

吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察

秦红梅*, 冀红#, 汤新强, 谭爱萍, 梁卉 (大连医科大学附属第一医院, 辽宁大连 116011)

中图分类号 R979.1;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)18-1679-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.18.18

摘要 目的:评价吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和安全性。方法:270例晚期NSCLC患者按用药情况分为吉非替尼组与多西他赛组,两组患者在年龄、性别、病理类型、分期等方面大致平衡。吉非替尼组口服吉非替尼250 mg/d;多西他赛组静脉滴注多西他赛75 mg/m²,1 h,每3周重复给药,直到病变进展或出现不可耐受的不良反应。结果:吉非替尼组与多西他赛组疾病控制率分别为70.9%和57.4%($P<0.05$);中位无疾病进展生存时间分别为7.6个月和4.1个月($P<0.05$)。因不良反应调整药物剂量,吉非替尼组有4例(2.8%),多西他赛组有21例(16.3%)($P<0.05$)。3~4级不良反应发生率,吉非替尼组为12.1%,多西他赛组为41.1%($P<0.05$)。结论:吉非替尼治疗晚期NSCLC安全、有效、不良反应轻,患者耐受性较多西他赛更好。

关键词 吉非替尼;多西他赛;非小细胞肺癌

Efficacy Observation of Gefitinib for Advanced Non-small Cell Lung Cancer

QIN Hong-mei, JI Hong, TANG Xin-qiang, TAN Ai-ping, LIANG Hui (The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116011, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of gefitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **METHODS:** 270 advanced NSCLC patients were divided into gefitinib group and docetaxel group. The conditions of patients were similar in terms of age, gender, pathological types and staging. Gefitinib group was given 250 mg/d orally, and docetaxel group was given docetaxel 75 mg/m² intravenously for 1 h every 3 weeks until pathological changes made progress or intolerable ADR appeared. **RESULTS:** The control rate of disease in gefitinib group was 70.9% and in docetaxel group was 57.4% ($P<0.05$). The progression-free survival (PFS) was 7.6 months in gefitinib group and 4.1 months in docetaxel group ($P<0.05$). In gefitinib group, drug dosage of 4 cases were adjusted because of adverse drug reaction (2.8%), and in docetaxel group there were 21 cases (16.3%) ($P<0.05$). The incidence of 3-4 degree adverse drug reaction was 12.1% in gefitinib group and 41.1% in docetaxel group ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Gefitinib is effective and safe for advanced NSCLC and causes slight adverse drug reaction. Gefitinib is more favorable than docetaxel in the drug tolerance.

KEY WORDS Gefitinib; Docetaxel; Non-small cell lung cancer

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占80%,且发病率逐年上升,大多数NSCLC患者确诊时已属Ⅲb或Ⅳ期。尽管以铂类药物为基础的联合化疗使晚期NSCLC患者生存得到很大程度的改善,但患者的预后仍然很差,其5年生存率低于15%^[1]。目前,NSCLC的传统细胞毒性化疗已达到了平台期,为了提高晚期NSCLC患者的治疗反应率和延长患者的生存时间,寻找新的治疗方式显得尤为重要^[2]。近年来,以表皮生长因子受体(EGFR)为靶点的分子靶向治疗正成为肿瘤治疗研究的新热点。随着分子靶向药物的应用,已有较多的报道肯定了EGFR酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼在晚期NSCLC治疗中的效果^[3]。2009年7月,美国FDA正式批准吉非替尼用于成人的局部晚期或转移性NSCLC的一线、二线和三线治疗。临床研究^[4]发现,吉非替尼对亚洲人疗效较好,且不良反应、治疗费用相对于其他同类药较少^[5-6]。遗憾的是研究成果大多处于Ⅱ期、Ⅲ期临床试验中,

真正引入临床服务于患者还需要一个过程。面对越来越多一线治疗失败后仍需治疗或仍有强烈治疗意愿的患者,临床上迫切需要在已有的治疗药物基础上探索新的治疗模式。靶向治疗的问世,不仅使部分患者的生存期提高,而且大大改善了生活质量。INTEREST研究是在既往一线化疗失败、局部晚期或转移复发的晚期NSCLC患者中进行的一项随机开放、Ⅲ期国际临床研究。该研究第一次证实了靶向药物吉非替尼在二线治疗中不劣于二线标准药多西他赛的疗效,也因此奠定了吉非替尼在晚期NSCLC二线治疗中的地位^[7]。目前,国内上述两种药物比较的临床研究较少。鉴于东西方人种等方面的差异,笔者通过比较吉非替尼组与多西他赛组患者的临床资料、药物疗效及安全性等因素,评价吉非替尼是否在中国人群中具有同样的疗效,以填补国内相关的临床研究空白。本研究通过回顾我院肿瘤科于2009年3月—2012年9月接受吉非替尼治疗晚期NSCLC患者的有关资料,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 入选标准

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0411-83635963-2036。E-mail:197610WX@163.com

通信作者:副主任医师,博士。研究方向:呼吸病学。电话:0411-83635963-3122。E-mail:jihongsdq@126.com

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

选择2009年3月—2012年9月在我院肿瘤科诊治的、数据完整的晚期NSCLC患者270例入组;患者年龄55~82岁,中位年龄68岁;经组织学和(或)细胞学证实为NSCLC,至少有一个可测量病灶;鳞癌109例,腺癌93例,腺鳞癌68例;参照国际癌症基金会(UICC)制定的肺癌国际抗癌联盟(TNM)临床分期:Ⅲb期152例,Ⅳ期118例;所有患者均接受过以铂类药物为主的化疗方案,其中208例接受过2个以上的化疗方案;Karnofsky评分均>60分。所有患者均在知情同意下进行本次研究,同时签署知情同意书。本研究经我院伦理委员会与大连市食品药品监督管理局批准,并遵循赫尔辛基宣言和药物临床研究质量管理规范。

1.2 分组方式

根据患者的年龄、组织类型、体力状态、以往铂类药物治疗抗拒情况、以往紫杉醇治疗抗拒情况、吸烟史、以前的治疗方案等因素,按用药情况进行分组。共入组270例患者,分为吉非替尼组与多西他赛组,两组患者在年龄、性别、组织病理检查结果、Karnofsky评分、分期等基线特征大致平衡,差异无统计学意义($P>0.05$),提示结果具有可比性。由于本研究是对多种因素进行分层,其优先级为组织类型、年龄、先前化疗、先前其他治疗、吸烟史、体力状态,所以270例患者中很难保证所有因素都平均分配,故出现了吉非替尼组与多西他赛组样本量的差异。

1.3 给药方法

吉非替尼组口服吉非替尼250 mg/d,每个治疗周期为4周,每个周期结束后都进行疗效评价;多西他赛组静脉滴注多西他赛75 mg/m²,1 h,每3周重复给药。两组患者应持续治疗至疾病进展或出现不可耐受的不良反应或患者(医师)要求停止治疗。

1.4 评价标准及观察指标

采用实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)^[8],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病变稳定(SD)、疾病进展(PD)。有效率(RR)=(CR+PR)/全部患者×100%,疾病控制率=(CR+PR+SD)/全部患者×100%。

用药4周后进行第1次肺癌治疗功能评价量表(FACT-L)评分,直至治疗停止,包括FACT-L总分、试验结局指数(TOI)及肺癌量表(LCS)评分。临床改善定义为FACT-L总分和TOI≥6分,LCS评分≥2分,并至少持续21 d。

总生存期(OS)指患者自首次治疗起到患者死亡或末次随访的时间。

无疾病进展生存时间(PFS)定义为患者自治疗开始到明确疾病进展的时间,即患者开始服用吉非替尼或应用多西他赛到疾病进展的时间。

1.5 不良反应评估

依据美国国家癌症研究所制定的毒副评价标准^[9],进行不良反应评估,其中3~4级定义为严重不良反应。

1.6 统计学方法

数据以SPSS 10.0软件进行统计处理,寿命表法及Kaplan-Meier法分析270例患者的PFS及OS。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

两组晚期NSCLC患者近期临床疗效比较见表1。

表1结果显示,吉非替尼组的RR(31.2%)和疾病控制率

表1 两组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of short-term efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR	疾病控制
吉非替尼组	141	10(7.1)	34(24.1)	56(39.7)	41(29.1)	44(31.2)	100(70.9)
多西他赛组	129	2(1.6)	11(8.5)	61(47.3)	55(42.6)	13(10.1)	74(57.4)

(70.9%)明显高于多西他赛组的10.1%、57.4%,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 生存情况

吉非替尼组的中位治疗时间为6.3个月(1.2~33.6个月),多西他赛组的中位治疗时间为2.6个月(0.5~20.3个月)($P<0.05$)。所有患者的中位治疗周期数为4个周期(1~22个周期)。至本研究资料截止时,所有患者的中位随访时间为14.3个月。吉非替尼组与多西他赛组患者的中位OS分别为13.1个月和10.2个月($P<0.05$);6个月生存率分别为73.1%和61.3%($P<0.05$);12个月生存率分别为56.3%和35.2%($P<0.05$);中位PFS分别为7.6个月和4.1个月($P<0.05$);6个月的PFS率分别为39.4%与17.2%($P<0.05$);客观有效率分别为31.2%和10.1%($P<0.05$)。

2.3 不良反应及耐受性比较

吉非替尼组的耐受性优于多西他赛组。吉非替尼组中,有4例(2.8%)患者因不良反应调整药物剂量;而多西他赛组中,有21例(16.3%)患者因不良反应调整药物剂量($P<0.05$)。吉非替尼组中,3~4级不良反应发生率为12.1%;多西他赛组中,3~4级不良反应发生率为41.1%($P<0.05$)。吉非替尼组最常见的不良反应为消化不良及腹泻,多西他赛组主要表现为贫血、脱发、关节疼痛、厌食、发热。两组患者主要不良反应比较见表2。

表2 两组患者主要不良反应比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of main adverse drug reactions between 2 groups [case(%)]

不良反应	吉非替尼组(n=141)		多西他赛组(n=129)	
	所有级别	3~4级	所有级别	3~4级
腹泻	59(41.8)	10(7.1)	26(20.2)	16(12.4)
贫血	2(1.4)	0(0)	17(13.2)	8(6.2)
脱发	5(3.5)	0(0)	73(56.6)	2(1.6)
厌食	16(11.3)	3(2.1)	28(21.7)	6(4.7)
关节疼痛	1(0.7)	0(0)	16(12.4)	4(3.1)
发热	4(2.8)	0(0)	31(24.0)	2(1.6)
呕吐	20(14.2)	0(0)	29(22.5)	0(0)
鼻咽炎	29(20.6)	0(0)	12(9.3)	0(0)
中性粒细胞减少	0(0)	0(0)	34(26.4)	15(11.6)
神经毒性	3(2.1)	0(0)	25(19.4)	0(0)
皮肤干燥	25(17.7)	0(0)	0(0)	0(0)
皮疹	75(53.2)	4(2.8)	18(14.0)	0(0)

与多西他赛组比较,吉非替尼组患者生活质量的改善更为明显。吉非替尼组的FACT-L评分改善率为35.6%,多西他赛组为15.1%($P=0.014<0.05$);吉非替尼组的TOI评分改善率为27.5%,多西他赛组为11.7%($P=0.006<0.05$)。吉非替尼组的LCS评分改善率为22.3%,多西他赛组为16.1%,两组患者的症状改善率差异无统计学意义($P=0.245,P>0.05$)。

3 讨论

大多数晚期NSCLC患者的一般状况差,对化疗的耐受性较低,导致生存时间缩短。由于联合化疗的不良反应较重,大部分患者常常难以完成整个疗程。因此,晚期NSCLC患者治

疗的主要目的是改善患者的生活质量和延长患者的生存时间。分子靶向治疗进入临床领域,使肿瘤个体化治疗前进了一大步,其中肿瘤细胞表面的EGFR是肿瘤治疗的最重要靶点之一。最近几年,大量临床研究充分证实了肿瘤分子靶向治疗理论的正确性与可行性,把肿瘤治疗推向了一个前所未有的新阶段。

吉非替尼是最早进入临床研究的EGFR酪氨酸激酶抑制剂,用以治疗晚期NSCLC。吉非替尼通过抑制EGFR酪氨酸激酶,阻断细胞内的信号传导,从而发挥其抗肿瘤作用。对于含铂类药物方案化疗失败的NSCLC患者应用吉非替尼治疗,其客观有效率及疾病控制率分别在18%及50%左右^[10]。近年来,多项研究证实NSCLC患者应用吉非替尼治疗可使临床获益^[11]。Fukuoka M等^[12]和Kris MG等^[13]的研究结果显示,含铂类药物方案化疗失败后,吉非替尼作为二线或三线治疗,其RR分别为18.4%和11.8% ($P>0.05$),疾病控制率分别为54.4%和42.2% ($P>0.05$),中位生存时间分别为7.6个月和7.0个月 ($P>0.05$),症状改善率分别为40.3%和43.1% ($P>0.05$),1年生存率分别为35%和27% ($P>0.05$)。表明吉非替尼对化疗后复发的晚期NSCLC患者有效,不良反应较轻,耐受性好。

本次研究结果表明,在经过治疗的NSCLC患者中,吉非替尼疗效优于多西他赛,吉非替尼在OS上不低于多西他赛,在客观有效率和PFS上高于多西他赛,在耐受性和生活质量的改善上也强于多西他赛。可能原因是多西他赛为周期特异性药物,主要作用于细胞有丝分裂期,使多西他赛的疗效大打折扣。本研究中,吉非替尼组的近期有效率(32.1%)显著高于多西他赛组(10.1%) ($P<0.05$),吉非替尼组3~4级不良反应发生率(12.1%)明显低于多西他赛组(41.1%)。由于靶向药物与传统的细胞毒药物的作用机制不同,因此它们在临床上的表现也有很大区别^[14],尤其是在不良反应方面。多西他赛与吉非替尼各自的不良反应不交叉,不具有可比性。但从发生的例数来看,多西他赛组较吉非替尼组多。这两种药物作为晚期NSCLC标准的二线治疗药物,均给患者带来了希望,具体如何选择,应根据患者的临床特点综合考虑^[15]。吉非替尼价格较高,在经济条件允许的情况下,使用吉非替尼可使晚期NSCLC患者总生存受益更多。晚期NSCLC患者采用吉非替尼维持治疗的不良反应以皮疹和腹泻为主,且多为1级或2级,能很好耐受,与文献报道一致^[16]。另有数据显示^[17-18],吉非替尼是唯一拥有充分一致亚洲证据的EGFR酪氨酸激酶抑制剂。本次研究由于样本量小,研究入组时并未严格要求提供患者组织标本用于突变检查,因此对本研究中发生的不良反应无法进行突变方面的相对大样本分析,这是本次研究的遗憾之处。

吉非替尼靶向治疗为肺癌治疗进入个体化时代奠定了基础,为晚期NSCLC治疗格局带来了重大变革。但如何选择适宜人群给予治疗以期获得最大临床收益是每位肿瘤科医师必须直面的问题。肿瘤研究的基因组时代的到来,为每位肿瘤科医师带来了挑战,也创造了机遇。随着我国人民生活水平的提高,吉非替尼这种价高质优的抗癌新产品必将有更加广阔的应用前景。

综上所述,吉非替尼治疗晚期NSCLC疗效确切、不良反应较小、耐受性好,可提高患者的生活质量,延长患者的生存时间。对于经多次化疗疗效欠佳或出现复发、转移以及不能耐受化疗和不愿接受化疗的患者,特别是腺癌、非吸烟患者,

吉非替尼作为靶向药物,为晚期NSCLC患者提供了一个安全、有效的治疗新途径。

参考文献

- [1] 傅华,张雪淋,肖瑜,等.吉非替尼联合放射治疗在非小细胞肺癌脑转移患者治疗中的作用[J].中华医学杂志,2012,92(8):524.
- [2] Pallis AG, Fennell DA, Szutowicz E, et al. Biomarkers of clinical benefit for anti-epidermal growth factor receptor agents in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(1): 1.
- [3] Kim JE, Lee DH, Choi Y, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis[J]. *Lung Cancer*, 2009, 65(3): 351.
- [4] Ho C, Murray N, Laskin J, et al. Asian ethnicity and adenocarcinoma histology continues to predict response to gefitinib in patients treated for advanced non-small cell carcinoma of the lung in North America[J]. *Lung Cancer*, 2005, 49(2): 225.
- [5] 曲俊兵.吉非替尼药品不良反应分析[J].中国药房,2010,21(2):162.
- [6] 刘宝.4种非小细胞肺癌二线药物治疗方案费用比较研究[J].中国药房,2010,21(26):2403.
- [7] 孙燕,吴一龙,李龙芸,等.吉非替尼或多西他赛治疗一线化疗失败的非小细胞肺癌的临床分析[J].中华肿瘤杂志,2011,33(5):377.
- [8] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205.
- [9] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3): 176.
- [10] 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 (Iessa Survival Evaluation in Lung Cancer) [J]. *Lancet*, 2005 (9496): 1527.
- [11] Kim MK, Lee KH, Lee JK, et al. Gefitinib is also active for carcinomatous meningitis in NSCLC[J]. *Lung Cancer*, 2005, 50(2): 265.
- [12] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12): 2237.
- [13] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small

静脉补充铁剂治疗慢性心力衰竭合并贫血患者的疗效观察

任诗佳*, 郑继平, 徐恩国, 杨建广(浙江台州市第一人民医院心内科, 浙江台州 318020)

中图分类号 R973*.6;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)18-1682-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.18.19

摘要 目的:观察静脉补充铁剂治疗慢性心力衰竭(CHF)合并贫血患者的疗效。方法:以CHF合并贫血患者为研究对象,随机分为静脉组与口服组,各68例。比较两组治疗3个月后和治疗6个月后的临床疗效、血红蛋白、铁蛋白、N末端脑利钠肽原(Nt-proBNP)、心功能分级、6 min步行距离(6 MWD)和药品不良反应的差异。结果:静脉组总有效率(94.12%)显著高于口服组(82.35%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗3个月后和治疗6个月后,两组患者的血红蛋白、铁蛋白、Nt-proBNP、心功能分级和6MWD均较同组治疗前显著改善($P<0.05$),且静脉组改善程度均优于口服组($P<0.05$);静脉组与口服组的总不良反应发生率分别为10.29%、11.76%,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:铁剂静脉给药治疗CHF合并贫血疗效优于口服给药。

关键词 慢性心力衰竭;贫血;铁剂;静脉;口服

Efficacy Observation of Intravenous Iron Supplement in the Treatment of Chronic Heart Failure Patients with Anemia

REN Shi-jia, ZHENG Ji-ping, XU En-guo, YANG Jian-guang (Dept. of Cardiology, Taizhou Municipal First People's Hospital of Zhejiang Province, Zhejiang Taizhou 318020, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy of intravenous iron supplement in the treatment of chronic heart failure (CHF) patients with anemia. **METHODS:** CHF patients with anemia were regarded as subjects and randomly divided into intravenous administration group and oral administration group with 68 cases in each group. The clinical efficacy, hemoglobin, ferritin, N-terminal brain natriuretic peptide (Nt-proBNP), cardiac function classification, six-minute walking distance (6 MWD) and adverse drug reaction were compared between 2 groups after 3 months and 6 months of treatment. **RESULTS:** The total effective rate of intravenous administration group (94.12%) was significantly higher than that of oral administration group (82.35%), there was statistical significance ($P<0.05$). After three and six months of treatment, the hemoglobin, ferritin, Nt-proBNP, cardiac function and 6MWD were improved significantly in 2 groups, compared with before treatment; but the improvement of above index in intravenous administration group were better than in oral administration group, there was statistical significance ($P<0.05$). The incidence of ADR in 2 groups were 10.29% and 11.76%, there was no statistical significance ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Therapeutic efficacy of intravenous iron supplement is better than oral administration in the treatment of CHF patients with anemia.

KEY WORDS Chronic heart failure; Anemia; Iron supplement; Intravenous; Oral

慢性心力衰竭(CHF)患者常常合并缺铁性贫血,研究表明贫血与CHF患者的住院率和死亡率独立相关^[1]。补充铁剂纠正贫血有助于改善CHF症状和预后^[2]。补充铁剂治疗缺铁性贫血多为口服,静脉给药的疗效是否优于口服尚缺乏研究。本研究比较铁剂静脉给药与口服给药治疗CHF合并贫血患者的疗效,为临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2007年10月—2011年10月在我院就诊明确诊断为CHF伴轻度缺铁性贫血的患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《内科学》(7版)^[3]心力衰竭及缺铁性贫血诊断及心功能分级标准;(2)90 g/L≤血红蛋白<110 g/L;(3)血肌酐<132 μmol/L。排除标准:排除其他原因所致贫血、严重肝肾功能不全、低血压、血容量不足、低钾低钠血症、严重心律失常或急性心肌梗死。采用随机数字表法将患者分成两组,静脉组68例中,男性36例,女性32例,年龄38~72岁,平均年龄(61.56±6.21)

- cell lung cancer: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(16):2149.
- [14] 王燕,孙燕.肿瘤靶向治疗现状和发展前景[J].中华肿瘤杂志,2005,27(10):638.
- [15] 王燕,张湘茹,朱红霞,等.吉非替尼治疗非小细胞肺癌的临床疗效预测模型的初步建立[J].中华医学杂志,2007,87(43):3069.

- [16] Herbst RS. Dose-comparative monotherapy trials of ZD1839 in previously treated non-small-cell lung cancer patients [J]. *Semin Oncol*, 2003, 30(Suppl 1):30.
- [17] 刘鹏辉,廖国清,王红梅,等.吉非替尼和多西他赛+顺铂方案治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效比较[J].中国医院用药评价与分析,2009,9(9):700.
- [18] 李传贵.吉非替尼一线治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].中国当代医药,2010,17(30):47.

* 主治医师。研究方向:慢性心力衰竭的诊治。电话:0576-84230178。E-mail:renshijia@126.com

(收稿日期:2012-11-30 修回日期:2013-01-05)