

论著·临床研究· doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.02.015

黛花合剂治疗放化疗性口腔溃疡的临床研究*

严凌花,刘心慧,黄 风,石秀芳,王德强,潘芳芳
(江苏大学附属医院肿瘤治疗中心化疗科,江苏镇江 212001)

[摘要] **目的** 观察黛花合剂治疗放化疗性口腔溃疡临床疗效。**方法** 选择确诊为放射治疗和(或)化学治疗性口腔溃疡的患者 140 例,分为治疗组与对照组,治疗组使用黛花合剂,对照组使用锡类散制剂,以疼痛指数和口腔舒适度、最大溃疡直径的差值、临床有效率作为疗效指标进行评价。**结果** 溃疡疼痛及口腔舒适度方面,治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组最大溃疡直径差值显著高于对照组($P<0.05$);治疗组在 5 ± 2 d、 10 ± 2 d 的临床有效率均优于对照组(均 $P<0.05$);根据肿瘤类型及治疗方式分层,与对照组比较, 5 ± 2 d 时治疗组中的胃肠道、头颈部肿瘤、放射治疗患者及 10 ± 2 d 时的胃肠道肿瘤患者的有效率均显著提高($P=0.005,0.034,0.007$ 及 0.011)。**结论** 黛花合剂能缓解放化疗性口腔溃疡疼痛症状,促进口腔溃疡的愈合。

[关键词] 黛花合剂;化学疗法;放射疗法;口腔溃疡;生物医学研究

[中图分类号] R730.53 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)02-0192-04

Effect study of Daihua spray on oral ulcer induced by chemotherapy or radiotherapy
Yan Linghua , Liu Xinhui , Huang Feng , Shi Xiu Fang , Wang Deqiang , Pan Fangfang
(Department of Chemotherapy , Tumor Treatment Center , the Affiliated Hospital of
Jiangsu University , Zhenjiang , Jiangsu 212001 , China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of oral Daihua nursing liquid in the treatment of oral ulcer induced by chemotherapy or radiotherapy. **Methods** One hundred and forty patients with oral ulcer which induced by chemotherapy or radiotherapy were randomized to receive the treatment of the Daihua spray(experimental group) or traditional spray of Xileisan(control group). The ulcer pain index and oral comfort degree, the maximum ulcer diameters difference and the effective rate were compared. **Results** The experimental group was superior to control group in the ulcer pain index and oral comfort degree ($P<0.05$) and the maximum ulcer diameters difference ($P<0.05$);both of the effective rate in 5 ± 2 day and in 10 ± 2 day in experimental group were better than that in the control group (both $P<0.05$). Further stratified according to tumor type and therapy method, compared with control group, the response rates of experimental group in day 5 ± 2 in gastrointestinal cancer, head and neck cancer, radiotherapy patients and in day 10 ± 2 in gastrointestinal cancer were all significantly improved ($P=0.042, 0.006, 0.007$ and 0.012). **Conclusion** The oral Daihua spray could effectively alleviate pain and promote healing of oral ulcer, which induced by chemotherapy or radiotherapy.

[Key words] Daihua nursing liquid;chemotherapy;radiotherapy;oral ulcer;biomedical research

口腔溃疡是恶性肿瘤患者在头颈部放射治疗、化学治疗过程中常见的不良反应,由放射线、化学治疗药物造成口腔黏膜上皮细胞损伤所致,其发生率可高达 66%~75%^[1-2]。它给患者带来极大的痛苦,影响患者进食,并产生治疗恐惧心理,导致生活质量下降,甚至阻碍患者进一步接受放射治疗、化学治疗。对于放化疗性口腔溃疡,目前临床上既缺乏有效的预防手段,也缺乏良好的药物治疗。因此,本院肿瘤治疗中心自主研发了一种新型的中西药结合制剂,黛花合剂-利多卡因,对放化疗性口腔溃疡治疗效果良好,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择在 2013 年 6 月至 2015 年 8 月在本院肿瘤治疗中心住院、放化疗期间出现口腔溃疡的肿瘤患者。入选标准:(1)自愿参加本研究,愿意服从治疗方案并配合出院随访,签署知情同意书。(2)所有入组患者治疗前均无口腔疾患,治疗前患者口腔黏膜完整,无溃疡。(3)排除已确诊的口腔溃疡外,其他健康状况良好。(4)入选适应证,使用化学治疗方案

以氟脲嘧啶类、铂类或紫杉类为基础的,放射治疗采用美国 Varian 23 EX 双光子高能直线加速器调强的。(5)年龄 20~65 岁,有疼痛辨别能力,性别不限。(6)符合 WHO 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度的相应标准。排除标准:有以下情况之一者不得参加本研究。(1)对“利多卡因”局部麻醉药物过敏者或代谢障碍者。(2)治疗前 72 h 内用任何方法治疗口腔溃疡患者。(3)严重肝病(如肝硬化等)、消化性溃疡、胃肠道出血者、呼吸道疾病或不能控制的糖尿病、高血压等慢性系统疾病;临床症状明显的心脏疾病,如:充血性心力衰竭,症状明显的冠心病,药物难以控制的心律失常、高血压,或 6 个月内曾有心肌梗死发作,或心功能不全者。(4)伴有严重感染需要治疗者。(5)存在外周神经系统障碍或有明显精神障碍及中枢神经系统障碍史者,自身判断疼痛强度困难者。(6)有器官移植史(包括骨髓自体移植和外周干细胞移植);或曾长期接受全身类固醇治疗者(短期使用者停药大于 2 周可入选)。(7)依从性差,不能遵医嘱用药和出院随访,影响疗效准确判断的患者。退出标

* 基金项目:2014 年江苏省镇江市社会发展科技支撑计划项目基金(SH2014037)。 作者简介:严凌花(1973—),副主任护师,本科,主要从事肿瘤临床护理研究。

准:(1)由于受试者本身或医疗方面等原因造成完全、部分或不稳定依从者(包括观察记录不全)。(2)出现不良事件不宜继续进行本临床研究。(3)受试者自行退出(包括因药物无效退出者)。(4)在临床研究期间,合并其他疾病影响本临床研究疗效观察者。

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗方法 采用非盲法、随机对照试验方法分为治疗组和对照组两组。治疗组和对照组病例数均为 70 例。两组患者每次用药前均需用清水漱口,清洁口腔。治疗组:使用中药组方黛花合剂(青黛 5 g,银花 10 g,蒲公英 5 g,白芷 10 g,白芨粉 5 g,参三七粉 3 g,黄芩 10 g,煅乌贼骨 20 g),文火煮沸后再续煎 30 min,用纱布过滤,浓煎制成 100 mL 中药制剂,真空包装备用。患者使用前将其灌入按压式小喷壶(由本院药剂科自行设计并委托加工),再加入 2%利多卡因 5 mL,充分混匀后,进行口腔喷雾,6~8 次/d,5~10 mL/次。为延长其作用时间,喷雾后的药液嘱患者勿立即吐掉,需停留口腔 3~5 min,停留时充分鼓动口腔,用舌在齿、颊、颞面搅动,反复冲击,抬高舌尖片刻并使头稍后仰,使药液接触口腔各个部位。冬天可以将药液隔热水加热。同时告诉患者口腔喷雾后 30 min 后方可饮水或进食。对于溃疡严重、张口困难者亦可用吸管吸吮含漱。连续使用 3~5 d。对照组:采用传统锡类散制剂(江苏七〇七天然制药有公司,国药准字 Z32020726),口腔喷涂患处,6~8 次/d。

1.2.2 观察项目 治疗第 1、2、3 天,安排专人对所分管的患者每天评估观察,观察前需用清水漱口,同时倾听主诉,及时记录溃疡大小、数目、发生部位、有无继发感染、疼痛的程度、厌食程度、不良情绪、依从性、溃疡灶愈合的时间等详细资料。3 d 后每 2 天进行观察记录,5 d 后开始评价两组患者的治疗效果,持续 1~2 周。出院患者安排专人电话随访,专人记录,项目负责人进行监督管理,患者 5^{±2} d 和 10^{±2} d 来院复诊。

1.2.3 观察指标 (1)溃疡数目:经治医师在口腔科设备辅助下对溃疡进行计数。(2)溃疡大小:使用自制小软尺对最大溃疡进行测量,测量溃疡的 2 个对角线,反复测量 3 次,记录最大值。(3)疼痛严重程度及口腔舒适度:使用数字评估法(NRS)^[3],用 0~10 的数字代表不同程度的疼痛或口腔舒适度,0 为无痛或舒适,10 为剧痛或极不舒服,让患者自己圈出一个最能代表疼痛程度及口腔舒适度的数字。程度分级标准,0:无痛或舒适,1~3:轻度疼痛或口腔不适,4~6:中度疼痛或口腔不适,7~10:重度疼痛或口腔不适;(4)治疗依从性:以严格按照医嘱(研究设计)服药天数大于总天数的 80%为依从性好,小于 80%为依从性不好即判断为不依从。(5)从开始治疗至溃疡明显缓解直至愈合所需的时间;溃疡缓解及愈合情况参照疗效判断标准。

1.2.4 病情评估及疗效判断标准 (1)参照 WHO 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准^[4],将口腔黏膜溃疡分为 5 度。0 度:口腔黏膜无异常;Ⅰ度:口腔黏膜有 1~2 个小于 1.0 cm 的溃疡,出现红斑,稍有疼痛,不影响进食;Ⅱ度:口腔黏膜有 1 个大于 1.0 cm 的溃疡和数个小溃疡,疼痛,但患者能进食;Ⅲ度:口腔黏膜有 2 个大于 1.0 cm 的溃疡和数个小溃疡,疼痛加剧,只能进食流质饮食;Ⅳ度:口腔黏膜有 2 个以上大于 1.0 cm 的溃疡或融合溃疡,疼痛剧烈,不能进食。(2)参照文献^[5]的疗效标准,制订疗效判定标准如下,痊愈:用药后 3 d 疼痛消失局部无不适,5 d 内溃疡面愈合;显效:3 d 内局部充血红肿

消退,溃疡面缩小、疼痛明显减轻,5 d 内溃疡面基本愈合;有效:用药 3 d 疼痛明显减轻,5 d 溃疡面明显缩小,局部有轻微不适感;无效:用药后局部症状及溃疡面均无变化,疼痛无明显改善。(3)溃疡最大直径差值比较参考文献^[6]:治疗前后按指标的变化分为 4 级:0 级为溃疡愈合;1 级为溃疡缩小 1/2~2/3;2 级为溃疡缩小 1/5~1/2;3 级为溃疡无变化。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行分析处理,疼痛指数为等级资料,用秩和检验;最大溃疡直径为计量资料,用 *t* 检验。有效率为计数资料,用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者一般情况 本研究 140 例患者年龄 20~65 岁;肠癌 49 例,头颈部癌 34 例,胃癌 33 例,乳腺癌 12 例,肺癌 6 例,淋巴瘤 4 例,卵巢癌 2 例。治疗组和对照组病例数之比为 1:1,均为 70 例。治疗组中男 42 例,女 28 例,年龄 20~65 岁,平均(41.3±20.7)岁,病程 0.3~10.0 年,平均(3.3±1.1)年;其中肠癌 24 例,胃癌 18 例,头颈部癌 17 例,乳腺癌 7 例,肺癌 2 例,淋巴瘤 1 例,卵巢癌 1 例。并发口腔溃疡 80 处,其中Ⅱ度 62 处,Ⅲ度 17 处,Ⅳ度 1 处。对照组中男 39 例,女 31 例,年龄 21~65 岁,平均(40.5±21.3)岁,病程 0.3~8.0 年,平均(3.5±1.2)年;其中肠癌 25 例,胃癌 15 例,头颈部癌 17 例,乳腺癌 5 例,肺癌 4 例,淋巴瘤 3 例,卵巢癌 1 例。并发口腔溃疡 75 处,其中Ⅱ度 58 处,Ⅲ度 16 处,Ⅳ度 1 处。两组患者在年龄、性别、病种、受教育水平、常规治疗方法、所用化学治疗药物、高能直线加速器调强放射治疗、口腔溃疡程度等方面比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。

2.2 两组病例主观评价结果 患者在治疗后 5 d,两组中治疗组疼痛缓解情况、口腔舒适度改变均明显优于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组病例口腔疼痛和口腔舒适度的评分结果(*n*)

组别	<i>n</i>	疼痛		口腔舒适度	
		轻度(0~3)	中重度(4~10)	轻度(0~3)	中重度(4~10)
治疗组	70	51	19	49	21
对照组	70	37	33	30	40
<i>P</i>		0.014		0.001	

2.3 两组最大溃疡直径比较 在治疗 5^{±2} d 复诊时,治疗组最大溃疡直径差值已全部在 0~2 级,而对照组仅有 31 例达到 0~2 级以上。其中,治疗组达到 0 级的人数显著多于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01)。在治疗 10^{±2} d 复诊时,治疗组已有 59 例愈合,而对照组仅有 5 例愈合,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 2。

表 2 溃疡最大直径差值治疗前后比较(*n*)

组别	时间	<i>n</i>	0 级	1 级	2 级	3 级
治疗组	5 ^{±2}	70	41(58.6)	24(34.3)	5(7.1)	0
对照组	5 ^{±2}	70	0	8(11.4)	23(32.9)	39(55.7)
治疗组	10 ^{±2}	70	59(84.3)	11(15.7)	0	0
对照组	10 ^{±2}	70	5(7.1)	7(10.0)	21(30.0)	37(52.9)

2.4 两组治疗有效率比较 在治疗 5^{±2} d 复诊时,治疗组 66 例和对照组 50 例达到有效标准,两组总有效率差异有统计学

意义($P<0.01$);根据肿瘤类型及治疗方式分层,与对照组比较,治疗组中头颈部肿瘤、胃肠道癌及放射治疗患者的有效率均显著提高($P=0.005,0.034$ 及 0.007)。 10 ± 2 d 复诊时,两组有效率差异同样有统计学意义($P=0.016$);根据肿瘤类型及治疗方式分层,与对照组比较,治疗组中胃肠道肿瘤患者的有效率显著提高($P=0.011$),见表 3。

表 3 两组治疗有效率比较(n)

时间 (d)	分层	组别	例数(n)					总有效率 (%)	P
			和计	痊愈	显效	有效	无效		
5±2	头颈部肿瘤	治疗组	17	2	10	4	1	94.1	0.034
		对照组	17	0	4	7	6	64.7	
	胃肠道癌	治疗组	42	14	17	9	2	95.2	0.005
		对照组	40	5	10	14	11	72.5	
	其他肿瘤	治疗组	11	3	5	2	1	90.9	0.360
		对照组	13	0	2	8	3	69.2	
	同步放化疗	治疗组	10	2	5	2	1	90.0	0.089
		对照组	9	0	3	2	4	66.7	
	化学治疗	治疗组	28	9	13	5	1	96.4	0.061
		对照组	31	3	7	15	6	80.6	
	放射治疗	治疗组	32	8	14	8	2	93.8	0.007
		对照组	30	2	6	12	10	66.7	
10±2	头颈部肿瘤	治疗组	70	19	32	15	4	94.3	<0.010
		对照组	70	5	16	29	20	71.4	
	头颈部肿瘤	治疗组	17	11	4	2	0	100.0	0.310
		对照组	17	6	5	5	1	88.2	
	胃肠道癌	治疗组	42	36	2	3	1	97.6	0.011
		对照组	40	11	9	12	8	80.0	
	其他肿瘤	治疗组	11	7	3	0	1	100.0	0.902
		对照组	13	6	2	4	1	84.6	
	同步放化疗	治疗组	10	8	1	1	0	100.0	0.115
		对照组	9	2	3	2	2	77.8	
	化学治疗	治疗组	28	19	6	2	1	96.4	0.111
		对照组	31	10	7	9	5	83.9	
	放射治疗	治疗组	32	27	2	2	1	96.9	0.271
		对照组	30	11	6	10	3	90.0	
	总计	治疗组	70	54	9	5	2	97.1	0.016
		对照组	70	23	16	21	10	85.7	

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

3 讨 论

化学治疗性口腔溃疡的产生是由于细胞毒性药物直接损伤口腔黏膜上皮细胞,导致细胞再生和修复障碍^[7]。放射线除直接损伤黏膜细胞外,还可以使放射野内的微血管管壁发生肿胀,管腔变窄或堵塞,引起受损部位供血不良,从而发生口腔溃疡^[8]。放化疗性口腔溃疡使得患者进食减少,甚至无法进食,可导致营养缺乏及水电解质紊乱,严重者不得不终止治疗。

口腔溃疡的发生也与机体免疫功能密切相关。例如,动物模型显示,口腔溃疡大鼠外周血 CD4⁺ 细胞数量、CD4⁺/CD9⁺

比值显著降低,而 CD8⁺ 细胞数量明显升高^[9];也有研究显示,口腔溃疡患者体内免疫紊乱,IL-12 及其受体的异常表达与疾病显著相关^[10]。放射治疗和化学治疗均可以引起免疫抑制,因此放化疗性口腔溃疡是肿瘤患者免疫功能紊乱的突出表现^[11-12]。

中医认为,放化疗可致气阴两虚,虚火上炎而出现口疮。口疮表现为非特异性炎症,上皮细胞发生水肿形成内疮,局限性坏死、溶解而为溃疡。崔仁明等^[13]认为,放化疗性口腔溃疡以虚证为主,化学治疗易致脾胃损伤,健运失司不能生养气血而发为口疮。中医药治疗口腔溃疡的方法可谓多元化,注重全身与局部治疗相结合,且不良反应低。因此寻找一种效果显著,价格低廉,易于制剂的中药是目前的研究方向之一。

近年来国内外对口腔黏膜损伤发生机制的研究已经取得了很大进步,但是开发较为有效的防治口腔黏膜损伤的药物发展进程则较为缓慢^[14]。目前应用于临床治疗口腔溃疡的品种较多,但效果多不尽人意。如复方硼砂液、洗必泰液,对损伤的皮肤、黏膜和伤口处的细菌、真菌有一定的抑菌作用,但排泄缓慢,反复应用可产生蓄积中毒^[15];口泰漱口液长期应用可引起组织着色、味觉改变^[13],且由于气味重、口感不好,患者不愿接受。而西医对口腔溃疡的治疗则侧重于局部对症处理,但部分患者可能因为抗菌药物选用不当,或细菌耐药性的产生,从而导致治疗失败。因此应选择安全有效、价格适宜、口感刺激性小的含漱液,以减少口腔内致病菌的数量,提高治疗效果^[16]。

“黛花合剂-利多卡因”,是参照《本草纲目》及《神农本草经》等中医药著作研发的一种新型的中西药结合制剂。其主要成分包括:青黛、银花、蒲公英、白芷、白芨粉、参三七粉、黄芩及煅乌贼骨,其中的青黛、银花、黄芩是常用的清热药,具有清热泻火解毒的作用,有利于细胞再生及损伤修复;蒲公英、白芷具有抗感染作用;白芨粉、黄芩、参三七粉、煅乌贼骨具有收敛止血及改善局部血供的作用,其中黄芩具有清热燥湿、泻火解毒、止血的功效。黄芩中的黄芩素、汉黄芩素具有抗菌、抗感染、抗肿瘤、解毒等作用。白芨有收敛止血、消肿生肌的功效,白芨中非类衍生物及多聚糖、萜醌类化合物具有抗菌、抗癌、抗溃疡等功效。利多卡因为辅助制剂,是一种常用的局部麻醉止痛药,其表面穿透力强,弥散性好。利多卡因还具有抗菌活性作用。故以上诸药共用可活血化淤,清热解毒,消疮收敛,消肿生肌,提高机体免疫力。

“黛花合剂-利多卡因”,与口腔黏膜溃疡接触后,其组织蛋白被凝固,形成一层被膜而呈收敛作用;同时小血管被压迫收缩,血液凝固而有止血功效;引起神经末梢蛋白质沉淀而有微弱的局部麻醉现象;故对侵及口腔黏膜下腺体和肌层的重度溃疡有更好的止痛和促进溃疡愈合的功效。本院利用黛花合剂-利多卡因治疗放化疗性口腔溃疡,发现在 5±2 d 和 10±2 d 复诊时患者的疼痛程度均明显减轻,且较对照组有明显差异;平均溃疡期明显缩短,最大溃疡直径在 5±2 d 均缩小了 1/5~1/2,10±2 d 时溃疡愈合,局部治疗有效率达到了 100%。且创面感染控制较好,愈后未见严重软组织缺损。本研究证实,黛花合剂是溶液可用口腔喷雾或吸管吸吮含漱,在给药方式上优于锡内散。另外黛花合剂利用标本兼治的优势,采用中西医结合治疗,迅速减轻和消除灼热痛,消除黏膜水肿,促进溃疡愈合,缩短病程。

综上所述,“黛花合剂-利多卡因”,紧密立足临床实际需要,根据放化疗性口腔溃疡的发病机制、症状特点和临床过程,

采用独特的新型中药组方进行治疗,不同于以往或目前临床常用的相关药物,且药物应用途径采用灌入按压式小喷壶进行口腔喷雾,设计合理,简便实用,增加了患者的操作方便性和治疗依从性,且口感和价格均易于被患者接受,具有十分重要的临床意义和较大的实用价值,值得临床推广和使用。

参考文献

[1] Lalla RV,Bowen J,Barasch A,et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy[J]. *Cancer*,2014,120(10):1453-1461.

[2] McGuire DB,Fulton JS,Park J,et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients[J]. *Support Care Cancer*,2013,21(11):3165-3177.

[3] Wilkie D,Lovejoy N,Dodd M,et al. Cancer pain intensity measurement: concurrent validity of three tools-finger dynameter, pain intensity number scale, visual analogue scale[J]. *Hosp J*,1990,6(1):1-13.

[4] Miller AB,Hoopstaten OB,Staquet M,et al. Reporting results of cancer treatment[J]. *Cancer*,1981,47(1):207-214.

[5] 于艳. 中西药联合治疗复发性口腔溃疡 60 例疗效观察[J]. *齐鲁护理杂志*,2007,13(19):106-107.

[6] 王阅春,黄闽,陈建刚. 五倍子煎剂联合氨来咕诺糊剂局部治疗重型 RAU 的临床观察[J]. *临床口腔医学杂志*,2011,27(1):32-34.

[7] Alvaríño-Martin C,Sarrión-Pérez MG. Prevention and treat-

ment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy[J]. *J Clin Exp Dent*,2014,6(1):e74-e80.

[8] Campos MI,Campos CN,Aarestrup FM,et al. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment[J]. *Mol Clin Oncol*,2014,2(3):337-340.

[9] 王雪梅,薄磊,李欣,等. 复发性阿弗他溃疡模型大鼠细胞免疫状态与黄芪多糖的干预[J]. *中国组织工程研究与临床康复*,2011,15(50):9462-9465.

[10] 马晓喆,李言君,付爱丽,等. IL-12 及其受体在复发性口腔溃疡患者中的表达[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*,2014,8(16):2931-2934.

[11] Jensen SB,Peterson DE. Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research[J]. *J Oral Pathol Med*,2014,43(2):81-90.

[12] Viet CT,Corby PM,Akinwande A,et al. Review of pre-clinical studies on treatment of mucositis and associated pain[J]. *J Dent Res*,2014,93(9):868-875.

[13] 崔仁明. 中西医结合治疗放射性口腔溃疡 41 例[J]. *四川中医*,2005,23(5):83-83.

[14] 曾棋平,刘建清,赵佳丽,等. 放疗与化疗所致口腔黏膜损伤防治药物研究进展[J]. *中国医院药学杂志*,2013,33(23):1975-1976,1999.

[15] 史宗道,余京儒,罗勇,等. 口腔护理作用的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*,2004,4(12):837-846,858.

[16] 吴钰. 中华人民共和国药典临床用药须知[M]. 北京:中国医药科技出版社,1989:539.

(收稿日期:2015-08-14 修回日期:2015-09-18)

(上接第 191 页)

States,National Cancer Institute of Canada[J]. *J Natl Cancer Inst*,2000,92(3):205-216.

[7] 宋正波,余新民,蔡菊芬,等. 埃克替尼在晚期非小细胞肺癌 EGFR 状态明确的患者中的疗效分析[J]. *中国肺癌杂志*,2013,16(3):138-143.

[8] Sun Y,Shi Y,Zhang L,et al. A randomized, double-blind phase III study of icotinib versus gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy (ICOGEN)[J]. *J Clin Oncol*,2011,29(suppl):7522.

[9] Thatcher N,Chang A,Parikh P,et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) [J]. *Lancet*,2005,366(9496):1527-1537.

[10] Lee DH,Han JY,Yu SY,et al. The role of gefitinib treatment for Korean never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung: a prospective study [J]. *J Thorac Oncol*,2006,1(9):965-971.

[11] Wheatley-Price P,Ding K,Seymour L,et al. Erlotinib for advanced nonsmall cell lung cancer in the elderly: an anal-

ysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study Br. 21 [J]. *J Clin Oncol*,2008,26(14):2350-2357.

[12] Zheng X,Liu G,Wang S,et al. A new receptor tyrosine kinase inhibitor, icotinib, for patients with lung adenocarcinoma cancer without indication for chemotherapy [J]. *Oncol Lett*,2014,8(4):1563-1566.

[13] O'Connell J,Kris MG,Gralla RJ,et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non small cell lung cancer treated with combination chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*,1986,4(11):1604-1614.

[14] Radzikowska E,Glaz P,Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment, and survival. Population based study of 20 561 cases[J]. *Ann Oncol*,2002,13(7):1087-1093.

[15] ang H,Zhang L,Wang Y,et al. Phase I trial of icotinib, a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in Chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. *Chin Med J (Beijing)*,2011,124(13):1933.

(收稿日期:2015-08-25 修回日期:2015-09-20)