

# 某院 120 例住院患者重组人血管内皮抑制素注射液超说明书用药情况分析

宋敏, 王小燕, 杨帆, 温悦, 欧阳华 (厦门大学附属中山医院药学部, 福建 厦门 361004)

**[摘要]** 目的: 分析某院住院患者恩度用药医嘱的合理性, 促进临床合理用药。方法: 收集 2016 年 1 月 - 2016 年 12 月期间出院的住院患者的恩度用药医嘱, 将患者诊断、用法用量与恩度药品说明书进行对比分析, 统计超药品说明书情况。结果: 120 例使用恩度的患者中, 男性多于女性, 超说明书适应证医嘱 24 条, 占 20.00%, 超说明书用法用量医嘱 117 条, 占 97.50%; 有 1 例发生不良反应, 表现为发热。结论: 恩度超药品说明书较为普遍, 需要设计合理、大样本的随机对照双盲研究提供依据支持。

**[关键词]** 重组人血管内皮抑制素注射液; 超说明书; 处方点评

**[中图分类号]** R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2017)23-2410-04 **DOI:** 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2017.23.23

## Analysis of recombinant human endostatin injection off label use in 120 inpatients in our hospital

SONG Min, WANG Xiao-yan, YANG Fan, WEN Yue, OUYANG Hua (Department of Pharmacy, Xiamen University Affiliated Zhongshan Hospital, Fujian Xiamen 361004, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To promote the safe application of Endostar by rational analysis of Endostar prescriptions. **METHODS** Prescriptions of Endostar were collected from January 2016 to December 2016. The patient diagnosis and drug dose were compared with drug label to analyze the off label use of Endostar. **RESULTS** Totally 120 prescriptions were taken, with more male patients, 24 prescriptions (20.00%) were off label indications and 117 prescriptions (97.50%) were off label uses. Only 1 patient had adverse reactions, mainly fever. **CONCLUSION** Off label use of Endostar is common in our hospital, which need to design large sample randomized controlled trials to provide evidences.

**KEY WORDS:** recombinant human endostatin injection; off label; prescription comment

超说明书用药判断标准是根据国家食品药品监督管理局批准的最新版药品说明书来判断是否超说明书用药, 其包括下列情况: 适应证、剂量、给药频次、给药途径等。由于药品说明书更新滞后, 临床一些新的指南、共识的不断涌现, 不同厂家的同种药品的说明书也不尽相同等原因导致超药品说明书现象无法避免, 甚至有增多趋势。重组人血管内皮抑制素(恩度)为血管生成抑制类新生物制品, 我院肿瘤科等多个临床科室向药学部提出了恩度的超说明书用药申请, 并附上诸多参考文献和临床资料。笔者查阅相关文献, 发现国内有一系列恩度的临床研究, 但尚未见国内外有关超适应证、超用法用量的研究。本研究对我院恩度的用药情况进行调查分析, 以期了解该药超说明书用药现状, 为临床合理用药提供参考。

### 1 资料来源

收集 2016 年 1 - 12 月期间出院患者的恩度用药医嘱, 多次住院的患者随机抽取其中一次, 通过医院信息系统(HIS)采集以下信息: 住院号、医嘱科室、性别、年龄、身高、体质量、出院诊断、用药医嘱, 包括单次剂量、给药途径、溶媒、给药次数, 并查阅相

关病程记录。以本院使用的恩度(山东先声麦得津生物制药有限公司)2011 年 3 月 4 日版说明书为标准进行分析。说明书中恩度适应证和用法用量为联合长春瑞滨联合顺铂(NP)化疗方案用于治疗初始的或复治的 III/IV 期非小细胞肺癌(NSCLC)患者, 静脉给药, 临用时将本品加入 500 mL 生理盐水中, 匀速静脉点滴, 滴注时间 3 ~ 4 h。本品在治疗周期的第 1 ~ 14 日, 每天给药一次, 每次  $7.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 连续给药 14 d, 休息一周, 再继续下一周期治疗。老年用药: 有严重心脏病史的老年肿瘤患者, 应在医师严密观察下应用。

### 2 统计分析

在抽取的恩度医嘱中, 对患者的诊断、恩度的用法用量进行审核与分析, 判断与说明书的符合程度, 计算超说明书用药发生率(包括适应证、单次剂量、给药途径)。检索 PubMed 数据库输入“Endostatin”关键词, 检索“中国知网”、“万方数据知识服务平台”、“维普”数据库, 输入“恩度”或“重组人血管内皮抑制素”关键词, 剔除动物实验; 根据 Jadad 量表<sup>[1]</sup>对检索到的较文献进行质量评价, 见表 1。

**[作者简介]** 宋敏, 女, 药师, 硕士, 研究方向: 临床药学, 电话: 0592-2993022, E-mail: songmin\_csu@hotmail.com

表 1 恩度联合化疗治疗恶性肿瘤及胸腹腔积液的原始文献及质量评价

Tab 1 Evaluation analysis of the original literatures about Endostar combined with chemotherapy against malignant tumor and Pleural effusion

序号	作者	年份	病种	观察组措施	恩度用法用量	对照组措施	随机方法	盲法	退出与失访	评分
1	苏林 <sup>[2]</sup>	2011	晚期小细胞肺癌	EP + 恩度 <sup>a</sup>	15 mg·d <sup>-1</sup> ivgtt d1-14	EP	随机但方法不清楚(1分)	未描述(0分)	无退出(1分)	2分
2	杨彦卓 <sup>[3]</sup>	2012	NSCLC 术后辅助治疗	TP + 恩度 <sup>b</sup>	15 mg·d <sup>-1</sup> ivgtt d1-14	TP	随机但方法不清楚(1分)	未描述(0分)	无退出(1分)	2分
3	潘峰 <sup>[4]</sup>	2015	NSCLC 术后辅助治疗	含铂双药 + 恩度 <sup>c</sup>	15 mg 加入生理盐水 500 mL 中静滴 3-4 h d1-14	含铂双药	未描述(0分)	未描述(0分)	未说明(0分)	0分
4	Qiang Zhu <sup>[5]</sup>	2015	NSCLC 术后辅助治疗	含铂双药 + 恩度 <sup>d</sup>	7.5 mg·m <sup>-2</sup> 加入 250 mL 生理盐水静滴 3-4 h d8-9	含铂双药	随机但方法不清楚(1分)	未描述(0分)	未说明(0分)	1分
5	蒋骑 <sup>[6]</sup>	2013	晚期鼻咽癌	PF + 恩度 <sup>e</sup>	7.5 mg·m <sup>-2</sup> /d d1-14 稀释于 0.9% NS250 mL 至少滴注 3 h	PF	数字随机法(2分)	未描述(0分)	无退出(1分)	3分
6	薛秀燕 <sup>[7]</sup>	2013	卵巢癌	TP + 恩度 <sup>f</sup>	7.5 mg·m <sup>-2</sup> (每天 15 mg) 加入生理盐水 500 mL 中缓慢静脉滴注 4 h	TP	随机但方法不清楚(1分)	未描述(0分)	无退出(1分)	2分
7	周俭 <sup>[8]</sup>	2013	晚期肝癌	TACE + 恩度 <sup>g</sup>	15 mg·d <sup>-1</sup> 加入 0.9% NS500 mL 中匀速静滴 3~4 h d1-14	TACE	随机但方法不清楚(1分)	未描述(0分)	无退出(1分)	2分
8	柯庆华 <sup>[9]</sup>	2012	中晚期宫颈癌	放疗 + 恩度 <sup>h</sup>	从放疗开始每天 1 次 7.5 mg·m <sup>-2</sup> 静脉滴注 共 4 周	放疗化疗	随机但方法不清楚(1分)	未描述(0分)	无退出(1分)	2分
9	阿力木江·赛提瓦尔地 <sup>[11]</sup>	2013	晚期 NSCLC	GP + 恩度 <sup>i</sup>	15 mg/次 加入 500 mL 生理盐水中静滴 d1-14	GP	随机但方法不清楚(1分)	未描述(0分)	未说明(0分)	
10	Baohui Han <sup>[12]</sup>	2011	晚期 NSCLC	TC + 恩度 <sup>j</sup>	7.5 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> d8-21 稀释于 0.9% NS250 mL 至少滴注 3 h	TC	随机数字表法(2分)	双盲(2分)	说明了退出原因(1分)	5分
11	张弛 <sup>[13]</sup>	2016	进展期卵巢癌	恩度持续静脉泵 + TP <sup>k</sup>	-	恩度静脉滴注 <sup>l</sup> + TP	随机但方法不清楚(1分)	未描述(0分)	无退出(1分)	2分
12	别俊 <sup>[14]</sup>	2016	中晚期宫颈癌	放疗 + 恩度 <sup>m</sup>	从放疗开始每天 1 次 7.5 mg·m <sup>-2</sup> 静脉滴注 共 4 周	放疗化疗	随机但方法不清楚(1分)	未描述(0分)	无退出(1分)	2分
13	董小芳 <sup>[15]</sup>	2010	恶性腹水	腹腔热灌注化疗 + 恩度 <sup>n</sup>	60 mg 腹腔灌注 q3w	腹腔热灌注化疗	随机但方法不清楚(1分)	未描述(0分)	无退出(1分)	2分
14	刘秀峰 <sup>[16]</sup>	2011	恶性浆膜腔积液	灌注化疗 + 恩度 <sup>o</sup>	45-60 mg/次 q3d (d1, d4, d7)	恩度	未描述(0分)	未描述(0分)	未说明(0分)	0分

注: a 顺铂 80 mg·m<sup>-2</sup> 分 4 d 静脉滴注, 依托泊苷 100 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup> 连续 5 d 静脉滴入 q21d。b 多西他赛 75 mg·m<sup>-2</sup> d1, 卡铂 (AUC5-6) d2。c NP 或 NC、GP、培美曲赛 + 卡铂(剂量根据 NCCN 指南)。d 顺铂 75 mg·m<sup>-2</sup> d2~4 ivgtt; 卡铂 (AUC = 5) d1, 多西他赛 75 mg·m<sup>-2</sup> d1 ivgtt, 吉西他滨 1000 mg·m<sup>-2</sup> d1 8 ivgtt, 培美曲赛 500 mg·m<sup>-2</sup> d1 ivgtt, 长春新碱 25 mg·m<sup>-2</sup> d1 8 q3w。e 顺铂 100 mg·m<sup>-2</sup> 静脉滴注 d1, 氟尿嘧啶 750 mg·m<sup>-2</sup> 静脉滴注 d1-5 q3w。f 多西他赛 75 mg·m<sup>-2</sup> d1, 顺铂 75 mg·m<sup>-2</sup> 分 3 d 给药 d2、3、4 q21d。g 供血动脉灌注氟尿嘧啶 1.0 g 顺铂 60 mg 再注入表阿霉素 40 mg 与超液化碘油 10~20 mL 混合乳剂 28 d 为 1 周期 连续 2 个周期。h 每周 1 次顺铂 20 mg·m<sup>-2</sup> 静脉滴注 第 1 天 共 4 周。i 吉西他滨 1.0 g·m<sup>-2</sup> 加入 250 mL 生理盐水中静滴 d1、d8; 顺铂加入 500 mL 生理盐水中静滴 d1~3 q21d。j 紫杉醇 175 mg·m<sup>-2</sup> 卡铂 (AUC = 5) d1 q21d。k 紫杉醇 175 mg·m<sup>-2</sup> ivgtt d1; 顺铂 75 mg·m<sup>-2</sup> ivgtt d1~4 恩度加入 0.9% NS200~220 mL 中 使用便携式输液泵 持续均匀静脉泵入。l 恩度 7.5 mg·m<sup>-2</sup> 加入 0.9% NS500 mL 中缓慢滴注 每天滴注 3~4 h q21d。m 放疗同时每周 1 次顺铂 20 mg·m<sup>-2</sup> 静脉滴注 d1。n 腹腔灌注顺铂 60 mg·m<sup>-2</sup> 共 4 个周期。o 羟喜树碱 10 mg/次或顺铂 40 mg/次 q3d (d2、d5、d8) 腔内灌注。

3 结果

120 例患者中女性 40 例, 男性 80 例, 男性多于女性, 小于 40 岁的患者最少, 大于 60 岁的患者最多, 性别与年龄分布见表 2。120 份病历中只有 70 例记录了患者的身高和体质量, 平均身高 162.75 cm, 平均体质量 59.25 kg, 根据身高和体质量计算患者的体表面积 (BSA), 平均 BSA 1.62 m<sup>2</sup>。我院本品的使用主要分布在 5 个科室, 共抽取了 120 例患者的用药医嘱, 其中超说明书适应症医嘱 24 条, 占 20.00%, 超说明书用法用量医嘱 117 条, 占 97.50%, 117 例日剂量未按 BSA 给药(其中 49 份病历无记录身高、体质量), 给药途径除静脉滴注, 还有使用便携式输液泵, 缓慢静脉泵入(持续泵入)、胸腔/腹腔灌注, 静脉滴注的日剂量为 15 mg 或 30 mg, 仅有 1 例持续泵入的日剂量为 15 mg, 连续泵入 2 d, 其余 58 例每日泵入 30 mg, 连续泵入 7 d。持续泵入的速度大多为 2 mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, 胸腔灌注的日

剂量为 45 mg 或 60 mg, 溶媒均选用 0.9% 氯化钠注射液, 病种和恩度用法用量分布见表 3, 超说明书处方统计情况详见表 4。

表 2 120 例患者的性别与年龄分布 (例)

Tab 2 Sex and age distribution of 120 patients (case)

年龄 (岁)	性别 (例)		合计 (例)	百分比 (%)
	男性	女性		
<40	1	1	2	1.67
40~60	32	18	50	41.67
>60	47	21	68	56.67
合计	80	40	120	
百分比 (%)	66.67	33.33		100

4 讨论

4.1 超适应症用药 由表 4 可知恩度超适应症用药率为 24.00%。该药的作用机制主要通过抑制内皮细胞迁移而抑制肿瘤新生血管生成, 阻断肿瘤细胞的营养供给, 从而达到抑制肿瘤增殖、浸润和转移的目的。因此除去说明书中“联合 NP 化疗方案用于治疗初始的或复治的 III/IV 期 NSCLC 患者”外,

表 3 120 例患者的病种与用法用量分布

Tab 3 Diagnosis and drug dose distribution of 120 patients

恩度用法 用量	总例 数	NSCLC III / IV		NSCLC I / II	小细胞 肺癌	其他
		肺腺癌 III / IV	肺鳞癌 III / IV			
静脉滴注	52					
15 mg	27	17	8	2	0	0
30 mg	25	13	4	3	2	3
持续泵入	59					
15 mg	1	1	0	0	0	0
30 mg	58	40	8	1	1	8
胸/腹腔灌注	9					
45 mg	2	1	0	0	0	1
60 mg	7	4	0	0	0	3

表 4 超说明书用药处方统计表 (份)

Tab 4 Statistics of off label use prescriptions of Endostar (copies)

类型	医嘱数(占比)
超适应症	24(20.00%) (其中小细胞肺癌 IV 期 2 例、乳腺癌 IV 期 5 例、肺腺癌 II 期 3 例、肺鳞癌 II 期 2 例、卵巢癌 IV 期 2 例、胆管癌 IV 期 2 例、宫颈鳞癌 IV 期 2 例、肺小细胞癌 III b 期、肺腺癌 II 期、鼻咽癌 IV 期、肝癌 IV 期、胸膜恶性间皮瘤 IV 期、食管癌 IV 期各 1 例)
超用法用量 单次剂量	117(97.50%) (117 例日剂量未按 BSA 给药,静脉滴注的日剂量为 15 或 30 mg 持续泵入的日剂量为 15 mg 或 30 mg 胸腹腔灌注的日剂量为 45 mg 或 60 mg)
给药途径	68(56.67%) (其中持续泵入 59 例、腹腔灌注 3 例、胸腔灌注 6 例)

恩度也可用于小细胞肺癌 (SCLC)、NSCLC 的术后辅助治疗、卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌、鼻咽癌、肝癌等等。苏林<sup>[2]</sup> 研究显示恩度联合依托泊苷联合顺铂 (EP) 方案一线治疗 SCLC 疗效可靠,未见严重不良反应。杨彦卓等<sup>[3]</sup> 研究结果表明恩度联合多西他赛联合卡铂 (TP) 方案术后辅助治疗 NSCLC 能延长患者的无病生存期 (DFS), 提高 3 年生存率。潘峰、Qiang Zhu 等<sup>[4-5]</sup> 研究表明恩度联合以铂类为基础方案术后辅助治疗 NSCLC 能延长 NSCLC 患者 DFS, 且安全性良好。蒋骑等<sup>[6]</sup> 对恩度联合化疗治疗晚期鼻咽癌的疗效进行了观察, 结果显示, 恩度联合化疗方案治疗晚期鼻咽癌疗效明显提高, 且不良反应少、耐受性好。薛秀燕等<sup>[7]</sup> 观察了恩度联合多西他赛和顺铂治疗卵巢癌的疗效和安全性, 结果显示有效率有所提高, 但差异无统计学意义。周俭等<sup>[8]</sup> 等研究表明肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 联合恩度治疗原发性肝癌可明显提高治疗肝癌的疗效, 降低肿瘤复发和转移。柯庆华等<sup>[9]</sup> 等观察了同步放化疗联合恩度对中晚期宫颈癌的近期疗效。结果表明, 同步放化疗联合恩度可明显提高中晚期宫颈癌的近期疗效。除了未见恩度用于胸膜间皮瘤和胆管癌两个病种的相关研究外, 恩度联合化疗方案用于其他恶

性肿瘤在临床获益方面更有优势。

4.2 超用法用量用药 本次统计使用恩度的病例溶媒种类均符合说明书的推荐, 但有 117 份病例的日剂量与说明书推荐剂量不相符, 未按 BSA 给药。68 份病例 (占 56.67%) 给药途径 (其中持续泵入 59 例、腹腔灌注 3 例、胸腔灌注 6 例) 与说明书不相符。

根据恩度的临床药动学研究结果<sup>[10]</sup>, 肿瘤患者每天 2 h 连续 28 d 静脉滴注 7.5, 15, 30 mg·m<sup>-2</sup>, 发现个体间药时曲线差异很大, 谷浓度随给药次数有增高的趋势。总剂量和滴注次数可影响峰浓度和谷浓度水平。晚期肿瘤患者连续给药的最大耐受剂量 (MTD) 为 15 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, 提高日剂量可能增加不良反应发生。恩度联合铂类治疗晚期 NSCLC 的临床分析中恩度的连续给药剂量为 15 mg/次, 加入 500 mL<sup>-1</sup> 生理盐水中静脉滴注, 连续给药 14 d<sup>[4, 11]</sup>。恩度为 15 mg/支, 且无细胞毒性, 日剂量给予 15 mg, 既不会造成药物浪费又不会对安全性产生太大影响, 若日剂量给予 30 mg, 可能增加不良反应发生。

恩度传统给药剂量为 7.5 mg·m<sup>-2</sup>, 半衰期为 8 ~ 12 h, 每天静脉滴注 3 ~ 4 h, 连续 14 d, 但静脉滴注的传统用法造成了药物浓度波动较大, 且限制了恩度长周期给药患者的依从性<sup>[12]</sup>, 因此持续泵入更便于临床操作和提高药效。张弛等<sup>[13]</sup> 观察并分析恩度持续静脉泵入联合化疗对比恩度静脉滴注联合化疗对晚期卵巢癌患者的疗效, 结果显示恩度持续静脉泵入有效率、总稳定率、血清 VEGF 变化都有所提高, 而且不良反应更少, 由于恩度的抗肿瘤作用具有明显的效应-时间依赖性, 持续的静脉泵注给药, 使其抗肿瘤效果显著提高, 而单位时间进入体内的药量少, 血药浓度波动小, 疗效提高的同时又进一步减小不良反应发生。别俊等<sup>[14]</sup> 报道了恩度腹腔灌注联合化疗 (紫杉醇联合顺铂) 治疗卵巢上皮腹盆腔积液安全有效。董小芳等<sup>[15]</sup> 研究显示恩度联合顺铂腹腔灌注化疗提高了腹腔化疗的抗肿瘤疗效, 能更有效的控制腹水。刘秀峰等<sup>[16]</sup> 观察了恩度 (45 ~ 60 mg/次) 治疗恶性浆膜腔积液的有效性和安全性, 结果显示恩度单药腔内治疗恶性浆膜腔积液有效, 同时联合细胞毒药物腔内化疗的疗效更优, 两者具有协同作用。总之, 恩度 (剂量为 30 ~ 60 mg/次) 联合化疗药物的腔内注射的疗效, 包括肿瘤控制情况和患者生活质量的改善, 可获得 45.5% ~ 100% 的有效率, 优于化疗药物单用, 不良反应只有一些零星的报道, 以心血管系统的并发症为主, 但程度较轻<sup>[17]</sup>。

恩度通过抑制肿瘤血管内皮细胞的迁移或增生进而抑制肿瘤的生长,减少恶性胸、腹水的产生或复发,目前已广泛用于临床恶性肿瘤患者的治疗,其安全性方面也备受关注。本次调查的 85 份病例中共发生不良反应 1 份,表现为发热。已知恩度的不良反应主要表现为各种心律失常及心电图改变,包括窦性心律不齐、阵发性室上性心动过速等,其他不良反应有发热、皮疹等,都很轻微。本品在临床使用过程中应定期进行心电监测,出现心脏不良反应者应进行心电监护。

## 5 小结

恩度的使用普遍存在超说明书适应证用药、超说明书用法用量的问题,但多数合理,目前国家也没有超说明书用药循证依据的评判标准,尽管恩度用于治疗恶性肿瘤或恶性浆膜腔积液的研究有诸多文献支持,仍期待今后进一步有设计合理、大样本的随机对照双盲研究来验证。

## 参考文献:

- [1] 郭新峰,温泽淮,老鹰荣,等. 临床试验质量评价工具及其应用[J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(7): 484-487.
- [2] 苏林. 恩度联合 EP 方案一线治疗小细胞肺癌的疗效及安全性分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2011, 32(6): 846-848.
- [3] 杨彦卓,潘乐康,齐大亮,等. 重组人血管内皮抑素联合 TP 方案术后辅助治疗非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 解放军医学杂志, 2012, 37(1): 49-53.
- [4] 潘峰,顾爱琴,王韡旻,等. 重组人血管内皮抑制素联合以铂类为基础的术后辅助化疗治疗非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 世界临床药物, 2015, 36(5): 322-326.
- [5] Qiang Zhu, Qi Zang, Zhong-Min Jiang *et al.* Clinical Application of Recombinant Human Endostatin in Postoperative Early Complementary Therapy on Patients with Non-small Cell Lung Cancer in Chinese Mainland[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(9), 4013-4018.
- [6] 蒋骑,黄俊辉,胡冰,等. 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期鼻咽癌的疗效观察[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2013, 19(4): 365-367.
- [7] 薛秀燕,杨忠玺,孙显臣,等. 重组人血管内皮抑制素联合 TP 方案治疗 19 例卵巢癌的近期疗效[J]. 中国临床研究, 2013, 26(1): 0037-0038.
- [8] 周俭,朱应合,杨迪,等. 肝动脉化疗栓塞术联合重组血管内皮抑制素治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(36): 87-90.
- [9] 柯庆华,周世琼,杜伟,等. 同步放化疗联合重组人血管内皮抑制素治疗中晚期宫颈癌 52 例疗效分析[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(4): 373-375.
- [10] 杨林,王金万,汤仲明,等. 重组人血管内皮抑制素 I 期临床研究[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(6): 548-553.
- [11] 阿力木江·赛提瓦力地,张涛,帕提古丽·阿尔西丁,等. 重组人血管内皮抑素联合吉西他滨及顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床分析[J]. 山东大学学报(医学版), 2013, 51(3): 95-98.
- [12] Baohui Han, Qingyu Xiu, Huimin Wang, *et al.* A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Endostar for Advanced Non-small Cell Lung Cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6: 1104-1109.
- [13] 张弛,邓文英,李宁,等. 恩度不同给药途径联合 TP 方案治疗进展期卵巢癌的临床观察[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(1): 54-57.
- [14] 别俊,张玉红,何朗,等. 恩度腹腔灌注联合化疗治疗卵巢上皮癌腹腔积液的临床研究[J]. 四川生理科学杂志, 2016, 38(3): 143-145.
- [15] 董小芳,胡晓燕. 恩度联合顺铂腹腔化疗治疗恶性腹水的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(5): 530-531.
- [16] 刘秀峰,秦叔逵,王琳,等. 重组人血管内皮抑素治疗恶性浆膜腔积液的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(9): 800-804.
- [17] 严俊,江莺,许惠利. 恩度治疗恶性胸腹腔积液的研究进展[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(5): 538-539.

[收稿日期]2017-01-22