

# 奥希替尼联合培美曲塞加卡铂治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌的疗效\*

麻发强 陆方阳 赵莉莉 廖光辉 杨杭丽

(贵州医科大学第二附属医院胸部肿瘤科, 贵州 凯里 556000)

**【摘要】** 目的 探讨奥希替尼联合培美曲塞+卡铂单用与联用治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌患者临床疗效及对免疫功能的影响。方法 选取 2016 年 12 月~2020 年 12 月我院收治的晚期非鳞状非小细胞肺癌患者 168 例,根据随机数字表法将患者分为 A 组(奥希替尼组)、B 组(培美曲塞+卡铂组)及联合组(奥希替尼联合培美曲塞+卡铂组),每组 56 例。A 组给予奥希替尼治疗,B 组给予培美曲塞+卡铂治疗,联合组则给予奥希替尼联合培美曲塞+卡铂治疗,对 3 组治疗疗效进行比较分析。结果 联合组疾病控制率均高于 A 组与 B 组( $P<0.05$ );免疫功能相关指标与治疗前相比,3 组治疗后  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  水平均明显提高( $P<0.05$ ), $CD8^+$  水平降低( $P<0.05$ ),其中联合组上述各指标改善程度较 A、B 两组更优,差异有统计学意义( $P<0.05$ );联合组不良反应总发生率与 A 组、B 组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 晚期非鳞状非小细胞肺癌患者给予奥希替尼联合培美曲塞+卡铂治疗临床效果较好,能够改善患者免疫功能,疗效安全可靠,可在临床推广应用。

**【关键词】** 非鳞状非小细胞肺癌;奥希替尼;培美曲塞+卡铂;临床疗效;免疫状态

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 11. 023

## Comparison of the efficacy of oxitinib and Pemetrexed+carboplatin alone and in combination in the treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer

MA Faqiang, LU Fangyang, ZHAO Lili, LIAO Guanghui, YANG Hangli

(Department of Thoracic Oncology, The Second Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Kaili 556000, Guizhou, China)

**【Abstract】** **Objective** To compare the clinical efficacy and immune function of oxitinib and Pemetrexed+carboplatin in the treatment of advanced non squamous non-small cell lung cancer. **Methods** From December 2016 to December 2020, 168 patients with advanced non squamous non-small cell lung cancer in our hospital were selected. According to the random number table method, the patients were divided into group A (56 cases), Pemetrexed+carboplatin group (56 cases) and group B (56 cases). Group A was only treated with oxitinib, group B was only treated with pemetrexed+carboplatin, and the combined group was treated with oxitinib combined with pemetrexed+carboplatin. **Results** The disease control rate of the combined group is higher than that of group A and group B ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, the levels of  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$  in the three groups were significantly increased ( $P<0.05$ ), and the level of  $CD8^+$  was decreased ( $P<0.05$ ). The improvement degree of the above indexes in the combination group was significantly different from that in the a and B groups ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between group A and group B ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The treatment of advanced non squamous non-small cell lung cancer patients with oxitinib combined with Pemetrexed+carboplatin can achieve good clinical effect, can improve the immune function of patients, the curative effect is safe and reliable, and can be Pemetrexed+carboplatin in clinical.

**【Key words】** Non-squamous non-small cell lung cancer; Osimertinib; Pemetrexed+carboplatin; Clinical effect; Immune status

基金项目:黔东南州科技计划项目(黔东南科合J字[2018]056)

通信作者:陆方阳,主任医师,E-mail: 18685566228@126.com

引用本文:麻发强,陆方阳,赵莉莉,等.奥希替尼联合培美曲塞加卡铂治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌的疗效[J].西部医学,2022,34(11):1679-1682. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 11. 023

作为临床上一种常见的肺部恶性肿瘤,非小细胞肺癌(Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC)具有较高的发生率<sup>[1]</sup>,相关研究显示,NSCLC 发病率占肺癌的 80%以上<sup>[2]</sup>。在治疗方面,尽管目前较为可靠的方式为手术切除,然而,由于疾病早期缺乏典型的临床表现,且 NSCLC 具有较高的侵袭率,病情复杂,60%以上患者在病情确诊时已进入晚期,此时病灶发生了转移,已错失病灶切除的最佳时期,不适合采用手术治疗<sup>[3-4]</sup>。临床为使晚期患者生存质量提高,生存时间延长,目前主要采用综合化疗的方式,但由于化疗有效率较低,仅约 30%,且由于晚期患者体质较差,对化疗不良反应无法耐受,进而使化疗无法满足患者要求。相关研究显示,作为一种抗叶酸药物,培美曲塞+卡铂能够影响肿瘤细胞的正常代谢,可有效抑制肿瘤细胞的生长形成,具有一定的治疗效果<sup>[5]</sup>。随着临床医学技术的不断发展,有学者发现,分子靶向药物能够发挥出抗肿瘤作用,并成为临床研究热点,也是晚期 NSCLC 患者治疗的重要选择<sup>[6]</sup>。为研究分子靶向药物的治疗价值,本研究对我院收治的晚期 NSCLC 患者给予单用奥希替尼与培美曲塞+卡铂及联用治疗,通过对比分析其临床疗效、治疗前后免疫功能及不良反应的影响,旨在为 NSCLC 治疗提供科学选择依据和新的治疗措施。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 12 月~2020 年 12 月我院收治的晚期非鳞状非小细胞肺癌患者 168 例,根据随机数字表法分为 A 组(奥希替尼组)、B 组(培美曲塞+卡铂组)及联合组(奥希替尼联合培美曲塞+卡铂组),每组 56 例。纳入标准:①均符合晚期非鳞状 NSCLC 诊断标准<sup>[7]</sup>。②经临床组织学或病理学证实为 NSCLC。③无接受 NSCLC 全身性化疗治疗史。④依据实体瘤疗效标准(Response Evaluation Criteria InSolid Tumors, RECIST)测定,患者存在≥1 个的可测量病灶。⑤预计生存时间超过 6 个月。⑥TNM 分期为晚期 NSCLC, TNM 分期主要为 III a、III b 与 IV 期。⑦组织学或细胞学基因检测曾有 EGFR 敏感突变。⑧患者对本研究知情,并签署知情同意书者。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者。②合并心肝肾等脏器功能障碍者。③对本研究使用药物存在过敏。④合并精神类疾病或交流障碍者。⑤合并骨髓造血功能异常者。⑥妊娠期或哺乳期女性。本研究获得医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法 3 组患者在治疗前 1 周均给予地塞米松(4.5 g/次,2 次/d,口服),维生素 B12 肌肉注射(1000 ug/次,1 次/9 周)与叶酸(400 ug/次,口服)等补充。

A 组只给予奥希替尼治疗(AstraZeneca AB,批号:H20170167)(80 mg/次,1 次/d,口服)。B 组给予培美曲塞(齐鲁制药有限公司,批号:20150516)+卡铂(齐鲁制药有限公司,批号:H10920028)治疗(培美曲塞:500 mg/m<sup>2</sup>,ivgtt, d1;卡铂 300 mg/m<sup>2</sup>,ivgtt, d2)。联合组同时给予奥希替尼和培美曲塞+卡铂治疗(奥希替尼 80 mg/次,1 次/d,口服;培美曲塞:500 mg/m<sup>2</sup>,ivgtt, d1;卡铂 300 mg/m<sup>2</sup>,ivgtt, d2)。3 组患者治疗 21 d 为一个周期,均连续治疗 6 个周期。

1.3 观察指标及判定疗效 对 3 组患者进行 6 个月时间随访并比较临床治疗疗效、治疗前后免疫功能相关指标水平及不良反应。

临床疗效根据 RECIST 判定<sup>[8]</sup>:①完全缓解(Complete Response, CR):肿瘤病灶消失,无新病灶出现,肿瘤标志物归于正常水平。②部分缓解(Partial Response, PR):肿瘤病灶体积缩小高于 50%,肿瘤标志物水平降低。③疾病稳定(Stable Disease, SD):肿瘤病灶体积缩小 25%~50%。④疾病进展(Progressive Disease, PD):肿瘤病灶体积增大≥20%,或出现新病灶。疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

免疫功能相关指标的检测:分别于治疗前及治疗后,对患者清晨空腹状态下采集外周静脉血 3~5 mL,经离心后取上清液,采用流式细胞仪对患者相关指标(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)水平进行检测。

依据美国国立癌症研究所制定的相关标准对患者治疗期间发生的不良反应情况进行统计评价,根据严重程度分为 0~IV 级,其中患者不良反应越严重其评价等级越高<sup>[9]</sup>。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 3 组一般资料比较 3 组患者性别、年龄、居住地、是否吸烟各指标比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 3 组一般资料比较[n, ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 1 Comparison of general information of the three groups

| 组别         | 性别<br>(男/女) | 年龄(岁)      | TNM 分期 |       |    | 居住地   |    | 是否吸烟  |    |
|------------|-------------|------------|--------|-------|----|-------|----|-------|----|
|            |             |            | III a  | III b | IV | 城镇    | 农村 | 是     | 否  |
| A 组        | 29/27       | 54.87±3.21 | 21     | 26    | 9  | 35    | 21 | 20    | 36 |
| B 组        | 30/26       | 55.13±3.09 | 22     | 25    | 9  | 36    | 20 | 19    | 37 |
| 联合组        | 29/27       | 55.06±3.24 | 20     | 26    | 10 | 34    | 22 | 21    | 35 |
| $\chi^2/t$ | 0.360       | 0.437      | 0.063  |       |    | 0.038 |    | 0.039 |    |
| <i>P</i>   | 0.850       | 0.332      | 0.801  |       |    | 0.844 |    | 0.843 |    |

2.2 3 组患者临床疗效比较 联合组疾病控制率均高于 A 组与 B 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而 A、B 两组间比较无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

2.3 3 组患者治疗前后免疫功能指标比较 3 组治疗后与治疗前相比,  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  水平均提高 ( $P < 0.05$ ),  $CD8^+$  水平降低, 其中联合组上述各指标改善程度较 A、B 组更优, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 2 3 组患者临床疗效比较 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 2 Comparison of the clinical efficacy of the three groups of patients

| 组别  | n  | CR | PR | SD | PD | 疾病控制率                  |
|-----|----|----|----|----|----|------------------------|
| A 组 | 56 | 0  | 12 | 29 | 15 | 41(73.2)               |
| B 组 | 56 | 0  | 12 | 28 | 16 | 40(71.4)               |
| 联合组 | 56 | 0  | 25 | 26 | 5  | 51(91.1) <sup>①②</sup> |

注: 与 A 组比较, ①  $P < 0.05$ ; 与 B 组比较, ②  $P < 0.05$

表 3 3 组患者治疗前后免疫功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of immune function indexes of three groups of patients before and after treatment

| 组别  | $CD3^+$    |                           | $CD4^+$    |                           | $CD8^+$    |                           | $CD4^+/CD8^+$ |                          |
|-----|------------|---------------------------|------------|---------------------------|------------|---------------------------|---------------|--------------------------|
|     | 治疗前        | 治疗后                       | 治疗前        | 治疗后                       | 治疗前        | 治疗后                       | 治疗前           | 治疗后                      |
| A 组 | 55.38±5.21 | 60.61±5.49 <sup>①</sup>   | 26.81±4.53 | 33.26±5.24 <sup>①</sup>   | 35.82±6.82 | 31.06±5.25 <sup>①</sup>   | 1.02±0.37     | 1.25±0.35 <sup>①</sup>   |
| B 组 | 55.41±5.17 | 60.57±5.39 <sup>①</sup>   | 26.66±4.34 | 33.65±5.35 <sup>①</sup>   | 35.79±6.53 | 31.35±5.32 <sup>①</sup>   | 1.02±0.37     | 1.23±0.33 <sup>①</sup>   |
| 联合组 | 55.47±5.09 | 65.21±5.74 <sup>①②③</sup> | 26.79±4.27 | 41.89±5.94 <sup>①②③</sup> | 35.68±6.37 | 24.13±4.21 <sup>①②③</sup> | 1.01±0.33     | 1.39±0.31 <sup>①②③</sup> |

注: 与治疗前比较, ①  $P < 0.05$ ; 与 A 组比较, ②  $P < 0.05$ ; 与 B 组比较, ③  $P < 0.05$

2.4 3 组患者不良反应发生情况比较 联合组不良反应总发生率与 A 组、B 组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 4。

表 4 3 组患者不良反应发生情况比较 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 4 Comparison of adverse reactions among the three groups of patients

| 组别  | n  | 腹泻     | 恶心呕吐   | 骨髓抑制   | 脱发     | 皮疹     | 肝肾功能损伤 | 总发生率     |
|-----|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|
| A 组 | 56 | 1(1.8) | 2(3.6) | 2(3.6) | 1(1.8) | 1(1.8) | 1(1.8) | 8(14.3)  |
| B 组 | 56 | 1(1.8) | 2(3.6) | 2(3.6) | 2(3.6) | 1(1.8) | 1(1.8) | 9(16.1)  |
| 联合组 | 56 | 2(3.6) | 3(5.4) | 2(3.6) | 1(1.8) | 2(3.6) | 1(1.8) | 11(19.6) |

### 3 讨论

近年来, 肺癌的发生率及病死率随着我国生存环境的改变以及人们生活方式、饮食习惯等的改变而呈逐年增加的趋势, 且其发生率已在恶性肿瘤中占据首位<sup>[10]</sup>。对于 NSCLC 的发生与发展, 主要是由于受损局部细胞产生应激性适应而发生的恶性增殖, 不但具有同质性、生理性, 同时还有异质性、病理性<sup>[11]</sup>。对于该疾病而言, 其发生存在隐匿性, 且疾病易复发, 多数患者经临床确诊时其病情已处于中晚期<sup>[12]</sup>。对于 NSCLC 疾病而言, 中老年为高发人群, 与其他患者相比, 其机体的免疫功能存在一定程度的下降, 此外这一类患者很多并发有其他基础疾病, 对手术治疗不耐受, 使得其治疗难度增加<sup>[13]</sup>。对于晚期 NSCLC 患者而言, 临床会出现不同症状, 包括痰量增加、呼吸困难等, 临床若未对患者实施及时治疗, 则致使患者死亡的可能性很高<sup>[14-15]</sup>。由于晚期 NSCLC 患者存在远处转移, 手术治疗已不适合, 而以放、化疗为主的综合治疗则是目前临床治疗晚期 NSCLC 患者的主要手段。放、化疗虽无法对患者癌症进行完全治愈, 但能够对患者癌细胞进展进行控制, 有助于患者生存质量的改善, 对患者生存时间进行延长, 通过实施放化疗治疗

能够使疾病缓解率高达 40% 以上, 然而, 频繁的治疗可导致患者出现不同程度的不良反应, 包括恶心呕吐、血小板降低等<sup>[16]</sup>。因此, 临床需要对更为有效、安全的治疗方案进行不断探求。

对于晚期非鳞状 NSCLC 患者的治疗药物随着医学技术的不断发展而逐渐增多, 其中培美曲塞作为一种新型多靶点抗叶酸化疗药物和卡铂联合使用在临床上对多种肿瘤治疗具有较好的疗效<sup>[17]</sup>。该方案发挥抗肿瘤的作用主要是通过干扰细胞复制过程进行干扰完成, 具体对叶酸的代谢途径进行干扰。对叶酸代谢过程中的关键酶活性进行多靶点抑制, 降低了一些物质的生物合成, 包括嘌呤和胸腺嘧啶核苷, 进而对肿瘤细胞 DNA、RNA 合成产生影响, 使细胞增殖受到抑制<sup>[18]</sup>。有相关研究显示, 该方案在治疗晚期非鳞状 NSCLC 方面具有较好的疗效, 可使 NSCLC 患者的总生存得到显著改善<sup>[19]</sup>。除放化疗方法治疗之外, 有研究显示, 在 ANSCLC 患者临床治疗中, 分子靶向治疗的应用也越来越多。分子靶向治疗作为一种药物治疗方式, 主要是一种针对肿瘤特有的和依赖的驱动基因进行打击完成, 其优势在于强针对性、确切的疗效及较少的副作用<sup>[20]</sup>。此类治疗的机制在于依据肿瘤

细胞与正常细胞在生物学方面的不同进行目的地靶点根除,通过使肿瘤细胞诱发凋亡,肿瘤细胞增殖作用受到抑制,进而使抗癌作用得以实现<sup>[21]</sup>。奥希替尼在对人类表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶活性进行抑制的基础上,起到对下游信号传导阻断的作用,抑制肿瘤细胞增殖,进而可以作为一种该疾病治疗的辅助优选药物。相关研究显示,奥希替尼联合临床放疗能够使晚期 NSCLC 患者血清肿瘤标志物水平降低,同时具有较高的安全性<sup>[22]</sup>。另有学者研究发现,该药物能够使 T790M 突变阳性晚期 NSCLC 的疾病控制率(DCR)、客观缓解率(ORR)提高,使患者无进展生存期(PFS)延长,进而使生活质量提高<sup>[23]</sup>。本研究通过对医院收治的晚期非鳞状 NSCLC 患者给予联合应用治疗,结果显示,在临床疗效方面,联合组疾病控制率显著高于另外两组,表明三种药物联合用药治疗的效果更佳,分析原因可能在于三者联用可产生一定协同作用,提高药物单用治疗作用;在免疫功能相关指标方面,与治疗前相比,三组治疗后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平均显著提高,CD8<sup>+</sup> 水平显著降低,其中联合组上述各指标改善程度显著优于另外两组,表明上述三种药物联合应用治疗能够显著改善患者免疫功能,且作用更优;在不良反应方面,联合组不良反应总发生率与另两组比较差异无显著性,表明三种药物联合应用并未明显增加患者不良反应发生率,疗效可靠。

#### 4 结论

晚期非鳞状非小细胞肺癌患者给予奥希替尼联合培美曲塞+卡铂治疗取得较好的临床效果,能够改善患者免疫功能且疗效安全可靠,可在临床推广应用。

#### 【参考文献】

- [1] 刘丽娅,朱颖,涂长玲,等.小分子抗血管生成药物在非小细胞肺癌中的研究进展[J].现代肿瘤医学,2020,28(4):663-667.
- [2] 陈姣红,古红莉,员建中,等.参术扶正抗癌汤联合化疗及三维适形放疗对晚期非小细胞肺癌患者血清 T 细胞亚群水平及生存质量的影响[J].陕西中医,2019,40(5):564-567.
- [3] 王立红,付秀华,高俊珍,等. EGFR-TKIs 治疗进展后停药与继续原药维持治疗晚期非小细胞肺癌的比较[J].肿瘤学杂志,2018,24(3):278-280.
- [4] 邵乐健,李翠东.吉西他滨联合顺铂治疗非小细胞肺癌的临床研究及糖类抗原 125 变化情[J].实用癌症杂志,2020,35(4):603-605.
- [5] AGUILAR-SERRA J, GIMENO-BALLESTER V, PASTOR-CLERIGUES A, *et al.* Osimertinib in first-line treatment of advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis[J]. J Comp Eff Res, 2019, 8(11): 853-863.
- [6] 马常天.吉非替尼联合西黄丸治疗晚期非小细胞肺癌的疗效评价[J].当代临床医刊,2021,34(2):84-86.
- [7] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会,中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会.非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家共识(2019 版)[J].中国肺癌杂志,2019,22(7):401-412.
- [8] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J].循证医学,2004(2):85-90,111.
- [9] OXNARD G R, THRESS K S, ALDEN R S, *et al.* Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with Osimertinib(AZD9291)in advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(28): 3375-3382.
- [10] YANG J C, KIM D-W, KIM S W, *et al.* Osimertinib activity in patients(pts) with leptomeningeal (LM) disease from nonsmall cell lung cancer (NSCLC): Updated results from BLOOM, a phase I study[J]. J Clin Oncol, 2016, DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15.Suppl.9002.
- [11] 曾凡业,罗丹,何娜娜,等.花边莲汤联合多西他赛化疗治疗晚期肺癌疗效及对血管内皮生长因子 C 表达的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(30):3349-3351,3358.
- [12] 高宇,林彦馨,杨跃辉.吉西他滨联合顺铂或卡铂治疗非小细胞肺癌的临床疗效及安全性分析[J].中国临床药理学杂志,2019,35(19):2430-2434.
- [13] HOLLEMAN M S, AL M J, ZAIM R, *et al.* Cost-effectiveness analysis of the first-line EGFR-TKIs in patients with non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations[J]. Eur J Health Econ, 2020, 21(1): 153-164.
- [14] CAI Y, XUE M, CHEN W, *et al.* Expenditure of hospital care on cancer in China, from 2011 to 2015[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(3): 253-262.
- [15] GUAN H J, LIU G, XIE F, *et al.* Cost-effectiveness of osimertinib as a second-line treatment in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer in China[J]. Clin Ther, 2019, 41(11): 2308-2320.
- [16] 文峰,向燕,王少龙,等.培美曲塞联合顺铂化疗对非鳞状非小细胞肺癌患者基质金属蛋白酶、VEGF、NK 细胞水平及免疫功能的影响[J].海南医学院学报,2017,23(13): 1833-1836.
- [17] 薛凌飞,雷彬花.吉非替尼联合培美曲塞和卡铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的效果[J].临床医学,2020,40(11):95-96.
- [18] 顾朋,刘墨,樊喜文.氩氦刀联合培美曲塞化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J].实用临床医药杂志,2018,22(3):72-74,78.
- [19] ETTINGER D S, WOOD D E, AGGARWAL C, *et al.* NCCN Guidelines Insights:Non-small cell lung cancer, version 1. 2020 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(12): 1464-1472.
- [20] 刘春燕,罗小燕,刘慧玲.沙参麦冬汤加减辅助吉非替尼对老年晚期非小细胞肺癌患者免疫功能及不良反应的影响[J].陕西中医,2020,41(2):183-186.
- [21] 吴自芳,林晓溪,韩建国.吉非替尼一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及不良反应观察[J].临床合理用药杂志,2020,13(8):45-46.
- [22] 邵岚,张沂平.奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及影响因素[J].中国新药与临床杂志,2020,39(3):155-161.
- [23] 张倩,文世民.阿法替尼与非小细胞肺癌 T790M 基因的研究进展[J].西部医学,2018,30(9):1397-1400,1404.

(收稿日期:2021-07-29;修回日期:2022-04-11;编辑:刘灵敏)