



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.10
文章编号: 2095-1264(2023)02-0194-06

真实世界下贝伐珠单抗致严重高血压的危险因素分析*

李琳¹, 李卓然², 张文静³, 郝志英^{3*}

(¹山西医科大学药学院, 山西太原, 030001; ²山西医科大学汾阳学院, 山西汾阳, 032200; ³山西省肿瘤医院/中国医学科学院肿瘤医院山西医院/山西医科大学附属肿瘤医院, 山西太原, 030013)

摘要: **目的** 探讨真实世界下贝伐珠单抗致严重高血压的危险因素。**方法** 收集 2020 年 1 月—2022 年 1 月山西省某三级甲等肿瘤专科医院接受贝伐珠单抗治疗患者的临床资料,依据用药后是否发生严重高血压将患者分为严重高血压组和非严重高血压组。采用单因素分析和 Logistic 回归分析,确定发生严重高血压的独立危险因素。**结果** 共纳入 300 例患者,其中 61 例(20.3%)出现严重高血压;单因素分析结果显示,吸烟史、高血压史、贝伐珠单抗累积剂量均与接受贝伐珠单抗治疗患者发生严重高血压有明显相关性($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析表明,高血压史($OR=2.512$, 95% CI : 1.321~4.776, $P=0.005$)和贝伐珠单抗累积剂量($P=0.033$)是导致患者严重高血压发生的独立危险因素,且累积剂量 $\leq 2\ 000$ mg 发生严重高血压的风险较大($OR=3.704$, 95% CI : 1.081~12.692, $P=0.037$)。**结论** 贝伐珠单抗累积剂量、高血压史是接受贝伐珠单抗治疗患者发生严重高血压的高危因素,临床需加强重点监护,提倡健康的生活方式,必要时采取积极的干预措施,以保障患者治疗的顺利进行。

关键词: 真实世界; 贝伐珠单抗; 严重高血压; 危险因素

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Risk factors for severe hypertension induced by bevacizumab in the real world*

LI Lin¹, LI Zhuoran², ZHANG Wenjing³, HAO Zhiying^{3*}

(¹ Department of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, Shanxi, China; ² Fenyang College of Shanxi Medical University, Fenyang, 032200, Shanxi, China; ³ Shanxi Province Cancer Hospital/Shanxi Hospital Affiliated to Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences/Cancer Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan, 030013, Shanxi, China))

Abstract: Objective To investigate the risk factors of severe hypertension in patients treated with bevacizumab. **Methods** The clinical data were collected of patients who were treated with bevacizumab in a tumor hospital in Shanxi province between January 2020 and January 2022. Patients were divided into severe hypertension group and non-severe hypertension group according to whether severe hypertension occurred after medication. Univariate analysis and Logistic regression analysis were used to determine the independent risk factors of severe hypertension. **Results** A total of 300 patients were enrolled, and 61 patients (20.3%) of them had severe hypertension. Univariate analysis showed that smoking history, hypertension history and cumulative dose of bevacizumab had a significant correlation with severe hypertension in patients receiving bevacizumab ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression showed that hypertension history ($OR=2.512$, 95% CI :

*基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.2020-10-93)。

作者简介: 李琳, 女, 硕士研究生, 研究方向: 临床药学。

*通信作者: 郝志英, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向: 医院药学。

1.321~4.776, $P=0.005$) and cumulative dose of bevacizumab ($P=0.033$) were independent risk factors for severe hypertension, and a cumulative dose less than 2 000 mg ($OR=3.704$, 95% CI : 1.081~12.692, $P=0.037$) was associated with a greater risk of severe hypertension. **Conclusion** Hypertension history and cumulative dose of bevacizumab are high-risk factors for severe hypertension in patients who received bevacizumab treatment. Clinical monitoring should be strengthened, healthy lifestyle should be advocated, and active intervention measures should be taken when necessary, so as to ensure the progress of treatment.

Keywords: Real world; Bevacizumab; Severe hypertension; Risk factors

前言

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通过促进肿瘤血管生成,在肿瘤细胞的生长、侵袭和转移中起着关键作用,抑制VEGF信号通路已成为当前抗肿瘤治疗的主要途径之一^[1]。贝伐珠单抗作为针对VEGF的人源化单克隆抗体,可通过抑制血管生成来抑制肿瘤生长,发挥抗肿瘤作用^[2],目前已应用于转移性结直肠癌、晚期/转移性或复发性非小细胞肺癌、复发性胶质母细胞瘤、肝细胞癌、卵巢癌及宫颈癌等多种恶性肿瘤,在治疗过程中联合化疗药物还可延长患者的总生存期和无进展生存期^[3]。然而,患者在贝伐珠单抗治疗过程中可能会出现一系列不良反应,包括高血压、蛋白尿、胃肠道穿孔、伤口愈合延迟、出血、动脉血栓形成、可逆性后白质脑病综合征、中性粒细胞减少、感染以及充血性心力衰竭等,其中高血压是常见不良反应之一,长期持续的高血压会增加脑卒中、心肌梗死等心血管事件的发生概率。研究显示,贝伐珠单抗可显著增加肿瘤患者发生高血压的风险,总体发生率从3%到31.8%不等,3级以上高血压的发生率为1.8%~22.0%,约1.7%的患者可发生严重高血压,需住院或停用贝伐珠单抗^[1,4-5]。目前,贝伐珠单抗引起严重高血压的机制尚不清楚,其潜在因素也未明确,尤其在真实世界中,认识严重高血压的风险并制定合理的治疗方案显得尤为重要^[6]。本文旨在探索及分析贝伐珠单抗致严重高血压的危险因素,以期为临床对肿瘤患者的个体化管理提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2020年1月至2022年1月于山西省肿瘤医院接受贝伐珠单抗治疗的300例转移性结直肠癌、非小细胞肺癌、妇科肿瘤患者的病历资料。纳入标准:①经临床或病理学诊断为转移性结直肠癌、晚期转移性或复发性非小细胞肺

癌、妇科肿瘤;②年龄 ≥ 18 岁;③有使用贝伐珠单抗的详细临床病历资料。排除标准:①合并其他类型恶性肿瘤;②合并严重慢性肾病、重度心衰、肝硬化等疾病;③临床资料不全的患者;④存在胃肠道穿孔、蛋白尿、伤口难以愈合等禁忌证者;⑤使用可影响血压的其他药物者。

1.2 观察指标 记录患者年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、既往病史(高血压/糖尿病)、生活习惯史(吸烟史/饮酒史)、疾病类型(转移性结直肠癌/晚期转移性或复发性非小细胞肺癌/妇科肿瘤)、组织学分型(高/中/低分化腺癌)、肿瘤分期(Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ期)、给药方案(双周/三周)、贝伐珠单抗累积剂量及合并化疗方案。

1.3 评估标准 依据常见不良事件通用毒性标准(CTCAEv5.0)高血压分级,将3级以上定义为严重高血压,即收缩压 ≥ 160 mmHg或舒张压 ≥ 100 mmHg。

1.4 统计学方法 连续变量若满足正态分布,使用 t 检验比较均值;若不满足正态分布,则使用非参数检验(Mann-Whitney U test)比较中位数,分类变量使用卡方检验或Fisher精确概率检验进行比较。对严重高血压组与非严重高血压组进行危险因素分析,将单因素分析结果中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素Logistic回归分析,计算优势比(odds ratio, OR)和95%置信区间(confidence interval, CI),以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况 接受贝伐珠单抗治疗的患者严重高血压的发生率为20.3%(61/300)。在发生严重高血压的61例患者中,男性33例、女性28例,中位年龄59(52.5~65)岁, BMI 24.04(22.23~25.80) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$, 吸烟史28例、饮酒史15例、糖尿病史8例、高血压史22例。非严重高血压组239例,其中男性117例、女性122例,中位年龄58(52~66)岁, BMI 23.51(21.37~25.95) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$, 吸烟史73例、饮酒史37例、糖尿病史21例、高血压史41例。既往史为高血压的患者中有

12 例合并糖尿病。

2.3 贝伐珠单抗致严重高血压的单因素分析 两组患者年龄、性别、BMI、饮酒史、糖尿病史、疾病类型、组织学分型、肿瘤分期、给药方案及合并化疗方案比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),吸烟史、高血压史、贝伐珠单抗累积剂量有显著差异($P<0.05$)(表 1)。

2.4 贝伐珠单抗致严重高血压的多因素分析 将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示高血压史、贝伐珠单抗累积剂量是导致严重高血压的独立危险因素,且累积剂量 $\leq 2\ 000\text{ mg}$ 发生严重高血压的风险较大($OR=3.704$, $95\% CI: 1.081\sim 12.692$, $P=0.037$)(表 2、图 1)。

3 讨论

3.1 贝伐珠单抗致高血压的机制 贝伐珠单抗引起高血压的具体机制目前尚不明确,主要观点有以下几种:①正常情况下,VEGF 结合内皮细胞 VEGF 受体(VEGF receptor, VEGFR)的过程中,一氧化氮合酶磷酸化产生一氧化氮,松弛血管平滑肌,故抑制 VEGF 通路会减少一氧化氮的产生,从而引起高血压;此外,VEGF 参与其他血管扩张剂如前列抑素的产生,阻断 VEGF 导致这些血管扩张剂缺乏,血管收缩因子如内皮素-1 占优势,最终升高血压^[7]。②接受贝伐珠单抗治疗的患者皮肤活检可见毛细血管结构稀少,贝伐珠单抗通过降低毛细血管床密度增加外周血管阻力,但尚不能明确其在高血压发生过程中的作用程度^[8]。

3.2 吸烟因素 本研究中,贝伐珠单抗致严重高血压患者 61 例,其中 45.9%(28/61)有吸烟史。尽管本研究多因素分析结果显示,吸烟史并非贝伐珠单抗

致严重高血压的危险因素,但长期吸烟者心率加快,收缩压上升,破坏动脉内皮,从而导致血压上升^[9]。既往研究显示,吸烟与患者高血压风险增加显著相关^[10],而贝伐珠单抗会使患者内皮素-1 水平显著升高,从而导致高血压的发生,故长期吸烟者在贝伐珠单抗靶向治疗过程中发生严重高血压的风险很可能会增加。因此,患者还是应该改变自身生活习惯,积极戒烟,健康生活,减少发生严重高血压的风险。

3.3 高血压因素 本研究中约 36.1%(22/61)既往有高血压史的患者使用贝伐珠单抗后发生了 3 级以上高血压;多因素分析显示,高血压史是致患者严重高血压的危险因素,使用贝伐珠单抗后致 3 级以上高血压的风险是无高血压史患者的 2.512 倍。张丽丽等^[11]指出,高血压和糖尿病可协同加速内皮损害,从而影响血管弹性,造成外周阻力增加,进一步升高血压。既往研究表明,患者使用抗 VEGF 药物贝伐珠单抗几个周期后,血压会突然升高;换言之,高血压患者在开始使用贝伐珠单抗及抗高血压药物之前,血压可能会升高至 3 级或 4 级,且基线高血压是贝伐珠单抗诱发高血压的危险因素^[12-13],与本研究结论相符。因此,患者使用贝伐珠单抗治疗时,应重点监测基线血压,尤其是有高血压史的患者,应考虑其合并既往史,以便采取有效的干预治疗方案,尽可能避免出现血压突然升高的情况,保证患者的生命安全。

3.4 累积剂量因素 余文韬等^[14]的研究显示,患者在接受贝伐珠单抗第 1 次治疗后发生血压升高的比例较低,治疗开始后的 4~12 个月发生率较高。本研究中贝伐珠单抗累积剂量为发生严重高血压的危险因素($P=0.033$),累积剂量 $\leq 2\ 000\text{ mg}$ (约 4~5 周

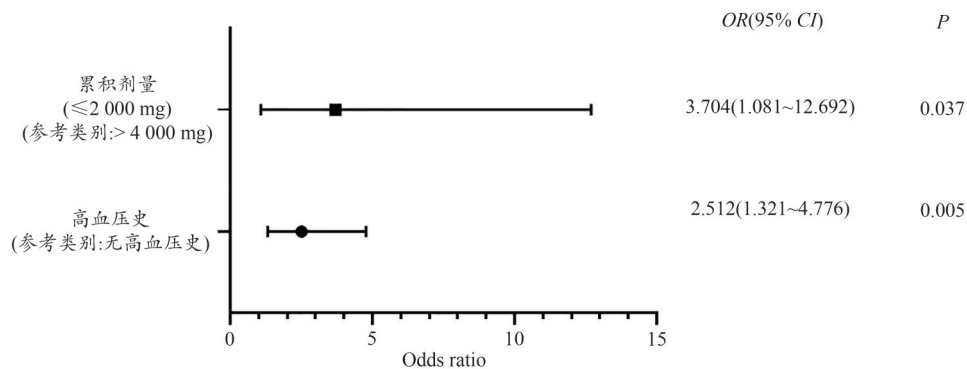


图 1 贝伐珠单抗致严重高血压的 Logistic 回归分析

Fig. 1 Logistic regression analysis of severe hypertension induced by bevacizumab

表 1 贝伐珠单抗致严重高血压的单因素分析[例(%)]
 Tab.1 Univariate analysis of severe hypertension induced by bevacizumab[n (%)]

项目	严重高血压组(n=61)	非严重高血压组(n=239)	χ^2/U	P	
年龄/岁	59(52.5 ~ 65)	58(52 ~ 66)	-0.209	0.835	
BMI/(kg·m ⁻²)	24.04(22.23 ~ 25.80)	23.51(21.37 ~ 25.95)	-1.263	0.206	
性别	男	33(54.1%)	117(49.0%)	0.514	0.473
	女	28(45.9%)	122(51.0%)		
生活习惯史	吸烟史	28(45.9%)	73(30.5%)	5.132	0.023
	饮酒史	15(24.6%)	37(15.5%)	2.814	0.093
既往病史	糖尿病	8(13.1%)	21(8.8%)	1.043	0.307
	高血压	22(36.1%)	41(17.2%)	10.476	0.001
肿瘤类型	转移性结直肠癌	44(72.1%)	141(59%)	4.962	0.084
	非小细胞肺癌	8(13.1%)	63(26.4%)		
	妇科肿瘤	9(14.8%)	35(14.6%)		
组织学分型	高分化腺癌	0(0%)	1(0.4%)	2.207	0.332
	中分化腺癌	33(54.1%)	105(43.9%)		
	低分化腺癌	28(45.9%)	133(55.6%)		
肿瘤分期	II 期	2(3.3%)	3(1.3%)	1.147	0.564
	III 期	7(11.5%)	32(13.4%)		
	IV 期	52(85.2%)	204(85.4%)		
给药方案	双周期	7(11.5%)	16(6.7%)	0.996	0.326
	三周期	54(88.5%)	223(93.3%)		
累积剂量/ mg	≤2 000	48(78.7%)	143(59.8%)	8.142	0.017
	2 000 ~ 4 000	10(16.4%)	60(25.1%)		
	≥4 000	3(4.9%)	36(15.1%)		
合并化疗方案	AP	7(11.5%)	40(13.3%)	10.251	0.419
	卡培他滨	10(16.4%)	28(9.3%)		
	XELOX	10(16.4%)	78(25.9%)		
	PP/nab-PP	7(11.5%)	38(12.6%)		
	XELIRI	8(13.1%)	48(15.9%)		
	雷替曲塞+伊立替康	8(13.1%)	27(9%)		
	FOLFIRI	3(4.9%)	15(5%)		
	LP	3(4.9%)	7(2.3%)		
	雷替曲塞+奥沙利铂	3(4.9%)	6(2%)		
	FOLFOXIRI	2(3.3%)	7(2.3%)		
	DP	0(0%)	7(2.3%)		

注:1.肿瘤分期依据《AJCC 癌症分期手册》第 8 版。2.本研究中妇科肿瘤包括卵巢癌(34 例)和宫颈癌(10 例)。3.年龄和 BMI 组数据不满足正态分布,使用非参数检验即 U 检验;其余组数据为分类变量,使用卡方检验。4.合并化疗方案中,XELOX:卡培他滨+奥沙利铂;FOLFIRI:伊立替康+亚叶酸钙+5-FU;XELIRI:卡培他滨+伊立替康;FOLFOXIRI:氟尿嘧啶+奥沙利铂+伊立替康;AP:培美曲塞+顺铂/卡铂;DP:多西他赛+顺铂/卡铂;LP:紫杉醇脂质体+顺铂/卡铂;PP:紫杉醇+顺铂/卡铂;nab-PP:白蛋白紫杉醇+顺铂/卡铂。

Note: 1. Tumor staging was based on the AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition. 2. Gynecological tumors in this study included ovarian cancer (34 cases) and cervical cancer (10 cases). 3. The age and BMI data did not meet the normal distribution, so the non-parametric test, namely the U test, was used; Data of other groups were classified variables and Chi-square test was used. 4. In combination chemotherapy regimen, XELOX: capecitabine + oxaliplatin; FOLFIRI: irinotecan + calcium folinate + 5-FU; XELIRI: capecitabine + irinotecan; FOLFOXIRI: fluorouracil + oxaliplatin + irinotecan; AP: pemetrexed + cisplatin/carboplatin; DP: docetaxel + cisplatin/carboplatin; LP: paclitaxel liposome + cisplatin/carboplatin; PP: paclitaxel + cisplatin/carboplatin; nab-PP: albumin paclitaxel + cisplatin/carboplatin.

表 2 贝伐珠单抗致严重高血压的 Logistic 回归分析

Tab.2 Logistic regression analysis of severe hypertension induced by bevacizumab

影响因素	回归系数	标准误	Wald	P	OR	95% CI
吸烟史	0.571	0.304	3.515	0.061	1.769	0.974 ~ 3.212
高血压史	0.921	0.328	7.889	0.005	2.512	1.321 ~ 4.776
累积剂量/mg			6.825	0.033		
≤2 000	1.309	0.628	4.342	0.037	3.704	1.081 ~ 12.692
2 000~4 000	0.607	0.697	0.760	0.383	1.835	0.468 ~ 7.190

注:累积剂量分组中,共分为三组,分别为:①累积剂量≤2 000 mg;②累积剂量 2 000~4 000 mg;③累积剂量>4 000 mg,其中参考类别为:累积剂量>4 000 mg。

Note: The patients were divided into three groups according to their cumulative dose: ① cumulative dose <2 000 mg, ② cumulative dose of 2 000~4 000 mg, ③ cumulative dose > 4 000 mg. The group of cumulative dose > 4 000 mg was taken as the reference.

期)致严重高血压的风险为累积剂量>4 000 mg 的 3.704 倍。两研究中易发生血压升高的时间有重叠,但也存在一定差异,可能与样本选择及分组相关。此外,由于样本量的限制,本研究未针对首次给药后发生严重高血压的患者进行单独分析,在今后可进一步研究。由此,使用贝伐珠单抗治疗期间,尤其对于贝伐珠单抗累积剂量≤2 000 mg 的患者,应定期进行血压监测,警惕严重高血压的发生,做到提前干预、及时管理。

3.5 高血压的管理 对于抗 VEGF 诱导的高血压,目前没有足够的证据证实可以使用特定的抗高血压药物治疗,我国也没有相应的管理指南或建议,只能从现有的抗高血压药物中选择最佳治疗方案。2019 年英国专家共识^[15]指出,从贝伐珠单抗使用前、中、后 3 个阶段进行贝伐珠单抗诱导高血压的管理。共识提出,对于既往有高血压的患者,在贝伐珠单抗用药前将血压控制在 150/100 mmHg 以下;对于已有高血压并发症的患者,需要更严格地控制血压水平;未服用降压药的患者无须预防性使用降压药物;已经接受降压治疗的患者暂无须更改现有治疗方案;血压≥160/100 mmHg 的患者,建议推迟使用贝伐珠单抗;贝伐珠单抗用药期间初次使用降压药的患者,首选氨氯地平。若血压仍未达到标准,则按顺序增加降压药:①添加血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB);②添加吲达帕胺;③肾功能正常且血 K⁺<45 mmol·L⁻¹者,添加小剂量螺内酯。每增加一种药物至少 2 周之后通过测血压再次评估;贝伐珠单抗治疗停止后仍然应该规律性监测血压。另有对贝伐珠单抗不良反应管理的建议指出,采用噻嗪类利

尿剂作为一线治疗方案,同时使用 ACE 抑制剂或 ARBs 作为二线治疗方案,但对于接受化疗的癌症患者还需谨慎使用利尿剂^[16]。由于以上建议是针对国外患者所制定的,可能不完全适用于我国患者,因此制定中国患者相关抗肿瘤药物治疗导致高血压的指南或专家共识显得尤为重要。

4 总结

本研究通过真实世界研究认为,高血压史、贝伐珠单抗累积剂量是患者使用贝伐珠单抗治疗时发生严重高血压的危险因素。因此,患者使用贝伐珠单抗联合化疗方案期间,需要持续监测和有效的高血压管理,尤其是合并心血管疾病或其他危险因素时,需要采取更多的措施来降低高血压的风险。此外,临床还需对患者进行生活方式干预,消除其不良生活习惯,减少其他危险因素的影响,从而实现个体化治疗,使更多的肿瘤患者获益。

参考文献

- [1] RANPURA V, PULIPATI B, CHU D, et al. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis [J]. Am J Hypertens, 2010, 23(5): 460-468. DOI: 10.1038/ajh.2010.25.
- [2] GARCIA J, HURWITZ H I, SANDLER A B, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: a review of 15 years of clinical experience and future outlook [J]. Cancer Treat Rev, 2020, 86: 102017. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102017.
- [3] YAGI K, MITSTUI M, ZAMAMI Y, et al. Investigation of drugs affecting hypertension in bevacizumab-treated patients and examination of the impact on the therapeutic effect [J]. Cancer Med, 2021, 10(1): 164-172. DOI: 10.1002/cam4.3587.
- [4] NGO D T M, WILLIAMS T, HORDER S, et al. Factors associated with adverse cardiovascular events in cancer patients treated with bevacizumab [J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2664. DOI: 10.3390/jcm9082664.
- [5] ZHU X L, WU S H, DAHUT W L, et al. Risks of proteinuria

- and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2): 186–193. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.11.039.
- [6] NAKAYA A, KURATA T, YOKOI T, et al. Retrospective analysis of bevacizumab-induced hypertension and clinical outcome in patients with colorectal cancer and lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(7): 1381–1387. DOI: 10.1002/cam4.701.
- [7] VAN LEEUWEN M T, LUU S, GURNEY H, et al. Cardiovascular toxicity of targeted therapies for cancer: an overview of systematic reviews [J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2020, 4(6): pkaa076. DOI: 10.1093/jncics/pkaa076.
- [8] SANTONI M, CONTI A, MASSARI F, et al. Targeted therapy for solid tumors and risk of hypertension: a meta-analysis of 68077 patients from 93 phase III studies [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2019, 17(12): 917–927. DOI: 10.1080/14779072.2019.1704626.
- [9] 孙彦豹, 金宝城, 王静, 等. 探讨高血压的主要危险因素与高危人群[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(16): 3–4. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.16.002.
- [10] LI G J, WANG H L, WANG K, et al. The association between smoking and blood pressure in men: a cross-sectional study [J]. *BMC Public Health*, 2017, 17(1): 797. DOI: 10.1186/s12889-017-4802-x.
- [11] 张丽丽, 张加生, 李科. 苏州某社区单纯高血压与高血压合并糖尿病病人靶器官损害程度分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(4): 728–731. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.04.032.
- [12] PATIL P P, RANGARAJU R R, ABBAS W, et al. Real-world experience in toxicity with bevacizumab in Indian cancer patients [J]. *South Asian J Cancer*, 2021, 10(2): 131–134. DOI: 10.1055/s-0041-1729445.
- [13] AZIZI M, CHEDID A, OUDARD S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1): 95–97. DOI: 10.1056/NEJMc072330.
- [14] 余文韬, 王怡鑫, 蒋刚. 贝伐珠单抗不良反应的文献计量分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(2): 190–193. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.12.
- [15] PLUMMER C, MICHAEL A, SHAIKH G, et al. Expert recommendations on the management of hypertension in patients with ovarian and cervical cancer receiving bevacizumab in the UK [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(2): 109–116. DOI: 10.1038/s41416-019-0481-y.
- [16] SYRIGOS K N, KARAPANAGIOTOU E, BOURA P, et al. Bevacizumab-induced hypertension [J]. *Bio Drugs*, 2011, 25(3): 159–169. DOI: 10.2165/11590180-000000000-00000.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 李琳, 李卓然, 张文静, 等. 真实世界下贝伐珠单抗致严重高血压的危险因素分析[J]. *肿瘤药理学*, 2023, 13(2): 194–199. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.10.

Cite this article as: LI Lin, LI Zhuoran, ZHANG Wenjing, et al. Risk factors for severe hypertension induced by bevacizumab in the real world [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(2): 194–199. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.10.