

## · 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.13.016

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240326.1520.010\(2024-03-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240326.1520.010(2024-03-28))奥希替尼联合阿司匹林对晚期肺腺癌 EGFR  
突变患者生存期的影响<sup>\*</sup>罗 燕<sup>1</sup>,姚 岚<sup>1△</sup>,包中会<sup>1</sup>,蒋 义<sup>1</sup>,倪燕侠<sup>1</sup>,黄 琴<sup>1</sup>,李少林<sup>2</sup>,任洪波<sup>1</sup>,黄碧有<sup>1</sup>

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

**[摘要]** **目的** 探讨奥希替尼联合阿司匹林对晚期肺腺癌表皮生长因子受体(EGFR)突变患者生存期的影响。**方法** 选取 2020 年 8 月至 2021 年 10 月首诊于重庆市巴南区第二人民医院的 60 例晚期非小细胞肺癌(NSCLC)中肺腺癌 EGFR 突变患者为研究对象,采用随机数字表法分为观察组 and 对照组,每组 30 例。观察组采用奥希替尼联合阿司匹林,对照组单用奥希替尼。比较两组用药后的总有效率(ORR)、疾病控制率(DCR)、无进展生存(PFS)时间、总生存(OS)时间及不良反应发生情况。**结果** 用药 3、6、12 个月,观察组 ORR、DCR 均高于对照组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与对照组比较,观察组 PFS[14.9(11.8,17.2)个月 *vs.* 10.5(8.9,12.5)个月]、OS[24.1(19.5,27.4)个月 *vs.* 18.1(16.1,21.1)个月]时间更长,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。此外,观察组男性、女性、脑转移、EGFR19 及 21 外显子突变患者 PFS、OS 时间均长于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组总体及 $\geq$ Ⅲ度不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 奥希替尼联合阿司匹林能延长晚期肺腺癌 EGFR 突变患者的 PFS、OS 时间,且不会增加不良反应风险。

**[关键词]** 非小细胞肺癌;肺腺癌;表皮生长因子受体;酪氨酸激酶抑制剂;奥希替尼;阿司匹林;生存期**[中图法分类号]** R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)13-2011-05Effect of osimertinib combined with aspirin on survival period in advanced  
lung adenocarcinoma patients with EGFR mutation<sup>\*</sup>LUO Yan<sup>1</sup>,YAO Lan<sup>1△</sup>,BAO Zhonghui<sup>1</sup>,JIANG Yi<sup>1</sup>,NI Yanxia<sup>1</sup>,HUANG Qin<sup>1</sup>,LI Shaolin<sup>2</sup>,REN Hongbo<sup>1</sup>,HUANG Biyou<sup>1</sup>(1. Department of Oncology, Banan District Second People's Hospital, Chongqing  
400054, China; 2. Teaching and Researching Section of Oncology, Chongqing  
Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of osimertinib combined with aspirin on the survival period of the advanced lung adenocarcinoma patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation. **Methods** Sixty lung adenocarcinoma patients with EGFR mutation in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) first diagnosed in Banan District Second People's Hospital of from August 2020 to October 2021 were selected as the study subjects and divided into the observation group and control group by the random number table method, 30 cases in each group. The observation group adopted osimertinib combined with aspirin, and the control used osimertinib merely. The overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and the adverse reactions occurrence were compared between the two groups. **Results** ORR and DCR after 3, 6, 12 months medication in the observation group were higher than those in the control group, but the differences were not statistically significant ( $P>0.05$ ). Compared with the control group, PFS and OS in the observation group were longer, and the differences were statistically significant [14.9(11.8, 17.2)m *vs.* 10.5(8.9, 12.5)m; 24.1(19.5, 27.4)m *vs.* 18.1(16.1, 21.1)m,  $P<0.05$ ]. In addition, PFS and OS in male and female patients with brain metastasis, EGFR19 and 21 exon mutation in the observation group were longer than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in overall and  $\geq$ Ⅲ degree adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Osimertinib combined with aspirin could prolong PFS and OS of the advanced lung adenocarcinoma patients with EGFR mutation without increasing

the risk of adverse reactions.

[**Key words**] non-small cell lung cancer;lung adenocarcinoma;epidermal growth factor receptor;tyrosine kinase inhibitors;osimertinib;aspirin;survival period

据调查显示,肺癌新发病率位居全球第二,病死率高居第一<sup>[1]</sup>,而在我国发病率及病死率均居首位<sup>[2]</sup>。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLS)约占肺癌病例的 85%<sup>[3]</sup>,由于发病隐匿,超过 60%的 NSCLC 患者在诊断时已是局部晚期或发生转移,失去了手术机会<sup>[4]</sup>,5 年总生存率不到 5%<sup>[5]</sup>,近年来其治疗方案从放化疗为主转变为靶向治疗为主。奥希替尼是第三代表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI),在国内外多个指南均将其作为 EGFR 突变晚期 NSCLS 患者一线治疗 I 级推荐药物<sup>[6-7]</sup>。随着广泛使用如何减少其耐药性以提高疗效成为新的挑战。阿司匹林是一种非甾体抗炎药,临床上常用于抗凝及抗炎,近年来随着研究的深入,发现阿司匹林可促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[8]</sup>,甚至还具有抗肿瘤作用<sup>[9-10]</sup>。本研究通过对奥希替尼联合阿司匹林在晚期 EGFR 突变的 NSCLC 患者生存期、副作用及疾病缓解率的观察,以验证此种低成本、低毒性的治疗方案是否能提高疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 8 月至 2021 年 10 月就诊于重庆市巴南区第二人民医院肿瘤科的 60 例晚期肺腺癌患者为研究对象。纳入标准:(1)均为初诊;(2)入院诊断为肺腺癌,T 分期晚期(Ⅲ、Ⅳ期),EGFR 基因突变且失去手术机会或存在远处转移,诊断标准参照中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology,CSCO)NSCLC 诊疗指南中的第八版肺癌分期标准(2017 年 1 月 1 日起执行),结合影像及病理学诊断明确;(3)选用奥希替尼为一线治疗;(4)Karnofsky 功能状态(Karnofsky performance status,KPS)评分>70 分;(5)依从性较好,患者及其家属均接受治疗方案并签署知情同意书。排除标准:(1)存在凝血功能障碍,或入院前有长期服用阿司匹林病史;(2)合并其他脏器如心、肝、肾等严重功能不全;(3)合并其他恶性肿瘤。采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组 30 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

观察组予以甲磺酸奥希替尼片(阿斯利康制药有限公司,批准文号:国药准字 J20180027,规格:80 mg/片)80 mg/次,1 次/d,联合阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批准文号:国药准字号 HJ20160685,规

格:0.1 g/片)0.1 g/次,1 次/d,持续口服至肿瘤进展。对照组予以甲磺酸奥希替尼 80 mg/次,1 次/d 单药,持续口服直至疾病进展(progression disease,PD)。

| 表 1 两组一般资料比较 [n(%)] |               |               |          |        |
|---------------------|---------------|---------------|----------|--------|
| 项目                  | 观察组<br>(n=30) | 对照组<br>(n=30) | $\chi^2$ | P      |
| 性别                  |               |               | 0.606    | 0.436  |
| 男                   | 18(60.0)      | 15(50.0)      |          |        |
| 女                   | 12(40.0)      | 15(50.0)      |          |        |
| 年龄                  |               |               | 0.077    | 0.781  |
| ≥65 岁               | 9(30.0)       | 10(33.3)      |          |        |
| <65 岁               | 21(70.0)      | 20(66.7)      |          |        |
| 临床分期                |               |               | 0.287    | 0.592  |
| Ⅲ期                  | 18(60.0)      | 20(66.7)      |          |        |
| Ⅳ期                  | 12(40.0)      | 10(33.3)      |          |        |
| KPS 评分              |               |               | 0.278    | 0.598  |
| 70~80 分             | 17(56.7)      | 19(63.3)      |          |        |
| >80 分               | 13(43.3)      | 11(36.7)      |          |        |
| 吸烟史                 |               |               | 0.071    | 0.791  |
| 有                   | 11(60.0)      | 12(70.0)      |          |        |
| 无                   | 19(40.0)      | 18(30.0)      |          |        |
| EGFR 基因突变类型         |               |               | 0.067    | 0.795  |
| 19 外显子              | 16(53.3)      | 17(56.7)      |          |        |
| 21 外显子              | 14(46.7)      | 13(43.3)      |          |        |
| 转移情况                |               |               |          |        |
| 中枢神经系统              | 11(36.7)      | 9(30.0)       | 0.300    | 0.584  |
| 骨骼                  | 4(13.3)       | 4(13.3)       | <0.001   | >0.999 |
| 肾上腺                 | 4(13.3)       | 3(10.0)       | <0.001   | >0.999 |
| 其他部位                | 2(6.7)        | 1(3.3)        | <0.001   | >0.999 |

#### 1.2.2 观察指标

(1)近期疗效。按实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST)1.1 版:完全缓解(complete remission,CR)定义为所有目标病灶完全消失,肿瘤标志物正常,至少维持 4 周;部分缓解(partial response,PR)定义为基线病灶最大径之和至少减少≥30%,至少维持 4 周;PD 定义为基线病灶最大径之和至少增加≥20%或出现新病灶;疾病稳定(stable disease,SD)定义为基线病灶最大径之和有减少但未达 PR 或有增加但未达 PD。总有效率(overall response rate,ORR)=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率(disease control rate,DCR)=

(CR+PR+SD)/总例数×100%。(2)无进展生存(progression-free survival,PFS)时间和总生存(overall survival,OS)时间。PFS 时间指从奥希替尼治疗开始到患者死亡或出现 PD 所经历的时间,以先发生者为准。OS 时间指从奥希替尼治疗开始至患者死于任何原因所经历的时间。远期生存情况随访截至 2023 年 9 月 30 日。对末次随访时存活及没有发生 PD 的患者进行评估以继续分析。(3)不良反应。统计化疗期间肝功能损害、皮疹、胃肠道反应、神经毒性、关节肌肉疼痛、白细胞减少、中性粒细胞减少等发生情况,以及≥Ⅲ度不良反应发生情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,非正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较

用药 3、6、12 个月,观察组 ORR、DCR 高于对照组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

2.2 两组 PFS、OS 时间比较

两组随访 6.8~30.3 个月,中位随访时间 20.8 个月。与对照组比较,观察组 PFS、OS 时间更长,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。此外,观察组男性、女性、脑转移、EGFR19 及 21 外显子突变患者 PFS、OS 时间长于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

2.3 两组不良反应比较

两组总体及≥Ⅲ度不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

表 2 两组近期疗效比较[n(%)]

| 项目                    | 观察组(n=30) | 对照组(n=30) | $\chi^2$ | P     |
|-----------------------|-----------|-----------|----------|-------|
| 用药 3 个月               |           |           |          |       |
| CR                    | 0         | 0         |          |       |
| PR                    | 10(33.3)  | 9(30.0)   |          |       |
| SD                    | 15(50.0)  | 15(50.0)  |          |       |
| PD                    | 5(16.7)   | 6(20.0)   |          |       |
| ORR                   | 10(33.3)  | 9(30.0)   | 0.077    | 0.781 |
| DCR                   | 25(83.3)  | 24(80.0)  | 0.111    | 0.739 |
| 用药 6 个月               |           |           |          |       |
| CR                    | 0         | 0         |          |       |
| PR                    | 8(26.7)   | 7(23.3)   |          |       |
| SD                    | 14(46.7)  | 13(43.3)  |          |       |
| PD                    | 8(26.7)   | 10(33.3)  |          |       |
| ORR                   | 8(26.7)   | 7(23.3)   | 0.089    | 0.766 |
| DCR                   | 22(73.3)  | 20(67.8)  | 0.318    | 0.573 |
| 用药 12 个月 <sup>a</sup> |           |           |          |       |
| CR                    | 0         | 0         |          |       |
| PR                    | 6(20.7)   | 4(13.8)   |          |       |
| SD                    | 11(37.9)  | 9(31.0)   |          |       |
| PD                    | 12(41.4)  | 16(55.2)  |          |       |
| ORR                   | 6(20.7)   | 4(13.8)   | 0.483    | 0.487 |
| DCR                   | 17(58.6)  | 13(44.8)  | 1.105    | 0.293 |

<sup>a</sup>:每组 29 例完成随访。

表 3 两组 PFS、OS 时间比较[M(Q<sub>1</sub>,Q<sub>3</sub>),月]

| 组别       | n  | 整体              | 男性              | 女性              | 脑转移             | EGFR19 外显子突变    | EGFR21 外显子突变    |
|----------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| PFS      |    |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 观察组      | 30 | 14.9(11.8,17.2) | 17.6(13.7,19.6) | 17.7(15.1,18.9) | 12.7(12.2,14.9) | 18.0(12.7,19.2) | 17.0(14.5,19.7) |
| 对照组      | 30 | 10.5(8.9,12.5)  | 11.3(10.5,12.5) | 10.6(10.2,11.8) | 11.7(10.5,12.5) | 10.6(10.2,12.0) | 11.7(10.5,12.9) |
| $\chi^2$ |    | 19.83           | 24.92           | 18.94           | 5.01            | 16.52           | 18.91           |
| P        |    | <0.001          | <0.001          | <0.001          | 0.025           | <0.001          | <0.001          |
| OS       |    |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 观察组      | 30 | 24.1(19.5,27.4) | 27.7(25.4,29.5) | 28.0(26.1,28.6) | 24.3(22.3,26.0) | 28.2(24.2,30.5) | 27.4(26.0,29.5) |
| 对照组      | 30 | 18.1(16.1,21.1) | 22.5(20.5,23.7) | 21.4(20.5,22.7) | 22.5(21.2,23.4) | 22.7(20.5,23.7) | 21.1(20.5,22.7) |
| $\chi^2$ |    | 23.76           | 21.14           | 18.06           | 4.22            | 23.28           | 18.07           |
| P        |    | <0.001          | <0.001          | <0.001          | 0.040           | <0.001          | <0.001          |

表 4 两组不良反应比较[n(%)]

| 组别  | n  | 肝功能损害    | 皮疹       | 胃肠道反应     | 神经毒性      | 关节肌肉疼痛   | 白细胞减少    | 中性粒细胞减少  |
|-----|----|----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|
| 总体  |    |          |          |           |           |          |          |          |
| 观察组 | 30 | 7(23.33) | 5(16.67) | 14(46.67) | 10(33.33) | 5(16.67) | 8(26.67) | 9(30.00) |
| 对照组 | 30 | 6(20.00) | 6(20.00) | 13(43.33) | 8(26.67)  | 6(20.00) | 8(26.67) | 7(23.33) |
| ≥Ⅲ度 |    |          |          |           |           |          |          |          |
| 观察组 | 30 | 1(3.33)  | 3(10.00) | 2(6.67)   | 0         | 0        | 1(3.33)  | 1(3.33)  |
| 对照组 | 30 | 0        | 3(10.00) | 3(10.00)  | 1(3.33)   | 0        | 1(3.33)  | 0        |

### 3 讨 论

肺癌作为我国乃至全球头号肿瘤杀手,其治疗方案应结合患者病情及时代发展综合决定。EGFR 是一种酪氨酸激酶活性膜表面受体,广泛存在于人体表皮细胞和基质细胞中,报道在亚洲人群中 NSCLC 患者的 EGFR 突变率高达 40%<sup>[11]</sup>,对于 EGFR 突变的患者治疗以 EGFR-TKI 为主。奥希替尼为单苯胺-嘧啶化合物,是第三代 EGFR-TKI,相较于第一、二代,其具有更强的选择性和更高的抑制效果<sup>[12]</sup>,主要通过以下方式达到靶向治疗的功能:(1)其可与 C797 氨基酸共价键不可逆结合 EGFR 的某些突变形式,以阻断 EGFR 内同源二聚体形成,干扰下游信号传导及表达,从而阻断肿瘤病理性血管生成、阻止肿瘤细胞生长及增殖,以促使肿瘤体积缩小<sup>[13]</sup>。(2)奥希替尼可诱导 EGFR 突变细胞降解,避免 EGFR-TKI 活性过高造成的细胞不受控制生长。但随着其推广且大量使用,获得性耐药问题成为一大挑战<sup>[14]</sup>。目前正在研究的策略有奥希替尼联合化疗药、抗血管生成药等,得出的结论也不尽相同,大部分联合用药能缓解单独用药带来的耐药问题,提高疾病缓解率,延长生存时间<sup>[15-17]</sup>,但也有研究发现奥希替尼联合用药相比单独用药未见更好的疗效<sup>[18]</sup>,且这些组合药物增加了患者的毒副作用及经济负担。

本研究中观察组 PFS、OS 时间长于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组男性、女性、脑转移、EGFR19 及 21 外显子突变患者 PFS、OS 时间长于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),与国外研究<sup>[19]</sup>结果相似,表明奥希替尼联合阿司匹林能提高对 EGFR 突变 NSCLC 患者的疗效。原因可能为:(1)阿司匹林是一种环氧合酶(cyclooxygenase, COX)抑制剂,COX 是花生四烯酸代谢的关键限速酶,其亚型 COX-2 具有特殊的生物学特性,在肺癌的各个环节中都具有重要的作用。且研究发现,阿司匹林有非选择性 COX 抑制和选择性 COX-2 抑制作用<sup>[20]</sup>。(2)阿司匹林可以抑制核因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)p65 信号转导及核移位,还可抑制氧化应激,激活自噬等机制抗肿瘤细胞生长及增殖<sup>[21-23]</sup>。(3)奥希替尼和阿司匹林联合应用可通过抑制蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/叉头蛋白转录因子 O3a(fork-head protein transcription factor O3a, FOXO3a)信号转导元件的磷酸化和增加 Bim 的表达来促进耐药非小细胞肺癌细胞的凋亡<sup>[24]</sup>,达到诱导抗增殖和促凋亡作用。(4)获得性耐药肿瘤中的肿瘤干细胞活性增强, NF- $\kappa$ B 信号激活,而这两种信号都会被阿司匹林抑制,使得耐药肿瘤对阿司匹林更敏感,从而延缓和克服体内和体外靶向治疗的获得性耐药。而患者的基本条件及基因突变类型与上述因素无明显相关

性<sup>[19]</sup>,故本研究中无论性别、是否脑转移、EGFR 突变类型,这种益处仍然存在,且在观察组中未出现因阿司匹林的抗凝作用而出血的情况。

本研究中两组治疗后 3、6、12 个月观察组 ORR、DCR 高于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明奥希替尼联合阿司匹林虽然能提高患者 PFS、OS,但对于晚期肿瘤患者,其确切疗效仍有待进一步研究证实。两组总体及 $\geq$ III 度不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明奥希替尼联合阿司匹林治疗晚期 NSCLC 效果明显,且未增加患者不良反应发生的风险,有良好的用药安全性。两组 $\geq$ III 度不良反应发生率低,仅皮疹及胃肠道反应发生率略高,这与范春玲等<sup>[25]</sup>研究结论一致,即奥希替尼不良反应相对轻微,主要体现在皮肤和消化道不良反应。

综上所述,奥希替尼联合阿司匹林能延长 EGFR 突变的晚期 NSCLC 中肺腺癌患者的 PFS、OS 时间,且治疗过程中不会增加不良反应发生的风险,具有较高的用药安全性及经济性,值得临床推广使用。本研究也存在一定的局限性:(1)纳入的样本量偏小,后续将继续收集符合条件的患者以进行大样本量研究加以证实;(2)本研究仅观察 PFS、OS 时间及不良反应发生情况,对血液中的肿瘤标志物等水平进行统计分析;(3)本研究仅验证对肺腺癌的作用,而对于晚期 NSCLC 中其他类型肿瘤的疗效需要进一步证实。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 卢素琼, 顾国民, 张燕, 等. 真实世界中 EGFR 基因状态对 III A(N2) 期肺腺癌手术患者生存的影响[J]. 重庆医学, 2023, 52(13): 1964-1969.
- [3] CHEN R, TAO Y, XU X, et al. The efficacy and safety of nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Discov Med, 2018, 26(143): 155-166.
- [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(1): 103-109.
- [5] 刘娜, 张咪, 蒋爱民, 等. 一线 EGFR-TKIs 联合

血管生成抑制剂治疗晚期 EGFR 突变非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(11):2042-2048.

[6] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2. 2021[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(3):254-266.

[7] 徐瑞华, 李进, 马军, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南 2023[M]. 北京:人民卫生出版社, 2023:75-76.

[8] LI L, MAO X, QIN X, et al. Aspirin inhibits growth of ovarian cancer by upregulating caspase-3 and downregulating bcl-2[J]. Oncol Lett, 2019, 17(5):4742.

[9] LLOYD K, HALL L, KING N, et al. Aspirin use for cancer prevention: a systematic review of public, patient and healthcare provider attitudes and adherence behaviours[J]. Prev Med, 2022, 154:1-44.

[10] RICCIOTTI E, FITZGERALD G A. Aspirin in the prevention of cardiovascular disease and cancer[J]. Annu Rev Med, 2021, 72:473-495.

[11] 刘娜, 张咪, 蒋爱民, 等. 一线 EGFR-TKIs 联合血管生成抑制剂治疗晚期 EGFR 突变非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(11):2042-2048.

[12] 何婷婷, 王玉波, 付明. 奥希替尼后线治疗 EGFR T790M 阳性非小细胞肺癌患者的经济性与疗效的回顾性研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(2):136-138.

[13] 刘丹, 邢亚恒, 陈国芹, 等. 奥希替尼治疗 T7900M 突变阳性晚期非小细胞肺癌患者的疗效及预后分析[J]. 癌症进展, 2019, 17(24):2952-2955.

[14] 赵梓彤, 倪羽, 李里, 等. 奥希替尼在非小细胞肺癌靶向治疗中的获得性耐药机制[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(4):274-281.

[15] 孙虎, 冯慧晶, 杨晓玲, 等. 贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 的疗效及对血管生长因子水平的影响[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(11):1423-1427.

[16] 陈淑萍. 奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗晚期肺癌的临床研究[J]. 黑龙江医药, 2023, 36(1):107-110.

[17] 伍松松, 虞希祥. 奥希替尼靶向治疗对晚期非小细胞肺癌患者近远期生存的影响[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(5):828-831.

[18] 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.

[19] LIU X, HONG L, NILSSON M, et al. Concurrent use of aspirin with osimertinib is associated with improved survival in advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2020, 149:33-40.

[20] BIBBINS D K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer; U. S. preventive services task force recommendation statement[J]. Ann Intern Med, 2016, 164(12):836-845.

[21] PERISETTI A, GOYAL H, THARIAN B, et al. Aspirin for prevention of colorectal cancer in the elderly: friend or foe[J]. Ann Gastroenterol, 2020, 34(1):1-11.

[22] ZHENG L, LV W, YAO J, et al. Progress on the mechanism for aspirin's anti-tumor effects[J]. Current Drug Targets, 2021, 22(1):105-111.

[23] XIE S, WANG Y, HUANG Y, et al. Mechanisms of the antiangiogenic effects of aspirin in cancer[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 898:173989.

[24] RUI H, SHUAI H, CONGHUA L, et al. Aspirin sensitizes osimertinib-resistant NSCLC cells in vitro and in vivo via Bim-dependent apoptosis induction[J]. Mol Oncol, 2020, 14(6):1152-1169.

[25] 范春玲, 陈玉艳, 许颖, 等. 奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌安全性的系统评价再评价[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(4):432-440.