

吉西他滨低剂量延时输注的研究进展

赵德华¹, 楚明明², 陈静¹, 龚晶森¹, 孙丽琼¹, 罗文¹, 曹莉莎¹, 刘真宏¹, 王继生^{1*} (1.绵阳市第三人民医院临床药学科, 四川 绵阳 621000; 第三军医大学第二附属医院临床药学科, 重庆 400037)

摘要: 吉西他滨(gemcitabine, GEM)为抗嘧啶核苷酸代谢类药物。目前, GEM 的标准给药方式为 1 000~1 250 mg·m⁻², 30 min 静脉快速输注。但是, 药理学研究表明, GEM 延时输注可使细胞内有活性的 GEM 三磷酸盐达到最佳的蓄积速度, 提示 GEM 延时输注在药动学方面要优于 30 min 快速输注。故本文对 GEM 低剂量延时输注的相关研究进行综述, 以期临床用药提供相关依据。

关键词: 吉西他滨; 低剂量; 快速输注; 延时输注; 药动学

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)07-1107-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.07.036

引用本文: 赵德华, 楚明明, 陈静, 等. 吉西他滨低剂量延时输注的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(7): 1107-1111.

Research Progress of Prolonged Low-dose Infusion for Gemcitabine

ZHAO Dehua¹, CHU Mingming², CHEN Jing¹, GONG Jingmiao¹, SUN Liqiong¹, LUO Wen¹, CAO Lisha¹, LIU Zhenhong¹, WANG Jisheng^{1*} (1.Department of Clinical Pharmacy, The Third Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, China; 2.Department of Clinical Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT: Gemcitabine(GEM) is a kind of anti-pyrimidine nucleotide metabolism drug. At present, the standard dose of GEM is 1 000~1 250 mg·m⁻², intravenous infusion for 30 min. However, pharmacological studies have shown that GEM with prolonged infusion can improve the accumulation rate of GEM triphosphate(dFdCTP), suggesting that prolonged infusion of GEM is superior to 30 min infusion in pharmacokinetics. This paper review the related research of GEM with prolonged low-dose infusion in order to provide the basis for it's clinical medication.

KEY WORDS: Gemcitabine; low-dose; rapid infusion; prolonged infusion; pharmacokinetics

吉西他滨(gemcitabine, GEM)是一种细胞周期特异性抗嘧啶核苷酸代谢类药物, 主要作用于 S 期细胞, 对多种实体肿瘤都具有良好的疗效^[1], 如肺癌、鼻咽癌、胰腺癌等。目前, GEM 标准剂量 (1 000~1 250 mg·m⁻²)30 min 输注是美国国家癌症综合网络^[2](National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和欧洲肿瘤学会^[3](European Society for Medical Oncology, ESMO)等相关指南推荐的标准给药方式, 但药动学研究^[4]表明 GEM 延时输注要优于 30 min 输注, 相关临床研究^[5-14]也证实了低剂量延时输注 GEM 在疗效上与标准剂量 30 min 输注相当, 且耐受性良好。为了评估 GEM 低剂量延时输注的有效性和安全性, 本文对相关文献进行检索和整理, 以期临床提供依据。

1 药动学

GEM 是一种前体药物, 在细胞内需要通过脱

氧胞苷激酶(deoxycytidine kinase, DCK)的作用转化为具有抗肿瘤活性的二磷酸化合物(dFdCDP)和三磷酸(dFdCTP)化合物^[4]。静脉给药后, GEM 及其代谢产物主要以二室模型进行消除, 其人体药动学参数见表 1~2。在 GEM 的活化过程中, DCK 是限速酶, 当 GEM 的血药浓度达到 15~20 μmol·L⁻¹时, DCK 已达到饱和。而 GEM 以 1000 mg·m⁻², 30 min 静脉输注给药时, 其血药浓度在大多数时间超过了 DCK 的饱和浓度。此时再增加 GEM 的血药浓度也不能增加 dFdCDP 和 dFdCTP 的生成^[15]。故短时冲量给药并非是 GEM 最佳的给药方法, 而延长输注时间却能提高药物的活化效率^[16-17]。

2 最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)和最大输注时间(maximum tolerated infusion time, MTIT)

增加 GEM 的输注时间可能会增加 GEM 的不

作者简介: 赵德华, 男, 硕士, 药师 Tel: 18781171585

E-mail: zhaodehua1000@163.com

*通信作者: 王继生, 女, 博士, 主任药师

Tel: (0816)2278591 E-mail: 519425004@qq.com.

不良反应, 因此, 延时输注 GEM 时, 应考虑患者的 MTD 和 MTIT。Pollera 等^[18]进行了一项 I 期临床试验来研究延时输注 GEM 的 MTD 和 MTIT, 研究的剂量分别为 300 和 875 mg·m⁻²。根据患者对不良反应的耐受情况来增加输注时间。结果显示, 875 mg·m⁻²组的输注时间在 1 h 之后因不良反应不能耐受未再继续增加, 而 300 mg·m⁻²组可增加至 6 h。在有效性方面, 两剂量组在统计学上无显著性差异。

表 1 GEM 药动学参数^[4]

Tab. 1 GEM pharmacokinetic results^[4]

GEM	300 mg·m ⁻² , 300 mg·m ⁻² , 300 mg·m ⁻² , 1 000 mg·m ⁻² ,			
	1 h	2 h	3 h	0.5 h
C _{max} /mg·L ⁻¹	3.10	2.35	1.33	14.97
AUC/mg·h·L ⁻¹	3.55	3.81	3.12	10.75
K _{el} /h ⁻¹	2.10	1.87	2.31	2.36
t _{1/2} /h	0.33	0.37	0.30	0.29
MRT/h	0.58	0.51	0.63	0.39
CI/h ⁻¹	150.61	124.39	177.72	132.26
V _z /L	57.71	61.66	76.78	56.60
V _{ss} /L	86.80	64.98	111.38	51.14

表 2 dFdCTP 药动学参数^[4]

Tab. 2 dFdCTP pharmacokinetic results^[4]

dFdCTP	300 mg·m ⁻² , 300 mg·m ⁻² , 300 mg·m ⁻² , 1 000 mg·m ⁻² ,			
	1 h	2 h	3 h	0.5 h
C _{max} /μmol·L ⁻¹	35.78	50.09	68.60	26.40
AUC/μmol·L ⁻¹ ·h	226.67	408.41	535.71	284.64

表明 GEM 300 mg·m⁻²延时输注的 MTIT 为 6 h。Schmid 等^[19]同样进行了一项 I 期临床试验, 21 例肿瘤患者随机分配至 3 个不同剂量组, 剂量

表 3 GEM 低剂量延时输注用于治疗恶性肿瘤

Tab. 3 Low dose prolonged infusion of GEM for the treatment of malignant tumors

肿瘤类别	样本量	研究方案	研究结果
NSCLC ^[6]	249	对照组 GEM 1 250 mg·m ⁻² , 输注 30 min, d1, d8 实验组 GEM 250 mg·m ⁻² , 输注 6 h, d1, d8 2 组均联合顺铂 75 mg·m ⁻²	2 组有效性无统计学差异, 实验组的不良反应高于对照组, 但 2 组的严重不良反应均较为少见。
恶性胸膜间皮瘤 ^[12]	78	GEM 250 mg·m ⁻² , 输注 6 h, d1, d8 联合顺铂 75 mg·m ⁻²	客观缓解率, 无进展生存期, 总生存期, 分别为 57.1%, 9 和 17 个月, 3/4 级不良反应发生率较低。
膀胱癌 ^[22]	120	对照组 GEM 1 250 mg·m ⁻² , 输注 30 min, d1, d8 实验组 GEM 250 mg·m ⁻² , 输注 6 h, d1, d8 2 组均联合顺铂 70 mg·m ⁻²	2 组的有效性和 3/4 级不良反应均无统计学差异。
鼻咽癌 ^[25]	26	GEM 250 mg·m ⁻² , 输注 6 h, d1, d8 联合奈达铂 80 mg·m ⁻²	客观缓解率为 81%, 1 年生存率为 58%, 未观察到 3/4 级不良反应。
胰腺癌 ^[28]	18	GEM 100 mg·m ⁻² , 输注 24 h, d1, d8	客观缓解率为 17%, 无进展生存期为 4.4 个月, 3 级中性粒细胞和血小板减少均为 6%。
转移性乳腺癌 ^[29]	20	GEM 250 mg·m ⁻² , 输注 6 h, d1, d8	客观缓解率为 25%, 无进展生存期为 6.3 个月, 3 级白细胞减少发生率为 15%。
软组织肉瘤 ^[31]	18	GEM 200~250 mg·m ⁻² , 输注 6 h, d1, d8	2 例缓解, 6 例稳定, 9 例进展, 1 例死亡, OS 为 8 个月, 不良反应轻。

分别为 350 mg·m⁻²(n=6), 400 mg·m⁻²(n=10)和 450 mg·m⁻²(n=5), 3 组的输注时间均为 4 h, 并于 d1, d8, d15 给药, 28 d 重复。结果显示 350 mg·m⁻²组均完成了所有治疗, 且未出现剂量限制性毒性 (dose limiting toxicities, DLTs)。而 400 mg·m⁻²组和 450 mg·m⁻²组分别出现了 2 例和 4 例 DLTs。提示 GEM 持续 4 h 输注的最大耐受剂量为 400 mg·m⁻²。Zwitter 等^[8]对 GEM 持续 6 h 输注进行了一项 I~II 期临床试验, 共有 61 例 NSCLC 患者纳入该项研究, GEM 剂量分别为 130, 170, 210 和 250 mg·m⁻², 结果显示, 130~250 mg·m⁻²剂量范围内, 不良反应无剂量相关性, 且均可耐受。Anderson 等^[20]对 GEM 持续 24 h 输注的 MTD 进行了研究, 研究剂量分别为 10, 20, 40, 80, 120, 180, 210 mg·m⁻²。结果显示, GEM 延时 24 h 输注的 MTD 为 180 mg·m⁻², 而 DLTs 主要表现为中性粒细胞减少和嗜睡。

由上述的临床研究可知, GEM 延时 4 h 输注的 MTD 为 400 mg·m⁻², GEM 延时 6 h 输注的 MTD 为 300 mg·m⁻², 而延时 24 h 输注的 MTD 为 180 mg·m⁻²。

3 GEM 低剂量延时输注用于治疗恶性肿瘤

与 GEM 标准剂量 30 min 快速输注相比, GEM 低剂量延时输注同样具有较好的疗效和良好的耐受性, 且可节约经济成本, 能减轻患者的经济负担。本文综述了相关的临床研究, 并对文献进行整理, 结果见表 3。

3.1 NSCLC

GEM 联合铂类为治疗 NSCLC 的标准一线化疗方案之一。相关指南^[2-3]推荐的给药方法为 GEM 1 000~1 250 mg·m⁻², 滴注 30 min, d1, d8, d15, 28 d 重复。然而, 相关研究表明低剂量延时输注 GEM 同样可得到良好的有效性和耐受性。Beniwal 等^[9]将 60 例 III_B/IV 期 NSCLC 患者随机分为实验组和对照组, 实验组给予 GEM 350 mg·m⁻², 输注 6 h, d1, d8; 对照组给予 GEM 1 000 mg·m⁻², 滴注 30 min, d1, d8。2 组均联合卡铂(AUC=5, d1), 21 d 重复, 化疗 4~6 周期。结果显示, 对照组与实验组的客观缓解率(overall response rate, ORR)为 40%和 33.3%, 总生存期(verall survival, OS)为 9.7 和 10.7 个月, 无进展生存期(progression free survival, PFS)为 5.5 和 5.4 个月, 1 年生存率为 33.7%和 36.6%, 2 组的 3/4 级的不良反应均较低, 提示 2 组的疗效与不良反应相当。Zwitter 等^[6]进行了一项 II 期临床试验, 共 249 例 NSCLC 患者被纳入该项研究, 研究随机分为 2 组, 对照组(*n*=125)给予 GEM 1 250 mg·m⁻², 滴注 30 min, d1, d8; 实验组(*n*=124)给予 GEM 250 mg·m⁻², 输注 6 h, d1, d8, 2 组均联合顺铂(75 mg·m⁻², d2), 21 d 重复, 化疗 4 周期。结果对照组与实验组的 ORR 为 32.8%和 46.8%, OS 为 10.1 和 10 月, PFS 为 5.5 和 6 月, 1 年生存率为 46.6%和 41.1%, 实验组的 2/3 级骨髓抑制和消化道反应略高于对照组, 2 组的 4 级不良反应罕见。提示 2 组的疗效相当, 但实验组的不良反应稍高于对照组。Wu 等^[11]将 GEM(250 mg·m⁻², 输注 6 h, d1, d8)联合卡铂(AUC=5, d1)用于身体状况较差的 III_B/IV 期 NSCLC 患者。结果 ORR 为 62.2%, OS 为 14 个月, PFS 为 7 个月, 3/4 级中性粒细胞和血小板减少的发生率均为 10.3%, 消化道反应较轻。提示低剂量延时输注 GEM 对于身体状况较差的患者是一个较好的选择。

3.2 恶性胸膜间皮瘤

GEM 联合顺铂为治疗恶性胸膜间皮瘤的一线化疗方案之一, GEM 标准的给药方式为标准剂量 30 min 快速输注。Kovac 等^[12]进行了一项关于低剂量延时输注 GEM 的 II 期临床试验, 共有 78 例恶性胸膜间皮瘤患者被纳入该项研究, 所有患者均给予 GEM(250 mg·m⁻², 输注 6 h, d1, d8)联合顺铂(75 mg·m⁻², d2), 21 d 重复。78 例患者的 ORR,

PFS, OS 分别为 57.1%, 9 和 17 个月, 在 3/4 级的不良反应中, 贫血, 中性粒减少, 恶心呕吐的发生率为分别 2.6%, 23.1%, 1.3%。提示低剂量延时输注 GEM 安全、有效、经济, 但需要更大规模的临床研究来进行验证。Arrieta 等^[13]同样进行了一项 II 期临床试验, 共有 39 例 III/IV 期的恶性胸膜间皮瘤患者被纳入研究, 所有患者均给予 GEM (250 mg·m⁻², 输注 6 h, d1, d8)联合顺铂(35 mg·m⁻², d1, d8), 21 d 重复。结果 ORR 为 53.8, PFS 为 6.9 个月, OS 为 20.7 个月, 在 3/4 级的不良反应中, 贫血, 中性粒细胞减少, 血小板减少的发生率分别为 12.2%, 24.4%, 14.7%。提示低剂量延时输注 GEM 有效性高, 不良反应可耐受且成本较低, 可以作为低收入人群的选择。

3.3 膀胱癌

在晚期或转移性膀胱癌患者中, GEM 联合顺铂为指南^[21]推荐的一线化疗方案之一。为了评估低剂量延时输注 GEM 的有效性和安全性, Haggag 等^[22]进行了一项随机对照的 II 期临床试验。共有 120 例诊断为 III/IV 期膀胱癌的患者被纳入该项研究, 并随机分为实验组与对照组, 对照组(*n*=60)给予 GEM 1 250 mg·m⁻², 滴注 30 min, d1, d8; 实验组(*n*=60)给予 GEM 250 mg·m⁻², 输注 6 h, d1, d8。2 组均联合顺铂(70 mg·m⁻², d2), 21 d 重复。结果实验组和对照组的 ORR 分别为 41.7%和 33.3%(*P*=0.37), PFS 分别为 26 和 24 个月(*P*=0.4), OS 分别为 12 和 16 个月(*P*=0.8), 1 年生存率分别为 49.9%和 54.7%(*P*=0.8)。在 3/4 级的不良反应中, 实验组与对照组贫血, 中性粒细胞减少, 血小板减少, 恶心呕吐的发生率分别为 15%和 23%(*P*=0.48), 10%和 17%(*P*=0.42), 15%和 7%(*P*=0.54), 10%和 10%(*P*=1)。由结果可知, 2 组的有效性和 3/4 级不良反应均无统计学差异, 而实验组在一定程度上能节约药物的使用量, 具有经济学上的优势。Khaled 等^[23]同样进行了一项 II 期临床试验, 57 例 III/IV 期膀胱癌患者均给予 GEM(250 mg·m⁻², 输注 6 h, d1, d8)联合顺铂(70 mg·m⁻², d2), 21 d 重复。57 例患者的 ORR 为 59.4%, PFS 与 OS 分别为 7.2 和 11.5 个月, 3/4 级不良反应中, 贫血, 中性粒细胞减少, 血小板减少以及恶心呕吐的发生率分别为 10.5%, 7%, 2%和 2%。提示低剂量延时输注 GEM 对晚期膀胱癌患者具有良好的疗效和耐受性。

3.4 鼻咽癌

一项比较 GEM 联合顺铂(GP)与氟尿嘧啶联合顺铂(FP)用于治疗复发或转移鼻咽癌的疗效和安全性的开放、随机、多中心的 III 期临床试验^[24]结果表明, GP 组和 FP 组的 ORR, PFS, OS 分别为 64.1%和 42%, 6.8 和 5.7 个月, 29.1 和 20.9 个月。在不良反应方面, GP 组最常见的 3/4 级不良反应为白细胞减低(21.1%)和血小板减少(11.1%), 而 FP 组则为黏膜炎(12.9%)。从研究结果可知, GP 组在疗效上具有显著的优势。为评价低剂量延时输注 GEM 用于治疗转移性鼻咽癌的有效性和安全性, 管慧红等^[25]进行了一项临床研究。26 例复发或转移性鼻咽癌患者均给予 GEM(250 mg·m⁻², d1, d8, 持续输注 6 h)联合奈达铂(80 mg·m⁻², d2, 输注 2 h), 28 d 重复。结果表明, 26 例患者的 ORR 为 81%, PFS 为 7 个月, 1 年生存率为 58%。1/2 级白细胞减少, 血小板减少, 胃肠道反应的发生率分别为 54%, 39%和 23%, 未观察到 3/4 级不良反应。提示低剂量延时输注 GEM 联合奈达铂对晚期或转移性的鼻咽癌患者具有良好的疗效, 且不良反应可耐受。

3.5 胰腺癌

根据 NCCN 胰腺癌实践指南推荐, GEM 为局部晚期(不能手术切除)或转移性胰腺癌的标准治疗方案^[26], 指南推荐 GEM 的用法主要有 2 种, 分别是标准剂量 30 min 快速输注和标准剂量固定速率输注(10 mg·m⁻²·min⁻¹)^[27]。为了研究 GEM 低剂量延时输注用于治疗胰腺癌的有效性和安全性, Eckel 等^[28]进行了一项 II 期临床试验, 18 例胰腺癌患者均给予 GEM(100 mg·m⁻², 持续输注 24 h, d1, d8, d15, 28 d 重复)。研究结果的 ORR 为 17%, PFS 为 4.4 个月, 3 级中性粒细胞和血小板减少均为 6%, 提示胰腺癌患者可从 GEM 100 mg·m⁻², 持续输注 24 h 的治疗中获益。

3.6 转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)

GEM 可用于治疗雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 和孕激素受体 (progesterone Receptor, PR)阴性或经内分泌治疗失败的 MBC。Schmid 等^[29]进行了一项关于 GEM 低剂量延时输注用于治疗 MBC 的 II 期临床试验, 20 例 MBC 患者均给予 GEM(250 mg·m⁻², 输注 6 h, d1, d8, d15, 28 d 重复)。结果 ORR 为 25%, PFS 为 6.3 个月, 3 级白细胞减少和转氨酶升高的发生率均为

15%。提示 GEM 250 mg·m⁻², 输注 6 h 用于治疗 MBC 具有较好的有效性和安全性。在另外一项 II 期临床试验中^[30], 26 例 MBC 患者均给予 GEM(350 mg·m⁻², 输注 4 h, d1, d8)联合长春瑞滨(25 mg·m⁻², d1, d8), 于 21 d 重复。结果 ORR 为 30.4%, PFS 为 4.6 个月, OS 为 14.5 个月, 3/4 级中性粒细胞减少的发生率为 42%, 其他不良反应均较为轻微, 结果提示, 该联合方案可作为 MBC 的二线化疗手段。

3.7 软组织肉瘤

Späth-Schwalbe 等^[31]进行了一项关于 GEM 低剂量延时输注用于治疗软组织肉瘤的 II 期临床试验, 被纳入的 18 例患者均为治疗失败或肿瘤进展的患者。开始阶段, 所有患者均给予 GEM (200 mg·m⁻², 输注 6 h, d1, d8, d15, 28 d 重复), 若肿瘤稳定且耐受性良好, 则剂量增加至 250 mg·m⁻²。结果 2 例缓解, 6 例稳定, 9 例进展, 1 例死亡, OS 为 8 个月, 主要不良反应为中性粒细胞减少和肝毒性, 但发生率较低。结果提示对于经治疗失败的晚期软组织肉瘤患者, GEM 低剂量延时输注具有较好的疗效和耐受性。

4 结论与展望

GEM 为细胞周期特异性抗代谢类药物, 其抗肿瘤作用为时间依赖性, 目前, GEM 的给药方式主要有 3 种, 分别是标准剂量 30 min 快速输注, 标准剂量固定速率输注以及低剂量延时输注。标准剂量 30 min 快速输注是目前标准的给药方式, 但相关的临床研究结果表明低剂量延时输注同样具有良好的有效性和安全性, 且能节约用药成本。然而, 上述研究多为单臂研究, 只有在 NSCLC 病种中有少量的随机对照研究和一项 meta 分析研究^[32]。因此, 若要将该给药方式进一步广泛应用于临床, 则需要更大规模的开放、随机、多中心临床试验来评估该给药方式的有效性和安全性。

REFERENCES

- [1] SUN H Y, XU F H, GUO R R. Gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(7): 884-890.
- [2] 美国国立综合癌症网络. NCCN 非小细胞肺癌实践指南[S]. 2016: 1-168.
- [3] 欧洲肿瘤内科学会. ESMO 非小细胞肺癌专家共识[S]. 2014: 1-13.
- [4] CATTEL L, AIROLDI M, DELPRINO L, et al.

- Pharmacokinetic evaluation of gemcitabine and 2',2'-difluorodeoxycytidine-5'-triphosphate after prolonged infusion in patients affected by different solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17 (Suppl5): 142-147.
- [5] MARTINA V, MATJAZ Z, TANJA B, et al. Induction gemcitabine in standard dose or prolonged low-dose with cisplatin followed by concurrent radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II clinical trial [J]. *Radiol Oncol*, 2014, 48(4): 369-380.
- [6] ZWITTER M, KOVAC V, SMRDEL U, et al. Gemcitabine in Brief versus Prolonged Low-Dose Infusion, both Combined with Cisplatin, for Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Randomized Phase II Clinical Trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(9): 1148-1155.
- [7] ZWITTER M, KOVAC V, RAJER M, et al. Two schedules of chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer in poor performance status: a phase II randomized trial [J]. *Anticancer Drugs*, 2010, 21(6): 662-668.
- [8] ZWITTER M, KOVAC V, SMRDEL U, et al. Phase I-II trial of low-dose gemcitabine in prolonged infusion and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Drugs*, 2005, 16(10): 1129-1134.
- [9] BENIWAL S K, PATEL K M, SHUKLA S, et al. Gemcitabine in brief versus prolonged low-dose infusion, both combined with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer [J]. *Indian J Cancer*, 2012, 49(2): 202-208.
- [10] GUAN H H, YANG H K, ZHOU L, et al. Clinical efficacy of low-dose gemcitabine in prolonged infusion plus nedaplatin for advanced/metastatic non-small cell lung cancer patients [J]. *Anti-tumor Pharm*, 2014, 4(4): 277-281.
- [11] WU Z Y, GUAN H H, LIN Z X, et al. Combination of low-dose gemcitabine in 6-hour infusion and carboplatin is a favorable option for patients in poor performance status with advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Chemother*, 2014, 26(5): 306-311.
- [12] KOVAC V, ZWITTER M, RAJER M, et al. A phase II trial of low-dose gemcitabine in a prolonged infusion and cisplatin for malignant pleural mesothelioma [J]. *Anticancer Drugs*, 2012, 23(2): 230-238.
- [13] ARRIETA O, LÓPEZ-MACÍAS D, MENDOZA-GARCÍA V O, et al. A phase II trial of prolonged, continuous infusion of low-dose gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced malignant pleural mesothelioma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(5): 975-982.
- [14] PATEL S R, GANDHI V, JENKINS J, et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation [J]. *Clin Oncol*, 2001, 19(15): 3483-3489.
- [15] KIANI A, KOHNE CH, FRANZ T, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine in a patient with end-stage renal disease: effective clearance of its main metabolite by standard hemodialysis treatment [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003, 51(3): 266-270.
- [16] METHAROM E, GALETTIS P, MANNERS S, et al. The pharmacological advantage of prolonged dose rate gemcitabine is restricted to patients with variant alleles of cytidine deaminase c. 79A>C [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2011, 7(1): 65-74.
- [17] GRIMISON P, GALETTIS P, MANNERS S, et al. Randomized crossover study evaluating the effect of gemcitabine infusion dose rate: evidence of auto-induction of gemcitabine accumulation [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(36): 5704-5709.
- [18] POLLERA C F, CERIBELLI A, CRECCO M, et al. Prolonged infusion gemcitabine: a clinical phase I study at low- (300 mg/m²) and high-dose (875 mg/m²) levels [J]. *Invest New Drugs*, 1997, 15(2): 115-121.
- [19] SCHMID P, SCHWEIGERT M, BEINERT T, et al. Prolonged infusion of gemcitabine in advanced solid tumors: a phase-I-study [J]. *Invest New Drugs*, 2005, 23(2): 139-146.
- [20] ANDERSON H, THATCHER N, WALLING J, et al. A phase I study of a 24 hour infusion of gemcitabine in previously untreated patients with inoperable non-small-cell lung cancer [J]. *British J Cancer*, 1996, 74(3): 460-462.
- [21] 美国国立综合癌症网络. NCCN 膀胱癌实践指南[S]. 2016: 1-82.
- [22] HAGGAG R, FARAG K, ABU-TALEB F, et al. Low-dose versus standard-dose gemcitabine infusion and cisplatin for patients with advanced bladder cancer: a randomized phase II trial—an update [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1): 1-6.
- [23] KHALED H, EMARA M E, GAAFAR R M, et al. Primary chemotherapy with low-dose prolonged infusion gemcitabine and cisplatin in patients with bladder cancer: A Phase II trial [J]. *Urol Oncol*, 2008, 26(2): 133-136.
- [24] ZHANG L, HUANG Y, HONG S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2016, 388(10054): 1883-1893.
- [25] GUAN H H, YANG H K, ZHOU L, et al. Clinical observation prolonged infusion of low-dose gemcitabine combined with nedaplatin in treatment of recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *New Med(新医学)*, 2014, 45(8): 555-557.
- [26] 美国国立综合癌症网络. NCCN 胰腺癌实践指南[S]. 2016: 1-125.
- [27] QIU M T, DING X X, HU J W, et al. Fixed-dose rate infusion and standard rate infusion of gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of six trials [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 70(6): 861-873.
- [28] ECKEL F, SCHMELZ R, ERDMANN J, et al. Phase II trial of a 24-hour infusion of gemcitabine in previously untreated patients with advanced pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cancer Invest*, 2003, 21(5): 690-694.
- [29] SCHMID P, AKRIVAKIS K, FLATH B, et al. Phase II trial of gemcitabine as prolonged infusion in metastatic breast cancer [J]. *Anticancer Drugs*, 1999, 10(7): 625-631.
- [30] SCHMID P, HEILMANN V, SCHULZ C O, et al. Gemcitabine as prolonged infusion and vinorelbine in anthracycline and/or taxane pretreated metastatic breast cancer: a phase II study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2005, 131(9): 568-574.
- [31] SPÄTH-SCHWALBE E, GENVRESSE I, KOSCHUTH A, et al. Phase II trial of gemcitabine in patients with pretreated advanced soft tissue sarcomas [J]. *Anticancer Drugs*, 2000, 11(5): 325-328.
- [32] ZHAO D H, CHU M M, CHEN J, et al. Meta-analysis of gemcitabine at 30 min standard-dose infusion versus prolonged low-dose infusion for advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2017, 26(10): 763-770.

收稿日期: 2017-07-15

(本文责编: 李艳芳)