

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.20.035

扶正解毒方联合恩度对晚期非小细胞肺癌患者肺功能、 T 细胞亚群和生存质量的影响 *

张璇¹ 陈茜² 魏科祥¹ 陈小平¹ 白璐^{3Δ}

(1 西安市第一医院 / 西北大学附属第一医院中医科 陕西 西安 710002; 2 西安市中医医院老年病科 陕西 西安 710016;

3 西安市第一医院 / 西北大学附属第一医院老年呼吸内科 陕西 西安 710002)

摘要 目的:探讨扶正解毒方联合恩度对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者肺功能、T 细胞亚群和生存质量的影响。**方法:**选取我院于 2016 年 3 月到 2018 年 10 月期间收治的晚期 NSCLC 患者 116 例,根据随机数字法将患者分为对照组(n=58,恩度联合化疗)和研究组(n=58,对照组基础上联合扶正解毒方治疗),均以 21 d 为一个治疗周期,共治疗 4 个周期。比较两组患者疗效、不良反应发生率。比较两组治疗前、治疗 4 个周期后的肺功能、T 细胞亚群和生存质量。**结果:**治疗 4 个周期后,研究组的临床总有效率为 58.62%(34/58),高于对照组的 39.66%(23/58)($P<0.05$)。治疗 4 个周期后,两组患者 CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均下降,但研究组高于对照组($P<0.05$),CD8⁺ 水平均升高,但研究组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗 4 个周期后躯体功能、认知功能、角色功能、社会功能以及情绪功能评分以及第 1 s 用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、呼气峰流速值(PEF)均升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**扶正解毒方联合恩度治疗晚期 NSCLC 患者,疗效较好,可减轻免疫抑制,提高生存质量及肺功能,且不增加不良反应发生率。

关键词:扶正解毒方;恩度;晚期;非小细胞肺癌;T 细胞亚群;生存质量;肺功能

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)20-3974-05

The Dffect of Fuzheng Jiedu Formula Combined with Endu on Lung Function, T cell Subsets and Quality of Life in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer*

ZHANG Xuan¹, CHEN Xi², WEI Ke-xiang¹, CHEN Xiao-ping¹, BAI Lu^{3Δ}

(1 Department of Traditional Chinese Medicine, Xi'an First Hospital/The First Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an,

Shaanxi, 710002, China; 2 Department of Geriatrics, Xi'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710016, China;

3 Department of Elderly Respiratory Medicine, Xi'an First Hospital/The First Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an, Shaanxi, 710002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of Fuzheng Jiedu formula combined with endu on lung function, T cell subsets and quality of life in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 116 patients with advanced NSCLC who were admitted to our hospital from March 2016 to October 2018 were randomly selected, patients were divided into two groups: control group (n=58, endu combined chemotherapy) and study group (n=58, combined with Fuzheng Jiedu formula on the basis of control group). The chemotherapy cycle was 21 days, with a total of 4 cycles. The curative effect and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. Lung function, T cell subsets and quality of life of the two groups before and 4 cycles after treatment were compared. **Results:** 4 cycles after treatment, the total clinical effective rate of the study group was 58.62% (34/58), which was higher than that of the control group 39.66% (23/58)($P<0.05$). 4 cycles after treatment, the levels of CD4⁺, CD3⁺, CD4⁺/CD8⁺ in the two groups decreased, the study group was higher than that in the control group($P<0.05$), the level of CD8⁺ increased, the study group was lower than the control group ($P<0.05$). The scores of physical function, cognitive function, role function, social function and emotional function, forced expiratory volume in the first second (FEV₁), forced vital capacity(FVC), peak expiratory flow rate (PEF) were all increased in the two groups at 4 cycles after treatment, and those in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups($P>0.05$). **Conclusion:** The Fuzheng Jiedu formula combined with endu has a good effect on patients with advanced NSCLC It can reduce the immunosuppression, improve the quality of life and lung function, and does not increase the incidence of adverse reactions.

Key words: Fuzheng Jiedu formula; Endu; Advanced; Non-small cell lung cancer; T cell subsets; Quality of life; Lung function

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(2017JM8071)

作者简介:张璇(1982-),女,硕士,副主任医师,研究方向:呼吸系统疾病,E-mail: update2020@163.com

Δ 通讯作者:白璐(1981-),女,博士研究生,副主任医师,研究方向:老年衰弱评估、肺癌的综合治疗,E-mail: aa543483364@126.com

(收稿日期:2020-12-08 接受日期:2020-12-31)

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

Article ID: 1673-6273(2021)20-3974-05

前言

非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的80%,近年来随着环境的恶化加剧、电离辐射以及职业致癌因子等增多,导致NSCLC的发病率、病死率呈不断升高趋势,已成为当前严重威胁人类健康的常见肿瘤之一^[1-3]。由于NSCLC早期症状较为隐匿,加之我国不少人群缺乏相关健康意识,致使大部分患者被确诊时已至晚期,失去了手术根治的最佳时机^[4,5]。现临床针对晚期NSCLC的治疗主要以化疗为主,抗血管生成治疗也是晚期NSCLC的常用治疗方式,与化疗药物联合可提高疗效,带来生存获益^[6,7]。然而此类治疗方案的短处也不容忽视,部分患者无法耐受化疗副作用,同时还有患者在治疗过程中伴随着免疫功能的下降,最终可导致治疗方案无法继续进行而提前终止治疗^[8]。扶正解毒方具有解毒化痰、软坚散结等功效,既往常用于配合NSCLC的辅助化疗^[9]。本研究通过对我院收治的部分晚期NSCLC患者给予扶正解毒方联合恩度治疗,获得了较好的疗效,整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院于2016年3月到2018年10月期间收治的晚期NSCLC患者116例,纳入标准:(1)西医诊断标准参考《中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)》^[10],经细胞学、病理学等确诊,肺部CT可见结节或肿块阴影,边缘呈脑回状、细毛刺状;(2)中医诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[11]有关肿瘤肺脾气虚证的辨证标准;(3)预计生存期>6个月;(4)均为初诊患者;(5)卡劳夫斯基(KPS)^[12]评分在60分以上;(6)签署知情同意书;(7)临床分期IIIb期~IV期。排除标准:(1)合并心肝肾等脏器功能障碍者;(2)合并其他肿瘤者;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)未按规定用药,无法判定疗效者;(5)合并活动性结核及其他严重感染性疾病者。本次研究已通过我院伦理学委员会批准。根据随机数字法将患者分为对照组(n=58)和研究组(n=58)。其中对照组男37例,女21例,年龄41~62岁,平均(54.69±3.92)岁;临床分期IIIb期36例,IV期22例;病理分型:鳞癌30例,腺癌26例,其他2例;体质量指数20~26 kg/m²,平均(23.65±1.19)kg/m²。研究组男35例,女23例,年龄41~65岁,平均(54.29±4.13)岁;临床分期IIIb期38例,IV期20例;病理分型:鳞癌32例,腺癌24例,其他2例;体质量指数20~28 kg/m²,平均(23.97±1.28)kg/m²。两组一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2 方法

患者入院后行常规检查,确定治疗方案,化疗期间给予护肝、护胃等常规治疗。在此基础上,对照组给予GP化疗方案:吉西他滨[齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字H20113285,规格:0.2 g(按吉西他滨计)]1000 mg/m²,静脉滴注,d1、d8;顺铂(贵州汉方制药有限公司,国药准字H20020272,规格:100 mL:顺铂100 mg与氯化钠900 mg)25 mg/m²,静脉滴注,d1~d3,并

给予恩度(山东先声生物制药有限公司,国药准字S20050088,规格:15 mg/2.4×10⁵U/3 mL/支)15 mg治疗,静脉滴注,d1~d14。研究组在对照组的基础上联合扶正解毒方治疗,扶正解毒方的药物组成如下:薏苡仁40 g,太子参、生黄芪、半枝莲各30 g,白花蛇舌草、蚤休各20 g,神曲、茯苓、炒谷芽、炒麦芽各15 g,枳壳、白术、枸杞子、鸡内金、女贞子、制大黄各10 g。上述药材由我院中药房代煎装包,规格:200 mL/袋,2袋/d,早晚饭后半小时服用。两组均以21 d为一个治疗周期,共治疗4个周期。

1.3 观察指标

(1)抽取两组患者治疗前、治疗4个周期后的清晨空腹静脉血5 mL,采用流式细胞仪(美国BD公司生产)检测患者T淋巴细胞亚群:CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,并计算CD4⁺/CD8⁺值。(2)记录两组治疗4个周期后的临床总有效率。参考实体瘤疗效标准,具体如下:疾病进展(PD):最大肿瘤直径增大或见新病灶;疾病稳定(SD):最大肿瘤直径减小<30%或无变化;部分缓解(PR):最大肿瘤直径减小30%~70%,且持续时间>28 d;完全缓解(CR):最大肿瘤直径减小>70%,且持续时间>28 d。总有效率=CR率+PR率^[13]。(3)记录两组治疗期间不良反应发生情况。(4)于治疗前、治疗4个周期后采用欧洲癌症研究与治疗组织生存质量核心量表(QLO-C30)^[14]评价患者生存质量,包括躯体功能、认知功能、角色功能、社会功能以及情绪功能这5个维度,每个维度总分100分,分数越高,患者生存质量越高。(5)于治疗前、治疗4个周期后采用肺功能仪(德国耶格MasterScreen生产)测量两组患者肺功能指标,包括第1s用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、呼气峰流速值(PEF)。

1.4 统计学方法

采用SPSS25.0进行数据分析,以[n(%)]的形式表示计数资料,行卡方检验,以均值±标准差的形式表示计量资料,行t检验。检验标准设置为α=0.05。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗4个周期后,研究组的临床总有效率为58.62%(34/58),高于对照组的39.66%(23/58),组间比较差异具有统计学意义(P<0.05),详见表1。

2.2 两组T淋巴细胞亚群比较

两组治疗前CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD8⁺水平比较差异均无统计学意义(P>0.05);治疗4个周期后,两组CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均下降,但研究组高于对照组(P<0.05),两组CD8⁺水平均升高,但研究组低于对照组(P<0.05),详见表2。

2.3 两组生存质量评分比较

两组治疗前躯体功能、认知功能、角色功能、社会功能以及情绪功能评分比较差异均无统计学意义(P>0.05);两组治疗4个周期后躯体功能、认知功能、角色功能、社会功能以及情绪功能评分均升高,且研究组高于对照组(P<0.05),详见表3。

表 1 两组临床疗效比较 [例(%)]

Table 1 Comparison of clinical effects between the two groups [n(%)]

Groups	CR	PR	SD	PD	Total effective rate
Control group (n=58)	6(10.34)	17(29.31)	21(36.21)	14(24.14)	23(39.66)
Study group (n=58)	10(17.24)	24(41.38)	18(31.03)	6(10.34)	34(58.62)
χ^2					4.174
<i>P</i>					0.041

表 2 两组 T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of T lymphocyte subsets between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	Before treatment	4 cycles after treatment	Before treatment	4 cycles after treatment	Before treatment	4 cycles after treatment	Before treatment	4 cycles after treatment
Control group (n=58)	49.83± 5.54	41.06± 5.87*	36.35± 4.39	28.47± 3.96*	26.82± 4.13	33.72± 4.59*	1.36± 0.28	0.84± 0.19*
Study group (n=58)	49.27± 6.13	45.23± 5.16*	36.62± 4.58	32.15± 3.78*	26.75± 3.87	29.97± 4.42*	1.37± 0.25	1.07± 0.15*
<i>t</i>	0.516	4.063	0.324	5.119	0.094	4.482	0.203	7.236
<i>P</i>	0.607	0.000	0.746	0.000	0.925	0.000	0.840	0.000

Note: compared with before treatment, **P*<0.05.

表 3 两组生存质量评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of quality of life scores between the two groups($\bar{x} \pm s$, scores)

Groups	Physical function		Cognitive function		Role function		Social function		Emotional function	
	Before treatment	4 cycles after treatment	Before treatment	4 cycles after treatment	Before treatment	4 cycles after treatment	Before treatment	4 cycles after treatment	Before treatment	4 cycles after treatment
Control group (n=58)	39.32± 4.31	47.56± 4.53*	41.88± 5.42	52.11± 6.54*	43.67± 5.45	51.98± 5.43*	43.35± 6.89	52.32± 5.93*	48.31± 6.13	57.20± 5.07*
Study group (n=58)	40.14± 5.29	56.11± 5.57*	42.34± 5.53	60.35± 5.46*	43.24± 7.58	59.23± 5.59*	43.12± 5.91	61.54± 6.52*	47.29± 5.97	66.19± 6.83*
<i>t</i>	0.915	9.070	0.452	7.366	0.351	7.085	0.193	7.967	0.908	8.267
<i>P</i>	0.362	0.000	0.652	0.000	0.526	0.000	0.847	0.000	0.366	0.000

Note: compared with before treatment, **P*<0.05.

2.4 两组肺功能指标比较

(*P*>0.05); 两组治疗 4 个周期后 FVC、PEF、FEV₁ 均较治疗前升

高,且研究组高于对照组(*P*<0.05),详见表 4。

表 4 两组肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of lung function indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	FVC(L)		FEV ₁ (L)		PEF(L/s)	
	Before treatment	4 cycles after treatment	Before treatment	4 cycles after treatment	Before treatment	4 cycles after treatment
Control group (n=58)	2.29± 0.27	2.63± 0.38*	1.93± 0.36	2.23± 0.41*	3.73± 0.38	4.06± 0.36*
Study group (n=58)	2.25± 0.21	3.09± 0.42*	1.97± 0.31	2.56± 0.32*	3.77± 0.44	4.45± 0.42*
<i>t</i>	0.891	6.185	0.641	4.832	0.524	5.369
<i>P</i>	0.375	0.000	0.523	0.000	0.601	0.000

Note: compared with before treatment, **P*<0.05.

2.5 两组不良反应发生率比较

见表 5。

两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$), 详

表 5 两组不良反应发生率比较 [例(%)]

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups [n(%)]

Groups	Liver and kidney abnormal function	Gastrointestinal abnormalities	Myelosuppression	Total incidence rate
Control group(n=58)	4(6.90)	3(5.17)	3(5.17)	10(17.24)
Study group(n=58)	3(5.17)	3(5.17)	2(3.45)	8(13.79)
χ^2				0.263
P				0.408

3 讨论

肺癌的早期诊断至今仍较为困难,当确诊为 NSCLC 后,仅有少部分患者可以进行手术根治性治疗,大部分患者在确诊时已存在远处转移,到达疾病晚期,错失手术的最佳时机^[15]。此时,以放化疗为主的综合治疗成为首选方案,GP 方案的主要药物为吉西他滨和顺铂,是国际公认的治疗 NSCLC 的一线方案,大量的临床实践证实了该方案的有效性^[16,17]。抗血管生成药物也逐渐应用于抗肿瘤治疗中,恩度是我国开发的新型重组人血管内皮抑素,贺明刚等人^[18]使用 GP 化疗方案联合恩度治疗中晚期老年 NSCLC 患者,取得了较好的疗效。该化疗方案虽然对控制肿瘤局部病灶有一定的近期疗效,但常受到毒副反应、耐药性、敏感性、免疫抑制等因素的限制,疗效无突破性进展,患者生存期得不到明显延长;加之 GP 方案带来的毒副反应,以及来自家庭、社会、经济等多方面的压力,均给患者带来极大的痛苦,影响患者治疗效果^[19]。伴随着医学模式由生物医学向生物-心理-社会模式的转变,患者的生存质量愈发受到肿瘤研究领域的重视,国际癌症研究组织已将其作为新药研究中临床疗效评价体系中必要的指标之一。中医药治疗肿瘤强调辨证论治,着眼于整体机能的调节,注重生存期和生存质量的提高,优势独到,近年来获得了较多临床工作者的青睐。中医认为“邪之所凑,其气必虚”,肿瘤发生的根本原因为正气不足。晚期 NSCLC 患者主要的虚证表现为脾虚、气虚,治疗时应注重扶助正气、益气健脾,佐以化痰祛瘀抑瘤^[20]。扶正解毒方由薏苡仁、太子参、生黄芪、半枝莲、白花蛇舌草、蚤休、神曲、茯苓、炒谷芽、炒麦芽、枳壳、白术、枸杞子、鸡内金、女贞子、大黄组方而成,既往常用于各类肿瘤疾病的辅助治疗中^[21,22]。

本研究结果显示,相较于单纯恩度联合化疗患者,结合扶正解毒方治疗的晚期 NSCLC 患者疗效更为显著。究其原因,顺铂可直接作用于 DNA 链间及链内交链,形成顺铂~DNA 的复合物,干扰癌细胞 DNA 复制^[23]。吉西他滨可通过抑制核糖核苷酸还原酶的合成以破坏癌细胞复制^[24]。恩度则通过特异性地作用于新生血管的内皮细胞并抑制其迁移、诱导其凋亡,继而发挥抗血管生成作用,以阻止肿瘤进展^[25]。扶正解毒方中生黄芪、太子参为君药,益气补血;以白花蛇舌草、制大黄、白术、茯苓、半枝莲为臣药,解毒消积;并佐以炒麦芽、蚤休、神曲、炒谷芽、枳壳、枸杞子、鸡内金、女贞子,理气化痰、清热解毒、养肺益气;薏苡仁为使药,理气开胃;全方配伍,共奏解毒化痰、益气扶正

之效^[26]。药理研究证实白花蛇舌草、半枝莲、蚤休、制大黄等清热解毒类中药均有直接或间接的抗癌作用^[27]。本次研究结果还显示,扶正解毒方联合恩度治疗晚期 NSCLC 患者,可减轻免疫抑制,提高生存质量,改善患者肺功能。其中 QLO-C30 为国际通用的生存质量量表,该量表广泛应用于测量和评价肿瘤患者生存质量^[28]。而患者化疗时免疫功能、肺功能下降则是因为化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时还可杀灭机体正常组织细胞,造成机体肝、肺等脏器损伤,免疫功能下降^[29]。扶正解毒方以祛邪解毒、扶正培本的中药为主,既可以减轻化疗毒性,升高白细胞数量和血红蛋白含量,避免或减少正常组织器官遭受化疗的伤害,促进骨髓造血功能;同时又可以减轻机体免疫抑制,抑制癌细胞,对化疗起增效作用^[30]。由此可见,扶正解毒方、恩度、GP 方案的结合,可有效增强抗癌效果,减轻化疗药物对肝、肺等脏器的毒性,继而改善患者临床症状,使得患者的病情相对稳定,有效提高生存质量。此外,对比两组不良反应发生率未见明显差异,可见扶正解毒方联合恩度治疗安全可靠。

综上所述,扶正解毒方联合恩度治疗晚期 NSCLC 患者的疗效较好,可减轻免疫抑制,提高生存质量及肺功能,且不增加不良反应发生率。

参考文献(References)

- [1] Li X, Zhang Y, Zhi X, et al. Analysis of Clinical Efficacy of Nano-Albumin Paclitaxel Treatment for Advanced Cell Lung Cancer [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2020, 20(10): 6019-6025
- [2] Jia Q, Chiu L, Wu S, et al. Tracking Neoantigens by Personalized Circulating Tumor DNA Sequencing during Checkpoint Blockade Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Adv Sci (Weinh), 2020, 7(9): 1903410
- [3] Wang S, Zhang J, Meng FJ, et al. Combination of pembrolizumab and 125I attenuates the aggressiveness of non-small cell lung cancer [J]. Oncol Lett, 2020, 19(6): 4142-4150
- [4] 裴晓俊. 甲磺酸阿帕替尼联合吉西他滨+顺铂化疗对晚期非小细胞肺癌患者疾病缓解率及卡氏评分的影响 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(8): 1349-1351
- [5] 金建伟,殷欣欣,王青,等. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗联合化疗研究进展[J]. 浙江临床医学, 2020, 22(3): 450-453
- [6] Hou Z, Liang X, Wang X, et al. Myeloid-derived suppressor cells infiltration in non-small-cell lung cancer tumor and MAGE-A4 and NY-ESO-1 expression [J]. Oncol Lett, 2020, 19(6): 3982-3992
- [7] Shang K, Wang Z, Hu Y, et al. Gene silencing of indoleamine

- 2,3-dioxygenase 1 inhibits lung cancer growth by suppressing T-cell exhaustion[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(6): 3827-3838
- [8] Hu C, Zhang M, Moses N, et al. The USP10-HDAC6 axis confers cisplatin resistance in non-small cell lung cancer lacking wild-type p53 [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 328
- [9] 赵丹, 甄凤玲, 宋一明, 等. 自拟扶正祛邪解毒方联合新辅助化疗治疗乳腺癌并子宫内腺癌疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(17): 1908-1910, 1921
- [10] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识 (2016 年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(1): 1-15
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行)[M]. 中国医药科技出版社, 2002: 48
- [12] Collins JT, Noble S, Davies HE, et al. Performance status agreement assessed by the patient and clinician in a rapid access lungcancer service: Can either predict completion of treatment? [J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2019, 28(3): e13004
- [13] 张百红, 岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(11): 845-847
- [14] 杨九霄, 姜淮芑, 陶小亮, 等. 进展期胃癌患者全胃切除调节型双通道间置空肠消化道重建术后的生存质量和营养状况[J]. *广西医学*, 2020, 42(3): 252-257
- [15] 李海燕, 李玉娟, 曹淑琴, 等. 培美曲塞联合顺铂对老年Ⅲ~Ⅳ期非小细胞肺癌患者血清 CEA、CYFRA21-1、p-ERK、VEGF 及 Annexin II 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(19): 3758-3761
- [16] Cao W, Yang Q, Yuan Z, et al. Gemcitabine inhibits cisplatin resistance in cisplatin-resistant A549 cells by upregulating trx-interacting protein and inducing cell cycle arrest[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524(3): 549-554
- [17] Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1978-1984
- [18] 贺明刚, 李志华, 王丹婷, 等. GP 方案化疗联合恩度治疗老年非小细胞肺癌的效果及对预后的影响研究[J]. *实用老年医学*, 2019, 33(3): 277-280
- [19] Nishimoto K, Karayama M, Inui N, et al. Switch maintenance therapy with docetaxel and bevacizumab after induction therapy with cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab in advanced non-squamous non-small cell lung cancer: a phase II study [J]. *Med Oncol*, 2018, 35(7): 108
- [20] 张曙红, 刘健, 饶智国. 非小细胞肺癌中医证型与临床客观指标相关性研究概况[J]. *中医学报*, 2020, 35(2): 295-298
- [21] 赵秀梅, 周冰, 张桂贤, 等. 扶正解毒祛瘀方联合奥沙利铂对人结肠癌 HT-29 细胞增殖与凋亡的影响及机制研究 [J]. *中国药房*, 2017, 28(19): 2613-2616
- [22] 邢苗, 冯尽意. 扶正固本解毒方联合化疗治疗中晚期消化道肿瘤的临床疗效观察[J]. *中国中医药科技*, 2019, 26(3): 430-432
- [23] Zhang TW, Rodrigues GB, Louie AV, et al. Phase I study of concurrent and consolidation cisplatin and docetaxel chemotherapy with thoracic radiotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(1): 22-31
- [24] Ikeda S, Kato T, Ogura T, et al. Phase II study of bevacizumab, cisplatin, and docetaxel plus maintenance bevacizumab as first-line treatment for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer combined with exploratory analysis of circulating endothelial cells: Thoracic Oncology Research Group (TORG)1016[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 241
- [25] Zhou S, Zuo L, He X, et al. Efficacy and safety of rh-endostatin (Endostar) combined with pemetrexed/cisplatin followed by rh-endostatin plus pemetrexed maintenance in non-small cell lung cancer: A retrospective comparison with standard chemotherapy [J]. *Thoracic Cancer*, 2018, 9(11): 1354-1360
- [26] 宁为民, 邓丽娥, 何世东, 等. 扶正散结解毒方治疗大肠癌术后化疗患者癌因性疲乏的临床研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(12): 24-27
- [27] 赵忠伟, 曲宁, 杨明, 等. 扶正解毒通络方对人肝癌 HepG2 细胞增殖、凋亡的影响及其作用机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(10): 1497-1500
- [28] Tröger W, Galun D, Reif M, et al. Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe: a randomized controlled trial[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111(29-30): 493-502
- [29] Johnson AM, Bullock BL, Neuwelt AJ, et al. Cancer Cell-Intrinsic Expression of MHC Class II Regulates the Immune Microenvironment and Response to Anti-PD-1 Therapy in Lung Adenocarcinoma [J]. *J Immunol*, 2020, 204(8): 2295-2307
- [30] 王杰, 黄韵, 劳国平, 等. 扶正解毒方联合艾灸对鼻咽癌患者放疗后口腔黏膜损伤及炎症反应的影响 [J]. *世界中医药*, 2018, 13(12): 3126-3129, 3133

(上接第 3881 页)

- [25] Steinmann S, Leicht G, Mulert C. The interhemispheric miscommunication theory of auditory verbal hallucinations in schizophrenia[J]. *Int J Psychophysiol*, 2019, 145(1): 83-90
- [26] Gaebler AJ, Zweerings J, Koten JW, et al. Impaired Subcortical Detection of Auditory Changes in Schizophrenia but Not in Major Depression[J]. *Schizophr Bull*, 2020, 46(1): 193-201
- [27] Kraguljac NV, Anthony T, Monroe WS, et al. A longitudinal neurite and free water imaging study in patients with a schizophrenia spectrum disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(4): 1932-1939
- [28] Raghava JM, Mandl RCW, Nielsen M, et al. Multimodal assessment of white matter microstructure in antipsychotic-naïve schizophrenia patients and confounding effects of recreational drug use [J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(3): 36-48
- [29] Xiang Q, Xu J, Wang Y, et al. Modular Functional-Metabolic Coupling Alterations of Frontoparietal Network in Schizophrenia Patients [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13(6): 40
- [30] Zhuang H, Liu R, Wu C, et al. Multimodal classification of drug-naïve first-episode schizophrenia combining anatomical, diffusion and resting state functional resonance imaging[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 705(11): 87-93