

• 论 著 •

# 吉非替尼联合化疗对晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性分析\*

李 慧<sup>1</sup>, 李 伟<sup>1</sup>, 王淑英<sup>2</sup>

(1. 湖北省天门市第一医院检验科, 湖北天门 431700; 2. 解放军医学院  
临床检验诊断系, 北京 100853)

**摘 要:**目的 探讨表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)吉非替尼联合化疗对 EGFR 突变阳性晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及安全性。方法 回顾性分析湖北省天门市第一医院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 200 例 NSCLC 患者, 根据不同治疗方式分为联合组(110 例)和单药组(90 例), 单药组予以口服吉非替尼治疗, 联合组予以口服吉非替尼+化疗, 连续治疗 3 个月。比较两组近期疗效、血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CY-FRA21-1)水平及不良反应, 随访 1 年, 比较两组生存情况。结果 联合组总有效率明显高于单药组, 差异有统计学意义(74.55% vs. 57.78%,  $P < 0.05$ ); 治疗后, 联合组血清 CEA、NSE、CY-FRA21-1 水平均明显低于单药组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 联合组半年及 1 年生存率分别为 86.36% 和 52.73%, 单药组半年及 1 年生存率分别为 84.44% 和 47.78%, 两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 两组皮疹、腹泻、恶心呕吐、骨髓抑制、肝肾损伤等 3 级以上不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 吉非替尼联合化疗对 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者有较好的治疗疗效, 可降低其血清肿瘤标志物水平, 且耐受性及安全性均较好。

**关键词:**表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 吉非替尼; 化疗; 非小细胞肺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.24.004

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2020)24-2957-05

文献标识码:A

## Efficacy and safety of gefitinib combined with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer\*

LI Hui<sup>1</sup>, LI Wei<sup>1</sup>, WANG Shuying<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Tianmen, Tianmen, Hubei 431700, China;

2. Department of Clinical Laboratory Diagnosis, PLA Medical College,  
Beijing 100853, China)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy and safety of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) gefitinib combined with chemotherapy on EGFR-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Data of 200 patients with advanced NSCLC admitted to the First Hospital of Tianmen from January 2017 to January 2019 was retrospectively analyzed. Patients were divided into combination group (110 cases) and single-agent group (90 cases) according to the treatment method. The single-agent group was given gefitinib alone treatment, the combination group was given gefitinib + chemotherapy for 3 consecutive months. The short-term curative effects, serum carcinoembryonic antigen (CEA), neuron specific enolase (NSE), cytokeratin 19 fragment (CY-FRA21-1) levels and adverse reactions were compared between the two groups. The two groups were followed up for 1 year to compare the survival rate. **Results** The total effective rate of the combination group was significantly higher than that of the single-agent group, and the difference was statistically significant (74.55% vs. 57.78%,  $P < 0.05$ ). After treatment, and the serum levels of CEA, NSE, and CY-FRA21-1 in the combination group were significantly lower than those of the single-agent group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The half-year and one-year survival rates of the combination group were 86.36% and 52.73% respectively, and the half-year and one-year survival

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81870491)。

作者简介:李慧,女,主管技师,主要研究检验指标在临床疾病诊疗中的应用。△ 通信作者, E-mail: lihuihubei@163.com。

本文引用格式:李慧,李伟,王淑英. 吉非替尼联合化疗对晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(24):

rates of the single-drug group were 84.44% and 47.78% respectively, and there was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions above grade 3, such as diarrhea, nausea and vomiting, bone marrow suppression, liver and kidney damage ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Gefitinib combined with chemotherapy has a good treatment effect on EGFR-positive advanced NSCLC patients and can reduce the level of serum tumor markers, and has good tolerability and safety.

**Key words:** epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; gefitinib; chemotherapy; non-small cell lung cancer

非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌总数的 80%, 具有较高病死率, 患者预后大多较差, 5 年生存率不到 15%, 多数 NSCLC 患者确诊时已处于晚期, 错过最佳手术时机<sup>[1]</sup>。研究表明, 表皮生长因子受体(EGFR)途径在 NSCLC 细胞增殖中发挥重要作用, 而 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)能够有效阻断 EGFR 途径, EGFR-TKI 治疗如今已成为治疗 NSCLC 的重要方式<sup>[2]</sup>。既往文献报道, EGFR-TKI 展现出一定应用前景<sup>[3]</sup>, 治疗 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者具有明显一线治疗优势, 但部分患者经 9~13 个月治疗后疾病会出现进展, 并获得耐药性<sup>[4]</sup>。传统观念认为, 肿瘤进展时应停止当前治疗并尝试运用之前的治疗方案, 但对于靶向治疗可能不太适用, 有研究结果显示获得 EGFR 耐药性患者停用 EGFR-TKI, 疾病进展加速<sup>[5]</sup>。为延缓 EGFR-TKI 耐药时间, 提高其一线治疗效果, 本研究通过回顾性分析比较 EGFR-TKI 联合化疗与 EGFR-TKI 单药治疗 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者的疗效性及安全性, 具体报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析湖北省天门市第一医院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 200 例 NSCLC 患者, 纳入标准: 符合《中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)》中相关诊断标准<sup>[6]</sup>; 病理检查证实为晚期 NSCLC, 且均为腺癌; 基因检测证实为 EGFR 突变阳性; 临床分期ⅢB~Ⅳ期; 肿瘤体力状况评分(ECOG)  $\leq 3$  分<sup>[7]</sup>; 一线治疗方案为 EGFR-TKI 联合化疗或单独 EGFR-TKI 治疗; 具备可测量病灶; 病历资料及随访资料完整。排除标准: 其他恶性肿瘤; 接受其他抗癌治疗; 典型的间质肺炎; 化疗禁忌证者; 本研究药物禁忌证者; 自身免疫疾病; 全身性严重疾病; 妊娠期或哺乳期; 精神疾患; 中枢神经系统转移或脊髓压迫; 未完成随访。本研究通过湖北省天门市第一医院医学伦理委员会批准, 研究对象均签署知情同意书。

所有入组研究对象根据不同治疗方法分为联合组和单药组, 联合组 110 例, 男 72 例, 女 38 例; 原发部位: 左肺 52 例, 右肺 58 例; 临床分期: ⅢB 期 53 例, Ⅳ期 57 例。单药组 90 例, 男 63 例, 女 27 例; 原发部位: 左肺 43 例, 右肺 47 例; 临床分期: ⅢB 期 45 例, Ⅳ

期 45 例。两组性别、年龄、原发部位及临床分期等基础资料比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 方法** 单药组患者予以一线 EGFR-TKI 治疗, 予以吉非替尼(阿斯利康制药有限公司, 国药准字 J20180014, 0.25 g)口服 0.25 g/d, 连续服用 3 个月。联合组患者在此基础上予以化疗, 培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注 1 h, 21 d 为 1 个周期, 连续化疗 3 个周期; 患者予以培美曲塞化疗前 1 周开始口服叶酸, 0.4 mg/d, 口服至化疗结束后 3 周; 患者化疗前 1 d 开始口服地塞米松, 4 毫克/次, 2 次/天, 连续服用 3 d。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 疗效标准** 根据实体瘤的疗效评价标准(RECIST)<sup>[8]</sup>, 以肿瘤 2 个垂直直径乘积变化评估疗效, 完全缓解: CT、MRI 等影像学结果未见肿瘤或仅观察到条索状影; 部分缓解: 影像学结果显示肿瘤明显缩小, 肿瘤垂直直径乘积减少  $\geq 30\%$ ; 稳定: 影像学结果无明显变化, 肿瘤垂直直径乘积减少  $< 30\%$ ; 进展: 影像学结果显示有新肿瘤灶出现。总有效率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数  $\times 100\%$ 。

**1.3.2 血清肿瘤标志物** 治疗前及治疗 3 个月后, 两组患者均行外周静脉采血 3~5 mL, 以 3 000 r/min (离心半径 15 cm) 离心 15 min 后收集血清, 于 -20 ℃ 低温保存, 采用酶联免疫吸附试验检测癌胚抗原(CEA)、神经元特异烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CY-FRA21-1)水平。CEA 在雅培全自动免疫分析仪 I4000SR 上进行检测, 试剂批号为 04478FN00, NSE 在罗氏全自动化学发光仪 cobas e601 上进行检测, 试剂批号为 00322048。CY-FRA21-1 在深圳迈瑞全自动化学发光仪 CL6000i 检测, 试剂批号为 20190901。

**1.3.3 随访** 治疗结束后进行为期 1 年的随访, 每月进行 1 次, 采用电话随访、门诊随访或走访的形式, 以胸片、肺部 CT、MRI、肝肾功能、肿瘤标志物及远处转移等检查结果并结合患者症状表现评估疗效。以患者死亡或随访截止时间为随访终点, 比较两组半年及 1 年生存率。

**1.3.4 不良反应** 根据美国肿瘤放射治疗协作组放射损伤分级标准及血液学毒性标准进行评定<sup>[9]</sup>, 将不

不良反应分为 0~4 级,均以患者不良反应最严重的一次为准,比较两组不良反应发生情况。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS21.0 进行数据处理及统计分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对样本  $t$  检验;计数资料用频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。检验标准  $\alpha=0.05$ (双侧), $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 两组临床疗效比较** 联合组总有效率(74.55%),明显高于对照组(57.78%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

**2.2 两组血清肿瘤标志物水平比较** 治疗前,两组 CEA、NSE、CY-FRA21-1 水平比较,差异无统计学意

义( $P>0.05$ );治疗后,两组 CEA、NSE、CY-FRA21-1 水平较同组治疗前明显下降,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且联合组 CEA、NSE、CY-FRA21-1 水平明显低于单药组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

| 组别       | <i>n</i> | 完全缓解<br>( <i>n</i> ) | 部分缓解<br>( <i>n</i> ) | 稳定<br>( <i>n</i> ) | 进展<br>( <i>n</i> ) | 总有效率<br>[ <i>n</i> (%)] |
|----------|----------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| 联合组      | 110      | 36                   | 46                   | 16                 | 12                 | 82(74.55)               |
| 单药组      | 90       | 17                   | 35                   | 20                 | 18                 | 52(57.78)               |
| $\chi^2$ |          |                      |                      |                    |                    | 6.295                   |
| <i>P</i> |          |                      |                      |                    |                    | 0.012                   |

表 2 两组血清肿瘤标志物水平比较( $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | CEA        |                         | NSE        |                         | CY-FRA21-1 |                        |
|----------|----------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|------------|------------------------|
|          |          | 治疗前        | 治疗后                     | 治疗前        | 治疗后                     | 治疗前        | 治疗后                    |
| 联合组      | 110      | 60.26±6.75 | 16.35±7.45 <sup>a</sup> | 26.94±4.16 | 11.33±2.74 <sup>a</sup> | 9.12±1.02  | 2.11±0.92 <sup>a</sup> |
| 单药组      | 90       | 60.14±6.58 | 32.57±8.58 <sup>a</sup> | 27.08±4.24 | 16.63±3.41 <sup>a</sup> | 9.08±0.97  | 4.14±0.87 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> |          | 0.126      | 14.304                  | 0.235      | 12.188                  | 0.282      | 15.907                 |
| <i>P</i> |          | 0.900      | <0.001                  | 0.815      | <0.001                  | 0.778      | <0.001                 |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

**2.3 两组随访结果比较** 联合组半年及 1 年生存率分别为 86.36%和 52.73%,单药组半年及 1 年生存率分别为 84.44%和 47.78%,两组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

**2.4 两组不良反应比较** 两组皮疹、腹泻、恶心呕吐、骨髓抑制、肝肾损伤等 3 级以上不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 4。

表 3 两组随访结果比较

| 组别       | <i>n</i> | 半年             |        | 1 年            |        |
|----------|----------|----------------|--------|----------------|--------|
|          |          | 生存( <i>n</i> ) | 生存率(%) | 生存( <i>n</i> ) | 生存率(%) |
| 联合组      | 110      | 95             | 86.36  | 58             | 52.73  |
| 单药组      | 90       | 76             | 84.44  | 43             | 47.78  |
| $\chi^2$ |          |                | 0.147  |                | 0.485  |
| <i>P</i> |          |                | 0.701  |                | 0.486  |

表 4 两组不良反应比较

| 组别       | <i>n</i> | 皮疹(≥3 级, <i>n</i> ) | 腹泻(≥3 级, <i>n</i> ) | 恶心呕吐(≥3 级, <i>n</i> ) | 骨髓抑制(≥3 级, <i>n</i> ) | 肝肾损伤(≥3 级, <i>n</i> ) | 合计[ <i>n</i> (%)] |
|----------|----------|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| 联合组      | 110      | 3                   | 3                   | 2                     | 1                     | 1                     | 10(9.09)          |
| 单药组      | 90       | 2                   | 2                   | 3                     | 0                     | 1                     | 8(8.89)           |
| $\chi^2$ |          |                     |                     |                       |                       |                       | 0.020             |
| <i>P</i> |          |                     |                     |                       |                       |                       | 0.887             |

3 讨 论

本研究通过回顾性分析 200 例 NSCLC 患者的临床资料和 1 年随访资料发现,吉非替尼联合化疗可以明显提高 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者的治疗疗效,并可改善患者血清肿瘤标志物 NSE、CY-FRA21-1 及 CEA 的水平,1 年的随访中显示出较好的安全性。但 1 年随访未发现联合方案较单药治疗可进一步提高生存率。

NSCLC 是常见恶性肿瘤,多数患者确诊时已处于晚期,以放、化疗为主的综合治疗是临床主要治疗手段,近几年分子靶向药物为晚期肺癌的治疗提供了新的选择<sup>[10-11]</sup>。对于具有敏感性驱动基因突变如 EGFR 突变的 NSCLC,采用分子靶向治疗后显示出高达 70%的临床有效性<sup>[12-13]</sup>。然而,后期很多患者发生耐药,中位耐药时间为 9~13 个月,其机制较为复杂。近几年,研究者逐渐重视分子靶向药物联合传统



化疗对这类患者的临床效果<sup>[14]</sup>。

EGFR 是一种多功能糖蛋白,广泛分布于各组织细胞膜上,在驱动肺癌发生、发展过程中具有重要作用。EGFR-TKI 是最先被成功开发为靶向抗肿瘤的药物治疗之一,能够选择性作用于肿瘤细胞的受体包内区,竞争性结合 ATP,抑制 EGFR 自身磷酸化,阻止细胞内一系列肿瘤形成、增殖、凋亡等相关信号传导,从而抑制肿瘤增殖、转移、侵袭<sup>[15]</sup>。该类药物生物利用度高、耐受性好、选择性强、不良反应轻,EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者使用该药的治疗效果明显,且不会出现化疗药物所致的骨髓抑制、肝肾损伤等不良反应,是针对晚期 NSCLC 患者的治疗新手段,但多数患者经该药治疗有效后均会出现病情进展,即出现获得性耐药<sup>[16-17]</sup>。吉非替尼是 EGFR-TKI 代表性药物,近几年被广泛应用于临床。本研究结果显示,晚期 NSCLC 患者予以 EGFR-TKI 联合化疗治疗,总有效率为 74.55%,表明采用 EGFR-TKI 联合化疗治疗对提高患者的临床疗效有一定的作用。

NES 分布于神经元及神经内分泌细胞,是 NSCLC 中最具有价值的血清肿瘤标志物,其能代表患者体内的肿瘤负荷量,因此在肿瘤的诊断、病情监测及治疗疗效方面有较高的临床价值。CEA 是一种酸性糖蛋白,属于非器官特异性肿瘤相关抗原,分泌 CEA 的肿瘤大多位于空腔脏器,如胃肠道、呼吸道、泌尿道等。有研究证实 CEA 在肺癌中的表达明显,并与肿瘤的复发相关<sup>[18]</sup>。CY-FRA21-1 是细胞角蛋白的一个酸性多肽,由上皮起源的肿瘤细胞降解释放,NSCLC 患者血清中 CY-FRA21-1 水平明显高于健康人<sup>[19]</sup>。有研究表明, CY-FRA21-1 可预测晚期 NSCLC 患者化疗反应及预后情况<sup>[20-21]</sup>,这些指标在体循环中持续存在甚至维持高水平则提示肿瘤的存在或进展。本研究结果显示,治疗后两组 NSE、CY-FRA21-1 及 CEA 水平均下降,且联合组较单药组改善幅度更加明显,提示吉非替尼联合化疗能够有效降低 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者血清肿瘤标志物水平,控制肿瘤进展效果更加显著。田春艳等<sup>[22]</sup>研究了吉非替尼联合吉西他滨和顺铂化疗方案治疗晚期 NSCLC 患者的临床疗效及对血清标志物的影响,结果显示吉非替尼联合化疗治疗能够明显降低患者血清肿瘤标志物水平,抑制肿瘤细胞的转移和增殖,本研究与此结果一致。

通过为期 1 年的随访,联合组半年及 1 年生存率分别为 86.36% 和 52.73%,单药组半年及 1 年生存率分别为 84.44% 和 47.78%,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与周欣等<sup>[23]</sup>研究结果不一致,他们发现 EGFR-TKI 联合化疗治疗 EGFR 突变阳性

NSCLC 患者,无进展生存时间明显延长。这可能与患者样本量不同,个体间的差异,以及随访时间的长短有关。本研究随访中 NSCLC 患者主要的不良反应表现为皮疹、胃肠道反应等,与既往报道道基本一致<sup>[24]</sup>,其余还有骨髓抑制、肝肾损伤等,两组 3 级以上不良反应比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明 EGFR-TKI 联合化疗治疗 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者的耐受性好,未明显增加不良反应的发生,为机体状况差、年龄大的晚期患者提供了治疗依据。

#### 4 结 论

综上所述,相较于吉非替尼单药,联合化疗一线治疗 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者能够明显提高临床疗效,降低血清肿瘤标志物水平,且耐受性好,不会明显增加不良反应的发生。本研究的不足之处在于单中心、样本量较少,还需多中心、大样本量的研究进一步证实。此外,还需适当延长随访时间,观察联合方案对患者长期生存的影响。

#### 参考文献

- [1] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments[J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 299-311.
- [2] REMON J, STEUER C E, RAMALINGAM S S, et al. Osimertinib and other third-generation EGFR TKI in EGFR-mutant NSCLC patients[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(S1): i20-i27.
- [3] TAN C S, KUMARAKULASINGHE N B, HUANG Y Q, et al. Third generation EGFR TKIs: current data and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2018, 19, 17(1): 29-35.
- [4] WU S G, SHIH J Y. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 19, 17(1): 38-42.
- [5] GAO J, LI H R, JIN C, et al. Strategies to overcome acquired resistance to EGFR TKI in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(10): 1287-1301.
- [6] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1): 67-78.
- [7] 周声宁, 杨斌, 谭嘉男, 等. 腹腔镜全胃联合胰体尾脾切除术治疗 T4b 期胃癌的可行性、安全性和远期疗效[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(2): 163-169.
- [8] 胡鑫明, 古军, 车宪平, 等. RECIST1.1 和 RECIST1.0 标准对晚期肾细胞癌靶向治疗疗效评价的比较[J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2019, 11(2): 71-75.
- [9] 倪镌, 殷卓敏, 袁淑慧, 等. 妇科恶性肿瘤患者术后辅助不同方式放疗的对比研究[J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(3): 168-174.

- [10] HIOM S C, KUMAR H S, SWANTON C, et al. Lung cancer in the UK: addressing geographical inequality and late diagnosis[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(8): 1015-1017.
- [11] 宗亮, 孙清超, 邓彦超, 等. 不同病理分期肺腺癌 EGFR、ALK 基因状态与 EGFR-TKI 靶向治疗的关系[J]. *癌症进展*, 2016, 14(9): 882-884.
- [12] MOK T S, WU Y L, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *New Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- [13] SOLOMON B J, MOK T, KIM D W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer[J]. *New Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167-2177.
- [14] UCHIBORI K, SATOUCHI M, SUEOKA-ARAGANE N, et al. Phase II trial of gefitinib plus pemetrexed after relapse using first-line gefitinib in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR gene mutations[J]. *Lung Cancer*, 2018, 124(6): 65-70.
- [15] JIANG H, ZHU M, LI Y, et al. Association between EGFR exon 19 or exon 21 mutations and survival rates after first-line EGFR-TKI treatment in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 11(3): 301-308.
- [16] MUSHI R T, YANG Y, CAI Q, et al. Ovarian metastasis from non-small cell lung cancer with ALK and EGFR mutations: a report of two cases[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(6): 4361-4366.
- [17] TAMIYA M, TAMIYA A, SUZUKI H, et al. Which is better EGFR-TKI followed by osimertinib, afatinib or gefitinib/erlotinib? [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(7): 3923-3929.
- [18] 姚源山, 华青旺, 沈海波. I 期非小细胞肺癌术后的预后分析[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2019, 11(1): 36-40.
- [19] FU L, WANG R, YIN L, et al. CYFRA21-1 tests in the diagnosis of non-small cell lung cancer: A meta-analysis[J]. *Int J Biol Markers*, 2019, 34(3): 251-261.
- [20] DAL BELLO M G, FILIBERTI R A, ALAMA A, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 74-83.
- [21] WU H, WANG Q, LIU Q, et al. The serum tumor markers in combination for clinical diagnosis of lung cancer[J]. *Clin Lab*, 2020, 66(3): 269-276.
- [22] 田春艳, 李馥郁, 杨晋, 等. 吉非替尼联合吉西他滨和顺铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效及对血清肿瘤标志物的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(4): 25-28.
- [23] 周欣, 朱红革, 范志勤. 埃克替尼联合化疗在有 EGFR 敏感突变的初治非小细胞肺癌患者中的回顾性分析[J]. *新疆医科大学学报*, 2019, 42(2): 174-180.
- [24] QIU Y, HE X, LI Z, et al. Efficacy of early combination of local radiotherapy and GM-CSF for advanced non-small cell lung cancer treated with icotinib[J]. *Ir J Med Sci*, 2020, 189(3): 791-797.

(收稿日期: 2020-03-21 修回日期: 2020-08-26)

(上接第 2956 页)

- [16] BIENVENU J. Exploration of cytokines in biological fluids[J]. *CR Seances Soc Biol Fil*, 1995, 189(4): 545-555.
- [17] SCHUETZ P, STOLZ D. Guiding antibiotic treatment with inflammatory biomarkers in COPD? Another brick in the wall[J]. *Eur Respiratory Soc*, 2019, 53(5): 1900562.
- [18] DREWRY A M, SAMRA N, SKRUPKY L P, et al. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality[J]. *Shock*, 2014, 42(5): 383-391.
- [19] CURBELO J, RAJAS O, ARNALICH B, et al. Neutrophil count percentage and neutrophil-lymphocyte ratio as prognostic markers in patients hospitalized for community-acquired pneumonia [J]. *Elsevier*, 2019, 55(9): 472-477.
- [20] LEE W J, WOO S H, KIM D H, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with bacteremia in older adults visiting the emergency department with urinary tract infections[J]. *Springer*, 2019, 32(6): 1129-1135.
- [21] MANDALIYA H, JONES M, OLDMEADOW C, et al. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI)[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6): 886-894.
- [22] TANRA A J, HAWAIDAH H, MAHRI Y, et al. The side effect of haloperidol in schizophrenic patients: analysis of red blood cell distribution width (RDW) and mean platelet volume (MPV) values[J]. *Global J Health Sci*, 2019, 11(2): 55-63.

(收稿日期: 2020-02-26 修回日期: 2020-07-10)