

中图分类号: R969.4; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)21-0120-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.21.027



阿来替尼联合吉西他滨治疗肺腺癌临床研究*

兰英美¹, 樊萍¹, 郑明琳¹, 郭毅¹, 何璐璐¹, 黄海^{1,2}, 金朝辉^{1△}

(1. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041; 2. 四川大学生物治疗国家重点实验室, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨阿来替尼靶向治疗联合吉西他滨化学治疗(简称化疗)对肺腺癌患者近期疗效及不良反应的影响。方法 选取医院2020年1月至2021年2月收治的肺腺癌患者110例,按随机信封法分为研究组和对照组,各55例。对照组患者予吉西他滨化疗方案,研究组患者在对照组基础上联合阿来替尼靶向治疗,均治疗6个月。结果 研究组的客观缓解率为63.64%,明显高于对照组的43.64%($P < 0.05$)。治疗6个月后,两组患者的血清生化指标(血管内皮生长因子、神经元特异性烯醇化酶、基质金属蛋白酶-9)、肿瘤标志物(癌胚抗原、细胞角蛋白19片段抗原21-1、糖类抗原125)、免疫球蛋白E水平均较治疗前明显降低,且研究组均明显低于对照组($P < 0.05$);两组患者免疫球蛋白A水平、 CD_4^+ / CD_8^+ 、肺癌治疗功能评定量表(FACT-L)各项评分均较治疗前明显升高,且研究组均明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗期间,研究组患者不良反应发生率为34.55%,明显低于对照组的54.55%($P < 0.05$)。结论 阿来替尼靶向治疗联合吉西他滨化疗可有效提高肺腺癌患者的近期疗效,降低患者的肿瘤增殖及转移风险,促进免疫系统功能恢复,提高患者的生活质量,且治疗安全性较好。

关键词:肺腺癌;阿来替尼;吉西他滨;靶向治疗;化学治疗;近期疗效;不良反应

Clinical Study of Alectinib Combined with Gemcitabine in the Treatment of Lung Adenocarcinoma

LAN Yingmei¹, FAN Ping¹, ZHENG Minglin¹, GUO Yi¹, HE Lulu¹, HUANG Hai^{1,2}, JIN Zhaohui¹

(1. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To investigate the effect of alectinib-targeted therapy combined with gemcitabine chemotherapy on the short-term efficacy and adverse reactions in patients with lung adenocarcinoma. **Methods** A total of 110 patients with lung adenocarcinoma admitted to the hospital from January 2020 to February 2021 were selected and divided into the study group and the control group by the random envelope method, with 55 cases in each group. The patients in the control group were treated with gemcitabine chemotherapy regimen, while the patients in the study group received alectinib-targeted therapy on the basis of the control group. Both groups were treated for six months. **Results** The objective response rate in the study group was 63.64%, which was significantly higher than 43.64% in the control group ($P < 0.05$). After six months of treatment, the serum biochemical indicators [vascular endothelial growth factor (VEGF), neuron-specific enolase (NSE), serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)], tumor markers [serum carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), carbohydrate antigen 125 (CA125)], and immunoglobulin E (IgE) levels in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The level of immunoglobulin A (IgA), CD_4^+ / CD_8^+ , and the scores of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) in the two groups were significantly higher than those before treatment, and those in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the study group was 34.55%, which was significantly lower than 54.55% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Alectinib-targeted therapy combined with gemcitabine chemotherapy can effectively improve the short-term efficacy of patients with lung adenocarcinoma, reduce the risk of tumor proliferation and metastasis, promote immune system function and quality of life of patients, and it has good safety.

Key words: lung adenocarcinoma; alectinib; gemcitabine; targeted therapy; chemotherapy; short-term efficacy; adverse reactions

肺腺癌为临床较常见的肺癌亚型,发病率呈逐年上升趋势^[1-2],在恶性肿瘤中发病率、死亡率均居首位。吉西他滨为胞嘧啶核苷类化学治疗(简称化疗)药物,可有效改善多种实体肿瘤患者的病情及生存期^[3-4]。由

于化疗药物的毒副作用,患者治疗期间常出现系列不良反应,影响治疗依从性及预后^[5-6]。因此,寻找一种安全、有效的治疗方案成为肺腺癌临床研究的重点方向。有研究表明,非小细胞肺癌患者中间变性淋巴瘤激酶

*基金项目:四川省科技计划项目[2022YFG0282]。

第一作者:兰英美,女,大学本科,药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)53583062@qq.com。

△通信作者:金朝辉,男,博士,主任药师,研究方向为临床药学与医院药学,(电子信箱)695025422@qq.com。

(ALK)的突变率为3%~7%^[7],分子靶向治疗方案已逐渐应用于ALK突变患者的临床治疗。阿来替尼作为第2代ALK抑制剂,用于晚期ALK阳性非小细胞肺癌患者的效果较好^[8]。但关于阿来替尼靶向治疗在肺腺癌患者中的应用报道较少。故本研究中探讨了阿来替尼靶向治疗联合吉西他滨化疗对肺腺癌患者近期疗效及不良反应的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《国际肺癌研究协会/美国胸科学会/欧洲呼吸学会国际多学科肺腺癌分类(2011年版)》中肺腺癌的诊断标准^[9];年龄18~75岁;TNM分期为Ⅲb~Ⅳ期;卡氏功能状态评分(KPS)大于60分;免疫组织化学染色(IHC)或荧光原位杂交(FISH)证实肺腺癌组织中存在ALK基因的异常活化。本研究方案已获医院生物医学伦理审查委员会批准[批件号为2019年审(456)号],患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:妊娠期或哺乳期;对本研究中所用药物过敏;伴肺结核、肺炎等其他肺部疾病;精神疾病,无法正常交流;合并严重肝、肾功能不全;依从性较差,无法完成治疗。

病例选择与分组:选取四川大学华西医院2020年1月至2021年2月收治的肺腺癌患者110例,按随机信封法分为研究组和对照组,各55例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 55$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 55$)

组别	性别[例(%)]		年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	体质指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	TNM分期[例(%)]	
	男	女			Ⅲb期	Ⅳ期
研究组	31(56.36)	24(43.64)	43.24 ± 4.63	21.86 ± 2.10	37(67.27)	18(32.73)
对照组	28(50.91)	27(49.09)	42.73 ± 4.72	21.94 ± 2.27	34(61.82)	21(38.18)
χ^2/t 值	0.329		0.572	0.192		0.358
P 值	0.566		0.568	0.848		0.550

1.2 方法

对照组患者予注射用吉西他滨(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20030104,规格为每支0.2 g <以C₉H₁₁F₂N₃O₄计>),化疗剂量为1 000 mg/m²,加入0.9%氯化钠注射液静脉滴注30 min,每周1次,3次后休息1周,每个疗程为4周。研究组患者在对照组基础上加用盐酸阿来替尼胶囊(Excella GmbH & Co. KG, Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd., 国药准字HJ20180047,规格为每粒150 mg <按C₃₀H₃₄N₄O₂计>),靶向治疗剂量为每次600 mg,每日2次。两组患者均治

疗6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)血清生化指标。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者血清中血管内皮生长因子(VEGF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,检测仪器为Multiskan FC型酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific公司),试剂盒购自上海齐源生物科技有限公司,所有操作均按说明书进行。2)肿瘤标志物。采用电化学发光法检测患者血清中癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)、糖类抗原125(CA125)水平,检查仪器为Fluoroskan Ascent FL型电化学发光仪(美国Thermo Fisher Scientific公司),试剂盒购自博奥塞斯(天津)生物科技有限公司,按说明书进行操作。3)免疫功能。采用ELISA检测患者血清中免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白E(IgE)水平;使用流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群CD₄⁺和CD₈⁺水平,计算CD₄⁺/CD₈⁺。检测仪器为Multiskan FC型酶标仪,试剂盒购自上海齐源生物科技有限公司,按说明书进行操作。4)生存质量。采用肺癌治疗功能评定量表(FACT-L)^[10]评估患者的生活质量,包括生理状况、情感状况、社会状况、功能状况及肺癌特异性症状5个维度共36条目,各条目评分分别为28, 24, 28, 28, 36分。得分越高,患者生活质量越好。5)不良反应。记录两组患者治疗期间骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能异常等不良反应发生情况。

近期疗效判定^[11]:评估患者治疗6个月后的临床疗效,可分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。客观缓解率(ORR) = CR + PR。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验或 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表7。

表2 两组患者近期疗效比较[例(%), $n = 55$]

Tab. 2 Comparison of short-term efficacy between the two groups [case(%), $n = 55$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR
研究组	0(0)	35(63.64)	14(25.45)	6(10.91)	35(63.64)
对照组	0(0)	24(43.64)	21(38.18)	10(18.18)	24(43.64)
χ^2/Z 值			2.052		4.423
P 值			0.040		0.035

3 讨论

肺癌常见致病因素包括吸烟、职业暴露、空气污染等^[12-13],临床症状主要为胸痛、咳嗽、痰血、呼吸困难

表3 两组患者血清生化指标比较($\bar{X} \pm s, \text{ng/L}, n = 55$)

Tab. 3 Comparison of serum biochemical indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{ng/L}, n = 55$)

组别	VEGF		NSE		MMP-9	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	0.85 ± 0.18	0.36 ± 0.09 [*]	19.18 ± 3.36	14.18 ± 2.75 [*]	1.76 ± 0.34	1.18 ± 0.14 [*]
对照组	0.81 ± 0.16	0.43 ± 0.12 [*]	19.65 ± 3.45	15.82 ± 2.93 [*]	1.84 ± 0.39	1.26 ± 0.20 [*]
<i>t</i> 值	1.232	3.461	0.724	3.027	1.147	2.430
<i>P</i> 值	0.221	0.001	0.471	0.003	0.254	0.017

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05。表4至表6同。

Note: Compared with those before treatment, **P* < 0.05 (for Tab. 3 - 6).

表4 两组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s, n = 55$)

Tab. 4 Comparison of tumor markers levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 55$)

组别	CEA(ng/mL)		CYFRA21-1(ng/L)		CA125(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	25.38 ± 3.54	12.51 ± 2.77 [*]	6.50 ± 1.03	2.76 ± 0.85 [*]	51.35 ± 5.61	38.46 ± 3.71 [*]
对照组	25.74 ± 3.66	14.28 ± 2.95 [*]	6.29 ± 1.12	3.26 ± 1.01 [*]	52.19 ± 5.59	40.25 ± 3.86 [*]
<i>t</i> 值	0.524	3.244	1.024	2.809	0.787	2.480
<i>P</i> 值	0.601	0.002	0.308	0.006	0.433	0.015

表5 两组患者免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s, n = 55$)

Tab. 5 Comparison of immune function between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 55$)

组别	IgA(g/L)		IgE(mg/L)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	0.61 ± 0.08	1.48 ± 0.16 [*]	3.52 ± 0.41	1.83 ± 0.21 [*]	0.87 ± 0.08	1.75 ± 0.24 [*]
对照组	0.59 ± 0.06	1.32 ± 0.12 [*]	3.46 ± 0.35	2.07 ± 0.28 [*]	0.85 ± 0.06	1.64 ± 0.21 [*]
<i>t</i> 值	1.483	5.933	0.825	5.085	1.483	2.558
<i>P</i> 值	0.141	< 0.001	0.411	< 0.001	0.141	0.012

表6 两组患者生存质量评分比较($\bar{X} \pm s, \text{分}, n = 55$)

Tab. 6 Comparison of quality of life scores between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{point}, n = 55$)

项目	研究组	对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	
生理状况	治疗前	17.64 ± 2.89	17.28 ± 2.71	0.674	0.502
	治疗后	21.14 ± 2.36 [*]	19.62 ± 2.17 [*]	3.516	0.001
情感状况	治疗前	15.61 ± 3.81	15.29 ± 3.47	0.461	0.646
	治疗后	18.33 ± 2.41 [*]	17.19 ± 2.67 [*]	2.351	0.021
社会状况	治疗前	14.15 ± 2.64	14.39 ± 2.57	0.483	0.630
	治疗后	19.47 ± 2.81 [*]	18.04 ± 2.48 [*]	2.830	0.006
功能状况	治疗前	12.68 ± 3.97	12.92 ± 3.85	0.322	0.748
	治疗后	16.43 ± 2.83 [*]	15.14 ± 2.54 [*]	2.516	0.013
肺癌特异性症状	治疗前	15.64 ± 3.15	15.27 ± 3.23	0.608	0.544
	治疗后	23.78 ± 4.68 [*]	21.46 ± 4.27 [*]	2.716	0.008

等,严重影响患者的生活质量^[14-15]。肺腺癌在肺癌中的发病率为40.9%,是肺癌主要病理亚型^[16]。目前,化

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), *n* = 55]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), *n* = 55]

组别	骨髓抑制	胃肠道反应	肝功能异常	合计
研究组	5(9.09)	8(14.55)	6(10.91)	19(34.55)
对照组	9(16.36)	13(23.64)	8(14.55)	30(54.55)
χ^2 值	1.310	1.471	0.327	4.453
<i>P</i> 值	0.252	0.225	0.567	0.035

疗是肺腺癌的常用治疗手段,但患者常出现骨髓抑制、胃肠道反应等不良反应,影响疗效^[17]。靶向治疗是近年来新兴肿瘤治疗方案,临床疗效较好^[18-19]。

本研究结果显示,研究组患者近期疗效明显高于对照组,表明阿来替尼联合吉西他滨治疗肺腺癌疗效确切。可能是由于吉西他滨作为胞嘧啶核苷类抗肿瘤药物,通过在肿瘤细胞内代谢为吉西他滨二磷酸盐与吉西他滨三磷酸盐,参与肿瘤细胞DNA转录过程,最终导致肿瘤细胞凋亡^[20];而阿来替尼作为靶向治疗药物,可有效阻断ALK信号通路,进而抑制癌细胞增殖^[21]。二者联用可有效提高药物对肿瘤细胞的杀伤力,与杜凤华等^[22]的研究结果一致。

相关研究表明,CEA水平与肿瘤远端转移具有一定相关性,常被用于肺腺癌的临床诊断;CA125与肿瘤患者生存期密切相关,可用于评估临床疗效^[23];CYFRA21-1与CEA可用于监测肿瘤患者病情进展^[24]。VEGF, NSE, MMP-9水平受肿瘤细胞生理生化反应影响,其水平随肿瘤细胞被抑制而降低^[25-26]。本研究结果显示,联合治疗方案可有效降低患者的血清生化指标VEGF, NSE, MMP-9及肿瘤标志物指标CEA, CYFRA21-1, CA125的水平,推测阿来替尼靶向治疗可有效阻断ALK信号通路,对抑制肿瘤增殖及转移具有积极影响。T淋巴细胞及其亚群可有效调节机体免疫应答, IgA, IgE, CD₄⁺/CD₈⁺水平可有效反映患者免疫反应水平^[27]。本研究结果显示,联合治疗方案可有效提高免疫反应水平,可能是由于靶向治疗联合化疗对肿瘤细胞增殖产生了抑制,患者的免疫功能得到了较快恢复。

本研究结果显示,研究组患者不良反应发生率明显低于对照组,表明联合治疗方案可有效降低患者不良反应的发生风险,具有较好的安全性。分析原因,作为靶向抑制剂阿来替尼可精准作用于肿瘤位点,对其他器官损伤较低,且联合治疗可减少吉西他滨化疗剂量,降低吉西他滨大量静脉滴注造成的不良反应,与朱梦楚等^[28]和王福立等^[29]的研究结果一致。但由于本研究中存在随访时间较短、样本量较小等局限,后续研究中将进一步延长随访时间、扩大样本量进一步验证本研究结论。

综上所述,阿来替尼靶向治疗联合吉西他滨化疗可有效提高肺腺癌患者的近期疗效,降低肿瘤增殖及转移风险,促进免疫系统功能恢复,提高患者的生活质量,且治疗安全性较好。

参考文献

- [1] SUCCONY L, RASSL DM, BARKER AP, et al. Adenocarcinoma spectrum lesions of the lung: Detection, pathology and treatment strategies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 99: 102237.
- [2] 王洁, 刘单, 邓述恺. 培美曲塞对人肺腺癌 HCC827 细胞株 PD-L1 表达的影响及作用机制[J]. *西部医学*, 2021, 33(9): 1290 - 1295.
- [3] OH DY, LEE KH, LEE DW, et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naive patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(6): 522 - 532.
- [4] HAWRYŁKIEWICZ A, PTASZYŃSKA N. Gemcitabine Peptide-Based Conjugates and Their Application in Targeted Tumor Therapy[J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 364.
- [5] ZHENG K, CHEN RZ, SUN YX, et al. Cantharidin-loaded functional mesoporous titanium peroxide nanoparticles for non-small cell lung cancer targeted chemotherapy combined with high effective photodynamic therapy[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(6): 1476 - 1486.
- [6] 李明艳, 汤玲, 高宁, 等. 肠内外营养对肺癌化疗患者营养状况及不良反应的影响[J]. *肿瘤药学*, 2021, 11(5): 635 - 639.
- [7] 张力, 杨云鹏, 中国抗癌协会肿瘤康复与姑息治疗专业委员会, 等. 恩沙替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(4): 297 - 306.
- [8] FUKANO R, MORI T, SEKIMIZU M, et al. Alectinib for relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: An open-label phase II trial[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(12): 4540 - 4547.
- [9] 黄受方. 国际肺癌研究协会/美国胸科学会/欧洲呼吸学会国际多学科肺腺癌分类(2011年版)解读[J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40(12): 793 - 796.
- [10] CELLA DF, TULSKY DS, GRAY G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure[J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11(3): 570 - 579.
- [11] EISENHAEUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (Version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228 - 247.
- [12] CHOE J, KIM MY, YUN JK, et al. Sublobar Resection in Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer: Role of Preoperative CT Features in Predicting Pathologic Lymphovascular Invasion and Postoperative Recurrence[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 217(4): 871 - 881.
- [13] VAINSELBOIM B, MYERS J. The preventive role of cardiorespiratory fitness in current male smokers who meet the American Cancer Society criteria for lung cancer screening: a prospective pilot study[J]. *Cancer Causes Control*, 2020, 31(2): 153 - 159.
- [14] HUANG K, BAUR AD, FURTH C. Prostate-Specific Membrane Antigen-Positive Manifestations of Chronic Beryllium Lung Disease[J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(1): 64 - 65.
- [15] 王璟珂, 郑杨秀, 郝帅. 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗联合全身化疗治疗 IV 期肺腺癌的临床疗效[J]. *癌症进展*, 2022, 20(6): 581 - 584.
- [16] 邱雪, 刘宜鑫, 崔鲟. 肺腺癌患者血清 TSLP、Bcl-2 及 IL-1 α 表达水平及临床意义[J]. *西部医学*, 2021, 33(4): 620 - 624.
- [17] 华海琴, 郑小妹, 吴大平. 培美曲塞联合顺铂一线化疗方案治疗肺腺癌生存预测中 T 淋巴细胞亚群基线水平的价值评估[J]. *中国药业*, 2022, 31(11): 96 - 100.
- [18] SMITH CEP, PRASAD V. Targeted Cancer Therapies[J]. *Am Fam Physician*, 2021, 103(3): 155 - 163.
- [19] NAGANO T, TACHIHARA M, NISHIMURA Y. Molecular Mechanisms and Targeted Therapies Including Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2019, 19(8): 595 - 630.
- [20] MIAO H, CHEN XH, LUAN YP. Small Molecular Gemcitabine Prodrugs for Cancer Therapy[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(33): 5562 - 5582.
- [21] 徐子钧, 胡继繁, 刘子玲. ALK 阳性非小细胞肺癌靶向治疗耐药机制及治疗管理的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(5): 254 - 258.
- [22] 杜凤华, 孔维博, 孔祥舟, 等. 靶向联合化疗与常规化疗治疗表皮生长因子受体基因突变肺腺癌患者的临床效果[J]. *安徽医学*, 2019, 40(4): 366 - 369.
- [23] 徐李红, 王禹, 岳虹. 血清五项肿瘤标志物及降钙素原水平在肺腺癌化疗前后的变化及其临床意义[J]. *医学临床研究*, 2022, 39(9): 1395 - 1398.
- [24] 吕华伟, 严春霞, 沈冬明. 4 种肿瘤标志物联合检测诊断肺癌的价值分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(14): 45 - 47.
- [25] WU XY, LEI JZ, ZHOU B, et al. MiR-628-5p Inhibits Cervical Carcinoma Proliferation and Promotes Apoptosis by Targeting VEGF[J]. *Am J Med Sci*, 2021, 361(4): 499 - 508.
- [26] 尹凤雷, 尹娟, 赵芳, 等. NSE、VEGF、MMP-9 在 MPN 患者血清中变化的临床意义[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(4): 552 - 555.
- [27] 袁军, 夏宏伟, 丁彦光, 等. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及对患者免疫功能的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(21): 2289 - 2292.
- [28] 朱梦楚, 黄晓颖. 阿来替尼靶向疗法联合吉西他滨化疗对肺腺癌患者肺功能、Ki-67、CEA 的影响[J]. *药物生物技术*, 2021, 28(5): 496 - 500.
- [29] 王福立, 孙银萍, 秦杰, 等. DC-CIK 细胞联合 EGFR-TKI 治疗 35 例老年晚期 EGFR 突变肺癌的效果[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2022, 60(7): 110 - 117.

(收稿日期: 2022-12-23; 修回日期: 2023-06-07)