

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.23.023

PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 联合培美曲塞和卡铂对 NSCLC 患者 T 淋巴细胞亚群及血清肿瘤标志物的影响 *

王文逸^{1,2} 李道明^{2Δ} 曾 钺³ 高雍康⁴ 王文杰⁵

(1 苏州大学附属第一医院肿瘤内科 江苏 苏州 215006; 2 苏州大学附属第一医院独墅湖院区肿瘤内科 江苏 苏州 215124;

3 南京医科大学第一临床医学院 江苏 南京 210029;

4 泰兴市人民医院肿瘤内科 江苏 泰兴 225400; 5 苏州市立医院肿瘤内科 江苏 苏州 215000)

摘要 目的:探讨 PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 联合培美曲塞和卡铂对非小细胞肺癌(NSCLC)患者 T 淋巴细胞亚群及血清肿瘤标志物的影响。**方法:**将苏州大学附属第一医院 2018 年 1 月到 2020 年 1 月期间收治的 80 例 NSCLC 患者根据随机数字表法分为对照组(40 例,培美曲塞和卡铂治疗)和观察组(40 例,对照组基础上联合 PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 治疗)。对比两组疗效、T 淋巴细胞亚群、血清肿瘤标志物、生存质量及不良反应。**结果:**观察组的客观有效率、疾病控制率均高于对照组($P<0.05$)。与对照组治疗后相比,观察组 Karnofsky 功能状态(KPS)评分更高($P<0.05$)。与对照组治疗后相比,观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 更高,CD8⁺ 更低($P<0.05$)。与对照组治疗后相比,观察组癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)及细胞角蛋白片段抗原 21-1(CYFRA 21-1)更低($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较未见差异($P>0.05$)。**结论:**NSCLC 患者在化疗基础上联合 PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 治疗,可提高其治疗效果及生存质量,减轻免疫抑制,阻止肿瘤进展,且安全性较好。

关键词:PD-1 抑制剂 Pembrolizumab; 培美曲塞; 卡铂; 非小细胞肺癌; T 淋巴细胞亚群; 肿瘤标志物

中图分类号:R734.2; R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)23-4509-05

Effects of PD-1 Inhibitors Pembrolizumab Combined with Pemetrexed and Carboplatin on T Lymphocyte Subsets and Serum Tumor Markers in Patients with NSCLC*

WANG Wen-yi^{1,2}, LI Dao-ming^{2Δ}, ZENG Cheng³, GAO Yong-kang⁴, WANG Wen-jie⁵

(1 Department of Internal Medicine-Oncology, The First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu, 215006, China;

2 Department of Internal Medicine-Oncology, Dushuhu Hospital District, The First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu, 215124; 3 The First Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029;

4 Department of Internal Medicine-Oncology, Taixing People's Hospital, Taixing, Jiangsu, 225400, China;

5 Department of Internal Medicine-Oncology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu, 215000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of PD-1 inhibitors pembrolizumab combined with pemetrexed and carboplatin on T lymphocyte subsets and serum tumor markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 80 patients with NSCLC in the first affiliated hospital of Suzhou university from January 2018 to January 2020 were randomly divided into control group (40 cases, pemetrexed and carboplatin treatment) and observation group (40 cases, combined with Pembrolizumab treatment). The curative effect, T lymphocyte subsets, serum tumor markers, quality of life and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The objective effective rate, disease control rate of the observation group were higher than the control group ($P<0.05$). Compared with the control group after treatment, the Karnofsky functional status (KPS) score of the observation group was higher ($P<0.05$). Compared with the control group after treatment, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ were higher and CD8⁺ was lower in the observation group ($P<0.05$). Compared with the control group after treatment, carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125) and cytokeratin fragment antigen 21-1 (CYFRA 21-1) were lower in the observation group after treatment. There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** PD-1 inhibitor pembrolizumab combined with pemetrexed and carboplatin in the treatment of NSCLC patients, can improve the therapeutic effect and quality of life, reduce immunosuppression, prevent tumor progression and the security is good.

Key words: PD-1 inhibitor pembrolizumab; Pemetrexed; Carboplatin; Non-small cell lung cancer; T lymphocyte subsets

Chinese Library Classification(CLC): R734.2; R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)23-4509-05

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK2016585)

作者简介:王文逸(1992-),男,硕士,住院医师,研究方向:肿瘤治疗, E-mail: wwy9209@163.com

Δ 通讯作者:李道明(1971-),男,硕士,主任医师,研究方向:恶性肿瘤中西医结合治疗, E-mail: ldm2814080006@126.com

(收稿日期:2021-04-09 接受日期:2021-04-30)

前言

肺癌是临床上常见的呼吸系统恶性肿瘤之一,非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有肺癌的80%^[1]。流行病学调查研究显示^[2],肺癌的发病率和死亡率居男性癌症的第1位,在女性肿瘤患者中发病率位居第4,死亡率位居第2,占有新发癌症的17%及因癌死亡总数的23%,已成为肿瘤相关性死亡的重要原因之一。NSCLC早期症状不典型,癌细胞侵袭力较强,极易扩散到其他肺组织或身体脏器,不少患者出现症状被确诊时已处于疾病中晚期,此时手术治疗意义不大^[3]。以铂类为基础联合第3代化疗药物是治疗NACLC的常用方案,而培美曲塞也是目前美国食品药品监督管理局批准用于治疗NSCLC的抗肿瘤药物^[4,5]。但化疗药物大多为细胞毒性药物,可造成免疫抑制及骨髓抑制;同时单纯化疗易发生癌细胞转移及复发,整体疗效存在局限性^[6,7]。近年来,以PD-1/PD-L1为靶点的免疫治疗取得了较好的疗效,临床认为PD-1抑制剂Pembrolizumab可用于NSCLC的一线治疗中^[8]。本研究通过在化疗的基础上联合PD-1抑制剂Pembrolizumab治疗NSCLC患者,取得了较好的疗效,阐述结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月到2020年1月期间苏州大学附属第一医院收治的NSCLC患者80例,纳入标准:(1)经病理活检确诊;(2)预计生存期>6个月;(3)均为初诊患者;(4)Karnofsky功能状态(KPS)^[9]评分>60分;(5)根据临床试验的要求,签署了治疗方案同意书者;(6)临床分期^[10]为III期~IV期。排除标准:(1)曾接受过免疫调节剂治疗者;(2)对PD-1抑制剂Pembrolizumab、培美曲塞、卡铂等药物不耐受者;(3)化疗前血常规、肝肾功能、心电图不正常者;(4)合并其他恶性肿瘤者、血液系统性疾病者、严重基础性疾病者;(5)鳞癌;(6)有认知功能障碍、存在精神异常的患者。本研究经我院伦理委员会批准。根据随机数字表法将患者分为对照组(40例,培美曲塞和卡铂治疗)和观察组(40例,对照组基础上联合PD-1抑制剂Pembrolizumab治疗)。其中对照组女14例,男26例,临床分期:III期22例,IV期18例;年龄38~71岁,平均(59.68±4.63)岁;病理类型:大细胞肺癌12例,腺癌28例;体力状况(ECOG)评分:0分15例,1分25例;吸烟状态:未吸烟11例,既往或仍吸烟29例。观察组女16例,男24例,临床分期:III期23例,IV期17例;年龄40~74岁,平均(58.13±5.72)岁;病理类型:大细胞肺癌13例,腺癌27例;体力状况(ECOG)评分:0分13例,1分27例;吸烟状态:未吸烟12例,既往或仍吸烟28例。两组一般资料经卡方检验、t检验比较无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组给予培美曲塞(山东新时代药业有限公司,规格:0.5 g,国药准字H20203052)和卡铂(辅仁药业集团熙德隆肿瘤药品有限公司,规格:50 mg,国药准字H20066752)治疗,其中培美曲塞500 mg/m²静脉滴注,第1d使用;卡铂20 mg/m²静脉滴注,1次/d,第1~3d使用。以21d为一个周期,治疗6个周期。观察组在对照组基础上联合PD-1抑制剂

Pembrolizumab(帕博利珠单抗注射液,MSD Ireland(Carlow),规格:100 mg/4 mL,注册证号:S20180019)治疗,静脉输注,200 mg/次,21 d/次,治疗6次。

1.2.2 检测方法 采集患者治疗前后的清晨空腹肘静脉血4 mL,经3500 r/min(离心半径18 cm)离心14 min,取上清液待测。采用流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群:CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,并计算CD4⁺/CD8⁺值,流式细胞仪采购自美国库尔特公司(COULTER),型号:EPICS XL。采用电化学发光法检测血清肿瘤标志物:癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)及细胞角蛋白片段抗原21-1(CYFRA 21-1),检测过程中所用试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司。

1.3 疗效标准

疗效:完全缓解(CR):肿瘤标志物正常,所有靶病灶消失,无新病灶出现,且至少维持4周。部分缓解(PR):靶病灶最长径之和减少≥30%,至少维持4周。疾病进展(PD):靶病灶最长径之和增加≥20%,或者出现新病灶^[11]。疾病稳定(SD):靶病灶最长径之和增加未达到PD,减少未达到PR。疾病控制率=CR率+PR率+SD率。客观有效率=CR率+PR率。

1.4 KPS评分

KPS总分100分,具体为:死亡(0分),重危,接近死亡(1~10分),病重,需住院治疗(11~20分),无法生活自理(21~30分),生活不能自理(31~40分),需人照顾(41~50分),生活大部分自理(51~60分),生活可自理,但不能维持正常工作生活(61~70分),勉强进行正常的生活工作(71~80分),接近正常生活(81~90分),正常生活(91~100分),分数越高生存质量越好^[9]。

1.5 安全性评价

记录两组治疗期间不良反应情况,包括胃肠道异常、肝肾功能异常、骨髓抑制及恶心呕吐等。

1.6 统计学方法

采用SPSS25.0软件进行数据分析。所有数据进行齐性方差分析,符合正态分布。以均值±标准差的形式表示计量资料,行t检验。以率的形式表示计数资料,行卡方检验。检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组疗效比较

观察组的客观有效率为57.50%、疾病控制率为67.50%,均高于对照组的35.00%、45.00%($P<0.05$),详见表1。

2.2 两组生存质量比较

对照组治疗前KPS评分为(69.37±4.52)分,治疗后KPS评分为(81.26±5.73)分;观察组治疗前KPS评分为(69.98±5.37)分,治疗后KPS评分为(89.56±5.63)分;两组治疗后KPS评分均较治疗前升高($t=10.304$ 、 15.916 , $P=0.000$ 、 0.000),且观察组高于对照组($t=13.852$, $P=0.000$)。

2.3 两组T淋巴细胞亚群指标比较

两组治疗前T淋巴细胞亚群指标比较未见差异($P>0.05$);治疗后,两组CD8⁺升高,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺下降($P<0.05$);与对照组相比,观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺明显更高,CD8⁺则更低($P<0.05$);详见表2。

表 1 两组疗效比较[例(%)]

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

Groups	CR	PR	SD	PD	Objective effective rate	Disease control rate
Control group (n=40)	5(12.50)	9(22.50)	4(10.00)	22(55.00)	14(35.00)	18(45.00)
Observation group (n=40)	9(22.50)	14(35.00)	4(10.00)	13(32.50)	23(57.50)	27(67.50)
χ^2					4.072	4.119
<i>P</i>					0.043	0.043

表 2 两组 T 淋巴细胞亚群指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of T lymphocyte subsets indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=40)	42.61±5.92	33.63±5.83*	39.82±4.73	30.26±5.52*	25.22±3.04	31.82±3.15*	1.58±0.21	0.95±0.19*
Observation group(n=40)	42.33±4.88	37.19±5.61*	39.25±5.64	35.07±5.47*	25.13±4.15	28.09±4.07*	1.56±0.23	1.23±0.24*
<i>t</i>	0.266	-3.203	0.564	-4.506	0.127	5.276	0.468	-6.659
<i>P</i>	0.791	0.002	0.574	0.000	0.899	0.000	0.641	0.000

Note: Compared with before treatment, **P*<0.05.

2.4 两组肿瘤标志物比较

两组肿瘤标志物均降低(*P*<0.05);且与对照组相比,观察组肿瘤标志物水平更低(*P*<0.05);详见表 3。

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

Groups	CEA(ng/mL)		CA125(U/mL)		CYFRA 21-1(ng/mL)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=40)	11.72±1.71	8.93±1.16*	113.34±14.39	82.67±10.25*	12.96±1.65	7.80±1.67*
Observation group (n=40)	12.59±1.87	5.11±0.82*	112.01±15.26	57.23±9.04*	11.47±1.49	5.34±1.19*
<i>t</i>	-0.324	19.577	0.100	13.551	1.394	8.734
<i>P</i>	0.726	0.000	0.921	0.000	0.167	0.000

Note: Compared with before treatment, **P*<0.05.

2.5 两组不良反应发生率对比

为 35.00%(14/40),组间比较未见差异(*P*>0.05);详见表 4。

对照组的不良反应发生率为 30.00%(12/40),观察组的则

表 4 两组不良反应发生率比较[例(%)]

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [n(%)]

Groups	Gastrointestinal abnormalities	Abnormal liver and kidney function	Myelosuppression	Nausea and vomiting	Total incidence
Control group (n=40)	2(5.00)	3(7.50)	3(7.50)	4(10.00)	12(30.00)
Observation group (n=40)	3(7.50)	3(7.50)	4(10.00)	4(10.00)	14(35.00)
χ^2					0.228
<i>P</i>					0.633

3 讨论

以往研究显示^[12], NSCLC 患者因早期确诊率低, 不少患者确诊时病情较为严重, 5 年生存率仅为 15.9%。据不完全统计^[13], 全球每年因 NSCLC 疾病死亡的病例约有 100 万以上, 故有关延长患者的生存时间、提高患者的生活质量的研究具有积极的临床意义。培美曲塞联合卡铂化疗方案是治疗 NSCLC 的常用方案, 培美曲塞可作用于叶酸依赖性代谢途径中的多种酶, 产生多靶点抗叶酸作用, 发挥抑制肿瘤细胞的合成与代谢作用^[14-16]。卡铂属于第二代铂类抗肿瘤药, 其生化作用与顺铂极为相似, 其可与 DNA 结合, 形成交叉键, 破坏 DNA 的功能, 对各生长期的肿瘤细胞均有杀伤作用, 是一种细胞周期非特异性药物^[17-19]。现阶段的环境下, 化疗药物对 NSCLC 的疗效已进入平台期, 患者生存期得不到明显延长, 有待进一步的更新疗效方案以帮助 NSCLC 患者获取最佳状态。

相关研究结果表明^[20, 21], 肿瘤患者本身即存在免疫力降低的情况, 而当 NSCLC 患者在接受化疗治疗后, 受各种化疗毒副作用的影响, 其免疫功能会进一步严重下降, 不少患者因无法耐受而无法持续接受治疗。随着对疾病的深入了解, 研究发现肿瘤生长微环境的形成, 不仅依赖于其自身分泌的一些细胞因子, 如 CEA、CA125、CYFRA 21-1 等, 还可通过某些信号通路, 逃避免疫监视及调控, 进而导致肿瘤的快速生长^[22]。PD-1/PD-L1 信号通路在肿瘤的发生发展、免疫逃逸中起重要作用, Zhu X 等^[23]学者研究结果表明, PD-1 可通过 PD-1 依赖及非依赖的作用促进肿瘤特异性 T 细胞的凋亡。CEA、CA125、CYFRA 21-1 为临床常见的血清肿瘤标志物, 其与 NSCLC 的疾病进展及预后关系密切。CEA 由糖链和肽链组成, 为特异性肿瘤相关抗原, 与肿瘤复发有关^[24]。CYFRA 21-1 主要分布在癌变的乳腺和肺上皮并释放入血, 对 NSCLC 的疗效判断有重要的临床价值^[25]。CA125 是一类肿瘤糖类抗原, 肿瘤组织遭到破坏时可释放入血, 导致其水平迅速升高^[26]。因此, 重视患者的免疫损伤、尽可能的杀伤肿瘤细胞、阻断这一 PD-1/PD-L1 信号通路是临床医师考虑的首要问题。有学者提出肿瘤免疫疗法^[27], 肿瘤免疫疗法主要包括过继细胞疗法、肿瘤特异性单克隆抗体、免疫检查点单抗以及肿瘤疫苗等, 其中以免疫检查点的单抗疗法较为常见。Pembrolizumab 可高选择性地干扰 PD-1 和 PD-1 受体结合, 通过提升人体免疫力而产生抗肿瘤效应^[28, 29]。

本次研究治疗结果显示, 与对照组相比, 观察组的客观有效率、疾病控制率、KPS 评分改善更佳, 免疫抑制程度更轻, 血清肿瘤标志物降低效果更为明显, 提示培美曲塞和卡铂联合 Pembrolizumab 治疗具有良好的近期效果。PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 进入人体后可抑制 CD8⁺ 细胞的增殖和活力, 可使肿瘤局部微环境的 T 细胞免疫杀伤作用增强, 阻止肿瘤免疫逃逸, 阻止肿瘤生长^[30]。由于 PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 作为一类新的治疗药物, 其不良反应也异于传统的分子靶向药物或传统化疗药物, 而观察两组治疗期间不良反应可知, PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 联合培美曲塞和卡铂治疗并不会明显增加不良反应, 可见该治疗方案安全性较好。

综上所述, PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 联合培美曲塞和卡铂治疗 NSCLC 患者, 可提高其治疗效果及生存质量, 减轻免疫

抑制, 阻止肿瘤进展, 且不增加不良反应。但是本研究的样本量较小, 且未能增加随访时间观察远期疗效, 仍需通过扩大样本量、延长随访时间的后续研究来增加数据的准确性。

参考文献(References)

- [1] 张玉双, 李晶. 晚期非小细胞肺癌真实世界研究现状 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(21): 2607-2614
- [2] 陈宏达, 郑荣寿, 王乐, 等. 2019 年中国肿瘤流行病学研究进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(4): 373-379
- [3] Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. Nature, 2018, 553(7689): 446-454
- [4] Rossi G, Alama A, Genova C, et al. The evolving role of pemetrexed disodium for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Expert Opin Pharmacother, 2018, 19(17): 1969-1976
- [5] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640
- [6] 白海燕, 刘宇, 李小琴, 等. 单纯放疗与顺铂联合氟尿嘧啶同步放化疗治疗中晚期宫颈癌患者的临床效果比较[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(35): 6917-6920
- [7] Sestak I, Martin M, Dubsy P, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 176(2): 377-386
- [8] Schütz F, Stefanovic S, Mayer L, et al. PD-1/PD-L1 Pathway in Breast Cancer[J]. Oncol Res Treat, 2017, 40(5): 294-297
- [9] Friendlander AH, Ettinger RL. Karnofsky performance status scale[J]. Spec Care Dentist, 2009, 29(4): 147-148
- [10] 毕伟, 李霞霞, 黄晓红, 等. PET/CT MTVwb 与临床 TNM 分期对非小细胞肺癌患者预后的评估价值比较 [J]. 医学影像学杂志, 2020, 30(2): 208-212
- [11] 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
- [12] 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
- [13] 董秋萍, 蒋湘俐, 张连民, 等. 晚期非小细胞肺癌的内科一线及维持治疗[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(4): 314-318
- [14] Hill J, Vargo C, Smith M, et al. Safety of dose-reduced pemetrexed in patients with renal insufficiency[J]. J Oncol Pharm Pract, 2019, 25(5): 1125-1129
- [15] 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
- [16] Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, et al. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(1): 124-129
- [17] Boyd LR, Muggia FM. Carboplatin/Paclitaxel Induction in Ovarian Cancer: The Finer Points[J]. Oncology (Williston Park), 2018, 32(8): 418-424
- [18] Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP

- inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4): 497-509
- [19] Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1763-1770
- [20] 陶智会, 全欣, 徐蔚杰, 等. 中药序贯联合化疗治疗非小细胞肺癌的减毒增效临床观察[J]. *世界中医药*, 2021, 16(3): 477-481, 486
- [21] 郭立文, 郑家平, 郝伟远, 等. 载药微球支气管动脉栓塞化疗治疗晚期非小细胞肺癌 10 例[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30(1): 24-28
- [22] Shirasu H, Ono A, Omac K, et al. CYFRA 21-1 predicts the efficacy of nivolumab in patients with advanced lung adenocarcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2018, 40(2): 1010428318760420
- [23] Zhu X, Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 97671-97682
- [24] Campos-da-Paz M, Dórea JG, Galdino AS, et al. Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Hepatic Metastasis in Colorectal Cancer: Update on Biomarker for Clinical and Biotechnological Approaches [J]. *Recent Pat Biotechnol*, 2018, 12(4): 269-279
- [25] Rudhart SA, Schultz JD, Gehrt F, et al. CYFRA 21-1: a suitable tumor marker in patients with head and neck cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(12): 3467-3475
- [26] Clevers MR, Kastelijns EA, Peters BJM, et al. Evaluation of Serum Biomarker CEA and Ca-125 as Immunotherapy Response Predictors in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer [J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(2): 869-876
- [27] Schirmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(2): 407-419
- [28] André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207-2218
- [29] Ninomiya K, Hotta K. Pembrolizumab for the first-line treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(10): 1015-1021
- [30] Kamath SD, Kalyan A, Benson AB 3rd. Pembrolizumab for the treatment of gastric cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(12): 1177-1187
- (上接第 4499 页)
- [26] Okaty BW, Commons KG, Dymecki SM. Embracing diversity in the 5-HT neuronal system[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(7): 397-424
- [27] Borderies N, Bornert P, Gilardeau S, et al. Pharmacological evidence for the implication of noradrenaline in effort [J]. *PLoS Biol*, 2020, 18(10): e3000793
- [28] Kim S, Jo K, Hong KB, et al. GABA and l-theanine mixture decreases sleep latency and improves NREM sleep [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 65-73
- [29] Kim JS, Lee EJ, Chang DI, et al. Efficacy of early administration of escitalopram on depressive and emotional symptoms and neurological dysfunction after stroke: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4(1): 33-41
- [30] Urade CS, Mahakalkar SM, Tiple PG. A comparative study of the clinical efficacy and safety of agomelatine with escitalopram in major depressive disorder patients: A randomized, parallel-group, phase IV study[J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2015, 6(4): 198-203
- [31] Polychroniou PE, Mayberg HS, Craighead WE, et al. Temporal Profiles and Dose-Responsiveness of Side Effects with Escitalopram and Duloxetine in Treatment-Naïve Depressed Adults [J]. *Behav Sci (Basel)*, 2018, 8(7): 64