

老年晚期非小细胞肺癌的生存研究及影响因素分析

黄婉怡¹ 赵丽红² 田建辉² 徐蔚杰² 周蕾² 姚逸临² 慕晓艳² 肖凌²

刘吟絮² 朱丽华² 侯宛昕² 尤圣富³ 李和根² 周之毅²

(1 上海中医药大学,上海,201203; 2 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科,上海,200032;

3 上海中医药大学附属龙华医院临床评价中心,上海,200032)

摘要 目的:探讨中西医结合治疗对老年晚期非小细胞肺癌患者生存期的影响,确定预后因素和中医药治疗的优势人群,为个体化治疗方案提供一定的参考依据。方法:回顾性分析2011年1月至2015年12月上海中医药大学附属龙华医院肿瘤三科收治的老年晚期非小细胞肺癌住院患者74例,根据治疗手段分为化疗组19例,中药组21例,中药联合化疗组34例。结果:中药组、化疗组和联合组的中位生存期分别为761、521和769 d,中位疾病无进展生存期分别为239、195和245 d,组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);3组1年生存率分别为89%、67%和67%,3年生存率分别为27%、16%和37%,5年生存率分别为9%、0%和17%。单因素分析得出中药静脉治疗 ≥ 8 疗程或口服中药 ≥ 6 月($P < 0.01$, $r = 0.48$)、靶向治疗时间 ≥ 1 年($P < 0.01$, $r = 0.33$)和并发症($P < 0.01$, $r = -0.28$)为预后影响因素。对靶向和化疗进行分层后,仍得出中药干预为预后因素。多因素分析同样得出中药干预(OR = 0.09)和靶向治疗(OR = 0.15)为预后影响的独立因素。结论:中西医结合治疗可为老年晚期非小细胞肺癌群体带来获益。

关键词 老年;非小细胞肺癌;中药;生存分析;回顾性研究

Survival Rate and Impact Factor Analysis of Treating Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Elderly Patients

Huang Wanyi¹, Zhao Lihong², Tian Jianhui², Xu Weijie², Zhou Lei², Yao Yilin², Mu Xiaoyan²,

Xiao Lin², Liu Yinxiu², Zhu Lihua², Hou Wanxin², You Shengfu³, Li Hegen², Zhou Zhiyi²

(1 Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 3 Clinical Evaluation Center, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of integrative Traditional Chinese Medicine (TCM) and Western Medicine cancer treatment regimen's impact on survival time and rate, prognosis factors, and the suitable treatment group of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer; and to provide a concrete reference for planning an individual's cancer treatment regimen.

Methods: Retrospective analysis was used to analyze 74 cases of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer in Longhua Hospital Oncology Department from January 2011 to December 2015; and the patients were divided into chemotherapy group ($n = 19$), traditional Chinese medicine (TCM) group ($n = 21$), and chemotherapy combined with traditional Chinese medicine ($n = 34$). **Results:** The median survival time of TCM, chemotherapy and the combined group were 761 days, 521 days and 769 days respectively. The median progression free survival time was 239 days, 195 days and 245 days respectively ($P > 0.05$). In addition, 1-year survival rate are 89%, 67% and 67% respectively; 3-year survival rates were 27%, 16% and 37% respectively; and 5-year survival rates were 9%, 0%, and 17% respectively. Moreover, the univariable analysis showed receiving TCM intravenously 8 treatments or orally 6 months ($P < 0.01$, $r = 0.48$), targeted therapy time 1 year ($P < 0.01$, $r = 0.33$), comorbidity ($P < 0.01$, $r = -0.28$) are the prognosis factors. After stratifying both targeted therapy and chemotherapy data, we still found TCM intervention played an important prognosis impact factor. Multivariate analysis also concluded that TCM intervention (OR = 0.09) and targeted therapy (OR = 0.15) were the independent prognosis factors. **Conclusion:** Elderly patients with advanced non-small cell lung cancer can benefit from receiving the integrative Traditional Chinese Medicine and Western Medicine cancer treatment regimen.

Key Words Aged; Non-small cell lung cancer; Traditional Chinese Medicine; Survival analysis; Retrospective study

中图分类号:R734.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.045

基金项目:十三五“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09304001)——恶性肿瘤等疾病示范性中药新药临床评价技术平台建设;上海市科委中医引导类项目(12401905700);上海市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12016114)——基于 CTC 检测中西医结合精准干预非小细胞肺癌术后的预后研究

作者简介:黄婉怡(1991.04—),女,马来西亚籍,博士研究生在读,研究方向:中西医结合肿瘤治疗;E-mail:13262567660@126.com

通信作者:李和根(1965.03—),男,学士,主任医师,研究方向:中西医结合肿瘤治疗;E-mail:shlaogen@163.com;周之毅(1977.07—),男,博

士,主任医师,研究方向:中西医结合肿瘤治疗;E-mail:zhouzhiyi77@hotmail.com

世界卫生组织(WHO)发布的数据显示,中国地区肺癌的发病率和死亡率居各恶性肿瘤之首^[1],临床上57%以上的肺癌患者确诊时已属晚期,69.10%的患者确诊时年龄 ≥ 65 岁^[2]。

目前,老年晚期非小细胞肺癌(Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC)的主要治疗方法为化疗和靶向治疗^[3]。然而,如何在疗效、不良反应、经济负担与生存获益之间权衡并确定其治疗方案,则存在一定的矛盾和局限性。本研究通过回顾性分析,探讨中西医结合治疗对老年晚期 NSCLC 生存期的影响,确定预后因素及优势人群,为老年晚期 NSCLC 的中西医结合治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年1月至2015年12月上海中医药大学附属龙华医院肿瘤三科收治的老年晚期 NSCLC 住院患者,共74例,分为中药组、化疗组和中药联合化疗组(联合组)。

分组标准:1)中药组:未行化疗或化疗治疗1次后出现III度以上骨髓抑制或消化道不良反应,放弃化疗,改行中药治疗;中药治疗 ≥ 3 个月者。2)化疗组:一线化疗期间未联合中药治疗,化疗结束后行中药治疗 < 3 个月者。3)联合组:化疗同步联合中药治疗,中药治疗 ≥ 3 个月者;或一线化疗期间未联合中药治疗,但化疗结束后2个月内接受中药治疗 ≥ 3 个月者。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 1)临床诊断依据《2010年中国肺癌临床指南》^[4]。2)病理诊断依据1999年《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[5]。3)分期依据2009年国际肺癌研究联合会(IASLC)修订的肺癌TNM分期标准。

1.2.2 中医诊断标准 按患者首次入院确定的中医证型,分型标准参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]和《上海市中医病证诊疗规范》^[7],分为气阴两虚、肺脾两虚和脾肾两虚3种证型。

1.3 纳入标准 1)经细胞学或组织病理学证实为原发性 NSCLC。2)年龄 ≥ 65 岁。3)首次确诊属于IV期者。

1.4 排除标准 1)病史不完整者。2)仅接受中药治疗,但中药治疗时间 < 3 个月者。3)中药联合化疗治疗,但中药治疗 < 3 个月者。

1.5 脱落与剔除标准 生存期 < 3 个月者。因为是回顾性分析,因此在纳入符合标准的病例后,再去查找生存期。发现患者从确诊至死亡日期小于3个

月,则剔除病例。

1.6 治疗方法

1.6.1 中药组 根据辨证分型,采用口服汤药和中药静脉用药。中药汤剂选方用药,结合辨证与辨病。气阴两虚证选用益气养阴、清热化痰之沙参麦冬汤合生脉饮加减;肺脾气虚证用益气健脾、化痰散结之六君子汤加减;脾肾两虚证用健脾益肾、化痰解毒之四君子汤合二仙汤加减。辨病加用清热解毒、软坚化痰的抗癌中药如石上柏、石见穿、白花蛇舌草、七叶一枝花、山慈菇、夏枯草等。中成药静脉用药选用康艾注射液、华蟾素注射液、艾迪注射液、康莱特注射液、参麦注射液,伴癌性疼痛的出血用岩舒注射液;伴脑转移用鸦胆子油乳注射液;伴恶性胸腹水用榄香烯乳注射液。

1.6.2 化疗组 采用常规方案(NP、NC、TP、TC、GC、AC、N、A等),PS 0~1分者,予含铂双药化疗;PS 2分者予单药化疗。NP方案:长春瑞滨 25 mg/m^2 ,d1,d8;顺铂 75 mg/m^2 ,d1。NC方案:长春瑞滨 25 mg/m^2 ,d1,d8;卡铂 $\text{AUC}5 \sim 6$,d1。TP方案:紫杉醇 $135 \sim 175 \text{ mg/m}^2$,d1;顺铂 75 mg/m^2 ,d1。TC方案:紫杉醇 $135 \sim 175 \text{ mg/m}^2$,d1。卡铂 $\text{AUC}5 \sim 6$,d1。GC方案:吉西他滨 1000 mg/m^2 ,d1,d8;卡铂 $\text{AUC}5 \sim 6$ dl。AC方案:培美曲塞 500 mg/m^2 ,dl。卡铂 $\text{AUC}5 \sim 6$,dl。N单药:长春瑞滨 30 mg/m^2 ,d1,d8。A方案:培美曲塞 500 mg/m^2 ,d1。化疗期间予常规镇吐、抗过敏等药物。

1.6.3 联合组 化疗与口服汤药和中成药静脉用药联合使用治疗。

1.7 观察指标 1)主要指标:中位生存期(median Overall Survival, mOS)、中位疾病无进展生存期(Median Progression Free Survival, mPFS)和1、3、5年生存率。2)次要指标:预后影响因素。3)并发症评估:采用简化并发症评分(Simplified Comorbidity Score, SCS)^[8-9]。

1.8 疗效判定标准 1)上海市患者利用上海疾病预防控制中心肿瘤登记系统进行查询,外地患者以电话随访或病历记录随访。2)生存期(Overall Survival, OS):自病理确诊日期算起,至病历或系统记录死亡、随访家属告知患者死亡的时间,2个时间的差值为生存期,并以天(d)为单位。3)疾病无进展生存期(Progression Free Survival, PFS):自病理确诊日算起,至病历记录“疾病发展(PD)”的时间,2个时间的差值为PFS,并以天(d)为单位。4)随访结局的判定——完全数据/删失数据^[10]:

a. 患者死于肺癌, 终止时间为其死亡时间, 记录为完全数据; b. 患者死于其他与研究疾病无关的原因, 其终止时间为死亡时间, 记录该患者为删失数据(参考《国际疾病分类(ICD-10)》); c. 患者存活但中途失访, 则其最后一次访问时间为终止时间, 记录该患者为删失数据; d. 截至随访截止日期, 观察对象仍存活, 则终止时间为随访截止日期, 记录该患者为删失数据。5) 随访截止日期: 2016年12月31日。

1.9 统计学方法 采用SPSS Statistics 21.0统计软件对数据进行分析。基线资料中, 计量资料不符合正态分布, 使用Kruskal-Wallis H检验。计数资料运用Fisher确切概率。生存分析用Kaplan-Meier法得出mOS和mPFS。1、3、5年生存率用寿命表法得出。单因素分析采用Log-Rank检验, 相关分析用Spearman秩相关系数(r)。相关系数的取值为-1~1之间, 绝对值越接近1, 说明相关性越强, 反之亦然。多因素分析采用Logistic回归, 得出比值比(Odds

Ratio, OR)。当OR > 1时, 说明暴露有较高的发病危险性, 暴露与疾病之间为正关联; 反之, 当OR < 1时, 说明暴露有保护作用, 暴露与疾病之间为负关联。疾病与暴露联系越密切, 比值比的数值越大。以P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 74例老年晚期NSCLC患者, 年龄65~87岁, 其中男52例, 女22例。3组的年龄、病理类型、中医证型和靶向治疗时间经基线比较, 差异无统计学意义(P > 0.05), 具有可比性。见表1。

2.2 生存分析 中药组、化疗组和联合组的mOS分别为761、521和769 d, mPFS分别为239、195和245 d, 3组比较差异均无统计学意义(P = 0.54, P = 0.29, 均P > 0.05)。见表2。

2.3 1年、3年、5年生存率 中药组、化疗组和联合组的1年生存率分别为89%、67%和67%, 3年生存率分别为27%、16%和37%, 5年生存率分别为9%、0%和17%。

表1 3组基线资料构成比较

组别	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	病理类型(例)			中医证型(例)			靶向治疗时间(例)		
		腺癌	鳞癌	其他	气阴两虚	肺脾气虚	脾肾两虚	无	<1年	1年
中药组(n=19)	72.004.28	14	5	0	9	9	1	12	2	5
化疗组(n=21)	69.004.86	15	6	0	13	8	0	12	5	4
联合组(n=34)	69.004.86	25	6	3	19	15	0	19	8	7

表2 3组的OS和PFS比较(d)

组别	OS				PFS			
	($\bar{x} \pm s$)	95% CI	M ± S	95% CI	($\bar{x} \pm s$)	95% CI	M ± S	95% CI
中药组(n=19)	953.87 ± 237.61	488.14 ~ 1419.59	761.00 ± 169.77	428.26 ~ 1093.74	298.79 ± 66.11	169.21 ~ 428.37	239.00 ± 20.31	199.19 ~ 1093.74
化疗组(n=21)	680.30 ± 94.87	494.36 ~ 866.24	521.00 ± 196.49	135.88 ~ 906.12	230.14 ± 36.71	158.18 ~ 302.10	195.00 ± 53.40	90.33 ~ 299.67
联合组(n=34)	907.84 ± 120.14	672.36 ~ 1143.31	769.00 ± 266.32	247.02 ~ 1290.98	383.94 ± 77.26	232.50 ~ 535.38	245.00 ± 21.87	202.14 ~ 287.86

表3 老年晚期NSCLC患者的预后影响因素分析(d)

预后相关因素	OS			PFS		
	mOS	95% CI	P(r)	mPFS	95% CI	P(r)
中药干预时间						
静脉治疗 < 8 疗程或口服中药 < 6 月(n=41)	421	385.54 ~ 456.463	<0.01(0.48)	179	108.74 ~ 249.26	<0.01(0.45)
静脉治疗 8 ~ 11 疗程或口服中药 6 ~ 11 月(n=19)	1007	616.11 ~ 1397.89		253	224.56 ~ 281.44	
静脉治疗 ≥ 12 疗程或口服中药 ≥ 12 月(n=14)	1160	931.05 ~ 1388.95		314	213.16 ~ 414.84	
靶向						
无(n=43)	476	184.20 ~ 767.81	<0.01(0.33)	222	177.03 ~ 266.98	0.03(<0.001)
靶向 < 12 月(n=15)	421	395.42 ~ 446.58		152	61.11 ~ 242.89	
靶向 ≥ 12 月(n=16)	1244	1182.75 ~ 1305.25		267	253.39 ~ 280.61	
SCS 并发症评分						
0 ~ 7 分(n=61)	765	668.85 ~ 861.15	<0.01(-0.28)			
≥ 8 分(n=13)	331	178.23 ~ 483.77				
吸烟史						
无(n=46)	769	619.15 ~ 918.85	0.41(-0.24)			
有(n=28)	436	181.78 ~ 690.11				

表4 老年晚期 NSCLC 患者的预后影响因素分层分析(d)

预后相关因素	mOS	95% CI	P(r)	mPFS	95% CI	P(r)
未行靶向治疗						
静脉治疗 <8 疗程或口服中药 <6 个月 (n=26)	403	288.76 ~ 517.24	<0.01 (0.51)	179	100.30 ~ 257.70	<0.01 (0.55)
静脉治疗 8 ~ 11 疗程或口服中药 6 ~ 11 个月 (n=8)	364	0.00 ~ 1 009.05		175	0.000 ~ 564.45	
静脉治疗 ≥12 疗程或口服中药 ≥12 个月 (n=9)	1160	111.08 ~ 2 208.92		385	303.19 ~ 466.81	
行靶向治疗						
静脉治疗 <8 疗程或口服中药 <6 个月 (n=15)	521	260.66 ~ 781.34	<0.05 (0.38)	152	37.13 ~ 266.88	0.13 (0.08)
静脉治疗 ≥8 疗程或口服中药 ≥6 个月 (n=16)	1244	1 032.77 ~ 1 455.23		256	228.56 ~ 283.44	
行化疗						
静脉治疗 <8 疗程或口服中药 <6 个月 (n=32)	407	323.84 ~ 490.16	<0.01 (0.48)	152	85.48 ~ 218.53	<0.01 (0.48)
静脉治疗 8 ~ 11 疗程或口服中药 6 ~ 11 个月 (n=15)	769	0.00 ~ 1 575.60		253	227.75 ~ 278.25	
静脉治疗 ≥12 疗程或口服中药 ≥12 个月 (n=11)	1251	44.19 ~ 2 457.81		357	98.05 ~ 615.95	
未化疗						
静脉治疗 <8 疗程或口服中药 <6 个月 (n=9)	487	358.18 ~ 615.82	0.12 (0.62) [△]	195	34.30 ~ 355.70	<0.01 (0.53)
静脉治疗 ≥8 疗程或口服中药 ≥6 个月 (n=7)	980	618.28 ~ 1 341.72		314	206.22 ~ 421.78	

表5 NSCLC 预后影响因素的有序多分类 Logistic 回归分析

选入变量	OR	P	95% CI for EXP(B)	
			Lower	Upper
中药干预时间				
静脉治疗 <8 疗程或口服中药 <6 个月 (n=41)	0.09	<0.01	-3.65	-1.13
静脉治疗 8 ~ 11 疗程或口服中药 6 ~ 11 个月 (n=19)	0.12	<0.01	-3.50	-0.75
静脉治疗 ≥12 疗程或口服中药 ≥12 个月 (n=14)	1	-	-	-
靶向时间				
无 (n=43)	0.15	<0.01	-3.16	-0.67
靶向 <12 月 (n=15)	0.08	<0.01	-4.00	-1.09
靶向 ≥12 月 (n=16)	1	-	-	-
SCS 并发症				
0 ~ 7 分 (n=61)	2.80	0.14	-0.33	2.39
≥8 分 (n=13)	1	-	-	-
吸烟				
无 (n=46)	0.97	0.97	-1.04	0.99
有 (n=28)	1	-	-	-

2.4 预后影响因素分析

2.4.1 单因素分析 对老年晚期 NSCLC 患者的临床特征和治疗情况与生存期 (OS、PFS) 进行单因素分析,发现中药干预、靶向治疗与并发症为预后 (OS) 影响因素并具有相关性,且前两者为 PFS 的影响因素。年龄、病理类型、中医证型、化疗、放疗、家族史和吸烟史则未发现为预后影响因素,但吸烟史与 OS 具有相关性。见表 3。

2.4.2 单因素分层分析 以靶向治疗和化疗作为分层因素,同样得出中药干预为预后影响因素。见表 4。

2.4.3 多因素分析 经单因素分析,与生存期相关的预后因素纳入多因素分析。结果得出中药干预和靶向治疗为影响预后的独立因素。见表 5。

3 讨论

原发性支气管肺癌是原发于支气管黏膜和肺泡

壁的恶性肿瘤^[11],可分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌,以前者居多^[12]。属中医学“肺积”“息贲”等范畴,其病因病机与正气虚邪毒外侵、气机不畅、痰血搏结密切相关^[13]。如《医宗必读·积聚》曰:“积之成也,正气不足,而后邪气踞之”。

上个世纪 70 年代,国医大师刘嘉湘教授首先提出“扶正法”治疗肺癌^[14],结合肺喜润而恶燥的生理特点,认为邪毒蕴肺,最易耗气伤阴,故病理以气阴两虚多见。在非小细胞肺癌的中医治疗中,注重辨证论治,扶正固本,标本兼顾。刘教授认为肺癌发生的根本在于正气不足,邪毒侵肺,肺失宣降,津液不布,聚津为痰,痰凝气滞,瘀阻脉络,痰气瘀毒交结,形成肺部积块。是一种本虚标实,因虚而致病,因虚而至实,全身属虚,局部属实的疾病。

老年患者作为晚期 NSCLC 的主要群体,因对年龄因素的不乐观态度,仅有 25.80%^[15] 的患者接受

了一线化疗。本次研究通过评估 SCS 分值,在单因素分析中得出预后影响因素为并发症,而非年龄,与 Annis^[16]和宋作顺等^[17]的研究结果一致。SCS 评估表是 Colinet B 等^[9]专为肺癌患者所设计,相比 CCI 指数(Charlson Comorbidity Index),减少了对结缔组织病、消化性溃疡疾病和肝脏等疾病的评估,操作更为简单和省时、特异性更高,对预后的评估更准确^[7-8]。而本次研究未发现吸烟为预后影响因素,但与 OS 具有相关性($r = -0.24, P < 0.05$)。

本研究发现,中药干预为预后影响因素并具有相关性,进一步对靶向和化疗因素进行分层分析后同样发现了中药干预的优势,多因素分析也得到了阳性结果,这与学科的前期研究结果^[18-19]一致。在本次分组研究中,中药组、化疗组和联合组的 OS (761、521 和 769 d)和 PFS (239、195 和 245 d)比较,差异无统计学意义,但中药联合化疗组较化疗组具有延长趋势,这与游捷^[20]和周之毅^[21]的研究结果相似。游捷等^[20]开展的前瞻性研究,将 91 例老年晚期 NSCLC 患者随机分为中药组、化疗组和中医加化疗组。中药组口服中药联合中药静脉滴注,化疗组接受标准化疗,中医加化疗组则 2 种治疗方法联合使用。结果,中药组、化疗组和中医加化疗组的 mPFS 分别为 168、129、202 d,3 组比较差异有统计学意义。另由周之毅等^[21]开展的随机对照研究则将 82 例老年晚期 NSCLC 随机分为化疗组和中药联合组。2 组均接受标准的化疗方案治疗和中医辨证,中药联合组则口服对证的中药颗粒剂,化疗组则予以颗粒安慰剂。经过 4 个周期的治疗后,得出以下结果,化疗和中药联合组的 mPFS 分别为 195 d 和 255 d,化疗和中药联合组 mOS 分别为 420 d 和 533 d,2 组 OS 和 PFS 比较,差异有统计学意义。

多项研究^[22-24]显示,中药联合化疗相比单纯化疗在提高生命质量、降低不良反应和调节免疫等方面均具有优势。这可能与中药的调节肿瘤免疫微环境^[25]、诱导癌细胞凋亡^[26]、抑制免疫逃逸^[27]和逆转化疗耐药^[28]等的的作用有关。从中医学角度,中药汤剂通过调整患者脏腑气血阴阳之盛衰,补其不足,泻其有余,使气血阴阳达到平衡,则正气自复。《医宗必读》:“正气与邪气,势不两立,一胜则一负”,故治以扶正为主,祛邪为辅,达到“治癌留人”“带瘤生存”的目的^[14]。

此外,虽基因驱动原因不明的老年患者首选化疗^[3],但单药^[29-31]或双药^[32-33]的选择仍存在不同意见。本次研究未能从单因素分析中发现化疗为预后

影响因素,其中的原因可能包括样本量不足和其他因素,如中药干预、靶向治疗和化疗疗程不同等。

总结,在合适人群中,靶向和化疗能为老年晚期非小细胞肺癌患者带来获益,但中西医结合治疗效果更为显著。而对于不适合常规化疗及靶向治疗的老年晚期患者,中药治疗也取得了令人满意的疗效,故认为老年晚期 NSCLC 群体应积极接受中西医结合治疗。

参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.

[2] Bethesda, MD. SEER Cancer Statistics Factsheets: Lung and Bronchus Cancer, National Cancer Institute [DB/OL]. (2016-04) [2016-08-01] <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.

[3] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4 2017. [DB/OL]. (2017. 1. 18) [2017. 3. 1] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

[4] 中国抗癌协会. 中国肺癌临床指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010; 12-15.

[5] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范 [S]. 第九分册. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1997; 737-781.

[6] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002; 216-221.

[7] 上海市卫生局. 上海市中医病证诊疗常规 [M]. 2 版. 上海: 上海中医药大学出版社, 2003; 128-129.

[8] 王延风, 杨敏, 彭黎黎, 等. 合并症对老年非小细胞肺癌患者预后及生存影响 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2012, 19(3): 213-217.

[9] Colinet B, Jacot W, Bertrand D, et al. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non small cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index [J]. B J Cancer, 2005, 93: 1098-1105.

[10] 史周华, 何雁. 中医药统计学与软件应用 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015; 413.

[11] 花宝金. 中医临床诊疗指南释义(肿瘤疾病分册) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015; 1.

[12] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016. Bethesda, MD, National Cancer Institute [DB/OL]. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/browse_csr.php?sectionSEL=15&pageSEL=sect_15_table.28.html. (2016. 9. 12) [2017. 3. 1].

[13] 崔红海, 王红玲, 康斐. 蒋士卿教授治疗肺癌经验 [J]. 中医学报, 2015, 30(21): 158-160.

[14] 上海中医药大学附属龙华医院. 龙医华章 [M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2010; 152-193.

[15] Davidoff AJ, Tang M, Seal B, et al. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13): 2191-2197.

[16] Annis TR, Ding K, Seymour, et al. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung

- cancer; a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(1): 54-59.
- [17] 宋作顺, 郭其森. 老年晚期非小细胞肺癌患者并存疾病及年龄对一线单药化疗耐受性的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 17(34): 4810-4811.
- [18] 刘苓霜, 姜怡, 沈丽萍, 等. 中医药干预老年晚期非小细胞肺癌患者的生存研究[J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(6): 26-29.
- [19] 夏玉婷, 刘苓霜, 姜怡, 等. 中医药治疗晚期非小细胞肺癌的生存相关因素分析[J]. 上海中医药大学学报, 2013, 27(5): 24-29.
- [20] 游捷, 单孟俊, 赵慧, 等. 中西医结合治疗 91 例老年晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 774-778.
- [21] 周之毅, 李和根, 田建辉, 等. 辨证颗粒剂配方联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌生存质量分析[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(1): 13-17.
- [22] 刘俊波, 黄常江, 廖天华, 等. 益气清肺汤联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌对患者生活质量的影响[J]. 世界中医药, 2014, 9(10): 1303-1306.
- [23] 杨扬, 范振林. 养肺解毒汤联合化疗对老年晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 吉林医学, 2015, 36(10): 2080-2081.
- [24] 陈黎, 李红, 邱婷, 等. 益气养阴法联合吉西他滨对老年晚期非小细胞肺癌生活质量的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 2(4): 330-333.
- [25] 张恩欣, 周岱翰, 侯超. 益气除痰方抑制肿瘤相关巨噬细胞的抗肿瘤免疫功能研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(10): 627-635.
- [26] 张星星, 童佳兵, 李泽庚. 芪玉三龙汤对荷肺癌小鼠免疫功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(11): 2038-2043.
- [27] 毕凌, 金沙, 郑展, 等. 肺积方对 IDO 诱导 Lewis 肺癌小鼠模型免疫逃逸的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(1): 69-74.
- [28] 丁雨钦, 曲杰, 张晶晶, 等. 鸦胆子油乳联合 siRNA-ERCC1 对肺腺癌 A549/DDP 细胞的耐药逆转作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 235-239.
- [29] Abe T, Takeda K, Ohe Y, et al. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin versus docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer; the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6): 575-581.
- [30] Moro-Sibilot D, Audigier-Valette C, Merle P, et al. Non-small cell lung cancer recurrence following surgery and perioperative chemotherapy: Comparison of two chemotherapy regimens (IFCT-0702: A randomized phase 3 final results study)[J]. Lung Cancer, 2015, 89(2): 139-145.
- [31] Des Guetz G, Landre T, Westeel V, et al. Similar survival rates with first-line gefitinib, gemcitabine, or docetaxel in a randomized phase II trial in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer and a poor performance status (IFCT-0301)[J]. J Geriatr Oncol. 2015, 6(3): 233-240.
- [32] Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer; IFCT-0501 randomised, phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 378(9796): 1079-1088.
- [33] Fiteni F, Anota A, Bonnetain F, et al. Health-related quality of life in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer comparing carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy with monotherapy[J]. Eur Respir J, 2016, 48(3): 861-872.

(2017-11-23 收稿 责任编辑: 张雄杰)

(上接第 213 页)

- [13] 王珏云, 冯蕙裳, 侠晨辉, 等. 中西医治疗雄激素源性脱发研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(13): 156-158.
- [14] 马倩, 王学岭. 脂溢性脱发的中医研究概况[J]. 中医临床研究, 2016, 8(15): 105-107.
- [15] 陈亮, 王玓, 祁坤明, 等. 中医综合疗法治疗脂溢性脱发探析[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(18): 108-109.
- [16] 马晓佳, 王广, 李丽琼. 脂溢性脱发的中西医治疗进展[J]. 云南中医中药杂志, 2009, 30(6): 70-72.
- [17] 陈修漾, 陈达灿. 不同证候的雄激素性脱发患者受损头皮的病理特征及雄激素受体表达的规律[J]. 广州中医药大学学报, 2004, 21(3): 169-174.
- [18] 张宇明. 男性雄激素性脱发的临床资料分析及毛发镜在其早期诊断与疗效评估中的应用探索[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [19] 朱学骏, 涂平, 陈喜雪, 等. 皮肤病的组织病理学诊断[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2016: 15, 18-20.
- [20] 支炳伟. 雄激素性脱发患者中医体质及其与毛周征关系的临床调查及相关因素分析[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [21] 季绍良, 成肇智. 中医诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 2.
- [22] 孙喜灵, 姜伟炜, 于东林, 等. 提高中医证候主观辨识准确性的关键问题[J]. 中医杂志, 2016, 57(3): 181-184.
- [23] 郭蕾, 韩俊莉, 刘宁. 论现代医学架构下中医证候临床疗效评价体系的瓶颈[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3357-3360.
- [24] 尹仲衡. 皮肤镜在雄激素性脱发中医皮损辨证的应用探究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.

(2018-02-25 收稿 责任编辑: 杨觉雄)