

复方苦参注射液联合替雷利珠单抗和化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

林凌, 赵鸿杰, 李倩倩, 陈振岗*, 窦一峰

天津医科大学附属宝坻医院 肿瘤科, 天津 301800

摘要: **目的** 探讨复方苦参注射液替雷利珠单抗和化疗方案对局部晚期不可切除非小细胞肺癌患者的临床疗效。**方法** 选择 2021 年 3 月—2023 年 12 月在天津市宝坻区人民医院接受治疗的 96 例局部晚期不可切除非小细胞肺癌患者, 根据治疗方案的不同将所有患者分为对照组 (47 例) 和治疗组 (49 例)。对照组于第一天将 200 mg 替雷利珠单抗注射液加入至生理盐水中缓慢静脉滴注; 同时静脉滴注注射用紫杉醇 (白蛋白结合型), 于第一天、第八天根据患者身体情况分别给予 100 mg/m², 静脉滴注 30 min; 第一天将一定量的卡铂注射液溶解在 5% 的葡萄糖注射液中进行静脉滴注, 计算卡铂剂量, 每 21 天给药 1 次。治疗组在对照组的治疗基础上静脉滴注复方苦参注射液, 20 mL/次, 1 次/d, 连续用药 14 d, 停用 7 d。两组患者均以 21 d 为 1 个疗程, 连续观察 4 个疗程。观察两组患者的临床疗效, 比较两组治疗前后肿瘤标志物指标、凝血功能指标、生活质量的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组客观缓解率 (ORR) 为 55.10%, 显著高于对照组的 31.91% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)、鳞状上皮细胞癌抗原 (SCCAg)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 (CYFR21-1)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 显著低于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组肿瘤标志物显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 TT、PT、APTT 显著升高, 而 D-D 显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 TT、PT、APTT 水平高于对照组, 而 D-D 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 KPS 评分显著高于同组治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 KPS 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 对于局部晚期不可切除非小细胞肺癌患者, 复方苦参注射液联合替雷利珠单抗和化疗方案取得确切疗效, 可抑制肿瘤生长, 改善患者凝血功能, 提高患者生活质量, 且安全性高。

关键词: 复方苦参注射液; 替雷利珠单抗注射液; 注射用紫杉醇 (白蛋白结合型); 注射用卡铂; 非小细胞肺癌; 凝血功能

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)11-2877-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.022

Clinical study of Compound Kushen Injection combined with tirellizumab and chemotherapy in treatment of advanced non-small cell lung cancer

LIN Ling, ZHAO Hongjie, LI Qianqian, CHEN Zhengang, DOU Yifeng

Department of Oncology, Tianjin Medical University Affiliated Baodi Hospital, Tianjin 301800, China

Abstract: Objective To investigating the clinical efficacy of Compound Kushen Injection combined with tirellizumab and chemotherapy in treatment of local advanced unresectable non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 96 patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer who were treated in Tianjin Baodi District People's Hospital from March 2021 to December 2023 were selected, and all patients were divided into control group (47 cases) and treatment group (49 cases) according to different treatment plans. Patients in control group were iv administered with 200 mg Tirelizumab Injection, which was added to normal saline on d1 for slow intravenous infusion. At the same time, intravenous infusion of Paclitaxel for Injection(Albumin Bound) was given 100 mg/m² on d1 and d8 according to the patients' physical condition for 30 min. A certain amount of Carboplatin for injection was dissolved in 5% glucose injection for intravenous infusion on d1, and the carboplatin dose was calculated with reference to the literature and administered once every 21 d. On the basis of the treatment of the control group, the treatment group was given Compound Kushen Injection intravenously, 20 mL/time, once daily, continuously for 14 d, and stopped for 7 d. Patients in both groups were treated for 21 d as a course of treatment, and continuously observed for 4 courses. The clinical efficacy of two groups was observed, and the

收稿日期: 2024-06-04

基金项目: 国家抗肿瘤药物临床应用监测网肿瘤规范化诊疗中青年研究基金项目 (DSS-YSF-2023002)

作者简介: 林凌, 研究方向是常见实体肿瘤诊治。E-mail: tianjinlinling@163.com

*通信作者: 陈振岗, 主任医师, 研究方向是肺癌的综合治疗。E-mail: chzhengang@163.com

changes of tumor markers, coagulation function indicators and quality of life before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, ORR of treatment group was 55.10%, significantly higher than that of control group (31.91%), ($P < 0.05$). After treatment, CEA, CA125, SCCAg, CYFR21-1 and NSE in treatment group were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, tumor markers in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, TT, PT, and APTT were significantly increased, but D-D was significantly decreased in two groups ($P < 0.05$). After treatment, TT, PT, and APTT levels in treatment group were higher than those in control group, but D-D levels were lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, KPS score in two groups was significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the KPS score of treatment group was higher than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** For patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer, Compound Kushen Injection combined with combined with tirellizumab and chemotherapy has achieved a definite effect, which can inhibit tumor growth, improve blood coagulation function and improve patients' quality of life with high safety.

Key words: Compound Kushen Injection; Tislelizumab Injection; Paclitaxel for Injection(Albumin Bound); Carboplatin for injection; non-small cell lung cancer; coagulation function

肺癌作为最常见的肺部恶性肿瘤，已有数据分析表明，截止 2020 年全球约有 220 万新发肺癌病例，其中有 180 万人发生死亡，约占所有确诊癌症病例的 11.4% 及癌症导致死亡病例的 18.0%^[1]。根据临床组织病理学将肺癌划分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌，其中非小细胞肺癌，占比为 85% 以上，发生率较高^[2]。非小细胞肺癌患者早期一般出现咳嗽、痰中带血、气促、呼吸困难、发热等症状，对于 I、II 期及部分 IIIA 期患者来说，治疗通常采用手术作为最佳方案，但是早期多数患者不及时筛查且症状不明显导致来院时已达到中晚期。对于局部晚期不可切除的非小细胞肺癌患者多选择免疫治疗、靶向治疗及放化疗等方式。1 项开放标签、随机的 3 期临床试验表明，替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和卡铂治疗的 IIIB/IV 期鳞状非小细胞肺癌患者显著延长无进展生存期 (PFS)，提高 (ORR) 值^[3]。但免疫与化疗药物的使用也会给患者带来一些不良反应，如骨髓抑制、胃肠道反应等，在患者并发症发生率提高的同时使患者普遍存在血液高凝状态，影响患者机体免疫功能及生活质量。复方苦参注射液具有止血止痛、抑制肿瘤细胞增殖的作用，研究发现复方苦参注射液可以改善非小细胞肺癌患者高凝状态^[4]。基于此，本研究分析复方苦参注射液联合替雷利珠单抗和化疗对局部晚期不可切除非小细胞肺癌的临床疗效和对凝血功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2021 年 3 月—2023 年 12 月在天津市宝坻区人民医院接受治疗的 96 例局部晚期不可切除非小细胞肺癌患者，其中男 74 例，女 22 例；年龄 37~

84 岁，平均 (65.43±8.32) 岁；病理类型：鳞癌 83 例，腺癌 13 例；病理分期：IIIA 期 13 例，IIIB 期 29 例，IIIC 期 6 例，IV 期 48 例；美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分：0 分 2 例，1 分 80 例，2 分 14 例。本研究经天津市宝坻区人民医院伦理委员会审批 (伦理批件号 BDYYLL202407)。

纳入标准:通过组织活检病理学确诊并符合《原发性肺癌诊疗规范》^[5]标准确诊为非小细胞肺癌，且至少有 1 个可测量的肿瘤病灶；经国际 TNM 分期标准确定为局部不可切除的 IIIA~IV 期^[6]；年龄在 45~75 岁；预计生存时间超过 3 个月；ECOG 评分 0~2 分；所有患者均签订知情同意书。

排除标准:具有除非小细胞肺癌以外其他类型的肿瘤患者；入院前 1 个月服用过影响血液凝固性药物；凝血功能障碍；具有心肝肾等基础器官损伤的患者；对所使用的药物会产生过敏反应的患者；患有精神疾病的患者。

1.2 药物

复方苦参注射液由山西振东制药股份有限公司生产，规格为 5 mL/支，产品批号为 20200720、20221014、20230805、20240201；替雷利珠单抗注射液由广州百济神州生物制药有限公司生产，规格 100 mg : 10 mL/支，产品批号为 G202107021、G202206025、G202208038、G202311124；注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 由江苏恒瑞医药股份有限公司生产，规格 100 mg/支，产品批号为 201117AG、220121AV、220421AL、230421AL；注射用卡铂由云南植物药业有限公司生产，规格 50 mg/支，产品批号为 20200903、20220308、20230716、20240202。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的不同将所有患者分为对照组 (47 例) 和治疗组 (49 例)。对照组男 36 例, 女 11 例; 年龄 50~84 岁, 平均 (65.35±7.69) 岁; 病理类型: 鳞癌 40 例, 腺癌 7 例; 病理分期: IIIA 期 4 例, IIIB 期 12 例, IIIC 期 3 例, IV 期 28 例; ECOG 评分: 0 分 1 例, 1 分 35 例, 2 分 11 例。治疗组男 38 例, 女 11 例; 年龄 37~79 岁, 平均 (65.51±8.97) 岁; 病理类型: 鳞癌 43 例, 腺癌 6 例; 病理分期: IIIA 期 9 例, IIIB 期 17 例, IIIC 期 3 例, IV 期 20 例; ECOG 评分: 0 分 1 例, 1 分 45 例, 2 分 3 例。两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组于第 1 天将 200 mg 替雷利珠单抗注射液加入至生理盐水中缓慢静脉滴注; 同时静脉滴注注射用紫杉醇 (白蛋白结合型), 于第 1 天、第 8 天根据患者身体情况分别给予 100 mg/m², 静脉滴注 30 min; 第 1 天将一定量的卡铂注射液溶解在 5% 的葡萄糖注射液中进行静脉滴注, 参照文献方法^[7]计算卡铂剂量, 每 21 d 给药 1 次。治疗组患者在对照组的治疗基础上静脉滴注复方苦参注射液, 20 mL/次, 1 次/d, 连续用药 14 d, 停用 7 d。两组均以 21 d 为 1 个疗程, 连续观察 4 个疗程。

1.4 疗效评价标准^[9]

完全缓解 (CR): 治疗后, 所有靶病灶全部消失; 部分缓解 (PR): 靶病灶最长直径减少比例超过 30%; 疾病稳定 (SD): 靶病灶最长直径减少比例低于 30% 且最长直径增加比例低于 20%; 疾病进展 (PD): 靶病灶最长直径增加比例高于 20% 或者出现新病灶。

客观缓解率 (ORR) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肿瘤标志物 治疗前后抽取患者空腹静脉血 3 mL, 经 Cobas P671 离心机 (上海罗氏制药有限公司) 以 4 000 r/min 转速离心 10 min, 采集患者血液

样本测定癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)、鳞状上皮细胞癌抗原 (SCCAg)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 (CYFR21-1)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE), 由上海罗氏制药有限公司的成套器械及试剂盒检测指标的变化。

1.5.2 凝血指标 抽取患者晨起空腹血 2 mL 加入蓝色抗凝管中, 经 BY-600A 离心机 (北京白洋医疗器械有限公司) 以 2 800 r/min 转速离心 10 min, 由 CS-5100 型全自动血液凝固分析仪 [希森美康 (医疗保健产业公司)] 检验患者治疗前后凝血酶时间 (TT)、凝血酶原时间 (PT)、凝血活酶时间 (APTT)、D-二聚体 (D-D) 的变化。

1.5.3 生活质量 根据卡氏评分标准 (KPS) 评分, 将患者的健康状况总体视为 100 分, 其中 10 分为一个等级。分数越高代表健康状况越好, 分数越低代表健康状况越差^[8]。

1.6 不良反应观察

比较两组患者骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能等不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件处理数据, 临床疗效、不良反应等计数资料用例 (百分比) 表示, 进行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验; 肿瘤标志物、凝血功能、Kps 评分等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行独立样本 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者 ORR 值为 55.10%, 显著高于对照组的 31.91%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肿瘤标志物比较

治疗后, 治疗组 CEA、CA125、SCCAg、CYFR21-1 与 NSE 显著低于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组肿瘤标志物显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%
对照	47	0	15	23	9	31.91
治疗	49	1	26	19	3	55.10*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

2.3 两组凝血指标水平比较

治疗后，两组患者 TT、PT、APTT 显著升高，而 D-D 显著降低 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 TT、PT、APTT 水平高于对照组，而 D-D 水平低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组 KPS 评分比较

治疗后，两组患者 KPS 评分显著高于同组治疗

前 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 KPS 评分高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组不良反应发生情况比较

治疗过程中，治疗组发生甲状腺功能异常的例数高于对照组，发生骨髓抑制及胃肠道反应的例数低于对照组，但两组比较差异无统计学差异，见表 5。

表 2 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CEA/(ng·mL ⁻¹)	CA125/(U·mL ⁻¹)	SCCAg/(ng·mL ⁻¹)	CYFR21-1/(ng·mL ⁻¹)	NSE/(ng·mL ⁻¹)
对照	47	治疗前	15.02 ± 9.84	39.01 ± 9.48	3.06 ± 4.77	7.00 ± 8.17	15.10 ± 6.00
		治疗后	14.56 ± 9.97	37.01 ± 9.75	2.98 ± 4.84	7.60 ± 12.85	14.94 ± 8.78
治疗	49	治疗前	15.05 ± 9.84	39.03 ± 9.79	3.12 ± 3.81	8.17 ± 15.82	16.30 ± 9.92
		治疗后	9.11 ± 9.44* [▲]	31.02 ± 9.48* [▲]	1.00 ± 0.53* [▲]	3.00 ± 3.71* [▲]	11.00 ± 2.29* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 3 两组凝血指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood coagulation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TT/s	PT/s	APTT/s	D-D/(mg·L ⁻¹)
对照	47	治疗前	16.94 ± 1.03	10.99 ± 0.84	26.36 ± 3.31	1.79 ± 2.86
		治疗后	17.30 ± 0.82*	11.17 ± 0.71*	27.29 ± 4.27*	1.60 ± 1.78*
治疗	49	治疗前	17.21 ± 0.97	10.84 ± 0.61	26.45 ± 3.71	1.71 ± 3.04
		治疗后	18.04 ± 0.95* [▲]	11.51 ± 0.81* [▲]	29.03 ± 2.89* [▲]	1.19 ± 1.25* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组 Kps 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on Kps scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	KPS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	47	84.89 ± 6.55	85.11 ± 5.85*
治疗	49	84.69 ± 7.39	88.16 ± 4.41* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 5 两组不良反应发生情况比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	甲状腺功能异常/例 (占比/%)	骨髓抑制/例 (占比/%)	胃肠道反应/例 (占比/%)
对照	47	2 (4.26)	33 (70.21)	42 (89.36)
治疗	49	7 (14.29)	26 (53.06)	41 (83.67)

3 讨论

我国非小细胞肺癌发病率和死亡率呈现逐年升

高的趋势，由于早期非小细胞肺癌不易被发现，导致非小细胞肺癌的 5 年生存率很低^[10]。Trousseau 于

150 年前发现恶性肿瘤与凝血障碍之间的关系^[11]，一方面，恶性肿瘤患者高凝状态的出现会干扰正常的凝血机制，增加血栓相关疾病的发生风险；另一方面，血栓影响肿瘤患者预后，影响患者治疗效果及生活质量^[12]。在此之后，研究发现非小细胞肺癌的血栓形成风险比小细胞肺癌高出两倍^[13]。引起肿瘤高凝的治疗手段有手术、化疗、放疗等，手术的创伤及放射治疗使促凝活性的细胞因子释放，导致血液瘀滞，使患者活动受限；基于铂类药物的化疗可诱导肿瘤细胞中的组织因子释放，从而使化疗后荷瘤小鼠血浆中的组织因子升高^[14]。因此，非小细胞肺癌患者凝血功能障碍是迫切需要解决的问题。

替雷利珠单抗注射液是一种对 PD-1 具有高亲和力及结合特异性的人源化 LgG4 单克隆抗体^[15]，2021 年被批准用于治疗非小细胞肺癌。Wang 等^[16]通过 III 期临床试验发现，替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和卡铂化疗治疗非小细胞肺癌具有更高的临床疗效，延长无进展生存时间，且安全性更高。但是免疫治疗及化疗在用药过程中也暴露出一系列的不良反应，如骨髓抑制、耐药性、免疫相关性疾病等，影响着患者的预后。复方苦参注射液具有抗肿瘤、镇痛、止血等作用^[17]，王岩等^[18]将患者分为两组研究，加用复方苦参注射液组的患者比单用卡瑞利珠单抗和 AP 化疗方案治疗非小细胞肺癌疗效确切，且安全可靠。

肿瘤标志物存在于肿瘤患者的组织、体液和排泄物中，是用来监测肿瘤存在及活跃程度的重要指标。CEA 最早是在结肠癌中发现的一种广谱性肿瘤标志物，在癌变过程中导致 CEA 释放，使 CEA 水平升高^[19]，随后在肺癌、胰腺癌、胃癌和乳腺癌中也表现出升高趋势^[20]。CA125、SCCAg、CYFR21-1 是临床上评价肺癌的重要诊断指标，一旦发生肿瘤浸润引起细胞间的链接和基底膜破坏，会使组织恶变，CA125、SCCAg、CYFR21-1 指标大幅增加^[21-22]。NSE 是由神经源性细胞分泌的一种蛋白酶，在神经内分泌细胞或其他具有类似来源细胞或组织癌变的影响下大量释放^[23]，研究发现 NSE 可作为小细胞肺癌和非小细胞肺癌鉴别诊断的指标^[24]。本研究结果发现，治疗后治疗组 ORR 值高于对照组 ($P < 0.05$)，治疗组肿瘤标志物水平 CEA、CA125、SCCAg、CYFR21-1 与 NSE 低于对照组 ($P < 0.05$)，说明复方苦参注射液联合替雷利珠单抗和化疗治疗局部晚期不可切除非小细胞肺癌患者可提高临床疗效，达到抑制肿瘤发展的效果。

临床上可用 TT、PT、APTT、D-D 来评价患者的凝血功能。其中 TT 反映的是纤维蛋白原向纤维蛋白转变的时间，其延长说明抗凝物质增多；PT 反映的是患者外源性凝血系统有无障碍的过筛试验；APTT 反映的是患者内源性凝血系统凝血活性的过筛试验，研究发现^[25]合并血栓栓塞性疾病的肺癌患者，APTT 会降低；D-D 是纤维蛋白降解产物，可以反映凝血和纤溶激活的程度，与非小细胞肺癌的分期、淋巴结转移、化疗反应和预后相关^[26]。非小细胞肺癌患者的肿瘤细胞对组织因子具有高表达，促进凝血系统活化，意味着瘤体越大，肿瘤细胞越多，则组织因子表达越多，凝血功能越强，D-D 水平也越高^[27]。本研究结果发现，治疗后两组 TT、PT、APTT 水平高于治疗前，D-D 水平低于治疗前 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组 TT、PT、APTT 水平高于对照组，D-D 水平低于对照组 ($P < 0.05$)，说明复方苦参注射液可以改善患者凝血功能^[28]，可能是因为复方苦参注射液中的主要成分氧化苦参碱可以延长 TT、PT^[29]，但机制还需要进一步探索。

本研究结果发现，治疗后，两组患者 KPS 评分显著高于同组治疗前 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 KPS 评分高于对照组 ($P < 0.05$)；治疗组发生甲状腺功能异常的例数高于对照组，发生骨髓抑制及胃肠道反应的例数低于对照组，说明在替雷利珠单抗及白蛋白紫杉醇+卡铂化疗的治疗前提下，复方苦参注射液的加入使局部晚期不可切除非小细胞肺癌患者可提高患者生活质量，降低不良反应发生率。

综上所述，对于局部晚期不可切除非小细胞肺癌患者，在替雷利珠单抗和白蛋白紫杉醇+卡铂化疗的基础上联合复方苦参注射液治疗疗效明确，可以抑制肿瘤生长，改善患者凝血功能，提高患者生活质量，且安全性高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Lu T, Yang X, Huang Y, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 943-953.
- [3] 陆舜, 余新民, 胡艳萍, 等. 替雷利珠单抗联合化疗一

- 线治疗局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的肿瘤缓解特征 [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(4): 358-367.
- [4] 毛文娟, 么杨, 秦文杰. 复方苦参注射液联合吉非替尼对晚期非小细胞肺癌患者高凝状态的影响研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(11): 1330-1333.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范(2018 年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3): 100-120.
- [6] 詹姆斯·D.布瑞雷, 玛丽·K.高斯伯德罗维兹, 克里斯坦·维特金德. 恶性肿瘤 TNM 分期[M]. 天津: 天津科技翻译出版有限公司, 2019.
- [7] 黄惠涛, 郝洁, 张瑞. 卡铂按 AUC 计算剂量的计算方法研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(11): 2288-2292.
- [8] Schag C C, Heinrich R L, Ganz P A. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines [J]. *J Clin Oncol*, 1984, 2(3): 187-193.
- [9] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-47.
- [10] Kong F M, Wang C R, Zhao L L, et al. Traditional Chinese medicines for non-small cell lung cancer: Therapies and mechanisms [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(4): 509-515.
- [11] Timp J F, Braekkan S K, Versteeg H H, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis [J]. *Blood J Am Soc Hematol*, 2013, 122(10): 1712-1723.
- [12] 刘海涛, 衣秀秀, 田建辉. 肺癌中西医抗凝治疗研究进展 [J]. 陕西中医, 2020, 41(1): 127-130.
- [13] Kourelis T V, Wysokinska E M, Wang Y, et al. Early venous thromboembolic events are associated with worse prognosis in patients with lung cancer. *Lung Cancer* [J]. 2014, 86(3): 358-62.
- [14] Lysov Z, Dwivedi D J, Gould T J, et al. Procoagulant effects of lung cancer chemotherapy: impact on microparticles and cell-free DNA[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, 28(1):72-82.
- [15] Zhang T, Song X, Xu L, et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(7): 1079-1090.
- [16] Wang J, Lu S, Yu X, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: A phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(5): 709-717.
- [17] 张丽惠, 张琬莹, 张国伟, 等. 复方苦参注射液诱导自噬促进膀胱癌细胞凋亡机制的研究 [J]. 中草药, 2020, 51(21): 5516-5522.
- [18] 王岩, 时沛. 复方苦参注射液联合卡瑞利珠单抗+AP 化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 山西中医, 2023, 39(5): 42-44.
- [19] 杨文龙, 范懿魏, 陆世春, 等. 直径≤3 cm 非小细胞肺癌发生单独 N1 淋巴结转移的危险因素分析 [J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(3): 331-335.
- [20] 许蕴怡, 李雪雅, 胡丽环, 等. 血清肿瘤标志物 CEA、CA-199、CA125 及 VEGF 联合检测对肺癌诊断的价值 [J]. 中国医药指南, 2024, 22(17): 1-3.
- [21] 文登虎, 刘杰, 章宏峰. 非小细胞肺癌脑转移分子诊断标志物的研究进展 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(5): 582-584.
- [22] 陈丽芝. 百合固金汤联合 PP 方案治疗非小细胞肺癌对血清 CYFRA21-1 及 SCCAg 水平的临床研究 [C]// 南京康复医学会. 第六届全国康复与临床药学学术交流会议论文集(一). 松原市中西医结合医院. 2023: 6.
- [23] 杨宗桥, 胡贡学, 樊海琴. 联合检测 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA72-4 在老年肺部恶性肿瘤中的临床价值 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(14): 3434-3436.
- [24] He M, Chi X, Shi X, et al. Value of pretreatment serum lactate dehydrogenase as a prognostic and predictive factor for small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum-containing chemotherapy [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(23): 3101-3109.
- [25] 庞宗东, 向永红, 梁世锋. 肺癌合并血管栓塞患者凝血因子、炎症因子的表达水平及其与吉非替尼疗效相关性研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(11): 1153-1156.
- [26] Li W, Tang Y, Song Y, et al. Prognostic role of pretreatment plasma D-Dimer in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(4): 1663-1676.
- [27] 解玉卓, 黄伟, 赵涵, 等. 血清 CA125、D-二聚体水平与非小细胞肺癌关系研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(7): 1262-1265.
- [28] 王芳, 杨兴嫒, 孙琮, 等. 气血瘀滞型非小细胞肺癌患者“瘀毒”病机临床特征及补肺化痰汤辅助治疗干预机制 [J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(1): 68-77.
- [29] 刘芬, 吕文伟, 陈霞. 氧化苦参碱缓释片抗血栓作用的研究 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(11): 1992-1995.