

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.20.013
网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190916.1617.008.html(2019-09-16)

盐酸埃克替尼治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌的 有效性及安全性研究^{*}

邓文静,方丽兰,余更生,周 颖,林秀欣,刘 爱
(中山大学附属江门医院/江门市中心医院肿瘤科三区,广东江门 529030)

[摘要] **目的** 观察盐酸埃克替尼在表皮生长因子受体(EGFR)敏感突变型局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者中的疗效及不良反应。**方法** 回顾性分析 2016 年 2 月至 2017 年 12 月在江门市中心医院肿瘤科行盐酸埃克替尼治疗的 58 例 EGFR 敏感突变的晚期或转移性 NSCLC 患者的临床病理特征、疗效与不良反应。**结果** 58 例 EGFR 敏感突变的晚期或转移性 NSCLC 患者(男 24 例、女 34 例),一线治疗 38 例,一线治疗后维持治疗 5 例,二线及二线上治疗 15 例。其中,部分缓解 33 例,疾病稳定 19 例,疾病进展 6 例,客观反应率 56.9%,疾病控制率 89.7%。女性的客观反应率及疾病控制率均显著高于男性(70.6% *vs.* 37.5%, $P=0.012$; 97.1% *vs.* 79.2%, $P=0.039$)。一线治疗的疾病控制率显著高于二线(94.7% *vs.* 73.3%, $P=0.047$)。中位无进展生存期为 11.1 个月(95%CI 8.0~14.2 个月)。性别、年龄、吸烟史、治疗线数、有无脑转移、突变类型、肿瘤 TNM 分期与无进展生存期无关。药物最常见的不良反应为 1~2 级皮疹(14 例,24.1%)。**结论** 盐酸埃克替尼治疗 EGFR 敏感突变的晚期或转移性 NSCLC 患者疗效好。

[关键词] 盐酸埃克替尼;非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;敏感突变型

[中图法分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)20-3477-05

Study of effectiveness and safety of icotinib hydrochloride for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer^{*}

DENG Wenjing, FANG Lilan, YU Gengsheng, ZHOU Ying, LIN Xiuxin, LIU Ai
(Department of Oncology, Affiliated Jiangmen Hospital of SUN Yat-sen
University/Jiangmen Municipal Central Hospital, Jiangmen, Guangdong 529030, China)

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy and safety of icotinib hydrochloride monotherapy in the patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) sensitive mutation type of locally advanced or meta-static non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The clinicopathological characteristics, treatment effects and adverse reactions in 58 patients with EGFR sensitive mutation type of locally advanced or metastatic NSCLC in the oncology department of Jiangmen Municipal Central Hospital from February 2016 to December 2017 were retrospectively analyzed. The response rates, median progress free survival (PFS) and the safety were analyzed. **Results** Among 58 cases of EGFR sensitive mutation type of locally advanced or metastatic NSCLC (24 males and 34 females), 38 cases conducted the first-line treatment, 5 cases conducted the main-tainence treatment after first-line treatment, and the other 15 cases conducted the second line and above second line treatment. Among them, 33 cases had partial response (PR), 19 cases had stable disease (SD), 6 cases had progressive disease (PD). The objective response rate (ORR) was 56.9%, and the disease control rate (DCR) was 89.7%. ORR and DCR of females were significantly higher than those of males(70.6% *vs.* 37.5%, $P=0.012$; 97.1% *vs.* 79.2%, $P=0.039$). DCR in the first-line treatment was significantly higher than that in the second-line treatment (94.7% *vs.* 73.3%, $P=0.047$). The median PFS was 11.1 months (95%CI 8—14.2). Sex, age, smoking history, treatment line number, whether having brain metastases, mutation types, and tumor TNM stage had no relation to PFS. The most common drug- related adverse reactions were the grade 1—2 skin rash (14 cases, 24.1%). **Conclusion** Icotinib hydrochloride has good effect in the treatment of EGFR sensitive mutation type of advanced or metastatic NSCLC.

[Key words] icotinib; non-small-cell lung cancer; epidermal growth factor receptor; sensitive mutation type

^{*} 基金项目:广东省江门市科技计划项目(2018020100430004166)。 作者简介:邓文静(1980—),副主任医师,硕士,主要从事恶性肿瘤的化疗、靶向治疗、免疫治疗等研究。

肺癌的发病率及病死率在世界范围内均居癌症首位^[1]。据统计,2015 年我国肺癌的新发病例高达 73.3 万,死亡病例高达 61.0 万^[2]。肺癌患者中,约 85% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),初诊时 70% 左右的患者为晚期肺癌。化疗是局部晚期或转移性 NSCLC 的主要治疗手段,但其疗效已达到平台,并且化疗的毒副作用也限制了其在临床上的广泛应用。近年来,NSCLC 的靶向治疗取得了日新月异的发展,已经成为晚期 NSCLC 治疗中不可或缺的重要手段。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变为 NSCLC 中最常见的驱动基因突变,突变率为 10%~15%,EGFR 突变的发现开启了 NSCLC 靶向治疗之门。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)与化疗相比,能明显改善 EGFR 突变阳性的晚期或转移性 NSCLC 的无进展生存期(progression-free survival, PFS)^[3-6]。盐酸埃克替尼是我国第一个拥有自主知识产权的 EGFR-TKI 药物,2011 年 6 月 7 日被 CFDA 批准上市,是继吉非替尼、厄洛替尼之后第 3 个在临床应用的第 1 代 EGFR-TKI^[7]。本研究回顾性分析盐酸埃克替尼治疗晚期或转移性 EGFR 敏感突变 NSCLC 的疗效及安全性,为使用盐酸埃克替尼提供一定的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 入选标准 年龄大于或等于 18 岁;组织学或细胞学确诊为 NSCLC;服用盐酸埃克替尼时肿瘤 TNM 分期为ⅢB~Ⅳ期(分期标准参照 UICC/AJCC 第 8 版肺癌分期);患者经检测为 EGFR 敏感型突变;肝、肾、凝血功能基本正常;女性未妊娠;根据 RECIST 1.1 实体瘤疗效评估标准,至少有一个可测量的肿瘤病灶;ECOG 评分为 0~3 分。有完整的随访资料。

1.1.2 排除标准 不能口服药片;伴有严重的肾衰竭、心力衰竭等并发症,未控制的中枢神经系统转移或脊髓压迫;既往存在间质性肺炎者。

1.2 方法

1.2.1 资料分析 回顾性分析 2016 年 2 至 2017 年 12 月在江门市中心医院肿瘤科经盐酸埃克替尼治疗的 58 例 EGFR 敏感突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的临床病理特征。

1.2.2 EGFR 基因突变检测 使用蝎尾扩增耐突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS 法)试剂盒检测 EGFR 突变。敏感突变定义为 19 外显子缺失,21 外显子 L858 突变,18 外显子

G1719X 突变及 21 外显子 L861 突变。

1.2.3 治疗 口服盐酸埃克替尼 125 mg,每天 3 次,如患者出现肿瘤进展或不能耐受不良反应则停止给药。肿瘤进展后如判断患者有临床获益可继续用药。盐酸埃克替尼治疗期间不同时进行化疗、其他靶向治疗等全身抗肿瘤治疗,但允许脑、骨转移灶的局部治疗(如全脑、骨放疗)。

1.3 疗效及毒性评价标准 患者基线的评估包括完整的病史资料、体格检查、实验室检查、影像学检查如胸腹部 CT、头颅增强 MR 或 PET-CT 等。疗效参照 RECIST 1.1 标准分为完全缓解、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。客观反应率为完全缓解与部分缓解患者数之和占患者总数的百分比,疾病控制率为完全缓解、部分缓解及疾病稳定患者数之和占患者总数的百分比。患者服用盐酸埃克替尼后 1 个月进行疗效的评估,如有效或稳定则随后每 2~3 个月评估 1 次或出现新的症状时评估疗效。不良反应参照美国 NCI 制定的不良反应标准进行评估。

1.4 随访 所有患者均进行疗效评估及 PFS 评估。末次随访日期为 2018 年 3 月 31 日。PFS 指患者从开始服用盐酸埃克替尼至出现疾病进展的时间。如至随访截止日期未出现疾病进展或失访,则定义为删失数据。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。计数资料采用例数、率表示,用卡方检验或 Fisher's 精确检验分析各临床因素与近期疗效的相关性。通过 Kaplan-Meier 计算生存期,不同临床因素间差异性比较采用 Log-rank 法。以 $P<0.05$ (双侧)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 58 例患者病理类型均为腺癌,女 34 例,男 24 例,年龄 30~77 岁,中位年龄 61 岁。患者临床特征及接受盐酸埃克替尼治疗情况详见表 1。

表 1 58 例非小细胞肺癌患者的临床特征及盐酸埃克替尼治疗后的近期疗效

临床参数	n	客观疗效(n)			客观反应率 (%)	疾病控制率 (%)
		PR	SD	PD		
总体	58	33	19	6	56.9	89.7
性别						
男	24	9	10	5	37.5	79.2
女	34	24	9	1	70.6	97.1
年龄(岁)						
<65	37	21	11	5	56.8	86.5
≥65	21	12	8	1	57.1	95.2
ECOG 评分						
0~1 分	40	24	13	3	60	92.5

续表 1 58 例非小细胞肺癌患者的临床特征及盐酸埃克替尼治疗后的近期疗效

临床参数	n	客观疗效 (n)			客观反应率 (%)	疾病控制率 (%)
		PR	SD	PD		
2~3 分	18	9	6	3	50	83.3
吸烟史						
无	39	24	13	2	61.5	94.9
有	19	9	6	4	47.4	78.9
脑转移						
无	43	27	13	3	62.8	93.0
有	15	6	6	3	40	80
EGFR 突变						
19 突变	31	18	11	2	58.1	93.5
21 突变	24	14	7	3	58.3	87.5
19 及 21 突变	2	1		1	50	50
18 突变	1		1		0	100
治疗线数						
一线	38	23	13	2	60.5	94.7
维持	5	4	1		80	100
二线及以上	15	6	5	4	40	73.3
TNM 分期						
ⅢB~ⅢC 期	5	1	4		20	100
Ⅳ期	53	32	15	6	60.4	88.7

2.2 近期疗效分析 58 例患者中,部分缓解 33 例,疾病稳定 19 例,疾病进展 6 例,客观反应率 56.9% (33/58),疾病控制率 89.7% (52/58)。患者近期疗效与临床特征的相关性分析见表 2。

表 2 盐酸埃克替尼治疗近期疗效的单因素分析

临床参数	n	客观反应率 (%)	P	疾病控制率 (%)	P
性别					
男	24	37.5	0.012	79.2	0.039
女	34	70.6		97.1	
年龄(岁)					
<65	37	56.8	0.977	86.5	0.402
≥65	21	57.1		95.2	
ECOG 评分					
0~1 分	40	60	0.477	92.5	0.362
2~3 分	18	50		83.3	
吸烟史					
无	39	61.5	0.306	94.9	0.083
有	19	47.4		78.9	
脑转移					
无	43	62.8	0.125	93.0	0.323

续表 2 盐酸埃克替尼治疗近期疗效的单因素分析

临床参数	n	客观反应率 (%)	P	疾病控制率 (%)	P
有	15	40		80	
EGFR 突变					
19 突变	31	58.1	0.984	93.5	0.643
21 突变	24	58.3		87.5	
治疗线数					
一线	38	60.5	0.176	94.7	0.047
二线及以上	15	40		73.3	
TNM 分期					
ⅢB~ⅢC 期	5	20	0.154	100	0.646
Ⅳ期	53	60.4		88.7	

2.3 中位无进展生存期分析 58 例患者中位 PFS 为 11.1 个月(95%CI 8.0~14.2 个月),截至 2018 年 3 月 31 日,有 28 例 (48.3%)患者仍未进展。全组 PFS 生存曲线见图 1。

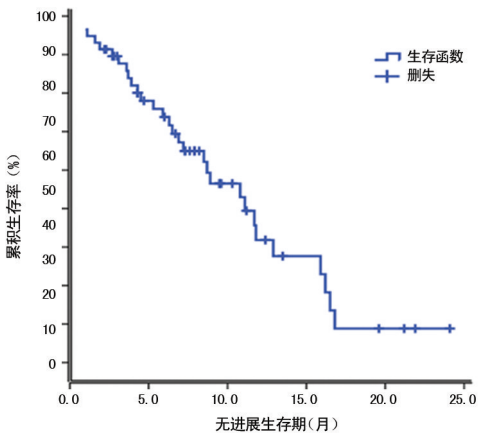


图 1 58 例非小细胞肺癌患者盐酸埃克替尼治疗后的 PFS 曲线

2.4 性别、年龄、吸烟史、治疗线数、有无脑转移、突变类型、肿瘤 TNM 分期对 PFS 的影响 男、女患者的中位 PFS 生存曲线比较见图 2。不同 ECOG 评分组间 PFS 比较见图 3。吸烟组、不吸烟组间 PFS 的比较见图 4。不同基因位点突变组间 PFS 的比较见图 5。一、二线不同治疗组间 PFS 比较见图 6。年龄<65 岁与≥65 岁的患者中位 PFS 分别为 10.8 个月(95%CI 5.8~15.8 个月) vs. 11.7 个月(95%CI 6.0~17.4 个月),差异无统计学意义(P=0.365)。无脑转移的患者中位 PFS 为 11.8 个月(95%CI 9.6~14.0 个月),有脑转移的患者中位 PFS 为 7.2 个月(95%CI 2.1~12.3 个月),差异无统计学意义(P=0.378)。Ⅲ期的患者中位 PFS 为 11.7 个月,Ⅳ期的患者中位 PFS 为 11.1 个月(95%CI 7.0~15.2 个月),两组差异无统计学意义(P=0.361)。

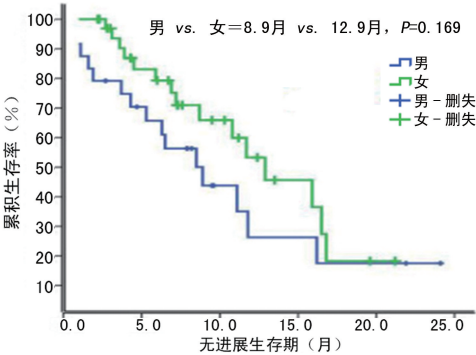


图 2 男、女组患者的 PFS 比较

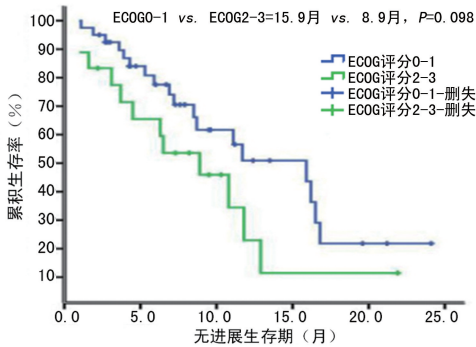


图 3 ECOG 评分 0~1 分与 ECOG 评分 2~3 分患者的 PFS 比较

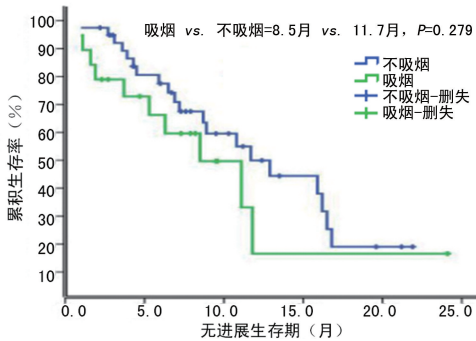


图 4 吸烟与不吸烟患者的 PFS 比较

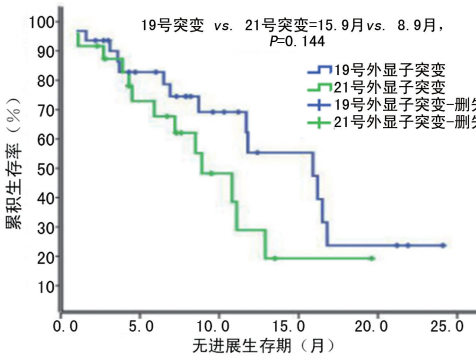


图 5 EGFR 基因 19 号外显子与 21 号外显子突变患者的 PFS 比较

2.5 不良反应 各治疗相关毒性见表 3。不良反应多为 1 级及 2 级反应,1 例患者出现 3 级氨基转移酶升高,予暂停盐酸埃克替尼治疗并静脉滴注护肝药物后肝功能恢复正常,继予盐酸埃克替尼治疗并加强护

肝治疗,后复查未见明显氨基转移酶升高。

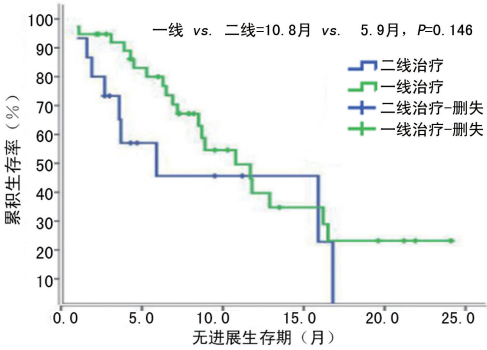


图 6 一线与二线治疗患者的 PFS 比较

表 3 服用盐酸埃克替尼后的不良反应

不良反应	不良反应分级(n)				合计[n(%)]
	1 级	2 级	3 级	4 级	
皮疹	10	4	0	0	14(24.1)
乏力	4	1	0	0	5(8.6)
恶心	4	0	0	0	4(6.9)
腹泻	4	0	0	0	4(6.9)
口腔黏膜炎	3	0	0	0	3(5.2)
皮肤瘙痒	2	0	0	0	2(3.4)
氨基转移酶升高	1	0	1	0	2(3.4)

3 讨 论

EGFR 信号通路在肿瘤细胞的增殖、凋亡、血管生成、侵袭和转移中发挥重要的作用。近年来,EGFR-TKI 由于其确切的疗效及轻微的不良反 应,已经成为 EGFR 突变肺癌患者的一重要治疗手段。盐酸埃克替尼是我国自主研发的小分子 EGFR-TKI,可高效选择性抑制 EGFR 及其 3 个突变体。ICOGEN 研究^[8]的结果显示在未经选择的复治的晚期 NSCLC 患者中,埃克替尼总体疗效与吉非替尼相当,无进展生存期分别为 4.6 个月和 3.4 个月;但埃克替尼组的药物不良反应发生率为 61%,低于吉非替尼的 70%($P=0.046$)。一项全部纳入中国 NSCLC 患者的Ⅳ期临床研究显示,埃克替尼一线治疗 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 患者的客观有效率为 56.3%^[9]。CONVINCE 研究^[10]显示,一线治疗 EGFR 突变阳性的 NSCLC 盐酸埃克替尼对比培美曲塞联合顺铂方案,客观有效率分别为 64.8%和 33.8%;中位 PFS 分别为 9.7 个月和 7.2 个月。

SHEN 等^[11]的回顾性研究显示,埃克替尼一线治疗 35 例 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者的客观有效率为 62.9%(22/35),疾病控制率为 88.6%(31/35),中位 PFS 为 11.0 个月(95%CI 10.2~11.8 个月),中位总生存期(overall survival,OS)为 21.0 个月(95%CI 20.1~21.9 个月)。与这些研究结果一致,

本研究提示,盐酸埃克替尼治疗晚期 NSCLC 患者的客观有效率为 56.9%,疾病控制率为 89.7%,中位 PFS 为 11.1 个月(95%CI 8.0~14.2 个月)。其中一线治疗的客观有效率为 60.5%,疾病控制率为 94.7%,中位 PFS 为 10.8 个月(95%CI 6.8~14.8 个月),二线治疗的客观有效率为 40%,疾病控制率为 73.3%,二线治疗的患者中位 PFS 为 5.9 个月(95%CI 0~16.3 个月)。由于随访时间较短,本研究对 OS 未进行评价。

SHI 等^[8]研究显示,在单因素分析中,性别、病理类型、临床分期、ECOG 评分及吸烟史与盐酸埃克替尼治疗的疗效有相关性。但在本研究中,除客观有效率及疾病控制率与性别有关($P=0.012$, $P=0.039$),疾病控制率与治疗线数有关($P=0.047$)外,其他临床特征与近期疗效无明显相关性。19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 点突变是最常见的 EGFR 敏感突变类型,占 EGFR 总体突变的 85%左右。有研究^[12]显示盐酸埃克替尼治疗 EGFR 19 外显子缺失突变患者的客观有效率为 74.5%,21 外显子点突变患者的客观有效率为 50%,差异有统计学意义($P=0.012$)。本研究结果提示 EGFR 19 突变的中位 PFS 优于 21 突变的中位 PFS (15.9 *vs.* 8.9 个月),但差异无统计学意义。另外,本研究中,女性患者的中位 PFS 优于男性患者(12.9 *vs.* 8.9 个月),一线治疗的中位 PFS 优于二线治疗(10.8 *vs.* 5.9 个月),ECOG 评分为 0~1 分的患者的中位 PFS 优于 ECOG 评分为 2~3 的患者(15.9 *vs.* 8.9 个月),无吸烟的患者中位 PFS 优于有吸烟史的患者(11.7 个月 *vs.* 8.5 个月),但差异均未达统计学意义,可能与本研究中样本量较少有关。

盐酸埃克替尼治疗肺腺癌脑转移患者也显示出了较好的疗效。有研究^[13]显示,盐酸埃克替尼治疗 EGFR 敏感突变的肺腺癌脑转移患者,ORR 为 91.7%,DCR 为 100%。YANG 等^[14]研究显示盐酸埃克替尼治疗 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移的颅内无进展生存时间可达 10 个月,优于 WBRT 的 4.8 个月。本研究中,脑转移患者的客观反应率为 40%,疾病控制率为 80%,中位 PFS 为 7.2 个月(95%CI 2.1~12.3 个月),虽然低于 BRAIN 研究中盐酸埃克替尼的 PFS,但高于 WBRT 的 4.8 个月,提示埃克替尼对肺癌脑转移有较好的疗效,值得扩大样本量进一步研究。

本研究的毒性反应低,相应结果与既往文献^[8,15-16]报道的毒性反应相类似,主要为 1~2 级皮疹,其次是 1 级乏力、恶心、腹泻、口腔黏膜炎,亦可见皮肤瘙痒及氨基转移酶升高,另见 1 例患者出现 3 级

氨基转移酶升高,经暂停埃克替尼治疗及加强护肝治疗后肝功能恢复正常,继续给予盐酸埃克替尼治疗后定期复查肝功能无明显异常。

综上所述,盐酸埃克替尼治疗 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 患者疗效肯定、治疗相关毒性反应低,值得推广。

参考文献

- [1] TORRE L A, SIEGEL R L, JEMAL A. Lung cancer statistics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 893: 1-19.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P, et al. Cancer Statistics in China 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] ZHOU C, WU Y L, CHEN G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735-742.
- [4] FUKUOKA M, WU Y L, THONGPRASERT S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS)[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21): 2866-2874.
- [5] ZHENG Z, JIN X, LIN B, et al. Efficacy of second-line tyrosine kinase inhibitors in the treatment of metastatic advanced non-small-cell lung cancer harboring exon 19 and 21 EGFR mutations[J]. *J Cancer*, 2017, 8(4): 597-605.
- [6] NAKAO M, MURAMATSU H, SONE K, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors for non-small-cell lung cancer patients aged 80 years or older: A retrospective analysis[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(2): 403-407.
- [7] WANG H P, ZHANG L, WANG Y X, 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 (Engl)*, 2011, 124(13): 1933.
- [8] SHI Y, ZHANG L, LIU X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, doubleblind phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 953-961.
- [9] HU X, HAN B, GU A, et al. A single-arm, multicenter, safety-monitoring, phase IV study of icotinib in treating advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(2): 207-212.
- [10] SHI Y K, WANG L, HAN B H, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study[J]. *Ann* (下转第 3485 页)

神心理障碍患者的治疗及康复有较好的促进作用,可以有效改善患者的心理状态,因此对其躯体症状改善和社会功能恢复具有至关重要的作用。

本研究结果显示,通过联合音乐电刺激治疗能明显改善 FD 患者上腹痛、餐后饱胀不适、早饱感、上腹烧灼感等临床症状,而且能改善 FD 患者胃电节律紊乱、促进胃肠动力,改善焦虑抑郁的精神心理问题,从而提高临床疗效及患者生活质量,值得临床进一步推广应用。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组.中国功能性消化不良专家共识意见(2015 年,上海)[J].中华消化杂志,2016,36(4):217-229.
- [2] 张晓光,胡品津,王启仪,等.功能性消化不良患者心理因素和自主神经功能的研究[J].胃肠病学,2006,11(5):295-297.
- [3] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组.中国消化不良诊治指南(2007,大连)[J].中华消化杂志,2007,12(12):832-835.
- [4] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.功能性消化不良中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(12):889-894.
- [5] 王吉耀,廖二元,黄从新,等.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2011:475-477.
- [6] 陈艳敏,范红,龙毓灵.功能性消化不良的体表胃电图研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,1999,8(1):34-36.
- [7] 柯美云,战淑慧.功能性消化不良的发病机制[J].中国实用内科杂志,1997,15(1):7-9.
- [8] 田虹,周汉建,戈兰,等.功能性消化不良患者焦虑和抑郁调查分析[J].广东医学,1999,20(11):858-859.
- [9] HAUG T T, WILHELMSEN I, URSIN H, et al. What are

the real problems for patients with functional dyspepsia [J]. Scand J Gastro-enterol, 1995(30):97-100.

- [10] BENNETT E J, PIESSE C, PALMER K, et al. Functional gastro-intestinal disorders: psychological, social, and somatic features[J]. Gut, 1998(42):414-420.
- [11] 杨敏,方殿春,龙庆林,等.胃起搏对胃动力紊乱犬胃肌电活动和血浆胃动素水平的影响[J].胃肠病学,2003,8(1):15-19.
- [12] 陈熙,许建明,胡乃中,等.胃起搏对胃动力障碍患者胃肌电活动和胃排空的影响[J].安徽医学,2003,24(5):16-18.
- [13] 许冠荪,申国明,方正清,等.功能性胃肠病及针灸对其防治的机制[J].安徽中医学院学报,2004,23(1):30-33.
- [14] 兰蕾,常小荣,严洁,等.针刺足阳明胃经特定穴治疗功能性消化不良 30 例[J].湖南中医药大学学报,2010,30(1):66-69.
- [15] 彭随风,杨家耀,时昭红.电针改善功能性消化不良胃动力、自主神经功能及心理状态[J].世界华人消化杂志,2008,16(36):4105-4109.
- [16] 姚筱梅,姚树坤,张瑞星.针刺对功能性消化不良患者近端胃动力的影响[J].世界华人消化杂志,2006,14(21):2139-2141.
- [17] 陈建永,徐建军.针刺对功能性消化不良胃动力的影响[J].中国中西医结合杂志,2005,25(10):880-882.
- [18] 陈姝,雍春燕,陈恒,等.针刺胃扩张模型大鼠内关、足三里等穴位下丘脑室旁核相关神经元的反应[J].中国组织工程研究,2014,18(5):675-680.
- [19] 杨卫华.阿立哌唑联合音乐疗法治疗精神分裂症的疗效及对患者生活质量的影响[J].中华全科医学,2016,14(2):261-263.
- [20] 梁敏,徐文耀,梁超胜,等.音乐疗法在精神心理康复中的应用效果分析[J].临床医学工程,2018,25(1):91-92.

(收稿日期:2019-03-14 修回日期:2019-06-22)

(上接第 3481 页)

- Oncol, 2017, 28(10):2443-2450.
- [11] SHEN Y W, ZHANG X M, LI S T, et al. Efficacy and safety of icotinib as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Onco Targets Ther, 2016, 24(9):929-935.
 - [12] 李曦,秦娜,王敬慧,等.盐酸埃克替尼治疗 EGFR 突变状态明确的晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].中国肺癌杂志,2015,18(12):734-739.
 - [13] XU J P, LIU X Y, YANG S, et al. Efficacy and safety of icotinib in patients with brain metastases from lung adenocarcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2016(9):2911-2917.
 - [14] YANG J J, ZHOU C, HUANG Y, et al. Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant

non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial[J]. Lancet Respir, 2017, 5(9):707-716.

- [15] CHEN H, WANG H P, ZHANG L, et al. The therapeutic value and safety of icotinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2017, 56(1):39-43.
- [16] BIAOXUE R, HUA L, WENLONG G, et al. Efficacy and safety of icotinib in treating non-small cell lung cancer: a systematic evaluation and meta-analysis based on 15 studies[J]. Oncotarget, 2016, 7(52):86902-86913.

(收稿日期:2019-02-06 修回日期:2019-05-27)