

恩度联合同步放化疗治疗非小细胞肺癌疗效及对外周血 CTC、VEGF 和 3 年生存期的影响

罗楠 钟萍 张军 凌华 赖琼 赵文静 杨畅 杨婧 樊汶露 吴欢

(成都市第三人民医院肿瘤二科, 四川 成都 610031)

【摘要】 目的 探讨恩度联合同步放化疗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)疗效及对外周血循环肿瘤细胞(CTC)、血管内皮生长因子(VEGF)水平和 3 年生存期的影响。方法 选取我院 2015 年 6 月~2017 年 9 月诊治的 104 例 NSCLC 患者为研究对象,根据治疗方案分为两组,将接受同步放化疗的 49 例患者纳入对照组,接受恩度联合同步放化疗治疗的 55 例患者纳入治疗组。比较两组患者治疗前后外周血 CTC、VEGF、血清肿瘤标志物水平,并观察肿瘤细胞增殖转移情况以及不良反应。化疗后随访 3 年,统计生存情况。结果 治疗前两组外周血 CTC 阳性率和 VEGF 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后治疗组上述指标低于对照组($P<0.05$);治疗前两组患者血清肿瘤标志物水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后治疗组水平显著低于对照组($P<0.05$);两组患者治疗前高迁移率族蛋白 AT-hook2(HMGA2)、HMGB1 和程序化细胞死亡分子 5(PDCD5)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后治疗组 HMGA2、HMGB1 水平显著低于对照组,PDCD5 水平显著高于对照组($P<0.05$);治疗组 3 年生存率以及生存时间高于对照组(均 $P<0.05$);两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 恩度联合同步放化疗应用于 NSCLC 患者中可降低外周血 CTC、VEGF 水平,抑制肿瘤细胞增殖转移,提高治疗效果,且不增加不良反应,可延长 3 年生存期。

【关键词】 恩度;同步放化疗;非小细胞肺癌;循环肿瘤细胞;血管内皮生长因子;3 年生存期

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.016

Curative effect of endostar combined with concurrent chemoradiotherapy on non-small cell lung cancer and its influences on peripheral blood CTC, VEGF levels and 3-year survival

LUO Nan, ZHONG Ping, ZHANG Jun, LING Hua, LAI Qiong, ZHAO Wenjing,

YANG Chang, YANG Jing, FAN Wenlu, WU Huan

(Department of Oncology, Chengdu Third People's Hospital, Chengdu 610031, China)

【Abstract】 Objective To study the curative effect of endostar combined with concurrent chemoradiotherapy on non-small cell lung cancer (NSCLC) and its influences on peripheral blood circulating tumor cells (CTC), vascular endothelial growth factor (VEGF) levels and 3-year survival. **Methods** A total of 104 NSCLC patients who were diagnosed and treated in the hospital from June 2015 to September 2017 were enrolled as the research objects. According to the treatment plans, they were divided into control group (49 cases, concurrent chemoradiotherapy) and treatment group (55 cases, endostar combined with concurrent chemoradiotherapy). The levels of peripheral blood CTC, VEGF and serum tumor markers before and after treatment were compared between the two groups. The proliferation and metastasis of tumor cells, and adverse reactions were observed. They were followed up for 3 years after chemotherapy to statistically analyze the survival. **Results** There was no significant difference in positive rate of CTC or VEGF level in peripheral blood between the two groups before treatment ($P>0.05$), which were lower in treatment group than control group after treatment ($P<0.05$). There were no significant differences in levels of serum tumor markers between the two groups before treatment ($P>0.05$). There were no significant differences in levels of high mobility group protein AT-hook2

(HMGA2), HMGBI and programmed cell death molecule 5 (PDCD5) between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the level of HMGA2 and HMGBI in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and the level of PDCD5 was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The 3-year survival rate and survival in treatment group were higher than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of endostar combined with concurrent chemoradiotherapy in NSCLC patients can reduce levels of peripheral blood CTC and VEGF, inhibit proliferation and metastasis of tumor cells, improve curative effect without increasing adverse reactions, and prolong 3-year survival.

【Key words】 Endostar; Concurrent chemoradiotherapy; Non-small cell lung cancer; Circulating tumor cell; Vascular endothelial growth factor; 3-year survival

非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 在肺癌中占 85%, 其发病率、致死率较高^[1]。因大部分 NSCLC 患者初期无明显症状, 检查不及时致使其在确诊时已处于中晚期阶段, 错失手术治疗机会, 故我国 NSCLC 患者 3 年存活率较低, 仅为 30%~35%^[2]。现阶段, NSCLC 的一线治疗依旧以铂类为基础的化疗方案以及放射治疗等联合手段为主, 但受严重不良反应等因素影响, 同步放化疗手段对于患者 3 年生存率的改善结果仍不乐观^[3]。随着科学发展, 抗肿瘤血管药物成为治疗肿瘤的重要方向之一, 恩度是目前已知的作用最强的内源性血管生成抑制剂, 在肿瘤血管生成的一系列环节中发挥作用, 且不产生耐药性^[4]。现阶段临床虽有部分针对恩度抗肿瘤的研究, 但在作用机制以及预后影响方面研究仍不够全面。因此, 本研究通过观察治疗前后外周血循环肿瘤细胞 (CTC)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平、血清肿瘤标志物等因子水平变化, 旨在探讨恩度联合同步放化疗治疗 NSCLC 患者的机制, 并分析患者预后情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2015 年 6 月~2017 年 9 月诊治的 104 例 NSCLC 患者为研究对象, 根据患者治疗方案分组, 将接受同步放化疗的 49 例患者纳入对照组, 接受恩度联合同步放化疗治疗的 55 例患者纳入治疗组。纳入标准: ①符合 NSCLC 诊断标准^[5], 且经病理学或细胞学证实为肺腺癌患者。②预计生存期 > 6 个月。③既往未进行手术、放化疗的初治患者。④美国东部肿瘤协作组 (Eastern cooperative oncology group, ECOG) 评分为 0~2 分。⑤CT 检查显示具备可测量的病灶。⑥患者临床资料完整。排除标准: ①急性感染、严重全身性疾病者。②合并其他恶性肿瘤、严重心脑血管疾病或心律失常者。③肝肾功能异常者。④血小板或凝血功能异常者。⑤肺不张等原因导致肿瘤边界难以区分者。本研究经过医院伦理委员会审核通过, 患者及家属知情同意。

1.2 方法 对照组: 均给予同步放化疗治疗。第 1 d, 静脉滴注紫杉醇 (Hospira Australia Pty Ltd, H20150351, 150 mg/m²) 3~4 h, 第 2~4 d 静脉滴注顺铂 (Hospira Australia Pty Ltd, H20140372, 25 mg/m²), 每 3 周重复, 21 d 为 1 个周期。在化疗的第 2 个周期开始同步进行调强放疗治疗, 指导患者仰卧位下进行 CT 扫描, 勾画临床靶体积, 并以外扩 1~1.5 cm 的区域作为计划靶区, 剂量为 54Gy/30 次, 肿瘤靶区剂量为 63Gy/30 次, 5 次/周。同时在化疗期间给予补液水化、胃肠道保护等支持治疗。治疗组: 在化疗阶段增加恩度 (山东先声生物制药有限公司, 国药准字 S20050088, 15 mg), 静脉滴, 3~4 h, 每日 1 次, 连续 2 周。其余同步放化疗方案同对照组。两组患者均完成 6 个周期。

1.3 观察指标 ①外周血 CTC 和 VEGF 水平: 分别于治疗前、治疗 6 个周期后采集患者肘静脉血, 经去除血浆蛋白和裂解红细胞处理后, 以 1500 r/min 的速度离心分离 5 min。取上层清液, 分离白细胞。采用免疫荧光染色法检测 CTC, 以见到 CTC 细胞数量 ≥ 3 个为 CTC 阳性, 记录 CTC 阳性细胞数; 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 VEGF 水平。②血清肿瘤标志物: 于治疗前以及治疗 6 个周期后采用放射免疫法检测癌抗原 125 (CA125)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1), ELISA 法检测癌胚抗原 (CEA), 微粒子酶免疫分析法检测鳞状细胞癌抗原 (SCC-Ag)。③肿瘤细胞增殖转移: 于治疗前、治疗 6 个周期后采用 ELISA 法检测高迁移率族蛋白 AT-hook2 (HMGA2) 和 HMGBI, western-blot 法检测程序化细胞死亡分子 5 (PDCD5)。④3 年生存期: 治疗后随访 3 年, 统计两组患者 3 年生存率以及生存时间。⑤不良反应: 观察并记录两组患者治疗期间不良反应发生率。

1.4 统计学分析 数据采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 无序分类资料采用 χ^2 检验, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内计量资料比较采用配对样本 t 检验, 组间计量资料比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者性别、年龄、TNM 分期等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	n	男/女	年龄(岁)	TNM 分期		KPS 评分 (分)	病程(年)
				Ⅲ期	Ⅳ期		
治疗组	55	29/26	56.29±10.45	41	14	77.35±4.87	1.24±0.48
对照组	49	27/22	58.27±11.35	37	12	76.57±4.12	1.31±0.53
t/χ^2		0.059	0.926	0.013		0.876	0.707
P		0.808	0.357	0.910		0.383	0.481

2.2 两组外周血 CTC 和 VEGF 水平比较 治疗前, 两组外周血 CTC 阳性率和 VEGF 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 治疗组上述指标低于对照组 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组外周血 CTC 和 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of peripheral blood CTC and VEGF levels between the two groups

组别	n	外周血 CTC 阳性率		VEGF(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	55	39	17	542.58±182.34	14.92±122.64
对照组	49	36	25	538.82±177.58	385.74±154.69
t/χ^2		0.085	4.353	0.106	2.600
P		0.771	0.037	0.916	0.011

表 4 两组肿瘤细胞增殖转移情况比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

Table 4 Comparison of tumor cell proliferation and metastasis between the two groups

组别	n	HMGA2		HMGBI		PDCD5	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	55	1.38±0.29	0.92±0.21	1.78±0.38	1.13±0.33	0.84±0.21	1.12±0.28
对照组	49	1.46±0.24	1.04±0.19	1.82±0.35	1.39±0.41	0.79±0.23	0.95±0.22
t		1.522	3.042	0.556	3.579	1.159	3.413
P		0.131	0.003	0.579	0.001	0.249	0.001

2.5 两组 3 年生存期比较 治疗后随访 3 年, 治疗组生存率为 54.55% (30/55), 中位生存时间为 (29.34±3.27) 个月; 对照组生存率为 34.69% (17/49), 中位生存时间为 (26.89±3.65) 个月。治疗组 3 年生存率以及生存时间均高于对照组 ($P < 0.05$), 见图 1。

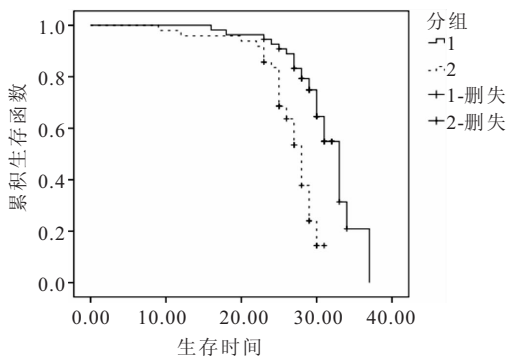


图 1 两组患者 3 年 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1 3-year Kaplan Meier survival curve of the two groups

2.3 两组血清肿瘤标志物水平比较 治疗前, 两组患者血清肿瘤标志物水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 治疗组水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum tumor markers between the two groups

指标	治疗组 (n=55)	对照组 (n=49)	t	P
CEA(ng/mL)				
治疗前	35.73±10.41	34.62±11.29	0.522	0.603
治疗后	10.57±2.17	12.26±3.55	2.964	0.004
CYFRA21-1(ng/mL)				
治疗前	4.08±1.65	4.54±1.34	1.549	0.125
治疗后	2.46±1.23	3.12±1.10	2.870	0.005
SCC-Ag(ng/L)				
治疗前	17.68±6.32	16.94±7.23	0.557	0.579
治疗后	8.87±2.25	10.43±3.32	2.831	0.006
CA125(U/mL)				
治疗前	95.87±30.26	97.44±29.18	0.269	0.789
治疗后	71.32±12.45	80.47±13.44	3.604	0.001

2.4 两组肿瘤细胞增殖转移情况比较 治疗前, 两组患者 HMGA2、HMGBI 和 PDCD5 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 治疗组 HMGA2、HMGBI 水平显著低于对照组, PDCD5 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.6 两组不良反应比较 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 两组不良反应比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups

组别	白细胞 减少	血小板 降低	肝功能 异常	肾功能 异常	消化道 反应
治疗组	17(30.91)	5(9.10)	15(27.27)	2(3.64)	21(38.18)
对照组	22(44.90)	10(20.41)	11(22.45)	3(6.12)	20(40.82)
χ^2	2.164	2.689	0.322	0.350	0.075
P	0.141	0.101	0.571	0.554	0.784

3 讨论

近 50 年多个国家均报道肺癌发病率和死亡率明显增高, 是对人类生命威胁最大的恶性肿瘤之一^[6]。目前已有多项研究评估了同步放化疗对 NSCLC 的治疗效果, 其中一些证实了同化放化疗对 NSCLC 患者具有明显的生存获益。但长期同步放化疗对机体毒

性反应明显,化疗药物在长期应用中会出现不同程度的耐药性,从而导致治疗效果降低。为进一步提高 NSCLC 患者的疗效和远期生存率,需要发展新的治疗方案。抗肿瘤血管生成疗法被认为是最有前景的治疗方案,为目前研究热点。肿瘤生长、转移依靠肿瘤新生血管生成,而血管生成过程由血管生成促进因子和抑制因子共同调控,故通过增强抑制血管新生因素,阻断肿瘤新生血管形成,可达到治疗肿瘤的目的^[7-8]。

恩度是我国自主研发的重组血管内皮抑制素,具有广谱抗血管生成作用,可结合并中和 VEGF 蛋白,阻断 VEGF 与其受体结合,从而中断 VEGF 受体信号传导,抑制新生血管生成,抑制肿瘤生长^[9-10]。徐辉等^[11]将恩度与同步放化疗联合用于中晚期 NSCLC 患者,表明可提高治疗有效率以及 1 年生存率;另外,贺明刚等^[12]将恩度与 GP 化疗方案联用也表明可提高疾病控制率,改善患者预后。本研究针对 3 年生存期以及不良反应进行研究,结果显示治疗组 3 年生存率以及生存时间均高于对照组,两组不良反应发生率比较无显著差异,提示恩度联合同步放化疗毒副作用小,可提高 NSCLC 患者 3 年生存率,具有较好的远期效果。考虑其原因可能是恩度具有稳定的抗肿瘤靶点基因,不易产生抗药性;且作用于新生血管,无需考虑肿瘤组织学的特异性;同时作用于多种信号传导途径,可使肿瘤区血管生成正常化,与放化疗联用可促使化疗药物向肿瘤区弥散,增加放化疗敏感性^[13]。

血液循环系统是肿瘤转移的重要途径,既往已有多项研究表明 CTC 数量变化在 NSCLC 患者的复发转移等预后评估中具有重要价值^[14-15]。本研究结果显示,治疗组外周血 CTC 阳性率明显低于对照组,提示恩度联合同步放化疗可能通过减少 CTC 数量控制疾病。这可能与恩度对肿瘤新生血管形成的抑制有关,但关于恩度对 CTC 数量变化影响的具体机制研究甚少,故仍有待于后续进一步明确。肺癌的转移与多种因素的共同作用有关,新生血管通过提供营养、氧气等促进肿瘤转移,VEGF 已被证实与 NSCLC 的恶性程度、转移以及预后密切相关,该因子通过与低氧诱导因子等结合,增强肿瘤细胞的缺氧耐受能力,从而增加血管通透性,促进肿瘤细胞的增殖、转移^[16-17]。本研究结果显示,两组患者治疗前 VEGF、HMGA2、HMGB1 和 PDCD5 水平比较无显著差异,治疗后治疗组 VEGF、HMGA2、HMGB1 水平显著低于对照组,PDCD5 水平显著高于对照组,提示恩度联合同步放化疗可有效抑制 NSCLC 细胞的增殖转移。苏莹等^[18]研究也表明恩度的应用可抑制肿瘤细胞的

发展迁移,与本研究结果一致。分析其原因,恩度是一种血管内皮抑制素,可通过对 VEGF 的传导通路产生干扰作用,致使内皮细胞凋亡;同时干扰细胞的迁移,抑制新生血管的形成,进而阻断肿瘤细胞的营养通路,以达到抑制肿瘤增殖转移的目的^[19]。既往研究还表明抗血管生成药物与化疗药物联合具有较好的协同作用,故而恩度的联用可能会增强化疗药物的敏感性,进一步增强抗肿瘤作用。本研究结果显示,两组患者治疗前血清肿瘤标志物水平比较无显著差异,治疗后治疗组水平显著低于对照组,提示恩度联合放化疗可提高治疗效果。肿瘤血管的结构和功能大多异常,对肿瘤微环境代谢存在一定影响,因而会阻碍化疗药物进入细胞内发挥作用,产生放射抗拒性,从而降低放化疗效果^[20]。而恩度的联用可促使扭曲异常的肿瘤血管正常化,氧气、药物可通过正常血管更有效地运输至细胞,与放化疗联用产生协同作用;同时恩度对肿瘤增殖、转移的抑制作用也是疗效提高的重要原因。本研究的创新性在于不仅对患者预后进行了分析,还通过对外周血 CTC、VEGF 水平、血清肿瘤标志物以及肿瘤增殖转移指标的探讨进一步分析了恩度联合同步放化疗的具体作用机制,为临床治疗 NSCLC 提供了更科学客观的指导依据。但本研究为回顾性、非随机对照研究,患者资料可能存在一定偏倚,故仍需进行大样本量前瞻性、多中心、随机对照研究,以进一步论证结果。

4 结论

恩度联合同步放化疗应用于 NSCLC 患者中可降低外周血 CTC、VEGF 水平,抑制肿瘤细胞增殖转移,提高治疗效果,且不增加不良反应,并延长 3 年生存期。

【参考文献】

- [1] 汪育锦,黄静宇,胡卫东,等. 2 403 例肺癌临床流行病学分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(8):460-465.
- [2] 黄婉怡,朱丽华,侯宛昕,等. 老年晚期非小细胞肺癌的生存研究及影响因素分析[J]. 世界中医药, 2019, 14(1):214-219.
- [3] 刘合祥,欧阳刚. 非小细胞肺癌(Ⅲ期)同步放化疗、巩固化疗联用对比序贯放化疗效果[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(4):96-98.
- [4] 段惠洁,杨佳,卡哈尔江·阿不都外力,等. 恩度联合顺铂对非小细胞肺癌细胞 FOXP3 表达和凋亡的影响[J]. 江苏医药, 2018,44(4):361-364,352.
- [5] ETTINGER D, BORGHAEI H, AKERLEY W. Nccn clinical practice guidelines in oncology -non-small cell lung cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2006, 2(2):548-582.
- [6] 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.

- ceptor 7 Contributes to Survival of KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer upon Loss of Epidermal Growth Factor Receptor[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(4):455.
- [8] 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]. *肿瘤研究与临床*, 2018, 30(12):793-824.
- [9] GU L, WANG X Z, WEN W, *et al.* Clinical analysis of 23 patients pathologically diagnosed with primary and secondary pulmonary enteric adenocarcinoma[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(11):1368-1369.
- [10] ARMANDO E, JAMES L, STEPHEN B, *et al.* Breast Cancer-Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(4):290-303.
- [11] YU Y, ZHAO Q, HE X P, *et al.* Signal transducer and activator of transcription-3 overexpression promotes lymph node micrometastasis in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(5):516-522.
- [12] 魏东, 薛志芳, 刘博, 等. 血小板衍生生长因子 B 链在 pN0 期非小细胞肺癌中的表达及与淋巴结微转移的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(12):48-50.
- [13] 曾薇. 肺癌微转移检测与分子分期的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(9):850-856.
- [14] 赵裕欢, 陈东来, 陈勇兵. 非小细胞肺癌淋巴结微转移的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(7):547-552.
- [15] 黄斌, 丁重阳, 李天女. 非小细胞肺癌隐匿性淋巴结转移危险因素分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(15):45-49.
- [16] 赵雨霏, 陶圆, 颜晓菁. SLC7A11 基因在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(15):795-799.
- [17] 周嘉梁, 卫海民, 吴佳, 等. 全基因组测序筛选非小细胞肺癌敏感甲基化位点的肺癌预警体系的构建[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(1):155-157.
- [18] PRANAVI K, ZHANG Y L, ZHUANG L, *et al.* Amino Acid Transporter SLC7A11/xCT at the Crossroads of Regulating Redox Homeostasis and Nutrient Dependency of Cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1):12.
- [19] YAMAGUCHI I, YOSHIMURA S H, KATO H. High cell density increases glioblastoma cell viability under glucose deprivation via degradation of the cystine/glutamate transporter xCT (SLC7A11)[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(20):6936-6945.
- [20] 李小杰, 殷桂林, 董永强, 等. 分泌型卷曲相关蛋白 1 和 β -连环蛋白在肺腺癌组织的表达及临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(9):1449-1451.
- [21] PRANAVI KOPPUL A, ZHANG Y L, SHI J J, *et al.* The glutamate/cystine Antiporter SLC7A11/xCT Enhances Cancer Cell Dependency on Glucose by Exporting Glutamate[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(34):14240-14249.
- [22] ZHANG L, XIAO X, AN H, *et al.* Inhibition of CCR7 promotes NF- κ B-dependent apoptosis and suppresses epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(5):2913-2919.
- [23] PU J, TANG X, ZHUANG X, *et al.* Matrine induces apoptosis via targeting CCR7 and enhances the effect of anticancer drugs in non-small cell lung cancer in vitro[J]. *Innate Immun*, 2018, 24(7):394-399.
- [24] HENSLEY C T, FAUBERT B, YUAN Q, *et al.* Metabolic Heterogeneity in Human Lung Tumors[J]. *Cell*, 2016, 164(4):681-694.
- (收稿日期: 2020-12-24; 修回日期: 2021-11-09; 编辑: 郭翠)
-
- (上接第 87 页)
- [7] GU Y, KÖRBEL C, SCHEUER C, *et al.* Tubeimoside-1 suppresses tumor angiogenesis by stimulation of proteasomal vegfr2 and tie2 degradation in a non-small cell lung cancer xenograft model[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5):5258-72.
- [8] 周怡然, 陈骏, 杨葆华. 抗血管生成治疗联合免疫检查点抑制剂在 NSCLC 中的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(11):1350-1353.
- [9] 韩楠楠, 姜秋颖, 李里, 等. 重组人血管内皮抑制素(恩度)临床机制的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(15):203-205.
- [10] 吴迅. 重组人血管内皮抑素时间研究进展[J]. *西部医学*, 2017, 29(12):1777-1780.
- [11] 徐辉, 秦文娟, 郭瑞祥, 等. 同步放化疗联合恩度治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(3):450-453.
- [12] 贺明刚, 李志华, 王丹婷, 等. GP 方案化疗联合恩度治疗老年非小细胞肺癌的效果及对预后的影响研究[J]. *实用老年医学*, 2019, 33(3):75-78.
- [13] 赵柏林, 戈伟, 郑永法, 等. 恩度联合同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床效果[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(14):84-87.
- [14] 郑伟丽, 林万尊, 陈婷, 等. 循环肿瘤细胞与外周血检测非小细胞肺癌 XRCC1 多态性的相关研究[J]. *福建医科大学学报*, 2018, 52(4):225-228.
- [15] 张孝钦, 陈玄一, 邹盛昌. 循环肿瘤细胞在晚期非小细胞肺癌化疗疗效监测及预后预测中的价值研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(2):183-188.
- [16] 黄丽珍, 车建华, 段相会, 等. 非小细胞肺癌患者血清 CY-FRA21-1, VEGF 及 CEA 的表达及与临床病理特征的相关性研究[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(7):1344-1347.
- [17] 韩忠, 吴文川, 李华, 等. 非小细胞肺癌组织中 VEGF, P-ACC, LKB1 表达变化与微血管密度的关系[J]. *山东医药*, 2018, 58(34):47-49.
- [18] 苏莹, 柳江, 陈茹. 重组人血管内皮抑制素注射液抑制非小细胞肺癌细胞 A549 增殖及诱导凋亡研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(8):1065-1068.
- [19] 凌敏文, 王洁, 丁红梓. 重组人血管内皮抑制素对非小细胞肺癌患者治疗效果, 血管新生, 肿瘤细胞增殖及迁移的影响[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(2):59-62, 66.
- [20] 沈钰新, 赵伟新, 王升平, 等. 重组人血管内皮抑制素单药对非小细胞肺癌肿瘤血管微环境影响的初步研究[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(10):817-822.
- (收稿日期: 2021-04-29; 修回日期: 2021-10-29; 编辑: 郭翠)