

# 吉西他滨在中国老年非小细胞肺癌患者体内的药动学研究

黄明珠, 王临润, 蔡捷, 申屠建中\* (浙江大学医学院附属第一医院临床药学研究中心, 杭州 310003)

**摘要:** 目的 研究吉西他滨临床治疗中国老年非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的药动学特性。方法 选择 6 例病人, 固定剂量  $1\ 200\ \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 0.5 h 静脉输注结合铂尔锭联合给药方案。采用离子对反相高效液相色谱法测定血药浓度, 用 3P97 计算药动学参数。结果 吉西他滨的主要药动学参数:  $t_{1/2}$  为  $(14.75 \pm 5.45)\ \text{min}$ ;  $\text{AUC}_{0-4}$  为  $(13.29 \pm 4.85)\ \text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $CL$  为  $(2\ 797.13 \pm 837.9)\ \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ;  $\rho_{\max}$  为  $(26.79 \pm 10.06)\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结论 临床使用时须注意其血液学毒性, 并根据老年 NSCLC 患者的药动学特性适当调整剂量。

**关键词:** 吉西他滨; 非小细胞肺癌; 高效液相色谱法; 药动学

中图分类号: R969.1 文献标识码: A 文章编号: 1001-2494 (2008) 23-1819-04

## Pharmacokinetics of Gemcitabine in Chinese Old Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer

HUANG Ming-zhu, WANG Lin-run, CAI Jie, SHEN-TU Jiang-zhong\* (Clinical Pharmaceutical Research Centre, First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To determine the pharmacokinetics of gemcitabine ( $2', 2'$ -difluorodeoxycytidine) in the Chinese patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). **METHODS** 6 Subjects were administered with gemcitabine at a fixed dose of  $1\ 200\ \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$  for 30 min infusion. Plasma gemcitabine concentrations were measured by ion-pair reversed-phase high-performance liquid chromatography. The 3P97 Pharmaceutical kinetic software was used for the calculation of pharmacokinetic parameters. **RESULTS** The mean parameters were as follows:  $t_{1/2}$  ( $14.75 \pm 5.45$ ) min,  $\text{AUC}_{0-4}$  ( $13.29 \pm 4.85$ )  $\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$  and  $CL$  ( $2\ 797.13 \pm 837.9$ )  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $\rho_{\max}$  ( $26.79 \pm 10.06$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ . **CONCLUSION** With the result of hematologic toxicology, the dose should be adjusted properly in NSCLC patients.

**KEY WORDS:** gemcitabine; non-small-cell lung cancer; high performance liquid chromatography; pharmacokinetics

吉西他滨 (gemcitabine, Gem) 是阿糖胞苷类似物, 化学名 2, 2'-双氟胞嘧啶核苷, 属抗代谢类抗癌药。主要作用于 G1 和 S 期, 阻止细胞由 G1 期进入 S 期<sup>[1]</sup>。它在细胞内经过核苷激酶的作用转化成具有活性的代谢产物, 起抗肿瘤作用。美国 FDA (Food and Drug Administration) 于 1998 年批准用于治疗局部晚期或转移的非小细胞肺癌 (NSCLC), 是目前临床治疗 NSCLC 的最有效的化疗药物之一。

肺癌在我国已占大城市癌症发病率和死亡率的首位, NSCLC 占肺癌的 75% ~ 80% 左右, 是肺癌治疗的重点<sup>[2]</sup>。目前临床中常采用 Gem 与铂类、紫杉类、蒽环类、嘧啶类等抗肿瘤药联合应用, 提高化疗效果和减轻不良反应, 同时 Gem 的给药剂量及输注时间也有多种方案<sup>[3]</sup>, 而方案的确定包括药物的选择, 剂量及输注时间等仍然存在争议,

尚有待于在临床使用中进一步完善<sup>[4]</sup>。我们采用 Gem ( $1\ 200\ \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 第 1, 8 天) 30 min 静脉恒速滴注联用卡铂 (第 1 天) 对晚期 NSCLC 患者化疗, 并用高效液相色谱法 (HPLC) 测定患者血浆样品中吉西他滨的血药浓度, 研究在此条件下患者的药动学特点及相关的毒理学, 为临床寻找最佳的化疗方案, 减轻化疗引起的不良反应, 并进一步实行临床个体化给药提供依据。本次实验经患者知情同意并由浙江大学医学附一医院伦理委员会批准。

## 1 仪器与试药

Waters 2690 溶剂管理系统、990 二极管阵列检测器、Millennium 32 色谱工作站; Himac CR22G 高效冷冻离心机; Milli-Q 纯水仪 (TOLEDO 公司)。盐酸吉西他滨对照品 (批号: 151GS4, 含量为 99.5%); 吉西他滨 (商品名: 健择, Eli Lilly

基金项目: 浙江省医药卫生科技基金资助 (2004A028)

作者简介: 黄明珠, 女, 副主任药师 \* 通讯作者: 申屠建中, 男, 博士, 硕士生导师 Tel: (0571) 87236537 E-mail: stjz@zju.edu.cn

Company)。卡铂(商品名:铂尔錠, Bristol-Myers Squibb company)。乙腈(色谱纯);磷酸二氢钠、庚烷磺酸钠、磷酸均为分析纯。

## 2 病例及方法

### 2.1 病例的选择及治疗方案

随机选择6名非小细胞肺癌患者,年龄为60~73岁,体重68~76 kg,均为经病理学或细胞学确诊不可手术全部切除的ⅢB和Ⅳ期NSCLC,有客观可测量的病灶。肝、肾、骨髓功能符合要求:血转氨酶<2倍正常值, WBC  $>4.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 血小板  $>100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 血肌酐<1.5倍正常值。一个月内未接受其他化疗及放射治疗,并没有其他不可控制的感染。

吉西他滨  $1200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  于第1, 8天固定剂量速率30 min 输注,联合用卡铂(AUC =  $5 \text{ mg} \cdot \text{min} \cdot \text{mL}^{-1}$ )于第1天1 h 静脉输注,三周重复1次。每次化疗前进行必要的血常规及分类检查,每个化疗周期前进行肝肾功能监测,化疗周期中一周2次血常规检查、监测血液性毒性反应。

### 2.2 血样的收集

于吉西他滨输注开始0, 10, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 120 min, 从患者对侧静脉取血2 mL 于用EDTA-2Na 抗凝的玻璃试管中,即刻置于冰水中,并立即在4℃条件下,  $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  高速冷冻离心10 min, 分离出血浆, -20℃保存待测。

### 2.3 实验方法

**2.3.1 色谱条件** Waters 公司 Symmetry C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 预柱 Symmetry C<sub>18</sub> 柱;流动相:  $0.043 \text{ mol} \cdot L^{-1}$  (pH 2.66) 磷酸二氢钠溶液-乙腈(85:15, 含庚烷磺酸钠);流速  $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 检测波长 273 nm, 柱温 25℃。

**2.3.2 样品处理方法** 取冷冻保存的血浆样品于室温溶化,精密量取0.5 mL 血浆样品,加入30%三氯乙酸溶液100 μL, 旋涡混合20 s,  $10800 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心15 min, 取上清液于 Millex™ (过滤器)中过滤,取滤液10 μL 进样。

**2.3.3 标准曲线的制作** 用吉西他滨对照品作标准贮备液,取贮备液逐步稀释配制成吉西他滨的系列浓度,分别精密量取相应浓度吉西他滨溶液100 μL,加空白血浆到1 mL,使血浆对照浓度分别为0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 10.0, 25.0, 50.0, 100.0  $\text{mg} \cdot L^{-1}$ , 按“2.3.2”项下操作。以吉西他滨血

药浓度对峰面积进行线性回归,在0.1~100.0  $\text{mg} \cdot L^{-1}$  内线性关系良好( $r=0.9999$ ),其最低检测限可达  $0.05 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。

**2.3.4 方法学评价** 分别精密量取不同浓度的对照品溶液100 μL,加入空白血浆中至1 mL,低、中、高浓度分别为0.5, 10.0, 100.0  $\text{mg} \cdot L^{-1}$  的,按“2.3.2”项下处理血浆溶液得到的峰面积与对照品溶液直接进样所得峰面积进行比较,以评价绝对回收率。

$$\text{Recovery}(\%) = \frac{\text{Peak}_{\text{plasma}}}{\text{Peak}_{\text{water}}} \times 100\%$$

同法配制质量浓度分别为0.5, 10.0, 100.0  $\text{mg} \cdot L^{-1}$  的低、中、高的标准血样若干份,按相应方法处理后,日内测5次,隔日测定5次,得出日内、日间的相对标准偏差,以评价方法的精密性。

另精密配制低、中、高3种质量浓度(0.5, 10.0, 100.0  $\text{mg} \cdot L^{-1}$ )标准血样5组,分别贮存于-20℃冰箱内,于0, 1, 3, 7, 14 d, 按“2.3.2”项下操作进行测定,考察血浆样品在-20℃条件下放置的稳定性。

取干净离心管数支,同法配制含吉西他滨分别为0.5, 10.0, 100.0  $\text{mg} \cdot L^{-1}$  的低、中、高的标准血样5份,按“2.3.2”项下处理后取过滤液置室温中,分别于0, 2, 4, 10, 24 h 内测定,考察上样液稳定性。

### 2.4 药动力学分析

血浆浓度-时间数据采用中国药理学学会数学专业委员会编制的3P97程序处理,建立非房室模型的方法计算吉西他滨的药动力学参数。峰浓度( $\rho_{\text{max}}$ )为实测值,药-时曲线下的面积(AUC<sub>0-t</sub>)采用梯形法估算外推至无穷大时间的面积。消除速率常数( $K_e$ )采用药-时曲线中终末端线性部分片段估算。消除的生物半衰期( $t_{1/2}$ ) =  $\ln 2 / K_e$ , 体内总清除率(CL)为吉西他滨剂量D除以AUC<sub>0-t</sub>:  $CL = D / \text{AUC}_{0-t}$  ( $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ), 平均驻留时间(MRT)为血药浓度-时间曲线的一阶矩:  $\text{MRT} = \text{AUMC}_{0-t} / \text{AUC}_{0-t}$ 。

### 2.5 安全性分析

考察吉西他滨血液学毒性及肝、肾功能的影响以评价患者对吉西他滨的耐受性,骨髓抑制为其主要的毒副作用,其化疗前后白细胞、中性粒细胞、血小板计数、血红蛋白下降百分率的计算方式:下降% = (化疗前计数 - 化疗后计数) / 化疗前计数 × 100%。其中化疗后计数为本化疗周期的最低点。

3 结果

3.1 色谱行为

在“2.3.1”色谱条件下,盐酸吉西他滨的保留时间为6.10 min,血浆内源性杂质对其测定无干扰(图1)。

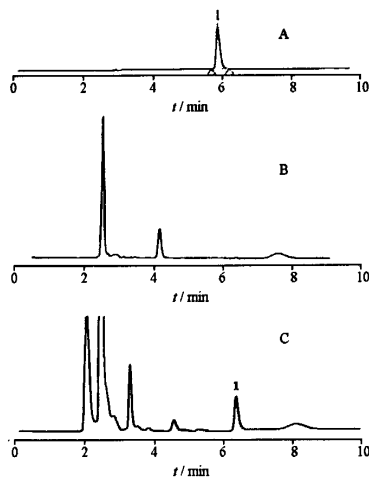


图1 吉西他滨高效液相色谱图  
A - 吉西他滨对照品; B - 空白血浆; C - 病人血浆; 1 - 吉西他滨  
Fig. 1 HPLC Chromatograms of gemcitabine  
A - plasma spiked with gemcitabine; B - blank plasma; C - plasma from patients; 1 - gemcitabine

以吉西他滨血药浓度对峰面积进行线性回归,得回归方程:  $Y = 20\,037\rho - 21.873$  ( $r = 0.999\,9$ );可见盐酸吉西他滨在  $0.1 \sim 100\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  内线性关系良好,其最低血浆样品检测限可达  $0.05\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。血浆中  $0.5, 10.0$  和  $100.0\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  3种质量浓度的方法回收率在  $97.399\% \sim 103.119\%$  之间,日内  $\text{RSD} \leq 1.94\%$ , 日间  $\text{RSD} \leq 7.34\%$ 。

血浆样品在  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  条件下放置2周测定低、中、高3种质量浓度 ( $0.5, 10.0, 100.0\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 的峰面积,  $\text{RSD}$  分别为  $5.97\%, 6.98\%, 8.54\%$ ,  $\text{RSD}$  均小于  $10\%$ , 说明血浆样品在  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  条件下放置2周是稳定的。

上样液在室温放置  $0, 2, 4, 10, 24\text{ h}$  内测定,结果  $\text{RSD}$  分别为  $7.79\%, 6.45\%, 5.89\%$  均少于  $8.0\%$ , 表明上样液在  $24\text{ h}$  内基本稳定。

3.2 药动学研究

吉西他滨  $1\,200\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$   $0.5\text{ h}$  静脉恒速滴注的药动学数据见表1。结果表明,中国人群的药动学数据与 Perez-Manga<sup>[5]</sup>、Kiani<sup>[6]</sup> 等按吉西他滨  $1\,000\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  剂量、 $30\text{ min}$  静脉滴注的人群药力学参数基本一致。吉西他滨在中国老年 NSCLC 患

者体内血药浓度-时间曲线见图2。

表1 6例 NSCLC 中国患者吉西他滨  $0.5\text{ h}$  静脉滴注的药动学数据及文献报道数据比较.  $n = 6, \bar{x} \pm s$

Tab. 1 Pharmacokinetic parameters for gemcitabine summarized from published data and calculated for 6 Chinese NSCLC subjects after infusion ( $1\,200\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,  $0.5\text{ h}$ ).  $n = 6, \bar{x} \pm s$

Parameters	( $1\,200\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ $/0.5\text{ h}$ )	Reported data ( $1\,000\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}/0.5\text{ h}$ )
$K_e/\text{min}^{-1}$	$0.055 \pm 0.02$	
$t_{1/2}/\text{min}$	$14.75 \pm 5.45$	$9 - 22.3$
$\beta_{\text{max}}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$26.79 \pm 10.06$	$10.0 - 18.3$
$\text{AUC}_{0-\infty}/\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	$13.29 \pm 4.85$	$7.5 - 11.4$
$\text{CL}/\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$	$2\,797.13 \pm 837.9$	$2\,550 - 4\,080$
$\text{MRT}_{0-\infty}/\text{min}$	$30.07 \pm 5.37$	

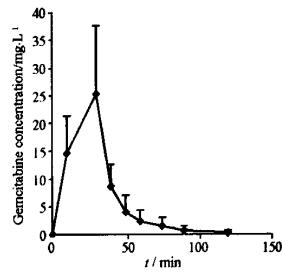


图2 6例 NSCLC 老年患者静脉滴注吉西他滨的平均药-时曲线

Fig. 2 Plasma concentration-time curve of gemcitabine after infusion ( $1\,200\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,  $0.5\text{ h}$  infusion) in six Chinese NSCLC subjects

3.3 吉西他滨的临床血液学毒性

吉西他滨为一细胞周期特异性抗肿瘤新药,骨髓抑制为其主要的毒副作用。临床6例 NSCLC 患者给予吉西他滨以固定剂量 ( $1\,200\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ )  $0.5\text{ h}$  输注时,其化疗前后白细胞、中性粒细胞、血小板计数下降百分率大于  $60\%$ , 而血红蛋白化疗前后的下降为小于  $30\%$ 。见表2。

4 讨论

本试验建立的离子对反相高效液相色谱法测定血浆中吉西他滨浓度的方法,并采用以  $30\%$  三氯乙酸沉淀后取上清液直接进样,较文献<sup>[6]</sup>报道的采用固相萃取小柱提取的 RP-HPLC,操作更简便,成本更低。接受吉西他滨单一化疗和联合化疗的病人的血浆色谱图未见明显变化。在吉西他滨的  $t_R$  附近没有出现干扰峰。因此本法既适用于吉西他滨的药动学研究也可供临床血药浓度监测。由于吉西他滨的  $t_{1/2}$  为  $(14.75 \pm 5.45)\text{ min}$ , 在血液中很快被

表2 患者情况统计及血液学参数变化.  $n=6, \bar{x} \pm s$

Tab. 2 Demographics and changes of the hematologic parameters in patients.  $n=6, \bar{x} \pm s$

Items	Values
Number of study patients	6
Sex (male, female)	4, 2
Age/years	66.83 $\pm$ 6.10
Weight/kg	68.0 $\pm$ 5.25
Body surface area/m <sup>2</sup>	1.77 $\pm$ 0.074
BMI	22.05 $\pm$ 2.39
WBC <sup>1)</sup>	(62.77 $\pm$ 13.84) %
NE <sup>1)</sup>	(69.13 $\pm$ 16.79) %
PLT <sup>1)</sup>	(77.09 $\pm$ 14.07) %
Hb <sup>1)</sup>	(25.31 $\pm$ 16.19) %

注: <sup>1)</sup>下降百分率

Note: <sup>1)</sup>percentage of decrease

活性代谢酶所消除,因此在采集血样时必须迅速放入冰水中,并立即冷冻离心,以便准确测定体内血药浓度。

临床上吉西他滨常与铂类等抗肿瘤药联合应用,提高治疗效果和减轻不良反应。Rosario 等<sup>[7]</sup>报道吉西他滨联合卡铂治疗ⅢB~Ⅳ期的 NSCLC 的Ⅰ、Ⅱ期临床试验中也未发现两者有药动力学的相互作用。同时考虑到化疗药对病人的生理及免疫功能的影响,可能导致第二次化疗延期给药及给药剂量调整,本试验统一在化疗的第一周期第一天作为采样时间,以确保研究方案的准确实施和实验结果的可靠性。

6 位 NSCLC 患者的平均年龄为 (66.83  $\pm$  6.10) 岁,为中国老年患者,目前未见国内外有关老年 NSCLC 患者的吉西他滨药动力学研究的报道,只有 Lichtman 等<sup>[8]</sup>有过侧面的表述。作者选用给予吉西他滨 1 200 mg  $\cdot$  m<sup>-2</sup> 0.5 h 输注方案,其药动力学参数:  $t_{1/2}$  为 (14.75  $\pm$  5.45) min; AUC<sub>0-4</sub> 为 (13.29  $\pm$  4.85) mg  $\cdot$  h  $\cdot$  L<sup>-1</sup>; CL 为 (2 797.13  $\pm$  837.9) mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>; 临床推荐的吉西他滨治疗方案,剂量为 1 000 mg  $\cdot$  m<sup>-2</sup>, 30 min 静脉滴注,其药动力学参数<sup>[5,6]</sup>:  $t_{1/2}$  为 9~22.3 min、AUC 为 7.5~11.4 mg  $\cdot$  h  $\cdot$  L<sup>-1</sup>、CL 为 (2 550~4 080) mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup> 与笔者研究结果基本一致。Fogli 等<sup>[4]</sup>以 Gem 1 500 mg  $\cdot$  m<sup>-2</sup> 30 min 静脉滴注,其  $\rho_{\max}$  为 (18.56  $\pm$  4.94) mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, Perez-Manga<sup>[5]</sup>、Kiani<sup>[6]</sup>等报道  $\rho_{\max}$  为 10.0~18.3 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, 而本次试验  $\rho_{\max}$  为 (26.79  $\pm$  10.06) mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, 比两者均高。可能由于老年人属特殊群体,药物在体内的过程与正常成年人不太一样。

吉西他滨为细胞毒性抗肿瘤化疗药,主要毒副作用为血液系统骨髓抑制、消化道恶心呕吐、肝脏转氨酶升高及过敏等。临床观察过程中,6 例参与试验的患者有 2 例转氨酶升高,化疗前静脉给予 5-羟色胺受体拮抗剂预防消化道的副反应,同时静脉推注地塞米松作为化疗保护剂。而与血液系统相关的不良反应如 WBC, NE, PLT 化疗前后的下降百分率均超过 60%, 其中 PLT 化疗前后下降百分率为 (77.09  $\pm$  14.07) %, 其中有一例超过 90%, 而 Fogli 等<sup>[4]</sup>以 Gem 1 500 mg  $\cdot$  m<sup>-2</sup> 30 min 静脉滴注,其 PLT 下降 50%。分析原因可能: ①据吴洪斌等<sup>[9]</sup>报道,白细胞降低、血小板减少一般在用药后 8~10 d 开始下降,第 14 天降至最低点。若所取的复查血常规的时间点不同,结果也有偏差。②本项研究中药动力学参数  $\rho_{\max}$  比 Fogli<sup>[4]</sup>等报道的要高,这符合 PLT 的下降百分率与吉西他滨的  $\rho_{\max}$  成正比的观点。

结果提示,在临床老年 NSCLC 患者应用吉西他滨 1 200 mg  $\cdot$  m<sup>-2</sup> 0.5 h 输注结合卡铂方案时,给药方案要考虑到老年人脏器功能的衰退,及老年患者多种病种综合征,根据其临床药动力学特征作适当的方案调整,以减少不良反应的发生。

REFERENCES

[1] LARRY W H, GEORGE B B, STAN J, et al. Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine [J]. *Cancer Res*, 1990, 50 (14):4417-4422.

[2] ZHU W Y, SHU Y Q. Review of progress in the treatment of non-small-cell lung cancer with gemcitabine[J]. *Chin Clin Oncol* (临床肿瘤学杂志), 2004, 9 (1): 94-99.

[3] SCHILLER JH. Future directions in non-small-cell lung cancer [J]. *Semin Oncol*, 1999, 26(2 suppl 7):120-124.

[4] FOGLI S, DANESI F, BRAUD D E, et al. Drug distribution and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of paclitaxel and gemcitabine in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(11):1553-1559.

[5] PEREZ-MANGA G, LLUCH A, ALBA E, et al. Gemcitabine in combination with doxorubicin in advanced breast cancer: final results of a phase II pharmacokinetic trial[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(13):2545-2552.

[6] KIANI A, KOHNE C H, 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.

[7] IAFFAIOLI R V, TORTORIELLO A, GAE- TANO F, et al. Phase I - II study of gemcitabine and carboplatin in stage III B-IV non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1999(3):921-931.

[8] LICHTMAN S M, VILLANI G. Chemotherapy in the elderly: pharmacologic considerations [J]. *Cancer Control*, 2000, 7(6): 548-556.

[9] WU H B, PAN H Q, LIU J S. The adverse reaction and prevention of gemcitabine[J]. *Adv Drug React J* (药物不良反应杂志), 2003, 5(3): 176-177. (收稿日期:2007-11-07)

作者: [黄明珠](#), [王临润](#), [蔡捷](#), [申屠建中](#), [HUANG Ming-zhu](#), [WANG Lin-run](#), [CAI Jie](#),  
[SHENTU Jiang-zhong](#)  
作者单位: [浙江大学医学院附属第一医院临床药学研究中心, 杭州, 310003](#)  
刊名: [中国药学杂志](#)   
英文刊名: [CHINESE PHARMACEUTICAL JOURNAL](#)  
年, 卷(期): 2008, 43 (23)

## 参考文献(9条)

1. [IAFFAIOLI R V;TORTORIELLO A;GAE-TANO F Phase I-II study of gemcitabine and carboplatin in stage III B-IV nonsmall-cell lung cancer](#) 1999(03)
2. [KIANI A;KOHNE C H;FRANZ T Pharmacokinetics of gemcitabine in a patient with end-stage renal disease:effective clearance of its main metabolite by standard hemodialysis treatment](#)[外文期刊] 2003(03)
3. [PEREZ-MANGA G;LLUCH A;ALBA E Gemcitabine in combination with doxorubicin in advanced breast cancer:final results of a phase II pharmacokinetic trial](#)[外文期刊] 2000(13)
4. [WU H B;PAN H Q;LIU J S The adverse reaction and prevention of gemcitabine](#) 2003(03)
5. [LICHTMAN S M;VILLANI G Chemotherapy in the elderly:pharmacologic considerations](#) 2000(06)
6. [FOGLI S;DANESI F;BRAUD D E Drug distribution and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of paclitaxel and gemcitabine in patients with non-small-cell lung cancer](#)[外文期刊] 2001(11)
7. [SCHILLER JH Future directions in non-small-cell lung cancer](#) 1999(22)
8. [ZHU W Y;SHU Y Q Review of progress in the treatment of non-small-cell lung cancer with gemcitabine](#) [期刊论文]-[临床肿瘤学杂志](#) 2004(01)
9. [LARRY W H;GEORGE B B;STAN J Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine](#) 1990(14)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgyxzz200823015.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgyxzz200823015.aspx)