

论 著

(临床研究)

培美曲塞与顺铂联合吉非替尼治疗对非小细胞肺癌患者 T 细胞亚群及细胞因子的影响

王 毅, 权 琳

【摘要】 目的 探究培美曲塞与顺铂联合吉非替尼治疗非小细胞肺癌患者的效果,以及对 T 细胞亚群及细胞因子的影响。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2018 年 12 月南京市胸科医院收治的 84 例非小细胞肺癌患者临床资料,依据治疗方式的不同分为吉非替尼组、培美曲塞联合顺铂组以及三药联合组(给予培美曲塞与顺铂联合吉非替尼治疗),每组各 28 例。比较 3 组患者治疗前后的免疫功能($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、 $CD4^+/CD25^+$)、细胞因子水平[白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及 γ 干扰素(IFN- γ)],以及治疗后的不良反应发生情况。**结果** 三药联合组治疗后 $CD3^+$ [(65.1 \pm 9.0)%]、 $CD4^+$ [(36.3 \pm 7.2)%]以及 $CD4^+/CD8^+$ (1.9 \pm 0.5)水平分别与吉非替尼组[(55.3 \pm 6.4)%、(26.5 \pm 9.1)%、(1.1 \pm 0.2)]、培美曲塞联合顺铂组[(57.8 \pm 6.9)%、(27.2 \pm 9.4)%、(1.2 \pm 0.3)]比较显著升高($P < 0.05$),3 组患者的 $CD8^+$ 、NK 以及 $CD4^+/CD25^+$ 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);三药联合组治疗后的 IL-2[(5.6 \pm 2.6)pg/mL]、TNF- α [(6.1 \pm 2.9)pg/mL]以及 IFN- γ [(13.2 \pm 3.5)pg/mL]水平分别与吉非替尼组[(3.3 \pm 2.3)pg/mL、(4.6 \pm 2.4)pg/mL、(9.5 \pm 2.8)pg/mL]、培美曲塞联合顺铂组[(3.5 \pm 2.4)pg/mL、(4.9 \pm 2.6)pg/mL、(10.2 \pm 3.0)pg/mL]比较显著升高($P < 0.05$),IL-6[(13.2 \pm 8.1)pg/mL]及 IL-10[(5.1 \pm 3.2)pg/mL]水平与吉非替尼组[(18.2 \pm 6.9)pg/mL、(6.2 \pm 3.5)pg/mL]、培美曲塞联合顺铂组[(17.3 \pm 7.0)pg/mL、(6.5 \pm 3.8)pg/mL]比较显著降低($P < 0.05$);三药联合组不良反应的总发生率(21.4%)显著低于吉非替尼组(57.1%)和培美曲塞联合顺铂组(42.9%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 对非小细胞肺癌患者采用培美曲塞与顺铂联合吉非替尼治疗,有助于改善患者的 T 细胞亚群以及细胞因子的水平,不良反应较少,可帮助患者改善其症状。

【关键词】 培美曲塞;顺铂;吉非替尼;非小细胞肺癌;T 细胞亚群;细胞因子

【中图分类号】 R734.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2020)01-0043-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.01.010

Effects of pemetrexed and cisplatin combined with gefitinib on T cell subsets and cytokines in patients with lung cancer

WANG Yi, QUAN Lin

(Department of Respiration, Nanjing Chest Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To explore the effect of pemetrexed combined with cisplatin and gefitinib in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), and the effect on T cell subsets and cytokines. **Methods** The clinical data of 84 patients with non-small cell lung cancer received from January 2017 to December 2018 were retrospectively analyzed. According to the different treatment methods, they were divided into study group, gefitinib group and pemetrexed combined with cisplatin group, with 28 patients in each group. The control group was treated with gefitinib alone, while the control group was treated with pemetrexed combined with cisplatin. The study group was treated with pemetrexed plus

作者单位:210029 南京,南京市胸科医院呼吸科(王 毅、权 琳)

通信作者:权 琳, E-mail: quanlin_ql@163.com

cisplatin combined with gefitinib. The immune function, cytokine levels and the occurrence of toxic and side effects were compared between the three groups before and after treatment. **Results** After treatment, the levels of CD3+ [(65.1±9.0)%], CD4+ [(36.3±7.2)%] and CD4+/CD8+ (1.9±0.5) in the study group were significantly higher than those in the control group [(55.3±6.4)%, (26.5±9.1)%, (1.1±0.2)] and the control group [(57.8±6.9)%, (27.2±9.4)%, (1.2±0.3)], respectively ($P<0.05$). There was no significant difference in the levels of CD8+, NK, CD4+/CD25+ ($P>0.05$) between the three groups. After treatment, the levels of IL-2 [(5.6±2.6) pg/mL], TNF- α [(6.1±2.9) pg/mL] and IFN- γ [(13.2±3.5) pg/mL] in the study group were significantly higher than those in the control group [(3.3±2.3) pg/mL, (4.6±2.4) pg/mL, (9.5±2.8) pg/mL], the control group [(3.5±2.4) pg/mL, (4.9±2.6) pg/mL, (10.2±3.0) pg/mL], respectively. The levels of IL-6 [(13.2±8.1) pg/mL] and IL-10 [(5.1±3.2) pg/mL] were significantly lower in control group [(18.2±6.9) pg/mL, (6.2±3.5) pg/mL] and control group [(17.3±7.0) pg/mL, (6.5±3.8) pg/mL] ($P<0.05$). The total incidence of toxic and side effects in the study group (21.4%) was significantly lower than that in the control group (57.1%) and the control group (42.9%) ($P<0.05$). **Conclusion** Pemetrexed combined with cisplatin and gefitinib in the treatment of non-small cell lung cancer can improve the level of T cell subsets and cytokines in patients with small cell lung cancer.

[Key words] pemetrexed; cisplatin; gefitinib; lung cancer; T cell subsets; cytokines

0 引言

非小细胞肺癌是发病率以及死亡率均较高的恶性肿瘤疾病,并且呈现上升趋势,而肺癌患者中非小细胞肺癌占比较高^[1]。非小细胞肺癌主要的标准治疗是以铂类药物为基础进行的双药化疗方式,但该治疗方式只能对患者的生存质量状况进行改善,治疗的总有效率较低^[2-3]。在临床中吉非替尼的治疗效果与传统的化疗药物比较效果更加显著,能够有效提升患者的生存期并显著改善患者预后^[4]。本研究通过非小细胞肺癌患者不同用药方式的比较,探讨对患者T细胞亚群及细胞因子的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 1 月至 2018 年 12 月我院接收的 84 例非小细胞肺癌患者临床资料,依据治疗方式的不同分为吉非替尼组、培美曲塞联合顺铂组以及三药联合组(给予培美曲塞与顺铂联合吉非替尼治疗),每组各 28 例。吉非替尼组患者中男 19 例,女 9 例,年龄 44~73 岁,平均(62.5±5.5)岁,临床分期Ⅲ期 22 例、Ⅳ期 6 例;培美曲塞联合顺铂组患者中男 17 例,女 11 例,年龄 44~73 岁,平均(62.5±5.5)岁,临床分期Ⅲ期 18 例、Ⅳ期 10 例;三药联合组患者中男 20 例,女 8 例,年龄 43~72 岁,平均年龄(62.3±5.7)岁,临床分期Ⅲ期 15 例、Ⅳ期 13 例。纳入标准:经病理检查均确诊为非小细胞肺癌。排除标准:合并骨髓抑制情况严重的患者;肾损害严

重的患者;对本研究使用的药物过敏的患者;曾有精神病史或者精神异常不能配合治疗的患者。3 组患者的基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 三药联合组 给予患者培美曲塞+顺铂联合吉非替尼治疗的方法,具体服用方法为:第 1 天,静脉滴注 500 mg/m²的培美曲塞(生产厂家:海南锦瑞制药有限公司,国药准字 H20163005);第 1~3 天,静脉滴注 75 mg/m²的顺铂(生产厂家:云南个旧生物药业有限公司,国药准字 H53021740);第 8~21 天口服吉非替尼(生产厂家:英国阿斯利康 Limited,国药准字 J20140142),250 mg/次,1 次/d。

1.2.2 吉非替尼组 给予患者单独使用吉非替尼,服用方式:口服,250 mg/次,1 次/d。

1.2.3 培美曲塞联合顺铂组 给予患者使用培美曲塞联合顺铂的治疗方法,具体为:第 1 天,静脉滴注 500 mg/m²的培美曲塞;第 1~3 天,静脉滴注 75 mg/m²的顺铂。以上 3 组均治疗 21 d 作为 1 个周期,共治疗 2 个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 评估 3 组患者的 T 细胞亚群水平 分别在治疗前后抽取 3 组患者 5 mL 的空腹静脉血,利用流式细胞仪对患者 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)以及 Treg 细胞亚群(CD4⁺/CD25⁺)的比例进行检测,比较 3 组患者治疗前后的 T 细胞亚群水平。

1.3.2 评估 3 组患者的细胞因子水平 治疗前后

3 组患者血清中的白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及 γ 干扰素(IFN- γ)利用免疫磁珠法分别检测,比较 3 组患者治疗前后的细胞因子水平。

1.3.3 治疗后不良反应的发生情况 统计 3 组患者治疗后不良反应的发生情况,主要包含恶心呕吐、皮疹、转氨酶异常、骨髓抑制以及腹泻。比较 3 组不良反应的总发生率。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 进行数据分析,其中计数资料以百分率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前后的免疫功能比较 三药联合组治疗后 CD3⁺、CD4⁺以及 CD4⁺/CD8⁺水平分别与吉非替尼组、培美曲塞联合顺铂组比较显著升高($P < 0.05$),3

组患者的 CD8⁺、NK 以及 CD4⁺/CD25⁺水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 治疗前后的细胞因子水平比较 三药联合组治疗后的 IL-2、TNF- α 以及 IFN- γ 水平分别与吉非替尼组、培美曲塞联合顺铂组比较显著升高,IL-6 及 IL-10 水平与吉非替尼组、培美曲塞联合顺铂组比较显著降低($P < 0.05$),见表 2。

2.3 不良反应情况比较 吉非替尼组患者中出现恶心呕吐 3 例、皮疹 3 例、转氨酶异常 2 例、骨髓抑制 5 例以及腹泻 3 例;培美曲塞联合顺铂组中出现恶心呕吐 2 例、皮疹 3 例、转氨酶异常 1 例、骨髓抑制 4 例以及腹泻 2 例;而三药联合组患者中出现恶心呕吐 1 例、皮疹 2 例、转氨酶异常 1 例、骨髓抑制 1 例以及腹泻 1 例。三药联合组不良反应的总发生率(21.4%)显著低于吉非替尼组(57.1%)、培美曲塞联合顺铂组(42.9%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 入组非小细胞肺癌患者治疗前后的免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

指标	吉非替尼组($n=28$)		培美曲塞联合顺铂组($n=28$)		三药联合组($n=28$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 ⁺ (%)	61.2 \pm 8.5	55.3 \pm 6.4 ^{*#}	62.3 \pm 9.3	57.8 \pm 6.9 ^{*#}	60.0 \pm 9.8	65.1 \pm 9.0 [*]
CD4 ⁺ (%)	25.2 \pm 9.8	26.5 \pm 9.1 ^{*#}	30.3 \pm 10.1	27.2 \pm 9.4 ^{*#}	31.5 \pm 8.5	36.3 \pm 7.2 [*]
CD8 ⁺ (%)	22.1 \pm 8.8	23.5 \pm 9.0	23.0 \pm 9.1	24.2 \pm 9.3	22.4 \pm 8.3	21.1 \pm 8.9
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.0 \pm 0.1	1.1 \pm 0.2 ^{*#}	1.3 \pm 0.4	1.2 \pm 0.3 ^{*#}	1.2 \pm 0.5	1.9 \pm 0.5 [*]
NK(%)	19.5 \pm 9.6	20.4 \pm 10.1	21.2 \pm 10.4	22.1 \pm 10.5	20.4 \pm 11.3	21.9 \pm 9.4
CD4 ⁺ /CD25 ⁺	3.22 \pm 1.2	3.54 \pm 1.3	3.93 \pm 1.5	3.69 \pm 1.5	3.92 \pm 1.4	3.68 \pm 1.0

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与三药联合组治疗后比较,# $P < 0.05$

表 2 入组非小细胞肺癌患者治疗前后的细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

指标	吉非替尼组($n=28$)		培美曲塞联合顺铂组($n=28$)		三药联合组($n=28$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-2	2.1 \pm 1.1	3.3 \pm 2.3 ^{*#}	2.2 \pm 1.2	3.5 \pm 2.4 ^{*#}	2.1 \pm 1.3	5.6 \pm 2.6 [*]
IL-6	24.5 \pm 7.0	18.2 \pm 6.9 ^{*#}	26.4 \pm 7.4	17.3 \pm 7.0 ^{*#}	25.7 \pm 7.9	13.2 \pm 8.1 [*]
IL-10	7.1 \pm 3.1	6.2 \pm 3.5 ^{*#}	7.0 \pm 3.6	6.5 \pm 3.8 ^{*#}	7.5 \pm 3.3	5.1 \pm 3.2 [*]
TNF- α	3.3 \pm 2.3	4.6 \pm 2.4 ^{*#}	3.5 \pm 2.5	4.9 \pm 2.6 ^{*#}	3.4 \pm 2.6	6.1 \pm 2.9 [*]
IFN- γ	5.8 \pm 2.0	9.5 \pm 2.8 ^{*#}	6.1 \pm 2.3	10.2 \pm 3.0 ^{*#}	6.2 \pm 2.5	13.2 \pm 3.5 [*]

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与三药联合组治疗后比较,# $P < 0.05$

3 讨 论

人体内的抗肿瘤的免疫效应主要包含体液免疫以及细胞免疫两方面,两者之间通过相互作用而对肿瘤细胞进行消灭,其中的细胞免疫为主要免疫效应^[5]。细胞免疫主要是指非特异性的细胞(NK 细胞)与特异性细胞(T 淋巴细胞亚群)介导的免疫反应^[6]。对患者外周静脉血的检测有助于对 NK 细胞与 T 淋巴细胞亚群水平进行评估,从而对患者肿瘤细胞的免疫功能进行有效评价,并能在对药物治疗过程中细胞免疫功能的变化进行有效分析^[7-8]。NK 细胞是具有特殊性质的细胞群体的一种,能够将病毒感染类的细胞或者肿瘤细胞进行直接杀伤,因此 NK 细胞活性的降低或者数量的减少能够明显的降低对于肿瘤细胞的清除以及杀伤功能,从而导致患者抗肿瘤的功能降低^[9-10]。对晚期非小细胞肺癌患者主要的治疗方式为化疗治疗,该项治疗措施能够有效延长患者的生存期,但同时也会对患者正常的细胞功能产生一定的损伤,从而使免疫功能得到抑制,不利于患者预后。

T 淋巴细胞主要用于对于机体抗肿瘤的免疫情况进行有效的监视,其中 CD3⁺T 细胞代表 T 淋巴细胞的总数量,从而对细胞的总体免疫状态进行有效反应;CD4⁺T 细胞是一种辅助性细胞,对于机体内抗肿瘤的反应起到辅助功能;CD8⁺T 是一种细胞毒的 T 细胞,对于淋巴细胞以及 CD4⁺T 细胞进行有效的抑制,进而对患者免疫的功能进行有效的抑制^[11-12]。非小细胞肺癌患者自身机体免疫力低下,Treg 细胞的抑制功能相对增强,而使用的药物同时也作用于 Treg,减弱其抑制功能,所以通过 CD4⁺CD25⁺T 细胞群代替。Treg 细胞是一种具有独特免疫调节功能的 T 淋巴细胞亚群,根据相关研究证实 Treg 细胞具有预防自身免疫性疾病、维持机体内环境的稳定以及肿瘤免疫监视等功能。该细胞数量过多能够阻碍机体内抗肿瘤免疫应答的情况,从而导致患者的免疫力相对较低,因此机体的免疫功能与 Treg 细胞具有一定的相关性。

在机体对肿瘤免疫应答的反应中,细胞因子具有至关重要的调节功能。细胞因子的主要来源为被激活的 T 淋巴细胞等具有免疫活性的细胞,其中的 IFN- γ 主要是由 Th1 型细胞进行分泌,具有抗肿瘤的功能,主要通过增加巨噬细胞表面的表达受体,进而有效促进巨噬细胞的抗体以及免疫复合物等被肿瘤以及病原体细胞进行包围。而 IL-10 则则

主要由 Th2 型细胞进行分泌,是细胞因子合成中的抑制因子,对活化的 T 细胞具有显著的抑制功能,进而促使细胞免疫应答的情况得到有效抑制。培美曲塞通过对细胞复制过程中叶酸代谢情况进行有效的干扰,从而发挥抗肿瘤的功能,是一种抗叶酸性的化疗类药物。根据有关研究表明,培美曲塞对于胸苷酸合成酶具有显著的抑制功能,同时能够有效的抑制二氢叶酸还原酶的活性,以上均为叶酸中重要的依赖性的辅助酶,培美曲塞通过以上关键酶的活性而对多个靶点进行有效的抑制,进而对肿瘤细胞的合成产生影响^[13-14]。

本研究对采用不同治疗方式的 3 组患者比较发现:三药联合组患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平与吉非替尼组和培美曲塞联合顺铂组比较显著升高($P<0.05$),3 组患者的 CD8⁺、NK 以及 CD4⁺/CD25⁺ 水平差异无统计学意义($P>0.05$);三药联合组患者的 IL-2、TNF- α 以及 IFN- γ 水平与吉非替尼组、培美曲塞联合顺铂组比较显著升高,IL-6 及 IL-10 水平显著降低($P<0.05$)。充分说明培美曲塞+顺铂与吉非替尼联合的治疗方式,能够显著改善患者的免疫功能以及细胞因子水平,有助于患者预后。在本研究中通过对不良反应情况的比较发现:三药联合组患者不良反应的发生情况与吉非替尼组、培美曲塞联合顺铂组比较明显较低($P<0.05$),骨髓抑制为最常见的不良反应,培美曲塞+顺铂联合吉非替尼治疗后能够显著降低患者不良反应的发生,对于治疗效果的提升有积极的促进作用。

目前对非小细胞肺癌患者进行化疗的过程中标准的方案为铂类药物与第 3 代药物的联合使用,但经该方案实施后患者容易出现复发的情况,因此需要实施二线方案的治疗^[15-16]。而吉非替尼是表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,是第一个获准上市治疗晚期非小细胞肺癌的分子靶向药物,属于非细胞毒性蒽喹琳类药物,该药物通过对细胞的转移以及异常增生情况进行有效的阻止,从而使抗非小细胞肺癌的功能得到有效的发挥^[17-18]。培美曲塞可以有效抑制细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程。顺铂抑制了肿瘤细胞的分裂,同时还能够破坏体内癌细胞的细胞膜结构。吉非替尼进入细胞内,通过与 ATP 竞争 EGFR 的特定结合位点,抑制酪氨酸激酶活性,影响细胞传导通路,抑制肿瘤血管生成,从而抑制肿瘤的生长与进展。在本研究中对非小细胞肺癌患者采用培美曲塞与顺铂联合吉非替尼治疗,可促使患者的免疫水平得到显著

改善,进而促进患者免疫力的提升,由此可见,采用该方案治疗能够显著提升患者的细胞免疫功能,进而利于患者预后。同时,能够促使其机体的免疫微环境得到优化,进而促使外周血 CD8⁺T 细胞的水平显著降低,进而能够从多方面对肿瘤免疫逃逸的情况进行有效干预,促进机体免疫监视系统的恢复。

综上所述,对非小细胞肺癌患者治疗时采用吉非替尼与培美曲塞+顺铂联合使用,不仅可以帮助改善患者的 T 细胞亚群以及细胞因子的水平,还可以减少治疗后发生不良反应的情况,同时还可以有效的抑制癌细胞的生长和扩散,帮助增加治疗效果,后续可能考虑进行免疫治疗。

[参考文献]

- [1] 张朝巍. 贝伐单抗与培美曲塞、顺铂联合治疗晚期肺腺癌的临床效果及对 VEGF 的影响[J]. 山东医药, 2017, 31(25): 96-98.
- [2] 胡 杨, 杨 玲, 魏友英. 培美曲塞联合吉非替尼对中老年晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(23): 79-81.
- [3] 刘红柳, 杨家梅. 培美曲塞单药或联合吉非替尼治疗 EGFR-TKI 耐药后晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中国癌症杂志, 2017, 39(2): 60-64.
- [4] 王建芳, 刘建江, 孙彩萍, 等. EGFR 突变阴性肺腺癌寡转移培美曲塞联合顺铂同步化放疗序贯培美曲塞维持治疗临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(22): 54-58.
- [5] Jones BS, Jerome MS, Miley D, *et al.* Pilot phase II study of metronomic chemotherapy in combination with bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2017, 106(Complete): 125-130.
- [6] 俞婷婷, 卢 喜, 单 莉. 培美曲塞与依托泊苷联合顺铂同步胸部放疗治疗局部晚期肺腺癌的疗效和药物经济学比较研究[J]. 中国全科医学, 2018, 23(2): 2871-2875.
- [7] 赵维勇, 赵滑峰, 王海静, 等. 培美曲塞二钠与吉非替尼对肺腺癌细胞的放射增敏作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 43(10): 23-30.
- [8] Chen WQ, Li P, Wang Q, *et al.* A randomized controlled study of erlotinib versus pemetrexed combined with cisplatin in neoadjuvant therapy of stage III A EGFR-mutant lung adenocarcinoma [J]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*, 2018, 40(2): 133-137.
- [9] 王兆峰, 潘 灏, 易 俊, 等. 非小细胞肺癌合并孤立性脑转移[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(1): 70-72.
- [10] 李元明, 刘文博, 李 超, 等. 恩度联合培美曲塞治疗中晚期非小细胞肺癌临床疗效及对患者生活质量的影响[J]. 山东医药, 2017, 47(22): 69-71.
- [11] 周 毅, 周 健, 张 莹, 等. 培美曲塞联合奈达铂治疗晚期肺腺癌临床疗效及其安全性观察[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(13): 1236-1241.
- [12] 李 梅, 耿一超, 杨文刚, 等. 培美曲塞+顺铂或多西他赛+顺铂同期胸部 IMRT 治疗 IV 期肺腺癌的疗效和安全性[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(6): 564-569.
- [13] He Q, Bi X, Ren C, *et al.* Phase II Study of the Efficacy and Safety of High-dose Pemetrexed in Combination with Cisplatin Versus Temozolomide for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with Brain Metastases [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(8): 4711-4716.
- [14] 熊煊文, 夏国际, 吴冠楠. 晚期肺腺癌患者 Ki-67 表达水平与临床疗效的关系[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(12): 55-58.
- [15] 邹子元, 张小利, 许信杰, 等. 基于 LUX-Lung 试验的阿法替尼在晚期非小细胞肺癌临床应用的研究进展[J]. 肿瘤, 2017, 17(7): 129-134.
- [16] 徐 升, 张军宁, 甘广辉. 化疗联合调强放射治疗局部进展期非小细胞肺癌患者的疗效分析[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(8): 57-61.
- [17] 金珊珊, 束永前. 中晚期非小细胞肺癌患者培美曲塞联合铂类化疗前后免疫抑制细胞检测及意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(22): 49-53.
- [18] 魏 雪, 叶胜兵, 王 璇, 等. 非小细胞肺癌甲醛固定石蜡包埋切片 DNA 再利用的可行性研究[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(2): 81-86.

(收稿日期: 2019-07-30; 修回日期: 2019-10-10)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 吕镗烽)