

紫龙金片对III~IV期非小细胞肺癌患者生存期的影响

游佳凤¹, 于明薇^{1*}, 吴桐桐¹, 李姝蒙¹, 张兴涵¹, 张怀锐¹, 刘 强², 郭秋香³, 王笑民¹, 杨国旺^{1*}

1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010

2. 世界中医药学会联合会评价中心, 北京 100101

3. 北京市天之力医药科技开发有限公司, 北京 100028

摘要: 目的 探讨紫龙金片对III~IV期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者生存期影响及其特点。方法 利用前瞻性、观察性真实世界队列研究方法, 以治疗中是否应用紫龙金片将患者分为暴露队列和非暴露队列, 收集患者基本信息、人口学资料、肿瘤疾病学资料、肿瘤治疗资料、生活质量等, 根据紫龙金片暴露与否、紫龙金片暴露强度及亚组分析等方面, 对纳入患者进行生存分析。结果 最终纳入 393 例患者, 其中暴露队列 259 例, 非暴露队列 134 例。生存分析显示, 暴露队列预估平均生存期为 41.72 个月, 非暴露队列为 33.42 个月, 两组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。Cox 回归分析显示, 紫龙金片暴露是患者生存的独立保护因素。根据患者用药时间长短分为低暴露队列 (用药时长 ≤ 4 个月) 和高暴露队列 (用药时长 > 4 个月), 其中低暴露队列 197 例, 高暴露队列 62 例, 高暴露队列预估平均生存期高于低暴露队列约 8.8 个月 ($P < 0.05$)。亚组分析显示, 年龄 > 65 岁、男性、既往有吸烟史、无过敏史、无家族史、肺鳞癌、III 期、接受西医系统治疗、无中草药治疗的患者中, 紫龙金片暴露队列较非暴露队列生存期存在统计学差异 ($P < 0.05$)。结论 紫龙金片暴露能够延长III~IV期 NSCLC 患者生存期, 且服用时间大于 4 个月, 患者生存更易获益; 年龄 > 65 岁、男性、既往有吸烟史、无过敏史及家族史、肺鳞癌、III 期、经西医系统治疗但无中草药治疗的患者生存较易从紫龙金片暴露中获益。

关键词: 非小细胞肺癌; 真实世界研究; 紫龙金片; 生存分析; 暴露强度

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)18-6276-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.18.017

Survival analysis of Zilongjin Tablets in treatment of non-small cell lung cancer with stage III—IV

YOU Jiafeng¹, YU Mingwei¹, WU Tongtong¹, LI Shumeng¹, ZHANG Xinghan¹, ZHANG Huairui¹, LIU Qiang², GUO Qiuxiang³, WANG Xiaomin¹, YANG Guowang¹

1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China

2. Evaluation Centre, World Federation of Chinese Medicine Societies, Beijing 100101, China

3. Beijing Tianzhili Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Beijing 100028, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Zilongjin Tablets (紫龙金片) on the survival of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with stage III—IV and its characteristics. **Methods** A prospective, observational real-world cohort study was used to divide patients into exposed cohort and non-exposed cohort according to using Zilongjin Tablets or not during treatment. The information included basic information, demographic data, tumor disease data, tumor treatment data, and quality of life of patients were collected. According to exposed to Zilongjin Tablets or not, exposure intensity and other subgroup factors, survival analyses were performed for the included patients. **Results** The final statistical analysis included 393 patients, including 259 cases in the exposed cohort and 134 cases in the non-exposed cohort. Survival analysis showed that the estimated mean survival was 41.72 months in the exposed cohort and 33.42 months in the non-exposed cohort, with a statistically significant difference between the two cohorts ($P < 0.05$). Cox regression analysis showed that Zilongjin Tablets exposure was an independent protective factor for patient survival. Patients were divided into low-exposure cohort

收稿日期: 2024-04-12

基金项目: 2023 年度北京市中医药科技发展资金项目重点项目 (BJZYD-2023-10)

作者简介: 游佳凤, 博士研究生, 研究方向为中西医结合治疗恶性肿瘤。E-mail: 15510285608@163.com

*通信作者: 于明薇, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中西医结合治疗恶性肿瘤。E-mail: yumingwei1120@163.com

杨国旺, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中西医结合治疗恶性肿瘤。E-mail: guowangyang@sina.com

(duration ≤ 4 months) and high-exposure cohort (duration > 4 months) according to the duration of medication. There were 197 patients in the low-exposure cohort and 62 patients in the high-exposure cohort. The estimated mean survival in the high-exposure cohort was 8.8 months higher than that in the low-exposure cohort ($P < 0.05$). Subgroup analysis showed that older male (age > 65 years) who ever smoked with no history of allergy and family, lung squamous cell carcinoma, stage III, received systematic medicine treatment, without traditional Chinese medicine, there were significant differences in overall survival (OS) in the exposed group compared with the non-exposed group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zilongjin Tablets exposure can prolong the survival of NSCLC patients with stage III—IV. And patients who take Zilongjin Tablets for more than four months were more likely to benefit from survival. The older male who ever smoked with no history of allergy and family, lung squamous cell carcinoma, stage III, received systematic medicine treatment, without traditional Chinese medicine were more likely to benefit from exposure to Zilongjin Tablets.

Key words: non-small cell lung cancer; real word study; Zilongjin Tablets; survival analysis; exposure intensity

原发性肺癌是当前全球发病率和死亡率较高的肿瘤之一，美国癌症协会据最新数据推测，2024年美国肺癌新发病例数将达23.5万，死亡例数达12.5万^[1]。其中约80%肺癌患者病理类型为非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC），包括细支气管肺泡癌、腺鳞状细胞癌、大细胞癌、类癌等。尽管癌症筛查和治疗手段发展能够提高患者早诊早治比例，降低高危人群的肺癌死亡率^[2]，但部分患者在确诊时已出现远处转移^[3-4]，预后较差，因此及时、系统、有效的治疗是降低NSCLC患者死亡率的主要手段。在我国，中医药治疗是肺癌患者综合治疗的重要组成部分，且常作为辅助治疗应用于肺癌患者治疗的各个阶段。有研究表明，在系统西医治疗的基础上联合中医药治疗，能够减轻治疗不良反应^[5]、控制肿瘤发展^[6]、延长患者生存期（overall survival time, OS）^[7-8]。紫龙金片作为治疗肺癌的中成药之一，因其良好的抗癌效能长期应用于临床。随着全球化和精准医疗时代的到来，明确紫龙金片获益人群及用药时长，是建立紫龙金片临床应用规范化的基础，以便中成药进一步走向国际市场，助力中医药国际化发展。基于此，本研究基于前瞻性、观察性真实世界队列研究，探讨紫龙金片对III~IV期NSCLC患者生存期影响，并通过亚组分析进一步探索紫龙金片用药疗程对患者生存期的影响及其较易获益的人群，更好地指导紫龙金片临床应用，为其治疗III~IV期NSCLC提供真实世界临床数据。

1 资料与方法

1.1 研究类型与数据来源

本研究采用前瞻性、观察性真实世界队列研究方法，病例来源于2018年4月—2023年4月于首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科门诊或病房住院诊治的III~IV期原发性NSCLC患者。本研究经

北京中医医院伦理委员会批准，伦理批号为2017BL-083-03。

1.2 研究对象

1.2.1 疾病诊断及分期标准 原发性肺癌诊断和肿瘤临床（tumor node metastasis, TNM）分期标准依据国际抗癌联盟（Union of International Cancer Control, UICC）和美国癌症联合会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）第8版。

1.2.2 中医辨证及临床症状分级评分标准 中医辨证及临床症状分级评分均参考《中药新药临床研究指导原则》2002年版^[9]，其中气虚血瘀证参考气虚证及血瘀证辨证标准；临床症状分级评分参考原发性肺癌症状分级量表^[9]。

1.2.3 纳入标准 经组织学或细胞学证实为NSCLC；临床分期为III~IV期；临床辨证为气虚血瘀证；预计生存期 ≥ 3 个月；年龄 > 18 岁；以往3个月内未参与其他临床试验；依从性好；签署知情同意书。

1.2.4 排除标准 精神病和智力、语言障碍；妊娠、哺乳期或备孕；对已知研究药物过敏或者不能耐受。

1.2.5 脱落标准 3次以上不同时间段随访后仍为失访；确认出现紫龙金片相关的严重不良反应并拒绝继续随访。

1.2.6 队列划分依据 根据患者在研究期间是否应用紫龙金片将纳入患者分为暴露队列（服用紫龙金片）和非暴露队列（未服用紫龙金片）。两队列患者均按照非小细胞肺癌诊疗指南，结合临床实际，采用相应治疗方案并如实记录，两队列具有可比性。暴露队列中根据其研究期间累计紫龙金片用药时长将患者分为低暴露队列（用药时长 ≤ 4 个月）和高暴露队列（用药时长 > 4 个月）。紫龙金片（津药达仁堂集团股份有限公司隆顺榕制药厂，国药准字Z20010064）用法：口服，每日3次，每次4片。

1.3 病例采集及随访

入组基线筛查期研究者与患者进行面对面访视,随访期采用电话与面访、微信相结合方式,3~6月/次,采集上次随访/基线至本次随访时间段内的病例相关信息,并结合医院电子病历系统进行数据补充,记录于优数APP中。基线阶段采集的数据主要包括:患者基本信息、人口学资料(年龄、性别、联系方式、吸烟史、过敏史等)、肿瘤疾病学资料(肿瘤家族史、肿瘤确诊方式、病理类型、分化程度、TNM分期)、肿瘤治疗资料、生活质量、相关检查检验结果等。随访阶段收集的数据主要包括:患者生存状态、肿瘤治疗资料、临床治疗评效、生活质量、相关检查检验结果等。本研究随访截止时间为2023年9月30日,终止随访标准为患者死亡,即达到终点事件。

1.4 统计学方法

本研究原始数据在统计前期已全部整理为分类数据,导入SPSS 27.0统计软件进行数据分析,均采用 χ^2 检验或Fisher精确检验,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。对于生存分析,截至2023年9月30日,以患者的生存状态为因变量,将所有变量依次采用Kaplan-Meier法进行单因素分析,用Log-Rank进行显著性检验,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义并纳入Cox回归模型进行多因素分析。对于紫龙金片暴露强度对NSCLC患者生存影响,截至2023年9月30日,以患者的生存状态为因变量,以紫龙金片暴露程度作为自变量,纳入单因素分析,用Log-Rank进行显著性检验,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义,制作生存分析图。对于紫龙金片作用优势人群探索,截至2023年9月30日,以患者的生存状态为因变量,以紫龙金片暴露作为自变量,其他变量作为分层变量,依次用Kaplan-Meier法进行单因素分析,用Log-Rank进行层间显著性检验,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入分析病例基线数据比较

本研究共纳入患者460例,其中67例患者至随访截止日期仍无随访数据,判定为脱落病例,最终共纳入393例患者,其中暴露队列259例,非暴露队列134例。两队列患者在年龄、性别、吸烟史、过敏史、家族史、病理类型、临床分期、既往系统治疗、既往中草药治疗等方面不具有统计学差异,故认为两队列患者基线一致,存在可比性。结果见图1和表1。

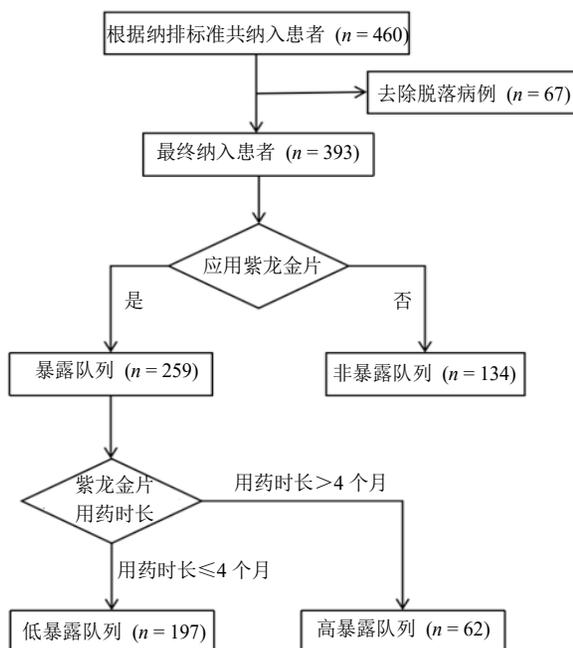


图1 纳入病例情况

Fig. 1 Situation of included cases

2.2 紫龙金片暴露对生存的影响

2.2.1 两队列患者Kaplan-Meier生存分析 采用Kaplan-Meier法进行生存分析,并使用Log-Rank检验,统计结果显示紫龙金片暴露队列的预估平均生存期为41.72个月,非暴露队列为33.42个月,两队列差异有统计学意义($P < 0.05$),见图2。

2.2.2 Cox回归分析 将其他变量再次采用Kaplan-Meier法进行单因素生存分析,用Log-Rank进行显著性检验,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义并纳入Cox回归模型进行多因素分析。结果显示,女性、肺腺癌、经系统治疗、中草药治疗及紫龙金片治疗为III~IV期NSCLC患者生存的保护因素,年龄 > 65 岁、IV期为NSCLC患者生存的危险因素。结果见表2和图3。

2.3 紫龙金片暴露强度对生存的影响

通过核对患者服用紫龙金片盒数及时间情况,将服药盒数统一转化成服药时间(月数)进行统计,根据患者研究期间累计用药时间长短将暴露队列进一步划分为低暴露队列(用药时长 ≤ 4 个月)和高暴露队列(用药时长 > 4 个月)。根据统计结果显示,高暴露队列预估平均生存期高于低暴露队列约8.8个月($P < 0.05$)。结果见表3和图4。

2.4 紫龙金片亚组单因素生存分析

对本研究纳入患者再次进行亚组分析,以紫龙金片暴露作为自变量,其他变量作为分层变量,单

表 1 两队列患者基线情况比较

指标	非暴露队列 (n = 134 例)	暴露队列 (n = 259 例)	χ^2 值	P 值
年龄			0.402	0.526
≤65 岁/例 (占比/%)	70 (52.2)	144 (55.6)		
>65 岁/例 (占比/%)	64 (47.8)	115 (44.4)		
性别			0.017	0.897
男/例 (占比/%)	78 (58.2)	149 (57.5)		
女/例 (占比/%)	56 (41.8)	110 (42.5)		
吸烟史			0.749	0.387
无/例 (占比/%)	76 (56.7)	135 (52.1)		
有/例 (占比/%)	58 (43.3)	124 (47.9)		
过敏史			0.063	0.802
无/例 (占比/%)	112 (83.6)	219 (84.6)		
有/例 (占比/%)	22 (16.4)	40 (15.4)		
家族史			0.271	0.603
无/例 (占比/%)	95 (70.9)	177 (68.3)		
有/例 (占比/%)	39 (29.1)	82 (31.7)		
病理类型			0.381	0.827
鳞癌/例 (占比/%)	33 (24.6)	57 (22.0)		
腺癌/例 (占比/%)	97 (72.4)	193 (74.5)		
其他 ^a /例 (占比/%)	4 (3.0)	9 (3.5)		
临床分期			0.685	0.408
III期/例 (占比/%)	41 (30.6)	90 (34.7)		
IV期/例 (占比/%)	93 (69.4)	169 (65.3)		
系统治疗 ^b			0.474	0.491
否/例 (占比/%)	25 (18.7)	56 (21.6)		
是/例 (占比/%)	109 (81.3)	203 (78.4)		
中草药			3.440	0.064
否/例 (占比/%)	44 (32.8)	110 (42.5)		
是/例 (占比/%)	90 (67.2)	149 (57.5)		

^a病理类型中其他包括腺鳞癌、大细胞癌、类癌、肉瘤样癌等非小细胞肺癌；^b系统治疗包括手术、放疗、化疗、靶向、免疫治疗等。
^aother pathological types include adenosquamous cell carcinoma, large cell carcinoma, carcinoid, sarcomatoid carcinoma and other non-small cell lung cancers; ^bsystem therapy includes surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeting, immunotherapy, etc.

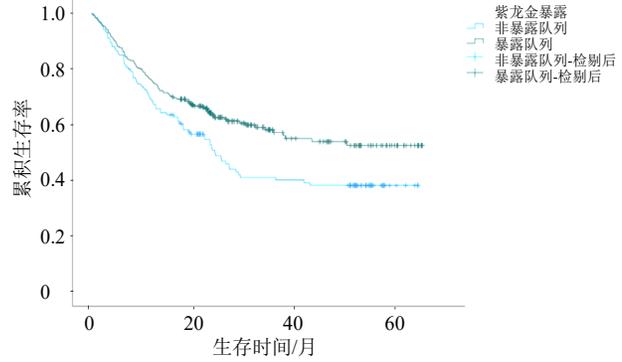


图 2 两队列患者 Kaplan-Meier 生存分析

Fig. 2 Kaplan-Meier survival analysis of two cohorts

表 2 两队列患者单因素及多因素分析

变量	单因素 P 值	多因素 P 值
年龄 (≤65 岁 vs >65 岁)	0.005	0.119
性别 (男 vs 女)	0.027	0.323
吸烟史 (否 vs 是)	0.092	-
过敏史 (否 vs 是)	0.530	-
家族史 (否 vs 是)	0.210	-
病理类型 (鳞癌 vs 腺癌)	<0.001	0.014
临床分期 (III期 vs IV期)	0.015	0.004
系统治疗 (否 vs 是)	<0.001	0.003
中草药 (否 vs 是)	<0.001	0.001
紫龙金片暴露 (否 vs 是)	0.009	0.017

因素分析结果显示，年龄>65岁、男性、既往有吸烟史、无过敏史、无家族史、肺鳞癌、III期、接受西医系统治疗、无中草药治疗的患者中，紫龙金片暴露队列较非暴露队列生存期存在显著差异。结果

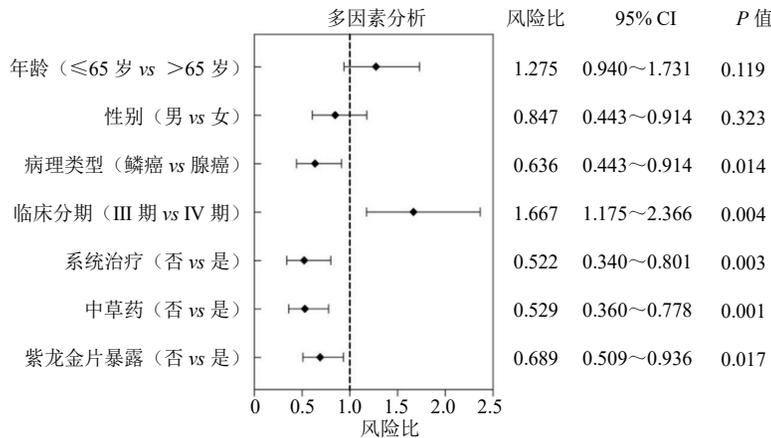


图 3 两队列患者多因素生存分析森林图

Fig. 3 Forest map of multivariate survival analysis on two cohorts

表3 紫龙金片高低暴露患者单因素生存分析

Table 3 Univariate analysis of patients with low and high exposure to Zilongjin Tablets

分组	n/例	终点事件数/例	预估平均生存期/月 (95% CI)	P 值
低暴露队列	197	84	39.567 (35.373, 43.761)	0.034
高暴露队列	62	21	48.415 (42.499, 54.332)	

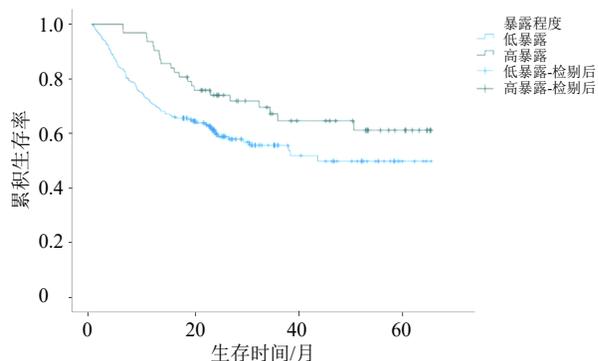


图4 紫龙金片高低暴露生存曲线

Fig. 4 Survival curve of low and high exposure to Zilongjin Tablets

见表4。

3 讨论

原发性肺癌是肿瘤相关性死亡的主要原因之一^[1], 严重威胁着人类健康和社会发展。其治疗方案的制定需要综合考虑多方面因素(如肿瘤病理分型、临床分期、患者机体状态、家庭经济等), 立足于我国价值医疗理念的背景下, 采用现代系统治疗(手术、放疗、化疗、靶向、免疫治疗等)联合中医药治疗可减轻患者肿瘤负荷、延缓肿瘤发生发展、复发转移, 延长肿瘤患者生存时间。在我国, 中医药治疗是肺癌患者综合治疗的重要组成部分。原发性肺癌属于中医“肺积”“息贲”“肺痈”

表4 III~IV期 NSCLC 患者亚组单因素生存分析

Table 4 Univariate survival analysis of subgroups of NSCLC patient with stage III-IV

变量	预估平均生存期/月		95% CI/月		P 值
	暴露队列	非暴露队列	暴露队列	非暴露队列	
年龄					
≤65岁	44.766	37.770	40.236, 49.296	31.713, 43.827	0.100
>65岁	37.970	26.565	32.657, 43.284	20.586, 32.544	0.037
性别					
男	39.605	29.845	34.907, 44.303	24.147, 35.544	0.022
女	44.376	37.189	39.249, 49.503	30.335, 44.043	0.200
吸烟史					
无	43.736	35.356	39.087, 48.384	29.443, 41.268	0.075
有	38.891	29.515	33.645, 44.136	23.070, 35.960	0.049
过敏史					
无	43.149	32.492	39.415, 46.884	27.565, 37.418	0.002
有	34.138	37.808	25.502, 42.773	26.548, 49.068	0.652
家族史					
无	41.534	29.734	37.362, 45.706	24.655, 34.814	0.003
有	41.621	40.550	35.438, 47.804	32.360, 48.739	0.833
病理类型					
鳞癌	33.655	20.305	26.475, 40.836	13.356, 27.254	0.028
腺癌	43.664	38.103	39.751, 47.576	32.726, 43.481	0.143
临床分期					
III期	47.440	35.119	42.038, 52.841	26.907, 43.331	0.019
IV期	38.443	32.668	33.049, 42.807	27.244, 38.093	0.138
系统治疗					
否	21.069	16.642	13.165, 28.973	8.095, 25.190	0.470
是	43.928	35.424	40.329, 47.526	30.605, 40.243	0.012
中草药治疗					
否	24.511	10.709	18.298, 30.724	4.782, 16.637	0.006
是	43.677	37.183	39.996, 47.358	32.348, 42.018	0.064

等范畴^[10], 临床表现为咳嗽咯血、胸闷气促、发热、体质量减轻, 伴或不伴邻近组织压迫、远处脏器转移所表现出的相关症状^[11], 病机多为正气亏虚, 痰、瘀、毒邪夹杂而成^[12-13], 治则以扶正补虚、化痰祛瘀解毒^[14]为主。紫龙金片由黄芪、当归、白英、龙葵、丹参、半枝莲、蛇莓、郁金组成, 是肺癌治疗的常见中成药之一, 既往临床研究显示, 紫龙金片辅助治疗可改善肺癌患者临床症状^[15]、提高生活质量^[6]、提升机体免疫能力^[16], 在降低放疗^[17]、化疗^[18]、靶向^[5]治疗的不良反应方面具有良好效果。

延长生存期是肿瘤患者最迫切的健康需求, 《“健康中国 2023”规划纲要》提出, 到 2030 年总体癌症 5 年生存率提高 15%, 因此加强中医药对于肿瘤患者生存方面的研究, 为健康中国建设发挥中医药贡献。近年来, 紫龙金片对非小细胞肺癌患者生存相关研究相继发表, 滕华等^[5]观察紫龙金联合埃克替尼治疗对表皮生长因子受体突变阳性晚期肺腺癌患者的生存影响, 结果显示盐酸埃克替尼片组与盐酸埃克替尼片联合紫龙金片组的中位无进展生存期分别为 8 个月和 10 个月, 二者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。张晋韬等^[7]研究紫龙金片对老年非小细胞肺癌患者生存的影响, 结果显示紫龙金片组的平均生存时间为 10.37 个月, 高于非紫龙金片组的 8.88 个月 ($P < 0.01$), 且服用紫龙金片是老年非小细胞肺癌患者生存的独立保护因素。李朕等^[19]观察紫龙金片联合表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂对晚期非小细胞肺癌患者无进展生存期影响, 研究结果显示紫龙金片暴露组平均无进展生存时间为 14.9 个月, 高于非紫龙金片暴露组 12.9 个月 ($P < 0.05$), Cox 回归分析显示服用紫龙金片和无肿瘤家族史是独立的保护因素。本研究结果提示紫龙金片暴露能够延长 III~IV 期 NSCLC 患者生存时间, 约 41.72 个月, 明显高于非暴露组 33.42 个月 ($P < 0.05$), 表明紫龙金片暴露可以显著延长 III~IV 期 NSCLC 生存期, Cox 回归分析显示服用紫龙金是 III~IV 期 NSCLC 患者生存的独立保护因素, 与既往研究结论一致。

本研究创新之处在于: (1) 首次从暴露量-效应关系角度分析紫龙金片治疗疗效, 根据患者在研究期间累计服用紫龙金片时长, 将暴露队列患者划分为低暴露队列 (用药时长 ≤ 4 个月) 和高暴露队列 (用药时长 > 4 个月), 结果显示, 高暴露队列预估平均生存期高于低暴露队列 8.8 个月 ($P < 0.05$), 提

示服用紫龙金片超过 4 个月对 III~IV 期 NSCLC 患者生存更为有益。(2) 通过对纳入患者进行亚组分析, 探索紫龙金片暴露优势人群。本研究结果显示, 在不同年龄、性别、吸烟史、家族史、病理类型、临床分期、系统治疗方式、是否服用中药汤剂亚组, 都呈现出紫龙金片暴露队列的生存期相对较长的趋势, 体现了紫龙金片延长 III~IV 期非小细胞肺癌患者生存的共同疗效。而相比之下, 在年龄 > 65 岁、男性、既往有吸烟史及家族史、肺鳞癌、III 期、经西医系统治疗但无中草药治疗的亚组中差异更显著。在性别、病理类型、吸烟史方面, 女性患者肺腺癌更多见, 伴有表皮生长因子受体基因突变更多, 可通过应用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂单药或联合用药以延长生存^[20], 治疗反应率高, 系统治疗药物疗效更好。男性多存在吸烟史, 患肺鳞状细胞癌比例大, 驱动基因多为阴性, 常采用化疗联合免疫治疗控制疾病进展, 但其存在总体反应率低、易于耐药、不良反应复杂等问题, 药物效能较低。在过敏史方面, 当机体在致敏因素作用下, 免疫系统激活^[21], 嗜酸性粒细胞及嗜碱性粒细胞活化^[22], 提升免疫细胞毒性潜力, 促进肿瘤细胞的识别与破坏。无过敏史患者群体缺乏致敏源慢性刺激, 免疫保护较低, 或通过免疫调节后提高药物治疗效能。在肿瘤家族史方面, 既往研究提示有恶性肿瘤家族史的肺癌患者生存期明显劣于无家族史的肺癌患者^[23], 回顾性研究^[24]提示有恶性肿瘤家族史的 NSCLC 患者临床病理分期更晚、易发生淋巴结转移、远处转移, 或对治疗获益产生不利影响。课题组推测上述人群特点 (年龄 > 65 岁、男性、既往有吸烟史及家族史、肺鳞癌等) 多为现代医学治疗疗效相对不足群体, 在这些亚组中紫龙金片的保护作用体现更为突出, 与课题组多中心未发表中期分析趋势相吻合。基于现有数据和分析方法尚难以明确是否存在紫龙金片疗效被现代医学系统治疗疗效“掩盖”, 未来可在更大样本量、更全面数据支持下, 进一步尝试通过工具变量等方法解决未明确的混杂效应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] de Koning H J, van der Aalst C M, de Jong P A, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening

- in a randomized trial [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 503-513.
- [3] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识 (2016年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1): 1-15.
- [4] Russell É, Conroy M J, Barr M P. Harnessing natural killer cells in non-small cell lung cancer [J]. *Cells*, 2022, 11(4): 605.
- [5] 滕华, 孙宁宁, 张利, 等. 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 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5643-5648.
- [6] 于法明, 姜东亮. 紫龙金片联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1184-1188.
- [7] 张晋韬, 吴万垠. 紫龙金片治疗老年非小细胞肺癌的真实世界疗效分析 [J]. 中草药, 2022, 53(22): 7177-7182.
- [8] 孔燕妮, 李妍, 徐至理, 等. 6种常用口服中成药联合铂类化疗治疗非小细胞肺癌的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2021, 52(2): 507-518.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 216-221.
- [10] 林丽珠, 王思愚, 黄学武. 肺癌中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(6): 1-17.
- [11] Su X L, Wang J W, Che H, et al. Clinical application and mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of lung cancer [J]. *Chin Med J*, 2020, 133(24): 2987-2997.
- [12] 桂越蓉, 王学谦, 李玉潇, 等. 肺癌中医证候要素及症状分布情况研究 [J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(4): 12-16.
- [13] 刘文瑞, 冯贞贞, 李建生. 基于文献的不同分期非小细胞肺癌患者中医证候、证素分布规律研究 [J]. 中医杂志, 2021, 62(18): 1635-1639.
- [14] 王学林, 王亮, 王鹏, 等. 杨明会从痰论治原发性肺癌经验 [J]. 北京中医药, 2022, 41(8): 867-869.
- [15] 董玉梅, 郭丽云, 祁月潇, 等. 紫龙金片联合铂类治疗肺癌的有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2022, 53(3): 806-817.
- [16] 黄争荣, 陈元美, 林浩, 等. 紫龙金片对肺癌患者术后免疫功能的调节作用 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2941-2944.
- [17] 李维廉, 王凤玮, 朱思伟, 等. 三维适形放疗联合中药紫龙金治疗老年中晚期 NSCLC 临床观察 [A] // 暨第十二届全国中西医结合肿瘤学术大会 [C]. 宁波: 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会, 2010: 6.
- [18] 吴鸿彬, 张洁. 紫龙金片对原发性肺癌化疗增效减毒作用的临床观察 [J]. 天津药学, 2006, 18(6): 29-30.
- [19] 李朕, 蔡钢, 李皖豫, 等. 紫龙金片联合表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌的真实世界疗效分析 [J]. 中医肿瘤学杂志, 2024, 6(2): 42-48.
- [20] 龚竹, 邹国荣, 曹小龙, 等. 肺腺癌 EGFR 突变患者一线化疗与靶向治疗生存分析 [J]. 海南医学, 2016, 27(3): 367-370.
- [21] Rittmeyer D, Lorentz A. Relationship between allergy and cancer: An overview [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 159(3): 216-225.
- [22] Hiltbrunner S, Spohn M L, Wechsler R, et al. Comprehensive statistical exploration of prognostic (bio-) markers for responses to immune checkpoint inhibitor in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Cancers*, 2021, 14(1): 75.
- [23] 张家晖. 肿瘤家族史与肺癌预后的回顾性队列研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2018.
- [24] 周俊, 吴峰, 王亚丽, 等. 恶性肿瘤家族史与非小细胞肺癌临床病理特征的关系 [J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(5): 324-326.

[责任编辑 潘明佳]