

中图分类号: R969.4; R737.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)22-0125-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.22.029



贝伐珠单抗联合紫杉醇 + 顺铂治疗宫颈癌术后复发 / 转移临床观察*

蔡良良, 郭 曲, 濮莲芳, 毛玉荣, 张振宇, 许希中[△]

(江南大学附属医院, 江苏 无锡 214122)

摘要:目的 探讨贝伐珠单抗联合紫杉醇 + 顺铂治疗宫颈癌术后复发 / 转移的临床疗效。方法 选取医院2020年10月至2023年9月收治的宫颈癌术后复发 / 转移患者102例, 随机分为观察组和对照组, 各51例。两组患者均予紫杉醇注射液 + 顺铂注射液静脉滴注(紫杉醇滴注前12, 6 h口服醋酸地塞米松片), 观察组患者提前1 d予贝伐珠单抗注射液静脉滴注。两组治疗周期均为21 d, 均治疗3个周期。结果 观察组客观缓解率为92.16%, 显著高于对照组的74.51% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的肿瘤标志物(肿瘤特异性生长因子、癌胚抗原、细胞角蛋白19片段21-1)、免疫功能指标[T细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及免疫球蛋白(Ig)A、IgM], 肿瘤微环境指标(血管内皮生长因子、肿瘤坏死因子- α)水平均显著降低($P < 0.05$); 欧洲癌症研究与治疗组织生活质量问卷和卡氏功能状态量表评分均显著升高($P < 0.05$); 且观察组上述指标改善更显著或影响更小($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为11.76%, 显著低于对照组的33.33% ($P < 0.05$)。结论 贝伐珠单抗联合紫杉醇 + 顺铂治疗宫颈癌术后复发 / 转移, 能降低肿瘤标志物、肿瘤微环境指标水平, 提高患者生存质量, 且对免疫功能的不良影响更小。

关键词: 贝伐珠单抗; 紫杉醇; 顺铂; 宫颈癌手术; 复发; 转移; 肿瘤标志物; 免疫功能; 临床疗效

*基金项目: 江苏省自然科学基金面上项目[BK20211124]。

第一作者: 蔡良良, 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为妇科疾病的诊治, (电子信箱)13861791660@163.com。

[△]通信作者: 许希中, 男, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向为妇科肿瘤学, (电子信箱)xizhong69@sina.com。

综上所述, 沙库巴曲缬沙坦联合丹参颗粒可有效改善AHF患者的临床症状, 提高CI和CO, 减轻心室重塑, 明显改善心脏功能, 并调节SIRT3/NF- κ B相关通路。

参考文献

- [1] 井 慎, 刘 磊. 床旁肺部超声联合血气分析对急性心力衰竭患者的临床应用价值[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(1): 42-45.
- [2] 姜 颖, 覃 念, 李玉慈. 血清FGF-21/IL-13/VEGFR-2与急性心力衰竭患者短期预后的关系[J]. 中国急救医学, 2023, 43(1): 43-48.
- [3] HAO G, WANG X, CHEN Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11): 1329-1337.
- [4] HUANG G, QIN J, DENG X, et al. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(8): e14525.
- [5] 郭 卿, 梁国庆, 郭 琼, 等. 重组人脑利钠肽-沙库巴曲缬沙坦序贯治疗急性心力衰竭的效果分析[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(7): 919-923.
- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 急性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(10): 925-930.
- [7] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.
- [8] 沈 莹, 刘文娟, 朱艳梅, 等. 老年急性心力衰竭患者分期精细化容量管理效果的研究[J]. 中国护理管理, 2022, 22(1): 75-78.
- [9] 国家心血管病中心, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委

员会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 国家心力衰竭指南2023(精简版)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(12): 1207-1238.

- [10] 符泉井, 蔡奕龙. 硝普钠联合多巴胺对急性心力衰竭患者血流动力学和肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(15): 3150-3152.
- [11] 沈青青, 王计亮, 彭 辉, 等. 重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭临床评价[J]. 中国药业, 2020, 29(22): 57-59.
- [12] 林天来, 黄志坚, 魏思灿, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠片治疗急性心力衰竭患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(10): 1389-1392.
- [13] 种 琦, 刘 娜, 马 腾, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合呋塞米对急性心力衰竭患者心功能与血清指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(15): 3630-3632.
- [14] 冯 熙, 刘 慧, 李 丹, 等. 诺欣妥治疗慢性心力衰竭的临床实验进展及指南推荐[J]. 湘南学院学报(医学版), 2020, 22(1): 76-78.
- [15] 郭 宁, 黄素兰, 葛良清. 沙库巴曲缬沙坦在心血管疾病中的应用[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(9): 876-879.
- [16] 杨菲菲, 王秋霜, 冯国强, 等. 肺部超声与脉搏指示连续心排量监测评价急性心力衰竭患者肺水肿程度[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(5): 684-688.
- [17] LI P, GE J, LI H. Lysine acetyltransferases and lysine deacetylases as targets for cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(2): 96.
- [18] 李晓艳, 杨丽霞, 梁永林, 等. 核因子 κ B在糖尿病心肌病的病理机制及中药干预的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(16): 2423-2427.

(收稿日期: 2024-01-11; 修回日期: 2024-08-28)

Clinical Observation of Bevacizumab Combined with Paclitaxel + Cisplatin in the Treatment of Postoperative Recurrence / Metastasis of Cervical Cancer

CAI Liangliang, GUO Qu, PU Lianfang, MAO Yurong, ZHANG Zhenyu, XU Xizhong
(Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu, China 214122)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of bevacizumab combined with paclitaxel + cisplatin in the treatment of postoperative recurrence / metastasis of cervical cancer. **Methods** A total of 102 patients with postoperative recurrence / metastasis of cervical cancer admitted to the hospital from October 2020 to September 2023 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, with 51 cases in each group. The patients in the two groups received intravenous drip of Paclitaxel Injection and Cisplatin Injection (Dexamethasone Acetate Tablets were orally administered 12 h and 6 h before intravenous drip of paclitaxel), while the patients in the observation group received intravenous drip of Bevacizumab Injection 1 d before giving paclitaxel and cisplatin. Both groups were treated for three cycles with 21 d as a cycle. **Results** The objective remission rate in the observation group was 92.16%, which was significantly higher than 74.51% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the tumor markers [tumor specific growth factor (TSGF), carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment 21 - 1 (CYFRA21 - 1)], immune function - related indexes [T cell subsets CD_3^+ , CD_4^+ and immunoglobulin (Ig) A, IgM], tumor microenvironment - related indexes [vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor - α (TNF - α)] levels in the two groups significantly decreased ($P < 0.05$); the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ - C30) and the Karnofsky Performance Status (KPS) scores significantly increased ($P < 0.05$); the above indexes in the observation group were significantly better ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 11.76%, which was significantly lower than 33.33% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Bevacizumab combined with paclitaxel + cisplatin can decrease tumor marker levels and tumor microenvironment - related index levels in patients with postoperative recurrence / metastasis of cervical cancer, improve the quality of life, and have less adverse effects on the immune function.

Key words: bevacizumab; paclitaxel; cisplatin; cervical cancer surgery; recurrence; metastasis; tumor marker; immune function; clinical efficacy

宫颈癌作为全球女性健康的一大威胁,其术后复发/转移的治疗一直是临床研究的重点^[1],且治疗难度大,治疗选择有限,会对患者的身心健康造成极大负担^[2]。紫杉醇联合顺铂化学药物治疗(化疗)作为常规治疗方案,在提高生存率方面有一定成效,但由于肿瘤对化疗药物的耐药性及化疗的毒副作用,其疗效仍欠佳^[3]。贝伐珠单抗为血管内皮生长因子(VEGF)的靶向药物,通过抑制肿瘤血管生成,对多种类型肿瘤有良好抑制作用,尤其在联合化疗方案中展现出提高疗效和改善患者生存质量的潜力^[4]。鉴于此,本研究中探讨了贝伐珠单抗联合紫杉醇+顺铂化疗用于宫颈癌术后复发/转移患者的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《宫颈癌及癌前病变病理诊断规范》^[5]中宫颈癌相关标准,且在本院接受治疗;均有手术指征,术前未接受过放射治疗或化疗等相关治疗,且无远处淋巴结转移;术后随访期间影像学检查、妇科体格检查等确认复发/转移。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件编号2020-2),患者及家属均签署知情同意书。

排除标准:既往精神类疾病史或交流障碍;器官功能障碍、凝血功能障碍或免疫系统疾病;严重过敏史或对本研究拟用药物不耐受。

病例选择与分组:选取医院2020年10月至2023年9月收治的宫颈癌术后复发/转移患者102例,随机分为观察组和对照组,各51例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两者患者一般资料比较($n = 51$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 51$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	病理分期(例)			病理类型(例)	
			II期	III期	IV期	腺癌	鳞癌
对照组	54.59 ± 6.52	23.17 ± 3.26	19	26	6	12	39
观察组	54.37 ± 6.46	23.35 ± 3.49	16	27	8	10	41
t/χ^2 值	0.171	0.269	0.348			0.232	
P 值	0.864	0.788	0.84			0.63	

1.2 方法

两组患者均于治疗周期第1天将紫杉醇注射液(北京双鹭药业股份有限公司,国药准字H20066640,规格为每支5 mL:30 mg)135 mg/m²溶于0.9%氯化钠注射液(湖北科伦药业有限公司,国药准字H20153227,规格

为支 10 mL: 90 mg) 250 mL 静脉滴注, 3 h 内完成; 在滴注前 12, 6 h 分别予醋酸地塞米松片(天津信谊津药有限公司, 国药准字 H31020793, 规格为每片 0.75 mg) 口服, 每次 20 mg; 并于治疗周期第 1 至 3 天予顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司, 国药准字 H20040813, 规格为每支 6 mL: 30 mg) 30 mg / m² 溶于 0.9% 氯化钠注射液 500 mL, 静脉滴注, 每天 1 次, 第 1 天在紫杉醇滴注完成 1 h 后进行。观察组在治疗前 1 天予贝伐珠单抗注射液(齐鲁制药有限公司, 国药准字 S20190040, 规格为每支 100 mg: 4 mL) 7.5 mg / kg 溶于 0.9% 氯化钠注射液 500 mL, 静脉滴注。第 1 次给药时长为 90 min, 患者耐受良好可缩短至 60 min。两组均治疗 3 个周期(每周期 21 d)。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标: 1) 肿瘤标志物。采用化学免疫发光法检测患者血清中的细胞角蛋白 19 片段 21-1 (CYFRA21-1)、肿瘤特异性生长因子 (TSGF)、癌胚抗原 (CEA) 水平。2) 免疫功能。采用流式细胞仪检测患者血清 T 细胞亚群 CD₃⁺、CD₄⁺, 采用电化学发光法检测血清免疫球蛋白 (Ig) A、IgM 水平。3) 肿瘤微环境。采用酶联免疫

吸附试验法检测患者血清中 VEGF、肿瘤坏死因子 - α (TNF - α) 水平, 严格按试剂盒说明书进行操作。4) 生存质量^[6]。欧洲癌症研究与治疗组织生活质量问卷 (EORTC QLQ-C30) 和卡氏功能状态 (KPS) 量表进行评价。满分均为 100 分, 分数越高表示生活质量和功能状态越好。

疗效判定^[7]: 所有肿瘤病灶消失, 维持 4 周以上, 为完全缓解; 肿瘤病灶缩小 $\geq 50\%$, 维持 4 周以上, 为部分缓解; 肿瘤病灶缩小 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$, 为稳定; 肿瘤病灶增大 $\geq 25\%$ 或有新的病灶出现, 为进展。前两者之和为客观缓解, 前三者之和为疾病控制。

安全性: 记录患者治疗期间肝功能损伤、白细胞减少、恶心呕吐、脱发等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 27.0 软件分析。计数资料以率 (%) 表示, 行 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 连续变量符合正态分布时以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 7。

表 2 两组患者临床疗效比较 [例 (%), $n = 51$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 51$]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	客观缓解	疾病控制
对照组	6(11.76)	32(62.75)	8(15.69)	5(9.80)	38(74.51)	46(90.20)
观察组	12(23.53)	35(68.63)	3(5.88)	1(1.96)	47(92.16)	50(98.04)
χ^2 值					5.718	2.833
P 值					0.017	0.092

表 3 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 51$)

Tab. 3 Comparison of tumor marker levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 51$)

组别	TSGF(U/L)		CEA(μ g/L)		CYFRA21-1(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	232.42 \pm 31.41	182.42 \pm 20.32*	152.86 \pm 18.41	110.63 \pm 12.17*	31.14 \pm 3.46	25.71 \pm 2.84*
观察组	230.84 \pm 31.75	151.59 \pm 17.37*	152.74 \pm 18.39	84.92 \pm 9.15*	31.07 \pm 3.42	19.26 \pm 2.15*
t 值	0.253	8.236	0.033	12.059	0.103	12.931
P 值	0.801	0.000	0.974	0.000	0.918	0.000

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。表 4 至表 6 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 6).

表 4 两组患者免疫功能指标比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 51$)

Tab. 4 Comparison of immune function - related indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 51$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		IgA(g/L)		IgM(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50.26 \pm 5.87	38.53 \pm 4.52*	35.07 \pm 3.35	29.18 \pm 3.02*	3.07 \pm 0.81	1.89 \pm 0.28*	1.76 \pm 0.31	0.79 \pm 0.18*
观察组	50.14 \pm 5.80	46.92 \pm 4.79*	35.18 \pm 3.43	33.56 \pm 3.31*	3.06 \pm 0.85	2.53 \pm 0.46*	1.79 \pm 0.33	1.28 \pm 0.22*
t 值	0.104	9.098	0.164	6.981	0.061	8.487	0.473	12.310
P 值	0.917	0.000	0.870	0.000	0.952	0.000	0.637	0.000

表5 两组患者VEGF和TNF- α 水平比较($\bar{X} \pm s, n = 51$)
Tab. 5 Comparison of VEGF and TNF- α levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 51$)

组别	VEGF(pg/mL)		TNF- α (μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	225.11 \pm 31.72	190.42 \pm 18.32*	35.62 \pm 3.88	24.37 \pm 2.87*
观察组	224.74 \pm 32.48	154.93 \pm 3.37*	35.40 \pm 3.63	16.15 \pm 2.04*
t值	0.058	10.039	0.296	16.671
P值	0.954	0.000	0.768	0.000

表6 两组患者EORTC QLQ-C30评分和KPS评分比较($\bar{X} \pm s, n = 51$)
Tab. 6 Comparison of EORTC QLQ-C30 and KPS scores between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 51$)

组别	EORTC QLQ-C30评分		KPS评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32.02 \pm 4.18	58.82 \pm 6.31*	48.11 \pm 5.47	62.15 \pm 6.39*
观察组	32.06 \pm 4.36	74.42 \pm 7.48*	48.29 \pm 5.43	76.83 \pm 7.74*
t值	0.047	11.384	0.167	10.445
P值	0.962	0.000	0.868	0.000

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 51]
Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), n = 51]

组别	肝功能损伤	白细胞减少	恶心呕吐	脱发	合计
对照组	4(7.84)	6(11.76)	3(5.88)	4(7.84)	17(33.33)
观察组	1(1.96)	3(5.88)	1(1.96)	1(1.96)	6(11.76)
χ^2 值					6.793
P值					0.009

3 讨论

宫颈癌术后复发/转移治疗选择需综合考虑疾病阶段、患者状况及前期治疗反应^[8]。紫杉醇联合顺铂作为一线治疗方案,虽能延长患者的生存期,但疗效仍存在不足^[9]。贝伐珠单抗通过抑制肿瘤血管新生,展现出对宫颈癌治疗的潜在优势。研究表明,贝伐珠单抗尤其适用于对传统化疗方案反应欠佳的宫颈癌术后复发/转移患者^[10]。本研究结果显示,观察组客观缓解率高于对照组,且治疗后的肿瘤标志物水平更低,主要归因于贝伐珠单抗可抑制肿瘤血管新生。LI等^[11]的研究中指出,贝伐珠单抗可通过靶向阻断VEGF的活性,减缓肿瘤的血供,从而抑制肿瘤生长和转移。VEGF为关键的血管生成因子,其通过促进血管内皮细胞的增殖、迁移和新血管的形成,为肿瘤提供养分和氧气^[12]。MA等^[13]的研究结果显示,VEGF通过与其受体结合,可触发PI3K/Akt和MAPK等信号传导途径,进而促进新血管的形成。万红英

等^[14]转染miR-424抑制宫颈癌细胞系中VEGF的表达发现,细胞增殖倍数降低了20%以上。贝伐珠单抗可针对VEGF活性进行靶向阻断,减少肿瘤细胞必需的养分和氧气,从而限制肿瘤的生长、增殖、迁移能力^[15]。肿瘤标志物水平的降低也进一步证实了贝伐珠单抗联合化疗方案对肿瘤生物学行为的有效干预。BELOTTI等^[16]指出,肿瘤标志物水平的升高也可能反映了肿瘤对治疗的耐药性或肿瘤生长速率加快。而贝伐珠单抗联合化疗方案通过靶向血管生成和直接杀伤肿瘤细胞的双重作用,能更有效地减少肿瘤负担,从而显著降低肿瘤标志物水平。

研究表明,化疗等传统癌症治疗方法可导致广泛的细胞毒性,从而影响免疫系统整体功能^[17]。本研究结果显示,两组患者治疗后的免疫功能指标均显著降低,但观察组降幅更小。紫杉醇属微管稳定剂,能通过促进微管的聚合并阻止其解聚作用,从而干扰细胞骨架的正常功能。DROSOS等^[18]的研究表明,紫杉醇可阻止细胞在有丝分裂过程中的微管网络正常重组,使细胞周期停滞于G2/M期,从而触发细胞凋亡。顺铂通过形成DNA和铂的加合物来阻断DNA的复制和转录,从而阻止肿瘤细胞的生长和繁殖,并诱导细胞走向程序性死亡。WANG等^[19]在研究中指出,该作用机制虽可有效抑制肿瘤细胞生长,但也会影响包括免疫细胞在内的增殖细胞,导致免疫功能下降。相比之下,贝伐珠单抗通过靶向抑制VEGF,主要影响肿瘤血管生成而非直接对免疫细胞产生毒性作用,可能间接减少了对免疫系统的负面影响^[20],有助于维持或部分恢复患者的免疫功能,故观察组患者治疗后的免疫功能指标高于对照组。这种联合治疗策略在抑制肿瘤生长的同时,通过减轻对免疫系统的不良影响,保留了机体对肿瘤的免疫监视和清除能力,进一步提升了疗效。ZHAO等^[21]的研究显示,通过靶向干预肿瘤微环境中的血管生成过程,贝伐珠单抗不仅能直接抑制肿瘤生长,还能通过改变肿瘤微环境而增强疗效。本研究中,观察组患者治疗后的肿瘤微环境指标显著低于对照组。TNF- α 属促炎细胞因子,能激活肿瘤微环境中的炎症反应,并上调肿瘤细胞表面分子的表达,促进肿瘤细胞与免疫细胞的相互作用,从而导致免疫逃逸;VEGF能通过促进炎性细胞的募集和激活,增强TNF- α 等炎症和免疫调节因子的产生,形成支持肿瘤生长和转移的微环境^[22]。因此,贝伐珠单抗通过抑制VEGF的活性,下调了肿瘤微环境中炎症因子和免疫抑制因子的表达,从而抑制肿瘤细胞的侵袭和转

移能力。本研究中,观察组患者治疗后的生活质量和功能状态显著高于对照组,且不良反应发生率显著低于对照组。CHOI等^[23]在复发性、转移性宫颈癌的治疗中对比紫杉醇+顺铂与紫杉醇+顺铂+贝伐珠单抗的疗效,发现后者治疗有效率提高了近15%,且毒副作用更小。但仍需更多临床试验和研究以进一步提升贝伐珠单抗在宫颈癌治疗中的效果,并评估其长期应用的安全性。未来研究应继续探索贝伐珠单抗的最佳联合化疗方案,以优化宫颈癌术后复发/转移患者的治疗策略。

综上所述,贝伐珠单抗联合紫杉醇+顺铂治疗宫颈癌术后复发/转移,能降低肿瘤标志物、肿瘤微环境指标水平,提高患者生存质量,且对免疫功能不良影响更小。

参考文献

- [1] 谭立凤,赵萌,祝愿.长链非编码RNA PCGEM1、microRNA-642a-5p表达与HPV阳性宫颈癌根治术后复发的关系研究[J].中国现代医学杂志,2023,33(3):6-12.
- [2] 赵爽,陈号,赵方辉.全球子宫颈癌前病变及宫颈癌治疗指南制订现状的系统综述[J].中华医学杂志,2022,102(22):1666-1676.
- [3] JIANG GY, WANG XQ, ZHOU Y, et al. TMTP1-Modified, Tumor Microenvironment Responsive Nanoparticles Co-Deliver Cisplatin and Paclitaxel Prodrugs for Effective Cervical Cancer Therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16:4087-4104.
- [4] 岳宏程,祝德,许加华,等.SFBR联合贝伐珠单抗对结肠癌脉管系统的影响[J].中国现代医学杂志,2022,32(13):49-55.
- [5] 中华医学会病理学分会女性生殖系统疾病学组.宫颈癌及癌前病变病理诊断规范[J].中华病理学杂志,2019,48(4):265-269.
- [6] 杨会婷,赵彬芳,王樑,等.ERAS理念下的围术期系统化管理对颅内脑膜瘤患者术后恢复情况及近期预后的影响[J].河北医科大学学报,2021,42(10):1155-1160.
- [7] EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247.
- [8] CHEN YY, ZHU YM, WU JC. Prognosis of Early Stage Cervical Cancer According to Patterns of Recurrence [J]. Cancer Manag Res, 2021, 13:8131-8136.
- [9] 尹树旺,彭丽艳,韩秀青,等.不同放疗方案联合紫杉醇脂质体和顺铂治疗局部晚期宫颈癌临床比较[J].中国药业, 2022, 31(4):97-101.
- [10] JACKSON CG, MOORE KN, CANTRELL L, et al. A phase II trial of bevacizumab and rucaparib in recurrent carcinoma of the cervix or endometrium [J]. Gynecol Oncol, 2022, 166(1):44-49.
- [11] LI Y, SI R, WANG J, et al. Discovery of novel antibody-drug conjugates bearing tissue protease specific linker with both anti-angiogenic and strong cytotoxic effects [J]. Bioorg Chem, 2023, 137:106575.
- [12] GHALEHBANDI S, YUZUGULEN J, PRANJOL MZI, et al. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 949:175586.
- [13] MA RJ, KANNAN M, XIA Q, et al. Kunxian Capsule Extract Inhibits Angiogenesis in Zebrafish Embryos via PI3K / AKT - MAPK - VEGF Pathway [J]. Chin J Integr Med, 2023, 29(2):137-145.
- [14] 万红英,王芬,张戈,等.miR-424介导的VEGFA低表达阻碍宫颈鳞状细胞癌侵袭和转移[J].中国老年学杂志, 2021, 41(23):5256-5262.
- [15] YAN M, YANG R, LI Q, et al. Anti-angiogenic and antitumor effects of anlotinib combined with bevacizumab for colorectal cancer [J]. Transl Oncol, 2024, 41:101887.
- [16] BELOTTI D, PINESSI D, TARABOLETTI G. Alternative Vascularization Mechanisms in Tumor Resistance to Therapy [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(8):1912.
- [17] BENT EH, MILLÁN - BAREA LR, ZHUANG I, et al. Microenvironmental IL-6 inhibits anti-cancer immune responses generated by cytotoxic chemotherapy [J]. Nat Commun, 2021, 12(1):6218.
- [18] DROSOS Y, KONSTANTAKOU EG, BASSOGIANNI AS, et al. Microtubule Dynamics Deregulation Induces Apoptosis in Human Urothelial Bladder Cancer Cells via a p53 - Independent Pathway [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(14):3730.
- [19] WANG K, LIU X, LIU Q, et al. Hederagenin potentiated cisplatin- and paclitaxel-mediated cytotoxicity by impairing autophagy in lung cancer cells [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(8):611.
- [20] MOHAMED RF, BAKRI HM, ABDEFATTAH ON, et al. Does bevacizumab carry a hope for metastatic triple-negative breast cancer in the era of immunotherapy? [J]. Anticancer Drugs, 2022, 33(1):e604-e609.
- [21] ZHAO ZT, WANG J, FANG L, et al. Dual-responsive nanoparticles loading bevacizumab and gefitinib for molecular targeted therapy against non-small cell lung cancer [J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(1):244-254.
- [22] HUANG X, HAN L, WANG R, et al. Dual-responsive nanosystem based on TGF-β blockade and immunogenic chemotherapy for effective chemioimmunotherapy [J]. Drug Deliv, 2022, 29(1):1358-1369.
- [23] CHOI HJ, LEE YY, CHOI CH, et al. Triplet chemotherapy vs doublet chemotherapy plus bevacizumab in metastatic, recurrent, and persistent cervical cancer [J]. Curr Probl Cancer, 2020, 44(5):100557.

(收稿日期:2024-05-30;修回日期:2024-09-10)