PJCCPVD June 2021，Vol.29 No.6 http：//www.syxnf.net

（扫描二维码查看原文）

·论著·

卡瑞利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇三线及以上方案治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效及其预后的影响因素研究

顾宁宁[1]，宋振鑫[2]，王红梅[1]，杜秀平[1]，韩正祥[1]

【摘要】 **背景** 目前，卡瑞利珠单抗三线及以上方案治疗晚期非小细胞肺癌（NSCLC）患者的临床疗效尚无大型临床试验报道。**目的** 探讨卡瑞利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇三线及以上方案治疗晚期NSCLC患者的临床疗效及其预后的影响因素，旨在为晚期NSCLC患者的治疗提供参考。**方法** 回顾性选取2019年5月—2020年10月徐州医科大学附属医院收治的晚期NSCLC患者40例，均采用卡瑞利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇三线及以上方案治疗。所有患者治疗3个周期后评估近期疗效，包括客观有效率（ORR）和疾病控制率（DCR）；并同时评估远期疗效〔中位无进展生存期（PFS）〕，并比较不同临床特征的晚期NSCLC患者中位PFS；观察所有患者毒副作用发生情况。**结果** 40例患者ORR、DCR分别为50.0%、72.5%，中位PFS为6.30个月。不同转移类型、表皮生长因子受体（EGFR）突变状态、用药线数、程序性死亡配体1（PD-L1）表达水平的晚期NSCLC患者中位PFS比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。40例患者中除2例（5.0%）发生3级血液学毒性外，其他均为1~2级毒副作用；所有患者毒副作用可耐受，经对症处理后恢复，未发生治疗相关性死亡。**结论** 卡瑞利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇三线及以上方案治疗晚期NSCLC患者的近期ORR、DCR分别为50.0%、72.5%，中位PFS为6.30个月；晚期NSCLC患者预后可能与转移类型、EGFR突变状态、用药线数、PD-L1表达水平有关。

【关键词】 非小细胞肺癌；晚期；卡瑞利珠单抗；白蛋白结合型紫杉醇；治疗结果；预后

【中图分类号】 R 730.26 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.116

顾宁宁，宋振鑫，王红梅，等.卡瑞利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇三线及以上方案治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效及其预后的影响因素研究［J］.实用心脑肺血管病杂志，2021，29（6）：22-27，33.［www.syxnf.net］

GU N N，SONG Z X，WANG H M，et al.Clinical efficacy of third-line and beyond therapy of camrelizumab combined with albumin bound paclitaxel in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer and their prognostic factors［J］.Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease，2021，29（6）：22-27，33.

Clinical Efficacy of Third-line and Beyond Therapy of Camrelizumab Combined with Albumin Bound Paclitaxel in the Treatment of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer and Their Prognostic Factors

GU Ningning[1]，*SONG Zhenxin*[2]，*WANG Hongmei*[1]，*DU Xiuping*[1]，*HAN Zhengxiang*[1]

1.Department of Oncology，the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University，Xuzhou 221000，China

2.Mudanjiang Medical University，Mudanjiang 157011，China

Corresponding author：HAN Zhengxiang，E-mail：cnhzxyq@163.com

【Abstract】 **Background** At present，there is no large clinical trial reported about the clinical efficacy of third-line and beyond therapy of camrelizumab in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer（NSCLC）.**Objective** To investigate the clinical efficacy of third-line and beyond therapy of camrelizumab combined with albumin bound paclitaxel in the treatment of patients with advanced NSCLC and their prognostic factors，in order to provide reference for the treatment of advanced NSCLC patients.**Methods** The clinical data of 40 patients suffered from advanced NSCLC in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from May 2019 to October 2020 were retrospectively analyzed，and all patients were treated with third-line and beyond therapy of camrelizumab combined with albumin bound paclitaxel.All patients were evaluated for short-term efficacy after 3 cycles of treatment，including objective response rate（ORR）and disease cintrol rate（DCR）；the median progression free survival（PFS）was used as the long-term efficacy index，and the median PFS of was compared in advanced NSCLC patients with different clinical characteristics；and the side effects of all patients were observed.**Results** The and ORR and DCR of 40 patients were 50.0% and 72.5%，respectively，and the median PFS was 6.30 months.There were

基金项目：2020年高层次卫生人才“六个一工程”拔尖人才科研项目（LGY2020006）

1.221000 江苏省徐州市，徐州医科大学附属医院肿瘤科 2.157011 黑龙江省牡丹江市，牡丹江医学院

通信作者：韩正祥，E-mail：cnhzxyq@163.com

significant differences in median PFS among advanced NSCLC patients with different types of metastasis, epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status, the number of medication lines, and the expression level of programmed death ligand 1 (PD-L1) ($P < 0.05$). Except for 2 cases (5.0%) with grade 3 hematological toxicity, the other 40 patients had grade 1-2 side effects; the side effects of all patients were tolerable, recovered after symptomatic treatment, and no treatment-related death occurred. **Conclusion** In the advanced NSCLC patients of this group, the short-term ORR and DCR were 50.0% and 72.5%, respectively, and the median PFS was 6.30 months. The prognosis of patients with advanced NSCLC may be related to the type of metastasis, EGFR mutation status, the number of drug lines and the expression level of PD-L1.

【Key words】 Non-small-cell lung carcinomas; Advanced; Camrelizumab; Albumin bound paclitaxel; Treatment outcome; Prognosis

肺癌是全球范围内发病率及死亡率均居首位的恶性肿瘤[1]，其发病率达11.6%，死亡率也高达18.4%[2]，其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）占所有肺癌患者的85%，其5年生存率仅为16%[3]。尽管近年新的诊断和治疗技术不断进展，但由于肺癌缺乏早期临床症状，故肺癌确诊时患者多处于晚期阶段[4]，手术难以完全切除肿瘤。即使初诊时为肺癌早期，患者也会很快发生转移[5]。数十年来，国内外对于晚期NSCLC患者的治疗仍以铂类药物作为基础化疗药物，但遗憾的是铂类药物的疗效欠佳[6]。各种分子靶向治疗药物的出现为相关驱动基因突变的晚期肺癌患者带来了较铂类化疗药物更好的疗效，但晚期肺癌患者中驱动基因突变者仅占20%~30%，大部分患者无法通过靶向治疗而获得更长的生存时间。因此，改善治疗现状、延长生存时间是晚期NSCLC患者最迫切的需求。

卡瑞利珠单抗是经我国药品监督管理局批准上市的单克隆抗体药物之一，其是一款具有自主知识产权和治疗功能的免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs），是一种人源化免疫球蛋白G4（immunoglobulin G4，IgG4）型单克隆抗体（monoclonal antibody，mAb）[7]。CameL研究[8]结果显示，卡瑞利珠单抗联合化疗延长了NSCLC患者的无进展生存期（progression free survival，PFS）（11.3个月），中位总生存期长达27.9个月，该数据是截至目前全球同类肺癌免疫治疗临床研究中最长的生存获益数据，为肺癌患者带来新的希望。目前，卡瑞利珠单抗三线及以上方案治疗晚期NSCLC患者的临床疗效尚无大型临床试验报道。本研究旨在探讨卡瑞利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇三线及以上方案治疗晚期NSCLC患者的临床疗效及其预后的影响因素，旨在为晚期NSCLC患者的治疗提供参考。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性选取2019年5月—2020年10月徐州医科大学附属医院收治的晚期NSCLC患者40例，均采用卡瑞利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇三线及以上方案治疗。40例患者中年龄＜60岁14例（35.0%），≥60岁26例（65.0%）；男性29例（72.5%），女性11例（27.5%）；有吸烟史25例（62.5%）；美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）评分：0分12例（30.0%），1分28例（70.0%）；临床分期：ⅢB/C期6例（15.0%），Ⅳ期34例（85.0%）；转移类型：肝或脑转移12例（30.0%），其他28例（70.0%）；表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）突变状态：突变型9例（22.5%），野生型31例（77.5%）；原发灶手术10例（25.0%）；用药线数：3线24例（60.0%），＞3线16例（40.0%）；程序性死亡配体1（programmed death ligand 1，PD-L1）表达水平：＜50% 21例（52.5%），≥50% 10例（25.0%），未评估9例（22.5%）；病理分型：非鳞癌20例（50.0%），鳞癌20例（50.0%）。本研究已通过徐州医科大学附属医院伦理委员会审查批准（伦理号：XYFY2020-KL215-01）。

1.2　纳入与排除标准　纳入标准：（1）病理检查确诊为晚期（ⅢB/Ⅳ期）NSCLC且具有可测量的病灶者；（2）年龄18~75岁；（3）临床二线化疗方案治疗失败者；（4）ECOG评分为0~1分者；（5）无EGFR、间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）、ROS等驱动基因突变或使用靶向药物后产生耐药及不能耐受者；（6）预期生存时间≥3个月者。排除标准：（1）合并精神疾病、不能配合治疗者；（2）合并严重脏器功能不全者。

1.3　治疗方案　所有患者予以卡瑞利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗，具体如下：卡瑞利珠单抗（苏州圣地亚生物医药有限公司生产，国药准字S20190027，规格：200 mg）200 mg静脉滴注，1次/3周；第1天，白蛋白结合型紫杉醇（江苏恒瑞医药股份有限公司生产，国药准字H20183378，规格：100 mg）260 mg/m^2，1次/3周。3周为1个化疗周期。

1.4　观察指标　（1）评估患者近期疗效和远期疗效。所有患者治疗3个周期后评估近期疗效，参照实体肿瘤的疗效评价标准RECIST 1.1版[9]分为完全缓解（complete remission，CR）、部分缓解（partial remission，PR）、疾病稳定（stable disease，SD）和疾病进展（progression of disease，PD）；并计算客观有效率（objective response rate，ORR）和疾病控制率（disease

cintrol rate，DCR），其中 ORR=（CR 例数 +PR 例数）/ 可评价患者例数 ×100%，DCR=（CR 例数 +PR 例数 +SD 例数）/ 可评价患者例数 ×100%。远期疗效指标为中位 PFS，PFS 指患者从治疗开始至疾病进展或死亡的时间，本组患者随访截至 2020-12-31。（2）记录所有患者临床特征，包括年龄、性别、吸烟史（从未吸烟或既往吸烟数量＜ 100 支为无吸烟史，既往吸烟数量≥ 100 支为有吸烟史）、ECOG 评分、临床分期、转移类型、EGFR 突变状态、原发灶手术情况、用药线数、PD-L1 表达水平及病理分型；比较不同临床特征的晚期 NSCLC 患者中位 PFS。（3）观察所有患者毒副作用发生情况，毒副作用分级参照 CTCAE 4.0 标准[10]，分为 1~5 级。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理。计数资料以相对数表示；采用 Kaplan-Meier 法绘制不同临床特征患者的生存曲线，计算 PFS 及其 95%*CI*，并进行 log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效和远期疗效 40 例患者中，CR 0 例，PR 20 例，SD 9 例，PD 11 例；ORR 为 50.0%（20/40），DCR 为 72.5%（29/40）。40 例患者截至随访结束时共 22 例出现 PD，删失 18 例，中位 PFS 为 6.30〔95%*CI*（5.29，7.31）〕个月，见图 1。

2.2 不同临床特征的晚期 NSCLC 患者中位 PFS 比较 不同年龄、性别、ECOG 评分、临床分期、病理分型及有无吸烟史、是否行原发灶手术的晚期 NSCLC 患者中位 PFS 比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）；不同转移类型、EGFR 突变状态、用药线数、PD-L1 表达水平的晚期 NSCLC 患者中位 PFS 比较，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 1、图 2~5。

2.3 毒副作用 40 例患者中出现 1~2 级反应性皮肤毛细血管增生症 23 例（57.5%），1~2 级血液学毒性 22 例（55.0%），1~2 级胃肠道反应 12 例（30.0%），1~2 级甲状腺功能减退 8 例（20.0%，其中 5 例为亚临床甲状腺功能减退），1~2 级发热 5 例（12.5%），1~2 级神经系统损伤 5 例（12.5%），1~2 级肝肾毒性 10 例（25.0%）；3 级血液学毒性 2 例（5.0%）。所有患者毒副作用可耐受，经对症处理后恢复，未发生治疗相关性死亡。

表 1 不同临床特征的晚期 NSCLC 患者中位 PFS 比较（月）

Table 1 Comparison of median PFS in advanced NSCLC patients with different clinical characteristics

临床特征	例数	中位 PFS（95%*CI*）	χ^2 值	*P* 值
年龄			1.057	0.304
<60 岁	14	5.40（3.30，7.50）		
≥ 60 岁	26	6.60（6.19，7.01）		
性别			0.154	0.695
男	29	6.60（4.49，8.71）		
女	11	5.80（4.16，7.44）		
吸烟史			3.055	0.080
有	25	4.70（3.80，5.60）		
无	15	6.60（6.35，6.85）		
ECOG 评分			1.086	0.297
0 分	12	-		
1 分	28	6.30（4.83，7.77）		
临床分期			0.008	0.927
Ⅲ B/C 期	6	-		
Ⅳ期	34	6.30（5.53，7.07）		
转移类型			9.965	0.002
肝或脑转移	12	4.40（3.40，5.40）		
其他	28	6.60（6.15，7.05）		
EGFR 突变状态			12.821	＜ 0.001
突变型	9	4.40（3.67，5.13）		
野生型	31	6.60（6.29，6.91）		
原发灶手术			1.167	0.280
是	10	4.60（3.72，5.48）		
否	30	6.60（5.38，7.82）		
用药线数			6.335	0.012
三线	24	6.60（6.21，6.99）		
三线以上	16	4.60（3.82，5.38）		
PD-L1 表达水平			9.777	0.008
＜ 50%	21	4.70（4.38，5.02）		
≥ 50%	10	6.70（6.56，6.85）		
未评估	9	5.80（4.37，7.23）		
病理分型			0.008	0.930
非鳞癌	20	6.30（4.72，7.88）		
鳞癌	20	6.60（3.25，9.95）		

注：PFS= 无进展生存期，ECOG= 美国东部肿瘤协作组，EGFR = 表皮生长因子受体，PD-L1= 程序性死亡配体 1；- 为该组患者进展生存例数未达 50%，故无法计算中位 PFS

3 讨论

研究表明，相较于化疗、放疗或靶向治疗等针对肿瘤细胞的治疗，ICIs 能直接恢复由肿瘤介导的衰竭宿主抗肿瘤免疫反应[11]。近年国内外关于癌症免疫治疗的各种基础和临床研究层出不穷，ICIs 作为一个全新的研究方向和治疗领域，已被批准用于多种恶性肿瘤的临床治疗，如头颈肿瘤、黑色素瘤等[12]。

研究表明，针对免疫检查点程序性死亡 1（programmed death 1，PD1）/PD-L1 的免疫治疗使晚期肺癌患者 5 年生存率由＜ 5% 提高到 26%，其已成为 NSCLC 患者的一线和二线治疗选择[13-14]。目前，PD-L1 抗体度伐利尤单抗、阿特朱单抗和 PD-1 抗体纳武单抗、帕博丽珠单抗均显示出较好的抗肿瘤效果[15-18]。

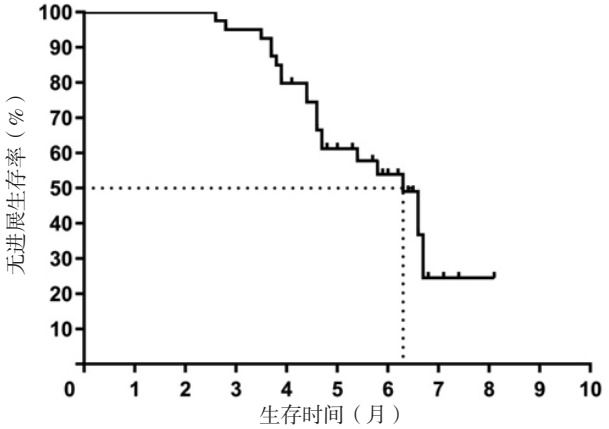

图 1　本组晚期 NSCLC 患者生存曲线

Figure 1　Survival curve of advanced NSCLC patients in this group

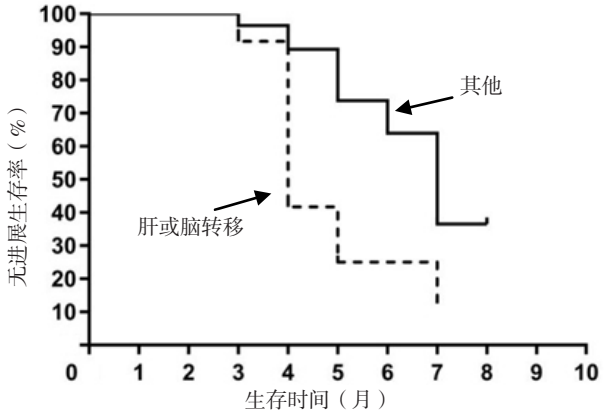

图 2　不同转移类型的晚期 NSCLC 患者生存曲线

Figure 2　Survival curve of advanced NSCLC patients with different types of tumor metastasis

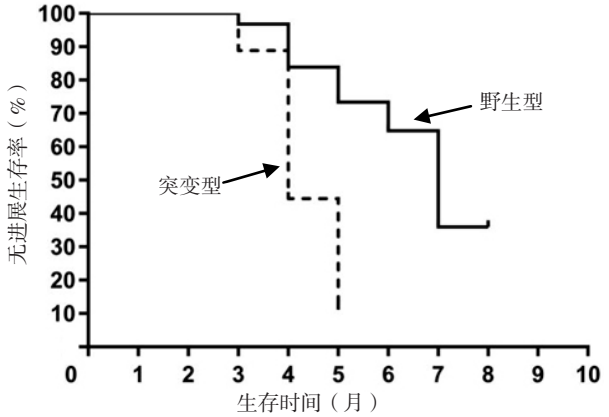

图 3　不同 EGFR 突变状态的晚期 NSCLC 患者生存曲线

Figure 3　Survival curve of advanced NSCLC patients with different EGFR gene status

卡瑞利珠单抗是经我国药品监督管理局批准上市的国产 PD-1 抗体，其作用机制是与 PD-1 特异性靶向结合，从而阻断其与 PD-L1 及程序性死亡配体 2（programmed death ligand 2，PD-L2）之间的结合，进而恢复机体免疫功能，最终发挥抗肿瘤作用[19-21]。目前，卡瑞利珠单抗的适应证包括复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤[22]、晚期肝细胞癌[23]、晚期食管鳞癌[24]，其联合培美曲塞 + 卡铂一线方案可治疗转移性非鳞 NSCLC[8]。SHR-1210-Ⅲ-307 研究（http://finance.sina.com.cn/stock/hkstock/ggscyd/2020-12-16/doc-iiznctke6852846.shtml）是一项卡瑞利珠单抗联合化疗用于晚期或转移性鳞状 NSCLC 患者一线治疗的Ⅲ期临床研究，结果显示，卡瑞利珠单抗联合化疗相比于单纯化疗，能延长肺癌患者的 PFS（$P < 0.05$）。

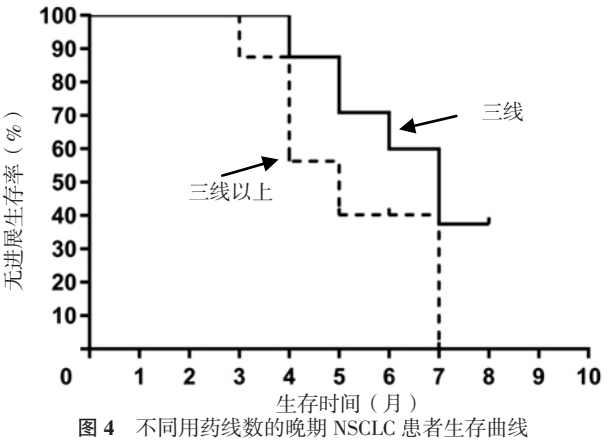

图 4　不同用药线数的晚期 NSCLC 患者生存曲线

Figure 4　Survival curve of advanced NSCLC patients with different previous chemotherapy regimen

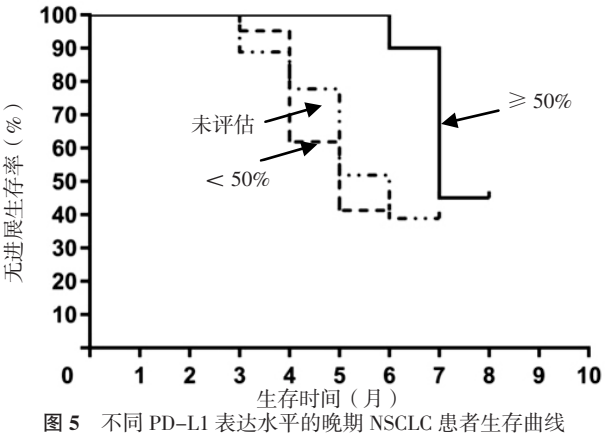

图 5　不同 PD-L1 表达水平的晚期 NSCLC 患者生存曲线

Figure 5　Survival curve of advanced NSCLC patients with different expression level of PD-L1

紫杉醇是一种经典的抗肿瘤药物，其在肺癌、卵巢癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤的治疗中发挥了巨大作用[25]。白蛋白结合型紫杉醇规避了紫杉醇本身极难溶于水的问题，以白蛋白作为载体，结合紫杉醇形成全新的纳米颗粒类型制剂[26]，其可大幅度减少紫杉醇带来的过敏反应，且在肿瘤组织中有较高浓度，为癌症患者带来明显的临床疗效及更少的毒副作用[27-28]。

在多种免疫联合治疗模式中，免疫联合化疗对于 NSCLC 患者更具有治疗优势。KEYNOTE-042 研究[29]

结果显示，采用免疫单药与化疗治疗的患者生存曲线存在交叉，表明小部分患者无法从免疫单药治疗中获益。但 CameL 研究[8]、KEYNOTE-189 研究[30]、ROSELL 等[31]研究均显示，采用免疫联合化疗与单纯化疗的患者生存曲线初期即有明显差异，提示对于能够耐受免疫联合化疗的患者，免疫联合化疗或是目前最理想的治疗方案。本研究采用卡瑞利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期 NSCLC 患者，结果显示，本组患者 ORR 为 50.0%，DCR 为 72.5%，中位 PFS 为 6.30 个月，与 CameL 研究[8]结果一致；本组患者中位 PFS 与 SOCINSKI 等[27]开展的白蛋白结合型紫杉醇一线方案治疗 NSCLC 的中位 PFS（6.3 个月）相当，但 ORR 高于其研究的 33%；ALTER0302 研究[32]结果显示，安罗替尼三线方案治疗晚期肺癌的中位 PFS 为 4.8 个月，ORR 为 10%，分别低于本组患者的中位 PFS、ORR。本研究结果还显示，不同转移类型、EGFR 突变状态、用药线数、PD-L1 表达水平的晚期 NSCLC 患者中位 PFS 间差异有统计学意义。

ICIs 虽为广大癌症患者带来福音，延长了患者的生存时间，但相伴而来的免疫相关不良反应（immune-related adverse events，irAEs）也给患者带来很多困扰。irAEs 通常可使机体多个系统受累，如皮肤、内分泌器官、肝脏等[33]。反应性皮肤毛细血管增生症是卡瑞利珠单抗最常见的药物相关不良反应，是一种主要发生于皮肤的 irAEs，其病理学特征是真皮层毛细血管增多和毛细血管内皮细胞增殖，其发病机制尚不明确，可能是由血管生成促成剂和抑制剂间的不平衡所致[34]。既往研究表明，单独应用卡瑞利珠单抗时，反应性皮肤毛细血管增生症发生率可达 66.8%~97.3%[34-37]，而联合阿帕替尼或化疗可降低反应性皮肤毛细血管增生症发生率[38]。本组患者出现 1~2 级反应性皮肤毛细血管增生症 23 例（57.5%），但并未危及患者生命，该症状在停药一段时间后可自行恢复。

综上所述，卡瑞利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇三线及以上方案治疗晚期 NSCLC 患者的近期 ORR、DCR 分别为 50.0%、72.5%，中位 PFS 为 6.30 个月；晚期 NSCLC 患者预后可能与转移类型、EGFR 突变状态、用药线数、PD-L1 表达水平有关。但本研究为回顾性研究，删失数据较多，故卡瑞利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇三线及以上方案治疗晚期 NSCLC 患者的临床疗效尚需要进一步证实。在临床实践中，还是应该综合考虑晚期 NSCLC 患者的 PD-L1 表达水平、驱动基因状态、肝 / 脑转移情况、经济负担等具体情况进行临床决策。

作者贡献：顾宁宁、韩正祥进行文章的构思与设计；王红梅进行研究的实施与可行性分析；顾宁宁、宋振鑫进行数据收集、整理、分析；顾宁宁进行结果分析与解释、撰写论文；宋振鑫进行论文的修订；杜秀平负责文章的质量控制及审校；韩正祥对文章整体负责、监督管理。

所有作者声明不存在利益冲突，本研究与药品厂家之间无利益冲突。

参考文献

[1] SIEGEL R L，MILLER K D，JEMAL A.Cancer statistics，2016[J].CA Cancer J Clin，2016，66（1）：7-30.DOI：10.3322/caac.21332.

[2] 王宁，刘硕，杨雷，等.2018 全球癌症统计报告解读[J].肿瘤综合治疗电子杂志，2019，5（1）：87-97.
WANG N，LIU S，YANG L，et al.Interpretation on the report of global cancer statistics 2018[J].Journal of Multidisciplinary Cancer Management（Electronic Version），2019，5（1）：87-97.

[3] ROSELL R，KARACHALIOU N.Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer[J].Lancet，2016，387（10026）：1354-1356.DOI：10.1016/S0140-6736(15)01125-3.

[4] TSOUKALAS N，KIAKOU M，TSAPAKIDIS K，et al.PD-1 and PD-L1 as immunotherapy targets and biomarkers in non-small cell lung cancer[J].J BUON，2019，24（3）：883-888.

[5] GOULD M K.Lung cancer screening and elderly adults：do we have sufficient evidence?[J].Ann Intern Med，2014，161（9）：672-673.DOI：10.7326/M14-2006.

[6] SCHILLER J H，GANDARA D R，GOSS G D，et al.Non-small-cell lung cancer：then and now[J].J Clin Oncol，2013，31（8）：981-983.DOI：10.1200/JCO.2012.47.5772.

[7] MO H N，HUANG J，XU J C，et al.Safety，anti-tumour activity，and pharmacokinetics of fixed-dose SHR-1210，an anti-PD-1 antibody in advanced solid tumours：a dose-escalation，phase 1 study[J].Br J Cancer，2018，119（5）：538-545.DOI：10.1038/s41416-018-0100-3.

[8] ZHOU C C，CHEN G Y，HUANG Y C，et al.Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer（CameL）：a randomised，open-label，multicentre，phase 3 trial[J].Lancet Respir Med，2021，9（3）：305-314.

[9] EISENHAUER E A，THERASSE P，BOGAERTS J，et al.New response evaluation criteria in solid tumours：revised RECIST guideline（version 1.1）[J].Eur J Cancer，2009，45（2）：228-247.DOI：10.1016/j.ejca.2008.10.026.

[10] National Institute of Cancer.Common terminology criteria for adverse events（CTCAE）v4.0[EB/OL].[2021-01-15].https：//ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

[11] XIA L，LIU Y，WANG Y.PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer：current status and future directions[J].Oncologist，2019，24（suppl 1）：S31-41.DOI：10.1634/theoncologist.2019-io-s1-s05.

[12] SINGH S，HASSAN D，ALDAWSARI H M，et al.Immune checkpoint inhibitors：a promising anticancer therapy[J].

Drug Discov Today，2020，25（1）：223-229.DOI：10.1016/j.drudis.2019.11.003.

[13] ANTONIA S J，BORGHAEI H，RAMALINGAM S S，et al.Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer：a pooled analysis [J]. Lancet Oncol，2019，20（10）：1395-1408.DOI：10.1016/S1470-2045(19)30407-3.

[14] NADAL E，MASSUTI B，DÓMINE M，et al.Immunotherapy with checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer：insights from long-term survivors [J].Cancer Immunol Immunother，2019，68（3）：341-352.DOI：10.1007/s00262-019-02310-2.

[15] HUI R，ÖZGÜROGLU M，VILLEGAS A，et al.Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage Ⅲ，unresectable non-small-cell lung cancer （PACIFIC）：a randomised，controlled，phase 3 study [J].The Lancet Oncology，2019，20（12）：1670-1680.DOI：10.1016/S1470-2045(19)30519-4.

[16] FEHRENBACHER L，SPIRA A，BALLINGER M，et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer （POPLAR）：a multicentre，open-label，phase 2 randomised controlled trial [J].Lancet，2016，387（10030）：1837-1846.DOI：10.1016/S0140-6736(16)00587-0.

[17] GADGEEL S，RODRÍGUEZ-ABREU D，SPERANZA G，et al.Updated analysis from KEYNOTE-189：pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol，2020，38（14）：1505-1517.DOI：10.1200/JCO.19.03136.

[18] LANGER C J，GADGEEL S M，BORGHAEI H，et al.Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced，non-squamous non-small-cell lung cancer：a randomised，phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study [J].Lancet Oncol，2016，17（11）：1497-1508.DOI：10.1016/S1470-2045(16)30498-3.

[19] 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.

[20] 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.

[21] 解婷，陈天君，王何刚 . 程序性细胞死亡受体 1/ 程序性死亡受体 1 配体 1 抗体联合化疗药物治疗晚期非小细胞肺癌患者的有效性及安全性研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志，2020，28（10）：84-88.DOI：10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.015.
XIE T，CHEN T J，WANG H G.Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 antibody combined with chemotherapy in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer [J].Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease，2020，28（10）：84-88.DOI：10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.015.

[22] MARKHAM A，KEAM S J.Camrelizumab：first global approval[J]. Drugs，2019，79（12）：1355-1361.DOI：10.1007/s40265-019-01167-0.

[23] QIN S K，REN Z G，MENG Z Q，et al.Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma：a multicentre，open-label，parallel-group，randomised，phase 2 trial [J].Lancet Oncol，2020，21（4）：571-580.DOI：10.1016/S1470-2045(20)30011-5.

[24] HUANG J，XU J，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.

[25] VON HOFF D D，RAMANATHAN R K，BORAD M J，et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer：a phase Ⅰ/Ⅱ trial [J]. J Clin Oncol，2011，29（34）：4548-4554.DOI：10.1200/JCO.2011.36.5742.

[26] IBRAHIM N K，DESAI N，LEGHA S，et al.Phase Ⅰ and pharmacokinetic study of ABI-007，a cremophor-free，protein-stabilized，nanoparticle formulation of paclitaxel [J].Clin Cancer Res，2002，8（5）：1038-1044.

[27] SOCINSKI M A，BONDARENKO I，KARASEVA N A，et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer：final results of a phase Ⅲ trial [J].J Clin Oncol，2012，30（17）：2055-2062.DOI：10.1200/JCO.2011.39.5848.

[28] 李旭，艾斌，张萍，等 . 以白蛋白结合型紫杉醇为基础的方案治疗晚期肺癌的临床疗效及安全性观察 [J]. 中国肺癌杂志，2017，20（7）：479-484.

[29] MOK T S K，WU Y L，KUDABA I，et al.Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated，PD-L1-expressing，locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer （KEYNOTE-042）：a randomised，open-label，controlled，phase 3 trial [J].Lancet，393（10183）：1819-1830.DOI：10.1016/S0140-6736(18)32409-7.

[30] GARASSINO M C，GADGEEL S，ESTEBAN E，et al.Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated，metastatic，non-squamous non-small-cell lung cancer （KEYNOTE-189）：a multicentre，double-blind，randomised，placebo-controlled，phase 3 trial[J].Lancet Oncol，2020，21（3）：387-397.DOI：10.1016/S1470-2045(19)30801-0.

（下转第 33 页）

10.3969/j.issn.1009-6213.2019.02.004.
ZHONG B.Analysis of risk factors and preventive measures of deep venous thrombosis in patients with craniocerebral injury［J］. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis，2019，25（2）：194-196.DOI：10.3969/j.issn.1009-6213.2019.02.004.

［15］VELLA M A，CRANDALL M L，PATEL M B.Acute management of traumatic brain injury［J］.Surg Clin N Am，2017，97（5）：1015-1030.DOI：10.1016/j.suc.2017.06.003.

［16］IBRAHIM N A，HASSAN F M，ELGARI M M，et al.Risk factors for deep vein thrombosis of lower extremities in Sudanese women［J］. Vasc Health Risk Manag，2018，14：157-164.DOI：10.2147/VHRM.S170556.

［17］RAU C S，WU S C，CHEN Y C，et al.Effect of age on Glasgow Coma scale in patients with moderate and severe traumatic brain injury：an approach with propensity score-matched population［J］. Int J Environ Res Public Health，2017，14（11）：E1378.DOI：10.3390/ijerph14111378.

［18］SKRIFVARS M B，BAILEY M，PRESNEILL J，et al.Venous thromboembolic events in critically ill traumatic brain injury patients［J］.Intensive Care Med，2017，43（3）：419-428.DOI：10.1007/s00134-016-4655-2.

［19］菅敏钰，俞美荣，刘海洋，等.颅脑外伤术后下肢深静脉血栓影响因素分析［J］.国际麻醉学与复苏杂志，2019，40（11）：1041-1044.DOI：10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.11.009.
JIAN M Y，YU M R，LIU H Y，et al.Analysis influencing factors on deep vein thrombosis formation on patients with traumatic brian injury［J］.International Journal of Anesthesiology and Resuscitation，2019，40（11）：1041-1044.DOI：10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.11.009.

［20］刘青青，李杨，夏志伟，等.北京某大型综合医院术后静脉血栓栓塞症发生的危险因素分析［J］.现代预防医学，2019，46（16）：3063-3067.
LIU Q Q，LI Y，XIA Z W，et al.Analysis of the risk factors of postoperative venous thromboembolism in large general hospital in Beijing［J］.Modern Preventive Medicine，2019，46（16）：3063-3067.

［21］CHOI J H，SUH Y S，CHOI Y，et al.Comprehensive analysis of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for preoperative prognostic prediction nomogram in gastric cancer［J］.World J Surg，2018，42（8）：2530-2541.DOI：10.1007/s00268-018-4510-4.

［22］杨田军，韦刚，朱春艳，等.单纯重度脑外伤患者深静脉血栓的发生率及其危险因素分析［J］.中华危重病急救医学，2019，31（2）：182-186.DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.012.
YANG T J，WEI G，ZHU C Y，et al.Incidence and risk factor analysis of deep venous thrombosis in patients with severe traumatic brain injury［J］.Chinese Critical Care Medicine，2019，31（2）：182-186.DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.012.

［23］储爱琴，程兰，许庆珍，等.两种血栓风险评估模型筛查住院患者深静脉血栓形成的效果［J］.中国临床保健杂志，2020，23（2）：247-251.DOI：10.3969/J.issn.1672-6790.2020.02.027.
CHU A Q，CHENG L，XU Q Z，et al.The screening effect of two thrombus risk assessment models on deep venous thrombosis in hospitalized patients［J］.Chinese Journal of Clinical Healthcare，2020，23（2）：247-251.DOI：10.3969/J.issn.1672-6790.2020.02.027.

（收稿日期：2021-02-14；修回日期：2021-04-13）
（本文编辑：崔丽红）

（上接第27页）

［31］ROSELL R，ITO M.Neoadjuvant atezolizumab plus chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancer［J］.Lancet Oncol，2020，21（6）：736-738.DOI：10.1016/s1470-2045(20)30146-7.

［32］HAN B，LI K，ZHAO Y，et al.Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer：a multicentre，randomised phase Ⅱ trial（ALTER0302）［J］.Br J Cancer，2018，118（5）：654-661.DOI：10.1038/bjc.2017.478.

［33］FRIEDMAN C F，PROVERBS-SINGH T A，POSTOW M A.Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors：a review［J］.JAMA Oncol，2016，2（10）：1346-1353.DOI：10.1001/jamaoncol.2016.1051.

［34］CHEN X L，MA L Y，WANG X，et al.Reactive capillary hemangiomas：a novel dermatologic toxicity following anti-PD-1 treatment with SHR-1210［J］.Cancer Biol Med，2019，16（1）：173-181.DOI：10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0172.

［35］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］.Clinical Trial，2018，24（6）：1296-1304.DOI：10.1158/1078-0432.CCR-17-2439.

［36］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.

［37］LICKLITER J D，GAN H K，VOSKOBOYNIK M，et al.A first-in-human dose finding study of camrelizumab in patients with advanced or metastatic cancer in australia［J］.Drug Des Devel Ther，2020，14：1177-1189.DOI：10.2147/DDDT.S243787.

［38］XU J M，ZHANG Y，JIA R，et al.Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma，gastric，or esophagogastric junction cancer：an open-label，dose escalation and expansion study［J］.Clin Cancer Res，2019，25（2）：515-523.DOI：10.1158/1078-0432.CCR-18-2484.

（收稿日期：2021-02-15；修回日期：2021-04-28）
（本文编辑：谢武英）