

仙龙颗粒联合盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察

孙守坤,肖宏宇,李明晶,杨吉利,陈卓,王军,唐海波,张越

(吉林省肿瘤医院,吉林 长春 130012)

[摘要] 目的:观察仙龙颗粒联合盐酸安罗替尼在晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者三线治疗中的临床疗效。方法:选取晚期 NSCLC 患者 72 例,采用随机数字表法分为联合治疗组和对照组各 36 例。对照组口服盐酸安罗替尼,联合治疗组在对照组的基础上加服仙龙颗粒,两组患者均连续用药 2 周,停药 1 周,3 周为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。评价两组患者的临床疗效、中医证候疗效,比较两组患者治疗前后 KPS 评分、免疫功能指标水平,并随访 12 个月评估患者的无进展生存期(PFS)。结果:联合治疗组和对照组患者的临床有效率、临床控制率、中医证候总改善率分别为 25.00%、80.56%、83.33%和 13.89%、58.33%、61.11%,其中,联合治疗组临床控制率和中医证候总改善率均高于对照组($P<0.05$)。治疗后,联合治疗组和对照组患者 KPS 评分均高于治疗前($P<0.05$),且联合治疗组患者的 KPS 评分高于对照组($P<0.05$);联合治疗组患者免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、CD3⁺ 和 CD4⁺ 水平均高于治疗前($P<0.05$),且联合治疗组患者 IgG、IgM 和 CD4⁺ 水平均高于对照组($P<0.05$)。联合治疗组和对照组患者的中位 PFS 分别为 8.00 个月和 5.20 个月,两组中位 PFS 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:仙龙颗粒联合盐酸安罗替尼在晚期 NSCLC 三线治疗中的疗效优于单纯应用盐酸安罗替尼,该联合疗法可提高患者的体能状态和免疫功能,改善患者预后。

[关键词] 仙龙颗粒;非小细胞肺癌;盐酸安罗替尼;临床疗效;中医证候疗效;KPS 评分;免疫功能;无进展生存期

[中图分类号] R273

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2022)08-0841-07

DOI:10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.08.007

Observation of Curative Efficacy of Xianlong Granule(仙龙颗粒) Combined with Anlotinib Hydrochloride in Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

SUN Shoukun, XIAO Hongyu, LI Mingjing, YANG Jili, CHEN Zhuo, WANG Jun, TANG Haibo, ZHANG Yue

(Jilin Cancer Hospital, Changchun 130012, China)

Abstract Objective: To observe the clinical curative efficacy of Xianlong Granule(仙龙颗粒) combined with anlotinib hydrochloride in the third-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** A total of 72 patients with advanced NSCLC were divided into combined treatment group and control group according to the random number table method, with 36 cases in each group. The control group was given oral administration of anlotinib hydrochloride, and the

[收稿日期] 2021-05-24

[基金项目] 吉林省中医药科技项目(编号:2020033)

[作者简介] 孙守坤(1979-),男,吉林长春人,医学硕士,副主任医师,主要从事中西医结合治疗肿瘤研究。邮箱:68103856@qq.com,电话:13384317219。

[通信作者] 张越(1965-),男,吉林长春人,医学博士,主任医师,主要从事中西医结合治疗肿瘤研究。邮箱:zhangyuejcc@163.com。

combined treatment group was given Xianlong Granule on the basis of the control group. Patients in both the two groups were treated continuously for 2 weeks and stopped for 1 week, 3 weeks as a course of treatment for 2 consecutive courses. After treatment, the clinical curative efficacy and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome curative efficacy of the two groups were evaluated, and the changes of KPS scores and immune function measures of the two groups before and after treatment were compared. After 12 months of follow-up, the progression-free survival (PFS) of each group was evaluated. **Results:** The clinical effective rate, clinical control rate, and total improvement rate of TCM syndrome of the patients in the combined treatment group and the control group were 25.00%, 80.56%, 83.33% and 13.89%, 58.33%, 61.11% respectively. The clinical control rate and the total improvement rate of TCM syndrome in the combined treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the KPS scores of the patients in the two groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the KPS scores of the patients in the combined treatment group were higher than those of the patients in the control group ($P < 0.05$). The levels of IgG, IgA, IgM, CD3⁺ and CD4⁺ of the patients in the combined treatment group were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of IgG, IgM and CD4⁺ of the patients in the combined treatment group were higher than those of the patients in the control group ($P < 0.05$). The median PFS of the patients in the combined treatment group and the control group was 8.00 months and 5.20 months respectively, and the difference of the median PFS between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions:** The curative efficacy of Xianlong Granule combined with arotinib hydrochloride in the third-line treatment of advanced NSCLC is better than that of arotinib hydrochloride alone. This combined therapy can improve the physical state and immune function of the patients and improve their prognosis.

Keywords Xianlong Granule; non-small cell lung cancer; arotinib hydrochloride; clinical curative efficacy; curative efficacy on traditional Chinese medicine syndrome; KPS score; immune function; progression-free survival

肺癌是我国及世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 占有肺癌病例的 85%~90%, 给社会造成了极大的公共卫生负担^[1]。NSCLC 早期无明显症状, 多数患者确诊时已处于 III~IV 期, 错过了手术切除肿瘤的最佳时期, 只能选择放疗或化疗^[2]。含铂的双药化疗方案是传统的一线用药方案, 但其不良反应严重且患者的 5 年生存率较低, 多数患者因此转入二线甚至三线治疗^[3]。常用的三线药物表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)——盐酸安罗替尼近年来在临床上得到广泛认可。研究报告, 盐酸安罗替尼作为一种新型的多靶点小分子 TKI, 在抑制血管生成、抑制肿瘤细胞增殖和瘤体生长及改善患者生活质量等方面展现出良好疗效^[4-5], 但 Liang 等^[6]研究指出, 盐酸安罗替尼会对老年晚期肺癌患者肺功能造成损伤。魏文源^[7]提出, 单一疗法在肺癌治疗中很难取得满意疗效, 故多种方式或多

学科联合治疗已是公认有效的治疗策略。

中医药疗法在恶性肿瘤维持治疗中展现出的“因人制宜”特色与现代医学的“个性化治疗”理念殊途同归, 其多层次、多靶点的特征有利于实现疗效的最大化。针对 NSCLC 的发病机制和盐酸安罗替尼引起的不良反应, 以及晚期 NSCLC 患者经过多疗程治疗后常见的临床表现, 我们认为采用益气养阴、培土生金法可平衡气血阴阳, 恢复肺脾功能, 增强人体正气。吉林省肿瘤医院研发的中药复方仙龙颗粒适用于热毒壅盛、脉络闭阻、血败肉腐日久所引发的癌症, 前期动物实验结果表明, 其能明显增强移植瘤小鼠的免疫功能^[8]。本研究应用仙龙颗粒作为盐酸安罗替尼在晚期 NSCLC 三线治疗中的辅助方案, 探讨联合疗法的疗效及预后。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 12 月吉林省肿瘤医院中西医结合科收治的晚期 NSCLC 患者 72 例, 按照随机

数字表法将其分为对照组和联合治疗组各 36 例,并用密闭信封法对分配方案进行隐藏。两组患者性别、年龄、癌种、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史及治疗前 KPS 评分、免疫功能指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经吉林省肿瘤医院医学伦理委员会审查批准(编号:202001-04)。

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准

①经细胞学和(或)组织病理学确诊并且临床分期为Ⅳ期的 NSCLC 患者,肺癌分期标准参照最新国际肺癌 TNM 分期标准(第 8 版)执

行^[9];②二线治疗失败后需进行三线治疗者;③经胸外科会诊无手术指征者;④预计生存期 ≥ 2 个月者;⑤伴或不伴 EGFR 基因突变或间变性淋巴瘤激酶阳性者且无耐药;⑥肾、肝、心等部位无感染且无其他严重疾病者;⑦自愿加入本研究并签署研究知情同意书者。

1.2.2 排除与剔除标准

①有药物过敏史者;②合并精神类疾病不能配合治疗者;③治疗期间出现严重并发症或病情恶化而需要加入其他治疗手段者;④治疗期间因出现严重不良反应而需停止治疗者;⑤由于其他原因不能坚持治疗而中途退出者。

表 1 两组晚期非小细胞肺癌患者一般资料比较

资料类别	联合治疗组(36 例)	对照组(36 例)	统计值
性别/例(%)			
男	20(55.56)	21(58.33)	$\chi^2=0.057, P=0.812$
女	16(44.44)	15(41.67)	
年龄			
平均年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	57.03 \pm 8.65	55.83 \pm 7.77	$t=0.616, P=0.540$
<60 岁/例(%)	23(63.89)	26(72.22)	$\chi^2=0.575, P=0.448$
≥ 60 岁/例(%)	13(36.11)	10(27.78)	
癌种/例(%)			
鳞癌	16(44.44)	17(47.22)	$\chi^2=0.056, P=0.813$
腺癌	20(55.56)	19(52.78)	
体质量指数			
平均体质量指数($\bar{x} \pm s$)	23.01 \pm 5.17	22.27 \pm 3.66	$t=0.704, P=0.484$
正常/例(%)	12(33.33)	17(47.22)	$\chi^2=1.443, P=0.230$
非正常/例(%)	24(66.67)	19(59.72)	
吸烟史/例(%)			
有	12(33.33)	10(27.78)	$\chi^2=0.262, P=0.609$
无	24(66.67)	26(72.22)	
饮酒史/例(%)			
有	21(58.33)	24(66.67)	$\chi^2=0.533, P=0.465$
无	15(41.67)	12(33.33)	
治疗前 KPS 评分			
平均 KPS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	61.94 \pm 18.80	60.28 \pm 19.49	$t=0.369, P=0.713$
≤ 60 分/例(%)	13(36.11)	15(41.67)	$\chi^2=0.234, P=0.629$
>60 分/例(%)	23(63.89)	21(58.33)	
治疗前 IgG($\bar{x} \pm s$, g/L)	10.56 \pm 1.60	9.77 \pm 1.79	$t=1.986, P=0.051$
治疗前 IgA($\bar{x} \pm s$, g/L)	1.41 \pm 0.14	1.40 \pm 0.14	$t=0.558, P=0.578$
治疗前 IgM($\bar{x} \pm s$, g/L)	0.59 \pm 0.04	0.60 \pm 0.07	$t=0.499, P=0.619$
治疗前 CD3 ⁺ ($\bar{x} \pm s$, %)	55.85 \pm 11.67	57.93 \pm 10.18	$t=0.806, P=0.423$
治疗前 CD4 ⁺ ($\bar{x} \pm s$, %)	39.80 \pm 5.03	37.20 \pm 5.46	$t=1.290, P=0.201$

注: IgG, 免疫球蛋白 G; IgA, 免疫球蛋白 A; IgM, 免疫球蛋白 M。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组患者给予盐酸安罗替尼胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司,规格:每粒 12 mg,国药准字 H20180004)12 mg,日 1 次,早餐前口服,连续用药 2 周,停药 1 周,3 周为 1 个疗程。联合治疗组在口服盐酸安罗替尼胶囊期间及间歇期服用仙龙颗粒,仙龙颗粒药物组成为:北沙参、绞股蓝、龙葵各 10 g,山慈菇 9 g,浙贝母 10 g,莪术 9 g,桔梗 10 g,白花蛇舌草 10 g,半枝莲 30 g,仙鹤草 12 g,太子参 15 g。上述诸药水煎服,日 2 次,早晚饭后口服,连续用药 3 周为 1 个疗程。两组均在治疗 2 个疗程后进行疗效评价。

2.2 疗效标准

2.2.1 临床疗效标准 参照《实体瘤疗效评价标准(RECIST)指南 1.1 版》相关内容制定^[10]。完全缓解:目标病灶消失;部分缓解:目标病灶缩小 $\geq 30\%$;稳定:目标病灶缩小 $< 30\%$ 或目标病灶增加 $< 20\%$;进展:目标病灶增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$,控制率=(完全缓解例数+部分缓解例数+稳定例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

2.2.2 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》相关内容制定^[11]。观察患者咳嗽、咳痰、喘息、胸痛、发热、胸闷、乏力等症状,所有症状按无、轻、中、重分别计 1、2、3、4 分。显著改善:治疗后总积分较治疗前减少 $\geq 70\%$;部分改善:30% $<$ 治疗后总积分较治疗前减少 $< 70\%$;无改善:治疗后总积分较治疗前减少 $\leq 30\%$ 。总改善率=(显著改善例数+部分改善例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

2.3 观察指标

2.3.1 KPS 评分 治疗前后根据体能状态和症状体征对两组患者进行 KPS 评分。评分标准如下:100 分,能进行正常活动,无症状和体征;90 分,能进行正常活动,有轻微症状和体征;80 分,勉强可进行正

常活动,有一些症状和体征;70 分,生活可自理,但不能维持正常生活或工作;60 分,生活有时需要他人帮助,但多数时间可自理;50 分,生活常需要他人照料;40 分,生活不能自理,需特殊照顾;30 分,生活严重不能自理;20 分,病重,需住院积极治疗;10 分,病危,濒临死亡;0 分,死亡。

2.3.2 免疫功能 治疗前后采集两组患者的静脉血。采用单向琼脂扩散技术测定患者静脉血中免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 A(IgA)和免疫球蛋白 G(IgG)的含量;采用流式测定技术分析患者 T 细胞亚群指标,进而分析两种淋巴细胞 CD4⁺ 和 CD3⁺ 在所有淋巴细胞中的占比。

2.3.3 无进展生存期 对患者随访 12 个月,统计无进展生存期(progression-free survival, PFS),PFS 定义为从接受本研究的药物治疗开始到患者再次出现肿瘤进展,或任何原因死亡,或末次随访时间。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用百分比表示,无序分类计数资料进行卡方检验,有序分类计数资料进行 Mann-Whitney *U* 检验。取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

3 结果

3.1 两组疗效比较

3.1.1 两组临床疗效比较 联合治疗组完全缓解 2 例,部分缓解 7 例,稳定 20 例,进展 7 例,有效率 25.00%,控制率 80.56%;对照组完全缓解 2 例,部分缓解 3 例,稳定 16 例,进展 15 例,有效率 13.89%,控制率 58.33%。两组有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但联合治疗组控制率高于对照组,进展率低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

3.1.2 两组中医证候疗效比较 联合治疗组显著改善 12 例,部分改善 18 例,无改善 6 例,总改善率 83.33%;对照组显著改善 9 例,部分改善 13 例,无改

表 2 两组晚期非小细胞肺癌患者临床疗效比较

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效	控制
联合治疗组	36	2(5.56)	7(19.44)	20(55.56)	7(19.44)	9(25.00)	29(80.56)
对照组	36	2(5.56)	3(8.33)	16(44.44)	15(41.67)	5(13.89)	21(58.33)
χ^2 值		<0.001	1.858	0.889	4.189	1.419	4.189
<i>P</i> 值		1.000	0.173	0.346	0.041	0.234	0.041

善 14 例,总改善率 61.11%。经 Mann-Whitney *U* 检验,两组患者中医证候疗效的平均水平相当,差异无统计学意义($P>0.05$)。但联合治疗组中医证候总改善率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

3.2 两组 KPS 评分比较

治疗后,两组患者的 KPS 评分较治疗前均显著提高,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合治疗组患者治疗后的 KPS 平均分为(73.89±18.09)分,对照组患者治疗后的 KPS 平均分为(67.22±20.23)分,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

3.3 两组免疫功能指标水平比较

治疗后,联合治疗组患者 IgG、IgA 和 IgM 水平均高于治疗前,对照组患者仅 IgG 和 IgM 水平高于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,联合治疗组患者 IgG 和 IgM 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

治疗后,联合治疗组患者 CD3⁺ 和 CD4⁺ 水平均高于治疗前,对照组患者仅 CD4⁺ 水平高于治疗前,且治疗后联合治疗组患者 CD4⁺ 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

表 3 两组晚期非小细胞肺癌患者中医证候疗效比较例(%)

组别	例数	显著改善	部分改善	无改善	总改善
联合治疗组	36	12(33.33)	18(50.00)	6(16.67)	30(83.33)*
对照组	36	9(25.00)	13(36.11)	14(38.89)	22(61.11)

注:与对照组比较,* $P=0.035$ 。

表 4 两组晚期非小细胞肺癌患者治疗前后 KPS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	KPS 评分	
		治疗前	治疗后
联合治疗组	36	61.94±18.80	73.89±18.09* [△]
对照组	36	60.28±19.49	67.22±20.23*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。

表 5 两组晚期非小细胞肺癌患者治疗前后免疫球蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$,g/L)

组别	例数	IgG		IgA		IgM	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合治疗组	36	10.56±1.60	14.20±1.75* [△]	1.41±0.14	1.61±0.36*	0.59±0.04	0.91±0.13* [△]
对照组	36	9.77±1.79	11.98±2.05*	1.40±0.14	1.49±0.30	0.60±0.07	0.74±0.06*

注:IgG,免疫球蛋白 G;IgA,免疫球蛋白 A;IgM,免疫球蛋白 M。与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。

3.4 两组 PFS 比较

联合治疗组患者中位 PFS 为 8.00 个月(95%CI: 6.47,9.54),对照组患者中位 PFS 为 5.20 个月(95%CI:3.88,6.52),两组患者中位 PFS 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 7、图 1。

4 讨论

NSCLC 是一种发病率高、预后较差、病死率较高的疾病,如何对其进行有效治疗,提高患者生存率,改善患者生活质量及预后一直是临床学者关注的问题。肿瘤的生长需要大量的血液供应,组织内新血管的生成是促进其血液供应的主要途径,因此抗血管生成药物成为新型的抗肿瘤药物。盐酸安罗替尼作为一种酪氨酸激酶抑制剂,能有效抑制血管内皮生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体、血小板衍生生长因子受体增殖,同时,盐酸安罗替尼对酪氨酸蛋白激酶家族成员 c-Kit 和 RET 原癌基因等多种肿瘤相关激酶表现出明显的抑制作用^[12]。国内外已有多项研究报道了盐酸安罗替尼用于三线治疗 NSCLC 能在一定程度上延长患者中位 PFS^[13-16],但单独应用盐酸安罗替尼治疗往往达不到满意疗效,患者免疫功能的下降及临床症状的发生均会影响其生存质量。盐酸安罗替尼能否联合中医药治疗,从而起到临床调护作用,是当下研究的重要课题。

中药在诱导癌细胞凋亡和调节肿瘤生长方面作用明显,其在有效维持患者内环境平衡状态的同时,还能激活机体自身的抗肿瘤因素,进而改善患者免疫功能,在一定程度上延长患者的生存时间^[17-18]。中医认为,肺癌的主要病机是正气虚损,阴阳失调,六淫之邪趁虚而入,热毒客肺,积久发为癌肿。因此,我院以清热解毒、消痈止痛、扶正抗癌为治疗大法,选用十余种中药,组方成仙龙颗粒,用于肺癌的辅助治疗。方中半枝莲、白花蛇舌草、山慈菇清热解毒;浙贝母止咳化痰、清热散结;仙鹤草解毒、杀虫、抗癌;太子参、北沙参益气健脾、生津润肺、祛痰止咳;

表 6 两组晚期非小细胞肺癌患者治疗前后 CD3⁺和 CD4⁺水平比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	例数	CD3 ⁺		CD4 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合治疗组	36	55.85 ± 11.67	66.57 ± 12.07*	32.39 ± 6.71	39.80 ± 5.03* [△]
对照组	36	57.93 ± 10.18	62.19 ± 12.58	30.46 ± 6.00	37.20 ± 5.46*

注:与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,[△]P<0.05。

表 7 两组晚期非小细胞肺癌患者中位 PFS 比较

组别	例数	中位 PFS(月)	95%CI	P 值
联合治疗组	36	8.00	6.465~9.535	0.022
对照组	36	5.20	3.877~6.523	

注:PFS,无进展生存期。

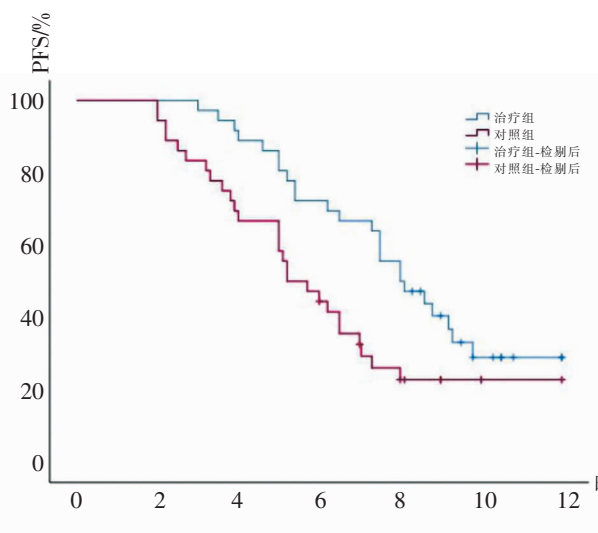


图 1 两组晚期非小细胞肺癌患者无进展生存曲线

绞股蓝清热解毒、安神养性、镇静、抗疲劳;龙葵、莪术活血消肿、消积止痛;桔梗开宣肺气、利咽、祛痰排脓。诸药合用,可以提升患者正气,达到扶正抗癌的目的。

本研究结果显示,治疗后两组患者疗效和免疫功能均有所改善,联合治疗组患者的疗效明显优于对照组,表现在该组治疗后的临床有效率、临床控制率、中医证候总改善率及 KPS 评分均高于对照组,反映免疫功能的 CD4⁺、IgG 及 IgM 水平也明显高于对照组。同时,12 个月随访结果显示联合治疗组中位 PFS 长于对照组。说明在晚期 NSCLC 患者三线治疗中,仙龙颗粒联合盐酸安罗替尼的疗效优于单纯应用盐酸安罗替尼,在盐酸安罗替尼的基础上加用仙龙颗粒有助于提高患者的体能状态和免疫功能,改善患者预后。CD4⁺ II 类 MHC 限制性 T 细胞在抗肿瘤免疫中具有重要作用,仙龙颗粒提高免疫功

能的作用机制可能与其增强巨噬细胞吞噬功能以及 T 淋巴细胞转化能力,提高自然杀伤细胞的杀伤活性,降低炎症水平有关^[19],具体分子机制还需进一步研究探讨。

综上,仙龙颗粒联合盐酸安罗替尼治疗能明显提高单用安罗替尼的临床疗效,增强患者免疫功能,延长生存期,改善患者生活质量和预后。在后续研究中,研究者将继续探讨仙龙颗粒联合盐酸安罗替尼治疗 NSCLC 的分子机制,为临床推广应用仙龙颗粒提供更多证据。

[参考文献]

- [1] LIU F, WANG C, HU T, et al. S-1-based concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis protocol[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(15): e0397.
- [2] POPAT S. Osimertinib as first-line treatment in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 192-193.
- [3] EZEIFE D A, KIRK V, CHEW D S, et al. Economic analysis of osimertinib in previously untreated EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer in Canada[J]. *Lung Cancer*, 2018(125): 1-7.
- [4] 谢建立, 冯丽娟. 安罗替尼对老年晚期肺癌患者肺功能及生存质量的影响[J]. *承德医学院学报*, 2019, 36(2): 129-131.
- [5] AUMEERUDDY M Z, MAHOMOODALLY M F. Combating breast cancer using combination therapy with 3 phytochemicals: piperine, sulforaphane, and thymoquinone [J]. *Cancer*, 2019, 125(10): 1600-1611.
- [6] LIANG H, XU Y, CHEN M, et al. Patterns of response in metastatic NSCLC during PD-1 or PD-L1 inhibitor therapy: comparison of the RECIST 1.1 and iRECIST criteria[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(4): 1068-1075.
- [7] 魏文源. 世界卫生组织抗击癌症: 预防、治疗与康护策略[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 46.

(下转第 864 页)

- 10-kilohertz spinal cord stimulation[J]. *Pain Pract*, 2018, 18(6):805-809.
- [11] ANDERSON R U, DAVID W, NATHANSON B H. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain as a psycho-neuromuscular disorder—a meta-analysis[J]. *Urology*, 2018, 120(1):23-29.
- [12] 翟凤霞, 李晶晶, 常瑛瑛, 等. 胡玉荃辨治盆腔炎性疾病后遗症慢性盆腔疼痛经验探析[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(6):128-130.
- [13] ARENTZ S, ARMOUR M, REID R, et al. Chronic pelvic pain: Chinese medicine practitioner's knowledge, treatment strategies and integration of practice[J]. *Adv Integr Med*, 2019, 6(1):1-5.
- [14] LIU L Q, YANG F, JING Y, et al. Data mining in Xu Runsan's traditional Chinese medicine practice: treatment of chronic pelvic pain caused by pelvic inflammatory disease[J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 39(3):160-170.
- [15] 郑玮琳, 刘奇, 梁雪芳, 等. 经方治疗妇人慢性盆腔痛探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4):1632-1634.
- [16] 彭燕, 戴峻, 郭修权, 等. 120 例盆腔炎性疾病后遗症患者中医体质检测结果分析[J]. *黑龙江中医药*, 2018, 48(4):129-132.
- [17] 陈艾丽, 冉青珍. 女性慢性盆腔疼痛患者体质与生活因素调查[J]. *中国民族民间医药*, 2018, 27(6):8-10.
- [18] 李晓文, 韩双双, 罗仁, 等. 阳虚体质影响因素的研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(10):160-163.
- [19] 李雨丝, 申柱浩, 李雅楠, 等. 阳虚体质畏寒机制现代研究[J]. *天津中医药*, 2019, 36(9):839-842.
- [20] 张攀科, 李增变, 张国胜. 慢性肾功能衰竭患者透析前后经络特征及体质变化研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(9):112-115.
- [21] 田立茹, 吴凡, 张嘉敏, 等. 2 型糖尿病患者体质辨识及经络特性研究[J]. *中医药导报*, 2019, 25(11):42-45.
- [22] 李倩茹, 王琦, 李玲孺, 等. 中医体质辨识在“治未病”中的应用[J]. *中医学报*, 2019, 34(8):1586-1589.

(上接第 846 页)

- [8] 程宪春, 徐宏, 孙冠鹏, 等. 仙龙颗粒对 H22 移植瘤小鼠免疫调节作用的实验研究[J]. *中国中医药科技*, 2019, 26(1):24-27.
- [9] EBERHARDT W E, MITCHELL A, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(11):1515-1522.
- [10] 刘秋华, 林榕波. 实体瘤疗效评价标准(RECIST)指南 1.1 版[C]//第十二届全国临床肿瘤学大会暨 2009 年 CSCO 学术年会论文集. 厦门: 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 北京市希思科临床肿瘤学研究基金会, 2009:451.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:361-390.
- [12] 刘楠, 吴秀伟, 李烦繁, 等. 安罗替尼三线及以上治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效和生命质量分析[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2019, 46(3):147-152.
- [13] 斯晓燕, 王汉萍, 张晓彤, 等. 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌 16 例临床分析[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(11):830-834.
- [14] SUN Y, NIU W, DU F, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor properties of anlotinib, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced refractory solid tumors[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):105.
- [15] WANG J, ZHAO Y, WANG Q, et al. Prognostic factors of refractory NSCLC patients receiving anlotinib hydrochloride as the third or further line treatment[J]. *Cancer Biol Med*, 2018, 15(4):127-135.
- [16] LU J, ZHONG H, CHU T, et al. Role of anlotinib-induced CCL₂ decrease in anti-angiogenesis and response prediction for non-small cell lung cancer therapy[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(3):1801562.
- [17] 吴俊生. 中药联合生长抑素类似物治疗晚期胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的疗效分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(54):135-136.
- [18] 姬霞, 傅金英, 周艳艳, 等. 补肾化痰祛瘀中药对多囊卵巢模型大鼠胰岛素样生长因子-1 及血清肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(16):3927-3928.
- [19] 包久铭, 邱华凉, 江巍, 等. 仙龙颗粒在 GP 方案联合微波热疗技术治疗老年晚期非小细胞肺癌患者中的近期疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(20):4938-4942.