

# 安罗替尼联合放疗治疗非小细胞肺癌脑转移瘤疗效分析

孙开国 姚元虎

**摘要** **目的** 探讨安罗替尼联合放疗对比单独放疗治疗非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)脑转移瘤的疗效差异。**方法** 回顾性分析 2018 年 7 月~2020 年 12 月徐州医科大学附属医院收治的 NSCLC 脑转移瘤患者资料,根据患者是否服用安罗替尼将其分为安罗替尼联合放疗组(联合组)和单独放疗组(放疗组),分析并比较两组患者的颅内无进展生存期、无进展生存期和总生存期。**结果** 本研究共纳入患者 71 例,其中联合组 26 例,放疗组 45 例,1:1 倾向性匹配后获得 26 对患者。结果显示,联合组较放疗组延长了颅内无进展生存期(7.80 个月 vs 6.20 个月,  $P=0.003$ )和无进展生存期(6.40 个月 vs 4.50 个月,  $P=0.031$ ),两组有相近的总生存期(12.20 个月 vs 9.80 个月,  $P=0.086$ )。多因素 COX 回归分析结果显示,是否服用安罗替尼是颅内无进展生存期的影响因素( $HR=2.00$ ,  $P=0.003$ )。**结论** 与单独放疗比较,安罗替尼联合放疗治疗 NSCLC 脑转移瘤有更好的生存获益。

**关键词** 非小细胞肺癌 脑转移瘤 安罗替尼 放疗

**中图分类号** R73

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.09.016

**Clinical Analysis of Anlotinib Combined with Radiotherapy in the Treatment of Brain Metastases from Non-small-cell Lung Cancer.**

SUN Kaiguo, YAO Yuanhu. Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

**Abstract** **Objective** To investigate the efficacy of anlotinib combined with radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Retrospective analysis was performed on the data of patients with NSCLC brain metastases admitted to The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from July 2018 to December 2020, and they were divided into anlotinib combined radiotherapy group (combined group) and radiotherapy alone group (radiotherapy group) according to whether they were taking anlotinib or not. The intracranial progression-free survival, progression-free survival and overall survival were analyzed and compared between the two groups. **Results** A total of 71 patients were included in this study, including 26 patients in the combination group and 45 patients in the radiotherapy group. 26 pairs of patients were obtained after 1:1 bias matching. Results showed that the combination group had longer intracranial progression-free survival (7.80months vs 6.20months,  $P=0.003$ ) and progression-free survival (6.40months vs 4.50months,  $P=0.031$ ) compared with the radiotherapy group, and the two groups had similar overall survival (12.20months vs 9.80months,  $P=0.086$ ). Multivariate COX regression analysis showed that anlotinib was an influential factor in intracranial progression-free survival ( $HR=2.00$ ,  $P=0.003$ ). **Conclusion** Anlotinib combined with radiotherapy in the treatment of brain metastases from NSCLC had a better survival benefit than radiotherapy alone.

**Key words** Non-small-cell lung cancer; Brain metastases; Anlotinib; Radiotherapy

非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)是全球发生率和病死率最高的恶性肿瘤,约 50% 的患者初诊即为晚期,脑是晚期 NSCLC 常见转移部位<sup>[1]</sup>。由于脑转移瘤侵袭性强,患者预后差,自然生存期仅 1~3 个月<sup>[2]</sup>。放疗是 NSCLC 脑转移瘤的重要治疗方法,可延长患者的生存期至 7~12 个

月,但 55% 的患者在治疗后 6 个月内会复发<sup>[3]</sup>。血-脑脊液屏障能够阻止化疗药物由血液进入脑脊液内,因此 NSCLC 脑转移瘤的治疗是临床上的难题。近年来,随着靶向治疗研究的深入,靶向药物的使用显著改善了 NSCLC 患者的生存。安罗替尼是我国自主研发的新型低分子酪氨酸激酶抑制剂,作用靶点多,具有抗肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡的作用,且为口服型制剂,用药方便,现已获批用于晚期 NSCLC 的三线治疗<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨安罗替尼联合放疗对比单独放疗治疗 NSCLC 脑

基金项目:江苏省高层次卫生人才“六个一工程”项目(LGY2016041)

作者单位:221000 徐州医科大学附属医院

通信作者:姚元虎,教授,主任医师,电子信箱:yyhxz@xzhmu.edu.cn

转移瘤的临床疗效,现报道如下。

### 对象与方法

1. 一般资料:本研究回顾性收集 2018 年 7 月 ~ 2020 年 12 月徐州医科大学附属医院收治的 NSCLC 脑转移瘤患者( $n=71$ )信息。纳入标准:①组织病理学或细胞学证实的 NSCLC 患者;② KPS (karnofsky performance status) 评分  $\geq 70$  分;③基因检测阴性或既往接受靶向治疗后续进展或不可耐受的阳性患者;④CT或 MRI 证实的脑转移瘤患者。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②60 天内死亡;③病例资料不完整的患者。根据患者是否服用安罗替尼将其分为安罗替尼联合放疗组(联合组)和单独放疗组(放疗组)。为保证联合组和放疗组各混杂因素能够均衡可比,将是否服用安罗替尼作为分组变量,性别、年龄、KPS 评分、是否吸烟、病理类型、脑转移瘤个数、免疫治疗史和放疗类型作为协变量进行 1:1 倾向性匹配。本研究通过笔者医院医学伦理学委员会审批,所有患者均签署知情同意书。

2. 治疗方案:放疗即全脑放疗(WBRT)、立体定向放射治疗(SRT)或 WBRT 联合 SRT。放疗组患者在放疗期间、放疗前后均未使用安罗替尼和其他对脑转移瘤患者疗效有影响的药物。联合组患者在放疗期间或放疗前后使用安罗替尼辅助治疗。安罗替尼:早餐前空腹服用安罗替尼,每次 12mg,1 次/天,连续口服 2 周停 1 周,每 3 周为 1 个周期。

3. 随访及观察指标:随访截止时间为 2021 年 12 月 1 日。放疗结束后第 1、3、6 个月随访,2 年内每 3 个月随访 1 次,2 年后每半年随访 1 次,随访内容包括脑部 MRI 或 CT、胸部 CT、上腹部 CT 或 B 超,同时收集患者临床资料,生存时间通过电话随访等方式获取。以患者开始放疗时间定义为各生存期的起始时间,总生存期(overall survival, OS)为开始放疗时间到患者死亡或最后一次随访的时间,无进展生存期(progression-free survival, PFS)为开始放疗时间到疾病进展或发生任何原因死亡的时间,颅内无进展生存期(intracranial progression-free survival, iPFS)为开始放疗时间到颅内疾病进展或发生任何原因死亡的时间。

4. 统计学方法:应用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析。 $\chi^2$  检验分析组间临床因素的差异, Kaplan-Meier 法对生存数据进行分析,并绘制生存曲线,采用 Log-rank 法分析组间及各亚组的生存差异,多因素 COX 回归模型对预后因素进行分析。

以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用 R 语言进行 1:1 倾向性匹配分析。

### 结 果

1. 患者的基本特征:共纳入患者 71 例,经 1:1 倾向性匹配后两组患者各有 26 例,两组患者的性别、年龄、KPS 评分、是否吸烟、病理类型、脑转移瘤个数、免疫治疗史和放疗类型比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,详见表 1。联合组有 16 例患者在放疗期间同步口服安罗替尼治疗,3 例患者在放疗前口服,7 例患者在放疗后口服。

表 1 非小细胞肺癌脑转移瘤患者的一般临床资料比较

| 临床特征       | 联合组<br>( $n=26$ ) | 匹配前放疗组<br>( $n=45$ ) | 匹配后放疗组<br>( $n=26$ ) |
|------------|-------------------|----------------------|----------------------|
| 性别         |                   |                      |                      |
| 男性         | 14                | 26                   | 14*                  |
| 女性         | 12                | 19                   | 12*                  |
| 年龄(岁)      |                   |                      |                      |
| $<65$      | 13                | 22                   | 13*                  |
| $\geq 65$  | 13                | 23                   | 13*                  |
| KPS 评分(分)  |                   |                      |                      |
| $\geq 90$  | 10                | 18                   | 10*                  |
| $<90$      | 16                | 27                   | 16*                  |
| 吸烟         |                   |                      |                      |
| 是          | 8                 | 14                   | 8*                   |
| 否          | 18                | 31                   | 18*                  |
| 病理类型       |                   |                      |                      |
| 鳞癌         | 12                | 17                   | 11*                  |
| 非鳞癌        | 14                | 28                   | 15*                  |
| 脑转移瘤个数(个)  |                   |                      |                      |
| $\leq 3$   | 15                | 26                   | 14*                  |
| $>3$       | 11                | 19                   | 12*                  |
| 颅内转移       |                   |                      |                      |
| 是          | 14                | 17                   | 13*                  |
| 否          | 12                | 28                   | 13*                  |
| 免疫治疗史      |                   |                      |                      |
| 有          | 7                 | 15                   | 8*                   |
| 无          | 19                | 30                   | 18*                  |
| 放疗类型       |                   |                      |                      |
| WBRT       | 22                | 35                   | 22*                  |
| SRT        | 3                 | 7                    | 2*                   |
| WBRT + SRT | 1                 | 3                    | 2*                   |

KPS 评分. 卡氏功能状态评分; WBRT. 全脑放疗; SRT. 立体定向放射治疗。与联合组比较, \*  $P > 0.05$ ; \* 采用  $\chi^2$  检验

2. 生存分析:截至 2021 年 12 月 1 日,两组患者均发生了颅内疾病进展,无失访病例。联合组患者中位 iPFS 为 7.80 (95% CI: 6.80 ~ 8.80) 个月,放疗组患者中位 iPFS 为 6.20 (95% CI: 5.20 ~ 7.20) 个月,两组间比较,差异有统计学意义( $P = 0.003$ , 图 1A);

联合组中位 PFS 为 6.40(95% CI:5.90 ~ 6.90)个月,放疗组中位 PFS 为 4.50(95% CI:3.13 ~ 5.87)个月,差异有统计学意义( $P=0.031$ ,图 1B)。联合组有 4 例患者仍存活,其中 2 例患者继续口服安罗替尼治疗,另外 2 例患者接受最佳支持治疗,放疗组患者均死亡,两组患者的中位 OS 分别为 12.20(95% CI:8.91 ~ 15.49)个月和 9.80(95% CI:7.93 ~ 11.67)个月,差异无统计学意义( $P=0.086$ ,图 1C)。

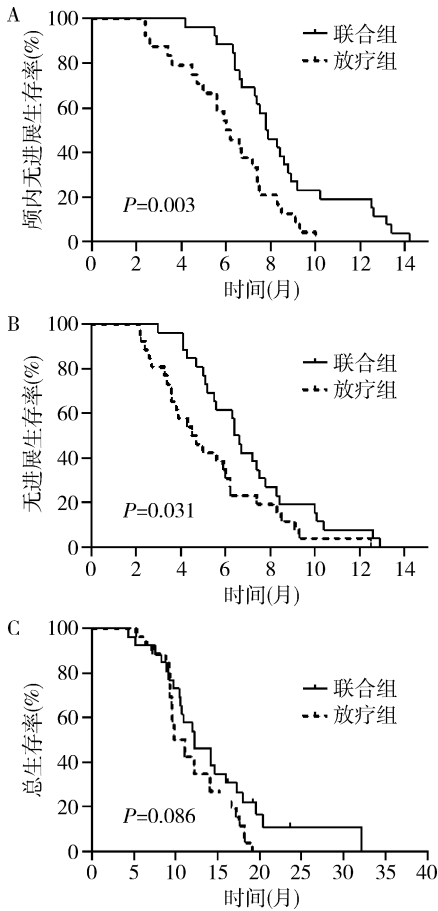


图1 安罗替尼联合放疗对比单独放疗治疗非小细胞肺癌脑转移瘤疗效分析

A. 颅内无进展生存期;B. 无进展生存期;C. 总生存期

3. 预后因素分析:患者 iPFS 的单因素分析结果显示,是否服用安罗替尼( $P=0.003$ )、脑转移瘤个数( $P=0.010$ )、KPS 评分( $P=0.028$ )与患者 iPFS 相关;性别、年龄、吸烟、病理类型、颅内转移、有无免疫治疗史和放疗类型均不是患者 iPFS 的影响因素( $P>0.05$ )。将单因素分析结果有统计学意义的指标以及接近有统计学意义的指标(包括颅内转移、有无免疫治疗史)纳入 COX 回归模型,多因素分析结果显示,是否服用安罗替尼( $HR=2.00$ ,95% CI:1.26 ~

3.15, $P=0.003$ )、脑转移瘤个数( $HR=2.71$ ,95% CI:1.41 ~ 5.18, $P=0.033$ )是患者 iPFS 的独立影响因素,详见表 2。

表2 比较安罗替尼联合放疗与单独放疗治疗非小细胞肺癌脑转移瘤 COX 法多因素分析结果

| 项目       | $\beta$ | SE    | Wald  | P     | HR    | 95% CI        |
|----------|---------|-------|-------|-------|-------|---------------|
| 是否服用安罗替尼 | 0.691   | 0.233 | 8.775 | 0.003 | 1.996 | 1.263 ~ 3.153 |
| 脑转移瘤个数   | 0.995   | 0.331 | 9.027 | 0.033 | 2.706 | 1.413 ~ 5.179 |

讨 论

近年来,随着新型药物的出现和治疗模式的优化,NSCLC 患者生存时间延长,脑转移瘤的发生率也逐年升高<sup>[5]</sup>。靶向药物的使用显著改善了携带特定基因突变的 NSCLC 脑转移瘤患者的预后,但大部分基因突变阴性的患者尚无有效的治疗药物,整体预后差。对于基因检测阴性的脑转移瘤患者,目前可供选择的方案包括手术、放疗、化疗和免疫治疗等。由于血-脑脊液屏障能够阻止化疗药物由血液进入脑脊液内,传统化疗在脑转移瘤中的治疗效果较差,仅培美曲塞显示出细微优势,颅内病灶客观缓解率为 41.90%<sup>[6,7]</sup>。放疗后血-脑脊液屏障通透性增高,在此基础上使用替莫唑胺也并未改善患者的生存,甚至会增加不良反应发生率<sup>[8]</sup>。免疫治疗在晚期 NSCLC 中取得的良好疗效激励研究者探索其在脑转移瘤中的作用,初步研究发现免疫单药在脑转移瘤中的治疗疗效欠佳,免疫联合放疗可提高颅内控制率,但整体疗效有待于进一步提高<sup>[9,10]</sup>。

脑转移瘤的发生机制复杂,可能与血管生成相关。血管生成是多种促血管生成因子作用的结果,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)最为关键,研究发现,肿瘤中 VEGF 的表达水平与预后呈负相关<sup>[11]</sup>。安罗替尼主要通过抗 VEGF 途径发挥抗肿瘤作用。ALTER0303 事后分析表明,安罗替尼可以延长 NSCLC 脑转移瘤患者的 iPFS( $HR=0.18$ , $P<0.02$ )和 PFS( $HR=0.29$ , $P<0.01$ ),OS 也有延长趋势( $HR=0.72$ , $P=0.171$ )<sup>[21]</sup>。故有学者提出使用安罗替尼联合放疗治疗 NSCLC 脑转移瘤患者。黄行志等<sup>[13]</sup>研究表明,安罗替尼联合放疗治疗 NSCLC 脑转移瘤患者的客观缓解率和疾病控制率可达到 60.00% 和 90.00%,而单纯放疗仅为 35.55% 和 55.00% ( $P<0.05$ )。同时还有研究表明,安罗替尼联合放疗可通过时机的选择进一步改善患

者的生存<sup>[14]</sup>。

本研究显示,联合组患者在 iPFS (7.80 个月 vs 6.20 个月,  $P = 0.003$ ) 和 PFS (6.40 个月 vs 4.50 个月,  $P = 0.031$ ) 方面均优于放疗组, OS 方面也有获益 (12.20 个月 vs 9.80 个月,  $P = 0.086$ )。安罗替尼联合放疗带来生存获益的可能原因为:①长程放疗会增加 VEGF 表达,使肿瘤产生放疗抵抗,安罗替尼可以下调 VEGF 核糖核酸及蛋白的表达,发挥放疗增敏作用<sup>[15]</sup>;②放疗后的肿瘤进展依赖新生血管生成,而安罗替尼可以阻止血管生成,从而减少肿瘤中氧气的含量,延缓肿瘤生长。本研究多因素分析结果表明,是否服用安罗替尼和脑转移瘤个数为影响预后的主要因素 ( $P < 0.05$ )。Brown 等<sup>[16]</sup> 研究报道,脑转移瘤个数  $> 3$  会明显降低患者的生存率。

本研究进一步说明与单独放疗比较,安罗替尼联合放疗治疗 NSCLC 脑转移瘤疗效更佳。但由于本研究纳入样本量有限,未能对给药时机做出进一步分析。Magnuson 等<sup>[17]</sup> 回顾性分析 50 例 NSCLC 脑转移瘤患者,其中 17 例先口服靶向药物治疗,33 例先接受放疗,结果表明,先行放疗疗效更好。多项回顾性研究和 II 期临床试验表明,在接受放疗的同时口服靶向药物治疗可取得更好的颅内病灶控制且未增加不良反应发生率<sup>[18, 19]</sup>。由此推断安罗替尼同步放疗可能是最佳的给药时机。

脑转移瘤导致的瘤周水肿影响患者的临床疗效和生活质量<sup>[20]</sup>。患者在放疗期间瘤周水肿会加重,使用激素和渗透性脱水剂可获得一定疗效,但长期使用会带来严重的不良反应。既往研究证实,瘤周水肿属于血管源性水肿,VEGF 表达增多是其产生的主要因素<sup>[21]</sup>。杨泽兴等<sup>[22]</sup> 研究表明,在放疗期间联合应用贝伐单抗(高分子抗血管生成药物,为静脉用药)可缩小瘤周水肿体积,改善患者的临床症状。安罗替尼作为一种低分子抗血管生成药物,作用靶点多,理论上也具有减轻瘤周水肿的作用。在 Wang 等<sup>[23]</sup> 开展的研究中,50 例 NSCLC 脑转移瘤患者在放疗前 1 周开始口服安罗替尼,结果显示,脑转移瘤患者的瘤周水肿得到有效控制,且不良反应基本可控。与贝伐单抗不同,安罗替尼为口服制剂,对于接受放疗的脑转移瘤患者来说,使用更加便捷。

本研究也存在以下不足:①本研究为回顾性研究,尽管使用 1:1 倾向匹配方法,但基线特征的差异仍然无法忽视;②样本量少,未能进行亚组分析找出最佳的受益人群;③未能对两组患者的不良反应进行

评估。综上所述,对于基因检测阴性的 NSCLC 脑转移瘤患者,安罗替尼联合放疗较单纯放疗能够带来更好的生存获益。

### 参考文献

- Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, *et al.* Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2865-2872
- Yang S, Zhang Z, Wang Q. Emerging therapies for small cell lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 47
- Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, *et al.* Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy [J]. *Cancer*, 2008, 113(8): 2198-2204
- Han B, Li K, Wang Q, *et al.* Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1569-1575
- Chung SY, Chang JH, Kim HR, *et al.* Optimal dose and volume for postoperative radiotherapy in brain oligometastases from lung cancer: a retrospective study [J]. *Radiat Oncol J*, 2017, 35(2): 153-162
- 朱以香, 张烨. EGFR 敏感突变阴性非小细胞肺癌脑转移患者临床特征 [J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(1): 43-48
- Barlesi F, Gervais R, Lena H, *et al.* Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01) [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(11): 2466-2470
- 罗清, 陈芳, 陈旭梅, 等. WBRT ± 替莫唑胺对 NSCLC 脑转移疗效及安全性比较的 Meta 分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(5): 326-333
- Crino L, Bronte G, Bidoli P, *et al.* Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2019, 129: 35-40
- Kotecha R, Kim JM, Miller JA, *et al.* The impact of sequencing PD-1/PD-L1 inhibitors and stereotactic radiosurgery for patients with brain metastasis [J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(8): 1060-1068
- Shen G, Zheng F, Ren D, *et al.* Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 120
- Jiang S, Liang H, Liu Z, *et al.* The impact of anlotinib on brain metastases of non-small cell lung cancer: post hoc analysis of a phase III randomized control trial (ALTER0303) [J]. *Oncologist*, 2020, 25(5): e870-e874
- 黄行志, 蔡凡, 刘高, 等. 安罗替尼联合放疗治疗非小细胞肺癌伴脑转移的临床分析 [J]. *基层医学论坛*, 2020, 24(1): 5-7
- 王喆, 原娜, 朱艳平. 脑放疗时机的选择对非小细胞肺癌脑转移的疗效和生存期的影响 [J]. *中国医药导报*, 2018, 15(16): 76-79
- 窦妍, 姜达. 小分子抗血管生成药物在非小细胞肺癌中的研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(1): 56-62

(下转第 112 页)

## 参考文献

- 1 郑文, 潘少康, 刘东伟, 等. 糖尿病肾病治疗进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(6): 476-480
  - 2 Wang L, Peng W, Zhao Z, *et al.* Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013-2018[J]. JAMA, 2021, 326(24): 2498-2506
  - 3 Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(6): 317-336
  - 4 姚瑞, 李亚彭, 梁翠, 等. miR-22 对脂多糖诱导的心肌损伤的研究[J]. 医学研究杂志, 2022, 52(1): 25-28
  - 5 Cao Q, Chen XM, Huang C, *et al.* MicroRNA as novel biomarkers and therapeutic targets in diabetic kidney disease: an update[J]. FASEB Bioadv, 2019, 1(6): 375-388
  - 6 Zhu X, Li W, Li H. miR-214 ameliorates acute kidney injury via targeting DKK3 and activating of Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. Biol Res, 2018, 51(1): 31
  - 7 Bai M, Chen H, Ding D, *et al.* MicroRNA-214 promotes chronic kidney disease by disrupting mitochondrial oxidative phosphorylation[J]. Kidney Int, 2019, 95(6): 1389-1404
  - 8 Bera A, Das F, Ghosh-Choudhury N, *et al.* Reciprocal regulation of miR-214 and PTEN by high glucose regulates renal glomerular mesangial and proximal tubular epithelial cell hypertrophy and matrix expansion[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2017, 313(4): 430-447
  - 9 白小岗, 王晶, 白婷, 等. miR-9、miR-214 在糖尿病肾病中的表达及临床意义[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(12): 981-985
  - 10 Liu Y, Usa K, Wang F, *et al.* MicroRNA-214-3p in the kidney contributes to the development of hypertension[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(10): 2518-2528
  - 11 Perry RJ, Peng L, Abulizi A, *et al.* Mechanism for leptin's acute insulin-independent effect to reverse diabetic ketoacidosis[J]. J Clin Invest, 2017, 127(2): 657-669
  - 12 Guo C, Dong G, Liang X, *et al.* Epigenetic regulation in AKI and kidney repair: mechanisms and therapeutic implications[J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(4): 220-239
  - 13 Sano T, Kawamura T, Matsumae H, *et al.* Effects of long-term enalapril treatment on persistent micro-albuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients[J]. Diabetes Care, 1994, 17(5): 420-424
  - 14 Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory[J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(6): 327-345
  - 15 Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, *et al.* Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7(6): 327-340
  - 16 Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 121
  - 17 Zhao HJ, Wang S, Cheng H, *et al.* Endothelial nitric oxide synthase deficiency produces accelerated nephropathy in diabetic mice[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10): 2664-2669
  - 18 Ma ZJ, Chen R, Ren HZ, *et al.* Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 4b/a polymorphism and the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus: a Meta-analysis[J]. Meta Gene, 2014, 2: 50-62
- (收稿日期: 2022-01-10)  
(修回日期: 2022-03-08)
- 
- (上接第 78 页)
- 16 Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, *et al.* Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 316(4): 401-409
  - 17 Magnuson WJ, Yeung JT, Guilloid PD, *et al.* Impact of deferring radiation therapy in patients with epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer who develop brain metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 95(2): 673-679
  - 18 Fan Y, Huang Z, Fang L, *et al.* A phase II study of icotinib and whole-brain radiotherapy in Chinese patients with brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 76(3): 517-523
  - 19 Welsh JW, Komaki R, Amini A, *et al.* Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(7): 895-902
  - 20 Fabian K, Gyulai M, Furak J, *et al.* Significance of primary tumor location and histology for brain metastasis development and peritumoral brain edema in lung cancer[J]. Oncology, 2016, 91(5): 237-242
  - 21 赵卫平, 陈谦学. 脑膜瘤组织瘤周水肿、新生血管与血管内皮生长因子表达的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(3): 611-613
  - 22 杨泽兴, 王宏伟. 贝伐珠单抗治疗脑转移瘤周水肿的短期疗效观察[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(8): 837-840
  - 23 Wang Y, Wang X, Guan Y, *et al.* Stereotactic radiosurgery combined with anlotinib for limited brain metastases with perilesional edema in non-small cell lung cancer: revision-001 study protocol[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(5): 1361-1364
- (收稿日期: 2021-12-19)  
(修回日期: 2022-01-02)