doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.10.025

参附注射液联合奥西替尼治疗晚期 EGFR 阳性非小细胞肺癌患者疗效及对患者免疫功能的影响 *

周 静[1] 彭春雷[2] 范震宇[3] 倪 华[3] 范裕兵[3]

（1 南通大学附属肿瘤医院药剂科 江苏 南通 226006；
2 南通大学附属肿瘤医院呼吸内科 江苏 南通 226006；3 南通大学附属医院药学部 江苏 南通 226001）

摘要 目的：探讨分析参附注射液联合奥西替尼治疗晚期 EGFR 阳性非小细胞肺癌（Non-small cell lung cancer，NSCLC）患者疗效及对患者免疫功能的影响。**方法：**选择 2018 年 6 月~2020 年 12 月我院收治的 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者 96 例，随机分为观察组 50 例、对照组 46 例，对照组给予奥西替尼口服治疗，观察组在对照组基础上给予参附注射液，两组均治疗 16 周。比较两组治疗临床疗效、免疫功能指标及患者生活质量评分结果。**结果：**治疗前，两组 T 淋巴细胞亚群水平和 EORCT-QLQ-C30 评分差异均无统计学意义（P>0.05）；治疗后，与对照组相比，观察组患者治疗有效率、$CD4^+/CD8^+$ 比值、功能领域及总体健康状况评分均显著增加，而外周血 $CD8^+$ 水平、症状领域评分均显著降低（P<0.05）。**结论：**参附注射液联合奥西替尼治疗晚期 EGFR 阳性 NSCLC 患者可有效提高临床治疗效果，改善患者机体免疫功能并提高患者生活质量，值得临床推广。

关键词：参附注射液；奥西替尼；晚期肺癌；EGFR 阳性；非小细胞肺癌；疗效；免疫功能

中图分类号：R734.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2022)10-1919-04

Efficacy of Shenfu Injection Combined with Osimertinib in the Treatment of Patients with Advanced EGFR-positive NSCLC and Its Effect on the Immune Function of Patients*

ZHOU Jing[1], PENG Chun-lei[2], FAN Zhen-yu[3], NI Hua[3], FAN Yu-bing[3]

*(1 Department of Pharmacy, Tumor Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226006, China;
2 Department of Respiratory Medicine, Tumor Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226006, China;
3 Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226001, China)*

ABSTRACT Objective: To investigate and analyze the therapeutic effect of Shenfu injection combined with osimertinib in the treatment of patients with advanced EGFR-positive non-small cell lung cancer and its effect on the immune function of patients. **Methods:** A total of 96 EGFR mutation-positive advanced NSCLC patients admitted to our hospital from June 2018 to December 2020 were randomly divided into observation group of 50 cases and control group of 46 cases. The control group was given oral treatment with osimertinib, and the observation group Shenfu injection was given on the basis of the control group, and both groups were treated for 16 weeks. The clinical efficacy, immune function indicators and patient quality of life scores were compared between the two groups. **Results:** Before treatment, there was no significant difference in the levels of T lymphocyte subsets and EORCT-QLQ-C30 scores between the two groups (P>0.05); After treatment, compared with the control group, the observation group patients' treatment effectiveness, $CD4^+/CD8^+$ ratio, functional areas and overall health status scores were significantly increased, while the peripheral blood $CD8^+$ level and symptom area scores were significantly reduced (P<0.05). **Conclusion:** Shenfu injection combined with Ositinib in the treatment of patients with advanced EGFR-positive NSCLC can effectively improve the clinical treatment effect, improve the immune function of the patient and improve the quality of life of the patient, and it is worthy of clinical promotion.

Key words: Shenfu injection; Osimertinib; Advanced lung cancer; EGFR positive; Non-small cell lung cancer; Curative effect; Immune function

Chinese Library Classification（CLC）: R734.2 Document code: A

Article ID:1673-6273(2022)10-1919-04

肺癌是我国最为常见的一种恶性肿瘤，同时也是目前最为主要的癌症死亡原因之一。根据肺癌的类型，可将其分为小细胞肺癌以及 NSCLC，其中 NSCLC 约占所有肺癌的 80%[1,2]。由于肺癌的发病较为隐匿，相关调查研究显示，约有 57 %的患者

* 基金项目：江苏省卫计委预防医学科研项目（Y2018038）

作者简介：周静（1982-），女，本科，主管药师，研究方向：临床合理用药，药物不良反应等，
电话：13646261280，E-mail：zhoujing61280@163.com

（收稿日期：2021-10-09 接受日期：2021-10-31）

在初诊时已经发生并已处于疾病的晚期阶段，而且出现远处转移[3]。对于此类晚期患者，临床多采用含铂类药物化疗方案，但临床治疗的局限性以及化疗期间其严重不良反应影响了患者的临床获益。目前针对肿瘤细胞分子改变的分子靶向治疗成为学者研究的重点，美国国立综合癌症网络目前已经将表皮生长因子受体 - 酪氨酸激酶抑制剂（EFGR-TKI）作为 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案[4,5]。但是晚期 NSCLC 患者因体质状况不佳等原因难以耐受化疗，因此采取有效的措施促进患者免疫功能恢复对延长患者总体生存时间、提高患者生活质量具有着重要价值[6,7]。本研究具体探讨分析了参附注射液联合化疗治疗晚期 EGFR 阳性 NSCLC 患者的疗效及对其免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2018 年 6 月 ~2020 年 12 月我院收治的 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者 96 例作为研究对象，并将其随机分为观察组（n=50）和对照组（n=46）。两组一般资料差异无统计学意义（P>0.05），如下表。本研究经本院伦理委员会审批通过且患者自愿签署知情同意书。

表 1 临床资料

Table 1 Clinical Data

Clinical data	Observation group(n=50)	Control group(n=46)	t/χ^2	P
Gender				
Male	31	32	0.608	0.436
Female	19	14		
Age(year)	69.38±6.59	70.21±5.98	0.644	0.521
Pathology type				
Adenous cancer	29	25	0.130	0.719
Squamous cancer	21	21		
KPS Score (points)	75.46±6.28	74.93±7.22	0.385	0.702
ECOG score				
0	7	9		
1	33	29	0.666	0.506
2	10	8		

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准：① 符合《中国原发性肺癌诊疗规范（2015 年版）》诊断标准[8]；② 按照美国癌症联合会（AJCC）关于 NSCLC 肿瘤分期系统（TNM）分期标准[9]，均为 TNM 分期 IV 期患者；③ EGFR 基因检测为突变阳性；④ 预计生存期≥ 6 个月；⑤ 患者骨髓、肝、脑、肾等脏器功能正常。

排除标准：① 对本研究药物过敏患者；② 合并精神疾病患者；③ 合并其他严重感染性疾病患者；④ 合并造血功能异常患者；⑤ 合并其他原发性恶性肿瘤患者；⑥ 出现大量心包积液、胸腔积液无法控制患者。

1.3 方法

对照组：给予奥西替尼（泰瑞沙）（阿斯利康制药有限公司，批准文号：国药准字 J20180027）80 mg/d 口服，1 次 /d，连续服用 16 周。

观察组：在对照组基础上将 60~80 mL 参附注射液（华润三九（雅安）药业有限公司，批准文号：国药准字 Z51020664）加入 5 % 250 mL 葡萄糖注射液进行静脉滴注，1 次 /d，28 d 为一疗程，连续治疗 4 疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价标准 按照 WHO 实体瘤近期疗效客观评价标准对患者近期治疗情况进行分析[10]，完全缓解（CR）：所测量病灶均消失，且持续 4 周以上；部分缓解（PR）：患者可测量的病灶缩小在 50 %以上，且持续 4 周以上；稳定（SD）：患者可测量的病灶缩小 <50 %或增大 <25 %，且持续 4 周以上；进展（PD）：患者可测量病灶增大 25 %以上或出现新的病灶。治疗有效率 =CR+PR。

1.4.2 外周血 T 淋巴细胞亚群 分别于入院后次日和治疗后次日，空腹状态下抽取两组患者外周血，采用流式细胞术检测外周血 T 淋巴细胞亚群（$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 细胞）变化，计算占比及 $CD4^+/CD8^+$ 比值。

1.4.3 生活质量 分别于治疗前后采用欧洲癌症研究与治疗组织生活质量核心量表（EORCT-QLQ-C30）[11]对患者生活质量进行评估分析。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 进行数据分析，计量资料比较采用 t 检验，计数资料比较采用 χ^2 检验，检验水准 α=0.05。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组患者治疗有效率显著高于对照组（P<0.05），见表 2。

2.2 外周血 T 淋巴细胞亚群

治疗前后对照组各 T 淋巴细胞亚群占比及比值均无显著

变化（P>0.05），观察组患者治疗后 $CD8^+$ 水平较治疗前显著降低（P<0.05），$CD4^+/CD8^+$ 比值较治疗前显著升高（P<0.05）。

治疗前两组 T 淋巴细胞亚群占比及 $CD4^+/CD8^+$ 比值差异无统计学意义（P>0.05）；治疗后与对照组相比，观察组治疗后 $CD8^+$ 水平显著显著降低，$CD4^+/CD8^+$ 比值显著增加（P<0.05），见表 3。

表 2 临床疗效[n(%)]

Table 2 Clinical efficacy[n(%)]

Groups	n	CR	PR	SD	PD	Effective rate
Observations	50	5(10.00)	32(64.00)	13(26.00)	0(0.00)	37(74.00)
Control group	46	1(2.17)	24(52.17)	21(45.65)	0(0.00)	25(54.35)
χ^2	-	-	-	-	-	4.045
P	-	-	-	-	-	0.044

表 3 外周血 T 淋巴细胞亚群

Table 3 T lymphocyte subsets of lymphocytes in peripheral blood

Groups	Period	$CD3^+$(%)	$CD4^+$(%)	$CD8^+$(%)	$CD4^+/CD8^+$
Observation group (n=50)	Before treatment	48.32±6.47	31.53±5.12	30.33±4.28	1.05±0.31
	After treatment	49.02±7.21	32.31±6.84	26.78±2.40*	1.28±0.29*
	t	0.511	0.646	5.110	3.832
	P	0.611	0.520	0.000	0.000
Control group (n=46)	Before treatment	48.93±5.28	30.48±4.67	30.19±3.27	1.02±0.25
	After treatment	47.95±6.47	30.12±6.58	31.28±4.18	0.93±0.32
	t	0.809	0.303	1.393	1.503
	P	0.421	0.763	0.167	0.136

Note: Compared with the control group for the same period, *P<0.05.

2.3 EORCT-QLQ-C30 评分

治疗前两组患者 EORCT-QLQ-C30 评分评分无显著差异（P>0.05），治疗后观察组患者功能领域及总体健康状况评分较治疗前显著升高（P<0.05），治疗后两组患者症状领域评分较治疗前显著降低（P<0.05）。

与对照组治疗后相比，观察组治疗后患者功能领域、总体健康状况领域评分显著增加，而症状领域评分显著降低（P<0.05），见表 4。

表 4 治疗前后 EORCT-QLQ-C30 评分比较（分）

Table 4 Comparison of EORCT-QLQ-C30 scores before and after treatment(points)

Groups	Period	Functional areas	Symptoms field	Overall health status
Observation group (n=50)	Before treatment	54.58±5.28	40.82±4.75	65.48±5.06
	After treatment	61.39±6.02*	29.07±4.06*	70.21±5.17*
	t	6.014	13.296	4.623
	P	0.000	0.000	0.000
Control group(n=46)	Before treatment	55.10±6.21	39.95±5.11	65.92±6.44
	After treatment	56.38±7.02	34.65±4.98	65.47±5.94
	t	0.926	5.039	0.348
	P	0.357	0.000	0.728

Note: Compared with the control group for the same period, *P<0.05.

3 讨论

NSCLC 是临床常见的一种高发病率和高致死率的恶性肿瘤。对于 NSCLC 的临床治疗，目前仍以使用铂类化疗药物为主，但是由于其疗效进入了平台期，且化疗的毒副反应较大，患者的耐受程度相对较差 [12]。多项研究显示，EGFR 与肿瘤的发生、分化、黏附、迁移、转化、存活和凋亡均明显相关[13,14]。学者报道证实[15,16]，对于 EGFR 敏感突变阳性的晚期 NSCLC 患者而

言，大多可受益于 EGFR-TKI 治疗，从而有效提高了患者的临床治疗疗效，延长患者生存期，但是由于 EGFR-TKI 治疗后可出现耐药，而发生 EGFR-TKI 耐药后治疗的难度将进一步加大，因此如何提高 EGFR-TKI 的治疗效果已经成为目前研究的热点以及难点。

参附注射液原方来源于参附汤，主治阳气暴脱、手足逆冷、头晕气短、汗出脉微等症，具有补先天、益后天之功[17]。研究发现，参附注射液对正气受损、脾肾亏虚相关恶性肿瘤患者具有良好的疗效，同时由于参附注射液可促进骨髓干细胞增殖、明显改善骨髓造血微循环、刺激正常巨噬细胞增殖从而促进血小板生成等相关作用，故可有效降低恶性肿瘤化疗期间不良反应发生情况，提高患者对治疗的耐受度[18-20]。奥西替尼是 EGFR 阳性 NSCLC 患者的治疗方式之一，可明显延长患者肿瘤复发时间以及生存时间，但是对于晚期 NSCLC 患者或老年患者而言，抗肿瘤治疗可导致机体出现免疫功能的紊乱，从而影响患者生活质量[21-23]。

为了进一步提高晚期 EGFR 阳性 NSCLC 患者 EGFR-TKI 治疗疗效，并改善患者免疫功能功能，本研究通过参附注射液联合奥西替尼对晚期 EGFR 阳性非小细胞肺癌进行治疗，其免疫功能相关结果显示：参附注射液治疗后，与对照组相比，观察组患者治疗有效率、$CD4^+/CD8^+$ 比值均显著增加，而外周血 $CD8^+$ 水平显著降低（$P<0.05$），与 Garon EB[24]和 Shu CA[25]的相关研究报道结果相似，提示参附注射液联合使用可通过改善患者外周血 T 淋巴细胞水平，从而增强患者免疫功能，并发挥良好的治疗效果。结合相关研究[26,27]分析其作用机制可能在于：参附注射液中红参提取物具有明显的抗肿瘤、清除自由基、增强 NK 细胞活力作用，同时可有效促进抗原结合细胞的增多，对机体免疫功能具有显著的促进作用；另外，方中附子的散寒作用也可以间接增强患者的机体免疫功能，而免疫功能的改善是延长晚期恶性肿瘤患者生存时间、提高临床治疗获益率的重要措施[28-30]。此外，本研究结果显示，治疗后观察组患者功能领域、总体健康状况领域评分显著高于对照组，而症状领域评分显著低于对照组（$P<0.05$），表明：参附注射液联合 EGFR-TKI 治疗，可有效改善患者的生活质量，结合前文结果分析：参附注射液联合 EGFR-TKI 治疗对 NSCLC 患者生活质量的改善主要考虑与参附注射液提高机体免疫功能，提高临床治疗疗效，并减轻患者临床症状、改善机体功能以及增强患者对治疗的信心等多种因素相关。本研究不足之处在于：由于本研究纳入样本量相对较小，且观察时间相对较短，研究结果可能存在一定的偏差，提示后续研究将进一步增加样本量，延长观察时间，从而获得更为可靠的临床研究数据。

综上所述，参附注射液联合奥西替尼治疗晚期 EGFR 阳性 NSCLC 患者可有效提高临床治疗效果，改善患者机体免疫功能并提高患者生活质量，值得临床推广。

参 考 文 献（References）

[1] Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001[J]. Ann Oncol, 2019, 30(7): 1121-1126

[2] Sheehan DF, Criss SD, Chen Y, et al. Lung cancer costs by treatment strategy and phase of care among patients enrolled in Medicare[J]. Cancer Med, 2019, 8(1): 94-103

[3] Takahashi N, Horiuchi S, Morooka H, et al. Present Status and Future Issues of Multidisciplinary Treatment of Lung Cancer from the Viewpoint of a Respiratory Surgeon [J]. Kyobu Geka, 2018, 71(4): 258-263

[4] Bott MJ, Yang SC, Park BJ, et al. Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant nivolumab in patients with resectable non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 158(1): 269-276

[5] Öjlert ÅK, Halvorsen AR, Nebdal D, et al. The immune microenvironment in non-small cell lung cancer is predictive of prognosis after surgery[J]. Mol Oncol, 2019, 13(5): 1166-1179

[6] Fujimoto D, Yomota M, Sekine A, et al. Nivolumab for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia: A multicenter, open-label single-arm phase II trial[J]. Lung Cancer, 2019, 134(2): 274-278

[7] Huang M, Lopes GL, Insinga RP, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment in PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer in the USA[J]. Immunotherapy, 2019, 11(17): 1463-1478

[8] 王丽. 中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 37(7): 433-436

[9] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 322-324

[10] Amrane K, Geier M, Corre R, et al. First-line pembrolizumab for non-small cell lung cancer patients with PD-L1 50% in a multicenter real-life cohort: The PEMBREIZH study[J]. Cancer Med, 2020, 9(7): 2309-2316

[11] 罗赛美,孟琼,王绍孝,等. 基于 QLQ-C30 与 QLQ-PR25 量表的前列腺癌患者生命质量影响因素 [J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(7): 27-32

[12] Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial[J]. Ann Oncol, 2017, 28(4): 777-783

[13] Huang M, Lopes GL, Insinga RP, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment in PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer in the USA[J]. Immunotherapy, 2019, 11(17): 1463-1478

[14] Aguiar PN Jr, Haaland B, Park W, et al. Cost-effectiveness of Osimertinib in the First-Line Treatment of Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [J]. JAMA Oncol, 2018 4(8): 1080-1084

[15] Yamamoto N, Kenmotsu H, Yamanaka T, et al. Randomized Phase III Study of Cisplatin With Pemetrexed and Cisplatin With Vinorelbine for Completely Resected Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: The JIPANG Study Protocol [J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19(1): 1-3

[16] Wu YL, Lu S, Lu Y, et al. Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(10): 1539-1548

（下转第 1979 页）

associated with hemorrhagic transformation but not functional outcomes in patients with anterior circulation acute ischemic stroke undergoing endovascular thrombectomy [J]. Metab Brain Dis, 2020, 35(7): 1157-1164

[19] Vila E, Solé M, Masip N, et al. Uric acid treatment after stroke modulates the Krü ppel-like factor 2-VEGF-A axis to protect brain endothelial cell functions: Impact of hypertension [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 164(10): 115-128

[20] Moretti R, Giuffré M, Caruso P, et al. Homocysteine in Neurology: A Possible Contributing Factor to Small Vessel Disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2051

[21] Xiong J, Ma F, Ding N, et al. miR-195-3p alleviates homocysteine-mediated atherosclerosis by targeting IL-31 through its epigenetics modifications[J]. Aging Cell, 2021, 20(10): e13485

[22] 崔雪琼, 李梦檀, 丁娜娜. 缺血性脑卒中病人血清 Hcy 与 NSE、S100B 表达及侧支循环建立的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(6): 1033-1036

[23] Li W, Yuan W, Zhang D, et al. LCZ696 Possesses a Protective Effect Against Homocysteine (Hcy)-Induced Impairment of Blood-Brain Barrier (BBB) Integrity by Increasing Occludin, Mediated by the Inhibition of Egr-1[J]. Neurotox Res, 2021, 39(6): 1981-1990

[24] Tchantchou F, Goodfellow M, Li F, et al. Hyperhomocysteinemia-Induced Oxidative Stress Exacerbates Cortical Traumatic Brain Injury Outcomes in Rats[J]. Cell Mol Neurobiol, 2021, 41(3): 487-503

[25] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(4): 280-286

[26] Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021[J]. Arch Med Sci, 2021, 17(6): 1447-1547

[27] Wu Z, Huang Z, Lichtenstein AH, et al. The risk of ischemic stroke and hemorrhagic stroke in Chinese adults with low-density lipoprotein cholesterol concentrations <70 mg/dL[J]. BMC Med, 2021, 19(1): 142

[28] Lv G, Wang GQ, Xia ZX, et al. Influences of blood lipids on the occurrence and prognosis of hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction: a case-control study of 732 patients [J]. Mil Med Res, 2019, 6(1): 2

[29] Paukner K, Králová Lesná I, Poledne R. Cholesterol in the Cell Membrane-An Emerging Player in Atherogenesis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(1): 533

[30] Bang OY, Saver JL, Alger JR, et al. Patterns and predictors of blood-brain barrier permeability derangements in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2009, 40(2): 454-461

（上接第 1922 页）

[17] 朱炜,罗立,费春美. 沙库巴曲缬沙坦联合参附注射液对慢性充血性心力衰竭心室重塑和细胞因子的影响 [J]. 广东医学, 2021, 42(2): 229-233

[18] 赵婷,曹雅雯,刘宇,等. 参附注射液治疗急性心力衰竭的 Meta 分析及 GRADE 评价[J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(1): 68-77

[19] Chen RJ, Rui QL, Wang Q, et al. Shenfu injection attenuates lipopolysaccharide-induced myocardial inflammation and apoptosis in rats[J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(3): 226-233

[20] 卢玺宇,田伟,吴爱玲,等. 参附注射液治疗急性重型脑外伤的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(8): 948-951

[21] Leonetti A, Sharma S, Minari R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. Br J Cancer. 2019, 121(9): 725-737

[22] Wang L, Liu J, Liu J, et al. GLRX inhibition enhances the effects of geftinib in EGFR-TKI-resistant NSCLC cells through FoxM1 signaling pathway[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(4): 861-872

[23] Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC[J]. N Engl J Med, 2020, 382(1): 41-50

[24] Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(28): 2518-2527

[25] Shu CA, Gainor JF, Awad MM, et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6): 786-795

[26] Wang ZY, Fu SZ, Xu L, et al. Impact of Shenfu injection on a composite of organ dysfunction development in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2020, 21(1): 738

[27] Wu H, Dai Z, Liu X, et al. Pharmacodynamic Evaluation of Shenfu Injection in Rats With Ischemic Heart Failure and Its Effect on Small Molecules Using Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Mass Spectrometry Imaging[J]. Front Pharmacol, 2019, 26(10): 1424

[28] Lu Y, Xue J, Deng T, et al. Safety and feasibility of CRISPR-edited T cells in patients with refractory non-small-cell lung cancer [J]. Nat Med, 2020, 26(5): 732-740

[29] Satouchi M, Nosaki K, Takahashi T, et al. First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-024 Japan subset [J]. Cancer Sci, 2020, 111 (12): 4480-4489

[30] Bott MJ, Yang SC, Park BJ, et al. Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant nivolumab in patients with resectable non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 158(1): 269-276