

导致内皮促凝机制启动,使蛋白C与蛋白S水平等抗凝物质水平下降及纤溶酶原激活物抑制剂-1水平增加,促进血栓形成。(6)中心静脉置管在恶性肿瘤患者治疗中应用广泛,以血栓及导管相关性感染为常见并发症,血流速度减缓、血管内皮损伤、外源性凝血通路启动、组织因子释放与血液高凝状态等可能为导管相关性感染的引发原因<sup>[9-10]</sup>。(7)D-D水平越高则血液黏稠度越高,血液瘀滞风险越高。

本研究中,恶性肿瘤合并VTE组患者1年死亡率明显高于恶性肿瘤组患者( $P < 0.05$ ),可见合并VTE可导致患者病情复杂度与控制难度增加,继而增加患者死亡风险,临床必须早期检出VTE并实施针对性的治疗,以期降低患者死亡风险,延长其生存周期。

综上所述,针对恶性肿瘤合并VTE相关危险因素早期采取防控措施,有助于降低VTE发生风险及患者死亡风险。

#### 〔参考文献〕

- (1) 马洁,计晓文,王东莉,等. 82例血液恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症患者的临床特点分析(J). 中国肿瘤临床, 2022, 49(3): 115-119.
- (2) 雷海科,李小升,龙波,等. 恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症患者的临床特点分析(J). 肿瘤防治研究, 2020, 47(4): 256-261.
- (3) 刘畅浩,黄妙玲,卢淮武,等. 卵巢恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症的因素分析(J). 重庆医科大学学报, 2021, 46(6): 655-658.
- (4) 陈文,徐磊. 肺癌合并肺血栓栓塞症的研究进展(J). 内蒙古医科大学学报, 2022, 44(2): 209-212.
- (5) 佟彤,阴赓宏,高红. 妇科围术期静脉血栓栓塞症的主要危险因素分析(J). 中国医刊, 2021, 56(5): 566-569.
- (6) 何秋立,孟娜娜,张蕊,等. 肿瘤内科住院患者静脉血栓栓塞症危险因素及2种风险评估模型预测价值研究(J). 社区医学杂志, 2023, 21(1): 30-35.
- (7) 甘荷霞,张秀萍,李芳,等. 恶性肿瘤住院患者静脉血栓的相关危险因素分析(J). 中外医疗, 2021, 40(29): 85-88.
- (8) 谭开宇,刘丹,舒彤. 基于Caprini血栓风险评估模型对妇科恶性肿瘤相关静脉血栓形成的风险预测(J). 肿瘤药学, 2022, 12(1): 126-131.
- (9) 王莹莹,周硕,袁亚杰,等. 两种模型预测消化系统恶性肿瘤患者静脉血栓栓塞症的比较研究(J). 重庆医学, 2022, 51(4): 624-629.
- (10) 周建西,代俊利,宋冀. Caprini血栓风险评估模型预测肺癌患者深静脉血栓形成风险的有效性研究(J). 大连医科大学学报, 2020, 42(1): 21-26.

〔文章编号〕 1007-0893(2023)08-0014-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.08.005

## 益气扶正养阴化痰法验方联合TKIs治疗IIIa~IV期EGFR突变型非小细胞肺癌的临床研究

陈劲智<sup>1</sup> 刘玉<sup>2</sup> 郑琴珠<sup>3</sup>

(1. 泉州市中医院, 福建 泉州 362000; 2. 泉州市医药研究所, 福建 泉州 362000; 3. 泉州市丰泽区泉秀街道社区卫生服务中心, 福建 泉州 362000)

〔摘要〕 目的: 观察益气扶正养阴化痰法验方联合酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗IIIa~IV期表皮生长因子受体(EGFR)突变型非小细胞肺癌对延缓TKIs耐药及患者生存质量的影响。方法: 回顾性分析2016年1月至2019年1月在泉州市中医院诊断为IIIa~IV期EGFR突变型非小细胞肺癌的80例病例,根据治疗方案不同归为对照组和观察组,各40例。对照组患者采用单纯给予EGFR-TKIs治疗,观察组患者在对照组基础上联合益气扶正养阴化痰法验方治疗,记录两组患者的生存质量,安全性,近期疗效和疾病进展时间。结果: 治疗后观察组患者生活质量改善明显优于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗期间两组患者均未发生III级以上的皮疹和腹泻。观察组患者皮疹发生率为75.00%,与对照组的77.50%比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );观察组患者腹泻发生率为52.5%,与对照组的55.00%比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组患者的疾病控制率(DCR)为82.50%,高于对照组的70.00%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组患者中位疾病进展时间为11.5月,观察组为15.0月,延缓TKIs耐药3.5月。经Logrank检验,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 益气扶正养阴化痰法验方联合TKIs

〔收稿日期〕 2023-02-01

〔作者简介〕 陈劲智,男,副主任医师,主要研究方向是中医内科学。

治疗 IIIa~IV 期 EGFR 突变型非小细胞肺癌可明显改善患者生存质量, 延缓患者耐药, 提高生存质量。

〔关键词〕 表皮生长因子受体突变型非小细胞肺癌; 益气扶正养阴化痰法; 酪氨酸激酶抑制剂; 酪氨酸激酶抑制剂耐药

〔中图分类号〕 R 734.2 〔文献标识码〕 B

### Yiqi Fuzheng Yangyin Huatan Prescription Combined with TKIs in the Treatment of Stage IIIa ~ IV EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer

CHEN Jin-zhi<sup>1</sup>, LIU Yu<sup>2</sup>, ZHENG Qin-zhu<sup>3</sup>

(1. Quanzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian Quanzhou 362000; 2. Quanzhou Institute of Medicine, Fujian Quanzhou 362000; 3. Quanxiu Street Community Health Service Center, Fengze District, Quanzhou City, Fujian Quanzhou 362000)

〔Abstract〕 Objective To observe the effect of Yiqi Fuzheng Yangyin Huatan prescription combined with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) on delaying TKIs resistance and quality of life of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant non-small cell lung cancer in stage IIIa ~ IV. Methods A retrospective analysis was performed on 80 patients diagnosed with stage IIIa ~ IV EGFR mutant non-small cell lung cancer in Quanzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2016 to January 2019, who were divided into a control group and an observation group according to different treatment regimen, with 40 cases in each group. Patients in the control group were treated with EGFR-TKIs alone, and patients in the observation group were treated with Yiqi Fuzheng Yangyin Huatan prescription on the basis of the control group. The quality of life, safety, short-term efficacy and time of disease progression of patients in the two groups were recorded. Results After treatment, the quality of life in the observation group was significantly better than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). No rash and diarrhea above grade III occurred in the two groups during treatment. The incidence of rash in the observation group was 75.00 % (30/40), which was not statistically significant compared with 77.50 % in the control group ( $P > 0.05$ ). The incidence of diarrhea in the observation group was 52.5 %, which was not statistically significant compared with 55.00 % in the control group ( $P > 0.05$ ). The disease control rate (DCR) of the observation group was 82.50 %, higher than that of the control group (70.00 %), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The median time to disease progression was 11.5 months in the control group, 15.0 months in the observation group, and 3.5 months of delayed TKIs resistance. Logrank test showed that the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Conclusion Yiqi Fuzheng Yangyin Huatan prescription combined with TKIs in the treatment of stage IIIa ~ IV EGFR mutant non-small cell lung cancer can significantly improve the quality of life of patients, delay drug resistance and improve survival benefits.

〔Keywords〕 Epidermal growth factor receptor mutant non-small cell lung cancer; Yiqi Fuzheng Yangyin Huatan prescription; Tyrosine kinase inhibitors; Tyrosine kinase inhibitor resistance

肺癌具有发病率和死亡率高等特征, 居各类恶性肿瘤首位, 其中主要为非小细胞肺癌<sup>[1]</sup>。而大部分患者失去了手术治疗的机会, 而现有化疗方案其疗效亦到达瓶颈期<sup>[2]</sup>。近年来, 以吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼为代表的表皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 为非小细胞肺癌患者提供了新的选择, 然而部分患者在接受 11 个月左右治疗后可出现缓慢进展, 并不能显著改善 5 年生存率<sup>[3]</sup>。中医认为肺癌基本病机为痰浊、气滞和血瘀。故治疗原则应以益气扶正、养阴化痰为主<sup>[4]</sup>。因此笔者将益气扶正养阴化痰法方用于治疗 IIIa-IV 期非小细胞肺癌行 EGFR-TKIs 治疗后出现继发耐药后患者, 现报道如下。

#### 1 资料与方法

##### 1.1 一般资料

回顾性分析 2016 年 1 月至 2019 年 1 月在泉州市中

医院诊断为 IIIa~IV 期 EGFR 基因突变型非小细胞肺癌的 80 例病例, 根据治疗方案不同归为对照组和观察组, 各 40 例。观察组男性 21 例, 女性 19 例; 年龄 50~75 岁, 平均年龄 (63.59 ± 5.08) 岁; 病理类型: 鳞癌 32 例, 腺癌 8 例; 突变类型: 19 号外显子 21 例, 21 号外显子 19 例。对照组男性 20 例, 女性 20 例; 年龄 50~75 岁, 平均年龄 (64.65 ± 5.32) 岁; 病理类型: 鳞癌 33 例, 腺癌 7 例; 突变类型: 19 号外显子 20 例, 20 号外显子 20 例。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

##### 1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 均经组织学证实为 IIIa 或 IV 期肺腺癌; (2) EGFR 19 位点或 21 位点外显子突变阳性者; (3) 原发性肿瘤; (4) 生存期预计大于 6 个月; (5) 至少具有 1 个可客观评价的病灶; (6) 体力状况评分 (performance status, PS) ≤ 2 分; (7) 至少接受

1 疗程的标准化疗失败后并行一、二、三线应用吉非替尼或埃克替尼治疗，直至出现严重不良反应或病情进展；

(8) 符合中医气阴两虚、肺癆痰热型辨证标准，气阴两虚证：症见干咳痰少，咳声低微，肺癆痰热：症见有痰中带血，胸闷气促，唇燥口干；(9) 对本研究知情并同意，依从性良好。

1.2.2 排除标准 (1) 生存期 < 6 个月；(2) 不耐受本研究药物者；(3) 合并脏器功能严重不全等疾病；(4) 临床资料不完整；(5) 依从性差患者。

### 1.3 方法

1.3.1 对照组 单纯给予 EGFR-TKIs 治疗，应用吉非替尼(阿斯利康制药有限公司，国药准字 H20090759) 250 mg · d<sup>-1</sup>，1 次 · d<sup>-1</sup>；埃克替尼(贝达药业股份有限公司，国药准字 H20110061) 125 mg · d<sup>-1</sup>，1 次 · d<sup>-1</sup>。4 周为 1 个疗程，连续治疗 3 个疗程。

1.3.2 观察组 在对照组基础上联合益气扶正养阴化痰法验方，组方：生黄芪 30 g，太子参 30 g，石斛 15 g，麦冬 15 g，生地黄 15 g，莪术 10 g，夏枯草 15 g，山慈菇 15 g，浙贝母 15 g，玄参 15 g，款冬花 20 g，炙紫苑 10 g，炙鸡内金 10 g。大便干甚者加大黄 5 g；夜寐不安者加酸枣仁 12 g；胸痛甚者加延胡索 10 g；瘀血阻络者加三七粉 10 g；气虚津亏者加山药 15 g、党参 15 g。1 剂 · d<sup>-1</sup>，水煎服，取汁 400 mL，200 mL · 次<sup>-1</sup>，分早晚服用。4 周为 1 个疗程，连续治疗 3 个疗程。

### 1.4 观察指标

1.4.1 生活质量 应用 Karnofsky 行为状况评分评价患者治疗前后的生活质量<sup>[5]</sup>，提高：治疗结束后较治疗前评分增加 10 分及以上；稳定：评分增加 10 分以内；降低：评分减少 10 分以上。

1.4.2 安全性 观察和判定用药期间的不良反应，按照世界卫生组织抗癌药物急性和亚急性毒性表现和分级标准进行观察和判定，分为 0~IV 度<sup>[6]</sup>。

1.4.3 近期疗效 治疗结束后参照实体瘤疗效评价标准判断临床疗效<sup>[7]</sup>，完全缓解 (complete response, CR)：所有病灶完全消失；部分缓解 (partial response, PR)：各病灶最大直径总和减少 > 30%；稳定 (stable disease, SD)：处于 PR 和进展 (progressive disease, PD) 之间；PD：各病灶最大直径总和增加 > 20% 或出现新病灶。疾病控制率 (disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD) / 总例数 × 100%。

1.4.4 随访 随访并记录所有入选患者的生存时间 (d)，起点为开始服用 EGFR-TKI 药物，随访终点为疾病进展或死亡的时间。随访截止 2021 年 12 月。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理，计量资料以

$\bar{x} \pm s$  表示，采用 *t* 检验，不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示，两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验， $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的生活质量比较

治疗后观察组患者生活质量改善明显优于对照组，差异具有统计学意义 ( $Z = -3.498, P < 0.05$ )，见表 1。

表 1 两组患者的生活质量比较 ( $n = 40, n(\%)$ )

组别	提高	稳定	降低
对照组	12(30.00)	16(40.00)	12(30.00)
观察组	18(45.00)	14(35.00)	8(20.00)

### 2.2 两组患者不良反应情况比较

治疗期间两组患者均未发生 III 级以上的皮疹和腹泻。观察组患者皮疹发生率为 75.00% (30/40)，与对照组的 77.50% (31/40) 比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；观察组患者腹泻发生率为 52.5% (21/40)，与对照组的 55.00% (22/40) 比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.3 两组患者近期疗效比较

观察组患者的 DCR 为 82.50%，高于对照组的 70.00%，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

表 2 两组患者近期疗效比较 ( $n = 40, \text{例}$ )

组别	CR	PR	SD	PD	DCR/%
对照组	1	2	25	12	70.00
观察组	1	4	28	7	82.50 <sup>a</sup>

注：CR—完全缓解；PR—部分缓解；SD—稳定；PD—进展；DCR—疾病控制率。  
与对照组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组患者疾病进展时间比较

对照组患者中位疾病进展时间为 11.5 月，观察组为 15.0 月，延缓 TKIs 耐药 3.5 月。经 Logrank 检验，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见图 1。

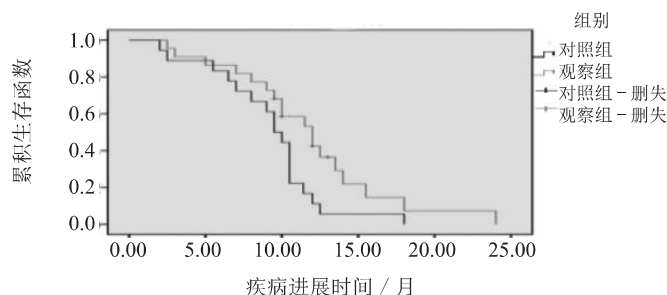


图 1 两组患者疾病进展时间

## 3 讨论

非小细胞肺癌是最为常见的肺癌，大部分患者就诊

时失去了手术治疗的机会,目前,非小细胞肺癌放化疗治疗基本已进入平台期<sup>[8]</sup>。因此基于 TKIs 的靶向药物成为非小细胞肺癌患者新的选择。尽管治疗 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌患者具有良好的临床疗效,但几乎所有初治有效的患者在经过缓解 3~9 个月后,均不可避免地发生 TKIs 耐药,从而导致病情进展<sup>[9]</sup>。然而,目前尚未出现有效克服方法。

大量临床研究表明,中医药联合靶向药物治疗具有减毒增效之功效<sup>[10]</sup>。中医认为肺癌的根本病机即为正气不足和痰瘀积结所致。因此,中医应采取扶正与祛邪、阴阳调节相结合的治疗方法。故本研究观察采用益气扶正养阴化痰法方是否能延缓 EGFR-TKIs 耐药。益气扶正养阴化痰法由生黄芪、太子参、石斛、麦冬、生地黄、莪术、夏枯草、山慈菇、浙贝母、玄参、款冬花、炙紫苑、炙鸡内金组成,是中医药治疗肺癌之基本治法。本研究结果显示 EGFR-TKIs 联合益气扶正养阴化痰法方治疗后患者生活质量、疗效等级改变明显优于单纯 EGFR-TKIs 治疗,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明益气扶正养阴化痰法方联合 EGFR-TKIs 可以更加明显改善患者生存质量。安全性结果表明观察组并不会增加不良反应,安全性相当。近期疗效结果显示,相较于对照组,观察组患者 DCR 明显更优,而疾病进展时间延长 3.5 个月,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示益气扶正养阴化痰法方具有一定的延缓或防治 TKIs 耐药的作用。之所以具有上述作用,主要与益气扶正养阴化痰法方相关,方中黄芪和太子参补气生津和固表升阳,是为君药,现代药理学显示黄芪具有免疫调节、抗氧化等多种功效,太子参具有抗疲劳、增强免疫、抗菌、抗氧化等诸多药理功效,两者联合可提高肺癌患者免疫功能,增强对肿瘤细胞的杀伤作用<sup>[11]</sup>。玄参清热凉血,泻火解毒,为臣药,现代药理学显示玄参具有抗炎、增强免疫、抗肿瘤、抗疲劳等作用。款冬花、炙紫苑、浙贝母以补肺祛痰止咳,现代药理学显示三者均有抗炎、止咳、祛痰、平喘等药理活性,三者联用可增强患者的临床症状缓解作用,改善生活质量<sup>[12]</sup>。炙鸡内金健胃消食,莪术解毒散结,化痰消积,现代药理学结果显示炙鸡内金和莪术具有改善胃肠道功能和减毒作用,两者联用可以减轻靶向治疗药物的毒性作用<sup>[13]</sup>。石斛益胃生津,滋阴清热,麦冬养阴生津,润肺止咳,现代药理学显示石斛和麦冬具有抗肝损伤、抗肿瘤及提高机体免疫功能等作用<sup>[14]</sup>,生地黄清热生津,夏枯草清肝泻火,散结消肿,山慈菇清热解毒,化痰散结,现代药理学显示生地黄,夏枯草和山慈菇具有抗炎、抗肿瘤等诸多药理效果<sup>[15]</sup>,诸药合用,既能提高机体免疫功能,增强抗肿瘤作用,同时还能缓解毒性作用,减轻对机体损害,最终实现缓解 TKIs 治疗的患者

耐药,获得更长的生存期。

综上所述,益气扶正养阴化痰法方联合 TKIs 治疗 IIIa~IV 期 EGFR 突变型非小细胞肺癌可延缓 TKIs 耐药,提高生存质量。但鉴于本研究例数较少,疗程较短,随访时间也较短,因此,今后工作中需增加研究病例数量,同时延长治疗周期,观察其对远期生存的影响,进一步证实益气扶正养阴化痰法方的临床治疗作用。

#### 〔参考文献〕

- (1) Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants (J). Chin Med J(Engl); 2022, 135(5): 584-590.
- (2) 杨雪飞,叶知锋,张晓丽,等.益气养阴散结方联合 EGFR-TKIs 治疗 EGFR-TKIs 继发耐药的晚期非小细胞肺癌的临床研究 (J). 中华中医药学刊, 2018, 36(2): 442-445.
- (3) 张帆,颜娟,张志林,等.酪氨酸激酶抑制剂在非小细胞肺癌治疗中应用的研究进展 (J). 山东医药, 2020, 60(23): 99-102.
- (4) 李光达,马云飞,程培育,等.中药逆转 EGFR-TKI 治疗 NSCLC 获得性耐药的分子机制及研究进展 (J). 中医药导报, 2020, 26(1): 114-118.
- (5) 周晴晴,李慧杰,李秀荣.中医药逆转 EGFR-TKIs 治疗非小细胞肺癌获得性耐药研究进展 (J). 亚太传统医药, 2020, 16(9): 206-210.
- (6) 王玉璜,钱昌顺,陈仕林,等.MWA 联合化疗治疗中晚期肺癌患者的近远期疗效分析 (J). 中国临床医学影像杂志, 2021, 32(10): 722-725.
- (7) 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准—RETCST (J). 循证医学, 2004, 4(2): 85-111.
- (8) 张智博,李晔,袁方,等.免疫检查点抑制剂治疗 EGFR-TKI 耐药晚期非小细胞肺癌的疗效及不良反应 (J). 中国肿瘤临床, 2020, 47(1): 24-28.
- (9) Siegel RL, Miller KD, Dvm A. Cancer statistics (J). CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 1-7.
- (10) 蒋帆,蒋益兰,唐蔚,等.中医药联合靶向药物治疗中晚期肺癌的 Meta 分析 (J). 湖南中医杂志, 2021, 37(5): 141-147.
- (11) 王峰,王立新,刘芳茹,等.基于网络药理学探讨黄芪太子参药对减轻蒽环类药物心脏毒性的作用机制 (J). 中医杂志, 2021, 62(11): 994-1000.
- (12) 谭梅傲,曹敏,余世锋,等.基于网络药理学探讨"紫苑-款冬"药理作用机制 (J). 中药材, 2019, 42(7): 1646-1649, 1651.
- (13) 王楠,顾笑妍,吴怡,等.鸡内金的临床应用及药理作用研究概况 (J). 江苏中医药, 2021, 53(1): 77-81.
- (14) 刘敬,邓仙梅,赵斌,等.铁皮石斛药理作用研究进展 (J). 亚太传统医药, 2017, 13(15): 27-30.
- (15) 杨益,郭纯,蔺晓源,等.基于网络药理学研究夏枯草主要化学成分的抗肿瘤作用机制 (J). 肿瘤药学, 2020, 10(6): 675-680.