

## 重组人血管内皮抑素联合 NX 方案治疗蒽环及紫杉类药物失败的 HER-2 阴性晚期乳腺癌疗效观察

罗 皓, 徐 磊, 赵 青, 任凌燕, 赵 怡, 桂伟伟

**【摘要】 目的** 探讨重组人血管内皮抑素联合 NX 方案(卡培他滨+长春瑞滨)作为三线治疗蒽环类及紫杉类药物治疗失败的 HER-2 阴性晚期乳腺癌的疗效及不良反应。**方法** 回顾性分析 45 例经病理证实为 HER-2 阴性且经蒽环类及紫杉类药物治疗失败的乳腺癌患者临床资料,其中 23 例采用 NX 化疗方案(化疗组),22 例采用重组人血管内皮抑素注射液(恩度)联合 NX 化疗方案(联合组)。恩度 30 mg 加入 10 mL 等渗盐水 24 h 静脉泵入 d<sub>1-7</sub>,21 d 为一周期;NX 方案(长春瑞滨 25 mg/m<sup>2</sup> d<sub>1,8</sub> 滴注;卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> 早晚各服用 1 次, d<sub>1-14</sub>) 化疗,21 d 为一周期,治疗前后进行血管内皮生长因子(VEGF)定量测定,按照 RECIST1.1 评估疗效;NCI-CTC3.0 评价毒性反应;根据不良反应情况调整用药剂量,每 2 周期评估疗效。**结果** 联合组第 2 周期评估客观缓解率(RR)为 45.5%,疾病控制率(DCR)为 72.7%;对比化疗组 RR 为 30.4%,DCR 为 65.2%,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。联合组第 4 周期评估 RR 为 59.1%,DCR 为 81.8%;对比化疗组 RR 为 26.1%,DCR 为 47.8%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后 2 组间 VEGF 值差异有统计学意义( $P<0.05$ ),根据疗效分为有效组 19 例和无效组 26 例,有效组 VEGF 表达较无效组明显降低( $P<0.05$ )。2 组间的第 2 周期和第 4 周期不良反应差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 重组人血管内皮抑素联合 NX 方案作为三线方案在蒽环类及紫杉类药物失败的 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者中疗效确切,较 NX 方案化疗具有优势。

**【关键词】** 重组人血管内皮抑素;恩度;长春瑞滨;卡培他滨;晚期乳腺癌;抗肿瘤血管形成**【中图分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)06-0601-05**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.06.009

## Clinical observation of recombinant human endostatin combined with vinorelbine and capecitabine as third-line treatment of HER-2 negative advanced breast cancer resistant to anthracyclines and taxanes

LUO Hao, XU Lei, ZHAO Qing, REN Ling-yan, ZHAO Yi, GUI Wei-wei

(Department of Oncology, the 454th Hospital of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective** To analyze the efficacy and toxicities of endostar combined with vinorelbine and capecitabine as the third-line treatment of HER-2 negative patients with advanced breast cancer resistant to anthracyclines and taxanes. **Methods** Forty-five patients were divided into two groups. Twenty-three patients of chemotherapy group were treated with vinorelbine and capecitabine. The other 22 patients of combined group were treated with endostar combined with vinorelbine and capecitabine. Endostar (30 mg in 10 mL saline) was 24 hour continued vein pumping within the first 7 days. Vinorelbine (25 mg/m<sup>2</sup>) was injected intravenously on the first and eighth days. Capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>) was taken orally twice every day within the first 14 days. One treatment cycle was 21 days. VEGF expression was measured before and after the treatment. The curative effect and toxic reaction were evaluated by RECIST1.1 and NCI-CTC3.0, respectively. The dosage was adjusted according to the adverse reaction, and the effectiveness was evaluated every two cycles. **Results** After two cycles of treatment, the RR and DCR of the chemotherapy group were 30.4% and 65.2%.

作者单位:210002 南京,解放军第四五四医院肿瘤科(罗 皓、  
徐 磊、赵 青、任凌燕、赵 怡、桂伟伟)

通信作者:赵 怡, E-mail: njmuzzy@126.com

The RR and DCR of the 22 patients of combined group were 45.5% and 72.7%, which was shown nonsignificant differences ( $P>0.05$ ). After four cycles of treatment, the RR and DCR of the chemotherapy group were 26.1% and 47.8%.

The RR and DCR of the 22 patients of combined group were 59.1% and 81.8%, showing significant difference ( $P<0.05$ ). The VEGF expression was shown significant differences in both groups ( $P<0.05$ ). According to the curative effect, these patients were divided into two groups, effective group (19 cases) and ineffective (26 cases). VEGF expression in effective group was significantly lower than that in ineffective group. The toxic reaction in the second and fourth cycle showed nonsignificant differences ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Endostar combined with vinorelbine and capecitabine as the third-line treatment showed obvious curative effect in HER-2 negative patients with advanced breast cancer resistant to anthracyclines and taxanes, thereby being superior to NX regimen.

[Key words] recombinant human endostatin; endostar; vinorelbine; capecitabine; advanced breast cancer; antiangiogenesis

0 引 言

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,在我国其发病率在恶性肿瘤中已经超过肺癌,升至第一位,其死亡率呈现升高趋势<sup>[1]</sup>;晚期乳腺癌常因术后出现转移病灶或者初次诊断时已发现转移病灶失去手术治疗机会;因 HER-2 阴性的乳腺癌患者缺乏表皮生长因子(HER-2)表达,因此缺乏曲妥珠单抗治疗的治疗靶点;主要治疗为化疗、放疗及内分泌治疗;经上述治疗后出现复发及转移的患者,后续治疗成为难点,研究表明,长春瑞滨联合卡培他滨(NX 方案)作为二线治疗对蒽环类就紫杉类耐药的晚期乳腺癌有一定的疗效<sup>[2-3]</sup>。作为最有特征性的促血管生成因子,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在乳腺癌的浸润性生长及转移中发挥重要的作用<sup>[4]</sup>,检测血清中的 VEGF 含量有助于乳腺癌的诊断<sup>[5]</sup>。重组人血管内皮抑制素注射液(恩度, YH-16)作为我国自主研发的抗血管治疗药物,能够作用于新生血管的内皮细胞,抑制内皮细胞的迁移,诱导其凋亡,发挥抗血管疗效,达到抑制肿瘤的生长,具有耐药性低及毒副作用小的特点;在非小细胞肺癌的研究中发现恩度联合 NP 方案化疗取得显著疗效,目前已作为治疗非小细胞肺癌(NSCLC)临床的一线药物<sup>[6]</sup>。近年来以恩度逐步在肺外的实体恶性肿瘤治疗中得到应用<sup>[7-8]</sup>,基于缺乏大样本,多中心的随机对照研究,其对经蒽环及紫杉类药物失败的 HER-2 表达阴性晚期乳腺癌的疗效及安全性尚存在争议。本研究采用恩度联合 NX 方案作为三线药物治疗经蒽环类及紫杉类药物失败的 HER-2 阴性晚期乳腺癌,取得较好的近期疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2013 年 1 月至 2017 年 8 月我科治疗的 45 例经病理证实为 HER-2 阴性的乳腺癌患者临床资料,所有患者均经过蒽环类及紫杉类药

物治疗后出现复发或转移;其中浸润性导管癌 32 例,粘液腺癌 8 例,小叶癌 4 例,髓样癌 1 例;45 例患者中雌激素受体(ER)或孕激素受体(PR)阳性 32 例,ER、PR 阴性 13 例,32 例患者经过手术治疗,13 例患者失去手术机会,26 例患者进行术后胸壁、锁骨上/下淋巴结引流区及腋窝淋巴结放疗;45 例患者初次治疗均采用 TAC 方案(表柔比星 50 mg/m<sup>2</sup>+环磷酰胺 500 mg/m<sup>2</sup>+多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup>)化疗,对于 ER 或 PR 阳性患者 TAC 方案化疗后进行内分泌治疗;3 例 ER+或 PR+患者内分泌治疗过程中出现转移病灶后进行穿刺活检病理,提示 ER-/PR-;其余患者病理类型未有变化;所有患者二线治疗采用含铂(GP 或 TP)的两药联合方案进行治疗,再次出现进展后对全身病灶进行评估;转移病灶:肝 6 例,肺 15 例,骨 18 例,胸膜 13 例,所有转移病灶均可进行评估,患者预估生存期>3 个月;所有患者治疗前 3 个月未有进行化疗/放疗;排除感染性疾病,血常规、肝肾功能、心电图未见异常;KPS 评分≥70 分。其中 23 例采用 NX 化疗方案(化疗组),22 例采用重组人血管内皮抑制素注射液(恩度)联合 NX 化疗方案(联合组)。2 组在年龄、激素受体表达、转移器官、转移累及部位、KPS 评分之间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的一般资料比较

特征	联合组(n=22)	化疗组(n=23)
年龄(岁)	52.7±6.3	51.4±8.6
ER/PR		
ER+或 PR+	15	17
ER-和 PR-	7	6
转移部位		
肝	2	4
肺	8	7
骨	11	9
胸膜	7	6
转移累及部位		
单发	12	14
多发	10	9
Karnofsky 评分		
>80 分	18	20
70~80 分	4	3

**1.2 治疗方法** 化疗组 23 例应用 NX 方案化疗,具体方案:长春瑞滨 25 mg/m<sup>2</sup> d1、8 滴注;卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> 早晚各服用 1 次, d<sub>1-14</sub>; 21 d 一周期。联合组 22 例应用恩度联合 NX 方案化疗,具体方案:恩度注射液 30 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 10 mL 中静脉泵入,维持 24 h, d<sub>1-7</sub>; 21 d 一周期;同步化疗方案 NX 方案,长春瑞滨 25 mg/m<sup>2</sup> d<sub>1,8</sub> 滴注;卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> 早晚各服用 1 次, d<sub>1-14</sub>; 21 d 一周期;完成 4 周期化疗。化疗前后进行血常规、肝肾功能、心肌酶谱、凝血功能及心电图检查,化疗期间予以帕洛诺司琼注射液预防呕吐,甘草酸苷注射液保护肝细胞,奥美拉唑抑酸护胃;每周期前后进行血常规、肝肾功能检查,2 周期及 4 周期后分别进行评估并进行 VEGF 测定。

**1.3 血清 VEGF 测定方法** VEGF 试剂盒购自美国 Bender 生物公司,严格按试剂盒使用说明进行操作。

**1.4 观察指标** 客观疗效根据 RECIST1.1 实体肿瘤化疗评估疗效标准进行评价疗效:完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD);客观缓解率(RR)=(CR+PR)/总例数×100%;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。2 周期及 4 周期化疗结束后通过胸腹部增强 CT 剂全身检查评估疗效,根据 4 周期治疗后疗效分为有效组和无效组;毒性反应根据 NCI-CTC3.0 标准分为 0 到 IV 级。

**1.5 统计学分析** 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,各组间均数比较采用 *t* 检验;计数资料采用频数表示,组间采用  $\chi^2$  检验、Fisher 精确概率检验;等级资料采用秩和检验;以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 化疗完成情况** 45 例患者共完成化疗 176 周期化疗,平均 3.9 周期,有 2 例患者因病情进展退出,其余患者完成 4 周期化疗。

**2.2 近期治疗疗效** 第 2 周期治疗后,联合组 RR 及 DCR 较化疗组高,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。第 4 周期治疗后,联合组 RR 及 DCR 较化疗组明显升高,2 组比较差异有统计学意义( $P <$

0.05)。见表 2。

表 2 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者第 2 周期和第 4 周期治疗后客观缓解率及疾病控制率比较

项目	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	RR(%)	DCR(%)
第 2 周期							
联合组	22	1	9	6	6	45.5	72.7
化疗组	23	0	7	8	8	30.4	65.2
第 4 周期							
联合组	22	2	11	5	4	59.1*	81.8*
化疗组	23	1	5	5	12	26.1	47.8

与化疗组第 4 周期治疗后比较, \*  $P < 0.05$

2.3 血清 VEGF 检测比较

**2.3.1 化疗组和联合组治疗前后血清 VEGF 比较** 化疗组与联合组在治疗前后 VEGF 表达差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),第 2 周期和第 4 周期组间比较差异亦有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者治疗前后血清 VEGF 表达的比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	<i>n</i>	治疗前	第 2 周期	第 4 周期
联合组	22	252.2±80.4	162.9±50.1* <sup>△</sup>	115.8±35.5* <sup>#△</sup>
化疗组	23	258.2±68.4	201.1±72.2*	172.5±81.5*

与治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与第 2 周期比较, #  $P < 0.05$ ; 与化疗组比较,  $\Delta P < 0.05$

**2.3.2 有效组与无效组治疗前后血清 VEGF 比较** 4 周期后,有效组(CR+PR)患者有 19 例,无效组(SD+PD)患者有 26 例。有效组与无效组治疗前后比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),有效组治疗后 VEGF 值较无效组明显降低( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者治疗后不同疗效血清 VEGF 表达的比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	<i>n</i>	治疗前	第 2 周期	第 4 周期
有效组	19	247.5±81.0	147.5±50.9* <sup>△</sup>	98.2±31.5* <sup>#△</sup>
无效组	26	261.0±69.0	208.1±63.3*	178.8±69.1**

与治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与第 2 周期比较, #  $P < 0.05$ ; 与无效组比较,  $\Delta P < 0.05$

**2.4 安全性评价** 2 组患者治疗过程中,出现的主要不良反应包括恶心、呕吐、便秘、骨髓抑制、肝肾功能损伤等,因全组患者均采用深静脉置管化疗,未有出现静脉炎表现,未有化疗相关性死亡。2 组出现的主要不良反应程度多为 I 级到 II 级, III 级反应主要为白细胞减少,均未出现 IV 级反应,2 组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。



表 5 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者治疗过程中不良反应比较(*n*)

项目	联合组(第 2 周期/第 4 周期)					化疗组(第 2 周期/第 4 周期)					<i>P</i> 值
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	
白细胞减少	10/8	6/5	4/6	2/3	0/0	10/8	7/9	4/4	2/2	0/0	0.961/0.609
红细胞减少	14/15	5/5	3/2	0/0	0/0	15/14	4/6	4/3	0/0	0/0	1.000/0.592
血小板减少	15/13	4/5	3/4	0/0	0/0	17/16	4/5	2/2	0/0	0/0	0.638/0.399
肝功能损伤	18/17	3/4	1/1	0/0	0/0	20/20	2/2	1/1	0/0	0/0	0.652/0.422
消化道反应	15/11	5/7	2/4	0/0	0/0	14/12	5/6	3/4	1/1	0/0	0.512/0.960
手足综合征	15/15	5/5	2/2	0/0	0/0	17/16	4/5	2/2	0/0	0/0	0.700/0.922

### 3 讨 论

目前针对经一线化疗及内分泌治疗出现复发转移的 HER-2 阴性乳腺癌的患者,因蒽环类药物具有终身耐受剂量,超量使用易加剧引起充血性心力衰竭的风险;本组患者一线经 TAC 方案,进展后二线予以含铂两药联合方案(TP 或 GP)进行治疗,再次出现复发进展;后续治疗手段有限且预后差。故解救化疗方案常选用与蒽环类及紫杉类无交叉耐药的方案,临床上推荐长春瑞滨、吉西他滨、卡培他滨等,研究表明联合用药疗效可能优于单药化疗<sup>[9]</sup>。

长春瑞滨的作用机制主要通过阻断微管蛋白聚合形成微管和诱导微管聚集,从而使细胞停止在有丝分裂中期,研究表明长春瑞滨作为一线药物治疗 HER-2 阴性的转移性乳腺癌有效率达到 29%<sup>[10]</sup>;在以长春瑞滨为基础的方案作为二线或者三线治疗治疗晚期乳腺癌的研究中有效率 20%,疾病控制率 55.5%<sup>[11]</sup>;卡培他滨作为新一代的氟尿嘧啶药物,可作为蒽环类及紫杉类药物治疗失败的晚期乳腺癌治疗手段,在早期乳腺癌辅助化疗的一项 III 期随机对照研究中显示,在三阴乳腺癌亚组中,加入卡培他滨能够显著延长患者的 PFS, Kotsori 等<sup>[12]</sup>研究认为,在转移性三阴乳腺癌患者,卡培他滨可以作为一个治疗选择,其总体缓解率为 21%;长春瑞滨联合卡培他滨作为蒽环/紫杉类药物治疗失败后的补救方案之一,在临床上得到广泛应用;我国一项对 NX 方案对蒽环/紫杉类药物治疗后复发转移的乳腺癌研究中得到有效率 47.5%,疾病控制率达到 70%<sup>[13]</sup>。

自 20 世纪 70 年代 Folkman 教授首先提出“肿瘤生长依赖于新生血管形成”的观点,奠定了目前肿瘤抗血管治疗的理论基础<sup>[14]</sup>,肿瘤新生血管的形

成对于肿瘤组织的生长、浸润及转移有重要的意义。经过 40 多年的研究,抗肿瘤血管生成已经成为肿瘤分子靶向治疗的研究热点;血管内皮抑素因与细胞外基质胶原 VIII 的羧基末端具有同源性,具有强效和选择性抗血管生成作用。通过对恩度诱导人肝癌细胞株 VEGF165b 的研究发现,上调后的 VEGF165b 能降低 HIF-1 $\alpha$  的表达,进而抑制肿瘤新生血管的形成<sup>[15]</sup>。另外一项对人胃癌细胞株(MGC803)的研究表明恩度联合紫杉醇可以抑制 MGC803 穿透重建基底膜的能力,且随着恩度浓度的增加,VEGF、MMP-9 等因子的表达量明显下降,进而降低了肿瘤的侵袭能力<sup>[16]</sup>。在恩度联合放疗的研究中发现,恩度能有效减弱放疗引起的 VEGF 表达增加,改善肿瘤内乏氧状态,使血管形态发生变化,达到血管正常化目的<sup>[17]</sup>。有研究利用微成像技术对乳腺癌患者进行研究发现,微血管的密度与 VEGF 的表达强烈相关<sup>[18]</sup>。此外体外研究还表明,恩度可以逆转人肺腺癌细胞株 A549 对 DDP 的耐药性<sup>[19]</sup>。作为我国自行研发的抗血管药物,恩度具有半衰期长、活性高、纯度高、稳定性优良及价格相对低廉的优点。

本研究中我们针对既往接受蒽环类及紫杉类药物治疗失败的 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者进行恩度联合 NX 方案进行三线治疗,共分析 45 例患者接受治疗 2 周期及 4 周期的近期疗效观察,结果表明 2 周期联合组及化疗组之间在 RR(30.4% vs 45.5%)及 DCR(65.2% vs 72.7%)方面 2 组差异无统计学意义,但联合组具有优于化疗组的趋势;经过 4 周期治疗后,2 组间的 RR(26.1% vs 59.1%)及 DCR(47.8% vs 81.8%)差异逐渐加大,且具有统计学意义;提示了恩度的抗血管治疗可能具有一定的时间及剂量依耐性;对所有患者进行 VEGF 测定发现,在使用恩度抗血管治疗后,血清 VEGF 的值较

化疗组明显降低,提示了恩度在抗血管治疗过程中抑制了肿瘤异常血管的形成,促进了血管正常化;在血管正常化过程中可能通过增强机体对化疗药物的应答反应,提高了药物的利用率;根据疗效进行分组分析中发现,有效组的 VEGF 表达较无效组的表达明显降低,具有显著性差异,提示了 VEGF 的表达与疗效间密切相关,VEGF 表达量减少的程度与疗效间关系密切,也进一步证实了血管异常化与肿瘤侵袭及转移的密切关系。本研究中观察到接受恩度治疗的胸膜转移患者中,3 例患者(42.9%)的胸腔积液得到不同程度的控制,而仅采用化疗的胸膜转移患者胸腔积液未有明显减少,提示了恩度在改善血管通透性减少渗出方面具有一定的治疗意义;研究中患者主要出现的不良反应为骨髓抑制及手足综合征,大部分患者的毒性程度为 I ~ II 级,可耐受,未出现化疗相关死亡的病例;本研究中发现 NX 方案不论是否联合恩度,均不增加患者的毒副作用( $P>0.05$ ),说明恩度不增加患者出现不良反应的几率,相对安全性高。

综上所述,以 NX 方案为基础的化疗加上恩度抗血管治疗作为三线治疗手段能有效的提高患者疾病控制率,且不良反应并未明显增加;为临床治疗蒽环类及紫杉类药物失败的 HER-2 阴性晚期乳腺癌提供治疗手段,本研究样本量较小,尚需进一步展开研究,以明确恩度联合 NX 方案对患者总生存期的疗效。

#### [参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016,66(2):115-132.
- [2] Petrelli F, Di Cosimo S, Lonati V, *et al.* Vinorelbine With Capecitabine, an Evergreen Doublet for Advanced Breast Cancer: A Systematic Literature Review and Pooled-Analysis of Phase II-III Studies[J]. *Clin Breast Cancer*, 2016,16(5):327-334.
- [3] Zhang J, Gu SY, Gan Y, *et al.* Vinorelbine and capecitabine in anthracycline- and/or taxane-pretreated metastatic breast cancer: sequential or combinational? [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013,71(1):103-113.
- [4] Danza K, Pilato B, Lacalamita R, *et al.* Angiogenetic axis angio-poiens/Tie2 and VEGF in familial breast cancer[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013,21(8):824-830.
- [5] Ławicki S, Zajkowska M, Głazewska EK, *et al.* Plasma levels and diagnostic utility of VEGF, MMP-9, and TIMP-1 in the diagnosis of patients with breast cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2016,9(Issue 1):911-919.
- [6] 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):283-290.
- [7] 吴建华,梁国华,凌志琴,等. 恩度联合化疗治疗多种晚期恶性肿瘤的临床观察[J]. *吉林医学*, 2014,35(32):7116-7117.
- [8] 周 幸,施 鑫,吴苏稼,等. 重组人血管内皮抑制素(恩度)联合化疗治疗骨肉瘤的临床研究[J]. *医学研究生学报*, 2012,25(1):39-42.
- [9] Langkjer ST, Ejlersen B, Mouridsen H, *et al.* Vinorelbine as first-line or second-line therapy for advanced breast cancer: A Phase I-II trial by the Danish Breast Cancer Co-operative Group [J]. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 2008,47(4):735.
- [10] Mansour M, Mourad C. Phase II study of single agent oral vinorelbine as first-line treatment in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013,72(2):429-435.
- [11] Cybulska-Stopa B, Ziobro M, Skoczec M, *et al.* Evaluation of vinorelbine-based chemotherapy as the second or further-line treatment in patients with metastatic breast cancer[J]. *Contemp Oncol*, 2013,17(1):78-82.
- [12] Kotsori AA, Dolly S, Sheri A, *et al.* Is Capecitabine Efficacious in Triple Negative Metastatic Breast Cancer? [J]. *Oncology*, 2010,79(5-6):331.
- [13] 王 楠,代 醒,王留兴. 长春瑞滨联合希罗达对蒽环类/紫杉类治疗后复发转移性乳腺癌的疗效观察[J]. *肿瘤防治研究*, 2013,40(7):698-701.
- [14] Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2002,29(3):65-71.
- [15] 伍 钢,李振宇,朱 芳,等. 恩度诱导抑制性 VEGFA 选择性剪切异构体 VEGF165b 的表达及其意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010,17(1):37-40.
- [16] 耿海云,陈映霞,秦叔逵,等. 重组人血管内皮抑素联合紫杉醇对高侵袭性胃癌细胞增殖和侵袭作用的影响[J]. *医学研究生学报*, 2014,27(6):587-591.
- [17] 谭 叶,王效军,李美玲,等. 重组人内皮抑素联合放疗对小鼠胃癌移植瘤的生长抑制作用及机制的研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017,37(3):187-192.
- [18] Li Y, Wei X, Zhang S, Zhang J. Prognosis of invasive breast cancer after adjuvant therapy evaluated with VEGF microvessel density and microvascular imaging[J]. *Tumor Biology*, 2015,36(11):8755-8760.
- [19] 孙秀华,张红梅,徐佳维,等. 重组人血管内皮抑素逆转人肺腺癌 A549/DDP 细胞耐药性研究[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2010,37(7):550-554.

(收稿日期:2017-12-30; 修回日期:2018-03-19)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一起)