

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2024.04

卵巢癌腹水中西医结合临床诊疗专家共识

李鹤¹, 张旭¹, 应亮¹, 茹丹¹, 丁忱欢¹, 俞超芹², 张婷婷³, 徐莲薇⁴, 董莉³

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院(上海 200127); 2. 上海长海医院(上海 200433); 3. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院(上海 200437); 4. 上海中医药大学附属龙华医院(上海 200032)

【关键词】 卵巢癌腹水; 海派中医妇科; 上海专家共识; 中西医结合

Expert consensus on the clinical diagnosis and treatment of ovarian cancer ascites with integrated traditional Chinese and Western medicine

LI He¹, ZHANG Xu¹, YING Liang¹, RU Dan¹, DING Chenghuan¹, YU Chaoqin², ZHANG Tingting³, XU Lianwei⁴, DONG Li³

1. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Renji Hospital, Shanghai 200127, China; 2. Changhai Hospital of Shanghai, Shanghai 200433, China; 3. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 4. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200023, China

Keywords: ovarian cancer ascites; Shanghai school of Chinese medicine gynecology; Shanghai expert consensus; integration of traditional Chinese and Western medicine

腹水是腹膜腔内的过量积液, 主要由原发或转移性肿瘤表面裸露的毛细血管渗出导致。恶性肿瘤相关腹水占有腹水类型的 10%, 其中又以卵巢癌最为常见。卵巢癌的发病率居女性生殖系统恶性肿瘤第三位, 病死率居妇科恶性肿瘤之首^[1]。绝大多数卵巢癌患者初诊时已出现广泛腹腔转移, 大量腹水增加腹腔压力, 引起不同程度恶心、呕吐、纳差、腹部胀痛、呼吸困难等症状, 若不及时控制可进一步诱发心肺功能不全, 危及生命。在卵巢癌发生、转移的过程中, 肿瘤细胞与周围环境基质形成复杂多变的肿瘤微环境。抑制性微环境会阻止自然免疫, 降低抗肿瘤效应, 促进肿瘤生长^[2-3]。腹水这一独特的肿瘤微环境可促进卵巢癌的转移, 与之相关的还有免疫逃逸与治疗耐药性^[4]。因此, 卵巢癌腹水的治疗与病情进展、症状缓解密切相关, 但疗效及不良反应存在个体差异^[5]。目前, 临床主要是通过静脉注射铂类药物治疗卵巢癌腹水^[6], 一旦患者出现

抗药反应, 腹水便成为难以攻克的主要问题。如何达到最佳疗效, 减少严重毒副作用的发生, 是临床治疗中难以克服的核心问题。

根据卵巢癌腹水的发病特点及临床表现, 可将其归属于中医学“臌胀”“腹胀”“悬饮”等范畴。本病病机多为邪毒内蕴, 或湿热蕴结、气滞湿阻, 与肝、脾、肾三脏有直接关系。中医妇科流派医家荟萃, 名医辈出, 各流派受地域、气候、人文等影响又存在明显差异。北方医家治疗卵巢癌腹水以温补为主, 如龙江韩氏妇科秉承《素问》之要旨, 认为阳化气不足、阴成形太过为卵巢癌发病的重要原因, 提出温补阳气的治疗原则。南方医家治疗卵巢癌腹水多以扶正为主, 如岭南罗氏妇科受温病学派的影响, 认为卵巢癌腹水为本虚标实之证, 虚实错杂, 治疗时注重真阴之调护, 反对过用辛燥。海派中医妇科长期聚焦于构建卵巢癌中西医结合规范诊疗, 蔡氏妇科认为脾肾不足而湿邪内生、瘀阻脉络而水湿内停是卵巢癌腹水的主要原因, 治疗以补为主, 配伍清热解毒祛湿之品; 朱氏妇科针对卵巢癌腹水病程持久且易复发的特点, 结合“从、合、守、变”四法, 认为治疗应以平为期, 缓调阴阳, 并强调关注情志起居的影响; 陈氏妇科认为卵巢癌腹水为久病血脉空虚、外邪趁虚

[基金项目] 上海市卫健委进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划项目(ZY[2021-2023]-0209-04)

[通信作者] 李鹤, 主任医师, 博士研究生导师;

E-mail: lihe1972@hotmail.com

而入所致,应针对不同阶段进行辨证论治。海派妇科衷中参西,结合大多卵巢癌腹水患者肝肾阴亏、脾虚湿蕴、阴虚血热、冲任失调、水湿内停等证候表现,化疗期间给予扶正止吐为主,针对病机辅以祛邪、利水中药起到增效减毒作用,同时注重气血的调节,脏腑功能的调整,促进整体机能的改善。通过中医药辨证论治和多靶点干预,与西医常规治疗相结合,为卵巢癌并发腹水提供新的治疗思路。

1 发病机制

1.1 西医发病机制

卵巢癌细胞的种植性转移是腹水形成的直接原因。癌细胞由上皮细胞表型转换成间质细胞表型,从而促进其迁移和侵袭到腹膜^[7]。一旦癌细胞接触腹膜组织,细胞便增殖生长,并侵袭到腹膜的最外层间质层。腹膜内含丰富的淋巴组织,组织液经腹膜表面淋巴孔流向腹膜间质下层淋巴管,肿瘤细胞阻塞淋巴孔后致淋巴回流受阻,也会形成腹水。肿瘤细胞通过分泌血管内皮生长因子(VEGF)作用于血管内皮细胞,可促进细胞增殖、迁移,抑制细胞凋亡,诱导新生血管形成,增加血管通透性,形成腹水^[8]。此外,肿瘤细胞逃避免疫监视过度生长,也是腹水形成的原因之一。

1.2 中医发病机制

正气虚弱,或阳气衰微,或阴血不足,邪毒内蕴;或湿热蕴结、气滞湿阻、瘀血阻滞、痰湿凝聚,水湿内停,本病的发生与肝、脾、肾功能失调有直接关系。

肝藏血,主疏泄,肝病则疏泄失职,且妇人以血为用,并常伴情志郁结,则易气滞血瘀,进而横逆犯脾;脾主血,主运化,若脾病则脾运化失司,气血化生不足,水湿聚集体内,逐步发展为肝郁乘脾,以至肝脾俱病,疾病日久便累及于肾;肾主水,司开阖,主持和调节水液代谢,水湿不化则胀满愈甚,且肾主一身之阴阳,为脏腑阴阳之根本,肾之亏虚也会影响五脏阴阳。

本病病理性质为本虚标实,正邪交争。虚为肝脾肾亏虚,或阳气衰微,或阴血不足;实多指邪实,常气滞、血瘀、痰湿、热毒互结,水湿内停,错杂为患。

2 诊断

2.1 西医诊断标准

腹水是卵巢癌晚期的一种临床表现,通过病史、临床表现、实验室检查、影像学资料常能明确诊断,对晚期卵巢癌患者而言,尽早采取合适的治疗方案能够延长其生存时间并提高生活质量,故尽早明确腹水病因十分重要^[9-10]。

患者腹胀逐渐加重,大量腹水使膈肌抬高或因胸腔积液而导致呼吸困难,若发生肠道转移还会引起消化道症状。大量腹水患者腹部膨隆、张力高,体检腹部叩诊移动性浊音阳性。腹水较少者可无明显腹胀,甚

至部分患者无明显腹水。亦有部分患者主要表现为大量腹水而盆腔肿块并不大。超声可帮助确诊。

腹水细胞学检测中发现肿瘤细胞是诊断卵巢癌的金标准,有助于肿瘤良恶性的鉴别诊断。此外,腹水离心后的细胞可进一步行细胞学检查明确性质,同时行免疫组化检查帮助判断肿瘤细胞的组织来源。肿瘤标志物的检测是一种简单、方便、无创的诊断方法^[11],其中糖类抗原 12-5(CA12-5)、人附睾蛋白 4(HE4)、糖类抗原 72-4(CA72-4)在卵巢癌的诊断中运用广泛。

2.2 中医诊断标准

卵巢癌腹水以卵巢癌患者腹部胀满、小便短少、甚则腹大如鼓、皮色苍黄、脉络暴露为主要特点。临床表现以腹大如鼓、皮色苍黄、脉络暴露为主者,符合中医实证的证候特点;临床表现以腹大、动摇有声,皮肤粗黑,下肢水肿为主者,符合中医虚证的证候特点。

2.2.1 脾气不足,气滞水停

卵巢恶性肿瘤合并大量腹水,腹胀、食欲不振、乏力,严重时胸闷、气短、憋气、喘息,甚则不能平卧;舌质淡,舌苔白滑,脉沉迟而缓。

2.2.2 气虚血瘀,水湿内停

腹部胀满,腹壁脉络显露,面色晦暗,肋下刺痛;舌淡紫或紫暗,有时伴有瘀点瘀斑,舌苔白腻,舌体胖大,舌边齿痕,脉沉涩而迟。

2.2.3 脾肾阳虚,水寒凝聚

腹大胀满,形似蛙腹,朝宽暮急,面色苍黄,脘闷纳呆,神倦怯寒,嗜睡喜卧,腹中觉冷,愿加盖衣被,肢冷浮肿,小便短少不利;舌体胖、质紫,舌苔白滑,脉沉细无力。

2.2.4 肝肾阴虚,水湿内停

腹大胀急,腰膝酸软,目睛干涩,口燥咽干,五心烦热;舌红绛、少津,舌苔少或花剥,脉弦细数。

2.2.5 湿热蕴结,水湿内停

腹大坚满,脘腹撑急,腹痛拒按,痛而不解,渴不欲饮,小便短黄,大便秘结或溏垢,或可触及质硬包块,胸脘痞闷,面浮懒言,带下量多质黏、色黄;舌淡胖或红,舌苔黄腻,脉弦滑或数。

2.3 腹水分级标准

腹水分级标准见表 1。

2.4 鉴别诊断

2.4.1 肝硬化腹水

根据肝硬化病史、肝功能检查结果、盆腔检查有无包块、腹水的性状、查找癌细胞等不难鉴别,必要时做超声、CT 等检查。

2.4.2 附件结核或腹膜结核腹水

常有结核病史,腹膜结核腹水时出现粘连性肿块,并有消瘦、低热、盗汗、月经稀发、闭经等症状。结核菌素试验、影像学检查等可帮助确诊。

3 治疗

3.1 西医治疗

限制肿瘤生长,即可减少腹水形成。卵巢癌腹水常采用化疗、腹腔穿刺引流术及合理应用利尿剂等^[12]。

表 1 腹水分级标准

| 分级 | B超特点 | 仰卧位最大前后径 | 体格检查 | 腹水量 |
|----|--|----------|---------|----------------|
| 少量 | 液性暗区不规则,常位于盆腔,肝肾间隙、肠间等局部地位腹膜腔间隙;加压或改变体位时变化或消失,恢复体位后仍可见 | 1~3.9 cm | 肘膝位脐周浊音 | 200~1 000 mL |
| 中量 | 液性暗区主要分布于侧腹部和中下腹部;肠管漂浮于液性暗区中,可见肠蠕动 | 4~7.9 cm | 移动性浊音 | 1 000~3 000 mL |
| 大量 | 液性暗区分布于腹腔脏器周围;腹腔内脏器受压 | >8 cm | 液波震颤 | 3 000 mL以上 |

卵巢癌腹水具有手术指征者,治疗参照《NCCN 卵巢癌临床实践指南(2022年中文版)》。需要配合化学疗法(以下简称“化疗”)或姑息化疗者,方案参照《NCCN 卵巢癌临床实践指南(2022年中文版)》。

卵巢癌即使经过系统规范的初始化疗,大部分患者仍会复发。根据复发时间是否大于6个月分为铂敏感复发和铂耐药复发,主要的治疗方法有化疗和血管生成抑制剂的治疗,病情达到最大限度临床缓解后可根据复发类型决定是否进行维持治疗。

3.1.1 腹腔化疗 由于卵巢癌很少发生血行转移,全身化疗毒副作用大,腹腔内药物浓度低、疗效差,腹腔灌注化疗是卵巢癌控制腹水最为理想的化疗途径,有效率可达80%。常规治疗卵巢癌及腹水的一线药物为卡铂及紫杉醇,临床疗效超过60%。对于复发性卵巢癌,若以上药物疗效不满意,可加用第三种药物,如托泊替康、吉西他滨、表柔比星、多柔比星脂质体等。

3.1.2 腹腔穿刺引流腹水 临床通常行腹腔穿刺置管引流术引流腹水,以缓解患者痛苦,提高生活质量,延长生存时间^[13]。患者取仰卧位,常规消毒铺巾,取脐水平线与腋中线的交点为穿刺点,导管固定,外接无菌袋引流。每日引流2~4次,每次800~1 000 mL,2~4日内引流彻底。

3.1.3 使用利尿剂 利尿剂是治疗腹水的主要药物之一,但常规利尿剂对恶性腹水的有效率仅为30%,且不良反应多,包括呕吐、高血压、电解质紊乱等。奥曲肽为类生长抑素药物,可以通过抑制肾素-醛固酮系统提高肾小球滤过率促进水、盐排泄。研究^[14]显示,肌肉注射长效奥曲肽可延迟恶性腹水需重复腹腔穿刺的时间(注射前平均14 d,注射后平均28 d)。

3.1.4 其他治疗 VEGF抑制剂有望成为新一线药物。VEGF在腹水形成及腹膜转移中起主要作用,且与肿瘤的侵袭和转移潜能有关,在卵巢癌腹水中的含量高于肝硬化腹水。研究^[15]发现,低VEGF水平、高肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平与铂敏感性的改善相关,说明化疗引起腹水中VEGF降低、TNF- α 升高及自然杀伤细胞(NK)活化,可能对晚期卵巢癌预后产生积极影响。标准化常规药物治疗超过15个月后,加用贝伐珠单抗可提高临床ⅢC期和Ⅳ期卵巢癌患者的无进展生存期及总生存期;贝伐珠单抗联合卡铂和吉西他滨,或先单独

使用贝伐珠单抗后再加用卡铂和吉西他滨,均可延迟对铂类药物敏感或抵抗的卵巢癌复发。^[16-18]

3.2 中医治疗 卵巢癌复发后常会使用更多的化疗、靶向等方案,产生的不良反应往往较初治时更加复杂和严重,患者的耐受性更差,故中医的干预尤为重要。对于接受手术、放射治疗(以下简称“放疗”)、化疗、靶向等治疗的卵巢癌腹水患者,可采用中西医结合的综合治疗模式。在辨病的同时结合辨证进行治疗,始终把握卵巢癌正虚为本,痰、瘀、毒内结的基本病机,灵活运用“扶正”与“祛邪”基本治疗法则,扶正重在健脾益气、疏肝养血、温补脾肾,祛邪重在利水渗湿、化痰散结、祛瘀解毒。具体治疗策略如下。

3.2.1 中医药干预时机 围手术期以健脾养血、扶助正气为主,促进术后康复;针对术后无须行辅助治疗或已完成辅助治疗的早期患者,治疗当扶正祛邪兼顾;术后稳定期,治以健脾益气,提高机体免疫功能,以期降低复发风险。术后稳定期患者,建议中医治疗周期为1~2年。

化疗期间,患者多出现脾胃不和、气血亏虚、脾肾不足等证,当固护胃气,灵活运用和胃降逆、益气养血、温补脾肾等法,以缓解毒副反应,提高治疗耐受性。治疗周期与化疗同步。

靶向治疗期间,患者易出现靶向药物相关性甲状腺功能减退、皮疹、腹泻、口腔黏膜炎等并发症,多属脾虚湿阻、气阴不足,可灵活运用清肺化痰、理气解郁、健脾化湿、益气养阴等法,以减轻相关毒副作用。治疗周期与靶向药物治疗同步。

对疾病稳定的患者而言,中医药可作为维持治疗手段,扶正祛邪兼顾,治法以健脾化痰、解毒散结为主,以延缓疾病进展,提高患者生活质量。以3个月为1个治疗周期。

老年患者多正气虚损、肾精不足,难以耐受攻伐,治疗以扶正为主,中医药治疗注重扶助正气、健脾补肾。以3个月为1个治疗周期。

中医药在改善症状、缓解毒副反应方面具有较好的疗效,同时针对卵巢癌治疗相关不良反应也有较好的疗效,临床可根据具体情况予以辨病和辨证治疗。

3.2.2 辨证用药 (1)脾气不足,气滞水停。治法:健脾益气,行气利水。

药物组成:大腹皮 15 g,黄芪 30 g,三棱 15 g,太子参 30 g,白术 15 g,鸡血藤 30 g,白扁豆 15 g,泽兰 30 g,砂仁 10 g,丹参 30 g,赤芍 30 g,甘草 10 g。

每日 1 剂,浓煎,分 3 次顿服,共服 21 d。

(2)气虚血瘀,水湿内停。治法:益气活血,化瘀利水。

药物组成:生黄芪 40 g,防己 15 g,茯苓 20 g,生白术 30 g,桂枝 15 g,猪苓 20 g,泽泻 20 g,泽兰 30 g,当归 12 g,红花 10 g,桃仁 15 g,鸡血藤 18 g,半枝莲 30 g,薏苡仁 30 g,香附 10 g,生姜 15 g。

每日 1 剂,浓煎,分 3 次顿服,共服 21 d。

(3)脾肾阳虚,水寒凝聚。治法:健脾益气,温阳利水。

药物组成:制附子 9 g,茯苓 12 g,干姜 12 g,白术 12 g,菟丝子 20 g,黄芪 18 g,炒谷芽 15 g,炒麦芽 15 g,白芍 15 g,泽泻 20 g,大腹皮 15 g,甘草 6 g。

每日 1 剂,浓煎,分 3 次顿服,共服 21 d。

(4)肝肾阴虚,水湿内停。治法:滋养肝肾,化浊利水。

药物组成:沙参 18 g,麦冬 10 g,当归 12 g,地黄 12 g,枸杞子 10 g,川楝子 12 g,醋鳖甲 20 g,茯苓 24 g,赤芍 9 g,女贞子 9 g,墨旱莲 18 g,葶苈子 10 g,大腹皮 10 g。

每日 1 剂,浓煎,分 3 次顿服,共服 21 d。

(5)湿热蕴结,水湿内停。治法:清热利湿,攻下逐水。

药物组成:厚朴 9 g,枳实 9 g,黄芩 9 g,黄连 3 g,焦栀子 9 g,制半夏 12 g,陈皮 9 g,茯苓 15 g,猪苓 12 g,泽泻 10 g,砂仁 3 g,人参 3 g,白术 15 g。

每日 1 剂,浓煎,分 3 次顿服,共服 21 d。

3.2.3 中药外治 将药物敷贴或涂擦于腹部表面,通过透皮吸收、穴位刺激发挥作用,从而达到利尿渗湿、调节免疫、控制病灶、康复保健等目的。

(1)消肿利水膏。治法:活血化瘀,利尿消肿。

推荐方药:黄芪 80 g,猪苓 50 g,石吊兰 50 g,商陆 20 g,千金子 6 g,薏苡仁 50 g,桃仁 40 g,红花 30 g,莪术 30 g,沉香 10 g,槟榔 10 g。

用法用量:上述中药研磨成粉状,用温水调和浓稠至黏糊状,在锅内放入适量水,将容器放至锅内隔水煮,水开后煎 10 min,放入 3~5 滴姜汁与凡士林调匀成膏剂。每日换药 1 次,共敷 15 次。

位置:避开穿刺点在腹部均匀外敷,厚度以 3~6 mm 为宜,敷药范围以脐为中心,边长为 15 cm 左右。

(2)腹水外敷袋。治法:益气活血,渗湿利水。

推荐方药:大黄 50 g,芒硝 250 g。

用法用量:大黄、芒硝按 1:5 的比例混匀装至外敷

袋,每天外敷 8 h 以上。

位置:敷于腹部,以脐为中心。

(3)外用止痛方。治法:活血清热止痛。

推荐方药:姜黄 15 g,大黄 30 g,黄柏 20 g,苍术 30 g,厚朴 20 g,陈皮 20 g,甘草 10 g,生天南星 30 g,白芷 30 g,天花粉 50 g。

用法用量:上述中药研磨成粉状,用陈醋或者清水调成膏状,每日换药 1 次,每次约外敷 1 h。

位置:避开穿刺点在腹部疼痛部位均匀外敷,厚度以 3~6 mm 为宜,或敷药范围以脐为中心,边长为 15 cm 左右。

3.2.4 针灸治疗 主穴:京门,章门,气海,关元,中极,水道,归来,天枢,府舍,中脘,阴陵泉。

配穴:气滞湿热内阻配伍期门、云门、腹哀、腹结、大横、足三里;肾虚不化配伍太溪;阳虚湿停配伍命门。

针刺顺序:先针刺腹部穴位,再针刺胸廓穴位,最后针刺四肢穴位。

针刺方法:患者取仰卧位,不能平卧者采用仰靠坐位,常规消毒后根据不同穴位需求选用一次性针灸针进行针刺;靠近肺部的穴位(云门、期门)向外斜刺 0.5~0.8 寸;章门、京门、天枢、腹哀、腹结、大横、中脘、阴陵泉、足三里直刺 1.0~1.5 寸;针刺关元、中极、水道、归来、府舍等穴前,嘱患者排空小便,关元、中极直刺或向下斜刺 1.0~1.5 寸,中极直刺或向下斜刺 1.0~1.5 寸,以针感下传至会阴有尿意为佳;各穴得气后,实证施以平补平泻,虚证施以补法,留针 30 min,每 10 min 行针 1 次;每日 1 次,15 d 为 1 个疗程。

3.2.5 其他 中药灌肠适用于腹水伴有不完全性肠梗的患者,耳穴埋豆可利尿消肿、腕踝针可缓解疼痛、拔罐可缓解局部胀痛,根据病情也可以酌情选用适当的中医诊疗设备以提高疗效。

4 疗效观察指标

4.1 仰卧位最大前后直径变化 初诊患者于治疗前行 B 超定量腹水,测量并记录仰卧位最大前后直径;治疗 15 d 后再次行 B 超定量腹水,对比最大前后直径差异。

显效:B 超所示仰卧位最大前后直径减小 50% 以上或消失;

有效:B 超所示仰卧位最大前后直径减小 30%~49%;

无效:B 超所示仰卧位最大前后直径减小少于 30%、未减小甚至增加。

4.2 腹水量变化 根据治疗前后腹水的变化情况,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无效(PD)。

CR:腹水消失并持续 4 周以上;

PR:腹水量减少 50% 以上并持续 4 周以上;

PD:腹水量减少 50% 以下或增多,治疗后 4 周内需再次放腹水治疗。

4.3 腹围变化 治疗前后分别用卷尺以肚脐为中心绕一圈测量腹围(cm),测量时间选择晨起空腹、排尿后。计算前后两次的差值,观察腹围变化情况。

4.4 尿量变化情况 记录患者治疗开始前 2 d 及治疗结束后 2 d 的尿量(mL),计算治疗前后尿量的平均值及差值。

5 护理调摄要点

(1)宜食低盐、低脂、清淡、易消化的食物,少食多餐;对卵巢癌腹水伴胸水或双下肢水肿者,应限制水和钠盐的摄入;忌辛辣、醇厚之品。

(2)对腹痛及腹部肿块者,注意勿使腹部受挤压,检查时动作要轻柔。

(3)注意外阴部清洁,经期及性生活注意卫生。

(4)重视情志护理,避免情志刺激。

(5)加强疾病常识宣教,正确认识疾病,学会心理的自我调节,避免焦虑、紧张、抑郁、恐惧等不良情绪,保持心情舒畅。

参考文献:

- [1] YAN B B, XIONG C Q, HUANG F F, et al. Big data-based identification of methylated genes associated with drug resistance and prognosis in ovarian cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (27): e20802.
- [2] WHITESIDE T L. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth[J]. *Oncogene*, 2008, 27(45): 5904-5912.
- [3] DI J, DUIVEMAN-DE BOER T, FIGDOR C G, et al. Aiming to immune elimination of ovarian cancer stem cells [J]. *World J Stem Cells*, 5(4): 149-162.
- [4] CURTIS M, MUKHERJEE A, ENGYEL E. The tumor microenvironment takes center stage in ovarian cancer metastasis[J]. *Trends Cancer*, 2018, 4(8): 517-551.
- [5] BOWTELL D D, BÖHM S, AHMED A A, et al. Rethinking ovarian cancer II : reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(11): 668-679.
- [6] CASCALES-CAMPOS P, LÓPEZ-LÓPEZ V, GIL J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel or cisplatin in patients with stage III -C/IV ovarian cancer. Is there any difference? [J]. *Surg Oncol*, 2016, 25(3): 164-170.
- [7] PAPANIKOLAOU S, BRAVOU V, PAPADAKI H, et al. The role of the endothelin axis in promoting epithelial to mesenchymal transition and lymph node metastasis in prostate adenocarcinoma[J]. *Urol Ann*, 2017, 9(4): 372-379.
- [8] LAAKKONEN J P, LAPPALAINEN J P, THEELEN T L, et al. Differential regulation of angiogenic cellular processes and claudin-5 by histamine and VEGF via PI3K-signaling, transcription factor SNAI2 and interleukin-8[J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(1): 109-124.
- [9] WU X W, LIU L W, HE Y C, et al. The value of multi -tumor markers protein chip diagnosis system in the differential diagnosis of benign and malignant pleural effusion[J]. *Anhui Med and Pharmaceutical J*, 2009, 13(3): 286-288.
- [10] GUO X X, DUAN M L, DU X G, et al. Clinical application of protein chip technology for detecting serum markers [J]. *Chin J Clin Lab Sci*, 2004, 22(3): 224.
- [11] SÖLÉTORMOS G, DUFFY M J, OTHMAN ABU HASSAN S, et al. Clinical Use of Cancer Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Updated Guidelines From the European Group on Tumor Markers[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(1): 43-51.
- [12] 卢淮武,吴斌,许妙纯,等.《2022 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第 1 版)》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(3): 310-318.
- [13] 李斌,杨全军,郭澄. 癌症恶病质的诊断及药物治疗进展[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(12): 1006-1010.
- [14] GADDUCCI A, GUERRIERI M E. PARP Inhibitors in Epithelial Ovarian Cancer: State of Art and Perspectives of Clinical Research[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(5): 2055-2064.
- [15] BAMIAS A, KOUTSOUKOU V, TERPOS E, et al. Correlation of NK T-like CD3⁺CD56⁺ cells and CD4⁺CD25⁺ (hi) regulatory T cells with VEGF and TNF- α in ascites from advanced ovarian cancer: Association with platinum resistance and prognosis in patients receiving first-line, platinum-based chemotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108 (2) : 421-427.
- [16] QI W X, FU S, ZHANG Q, et al. Bevacizumab increases the risk of severe congestive heart failure in cancer patients: an up-to-date meta-analysis with a focus on different subgroups [J]. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(10): 681-690.
- [17] BAMIAS A, GIBBS E, KHOON L C, et al. Bevacizumab with or after chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: exploratory analyses of the AURELIA trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (8): 1842-1848.
- [18] MARCHETTI C, DE FELICE F, PALAIA I, et al. Efficacy and toxicity of bevacizumab in recurrent ovarian disease: an update meta-analysis on phase III trials [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 13221-13227.

编辑:严 林

收稿日期:2024-04-19