

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research贝伐珠单抗联合紫杉醇和卡铂治疗晚期卵巢癌
患者的临床研究Clinical trial of bevacizumab combined with paclitaxel and carboplatin in the
treatment of patients with advanced ovarian cancer刘彦霞^{1a}, 邓立文^{1a}, 江利^{1a},
贾菊花^{1b}, 韩克^{1a}(1. 泰康仙林鼓楼医院, a. 妇科; b. 药学部,
江苏 南京 210036)LIU Yan-xia^{1a}, DENG Li-wen^{1a},
JIANG Li^{1a}, JIA Ju-hua^{1b},
HAN Ke^{1a}(1. a. Department of Gynecology; b.
Department of Pharmacy, Taikang
Xianlin Gulou Hospital, Nanjing 210036,
Jiangsu Province, China)基金项目:江苏省卫生健康委员会科研基金资
助项目(H2020010861)作者简介:刘彦霞(1975-),女,副主任医师,主
要从事卵巢恶性肿瘤的临床诊疗
工作

通信作者:韩克,主任医师

MP:13952008625

E-mail:liuyanxiaa1@163.com

摘要:目的 观察贝伐珠单抗注射液联合紫杉醇注射剂和卡铂注射剂治疗晚期卵巢癌患者的临床疗效及安全性。方法 将晚期卵巢癌患者随机分为对照组和试验组。对照组给予 175 mg·m⁻²紫杉醇,每3周1次,静脉滴注不少于3 h + 0.3~0.4 g·m⁻²卡铂,每3周1次,静脉滴注;试验组在对照组治疗的基础上,给予 15 mg·kg⁻¹贝伐珠单抗,每3周1次,静脉滴注。2组患者均治疗6个疗程,每个疗程3周。比较2组患者的临床疗效、肿瘤标志物、血管相关因子、T淋巴细胞和 miRNA-30 水平、治疗期间的生存情况,以及安全性。结果 试验组入组71例,脱落10例,最终有61例纳入统计分析;对照组入组70例,脱落10例,最终有60例纳入统计分析。治疗后,试验组和对照组的疾病缓解率分别为60.66%(37例/61例)和41.67%(25例/60例),在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,试验组和对照组的分化簇133水平分别为(11.44 ± 2.46)和(26.77 ± 5.41) U·mL⁻¹,DEAD盒螺旋酶4水平分别为(13.55 ± 3.48)和(33.16 ± 5.46) U·mL⁻¹,miRNA-30b相对表达水平分别为1.03 ± 0.07和1.15 ± 0.08,miRNA-30c相对表达水平分别为1.09 ± 0.05和1.22 ± 0.06,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。随访期间,试验组和对照组的全因死亡病例数分别为8例和11例,生存率分别为86.89%和81.67%,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。2组患者发生的药物不良反应均以胃肠道反应、脱发、过敏和肝功能损伤为主。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为55.74%和43.33%,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 贝伐珠单抗注射液联合紫杉醇注射剂和卡铂注射剂治疗晚期卵巢癌患者的临床疗效显著优于紫杉醇注射剂联合卡铂注射剂,前者能够显著降低患者的肿瘤标志物水平,提高免疫功能,且未增加药物不良反应的发生率。

关键词:贝伐珠单抗注射液;紫杉醇注射剂;卡铂注射剂;晚期卵巢癌;肿瘤标志物;血管内皮生长因子;血管生成素酪氨酸激酶蛋白受体2;microRNA-30;安全性评价

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.09.003

中图分类号:R979.1 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)09-1213-05

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of bevacizumab injection combined with paclitaxel injection and carboplatin injection in the treatment of patients with advanced ovarian cancer.

Methods Patients with advanced ovarian cancer were randomly divided into control group and treatment group. The control group was given 175 mg·m⁻² paclitaxel once every 3 weeks, the intravenous infusion was not less than 3 h + 0.3 - 0.4 g·m⁻² carboplatin once every 3 weeks, intravenous infusion. On the basis of control group, the treatment group

was given $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ bevacizumab once every 3 weeks, intravenous infusion. Two groups were treated for 6 courses with 3 weeks per course. The clinical efficacy, tumor markers, vascular related factors, T lymphocyte and *miRNA* - 30 levels, survival during treatment and safety were compared between two groups. **Results** Treatment group was enrolled 71 cases, 10 cases dropped out, and 61 cases were finally included in the statistical analysis. Control group was enrolled 70 cases, 10 cases dropped out, and 60 cases were finally included in the statistical analysis. After treatment, the disease remission rates of treatment and control groups were 60.66% (37 cases/61 cases) and 41.67% (25 cases/60 cases) with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the cluster of differentiation 133 levels were (11.44 ± 2.46) and $(26.77 \pm 5.41) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, the DEAD-box helicase 4 levels were (13.55 ± 3.48) and $(33.16 \pm 5.46) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, the relative expression levels of *miRNA* - 30b were 1.03 ± 0.07 and 1.15 ± 0.08 , the relative expression levels of *miRNA* - 30c were 1.09 ± 0.05 and 1.22 ± 0.06 , the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). During follow-up, all-cause deaths of treatment and control groups were 8 and 11 cases, the survival rates were 86.89% and 81.67% (all $P > 0.05$). The adverse drug reactions in both groups were mainly gastrointestinal reactions, alopecia, allergies and liver dysfunction. The total incidences of adverse drug reactions in the treatment and control groups were 55.74% and 43.33%, without significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Bevacizumab injection combined with paclitaxel injection and carboplatin injection has better clinical efficacy in the treatment of patients with advanced ovarian cancer than paclitaxel injection combined with carboplatin injection, the former can significantly reduce the levels of tumor markers, improve immune function, without increasing the incidence of adverse drug reactions.

Key words: bevacizumab injection; paclitaxel injection; carboplatin injection; advanced ovarian cancer; tumor markers; vascular endothelial growth factor; angiopoietin receptor tyrosine kinase protein 2; microRNA - 30; safety evaluation

卵巢癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,晚期卵巢癌患者5年生存率仅35%左右^[1-2]。对早中期卵巢癌患者,手术是首选治疗方案;然而,晚期卵巢癌由于肿瘤细胞广泛转移,已经错过最佳的手术治疗时期,化疗是延长患者生存期的首选治疗手段^[3]。在临床上,常用紫杉醇、卡铂等化疗药物灭杀肿瘤细胞,但有较高比例的患者会产生耐药性,且有部分患者出现复发、病情恶化,甚至死亡等结局^[4]。贝伐珠单抗是一种靶向药物,可以通过干扰血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血管生成素酪氨酸激酶蛋白受体2(tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 2, Tie-2)等关键分子的信号通路发挥抗肿瘤作用^[5]。研究显示,贝伐珠单抗联合化疗可以有效阻止肿瘤血管生成的过程,抑制肿瘤细胞的增殖^[6-7]。本研究旨在观察贝伐珠单抗注射液联合紫杉醇注射剂和卡铂注射剂治疗晚期卵巢癌患者的临床疗效及安全性,为临床治疗晚期卵巢癌的治疗提供一定的参考。

材料、对象与方法

1 研究设计

本方案按前瞻性、随机、开放标签、阳性药对照、

单中心临床试验研究方法设计。

2 病例选择

2022年1月至2022年12月以本院就诊的晚期卵巢癌患者为研究对象。本研究经泰康仙林鼓楼医院伦理委员会批准(伦理批号:KY-2023-146-03)。所有患者及其家属均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南》^[8]中关于卵巢癌的诊断标准,并经临床病理学检验确诊为晚期卵巢癌。首次患病,未接受放化疗治疗,预期生存期 ≥ 3 个月,肿瘤功能状态评分 ≥ 70 分,年满18周岁,体质量指数为 $18 \sim 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

排除标准 ①存在急性、慢性感染性疾病者;②对紫杉醇及贝伐珠单抗等药物存在禁忌证者;③合并其他恶性肿瘤者;④合并精神疾病,无法配合完成相应检查者。

3 药品、试剂与仪器

贝伐珠单抗注射液,规格:每瓶100 mg/4 mL,批号:A202111015,批准文号:国药准字S20200013,苏州信达生物制药有限公司生产;注射用紫杉醇脂质体,规格:每支30 mg,批号:123090421,批准文号:国药准字H20030357,南京绿叶制药有限公司生产;注射用卡铂,规格:每瓶50 mg,批号:20231019,批准文号:国药准字H10950273,云南植物药业有限公司生产。癌

胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、CA125、CA153、分化簇 133 (cluster of differentiation 133, CD133)、DEAD 盒螺旋酶 4 (DEAD-box helicase 4, DDX4)、Tie-2 试剂盒,均购自德国 Roche Diagnostics 公司;VEGF 试剂盒,武汉博士德生物技术有限公司生产。

FACSCalibur 流式细胞仪,美国 BD Biosciences 公司产品;Cobas 8000 e602 全自动化学发光免疫分析仪,德国罗氏诊断公司产品。

4 分组与治疗方法

将晚期卵巢癌患者按随机数表法分为对照组和试验组。对照组给予 175 mg·m⁻² 紫杉醇注射液溶于 5% 葡萄糖注射液 500 mL,每 3 周 1 次,静脉滴注不少于 3 h+0.3~0.4 g·m⁻² 卡铂溶于葡萄糖注射液 250 mL,每 3 周 1 次,静脉滴注;试验组在对照组治疗的基础上,给予 15 mg·kg⁻¹ 贝伐珠单抗溶于 0.9% NaCl 250 mL,每 3 周 1 次,静脉滴注。2 组患者均治疗 6 个疗程,每个疗程 3 周。

5 观察指标与疗效判定

肿瘤标志物 于治疗前和治疗后,采集 2 组患者空腹外周静脉血 5 mL,以 3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min,取上清液,置于 -80 ℃ 保存,待检。用全自动化学发光免疫分析仪检测 2 组患者血清 CEA、CA19-9、CA125、CA153、CD133、DDX4 和 Tie-2 水平。

淋巴细胞亚群 于治疗前和治疗后,采集 2 组患者空腹外周静脉血 3 mL,严格按照试剂盒说明书的步骤进行操作,用流式细胞仪检测 2 组患者 T 淋巴细胞亚群 (CD4⁺ CD25⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺ CD4⁺ 和 CD3⁺) 水平。

临床疗效评价 参照文献[9]的临床疗效评价方法,分为完全缓解、部分缓解、病情稳定和疾病进展。疾病缓解率=完全缓解率+部分缓解率。

预后评价 所有患者随访至 2023 年 12 月,记录 2 组患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS;从治疗开始至疾病进展或患者死亡的时间) 和总生存期 (overall survival, OS;从治疗开始至患者因任何原因死亡的时间)。

安全性评价 观察记录 2 组患者治疗期间药物不良反应的发生情况。

6 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料如满足正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 *t* 检验,组内比较用配对样本 *t* 检验;用 Kaplan-Meier 生

存曲线对患者的 PFS 和 OS 进行计算,结果用中位数 (95% 置信区间) 表示,用对数秩检验 (Log-Rank test) 对 2 组患者的生存曲线进行比较;计数资料用率表示,比较用卡方检验。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选 180 例,入组 141 例,其中,对照组 70 例、试验组 71 例。试验组因失访脱落 5 例,主动退出本研究脱落 5 例,最终有 61 例纳入统计分析;对照组因失访脱落 6 例,主动退出研究脱落 4 例,最终有 60 例纳入统计分析。2 组患者的年龄、体质量指数、组织学类型、FIGO 分期、分化程度和病程等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者肿瘤标志物、血清血管相关因子、T 淋巴细胞亚群及 miRNA-30 水平的比较

治疗后,2 组患者的 CEA、CA19-9、CA125、CA153、CD133、DDX4、VEGF、Tie-2、CD4⁺ CD25⁺ 水平和 miRNA-30b、miRNA-30c 相对表达水平均较治疗前显著降低,在统计学上差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05);试验组治疗后的 CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺ CD4⁺ 和 CD3⁺ 水平均较治疗前显著升高,在统计学上差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05);试验组治疗后的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05)。结果见表 2。

3 2 组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组和对照组的疾病缓解率分别为 60.66% (37 例/61 例) 和 41.67% (25 例/60 例),在

表 1 2 组患者的一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (<i>n</i> = 60)	Treatment (<i>n</i> = 61)
Age (year)	51.43 ± 9.46	52.98 ± 9.87
Weight (kg)	55.26 ± 15.68	56.98 ± 19.66
BMI (kg·m ⁻²)	21.33 ± 2.98	22.46 ± 2.56
Pathological type [#]	35/19/6	33/20/8
FIGO stage (Ⅲ/Ⅳ)	49/11	45/16
Degree of differentiation [△]	38/19/3	33/22/6
Disease course (month)	5.98 ± 2.65	6.33 ± 3.11

BMI: Body mass index; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; [#]: Colloid carcinoma/pulmonary carcinoma/mix; [△]: Poorly differentiated/moderately differentiated/well-differentiated; Control group: Paclitaxel combined with carboplatin; Treatment group: Bevacizumab combined with paclitaxel and carboplatin.

表2 2组患者肿瘤标志物、血清血管相关因子、T淋巴细胞亚群和 *miRNA*-30 水平的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of tumor markers, serum vascular-related factors, T lymphocyte subsets and *miRNA*-30 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n=60$)		Treatment ($n=61$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CA19-9($\text{kU} \cdot \text{L}^{-1}$)	19.98 $\pm$ 5.46	13.46 $\pm$ 4.16 *	20.22 $\pm$ 4.98	9.22 $\pm$ 3.79 * #
CD133($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	143.44 $\pm$ 23.56	26.77 $\pm$ 5.41 *	141.26 $\pm$ 22.15	11.44 $\pm$ 2.46 * #
CA153($\text{kU} \cdot \text{L}^{-1}$)	52.88 $\pm$ 8.49	36.56 $\pm$ 8.49 *	53.26 $\pm$ 9.14	22.18 $\pm$ 11.05 * #
CA125($\text{kU} \cdot \text{L}^{-1}$)	89.41 $\pm$ 4.56	58.11 $\pm$ 4.98 *	90.78 $\pm$ 4.13	33.49 $\pm$ 4.11 * #
CEA($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	22.77 $\pm$ 1.23	16.79 $\pm$ 1.56 *	23.16 $\pm$ 1.49	9.88 $\pm$ 1.45 * #
DDX4($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	144.26 $\pm$ 15.59	33.16 $\pm$ 5.46 *	142.26 $\pm$ 26.16	13.55 $\pm$ 3.48 * #
VEGF($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	39.02 $\pm$ 3.89	23.77 $\pm$ 4.26 *	38.89 $\pm$ 2.98	15.23 $\pm$ 3.18 * #
Tie-2($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	34.89 $\pm$ 4.12	29.45 $\pm$ 2.38 *	35.45 $\pm$ 4.06	23.15 $\pm$ 2.08 * #
CD4 ⁺ CD25 ⁺ (%)	11.88 $\pm$ 2.31	9.98 $\pm$ 3.56 *	12.34 $\pm$ 2.56	8.18 $\pm$ 2.15 * #
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.02 $\pm$ 0.21	1.31 $\pm$ 0.32	1.05 $\pm$ 0.12	1.65 $\pm$ 0.37 * #
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	33.16 $\pm$ 8.19	32.21 $\pm$ 9.15	32.55 $\pm$ 8.45	42.46 $\pm$ 10.29 * #
CD3 ⁺ (%)	53.99 $\pm$ 7.87	55.45 $\pm$ 9.64	54.26 $\pm$ 6.16	65.11 $\pm$ 10.16 * #
<i>miRNA</i> -30b	1.37 $\pm$ 0.15	1.15 $\pm$ 0.08 *	1.39 $\pm$ 0.12	1.03 $\pm$ 0.07 * #
<i>miRNA</i> -30c	1.44 $\pm$ 0.23	1.22 $\pm$ 0.06 *	1.45 $\pm$ 0.21	1.09 $\pm$ 0.05 * #

CA19-9: Carbohydrate antigen 19-9; CEA: Carcinoembryonic antigen; DDX4: DEAD-box helicase 4; VEGF: Vascular endothelial growth factor; Tie-2: Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 2; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

表3 2组患者的临床疗效比较($n, \%$)Table 3 Comparison of clinical efficacy in two groups($n, \%$)

Item	Control ($n=60$)	Treatment ($n=61$)
Complete remission	11 (18.33)	13 (21.31)
Partial remission	14 (23.33)	24 (39.34)
Stable disease	23 (38.33)	8 (13.11)
Progression disease	12 (20.00)	16 (26.23)
Disease remission rate	25 (41.67)	37 (60.66) #

Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

4 2组患者的预后情况

随访期间,试验组和对照组的全因死亡病例数分别为8例(13.11%)和11例(18.33%),在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$);因2组死亡率均 $< 50\%$,Kaplan-Meier生存曲线未观测到2组患者中位OS时间,比较2组患者的死亡时间,试验组和对照组分别为(18.63 $\pm$ 4.78)和(15.18 $\pm$ 5.00)个月,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。随访期间,试验组和对照组的病情进展例数分别为37例(60.66%)和46例(76.67%),中位PFS(95%CI)分别为19.00(16.83~21.17)个月和15.00(12.83~17.17)个月,试验组的中位PFS显著长于对照组,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。

5 安全性评价

治疗期间,对照组发生的药物不良反应有胃肠道

反应16例、脱发4例、过敏4例和肝功能损伤2例,总药物不良反应发生率为43.33%(26例/60例);试验组发生的药物不良反应有胃肠道反应21例、脱发5例、过敏5例和肝功能损伤3例,总药物不良反应发生率为55.74%(34例/61例)。2组患者的总药物不良反应发生率比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

放化疗是通过灭杀肿瘤细胞以治疗晚期恶性肿瘤的主要方法,但有部分患者在接受放化疗治疗后,存在复发率高及肿瘤细胞快速扩散问题。肿瘤标志物(如CEA、CA19-9等)是存在于恶性肿瘤细胞或由恶性肿瘤细胞刺激产生的物质,可以反映肿瘤发生、发展情况,以及监测肿瘤进展和对治疗的反应^[10]。兰岚等^[11]研究显示,用贝伐珠单抗联合紫杉醇+卡铂化疗治疗卵巢癌患者与单独化疗相比,前者可以明显降低CEA和CA125水平。本研究发现,相较于紫杉醇+卡铂化疗,增加贝伐珠单抗辅助治疗,可以显著降低晚期卵巢癌肿瘤患者的多个肿瘤标志物(包括CEA、CA19-9、CA125、CA153、CD133、DDX4等)水平。李园等^[12]评价贝伐珠单抗联合TP方案新辅助化疗在晚期卵巢癌治疗中的临床疗效,结果发现,接受贝伐珠单抗联合TP方案的试验组治疗后的完整

减瘤率为 87.5%, 优于仅应用 TP 方案对照组的 50.0%。分析其原因, 贝伐珠单抗与 VEGF 竞争性结合的能力, 通过阻止 VEGF 与其表面受体的结合作用, 可以有效降低 VEGF 的活性, 从而阻断新生血管的形成^[13-14]。此外, 贝伐珠单抗还能够破坏肿瘤血管的成熟和渗漏, 提高药物的利用率^[15-16]。

邱玲琳等^[17]研究显示, 贝伐珠单抗联合一线化疗方案可以显著提升ⅢB~Ⅳ期卵巢癌患者的临床疗效, 并优化其免疫功能状态。本研究发现, 试验组治疗后的免疫功能改善情况显著优于对照组, 与上述研究结果相一致。分析其原因, 贝伐珠单抗与 VEGF 结合, 阻断了 VEGF 与其受体 (Tie-2) 的结合, 导致血管生成过程受到抑制, 这使得肿瘤细胞无法获得足够的营养和氧气, 导致其无法正常生长和繁殖, 最终引起肿瘤细胞的减少。同时, 随着肿瘤细胞的减少, 免疫系统的抑制效应减弱, 使免疫细胞更加活跃, 增强对肿瘤的攻击作用, 从而提高治疗效果和克服肿瘤耐药性^[18]。

王慧萍等^[19]通过研究评估贝伐珠单抗联合紫杉醇和卡铂治疗晚期卵巢癌的效果, 结果显示, 贝伐珠单抗辅助化疗的治疗有效率及中位 PFS 均显著优于对照组, 且 2 组的药物不良反应无显著性差异。本研究得出与上述研究相似的结果, 试验组的 PFS 显著长于对照组, 而 2 组患者的总药物不良反应发生率无显著性差异。这说明在加用贝伐珠单抗化疗药物后并未引起明显的药物不良反应, 且可以显著提高治疗效率, 提高患者的 PFS。但随访时间仅 1 年, 患者死亡率低于 50%, 未观测到中位 OS 时间, 未来还需要延长随访时间观察。

本研究提示: 在晚期卵巢癌患者治疗中, 用贝伐珠单抗注射液联合紫杉醇注射剂和卡铂注射剂可以有效增强治疗效果, 降低肿瘤标志物水平, 改善患者的免疫功能, 且安全性较好。

参考文献:

[1] 刘丛丛, 刘越群, 向倩, 等. 卵巢癌患者应用低分子肝素致血小板减少症的病例分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(7): 1040—1042.

[2] ALVAREZ SECORD A, O'MALLEY D M, SOOD A K, et al. Rationale for combination PARP inhibitor and antiangiogenic treatment in advanced epithelial ovarian cancer: A review [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(2): 482—495.

[3] NAKAI H, MATSUMURA N. Selection of maintenance therapy during first-line treatment of advanced ovarian cancer based on pharmacologic characteristics [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2023, 24(18): 2161—2173.

[4] WALSH C S. Latest clinical evidence of maintenance therapy in ovarian cancer [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2020, 32(1): 15—21.

[5] WIMBERGER P, GERBER M J, PFISTERER J, et al. Bevacizumab may differentially improve prognosis of advanced ovarian cancer patients with low expression of VEGF-A165b, an antiangiogenic VEGF-A splice variant [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(21): 4660—4668.

[6] HARTEP P, MOURET-REYNIER M A, PIGNATA S, et al. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164(2): 254—264.

[7] RAY-COQUARD I, PAUTIER P, PIGNATA S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25): 2416—2428.

[8] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(7): 739—749.

[9] 李克敏, 宋亮, 尹如铁. 2017 年第 4 版 NCCN 卵巢癌临床实践指南解读[J]. 华西医学, 2018, 33(4): 398—402.

[10] 杨马骏, 杨超杰, 贺月, 等. 多色免疫组织化学技术在肿瘤标志物分析中的研究进展[J]. 分析化学, 2024, 52(3): 313—322.

[11] 兰岚, 姚利, 曾仪, 等. 贝伐珠单抗联合紫杉醇+卡铂治疗晚期卵巢癌患者的疗效分析[J]. 癌症进展, 2023, 21(23): 2602—2605.

[12] 李园, 唐新华, 周云婷, 等. 贝伐珠单抗联合 TP 方案的新辅助化疗对晚期卵巢癌患者的临床效果分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2868—2873.

[13] EISENHAEUER E A, 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.

[14] 梁开远, 李泽均, 李水忠, 等. 右美托咪定对老年宫颈癌Ⅰa期手术患者心肌保护及血清 miRNA-30a、miRNA-30b 的影响[J]. 中国医药导报, 2023, 20(4): 112—115, 129.

[15] 孙倩玉, 韦艳, 白瑞, 等. 宫颈癌细胞过表达酪氨酸激酶受体 1 对其肿瘤相关内皮细胞恶变生物学行为的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(11): 1756—1762.

[16] 邹亚, 钟萍, 罗楠, 等. 贝伐珠单抗联合多西他赛及吉西他滨治疗复发性铂类耐药晚期卵巢癌临床效果及随访 1 年预后[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(3): 547—551.

[17] 邱玲琳, 冯炜炜, 陆晓兰, 等. 贝伐珠单抗联合卡铂紫杉醇化疗对ⅢB~Ⅳ期卵巢癌患者免疫功能及无进展生存期的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2024, 21(4): 394—398.

[18] MIRZA M R, GONZÁLEZ-MARTÍN A, GRAYBILL W S, et al. Prospective evaluation of the tolerability and efficacy of niraparib dosing based on baseline body weight and platelet count: Results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial [J]. *Cancer*, 2023, 129(12): 1846—1855.

[19] 王慧萍, 董晓亮. 贝伐珠单抗联合常规化疗治疗晚期卵巢癌的临床疗效及安全性[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(9): 62—66.

(收稿日期 2024-12-20)