

厄洛替尼致睫毛异常生长 26 例文献分析

陈秋红, 薛鸿林, 黄文辉, 张云琛*

中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院(厦门大学附属东南医院) 药剂科, 福建 漳州 363000

摘要: **目的** 探讨厄洛替尼致睫毛异常生长的发生情况和临床特点, 为其临床安全用药提供参考。**方法** 检索中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库、PubMed、Medline 数据库 2004 年 1 月—2022 年 2 月收录的厄洛替尼致睫毛异常生长相关文献, 进行统计分析。**结果** 纳入统计文献共 21 篇, 涉及 26 例患者, 其中, 60 岁以上老年患者 17 例, 占比 65.38%; 患者睫毛异常生长多发生于用药后 6 个月内(20 例), 占比 76.92%; 临床表现方面, 睫毛异常增长伴卷曲、倒睫引发角膜刺激征 5 例, 出现睑板腺堵塞、眼睑炎和不自主流泪 2 例, 导致严重的眼部损害症状, 如角膜溃疡、糜烂及视觉障碍 4 例; 经积极对症处理或停药后得到解决的患者 21 例; 未予处理 5 例。**结论** 厄洛替尼引发睫毛异常生长并非厄洛替尼的限制性副作用, 但任其发展, 可引发倒睫、眼角膜上皮损伤, 进而出现角膜溃疡、穿孔等, 最终可致盲。故临床医师应严格按照适应证及推荐剂量给药, 重视厄洛替尼引发的睫毛异常生长导致的严重后果。

关键词: 厄洛替尼; 睫毛异常生长; 药物不良反应; 文献分析

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)03-0638-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.035

Analysis of 26 cases of abnormal eyelash growth induced by erlotinib

CHEN Qiu-hong, XUE Hong-lin, HUANG Wen-hui, ZHANG Yun-chen

Department of Pharmacy, The 909th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force (The Affiliated Dongnan Hospital of Xiamen University), Zhangzhou 363000, China

Abstract: Objective Investigate the occurrence and clinical characteristics of abnormal eyelash growth caused by erlotinib, so as to provide reference for using it on clinical aspects safely. **Methods** Literatures related to abnormal eyelash growth caused by erlotinib collected by CNKI, VIP, Wanfang, PubMed, and Medline database as of February 2022 were searched for statistical analysis. **Results** A total of 21 statistical literatures were included, involving 26 patients. Among them, the proportion of elderly patients over 60 years old was the highest (19 cases), accounting for 65.38%. The abnormal growth of eyelashes occurred within 6 months after treatment (20 cases), accounting for 76.92%. In terms of clinical manifestations, abnormal growth of eyelashes with curl and trichiasis caused corneal irritation in 5 cases, tarsal gland blockage, blepharitis, and involuntary tears in 2 cases, resulting in serious ocular damage symptoms, such as corneal ulcer, erosion and visual impairment in 4 cases. 21 Cases were solved after active symptomatic treatment or drug withdrawal; 5 cases were not treated. **Conclusion** Abnormal eyelash growth caused by erlotinib is not the limiting side effect of erlotinib, but its development can lead to trichiasis, corneal epithelial damage, corneal ulcer, perforation, etc., and finally blindness. Therefore, clinicians should strictly follow the indications and recommended dose, and pay attention to the serious consequences caused by abnormal eyelash growth caused by erlotinib.

Key words: erlotinib; abnormal eyelash growth; adverse drug reactions; document analysis

厄洛替尼是一种口服表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI), 单药适用于 EGFR 突变阳性晚期非小细胞肺癌(NSCLC)一线治疗、维持治疗, 或既往接受过至少 1 次化疗进展后的二线及以上治疗^[1]。目前报道的厄洛替尼不良反应为轻

度腹泻、皮疹、皮肤干燥、瘙痒、甲沟炎和毛发营养不良等^[2-3], 而厄洛替尼所致的睫毛异常生长鲜有报道。本研究通过对国内外医学期刊上公开发表的厄洛替尼致睫毛异常生长的个案报道进行分析, 探讨其发生的规律和特点, 以期临床安全用药提供

收稿日期: 2021-11-16

作者简介: 陈秋红, 女, 主管药师, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: lailwj@sina.com

*通信作者: 张云琛, 男, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: yczhangxmu@126.com

参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国知网 (CNKI)、维普中文数据库 (VIP)、万方数据库、PubMed、Medline 数据库, 中文以“厄洛替尼”“睫毛”“睫毛异常增长”“不良反应”; 英文以“erlotinib”“eyelashes”“abnormal eyelash growth”“adverse drug reactions”为检索词, 检索时间为 2004 年 1 月—2022 年 2 月, 收集国内外公开发表在医学期刊上关于厄洛替尼致睫毛异常生长个案报道。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准: (1) 文献信息完整; (2) 参照《药品不良反应报告和监测管理办法》^[4]进行关联性评价后, 明确厄洛替尼引发睫毛异常生长为可能相关以上的文献。

排除标准: (1) 重复报道病例; (2) 综述文章 (包含先天性疾病及其他药源性疾病因素引发的睫毛异常生长)、临床研究和会议论文文献; (3) 资料不全的文献, 如性别、年龄不详, 用药信息不全、临床表现记录不详细; (4) 按照《药品不良反应报告和监测管理办法》^[4]无法判断药品不良反应因果关系的报道。

1.3 方法

采用回顾性研究方法, 逐篇查阅原文, 用自行建立的数据表详细记录 26 例个案报道, 记录患者年龄、性别、用药原因、用药剂量、睫毛异常生长出现的时间、临床表现、处理和/或转归等有效信息并进行统计分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共检索到厄洛替尼致睫毛异常生长相关文献 34 篇, 剔除不符合纳入标准的文献 13 篇, 最终纳入文献 21 篇, 共收集 26 例患者^[5-25]。其中中文文献 3 篇 3 例、英文文献 18 篇 23 例, 文献检索流程图见图 1。

2.2 患者性别、年龄分布情况

26 例厄洛替尼致睫毛异常生长个案中, 男 9 例 (34.62%), 女 17 例 (65.38%); 年龄 29~87 岁, 平均 (62.92±12.04) 岁, 60 岁以上 17 例 (65.38%), 见表 1。

2.3 用药原因及用药方法

按照世界卫生组织 (WHO) 病理分型标准,

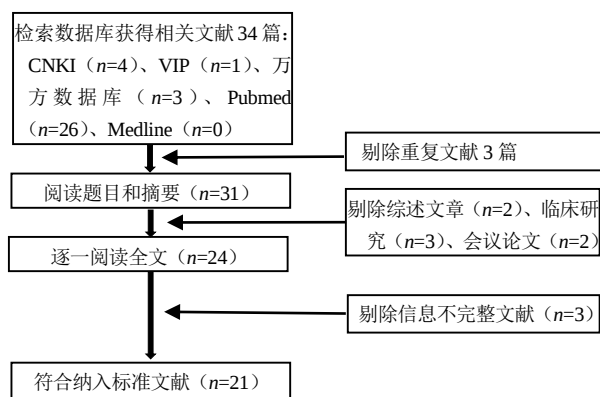


图 1 文献检索流程图

Fig. 1 Flow chart of literature retrieval

表 1 厄洛替尼致睫毛异常生长的性别及年龄分布

Table 1 Gender and age distribution of abnormal eyelash growth induced by erlotinib

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
20~50	1	2	3	11.54
50~60	1	5	6	23.08
>60	7	10	17	65.38
合计	9	17	26	100.00

NSCLC 包括鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌、类癌等。本组研究的 26 例患者, 原患疾病为 NSCLC 24 例, 其中腺癌 20 例, 其他类型 NSCLC 4 例; 晚期胰腺癌 2 例, 见表 2。厄洛替尼单药用于非小细胞肺癌的推荐剂量为 150 mg/d。本研究 26 例个案报道中, 1 例采用 250 mg/d 的用药剂量, 余下 25 例皆采用 150 mg/d 的用药剂量, 25 例中有 2 例因无法耐受睫毛异常生长, 调整为 100 mg/d。

2.4 睫毛异常生长发生时间

26 例报道中, 患者睫毛异常生长多发生于用药后 21~180 d。时间分布为 <3 周 1 例; 3 周~3 个月 9 例; 4~6 个月 13 例, 未明确发生时间点 3 例。

2.5 临床表现

26 例患者均以眼部不适为主诉就诊, 睫毛异常生长表现在睫毛长度过度增长和/或直径增粗前提下, 伴发睫毛卷曲 16 例; 出现倒睫, 引发角膜刺激征 5 例; 出现睑板腺堵塞、眼睑炎和不自主流泪 2 例; 导致视觉障碍 2 例; 继发感染性角膜溃疡、角膜上皮点状糜烂各 1 例。

2.6 睫毛异常生长处理和/或转归

纳入研究的 26 例患者, 17 例经激光脱毛和/或修剪睫毛很好地得到解决, 严重者通过温水眼部湿

敷、眼睑擦洗、人工泪液、局部氟米诺酮软膏、润滑剂甚至抗感染药物等对症处理；5 例可耐受，未予处理；4 例经停药后症状消失。

2.7 关联性评价

参照国家药品不良反应监测中心关联性评价

方法^[26]，对存在疑问的病例则根据诺氏评估量表（Naranjo）法^[27]进行关联性评分。26 例报告中，很可能有关 25 例（Naranjo 评分 7 分 2 例^[9, 25]、Naranjo 评分 6 分 23 例），肯定相关（Naranjo 评分 10 分）1 例^[6]。

表 2 26 例厄洛替尼致睫毛异常生长临床资料

Table 2 Clinical data of 26 cases of abnormal eyelash growth caused by erlotinib

文献	用药原因	用法用量/(mg d ⁻¹)	发生时间/d	临床表现	处理和/或转归	关联性评价
Carser 等 ^[5]	支气管肺泡癌	150	90	睫毛过度增长、增粗，出现角膜刺激征、视觉障碍	修剪睫毛	很可能
Zhang 等 ^[6]	非小细胞肺癌	250	180	睫毛过度增长、增粗，末端卷曲；眼睑边缘充血、睑板腺堵塞和不自主流泪	短暂停药缓解，再次用药再次出现	肯定
Lane 等 ^[7]	非小细胞肺癌	150	几个月内	睫毛增长、增粗、不规则生长，出现倒睫伴角膜刺激，并继发感染性角膜溃疡	脱毛、修剪睫毛	很可能
Braiteh 等 ^[8]	肺腺癌	150	21	睫毛过度增长、增粗，末端卷曲，妨碍视物	修剪睫毛，停药后痊愈	很可能
Papadopoulos 等 ^[9]	肺腺癌	150 无法耐受后改为 100	42	睫毛过度增长、增粗和卷曲，轻微倒睫，角膜刺激征	修剪睫毛	很可能
Desai 等 ^[10]	肺腺癌	150	90	睫毛粗、长、浓密、卷曲	修剪睫毛，停药后痊愈	很可能
M á rquez ^[11] 等	肺腺癌	150	84	睫毛粗、长	定期脱毛、修剪睫毛	很可能
Vergou 等 ^[12]	肺腺癌	150	42	睫毛过度增长、增粗	激光脱毛	很可能
	非小细胞肺癌	150	35	睫毛过度增长、增粗	激光脱毛	很可能
Saif 等 ^[13]	晚期胰腺癌	150	90	睫毛长度明显增加	脱毛、修剪睫毛、清洁眼睑和强化局部润滑	很可能
Forde 等 ^[14]	肺腺癌	150	42	睫毛粗、长、卷曲、僵硬	脱毛、修剪睫毛	很可能
Munoz 等 ^[15]	肺腺癌	150	治疗期间	睫毛粗、长、卷曲	修剪睫毛	很可能
Fabbrocini 等 ^[16]	肺腺癌	150	56	睫毛长、卷曲	修剪睫毛	很可能
徐巍等 ^[17]	肺腺癌	150	300	睫毛过度增长、卷曲	未处理	很可能
吴晓虹等 ^[18]	肺腺癌	150	90	眼睫毛增粗、增长、卷曲	未处理	很可能
Jeon 等 ^[19]	肺腺癌	150	60	睫毛不规则、过度生长，出现角膜刺激征	修剪睫毛	很可能
Goel 等 ^[20]	晚期胰腺癌	150	60	睫毛过度增长	修剪睫毛	很可能
Wang 等 ^[21]	肺腺癌	150	150	睫毛长度和直径增加，导致视觉障碍	脱毛、修剪睫毛	很可能
Celik 等 ^[22]	肺腺癌	150	治疗期间	睫毛不规则生长，刺激眼球、眼睑炎和不自主流泪	脱毛、局部润滑剂	很可能
徐鹏等 ^[23]	肺腺癌	150	90	新生睫毛密集、质韧而粗黑，微卷曲	修剪睫毛	很可能
Zheng 等 ^[24]	肺腺癌	150	30	睫毛不规则过度生长、卷曲	停药后症状消失	很可能
	肺腺癌	150	90	睫毛过度增长、脆弱、卷曲	停药后症状消失	很可能
	肺腺癌	150	90	睫毛长、脆弱、卷曲	未处理	很可能
	肺腺癌	150	90	睫毛过度增长、脆弱、卷曲	未处理	很可能
	肺腺癌	150	180	睫毛不规则增长、细长、卷曲	未处理	很可能
Chan 等 ^[25]	肺腺癌	150 无法耐受后调整为 100	120	睫毛过度生长、增粗和卷曲，角膜上皮点状糜烂	脱毛，局部润滑剂	很可能

3 讨论

睫毛异常生长主要是指睫毛的长度、直径和硬度增加,出现卷曲及色素沉着^[19],可见于先天性疾病或继发于药源性疾病,如 Oliver-McFarlane 综合征^[28]、Cornelia-de-Lange 综合征^[29]或家族性多毛症^[30]等先天性疾病;睾酮、达那唑、合成代谢类固醇等药物也有导致睫毛异常生长的报道^[11]。

厄洛替尼引发睫毛异常生长的机制尚不明确。EGFR 存在于眼睛的角膜和结膜上皮细胞及毛囊的外根鞘中,在毛发的生长周期中起着重要作用^[31]。厄洛替尼为 EGFR-TKI,故能够影响毛囊从生长期到休止期的进展,使得毛囊受刺激出现毛发生长紊乱,导致睫毛异常生长^[32]。经文献查阅,2006 年首次报道了厄洛替尼可引发睫毛异常生长^[5],国内最早的案例报道则出现在 2012 年^[18]。纳入研究的 26 例患者中,男性 9 例,女性 17 例,性别差异明显,分析其原因:(1)临床相关研究显示,厄洛替尼对罹患 NSCLC 的不吸烟的女性治疗有效率可达 40% 以上^[33-34],故选用该药治疗的女性患者居多;(2)女性较为注重个人美容问题,能及早发现睫毛异常。年龄分布以 60 岁以上人群居多(19 例),推测厄洛替尼主要在肝脏代谢^[35],而老年人的肝功能生理性下降,更易产生不良反应。

本研究中的 26 例患者,明确诊断非小细胞肺癌 24 例(腺癌 20 例)、晚期胰腺癌 2 例。厄洛替尼是非小细胞肺癌的小分子靶向治疗药物,对于 EGFR 基因 19 外显子缺失或 21 外显子突变的患者,疾病缓解率可达 70%~75%^[36]。早期尝试用于各种恶性肿瘤,如结直肠癌、肺癌、乳腺癌和头颈癌^[20],针对 EGFR 基因突变的转移性胰腺癌患者,可采用厄洛替尼联合吉西他滨的联合用药方案,但并非一线用药方案^[37],尤其目前中国国家药品监督管理局仅批准厄洛替尼用于一线治疗 EGFR 敏感突变的晚期非小细胞肺癌患者。故提醒临床,若非临床治疗必需,应严格按照适应症用药。

厄洛替尼单药用于非小细胞肺癌的推荐剂量为 150 mg/d。本研究病例分析,除外 1 例患者采用 250 mg/d,余 25 例患者均采用 150 mg/d^[6]。Yano 等^[38]研究表明,癌症患者采用 250 mg/d 的剂量,未出现角膜混浊等不良反应。4 例在停药后,未再出现睫毛异常生长^[8, 10, 24];2 例因无法耐受睫毛异常生长调整为 100 mg/d,减少用药剂量后,不适症状明显改善^[9, 25];1 例短暂停药后,症状缓解,再次

用药再次出现睫毛异常增长^[6]。综上,厄洛替尼引发的睫毛异常生长在推荐用药剂量下即可发生,且为可逆的,一旦出现,可在减少用药剂量或停药后得以改善或痊愈。

本研究中的病例分析显示,厄洛替尼致睫毛异常增长最早发生于用药 21 d,最迟发生于用药后 180 d,其中 3~6 个月(13 例,50.0%)占比最高。厄洛替尼推荐持续用药直到疾病进展或出现不能耐受的毒性反应,为长疗程用药。因此,建议加强患者服药全程尤其半年内临床观察。

本研究文献分析显示,睫毛异常生长轻症者以睫毛不规则长度增长、半径增粗、变细、末端卷曲等影响个人美容为主,及时脱毛和/或修剪睫毛可得到解决。中、重度者可出现倒睫、角膜刺激征、睑板腺堵塞,甚至角膜溃疡继发感染,最终引发视觉障碍。若重视不足,未及时处理,最终可导致眼球萎缩失明、致盲^[39]。

厄洛替尼引发的睫毛异常增长,虽非其限制性副作用,但潜在的眼部损害风险需临床医师或临床药师做好用药教育、用药监护及随访。出现眼部不适时,患者首诊科室多为眼科,故眼科医师在遇到类似患者应注意询问用药史,以防漏诊或误诊。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li X Y, Lin J Z, Yu S H. Front-line therapy in advanced non-small cell lung cancer with sensitive epidermal growth factor receptor mutations: A network Meta-analysis [J]. *Clin Ther*, 2020, 42(2): 338-350.
- [2] Peng Y, Li Q, Zhang J, et al. Update review of skin adverse events during treatment of lung cancer and colorectal carcinoma with epidermal growth receptor factor inhibitors [J]. *Biosci Trends*, 2019, 12(6): 537-552.
- [3] Califano R, Tariq N, Compton S, et al. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR tyrosine kinase inhibitors in the UK [J]. *Drugs*, 2015, 75(12): 1335-1348.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第 81 号) [S/OL]. (2011-05-04) [2021-11-16] <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gwjw/bmgzh/20110504162501325.html>
- [5] Carser J E, Summers Y J. Trichomegaly of the eyelashes after treatment with erlotinib in non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2006, 1(9): 1040-1041.

- [6] Zhang G, Basti S, Jampol L M. Acquired trichomegaly and symptomatic external ocular changes in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors: Case reports and a review of literature [J]. *Cornea*, 2007, 26(7): 858-860.
- [7] Lane K, Goldstein S M. Erlotinib-associated trichomegaly [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2007, 23(1): 65-66.
- [8] Braiteh F, Kurzrock R, Johnson F M. Trichomegaly of the eyelashes after lung cancer treatment with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(20): 3460-3462.
- [9] Papadopoulos R, Chasapi V, Bachariou A. Trichomegaly induced by erlotinib [J]. *Orbit*, 2008, 27(4): 329-330.
- [10] Desai R U, Rachakonda L P, Saffra N A. Trichomegaly secondary to erlotinib [J]. *Can J Ophthalmol*, 2009, 44(6): e65.
- [11] Márquez G, Herrera-Acosta E, Vidal I, et al. A case of trichomegaly of the eyelashes and facial hypertrichosis induced by erlotinib (Tarceva) [J]. *Int J Dermatol*, 2009, 48(1): 97-98.
- [12] Vergou T, Stratigos A J, Karapanagiotou E M, et al. Facial hypertrichosis and trichomegaly developing in patients treated with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 63(2): e56-e58.
- [13] Saif M W, Gnanaraj J. Erlotinib-induced trichomegaly in a male patient with pancreatic cancer [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2010, 29(1): 62-66.
- [14] Forde P, Murphy C, O'Sullivan C, et al. Triad of trichomegaly, alopecia and male-pattern hair growth during treatment with erlotinib in non-small-cell lung cancer [J]. *Ir J Med Sci*, 2011, 180(1): 283-284.
- [15] Munoz J, Hanbali A S. Epidermal growth factor receptor-induced hirsutism and trichomegaly [J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(11): e50.
- [16] Fabbrocini G, Panariello L, Cacciapuoti S, et al. Trichomegaly of the eyelashes during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors: Report of 3 cases [J]. *Dermatitis*, 2012, 23(5): 237-238.
- [17] 徐巍, 梁婧, 谷大建, 等. 盐酸厄洛替尼致睫毛异常增生 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(19): 1595-1596.
- [18] 吴晓虹, 胡蕙蕙, 周畔, 等. 使用厄洛替尼治疗肺癌后睫毛异常生长一例 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(2): 145-146.
- [19] Jeon S H, Ryu J S, Choi G S, et al. Erlotinib induced trichomegaly of the eyelashes [J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2013, 74(1): 37-40.
- [20] Goel V, Raina S, Chandragouda D, et al. Trichomegaly of eyelashes after treatment with erlotinib in carcinoma pancreas [J]. *Int J Trichology*, 2014, 6(1): 23-24.
- [21] Wang S B, Lei K J, Liu J P, et al. Eyelash trichomegaly following treatment with erlotinib in a non-small cell lung cancer patient: A case report and literature review [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(2): 954-956.
- [22] Celik T, Kosker M. Ocular side effects and trichomegaly of eyelashes induced by erlotinib: A case report and review of the literature [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2015, 38(1): 59-60.
- [23] 徐鹏, 李秀荣. 厄洛替尼导致眼睫毛异常生长一例报告并文献复习 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(23): 1848-1855.
- [24] Zheng H, Zhang H, Zhang T, et al. Trichomegaly and scalp hair changes following treatment with erlotinib in pulmonary adenocarcinoma patients: A case report and literature review [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1287-1292.
- [25] Chan J Y Y, Kwok T Y T, Yuen H K L. Eyelash trichomegaly induced by erlotinib for metastatic lung cancer [J]. *Hong Kong Med J*, 2021, 27(1): 60.e1-60.e3.
- [26] 国家食品药品监督管理局药品评价中心. 《药品不良反应报告和监测管理办法》培训教材 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 47-49.
- [27] Naranjo C A, Busto U, Sellers E M, et al. A Method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245.
- [28] Olive G L, McFarlane D C. Congenital trichomegaly: With associated pigmentary degeneration of the retina, dwarfism, and mental retardation [J]. *Arch Ophthalmol*, 1965, 74(2): 169-171.
- [29] Kline A D, Krantz I D, Sommer A, et al. Cornelia de Lange syndrome: Clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance [J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A(12): 1287-1296.
- [30] Ziakas N G, Jogiya A, Michaelides M. A case of familial trichomegaly in association with oculocutaneous albinism type 1 [J]. *Eye (Lond)*, 2004, 18(8): 863-864.
- [31] Segaeert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(9): 1425-1433.
- [32] Vergou T, Stratigos A J, Karapanagiotou E M, et al. Facial hypertrichosis and trichomegaly developing in patients treated with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 63(2): e56-e58.

- [33] Hamard C, Ruppert A M, Lavole A, *et al.* News about targeted therapies in non-small-cell lung cancer in 2015 (except immuno-therapy) [J]. *Ann Pathol*, 2016, 36(1): 63-72.
- [34] 袁钢, 韩涛, 刘中正, 等. 厄洛替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌临床疗效 [J]. *临床军医杂志*, 2018, 46(3): 298-301.
- [35] 晏生望, 刘惟优. 厄洛替尼靶向治疗非小细胞肺癌患者的研究进展 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2021, 42(12): 1056-1059.
- [36] Hong J, Kyung S Y, Lee S P, *et al.* Pemetrexed versus gefitinib versus erlotinib in previously treated patients with non-small cell lung cancer [J]. *Korean J Intern Med*, 2010, 25(3): 294-300.
- [37] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国胰腺癌诊治指南(2021) [J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(7): 561-577.
- [38] Yano S, Kondo K, Yamaguchi M, *et al.* Distribution and function of EGFR in human tissue and the effect of EGFR tyrosine kinase inhibition [J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(5A): 3639-3650.
- [39] 陈治威, 李慧丽, 王辉武. 从脾论治角膜溃疡 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(8): 147-149.

[责任编辑 高源]