

晚期胃癌治疗中阿帕替尼剂量暴露强度与疗效及安全性的相关研究[△]

马 晓*,王婧婷,马中骏,王 婧,曹邦伟[#](首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤中心,北京 100050)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0411-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.006

摘 要 目的:探讨阿帕替尼在晚期胃癌治疗中剂量暴露强度与疗效及安全性的关系。方法:选取2018年6月至2020年11月该院收治的阿帕替尼治疗的晚期胃癌患者44例作为研究对象。收集患者的临床资料及用药情况,剂量暴露强度为单日用药剂量和用药时间(d)的乘积;通过Kaplan-Meier曲线、 χ^2 检验等统计学方法分析阿帕替尼在不同剂量暴露强度下治疗胃癌的临床疗效及安全性。结果:高、低剂量暴露强度组患者的中位无进展生存期(mPFS)分别为5.20、3.90个月,组间差异有统计学意义($P=0.006$)。长时间用药组患者的mPFS为5.90个月,长于短时间用药组的4.00个月,差异有统计学意义($P=0.022$)。高剂量组患者的中位总生存期(mOS)为7.40个月,短于低剂量组的9.50个月,差异有统计学意义($P=0.018$)。阿帕替尼一线、二线治疗组患者的mOS均长于阿帕替尼三线治疗组,差异有统计学意义($P=0.001$ 、 0.001)。联合免疫治疗组、未联合免疫治疗组患者mPFS、mOS的差异均无统计学意义($P>0.05$)。联合中药组、未联合中药组患者的mPFS分别为5.20、4.00个月,联合中药组患者长于未联合中药组,差异有统计学意义($P=0.041$)。高剂量组患者3—4级不良反应发生率高于低剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$),主要为骨髓抑制和胃肠道不良反应。结论:阿帕替尼治疗晚期胃癌的疗效与剂量暴露强度呈显著正相关,高剂量暴露强度可延长患者的PFS,早期应用低剂量阿帕替尼(250 mg/d)能提高患者的耐受性,且不良反应可控。

关键词 阿帕替尼;胃癌;剂量暴露强度;疗效;安全性

Correlation Between Dose Exposure Intensity and Efficacy and Safety of Apatinib in the Treatment of Advanced Gastric Cancer[△]

MA Xiao, WANG Jingting, MA Zhongjun, WANG Jing, CAO Bangwei (Cancer Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the correlation between dose exposure intensity and efficacy and safety of apatinib in the treatment of advanced gastric cancer. **METHODS:** Totally 44 patients with advanced gastric cancer who received apatinib targeted therapy admitted into the hospital from Jun. 2018 to Nov. 2020 were extracted. Clinical data and medication status of the patients were collected, and the dose exposure intensity was the product of the daily medication dose and the medication time(d). Kaplan-meier curve, χ^2 test and other statistical methods were used to analyze the clinical efficacy and safety of apatinib in the treatment of gastric cancer at different dose exposure intensity. **RESULTS:** The mPFS in the high and low dose exposure intensity groups were respectively 5.20 months and 3.90 months, the difference was statistically significant ($P=0.006$). The mPFS of the long-term medication group was 5.90 months, longer than 4.00 months of the short-term medication group, with statistically significant differences ($P=0.022$). The mOS of the high initial dose group was 7.40 months, shorter than 9.50 months of the low initial dose group, with statistically significant differences ($P=0.018$). The mOS of the first-line and second-line apatinib treatment groups was longer than that of the third-line apatinib treatment group, the difference was statistically significant ($P=0.001$, 0.001). There was no significant difference in mPFS and mOS between the combined immunotherapy group and the non-immunotherapy group ($P>0.05$). The mPFS of the combined traditional Chinese medicine group and the non-combined traditional Chinese medicine group were respectively 5.20 and 4.00 months, the combined traditional Chinese medicine group was longer than the non-combined traditional Chinese medicine group, the difference was statistically significant ($P=0.041$). The incidence of grade 3 to 4 adverse drug reactions in the high-dose group was higher than that in the low-dose group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$), mainly including myelosuppression and gastrointestinal adverse drug reactions. **CONCLUSIONS:** The efficacy of apatinib in the treatment of advanced gastric cancer was significantly positively correlated with dose exposure

[△] 基金项目:北京市临床重点专科项目(2018-2020);首都卫生发展科研专项基金资助项目(No. 2022-2-1113)

* 硕士研究生。研究方向:消化系统肿瘤的治疗。E-mail:448804251@qq.com

[#] 通信作者:主任医师,博士。研究方向:恶性肿瘤的综合诊治。E-mail:oncology@ccmu.edu.cn

intensity, high dose exposure intensity could prolong the PFS, and early application of low-dose apatinib (250 mg/d) can improve patients' tolerance, and adverse drug reactions could be controlled.

KEYWORDS Apatinib; Gastric cancer; Dose exposure intensity; Efficacy; Safety

早期胃癌的诊断率较低,大部分胃癌患者在就诊时已经达到中晚期,失去了手术机会,中位生存期不足 12 个月^[1]。化疗、免疫及靶向治疗成为晚期胃癌患者的常用治疗方案^[2-4]。阿帕替尼为小分子抗血管生成靶向药物,主要用于晚期胃腺癌和胃-食管结合部腺癌的三线及三线以上治疗。在临床实践中,甲磺酸阿帕替尼片推荐初始剂量(850 mg,1 日 1 次)为患者最大耐受剂量^[5]。该剂量常发生严重不良反应,包括消化道出血、高血压危象、骨髓抑制和手足综合征,导致治疗中断。尽管缺乏相关大样本临床研究数据,但临床上常用的阿帕替尼初始剂量为 250 mg 或 500 mg。本研究拟通过分析阿帕替尼的剂量暴露强度、用药持续时间(d)、单日用药剂量、治疗线数与无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)的关系,探讨阿帕替尼在不同剂量暴露强度下的临床疗效及安全性,为阿帕替尼的临床用药及个体化应用提供指导。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究对象为 2018 年 6 月至 2020 年 11 月我院收治的晚期胃癌患者 44 例。其中男性 31 例,女性 13 例;年龄 45~83 岁,中位年龄(64.34±9.58)岁。本研究得到了我院伦理委员会的批准,并根据《赫尔辛基宣言》进行。纳入标准:(1)经病理和(或)细胞学明确诊断为胃癌,疾病分期为不可手术的Ⅲ期或Ⅳ期;(2)预计生存期>3 个月;(3)美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状态评分为 0~2 分;(4)使用抗凝血药的患者在治疗前 7 d 内必须满足国际标准化比值<1.5 和活化部分凝血活酶时间<1.5 倍正常值上限(ULN)。排除标准:(1)既往使用血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂治疗者;(2)未受控制的高血压[收缩压>150 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和(或)舒张压>100 mm Hg]者;(3)肝肾功能障碍者;(4)根据纽约心脏协会标准,严重心血管疾病、心肌缺血或心肌梗死>Ⅱ级,心功能Ⅲ—Ⅳ级,多普勒超声检查显示左心室射血分数<50%的患者;(5)病史或检查结果表明存在遗传性出血倾向或凝血障碍者。

1.2 方法

高剂量组患者给予甲磺酸阿帕替尼片[规格:按阿帕替尼(C₂₄H₂₃N₃O)计 250 mg]1 次 500 mg,口服,1 日 1 次。低剂量组患者给予阿帕替尼 1 次 250 mg,口服,1 日 1 次。连续服用 28 d 为 1 个治疗周期。

使用阿帕替尼前,完善血常规、生化(肝肾功能、心肌酶和电解质)、尿常规和凝血功能,心电图、超声心动图和腹盆增强 CT 等检查。口服阿帕替尼过程中,定期监测血常规、生化、尿常规、血压及出血情况。所有患者持续使用阿帕替尼治疗直至疾病进展或出现不可耐受的严重不良反应。

1.3 观察指标

(1)PFS:定义为自入组日期至首次记录疾病进展日期或死亡日期(以先发生者为准)之间的时间。(2)OS:定义为自入组日期至任何原因死亡日期的时间,对于失访的受试者,根

据受试者生存的最终日期进行删失。(3)剂量暴露强度和用药持续时间(d):剂量暴露强度为单日用药剂量与用药时间(d)之乘积,高于平均剂量暴露强度者纳入高剂量暴露强度组,低于平均剂量暴露强度者纳入低剂量暴露强度组。用药持续时间(d)为使用阿帕替尼的时间之和,长于平均用药时间者纳入长时间用药组,短于平均用药时间者纳入短用药时间组。(4)不良反应:采用 2017 年 11 月 27 日美国国家癌症研究所指定的常见药物毒性反应分级标准(NCI-CTCAE 5.0)进行不良反应分级。若出现 1—2 级不良反应可对症治疗,不更改用药剂量;出现 3—4 级不良反应时,应暂停用药,待不良反应≤1 级或 2 级后,以原剂量或下调 1 个剂量后继续用药(NCI 分级),见表 1。

表 1 阿帕替尼剂量调整原则

Tab 1 Principle of apatinib dose adjustment		
不良反应分类	NCI 分级	剂量调整规定
血液学不良 反应	3 级	暂停用药,待不良反应恢复至≤2 级,以原剂量继续用药;如再次出现 3 级或以上不良反应,则下调 1 个剂量后继续用药
	4 级	暂停用药,待不良反应恢复至≤2 级,下调 1 个剂量后继续用药
非血液学不良 反应	3 级	暂停用药,待不良反应恢复至≤1 级,以原剂量继续用药;如再次出现 3 级或以上不良反应,则下调 1 个剂量后继续用药

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计学分析,对 PFS、OS 采用 Kaplan-Meier(KM)法计算生存率并比较两组生存曲线,检验方法采用 Log Rank(Mantel-Cox)或 Breslow(Generalized Wilcoxon);组间基线特征、不良反应的比较采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法检验;正态性检验采用 K-S 分析、P-P 图和 Q-Q 图和描述性统计分析结果。所有统计检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

通过住院、门诊和电话等方式进行随访,以患者死亡作为随访终点,末次随访时间为 2020 年 12 月 15 日,共 44 例晚期胃癌患者符合本研究入组标准,其临床特征见表 2。

2.1 剂量暴露强度与患者生存的关系分析

44 例患者中,高剂量暴露强度组 20 例,低剂量暴露强度组 24 例。高剂量暴露强度组患者的中位 PFS(mPFS)为 5.20 个月,低剂量暴露强度组为 3.90 个月,高剂量暴露强度组患者的 mPFS 长于低剂量暴露强度组,差异有统计学意义($P=0.006$);高剂量暴露强度组患者的中位 OS(mOS)为 9.60 个月,低剂量暴露强度组为 7.10 个月,两组患者 mOS 的差异无统计学意义($P=0.340$),见图 1。

2.2 持续用药时间与患者生存的关系分析

44 例患者中,长时间用药组 19 例,短时间用药组 25 例。长时间用药组患者的 mPFS 为 5.90 个月,短时间用药组为 4.00 个月,长时间用药组患者 mPFS 长于短时间用药组,差异有统计学意义($P=0.022$);长时间用药组患者的 mOS 为 10.50 个月,短时间用药组为 7.50 个月,两组患者 mOS 的差异

表 2 44 例患者的临床特征

Tab 2 Clinical characteristics of 44 patients

项目	内容	病例数(%)	项目	内容	病例数(%)
年龄/岁	≤60	14 (31.82)	治疗线数	一线	15 (34.09)
	60~70	17 (38.64)		二线	18 (40.91)
	≥70	13 (29.54)		三线	11 (25.00)
性别	男性	31 (70.45)	转移部位数量/处	1	11 (52.38)
	女性	13 (29.55)		2	7 (33.33)
剂量暴露强度	高	20 (45.45)		≥3	3 (14.29)
	低	24 (54.55)	转移部位	肺转移	4 (19.05)
用药时间	长用药时间	19 (43.18)		肝转移	6 (28.57)
	短用药时间	25 (56.82)		腹膜转移	8 (38.10)
用药剂量	高剂量	16 (36.36)		腹腔转移	2 (9.52)
	低剂量	28 (63.64)		肾上腺转移	2 (9.52)
治疗方式	单药	5 (11.36)		骨转移	2 (9.52)
	联合化疗	35 (79.55)	ECOG 评分/分	0	8 (18.18)
	联合免疫治疗	17 (38.64)		1	34 (77.27)
	联合中药	15 (34.09)		2	2 (4.55)

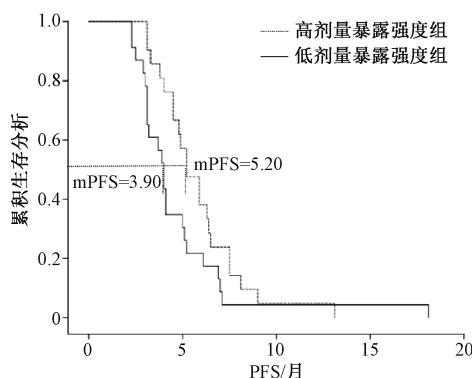


图 1 不同剂量暴露强度的 PFS 和 OS 生存曲线

Fig 1 PFS and OS survival curves of different dose exposure intensity

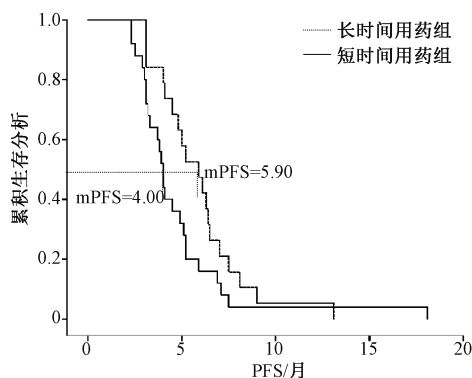
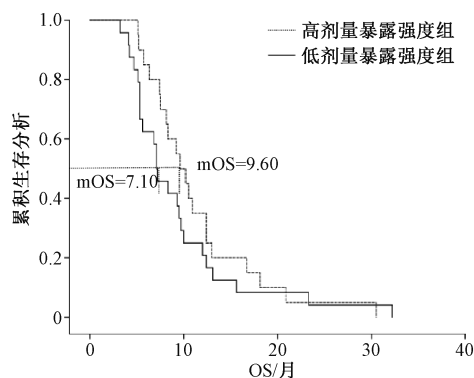
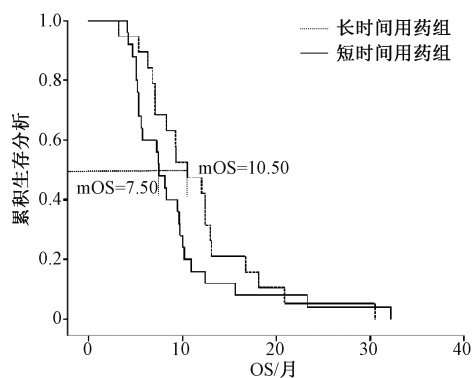


图 2 不同用药时间的 PFS 和 OS 生存曲线

Fig 2 PFS and OS survival curves of different medication time



与二线治疗患者 mOS 的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见图 4。

2.5 联合其他治疗药物与患者生存的关系分析

44 例患者中,阿帕替尼联合免疫治疗组 17 例,未联合免疫治疗组 27 例。联合免疫治疗组、未联合免疫治疗组患者的 mPFS 分别为 4.10、5.10 个月,两组患者 mPFS 的差异无统计学意义 ($P>0.05$);联合免疫治疗组、未联合免疫治疗组患者的 mOS 分别为 9.20、8.30 个月,两组患者 mOS 的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

阿帕替尼联合中药治疗的患者 15 例,未联合中药治疗的

无统计学意义 ($P=0.211$), 见图 2。

2.3 不同起始剂量与患者生存的关系分析

44 例患者中,高剂量组 16 例 (500 mg/d),低剂量组 28 例 (250 mg/d)。高剂量组患者的 mPFS 为 4.50 个月,低剂量组为 5.00 个月,两组患者 mPFS 的差异无统计学意义 ($P=0.222$);高剂量组患者的 mOS 为 7.40 个月,低剂量组为 9.50 个月,低剂量组患者的 mOS 长于高剂量组,差异有统计学意义 ($P=0.018$), 见图 3。

2.4 治疗线数与患者生存的关系分析

44 例患者中,应用阿帕替尼一线治疗 15 例,二线治疗 18 例,三线治疗 11 例。阿帕替尼一、二和三线治疗患者的 mPFS 分别为 5.20、4.90 和 3.80 个月,三组间 mPFS 的差异无统计学意义 ($P>0.05$);一、二和三线治疗患者的 mOS 分别为 9.70、9.60 和 5.20 个月,一线、二线治疗患者的 mOS 均长于三线治疗的患者,差异有统计学意义 (P 分别为 0.001、0.001), 一线

患者 29 例。联合中药组、未联合中药组患者的 mPFS 分别为 5.20、4.00 个月,联合中药组患者的 mPFS 长于未联合中药组,差异有统计学意义 ($P=0.041$);联合中药组、未联合中药组患者的 mOS 分别为 9.60、8.10 个月,两组患者 mOS 的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见图 5。

2.6 不良反应

本研究中,阿帕替尼常见不良反应主要包括胃肠道不良反应、手足综合征、高血压、肝肾功能损害、骨髓抑制和乏力,高剂量组和低剂量组患者不良反应发生率的差异无统计学意

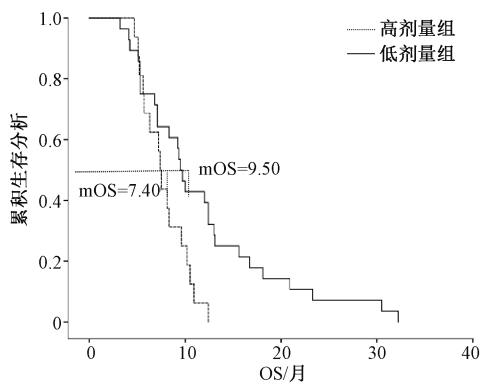
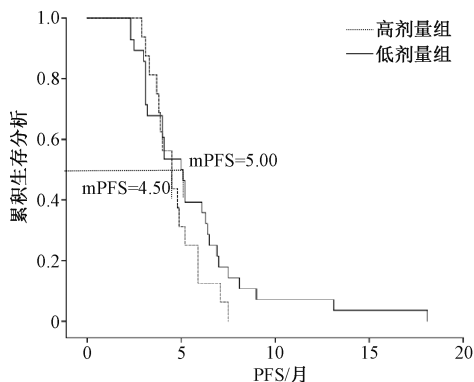


图3 不同起始剂量的 PFS 和 OS 生存曲线
Fig 3 PFS and OS survival curves of different initial doses

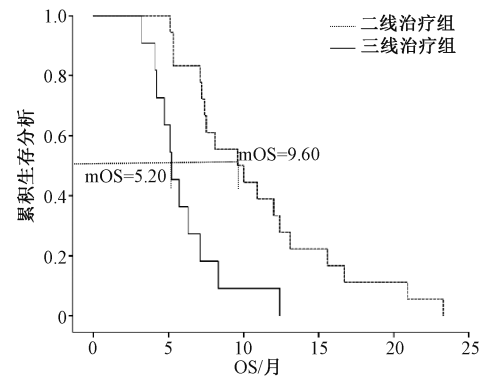
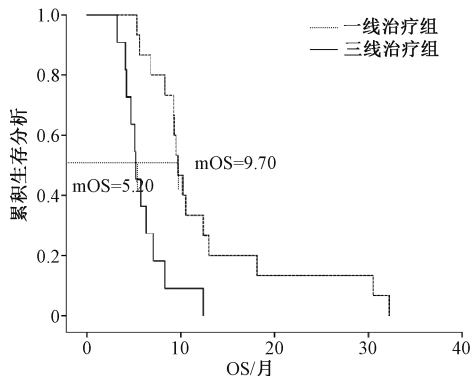


图4 不同治疗线数的 OS 生存曲线
Fig 4 OS survival curves of different treatment lines

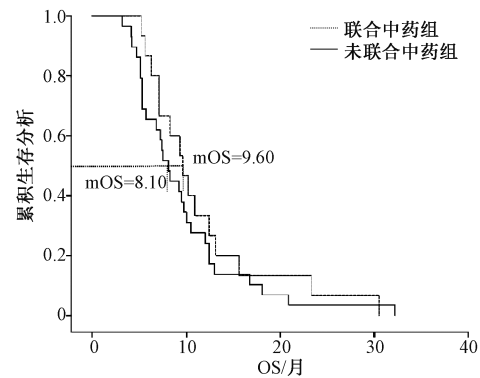
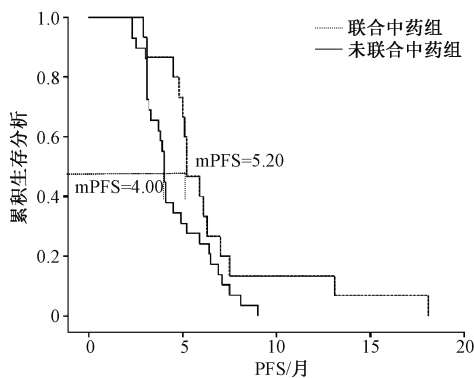


图5 是否联合中药治疗的 PFS 和 OS 生存曲线
Fig 5 PFS and OS survival curves with or without combination of traditional Chinese medicine

义($P=0.370$)。高剂量组患者3—4级不良反应发生率高于低剂量组(主要为骨髓抑制和胃肠道不良反应),差异有统计学意义($P=0.025$);高剂量组和低剂量组患者1—2级不良反应发生率的差异无统计学意义($P=0.377$),见表3。

3 讨论

阿帕替尼为新型 VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂,是我国自主研发的用于治疗晚期胃癌的小分子靶向药物,2014年12月13日获得国家药品监督管理部门批准上市,该药在其他实体瘤中的临床应用和相关作用机制也得到了广泛的探索^[6-7]。在多项晚期或者转移性胃癌中进行的Ⅱ期和Ⅲ期临床试验结果表明,阿帕替尼(按最大耐受剂量 850 mg/d 口服)显著延长了 PFS 和 OS^[8-9]。但在临床实践中,该剂量常引发严重不良反

应,包括出血(≥ 3 级)、肝毒性(≥ 3 级)和血液学毒性(≥ 3 级)等,导致患者用药耐受性不佳乃至停药,因此,临床常采用小剂量给药或剂量递增型给药方式^[10-12]。另一项关于阿帕替尼药动学的研究结果发现,阿帕替尼在体内的暴露量与用药剂量并不成正比,阿帕替尼相对生物利用度会随着用药剂量的升高而降低^[13]。因此,阿帕替尼的临床疗效不仅与用药剂量相关,还与用药时间相关,延长阿帕替尼用药时间可以增加阿帕替尼在体内的暴露剂量。

本研究中,高剂量暴露强度组患者的 mPFS 显著长于低剂量暴露强度组,长时间用药组患者的 mPFS 长于短时间用药组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。剂量暴露强度的高低与用药剂量和用药时间呈显著正相关,因此,阿帕替尼的高剂量

表3 低剂量组、高剂量组治疗后不良反应发生情况比较(例)

Tab 3 Comparison of adverse drug reactions between low-dose group and high-dose group (cases)

组别	病例数	胃肠道不良反应	乏力	高血压	手足综合征	骨髓抑制	肝肾功能异常	1—2级不良反应	3—4级不良反应
低剂量组	22	9	8	5	4	3	1	20	3
高剂量组	15	9	4	5	2	1	2	12	8
χ^2	0.802	—	—	—	—	—	—	—	—
P	0.370	0.325	0.724	0.708	1.000	0.633	0.554	0.377	0.025

注:在 χ^2 检验中,当样本量 <40 或理论频数 <1 时,不宜计算 χ^2 值,用“—”表示

Note: In the χ^2 test, when the sample size is <40 or the theoretical frequency is <1 , it is not appropriate to calculate the χ^2 value, which is expressed as “—”

暴露强度可延长患者的PFS,提高临床疗效。在起始用药剂量、治疗线数和联合用药对PFS、OS影响的研究中,低剂量(250 mg/d)相比高剂量(500 mg/d)更能延长患者的mOS,差异有统计学意义($P<0.05$),这可能与低剂量组更长的用药时间及后续治疗相关;一线、二线治疗组患者的mOS显著长于三线治疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示阿帕替尼的早期应用会使患者有更大的获益。阿帕替尼可通过上调程序性死亡受体配体1表达水平,改善肿瘤微环境,提高免疫治疗效果,阿帕替尼联合程序性死亡受体1抑制剂具有协同抗肿瘤作用^[14-16]。本研究中,阿帕替尼联合免疫治疗与未联合免疫治疗患者的mPFS、mOS比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),可能与本研究样本量较小有关,有待于进一步的大样本临床研究证实。中药在多种肿瘤中具有抑制肿瘤生长和转移的作用^[17-19]。本研究中,联合中药组患者的mPFS延长,与未联合中药组相比,差异有统计学意义($P<0.05$),因此,对于无中药治疗禁忌证的晚期胃癌患者,可推荐阿帕替尼联合中药治疗。本研究中,不良反应分级大多为1—2级,3—4级不良反应发生率较低(主要为骨髓抑制和胃肠道不良反应);统计结果表明,高剂量组患者3—4级不良反应发生率高于低剂量组,因此,充分考量剂量强度与疗效和安全性的取舍是必要的。

综上所述,阿帕替尼的疗效与剂量暴露强度、用药时间、起始用药剂量、治疗线数和联合用药等密切相关,早期应用低剂量阿帕替尼,能减少药品不良反应,提高患者用药的耐受性从而达到较长的药物暴露时间。因此,低剂量阿帕替尼(250 mg/d)可作为晚期胃癌的推荐剂量。

参考文献

- [1] ZHANG X Y, ZHANG P Y. Gastric cancer: somatic genetics as a guide to therapy[J]. J Med Genet, 2017, 54(5): 305-312.
- [2] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSC H I, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.
- [3] KANG Y K, CHEN L T, RYU M H, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(2): 234-247.
- [4] JOSHI S S, BADGWELL B D. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 264-279.
- [5] LI J, ZHAO X M, CHEN L, et al. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 529.
- [6] LI T, YU J, LUO X Y, et al. VEGFR-2 as a novel predictor of survival in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Pathol Res Pract, 2018, 214(4): 560-564.

- [7] LIN Y S, QIN S K, LI Z Y, et al. Apatinib vs placebo in patients with locally advanced or metastatic, radioactive Iodine-Refractory differentiated thyroid cancer: the REALITY randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(2): 242-250.
- [8] LI J, QIN S K, XU J M, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(26): 3219-3225.
- [9] LI J, QIN S K, XU J M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(13): 1448-1454.
- [10] DU Y Y, CAO Q S, JIANG C Q, et al. Effectiveness and safety of low-dose apatinib in advanced gastric cancer: a real-world study[J]. Cancer Med, 2020, 9(14): 5008-5014.
- [11] GUO H H, LI Y, LIN C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemoradiotherapy plus apatinib for patients with locally advanced, HER2-negative, Siewert's type II-III adenocarcinoma of esophago-gastric junction: a single-arm, open-label, phase II trial[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(8): 9015-9023.
- [12] 郑子恢, 张田, 赵紫楠, 等. 甲磺酸阿帕替尼递增式给药治疗晚期胃癌有效性和安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(6): 705-710, 717.
- [13] YU M M, GAO Z W, DAI X J, et al. Population pharmacokinetic and covariate analysis of apatinib, an oral tyrosine kinase inhibitor, in healthy volunteers and patients with solid tumors[J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(1): 65-76.
- [14] YANG Y L, WANG C, SUN H Y, et al. Apatinib prevents natural killer cell dysfunction to enhance the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Gene Ther, 2021, 28(1/2): 89-97.
- [15] ZHAO S, REN S X, JIANG T, et al. Low-dose apatinib optimizes tumor microenvironment and potentiates antitumor effect of PD-1/PD-L1 blockade in lung cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(4): 630-643.
- [16] ZHOU C C, WANG Y N, ZHAO J, et al. Efficacy and biomarker analysis of camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced nonsquamous NSCLC previously treated with chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(5): 1296-1304.
- [17] 李小江, 郭明歆, 孔凡铭, 等. 中药有效成分抗肿瘤活性及作用机制研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(9): 2587-2592.
- [18] WANG S M, LONG S Q, DENG Z Y, et al. Positive role of Chinese herbal medicine in cancer immune regulation[J]. Am J Chin Med, 2020, 48(7): 1577-1592.
- [19] 田义敏, 周欣, 赵超, 等. 中药有效成分抗胃癌作用机制的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15): 3584-3593.

(收稿日期:2022-02-10 修回日期:2022-02-23)