

白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂及阿帕替尼在晚期宫颈癌治疗中的临床效果研究

齐曼, 李萌, 杨方凝, 刘少卿, 芦秋彤, 陶晶晶(承德市中心医院, 河北 承德 067000)

摘要: **目的** 观察白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂及阿帕替尼治疗晚期宫颈癌的临床疗效, 并对其安全性及药物经济学进行评价。**方法** 选取 2018 年 2 月—2019 年 2 月期间笔者所在医院就诊的 84 例晚期宫颈癌患者为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 每组 42 例。对照组患者采取白蛋白结合型紫杉醇 $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ + 顺铂 $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 的治疗方案, 观察组患者在对照组的基础上加用阿帕替尼 $500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 治疗 21 d 为 1 个周期, 2 组患者均治疗 4 个周期后评价疗效、不良反应及成本-效果比; 分别于治疗前后检测 2 组患者血清 CD3+、CD4+、CD8+ 和 NK 细胞的表达; 分别于治疗前后检测 2 组患者血清诱骗受体 3(decoy receptor 3, DcR3) 和 Survivin 的表达; 治疗结束后对患者进行随访, 比较 2 组患者的生存率。**结果** 研究期间共有 8 名患者脱落, 每组各 4 例, 故最终各组 38 例。观察组总缓解率(73.67%)高于对照组(34.21%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 2 组患者的 CD3+、CD4+、NK 细胞及 CD4+/CD8+ 值较治疗前均有所下降($P < 0.05$), CD8+ 有所提高($P < 0.05$); 与对照组治疗后相比, 观察组治疗后 CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+ 值及 NK 均无统计学差异。治疗后血清 DcR3 和 Survivin 的浓度较治疗前均显著降低($P < 0.05$); 与对照组相比, 观察组更低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 6、12 个月的生存率高于对照组, 2 组之间具有统计学差异($P < 0.05$)。2 组患者不良反应无统计学差异。观察组成本效果比低于对照组。**结论** 白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂及阿帕替尼治疗晚期宫颈癌患者效果良好, 不良反应可控, 成本-效果比低, 值得临床推广。

关键词: 白蛋白结合型紫杉醇; 顺铂; 阿帕替尼; 宫颈癌; 细胞免疫

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)17-2143-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.17.018

引用本文: 齐曼, 李萌, 杨方凝, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂及阿帕替尼在晚期宫颈癌治疗中的临床效果研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2143-2147.

Clinical Effect of Albumin-bound Paclitaxel Combined with Cisplatin and Apatinib in the Treatment of Advanced Cervical Cancer

QI Man, LI Meng, YANG Fangning, LIU Shaoqing, LU Qitong, TAO Jingjing(Chengde Central Hospital, Chengde 067000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the clinical efficacy, safety and economy of albumin-bound paclitaxel combined with cisplatin and apatinib in the treatment of advanced cervical cancer. **METHODS** Eighty-four patients with advanced cervical cancer treated in author's hospital from February 2018 to February 2019 were randomly divided into control group and observation group. Patients in the control group were treated with albumin-bound paclitaxel $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ + cisplatin $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, and patients in the observation group were treated with apatinib $500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ on the basis of the control group. Twenty one days treatment for 1 cycle. The efficiency, adverse reactions and ratio of cost-effectiveness were evaluated after 4 treatment cycles for 2 groups. Expression of serum CD3+, CD4+, CD8+ and NK cells were detected before and after treatment; serum expression levels of decoy receptor 3(DcR3) and Survivin were detected before and after the treatment; follow-ups were conducted after the treatment to evaluate the survival rate. **RESULTS** Eight patients(4 for each group) were departed during the research, so the number of patients of both groups were 38. The total remission rate of observation group(73.67%) was higher than that of control group(34.21%)($P < 0.05$). Serum CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ and NK cells were decreased and CD8+ of 2 groups were increased after the treatment($P < 0.05$), and there was no significant difference between control group and observation group after the treatment. Serum DcR3 and Survivin were decreased after the treatment($P < 0.05$); the observation was lower as compared with control group($P < 0.05$). The survival rate of 6 months and 12 months of observation group were higher than that of control group($P < 0.05$). There was no significant difference of adverse reactions between two groups. **CONCLUSION** Albumin-bound paclitaxel combined with cisplatin and apatinib is effective in the treatment of advanced cervical cancer with controllable adverse reactions and low ratio of cost-effectiveness, which is worthy of clinical promotion.

KEYWORDS: albumin-bound paclitaxel; cisplatin; apatinib; cervical cancer; cellular immune

基金项目: 承德市科技局科技支撑项目(201904A013)

作者简介: 齐曼, 女, 硕士, 副主任医师

Tel: 13673249771

E-mail: qiguaile700@163.com

子宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一，全球范围内，宫颈癌位居妇科恶性肿瘤的第2位，占13%^[1]。全国肿瘤登记中心的统计资料显示，2012—2016年间我国各地区共有1.2万例新发子宫颈癌患者，其中城市占75%，农村占25%；死亡宫颈癌病例有0.9万例，城市和农村地区分别占67.74%和32.26%^[2-3]。由于本病发现时多数已为晚期，患者已错过外科手术的最佳时机，因此全身化疗是主要治疗方法，传统的化疗方案为紫杉醇类、铂类、吉西他滨单药或者联合使用。铂类+紫杉醇类化疗方案虽能一定程度上延长患者的生存时间，然而一方面铂类化合物常伴随严重的骨髓抑制、心脏毒性、周围神经毒性以及肝肾损伤，另一方面患者常出现耐药现象，因此中位生存期仍较短。阿帕替尼是新的小分子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)，可减少肿瘤供血管的生成，由于肿瘤的发生发展依赖于新生血管的形成，因此阿帕替尼可通过靶向作用于VEGF而达到抑制肿瘤细胞生长的目的^[4]，已有多位学者将阿帕替尼用于晚期小细胞肺癌、肝癌等实体瘤患者，取得了良好的疗效^[5-7]，而用于晚期宫颈癌治疗的研究报道较少。本研究意在探讨白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂及阿帕替尼对晚期宫颈癌患者的疗效、药物经济学及不良反应。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2018年2月—2019年2月期间来笔者所在医院就诊的84例晚期宫颈癌患者为研究对象，随机分为观察组和对照组，每组42例。2组患者均经组织病理学检查确诊，本研究经笔者所在医院伦理委员会审批通过，所有受试者均自愿参与并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准：①参照2014 NCCN宫颈癌指南^[8]经组织病理学检查确诊为晚期或复发患者，FIGO分期为IV期；②与末次化疗和(或)放疗时间间隔>28 d；③具有可测量的靶病灶，无严重心肺及肝肾功能障碍；④预计生存期≥3个月；⑤Karnofsky评分≥80分；⑥签署临床研究知情同意书者。

排除标准：①合并严重心肺疾病或感染者；

②多发原位肿瘤者；③病例资料不完整者；④中途退出、失访或其他原因无法完成试验者。

1.3 方法

2组患者均给予止吐、护胃、营养支持等基础治疗。

对照组采用白蛋白结合型紫杉醇+顺铂治疗：

①治疗前1 d空腹采血完善常规生化检查；完善全身CT/MRI作为基线评估。②白蛋白结合型紫杉醇使用剂量为 $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，静配时先用20 mL 0.9% NaCl溶液溶解100 mg白蛋白结合型紫杉醇，滴注≥30 min，如果患者没有明显不良反应，将剩余的白蛋白结合型紫杉醇(江苏恒瑞医药股份有限公司，规格：每瓶100 mg，国药准字H20183378)按5:1的配比加入0.9% NaCl溶液，30 min滴完。③顺铂(齐鲁制药有限公司，规格：每瓶10 mg；国药准字H20023460)使用剂量为 $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，静配时使用500 mL生理盐水注射液溶解，滴注前1 d、当天、滴注完后1 d保证2 000~3 000 mL的入水量。

观察组采用白蛋白结合型紫杉醇+顺铂联合口服阿帕替尼治疗：无需进行抗过敏预处理。①白蛋白结合型紫杉醇+顺铂治疗同对照组。②给予甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司，规格：0.25 g；国药准字H20140103)使用剂量为1次500 mg，每天1次，于餐后30 min温开水服用。

所有患者的治疗均以21 d为一化疗周期，均化疗4个周期后评估治疗效果和不良反应。化疗期间每周复查2次血常规评估是否有骨髓抑制，每周复查肝功能、肾功能及电解质，每次化疗前评估不良反应。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价 根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1版^[9,11]进行疗效评价：①完全缓解(complete response, CR)，治疗后肿瘤病灶完全消失；②部分缓解(partial response, PR)，治疗后肿瘤病灶的直径总和降低幅度≥基准线的30%；③稳定(stable disease, SD)，未达CR、PR、PD的标准；④进展(progressive disease, PD)，肿瘤病灶的直径总和增大幅度>基准线的20%。总缓解率=(完全缓解+部分缓解)/总患者数×100%。

1.4.2 免疫相关细胞因子的表达 分别于治疗前1 d及化疗结束后次日清晨采集所有患者空腹肘静

脉血 4 mL(EDTA-K2 抗凝),取 50 μ L 全血与 20 μ L 相应荧光染料(美国 BD 公司)充分混匀,室温避光 15 min 后加入 450 μ L 溶血素充分混匀,室温避光 15 min 后应用 BD CantoII 流式细胞仪检测 CD3+、CD4+、CD8+、自然杀伤(natural kill, NK)细胞值。

1.4.3 血清诱骗受体 3(decoy receptor 3, DcR3)和 survivin 的表达 分别于治疗前 1 d 及化疗结束后次日清晨采集所有患者空腹肘静脉血 5 mL,干燥室温下静置 10 min,再用离心机 3 000 $r \cdot min^{-1}$ 离心 5 min,离心出的血清保存于 $-20^{\circ}C$ 环境。采用美联免疫吸附试验(ELISA)法(全自动酶联免疫分析仪购自美国 BioTek 公司,试剂购自 Invitrogen 公司)测定血清 DcR3 和 Survivin 的表达水平。二者操作均严格遵守试剂说明书。

1.4.4 生存情况分析 治疗后对 2 组患者随访 1 年,记录生存情况。

1.4.5 安全性评价 观察并统计 2 组患者治疗期间不良反应发生的情况。

1.5 药物经济学评价

参考《中国药物经济学评价指南(2011 版)》,成本是指包括直接医疗成本、直接非医疗成本、间接成本和隐性成本在内的消耗医疗资源的总价值。其中直接非医疗成本为患者的交通费、食宿费等;间接成本指的是陪护者的时间成本等;隐性成本为由治疗带来的对患者生理及心理上的痛苦所产生的花费。由于本研究中 2 组患者其他成本所占比重较小且差异不大,而药物费用所占比重巨大,因此本研究中成本只计算药品费用。采用成本(C)与疗效(E)的比值表示达到单位效应所需花费的成本,比值越小表示越具有临床价值。

1.6 统计学方法

所有数据均用 SPSS 19.0 软件分析,用百分数(%)表示计数数据,用卡方检验;用 Kaplan-Meier(KM 法)法分析 2 组患者的生存时间,采用 Log-rank 检验组间生存分布差;DcR3 和 Survivin 值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,临床疗

效比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料

本试验期间共有 8 名患者脱落,其中对照组 4 名,观察组 4 名,故最终本研究对照组 $n=38$,观察组 $n=38$ 。2 组患者一般资料见表 1,差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 对照组和观察组患者临床疗效比较

对照组患者治疗总缓解率为 34.21%(13 例),观察组为 73.67%(28 例),差异有统计学意义($P < 0.05$),结果见表 2。

2.3 对照组和观察组患者细胞免疫功能比较

2 组患者治疗前各细胞免疫功能无统计学差异;经治疗 4 个周期后,2 组患者的 CD3+、CD4+、NK 细胞及 CD4+/CD8+ 值较治疗前均有所下降($P < 0.05$),而 CD8+ 有所提高($P < 0.05$);与对照组治疗后相比,观察组治疗后 CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+ 值及 NK 均无统计学差异,见表 3。

2.4 对照组和观察组患者血清 DcR3 和 Survivin 表达水平的比较

治疗前 2 组患者血清 DcR3 和 Survivin 无统计学差异。治疗后,上述水平较治疗前均明显降低($P < 0.05$),且与对照组相比,观察组更低,差异有统计学意义($P < 0.05$),结果见表 4。

2.5 生存率

观察组 6, 12 个月的生存率均显著高于对照组,结果见表 5。

2.6 对照组和观察组患者不良反应比较

2 组患者治疗期间高血压、手足综合征、蛋白尿、骨髓抑制、头痛、腹泻、皮疹等不良反应的发生率比较,差异无统计学意义。结果见表 6。

2.7 药物经济学比较

2 组患者治疗期间的成本-效果分析结果见表 7。可见观察组具有较好的成本-效果比,实际应用价值较高。

表 1 2 组患者一般资料

Tab. 1 General information of 2 groups

组别	年龄/岁	BMI/kg·m ⁻²	肿瘤直径/cm	病理分型/例(%)		
				腺癌	鳞癌	腺鳞癌
对照组	54.33±9.42	26.81±3.68	5.78±0.54	29(76.32)	7(18.42)	2(5.26)
观察组	53.12±8.16	26.17±3.43	5.56±0.49	30(78.95)	6(15.79)	2(5.26)
χ^2/t	0.598	0.784	1.860		0.094	
P	0.551	0.435	0.067		0.954	

表 2 对照组和观察组患者临床疗效比较($n=38$)

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy in control group and observation group($n=38$)

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总缓解率
对照组	0(0.00)	13(34.21)	5(13.15)	20(52.63)	13(34.21)
观察组	0(0.00)	28(73.37)	4(10.52)	6(15.78)	28(73.67) ¹⁾

注:与对照组相比, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.05$.

表 3 对照组和观察组患者细胞免疫功能比较($\bar{x} \pm s$, $n=38$)

Tab. 3 Comparison of immune function in control group and observation group($\bar{x} \pm s$, $n=38$)

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3+	59.10±7.41	54.90±7.22 ¹⁾	59.41±8.02	54.83±7.89 ¹⁾
CD4+	24.13±2.61	21.43±2.80 ¹⁾	24.66±3.11	21.58±2.46 ¹⁾
CD8+	43.85±3.81	45.99±4.01 ¹⁾	42.97±4.63	45.57±4.24 ¹⁾
CD4+/CD8+	0.56±0.11	0.47±0.13 ¹⁾	0.57±0.12	0.47±0.12 ¹⁾
NK 细胞	21.03±3.51	19.23±2.40 ¹⁾	20.79±3.44	19.01±2.23 ¹⁾

注:与治疗前相比, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$.

表 4 对照组和观察组患者血清中 DcR3 和 Survivin 水平比较($\bar{x} \pm s$, $n=38$)

Tab. 4 Comparison of serum DcR3 and survivin levels in the control group and observation group($\bar{x} \pm s$, $n=38$)

组别	DcR3/pg·mL ⁻¹		Survivin/ng·mL ⁻¹	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	138.67±17.45	67.45±10.78 ¹⁾²⁾	145.51±12.03	75.54±12.46 ¹⁾²⁾
对照组	137.67±19.12	79.14±13.24 ¹⁾	141.78±17.15	89.12±14.04 ¹⁾

注:与治疗前相比, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组相比, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$.

表 5 2 组患者生存率比较($n=38$)

Tab. 5 Comparison of survival rate of 2 groups($n=38$) $n(\%)$

组别	6 个月	12 个月
对照组	32(84.21)	27(71.05)
观察组	37(97.37) ¹⁾	34(89.47) ¹⁾

注:与对照组相比, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$.

表 6 对照组和观察组患者不良反应比较($n=38$)

Tab. 6 Comparison of adverse reactions in control group and observation group($n=38$)

组别	高血压	蛋白尿	手足综合征	骨髓抑制	腹泻	头痛	皮疹
观察组	6(15)	3(7)	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
对照组	0	0	0	5(13)	2(5)	0	1(2)
χ^2	3.512	3.231	1.024	0.237	2.104	0.000	1.024
P	0.079	0.074	0.311	0.611	0.614	1.000	0.311

表 7 2 组患者成本-效果比比较($n=38$)

Tab. 7 Comparison of ratio of cost-effectiveness of 2 groups($n=38$)

组别	成本(C)/元	疗效(E)/%	C/E
对照组	22 430.28	34.21	65 566.44
观察组	25 650.28	73.67	34 817.81

3 讨论

子宫颈癌是妇女常见的恶性肿瘤之一,晚期宫颈癌患者丧失了手术根治切除的机会,因此治疗主要以局部姑息性放疗及全身化疗为主。普通紫杉醇和顺铂具有抗肿瘤谱广、药物便宜的特点,是子宫颈恶性肿瘤常用化疗药物。但由于二者的不良反应、疗效的局限性及新的药物研发上市,其主导地位渐渐被其他药物取代。白蛋白结合型紫杉醇是一种新型耦合剂紫杉醇,粒径仅为 130 nm,利用白蛋白介导作用,将紫杉醇转入胞浆,增加了肿瘤细胞胞浆药物浓度,更好地抑制细胞分裂过程中微管的运动,导致细胞死亡,疗效更佳;另外紫杉醇被白蛋白包绕,降低了紫杉醇对正常细胞的损伤,减轻了药物的不良反应^[10]。大量临床实践亦证实了白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期宫颈癌的疗效^[11]。被称为“生物导弹”的靶向药物可以和特定的致癌位点相融合,使肿瘤细胞特异性凋亡,而减少对正常细胞的损害。VEGF 和 VEGFR2 在大多数肿瘤组织中高表达,是影响肿瘤新生血管的重要受体。甲磺酸阿帕替尼对 VEGFR-2 具有高选择性,可通过选择性竞争细胞内 VEGFR-2 的 ATP 结合位点,阻断下游的信号传导通道,从而抑制肿瘤组织血管内皮细胞增生,减少肿瘤新生血管的生成,阻断了肿瘤细胞血供,进而起到抑制肿瘤的作用^[12];除此之外,此类抗血管生成药还可直接作用于血管,破坏已经形成的肿瘤血管,造成肿瘤细胞缺血性坏死。因此,血管靶向药物治疗在抗肿瘤治疗中至关重要。阿帕替尼临床获批适用于胃癌,但之后众多关于肺癌、肝癌等实体肿瘤的临床研究也先后开展。很多临床案例报道其对多种晚期肿瘤有确切疗效,能够减少患者血清肿瘤标志物水平^[13]。

本临床研究应用白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂及阿帕替尼治疗晚期宫颈癌,结果表明,观察组的总缓解率明显高于对照组,6,12 个月的生存率明显高于对照组,提示对于晚期宫颈癌患者,化疗药物联合靶向药阿帕替尼可提高临床疗效。阿帕替尼常见不良反应以蛋白尿、高血压病、手足综合征为主^[14],本临床研究表明,观察组上述不良反应的发生率与对照组无统计学差异,提示白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂及阿帕替尼有较好的临床安全性。药物经济学研究结果表明,联合阿帕替尼后成本-效果比低于对照组,具有较高的

临床应用价值。

机体的免疫功能可以辨别和清扫异常增殖的肿瘤细胞,细胞免疫在其中起着主导作用。胸腺依赖性淋巴细胞(T淋巴细胞)是细胞免疫的主要成分,其在生长过程中可产生辅助性T细胞(CD4+)和细胞毒T细胞(CD8+)。CD8+淋巴细胞可直接作为激活细胞特异地杀灭肿瘤细胞;CD4+淋巴细胞能分泌细胞因子如白介素-2、白介素4等调节肿瘤免疫,还能通过激活B淋巴细胞、巨噬细胞发挥抗肿瘤作用^[15]。NK细胞属于粒状淋巴细胞,是人体免疫系统的组成部分,被激活的NK细胞可以分泌许多不同种类的细胞因子,起到调节免疫功能、促进造血系统功能以及杀害目标细胞的作用,肿瘤细胞作为其目标细胞被杀灭,从而肿瘤的生长和转移得以被控制^[16-17]。此次临床研究结果表明,治疗后,2组患者血清CD3+细胞、CD4+细胞、CD4+/CD8+及NK细胞与治疗前相比均下降,CD8+与治疗前相比有所提高;与对照组治疗后相比,观察组治疗后各项指标差异无统计学意义,提示阿帕替尼并未增加对机体免疫功能的损伤。

恶性肿瘤具有易转移、容易扩散等特点,化疗药物通过杀死肿瘤细胞、切断肿瘤细胞的转移途径,从而起到控制肿瘤转移、扩散的作用。而DcR3、Survivin在反应细胞死亡方面起到了关键作用,通过检测DcR3可以得知肿瘤细胞的凋亡情况,Survivin是细胞凋亡抑制蛋白家族成员之一^[18],Survivin的高表达可促使血管内皮细胞增生,为肿瘤细胞扩散提供通路,目前虽然这2个指标之间的关系及相互作用机制尚未分析清楚,但临床已可通过这2个指标的变化客观地评价患者的病情及临床疗效。此次临床研究结果表明,经4周期治疗后,观察组和对照组相比,DcR3和Survivin值降低更明显,提示对晚期宫颈癌患者使用白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂及阿帕替尼,可以更大程度地降低DcR3和Survivin的表达,起到降低肿瘤扩散转移的风险。

综上所述,白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂及阿帕替尼治疗晚期宫颈癌疗效良好,未增加不良反应发生率,成本-效果比较低,有望成为一种安全有效的治疗手段。但由于本临床研究入组患者有限,更大数据的临床试验亟待开展,以观察其无进展生存时间、总生存时间以及对不良反应进行进一步探讨。

REFERENCES

- [1] ONCOLOGY T L. Global elimination of cervical cancer is achievable: With commitment [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11): 1467. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30647-3.
- [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] ZHANG G Y, ZHU Y M, LIU C D, et al. Current status and future of targeted therapy for patients with local advanced cervical cancer [J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*(中国实用妇科与产科杂志), 2018, 34(11): 1216-1220.
- [4] CHENG Y, HUA H Q, GENG H Y, et al. Clinical observation of apatinib based regimen of multiline treatment of advanced gynecological malignant tumors [J]. *J Mod Oncol*(现代肿瘤医学), 2018, 26(14): 2266-2271.
- [5] ZHAO J, ZHANG X, GONG C, et al. Targeted therapy with apatinib in a patient with relapsed small cell lung cancer: A case report and literature review [J]. *Medicine* (Baltimore), 2017, 96(50): e9259. Doi: 10.1097/MD.00000000000009259.
- [6] WANG X M, ZHANG W H, DU W J, et al. Efficacy and survival analysis of apatinib in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer after failure of first-line treatment [J]. *Chin J Lung Cancer*(中国肺癌杂志), 2017, 20(11): 761-768.
- [7] YANG Z R, SU T H, YU J A, et al. Therapeutic effect of transarterial chemoembolization combined with apatinib on patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Chin J Clin Oncol*(中国肿瘤临床), 2017, 44(17): 880-885.
- [8] 周晖, 彭永排, 俞进, 等. 《2014年NCCN宫颈癌临床实践指南》解读[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(6): 422-425.
- [9] EISENHAUER E A, VERWEIJ J. 1.1 New response evaluation criteria in solid tumors: RECIST GUIDELINE VERSION 1.1 [J]. *Eur J Cancer Suppl*, 2009, 7(2): 5. Doi: 10.1016/S1359-6349(09)70018-7.
- [10] HUANG T H. Inhibitory effect of nanoparticle albumin-bound paclitaxel on cervical cancer Caski cells [J]. *Hunan J Tradit Chin Med*(湖南中医杂志), 2016, 32(5): 184-185.
- [11] WEN N, BIAN L H, GONG J, et al. Clinical efficacy of albuminbound paclitaxel and paclitaxel liposome in the treatment of advanced and recurrent cervical cancer [J]. *J Pract Obstet Gynecol*(实用妇产科杂志), 2018, 34(12): 935-938.
- [12] ZHANG G, LIU F, JIA E, et al. Folate-modified, cisplatin-loaded lipid carriers for cervical cancer chemotherapy [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(4): 1393-1397.
- [13] 张香梅, 何明, 陈新, 等. 阿帕替尼在进展期恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. *广东医学*, 2017, 38(S2): 168-170, 173.
- [14] CIBULA D. A novel perspective of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(7): 2126-2127.
- [15] ZHAO M Y, ZHAO J, YANG T, et al. Aberrant expressions of immune factors facilitate the disequilibrium of immune status in cervical cancer [J]. *Acta Acad Med Sin*(中国医学科学院学报), 2016, 38(5): 522-527.
- [16] XIE S H, SHEN J, ZHANG Y N, et al. Interleukin-12 relieves the inhibitory effects of chemotherapeutics on the cellular immune responses of human cells [J]. *Immunol J*(免疫学杂志), 2018, 34(6): 461-468, 475.
- [17] WANG Z, DABROSIN C, YIN X, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35(Suppl): S224-S243.
- [18] NUCCITELLI R, MC DANIEL A, ANAND S, et al. Nano-Pulse Stimulation is a physical modality that can trigger immunogenic tumor cell death [J]. *J Immunother Cancer*, 2017(5): 32. Doi: 10.1186/s40425-017-0234-5.

收稿日期: 2019-12-28

(本文责编: 蔡珊珊)