

· 肺癌专题研究 ·

卡瑞利珠单抗联合重组人血管内皮抑制素及榄香烯
治疗晚期非小细胞肺癌的有效性及安全性

扫描二维码
查看更多

薛倩¹, 何强¹, 陈虹¹, 吴红海¹, 许佳睿¹, 侯春立²

作者单位: 1.050000河北省石家庄市, 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院临床药学科 2.050000河北省石家庄市, 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院肿瘤科

通信作者: 侯春立, E-mail: kuaile.xinqing@163.com

【摘要】 目的 探讨卡瑞利珠单抗联合重组人血管内皮抑制素及榄香烯治疗晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的有效性及安全性。**方法** 选取2019年7月—2020年7月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院收治的首次就诊的100例晚期NSCLC患者为研究对象, 采用随机数字表法将其分为联合治疗组与常规治疗组, 各50例。患者入院后均行常规对症支持治疗, 后采用一线化疗方案治疗。常规治疗组在化疗基础上采用重组人血管内皮抑制素联合榄香烯注射液治疗; 联合治疗组在常规治疗组基础上采用卡瑞利珠单抗注射液治疗, 21 d为1个疗程, 均连续治疗3个疗程。比较两组治疗后客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR), 治疗前后肿瘤标志物 [糖类抗原125 (CA125)、癌胚抗原 (CEA)、细胞角蛋白19片段抗原21-1 (CYFRA21-1)] , 治疗期间毒副作用发生率。随访36个月, 随访截至2023-07-31, 记录两组总生存时间 (OS) 和无进展生存时间 (PFS)。**结果** 治疗后, 联合治疗组ORR和DCR高于常规治疗组 ($P < 0.05$)。治疗后两组CA125、CEA及CYFRA21-1分别低于本组治疗前, 且联合治疗组CA125、CEA及CYFRA21-1低于常规治疗组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 联合治疗组和常规治疗组 I ~ II级、III ~ IV级神经系统损伤、甲状腺功能减退、胃肠道反应、蛋白尿发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。随访期间常规治疗组失访6例, 联合治疗组失访4例。常规治疗组患者中位OS为9.0个月, 生存率为27.3%; 联合治疗组患者中位OS为27.5个月, 生存率为45.7%。联合治疗组生存率高于常规治疗组 ($P < 0.05$)。常规治疗组患者中位PFS为7.0个月, 无进展生存率为13.6%; 联合治疗组患者中位PFS为24.5个月, 无进展生存率为28.3%。联合治疗组无进展生存率高于常规治疗组 ($P < 0.05$)。**结论** 卡瑞利珠单抗联合重组人血管内皮抑制素及榄香烯能有效提高晚期NSCLC患者近期临床疗效, 降低肿瘤标志物水平, 提高生存率及无进展生存率, 同时未增加患者毒副作用发生情况。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 免疫检查点抑制剂; 血管生成抑制剂; 榄香烯; 卡瑞利珠单抗; 治疗结果

【中图分类号】 R 730.26 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.024

Efficacy and Safety of Camrelizumab Combined with Recombinant Human Endostat and Elemene in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

XUE Qian¹, HE Qiang¹, CHEN Hong¹, WU Honghai¹, XU Jiarui¹, HOU Chunli²

1. Department of Clinical Pharmacy, the 980th Hospital of the Joint Logistics Support Force of PLA, Shijiazhuang 050000, China

2. Department of Oncology, the 980th Hospital of the Joint Logistics Support Force of PLA, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: HOU Chunli, E-mail: kuaile.xinqing@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of camrelizumab combined with recombinant human endostat and elemene in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 100 patients with advanced NSCLC admitted to the 980th Hospital of the Joint Logistics Support Force of PLA for the first time from July 2019 to July 2020 were selected as the research objects. The patients were divided into combined treatment group ($n=50$) and conventional treatment group ($n=50$) using a random number table method. After admission, all patients were given routine symptomatic supportive treatment and then were treated with first-line chemotherapy regimen. The conventional treatment group was treated with recombinant human endostat and elemene injection on the basis of chemotherapy, while combined treatment group was treated with camrelizumab injection on the basis of conventional treatment group. All were treated for 3 courses (21 d/course). The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) after treatment, tumor markers [carbohydrate antigen 125 (CA125), carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1)] before and after treatment, and the

incidence of side effects during the treatment were compared between the two groups. The patients were followed up for 36 months, until July 31, 2023, and the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in the two groups were recorded. **Results**

After treatment, ORR and DCR in combined treatment group were higher than those in conventional treatment group ($P < 0.05$). After treatment, CA125, CEA and CYFRA21-1 in the two groups were lower than those before treatment respectively, CA125, CEA and CYFRA21-1 in combined treatment group were lower than those in conventional treatment group ($P < 0.05$). During treatment, there was no significant difference in the incidence of grade I-II and grade III-IV nervous system injury, hypothyroidism, gastrointestinal reactions and proteinuria between the two groups ($P > 0.05$). During follow-up period, 6 cases were lost in the conventional treatment group and 4 cases were lost in the combined treatment group. The median OS of patients in the conventional treatment group was 9.0 months and the overall survival rate was 27.3%; the median OS of patients in the combined treatment group was 27.5 months and the overall survival rate was 45.7%. The survival rate in the combined treatment group was higher than that in the conventional treatment group ($P < 0.05$). The median PFS of patients in the conventional treatment group was 7.0 months and the progression-free survival rate was 13.6%; the median PFS of patients in the combined treatment group was 24.5 months and the progression-free survival rate was 28.3%. The progression-free survival rate in the combined treatment group was higher than that in the conventional treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Camrelizumab combined with recombinant human endostat and elemene can effectively improve short-term curative effect of advanced NSCLC patients, decrease the level of tumor markers, increase overall survival rate and progression-free survival rate, and do not increase the incidence of side effects.

【 Key words 】 Carcinoma, non-small-cell lung; Immune checkpoint inhibitors; Angiogenesis inhibitors; Elemene; Camrelizumab; Treatment outcome

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占全部肺癌的80%~85%, 在肺癌中最为常见, 其发病率、病死率极高, 患者5年生存率不到15%^[1]。因此, 探索肺癌新的治疗方法、延长患者生存期、降低患者死亡率是临床亟待解决的问题。肺癌早期最常用的治疗方式为手术切除肿瘤病灶, 但肺癌早期临床表现多具有隐蔽性, 大多数患者仅表现为咳嗽、咳痰等上呼吸道感染症状, 很多患者未给予足够重视, 确诊时已发展至中晚期^[2-3]。晚期NSCLC主要采用药物治疗, 其中抗血管生成药主要抑制肿瘤血管生成, 干扰肿瘤营养供应, 抑制肿瘤生长, 降低转移率。榄香烯的主要活性成分是中药提取物, 其是一种具有抗肿瘤作用的中成药, 目前临床认为其具有一定的活血化瘀、抗肿瘤、提高机体免疫功能、增强机体抗肿瘤能力的作用^[4]。研究显示, 过多使用传统化疗药物不仅不能延长患者生存时间, 还可能产生蓄积毒性, 从而威胁患者生命健康^[5]。目前, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 逐渐受到人们关注, 而卡瑞利珠单抗是ICIs的一种, 其可激发机体免疫反应, 从而达到抗肿瘤目的^[6-7]。本研究旨在探究卡瑞利珠单抗联合重组人血管内皮抑制素及榄香烯治疗晚期NSCLC的有效性及安全性, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年7月—2020年7月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院收治的首次就诊的100例晚期NSCLC患者为研究对象。纳入标准: (1)符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)》^[8]中NSCLC的诊断标准; (2)TNM分期为III B~IV期; (3)预计生存期超过3个月; (4)符合化疗指征并满足化疗的基本要求。排除标准: (1)存在心、肝、肾等重要脏器功能障碍者; (2)存在严重高血压或出血性疾病者; (3)存在凝血功能障碍和出血体质者; (4)存在其他恶性肿瘤和精神疾病者; (5)妊娠期或哺乳期妇女; (6)有肿瘤治疗史者; (7)存在自身免疫性疾病者; (8)对本研究所用药物过敏者; (9)肺鳞癌出现咯血及病灶包绕大血管者。采用随机数字表法将患者分为联合治疗组与常规治疗组, 各50例。两组性别、年龄、病程、有吸烟史者占比、有饮酒史者占比、淋巴结转移者占比、肿瘤远处转移者占比、TNM分期、病理类型比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表1。本研究经中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院伦理委员会批准 (伦理号: 2021-KY-45), 患者及其家属对本研究知情且同意参加本研究。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	吸烟史 [n (%)]	饮酒史 [n (%)]	淋巴结转移 [n (%)]	肿瘤远处转移 [n (%)]	TNM分期 (III B期/IV期)	病理类型 (鳞癌/腺癌)
常规治疗组	50	27/23	47.4 ± 4.8	10.11 ± 1.34	34 (68.0)	38 (76.0)	12 (24.0)	27 (54.0)	12/38	28/22
联合治疗组	50	26/24	47.8 ± 4.7	10.09 ± 1.32	33 (66.0)	36 (72.0)	13 (26.0)	28 (56.0)	14/36	29/21
$\chi^2 (t)$ 值		0.040	0.507 ^a	0.075 ^a	0.045	0.208	0.053	0.040	0.208	0.041
P值		0.841	0.613	0.940	0.832	0.648	0.817	0.841	0.648	0.840

注: ^a表示t值。

1.2 治疗方法

患者入院后均行常规对症支持治疗,采用盐酸昂丹司琼(福安药业集团宁波天衡制药有限公司生产,国药准字H10960146)和地塞米松(广东罗浮山国药股份有限公司生产,国药准字H44024841)预防化疗期间出现恶心呕吐和过敏等症状;其中盐酸昂丹司琼静脉滴注,8 mg/次,2次/d;地塞米松静脉滴注,5 mg/次,1次/d。后采用一线化疗方案治疗:盐酸吉西他滨(浙江海正药业股份有限公司生产,国药准字H20093417)1 000 mg/m²静脉滴注d1、d8;顺铂(齐鲁制药有限公司生产,国药准字H20023461)75 mg/m²静脉滴注d1,21 d为1个周期,持续治疗3个周期。

常规治疗组:在化疗基础上采用重组人血管内皮抑制素(山东先声麦得津生物制药有限公司生产,国药准字S20050088)联合榄香烯注射液[石药集团远大(大连)制药有限公司生产,国药准字H20110114]治疗,15 mg重组人血管内皮抑制素加入500 ml 0.9%氯化钠溶液稀释,缓慢静脉滴注3~4 h,d1~d14;400 mg榄香烯注射液加入500 ml 10%葡萄糖溶液稀释,静脉滴注,并进行心电监护,注意患者血压、心率及呼吸变化。21 d为1个周期,持续治疗3个周期。

联合治疗组:在常规治疗组方案基础上给予卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司生产,国药准字S20190027)200 mg/次,静脉滴注30~60 min,1次/3周。21 d为1个周期,持续治疗3个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

治疗后参照美国国立癌症研究所制定的实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)1.1评价患者的临床疗效^[9]。临床疗效分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stabilization disease, SD)和疾病进展(progress disease, PD)。CR表示所有病灶完全消失,肿瘤标志物水平下降至参考范围;PR表示患者临床症状完全改善,病灶直径减少一半;SD表示患者临床症状有所改善,病灶直径增大<25%或缩小<50%;PD表示患者临床症状没有好转甚至加重,有新的病灶出现。客观有效率(objective response rate, ORR)=CR率+PR率;疾病控制率(disease control rate, DCR)=1-PD率。

1.3.2 肿瘤标志物

治疗前后抽取患者空腹静脉血5 ml,3 500 r/min离心10 min(离心半径10 cm),取上清液并置于-80 ℃冰箱中保存备用,采用电化学发光法测定糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(cytokeratin 19 fragment

antigen 21-1, CYFRA21-1)。

1.3.3 毒副作用发生情况

治疗期间观察患者毒副作用(神经系统损伤、甲状腺功能减退、胃肠道反应、蛋白尿等)发生情况,参照美国国立癌症研究所发布的通用毒性评价标准4.0版,将毒副作用分为0~IV级,分级越高表示毒副作用越严重^[10]。

1.4 随访

自患者入组之日起开始随访,随访方式为门诊或电话随访,患者均随访36个月,随访截至2023-07-31。记录患者的生存状态,包括生存、复发或死亡。统计患者的总生存时间(overall survival, OS)和无进展生存时间(progression-free survival, PFS)。OS为患者入组至死亡或末次随访的时间,PFS为患者入组至疾病进展或死亡的时间。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件处理数据。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并采用Log-rank检验进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗后,联合治疗组ORR和DCR高于常规治疗组,差异有统计学意义($\chi^2=3.934, P=0.047; \chi^2=10.746, P=0.001$),见表2。

2.2 肿瘤标志物

治疗前两组CA125、CEA及CYFRA21-1比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组CA125、CEA及CYFRA21-1分别低于本组治疗前,且联合治疗组CA125、CEA及CYFRA21-1低于常规治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.3 毒副作用

治疗期间,联合治疗组和常规治疗组I~II级、III~IV级神经系统损伤、甲状腺功能减退、胃肠道反应、蛋白尿发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

2.4 OS和PFS

随访期间常规治疗组失访6例,联合治疗组失访4例。常规治疗组患者中位OS为9.0个月,生存率为27.3%;联合治疗组患者中位OS为27.5个月,生存率为45.7%。联合治疗组生存率高于常规治疗组,差异有统计学意义($\chi^2=7.573, P=0.006$),见图1。常规治疗组患者中位PFS为7.0个月,无进展生存率为13.6%;联合治疗组患者中位PFS为24.5个月,无进展生存率为28.3%。联合治疗组无进展生存率高于常规治疗

表2 两组临床疗效[n(%)]
Table 2 Clinical effect of the two groups

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
常规治疗组	50	0	10 (20.0)	21 (42.0)	19 (38.0)	10 (20.0)	31 (62.0)
联合治疗组	50	0	19 (38.0)	26 (52.0)	6 (12.0)	19 (38.0)	45 (90.0)

注:CR=完全缓解,PR=部分缓解,SD=疾病稳定,PD=疾病进展,ORR=客观有效率,DCR=疾病控制率。

表3 两组治疗前后CA125、CEA及CYFRA21-1比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of CA125, CEA and CYFRA21-1 between the two groups before and after treatment

组别	例数	CA125 (U/ml)		CEA (U/ml)		CYFRA21-1 ($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规治疗组	50	58.67 \pm 3.59	46.01 \pm 2.54 ^a	39.17 \pm 2.56	27.16 \pm 1.42 ^a	15.67 \pm 1.14	13.76 \pm 1.12 ^a
联合治疗组	50	58.39 \pm 3.79	42.30 \pm 2.65 ^a	36.91 \pm 2.25	20.48 \pm 1.24 ^a	15.01 \pm 1.25	10.23 \pm 1.03 ^a
<i>t</i> 值		0.379	7.147	1.535	25.055	2.759	16.404
<i>P</i> 值		0.705	<0.001	0.128	<0.001	0.007	<0.001

注: CA125=糖类抗原125, CEA=癌胚抗原, CYFRA21-1=细胞角蛋白19片段抗原21-1; ^a表示与本组治疗前比较, *P*<0.05。

表4 两组毒副作用发生率比较 [*n* (%)]
Table 4 Comparison of incidence of side effects between the two groups

组别	例数	神经系统损伤		甲状腺功能减退		胃肠道反应		蛋白尿	
		I ~ II级	III ~ IV级	I ~ II级	III ~ IV级	I ~ II级	III ~ IV级	I ~ II级	III ~ IV级
常规治疗组	50	2 (4.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	2 (4.0)	11 (22.0)	5 (10.0)	2 (4.0)	1 (2.0)
联合治疗组	50	3 (6.0)	0	2 (4.0)	1 (2.0)	12 (24.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
χ^2 值		0.211	1.010	0.211	0.344	0.056	1.382	0.344	0
<i>P</i> 值		0.646	0.315	0.646	0.558	0.812	0.240	0.558	1.000

组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.596, P=0.006$), 见图2。

3 讨论

NSCLC为临床最常见的一类肺癌, 晚期NSCLC患者首选靶向治疗, 但存在耐药性等不足^[11]。现阶段, 免疫治疗成为研究的热点, 特别是ICIs的应用取得了令人鼓舞的成果^[12]。ICIs可通过重新激活机体免疫细胞来杀伤肿瘤, 并利用免疫记忆取得持久抗肿瘤效果, 从而有效延长患者OS^[13]。以程序性死亡蛋白1 (programmed death protein 1, PD-1)/程序性死亡蛋白配体1 (programmed death protein ligand 1, PD-L1) 为靶点的ICIs已在多种肿瘤治疗中得到有效应用^[14], 但获益人群仍有限, 后续需将重点放在扩大受益人群方面。卡瑞利珠单抗在NSCLC患者中的治疗已取得一定成果, 其可通过与PD-1靶向结合而阻断PD-L1及程序性死亡配体2之间的相互作用, 进而促使免疫功能恢复, 达到抗肿瘤的目的^[15]。目前, 联合应用不同作用机制的药物逐渐成为治疗晚期肺癌的新思路。抗血管生成药可改善机体免疫抑制状态, 其与ICIs均能优化肿瘤微环境, 相关研究结果显示, 二者联合可发挥协同作用, 提升抗肿瘤效果^[16]。重组人血管内皮抑制素相较于天然血管内皮抑制素 $t_{1/2}$ 较长, 生物活性、稳定性较高^[17]。榄香烯注射液可作用于细胞S期, 能有效抑制肿瘤细胞有丝分裂、肿瘤血管生成和细胞增殖, 诱发细胞凋亡, 减少恶性肿瘤细胞扩散^[18]。

本研究结果显示, 治疗后联合治疗组患者ORR和DCR均高于常规治疗组, CA125、CEA、CYFRA21-1均低于常规治疗组, 生存率和无进展生存率均高于常规治疗组。提示卡瑞利珠单抗、重组人血管内皮抑制素及榄香烯具有协同作用, 三者联合可控制肿瘤进展, 有效提高晚期NSCLC患者的临床疗效和生存状况。这可能是由于榄香烯注射液具有抑制肿瘤增殖和扩散的作用; 卡瑞利珠单抗可通过促进机体免疫应答恢复正常而阻止癌细胞免疫逃逸, 改变免疫监视功能失常状态, 重新激活T淋巴细胞来杀伤肿瘤, 并利用免疫记忆取

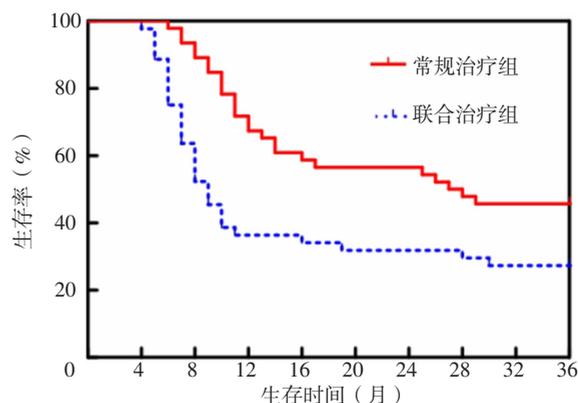


图1 联合治疗组和常规治疗组生存曲线

Figure 1 Survival curve of combined treatment group and conventional treatment group

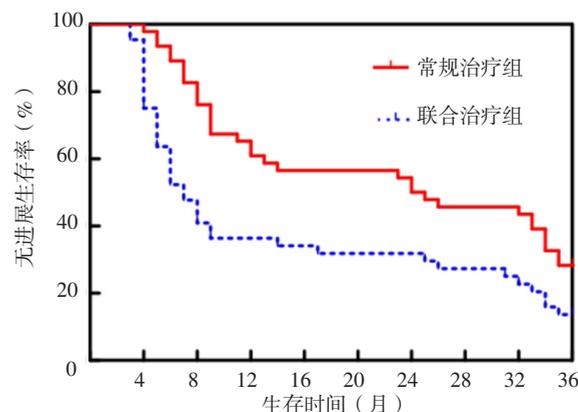


图2 联合治疗组和常规治疗组无进展生存曲线

Figure 2 Progression-free survival curve of combined treatment group and conventional treatment group

得持久抗肿瘤效果; 而重组人血管内皮抑制素也能有效抑制血管生成, 重塑肿瘤免疫微环境, 并通过促进免疫效应细胞转运到肿瘤部位而抑制肿瘤生长, 从而提高疗效。既往研究

表明, 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗NSCLC的效果良好, 安全性也较高^[19]。本研究结果还显示, 治疗期间联合治疗组与常规治疗组 I ~ II 级、III ~ IV 级神经系统损伤、甲状腺功能减退、胃肠道反应、蛋白尿发生率比较无统计学差异。说明卡瑞利珠单抗联合抗血管生成药及榄香烯治疗不会增加晚期 NSCLC 患者的毒副作用发生情况。

4 结论

综上所述, 卡瑞利珠单抗联合重组人血管内皮抑制素及榄香烯能有效提高晚期 NSCLC 患者的近期临床疗效, 降低肿瘤标志物水平, 提高生存率及无进展生存率, 同时未增加患者毒副作用发生情况。但本研究为单中心研究, 且纳入病例数较少, 后期将联合多中心、扩大样本量、延长随访时间, 进一步验证本研究结论。

作者贡献: 薛倩进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析, 论文撰写及修订; 何强、陈虹进行资料收集; 吴红海、许佳睿进行资料整理; 吴红海进行统计学处理; 侯春立负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 胡彬彬, 陈宝清, 卢铀. 贝伐单抗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与安全性临床研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44 (3): 129-135. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.03.191.
- [2] 杨阳, 王凡. 厄洛替尼联合贝伐单抗治疗对老年晚期非小细胞肺癌患者免疫功能及血清肿瘤标志物的影响及作用机制 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38 (5): 1098-1100. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.05.028.
- [3] GUZIK K, TOMALA M, MUSZAK D, et al. Development of the inhibitors that target the PD-1/PD-L1 interaction—a brief look at progress on small molecules, peptides and macrocycles [J]. *Molecules*, 2019, 24 (11): 2071. DOI: 10.3390/molecules24112071.
- [4] 牛志成, 何东伟, 汪治宇. 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26 (9): 1012-1018. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.09.013.
- [5] 邱鲁鹏, 孙卓雅, 赵晓, 等. 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌的作用机制及临床应用进展 [J]. 解放军医学院学报, 2022, 43 (12): 1288-1292, 1297. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2022.12.016.
- [6] NOWICKI T S, HU-LIESKOVAN S, RIBAS A. Mechanisms of resistance to PD-1 and PD-L1 blockade [J]. *Cancer J*, 2018, 24 (1): 47-53. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000303.
- [7] WU Y L, LU S, CHENG Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: checkmate 078 randomized phase III clinical trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (5): 867-875. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.01.006.
- [8] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2018版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40 (12): 935-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.12.012.
- [9] SCHWARTZ L H, LITIÈRE S, VRIES E D, et al. RECIST 1.1—Update and clarification: from the RECIST committee [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62: 132-137. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.081.
- [10] U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 [EB/OL]. (2009-03-28) [2023-09-01]. https://www.researchgate.net/profile/Masayuki-Watanabe-8/publication/263706737_An_original_scoring_system_for_predicting_postoperative_morbidity_after_esophagectomy_for_esophageal_cancer/links/560e5db508ae48337515ee75/An-original-scoring-system-for-predicting-postoperative-morbidity-after-esophagectomy-for-esophageal-cancer.pdf.
- [11] 张贝贝, 田应选, 霍树芬, 等. 老年晚期非小细胞肺癌患者治疗方式与预后的相关性分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (8): 53-59. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.163.
- [12] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会, 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会. 卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症临床诊治专家共识 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25 (9): 840-848. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.09.012.
- [13] 李灿荣, 谢小多. 肿瘤免疫检查点疗法耐药机制的研究进展 [J]. 生命的化学, 2022, 42 (5): 866-873. DOI: 10.13488/j.smhx.20220043.
- [14] 胥昕怡, 占美, 何治尧, 等. 卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌的成本效果分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41 (10): 617-621. DOI: 10.14109/j.cnki.xyyjc.2022.10.08.
- [15] HUANG J, XU B H, MO H N, et al. Safety, activity, and biomarkers of SHR-1210, an anti-PD-1 antibody, for patients with advanced esophageal carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24 (6): 1296-1304. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2439.
- [16] HUANG J, XU J M, CHEN Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (6): 832-842. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30110-8.
- [17] WU Y, HUANG C, FAN Y, et al. PI.01-61 A phase II umbrella study of camrelizumab in different PD-L1 expression cohorts in pre-treated advanced/metastatic non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (10): S382-383. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.08.776.
- [18] 乔梦, 蒋涛, 赵沙, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂联合其他方式治疗在非小细胞肺癌治疗中的研究进展 [J]. 肿瘤, 2017, 37 (6): 663-669. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2017.55.710.
- [19] 刘丽丽, 丁光辉. 卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性研究 [J]. 中国医刊, 2023, 58 (8): 885-887. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2023.08.019.

(收稿日期: 2023-09-25; 修回日期: 2023-12-29)

(本文编辑: 陈素芳)