PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌疗效与安全性的Meta分析Δ

罗红梅[1*]，邹佳凤[1]，赵久凤[1]，孙成新[2]，杨建文[1#]（1.遵义医科大学附属医院药剂科，贵州 遵义 563000；2.遵义医科大学药学院，贵州 遵义 563000）

中图分类号 R979.1；R734.2　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2024）23-2923-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.23.14

摘　要　目的 评价在含铂双药治疗基础上联合程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1（PD-1/PD-L1）抑制剂和贝伐珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与安全性。**方法** 检索中国知网、万方、维普、Web of Science、PubMed等中英文数据库，检索时间为建库至2024年4月25日。收集含铂双药联合PD-1/PD-L1抑制剂及贝伐珠单抗（试验组）对比含铂双药联合或不联合PD-1/PD-L1抑制剂或贝伐珠单抗（对照组）治疗晚期非小细胞肺癌的队列研究或随机对照试验。筛选文献、提取数据并进行文献质量评价后，采用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析和敏感性分析。**结果** 共纳入15篇文献，涉及13项研究，共计3 282例患者。与对照组比较，试验组有更高的部分缓解率[RR＝0.75，95%CI（0.68，0.82），P＜0.000 01]、完全缓解率[RR＝0.47，95%CI（0.29，0.76），P＝0.002]、疾病进展率[RR＝1.23，95%CI（1.11，1.37），P＜0.000 1]、客观缓解率[RR＝0.72，95%CI（0.67，0.79），P＜0.000 01]和疾病控制率[RR＝0.85，95%CI（0.77，0.95），P＝0.003]，两组患者的疾病稳定率[RR＝1.25，95%CI（0.86，1.83），P＝0.25]和总体不良反应发生率[RR＝0.95，95%CI（0.90，1.00），P＝0.07]差异均无统计学意义。敏感性分析表明，所有结局指标的分析结果均稳健可靠。**结论** 在含铂双药治疗基础上，PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌具有提高患者客观缓解率和疾病控制率等临床获益，且不增加不良反应发生风险。

关键词　非小细胞肺癌；PD-1/PD-L1抑制剂；贝伐珠单抗；疗效；安全性

Meta-analysis of the efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with bevacizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

LUO Hongmei[1], ZOU Jiafeng[1], ZHAO Jiufeng[1], SUN Chengxin[2], YANG Jianwen[1] (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou Zunyi 563000, China; 2. School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Guizhou Zunyi 563000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of programmed death-1/programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1) inhibitors combined with bevacizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) based on platinum-containing dual therapy. **METHODS** Retrieved from CNKI, Wanfang, VIP, Web of Science, PubMed and other Chinese and English databases, cohort studies or randomized controlled trial studies on the treatment of advanced NSCLC with platinum-containing double agents in combination with PD-1/PD-L1 inhibitors and bevacizumab (trial group) versus platinum-containing double agents with or without PD-1/PD-L1 inhibitor or bevacizumab (control group) were collected from the inception to April 25, 2024. After screening literature, extracting data and evaluating quality, meta-analysis and sensitivity analysis were performed by using RevMan 5.4.1 software. **RESULTS** A total of 15 pieces of literature were included, involving 13 clinical studies with a total of 3 282 patients. Compared with the control group, partial response rate [RR＝0.75, 95%CI (0.68, 0.82), P＜0.000 01], complete response rate [RR＝0.47, 95%CI (0.29, 0.76), P＝0.002], progressive disease rate [RR＝1.23, 95%CI (1.11, 1.37), P＜0.000 1], objective response rate (ORR) [RR＝0.72, 95%CI (0.67, 0.79), P＜0.000 01] and disease control rate (DCR) [RR＝0.85, 95%CI (0.77, 0.95), P＝0.003] were higher in the trial group. There was no statistically significant difference in the stable disease rate [RR＝1.25, 95%CI (0.86, 1.83), P＝0.25] or overall adverse drug reaction incidence rate [RR＝0.95, 95%CI (0.90, 1.00), P＝0.07] between the two groups of patients. Sensitivity analyses showed robust and reliable results for all outcome indicators. **CONCLUSIONS** PD-1/PD-L1 inhibitors combined with bevacizumab based on platinum-containing dual therapy in the treatment of advanced NSCLC can improve patients' clinical benefits, such as ORR and DCR, without increasing the risk of adverse drug reaction.

KEYWORDS non-small cell lung cancer; PD-1/PD-L1 inhibitors; bevacizumab; efficacy; safety

Δ **基金项目** 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金（No.320.6750.2021-22-4）

＊ **第一作者** 药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：17338666768@163.com

通信作者 主任药师。研究方向：临床药学。E-mail：yjw67315@163.com

肺癌是全球高发癌症。《原发性肺癌诊疗指南（2022年版）》指出：我国晚期肺癌5年生存率不足20%，死亡人数居癌症死亡人数首位[1]。肺癌的治疗包括但不限于手术治疗及化学治疗（化疗）和放射治疗（放疗）相结合的综合治疗，但由于临床上大多数肺癌患者确诊时已是晚期或不具备手术指征，只能选择放化疗[2]。虽然放化疗的疗效肯定，但由于其缺乏靶向性和针对性，外加肿瘤细胞的免疫逃逸机制，使得晚期肺癌患者的生存率并没有明显提高，且常发生骨髓抑制、白细胞下降、血小板减少、恶心呕吐等不良反应（adverse drug reaction，ADR）[3]。

免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）在实体肿瘤免疫治疗方面具有明显优势，如通过程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）、程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（cytotoxic-T-lymphocyte-associated antigen-4，CTLA-4，又名CD152）等靶点治疗肺癌、霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤等已取得明显成效[4]。20世纪90年代以来，对于驱动基因阴性的患者，含铂双药化疗是一线治疗方案；对于驱动基因阳性的患者，大多选择表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂进行治疗，虽然其疗效显著，但几乎所有患者均会产生耐药。《原发性肺癌诊疗指南（2022年版）》推荐耐药患者后续治疗方案为含铂双药联合或不联合贝伐珠单抗，但此方案对于患者生存的改善极为有限。

晚期肺癌的治疗已形成了以ICIs联合其他药物为主的治疗模式，目前医院常用的PD-1/PD-L1抑制剂有帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、纳武利尤单抗、派姆单抗等。有研究表明，临床应用含铂双药联合PD-1/PD-L1抑制剂及贝伐珠单抗可显著提高肺癌患者的无进展生存期，且联合治疗的ADR发生率与常规一线治疗无明显差异[5]。但PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的临床报道较少，且《原发性肺癌诊疗指南（2022年版）》中并无具体指导，一线治疗中双靶联合化疗是否具有优势也尚需进一步验证。因此，本研究拟分析在含铂双药治疗的基础上，采用PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性，以期为晚期非小细胞肺癌患者的临床用药提供循证依据。

1　资料与方法

1.1　文献检索策略

采用主题词加自由词的方式，检索中国知网（CNKI）、万方、维普、中国生物医学文献服务系统、Web of Science、PubMed、Cochrane Library、Embase等中英文数据库，检索时间从建库至2024年4月25日。中文检索词包括“非小细胞肺癌”“非小细胞癌”“非小细胞肿瘤”“非小细胞肺肿瘤”“肺腺癌”“肺支气管腺癌”“支气管腺癌”“贝伐珠单抗”“安维汀”“艾瑞妥”“免疫检查点抑制剂”“程序性死亡受体1抑制剂”“程序性死亡配体1抑制剂”“替雷利珠单抗”“白泽安”“信迪利单抗”“达伯舒”“帕博利珠单抗”“可瑞达”“派姆单抗”“卡瑞利珠单抗”“艾瑞卡”“纳武利尤单抗”“度伐利尤单抗”“英飞凡”。英文检索词包括“non-small-cell lung cancer”“non-small-cell lung tumor”“NSCLC”“immune checkpoint inhibitors”“PD-1 inhibitor”“PD-L1 inhibitor”“bevacizumab”“avastin”“tislelizumab”“sintilimab”“pembrolizumab”“keytruda”“camrelizumab”“OPDIVO”“nivolumab”“imfinzi”“durvalumab”。

1.2　纳入与排除标准

1.2.1　研究对象

研究对象需满足以下条件：（1）根据国际肺癌研究协会和美国癌症分类联合委员会颁发的第8版TNM肺癌分期标准，经组织学或细胞学证实患驱动基因阴性的局部晚期（ⅢB期及以上）、转移或复发性（Ⅳ期）非小细胞肺癌；（2）组织或血液检测提示驱动基因阳性，经靶向治疗后耐药或病情恶化；（3）不可手术治疗；（4）年龄18～75周岁。

1.2.2　研究类型

本研究纳入的文献为国内外公开发表的队列研究或随机对照试验，语种限定为中英文。

1.2.3　干预措施

试验组在常规含铂双药治疗基础上，采用PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗治疗。对照组分为3种情况：（1）常规含铂双药治疗；（2）在常规含铂双药治疗基础上，联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗；（3）在常规含铂双药治疗基础上，联合贝伐珠单抗治疗。

1.2.4　结局指标

本研究的疗效指标包括部分缓解（partial response，PR）率、完全缓解（complete response，CR）率、疾病进展（progressive disease，PD）率、疾病稳定（stable disease，SD）率、客观缓解率（objective response rate，ORR）、疾病控制率（disease control rate，DCR）。其中，ORR＝（CR+PR）例数/总例数×100%，DCR＝（CR+PR+SD）例数/总例数×100%。本研究的安全性指标为ADR发生率，对ADR发生率进行分层分析，分为1～2级ADR和3级及以上ADR。

1.2.5　排除标准

本研究的排除标准为：（1）重复文献；（2）研究缺少对照；（3）研究缺乏本研究所需数据或生存曲线；（4）无法获取全文；（5）综述、荟萃分析、会议报告、病例报告及回顾性研究。

1.3　文献筛选与资料提取

由2位研究者独立筛选文献、提取资料和数据，先将检索到的文献导入EndNote文献管理器进行去重，再根据题目、摘要进行文献初筛，最后阅读全文并根据纳入

与排除标准进行复筛。在此期间，如果2位研究者出现分歧，则通过讨论或由第3位研究者决定是否保留文献。提取的资料包括：文献题目、第一作者、发表年份、临床试验分期、干预措施、样本量、结局指标等。

1.4 纳入研究质量评估

使用Cochrane偏倚风险评估工具对纳入文献进行6个维度的评估：随机化、分配隐蔽、盲法、结果数据的完整性、选择性报告和其他偏倚来源。每个维度的风险评估均被分为高风险、低风险、未知风险。若文中的分配方法只简单提及随机分组，并未具体描述（如随机数字表法），则评定为未知风险。

1.5 敏感性分析

当纳入分析的文献综合效应量显示有较大异质性时，采用改变分析模型（固定效应模型或随机效应模型）及逐篇剔除文献相结合的方式进行敏感性分析。

1.6 统计学方法

采用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析。疗效和安全性指标均采用相对危险度（relative risk，RR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）作为统计效应量。采用I^2检验分析各研究间的异质性，若$P>0.1$且$I^2<50\%$，表示异质性可接受，使用固定效应模型分析，反之使用随机效应模型。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入文献的基本特征

共检索到3 650篇文献，根据文献筛选流程最终纳入15篇文献[6—20]，涉及13项研究（其中3篇文献[6,8,12]来自同一项研究），共计3 282例患者。文献筛选流程见图1，纳入文献的基本特征见表1。

2.2 纳入文献的质量评价结果

纳入的13项研究中，10项研究涉及12篇文献[6—8,10—12,14—17,19—20]，为随机对照Ⅲ期临床试验；3项研究涉及3篇文献[9,13,18]，为临床研究。其中1项研究涉及1篇文献[9]，为非随机对照试验；2项研究涉及2篇文献[13,18]，其根据治疗方案分组，未使用分配隐藏法。1篇文献[10]报告了分配隐藏法及盲法的具体实施情况，15篇文献均无选择性报告结果且结局指标数据完整，均无其他偏倚风险。纳入文献的质量评价结果见图2、图3。

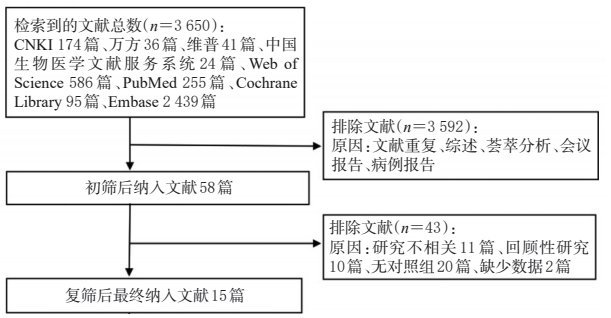


图1 文献筛选流程图

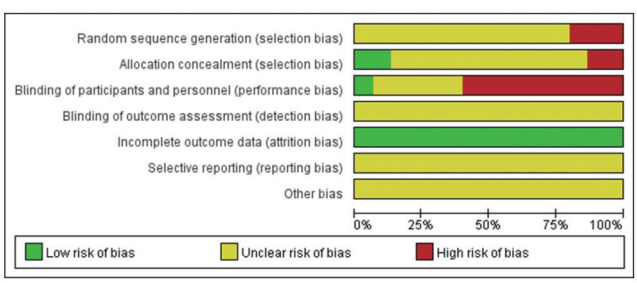


图2 偏倚风险条形图

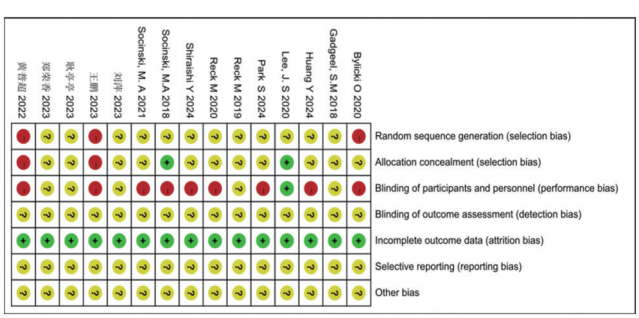


图3 偏倚风险评价总图

表1 纳入文献的基本特征

第一作者及发表年份	样本量/例		干预措施		结局指标
	对照组	试验组	对照组	试验组	
Socinski 2018[6]	400	400	卡铂+紫杉醇	贝伐珠单抗+阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇	①②③④⑤⑥⑦
Gadgeel 2018[7]	24	25	阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇	贝伐珠单抗+阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇	①②③④⑤⑥⑦
Reck 2019[8]	45	34	贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇	贝伐珠单抗+阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇	①②④⑤⑥⑦
Bylicki 2020[9]	78	72	阿替利珠单抗+卡铂+培美曲塞	贝伐珠单抗+阿替利珠单抗+卡铂+培美曲塞	①②③④⑤⑥⑦
Lee 2020[10]	275	275	贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇+安慰剂	贝伐珠单抗+纳武利尤单抗+卡铂+紫杉醇	①②③④⑤⑥⑦
Reck 2020[11]	400	400	贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇	贝伐珠单抗+阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇	⑦
Socinski 2021[12]	400	400	贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇	贝伐珠单抗+阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇	①②④⑤⑥⑦
黄普超2022[13]	34	34	卡铂+紫杉醇+信迪利单抗	贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇+信迪利单抗	①②③④⑤⑥⑦
Park 2024[14]	74	151	卡铂+紫杉醇	贝伐珠单抗+阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇	①②③④⑤⑥
Shiraishi 2024[15]	206	205	阿替利珠单抗+卡铂+培美曲塞	贝伐珠单抗+阿替利珠单抗+卡铂+培美曲塞	④⑦
耿亭亭2023[16]	31	31	卡铂+紫杉醇	贝伐珠单抗+阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇	①②③④⑤⑥⑦
刘萍2023[17]	22	22	卡铂+紫杉醇	贝伐珠单抗+阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇	①②③④⑤⑥⑦
王鹏2023[18]	23	24	贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇	贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇+PD-1抑制剂	①②③④⑤⑥⑦
郑荣香2023[19]	22	22	贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇	贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇+信迪利单抗	①②③④⑤⑥⑦
Huang 2024[20]	12	20	卡铂+紫杉醇+PD-1和CTLA-4组合抗体	贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇+PD-1和CTLA-4组合抗体	①②③④⑤⑥⑦

①：PR率；②：CR率；③：SD率；④：PD率；⑤：ORR；⑥：DCR；⑦：ADR发生率。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 PR率、CR率、SD率和PD率

（1）PR率：共有11项研究、13篇文献[6-10,12-14,16-20]报道了PR率，同一研究的数据进行整合后分析（图中展示最近发表的文献，下同）。各研究间无统计学异质性（I^2=0，P=0.66），采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示，与对照组比较，试验组有更高的PR率[RR=0.75，95%CI（0.68，0.82），P<0.000 01]，见图4。

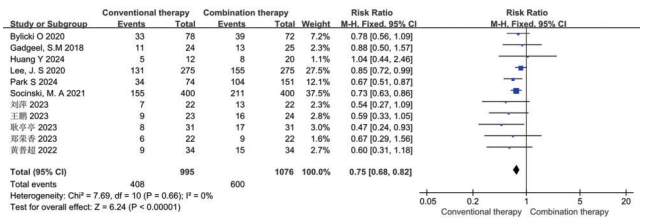


图4 PR率的Meta分析森林图

（2）CR率：共有11项研究、13篇文献[6-10,12-14,16-20]报道了CR率，同一研究的数据进行整合后分析。各研究间无统计学异质性（I^2=0，P=0.95），采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示，与对照组比较，试验组有更高的CR率[RR=0.47，95%CI（0.29，0.76），P=0.002]，见图5。

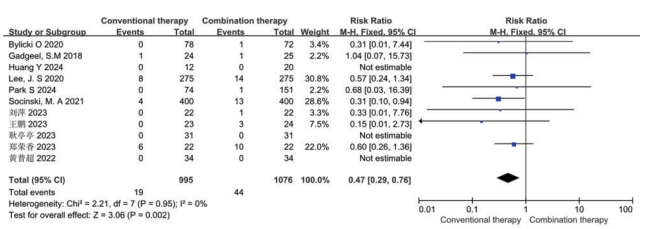


图5 CR率的Meta分析森林图

（3）SD率：共有10项研究、11篇文献[6-7,9-10,13-14,16-20]报道了SD率，同一研究的数据进行整合后分析。各研究间有统计学异质性（I^2=72%，P=0.000 2），采用随机效应模型分析。Meta分析结果显示，对照组与试验组的SD率差异无统计学意义[RR=1.25，95%CI（0.86，1.83），P=0.25]，见图6。

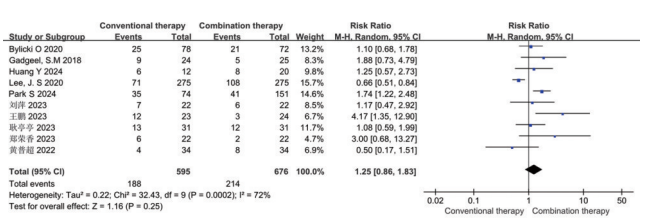


图6 SD率的Meta分析森林图

（4）PD率：共有12项研究、14篇文献[6-10,12-20]报道了PD率，同一研究的数据进行整合后分析。各研究间有统计学异质性（I^2=77%，P<0.000 01），采用随机效应模型分析。Meta分析结果显示，与对照组比较，试验组有更高的PD率[RR=1.23，95%CI（1.11，1.37），P<0.000 1]，见图7。

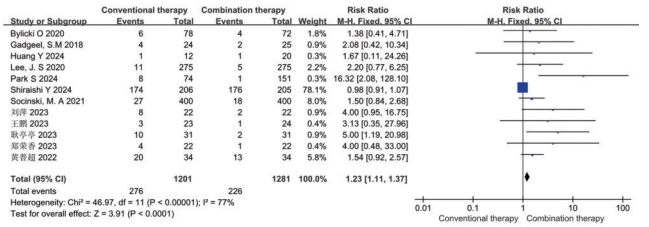


图7 PD率的Meta分析森林图

2.3.2 ORR、DCR

共有11项研究、13篇文献[6-10,12-14,16-20]报道了患者的ORR及DCR。ORR的各研究间无统计学异质性（I^2=0，P=0.48），采用固定效应模型分析；DCR的各研究间有统计学异质性（I^2=75%，P<0.000 1），采用随机效应模型分析。Meta分析结果显示，与对照组比较，试验组患者的ORR[RR=0.72，95%CI（0.67，0.79），P<0.000 01]和DCR[RR=0.85，95%CI（0.77，0.95），P=0.003]均明显升高，见图8、图9。

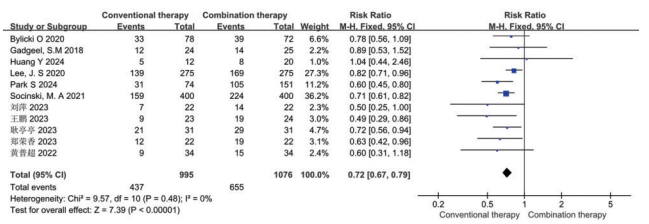


图8 ORR的Meta分析森林图

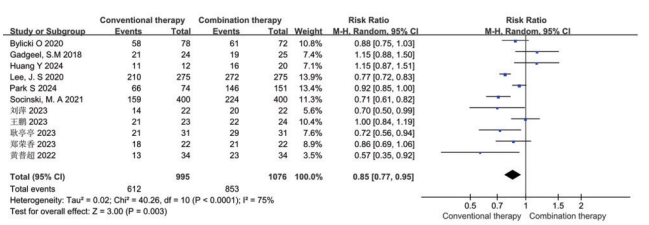


图9 DCR的Meta分析森林图

2.3.3 ADR发生率

12项研究、14篇文献[6-13,15-20]报道了ADR。各研究间无统计学异质性（I^2=49%，P=0.004），采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示，两组患者的1～2级、3级及以上ADR发生率差异均无统计学意义[分别为RR=0.93，95%CI（0.83，1.05），P=0.24；RR=0.96，95%CI（0.91，1.02），P=0.16]。与对照组比较，试验组总体ADR发生率稍高，但差异无统计学意义[RR=0.95，95%CI（0.90，1.00），P=0.07]，见图10。

2.3.4 敏感性分析

对各项结局指标进行敏感性分析，经逐项文献剔除后发现，PR率、CR率、ORR、DCR及ADR发生率研究结果未发生显著变化；对于SD率，剔除Lee等[10]的研究后，异质性显著下降（I^2=28%，P=0.21），但结果较前无明显变化，对照组与试验组的SD率无显著差异[RR=1.30，95%CI（0.99，1.71），P=0.06]；对于PD率，剔除Shiraishi等[15]的研究后，异质性显著下降（I^2=0，P=0.46），但研

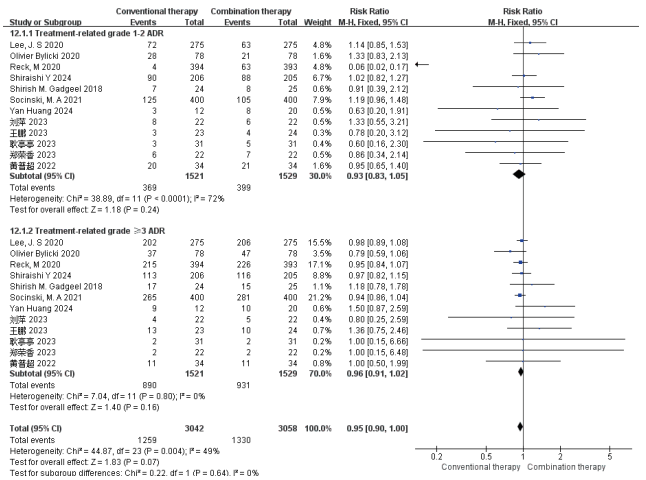


图10　ADR发生率的Meta分析森林图

究结果未发生显著变化，试验组相比于对照组有更高的PD率[RR＝1.91，95%CI（1.40，2.60），$P<0.001$]。敏感性分析结果表明，所有结局指标的分析结果均稳健可靠。

3　讨论

ICIs在肺癌领域的治疗前景十分广阔，特别是PD-1/PD-L1抑制剂的应用，为肺癌患者提供了有效的治疗选择。有研究表明，PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管药物对实体瘤有显著的治疗效果，可以明显延长癌症患者的无进展生存期，提高近期临床获益[21]。

Socinski等[12]研究显示，以贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇方案作为对照，贝伐珠单抗+阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇方案可以改善患者生存预后，这提示PD-1/PD-L1抑制剂与贝伐珠单抗的联合方案更具有临床意义。黄普超等[13]、郑荣香[19]的研究表明，化疗联合信迪利单抗和贝伐珠单抗可降低非小细胞肺癌患者血清中肿瘤标志物水平，这提示患者可能有良好的预后。Wang等[22]的研究结果表明，PD-1抑制剂与抗血管药物安罗替尼联合治疗非小细胞肺癌，降低了患者血清中肿瘤标志物水平。

本研究分析的疗效指标主要为PR率、CR率、PD率、SD率、ORR及DCR。由于纳入的文献仅有5篇报道了中位无进展生存期、4篇报道了中位总生存期，且有1篇未获得全部总生存期数据，参考相同研究类型的文章，发现有未考察生存期只考察疾病缓解率及有效率的情况，因此本研究未对生存期进行考察。本研究结果表明，在含铂双药基础上联用PD-1/PD-L1抑制剂与贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌有更高的DCR和ORR，降低了PD风险。纳入研究虽未对肿瘤大小进行分析，但根据PR、CR结果可知，肿瘤直径得到了较好控制，肿瘤生长与扩散受到了限制，这与Liu等[23]的研究结果一致。本研究虽未对无进展生存期及总生存期进行分析，但多项研究均表明，在含铂双药基础上联用PD-1/PD-L1抑制剂与贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌比含铂双药联合PD-1/PD-L1抑制剂具有更长的无进展生存期和总生存期[10—11,17—18,20]。

对于ADR发生率，本研究结果表明，PD-1/PD-L1抑制剂与贝伐珠单抗联合治疗并未增加患者发生ADR的风险，ADR发生率在对照组与试验组间的差异不显著，这与许子宜[24]的研究结果一致。

本研究具有一定的局限性：（1）本研究未对生存期进行分析，对患者的长期生存获益无明确结论。（2）未对ADR进行详细的分类分析，虽然总体结果表明两组间ADR发生率差异无统计学意义，但不能排除在某一个方面或某几个方面存在差异。因此，还需开展更大规模、更全面的临床研究以获得更有力的证据。

综上所述，PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌具有提高患者ORR和DCR等临床获益，且不增加ADR发生风险。

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗指南：2022年版[J]. 中国合理用药探索，2022，19（9）：1-28.
National Health Commission. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary lung cancer：2022 edition[J]. Chin J Ration Drug Use，2022，19（9）：1-28.

[2] ZHONG R，CAI X Y，LI J F，et al. Asian，regional，and national burdens of respiratory tract cancers and associated risk factors from 1990 to 2019：a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. Chin Med J Pulm Crit Care Med，2023，1（4）：249-258.

[3] LI S，YU Z S，LIU H Z，et al. Immunotherapy combined with antiangiogenic therapy as third- or further-line therapy for stage Ⅳ non-small cell lung cancer patients with ECOG performance status 2：a retrospective study[J]. Cancer Med，2024，13（11）：e7349.

[4] 周娟，苏春霞. 2023年ASCO非小细胞肺癌靶向和免疫治疗进展[J]. 实用肿瘤杂志，2023，38（4）：305-311.
ZHOU J，SU C X. Research progress on targeted therapy and immunotherapy of non-small-cell lung cancer at 2023 ASCO annual meeting[J]. J Pract Oncol，2023，38（4）：305-311.

[5] ZENG X H，JIA Y X，CHEN H M，et al. A real-world analysis of survival and cost-effectiveness of sintilimab plus bevacizumab biosimilar regimen in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol，2023，149（11）：9213-9219.

[6] SOCINSKI M A，JOTTE R M，CAPPUZZO F，et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC[J]. N Engl J Med，2018，378（24）：2288-2301.

[7] GADGEEL S M，STEVENSON J P，LANGER C J，et al. Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer：

phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study[J]. Lung Cancer,2018,125:273-281.

[8] RECK M,JOTTE R,MOK T S K,et al. IMpower150:an exploratory analysis of efficacy outcomes in patients with EGFR mutations[J]. Ann Oncol,2019,30:ii48-ii49.

[9] BYLICKI O,CLARISSE B,GRELLARD J M,et al. 1411TiP GFPC 06-2018:a multicenter non-randomized phase Ⅱ study evaluating platinum-pemetrexed-atezolizumab(+/-bevacizumab) for patients with stage ⅢB/Ⅳ non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutations,ALK rearrangement or ROS1 fusion progressing after targeted therapies[J]. Ann Oncol,2020,31:S892.

[10] LEE J S,SUGAWARA S,KANG J H,et al. LBA54 randomized phase Ⅲ trial of nivolumab in combination with carboplatin,paclitaxel,and bevacizumab as first-line treatment for patients with advanced or recurrent non-squamous NSCLC[J]. Ann Oncol,2020,31:S1184-S1185.

[11] RECK M,WEHLER T,ORLANDI F,et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab versus bevacizumab plus chemotherapy in non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol,2020,38(22):2530-2542.

[12] SOCINSKI M A,NISHIO M,JOTTE R M,et al. IMpower150 final overall survival analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in first-line metastatic nonsquamous NSCLC[J]. J Thorac Oncol,2021,16(11):1909-1924.

[13] 黄普超,张桂芳. 信迪利单抗联合贝伐珠单抗治疗晚期肺腺癌有效率及安全性临床观察[J]. 中国药物评价,2022,39(1):79-82.
HUANG P C,ZHANG G F. Sindilizumab combined with bevacizumab in treatment of advanced lung adenocarcinoma[J]. Chin J Drug Eval,2022,39(1):79-82.

[14] PARK S,KIM T M,HAN J Y,et al. Phase Ⅲ,randomized study of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in patients with EGFR- or ALK-mutated non-small-cell lung cancer(ATTLAS,KCSG-LU19-04)[J]. J Clin Oncol,2024,42(11):1241-1251.

[15] SHIRAISHI Y,KISHIMOTO J,SUGAWARA S,et al. Atezolizumab and platinum plus pemetrexed with or without bevacizumab for metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer:a phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol,2024,10(3):315-324.

[16] 耿亭亭,张亚. 帕博利珠单抗联合标准化疗加贝伐珠单抗治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的效果[J]. 中外医药研究,2023,2(13):22-24.
GENG T T,ZHANG Y. The efficacy of pembrolizumab combined with standard chemotherapy and bevacizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Chin Foreign Med Pharm Res,2023,2(13):22-24.

[17] 刘萍,林锦培,吕旭桦,等. 信迪利单抗、贝伐珠单抗联合含铂双药化疗治疗EGFR-TKI耐药NSCLC患者的疗效及安全性[J]. 江苏医药,2023,49(10):1040-1043.
LIU P,LIN J P,LYU X H,et al. The efficacy and safety of combination therapy with platinum based dual agent chemotherapy using sintilimab and bevacizumab for EGFR-TKI resistant NSCLC patients [J]. Jiangsu Med J,2023,49(10):1040-1043.

[18] 王鹏,郝朋朋,李全奎. 一线PD-1单抗与贝伐单抗双靶联合化疗治疗晚期非鳞非小细胞肺癌临床观察[J]. 社区医学杂志,2023,21(20):1052-1057.
WANG P,HAO P P,LI Q K. Clinical observation of PD-1 immunotherapy combined with the bevacizumab and the chemotherapy for the advanced non-squamous non-small cell lung cancer[J]. J Community Med,2023,21(20):1052-1057.

[19] 郑荣香. 信迪利单抗联合贝伐珠单抗及化疗治疗晚期肺腺癌的临床价值分析[J]. 北方药学,2023,20(5):115-117.
ZHENG R X. Clinical value of sintilimab combined with bevacizumab and chemotherapy in the treatment of advanced lung adenocarcinoma[J]. J North Pharm,2023,20(5):115-117.

[20] HUANG Y,YANG Y P,ZHAO Y Y,et al. QL1706(anti-PD-1 IgG4/CTLA-4 antibody) plus chemotherapy with or without bevacizumab in advanced non-small cell lung cancer:a multi-cohort,phase Ⅱ study[J]. Signal Transduct Target Ther,2024,9(1):23.

[21] BENDELL J C,POWDERLY J D,LIEU C H,et al. Safety and efficacy of MPDL3280A(anti-PDL1) in combination with bevacizumab(bev) and/or FOLFOX in patients(pts) with metastatic colorectal cancer(mCRC)[J]. J Clin Oncol,2015,33(Suppl. 3):704.

[22] WANG Y H,SHI X H,QI Q H,et al. Safety of anlotinib capsules combined with PD-1 inhibitor camrelizumab in the third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer and their effect on serum tumor markers[J]. J Healthc Eng,2021,2021:2338800.

[23] LIU Y X,ZHANG T M,ZHANG L N,et al. Combined application of bevacizumab and PD-1 blockade displays durable treatment effects by increasing the infiltration and cytotoxic function of $CD8^+$ T cells in lung cancer[J]. Immunotherapy,2022,14(9):695-708.

[24] 许子宜. 非小细胞肺癌治疗模式探索及转化研究[D]. 北京:中国医学科学院,2023.
XU Z Y. Exploration and transformation of treatment model for non-small cell lung cancer[D]. Beijing:Chinese Academy of Medical Sciences,2023.

(收稿日期:2024-07-22 修回日期:2024-10-21)
(编辑:舒安琴)