

The Effects and Advantages of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Xiange Huang^{1,2}, Hegen Li^{2*}

¹Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

²Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Email: shlaogen@163.com, *hxcg1994@163.com

Received: Oct. 20th, 2018; accepted: Nov. 2nd, 2018; published: Nov. 9th, 2018

Abstract

Currently, lung cancer has become one of the most harmful malignant tumors for human health. Especially, non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 87% in all lung cancers, and most patients are diagnosed at an advanced stage. Traditional Chinese Medicine (TCM) exhibits its own unique effects and advantages in the treatment of advanced NSCLC. 1) TCM focuses on the individualized treatment, *i.e.*, the unique treatment plan is formulated for each patient according to his/her gene expression, treatment demand, economic status and so on. Various approaches, such as syndrome differentiation, or internal and external use etc., are adopted to improve the patient's physical performance and therapy efficacy while reduce treatment cost and disease deterioration risk. 2) The combination of TCM and western medicine can reduce side effects, improve curative efficiency, decrease drug resistance rate, regulate immunity function and improve prognosis for patients. 3) For the patients finished or cannot receive the first-line treatment, TCM can effectively prolong their progression-free survival, delay their recurrence and metastasis, and improve their quality of life to maintain them in a good survival state. Here we review the progress of TCM in treatment of NSCLC according to the domestic and foreign literatures in the past decade. Furthermore, the effects, advantages and disadvantages of TCM in treatment of NSCLC are also discussed. The relevant rules are summarized for optimizing the clinic treatment of NSCLC.

Keywords

Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Therapeutic Method, Traditional Chinese Medicine

中医药在治疗晚期非小细胞肺癌中的作用及优势

*通讯作者。

黄弦歌^{1,2}, 李和根^{2*}

¹上海中医药大学, 上海

²上海中医药大学附属龙华医院, 上海

Email: shlaogen@163.com, *hxcg1994@163.com

收稿日期: 2018年10月20日; 录用日期: 2018年11月2日; 发布日期: 2018年11月9日

摘要

目前, 肺癌已成为对人类健康危害最大的恶性肿瘤, 其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌总数的87%, 且大部分患者被发现时已进入晚期。中医药在晚期NSCLC的治疗中具有其独特的作用及优势, 包括: 1) 中医药强调个体化治疗, 即根据不同患者的基因表达、治疗诉求、经济状况等, 进行个体化施治。通过辨病与辨证、内服与外用, 调节病患机体功能, 提高疗效, 降低治疗成本和疾病进展风险; 2) 中医药与西医治疗相结合, 起到减毒增效, 降低耐药发生率, 调节人体免疫功能, 改善预后的作用; 3) 中医药对于一线治疗结束后或无法接受一线治疗方案的患者, 可有效延长无进展生存期, 延缓复发, 稳定瘤灶, 提高生存质量, 使患者保持较好的生存状态。本文根据近十年来国内外公开发表的相关文献, 综述中医药在治疗NSCLC中的研究进展, 分析其作用、优势与不足, 总结相关作用规律, 为优化NSCLC的临床治疗提供参考。

关键词

晚期非小细胞肺癌, 治疗方法, 中医药

Copyright © 2018 by authors 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. 引言

原发性肺癌已占据我国恶性肿瘤发病率中的首位, 成为严重危害人民群众身体健康的重大疾病, 其中 NSCLC 占发病人口 85%以上, 且 70%以上患者确诊时已属于疾病晚期。此时, 单纯放化疗的治疗效果并不十分理想, 而结合中医药治疗则具有独特的作用及优势。本文综述了近十年来中医药在治疗 NSCLC 中的研究进展, 分析中医药的作用、优势与不足, 总结相关规律, 为优化 NSCLC 的临床治疗提供参考。

2. 晚期非小细胞肺癌的流行病学及治疗现状

根据全球癌症统计数据显示, 中国人口占世界总人口的 19.31%, 而中国癌症发病率却占全球癌症发病率的 21.79% [1]。全球每年约有 180 万的新发肺癌病例, 占有肿瘤发病的 13%, 且肺癌的年死亡病例更高达 159 万[2], 其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌人口的 87% [3]。我国仅 2015 年新发肺癌病例就有约 73.33 万, 死亡肺癌病例约 61.02 万, 约 65%-75%的患者在确诊时已属晚期[4]。根据美国国立癌症研究所 2015 年公布的数据显示, 肺癌患者与 TNM 分期相对应的 5 年相对生存率分别为: 局限期 54.8%, 区域转移者 27.4%, 远处转移者 4.2%, 分期不明者 7.5% [5]。由此可见, 有接近一半的患者在发现时即为晚期, 而这一比例在健康普查较为欠缺的发展中国家则更高。

晚期 NSCLC 患者的治疗手段主要包括姑息性手术、化疗、放疗、靶向、生物免疫治疗等。目前, 针对全身兼顾局部的多学科交叉综合治疗被认为是最佳的治疗途径[6], 通过序贯、同步、间歇和节拍治疗构成了肿瘤整体维持治疗的不同模式, 从而延长晚期 NSCLC 患者的生存期[7]。当前的一线治疗以 4-6 周期铂类为基础的双药联合方案化疗为主, 有效率 20%~30%, 中位生存期 8~10 个月[8]。当患者在完成一线化疗疾病达到稳定后继续进行治疗, 多数研究表明其总生存期并未明显获益[9], 且由于放化疗对机体的破坏性、靶向药物的局限性以及高昂的价格, 对于高龄、体能较差、无基因突变或经济基础薄弱的晚期复发或转移患者来说, 目前的治疗手段相当匮乏, 仅能采用针对症状、改善生活质量和免疫状况的最佳支持治疗, 患者的生存期也仅有 8 个月左右。这导致部分患者选择放弃医学治疗, 但若不治疗, 患者的生存期一般小于 5 个月[10]。

3. 中医对晚期肺癌的诊治

在中医学古代文献中虽无肺癌病名的直接记载, 但类似的症候记载却不鲜见, 当可归属于肺积、咳嗽、息责、喘息、劳咳、胸痛、痰饮等病证的范畴。如:《素问》云:“肺咳之状咳而喘息, 甚至唾血……而面浮气逆。”《难经》曰:“肺之积, 名曰息责, 在右肋下, 复大如杯, 久不已, 令人洒淅寒热, 喘咳, 发肺壅。”等。

3.1. 病因病机

中医认为肺为娇脏, 喜润而恶燥, 其发病原因不外乎内因和外因两部分[11]。《诸病源候论》谓:“积聚者, 由阴阳不和, 脏腑虚弱, 受于风邪, 搏于脏腑之气所为也”。人体内部正气亏虚, 阴阳失调, 外部的六淫之邪则乘虚而入, 从而导致肺脏的生理功能失调, 肺气闭阻, 宣降失司, 气血受阻, 津液失于输布, 则凝聚为痰, 痰凝气滞, 最终痰浊瘀阻于脉络之中, 日久而成肺部积块。正如《杂病源流犀烛·积聚症痼瘕源流》载:“邪积胸中, 阻塞气道, 气不得通, 为痰……为血, 皆得与正气相搏, 邪既胜, 正不得制之, 遂结成形而有块”, 故被认为是一种因虚致实、因虚致病的疾病。若不加干预, 至疾病晚期, 正气愈虚, 邪气愈盛, 痰浊蕴久而成痰毒, 进犯肝脾肾脑, 蛀筋蚀骨, 侵及心包, 最终导致变证百出, 威胁生命[12]。

3.2. 辨证论治

20 世纪 60 年代, 我院国医大师刘嘉湘教授率先提出肺癌治疗应以扶正法为主, 经过多年的实验研究和临床实践, 证明了该理论的正确性, 扶正治癌的原则已成为国内学术界公认的准则[11]。从病机出发, 以正虚标实为分型之要, 可将肺癌分为以下六个辨证分型: 肺脾气虚型、阴虚内热型、气阴两虚型、阴阳两虚型、气滞血瘀型及脾肾两虚型。至肺癌晚期, 正气虚损尤为明显, 以阴虚或气阴两虚多见, 究其脏腑则多以肺脾肾三脏虚多见, 且目前多数晚期患者都会接受西医的放化疗或靶向治疗, 使人体热毒内积愈盛。因此, 肺癌的辨治应以扶正祛邪为本, 先辨气血阴阳脏腑之虚, 后根据机体内气滞、血瘀、痰凝、毒聚之强弱, 随证加减组方。以养阴生津、益气温阳、健脾滋肾等扶正为主, 并佐以化痰软坚、理气化痰、清热解毒的祛邪药物, 配合针、灸、敷、浴等外治方法, 通过个体化的中医综合治疗手段, 以达到更好的治疗效果。

诸多现代中医学研究均证明了, 在规范化治疗的基础上, 结合患者之间的个体差异, 根据不同的基因表达、治疗诉求、经济状况等, 进行个体化施治, 在维持患者带瘤长期生存等方面发挥了重要的作用, 且中医药的给药方式多样, 患者易于接受, 家庭经济压力低, 这对改善患者的生存预后具有重要意义。

4. 中医药在晚期非小细胞肺癌临床治疗中的应用

4.1. 减轻西医治疗的毒副反应

晚期 NSCLC 患者由于失去手术机会, 作为目前一线治疗的手段, 放化疗、靶向治疗在临床上应用最为广泛, 但受到毒副作用较大、患者难以耐受等限制。而联合中医药综合治疗, 则可起到很好的减毒作用, 有效减少不良反应的发生, 提高体力评分, 改善生活质量, 为后续治疗提供有效的支持。刘俊波等运用益气清肺汤联合化疗, 发现治疗组骨髓抑制的发生率低于对照组($P < 0.05$) [13]。刘秀芳等研究发现益气活血中药可明显改善肺癌放疗患者的肺功能, 减少放射性肺炎的发生率[14]。韩林等通过临床总结发现, 对肺癌放疗后患者运用中药联合艾灸及药酒外擦, 内外同治合力攻邪, 既能避免内服药物过多, 造成肝肾负担, 且对放疗造成的疼痛有明显的缓解作用, 疗效迅速[15]。孙建立通过临床病例统计分析发现晚期 NSCLC 患者的辨证分型在服用靶向药后, 会出现由气虚向气阴两虚再向阴虚转化的过程[16], 其中最常见三种证型为: 肺阴亏虚(68%)、肺脾气虚证(14.3%)、气阴两虚证(17.6%) [17], 故而靶向药物当属大热攻伐之品, 根据中医理论, 适当的配伍益气养阴、化痰解毒之品可以起到减毒增效的效果。

4.2. 辅助提高西医治疗疗效, 降低耐药发生率

晚期 NSCLC 患者在进行多次治疗后, 往往会出现耐药而失去治疗效果, 其中以靶向治疗最为显著。目前 EGFR-TKIs 已成为 IV 期 NSCLC 中 EGFR 突变患者的一线治疗方案, 与传统含铂双药的标准化疗方案进行比较, 可明显改善客观缓解率及无进展生存期[18] [19] [20], 但会出现包括 T790M 突变、MET 扩增等的获得性耐药[21]。钱军[22]、吕蕾[23]、冯原[24]等对比单用靶向药与靶向药联合中药静脉制剂治疗 NSCLC, 发现联合组的疾病控制率和症状改善率均高于单药组。康小红等[25]通过观察肺岩宁方联合吉非替尼对肺腺癌裸鼠移植瘤细胞 H1975 生长的影响, 发现联合用药组与单药组相比差异有统计学意义, 且实验结果提示联合用药组可能通过阻断 EGFR 信号通路, 抑制肿瘤增殖, 促进凋亡。孙玺媛等[26] [27] 研究发现金复康口服液含药血清能够逆转人肺腺癌细胞株 PC-9R 对吉非替尼获得性耐药, 这可能与下调 P-EGFR 表达及上调 caspase-3、caspase-8 的表达有关。目前许多临床研究证实了中医药能减轻靶向治疗的毒副反应, 但由于样本量较小, 缺乏有力的证据证明其能延缓靶向治疗的耐药, 故而还需要前瞻性、多中心、大样本的临床研究, 且中医药延缓 EGFR-TKI 耐药的机理到底如何还有待更进一步的研究。

4.3. 调节免疫功能, 改善预后

肿瘤细胞通过使人体免疫系统丧失部分能力来逃避肿瘤免疫[28], 免疫微环境可通过促进肿瘤血管生成、改变肿瘤生物学特性、筛选适应微环境的肿瘤细胞存活或调节肿瘤干细胞活性等方式直接或间接影响肿瘤的发生发展[29]。中医认为晚期 NSCLC 患者由于正气亏虚, 导致机体的免疫监视功能下降, 引起全身抗癌能力下降, 失去对毒邪的约束功能, 最终导致复发、扩散及转移的发生[30]。罗斌等研究发现, 髓源性抑制细胞在外周血中的表达规律与 NSCLC 患者的外周免疫逃逸及临床分期密切相关, 与健康人群比较, 粒系髓源性抑制细胞和单核系髓源性抑制细胞在 NSCLC 患者外周血中比例升高, 且粒系髓源性抑制细胞与临床分期具有相关性, 故调控其表达有望成为防治肺癌发生及术后复发与转移的新策略[31]。徐蔚杰等研究提示益气养阴解毒方用于治疗非小细胞肺癌的作用机制, 可能与通过降低 sB7-H3 水平, 进而提高 CD4+细胞和血清 IL-2 水平有关[32]。郭慧茹等通过观察益气养阴解毒法对晚期 NSCLC 患者的生活质量和免疫功能的调节发现益气养阴解毒法能改善晚期 NSCLC 患者生活质量, 通过提高 CD4/CD8 比值、血清 IL-2 水平、降低血清 sIL-2R 水平调节免疫功能, 改善肺癌患者预后[33]。

5. 中医药治疗晚期非小细胞肺癌的优势

由于 80%以上的肺癌患者初诊时即处于疾病的中晚期, 单一的治疗方法往往难取得满意的疗效, 故

多学科综合治疗(MDT)是中晚期肺癌的主要治疗原则[34]。随着现代医学研究的进步,治疗手段也日益增多,但过度的治疗,并不能转化为生存的获益。对于已经接受过多种西医治疗手段或没有机会接受西医治疗的患者和家庭而言,中医药治疗无疑是一种非常具有优势的治疗手段。

5.1. 中医药治疗的优势人群

根据临床循证医学研究得出的结论,晚期 NSCLC 患者接受化学治疗的最佳周期数是 3-4 个,延长疗程非但不能提高缓解率,反而会引起毒副反应蓄积,对人体产生不良作用[35]。所以,对于一线治疗结束后、无法接受一线治疗和一线治疗方案无效的患者而言,如何正确选择治疗方案是非常重要的。仅仅关注病灶的缩小无疑会造成过度治疗,导致患者身体上、精神上以及家庭经济的巨大损失。但就此中止治疗或放弃治疗,无论对于患者、家属或临床医师来说都是很难接受的。因此,倡导采用中医药维持治疗,不但可稳定瘤灶,延缓复发,而且可以使患者保持较好的体力状态,使其有更多机会接受二线治疗。

5.2. 中医药治疗的优势时机

疾病进展时间是指从开始治疗到疾病进一步发展的时间段,任何治疗的目的都在于延长这一时间段[36]。由于西医治疗的疗效与毒副反应并存特点,所以从患者开始接受西医治疗至疗程结束和维持治疗直至疾病发生进展的两个阶段中,中医药治疗的介入是十分有必要的。在西医治疗期间,中医药起到了重要的减毒增效的作用,如:耳穴、穴位敷贴、艾灸等外治法可以缓解消化道反应特别是控制迟发性呕吐[37][38][39]、改善和增进食欲;口服和静脉制剂可以有效缓解骨髓抑制、改善继发性贫血[40][41];保护肝肾功能[42],减轻神经系统损伤[43],协同放化疗提高肿瘤缓解率,增强患者免疫功能,改善患者体能状态,使患者能够取得较为满意的疗效,从而进入维持治疗阶段。现常用的维持方案一般为化疗或口服靶向药物,其经济成本均较高昂,且疗效并不一定尽如人意。若选择联合或单用中医药治疗,在治疗效果更优的前提下,可以使患者治疗成本没有显著性提高或更低[44][45][46]。且为了有效延长疾病进展时间,中医药在第一阶段治疗的介入则显得更为重要。如果仅在疾病终末期才采用中医药治疗,恐怕是为时已晚。如何证明何时对晚期 NSCLC 患者进行中医药治疗的优势时机,还需要进行严格的临床试验来给出有力的证据和答案。

5.3. 中医药治疗的经济优势

晚期 NSCLC 患者由于疾病的侵蚀,往往存在体力较差而不能耐受一线的含铂类药物化疗,且有研究表明晚期维持化疗并不能使患者的总生存期获益[47]且药物存在局限性,费用较高昂。因此,此类患者的治疗目标主要是在通过较低的治疗成本,达到较为满意的生活质量和较长生存期,并且再此基础上取得最大限度的肿瘤缓解率,而不是局限于肿瘤细胞的杀灭。杨宗艳等[48]将 64 例晚期 NSCLC 患者分别运用单纯中药和单药化疗治疗 2 周期后发现在疾病稳定率上存在显著差异($P < 0.05$),且在毒副反应、生存质量方面的均具有极显著的差异($P < 0.01$),说明使晚期 NSCLC 患者高质量的带瘤生存是中医治疗区别于西医治疗的显著特征。程剑华等[49]将 86 名老年晚期 NSCLC 患者分为单纯中医组和单纯化疗组进行比较,结果表明两组患者的平均生存时间虽无明显差异,但中医组的中位生存期为 12 个月,明显长于化疗组的 9 个月($P < 0.05$)。且中医组患者的日平均费用显著低于化疗组(180.73 ± 93.21 vs 825.84 ± 329.63),说明中医药在稳定肿瘤、改善临床症状、延长生存时间等方面具有明显优势,且费用较低,这为晚期 NSCLC 中经济困难的患者提供了一种很好的替代疗法。

6. 结论

综上所述,中医药在治疗晚期 NSCLC 上有许多优势,不论是单独或联合用药都可以解决许多问题,

如晚期姑息性治疗,减轻西医治疗的不良反应,提高治疗敏感度,降低耐药事件的发生率等等,从而帮助患者获得更优的生存质量和更长的生存期。同时,也体现出了诸多不足:目前中医药治疗肺癌仍然没有统一的治疗规范和行动指南,缺乏大样本前瞻性的随机临床试验研究,循证医学证据缺乏,且关于机制的基础研究不够深入,临床上缺乏强大的基础研究作为支撑。中药复方的有效成分研究不明,制剂工艺缺乏优化,毒性成分及不良反应分析不够,临床试验不完全。以上的种种问题,既是导致中医药的抗肿瘤价值不被广泛认可的障碍,也是促进中医药防治肿瘤事业发展的外在动力。充分发挥中医药优势,规范治疗标准,积极探索用药规律,建立合理规范的现代化中医肿瘤诊疗体系,成为现代中医肿瘤研究工作者的追求目标。

基金项目

十三五“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09304001),上海市重中之重临床医学中心和重点学科建设计划(2017ZZ01010),上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12016114)。

参考文献

- [1] 高婷,李超,梁铨,郑荣寿,邱亭林,等. 中国癌症流行的国际比较[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(6): 409-414
- [2] Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., et al. (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 69-90. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- [3] Ahmad, U., Ruschel, M. and Detterbeck, F.C. (2012) Lung Cancer: Facts, Figures and Reflections on Spending. *Journal of Cancer Therapy*, **3**, 123-126. <https://doi.org/10.4236/jct.2012.32016>
- [4] Chen, W.Q., Zheng, R.S., Baade, P.D., et al. (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [5] Howlader, N., Noone, A.M., Krapcho, M., et al. (2015) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. National Cancer Institute.
- [6] 姜苗,左明焕,侯丽姜,陈信义. 中医药治疗肺癌的优势分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(3): 3-4.
- [7] 张百红,岳红云. 晚期非小细胞肺癌的整体治疗[J]. 国际肿瘤学杂志, 2007, 44(8): 612-614.
- [8] Bareschino, M.A., Schettino C., Rossi A., et al. (2011) Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Disease*, **3**, 122-133.
- [9] 刘晓晴. 晚期 NSCLC 维持治疗质疑与问题解析[J]. 中国肺癌杂志, 2014(4): 289-293.
- [10] Masters, G.A., Johnson, D.H. and Temin, S. (2017) Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 832-837.
- [11] 李和根. 刘嘉湘教授以扶正法为主治疗肺癌经验[J]. 四川中医, 2005, 23(7): 5-6.
- [12] 李雁,刘嘉湘. 刘嘉湘教授治疗肺癌调理脾胃经验撷拾[J]. 中华中医药学刊, 2004, 22(7): 1172-1173.
- [13] 刘俊波,黄常江,韦赤勇,蔡凯,廖天华,胡联民,陈勇文. 益气清肺汤联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者生活质量及免疫功能的影响[J]. 中医学报, 2013, 28(5): 626-628.
- [14] 刘秀芳,李凤玉,王炳胜,张海,宁宇,葛艳丽,张建宇. 益气活血中药对肺癌放疗患者肺功能的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(8): 16-18.
- [15] 韩林. 中医内外治法对原发性支气管肺癌放射治疗减毒增效的临床应用[C]//世界中医药学会联合会肿瘤外治法专业委员会第二届国际学术年会暨首届中医肿瘤临床创新与标准化论坛论文集. 2015: 232-233.
- [16] 孙建立,刘嘉湘. 中医辨证结合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效及证候变化分析[J]. 四川中医, 2009(11): 64-66.
- [17] 孙建立,张璇,凌白云,刘嘉湘. 扶正治癌理论在中医药结合靶向治疗肺癌研究中的思路探讨[J]. 环球中医药, 2013, 6(S2): 82-83.
- [18] Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., et al. (2012) Erlotinib versus Standard Chemotherapy as First-Line Treatment for European Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (EURTAC): A Multicentre, Open-Label, Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncology*, **13**, 239-246.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)

- [19] Wu, Y.L., Zhou, C., Liam, C.K., *et al.* (2015) First-Line Erlotinib versus Gemcitabine/Cisplatin in Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Analyses from the Phase III, Randomized, Open-Label, Ensure Study. *Annals of Oncology*, **26**, 1883-1889. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv270>
- [20] Kato, T., Yoshioka, H., Okamoto, I., *et al.* (2015) Afatinib versus Cisplatin plus Pemetrexed in Japanese Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutations: Subgroup Analysis of LUX-Lung 3. *Cancer Science*, **106**, 1202-1211. <https://doi.org/10.1111/cas.12723>
- [21] Reguart, N. and Remon, J. (2015) Common EGFR-Mutated Subgroups (Del19/L858R) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Chasing Better Outcomes with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Future Oncology*, **11**, 1245-1257. <https://doi.org/10.2217/fo.15.15>
- [22] 钱军, 秦叔逵, 杨柳青, 陈映霞, 邵志坚. 吉非替尼联合康莱特治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2004, 9(6): 568-570.
- [23] 吕蕾, 缪建华, 陈暑波, 张迦维. 吉非替尼联合艾迪治疗老年非小细胞肺癌的临床研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2006, 27(17): 2057-2059.
- [24] 冯原. 吉非替尼联合复方苦参注射液治疗非小细胞肺癌临床研究[J]. 中医学报, 2013, 28(12): 1779-1781.
- [25] 康小红, 王立芳, 王中奇, 邓海滨, 赵晓珍, 徐振晔. 肺岩宁方联合吉非替尼抑制肺癌裸鼠移植瘤细胞 H1975 生长及其作用机制[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(1): 1-4.
- [26] 孙玺媛, 姜梅, 张伟, 梁隽婷, 孙建立. 金复康口服液对非小细胞人肺腺癌吉非替尼获得性耐药的影响[J]. 中药材, 2014, 37(7): 1254-1258.
- [27] 孙玺媛, 姜梅, 张忠太, 张伟, 许惠玉, 梁隽婷, 杨丽侠, 李松, 孙利, 井桂莲, 孙建立. 金复康口服液对人肺腺癌耐吉非替尼 PC-9R 细胞凋亡的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(10): 2229-2232.
- [28] 何孙香, 熊泽民, 汪波. 沙参麦冬汤联合吉非替尼对晚期肺癌患者免疫功能影响[J]. 当代医学, 2015, 21(25): 155-156.
- [29] Scharping, N.E. and Delgoffe, G.M. (2016) Tumor Microenvironment Metabolism: A New Checkpoint for Anti-Tumor Immunity. *Vaccines*, **4**, 1-15. <https://doi.org/10.3390/vaccines4040046>
- [30] 田建辉, 罗斌, 刘嘉湘. 肺癌“正虚伏毒”病机的生物学基础(一)-基于免疫紊乱之肺癌“正虚”探要[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(1): 1-4.
- [31] 罗斌, 阙祖俊, 朱丽华, 周之毅, 姜怡, 董静懿, 刘苓霜, 李和根, 田建辉, 刘嘉湘. 非小细胞肺癌患者外周血 CD11b⁺CD33⁺CD15⁺CD14⁻及 CD11b⁺CD33⁺CD15⁻CD14⁺髓系细胞的比例变化及临床意义[J]. 现代免疫学, 2017, 37(1): 25-31.
- [32] 徐蔚杰, 刘嘉湘, 赵丽红, 李和根, 田建辉, 朱丽华, 周蕾, 周之毅. 益气养阴解毒方对晚期非小细胞肺癌相关免疫指标及血清 sB7-H3 的影响[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(4): 53-56.
- [33] 郭慧茹, 刘嘉湘, 李和根, 赵丽红, 刘苓霜, 孙建立, 徐蔚杰. 益气养阴解毒法对非小细胞肺癌患者生活质量和免疫功能的影响[J]. 吉林中医药, 2013, 33(12): 1217-1220.
- [34] 聂俊, 何文杰, 江波. 肺癌多学科综合诊疗模式的探讨[J]. 医学与哲学, 2017, 38(6): 79-81.
- [35] 韩宝惠. 非小细胞肺癌化疗一循证医学指导下的决策[C]//中国临床肿瘤学教育专辑. 昆明: 上海市胸科医院, 2004: 33-43.
- [36] Pazdur, R. (2002) Clinical Trials in Advanced Colorectal Cancer as a Paradigm for Clinical Trial Design Issues[C]//中国临床肿瘤学教育专辑(2002)-中国抗癌协会第六届临床肿瘤协作中心(CSCO)学术年会论文集. 2002: 1-3.
- [37] 李永浩. 耳穴压籽防治肺癌化疗后延迟性呕吐 45 例临床观察[J]. 中医药导报, 2014, 20(9): 33-35.
- [38] 刘丽花, 陈壮忠. 耳穴压豆防治肺癌化疗后消化道不良反应的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011(36): 4651-4652.
- [39] 陈芬荣, 汪敏. 隔姜艾灸改善非小细胞肺癌化疗病人胃肠道毒副反应的疗效观察[J]. 护理研究, 2015, 29(8): 990-992.
- [40] 张丽丽, 贾英杰, 于建春, 赵琳琳. 生血丸治疗肺癌化疗相关性贫血的临床观察[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(9): 77.
- [41] 潘玉群, 冼艳容, 吴健红. 益气活血法联合西药防治晚期肺癌患者化疗后贫血 40 例[J]. 河南中医, 2015, 35(11): 2767-2769.
- [42] 侯安继, 吴昊, 张红卫, 曹锋, 顾巍峰, 周莉, 张艳丽, 冯伟. 扶正消癌方联合针刺防治老年肺癌患者化疗后肝

- 肾功能损伤的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(10): 33-35.
- [43] 李玉梅, 张燕, 张贵芬, 李静, 侯黎莉. 穴位按摩治疗晚期肺癌患者化疗致周围神经炎[J]. 吉林中医药, 2017, 37(2): 188-190.
- [44] 何春霞, 欧爱华, 徐凯, 林金容. 非小细胞肺癌住院病例的成本-效果回顾性研究[J]. 中国药业, 2009, 18(18): 59-61.
- [45] 周蕾, 刘嘉湘, 李和根, 赵丽红, 刘苓霜, 孙建立, 徐蔚杰, 沈丽萍, 肖凌, 刘吟絮. 两种方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及成本-效益比较研究[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(5): 21-23.
- [46] 杨宏丽. 中西医结合治疗晚期非小细胞肺癌的成本效果分析[J]. 中医杂志, 2007, 48(3): 232-234.
- [47] Ciuleanu, T., Brodowicz, T., Zielinski, C., *et al.* (2009) Maintenance Pemetrexed plus Best Supportive Care versus Placebo plus Best Supportive Care for Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Study. *The Lancet*, **374**, 1432-1440. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61497-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61497-5)
- [48] 杨宗艳, 林洪生, 李道睿. 单纯中药和单药化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(8): 79-80.
- [49] Cheng, J.H., Liu, W.S., Li, Z.M. and Wang, Z.G. (2007) A Clinical Study on Global TCM Therapy in Treating Senile Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **13**, 269-274. <https://doi.org/10.1007/s11655-007-0269-4>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2166-6067, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: tcm@hanspub.org