

Research Progress of Non-Small Cell Lung Cancer Postoperative Evaluation and Traditional Chinese Medicine Treatment

Enhao Lu, Hegen Li

Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai
Email: jamesluenhao@126.com, shlaogen@163.com

Received: Nov. 1st, 2019; accepted: Nov. 14th, 2019; published: Nov. 21st, 2019

Abstract

Cancer is a worldwide problem nowadays. According to the 2019 statistics, the incidence of lung cancer is the second highest among all cancers, while the mortality rate is the first among cancer-related deaths. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for the vast majority of lung cancer incidence whose main treatment is surgical excision. However, it remains a difficult problem to prevent postoperative tumor and reduce the side effects of postoperative chemotherapy. In the 1870s, Liu Jiaxiang, a Chinese medicine master, put forward the idea of "Treating Cancer by Strengthening Vital Qi". A large number of studies have proved that traditional Chinese medicine therapy has significant effects in improving the survival rate of tumor patients, reducing recurrence and metastasis, improving the quality of life, and reducing toxic and side effects of western medicine in adjuvant therapy. This paper will summarize the research progress of the postoperative evaluation of NSCLC and traditional Chinese medicine (TCM) treatment.

Keywords

NSCLC, Postoperative, TCM, Research Progress

非小细胞肺癌术后评估及中医药治疗研究进展

陆恩昊, 李和根

上海中医药大学附属龙华医院, 上海
Email: jamesluenhao@126.com, shlaogen@163.com

收稿日期: 2019年11月1日; 录用日期: 2019年11月14日; 发布日期: 2019年11月21日

摘要

癌症是如今世界范围内的一大难题, 据2019年统计, 肺癌发病率在癌症发病率中均位居第二, 死亡率在

癌症相关死亡中位居第一, 其中非小细胞肺癌占肺癌发病率的绝大多数, 早期非小细胞肺癌以手术治疗为主要治疗措施, 然而预防术后肿瘤及减轻术后化疗等带来的副反应仍是现今待解决的一大难题。早在 19 世纪 70 年代, 国医大师刘嘉湘就提出了“扶正抗癌”的治疗思想, 大量研究证明中医药治疗在提高肿瘤患者生存率、降低复发转移、改善生存质量、辅助治疗中降低西药毒副反应等方面均有显著疗效, 本文将就非小细胞肺癌术后评估及中医药治疗研究进展进行整理总结。

关键词

非小细胞肺癌, 术后, 中医药, 研究进展

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 总论

癌症是世界范围内的一个主要公共健康问题, 也是美国的第二大死因[1]。近年据估计, 2018 年全球约有 1810 万新增癌症病例和 960 万死于癌症[2]。

原发性支气管肺癌(简称肺癌)是临床最常见的恶性肿瘤之一, 它是指原发于支气管黏膜和肺泡壁的恶性肿瘤, 其发病率和病死率的增长居恶性肿瘤首位, 在过去的 3 年, 大部分癌症的生存率稳步提高, 但肺癌的 5 年相对生存率进展缓慢, 目前是 19% [1]。在上个世纪, 肺癌的发病率和死亡率显著上升, 在考虑了适当的潜伏期之后, 认为肺癌发病率和死亡率的趋势与吸烟流行的历史模式密切相关[3]。肺癌对美国公众的健康有着巨大的影响, 据估计, 2019 年美国男性和女性的新增病例将达到 228,150 例, 死亡人数将达到 142,670 人[4]。其中以 65~74 岁的人群最为高发[5]。预计到 2019 年肺癌将占新发癌症病例的 13% 左右, 占有癌症死亡病例的 25% 左右。

在肺癌中 80%~85% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) [6]。非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗在过去 20 年中取得了重要进展, 加深了我们对疾病生物学和肿瘤进展机制的理解, 并促进了早期发现和多模式护理。NSCLC 的总体治愈率和生存率仍然很低, 尤其是转移性疾病[7]。目前有研究表明, 未发生转移的早、中期肺癌患者的 5 年生存率约为发生转移者的 13 倍[8]。因而早期发现早期治疗, 以及预防复发转移至关重要。

2. 手术治疗

2.1. 手术指征及选择

手术治疗是早期癌症的治疗选择[9]。早期肺癌患者有接受手术的机会, 从而可提高肺癌患者的 5 年生存率[10]。根据 2015 年第 7 版 NCCN 临床实践指南: 对于大多数可耐受手术的 NSCLC 患者首选手术治疗。近年对早期非小细胞肺癌患者, 多采取行胸腔镜手术, 与开胸术相比, VATS 肺叶切除术更好地改善患者急性期反应指标 C 反应蛋白、降钙素原水平[11], 可缩短胸管持续时间及住院天数并提高术后 4 年的生存率[12]。随着早期诊断技术的发展和群体健康意识的提高, 早期患者的比例不断提高。I 期、II 期和部分 IIIa 期可行手术完全性切除, Ia 完全切除术后患者 5 年生存率约为 77%, IIIa 期降至 23% [13]。

2.2. 术后评估

2.2.1. 肿瘤标志物

肿瘤生物标志物是诊断和随访监测非小细胞肺癌(NSCLC)患者的有效工具[14]。Pavicevic 等研究发现细胞角蛋白 19 片段抗原(CYFRA 21-1)在非小细胞肺癌,尤其是扁平细胞癌中可能是一种有用的肿瘤标志物,并可用于非小细胞肺癌的术前分期和术后监测[15]。Muley 等研究发现 CYFRA 21-1 和癌胚抗原(CEA)值的几何平均值(TMI)升高对 NSCLC 手术早期生存率有较强的负向预后影响,261 例早期 NSCLC 术后患者中, $TMI \leq 0.54$ 患者的 5 年生存率为 79.1%, 而 $TMI > 0.54$ 患者的 5 年生存率仅为 47.2% ($P < 0.001$) [16]。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是一种已知的小细胞肺癌标志物, Ferrigno 等对 448 例非小细胞肺癌患者的研究发现 NSE、TPA、CEA 与乳酸脱氢酶、肿瘤直径、病变程度呈显著相关($P < 0.05$), 32% 的非小细胞肺癌患者 NSE 值升高[17]。Yu 等在探讨肿瘤标志物在可手术 NSCLC 患者中预后价值的研究中发现神经特异性烯醇化酶(NSE)、碳水化合物抗原 125 (CA125)和鳞状细胞癌抗原(SCC)与可手术的 NSCLC 患者生存较差相关[18]。黄汉琼等[19]研究认为 CA199 对早期诊断 NSCLC 的具有重要意义,对早期 NSCLC 患者术后的研究中发现, CA199 在癌组织中的阳性率明显高于癌旁组织,在 II 期中的阳性率明显高于 I 期,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.2.2. 循环肿瘤细胞

循环肿瘤细胞(CTC)对 NSCLC 术后复发转移关系密切,在 NSCLC 的预后、临床分期及疗效评价等方面具有重要意义[20]。在 NSCLC 中 CTC 通过肺静脉脱落并循环至外周血,在手术操作后,肺静脉血液(pvCTC)中的 CTC 计数显著增加。手术操作中 pvCTC 的增加与完全切除的 NSCLC 患者术后远处转移有显著相关性[21]。CTCs 脱离原发肿瘤并在血液循环中存活最终形成转移灶的病理过程中存在多种机制,现有研究表明:上皮间质转化(Epithelial mesenchymal transition, EMT)、血小板以及钙黏素等在 CTCs 成为肿瘤复发与转移的“种子”过程中起着重要作用[22] [23]。林赟[24]等对 100 例术后 NSCLC 患者检测 CTC 研究中发现,其测量值、肿瘤的 TNM 分期与其发生肿瘤复发转移呈正相关。Tanaka 等对 280 例 I 至 II 期肺癌患者进行 CTC 检测,并发现其表达数目与 PFS 和 OS 密切相关,多因素分析结果显示 CTCs 数目是最强的预测 NSCLC 总生存期的指标($P < 0.001$) [25]。

2.2.3. 免疫指标

T 淋巴细胞 T 淋巴细胞在抗肿瘤特异性免疫中发挥着主要作用。T 淋巴细胞按照表面分子的类型可以分为 CD4+ T 细胞和 CD8+ T 细胞,其中,CD4+ T 细胞又叫做辅助性 T 细胞(Helper T Cells, Th)。Th 细胞在不同的细胞因子的诱导下可以分化为 Th1 细胞和 Th2 细胞。其中 Th1 细胞分泌 IL-2、TNF- α 等细胞因子促进巨噬细胞、NK 细胞的活化;分泌 IFN- γ 等直接杀伤肿瘤细胞,增强机体免疫功能。Th2 细胞分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等免疫抑制因子,抑制效应 T 细胞的功能。正常情况下,人体内 Th1 细胞和 Th2 细胞的数量保持着动态平衡,而肿瘤患者体内出现 Th1 向 Th2 转化的现象,导致免疫系统功能受限,称为 Th1/Th2 漂移[26]。

淋巴细胞亚群失衡是 NSCLC 的一个标志, Aldarouish 等[27]研究发现高水平的 PD-1、CD4 细胞在非小细胞肺癌的进展中起着至关重要的作用,可作为预后指标,而高水平的 Th1 能较好地预测化疗的临床疗效。胡静等[28]研究发现 CD4、CD8 高表达的 NSCLC 术后患者 3 年生存率(分别为 52.94%及 61.11%)均明显高于低表达者。Hu 等[29]研究认为循环 CD4+CD25-Foxp3+Treg 细胞升高可能参与了非小细胞肺癌的发病机制。

自然杀伤细胞(natural killer cell, NK) NK 细胞是固有免疫细胞的重要组成部分,是人体抗肿瘤的第一道防线。NK 细胞收到肿瘤刺激信号后,释放穿孔素溶解靶细胞;分泌 IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子发挥免

疫调节作用; NK 细胞表面表达 FasL 直接诱导肿瘤细胞凋亡; NK 细胞可以通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)识别并杀伤肿瘤细胞[30]。刘素彤[31]等研究发现 NSCLC 患者外周血中 T 淋巴细胞及 NK 细胞水平较常人存在异常, 其中 NK 细胞表达与 CCD3、CD4、CD19 及 CD8 呈负相关。

2.2.4. 影像学检查

影像学检查是肺癌诊断及疗效评估的重要手段。目前, 影像诊断主要依据病变部位的形态学特征, 如大小、形状、边缘、均一性和与周围组织关系[32]。肺癌的肿瘤组织在 CT 图像中对比度很高, 包括图像中肿瘤灰度值强度的差异、肿瘤内纹理的差异和肿瘤形状的差异[33]。

18 氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像(18F-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, 18F-FDG PET/CT)作为一种新兴研究方法, 其中图像纹理分析可以量化肿瘤内放射性摄取的空间分布异质性, 进而了解肿瘤的生物特征, 其代谢参数如标准摄取值(standardized uptake value, SUV)、肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)、病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)可以反映肿瘤侵袭性的信息, 提供额外的预后信息[34]。

3. 中医药治疗

《黄帝内经》云: “正气存内, 邪不可干”。《素问·评热病论》云: “邪之所凑, 其气必虚”。《外证医案汇编》中云: “正气虚则成岩”。《医宗必读·积聚篇》云: “积之成者, 正气不足, 而后邪气踞之。”说明了正气虚损是形成积聚、藏痰(肿块)的内在根据[35]。20 世纪 50~70 年代, 手术、放疗、化疗和“抗癌中草药为主的治疗着重于“局部瘤灶”的消除, 由于对机体整体抗病能力(正气)的维护重视不够, 生存期得不到明显延长, 影响整体疗效[36], 因此早在 19 世纪 70 年代, 国医大师刘嘉湘就提出了“扶正抗癌”的学术思想[37]。

在制定肺癌治疗策略时, 人们更倾向于根据患者不同病理类型、肿瘤侵犯范围、基因突变状况、临床分期、PS 评分等制定以化疗药物、靶向药物、免疫抑制剂、抗血管生成药物、放疗等相结合的个性化联合治疗策略, 以求在最低毒副作用的基础上达到最佳的临床疗效[38]。中医一直以来都是中华民族的瑰宝, 是先人经验的积累, 中医药治疗在提高肿瘤患者生存率、降低复发转移、改善生存质量、辅助治疗中降低西药毒副作用等方面均有显著疗效。

3.1. 提高生存率及降低复发转移

何佩珊[39]等关于中医药对老年晚期非小细胞肺癌患者氩氦刀冷冻术后生存期影响的回顾性研究中发现, 采用中医药治疗(气虚证可选择贞芪扶正胶囊, 痰湿证选择消癌平注射液, 血瘀证选择艾迪注射液, 热毒偏盛者选择: 西黄丸)的患者术后生存期为 15 个月(95% CI: 11.35~18.65), 长于未采用中医药治疗患者的 9 个月(95% CI: 4.60~13.40) ($P < 0.05$)。李道睿[40]等研究发现术后服用益肺清化膏的 NSCLC 患者平均生存时间为 26.6 个月, 中位生存时间为 22.8 个月, 对照组患者平均生存时间为 23.6 个月, 中位生存时间为 22.3 个月, 两组比较, 差异有统计学意义($P = 0.01$)。两组患者 1 年生存率及 2 年生存率对比, 试验组优于对照组。朱丽华等[41]研究了 189 例 NSCLC 术后接受规范化中医综合治疗的患者, 显示中位 DFS 为 37.93 个月, 显示长期中药辨证治理能预防或延缓非小细胞肺癌术后复发转移。多因素分析结果显示, 临床分期、原发灶 T 分期是术后无瘤生存的独立危险因素($P < 0.05$), 而中药治疗时间是无瘤生存的独立保护因素($P < 0.001$)。王鹏[42]将 78 例 IIa-IIIa 期术后 NSCLC 患者随机分为研究组 37 例予中药方剂(党参、茯苓、白术、当归、丹参、熟地、赤芍、山茱萸、黄精、黄芪、川芎、女贞子、紫河车、陈皮、阿胶、半夏、蛇舌草、半枝莲、甘草)+ GP 方案化疗, 对照组 41 例单纯采用 GP 方案化疗, 化疗 2 周期, 化疗后两组 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 比较差异、缓解临床症状、减少化疗不良反应均具有统计学意

义($P < 0.05$)。随访发现两组 1、2、3 年生存率分别为 86.49%、64.86%、48.65% vs 78.05%、53.66%、26.83%，两组 1 年和 2 年生存率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)，3 年生存率比较具有统计学意义($P < 0.05$)。显示中药方剂配合 GP 方案术后辅助化疗，可以明显提高远期生存率和生活质量，缓解临床症状，防止免疫功能降低，并能降低毒副反应。

3.2. 提高生存质量

张丽辉[43]等研究发现扶正固本散治疗肺癌术后患者，其症状有明显改善，其中慢性咳嗽、乏力、气短等症状中医证候积分较治疗前显著减少($P < 0.05$)，生存质量显著提高($P < 0.05$)。王丽钦[44]等在探讨营养支持疗法联合中医艾灸对肺癌根治术后患者营养状况及生活质量影响的研究中发现，治疗组患者的躯体功能、情绪功能、疲乏、恶心呕吐、咳嗽、呼吸困难和胸痛等改善情况明显优于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。田野[45]等选取 80 例 I~IV 期手术后 NSCLC 患者随机分为两组，对照组给予 TP 方案化疗及对症辅助治疗，中药组在对照组基础上加服芪贞扶正固本汤(黄芪、人参、女贞子、北沙参、三七粉、白术、麦冬、红花、薏苡仁)，2 个周期后结果：中药组临床症状及临床症状改善率明显好于对照组；两组 KPS 评分 65.3 ± 11.2 vs 42.3 ± 12.5 ($P < 0.05$)，提示芪贞扶正固本汤联合化疗，能显著改善非小细胞肺癌患者的术后生存质量。

3.3. 改善相关指标

3.3.1. CTC

《仁斋直指方论》云：“癌者，上高下深，岩穴之状……毒根深藏，穿孔透里，男则多发于腹，妇则多发于乳”，认为癌是毒邪为患。CTC 在体内的分布和致病特点具有与中医“伏毒”相似的特性[46]。阙祖俊等[47]研究发现，金复康质量浓度为 500 和 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时可明显抑制 CTC-TJH-01 细胞的增殖(P 值均 < 0.05)；质量浓度为 350 和 700 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时即可诱导 CTC-TJH-01 细胞发生衰老(P 值均 < 0.05)，并促进 CTC-TJH-01 细胞核内 PCNA 蛋白的表达(P 值均 < 0.05)；蛋白质印迹法检测结果显示，金复康可上调 p16 和 p21 蛋白的表达水平，同时下调 p-RB 蛋白的表达水平(P 值均 < 0.05)。提示金复康通过调控 p16/RB 信号通路诱导 CTCs 发生衰老。

3.3.2. 免疫指标

毛春辉[48]对 I~II 期术后 NSCLC 患者 30 例随机分为治疗组与对照组各 15 例，均予 MVP 方案化疗，治疗组化疗同时加用益气补肺汤(生黄芪、当归、白术、茯苓、黄精、女贞子、七叶一枝花、山茱萸、陈皮)，3 疗程后观察结合中药组治疗前后 NK、CD3 有统计学意义($P < 0.01$)，两组治疗后比较有统计学意义($P < 0.01$)，CD4、CD8 无统计学意义($P > 0.05$)，NCL-L 评分、KPS 评分有统计学意义($P < 0.01$)。显示益气补肺汤可提高患者的细胞免疫水平，上调 NK 细胞活力，从而调节机体的自身抗肿瘤作用，提高生活质量。莫绍雄[49]将 66 例 II~III 期术后 NSCLC 患者随机分为单纯 GP 方案化疗组和化疗联合鸦胆子油组，4 周期后显示单纯化疗组治疗后 CD3、CD4 细胞都下降，CD8 细胞增高，CD4/CD8 下降，而鸦胆子油组改变不明显($P < 0.05$)，单纯化疗组 NK 比鸦胆子油组明显下降($P < 0.01$)，提示鸦胆子油乳剂能提高肺癌化疗时机体 NK 及辅助性 T 细胞活性，抑制了抑制性 T 细胞的活性，从而减轻化疗所引起的免疫抑制作用。

3.3.3. 肿瘤指标

陈蓉[50]等随机选取 79 例 NSCLC 患者为研究对象，发现参芪扶正注射液联合化疗在治疗 1 周期、2 周期后的 CEA、CA125、CYFRA21-1 及 NSE 水平均显著低于治疗前，并且明显较对照组低($P < 0.05$)。寿伟臻[51]将 72 例 III 期术后 NSCLC 随机分为治疗组和对照组，对照组手术后采用 TP 方案辅助化疗，

治疗组在化疗基础上口服金宁方加减(石上柏、石见穿、干蟾皮、僵蚕、生牡蛎, 辨证加减), 治疗组血清肿瘤标志物(CEA, CYFRA21-1, CA199, CA125)有一定下降趋势, 其中 1 年期对比 CA125 的差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.4. 其他治疗带来的副反应

张斌杰[52]将 137 例 Ib-IIIa 期 NSCLC 术后患者, 随机分为 75 例单纯 NP 方案化疗组和 62 例 NP 方案化疗联合蟾蜍保元汤组(干蟾皮、蜷蛄、生南星、生半夏、生地、生黄芪、当归、生晒参、白花蛇舌草、鹿衔草、党参、女贞子、浙贝母、百部等), 结果合用蟾蜍保元汤组化疗胃肠道反应、白细胞减少明显少于单纯化疗组($P < 0.05$), NSCLC 患者 NP 方案化疗联用蟾蜍保元汤组辅助治疗, 可降低化疗期间的毒副作用, 显著改善临床症状。郑爱红[53]观察 IIa-IIIa 期 NSCLC 术后 GP 化疗联合中药扶正抗癌汤(黄芪、人参、麦冬、五味子、白术、甘草、薏苡仁、茯苓、红花、桃仁、丹参、三七、法半夏、瓜蒌、川贝、夏枯草、半枝莲、白花蛇舌草、蒲公英), 3 个月后两组中医症状积分以及 KPS 评分、QOL 评分以及肺癌特异量表评分比较方面、化疗药物不良反应方面均在统计学上有显著性差异($P < 0.05$), 提示扶正抗癌汤能够明显改善术后肺癌患者的生活质量、减轻了化疗药物的不良反应。亦有研究显示八珍汤[54]、地榆升白片[55]可改善 NSCLC 术后化疗患者骨髓抑制具有保护作用。

4. 结论

大量前瞻性及回顾性的中医药制剂试验均表明延长生存时间、改善生活质量是中医药治疗非小细胞肺癌术后患者的根本所在, 随着“扶正抗癌”理论的推广及 CTC 等相关免疫指标的深入研究, 中医药的优势在改善相关指标上的优势也逐渐显现, 中医药治疗的重要性日渐凸显, 值得进一步深入研究和思考。

基金项目

上海市申康医院发展中心临床科技创新项目, 名称: 基于 CTC 检测中西医结合精准干预非小细胞肺癌术后的预后研究; 编号: SHD12016114。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2019) Cancer Statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- [2] Mathers, C., Parkin, D.M., Pineros, M., Znaor, A., et al. (2019) Estimating the Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. *International Journal of Cancer*, **144**, 1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
- [3] Edwards, B.K., Brown, M.L., Wingo, P.A., et al. (2005) Annual Report to the Nation on the Status of Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, **97**, 1407-1427. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji289>
- [4] Atlanta, G.A. (2019) American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2019. *American Cancer Society*, **15**, 321-387. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.010>
- [5] Howlader, N., Noone, A.M., Krapcho, M., et al. (2018) SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014. National Cancer Institute, Bethesda, MD. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/
- [6] He, J. and Chen, W.Q. (2012) Chinese Cancer Registry Annual Report 2012. Military Medical Science Press, Beijing, 12.
- [7] Herbst, R.S., Morgensztern, D. and Boshoff, C. (2018) The Biology and Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Nature*, **533**, 446-454. <https://doi.org/10.1038/nature25183>
- [8] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2015) Cancer Statistics, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 5-29. <https://doi.org/10.3322/caac.21254>
- [9] Spira, A. and Ettinger, D.S. (2004) Multidisciplinary Management of Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **350**, 379-392. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035536>

- [10] Yu James, B., Soulos Pamela, R., Cramer Laura, D., Decker Roy, H., Kim Anthony, W. and Gross Cary, P. (2015) Comparative Effectiveness of Surgery and Radiosurgery for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer*, **121**, 2341-2349. <https://doi.org/10.1002/cncr.29359>
- [11] 连珞宇. 胸腔镜与小切口根治性切除术治疗早期非小细胞肺癌患者的临床效果[J]. 医疗装备, 2019, 32(6): 5-6.
- [12] Whitson, B.A., Groth, S.S., Duval, S.J., et al. (2008) Surgery for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review of the Video-Assisted Thoracoscopic Surgery versus Thoracotomy Approaches to Lobectomy. *Annals of Thoracic Surgery*, **86**, 2008-2018. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.07.009>
- [13] 潘峰, 顾爱琴, 王韡旻, 姜丽岩. 免疫治疗药物 nivolumab 用于非小细胞肺癌治疗的研究进展[J]. 世界临床药物, 2016, 37(10): 717-720.
- [14] Fiala, O., Pesek, M., Finek, J., et al. (2016) Prognostic Significance of Serum Tumor Markers in Patients with Advanced-Stage NSCLC Treated with Pemetrexed-Based Chemotherapy. *Anticancer Research*, **36**, 461-466.
- [15] Pavicevic, R., Milicic, J., Bubanovic, G., et al. (1998) Serum Tumor Marker CYFRA 21-1 in the Diagnostics of NSCLC Lung Cancer. *Collegium Antropologicum*, **22**, 629-635.
- [16] Muley, T., Fetz, T.H., Dienemann, H., et al. (2008) Tumor Volume and Tumor Marker Index Based on CYFRA 21-1 and CEA Are Strong Prognostic Factors in Operated Early Stage NSCLC. *Lung Cancer*, **60**, 408-415. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.10.026>
- [17] Ferrigno, D., Buccheri, G. and Giordano, C. (2003) Neuron-Specific Enolase Is an Effective Tumour Marker in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Lung Cancer*, **41**, 311-320. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(03\)00232-0](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(03)00232-0)
- [18] Yu, D.F., Du, K.Q., Liu, T.F. and Chen, G. (2013) Prognostic Value of Tumor Markers, NSE, CA125 and SCC, in Operable NSCLC Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**, 11145-11156. <https://doi.org/10.3390/ijms140611145>
- [19] 黄汉琼, 陈乾华, 杨晓蕊. CA199、TPMRSS4 在早期非小细胞肺癌组织的表达及在肿瘤血管形成中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(4): 817-818.
- [20] Plaks, V., Koopman, C.D. and Werb, Z. (2013) Circulating Tumor Cells. *Science*, **341**, 1186-1188. <https://doi.org/10.1126/science.1235226>
- [21] Hashimoto, M., Tanaka, F., Yoneda, K., et al. (2018) Positive Correlation between Postoperative Tumor Recurrence and Changes in Circulating Tumor Cell Counts in Pulmonary Venous Blood (pvCTC) during Surgical Manipulation in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, 298-306. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.56>
- [22] 付晓飞, 杨之斌, 殷正丰. 血小板与循环肿瘤细胞[J]. 肿瘤, 2014, 34(3): 286-290.
- [23] Heerboth, S., Housman, G., Leary, M., et al. (2015) EMT and Tumor Metastasis. *Clinical and Translational Medicine*, **4**, 6-19. <https://doi.org/10.1186/s40169-015-0048-3>
- [24] 林贇, 石毅, 薛洋. 非小细胞肺癌患者进行手术前后其循环肿瘤细胞测量值的变化与其肿瘤复发转移的相关性[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(23): 44-47.
- [25] Tanaka, F., Yoneda, K., Kondo, N., et al. (2009) Circulating Tumor Cell as a Diagnostic Marker in Primary Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **15**, 6980-6986. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1095>
- [26] 钱芳芳, 罗斌, 阙祖俊, 田建辉. 中医药调控免疫功能防治肺癌的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(5): 1098-1102.
- [27] Aldarouish, M., Su, X.Y., Qiao, J.B., et al. (2019) Immunomodulatory Effects of Chemotherapy on Blood Lymphocytes and Survival of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **33**. <https://doi.org/10.1177/2058738419839592>
- [28] 胡静, 郑璐, 张欢乐, 张三典, 陆妙珍, 徐国栋, 李旒, 叶爽. CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞表达对术后辅助放疗的非小细胞肺癌患者的预后意义[J]. 浙江医学, 2018, 40(7): 712-716+782.
- [29] Hu, X.T., Gu, Y., Zhao, S.C., Hua, S. and Jiang, Y. (2019) Elevated Circulating CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Regulatory T Cells in Patients with Nonsmall Cell Lung Cancer. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, **34**, 325-333. <https://doi.org/10.1089/cbr.2018.2672>
- [30] 杜锦芳, 潘树芳, 孙珏, 周诣, 石晓兰. 基于 NK 细胞的肿瘤免疫研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(4): 671-675.
- [31] 刘素彤. 非小细胞肺癌患者外周血免疫指标的相关性研究[C]//中国中西医结合学会肿瘤专业委员会. 第十五届全国中西医结合肿瘤学术大会论文集. 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会: 中国中西医结合学会, 2017: 1.
- [32] 侯东辉, 吴宁. 影像组学在肺癌中的应用进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(2): 128-130+144.

- [33] Lee, G., Lee, H.Y., Park, H., *et al.* (2017) Radiomics and Its Emerging Role in Lung Cancer Research, Imaging Biomarkers and Clinical Management: State of the Art. *European Journal of Radiology*, **86**, 297-307. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.09.005>
- [34] 王涛, 王振光. (18)F-FDG PET/CT 代谢参数在非小细胞肺癌预后评估中的应用及进展[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(3): 167-172.
- [35] 刘嘉湘. 中医扶正法在肿瘤治疗中的应用[J]. 医学研究通讯, 1973(3): 9-12.
- [36] 刘嘉湘. 扶正治癌 融汇中西 继承创新[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(1): 10-12.
- [37] 刘嘉湘. 中医扶正法治疗支气管肺癌的体会[J]. 新医药学杂志, 1977(10): 17-19.
- [38] 陈婧华, 钟文昭. 非小细胞肺癌术后辅助治疗之攻略[J]. 循证医学, 2018, 18(4): 219-221.
- [39] 何佩珊, 胡凯文, 冯兴中, 姜敏, 潘国凤, 杨公博, 张可睿. 中医药对老年晚期非小细胞肺癌患者氩氦刀冷冻术后生存期影响的回顾性研究[J]. 中医杂志, 2019, 60(9): 764-767.
- [40] 李道睿, 花宝金, 张培彤, 熊露, 刘浩, 林洪生, 朴炳奎. 益肺清化膏对非小细胞肺癌患者术后生存时间延长的临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(6): 651-655.
- [41] 朱丽华, 李和根, 史美育, 徐蔚杰, 孙建立, 刘苓霜, 赵丽红, 周蕾, 姚逸临. 非小细胞肺癌根治术后无瘤生存期影响因素分析及中药干预效果评价[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(2): 11-15.
- [42] 王鹏, 李星晶, 杨文林, 沈芳. 中西医结合治疗非小细胞肺癌术后疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(6): 138-140.
- [43] 张丽辉, 王兵, 李振宇. 扶正固本散治疗肺癌术后患者 31 例[J]. 光明中医, 2016, 31(5): 677-679.
- [44] 王丽钦, 张娟. 营养支持疗法联合中医艾灸对肺癌根治术后患者生活质量的影响[J]. 中国当代医药, 2017, 24(29): 62-64+74.
- [45] 田野, 刘思洋, 姜文军. 芪贞扶正固本汤联合化疗治疗术后非小细胞肺癌 40 例[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2016, 22(3): 242-245.
- [46] 董昌盛, 阙祖俊, 朱丽华, 姜怡, 魏静静, 衣秀秀, 钟慧, 李雁, 李和根, 田建辉, 刘嘉湘. 基于循环肿瘤细胞的非小细胞肺癌之“伏毒”本质临证探析[J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(1): 18-22.
- [47] 阙祖俊, 罗斌, 钱芳芳, 田建辉. 金复康通过 p16/RB 信号通路诱导肺癌循环肿瘤细胞衰老[J]. 肿瘤, 2018, 38(3): 215-221.
- [48] 毛春晖. 化疗结合中药治疗早期肺癌术后 30 例对其免疫功能及生存质量的临床观察[J]. 中医药导报, 2007, 13(5): 15-17.
- [49] 莫绍雄. 鸦胆子油乳联合化疗对非小细胞肺癌术后患者免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(9): 1098-1099.
- [50] 陈蓉, 李淼, 冀保妍, 亓淑君. 参芪扶正注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌术后及对血清中 Th17/Treg 细胞的调节作用[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(8): 1994-1997.
- [51] 寿伟臻, 俞杞泉, 朱正洪, 张宪伟, 钮海弟, 包祺, 吴春晓, 李玉辉. 金宁方加味对III期非小细胞肺癌患者术后抗复发转移临床评价[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(8): 30-33.
- [52] 张斌杰, 张永奎, 乐涵波, 刘晓光, 徐桂梨, 苏尔云. 非小细胞肺癌术后化疗配合蟾蜍保元汤治疗的作用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2011, 17(5): 458-460.
- [53] 郑爱红, 吴国清, 薛骞, 汪霄. 扶正抗癌汤对肺癌术后的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(3): 698-700.
- [54] 章慧, 王云启, 梁慧. 八珍汤加减治疗非小细胞肺癌术后化疗致骨髓抑制 20 例总结[J]. 湖南中医杂志, 2011, 27(6): 23-25.
- [55] 董颖, 黄建瑾. 地榆升白片预防非小细胞肺癌患者化疗后外周血细胞下降的临床研究[J]. 华西医学, 2009, 24(1): 64-66.