

恩度联合埃克替尼对晚期非小细胞肺癌患者化疗敏感性、 肿瘤标志物及预后的影响

陈涛利, 柳云飞, 王延朋, 隋俊召, 王启船
(南阳市第二人民医院肺部肿瘤科, 河南 南阳 473000)

摘要 **目的** 探讨恩度联合埃克替尼对晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者化疗敏感性、肿瘤标志物及预后的影响。**方法** 选取2019年1月至2020年8月我院收治的88例晚期NSCLC患者, 随机分为观察组和对照组, 每组44例。2组均采取培美曲塞+顺铂 (PP) 化疗, 同时对照组给予埃克替尼治疗, 观察组给予恩度联合埃克替尼治疗。观察2组临床疗效、肿瘤标志物 [糖类抗原 (CA) 50、癌胚抗原 (CEA)、细胞角蛋白19片段 (CYFRA) 21-1]、T淋巴细胞亚群、miR-34b、miR-204-5p、miR-158-5p表达水平, 以及酪氨酸蛋白激酶2 (JAK2)/信号转导和转录激活因子3 (STAT3) 信号通路和不良反应。**结果** 2组临床总缓解率比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。治疗后, 观察组血清CA50、CEA、CYFRA21-1水平低于对照组 ($P < 0.05$); $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平高于对照组, $CD8^+$ 低于对照组 ($P < 0.05$); miR-34b、miR-204-5p、miR-158-5p表达水平高于对照组, JAK2、STAT3 mRNA表达水平低于对照组 ($P < 0.05$); 无进展生存期高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 恩度联合埃克替尼治疗晚期NSCLC疗效确切, 可提高患者化疗敏感性及免疫功能, 其作用机制可能与抑制JAK2/STAT3信号通路有关。

关键词 埃克替尼; 恩度; 晚期非小细胞肺癌; 化疗敏感性; 肿瘤标志物; 免疫功能

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)07-0610-06

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240625.1101.020>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.07.006

Effect of endostatin in combination with icotinib on chemotherapy sensitivity, tumor markers, and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer

CHEN Taoli, LIU Yunfei, WANG Yanpeng, SUI Junzhao, WANG Qichuan
(Department of Pulmonary Oncology, Nanyang Second People's Hospital, Nanyang 473000, China)

Abstract **Objective** To investigate the effects of endostatin combined with icotinib on chemotherapy sensitivity, tumor markers, and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 88 patients with advanced NSCLC admitted to our hospital from January 2019 to August 2020 were selected and randomly assigned to two groups, with 44 patients in each group. The patients in both groups were treated with pemetrexed+cisplatin (PP) chemotherapy, whereas those in the control group were administered echitinib and those in the observation group were treated with endostatin combined with icotinib. Patients in the two groups were assessed for clinical efficacy, tumor markers [carbohydrate antigen (CA) 50, carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA) 21-1], T lymphocyte subsets, microRNA expression levels (miR-34b, miR-204-5p, and miR-158-5p) and tyrosine protein excitation. We also examined janus kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathways, along with adverse reactions. **Results** We detected no significant differences between the two groups with respect the total response rate ($P > 0.05$). Following treatment, the levels of serum CA50, CEA, and CYFRA21-1 in the observation group patients were found to be lower than those of patients in the control group ($P < 0.05$). Similarly, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in observation group patients were higher than those in the control group patients, whereas the levels of $CD8^+$ were lower than those in the control patients ($P < 0.05$). Furthermore, the expression levels of miR-34b, miR-204-5p, and miR-158-5p in the observation group patients were higher than those in the control group patients, whereas contrastingly, the levels of JAK2 and STAT3 mRNA expression were lower than those in the control group ($P < 0.05$). In addition, the progression-free survival of the observation group patients was higher than that of control group patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of endostatin and icotinib has clear therapeutic efficacy in patients with advanced NSCLC, which can contribute to enhancing their sensitivity to chemotherapy and immune function. We speculate that the underlying mechanisms of action may be associated with a reduction in the activity of the JAK2/STAT3 signaling pathway, which is beneficial for patient prognosis.

Keywords icotinib; endostatin; non-small cell lung cancer; chemotherapy sensitivity; tumor marker; immunological functioning

基金项目: 河南省医学科技攻关计划 (联合共建) (LHGJ20201469)

作者简介: 陈涛利 (1988-), 女, 主治医师, 硕士。

通信作者: 陈涛利, E-mail: chentaoli1478@126.com

收稿日期: 2023-07-19

网络出版时间: 2024-06-26 14:25:08

肺癌是常见的恶性肿瘤,GLOBOCAN 2020癌症数据显示,我国肺癌发病率、死亡率分别占全球37.0%、39.8%,且其死亡率在我国恶性肿瘤中居第1位^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的常见亚型,约75%的患者发现时处于中晚期,错过最佳手术治疗时机,针对此类患者临床通常采用放化疗治疗,5年生存率较低^[2]。近年随着分子靶向研究不断发展,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)已成为治疗EGFR(+)晚期NSCLC的一线药物^[3]。研究^[4]显示,一代EGFR-TKI(埃克替尼)治疗晚期EGFR敏感突变NSCLC脑转移患者效果明显,可提高客观缓解率和生存率。肿瘤细胞异常增殖可促进新生血管形成,故抑制血管内皮生长是治疗肿瘤的关键^[5]。已有研究^[6]显示,重组人血管内皮抑素治疗肺癌患者疗效确切,恩度是稳定性、生物活性最强的重组人血管内皮抑素药物,可改善患者无进展生存期、总生存期,但关于埃克替尼联合重组人血管内皮抑素治疗晚期NSCLC的临床研究鲜有报道。因此,本研究拟探讨埃克替尼联合恩度对晚期NSCLC患者肿瘤标志物、化疗敏感性、及预后的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2019年1月至2020年8月我院收治的晚期NSCLC患者88例,按照随机数字表法分为对照组($n=44$)和观察组($n=44$)。对照组:女17例,男27例;年龄28~69岁,平均(48.42 ± 6.71)岁;有吸烟史15例,饮酒史5例;肝转移7例,脑转移8例;突变类型EGFR 19del(+) 29例,21L858R(+) 15例。观察组:女20例,男24例;年龄27~70岁,平均(48.69 ± 7.02)岁;有吸烟史11例,饮酒史6例;肝转移9例,脑转移9例;突变类型EGFR 19del(+) 31例,21L858R(+) 13例。2组一般基线资料均衡可比。

纳入标准:符合2018版《中华医学会肺癌临床诊疗指南》^[7]诊断标准,经CT、组织病理学检查确诊NSCLC;临床分期IV期;EGFR 19del(+)/21L858R(+);可测量病灶 ≥ 1 个;预计生存期 ≥ 3 个月。排除标准:其他恶性肿瘤;伴有认知功能、精神异常;既往曾接受EGFR-TKI药物、放化疗、免疫药物治疗;自身免疫

性疾病;传染性疾病、血液系统疾病;妊娠期或哺乳期;严重器官(心、肝、肾等)功能衰竭。本研究获得医院伦理委员会批准(审批号201902169)。所有患者或其家属签署知情同意书。

1.2 研究方法

2组均采用培美曲塞+顺铂(PP)化疗。第1天静注500 mg/m²培美曲塞(500 mg, 国药准字H20050545, 国药一心制药有限公司),第1~3天静注25 mg/m²顺铂(江苏豪森药业集团有限公司, 国药准字H20040812, 2 mL:10 mg),21 d为1个周期,连用4个周期。对照组在PP化疗基础上给予埃克替尼(125 mg, 国药准字H20110060, 贝达药业股份有限公司)口服,125 mg/次,3次/d,持续应用。观察组在对照组基础上给予7.5 mg/m²重组人血管内皮抑素(恩度, 15 mg, 国药准字S20050088, 山东先声麦得津生物制药有限公司),溶于500 mL生理盐水(国药准字H20059041, 西安京西双鹤药业有限公司),静脉滴注3~4 h,1次/d,连续14 d,停药7 d,连用4个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效:依据RECIST标准^[8]评估,分为完全缓解(complete response, CR),治疗后目标病灶完全消失;部分缓解(partial response, PR),治疗后目标病灶体积缩小 $\geq 30\%$;疾病稳定(stable disease, SD),治疗后目标病灶体积缩小 $<30\%$ 或增加 $<20\%$;疾病进展(progressive disease, PD),治疗后目标病灶体积增加 $>20\%$ 或出现新病灶。计算总缓解率(overall response rate, ORR), $ORR(\%) = (PR+CR)/44 \times 100$ 。

1.3.2 肿瘤标志物:取2组患者治疗前后静脉血5 mL,3 000 r/min离心5 min,用酶联免疫吸附法检测癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)、细胞角质蛋白19片段抗原21-1(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)50。

1.3.3 T淋巴细胞亚群:采用Attune CytPix流式细胞仪(美国ThermoFisher公司)检测2组治疗前后外周血CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,并计算CD4⁺/CD8⁺。

1.3.4 微RNA(microRNA, miRNA)表达水平:采用实时定量PCR检测miR-34b、miR-204-5p、miR-158-5p表达水平。用RNA试剂盒(美国赛默飞世尔公司)提取2组治疗前后血清总RNA,测定RNA浓度与纯度,用逆转录试剂盒(美国赛默飞世尔公司)合成

cDNA。冰上配制反应体系:cDNA 4 μL,上下游引物各0.4 μL,2 × SYBR Green 10 μL,50 × ROX Reference Dye2 0.4 μL,ddH₂O 4.8 μL。然后进行扩增反应,反应条件:95 °C 2 min;95 °C 30 s,59 °C 40 s,72 °C 45 s,35个循环;72 °C 10 min。采用U6作为内参照。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算miR-34b、miR-204-5p、miR-158-5p表达水平。

1.3.5 酪氨酸蛋白激酶2 (janus kinase 2, JAK2) /信号转导和转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路:采用实时定量PCR检测,方法同1.3.4,以GAPDH作内参照,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算JAK2和STAT3 mRNA表达水平。

1.3.6 不良反应:包括心律失常、鼻出血、白细胞减少、恶心呕吐、口腔炎、嗜中性粒细胞。

1.4 随访

以电话、门诊、微信等形式每3个月随访1次,随访时间24个月。观察组有3例患者失访,对照组有4

例患者失访。以开始用药为起点,药物不耐受(不良反应)或疾病进展停止用药为终点,观察患者预后生存情况。

1.5 统计学分析

采用SPSS 24.0软件分析数据。计量资料行S-W正态性和Levene法方差齐性检验,呈正态分布且方差齐时用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验比较组间差异;非正态分布时用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U检验比较。计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验比较组间差异。绘制Kaplan-Meier生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

观察组临床ORR (59.09%) 与对照组 (40.91%) 相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 肿瘤标志物比较

表1 2组临床疗效比较

Tab.1 Comparison of clinical efficacy between two groups

Group	CR [n (%)]	PR [n (%)]	SD [n (%)]	PD (%) [n (%)]	ORR (%)
Observation group (n = 44)	1 (2.27)	25 (56.82)	15 (34.09)	3 (6.82)	59.09
Control group (n = 44)	0 (0.00)	18 (40.91)	21 (47.73)	5 (11.36)	40.91
χ^2					2.909
P					0.088

治疗前,2组肿瘤标志物水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2组血清CA50、CEA、

CYFRA21-1水平均较治疗前明显降低,且观察组较对照组降低幅度更大($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	CA50 (U/mL)	CEA (μg/L)	CYFRA21-1 (μg/L)
Before treatment			
Observation group (n = 44)	25.38 ± 4.26	19.68 ± 4.55	16.69 ± 2.88
Control group (n = 44)	27.00 ± 5.48	18.75 ± 3.84	15.74 ± 2.59
t	1.548	1.036	1.627
P	0.125	0.303	0.107
After treatment			
Observation group (n = 44)	15.74 ± 3.08 ¹⁾	12.25 ± 2.41 ¹⁾	7.08 ± 1.27 ¹⁾
Control group (n = 44)	20.23 ± 4.12 ¹⁾	14.46 ± 2.36 ¹⁾	11.31 ± 1.75 ¹⁾
t	5.790	4.346	12.976
P	<0.001	<0.001	<0.001

1) $P < 0.05$ vs. before treatment in the same group.

2.3 T淋巴细胞亚群比较
治疗前,2组T淋巴细胞亚群比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,观察组CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺

水平高于对照组,CD8⁺低于对照组(均 $P < 0.05$),见表3。

2.4 2组miRNA表达比较

表3 2组T淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.3 Comparison of T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Before treatment				
Observation group (n = 44)	52.47 ± 3.52	22.49 ± 3.38	24.98 ± 4.37	0.90 ± 0.28
Control group (n = 44)	53.76 ± 3.64	21.66 ± 4.21	25.02 ± 5.68	0.87 ± 0.20
<i>t</i>	1.690	1.020	0.037	0.578
<i>P</i>	0.095	0.311	0.971	0.565
After treatment				
Observation group (n = 44)	59.26 ± 5.21 ¹⁾	38.23 ± 4.02 ¹⁾	17.73 ± 4.25 ¹⁾	1.27 ± 0.32 ¹⁾
Control group (n = 44)	46.85 ± 4.07 ¹⁾	16.69 ± 3.68 ¹⁾	30.21 ± 3.26 ¹⁾	0.91 ± 0.19
<i>t</i>	12.451	26.216	15.455	6.417
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1) $P < 0.05$ vs. before treatment in the same group.

治疗前,2组miRNA表达比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,观察组miR-34b、miR-204-5p、miR-158-5p表达水平均显著高于治疗前($P < 0.05$),而对照组

与治疗前比较无统计学差异;观察组miR-34b、miR-204-5p、miR-158-5p表达水平显著高于对照组($P < 0.05$),见表4。

表4 2组miRNA表达比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.4 Comparison of miRNA expression between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	miR-34b	miR-204-5p	miR-158-5p
Before treatment			
Observation group (n = 44)	1.02 ± 0.26	1.82 ± 0.50	2.75 ± 0.74
Control group (n = 44)	1.00 ± 0.31	1.79 ± 0.48	2.80 ± 0.83
<i>t</i>	0.328	0.287	0.298
<i>P</i>	0.744	0.775	0.766
After treatment			
Observation group (n = 44)	1.38 ± 0.34 ¹⁾	4.32 ± 0.74 ¹⁾	7.11 ± 1.35 ¹⁾
Control group (n = 44)	1.03 ± 0.28	1.81 ± 0.53	2.76 ± 0.69
<i>t</i>	5.271	18.292	19.032
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

1) $P < 0.05$ vs. before treatment in the same group.

2.5 2组JAK2、STAT3 mRNA表达情况比较

治疗前,2组JAK2、STAT3 mRNA表达水平比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,2组JAK2、STAT3 mRNA表达水平均较治疗前明显降低,且观察组低于对照组,治疗前后差值大于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表5。

2.6 2组不良反应比较

观察组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表6。

2.7 2组预后比较

随访24个月,观察组和对照组分别有3例和4例患者因联系方式变化而失访,观察组存活率高于对照组[87.80% (36/41) vs. 70.00% (28/40), $\chi^2 = 3.871$, $P = 0.049$],见图1。

表5 2组JAK2/STAT3信号通路比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.5 Comparison of JAK2/STAT3 signaling pathways between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	JAK2 mRNA			STAT3 mRNA		
	Before treatment	After treatment	Difference	Before treatment	After treatment	Difference
Observation group (n = 44)	1.52 ± 0.32	0.84 ± 0.20 ¹⁾	0.68 ± 0.12	1.35 ± 0.29	0.73 ± 0.18 ¹⁾	0.62 ± 0.11
Control group (n = 44)	1.49 ± 0.28	1.12 ± 0.31 ¹⁾	0.37 ± 0.09	1.37 ± 0.24	1.01 ± 0.22 ¹⁾	0.36 ± 0.10
t	0.468	5.034	13.079	0.352	6.534	11.601
P	0.641	<0.001	<0.001	0.725	<0.001	<0.001

1) P < 0.05 vs. before treatment in the same group.

表6 2组不良反应比较[n (%)]
Tab.6 Comparison of adverse reactions between the two groups [n (%)]

Group	Arrhythmia	Nosebleed	Leucopenia	Nausea and vomiting	Stomatitis	Neutrophils	Total
Observation group (n = 44)	1 (2.27)	2 (4.55)	3 (6.82)	5 (11.36)	4 (9.09)	2 (4.55)	17 (38.64)
Control group (n = 44)	0 (0.00)	3 (6.82)	2 (4.55)	4 (9.09)	3 (6.82)	2 (4.55)	14 (31.82)
χ^2							0.448
P							0.503

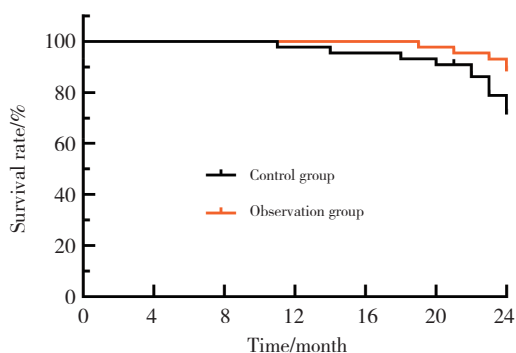


图1 观察组与对照组生存曲线比较

Fig.1 Comparison of survival curves between the observation and control groups

3 讨论

临床上针对EGFR突变晚期NSCLC患者,主要采用EGFR-TKI治疗^[9]。埃克替尼是第一代EGFR-TKI靶向药物,可竞争结合EGFR,有效抑制肿瘤细胞转移、增殖、新生血管形成,加速细胞凋亡,与吉非替尼相比安全性更高^[10]。王林梅等^[11]研究发现,埃克替尼可通过抑制JAK2/STAT3信号通路激活,抑制NSCLC细胞增殖,诱导细胞凋亡,并下调血管内皮生长因子蛋白表达。恩度是我国自主研发的血管生成抑制剂生物药品,通过阻碍新生血管内皮细胞迁移与分化,阻断肿瘤新生血管形成,从而达到抗肿瘤目的^[12]。本研究发现,观察组患者CA50、CEA、

CYFRA21-1改变幅度大于对照组,与吕峰等^[13]研究结果相似,提示埃克替尼与恩度联合治疗晚期NSCLC效果确切。分析原因,静脉注射重组人血管内皮抑素可抑制患者体内肿瘤新生血管,进而抑制肿瘤细胞恶性生长,同时口服埃克替尼可有效阻断EGFR,二者联合协同抑制肿瘤细胞恶性生长,抑制肿瘤标志物CA50、CEA、CYFRA21-1的表达。

近年的研究^[14]发现,免疫功能紊乱与肿瘤恶性进展有关,且化疗药物能损害正常组织结构和功能,导致患者免疫功能降低。而T淋巴细胞亚群是调节机体抗肿瘤免疫的关键,可及时清除异物抗原、不损伤自身组织。化疗后患者抵抗力下降,引起T淋巴细胞亚群紊乱,不利于患者预后^[15]。本研究显示,治疗后观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组,CD8⁺低于对照组,说明埃克替尼联合恩度可抑制肿瘤细胞生长,有效调节患者的免疫功能。

miRNA是单链小分子非编码RNA,在哺乳动物体内广泛表达^[16],miRNA在肿瘤细胞增殖、转移、耐药性及复发等过程中扮演着重要角色^[17]。miR-34b、miR-204-5p、miR-158-5p在肺癌中异常表达,可参与肿瘤细胞化疗敏感性、转移和新生血管形成等^[18-20]。本研究发现,治疗后观察组miR-34b、miR-204-5p、miR-158-5p表达水平平均高于对照组,提示埃克替尼与恩度联合可能通过降低miR-34b、miR-204-

5p、miR-158-5p表达水平,抑制肿瘤进展,提高化疗敏感性,但其具体机制有待研究。

JAK2/STAT3信号通路对肺癌的发生、发展至关重要,研究^[21]显示,抑制JAK2/STAT3信号通路激活可抑制肺癌细胞增殖、转移和新生血管形成,并诱导细胞凋亡。罗星等^[22]研究发现,康莱特联合GP方案可能通过抑制JAK2/STAT3信号通路而提高肺癌患者临床疗效及免疫功能,延长生存期。本研究发现,治疗后观察组JAK2、STAT3 mRNA表达水平均低于对照组,推测口服埃克替尼协同恩度可有效阻断下游JAK2/STAT3信号通路,抑制肿瘤细胞生长和转移,延长患者无进展生存期。

综上所述,埃克替尼联合恩度治疗EGFR突变晚期NSCLC效果确切,可提高患者化疗敏感性及免疫功能,可能与抑制JAK2/STAT3信号通路有关,有利于改善患者的预后。

参考文献:

- [1] XIA CF, DONG XS, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135 (5): 584-590. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- [2] WADOWSKA K, BIL-LULA I, TREMBECKI Ł, et al. Genetic markers in lung cancer diagnosis: a review [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (13): 4569. DOI: 10.3390/ijms21134569.
- [3] OHMORI T, YAMAOKA T, ANDO K, et al. Molecular and clinical features of EGFR-TKI-associated lung injury [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (2): 792. DOI: 10.3390/ijms22020792.
- [4] 黄璐, 陈康彪, 叶妍妍, 等. 一代EGFR-TKI联合放疗在EGFR敏感突变的晚期非小细胞肺癌脑转移患者中的疗效及安全性分析 [J]. 中国医药科学, 2022, 12 (20): 34-37. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2022.20.009.
- [5] ZHAO YS, GUO SP, DENG J, et al. VEGF/VEGFR-targeted therapy and immunotherapy in non-small cell lung cancer: targeting the tumor microenvironment [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18 (9): 3845-3858. DOI: 10.7150/ijbs.70958.
- [6] 黄世芬, 杨景茹, 燕冰雪, 等. 恩度联合改良FOLFOX方案对晚期胃癌的疗效和安全性 [J]. 兰州大学学报 (医学版), 2020, 46 (4): 51-57. DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2020.04.011.
- [7] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2018版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40 (12): 935-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.12.012.
- [8] LITIÈRE S, BOGAERTS J. Imaging endpoints for clinical trial use: a RECIST perspective [J]. J Immunother Cancer, 2022, 10 (11): e005092. DOI: 10.1136/jitc-2022-005092.
- [9] PENG SL, WANG R, ZHANG XJ, et al. EGFR-TKI resistance promotes immune escape in lung cancer via increased PD-L1 expression [J]. Mol Cancer, 2019, 18 (1): 165. DOI: 10.1186/s12943-019-1073-4.
- [10] 杨畅, 王一喆, 郑春雷, 等. 胞外信号调节激酶通路活化促进埃克替尼耐药的非小细胞肺癌侵袭和转移 [J]. 中国医科大学学报, 2020, 49 (4): 301-305, 312. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2020.04.003.
- [11] 王林梅, 刘剑波, 邵润霞, 等. 盐酸埃克替尼对非小细胞肺癌细胞增殖、凋亡的影响及其机制探讨 [J]. 山东医药, 2016, 56 (38): 9-12. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.38.003.
- [12] 唐清清, 叶金辉, 唐慧妍, 等. 重组人血管内皮抑素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床分析 [J]. 临床医学工程, 2021, 28 (8): 1073-1074. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2021.08.1073.
- [13] 吕峰, 路世鹏, 郭海华. 重组人血管内皮抑素联合吉非替尼一线治疗表皮生长因子受体突变阳性晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性 [J]. 癌症进展, 2021, 19 (18): 1892-1895. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2021.19.18.15.
- [14] QIN G, WANG X, YE SB, et al. NPM1 upregulates the transcription of PD-L1 and suppresses T cell activity in triple-negative breast cancer [J]. Nat Commun, 2020, 11 (1): 1669. DOI: 10.1038/s41467-020-15364-z.
- [15] LIU BL, HU XD, FENG KC, et al. Temporal single-cell tracing reveals clonal revival and expansion of precursor exhausted T cells during anti-PD-1 therapy in lung cancer [J]. Nat Cancer, 2022, 3 (1): 108-121. DOI: 10.1038/s43018-021-00292-8.
- [16] VAN DER LEUN AM, THOMMEN DS, SCHUMACHER TN. CD8⁺ T cell states in human cancer: insights from single-cell analysis [J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20 (4): 218-232. DOI: 10.1038/s41568-019-0235-4.
- [17] HILL M, TRAN N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer [J]. Dis Model Mech, 2021, 14 (4): dmm047662. DOI: 10.1242/dmm.047662.
- [18] 翟阳, 廖子君, 王玉珍, 等. 上调miR-34b表达可增强HCC827细胞对埃克替尼的敏感性 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26 (5): 676-680. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.05.007.
- [19] KANG Y, JIA YL, WANG QL, et al. Long noncoding RNA KCNQ10T1 promotes the progression of non-small cell lung cancer via regulating miR-204-5p/ATG3 axis [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 10787-10797. DOI: 10.2147/OTT.S226044.
- [20] 李春姗, 王家晓, 石玮, 等. 埃克替尼与安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效比较及对miR-185-5p、miR-204-5p表达水平影响观察 [J]. 中国药师, 2020, 23 (12): 2409-2411. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2020.12.020.
- [21] LI Y, LI YW, ZHANG HB, et al. EML4-ALK-mediated activation of the JAK2-STAT pathway is critical for non-small cell lung cancer transformation [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21 (1): 190. DOI: 10.1186/s12890-021-01553-z.
- [22] 罗星, 陈琪, 潘博, 等. 康莱特注射液联合GP方案对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能、新生血管生成和血清JAK2/STAT3信号通路的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22 (22): 4395-4400. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.22.038.

(编辑 王又冬)