

· 药物与临床 ·

## 替吉奥单药或联合铂类治疗晚期非小细胞肺癌患者疗效与安全性的 Meta 评价

林莉莉<sup>1,2</sup>, 黄爱文<sup>1</sup>, 林美钦<sup>1</sup>, 方婕<sup>1</sup>, 沈钦勇<sup>1</sup>, 宋洪涛<sup>1</sup> (1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院, 福建 福州 350025; 2. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**[摘要]** 目的 用 Meta 分析评价替吉奥单药或联合铂类系统化疗方案在治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效与安全性。方法 计算机检索 CNKI、PubMed、Web of Science 和 Cochrane Library 等数据库, 纳入以替吉奥单药或联合铂类方案系统化疗为观察组, 紫杉醇、多西他赛及吉西他滨单药或联合铂类化疗方案为对照组的随机临床对照试验, 采用 Cochrane 系统评价方法进行文献质量评价, RevMan 5. 3. 5 软件进行数据统计分析。结果 纳入 25 项研究, 共 3977 例患者。有效性方面, 观察组治疗晚期 NSCLC 患者的有效率和疾病控制率与对照组相似, 结果无统计学意义[有效率: OR=0. 97, 95% CI(0. 83, 1. 13), P=0. 66; 疾病控制率: OR=1. 11, 95% CI(0. 92, 1. 32) P=0. 27]。在安全性上, 即降低多种化疗药物不良反应发生率方面, 观察组与对照组相比具有显著优势(P<0. 05)。结论 晚期 NSCLC 患者选择系统化疗方案时, 可推荐使用替吉奥单药或联合铂类化疗方案。

**[关键词]** 替吉奥; 紫杉醇; 多西他赛; 吉西他滨; 非小细胞肺癌; Meta 分析

**[中图分类号]** R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)06-0563-08

**[DOI]** 10. 3969/j. issn. 1006-0111. 2019. 06. 018

## The efficacy and safety of S-1 monotherapy or combined with platinum chemotherapy in the treatment of patients with advanced NSCLC: a meta-analysis

LIN Lili<sup>1,2</sup>, HUANG Aiwen<sup>1</sup>, LIN Meiqin<sup>1</sup>, FANG Jie<sup>1</sup>, SHEN Qinyong<sup>1</sup>, SONG Hongtao<sup>1</sup> (1 Department of Pharmacy, 900 Hospital of Joint Logistics Units, Fuzhou 350025, China; 2 Department of Clinical Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the efficacy and safety of S-1 monotherapy or combined with platinum chemotherapy in the treatment of patients with advanced NSCLC. **Methods** Systematic searches were performed for randomized controlled trials with the CNKI, PubMed, Web of Science and Cochrane Library. S-1 monotherapy or combined with platinum chemotherapy was the observation group. Paclitaxel, docetaxel and gemcitabine monotherapy or combined with platinum chemotherapy were the control group. The Cochrane systematic review method was used for literature quality evaluation and RevMan 5. 3. 5 software was used for statistical analysis. **Results** 3977 patients were enrolled in 25 studies. The effective rate and disease control rate in the observation group were similar to those in the control group with no statistical significance [ORR: OR=0. 97, 95% CI (0. 83, 1. 13), P=0. 66; DCR: OR = 1. 11, 95% CI (0. 92, 1. 32) P = 0. 27]. In terms of safety, there were less adverse drug reactions in the observation group compared to the control group with statistical significance (P<0. 05). **Conclusion** S-1 monotherapy or combined with platinum chemotherapy is recommended for patients with advanced NSCLC.

**[Key words]** S-1; paclitaxel; docetaxel; gemcitabine; NSCLC; Meta-analysis

据文献统计, 肺癌是目前全球癌症发病率(11. 6%)和死亡率(18. 4%)最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。肺癌主要可分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)两大类, NSCLC 占 70%以上, 以腺

癌、鳞癌等为主的病理类型<sup>[2]</sup>。由于早期临床症状不典型, 大部分 NSCLC 患者在确诊时已为中、晚期, 故药物治疗成为晚期 NSCLC 患者的主要手段。目前, 美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐 NSCLC 系统化疗方案主要包括紫杉醇、多西他赛和吉西他滨等单药或联合铂类双药方案, 但其仍存在疗效不理想, 不良反应发生率高等问题。近年, 临床研究发现口服化疗药物替吉奥(S-1)应用于晚期 NSCLC 患者具有高疗效、毒副作用低、患者依从性好及经济的优点。目前, 国内只有 1 篇相关的荟萃

**[作者简介]** 林莉莉, 硕士研究生, 研究方向: 药物基因组学与精准用药, Email: liliup1215@163. com

**[通讯作者]** 宋洪涛, 主任药师, 博士生导师, 研究方向: 药物基因组学与精准用药, Email: sohoto@vip. 163. com

分析对替吉奥在晚期 NSCLC 的应用做了初步的评价<sup>[3]</sup>。故本文希望通过较为全面且直接的对比替吉奥单药或联合铂类化疗方案与目前晚期 NSCLC 一线标准治疗方案的疗效与安全性,为临床治疗用药选择提供新思路。

## 1 材料和方法

### 1.1 数据来源

使用替吉奥、S-1、非小细胞肺癌、non-small cell lung cancer 及 NSCLC 等关键词,在相关电子数据库如知网、PubMed、Web of Science 和 Cochrane Library 进行电子搜索。时间为建库时间至 2019 年 2 月 15 日,中文或英文文献。并手动检查已出版研究的参考文献列表,尽可能纳入所有相关研究。若同一研究有多篇文献报道时,选取最新数据进行分析研究。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准如下:临床随机对照试验(RCT)研究;经组织学确诊为晚期 NSCLC,且具有影像学可测量病灶的患者;观察组为替吉奥单药或联合铂类方案系统化疗,对照组为紫杉醇、多西他赛及吉西他滨单药或联合铂类化疗方案;至少含有以下 1 项评估结局:①有效率(ORR,定义为患者经影像学评估为完全缓解和部分缓解例数占总例数的百分比)、②疾病控制率(DCR,定义为患者经影像学评估为完全缓解、部分缓解和疾病稳定的例数总和占总例数的百分比)、③不良反应发生率,不良反应包括白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少、消

化道不良反应(主要体现为恶心呕吐等)、腹泻、脱发和神经毒性。

排除标准如下:①动物或健康人体的试验;②回顾性研究或单臂临床研究;③综述、信件或病例报告。

### 1.3 研究选择和数据提取

由 2 名研究者按照纳入和排除标准独立筛选搜索结果和选择研究,并进行研究数据提取。由此产生的分歧由第三名研究者判定解决。

### 1.4 质量评价

纳入文献的方法学质量评价采用 Cochrane 系统评价员手册 5.2.0 中 RCT 的偏倚风险评估工具进行。

### 1.5 数据统计分析

数据统计分析采用 RevMan 5.3.5 软件进行。研究结果异质性采用  $I^2$  检验评估,当  $I^2 < 50\%$  时,分析采用固定效应模型,否则采用随机效应模型。比值比(odds ratio, OR)和 95% 置信区间(95% CI)用于进行相关评价指标的 Meta 分析,当  $P \leq 0.05$  为分析结果有统计学意义。漏斗图用于评估发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 检索结果和纳入研究基本信息

纳入研究过程如图 1 所示,通过电子搜索共检索到了 692 个结果,最终确定 25 篇 24 项符合纳入标准的 RCT 研究,共 3977 例患者。纳入研究的基本特征如表 1 所示。

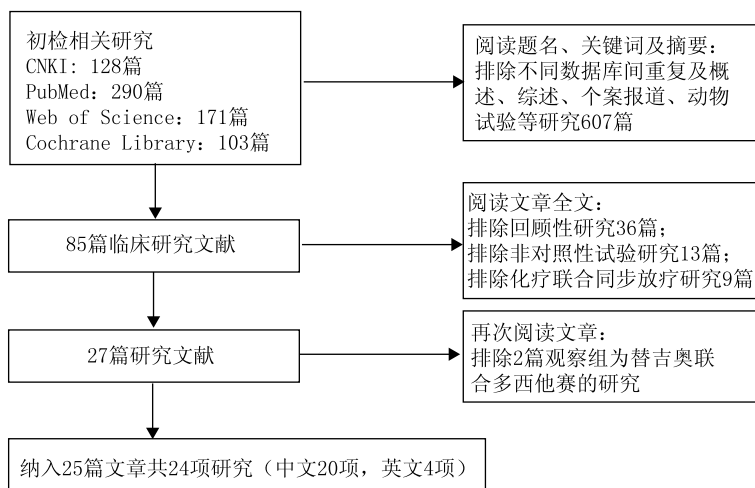


图 1 文献筛选流程图

表1 纳入的随机对照试验的特征

纳入研究	干预措施 (天/周期)	例数	性别 (M/F, 例)	平均年龄 (周岁)	观察周期 (周)	评价指标	
<b>S-1/S-1+C vs P/P+C</b>							
LETS study <sup>[4-5]</sup> 2013	鳞癌	S-1+C (21d)	55	48/7	66.0*	18	①②③
		P+C (21d)	59	51/8	65.0*		
	非鳞癌	S-1+C (21d)	227	169/58	64.0*		
		P+C (21d)	223	165/58	62.0*		
陈婵娟 <sup>[6]</sup> 2015	鳞癌	S-1+C (21d)	40	NA	≥ 60	12	①②③
		P+C (21d)	40				
龙燕 <sup>[7]</sup> 2016	鳞癌	S-1+C (21d)	37	23/14	66.1	NA	①②③
		P+C (21d)	44	31/13	68.3		
王继贤 <sup>[8]</sup> 2016	鳞癌	S-1+C (21d)	36	16/20	62.2	12	①②③
		P+C (21d)	34	18/16	56.3		
徐继业 <sup>[9]</sup> 2016	鳞癌	S-1+C (21d)	40	25/15	55.1	9	①②③
		P+C (21d)	40	26/14	55.1		
<b>S-1/S-1+C vs D/D+C</b>							
柳宝 <sup>[10]</sup> 2013	鳞癌	S-1+C (35d)	22	27/17	62.5*	NA	①②③
		D+C (21d)	22				
潘永军 <sup>[11]</sup> 2015	鳞癌	S-1 (21d)	29	19/10	68.0*	18	①②③
		D (21d)	28	18/10	67.0*		
Nishino <sup>[12]</sup> 2015	鳞癌	S-1+ 贝伐珠单抗 (21d)	45	18/27	63.5*	直至疾病进展	③
		D+ 贝伐珠单抗 (21d)	45	18/27	64.0*		
Kubota <sup>[13]</sup> 2015	鳞癌	S-1+C (28d 或 35d)	301	211/90	61.4	30	①②③
		D+C (21d 或 28d)	295	208/87	62.8		
王雨 <sup>[14]</sup> 2016	鳞癌	S-1 (42d)	54	51/35	72.0	NA	①②
		D (21d)	32				
郭依龙 <sup>[15]</sup> 2016	鳞癌	S-1 (21d)	32	18/14	78.6	12	①②③
		D (21d)	34	19/15	79.2		
Nokihara <sup>[16]</sup> 2017	鳞癌	S-1 (42d)	577	388/189	62.0*	NA	①③
		D (21d)	570	381/189	62.0*		
<b>S-1/S-1+C vs G/G+C</b>							
梁华 <sup>[17]</sup> 2012	鳞癌	S-1+C (21d)	44	29/15	56.0*	18	①②③
		G+C (21d)	51	32/19			
刘萍 <sup>[18]</sup> 2013	鳞癌	S-1 (21d)	44	25/19	55.0*	12	①②③
		G (21d)	44	23/21	52.0*		
石彧 <sup>[19]</sup> 2014	鳞癌	S-1 (28d)	50	28/22	55.1	16	①②③
		G (28d)	50	26/24	54.1		
孔静 <sup>[20]</sup> 2014	鳞癌	S-1+C (28d)	59	40/19	63.6	直至疾病进展	①②③
		G+C (28d)	59	37/22	63.0		
孙成晖 <sup>[21]</sup> 2015	鳞癌	S-1+C (21d)	34	20/14	61.2*	18	①②③
		G+C (21d)	34	19/15			
王碧荣 <sup>[22]</sup> 2016	鳞癌	S-1 (28d)	28	18/10	52.4*	24	①②③
		G (28d)	28	19/9			
史磊 <sup>[23]</sup> 2016	鳞癌	S-1+C (21d)	33	53/13	NA	18	①②③
		G+C (21d)	33				
陈巧霞 <sup>[24]</sup> 2017	鳞癌	S-1 (21d)	24	18/27	68.5	> 12	①②③
		G (21d)	21				
施湘萍 <sup>[25]</sup> 2017	鳞癌	S-1+C (21d)	40	27/13	54.2	12	①②③
		G+C (21d)	40	25/15	55.6		
钱滨滨 <sup>[26]</sup> 2017	鳞癌	S-1+C (28d)	70	48/22	58.0	12	①②③
		G+C (28d)	70	51/19	62.0		
李景 <sup>[27]</sup> 2018	鳞癌	S-1 (21d)	30	20/10	63.8	12	①②
		G (21d)	30	19/11	63.9		
陈伟 <sup>[28]</sup> 2018	鳞癌	S-1+C (21d)	50	25/25	50.0	NA	①②③
		G+C (21d)	50	24/26	51.0		

注: S-1 替吉奥; C 顺铂或卡铂; P 紫杉醇; D 多西他赛; G 吉西他滨; M/F, 男性/女性; NA, 未说明; \* 中位年龄; ①有效率; ②疾病控制率; ③不良反应发生率

## 2.2 纳入研究质量评价

对纳入文献的方法学进行包括选择偏倚(selection bias)、实施偏倚(performance bias)、测量偏倚(detection bias),失访偏倚(attrition bias),发表偏倚(reporting bias)及其它偏倚来源(other bias)方面进行质量评价,结果如图2所示。

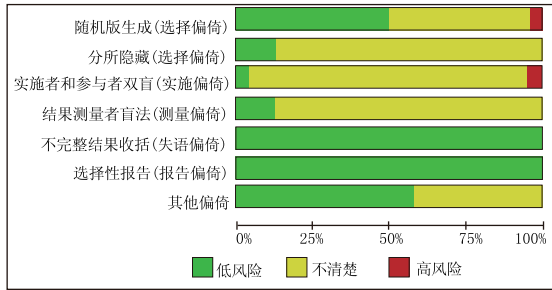


图2 文献偏倚风险评估图

## 2.3 评价指标分析结果

### 2.3.1 有效率(ORR)

纳入23个研究<sup>[4-11,13-28]</sup>共3862例患者对ORR进行分析, $I^2$ 为46%,采用固定效应模型,结果如图3所示。观察组治疗晚期NSCLC患者的ORR与对照组相似[OR=0.97,95%CI(0.83,1.13)],但结果无统计学意义( $P=0.66$ )。进行亚组分析显示,观察组对比紫杉醇或多西他赛单药或联合铂类系统化疗患者的ORR相当,但结果不具统计学意义[S-1/S-1+C vs P/P+C; OR=0.78,95%CI(0.58,1.07), $P=0.13$ ; S-1/S-1+C vs D/D+C; OR=0.82,95%CI(0.64,1.04), $P=0.10$ ];而观察组对比吉西他滨单药或联合铂类系统化疗提高了患者的ORR,且结果具有统计学意义[OR=1.39,95%CI(1.06,1.83), $P=0.02$ ]。

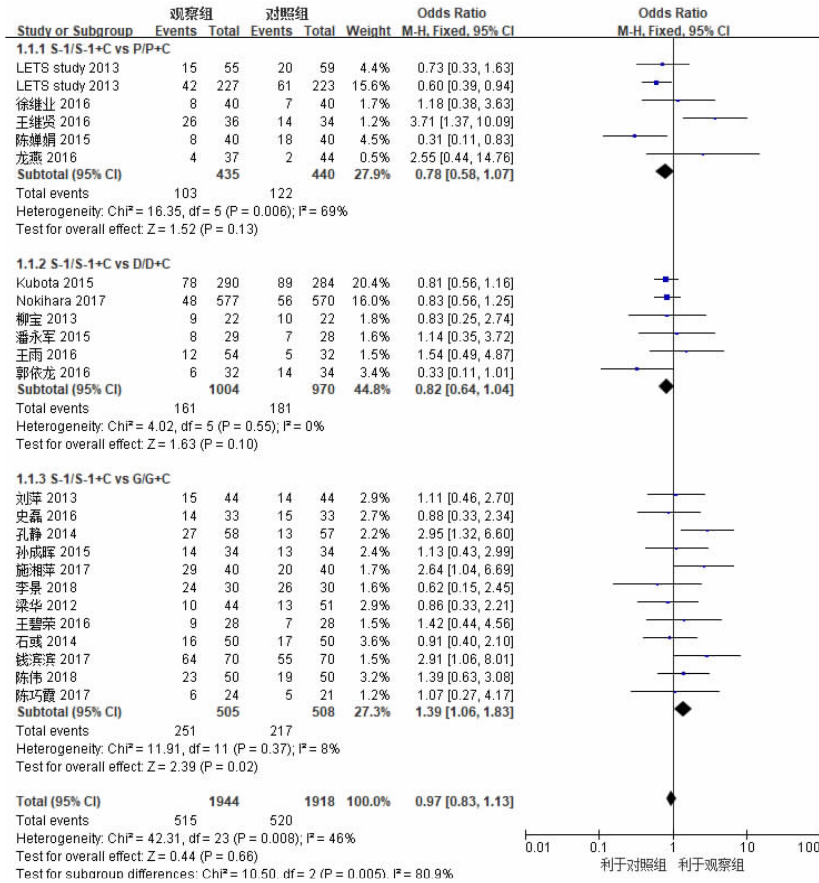


图3 替吉奥单药或联合铂类治疗晚期NSCLC患者有效率森林图

### 2.3.2 疾病控制率(DCR)

纳入22个研究<sup>[4-11,13-15,17-28]</sup>共2715例患者对DCR进行分析, $I^2$ 为24%,采用固定效应模型,结果如图4所示。观察组治疗晚期NSCLC患者的DCR与对照组相似[OR=1.11,95%CI(0.92,1.32)],但结果无统计学意义( $P=0.27$ )。进行亚组分析显示,观察组对比各组对照组方案系统化疗

患者的DCR相当,但结果不具统计学意义[S-1/S-1+C vs P/P+C; OR=1.00,95%CI(0.73,1.35), $P=0.98$ ; S-1/S-1+C vs D/D+C; OR=1.01,95%CI(0.74,1.37), $P=0.95$ ];而观察组对比吉西他滨单药或联合铂类系统化疗提高了患者的DCR,且结果具有统计学意义[OR=1.37,95%CI(1.00,1.90), $P=0.05$ ]。

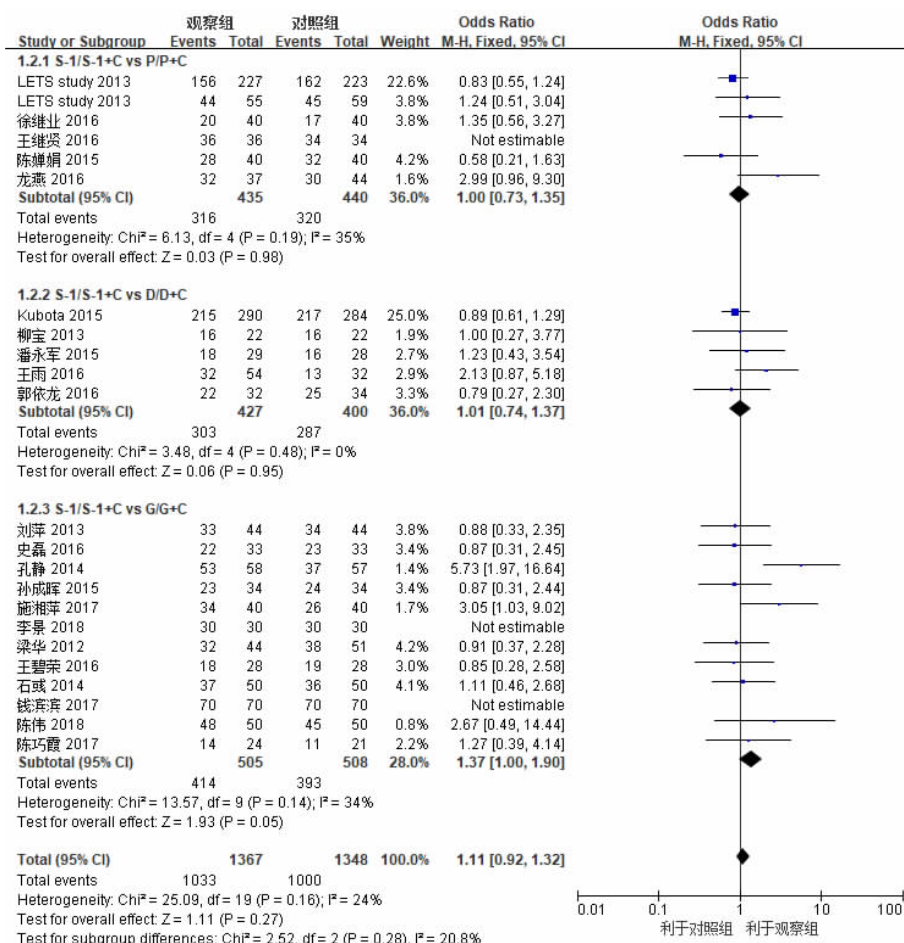


图 4 替吉奥单药或联合铂类治疗晚期 NSCLC 患者疾病控制率森林图

### 2.3.3 安全性

共有 23 项研究<sup>[4-13, 15-26, 28]</sup>对相关药物不良反应 (ADR) 进行了报道, 以对照组方案作为分组标准分别进行分析, 结果如表 2、表 3、表 4 所示。

在对比紫杉醇单药或联合铂类系统化疗的

ADR 分析评价中, 观察组显著降低白细胞减少、粒细胞减少、消化道不良反应、脱发和神经毒性的发生率 ( $P < 0.05$ ), 但增大了腹泻的发生率 ( $P < 0.05$ ), 有可能增加血小板减少、血红蛋白减少的 ADR 发生率 ( $P > 0.05$ )。

表 2 替吉奥单药或联合铂类对比紫杉醇单药或联合铂类治疗晚期 NSCLC 的化疗不良反应分析汇总表

不良反应	纳入研究(个)	患者例数	异质性		效应模型	OR 值	95%CI	P 值
			I <sup>2</sup>	P 值				
白细胞减少	3 <sup>[4-7]</sup>	720	0%	0.98	随机	0.21	(0.15, 0.30)	0.00
粒细胞减少	1 <sup>[4-5]</sup>	559	0%	0.34	固定	0.16	(0.10, 0.25)	0.00
血小板减少	4 <sup>[4-8]</sup>	790	21%	0.28	固定	1.22	(0.84, 1.78)	0.29
血红蛋白减少	2 <sup>[4-5, 7, 22]</sup>	640	80%	0.01	随机	2.33	(0.82, 6.61)	0.11
消化道不良反应	4 <sup>[4-7, 9]</sup>	800	77%	0.00	随机	0.88	(0.42, 1.81)	0.72
腹泻	1 <sup>[4-5]</sup>	559	48%	0.17	固定	1.89	(1.29, 2.77)	0.00
脱发	4 <sup>[4-8]</sup>	790	85%	0.00	随机	0.09	(0.03, 0.25)	0.00
神经毒性	4 <sup>[4-7, 9]</sup>	800	76%	0.00	随机	0.10	(0.04, 0.24)	0.00

表3 替吉奥单药或联合铂类对比多西他赛单药或联合铂类治疗晚期 NSCLC 的化疗不良反应分析汇总表

不良反应	纳入研究(个)	患者例数	异质性		效应模型	OR 值	95%CI	P 值
			I <sup>2</sup>	P 值				
白细胞减少	5 <sup>[10,12-13,15-16]</sup>	1915	27%	0.25	固定	0.13	(0.10,0.17)	0.00
粒细胞减少	4 <sup>[11-13,16]</sup>	1874	47%	0.13	固定	0.15	(0.12,0.18)	0.00
血小板减少	6 <sup>[10-13,15-16]</sup>	1984	78%	0.00	随机	1.69	(0.85,3.36)	0.13
血红蛋白减少	4 <sup>[10,12-13,16]</sup>	1861	84%	0.00	随机	0.68	(0.30,1.56)	0.37
消化道不良反应	6 <sup>[10-13,15-16]</sup>	1993	54%	0.06	随机	0.81	(0.56,1.18)	0.28
腹泻	4 <sup>[10,12-13,16]</sup>	1861	87%	0.00	随机	1.80	(0.82,3.93)	0.14
脱发	4 <sup>[12-13,15-16]</sup>	1883	82%	0.00	随机	0.06	(0.02,0.15)	0.00
神经毒性	4 <sup>[11-12,15-16]</sup>	1342	39%	0.18	固定	0.24	(0.16,0.34)	0.00

表4 替吉奥单药或联合铂类对比吉西他滨单药或联合铂类治疗晚期 NSCLC 的化疗不良反应分析汇总表

不良反应	纳入研究(个)	患者例数	异质性		效应模型	OR 值	95%CI	P 值
			I <sup>2</sup>	P 值				
白细胞减少	6 <sup>[17,21,23-24,26,28]</sup>	514	60%	0.03	随机	0.42	(0.21,0.83)	0.01
粒细胞减少	6 <sup>[17-20,22,25]</sup>	534	0%	0.49	固定	0.28	(0.18,0.44)	0.00
血小板减少	11 <sup>[17-18,20-28]</sup>	953	38%	0.10	固定	0.21	(0.15,0.30)	0.00
血红蛋白减少	5 <sup>[17,21,23,26,28]</sup>	469	2%	0.40	固定	0.46	(0.27,0.79)	0.01
消化道不良反应	9 <sup>[17-25]</sup>	713	9%	0.36	固定	0.54	(0.38,0.75)	0.00
腹泻	6 <sup>[17-19,21-22,25]</sup>	487	82%	0.00	随机	2.43	(0.73,8.14)	0.15

在观察组对比多西他赛单药或联合铂类系统化疗的 ADR 分析评价中,可显著降低白细胞减少、粒细胞减少、脱发和神经毒性的 ADR 发生率( $P < 0.05$ ),可能降低血红蛋白减少、消化道不良反应的 ADR 发生率( $P > 0.05$ ),可能增加血小板减少和腹泻的 ADR 发生率( $P > 0.05$ )。

观察组对比吉西他滨单药或联合铂类系统化疗的 ADR 分析评价中,可显著降低白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少和消化道不良反应的 ADR 发生率( $P < 0.05$ ),可能增加腹泻的 ADR 发生率( $P > 0.05$ )。

#### 2.4 发表偏倚

基于有效率评价指标绘制漏斗图(图6),可见纳入文献基本呈对称分布。

### 3 讨论

虽然分子靶向药物和免疫检查点抑制剂的发展为晚期 NSCLC 患者的治疗带来了革命性的发展,但由于目前临床基因检测率较低且基因突变存在一定的概率<sup>[29]</sup>及分子靶向药物和免疫检查点抑制剂使用受到患者经济条件的限制,对于基因野生型以及突变未知的 NSCLC 患者来说,无论一线还是二

线治疗仍以传统化疗药物作为首选。通过 Schiller 等人<sup>[30]</sup>关于紫杉醇、多西他赛和吉西他滨分别联合顺铂及紫杉醇联合卡铂的4组化疗方案比较研究发现,对于晚期 NSCLC 患者的疗效,组间差异无显著性,自此奠定了第三代化疗药物联合铂类方案在晚期 NSCLC 的一线治疗选择地位。

5-氟尿嘧啶(5-Fu)是胃肠道肿瘤治疗的首选药,替吉奥作为新型氟尿嘧啶衍生物制剂,通过前体药物替加氟生物转化、吉美嘧啶抑制降解和奥替拉西钾减少排泄作用,提高5-氟尿嘧啶(5-Fu)在体内的血药浓度而发挥抗肿瘤作用<sup>[33]</sup>。在具有高二氢尿嘧啶脱氢酶(DPD)活性的 NSCLC 患者中,5-Fu 进入体内即被其迅速分解而无法发挥抗肿瘤作用,但替吉奥却发挥了良好的抗 NSCLC 效果。研究证实替吉奥在晚期 NSCLC 患者中具有有良好的疗效<sup>[31-32]</sup>。目前,国内仅有1篇关于替吉奥联合化疗治疗中晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性 Meta 分析,结果显示替吉奥联合化疗具有一定的临床疗效,并能显著降低患者不良反应发生率,提高患者生存质量<sup>[3]</sup>。但是,该研究观察组仅以是否应用替吉奥化疗为标准(包括替吉奥单药、替吉奥联合多西他赛、替吉奥联合顺铂和替吉奥联合卡铂),未进行具

体方案的深入探讨分析,结果的临床应用可行性较低;同时其纳入研究数量及患者例数较少(5项研究,884例患者),结果仍有待进一步证实。

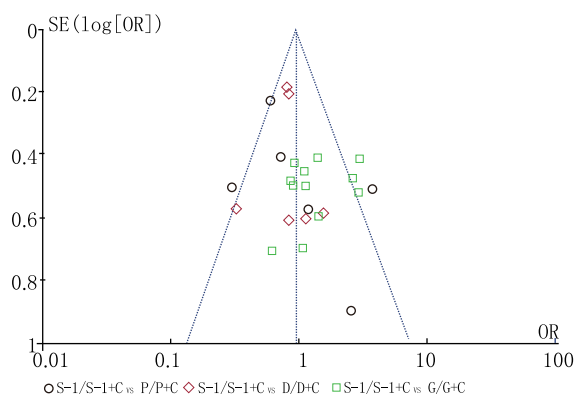


图5 基于有效率评价指标的漏斗图

本研究在纳入大量国内最新研究数据(25项研究,3 977例患者),将观察组规定为替吉奥单药或联合铂类化疗,对照组为目前晚期 NSCLC 患者一线推荐的系统化疗方案,并进行了详细的对照组亚组分析(紫杉醇、多西他赛和吉西他滨三者单药或联合铂类)。有效性方面,替吉奥单药或联合铂类对比紫杉醇和多西他赛单药或联合铂类系统化疗的疗效相当,而对比吉西他滨单药或联合铂类系统化疗方案具有疗效优势。替吉奥与紫杉醇、多西他赛和吉西他滨均为细胞增殖周期的抗代谢类化疗药物,共同竞争阻断细胞周期中 DNA 及 RNA 合成过程,从而使细胞死亡,其联合铂类均具有协同抗肿瘤的作用。安全性方面,观察组相比对照组除腹泻外可降低多种化疗药物 ADR 发生率,具有显著优势。这与氟尿嘧啶类抗代谢化疗药物的胃肠道化疗不良反应更显著有关。

综上所述,晚期 NSCLC 患者选择替吉奥单药或联合铂类化疗方案具有确切疗效和良好的安全性,值得推荐使用的结论。但由于纳入的文献数量、病例数有限,且纳入的均为在亚洲地区(中国、日本为主)进行的研究,该系统评价结果需谨慎对待。未来可继续探索替吉奥在晚期 NSCLC 患者应用的可行性与优势,并期待有更多标准化、不同分析视角的研究数据发表,丰富该领域研究,为临床用药提供新方案。

【参考文献】

[1] CRONIN K A, LAKE A J, SCOTT S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics[J]. Cancer, 2018, 124(13): 2785-2800.  
 [2] SAKURADA T, KAKIUCHI S, TAJIMA S, et al. Character-

istics of and risk factors for interstitial lung disease induced by chemotherapy for lung cancer[J]. Ann Pharmacother, 2015, 49(4): 398-404.  
 [3] 余佳文,王增,程斌. 替吉奥联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2014, 25(20): 1897-1900.  
 [4] YOSHIOKA H, OKAMOTO I, MORITA S, et al. Efficacy and safety analysis according to histology for S-1 in combination with carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer; updated results of the West Japan Oncology Group LETS study[J]. Ann Oncol, 2013, 24(5): 1326-1331.  
 [5] OKAMOTO I, YOSHIOKA H, MORITA S, et al. Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer; results of a west Japan oncology group study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(36): 5240-5246.  
 [6] 陈婵娟,陈昌南,林云笑,等. 替吉奥与紫杉醇联合铂类治疗老年中晚期非小细胞肺癌的临床对比分析[J]. 赣南医学院学报, 2015, 35(1): 73-75.  
 [7] 龙燕. 替吉奥或紫杉醇联合顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效比较[J]. 广东医学院学报, 2016, 34(6): 632-634.  
 [8] 王继贤. 紫杉醇联合顺铂与替吉奥联合顺铂在晚期非小细胞肺癌患者中的应用效果对比[J]. 癌症进展, 2016, 14(3): 272-273.  
 [9] 徐继业. 紫杉醇联合顺铂与替吉奥联合顺铂治疗中晚期肺癌的对比分析[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(10): 1631-1633.  
 [10] 柳宝,陈公琰. 替吉奥与多西他赛分别联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(7): 734-736.  
 [11] 潘永军,沈广洪,邹晓瑜,等. 替吉奥二线治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效分析[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2015, 7(5): 312-314.  
 [12] NISHINO K, IMAMURA F, KUMAGAI T, et al. A randomized phase II study of bevacizumab in combination with docetaxel or S-1 in patients with non-squamous non-small-cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy (HANSHIN Oncology Group 0110)[J]. Lung Cancer, 2015, 89(2): 146-153.  
 [13] KUBOTA K, SAKAI H, KATAKAMI N, et al. A randomized phase III trial of oral S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: TCOG0701 CATS trial[J]. Ann Oncol, 2015, 26(7): 1401-1408.  
 [14] 王雨. 探讨替吉奥与多西他赛单药方案一线治疗高龄晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(27): 83-83.  
 [15] 郭飞龙,周恒根,倪敬中. 替吉奥或多西他赛联合铂类治疗老年中晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(22): 3782-3784.  
 [16] NOKIHARA H, LU S, MOK T S K, et al. Randomized controlled trial of S-1 versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chem-

- otherapy (East Asia S-1 Trial in Lung Cancer)[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(11):2698-2706.
- [17] 梁华, 张海梅, 贺文茜, 等. 替吉奥联合顺铂与吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效对比观察[J]. *中国老年保健医学*, 2012, 10(4):101-103.
- [18] 刘萍. 替吉奥维持治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(11):1038-1040.
- [19] 石斌, 王志祥. 替吉奥维持治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(4):169-170.
- [20] 孔静, 张一桥. 替吉奥联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2014, 21(12):1455-1458.
- [21] 孙成晖, 吴国强, 严伟红, 等. 替吉奥和吉西他滨分别联合顺铂一线治疗 EGFR 野生型的晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(23):2129-2132.
- [22] 王碧荣, 李卫东, 邓旭斌, 等. 替吉奥维持治疗 EGFR 野生型晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(19):87-90.
- [23] 史磊, 张国耀, 马天江. 替吉奥与吉西他滨分别联合顺铂一线治疗 IV 期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(15):164-165.
- [24] 陈巧霞. 吉西他滨与替吉奥在老年中晚期非小细胞肺癌治疗中的对比研究[J]. *医药论坛杂志*, 2017, 38(5):134-136.
- [25] 施湘萍. 替吉奥或吉西他滨联合顺铂一线治疗 EGFR 野生型晚期非小细胞肺癌 40 例临床评价[J]. *中国药业*, 2017, 26(22):52-54.
- [26] 钱滨滨. 替吉奥与吉西他滨分别联合顺铂治疗 EGFR 野生型肺癌研究[J]. *中国继续医学教育*, 2017, 9(31):106-108.
- [27] 李景, 周彩云, 宋敏, 等. 探讨替吉奥胶囊单药治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床效果[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(21):85-86.
- [28] 陈伟. 替吉奥和吉西他滨分别联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国医药指南*, 2018, 16(6):5-6.
- [29] YE T, PAN Y J, WANG R, et al. Analysis of the molecular and clinicopathologic features of surgically resected lung adenocarcinoma in patients under 40 years old[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(10):1396-1402.
- [30] SCHILLER J H, HARRINGTON D, BELANI C P, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2):92-98.
- [31] ICHINOSE Y, YOSHIMORI K, SAKAI H, et al. S-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: A multi-institutional phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(23):7860-7864.
- [32] DI MAIO M, PERRONE F, CHIODINI P, et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(11):1377-1382.
- [33] JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1):1-19.
- [34] SHIRASAKA T. Development history and concept of an oral anticancer agent S-1 (TS-1): its clinical usefulness and future vistas[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(1):2-15.
- [收稿日期] 2019-02-21 [修回日期] 2019-05-14  
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 551 页)

<http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201907/d356ce8a4ba1461ca66c544724dff5e.shtml>.

- [2] 王辉, 刘正跃, 孙国权, 等. 110 所医院 I 类切口手术抗菌药物预防使用率的综合评价[J]. *中国药学杂志*, 2016, 51(15):1336-1340.
- [3] 王辉, 杨樟卫, 毛旭峰, 等. 基于区域医疗大数据构筑合理用药监测生态系统[J]. *药学服务与研究*, 2018, 18(6):419-423.
- [4] 孙国权, 舒丽芯, 王晓娟, 等. 基于医疗大数据的创伤住院患

者抗菌药物使用研究[J]. *药理学实践杂志*, 2017, 35(5):466-471.

- [5] 王辉, 谢欣苇, 刘正跃, 等. 156 所综合性医院住院患者静脉输液指标的综合分析[J]. *药理学实践杂志*, 2017, 35(6):573-576.
- [6] 梁广楷, 扶宇, 李俊蕾, 等. 重点监控药品政策对样本地区辅助用药使用的影响研究[J]. *中国药学杂志*, 2018, 53(18):1613-1618.

[收稿日期] 2019-06-12 [修回日期] 2019-08-20  
[本文编辑] 李睿旻