

安罗替尼联合 DP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

胡云中¹, 刘彭坤¹, 胡忠慧², 李京京¹, 程刚^{3*}

1. 亳州市人民医院 肿瘤三科, 安徽 亳州 236800

2. 亳州市人民医院 肝胆外科, 安徽 亳州 236800

3. 亳州市人民医院 肿瘤一科, 安徽 亳州 236800

摘要: **目的** 探讨安罗替尼与 DP 方案(多西他赛+顺铂)联合治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果。**方法** 选择 2018 年 1 月—2021 年 12 月亳州市人民医院收治的 100 例晚期非小细胞肺癌患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组给予 DP 方案化疗, 每个周期的第 1 天静脉滴注多西他赛注射液, 75 mg/m², 同时静脉滴注顺铂注射液 75 mg/m²。在对照组基础上, 治疗组口服盐酸安罗替尼胶囊, 12 mg/次, 1 次/d。以 21 d 为 1 个周期, 两组均连续治疗 4 个周期。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者癌症治疗功能评价系统-肺癌模块 (FACT-L) 评分和卡氏功能状态量表 (KPS) 评分, 血清鳞状上皮细胞癌抗原 (SCC)、癌胚抗原 (CEA) 和细胞角蛋白片段 19 (CYFRA21-1) 水平, 及血管生成调节因子血管内皮生长因子 (VEGF)、内皮抑素 (ES) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组疾病控制率 (DCR) 比对照组 (84.0% vs 70.0%)、客观缓解率 (ORR) 比对照组 (68.0% vs 52.0%) 均显著升高 ($P<0.05$)。与治疗前相比, 治疗后两组 FACT-L 评分和 KPS 评分均显著升高 ($P<0.05$), 且以治疗组的升高更显著 ($P<0.05$)。相比治疗前, 治疗后两组血清 SCC、CEA、CYFRA21-1、VEGF、MMP-9 水平均显著降低, 而 ES 水平则均显著升高 ($P<0.05$), 且均以治疗组的改善更显著 ($P<0.05$)。**结论** 安罗替尼与 DP 方案联合治疗晚期非小细胞肺癌能取得较为满意的疗效, 可明显提高患者生存质量, 降低体内肿瘤标志物水平, 且患者耐受性较好。

关键词: 盐酸安罗替尼胶囊; 多西他赛注射液; 顺铂注射液; DP 方案; 非小细胞肺癌; 卡氏功能状态量表; 血管生成调节因子; 肿瘤标志物

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)11-2556-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.022

Clinical study on anlotinib combined with DP regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer

HU Yun-zhong¹, LIU Peng-kun¹, HU Zhong-hui², LI Jing-jing¹, CHENG Gang³

1. Department of Oncology NO.3 Ward, the People's Hospital of Bozhou, Bozhou 236800, China

2. Department of Hepatobiliary Surgery, the People's Hospital of Bozhou, Bozhou 236800, China

3. Department of Oncology NO.1 Ward, the People's Hospital of Bozhou, Bozhou 236800, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of anlotinib combined with DP regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (100 cases) with advanced non-small cell lung cancer in the People's Hospital of Bozhou from January 2018 to December 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 50 cases. Patients in the control group were administered with DP chemotherapy, including intravenous drip of Docetaxel Injection, 75 mg/m², and patients were also iv administered with Cisplatin Injection at the first day per cycle, 75 mg/m². Patients in the treatment group were po administered with Anlotinib Hydrochloride Capsules on the basis of control group, 12 mg/time, once daily. 21 d was one cycle, and they were both treated for 4 cycles of continuous treatment. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the FACT-L score and KPS scores, tumor marker SCC, CEA and CYFRA21-1 levels, the levels of serum angiogenesis regulators VEGF, ES and MMP-9 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the disease control rate (DCR) and objective

收稿日期: 2022-05-23

基金项目: 国家创新药重点监测专项科研基金资助项目 (E-2018-32-190033)

作者简介: 胡云中, 女, 主要从事肿瘤科工作。E-mail: huyunzhong0424@163.com

*通信作者: 程刚

response rate (ORR) of the treatment group were 84.0% and 68.0%, respectively, which were significantly higher than those of the control group (70.0% and 52.0%) ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the FACT-L score and KPS score in two groups after treatment were significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were higher than that in the control group ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the serum levels of SCC, CEA, CYFRA21-1, VEGF and MMP-9 were significantly decreased, while the level of ES were significantly increased in two groups after treatment ($P < 0.05$), and these factors levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of amlotinib and DP regimen can achieve satisfactory anti-tumor effect in the treatment of advanced non-small cell lung cancer, which can significantly improve the quality of life of patients, reduce the level of tumor markers in vivo, and the patients are well tolerated.

Key words: Anlotinib Hydrochloride Capsules; Docetaxel Injection; Cisplatin Injection; DP regimen; non-small cell lung cancer; KPS; angiogenesis regulators, tumor markers

2020 年我国肺癌新发病例、死亡例数分别为 81.6、71.5 万, 占有新发癌症、癌症总死亡人数的 17.9%、23.8%, 在我国恶性肿瘤中发病率和死亡率均居首位^[1]。非小细胞肺癌是占肺癌 80% 以上的组织学类型, 由于起病隐匿, 侵袭性较高, 约 2/3 的患者确诊时已是晚期, 失去手术机会^[2]。临床针对晚期非小细胞肺癌主要采用综合治疗与个体化治疗相结合的原则, 以期最大程度延长患者生存时间、控制肿瘤进展及提高生命质量。晚期非小细胞肺癌的传统标准治疗为含铂双药化疗方案, 但患者 5 年生存率不足 5%, 疗效有限且不良反应明显。近年来分子靶向治疗、免疫治疗及抗血管生成等新型治疗手段改变了传统治疗模式, 使患者生存时间及生存质量得到显著改善^[3]。DP 方案(多西他赛+顺铂)是最常见的一线化疗方案之一^[4]。安罗替尼为新型酪氨酸激酶抑制剂(TKI), 具有多靶点、小分子特点, 有抑制肿瘤生长和抗肿瘤血管生成的双重作用, 是获批用于晚期非小细胞肺癌治疗的靶向抗血管生成药物^[5]。因此, 本研究对晚期非小细胞肺癌采取安罗替尼联合 DP 方案进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2018 年 1 月—2021 年 12 月亳州市人民医院收治的 100 例晚期非小细胞肺癌患者为研究对象, 其中男 68 例, 女 32 例; 年龄 40~73 岁, 平均年龄(58.9 ± 6.3)岁; 病理类型: 腺癌 57 例, 鳞癌 43 例。

纳入标准: (1) 满足非小细胞肺癌诊断标准^[6]; (2) 临床分期(TNM 分期第 8 版)为 IV 期; (3) 年龄 40~73 岁; (4) 既往无其他恶性肿瘤病史; (5) 自愿签订知情同意书; (6) 无安罗替尼使用禁忌证; (7) 无化疗禁忌证。

排除标准: (1) 中央型肺鳞癌; (2) 伴有无法控制的胸腔积液; (3) 卡氏功能状态量表(KPS)评分 < 60 分; (4) 伴有精神疾病; (5) 近期有急性疾病史、感染性疾病史或重大手术史; (6) 预计生存期 < 3 个月; (7) 拒绝接受化疗。

1.2 药物

多西他赛注射液由江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格 1 mL: 20 mg, 产品批号 20171105、20190106、20200213、20210307; 顺铂注射液由江苏豪森药业集团有限公司生产, 规格 6 mL: 30 mg, 产品批号 601211007; 盐酸安罗替尼胶囊由正大天晴药业集团股份有限公司生产, 规格 12 mg/粒(按安罗替尼 $C_{23}H_{22}FN_3O_3$ 计), 产品批号 1710108、1902063、2005084、2104127。

1.3 分组及治疗方法

以随机数字表法将患者平均分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。其中对照组男 33 例, 女 17 例; 年龄 40~71 岁, 平均年龄(58.4 ± 6.6)岁; 病理类型: 腺癌 30 例, 鳞癌 20 例。治疗组男 35 例, 女 15 例; 年龄 42~73 岁, 平均年龄(59.7 ± 5.9)岁; 病理类型: 腺癌 27 例, 鳞癌 23 例。两组基线资料相比差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者治疗期间均常规予以相同的预防性抗过敏、水化、利尿、防治胃肠道反应等对症治疗。对照组给予 DP 方案化疗, 即每个周期的第 1 天静脉滴注多西他赛注射液, 75 mg/m^2 , 同时静脉滴注顺铂注射液 75 mg/m^2 。在对照组基础上, 治疗组口服盐酸安罗替尼胶囊, 12 mg/次, 1 次/d。以 21 d 为 1 个周期, 两组均连续治疗 4 个周期。

1.4 疗效判定标准^[7]

完全缓解(CR): 所有目标病灶消失 ≥ 4 周; 部分缓解(PR): 维持 4 周以上的基线病灶最大径之和(以下简称“N”)减少 $\geq 30\%$; 病变稳定(SD):

N 减少 < 30% 或增加 < 20%; 病变进展 (PD): N 增加 ≥ 20%。

客观缓解率 (ORR) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数

疾病控制率 (DCR) = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 癌症治疗功能评价系统-肺癌模块 (FACT-L) [8] 共包含 5 个领域 (社会/家庭状况、功能状况、生理状况、肺癌附加关注、情感状况) 36 个条目, 采用 0~4 分的 5 级评分法, 总分转化为标准分 (0~100 分), 分数越高则生活质量越佳。

1.5.2 卡氏功能状态量表 (KPS) 评分 该评估工具将患者体力状况分为正常 (无症状和体征)、能进行正常活动 (有轻微症状和体征)、重危 (临近死亡)、死亡等 11 个等级, 依次记为 100、90……10、0 分, 得分越高则健康状况越佳 [9]。

1.5.3 肿瘤标志物水平 治疗前后收集所有患者空腹肘静脉血 5 mL, 5 000 r/min 离心 (半径为 8 cm) 5 min 后获取血清标本, 分装冻存于超低温冰箱中备检; 使用电化学发光分析仪 (美国 MSD 公司, 型号 SQ120) 检测血清鳞状上皮细胞癌抗原 (SCC)、癌胚抗原 (CEA) 和细胞角蛋白片段 19 (CYFRA21-1) 水平, 试剂盒 (电化学发光法) 均购自南京建成生物, 操作均按说明书。

1.5.4 血管生成调节因子水平 治疗前后运用酶标仪 (山东莱恩德, 型号 LD-96A) 测定所有患者血清血管内皮生长因子 (VEGF)、内皮抑素 (ES) 及基

质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 含量, 操作均按酶联免疫法试剂盒 (均由上海西格生物提供) 说明书要求进行。

1.6 不良反应

详细记录两组不良反应情况。

1.7 统计学分析

使用统计软件 SPSS 23.0 处理数据, 计数资料以百分数表示, 行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者 DCR、ORR 分别为 84.0%、68.0%, 较对照组 (70.0%、52.0%) 均显著提高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 FACT-L 评分和 KPS 评分比较

与治疗前相比, 两组治疗后 FACT-L 评分和 KPS 评分均显著升高 ($P < 0.05$); 且均以治疗组的升高更显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组患者血清 SCC、CEA 和 CYFRA21-1 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且均以治疗组的下降更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血管生成调节因子水平比较

相比治疗前, 治疗后两组患者血管生成调节因子 VEGF、MMP-9 水平均较治疗前显著降低, ES 升高 ($P < 0.05$); 且均以治疗组改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	DCR/%	ORR/%
对照	50	11	15	9	15	70.0	52.0
治疗	50	14	20	8	8	84.0*	68.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 FACT-L 评分和 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on FACT-L score and KPS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FACT-L 评分		KPS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	77.31 ± 7.96	85.45 ± 6.39*	68.32 ± 5.95	77.41 ± 6.18*
治疗	50	76.48 ± 8.12	91.06 ± 5.15* [▲]	69.01 ± 6.03	82.93 ± 5.72* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗组不良反应发生率为 88.0%，对照组不良

反应发生率是 72.0%，两组不良反应发生率相比差异无统计学意义，见表 5。

表 3 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on tumor marker between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SCC/(ng·mL ⁻¹)	CEA/(ng·mL ⁻¹)	CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)
对照	50	治疗前	6.87 ± 2.25	9.05 ± 2.68	12.42 ± 3.27
		治疗后	3.92 ± 1.29*	5.46 ± 1.73*	7.98 ± 2.56*
治疗	50	治疗前	6.96 ± 2.30	8.91 ± 2.53	13.39 ± 3.41
		治疗后	3.18 ± 1.04*▲	3.88 ± 1.24*▲	6.04 ± 1.75*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清血管生成调节因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on levels of serum angiogenesis regulators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	ES/(ng·mL ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)
对照	50	治疗前	597.63 ± 139.68	14.31 ± 4.62	247.36 ± 74.08
		治疗后	405.39 ± 112.51*	16.28 ± 5.04*	197.54 ± 58.61*
治疗	50	治疗前	611.52 ± 144.20	14.19 ± 4.71	253.19 ± 68.95
		治疗后	318.70 ± 94.76*▲	18.33 ± 4.36*▲	162.07 ± 55.24*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	白细胞减少/例	脱发/例	血小板减少/例	肝肾损害/例	发生率/%
对照	50	8	7	5	6	10	72.00
治疗	50	10	9	6	7	12	88.00

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

据流行病学统计报告^[10]显示, 2020 年全球肺癌新发例数和死亡病例分别为 220.7 万和 179.6 万余例, 在恶性肿瘤中位居发病率第 2 位, 死亡率居首位。非小细胞肺癌是最常见的肺癌类型, 其发生与吸烟和被动吸烟、家族史和遗传易感性、职业因素、室内外污染等危险因素有关。由于临床表现的多样性和缺乏特异性, 常导致诊断延误, 因此晚期非小细胞肺癌的治疗是肺癌治疗体系的重要组成部分。DP 方案中多西他赛为常用抗癌药物, 其抗肿瘤作用机制主要为干扰微管网络、减少细胞有丝分裂, 且过程中不改变原丝数目^[11]; 顺铂作为细胞周期非特异性药物, 其抗肿瘤效果是通过与细胞内脱氧核糖核酸 (DNA) 结合以破坏其结构和功能的途径来实现的, 具有对乏氧细胞有效、抗瘤谱广的特点^[12]。

因此多西他赛和顺铂通过不同的作用机制在抗肿瘤上发挥协同作用, 是晚期非小细胞肺癌治疗的常用化疗方案之一。然而传统标准化疗方案的疗效已处于平台期, 故而探寻更为可靠有效的治疗方案仍是晚期非小细胞肺癌治疗的重要方向。

近年来越来越多的证据显示, 肿瘤新生血管生成在包括非小细胞肺癌在内的实体瘤的发生、发展过程中发挥着关键作用, 贯穿肿瘤进展全程, 因此抗血管生成药物逐渐成为晚期非小细胞肺癌不可或缺的治疗手段之一^[13]。安罗替尼作为血管生成抑制药具有同时影响血管生成、细胞增殖、细胞周期分子通路的多靶点效应, 尤其在与其他系统治疗药物联合应用方面, 能发挥更高效的作用, 调节肿瘤微环境, 延缓耐药。其抗肿瘤作用机制可能有: 抑制肿瘤血管新生, 即通过阻碍相关靶点, 如 VEGF 受

体(VEGFR)等的磷酸化,使下游信号通路无法正常激活的途径实现的;诱导肿瘤细胞凋亡,即通过激活肿瘤基因P53(TP53)信号通路的途径来实现;抑制肿瘤细胞增殖,即通过作用于干细胞因子受体(c-Kit)、转染重排(RET)融合基因等靶点来实现^[14]。1项Meta分析显示,安罗替尼可提高晚期非小细胞肺癌的控制率、延长无进展生存期,不良反应可控,具有较好的有效性和安全性^[15]。本研究中治疗后治疗组DCR(84.0%)、ORR(68.0%)均较对照组(70.0%、52.0%)显著提高,相关量表评分亦显著优于对照组;此外,两组各项不良反应发生率均无显著差异,在临床严密监测和细致管理下不良反应总体可控,且受试者整体耐受性较好。说明安罗替尼联合DP方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效优于单用DP方案,且能进一步改善患者的生存质量,同时并未明显增加不良反应。

SCC、CEA等标志物在晚期恶性肿瘤患者肿瘤细胞增殖活跃、肿瘤负荷较大时呈现高表达水平,当通过有效的药物治疗后使肿瘤细胞代谢能力及负荷降低时则会出现明显下降,因此血清SCC、CEA、CYFRA21-1水平可作为监测治疗反应和病情进展的辅助指标,联合检测能提高临床应用的灵敏度和特异度^[16]。肿瘤细胞的进一步生长、增殖及转移需要依靠新生血管,血管生成调节因子参与了肿瘤血管的生成过程。VEGF是主要的血管生成刺激因子之一,肺癌肿瘤组织在缺氧状态下可产生VEGF,其与内皮细胞表面的酪氨酸激酶受体结合后可激活血管生成通路,引起信号通路下游的细胞外信号调节激酶(ERK)、丝裂原活化蛋白激酶(MEK)等激酶激活,导致内皮细胞增殖,对促进血管生成起着尤为重要的作用^[17]。ES是目前作用最强的血管生成抑制因子之一,能有效抑制血管内皮细胞的生长、移行,退缩或停滞肺癌肿瘤的生长,其表达水平在非小细胞肺癌患者机体中升高,但随着病期越晚和细胞分化程度的降低而逐渐下降,对肿瘤生长及转移的抑制作用则越小,其与血管生成刺激因子相互拮抗,共同影响肿瘤新生血管的生成^[18]。MMP-9作为细胞外基质分解酶,参与肿瘤进展过程中基质膜的降解、肿瘤细胞流入血管、局部转移、血管生成微环境形成等,其通过直接作为促血管形成因子及间接促进活性VEGF释放的途径,在血管形成方面发挥关键作用^[19]。本研究中,治疗组治疗后对血清肿瘤标志物(SCC、CEA、CYFRA21-1)及血管生

成调节因子(VEGF、ES、MMP-9)水平的改善作用较对照组更显著;提示晚期非小细胞肺癌应用安罗替尼联合DP方案治疗在减少肿瘤血管新生、延缓病情进展方面具有更显著的优势。

综上所述,安罗替尼联合DP方案治疗晚期非小细胞肺癌能取得较为满意的抗肿瘤疗效,可明显提高患者生存质量,降低体内肿瘤标志物水平,正性调控血中血管生成相关调节因子的表达水平,且患者耐受性较好,值得临床应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] The Global Cancer Observatory. Population fact sheets-China [EB/OL]. [2022-04-20]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/160-china-fact-sheets.pdf>.
- [2] 林小峰, 陈龙. 晚期非小细胞肺癌化疗现状及进展 [J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(5): 850-855.
- [3] 王丽. 晚期非小细胞肺癌的药物治疗进展 [J]. 上海医学, 2017, 40(2): 122-125.
- [4] 耿帅, 郭宏举. 多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌有效性和安全性的Meta分析 [J]. 河北医学, 2020, 26(4): 620-625.
- [5] 郭煜颖, 张敏, 刘彦廷, 等. 小分子酪氨酸激酶抑制剂安罗替尼在肺癌治疗中的应用研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(10): 986-991.
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肺癌诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [7] Eisenhauer E A, 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.
- [8] 潘雁, 徐云华, 王韩旻, 等. FACT-L 中文版 4.0 用于肺癌化疗患者生命质量测定的分析研究 [J]. 中国卫生资源, 2010, 13(6): 265-267.
- [9] Mor V, Liliberte L, Morris J N, et al. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting [J]. *Cancer*, 1984, 53(9): 2002-2007.
- [10] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [11] 鲁晓燕, 孟凡振. 多西他赛的药理与临床研究 [J]. 中国医药导报, 2008, 5(11): 22-24.
- [12] Aldossary S A. Review on pharmacology of cisplatin:

- Clinical use, toxicity and mechanism of resistance of cisplatin [J]. *Biomed Pharmacol J*, 2019, 12(1): 7-15.
- [13] 林永娟, 冯契. 抗血管生成药物治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(15): 2983-2987.
- [14] 刘艺婧, 卢凯华. 安罗替尼治疗肺癌的临床研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(16): 2936-2939.
- [15] 蒋中秀, 崔国元, 张晓晔. 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(2): 242-248.
- [16] 杨旭, 朱德兵, 王巍炜, 等. 5 种肿瘤标志物在非小细胞肺癌中的诊断价值 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(34): 28-32.
- [17] 陶绍能, 王莹莹, 戴云海, 等. 循环 IGF-1、IGFBP-3 和 VEGF 在非小细胞肺癌中的临床价值及相关性分析 [J]. 重庆医学, 2019, 48(20): 3460-3463.
- [18] Liu S G, Yuan S H, Wu H Y, *et al*. The clinical research of serum VEGF, TGF- β 1, and endostatin in non-small cell lung cancer [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(1): 165-169.
- [19] 郭涛弦, 范红松, 罗勤. 非小细胞肺癌患者血清 S100A8、S100A9、MMP-9 的表达及意义 [J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(22): 1729-1734.

[责任编辑 金玉洁]