

· 临床 ·

## 参附注射液联合痰热清注射液对老年晚期肺癌脾虚痰湿证化疗的减毒增效作用

柏茂树<sup>1\*</sup>, 王熙才<sup>2</sup>, 孙娇<sup>1</sup>, 刘继明<sup>1</sup>, 梁百武<sup>1</sup>, 梁鲜颖<sup>1</sup>

(1. 达州市中西医结合医院, 四川 达州 635000; 2. 昆明医科大学第三附属医院, 昆明 650118)

**[摘要]** **目的:**研究参附注射液联合痰热清注射液益气温阳、化痰解毒改善老年Ⅳ期表皮生长因子受体(EGFR)野生型非小细胞肺癌患者经多西他赛化疗后的减毒增效作用。**方法:**符合条件的64例患者分为对照组(采用多西他赛单药化疗方案)和治疗组(在对照组基础上加用益气温阳化痰解毒的中医方案),各32例。两组患者均在每周期d1静脉滴注多西他赛注射液 $75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ,治疗组在此基础上,加用中医方案(益气温阳、化痰解毒),即参附注射液60~80 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注,1次/d(qd),痰热清注射液20~30 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注,qd,治疗10 d。每21 d为1个周期,治疗2周期后分别对两组患者进行中医证候、免疫功能、Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制及安全性评价。**结果:**治疗后,治疗组乏力少气、咯血、咳嗽、咳痰、胸痛、胸闷等中医证候改善情况优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗组治疗后外周血 $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$ , 白细胞介素(IL)-27高于对照组( $P < 0.05$ ),  $\text{CD8}^+$ , 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(sCTLA-4)水平低于对照组( $P < 0.05$ )。与对照组治疗后相比,治疗组的Ⅲ/Ⅳ度血液学毒性降低( $P < 0.05$ )。**结论:**益气温阳、化痰解毒的参附注射液联合痰热清注射液能改善晚期老年非小细胞肺癌的中医证候,增加化疗后患者的免疫功能,减轻血液学毒性,安全性高,具有减毒增效的作用,值得临床推广应用。

**[关键词]** 益气温阳; 化痰解毒; 晚期肺癌; 脾虚痰湿证; 减毒增效

**[中图分类号]** R22;R242;R287;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)14-0159-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181319

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180412.0905.007.html>

**[网络出版时间]** 2018-04-12 10:56

## Toxicity Reducing and Efficacy Enhancing Effect of Shengfu Injection Combined with Tanreqing Injection on Chemotherapy of Advanced Lung Cancer with Spleen Deficiency and Phlegm Dampness Syndrome in Elderly Patients

BAI Mao-shu<sup>1\*</sup>, WANG Xi-cai<sup>2</sup>, SUN Jiao<sup>1</sup>, LIU Ji-ming<sup>1</sup>, LIANG Bai-wu<sup>1</sup>, LIANG Xian-ying<sup>1</sup>

(1. The Traditional Chinese and West Medical Hospital of Dazhou, Dazhou 635000, China;

2. The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the toxicity reducing and efficacy enhancing effect of Shengfu injection combined with Tanreqing injection on chemotherapy by supplementing Qi, warming Yang, resolving phlegm and detoxicating in elderly patients with advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) of the wild type epithelial growth factor receptor (EGFR) after docetaxel chemotherapy. **Method:** The 64 eligible patients were divided into 2 groups equally: control group (docetaxel single drug chemotherapy regimen) and treatment group (Chinese medicine regimen with supplementing Qi, warming Yang, resolving phlegm and detoxicating effect based on the treatment in control group). All patients were injected with Docetaxel of  $75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$  by drip of each cycle in first

**[收稿日期]** 20170928(010)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81460358);四川省达州市卫计委科研项目(201615)

**[通信作者]** \* 柏茂树, 硕士, 主治医师, 从事肿瘤生物放疗及抗肿瘤药物研究, Tel:0818-2350108, E-mail: bmaoshu@aliyun.com

day, and the patients in treatment group additionally received traditional Chinese medicine (TCM) regimen of Supplementing Qi, warming Yang, and detoxification effect (60-80 mL Shengfu injection was added to 250 mL 5% glucose injection for intravenous drip, *qd*, and 20-30 mL Tanreqing injection was added to 250 mL 5% glucose injection 250 mL, *qd*). The TCM regimen was given for 10 days. 21 days were regarded as 1 cycle, and the symptoms of Chinese medicine, immunologic function, III-IV bone marrow suppression and safety were evaluated after 2 cycles' treatment. **Result:** The improvement of TCM symptoms (weak breath, hemoptysis, cough, expectorating phlegm, chest pain, chest tightness, et al) in the treatment group was better than that in control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the peripheral blood CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and interleukin (IL) -27 of the treatment group were higher than those of control group ( $P < 0.05$ ), and CD8<sup>+</sup> and cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 (sCTLA-4) were lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ), with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). As compared with control group, the treatment group had a lower hematologic toxicity of grade III/IV ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Shengfu injection combined with Tanreqing injection with supplementing Qi, warming Yang, resolving phlegm and detoxicating effect can improve the TCM symptoms of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients, increased the immune function of patients after chemotherapy, reduce the toxicity of hematology, with high safety, toxicity reducing and efficacy enhancing effect, so it is worthy of clinical application.

[**Key words**] nourishing Qi and warming Yang; phlegm detoxification; advanced lung cancer; spleen deficiency and phlegm dampness syndrome; toxicity reducing and efficacy enhancing

肺癌是我国最常见的癌症,也是最主要的癌症死亡原因之一。肺癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中NSCLC占肺癌总数的80%以上,确诊时占50%以上的患者超过65岁,占30%~40%的患者超过70岁<sup>[1]</sup>。肺癌发病比较隐匿,初诊时就已经发生了远处转移的患者多达57%<sup>[2]</sup>,这些患者被分为IV期。表皮生长因子受体(EGFR)基因敏感突变的晚期NSCLC患者推荐EGFR-TKIs一线治疗。然而,我国肺癌患者EGFR基因突变率在人群为41%~52%<sup>[3-4]</sup>。这意味着,仍有将近50%的患者无法从EGFR-TKIs治疗中获益。化疗仍为EGFR基因野生型患者治疗的首选。但化疗的毒副作用,可以不同程度地削弱机体的免疫力,降低患者生活质量,影响化疗疗效。研究表明,晚期NSCLC患者中,52%以上的患者中医辨证为脾虚痰湿证型。该证型的病机关键为脾虚、痰饮、热毒,故立益气温阳化痰解毒之治法<sup>[5]</sup>。参附注射液来源于宋代《济生方》中的参附汤,参附汤是“回阳救逆、益气固脱”的经典名方;由红参、黑附片提取物组成,为益肾温阳的代表注射液。痰热清注射液为清热解暑、化痰的代表注射液,由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘按一定比例组成。研究表明,参附注射液联合含铂一线化疗方案,能够改善肺癌患者的生活质量,增强患者的免疫力,降低化疗的严重毒副作用<sup>[6]</sup>。本课题组既往研究

中亦发现参附注射液对化疗也能起到提高疗效等辅助治疗作用<sup>[7-8]</sup>。另有研究发现,痰热清注射液联合化疗,可提高肺癌患者的免疫功能及改善中医证候等作用<sup>[9-10]</sup>。但目前关于两者联合运用,即益气温阳、化痰解毒法对化疗的辅助治疗作用的报道鲜见。本研究联用这两种注射液,探讨益气温阳、化痰解毒对多西他赛治疗老年NSCLC的减毒增效作用,以期为临床运用提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取于2015年1月至2016年6月在达州市中西医结合医院治疗的64例患者资料,根据就诊次序分为治疗组和对照组,每组各32例。治疗组男性13例,女性19例,平均年龄(68.4±3.2)岁;腺癌12例,鳞癌12例,腺鳞癌6例,大细胞癌2例;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分,0分4例,1分22例,2分6例;卡氏(KPS)评分(71.58±6.42)分。对照组男性17例,女性15例,平均年龄(66.8±2.6)岁;腺癌14例,鳞癌12例,腺鳞癌5例,大细胞癌1例;ECOG评分,0分5例,1分23例,2分4例;KPS评分(72.18±8.02)分。两组病例均无脱落。两组间患者年龄,病理类型,ECOG评分等一般资料比较,组间分布均衡,差异无统计学意义。本研究经本院伦理委员会批准(编号201503018)。

**1.2 诊断标准** 西医诊断标准参照《中国原发性

肺癌诊疗规范(2015年版)<sup>[11]</sup>诊断标准,按照美国癌症联合会(AJCC)关于NSCLC的肿瘤分期系统(TNM)(7版)分期标准<sup>[12]</sup>进行;Ⅳ期标准,无论T、N分期如何,只要存在远处转移(包括胸腔、心包积液、对侧或双侧肺结节或胸膜结节转移)。

中医证候诊断标准,脾虚痰湿证诊断标准参照《肿瘤科专病中医临床诊治丛书(第3版)》<sup>[13]</sup>拟定,主证为咳嗽痰多,色白而黏,胸闷气短;次证为神疲乏力,面色无华,腹胀纳差,大便溏薄;舌,淡胖或白,有齿痕,舌苔薄白或白腻;脉,濡缓(濡滑)。具备主证2项,次证1项以上,结合舌脉可诊断。

**1.3 纳入标准** 所有病例均符合上述诊断标准级及分期标准;年龄 $\geq 65$ 岁且临床分期为Ⅳ期;至少有1个可测量的肿瘤病灶,并完成了 $\geq 2$ 个治疗周期;ECOG评分 $\leq 2$ 分,预计生存期 $> 4$ 月者;EGFR基因检测为野生型;无化疗禁忌症;无同类药物过敏史;取得患者知情同意,并签订知情同意书。

**1.4 排除标准** 严重心脏病、高血压、糖尿病及神经系统疾病者;严重的全身性感染者;患有精神疾患者;年龄 $< 65$ 岁或 $> 80$ 岁者;转移部位 $\geq 3$ 个者;大量胸腔积液、心包积液无法控制者。

**1.5 治疗方法** 对照组采用每周第1天静脉滴注多西他赛注射液(奥赛康药业有限公司,国药准字H20064301)75 mg·m<sup>-2</sup>;21 d为1个周期。治疗组在对照组化疗的基础上,加用参附注射液(雅安三九药业有限公司,国药准字Z51020664)联合痰热清注射液(上海凯宝药业股份有限公司,国药准字Z20030054)治疗;用参附注射液60~80 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注,每日1次(qd);每次用痰热清注射液20~30 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注,qd,2种中成药注射液均运用10 d,每21 d为1个周期。两组均在用多西他赛前30 min静脉推注地塞米松10 mg,治疗2个周期,最多不超过6个周期。所有患者治疗前后,行胸部腹部CT,颅脑磁共振成像(MRI),血常规,肝肾功能及心电图检查等。化疗期间给予常规止吐、水化、利尿等处理。完成2个治疗周期后评价中医证候、免疫功能、骨髓抑制情况及安全性。

## 1.6 评价方法

**1.6.1 中医证候评价** 中医证候主要观察神疲乏力、少气胸闷、咳嗽痰多、大便溏薄、食欲不振等脾虚湿困证候的改变。依据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[14]</sup>评分,并进行量化评分,依照无轻中重程度分别记为0,1,2,3分,比较两组治疗前后各个症状的

积分。得分与改善程度成反比。采用尼莫地平法计算,证候改善率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

**1.6.2 免疫功能检测** 在治疗2周期前后,分别采集各组静脉血各6 mL(分标本用2个采血管采集血液),其中1管采用流式细胞仪测定治疗前后CD3<sup>+</sup>,CD4<sup>+</sup>,CD8<sup>+</sup>活性。另一管抗凝离心后采用酶联免疫吸附法检测T淋巴细胞相关抗原-4(sCTLA-4),白细胞介素-27(IL-27)的水平,sCTLA-4,IL-27抗体检测试剂盒购自美国Biolegend公司,批号分别为525903,358107,具体检测步骤参照试剂盒说明书。

**1.6.3 Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制测定** 按WHO关于急性与亚急性毒性反应评价标准分为0~Ⅳ级<sup>[12]</sup>,记录并比较Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制。Ⅲ度是指中性粒细胞(0.25~0.50) $\times 10^9$ 个/L,血红蛋白为(65~79)g·L<sup>-1</sup>,血小板(25~49) $\times 10^9$ 个/L;Ⅳ度是指中性粒细胞 $< 0.25 \times 10^9$ 个/L,血红蛋白 $< 65$ g·L<sup>-1</sup>,血小板 $< 25 \times 10^9$ 个/L。骨髓抑制率=骨髓抑制的例数/总例数 $\times 100\%$ 。

**1.6.4 安全性评价** 记录治疗组中是否出现严重心脏、肝、肾功能损伤情况。

**1.7 统计学方法** 采用SPSS 18.0统计软件对数据进行统计分析,计数资料的比较用 $\chi^2$ 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者中医证候积分比较** 治疗组治疗后较治疗前中医证候积分均降低( $P < 0.05$ , $P < 0.01$ );治疗后与对照组比较,治疗组患者在乏力少气、咯血、咳嗽、咳痰、胸痛、胸闷等方面得到了显著改善( $P < 0.01$ ),见表1。

**2.2 两组患者免疫功能比较** 治疗组治疗后较治疗前CD3<sup>+</sup>,CD4<sup>+</sup>,IL-27升高,sCTLA-4降低( $P < 0.01$ )。治疗后治疗组外周血CD3<sup>+</sup>,CD4<sup>+</sup>,IL-27高于对照组,CD8<sup>+</sup>,sCTLA-4低于对照组( $P < 0.01$ )。见表2。

**2.3 两组患者Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制情况比较** 治疗组中性粒细胞重度抑制发生率低于对照组( $P < 0.05$ )。血红蛋白,治疗组9.4%(3/32)低于对照组21.9%(7/32),但差异无统计学意义。两组血小板抑制为0。见表3。

**2.4 安全性比较** 治疗组患者未见Ⅲ度及以上心脏、肝、肾功能损伤毒性反应,未出现药物相关性

表 1 两组患者治疗前后中医证候积分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 32$ )

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores between two groups before and after treatment in patients ( $\bar{x} \pm s, n = 32$ )

组别	时间	乏力少气	咯血	咳嗽咳痰	胸痛	胸闷
对照	治疗前	6.61 ± 1.82	2.47 ± 0.68	3.85 ± 1.03	6.84 ± 1.91	6.72 ± 2.12
	治疗后	6.01 ± 1.61	2.15 ± 0.53	3.25 ± 0.73	6.48 ± 1.62	6.32 ± 1.81
治疗	治疗前	6.24 ± 1.54	2.47 ± 0.68	3.26 ± 1.23	6.14 ± 1.68	6.67 ± 1.92
	治疗后	4.51 ± 1.52 <sup>2,3)</sup>	1.40 ± 0.24 <sup>2,3)</sup>	2.16 ± 0.72 <sup>2,3)</sup>	5.23 ± 1.52 <sup>1,3)</sup>	5.12 ± 1.53 <sup>2,3)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者免疫因子比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 32$ )

Table 2 Comparison of immune factors between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 32$ )

组别	时间	CD3 <sup>+</sup> / %	CD4 <sup>+</sup> / %	CD8 <sup>+</sup> / %	sCTLA-4 / ng · L <sup>-1</sup>	IL-27 / ng · L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	69.05 ± 15.07	42.55 ± 15.13	28.23 ± 15.13	38.58 ± 13.06	258.28 ± 53.26
	治疗后	59.57 ± 15.66	40.46 ± 15.46	31.73 ± 15.87	41.73 ± 15.87	282.13 ± 45.37
治疗	治疗前	69.71 ± 14.83	41.73 ± 14.21	27.46 ± 14.41	39.24 ± 12.21	253.24 ± 52.27
	治疗后	83.85 ± 14.63 <sup>1,2)</sup>	57.37 ± 15.65 <sup>1,2)</sup>	25.47 ± 14.23 <sup>2)</sup>	27.32 ± 3.05 <sup>1,2)</sup>	367.02 ± 62.15 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

表 3 两组患者骨髓抑制情况比较

Table 3 Comparison of bone marrow inhibition between two groups  
例 (%)

组别	中性粒细胞抑制	血红蛋白抑制
对照	8(25.00)	7(21.87)
治疗	3(9.37) <sup>1)</sup>	3(9.37) <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

死亡。

### 3 讨论

肺癌在中医学中称之为“肺积”，早在《医宗必读》中，便将其描述为：“积之成也，正气不足，而后邪气踞之。”可见其患者往往是由于正气内虚或者先天禀赋不足，则肺气亏虚，病邪乘虚而入。“肺为水之上源”，水液内停，痰湿互结而成肺积；“肺为贮痰之器，肺之宣降失调，痰浊久酿成毒或聚而成肿块。脾为后天之本，为生痰之源”，脾失健运，则湿邪内生，聚而成痰。肾为水之下源，肾虚则水湿上犯于肺，并聚而成痰。可见，肺癌病位在肺，其本在脾肾。我国著名中医肿瘤学家周岱翰认为肺癌的整个疾病过程，皆贯穿着痰、热、虚，并且痰邪耗气碍气，易于化热。老年Ⅳ期 NSCLC 的病机特点不外正虚和邪实两方面，虚实夹杂，寒中夹热。故治疗肺癌离不开治痰，治痰离不开健脾益肾。国内外多种指南推荐，EGFR 基因表达阴性的老年晚期 NSCLC 以单药化疗为宜。多西他赛是晚期老年 NSCLC 患者的常用单药化疗方案，通过其化疗后，患者的中位生存

期可以提高至 5 ~ 8.5 个月<sup>[15-16]</sup>，其优于最佳支持治疗；化疗直接打击肿瘤，属于中医“攻法”的范畴，攻邪必伤正，并且老年患者耐受性较差，会进一步加重老年肺癌患者的脾肾亏虚。因此，采用益气温阳化痰解毒的治则具有临床现实意义。参附注射液由红参、黑附片两味中药组成，主治元气不足、阳气虚脱等证，故具有益气温阳、救逆固脱之功效。痰热清注射液由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘等中药制成，具有化痰、清热、解毒之功效，临床主要用于风温肺热病痰热阻肺证。故两药合用，能发挥益气温阳化痰解毒的治则。

本研究结果显示，在改善乏力少气、咯血、咳嗽、咳痰、胸痛、胸闷等中医证候方面，治疗组均高于对照组，其乏力、少气等好转可能与参附注射液的益气温阳相关；胸闷、咳嗽、咳痰好转可能与痰热清的化痰解毒功效相关。本研究亦发现，治疗后治疗组中 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、IL-27 明显高于对照组，CD8<sup>+</sup>、sCTLA-4 明显低于对照组，表明益气温阳、化痰解毒能提高机体的免疫力。研究表明，肺癌发生发展过程中会分泌免疫抑制因子，使肺癌患者体内的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群比例及 IL-27 的含量下降，CD8<sup>+</sup> T 细胞亚群比例上升，sCTLA-4 水平上升，抑制了机体的免疫功能，从而让肿瘤逃避了机体的免疫监控<sup>[17-19]</sup>。化疗后肺癌患者的 T 细胞亚群会发生相应的改变，会出现免疫功能进一步下降。本研究结果表明，益气温阳、化痰解毒能缓解化疗药物的免疫抑制作用，从

而提高患者的免疫功能。痰热清注射液不仅可调控血清 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> 等淋巴细胞比例, 促进 NK 细胞的杀伤活性, 对肺癌患者淋巴细胞的免疫活性有明显的促进作用; 还可调控血清 IL-12, 肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ , 干扰素 (IFN)- $\gamma$  等细胞因子的水平, 对肺癌机体抗肿瘤免疫力有改善作用, 从而增强肺癌化疗机体的免疫功能有关<sup>[10,20-21]</sup>。参附注射液也能调节血清 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> 等淋巴细胞比例, 提高患者的免疫功能<sup>[8]</sup>。因此, 可能与痰热清、参附注射液本身调节肺癌患者的免疫功能有关, 两者联合使用, 可能其作用会协同相加。总之, 本研究证实益气温阳化痰解毒可改善晚期肺癌患者的免疫功能。治疗组 III + IV 度中性粒细胞减少及血小板减少发生率方面均低于对照组, 多项临床研究发现, 参附注射液能减轻化疗的血液学毒性、胃肠道反应<sup>[7,22-23]</sup>。表明加用痰热清及参附注射液联用的益气温阳、化痰解毒治疗后, 其毒性并不增加, 说明其联合运用是安全的。

本研究表明, 益气温阳化痰解毒的治法, 能一定程度上改善多西他赛化疗后患者的中医症状、免疫功能及减轻毒副反应, 且安全性较高。本研究应用两种不同功效的中成药注射液联合, 创造性地运用中医理论, 亦为现代中医药的发展提供一种参考思路。由此可见, 以益气温阳化痰解毒的治法, 能对化疗起到一定程度的增效减毒作用, 值得进一步研究。

#### [参考文献]

[1] 曹膺, 陈晓霞, 周彩存. 老年晚期非小细胞肺癌治疗进展[J]. 肿瘤, 2015, 35(5): 579-583.

[2] 马云帆, 范梦颖, 陈克能. 肺鳞癌与肺腺癌的免疫组化指标的诊断及预后意义[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(6): 506-510.

[3] 刘静, 姜桔红, 顾莹莹, 等. 非小细胞肺癌患者 ALK, EGFR 及 KRAS 基因的检测及临床病理特征[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(6): 1146-1152.

[4] SHI Y K, LI J, ZHANG S, et al. Molecular epidemiology of EGFR mutations in asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology-mainland China subset analysis of the pioneer study[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0143515.

[5] 河文峰, 廖桂雅, 张丽玲, 等. 121 例 III B/IV 期非小细胞肺癌中医证型分布[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(12): 2411-2413.

[6] 何海浪, 王谦, 赵阳, 等. 参附注射液联合含铂一线化疗方案治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 331-339.

[7] 柏茂树, 王熙才, 梁百武. 参附注射液联合 DP 方案治

疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(1): 56-58.

[8] 梁百武, 柏茂树, 刘继明. 参附注射液对非小细胞肺癌患者 DP 方案化疗后生活质量的影响[J]. 中国伤残医学, 2016, 22(8): 16-18.

[9] 荣震, 王同彪, 王武, 等. 益肾温阳法与清热解毒法对晚期非小细胞肺癌免疫调节的对比研究[J]. 广西中医药, 2014, 37(5): 24-26.

[10] 马鸣, 杨兴肖, 张洁, 等. 痰热清注射液对肺癌患者外周血淋巴细胞免疫活性的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1207-1211.

[11] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78.

[12] 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, 401.

[13] 吴万垠, 刘伟胜. 肿瘤科专病中医临床诊治丛书[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 114.

[14] 中华人民共和国卫生部. 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: 285-354.

[15] 郑积华, 张为民, 谢波, 等. 多西他赛或培美曲塞一线治疗老年晚期肺腺癌的疗效及预后因素分析[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(6): 641-644.

[16] Racz L E, Lilienbum R. New developments in chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer [J]. Curr Opin Oncol, 2006, 18(2): 156-161.

[17] 张银粉, 周航. 肿瘤的免疫逃逸机制研究进展[J]. 免疫学杂志, 2011, 27(4): 346-349, 368.

[18] Simone R, Pesce G, Antola P, et al. The soluble form of CTLA-4 from serum of patients with autoimmune diseases regulates T-cell responses [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 215763.

[19] DUAN M, NING Z, FU Z, et al. Decreased IL-27 negatively correlated with Th17 cells in non-small-cell lung cancer patients [J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 802939.

[20] 马鸣, 杨兴肖, 张金艳, 等. 痰热清注射液缓解 Lewis 肺癌模型小鼠化疗后的免疫抑制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2014, 21(6): 640-646.

[21] 马鸣, 赵连梅, 杨兴肖, 等. 痰热清注射液可增强 Lewis 肺癌化疗小鼠的免疫功能[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(3): 297-301.

[22] 杨伟钦, 李培武, 米红, 等. 参附注射液对重症急性胰腺炎大鼠心肌的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(7): 159-165.

[23] 封义兵. 参附注射液对多西他赛单药化疗的晚期非小细胞肺癌患者癌因性疲乏的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(11): 2358-2360.

[责任编辑 张丰丰]