

奥希替尼在真实世界中治疗 EGFR 基因突变阳性 NSCLC 患者的临床疗效及安全性研究[△]

屠文莲^{1*}, 董兰岚², 闵秋霞¹, 曹 玮^{1#} (1. 云南省第一人民医院药学部/昆明理工大学附属昆华医院药学部, 昆明 650032; 2. 大理大学药学院, 云南大理 671000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)09-1068-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.09.010

摘要 目的:探讨奥希替尼在真实世界中治疗表皮生长因子受体(EGFR)基因突变阳性的非小细胞肺癌(NSCLC)患者的临床疗效及安全性。方法:选取2019年1月至2021年3月云南省第一人民医院收治的具有EGFR基因突变且使用奥希替尼治疗的NSCLC患者52例作为研究对象,评价奥希替尼的疗效及安全性。结果:52例患者中,总体疾病控制率为90.4%(47/52),中位无进展生存期为12.0个月(95%CI:8.2~15.8个月),中位总生存期为21.0个月(95%CI:13.0~28.9个月)。患者的不良反应主要表现为腹泻(发生率为44.2%,23/52)、皮肤干燥(发生率为25.0%,13/52)、皮疹(发生率为23.1%,12/52)、甲沟炎(发生率为21.2%,11/52)和恶心呕吐(发生率为21.2%,11/52)等;3度及以上不良反应发生率为15.4%(8/52)。结论:在真实世界中,奥希替尼对EGFR突变阳性的NSCLC患者临床治疗效果确切,且安全性良好。

关键词 奥希替尼;临床疗效;不良反应;表皮生长因子受体;非小细胞肺癌

Clinical Efficacy and Safety of Osimertinib in the Treatment of EGFR Gene Mutation-Positive NSCLC Patients in the Real World[△]

TU Wenlian¹, DONG Lanlan², MIN Qiuxia¹, CAO Wei¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Yunnan/Kunhua Hospital Affiliated to Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, China; 2. College of Pharmacy, Dali University, Yunan Dali 671000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the clinical efficacy and safety of osimertinib in the treatment of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients in the real world. METHODS: A total of 52 NSCLC patients with EGFR gene mutation treated with osimertinib in the First People's Hospital of Yunnan from Jan. 2019 to Mar. 2021 were extracted as the research objects, the efficacy and safety of osimertinib were evaluated. RESULTS: Among the 52 patients, the overall disease control rate was 90.4% (47/52), the median progression-free survival was 12.0 months (95%CI: from 8.2 to 15.8 months), and the median overall survival was 21.0 months (95%CI: from 13.0 to 28.9 months). The main adverse drug reactions were diarrhea (44.2%, 23/52), dry skin (25.0%, 13/52), rash (23.1%, 12/52), paronychia (21.2%, 11/52) and nausea and vomiting (21.2%, 11/52). The incidence of adverse drug reactions of grade III and above was 15.4% (8/52). CONCLUSIONS: In the real world, the efficacy of osimertinib in the treatment of EGFR gene mutation-positive NSCLC patients is significant, with higher safety.

KEYWORDS Osimertinib; Clinical efficacy; Adverse drug reactions; Epidermal growth factor receptor; Non-small cell lung cancer

肺癌是世界范围内发病率及病死率最高的恶性肿瘤,也是我国最常见、最高发的恶性肿瘤种类^[1-2]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)为肺癌中最常见的病理类型。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)是治疗NSCLC的分子靶向药物,但该类药物最终会产生耐药性,并在50%~60%的患者体内可检测到T790M突变^[3-9]。奥希替

尼作为第3代EGFR-TKI,不仅可用于EGFR-T790M突变,还可一线用于EGFR外显子19缺失或外显子21(L858R)突变的NSCLC患者,且安全性高^[10-13]。目前奥希替尼已进入医保报销目录,其可及性更高,成为了EGFR突变阳性NSCLC患者的最佳选择。但各项临床研究纳入我国患者入组样本量较少,其研究结果并不能完全代表我国人群的情况。故本研究旨在分析在真实世界中,奥希替尼在我国人群中对EGFR基因突变阳性的NSCLC患者的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2019年1月至2021年3月云南省第一人民医院收

△ 基金项目:云南省应用基础研究计划青年项目(No. 2019FD017);昆医联合专项-面上项目(No. 202201AY070001-238)

* 副主任药师。研究方向:医院药学、临床药学。E-mail: tuwenlian18@aliyun.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学管理、临床药学。E-mail: 13987108575@163.com

治的有 EGFR 基因突变、第 8 版肺腺癌-淋巴结-转移 (TNM) 分期为 II—IV 期的 NSCLC 患者共 52 例进行回顾性分析。本研究中,患者年龄 27~86 岁,中位年龄 67 岁,其临床特征见表 1。

表 1 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者的临床特征

Tab 1 Clinical characteristics of NSCLC patients with EGFR gene mutation-positive

项目	内容	病例数(n=52)	占比/%
性别	男性	22	42.3
	女性	30	57.7
年龄/岁	<60	20	38.5
	≥60	32	61.5
吸烟史	有	16	30.8
	无	36	69.2
体力状况(PS)评分/分	0~2	49	94.2
	3~4	3	5.8
病理类型	腺鳞癌	2	3.8
	腺癌	50	96.2
TNM 分期	II 期	8	15.4
	III 期	8	15.4
	IV 期	36	69.2
治疗分线	一线	14	26.9
	二线及以上	38	73.1
既往化疗	是	30	57.7
	否	22	42.3
转移脏器数量/个	<3	27	51.9
	≥3	25	48.1
脑转移	是	12	23.1
	否	40	76.9
第 1 代 EGFR-TKI 类型	埃克替尼	14	26.9
	吉非替尼	23	44.2
	厄洛替尼	1	1.9
	阴性	13	25.0
T790M 基因突变	阳性	39	75.0
	阴性	13	25.0

1.2 方法

所有患者均接受≥4 周甲磺酸奥希替尼片(规格:80 mg)治疗,1 次 80 mg,口服,1 日 1 次,直至肿瘤进展或出现不可耐受的不良反应,且在奥希替尼治疗期间未接受其他抗肿瘤治疗。

1.3 观察指标

患者初次口服奥希替尼 4 周后复查胸部 CT 评价疗效,服药期间定期复查血常规及肝肾功能,定期进行影像学检查。随访方式采用电话和门诊方式,完成对首次服药时间、疾病进展情况、生存情况和不良反应等相关信息的收集及确认,随访日期截至 2021 年 4 月 5 日。根据美国国立癌症研究所通用毒性标准 4.0 版(CTCAE,4.0)的分级标准评价其不良反应。

1.4 疗效评定标准

通过计算疾病控制率(DCR)进行近期疗效分析,通过无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)进行远期疗效分析。根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1^[14]进行疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。主要观察指标为 DCR、PFS 和 OS。DCR=(CR 病例数+PR 病例数+SD 病例数)/总病例数×100%。PFS 为患者服用奥希替尼开始至认定为 PD 的时间;OS 为患者接受奥希替尼治疗开始,直到任何原因死亡或最后 1 次随访的时间,单位为月。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,计数资料采用

率(%)表示,进行 χ^2 检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法进行计算,不同分组之间的比较用 log-rank 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

2.1.1 近期疗效:52 例 NSCLC 患者中,CR 0 例,SD 和 PR 共 47 例(占 90.4%),PD 5 例(占 9.6%),DCR 为 90.4%(47/52)。亚组分析中,有、无脑转移患者的 DCR 比较,差异有统计学意义($P=0.008$),其 DCR 分别为 66.7%和 97.5%;一线使用奥希替尼靶向治疗患者的 DCR 较二线及以上使用者有提高趋势,其 DCR 分别为 92.9%和 89.5%,但差异无统计学意义($P=0.591$)。不同性别、年龄、吸烟史、PS 评分、病理类型、TNM 分期、转移脏器数量和使用的第 1 代 EGFR-TKI 类型等对 DCR 均无影响。患者临床病理特征与近期疗效的关系见表 2。

表 2 奥希替尼治疗的 52 例患者临床病理特征与近期疗效的关系

Tab 2 Correlation between clinicopathological characteristics and short-term efficacy in 52 patients treated with osimertinib

项目	内容	病例数	CR+PR+SD/例	PD/例	DCR/%	P
性别	男性	22	19	3	86.4	0.639
	女性	30	28	2	93.3	
年龄/岁	<60	20	17	3	85.0	0.361
	≥60	32	30	2	93.8	
吸烟史	有	16	13	3	81.3	0.163
	无	36	34	2	94.4	
PS 评分/分	0~2	49	44	5	93.6	1.000
	3~4	3	3	0	100.0	
病理类型	腺鳞癌	2	1	1	50.0	0.185
	腺癌	50	46	4	92.0	
TNM 分期	II 期	8	8	0	100.0	0.212
	III 期	8	6	2	75.0	
	IV 期	36	33	2	91.7	
治疗分线	一线	14	13	1	92.9	0.591
	二线及以上	38	34	4	89.5	
既往化疗	是	30	25	5	83.3	0.065
	否	22	22	0	100.0	
转移脏器数量/个	<3	27	26	1	96.3	0.183
	≥3	25	21	4	84.0	
脑转移	是	12	8	4	66.7	0.008
	否	40	39	1	97.5	
第 1 代 EGFR-TKI 类型	埃克替尼	14	13	1	92.9	0.893
	吉非替尼	23	20	3	87.0	
	厄洛替尼	1	1	0	100.0	
T790M 基因突变	阳性	39	35	4	89.7	1.000
	阴性	13	12	1	92.3	

2.1.2 远期疗效:52 例 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者服用奥希替尼后中位 PFS(mPFS)为 12.0 个月(95%CI:8.2~15.8 个月);中位 OS(mOS)为 21.0 个月(95%CI:13.0~28.9 个月)。不同 PS 评分、脑转移史患者的 mPFS、mOS 组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。52 例患者临床病理特征与 PFS、OS 单因素分析见表 3。

2.2 安全性评价

在纳入研究的病例中,经奥希替尼治疗后患者整体安全性良好,绝大多数患者不良反应较轻,对症处理后可明显缓

表3 奥希替尼治疗的52例患者临床病理特征与PFS、OS的单因素分析

Tab 3 Single factor analysis of clinicopathological characteristics, PFS and OS in 52 patients treated with osimertinib

项目	内容	病例数	mPFS(95%CI)/月	P	mOS(95%CI)/月	P
性别	男性	22	12.00(8.57~15.43)	0.625	14.00(8.38~19.62)	0.097
	女性	30	12.00(3.38~20.61)		40.20	
年龄/岁	<60	20	11.00(10.19~11.81)	0.662	11.00(3.65~18.35)	0.102
	≥60	32	14.00(5.85~22.15)		40.20	
吸烟史	有	16	10.50(6.75~14.25)	0.483	14.00(8.60~19.40)	0.080
	无	36	12.00(5.40~18.60)		40.20	
PS评分/分	0~2	49	14.00(7.25~20.75)	0.039	21.00(13.33~28.67)	0.013
	3~4	3	7.00(0.60~13.40)		7.50(1.10~13.90)	
病理类型	鳞癌	2	—	0.749	—	0.528
	腺癌	50	12.00(8.25~15.75)		21.00(12.95~29.05)	
TNM分期	Ⅱ期	8	—	0.156	18.00(11.26~24.74)	0.697
	Ⅲ期	8	—		—	
	Ⅳ期	36	11.00(9.84~12.16)		17.00(6.47~27.53)	
治疗分线	一线	14	—	0.145	—	0.467
	二线及以上	38	12.00(11.05~12.95)		18.00(10.02~25.98)	
既往化疗	是	30	12.00(5.19~18.81)	0.751	40.20	0.302
	否	22	12.00(8.01~15.99)		14.00(7.17~20.83)	
转移脏器数量/个	<3	27	20.00(10.52~29.48)	0.036	—	0.290
	≥3	25	12.00(8.63~15.37)		21.00	
脑转移	是	12	7.00(3.98~10.02)	0.027	11.00(7.20~14.80)	0.000
	否	40	17.00(7.80~26.20)		—	
第1代EGFR-TKI类型	埃克替尼	14	17.00(11.10~22.90)	0.219	21.00(16.00~26.00)	0.112
	吉非替尼	23	11.00(10.44~11.56)		15.00	
	厄洛替尼	1	—		7.00	
T790M基因突变	阳性	39	12.00(11.03~12.97)	0.070	17.00(10.00~24.00)	0.336
	阴性	13	—		—	

注:“—”表示无意义

Note:“—” indicates nonsense

解。患者的主要不良反应有腹泻(发生率为44.2%)、皮肤干燥(发生率为25.0%)、皮疹(发生率为23.1%)、甲沟炎(发生率为21.2%)、恶心呕吐(发生率为21.2%)、食欲减退(发生率为15.4%)及口腔溃疡(发生率为11.5%)等。3度及以上不良反应发生率为15.4%(8/52),包括皮疹2例(发生率为3.8%)、甲沟炎2例(发生率为3.8%)、腹泻1例(发生率为1.9%)、恶心呕吐1例(发生率为1.9%)、食欲减退1例(发生率为1.9%)和口腔溃疡1例(发生率为1.9%)。其中1例患者因口腔溃疡现象严重,停药60d后继续正常服用;1例患者因间质性肺炎停药1个月,后继续正常剂量用药;1例患者用药后导致食欲减退、下肢浮肿,对奥希替尼进行减量后,不良反应症状改善。1例患者服用奥希替尼期间出现3级以上恶心呕吐、食欲减退,最终导致死亡。奥希替尼治疗的52例NSCLC患者不良反应发生情况见表4。

3 讨论

本研究中,52例使用奥希替尼治疗的EGFR基因突变阳性NSCLC患者的DCR为90.4%,mPFS为12.0个月,mOS为21.0个月。接受奥希替尼治疗的一线患者的mPFS尚未达到,二线及以上用药患者mPFS为12.0个月;一线治疗患者的mOS尚未达到,二线及以上用药患者的mOS为18.0个月。一线治疗患者的DCR为92.9%,二线及以上用药患者的DCR为89.5%。与国际上各临床研究相比,总体、一线、二线及以上中位PFS和OS均偏低,DCR相仿。

经分析考虑认为:(1)本研究纳入的患者大多数为二线及以上治疗者(38/52,占73.1%),存在肿瘤负荷大、一般状况欠佳等情况;(2)本研究纳入的样本量较少,仅52例,与国际上各临床研究样本量差异较大;(3)本研究纳入的患者多伴有其他心、肝、肺及肾等重要脏器疾病,可能对临床疗效有一定的影响,上述原因可能导致研究结果的某些偏差。

表4 奥希替尼治疗的52例NSCLC患者不良反应发生情况

Tab 4 Adverse drug reactions in 52 NSCLC patients treated with osimertinib

项目	1—2级不良反应		3—4级不良反应		合计	
	病例数	发生率/%	病例数	发生率/%	病例数	发生率/%
腹泻	22	42.3	1	1.9	23	44.2
皮肤干燥	13	25.0	0	0	13	25.0
皮疹	10	19.2	2	3.8	12	23.1
甲沟炎	9	17.3	2	3.8	11	21.2
恶心呕吐	10	19.2	1	1.9	11	21.2
食欲减退	7	13.5	1	1.9	8	15.4
口腔溃疡	5	9.6	1	1.9	6	11.5
视力	2	3.8	0	0	2	3.8
鼻腔溃疡	2	3.8	0	0	2	3.8
便秘	2	3.8	0	0	2	3.8
头晕	2	3.8	0	0	2	3.8
手脚麻木	1	1.9	0	0	1	1.9
贫血	1	1.9	0	0	1	1.9
间质性肺炎	1	1.9	0	0	1	1.9

本研究中,奥希替尼一线使用的各项疗效指标有优于二线及以上用药的趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。脑转移在EGFR敏感的NSCLC患者中发生率高达44%,且该类患者预后较差,平均生存时间仅1~2个月^[15-17]。有研究表明,奥希替尼具有良好的中枢活性,该药用于脑转移患者,不仅患者的影像学结果显著改善,而且临床疗效显著^[11-12,18]。本研究中,存在脑转移的患者12例,其DCR为66.7%,mPFS为7.00个月,mOS为11.00个月,与国际临床研究相比,DCR、PFS和OS均偏低,可能因本研究纳入患者在使用奥希替尼期间身体一般状况不佳、存在其他重要脏器疾病,并且样本量较少等影响所致。

本研究中,奥希替尼的主要不良反应有腹泻(发生率为44.2%)、皮肤干燥(发生率为25.0%)、皮疹(发生率为23.1%)、

甲沟炎(发生率为 21.2%)、恶心呕吐(发生率为 21.2%)、食欲减退(发生率为 15.4%)及口腔溃疡(发生率为 11.5%)等,3 级及以上不良反应发生率为 15.4%(8/52),与相关文献报道^[9]的不良反类型基本一致,3 级及以上不良反应发生率相仿。本研究中出现 1 例 3 级以上恶心呕吐、食欲减退,停药后最终导致肿瘤进展而死亡的患者。建议临床医师和临床药师在患者使用奥希替尼之前,做好宣传工作,告知患者及家属该药可能出现的不良反应,使用中应定期监测肝肾功能、血常规、心脏功能和肺部影像学等,并密切跟踪、及时处理患者出现的不良反应,当出现 3 级以上不良反应时,应及时进行评估,慎重给出继续、减量、停药、重启的用药指导,保证患者用药安全、有效。

综上所述,对于 EGFR 基因突变阳性的 NSCLC 患者,奥希替尼的临床疗效显著,且不良反应发生率低,绝大多数患者可耐受。同时本研究发现,PS 评分低的患者接受奥希替尼治疗后的 PFS、OS 均更长。对于具有脑转移史的患者,奥希替尼有一定的临床疗效,可延长生存期。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.

[3] D'ADDARIO G, FRÜH M, RECK M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer; ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2010, 21 Suppl 5: v116-v119.

[4] 业靖, 张小猛, 周湘. 小分子表皮生长因子受体抑制剂研究新进展[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(17): 2026-2033.

[5] 李佩洁, 马虎. EGFR 突变的非小细胞肺癌脑转移靶向治疗进展[J]. 山东医药, 2020, 60(4): 83-86.

[6] LEE C K, DAVIES L, WU Y L, et al. Gefitinib or erlotinib vs chemotherapy for EGFR mutation-positive lung cancer; individual patient data meta-analysis of overall survival[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(6): djw279.

[7] OXNARD G R, ARCILA M E, SIMA C S, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer; distinct natural history of patients with tumors harboring the

T790M mutation[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(6): 1616-1622.

[8] YU H A, ARCILA M E, REKHTMAN N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(8): 2240-2247.

[9] 蓝聪, 谢宇杰. 奥希替尼治疗 T790M 突变晚期肺癌患者的临床特征及疗效相关性研究[J]. 黑龙江医药, 2021, 34(1): 68-71.

[10] 张帆, 颜娟, 张志林, 等. 酪氨酸激酶抑制剂在非小细胞肺癌治疗中应用的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(23): 99-102.

[11] MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640.

[12] SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125.

[13] CHO B C, CHEWASKULYONG B, LEE K H, et al. Osimertinib versus standard of care EGFR TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Asian subset [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(1): 99-106.

[14] BLONDE L, KHUNTI K, HARRIS S B, et al. Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician [J]. Adv Ther, 2018, 35(11): 1763-1774.

[15] EICHLER A F, KAHLE K T, WANG D L, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer[J]. Neuro Oncol, 2010, 12(11): 1193-1199.

[16] 陈君, 黄佳丽, 程志祥. 奥希替尼对晚期非小细胞肺癌的治疗进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2020, 39(1): 85-89.

[17] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 肺癌脑转移中国治疗指南(2021 年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(3): 269-281.

[18] YANG J C H, KIM D W, KIM S W, et al. Osimertinib activity in patients (pts) with leptomeningeal (LM) disease from non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from BLOOM, a phase I study[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(15_suppl): 9002.

[19] RAMALINGAM S S, YANG J C H, LEE C K, et al. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(9): 841-849.

(收稿日期:2022-01-12 修回日期:2022-04-06)

(上接第 1067 页)

[15] 吴健. 非酒精性脂肪性肝炎所致肝纤维化的机制及干预[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(6): 415-419.

[16] 王康丽, 洪天配, 魏蕊. SGLT2 抑制剂对胰岛 β 细胞的保护作用及潜在机制[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 297-300.

[17] 张强, 刘勤, 牛春燕. 利拉鲁肽减轻脂毒性肝细胞损伤并促进自噬改善非酒精性脂肪肝[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(5): 456-461.

[18] 钟兴, 杨丽娜, 叶勇健, 等. 利拉鲁肽和达格列净对绝经后超重/肥胖 2 型糖尿病患者骨密度和骨转换标志物临床作用影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(11): 848-851.

[19] 王祺, 许钦瑜, 吴惠敏, 等. 脂质诱导的巨噬细胞 M1/M2 型极化对肝细胞脂质代谢的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(4): 276-281.

[20] SINGH A, GOSAI F, SIDDIQUI M T, et al. Accuracy of non-invasive fibrosis scores to detect advanced fibrosis in patients with type-2 diabetes with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Clin Gastroenterol, 2020, 54(10): 891-897.

[21] 张郅川, 夏成功, 唐文明, 等. 达格列净片治疗 2 型糖尿病合并

慢性心力衰竭患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(19): 2573-2576, 2595.

[22] 于冬妮, 王丽娟, 程博, 等. 利拉鲁肽对成年肥胖 2 型糖尿病患者身体成分和肌力的影响[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(11): 982-986.

[23] 温彩霞, 杨晓燕, 徐卫娟, 等. 利拉鲁肽联合达格列净对超重或肥胖 2 型糖尿病患者肾功能、氧化应激以及内脏脂肪含量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(12): 2271-2274, 2297.

[24] 李芝, 李莹宜, 钟志鹏, 等. 聚乙二醇洛塞那肽联合达格列净治疗肥胖 2 型糖尿病患者的疗效及安全性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(9): 936-939.

[25] 孙志纯, 洪真真, 卓雅芬, 等. 利拉鲁肽联合甘精胰岛素与基础-餐时胰岛素强化治疗对新诊断 2 型糖尿病的疗效及安全性比较[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(1): 60-65.

[26] 张咪, 梁伟, 许祥. 利拉鲁肽和达格列净治疗超重及肥胖 2 型糖尿病患者的疗效及安全性比较[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(7): 503-507.

(收稿日期:2022-01-18 修回日期:2022-05-15)