

紫龙金联合埃克替尼治疗表皮生长因子受体突变阳性晚期肺腺癌的疗效分析

滕 华¹, 孙宁宁¹, 张 利¹, 郭亚鹏¹, 张洪珍^{2*}

1. 华北理工大学附属河北省人民医院, 河北 石家庄 050051

2. 河北省人民医院 肿瘤五科, 河北 石家庄 050051

摘要: **目的** 观察紫龙金联合埃克替尼治疗表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变阳性晚期肺腺癌患者的疗效。**方法** 采用随机、对照的前瞻性研究方法。选取 2017 年 12 月—2020 年 7 月在河北省人民医院就诊的 EGFR 突变阳性晚期肺腺癌患者 80 例, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 40 例。对照组给予盐酸埃克替尼片, 服药至疾病进展或无法耐受; 观察组在对照组基础上加用紫龙金片, 共服用 16 周。2 组均以 2 个月为 1 个周期。治疗 2 个周期后评价生活质量、近期疗效, 比较癌灶面积、免疫功能、肿瘤标志物变化情况, 观察不良反应, 随访 2 组无进展生存期 (progression free survival, PFS)。**结果** 观察组卡氏表现状态评分总改善率为 87.5%, 明显高于对照组的 65.0% ($P < 0.05$)。对照组客观缓解率和疾病控制率分别为 27.5%、57.5%, 观察组分别为 50.0%、80.0%, 观察组均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组癌灶减小面积明显大于对照组 ($P < 0.05$)。观察组的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 以及 $CD4^+/CD8^+$ 均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组患者癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原-125 (carbohydrate antigen-125, CA125)、细胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin-19-fragment, Cyfra21-1) 水平均较治疗前有所下降, 并且治疗后观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组腹泻、皮疹、肝损伤发生率均低于对照组 ($P < 0.05$)。对照组与观察组的中位 PFS 分别为 8 个月和 10 个月, 二者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 紫龙金与埃克替尼联合用于 EGFR 突变阳性晚期肺腺癌有延长 PFS 的趋势, 可显著改善患者症状, 提高免疫力及生活质量, 同时可减少不良反应的发生。

关键词: 紫龙金; 埃克替尼; 表皮生长因子受体; 肺肿瘤; 腺癌

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)18-5643-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.18.019

Zilongjin combined with Icotinib in treatment of epidermal growth factor receptor mutation advanced lung adenocarcinoma: A curative effect analysis

TENG Hua¹, SUN Ning-ning¹, ZHANG Li¹, GUO Ya-peng¹, ZHANG Hong-zhen²

1. Hebei General Hospital, North China University of Science and Technology, Shijiazhuang 050051, China

2. The Fifth Department of Oncology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Zilongjin (紫龙金) combined with Icotinib in treatment of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation advanced lung adenocarcinoma. **Methods** By randomized, controlled, prospective clinical research methods, 80 patients with EGFR mutation advanced NSCLC in Hebei General Hospital from December 2017 to July 2020 were randomly assigned to the control group and the observation group, 40 patients in each group. Patients in the control group took Icotinib. Patients were treated with Zilongjin in the observation group based on the control group, a total of 16 weeks. Each group took two months as a cycle. After treated for two cycles, the quality of life, the short-term efficacy, the area of cancer focal area, immune function, tumor markers and toxicity were evaluated. Followed up progression free survival (PFS) in two groups were evaluated. **Results** Total improvement rate of KPS score in the control and observation group were 65.0% and 87.5%, respectively, and there was statistical significance between the two groups ($P < 0.05$). Objective response rate in the control and observation group were 27.5% and 50.0%, respectively, disease control rate in the control and observation group were 57.5% and 80.0%, respectively, and there were statistical significance between the two groups ($P < 0.05$). The reduction area of cancer focus of the observation group was significantly larger than that in the control group ($P < 0.05$). $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were higher

收稿日期: 2021-01-15

作者简介: 滕 华 (1994—), 女, 汉族, 硕士研究生, 从事肺癌临床与基础研究。Tel: 15633579572 E-mail: 792241009@qq.com

*通信作者: 张洪珍 (1966—), 女, 汉族, 主任医师, 博士, 主要从事恶性肿瘤诊治研究。E-mail: 1256596529@qq.com

than those in the control group ($P < 0.05$). CEA, CA125 and Cyfra21-1 in the two groups decreased compared with before treatment, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The incidences of diarrhea, skin rash and liver injury in the observation group were lower than the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). The median PFS in the in the control and observation group were eight months and 10 months, respectively, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Zilongjin combined with Icotinib has the tendency to prolong the PFS in treatment of EGFR mutation advanced lung adenocarcinoma, which can significantly improve the symptoms, immunity and the quality of life, and reduce serious adverse events.

Key words: Zilongjin; Icotinib; epidermal growth factor receptor; lung neoplasms; adenocarcinoma

肺癌作为全球范围内最为常见的恶性肿瘤,是导致癌症相关死亡的主要原因^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌患者的 85%^[2],在亚洲人群中,30%~52.4%的 NSCLC 患者存在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因敏感突变^[3-4]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)已被证实治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 中疗效显著^[5]。与含铂的两药联合化疗方案相比,使用 EGFR-TKIs 治疗的晚期 NSCLC 患者的中位无进展生存期(progression free survival, PFS)及总生存时间(overall survival, OS)明显提高^[6]。盐酸埃克替尼是我国拥有自主知识产权的 EGFR-TKI,其有效性及耐受性均较好。虽然,埃克替尼在治疗 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 中存在优势,但整体的治疗效果仍未达到临床预期,且存在诸多不良反应,进而限制了埃克替尼在临床中的应用。许多研究表明,中医药在延长患者生存期及改善患者症状方面取得了不错的效果^[7]。紫龙金片是一种中药制剂,其配合放、化疗治疗肺癌的疗效已被多项临床研究证实,本研究探索紫龙金联合埃克替尼用于 EGFR 突变阳性晚期肺腺癌的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究采用随机、对照的前瞻性临床研究方法设计。选取 2017 年 12 月—2020 年 7 月在河北省人民医院就诊的 EGFR 突变阳性晚期肺腺癌患者 80 例为研究对象,将 80 例患者按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 40 例,实验过程中无患者脱落。本研究经河北省人民医院伦理委员会批准,批准号为 2017 科研伦审第 29(号)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合肺腺癌的病理诊断标准^[8]; ②临床分期为 IIIb~IV 期; ③病理证实为 EGFR 基

因突变阳性的患者; ④卡氏表现状态(Karnofsky performance status, KPS)评分 ≥ 70 分,预计生存期 > 3 个月; ⑤既往未曾接受抗 EGFR 靶向治疗; ⑥无靶向治疗相关禁忌症; ⑦患者无主要器官的功能障碍及并发症。⑧患者治疗前签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①病理诊断不明确或合并其他肿瘤; ②既往接受过抗 EGFR 靶向药物治疗; ③有严重心、脑、肾等疾病或靶向治疗绝对禁忌症; ④无完整的临床资料或失访者。

1.3 治疗方法

对照组给予盐酸埃克替尼片(贝达药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H20110061,规格:125 mg/片,生产批号 20171101、A180703、A200501),口服,1 片/次,3 次/d,口服至患者出现疾病进展或无法耐受。观察组在对照组治疗基础上加用紫龙金片(天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂,批准文号:国药准字 Z20010064,规格:0.65 g/片,生产批号 GA35791、350063、350114),口服,4 片/次,3 次/d,共服用 16 周。2 组均以 2 个月为 1 个周期。定期每月复查影像学及血液学指标等;每 2~3 个月进行随访评估。

1.4 指标评价

1.4.1 肺癌患者生活质量评价 采用 KPS^[9]评分法,对患者的生活质量进行全面评估。评分标准为提高:相较于治疗前患者治疗后 KPS 评分增加 10 分以上;下降:相较于治疗前,患者 KPS 评分减少 10 分以上;其余视为稳定。计算总改善率。

总改善率=(提高例数+稳定例数)/总例数

1.4.2 近期疗效 采用实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1 版本)^[10]进行评定,可分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progression disease, PD),并计算疾病控制率(disease control rate, DCR)和客观缓解率(objective response rate, ORR)。

DCR=(PR+CR+SD) 例数/总例数

ORR=(PR+CR) 例数/总例数

1.4.3 癌灶面积 通过影像学检查分别获得 2 组患者治疗前后癌灶面积大小, 比较同组治疗前后及 2 组治疗后的癌灶面积变化情况。

1.4.4 免疫功能 抽取 2 组患者治疗前后的空腹静脉血, 以流式细胞计数法检测 T 淋巴细胞亚群, 包括 CD3⁺、CD4⁺以及 CD4⁺/CD8⁺值。

1.4.5 肿瘤标志物 抽取 2 组患者治疗前后的空腹静脉血, 分离血清后通过电化学发光法检测其中的癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原-125(carbohydrate antigen-125, CA125)、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin-19-fragment, Cyfra21-1) 水平。

1.4.6 不良反应 采用常见不良反应事件评价标准(CTCAE 4.0)^[11]进行评定, 根据严重程度分为 1~5 个等级。

1.4.7 随访 本研究入组截止时间为 2020 年 7 月 31 日, 末次随访时间为 2020 年 10 月 31 日。PFS 定义为肿瘤患者在接受治疗开始时直至发生肿瘤进展或死亡的时间。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验及 Fisher's 确切概率法; 采用 Kaplan-Meier 法估计 2 组间的 PFS, 用 Log-rank 检验法比较 2 组生存曲线间的差异。使用 Graphpad 8.0.2 绘制生存曲线。取 $\alpha=0.05$ 为检验水准, 双侧 P 值, 当 $P<0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

EGFR 突变阳性晚期肺腺癌患者为 2017 年 12 月—2020 年 7 月在河北省人民医院收治的患者。2 组患者的性别、年龄、吸烟史、TNM 分期等一般资料比较无显著差异 ($P>0.05$), 具有可比性。详细情况见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

项目	观察组	对照组	χ^2/t	P 值
n /例			0.205	0.651
男	22	24		
女	18	16		
年龄/岁			0.388	0.699
范围	43~80	45~79		
$\bar{x} \pm s$	63.78 $\pm$ 9.61	64.58 $\pm$ 8.83		
吸烟史/例			0.453	0.501
吸烟	23	20		
不吸烟	17	20		
TNM 分期/例			0.833	0.361
IIIb 期	18	14		
IV 期	22	26		

2.2 2 组患者生活质量比较

经过 2 个周期治疗后, 对照组 KPS 评分提高 12 例, 稳定 14 例, 总改善率为 65.0%; 观察组 KPS 评分提高 20 例, 稳定 15 例, 总改善率为 87.5%。观察组高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.591$, $P=0.018<0.05$)。结果见表 2。

2.3 2 组患者近期疗效比较

经过 2 个周期治疗后, 2 组均未达到 CR。对照组 ORR 和 DCR 分别为 27.5%、57.5%, 观察组分别为 50.0%、80.0%, 观察组均高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.266$, $P=0.039<0.05$; $\chi^2=4.713$, $P=0.03<0.05$)。结果见表 3。

2.4 2 组患者癌灶面积比较

经过 2 个周期治疗后, 2 组患者癌灶面积均较治疗前减小, 并且观察组减小面积大于对照组, 差异有统计学意义 ($t=5.337$, $P<0.001$)。结果见表 4。

2.5 2 组患者免疫功能比较

经过 2 个周期治疗后, 观察组的 CD3⁺、CD4⁺

表 2 2 组患者治疗 2 个周期后生活质量比较

Table 2 Comparison of life quality between two groups after two cycles of treatment

组别	n /例	提高/例 (占比/%)	稳定/例 (占比/%)	下降/例 (占比/%)	总改善率/%
对照	40	12 (30.0)	14 (35.0)	14 (35.0)	65.0
观察	40	20 (50.0)	15 (37.5)	5 (12.5)	87.5*

与对照组比较: * $P<0.05$, 表 3 同

* $P<0.05$ vs control group, same as table 3

表 3 2 组患者治疗 2 个周期后近期疗效比较

Table 3 Comparison of short-term efficacy of two groups after two cycles of treatment

组别	n/例	CR/例	PR/例 (占比/%)	SD/例 (占比/%)	PD/例 (占比/%)	ORR/%	DCR/%
对照	40	0	11 (27.5)	12 (30.0)	17 (42.5)	27.5	57.5
观察	40	0	20 (50.0)	12 (30.0)	8 (20.0)	50.0*	80.0*

表 4 2 组患者治疗 2 个周期后瘤灶面积比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of tumor area between two groups after two cycles of treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	瘤灶面积/cm ²		
		治疗前	治疗后	减小面积
对照	40	9.51 ± 3.33	7.49 ± 3.41 [△]	2.01 ± 0.71
观察	40	9.43 ± 2.94	6.40 ± 2.57 [△]	3.03 ± 0.97 ^{△*}

与同组治疗前比较: [△] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$, 表 5、6 同

[△] $P < 0.05$ vs same group before treatment; * $P < 0.05$ vs control group after treatment, same as tables 5 and 6

以及 CD4⁺/CD8⁺水平均高于治疗前, 且治疗后高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见表 5。

2.6 2 组患者肿瘤标志物水平比较

经过 2 个周期治疗后, 2 组患者 CEA、CA125、Cyfra21-1 水平均较治疗前有所下降, 并且观察组肿瘤标志物水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见表 6。

2.7 2 组患者不良反应比较

2 组患者治疗期间最常见不良反应主要表现为腹泻、皮疹、痤疮、甲沟炎、口腔黏膜炎、肝损伤、间质性肺炎等。经过 2 个周期治疗后, 观察组腹泻、皮疹、肝损伤发生率均低于对照组 ($P < 0.05$)。对照组与观察组发生不良反应的等级多数为 1~2 级, 仅少数病例达到 3~4 级, 2 组患者的症状经对症处理和营养支持治疗后均可恢复。结果见表 7。

表 5 2 组患者治疗 2 个周期后免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of immune function between two groups after two cycles of treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	65.04 ± 6.89	65.64 ± 7.81	37.34 ± 5.04	37.05 ± 5.10	1.31 ± 0.15	1.29 ± 0.15
观察	40	64.97 ± 6.91	72.04 ± 6.01 ^{△*}	37.17 ± 5.36	46.34 ± 5.21 ^{△*}	1.33 ± 0.14	1.66 ± 0.19 ^{△*}

表 6 2 组患者治疗 2 个周期后肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison of tumor marker between two groups after two cycles of treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CEA/(μg·L ⁻¹)		CA125/(U·mL ⁻¹)		Cyfra21-1/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	10.94 ± 4.63	6.10 ± 2.91 [△]	54.52 ± 22.10	34.05 ± 15.81 [△]	26.03 ± 11.66	13.71 ± 5.37 [△]
观察	40	11.16 ± 4.80	4.39 ± 2.16 ^{△*}	53.84 ± 22.21	26.87 ± 11.39 ^{△*}	26.44 ± 11.42	5.53 ± 2.35 ^{△*}

2.8 2 组患者 PFS 生存曲线比较

截止末次随访时间, 对照组中位 PFS 为 8 个月, 观察组中位 PFS 为 10 个月, 2 组 PFS 生存曲线比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.343$, $P = 0.021 < 0.05$)。通过 Graphpad 8.0.2 绘制生存曲线, 见图 1。

3 讨论

近年来, EGFR 突变在 NSCLC 发生、发展及

预后转归中的作用越来越被外界所熟知。EGFR 是表皮生长因子受体家族成员之一, 由多个跨膜酪氨酸激酶受体组成。EGFR 胞外区与特定配体的结合, 可导致自身磷酸化, 进而启动下游信号转导通路, 最终调控细胞的生长、分化和凋亡。当 EGFR 基因发生突变后, 细胞可出现侵袭性增殖, 并且黏附力发生改变, 迁移能力增强, 从而促进肿瘤的发生和

表 7 2 组患者治疗 2 个周期后不良反应比较 (n=40)

Table 7 Comparison of adverse reactions between two groups after two cycles of treatment (n = 40)

不良反应	1~2 级				3~4 级			
	观察/例	对照/例	χ^2	P	观察/例	对照/例	χ^2	P
腹泻	6	14	4.267	0.039	1	2		1.0
皮疹	4	11	4.021	0.045	0	1		1.0
痤疮	2	3		1.000	0	0		
甲沟炎	4	8	1.569	0.210	1	0		1.0
口腔黏膜炎	4	8	1.569	0.210	0	0		
肝损伤	3	11	5.541	0.019	0	0		
间质性肺炎	0	1		1.000	0	0		

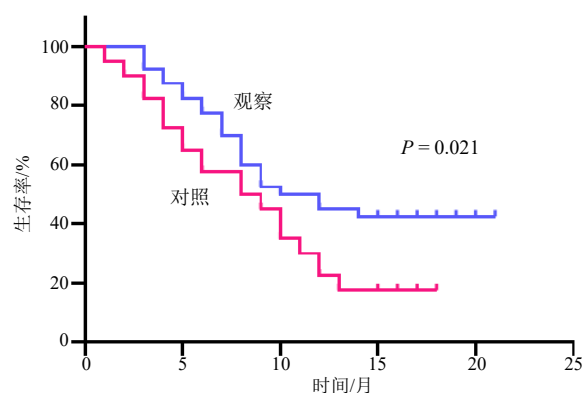


图 1 2 组 EGFR 突变阳性晚期肺腺癌患者 PFS 生存曲线比较
Fig. 1 Comparison of PFS survival curves between two groups of patients with advanced lung adenocarcinoma with positive EGFR

发展^[12]。针对 EGFR 突变阳性的晚期 NSCLC 患者应用 TKI 治疗具有重要的临床意义。埃克替尼为国内自主研发的 EGFR-TKI 药物，与吉非替尼、厄洛替尼同属于靶向性抗肿瘤药物。该药通过抑制酪氨酸激酶的活化，阻断肿瘤信号传导通路，促进肿瘤细胞凋亡，从而达到抗肿瘤的目的。对于 EGFR 突变状态的 NSCLC 患者，埃克替尼与吉非替尼的近期疗效无明显差异，但埃克替尼可延长患者生存时间，更为安全^[13]。相较于厄洛替尼，埃克替尼虽与其临床效果相似，但不良反应明显更少，安全性较好^[14]。

在一项比较埃克替尼与培美曲塞治疗肺腺癌疗效的临床研究^[15]中显示，埃克替尼组与培美曲塞组的中位生存时间分别为 16 和 10 个月，且埃克替尼组 1 年生存率高于培美曲塞组。虽然一线接受 EGFR-TKI 治疗的 NSCLC 患者的疗效显著优于化疗，但对于患者生存质量及预后等方面仍离临床预期目标有所差距。另外，治疗相关的不良反应也是 EGFR-TKI 治疗过程中不容忽视的方面。EGFR-TKI

治疗常见消化道副反应、皮肤毒性反应、肝损伤、口腔黏膜炎、甲沟炎、间质性肺炎等不良反应。目前，中医药联合 EGFR-TKI 治疗 NSCLC 逐成为临床研究的选择和热点。中医药以辨证论治和扶正祛邪理论为基础，对 EGFR-TKI 治疗 NSCLC 起到“减毒增效”的作用^[16]。

肺癌在中医学中归为“肺积”“息贲”“咯血”“胸痛”等范畴。其病机归纳起来认为主要是由于正气虚损、阴阳失衡、邪气踞之、肺脏功能失调，导致气机不利、血行瘀阻、津聚为痰、痰凝毒聚、胶固成瘤。另一方面，EGFR-TKI 药物能够进一步损耗正气，加重肺脾气虚、瘀毒互结之证。因此，采用滋阴生津、阴阳互补等扶正法为主，以行气活血、化痰软坚等祛邪法为辅助，提倡以扶正补虚为大法辨证治疗肺癌。紫龙金片是抗肿瘤中成药，该方将黄芪、当归并用，益气养血，为君药；白英、丹参、龙葵、半枝莲为臣药，有清热解毒的作用；蛇莓、郁金理气化瘀，为佐药。诸药合用，达到益气扶正、清热解毒、化瘀祛痰之功效。现代药理研究表明，紫龙金通过调节细胞内信号传导通路，促进抑癌基因 *p53*、*p16*、视网膜母细胞瘤易感基因 (retinoblastoma, *Rb*) 的表达，而抑制癌基因骨髓细胞瘤病毒癌基因 (cellular-mycelocytomatosis viral oncogene, *C-myc*) 的表达。其次，紫龙金可以将 DU-145 细胞阻滞在 G₀/G₁ 期，造成细胞 S 期及 M 期比例降低，达到抑制细胞增殖的目的^[17]。此外，紫龙金还具有一定程度诱导肿瘤细胞凋亡的作用。B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*) 属于凋亡抑制基因，*Bcl-2* 关联 X (*Bcl-2* associated X, *Bax*) 属于凋亡促进基因，二者共同作用调控细胞凋亡。紫龙金通过下调 *Bcl-2*，上调 *Bax* 表达，进而降低 *Bcl-2/Bax* 值，从而实现诱导肿瘤细胞凋亡。有研究发现^[18]，紫龙金能够抑制人非小细胞肺癌

A549 细胞生长并降低血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 从而达到治疗肿瘤的目的。

本研究结果显示, 经过 2 个周期的治疗后, 观察组的 KPS 评分总改善率、ORR、DCR、癌灶减小面积以及 T 淋巴细胞亚群均高于对照组, 而肿瘤标志物和药物不良反应发生率 (腹泻、皮疹、肝损伤) 均低于对照组。此外, 截至末次随访时间, 观察组 PFS 长于对照组。提示在埃克替尼治疗 EGFR 突变阳性晚期肺腺癌基础上加用紫龙金有延长 PFS 的趋势, 可显著改善患者症状, 提高免疫力及生活质量, 同时减少不良反应, 值得在临床上应用推广。但本研究存在样本量不足的缺陷, 且随访时间短, 紫龙金对肿瘤患者的远期疗效尚有待进一步多中心、大样本的研究证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 姜战胜, 潘战宇, 任秀宝. 晚期非小细胞肺癌一线靶向治疗的研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(10): 1129-1133.
- [3] Tu H Y, Ke E E, Yang J J, et al. A comprehensive review of uncommon EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2017, 114: 96-102.
- [4] Pi C, Xu C R, Zhang M F, et al. EGFR mutations in early-stage and advanced-stage lung adenocarcinoma: Analysis based on large-scale data from China [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(7): 814-819.
- [5] Yoshimura A, Uchino J, Tanimura K, et al. An observational study of the epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor resistance mechanism in epidermal growth factor receptor gene mutation-positive non-small cell lung cancer [J]. *Medicine* (Baltimore), 2018, 97(40): e12660.
- [6] Zhou C, Wu Y L, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735-742.
- [7] 王璐, 孙智霞, 冯光强, 等. 中医辨证维持治疗对晚期非小细胞肺癌化疗后的生存质量及无进展生存期的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(13): 319-322.
- [8] 中华医学会, 中华医学学会肿瘤学分会, 中华医学杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2019 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(4): 257-287.
- [9] Friendlander A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.
- [10] Aras M, Erdil T Y, Dane F, et al. Comparison of WHO, RECIST 1.1, EORTC, and PERCIST criteria in the evaluation of treatment response in malignant solid tumors [J]. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(1): 9-15.
- [11] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. *肿瘤*, 2012, 32(2): 142-144.
- [12] Aguiar F, Fernandes G, Queiroga H, et al. Overall survival analysis and characterization of an EGFR mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) population [J]. *Arch Bronconeumol*, 2018, 54(1): 10-17.
- [13] 纪春东, 于秀芹, 赖永新. 盐酸埃克替尼治疗 EGFR 突变状态明确的晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. *河北医学*, 2017, 23(1): 100-102.
- [14] 易军. 埃克替尼与厄洛替尼用于晚期非小细胞肺癌的疗效探讨 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(增刊): 234-235.
- [15] Zhou X H, Hua D F, Gao C P, et al. Icotinib and pemetrexed in treatment of lung adenocarcinoma and the effects on prognostic survival rate of patients [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 4153-4159.
- [16] 王临润, 何玲娟, 羊红玉, 等. 中医药联合 EGFR-TKI 靶向治疗非小细胞肺癌的临床研究进展 [J]. *中国临床药学杂志*, 2020, 29(2): 157-160.
- [17] 杨爱莲, 林锦培, 林浩, 等. 紫龙金片治疗晚期恶性肿瘤临床观察 [J]. *中草药*, 2018, 49(16): 3882-3884.
- [18] 申婷, 魏宇森, 张洪珍. 紫龙金片联合 TP 方案治疗局部晚期非小细胞肺癌临床疗效及对 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. *河北中医*, 2017, 39(10): 1539-1542.

[责任编辑 潘明佳]