

结直肠癌术中植入5-氟尿嘧啶缓释剂的Meta分析^Δ

周黄燕^{1,2,3*},袁敏⁴,闵卫平^{1,3},高典^{1,3#}(1.南昌大学基础医学院病原生物学与免疫学系,南昌 330006;2.江西省肿瘤医院输血科,南昌 330029;3.江西省医学科学院,南昌 330006;4.南昌大学第二附属医院神经内科,南昌 330006)

中图分类号 R735.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)03-0355-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.03.20

摘要 目的:系统评价结直肠癌术中植入5-氟尿嘧啶(5-FU)缓释剂的疗效和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、PubMed、Web of Science和EMBASE,收集结直肠癌术中植入5-FU缓释剂的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取,并采用改良后的Jadad量表进行质量评价后,采用STATA 12.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入23项RCT,合计2 089例患者。Meta分析结果显示,结直肠癌术中植入5-FU缓释剂可显著降低患者术后2年局部复发率[OR=0.32,95%CI(0.21,0.48), $P<0.001$]、远处转移率[OR=0.16,95%CI(0.05,0.50), $P=0.002$]和2年病死率[OR=0.38,95%CI(0.22,0.65), $P<0.001$],差异均有统计学意义,但对患者术后并发症发生率无显著影响[OR=1.06,95%CI(0.81,1.39), $P=0.662$]。结论:结直肠癌患者术中植入5-FU缓释剂能较好地降低患者术后2年局部复发率、远处转移率和2年病死率,对并发症的发生无明显影响。

关键词 缓释剂型;5-氟尿嘧啶;结直肠癌;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of Implanting Sustained-release 5-Fluorouracil in Colorectal Cancer Surgery

ZHOU Huangyan^{1,2,3}, YUAN Min⁴, MIN Weiping^{1,3}, GAO Dian^{1,3}(1.Dept. of Pathogen Biology and Immunology, Basic Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 2.Dept. of Blood Transfusion, Jiangxi Provincial Tumor Hospital, Nanchang 330029, China; 3.Jiangxi Academy of Medical Sciences, Nanchang 330006, China; 4.Dept. of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of implanting sustained-release 5-fluorouracil in colorectal cancer surgery, and provide evidence-based reference for clinic. **METHODS:** Retrieved from CJFD, VIP, CBM, Wanfang Database, PubMed, Web of Science and EMBASE, randomized controlled trials (RCT) about sustained-release 5-fluorouracil in the treatment of colorectal cancer were collected. Meta-analysis was performed by using STATA 12.0 software after data extrac-

BMD的临床观察研究[C]//全国第十届中国中西医结合风湿病学术会议论文汇编.成都:中国中西医结合学会风湿病专业委员会,2012:3.

[12] 李仲平,仝海韬,孙桂荷,等.抗骨松汤联合钙尔奇D对绝经后骨质疏松症患者ALP及IL-6的影响[J].云南中医学院学报,2011,34(4):37-38,46.

[13] 李仲平,张维西,魏荣英,等.抗骨松汤联合钙尔奇D治疗绝经后骨质疏松症60例[J].中医杂志,2011,52(14):1237-1238.

[14] 宋子卫,林舟丹,何少康,等.独活寄生汤加味联合钙尔奇D治疗骨质疏松症82例[J].陕西中医,2013,33(12):1621-1622.

[15] 刘洋.补肾健脾汤治疗老年性骨质疏松的临床疗效及对

BMD改善的影响[J].四川中医,2015,33(2):74-76.

[16] 张军,傅强,王韶光.补肾健脾汤治疗原发性骨质疏松症的临床研究[J].中国处方药,2014,12(6):112-113.

[17] 秦小辉.桃红四物汤加碳酸钙D₃片治疗男性老年骨质疏松性骨折的临床观察[J].内蒙古中医药,2014,9(1):31-32.

[18] 孟丽.温肾壮骨法治疗原发性骨质疏松症I型的临床疗效观察[D].济南:山东中医药大学,2013.

[19] 罗彤.温肾壮骨颗粒对原发性I型骨质疏松症骨转换标记物及BMD影响的观察[D].济南:山东中医药大学,2014.

[20] 吴中琴.仙灵骨葆胶囊合用钙尔奇D治疗女性绝经后骨质疏松症的疗效观察[J].海峡药学,2010,22(12):159-160.

[21] 武琛,赵跃欣,万彦钊.中西医结合治疗骨质疏松症31例临床观察[J].河北中医,2015,37(8):1175-1176.

(收稿日期:2016-02-21 修回日期:2016-11-06)

(编辑:申琳琳)

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81460462,31460696,31001128)

* 技师,硕士研究生。研究方向:消化道肿瘤的基因治疗。
E-mail:zhouhuangyan163@163.com

通信作者:副教授,博士。研究方向:消化道肿瘤的基因治疗。
E-mail:gaodian@ncu.edu.cn

tion and quality evaluation by modified Jadad scale. RESULTS: Totally 23 RCTs were enrolled, involving 2 089 patients. Results of Meta-analysis showed, implanting sustained-release 5-fluorouracil in colorectal cancer surgery can significantly reduce postoperative 2-year local recurrence rate [OR=0.32, 95% CI(0.21, 0.48), $P<0.001$], distant metastasis rate [OR=0.16, 95% CI(0.05, 0.50), $P=0.002$] and mortality rate within 2-year [OR=0.38, 95% CI(0.22, 0.65), $P<0.001$], with statistical significance, while had no significant difference in the incidence of postoperative complications [OR=1.06, 95% CI(0.81, 1.39), $P=0.662$]. CONCLUSIONS: Implanting sustained-release 5-fluorouracil in colorectal cancer surgery can reduce postoperative 2-year local recurrence rate, distant metastasis rate and mortality rate within 2-year, and has no obvious effect on the incidence of complications.

KEYWORDS Sustained-release; 5-Fluorouracil; Colorectal cancer; Meta-analysis; Efficacy; Safety

结直肠癌是最常见的恶性消化道肿瘤之一,近年来,其发病率在世界各国呈明显的上升趋势^[1]。在欧美国家,其发病率位居所有恶性肿瘤中居第2位^[2];在我国则排在肺癌、肝癌和胃癌之后,位居所有恶性肿瘤第4位。同时,我国的结直肠癌发病率和死亡率均高于世界平均水平^[3]。虽然结直肠癌的诊断和治疗方法在不断改进,但预后仍不乐观。目前,外科手术仍然是治疗结直肠癌的重要途径。而各种根治术后5年生存率无明显改善,术后较高的复发率和转移率是导致患者死亡的主要原因^[4]。在结直肠癌的治疗方案中,全身化疗(静脉或口服)是常见的给药途径,但全身化疗的药物浓度较局部化疗低,药物作用时间较短,影响了临床治疗效果。为了增加药物浓度、延长药物作用时间,可在术中植入缓释型药物^[5]。结直肠癌化疗最基本的缓释型药物是5-氟尿嘧啶(5-FU)^[6]。该药可抑制DNA的合成,干扰RNA转录,影响生物合成,抑制肿瘤细胞增殖,可在一定程度上有效抑制肿瘤的复发和转移,从而发挥抗癌作用^[7-9]。5-FU缓释剂作为结直肠癌化疗药物在全世界已有多年的应用,为了评价其在结直肠癌治疗中的疗效和安全性,笔者对既往相关研究进行了Meta分析,以期临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、PubMed、Web of Science 和 EMBase,检索时限均为各数据库建库起至2015年1月。其中,中文数据库以“缓释型5-氟尿嘧啶”“结直肠癌”“结肠癌”“大肠癌”“直肠癌”“随机对照试验”为检索词;英文数据库以“Sustained-release 5-Fluorouracil”“Colorectal cancer”“Colon cancer”“Rectal cancer”“Randomized controlled trials”为检索词,同时手工检索重要文献的参考文献、会议专题等扩展检索范围。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否分配隐藏或采用盲法均纳入研究,语种不限。

1.2.2 研究对象 经病理学或组织学确诊的结直肠癌患者,年龄、性别不限。所有患者入组前未接受任何抗肿瘤治疗。排除严重肝、肾功能障碍和不能较好耐受手

术治疗的患者。

1.2.3 干预措施 两组患者均行结直肠癌根治手术,术前均未进行任何药物治疗或化疗。试验组患者在行根治手术中植入5-FU缓释剂,术后两组治疗完全相同。

1.2.4 结局指标 ①2年局部复发率;②远处转移率;③2年病死率;④并发症发生率。

1.2.5 排除标准 ①两组患者基线资料不可比;②无研究相关的结局指标;③非RCT;④重复发表的文献以及提供信息不完整的文献。

1.3 资料提取

由两位研究者按照预先设计的资料提取表,独立检索查阅所获得文献的题目和摘要,排除不符合纳入标准的文献。如出现分歧,则对文献进行全文阅读,再经双方讨论或由第三位研究者决定是否最终纳入研究。由两位研究者独立从每篇纳入研究中提取以下数据:第一作者、发表年限、研究对象、患者例数、5-FU缓释剂的剂量、随访时间、失访和退出情况、干预措施、结局指标。

1.4 质量评价

文献质量评价由两位研究者独立完成,采用改良后的Jadad评分量表,从以下4个方面评价纳入研究的文献质量:(1)是否采用随机方法(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分);(2)有无分配隐藏(恰当2分、不清楚1分、不恰当及未使用0分);(3)是否采用盲法(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分);(4)是否存在失访或退出(描述了1分、未描述0分)。总分为7分,得分1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用STATA 12.0 统计软件进行统计分析。各研究间的异质性采用Mantel-haenszel χ^2 检验。当 $P\geq 0.05$, $I^2<50\%$ 时,视为各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型合并效应量;反之,则采用随机效应模型合并效应量。计数资料采用相对危险度(OR)及其95%置信区间(CI)表示。同时,采用倒漏斗图判断纳入研究是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息与方法学质量评价结果

通过计算机检索和手工辅助检索获得102篇相关文章,阅读题目和摘要后排除34篇,进一步阅读全文,剔除不合格(非RCT、无本研究观察指标)文献45篇,最终纳入23篇(项)研究,全部为中文文献,合计2 089例患者,

其中试验组1 054例,对照组1 035例^[10-32]。文献检索流程图见图1。

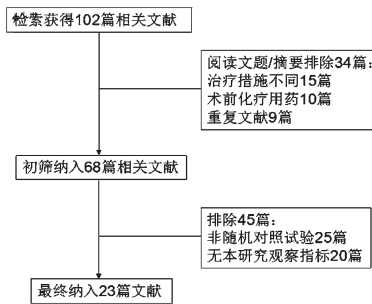


图1 文献检索流程图

Fig 1 Literature search process

纳入研究患者例数为51~222例,年龄为26~83岁。所有研究的试验组均在手术中腹腔植入5-FU缓释剂,剂量为500~1 200 mg。

纳入研究均为RCT。23项研究均提及随机^[10-32],但仅4项研究描述了具体的随机方法^[11,14,22,29];7项研究描述了退出与失访情况^[12-13,16-17,22,29,32];所有研究盲法和分配隐藏均不清楚。纳入研究得分均为1~3分,属低质量文献。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 2年局部复发率 12项研究报道了2年局部复发率^[11-14,16,18-19,21-22,28,31-32],各研究间无统计学异质性($P=0.568, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者术后2年局部复发率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.32,95%CI(0.21,0.48), $P<0.001$]。

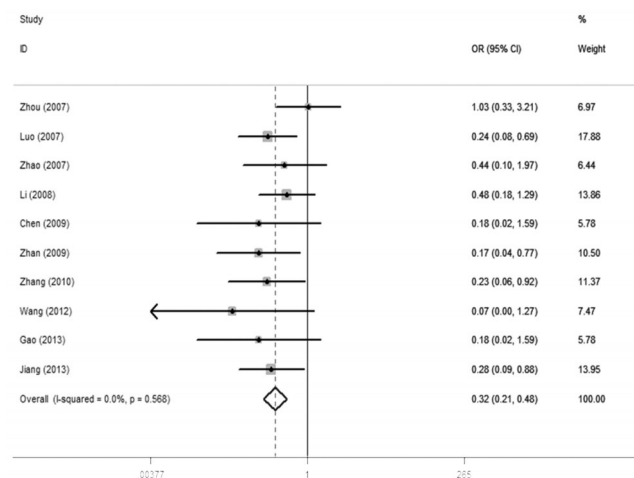


图2 两组患者2年局部复发率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the postoperative 2-year local recurrence rate in 2 groups

2.2.2 远处转移率 有5项研究报道了远处转移率^[16-18,28,32],各项研究间无统计学异质性($P=0.983, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者远处转移率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.16,95%CI(0.05,0.50), $P=0.002$]。

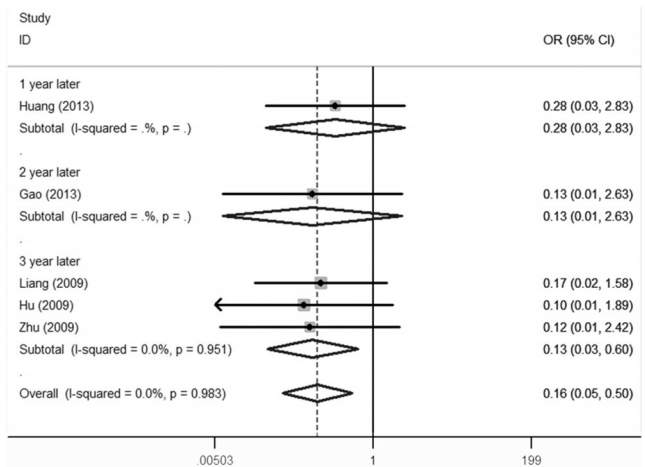


图3 两组患者远处转移率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of distant metastasis rate in 2 groups

2.2.3 2年病死率 共有7项研究报道了2年病死率^[11,13-14,16-17,19,22],各研究间无统计学异质性($P=0.54, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者2年病死率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.38,95%CI(0.22,0.65), $P<0.001$]。

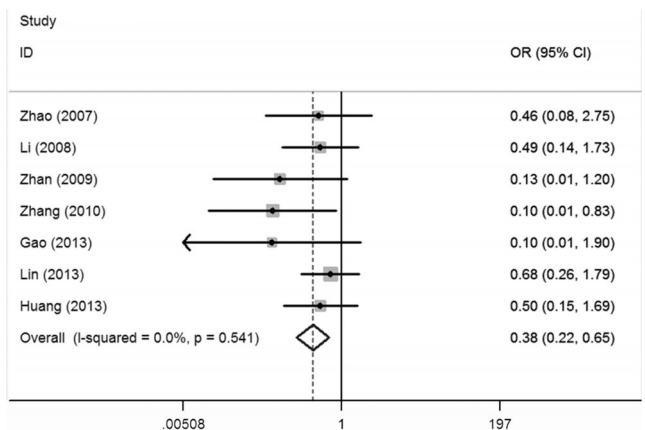


图4 两组患者2年病死率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of 2-year mortality rate in 2 groups

2.2.4 并发症发生率 20项研究报道了并发症发生率,包括术后吻合口瘘发生率、肠梗阻发生率、腹膜炎发生率和盆腔积液发生率^[10,12,14-21,23-32],各研究间无统计学异质性($P=0.76, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者并发症发生率比较差异无统计学意义[OR=1.06,95%CI(0.81,1.39), $P=0.662$]。

2.3 发表偏倚分析

以2年局部复发率和并发症发生率为指标绘制倒漏斗图,详见图6、图7。由图6、图7可知,各研究散点均围绕中心线对称排列,提示本研究均未发生明显发表偏倚。

3 讨论

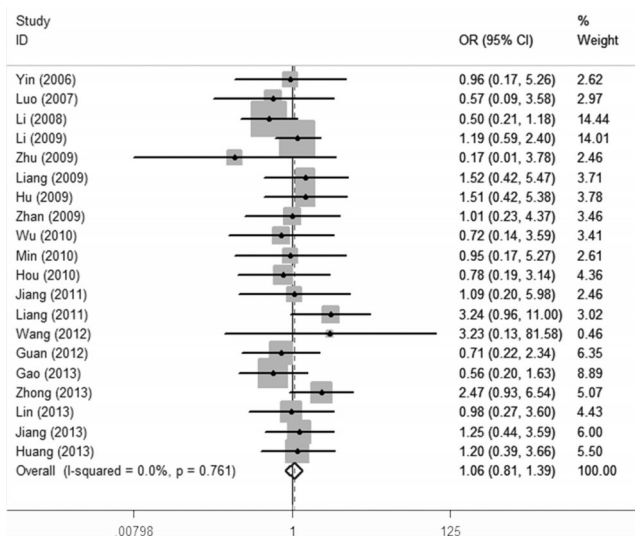


图5 两组患者并发症发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of complications in 2 groups

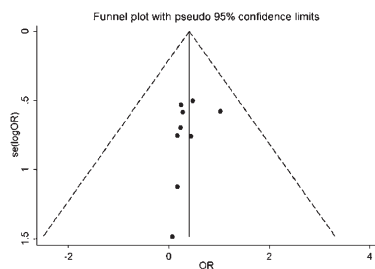


图6 2年局部复发率的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of 2-year local recurrence rate

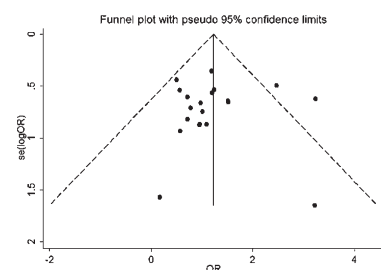


图7 并发症发生率的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of the incidence of complications

结直肠癌是临床常见且死亡率较高的消化道肿瘤,严重威胁人类的生命健康,早期肿瘤通过手术及术后的规范化辅助化疗可以明显延长患者寿命^[33-34]。随着医学治疗观念的转变,患者的生存质量已成为肿瘤治疗效果的主要评价指标之一^[35]。李世拥等^[36]报道,腹腔各种根治术后5年生存率维持在50%左右,主要原因是局部复发和转移。化疗是预防术后复发转移的首选措施^[16],5-FU目前仍然是胃肠道肿瘤的首选化疗药物之一。术中植入5-FU,既不延长手术时间,也不影响术后恢复,且简单易行^[12]。国外多数学者认为,5-FU缓释剂治疗结直肠癌具有较好的疗效且安全性高。在体内,5-FU最终转化为5-脱氧氟尿苷(5-DFUR),进而对肿瘤组织中DNA合成形成阻碍作用,影响RNA的转录和蛋白质的

合成^[37]。全身性化疗是最常见的给药途径,但是全身化疗到达局部的药物浓度较低,维持药效时间较短,且对骨髓的抑制和肝功能损害较重。术中腹腔植入5-FU缓释剂相对于全身化疗而言,药效缓慢释放可持续15d以上,可以较长时间保持稳定的有效药物浓度,这有利于杀死手术不能切除的病灶和微小转移灶。因此,5-FU缓释剂对控制结直肠癌术后的转移和复发更有优势。

本次Meta分析发现,术中植入5-FU缓释剂的试验组患者术后2年局部复发率、远处转移率、2年病死率与对照组相比均显著降低($P < 0.05$)。这说明术中植入5-FU缓释剂治疗结直肠癌疗效较好,能显著控制术后的转移和复发。安全性方面,两组患者并发症发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),表明结直肠癌根治术中植入5-FU缓释剂不增加不良反应的发生。

既往曹继华等^[37]的系统评价结果显示,术中植入5-FU缓释剂无法降低远处转移率,这与本次研究结果有一定差异性。本研究在曹继华等研究基础上,新增了Web of Science数据库,严格按照RCT评价标准,纳入了最新发表的文献^[11-12, 14, 16, 22-23, 25, 27, 29-32],采用STATA 12.0软件进行统计分析,并采用倒漏斗图进行了发表偏倚分析,结果未发现明显发表偏倚,这进一步说明了试验结果的可靠性。因此,本研究结果可为结直肠癌的临床治疗提供循证医学依据。

虽然国外有不少相关研究提到术中植入5-FU缓释剂对结直肠癌的治疗,但由于大多数英文文献并未设计对照组,无法获取相关数据或鉴于检索资源有限、检索方式欠妥等问题,在现有的资源范围内并未检索到相关的原始国外文献,缺乏国外相关文献可能影响本次Meta分析的结论。此外,由于本文纳入的文献样本量较小,亦有可能在不同程度上降低Meta分析结果的可靠性;且在分析中还有各种混杂因素的存在,如个别研究中两组患者数量不匹配等。因此,最终的结论仍期待大样本、多中心、正确的随机分组、分配隐藏方案及双盲或三盲法的高质量RCT提供更可靠的证据加以验证。

综上所述,结直肠癌患者术中植入5-FU缓释剂能较好地降低患者术后2年局部复发率、远处转移率和2年病死率,对并发症的发生无明显影响。

参考文献

- [1] Moghimi-Dehkordi B, Safaee A. An overview of colorectal cancer survival rates and prognosis in Asia[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2012,4(4):71-75.
- [2] Leung AM, Scharf AW, Vu HN. Factors affecting number of lymph nodes harvested in colorectal cancer[J]. *J Surg Res*, 2011,168(2):224-230.
- [3] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010,127(12):2893-2917.
- [4] Chen J, Lu H, Yan D, et al. PAK6 increase chemoresistance and is a prognostic marker for stage II and III colon

- cancer patients undergoing 5-FU based chemotherapy[J]. *Oncotarget*, 2015,6(1):355-361.
- [5] 王培龙, 张敏, 黄磊, 等. 经内镜植入粒子化疗对食管癌的治疗研究[J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(9):15-16.
- [6] Neijzen R, Wong MQ, Gill N, *et al.* Irinophore C™, a lipid nanoparticulate formulation of irinotecan, improves vascular function, increases the delivery of sequentially administered 5-FU in HT-29 tumors, and controls tumor growth in patient derived xenografts of colon cancer[J]. *J Control Release*, 2015, doi: 10.1016/j.jconrel.2014.11.031.
- [7] Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(5):330-338.
- [8] Zhang H, Tang J, Li C, *et al.* MiR-22 regulates 5-FU sensitivity by inhibiting autophagy and promoting apoptosis in colorectal cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2): 781-790.
- [9] Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, *et al.* Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(3):247-257.
- [10] 殷保兵, 马保金, 陈进宏, 等. 大肠癌术中腹腔植入氟尿嘧啶植入剂的临床观察[J]. 中国临床医学, 2006, 13(5): 767-768.
- [11] 周益龙, 蒋松琪, 黄建, 等. 直肠癌根治术中植入5-氟尿嘧啶缓释剂45例临床研究[J]. 南通大学学报: 医学版, 2007, 27(6):520-522.
- [12] 罗建红, 莫胜川, 周征宇, 等. 氟尿嘧啶缓释化疗粒子在预防直肠癌术后复发的应用研究[J]. 医学临床研究, 2007, 24(9):1481-1482.
- [13] 赵泉, 罗开元, 王明春, 等. 缓释氟尿嘧啶组织间植入治疗大肠癌的疗效观察[J]. 云南医药, 2007, 28(5):447-448.
- [14] 李志群, 唐廷波. 植入5-氟尿嘧啶缓释剂在直肠癌根治术中的应用研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(9):8-9.
- [15] 李沛雨. 直肠癌病人术中植入5-氟尿嘧啶缓释剂的安全性及疗效研究[J]. 外科理论与实践, 2009, 14(1):52-54.
- [16] 朱鸿波, 范正军, 韩宗明, 等. 腹腔内区域性氟尿嘧啶缓释化疗在高龄大肠癌患者术中的应用[J]. 山东医药, 2009, 49(34):47-48.
- [17] 梁正, 孙晓光. 结直肠癌术中腹腔植入缓释氟尿嘧啶的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(23):3593-3594, 3597.
- [18] 胡明, 雷建, 陈远光, 等. 结直肠癌术中腹腔植入缓释氟尿嘧啶的临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2009, 38(2): 177-179.
- [19] 占敏, 李勇, 邓高旺. 直肠癌术中腹腔植入氟尿嘧啶缓释剂的疗效[J]. 江西医学院学报, 2009, 49(6):101-102.
- [20] 吴崇杰, 余雄, 万焱华, 等. 术中局部植入氟尿嘧啶缓释剂对结直肠癌化疗的安全性研究[J]. 海南医学, 2010, 21(12):76-77.
- [21] 闵长国, 刘宾华, 江小云, 等. 进展期直肠癌术中局部使用氟尿嘧啶缓释剂的安全性研究[J]. 江西医药, 2009, 44(8):775-776.
- [22] 张套林, 孙培春. 直肠癌根治术中植入5-氟尿嘧啶缓释剂的疗效观察[J]. 河南职工医学院学报, 2010, 22(6): 642-644.
- [23] 侯冰宗, 周少朋, 房思炼, 等. 术中局部植入缓释氟尿嘧啶对结直肠癌术后早期机体免疫功能的影响[J]. 消化肿瘤杂志: 电子版, 2010, 2(1):31-34.
- [24] 姜明善, 尹春柱, 邢宝成. 中低位直肠癌术中应用5-氟尿嘧啶缓释剂的安全性[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(12):2311-2312.
- [25] 梁忠平, 成光辉, 唐超明, 等. 简易腹腔化疗与氟尿嘧啶缓释剂在大肠癌围手术期的对照研究[J]. 中国医药指南, 2011, 9(26):177-178.
- [26] 王正冬, 周爱明, 金根培. 进展期结直肠癌患者术中行氟尿嘧啶腹腔区域性量化缓释化疗的效果观察[J]. 山东医药, 2012, 52(27):84-85.
- [27] 关心, 尚俊清, 周欣, 等. 大肠癌根治术中5-氟尿嘧啶缓释剂间质化疗的安全性观察[J]. 山东医药, 2012, 52(7): 71-72.
- [28] 高振兴, 高振雅. 术中局部植入5-氟尿嘧啶缓释剂治疗直肠癌68例临床分析[J]. 医学理论与实践, 2013, 26(9): 1173-1174.
- [29] 钟漓, 张广钰, 董陈诚, 等. 腹腔内植入5-氟尿嘧啶缓释剂在老年性结直肠癌术中的安全性研究[J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(4):576-578.
- [30] 林志东, 毛盛名, 卜巨源, 等. 大肠癌术中植入氟尿嘧啶缓释剂安全性及其临床疗效的研究[J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2013, 7(5):370-373.
- [31] 姜国胜. 直肠癌术中应用5-氟尿嘧啶缓释剂的疗效及其安全性[J]. 山东医药, 2013, 53(31):48.
- [32] 黄喆, 刘放. 中低位直肠癌根治术中植入氟尿嘧啶缓释剂的临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(10): 1101-1104.
- [33] 谢小亮, 夏羽菡, 李海, 等. 120例结直肠癌患者术前营养状态评估[J]. 宁夏医科大学学报, 2013, 35(10): 1139-1141.
- [34] Soga Y, Ito D, Asano H, *et al.* Continuation of chemotherapy with bevacizumab for advanced and recurrent colorectal cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2013, 40(10):1341-1345.
- [35] 刘桂伟, 马小群, 任维聘, 等. 自拟复方中药联合替吉奥治疗晚期结直肠癌疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(3):112-114.
- [36] 李世拥, 于波. 结直肠癌局部复发的外科治疗[J]. 中华胃肠外科杂志, 2006, 9(3):199-200.
- [37] 曹继华, 周大琼, 李媛媛, 等. 结直肠癌术中腹腔植入氟尿嘧啶缓释剂的Meta分析[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(12):47-52.

(收稿日期:2016-01-12 修回日期:2016-11-15)

(编辑:申琳琳)