doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.17.014

特罗凯靶向治疗联合培美曲塞和顺铂对非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物、免疫球蛋白和T淋巴细胞亚群的影响*

许 英[1] 杨 洁[1] 李 娜[1] 安晓娟[1] 黄 兵[2] 张 霞[3△]

(1 中国人民解放军陆军第七十一集团军医院药剂科 江苏 徐州 221004;
2 中国人民解放军陆军第七十一集团军医院心胸外科 江苏 徐州 221004;3 高邮市人民医院药剂科 江苏 扬州 225600)

摘要 目的:探讨特罗凯靶向治疗联合培美曲塞和顺铂对非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清肿瘤标志物、免疫球蛋白和T淋巴细胞亚群的影响。**方法:**选取2018年2月~2020年2月期间我院接收的NSCLC患者80例,采用抽签法分为对照组、观察组两组,各40例。对照组给予培美曲塞和顺铂化疗方案治疗,观察组在对照组基础上联合特罗凯靶向治疗,对比两组总有效率、血清肿瘤标志物、免疫球蛋白、T淋巴细胞亚群及不良反应发生率。**结果:**对比两组不良反应无差异(P>0.05)。治疗3个疗程后,对照组、观察组的临床总有效率分别为37.50%、60.00%,观察组的总有效率高于对照组(P<0.05)。治疗3个疗程,观察组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$高于对照组,$CD8^+$低于对照组(P<0.05)。治疗3个疗程,观察组免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)高于对照组(P<0.05)。治疗3个疗程,观察组细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、糖类抗原50(CA50)、癌胚抗原(CEA)低于对照组(P<0.05)。**结论:**特罗凯靶向治疗联合培美曲塞和顺铂治疗NSCLC患者,疗效较好,可能与该方案可降低患者血清肿瘤标志物含量、调节免疫应答等因素有关。

关键词:特罗凯靶向治疗;培美曲塞;顺铂;非小细胞肺癌;肿瘤标志物;免疫球蛋白;T淋巴细胞亚群
中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)17-3264-04

Effects of Tarceva Targeted Therapy Combined with Pemetrexed and Cisplatin on Serum Tumor Markers, Immunoglobulin and T-lymphocyte Subsets in Patients with Non-small Cell Lung Cancer*

XU Ying[1], YANG Jie[1], LI Na[1], AN Xiao-juan[1], HUANG Bing[2], ZHANG Xia[3△]

(1 Department of Pharmacy, The 71st Group Military Hospital of Chinese People's Liberation Army, Xuzhou, Jiangsu, 221004, China; 2 Department of Cardio-Thoracic Surgery, The 71st Group Military Hospital of Chinese People's Liberation Army, Xuzhou, Jiangsu, 221004, China; 3 Department of Pharmacy, Gaoyou People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu, 225600, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of tarceva targeted therapy combined with pemetrexed and cisplatin on serum tumor markers, immunoglobulin and T lymphocyte subsets in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 80 NSCLC patients who were admitted to our hospital from February 2018 to February 2020 were selected, they were divided into two groups as control group and observation group by drawing lots, 40 cases in each group. The control group was treated with pemetrexed and cisplatin chemotherapy, while the observation group was treated with tarceva targeted therapy on the basis of the control group. The total effective rate, serum tumor markers, immunoglobulin, T lymphocyte subsets and incidence of adverse reactions between two groups were compared. **Results:** There was no difference in adverse reactions between two groups (P>0.05). After 3 courses of treatment, the clinical total effective rates of the control group and the observation group were 37.50% and 60.00%, and the total effective rate of observation group was higher than that of control group (P<0.05). After 3 courses of treatment, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were higher than those of control group, $CD8^+$ in observation group was lower than that in control group (P<0.05). After 3 courses of treatment, the levels of immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IGA), immunoglobulin M (IgM) in the observation group were higher than those of control group (P<0.05). After 3 courses of treatment, Cytokeratin-19-fragment (CYFRA21-1), Carbohydrate antigen 50(CA50), Carcinoembryonic antigen(CEA) in observation group were lower than those in control group(P<0.05). **Conclusion:** Tarceva targeted therapy combined with pemetrexed and cisplatin is effective in the treatment of NSCLC patients, the curative effect is good, which may be related to the reduction of serum tumor markers and the regulation of immune response.

Key words: Tarceva targeted therapy; Pemetrexed; Cisplatin; Non-small cell lung cancer; Tumor markers; Immunoglobulin; T lymphocyte subsets

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)17-3264-04

* 基金项目:江苏省卫生厅预防医学科研项目(Y2013067)

作者简介:许英(1983-),女,本科,主管药师,研究方向:临床药学,E-mail: xylcyxs@163.com

△ 通讯作者:张霞(1981-),女,本科,副主任药师,研究方向:药学管理和临床药学,E-mail: abc378324581@163.com

(收稿日期:2021-02-05 接受日期:2021-02-27)

前言

肺癌是世界恶性肿瘤发病率的首位肿瘤[1],非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的一种,所占比例高达 85%,且男性多于女性[2]。手术是治疗 NSCLC 的最有效方案,但由于 NSCLC 早期症状极其隐匿,较多患者在早期没有被及时发现,确诊时已是中晚期或癌细胞已扩散,错过了最佳治疗时机[3,4]。化疗是 NSCLC 临床常见的治疗手段,含铂两药化疗法是 NSCLC 治疗的首选方法,有效率达 30%,但是化疗并无靶向作用,毒副作用大,治疗中会附带杀伤人体正常组织器官,部分患者甚至因无法耐受而停止化疗,疗效存在局限性[5-7]。伴随生物分子科技的不断进步,靶向药物治疗方案逐渐变成 NSCLC 治疗的一线方案[8]。特罗凯是一种较为常见的靶向治疗药物,该药物半衰期长,特异性强[9]。我院目前应用特罗凯靶向治疗联合培美曲塞和顺铂治疗 NSCLC 取得较好疗效,现阐述如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择我院于 2018 年 2 月 ~2020 年 2 月期间接收的 NSCLC 患者 80 例,纳入标准:(1)诊断标准参考《新编常见恶性肿瘤诊治规范》[10];(2)预计生存期>3 个月;(3)均经细胞和组织病理学确诊为 NSCLC;(4)1 个月内未接受过放化疗;(5)患者及其家属签订同意书。排除标准:(1)对本次研究用药存在禁忌症者;(2)合并其他家族遗传病者;(3)伴有不同程度的肝肾功能不全者;(4)合并精神障碍者;(5)合并严重急慢性感染者;(6)妊娠或哺乳期女性;(7)血常规异常者。采用抽签法分为对照组、观察组两组,各 40 例。对照组男性 23 例,女性 17 例,平均年龄(53.68± 7.25)岁;病理类型:鳞癌 21 例,腺癌 19 例;临床分期:Ⅲ期 24 例,Ⅳ期 16 例。观察组男性 25 例,女性 15 例,平均年龄(54.09± 6.82)岁;病理类型:鳞癌 22 例,腺癌 18 例;临床分期:Ⅲ期 26 例,Ⅳ期 14 例。两组一般资料比较无差异(P>0.05),均衡可比。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组都予以常规治疗:吸氧、抗病毒及平衡水电解质等,对照组给予培美曲塞和顺铂治疗:培美曲塞(北京协和药厂,国药准字 H20110170,规格:0.5 g),静脉滴注,500 mg/m^2,d1、d8 给药,溶入 100 mL 0.9%氯化钠溶液,静脉滴注 30 min;顺铂(南京制药厂有限公司,国药准字 H20030675,规格:20 mL: 20 mg),静脉滴注,60 mg/m^2,d1~3 给药,溶入 100 mL 0.9%氯化钠溶液,静脉滴注 30 min。观察组在对照组基础上联合特罗凯(规格:0.15 g,国药准字 H20193262,上海创诺制药有限公司)靶向治疗,口服,150 mg/ 次,1 次 /d。两组均以 3 周为 1 个疗程,均治疗 3 个疗程。

1.2.2 检测方法 于治疗前、治疗 3 个疗程后抽取患者 8ml 清晨空腹肘静脉血,分为两管,其中一管经美国库尔特公司(COULTER)生产的 EPICSXL 流式细胞仪及其配套试剂分析 T 淋巴细胞亚群:CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$,计算 CD4$^+$/CD8$^+$。另一管经离心处理(3200 r/min,离心半径 14 cm,离心 10 min),分离血清,保存待检,采用电化学测定法检测细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)含量,采用放射免疫测定法检测糖类抗原 50(CA50)、癌胚抗原(CEA)。采用免疫比浊法测定免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)水平,操作严格按照试剂盒(上海恒远生物科技有限公司)说明书执行。

1.3 疗效判定

完全缓解(CR):目标病灶消失,至少持续 1 个月;部分缓解(PR):肿瘤病灶最长径之和与基线状态比较,肿瘤病灶减少≥ 30%,至少持续 1 个月;疾病稳定(SD):肿瘤直径缩小范围处于疾病进展(PD)、PR 之间;PD:肿瘤病灶增长程度超过≥ 30%。CR+PR+SD= 总有效[11]。

1.4 统计学方法

分析数据采用 SPSS 24.0 软件进行。以($\bar{x}$± s)表示计量资料,行 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,行卡方检验,α=0.05 为检验水准。

2 结果

2.1 疗效

治疗 3 个疗程后观察组总有效率(60.00%)高于对照组(37.50%)(P<0.05),如表 1 所示。

表 1 两组临床疗效比较 [例(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups [n(%)]

Groups	Complete remission	Partial remission	Stable disease	Disease progression	Total effective rate
Control group(n=40)	2(5.00)	8(20.00)	5(12.50)	25(62.50)	15(37.50)
Observation group(n=40)	4(10.00)	11(27.50)	9(22.50)	16(40.00)	24(60.00)
x^2					4.053
P					0.044

2.2 T 淋巴细胞亚群

两组治疗前 T 淋巴细胞亚群比较无差异(P>0.05)。两组治疗 3 个疗程后 CD3$^+$、CD4$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$ 比本组治疗前更低,CD8$^+$ 比本组治疗前更高(P<0.05);治疗 3 个疗程,观察组 CD3$^+$、CD4$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$ 高于对照组,CD8$^+$ 低于对照组(P<0.05)。如表 2 所示。

2.3 免疫球蛋白

两组治疗前免疫球蛋白比较无差异(P>0.05)。治疗 3 个疗程后,两组免疫球蛋白较本组治疗前下降(P<0.05);治疗 3 个疗程,观察组 IgG、IgA、IgM 高于对照组(P<0.05)。如表 3 所示。

2.4 血清肿瘤标志物

两组治疗前 CYFRA21-1、CA50、CEA 比较无差异(P>0.

05）。两组治疗 3 个疗程后 CYFRA21-1、CA50、CEA 均较本组治疗前下降（P<0.05）；治疗 3 个疗程，观察组 CYFRA21-1、CA50、CEA 低于对照组（P<0.05）。见表 4。

2.5 不良反应

比较两组不良反应发生率无差异（P>0.05），如表 5 所示。

表 2 两组 T 淋巴细胞亚群比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of T lymphocyte subsets between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

Groups	Time	$CD3^+$（%）	$CD4^+$（%）	$CD8^+$（%）	$CD4^+/CD8^+$
Control group（n=40）	Before treatment	43.24± 4.19	39.72± 4.11	28.71± 3.52	1.38± 0.29
	After 3 courses of treatment	37.25± 5.23[a]	30.99± 5.14[a]	36.68± 3.40[a]	0.84± 0.21[a]
Observation group（n=40）	Before treatment	43.87± 5.48	39.48± 4.49	28.42± 3.67	1.39± 0.23
	After 3 courses of treatment	39.54± 4.57[ab]	35.65± 5.38[ab]	32.09± 3.53[ab]	1.11± 0.27[ab]

Note: Compared with before treatment, [a]P<0.05, compared with the control group, [b]P<0.05.

表 3 两组免疫球蛋白比较（$\bar{x}\pm s$，g/L）

Table 3 Comparison of immunoglobulins between the two groups（$\bar{x}\pm s$, g/L）

Groups	Time	IgG	IgA	IgM
Control group（n=40）	Before treatment	11.90± 1.72	2.62± 0.58	1.76± 0.39
	After 3 courses of treatment	6.96± 1.81[a]	1.43± 0.44[a]	0.82± 0.23[a]
Observation group（n=40）	Before treatment	11.71± 1.42	2.69± 0.43	1.71± 0.31
	After 3 courses of treatment	9.19± 1.47[ab]	1.98± 0.39[ab]	1.23± 0.27[ab]

Note: Compared with before treatment, [a]P<0.05, compared with the control group, [b]P<0.05.

表 4 两组血清肿瘤标志物比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of serum tumor markers between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

Groups	Time	CYFRA21-1（ng/mL）	CA50（U/mL）	CEA（ng/mL）
Control group（n=40）	Before treatment	5.79± 0.36	26.73± 2.69	22.36± 3.28
	After 3 courses of treatment	3.83± 0.42[a]	13.64± 2.17[a]	16.48± 2.42[a]
Observation group（n=40）	Before treatment	5.63± 0.37	26.21± 2.37	22.75± 4.39
	After 3 courses of treatment	1.39± 0.23[ab]	8.39± 1.28[ab]	11.46± 2.12[ab]

Note: Compared with before treatment, [a]P<0.05, compared with the control group, [b]P<0.05.

表 5 两组不良反应发生率比较 [例（%）]

Table 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [n（%）]

Groups	Leukopenia	Nausea and vomiting	Myelosuppression	Abnormal liver function	Total incidence
Control group（n=40）	2（5.00）	3（7.50）	2（5.00）	2（5.00）	9（22.50）
Observation group（n=40）	1（2.50）	3（7.50）	3（7.50）	3（7.50）	10（25.00）
x^2					0.069
P					0.793

3 讨论

经济的飞速增长，使人们的生活质量得到改善的同时，也加快了生活节奏，加大了工作压力，工业排放、汽车尾气等导致大气污染严重，以上均成为肺癌高发的关键因素[12,13]。在我国，约有 80%的 NSCLC 患者就医确诊时已到达疾病中晚期，错过了最佳治疗时机，目前含铂类两药化疗方法是 NSCLC 治疗的首选方法[14]。培美曲塞是一种叶酸拮抗剂，主要通过抑制叶酸的依赖性代谢从而阻止肿瘤细胞的增殖[15]。以往研究显示[16]，培美曲塞与顺铂联合使用可发挥协同作用，且不会出现交叉耐药现象。顺铂属于细胞毒类抗肿瘤药物，可与细胞核内 DNA 的碱基结合，造成 DNA 损伤，破坏 DNA 复制和转录，抑制 RNA 及蛋白质的合成，已普遍用于治疗膀胱癌、卵巢癌、睾丸癌、子宫癌、颈部癌等，疗效显著[17-19]。但近年来的临床实践证实[20]，应用

培美曲塞和顺铂化疗方案后患者总体生存率未见明显增加。

分子靶向治疗是指通过将靶向药物作用于肿瘤的增殖入侵等病理过程从而达到消灭肿瘤的目的[21]。NSCLC 的发生和发展是多因素作用、多基因参与的多阶段持续性病理过程,其主要致病基因是微小 RNA 分子,该分子源于内生性原始 RNA 的表达,微小 RNA 核糖酶将原始 RNA 处理后,使其成为微小 RNA 前体,与核糖体 RNA 共同诱导复杂基因蛋白的结合,形成目标致病因子中的微小 RNA 分子,此微小 RNA 分子可诱导肿瘤标志物加速表达[22,23]。特罗凯对微小 RNA 的遗传代谢发挥靶向抑制作用,肿瘤细胞间的信号转导被阻断,从而达到抗肿瘤效果[24]。此外,特罗凯还可以通过烷基化作用,将肿瘤细胞聚集成团[25]。本次研究结果显示,观察组的总有效率高于对照组,可见特罗凯靶向治疗联合培美曲塞和顺铂化疗方案治疗可发挥协同抗肿瘤作用,有效阻止疾病进展。

健康人的内环境处于一个稳定的状态,出现肿瘤时会改变内分泌和免疫系统的稳定状态。NSCLC 患者免疫功能低下,常规化疗与放疗均会严重损伤免疫功能,免疫球蛋白和 T 淋巴细胞亚群是人体免疫系统的重要组成部分,$CD3^+$、$CD4^+$ 细胞在机体抗癌中发挥着重要作用,$CD8^+$ 细胞为细胞毒性 T 细胞,可引发细胞毒作用[26]。免疫球蛋白中的 IgG、IgA、IgM 在抗肿瘤感染浸润防御中起重要作用[27]。此外,随着肺癌病理研究的不断发展,越来越多的肿瘤标志物在 NSCLC 的诊疗和预后的评估中发挥重要作用。NSCLC 患者淋巴结转移程度越重,肿瘤分期越晚,CYFRA21-1 水平越高。肿瘤可分泌 CEA,肺癌程度不断加深可使 CEA 在血清中含量上升;CA50 是肺癌中产生的糖类抗原,病情越深,其水平越高。本研究中两种治疗方案均可降低血清肿瘤标志物含量,并都伴有一定的免疫损伤,但培美曲塞和顺铂化疗方案联合特罗凯靶向治疗者的免疫损伤程度更轻,抗肿瘤效果更好。这可能是因为特罗凯在与化疗药物联合使用时,可发挥靶向作用,识别肺癌细胞并杀灭,并且因其靶向功能,不会损伤机体正常组织[28]。单核细胞是机体获得先天性免疫应答、获得性免疫应答的重要成员,特罗凯可使单核细胞的迁移和凋亡得到抑制,进而减轻机体免疫抑制[29]。两组在不良反应发生率对比未见统计学差异,表明培美曲塞和顺铂化疗方案联合特罗凯治疗 NSCLC 后短期内未见不良反应明显增加,笔者认为主要是因为特罗凯进入人体后,大部分与蛋白结合后可通过粪便排出,在人体内不会产生蓄积效果,故未见明显不良反应发生率增加[30]。

综上所述,特罗凯靶向治疗联合培美曲塞和顺铂化疗方案治疗 NSCLC 患者,疗效较好,可能与降低血清肿瘤标志物含量、调节免疫应答等因素有关。

参考文献(References)

[1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33

[2] Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, et al. Molecular Epidemiology of the Main Druggable Genetic Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): E612

[3] 魏周斌, 赵亮, 张俣, 等. 胸腔镜肺楔形切除术与胸腔镜肺叶切除加纵隔淋巴结清扫术治疗早期非小细胞肺癌患者的临床效果比较[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(5): 919-922

[4] Zhao G, Jiang X, Wang F, et al. Lobectomy with high-position single-intercostal two-port video-assisted thoracoscope for non-small cell lung cancer is a safe and effective surgical procedure[J]. J Thorac Dis, 2020, 12(12): 7346-7354

[5] Zhao K, Wang C, Shi F, et al. Combined prognostic value of the SUVmax derived from FDG-PET and the lymphocyte-monocyte ratio in patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer receiving chemotherapy[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 66

[6] Li L, Xu F, Chen Y, et al. Indirect comparison between immunotherapy alone and immunotherapy plus chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review[J]. BMJ Open, 2020, 10(11): e034010

[7] Rothschild SI, Nachbur R, Herzog N, et al. Second-line therapy improves overall survival in primary refractory non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. ESMO Open, 2021, 6(1): 100013

[8] 胥瑞婷, 马音, 朱炜炜. 中医药联合靶向药物治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(12): 1359-1363

[9] Wu FZ, Song JJ, Zhao ZW, et al. The efficacy and safety of erlotinib compared with chemotherapy in previously treated NSCLC: A meta-analysis[J]. Math Biosci Eng, 2019, 16(6): 7921-7933

[10] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范 [M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1999: 3-6

[11] 郑香香, 闫建珠, 黄昌秀, 等. 埃克替尼治疗表皮生长因子受体突变非小细胞肺癌疗效分析 [J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(6): 687-691

[12] Garelli E, Rittmeyer A, Putora PM, et al. Abscopal effect in lung cancer: three case reports and a concise review[J]. Immunotherapy, 2019, 11(17): 1445-1461

[13] Nicot C. RNA-Seq reveal the circular RNAs landscape of lung cancer [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 183

[14] 洪晓华, 王光耀, 刘体勤, 等. 八种中药注射剂联合紫杉醇和顺铂化疗方案治疗非小细胞肺癌的网状 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(26): 3311-3323

[15] Noronha V, Patil VM, Joshi A, et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(2): 124-136

[16] Liang J, Lu T, Chen Z, et al. Mechanisms of resistance to pemetrexed in non-small cell lungcancer [J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(6): 1107-1118

[17] Wu TH, Chang SY, Shih YL, et al. Emetine Synergizes with Cisplatin to Enhance Anti-Cancer Efficacy against Lung Cancer Cells [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 5914

[18] Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review[J]. JAMA, 2019, 322(8): 764-774

[19] Liu X, Wang W, Yin Y, et al. A high-throughput drug screen identifies auranofin as a potential sensitizer of cisplatin in small cell lung cancer[J]. Invest New Drugs, 2019, 37(6): 1166-1176

[20] 权瑞泉, 张丽, 匡黎. AP 化疗方案治疗 EGFR-TKI 一线化疗失败非小细胞肺癌患者的疗效及对预后的影响[J]. 癌症进展, 2020, 18(4): 377-379, 417

[21] Haratake N, Seto T. NTRK Fusion-positive Non-small-cell Lung Cancer: The Diagnosis and Targeted Therapy [J]. Clin Lung Cancer, 2021, 22(1): 1-5

(下转第 3335 页)

among girls at the time of puberty [J]. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab, 2018, 24(1): 40-44

[14] Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovas cular disease prevention[J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(7): 399-404

[15] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2018, 33(9): 1602-1618

[16] Cunha A, Póvoa AM. Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review[J]. Porto Biomed J, 2021, 6(1): e116

[17] Akbari Sene A, Tahmasbi B, Keypour F, et al. Differences in and Correlates of Sexual Function in Infertile Women with and without Polycystic Ovary Syndrome[J]. Int J Fertil Steril, 2021, 15(1): 65-72

[18] Neven ACH, Laven J, Teede HJ, et al. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines[J]. Semin Reprod Med, 2018, 36(1): 5-12

[19] Jamilian M, Mansury S, Bahmani F, et al. The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovarysyndrome [J]. J Ovarian Res, 2018, 11(1): 80

[20] Advani K, Batra M, Tajpuriya S, et al. Efficacy of combination therapy of inositols, antioxidants and vitamins in obese and non-obese women with polycystic ovarysyndrome: an observational study [J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 40(1): 96-101

[21] Liu Z, Song Y, Xu Y, et al. The comparison of the effectiveness and safety of drospirone ethinylestradiol and ethinyl estradiol cyproterone in the treatment of polycystic ovarian syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99 (51): e23811

[22] Li Y, Ruan X, Wang H, et al. Comparing the risk of adverse pregnancy outcomes of Chinese patients with polycystic ovary syndrome with and without antiandrogenic pretreatment [J]. Fertil Steril, 2018, 109 (4): 720-727

[23] Fonseka S, Wijeyaratne CN, Gawarammana IB, et al. Effectiveness of Low-dose Ethinylestradiol/Cyproterone Acetate and Ethinylestradiol/Desogestrel with and without Metformin on Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-blind, Triple-dummy Study[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2020, 13(7): 18-23

[24] 杨银. 麒麟丸联合二甲双胍对多囊致不孕女性 MMP-9、VEGF 和 HGF 影响及临床疗效研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(4): 765-767

[25] 刘萌, 高庆红. 麒麟丸治疗多囊卵巢综合征不孕症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(17): 1882-1884, 1897

[26] 吴海霞. 麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征致不孕症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(10): 2696-2699

[27] 周延春. 麒麟丸联合氯米芬治疗多囊卵巢综合征不孕的疗效及对患者血清激素水平的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(4): 570-573

[28] 黄永俐, 沈洁. 麒麟丸联合二甲双胍对多囊卵巢致不孕患者相关指标的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(9): 1042-1045

[29] 戴清. 麒麟丸联合烯丙雌醇片治疗黄体功能不全所致不孕临床观察[J]. 新中医, 2017, 49(4): 75-77

（上接第 3267 页）

[22] Chen L, Nan A, Zhang N, et al. Circular RNA 100146 functions as an oncogene through direct binding to miR-361-3p and miR-615-5p in non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 13

[23] Zhang R, Xia Y, Wang Z, et al. Serum long non coding RNA MALAT-1 protected by exosomes is up-regulated and promotes cell proliferation and migration in non-small cell lung cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(2): 406-414

[24] Wang HL, Liu YC, Long MP, et al. Blocking ROR1 enhances the roles of erlotinib in lung adenocarcinoma cell lines [J]. Oncol Lett, 2019, 18(3): 2977-2984

[25] Karachaliou N, Codony-Servat J, Bracht JWP, et al. Characterising acquired resistance to erlotinib in non-small cell lung cancer patients [J]. Expert Rev Respir Med, 2019, 13(10): 1019-1028

[26] White JT, Cross EW, Kedl RM. Antigen-inexperienced memory $CD8^+$T cells: where they come from and why we need them [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(6): 391-400

[27] 李洪伟, 宋言峥. 新福菌素胸腔灌注治疗非小细胞肺癌患者的效果及对患者血清免疫球蛋白的影响 [J]. 肿瘤药学, 2017, 7(05): 551-555

[28] 张纪良, 肖昕, 邹金金, 等. 分子靶向药(特罗凯)治疗晚期非小细胞肺癌男性患者的临床疗效 [J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(12): 1840-1842

[29] Choi HD, Chang MJ. Eye, hepatobiliary, and renal disorders of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer: A meta-analysis [J]. PLoS One, 2020, 15(7): e0234818

[30] Kimura T, Kawaguchi T, Chiba Y, et al. Phase I/II study of intermitted erlotinib in combination with docetaxel in patients with recurrent non-small cell lung cancer (WJOG4708L)[J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49(10): 947-955