

艾迪注射液联合培美曲塞及铂类药物一线治疗非小细胞肺癌(肺腺癌)的临床观察[△]

毛国富^{1*}, 李松花^{1#}, 倪国华², 刘敏¹, 丰奕恒¹(1. 丹阳市人民医院临床药学科, 江苏 丹阳 212300; 2. 丹阳市人民医院肿瘤科, 江苏 丹阳 212300)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)10-1215-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.10.016

摘要 目的:探讨艾迪注射液联合培美曲塞及铂类药物一线治疗非小细胞肺癌(肺腺癌)的临床效果及安全性,为临床提供循证证据。方法:选取2019年4月至2020年3月丹阳市人民医院收治的非小细胞肺癌(肺腺癌)患者122例,采用随机数字法将所有入组患者平均分为研究组61例和对照组61例。对照组患者采用培美曲塞+顺铂治疗,研究组患者采用艾迪注射液联合培美曲塞+顺铂治疗。分别对比两组患者治疗后的近期疗效和1年生存率,根据RECIST 1.1标准评估近期疗效,包括客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR);观察记录两组患者治疗前后的肿瘤标志物水平变化,主要包括神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19可溶性片(Cyfra21-1)和糖类抗原199(CA199);对比两组患者的不良反应发生情况。结果:两组患者经过治疗后肿瘤标志物水平显著降低,且研究组患者治疗后的CEA、CA199和Cyfra21-1水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的ORR及1年生存率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);研究组患者治疗后的DCR显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者恶心呕吐、白细胞减少和血红蛋白减少等不良反应所有级别的发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:艾迪注射液一线治疗非小细胞肺癌(肺腺癌)的疗效确切且安全性高,能够有效减少患者消化道及血液学不良反应,进一步优化培美曲塞联合铂类的化疗方案。

关键词 非小细胞肺癌; 肺腺癌; 艾迪注射液; 培美曲塞; 顺铂

Clinical Observation on Aidi Injection Combined with Pemetrexed and Platinum Drugs in the First-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Carcinoma(Lung Adenocarcinoma)[△]

MAO Guofu¹, LI Songhua¹, NI Guohua², LIU Min¹, FENG Yiheng¹(1. Dept. of Clinical Pharmacy, Danyang People's Hospital, Jiangsu Danyang 212300, China; 2. Dept. of Oncology, Danyang People's Hospital, Jiangsu Danyang 212300, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical effect and safety of Aidi injection combined with pemetrexed and platinum drugs in the first-line treatment of non-small cell lung carcinoma(lung adenocarcinoma), so as to provide evidence-based references for clinic. **METHODS:** Totally 122 patients with non-small cell lung cancer(lung adenocarcinoma) admitted into Danyang People's Hospital from Apr. 2019 to Mar. 2020 were selected and divided into research group and control group via random number table, with 61 cases in each group. The control group was given pemetrexed and cis-platinum for treatment, while the research group was given Aidi injection combined with pemetrexed and cis-platinum. The short-term efficacy and 1-year survival rate were respectively compared between two groups after treatment, the RECIST 1.1 criterion was used to evaluate short-term efficacy, including objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR); the changes of tumor markers of both groups before and after treatment were observed and recorded, mainly including neuron-specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 soluble sheet (Cyfra21-1) and carbohydrate antigen 199(CA199); and the incidences of adverse drug reactions of two groups was also compared. **RESULTS:** The levels of tumor markers were significantly decreased in both groups after treatment, and the CEA, CA199 and Cyfra21-1 levels of research group after treatment were significantly lower than that of the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment,

[△] 基金项目:江苏省药学会科研课题基金项目(No. 2018-0139)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: iwt617@163.com

通信作者;主任药师。研究方向:药学。E-mail: mgf00214@163.com

there were no statistically significant difference in ORR and 1-year survival rate between both groups ($P>0.05$); while the DCR of research group after treatment was significantly higher than that of control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The incidences of adverse drug reactions such as nausea and vomiting, leukopenia and hemoglobin reduction in research group were significantly lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** The efficacy and safety of Aidi injection in the first-line treatment of non-small cell lung carcinoma (lung adenocarcinoma) is definite, which can significantly reduce patients' gastrointestinal and hematological adverse reactions, and further optimize the chemotherapy regimen of pemetrexed combined with platinum.

KEYWORDS Non-small cell lung carcinoma; Lung adenocarcinoma; Aidi injection; Pemetrexed; Cis-platinum

肺癌是呼吸道常见恶性肿瘤,随着环境污染、不良生活习惯、精神压力和基因遗传等因素的影响,肺癌的发病率逐年升高,2020年全球预计新发肺癌患者超过200万例^[1]。肺癌早期因为缺乏特异性表现,患者在明确诊断时病情多已进展至中晚期^[2]。治疗后的高复发率导致肺癌的病死率仍居高不下。目前,临床上主要以手术为主,放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗等多种手段联合的综合治疗方法,以期延长肺癌患者的生存期和改善其生活质量。以铂类为基础的双药联合方案是中晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)标准的化疗方案,但因为肿瘤的复发性和抗肿瘤药作用的选择性低,导致治疗疗程长、不良反应发生率高,患者依从性降低,从而中断治疗^[3-4]。抗肿瘤中药注射剂是我国独创的中药现代化新剂型,因其具有多组分、多靶点和双向调节等独特药理作用,目前已成为我国抗肿瘤治疗的特色之一。肺癌属于中医理论中“肺积”“咳嗽”和“痰饮”等范畴,临床上常用的艾迪注射液、康莱特注射液等中药可 effectively 提高机体免疫功能,减轻骨髓抑制,进而改善患者的生活质量,延长生存期,对放化疗有增敏减毒等功效^[5-6]。本研究旨在探讨艾迪注射液辅助治疗中晚期 NSCLC(肺腺癌)的疗效,为临床用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2019年4月至2020年3月丹阳市人民医院收治的NSCLC(肺腺癌)患者122例。纳入标准:(1)符合《原发性肺癌诊疗规范》中晚期肺癌的诊断标准^[7];(2)经过病理学结果证实为Ⅲ—Ⅳ期NSCLC(肺腺癌),同时基因突变检测排除表皮生长因子受体突变;(3)具有至少1个影像学可测量病灶;(4)患者自愿签署知情同意书,年龄18~70岁,美国东部肿瘤合作组(Eastern cooperative group, ECOG)评分<2分;(5)初次确诊NSCLC,既往未接受过化疗、靶向治疗和免疫治疗等。同时满足以下排除标准:(1)合并其他部位恶性肿瘤者;(2)合并血液系统疾病、机体严重感染、肿瘤已脑转移者;(3)合并严重并发症或合并心肝肾脏器功能不全、自身免疫疾病者,妊娠期、哺乳期妇女;(4)既往接受过针对NSCLC的治疗或预计生存期<3个月者;(5)对研究中的药物过敏、正在参与其他研究和依从性差无法遵循研究程序者。采用随机数字法将所有入组患者平均分为研究组61例和对照组61例。两组患者的性别、年龄、疾病分期和体力状态等基线资料比较的均衡性较

高,见表1。对照组患者采用培美曲塞+顺铂治疗,研究组患者采用艾迪注射液联合培美曲塞+顺铂治疗,本研究通过医院伦理委员会备案审批。

表1 两组患者基线资料比较

Tab 1 Comparison of baseline information between two groups

指标	内容	研究组(n=61)	对照组(n=61)	t/χ^2	P
年龄/(\bar{x}±s,岁)		49.81±7.17	50.72±6.45	0.157	0.803
体重指数/(\bar{x}±s,kg/m ²)		23.17±5.08	22.85±4.16	0.518	0.771
性别/例	男性	41	45	0.761	0.665
	女性	20	16		
临床分期/例	Ⅲ期	50	52	0.084	0.816
	Ⅳ期	11	9		
ECOG评分/例	0分	37	42	0.815	0.416
	1分	24	19		

1.2 方法

研究组患者采用艾迪注射液联合培美曲塞+顺铂治疗:给予艾迪注射液(规格:每支10ml)100ml,以0.9%氯化钠注射液400ml稀释后静脉滴注,1日1次,10d为1个疗程。同时给予注射用培美曲塞二钠(规格:100mg)500mg/m²,静脉滴注10min,第1日;培美曲塞治疗前后7d内肌肉注射维生素B₁₂1次,1000μg,培美曲塞给药前1d、当日和给药后3d内,每日给予地塞米松1次4mg,1日2次,口服,此外给药前7d内开始给予叶酸,1次400μg,1日1次,口服,服用至最后1次给药后21d。给予注射用顺铂(规格:10mg)75mg/m²,静脉滴注2h以上,第1—3日。治疗21d为1个周期,共治疗2~4个周期,期间严密监测患者的不良反应,根据患者的耐受性及时停药。

对照组患者采用培美曲塞+顺铂治疗,治疗方法、给药剂量和预处理等均与研究组保持一致。

1.3 观察指标

观察对比两组患者治疗后的近期疗效和1年生存率,观察记录两组患者肿瘤标志物水平变化,包括神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19可溶性片(Cyfra21-1)和糖类抗原199(CA199)等。观察对比两组患者治疗期间的不良反应,采用世界卫生组织抗癌药物急性和亚急性毒性反应分度标准对不良反应进行分级,分为0—Ⅳ级,对比两组患者的不良反应发生情况及严重的(Ⅲ—Ⅳ级)不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

采用实体瘤临床疗效评价标准(response evaluation criteria

in solid tumor, RECIST) 1.1 对近期疗效进行评价,分为完全缓解 (complete response, CR):所有靶病灶消失且无新病灶,肿瘤标志物水平正常,至少维持4周;部分缓解 (partial response, PR):靶病灶的最大直径之和减少>30%,至少维持4周;疾病稳定 (stable disease, SD):靶病灶最大直径之和缩小未达到PR,或增加未达到疾病进展;疾病进展 (progressive disease, PD):靶病灶的最大直径之和增加>20%,或出现了新的病灶。疗效评估主要包括:客观缓解率 (objective response rate, ORR),指肿瘤缩小达到一定程度且维持一定时间的患者比例,包括CR+PR的患者;疾病控制率 (disease control rate, DCR),指肿瘤缩小或肿瘤稳定且维持一定时间的患者比例,包括CR+PR+SD的患者。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件对本研究中获得的所有数据进行分析处理,计数资料采用 χ^2 检验;计量资料采用 t 检验;设定检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较

两组患者治疗前CEA、NSE、CA199和Cyfra21-1水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者各肿瘤标志物水平显著降低,且研究组患者治疗后的CEA、CA199和Cyfra21-1水平显著低于对照组患者,差异均有统计学意义

表3 两组患者治疗后近期疗效及生存情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of short-term efficacy and survival between two groups after treatment [cases (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR	1年生存
研究组(n=61)	0(0)	28(45.9)	26(42.6)	7(11.5)	28(45.9)	54(88.5)	57(93.4)
对照组(n=61)	0(0)	21(34.4)	22(36.1)	18(29.5)	21(34.4)	43(70.5)	55(90.2)
χ^2			1.566		1.158	4.185	0.031
P			0.117		0.095	0.027	0.763

表4 两组患者不良反应发生情况比较(例)

Tab 4 Comparison of incidence of adverse drug reactions between two groups (cases)

项目	研究组(n=61)				对照组(n=61)			
	I级	II级	III级	IV级	I级	II级	III级	IV级
恶心呕吐	7	5	0	0	12	18	0	0
白细胞减少	9	4	3	0	15	10	6	0
血红蛋白减少	5	2	1	0	13	3	2	0
血小板减少	5	1	0	0	6	3	0	0
肝功能损伤	2	2	0	0	3	1	1	0
肾功能损伤	2	1	1	0	2	2	1	0
乏力	2	2	0	0	2	4	0	0
神经毒性	1	0	0	0	1	1	0	0

3 讨论

艾迪注射液的主要成分为斑蝥、人参、黄芪和刺五加,目前多被用于肺癌、肝癌、肠癌和妇科恶性肿瘤等疾病的治疗,大量基础和临床研究结果表明,艾迪注射液具有抗肿瘤、提高机体免疫功能、促进骨髓造血功能和改善神经内分泌等功能^[7-8]。其作用机制主要包括:(1)去甲斑蝥素可以直接干扰肿瘤细胞核酸代谢,抑制肿瘤细胞蛋白质合成,从而诱导细胞凋亡;可以直接抑制肿瘤新生血管生成^[9];同时,可促进骨髓造血干细胞分化、成熟,增加外周白血细胞和血小板数量^[10]。(2)人参皂苷可以阻止恶性肿瘤细胞于G₁期,进而诱导肿瘤细胞分化;同时,可增强T细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞和自然杀伤细

($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of tumor marker levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CEA/($\mu\text{g/L}$)	NSE/(U/ml)	CA199/(U/ml)	Cyfra21-1/($\mu\text{g/L}$)
研究组(n=61)	治疗前	33.84 \pm 3.15	18.13 \pm 2.16	56.74 \pm 3.02	27.16 \pm 0.61
	治疗后	14.81 \pm 2.37 ^{**}	15.24 \pm 2.15 [*]	20.67 \pm 2.04 ^{**}	8.16 \pm 0.17 ^{**}
对照组(n=61)	治疗前	32.71 \pm 2.68	17.83 \pm 2.08	58.39 \pm 2.98	26.88 \pm 0.58
	治疗后	21.73 \pm 2.04 [*]	15.01 \pm 2.34 [*]	28.35 \pm 1.76 [*]	14.02 \pm 0.25 [*]

注:组内与治疗前相比,^{*} $P<0.05$;与对照组同期相比,[#] $P<0.05$

Note: vs. intra-group before treatment, ^{*} $P<0.05$; vs. control group in the same period, [#] $P<0.05$

2.2 两组患者治疗后近期疗效及生存情况比较

治疗后,两组患者的ORR和1年生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);研究组患者治疗后的DCR显著高于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

研究组患者的恶心呕吐、白细胞减少和血红蛋白减少等不良反应所有级别的发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义(恶心呕吐发生率: $Z=15.168$, $P=0.000$;白细胞减少发生率: $Z=11.084$, $P=0.000$;血红蛋白减少发生率: $Z=7.846$, $P=0.011$)。本研究中,两组患者其他所有级别不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

胞功能,诱导干扰素、白细胞介素产生^[11-12]。(3)黄芪多糖能提高网状内皮系统功能,增强T细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞、自然杀伤细胞和白细胞介素11等的抗恶性肿瘤活性^[13]。(4)刺五加多糖可干扰或抑制磷脂酰肌醇转换,增强体液免疫,增强B细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞和自然杀伤细胞等的活性,还可以通过改变单胺氧化酶及其同工酶的活性,从而影响单胺类神经递质水平,改善神经系统功能,具有明显镇静、改善癌性抑郁综合征等功效^[8,14-15]。艾迪注射液通过多环节、多渠道和多靶点的协同药理作用,构成了“减毒、增效”的鲜明治疗特色。

本研究采用艾迪注射液联合顺铂+培美曲塞一线用于中晚期NSCLC(肺腺癌)患者的治疗,结果显示,两组患者治疗后的ORR及1年生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而研究组患者治疗后的DCR显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),与伍家鸣等^[16]的结果一致。提示通过艾迪注射液能够保持疾病的稳定,对瘤体缩小的作用不明显。此外,一项Meta分析结果表明,艾迪注射液联合化疗较单纯化疗对瘤体改变的作用更有效^[17]。

本研究观察了两组患者治疗前后肿瘤标志物水平变化情况,结果显示,两组患者治疗后的CEA、NSE、CA199和Cyfra21-1水平均显著降低,而研究组患者CEA、CA199和Cyfra21-1水平

的降低程度更显著。CEA 在许多上皮来源的恶性肿瘤中均为高表达状态,且相关研究结果表明,CEA 水平高低与肿瘤大小及转移情况呈正线性相关^[18];CA199 是消化道肿瘤中常见的标志物,在正常人体内表达水平极低,在肺癌患者体内会处于高表达状态;Cyfra21-1 是一种新型的肺癌标志物,尤其是对于 NSCLC 具有较高的诊断价值。尽管艾迪注射液对肿瘤标志物水平影响的机制尚未明确,但本研究结果提示,艾迪注射液能够增强化疗的抗肿瘤效应,降低肿瘤标志物水平。

此外,本研究对两组患者不良反应发生情况进行观察,结果表明,通过艾迪注射液的联合治疗,患者的恶心呕吐、白细胞减少和血红蛋白减少等不良反应发生率显著降低,与对照组的差异有统计学意义($P < 0.05$)。整体上,两组患者的不良反应多为轻度,且Ⅲ—Ⅳ级不良反应发生率,而艾迪注射液对患者不会造成新的不良反应,反而能够改善恶心呕吐及骨髓抑制等不良反应。相关研究结果表明,中药注射剂主要通过改善机体免疫功能对血液系统发挥保护作用,部分中药成分能够通过调节胃肠激素和神经递质改善胃肠道功能^[19]。

综上所述,培美曲塞联合顺铂是中晚期 NSCLC(肺腺癌)患者的重要治疗手段,通过联合应用艾迪注射液,能够进一步提高疾病控制率,降低肿瘤标志物水平,改善胃肠道及血液系统的不良反应。但本研究入组病例数较少,周期较短,尚未分析联合用药对患者长期生存情况的影响,因此需要进一步扩大样本量进行深入研究。

参考文献

[1] Magali L, Pascal F, Serge A, et al. Better survival in impaired renal function patients with metastatic non-small cell lung cancer treated by cisplatin-pemetrexed[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(11): 1573-1580.

[2] Ma JJ, Liu HP. Efficacy of Aidi Injection on overexpression of P-glycoprotein induced by vinorelbine and cisplatin regimen in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(7): 504-509.

[3] 张宁,李凌云,刘宏杰.培美曲塞与铂类化疗药联合使用对晚期肺腺癌患者的效果观察[J]. *贵州医药*, 2019, 43(3): 415-417.

[4] Su S, Liu L, Geng Y, et al. Pemetrexed plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin for stage IV lung adenocarcinoma based on pro-pensity score matching[J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(3): 295-301.

[5] 张文周,杜娟.艾迪注射液辅助治疗中晚期肺癌近期及远期疗效观察[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(20): 1865-1869.

[6] 汪晓丹.艾迪注射液辅助治疗中晚期肺癌的效果及安全性分析

[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(5): 61-62.

[7] 马艳华,王文尖.艾迪注射液联合 GC 方案治疗中晚期非小细胞肺癌疗效及安全性研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(11): 2098-2102.

[8] Xiao Z, Wang C, Zhou M, et al. Clinical efficacy and safety of Aidi injection plus paclitaxel-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of 31 randomized controlled trials following the PRISMA guidelines[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 228: 110-122.

[9] Xiao Z, Jiang Y, Chen XF, et al. The hepatorenal toxicity and tumor response of chemotherapy with or without Aidi injection in advanced lung cancer: A Meta-analysis of 80 randomized controlled trials[J]. *Clin Ther*, 2020, 42(3): 515-543. e31.

[10] 谢刚.艾迪注射液提高肿瘤化疗患者生活质量:基于倾向性评分匹配的真实世界研究[D].合肥:安徽医科大学,2019.

[11] Shi Q, Diao Y, Jin F, et al. Anti-metastatic effects of Aidi on human esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 131-138.

[12] 司倩,刘桂举,刘相端.艾迪注射液对晚期胃癌患者癌因性疲乏及免疫功能的影响观察[J]. *中国药师*, 2019, 22(5): 882-885.

[13] Zhuang Z, Lin T, Luo L, et al. Exploring the mechanism of aidi injection for lung cancer by network pharmacology approach and molecular docking validation[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(2): BSR20204062.

[14] 胡焯焯,周谦君.3 种中药注射液联合培美曲塞和卡铂治疗肺腺癌的回溯性分析[J]. *中成药*, 2019, 41(3): 567-571.

[15] Wang J, Li G, Yu L, et al. Aidi injection plus platinum-based chemotherapy for stage IIIB/IV non-small cell lung cancer: A meta-analysis of 42 RCTs following the PRISMA guidelines[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 221: 137-150.

[16] 伍家鸣,王菁,林丽珠,等.艾迪注射液联合一线化疗方案治疗非小细胞肺癌临床疗效的 Meta 分析[J]. *中成药*, 2017, 39(6): 1323-1328.

[17] 曾赞.艾迪注射液治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析、作用机制及临床研究[D].南京:南京中医药大学,2018.

[18] 罗娟,李嵘,黄春梅,等.培美曲塞二钠联合顺铂治疗晚期肺腺癌的疗效及对血清 CYFRA21-1 CA125 CEA 的影响[J]. *河北医学*, 2019, 25(5): 747-751.

[19] 余少康,靳枫,王树滨,等.莫沙必利联合艾迪注射液对结直肠癌术后患者胃肠功能的改善研究[J]. *中国医学创新*, 2019, 16(5): 129-132.

(收稿日期:2021-03-05)

(上接第 1214 页)

[16] Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2): 234-242.

[17] Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: A phase II global study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(7): 661-668.

[18] Srinivasamaharaj S, Salame BK, Rios-Perez J, et al. The role of alectinib in the treatment of advanced ALK-rearranged non-small-

cell lung cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2016, 16(12): 1227-1233.

[19] Morcos PN, Bogman K, Hubeaux S, et al. Effect of alectinib on cardiac electrophysiology: results from intensive electrocardiogram monitoring from the pivotal phase II NP28761 and NP28673 studies[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(3): 559-568.

[20] 孟昭婷,张翠翠,左冉,等.ALK 阳性非小细胞肺癌患者口服阿来替尼所致心动过缓 1 例[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(20): 1079-1080.

(收稿日期:2021-07-01)