

艾迪注射液联合 GP 方案治疗 EGFR-TKI 获得性耐药的晚期非小细胞肺癌疗效观察

宁四清, 詹波涛, 徐海声

湖北文理学院附属医院 襄阳市中心医院, 湖北 襄阳 441021

摘要: **目的** 观察艾迪注射液联合 GP 化疗方案治疗表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 治疗失败后的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的临床疗效。**方法** 选取 2011 年 12 月—2013 年 12 月襄阳市中心医院接受 EGFR-TKI 治疗后出现获得性耐药的 62 例晚期 NSCLC 患者, 分为对照组和治疗组, 每组各 31 例。对照组给予 GP 方案常规化疗: 注射用盐酸吉西他滨 1 000 mg/m², 1 次/d, 持续静脉滴注 3 h, 第 1、8 天给药; 顺铂注射液 75 mg/m², 1 次/d, 静脉滴注, 第 1 天给药。21 天为 1 个周期, 连续观察 2 个周期。治疗组在对照组的基础上静脉滴注艾迪注射液, 50 mL 溶于 5% 葡萄糖溶液 500 mL 静滴, 1 次/d, 2 周为 1 个疗程, 连续使用 3 个疗程。评价两组患者的近期疗效指标客观有效率 (ORR)、疾病控制率 (DCR) 以及远期疗效指标无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS)。患者的生活质量 (KPS) 以 Karnofsky 评分进行评定。对毒副反应进行评价。**结果** 62 例患者均可评价疗效, 其中治疗组 ORR 61.29%, DCR 83.87%, 对照组 ORR 35.48%, DCR 70.97%, 治疗组的 ORR、DCR 均明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01)。治疗组中位 PFS 为 6.3 (1.2~20.6) 个月, 对照组中位 PFS 为 3.4 (0.7~10.3) 个月, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组死亡患者的中位 OS 为 15.1 (1.4~28.2), 对照组死亡患者的中位 OS 为 8.9 (1.0~17.2) 个月, 两组患者中位 OS 差异无统计学意义。治疗后, 治疗组患者的 KPS 评分显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组不良反应发生率为 32.3%, 对照组不良反应发生率为 37.8%, 两组不良反应发生率比较无显著性差异。治疗组胃肠道反应发生率为 38.7% (12/31), 对照组胃肠道反应发生率为 51.6% (16/31), 与对照组比较显著减少 ($P < 0.01$)。**结论** 艾迪注射液联合 GP 化疗方案治疗 EGFR-TKI 获得性耐药的晚期 NSCLC 的疗效较好, 能延缓疾病进展, 延长生存期, 提高生存质量, 且减轻化疗带来的胃肠道反应, 值得临床进一步研究。

关键词: 艾迪注射液; 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 获得性耐药

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)06-0691-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.06.019

Clinical observation of Aidi Injection combined with GP schemes in treatment of advanced non-small cell lung cancer with acquired drug-resistance to EGFR-TKI

NING Si-qing, ZHAN Bo-tao, XU Hai-sheng

Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, China

Abstract: Objective To observe clinical efficacy of Aidi Injection combined with GP chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with acquired resistance to Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI). **Methods** Patients (62 cases) with advanced NSCLC after failure of EGFR-TKI from Xiangyang Central Hospital from December 2011 to December 2013 were randomly divided into the control and treatment groups, and each group had 31 cases. The control group was treated with GP conventional chemotherapy. The patients were iv administered with Gemcitabine Hydrochloride for injection 1 000 mg/m², once daily, continuous intravenous dripping for 3 h in the first day. And also iv administered with Oxaliplatin for injection 75 mg/m², once daily, intravenous dripping in the first day. One course of treatment was 21 d, and the patients were treated for three courses. The patients in treatment group were iv administered with Aidi Injection 50 mL added into 500 mL 5% glucose injection on the basis of control group, twice daily. One course of treatment was 2 weeks, and the patients were treated for three courses. Recent clinical efficacy index including objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR), and long-term clinical efficacy index

收稿日期: 2015-03-20

作者简介: 宁四清, 男, 副主任医师, 研究方向是肿瘤的放疗、化疗药物。Tel: 13986365288 E-mail: ningsiqingxy@163.com

including progression free survival (PFS) and overall survival (OS) in two groups were evaluated. At the same time, quality of life (KPS, characterized as Karnofsky score) and adverse reaction were compared between two groups. **Results** All 62 patients had been evaluated. ORR and DCR in treatment group were 61.29% and 83.87%, and those of control group were 35.48% and 70.97%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05, 0.01$). The median PFS of the treatment group and control group were 6.3 (1.2 — 20.6) months and 3.4 (0.7 — 10.3) months, respectively, with the significant difference between two groups ($P < 0.05$). The median OS of the treatment group and control group were 15.1 (1.4 — 28.2) months and 8.9 (1.0 — 17.2) months respectively, and the difference was no statistically significant in the same group. Karnofsky score of the treatment group was higher than that of control group, and there were differences between two groups ($P < 0.01$). Adverse reaction rates in the treatment and control groups were 32.3% and 37.8%, respectively, but there was no difference between two groups. Incidence of gastrointestinal reaction in the treatment and control groups were 38.7% (12/31) and 51.6% (16/31), respectively, with significant differences between two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Aidi Injection combined with GP chemotherapy is effective in patients with advanced NSCLC after acquired EGFR-TKI resistance, which can slow disease progression, prolong survival, improve the quality of life, and reduce the gastrointestinal reaction from chemotherapy, so it is worthy of further clinical research and promotion.

Key words: Aidi Injection; non-small cell lung cancer (NSCLC); epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI); acquired drug-resistance

原发性支气管肺癌系起源于支气管黏膜和肺泡的肺癌,是最常见的胸部恶性肿瘤之一。肺癌一直是癌症相关死亡的主要原因。最近 10 年来发病率虽然有所下降,但 5 年生存率仅为 14%^[1]。在所有肺癌中,75%~80%的病例为非小细胞肺癌(NSCLG),诊断时已是中晚期病例。早期病例手术治疗的 5 年生存期在 50%~80%^[2]。目前认为对于隐蔽的微小转移病灶必须给予全身治疗,化疗和靶向治疗是大部分晚期 NSCLC 患者或手术后复发的患者的主要治疗手段^[3]。表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)如吉非替尼、厄洛替尼在 EGFR 敏感突变的 NSCLC 治疗中已取得重大进展^[4-5]。但是几乎所有对 EGFR-TKI 最初有效的患者都会出现获得性耐药,因此了解和克服 EGFR-TKI 获得性耐药是晚期 NSCLC 治疗亟待解决的问题之一^[6-7]。EGFR-TKI 治疗失败后的患者被分为快速进展、缓慢进展、局部进展 3 类。一般认为,对于病灶快速进展的患者,化疗可能是优先考虑的选择。有些在 EGFR-TKI 治疗失败后多采用多西他赛、培美曲塞或含铂双药治疗为常见的化疗方案^[8]。一项回顾性研究结果表明^[9],在 196 位亚洲晚期 NSCLC 患者一线吉非替尼失败后,在 61 位突变患者中,吉西他滨/铂类比厄洛替尼有较长的总生存期(27.1 个月 vs 10 个月),但在野生型患者中无差异。本研究入组了 62 例 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者,在 EGFR-TKI 治疗失败后缓慢进展者接受艾迪注射液联合化疗与单用化疗两种治疗方案,比较了两组间的近期疗效、远期生存及不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 12 月—2013 年 12 月襄阳市中心医院呼吸内科接受 EGFR-TKI 治疗后出现获得性耐药的 62 例晚期 NSCLC 患者,均符合 Jackman 等^[10]提出的 EGFR-TKI 获得性耐药标准。其中男性 39 例,女性 23 例,年龄 45~75 岁,中位年龄 58 岁。组织学分型:腺癌 56 例,鳞癌 6 例。进展类型:快速进展 21 例,缓慢进展 19 例,局部进展 22 例。其中 35 例在 EGFR-TKI 治疗前进行了基因检测,其中 EGFR 突变患者 29 例,野生型患者 6 例。TKI 一线治疗 13 例,TKI 二线治疗 44 例,TKI 三线治疗 5 例。62 例 EGFR-TKI 获得性患者进展前 TKI 药物采用常规剂量,即吉非替尼 250 mg,1 次/d,厄洛替尼 150 mg,1 次/d。

1.2 分组

获得性耐药的 62 例晚期 NSCLC 患者按随机数字表进行随机分组,分为对照组和治疗组,每组各 31 例。其中,对照组中男性 26 例,女性 5 例,年龄 45~72 岁,平均年龄 55 岁。治疗组中男性 23 例,女性 8 例,年龄 47~75 岁,中位年龄 60 岁。两组患者在年龄、性别、病理分级等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。所有患者均签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组给予 GP 方案常规化疗:注射用盐酸吉西他滨(商品名泽菲,江苏豪森药业股份有限公司,规格 0.2 g,批号 110901) 1 000 mg/m²,1 次/d,持续静脉滴注 3 h,第 1、8 天给药;顺铂注射液(云

南个旧生物药业有限公司, 规格 6 mL : 30 mg, 批号 110501) 75 mg/m², 1 次/d, 静脉滴注, 第 1 天给药。21 d 为 1 个周期, 连续观察 2 个周期。治疗组在对照组的基础上静脉滴注艾迪注射液(贵州益佰制药股份有限公司, 规格 10 mL/支, 批号 20111202), 50 mL 溶于 5% 葡萄糖溶液 500 mL 静滴, 1 次/d, 2 周为 1 个疗程, 连续使用 3 个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 近期疗效 根据 WHO 标准对近期疗效进行评价^[11]。疗效分为完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD)。计算客观有效率 (objective response rate, ORR) 和疾病控制率 (disease control rate, DCR)。

$$ORR = CR + PR$$

$$DCR = CR + PR + SD$$

1.4.2 远期疗效 对两组随访资料使用 Kaplan-Meier 法计算无进展生存期 (progress free survival, PFS)、总生存期 (overall survival, OS)。PFS 指患者首次用药到疾病进展时间; OS 是指患者开始用药到因任何原因死亡的时间间隔。所有患者随访至 2014 年 12 月 31 日, 在随访截止时仍有存活的患者, 按最后一次联系的日期计算。

1.4.3 生活质量评估 患者的生活质量 (KPS) 以 Karnofsky 行为状况评分进行评定^[12]。在治疗前后均予评分。(1) 提高: 凡在疗程结束后较治疗前评

分增加 > 10 分者; (2) 稳定: 凡在疗程结束后较治疗前评分增加或减少 < 10 分者; (3) 下降: 凡在疗程结束后较治疗前评分减少 ≥ 10 分者^[7]。

1.4.4 毒副反应 按 WHO (1981) 肿瘤治疗不良反应标准^[11]进行评价, 分为 0~IV 度。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 18.0 分析软件处理数据, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。若数据符合正态性分布且满足方差齐性, 则采用方差分析, 若数据不符合正态性分布或方差不齐者, 采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数数据采用 χ^2 检验。当理论频数小于 5 或总观测频数小于 30 时, 采用 Fisher 精确检验。

2 结果

2.1 近期疗效

随访至 2 个月时, 首次评价肿瘤缓解情况。62 例患者均可评价, 其中治疗组 CR 5 例 (16.13%), PR 14 例 (45.16%), SD 7 例 (22.58%), ORR 61.29%, DCR 83.87%。对照组 CR 1 例 (3.23%), PR 10 例 (32.26%), SD 11 例 (35.48%), ORR 35.48%, DCR 70.97%。治疗组的 ORR、DCR 均明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01), 见表 1。

2.2 远期疗效

中位随访 7.5 个月, 治疗组 31 例患者的中位 PFS 为 6.3 个月 (1.2~20.6 个月); 对照组 31 例患者的中位 PFS 为 3.4 (0.7~10.3) 个月, 两组比较

表 1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison on recent clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例 (%)	PR/例 (%)	SD/例 (%)	PD/例 (%)	ORR/例 (%)	DCR/例 (%)
对照	31	1 (3.23)	10 (32.26)	11 (35.48)	9 (29.03)	11 (35.48)	22 (70.97)
治疗	31	5 (16.13)	14 (45.16)	7 (22.58)	5 (16.13)	26 (61.29)**	26 (83.87)*

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组死亡患者的中位 OS 为 15.1 (1.4~28.2) 个月, 对照组死亡患者的中位 OS 为 8.9 (1.0~17.2) 个月, 两组患者中位 OS 差异无统计学意义。见表 2。

2.3 生活质量评估

治疗前, 治疗组和对照组 KPS 评分未见显著差异; 治疗后, 治疗组患者的 KPS 评分显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 2 两组患者中位无进展生存时间和中位生存期比较

Table 2 Comparison on median progression free survival and median overall survival between two groups

组别	n/例	中位 PFS/月	中位 OS/月
对照	31	3.4	8.9
治疗	31	6.3*	15.1

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组治疗前后生活质量比较

Table 3 Comparison on quality of life between two groups

组别	n/例	治疗前	治疗后
对照	31	35.6±8.2	44.9±9.0
治疗	31	34.2±7.9	58.7±8.4**

与对照组治疗后比较: **P<0.01

**P < 0.01 vs control group after treatment

2.4 毒副作用

治疗组不良反应发生率为 32.3%，对照组不良

反应发生率为 37.8%，两组不良反应发生率比较无显著性差异。治疗组最常见的不良反应为胃肠道反应、皮疹、白细胞减少，对照组则主要表现为胃肠道反应、疲劳、白细胞减少。治疗组胃肠道反应发生率为 38.7% (12/31)，对照组胃肠道反应发生率为 51.6% (16/31)，与对照组比较显著减少 (P<0.01)，结果表明联合艾迪注射液治疗可使化疗对消化系统功能的损害降低，显著减轻了胃肠道毒副反应。见表4。

表4 两组患者不良反应比较

Tale 4 Comparison on side effects between two groups after treatment

不良反应	对照组/例 (%)						治疗组/例 (%)							
	0	I	II	III	IV	I~IV	0	I	II	III	IV	I~IV		
胃肠道反应	19 (61.3)	9 (29.0)	2(6.5)	1 (3.2)	0 (0)	12 (38.7)	15(48.4)	12 (38.7)	2 (6.5)	2 (6.5)	0 (0)	16 (51.6)**		
疲劳	21 (67.7)	6 (19.4)	3(9.7)	1 (3.2)	0 (0)	10 (32.3)	17(54.8)	5 (16.1)	4 (12.9)	5 (16.1)	0 (0)	14 (45.2)		
口腔黏膜炎	24 (77.4)	4 (12.9)	3(9.7)	0 (0)	0 (0)	7 (22.6)	22(70.9)	5 (16.1)	2 (6.5)	2 (6.5)	0 (0)	9 (29.0)		
水肿	25 (80.6)	5 (16.1)	1(3.2)	0 (0)	0 (0)	6 (19.4)	24(77.4)	4 (12.9)	2 (6.5)	1 (3.2)	0 (0)	7 (22.6)		
皮疹	19 (61.3)	10 (32.3)	2(6.5)	0 (0)	0 (0)	12 (38.7)	20(64.5)	7 (22.6)	3 (9.7)	1 (3.2)	0 (0)	11 (35.5)		
白细胞减少	15 (48.4)	8 (25.8)	5(16.1)	3 (9.7)	0 (0)	16 (51.6)	15(48.4)	10 (32.3)	2 (6.5)	4 (12.9)	0 (0)	16 (51.6)		
血小板减少	24 (77.4)	5 (16.1)	2(6.5)	0 (0)	0 (0)	7 (22.6)	22(70.9)	8 (25.8)	1 (3.2)	0 (0)	0 (0)	9 (29.0)		
发生率/%													32.3	37.8

与对照组比较: **P<0.01

**P < 0.01 vs control group

3 讨论

我国肺癌发病率约为 61.4/10 万人，死亡率男性为 42.91/10 万人，女性为 22.23/10 万人，年递增率 11.9%，其中约 80%为 NSCLC^[14]，多数发现已经是晚期，预后差。传统的化疗药物因特异性差、毒副作用大，临床应用受到了很大限制^[15]。进入 21 世纪以来，肿瘤的分子靶向治疗已取得了长足的进步。EGFR 异常表达和活化在上皮源性肿瘤的发生、发展中起着重要的作用，从而使 EGFR 成为理想的靶点。对于携带 EGFR 基因突变的转移性 NSCLC 患者或接受过全身化疗的 NSCLC 患者，EGFR-TKI 是一线治疗的首选^[16]。然而，近年来的临床应用发现 NSCLC 患者对 EGFR-TKI 敏感性存在个体差异。随着 EGFR-TKI 用药时间的延长，大约 80%病例 6 个月内出现耐药，而获得耐药后目前没有标准的治疗方案^[15]。EGFR-TKI 原发耐药或继发耐药的现象大大限制了其在临床的应用。如何选择耐药后治疗方案成为临床医生需要亟待解决的问题。EGFR-TKI 治疗失败后的患者常常进行化疗。GP 方

案是临床治疗晚期非小细胞肺癌最常用的一线方案，也是术前新辅助化疗的常用方案，总体缓解率 32%~45%。吉西他滨为抗肿瘤药物，代谢物在细胞内参入 DNA，主要作用于 G/S 期，是周期特异性药物。顺铂可与 DNA 结合形成交叉链，破坏 DNA 功能，妨碍其复制，作用持久，是周期非特异性药物。周期特异性药物和非特异性药物的联合对不同增殖周期的细胞都有杀灭作用^[17]。

艾迪注射液的主要组成为斑蝥、人参、黄芪和刺五加。斑蝥以毒攻毒、破血散结，治疗各种癌肿；人参、黄芪、刺五加大补元气、补脾益肺、扶正固本、养血安神、补益肝肾。研究表明，应用艾迪注射液配合化疗治疗非霍奇金淋巴瘤、晚期乳腺癌，可明显提高化疗的疗效，减少化疗引起的骨髓抑制，保护患者骨髓的功能和免疫功能，提高患者对化疗的耐受性，改善患者的生活质量^[18-19]。人参皂苷 Rg₃ 可促进一氧化氮的生成，阻碍肿瘤细胞对纤维粘连蛋白和层粘连蛋白的黏附^[20]，能显著下调肿瘤细胞、增殖期血管内皮细胞血管生长因子及其受体的

表达, 如血管内皮细胞生长因子受体 (vascular endothelial cell growth factor receptor, VEGFR)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF), 从而抑制血管内皮细胞的增殖和肿瘤新生血管的形成, 起到抑制肿瘤生长、扩散和转移的作用^[7]。此外, 人参皂苷 Rg₃ 还可直接作用于癌细胞, 把大量癌细胞阻滞在 G₁ 期, 使 S 期的细胞明显减少, 增加细胞凋亡, 诱导基因 p53、bcl2 的作用。通过作用于肿瘤侵袭的多个环节抑制肿瘤的转移, 可以逆转肿瘤的耐药提高化疗药物的抗癌作用^[21]。

本研究表明, 艾迪注射液联合化疗治疗 EGFR-TKI 治疗失败后的非小细胞肺癌无论从近期疗效、中位无进展生存时间、中位生存期还是生存质量方面都有一定的改善。同时艾迪注射液在一定程度上减轻了化疗所致的胃肠道毒副反应, 说明艾迪注射液联合化疗治疗 EGFR-TKI 治疗失败后的非小细胞肺癌是安全有效的, 值得临床进一步研究。

参考文献

[1] Zhou C. Lung cancer molecular epidemiology in China: recent trends [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2014, 3(5): 270-279.

[2] Cascales A, Martinetti F, Belemsagha D, et al. Challenges in the treatment of early non-small cell lung cancer: what is the standard, what are the challenges and what is the future for radiotherapy? [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2014, 3(4): 195-204.

[3] Chan B A, Hughes B G. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(1): 36-54.

[4] Schuler M, Fischer J R, Grohé C, et al. Experience with afatinib in patients with non-small cell lung cancer progressing after clinical benefit from gefitinib and erlotinib [J]. *Oncologist*, 2014, 19(10): 1100-1109.

[5] Van Assche K, Ferdinande L, Lievens Y, et al. EGFR mutation positive stage IV non-small-cell lung cancer: treatment beyond progression [J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 350.

[6] Luo Y H, Chen Y M. Recent advances in the development of mutant-selective EGFR inhibitors for non-small cell lung cancer patients with EGFR-TKI resistance [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2014, 3(6): 368-369.

[7] 李剑英, 吴晓敏, 何灵慧, 等. GFR-TKI 联合化疗治疗 EGFR-TKI 获得性耐药的晚期非小细胞肺癌疗效分析 [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(6): 462-466.

[8] Yang J J, Chen H J, Yan H H, et al. Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(1): 33-39.

[9] Wu J Y, Shih J Y, Yang C H, et al. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced nonsmall cell lung cancer [J]. *Int J Cancer*, 2010, 26(1): 247-255.

[10] Jackman D, Pao W, Riely G J, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(2): 357-360.

[11] 王华庆. 恶性肿瘤化疗方案规范 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2002: 15.

[12] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 47.

[13] 中华医学会. 临床诊疗指南(肿瘤分册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 183-204.

[14] Tsuboi M. Current status of postoperative adjuvant chemotherapy for completely resected non-small lung cancer [J]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 2014, 115(3): 125-129.

[15] Karczmarek-Borowska B, Pelc M, Rabiej E, et al. The quality of life of non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy [J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2014, 82(4): 349-357.

[16] Chen Y M. Update of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer [J]. *J Chin Med Assoc*, 2013, 76(5): 249-257.

[17] Ma G F, Zhang R F, Ying K J, et al. Effect evaluation of cisplatin-gemcitabine combination chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer patients using microarray data [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(4): 578-585.

[18] 刁连君, 王旭平, 张丽娟. 艾迪注射液联合 CHOP 方案治疗非霍奇金淋巴瘤 22 例 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2010, 19(1): 53-54.

[19] 韩永红, 江学庆, 杨 桦, 等. 乳腺癌术后艾迪注射液联合 CEF 方案化疗的临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(5): 7-8.

[20] Zhang W, Lei P, Dong X, et al. The new concepts on overcoming drug resistance in lung cancer [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 6(8): 735-744.

[21] 赵增虎, 丁瑞亮, 宁 宇. 参一胶囊联合化疗治疗局限期小细胞肺癌临床研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(18): 2269-2270.