

磁共振成像在布氏杆菌性脊柱炎诊疗评价中的研究进展

王浩华¹,赵鹏飞²,葛丽红²,邢璐²,乔鹏飞^{2*}

(1.内蒙古医科大学,内蒙古 呼和浩特 010059; 2.内蒙古医科大学附属医院 影像诊断科,内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】布氏杆菌性脊柱炎(BS)是布氏杆菌病最常见且最严重的并发症,因其临床表现隐匿,缺乏特异性,往往延误病情使之慢性化,造成功能障碍等一系列严重后果。由于实验室及病理检查的滞后性以及干扰结果的因素较多,影响BS的诊治。MRI通过对病变组织结构和功能的精细反应,在BS的早期诊断以及评估疾病进展、治疗效果及预后中尤为重要。本文将近年来结构磁共振成像技术和功能磁共振成像技术分别在BS诊疗评价中的研究进展进行综述。

【关键词】布氏杆菌病;脊柱炎;结构磁共振成像技术;功能磁共振成像技术;诊疗评价

中图分类号: R376

文献标识码: A

文章编号:2095-512X(2022)03-0316-05

STUDY PROGRESS OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT EVALUATION OF BRUCELLA SPONDYLITIS

WANG Haohua¹, ZHAO Pengfei², GE Lihong², XING Lu², QIAO Pengfei^{2*}

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China;

2. Department of Imaging Diagnosis, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

【Abstract】 Brucella spondylitis (BS) is one of the most common and serious complications of brucellosis. Hidden clinical manifestations and lack of specificity often delay the condition. Due to the lag nature of the laboratory and pathological examination and many factors that interfere with the results, the diagnosis and treatment of BS is affected. MRI is particularly important in the early diagnosis of BS and in the assessment of disease progression, treatment effect, and prognosis, through its fine response to lesion tissue structure and function. This paper reviews the research progress of MRI in the diagnosis and treatment evaluation of BS in recent years from the aspects of structural magnetic resonance imaging and functional magnetic resonance imaging.

【Keywords】 Brucellosis; Spondylitis; Structural magnetic resonance imaging; Functional magnetic resonance imaging; Diagnosis and treatment evaluation

布氏杆菌病最常累及骨关节系统,其中以布氏杆菌性脊柱炎(brucella spondylitis, BS)为突出表现。受布氏杆菌感染,椎体、椎间盘、硬膜外、脊柱旁及肌间隙等多部位都有可能受到侵袭^[1]。根据布氏杆菌病诊疗专家共识^[2],病程在6个月内为急性期,超过6个月仍未痊愈的归为慢性感染期。本病诊断需要综合参考临床表现、流行病学资料及辅助

检查。本病早期多为发热、乏力、多汗以及肌肉骨骼疼痛等非特异性的临床表现。在新冠疫情流行期间,因两者临床表现类似,延误本病早期诊断及治疗,造成一系列后遗症^[3]。病原体培养的低阳性率使血清学在诊断中发挥重要作用,同时也关注到血清学受流行区高背景效价、与其他阴性染色菌种的交叉反应以及受疾病病程的影响,容易出现假阳

收稿日期: 2022-03-10;修回日期: 2022-05-11

基金项目:内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202202177);内蒙古医科大学青年培育项目(YKD2021QN032)

第一作者:王浩华(1996-),女,2021级在读硕士研究生。E-mail:1786394764@qq.com

*通信作者:乔鹏飞,男,博士,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:功能磁共振成像。E-mail:qpfff@126.com

性及假阴性结果。目前针对BS的治疗多根据患者的具体病情,以多西环素、利福平、喹诺酮类以及第三代头孢菌素联合使用的抗菌治疗为主^[4]。对于BS慢性期及各类复杂并发症,在联合用药的基础上适当延长疗程,必要时需要相应外科治疗手段加以辅助。尽管系统化治疗方案逐渐趋向完善,但临床还缺乏对于BS治疗效果及监测复发的有效评判标准,有待进一步研究探索。近年来,MRI因为无创显示软组织特性极佳^[1],已经作为BS研究领域最常用的影像学方法,而磁共振新技术也逐渐开始应用于BS的早期诊断与疾病分期以及预后评价中,对于理解病变及邻近周围组织的结构和病理生理功能改变有重要意义。现详述如下。

1 结构磁共振成像

及时的诊断与治疗可以预防甚至逆转BS病情进展,避免脊柱畸形的形成、神经损伤以及不必要的手术治疗。由于X线平片及CT对BS的诊断能力有限,MRI已经成为其早期临床发现及鉴别诊断的重要影像学手段。Bai等^[5]从2009年至2014年260例BS患者中筛选出20例患者行结构磁共振扫描,发现在大多数病例中,MRI结合流行病学史、血清学检查诊断BS的准确性更高,同时发现椎旁及硬膜外肿块、神经受侵及压迫表现相较于腰椎,更容易发生在颈椎及胸椎。结构MRI通过类如好发部位、椎体破坏、后凸畸形、死骨、骨赘形成、椎间隙改变以及脓肿部位等一系列组织损伤形态学特征性表现,可以为BS与其他信号表现类似(早期多以骨髓水肿为主的信号改变)的疾病提供鉴别诊断价值^[6,7]。但BS、脊柱结核(tuberculous spondylitis, TS)、脊柱单发转移瘤及椎体退行性变等常见的脊柱疾病的MRI表现可能存在重叠,干扰早期诊断。同时在BS临床治疗效果评价中,单从结构MRI是很难反映出短期疗效,不同人群对治疗的反应敏感性也具有差异性,如何能将每次随访的结果进行量化,通过数值准确反应组织破坏与修复情况,同时判断预后,及时调整治疗方案是目前BS诊疗评价中的关键点。

2 功能磁共振成像

功能MRI无创定量分析病变处水分子弥散、组织微循环及血流灌注等一系列特性,为疾病组织结

构改变及病理生理特性信息的显示提供多重选择,对BS的诊疗,尤其是治疗评估及预后提供重要的研究与临床应用价值。

2.1 定量动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)

DCE-MRI是定量评估组织灌注及微环境变化的一种影像学方法。由于引入药物代谢动力学模型,定量分析不仅体现了以灌注图形式的对比剂转运,也分析了以渗透图形式为主的血管与组织间隙间的对比剂交换,对组织的微结构及微循环改变更为敏感^[8]。牛衡等^[9]对56例BS患者病变椎体与正常椎体行常规MRI及DCE-MRI,常规平扫只发现32例明显病灶,24例未见明确病变,增强扫描未见明显强化,可能由于BS早期病理改变主要是微结构和血管内皮细胞的损害,常规MRI难以发现。而DCE-MRI的定量参数却可以反映BS患者早期的炎症细胞浸润、微量细胞破坏及微血管改变等细微炎症变化。同时在病变椎体与病变组自身正常椎体间发现,容积转运常数(K_{trans})、速率常数(K_{ep})、单位组织体积内血管外细胞外间隙容积分数(V_e)值升高,血浆容积分数(V_p)值降低,说明通过DCE-MRI定量参数可以反映病变椎体内发生的炎症损伤与组织修复情况,对于BS的诊断及早期诊断具有较高价值。赵鹏飞等^[10]通过比较DCE-MRI各参数在BS、TS以及脊柱转移瘤中的差异同时与病理结果相关联,发现DCE-MRI定量参数对BS有一定的诊断与鉴别诊断的价值,其中 K_{trans} 、 K_{ep} 、 V_p 值在脊柱转移瘤、BS、TS中逐渐减低,从病理角度加以解释可能是脊柱转移瘤因肿瘤特有的异常新生血管形成,新生血管结构及功能的不完善造成更为积极的组织微循环和血管内外对比剂转运以及细胞异常分裂造成的细胞密度增加。相比之下,BS的主要致病因素是免疫系统与布氏杆菌的毒力损伤之间的失衡,布氏杆菌本身的毒力造成的组织炎症损伤较TS的组织破坏以及干酪样坏死轻,导致病变区组织微循环病理生理特征的定量参数存在统计学差异,从而定量参数可以表征不同疾病。

DCE-MRI不仅在BS的诊断方面提供一定的参考,在疾病分期及活动性的评估中也有临床价值。乔鹏飞等^[11]前期通过分析BS急性期与非急性期病变椎体DCE定量参数,发现 K_{trans} 、 K_{ep} 在急性期明显增加,说明急性期也就是BS活动期,大量布氏杆菌入血引发炎症反应,病变区血管扩张充血显著,开放的毛细血管数量增多,血流灌注增多;非急性

期炎症反应减轻,内皮细胞损伤修复使得病灶处血管通透性有所恢复。林敏贵等^[12]利用DCE-MRI微血管通透性参数对骶髂关节炎活动性进行量化评估,发现活动组 K_{trans} 、 V_e 、 K_{ep} 高于对照组,提示骶髂关节炎活动时,病灶处微血管和微循环的灌注和通透性增加,组织破坏及坏死程度增加。另外,由于临床评估骶髂关节炎活动性程度缺乏金标准,病理检查难度大,将各参数与ASDAS-CRP评分做相关分析发现 K_{trans} 与ASDAS-CRP评分有极强的相关性,可为评估骶髂关节炎活动性提供量化指标。以上研究均表明,DCE-MRI对BS的诊断、监测病情及评估具有重要价值,通过联合相关恢复及预后指标,筛选出最佳定量参数,更全面地评估治疗及预后,指导BS的临床诊疗。

2.2 体素内不相干运动分析(intravoxel incoherent motion, IVIM-DWI)

Bihan^[13]于1986年首次提出IVIM概念,指在扫描时间内在一个给定的体素内移动,表现为在方向和(或)振幅上的速度分布,是一种衡量水分子扩散运动快慢的成像技术。采用多b值的扫描方案,不需要使用对比剂就可以提供组织微循环与血流灌注信息^[14]。随着MRI扫描设备性能提升以及序列发展满足了IVIM对于高信噪比的要求,其临床探索更加迅速,在胶质瘤、前列腺癌及乳腺癌研究中广泛应用。武小鹏等^[15]通过搜集经临床化验或病理证实的BS、TS及脊柱转移瘤患者各30例,对其行常规MRI及IVIM-DWI检查,发现IVIM-DWI对3种疾病的诊断符合率高于常规MRI。所测IVIM主要定量参数有D值,代表组织纯水扩散系数,D值越大表明水分子扩散越快,细胞密度越低; D^* 代表伪扩散系数,也称灌注相关扩散系数, D^* 值越大表明微循环越丰富; f 代表灌注分数,指血流占总体扩散效应的百分比。在3种疾病中,脊柱转移瘤的D、 f 值最高,提示肿瘤细胞对骨质的破坏使骨小梁数量减少,病变椎体骨质密度严重下降,细胞外间隙增加,水分子扩散加快;肿瘤病变新生血管增多,局部血流灌注量较肉芽肿形成的BS丰富。由于TS的组织破坏较BS更为严重,相应的水分子扩散更快,D值更高。IVIM-DWI不仅较常规MRI对BS、TS、脊柱转移瘤诊断更准确,定量参数D、 f 值在3种疾病的鉴别诊断中也具有一定价值。其他定量参数未显示有统计学差异,可能与病变处固有的复杂病理生理特性、选取的ROI具有主观性不能准确显示病变微灌注信息等因素有关,需要后续扩大样本,严格设

计实验步骤进一步验证。

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)早期病理改变为滑膜内少量淋巴细胞、浆细胞及大量巨噬细胞浸润,与BS大量巨噬细胞浸润的肉芽肿早期病理改变类似。Qin等^[16]用20只Wistar大鼠构建AS骶髂关节炎动物模型,等数量同种健康大鼠作对照,分别在诱导后第7、12、17、22周测量骶髂关节IVIM-DWI和DCE-MRI各参数,对照组织病理结果。研究发现第7、12周,两组间MRI所有参数差异无统计学意义,病理也未见异常;诱导后第17周,反映血流灌注比重 f 值,组间差异有统计学意义,结合病理结果,提示早期滑膜内炎症细胞浸润、刺激,导致血管通透性增高,水分子扩散加快,病变区血流量增加。第22周两组间D、 D^* 、 f 值均差异有统计学意义,病理结果显示血管翳的形成及新生毛细血管增多,造成水分子扩散运动受限及血流量增加,血流灌注占比也相应的增加。其中 f 值的诊断效能最高。以上说明IVIM及DCE-MRI可以敏感监测AS早期炎症造成的局部微环境改变。Liu等^[17]探讨AS骶髂关节不同疾病活动状态下IVIM-DWI定量参数的价值,并与传统DWI以及加拿大脊柱关节炎研究联盟(SPARCC)评分进行比较。研究发现,IVIM-DWI定量参数对AS骶髂关节炎活动性评估优于传统DWI,同时定量参数与SPARCC评分有很好的相关性。

以上研究均表明IVIM-DWI无创、定量分析活体组织水分子扩散和微血管灌注效应对于BS及病理表现类似的骨关节炎的早期诊断,鉴别诊断及病情评估有较高价值,同时IVIM-DWI可以联合其他功能磁共振成像及相关疾病评分,对BS的临床诊疗提供参考依据。

2.3 磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)

活体内组织微结构的差异造成水分子在三维空间内自由弥散方向和速率的不同,这种差异性为DTI成像的基础。DTI无创、定量分析组织内水分子弥散特性,不仅能显示神经及肌肉组织结构完整性、在显示关节面软骨及脊髓损伤中也具有一定优势,发现常规MRI无法显示的病理改变,为临床疾病治疗及预后提供重要信息^[18]。DTI主要的弥散系数包括:各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均弥散率(mean diffusivity, MD)、轴向及径向扩散系数(axial/radial diffusivity, AD/RD)以及表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)。

吴朋等^[19]通过对50例确诊的BS患者行CT、常规MRI、DWI及DTI扫描,探讨DWI及DTI对于BS诊断与预后评估价值,发现DTI及DWI诊断BS较常规MRI更为敏感。颈、胸、腰椎各期总体平均ADC值高于对照组,反映了血供丰富的终板处及终板下骨质,骨髓微环境受到布氏杆菌的毒力侵袭,局部炎症反应刺激,组织水肿、骨髓缺血坏死、肉芽组织长入等改变,使水分子自由扩散运动幅度增强;FA值低于对照组,说明软骨细胞完整排列结构遭破坏,水分子弥散运动方向性降低。在BS治疗后6、12个月,急性期、亚急性期ADC值降低、FA值升高。这表明软骨细胞增生修复,胶原纤维束重新塑形。DTI能够早期敏感检出BS软骨细胞和胶原纤维束变化,可以提供病理生理学变化的定量信息,预测恢复情况。张玉姣等^[20]还将DTI参数与血清凝集实验滴度相关联,发现ADC值与血清学滴度呈正相关,FA值无明显相关性。这些研究表明,DTI联合相关实验室指标,可以对BS的疗效评估有一定提示作用。

2.4 T2-mapping技术

T2-mapping技术是以T2加权序列为基础发展的一种T2定量测量成像方法。通过组织横向磁化衰减来反应组织的结构特性,对软骨内水分子、胶原纤维及组织各向异性尤为敏感,能在形态学改变之前发现异常信号改变^[21]。一般使用多回波SE或TSE序列采集图像,然后对图像进行拟合得到T2Map,测量T2值。目前该技术主要应用于骨关节系统尤其是骨关节炎、心肌炎及心肌纤维化等方面,无创定量评价组织损伤严重程度及恢复情况。

一项关于使用传统MRI与T2-mapping在鉴别BS与TS的前瞻性研究^[22]中发现,传统MRI可以通过一些区分性特征鉴别两者。例如,在脓肿形成方面,可以从脓肿的好发部位及播散性鉴别。BS以椎旁脓肿多见,脓肿小而局限;而TS以腰肌脓肿多见,脓肿大,扩散广泛。进一步研究发现,BS椎体损伤病灶组中T2值明显高于TS椎体损伤病灶组和BS邻近正常椎体组,可能是由于细菌从血液循环进入椎体,引发如渗出、增生、坏死等炎症病理反应,随着损伤的进展,细胞外水分子增加,病灶处发生不同程度的充血,水肿改变使T2弛豫时间延长,在鉴别BS与TS有一定价值。但实验样本少,缺少对于疾病的分期,所以结果有待进一步研究验证。该技术可以用于监测椎体和终板早期功能的异常改变,Lagerstrand等^[23]对腰痛(low back pain, LBP)的研究发

现,在T2-mapping测量的终板和椎体上,LBP组相比于对照组,出现生物动力学特性改变,LBP组更高的T2值与炎症造成的生物化学成分,如水及基质成分的变化有关,提示早期病变处的炎症损伤及营养运输障碍。

3 总结与展望

综上所述,结构MRI可以清晰显示脊柱椎体、椎间盘、肌肉及韧带和脊髓等组织解剖结构及信号特点,因形态学往往滞后于相应病理生理变化,对异常病灶的检出及病情评估提示作用有限;DCE-MRI定量监测组织灌注及微循环改变,对纵向评估临床治疗效果有非常大的优势;IVIM定量分析活体组织水分子扩散和微血管灌注效应,与DCE-MRI相互补充。DTI、T2-mapping均可以从不同角度量化分析组织内水分子扩散运动,反映BS的炎症损伤及修复情况。总体而言,使用结构和功能MRI可以更好地研究BS脊柱损伤及修复特性,评估疗效及预后。目前BS的研究招募受试者数目较少,今后有望在扩大研究样本量的同时,将多种功能磁共振成像技术相结合,对BS进行横向多参数诊断及鉴别诊断、纵向评估疾病临床治疗效果,以及结合布病预后指标建立相关性分析,预测疾病预后,筛选出独立预测生物学指标来更好地指导BS的临床诊疗。

参考文献

- [1]Dasari SP, Patel M, Saravanan V, et al. A case of diffuse brucellar spondylodiscitis[J]. Cureus, 2021, 13: e17874
- [2]张文宏,张跃新.布鲁菌病诊疗专家共识[J].中华传染病杂志, 2017, 35(12): 705-710
- [3]Tsagkaris C, Laskaratou ED, Alexiou A. COVID-19 can delay the timely diagnosis of musculoskeletal brucellosis: a summary of evidence and recommendations for healthcare practitioners and health bodies[J]. Ethics Med Public Health, 2022, 20: e100743
- [4]Unuvar G, Ulu KA, Doganay M. Current therapeutic strategy in osteoarticular brucellosis[J]. North Clin Istanbul, 2019, 6: 415-420
- [5]Bai Y, Qiao P, Gao Y, et al. MRI characteristics of brucellar spondylodiscitis in cervical or thoracic segments[J]. Biomedical Research, 2017, 28(18): 970-983
- [6]Esmailnejad SM, Esmailnejad SMR. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: a review[J]. World J Orthop, 2019, 10: 54-62
- [7]赵鹏飞,高阳,牛广明.布氏杆菌性脊柱炎磁共振的研究进展[J].磁共振成像, 2016, 7(8): 625-629
- [8]Petralia G, Summers PE, Agostini A, et al. Dynamic contrast-

- enhanced MRI in oncology: how we do it[J]. Radiol Med, 2020, 125:1288-1300
- [9]牛衡,高阳,乔鹏飞,等. 定量动态增强MRI对布氏杆菌脊柱炎诊断及早期诊断的价值[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51: 437-440
- [10]赵鹏飞,高阳,乔鹏飞,等. 动态对比增强MRI定量分析在布氏杆菌性脊柱炎、脊柱结核和脊柱转移瘤鉴别诊断中的价值[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51: 197-201
- [11]乔鹏飞,牛广明. 动态增强磁共振定量分析对布氏杆菌性脊柱炎分期的价值[J]. 磁共振成像, 2017; 8(12): 908-911
- [12]林敏贵,陈贤源,俞顺,等. 基于DCE-MRI微血管通透性参数量化评估SpA骶髂关节炎活动性的研究[J]. 磁共振成像, 2021, 12: 39-44
- [13]Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders[J]. Radiology, 1986, 16 (1) : 401-407
- [14]Bihan D. What can we see with IVIM MRI[J]. Neuroimage, 2019, 18(7): 56-67
- [15]武小鹏,高阳,吴慧,等. IVIM在布氏杆菌性脊柱炎、脊柱结核和脊柱转移瘤鉴别诊断中的价值[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37: 828-832
- [16]Qin J, Li J, Yang H, et al. Values of intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in evaluating the activity of sacroiliitis in ankylosing spondylitis of rat model[J]. Magn Reson Imaging, 2020, 68(7): 30-35
- [17]Liu L, Zhou Z, Hua S, et al. Detection of the disease activity with ankylosing spondylitis through intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of sacroiliac joint[J]. Br J Radiol, 2022, 95(1133): e20211074
- [18]Zaninovich OA, Avila MJ, Kay M, et al. The role of diffusion tensor imaging in the diagnosis, prognosis, and assessment of recovery and treatment of spinal cord injury: a systematic review[J]. Neurosurg Focus, 2019, 46(3): e7
- [19]吴朋,张玉姣,郭宏兵,等. 3.0T扩散加权成像和扩散张量成像对布鲁杆菌脊柱炎诊断和预后评估的研究[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(10): 1698-1703
- [20]张玉姣,吴朋,朱月香,等. DTI在布氏杆菌性脊柱炎中的诊断价值及其相关参数与血清凝集试验滴度的相关性[J]. 放射学实践, 2018, 33(9): 944-949
- [21]刘晓艺,蒲如剑,梁洁,等. 3.0 T MRI T2 mapping纹理特征在膝关节骨性关节炎软骨损伤分级中的价值[J]. 磁共振成像, 2021, 12(7): 34-38
- [22]Guo H, Lan S, He Y, et al. Differentiating brucella spondylitis from tuberculous spondylitis by the conventional MRI and MR T2 mapping: a prospective study[J]. Eur J Med Res, 2021, 26(1): 125
- [23]Lagerstrand K, Hebelka H, Brisby H. Low back pain patients and controls display functional differences in endplates and vertebrae measured with T2-mapping[J]. Eur Spine J, 2019, 28(2): 234-240
-
- (上接第 304 页)
- [6]Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT - 1st randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 326(10): 916-925
- [7]Zhou C, Chen G, Huang Y, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(3): 305-314
- [8]Qin S, Ren Z, Meng Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 571-580
- [9]Khoueir AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. Lancet, 2017, 389(10088): 2492-2502
- [10]Gani F, Nagaraian N, Kim Y, et al. Program death 1 immune checkpoint and tumor microenvironment: implications for patients with intrahepatic[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(8): 2610-2617
- [11]Kitao Y, Yamastia YI, Nakao Y, et al. Clinical significance of PD-L1 expression in both cancer and stoma of patients[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(2): 599-607
- [12]Mei K, Qin S, Chen Z, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in second-line or above therapy for advanced primary liver cancer: cohort a report in a multicenter phase Ib/II trial[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(3): 22-24
- [13]Chen X, Qin S, Gu S, et al. Camrelizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy for advanced biliary tract cancer: a multicenter, phase 2 trial[J]. Int J Cancer, 2021, 149(11): 1944-1954
- [14]Li H, Qin S, Liu Y, et al. Camrelizumab combined with FOLFOX4 regimen as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinomas: a sub-cohort of a multicenter phase Ib/II study[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15(3): 1873-1882
- [15]Shroff RT, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(11): 824-830