

## 西妥昔单抗联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及其对患者免疫功能的影响

王淑冰, 伍全概, 郭予武, 赵海燕, 赵燕  
深圳市龙岗中心医院肿瘤科, 广东 深圳 518116

**【摘要】** 目的 探讨西妥昔单抗(C225)联合 NP 方案(顺铂+长春瑞滨)治疗对晚期非小细胞肺癌的疗效及其对患者免疫功能和生存期的影响。方法 选取 2013 年 1 月至 2015 年 2 月在我院深圳市龙岗中心医院肿瘤科确诊为 III B/IV 期非小细胞肺癌患者 80 例, 采用随机数表法均分为对照组和观察组, 每组 40 例。对照组采用 NP 方案治疗, 观察组在对照组基础上联合 C225 治疗, 连续治疗 2 个疗程。比较两组患者治疗后的临床疗效、免疫功能指标变化及不良反应, 并比较两组患者的 3 年生存率、3 年无瘤生存率。结果 观察组患者的治疗总有效率和控制率分别为 87.5%、95.0%, 均明显高于对照组的 60.0% 和 87.5%, 差异均有统计学意义( $P \leq 0.05$ ); 观察组患者治疗后的 CD4<sup>+</sup>T 细胞百分比、CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T 细胞比值、IgM 及 IgG 水平分别为(38.5±3.1)%、1.2±0.2、(1.4±0.2) g/L、(23.5±3.2) g/L, 均明显高于对照组的(23.5±2.8)%、0.5±0.1、(1.3±0.2) g/L、(15.0±2.8) g/L, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者治疗期间的毒副反应总发生率为 17.5%, 高于对照组的 7.5%, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 观察组患者的 3 年生存率、3 年无瘤生存率分别为 67.5%、52.5%, 明显高于对照组的 50.0% 和 37.5%, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 C225 联合 NP 方案可以提高晚期非小细胞肺癌患者临床疗效与 3 年生存率, 可能与 C225 调节机体免疫功能有关。

**【关键词】** 晚期非小细胞肺癌; 西妥昔单抗; NP 方案; 免疫功能; 3 年生存率

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)09—1103—04

**Efficacy of cetuximab combined with NP regimen for patients with advanced non-small cell lung cancer and its effects on immune function.** WANG Shu-bing, WU Quan-gai, GUO Yu-wu, ZHAO Hai-yan, ZHAO Yan. Department of Oncology, Shenzhen Longgang Central Hospital, Shenzhen 518116, Guangdong, CHINA

**【Abstract】 Objective** To explore the efficacy of cetuximab (C225) combined with NP regimen (cisplatin + vinorelbine) in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer and its effects on immune function and survival time. **Methods** Eighty patients diagnosed as stage III B/IV non-small cell lung cancer in Department of Oncology, Shenzhen Longgang Central Hospital from January 2013 to February 2015 were selected and divided into control group and observation group according to the number table method, with 40 cases in each group. The control group was treated with NP regimen, and the observation group applied C225 on the basis of NP regimen. The two groups of patients were continuously treated for 2 courses. The clinical efficacy, immune function indexes changes, and adverse reactions were compared between the two groups after treatment, as well as the 3-year survival rate, and 3-year disease-free survival rate. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment and control rate in observation group were 87.5%, 95.0%, significantly higher than 60.0%, 87.5% in control group ( $P \leq 0.05$ ). The CD4<sup>+</sup>T cell percentage, CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T cell ratio, and levels of IgM, and IgG in observation group after treatment were (38.5±3.1)%, 1.2±0.2, (1.4±0.2) g/L, (23.5±3.2) g/L, significantly higher than (23.5±2.8)%, 0.5±0.1, (1.3±0.2) g/L, (15.0±2.8) g/L in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence rate of toxic and side effects in observation group was higher than that in control group (17.5% vs 7.5%,  $P > 0.05$ ). The 3-year survival rate and 3-year disease-free survival rate in observation group were 67.5%, 52.5%, significantly higher than 50.0%, 37.5% in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** C225 combined with NP regimen can improve the clinical efficacy and 3-year survival rate of patients with advanced non-small cell lung cancer, which may be related to the regulation of immune function by C225.

**【Key words】** Advanced non-small cell lung cancer; Cetuximab; NP regimen; Immune function; 3-year survival rate

肺癌是我国发病率、死亡率均较高的恶性肿瘤之一, 其中大约 80% 肺癌患者诊断为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)<sup>[1]</sup>, 由于 NSCLC 的病理特点, 多数患者被确诊时已经是 NSCLC 晚期, 错过最佳治疗时期且不宜进行手术治疗。目前临床上

多采用放化疗或靶向等手段用于治疗晚期 NSCLC, 但晚期 NSCLC 患者预后仍不理想<sup>[2]</sup>。西妥昔单抗(cetuximab, C225)是人鼠嵌合型的 IgG1 单克隆抗体, 靶向作用于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)<sup>[3]</sup>, 近年来研究显示 C225 联合放

化疗、靶向治疗能够在一定程度上改善癌症患者临床疗效<sup>[4]</sup>,但是关于 C225 对晚期非小细胞肺癌患者临床疗效、免疫功能以及治疗后 3 年生存期的研究报道较少。本文通过观察 C225 联合 NP 方案治疗对晚期非小细胞肺癌患者的疗效、免疫功能、3 年生存率的影响,为临床治疗晚期非小细胞肺癌方案选择提供更多参考依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 2 月在深圳市龙岗中心医院肿瘤科确诊为晚期非小细胞肺癌患者 80 例作为研究对象,采用随机数表法均分为对照组和观察组,每组 40 例。对照组患者年龄 45~65 岁,平均(51.2±4.7)岁;男性 27 例,女性 13 例;吸烟 16 例,不吸烟 24 例;病理类型:大细胞癌 2 例,腺癌 14 例,鳞癌 24 例;TNM 分期:ⅢB 期 11 例,Ⅳ期 29 例。观察组患者年龄 45~65 岁,平均(52.1±4.3)岁;男性 25 例,女性 15 例;吸烟 14 例,不吸烟 26 例;病理类型:大细胞癌 3 例,腺癌 11 例,鳞癌 26 例;TNM 分期:ⅢB 期 12 例,Ⅳ期 28 例。两组患者的年龄、性别、吸烟、病理类型和 TNM 分期比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者知情并签署知情同意书。

1.2 病例选择 纳入标准:(1)患者年龄 45~65 岁;(2)符合《原发性肺癌诊疗规范》中的 NSCLC 诊断标准<sup>[5]</sup>且经病理学与细胞学检查确诊;(3)满足国际肺癌协会(IASLC)<sup>[6]</sup>中 NSCLC 的 TNM 分期为ⅢB~Ⅳ期;(4)预计生存时间>4 个月;(5)治疗前卡氏功能状态(KPS)评分 $\geq 70$ 分;(6)心电图、血压、血液生化常规检查均正常患者。排除标准:(1)小细胞肺癌或有恶性肿瘤史者;(2)有心、肝、肾功能等严重内科疾病者;(3)高血压、糖尿病患者;(4)过敏体质者;(5)治疗中途退出或不接受治疗;(6)认知功能障碍或精神病者。

1.3 治疗方法 对照组在予以利尿、水化、止吐等常规治疗基础上采用 NP 方案治疗,NP 方案:注射用顺铂(南京制药厂有限公司,批准文号:国药准字 H20103216,规格:10 mg)静脉滴注,75 mg/m<sup>2</sup>,d1,注射用酒石酸长春瑞滨(国药一心制药有限公司,批准文号:国药准字 H20050544,规格:10 mg)静脉滴注,25 mg/m<sup>2</sup>,d1,d8。观察组在对照组基础上采用西妥昔单抗注射液(德国默克公司,批准文号:S20130004,规格:100 mg/20 mL/瓶),400 mg/m<sup>2</sup>,d1,250 mg/m<sup>2</sup>,d8,d21。以 3 周作为一个疗程,所有患者持续 2 个疗程。

1.4 观察指标 (1)近期临床疗效;(2)免疫功能:抽取患者治疗前后清晨空腹静脉血以制备血清,采用流式细胞仪(CytoFLEX,贝克曼)检测 T 淋巴细胞 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞所占总细胞百分比,并计算出 CD4<sup>+</sup> T/CD8<sup>+</sup> T 细胞比值;试剂盒法检测两

组患者治疗前后免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 含量(所用酶联免疫吸附实验(ELISA)试剂盒均购于默沙克生物科技有限公司);(3)治疗过程毒副反应情况;(4)3 年无瘤生存率、总生存率:患者自病理确诊之日起开始门诊复查或电话随访,治疗后 1 年内每 3 个月门诊复查 1 次,2 年内半年复查 1 次,以后至少每年复查一次,随访截止 2018 年 4 月,共计随访 37~63 个月,平均随访时间(45.9±9.3)个月。随访记录患者复发情况、生存时间及随访时状态(存活、死亡或其他)等。

1.5 近期疗效评定 依据实体瘤疗效评价标准(RECIST)中的近期疗效标准<sup>[7]</sup>进行疗效评估:(1)病灶消失并且消失时间超过 4 周,视为完全缓解;(2)治疗后病灶直径较治疗前减小量超过 30%,且消失时间超过 4 周,视为部分缓解;(3)治疗后病灶直径较治疗前减小量低于 30%或病灶直径增大量小于 25%,视为稳定;(4)治疗后病灶直径较治疗前增大量超于 25%或是有新的病灶出现,视为进展;有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ ;控制率=(完全缓解例数+部分缓解例数+稳定例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,计量资料以平均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者治疗后的近期疗效比较 两组患者均全部完成研究,中途无退出或不接受治疗的患者。观察组患者的治疗总有效率与控制率分别为 87.5%、95.0%,均明显高于对照的 60.0%、87.5%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗后的近期疗效比较[例(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效率	控制率
观察组	40	16 (40.0)	19 (47.5)	3 (7.5)	2 (5.0)	35 (87.5)	38 (95.0)
对照组	40	9 (22.5)	15 (37.5)	11 (27.5)	5 (12.5)	24 (60.0)	35 (87.5)
$\chi^2$ 值						2.611	2.560
$P$ 值						0.009	0.010

2.2 两组患者治疗前后的 T 淋巴细胞亚群比较 两组患者治疗前 T 淋巴细胞 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞所占总细胞百分比及 CD4<sup>+</sup> T/CD8<sup>+</sup> T 细胞比值比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );两组患者治疗后 CD3<sup>+</sup> T 细胞百分比、CD4<sup>+</sup> T 细胞百分比及 CD4<sup>+</sup> T/CD8<sup>+</sup> T 细胞比值增加,CD8<sup>+</sup> T 细胞百分比降低,与治疗前比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者治疗后 CD3<sup>+</sup> T 细胞百分比、CD4<sup>+</sup> T 细胞百分比及 CD4<sup>+</sup> T/CD8<sup>+</sup> T 细胞比值均高于对照组,而 CD8<sup>+</sup> T 细胞百分比低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表2 两组患者治疗前后的T淋巴细胞亚群比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	CD3 <sup>+</sup> T细胞(%)		CD4 <sup>+</sup> T细胞(%)		CD8 <sup>+</sup> T细胞(%)		CD4 <sup>+</sup> T/CD8 <sup>+</sup> T细胞	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	43.1±3.8	45.3±4.1 <sup>a</sup>	16.9±3.8	38.5±3.1 <sup>a</sup>	56.0±4.7	32.2±3.2 <sup>a</sup>	0.3±0.1	1.2±0.2 <sup>a</sup>
对照组	40	42.4±4.0	44.9±4.2 <sup>a</sup>	17.1±3.3	23.5±2.8 <sup>a</sup>	56.6±4.6	47.7±3.9 <sup>a</sup>	0.3±0.1	0.5±0.1 <sup>a</sup>
t值		0.802	0.431	0.251	22.710	0.577	19.432	0.000	19.799
P值		0.425	0.668	0.802	<0.05	0.566	<0.05	1.000	<0.05

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

2.3 两组患者治疗后IgA、IgM、IgG水平比较 两组患者治疗前的IgA、IgM、IgG水平比较差异均无统计学意义(P>0.05);两组患者治疗后的IgM、IgG水平明显高于治疗前,差异均有统计学意义(P<0.05),但治疗后的IgA水平与治疗前比较差异无统计学意义(P>0.05);观察组患者治疗后的IgM、IgG水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表3。

表3 两组患者治疗前后的IgA、IgM、IgG水平比较( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)

组别	例数	IgA		IgM		IgG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	2.4±1.2	2.8±1.0	1.2±0.2	1.4±0.2 <sup>a</sup>	10.5±1.5	23.5±3.2 <sup>a</sup>
对照组	40	2.2±1.1	2.6±1.2	1.1±0.3	1.3±0.2 <sup>a</sup>	10.7±1.4	15.0±2.8 <sup>a</sup>
t值		0.777	0.810	1.754	2.236	0.616	12.643
P值		0.440	0.421	0.083	0.028	0.539	<0.05

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

2.4 两组患者治疗后毒副反应比较 两组患者

均出现腹泻、皮疹以及出血等毒副反应,其中观察组出现腹泻2例,皮疹3例,出血1例,白细胞减少1例;对照组出现腹泻1例,皮疹1例,出血1例。虽然观察组毒副反应发生率为17.5%,高于对照组的7.5%,但差异无统计学意义( $\chi^2=0.176, P=0.310>0.05$ ),见表4。

表4 两组患者治疗后毒副反应比较(例)

组别	例数	腹泻	皮疹	出血	白细胞减少	总发生率(%)
观察组	40	2	3	1	1	17.5
对照组	40	1	1	1	0	7.5

2.5 两组患者治疗后3年生存率及无瘤生存率比较 观察组的总生存率为67.5%高于对照组的50.0%,差异有统计学意义(P<0.05),见图1A。观察组无瘤生存率、中位生存期分别为52.5%、24.6个月,均高于对照组的37.5%、16.7个月,差异有统计学意义(P<0.05),见图1B。

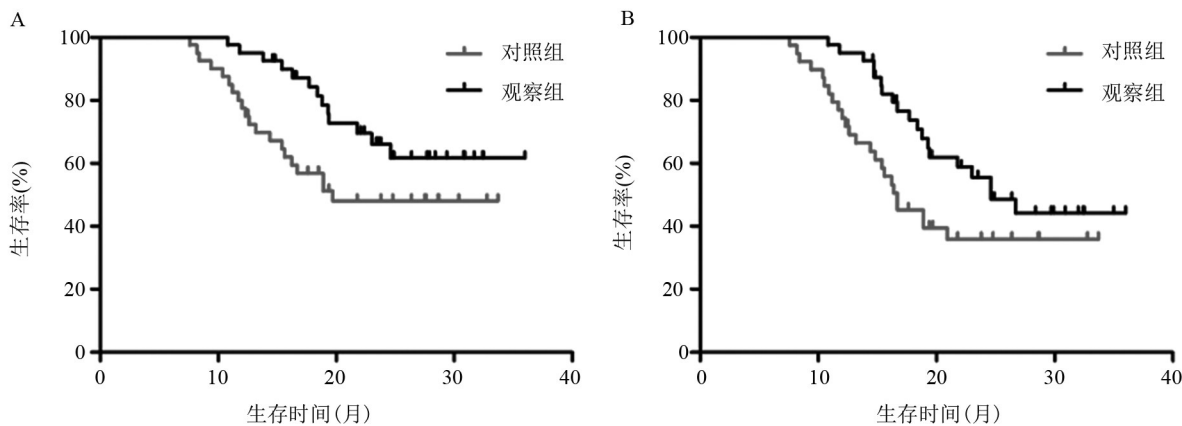


图1 两组患者治疗后3年生存率及无瘤生存率比较

注:A,3年总生存率;B,3年无瘤生存率。

### 3 讨论

目前治疗NSCLC的方式主要有手术、放疗、化疗以及分子靶向治疗<sup>[8-9]</sup>。长春瑞滨与顺铂均是常用的化疗药物,长春瑞滨可通过作用于微管蛋白使细胞分裂停滞于有丝分裂中期,NP方案是指顺铂与长春瑞滨联合运用于化疗的治疗方式,临床研究结果显示NP方案可以提高NSCLC的近期疗效<sup>[10-12]</sup>。C225为EGFR抑制剂,可与癌细胞表面EGFR特异性结合,使受体与酪氨酸激酶分别发生二聚化、磷酸化,从而使信号通路发生阻断,抑制癌细胞增殖并促进其凋亡<sup>[13]</sup>,C225还可以降低肿瘤细胞的DNA修复能力<sup>[14]</sup>。已有

研究显示,C225在结肠癌、头颈部肿瘤及NSCLC治疗方面具有较好疗效<sup>[15]</sup>。本研究结果显示C225联合NP方案治疗可以提高晚期非小细胞肺癌患者的近期疗效及控制率,还可以增加晚期非小细胞肺癌患者的3年生存率和3年无瘤生存率。C225联合化疗可以增加晚期NSCLC患者对毒副作用的耐受力<sup>[16]</sup>,C225联合NP方案可以提高晚期NSCLC患者的临床疗效并延长中位总生存期<sup>[17]</sup>。本研究结果与前人研究结果基本一致,表明C225联合NP方案可以增加晚期NSCLC患者近期疗效以及生存率,其原因可能是C225特异性靶向阻断信号通路,增强对肿瘤细胞对化疗药物的敏

感性,抑制肿瘤细胞增殖并促进肿瘤细胞凋亡,同时 C225 还可以降低表皮生长因子水平,从而增加对肿瘤细胞生长的抑制作用<sup>[18]</sup>。

肿瘤的形成与机体免疫功能异常具有密切关系,恶性肿瘤患者的免疫调节紊乱主要表现为机体浆细胞合成和分泌发生异常、T 细胞亚群比例失调,也有学者认为肿瘤临床疗效与疾病预后也可以通过机体免疫功能反映<sup>[19]</sup>。IgM、IgG、IgA 均为免疫球蛋白,能够反映机体体液免疫水平<sup>[20]</sup>。临床上常用 T 细胞亚群水平对患者免疫功能及状态进行评估<sup>[21]</sup>,不同 T 细胞在细胞免疫过程中起着不同作用,CD3<sup>+</sup> T 细胞参与 T 细胞信号转导,CD4<sup>+</sup> T 细胞调节细胞免疫、协助体液免疫,CD8<sup>+</sup> T 细胞是抑制性 T 细胞<sup>[22]</sup>。CD4<sup>+</sup> T/CD8<sup>+</sup> T 细胞比值大小也能表示机体免疫能力情况,其比值增加表示免疫亢进而比值降低表示免疫抑制<sup>[23]</sup>。本文研究结果显示,C225 联合 NP 方案治疗可以增加晚期非小细胞肺癌患者 IgM、IgG、CD4<sup>+</sup> T 细胞含量,降低 CD8<sup>+</sup> T 细胞水平,增加 CD4<sup>+</sup> T/CD8<sup>+</sup> T 细胞比值,而对 IgA 含量、CD3<sup>+</sup> T 细胞水平影响效果不明显。已有研究显示,C225 联合 NP 方案同期放疗可以促进晚期非小细胞肺癌患者 Ig 因子以及 T 淋巴细胞水平的恢复<sup>[24]</sup>。本研究结果与前人研究结果基本一致,表明 C225 联合 NP 方案可以通过增加晚期非小细胞肺癌患者 IgM、IgG、CD4<sup>+</sup> T 细胞含量,降低 CD8<sup>+</sup> T 细胞水平,从而增加 CD4<sup>+</sup> T/CD8<sup>+</sup> T 细胞比值,促进机体免疫因子及 T 细胞亚群水平的恢复,实现对机体的免疫功能调节的作用。本文研究结果显示 C225 联合 NP 方案没有增加晚期非小细胞肺癌患者毒副反应发生率,而有研究显示 C225 会增加经铂类药物化疗病情加重 NSCLC 患者腹泻、皮肤炎、口腔炎等毒副反应发生率<sup>[25-26]</sup>。本研究结果与前人的结果不一致,可能是因为本研究所选取的样本量较小,导致结果与前人结果存在一定差异。

综上所述,C225 联合 NP 方案可以通过增加 IgM、IgG、CD4<sup>+</sup> T 细胞水平,减低 CD8<sup>+</sup> T 细胞水平,增加 CD4<sup>+</sup> T/CD8<sup>+</sup> T 细胞比值,促进晚期 NSCLC 患者机体 T 细胞亚群及免疫球蛋白水平恢复,进而增强患者机体免疫功能,从而提高晚期 NSCLC 患者的近期疗效、提高患者 3 年生存率及 3 年无瘤生存率。

#### 参考文献

- [1] 王春梅,高艳丽,尹丽霞.非小细胞肺癌放射治疗研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24(10):720-724.
- [2] 刘桂兰.西妥昔单抗联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效分析[J].医学理论与实践,2017,30(8):1147-1148.
- [3] SÁNCHEZMARTÍN FJ, BELLOSILLO B, GELABERTBALDRICH M, et al. The first-in-class anti-EGFR antibody mixture Sym004 overcomes cetuximab resistance mediated by EGFR extracellular domain mutations in colorectal cancer [J]. Clinical Cancer Research, 2016, 22(13): 3260-3267.
- [4] 杨晓琳,殷先利,郭戈杨,等.西妥昔单抗联合新辅助化疗对 RAS 野生型局部晚期直肠癌的疗效评估[J].肿瘤药学,2017,7(4):464-469.
- [5] 支修益,吴一龙,马胜利,等.原发性肺癌诊疗规范:2011 年版[J].中国肺癌杂志,2012,15(12):677-688.
- [6] GOLDSTRAW P, BALL D, JETT JR, et al. Non-small-cell lung cancer [J]. Lancet, 2011, 378(9804): 1727-1740.
- [7] 刘秋华,林榕波.实体瘤疗效评价标准(RECIST)指南:1.1 版[C].全国临床肿瘤大会暨 CSCO 学术年会论文集.厦门:中国抗癌协会,2009:451.
- [8] 廖晓宁,罗彪,张倬彬.非小细胞肺癌放射治疗研究进展[J].医药前沿,2017,7(6):6-7.
- [9] 嘉婷,彭琦.康莱特联合化疗对比单独化疗对晚期非小细胞肺癌疗效和安全性评价:Meta 分析[J].国际呼吸杂志,2017,37(2):116-123.
- [10] 吴菲,薛蔚洁,施怡芳,等.培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J].肿瘤药学,2017,7(5):576-580.
- [11] 赵炳芬.吉西他滨或长春瑞滨联合顺铂治疗国人非小细胞肺癌近期疗效与骨髓抑制的 Meta 分析[J].重庆医学,2016,45(29):4092-4094.
- [12] 节阳华,朱艳华,曾凡业,等.不同铂类药物联合调强放疗治疗中晚期 NSCLC 患者的血清肿瘤标志物水平及疗效观察[J].肿瘤药学,2018,8(2):141-145.
- [13] LU H, LI X, LU Y, et al. ASCT2 (SLC1A5) is an EGFR-associated protein that can be co-targeted by cetuximab to sensitize cancer cells to ROS-induced apoptosis [J]. Cancer Letters, 2016, 381(1): 23-30.
- [14] 董秋萍,蒋湘俐,张连民,等.晚期非小细胞肺癌的内科一线及维持治疗[J].中国慢性病预防与控制,2016,24(4):314-318.
- [15] 黄亚妮,龚彩凤,潘金华.西妥昔单抗治疗晚期结直肠癌研究进展[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2014,21(5):595-599.
- [16] 杨晟,王燕,胡兴胜,等.西妥昔单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效分析[J].中国肺癌杂志,2016,19(5):263-268.
- [17] 吴晓东,唐良法,江莲,等.西妥昔单抗联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].临床肺科杂志,2012,17(10):1920-1921.
- [18] 李玮,刘中云,李承霞,等.<sup>131</sup>I 标记靶向 EGFR 免疫纳米脂质体抑制肿瘤细胞生长的实验研究[J].中华核医学与分子影像杂志,2015,35(6):492-499.
- [19] SHE J, YANG P, HONG Q, et al. Lung cancer in China: challenges and interventions [J]. Chest J, 2013, 143(4): 1117-1121.
- [20] LEMOS MP, KARUNA ST, MIZE GJ, et al. In men at risk of HIV infection, IgM, IgG1, IgG3 and IgA reach the human foreskin epidermis [J]. Mucosal Immunology, 2016, 9(3): 798-808.
- [21] 段芳芳,张滕,姚新生.非专职淋巴组织部位 T 细胞亚群研究进展[J].中国免疫学杂志,2016,32(12):1862-1865.
- [22] 姚澜,王燕,张伟.老年肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞的临床及意义[J].中国老年学杂志,2016,36(4):860-861.
- [23] 姚芳,邢舫,奥敦托娅,等.T 细胞亚群及其细胞因子与原发肝癌及其预后的相关性分析[J].肿瘤药学,2017,7(4):479-482.
- [24] 陈类吉,谢羽婕,陈昌洪,等.西妥昔单抗联合 NP 方案同期放化疗用于晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].中国药房,2016,27(26):3662-3665.
- [25] KIM ES, NEUBAUER M, COHN A, et al. Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial [J]. Lancet Oncology, 2013, 14(13): 1326-1336.
- [26] HEIGENER DF, PEREIRA JR, FELIP E, et al. Weekly and every 2 weeks cetuximab maintenance therapy after platinum-based chemotherapy plus cetuximab as first-line treatment for non-small cell lung cancer: randomized non-comparative phase III b NEXT trial [J]. Targeted Oncology, 2015, 10(2): 255-265.

(收稿日期:2019-01-09)