

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.09.013

❖ 临床研究 ❖

帕博利珠单抗联合放化疗对晚期非小细胞肺癌患者的影响

杨慧, 郭丽娟, 冯晓丹, 李静

(海南医科大学第一附属医院放疗科, 海南 海口 570100)

【摘要】目的: 探究帕博利珠单抗联合放化疗对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的影响。**方法:** 回顾性分析112例晚期NSCLC患者的临床资料,根据治疗方案不同将患者分为放化疗组(给予三维适形放疗联合吉西他滨与顺铂化疗)与单抗组(在放化疗组基础上给予帕博利珠单抗治疗),21 d为1个疗程,持续4个疗程。所有患者进行倾向性匹配排除混杂因素,每组各56例。对比两组患者近期疗效、放疗敏感性、随访1年生存情况,治疗前后肿瘤标志物[血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、转录因子SOX2(SOX2)]及药物毒副反应发生情况。**结果:** 单抗组缓解率(53.57%)高于放化疗组(33.93%) ($P < 0.05$),而两组控制率无统计学差异 ($P > 0.05$);单抗组放疗敏感性高于放化疗组 ($P < 0.05$);两组均获得随访1年数据,单抗组无进展生存时间(PFS)为(9.55 ± 3.34)个月,总生存时间(OS)为(11.65 ± 1.42)个月,死亡5例;放化疗组患者PFS为(8.41 ± 3.58)个月,总生存期为(10.93 ± 2.24)个月,死亡13例,两组OS与PFS均有统计学差异 ($P < 0.05$);治疗后,两组患者CEA、CA125、SOX2水平均下降 ($P < 0.05$),且单抗组低于放化疗组 ($P < 0.05$);两组药物毒副反应总发生率无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论:** 帕博利珠单抗联合放化疗可有效治疗晚期NSCLC,提高患者生存期与放疗敏感度,降低肿瘤标志物水平,安全性高,值得应用。

【关键词】 非小细胞肺癌;帕博利珠单抗;三维适形放疗;吉西他滨;顺铂

【中图分类号】 R734 **【文献标志码】** A

Effect of pembrolizumab combined with radiotherapy and chemotherapy on patients with advanced non-small cell lung cancer

YANG Hui, GUO Li-juan, FENG Xiao-dan, LI Jing

(Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570100, Hainan, China)

【Abstract】 Objective: To explore the effect of pembrolizumab combined with radiotherapy and chemotherapy on patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Retrospective analysis of 112 patients with advanced NSCLC. According to different treatment regimens, they were divided into chemoradiotherapy group (three-dimensional conformal radiotherapy combined with gemcitabine and cisplatin chemotherapy) and monoclonal antibody group (pembrolizumab on the basis of chemoradiotherapy). Both groups were treated for 4 courses with 21 days as one treatment course. Propensity matching was used to exclude confounding factors of all patients, with 56 cases in each group. The short-term efficacy, radiotherapy sensitivity, survival status after 1 year of follow-up, tumor markers [serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), transcription factor SOX2 (SOX2)] before and after treatment and drug toxic and side effects were compared between groups. **Results:** The response rate (RR) in monoclonal antibody group (53.57%) was higher than that in chemoradiotherapy group (33.93%) ($P < 0.05$), there was no statistical significance in the disease control rate (DCR) between groups ($P > 0.05$). The radiotherapy sensitivity in monoclonal antibody group was significantly higher than that in chemoradiotherapy group ($P < 0.05$). 1-year follow-up data were obtained in both groups. In monoclonal antibody group, PFS and overall survival (OS) were (9.55 ± 3.34) months and (11.65 ± 1.42) months, and 5 patients died. In chemoradiotherapy group, Progression free survival (PFS) and Overall Survival (OS) were (8.41 ± 3.58) months and (10.93 ± 2.24) months, and 13 patients died. There were significant differences in OS and PFS between groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CEA, CA125 and SOX2 in both groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels in monoclonal antibody group were significantly lower than those in chemoradiotherapy group ($P < 0.05$). There were no statistical differences in the incidence rates of drug toxic and side effects between chemoradiotherapy group and monoclonal antibody group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Pembrolizumab combined with

基金项目: 海南省卫生和计划生育委员会项目(20A200206)

作者简介: 杨慧(1987-),女,主治医师。E-mail:15298989046@163.com

通讯作者: 李静。E-mail:737802022@qq.com

chemoradiotherapy can effectively treat advanced NSCLC, enhance the survival time and radiotherapy sensitivity, and reduce the levels of tumor markers, and it has high safety. It is worth of clinical application.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Pembrolizumab; Three-dimensional conformal radiotherapy; Gemcitabine; Cisplatin

非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 是一种常见的肺部恶性肿瘤类型, 其起源于支气管腺体、黏膜以及肺泡上皮, 成因包括患者个体因素、遗传因素、免疫代谢等, 是目前最常见的肿瘤^[1]。NSCLC 在肺癌中占比较高, 同时也是我国恶性肿瘤患者死亡的首要原因, 尤其是晚期 NSCLC 患者, 多因肿瘤细胞分化转移较慢, 早期症状缺乏特异性, 导致确诊时疾病已进展至 III、IV 期, 而错过最佳手术时机^[2]。晚期 NSCLC 常规治疗以三维适形放疗联合含铂双联化疗为主, 可有效提高患者肿瘤局部控制力, 延长总生存时间, 然患者放化疗耐受度存在差异, 部分患者难以耐受, 以至无法延长生存期^[3]。随着靶向治疗技术逐渐成熟, 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 单抗已在 NSCLC 治疗中获得一定成果, 其相较放化疗其毒副作用更低, 患者接受度相对较高。帕博利珠单抗作为一种大分子单克隆抗体, 能够高选择性的与癌细胞或免疫细胞表面的程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 免疫检查点结合, 通过阻断 PD-1 介导的信号, 激活机体抗肿瘤免疫应答过程, 发挥抑制肿瘤细胞生长的作用^[4]。目前, 国内外已有多项针对帕博利珠治疗晚期 NSCLC 的系统评价, 但研究结论仍不完全统一^[5], 基于此, 本文为探究帕博利珠单抗联合放化疗对晚期 NSCLC 患者疗效及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 1 月至 2023 年 4 月海南医科大学第一附属医院收治的 112 例晚期 NSCLC 患者的临床资料。纳入标准: (1) 符合指南^[6] 诊断标准, 确诊为 NSCLC; (2) 癌症分期为 III B ~ IV 期; (3) 驱动基因阴性, 免疫组织化学结果提示 EGFR 表达阳性; (4) 放化疗耐受; (5) 临床资料完整。排除标准: (1) 药物过敏; (2) 预计生存时间 ≤ 3 个月; (3) 肝肾功能障碍; (4) 正在进行其他抗癌治疗。根据治疗方案不同将患者分为放化疗组 (给予三维适形放疗联合吉西他滨与顺铂化疗) 与单抗组 (在放化疗组基础上给予帕博利珠单抗治疗)。所有患者进行倾向性匹配 (卡钳值 0.02), 排除一般资料混杂因素, 每组各 56 例, 两组患者一般资料无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	放化疗组 (n=56)	单抗组 (n=56)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.143	0.705
男	30(53.57)	28(50.00)		
女	26(46.43)	28(50.00)		
年龄(岁)	61.63 \pm 5.13	62.93 \pm 6.53	1.318	0.189
病程(年)	4.15 \pm 0.59	4.04 \pm 0.63	0.937	0.350
癌症分期				
III B 期	10(17.86)	7(12.50)	0.624	0.430
IV 期	46(82.14)	49(87.50)		
病理分型				
腺癌	45(80.36)	41(73.21)	0.805	0.669
鳞癌	6(10.71)	8(14.29)		
混合癌	5(8.93)	7(12.50)		

1.2 方法

放化疗组患者采用三维适形放疗联合吉西他滨与顺铂化疗: 以大体肿瘤区几何中心为治疗中心, 进行中心照射, 调整合适的照射权重、楔形板高度以及入射角度, 保证剂量与靶区适形, 肺内剂量控制在 36 ~ 60 Gy, 1 次/d, 5 d/周, 1.8 ~ 2.0 Gy/次; 根据转移部位给予不同剂量放疗: 脑转移病灶 2 Gy/次, 5 次/周, 共 40 Gy; 骨转移病灶 2 Gy/次, 5 次/周, 共 30 Gy; 重要器官保护性照射, 其中脊髓剂 45 Gy, 额叶 60 Gy, 垂体及脑干 54 Gy。联合吉西他滨与顺铂化疗: 放疗第 1 天与第 8 天静脉滴注 1 000 mg/m² 吉西他滨 (江苏奥赛康药业股份有限公司), 放疗第 1 ~ 3 天静脉滴注 80 mg/m² 顺铂 (齐鲁制药有限公司), 21 d 为 1 个疗程, 持续治疗 4 个疗程。单抗组在此基础上给予帕博利珠单抗治疗: 每间隔 3 周静脉滴注 1 次 200 mg 帕博利珠单抗 (可瑞达, MSD Ireland), 21 d 为 1 个疗程, 持续治疗 4 个疗程。

1.3 观察指标

(1) 近期疗效: 于疗程结束后, 依据实体瘤客观疗效评价标准 (iRECIST), 评估近期疗效, 完全缓解 (complete remission, CR) 靶病灶消失; 部分缓解 (partial response, PR): 靶病灶直径较治疗前缩小 50%; 病情稳定 (stable disease, SD): 靶病灶直径较治疗前缩小 < 50%; 病情进展 (progressive disease, PD): 靶病灶直径未减小, 甚至增大。缓解率 (response rate, RR) = CR + PR; 病灶控制率 (disease control rate, DCR) = CR + PR + SD。(2) 放疗敏感性: 放疗结束后采用 CT 定位, 将初次图像与结束时图像对比融合, 测量前后原发病灶体积, 评估放疗敏感度, 低: 体积较治疗前缩小 < 30%; 中: 体积较治疗

前缩小 30% ~ 60%;高:体积较治疗前缩小 >60%。
(3)生存情况:两组均获得 1 年随访数据,统计无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 及总生存时间 (Overall Survival, OS)。(4)肿瘤标志物:于治疗前后抽取患者外周血液 5 mL,离心分离上清后,采用电化学发光仪检测血清癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 125 (Carbohydrate antigen, CA125)、转录因子 SOX2 (Transcription Factor SOX-2, SOX2)。(5)药物毒副反应:依据《恶性肿瘤药物治疗毒副反应及处理》^[7] 参考标准,评估统计药物毒副反应。

1.4 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以 [n(%)] 表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验;计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;采用 Kaplan-Meier 法分析患者 PFS、OS。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效对比

单抗组患者 RR (53.57%) 高于放疗组的 33.93% ($P < 0.05$),两组患者 DCR 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者近期疗效对比 [n(%)]

组别	近期疗效				RR	DCR
	CR	PR	SD	PD		
单抗组 (n=56)	0(0.00)	30(53.57)	22(39.29)	4(7.14)	30(53.57)	52(92.86)
放疗组 (n=56)	0(0.00)	19(33.93)	28(50.00)	9(16.07)	19(33.93)	47(83.93)
Z/ χ^2 值			5.400		4.390	2.176
P 值			0.020		0.036	0.140

2.2 两组患者放疗敏感性对比

单抗组患者放疗敏感性高于放疗组 ($Z = 7.230, P = 0.007$)。见表 3。

表 3 两组患者放疗敏感性对比 [n(%)]

组别	高	中	低
单抗组 (n=56)	22(39.29)	26(46.43)	8(14.29)
放疗组 (n=56)	10(17.86)	30(53.57)	16(28.57)

2.3 两组患者生存情况对比

两组均获得随访 1 年数据,单抗组患者 PFS 为 (9.55 ± 3.34) 个月,OS 为 (11.65 ± 1.42) 个月,1 年死亡 5 例;放疗组患者 PFS 为 (8.41 ± 3.58) 个月,总生存期为 (10.93 ± 2.24) 个月,死亡 13 例,两组患者 OS ($\log \text{rank } \chi^2 = 4.289, P = 0.038$) 与 PFS ($\log \text{rank } \chi^2 = 4.361, P = 0.031$) 比较,差异均有统计学意义。见图 1。

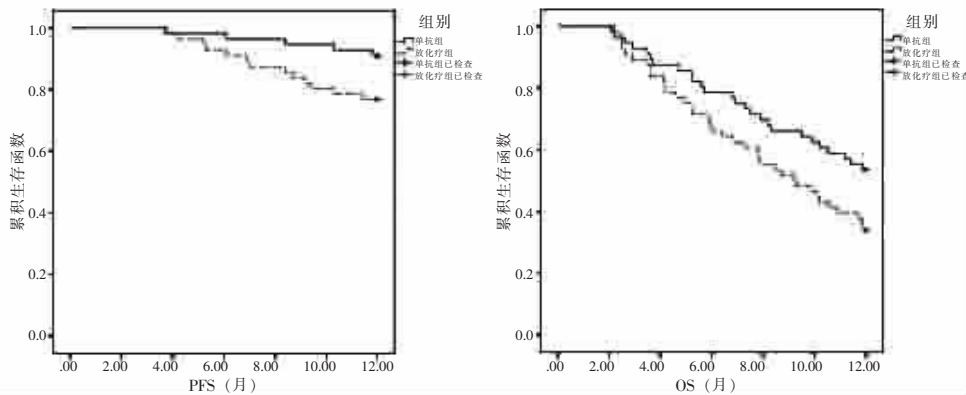


图 1 两组 1 年内 OS 与 PFS 对比

2.4 两组患者肿瘤标志物对比

治疗后,两组患者 CEA、CA125、SOX2 均下降

($P < 0.05$),且单抗组低于放疗组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组肿瘤标志物对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CEA ($\mu\text{g/L}$)		CA125 (U/mL)		SOX2 (U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单抗组 (n=56)	13.21 \pm 1.90	5.30 \pm 0.92 *	51.02 \pm 7.68	36.24 \pm 5.26 *	5.68 \pm 1.51	2.01 \pm 0.58 *
放疗组 (n=56)	12.95 \pm 1.85	6.72 \pm 1.08 *	50.31 \pm 7.02	40.76 \pm 5.57 *	5.55 \pm 1.38	2.35 \pm 0.64 *
t 值	0.734	8.017	0.511	4.415	0.476	2.946
P 值	0.465	<0.001	0.611	<0.001	0.635	0.004

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

2.5 两组患者药物毒副反应对比

两组患者药物毒副反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

表5 两组患者药物毒副反应对比[n(%)]

不良反应	I级	II级	III级	IV级	Z值	P值
腹泻					1.005	0.318
单抗组	11(19.64)	5(8.93)	3(5.36)	1(1.79)		
放化疗组	8(14.29)	4(7.14)	3(5.36)	0(0.00)		
骨髓抑制					0.300	0.584
单抗组	6(10.71)	2(3.57)	0(0.00)	0(0.00)		
放化疗组	5(8.93)	1(1.79)	0(0.00)	0(0.00)		
血小板减少					0.720	0.396
单抗组	9(16.07)	4(7.14)	1(1.79)	1(1.79)		
放化疗组	7(12.50)	3(5.36)	1(1.79)	0(0.00)		
肝功能异常					0.630	0.429
单抗组	10(17.86)	5(8.93)	2(3.57)	1(1.79)		
放化疗组	8(14.29)	4(7.14)	2(3.57)	0(0.00)		

3 讨论

晚期 NSCLC 放化疗方案的选择一直是临床研究热点^[8]。随着分子靶向治疗的研究与发展,针对程序性细胞死亡配体1(programmed cell deathligand1, PD-L1)阳性表达状态的靶向治疗药物应用逐渐广泛,其中,帕博利珠单抗适用于 EGFR 基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶阴性的局部晚期或转移性 NSCLC 一线单药治疗,其通过阻断 PD-1 与 PD-L1/程序性细胞死亡配体2(programmed cell deathligand2, PD-L2)的相互作用,可解除免疫应答作用,从而激活机体对肿瘤的免疫监视过程^[9]。本研究应用帕博利珠单抗联合放化疗治疗晚期 NSCLC 发现,单抗组患者整体疗效显著优于放化疗组,远期生存情况更好,证实该方案有效,与李素彩等^[10]研究结果一致。

本研究比较两组患者近期疗效及远期预后发现,单抗组 RR(53.57%)显著高于放疗组(33.93%),而 DCR 差异无统计学意义;两组患者1年内 OS 与 PFS 比较均有显著差异,其中单抗组的时间更长,证实帕博利珠单抗联合放化疗可有效改善晚期 NSCLC 患者预后,延长生存时间。分析其原因,可能是放化疗在临床上具有较高的应用价值,其中常用化疗药物吉非替尼与顺铂,通过抑制多种蛋白酪氨酸激酶的活性可有效干扰肿瘤细胞 DNA 复制过程,达到抗肿瘤的目的^[11];其次,三维适形放疗可以通过重建肿瘤结构的三维图像,设置不同方向的照射区域,精准定位病灶,通过放射辐射产生的能量破坏肿瘤细胞染色体,进而抑制其生长^[12]。在此基础上,进一步应用帕博利珠单抗可强化抗肿瘤效果,与王冰等^[13]结论一致。

由于患者身体状况不同且机体各部位细胞存在不同辐射耐受性,因此体内不同细胞受到辐射损伤程度具有差异性,临床会出现放疗敏感性降低的情

况^[14]。随着医学科技不断发展,癌症治疗领域迎来技术突破,作为辅助方案的靶向治疗可有效起到放疗增敏作用^[15]。本研究对比两组患者放疗敏感性发现,单抗组放疗敏感性高于放化疗组,证实帕博利珠单抗可提高放疗效果。帕博利珠可特异性结合 PD-1 免疫检查点促进免疫系统清除肿瘤,这可有效影响肿瘤细胞的修复机制,使其难以修复辐射引起的损伤,这进一步使得肿瘤细胞更易受到辐射的杀伤作用,进而增强放疗效果,这种 EGFR 单抗联合放化疗的治疗方案,一方面可以在短时间内减小病灶体积,另一方面也可以减少患者接受放疗的次数与辐射剂量,从而降低身体负担与代谢压力,因此单抗组放疗敏感性更高,患者整体治疗效果更好,与闫瑜等^[16]结论一致。

CEA 是一种酸性糖蛋白,主要存在于癌细胞表面,临床可用于诊断、监测恶性肿瘤^[17];CA125 是一种糖类抗原,主要分布于间皮细胞组织,是灵敏度较高的肿瘤标志物^[18];SOX2 作为一种肺癌抗原指标,当肺部肿瘤细胞活跃时会大量释放,用于抵抗肿瘤细胞生长、增殖^[19]。本研究对比两组患者肿瘤标志物发现,治疗后,两组 CEA、CA125、SOX2 均显著下降,且单抗组低于放化疗组,证实帕博利珠单抗联合放化疗可有效治疗晚期 NSCLC,发挥抗肿瘤效果。PD-1 受体主要在活化 T 细胞表面表达,其可与 PD-L1 及 PD-L2 特异性结合,进而促进 T 细胞消耗,从而发挥抑制免疫过程的作用,抑制机体通过免疫作用抗肿瘤生长,这使得肿瘤细胞可顺利逃避机体免疫监视,而帕博利珠单抗可高度选择性结合 PD-1 受体,抑制其功能,进而促进 T 细胞激活,直接杀伤肿瘤细胞或干扰其异常增殖,因此机体肿瘤标志物水平会显著下降,与曲叶倩等^[20]结论一致。本研究中,两组均有严重毒副反应,但发生率无统计学差异,提示帕博利珠单抗药物对放化疗的毒副作用未有明显作用。

综上,帕博利珠单抗联合放化疗可有效治疗晚期 NSCLC,提高患者生存期与放疗敏感度,减少肿瘤标志物水平,安全性高,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 吴方雨,陈卫东,夏盼盼,等. 埃克替尼对比吉非替尼治疗 EGFR 突变型晚期 NSCLC 的临床观察[J]. 中国药房, 2023, 34(10): 1228-1232.
- [2] 张洁,张年宝,雷芳芳. 奥希替尼联合化疗治疗晚期 NSCLC 患者 EGFR 基因突变型的近远期疗效[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(4): 551-554.
- [3] Cho BC, Simi A, Sabari J, et al. Amivantamab, an epidermal growth factor receptor (EGFR) and mesenchymal-epithelial transition factor (MET) bispecific antibody, designed to enable multiple mechanisms of action and broad clinical applications[J]. Clinical Lung Cancer, 2023, 24(2): 89-97.

- [4] 陈阳倩,张聿达,言欢,等. 国产免疫检查点抑制剂与帕博利珠单抗治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性比较[J]. 中华医学杂志,2024,104(4):282-289.
- [5] O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial [J]. The Lancet Oncology, 2022, 23(10):1274-1286.
- [6] 原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3):100-120.
- [7] 胡艳萍. 恶性肿瘤药物治疗毒副反应及处理[M]. 北京:人民卫生出版社, 2016:62, 305.
- [8] Xu C, Liu W, Li L, et al. Serum tumour M2-pyruvate kinase as a biomarker for diagnosis and prognosis of early-stage non-small cell lung cancer [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2021, 25(15):7335-7341.
- [9] 程颖,张良. 帕博利珠单抗联合化疗对亚洲 PD-L1 阴性的晚期非小细胞肺癌患者的疗效与安全性[J]. 循证医学, 2023, 23(4):213-224.
- [10] 李素彩,史中州,余花艳. 帕博利珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J]. 癌症进展, 2023, 21(19):2170-2173.
- [11] 董竞瑾,倪荣萍,刘靖丰. 吉非替尼联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(8):1964-1970.
- [12] 黄唯,谭佩欣,吕凤泉,等. 接受根治性调强放疗的非小细胞肺癌患者肺部剂量学参数与放射性肺炎相关性分析[J]. 循证医学, 2020, 20(5):300-305.
- [13] 王冰,万宁,谢菲,等. 帕博利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价再评价[J]. 中国医药导报, 2023, 20(14):106-110.
- [14] 王妹,姜钧耀,杜雨軒,等. ABCG2 在奥希替尼耐药的非小细胞肺癌中的作用及机制研究[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(6):1027-1034.
- [15] 王鹏焱,林子又,朱凯,等. PD-1/PD-L1 单抗药物抗肿瘤免疫治疗相关不良反应及超进展疾病研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2024, 38(1):56-69.
- [16] 闫瑜,聂鑫,王志国,等. EGFR 单抗及小分子酪氨酸激酶抑制剂联合放疗对非小细胞肺癌细胞放疗敏感性的影响[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(4):628-631.
- [17] Dong Y, Xu T, Li D, et al. NLR family CARD domain containing 5 promotes hypoxia-induced cancer progress and carboplatin resistance by activating PI3K/AKT via carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 1 in non-small cell lung cancer [J]. Bio-engineered, 2022, 13(6):14413-14425.
- [18] Ye Y. Postoperative transient elevation of serum cancer antigen 125 in non-small cell lung cancer patients [J]. Revista Da Associaçao Medica Brasileira (1992), 2021, 67(1):39-44.
- [19] Xie H, Yao J, Wang Y, et al. Exosome-transmitted circVMP1 facilitates the progression and cisplatin resistance of non-small cell lung cancer by targeting miR-524-5p-METTL3/SOX2 axis [J]. Drug Delivery, 2022, 29(1):1257-1271.
- [20] 曲叶倩,陈勇,江启安,等. 帕博利珠单抗对晚期肺腺癌患者血清肿瘤标志物 CEA、CA50、CA242 的影响研究[J]. 药物生物技术, 2023, 9(4):374-378.
- (收稿日期:2024-04-19 修回日期:2024-05-22)

(上接第 1194 页)

- [6] Rasheed AM, Amirah MF, Abdallah M, et al. Ramsay sedation scale and Richmond agitation sedation scale: a cross-sectional study [J]. Dimensions of Critical Care Nursing, 2019, 38(2):90-95.
- [7] Enomoto K, Adachi T, Yamada K, et al. Reliability and validity of the Athens Insomnia Scale in chronic pain patients [J]. Journal of Pain Research, 2018, 11:793-801.
- [8] Fontes F, Gonçalves M, Maia S, et al. Reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in breast cancer patients [J]. Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2017, 25(10):3059-3066.
- [9] 王滨,关培洋,田芸,等. 2021 年 ACOG 关于产后阶梯式多模式药物镇痛的建议及要点解读[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2022, 8(4):347-352.
- [10] 黄涛,康培培,李智云,等. 右美托咪定联合舒芬太尼术后镇痛对老年肺癌患者 T 细胞亚群、血清炎症因子和疼痛介质指标的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(3):539-543.
- [11] 陈茂芳,刘克玄. 不同剂量右美托咪定联合曲马多对剖宫产术后静脉镇痛效果、睡眠质量的比较[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 7(8):743-748.
- [12] Azizkhani R, Heydari F, Ghazavi M, et al. Comparing sedative effect of dexmedetomidine versus midazolam for sedation of children while undergoing computerized tomography imaging [J]. Journal of Pediatric Neurosciences, 2020, 15(3):245-251.
- [13] 刘占立,朱丽洁,刘颖,等. 不同剂量右美托咪定在剖宫产术后多模式镇痛效果的比较[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(8):810-814.
- [14] Preskorn SH. How an understanding of the function of the locus coeruleus led to use of dexmedetomidine to treat agitation in bipolar disorder: example of rational development of psychiatric medications [J]. Journal of Psychiatric Practice, 2022, 28(3):227-233.
- [15] Pham L, Baiocchi L, Kennedy L, et al. The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm; links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators [J]. Journal of Pineal Research, 2021, 70(2):e12699.
- [16] 孟华,刘文娜. 超声定位下“三叶草”法腰丛阻滞对全髋关节置换术患者应激反应、炎症状态及疼痛应激因子的影响[J]. 生物医学工程与临床, 2023, 9(5):638-644.
- [17] 沈伟,刘正,冯晓飞,等. 电针对慢性炎症疼痛模型大鼠痛阈和脊髓背角神经肽 Y 表达的影响[J]. 山东中医杂志, 2020, 6(3):292-297.
- [18] Pillozzi A, Carro C, Huang X. Roles of β -endorphin in stress, behavior, neuroinflammation, and brain energy metabolism [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 22(1):338.
- [19] 曾克非,夏婷婷. 右美托咪定对绝经前期腹腔镜子宫肌瘤切除术患者麻醉诱导期镇痛及应激反应的影响[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(11):1433-1436, 1445.
- [20] 李卉,杨麟. 不同剂量右美托咪定用于卵巢癌手术效果比较及其安全性[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(12):2898-2901.
- (收稿日期:2024-03-24 修回日期:2024-05-10)