

EGFR-TKIs 二线治疗 EGFR 野生型非小细胞肺癌的系统评价

王 琪, 郭天慧, 宋 浩, 王海冀, 张碧媛, 刘希光

(青岛大学附属医院, 山东 青岛 266000)

摘要: [目的] 评价化疗与 TKI 二线治疗 EGFR 野生型的 NSCLC 患者的疗效, 为临床用药提供参考。[方法] 计算机检索 PubMed、ClinicalTrials.gov、CNKI 中文数据库, 按照制订的纳入与排除标准筛选关于化疗与 TKI 二线治疗 EGFR 野生型的 NSCLC 患者的研究, 检索时限为数据库建库至 2015 年 12 月。使用 RevMan5.4.1 进行统计分析。[结果] 共纳入 7 项研究。Meta 分析发现: (1) 二线治疗接受 TKI 的 EGFR 野生型患者与接受化疗的患者 ORR 无显著性差异, 合并 OR 为 0.68 (95%CI: 0.30~1.51); (2) 在野生型 NSCLC 患者, 化疗二线治疗野生型 NSCLC 患者 PFS 获益较 TKI 有效, 合并 HR 为 1.27 (95%CI: 1.4~1.55); (3) 与化疗相比, TKI 并未使野生型 EGFR 的 NSCLC 患者 OS 获益, 合并 HR 为 1.09 (95%CI: 0.95~1.25)。[结论] 化疗二线治疗野生型 EGFR 的 NSCLC 患者可延长患者 PFS, 生存获益优于 TKI; 但 PFS 获益并未转换为 OS 获益。

主题词: 表皮生长因子受体抑制剂; 非小细胞肺癌; meta 分析

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X (2018) 01-0016-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.01.B004

EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Patients with Wild-Type EGFR: A Meta-Analysis

WANG Qi, GUO Tian-hui, SONG Hao, et al.

(The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China)

Abstract: [Objective] To review the efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with wild-type EGFR. [Methods] The database of Pubmed, ClinicalTrials.gov and CNKI were searched for studies on TKI and chemotherapy as second-line or further-line treatment in NSCLC patients. A total of 7 RCTs were included in the meta-analysis. Objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were analyzed from included studies. [Results] The pooled ORR of TKI/chemotherapy in wild-type EGFR NSCLC patients was 0.68 (95%CI: 0.30~1.51). Among wild-type NSCLC patients, PFS benefited from chemotherapy (HR=1.27, 95%CI: 1.4~1.55). However, the PFS benefit failed to translate into improvement in OS (HR=1.09, 95%CI: 0.95~1.25). [Conclusions] In patients with wild-type EGFR, chemotherapy improves PFS significantly compared with TKI.

Subject words: epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors; non-small cell lung cancer; meta-analysis

肺癌是人类最常见的恶性肿瘤, 其死亡率居于全部恶性肿瘤死亡率的首位^[1]。约有 80% 肺癌患者被诊断为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), 其中大部分 NSCLC 患者初次诊断时已处于疾病晚期。基于铂类的两药联合化疗是晚期 NSCLC 患者的一线标准治疗, 但其有效率仅 30%。

大型临床试验^[2-5]发现与传统化疗对比, 表皮生长因子受体抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 可提高 EGFR 突变型的 NSCLC 患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS)。EGFR-TKI 在 EGFR 突变型晚期 NSCLC 患者中的疗效被反复证实^[6,7]。然而, 大部分 NSCLC 患者为 EGFR 野生型, TKI 药物在这些患者中的应用尚无定论。对于未选择的 NSCLC 患者, 二线接受化疗或 TKI 治疗后生存期无显著性差异^[8-10]。

通讯作者: 刘希光, 主任医师, 硕士; 青岛大学附属医院肿瘤放疗科, 山东省青岛市崂山区海尔路 59 号 (266000); E-mail: liuxiguangqdy@163.com

收稿日期: 2017-01-31; **修回日期:** 2017-03-07

对大型随机对照临床试验的回顾性研究发现二线化疗和 TKI 治疗在 EGFR 野生型 NSCLC 患者中疗效相近^[8-10]。TAILOR 研究^[12]是对多西他赛与 TKI 二线治疗 EGFR 野生型 NSCLC 患者进行疗效比较的头对头临床试验,研究发现,与二线 TKI 相比,多西他赛可显著性延长患者生存期。本研究通过 meta 分析方法,对有关化疗与 TKI 二线治疗 EGFR 野生型 NSCLC 患者的研究进行综合评价,以比较化疗、TKI 对 EGFR 野生型 NSCLC 患者的客观反应率(objective response rate, ORR)及生存期,为临床用药提供指导。

1 资料与方法

1.1 文献检索

以 PubMed、ClinicalTrials.gov、CNKI 中文数据库为文献检索的主要来源。英文检索词:“non-small cell lung cancer OR non-small cell lung carcinoma”、“chemotherapy”、“epidermal growth receptor tyrosine kinase inhibitor”、“erlotinib”、“gefitinib”,检索语种为英语。中文检索词:“非小细胞肺癌”、“化疗”、“表皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂”、“厄洛替尼”、“吉非替尼”。时间截止至 2016 年 12 月。各文献中有用的参考文献亦作为入选文献。

1.2 选择标准

文献纳入标准:①原始资料为已公开发表的文献;②研究对象为确诊的非小细胞肺癌;③表皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂与化疗二线治疗 EGFR 野生型晚期非小细胞肺癌患者的随机对照研究;④观察患者生存,应提供 ORR,无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS),并应提供足够的数据以得出风险比(hazard ratio, HR)和 95%可信区间(confidence interval, CI)。

文献排除标准:①动物研究或细胞系研究;②非 EGFR 野生型非小细胞肺癌患者的研究;③非表皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂与化疗二线治疗对照的研究;④摘要或者综述。

1.3 文献提取

由 2 名独立的研究人员根据已确定的检索策略,对每篇文献的题目和摘要进行审查和评价,确定符合入选标准的文献。最后 2 名独立的研究人员根

据纳入标准进行讨论,达成共识后,形成最终纳入或者排除文献的决定。

1.4 数据提取

文献录入的主要内容包括:①一般资料:包括文献题目、作者、发表时间;②研究对象的基本特征:样本量、纳入患者特征、EGFR 突变情况检测患者人数、EGFR 野生型患者人数、基因检测方法、治疗方案、疗效评价方法等;③提取信息:TKI 与化疗的非小细胞肺癌患者数、客观有效患者数、PFS、OS 相应 HR 和 95%CI。如果 HR 不能从文章中直接获取,则由文章中的 Kaplan-Meier 曲线中获得^[12]。

1.5 统计学处理

采用合并优势比(odds ratio, OR)、HR 和 95%CI 作为疗效分析的统计量,对异质性检验采用 Q 统计量法。若 $P>0.1$ 、 $I^2<50\%$,则认为各研究之间具有较好的同质性,采用固定效应模型分析;反之,则应用随机效应模型分析。使用方差倒数法计算合并 HR 以及 95%CI。此外,可根据需要进行亚组分析。Egger's test 用来检验发表偏倚。所有数据均为双侧检验, $P<0.05$ 为有统计学差异。数据分析由 RevMan5.1.4 及 STATA 11.2 软件进行分析。

2 结果

2.1 文献基本特征

共检索到中英文文献共 1572 篇,按纳入及排除标准进行筛选(Figure 1),最终共 7 篇文献^[10-12,14-17]纳入本次 meta 分析。6 项研究对生存期进行了报道,样本量从 123~1433 不等。共有 2795 例患者纳入研究,其中 1360 例患者进行了 EGFR 突变检测,1171 例患者 EGFR 野生型患者。4 项研究使用了厄洛替尼作为试验组用药,4 项研究使用培美曲塞作为对照组用药(Table 1)。

2.2 客观反应率

关于 TKI 与化疗二线治疗 EGFR 野生型 NSCLC 患者客观反应率的 Meta 分析,共纳入文献 6 篇^[10,12,14-17],合计 2660 例。其中 1289 例进行了 EGFR 基因检测,1133 例 EGFR 野生型。异质性检验显示 P 值为 70%, P 值为 0.005,各研究间存在异质性,应用随机效应模型进行合并分析。二线治疗接受 TKI 的 EGFR 野生型患者与接受化疗的患者 ORR 无显著

Table 1 Characteristics of included literatures

Author	Pub- lished year	Clinical- trials.gov identifier	Trial's name	Design	Country	N	Stage	EGFR detected	EGFR-wt patients	Sequencing method	Response criteria	Experimental group's protocols	Control group's protocols
Garassino ^[12]	2013	NCT006 37910	TAILOR	Prospective, phase III	Italy	222	IV	222	222	Sanger's sequencing and RFLP	RECIST	Erlotinib 150mg orally per day	Docetaxel 75mg/m ² every 21 days or 35mg/m ² on days 1,8 and 15 every 28 days
Li ^[14]	2013	NCT015 65538	-	Prospective, phase II	China	123	III b~IV	123	123	Amplification- refractory mutation system	RECIST	Erlotinib 150mg orally per day	Penitrexed day1 of every 3 week cycle as intravenous infusion of 500mg/m ²
Sun ^[11]	2012	NCT010 66195	KCSG-LU- 08-01	Prospective, phase III	Korea	135	III b~IV	71	38	Direct gene sequencing	RECIST	Gefitinib 250mg orally per day	Penitrexed day1 of every 3 week cycle as intravenous infusion of 500mg/m ²
Giuleanu ^[10]	2012	NCT005 56322	TTAN	Prospective, phase III	Mixed	424	III b~IV	235	179	Direct gene sequencing	RECIST	Erlotinib 150mg orally per day	Docetaxel or penitrexed standard dosing schedule
Giuleanu ^[10]	2014	NCT008 91579	CTONG080 6	Prospective, phase III	China	157	III b~IV	157	157	Direct gene sequencing	RECIST	Gefitinib 250mg orally per day	Penitrexed day1 of every 3 week cycle as intravenous infusion of 500mg/m ²
Kawaguchi ^[16]	2014	-	DELTA	Prospective, phase III	Japan	301	III b~IV	255	199	PCR-based method	RECIST	Erlotinib 150mg orally per day	Docetaxel 60mg/m ² every 21 days
Douillard ^[17]	2008	NCT000 76388	INTEREST	Prospective, phase III	Mixed	1433	III b~IV	297	253	Direct gene sequencing	RECIST	Gefitinib 250mg orally per day	Docetaxel 75mg/m ² every 21 days

性差异,合并 OR 为 0.68(95%CI:0.30~1.51;Figure 1),Egger's test 提示无发表偏倚($P=0.68$)。以人种、TKI 药物、二/三线治疗为因素的分组分析中,各亚组内分析并未证实 TKI 二线治疗 EGFR 野生型患者较化疗有效,两种方案的 NSCLC 患者 ORR 获益相近。以对照组化疗药物分组的亚组分析降低了亚组内的异质性(培美曲赛: $\chi^2=1.81$, $P=0.18$;多西他赛: $\chi^2=3.39$, $P=0.18$),提示各研究间对照化疗药物的不同可能为异质性的主要来源。以多西他赛为对照组的研究提示多西他赛二线治疗野生型 NSCLC 患者显著性优于 TKI (OR = 0.32,95%CI:0.17~0.57)。

2.3 无进展生存期

共有 7 项研究^[10-12,14-17]对 TKI 与化疗二线治疗 EGFR 野生型 NSCLC 患者的 PFS 进行比较。异质性检验显示 I^2 值为 27, P 值为 0.03,各研究间存在异质性,应用随机效应模型进行合并分析。在野生型的 NSCLC 患者,化疗二线治疗野生型 NSCLC 患者 PFS 获益较 TKI 有效,合并 HR 为 1.27 (95%CI:1.4~1.55),Egger's test 提示无发表偏倚($P=0.20$)。以 TKI 药物、对照组化疗药物、二三线治疗为因素的分组分析发现,在厄洛替尼亚组、二线及三线以后治疗、多西他赛亚组中,化疗药物可延长野生型 NSCLC 患者的 PFS 时间(Table 2)。

2.4 总生存期

在纳入的 7 篇文献中,共有 6 篇文献^[10,12,14-17]对 TKI 与化疗二线治疗 EGFR 野生型 NSCLC 患者的 OS 获益进行了分析。异质性检验显示 I^2 值为 17%, P 值为 0.30,各研究间无显著异质性存在,应用固定效应模型进行合并分析。与化疗相比,TKI 并未使野生型 EGFR 的 NSCLC 患者 OS 获益,合并 HR 为 1.09 (95%CI:0.95~1.25;Figure 2),Egger's test 提示无发表偏倚($P=0.73$)。亚组分析并

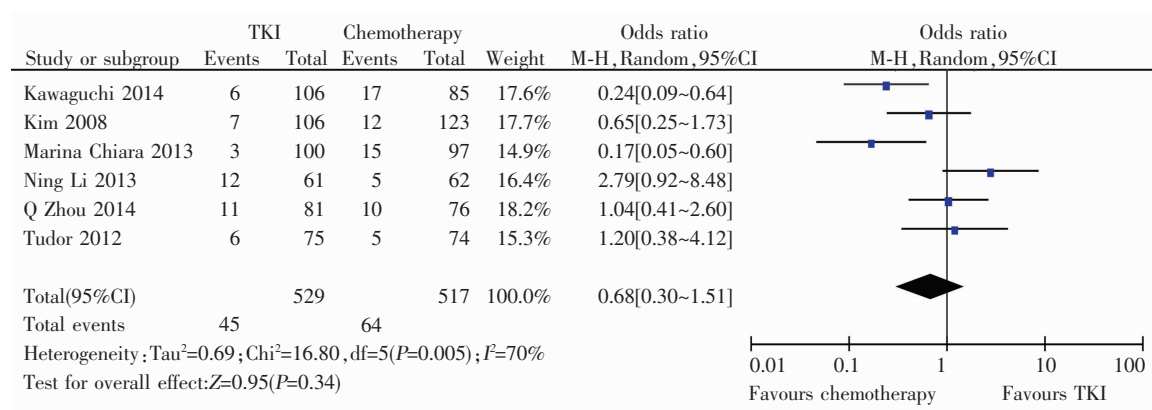


Figure 1 Overall response rate Meta-analysis of TKI versus chemotherapy as second- and further-line treatment in wild-type EGFR NSCLC patients

Table 2 The Meta analysis for PFS of TKI versus chemotherapy in wild-type NSCLC as second- or further-line settings

		<i>P</i> (%)	<i>P</i> *	PFS (HR)
Overall		57	0.030	1.27(1.04~1.55)
Subgroup analysis				
TKI regimens	Erlotinib	22	0.280	1.29(1.10~1.52)*
	Gefitinib	80	0.007	1.19(0.71~1.97)
Ethnicity	Asian	78	0.004	1.17(0.77~1.77)
	Non-Asian	—	—	1.41(1.05~1.88)
	Mixed	0	0.970	1.24(1.00~1.55)*
Chemotherapy regimens	Pemetrexed	84	0.002	1.04(0.54~1.99)
	Docetaxel	0	0.710	1.36(1.15~1.60)*
	Mixed	—	—	1.25(0.88~1.78)
Line of treatment	2nd line	70	0.010	1.20(0.88~1.64)
	2nd- and further-line	0	0.440	1.34(1.10~1.63)*

※*P* for between study heterogeneity

*Analysis conducted by fixed-effect model.

未证实 TKI 二线治疗野生型 NSCLC 患者较化疗有效。

3 讨论

虽然厄洛替尼被推荐应用于 NSCLC 患者的二三线治疗中,但 EGFR-TKI 在 NSCLC 患者中的应用仍有争议。

本次研究通过 meta 分析来比较 TKI、化疗对 EGFR 野生型的 NSCLC 患者的疗效。在近期疗效评价指标——客观反应率的 Meta 分析中,TKI 与化疗二线治疗作用无显著性差异。在无进展生存时间

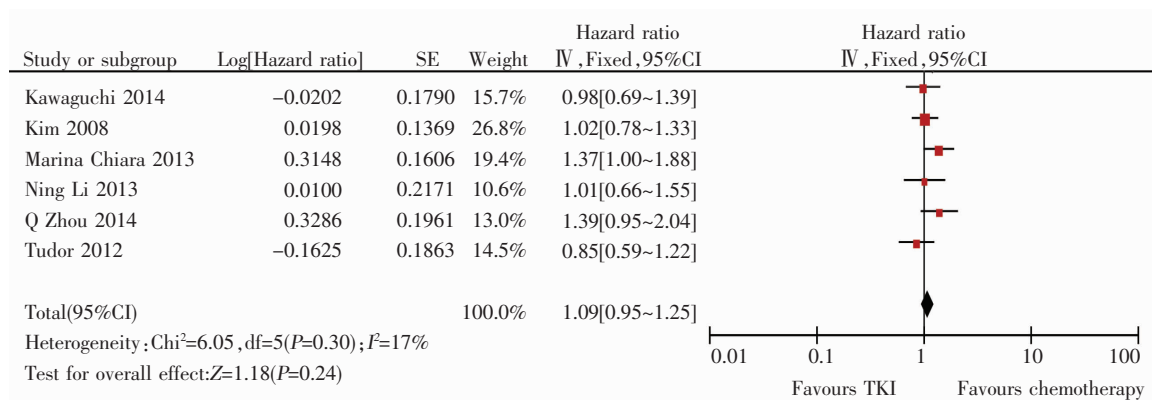


Figure 2 The pooled analysis for overall survival of TKI versus chemotherapy in wild-type EGFR NSCLC patients

上,化疗可显著性延长野生型 NSCLC 患者的 PFS。这一结果与之前已发表的文章结果相似。TAILOR 在野生型 NSCLC 患者中 TKI 二线治疗疗效劣于化疗。其后 DELTA 研究也发现二线治疗中,相比于 TKI,多西他赛可显著性延长 PFS。CTONG0806 是针对野生型 NSCLC 患者二线 TKI 与化疗对比的头对头临床研究。这一临床研究证实 EGFR 野生型的 NSCLC 患者,二线化疗优于 TKI 治疗。

在亚组分析中,多西他赛二线治疗优于 TKI,而这一结论并未在培美曲塞为对照的研究中发现。Hanna 等^[18]报道在晚期 NSCLC 患者二线治疗中,培美曲塞与多西他赛疗效相近。这一结果也在其他的研究^[19-21]中得到证实。由于我们的系统评价纳入的研究多来自于分组数据、纳入病例数亦有限,在解释我们的亚组分析得到的结果时仍应谨慎。何种化疗方案可以延长 EGFR 野生型的 NSCLC 患者仍未可知。在以 TKI 药物为分组的亚组分析中,使用厄洛替尼为试验组的研究中,化疗可显著性延长 PFS。尽管吉非替尼亚组中趋向于化疗可延长生存,但结果并不显著。在 NCCN 指南中,厄洛替尼被推荐可作为 NSCLC 患者的二线用药。已有临床研究^[22]对吉非替尼及厄洛替尼的疗效进行比较,但并未发现两者临床疗效上的差异。

EGFR 野生型 NSCLC 患者二线化疗 PFS 获益并未转化为 OS 延长。除了 TAILOR^[12],所有纳入的研究均未发现化疗二线治疗野生型 NSCLC 患者较 TKI 可有 OS 获益。这一结果可能是由于对照组与试验组的交叉换组,并且两组接受的后续治疗也相类似。

本次 meta 分析仍有许多不足之处。首先,我们缺少前瞻性的头对头对照研究来评价 EGFR 突变状态在二线及其后 TKI 治疗中的作用,纳入的大部分研究仅在亚组分析中提供了 EGFR 突变状态及相关数据。其次,各项研究中患者纳入标准、治疗方案、基因检测方法不严格相同。对照组化疗药物为培美曲塞、多西他赛,或两者混合;试验组使用的药物也有厄洛替尼、吉非替尼的不同。纳入标准均考虑到一般情况、合并疾病,但因各研究医院条件限制有所不同。最后,远期生存除与患者身体情况、治疗方案相关外,也受种族、环境等潜在因素影响,这些因素的不可控也影响了研究的结果。

尽管有以上局限,本次的研究证明化疗二线治

疗野生型 EGFR 的 NSCLC 患者可显著性延长患者 PFS,生存获益优于 TKI;但 PFS 获益并未转换为 OS 获益。由于纳入研究、患者例数有限,以及前瞻性头对头临床试验的缺乏,仍应开展更多大样本、高质量的临床研究以探索 EGFR 突变情况对野生型 NSCLC 患者二线用药指导作用。但基于我们的研究,仍建议 NSCLC 患者在接受二线治疗前明确 EGFR 突变情况,已对其后用药作出指导。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] 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.
- [3] Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 958-967.
- [4] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 121-128.
- [5] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742.
- [6] Yamamoto N, Goto K, Nishio M, et al. Final overall survival in JO22903, a phase II, open-label study of first-line erlotinib for Japanese patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22(1): 70-78.
- [7] De Greve J, Van Meerbeeck J, Vansteenkiste JF, et al. Prospective evaluation of first-Line erlotinib in advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) carrying an activating EGFR mutation; a multicenter academic phase II study in caucasian patients (FIELT)[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e147599.
- [8] Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, et al. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer[J]. Anticancer Drugs, 2006, 17(4): 401-409.
- [9] Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer

- [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(26):4244-4252.
- [10] Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(3):300-308.
- [11] Sun JM, Lee KH, Kim SW, et al. Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with non small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial [J]. Cancer, 2012, 118(24):6234-6242.
- [12] Garassino MC, Martelli O, Broggin M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10):981-988.
- [13] Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints [J]. Stat Med, 1998, 17 (24):2815-2834.
- [14] Li N, Ou W, Yang H, et al. A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma [J]. Cancer, 2014, 120(9):1379-1386.
- [15] Zhou Q, Cheng Y, Yang JJ, et al. Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial [J]. Ann Oncol, 2014, 25(12):2385-2391.
- [16] Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA) [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(18):1902-1908.
- [17] Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(5):744-752.
- [18] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(9):1589-1597.
- [19] Pujol JL, Paul S, Chouaki N, et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis [J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(5):397-401.
- [20] Li R, Sun L, Wang J, et al. Pemetrexed versus docetaxel in second line non-small-cell lung cancer: results and subsets analyses of a multi-center, randomized, exploratory trial in Chinese patients [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2012, 25(5):364-370.
- [21] Sun Y, Wu YL, Zhou CC, et al. Second-line pemetrexed versus docetaxel in Chinese patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a randomized, open-label study [J]. Lung Cancer, 2013, 79(2):143-150.
- [22] Kim ST, Uhm JE, Lee J, et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy [J]. Lung Cancer, 2012, 75(1):82-88.

作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。
2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。
3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。
4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。
7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。