

# 吉非替尼治疗非小细胞肺癌致间质性肺炎的研究进展<sup>Δ</sup>

马云飞\*, 杨霖, 于明薇, 王笑民<sup>#</sup>(首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科, 北京 100010)

中图分类号 R979.1<sup>9</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0698-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.34

**摘要** 目的:了解吉非替尼治疗非小细胞肺癌(NSCLC)致间质性肺炎(ILD)的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就吉非替尼的作用机制、药动学和药效学特征,以及吉非替尼治疗NSCLC致ILD的发病率、发病机制、临床诊断、治疗和预后的研究进行归纳和总结。结果:吉非替尼致ILD是其治疗NSCLC罕见却致命的严重的不良反应,确切的发病机制尚不清楚,临床需了解与其相关的高危因素。当吉非替尼治疗NSCLC致ILD确诊后,必须立即停用吉非替尼,及时给予糖皮质激素抑制ILD向肺纤维化转变;症状较严重者可先选择大剂量激素冲击疗法,而后改为常规剂量并逐渐减量;对糖皮质激素治疗效果不佳或者不耐受的患者,可考虑使用免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗,并同时给予对症治疗。为了增加疗效并改善患者生活质量、减轻不良反应,可在常规西医治疗的基础上联合补肺益气、活血化痰、软坚散结的中药治疗,以最大限度提高患者生存质量。结论:临床应重视吉非替尼治疗NSCLC致ILD的严重不良反应,早预防、早发现、早诊断和早治疗。

**关键词** 吉非替尼;非小细胞肺癌;间质性肺炎

肺癌是常见的恶性肿瘤,其发病率和病死率均居恶性肿瘤首位,严重威胁人类健康。国家癌症中心数据显示,2006—2011年我国肺癌的发病率为0.013%<sup>[1]</sup>,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占85%,且大部分患者就诊时

已发生转移,患者的5年生存率不足15%<sup>[2]</sup>。靶向治疗是在细胞分子水平上针对已经明确的致癌位点(该位点可以是肿瘤细胞内部的一个蛋白分子,也可以是一个基因片段)来设计相应的药物治疗方案,药物进入体内会

善,提高了环境的洁净度,规范了调配的操作流程,保证了配制输液的质量。但同时也应注意:重点时段、重点人员、重点环节的管理仍需加强,在高峰期建议增加人手,避免因工作强度过大而影响工作质量;PIVAS工作人员仍需要加强自身的专业知识与技能培养,树立无菌、规范、安全的意识,对于遇到的新问题,及时分析、讨论,不断完善静脉用药调配工作相关制度与管理规范,以保障患者的临床用药安全。

## 参考文献

[1] 苗强,郑观芸. 静脉用药调配中心在临床合理用药中的作用[J]. 齐鲁药事, 2011, 30(7):415-417.  
[2] 苏素红,王雅萍,张秀霞. 静脉药物配置中心对输液微粒危害的控制[J]. 海峡药学, 2010, 22(1):25-26.  
[3] 康玉斌. 临床护士对中药输液微粒控制认知的分析[J]. 医学信息, 2014, 27(18):82.  
[4] 卫生部办公厅. 卫生部办公厅关于印发《静脉用药集中调配质量管理规范》的通知[S]. 2010-04-20.  
[5] 西娜,段同华,俞发,等. 门诊患者输液用药治疗中存在的问题与干预[J]. 中国药业, 2011, 20(16):61-62.

[6] 国家质量监督检验检疫总局,国家标准化管理委员会. GB/T16292-2010 医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法[S]. 北京:中国标准出版社, 2010:3-9.  
[7] 国家质量监督检验检疫总局,国家标准化管理委员会. GB/T16294-2010 医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法[S]. 北京:中国标准出版社, 2010:1-7.  
[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:114-115.  
[9] 吴胜林,王懿睿,李绍婷,等. 静脉输液胶塞穿刺后不溶性微粒数研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2011, 13(5):45-46.  
[10] 毛璐,甄健存,陈志刚. 塑料及玻璃安瓿开启方法对注射剂不溶性微粒污染的影响[J]. 中国药事, 2005, 19(11):663-664.  
[11] 国家食品药品监督管理局. 药品生产质量管理规范:2010年修订[S]. 2011-01-17.  
[12] 秦锁娣. 静脉输液微粒的来源、危害及防范措施[J]. 哈尔滨医药, 2011, 31(5):380-381.  
[13] 吴秀荣,林焕泽,李桃,等. 5种中药注射液与输液配伍前后不溶性微粒变化[J]. 中国药业, 2012, 21(7):6-8.  
[14] 张琼. 输液微粒的危害及其污染预防的研究现状[J]. 中国实用护理杂志, 2011, 27(增刊):161.  
[15] 侯鹏高,吕长淮. 临床输液不洁微粒污染及对策的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(19):2898-2900.

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81473643);北京市科技计划项目(No.D161100005116005);北京市医院管理局临床技术创新项目(No.XMLX201410)

\* 硕士研究生。研究方向:肿瘤的中西医结合治疗。电话:010-52176673。E-mail:mayunfei2015@sina.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任医师,博士。研究方向:肿瘤的中西医结合治疗。电话:010-52176673。E-mail:wangxiaomin\_bhtcm@126.com

(收稿日期:2016-03-01 修回日期:2016-12-26)

(编辑:张元媛)

特意地选择致癌位点相结合并发生作用,使肿瘤细胞特异性凋亡,而不会波及肿瘤周围的正常组织细胞,这种新的治疗方式已取得了一定的疗效。吉非替尼是治疗晚期 NSCLC 常用的一种口服靶向药物,属于第一代单靶点可逆选择性表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKIs),通过抑制 EGFR 自身磷酸化而阻滞传导,抑制肿瘤细胞的增殖,并抗血管生成<sup>[3]</sup>,主要的受益对象为 EGFR 突变的 NSCLC 患者<sup>[4]</sup>。常见的不良反应为皮疹和腹泻,而间质性肺炎(ILD)是吉非替尼罕见却可以致命的严重不良反应。2003 年,Okamoto I 等<sup>[5]</sup>的研究首次报道了晚期 NSCLC 患者使用吉非替尼治疗致 ILD 的病例。吉非替尼治疗 NSCLC 的预后较差,与其相关的 ILD 的报道逐渐增多并引起临床重视,故吉非替尼治疗 NSCLC 致 ILD 的规范化诊断和有效治疗是一项亟待解决的临床难题。笔者查阅近年来国内外相关文献,就吉非替尼治疗 NSCLC 致 ILD 的研究进行归纳和总结,以期为该药临床应用提供参考。

## 1 吉非替尼的作用机制

吉非替尼是第一代 EGFR-TKIs,通过切断 EGFR 信号传递通路,抑制 EGFR 的激活,进而干扰肿瘤细胞增生过程中的信号传递,最终抑制肿瘤细胞的分裂、增殖和血管生成,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[6-7]</sup>。

## 2 吉非替尼的药动学和药效学特征

丁珏芳等<sup>[8]</sup>的研究显示,吉非替尼口服给药后吸收较慢,血浆峰浓度出现在给药后 3~5 h,终末半衰期为 41 h,每天给药 1 次可导致 2~8 倍的体内蓄积,给药 7~10 d 后可达到稳态。吉非替尼在体内组织中分布较广泛,稳态时的平均分布容积为 1 400 L,血浆蛋白结合率约为 90%。尤国皎等<sup>[9]</sup>的研究显示,健康受试者口服吉非替尼(250 mg)后,正常进食患者的药时曲线下面积(AUC)比禁食患者的降低 14%,提示食物可能对吉非替尼的 AUC 有轻微影响。吉非替尼在体内主要由细胞色素 P<sub>450</sub>(CYP)3A4 催化、代谢,并主要随粪便排泄<sup>[10]</sup>。

## 3 吉非替尼治疗 NSCLC 致 ILD

### 3.1 发病率

2003 年,美国食品与药物管理局(FDA)批准吉非替尼用于治疗 NSCLC,现已大量用于临床并取得了一定疗效<sup>[11]</sup>。Chou CL 等<sup>[12]</sup>的研究显示,全球接受吉非替尼治疗所致的 ILD 的发病率约为 1%,其在日本的发病率为 2.4%~8.3%,在美国和欧洲各国不足 1%。虽然吉非替尼引起 ILD 的发病率不高,75% 以上的 ILD 发生在吉非替尼使用后的 3 个月内<sup>[13]</sup>,但其病死率高达 50%<sup>[14]</sup>。Chang SC 等<sup>[15]</sup>的回顾性分析显示,接受吉非替尼治疗的 1 080 例 NSCLC 患者中,有 25 例(占 2.3%)出现 ILD。Gemma A<sup>[16]</sup>的队列研究发现,接受治疗的 NSCLC 患者在为期 12 周的随访观察期内,化疗药物引起 ILD 的

率为 2.1%,而吉非替尼引起 ILD 的发生率为 4.0%。由此可见,靶向药物吉非替尼相对于传统化疗药物,其引起的 ILD 的发生率较高。程军等<sup>[17]</sup>的研究汇总 2002—2015 年国内外 40 余篇吉非替尼治疗 NSCLC 致 ILD 的个案报道后发现,65% 的患者停药并给予激素、抗感染、吸氧等治疗后好转或恢复,但仍然有 35% 的患者经过积极治疗无效死亡。

### 3.2 发病机制

ILD 是一组主要累及肺间质、肺泡和(或)细支气管的肺部弥漫性实质性肺疾病,临床表现为活动性呼吸困难、限制性通气障碍、弥散功能降低和低氧血症,X 线胸片可见弥漫性浸润阴影和蜂窝状间质影。细胞毒性药物、抗菌药物、心血管药、中枢神经药、神经节阻滞药、甾体类抗炎药和口服降糖药等均可引起 ILD。抗肿瘤靶向药物吉非替尼是一种选择性 EGFR-TKIs,美国国家癌症综合网(NCCN)将 EGFR-TKIs 列为 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者标准的一线治疗方案<sup>[18]</sup>。目前,吉非替尼导致 ILD 的确切发病机制尚不完全清楚,可能为以下两方面:表皮生长因子是一种促细胞(包括正常细胞以及异常增殖的肿瘤细胞)分裂、增殖的主要因子,EGFR 是表皮生长因子细胞增殖和信号传导的受体,吉非替尼抑制肿瘤组织 EGFR 活性表达,同时也抑制了气管上皮细胞的生长以及对损伤的自我修复;吉非替尼引起机体免疫炎症反应失控,从而加重肺损伤<sup>[19]</sup>,其炎症反应表现为肺泡炎,肺泡、肺泡腔的炎症反应使肺实质和小气道受损,表现为肺功能损伤<sup>[20]</sup>。Namba T 等<sup>[21]</sup>的研究还发现,吉非替尼致 ILD 可能和其抑制热休克蛋白 70 表达有关,也有推测 ILD 的发生可能与肿瘤坏死释放出大量的肿瘤坏死因子有关。另外,具有致 ILD 高危因素(如吸烟史、放化疗史、感染史、合并肺部基础疾病、肺纤维化等)的患者,因有肺泡损伤基础,吉非替尼可增加诱发 ILD 的概率<sup>[22]</sup>。

### 3.3 临床诊断

吉非替尼引起的 ILD 主要临床表现为发热(52%)、干咳(47%)和呼吸困难(90%)<sup>[23]</sup>,大部分患者在给药后 1 个月内出现<sup>[24]</sup>。大部分 ILD 患者 X 线胸片或 CT 呈现双肺弥漫性浸润性阴影以及肺间质蜂窝状影,高分辨 CT 可细致地呈现肺组织和间质形态的结构变化和大体分布特点,现已成为 ILD 的重要诊断手段<sup>[25]</sup>。此外,肺活检是 ILD 重要的病理学诊断手段,但开胸和胸腔镜肺活检都是有创性检查,临床应用较少<sup>[26]</sup>。

### 3.4 治疗及预后

吉非替尼治疗 NSCLC 致 ILD 后的治疗尚无确切的指南可循,临床常根据经验治疗。早期炎症时期及时去除致病因素并对症治疗,患者可好转或恢复;若未得到及时控制,会形成不可逆的肺纤维化而威胁患者生命。

使用吉非替尼的NSCLC患者,尤其是存在致ILD高危因素的患者,出现不能用原发疾病解释的干咳、胸闷和气急时,应高度警惕并考虑ILD发生的可能性。确诊为吉非替尼致ILD的患者,应立即停用吉非替尼,同时避免其他可能致ILD的因素,大部分患者在停用吉非替尼后症状会减轻。其次,及时采用糖皮质激素控制病情,同时给予抗感染、止咳化痰、扩张支气管、纠正电解质紊乱、免疫支持等对症治疗,必要时给予插管辅助呼吸。

Suzuki R等<sup>[27]</sup>的研究认为,糖皮质激素是治疗ILD最有效的药品,可抑制炎症细胞,阻止肺纤维细胞的分化和增殖,有效抑制ILD向肺纤维化转变。糖皮质激素治疗初期为全身大剂量的冲击疗法,后为口服序贯的长期疗法,但初始剂量暂无统一规定,根据患者病情严重程度选择:症状较轻可口服地塞米松、泼尼松,或静脉滴注甲泼尼龙;症状较重则可静脉滴注大剂量甲泼尼龙(250 mg, qid), 3 d后改为常规剂量或口服;出现呼吸衰竭的患者,可给予甲泼尼龙(500~1 000 mg/d)<sup>[28]</sup>。Kuo LC等<sup>[29]</sup>报道了应用大剂量甲泼尼龙治疗吉非替尼致ILD的个案,患者出现严重呼吸衰竭,给予甲泼尼龙的初始剂量为120 mg/d,治疗效果不佳;增加剂量至500 mg/d后的第2天,患者呼吸困难等症状得到明显的改善。

熊桅等<sup>[30]</sup>报道的1例晚期肺癌患者使用吉非替尼第9天时,突发喘憋、烦躁、呼吸急促,血氧饱和度为61%。立即停用吉非替尼后给予甲强龙120 mg, q12 h,冲击治疗5 d后逐渐减少剂量,血氧饱和度恢复至95%。邓立春等<sup>[31]</sup>报道了1例吉非替尼致ILD的晚期肺鳞癌患者,初始方案为甲泼尼龙(240~500 mg/d)冲击治疗3 d后给予强的松30 mg, qd,随后逐渐减量,症状逐渐减轻,并推荐总疗程3~4周。使用糖皮质激素治疗ILD的过程中,需注意真菌感染<sup>[32]</sup>。

糖皮质激素治疗效果不佳或不耐受的吉非替尼致ILD的NSCLC患者,可考虑换用免疫抑制剂,或者糖皮质激素减量后加用免疫抑制剂<sup>[33]</sup>或细胞毒性药物(常用的药品有硫唑嘌呤、环孢素A等)<sup>[34]</sup>。治疗期间若发现低氧血症,应及时纠正,避免由于低氧血症持续时间过长导致肺不可逆性损伤<sup>[35]</sup>。阳俊等<sup>[36]</sup>的研究纳入特发性ILD患者50例,观察组患者给予环磷酰胺联合泼尼松,其临床总有效率(96%)明显高于仅用泼尼松的对照组(70%)( $P<0.05$ ),患者呼吸困难等临床症状得到明显改善,且无明显不良反应发生。

近年来,中医药在治疗ILD的临床研究中取得了一定疗效。谭彩等<sup>[37]</sup>报道的1例中医药治疗吉非替尼致ILD呼吸困难的患者,采用肺复方加减(六君子汤去陈皮加百合、黄芪、灵芝、枳壳、白花蛇舌草和半枝莲等)+清热解毒中成药西黄丸治疗后,患者呼吸困难症状得到缓

解,复查CT示ILD改变基本稳定。沈越<sup>[38]</sup>的研究纳入44例ILD患者,对照组患者给用常规化学药治疗,治疗组在对照组的基础上加用补肺益气、活血化痰的中药汤剂(组方为黄芪、丹参、太子参、郁金、桑白皮、黄芩、当归和杏仁等),结果显示治疗组患者的总有效率(100%)明显高于对照组(84.1%)( $P<0.05$ )。吴成见<sup>[39]</sup>的研究纳入66例ILD患者,对照组患者给予常规的化学药治疗,治疗组在对照组基础上加用活血化痰、益气补肺、软解散结的中药方剂(组方为鳖甲、当归、莪术、赤芍、三七、黄芪、紫河车、杏仁、浙贝、茯苓和川芎等),结果显示治疗组患者的总有效率(96.97%)明显高于对照组(75.76%)( $P<0.05$ ),且治疗组患者的不良反应发生率仅为6.06%,明显低于对照组(24.24%)( $P<0.05$ )。

#### 4 结语

综上所述,吉非替尼作为治疗晚期NSCLC的常用靶向药物,取得了一定临床疗效,但吉非替尼致ILD是罕见却致命的严重不良反应,确切的发病机制尚不清楚,临床需了解与其相关的高危因素。当吉非替尼治疗NSCLC致ILD确诊后,必须立即停用吉非替尼,及时给予糖皮质激素抑制ILD向肺纤维化转变,症状较严重者可先选择大剂量激素冲击疗法,而后改为常规剂量并逐渐减量;对糖皮质激素治疗效果不佳或者不耐受的患者,可考虑使用免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗,并同时给予对症治疗。为了增加疗效并改善患者生活质量、减轻不良反应,可在常规西医治疗的基础上联合补肺益气、活血化痰、软坚散结的中药治疗,以最大限度提高患者生存质量。临床应重视吉非替尼治疗NSCLC致ILD的严重不良反应,早预防、早发现、早诊断和早治疗。

#### 参考文献

- [1] Zheng R, Zeng H, Zhang S, et al. National estimates of cancer prevalence in China, 2011[J]. *Cancer Letters*, 2016, 370(1):33-38.
- [2] Lee SM, Khan I, Upadhyay S, et al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(11):1161-1170.
- [3] Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(3):169-181.
- [4] Cataldo VD, Gibbons DL, Perez-Soler R, et al. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(10):947-955.
- [5] Okamoto I, Fujii K, Matsumoto M, et al. Diffuse alveolar damage after ZD1839 therapy in a patient with non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2003, 40(3):339-342.
- [6] 贾守薇,刘韬,黄红兵. 治疗非小细胞肺癌的分子靶向药物的研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 24(32):3065-3065.

- [7] 侯远鑫. 微透析技术应用于吉非替尼的药动力学研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2014.
- [8] 丁瑛芳, 钟大放. 小分子酪氨酸激酶抑制剂的临床药代动力学研究[J]. 药学学报, 2013, 48(7):1080-1090.
- [9] 尤国皎, 乔逸, 文爱东. 4种常用酪氨酸激酶抑制剂的药理学特征[J]. 中国药房, 2016, 27(13):1854-1856.
- [10] Li J, Zhao M, He P, *et al.* Differential metabolism of gefitinib and erlotinib by human cytochrome P<sub>450</sub> enzymes [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(12):3731-3737.
- [11] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10):947-957.
- [12] Chou CL, Ko HW, Wang CW, *et al.* Erlotinib-associated near-fatal interstitial pneumonitis in a patient with relapsed lung adenocarcinoma[J]. *Chang Gung Med J*, 2010, 33(1):100-105.
- [13] Min JH, Lee HY, Lim H, *et al.* Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: a review on current insight[J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2011, 68(5):1099-1109.
- [14] 肖锋, 张为民. 分子靶向药物少见不良反应及对策[J]. 癌症进展, 2011, 9(3):284-288.
- [15] Chang SC, Chang CY, Chang SJ, *et al.* Gefitinib-related interstitial lung disease in Taiwanese patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(1):55-61.
- [16] Gemma A. Drug-induced interstitial lung disease (DILD) in molecular targeted therapy[J]. *Int J Clin Oncol*, 2012, 17(6):533.
- [17] 程军, 叶根深. 吉非替尼致间质性肺病49例文献分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(2):145-148.
- [18] 王振亚, 马长武. 晚期非小细胞肺癌分子靶向治疗的新进展[J]. 中国医药指南, 2016, 14(5):31-33.
- [19] 高璇, 李智平. 吉非替尼致间质性肺疾病及其防治[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(3):165-168.
- [20] Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(7):1339-1350.
- [21] Namba T, Tanaka K, Hoshino T, *et al.* Suppression of expression of heat shock protein 70 by gefitinib and its contribution to pulmonary fibrosis[J]. *PloS One*, 2011, 6(11):e27296.
- [22] Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, *et al.* Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(16):2549-2556.
- [23] Chi DC, Brogan F, Turenne I, *et al.* Gemcitabine-induced pulmonary toxicity[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(9):4147-4149.
- [24] 高宝安, 张凌云, 陈世雄, 等. 吉非替尼致间质性肺疾病2例并文献复习[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(5):513-515.
- [25] Park SC, Tan J, Wang X, *et al.* Computer-aided detection of early interstitial lung diseases using low-dose CT images[J]. *Phys Med Biol*, 2011, 56(4):1139-1153.
- [26] 曹志伟, 金时, 于雁. 肺癌相关治疗与间质性肺病[J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(5):267-272.
- [27] Suzuki R, Hasegawa Y, Baba K, *et al.* A phase II study of single-agent gefitinib as first-line therapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(11):1599-1603.
- [28] Seto T, Seki N, Uematsu K, *et al.* Gefitinib-induced lung injury successfully treated with high-dose corticosteroids [J]. *Respirology*, 2006, 11(1):113-116.
- [29] Kuo LC, Lin PC, Wang KF, *et al.* Successful treatment of gefitinib-induced acute interstitial pneumonitis with high-dose corticosteroid: a case report and literature review[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(1):79-82.
- [30] 熊桅, 朱振刚. 疑似吉非替尼相关性急性间质性肺炎1例报告并文献复习[J]. 中国社区医师, 2016, 32(10):182-183.
- [31] 邓立春, 张瑶, 沈伟生. 吉非替尼治疗厄洛替尼致间质性肺炎后进展的晚期肺鳞癌1例[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(1):86-87.
- [32] Moghadam-Kia S, Werth VP. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects[J]. *Int J Dermatol*, 2010, 49(3):239-248.
- [33] Kobayashi A, Okamoto H. Treatment of interstitial lung diseases associated with connective tissue diseases[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012, 5(2):219-227.
- [34] Huang Y, Liu C, Liu C, *et al.* Low absolute lymphocyte count and addition of rituximab confer high risk for interstitial pneumonia in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2011, 90(10):1145-1151.
- [35] 高应勤, 冯水土, 陈毅德. 吉非替尼治疗晚期肺癌不良反应35例分析[J]. 福建医药杂志, 2010, 32(2):122-123.
- [36] 阳俊, 胡克. 环磷酰胺联合泼尼松治疗特发性间质性肺炎50例疗效评价[J]. 中国药业, 2016, 25(3):32-35.
- [37] 谭彩, 蒋益兰. 中医药干预EGFR-TKIs所致间质性肺炎呼吸困难1例报告[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(2):95-96.
- [38] 沈越. 中药治疗44例间质性肺炎的临床效果分析[J]. 中医临床研究, 2012, 4(6):79-80.
- [39] 吴成见. 中西医结合治疗间质性肺炎临床研究[J]. 四川中医, 2015, 33(4):66-68.

(收稿日期:2016-07-27 修回日期:2016-12-30)

(编辑:陶婷婷)