

## 临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.16.008

中医辨证联合 EGFR-TKI 治疗 104 例晚期肺腺癌  
EGFR 基因敏感突变患者生存情况影响因素分析

余志红, 徐国暑, 陈嘉斌, 陈 淼, 张庆乾, 柴可群\*

(浙江省立同德医院, 浙江省杭州市古翠路 234 号, 310012)

**摘要** 目的 探讨中医辨证联合表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 治疗表皮生长因子 (EGFR) 基因敏感突变的晚期肺腺癌患者生存情况的影响因素。方法 收集中医辨证联合 EGFR-TKI 治疗的晚期肺腺癌 EGFR 基因敏感突变患者 104 例临床资料, 包括患者性别、年龄、病理分型、中医证型、EGFR 亚型、体力状态评分 (PS 评分)、转移部位、治疗期 (分为一线、二线、三线)、吸烟状况、疗效等内容。运用 Kaplan-Meier 法计算生存率, 采用 Log-rank 检验进行单因素分析筛选影响生存情况的因素, 并应用 Cox 模型进行多因素分析。结果 104 例患者死亡 70 例, 存活 34 例, 中位总生存期为 (20.20 ± 2.23) 个月, 一年生存率为 49.3%, 两年生存率为 24.4%, 三年生存率为 19.4%。单因素分析结果显示, EGFR 亚型、治疗期、吸烟状态、中医证型、疗效对生存情况有影响 ( $P < 0.05$ ), 而性别、年龄、转移部位、PS 评分、EGFR-TKI 药物因素对生存情况无影响 ( $P > 0.05$ )。多因素分析结果显示, 治疗期和疗效 2 个因素进入 Cox 模型, 相对于一线治疗患者, 二线和三线治疗分别增加死亡风险 3.019 倍和 65.923 倍; 相对于疗效为部分缓解患者, 疗效评价为疾病稳定和病变进展患者死亡风险分别增加 2.764 倍和 8.010 倍。结论 是否一线 EGFR-TKI 治疗和疗效是影响晚期肺腺癌 EGFR 基因敏感突变患者生存情况的独立因素。

**关键词** 肺腺癌; 表皮生长因子; 基因突变; 生存期; 辨证论治; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂

基于高级别循证医学证据, 第一代表表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 已经用于表皮生长因子受体 (EGFR) 基因敏感突变的晚期非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 一线治疗<sup>[1]</sup>, 但中医药对该病的治疗效果仍需要循证医学验证, 生存情况相关影响因素也尚未明确。本文通过回顾性总结中医辨证联合 EGFR-TKI 治疗 EGFR 基因敏感突变的晚期肺腺癌患者的生存时间, 分析其生存情况的影响因素, 为今后开展前瞻性临床研究提供依据。

## 1 临床资料

### 1.1 病例来源

收集 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日就诊于浙江省立同德医院肿瘤科、柴可群名医馆门诊及

住院的晚期肺腺癌 EGFR 基因敏感突变患者 104 例。

### 1.2 诊断标准

西医诊断标准参照《中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版)》<sup>[2]</sup>。

中医辨证标准参照《恶性肿瘤中医诊疗指南》<sup>[3]</sup> 将肺腺癌分为 4 个基本证型: 阴虚内热、气阴两虚、脾虚痰湿和阴阳两虚。

### 1.3 纳入标准

1) 符合上述诊断标准, 经 CT、MRI、B 超等检查并经细胞学或病理学检查证实为ⅢB~Ⅳ期<sup>[4]</sup>肺腺癌; 2) 采用 ADx-ARMS-EGFR 基因突变检测试剂盒 (厦门艾德生物医药科技股份有限公司, 批号 P215091701X) 证实为 EGFR 基因敏感突变; 3) 自愿服用中药 ≥ 3 个月。

### 1.4 排除标准

1) 病例资料不清楚, 数据不完整 (包括影像学资料、病理学资料缺失, 生存时间及生存状态未能获得); 2) 合并心血管、肝、肾及造血系统等

基金项目: 浙江省科技计划 (2015C03033); 浙江省名老中医专家传承工作室建设项目 (GZS2017001)

\* 通讯作者: ckqmzygzs@163.com

严重疾病或精神病者; 3) 对药物过敏或正在参加其他药物试验者。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

EGFR-TKI 靶向治疗: 埃克替尼 (商品名: 凯美纳, 贝达药业股份有限公司) 125 mg, 每日 3 次, 口服; 吉非替尼 (商品名: 易瑞沙, 阿斯利康公司) 250 mg, 每日 1 次, 口服; 厄洛替尼 (商品名: 特罗凯, Roche Registration GmbH) 150 mg, 每日 1 次, 口服。直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。

中医辨证治疗: 1) 阴虚内热证治以滋阴润燥为主, 药用南沙参 18~30 g, 北沙参 18~30 g, 天冬 12~18 g, 麦冬 12~18 g, 百合 12 g, 芦根 30 g, 生地黄 18~30 g, 山萸肉 12 g, 炙甘草 6 g; 2) 气阴两虚证以益气养阴为主, 药用黄芪 30 g, 白术 12 g, 五味子 9 g, 北沙参 18~30 g, 麦冬 12~18 g, 太子参 30~45 g, 白芍 12~18 g, 熟地黄 15~30 g, 浙贝母 30 g, 苦杏仁 12 g, 百合 12 g, 炙甘草 6 g; 3) 脾虚痰湿证以健脾化湿为主, 药用党参 18~30 g, 白术 12 g, 茯苓 15~30 g, 薏苡仁 30 g, 陈皮 12 g, 法半夏 12 g, 竹茹 12 g, 黄芩 12 g, 鸡内金 15 g, 甘草 3 g; 4) 阴阳两虚证以滋阴温阳为主, 药用熟地黄 18~30 g, 北沙参 18~30 g, 天冬 12~18 g, 女贞子 18~30 g, 淫羊藿 30 g, 肉苁蓉 30 g, 山萸肉 12 g, 补骨脂 30 g, 太子参 30~45 g, 当归 20~30 g, 北柴胡 12 g, 炙甘草 6~12 g。

癌毒较盛者酌情选用清热解毒药, 如石见穿 18~30 g, 石上柏 18~30 g, 七叶一枝花 9~15 g, 白花蛇舌草 18~30 g; 气机不畅者酌加宽胸理气药, 如预知子 9~12 g, 瓜蒌皮 9~12 g, 麸炒枳壳 12 g; 咳嗽痰多者酌加清热化痰药, 如浙贝母 15~30 g, 鱼腥草 18~30 g, 金荞麦 30 g; 合并脑转移者酌加解毒散结药, 如夏枯草 15~30 g, 牡蛎 30 g, 胆南星 12 g, 蛇六谷 30 g。每日 1 剂, 水煎服, 早晚 2 次口服。连续服用直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。

### 2.2 资料收集

2.2.1 一般资料 包括患者姓名、性别、年龄、门诊时间、住院时间、诊断日期、病理分型、TNM 分期、方药细则、EGFR 亚型等内容; 记录患者治疗前 1 周、用药后 1 个月及随后每隔 3 个月的体格检查中血常规、肝功能、肾功能、肿瘤标记物等数

据, 应用 CT 或 MRI 评估病灶变化, 采用体力状态评分 (PS 评分) [6] 评估体力状态变化。随访截止日期为 2017 年 12 月 31 日。

2.2.2 疗效评价 按照实体瘤疗效评价标准 1.1 (RECIST 1.1) [6] 判定, 患者治疗 1 个月后评价疗效。总体疗效分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定和病变进展。

2.2.3 不良反应 治疗过程中观察患者不良反应, 按照美国国立癌症研究所不良事件公共术语标准 V3.0 (NCI-CTC 3.0) [6] 分为 0~IV 级。

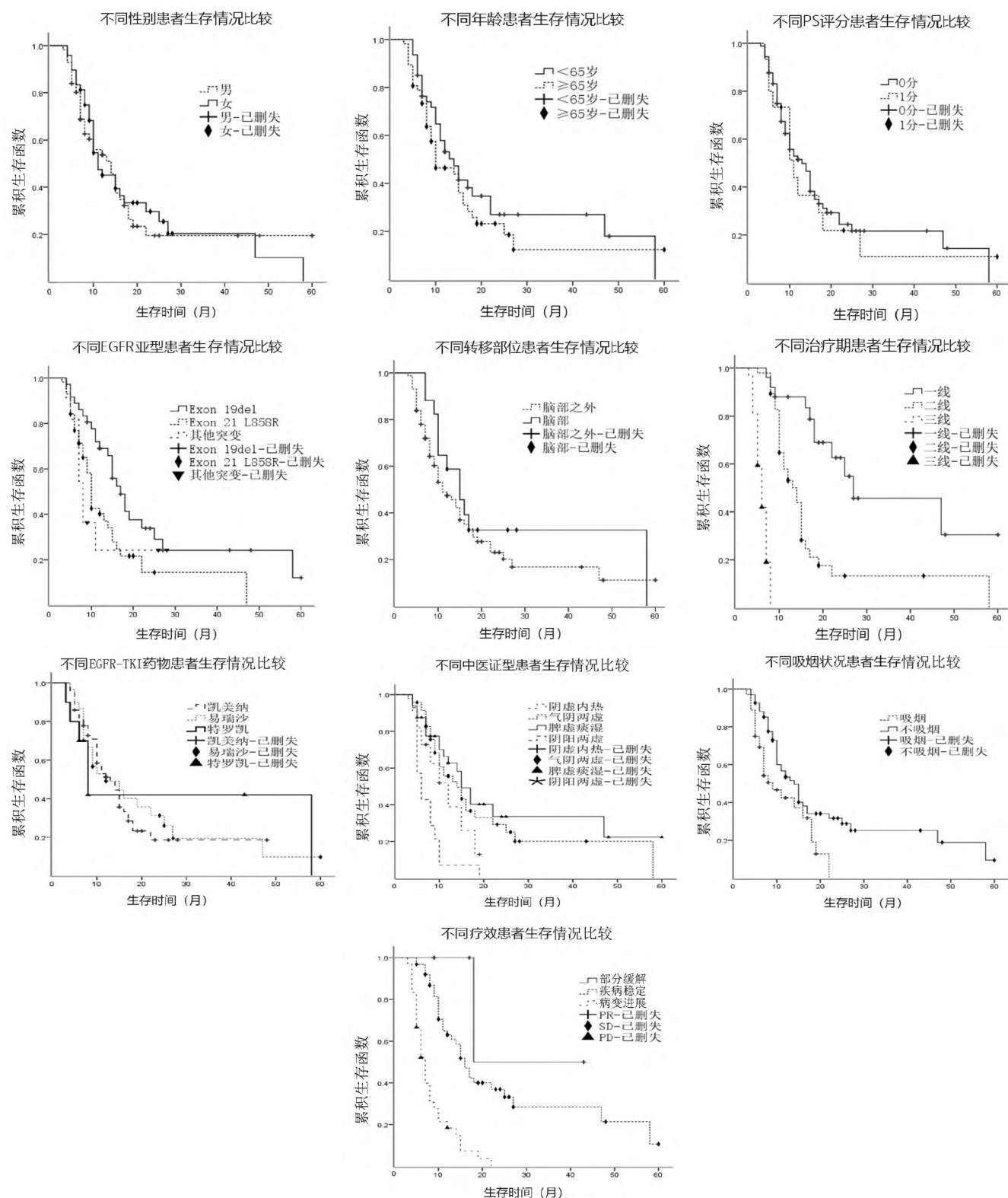
### 2.3 统计学方法

所有的资料经过 Excel 2013 编码和录入, 再次核实后, 选用 SPSS 20.0 进行数据分析。采用 Kaplan-Meier 法计算患者的生存率和中位生存时间; 采用 Log-rank 检验进行单因素分析, 筛选差异具有统计学意义的影响因素, 并应用 Cox 模型对患者的预后进行多因素分析。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 104 例患者生存情况分析结果

104 例肺腺癌 EGFR 基因敏感突变患者死亡 70 例, 存活 34 例, 中位总生存期为 (20.20 ± 2.23) 个月, 一年生存率为 49.3%, 两年生存率为 24.4%, 三年生存率为 19.4%。各亚组生存情况见图 1: 不同性别患者中位生存期比较: 男性患者为 (20.51 ± 3.22) 个月, 女性患者为 (20.32 ± 3.06) 个月, Log Rank 检验:  $\chi^2 = 0.065$ ,  $P = 0.799$ ; 不同年龄患者中位生存期比较: <65 岁患者为 (23.08 ± 3.41) 个月, ≥65 岁患者为 (17.79 ± 2.97) 个月, Log Rank 检验:  $\chi^2 = 1.220$ ,  $P = 0.269$ ; 不同 PS 评分患者中位生存期比较: 0 分患者为 (20.62 ± 2.46) 个月, 1 分患者为 (17.36 ± 4.64) 个月, Log Rank 检验:  $\chi^2 = 0.047$ ,  $P = 0.828$ ; 不同 EGFR 亚型患者中位生存期比较: Exon 19 del 患者为 (25.26 ± 3.75) 个月, Exon 21 L858R 患者为 (15.65 ± 3.75) 个月, 其他突变患者为 (12.30 ± 2.86) 个月, Log Rank 检验:  $\chi^2 = 6.841$ ,  $P = 0.033$ ; 不同转移部位患者中位生存期比较: 脑部转移患者为 (18.98 ± 2.40) 个月, 非脑部转移患者为 (26.90 ± 5.70) 个月, Log Rank 检验:  $\chi^2 = 1.108$ ,  $P = 0.292$ ; 不同治疗期患者中位生存期比较: 一线治疗患者为 (35.48 ± 4.90) 个月, 二线治疗患者为 (18.59 ± 2.86) 个月, 三线治疗患者为 (5.99 ± 0.27) 个月,



注: EGFR, 表皮生长因子受体; EGFR-TKI, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂

图1 各种不同类型晚期肺腺癌 EGFR 基因敏感突变患者生存情况比较

Log Rank 检验:  $\chi^2 = 95.511$ ,  $P < 0.001$ ; 不同 EGFR-TKI 药物患者中位生存期比较: 凯美纳治疗患者为  $(18.15 \pm 2.28)$  个月, 易瑞沙治疗患者为  $(20.56 \pm 3.67)$  个月, 特罗凯治疗患者为  $(27.90 \pm$

$9.96)$  个月, Log Rank 检验:  $\chi^2 = 0.070$ ,  $P = 0.966$ ; 不同中医证型患者中位生存期比较: 阴虚内热型患者为  $(11.55 \pm 1.66)$  个月, 气阴两虚型患者为  $(21.90 \pm 3.44)$  个月, 脾虚痰湿型患者为

(26.51 ± 4.55) 个月, 阴阳两虚型患者为 (7.50 ± 1.04) 个月, Log Rank 检验:  $\chi^2 = 24.161$ ,  $P < 0.001$ ; 不同吸烟状况患者中位生存期比较: 吸烟患者为 (11.51 ± 1.20) 个月, 不吸烟患者为 (23.16 ± 2.83) 个月, Log Rank 检验:  $\chi^2 = 6.395$ ,  $P = 0.011$ ; 不同疗效患者中位生存期比较: 部分缓解患者为 (30.50 ± 8.84) 个月, 疾病稳定患者为 (25.78 ± 3.17) 个月, 疾病进展患者为 (8.33 ± 0.83) 个月, Log Rank 检验:  $\chi^2 = 38.795$ ,  $P < 0.001$ 。

### 3.2 104 例患者生存情况影响单因素分析结果

表 1 示, 性别、年龄、PS 评分、转移部位、EGFR-TKI 药物对患者的生存情况无明显影响( $P >$

0.05); 而 EGFR 亚型、治疗期、中医证型、吸烟状况、疗效对生存情况有影响 ( $P < 0.05$ )。

### 3.3 104 例患者生存情况影响多因素分析结果

我们将上述 10 个单因素纳入 Cox 回归模型进行多因素分析, 自变量筛选采用向前逐步回归法, 检验水平  $\alpha = 0.05$ 。结果显示, 治疗期 ( $\chi^2 = 41.583$ ,  $P < 0.001$ ) 和疗效 ( $\chi^2 = 16.923$ ,  $P < 0.001$ ) 2 个因素进入了 Cox 多因素方程中。以一线治疗和部分缓解为参照, 其中, 相对于一线 EGFR-TKI 治疗患者, 二线和三线治疗分别增加死亡风险 3.019 倍和 65.923 倍; 相对于部分缓解患者, 疗效评价为疾病稳定和病变进展患者死亡风险分别增加 2.764 倍和 8.010 倍 (见表 2)。

表 1 104 例晚期肺腺癌 EGFR 基因敏感突变患者生存情况的单因素分析结果

| 项目          | 例数 [例 (%)]               | 生存时间 (月)     | 存活 (例) | 死亡 (例) | Log-rank $\chi^2$ | P 值    |
|-------------|--------------------------|--------------|--------|--------|-------------------|--------|
| 性别          | 男性 56 (53.85)            | 20.51 ± 3.22 | 20     | 36     | 0.065             | 0.799  |
|             | 女性 48 (46.15)            | 20.32 ± 3.06 | 14     | 34     |                   |        |
| 年龄          | <65 岁 47 (45.19)         | 23.08 ± 3.41 | 16     | 31     | 1.220             | 0.269  |
|             | ≥65 岁 57 (54.81)         | 17.79 ± 2.97 | 18     | 39     |                   |        |
| PS 评分       | 0 分 89 (85.58)           | 20.62 ± 2.46 | 31     | 58     | 0.047             | 0.828  |
|             | >1 分 15 (14.42)          | 17.36 ± 4.64 | 3      | 12     |                   |        |
| EGFR 亚型     | Exon 19-Del 36 (34.62)   | 25.26 ± 3.75 | 12     | 24     | 6.841             | 0.033  |
|             | Exon 21 L858R 57 (54.81) | 15.65 ± 3.75 | 19     | 38     |                   |        |
|             | 其他 11 (10.58)            | 12.30 ± 2.86 | 3      | 8      |                   |        |
| 转移部位        | 脑部 87 (83.65)            | 18.98 ± 2.40 | 29     | 58     | 1.108             | 0.292  |
|             | 脑部之外 17 (16.35)          | 26.90 ± 5.70 | 5      | 12     |                   |        |
| 治疗期         | 一线 25 (24.04)            | 35.48 ± 4.90 | 14     | 11     | 95.511            | <0.001 |
|             | 二线 47 (45.19)            | 18.59 ± 2.86 | 13     | 34     |                   |        |
|             | 三线 32 (30.77)            | 5.99 ± 0.27  | 7      | 25     |                   |        |
| EGFR-TKI 药物 | 凯美纳 64 (61.54)           | 18.15 ± 2.28 | 22     | 42     | 0.070             | 0.966  |
|             | 易瑞沙 30 (28.85)           | 20.56 ± 3.67 | 8      | 22     |                   |        |
|             | 特罗凯 10 (9.62)            | 27.90 ± 9.96 | 4      | 6      |                   |        |
| 中医证型        | 阴虚内热 11 (10.58)          | 11.55 ± 1.66 | 3      | 8      | 24.161            | <0.001 |
|             | 气阴两虚 47 (45.19)          | 21.90 ± 3.44 | 17     | 30     |                   |        |
|             | 脾虚痰湿 32 (30.77)          | 26.51 ± 4.55 | 14     | 18     |                   |        |
|             | 阴阳两虚 14 (13.46)          | 7.50 ± 1.04  | 0      | 14     |                   |        |
| 吸烟状况        | 吸烟 36 (34.62)            | 11.51 ± 1.20 | 11     | 25     | 6.395             | 0.011  |
|             | 不吸烟 68 (65.38)           | 23.16 ± 2.83 | 23     | 45     |                   |        |
| 疗效          | 完全缓解 0                   | —            | —      | —      | 45.538            | <0.001 |
|             | 部分缓解 5 (4.81)            | 30.50 ± 8.84 | 4      | 1      |                   |        |
|             | 疾病稳定 63 (60.58)          | 25.78 ± 3.17 | 27     | 36     |                   |        |
|             | 病变进展 36 (34.62)          | 8.32 ± 0.83  | 3      | 33     |                   |        |

注: PS 评分, 体力状态评分; EGFR, 表皮生长因子受体; EGFR-TKI, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂

表 2 104 例晚期肺腺癌 EGFR 基因敏感突变患者生存情况的 Cox 多因素分析结果

| 因素           | 回归系数  | 标准误   | $\chi^2$ 值 | P 值    | 相对危险度 ( $\beta$ ) | 95% 可信区间 |         |
|--------------|-------|-------|------------|--------|-------------------|----------|---------|
|              |       |       |            |        |                   | 下限       | 上限      |
| 二线 VS 一线     | 1.105 | 0.374 | 8.730      | 0.003  | 3.019             | 1.451    | 6.283   |
| 三线 VS 一线     | 4.188 | 0.650 | 41.487     | <0.001 | 65.923            | 18.430   | 235.808 |
| 疾病稳定 VS 部分缓解 | 1.017 | 1.023 | 0.987      | 0.321  | 2.764             | 0.372    | 20.540  |
| 病变进展 VS 部分缓解 | 2.081 | 1.038 | 4.017      | 0.045  | 8.010             | 1.047    | 61.285  |

### 3.4 不良反应

104 例患者中不良反应多为 0 或 I 级, 有 1 例 II 级腹泻, 停药并予止泻治疗后好转, 后继续用药且未再发生 II 级腹泻, 未发生 III 级或以上不良反应。其中, 常见不良反应为皮疹 31 例 (29.81%), 腹泻 14 例 (13.46%), 皮肤干燥 20 例 (19.23%), 胃脘不适 10 例 (9.62%), 肝功能轻度损害 5 例 (4.81%)。未出现因明显骨髓抑制及严重肝肾功能损害而停药者。

### 4 讨论

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤, 近 10 年来, 随着基因组、蛋白组学的发展和大量靶向药物的研究和应用, 肺癌的诊治已经从组织学分型向分子学分型演变, 特别是 EGFR-TKI 的使用受到肿瘤临床医生的关注<sup>[7-9]</sup>。目前, 中国肺癌诊治规范<sup>[1]</sup>建议, 对于晚期非鳞癌患者, 首先要进行 EGFR 基因突变检测, 对于 EGFR 基因敏感突变的患者, 则首选 EGFR-TKI 作为一线治疗。目前以 EGFR 基因突变为靶点的靶向治疗已经成为晚期 NSCLC 标准一线治疗, 其中位无进展生存期为 9~12 个月, 总生存期为 25~30 个月, 显著高于单纯化疗的疗效, 且患者不良反应轻、生活质量好<sup>[10]</sup>。另有研究<sup>[11]</sup>提示, 中医药能够提高 EGFR 基因敏感突变患者的疗效。Meta 分析<sup>[12-13]</sup>显示, 中药联合第一代 EGFR-TKI 在总缓解率、疾病控制率、生活质量改善以及一年生存率等有效性指标上均优于单纯 EGFR-TKI 治疗。

本研究对中医辨证联合 EGFR-TKI 治疗晚期肺腺癌 EGFR 基因敏感突变患者 104 例生存情况进行分析, 单因素分析结果提示, 性别、年龄、PS 评分、转移部位、EGFR-TKI 药物的选择等几个因素对患者的生存情况无明显影响, 而 EGFR 亚型、中医证型、吸烟状况、疗效 4 个因素对生存情况有影响, 这与既往研究结果<sup>[7-9]</sup>基本一致。中医证型之间, 阴阳两虚患者的中位生存期最短, 该类人群疗效差的原因可能是由于该证型多见于晚期或多线治疗后的患者, 故病情重、预后差。脾虚痰湿证中位生存最长, 高于气阴两虚证和阴虚内热证患者。有研究<sup>[14-15]</sup>表明, EGFR 基因突变下肺腺癌中医证型以气阴两虚证为主, 气阴两虚及肺脾气虚型患者对吉非替尼治疗的敏感性较高。综合我们的研究, 提示在 EGFR 基因突变患者中, 脾虚痰湿及气阴两虚型患者可能是中医药治疗的优势人群。

Cox 模型结果显示, 是否一线治疗和疗效进入了 Cox 回归方程, 是影响生存的独立因素。以一线治疗为参照, 二线治疗和三线治疗死亡风险均增加, 提示一线治疗在 EGFR 基因敏感突变晚期肺腺癌具有重要意义。以部分缓解患者为参照, 疾病稳定和病变进展患者的死亡风险亦增加, 提示疗效的提高在生存上也能显示获益。另外, 多因素分析显示中医证候对生存影响的差异无统计学意义, 这可能与样本量偏小有关。另外, 中医证型是疾病某一阶段的综合表现<sup>[16]</sup>, EGFR-TKI 治疗后中医证型通常有一定规律性的改变<sup>[17]</sup>, 某一证型的缓解率并不能完全反映该证型与靶向治疗的敏感性, 因此需要进一步研究靶向治疗后证型动态变化对疗效产生的影响, 以便于更好地指导临床。

本研究存在局限: 1) 本研究 104 例样本均来自浙江省立同德医院, 可能存在选择偏移, 且样本量偏小; 2) Cox 回归结果不能进行前瞻性预测; 3) 本研究缺乏疗效对比标准, 且研究本身并不是对比性研究; 4) 本研究所纳入的患者均为肺腺癌晚期, 且二线及以上的治疗为多, 大于 65 岁患者超过了 50%, PS 评分大于 1 分的占了 15%, 故总体中位生存期低于其他临床研究<sup>[10]</sup>。

### 参考文献

- [1] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78.
- [2] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 242.
- [3] RAMI-PORTA R, BOLEJACK V, GIROUX DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(11): 1618-1624.
- [4] 北京协和医院. 肿瘤内科诊疗常规 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 48-49.
- [5] EISENHAEUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [6] DCTD, NCI, NIH, DHHS. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) [S/OI]. (2006-08-09) [2019-06-01] [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).
- [7] MOK TS, WU YL, YU CJ, et al. Randomized, placebo-controlled, phase II study of sequential erlotinib and chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell

- lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(30): 5080-5087.
- [8] ZHOU C, WU YL, CHEN G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742.
- [9] MOK TS, WU YL, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.
- [10] ROSELL R, CARCERENY E, GERVAIS R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(3): 239-246.
- [11] HUNG HY, TSENG YH, LIAO CM, et al. The efficacy of traditional Chinese herbal medicine in the treatment of EGFR mutated stage IV pulmonary adenocarcinoma patients who received first-line EGFR-TKI treatment [J]. Integr Cancer Ther, 2017, 16(1): 126-131.
- [12] 何伟, 程森. 中药联合第一代 EGFR-TKI 治疗中晚期非小细胞肺癌有效性及安全性的 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(13): 2591-2598.
- [13] LIU ZL, ZHU WR, ZHOU WC. Traditional Chinese medicinal herbs combined with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. J Integr Med, 2014, 12(4): 346-358.
- [14] 王君, 徐力. 102 例肺腺癌常见基因突变与中医证型关系的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(12): 1724-1727.
- [15] 杨国良, 施志明. 中晚期非小细胞肺癌中医证型与吉非替尼治疗敏感性关系研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(6): 867-869.
- [16] 吕爱平, 张弛, 吕诚, 等. 疾病诊断和证候分类: 整合及未来发展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(10): 1626-1630.
- [17] 孙建立, 刘嘉湘. 中医辨证结合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效及证候变化分析 [J]. 四川中医, 2009, 27(11): 64-66.

# Influencing Factor Analysis of Traditional Chinese Medicine Syndrome Differentiation Combined with Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor on Survival of 104 Cases of Advanced Lung Adenocarcinoma Epidermal Growth Factor Receptor Gene-Sensitive Mutations

YU Zhihong, XU Guoshu, CHEN Jiabing, CHEN Miao, Zhang Qingqian, CHAI Kequn

(Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012)

**ABSTRACT Objective** To investigate the influencing factors of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation combined with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) on the survival of patients with advanced lung adenocarcinoma with epidermal growth factor (EGFR) gene-sensitive mutation. **Methods** The clinical data of 104 patients with advanced lung adenocarcinoma EGFR gene-sensitive mutations treated with TCM syndrome differentiation combined with EGFR-TKI were collected, including gender, age, pathological type, TCM syndrome type, EGFR gene subtype, physical status score (PS score), metastatic site, treatment period (divided into first-line, second-line, third-line), smoking status, clinical efficacy, etc. The survival rate was calculated by Kaplan-Meier method, and the factors affecting survival were screened by Log-rank test. The Cox model was used for multi-factor analysis. **Results** Among 104 patients, 70 died and 34 survived, and the median overall survival time was (20.20 ± 2.23) months. The one-year survival rate was 49.3%, the two-year survival rate was 24.4%, and the three-year survival rate was 19.4%. Univariate analysis showed that EGFR subtype, treatment period, smoking status, TCM syndrome, and clinical efficacy affect survival ( $P < 0.05$ ), while gender, age, metastatic site, PS score, EGFR-TKI drug factors had no effects on survival ( $P > 0.05$ ). Multivariate analysis showed that two factors of treatment and efficacy entered the Cox model. Compared with first-line treatment, second-line and third-line treatment increased the risk of death by 3.019 times and 65.923 times, respectively. Compared with the efficacy of partial remission, the risk of death in patients with the effect evaluation as stable and progression of disease increased by 2.764 times and 8.010 times, respectively. **Conclusion** First-line EGFR-TKI therapy and efficacy are independent factors affecting the survival of patients with advanced lung adenocarcinoma EGFR gene-sensitive mutations. **Keywords** lung adenocarcinoma; epidermal growth factor; gene sensitive mutations; survival period; syndrome differentiation and treatment; epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor

(收稿日期: 2018-09-11; 修回日期: 2019-06-01)

编辑: 王利芬