DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.04.041

华蟾素胶囊联合节拍化疗对非小细胞肺癌患者肿瘤微环境及CXCR7、CXCR4因子的影响

田瑞[1],王晨阳[1],白志超[2],黄克楠[1],范翔宇[3],贾友超[3],张旭[3]
(1.陆军第八十二集团军医院,河北 保定 071000;2.云南滇东北区域中心医院,云南 昭通 657000;
3.河北大学附属医院,河北 保定 071000)

摘要:目的 研究华蟾素胶囊联合节拍化疗对非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer,NSCLC)患者肿瘤微环境及趋化因子受体(Chemokine receptor,CXCR)7、CXCR4水平的影响。方法 选取2022年1月—2023年8月医院收治的122例NSCLC患者,采用随机数字表法将患者分为对照组与研究组,各61例。对照组给予节拍化疗(培美曲塞+顺铂)治疗3个周期,研究组在节拍化疗基础上联合华蟾素胶囊治疗9周。比较两组治疗后疗效,肿瘤相关标志物[角细胞蛋白19片段(Cytokeratin 19 fragments antigen 21-1,CYFRA21-1)、癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen,CEA)、糖类抗原125(Carbohydrate antigen 125,CA125)]水平,免疫功能指标($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$),CXCR7、CXCR4阳性表达率及不良反应。结果 对照组客观有效率为40.98%、疾病控制率为62.30%,研究组分别为67.21%、86.89%,两组疗效有统计学意义($P<0.05$)。CYFRA21-1、CEA、CA125具体的浓度水平方面,相较于治疗前,治疗后两组全部出现了下降的情况($P<0.05$),且研究组较对照组更低($P<0.05$)。治疗后两组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$较治疗前下降,$CD8^+$较治疗前上升($P<0.05$),且研究组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$高于对照组,$CD8^+$低于对照组($P<0.05$)。治疗后两组CXCR7、CXCR4阳性率较治疗前下降($P<0.05$),且研究组阳性率低于对照组($P<0.05$)。研究组恶心呕吐、中性粒细胞减少、血小板下降及肝功能损伤发生率低于对照组($P<0.05$)。结论 华蟾素胶囊联合节拍化疗能有效提高NSCLC患者疗效,改善肿瘤微环境,并降低CXCR7、CXCR4阳性表达,可作为临床治疗首选方案之一。

关键词:非小细胞肺癌;华蟾素胶囊;节拍化疗;肿瘤微环境;趋化因子4;趋化因子7
中图分类号:R273.342 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)04-0213-04

Effect of Cinobufagin Capsule Combined with Metronomic Chemotherapy on tumor Microenvironment and CXCR7 and CXCR4 in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

TIAN Rui[1],WANG Chenyang[1],BAI Zhichao[2],HUANG Kenan[1],FAN Xiangyu[3],JIA Youchao[3],ZHANG Xu[3]
(1.82nd Group Army Hospital,Baoding 071000,Hebei,China;
2.Northeast Yunnan Central Hospital,Zhaotong 657000,Yunnan,China;
3.Affiliated Hospital of Hebei University,Baoding 071000,Hebei,China)

Abstract:*Objective* To explore the effect of Cinobufagin Capsule combined with metronomic chemotherapy on tumor microenvironment and chemokine receptor 7(CXCR7) and CXCR4 in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC). *Methods* One hundred and twenty-two NSCLC patients admitted to the hospital from January 2022 to October 2023 were selected and randomly assigned into two groups using the random number table method,each with 61 cases. The control group was given 3 cycles of metronomic chemotherapy(pemetrexed+cisplatin). Based on this,The study group was treated with Cinobufagin Capsule for 9 weeks. After treatment,the clinical efficacy,tumor markers[carcinoembryonic antigen(CEA),cytokeratin 19 fragment(CYFRA 21-1),carbohydrate antigen 125(CA125)],immune function indicators($CD3^+$,$CD4^+$,$CD8^+$),positive expression rates of CXCR7 and CXCR4 and adverse reactions were compared between two groups. *Results* The object response rate and disease control rate were 40.98% and 62.30% in the control group,which were 67.21% and 86.89% in the study group,with statistical difference($P<0.05$). The serum levels of CEA,CYFRA21-1 and CA125 showed a reduction in both groups after treatment,and the three tumor markers were notably lower in the study group than those in the control group($P<0.05$). A decline in $CD3^+$,$CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ and an increase in $CD8^+$ were detected in both groups after treatment($P<0.05$),and the study group had higher levels of $CD3^+$,$CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ and lower $CD8^+$ lower than those of the control group($P<0.05$). The positive rates of CXCR7 and CXCR4 showed a decrease in both groups after treatment,and were lower in the study group than those in the control group($P<0.05$). The overall incidence rate of adverse reactions including nausea,vomiting,neutropenia,thrombocytopenia and liver function damage in the study group was lower than that in the control group($P<0.05$).

基金项目:河北省"三三三人才工程"项目(C20221002);中国人民解放军中部战区陆军医学自主科研项目(2023LC12);保定市科技计划项目(2141ZF335)
作者简介:田瑞(1986-),男,河北保定人,副主任医师,硕士,研究方向:肿瘤基础与临床、趋化因子在肺部肿瘤的表达及临床价值。
通讯作者:张旭(1988-),女,河北保定人,副主任医师,硕士,研究方向:研声触诊组织量化技术(VTQ)在肺部恶性肿瘤中临床应用、肿瘤基础与临床。E-mail:xuzhang0312@163.com。

Conclusion The application of Cinobufagin Capsule combined with metronomic chemotherapy in NSCLC patients can effectively ameliorate the tumor microenvironment, and reduce the positive rates of CXCR7 and CXCR4, which is worthy of promotion.

Keywords: non-small cell lung cancer; Cinobufagin Capsule; metronomic chemotherapy; tumor microenvironment; chemokine receptor 4; chemokine receptor 7

非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)为常见的肺癌类型,发病率与病死率居恶性肿瘤首位,对人类生命健康造成严重威胁[1-2]。该肿瘤发病机制较为复杂,与吸烟、电离辐射等因素有关,绝大多数非小细胞肺癌病人在确诊的时候已处于晚期,手术的机会已经失去了,如不治疗,中位生存的时长仅4~5个月[3-4]。目前临床方面对晚期NSCLC病人治疗以化疗为主,因为这个时期的肿瘤已出现了转移,手术无法将癌变的区域完全清除,仅能够采用化疗或者放疗的手段延缓疾病进展,延长其生存期,尽量地将晚期NSCLC病人的生存质量提高。对于驱动基因阴性的晚期NSCLC患者来说,化疗是主要的治疗手段之一,节拍化疗是在2000年首次提出的概念,为规律、频繁、低剂量给予化疗药,无长间歇[5-6]。培美曲塞+顺铂为常见的节拍化疗方案,具有一定效果,但化疗无靶向性,且不良反应较大,可损伤正常组织器官,部分患者可能无法耐受化疗而中断治疗,存在局限性[7-8]。随着中医药研究进展,越来越多的中药开始用于肿瘤治疗,其中华蟾素胶囊为常用的中药制剂,其主要是从蟾蜍中提取,能解毒止痛,其可干扰肿瘤细胞DNA及RNA合成,抑制肿瘤新生血管形成,诱导肿瘤细胞凋亡,进而发挥抗肿瘤效果[9]。研究[10]显示,华蟾素胶囊与化疗联合能提高NSCLC患者疗效,延长其生存时间,但目前有关研究较少。为此,本研究将华蟾素胶囊与节拍化疗联合用于NSCLC患者治疗中,探究其对患者肿瘤微环境及血清CXCR7、CXCR4因子的影响,旨在为临床治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经医院伦理委员会批准,选取2022年1月—2023年8月我院及河北大学附属医院收治的122例Ⅳ期驱动基因阴性的NSCLC患者。纳入标准:所有患者均行CT或者超声引导性肺肿物穿刺活检,或者超声引导下胸腔穿刺术,术后病理(肺肿物或胸水包埋)符合《非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南(2021版)》标准[11];病理类型均为腺癌;临床分期为Ⅳ期;预生存期超过3个月;近期未接受放化疗治疗;患者知情同意。排除标准:水电解质、酸碱平衡紊乱患者;家族遗传病史患者;合并其他肿瘤患者;不同程度肝肾功能障碍患者;血常规异常患者;妊娠或哺乳期妇女;严重急慢性感染患者;对此次试验的药物存在过敏的病人;精神方面存在疾病的病人。随机将上述病人分成两组。对照组(61例)男女比例为38∶23;年龄48~72岁,平均(59.26±7.14)岁;分期:ⅣA期35例、ⅣB期26例。研究组(61例)男女比例为36∶25;年龄47~74岁,平均(59.02±7.45)岁;分期:ⅣA期37例、ⅣB期24例。两组资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 化疗前服用苯海拉明、地塞米松等治疗;给予解毒处理,嘱咐其大量饮水。对照组给予节拍化疗方案(培美曲塞+顺铂),第1天静脉滴注500 mg/m^{2}注射用培美曲塞二钠(国药准字H20143380,规格500 mg),滴注75 mg/m^{2}顺铂注射液(国药准字H53021740,规格2 mL∶10 mg),1次/d,治疗3 d;间隔3周后重复,完成3个化疗周期。研究组在节拍化疗基础上联合华蟾素胶囊(陕西东泰制药有限公司,国药准字Z20050846,规格每粒装0.25 g)治疗,于化疗第1天开始,与其他药物间隔2 h,2粒/次,3次/d,以3周为1个疗程,治疗3个疗程。

1.3 观察指标 参考实体瘤疗效标准[12],病灶完全消失,>4周无新病灶出现为完全缓解(Complete remission, CR);病灶直径和减少>30%,超过4周为部分缓解(Partial response, PR);病灶直径和减少不超过30%,或增加不超过20%为疾病稳定(Stable disease, SD);病灶直径和增加超过20%为疾病进展(Progressive disease, PD)。客观有效率为CR、PR之和,疾病控制率为CR、PR、SD之和。

肿瘤相关标志物:收集全部病人治疗前后5 mL体积的清晨空腹静脉血,通过相应的离心后,用电化学发光方式对血清里面的角细胞蛋白19片段(Cytokeratin 19 fragments antigen 21-1, CYFRA21-1)、癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原125(Carbohydrate antigen 125, CA125)具体的浓度水平予以检测。此次试验的标本依次加入微孔板(具体的稀释比例为1∶100),之后再加入相应的抗体再予以40 min孵育(室温条件下分别滴加CEA和CA125相应的抗体,具体的浓度依次为10、50、100、200 pg/mL标准品、阴、阳性对照,CYFRA21-1相应的抗体具体的浓度依次为200、100、50、25 μg/L标准品、阴、阳性对照),随后予以洗板5次,然后滴加单抗(酶标记)避光以及室温的情况下予以40 min孵育,再洗板5次,加入底物反应后(具体的时长设定为15 min)终止反应,于全自动的酶标仪(美国的购自赛默飞公司)上对其具体的吸光值(A)予以检测。血清CEA、CA125和CYFRA21-1具体的浓度检测各个批次之间变异系数不超过5%,说明这一操作具有较好的精确度和重复性。

免疫功能:收集治疗前后清晨空腹静脉血5 mL,采用流式细胞仪(上海优宁维公司,型号为BD Influx)检测T淋巴细胞亚群,包括$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$水平,计算其中的$CD4^+/CD8^+$比值。

CXCR7、CXCR4检测:使用免疫组化学检测CXCR7、CXCR4,免疫组化SP试剂盒购于上海研谨生物科技有限公司,CXCR7、CXCR4兔抗人单克隆抗体购于Santa、ABgent公司。将所有组织切片进行常规脱蜡,将其置于浓度为0.01 mol/L,pH值为6.0的柠檬酸盐中并经过高压锅进行15 min的抗原修复,之后待其冷却至室温后依次使用磷酸缓冲液冲洗,予以抗原暴露,通过过氧化氢处理之后和抗CXCR7、CXCR4相关的单克隆抗体(稀释比例为1∶100)予以一夜时长的孵育,孵育的环境维持在4 ℃左右。将磷酸缓冲液当做此次实验一抗的空白对照,生物素化二抗和辣根过氧化物酶均予以30 min时长孵育后通过二氨基联苯胺显色,时长设置为3 min,之后按照具体的显色情况予以相应的苏木素复染,再用盐酸、酒精予以相应的分化处理,最后用中性树胶予以封片。观察的时候先通过低倍镜视野下挑选阳性细胞密度最大的一个区域,之后在高倍镜视野下随机选择5个视野区进行观察记录阳性细胞个数。其中CXCR7、CXCR4以细胞质或者是核里面有棕褐色表达为阳性,在400倍的高倍镜下挑选视野10个,计算其中的阳性细胞数以及总细胞数,以阳性细胞具体的占比评估阳性的表达情况,占比不足四分之一的为阴性,反之则认定为阳性[13]。

不良反应:统计治疗过程中病人出现的中性粒细胞数量方面的减少、呕吐恶心、肝功能受损、血小板下降等反应。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0软件分析数据,肿瘤标志物、免疫功能指标以$\bar{x}\pm s$表示,t检验;客观缓解率、CXCR7、CXCR4阳性率及不良反应发生率用%表示,χ^2检验,$P<0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较 对照组客观有效率为40.98%、疾病控制率为62.30%，研究组分别为67.21%、86.89%，两组疗效有统计学意义（$P<0.05$）。见表1。

表1 两组非小细胞肺癌患者疗效比较 单位：例（%）

组别	例数	CR	PR	SD	PD	客观有效	疾病控制
对照组	61	0	25	13	23	25(40.98)	38(62.30)
研究组	61	0	41	12	8	41(67.21)	53(86.89)
χ^2 值						8.450	9.731
P 值						0.004	0.002

2.2 肿瘤标志物水平比较 治疗后两组CEA、CYFRA21－1、CA125水平较治疗前下降（$P<0.05$），且研究组CEA、CYFRA21－1、CA125水平低于对照组（$P<0.05$）。见表2。

2.3 免疫功能指标比较 治疗后两组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$较治疗前下降，$CD8^+$较治疗前上升（$P<0.05$），且研究组免疫指标水平优于对照组（$P<0.05$）。见表3。

2.4 CXCR7、CXCR4阳性表达比较 治疗前两组CXCR7、CXCR4阳性率差异无统计学意义（$P>0.05$），治疗后两组阳性率较治疗前下降（$P<0.05$），且研究组阳性率低于对照组（$P<0.05$）。见表4。

2.5 不良反应比较 研究组中性粒细胞数量方面的减少、呕吐恶心、肝功能受损、血小板下降发生率低于对照组（$P<0.05$）。见表5。

3 讨论

肺癌发生率逐年上升，其中NSCLC发病占肺癌的80%[14]。多数NSCLC患者确诊时已为中晚期，90%以上患者接受化疗治疗，该方式能有效延长患者生存时间[15-16]。监测化疗效果对评估肿瘤病人的预后并制定之后的治疗方案意义重大。培美曲塞与顺铂联合化疗为NSCLC常用化疗方案[17]，培美曲塞为新型抗代谢类抗肿瘤药，通过对叶酸依赖性代谢途径中的多种酶作用以发挥多靶点抗叶酸作用，能抑制癌细胞合成与代谢[18]。顺铂为重金属络合物，科研对DNA嘌呤与嘧啶碱基发挥相应的作用以发挥DNA复制过程抑制效果，可联合抗肿瘤药达到阻滞肿瘤发展的效果[19]。华蟾素胶囊为NSCLC治疗的常用中成药，这一胶囊以华蟾素为主要成分[20]，在多种恶性肿瘤中应用广泛。药理研究显示，华蟾素具有中枢系统作用[21-22]。动物相关实验证实，华蟾素对小鼠能发挥持续性的刺激，具有良好的镇痛效果。中医将非小细胞肺癌纳入“息积”“肺壅”“肺积”等范畴，发病与人体正气虚衰，邪气充盛有关，肺为娇脏，烟毒之气侵袭肺叶，易导致肺宣降气机功能失常，无以运化血液、津液，形成痰凝瘀血阻滞肺络，日久形成积块。华蟾素以干蟾皮为主要成分，其入心肺脾经，具有清热解毒、利水消肿、化瘀散结止痛之功效，针对肺积可祛除肺络痰毒之邪，以消癌瘤。

本研究结果显示，研究组近期有效率高于对照组，说明华蟾素胶囊联合节拍化疗对NSCLC有良好疗效，有助于患者病情恢复。华蟾素胶囊中的华蟾蜍素、蟾素毒基等吲哚类及强心甾体类等有一定抗肿瘤功能，对癌细胞发挥毒性作用并作用在细胞周期S期，能有效抑制癌细胞DNA、RNA合成，诱导癌细胞凋亡[23-24]。CEA是细胞表面酸性糖蛋白，对肺癌诊断有一定价值；CYFRA21－1是人体内细胞角蛋白19的两个可溶性间丝状物质，是细胞骨架的重要组成部分，其分子量约为30 kD，当细胞出现癌变后，细胞角蛋白能够刺激分泌大量的CYFRA21－1，从而调控癌细胞增殖、转移，导致血清中CYFRA21－1水平上升，其对NSCLC诊断与预后评估意义重大；CA125主要位于胚胎体腔上皮，是缪勒管衍生物及赘生组织中的糖蛋白，NSCLC患者体内糖基化酶被激活后导致细胞表面糖链抗原改变，引起血清CA125异常[25]。治疗后患者血清肿瘤标志物水平下降，且研究组水平低于对照组，认为华蟾素具有一定抗癌效果。动物实验结果显示，华蟾素能抑制肿瘤细胞DNA与RNA合成，可抑制肿瘤新生血管生成以发挥抗肿瘤效果[26]。

胚胎期的T淋巴细胞主要来源自卵黄囊和肝，正常人体内的T淋巴细胞大多自骨髓的多能干细胞产生，在新生儿期间，骨髓里面的部分多能干细胞能够向胸腺里面迁移，在胸腺激素的不断分化下逐渐成熟，成为具有一定的免疫活性T细胞。近年来，检测T淋巴细胞亚群是获取身体细胞免疫力重要途径，也是某些缺陷性疾病、肿瘤以及相关血液病等辅助诊断，对发病机制，观察效果及监测预后有关键意义。正常的免疫系统能监视肿瘤的出现并杀灭突变细胞，当免疫的监视效果下降，可造成肿瘤的发生发展。在抗肿瘤的效应与逃避免疫相关监视机制里面发现，辅助性T细胞的功能性亚群细胞因子漂移与肿瘤的进展关系密切。$CD3^+$可协助识别T细胞抗原受体；$CD4^+$是辅助性T细胞，$CD8^+$为细胞毒性和抑制性T细胞[27]。治疗后研究组免疫指标水平优于对照组，说明华蟾素胶囊可有效调节患者免疫系统。原因为华蟾素能促进骨髓红细胞聚落，能减轻机体骨髓抑制，对提高免疫功能具有促进作用[28]。CXCR4、CXCR7被证实在乳腺癌、肝癌等相关的肿瘤增殖、转移里面发挥着十分重要的作用，且在很多的恶性肿瘤组织里面呈现出

表2 两组非小细胞肺癌患者肿瘤标志物水平比较（$\bar{x}\pm s$） 单位：μg/L

组别	例数	CEA/(μg/L)		CYFRA21－1/(μg/L)		CA125/(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	34.05±5.12	27.75±3.18	32.36±5.66	21.54±4.09	34.55±3.94	27.11±2.56
研究组	61	33.29±5.14	19.42±4.23	32.55±6.72	14.23±3.41	34.75±3.86	21.34±3.16
t 值		0.818	12.294	0.169	10.722	0.285	11.079
P 值		0.415	<0.001	0.866	<0.001	0.776	<0.001

表3 两组非小细胞肺癌患者免疫功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	$CD3^+$/(%)		$CD4^+$/(%)		$CD8^+$/(%)		$CD4^+/CD8^+$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	43.22±4.36	37.24±5.22	39.71±4.12	30.96±5.12	28.70±3.51	36.69±3.42	1.42±0.32	0.86±0.22
研究组	61	43.85±5.01	39.55±4.58	39.46±4.48	35.68±5.39	28.46±3.66	32.06±3.52	1.43±035	1.15±0.29
t 值		0.741	2.598	0.321	4.959	0.370	7.368	0.116	5.905
P 值		0.460	0.011	0.749	<0.001	0.712	<0.001	0.908	<0.001

表 4 两组非小细胞肺癌患者 CXCR7、CXCR4 阳性表达比较

单位:例(%)

组别	例数	CXCR7 阳性率		CXCR4 阳性率	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	50(81.97)	15(24.59)	49(80.33)	13(21.31)
研究组	61	51(83.61)	4(6.56)	48(78.69)	3(4.92)
χ^2 值		0.058	7.543	0.210	7.193
P 值		0.811	0.006	0.647	0.007

表 5 两组非小细胞肺癌患者不良反应比较

单位:例(%)

组别	例数	恶心呕吐	中性粒细胞减少	血小板下降	肝功能损伤	总不良反应发生情况
对照组	61	12	5	7	5	29(47.54)
研究组	61	4	3	4	2	13(21.31)
χ^2 值						9.295
P 值						0.002

高表达情况[29]。但关于节拍化疗结合华蟾素胶囊对比 NSCLC 病人 CXCR4、CXCR7 具体表达方面的影响研究并不多见,具有一定研究价值。CXCR4 能够加速癌细胞的自我增殖,且能提高病人的存活率,将其存活时间延长,避免由于血清里面表达的降低而诱发的细胞凋亡,在肿瘤组织里面呈现出明显高表达情况。CXCR7 可促进血管生成、细胞间黏附,参与肿瘤发生、发展过程。本结果中研究组 CXCR4、CXCR7 阳性率低于对照组,提示华蟾素胶囊联合治疗可明显降低患者 CXCR4、CXCR7 阳性率[30]。

综上所述,华蟾素胶囊联合节拍化疗能有效提高 NSCLC 患者疗效,改善肿瘤微环境,并降低 CXCR7、CXCR4 阳性表达,可作为临床治疗首选方案之一。

参考文献

[1] WU Y J, VERMA V, GAY C M, et al. Neoadjuvant immunotherapy for advanced, resectable non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer, 2023, 129(13): 1969-1985.
[2] 陈小华,袁帅,迟伟,等. 年龄对于接受放疗的不可手术Ⅲ期非小细胞肺癌患者的预后价值:基于监测、流行病学和最终结果数据库的竞争风险分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33(7): 492-498.
[3] 李多,郝昭昭,陈延伟,等. Wnt/β-Catenin 通路促进非小细胞肺癌转移机制研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志:电子版, 2023, 16(2): 281-284.
[4] GAINOR J F. Adjuvant PD-L1 blockade in non-small-cell lung cancer[J]. Lancet, 2021, 398(10308): 1281-1283.
[5] 王雪,李琳. 节拍化疗的抗肿瘤机制及其在晚期非小细胞肺癌治疗中的应用[J]. 中华老年医学杂志, 2023, 42(5): 614-620.
[6] 郭晋峰. 晚期非小细胞肺癌治疗中贝伐单抗联合节拍化疗的临床应用效果观察[J]. 中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生, 2023(7): 77-80.
[7] 李祥,陈娟,张超. 培美曲塞联合紫杉醇、顺铂化疗方案对晚期肺癌肿瘤标志物水平的影响[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(4): 114-117.
[8] 朱凤飞,许亚丽,杨雪,等. 培美曲塞联合不同铂类化疗药在晚期非小细胞肺癌中的应用及成本效益分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2022, 56(4): 368-372.
[9] 郝建坤. 华蟾素对老年非小细胞肺癌患者血清相关细胞因子及肿瘤标志物的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(6): 676-680.
[10] 姚忠强,李炜,王娟毅,等. 华蟾素胶囊联合阿帕替尼对二线治疗失败后晚期胃癌患者的免疫细胞及预后影响[J]. 世界中医药, 2023, 18(5): 654-657.
[11] 中华医学会病理学分会,国家病理质控中心,中华医学会肿瘤学分会肺癌学组,等. 非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南(2021 版)[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(4): 323-332.
[12] 韩帅,谷小磊,李晓婷,等. 肝细胞癌免疫/靶向治疗中肿瘤评效标准比较[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(10): 1022-10271034.
[13] 占根生,何思东,王黎,等. NSCLC 组织 SDF-1α/CXCR7 通路蛋白表达及其与术后复发的关系[J]. 中国现代手术学杂志, 2022, 26(1): 8-14.
[14] MURAKAMI H, HORINOUCHI H, HARADA H, et al. Deciphering the clinical features of heterogeneous stage Ⅲ non-small cell lung cancer in Japanese real-world clinical practice: Expanded cohort of the SOLUTION study[J]. Lung Cancer, 2022, 165: 152-163.
[15] KUANG Y T, SINGH R, NEVO A, et al. Incidence of pneumonitis among limited stage small cell lung cancer patients exposed to concurrent chemoradiation: a systematic literature review and meta-analysis[J]. Clin Lung Cancer, 2022, 23(8): 659-669.
[16] 张惠玲,张宏伟,何元华. 基于 CT 测量的肿瘤体积对非小细胞肺癌患者新辅助化疗疗效的评估价值[J]. 分子影像学杂志, 2023, 46(3): 527-531.
[17] 张群,刘振昌,赵亮,等. 安罗替尼胶囊联合培美曲赛注射液和顺铂注射液治疗非鳞状非小细胞肺癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(7): 932-935.
[18] 王恺晨,柳正植,彭煜,等. 参赭镇气汤联合顺铂和培美曲塞对晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效[J]. 中成药, 2022, 44(3): 785-789.
[19] 马书杰,张斯娜. 晚期非小细胞肺癌预后相关基因对顺铂及紫杉醇敏感性分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(8): 1115-1122.
[20] 吴宏磊,陈进宝,徐可,等. 华蟾素抗肿瘤作用及其机制研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(2): 192-196.
[21] 张童,何弢,刘勇志,等. 华蟾素胶囊对中晚期非小细胞肺癌手术患者血清基质金属蛋白酶、自噬相关蛋白水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(14): 20-24.
[22] 黄若尘,苏永华. 华蟾素胶囊联合化疗药物治疗非小细胞肺癌临床疗效 meta 分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(5): 59-63.
[23] 陈钦,张明奎,李秀芹,等. 华蟾素胶囊联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(9): 984-987.
[24] 周磊,邵燕儿,朱泽浩,等. 华蟾素胶囊联合盐酸埃克替尼片治疗晚期非小细胞肺癌临床效果研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(9): 1047-1052.
[25] CHE Y, BUDDENSIECK C, ALBERS P, et al. Postchemotherapy residual tumor resection in patients with elevated tumor markers[J]. J Urol, 2022, 207(3): 617-626.
[26] 孙晨,汪硕敏,夏云红. 华蟾素对肺癌患者免疫功能及血清肿瘤标志物的影响研究[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(8): 1739-1744.
[27] KIM C G, HONG M H, KIM K H, et al. Dynamic changes in circulating PD-1$^+$CD8$^+$ T lymphocytes for predicting treatment response to PD-1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Eur J Cancer, 2021, 143: 113-126.
[28] 李淼,陈蓉,冀保研,等. 华蟾素联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效和预后[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(12): 1844-1846.
[29] 蒋雅玲,胡学丽,陈辉,等. 趋化因子 CXCL12 及其配体 CXCR4, CXCR7 对 HER2 阳性乳腺癌细胞生物学功能的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(14): 1722-1727.
[30] 蔡玉亮,郑杰,张金花,等. 华蟾素介导 miR-497-5p/VEGFA 通路调控肺癌细胞的增殖,凋亡及血管生成[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(4): 632-637.