

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.30.021

文章编号: 1005-8982 (2018) 30-0109-06

重组人血管内皮抑制素联合化疗 对晚期结直肠癌的疗效

闻杨, 董洪敏, 王文玲, 王刚, 李小凯

[贵州医科大学附属医院(贵州省肿瘤医院)肿瘤科, 贵州 贵阳 550001]

摘要: **目的** 对比观察重组人血管内皮抑制素(恩度)联合化疗和单纯化疗对晚期结直肠癌的疗效。**方法** 选取2012年1月-2015年9月入组132例不可手术的晚期结直肠癌患者,将其分为恩度联合化疗组(实验组)及单纯化疗组(对照组),每组各66例。两组均采用FOLFOX4或FOLFIRI方案化疗。观察和比较两组临床近期疗效,并随访患者的生存情况。**结果** ①两组客观有效率(ORR)分别为21.2%和18.2% ($P>0.05$);疾病控制率(DCR)分别为71.2%和50.0% ($P<0.05$);1、2年生存率分别为58.5% vs 46.4%和24.3% vs 18.0%,中位生存时间分别为16和12个月,实验组优于对照组 ($P<0.05$)。②恩度联合FOLFIRI方案组与单用FOLFIRI方案治疗组的1、2年生存率分别为56% vs 37.8%和32.1% vs 15.8%,中位生存时间分别为16和10个月 ($P<0.05$)。③恩度完成2~3周期与4~6周期的1、2年生存率分别为22.8% vs 72.4%和10.8% vs 32.1%,中位生存时间分别为6和20个月,4~6周期组有生存优势 ($P<0.05$)。**结论** 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期结直肠癌较单纯化疗具有较高的疾病控制率(DCR)及较长的中位生存时间,提高1、2年生存率,且并未增加毒副反应,值得临床进一步研究及运用。

关键词: 重组人血管内皮抑制素/恩度;晚期结直肠癌;分子靶向治疗;疗效

中图分类号: R73.2

文献标识码: A

Efficacy of recombinant human endostatin combined with chemotherapy in treatment of advanced colorectal cancer

Yang Wen, Hong-min Dong, Wen-ling Wang, Gang Wang, Xiao-kai Li

[Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University
(Guizhou Cancer Hospital), Guiyang, Guizhou 550001, China]

Abstract: Objective To compare and observe the effect of the recombinant human endostatin (Endostar) combined with chemotherapy in treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** A total of 132 patients with advanced colorectal cancer were divided into Endostar combined with chemotherapy group (experimental group, 66 cases) and chemotherapy group (control group, 66 cases). FOLFOX4 or FOLFIRI was adopted for chemotherapy. The clinical effect of the two groups were observed and compared, and patients were followed up for survival. **Results** ① The objective response rate (ORR) of experimental group and control group was 21.2% and 18.2%, respectively, which was not statistically different ($P>0.05$); the disease control rate (DCR) was respectively 71.2% and 50%, which was statistically different ($P=0.013$). Compared with the control group, one-year survival rate (58.5% vs 46.4%), two-year survival rate (24.3% vs 18.0%) and the median survival time (16 months, 95% CI: 10.550, 21.450 vs 12 months, 95% CI: 9.062, 14.938) of experimental group were significantly higher and longer ($P=0.048$). ② The one-year survival rate (56% vs 37.8%), two-year survival rate (32.1% vs 15.8%) and median survival time (16 months, 95% CI: 8.558, 23.442 vs 10 months, 95% CI: 5.460, 14.540) of Endostar plus FOLFIRI therapy were

收稿日期: 2018-05-26

[通信作者] 董洪敏, E-mail: dhm6825@163.com

statistically significantly higher and longer than those of FOLFIRI therapy ($P = 0.018$). ③ One-year and two-year survival rates of 2-3 cycles and 4-6 cycles were 22.8% vs 72.4% and 10.8% vs 32.1%, respectively. The median survival time was 6 months (95% CI: 2.862, 9.138) and 20 months (95% CI: 16.511, 23.489), respectively. The survival advantage of 4-6 cycles was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Recombinant human endostatin (Endostar) combined with chemotherapy for advanced colorectal cancer has a higher DCR and a longer median survival time than chemotherapy alone. It can improve the 1-year and 2-year survival rates without significantly increasing toxicity and side effects, which is worthy of further clinical study and application.

Keywords: Recombinant human endostatin/Endostar; advanced colorectal cancer; targeted therapy; effect

结直肠癌患者确诊后大约有 50% ~ 60% 会出现远处转移^[1]。全身化疗是晚期结直肠癌的主要治疗手段,联合分子靶向药物治疗可进一步提高晚期结直肠癌的疗效。1971 年 FOLKMAN 教授提出“肿瘤形成依赖新生血管形成”^[2],认为肿瘤血管生成是肿瘤发生发展的必备条件。结直肠癌 NCCN 指南中,抗血管生成药物贝伐单抗成为晚期结直肠癌的一线推荐。重组人血管内皮抑制素(恩度/Endostar)是国产新型人血管内皮抑制素,Ⅲ期临床研究证实,恩度联合 NP 方案化疗可提高晚期非小细胞肺癌疗效^[3]。根据恩度抗肿瘤作用机制,很多学者在尝试恩度联合化疗治疗其他晚期实体肿瘤,并初显疗效^[4]。恩度在晚期结直肠癌中的研究应用报道不多,本研究对比分析恩度联合化疗与单纯化疗治疗晚期结直肠癌的临床疗效,同时探索恩度“窗口期”联合化疗是否具有更好疗效,以及恩度应用周期数与临床疗效关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 1 月-2015 年 9 月该院就诊的晚期结直肠癌患者 132 例,将其分为恩度联合化疗组及单纯化疗组,每组各 66 例进行同期对照研究。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁,性别不限;②组织学或(和)细胞学证实为直肠癌或结肠癌;③晚期不可手术结直肠癌(包括不能根治手术的初治转移性结直肠癌、根治术后转移性结直肠癌及根治术后辅助化疗或/和放疗后转移性结直肠癌)不能再手术;④ ≥ 1 个双径可测量病灶;⑤体力状况尚好:KPS 评分 60 ~ 100;⑥预计生存期 ≥ 3 个月;⑦器官功能良好;⑧既往对生物制剂特别是大肠杆菌基因工程产品无严重过敏反应者;⑨自愿入组,依从性好,拒绝贝伐单抗、西妥昔单抗治疗,并签署书面知情同意书。

1.2 治疗方案

两组患者均采用 FOLFOX4 或 FOLFIRI 方案化疗,每 14 天重复,2 次为 1 周期(cycle)。化疗方案选择

原则:首次就诊时为 IV 期、未行任何抗肿瘤相关治疗患者(初治)选用 FOLFOX4/FOLFIRI 方案,既往根治术后(复治)接受过奥沙利铂方案辅助化疗的患者选用 FOLFIRI 方案。

1.2.1 FOLFOX4 方案 奥沙利铂:85 mg/m², d1 静脉滴注;亚叶酸钙:200 mg/(m²·d),d1 ~ d2 静脉滴注;5-氟尿嘧啶:400 mg/m², 静脉推注, d1, 1 600 mg/m² 持续静脉泵入 48 h (d1 ~ d2)。每 2 周重复,2 次为 1 周期(cycle)。

1.2.2 FOLFIRI 方案 伊立替康:UGT1A1 为 6/6、6/7 型选用 180 mg/m² (44 例), UGT1A1 为 7/7 型选用 150 mg/m² (2 例),剩下 28 例患者未检测 UGT1A1,选用 150 mg/m², d1 静滴;5-氟尿嘧啶及亚叶酸钙用法同 FOLFOX4 方案。每 2 周重复,2 次为 1 周期(cycle)。

1.2.3 分组 实验组中根据恩度用法不同随机分为恩度 14 d 方案组 33 例,及恩度 7 d 方案组 33 例。

1.2.4 恩度 14 d 方案组 恩度 15 mg/d, 1 ~ 14 d, 间歇 7 d 重复, 21 d 为 1 周期, 应用 3 ~ 4 周期。化疗于恩度治疗第 1 天开始。

1.2.5 恩度 7 d 方案组 恩度 15 mg/d, 1 ~ 7 d, 间歇 7 d 重复, 2 次为 1 周期, 应用 3 ~ 4 周期。化疗于应用恩度第 5 天(恩度窗口期)开始。

因化疗毒副反应需延迟下 1 周期化疗,恩度顺延治疗。应用恩度的同时予以心电监护。

1.2.6 放射治疗 针对非靶病灶如直肠病灶、骨转移灶予以同期放射治疗,靶病灶不做放射治疗。

1.3 疗效及毒副反应评价

采用实体瘤 RECIST 标准(1.0 版)评价即刻疗效;每 2 ~ 3 周期化疗结束评价疗效 1 次,以完全缓解(complete response, CR) + 部分缓解(partial response, PR)计算客观有效率(overall response rate, ORR),以完全缓解 + 部分缓解 + 稳定(stable disease, SD)计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。总生存期(overall survival, OS)为患者确诊晚期结直肠癌开始接受治疗直至死亡或末次随访时间。

毒性反应评估按照 NCI-CTC3.0 标准分为 I ~ V 级。每周期恩度应用前后复查心电图。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件,计数资料以构成比或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较采用 Log-rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床特征比较

两组一般临床特征比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组近期疗效比较

两组有效效比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 恩度 7 d 和 14 d 组疗效比较

恩度 7 d 和 14 d 组疗效比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 远期疗效

2.4.1 全组生存情况 随访截止至 2016 年 3 月 1 日,中位随访时间为 11 个月,全组 132 例患者的 1、2 年生存率分别为 51.2% 和 21.0%;中位生存时间 (median survival time, MST) 为 13 个月 (95%CI: 9.953, 16.047)。

2.4.2 单纯化疗组及恩度联合化疗组生存率比较 1 年

表 1 两组一般临床特征比较 (n=66)

组别	男/女/例	年龄 例 (%)		病理类型 例 (%)			
		≤ 57 岁	>57 岁	腺癌(不能分型)	低分化腺癌	中分化腺癌	高分化腺癌
恩度联合化疗组	48/18	38 (57.6)	28 (42.4)	28 (42.4)	1 (1.5)	34 (51.5)	0 (0.0)
单纯化疗组	41/25	34 (51.5)	32 (48.5)	33 (50.0)	3 (4.5)	24 (36.4)	2 (3.0)
χ^2 值	1.690	0.489		5.277			
P 值	0.194	0.484		0.670			

组别	原发肿瘤部位 例 (%)			转移部位 例 (%)			转移器官数目 例 (%)	
	直肠	结肠	大肠原发	肝脏	肺	其他	单器官	多器官
恩度联合化疗组	49 (74.2)	13 (19.7)	4 (6.1)	47 (71.2)	35 (53.0)	19 (28.8)	34 (51.5)	32 (48.5)
单纯化疗组	39 (59.1)	25 (37.9)	2 (3.0)	45 (68.2)	28 (42.4)	20 (30.3)	24 (34.6)	42 (63.6)
χ^2 值	5.593			0.518			3.075	
P 值	0.061			0.772			0.079	

组别	治疗情况 例 (%)		化疗方案 例 (%)		化疗完成周期数 例 (%)		完成恩度周期数 例 (%)	
	初治	复治	FOLFOX4	FOLFIRI	2~3 周期	4~6 周期	2~3 周期	4~6 周期
恩度联合化疗组	29 (43.9)	37 (56.1)	28 (42.4)	38 (57.6)	21 (31.8)	45 (68.2)	21 (31.8)	45 (68.2)
单纯化疗组	33 (50.0)	33 (50.0)	30 (45.5)	36 (54.5)	27 (40.9)	39 (59.1)		
χ^2 值	0.487		0.123		1.179			
P 值	0.485		0.726		0.278			

表 2 两组近期疗效比较 (n=66)

组别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%	疾病控制率/%
恩度联合化疗组	1	13	33	19	21.2	71.2
单纯化疗组	0	12	21	33	18.2	50.0
χ^2 值					0.192	6.219
P 值					0.662	0.013

表 3 恩度 7 d 组与恩度 14 d 组疗效比较 (n=33)

组别	CR	PR	SD	PD	有效率/%	疾病控制率/%
恩度 7 d 组	1	7	17	8	24.2	75.8
恩度 14 d 组	0	6	16	11	18.2	66.7
χ^2 值					0.363	0.665
P 值					0.547	0.415

生存率分别为 46.4% 和 58.5%，2 年生存率分别为 18.0% 和 24.3%，MST 分别为 12 个月（95%CI: 9.062, 14.938）、16 个月（95%CI: 10.550, 21.450）（ $\chi^2=3.897$, $P=0.048$ ），恩度联合化疗组生存优于单纯化疗组。见图 1。

2.4.3 恩度联合 FOLFIRI 方案化疗组与单用 FOLFIRI 方案化疗组生存率比较 1 年生存率分别为 56% 和 37.8%，2 年生存率分别为 32.1% 和 15.8%，MST 分别为 16 个月（95%CI: 8.558, 23.442）、10 个月（95%CI: 5.460, 14.540）（ $\chi^2=5.643$, $P=0.018$ ），恩度联合 FOLFIRI 方案化疗组生存优于单用 FOLFIRI 方案化疗组。见图 2。

2.4.4 恩度联合 FOLFOX4 方案化疗组与单用 FOLFOX4 方案化疗组生存率比较 1 年生存率分别为 58% 和 53.3%，2 年生存率分别为 13.7% 和 20.2%，

MST 分别为 14 个月（95%CI: 10.179, 17.821）、13 个月（95%CI: 9.739, 16.261），两组比较，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.000$, $P=0.998$ ）。见图 3。

2.4.5 恩度联合化疗组中使用恩度 7 d 组及恩度 14 d 组生存比较 1 年生存率分别为 63.1% 和 57.6%，2 年生存率分别为 43.0% 和 23.8%，MST 分别为 22 个月（95%CI: 8.982, 35.618）、15 个月（95%CI: 9.591, 20.409）（ $\chi^2=2.335$, $P=0.127$ ）。见图 4。

2.4.6 恩度联合化疗组中恩度完成 2~3 周期与 4~6 周期生存率比较 1 年生存率分别为 22.8% 和 72.4%，2 年生存率分别为 10.8% 和 32.1%，MST 分别为 6 个月（95%CI: 2.862, 9.138）、20 个月（95%CI: 16.511, 23.489）。两组生存率比较，差异有统计学意义（ $\chi^2=1.310$, $P=0.252$ ）。见图 5。

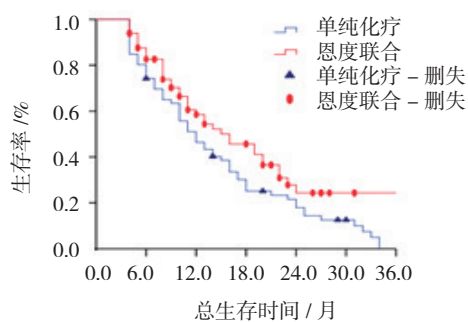


图 1 两组生存曲线

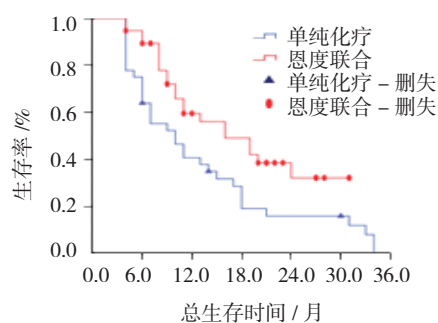


图 2 恩度联合和单用 FOLFOX4 方案化疗组生存曲线

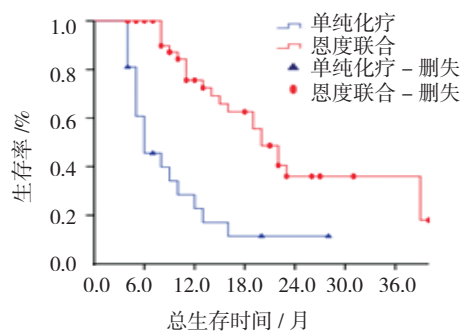


图 5 恩度组完成 2 ~ 3 周期、4 ~ 6 周期的生存曲线

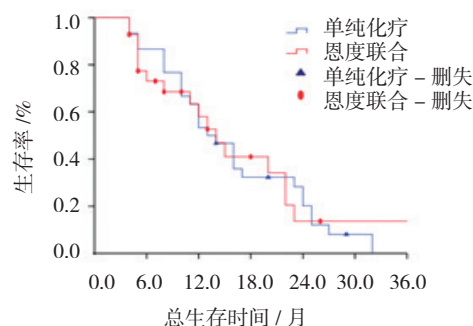


图 3 恩度联合和单用 FOLFIRI 方案化疗组生存曲线

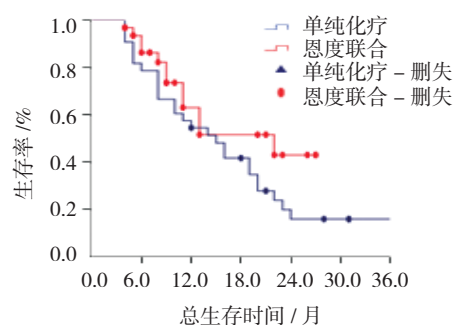


图 4 恩度联合化疗组不同的给药方案生存曲线

2.5 两组毒副反应比较

单纯化疗组及恩度联合化疗组出现主要毒副反应为血液学毒性、胃肠道反应、肝功能异常及心脏毒性，两组比较差异无统计学意义（见表 4），多为 I、II 级，III、IV 级反应发生率低，经对症治疗可恢复正常，不影响继续用药，未发生较重的心血管系统等毒副反应，治疗期间未发生治疗相关性临床死亡事件。

表 4 两组毒副反应比较 例 (%)

毒副反应	血液毒性				非血液毒性						
	白细胞下降	粒细胞下降	贫血	血小板减少	消化道反应	肾功能损伤	肝功能损伤	高血压	心律失常	S-T 改变	神经毒性
I、II 级											
实验组	34 (51.5)	35 (53.0)	23 (34.8)	16 (24.2)	33 (50.0)	3 (4.5)	15 (22.7)	16 (24.2)	13 (19.7)	14 (21.2)	20 (30.3)
对照组	40 (60.6)	42 (63.6)	18 (27.3)	23 (34.8)	34 (51.5)	2 (3.0)	16 (24.2)	8 (12.1)	6 (9.1)	10 (15.2)	22 (33.3)
χ ² 值	1.107	1.527	0.884	1.783	0.030	0.208	0.042	3.259	3.013	0.815	0.140
P 值	0.293	0.217	0.347	0.182	0.862	0.648	0.837	0.071	0.083	0.367	0.729
毒副反应	血液毒性				非血液毒性						
	白细胞下降	粒细胞下降	贫血	血小板减少	消化道反应	肾功能损伤	肝功能损伤	高血压	心律失常	S-T 改变	神经毒性
III、IV 级											
实验组	5 (7.6)	4 (6.1)	1 (1.5)	0 (0)	3 (4.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
对照组	11 (16.7)	9 (13.6)	3 (4.5)	3 (4.5)	8 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
χ ² 值	2.56	2.133	1.031	3.070	2.479	1.000	1.000				
P 值	0.110	0.144	0.619	0.244	0.115	1.000	1.000				

3 讨论

晚期结直肠癌主要治疗方案是全身化疗, 采用奥沙利铂或伊立替康的联合方案, 有效率达 $\geq 50\%$, 中位总生存期近 ≥ 20 个月^[5-6]。周建凤等^[7]分析结果显示, 晚期结直肠癌复发/转移与原发病灶诊断间隔时间对预后无影响。本研究中位生存期低于文献报道, 考虑可能与本研究中部分患者化疗周期数偏少及多器官转移患者较多有关。抗肿瘤血管生成药物贝伐单抗联合全身化疗治疗晚期结直肠癌较单纯化疗进一步延长患者生存时间^[8]。恩度是国产抗肿瘤血管生成靶向治疗新药, 临床报道^[9-13]恩度联合化疗治疗晚期结直肠癌的有效率为 $18\% \sim 50\%$, 疾病控制率为 $60\% \sim 75\%$ 。本研究结果显示, 恩度联合化疗治疗晚期结直肠癌有效率、疾病控制率均高于单纯化疗, 两组疾病控制率比较有差异, 近期疗效结果与上述研究的结果相似。

恩度应用在非小细胞肺癌中建议 3 ~ 4 周期, 刘春玲等^[14]发表的研究指出, 恩度使用的周期数是非小细胞肺癌总生存时间的独立预后因素。在晚期结直肠癌中恩度周期数对疗效的影响未见报道。本研究显示, 完成 4 ~ 6 周期恩度的 1、2 年生存率、MST 均较完成 2 ~ 3 周期长, 提示恩度使用周期延长可能有助于持续控制肿瘤血管生长, 并且这种作用可能转化为总生存的获益, 但尚需扩大病例数研究。

2001 年, JAIN^[15-16] 提出肿瘤血管正常化理论, 肿瘤血管的正常化期为“窗口期”, 在此时间内肿瘤细胞对化疗药物更加敏感。多项研究^[17-21]证明恩度能够使肺癌血管正常化, 在血管正常化的“时间窗”内联合使用放疗或化疗可发挥最大抗肿瘤作用, 并且可能在第 5 天效果最佳。目前晚期结直肠癌恩度窗口期联合化疗的报道较少, 李贞等^[21]认为, 恩度“窗口期”联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌疗效确切, 毒副反应低, 耐受性好。本研究根据肿瘤血管正常化理论及晚期结直肠癌 FOLFOX4 或 FOLFIRI 化疗方案 14 天重复的周期性特点, 正好设计于恩度窗口期化疗, 结果显示恩度“窗口期”联合化疗组有效率、疾病控制率、中位生存时间均更有优势。恩度窗口期联合化疗治疗晚期结直肠癌是否具有更好疗效, 有待更大样本的临床随机对照试验结果。

恩度 III 期研究^[3]中显示, 其毒副反应主要表现为心脏毒性 (包括窦性心动过速、ST-T 改变、房室传导阻滞及房性早搏和偶发室性早搏等)。常见于有冠心病和高血压史的患者, 程度均较轻, 未发生 IV 级毒副反应。恩度联合化疗治疗晚期结直肠癌^[8-14]的相关文献报道中, 主要毒副反应为骨髓抑制、胃肠道反应, 心脏毒性反应发生率较低, 无治疗相关性死亡等发生。本研究中全组主要毒副反应为骨髓抑制、胃肠道反应、

肝功能异常及心脏毒性, 多为 I、II 级, 一般经对症治疗可恢复正常, 不影响继续用药, 治疗期间未发生治疗相关性临床死亡事件, 实验组及对照组毒副反应比较差异无统计学意义。

本研究显示重组人血管内皮抑素联合化疗治疗晚期结直肠癌较单纯化疗具有较高的疾病控制率及较长的中位生存期, 提高 1、2 年生存率, 并未增加毒副反应的发生率, 值得临床进一步研究及运用。

参 考 文 献:

- [1] VAN CUTSEM E, NORDLINGER B, ADAM R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases[J]. *European Journal of Cancer*, 2006, 42(14): 2212-2221.
- [2] FOLKMAM J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. *New England Journal of Medicine*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [3] 王金万, 孙燕, 刘永煜, 等. 重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 随机、双盲、对照、多中心 III 期临床研究 [J]. *中国肺癌杂志*, 2005, 8(4): 283-287.
- [4] PINGPO, MING, LIANG, et al. 117 cases of advanced malignancies treated with recombinant human endostatin plus chemotherapy[J]. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology*, 2013, 12(2): 61-64.
- [5] CHRISTOPHE TOURNIGAND, THIERRY ANDRÉ, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22(2): 229-237.
- [6] COLUCCI G, GEBBIA V, PAOLETTI G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale[J]. *Journal of clinical oncology*, 2005, 23(22): 4866-4875.
- [7] 周建凤, 陈书长, 白春梅, 等. 影响晚期大肠癌预后的多因素分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2007, 8(17): 633-636.
- [8] HURWIT Z, FEHRENBACHE R, NOVOTN Y, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. *New England Journal of Medicine* 2004, 350(23): 2335-2342.
- [9] 丁莉. 恩度联合化疗对晚期大肠癌治疗的临床研究 [J]. *中华健康文摘*, 2009, 8(20): 6-7.
- [10] 张言. 恩度与化疗联合治疗晚期大肠癌的临床观察 [J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 6(29): 104-105.
- [11] 彭杰, 唐清碧, 杜池. 重组人血管内皮抑素联合 FoLFox4 方案结直肠癌肝转移的临床观察 [J]. *西部医学*, 2012, 24(7): 1270-1271.
- [12] 孙玉蓓, 胡冰, 土勇, 等. 重组人血管内皮抑素联合化疗治疗晚期大肠癌的临床观察 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(9): 837-840.
- [13] 周彤, 徐建忠, 李苏宜, 等. 恩度联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结肠癌、直肠癌的多中心临床研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(5): 26-28.
- [14] 刘春玲, 袁静, 顾国民, 等. 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效 [J]. *山东大学学报 (医学版)*, 2011, 49(9): 122-126.
- [15] JAIN R K. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy[J]. *Nature Medicine*, 2001, 7(9): 987-989.
- [16] JAIN R K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. *Science*, 2005, 307(5706): 58-62.
- [17] NING T, JIANG M, PENG Q, et al. Low-dose endostatin normalizes the structure and function of tumor vasculature and improves the delivery and anti-tumor efficacy of cytotoxic drugs in a lung cancer xenograft murine model[J]. *Thoracic Cancer*, 2012, 3(3): 229-238.
- [18] MENG M B, JIANG X D, DENG L, et al. Enhanced radioresponse with a novel recombinant human endostatin protein via tumor vasculature remodeling: experimental and clinical evidence[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 106(1): 130-137.
- [19] JIANG X D, DAI P, QIAO Y, et al. Clinical study on the recombinant human endostatin regarding improving the blood perfusion and hypoxia of non-small-cell lung cancer[J]. *Clinical and Translational Oncology*, 2012, 14(6): 437-443.
- [20] JIANG X D, DAI P, WU J, et al. Effect of recombinant human endostatin on radiosensitivity in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2011, 83(4): 1272-1277.
- [21] 李贞, 于广计. 重组人血管内皮抑素“窗口期”联合化疗治疗晚期结直肠癌的临床研究 [J]. *中国医药科学*, 2011, 1(1): 30-33.

(唐勇 编辑)