

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.08.011

奥沙利铂和氟尿嘧啶联合贝伐珠单抗对晚期胃癌患者免疫功能、肿瘤标志物和预后的影响*

姚士伟 李 静 郭秀丽 贾 雷 王 晓

(首都医科大学附属北京天坛医院消化内科 北京 100070)

摘要 目的:探讨奥沙利铂和氟尿嘧啶联合贝伐珠单抗对晚期胃癌患者免疫功能、肿瘤标志物和预后的影响。**方法:**选取 2014 年 3 月到 2017 年 5 月期间我院收治的晚期胃癌患者 62 例,根据住院号单双数分为对照组和观察组,各 31 例。对照组给予奥沙利铂和氟尿嘧啶治疗,观察组在对照组的基础上联合贝伐珠单抗治疗,对比两组临床有效率、免疫功能、肿瘤标志物、不良反应和预后。**结果:**观察组治疗后的临床有效率较对照组高($P<0.05$)。两组治疗后免疫球蛋白(Ig)A、IgG、CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺、IgM 均升高,且观察组高于对照组($P<0.05$),两组治疗后 CD8⁺ 均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗后癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 72-4(CA72-4)均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。观察组的不良反应总发生率较对照组低($P<0.05$)。观察组复发率、癌症转移率低于对照组,且 3 年生存率高于对照组($P<0.05$)。**结论:**奥沙利铂和氟尿嘧啶联合贝伐珠单抗治疗晚期胃癌患者,可有效缓解病情,提高免疫功能,同时还降低不良反应发生率,获得良好的预后。

关键词:奥沙利铂;氟尿嘧啶;贝伐珠单抗;晚期;胃癌;免疫功能;肿瘤标志物;预后

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)08-1452-04

Effects of Oxaliplatin and Fluorouracil Combined with Bevacizumab on Immune Function, Tumor Markers and Prognosis in Patients with Advanced Gastric Cancer*

YAO Shi-wei, LI Jing, GUO Xiu-li, JIA Lei, WANG Xiao

(Department of Gastroenterology, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100070, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of oxaliplatin and fluorouracil combined with bevacizumab on immune function, tumor markers and prognosis in patients with advanced gastric cancer. **Methods:** 62 patients with advanced gastric cancer in our hospital from March 2014 to May 2017 were selected, and they were divided into control group and observation group according to even and odd of admission number, 31 cases in each group. The control group was treated with oxaliplatin and fluorouracil, and the observation group was treated with bevacizumab on the basis of the control group. The effective rate, immune function, tumor markers, adverse reactions and prognosis of the two groups were compared. **Results:** The clinical effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, immunoglobulin (Ig)A, IgG, CD4⁺/CD8⁺, CD4⁺, IgM of the two groups were increased, and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). After treatment, CD8⁺ of the two groups was decreased, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) of the two groups decreased, but the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions of the observation group was lower than that of the control group ($P<0.05$). The recurrence rate, cancer metastasis rate of the observation group was lower than those of the control group and 3-year survival rate was higher than that of the control group($P<0.05$). **Conclusion:** Fluorouracil, oxaliplatin combined with bevacizumab in the treatment of patients with advanced gastric cancer, can effectively prevent disease progression, can improve immune function, but also reduce the incidence of adverse reactions, to obtain a good prognosis.

Key words: Oxaliplatin; Fluorouracil; Bevacizumab; Advanced stage; Gastric cancer; Immune function; Tumor markers; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)08-1452-04

前言

胃癌作为临床上一类发病率较高的消化道恶性肿瘤,患者

预后通常较差^[1]。手术是早中期胃癌的主要治疗方法,可有效阻止疾病进展,但由于早中期胃癌的症状与简单的消化不良之间存在着较多的相似之处,无法引起患者足够的重视,使得疾病

* 基金项目:北京市优秀人才培养资助项目(2017000021469G217)

作者简介:姚士伟(1977-),男,本科,主治医师,研究方向:消化道肿瘤诊治,E-mail: ysw7722@163.com

(收稿日期:2020-11-04 接受日期:2020-11-27)

持续发展至晚期,错过最佳治疗时机^[2]。此外,早中期胃癌患者在经历手术后依旧存在复发的风险,缩短了患者生存期^[3]。此时,化疗可作为一种效果较好的治疗方法,奥沙利铂和氟尿嘧啶是晚期胃癌患者的首选化疗方案,但其仍存在疗效无法提升的局限性^[4,5]。贝伐珠单抗是近年来开发的一种分子靶向抗肿瘤药物,抗肿瘤效果确切^[6]。目前有关奥沙利铂和氟尿嘧啶联合贝伐珠单抗应用于晚期胃癌的相关研究较少。鉴于此,本研究对我院收治的晚期胃癌患者给予奥沙利铂和氟尿嘧啶联合贝伐珠单抗治疗,疗效明确,阐述如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:(1)符合胃癌诊断标准,参考《常见恶性肿瘤诊疗规范》^[7];(2)由肿瘤病理学检查确诊为晚期胃癌;(3)卡式功能状态(Karnofsky,KPS)评分^[8]≥80分,预计生存期>3个月者;(4)受试者签署知情同意书;(5)均能耐受本次研究治疗方案者;(6)血常规、肝肾功能检查无异常者;(7)病理类型均为腺癌。排除标准:(1)有心、脑、肾等严重原发性疾病者;(2)合并其他恶性肿瘤者;(3)凝血功能障碍者;(4)合并其他家族遗传病者;(5)获得性免疫功能缺陷综合征。选取2014年3月到2017年5月期间我院收治的晚期胃癌患者62例,上述患者根据住院号单双数分为对照组和观察组,各31例。其中对照组女13例,男18例,KPS评分80~94分,平均(88.34±3.72)分;年龄46~69岁,平均(52.91±5.37)岁;TNM分期:Ⅲ期18例,Ⅳ期13例。观察组女12例,男19例,KPS评分81~93分,平均(87.92±4.16)分;年龄47~70岁,平均(53.34±4.92)岁;TNM分期:Ⅲ期20例,Ⅳ期11例。两组一般资料对比无明显差异($P>0.05$),均衡可比。本研究方案获得医院伦理学委员会批准。

1.2 方法

对照组:奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20040817,规格:50 mg/支)130 mg/m²,溶解于5%葡萄糖溶液中,d1静脉滴注,1次/d;5-氟尿嘧啶(山东华鲁制药有限公司,国药准字H20040384,规格:500 mL:氟尿嘧啶0.5 g与葡萄糖25 g)500 mg/m²,溶解于0.9%生理盐水中,d1~d5静脉滴注,1次/d。观察组:在对照组的基础上联合贝伐珠单抗(齐鲁制药有

限公司,国药准字S20190040,规格:100 mg:4 mL)治疗,5~7.5 mg/kg,d1静脉滴注,每3周1次。两组均以3周为1个疗程,治疗3个疗程。化疗前后定期复查患者血常规及肝肾功能。所有患者在化疗前均给予维生素B6、B1等静脉滴注,同时给予常规护肝、止吐及预防过敏等对症支持治疗;出现骨髓抑制,白细胞或血小板下降的患者,给予升白细胞或升血小板药物治疗。根据患者身体状况调整用药剂量。

1.3 疗效判定

参考《实体瘤疗效评价标准简介》^[9]评价两组患者治疗3个疗程后(治疗后)的临床有效率。患者病灶直径缩小70%及以上,且持续28 d以上为完全缓解(CR)。患者病灶直径缩小40%~69%,且持续28 d以上为部分缓解(PR)。患者病灶直径缩小<40%或无变化为疾病稳定(SD)。患者病灶直径扩大或发现新病灶为疾病进展(PD)。临床有效率=CR率+PR率。

1.4 观察指标

(1)采集患者治疗前后的空腹肘静脉血8 mL,分装为两管,一管经美国Coulter公司生产的EPICS XL流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群:CD4⁺、CD8⁺,计算CD4⁺/CD8⁺。另一管经3100 r/min离心12 min,离心半径14.5 cm,分离上清液保存待测。参考试剂盒(深圳市宝安康生物技术有限公司)说明书步骤,采用化学发光法检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)、糖类抗原72-4(CA72-4)水平。参考试剂盒(深圳芬德生物技术有限公司)说明书步骤,采用免疫透射比浊法检测免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM水平。(2)记录两组化疗期间不良反应发生率。(3)以门诊复查或电话随访的形式随访3年,观察两组复发率、癌症转移率以及3年生存率。

1.5 统计学方法

采用SPSS26.0软件进行数据分析,计量资料以均值±标准差的形式表示,行t检验。计数资料以率的形式表示,行卡方检验。检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组疗效对比

观察组治疗后的临床有效率为58.06%,高于对照组的32.26%($P<0.05$),详见表1。

表1 两组疗效对比例(%)

Table 1 Comparison of efficacy between the two groups [n(%)]

Groups	CR	PR	SD	PD	Clinical effective rate
Control group(n=31)	0(0.00)	10(32.26)	14(45.16)	7(22.58)	10(32.26)
Observation group(n=31)	0(0.00)	18(58.06)	9(29.03)	4(12.90)	18(58.06)
χ^2					4.168
P					0.041

2.2 两组免疫功能指标对比

两组治疗前免疫功能指标:IgA、IgG、IgM、CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺对比无统计学差异($P>0.05$),两组治疗后IgA、IgG、IgM、CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺均升高,且观察组高于对照组($P<0.05$),两组治疗后CD8⁺均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$),详见表2。

2.3 两组血清肿瘤标志物水平对比

两组治疗前血清肿瘤标志物指标:CEA、CA72-4、CA199对比无统计学差异($P>0.05$),两组治疗后CEA、CA72-4、CA199均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$),详见表3。

2.4 两组不良反应对比

观察组的不良反应总发生率低于对照组($P<0.05$),详见表4。

表 2 两组免疫功能指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of immune function indicators between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Control group (n=31)	Before treatment	1.09± 0.15	1.29± 0.18	1.34± 0.17	33.23± 5.39	29.77± 2.29	1.12± 0.15
	After treatment	1.56± 0.21 ^a	2.16± 0.12 ^a	2.07± 0.18 ^a	42.18± 5.54 ^a	23.28± 3.03 ^a	1.81± 0.13 ^a
Observation group(n=31)	Before treatment	1.07± 0.13	1.28± 0.14	1.34± 0.21	33.58± 4.36	29.83± 2.24	1.13± 0.19
	After treatment	1.89± 0.21 ^{ab}	2.76± 0.11 ^{ab}	2.42± 0.15 ^{ab}	47.34± 5.35 ^{ab}	20.14± 2.29 ^{ab}	2.35± 0.21 ^{ab}

Note: compared with before treatment, ^a*P*<0.05; compared with control group, ^b*P*<0.05.

表 3 两组血清肿瘤标志物水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum tumor markers between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	CEA(μg/L)	CA72-4(mg/L)	CA199(μ/mL)
Control group(n=31)	Before treatment	72.66± 6.23	123.28± 16.13	77.81± 6.14
	After treatment	48.91± 5.27 ^a	87.31± 12.14 ^a	36.05± 5.16 ^a
Observation group(n=31)	Before treatment	72.17± 6.45	123.98± 15.43	77.32± 5.47
	After treatment	31.63± 4.58 ^{ab}	59.23± 8.59 ^{ab}	22.96± 5.29 ^{ab}

Note: compared with before treatment, ^a*P*<0.05; compared with control group, ^b*P*<0.05.

表 4 两组不良反应对比 例(%)

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups [n(%)]

Groups	Neurotoxicity	Thrombocytopenia	Nausea and vomiting	Leukopenia	Abnormal liver and kidney function	Total incidence rate
Control group(n=31)	2(6.45)	2(6.45)	4(12.90)	3(9.68)	3(9.68)	14(45.16)
Observation group(n=31)	1(3.23)	1(3.23)	2(6.45)	1(3.23)	1(3.23)	6(19.35)
χ^2						4.724
<i>P</i>						0.030

2.5 两组预后情况比较

随访期间无失访病例。随访期间对照组的复发率为 35.48%(11/31)、癌症转移率为 29.03%(9/31)以及 3 年生存率 41.94%(13/31);观察组的复发率为 12.90%(4/31)、癌症转移率为 6.45%(2/31)以及 3 年生存率 67.74%(21/31);观察组复发率、癌症转移率低于对照组,且 3 年生存率高于对照组($\chi^2=4.309$ 、5.415、4.168, *P*=0.038、0.020、0.041)。

3 讨论

晚期胃癌患者可出现不同程度的上腹部穿孔、持续性疼痛以及消化道出血症状,部分患者还可伴有全身乏力、突然性消瘦及食欲不振等症状,同时还可引起恶性营养不良而至多器官功能衰竭,最终引起患者死亡^[10]。由于晚期胃癌患者的癌细胞已经发生了转移,此时给予手术治疗的效果并不好,且相当一部分患者处于免疫功能低下的状态,对手术治疗的耐受程度也较差^[11,12]。即使患者接受了手术治疗,复发转移的风险也较大^[13]。化疗不仅可用于辅助根治性治疗进展期胃癌患者,对于未进行手术的晚期胃癌患者也可以延长其带瘤生存期^[14]。

铂类药物联合氟尿嘧啶类组成的联合方案是临床常用的两药联合方案,其中氟尿嘧啶是治疗胃癌的基础用药,通过作用于细胞有丝分裂的 S 期来阻止肿瘤细胞生长^[15]。以往不少研究证实^[16-18],持续静滴氟尿嘧啶对胃癌患者具有增效减毒作用。奥沙利铂为第三代顺铂类药物,通过以 DNA 为靶作用部位,铂

原子与 DNA 形成交叉联结,拮抗其复制和转录^[19]。相较于顺铂,奥沙利铂的不良反应更轻,对肿瘤细胞的毒性更强,故被推荐用于胃癌的双药联合化疗方案中^[20]。近年来,分子靶向治疗成为晚期胃癌治疗新的探索方向。胃癌作为一种实体性的肿瘤,其生长和转移都需要依靠血管为其提供新鲜的营养及血液,因此,新生血管的大量生成对于胃癌的生长以及转移而言至关重要^[21]。贝伐珠单抗的主要作用就是可竞争性结合胃部肿瘤血管内皮生长因子受体,通过对血管内皮生长因子产生抑制作用,阻止新生血管生成,使肿瘤组织因血液供应减少和能量不足而停止生长,并抑制肿瘤细胞转移,从而达到抗肿瘤的效果^[22]。龙孝斌等学者^[23]采用 FOLFOX4 方案联合贝伐珠单抗治疗晚期胃癌,结果表明,患者疗效明显提高,且未增加药物毒副作用。

肿瘤标志物是反映肿瘤存在或者严重程度的重要指标^[24,25]。健康人群的肿瘤标志物水平一直处较低水平,而当人体产生癌变时,其水平明显升高。CEA、CA72-4、CA199 对胃癌的特异性高,可有效反映胃癌患者化疗疗效及预后^[26]。以往的研究也表明^[27],免疫功能与机体的疾病进展、预后密切相关。而化疗药物在诱导肿瘤细胞死亡的同时,还会非选择性的攻击机体的免疫系统,进而抑制机体免疫功能。机体的抗肿瘤免疫分为细胞免疫和体液免疫,其中细胞免疫以 T 淋巴细胞亚群为主,CD4⁺/CD8⁺ 可有效反映机体的细胞免疫调节能力^[28]。IgA、IgG、IgM 是反映人体体液免疫的常见指标,IgM 是主要的初次免疫

抗体,IgG 是主要的再次免疫反应抗体,IgA 是粘膜免疫中的主要分泌型抗体^[29]。本次研究结果显示,相较于采用奥沙利铂和氟尿嘧啶化疗者,在此基础上联合贝伐珠单抗治疗,可有效降低血清肿瘤标志物水平,提高免疫功能,提升疗效。这与贝伐珠单抗具有抑制肿瘤进展的作用有着直接关系,其可通过减少新生血管生成,降低血清肿瘤标志物水平。张少君等人研究结果显示^[30],贝伐珠单抗还具有一定程度的免疫调节作用,佐证了本研究的结果。另观察组的不良反应总发生率低于对照组,可能是因为贝伐珠单抗可有效阻止疾病进展,并减轻患者遭受的病痛折磨感,治疗不良反应顺势减少。另外,观察组复发率、癌症转移率低于对照组,且 3 年生存率高于对照组,提示联合治疗者预后更佳。

综上所述,奥沙利铂和氟尿嘧啶联合贝伐珠单抗治疗晚期胃癌患者,可有效缓解病情,可提高免疫功能,同时还降低不良反应发生率,获得良好的预后。

参考文献(References)

- [1] Strong VE. Progress in gastric cancer [J]. Updates Surg, 2018, 70(2): 157-159
- [2] Ilson DH. Advances in the treatment of gastric cancer: 2019 [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2019, 35(6): 551-554
- [3] Takizawa K, Hatta W, Gotoda T, et al. Recurrence Patterns and Outcomes of Salvage Surgery in Cases of Non-Curative Endoscopic Submucosal Dissection without Additional Radical Surgery for Early Gastric Cancer[J]. Digestion, 2019, 99(1): 52-58
- [4] Cainap C, Vlad C, Seicean A, et al. Gastric cancer: adjuvant chemotherapy versus chemoradiation. A clinical point of view [J]. J BUON, 2019, 24(6): 2209-2219
- [5] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial[J]. Lancet, 2019, 393(10184): 1948-1957
- [6] Pfaendler KS, Liu MC, Tewari KS. Bevacizumab in Cervical Cancer: 5 Years After[J]. Cancer J, 2018, 24(4): 187-192
- [7] 罗娅红, 柏和. 常见恶性肿瘤诊疗规范[M]. 辽宁: 辽宁科学技术出版社, 2014: 11-12
- [8] Friendlander AH, Ettinger RL. Karnofsky performance status scale[J]. Spec Care Dentist, 2009, 29(4): 147-148
- [9] 张百红, 岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11): 845-847
- [10] 陈晓东, 段琮玉, 孙宇楠, 等. 多西他赛单药与培美曲塞联合顺铂二线治疗老年晚期胃癌的疗效及对患者生活质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(2): 277-280
- [11] Goetze OT, Al-Batran SE, Chevallay M, et al. Multimodal treatment in locally advanced gastric cancer [J]. Updates Surg, 2018, 70(2): 173-179
- [12] Tan Z. Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review[J]. Med Sci Monit, 2019, 25(13): 3537-3541
- [13] Dahdaleh FS, Turaga KK. Evolving Treatment Strategies and Outcomes in Advanced Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2018, 27(3): 519-537
- [14] Cocolini F, Fugazzola P, Ansaloni L, et al. Advanced gastric cancer: the value of systemic and intraperitoneal chemotherapy [J]. Acta Biomed, 2018, 89(8-S): 104-109
- [15] Kondoh C, Kadowaki S, Komori A, et al. Salvage chemotherapy with the combination of oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil in advanced gastric cancer refractory or intolerant to fluoropyrimidines, platinum, taxanes, and irinotecan [J]. Gastric Cancer, 2018, 21(6): 1050-1057
- [16] Kim SM, An JY, Byeon SJ, et al. Prognostic value of mismatch repair deficiency in patients with advanced gastric cancer, treated by surgery and adjuvant 5-fluorouracil and leucovorin chemoradiotherapy[J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46(1): 189-194
- [17] Yang B, Shi C, Lin X, et al. Retrospective study on efficacy of a paclitaxel combined with a leucovorin and fluorouracil regimen for advanced gastric cancer[J]. Tumori, 2019, 105(6): 509-515
- [18] Fu ZQ, Zhou Q, Zhu S, et al. Anti-tumor mechanism of IL-21 used alone and in combination with 5-fluorouracil in vitro on human gastric cancer cells [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(3): 619-625
- [19] Rogers BB, Cuddahy T, Briscella C, et al. Oxaliplatin: Detection and Management of Hypersensitivity Reactions [J]. Clin J Oncol Nurs, 2019, 23(1): 68-75
- [20] Wang G, Yang B, Fu Z, et al. Efficacy and safety of oxaliplatin-based regimen versus cisplatin-based regimen in the treatment of gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(6): 614-623
- [21] Fujiyoshi T, Miyahara R, Funasaka K, et al. Utility of linked color imaging for endoscopic diagnosis of early gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(10): 1248-1258
- [22] Lv Y, Song L, Chang L, et al. Effect of bevacizumab combined with chemotherapy at different sequences in the gastric-cancer-bearing nude mice[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(Supplement): S190-S196
- [23] 龙孝斌, 刘晓飞, 郭仪. 贝伐珠单抗联合腹腔热灌注化疗治疗晚期胃癌腹腔转移的临床研究[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(6): 978-981
- [24] Faria SC, Sagebiel T, Patnana M, et al. Tumor markers: myths and facts unfolded[J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44(4): 1575-1600
- [25] 江经斌. 结直肠癌肿瘤标志物的临床应用研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19(8): 860-864
- [26] Virgilio E, Proietti A, D'Urso R, et al. Measuring Intra-gastric Tumor Markers in Gastric Cancer Patients: a Systematic Literature Review on Significance and Reliability [J]. Anticancer Res, 2017, 37(6): 2817-2821
- [27] van Galen P, Hovestadt V, Wadsworth Li MH, et al. Single-Cell RNA-Seq Reveals AML Hierarchies Relevant to Disease Progression and Immunity[J]. Cell, 2019, 176(6): 1265-1281
- [28] Feng HX, Cheng Y, Zhu W, et al. T-lymphocyte subsets as a predictive biomarker for stroke-associated pneumonia [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(12): 4367-4375
- [29] Haseeb M, Pirzada RH, Ain QU, et al. Wnt Signaling in the Regulation of Immune Cell and Cancer Therapeutics [J]. Cells, 2019, 8(11): 1380
- [30] 张少君, 杨洁, 廖雪梅, 等. 贝伐珠单抗与多西紫杉醇联合 5-FU 及顺铂化疗治疗晚期胃癌的临床效果 [J]. 肿瘤药学, 2018, 8(6): 976-978, 1005