

中西医结合治疗 570 例晚期非小细胞肺癌 回顾性生存分析及队列研究*

沈倩芸, 李和根[△]

上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032

[摘要] 目的: 分析影响晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者预后的危险因素与保护因素, 通过与单纯西医治疗进行横向对比, 明确中医治疗的优势。方法: 采用回顾性队列研究设计, 通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)确定炎症因子的最佳截断值并评价其预测价值; 采用最小绝对收缩和选择算子回归(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)排除变量间多重共线性; 采用 Kaplan-Meier 法(KM法)绘制生存曲线并进行单因素生存分析, 通过 COX 单因素比例风险回归分析筛选潜在预后因素; 采用 COX 多因素比例风险回归分析构建预后模型并量化各因素影响; 采用时间依赖性 COX(Time-Dependent COX)回归分析排除时间相关因素的干扰。结果: 1) 接受中医治疗者队列生存期与生存率均高于单纯西医治疗者, 分别为 29.4 个月和 22.1 个月, 5 年生存率为 18.6% 和 6.3%。2) 单纯中医维持治疗以时长 > 4 年者疗效更佳; 3) 患者在确诊晚期 NSCLC 后 1 年内出现疾病进展, 全组中位首次无进展生存期约 12 个月; 首次进展后中位第二次无进展生存期约 6 个月, 尤其确诊晚期后 7~8 个月内出现新发转移的患者, 后续进展风险更高; 出现 2 次及以上进展的患者 5 年生存率仅为 1.3%。4) C 反应蛋白/白蛋白比值 < 0.06 的患者生存期更长, 其对晚期 NSCLC 预后的预测价值较高。5) COX 多因素回归分析显示, 放疗、化疗、酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)治疗、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)抑制剂治疗、贝伐珠单抗治疗、免疫治疗、中医治疗为晚期 NSCLC 患者的独立保护因素; 性别、健康状态评分、病理类型、肿瘤分期、CAR 值为独立危险因素。结论: 联合中医治疗的患者在中位生存期、5 年生存率及无进展生存率上均高于未联用者; 中医维持治疗与靶向维持治疗时长越长, 患者生存期越佳, 且不受时间依赖性混杂因素影响; 确诊晚期 NSCLC 后 7~8 个月内出现新发转移的患者预后较差; 晚期 NSCLC 患者中, 除骨髓抑制外, 白蛋白降低或 C 反应蛋白升高(即 CAR 值升高)者生存期更短。

[关键词] 非小细胞肺癌; 中医; 生存分析; 进展速度; 免疫; 炎症因子

[中图分类号] R273 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 2096-9600(2025)11-0134-07

Retrospective Survival Analysis and Cohort Studies on 570 Cases of Advanced NSCLC Treated with Integrative Traditional Chinese and Western Medicine

SHEN Qianyun, LI Hegen[△]

Longhua Hospital Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China

Abstract Objective: To analyze the risk and protective factors influencing the prognosis of advanced NSCLC, and to demonstrate the advantages of TCM therapy by conducting a direct comparison against Western medicine therapy. Methods: Retrospective Cohort study design was adopted to determine the optimal cutoff value for inflammatory factors and assess their predictive values using ROC; LASSO was applied to exclude multicollinearity between variables; KM method was used to draw survival curve and conduct single factor survival analysis; candidate prognostic factors were assessed using univariable Cox proportional hazards regression; the prognostic model was constructed using multivariable Cox proportional hazards regression and the influence of each factor was quantified; time-dependent COX regression analysis was used to exclude the interference of time-related factors. Results: 1) The survival period and survival rate of patients treated with TCM were higher than those treated with Western medicine alone, respectively 29.4 months and 22.1 months, five-year survival rates were 18.6% and 6.3%. 2) The effect of simple traditional Chinese medicine maintenance therapy was better in patients with a duration > 4 years; 3) The patient developed disease progression within one year after diagnosis of advanced NSCLC, the median first progression-free survival (PFS-1) in the entire cohort was approximately 12 months; the median second PFS-2 in the entire cohort was approximately 6 months after the first progression, particularly in patients who develop new metastases within 7 to 8 months after being diagnosed with advanced disease, the risks are higher in subsequent developments; five-year survival rate of patients with at least two episodes of progression was 1.3%. 4) patients with a C-reactive protein to albumin ratio < 0.06 had significantly longer survival times, and the ratio presents a high prognostic value for advanced NSCLC. 5) multivariable COX proportional hazards regression demonstrates that radiotherapy, chemotherapy, and TKI therapy, ALK inhibitor therapy, bevacizumab

treatment, immunotherapy, and TCM therapy are the independent protective factors for patients with advanced NSCLC; gender, health state scores, pathological types, stages of tumor and CAR value are the independent risk factors. Conclusion: Patients who received TCM combined therapy are higher than these without the combination therapy in median survival time, five-year survival rate and progression-free survival; the longer durations of both TCM maintenance therapy and targeted maintenance therapy are associated with the better outcomes, and it is not affected by time-dependent confounding factors; the patients with new metastases within 7 to 8 months after diagnosis of advanced NSCLC have poor prognosis; among patients with advanced NSCLC, these with lower albumin levels or higher C-reactive protein levels have shorter survival compared to those with arrest of bone marrow.

Keywords non-small cell lung cancer; TCM; survival analysis; the speed of progression; immunity; inflammatory factor

近年来,我国肺癌的发病率与死亡率逐年攀升,其发病率已居中国五大高发癌症之首^[1]。随着医疗水平的进步,晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的中位生存期及5年生存率也逐步提高^[2-5]。中医学历史悠久,是一门凝聚了数千年医家智慧与临床经验,涵盖导引、针灸、推拿、中药内服、中药外敷、外科手术等方法的完整医疗体系。中医学治疗肿瘤,除可抑制肿瘤细胞增殖外,还能增强机体免疫力,减轻化疗所致的肝功能损伤、骨髓抑制等毒副反应,且在预防肿瘤转移、减轻肿瘤相关性疲劳方面疗效确切。此外,中医治疗注重提高患者生存质量,其抗肿瘤核心思想是在控制肿瘤进展的前提下实现“与瘤共存”。本研究旨在分析影响晚期NSCLC患者预后的危险因素与保护因素,并与西医治疗方案进行横向对比,展示中医治疗的优势。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 570例患者均为2011年6月至2021年6月期间在上海中医药大学附属龙华医院肿瘤三科及上海市胸科医院肿瘤内科住院治疗的患者,随访截止时间为2021年12月31日。患者平均年龄为(61.59±8.56)岁,其中中西医组平均年龄为(62.54±8.89)岁,西医组平均年龄为(60.64±7.98)岁。其余分类变量采用卡方检验,结果显示两组在性别、病理类型、TNM分期、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变、吸烟史方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。PS评分、靶向治疗、免疫治疗($P<0.05$),提示差异有统计学

意义。

1.2 诊断标准 1)NSCLC诊断参考《原发性肺癌诊断(WS323-2010)》^[6]中的相关标准;2)NSCLC分期标准依据国际肺癌研究学会(international association for the study of lung cancer, IASLC)颁布的《国际肺癌分期标准(第八版)》^[7]制定。

1.3 研究方法 采用R 4.1.2软件对数据进行统计分析。1)采用Kaplan-Meier法进行单因素分析,并估算1、2、3、5年生存率;2)采用COX单因素回归分析计算单因素风险比(hazard ratio, HR);3)采用ROC曲线确定炎症因子的最佳截断值,并评价其预后预测价值,基于最佳截断值进行生存分析;4)采用LASSO回归分析排除变量间的多重共线性,设定惩罚系数 $\alpha=1$,经k-fold交叉检验拟合获得最优 λ 值,计算模型的变量系数并筛选最优变量;5)基于筛选出的最优变量,采用COX多因素回归分析计算相关风险值,并建立模型;6)采用Time-Dependent COX回归分析探讨时间相关因素对患者预后的影响。

2 结果

2.1 生存分析

2.1.1 总生存期(overall survival, OS) 1)总病例分析:570例患者的中位生存期(median survival time, MST)为26.9个月,截至2021年12月31日共死亡478人,存活92人。2)分组队列分析:中西医组MST为25.0~33.9个月,平均29.4个月;西医组MST为18.8~25.4个月,平均22.1个月,1、2、3、5年生存率比较,中西医组均高于西医组。见表1及图1—2。

表1 570例患者维持治疗的依时COX回归结果

依时回归系数	依时HR(95%CI)	Wald	P
-0.003	0.997(0.992~1.002)	1.771	0.183
-0.005	0.995(0.992~0.997)	14.945	0.000
-0.006	0.994(0.988~1.001)	2.615	0.106
-0.012	0.989(0.984~0.993)	29.286	0.000

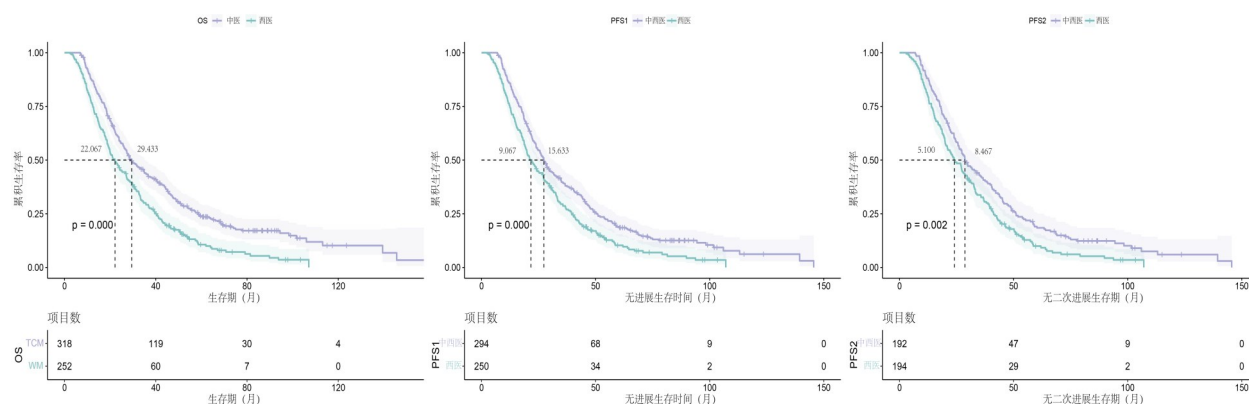


图1 中西医队列OS、PFS-1、PFS-2比较

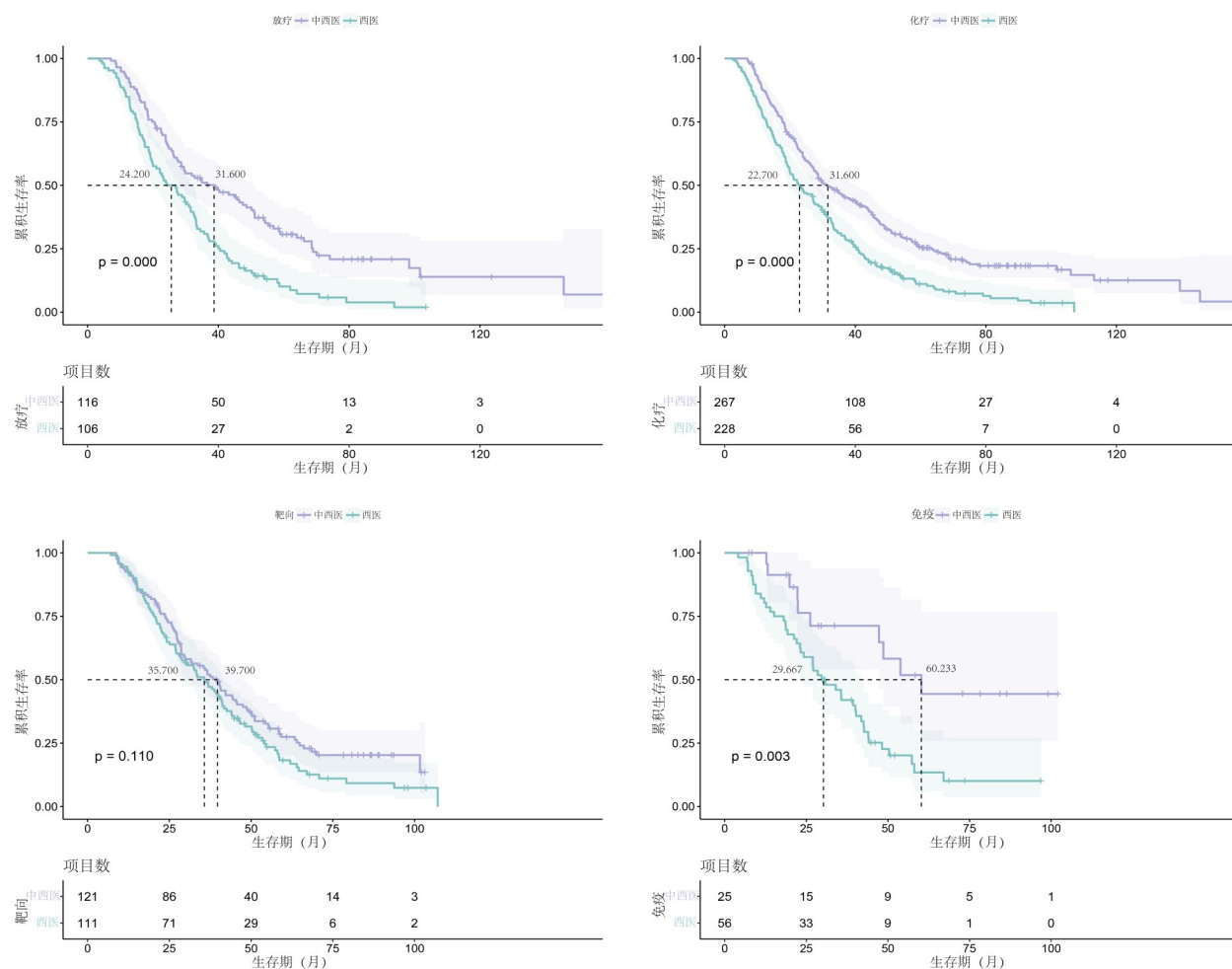


图2 中西医放疗、化疗、靶向、免疫关于生存期的比较

2.1.2 无进展生存期(progression free survival, PFS) 1)总病例分析:570例患者中,26例无进展且存活,544例出现疾病进展。全组中位PFS-1为12.1个月(95%CI:10.6~13.7, SE=0.807)。在出现第一次进展的病例中,386例出现第二次进展,其中位PFS-2为6.1个月(95%CI: 5.109~7.158, SE=0.523)。2)分组生存分析:中西医组中位PFS-1为15.6个月(95%CI: 12.8~18.5个月,

高于西医组的9.1个月;中西医组中位PFS-2为8.5个月(95%CI:6.6~10.3个月),高于西医组的5.1个月。两组PFS-1、PFS-2比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。进一步分析存在PFS-2的386例患者,其中近半数在确诊晚期NSCLC后很快出现了第一次进展,该部分患者的中位PFS-1为7.8个月(95%CI: 7.1~8.5个月),提示确诊晚期NSCLC后7.8个月内出现新发转移的患者,后续更

易快速出现下一次转移。两组1、2、3、5年生存率比较,中西医组均高于西医组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2及图1。提示超过半数的患者在确诊晚期NSCLC后1年内出现疾病进展(全组中位PFS-1约12个月);出现第一次进展后,患者易快速发生第二次进展,且第二次进展时间更短(中位PFS-2约6个月),仅为中位PFS-1的一半;出现2次及以上进展的患者生存率显著降低,其1年生存率较全组整体生存率下降超50%,2、3年生存率约为全组的1/5,5年生存率仅为全组的1/10,提示该类患者预后极差。

2.2 中西医治疗对比分析 两组患者在靶向治疗、免疫治疗的基线分布上存在统计学差异,提示接受靶向治疗或免疫治疗的患者生存期更长。

2.2.1 靶向治疗亚组分析 考虑到靶向治疗基线分布不平衡,进一步分析显示,中西医组中接受靶向治疗的患者共121例,占该组总例数的52.2%(121/232);西医组中接受靶向治疗的患者共111例,占该组总例数的47.8%(111/232)。两组接受靶向治疗的患者例数接近,且对该亚组进行生存分析显示,两组生存期差异无统计学意义,提示在靶向治疗基础上联合中医治疗,对患者生存期无显著影响。见图2。

2.2.2 免疫治疗亚组分析 考虑到免疫治疗基线分布不平衡,进一步分析显示,全组接受免疫治疗的患者共81例,其中中西医组25例,占免疫治疗总例数的30.9%(25/81),西医组56例,占免疫治疗总例数的69.1%(56/81),西医组接受免疫治疗的患者显著多于中西医组。基于基线免疫治疗

分布不平衡的情况,理论上西医组生存率应高于中西医组,但实际生存分析结果显示,中西医组生存率仍更高,且差异具有统计学意义,侧面反映出联合中医治疗可有效提高患者生存率。见图2。

2.3 维持治疗 COX单因素回归分析显示,单纯化疗维持、靶向维持、免疫维持及中医维持治疗均能提高患者生存率,降低死亡风险。鉴于维持治疗属于时间依赖性变量,进一步引入时间依赖性COX回归分析,结果显示:单纯靶向维持治疗、单纯中医维持治疗的疗效不受时间依赖性混杂因素干扰,且维持治疗时间越长,患者生存期越长。见表2。

2.4 炎症因子指标特异性检测 本研究纳入的炎症因子相关指标包括:血小板计数/淋巴细胞计数(platelet-to-lymphocyte ratio,PLR)、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(neutrophil-to-lymphocyte ratio,NLR)、C反应蛋白/白蛋白(C-reactive protein-to-albumin ratio,CAR)、预后营养指数(prognostic nutritional index,PNI)、系统性炎症反应指数(systemic inflammatory response index,SII)。

采用ROC曲线分析上述指标预测患者生存期的准确性,结果显示PLR最佳截断值为196.1(AUC=0.557),NLR为3.1(AUC=0.61)、CAR为0.06(AUC=0.672)、PNI为41.7(AUC=0.588)、SII为709.3(AUC=0.609),CAR对结局预测更佳。将各指标按最佳截断值分组后纳入生存分析,结果显示:PLR、NLR、CAR、SII水平越低,患者生存期越长;PNI水平越高,患者生存期越长,差异均有统计学意义。见图3。

表2 570例患者维持治疗KM分析及COX单因素分析

维持治疗	中位数(95%CI)	P	回归系数	HR(95%CI)	Wald test	P
无	23.900(21.316~26.484)					
化疗维持	1~3个月 29.900(24.042~35.758)	0.004	-0.194	0.823(0.737~0.919)	11.95($P=0.000$)	0.001
4~6个月	36.700(30.996~42.404)					
≥7个月	54.067(39.639~68.494)					
无	19.867(18.039~21.695)					
靶向维持	1~12个月 27.267(23.405~31.128)	0.000	-0.386	0.680(0.614~0.753)	55.50($P=0.000$)	0.000
13~24个月	39.700(26.904~52.496)					
>24个月	93.767(56.062~131.471)					
无	24.533(21.939~27.127)					
免疫维持	1~6个月 34.000(21.776~46.224)	0.007	-0.335	0.715(0.573~0.894)	8.73($P=0.000$)	0.003
>6个月	42.667(37.516~47.817)					
0~24个月	22.700(20.457~24.943)					
中医维持	24~48个月 46.400(42.949~49.851)	0.000	-0.774	0.460(0.374~0.564)	55.14($P=0.000$)	0.000
>48个月	98.333(67.600~129.067)					

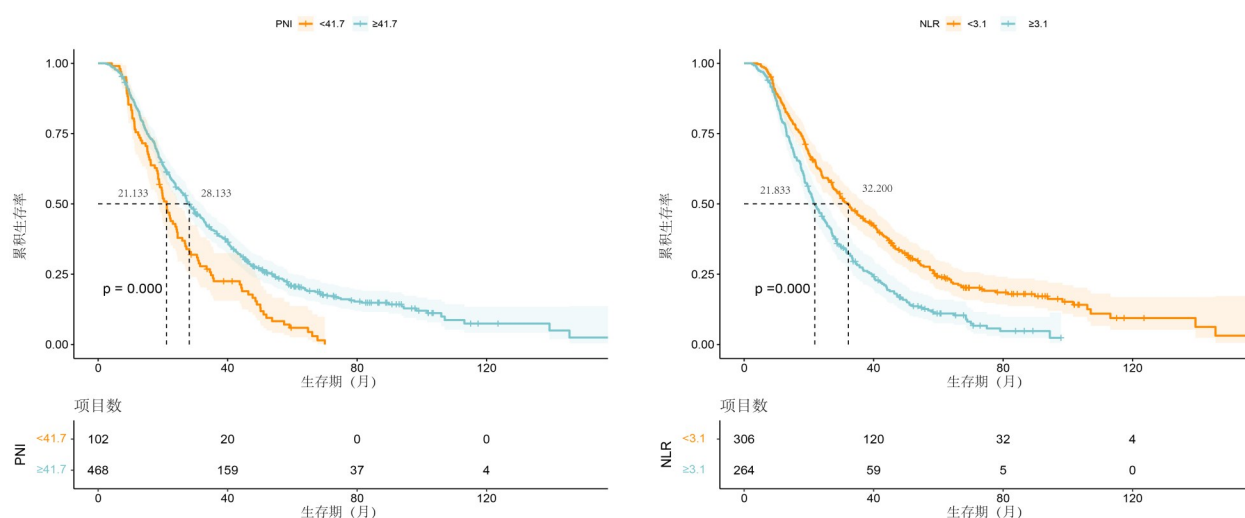


图3 CAR、NLR、PLR、PNI、SII的ROC曲线结果及生存分析

2.5 多因素分析

2.5.1 Lasso回归分析 本研究病例包含因素较多,需要排除多重共线性问题,已使用单因素回归分析初步筛选可能因素,同时搭建Lasso回归模型做进一步筛选,选定16个因素。

2.5.2 COX多因素回归分析 将Lasso回归筛选出的16个因素进行COX多因素分析,经Wald test检验、Likelihood ratio test检验、LR检验, P 均为0.000,模型具有统计学意义。其中,属于独立保护因素的为放疗($HR=0.76$)、化疗($HR=0.75$)、TKI治疗($HR=0.59$)、ALK抑制剂治疗($HR=0.11$)、贝伐珠单抗治疗($HR=0.58$)、免疫治疗($HR=0.54$)、中医治疗($HR=0.45$);属于独立危险因素的为性别($HR=1.28$)、PS评分($HR=1.52$)、病理类型($HR=1.41$)、TNM分期($HR=1.39$)、CAR指数($HR=1.18$), P 均小于0.05,

据此建立研究人群的COX比例风险回归模型: $h(t,X)=h_0(t)\exp(0.250\times\text{性别}+0.418\times\text{ps评分}+0.340\times\text{病理类型}+0.327\times\text{TNM分期}-0.274\times\text{放疗}-0.289\times\text{化疗}-0.616\times\text{免疫}-0.794\times\text{中医治疗}-0.521\times\text{TKI}-2.233\times\text{ALK}-0.550\times\text{贝伐珠单抗}+0.166\times\text{CAR})$ 。见图4。由图4可知,年龄是晚期NSCLC的危险因素,但在本研究中无统计学意义。其他靶向药可能对生存期的延长有帮助,但无统计学意义。PLR的 $HR=1$, $P<0.05$,提示PLR在晚期NSCLC中对生存期无影响且有统计学意义。PNI的 $HR=1$ 但 $P>0.05$,提示PNI可能对晚期NSCLC的生存期无影响,但无统计学意义。免疫治疗能降低患者死亡风险,但与靶向治疗、中医治疗相比风险下降率并不高,可能原因为免疫副反应,免疫副反应一旦发生,控制情况不佳反而增加生存风险。

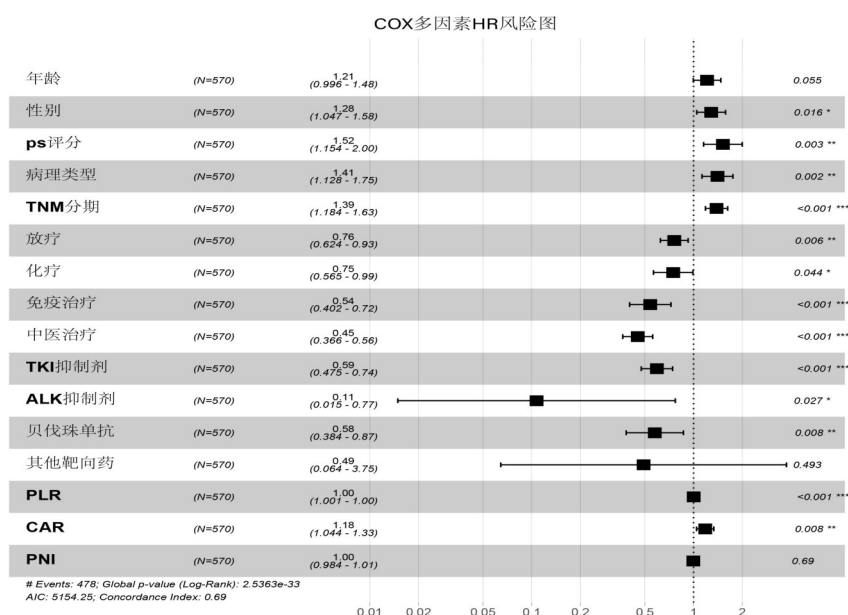


图4 570例COX多因素HR生存分析

3 讨论

中医学对肺癌的认知是从症状描述中总结而来^[2],如咳嗽、咯血、胸痛、肺积、肺岩、息贍、息积等。中医学认为肺癌形成的原因:一为癌毒盛,《儒门事亲》中提到:“积之成也,或因暴怒喜悲思恐之气,或伤酸苦甘辛咸之食,或停温凉热寒之饮,或受风暑燥寒火湿之邪。”二为脏腑衰,《诸病源候论·虚劳咳嗽候》载:“虚劳而咳嗽者,肺脏气衰,邪伤于肺故也。”然而无论是邪毒盛还是脏腑衰,归根结底是正气虚弱所致。国医大师刘嘉湘首次提出“扶正治癌”的学术思想,认为癌症是由于自身正气虚弱、脏腑功能失调,邪毒趁虚而入,结于体内,又因正气亏虚无力驱邪外出故而胶结成肿瘤,治疗手段应视疾病的不同阶段而定,若为正气尚充者,如青年、壮年、男性等,即使癌毒深聚,其有可耐受攻伐的能力,可采用抗癌的中药驱邪;若患者正气不充,如老年人、幼儿、久病之人等,不耐攻伐,此时如贸然使用攻伐肿瘤的药物,可能导致瘤去人亡,若使用扶正法匡扶正气,增强抵抗力,才有机会“祛邪”。肿瘤的形成并非一朝一夕,短期“扶正”并不会使肿瘤迅速增长,不可控制。相反,扶正法激发人体自身正气抵抗癌症,再待正气充足时佐以抗肿瘤药物,便可达到事半功倍的目的。

20世纪初治疗肺癌仅采用最佳支持治疗的方式,患者生存期不足半年。20世纪80年代开启化疗时代,临床利用铂类等细胞毒药物治疗肺癌,患者死亡风险下降27%^[7]。21世纪,肿瘤相关靶点的发现使得癌症治疗进入靶向时代,经过20多年的临床研究及发展,靶向药更新换代,部分肺癌患者的生存率稳步提升^[8]。随着EGFR T790M突变抑制剂的研发,NSCLC患者的生存率较前提升。研究显示,奥西替尼组患者的中位生存期较对照组延长7个月,风险下降20%,中位PFS为18.9个月^[9]。免疫检查点抑制剂的研发为NSCLC的治疗提供新思路,其主要包括免疫检查点抑制剂、癌症疫苗、溶瘤病毒和细胞过继疗法。其中,细胞过继疗法涵盖包括嵌合抗原受体-T细胞疗法(chimeric antigen receptor, CAR-T)、基因修饰的T细胞受体-T细胞疗法(T cell receptor, TCR-T)、肿瘤浸润T淋巴细胞疗法等^[10-12],临床常用PD-1/PD-L1通路与CTLA-4通路抑制剂,常用的PD-1的抑制剂有纳武利尤单抗注射液、帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗,常用的PD-L1抑制剂有西米普利单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗,常用的CTLA-4抑制剂有依匹木单抗。

目前,临床上肺癌患者最高的生存率及MST均为免疫治疗所获,即使本研究中免疫治疗者基线未平,西医组的生存率应高于中医组,但研究发现中西医组生存率反而高于西医组,侧面反映了联合中医治疗可有效提高患者的生存率。进一步研究发现,使用免疫治疗的西医队列其5年生存率仅为7.1%,与目前唯一公布5年生存率数据的帕博利珠单抗相关研究结果相差甚远,原因有:1)回顾性研究纳入的ICI并不单一,不同的ICI效果不同;2)除ICI外大多数患者使用了其他治疗方法,导致生存期不单一。而接受中医治疗的队列无论是5年生存率还是MST,均与帕博利珠单抗所公布的数据相差不多^[5],提示联合中医治疗在提高生存期方面较单纯免疫治疗效果显著。

炎症信号为肿瘤微环境形成的重要组成部分,持续的慢性炎症可促使肿瘤生长^[13]。本研究中经Lasso回归分析排除多重共线性后,NLR、SII未进入后续多因素分析,在多因素分析中PLR与PNI的HR均为1.00,无影响预后风险效果。本研究认为无论是淋巴细胞、白细胞、血小板,受外界影响较多,并不是特异性指标,化疗合并感染者其白细胞可能正常,但并不能说明患者体内无炎症环境,也不能有效反映机体内炎症情况。而CAR在多因素分析中HR为1.18,且 $P<0.05$,CAR值越高生存期越低,提示在晚期NSCLC中CRP越高者或白蛋白越低者,生存率更低。

综合比较临床研究现有的结果^[14],封佳莉等^[15]研究显示,中医药干预的晚期NSCLC患者MST为24.0个月,1年生存率为75.0%,2年生存率为49.0%,3年生存率为33.0%,5年生存率为16.0%。本研究中西医组的MST达到了29.4个月,其5年生存率达到了18.6%,均高于西医组及临床其他研究。联合中医治疗在治疗期与维持治疗阶段均能有效延长患者生存期、提高生存率^[16],同时稳定病情,改善晚期NSCLC患者的生存质量。

参考文献

- [1] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J(Engl), 2022, 135(5): 584-590.
- [2] 魏海东, 王晓平, 万毅新, 等. 康艾注射液联合NP方案治疗非小细胞肺癌50例疗效观察[J]. 西部中医药, 2012, 25(9): 57-59.
- [3] CARBONE D P, MINNA J D. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials, Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group[J]. BMJ, 1995, 311(7010): 899-909.
- [4] ZHOU C, CHEN G, HUANG Y, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy