

安罗替尼联合 PD-1 抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌患者的近期临床疗效及对血清 VEGF、MMP-2 水平的影响分析

高航, 殷俊, 李燕舞

基金项目: 吴阶平医学基金会课题(编号:320.6750.2021-22-27)

作者单位: 610031 四川,成都市第三人民医院呼吸与危重症医学科

作者简介: 高航, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 呼吸系统疾病的临床诊治。E-mail: dior3143@163.com

通信作者: 殷俊, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 研究方向: 呼吸系统疾病的临床诊治。E-mail: 626804674@qq.com

[摘要] **目的** 分析安罗替尼联合程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌患者的近期临床疗效及对血清血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)水平的影响。**方法** 选择 2018 年 2 月至 2022 年 2 月成都市第三人民医院收治的 110 例 III B ~ IV 期非小细胞肺癌患者的临床资料, 根据治疗方法不同将其分为联合治疗组(接受安罗替尼联合 PD-1 抑制剂治疗)和抗 PD-1 治疗组(接受 PD-1 抑制剂治疗), 每组 55 例。两组均以 21 d 为一个治疗周期, 每个治疗周期后停药 7 d, 共治疗 3 个周期。比较两组治疗前、治疗后 1 周、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月的血清 VEGF、MMP-2 水平, 以及疗程结束时的临床疗效。**结果** 在接受治疗后, 两组血清 VEGF、MMP-2 水平均呈下降趋势($P < 0.05$), 且在治疗后 1 周、1 个月、3 个月, 联合治疗组水平均较抗 PD-1 治疗组更低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)均显著高于抗 PD-1 治疗组, 差异有统计学意义(45.45% vs 23.64%, 90.91% vs 76.36%; $P < 0.05$)。两组总不良反应发生率比较差异无统计学意义(70.91% vs 78.18%; $P > 0.05$)。**结论** 安罗替尼联合 PD-1 抑制剂对晚期非小细胞肺癌患者疗效显著, 能降低血清 VEGF、MMP-2 水平, 且安全性较高。

[关键词] 安罗替尼; 程序性死亡受体 1 抑制剂; 晚期非小细胞肺癌; 血管内皮生长因子; 基质金属蛋白酶-2; 临床疗效

[中图分类号] R 734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)07-0716-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.07.15

Analysis of the short-term clinical efficacy of anlotinib combined with PD-1 inhibitors in treatment of advanced non-small cell lung cancer patients and its effects on serum VEGF and MMP-2 levels GAO Hang, YIN Jun, LI Yan-wu. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Third People's Hospital of Chengdu, Sichuan 610031, China

[Abstract] **Objective** To analyze the short-term clinical efficacy of anlotinib combined with programmed death-1 (PD-1) inhibitors in treatment of advanced non-small cell lung cancer patients and its effects on serum vascular endothelial growth factor(VEGF) and matrix metalloproteinase-2(MMP-2) levels. **Methods** The clinical data of 110 patients with stage III B-IV non-small cell lung cancer who were admitted to the Third People's Hospital of Chengdu from February 2018 to February 2022 were selected and divided into combined treatment group(receiving anlotinib combined with PD-1 inhibitors) and anti-PD-1 treatment group(receiving PD-1 inhibitors) according to different treatment methods, with 55 cases in each group. A treatment cycle of 21 days was performed on both groups, and the drugs were withdrawn 7 days after each treatment cycle, and the treatment lasted for 3 cycles. The serum levels of VEGF and MMP-2 were compared between the two groups before treatment, and 1 week, 1 month and 3 months after treatment, and the clinical efficacy at the end of the course of treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the serum

levels of VEGF and MMP-2 in the two groups showed a downward trend ($P < 0.05$), and at 1 week, 1 month and 3 months after treatment, the serum levels of VEGF and MMP-2 in the combined treatment group were lower than those in the anti-PD-1 treatment group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The objective response rate (ORR) and the disease control rate (DCR) of the combined treatment group were significantly higher than those of the anti-PD-1 treatment group, and the differences were statistically significant (45.45% vs 23.64%, 90.91% vs 76.36%; $P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of total adverse reactions between the two groups (70.91% vs 78.18%; $P > 0.05$). **Conclusion** Anlotinib combined with PD-1 inhibitors has significant efficacy in treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer, and can reduce their serum VEGF and MMP-2 levels, and the safety of the combination of anlotinib and PD-1 inhibitors is relatively high.

[**Key words**] Anlotinib; Programmed death-1 (PD-1) inhibitor; Advanced non-small cell lung cancer; Vascular endothelial growth factor (VEGF); Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2); Clinical efficacy

肺癌是全球癌症相关死亡的最常见原因,其中非小细胞肺癌约占肺癌总病例数的80%~85%,且出现早期转移和复发的概率较高,大部分患者在治疗后仍出现疾病进展,二线及以上化疗方案有效率低,患者预后相对较差^[1]。大量临床研究证实,腺癌等非小细胞肺癌对化疗敏感性较高,在过去的几十年中,出现了许多针对非小细胞肺癌治疗的新策略,主要包括靶向治疗和抗血管生成治疗^[2]。靶向抑制程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)通路的免疫检查点在早期临床研究中显现出积极的效果,但其目前在临床上应用还存在较大的局限^[3]。安罗替尼是我国自主研发的一种新型单克隆抗体,可靶向抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)

相关信号通路,从而达到抗肿瘤血管新生的目的^[4]。鉴此,本研究采用安罗替尼联合PD-1抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌患者,分析其临床疗效以及对患者血清VEGF、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)表达水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年2月至2022年2月我院收治的110例Ⅲb~Ⅳ期非小细胞肺癌患者的临床资料,根据治疗方法不同将其分为联合治疗组(接受安罗替尼联合PD-1抑制剂治疗)和抗PD-1治疗组(接受PD-1抑制剂治疗),每组55例,两组基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。研究获医院医学伦理委员会批准。

表1 两组基线资料比较 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

组别	例数	性别		年龄(岁)	疾病类型		TNM分期	
		男	女		腺癌	鳞癌	Ⅲb	Ⅳ
联合治疗组	55	28(50.91)	27(49.09)	56.91 ± 8.33	32(58.18)	23(41.82)	22(40.00)	33(60.00)
抗PD-1治疗组	55	26(47.27)	29(52.73)	57.89 ± 7.76	30(54.55)	25(45.45)	20(36.36)	35(63.64)
t/χ^2	-	0.146		0.638	0.148		0.154	
P	-	0.703		0.525	0.701		0.695	

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合《中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)》^[5]中关于晚期非小细胞肺癌的诊断标准,经病理学、免疫组织化学、影像学检查确诊为不可切除的肺腺癌、肺鳞癌, TNM分期为Ⅲb~Ⅳ期。(2)表皮生长因子受体、间变性淋巴瘤激酶基因检测均为阴性;或检测结果阳性,已经接受过相关靶向药物治疗后发生耐药,且至少接受过2种系统化疗后出现进展或无法耐受治疗。(3)预计生存时间>6个月。(4)至少包含1个可测量的病灶。(5)患者及家属知情且同意。排除标准:(1)合并其他类型恶性肿瘤;(2)合并自身免疫性疾

病;(3)合并严重肝肾功能不全;(4)对本研究所使用药物不耐受,或同时联用其他抗肿瘤药物。

1.3 治疗方法

1.3.1 抗PD-1治疗组 根据《中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)》^[5]和临床实践要求选择免疫治疗药物。其中22例患者采用帕博利珠单抗(MSD Ireland, 国药准字JS20180031)治疗,15例患者采用卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司, 国药准字S20190027)治疗,18例患者采用信达利单抗(苏州信达生物制药有限公司, 国药准字S20180016)治疗。每个治疗周期第1天静脉滴注溶解于200 ml

0.9%氯化钠注射液中的上述药物 200 mg。

1.3.2 联合治疗组 采用安罗替尼联合 PD-1 抑制剂治疗,其中 24 例患者采用帕博利珠单抗,16 例患者采用卡瑞利珠单抗,15 例患者采用信达利单抗治疗。在抗 PD-1 治疗的基础上口服盐酸安罗替尼胶囊(正大天晴药业集团,国药准字 H20180004),初始剂量 12 mg/d,1 次/d,若患者不耐受可调整为 8~10 mg/d。两组均以 21 d 为一个治疗周期,每个治疗周期后停药 7 d,共治疗 3 个周期。

1.4 观察指标 (1)血清 VEGF、MMP-2 水平:于治疗前、治疗后 1 周、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月采集患者空腹静脉血,采用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法检测血清 VEGF、MMP-2 水平,试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司。(2)临床疗效:在完成 3 个治疗周期后参照《实体瘤疗效评价标准》进行临床疗效评估^[6]。完全缓解(complete remission,CR):病灶完全消失且 4 周内无新病灶出现。部分缓解(partial remission,PR):病灶缩小≥30%,且维持 4 周。病情进展(progression of disease,PD):病灶增大≥20%或出现新病灶。病情稳定(stable condition,SD):肿瘤病灶最大径有一定减少或增加,处于 PR 与 PD 的标准之间,未达到 CR 或 PR 标准。客观缓解率(objective response rate,ORR) = (CR + PR)/总例数 × 100%,疾病控制率(disease con-

trol rate,DCR) = (CR + PR + SD)/总例数 × 100%。

(3)不良反应发生情况:记录患者治疗期间不良反应发生情况,包括胃肠道反应、肝毒性、肾功能不全、脱发、甲状腺功能亢进/减退、肺炎等。

1.5 统计学方法 应用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 *t* 检验,重复测量资料的组间比较采用重复测量方差分析。计数资料以例数(百分率)[*n*(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时间点血清 VEGF 水平比较 两组治疗前血清 VEGF 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05)。在接受治疗后,两组血清 VEGF 水平均呈下降趋势(*P* < 0.05),且在治疗后 1 周、1 个月、3 个月,联合治疗组水平均较抗 PD-1 治疗组更低,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.2 两组不同时间点血清 MMP-2 水平比较 两组治疗前血清 MMP-2 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05)。在接受治疗后,两组血清 MMP-2 水平均呈下降趋势(*P* < 0.05),且在治疗后 1 周、1 个月、3 个月,联合治疗组水平均较抗 PD-1 治疗组更低,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表 2 两组不同时间点血清 VEGF 水平比较 [$\bar{x} \pm s$],ng/L

组别	例数	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
联合治疗组	55	544.08 ± 110.25	419.38 ± 84.19 ^{a*}	363.53 ± 71.23 ^{ab*}	256.66 ± 78.14 ^{abc*}
抗 PD-1 治疗组	55	527.36 ± 98.29	452.30 ± 65.88 ^a	395.85 ± 87.59 ^{ab}	298.57 ± 93.71 ^{abc}

注:*F*_{组间} = 7.388,*P*_{组间} = 0.007;*F*_{时间} = 168.100,*P*_{时间} < 0.001;*F*_{组间×时间} = 2.544,*P*_{组间×时间} = 0.055。与同组治疗前比较,^a*P* < 0.05;与同组治疗后 1 周比较,^b*P* < 0.05;与同组治疗后 1 个月比较,^c*P* < 0.05;与同时间点抗 PD-1 治疗组比较,^{*}*P* < 0.05

表 3 两组不同时间点血清 MMP-2 水平比较 [$\bar{x} \pm s$],g/L

组别	例数	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
联合治疗组	55	117.38 ± 18.75	93.27 ± 12.55 ^{a*}	75.34 ± 10.08 ^{ab*}	45.62 ± 11.71 ^{abc*}
抗 PD-1 治疗组	55	119.56 ± 21.41	98.78 ± 11.86 ^a	80.15 ± 9.26 ^{ab}	51.64 ± 10.92 ^{abc}

注:*F*_{组间} = 12.160,*P*_{组间} < 0.001;*F*_{时间} = 494.700,*P*_{时间} < 0.001;*F*_{组间×时间} = 0.413,*P*_{组间×时间} = 0.744。与同组治疗前比较,^a*P* < 0.05;与同组治疗后 1 周比较,^b*P* < 0.05;与同组治疗后 1 个月比较,^c*P* < 0.05;与同时间点抗 PD-1 治疗组比较,^{*}*P* < 0.05

2.3 两组临床疗效比较 联合治疗组 CR 0 例,PR 25 例,SD 25 例,PD 5 例;抗 PD-1 治疗组 CR 0 例,PR 13 例,SD 29 例,PD 13 例。联合治疗组的 ORR、DCR 均显著高于抗 PD-1 治疗组,差异有统计学意义(45.45% vs 23.64%, $\chi^2 = 5.789$,*P* = 0.016;90.91% vs 76.36%,

$\chi^2 = 4.251$,*P* = 0.039)。

2.4 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应发生率比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 4。上述不良反应经对症处理后明显减轻或消失,未影响联合治疗方案正常实施。

表 4 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	例数	胃肠道反应	肝毒性	肾功能不全	脱发	甲状腺功能亢进/减退	肺炎	总不良反应发生率
联合治疗组	55	31(56.36)	13(23.64)	35(63.64)	25(45.45)	13(23.64)	13(23.64)	39(70.91)
抗 PD-1 治疗组	55	26(47.27)	11(20.00)	39(70.91)	20(36.36)	9(16.36)	18(32.73)	43(78.18)
χ^2	-	0.910	0.213	0.661	0.940	0.909	1.123	0.767
P	-	0.340	0.644	0.416	0.332	0.340	0.289	0.381

3 讨论

3.1 癌症的发生、发展涉及机体多种病理、生理机制,其中关键在于特异性和非特异性的免疫逃避^[7]。越来越多的研究证据表明,针对非小细胞肺癌患者的抗肿瘤方案不仅可以通过细胞毒性作用介导,而且免疫介导已经成为更安全、有效且耐受的一线治疗选择^[8],针对 PD-1 通路的免疫疗法是目前晚期非小细胞肺癌最有效的治疗策略之一^[9]。柯章敏等^[10]的研究探讨了 PD-1 抑制剂一线治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的疗效及安全性,采用 PD-1 抑制剂艾瑞卡联合培美曲塞、卡铂化疗的方案,治疗总有效率达 95.24%,患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞等免疫指标均显著改善,且并未增加不良反应发生率。李亚男等^[11]的研究比较了 PD-1 抑制剂与贝伐珠单抗针对 PD-L1 阴性的晚期非鳞非小细胞肺癌患者的疗效,结果显示,PD-1 抑制剂组患者 ORR、DCR 均高于贝伐珠单抗组(69.57% vs 35.71%;100.00% vs 88.10%),但在单独评估不良反应风险后,认为对于合并免疫治疗禁忌证或发生免疫相关不良事件的患者,贝伐珠单抗可作为代替方案。针对晚期非小细胞肺癌患者,阻断 PD-1/PD-L1 途径的治疗措施虽然带来了一些积极结果,但总体而言只对于被诊断为转移性非小细胞肺癌并表现出 PD-1/PD-L1 表达 >1% 的患者,靶向抑制 PD-1/PD-L1 通路的治疗方案才可带来理想的收益,盲目使用 PD-1/PD-L1 抑制剂反而会增加患者的经济负担,给患者治疗信心带来负面影响^[12]。

3.2 安罗替尼是一种新型的酪氨酸激酶抑制剂,能有效抑制 VEGF 信号通路,抑制肿瘤组织中血管内皮细胞增殖和新生血管的形成,从而达到抗肿瘤的目的^[13]。季栋梁^[14]的研究比较了安罗替尼与第一代酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼的临床治疗效果与安全性,结果显示,与目前临床一线铂类化疗药相比,安罗替尼可显著提高患者的生存期,中位生存期为 10.3 个月,一年生存率为 45.1%,效果不亚于厄洛替尼,且并未增加不良反应发生的风险;此外,安罗替尼疗效与患者年龄、性别、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)突变无显著相关性,提示不同年龄、性

别的患者都有可能在安罗替尼治疗中获益。程刚等^[15]研究了安罗替尼联合二线化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效,结果显示安罗替尼联合二线化疗可以显著提高患者的 DCR(82.4% vs 57.65%),且无严重不良反应发生。

3.3 本研究采用安罗替尼联合 PD-1 抑制剂的方案对晚期非小细胞肺癌患者进行治疗,结果显示,联合治疗组的 ORR、DCR 均显著高于抗 PD-1 治疗组,提示安罗替尼联合 PD-1 抑制剂的方案对晚期非小细胞肺癌患者疗效更显著。此外,本研究中联合治疗组的胃肠道反应、肝毒性、脱发、甲状腺功能亢进/减退发生率高于抗 PD-1 治疗组,肾功能不全、肺炎的发生率低于抗 PD-1 治疗组,但差异均无统计学意义,提示安罗替尼联合 PD-1 抑制剂并不会增加相关不良反应发生的风险,有较好的安全性。有研究指出,肿瘤的侵袭性生长和转移与新生血管密切相关,因此在治疗时阻断肿瘤组织周围血管的形成,是控制远处转移和复发的关键^[16-17]。MMP-2 是一种分解细胞外基质组分的蛋白酶,可降解细胞外基质和血管基底膜,促进肿瘤的侵袭转移,不少研究均证实在多种类型的肿瘤组织中 MMP-2 呈高表达,与患者不良预后相关^[18]。VEGF 是重要的促血管生成因子,在肿瘤相关血管内皮细胞生长调节的过程中发挥关键作用,其水平在一定程度上反映肿瘤转移的风险,在晚期肺癌患者中往往呈高水平^[19]。唐静等^[20]探讨了 MMP-2 及 VEGF 与非小细胞肺癌患者临床特征的关系,结果显示非小细胞肺癌患者血清 MMP-2、VEGF 水平显著高于健康人,并且与肿瘤大小、淋巴结转移及肿瘤分期具有关联性。因此,VEGF、MMP-2 可作为评估药物抗肿瘤效果的有效指标。本研究分析了安罗替尼联合 PD-1 抑制剂对 VEGF、MMP-2 表达水平的影响,结果显示,在治疗后 1 周、1 个月、3 个月,两组血清 VEGF、MMP-2 水平均呈下降趋势,且联合治疗组水平较抗 PD-1 治疗组更低,提示安罗替尼联合 PD-1 抑制剂可能通过降低 VEGF、MMP-2 表达水平抑制肿瘤侵袭,减少肿瘤扩散的风险。

综上所述,安罗替尼联合 PD-1 抑制剂对晚期非小细胞肺癌患者疗效显著,能降低 VEGF、MMP-2 表

达水平,且安全性较高。但本研究为单中心回顾性研究,纳入病例较局限,后续将通过更大样本量的前瞻性研究及基础实验对结果、结论作进一步验证。

参考文献

[1] 周倩. 晚期非小细胞肺癌维持治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(12): 631-635.

[2] 李洋洋, 孙夕林. 基于分子影像的非小细胞肺癌分子靶向治疗及免疫治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(12): 2162-2166.

[3] 郑文滔, 黄庆月, 颜倩英, 等. 抗 PD-1 单抗治疗肺癌的临床疗效分析[J]. 当代临床医刊, 2022, 35(2): 52-53.

[4] 高莉蓉, 刘泽毅, 黄建安. 安罗替尼在晚期非小细胞肺癌疗效和安全性荟萃分析[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(20): 1557-1565.

[5] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1): 1-15.

[6] 张百红, 岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11): 845-847.

[7] 郭光然, 张兰军. 非小细胞肺癌的免疫微环境与免疫治疗[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(3): 193-197.

[8] 胡博文, 杜玲玉, 杨勇. DC-CIK 免疫治疗联合化疗对晚期肺癌患者的疗效及对血清 miR-137 miR-155 水平的影响[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(4): 304-309.

[9] Gadgeel SM, Stevenson JP, Langer CJ, et al. Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study [J]. Lung Cancer, 2018, 125: 273-281.

[10] 柯章敏, 王丽, 钱振珏, 等. PD-1 抑制剂一线治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的疗效及安全性探讨[J]. 中外医疗, 2022, 41(3): 5-8.

[11] 李亚男, 杨文雨, 刘哲峰. 程序性死亡蛋白配体-1 表达阴性的晚期非鳞非小细胞肺癌患者程序性死亡蛋白-1 抑制剂联合化疗与贝伐珠单抗联合化疗的疗效对比及生存分析[J]. 肿瘤综

合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 93-98.

[12] Shi Y, Chen W, Li C, et al. Efficacy and safety of first-line treatments with immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer: a meta-analysis and indirect comparison [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(3): 2766-2775.

[13] 闻艺璇, 梁利军, 陈婷, 等. 安罗替尼临床应用研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(14): 979-985.

[14] 季栋梁. 安罗替尼和厄洛替尼治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的临床疗效与安全性分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(22): 2886-2889.

[15] 程刚, 蒋祥德, 刘华, 等. 安罗替尼联合化疗二线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(14): 2534-2538.

[16] 代欣. 非小细胞肺癌抗血管生成治疗研究现状[J]. 实用肿瘤学杂志, 2017, 31(5): 472-476.

[17] 王志华, 李叙, 魏小东. CXCL8 表达水平与非小细胞肺癌患者 MVD 及术后预后的关系[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(2): 287-291.

[18] 凌智君, 邢龙, 于艳芳. 血清 MMP-2、P53 抗体检测在非小细胞肺癌患者病情判断中的临床价值及意义[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(2): 228-230, 246.

[19] 吴江, 刘红萍, 赵明才, 等. 血清 TSGF、VEGF-C 水平对肺癌的早期诊断价值分析[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(4): 622-626.

[20] 唐静, 夏婧, 张湘燕. 非小细胞肺癌患者血清 HIF-1 α 、MMP-2 和 VEGF 的检测及其与临床特征的关系[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(10): 18-19, 23.

[收稿日期 2022-12-29][本文编辑 余军 韦颖]

本文引用格式

高航, 殷俊, 李燕舞. 安罗替尼联合 PD-1 抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌患者的近期临床疗效及对血清 VEGF、MMP-2 水平的影响分析[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(7): 716-720.