

【临床评价】

维生素C联合同步放化疗治疗III期非小细胞肺癌的临床疗效

袁越, 胡立立, 杨莉平, 王万志*

贵州省黔西南布依族苗族自治州人民医院 肿瘤科, 贵州 兴义 562400

摘要: **目的** 探究维生素C联合同步放化疗(CCRT)对III期非小细胞肺癌(NSCLC)患者近期疗效、生存质量及免疫球蛋白(IgA、IgM、IgG)和炎症因子水平的影响。**方法** 将2019年3月—2021年3月贵州省黔西南布依族苗族自治州人民医院收治的60例III期NSCLC患者随机分为对照组($n=30$)与试验组($n=30$)。对照组患者采用CCRT治疗。放疗方案: 6MV-X直线加速器扫描, 每次1.8~2.0 Gy, 每周5次, 总剂量60~66 Gy。化疗方案: 顺铂($50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)第1天(d1)、d8、d29、d36静脉滴注, 依托泊苷($50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)d1~d5、d29~d33静脉滴注。36 d为1个疗程, 共治疗1个疗程。试验组患者采用维生素C联合CCRT治疗, CCRT方案同对照组, CCRT治疗方案开始后即给予静脉输注维生素C, 每天10 g, 每周2次(间隔3 d)至放化疗结束, 放化疗全程口服维生素C, 每天4 g, 连续治疗36 d。观察两组患者治疗后近期疗效、生存质量(KPS评分)以及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IgA、C反应蛋白(CRP)、IgM、白细胞介素6(IL-6)、IgG水平。**结果** 试验组客观缓解率为53.33%, 略高于对照组的46.67%, 但差异无显著性($P>0.05$)。试验组化疗后生存质量稳定改善率83.33%显著高于对照组56.67%($P<0.05$)。试验组总不良反应发生率33.33%, 显著低于对照组的60.00%($P<0.05$)。治疗前, 两组的IgA、IgG、IgM和IL-6、CRP、TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组IgA、IgG、IgM水平均较本组治疗前显著升高($P<0.05$), IL-6、CRP、TNF- α 水平较本组治疗前降低($P<0.05$); 与对照组治疗后比较, 试验组IgA、IgG、IgM水平显著升高($P<0.05$), IL-6、CRP、TNF- α 水平降低($P<0.05$)。**结论** 维生素C联合CCRT治疗III期NSCLC可显著降低不良反应发生率, 改善生存质量及机体免疫功能。

关键词: 维生素C; 非小细胞肺癌; 同步放化疗; III期; 免疫功能; 不良反应

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)04-0829-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.04.017

Clinical efficacy of vitamin C combined with concurrent chemoradiotherapy in treatment of stage III non-small cell lung cancer

YUAN Yue, HU Lili, YANG Liping, WANG Wanzhi

Department of Oncology, People's Hospital of Qianxinan Buyei and Miao Autonomous Prefecture, Xingyi 562400, China

Abstract: Objective To investigate the influences of vitamin C combined with concurrent chemoradiotherapy (CCRT) on the short-term response rate, quality of life and immunoglobulin (IgA, IgM, IgG) and inflammatory factor levels in patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Sixty patients with stage III NSCLC who were treated in People's Hospital of Qianxinan Buyei and Miao Autonomous Prefecture from March 2019 to March 2021 were randomly grouped into control group ($n=30$) and experimental group ($n=30$). Control group was treated with CCRT. Radiotherapy regimen: 6MV-X linear accelerator scanning, 1.8—2.0 Gy each time, five times a week, total dose 60—66 Gy. Chemotherapy regimen: Cisplatin ($50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$) (d1), d8, d29, d36 intravenous infusion, etoposide ($50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$) d1—d5, d29—d33 intravenous infusion. A total of 36 days of treatment, 36 days as a course of treatment. The experimental group was treated with vitamin C combined with CCRT, and the CCRT scheme was the same as that of the control group. After the beginning of the CCRT treatment, the patients were given intravenous infusion of vitamin C, 10 g a day, twice a week (3 d interval), until the end of radiotherapy and chemotherapy. During the whole course of radiotherapy and

收稿日期: 2022-11-08

基金项目: 黔西南州科技计划项目(2018-2-36)

第一作者: 袁越(1988—), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为肿瘤放射治疗。E-mail: ybqznd@163.com

*通信作者: 王万志(1971—), 男, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向为肿瘤放射治疗及肿瘤综合治疗。E-mail: 407074608@qq.com

chemotherapy, oral vitamin C, 4 g a day, was continuously treated for 36 d. The short-term effective rate, quality of life (KPS score), and the levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), IgA, C-reactive protein (CRP), IgM, interleukin-6 (IL-6) and IgG in two groups after treatment were observed. **Results** The short-term effective rate of experimental group was 53.33%, slightly higher than that of control group 46.67%, but the difference was not significant ($P > 0.05$). The stable improvement rate of quality of life after chemotherapy in experimental group was 83.33%, which was obviously higher than 56.67% in control group ($P < 0.05$). The incidence of total adverse reactions in the experimental group was 33.33%, which was obviously lower than that in control group (60.00%) ($P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences in the levels of IgA, IgG, IgM, IL-6, CRP and TNF- α between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of IgA, IgG and IgM in two groups were significantly increased compared with before treatment ($P < 0.05$), while the levels of IL-6, CRP and TNF- α were decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). Compared with the control group after treatment, the levels of IgA, IgG and IgM in experimental groups were significantly increased ($P < 0.05$), while the levels of IL-6, CRP and TNF- α were decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Vitamin C combined with CCRT in the treatment of stage III NSCLC can significantly reduce adverse reactions, and improve the quality of life and immune function.

Key words: vitamin C; non-small cell lung cancer; concurrent chemoradiotherapy; stage III; immune function; adverse reactions

据报道,非小细胞肺癌(NSCLC)占有所有肺癌的85%,2020年全世界有220万新增肺癌患者^[1]。初诊时30% NSCLC患者已处于III期,且只有20%~30%患者可以行手术切除,III期患者的预期5年生存率仅为13%~36%^[2]。近年来,晚期NSCLC治疗方式包括化疗、放疗、靶向治疗,但试验表明,同步放化疗(CCRT)对III期不能行手术治疗的NSCLC患者的效果强于单纯化疗或放疗,且CCRT能够改善患者身体总健康评分,延长生存时间^[3]。然而,CCRT治疗期间会导致人体产生毒副反应,且部分患者不耐受,并可能导致病情延误。近年来,研究发现将大剂量维生素C与抗癌治疗方案相结合可抑制肝癌、前列腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤进展,并能改善患者生活质量,有效减少疲劳、恶心、食欲不振等不良反应^[4]。大剂量维生素C用于肺癌辅助治疗已表现出一定的优越性^[5]。为了提高III期NSCLC患者治疗效果,本研究将维生素C与CCRT相结合治疗III期NSCLC,并分析患者预后情况,为临床NSCLC的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取黔西南布依族苗族自治州人民医院2019年3月—2021年3月收治的60例III期NSCLC患者为研究对象,患者均符合NSCLC的诊断标准^[6],并经临床病理学检查由专业医师判定为NSCLC。纳入标准:(1)参照国际抗癌联盟(UICC)第8版NSCLC分期为III期^[7],无突变;(2)Karnofsky功能状态评分标准(KPS)评分 ≥ 80 分;(3)肿瘤病灶可通过CT测量出;(4)初次确诊,既往无放化疗史,能够耐受放化疗;(5)重要器官无严重功能障碍;(6)

不可行手术治疗;(7)自愿参与本研究。排除标准:(1)使用维生素C营养补充剂;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)既往有放、化疗史;(4)合并听力、意识障碍;(5)继发性NSCLC;(6)合并感染者;(7)生存期预计 < 3 个月。脱落/剔除标准:(1)不符合入组标准者;(2)治疗依从性差,或接受非本试验治疗者;(3)受试者自主退出治疗;(4)经影像学评估确认疾病进展;(5)无法耐受毒性;(6)失访、死亡或发生妊娠事件。本研究通过贵州省黔西南布依族苗族自治州人民医院伦理委员会伦理审批(C20181217-68)。

1.2 方法

将60例NSCLC患者随机分为对照组($n=30$)和试验组($n=30$)。对照组患者采用CCRT治疗。放疗方案:取仰卧位,6MV-X直线加速器,扫描范围为膈肌之下颈部,层厚0.5 cm,每次1.8~2.0 Gy,每周5次,总剂量60~66 Gy。化疗方案:顺铂($50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)第1天(d1)、d8、d29、d36静脉滴注,依托泊苷($50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)d1~d5、d29~d33静脉滴注。同时给予胃黏膜保护、补液水化等药物。36 d为1个疗程,共治疗1个疗程。试验组患者采用维生素C联合CCRT治疗,CCRT方案同对照组,CCRT治疗方案开始后即给予静脉输注维生素C,每天10 g,每周2次(间隔3 d)至放化疗结束,放化疗全程口服维生素C,每天4 g,用于维持血药浓度,根据不良反应情况酌情调整维生素C用量^[8]。连续治疗36 d。

1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效评定 治疗结束后1个月,按照shiWHO标准^[9]评定近期疗效分别为完全缓解(CR):病灶完全消失,至少维持1个月;部分缓解(PR):肿瘤缩小50%以上,至少维持1个月;稳

定(SD):病灶缩小不及50%或增大未超过25%,至少维持1个月;进展(PD):出现新病灶或原病灶增大25%以上。

客观缓解率=(CR+PR)例数/总例数

疾病控制率=(CR+PR+SD)例数/总例数

1.3.2 患者生存质量评估 治疗结束后1个月,采用KPS评分评估患者生存质量^[10]。生存质量改善:KPS评分增加 ≥ 10 分,生存质量降低:KPS评分降低 ≥ 10 分,生存质量稳定:KPS评分增加或减少 < 10 分。

稳定改善率=(改善+稳定)例数/总例数

1.3.3 不良反应分级 按WHO的急性和亚急性毒性反应分级标准评估不良反应^[11]。

1.3.4 血清免疫指标测定 治疗前1d以及治疗结束后次日,采集患者清晨空腹外周血,离心后取上层血清,免疫放射法检测免疫球蛋白G(IgG)、IgA、IgM水平,采用贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析仪测定。

1.3.5 血清炎症因子测定 取1.3.4项制备的血清样本,采用上海酶联生物公司的ELISA试剂盒,检测血清白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒货号依次为ml077385、ml057570、ml058097,按照说明书操作。

1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0软件分析数据。计量资料[年龄、CRP、IgA、体质量指数(BMI)等]以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较为独立样本t检验,组内治疗前后比较采用配对t检验。计数资料(性别、CR、PR、不良反

应、病理类型等)以例数或百分率表示,行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

60例NSCLC患者随机分为对照组($n=30$)和试验组($n=30$),两组患者年龄、性别、BMI、吸烟状况、临床分期、病理类型等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

2.2 两组患者近期疗效比较

治疗结束后1个月,试验组的客观缓解率为53.33%,对照组的客观缓解率为46.67%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者疾病控制率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 两组患者生存质量比较

治疗结束后1个月,试验组的生存质量稳定改善率83.33%显著高于对照组的56.67%,两组比较,差异显著($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组患者不良反应发生率比较

治疗过程中,试验组的总不良反应发生率为33.33%,显著低于对照组的60.00%($P < 0.05$)。见表4。

2.5 两组患者治疗前后免疫球蛋白水平比较

治疗前,两组的IgA、IgG、IgM水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组IgA、IgG、IgM水平均较本组治疗前显著升高($P < 0.05$),且治疗后试验组的IgA、IgG、IgM水平均显著高于对照

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups

指标	对照组($n=30$)	试验组($n=30$)	t/χ^2	P
年龄/岁	56.72 \pm 8.04	55.26 \pm 8.65	0.671	0.501
男/女/例	18/12	19/11	0.071	0.791
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	23.18 \pm 2.23	23.54 \pm 2.56	0.581	0.564
吸烟状况/例(是/否)	17/13	14/16	0.601	0.438
临床分期/例(III _a /III _b)	21/9	20/10	0.077	0.781
病理类型/例(占比/%)				
鳞癌	13(43.33)	14(46.67)	0.429	0.934
腺癌	11(36.67)	10(33.33)		
大细胞癌	4(13.33)	3(10.00)		
腺鳞癌	2(6.67)	3(10.00)		

表2 两组患者近期疗效比较

Table 2 Comparison of short-term efficacy between two groups

组别	n /例	CR/例(占比/%)	PR/例(占比/%)	SD/例(占比/%)	PD/例(占比/%)	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照	30	1(3.33)	13(43.33)	11(36.67)	5(16.67)	46.67	83.33
试验	30	2(6.67)	14(46.67)	10(33.33)	4(13.33)	53.33	86.67

表3 两组患者生存质量比较

Table 3 Comparison of quality of life between two groups

组别	n/例	改善/例(占比/%)	稳定/例(占比/%)	降低/例(占比/%)	稳定改善率/%
对照	30	2(6.67)	15(50.00)	13(43.33)	56.67
试验	30	3(10.00)	22(73.33)	5(16.67)	83.33*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表4 两组患者不良反应发生率比较

Table 4 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	骨髓抑制/例	血小板降低/例	白细胞减少/例	脱发/例	肝功能损害/例	消化道毒性/例	总不良反应发生率/%
对照	30	3(10.00)	3(10.00)	2(6.67)	3(10.00)	4(13.33)	3(10.00)	60.00
试验	30	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)	33.33*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

组(P<0.05)。见表5。

2.6 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

治疗前,两组CRP、IL-6、TNF-α水平比较,差异无统

计学意义(P>0.05);治疗后,两组CRP、IL-6、TNF-α水平均较本组治疗前显著降低,且治疗后试验组CRP、IL-6、TNF-α水平均显著低于对照组(P<0.05)。见表6。

表5 两组治疗前后免疫球蛋白水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of immunoglobulin levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	IgA/(g·L ⁻¹)		IgG/(g·L ⁻¹)		IgM/(g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	2.03±0.33	2.34±0.36*	8.95±1.17	10.49±1.94*	0.98±0.12	1.24±0.20*
试验	30	1.97±0.31	2.58±0.40**	9.26±1.53	13.01±2.42**	0.94±0.15	1.45±0.27**

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6 两组患者治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of levels of inflammatory factors between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	CRP/(mg·L ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)		TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	190.09±20.33	150.61±17.18*	35.13±5.25	19.62±2.14*	1.85±0.50	0.74±0.14*
试验	30	184.14±21.31	121.43±15.20**	34.28±4.98	11.46±1.19**	1.99±0.32	0.51±0.11**

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

3 讨论

铂类抗癌药物如顺铂,在1990年被证明对NSCLC治疗有益,随后广泛应用于治疗晚期NSCLC。目前,新型抗叶酸药物(如培美曲塞)、新型细胞毒药物(如紫杉醇和吉西他滨)、抗血管内皮生长因子(如贝伐单抗)已用于晚期NSCLC的治疗,且疗效显著^[12]。放射治疗可作为早期不可手术切除肿瘤和局部晚期NSCLC肿瘤的治疗方式,且使用较为普遍^[13]。由于放射治疗使用电离辐射靶向肿瘤组织,也存在局限性,例如辐射引起的肺损

伤、辐射引起的脑损伤和病理性骨折^[14]。有研究显示,接受放射治疗的骨转移患者6个月和12个月总生存率分别为76.7%、47.2%^[14]。CCRT是医学上无法手术的III期NSCLC患者最佳治疗方法^[3],然而,该方案的骨髓抑制等不良反应发生率较高,虽可积极对症支持处理,但仍有部分患者不能耐受治疗,主动或被动终止治疗,从而延误病情,导致病情进展。因而,急需探究新的治疗方案。

维生素C是一种水溶性抗氧化剂和自由基清除剂,参与蛋白质和结缔组织发育,并且是体内多种

代谢功能不可或缺的成分。近年来一系列研究表明,维生素C在癌症治疗中表现出重要作用^[15]。有关体内的研究表明,维生素C腹腔内给药降低了人卵巢癌,小鼠胰腺癌、肝癌和大鼠胶质母细胞瘤肿瘤的生长速度^[16]。此外,维生素C还能诱导生成活性氧、H₂O₂,通过促氧化效应导致肿瘤细胞凋亡。单独添加大剂量维生素C或与标准抗癌方案相结合使用,可显著增强对肿瘤的抑制作用,而维生素C的功效很大程度上取决于给药途径。当口服维生素C时,其血浆浓度较低具有抗氧化作用;而静脉输注时,很容易达到毫摩尔水平,并且有促氧化作用,增加化疗药物(卡铂、顺铂等)和放射疗法的治疗效果^[17]。因而,本研究将维生素C联合CCRT治疗III期NSCLC患者,以期为III期NSCLC患者的治疗提供治疗方案的补充以及新的理论依据。

有研究显示,将维生素C与常规药物如顺铂等药物联合应用,可协同抑制卵巢癌进展,并降低卵巢癌的化疗相关毒性,同时加入维生素C的患者中位生存期延长8.75个月^[16]。本研究发现,试验组的近期客观缓解率稍高于对照组,但差异无显著性,试验组的生存质量稳定改善率显著高于对照组,说明将维生素C联合CCRT治疗III期NSCLC患者的效果显著,分析原因:维生素C可提高凋亡诱导因子活性,诱导肿瘤细胞凋亡,并且能使肿瘤细胞周期停滞在G₀/G₁期,或抑制血管生成来抑制细胞增殖;通过抑制肿瘤细胞上皮间质转化(EMT)来防止迁移和转移;同时其还可提高顺铂、依托泊苷对癌细胞的杀伤力,增强对肿瘤细胞杀灭作用^[18]。研究显示,服用维生素C可减少化疗药物诱导的白细胞减少、体质量减轻、肝腹水积聚、肝毒性、红细胞增多症、脂质氧化和心肌病^[15]。在小鼠卵巢癌模型中,观察到大剂量维生素C联合卡铂和紫杉醇可协同抑制小鼠的卵巢癌进展^[19];徐一杰等^[20]研究显示,应用大剂量维生素C治疗晚期恶性肿瘤尚未发现对患者的肝脏功能、血糖、胃肠道功能等造成的确切不良反应,安全性良好;有关实体瘤的研究发现,单独服用维生素C也改善了患者生活质量^[16]。本研究中同样发现,试验组患者不良反应发生率仅为33.33%,显著低于对照组的60.00%,分析其原因,化疗药物产生的氧化应激是导致患者产生不良反应的原因之一,而维生素C可以作为抗氧化剂清除氧自由基,减轻组织细胞氧化应激损伤,来削弱化疗药物对机体的毒性,抑制炎症细胞因子表达,减少细胞内黏附分子表达,改善微环境障碍,缓解化疗

不良反应,说明维生素C的使用能够减轻依托泊苷、顺铂以及放疗的不良不良反应^[15]。免疫状态对肺癌患者的临床疗效有重要影响,血清免疫球蛋白IgG、IgA、IgM在人体免疫中有着重要保护作用,而肺癌患者的免疫状态受到CCRT治疗的影响较大,因而检测治疗前后IgG、IgA、IgM水平以便了解NSCLC患者机体的免疫状态^[21]。本研究结果提示,维生素C在治疗期间能够保护骨髓,减少CCRT对骨髓的伤害,而骨髓产生的B淋巴细胞能够分泌IgG、IgA、IgM,因此,III期NSCLC患者在CCRT治疗期间联合使用维生素C能够有效保护免疫功能。众所周知,炎症可以调节血管生成、肿瘤发展,并且对治疗有抵抗性。维生素C通过调节炎症细胞因子水平表现出抗炎作用。浓度为20 mmol·L⁻¹的抗坏血酸盐可抑制单核细胞中IL-6和TNF- α 的生成,而不会改变IL-1和IL-8水平^[22]。本研究结果与Ou等^[17]的研究一致,提示一方面维生素C作为抗氧化剂,可以清除多种活性氧,间接阻止炎症因子表达,另一方面维生素C本身具有抗炎功能,能够直接抑制IL-6、TNF- α 及CRP的分泌^[23]。

本研究结果表明,III期NSCLC患者在CCRT的基础上联合维生素C治疗,可明显降低不良反应发生两次、改善生存质量,促进机体免疫功能恢复以及缓解炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhou Q, Chen M, Wu G, et al. GEMSTONE-301: A phase III clinical trial of CS1001 as consolidation therapy in patients with locally advanced/unresectable (stage III) non-small cell lung cancer (NSCLC) who did not have disease progression after prior concurrent/sequential chemoradiotherapy [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9 (5): 2008-2015.
- [2] Bobbili P, Ryan K, DerSarkissian M, et al. Predictors of chemoradiotherapy versus single modality therapy and overall survival among patients with unresectable, stage III non-small cell lung cancer [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (3): e0230444.
- [3] Yang Y F, Zhang T, Zhou Z M, et al. Development and validation of a prediction model using molecular marker for long-term survival in unresectable stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(3): 296-307.
- [4] Roa F J, Peña E, Gatica M, et al. Therapeutic use of vitamin C in cancer: Physiological considerations [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 211.
- [5] Pawlowska E, Szczepanska J, Blasiak J. Pro- and antioxidant effects of vitamin C in cancer in

- correspondence to its dietary and pharmacological concentrations [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7286737.
- [6] 孙燕. 内科肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001. Sun Y. *Medical Oncology* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001.
- [7] Kay F U, Kandathil A, Batra K, et al. Revisions to the Tumor, Node, Metastasis staging of lung cancer (8th edition): Rationale, radiologic findings and clinical implications [J]. *World J Radiol*, 2017, 9(6): 269-279.
- [8] Yeom C H, Jung G C, Song K J. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration [J]. *J Korean Med Sci*, 2007, 22(1): 7-11.
- [9] 赵美随. 金福安汤联合TP方案治疗对III、IV期非小细胞肺癌脾虚痰湿型患者中医证候积分、生存质量及血清CEA、CY211水平的影响 [J]. *四川中医*, 2018, 36(7): 105-108. Zhao M S. Effect of Jinfuan decoction combined with TP regimen on traditional Chinese medicine syndrome scores, quality of life, serum CEA and CY211 levels in patients with stage III and IV non-small cell lung cancer of spleen deficiency and phlegm dampness type [J]. *J Sichuan Tradit Chin Med*, 2018, 36(7): 105-108.
- [10] 张微, 孙魏, 胡玥, 等. 健脾养正消癥方加减联合安罗替尼二线治疗晚期食管癌的临床研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(15): 30-35. Zhang W, Sun W, Hu Y, et al. Clinical study on modified Tonifying Spleen and Nourishing qi Recipe combined with anlotinib as second-line chemotherapy in treatment of advanced esophageal cancer [J]. *J Clin Med Pract*, 2022, 26(15): 30-35.
- [11] 丛顺地. 百合固金汤联合同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(12): 1329-1333. Cong S D. Clinical observation of Baihe Gujin Decoction combined with concurrent radiotherapy and chemotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2021, 30(12): 1329-1333.
- [12] Kwan T Y, Chowdhury E H. Clinical outcomes of chemotherapeutic molecules as single and multiple agents in advanced non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) patients [J]. *Medicina*, 2021, 57(11): 1252.
- [13] 黄亚, 张西志. 非小细胞肺癌综合治疗中的放疗联合免疫治疗 [J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(14): 7-11. Huang Y, Zhang X Z. Radiotherapy combined with immunotherapy in the comprehensive treatment of non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Med Pract*, 2019, 23(14): 7-11.
- [14] Zhou Y, Yu F, Zhao Y, et al. A narrative review of evolving roles of radiotherapy in advanced non-small cell lung cancer: From palliative care to active player [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(6): 2479-2493.
- [15] Hunyady J. The result of vitamin C treatment of patients with cancer: Conditions influencing the effectiveness [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4380.
- [16] Zasowska-Nowak A, Nowak P J, Ciałkowska-Rysz A. High-dose vitamin C in advanced-stage cancer patients [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 735.
- [17] Ou J W, Zhu X Y, Chen P F, et al. A randomized phase II trial of best supportive care with or without hyperthermia and vitamin C for heavily pretreated, advanced, refractory non-small-cell lung cancer [J]. *J Adv Res*, 2020, 24: 175-182.
- [18] Maekawa T, Miyake T, Tani M, et al. Diverse antitumor effects of ascorbic acid on cancer cells and the tumor microenvironment [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 981547.
- [19] Ma Y, Chapman J, Levine M, et al. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(222): 222ra18.
- [20] 徐一杰, 王志超, 侯高峰, 等. 大剂量维生素C在肿瘤患者应用的安全性观察 [J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2018, 5(4): 399-402. Xu Y J, Wang Z C, Hou G F, et al. Safety of high-dose vitamin C in cancer patients [J]. *Electr J Metab Nutr Cancer*, 2018, 5(4): 399-402.
- [21] 林志仁, 程钢, 李义杰, 等. 调强放疗对老年非小细胞肺癌患者免疫状态、生存质量及毒副作用的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(1): 71-74. Lin Z R, Cheng G, Li Y J, et al. Effect of intensity modulated radiation therapy on immune status, quality of life and toxicity of elderly patients with non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Gerontol*, 2020, 40(1): 71-74.
- [22] Böttger F, Vallés-Martí A, Cahn L, et al. High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 1-44.
- [23] 徐丽, 张玉坤, 陈军, 等. 维生素C注射液联合右美托咪定对口腔颌面部恶性肿瘤术后炎症反应和氧化应激的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(10): 1065-1069. Xu L, Zhang Y K, Chen J, et al. Effect of vitamin C injection combined with dexmedetomidine on inflammatory response and oxidative stress in postoperative patients with oral and maxillofacial malignant tumor [J]. *J Clin Anesthesiol*, 2021, 37(10): 1065-1069.

[责任编辑 刘东博]