

血清 VEGF 与 CEA 检测在肺癌患者免疫联合治疗疗效评估中的价值*

贺敏¹ 赵惠临¹ 杨晓斌¹ 郭佳¹ 刘书颖² 尹杰荣² 程磊³ 黄晓玲⁴

(临汾市中心医院 1. 检验科; 2. 肿瘤科; 3. 放射科; 4. 病理科, 山西 临汾 041000)

【摘要】 目的 探讨血管内皮生长因子(VEGF)、癌胚抗原(CEA)水平作为肺癌免疫联合治疗疗效评价指标的临床价值。方法 纳入 2019 年 6 月—2022 年 6 月本院收治的 100 例确诊非小细胞肺癌(NSCLC)患者,随机分为观察组(免疫联合化疗或联合抗血管治疗)50 例和对照组(放化疗治疗)50 例。考察 VEGF、CEA 水平与免疫联合治疗两周期后近期疗效的关系。结果 观察组近期疗效优于对照组(客观缓解率:40% vs 22%),但差异无统计学意义($P < 0.05$)。进一步分组分析发现,仅免疫联合抗血管治疗患者疗效显著提升(56% vs 22%)。单因素分析发现:观察组患者基线 VEGF、CEA 水平与近期疗效显著相关。而对两组患者治疗前后血清 VEGF、CEA 水平分析发现,与治疗前相比,治疗有效患者 VEGF 含量均显著下降($P < 0.05$),但观察组中免疫联合抗血管治疗有效患者 CEA 水平无显著变化。对血清学指标与免疫联合治疗近期疗效行多因素分析,发现仅 VEGF 下降率与疗效显著相关($HR = 0.085, 95\% CI$ 为 0.009~0.857, $P < 0.05$)。治疗后 VEGF 水平下降 $>20\%$ 的免疫联合化疗患者中,44%显示治疗有效;VEGF 水平下降 $>20\%$ 的免疫联合抗血管治疗患者,80%显示治疗有效。结论 免疫联合治疗患者相较放化疗有更好的近期疗效,治疗有效患者 VEGF 水平显著降低。治疗两周期后 VEGF 下降率对患者免疫联合治疗,尤其是免疫联合抗血管治疗的近期疗效具有潜在预测作用,有望作为此类药物临床策略开发的敏感指标,并指导药物的合理使用。

【关键词】 非小细胞肺癌;血管内皮生长因子;癌胚抗原;免疫联合治疗;疗效评估

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.01.020

The predictive value of vascular endothelial growth factor and CEA markers for immunotherapy in lung cancer

HE Min¹, ZHAO Huilin¹, YANG Xiaobin¹, GUO Jia¹, LIU Shuying², YIN Jierong², CHENG Lei³, HUANG Xiaoling⁴

(1. Department of Clinical Laboratory, The Central Hospital of Linfen Medical College, Linfen 041000, Shanxi, China;

2. Department of Oncology, The Central Hospital of Linfen Medical College, Linfen 041000, Shanxi, China;

3. Department of Radiology, The Central Hospital of Linfen Medical College, Linfen 041000, Shanxi, China;

4. Department of Pathology, The Central Hospital of Linfen Medical College, Linfen 041000, Shanxi, China)

【Abstract】 **Objective** The aim of this study was to evaluate the clinical value of VEGF、CEA levels for immunotherapy in lung cancer. **Methods** A total of 100 patients with confirmed NSCLC were enrolled and randomly divided into observation group (immune combined with chemoradiotherapy or immune combined with antivasular therapy, $n = 50$) and the control group (chemoradiotherapy, $n = 50$). The relationship between the level of VEGF, CEA and the short-term efficacy of immunotherapy after two cycles of treatment was investigated in this study. **Results** The short-term curative effect of the observation group was better than that of the control group, and the objective remission rate was higher (40% vs 22%), but there was no significant difference ($P < 0.05$). Further analysis showed that the efficacy was significantly improved in patients treated with immunotherapy alone (56% vs 22%). A univariate analysis showed that the serum levels of VEGF and CEA at baseline were significantly correlated with the short-term outcome. The dynamic monitoring of serum VEGF and CEA in the two groups before and after treatment showed that the levels of VEGF in the effective patients were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), however, the CEA level of the patients

基金项目:山西省临汾市重点研发计划项目(2021A09302002275)

引用本文:贺敏,赵惠临,杨晓斌,等.血清 VEGF 与 CEA 检测在肺癌患者免疫联合治疗疗效评估中的价值[J].西部医学,2024,37(1):104-108,

115. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.01.020

with immune combined with anti-vascular therapy had no significant change. In addition, multivariate analysis showed the rate of VEGF decline was significantly related with the short-term efficacy (HR=0.085, 95%CI 0.009-0.857, $P<0.05$). 44% patients who received immunotherapy combined with chemoradiotherapy showed benefit with VEGF level decreasing more than 20%, while 80% patients who received immunotherapy combined with anti-vascular therapy showed benefit.

Conclusion The better short-term efficacy is from immunotherapy compared with radiotherapy. Serum VEGF levels is significantly reduced in lung cancer patients with effective immunotherapy. The decrease rate of VEGF after two cycles of treatment is a potential predict marker for the short-term efficacy of immunotherapy, which may be used as a sensitive tool for the development of clinical strategies of this kind of drugs.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; VEGF; CEA; Radiochemotherapy combined with immunotherapy; Predictive value

肺癌是目前威胁我国居民健康的第一大恶性肿瘤,其发病率和死亡率均居恶性肿瘤首位^[1],其中最主要的为非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC),占到总数的 85%左右。NSCLC 早期症状并不显著,发现时多为中晚期,患者预后不良。近年来,随着肿瘤精准医学的发展,越来越多靶向药物和免疫抑制剂类药物应用到中晚期肺癌患者的治疗中^[2-5]。免疫治疗、特别是免疫联合治疗作为肿瘤治疗的新型有效治疗方式,目前已被广泛应用于无前驱动基因晚期或者转移性 NSCLC 的治疗^[2,6-8],显示出较好的临床获益。而且免疫联合抗血管疗法也开始从临床前研究转入真实临床应用^[9]。但怎样更好地评价 NSCLC 患者免疫联合治疗的时机和效果,尚缺少公认的实验室评价指标,也是当前制约这类方案在临床上具体执行的因素之一。肿瘤标志物是评价肿瘤疗效重要的方法之一,如癌胚抗原(CEA)、Cyfra21-1 等是 NSCLC 治疗监测中疗效评价的常用指标。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子,是诱导血管生成的主要物质,具有很强的促进血管内皮细胞分裂繁殖及增强毛细血管通透性的能力。目前,VEGF 作为一种新型肿瘤标志物已在多类肿瘤临床诊治中得以应用。现已阐明肺癌患者血清 VEGF 水平升高,尤其是中晚期淋巴结转移和远处转移的肺癌患者血清 VEGF 表达量增高,这提示 VEGF 在肺癌生物学演进中发挥重要作用,是肺癌恶性生物学研究的一个重要指标^[10]。在治疗评估中,许多研究显示肺癌患者血清 VEGF 含量与患者的手术、放化疗等治疗反应有关^[11-15]。但目前尚缺少 VEGF 作为 NSCLC 免疫联合治疗疗效评估标志物的相关报道。为此,本研究设计实验考察 CEA、VEGF 在 NSCLC 免疫联合治疗中的表现,并对这两项指标在免疫联合治疗疗效评估方面的潜在应用价值进行了分析。

1 资料与方法

1.1 纳入排除标准 选取 2019 年 6 月—2022 年 6

月本院收治的 NSCLC 病历资料完整患者。纳入标准:①年龄 ≥ 18 周岁、无严重脏器功能不全、无药物可及基因突变的需进行放化疗/放化疗联合免疫治疗或免疫联合抗血管治疗, TNM 分期为中晚期,病理类型为 NSCLC 且有意愿加入此项临床试验的肺癌患者。②经病理组织学证实肺癌患者。③不能耐受手术治疗或拒绝手术治疗的患者。④无药物可及基因突变的患者。⑤无重要器官组织的功能性障碍或(和)器质性障碍、血尿便常规、大生化无明显异常。⑥患者知情并同意试验检查及治疗。⑦不限制是否为初诊患者及是否只接受一线免疫治疗患者。排除标准:①患有心血管疾病、脑血管疾病、风湿、类风湿和自身免疫性疾病,外伤史和短期内的手术史。②合并严重的感染性疾病。③合并有怀孕或哺乳期的妇女。④合并其他类型肿瘤的患。⑤不同意检查或治疗方案的患者。⑥受到污染的患者标本。共纳入 100 例 NSCLC 患者,随机分为观察组(接受免疫联合化疗 34 例,免疫联合抗血管治疗 16 例)50 例、对照组(接受化疗治疗)50 例。

1.2 治疗方案

1.2.1 放化疗治疗 方案以顺铂为基础的 NP+同步胸部放疗等。

1.2.2 免疫联合治疗 ①免疫联合化疗:免疫抑制剂(信迪利单抗/卡瑞利珠单抗/派安普利单抗)联合 NP 治疗。②免疫联合抗血管治疗:免疫制剂(信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、派安普利单抗等)+抗血管治疗药物(贝伐单抗/恩度/安罗替尼等)为主的治疗方式。

1.3 检测方法 符合入组标准的供者,于治疗开始前、治疗两周期后抽取清晨空腹静脉血,采用山东康华生物化学发光 VEGF、CEA 检测试剂盒进行血清 VEGF 及 CEA 含量检测,严格按操作说明进行试验。

1.4 疗效评估标准 对照组及观察组分别于治疗两周期后复查 CT 扫描。根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版(RECIST1.1)评价治疗效果。完全缓解(CR):所有靶病灶完全消失。部分缓解(PR):靶病灶最大长径

之和减少 $\geq 30\%$ 。疾病进展(PD):最大长径之和增加 20% 以上,或有新病灶出现。疾病稳定(SD):目标病灶最大长径和减少达不到 PR 的标准或增加不足 PD 的标准。客观缓解率(ORR):(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。达到 CR、PR 标准定义为有效,PD 及 SD 定义为无效。部分无法通过影像学判定的,结合患者临床表现及相关检查由两名以上肿瘤专科医生评估。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。计数资料采用构成比表示,组间比较采用卡方检验;正态分布计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验。非正态分布计量资料采用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,多组间采用 Kruskal-Wallis H 检验,两组间独立样本采用 Mann-Whitney U 检验,两组相关样本采用 Wicoxon 检验,以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。疗效分析中,单因素分析采用 χ^2 检验,血清 VEGF 临界值按照厂家说明书选取 160 pg/mL ,CEA 临界值为 5 ng/mL 。VEGF 下降率为(治疗后 VEGF 水平-治疗前 VEGF 水平)/治疗前 VEGF 水平;CEA 下降率为(治疗后 CEA 水平-治疗前 CEA 水平)/治疗前 CEA 水平。多因素分析采用 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同治疗方式近期疗效的比较 根据实体瘤疗效评价标准,观察组近期疗效更优,其客观缓解率更高($40\% \text{ vs } 22\%$),但两组差异不显著。对观察组进一步分析发现,免疫联合化疗患者客观缓解率为 32% ,而免疫抗血管治疗患者客观缓解率可达 56% ,相比对照组显著升高。见表 1。

表 1 不同治疗方式近期疗效 $[n, n(\times 10^{-2})]$

Table 1 Short-term efficacy of different treatment modalities

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	ORR
对照组	50	0	11(22)	34(68)	5(10)	11(22)
观察组	50	0	20(40)	30(60)	0	20(40)
免疫联合化疗	34	0	11(32)	23(68)	0	11(32)
免疫抗血管治疗	16	0	9(56)	7(44)	0	9(56) ^①

注:与对照组比较,① $P < 0.05$ 。

2.2 NSCLC 患者临床指标与免疫联合治疗 疗效的相关性单因素分析显示,基线 VEGF、CEA 水平与免疫联合治疗患者客观缓解率 ORR 显著相关($P < 0.05$)。患者年龄越小治疗效果会越好。其余临床指标与近期疗效差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 不同治疗方式 VEGF、CEA 指标变化与疗效的相关性研究发现,放化疗及免疫联合治疗有效患者治疗后 VEGF 水平相较治疗前均有显著降低($P <$

表 2 入组患者临床指标与免疫联合治疗疗效的相关性

Table 2 Correlation between clinical parameters and efficacy of immunotherapy in enrolled patients

特征	PR	SD	PD	<i>n</i>	ORR(%)	<i>P</i>
年龄(岁)						
<60	14	14	1	29(58)	48	0.165
≥ 60	6	15	0	21(42)	29	
性别						
男	15	23	1	39(78)	50	0.679
女	5	6	0	11(22)	12	
类型						
腺癌	12	10	0	22(44)	21	0.174
鳞癌	7	17	1	25(50)	37	
鳞腺混合癌	1	2	0	3(6)	4	
分期						
T1+T2	4	8	0	12(24)	16	0.589
T3+T4	16	21	1	38(76)	46	
淋巴结转移						
N0	3	3	0	6(12)	6	0.594
N1+N2+N3	17	26	1	44(88)	56	
远处转移						
M0	4	7	1	12(24)	16	0.589
M1	16	22	0	38(76)	46	
肿瘤大小(cm)						
<4	8	13	0	21(42)	27	0.887
≥ 4	8	9	1	18(36)	21	
不规则	4	7	0	11(22)	14	
VEGF(pg/mL)						
<160	8	20	1	29(58)	43	0.035
≥ 160	12	9	0	21(42)	19	
CEA(ng/mL)						
<5	7	20	0	27(54)	41	0.028
≥ 5	13	9	1	23(46)	21	

0.05)。而治疗无效患者 VEGF 水平无明显变化。此外,免疫联合化疗治疗有效患者相较治疗无效患者,治疗前 VEGF 水平更高,提示基线高 VEGF 水平与 NSCLC 免疫联合化疗患者疗效相关,见图 1。放化疗及免疫联合化疗治疗有效患者,治疗后 CEA 水平相较治疗前显著降低($P < 0.05$),但免疫联合抗血管治疗患者 CEA 治疗前后无显著变化,见图 2。

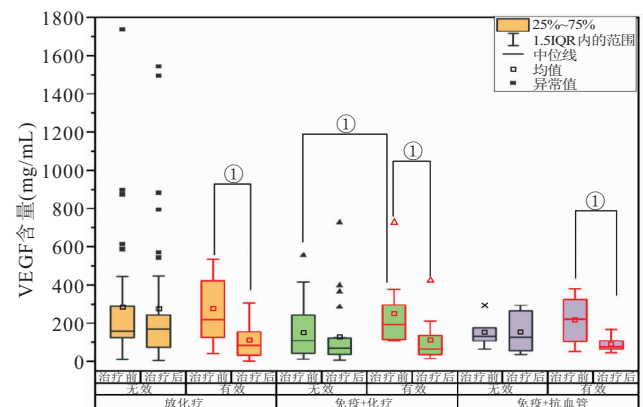


图 1 不同治疗方式 VEGF 水平变化

Figure 1 The change of VEGF level in different treatment methods

注:与单纯放化疗治疗比较,放化疗联合免疫治疗① $P < 0.05$ 。

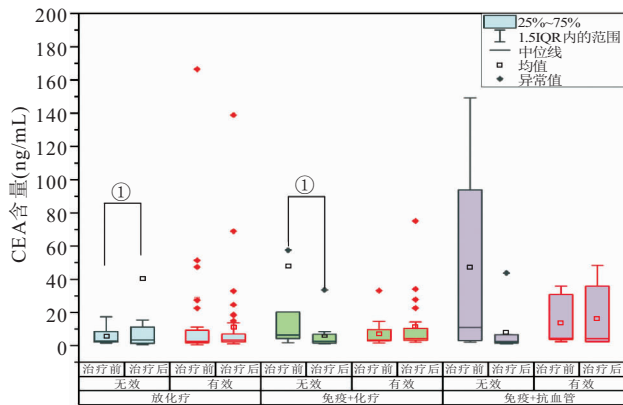


图 2 不同治疗方式 CEA 水平变化

Figure 2 The change of CEA level in different treatment methods.

注:与单纯放疗治疗比较,放疗联合免疫治疗① $P < 0.05$ 。

2.4 NSCLC 免疫联合治疗近期疗效的多因素分析

基线 VEGF、CEA 及治疗后两指标的下降率与 NSCLC 免疫治疗疗效行多因素分析。结果发现,仅 VEGF 下降率与 NSCLC 免疫联合治疗近期疗效显著相关($P = 0.037$)。VEGF 水平下降越多,免疫联合治疗疗效越好($HR = 0.085$, 95%CI 为 0.009~0.857),见表 3。

表 3 NSCLC 免疫联合治疗近期疗效的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of the short-term efficacy of immunotherapy for NSCLC

指标	P	HR	95% CI
基线 VEGF	0.133	0.337	0.082~1.390
VEGF 下降率	0.037	0.085	0.009~0.857
基线 CEA	0.150	0.339	0.078~1.476
CEA 下降率	0.707	0.738	0.152~3.596

注:基线 VEGF 水平 < 160 pg/mL、基线 CEA 水平 < 5 ng/mL、VEGF 下降率 $> 20\%$ 、CEA 下降率 $> 20\%$ 赋值为 0。

2.5 血清 VEGF 水平下降率与免疫联合治疗效果的关系

按照 VEGF 下降率将免疫联合化疗及联合抗血管治疗患者分别分为降低组(下降 $> 20\%$)、稳定组(下降 $-20\% \sim 20\%$)和上升组(升高 $> 20\%$)3 组,观察 VEGF 下降率与 3 组联合治疗疗效的相关性。结果发现,对于免疫联合化疗的 NSCLC 患者,在 VEGF 降低组,44% 患者治疗有效,而 VEGF 上升组 100% 患者治疗无效。提示免疫联合化疗患者 VEGF 水平升高 20% 以上者治疗无效的可能性大,见图 3。免疫联合抗血管治疗患者中,VEGF 降低组 80% 患者治疗有效,VEGF 上升组 100% 患者治疗无效,提示经免疫联合抗血管治疗,VEGF 水平降低 20% 以上患者治疗有效的可能性高,VEGF 上升 20% 以上则可能提示治疗无效,见图 4。

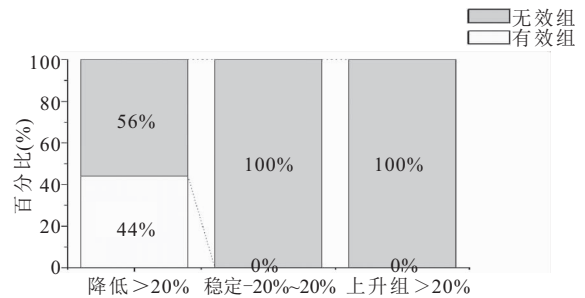


图 3 免疫联合化疗患者 VEGF 下降率与疗效的相关性

Figure 3 The correlation between the decrease rate of VEGF and the curative effect in patients with immunotherapy combined with chemotherapy

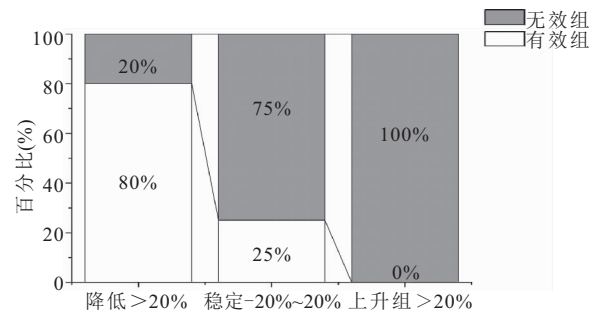


图 4 免疫联合抗血管患者治疗 VEGF 下降率与疗效的相关性

Figure 4 The correlation between the decrease rate of VEGF and the effect of immunotherapy combined with antivasular therapy

3 讨论

免疫治疗作为近年来新兴的治疗方案给肺癌治疗带来了革命性的改变。无论作为一线或二线治疗,多个临床试验充分证据表明,免疫联合治疗在治疗晚期 NSCLC 方面优于铂类化疗^[6],且免疫治疗联合抗血管靶向效果更佳^[9]。然而,并非所有的患者都能从免疫治疗中获益,而且鉴于 NSCLC 免疫治疗药物成本较高,患者经济负担较重,因此早期识别潜在应答者和无应答者,并在治疗期间实时监测患者的临床反应,对于提高患者生存率、改善患者预后的同时降低患者经济压力具有重要意义。

目前对于晚期 NSCLC 患者,临床试验证据中仅有免疫联合化疗与单纯化疗的比较,尚缺少不同免疫联合治疗手段间及与放疗疗效对比的循证医学证据。本研究首次考察 NSCLC 免疫联合化疗、免疫联合抗血管治疗与放疗的疗效差异。结果发现,免疫联合治疗患者近期疗效优于放疗组,尤其是免疫联合抗血管治疗组客观缓解率显著升高。这与目前已报道的免疫联合治疗的研究结果基本一致^[4,6,7,9]。免疫治疗与放疗、抗血管治疗具有协同作用,联合治疗可提高患者 ORR,改善患者结局。此外,本研究首次发现,NSCLC 免疫联合抗血管治疗相较免疫联合化疗表现出更优的 ORR,可能提示免疫联合抗血管治

疗较免疫联合化疗有更好的临床疗效,值得后期进一步的临床验证。

目前肿瘤疗效评估标志物的研究多停留在以手术和化疗为主的治疗策略,对于晚期 NSCLC 接受免疫治疗疗效预测方面中的相关研究虽已不少,但各研究存在较大差异,尚无公认指标,如免疫组化 PD-L1 检测、外周血淋巴细胞、循环肿瘤细胞等检测手段虽已应用于临床实践^[10],但技术未实现标准化。本研究考察血清标志物 CEA 及 VEGF 在免疫联合治疗中的动态变化,结果发现,基线 CEA、VEGF 水平与免疫治疗疗效存在一定相关性。但多因素分析发现,仅 VEGF 下降率是免疫联合治疗的独立影响因子。VEGF 下降率 $>20\%$ 可提示免疫联合治疗有较好的近期疗效改善。而 CEA 下降率与疗效的相关性不显著。结果提示,VEGF 水平的动态变化是免疫联合治疗的良好评估指标。VEGF 是肿瘤血管新生的特异性指标,可反映肿瘤血管新生的状态。而肿瘤血管新生与肿瘤免疫抑制状态密切相关。恶性肿瘤伴随的新生血管可为肿瘤干细胞提供有利生存环境,为肿瘤转移和免疫细胞浸润提供重要通道^[16]。免疫治疗可以促进血管正常化,其主要机制可能是通过干扰素- γ 信号通路介导的:①T 细胞分泌的干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)通过作用于肿瘤内皮细胞 IFN- γ 受体,直接下调内皮细胞 Delta 样配体 4 的表达,从而抑制 Notch 信号,促进肿瘤血管退化^[17]。②干扰素- γ 诱导 CD4+Th1 类趋化因子 CXCL9 和 CXCL10 的表达。CXCL9 和 CXCL10 除了作为效应 T 细胞的趋化因子外,还通过刺激周细胞的募集等来抑制肿瘤血管生成^[17]。过往研究指出,接受抗 PD-1 抗体治疗的老年或 ECOG PS 评分 ≥ 2 的 NSCLC 患者,基线血清 VEGF 高的患者 PFS 明显短于低 VEGF 组,提示血清基线水平 VEGF 水平与 NSCLC 免疫治疗的相关性^[18]。而另一研究指出,NSCLC 患者血浆 VEGF-A 水平变化与 PD-1/PD-L1 联合化疗的疗效相关。治疗 7 天和 14 天后 VEGF-A 持续降低的患者(VEGF 下降率 $>9.3\%$)其 PFS 明显长于 VEGF-A 无下降组(VEGF 下降率 $<9.3\%$)($P=0.017$)^[19]。而我们的研究发现,VEGF 下降率 $>20\%$ 的免疫联合化疗患者其治疗有效率为 44%,而 VEGF 上升率 $>20\%$ 的免疫联合化疗患者表现为 100%的疾病稳定或进展。两项研究结果不一致的原因可能与患者来源、免疫制剂、化疗药物、不同的临床研究终点有关,以往研究纳入的免疫联合化疗药物为帕博利珠联合 CDDP+PEM/CBDCA+PEM/CBDCA+nab-PTX,与本研究使用的治疗药物不同。总结来看,VEGF 治疗前后变化情况

可能作为 NSCLC 免疫联合化疗近远期疗效评估指标,但 VEGF 变化率用于疗效评估的界值尚需统一。

长久以来,血清 VEGF 水平是肿瘤患者抗血管生成治疗药物,如贝伐单抗等疗效评估重要标志物之一,多个研究显示抗血管生成药物治疗有效的患者其血清 VEGF 水平显著降低^[20-21]。但免疫联合抗血管治疗对 VEGF 水平的影响,目前还缺少循证医学证据。本研究发现 VEGF 下降率与免疫联合抗血管治疗近期疗效的相关性,并指出 VEGF 下降率 $>20\%$ 可提示较好的疗效。但本研究观察时间较短,且未对单一免疫药物进行分析,后续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

本研究考察血清 VEGF、CEA 水平与 NSCLC 免疫联合化疗及免疫联合抗血管治疗疗效评估的价值,发现 VEGF 下降率 $>20\%$ 对 NSCLC 免疫联合抗血管治疗近期疗效有较好的指示效果。

【参考文献】

- [1] 郑荣寿,张思维,孙可欣,等. 2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2023,45(3):212-220.
- [2] 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2021[M]. 北京:人民卫生出版社,2021.
- [3] 唐浩淳,孟珺,夏铮铮,等. 非小细胞肺癌患者吡咯替尼超适应症用药安全性的回顾性研究[J]. 药物流行病学杂志,2023,32(11):1238-1242.
- [4] 陈思,赵泽锐,龙浩. 新辅助免疫治疗及联合化疗在 NSCLC 中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2021,24(4):284-292.
- [5] 黄育刚,王莉,汤显斌. PD-1/PD-L1 免疫抑制剂在肺癌临床治疗和病理检测中的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志,2020,36(6):688-692.
- [6] 韩丽娟,黄玉,温娟娟. PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗对比免疫单药治疗晚期 NSCLC 疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 山西大同大学学报(自然科学版),2022,38(4):84-90.
- [7] 李浩洋,秦娜,俞孟军,等. PD-L1 高表达晚期非小细胞肺癌患者单纯免疫治疗与免疫联合化疗疗效比较[J]. 中国肺癌杂志,2021,24(3):161-166.
- [8] 姜倩倩,王锦蓉,于壮. 驱动基因阴性晚期 NSCLC 抗血管生成治疗进展[J]. 实用肿瘤杂志,2020,35(1):25-29.
- [9] 彭敏华,陈公琰. 抗血管生成疗法与免疫疗法联合治疗晚期非小细胞肺癌的作用机制及应用研究进展[J]. 山东医药,2022,62(17):85-88.
- [10] BRAHMER J, RECKAMP K L, BAAS P, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med,2015, 373(2):123-135.
- [11] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. Lancet,2016,387(10027):1540-1550.

- cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110350.
- [18] ZHANG Y X, LV C S, DONG Y, *et al.* Aspirin-targeted PD-L1 in lung cancer growth inhibition[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(6): 1587-1593.
- [19] XIAO X Y, ZENG S T, LI Y Y, *et al.* Aspirin suppressed PD-L1 expression through suppressing KAT5 and subsequently inhibited PD-1 and PD-L1 signaling to attenuate OC development [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 4664651.
- [20] FARUK M, IBRAHIM S, AMINU S M, *et al.* Prognostic significance of BIRC7/Livin, Bcl-2, p53, Annexin V, PD-L1, DARC, MSH2 and PMS2 in colorectal cancer treated with FOLFOX chemotherapy with or without aspirin [J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0245581.
- [21] AIAD M, TAHIR A, FRESCO K, *et al.* Does the combined use of aspirin and immunotherapy result in better outcomes in non-small cell lung cancer than immunotherapy alone? [J]. *Cureus*, 2022, 14(6): e25891.
- [22] HAMADA T, GIANNAKIS M, OGINO S. Aspirin in the era of immunotherapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 73370-73371.
- [23] LI Y K, FANG M, ZHANG J, *et al.* Hydrogel dual delivered celecoxib and anti-PD-1 synergistically improve antitumor immunity[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(2): e1074374.
- [24] YAMAGUCHI I, NAKAJIMA K, SHONO K, *et al.* Down-regulation of PD-L1 via FKBP5 by celecoxib augments antitumor effects of PD-1 blockade in a malignant glioma model[J]. *Neurooncol Adv*, 2020, 2(1): vdz058.
- [25] RAAIJMAKERS T K, VAN DEN BIJGAART R J E, SCHEFFER G J, *et al.* NSAIDs affect dendritic cell cytokine production [J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): e0275906.
- [26] NAJEEBULLAH, ALI M A, NAVEED R, *et al.* Acetaminophen: a hazard to immunotherapy[J]. *Ann Med Surg*, 2022, 80: 104272.
- [27] BERRAONDO P, SULLIVAN R J. The deleterious effect of acetaminophen in cancer immunotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(9): 855-856.
- [28] NELLI F, VIRTUOSO A, GIANNARELLI D, *et al.* Effects of acetaminophen exposure on outcomes of patients receiving immune checkpoint inhibitors for advanced non-small-cell lung cancer: a propensity score-matched analysis[J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(9): 8117-8133.
- [29] WANG D Y, MCQUADE J L, RAI R R, *et al.* The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, beta blockers, and metformin on the efficacy of anti-PD-1 therapy in advanced melanoma[J]. *Oncologist*, 2020, 25(3): e602-e605.
- [30] KANAI O, ITO T, SAITO Z, *et al.* Effect of cyclooxygenase inhibitor use on immunotherapy efficacy in non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(6): 949-957.
- [31] ZHANG Y C, CHEN H L, CHEN S S, *et al.* The effect of concomitant use of statins, NSAIDs, low-dose aspirin, metformin and beta-blockers on outcomes in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1957605.
- [32] LI R, HUANG C, HONG C, *et al.* Impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on efficacy of anti-PD-1 therapy for primary liver cancer[J]. *J South Med Univ*, 2022, 42(5): 698-704.
- [33] 叶炳南, 谢石兰. 替雷利珠单抗联合化疗对非小细胞肺癌的疗效及影响因素[J]. *实用中西医结合临床*, 2022, 22(24): 91-93, 120.
(收稿日期: 2024-01-22; 修回日期: 2024-03-18; 编辑: 张翰林)

(上接第 108 页)

- [12] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, HUI R, CSOSZI T, FULOP A, *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833.
- [13] HERSOM M, JORGENSEN J T. Companion and Complementary Diagnostics Focus on PD-L1 Expression Assays for PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(1): 9-16.
- [14] HIRSCH F R, MCELHINNY A, STANFORTH D, *et al.* PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 208-222.
- [15] TSAO M S, KERR K M, KOCKX M, *et al.* PDL1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9): 1302-1311.
- [16] SHUO, HUA-XIANG, CHUN-TAO, *et al.* Angiogenesis in pancreatic cancer: current research status and clinical implications[J]. *Nature*, 2019, Feb; 22(1): 15-36.
- [17] KAMMERTOENS T, FRIESE C, ARINA A, *et al.* Tumour ischaemia by in-terferon- γ resembles physiological blood vessel regression[J]. *Nature*, 2017, 545(7652): 98-102.
- [18] SHIBAKI R, MURAKAMI S, SHINNO Y, *et al.* Predictive value of serum VEGF levels for elderly patients or for patients with poor performance status receiving anti-PD-1 antibody therapy for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2020, 69(7): 1229-1236.
- [19] TOZUKA T, YANAGITANI N, SAKAMOTO H, *et al.* Association between continuous decrease of plasma VEGF-A levels and the efficacy of chemotherapy in combination with anti-programmed cell death 1 antibody in non-small cell lung cancer patients[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2020, 25: 100249.
- [20] SUENAGA M, CAO S, ZHANG W, *et al.* Genetic variants in CCL5 and CCR5 genes and serum VEGF-A levels predict efficacy of bevacizumab in metastatic colorectal cancer patients[J]. *International Journal of Cancer*, 2019, 15; 144(10): 2567-2577.
- [21] 杨扬, 樊美荣, 王鲁, 等. 血清 VEGF 对非小细胞肺癌患者治疗疗效评估的指导意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(8): 6-7.
(收稿日期: 2023-12-08; 修回日期: 2024-03-13; 编辑: 张翰林)