

自拟健脾除积方改善晚期非小细胞肺癌患者免疫检查点抑制剂治疗后毒副反应的临床研究

孟雅楠, 李金红*, 蒋玥

河北省沧州中西医结合医院, 河北 沧州 061013

摘要 目的:探究自拟健脾除积方改善晚期非小细胞肺癌患者免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗后毒副反应的临床效果。方法:选取 2019 年 5 月—2021 年 5 月于河北省沧州中西医结合医院接受 ICIs 治疗的 98 例晚期非小细胞肺癌患者为研究对象,将其随机分为对照组和治疗组,每组 49 例。对照组选用免疫检查点抑制剂+含铂双药治疗,治疗组则是在对照组基础上联合自拟健脾除积方进行治疗。比较两组甲状腺功能指标、中医证候积分、卡氏功能状态评分(KPS)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CY-FRA21-1)、不良反应发生率、临床疗效的情况变化。结果:治疗后,两组促甲状腺激素(TSH)、KPS 评分升高($P < 0.05$),体倦乏力、肌肤甲错、疼痛、肢体麻木、面色晦暗、脉涩、舌暗、总积分、总甲状腺素(TT_4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、CYFRA21-1、CEA 水平降低($P < 0.05$),且治疗组情况改善优于对照组($P < 0.01$)。两组的重度不良反应发生率对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较,研究组的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)均较高($P < 0.01$)。多因素分析显示,年龄、病理类型对疗效无显著影响($P > 0.05$);随访 6 个月,治疗组无进展生存期优于对照组($P < 0.05$)。结论:ICIs 治疗后的非小细胞肺癌患者应用自拟健脾除积方进行治疗,效果显著,可有效提升患者生活质量,降低肿瘤标志物水平,改善甲状腺功能,减少毒副反应的发生率。

关键词 晚期非小细胞肺癌;自拟健脾除积方;免疫检查点抑制剂;毒副反应

中图分类号:R273

文献标识码:A

文章编号:1002-2392(2026)08-0092-06

DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.260167

肺癌属于我国病死率及患病率均较高的一种恶性肿瘤,严重威胁患者的机体健康,临床通常将肺癌分成非小细胞肺癌及小细胞肺癌,而约有 80% 肺癌属于非小细胞肺癌,该病病灶极容易发生远处转移,病死率较高,非小细胞肺癌患者早期基本未表现相关症状,多数患者确认疾病时已进展为晚期,错失最佳救治时机而导致长期带瘤生存^[1-2]。目前,随着对肿瘤免疫方面的不断深入研究,以免疫检查点抑制剂作为较基础的免疫治疗成为继化疗、放疗及靶向治疗外的一项较新的治疗措施,但大部分患者对单纯使用西药治疗引起的毒副反应不能耐受^[3]。中医药依据多靶点调节及整体调控的特征与西药联合应用可达到协同增效的作用,减缓肿瘤细胞的生长,提升机体免疫力,减轻临床症状,避免不良反应出现^[4]。课题组前期已开展

自拟健脾除积方相关临床研究,结果显示该方剂联合免疫治疗及化疗可显著改善晚期非小细胞肺癌患者临床症状、提升免疫功能。自拟健脾除积方紧扣晚期非小细胞肺癌 ICIs 治疗后“脾虚痰湿、痰瘀互结”核心病机,组方包含黄芪、党参、白术等益气健脾药材,制半夏、陈皮等燥湿化痰药材,赤芍、莪术等活血化瘀药材,龙葵、猫爪草等散结抗癌药材,全方君臣佐使配伍严谨,共奏健脾除积、化痰散结、清热解毒之效。基于此,本研究分析了针对 ICIs 治疗后晚期非小细胞肺癌患者使用自拟健脾除积方的临床效果,旨在为临床减毒增效治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 5 月—2021 年 5 月于河北省沧州中西医结合医院接受 ICIs 治疗的 98 例晚期非小细胞肺癌患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和治疗组,每组 49 例。本研究采用双盲设计。对照组男 28 例,女 21 例;年龄 35~74 岁,平均年龄(50.35 ± 5.12)岁;病理类型:鳞状细胞癌 14 例,腺癌 30 例,其他 5 例。

收稿日期:2025-03-05 修回日期:2026-04-28

基金项目:河北省中医药管理局中医药类科研计划课题(2022247)

作者简介:孟雅楠(1990-),女,硕士,主治医师,从事肿瘤学相关研究。

* 通信作者:李金红(1979-),女,副主任医师,从事肿瘤内科相关研究。

治疗组男 26 例,女 23 例;年龄 36 ~ 74 岁,平均年龄 (50.48 ± 5.16) 岁;病理类型:鳞状细胞癌 13 例,腺癌 29 例,其他 7 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经河北省沧州中西医结合医院伦理委员会审批通过,审批号:2021 - KY - 100.1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

所有纳入的晚期非小细胞肺癌患者均符合《晚期非小细胞肺癌分子靶向治疗专家共识(2013 版)》^[5]中相关的诊断标准,均经临床症状、影像学及病理组织学等检测确认病症;临床分期为Ⅲb ~ Ⅳ期,且驱动基因为阴性者。

1.2.2 中医辨证标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6],辨证为脾虚痰湿证。主症:咳嗽、痰多、胸闷气憋、纳呆便溏、神疲乏力;次症:肢体困重、腹胀、面色萎黄;舌脉:舌质淡胖或有齿痕,舌苔白腻,脉濡滑或濡缓。具备主症 3 项及以上 + 次症 2 项及以上,结合舌脉表现即可确诊。

1.3 纳入标准

①符合以上中西医诊断标准;②年龄为 18 ~ 75 岁;③生存期预计 > 6 个月;④KPS 评分 ≥ 60 分;⑤临床病历资料收集完整;⑥自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准

①并发其他位置的恶性肿瘤者;②对本研究所用药物无法耐受者;③并发严重的肝、心、肾等功能异常者;④伴有自身免疫性病症者;⑤长期使用激素者;⑥存在精神障碍性病症者;⑦伴有相关禁忌症者。

1.5 治疗方法

对照组选用免疫检查点抑制剂 + 含铂双药治疗。具体方案:①免疫检查点抑制剂:信迪利单抗(信达生物制药集团有限公司,批号:20200308,规格:100 mg/瓶),第 1 天静滴,剂量为 200 mg/次,加入 0.9% 生理盐水 250 mL 中静脉滴注,滴注时间 ≥ 60 min。②含铂双药:根据病理类型调整,鳞癌选用紫杉醇(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:20200210,规格:30 mg/支) + 卡铂(齐鲁制药有限公司,批号:20200115,规格:100 mg/支),紫杉醇 175 mg/m²,第 1 天静滴;卡铂 AUC = 5,第 1 天静滴;腺癌选用培美曲塞(礼来制药有限公司,批号:20200305,规格:500 mg/瓶) + 卡铂,培美曲塞 500 mg/m²,第 1 天静滴(用药前需补充叶酸及维生素 B12),卡铂用法同鳞癌方案。每 21 d 为 1 个治疗周

期,观察共 4 个周期。

研究组在对照组基础上联合自拟健脾除积方进行治疗,组方黄芪 30 g,白术、制半夏、陈皮、砂仁、百合、桔梗、炙甘草、赤芍各 10 g,党参、茯苓、猫爪草、浙贝母各 15 g,木香、姜黄各 5 g,莪术 6 g,龙葵 9 g。以上方药均统一制为颗粒剂,1 剂/d,2 次/d,早晚餐后 30 min 温水冲服,从治疗当天起进服,连服 7 天,共 4 个周期。

1.6 观察指标及疗效判定标准

1.6.1 甲状腺功能指标

治疗前后(每个治疗周期结束后第 7 天)早 8:00 采集所有纳入患者空腹静脉血 4 mL,行离心处理(3 000 r/min,15 min),分离上清液,于 -80 ℃ 冰箱内储存,待用。选用放射免疫分析法测定两组的 TSH、FT₄、FT₃、TT₄ 水平。试剂盒由艾美捷科技有限公司提供,货号:EKF60486、RCD015R、RCD014R、KBH3591。

1.6.2 中医证候积分

治疗前后(每个治疗周期结束后第 7 天)观察两组的中医有关症状,按证候的严重程度由轻到重,分别计为 0、2、4、6 分,其中,无症状为 0 分、症状较轻或偶尔出现为 2 分、症状较重且间断性出现为 4 分、症状显著或持续性出现为 6 分,评分越高说明患者病情越严重。

1.6.3 KPS 评分

治疗前后(每个治疗周期结束后第 7 天)按 KPS 评分^[7]对两组的生活质量予以评估,总评分为 0 ~ 100 分,其中,生活自理 ≥ 80 分,生活半自理为 50 ~ 79 分,生活无法自理为 < 50 分,评分越高,预示着患者生活质量越良好。

1.6.4 血清 CEA、CYFRA21 - 1 水平

治疗前后(每个治疗周期结束后第 7 天)选用化学发光法检测两组的血清 CEA、CYFRA21 - 1 水平。试剂盒由科(上海)生命科学有限公司提供,货号:YLK1558E、YLK1480E。

1.6.5 不良反应发生率

治疗结束后,观察两组治疗期间发生的不良反应,包括肝肾功能不全、骨髓抑制、呕吐恶心、腹泻、内分泌毒性等情况。

1.6.6 临床疗效评估

选取实体瘤疗效评估标准,其中,完全缓解(CR):无新的病灶发生,靶病灶消退,维持时长 ≥ 4 周;部分缓解(PR):持续时长 ≥ 5 周,靶病灶降低 ≥ 30%;病情稳定(SD):未发现新的病灶,病症无发展;病情发展(PD):出现新的病灶或是靶病灶扩增 20%;ORR = (CR + PR) 例数/总例数 × 100%;DCR = (CR + PR + SD) 例数/总例数 × 100%。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 25.0 进行数据分析,本研究一般资料、毒副反应等计量资料经 *levene* 法检测具备方差齐性, *shapiro-wilk* 检验符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示采用重复测量方差分析,同一时间点两组间比较独立样本 *t* 检验。以率(%)表示计数资料采用 χ^2 检验,采用多因素 Logistic 回归分析年龄、性别、病理类型等基线特征

对疗效的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组甲状腺功能指标对比

如表 1 所示,治疗前,两组甲状腺功能指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组 TSH 升高($P < 0.05$),FT₄、FT₃、TT₄降低($P < 0.05$),且治疗组情况改善优于对照组($P < 0.01$)。

表 1 两组晚期非小细胞肺癌患者甲状腺功能指标对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TSH/(nmol/L)		FT ₄ /(pmol/L)		FT ₃ /(pmol/L)		TT ₄ /(nmol/L)	
		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	49	1.29 ± 0.16	1.83 ± 0.23 ^a	16.81 ± 1.32	15.71 ± 1.20 ^a	2.66 ± 0.31	2.12 ± 0.22 ^a	19.22 ± 2.15	17.85 ± 1.55 ^a
治疗组	49	1.31 ± 0.18	2.58 ± 0.35 ^a	16.77 ± 1.29	14.12 ± 1.03 ^a	2.65 ± 0.29	1.64 ± 0.17 ^a	19.18 ± 2.12	15.22 ± 1.16 ^a
<i>t</i> 值		0.581	12.536	0.152	7.038	0.165	12.085	0.093	9.509
<i>P</i> 值		0.562	0.001	0.880	0.001	0.869	0.001	0.926	0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组中医证候积分对比

如表 2 所示,治疗前,两组的中医证候积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组的疼痛、

体倦乏力、肢体麻木、面色晦暗、肌肤甲错、脉涩、舌暗、总积分均下降($P < 0.05$),且治疗组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2 两组晚期非小细胞肺癌患者中医证候积分对比($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	疼痛		体倦乏力		肢体麻木		面色晦暗	
		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	49	1.59 ± 0.42	1.51 ± 0.31 ^a	2.86 ± 1.12	2.21 ± 0.83 ^a	0.96 ± 0.22	0.68 ± 0.16 ^a	2.35 ± 1.03	2.17 ± 0.73 ^a
治疗组	49	1.57 ± 0.37	1.22 ± 0.20 ^a	2.82 ± 1.08	1.14 ± 0.51 ^a	0.92 ± 0.20	0.47 ± 0.11 ^a	2.32 ± 0.98	1.44 ± 0.37 ^a
<i>t</i> 值		0.250	5.503	0.180	7.689	0.942	7.571	0.148	6.244
<i>P</i> 值		0.803	0.001	0.858	0.001	0.349	0.001	0.883	0.001

组别	例数	肌肤甲错		脉涩		舌暗		总积分	
		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	49	1.07 ± 0.25	0.82 ± 0.18 ^a	0.97 ± 0.23	0.85 ± 0.16 ^a	2.39 ± 0.95	2.17 ± 0.72 ^a	12.15 ± 2.30	10.36 ± 1.55 ^a
治疗组	49	1.02 ± 0.22	0.53 ± 0.13 ^a	0.94 ± 0.20	0.44 ± 0.11 ^a	2.36 ± 0.92	1.22 ± 0.38 ^a	11.90 ± 2.25	6.41 ± 1.16 ^a
<i>t</i> 值		1.051	9.143	0.689	19.108	0.159	8.168	0.544	14.282
<i>P</i> 值		0.296	0.001	0.493	0.001	0.874	0.001	0.588	0.001

注:与同组治疗前对比,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组 KPS 评分对比

如表 3 所示,治疗前,两组的 KPS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组的 KPS 评分上升($P < 0.05$),且治疗组高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

2.4 两组血清 CEA、CYFRA21-1 水平对比

如表 4 所示,治疗前,两组的血清 CEA、CYFRA21-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组的血清 CEA、CYFRA21-1 水平均有所下降($P < 0.05$),且治疗组下降幅度较大($P < 0.01$)。

表 3 两组晚期非小细胞肺癌患者 KPS 评分对比($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	49	58.60 ± 5.36	62.45 ± 6.30 ^a
治疗组	49	58.80 ± 5.45	73.50 ± 7.20 ^a
<i>t</i> 值		0.183	8.085
<i>P</i> 值		0.855	0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组晚期非小细胞肺癌患者血清 CEA、CYFRA21-1 水平对比($\bar{x} \pm s$, ng/L)					
组别	例数	CEA		CYFRA21-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	26.48 ± 3.15	13.28 ± 2.42 ^a	6.61 ± 1.28	3.48 ± 0.73 ^a
治疗组	49	26.35 ± 3.10	8.60 ± 1.65 ^a	6.53 ± 1.22	1.72 ± 0.42 ^a
<i>t</i> 值		0.206	11.185	0.317	14.628
<i>P</i> 值		0.837	0.001	0.752	0.001

注:与同组治疗前相比,^a*P* < 0.05。

表 5 两组晚期非小细胞肺癌患者不良反应发生率对比[例(%)]								
组别	例数	肝肾功能不全	骨髓抑制	呕吐恶心	腹泻	内分泌毒性	不良反应总发生	重度不良反应总发生
对照组	49	3(6.12)	2(4.08)	5(10.20)	3(6.12)	10(20.41)	23(46.94)	5(10.20)
治疗组	49	1(2.04)	0(0.00)	3(6.12)	2(4.08)	7(14.29)	13(26.53)	1(2.04)
χ^2 值							4.391	2.841
<i>P</i> 值							0.036	0.092

2.6 两组临床疗效及随访结果对比

如表 6 所示,与对照组对比,治疗组的 ORR、DCR 均较高,差异具有统计学意义(*P* < 0.01)。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄(*OR* = 1.023, 95% *CI*: 0.985 ~ 1.062, *P* = 0.256)、性别(*OR* = 0.987, 95% *CI*: 0.456 ~

2.5 两组不良反应发生率对比

如表 5 所示,两组的不良反应发生率对比,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。且治疗组重度不良反应(≥ 3 级)发生率低于对照组,但差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.134, *P* = 0.974)、病理类型(*OR* = 1.123, 95% *CI*: 0.567 ~ 2.225, *P* = 0.745)对疗效无显著影响。随访 6 个月,治疗组无进展生存期为(4.81 ± 1.22)个月,对照组为(3.22 ± 1.04)个月,两组比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 6 两组晚期非小细胞肺癌患者临床疗效及随访结果对比[例(%)]							
组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	49	6(12.24)	3(6.12)	23(46.94)	17(34.69)	9(18.37)	32(65.31)
治疗组	49	15(30.61)	6(12.24)	25(51.02)	3(6.12)	21(42.86)	46(93.88)
χ^2 值						6.918	12.323
<i>P</i> 值						0.009	< 0.001

3 讨论

晚期非小细胞肺癌因早期症状隐匿、进展迅速,多数患者确诊时已丧失手术根治机会,临床治疗以延长生存期、改善生活质量为核心目标^[8]。免疫检查点抑制剂的问世为晚期非小细胞肺癌治疗带来突破性进展,其通过阻断免疫检查点通路激活机体抗肿瘤免疫应答,相较于传统化疗具有疗效持久、副作用相对温和等优势^[9]。但 ICI 治疗仍存在明显局限,部分患者会出现甲状腺功能异常、乏力、消化道反应等毒副反应,且单一治疗的客观缓解率有限,制约了临床应用效果。

中医认为,肺癌的发生发展与“脾虚痰湿”密切相关。《素问·评热病论》曰:“邪之所凑,其气必虚”,《灵枢·百病始生》载:“积之始生,得寒乃生,厥乃成积也”。晚期非小细胞肺癌患者长期受癌毒侵袭,加之 ICI 治疗耗伤正气,易致脾胃虚弱。脾主运化,脾胃虚弱则运化失常,水湿内停,聚湿成痰,痰浊阻滞气机,血行不畅则成瘀,痰瘀互结于肺,发为癌肿,故“脾虚痰湿、痰瘀互结”为 ICI 治疗后晚期非小细胞肺癌

患者的核心病机,治疗应以“健脾除积、化痰散结”为核心原则^[10]。本研究自拟健脾除积方紧扣这一病机,组方精妙,君药黄芪补气升阳、固表止汗,《本草汇言》谓其“补肺健脾,实卫敛汗,驱风运毒之药也”;制半夏燥湿化痰、降逆止呕,为治痰之要药,二者共奏健脾化痰之效。臣药党参、白术益气健脾,增强君药补气健脾之力,《神农本草经》载党参“主补中益气,和胃生津”;茯苓利水渗湿、健脾宁心,助君药运化水湿;陈皮理气健脾、燥湿化痰,木香行气止痛、健脾消食,二者理气助运,使补而不滞。佐药浙贝母清热化痰、散结消痈,猫爪草化痰散结、解毒消肿,龙葵清热解毒、利水消肿,三者共奏清热解毒、散结抗癌之功;桔梗宣肺祛痰、利咽排脓,百合养阴润肺、清心安神,兼顾肺之宣降功能;赤芍、姜黄、莪术活血化瘀、行气止痛,化解痰瘀互结之证。使药炙甘草益气补中、清热解毒、调和诸药。全方君臣佐使配伍严谨,共奏健脾除积、化痰散结、清热解毒之效,契合晚期非小细胞肺癌 ICI 治疗后“脾虚痰湿、痰瘀互结”的病机特点^[11]。

甲状腺功能异常是 ICI 治疗常见的内分泌毒性反应,主要表现为 TSH 升高、 FT_3 、 FT_4 、 TT_4 降低,其发生机制与 ICI 诱导机体产生自身免疫性甲状腺炎、破坏甲状腺滤泡细胞有关^[12]。本研究中,治疗后两组甲状腺功能指标均有改善,但治疗组改善幅度更显著,提示自拟健脾除积方可减轻 ICI 对甲状腺的免疫损伤。从组方机制分析,黄芪、党参、白术等益气健脾药材可增强机体免疫力,调节免疫失衡状态,减少自身免疫反应对甲状腺组织的攻击;赤芍、莪术等活血化瘀药材可改善局部血液循环,促进受损甲状腺细胞修复,从而协同改善甲状腺功能^[13-14]。

中医证候积分及 KPS 评分是评估肿瘤患者生活质量的重要指标,晚期非小细胞肺癌患者经 ICI 联合化疗后,常因药物毒副反应出现体倦乏力、疼痛、肢体麻木等症状,本质为脾虚失运、痰湿内停、瘀血阻滞^[15-16]。自拟健脾除积方中,制半夏、陈皮、茯苓燥湿化痰、健脾利湿,可改善纳呆便溏、肢体困重等痰湿症状;龙葵、猫爪草、浙贝母散结抗癌、清热解毒,配合木香、姜黄理气活血,能缓解疼痛、肌肤甲错、舌暗脉涩等瘀血表现,全方协同作用可有效减轻患者临床症状,提升生活质量^[17],这与本研究中治疗组中医证候总积分显著低于对照组、KPS 评分显著高于对照组的結果一致。

CEA、CYFRA21-1 是晚期非小细胞肺癌诊断及疗效评估的核心肿瘤标志物,CEA 升高与肿瘤细胞增殖、转移密切相关,CYFRA21-1 主要来源于肺鳞状上皮细胞,其水平变化可反映肿瘤负荷及治疗效果^[18-19]。本研究结果显示,治疗组 CEA、CYFRA21-1 下降幅度显著大于对照组,且 ORR、DCR 均显著高于对照组,提示自拟健脾除积方可增强抗肿瘤疗效,降低肿瘤负荷。其机制可能与方剂多成分协同作用有关,一方面,龙葵、猫爪草等抗癌药材可直接抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡;另一方面,益气健脾药材可提升机体免疫功能,增强免疫细胞对肿瘤细胞的识别与清除能力,与 ICI 形成协同抗肿瘤效应,从而提高疾病控制率^[20]。

安全性方面,两组重度不良反应总发生率差异无统计学意义,但治疗组重度不良反应发生率更低,提示自拟健脾除积方可在不增加安全风险的前提下,降低重度不良反应发生趋势,提高患者治疗耐受性。这一优势可能源于方剂对机体脾胃功能的保护作用,化疗及 ICI 治疗易损伤脾胃运化功能,导致消化道反应、骨髓抑制等不良反应,而健脾除积方中的白术、砂仁、炙甘草等药材可健脾和胃、调和药性,减轻药物对胃肠

道及骨髓造血功能的损伤,为治疗顺利进行提供保障。

随访结果显示,治疗组无进展生存期显著长于对照组,且多因素分析提示年龄、性别、病理类型对疗效无显著影响,说明自拟健脾除积方的疗效不受上述基线特征影响,适用范围较广,且能延长患者疾病无进展时间,为晚期非小细胞肺癌患者带来长期获益。但本研究仍存在一定局限性:首先,研究为单中心、小样本研究,样本量较少且来源单一,可能存在选择偏倚;其次,随访时间仅为 6 个月,无法评估方剂对患者总生存期及长期毒副反应的影响;最后,本研究未深入探讨方剂作用的分子机制,缺乏实验室指标支撑。未来需开展多中心、大样本、长期随访的临床试验,结合体外细胞实验、动物实验,进一步明确自拟健脾除积方与 ICI 协同作用的分子机制,优化方剂配伍,为中医药联合免疫治疗晚期非小细胞肺癌提供更坚实的临床依据。

参考文献:

- [1] ODINTSOV I, SHOLL L M. Prognostic and predictive biomarkers in non-small cell lung carcinoma[J]. Pathology, 2024, 56(2): 192-204.
- [2] CHEN R Q, MANOCHAKIAN R, JAMES L, et al. Emerging therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 58.
- [3] SANKAR K, GADGEEL S M, QIN A. Molecular therapeutic targets in non-small cell lung cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2020, 20(8): 647-661.
- [4] 杨松, 徐力. 健脾除湿化痰方治疗气虚痰湿型非小细胞肺癌脑转移的效果及对患者生活质量的影响[J]. 中国医药导报, 2020, 17(23): 138-141, 166.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟. 晚期非小细胞肺癌分子靶向治疗专家共识(2013 版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(3): 177-183.
- [6] 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: 253-258.
- [7] 王永, 解华, 李凌云. 贝伐珠单抗联合厄洛替尼对晚期非小细胞肺癌患者疗效、血清 CYFRA21-1 水平及 KPS 评分的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(8): 827-830.
- [8] BA H, LIU L, PENG Q, et al. The relationship between blood-based tumor mutation burden level and efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1220.
- [9] 张春玲, 潘殿柱, 于欣. 益肺消癌汤联合化疗对中晚期非小细胞肺癌患者 VEGF、MMP-2 及 MMP-9 的影响[J]. 吉林中医药, 2021, 41(1): 66-69.
- [10] 陈雅雯, 杨帆, 张丽, 等. NMLR 对晚期肺癌患者免疫治疗相关甲状腺不良事件的预测效能[J]. 国际免疫学杂志, 2025, 48(5): 568-572.
- [11] 杨敏伟, 曾冬香, 杨全良, 等. 信迪利单抗在晚期非小细胞肺癌化疗患者中的应用及其血清细胞因子、免疫功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(24): 2931-2935.

- [12] 曹玲春, 孟凡亮, 盛晓安. 非小细胞肺癌免疫治疗相关甲状腺功能障碍的危险因素分析及模型构建[J]. 实用医学杂志, 2025, 41(17): 2705–2714.
- [13] 赵国文, 乾静, 杨俊俊. 黄芪抗非小细胞肺癌药理机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(11): 50–54.
- [14] 唐乾, 先正平, 唐钰, 等. 中药联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的系统评价和中药有效成分筛选及其机制研究[J]. 南京师大学报(自然科学版), 2025, 48(2): 47–61.
- [15] 翟婧, 严婷, 伍奕, 等. EGFR-TKI与免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌中序贯使用引起毒副反应的研究进展[J]. 中南药学, 2023, 21(7): 1865–1870.
- [16] 李佳默, 姚星宇, 邱珑珏, 等. ICI联合治疗应用于EGFR突变靶向治疗耐药后非小细胞肺癌的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(5): 392–399.
- [17] 周富广, 孔慧芳, 刘京京. 立体定向体部放射治疗对非小细胞肺癌患者CEA、CA199、CYFRA21-1水平的影响[J]. 实用癌症杂志, 2025, 40(9): 1540–1542, 1546.
- [18] 周宗正, 潘刚, 乙楠, 等. CA125、CYFRA21-1、AFR水平与晚期非小细胞肺癌化疗预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(6): 1019–1023.
- [19] 秦学金, 康慢慢, 朱正春, 等. 血浆cfDNA、CYFRA21-1水平与晚期非鳞非小细胞肺癌患者预后的关系[J]. 转化医学杂志, 2025, 14(3): 11–15.
- [20] 郑宇凡, 王晶晶, 袁琴, 等. 免疫检查点抑制剂相关垂体不良反应临床特征分析[J]. 中国临床医学, 2025, 32(4): 536–543.

Clinical Study on the Self-Formulated Jianpi Chuji Formula for Ameliorating Adverse Reactions Following Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

MENG Ya'nan, LI Jinhong, JIANG Yue

Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou 061013, China

Abstract Objective: Investigating the Clinical Efficacy of a self-formulated Jianpi Chuji Formula in Alleviating Toxic Side Effects Following Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Methods: A total of 98 patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received immunotherapy (ICIs) at Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Hebei Province from May 2019 to May 2021 were enrolled as study subjects. They were randomly divided into a control group ($n=49$) and a treatment group ($n=49$). The control group received immune checkpoint inhibitor therapy combined with a platinum-based dual-drug regimen. The treatment group received the same regimen supplemented with self-formulated Jianpi Chuji Formula. Changes in thyroid function indicators, Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome scores, Karnofsky Performance Status (KPS), carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), adverse reaction incidence, and clinical efficacy were compared between the two groups. Results: Following treatment, both groups exhibited elevated levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) and KPS scores. Symptoms including fatigue, skin keratosis, pain, limb numbness, sallow complexion, pulse, dark tongue, total score, total thyroxine (TT_4), free triiodothyronine (FT_3), free thyroxine (FT_4), CYFRA21-1, and CEA levels decreased in both groups, with greater improvement observed in the treatment group compared to the control group ($P<0.01$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). Compared to the control group, the treatment group demonstrated higher objective response rates (ORR) and disease control rates (DCR) ($P<0.01$). Multivariate analysis showed that age and pathological type had no significant effect on treatment response ($P>0.05$); After 6 months of follow-up, progression-free survival was better in the treatment group than that in the control group ($P<0.05$). Conclusion: Treatment with self-formulated Jianpi Chuji Formula in non-small cell lung cancer patients following ICIs therapy demonstrated significant efficacy. This approach effectively improved patients' quality of life, reduced tumor marker levels, enhanced thyroid function, and decreased the incidence of toxic side effects.

Key words Advanced non-small cell lung cancer; Self-formulated Jianpi Chuji Formula; Immune checkpoint inhibitors; Toxic and side reaction