

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.31.021

鼻咽癌五野调强放射治疗方案的实现

陈伟, 何海

(四川省内江市第二人民医院放疗科 641000)

[摘要] **目的** 在满足靶区及危及器官剂量要求的前提下,该研究以 5 个射野来进行调强放射治疗(IMRT)计划制订,从而达到以尽可能少的射野数目进行鼻咽癌的 IMRT。**方法** 通过对本院鼻咽癌患者放疗计划的对比分析,以 0°、75°、125°、225°、285° 方案进行布野,并以该布野方案同前五野、后五野、五野均分 3 种方案进行比较,对最终结果进行统计学分析。**结果** 在靶区最大剂量(D_{max})和最小剂量(D_{min})上,4 种布野方案差异无统计学意义($P>0.05$);在靶区 D_{95} 、平均剂量(D_{mean})及危及器官的剂量上,4 种布野方案差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 综合比较 4 种布野方案在靶区、危及器官剂量分布,以 0°、75°、125°、225°、285° 方案布野时,能够得出更优的结果,该布野方案可实现本地区鼻咽癌患者的 IMRT。

[关键词] 鼻咽癌;调强放射治疗;射野方案**[中图分类号]** R739.63**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)31-4382-04

The intensity-modulated radiation therapy of five radiotherapy fields on nasopharyngeal carcinoma

Chen Wei, He Hai

(Department of Radiotherapy, the Second People's Hospital of Neijiang, Neijiang, Sichuan 641000, China)

[Abstract] **Objective** Under the requirements of dose distribution in target and normal tissue, five radiotherapy fields are devoted to making Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) plan, thus the IMRT radiotherapy of Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) could be underway with the radiotherapy field as few as possible. **Methods** Through the comparison of the NPC patients' IMRT plans in our hospital, the angle of fields have been make out with 0°, 75°, 125°, 225° and 285°. At the same time, this field scheme is compared with projects of front five fields, behind five fields and share five fields. The result was statistically analyzed. **Results** In these four field schemes, the maximum and minimum dose in the target area showed no statistically difference ($P>0.05$), while in the average dose, D_{95} and normal tissue dose have statistical difference ($P<0.05$). **Conclusion** Comprehensive comparison of the dose distribution in the target and normal tissue in these four field schemes showed that the field scheme with the angles of 0°, 75°, 125°, 225° and 285° could obtain better results, so this field scheme should be more suitable for local area NPC patient's IMRT.

[Key words] nasopharyngeal neoplasms; radiotherapy; intensity-modulated; field schemes

鼻咽癌作为一种常见的恶性肿瘤,在我国大部分地区都有较高的发病率,经放射治疗后 5 年生存率可以达到 70% 以上。调强放射治疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)作为一种高精度的放射治疗方式,其最大优点是在靶区达到所需处方剂量的同时尽可能地减少正常组织的照射剂量^[1-2],减轻了毒性不良反应,有利于保护口腔、腮腺等易受照射器官,提高了患者的生存质量^[3-5]。鼻咽癌的静态共面调强方案中,布野方案一般以五野、七野、九野为主,随着射野数的增加,靶区剂量分布会得到相应的改善,但这会增加总的机器输出跳数及治疗时间^[6-7]。

在鼻咽癌五野调强方案中,射野方向主要有五野均分 0°、72°、144°、216°、288°;前五野 270°、315°、0°、45°、90°;后五野 270°、225°、180°、135°、90°,这 3 种布野方案^[8-9],通过对本院自 2011 年 7 月至 2014 年 5 月的鼻咽癌患者 IMRT 计划的对比分析,并评估鼻咽癌 IMRT 对射野角度的依赖性^[10]、射野方向对正常组织的影响^[11],最终确定在同等优化参数及约束函数^[12]下以 0°、75°、125°、225°、285° 5 个角度进行布野来实现鼻咽癌的五野调强。本研究对以上 4 种五野布野方案在剂量学上,以及五、七和九野方案在机器跳数和总子野数方面,作了对比与分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在本院 2011 年 7 月至 2014 年 5 月的鼻咽癌 IMRT 患者中,随机抽取 30 例,所有患者均采用仰卧位,头颈肩

热塑膜固定,西门子 64 排螺旋 CT,并以碘帕醇行增强扫描,扫描范围由颅顶至主动脉弓平面,层厚及层间距均为 2.5 mm,图像经 PACS 局域网传输至 TOPSLANE 计划系统。

1.2 靶区和危及器官的确定 依据测量委员会第 50 号报告 ICRU-50 和 ICRU-62,鼻咽肿物和咽后肿大淋巴结为 GTV_{nx},颈淋巴结为 GTV_{nd};原发灶 GTV_{nx} 及全部鼻咽腔翼腭窝、斜坡、颅底和咽旁间隙为 CTV₁;上颌窦、鼻腔的后 1/3、蝶窦的下半部分、颈部淋巴结引流区和锁骨上预防区皆为 CTV₂^[13-14]。

1.3 治疗计划及靶区剂量 靶区剂量方案为前期采用同步推量的方法即 GTV_{nx} 63~66 Gy、GTV_{nd} 63~66 Gy、CTV₁ 60~63 Gy、CTV₂ 54 Gy,分 30 次,单次剂量在 1.8~2.2 Gy,每周 5 次,总共 6 周完成,后期则采用两野等中心对穿照射对 GTV_{nx} 进行推量,单次为 2 Gy,依前期所照射的剂量再给予 4~5 次,最终 GTV_{nx} 能够达到 70~75 Gy。危及器官剂量:脊髓小于 40 Gy、脑干小于 50 Gy、晶体小于 8 Gy、视神经小于 54 Gy、视交叉小于 54 Gy、腮腺 D_{50} 小于 30 Gy^[15-16]。治疗计划均采用拓能公司生产的 VENUS 三维治疗计划系统完全,设计七和九野均分计划,并以射野角度分别为方案 I 0°、75°、125°、225°、285°;方案 II 0°、72°、144°、216°、288°;方案 III 270°、315°、0°、45°、90°;方案 IV 270°、225°、180°、135°、90° 进行布野,所有布野方案均采用相同的目标函数和约束参数。

1.4 计划评价及确认 对以上 4 种布野方案均给予相同的靶区处方剂量及危及器官剂量限制,并逆向优化,以积分体积直方图(DVH)进行靶区和危及器官所受照射剂量的总体评估。以剂量均匀性指数(homogeneity index, HI), $HI = D_5 / D_{95}$ (D_5 和 D_{95} 分别代表 5% 和 95% 的靶区体积所得到的绝对照射剂量, HI 值越小说明靶区剂量分布越均匀)和靶区适形度指数(conformity index, CI), $CI = (V_{T,ref} / V_T) \times (V_{T,ref} / V_{ref})$, ($V_{T,ref}$ 为参考剂量线所包绕的靶区体积, V_T 为靶区体积, V_{ref} 为参考等剂量线所包绕区域的体积, CI 值越接近 1, 说明靶区适形度越好)对靶区及危及器官所受到的照射剂量进行评价,并且要求 95% 以上的处方剂量包含 95% 以上的靶区,危及器官的照射量不超过限制剂量,靶区最大剂量不超过处方剂量的 110%^[16-17]。靶区剂量的评价指标:最大剂量(D_{max})、最小剂量(D_{min})、平均剂量(D_{mean})、 D_{95} 、HI、CI;危及器官剂量评价指标: D_{max} 、 D_{min} 、 D_{mean} 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件对所得的结果进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同方案间靶区及正常组织受量的比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各布野方案 GTV_{nx}、GTV_{nd}、GTV₁、GTV₂ 照射剂量分布情况

表 1 4 种计划方案 GTV_{nx} 剂量分布($\bar{x} \pm s$)

项目	I	II	III	IV	P
D_{max} (cGy)	71.9±0.3	72.7±1.4	70.5±0.9	70.1±0.7	0.87
D_{min} (cGy)	61.2±0.5	58.4±1.3	59.7±0.3	59.5±0.8	0.34
D_{mean} (cGy)	63.2±0.6	59.0±0.2	60.5±0.7	59.8±0.3	0.02
D_{95} (cGy)	64.5±0.9	61.5±0.7	61.8±0.3	60.5±0.4	0.03
CI	0.85±0.24	0.8±0.2	0.9±0.1	0.9±0.2	0.04
HI	1.49±0.51	1.6±0.5	1.4±0.4	1.6±0.6	0.04

表 2 4 种计划方案 GTV_{nd} 剂量分布($\bar{x} \pm s$)

项目	I	II	III	IV	P
D_{max} (cGy)	69.9±1.1	68.7±0.9	69.5±0.6	68.1±0.8	0.67
D_{min} (cGy)	60.4±0.7	60.7±1.1	59.5±0.9	61.2±0.8	0.88
D_{mean} (cGy)	61.8±1.3	60.4±0.5	61.5±0.6	59.4±0.7	0.03
D_{95}	62.8±0.5	61.5±0.8	59.8±0.6	62.5±0.7	0.02
CI	0.9±0.2	0.9±0.1	0.9±0.2	0.9±0.1	0.03
HI	1.3±0.3	1.5±0.2	1.3±0.3	1.5±0.2	0.04

2.1.1 原发灶及颈部淋巴结 GTV_{nd} 照射剂量分布 表 1 及表 2 为 4 种放疗计划方案中原发灶 GTV_{nx} 及颈部淋巴结 GTV_{nd} 照射剂量分布,4 种布野方案中 GTV_{nx} 和 GTV_{nd} D_{max} 和 D_{min} , 差异无统计学意义($P > 0.05$);GTV_{nx} 和 GTV_{nd} 的 D_{mean} 、 D_{95} 、CI 和 HI 差异有统计学意义($P < 0.05$)。方案 I 在 GTV_{nx} 的 CI 要差于方案 II, 优于方案 III 和 IV; 方案 I HI 要差于方案 III, 优于方案 II 和方案 IV。在 GTV_{nd} 的 CI 和 HI 上, 方案 I 要优于其他 3 种布野方案。

表 6 五野方案与七和九野方案在输出跳数及子野数上的对比($\bar{x} \pm s$)

项目	I	II	III	IV	七野	九野	P
输出跳数(MU)	519±21	525±27	521±23	528±25	584±33	618±37	0.01
子野(n)	31±7	30±9	34±7	35±6	45±8	51±11	0.01

2.1.2 CTV₁ 和 CTV₂ 的照射剂量分布 表 3 和表 4 为 CTV₁ 及 CTV₂ 的照射剂量分布,4 种布野方案中靶区的 D_{max} 和 D_{min} , 差异无统计学意义($P > 0.05$), 而 D_{mean} 、 D_{95} 、HI 和 CI 方面, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.1.3 危及器官照射剂量分布 表 5 为 4 种计划方案中危及器官所受的照射剂量, 表中脑干 D_{max} 、脊髓 D_{max} 、左视神经 D_{max} 、右视神经 D_{max} 、左腮腺 D_{50} 、右腮腺 D_{50} 、视交叉 D_{max} 、左晶体 D_{max} 、右晶体 D_{max} , 差异有统计学意义($P < 0.05$), 各个危及器官在不同布野方案中所受到的照射剂量, 差异也有统计学意义。表 6 为 4 种五野布野方案与 7 和 9 野均分在机器输出跳数和子野总数方面的统计, 在子野总数和总的输出跳数上, 4 种五野布野方案与 7 和 9 野方案比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 4 种计划方案 CTV₁ 剂量分布($\bar{x} \pm s$)

项目	I	II	III	IV	P
D_{max} (cGy)	68.7±0.3	69.2±0.5	68.5±0.5	69.3±0.2	0.77
D_{min} (cGy)	56.5±0.7	56.4±0.3	52.7±1.2	55.5±0.9	0.22
D_{mean} (cGy)	61.5±0.5	57.0±0.4	58.5±0.7	58.5±0.3	0.03
D_{95} (cGy)	60.9±0.2	58.3±0.6	60.0±0.5	59.0±0.3	0.01
CI	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.2	0.9±0.1	0.03
HI	1.5±0.3	1.7±0.3	1.6±0.3	1.5±0.3	0.02

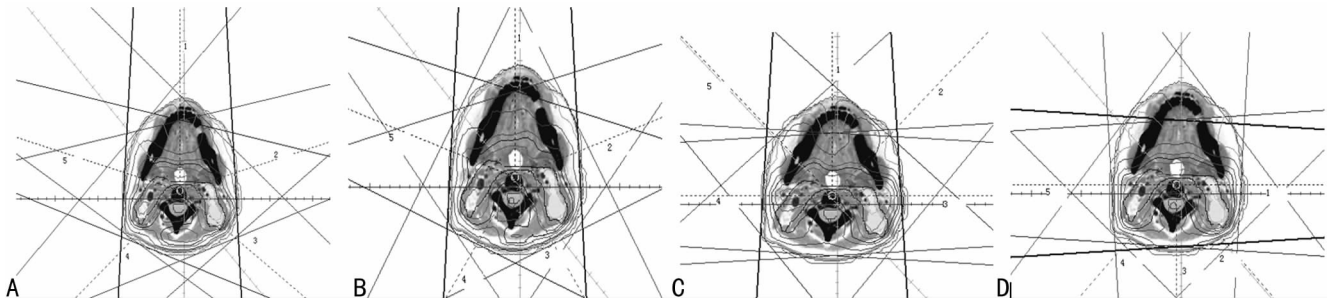
表 4 4 种计划方案 CTV₂ 剂量分布($\bar{x} \pm s$)

项目	I	II	III	IV	P
D_{max} (cGy)	72.1±0.5	71.3±0.7	69.5±0.4	71.1±0.8	0.84
D_{min} (cGy)	48.5±0.1	49.4±0.5	48.4±0.3	49.5±0.7	0.56
D_{mean} (cGy)	59.9±0.1	59.7±0.5	58.5±0.4	60.1±0.3	0.01
D_{95} (cGy)	53.8±0.5	52.0±0.4	51.5±0.7	51.8±0.5	0.03
CI	0.9±0.1	0.9±0.2	0.9±0.1	0.9±0.1	0.03
HI	1.5±0.4	1.6±0.4	1.6±0.4	1.6±0.4	0.04

表 5 4 种计划方案危及器官所受的照射剂量($\bar{x} \pm s$)

项目	I	II	III	IV	P
脑干 D_{max} (cGy)	38.6±0.2	37.9±0.7	33.2±0.3	40.9±0.7	0.04
脊髓 D_{max} (cGy)	39.8±0.6	37.5±0.4	35.8±0.5	40.6±0.7	0.02
左视神经 D_{max} (cGy)	42.5±0.5	43.2±0.3	39.6±0.4	42.8±0.7	0.03
右视神经 D_{max} (cGy)	41.5±0.9	40.2±0.8	39.7±0.3	41.7±0.5	0.04
左腮腺 D_{50} (cGy)	25.5±0.7	26.5±0.9	24.2±0.5	27.9±0.3	0.04
右腮腺 D_{50} (cGy)	26.5±0.4	25.7±0.3	23.7±0.8	28.5±0.8	0.03
视交叉 D_{max} (cGy)	43.5±0.7	44.2±0.8	45.6±0.5	40.1±0.6	0.02
左晶体 D_{max} (cGy)	6.5±0.2	6.8±0.5	7.6±0.4	6.1±0.3	0.03
右晶体 D_{max} (cGy)	6.3±0.5	6.5±0.4	7.2±0.9	6.3±0.8	0.01

2.2 同一患者 4 种五野方案等剂量曲线及 DVH 比较



A: 方案 I; B: 方案 II; C: 方案 III; C: 方案 IV。

图 1 4 种方案射野角度及等剂量曲线

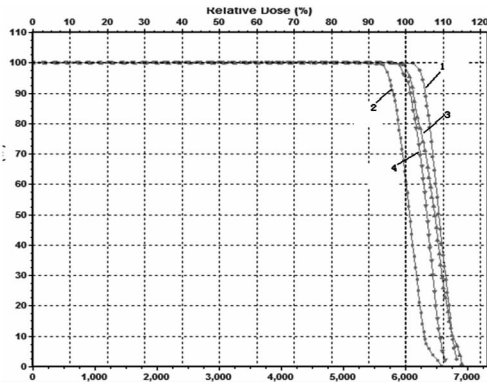


图 2 4 种布野方案 GTV_{nx} DVH

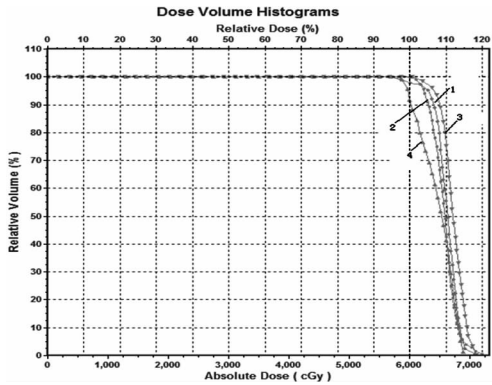


图 3 4 种布野方案 GTV_{nd} DVH

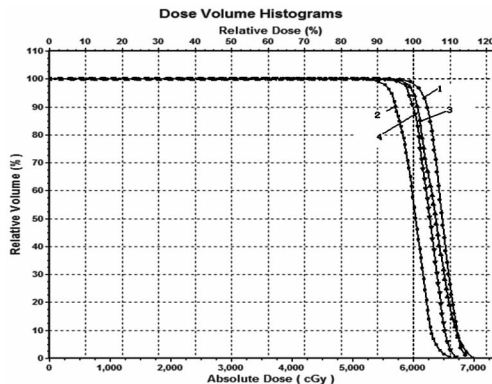


图 4 4 种布野方案 CTV₁ DVH

从以上 4 种布野方案所得剂量分布图当中可以看到, 方案 I 和 II 在整个靶区以及正常组织器官所在的等中心横断面上剂量分布更为合理, 即达到了靶区所需要的高剂量区又能在口腔、脊髓等危及器官形成较均匀的剂量分布, 有利于保护正常组织。方案 III 的剂量分布有向颈前前移的趋势, 这样虽然更有利有保护脊髓和脑干等更靠颈后部的危及器官, 但不利于保护

舌头、眼睛、视神经等靠前的器官, 并且使得更靠近颈后的靶区得不到更充分的照射达不到所需要的处方剂量。方案 IV 的剂量分布则倾向于向颈后移, 这样颈前得到的照射量得到减少, 同时颈后靶区也能得到更充分的照射, 但是脊髓和脑干的照射量有增加的可能, 不利于保护颈后的危及器官。

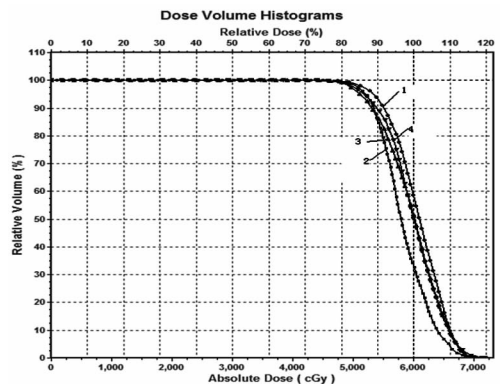


图 5 4 种布野方案 CTV₂ DVH

从图 2~5 可得, 方案 I GTV_{nx} 63.1、GTV_{nd} 63.5、CTV₁ 61.3、CTV₂ 54.2; 方案 II GTV_{nx} 57.4、GTV_{nd} 62.5、CTV₁ 56.5、CTV₂ 52.6; 方案 III GTV_{nx} 60.5、GTV_{nd} 59.5、CTV₁ 60.5、CTV₂ 51.5; 方案 IV GTV_{nx} 60.2、GTV_{nd} 64.3、CTV₁ 59.2、CTV₂ 52.3; 从 DVH 所得结果中可以得知, 方案 I 可以满足 GTV 的剂量需求, 而方案 III、IV 都略低于处方要求。在颈部淋巴结 GTV_{nd} 的剂量上, 方案 I、II、IV 能够达到处方剂量, 方案 III 的剂量低于处方剂量。方案 I、II、III 可以满足 CTV₁ 的剂量要求, 而在 CTV₂ 上则只有方案 I 能达到处方要求。因此, 只有方案 I 能够满足所有靶区的处方剂量要求, 方案 II、III、IV 只能满足其中某一项或几项要求, 不能完全达到处方剂量。

3 讨论

4 种布野方案的照射计划中, 危及器官所受的照射量之间虽然存在差异, 但并没超过设定的限定值, 说明 4 种布野方案均能很好地起到保护危及器官的作用。通过分析同一鼻咽癌患者在 4 种布野方案中等剂量曲线图和 DVH 图, 以及表 5 中危及器官所受到的照射剂量, 可得方案 I 和方案 II 各个危及器官所受的照射剂量分布较为均匀, 方案 III 中颈前所受的照射剂量最高而颈后器官的照射剂量低于其他 3 组方案, 方案 IV 中颈后器官所受的照射剂量要高于其他 3 组方案而颈前器官的照射剂量则低于其他 3 组。

通过分析表 1~4 中靶区所受到的照射剂量可得: 在 GTV_{nx}、GTV_{nd}、CTV₁ 和 CTV₂ 的 D_{max} 和 D_{min} 差别不大的情况下, D_{mean}、D₉₅、CI 和 HI 存在有差别, 其中方案 I 在原発灶、颈

部淋巴结及其引流区能满足所需要的靶区剂量要求,而方案 II、III、IV 则只能满足其中部分靶区剂量要求,方案 III 更利于对颈前部靶区的照射,方案 IV 对于颈后部靶区的照射则更优;虽然方案 I 在 GTV_{nx} 的 CI 低于方案 II,HI 差于方案 III,但在 GTV_{nd} 、 CTV_1 和 CTV_2 的 HI 和 CI,要优于方案 II、III、IV。

表 6 为 4 种五野布野方案与七野均分和九野均分时,在机器输出跳数和总子野数的统计分析,其中 4 种五野布野方案所需输出跳数和子野数差别不大,总的机器输出数大约为 520 MU,总的子野数在 30 个左右;七野时所需跳数取平均值为 584 MU,子野数为 45;九野时所需跳数为 618 MU,子野数 58 个。因此,七野和九野在跳数和子野上要比五野分别高 12.31%、50.00% 和 17.69%、93.33%,由于所有 IMRI 计划均为静态调强计划,子野数越多需要等待多页光栅(MLC)到位的时间也就越长,并且在相同剂量率下机器总的输出跳数越多,照射时间也会相应延长,与七野和九野相比,五野布野方案在机器输出跳数和子野数上更具优势。

如参考文献[6]和[7]中所述“鼻咽癌调强计划中随着射野数的增多,靶区的适形度和均匀性都会得到相应提高”,但随着射数增多,照射时间也会延长,在五野布野方案中,通过对射野角度进行优化,可以实现临床上对靶区剂量均匀性和适形度的要求。对 4 种五野布野方案结果的综合比较可得,当按方案 I 即照射角度为 0° 、 75° 、 125° 、 225° 、 285° 进行鼻咽癌 IMRI 计划的制订时,通过设定相应的优化及目标函数,可以在满足靶区剂量要求的同时,实现正常组织的保护,减少患者的治疗时间,因此该布野方案可实现本地区鼻咽癌患的调强放疗。

参考文献

- [1] Han L, Lin SJ, Pan JJ, et al. Prognostic factors of 305 nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy [J]. *Clin J Cancer*, 2010, 29(2): 145-150.
- [2] Bucci M, Xia P, Lee N, et al. Intensity modulated radiation therapy for carcinoma of the nasopharynx: An update of the UCSF experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(1, Supplement): S317-S318.
- [3] 尹宏,何志刚. 鼻咽癌调强放疗 78 例临床观察 [J]. *医学研究杂志*, 2010, 39(7): 91-93.
- [4] 张相国,陈志仁,徐晓南,等. 鼻咽癌调强放疗与三维适形

放疗口腔反应临床分析 [J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(7): 149-151.

- [5] 吴冬,李先明,闫茂生,等. 鼻咽癌调强放疗对腮腺功能的影响 [J]. *黑龙江医学*, 2009, 33(3): 168-170.
- [6] 陈广涛,殷旭东,翟振宇,等. 鼻咽癌调强放疗计划设计和优化方法 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2009, 26(2): 1055-1059.
- [7] 常熙,徐志勇,周莉钧,等. 鼻咽癌逆向调强计划中照射野方向和照射野数目对剂量分布的影响 [J]. *中国癌症杂志*, 2007, 17(4): 324-328.
- [8] 石锦平,张利文,谭以昶,等. 不同射野角度的鼻咽癌调强放疗计划的比较研究 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2013, 15(2): 134-138.
- [9] 袁太泽,李健,沈国辉,等. 鼻咽癌逆向调强计划中射野方向对剂量分布的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(15): 2758-2760.
- [10] 苏坤普,刘岩海,胡南,等. 调强计划对射野角度敏感性的研究 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2013, 30(4): 4223-4228.
- [11] 张昊,胡彩容,林少俊,等. 鼻咽癌调强放疗射野方向对急性放疗反应的影响 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(24): 2013-2017.
- [12] 阮长利,徐利明,宋启斌,等. 调强放疗的流程与计划设计技巧 [J]. *肿瘤学杂志*, 2010, 16(6): 496-498.
- [13] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 2010 鼻咽癌调强放疗靶区及剂量设计指引专家共识 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 20(4): 321.
- [14] 于得全,邵秋菊,梁军,等. 鼻咽癌调强放疗计划的剂量学比较研究 [J]. *医疗卫生装备*, 2010, 31(3): 83-85.
- [15] 叶峰,翟振宇,何侠,等. 鼻咽癌调强常用布野方案剂量学比较 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2012, 29(4): 3478-3481, 3487.
- [16] 董淑德,马建新,翟振宇. 复发鼻咽癌调强放疗的剂量学探讨 [J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(5): 887-889.
- [17] 马代远,王仁生,韦波,等. 鼻咽癌调强放射治疗剂量学研究 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2008, 25(4): 716-718, 753.

(收稿日期:2015-06-28 修回日期:2015-07-22)

(上接第 4381 页)

- disease [J]. *J Control Release*, 2011, 149(3): 323-331.
- [15] Won JH, Jung JK, Weon Cho C, et al. Antiallergic effect of KOB03, a polyherbal medicine, on mast cell-mediated allergic responses in ovalbumin-induced allergic rhinitis mouse and human mast cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(3): 684-693.
- [17] Perelman M, Fisher AN, Smith A, et al. Impact of allergic rhinitis and its treatment on the pharmacokinetics of nasally administered fentanyl [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2013, 51(5): 349-356.
- [18] Kim KY, Nam SY, Shin TY, et al. Bamboo salt reduces allergic responses by modulating the caspase-1 activation

in an OVA-induced allergic rhinitis mouse model [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(10): 3480-3488.

- [19] Zhang FY, Krafft T, Ye BX, et al. The lag effects and seasonal differences of air pollutants on allergic rhinitis in Beijing [J]. *Science of the Total Environment*, 2013, 442: 172-176.
- [20] Anolik R. Desloratadine and pseudoephedrine combination therapy as a comprehensive treatment for allergic rhinitis and nasal congestion [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009, 5(6): 683-694.

(收稿日期:2015-07-09 修回日期:2015-07-29)