



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.11

文章编号: 2095-1264(2024)06-0723-08

扶正祛邪方联合 EGFR-TKI 治疗晚期肺腺癌的 临床研究^{*}

许荣忠¹, 李雁¹, 张玲², 方志红¹, 赵凡尘¹, 吕祥^{1*}

(¹上海中医药大学附属市中医院肿瘤科, 上海, 200071; ²上海市肺科医院, 上海, 200433)

摘要: **目的** 观察扶正祛邪方联合 EGFR-TKI 治疗晚期肺腺癌的临床疗效, 探索晚期非小细胞肺癌的中西医结合诊疗方案。 **方法** 采用前瞻性队列研究方法, 共纳入 448 例晚期肺腺癌患者。其中, 上海中医药大学附属市中医院的患者设为观察组(扶正祛邪方+EGFR-TKI 组), 上海市胸科医院患者设为对照组(EGFR-TKI 组)。观察两组患者的临床疗效、无进展生存期(PFS)、安全性及生活质量。 **结果** 扶正祛邪方+EGFR-TKI 组患者中位 PFS 长于 EGFR-TKI 组(14.2 个月 vs. 10.43 个月)($P<0.05$)。在 EGFR-TKI 一线治疗亚组、19 号外显子缺失亚组、21 号外显子突变亚组及吉非替尼治疗亚组中, 扶正祛邪方联合 EGFR-TKI 可明显延长患者中位 PFS($P<0.05$); 而在二线治疗方案亚组及厄洛替尼、埃克替尼治疗亚组患者中尚未发现明显益处($P>0.05$)。单因素分析显示, 扶正祛邪方干预、性别、年龄、吸烟史、化疗与患者 PFS 相关($P<0.05$); 多因素回归分析显示, 扶正祛邪方是晚期 EGFR 突变患者 PFS 的独立保护因素($P<0.05$), 而吸烟是 PFS 的危险因素($P<0.05$)。 **结论** 扶正祛邪方联合 EGFR-TKI 能够延长晚期肺腺癌患者的 PFS, 并延缓 TKI 药物的耐药。

关键词: 肺腺癌; 扶正祛邪方; 靶向药; 耐药; 临床疗效

中图分类号: R734.2; R979.1 **文献标识码:** A

Clinical study of Fuzheng Quxie Formula combined with EGFR-TKI in the treatment of advanced lung adenocarcinoma^{*}

XU Rongzhong¹, LI Yan¹, ZHANG Ling², FANG Zhihong¹, ZHAO Fanchen¹, LÜ Xiang^{1*}

(¹Department of Oncology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200071, China; ²Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai, 200433, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Fuzheng Quxie Formula (扶正祛邪方) combined with EGFR-TKI in the treatment of advanced lung adenocarcinoma, and to explore the integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 448 patients with advanced lung adenocarcinoma were enrolled in this prospective cohort study. Among them, the patients from Shanghai Traditional Chinese Medicine Hospital were selected as the observation group (Fuzheng Quxie Formula +EGFR-TKI group), and the patients from Shanghai Chest Hospital were selected as the control group (EGFR-TKI group). The clinical efficacy, progression-free survival (PFS), safety and quality of life of the two groups were observed. **Results** The median PFS of Fuzheng Quxie Formula +EGFR-TKI group was longer than that of EGFR-TKI group (14.2 months vs. 10.43 months) ($P<0.05$). Fuzheng Quxie Formula combined with EGFR-TKI significantly prolonged the median PFS of patients in the EGFR-TKI first-line treatment subgroup, exon 19 deletion subgroup, exon 21 mutation subgroup and gefitinib treatment subgroup ($P<$

^{*}基金项目:国家自然科学基金面上项目(81973795);上海市卫生健康委员会中医药科研项目(2022QN083);未来计划科技发展项目(WL-QNRC-2022005K、WL-HBQN-2021008K)。

作者简介:许荣忠,男,博士,主治医师,研究方向为中医肿瘤学。

^{*}通信作者:吕祥,男,硕士,副主任医师,研究方向为中西医结合肿瘤学及中药新药研发与管理。

0.05). However, no significant benefit was found in patients in the second-line treatment subgroup, the erlotinib treatment subgroup and the icotinib treatment subgroup ($P>0.05$). Univariate analysis showed that Fuzheng Quxie Formula, gender, age, smoking history, and chemotherapy were associated with PFS ($P<0.05$). Multivariate regression analysis showed that Fuzheng Quxie Formula was an independent protective factor for PFS in patients with EGFR mutations in advanced stage ($P<0.05$), while smoking was a risk factor for PFS ($P<0.05$). **Conclusion** Fuzheng Quxie Formula combined with EGFR-TKI treatment can prolong the progression-free survival of patients with advanced lung adenocarcinoma, and delay the drug resistance of TKI.

Keywords: Lung adenocarcinoma; Fuzheng Quxie Formula; Targeted drugs; Drug resistance; Clinical efficacy

0 前言

近 20 年来,全球肺癌患者的死亡率和病死率居高不下,位居所有恶性肿瘤之首,肺癌患者的 5 年存活率仍不容乐观^[1]。表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)在改善晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期方面表现突出,为 EGFR 基因敏感突变患者带来了显著的临床获益。然而,患者在用药 12 个月后普遍出现获得性耐药,严重限制了 NSCLC 患者的治疗效果,导致肿瘤治疗失败^[2-3]。因此,寻找高效、低毒、广谱的延缓或逆转 EGFR-TKI 耐药的方法或药物已成为当前研究的热点及难点。

中医认为,肺癌是一种全身属虚、局部属实的疾病。其中,“虚”主要体现在阴虚和气阴两虚,而“实”则表现为气滞、血瘀、痰凝、毒聚等病理变化。气阴两虚是肺癌发病的重要基础,指人体的气和阴两种基本物质均出现亏损。气是生命活动的动力,阴是滋润和营养人体的物质。当气和阴亏损时,人体抵抗力下降,易受外界病邪侵袭。在肺癌发病过程中,气阴两虚导致肺脏功能失调,肺气郁滞,气机不畅,血行瘀滞,津液输布失调,痰凝气滞,瘀阻络脉,最终导致肺部积块,即肺癌。外邪侵袭也是肺癌发生的重要原因。中医认为,肺为娇脏,易受外邪侵袭。当外邪侵袭肺部时,若人体正气不足,无法抵御外邪入侵,导致肺气宣降失司,气机不畅,血行受阻。若此情况长期存在且未有效治疗,可能形成痰瘀交阻,逐渐发展为肺癌。本病证属本虚标实、虚实夹杂,治疗上宜扶正与祛邪结合,标本兼顾,数法合用。“正气存内,邪不可干”是中医治疗肺癌的基本原则。中药复方可实现扶正与祛邪结合,在肿瘤治疗中具有潜力。上海市名中医李雁教授长期致力于肺癌的临床与基础研究,继承国医大师

刘嘉湘教授的“扶正抗癌”思想,结合多年临证经验,创新提出以益气养阴散结法为基础的“扶正祛邪”治则,并创立了有效复方——扶正祛邪方。前期已证实,“扶正祛邪”系列复方可改善肺癌患者生活质量,减少放化疗毒副反应^[4-7]。实验研究也表明,该方具有抑制肺癌肿瘤生长、预防复发转移的作用^[8]。中医药治疗恶性肿瘤可在早、中、晚期诊疗过程中通过多靶点、多细胞通路实现抗肿瘤作用,具有安全、有效、便捷、廉价等优势。前期研究已证实,扶正祛邪方在改善早期肺癌患者免疫功能、生活质量等方面具有良好疗效。本研究将通过临床前瞻性队列研究观察扶正祛邪方对晚期肺腺癌患者有效性、安全性、生存期及生活质量的影响。旨在为中医药治疗 NSCLC、寻找延缓 EGFR-TKI 耐药的方法或药物提供新思路,探索治疗晚期 NSCLC 有效的中西医结合诊疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性队列研究,纳入 2017 年 1 月至 2022 年 1 月上海中医药大学附属市中医医院(市中医医院)和上海市胸科医院(胸科医院)的门诊及住院患者 448 例,其中市中医医院入组 226 例为观察组(扶正祛邪方+EGFR-TKI 组),胸科医院入组 222 例为对照组(EGFR-TKI 组)。本研究已通过上海市中医医院医学伦理委员会审批(伦理批件号 2021SHL-KY-49-01)。

1.2 纳排标准

1.2.1 纳入标准 符合中国抗癌协会《新编常见恶性肿瘤诊治规范》的诊断标准,TNM 分期参照第八版肺癌 TNM 分期标准;经病理学或细胞学诊断为 III a~IV 期肺腺癌患者;病理组织或外周血检测显示为 EGFR 基因突变型;服用第一代 EGFR-TKI 治疗,服用时间 ≥ 28 d;年龄 18~80 岁;无心、肺、肝、肾及血液系统等严重合并症;非妊娠及哺乳期患者;对方

剂配伍成分无过敏反应。

1.2.2 排除标准 妊娠、准备妊娠或哺乳期妇女；合并严重呼吸系统或循环系统疾病、有心理或精神障碍者；对靶向药物及中药严重过敏者；正在参加其他临床试验或3个月内参加过其他临床试验的患者；对精神类药物及酒精上瘾者，或既往有药物依赖性者。

1.3 方法

扶正祛邪方+EGFR-TKI组患者口服扶正祛邪方联合EGFR-TKI靶向药，口服扶正祛邪方疗程不少于6个月，定期随访；EGFR-TKI组患者口服EGFR-TKI靶向药，定期随访。

1.3.1 研究药物名称和规格 (1)吉非替尼(gefitinib, 伊瑞可, 易瑞沙): 250 mg·d⁻¹; 盐酸厄洛替尼片(erlotinib, 特罗凯): 150 mg·d⁻¹; 盐酸埃克替尼(iconotinib, 凯美纳): 125 mg/次。

(2)扶正祛邪方, 方药组成: 生黄芪 30 g, 生白术 15 g, 麦冬 15 g, 茯苓 15 g, 陈皮 9 g, 天冬 15 g, 北沙参 15 g, 石上柏 15 g, 石见穿 15 g, 白花蛇舌草 15 g, 半枝莲 15 g。

1.3.2 用药方法 (1)EGFR-TKI组: 吉非替尼 250 mg, 1次/d, 口服, 28 d为1个疗程, 直至病情进展或药物毒副反应无法耐受; 厄洛替尼 150 mg, 1次/d, 口服, 28 d为1个疗程, 直至病情进展或药物毒副反应无法耐受; 埃克替尼 125 mg, 3次/d, 口服, 28 d为1个疗程, 直至病情进展或药物毒副反应无法耐受。

(2)扶正祛邪方+EGFR-TKI组: 在EGFR-TKI组基础上, 同时口服扶正祛邪方, 水煎服 400 mL, 每天早晚分两次温服, 28 d为1个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 主要指标 无进展生存期(PFS): 患者从首次用药到疾病进展或因任何原因死亡的时间。

1.4.2 次要指标 安全性指标: 血常规、肝肾功能。

1.4.3 不良反应 (1)与EGFR-TKI相关的皮疹发生率、皮疹严重程度及治疗转归结果; (2)与EGFR-TKI相关的腹泻发生率、腹泻严重程度及其治疗转归结果。

1.5 疗效判定标准

按照WHO制定标准判断: 完全缓解(complete response, CR)为所有目标病灶消失; 部分缓解(partial response, PR)为基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$; 进展(progressive disease, PD)为基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶; 稳定(stable disease, SD)为

基线病灶长径总和和有缩小但未达到PR或有增加但未达到PD。计算客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR), 其中 $ORR=(CR+PR)/\text{总病例数} \times 100\%$, $DCR=(\text{治疗有效人数}/\text{总治疗人数}) \times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

运用SPSS 22.0和Prism软件进行统计分析及绘图。计数资料以百分率(%)表示, 组间比较采用卡方检验; 计量资料用“均数 \pm 标准差”表示, 符合正态分布且方差齐性采用 t 检验, 方差不齐采用Mann-Whitney U 检验。通过Kaplan-Meier法计算PFS, Log-rank检验进行单因素分析, 对差异有统计学意义的预后因素进行多因素COX回归分析。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入448例患者, EGFR-TKI组222例, 扶正祛邪方+EGFR-TKI组226例。扶正祛邪方+EGFR-TKI组患者在性别、年龄、既往吸烟史、肿瘤分期、ECOG PS评分、EGFR突变状态等方面与EGFR-TKI组比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表1)。

2.2 安全性指标分析

两组患者血常规、肝功能、肾功能等安全指标比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

2.3 生存分析

2.3.1 总体患者PFS比较 截至2022年1月23日, 两组患者共有443例发生重大疾病相关事件(客观疾病进展或死亡)而到达临床研究终点。系统分析显示, EGFR-TKI组中位PFS为10.43个月, 扶正祛邪方+EGFR-TKI组为14.20个月, 差异有统计学意义($P<0.05$)(图1)。

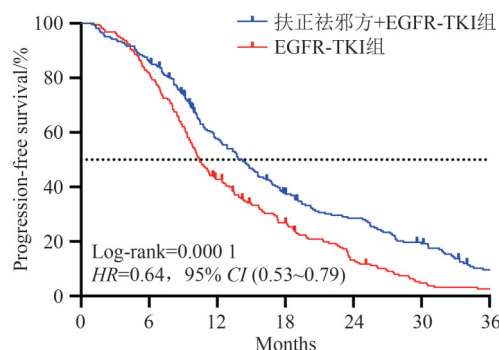


图1 总体患者PFS

Fig. 1 The overall PFS of patients

表 1 两组患者一般资料比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of the general information of patients between the two groups [n (%)]

一般资料	EGFR-TKI 组 (n=222)	扶正祛邪方+EGFR-TKI 组 (n=226)	χ^2	P
性别			0.778	0.378
男	109(49.1)	103(45.6)		
女	113(50.9)	123(54.4)		
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	62.79±9.41	67.44±11.31	2.195	0.138
<65	65(29.3)	81(35.8)		
≥65	157(70.7)	145(64.2)		
吸烟史			0.642	0.423
无	188(84.7)	185(81.9)		
有	34(15.3)	41(18.1)		
TNM 分期			2.277	0.320
ⅢA	5(2.3)	11(4.9)		
ⅢB	12(5.4)	13(5.8)		
IV	205(92.3)	202(89.3)		
ECOG PS 评分			0.342	0.843
0	21(9.4)	25(11.1)		
1	182(82.0)	183(80.9)		
2	19(8.6)	18(8.0)		
EGFR-TKI 治疗			3.677	0.055
一线治疗	133(59.9)	156(69.0)		
二线治疗	89(40.1)	70(31.0)		
EGFR-TKI 药物			1.714	0.424
吉非替尼	126(56.8)	128(56.6)		
厄洛替尼	12(5.4)	19(8.4)		
埃克替尼	84(37.8)	79(35.0)		
EGFR 基因状态			1.057	0.589
19 号外显子缺失	120(54.1)	127(56.2)		
21 号外显子突变	91(41.0)	92(40.7)		
其他	11(4.9)	7(3.1)		

2.3.2 生存期分层分析

2.3.2.1 治疗方案分层 根据临床治疗方案,将患者按一线、二线治疗进行分层研究。结果显示,在一线治疗中,EGFR-TKI 组 133 例患者的中位 PFS 为 11.70 个月,扶正祛邪方+EGFR-TKI 组 156 例患者的中位 PFS 为 15.57 个月,差异有统计学意义 ($P<0.05$) (图 2)。在二线治疗中,EGFR-TKI 组 89 例患者的

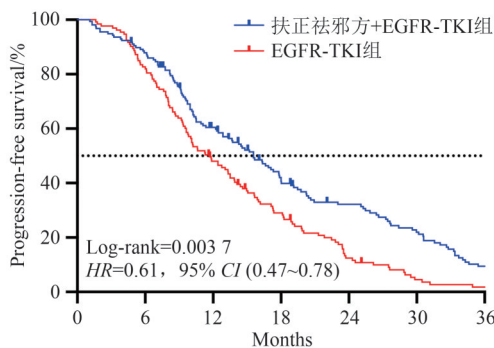


图 2 一线治疗患者 PFS

Fig. 2 The PFS of patients with first-line treatment

中位 PFS 为 9.97 个月,扶正祛邪方+EGFR-TKI 组 70 例患者的中位 PFS 为 12.87 个月,差异无统计学意义 ($P>0.05$) (图 3)。

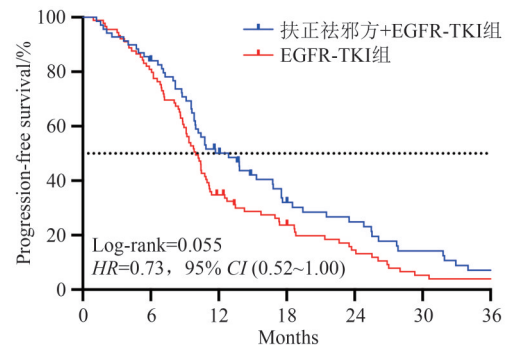


图 3 二线治疗患者 PFS

Fig. 3 The PFS of patients with second-line treatment

2.3.2.2 EGFR 基因突变状态分层 对 EGFR 基因突变状态进行分层研究,结果显示 19 外显子缺失患者共 247 例(EGFR-TKI 组 120 例,扶正祛邪方+EG-

FR-TKI 组 127 例); EGFR-TKI 组中位 PFS 为 11.83 个月, 扶正祛邪方+EGFR-TKI 组中位 PFS 为 15.67 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 4)。21 号外显子突变患者共 183 例 (EGFR-TKI 组 91 例, 扶正祛邪方+EGFR-TKI 组 92 例); EGFR-TKI 组中位 PFS 为 9.37 个月, 扶正祛邪方+EGFR-TKI 组中位 PFS 为 11.54 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 5)。

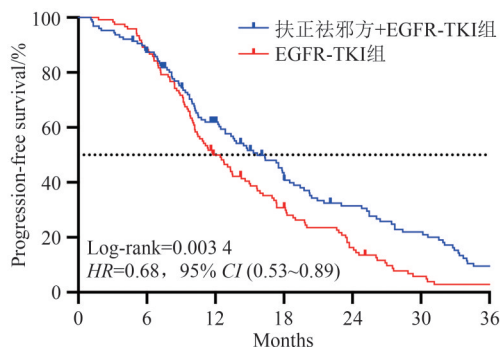


图 4 19 号外显子缺失患者 PFS
 Fig. 4 The PFS of patients with exon 19 deletion

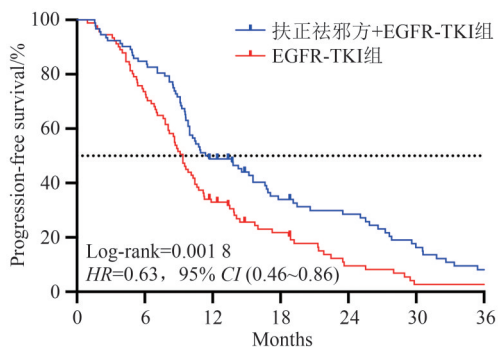


图 5 21 号外显子突变患者 PFS
 Fig. 5 The PFS of patients with exon 21 mutation

2.3.2.3 不同靶向药物分层 针对 EGFR 基因突变临床常用的第一代分子靶向药吉非替尼、厄洛替尼及埃克替尼进行分层研究。扶正祛邪方+EGFR-TKI 组中, 接受吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼治疗的患者比例分别为 56.6%、8.4%、35.0%, EGFR-TKI 组分别为 56.8%、5.4%、37.8%。两组患者在 TKI 治疗选择方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。扶正祛邪方+吉非替尼组患者中位 PFS 长于吉非替尼组 (16.63 个月 vs. 13.3 个月) ($P < 0.05$) (图 6)。扶正祛邪方+厄洛替尼组患者中位 PFS 与厄洛替尼组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 7)。扶正祛邪方+埃克替尼组较埃克替尼组在延长患者中位 PFS 上无明显优势 (10.77 个月 vs. 11.64 个月) ($P >$

0.05) (图 8)。

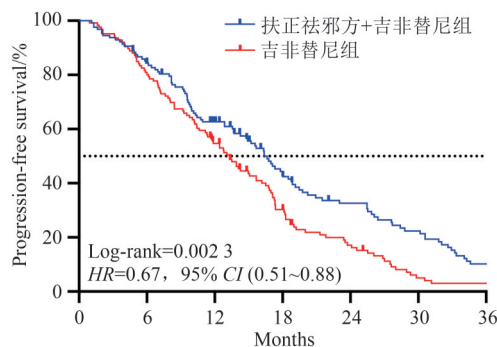


图 6 吉非替尼用药患者 PFS
 Fig. 6 The PFS of patients treated with gefitinib

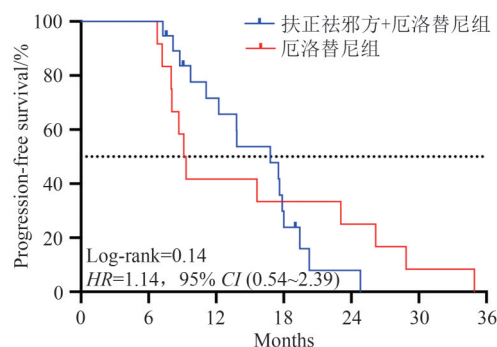


图 7 厄洛替尼用药患者 PFS
 Fig. 7 The PFS of patients treated with erlotinib

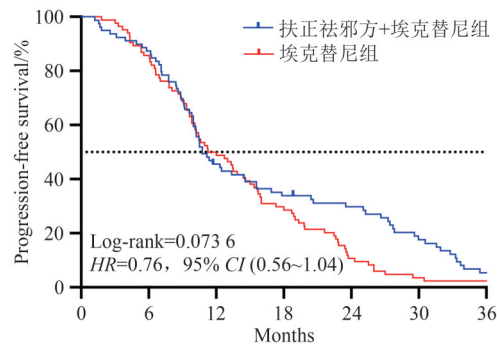


图 8 埃克替尼用药患者 PFS
 Fig. 8 The PFS of patients treated with icotinib

2.3.3 生存期单因素分析与多因素分析

2.3.3.1 单因素分析 本研究纳入 9 种可能影响晚期 EGFR 基因突变肺腺癌患者 PFS 的因素, 包括患者年龄、性别、既往饮酒史、吸烟史、家族史、是否化疗、EGFR 治疗方案 (一线、二线)、EGFR 突变类型, 以及是否接受中医药 (扶正祛邪方) 干预。通过 Kaplan-Meier 法进行单因素分析, 结果显示扶正祛邪方干预、性别、年龄、吸烟史、化疗与患者 PFS 显著相关 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 影响患者 PFS 的单因素分析

Tab. 2 Univariate analysis of factors affecting PFS of patients

变量	中位 PFS/月		χ^2	P
	$\bar{x} \pm s$	95% CI		
性别			3.876	0.049
男	14.07±0.55	12.428~15.703		
女	16.10±0.73	14.671~17.530		
年龄/岁			3.982	0.046
<65	16.28±0.93	14.467~18.097		
≥65	14.17±0.63	12.936~15.404		
饮酒史			0.018	0.894
无	15.17±0.58	14.037~16.309		
有	15.15±1.81	11.603~18.711		
吸烟史			63.912	<0.001
无	16.61±0.61	15.417~17.817		
有	7.97±0.85	6.308~9.634		
家族史			0.007	0.931
无	15.15±0.60	13.983~16.327		
有	15.28±1.45	12.446~18.111		
化疗			3.956	0.047
无	15.97±0.70	14.587~17.347		
有	13.72±0.88	12.012~15.442		
EGFR 治疗方案			3.219	0.073
一线	15.89±0.70	14.505~17.268		
二线	13.87±0.88	12.160~15.589		
扶正祛邪方干预			19.265	<0.001
无	12.94±0.62	11.734~14.154		
有	17.44±0.90	15.684~19.191		
EGFR 突变类型			4.219	0.083
19del	15.28±0.93	13.457~16.067		
21L858R	13.17±0.63	11.926~14.424		

表 4 两组患者皮疹发生率比较

Tab. 4 Comparison of the incidence of rash between the two groups

组别	例数	皮疹发生情况				总发生率/%	P
		0级	1级	2级	3~4级		
EGFR-TKI 组	222	113	90	19	0	49.1	0.005
扶正祛邪方+EGFR-TKI 组	226	143	59	24	0	36.7	

表 5 两组患者腹泻发生率比较

Tab. 5 Comparison of the incidence of diarrhea between the two groups

组别	例数	腹泻发生情况				总发生率/%	P
		0级	1级	2级	3~4级		
EGFR-TKI 组	222	190	32	0	0	14.4	0.012
扶正祛邪方+EGFR-TKI 组	226	210	16	0	0	7.1	

2.3.3.2 多因素分析 将单因素分析结果中对 PFS 有影响的协变量进一步纳入 COX 回归风险模型进行多因素分析,结果发现扶正祛邪方是中晚期 EGFR 基因突变患者 PFS 的独立保护因素 ($P < 0.05$),吸烟是 PFS 的危险因素 ($P < 0.05$) (表 3、图 9)。

表 3 影响患者 PFS 的多因素分析

Tab. 3 Multivariate analysis of factors affecting PFS of patients

变量	B	Wald 值	P	Exp(B)	95% CI
性别	0.188	3.577	0.059	1.207	0.993~1.466
年龄	0.196	3.648	0.056	1.217	0.995~1.489
吸烟史	1.021	57.314	<0.005	2.777	2.132~3.617
化疗	0.196	3.648	0.056	1.217	0.995~1.489
扶正祛邪方	-0.531	25.634	<0.001	0.588	0.479~0.722

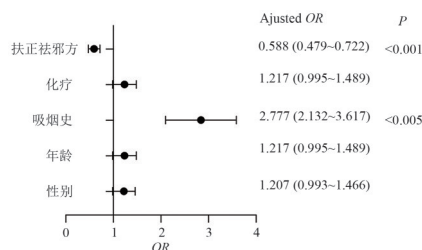


图 9 影响患者 PFS 的多因素回归森林图

Fig. 9 Multivariate Cox regression forest plot of factors affecting PFS of patients

2.4 毒副反应

EGFR-TKI 药物最常见的毒副反应为皮疹和腹泻。扶正祛邪方+EGFR-TKI 组患者皮疹、腹泻的发生率均显著低于 EGFR-TKI 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 4-表 5)。

3 讨论

肺癌的发病率和病死率在各种恶性肿瘤中居首位,其中 NSCLC 约占 85%^[9],在临床诊治中约 50% 的病理组织分型为肺腺癌^[10]。遗憾的是,近三分之二的肺癌患者在发现时已处于晚期。靶向治疗是晚期肺腺癌的主要治疗方式之一。治疗肺腺癌的靶向药物中,临床最常用的是第一代 EGFR-TKI——吉非替尼。相关研究发现,吉非替尼一线治疗肺腺癌的疾病控制率达 90%,但患者在数月甚至数年内可能出现耐药问题^[2-3]。因此,迫切需要探索肺腺癌靶向治疗抗性的潜在分子机制,并寻找新型治疗靶标以逆转抗性,改善患者预后。

既往研究表明,EGFR-TKIs 产生耐药的机制主要包括 EGFR 二次突变、旁路或下游通路的激活、组织学或表型的转化^[11-14]。目前,临床上通过联合用药或更换新的抗肿瘤药物来克服耐药,但这种方法靶点单一,且在治疗过程中易产生新的耐药甚至多药耐药,增加了治疗难度。因此,急需寻找新的逆转耐药方法或药物。中医药在治疗 NSCLC 方面具有减毒增效、延缓甚至逆转耐药等重要作用。在耐药环境下,中药及其小分子化合物可抑制肿瘤生长、增强药物敏感性,预示着从中医药领域挖掘逆转耐药的新策略具有广阔前景。

EGFR-TKIs 在晚期肺腺癌敏感基因突变患者中具有重要影响。尽管在敏感人群中的治疗效果良好,但仍会出现疾病进展或耐药^[15-17],以及一些常见不良反应,如皮疹、腹泻、间质性肺炎等。研究表明,中医药通过辨证论治、扶正祛邪在肺癌靶向治疗中能够起到协同增效作用。Jiao 等^[18]的一项多中心、随机、双盲研究纳入 354 例患者,发现中医药联合 EGFR-TKI 能有效延长 EGFR 突变阳性晚期肺腺癌患者的生存时间,其中 EGFR-T790M 突变患者的 ORR 显著高于 EGFR-L858R 突变患者。朱伟嵘等^[19]通过双盲、随机、安慰剂对照的前瞻性临床研究显示,中医药联合 EGFR-TKI 靶向治疗肺腺癌可显著改善患者临床症状,延长生存时间,提高生活质量。Zhao 等^[20]通过 Meta 分析发现,中草药联合 EGFR-TKI 可明显延长 NSCLC 患者的 PFS。

基于中医对肺脏病理生理及肺癌病因病机的认识,以扶正祛邪为指导的治疗方案成为肺癌中医治疗的重要研究领域。扶正祛邪方是在这一原则下组成的中药复方,包括生黄芪、生白术、麦冬、茯

苓、陈皮、天冬、北沙参、石上柏、石见穿、白花蛇舌草、半枝莲等,具有益气养阴、清热解毒、软坚散结的功效。临床研究显示,扶正祛邪方对晚期肺癌患者具有增效减毒、延长生存期、提高生活质量的作用,并能调节免疫功能,提高外周血中 NK 细胞、T 细胞水平,也可显著降低 Treg 和 MDSC 的水平。此外,基础研究表明,扶正祛邪方可下调 Lewis 肺癌小鼠模型中的 MDSCs 及 IL-6、IL-4、IL-10、TGF- β 、bFGF、VEGF、IFN- γ 等细胞因子水平,对实体肿瘤具有显著抑制作用,明显延长生存期^[21]。本研究结果显示,扶正祛邪方在晚期 EGFR 突变肺腺癌患者中可降低炎症指标水平、改善中医证候、减轻靶向治疗毒副反应、延长中位 PFS。此外,两组患者治疗前后血常规、肝功能指标比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),提示扶正祛邪方治疗晚期肺腺癌安全性良好、无不良毒副作用。

本研究结果显示,扶正祛邪方+EGFR-TKI 组患者中位 PFS 显著长于 EGFR-TKI 组 ($P<0.05$)。进一步亚组分析发现,在 EGFR-TKI 一线治疗亚组、19 号外显子缺失亚组、21 号外显子突变亚组及吉非替尼治疗亚组中,扶正祛邪方联合 EGFR-TKI 可明显延长患者中位 PFS ($P<0.05$);而在二线治疗方案亚组及厄洛替尼、埃克替尼治疗的亚组患者中尚未发现明显益处 ($P>0.05$)。这提示扶正祛邪方总体上能够延长晚期肺腺癌患者 EGFR-TKI 治疗的中位 PFS,尤其在一线治疗方案及 19 号外显子缺失患者中更具优势。TKI 治疗失败的一大原因是耐药,而本研究一定程度上表明了扶正祛邪方联合 EGFR-TKI 能够延缓耐药。此外,单因素分析显示,扶正祛邪方干预、性别、年龄、吸烟史、化疗与患者 PFS 相关;多因素回归分析显示,扶正祛邪方是 PFS 的独立保护因素,而吸烟是 PFS 的危险因素。

综上所述,扶正祛邪方能够改善晚期肺腺癌患者的中医证候,延长中位 PFS,延缓 EGFR-TKI 耐药,减轻毒副反应,提高生活质量,发挥协同抗肿瘤作用。扶正祛邪方联合 EGFR-TKI 治疗晚期肺腺癌是一种安全、有效的中西医结合综合治疗方案,值得临床推广。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- [2] SIEGEL R, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA A Cancer J Clin, 2023, 73: 17-48. DOI:

- 10.3322/caac.21763.
- [3] CHEN P X, LIU Y H, WEN Y K, et al. Non-small cell lung cancer in China [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(10): 937-970. DOI: 10.1002/cac2.12359.
- [4] 张博, 徐力立, 李雁, 等. 早期肺癌术后患者血脂与预后的相关性分析及扶正祛邪方对早期肺癌术后患者血脂水平的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(9): 2347-2354. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.09.018.
- [5] 赵振宇, 吴建春, 李雁, 等. 中药复方及其有效成分对降低免疫检查点抑制剂耐药性的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(9): 52-58, 277. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2024.09.010.
- [6] 方志红, 李雁, 李天苗. 扶正祛邪方联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效分析[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(10): 2433-2434. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2013.10.051.
- [7] 许荣忠, 方志红, 徐静, 等. 不同治则对非小细胞肺癌患者调节性T细胞、髓源抑制性细胞的影响[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(5): 970-976. DOI: 10.11842/wst.2019.05.021.
- [8] 方志红, 李雁, 王艳春, 等. 扶正祛邪方对肺癌A549细胞EMT的抑制作用及机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(3): 536-538. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2015.03.006.
- [9] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [10] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. *Chin Med J*, 2021, 134(7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [11] LIANG F, REN C X, WANG J S, et al. The crosstalk between STAT3 and p53/RAS signaling controls cancer cell metastasis and cisplatin resistance *via* the Slug/MAPK/PI3K/AKT-mediated regulation of EMT and autophagy [J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(10): 59. DOI: 10.1038/s41389-019-0165-8.
- [12] HE J Y, HUANG Z R, HAN L Z, et al. Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(5): 90. DOI: 10.3892/ijo.2021.5270.
- [13] FU K, XIE F C, WANG F, et al. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 173. DOI: 10.1186/s13045-022-01391-4.
- [14] LIU W J, WANG L, ZHOU F M, et al. Elevated NOX4 promotes tumorigenesis and acquired EGFR-TKIs resistance *via* enhancing IL-8/PD-L1 signaling in NSCLC [J]. *Drug Resist Updat*, 2023, 70: 100987. DOI: 10.1016/j.drug.2023.100987.
- [15] SONG H B, LIU D C, WANG L W, et al. Methyltransferase like 7B is a potential therapeutic target for reversing EGFR-TKIs resistance in lung adenocarcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 43. DOI: 10.1186/s12943-022-01519-7.
- [16] MIYAUCHI E, MORITA S, NAKAMURA A, et al. Updated analysis of NEJ009: gefitinib-alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated *EGFR* [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(31): 3587-3592. DOI: 10.1200/JCO.21.02911.
- [17] OHASHI K, TAKAMORI M, TAKAHASHI Y, et al. Efficacy and safety of gefitinib as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2019, 46(1): 55-59.
- [18] JIAO L, XU J, SUN J, et al. Chinese Herbal Medicine Combined With EGFR-TKI in EGFR Mutation-Positive Advanced Pulmonary Adenocarcinoma (CATLA): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:732. DOI: 10.3389/fphar.2019.00732.
- [19] 朱伟嵘, 高蓓莉, 焦丽静, 等. 扶正治癌组方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临床疗效观察[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(8): 3692-3697.
- [20] ZHAO B H, WANG Y K, WANG Y N, et al. Efficacy and safety of therapies for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with brain metastasis: an evidence-based Bayesian network pooled study of multivariable survival analyses [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(14): 14244-14270. DOI: 10.18632/aging.103455.
- [21] ZHANG S, CHEN W, WANG Y, et al. Chinese herbal prescription Fu-Zheng-Qu-Xie prevents recurrence and metastasis of postoperative early-stage lung adenocarcinoma: a prospective cohort study followed with potential mechanism exploration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021: 6673828. DOI: 10.1155/2021/6673828.

校稿: 于静 刘颖

本文引用格式: 许荣忠, 李雁, 张玲, 等. 扶正祛邪方联合 EGFR-TKI 治疗晚期肺腺癌的临床研究[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(6): 723-730. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.11.

Cite this article as: XU Rongzhong, LI Yan, ZHANG Ling, et al. Clinical study of Fuzheng Quxie Formula combined with EGFR-TKI in the treatment of advanced lung adenocarcinoma [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(6): 723-730. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.11.