

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.22.038

康莱特注射液联合 GP 方案对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能、新生血管生成和血清 JAK2/STAT3 信号通路的影响 *

罗 星¹ 陈 琪² 潘 博¹ 傅剑锋¹ 胡羽萌^{3Δ}

(1 湖南省中医药研究院附属医院肿瘤一科 湖南 长沙 410000;

2 湖南省中医药研究院附属医院老年病科 湖南 长沙 410000;

3 南华大学附属长沙中心医院肺科医院六病室 湖南 长沙 410018)

摘要 目的:探讨康莱特注射液联合吉西他滨联合顺铂(GP)方案对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者免疫功能、新生血管生成和血清两面神激酶 2(JAK2)/信号转导及转录活化因子 3(STAT3)信号通路的影响。**方法:**选取 2019 年 2 月至 2020 年 2 月期间湖南省中医药研究院附属医院收治的 80 例晚期 NSCLC 患者。根据随机数字表法分为对照组(GP 化疗, n=40)和观察组(康莱特注射液联合 GP 化疗, n=40),治疗后观察两组患者疗效、免疫功能、新生血管生成指标、JAK2/STAT3 信号通路相关指标的变化,记录不良反应发生率,并随访 2 年观察患者生存预后情况。**结果:**对照组、观察组的临床总有效率分别为 60.00%(24/40)、82.50%(33/40),组间对比有统计学差异($P>0.05$)。与对照组相比,观察组治疗后的 CD8⁺ 更低, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 更高($P<0.05$)。与对照组相比,观察组治疗后的血管内皮生长因子(VEGF)进一步下降,组织抑制因子-2(TIMP-2)进一步升高($P<0.05$)。与对照组相比,观察组治疗后的 JAK2mRNA、STAT3mRNA 进一步下降($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间对比,统计学无差异($P>0.05$)。观察组中位生存期为 19 个月明显长于对照组的 10 个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**康莱特注射液联合 GP 方案用于晚期 NSCLC 患者,可在一定程度上阻止疾病进展,减轻免疫抑制,延长生存期,考虑可能与下调 JAK2/STAT3 信号通路有关。

关键词:康莱特注射液; GP 方案; 晚期非小细胞肺癌; 免疫功能; 新生血管生成; JAK2/STAT3 信号通路

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)22-4395-06

Effects of Kanglaite Injection Combined with GP Regimen on Immune Function, Angiogenesis and Serum JAK2 / STAT3 Signal Pathway in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*

LUO Xing¹, CHEN Qi², PAN Bo¹, FU Jian-feng¹, HU Yu-meng^{3Δ}

(1 First Department of Oncology, Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine,

Changsha, Hunan, 410000, China; 2 Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine,

Changsha, Hunan, 410000, China; 3 The Sixth Ward of Pulmonary Hospital, Changsha Central Hospital Affiliated to Nanhua University,

Changsha, Hunan, 410018, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Kanglaite injection combined with gemcitabine and cisplatin (GP) regimen on immune function, angiogenesis and serum Janus kinase 2 (JAK2) / signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signal pathway in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 80 patients with advanced NSCLC admitted to the Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine from February 2019 to February 2020 were selected. According to the random number table method, they were divided into control group (GP chemotherapy, n=40) and observation group (Kanglaite injection combined with GP chemotherapy, n=40). After treatment, the efficacy, immune function, angiogenesis indexes and JAK2/STAT3 signal pathway related indexes changes of the two groups were observed, and the incidence of adverse reactions was recorded, the patients were followed up for 2 years to observe the survival and prognosis. **Results:** The total clinical effective rates of the control group and the observation group were 60.00% (24/40) and 82.50% (33/40) respectively, there was significant difference between the two groups ($P>0.05$). Compared with the control group, CD8⁺ was lower, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were higher in the observation group after treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, vascular endothelial growth factor (VEGF) was further decreased, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) was further increased in the observation group after treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, JAK2mRNA and STAT3mRNA in the observation group after treatment were further decreased ($P<0.05$). There was no statistical difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). The median survival of the observation

* 基金项目: 国家中医药管理局第六批全国老中医药专家学术经验继承项目(2017-29)

作者简介: 罗星(1987-), 女, 硕士, 主治医师, 从事中医内科肿瘤学方向的研究, E-mail: luoxiaoxing900214@163.com

Δ 通讯作者: 胡羽萌(1986-), 男, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合治疗肺部疾病方向的研究, E-mail: 380385009@qq.com

(收稿日期: 2022-03-26 接受日期: 2022-04-22)

group was 19 months, which was significantly longer than 10 months of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Kanglaite injection combined with GP regimen for patients with advanced NSCLC can prevent disease progression to a certain extent, alleviate immunosuppression and prolong survival, which may be related to down-regulation of JAK2/STAT3 signaling pathway.

Key words: Kanglaite injection; GP regimen; Advanced non-small cell lung cancer; Immune function; Angiogenesis; JAK2/STAT3 signal pathway

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)22-4395-06

前言

非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有肺癌的 80%,是临床常见的呼吸系统肺部肿瘤^[1]。由于肺癌早期发病症状不显著,确诊时不少患者疾病已达到晚期,此时手术治疗效果不显著,多采用保守化疗以缓解疾病进展^[2]。吉西他滨联合顺铂(GP)方案是晚期 NSCLC 的常用化疗方案,但长期的临床实践发现化疗过程存在耐药性、毒副作用等,导致效果一般^[3]。中成药在 NSCLC 的临床治疗中取得了较好的疗效。康莱特注射液是从薏苡仁中提取天然有效抗癌活性物质-薏苡仁油,可有效抑制肿瘤增殖,适用于不宜手术的 NSCLC 及原发性肝癌^[4-5]。新生血管生成是晚期 NSCLC 肿瘤细胞生殖、转移的必要条件,而既往研究证实两面神激酶 2 (JAK2)/信号转导及转录活化因子 3 (STAT3)与新生血管的生成密切相关^[6]。同时,免疫功能高低也是晚期 NSCLC 预后改善的先决条件之一。因此,本研究通过对比分析,探讨 GP 方案联合康莱特注射液对晚期 NSCLC 患者免疫功能、新生血管生成和血清 JAK2/STAT3 信号通路的影响,旨在为临床治疗提供参考。

响,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 2 月至 2020 年 2 月期间湖南省中医药研究院附属医院收治的 80 例晚期 NSCLC 患者。纳入标准:(1)西医参考《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)》^[7],经组织病理学确诊;(2)中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则》^[8];(3)符合 GP 化疗指征;(4)患者及其家属知情本研究且签署同意书;(5)预估生存期 ≥ 3 个月。排除标准:(1)合并其他肿瘤;(2)合并心肝肾等脏器功能衰竭者;(3)对本次研究用药存在过敏者;(4)患精神障碍疾病者;(5)入组前接受过相关治疗者;(6)因故退出本研究或随访期间失访者。根据随机数字表法将所有 NSCLC 患者分为对照组(GP 化疗, $n=40$)和观察组(康莱特注射液联合 GP 化疗, $n=40$),两组一般资料组间均衡可比($P>0.05$),如表 1 所示。研究方案通过湖南省中医药研究院附属医院医学伦理学委员会批准进行。

表 1 两组患者一般资料对比
Table 1 Comparison of general data between the two groups

Groups	Male/female (n)	Age(years)	Body mass index(kg/m ²)	Pathological type(n)			Clinical stages		
				Adenocarci- noma	Squamous cell carcinoma	Other	III A period	III B period	IV period
Control group($n=40$)	28/12	58.38 $\pm$ 6.72	21.19 $\pm$ 1.42	28	10	2	19	12	9
Observation group($n=40$)	31/9	59.04 $\pm$ 5.93	21.27 $\pm$ 1.53	26	9	5	17	15	8
χ^2/t	0.581	-0.466	-0.242		1.409			0.503	
P	0.446	0.643	0.809		0.235			0.478	

1.2 方法

对照组采用 GP 治疗。第 1、8 d 给药,注射用盐酸吉西他滨[山东新时代药业有限公司,国药准字 H20163144,规格:0.2 g (以吉西他滨计)]1000~1250 mg/m²,静脉滴注半小时;第 1、3 d 给药,注射用顺铂(锦州九泰药业有限责任公司,国药准字 H21020213,规格:10 mg)25 mg/m²,静脉滴注半小时;同时给予水化、利尿等处理。以 21 d 为 1 个化疗周期,治疗 4 个周期。观察组在对照组的基础上,于第 1 d 开始接受康莱特注射液(浙江康莱特药业有限公司,国药准字 Z10970091,规格:100 mL: 10 g),缓慢静脉滴注 200 mL,首次滴注速度应缓慢,前 10 min 滴速为 20 滴/min,20 min 后可持续增加,30 min 后控制在 40-60

滴/min,每天 1 次,以 21 d 为 1 个化疗周期,治疗 4 个周期。

1.3 疗效判定依据

疾病进展(PD):出现新病灶或者所有可测量病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 。部分缓解(PR):所有可测量病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$ 。疾病稳定(SD):介于 PD、PR 之间。完全缓解(CR):肿瘤病灶消失,且持续 1 个月以上。总有效率=CR 率+PR 率+SD 率^[9]。

1.4 观察指标

采集两组治疗前、后的晨起空腹肘外周静脉血 5 mL,分为 3 份血液样本,1 份血液样本采用 EasyCell 204M1 流式细胞仪(湖南唯公生物科技有限公司生产)检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水

平,计算 $CD4^+/CD8^+$ 值。另 1 份血液样本室温下静置半小时后,进行低温离心处理,分离出的上清液采用酶联免疫吸附法检测血清金属蛋白酶组织抑制因子-2(TIMP-2)、血管内皮生长因子(VEGF)水平,试剂盒采购自艾维可生物科技有限公司。最后 1 份血清样本采用 trizol 法提取细胞总 RNA,随后进行逆转录反应,按照反转录试剂盒说明书反转录为 cDNA。然后在实时荧光定量 PCR 仪(苏州雅睿生物技术股份有限公司,型号:MA-688)上进行 qPCR 反应测定外周血单核细胞 JAK2、STAT3mRNA。JAK2、STAT3mRNA 的表达水平,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 值法表示。记录两组不良反应发生状况。随访 2 年,观察两组的生存情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS23.0 进行所得数据的统计分析。 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、

JAK2、STAT3mRNA 等计量资料经检验均符合正态分布,用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)进行表示,组间比较用独立样本 t 检验或校正 t 检验。组内(治疗前后)比较用配对样本 t 检验。疗效、不良反应发生率等计数资料以[例(%)]表示,比较采用卡方检验。生存率等时间队列资料,建立 Kaplan-Meier 乘积限生存曲线模型,组间生存率比较为 Logrank 检验。统计结果均以 $P<0.05$ 为标准,提示有差异。

2 结果

2.1 疗效对比

对照组、观察组的临床总有效率分别为 60.00%(24/40)、82.50%(33/40),组间对比有统计学差异($P<0.05$),如表 2 所示。

表 2 疗效对比 [例(%)]

Table 2 Comparison of efficacy [n(%)]

Groups	CR	PR	SD	PD	Total effective rate
Control group(n=40)	0(0.00)	8(20.00)	16(40.00)	16(40.00)	24(60.00)
Observation group (n=40)	0(0.00)	12(30.00)	21(52.50)	7(17.50)	33(82.50)
χ^2					4.943
P					0.026

2.2 免疫功能指标对比

治疗后,两组 $CD8^+$ 较治疗前升高, $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$

较治疗前下降($P<0.05$)。与对照组相比,观察组治疗后的 $CD8^+$ 更低, $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 更高($P<0.05$)。如表 3 所示。

表 3 免疫功能指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of immune function indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	$CD3^+$ (%)	$CD4^+$ (%)	$CD8^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$
Control group(n=40)	Before treatment	41.53 $\pm$ 5.75	33.28 $\pm$ 4.39	21.87 $\pm$ 2.93	1.52 $\pm$ 0.28
	After treatment	30.16 $\pm$ 4.68	25.96 $\pm$ 5.44	28.09 $\pm$ 2.75	0.92 $\pm$ 0.22
	Difference value	-11.37 $\pm$ 12.68	-7.32 $\pm$ 10.66	6.22 $\pm$ 6.07	-0.60 $\pm$ 0.24
	Paired t, P	5.671, 0.000	4.343, 0.000	6.481, 0.000	15.811, 0.000
Observation group (n=40)	Before treatment	40.97 $\pm$ 6.13	33.75 $\pm$ 4.86	22.05 $\pm$ 3.27	1.53 $\pm$ 0.31
	After treatment	34.82 $\pm$ 4.93	29.37 $\pm$ 4.15	25.91 $\pm$ 3.18	1.13 $\pm$ 0.28
	Difference value	-6.15 $\pm$ 12.83	-4.38 $\pm$ 8.97	3.86 $\pm$ 5.47	-0.40 $\pm$ 0.23
	Paired t, P	3.032, 0.004	3.088, 0.004	4.463, 0.000	10.999, 0.000
Comparison of two groups(Group t, P)	Before treatment	0.421, 0.675	0.454, 0.651	0.259, 0.796	0.151, 0.880
	After treatment	4.336, 0.000	3.152, 0.002	3.280, 0.002	3.730, 0.000

2.3 新生血管生成指标对比

治疗后,两组 VEGF 下降,TIMP-2 升高($P<0.05$)。与对照组相比,观察组治疗后的 VEGF 进一步下降,TIMP-2 进一步升高($P<0.05$)。如表 4 所示。

2.4 JAK2/STAT3 信号通路相关指标对比

治疗后,两组 JAK2mRNA、STAT3mRNA 较治疗前下降($P<0.05$)。与对照组相比,观察组治疗后的 JAK2mRNA、STAT3mRNA 进一步下降($P<0.05$)。如表 5 所示。

2.5 不良反应发生率对比

两组不良反应发生率组间对比无差异($P>0.05$)。如表 6 所示。

2.6 两组生存情况对比

经 2 年随访,观察组有 17 人生存(生存率 42.50%,中位生存期 19 个月),而对照组仅有 6 人生存(生存率 15.00%,中位生存期 10 个月)。观察组生存情况明显优于对照组,两组差异有统计学意义(Logrank 检验, $\chi^2=12.840$, $P=0.000$)。如

图 1 所示。

表 4 新生血管生成指标对比($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Comparison of angiogenesis indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	VEGF(pg/mL)	TIMP-2(mg/L)
Control group (n=40)	Before treatment	419.62±92.57	53.22±8.89
	After treatment	286.35±73.46	67.38±5.73
	Difference value	-133.27±167.95	14.16±12.83
	Paired t, P	5.019, 0.000	6.980, 0.000
Observation group (n=40)	Before treatment	418.39±86.84	54.23±9.35
	After treatment	194.17±68.71	85.64±6.27
	Difference value	-224.22±121.27	31.41±17.32
	Paired t, P	11.694, 0.000	11.470, 0.000
Comparison of two groups (Group t, P)	Before treatment	0.061, 0.952	0.495, 0.622
	After treatment	5.796, 0.000	13.596, 0.000

表 5 JAK2/STAT3 信号通路相关指标对比($\bar{x}\pm s$)
Table 5 Comparison of JAK2/STAT3 signal pathway related indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	JAK2mRNA	STAT3mRNA
Control group (n=40)	Before treatment	1.46±0.28	1.38±0.27
	After treatment	1.18±0.24	1.03±0.19
	Difference value	-0.28±0.19	-0.35±0.43
	Paired t, P	9.320, 0.000	5.148, 0.000
Observation group (n=40)	Before treatment	1.49±0.31	1.34±0.25
	After treatment	0.85±0.28	0.79±0.16
	Difference value	-0.64±0.56	-0.55±0.39
	Paired t, P	7.228, 0.000	8.919, 0.000
Comparison of two groups (Group t, P)	Before treatment	0.454, 0.651	0.688, 0.493
	After treatment	5.659, 0.000	6.111, 0.000

表 6 不良反应发生率对比[例(%)]
Table 6 Comparison of incidence of adverse reactions [n(%)]

Groups	Liver function injury	Nausea and vomiting	Impairment of renal function	Myelosuppression	Alopecia	Constipation	Total incidence rate
Control group (n=40)	2(5.00)	4(10.00)	2(5.00)	3(7.50)	3(7.50)	2(5.00)	16(40.00)
Observation group(n=40)	2(5.00)	3(7.50)	1(2.50)	2(5.00)	2(5.00)	2(5.00)	12(30.00)
χ^2							0.879
P							0.348

3 讨论

NSCLC 的主要临床症状表现为胸痛、气促、血痰、发热、咳嗽等,不少患者因诊断不及时错失最佳治疗时机,导致其确诊时已是晚期 NSCLC^[10]。化疗是目前治疗晚期 NSCLC 的主要手

段,指南指出,以铂类为基础的两药联合方案可作为治疗晚期 NSCLC 的标准化方案,包括紫杉醇联合顺铂(TP)方案、长春瑞滨联合顺铂(NP)方案、GP 方案等^[11]。而在这些方案中,又以 GP 方案较为常见,GP 方案由吉西他滨、顺铂等两种药物组成,其中顺铂主要通过 DNA 形成链内、链间交叉联结,阻止肿瘤细

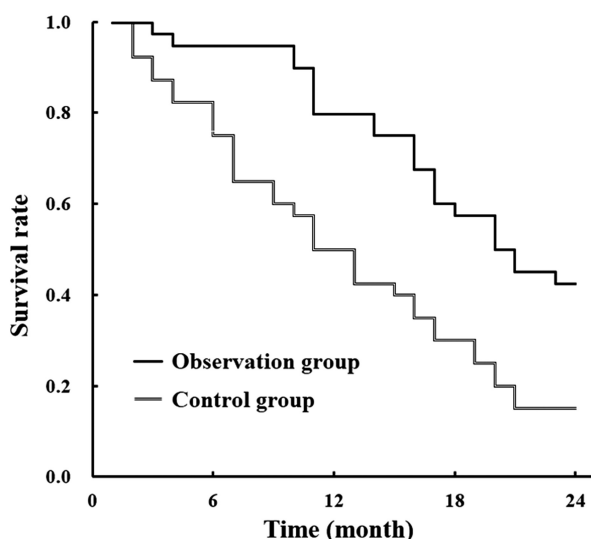


图 1 两组 Kaplan-Meier 生存率曲线

Fig. 1 Kaplan-Meier survival curve of two groups

细胞的增殖^[12,13];而吉西他滨可以有效抑制肿瘤细胞 DNA 损伤修复,并通过加强顺铂的抗肿瘤作用而发挥协同抗癌效果^[14]。基于上述机制,GP 方案治疗晚期 NSCLC 具有一定的疗效。但晚期 NSCLC 患者的主要治疗目标在于尽可能的延长患者生存期,而 GP 化疗过程中会损伤人体正常细胞,导致免疫功能下降,患者化疗耐受性变差^[15,16]。随着我国传统医学的快速发展,诸多中成药在提高化疗质量、稳定病灶等方面表现出一定的优势。康莱特注射液是从中药薏苡仁中提取的有效成分,为双相广谱抗肿瘤药物,不仅能有效抑制癌细胞,而且可以明显改善机体的免疫功能^[17]。既往的实验药理学研究证实康莱特注射液对体外多种肿瘤细胞具有较强的杀伤和抑制效果^[4,18]。但有关康莱特注射液用于晚期 NSCLC 患者的具体作用机制尚需进一步探讨。

本次研究结果显示,康莱特注射液联合 GP 方案用于晚期 NSCLC 患者,可提高临床总有效率,且观察组的中位生存期长于对照组,近远期疗效均较好。康莱特注射液主要是阻滞细胞周期中 G2+M 时相细胞,减少进入 G0、G1 时相细胞,并导致 S 期细胞百分比下降,从而减少有丝分裂,抑制肿瘤细胞增殖^[19]。与顺铂、吉西他滨等抗癌药物从不同机制出发,增强抗肿瘤效果。观察组治疗后的 CD8⁺ 低于对照组,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组,CD4⁺/CD8⁺ 比值升高有助于 T 细胞识别抗原受体,参与消灭肿瘤细胞^[20]。提示康莱特注射液具有较好的免疫调节作用。康莱特注射液可通过调节白细胞介素,增强机体抵抗力,保护患者免疫器官及免疫功能^[21]。肿瘤细胞的生长、侵袭和转移离不开微血管生成,而在 NSCLC 患者微血管生成的发生发展过程中,多种信号通路的异常激活介导了这一过程,最终导致了癌变的发生发展^[22]。JAK2/STAT3 信号通路能够促进肿瘤的增殖、侵袭、血管生成和转移,在多种肿瘤组织和细胞系中持续激活和异常表达^[23]。有研究发现^[24],JAK2/STAT3 信号通路主要是通过上调多种血管生成相关因子的表达来增加新生血管生成。其中 VEGF 是目前发现刺激肿瘤血管生长最重要、最直接的因子,具有较为明确的扩张肿瘤组织血管、增加肿瘤血供、促进血管生成的作用^[25]。此外,JAK2/STAT3 信号通路被

激活后,还可通过影响下游相关分子 TIMP-2、基质金属蛋白酶-2 等影响肿瘤的发生发展^[23]。TIMP-2 属于肿瘤抑制基因的一种,可有效抑制肿瘤细胞转移、浸润^[26-28]。本次研究结果发现,康莱特注射液联合 GP 方案可有效降低 VEGF、TIMP-2 水平,抑制 JAK2/STAT3 信号通路激活。提示康莱特注射液可通过抑制血管生成这一途径来发挥抗肿瘤作用。既往的实验也已证实康莱特注射液能明显抑制新生血管生成,加快血管进入衰退期,控制肿瘤生长和转移^[29,30]。观察两组用药安全性可知,康莱特注射液联合 GP 方案的安全性较好,不会增加不良反应发生率,康莱特注射液可缓解 GP 方案的骨髓抑制反应、消化道反应,从而提高患者的化疗耐受度。

综上所述,GP 方案联合康莱特注射液用于晚期 NSCLC 患者,疗效较好,可减轻免疫抑制,抑制 JAK2/STAT3 信号通路激活,且不增加不良反应发生率,延长生存期。

参考文献(References)

- [1] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1623-1640
- [2] Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Lung, 2020, 198(6): 897-907
- [3] Zhong WZ, Chen KN, Chen C, et al. Erlotinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin as Neoadjuvant Treatment of Stage IIIA-N2 EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer (EMERGING-CTONG 1103): A Randomized Phase II Study [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(25): 2235-2245
- [4] 杨立鑫,李丹青,乔志安,等.康莱特注射液联合调强适形放疗同步 TP 化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌临床观察[J].中国药业,2021,30(24): 96-100
- [5] 何严璐琦,刘贤明,任燕燕,等.康莱特注射液辅助治疗晚期无驱动基因非小细胞肺癌疗效观察 [J].现代中西医结合杂志,2021,30(33): 3655-3659
- [6] 赵美,刘峰,王炯轶,等. JAK2/STAT3 信号通路对非小细胞肺癌血管生成的影响[J].中华医学杂志,2011,91(6): 375-381
- [7] 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(2019 版)[J].中华肿瘤杂志,2020,42(4): 257-287
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002,58
- [9] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J].循证医学,2004,4(2): 85-90,111
- [10] 陈华林,杨东红,罗怡平,等.埃克替尼联合化疗治疗 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌的疗效及对生活质量和血清肿瘤标志物的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(6): 1138-1142
- [11] 冯浩洁,姚颀,耿庆.美国国家综合癌症网络临床实践指南:非小细胞肺癌(2021V1)更新解读[J].临床外科杂志,2021,29(1): 25-28
- [12] Fukumoto SI, Oizumi S, Harada M, et al. A randomized phase II trial of cisplatin plus gemcitabine versus carboplatin plus gemcitabine in patients with completely resected non-small cell lung cancer: Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT0703)[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2020, 86(1): 117-127
- [13] Ma D, Wang J, Hao X, et al. Gemcitabine combined with cisplatin as adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: A

- retrospective analysis[J]. Thorac Cancer, 2017, 8(5): 482-488
- [14] Saranya K, Sreejith K, Ajaykumar. Comparison of quality of life of patients on treatment with cisplatin and gemcitabine, carboplatin and gemcitabine, carboplatin and paclitaxel, carboplatin and pemetrexed for non-small cell lung cancer [J]. J Oncol Pharm Pract, 2019, 25(8): 1853-1859
- [15] Miyanaga A, Kubota K, Hosomi Y, et al. Phase II trial of S-1 plus cisplatin combined with bevacizumab for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (TCOG LC-1202)[J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49(8): 749-754
- [16] Dogan E, Ucar M, Sakalar T, et al. Biweekly cisplatin and gemcitabine with two different doses in non small cell lung cancer patients: A retrospective singlecenter experience [J]. J BUON, 2018, 23(4): 1070-1076
- [17] 朱云腾, 戚姝姪, 巩颖, 等. 康莱特注射液用于中晚期肺癌治疗的联合用药研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(12): 1496-1500
- [18] 闫哲, 彭丽丽, 申婷, 等. 康莱特注射液对 Lewis 肺癌小鼠 TAM 及 HIF-1 α 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(10): 1047-1049, 1057
- [19] 袁帅, 金春晖, 袁可森, 等. 康莱特注射液在晚期非小细胞肺癌患者中的疗效观察及对 T 淋巴细胞水平的影响研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(9): 1126-1130
- [20] 韩嘉晟, 吴华星, 孟德新, 等. 围术期肺癌患者 CD4⁺/CD8⁺T 细胞与 TGF- β 、IL-4、IL-6 的检测及临床意义 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2014, 6(3): 193-197
- [21] 温海燕, 宋金春. 康莱特注射液联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 医学综述, 2017, 23(19): 3931-3937
- [22] 伊庆强, 赵美, 王炯轶, 等. 抑制 JAK2/STAT3 信号通路对肺癌细胞 A549 中 HIF-1 α 、VEGF 和 miRNA-145 表达的影响 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2014, 34(7): 1011-1015, 1021
- [23] 时政, 张正伟. 转染 pro-GRP 表达载体通过 JAK1/STAT3 信号通路诱导小细胞肺癌细胞 H446 凋亡的实验研究 [J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(4): 661-666
- [24] 杨三虎, 杨锋, 张志培, 等. Fn14 与 JAK / STAT 在非小细胞肺癌 EGFR 外显子 19 缺失突变组织中的表达 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(4): 315-320
- [25] Zhang Y, Brekken RA. Direct and indirect regulation of the tumor immune microenvironment by VEGF[J]. J Leukoc Biol, 2022, 111(6): 1269-1286
- [26] 邓陶然, 林丹丹, 钟波, 等. TGF- α 、TGF- β 1、TIMP-2 mRNA 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(11): 2063-2066, 2067
- [27] Kaczorowska A, Miękus N, Stefanowicz J, et al. Selected Matrix Metalloproteinases (MMP-2, MMP-7) and Their Inhibitor (TIMP-2) in Adult and Pediatric Cancer [J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(8): 547
- [28] Eckfeld C, Häußler D, Schoeps B, et al. Functional disparities within the TIMP family in cancer: hints from molecular divergence [J]. Cancer Metastasis Rev, 2019, 38(3): 469-481
- [29] 罗永刚, 吕俊杰, 赵铭, 等. 康莱特注射液联合多西他赛治疗晚期食管癌对老年患者肿瘤标志物、血管新生以及免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(6): 688-691
- [30] 陈伟伟, 雷励, 蔡少华, 等. 康莱特注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(20): 3869-3871, 3885

(上接第 4355 页)

- [17] 陈彬, 郭晓明, 闫英. 湿疹溃方对模型小鼠炎性细胞因子及淋巴细胞亚群的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(7): 5
- [18] Leung D, Fairchild H R, Boguniewicz M, et al. Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation [J]. Journal of Investigative Dermatology, 2008, 121(2): S272-S272
- [19] 武亦阁, 贺乙, 范丽娜, et al. 消风散及其拆方对急性湿疹模型豚鼠表皮通透屏障功能障碍的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(14): 7
- [20] Eyerich K, Bockelmann R, Pommer A J, et al. Comparative in situ topoproteome analysis reveals differences in patch test-induced eczema: cytotoxicity-dominated nickel versus pleiotrope pollen reaction[J]. Experimental Dermatology, 2010, 19(6): 511-517
- [21] Morizane S, Yamasaki K, Kajita A, et al. TH2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis [J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2012, 130(1): 259-261. e1
- [22] 刘赛, 郎娜, 赵晋宁, 等. 狼毒抑菌膏对小鼠慢性湿疹的干预作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(17): 6
- [23] 林裕庆, 王文革, 王丹丹, 等. 脐带血 IL-13 水平与婴儿湿疹的相关性分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(1): 6
- [24] 赖亭吉. 消银颗粒联合卤米松软膏治疗慢性湿疹疗效观察 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2020, 39(2): 3
- [25] 闵婕, 郭斐, 张冲林. 支气管哮喘急性发作患儿 FeNO、IgE 水平与小气道功能的关系探讨[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(22): 6
- [26] 张莹, 坚哲, 李丽. 多磺酸黏多糖乳膏联合地奈德乳膏对慢性湿疹患者临床体征评分及皮肤生理功能的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(2): 5
- [27] 胡慧营, 程广杰, 梁庆伟, 等. 清热去湿汤对急性湿疹(湿热证)患者外周血 Th1/Th2 细胞因子水平的影响[J]. 中国中医急症, 2021, 30(7): 3
- [28] 朱佩, 刘雷蕾, 孙一珂, 等. 基于 "脾应长夏恶湿" 理论探讨长夏季节湿疹高发的生物学机制[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(4): 5
- [29] Parmar N, Chandrakar P, Vishwakarma P, et al. Leishmania donovani exploits Tollip, a multitasking protein, to impair TLR/IL-1R signaling for its survival in the host[J]. J Immunol, 2018, 201: 957-970
- [30] 丛媛媛, 依明·尕哈甫, 陈春丽, 等. 胀果甘草多糖 GiP-B1 通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路激活巨噬细胞 RAW 264.7[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(12): 2073-2081