

卡瑞利珠单抗联合 XELOX 方案治疗晚期结肠癌的临床研究

段梅梅¹, 张耀晴^{2*}, 付佳佳¹

1. 华中科技大学协和京山医院/京山市人民医院 肿瘤科, 湖北 荆门 431899

2. 华中科技大学协和京山医院/京山市人民医院 普外科, 湖北 荆门 431899

摘要: **目的** 探讨卡瑞利珠单抗联合 XELOX 方案治疗晚期结肠癌的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月京山市人民医院收治的 94 例结肠癌患者, 随机分为对照组 (47 例) 和治疗组 (47 例)。对照组患者采用 XELOX 方案治疗, 第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂, 130 mg/m²; 第 1~14 天早、晚餐后口服卡培他滨片, 1 000 mg/m², 2 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用卡瑞利珠单抗, 200 mg/次, 1 次/3 周, 滴注 2 次。两组患者均治疗 6 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者血清大肠特异性抗原-2 (CCSA-2)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 19-9 (CA19-9)、血管内皮生长因子 (VEGF-A)、VEGF 受体 2 (VEGFR2) 及生活质量核心量表 (QLQ-C30) 评分。**结果** 治疗后, 治疗组疾病控制率为 80.85%, 较对照组的 61.70% 明显升高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 CCSA-2、CEA、CA19-9、VEGF-A、VEGFR2 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组下降更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 QLQ-C30 评分均较治疗前明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组升高更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 卡瑞利珠单抗联合 XELOX 方案可有效改善晚期结肠癌患者血清中异常肿瘤标志物及 VEGF-A、VEGFR2 等血管生长因子水平, 提高生活质量, 疗效显著。

关键词: 注射用卡瑞利珠单抗; 注射用奥沙利铂; 卡培他滨片; XELOX 方案; 结肠癌; 癌胚抗原; 糖类抗原 19-9; 血管内皮生长因子; 生活质量核心量表

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)04-1023-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.037

Clinical study on camrelizumab combined with XELOX regimen in treatment of advanced colon cancer

DUAN Meimei¹, ZHANG Yaoqing², FU Jijia¹

1. Department of Oncology, Jingshan Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology/People's Hospital of Jingshan, Jingmen 431899, China

2. Department of General Surgery, Jingshan Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology/People's Hospital of Jingshan, Jingmen 431899, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of camrelizumab combined with XELOX regimen in treatment of advanced colon cancer. **Methods** Patients (94 cases) with advanced colon cancer in People's Hospital of Jingshan from January 2021 to January 2023 were randomly divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) group. Patients in the control group were administered with XELOX regimen, Oxaliplatin for injection was given intravenously on 1 d, 130 mg/m²; Capecitabine Tablets were taken orally after breakfast and dinner on 1 — 14 d, 1 000 mg/m², twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Camrelizumab for injection on the basis of the control group, 200 mg/time, once every 3 weeks. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the levels of serum CCSA-2, CEA, CA19-9, VEGF-A and VEGFR2, and the QLQ-C30 scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the disease control rate of the treatment group was 80.85%, which was significantly higher than that of the control group (61.70%, $P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CCSA-2, CEA, CA19-9, VEGF-An and VEGFR2 in two groups were significantly lower than those

收稿日期: 2023-10-31

基金项目: 湖北省卫生健康委科研项目 (WJ2021F119)

作者简介: 段梅梅, 女, 副主任医师, 研究方向为各种恶性肿瘤的临床诊疗及相关研究。E-mail: verdure857@163.com

*通信作者: 张耀晴, 副主任医师, 研究方向为普外科疾病的临床治疗及相关研究。

before treatment ($P < 0.05$), and the decrease in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, QLQ-C30 scores in two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the level in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Camrelizumab combined with XELOX regimen can effectively improve the serum levels of abnormal tumor markers and vascular growth factors such as VEGF-An and VEGFR2 in patients with advanced colon cancer, and improve the quality of life.

Key words: Camrelizumab for injection; Oxaliplatin for injection; Capecitabine Tablets; XELOX scheme; colon cancer; CEA; CA19-9; VEGF-A

结肠癌是消化科发病率及致死率均较高的恶性肿瘤之一^[1]。由于结肠癌起病过程较为隐匿,大多数患者仅在出现腹泻、血便、腹痛等严重症状后才进行排查,确诊时已进展至结肠癌晚期,因此无法进行手术治疗^[2]。XELOX联合方案是转移性及晚期结直肠癌一线化疗方案,在控制疾病进展方面具有一定效果,但部分患者易发生化疗耐药,导致预后不良^[3]。众所周知,免疫抑制参与恶性肿瘤发生、发展过程。近年来,以程序性细胞死亡受体-1(PD-1)及其配体-1(PD-L1)抑制剂为代表的免疫靶向治疗可通过阻断结合而激活T细胞,进而产生持续抗肿瘤效应,在肝癌、肺癌、食管癌和结直肠癌等肿瘤治疗中取得良好疗效^[4-5]。卡瑞利珠单抗可靶向结合PD-1,通过阻断PD-1/PD-L1通路发挥抗肿瘤效应。尽管卡瑞利珠单抗已在多种实体瘤中开展了临床试验并取得了一定效果,但由于其上市时间较短,目前有关卡瑞利珠单抗联合XELOX方案是否能够有效提高结肠癌疗效尚不可知^[6]。鉴于此,本研究探讨该方案对结肠癌疗效及对肿瘤标志物、血管新生指标的影响。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取2021年1月—2023年1月京山市人民医院收治的94例结肠癌患者为研究对象。其中男性58例,女性36例;年龄33~79岁,平均年龄(57.84±8.23)岁;肿瘤大小2~9cm,平均大小(5.01±1.30)cm。所有患者均签订知情同意书,本研究经京山市人民医院伦理委员会批准[批号(2021)006号]。

纳入标准:经病理或细胞学诊断为结肠癌;晚期(IV期);至少有1个可测量病灶。排除标准:伴其他恶性肿瘤;合并重要器官功能障碍;合并严重感染;预计生存期<3个月;妊娠妇女。

1.2 药物

注射用奥沙利铂由浙江海正药业股份有限公司生产,规格50mg/支,产品批号200321、210518、

220419;卡培他滨片由上海罗氏制药有限公司生产,规格0.5g/片,产品批号200319、210428、220409;注射用卡瑞利珠单抗由苏州盛迪亚生物医药有限公司生产,规格200mg/瓶,产品批号202006073、202107091、202211066。

1.3 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组(47例)和治疗组(47例),其中对照组男性28例,女性19例;年龄33~79岁,平均年龄(58.06±8.37)岁;身体质量指数(BMI)18~25,平均BMI(21.89±1.35)kg/m²;肿瘤大小2~9cm,平均大小(4.89±1.32)cm;按照病理类型划分:管状腺癌22例、黏液腺癌15例、印戒细胞癌6例、未分化癌4例;按照病变位置划分:升结肠癌24例、横结肠癌11例、乙状结肠癌12例;按照转移部位划分:肝26例、肺15例、腹部淋巴结18例、其他部位17例。治疗组男性30例,女性17例;年龄35~76岁,平均年龄(56.79±8.14)岁;BMI18~25,平均BMI(22.06±1.39)kg/m²;肿瘤大小2~9cm,平均大小(5.12±1.28)cm;按照病理类型划分:管状腺癌21例、黏液腺癌14例、印戒细胞癌7例、未分化癌5例;按照病变位置划分:升结肠癌23例、横结肠癌12例、乙状结肠癌12例;按照转移部位划分:肝28例、肺16例、腹部淋巴结17例、其他部位6例。两组患者各项一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者采用XELOX方案治疗,第1天静脉滴注注射用奥沙利铂,130mg/m²;第1~14天早、晚餐后口服卡培他滨片,1000mg/m²,2次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用卡瑞利珠单抗,200mg/次,1次/3周,滴注2次。两组患者均治疗6周。

1.4 疗效评价标准^[7]

完全缓解(CR):目标病灶均消失且肿瘤标志物水平正常;部分缓解(PR):较治疗前目标病灶长径之和减少30%以上;疾病进展(PD):较治疗前

目标病灶长径之和增加 20%以上或出现新发病灶；疾病稳定 (SD)：介于 PD 及 PR 标准之间。

疾病控制率 = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肿瘤标志物 治疗前后 1 个月嘱患者随访并测定血清肿瘤标志物大肠特异性抗原-2 (CCSA-2)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 19-9 (CA19-9) 水平，取晨起空腹静脉血 3 mL，以 8 cm 半径、3 500 r/min 离心 15 min 获得上层血清，以电化学发光法测定 CCSA-2、CEA、CA19-9 (上海美轩生物公司)。

1.5.2 血管新生指标 治疗前后 1 个月嘱患者随访并采用酶联免疫吸附法测定血清中血管新生指标血管内皮生长因子 (VEGF-A) 和 VEGF 受体 2 (VEGFR2) 水平 (武汉华美生物公司试剂盒)

1.5.3 生活质量核心量表 (QLQ-C30) 评分 治疗前后 1 个月嘱患者随访并应用 QLQ-C30 评分评估，QLQ-C30 总分值范围为 0~100 分，功能维度和总体生活质量维度得分越高说明功能状况越好，症状维度得分越高说明症状越严重、生活质量越差^[8]。

1.6 不良反应观察

统计两组患者不良反应发生情况，包括贫血、粒细胞减少、恶心呕吐、血小板减少等。

1.7 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 25.0 处理数据，计数资料以例数描述，采用 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述，采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组疾病控制率为 80.85%，较对照组 61.70% 明显升高 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组肿瘤标志物比较

治疗后，两组患者血清 CCSA-2、CEA、CA19-9 水平较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)，且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血管新生指标比较

治疗后，两组患者血清 VEGF-A、VEGFR2 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)，且治疗组较对照组降低更明显 ($P < 0.05$)，见表 3。

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	SD/例	PR/例	PD/例	疾病控制率/%
对照	47	0	14	15	18	61.70
治疗	47	4	18	16	9	80.85*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CCSA-2/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		CEA/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		CA19-9/(U·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	47	21.85 ± 6.14	14.18 ± 4.15	41.73 ± 8.26	22.97 ± 6.38	18.09 ± 3.57	11.85 ± 2.61
治疗	47	22.53 ± 5.42	10.96 ± 3.75** [▲]	42.39 ± 7.51	17.95 ± 5.63** [▲]	17.62 ± 3.35	9.15 ± 2.09** [▲]

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 3 两组血管新生指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum angiogenesis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF-A/(pg·mL ⁻¹)		VEGFR2/($\mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	47	819.74 ± 75.46	671.84 ± 66.38*	485.69 ± 65.91	337.68 ± 51.61*
治疗	47	807.85 ± 69.37	557.42 ± 57.69** [▲]	472.53 ± 56.72	308.46 ± 49.22** [▲]

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.

2.4 两组 QLQ-C30 评分比较

治疗后, 两组患者 QLQ-C30 评分较治疗前明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组升高更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

3 讨论

目前, 临床治疗不可切除的晚期结肠癌多采用化疗, XELOX 方案 (奥沙利铂联合卡培他滨) 作

表 4 两组 QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on QLQ-C30 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	QLQ-C30 评分	
		治疗前	治疗后
对照	47	73.57 ± 10.42	86.73 ± 7.18*
治疗	47	74.25 ± 8.93	91.85 ± 6.47*▲

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	贫血/例	粒细胞减少/例	恶心呕吐/例	血小板减少/例	皮肤毛细血管增生症/例
对照	47	12	16	23	17	0
治疗	47	13	15	20	15	2

为一线方案显示了良好疗效^[9-10]。奥沙利铂可通过产生烷化结合物抑制 DNA 合成与复制, 进而诱导肿瘤细胞凋亡。卡培他滨是抗代谢氟嘧啶脱氧核苷氨基甲酸酯类药物, 可干扰细胞 RNA、蛋白质合成^[11]。但仅采用 XELOX 方案的晚期结肠癌患者临床控制率有待进一步提高^[12], 因此临床需寻找新的有效方案以提升晚期结肠癌患者的治疗效果。

近年来, 以 PD-1/PD-L1 为靶点的免疫治疗成为肿瘤治疗研究热点。PD-1 属免疫球蛋白 CD28/B7 超家族成员, 为 I 型跨膜蛋白, 具有免疫抑制性受体作用, 可通过与其配体 PD-L1 结合, 引起蛋白激酶激活与磷脂酰肌醇-3-激酶磷酸化反应, 刺激 T 细胞活化, 激活机体内源性抗肿瘤反应^[13-14]。卡瑞利珠单抗作为人源化免疫球蛋白 G4 型单克隆抗体, 可通过阻断 PD-1/PD-L1 通路恢复机体免疫功能, 发挥抗肿瘤效应^[15]。目前, 卡瑞利珠单抗已在多种实体瘤中开展了临床试验^[16], 周梦熙等^[17]研究显示, 相较于单纯化疗, 联合应用卡瑞利珠单抗可有效延长复发或晚期转移性食管鳞癌患者的总生存期; 武玮等^[18]研究表明, 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗非小细胞肺癌总有效率为 64.0%, 其中新辅助治疗有效率、一线治疗有效率、二线及后期治疗有效率分别为 70.8%、63.6%、25.0%。本研究发现, 卡瑞利珠单抗联合 XELOX 方案治疗结肠癌患者, 疾病控制率由 61.70%增至 80.85%, 由此可知, 在 XELOX 方案的基础上联合卡瑞利珠单抗可提高抗

肿瘤效果。CCSA-2、CEA、CA19-9 均为结肠癌常见肿瘤标志物, 其水平随患者病情进展而发生变化, 可用于肿瘤早期诊断、疗效监测及预后预测^[19-20]。同时, 应用卡瑞利珠单抗联合 XELOX 方案的患者血清 CCSA-2、CEA、CA19-9 水平显著较低, 提示卡瑞利珠单抗通过阻断 PD-1/PD-L1 通路阻断 PD-1/PD-L1 通路恢复机体免疫功能, 抑制肿瘤细胞持续增殖, 进而减少肿瘤相关抗原释放, 降低肿瘤标志物水平。另外, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 表明卡瑞利珠单抗的使用不会增加不良反应发生率。

研究指出, 血管新生贯穿整个恶性肿瘤发生、发展过程, 肿瘤血管生成受血管生成因子诱导, 其中 VEGF 为最强血管生成刺激因子, 研究证实, VEGFA/VEGFR2 通路是促使肿瘤血管新生的关键通路^[21-22]。本研究数据显示, 治疗后治疗组血清 VEGF-A、VEGFR2 水平较对照组降低, 可见卡瑞利珠单抗联合 XELOX 方案治疗结肠癌患者, 可进一步降低血清 VEGF-A、VEGFR2 水平, 抑制肿瘤血管新生。通过构建正常化缺陷小鼠模型, 研究发现, 阻断免疫检查点可激活辅助性 T (Th) 细胞并诱导血管正常化, 提示肿瘤血管与免疫系统间存在相互作用^[23]。卡瑞利珠单抗抑制肿瘤血管新生机制可能为, 通过阻断 PD-1/PD-L1 通路激活 T 细胞, 调节免疫系统重编程并作用于肿瘤血管, 促使肿瘤血管正常化, 抑制 VEGF-A、VEGFR2 等细胞因子生成。

综上所述, 卡瑞利珠单抗联合 XELOX 方案可有效改善晚期结肠癌患者血清中异常肿瘤标志物及 VEGF-A、VEGFR2 等血管生长因子水平, 提高生活质量, 疗效显著, 且安全性高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Cao W, Chen H D, Yu Y W, *et al.* Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. *Chin Med J*, 2021, 134(7): 783-791.
- [3] 甄生华, 万倩, 张成, 等. XELOX 新辅助化疗对局部进展期低位直肠癌患者根治术 R0 切除率及恶性肿瘤标志物水平的影响 [J]. *河北医学*, 2023, 29(6): 912-916.
- [4] 杨占菊, 黄长江, 王名雪. 以 PD-1 和 PD-L1 为靶点的肿瘤免疫治疗研究进展 [J]. *癌症进展*, 2020, 18(8): 772-777.
- [5] 霍庚威, 宋莹, 贾沙沙, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗对比化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(3): 309-314.
- [6] Wang R, Shi M Q, Ji M, *et al.* Real world experience with camrelizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer: A prospective multicenter cohort study (NOAH-LC-101) [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2023, 12(4): 786-796.
- [7] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准: RECIST [J]. *循证医学*, 2004, 4(2): 85-90.
- [8] Machingura A, Taye M, Musoro J, *et al.* Clustering of EORTC QLQ-C30 health-related quality of life scales across several cancer types: Validation study [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 170: 1-9.
- [9] Huang M Y, Huang C M, Tsai H L, *et al.* Comparison of adjuvant FOLFOX4 chemotherapy and oral UFUR/LV following adjuvant FOLFOX4 chemotherapy in patients with stage III colon cancer subsequent to radical resection [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 6754-6762.
- [10] Arnold M, Sierra M S, Laversanne M, *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality [J]. *Gut*, 2017, 66(4): 683-691.
- [11] 黄镇, 罗扬, 程安琪, 等. 奥沙利铂联合卡培他滨新辅助化疗对局部进展期低位直肠癌病灶内恶性生物学标志基因表达的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(5): 928-931.
- [12] 戴玉容, 郭朝晖. 脾多肽注射液联合 FOLFOX4 或 XELOX 治疗 III/IV 期结肠癌术后患者的疗效及不良反应的比较 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(12): 1125-1129.
- [13] 位变, 王华庆, 柳凤亭, 等. PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗治疗恶性肿瘤引发反应性皮肤毛细血管增生二例 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(3): 252-253.
- [14] Fitzgerald K, Simone C B 2nd. Combining immunotherapy with radiation therapy in non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Surg Clin*, 2020, 30(2): 221-239.
- [15] 吴克林, 吴天英, 许海. 卡瑞利珠单抗联合化疗对老年非小细胞肺癌患者血清细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1、基质金属蛋白酶 9 表达及肿瘤生长转移的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(20): 2830-2833.
- [16] 张莲花, 税明才, 唐国英. 卡瑞利珠单抗联合化疗方案治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(7): 1502-1507.
- [17] 周梦熙, 陈象逊, 杨林, 等. 卡瑞利珠单抗治疗复发或晚期转移性食管鳞癌临床疗效及免疫相关不良反应观察 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(19): 3498-3502.
- [18] 武玮, 徐丽艳. 卡瑞利珠单抗用于治疗非小细胞肺癌的真实世界研究数据分析 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(20): 2011-2015.
- [19] 王华国, 林胜. 原肌球蛋白-4 联合 CEA、CA19-9 在结肠癌中的表达及其临床意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(2): 254-258.
- [20] 唐为志, 范育林, 郑多安. HBsAg、CEA、CA19-9 在结肠癌患者血清中的表达及其与临床病理特征的关系 [J]. *医学综述*, 2018, 24(16): 3324-3328.
- [21] Kajal K, Panda A K, Bhat J, *et al.* Andrographolide binds to ATP-binding pocket of VEGFR2 to impede VEGFA-mediated tumor-angiogenesis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4073.
- [22] 温培楠, 林明恕, 金冕, 等. 二氢杨梅素通过 ERK/VEGFA/VEGFR2 通路对体内外胃癌血管生成的影响 [J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(2): 113-121.
- [23] 李雪芹, 张凡, 李倩. 免疫检查点抑制剂同步化疗治疗非小细胞肺癌效果及对患者肿瘤标志物和免疫细胞水平的影响 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2023, 35(2): 99-103.

【责任编辑 金玉洁】