

注射用黄芪多糖联合 CIK 细胞治疗中晚期气虚型非小细胞肺癌的临床观察

张莹¹, 贾英杰¹, 李小江¹, 王蕾², 杜梦楠², 张潇潇²

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: **目的** 探究注射用黄芪多糖联合细胞因子诱导的杀伤细胞 (cytokine-induced killer cells, CIK) 治疗中晚期气虚型非小细胞肺癌的协同作用, 并观察其安全性。 **方法** 选择天津中医药大学第一附属医院 75 例经明确诊断为中晚期气虚型非小细胞肺癌住院患者, 分为两组, 对照组给予 CIK 细胞静脉回输 (每次 100 mL, 每周一、三、五回输, 共计 5 次, 细胞总数 $>1 \times 10^{10}/\text{mL}$), 联合治疗组加用注射用黄芪多糖 (每天 250 mg, 静脉滴注至回输最后 1 d, 共计 10 d), 10 d 为 1 个周期, 间隔 1 个月后进行第 2 周期治疗, 共治疗 2 个周期。 **结果** 联合治疗组治疗后疾病控制率为 69.4%, 高于对照组 36.1%, 差异显著 ($P < 0.05$); 两组卡氏评分 (KPS) 有效率分别为 77.8% 与 55.6%, 差异显著 ($P < 0.05$); 联合治疗组患者治疗后较治疗前外周血中 CD3^+ 和 CD4^+ T 淋巴细胞比例显著增加 ($P < 0.05$); 治疗后联合治疗组在气短、神疲、乏力、自汗、懒言方面均有改善, 其中在神疲、乏力、自汗、懒言方面改善明显, 差异显著 ($P < 0.05$); 两组在治疗过程中未出现严重的血液学毒性及肝肾毒性。 **结论** 注射用黄芪多糖联合 CIK 细胞治疗可控制中晚期非小细胞肺癌患者肿瘤病灶进展, 提高患者免疫功能, 改善气虚证症状, 提高机体功能状态, 且安全性良好。

关键词: 非小细胞肺癌; 气虚证; 注射用黄芪多糖; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 免疫功能

中图分类号: R286.91 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)07-1647-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.07.024

Clinical observation on Astragalus Polysaccharide Injection combined with CIK cells treating NSCLC patients with *qi* deficiency syndrome

ZHANG Ying¹, JIA Ying-jie¹, LI Xiao-jiang¹, WANG Lei², DU Meng-nan², Zhang Xiao-xiao²

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To explore the synergetic effect and observe the safety of Astragalus Polysaccharide Injection combined with cytokine-induced killer cells (CIK cells) in the treatment of advanced NSCLC patients with *qi* deficiency syndrome. **Methods** A total of 75 advanced NSCLC patients with *qi* deficiency syndrome in oncology department of First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM enrolled in the study were randomized into two groups: the control group (CIK cells group) and the combined group (Astragalus Polysaccharide Injection + CIK cells group) by the random number table method. The control group: CIK cells were transfused in vein (100 mL each time, once every Monday, Wednesday, and Friday, five times in total, the total number of cells $>1 \times 10^{10}/\text{mL}$). The combined group: CIK cells treatment combined with astragalus polysaccharide injection intravenous drip (250 mg Qd, 10 d). Ten days is one cycle, both groups were received the second cycle treatment in a month later. **Results** The combined group's disease control rate (DCR = CR + PR + SD) was 69.4%, higher than that of control group's (36.1%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The KPS of combined group's effective rate was 77.8%, higher than 55.6% in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, shortness of breath, spiritlessness, hypodynamia, spontaneous perspiration and speaking reluctantly had taken a turn for the better in combined group, especially in spiritlessness, hypodynamia, spontaneous perspiration, speaking reluctantly to improve obviously, and the difference was statistical significance ($P < 0.05$). The haematologic toxicity in II, III, IV degree and hepatic and renal toxicity in III, IV degree did not appear in two groups. **Conclusion** The Astragalus Polysaccharide Injection combined with CIK cells could control tumor lesion's progress, and improve the patient's immune function, the symptom of *qi* deficiency syndrome, and body functional status due to its better security.

Key words: NSCLC; *qi* deficiency syndrome; astragalus polysaccharide injection; CIK cells; immune function

收稿日期: 2017-12-05

作者简介: 张莹 (1977—), 女, 天津市人, 副主任医师, 研究方向为中医药抗肿瘤研究。Tel: (022)27986513 E-mail: zhangyingzhongyi@sina.com

肺癌是目前全球常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率居恶性肿瘤首位^[1],具有发病隐匿、预后较差、治疗较为困难的特点,并且大多数肺癌患者在发现时已确诊为中晚期,治疗手段较为局限。依据其病理类型,主要将肺癌分为小细胞肺癌与非小细胞肺癌,我国每年肺癌新发病例近 100 万例,其中 80% 左右为非小细胞肺癌,非小细胞肺癌目前的主要治疗方法包括手术、靶向治疗、化疗等,生物免疫疗法是肿瘤继手术、放疗、化疗之后的新兴疗法,分为主动免疫和被动免疫两大类,细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIK)以增殖速度快、杀瘤活性高、细胞毒性强、杀瘤谱广、对多重肿瘤耐药细胞同样敏感、副作用小等而成为肿瘤过继细胞免疫治疗的新选择。

黄芪首载于《神农本草经》,味甘,性微温,归脾、肺经,属传统中药中的补气名药、良药。注射用黄芪多糖是从黄芪中提取的阿拉伯半乳聚糖复合物,是黄芪的固有活性成分。注射用黄芪多糖的抑瘤作用^[2]、免疫调节作用^[3]、对放化疗减毒增效作用^[4-5]、提高生活质量^[6]等已有文献报道。非小细胞肺癌患者免疫功能常出现异常,具体表现为 T 淋巴细胞亚群表达异常,其特点为体内 CD₃⁺、CD₄⁺细胞显著下降,而 CD₈⁺细胞增加,而临床上患者则出现神疲、懒言、气短、自汗等气虚症状。本研究观察了注射用黄芪多糖联合 CIK 细胞对患者肿瘤病灶、细胞免疫功能、机体功能状态(KPS 评分)、中医气虚证症状的影响,并检测治疗方法的血液学毒性、肝肾毒性,观察患者不良反应发生情况,探索注射用黄芪多糖联合 CIK 细胞治疗中晚期气虚证非小细胞肺癌的临床疗效及安全性,探讨二者是否具有协同作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 纳入标准 1) 经临床表现、各种影像学检查结果、细胞学或病理组织学确诊的原发性非小细胞肺癌患者; 2) 依据国际抗癌联盟(union for international cancer control, UICC) 2009 年第 7 版颁布的肺癌 TNM 分期标准评定为 II~IV 期的患者; 3) 符合中医证候气虚证的诊断标准; 4) 无手术指征、拒行手术、术后转移或复发者,因年龄、体质、毒副反应等因素拒绝或放弃放化疗、靶向治疗者; 5) 卡氏评分(KPS 评分) ≥ 60 分; 6) 年龄 18~85 岁; 7) 肝肾功能: 丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶 ≤ 正

常值上限 1.25 倍; 血尿素氮、肌酐 ≤ 正常值上限 1.25 倍; 8) 预计生存时间 ≥ 3 个月; 9) 无严重细菌、病毒感染; 10) 患者本人或法定代理人知情同意,并签署知情同意书。

1.1.2 入选病例 选择 2013 年 10 月—2016 年 5 月于天津中医药大学第一附属医院肿瘤科住院的中晚期气虚型非小细胞肺癌患者,共入选 75 例,研究过程中脱落 3 例。联合治疗组入组 37 例,脱落 1 例,完成 36 例; 对照组入组 38 例,脱落 2 例,完成 36 例。经过治疗前基线分析比较两组性别、年龄、KPS 评分差异均无显著性($P > 0.05$),具有可比性。本试验已通过本院伦理委员会审查批准。

1.1.3 排除标准 1) 对生物制品有过敏史或高敏体质者,注射用黄芪多糖皮试阳性者(阳性标准: 皮试部位风团不明显,但局部充血伴瘙痒; 或风团直径 > 5 mm); 2) 妊娠期或哺乳期妇女; 3) 具有严重的心血管病变、肝脏病变及肾脏病变; 合并其他严重疾病,包括未控制的活动性感染、严重的电解质紊乱和明显出血倾向; 4) 患者依从性差,包括精神系统疾病或智力障碍者; 5) 同时合并其他治疗可能影响疗效评价者。

1.2 治疗方法

75 例患者采用随机数字表法分为对照组(CIK 细胞组)和联合治疗组(注射用黄芪多糖+CIK 细胞组)。对照组: CIK 细胞静脉回输(每次 100 mL,每周一、三、五回输,共计 5 次,细胞总数 $> 1 \times 10^{10}/\text{mL}$)。联合治疗组: CIK 细胞静脉回输期间,配合静脉滴注注射用黄芪多糖(天津赛诺制药有限公司, 250 mg/瓶,批号 130601、131201、140901、150401、150701、151201),将生理盐水加入到注射用黄芪多糖西林瓶中,配好的药液静脉滴注,每天 250 mg,静脉滴注至 CIK 细胞回输最后 1 d,共计 10 d。10 d 为 1 个周期,间隔 1 个月后进行第 2 周期治疗。治疗前及治疗 2 周期后评定两组患者肿瘤病灶、细胞免疫功能、中医气虚证症状、KPS 评分、血液学毒性、肝肾毒性及其他不良反应发生情况,评价 2 种疗法临床疗效及安全性。

1.3 疗效评定标准

1.3.1 近期疗效 依据实体瘤客观疗效评价标准(RECIST)评价近期疗效^[7-8]。完全缓解: 目标病灶消失,影像学检查不能显示肿瘤,至少维持 4 周; 部分缓解: 肿瘤缩小,肿瘤最大径之和减少 $> 30\%$,并维持 4 周; 疾病稳定: 肿瘤最大径之和较治疗前

减少<30%或增大<20%，并维持 4 周；疾病进展：肿瘤最大径之和增加>20%，或出现新病灶。

疾病控制率=(完全缓解例数+部分缓解例数+疾病稳定例数)/总例数

1.3.2 中医气虚症状单项疗效评分 参照《中药新药临床研究指导原则》2002 年第 12 版^[9]及王斌等^[10]关于单项症状疗效评价标准，通过分值的变化进行评定(表 1)。**①消失**：患有的症状消失，计分为零；**②好转**：患有的症状减轻，计分降低但不为零；**③无效**：患有的症状未减轻或加重，计分未降低。

有效率=(消失例数+好转例数)/总例数

表 1 中医气虚证症状分级量化表

Table 1 Classification quantification of qi deficiency syndrome of TCM

症状	轻 (1 分)	中 (2 分)	重 (3 分)
气短	活动后气短	稍动及气短	不动即气短
神疲	精神不振	精神疲倦，勉强支持日常活动	精神萎靡不振，不能坚持日常活动
乏力	劳则即乏	动则即乏	不动亦乏
自汗	皮肤微潮	皮肤潮湿	汗出
懒言	不喜多言	懒于言语	不欲言语

1.3.3 KPS 评分 依据《实用肿瘤内科学》^[11]KPS 评分标准，通过分值的变化进行评定。提高：评分增加≥10 分；稳定：评分变化<10 分；下降：评分减少≥10 分。

有效率=(提高例数+稳定例数)/总例数

1.3.4 毒副反应评价 参照 1970 年 WHO 公布的抗癌药物急性及亚急性毒副反应的表现及分度标准评价^[12]。

1.4 统计方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析统计，计数资料采用 χ^2 检验；计量资料比较前均作正态性检验，其中符合正态性的采用 $\bar{x} \pm s$ 形式描述，组内比较采用配对 t 检验，符合正态分布和方差齐性检验的两组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布采用非参数检验，等级资料采用秩和检验，率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 实体瘤客观疗效

治疗后联合治疗组完全缓解 0 例，部分缓解 5 例，稳定 20 例，进展 11 例；对照组完全缓解 0 例，部分缓解 2 例，稳定 11 例，进展 23 例；联合治疗组疾病控制率为 69.4%，高于对照组的 36.1%，两组间差异显著 ($P<0.05$)，见表 2。

2.2 细胞免疫功能变化

两组患者治疗前外周血 CD3⁺细胞、CD4⁺细胞、CD8⁺细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞比例比较均无统计学差异 ($P>0.05$)。治疗后联合治疗组外周血 CD3⁺细胞比例显著升高，与治疗前比较差异显著 ($P<0.05$)；对照组外周血 CD3⁺细胞比例有升高趋势，但与治疗前比较无统计学差异 ($P>0.05$)；联合治疗组外周血 CD4⁺细胞比例升高，与治疗前比较差异显著 ($P<0.05$)；对照组外周血 CD4⁺细胞比例有升高趋势，但与治疗前比较无统计学差异 ($P>0.05$)；两组外周血 CD8⁺细胞比例变化不明显 ($P>0.05$)；两组外周血 B 淋巴细胞比例变化不明显 ($P>0.05$)；两组外周血 NK 细胞比例变化亦不明显 ($P>0.05$)，见表 3。

表 2 两组实体瘤客观疗效比较

Table 2 Comparison on objective effects of solid tumors between two groups

组别	例数	完全缓解		部分缓解		稳定		进展		疾病控制率/%
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	
对照	36	0	0	2	5.6	11	30.6	23	63.9	36.1
联合治疗	36	0	0	5	13.9	20	55.6	11	30.6	69.4*

与对照组比较：* $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 3 两组患者治疗前后淋巴细胞比例变化

Table 3 Changes on lymphocyte ratio of patients before and after treatment in two groups

组别	时间	例数	外周血细胞比例/%				
			CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	B	NK
对照	治疗前	36	70.64±13.34	40.02±11.46	25.01±17.04	7.04±9.03	10.01±13.03
	治疗后	36	74.02±17.10	41.09±12.11	25.10±19.12	8.03±6.04	9.04±13.02
联合治疗	治疗前	36	68.12±10.58	35.67± 8.32	26.67± 9.02	9.45±5.29	11.02±11.01
	治疗后	36	74.03±16.23 [#]	38.49±12.03 [#]	27.12± 9.30	9.07±8.06	10.03± 8.04

与同组治疗前比较：* $P<0.05$

[#] $P<0.05$ vs pretreatment of the same group

2.3 中医气虚证单项症状比较

治疗后联合治疗组在气短、神疲、乏力、自汗、懒言方面均有改善，有效率均在 44% 以上，其中在神疲、乏力、自汗、懒言方面与对照组比较改善明显，差异显著 ($P < 0.05$)，在气短方面与对照组比较改善不明显 ($P > 0.05$)。提示联合治疗组在改善中医气虚证症状方面优于对照组，见表 4。

2.4 KPS 评分

治疗后与治疗前比较，联合治疗组 KPS 评分提高 10 例、稳定 18 例、下降 8 例，对照组提高 4 例、稳定 16 例、下降 16 例，差异均显著 ($P < 0.05$)；治疗后联合治疗组 KPS 评分有效率 77.8%，高于对照组的 55.6%，且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示联合治疗组在改善患者体能状态方面优于对照组，见表 5。

表 4 两组治疗后气虚证单项症状比较

Table 4 Comparison on single symptoms of *qi* deficiency after treatment in two groups

组别	症状	例数	单项症状改变/例			有效率/%
			消失	好转	无效	
对照	气短	20	1	6	13	35.0
	神疲	27	3	7	17	37.0
	乏力	29	4	6	19	34.5
	自汗	16	1	3	12	25.0
	懒言	18	2	3	13	27.8
联合治疗	气短	20	3	7	10	50.0
	神疲	28	5	12	11	60.7*
	乏力	30	6	13	11	63.3*
	自汗	18	5	7	6	66.7*
	懒言	20	4	9	7	65.0*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 5 两组治疗后 KPS 评分变化

Table 5 Changes on KPS scores after treatment in two groups

组别	例数	提高		稳定		下降		有效率/%
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	
对照	36	4	11.1	16	44.4	16	44.4	55.6
联合治疗	36	10	27.8	18	50.0	8	22.2	77.8*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 毒副反应

两组患者在治疗过程中的毒副反应主要表现在血液学毒性、肝肾毒性及发热（药物性）方面，具体体现：联合治疗组在治疗中出现 1 例天冬氨酸转氨酶 I 度升高，对照组出现 1 例丙氨酸转氨酶 II 度升高，1 例天冬氨酸转氨酶 I 度升高。在血液学毒性方面，联合治疗组未出现血液学毒性，对照组出现 1 例血红蛋白下降与血小板减少，均为 I 度。两组患者均未出现肾功能异常。联合治疗组在治疗过程中，5 例患者出现发热，其中 4 例体温低于 38 °C 者以观察为主，未特殊处理，1 例体温大于 38 °C 者予药物对症处理，发热症状皆在 4~6 h 后消失；对照组在使用过程中 5 例出现发热，其中 3 例体温低于 38 °C 者以观察为主，未特殊处理，2 例体温高于 38 °C 者予药物对症处理，发热症状均在 4~6 h 后消失。提示两种疗法毒副反应发生情况少、程度轻，临床耐受好。

3 讨论

非小细胞肺癌属于中医癌病范畴，目前中医学者普遍认为癌病发生的主要病理基础是正气内虚，脏腑阴阳气血失调。而中医素有“久病多虚”“久

病致虚”之论。有学者研究发现，在晚期非小细胞肺癌的发展过程中，随病情进展，正气逐渐衰弱，在治疗中应注意扶正培本^[13]。黄芪归肺、脾经，既可补本脏之气，又可兼补其母脏，因此在非小细胞肺癌的治疗中运用颇多，其提取物黄芪多糖不仅能诱发肿瘤细胞凋亡，还可抑制 Th1 型细胞因子和转录因子的表达，起到调节 T 细胞亚群的作用^[14]。本研究中，经治疗后联合治疗组在中医气虚证症状神疲、乏力、自汗、懒言方面和对照组相比显著改善，KPS 评分改善程度及有效率均优于对照组 ($P < 0.05$)。表明注射用黄芪多糖联合 CIK 细胞在改善中晚期气虚证非小细胞肺癌患者临床症状及体能状态方面疗效显著。这可能是因为黄芪本为补气佳品，注射用黄芪多糖作为黄芪的提取物，秉承黄芪补气之功，故而对于气虚证症状及人体体能状态改善起到明显效果。

现代研究证实，肿瘤的发生、发展及预后与机体的免疫状况密切相关^[15]。成熟的 T 淋巴细胞表面均能表达 CD3 分子，但 CD4 和 CD8 分子却分别表达于不同的 T 淋巴细胞。CD4⁺ T 淋巴细胞发挥诱导细胞的抗肿瘤效应，而抑制性 T 淋巴细胞和细胞毒

性T淋巴细胞则以CD8⁺T细胞为代表,抑制机体免疫作用。有研究发现,肺癌患者与健康人群相比,CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞减少,而CD8⁺T淋巴细胞增多^[16-18],说明肺癌患者细胞免疫功能受到抑制。本研究中治疗后联合治疗组CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞比例明显升高($P<0.05$),CD8⁺T淋巴细胞比例变化不明显($P>0.05$),提示注射用黄芪多糖联合CIK细胞可能主要作用于CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞,可通过上调机体CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞水平来产生免疫应答,进而发挥抗肿瘤效应。

中晚期非小细胞肺癌患者多无手术指征,放疗、化疗对患者年龄、体质等有一定选择性,且大多数接受治疗患者副反应大,疗效未达期望值,终拒绝或放弃放化疗;肺癌细胞对化疗药物的多药耐药性(MDR)亦成为肺癌治疗效果的障碍之一。CIK细胞作为被动免疫中的过继性免疫细胞代表,以其增殖速度快、杀瘤活性高、细胞毒性强、杀瘤谱广、对多重肿瘤耐药细胞同样敏感、副作用小等而成为肿瘤过继细胞免疫治疗的新选择。中医药在晚期非小细胞肺癌的治疗中同样有着不可忽视的作用,研究证实注射用黄芪多糖具有抑瘤、调节免疫、减毒增效放化疗、提高生活质量等效应^[19-21]。因此本研究进行注射用黄芪多糖与CIK细胞相联合的临床研究,将其应用到无手术指征、拒绝或放弃放化疗的中晚期气虚证非小细胞肺癌患者临床治疗中,可控制患者肿瘤病灶进展,提高患者免疫功能,改善气虚证症状,提高机体功能状态,且安全性良好。

在中晚期非小细胞肺癌的治疗过程中,由于疾病自身因素及患者本身对放化疗等治疗的抵触,使得患者的生活质量明显下降,黄芪温中补气,可以明显改善患者的气虚症状,注射用黄芪多糖联合CIK细胞对于控制气虚型中晚期非小细胞肺癌的疾病进展方面有着较好的疗效,且安全可靠,毒副作用小。对于中药联合免疫细胞以延缓肿瘤进展方面尚缺乏多中心、大样本的研究,本研究立足于此,为中医药治疗肿瘤提供临床依据,使更多肿瘤患者得益于中医药治疗。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组中国肺癌防治联盟. 原发性支气管肺癌早期诊断中国专家共识(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(3): 172-176.
- [2] Xue M, Ge Y, Zhang J, *et al.* Anticancer properties and mechanisms of fucoidan on mouse breast cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43483.
- [3] Zhang Z, Teruya K, Yoshida T, *et al.* Fucoidan extract enhances the anti-cancer activity of chemotherapeutic agents in MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cells [J]. *Mar Drugs*, 2013, 11(1): 81-98.
- [4] Tian Q E, De L H, Yan M, *et al.* Effects of Astragalus polysaccharides on P-gly-coprotein efflux pump function and protein expression in H22 hepatoma cells *in vitro* [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 94.
- [5] 陈卓, 于卫江. 注射用黄芪多糖对非小细胞肺癌放疗的作用及对机体免疫的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(6): 309-313.
- [6] 张晓洁, 王秀秀, 耿健雄, 等. 注射用黄芪多糖联合TP方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2013, 20(6): 667-668.
- [7] Therasse P, Arbcuk S G, Eisenhauer E A, *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92 (1 Suppl): 205-216.
- [8] 张俊萍, 毛光华, 史天良, 等. DC-CIK联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18(4): 424-429.
- [9] 中药新药临床研究指导原则 [S]. 2002.
- [10] 王斌, 吴贤顺, 梁家利, 等. 益气温润化浊通络法治疗糖尿病周围神经病变66例临床观察 [J]. 黑龙江中医药, 2012, 41(3): 13-16.
- [11] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [12] 张莹, 贾英杰, 陈军, 等. 扶正合剂联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. 天津中医药, 2012, 29(6): 534-537.
- [13] 李丛煌, 刘瑞, 郑红刚, 等. 晚期非小细胞肺癌中医症候分布及动态演变临床研究 [J]. 中医学报, 2015, 8(30): 1085-1088.
- [14] 王美阁. 黄芪多糖对非小细胞肺癌患者免疫功能的影响 [J]. 光明中医, 2017, (323): 335-337.
- [15] Yoshimura K, Laird L S, Chia C Y, *et al.* Live attenuated *Listeria monocytogenes* effectively treats hepatic colorectal cancer metastases and is strongly enhanced by depletion of regulatory T cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(20): 10058-10066.
- [16] 段民新, 刘钲. 肺癌患者红细胞免疫功能与外周血T淋巴细胞亚群的变化及其相关因素研究 [J]. 武警医学, 2000, 11(9): 518-523.
- [17] 吴姗姗, 严峰, 邓玉玲, 等. 小细胞和非小细胞肺癌晚期患者CD3⁺CD4⁺及CD3⁺CD8⁺T淋巴细胞亚群的差异 [J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(1): 114-116.
- [18] 魏熙胤, 张翠翠, 臧凤琳, 等. 肺癌患者外周血淋巴细胞亚群与预后的关系 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(6): 390-393.
- [19] 张莹, 王蕾, 杜梦楠. 注射用黄芪多糖治疗肿瘤的临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1092-1094.
- [20] 许敬. 注射用黄芪多糖联合甲地孕酮对晚期恶性肿瘤患者生活质量的改善作用 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1385-1386.
- [21] 郑召鹏, 杨卫兵, 李宁, 等. 注射用黄芪多糖预防非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制的疗效观察 [J]. 中草药, 2013, 44(2): 208-209.