61.4±8.47	42	42	贝伐珠单抗+化疗	化疗	5 mg/kg, 3周1次	100 mg	总有效率; 生活质量; VEGF; 不良反应
李凤玲 2017 ^[11]	57.4±1.32	57.3±1.35	30	30	贝伐珠单抗+化疗	化疗	5 mg/kg, 3周1次	100 mg	总有效率; 生活质量; 不良反应
薛丹凤 2017 ^[12]	58.2±3.25	58.9±3.43	41	41	贝伐珠单抗+化疗	化疗	5 mg/kg, 1周1次, 3周	300 mg	总有效率; VEGF; 不良反应
刘旭涛 2018 ^[13]	48.8±3.79	46.2±3.58	49	49	贝伐珠单抗+化疗	化疗	5 mg/kg, 1周1次	300 mg	总有效率; 不良反应
孙志佳 2018 ^[14]	53.5±4.50	51.2±5.60	24	22	贝伐珠单抗+化疗	化疗	5 mg/kg, 3周1次	100 mg	总有效率; 不良反应
胡强 2019 ^[15]	54.2±27.45	54.7±27.91	39	39	贝伐珠单抗+化疗	化疗	300 mg, 3周1次	100 mg	总有效率; VEGF
崔晓旭 2019 ^[16]	49.4±8.60	50.2±8.90	10	10	贝伐珠单抗+化疗	化疗	300 mg, 1周1次	300 mg	总有效率; 不良反应
姚达达 2019 ^[17]	48.5±11.20	46.4±10.10	28	28	贝伐珠单抗+化疗	化疗	300 mg, 2周1次	150 mg	总有效率; 不良反应
张娜 2019 ^[18]	61.6±2.78	61.4±2.94	34	34	贝伐珠单抗+化疗	化疗	300 mg, 2周1次	150 mg	总有效率; VEGF; 不良反应

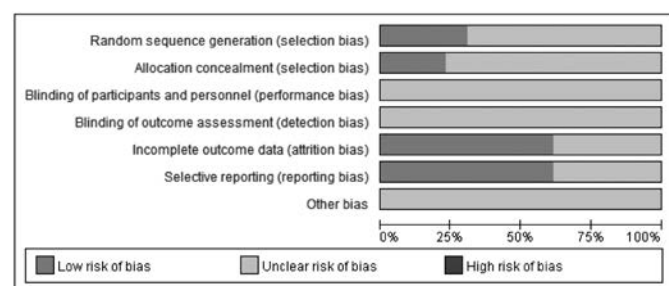


图2 偏倚风险条形图
Fig. 2 Bar graph of bias risk

表2 纳入研究 NOS 量表评价结果(分)

条目及评分	胡强 2019 ^[15]	李凤玲 2017 ^[11]	JIANG 2016 ^[7]
病例确定是否恰当	1	1	1
病例的典型性	1	1	1
对照的选取	1	1	1
对照的确定	1	1	1
病例和对照的基线可比性	1	1	1
暴露的确定	0	0	1
病例和对照暴露确定方法是否相同	1	1	1
无应答	0	0	0
总分	6	6	7

100 mg > 单纯化疗。

2.5 亚组网状 Meta 分析

有 15 项研究^[3-6,8-18] 单次给药剂量为 5 mg/kg 或 300mg, 其中 6 项^[4-5,10-11,14-15] 为每 3 周 1 次, 4 项^[3,8,17-18] 为每 2 周 1 次, 5 项^[6,9,12-13,16] 为每周 1 次, 见图 5。结果显示,

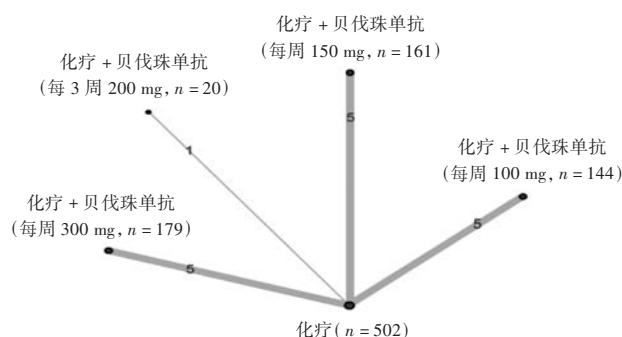
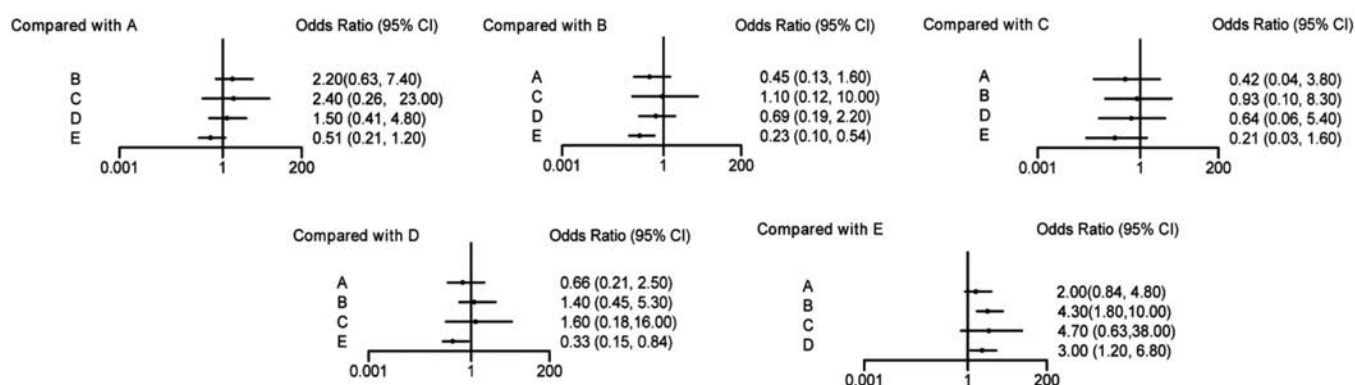


图3 5项干预措施治疗恶性胸腔积液的网状关系图
Fig. 3 The network diagram of five interventions for treating malignant pleural effusion

每 2 周 1 次联合给药效果最佳, 其次是每周 1 次 [OR = 0.69, 95% CI(0.19, 2.20)]。概率排序为联合给药每 2 周 1 次 > 每周 1 次 > 每 3 周 1 次 > 单纯化疗。

2.6 不良反应分析

由于研究报道的不良反应数据较少, 未能进行定量分析。回顾近期研究, CHEN 等^[19] 将贝伐珠单抗分为低剂量组(每周 100 mg, 每 3 周 200 mg)和高剂量组(每周 200 mg, 每 3 周 400 mg), 接受低剂量治疗的患者有更长的总生存期(17.40 个月比 14.00 个月), 接受高剂量治疗的患者有更长的 PFS(6.65 个月比 6.30 个月), 但差异均无统计学意义 ($P=0.083$, $P=0.090$)。有研究表明, 高剂量的贝伐珠单抗可能引起内分泌异常^[20]。CHEN 等^[19] 的研究表明, 高剂量组 3 级以上贝伐珠单抗不良反应发生率高于低剂量组, 严重毒性反应为蛋白尿、血栓、高血压和胃肠道穿孔。

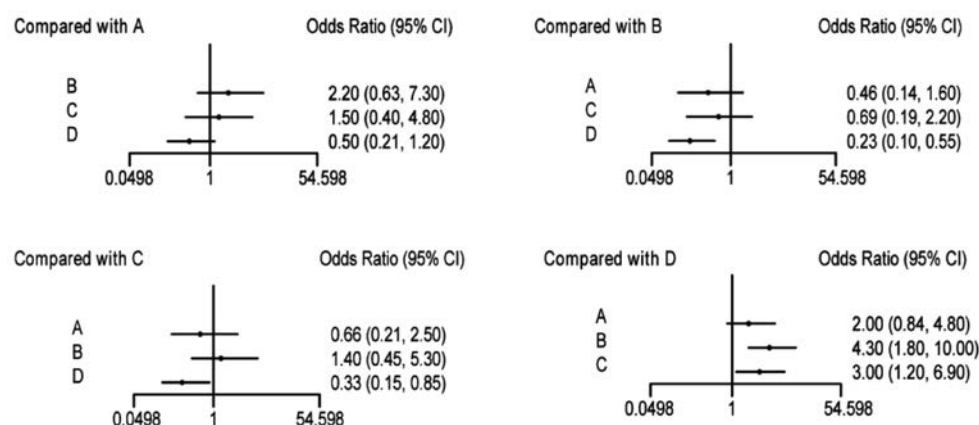


A. 化疗 + 贝伐珠单抗, 每周 100 mg B. 化疗 + 贝伐珠单抗, 每周 150 mg C. 化疗 + 贝伐珠单抗, 每 3 周 200 mg
D. 化疗 + 贝伐珠单抗, 每周 300 mg E. 化疗

图 4 5 项干预措施治疗恶性胸腔积液的网状 Meta 分析森林图

A. Chemotherapy + bevacizumab (100 mg per week) B. Chemotherapy + bevacizumab (150 mg per week)
C. Chemotherapy + bevacizumab (200 mg every three weeks) D. Chemotherapy + bevacizumab (300 mg per week) E. Chemotherapy

Fig. 4 Forest plot of network Meta-analysis: Efficacy of five interventions in the treatment of malignant pleural effusion



A. 化疗 + 贝伐珠单抗 (每 3 周 1 次) B. 化疗 + 贝伐珠单抗 (每 2 周 1 次) C. 化疗 + 贝伐珠单抗 (每周 1 次) D. 化疗

图 5 不同给药频次下的网状 Meta 分析森林图

A. Chemotherapy + bevacizumab (once every three weeks) B. Chemotherapy + bevacizumab (once every two weeks)
C. Chemotherapy + bevacizumab (once a week) D. Chemotherapy

Fig. 5 Forest plot of network Meta-analysis: Efficacy of different frequency of administration in the treatment of malignant pleural effusion

2.7 敏感性分析及发表偏倚分析

以总有效率为指标,采用随机效应模型及固定效应模型进行敏感性分析,结果一致,提示本研究结果可靠。以总有效率为指标绘制倒漏斗图,详见图 6。各研究散点基本呈对称分布,提示存在发表偏倚的可能性较小。

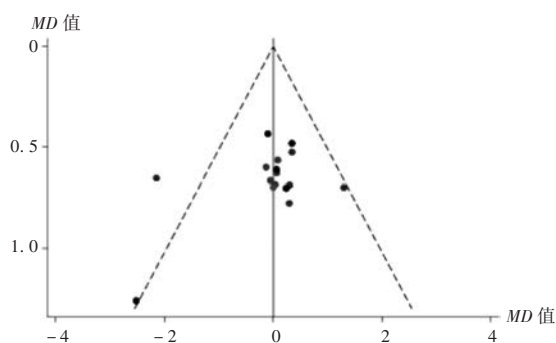
3 讨论

MPE 为晚期恶性肿瘤的常见并发症,其治疗的主要目标是缓解呼吸困难,提高生活质量。VEGF 对于非小细胞肺癌(NSCLC)MPE 的诊治具有重要意义。近年来,随着分子生物学技术的发展,MPE 的诊断在生化分析、细胞病理学、胸腔积液影像学检查等方面取得了很大进展。大量研究证明,贝伐珠单抗治疗 MPE 安全、有效,特别是对于 NSCLC,可改善 NSCLC 和 MPE 患者的生活质量,一定程度提高生存率。但以往的研究主要探讨与传统治

疗的效果相比,而常忽略优化最佳剂量。本研究结果显示,化疗 + 贝伐珠单抗每周 150 mg 及每 3 周 200 mg 剂量下的总有效率较好,由于每 3 周 200 mg 剂量仅 1 项研究支撑,结果可能存在一定偏倚风险,而 2 种剂量的 OR 值 ≈ 1 ,且无统计学差异。对报道较多的单次给药为 300 mg (或约等于)的研究进行亚组分析发现,当每 2 周 1 次给药时的效果优于每周或每 3 周 1 次。因此当临床采用每次 300 mg 给药时,推荐每 2 周 1 次给药方式。

本研究存在一些局限性。第一,各研究样本量小;第二,纳入研究质量普遍较低,多数

本栏目由
重庆药友制药有限责任公司
协办



A. 化疗 + 贝伐珠单抗(每周 100 mg) B. 化疗 + 贝伐珠单抗(每周 150 mg) C. 化疗 + 贝伐珠单抗(每 3 周 200 mg) D. 化疗 + 贝伐珠单抗(每周 300 mg) E. 化疗

图 6 总有效率的倒漏斗图

A. Chemotherapy + bevacizumab(100 mg per week) B. Chemotherapy + bevacizumab(150 mg per week) C. Chemotherapy + bevacizumab(200 mg every three weeks) D. chemotherapy + bevacizumab(300 mg per week) E. Chemotherapy

Fig. 6 Inverted funnel plot of total effective rate

研究未表明随机方法;第三,多数纳入的患者接受了不同方案的全身抗肿瘤治疗。另外,为了方便对不同研究进行剂量分组,参照 CHEN 等^[19]和 KEUNEN 等^[20]的研究采用了平均周剂量的方法,但由于多数研究未报道总治疗时间,因此治疗时间的长短是否会影响结果仍有待验证。

综上所述,临床建议单次 300 mg(或 5 mg/kg)、每 2 周 1 次给药,可带来最大有效率的获益,该结论尚需头对头的高质量临床试验验证,未来确定胸膜内 BEV 的最佳剂量需要复杂的试验设计,同时也依赖于更准确的 BEV 疗效预测的生物标志物的发现。

参考文献

- [1] RAKESH HULIMANGALA R, GELZINIS THERESA A. The Updated ATS/STS/STR Clinical Practice Guidelines on the Management of Malignant Pleural Effusions: What Is New in 2018? [J]. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2019, 33(5): 1181 - 1186.
- [2] MASAGO K, FUJIMOTO D, FUJITA S, et al. Response to bevacizumab combination chemotherapy of malignant pleural effusions associated with non - squamous non - small - cell lung cancer[J]. Molecular and Clinical Oncology, 2015, 3(2): 415 - 419.
- [3] 杜楠,赵辉,王海滨,等. 顺铂联合贝伐珠单抗对老年肺癌胸腔积液血管内皮生长因子表达的影响及疗效观察[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2012, 6(20): 72 - 75.
- [4] 陈雷,夏书月. 贝伐单抗联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的效果和安全性[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2015, 35(8): 1194.
- [5] 韩娜,张孟贤,于世英,等. 贝伐单抗联合顺铂/培美曲塞治疗非鳞癌性非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究[J].

华中科技大学学报(医学版), 2013, 42(5): 588 - 591.

- [6] 曲博,姜威,周志明. 贝伐单抗联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(7): 648 - 652.
- [7] 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 Research, 2016, 36(3): 1313 - 1318.
- [8] 陈铁军,李琳琳,王月,等. 贝伐单抗联合顺铂胸腔灌注治疗肺腺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(2): 172 - 173.
- [9] 林凤华,苏伟平,金润女. 贝伐单抗联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液临床研究[J]. 临床军医杂志, 2016, 44(7): 698 - 700.
- [10] 刘华平,龚传明,屈磊,等. 贝伐单抗联合培美曲塞/顺铂治疗 NSCLC 恶性胸腔积液的疗效[J]. 西南国防医药, 2016, 26(12): 1448 - 1450.
- [11] 李凤玲. 贝伐单抗联合顺铂对非小细胞肺癌恶性胸腔积液的治疗效果[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(87): 105 - 106.
- [12] 薛丹凤,赵相军. 贝伐单抗联合顺铂对非小细胞肺癌胸腔积液的治疗作用研究[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(4): 377 - 378.
- [13] 刘旭涛,赵成民,张丽辉. 贝伐单抗联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液患者的效果[J]. 医疗装备, 2018, 31(6): 125 - 126.
- [14] 孙志佳,杜楠,祁楠,等. 胸腔灌注吉西他滨联合贝伐珠单抗治疗恶性胸腔积液的疗效分析[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(4): 11 - 14.
- [15] 胡强. 贝伐单抗联合顺铂胸腔灌注治疗肺腺癌恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2019, 17(5): 132 - 133.
- [16] 崔晓旭. 贝伐珠单抗联合顺铂治疗肺癌恶性胸水的临床疗效[J]. 智慧健康, 2019, 5(17): 139 - 140.
- [17] 姚达达. 贝伐珠单抗联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸水的临床效果[J]. 饮食保健, 2019, 6(27): 75.
- [18] 张娜,何文娟,杨雪梅,等. 贝伐单抗联合顺铂胸腔灌注治疗肺腺癌恶性胸腔积液[J]. 昆明医科大学学报, 2019, 40(4): 123 - 126.
- [19] CHEN D, SONG X, ZHANG Y, et al. Optimizing intrapleural bevacizumab dosing in non - small - cell lung cancer - mediated malignant pleural effusion: less is more[J]. Future Oncol, 2018, 14(21): 2131 - 2138.
- [20] KEUNEN, O, JOHANSSON, M, OUDIN, A, et al. Anti - VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(9): 3749 - 3754.

(收稿日期:2020 - 08 - 17;修回日期:2020 - 12 - 07)