

# 纳武利尤单抗注射液临床应用的合理性与安全性研究<sup>△</sup>

任文静\*, 张婉璐, 付桂英<sup>#</sup>(中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科, 北京 100071)

中图分类号 R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)03-0370-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.03.025

**摘要** 目的:探讨纳武利尤单抗注射液的临床应用合理性及安全性。方法:收集2017年1月至2020年6月中国人民解放军总医院第五医学中心(南院区)使用纳武利尤单抗注射液的患者资料,依据药品说明书及最新指南,对纳武利尤单抗注射液的临床使用合理性进行分析与评价,并观察不良反应发生情况。结果:2017年1月至2020年6月该院使用纳武利尤单抗注射液的患者累计60例,共使用纳武利尤单抗注射液291例次,人均治疗4.85个周期。其中,符合药品说明书适应症或权威指南推荐的病例共49例(占81.67%)。纳武利尤单抗注射液的用法与用量基本合理。不良反应发生率为40.00%(24/60),以1—2级不良反应居多,无需处理或经对症治疗即可好转;严重不良反应8例(占13.33%),其中免疫相关性肺炎高达4例(占6.67%)。结论:该院纳武利尤单抗注射液的使用基本遵循了药品说明书适应症或指南推荐,但仍存在超国内药品说明书适应症的情况,临床使用中应注意按照医院规定进行备案,并落实知情同意。纳武利尤单抗注射液的严重不良反应发生率较高,尤其是免疫相关性肺炎,可能与肺癌患者占比较高有关,也可能与联合用药有关,不除外既往临床研究低估了该药免疫性肺炎的发生率,临床使用过程中需加强监护。

**关键词** 纳武利尤单抗;合理性;安全性

## Rationality and Safety Evaluation of Clinical Application of Nivolumab Injection<sup>△</sup>

REN Wenjing, ZHANG Wanlu, FU Guiying (Dept. of Pharmacy, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the rationality and safety evaluation of clinical application of nivolumab injection. **METHODS:** Data of patients with nivolumab injection in the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital (South Hospital Area) from Jan. 2017 to Jun. 2020 were collected. According to drug instructions and latest guidelines, the rationality of clinical application of nivolumab injection was analyzed and evaluated, and the occurrence of adverse drug reactions was observed. **RESULTS:** From Jan. 2017 to Jun. 2020, a total of 60 patients in this hospital received nivolumab injection for 291 case-times, with an average treatment duration of 4.85 cycles per capita. A total of 49 cases (81.67%) met the indications in the drug instructions or recommendations of guidelines. The usage and dosage of nivolumab injection were basically rational. The incidence of adverse drug reactions was 40.00% (24/60), most of which were grade 1 to grade 2, and could be improved without treatment or with symptomatic treatment. There were 8 cases of severe adverse drug reactions (13.33%), including 4 cases (6.67%) of immune-related pneumonia. **CONCLUSIONS:** The application of nivolumab injection in this hospital basically follows the indications of drug instructions or recommendations of guidelines, but there are still cases of off-label indications in the domestic drug instructions. Clinical application should be noted in accordance with hospital regulations for filing and implementing informed consent. The incidence of severe adverse drug reactions of nivolumab injection is relatively high, especially immune-related pneumonia, which may be related to the high proportion of lung cancer patients, and may also be related to drug combination. The incidence of immune pneumonia has been underestimated in previous clinical studies and needs to be monitored during clinical application.

**KEYWORDS** Nivolumab; Rationality; Safety

纳武利尤单抗注射液是一种针对程序性死亡蛋白1

(PD-1)受体的人源化单克隆抗体(IgG4亚型),于2015年获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准在美国上市,2018年6月在我国获批上市,是国内上市的第1个免疫检查点抑制剂。纳武利尤单抗注射液临床疗效肯定、应用广泛,但临床使用的合理性和国内人群的安全性仍有待更多研究。本研究对该药的临床使用情况进行分析与评价,为进一步规范其临床

<sup>△</sup> 基金项目:中国研究型医院学会“临床重点药品的使用监测和评价研究”专项课题(No. Y2021FH-YWPJ01-103)

\* 副主任药师。研究方向:临床药学与药事管理。E-mail: r1201-03@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学管理与药物制剂。E-mail: fgymd@yahoo.com

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

收集 2017 年 1 月至 2020 年 6 月于中国人民解放军总医院第五医学中心(南院区)(以下简称“该院”)住院并使用了纳武利尤单抗注射液至少 1 个周期的患者,年龄不限。所有病例均不干预临床用药。查阅病历,详细记录患者基本信息、用药信息和药品不良反应(ADR)评价信息等。

### 1.2 方法

依据药品说明书及最新指南,对纳武利尤单抗注射液的临床使用合理性进行分析与评价,并观察 ADR 发生情况。

### 1.3 评价标准

1.3.1 用药合理性评价标准:以国内药品说明书、美国/日本等药品说明书中的适应证、用法与用量为主要评价标准,参考美国国立综合癌症网络指南、《中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南:2019》<sup>[1]</sup>和《免疫检查点抑制剂全程化药学服务指引(2019 年版)》<sup>[2]</sup>。

1.3.2 ADR 判断标准:依据国家药品不良反应监测中心的评判标准对 ADR 进行分类和关联性评价;根据国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准(CTCAE 5.0)<sup>[3]</sup>对 ADR 严重程度进行分级。

## 2 结果

### 2.1 纳武利尤单抗注射液基本使用情况

2017 年 1 月至 2020 年 6 月该院使用纳武利尤单抗注射液的患者累计 60 例,共使用纳武利尤单抗注射液 291 例次,人均治疗 4.85 个周期。男性患者与女性患者的比例为 2.75:1。患者年龄为 4.5~85 岁,平均年龄为(57.58±15.48)岁。使用纳武利尤单抗注射液单药治疗 26 例(占 43.33%),联合用药 34 例(占 56.67%)。

### 2.2 用药合理性

2.2.1 适应证:纳武利尤单抗注射液上市后,先后被国内外药品监督管理部门批准用于转移性结直肠癌(微卫星不稳定高或错配修复缺陷)、复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌、肝细胞癌、典型霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、转移性非小细胞肺癌、小细胞肺癌、晚期肾细胞癌、局部晚期或转移性尿路上皮癌、恶性胸膜间皮瘤和食管鳞癌等多个适应证。本研究中,临床使用纳武利尤单抗注射液符合药品说明书适应证或权威指南推荐的病例共 49 例(占 81.67%),不符合适应证的病例共 11 例(占 18.33%),见表 1。

2.2.2 用法与用量:国内的纳武利尤单抗注射液药品说明书中推荐剂量为 3 mg/kg,每 2 周给药 1 次;FDA 批准的药品说明书中大部分适应证的推荐剂量为 240 mg、每 2 周给药 1 次,或 480 mg、每 4 周给药 1 次。在严重肝肾功能不全患者中的研究资料有限。本研究中,无严重肝肾功能不全者,>75 岁的老年患者 7 例。患者使用纳武利尤单抗注射液的用法与用量基本遵照药品说明书,采用 3 mg/kg 的单次剂量,每 2 周给药 1 次的疗法。仅 2 例患者采用其他疗法,其中 1 例使用 360 mg 的单次剂量,每 3 周为 1 个周期;1 例使用 400 mg 的单次剂量,每 5 周为 1 个周期。纳武利尤单抗可采用 10 mg/mL

表 1 使用纳武利尤单抗注射液患者的适应证评价结果

Tab 1 Evaluation of indications in patients treated with nivolumab injection

项目	诊断	病例数	占总病例数的比例/%	
符合药品说明书/指南适应证	非小细胞肺癌	27	45.00	
	胃或胃食管连接部腺癌	12	20.00	
	肝细胞癌	4	6.67	
	小细胞肺癌	2	3.33	
	食管癌	2	3.33	
	晚期肾细胞癌	1	1.67	
	霍奇金淋巴瘤	1	1.67	
	不符合药品说明书/指南适应证	神经内分泌瘤	4	6.67
		肉瘤(横纹肌、脂肪和滑膜)	3	5.00
		胆囊癌	1	1.67
十二指肠癌		1	1.67	
胸腺瘤		1	1.67	
原始神经外胚层肿瘤		1	1.67	

溶液直接注射,或以适当溶剂(氯化钠注射液、葡萄糖注射液)稀释后使用。临床常采用 0.9%氯化钠注射液 100 mL 溶解后使用,药物浓度为 1~3 mg/mL,60 min 输注完毕。

2.2.3 儿童用药:国外的纳武利尤单抗注射液药品说明书中已有儿科适应证与用法,可用于儿童难治性经典霍奇金淋巴瘤、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤,体重 <40 kg 者,剂量为 3 mg/kg,每 3 周给药 1 次。国内尚未批准 <18 岁的患者使用该药。本研究的病例中包含 1 例 4 岁 6 个月男性患儿,体重为 14 kg,诊断为“左下肢横纹肌肉瘤、多发转移”,经反复化疗、高强度聚焦超声消融术、手术和靶向治疗等综合治疗失败后,在家属知情同意下尝试使用纳武利尤单抗注射液(40 mg,每 2 周给药 1 次)联合依维莫司(5 mg,1 日 1 次)治疗 4 个周期,疗效评价为疾病稳定;患儿最终因肿瘤消耗、恶病质,继发免疫性肠炎等原因死亡。

### 2.3 用药安全性

对纳武利尤单抗注射液使用期间的药品安全性进行回顾,60 例患者中,有 24 例患者出现了不同程度的 ADR(共 44 例次),ADR 发生率为 40.00%。以 1—2 级 ADR 居多,较为常见的有恶心、呕吐及腹泻等消化系统症状,皮疹、白斑等皮肤症状,以及乏力、发热等全身症状,无需处理或经对症治疗即可好转。严重的 ADR 共 8 例次(占 13.33%),包括免疫相关性肺炎 4 例次,严重皮疹、免疫相关性肠炎、急性心肌梗死和垂体功能减退各 1 例次;发生时间为用药后 0.5~7 个月;好转 7 例,死亡 1 例。未发现新的 ADR。纳武利尤单抗注射液致 ADR 累及器官和(或)系统见表 2;严重 ADR 的分布、采取的措施及预后见表 3。

## 3 讨论

### 3.1 超说明书用药管理

抗肿瘤治疗药物飞速发展,药品说明书更新不及时,临床治疗中往往难以完全遵照国内药品说明书适应证,时常依据权威指南或大型临床研究结果用药。尤其是对于晚期经过多次综合治疗的肿瘤患者,更体现了挽救性治疗的意义。但不能以此为由,随意超说明书用药。为加强临床合理用药管理,保障患者和医务工作者的合法权益,降低风险,为患者提供安全、有效、适宜的药物治疗,中国人民解放军总医院制定了《超

**表 2 纳武利尤单抗注射液致 ADR 累及器官和(或)系统**  
**Tab 2 Organs and (or) systems involved in ADR induced by nivolumab injection**

累及器官和(或)系统	例次数	构成比/%
皮肤	8	18.18
胃肠道	8	18.18
一般病情或输注反应	5	11.36
肺	4	9.09
骨骼肌和结缔组织	4	9.09
心脏	4	9.09
血液系统	4	9.09
内分泌系统	3	6.82
肝脏	2	4.55
神经系统	1	2.27
肾脏	1	2.27
合计	44	100.00

**表 3 纳武利尤单抗注射液的严重 ADR 分布、采取的措施及预后**

**Tab 3 Distribution of severe adverse drug reactions, countermeasures and prognosis of nivolumab injection**

累及器官和(或)系统	严重的 ADR/例次	构成比/%	发生时间(用药后)/月	采取措施	预后
肺	4	50.00	0.5~1.5	永久停药(3例),暂停给药(1例),对症+激素治疗	好转
皮肤	1	12.50	2	永久停药,对症+激素治疗	好转
胃肠道	1	12.50	1.5	永久停药,胸腺五肽+干扰素治疗	死亡
心脏	1	12.50	1.5	永久停药,抗心肌梗死治疗	好转
内分泌系统	1	12.50	7	暂停给药,激素治疗	好转
合计	8	100.00			

说明书用药管理规定》,超说明书用药前,临床科室需提出申请,经医院药事管理与药物治疗学委员会及伦理委员会审批通过并备案,逐步形成医院超说明书用药目录;严格落实知情同意,须书面告知患者治疗方案的利弊,患者方理解、同意并签署后,方可实施;医院定期组织对超说明书用药情况的监督检查,并配合相应处罚措施,确保制度落地。

### 3.2 临床用药合理性

本研究中发现,纳武利尤单抗注射液的临床使用基本符合药品说明书适应症或权威指南推荐,仍存在超适应症用药情况,如用于神经内分泌癌、肉瘤、胆囊癌和十二指肠癌等。神经内分泌癌和肉瘤少见,易复发和转移,预后差,治疗效果有限,能否尝试使用免疫检查点抑制剂治疗也是目前研究热点之一,多项研究表明免疫检查点抑制剂可能是一种有效手段<sup>[4-6]</sup>。有数据证明,错配修复蛋白缺陷(dMMR)是靶向PD-1的免疫检测点阻滞治疗的有效生物标志物,携带dMMR的消化道肿瘤患者也可能从PD-1抑制剂的治疗中获益<sup>[7-8]</sup>。

胸腺瘤较罕见且治疗手段有限,由于在胸腺上皮肿瘤中有很强的程序性细胞死亡蛋白配体1(PD-L1)表达,使用免疫检查点抑制剂治疗,患者可能受益。胸腺瘤患者的胸腺能够诱导T淋巴细胞的发育及分化,但产生的T淋巴细胞并不成熟,这些存在缺陷的T淋巴细胞进入外周便成为自身反应性T淋巴细胞,导致胸腺瘤患者易伴发免疫性疾病(重症肌无力、肠炎等),其中皮质型胸腺瘤(B3型)患者的自身免疫性疾病

发生率更高。免疫检查点抑制剂治疗胸腺瘤的临床研究开展较晚,现有研究表明,胸腺瘤患者使用免疫检查点抑制剂有效,但增加相关风险,临床使用中需注意患者的筛选及密切监护<sup>[9-10]</sup>。

关于儿童患者使用纳武利尤单抗注射液的研究相对较少。有文献表明,纳武利尤单抗注射液在儿童和年轻人中安全且耐受良好,并在淋巴瘤中表现出临床活性;在常见的小儿实体瘤中,纳武利尤单抗注射液没有显示出明显的单药活性<sup>[11]</sup>。

### 3.3 临床用药安全性

免疫检查点抑制剂在增强细胞免疫抗肿瘤效应的同时,也有可能增强机体正常的免疫反应,导致免疫耐受失衡,出现免疫相关性不良反应(immune-related adverse event, irAE),包括皮肤病、胃肠道、肝、内分泌系统和其他较不常见的炎症事件<sup>[12-13]</sup>。爆发性和致命性的不良反应虽然罕见,仍有可能发生。一些真实世界的研究中,大多数 irAE 发生率高于之前的报道<sup>[14-15]</sup>。本研究中,纳武利尤单抗注射液致严重的 ADR 发生率为 13.33%(8/60),尤其是免疫相关肺炎发生率为 6.67%(4/60),高于既往报道的 3%<sup>[16-18]</sup>。考虑首先可能与本研究中肺癌患者占比较高(48.33%)有关。有研究结果显示,免疫相关性肺炎的发生率与肺癌,尤其是非小细胞肺癌有一定相关性,原因可能是部分肺癌患者既往存在吸烟史,以及肺部基础疾病(如慢性阻塞性肺疾病或肺纤维化等),更易发生药物相关的肺毒性。同时,肿瘤负荷也可能影响肺对外源性应激和损伤的耐受性<sup>[19-20]</sup>。其次可能与联合用药有关,真实世界不同于临床试验中的单药治疗,联合用药可能增加了 ADR 的发生率或严重程度,也有一小部分 ADR 很难鉴别究竟是由纳武利尤单抗注射液还是其他合用药物引起的。也不除外既往临床研究低估了纳武利尤单抗注射液致免疫性肺炎的发生率,因为 irAE 的诊断存在一定难度。

免疫检查点抑制剂的 ADR 可以出现在治疗开始后的任何时间,甚至治疗停止后。本研究中,纳武利尤单抗注射液致严重的 ADR 最早仅在治疗 1 个周期后出现。纳武利尤单抗注射液致 ADR 发生时间跨度较大,不同于传统的化疗药,不容预测。但仍然有迹可循,早期识别、早期处理,大部分的 ADR 往往是轻微可逆的。因此,临床用药过程中需提高警惕,加强监护,包括用药前的患者评估、基线监测,用药过程中的严密监测与护理、患者宣教,以及用药后的随访和 ADR 的及时处理等<sup>[1]</sup>。临床药师参与的全程化药学服务,有助于保障患者用药安全。

本研究最大的不足是病例数有限,但是考虑到纳武利尤单抗注射液在国内人群使用的合理性及安全性研究数据仍然较少,本研究具有一定的参考意义。

### 参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南:2019[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019:17-78.
- [2] 广东省药学会. 免疫检查点抑制剂全程化药学服务指引(2019

年版[J]. 今日药学, 2020, 30(5): 289-306.

[3] 美国卫生及公共服务部. 常见不良事件评价标准(CTCAE): 5.0 版[EB/OL]. (2017-11-27) [2021-02-25]. <http://gcp.wuxiph.com/ewebeditor/uploadfile/20180910142530519.pdf>.

[4] WEBER M M, FOTTNER C. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with neuroendocrine neoplasia[J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41(5): 306-312.

[5] SAMPEDRO-NÚÑEZ M, SERRANO-SOMAVILLA A, ADRADOS M, et al. Analysis of expression of the PD-1/PD-L1 immune checkpoint system and its prognostic impact in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17812.

[6] TIAN Z C, YANG Y H, YANG J P, et al. Safety and efficacy of PD-1 inhibitors plus chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas: a retrospective study[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 1339-1346.

[7] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349): 409-413.

[8] SILVA V W K, ASKAN G, DANIEL T D, et al. Biliary carcinomas: pathology and the role of DNA mismatch repair deficiency[J]. *Chin Clin Oncol*, 2016, 5(5): 62.

[9] BERNARD C, FRIH H, PASQUET F, et al. Thymoma associated

with autoimmune diseases: 85 cases and literature review[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(1): 82-92.

[10] GIACCONE G, KIM C, THOMPSON J, et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3): 347-355.

[11] DAVIS K L, FOX E, MERCHANT M S, et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 541-550.

[12] NAIDOO J, PAGE D B, LI B T, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(7): 1362.

[13] CHAMPIAT S, LAMBOTTE O, BARREAU E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 559-574.

[14] Medscape. Immunotherapy adverse events more common than initially reported[EB/OL]. (2018-11-19) [2021-02-25]. <https://www.medscape.com/viewarticle/905054>.

[15] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728.

(下转第 377 页)

(上接第 369 页)

[24] 陈秀龙. 康复新液治疗慢性糜烂性胃炎 80 例的效果观察[J]. *大家健康(下旬版)*, 2016, 10(11): 99-100.

[25] 金波. 康复新液联合泮托拉唑治疗慢性糜烂性胃炎疗效分析[J]. *饮食保健*, 2016, 3(4): 96, 97.

[26] 李嘉陵. 泮托拉唑肠溶胶囊及康复新液联合治疗慢性糜烂性胃炎效果分析[J]. *中国社区医师*, 2021, 37(1): 22-23.

[27] 马铁军. 联用康复新液和泮托拉唑治疗慢性糜烂性胃炎的效果研究[J]. *健康必读*, 2020(27): 66.

[28] 谭冬梅. 康复新液联合标准三联疗法治疗 Hp 相关性糜烂性胃炎的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.

[29] 张桂萍. 康复新液治疗糜烂性胃炎 117 例临床效果观察[J]. *医药前沿*, 2011, 1(23): 155-156.

[30] 步晓华, 朱鸣, 毛高平, 等. 康复新液治疗疣状胃炎的疗效观察[J]. *四川中医*, 2009, 27(12): 74-75.

[31] 勾金凤. 分析康复新液和埃索美拉唑用于糜烂性胃炎治疗中的疗效[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 3(20): 4084-4085.

[32] 陈晓芳. 标准三联疗法联合康复新液治疗 HP 相关性糜烂性胃炎的临床疗效观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2017, 28(19): 3622-3623.

[33] 程勤余. 蒙脱石散粉剂联合康复新液治疗糜烂性胃炎疗效分析[J]. *中医临床研究*, 2011, 3(17): 39-40.

[34] 李晓波. 康复新液联合兰索拉唑片治疗糜烂性胃炎疗效观察[J]. *健康必读*, 2019(19): 135.

[35] 那仁花, 白灵. 康复新液联合标准三联疗法治疗 Hp 相关性糜烂性胃炎的临床观察[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(29): 102.

[36] 秦亦文, 苏朝康, 杨崧, 等. 康复新液联合奥美拉唑治疗急性糜烂出血型胃炎 112 例[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2009, 17

(4): 277.

[37] 王双养, 祝捷. 饮食指导联合康复新液治疗糜烂性胃炎的临床研究[J]. *现代实用医学*, 2012, 24(4): 393-394.

[38] 唐兴俊, 陈大勇, 杨树海, 等. 氩离子凝固术联合泮托拉唑、康复新液治疗疣状胃炎临床观察[J]. *临床医学*, 2017, 37(3): 22-23.

[39] 文玉平, 赵光荣. 胃镜下射频联合康复新液治疗疣状隆起糜烂型胃炎 58 例疗效观察[J]. *海南医学*, 2012, 23(7): 38-39.

[40] 陈文杰. 探讨胃镜下射频后口服康复新液治疗疣状胃炎的疗效[J]. *大家健康(下旬版)*, 2014(10): 461, 462.

[41] 张志杰, 谢胜, 杨文革. 氩离子凝固术结合康复新液治疗隆起糜烂性胃炎疗效观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(16): 3838-3839.

[42] 邓伟, 邹有香. 康复新液在疣状胃炎射频治疗术后的疗效观察[J]. *赣南医学院学报*, 2015, 35(5): 673-674.

[43] 毛欣欣, 柯晓, 纪立金. 隆起糜烂性胃炎病因及发病机制研究现状[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2014, 16(2): 214-217.

[44] 廖相梅, 潘广文, 吴黄忠, 等. 康复新液联合四联抗 HP 疗法治疗糜烂性胃炎的疗效观察[J]. *医药前沿*, 2013(6): 134.

[45] 李剑. 浅谈用康复新液治疗消化系统疾病的临床研究进展[J]. *当代医药论丛*, 2014, 12(20): 166-167.

[46] 魏文斌, 胡晟, 徐奔. 内镜直视下射频消融术治疗隆起糜烂性胃炎疗效观察[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2010, 12(3): 51-52.

[47] 张艳. 饮食指导与健康教育对糜烂性胃炎患者的影响[J]. *实用临床护理学电子杂志*, 2017, 2(48): 55.

[48] 李子锦. 服药药须弄清“五时五类”[J]. *江苏卫生保健*, 2020(6): 33.

(收稿日期:2021-06-04 修回日期:2021-11-03)