

• 论 著 •

晚期非小细胞肺癌患者经 PD-1 抑制剂治疗后 生存预后的列线图预测模型构建*

李雄兵¹, 周瑞芬², 李佳丽³, 王汉姣¹, 王超¹, 李婧⁴, 曹喆¹, 舒诚荣¹

咸宁市中心医院/湖北科技学院附属第一医院: 1. 肿瘤科; 2. 输血科; 3. 内分泌科; 4. 肾内科, 湖北咸宁 437100

摘要:目的 探索中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)等相关指标对经程序性死亡受体 1(PD-1)抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的影响并构建列线图预测模型。方法 选取 2020 年 2 月至 2022 年 4 月于该院接受 PD-1 抑制剂治疗的 198 例晚期非小细胞肺癌患者, 随访至 2022 年 8 月, 根据临床结局分为死亡组(46 例)和存活组(152 例)。记录死亡组和存活组患者的临床资料, 分析影响经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的相关因素; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLR、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)对患者预后的预测价值; 采用多因素 Logistic 回归模型分析影响患者预后的独立危险因素; 采用 R 语言软件 4.0“rms”包构建患者预后的列线图预测模型, 校正曲线对列线图预测模型进行内部验证。结果 与存活组比较, 死亡组吸烟、TNM 分期Ⅳ期、ECOG 评分 2 分比例及 NLR、PLR、LMR 较高($P < 0.05$)。NLR、PLR、LMR 的曲线下面积分别为 0.707、0.793、0.819, 最佳临界值分别为 4.72%、179.21%、3.44%。吸烟、TNM 分期、美国东部肿瘤协作组评分、NLR、PLR、LMR 是影响 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。内部验证结果显示, 列线图模型预测经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的 C-index 为 0.847(95%CI 0.769~0.902), 校准曲线趋于理想曲线。列线图模型预测经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的阈值 > 0.22 , 列线图预测模型提供临床净收益, 并且临床净收益均高于吸烟、TNM 分期、ECOG 评分、NLR、PLR、LMR。结论 该研究基于吸烟、TNM 分期、ECOG 评分、NLR、PLR、LMR 构建了经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的列线图预测模型, 具有重要的临床应用价值。

关键词: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 程序性死亡受体 1 抑制剂; 晚期非小细胞肺癌; 列线图预测模型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.24.006 **中图法分类号:** R734.2

文章编号: 1673-4130(2023)24-2975-05

文献标志码: A

Construction of a nomogram prediction model for survival prognosis of patients with advanced non-small cell lung cancer after PD-1 inhibitor treatment*

LI Xiongbing¹, ZHOU Ruifen², LI Jiali³, WANG Hanjiao¹, WANG Chao¹,
LI Jing⁴, CAO Zhe¹, SHU Chengrong¹

1. Department of Oncology; 2. Department of Transfusion; 3. Department of Endocrinology;
4. Department of Nephrology, Xianning Central Hospital/the First Hospital Affiliated to Hubei
Institute of Technology, Xianning, Hubei 437000, China

Abstract: Objective To explore the effect of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and other related indicators on the prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with programmed death 1 (PD-1) inhibitor and construct a nomogram prediction model. **Methods** A total of 198 patients with advanced non-small cell lung cancer who received PD-1 inhibitor treatment in the hospital from February 2020 to April 2022 were selected and followed up to August 2022. According to the clinical outcome, they were divided into the death group (46 cases) and the survival group (152 cases). The clinical data of the death group and the survival group were recorded, and the prognostic factors of advanced non-small cell lung cancer patients treated with PD-1 inhibitor were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of NLR, platelet to lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte to monocyte ratio (LMR) for the prognosis of patients. Multivariate Logistic regression model was used to analyze the independent risk factors

* 基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019M095); 湖北省咸宁市中心医院科研项目(2022XYB014)。

作者简介: 李雄兵, 男, 主治医师, 主要从事肿瘤相关研究。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231213.0956.004.html>(2023-12-14)

affecting the prognosis of patients. A prediction nomogram model for the prognosis of patients was constructed using R software 4.0 “rms” package, and the calibration curve was used to internally validate the nomogram prediction model. **Results** Compared with the survival group, the proportion of smoking, TNM stage IV, ECOG score 2, and NLR, PLR, LMR were higher ($P < 0.05$). The area under the curve of NLR, PLR and LMR were 0.707, 0.793 and 0.819, respectively, and the optimal cut-off value were 4.72%, 179.21% and 3.44%, respectively. Smoking, TNM stage, ECOG score, NLR, PLR, and LMR were independent risk factors for the prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with PD-1 inhibitor ($P < 0.05$). The internal validation results show that the nomogram inhibitor treatment of PD-1 model prediction the prognosis of patients with advanced non-small cell lung cancer C-index was 0.847 (95%CI 0.769–0.902), the calibration curve tends to be the ideal curve. The threshold value of the nomogram model for predicting the prognosis of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitor was > 0.22 . The nomogram prediction model provided a net clinical benefit, and the net clinical benefit was higher than that of smoking, TNM stage, ECOG score, NLR, PLR and LMR. **Conclusion** Based on smoking, TNM stage, ECOG score, NLR, PLR, and LMR, a nomogram prediction model for the prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with PD-1 inhibitor is constructed, which has important clinical application value.

Key words: neutrophil to lymphocyte ratio; programmed death 1 receptor inhibitor; advanced non-small cell lung cancer; nomogram prediction model

非小细胞肺癌是发生于支气管黏膜上皮或肺泡上皮的一种恶性肿瘤,其发病率占肺癌的 80%~85%,非小细胞肺癌早期症状不明显,患者仅伴有咳嗽等症状,因此绝大多数患者确诊时病情已发展至晚期,此时治疗效果不佳,生存时间较短且预后较差^[1-3]。目前,临床治疗非小细胞肺癌的方法以手术切除为主,放射治疗与化学治疗为辅,这对早期或中期患者治疗效果较好,但因晚期患者病情较重,多发生全身转移,相较于手术切除及放化疗,临床更倾向于进行免疫治疗,其治疗效果更加显著^[4-6]。程序性死亡受体 1(PD-1)抑制剂是近年来受到广泛关注的免疫治疗药物,能够延长患者的生存期,但免疫治疗往往给患者带来较大的不良反应,所以,对经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的研究成为临床关注的热点^[7-8]。现阶段,有关预测非小细胞肺癌免疫抑制治疗预后的研究较少,并且临床已知的肿瘤突变负荷(TMB)、肿瘤浸润淋巴细胞等标记方法较为复杂,不便于检测^[9]。列线图预测模型建立在多因素回归分析的基础上,将多个预测指标进行整合,然后采用带有刻度的线段,按照一定的比例绘制在同一平面上,从而用以表达预测模型中各个变量之间的相互关系,在临床上被应用于诊断或预测疾病风险或预后^[10]。因此,本研究旨在探索中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)等相关指标对经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的影响并构建列线图预测模型,为改善患者预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 2 月至 2022 年 4 月于本院接受 PD-1 抑制剂治疗的 198 例晚期非小细胞肺癌患者为研究对象。纳入标准:(1)符合非小细胞肺癌的诊断标准^[11],经影像学、病理学检查结果核实;

(2)非小细胞肺癌患者的 TNM 分期为 III~IV 期^[12];(3)均接受 PD-1 抑制剂治疗;(4)年龄 ≥ 18 岁;(5)临床资料完整。排除标准:(1)非原发性非小细胞肺癌患者;(2)合并其他恶性肿瘤患者;(3)自身免疫性疾病患者;(4)治疗期间出现严重不良反应患者。符合纳入排除标准的 198 例患者随访至 2022 年 8 月,随访时间 4~27 个月,平均随访时间(18.08 \pm 3.91)个月,共死亡 46 例(死亡组),存活 152 例(存活组)。

1.2 临床资料收集 收集患者性别、年龄、体重指数(BMI)、吸烟、饮酒、高血压、高血脂、病理类型、TNM 分期、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、NLR、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)。

1.3 免疫治疗 所有患者均接受 PD-1 抑制剂治疗,均为免疫联合治疗(联合化疗、抗血管生成治疗等)。根据免疫治疗即 PD-1 抑制剂干预的时间,分为一线、二线、三线及大于三线治疗。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLR、PLR、LMR 对患者预后的预测价值;采用多因素 Logistic 回归模型分析影响患者预后的独立危险因素;采用 R 语言软件 4.0“rms”包构建预测患者预后的列线图预测模型,校正曲线对列线图预测模型进行内部验证,采用决策曲线对列线图预测模型的预测效能进行评估。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 死亡组与存活组患者的临床资料比较 与存活组比较,死亡组吸烟、TNM 分期 IV 期、ECOG 评分 2

分比例及 NLR、PLR、LMR 较高,见表 1。

2.2 ROC 曲线分析 NLR、PLR、LMR 预测非小细胞肺癌患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.707、0.793、0.819,最佳临界值分别为 4.72%、179.21%、3.44%,见表 2、图 1。

表 1 死亡组与存活组患者的临床资料比较 $[n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s]$

临床资料	死亡组 (n=46)	存活组 (n=152)	χ^2/t	P
性别			0.012	0.913
男	25(54.35)	84(55.26)		
女	21(45.65)	68(44.74)		
年龄(岁)	65.11±5.82	65.52±5.26	0.453	0.651
BMI(kg/m ²)	21.33±1.25	21.18±1.31	0.718	0.473
吸烟			8.180	0.004
是	19(41.30)	31(20.39)		
否	27(58.70)	121(79.61)		
饮酒			1.264	0.261
是	24(52.17)	65(42.76)		
否	22(47.83)	87(57.24)		
高血压			0.320	0.572
是	20(43.48)	59(38.82)		

续表 1 死亡组与存活组患者的临床资料比较 $[n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s]$

临床资料	死亡组 (n=46)	存活组 (n=152)	χ^2/t	P
否	26(56.52)	93(61.18)		
高血脂			0.078	0.779
是	18(39.13)	63(41.45)		
否	28(60.87)	89(58.55)		
病理类型			0.048	0.977
腺癌	28(60.87)	90(59.21)		
鳞癌	12(26.09)	42(27.63)		
其他	6(13.04)	20(13.16)		
TNM 分期			6.031	0.014
III 期	22(47.83)	103(67.76)		
IV 期	24(52.17)	49(32.24)		
ECOG 评分(分)			19.928	<0.001
0~1	31(67.39)	141(92.76)		
2	15(32.61)	11(7.24)		
NLR(%)	4.68±1.28	3.75±1.01	4.532	<0.001
PLR(%)	181.46±12.33	168.46±10.25	7.175	<0.001
LMR(%)	3.82±0.43	3.35±0.29	6.964	<0.001

表 2 ROC 曲线分析结果

指标	AUC	SE	95%CI	Z	约登指数	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)
NLR	0.707	0.047	0.639~0.770	4.432	0.342	4.72%	50.00	84.21
PLR	0.793	0.039	0.730~0.847	7.590	0.471	179.21%	60.87	86.18
LMR	0.819	0.036	0.758~0.870	8.763	0.479	3.44%	84.78	63.16

2.3 多因素 Logistic 回归分析 吸烟、TNM 分期、ECOG 评分、NLR、PLR、LMR 是影响经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的独立危险因素,见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
吸烟	0.450	0.156	8.321	1.568(1.234~1.793)	0.016
TNM 分期	0.714	0.255	7.840	2.043(1.876~2.421)	0.019
ECOG 评分	0.508	0.196	6.718	1.662(1.341~1.894)	0.039
NLR	0.674	0.229	8.663	1.962(1.723~2.384)	0.011
PLR	0.814	0.303	7.217	2.256(1.825~2.673)	0.024
LMR	0.603	0.233	6.698	1.828(1.521~12.034)	0.033

2.4 构建列线图预测模型 将吸烟、TNM 分期、ECOG 评分、NLR、PLR、LMR 作为列线图预测模型的预测因子,构建经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的列线图预测模型,结果见图 2。

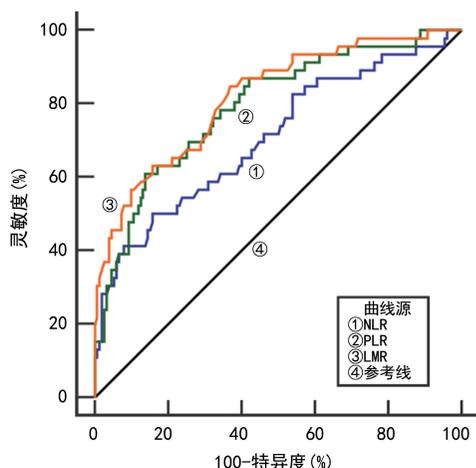


图 1 相关指标 ROC 曲线

2.5 列线图预测模型校正曲线及临床净收益 内部验证结果显示,列线图预测模型预测经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的 C-index 为 0.847(95%CI 0.769~0.902),校准曲线趋于理想曲

线,见图 3。列线图预测模型预测经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的阈值 >0.22,列线图预测模型提供临床净收益,并且临床净收益均高于吸烟、TNM 分期、ECOG 评分、NLR、PLR、LMR,见图 4。

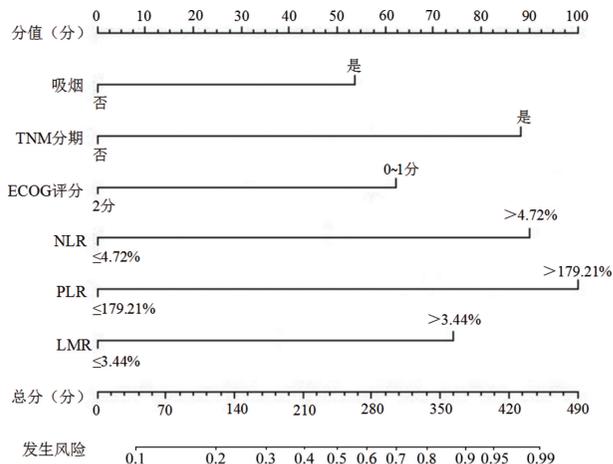


图 2 经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的列线图预测模型

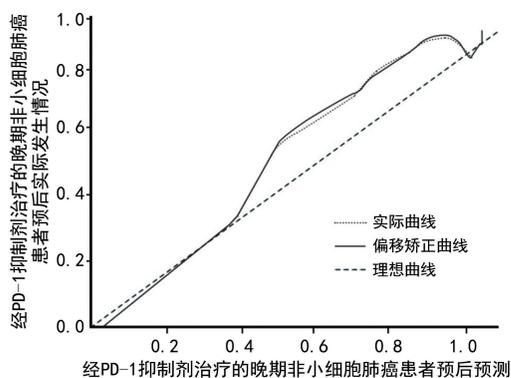


图 3 列线图预测模型校正曲线

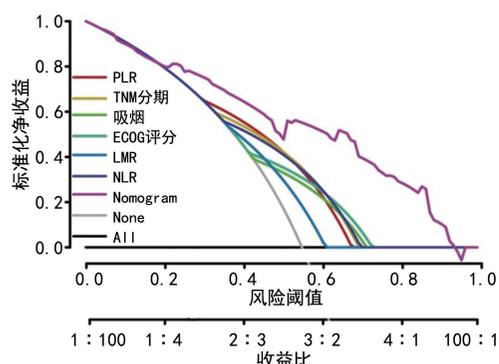


图 4 列线图预测模型决策曲线

3 讨论

PD-1 抑制剂是一种新型的抗肿瘤治疗方法,区别于放疗及靶向治疗,它通过克服患者体内的免疫抑制,重新激活患者自身的免疫细胞来杀伤肿瘤^[13]。晚期非小细胞肺癌患者瘤体较大,病灶附近组织器官受到癌细胞侵袭,出现转移,此时患者病情较重,常采用放疗方法进行,但往往效果不佳且伴随明显的不良反应,生存期没有明显的延长^[14],因此应用

PD-1 抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌成为临床研究的热点^[15]。研究发现,采用 PD-1 抑制剂对晚期非小细胞肺癌进行治疗后效果显著,但部分患者也存在不良反应^[16],因此探索经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的情况十分重要,但目前评估经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的方法并不全面,并且与预后相关的因素未被发掘,列线图预测模型作为诊断或预测疾病发病或进展的可视化图形,暂未发现应用于评估经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者的预后中。所以,本研究旨在探索 NLR 等相关指标对经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的影响并构建列线图预测模型,为改善患者预后提供参考。

本研究根据纳入患者的临床结局进行分组,对比存活组与死亡组患者的相关临床资料,经 ROC 曲线、多因素 Logistic 回归分析发现,吸烟、TNM 分期、ECOG 评分、NLR、PLR、LMR 是影响经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的独立危险因素。长期吸烟的患者预后较差,死亡风险会增加,这是因为长期处于烟草环境下会刺激肺部正常细胞异变,且烟草中含有大量有害的化学物质,也会对肺部产生刺激,机体免疫功能也会受到一定的影响,相较于不吸烟患者,长期吸烟患者的预后较差^[17]。TNM 分期是反映肿瘤进展程度的客观指标,TNM 分期越高,肿瘤浸润度更深,侵袭及转移能力越强,病情进展速度越快,癌细胞扩散转移速度越快,治疗难度更大,预后较差^[18]。ECOG 评分与预后也密切相关,ECOG 评分是从患者的体力来了解其一般健康状况和对治疗耐受能力的指标,其分值越低,对治疗的耐受度越好,生存期限及预后也更好,相反的,分值高则预后较差^[19]。NLR、PLR、LMR 是反映全身炎症反应的重要指标,全身炎症反应加重与癌症患者预后差相关。中性粒细胞经细胞因子、趋化因子与肿瘤微环境联系,促进癌细胞增殖,淋巴细胞则与抗肿瘤免疫相关,NLR 升高多因中性粒细胞升高、淋巴细胞降低引起,提示免疫系统功能失调,影响患者预后^[20]。PLR 升高是血小板增加与淋巴细胞减少,血小板增加促进血管内皮生长因子增加,利于肿瘤血管生成及炎症因子增加,另外血小板聚集还利于癌细胞免疫逃逸,不利于预后^[21]。LMR 升高则多由单核细胞增加与淋巴细胞减少导致,单核细胞增加后释放的巨噬细胞也增加,其释放的其他因子促进癌症进展及肿瘤血管新生^[21]。

本研究通过多因素 Logistic 回归分析确定了吸烟、TNM 分期、ECOG 评分、NLR、PLR、LMR 是影响经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的独立危险因素,以此 6 个指标作为预测因子构建了列线图预测模型,相较于传统回归方程的抽象难懂、不便使用,列线图预测模型更易于临床医生对患者进行个体化评估,也更便于患者及家属理解预后情

况^[19-20]。除此之外,在列线图预测模型绘制过程中对经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的各个独立危险因素进行赋分,并将各个独立危险因素的分值相加得到总分,继而转化为预测概率,其具有较高的预测评估效能,可为临床医生提供参考,辨别经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的情况,可尽早对患者的预后情况做出评估并制订个性化干预措施,尽可能地延长晚期非小细胞肺癌患者的生存时间,改善预后。但本研究也有不足之处,首先,本研究纳入的晚期非小细胞肺癌患者病例数不多;其次,该列线图预测模型未进行外部数据集验证;另外,临床上影响经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的潜在危险因素复杂多样,该列线图预测模型可能错过其他重要的危险变量;最后,本研究是一项单中心研究,该列线图预测模型的推广可能还需要进一步验证。

综上所述,本研究基于吸烟、TNM 分期、ECOG 评分、NLR、PLR、LMR 构建的预测经 PD-1 抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的列线图预测模型有助于医生对患者的预后情况进行个体化评估,可借助其对患者的治疗措施进行干预调整,改善患者预后,降低病死率,延长生存期。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 朱凤飞, 许亚丽, 杨雪, 等. 培美曲塞联合不同铂类化疗药在晚期非小细胞肺癌中的应用及成本效益分析[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2022, 56(4): 368-372.
- [3] 林国勇. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果与安全性分析[J]. *中外医疗*, 2021, 40(36): 100-103.
- [4] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1623-1640.
- [5] PATEL S A, WEISS J. Advances in the treatment of non-small cell lung cancer: immunotherapy [J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(2): 237-247.
- [6] LOSANNO T, GRIDELLI C. First-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer in the elderly[J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(10): 119.
- [7] SHANKAR B, ZHANG J, NAQASH A R, et al. Multi-system immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(12): 1952-1956.
- [8] 许尚, 殷红. 基于化疗的 PD-1 抑制剂在晚期非小细胞肺癌的二线治疗效果[J]. *当代临床医刊*, 2022, 35(4): 67-68.
- [9] 夏经纬, 陈羽中, 温少迪, 等. 外周血炎症指标作为预测性指标在晚期非小细胞肺癌免疫治疗中的应用[J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(9): 632-645.
- [10] BALACHANDRAN V P, GONEN M, SMITH JJ, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): e173-e180.
- [11] DETTERBECK F C, BOFFA D J, KIM A W, et al. The eighth edition lung cancer stage classification [J]. *Chest*, 2017, 151(1): 193-203.
- [12] 叶波, 杨龙海, 刘向阳. 最新国际肺癌 TNM 分期标准(第 7 版)修订稿解读 [J]. *中国医刊*, 2008, 43(1): 21-23.
- [13] 都盼盼, 栾颖, 张广娟. 程序性死亡蛋白-1 抑制剂对老年 IIIa 期非小细胞肺癌患者胸腔镜术后临床预后的影响分析 [J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2021, 13(12): 143-147.
- [14] 周文文, 张富利, 杨雁鸿, 等. 奥沙利铂和吉西他滨化疗联合同步推量调强放疗治疗晚期非小细胞肺癌的效果及对近期预后的影响 [J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(5): 50-55.
- [15] 宋娜莎, 裴志东, 付贵. PD-1 抑制剂联合 DP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. *社区医学杂志*, 2022, 20(14): 784-788.
- [16] 许尚, 殷红. 基于化疗的 PD-1 抑制剂在晚期非小细胞肺癌的二线治疗效果[J]. *当代临床医刊*, 2022, 35(4): 67-68.
- [17] 刘莉, 张军, 李婷, 等. 陕西汉中地区不同吸烟肺癌患者临床特点及血清肿瘤标志物水平变化 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2022, 33(1): 146-149.
- [18] 黄加男. 影响结直肠癌患者术后 5 年生存率的危险因素回顾性分析 [J]. *哈尔滨医药*, 2022, 42(5): 64-65.
- [19] 曲怡梅, 廖国清, 刘鹏辉, 等. 非小细胞肺癌患者外周血中 BJ-TSA-9、CK19、Pre-proGRP mRNA 的表达及联合检测的意义 [J]. *中华医学杂志*, 2010, 96(28): 1958-1962.
- [20] 李向敏, 张兰兰, 毛志远, 等. 中性粒细胞-淋巴细胞比值、血小板-淋巴细胞比值对预测晚期非小细胞肺癌患者化疗疗效及预后的意义 [J]. *空军医学杂志*, 2020, 36(4): 317-321.
- [21] 黄维佳, 曹健斌, 李逢昌, 等. 接受 EGFR-TKIs 治疗的 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者预后预测列线图模型构建及验证 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(10): 33-39.

(收稿日期: 2023-05-02 修回日期: 2023-09-28)