

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.11.038

贝伐珠单抗联合 TP 化疗方案对晚期非鳞癌非小细胞肺癌患者免疫功能、生活质量和血清肿瘤标志物的影响 *

戴 丽¹ 王小华² 杨万春³ 杨庆斌³ 王凤玲¹ 李 琪¹ 孟祥云^{1Δ}

(1 合肥市第二人民医院药学部 安徽 合肥 230011;

2 安徽医科大学第一附属医院药剂科 安徽 合肥 230022; 3 合肥市第二人民医院呼吸内科 安徽 合肥 230011)

摘要 目的:探讨贝伐珠单抗联合紫杉醇加顺铂(TP)化疗方案对晚期非鳞癌非小细胞肺癌(NSNSCLC)患者免疫功能、生活质量和血清肿瘤标志物的影响。**方法:**选取 2016 年 4 月~2019 年 8 月期间我院收治的晚期 NSNSCLC 患者 80 例。采用随机数字表法将患者分为对照组(n=40, TP 化疗方案治疗)和研究组(n=40, 对照组基础上联合贝伐珠单抗治疗), 比较两组疗效、免疫功能、生活质量和血清肿瘤标志物, 记录两组不良反应发生情况。**结果:**研究组治疗后的客观缓解率、疾病控制率高于对照组($P<0.05$)。两组治疗后免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、免疫球蛋白 A(IgA)均下降, 但研究组高于对照组($P<0.05$)。两组治疗后社交/家庭状况、生理状况、情感状况、功能状况、肺癌附加的关注评分均升高, 且研究组高于对照组($P<0.05$)。两组治疗后癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)均下降, 且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间对比无明显差异($P>0.05$)。**结论:**贝伐珠单抗联合 TP 化疗方案治疗晚期 NSNSCLC 患者, 可有效阻止肿瘤进展, 且能减小化疗对机体免疫功能影响, 改善患者生活质量。

关键词: 贝伐珠单抗; TP 化疗; 晚期; 非鳞癌非小细胞肺癌; 免疫功能; 生活质量; 肿瘤标志物

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)11-2174-05

Effect of Bevacizumab Combined with TP Chemotherapy on Immune Function, Quality of Life and Serum Tumor Markers in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer*

DAI Li¹, WANG Xiao-hua², YANG Wan-chun³, YANG Qing-bin³, WANG Feng-ling¹, LI Qi¹, MENG Xiang-yun^{1Δ}

(1 Department of Pharmaceutical, Hefei Second People's Hospital, Hefei, Anhui, 230011, China;

2 Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230022, China;

3 Department of Respiratory Medicine, Hefei Second People's Hospital, Hefei, Anhui, 230011, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of bevacizumab combined with paclitaxel plus cisplatin (TP) chemotherapy on immune function, quality of life and serum tumor markers in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 80 patients with advanced NSCLC in our hospital from April 2016 to August 2019 were selected. The patients were randomly divided into the control group (n = 40, TP Chemotherapy) and the study group (n = 40, bevacizumab on the basis of the control group). The curative effect, immune function, quality of life and serum tumor markers of the two groups were compared, and the occurrence of adverse reactions in the two groups were recorded. **Results:** The objective remission rate and disease control rate of the study group after treatment were higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and immunoglobulin A (IGA) in the two groups decreased, but the study group was higher than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of social/family status, physiological status, emotional status, functional status, lung cancer status of lung cancer in the two groups increased, and the score in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) decreased in both groups after treatment, and the study group was lower than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Bevacizumab combined with TP Chemotherapy in the treatment of patients with advanced NSCLC can effectively prevent tumor progression, reduce the impact of chemotherapy on immune function and improve the quality of life of patients.

Key words: Bevacizumab; TP Chemotherapy; Advanced; NSCLC; Immune function; Quality of life; Tumor markers

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

Article ID: 1673-6273(2021)11-2174-05

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(82003849)

作者简介: 戴丽(1984-), 女, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学, E-mail: lidai4250@163.com

Δ 通讯作者: 孟祥云(1970-), 男, 本科, 副主任药师, 研究方向: 临床药学, E-mail: 2739687846@qq.com

(收稿日期: 2021-01-07 接受日期: 2021-01-30)

前言

非小细胞肺癌 (NSCLC) 是临床最为常见的肺癌类型, NSCLC 包括鳞癌和非鳞癌, 其中非鳞癌又包括腺癌、大细胞癌及其它类型^[1]。非鳞癌非小细胞肺癌 (NSNSCLC) 是一类具有癌细胞生长分裂缓慢生物学特性的肺部恶性肿瘤, 由于早期临床症状无特异性, 大部分患者确诊时即处于癌症晚期, 增加临床治疗的难度^[2,3]。紫杉醇加顺铂 (TP) 化疗是治疗 NSNSCLC 的主要方案, 然而其有效率亦仅为 20%~45%, 中位生存期约为 4~10 个月, 整体疗效及预后欠佳^[4]。有研究指出^[5], 血管形成是 NSNSCLC 生长与转移的形态学基础, 血管是可为肿瘤提供生长所需养分的主要供给组织。贝伐珠单抗近年来逐渐被用于恶性肿瘤的治疗中, 是全球首个获准上市的抗血管生成单克隆抗体^[6]。本研究采用贝伐珠单抗联合 TP 化疗方案治疗晚期 NSNSCLC, 疗效较好。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 4 月~2019 年 8 月期间来我院就诊的 80 例晚期 NSNSCLC 患者。纳入标准: (1) 参考《中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)》^[7], 均根据症状、影像学、体征、病理学检查确诊; (2) 均具有化疗适应证; (3) 临床分期为 IIIb 期或 IV 期; (4) 预计生存期超过 3 个月; (5) 签署知情同意书。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤者; (2) 合并有活动性结核以及感染性疾病者; (3) 近期使用过免疫抑制剂者; (4) 伴有精神疾病患者; (5) 入院前接受过其他治疗者; (6) 合并严重免疫系统疾病者。采用随机数字表法将患者分为对照组 (n=40, TP 化疗方案治疗) 和研究组 (n=40, 对照组基础上联合贝伐珠单抗治疗), 其中对照组女 17 例, 男 23 例, 病程 2~7 年, 平均 (4.82±0.86) 年; 年龄 45~70 岁, 平均 (58.69±4.36) 岁; 临床分期: IIIb 期 22 例, IV 期 18 例; 病理分型: 腺癌 24 例, 大细胞癌 13 例, 其他类型 3 例; 病理学分级: 低分化 8 例, 中分化 23 例, 高分化 9 例。研究组女 15 例, 男 25 例, 病程 1~7 年, 平均 (4.77±0.73) 年; 年龄 46~72 岁, 平均 (58.57±5.42) 岁; 临床分期: IIIb 期 20 例, IV 期 20 例; 病理分型: 腺癌 22 例, 大细胞癌 14 例, 其他类型 4 例; 病理学分级: 低分化 7 例, 中分化 22 例, 高分化 11 例。两组一般资料均衡可比 ($P>0.05$)。本次研究经医院伦理委员会批准进行。

1.2 治疗方法

对照组患者给予 TP 化疗方案治疗, 用药方案如下: 75 mg/m² 紫杉醇 (北京双鹭药业股份有限公司, 国药准字 H20066640, 规格: 5 mL: 30 mg) 与 5% 葡萄糖 500 mL 混合后静滴 1h 左右, 1

次/d, d1、d8。75 mg/m² 顺铂冻干粉针 [齐鲁制药 (海南) 有限公司, 国药准字 H20023461, 规格: 50 mL: 顺铂 50 mg 与氯化钠 450 mg] 与 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 混合后静滴 1h 左右, 1 次/d, d1~d3。化疗期间常规给予止吐、水化、利尿、保护胃粘膜等对症处理。研究组给予 TP 化疗 (治疗方案同对照组) 联合贝伐珠单抗 (国药准字 S20190040, 齐鲁制药有限公司, 规格: 100 mg: 4 mL) 治疗, 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 与 15 mg/kg 贝伐珠单抗混合后静滴, 1 次/d。两组均以 21d 为 1 个周期, 共治疗 3 个周期。

1.3 疗效判定

疾病控制率 = 部分缓解率 + 完全缓解率 + 疾病稳定率。客观缓解率 = 部分缓解率 + 完全缓解率。病灶增大 ≥ 20% 为疾病进展。病灶缩小 ≤ 30% 或增大 < 20% 为疾病稳定。病灶缩小 > 30% 且时间 ≥ 1 月为部分缓解。完全缓解: 病灶完全消失且时间 ≥ 1 月^[8]。

1.4 观察指标

(1) 治疗前后的生活质量采用中文版 FACT-L 量表^[9]评价, 该量表 (36 小条目) 共包括生理状况、社交/家庭状况、情感状况、功能状况、肺癌附加。每个条目评分 0~4 分, 分数越高, 生活质量越好。

(2) 采集两组治疗前后空腹肘静脉血 6 mL, 经离心半径 14.5 cm, 4200 r/min 离心 15min, 分离上清液待测。采用美国库尔特公司 (COULTER) 生产的 EPICSXL 流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺。采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤标志物: 癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)。使用免疫比浊法检测患者免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 M (IgM)、免疫球蛋白 A (IgA) 水平。

(3) 记录不良反应。

1.5 统计学方法

采用 SPSS19.0 进行统计分析。计数资料以率 (%) 表示, 进行 χ^2 检验。计量资料以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 进行 t 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组疗效对比

研究组治疗后的客观缓解率、疾病控制率高于对照组 ($P<0.05$), 详见表 1。

2.2 两组免疫功能指标对比

两组治疗前 IgG、IgM、IgA、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 对比无差异 ($P>0.05$), 两组治疗后 IgG、IgM、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA 均下降, 但研究组较对照组高 ($P<0.05$), 详见表 2。

表 1 两组客观缓解率、疾病控制率组间对比 [n(%)]

Table 1 Comparison of objective remission rate and disease control rate between the two groups [n(%)]

Groups	n	Complete remission	Partial remission	Disease stable	Disease progression	Objective remission rate	Disease control rate
Control group	40	0(0.00)	8(20.00)	11(27.50)	11(27.50)	8(20.00)	19(47.50)
Study group	40	0(0.00)	19(47.50)	10(25.00)	11(27.50)	19(47.50)	29(97.50)
χ^2	-					6.765	5.208
P	-					0.009	0.022

表 2 两组免疫功能指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of immune function indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	IgG(g/L)	IgM(g/L)	IgA(g/L)	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Control group (n=40)	Before treatment	13.04±1.36	1.75±0.38	2.88±0.46	48.71±6.39	37.12±6.27	1.56±0.27
	After treatment	6.92±0.83 ^a	1.18±0.32 ^a	1.67±0.51 ^a	38.16±6.44 ^a	29.25±5.03 ^a	1.14±0.22 ^a
Study group (n=40)	Before treatment	13.09±1.21	1.71±0.45	2.79±0.59	48.34±5.48	37.38±5.76	1.52±0.25
	After treatment	9.16±1.17 ^{ab}	1.45±0.38 ^{ab}	2.15±0.43 ^{ab}	43.26±6.32 ^{ab}	33.69±4.34 ^{ab}	1.31±0.34 ^{ab}

Note: compared with before treatment, ^a $P < 0.05$. compared with the control group, ^b $P < 0.05$.

2.3 两组生活质量对比

两组治疗前 FACT-L 量表维度评分对比差异无统计学意义

($P > 0.05$), 两组治疗后 FACT-L 量表维度评分均升高, 且研究组高于对照组 ($P < 0.05$), 详见表 3。

表 3 两组生活质量评分对比 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of quality of life scores between the two groups ($\bar{x} \pm s$, score)

Groups	Time	Social / family status	Physiological condition	Functional status	Emotional status	Additional attention to lung cancer
Control group (n=40)	Before treatment	16.31±2.19	18.03±1.23	13.65±2.40	15.31±2.92	20.91±3.43
	After treatment	19.28±2.25 ^a	21.82±1.40 ^a	15.23±3.05 ^a	17.46±2.76 ^a	24.75±3.89 ^a
Study group(n=40)	Before treatment	16.27±2.71	18.07±2.86	13.92±2.49	15.35±2.76	20.85±3.56
	After treatment	22.37±3.65 ^{ab}	24.98±3.94 ^{ab}	18.74±2.39 ^{ab}	19.05±2.53 ^{ab}	27.69±3.62 ^{ab}

Note: compared with before treatment, ^a $P < 0.05$. compared with the control group, ^b $P < 0.05$.

2.4 两组血清肿瘤标志物对比

两组治疗前 CYFRA21-1、CEA、CA125 对比无差异 ($P > 0$).

05), 两组治疗后 CEA、CYFRA21-1、CA125 均下降, 且研究组低于对照组 ($P < 0.05$), 详见表 4。

表 4 两组血清肿瘤标志物对比 ($\bar{x} \pm s$)

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

Groups	Time	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(μ g/L)	CA125(U/mL)
Control group(n=40)	Before treatment	36.84±4.98	41.35±4.07	91.67±8.86
	After treatment	24.51±3.17 ^a	33.89±3.28 ^a	78.69±10.72 ^a
Study group(n=40)	Before treatment	36.23±5.96	41.68±3.62	91.32±7.69
	After treatment	17.84±3.61 ^{ab}	22.73±4.89 ^{ab}	49.03±8.76 ^{ab}

Note: compared with before treatment, ^a $P < 0.05$. compared with the control group, ^b $P < 0.05$.

2.5 两组不良反应发生率对比

两组不良反应发生率组间对比无差异 ($P > 0.05$), 详见表 5。

表 5 两组不良反应发生率对比【例(%)】

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

Groups	n	Leukopenia	Gastrointestinal reaction	Thrombocytopenia	Proteinuria	Alopecia	Total incidence
Control group	40	2(5.00)	3(7.50)	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	9(22.50)
Study group	40	2(5.00)	4(10.00)	3(7.50)	1(2.50)	2(5.00)	12(30.00)
χ^2	-						0.581
P	-						0.446

3 讨论

NSNSCLC 的发病由多种因素引起, 具有生长速度快、恶性程度高、治愈率低等诸多特点^[9]。多数 NSNSCLC 患者早期症状并不典型, 常规的检查也较难发现, 大部分患者确诊时疾病

已发展至晚期^[11]。晚期的 NSNSCLC 患者的主要治疗目标在于阻止肿瘤进展、缩小肿瘤体积, 尽可能的减轻患者痛苦, 提高其生活质量^[12]。含铂类联合化疗方案是治疗晚期 NSNSCLC 患者的标准方案, TP 化疗方案是晚期肺癌患者的首选化疗方案^[13]。其中紫杉醇提取自裸子植物红豆杉的树皮, 经临床验证, 其具

有良好的抗肿瘤效果^[14]。顺铂属于细胞周期的非特异性药物,具有细胞毒性。与正常细胞相比,癌细胞的增殖和合成更为迅速,顺铂进入人体后可与细胞核内 DNA 的碱基结合,形成三种形式的交联,破坏 DNA 复制和转录,抑制癌细胞 DNA 复制过程,并损伤其细胞膜上的结构,发挥广谱抗癌作用^[15,16]。紫杉醇可诱导与促进微管装配、微管蛋白聚合、防止解聚,从而触发细胞凋亡和抑制癌细胞的有丝分裂,发挥抗癌效果^[17]。尽管紫杉醇、顺铂的抗癌效果均较好,但晚期 NSNSCLC 体内肿瘤增殖及血管新生能力很强,转移速度快,化疗的效果有限。

随着对 NSNSCLC 的深入研究,学者发现肿瘤细胞增殖与转移主要依赖于血管^[18]。血管内皮生长因子 (VEGF) 是重要的促血管生成因子,其可与 VEGFR2 结合介导淋巴管和血管生成^[19]。以往的研究结果表明^[20],绝大多数人类恶性肿瘤中可见 VEGF 的过表达。相关研究证实^[22,23],贝伐珠单抗可促进肿瘤组织体积缩小。贝伐珠单抗主要通过抑制 VEGF 结合特定受体阻碍肿瘤组织血管形成,从而使得肿瘤细胞因缺乏养分而凋亡^[21]。此外,也有研究证实,贝伐珠单抗单药治疗可延长 NSNSCLC 患者无疾病进展生存期,但对于其中位生存期的改变意义不大,故需联合化疗以改善其疗效。本次研究中,通过以单纯化疗为对照,在化疗基础上联合贝伐珠单抗治疗,结果显示,贝伐珠单抗联合 TP 化疗方案治疗晚期 NSNSCLC 患者,可有效提高患者客观缓解率、疾病控制率,阻止疾病进展。CEA 是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白^[24],CA125 则是一种多聚糖蛋白^[25],两者均常用于肿瘤患者的诊断和监测。CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 的两个单克隆抗体,对 NSCLC 具有较高的诊断和疗效评估应用价值^[26]。本研究结果显示研究组 CEA、CA125、CYFRA21-1 水平改善优于对照组,究其改善效果更佳的原因,贝伐珠单抗除了可切断癌组织的营养供应渠道外,还可疏通血管、协助其他抗癌药物集中于癌组织,发挥更好的抗癌作用^[27]。根据以往资料^[28],恶性肿瘤患者治疗前往往均表现出免疫低下状态,而治疗期间的各种毒副反应可加重这一状态。而肿瘤患者的预后又与其免疫功能状况息息相关。本次研究中,贝伐珠单抗联合 TP 化疗方案治疗可有效减轻晚期 NSNSCLC 患者的免疫抑制。这可能与贝伐珠单抗可帮助抗肿瘤药物更多的作用于肿瘤细胞,减少对人体正常细胞的伤害有关^[29]。同时观察两组生活质量可知,贝伐珠单抗联合 TP 化疗方案治疗改善患者生活质量的效果更佳,主要是因为联合治疗可获得更好的疗效,减轻患者治疗痛苦。另两组不良反应发生率组间对比无明显差异,提示贝伐珠单抗联合 TP 化疗是较为安全的治疗方案。

综上所述,晚期 NSNSCLC 患者经过贝伐珠单抗联合 TP 化疗方案治疗疗效较好,可有效阻止疾病进展,改善其生活质量,且可有效减轻免疫损伤。

参考文献(References)

- [1] 陈华林,杨东红,王永存,等. 培美曲塞+顺铂方案诱导化疗联合同期放疗对局部晚期非小细胞肺癌的近期疗效及安全性观察[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(13): 2487-2490, 2494
- [2] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1623-1640
- [3] Jonna S, Subramaniam DS. Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lungcancer (NSCL): an update[J]. Discov Med, 2019, 27(148): 167-170
- [4] 邓颖, 胡洪林, 任刚, 等. 奈达铂联合紫杉醇与顺铂联合紫杉醇同步放化疗对III期非小细胞肺癌的疗效对照研究 [J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(01): 52-54
- [5] Wei S, Guo C, He J, et al. Effect of Vein-First vs Artery-First Surgical Technique on Circulating Tumor Cells and Survival in Patients With Non-Small Cell LungCancer: A Randomized Clinical Trial and Registry-Based Propensity Score Matching Analysis [J]. JAMA Surg, 2019, 154(7): e190972
- [6] Diaz RJ, Ali S, Qadir MG, et al. The role of bevacizumab in the treatment of glioblastoma[J]. J Neurooncol, 2017, 133(3): 455-467
- [7] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78
- [8] 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, 111
- [9] 潘雁, 徐云华, 王辉, 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
- [10] Chen R, Tao Y, Xu X, et al. The efficacy and safety of nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Discov Med, 2018, 26(143): 155-166
- [11] Reck M, Rabe KF. Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 849-861
- [12] Liu G, Pei F, Yang F, et al. Role of Autophagy and Apoptosis in Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 367
- [13] Hattori Y, Kono Y, Itoh S, et al. A phase I/II study of weekly nab-paclitaxel plus cisplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lungcancer [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 115
- [14] Vasconcellos VF, Marta GN, da Silva EM, et al. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 1(1): CD009256
- [15] Qin S, Yu H, Wu X, et al. Weekly albumin-bound paclitaxel/cisplatin versus gemcitabine/cisplatin as first-line therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II open-label clinical study[J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31(2): 339-348
- [16] Chang Q, Zhang Y, Xu J, et al. First-line pemetrexed/carboplatin or cisplatin/bevacizumab compared with paclitaxel/carboplatin/bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer with wild-type driver genes: A real-world study in China [J]. Thorac Cancer, 2019, 10(5): 1043-1050
- [17] Shi M, Gu A, Tu H, et al. Comparing nanoparticle polymeric micellar paclitaxel and solvent-based paclitaxel as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an open-label, randomized, multicenter, phase III trial[J]. Ann Oncol, 2021, 32(1): 85-96
- [18] Chen Y, Mathy NW, Lu H. The role of VEGF in the diagnosis and treatment of malignant pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer (Review)[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(6): 8019-8030
- [19] Spagnuolo A, Palazzolo G, Sementa C, et al. Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(4): 491-506

- [20] Lv WW, Zhang JJ, Zhou XL, et al. Safety of combining vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019 98(23): e15806
- [21] Saito H, Fukuhara T, Furuya N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 625-635
- [22] 熊志成, 刘洋, 孙鑫, 等. 奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗伴 EGFR T790M 突变肺癌的疗效与机制研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(15): 744-749
- [23] Seto T, Azuma K, Yamanaka T, et al. Randomized Phase III Study of Continuation Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: COMPASS (WJOG5610L)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(8): 793-803
- [24] Nasralla A, Lee J, Dang J, et al. Elevated preoperative CEA is associated with subclinical nodal involvement and worse survival in stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2020, 15(1): 318
- [25] Yang-Chun F, Min F, Di Z, et al. Retrospective Study to Determine Diagnostic Utility of 6 Commonly Used Lung Cancer Biomarkers Among Han and Uygur Population in Xinjiang Uygur Autonomous Region of People's Republic of China[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(18): e3568
- [26] Dal Bello MG, Filiberti RA, Alama A, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSNSCLC) patients [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 74
- [27] Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, et al. Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG-ACRIN 5508[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(26): 2360-2367
- [28] Reck M, Shankar G, Lee A, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer, including patients with EGFR mutations [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(2): 125-136
- [29] Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2088-2095

(上接第 2173 页)

- [21] Mohandas A, Bhat AI. Recombinase polymerase amplification assay for the detection of piper yellow mottle virus infecting black pepper [J]. *Virusdisease*, 2020, 31(1): 38-44
- [22] Jarvi SI, Atkinson ES, Kaluna LM, et al. Development of a recombinase polymerase amplification (RPA-EXO) and lateral flow assay (RPA-LFA) based on the ITS1 gene for the detection of *Angiostrongylus cantonensis* in gastropod intermediate hosts [J]. *Parasitology*, 2021, 148(2): 251-258
- [23] Yang X, Zhao P, Dong Y, et al. An improved recombinase polymerase amplification assay for visual detection of *Vibrio parahaemolyticus* with lateral flow strips [J]. *J Food Sci*, 2020, 85(6): 1834-1844
- [24] 梁君妮, 尹伟力, 谢爽, 等. 重组酶聚合酶扩增技术快速检测鲤春病毒血症病毒(SVCV)方法的建立[J]. *中国预防兽医学报*, 2019, 41(10): 1037-1040
- [25] 凌莉, 席静, 王莹, 等. 重组酶聚合酶扩增技术(RPA)检测创伤弧菌 [J]. *江苏农业科学*, 2020, 48(4): 73-76
- [26] 马磊, 曾繁文, 丛锋, 等. 小鼠诺如病毒逆转录重组酶聚合酶扩增检测方法的初步建立[J]. *中国兽医学报*, 2019, 39(5): 853-859
- [27] Kober C, Niessner R, Seidel M. Quantification of viable and non-viable *Legionella* spp. by heterogeneous asymmetric recombinase polymerase amplification (haRPA) on a flow-based chemiluminescence microarray[J]. *Biosens Bioelectron*, 2018, 100:49-55
- [28] 严春霞, 陆伟宏, 何国产, 等. 环介导等温扩增在检测肺炎支原体中的临床应用[J]. *中国医学科学院学报*, 2019, 41(2): 203-207