

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.19.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220916.0951.002.html\(2022-09-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220916.0951.002.html(2022-09-16))斑蝥酸钠维生素 B₆ 联合化疗治疗肺鳞癌的临床观察*罗燕¹,包中会^{1△},蒋义¹,姚岚¹,倪燕侠¹,黄琴¹,李少林²,任洪波¹,黄碧有¹

(1.重庆市巴南区第二人民医院肿瘤科 400054;2.重庆医科大学肿瘤学教研室 400016)

[摘要] **目的** 观察斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液联合化疗对晚期肺鳞癌患者体内 D-二聚体、鳞癌相关抗原 (SCC-Ag)、癌胚抗原 (CEA) 水平及近期疗效的影响。**方法** 选取 2019 年 10 月至 2021 年 5 月就诊于巴南区第二人民医院的 100 例晚期肺鳞癌患者,采用随机数字表法将患者分为两组,各 50 例。对照组给予紫杉醇联合顺铂 (TP) 化疗方案,观察组给予相同化疗方案并加用斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液,两组均化疗 6 个周期。所有患者在第 1 次化疗前 1 d 及最后 1 次化疗后 1 d 采集外周血检测血浆 D-二聚体及血清 SCC-Ag、CEA 水平并比较组间差异,同时比较两组近期疗效、不良反应发生情况及生活质量测量量表 (FACT-L) 评分。**结果** 化疗后两组不同 TNM 分期患者血浆 D-二聚体水平均较化疗前下降,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);化疗后,两组患者血浆 D-二聚体及血清 SCC-Ag、CEA 水平均下降 ($P < 0.05$),且观察组均低于对照组 ($P < 0.05$);化疗后,观察组总稳定率 (DCR) 与总有效率 (ORR) 略高于对照组 (82.0% vs. 70.0%, 32.0% vs. 26.0%, $P > 0.05$);两组红细胞减少、血压降低、腹痛腹泻、恶心呕吐、神经毒性、关节肌肉疼痛发生率无明显差异 ($P > 0.05$),观察组白细胞减少、中性粒细胞减少发生率低于对照组 ($P < 0.05$);化疗后观察组 FACT-L 各维度评分高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液联合化疗可在一定程度上改善晚期肺鳞癌患者的近期疗效。

[关键词] 肺鳞癌;斑蝥酸钠维生素 B₆;联合化疗;D-二聚体;鳞癌相关抗原;癌胚抗原**[中图分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)19-3284-05Clinical observation of sodium cantharidate vitamin B₆ injection combined with chemotherapy in the treatment of lung squamous cell carcinoma*LUO Yan¹,BAO Zhonghui^{1△},JIANG Yi¹,YAO Lan¹,NI Yanxia¹,HUANG Qin¹,LI Shaolin²,REN Hongbo¹,HUANG Biyou¹

(1. Department of Oncology, Chongqing Banan Second People's Hospital, Chongqing 400054, China;

2. Teaching and Research Section of Oncology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of sodium cantharidate vitamin B₆ injection combined with chemotherapy on the levels of D-dimer, squamous cell carcinoma-related antigen (SCC-Ag) and carcino-embryonic antigen (CEA), and short term efficacy in the patients with advanced lung squamous cell carcinoma. **Methods** A total of 100 patients with advanced lung squamous cell carcinoma in the Banan District Second People's Hospital from October 2019 to May 2021 were selected and divided into the two groups according to the random number table method, 50 cases in each group. The control group was treated with the chemotherapy scheme of paclitaxel combining cisplatin (TP), while the observation group was given the same chemotherapeutic scheme, and sodium cantharidate vitamin B₆ injection was added. Both groups received 6 cycles of chemotherapy. Peripheral blood of all cases were collected to test plasma D-dimer, SCC-Ag and CEA levels on 1 d before the first chemotherapy and on 1 d after the last chemotherapy, and the differences between the two groups were compared. At the same time, the short term efficacy, occurrence of adverse reactions and scores of quality of life measurement scale (FACT-L) were compared between the two groups. **Results** The plasma D-dimer levels after chemotherapy in the two groups with different TNM stages were decreased compared with those before chemotherapy, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After the chemotherapy, the plasma level of D-dimer, serum levels of SCC-Ag and CEA in both groups were decreased ($P < 0.05$), moreover, the the plasma level of D-dimer, serum levels of SCC-Ag and CEA in the observation group were

* 基金项目:重庆市重点疾病防治技术攻关课题(2019ZX002)。 作者简介:罗燕(1988—),主治医师,学士,主要从事肿瘤化疗研究。

△ 通信作者, E-mail: wanyu128@sina.com。

lower than those in the control group ($P < 0.05$). The disease control rate (DCR) and overall response rate (ORR) after chemotherapy in the observation group were slightly higher than those in the control group (82.0% vs. 70.0%, 32.0% vs. 26.0%, $P > 0.05$). There was no significant difference in the incidence rates of erythropenia, blood pressure reduction, abdominal pain and diarrhea, nausea and vomiting, neurotoxicity, arthralgia and myalgia between the two groups ($P > 0.05$), while the incidence rates of leukopenia and neutropenia in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After chemotherapy, the scores on all dimensions of FACT-L in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sodium cantharidate vitamin B₆ injection combined with chemotherapy could improve the short term efficacy of the patients with advanced lung squamous cell carcinoma to some extent.

[Key words] lung squamous cell carcinoma; sodium cantharidate and vitamin B₆; combined chemotherapy; D-dimer; squamous carcinoma-associated antigen; carcinoembryonic antigen

近年来流行病学调查显示,2020 年全球肺癌估计新发病例为 220.7 万例,发病率位列恶性肿瘤第 2 位,病死率居全球第 1 位^[1-2]。我国肺癌发病率及病死率均居首位,是我国恶性肿瘤的头号杀手^[3]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的肺癌亚型,占肺癌总病例数的 80%~85%。超过 60% 的 NSCLC 患者在诊断时已是局部晚期(Ⅲ、Ⅳ期)或转移,手术切除机会较小^[4]。对于 NSCLC 中的晚期肺鳞癌患者,临床主要以放疗、化疗、靶向治疗及生物治疗等手段为主^[5]。虽然化疗或靶向治疗改善了某些亚型肺癌的临床结果,但高达 90% 的患者不可避免地复发,5 年生存率低于 20%^[6-7]。血清癌胚抗原(CEA)、鳞癌相关抗原(SCC-Ag)等可能与患者预后有关,已被广泛用作 NSCLC 患者化疗或靶向治疗疗效预测的生物标志物^[8-10]。晚期肿瘤常伴有凝血功能异常,血浆中 D-二聚体与多种恶性肿瘤的分期和转移密切相关。斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液属于复方制剂,文献报道具有良好的抗肿瘤作用^[11]。本研究旨在探讨晚期肺鳞癌患者斑蝥酸钠维生素 B₆ 联合化疗对血浆 D-二聚体、血清 SCC-Ag 及 CEA 水平的影响,以及近期疗效和对患者生活质量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 10 月至 2021 年 5 月就诊于巴南区第二人民医院肿瘤科的肺鳞癌患者,诊断标准参照中国临床肿瘤学会(CSCO)NSCLC 诊疗指南中的第 8 版肺癌分期标准(2017 年 1 月 1 日起执行),并结合影像学、病理诊断明确。纳入标准:(1)入院诊断为肺鳞癌,TNM 分期Ⅲ/Ⅳ期,失去手术机会或者存在远处转移;(2)Karnofsky 功能状态(KPS)评分为 60~90 分;(3)预计生存期>5 个月;(4)未合并其他脏器严重病变;(5)入院前 1 个月未行肺部手术;(6)医从性较好,患者及其家属均知情并自愿签署知情同意书。排除标准:(1)不能耐受放化疗,入院前存在肺部感染者;(2)合并其他恶性肿瘤者;(3)合并其他心、肝、肾等脏器功能不全者;(4)入院前 1 周内服用丹参、阿司

匹林、氯吡格雷等抗凝药物者。共纳入 100 例肺鳞癌患者,采用随机数字表法将患者分为两组,各 50 例。对照组男 31 例,女 19 例;年龄 49~75 岁,平均(62.88±10.16)岁;TNM 分期:Ⅲa 期 8 例、Ⅲb 期 16 例、Ⅲc 期 14 例、Ⅳ期 12 例。观察组男 30 例,女 20 例;年龄 31~79 岁,平均(60.90±11.08)岁;TNM 分期:Ⅲa 期 7 例、Ⅲb 期 15 例、Ⅲc 期 11 例、Ⅳ期 17 例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获重庆市巴南区第二人民医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

对照组采用紫杉醇联合顺铂(TP)化疗方案:紫杉醇注射液(江苏扬子江药业集团有限公司,国药准字 H20053001)135 mg/m²,第 1 天静脉滴注 3 h;顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字 H20040813),25 mg·m⁻²·d⁻¹,连用 3 d。21 d 为 1 个周期。观察组化疗方案与对照组一致,加用斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液(贵州柏强制药有限公司,国药准字 H20053863),0.5 mg 溶于 250 mL 生理盐水静脉滴注,每天 1 次,连用 5 d,与化疗药同步使用。两组均化疗 6 个周期。

1.2.2 评价指标

1.2.2.1 血浆 D-二聚体水平测定

两组患者于初次化疗前 1 d 和最后 1 次化疗后 1 d,采集肘正中静脉血 2.7 mL,保存于枸橼酸钠抗凝真空管,1 500×g 离心 15 min,取上层血浆,采用免疫比浊法自动测定 D-二聚体水平。试剂及仪器均购自美国 Instrumentation Laboratory 公司。

1.2.2.2 血清 SCC-Ag 及 CEA 水平测定

两组于初次化疗前 1 d 和最后 1 次化疗后 1 d,空腹状态下采集肘正中静脉血 3~5 mL,3 500r/min 离心 5 min,取上层血清,SCC-Ag 及 CEA 水平检测采用罗氏 Cobas e 801 电化学发光仪及配套试剂检验。

1.2.2.3 近期疗效

治疗疗效按实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1

版),所有目标病灶完全消失,肿瘤标志物正常,至少维持 4 周为完全缓解(CR);基线病灶最大径之和至少减少 $\geq 30\%$,至少维持 4 周为部分缓解(PR);基线病灶最大径之和至少增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶为进展(PD);基线病灶最大径之和有减少但未达 PR 或有增加但未达 PD 为稳定(SD)。总稳定率(DCR) = (CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$,总有效率(ORR) = (CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.2.4 不良反应

统计化疗期间两组患者红细胞减少、血压降低、腹痛腹泻、恶心呕吐、神经毒性、关节肌肉疼痛、白细胞减少、中性粒细胞减少的发生率。

1.2.2.5 肺癌患者生活质量测定量表(FACT-L)评分

FACT-L 包括活动、社会/家庭、生理、情感 4 个维度,每个维度 7 个选项,每个选项 0~4 分,总分 28 分,得分越高说明生活质量越好。评分标准,14 分以下判定为较差,14~21 分判定为一般,21 分以上判定为良好。于化疗前后对两组患者进行评分。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 统计学软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以中位数及其四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组不同 TNM 分期患者血浆 D-二聚体水平比较

观察组及对照组不同 TNM 分期患者化疗后外周血 D-二聚体水平均低于化疗前,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组化疗前后血浆 D-二聚体及血清 SCC-Ag、CEA 水平比较

两组患者化疗前血浆 D-二聚体及血清 SCC-Ag、CEA 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);同组化疗后均较化疗前明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且化疗后观察组均低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组不同 TNM 分期患者化疗前后血浆 D-二聚体水平比较 [$M(P_{25}, P_{75}), \mu\text{g/L}$]

组别	TNM 分期	<i>n</i>	化疗前	化疗后	<i>Z</i>	<i>P</i>
观察组	Ⅲ a 期	7	579.96(375.09,729.86)	303.32(283.42,357.96)	-2.364	0.018
	Ⅲ b 期	15	415.56(406.11,588.06)	256.56(214.78,349.46)	-4.252	<0.001
	Ⅲ c 期	11	412.66(365.37,586.73)	289.58(224.65,329.50)	-2.659	0.008
	Ⅳ 期	17	387.05(351.06,462.10)	289.79(224.25,301.24)	-3.978	<0.001
对照组	Ⅲ a 期	8	434.51(407.64,484.82)	338.72(304.25,364.48)	-2.100	0.036
	Ⅲ b 期	16	426.82(394.28,478.38)	343.67(315.19,388.70)	-3.354	0.001
	Ⅲ c 期	14	384.33(353.86,444.83)	338.55(264.74,358.20)	-2.803	0.005
	Ⅳ 期	12	364.16(355.21,384.63)	296.62(257.62,349.30)	-2.829	0.005

表 2 两组化疗前后血浆 D-二聚体及血清 SCC-Ag、CEA 水平比较 ($n=50$)

项目	对照组	观察组	<i>t/Z</i>	<i>P</i>
D-二聚体 [$M(P_{25}, P_{75}), \mu\text{g/L}$]				
化疗前	405.45(358.85,451.35)	411.70(367.14,583.82)	-0.924	0.356
化疗后	347.29(285.58,361.75) ^b	287.39(224.08,342.31) ^b	-3.033	0.002
SCC-Ag ($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)				
化疗前	8.88 \pm 1.26	9.76 \pm 1.27	0.685	0.458
化疗后	3.84 \pm 0.84 ^b	2.16 \pm 0.85 ^b	1.226	0.026
CEA ($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)				
化疗前	8.02 \pm 2.25	7.17 \pm 3.46	0.195	0.472
化疗后	6.80 \pm 1.70 ^a	5.24 \pm 1.96 ^a	1.015	0.028

^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$, 与同组化疗前比较。

2.3 两组近期疗效比较

观察组近期疗效中 ORR 与 DCR 略高于对照组,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.437, 1.974, P = 0.509$ 、

0.160),见表 3。

2.4 两组不良反应比较

化疗期间,两组患者红细胞减少、血压降低、腹痛

腹泻、恶心呕吐、神经毒性、关节肌肉疼痛发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);对照组白细胞减少、中性粒细胞减少发生率均高于观察组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 4。

表 3 两组近期疗效比较 [$n=50, n(\%)$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组	0	16(32.0)	25(50.0)	9(18.0)	16(32.0)	41(82.0)
对照组	0	13(26.0)	22(44.0)	15(30.0)	13(26.0)	35(70.0)

表 4 两组不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

项目	对照组	观察组	χ^2	P
红细胞减少	7(14.00)	6(12.00)	0.344	0.515
血压降低	5(10.00)	6(12.00)	0.251	0.507
腹痛腹泻	21(42.00)	19(38.00)	0.214	0.432
恶心呕吐	35(70.00)	33(66.00)	0.232	0.462
神经毒性	4(8.00)	5(10.00)	0.315	0.653
关节肌肉疼痛	19(38.00)	22(44.00)	0.215	0.423
白细胞减少	28(56.00)	1(2.00)	17.702	<0.001
中性粒细胞减少	27(54.00)	1(2.00)	16.766	<0.001

2.5 两组化疗前后 FACT-L 评分比较

两组化疗前活动、社会/家庭、生理、情感维度评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);化疗后,两组 FACT-L 各维度评分均明显提升($P<0.01$),且化疗后观察组评分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组化疗前后 FACT-L 评分比较 ($n=50, \bar{x} \pm s$, 分)

项目	对照组	观察组	t	P
活动				
化疗前	15.23±1.75	14.28±1.20	1.831	0.070
化疗后	19.15±2.82 ^a	23.20±3.19 ^a	-13.653	<0.001
社会/家庭				
化疗前	16.87±1.20	15.35±2.23	1.835	0.070
化疗后	20.25±2.42 ^a	23.82±3.46 ^a	-14.891	<0.001
生理				
化疗前	17.58±2.21	16.45±2.20	1.667	0.099
化疗后	21.21±2.32 ^a	24.25±2.43 ^a	-11.422	<0.001
情感				
化疗前	17.33±2.34	17.23±2.24	0.695	0.489
化疗后	21.23±2.43 ^a	25.22±3.22 ^a	-16.990	<0.001

^a: $P<0.01$, 与同组化疗前比较。

3 讨 论

D-二聚体是血液中纤维蛋白单体经活化因子交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种交联纤维蛋白特异性降解产物,其水平升高在一定程度上反映继发性纤溶活性增强。有研究表明,血浆 D-二聚体水平在多

种恶性肿瘤患者中明显升高,且与恶性肿瘤分期、淋巴结转移等密切相关^[12-13]。其原因为恶性肿瘤细胞能分泌大量纤溶酶原激活物,使纤溶酶原转化为纤溶酶,导致恶性肿瘤患者体内存在继发性纤溶活性增强,血浆 D-二聚体水平增高。已有国外学者研究表明,有效化疗后患者体内 D-二聚体水平明显降低^[14]。本研究中两组患者化疗后血浆 D-二聚体水平均下降($P<0.05$),与国外学者研究结果类似^[15]。表明随着体内肿瘤负荷减少,D-二聚体水平下降,体内高凝状态也得到缓解。本研究中绝大多数患者在有效化疗后,血浆 D-二聚体水平仍高于正常值,这也反映了肿瘤患者体内存在凝血功能异常。

SCC-Ag 作为肺鳞癌的标志物,存在于正常鳞状上皮和鳞癌细胞内,但正常鳞状细胞内该成分并不释放入血,因此健康人血清只微量存在,鳞癌患者血清水平明显升高,因此对肺鳞癌早期诊断有重要作用。CEA 为广谱性肿瘤标志物,虽然对肿瘤早期诊断作用不明显,但在大肠癌、乳腺癌和肺癌的疗效判断、病情发展、监测和预后评估中是一个较好的生物标志物。本研究患者化疗后,血清 SCC-Ag、CEA 水平均下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),表明化疗对患者体内肿瘤细胞负荷有所改善。此外,化疗后观察组患者血清 SCC-Ag、CEA 水平低于对照组($P<0.05$),表明肺鳞癌患者通过化疗联合斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液治疗能够进一步提高抗肿瘤疗效,降低体内肿瘤负荷^[16]。斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液的主要成分为斑蝥酸钠,是斑蝥素的一种半合成衍生物,其主要有以下几种作用:(1)减少肿瘤细胞对氨基酸的摄取、DNA 和 RNA 前体物质的摄入及抑制重要蛋白质合成,从而诱导肿瘤细胞凋亡;(2)刺激巨噬细胞、淋巴细胞和多形核白细胞产生白细胞介素,其中通过促进淋巴细胞分泌白细胞介素-2 而增强机体的免疫功能^[17]; (3)改变 T 淋巴细胞亚群,促进机体产生有效的抗肿瘤免疫应答;(4)具有升白细胞作用^[18]。本研究中,观察组化疗后白细胞减少及中性粒细胞减少的发生率低于对照组($P<0.05$),与相关研究报道相吻合^[18]。

本研究中,观察组化疗后血浆 D-二聚体水平低于对照组($P<0.05$),表明斑蝥酸钠维生素 B₆ 对降低血浆 D-二聚体水平有一定作用。癌症患者发生血栓栓塞类疾病的风险是健康人群的 4~7 倍,静脉血栓为癌症患者死亡的第 2 大原因^[19],降低血浆 D-二聚体水平,对降低晚期肿瘤患者伴发血栓栓塞类疾病风险,提高患者生存率及生存质量具有重要意义。本研究中,观察组 ORR 与 DCR 略高于对照组,差异无统计学意义($P>0.05$),这与相关研究结果类似^[20],表明斑蝥酸钠维生素 B₆ 虽然能提高近期疗效,但是对于晚期肿瘤患者,能提高到何种程度有待进一步研究证实。此外,观察组患者化疗后 FACT-L 的活动、社会/家庭、生理、情感维度评分高于对照组($P<0.05$),

表明斑蝥酸钠维生素 B₆ 对晚期肿瘤患者的近期生活质量提高有明显作用。

综上所述,斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液联合化疗可有效降低晚期肺鳞癌患者血浆 D-二聚体及血清 SCC-Ag、CEA 水平,减轻肿瘤负荷,对预防患者发生血栓有一定作用,并可以改善患者的近期疗效及生活质量。本研究也存在一定局限性:(1)吸烟者 CEA 水平高于非吸烟者,但本研究未统计患者吸烟情况;(2)本研究仅纳入 NSCLC 中的肺鳞状患者,对 NSCLC 其他类型肿瘤的疗效需要进一步证实。

参考文献

- [1] 仲佳.《CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 2021》更新要点解读[J].实用肿瘤杂志,2022,37(1):8-15.
- [2] 刘宗超,李哲轩,张阳,等.2020 全球癌症统计报告解读[J/CD].肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):1-14.
- [3] 赖建国,廖宁.2020 年乳腺癌精准治疗里程碑式前进:2020 年乳腺癌临床研究进展[J].循证医学,2021,21(1):50-53.
- [4] OSMANI L, ASKIN F, GABRIELSON E, et al. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): moving from targeted therapy to immunotherapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 1):103-109.
- [5] GADGEEL S M. Personalized therapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 890:203-222
- [6] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1):7-30
- [7] YOSHIMURA A, UCHINO J, HASEGAWA K, et al. Carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 responses as prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(3):227-234.
- [8] JIANG Z F, WANG M, XU J L. Thymidine kinase 1 combined with CEA, CYFRA21-1 and NSE improved its diagnostic value for lung cancer [J]. *Life Sci*, 2018, 194:1-6.
- [9] HOLDENRIEDER S, WEHNL B, HETTWER K, et al. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(8):1037-1045.
- [10] MA R, XU H, WU J, et al. Identification of serum proteins and multivariate models for diagnosis and therapeutic monitoring of lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12):18901-18913.
- [11] 武展高.斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液联合顺铂治疗肺癌合并胸腔积液的效果 [J]. *中国实用医刊*, 2019, 46(5):119-121.
- [12] DIAO D, ZHU K, ZHE W, et al. Prognostic value of the D-Dimer test in oesophageal cancer during the perioperative period [J]. *J Surg Oncol*, 2013, 108(1):34-41.
- [13] TAS F, KARABULUT S, BILGIN E, et al. Clinical significance of coagulation assays in metastatic pancreatic adenocarcinoma [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2013, 44(4):404-409.
- [14] ANTONIOU D, PAVLAKOU G, STATHOPOULOS G P, et al. Predictive value of D-dimer plasma levels in response and progressive disease in patients with lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2006, 53(2):205-210.
- [15] KURT B, KAR KURT Ö, KALAYCI D, et al. Could plasma D-dimer levels be a predictive marker for prognosis in lung cancer? [J]. *Tu-berk Toraks*, 2013, 61(4):269-274.
- [16] 陈奕霖,杨卫兵.斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液联合化疗对非小细胞肺癌患者免疫功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(20):5806-5807.
- [17] 张娟,王艳慧.斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液联合 PC 化疗方案在晚期非小细胞肺癌中的应用 [J]. *河南医学研究*, 2020, 29(31):5880-5882
- [18] 朱文忠,童舟,徐涛.斑蝥酸钠维生素 B₆ 联合化疗对肺癌疗效分析 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(11):1607-1610.
- [19] CONNORS J M. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(26):2515-2519.
- [20] 李丽静,臧亚茹,于文会,等.化疗联合斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液对非小细胞肺癌患者的治疗效果及其机制 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2018, 44(6):1286-1290.