

• 慢病专题:癌症 •

特瑞普利单抗联合奥希替尼治疗 EGFR 阳性晚期非小细胞肺癌的临床研究^{*}

贾西云,常金明,张钧硕,任中海

(南阳市中心医院肿瘤内科,河南 南阳 473000)

[摘要] **目的** 探讨表皮生长因子受体(EGFR)阳性晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者应用特瑞普利单抗联合奥希替尼治疗的临床效果。**方法** 依据随机数字表法将 2021 年 12 月至 2023 年 9 月该院收治的 90 例 EGFR 阳性晚期 NSCLC 患者分为对照组(45 例,奥希替尼治疗)和观察组(45 例,特瑞普利单抗联合奥希替尼治疗),每 21 天为 1 个疗程,均持续治疗 3 个疗程。比较 2 组患者疾病控制率、治疗前后癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、免疫功能,统计治疗期间不良反应发生情况及随访 12 个月时生存情况。**结果** 观察组疾病控制率为 79.55%(35/44),高于对照组的 58.14%(25/43),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组血清 CEA、CYFRA21-1 水平分别为 $(24.25\pm3.28)\text{ng/mL}$ 、 $(5.40\pm1.52)\mu\text{g/L}$,均低于对照组的 $(30.73\pm3.52)\text{ng/mL}$ 、 $(7.43\pm2.12)\mu\text{g/L}$,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 分别为 (1.50 ± 0.38) 、 $(28.65\pm3.59)\%$ 、 $(50.39\pm3.41)\%$,均高于对照组的 (1.27 ± 0.29) 、 $(26.25\pm2.12)\%$ 、 $(46.25\pm4.84)\%$,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组腹泻、口腔黏膜炎 3~4 级占比少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。随访期间,观察组无进展生存期为 11.00(7.00,12.00)个月,长于对照组的 9.00(4.00,12.00)个月,差异有统计学意义($P<0.05$),组间总生存期及生存率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 特瑞普利单抗联合奥希替尼治疗 EGFR 阳性晚期 NSCLC,能提高疾病控制率,减少患者免疫损伤,并能延长患者无进展生存时间,降低不良反应严重程度。

[关键词] 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 奥希替尼; 特瑞普利单抗; 生存情况

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.01.006

中图法分类号:R734.2

文章编号:1009-5519(2026)01-0033-05

文献标识码:A

Clinical study of toripalimab combined with osimertinib in the treatment of EGFR-positive advanced non-small cell lung cancer^{*}

JIA Xiyun, CHANG Jinming, ZHANG Junshuo, REN Zhonghai

(Department of Oncology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of toripalimab combined with osimertinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 90 patients with EGFR-positive advanced NSCLC admitted to the hospital from December 2021 to September 2023 were randomly divided, using a random number table, into a control group (45 patients, treated with osimertinib alone) and an observation group (45 patients, treated with toripalimab combined with osimertinib). Each treatment cycle lasted 21 days, and all patients received three consecutive cycles. Disease control rate, serum carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1) levels before and after treatment, and immune function were compared between the two groups. The incidence of adverse reactions during treatment and survival outcomes at 12 months of follow-up were also recorded. **Results** The disease control rate in the observation group was 79.55%, which was significantly higher than that in the control group (58.14%) ($P<0.05$). After treatment, serum CEA and CYFRA21-1 levels in the observation group were $(24.25\pm3.28)\text{ng/mL}$ and $(5.40\pm1.52)\mu\text{g/L}$, respectively, which were significantly lower than those in the control group [$(30.73\pm3.52)\text{ng/mL}$ and $(7.43\pm2.12)\mu\text{g/L}$] (both $P<0.05$). Post-treatment immune function indices, including $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$, CD4^+ , and CD3^+ , were (1.50 ± 0.38) , $(28.65\pm3.59)\%$, and $(50.39\pm3.41)\%$ in the observation group, all of which were significantly higher than those in the control group [(1.27 ± 0.29) , $(26.25\pm2.12)\%$, and $(46.25\pm4.84)\%$] ($P<0.05$). The proportion of

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20191450)。

作者简介:贾西云(1996—),硕士研究生,住院医师,主要从事晚期胃癌、非小细胞肺癌的研究。

grade 3—4 diarrhea and oral mucositis in the observation group was lower than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). During follow-up, the median progression-free survival in the observation group was 11.00 (7.00, 12.00) months, which was longer than that in the control group [9.00 (4.00, 12.00) months] ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences between the two groups in overall survival or survival rate ($P > 0.05$). **Conclusion** Toripalimab combined with osimertinib in the treatment of EGFR-positive advanced NSCLC can improve disease control rate, reduce immune impairment, prolong progression-free survival, and alleviate the severity of adverse reactions.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Epidermal growth factor receptor; Osimertinib; Toripalimab; Survival situation

肺癌是世界上发病率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占比最高^[1]。NSCLC 早期症状少,多数患者一旦发现即是晚期,失去手术治疗机会,临床上主要采用放、化疗等综合治疗,但整体治疗效果有限^[2]。近年来,随着临床对肿瘤驱动基因的深入研究发现,NSCLC 是多种驱动基因共同组成的肿瘤,而在众多驱动基因中,表皮生长因子受体(EGFR)突变作为肿瘤增殖和发展的关键驱动因素占重要地位,大约 50% 的亚洲 NSCLC 患者为 EGFR 阳性^[3]。而随之研发的个体化靶向药物在这类 NSCLC 患者的治疗中也取得了巨大成功^[3-4]。

奥希替尼属于不可逆 EGFR 敏感突变抑制剂,以其优越的有效性、较好的安全性及独特的穿透血脑屏障的能力,一经上市迅速成为 EGFR 阳性晚期 NSCLC 一线用药,也是《美国国家综合癌症网络实践指南》^[5]中首选靶向治疗药物。随着大量研究和临床试验发现,靶向药物虽可有效控制肿瘤的生长和扩散,但长期使用将导致免疫抑制,影响免疫功能,治疗效果仍有限。在 2022 年《免疫检查点抑制剂临床应用指南》^[6]中指出,免疫检查点抑制剂可在多种情况下治疗 NSCLC,也是 EGFR 阳性靶向药物治疗失败后的选择。特瑞普利单抗是抗程序性死亡受体-1(PD-1)受体的全人源单克隆抗体,可通过在 T 细胞上表达,并参与调节免疫系统的功能,重新激活 T 细胞的抗肿瘤活性,达到抗肿瘤的目的^[7]。但特瑞普利单抗联合奥希替尼同期治疗的相关研究较少,多是在奥希替尼治疗失败后使用,而在一线靶向期间应用是否能提高获益,仍待证实。基于此背景,本研究展开前瞻性分析,以探究特瑞普利单抗联合奥希替尼治疗 EGFR 阳性晚期 NSCLC 的临床效果。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 样本量计算 根据样本量计算公式 $n = \frac{2pq(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{(P_1 - P_2)^2}$ 计算样本量, n 代表每组样本量, $Z_{1-\alpha/2}$ 和 $Z_{1-\beta}$ 为统计量 z 值, α 取 0.05, $Z_{1-\alpha/2}$ 为 1.96, β 取 0.2, $Z_{1-\beta}$ 为 0.84, 检验方式为双侧检验,本研究以疾病控制率为观察重点,参照俞强^[8]研究中 2 组 EGFR 阳性晚期 NSCLC 患者的疾病控制率, P_1 和 P_2 分别

代表对照组(奥希替尼+培美曲塞+顺铂治疗)和观察组(奥希替尼+培美曲塞+顺铂+血管生成抑制剂治疗)的疾病控制率分别为 70.97%、38.71%, P 代表 P_1 和 P_2 的均值。将数值代入公式得出 $n = 41$, 考虑脱落率,故在此基础上增加 10% 的样本量,每组样本量为 45 例,最终纳入 90 例患者作为研究对象。

1.1.2 一般资料 选取 2021 年 12 月至 2023 年 9 月本院收治的 EGFR 阳性晚期 NSCLC 患者 90 例作为研究对象,根据随机数字表法将其分为对照组(45 例)和观察组(45 例)。对照组中女 15 例,男 30 例;合并基础疾病:高血压 30 例,糖尿病 25 例;年龄 43~62 岁,平均 (53.58 ± 3.89) 岁;病理类型:腺癌 34 例,鳞癌 11 例。观察组中女 12 例,男 33 例;合并基础疾病:高血压 27 例,糖尿病 28 例;年龄 40~61 岁,平均 (52.85 ± 4.01) 岁;病理类型:腺癌 35 例,鳞癌 10 例。2 组基本资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究的实施获得医院伦理委员会批准(批号:KY2021-0079),患者与家属对研究知情并签署同意书。纳入标准:(1)符合诊断标准^[9],且经病理学、细胞学、实时聚合酶链反应基因检测技术等检查确诊为 EGFR 阳性 NSCLC;(2)预计生存期 > 6 个月;(3)T790M 阳性;(4)TNM 分期^[9]为Ⅳ期。

1.1.3 排除标准 (1)合并其他恶性肿瘤,如胃癌、食管癌、直肠癌等;(2)既往有靶向、免疫检查点抑制剂治疗史;(3)存在严重免疫系统疾病;(4)合并心脏病、肾衰竭等其他重要脏器病变;(5)接受过相关治疗但无效或治疗后复发;(6)对特瑞普利单抗或奥希替尼过敏;(7)严重肝肾功能异常;(8)存在先天性长 QT 间期综合征;(9)年龄 ≥ 65 岁。

1.1.4 剔除或脱落标准 (1)研究期间失访或主动退出治疗;(2)发生严重不良反应需要停止用药者;(3)擅自停药或擅自服用其他药物。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组予奥希替尼治疗,口服甲磺酸奥希替尼片(AstraZeneca AB 生产,规格:40 毫克/片),每次 80 mg,每天 1 次,于患者出现严重不良反应或疾病进展时停药。观察组予奥希替尼联合特瑞普利单抗治疗,奥希替尼用法用量同对照组,同时使用特瑞普利单抗注射液(上海君实生物医药科技股

份有限公司生产,规格:240 毫克/瓶)3 mg/kg,于每个疗程第 1 天给药,在无菌条件下,将特瑞普利单抗注射液缓慢注入 100 mL 的 0.9%氯化钠注射液中,配置成浓度为 1~3 mg/mL 的稀释液,静脉滴注 60 min 以上(若首次静脉滴注时耐受性良好,第 2 次滴注时间可缩短至 30 min,若再次耐受良好,后续静脉滴注可在 30 min 内完成),21 d 为 1 个疗程。2 组均在治疗 3 个疗程后评估疗效。

1.2.2 观察指标 (1)疾病控制率。治疗 3 个疗程结束次日监测病灶消失情况,并持续观察至治疗结束后至少 4 周,参照实体瘤疗效评价标准^[10]评估治疗效果,疾病控制率=疾病稳定率+部分缓解率+完全缓解率。疾病进展:肿瘤最大直径于治疗前相比增加≥20%;疾病稳定:肿瘤最大直径于治疗前相比减少<30%或增加<20%;部分缓解:肿瘤最大直径于治疗前相比减少≥30%;完全缓解:所有靶病灶消失。(2)肿瘤标志物。采集患者静脉血 5 mL,经 3 500 r/min 离心处理 10 min,取血清,采用化学发光法(试剂盒购自湖南莱拓福生物)检测患者治疗前和治疗 3 个疗程时血清细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)水平。(3)免疫指标。采用流式细胞仪(碧迪医疗有限公司生产,型号:BD FACSCanto)检测 2 组患者治疗前和治疗 3 个疗程时免疫指标,包括 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺。(4)不良反应发生情况。统计患者治疗期间白细胞计数减少、腹泻、口腔黏膜炎等发生情况,并依据美国国家癌症协会常见毒性标准分级评价发生程度^[11]。(5)生存情况。所有患者在首次给药后 1~2 个月内进行初次随访,之后每 2~3 个月进行 1 次门诊复查,在治疗完成后均至少完成 12 个月的随访,记录患者随访期间无进展生存时间(用药至疾病进展阶段或病死)和总生存期(患者开始治疗至任何原因导致的病死或末次随访结束的时间)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS25.0 统计软件对数据进行分析,2 组生存时间比较应用 Kaplan-Meier 生存分析法,采用 Log Rank χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;百分比表示计数资料,采用 χ^2 检验;计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间/

组内采用独立/配对样本 t 检验;偏态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组疾病控制率比较 治疗期间,对照组剔除 2 例,最终纳入 43 例,观察组剔除 1 例,最终纳入 44 例。2 组疾病控制率比较,观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 2 组肿瘤标志物水平比较 治疗后,2 组血清 CYFRA21-1、CEA 水平均较治疗前降低,且观察组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 2 组临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	控制
观察组	44	0	20(45.45)	15(34.09)	9(20.45)	35(79.55)
对照组	43	0	18(41.86)	7(16.28)	18(41.86)	25(58.14)
<i>Z/χ²</i>	—		2.435			4.656
<i>P</i>	—		0.015			0.031

注:—表示无此项。

表 2 2 组肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)		CYFRA21-1(μg/L)	
		治疗前	治疗 3 个疗程	治疗前	治疗 3 个疗程
观察组	44	66.67±5.12	24.25±3.28 ^a	14.17±2.70	5.40±1.52 ^a
对照组	43	66.13±5.16	30.73±3.52 ^a	13.52±2.65	7.43±2.12 ^a
<i>t</i>	—	0.490	8.886	1.139	5.142
<i>P</i>	—	0.625	<0.001	0.258	<0.001

注:—表示无此项;与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 2 组免疫功能比较 治疗 3 个疗程后,2 组 CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺ 均较治疗前降低,但观察组较高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 2 组不良反应发生情况比较 2 组患者治疗期间均有不良反应发生,组间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但观察组腹泻、口腔黏膜炎发生程度较对照组轻微,3~4 级占比少于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 2 组免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44	54.62±5.33	50.39±3.41 ^a	32.07±4.27	28.65±3.59 ^a	1.89±0.69	1.50±0.38 ^a
对照组	43	54.12±4.67	46.25±4.84 ^a	32.62±5.09	26.25±2.12 ^a	1.93±0.61	1.27±0.29 ^a
<i>t</i>	—	0.465	4.621	0.547	3.786	0.286	3.168
<i>P</i>	—	0.643	<0.001	0.586	<0.001	0.775	0.002

注:—表示无此项;与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 2 组生存情况比较 2 组总生存率、总生存期比较,差异均有统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,

观察组无进展生存期更长,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 4 2 组不良反应发生率和分级比较[n(%)]					
组别	n	白细胞水平减少			
		1 级	2 级	3 级	4 级
观察组	44	5(11.36)	7(15.91)	9(20.45)	6(13.64)
对照组	43	6(13.95)	5(11.63)	7(16.28)	4(9.30)
Z/χ ²	—	0.583			0.920
P	—	0.560			0.338

组别	n	腹泻			
		1 级	2 级	3 级	4 级
观察组	44	10(22.73)	12(27.27)	9(20.45)	2(4.55)
对照组	43	6(13.95)	10(23.26)	14(32.56)	7(16.28)
Z/χ ²	—	2.141			1.688
P	—	0.032			0.194

组别	n	口腔黏膜炎			
		1 级	2 级	3 级	4 级
观察组	44	12(27.27)	10(22.73)	7(15.91)	5(11.36)
对照组	43	5(11.63)	6(13.95)	16(37.21)	11(25.58)
Z/χ ²	—	2.809			1.878
P	—	0.005			0.171

注：—表示无此项。

表 5 2 组生存情况比较				
组别	n	总生存	无进展生存期	总生存期
		[n(%)]	[M(P ₂₅ ,P ₇₅),个月]	[M(P ₂₅ ,P ₇₅),个月]
观察组	44	34(77.27)	11.00(7.00,12.00)	9.00(7.00,12.00)
对照组	43	30(69.77)	9.00(4.00,12.00)	8.00(4.00,12.00)
Z/χ ²	—	0.630	2.045	1.536
P	—	0.427	0.041	0.125

注：—表示无此项。

3 讨 论

随着临床医学的发展,针对基因突变的 EGFR 阳性晚期 NSCLC 的靶向治疗逐渐取代铂类化疗,奥希替尼是这类患者主要靶向药,药物能通过中断肿瘤细胞的信号传导,抑制肿瘤的生长和扩散,在延长患者无进展生存期方面效果显著^[12]。但有研究报道,肿瘤细胞、基质、免疫细胞和细胞外成分共同构成肿瘤免疫微环境,微环境中各细胞之间复杂的相互作用是癌症发展的关键,也可能影响靶向药物治疗效果^[13]。此外,靶向药虽不似化疗药物会严重损伤患者的免疫,但仍有影响。因此,越来越多的研究将关注点放在通过改善肿瘤免疫微环境来提高靶向药物治疗效果。

针对 PD-1 和其配体的免疫检查点抑制剂在晚期 NSCLC 中有很好的治疗反应,能通过抑制肿瘤免疫的负调控机制,增强免疫细胞活力,改变肿瘤周围的免疫微环境,达到抗肿瘤、杀伤肿瘤细胞的目的。且多项随机对照研究证实,与单独靶向药物治疗相比,免疫检查点抑制剂联合靶向药物治疗能提高 NSCLC 患者疾病控制率^[7,14]。特瑞普利单抗作为一种 PD-1 剂,有很好的选择性及亲和力,能阻断淋巴细胞、树突细胞与癌症细胞的相互作用,建立免疫机制,发挥抗肿瘤活性^[15]。本研究选择上述 2 种药物联合治疗 EGFR 阳性晚期 NSCLC,旨在通过特瑞普利单抗激

活淋巴细胞抗肿瘤活性,与奥希替尼产生协同增效作用,提高整体治疗获益。本研究结果显示,与对照组相比,观察组疾病控制率、免疫功能指标均较高,治疗后肿瘤标志物水平低,提示特瑞普利单抗联合奥希替尼治疗 EGFR 阳性晚期 NSCLC,能减少靶向药应用带来的免疫影响,起到免疫保护作用,增强靶向治疗效果,这与李嘉敏等^[16]研究发现的加用特瑞普利单抗治疗后可提高患者疾病控制率和免疫功能指标的结果一致。分析其原因可能是,奥希替尼可通过抑制 EGFR 的酪氨酸激酶活性,抑制肿瘤细胞的分化和生长,诱导肿瘤细胞凋亡,降低肿瘤恶性程度^[17]。而特瑞普利单抗能通过与 PD-1 受体结合,阻断 PD-1 与其配体结合,激活 T 细胞,增强免疫系统对肿瘤细胞的攻击,促进肿瘤细胞凋亡^[18]。因此,特瑞普利单抗联合奥希替尼,能相互协作,通过调节 EGFR 阳性晚期 NSCLC 患者免疫功能,共同发挥抗肿瘤机制,更好地治疗疾病,提高疾病控制率。

本研究结果显示,随访 12 个月,2 组总生存率、总生存时间均无统计学差异,但观察组无进展生存时间更长,说明瑞普利单抗联合奥希替尼能延长患者无进展生存时间。分析其原因可能是,奥希替尼能高度选择性抑制 EGFR 突变体活性,对于携带 EGFR 特定基因突变的 NSCLC 细胞,该药能精准阻断癌细胞的生长信号传导^[19]。而在此基础上联合特瑞普利单抗,药物通过激活患者免疫系统,能更有效地识别和杀死表达 EGFR 的 NSCLC 细胞,进一步抑制肿瘤的发展和转移,保证抗肿瘤效果,患者生存时间得以延长。而对于 2 组总生存率、总生存时间方面无显著差异,可能由于本研究随访时间较短,且样本量较小,导致统计效能不足,难以验证总生存率和总生存时间的潜在获益,导致 2 组总生存率、总生存时间均无显著差异。恶性肿瘤的治疗,除了肿瘤控制率外,药物治疗的安全性也备受关注。本研究中,组间不良反应发生率无统计学差异,说明特瑞普利单抗的应用不会导致不良反应加重,但整体上减毒作用并不显著,这也可能与本研究纳入样本量较少有关。针对上述情况,未来还需延长研究时间、增加样本量,并纳入生存曲线动态分析,以更全面验证两者联合治疗对患者生存、安全性的获益情况。而在对比分析各不良反应的等级程度发现,观察组腹泻、口腔黏膜炎发生程度较对照组更轻微,说明特瑞普利单抗可能减轻奥希替尼导致的不良反应程度,这可能与特瑞普利单抗能通过重新激活免疫系统,有助于患者更好地应对治疗过程中的细胞损伤有关。

综上所述,特瑞普利单抗联合奥希替尼治疗 EGFR 阳性晚期 NSCLC,能提高疾病控制率,减少患者免疫损伤,并能延长患者无进展生存时间,降低不良反应严重程度。

参考文献

[1] MILLER K D,NOGUEIRA L,MARIOTTO A B,et al.

Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5):363-385.

[2] 崔莹,王冰心,郭琳,等.同步放化疗联合诱导化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌患者疗效及其对血清血管内皮生长因子、免疫功能和生存质量的影响[J]. *临床内科杂志*, 2024, 41(11):747-750.

[3] SHI Y, AU J S, THONGPRASERT S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2):154-162.

[4] 陈珑,王翠英,何冬雷.经靶向分子药物治疗的Ⅳ期非小细胞肺癌患者个体化治疗疗效和预后的相关因素[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(6):1333-1337.

[5] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. Non-small cell lung cancer, version 3. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Comp Canc Netw*, 2022, 20(5):497-530.

[6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织.中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂临床应用指南-2020 [M].北京:人民卫生出版社, 2020:17-44.

[7] 李超,来静,杨俊.伏美替尼联合特瑞普利单抗治疗 EGFR 基因突变阳性晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2024, 30(20):3387-3392.

[8] 俞强.奥希替尼联合培美曲塞、顺铂、血管生成抑制剂治疗 EGFR 突变阳性晚期非小细胞肺癌的临床效果分析[J]. *临床研究*, 2024, 32(12):39-42.

[9] 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.

[10] 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.

[11] HHS, NIH, NCI. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0.3 [EB/OL]. (2025-05-20) [2025-10-16]. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.

[12] 李泞甫,陈旭澜,曾蓓蕾,等.奥希替尼靶向治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. *中国药业*, 2024, 33(10):101-103.

[13] 徐圆圆,张丽,金良昆.免疫微环境介导的肿瘤耐受机制及其靶向治疗[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2017, 44(8):594-596.

[14] 顾艳斐,田笑如,王若天,等.奥希替尼联合贝伐珠单抗在获得性 EGFR T790M 突变晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2022, 25(12):843-851.

[15] 冉方兰,张孝彬,卢安静,等.特瑞普利单抗注射液联合长春瑞滨+顺铂化疗一线治疗晚期 NSCLC 的效果及对外周血淋巴细胞 PD-1 变化的影响[J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(11):981-985.

[16] 李嘉敏,杨蕊梦,韦瑞丽,等.仑伐替尼通过调节肿瘤免疫微环境协同增强免疫检查点抑制剂对肝细胞癌的疗效[J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(5):786-795.

[17] 王千毓,李祥梦,杨衿记.奥希替尼一线治疗 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌患者的疗效分析[J]. *循证医学*, 2021, 21(3):178-183.

[18] 蔡智慧,杨宇晨,姚远,等.特瑞普利单抗治疗非小细胞肺癌 2 例报道[J]. *重庆医学*, 2022, 51(9):1617-1620.

[19] 王如坤,张振亮,邱斌,等.奥希替尼治疗 EGFR T790M 阳性非小细胞肺癌的临床疗效[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(7):1257-1260.

(收稿日期:2025-05-26 修回日期:2025-09-19)

(上接第 32 页)

[31] SMITH J, YU J, GORDON L, et al. Financial toxicity and out-of-pocket costs for patients with head and neck cancer: an Australian perspective [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 117(2):e260.

[32] PALMER P K, WEHRMEYER K, FLORIAN M P, et al. The prevalence, grouping, and distribution of stressors and their association with anxiety among hospitalized patients [J]. *PLoS One*, 2021, 16(12):e0260921.

[33] WANG M M, CHEN D M, ZHANG O, et al. Effect of family support on quality of postoperative Life in patients with digestive cancer [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(4):2072-2078.

[34] HAMPTON D M, HOLLIS D E, LLOYD D A, et al. Spiritual needs of persons with advanced cancer [J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2007, 24(1):42-48.

[35] 康慧,许玲玲,吴春苗.乳腺癌改良根治术后病耻感与社会支持、家庭关怀度相关性分析[J]. *中国医药导报*, 2024, 21(6):62-65.

[36] 张锐,刘鸿芹.食管癌根治术后患者心理弹性在家庭功能与恐惧疾病进展的中介效应研究[J]. *重庆医学*, 2022, 51(15):2579-2583.

[37] 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.

[38] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5):584-590.

[39] QIRKO S, PRIFTI V, KICAJ E, et al. Satisfaction levels of ambulatory patients with the quality of nursing care: validation and application of the patient satisfaction with nursing care quality questionnaire in Albania [J]. *Nurs Rep*, 2024, 15(1):4.

[40] YUSEFI A R, SARVESTANI S R, KAVOSI Z, et al. Patients' perceptions of the quality of nursing services [J]. *BMC Nurs*, 2022, 21(1):131.

(收稿日期:2025-05-13 修回日期:2025-09-19)