

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.14.025

恩沃利单抗联合阿帕替尼二线治疗晚期宫颈癌疗效及其
对肿瘤标志物和免疫功能的影响*王晓静,高娜,刘汉举,贾萌萌,高月明,王景春,李少武[△]

河北以岭医院肿瘤科,河北石家庄 050091

摘要:目的 探讨恩沃利单抗联合阿帕替尼二线治疗晚期宫颈癌疗效及对肿瘤标志物、免疫功能的影响。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月于该院就诊的晚期宫颈癌患者 120 例为研究对象。采用随机数字表法分为对照组、观察组,各 60 例,对照组给予阿帕替尼治疗,观察组给予恩沃利单抗联合阿帕替尼治疗,比较 2 组疗效、肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)]、病情相关指标[上皮型钙黏蛋白(E-cad)、骨桥蛋白(OPN)、不规则趋化因子(Fractalkine)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)]、免疫功能指标[成熟 T 淋巴细胞(CD3⁺T 淋巴细胞)、诱导性 T 淋巴细胞(CD4⁺T 淋巴细胞)、CD4⁺T 淋巴细胞/抑制性 T 淋巴细胞(CD8⁺T 淋巴细胞)比值]、血清微小 RNA(miR, miR-34a、miR-200a、miR-21)水平及不良反应发生率。结果 观察组总有效率为 91.67%,明显高于对照组的 76.67%,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组与对照组疾病控制率分别为 98.33%、91.67%,2 组疾病控制率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,2 组肿瘤标志物、病情相关指标、免疫功能指标、血清 miRNA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,与对照组比较,观察组 CEA、SCC-Ag、CA125、CYFRA21-1、OPN、TSGF 水平更低,Fractalkine、E-cad、CD4⁺T 淋巴细胞、CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞/CD8⁺T 淋巴细胞比值、miR-34a 水平更高,miR-200a、miR-21 水平更低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。2 组各项不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 恩沃利单抗联合阿帕替尼二线治疗晚期宫颈癌效果明显,可增强免疫功能,降低肿瘤标志物水平,促进病情康复,有效改善预后,且安全性高。

关键词:宫颈癌; 晚期; 恩沃利单抗; 阿帕替尼; 疗效; 肿瘤标志物; 免疫功能

中图法分类号:R737.33;R967

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)14-2001-06

The efficacy of second-line treatment with Envafolelimab in combination with Apatinib
for advanced cervical cancer and its impact on tumor markers and immune function*WANG Xiaojing,GAO Na,LIU Hanjiu,JIA Mengmeng,GAO Yueming,
WANG Jingchun,LI Shaowu[△]

Department of Oncology, Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050091, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of second-line treatment of advanced cervical cancer with the combination of Envafolelimab and Apatinib, as well as its impact on tumor markers and immune function. **Methods** A total of 120 patients with advanced cervical cancer who visited Hebei Yiling Hospital from January 2022 to January 2024 were selected as the research subjects. Using a random number table method, the patients were divided into control group and observation group, with 60 cases in each group. The control group was treated with Apatinib, while the observation group was treated with a combination of nivolumab and Apatinib. The efficacy, tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), squamous cell carcinoma associated antigen (SCC-Ag)], disease-related indicators [serum epithelial cadherin (E-cad), osteopontin (OPN), irregular chemokine (Fractalkine), tumor specific growth factor (TSGF)] and immune function indicators [mature T lymphocytes (CD3⁺T cells), risk of inducing T cells (CD4⁺T cells), CD4⁺T cells/inhibitory T lymphocytes (CD8⁺T cells) ratio], serum microRNAs (miR, miR-34a, miR-200a, miR-21) and the rate of adverse reactions. **Results** The total effective rate of the observation group was 91.67%, which was significantly higher than the control group's 76.67%, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The disease control rates of the observation group and the control group were 98.33% and 91.67% respectively, there was no statistically significant difference in the

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2023182)。

作者简介:王晓静,女,主治医师,主要从事中医内科方面研究。△ 通信作者, E-mail:lishaowu4685@126.com。

disease control rates between the two groups ($P>0.05$). Before treatment, there was no statistically significant difference in tumor markers, disease-related indicators, immune function indicators and serum miRNA levels between the two groups ($P>0.05$). After treatment, compared with the control group, the observation group had lower levels of CEA, SCC Ag, CA125, CYFRA21-1, OPN, TSGF, higher levels of E-cad, Fractalkine, CD4⁺ T cells, CD3⁺ T cells, CD4⁺ T cells/CD8⁺ T cells ratio, miR-34a, lower levels of miR-200a and miR-21, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of various adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of Envafohimab and Apatinib in the second-line treatment of advanced cervical cancer has significant efficacy, which can reduce tumor marker levels, enhance immune function, promote disease recovery, effectively improve prognosis, and has high safety.

Key words: cervical cancer; advanced; Envafohimab; Apatinib; therapeutic effect; tumor marker; immune function

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,研究显示,其发病率在女性恶性肿瘤中居第 2 位,病死率在发展中国家居第 3 位,严重威胁女性身心健康^[1-3]。由于宫颈癌患者早期症状不明显,经临床诊断时多已处于中晚期阶段,紫杉醇联合顺铂化疗是晚期宫颈癌常用一线治疗方案,但晚期宫颈癌患者癌细胞已发生转移,肿瘤耐药基因较强,治疗难度较大,既往一线紫杉醇治疗方案效果有限。因此,探讨更为安全有效的治疗方案具有重要意义^[4-6]。阿帕替尼是一种抗血管生成药物,可通过拮抗肿瘤新生血管形成,阻断养分供给,抑制肿瘤细胞新生、转移^[7-8],但其单独治疗效果欠佳,临床常采用联合治疗方案^[9-10]。近年来,分子靶向药物逐渐被应用于肿瘤治疗中,恩沃利单抗是一种新型抗肿瘤靶向药物,其可通过快速穿透组织,调动机体免疫系统,有效清除肿瘤细胞,达到治疗目的^[11-12]。关于恩沃利单抗、阿帕替尼的研究目前主要集中在胃癌、肺癌等肿瘤的治疗中^[13-14],但二者联合应用于晚期宫颈癌中的报道较少。本研究尝试探讨

恩沃利单抗联合阿帕替尼二线治疗在晚期宫颈癌患者中的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月于本院就诊的晚期宫颈癌患者 120 例为研究对象。采用随机数字表法分为对照组、观察组,各 60 例。纳入标准:符合宫颈癌诊断标准^[15];经影像学检查等确诊;年龄>18 岁;TNM 分期为Ⅲ~Ⅳa 期;既往一线治疗阶段接受过含铂类(顺铂或卡铂)联合紫杉醇的系统性化疗,且在治疗结束后 6 个月内依据实体肿瘤的疗效评定(RECIST1.1)标准评估为疾病进展、认知功能正常。排除标准:存在精神病史;对本研究药物过敏;依从性差;合并免疫缺陷性疾病;合并严重肝、肾、心功能不全;伴有其他恶性肿瘤;存在凝血功能异常。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审核批准(2022LCKY-021-01)。

表 1 2 组一般资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	肿瘤最大径 (cm)	病理类型		临床分期		体质量指数 (kg/m ²)
				鳞癌	腺癌	Ⅲ期	Ⅳa 期	
观察组	60	52.76±5.56	5.02±0.87	43(71.67)	17(28.33)	49(81.67)	11(18.33)	22.74±2.03
对照组	60	54.17±6.02	4.83±0.81	46(76.67)	14(23.33)	51(85.00)	9(15.00)	23.07±2.15
χ^2/t		-1.333	1.238	0.315		0.240		-0.864
<i>P</i>		0.185	0.218	0.575		0.624		0.864

1.2 治疗方法 对照组给予阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:H20140103)二线治疗,口服,500 mg/次,1 次/d。观察组在对照组基础上皮下注射恩沃利单抗(江苏康宁杰瑞生物制药有限公司,批准文号:S20210046),150 mg/次,1 次/周。3 周为 1 个疗程,2 组均治疗 3 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效 治疗 3 个疗程后(治疗后),以 RECIST1.1 标准评价疗效,完全缓解:影像学检查结果

显示瘤体消失或仅见条索状影像;部分缓解:瘤体明显缩小,垂直直径乘积减小 $\geq 50\%$;疾病稳定:瘤体无明显变化;疾病进展:瘤体垂直直径乘积增大 $> 25\%$ 。总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$;疾病控制率=(完全缓解例数+部分缓解例数+疾病稳定例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 肿瘤标志物、病情相关指标检测 治疗前后采集 2 组患者晨起空腹静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心 12 min(离心半径 10 cm)取血清,以酶联免疫吸

附试验检测癌胚抗原(CEA)、上皮型钙黏蛋白(E-cad)、不规则趋化因子(Fractalkine)、糖类抗原 125(CA125)、骨桥蛋白(OPN)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)。

1.3.3 免疫功能指标检测 治疗前后采集 2 组晨起空腹静脉血 3 mL,以 DxFLEX 流式细胞仪(贝克曼库尔特)检测诱导性 T 淋巴细胞(CD4⁺ T 淋巴细胞)、成熟 T 淋巴细胞(CD3⁺ T 淋巴细胞)、抑制性 T 淋巴细胞(CD8⁺ T 淋巴细胞),并计算 CD4⁺ T 淋巴细胞/CD8⁺ T 淋巴细胞比值。

1.3.4 血清微小 RNA(miR) 治疗前后采集 2 组患者晨起空腹静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心 12 min(离心半径 10 cm)取血清,采用 Trizol 法提取血清总 RNA,反转录酶合成 cDNA,以 cDNA 为模板,采用实时荧光定量反转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 miR-34a、miR-200a、miR-21 水平。

1.3.5 不良反应 比较 2 组治疗期间胃肠道反应、白细胞计数下降、外周神经炎、肝肾功能损伤、骨髓抑制、皮疹发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料

以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,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 2 组疗效比较 治疗后,观察组总有效率为 91.67%,明显高于对照组的 76.67%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组疾病控制率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 2 组肿瘤标志物水平比较 治疗前,2 组 CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC-Ag 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组 CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC-Ag 水平较治疗前明显降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 2 组 E-cad、OPN、TSGF、Fractalkine 水平比较 治疗前,2 组 E-cad、OPN、TSGF、Fractalkine 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组 E-cad、Fractalkine 较治疗前明显升高,OPN、TSGF 较治疗前明显降低,且观察组 E-cad、Fractalkine 高于对照组,OPN、TSGF 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 2 组疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效	疾病控制
观察组	60	9(15.00)	46(76.67)	4(6.67)	1(1.67)	55(91.67)	59(98.33)
对照组	60	3(5.00)	43(71.67)	9(15.00)	5(8.33)	46(76.67)	55(91.67)
χ^2						5.065	2.807
<i>P</i>						0.024	0.094

表 3 2 组治疗前后肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$, μg/L)

组别	<i>n</i>	CEA		CA125		CYFRA21-1		SCC-Ag	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	15.68±3.02	7.59±1.78*	37.41±5.63	19.56±3.08*	19.98±3.74	7.76±1.35*	4.12±1.29	1.87±0.35*
对照组	60	16.17±3.38	11.03±2.10*	38.02±6.11	24.22±4.43*	20.14±4.22	10.68±1.42*	3.99±1.02	2.27±0.39*
<i>t</i>		-0.837	-9.670	-0.569	-6.690	-0.220	-11.544	0.612	-5.913
<i>P</i>		0.404	<0.001	0.571	<0.001	0.826	<0.001	0.542	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表 4 2 组治疗前后 E-cad、OPN、TSGF、Fractalkine 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	E-cad(ng/mL)		OPN(ng/mL)		TSGF(U/mL)		Fractalkine(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	25.02±6.33	53.17±4.21*	1.65±0.42	0.54±0.12*	80.77±9.03	59.85±4.75*	2 418.52±334.78	3 785.11±189.55*
对照组	60	23.52±5.97	47.22±3.86*	1.59±0.40	0.81±0.15*	78.52±8.75	63.44±5.12*	2 393.47±321.03	3 568.65±178.96*
<i>t</i>		1.335	8.069	0.801	-10.887	1.386	-3.982	0.418	6.432
<i>P</i>		0.184	<0.001	0.425	<0.001	0.168	<0.001	0.676	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 2 组免疫功能指标水平比较 治疗前,2 组 CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞/CD8⁺T 淋巴细胞比值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组 CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞/CD8⁺T 淋巴细胞比值较治疗前明显升高,且观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.5 2 组血清 miR 水平比较 治疗前,2 组 miR-34a、miR-200a、miR-21 水平比较,差异均无统计学意

义($P>0.05$);治疗后,2 组 miR-34a 水平较治疗前明显升高,miR-200a、miR-21 水平较治疗前明显降低,且观察组 miR-34a 水平明显高于对照组,miR-200a、miR-21 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

2.6 2 组不良反应比较 观察组与对照组各项不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 7。

表 5 2 组治疗前后免疫功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ T 淋巴细胞(%)		CD4 ⁺ T 淋巴细胞/CD8 ⁺ T 淋巴细胞比值		CD4 ⁺ T 淋巴细胞(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	46.25±5.24	55.33±4.79 [*]	1.03±0.30	1.79±0.41 [*]	25.82±4.25	34.78±3.87 [*]
对照组	60	45.97±4.75	50.89±3.92 [*]	1.07±0.31	1.42±0.38 [*]	26.34±5.17	30.55±2.88 [*]
<i>t</i>		0.307	5.556	−0.718	5.127	−0.602	6.792
<i>P</i>		0.760	<0.001	0.474	<0.001	0.548	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

表 6 2 组治疗前后 miR-34a、miR-200a、miR-21 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-34a		miR-200a		miR-21	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	0.62±0.15	0.93±0.16 [*]	2.89±0.53	1.42±0.32 [*]	3.56±1.03	1.65±0.34 [*]
对照组	60	0.59±0.13	0.71±0.10 [*]	2.92±0.55	1.86±0.35 [*]	3.61±1.12	2.06±0.41 [*]
<i>t</i>		1.171	9.032	−0.304	−7.187	−0.255	−5.963
<i>P</i>		0.244	<0.001	0.761	<0.001	0.800	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

表 7 2 组不良反应比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	胃肠道反应	白细胞计数下降	外周神经炎	肝肾功能损伤	骨髓抑制	皮疹
观察组	60	15(25.00)	14(23.33)	7(11.67)	4(6.67)	17(28.33)	11(18.33)
对照组	60	10(16.67)	12(20.00)	5(8.33)	1(1.67)	13(21.67)	8(13.33)
χ^2		1.263	0.196	0.370	0.835	0.711	0.563
<i>P</i>		0.261	0.658	0.543	0.361	0.399	0.453

3 讨 论

晚期宫颈癌治疗难度大,预后较差,紫杉醇联合顺铂化疗等一线治疗方案效果有限,晚期宫颈癌的有效治疗仍是临床亟待解决的难题^[16-18]。肿瘤新生血管的形成是肿瘤细胞生长、转移的关键,因此,抑制肿瘤血管生长可促进病情改善。雷艳文等^[19]采用阿帕替尼联合治疗晚期肝细胞癌,临床效果显著。卢常青等^[20]的研究结果也显示,阿帕替尼联合化疗或免疫治疗可在晚期胃癌二线治疗中获得更好的疗效。但其单独使用效果欠佳,临床多采用联合治疗方式。恩沃利单抗是一种免疫治疗药物,可有效拮抗肿瘤细胞免疫逃逸,并激活免疫 T 淋巴细胞,有效杀死肿瘤细胞。刘容锐等^[21]将恩沃利单抗用于晚期胃癌和食管癌的

治疗中,结果显示,其抗肿瘤疗效明确。但目前关于恩沃利单抗联合阿帕替尼用于晚期宫颈癌中的研究较少。本研究尝试探讨二者联合治疗晚期宫颈癌的效果,结果显示,观察组总有效率高于对照组($P<0.05$),但 2 组疾病控制率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示恩沃利单抗、阿帕替尼均可控制肿瘤进展,且二者联合治疗有效率更高,与万晶晶等^[22]的研究结果相似。分析原因可能在于:肿瘤细胞的扩增有赖于新生血管提供的氧气和营养物质,阿帕替尼可通过结合血管内皮细胞生长因子受体-2(VEGFR-2),阻断肿瘤血管新生,抑制肿瘤细胞生长、转移。恩沃利单抗是我国首个获批的程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂,可通过与程序性死亡配体-1(PD-L1)蛋白结

合,阻断与其受体 PD-1 的相互作用,减轻肿瘤经 PD-1/PD-L1 途径对 T 淋巴细胞的抑制,从而有效调动免疫系统的抗肿瘤活性,发挥抗肿瘤作用。因此,二者联合使用可发挥协同作用,进一步提升治疗效果。

此外,CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞水平、CD4⁺T 淋巴细胞/CD8⁺T 淋巴细胞比值变化可反映机体免疫抑制状态,其异常降低提示机体存在免疫抑制,不利于抵御肿瘤细胞入侵^[23]。本研究结果显示,治疗后上述免疫功能指标水平均升高,表明恩沃利单抗联合治疗可通过增强机体免疫功能促进病情改善,有效改善预后,分析原因在于恩沃利单抗可通过结合 PD-L1 蛋白减轻肿瘤细胞对 T 淋巴细胞的抑制作用,增强机体免疫功能,有效杀灭肿瘤细胞^[24]。此外,CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC-Ag 均为肿瘤标志物,正常情况下其水平较低,当机体发生癌变后其水平会异常升高,且与宫颈癌严重程度呈正相关^[25]。此外,E-cad、Fractalkine、OPN、TSGF 与癌症发展、预后密切相关,E-cad、Fractalkine 可作为宫颈癌辅助诊断指标,其高表达提示患者具有较长生存期及较好预后^[26];OPN 是一种糖蛋白,在多种肿瘤中均过量表达,其可促进癌基因表达,抑制癌细胞凋亡,参与肿瘤发生、发展^[27-28];TSGF 是一种多肽类物质,可促进肿瘤血管增生,也在肿瘤的发生、发展、转移中发挥重要作用,其水平越高表明宫颈癌越严重^[29]。此外,林冬红等^[30]的研究结果显示,miR-34a、miR-200a、miR-21 水平与中晚期宫颈癌患者治疗效果及预后相关。miR-21 可促进宫颈癌细胞侵袭、增殖,miR-200a 也可通过激活缺氧诱导因子(HIF)-1 α /血管内皮生长因子(VEGF)信号通路参与癌细胞的增殖过程,miR-34a 表达下调可抑制 DNA 损伤反应,促进疾病进展^[31]。本研究治疗后观察组 CEA、miR-200a、CA125、OPN、TSGF、CYFRA21-1、miR-21、SCC-Ag 水平较对照组更低,E-cad、Fractalkine、miR-34a 水平更高,提示恩沃利单抗联合治疗可降低肿瘤标志物水平,促进病情缓解,有效改善预后。其原因可能在于:恩沃利单抗联合阿帕替尼治疗晚期宫颈癌既可增强机体免疫力,杀死肿瘤细胞,也可通过拮抗肿瘤新生血管生成,阻断肿瘤细胞营养供给,发挥抗肿瘤功效,因而二者联合治疗可有效改善预后。本研究结果还显示,治疗后 2 组各项不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),提示恩沃利单抗联合阿帕替尼二线治疗安全性高。

综上所述,恩沃利单抗联合阿帕替尼二线治疗晚期宫颈癌效果理想,安全性高,可增强免疫功能,下调肿瘤标志物水平,有效改善预后。但本研究受研究时间限制,未开展生存率的研究,未来还应延长随访时间,进一步探讨恩沃利单抗联合阿帕替尼二线治疗对晚期宫颈癌近远期生存率的影响。

参考文献

- PAK T, SADOWSKI E A, PATEL L K. Mr imaging in cervical cancer: initial staging and treatment[J]. Radiol Clin North Am, 2023, 61(4): 639-649.
- CAIRD H, SIMKIN J, SMITH L, et al. The path to eliminating cervical cancer in Canada: past, present and future directions[J]. Curr Oncol, 2022, 29(2): 1117-1122.
- 周晖, 王东雁, 罗铭, 等. FIGO2018 妇癌报告: 子宫颈癌指南解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(1): 95-103.
- MAYADEV J S, KE G H, MAHANTSHETTY U, et al. Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2022, 32(3): 436-445.
- DUENAS G A. Combinational therapies for the treatment of advanced cervical cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2023, 24(1): 73-81.
- SCHUBERT M, BAUERSCHLAG D O, MUALLEM M Z, et al. Challenges in the diagnosis and individualized treatment of cervical cancer [J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(5): 925.
- LUO Q C, DONG Z N, XIE W, et al. Apatinib remodels the immunosuppressive tumor ecosystem of gastric cancer enhancing anti-PD-1 immunotherapy[J]. Cell Rep, 2023, 42(5): 37097818.
- XIA Y X, TANG W W, QIAN X F, et al. Efficacy and safety of camrelizumab plus apatinib during the perioperative period in resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open label, phase II clinical trial[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(4): e004656.
- 林文发, 吴芳, 蔡徐帆, 等. 阿帕替尼联合 SOX 方案对胃癌伴腹膜转移患者进行转化治疗的临床疗效[J]. 中国医师杂志, 2022, 24(3): 341-345.
- 罗娜, 马慧丽, 杨启. 阿帕替尼联合埃克替尼治疗 EGFR 基因 21 号外显子 L858R 突变型 NSCLC 的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(4): 594-597.
- LI J, DENG Y H, ZHANG W J, et al. Subcutaneous envafolelimab monotherapy in patients with advanced defective mismatch repair/microsatellite instability high solid tumors[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 95.
- CHEN Z W, ZHOU J R, CHEN W M, et al. Neoadjuvant envafolelimab in a patient with MSI-H/dMMR colon cancer: a case report and literature review[J]. Immunotherapy, 2024, 16(10): 649-657.
- ZHAO J, ZHAO L, GUO W, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of neoadjuvant camrelizumab and apatinib in patients with resectable NSCLC: a phase 2 clinical trial[J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(6): 780-791.
- LIU M H, LI Y X, LIU Z. Envafolelimab combined with chemotherapy in the treatment of combined small cell lung cancer: a case report[J]. World J Clin Cases, 2023, 11(5): 1115-1121.

[15] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫颈癌诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 474-489.

[16] SAGAE S, TOITA T, MATSUURA M, et al. Improvement in radiation techniques for locally advanced cervical cancer during the last two decades[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(8): 1295-1303.

[17] PUJADE-LAURINE E, TAN D S P, LEARY A, et al. Comparison of global treatment guidelines for locally advanced cervical cancer to optimize best care practices: a systematic and scoping review[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 167(2): 360-372.

[18] MONK B J, TAN D S P, HERNÁNDEZ CHAGÜI J D, et al. Proportions and incidence of locally advanced cervical cancer: a global systematic literature review[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(12): 1531-1539.

[19] 雷艳文, 丁广成, 秦德华, 等. SBRT 联合卡瑞利珠单抗和阿帕替尼治疗晚期肝细胞癌的疗效及安全性[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(12): 1420-1426.

[20] 卢常青, 胡婷, 苏方, 等. 阿帕替尼联合用药二线治疗晚期胃癌的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2024, 22(3): 402-405.

[21] 刘容锐, 殷先利, 邓艳红, 等. 恩沃利单抗联合 FOLFOX 一线治疗晚期胃/食管胃结合部腺癌的 II 期临床研究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(15): 1502-1508.

[22] 万晶晶, 韩永清. 恩沃利单抗联合阿帕替尼二线治疗复发/转移程序性死亡受体配体 1 阳性晚期宫颈癌患者的效果[J]. 癌症进展, 2024, 22(10): 1123-1126.

[23] 王利君, 赵虎, 袁博, 等. 贝伐珠单抗联合紫杉醇和铂类化疗对晚期转移性宫颈癌的疗效及对 T 淋巴细胞亚群和肿瘤标志物的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(10): 994-998.

[24] FAN S Q, GAI C Y, LI B K, et al. Efficacy and safety of envalofimab in the treatment of advanced dMMR/MSI-H solid tumors: a single-arm Meta-analysis[J]. *Oncol Lett*, 2023, 26(2): 351.

[25] 刘亚红, 邱育红, 王欣. 血清鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)和 HE4 联合检测在宫颈癌诊断中的临床价值[J]. 贵州医药, 2022, 46(6): 843-844.

[26] 热伊拉·麦买提伊敏, 哈斯也提·外里, 杨杰. 三维适形放疗联合顺铂同步化疗对宫颈癌患者血清 E-cad、Fractalkine 表达的影响[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(2): 266-270.

[27] YU X X, DU Y L, LIANG S M, et al. OPN up-regulated proliferation and invasion of head and neck squamous cell carcinoma through the p38MAPK signaling pathway[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2023, 136(1): 70-79.

[28] YAN Z H, HU X, TANG B, et al. Role of osteopontin in cancer development and treatment[J]. *Heliyon*, 2023, 9(10): 21055.

[29] 苏玥辉, 张梦真. 血清 CYFRA21-1、TSGF、OPN 在宫颈癌晚期中的表达及意义[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(8): 1278-1280.

[30] 林冬红, 何红玉. 中晚期宫颈癌患者放疗前后血清 miR-21 miR-34a 及 miR-200a 的变化及意义[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(10): 1890-1894.

[31] 刘伟鹏, 许金美, 杨佳, 等. miR-34a, miR-155 及 miR-486 基因多态性与宫颈癌前病变和宫颈癌相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(7): 488-493.

(收稿日期: 2024-10-11 修回日期: 2025-04-05)

(上接第 2000 页)

囊癌早期诊断中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(20): 3713-3717.

[14] YONGFENG Z, PING Z, HONG P, et al. Superb microvascular imaging compared with contrast-enhanced ultrasound to assess microvessels in thyroid nodules[J]. *J Med Ultras*, 2020, 47(2): 287-297.

[15] 马艳红, 阮青青, 梁志, 等. 超声造影定量参数联合血清微小 RNA-139-5p, 微小 RNA-15a 检测在卵巢浆液性囊腺癌病人中应用价值[J]. 安徽医药, 2022, 26(1): 94-98.

[16] 徐小园, 刘卫民. 超声造影定量参数联合血清 circ-CELSR1 检测诊断早期卵巢癌价值及与淋巴结转移关系[J]. 中国计划生育杂志, 2023, 31(8): 1972-1976.

[17] MISONO S, SEKI N, MIZUNO K, et al. Dual strands of the miR-145 duplex (miR-145-5p and miR-145-3p) regulate oncogenes in lung adenocarcinoma pathogenesis[J]. *J Hum Genet*, 2018, 63(10): 1015-1028.

[18] RAMASSONE A, PAGOTTO S, VERONESE A, et al. Epigenetics and MicroRNAs in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 459.

[19] DU Q, HU B, FENG Y J, et al. circOMA1-Mediated miR-145-5p suppresses tumor growth of nonfunctioning pituitary adenomas by targeting TPT1[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(6): 2419-2434.

[20] FENG Y, XU Y, GAO Y J, et al. A novel lncRNA SOX2OT promotes the malignancy of human colorectal cancer by interacting with miR-194-5p/SOX5 axis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 499.

[21] GAO W, ZHANG C M, LI W Q, et al. Promoter Methylation-Regulated miR-145-5p inhibits laryngeal squamous cell carcinoma progression by targeting FSCN1[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(2): 365-379.

[22] 张来安. 彩色多普勒超声联合 CA19-9、CEA、CRP 检测对胆囊癌的诊断价值[J]. 肝胆外科杂志, 2022, 30(2): 138-141.

[23] 郭世欣, 欧阳雪晖, 柴军, 等. MRI 联合血清 CA199, CEA, VEGF-C 水平在胆囊癌诊断中的应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(19): 2046-2050.

(收稿日期: 2024-10-25 修回日期: 2025-03-17)