肿瘤患者围化疗期的药学监护

赵德华¹, 曾卫强², 陈静¹, 贾霖¹, 韩建军¹, 龙小庆¹, 王继生^{1*} (1.绵阳市第三人民医院(四川省精神卫生中心)临床药学科, 四川 绵阳 621000; 2.广东省人民医院药学部, 广州 510080)

摘要: 目的 探讨临床药师参与肿瘤患者围化疗期的药学监护。方法 通过对给药顺序、预处理、避光输注、剂量调整、不良反应及相应措施等进行归纳和整理, 阐述临床药师对肿瘤患者进行的围化疗期药学监护。结果 利用围化疗期的药学监护, 可实现对肿瘤患者治疗的全程管理, 降低药物的不良反应; 提高患者的依从性。结论 围化疗期的药学监护是临床药师参与肿瘤患者治疗的重要切入点, 能为临床提供个体化的给药方案, 从而积极发挥临床药师在肿瘤患者治疗中的作用。

关键词: 临床药师; 围化疗期; 药学监护; 不良反应; 依从性

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)03-0427-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.03.029

Peri-chemotherapy Pharmaceutical Monitoring on Cancer Patients

ZHAO Dehua¹, ZENG Weiqiang², CHEN Jing¹, JIA Lin¹, HAN Jianjun¹, LONG Xiaoqing¹, WANG Jisheng^{1*} (1.Department of Clinical Pharmacy, The Third Hospital of Mianyang (Sichuan Mental Health Center), Mianyang 621000, China; 2.Department of Pharmacy, Guangdong General Hospital, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the peri-chemotherapy pharmaceutical monitoring on cancer patients taken by clinical pharmacists. **METHODS** To expatiate the clinical pharmacists take peri-chemotherapy pharmaceutical monitoring on cancer patients by summarizing and organizing the sequence of administration, drug pretreatment, drug lucifugal infusion, dose adjustment, toxicities and measures. **RESULTS** Using the peri-chemotherapy pharmaceutical monitoring, clinical pharmacists could take the whole management of the treatment for cancer patients, reduced the toxicity and improved the compliance of patients. **CONCLUSION** Peri-chemotherapy monitoring is a good point for clinical pharmacists to involve in patients' treatment which can provide individualized treatment to clinic and patients, thus clinical pharmacists can play a positive role in the threatment of caner patients.

KEY WORDS: clinical pharmacists; peri-chemotherapy; pharmaceutical monitoring; adverse reactions; compliance

肿瘤是生物体内正常细胞在内因和外因的长期作用下, 逐渐转化成具有过度增殖能力, 对机体正常组织产生破坏作用, 最终可导致机体死亡^[1-3]的异常细胞。目前, 抗肿瘤治疗手段主要包括手术、化疗、放疗、靶向以及生物治疗^[1-2]。对于大多数患者, 化疗不仅仅是一种姑息疗法或者辅助治疗, 也是一种根治性的方法和手段。临床药师对肿瘤患者进行围化疗期的药学监护可让临床药师参与到患者的治疗过程中去, 为患者提供个体化的给药方案, 从而降低药物的不良反应, 提高患者的依从性。

1 化疗前的药学监护

化疗前的药学监护主要包括方案的合理性评价、排除化疗相关禁忌、剂量调整和预处理。

1.1 方案的合理性评价

对肿瘤患者治疗方案的合理性评价可参考一

些权威的指南, 如 NCCN、ESMO、St-Gallen 和日本胃癌诊疗规约等。这些指南可帮助临床药师在短时间内熟悉相关肿瘤的诊断、分期及治疗。以结直肠癌为例, FOLFIRI 方案可用于一线或二线治疗, 但不能用于术后辅助治疗^[1-2]。术后辅助可选择单药氟尿嘧啶、FOLFOX 或 XELOX^[1-2]方案。

1.2 排除化疗相关禁忌

相关化疗禁忌包括出血、发热(>38 °C)、体力评分差(PS>2 分)、细菌或真菌感染以及对血象和肝肾功的要求^[1-2]。以紫杉醇和顺铂为例, 具体见表 1。若患者化疗前不满足相应的条件, 则应先暂停化疗, 待恢复至正常再行化疗。

1.3 剂量调整

对于有肝肾功能异常^[4-5]的患者, 部分经肝代谢和肾排泄的药物需要进行剂量调整。常见药物的剂量调整见表 2~3。

作者简介: 赵德华, 男, 硕士, 药师 Tel: (0816)2278591
药师 Tel: (0816)2278591 E-mail: 24475434@qq.com

E-mail: zhaodehua1000@163.com

*通信作者: 王继生, 男, 博士, 主任

表 1 紫杉醇和顺铂对血象及肝肾功要求

Tab. 1 Paclitaxel and cisplatin on blood, liver and kidney function

药品名称	血象	肝功能	肾功能
紫杉醇	NEUT $\geq 1.5 \times 10^9 L^{-1}$ PLT $\geq 100 \times 10^9 L^{-1}$	ATL/AST $\leq 400 U \cdot L^{-1}$; TBIL $\leq 1.25 \times ULN$	严重肾功能损伤者禁用
顺铂	WBC $\geq 3.5 \times 10^9 L^{-1}$ PLT $\geq 80 \times 10^9 L^{-1}$	严重肝功能损伤者禁用	Ccr $> 60 mL \cdot min^{-1}$ 或 BUN $< 9 mmol \cdot L^{-1}$

表 2 根据肝功进行剂量调整

Tab. 2 Adjust the dosage according to liver function

药品名称	肝功能	剂量调整
多柔比星	TBIL 1.4~3.0 mg·dL ⁻¹	调整至 50%
表柔比星	TBIL $> 3.0 mg \cdot dL^{-1}$	调整至 25%
柔红霉素	TBIL $> 3.0 mg \cdot dL^{-1}$	调整至 25%
依托泊苷	TBIL 1.5~4.9 mg·dL ⁻¹	调整至 75%~50%
环磷酰胺	TBIL 3.1~5.0 mg·dL ⁻¹	调整至 75%
紫杉醇	TBIL $> 1.25 \times ULN$ 或 ALT/AST $> 400 U \cdot L^{-1}$	停用
多西他赛	TBIL $> 1 \times ULN$ 或 ALT/AST $> 3.5 \times ULN$	停用
长春新碱 /长春碱	TBIL 1.5~3 mg·dL ⁻¹ TBIL $> 3 mg \cdot dL^{-1}$	调整至 50% 停用
卡培他滨	TBIL $> 3 \times ULN$ 或 ALT/AST $> 2.5 \times ULN$	停用
伊立替康	TBIL $> 3 \times ULN$	停用
埃克替尼	ALT/AST $> 100 IU$	停用
伊马替尼	TBIL $> 3 \times ULN$ 或 AST/ALT $> 5 \times ULN$	恢复至 $< 1^\circ$, 调整至 75%
厄洛替尼	TBIL $> 3 \times ULN$ 或 AST/ALT $> 5 \times ULN$	停用
舒尼替尼	AST/ALT $> 5 \times ULN$	停用

1.4 预处理

某些化疗药物在使用前需要对患者进行一些预处理来降低不良反应。以紫杉醇为例,若在给予紫杉醇前未对患者进行预处理,其发生过敏反应和水钠潴留的可能性将高于进行了预处理的患者^[6]。其他药物还包括:多西他赛、培美曲塞、顺铂、大剂量的甲氨蝶呤(MTX)。预处理方法见表 4。

表 4 预处理方法

Tab. 4 Pretreatment methods

药品名称	预处理方法
紫杉醇	①化疗前 12, 6 h 口服地塞米松 20 mg; ②化疗前 30~60 min 肌肉注射苯海拉明 50 mg; ③化疗前 30~60 min, 静脉滴注西咪替丁 300 mg(雷尼替丁 50 mg)
多西他赛	化疗前、中、后连续 3 d 口服地塞米松 8 mg, bid
培美曲塞	①化疗前、中、后连续 3 d 口服地塞米松 4 mg, bid; ②开始化疗前 7 d 连服 5 d 叶酸, 直至末次化疗的后 21 d 停药(常规 400 μ g); ③化疗前 7 d 肌肉注射 V _{B12} (1 000 μ g)1 次, 以后每 3 个周期 1 次。
顺铂	水化: 化疗前及在 24 h 内应充分水化, 必须达到 2 h 内输入 2 L 液体。在化疗前水化的最后 30 min 或水化之后, 可侧臂滴入 375 mL 的 10%甘露醇
MTX(3~15 g·m ⁻²)	①化疗前、中、后连续 3 d 标准水化, 液体补充 $> 3 L \cdot d^{-1}$, 尿液 $> 3 L \cdot d^{-1}$; ②补充碳酸氢钠, 使尿液 pH=7~9; ③预防高尿酸, 预防性使用别嘌醇

抗肿瘤药物具有一定的致吐风险,根据 NCCN 止吐指南推荐,可将抗肿瘤药物分为高、中、低、轻微 4 个催吐风险等级^[7-8],对于需要预防性止吐的患者,可根据不同的致吐风险制定不同的止吐方案,致吐风险分级及止吐方案见表 5。

表 3 根据肾功进行剂量调整

Tab. 3 Adjust the dosage according to renal function

药品名称	肾功能	剂量调整
奥沙利铂	Ccr $< 30 mL \cdot min^{-1}$	停用
吉西他滨	Ccr $< 30 mL \cdot min^{-1}$	停用
拓扑替康	Ccr 20~39 mL·min ⁻¹	调整至 50%
依托泊苷	Ccr 30~60 mL·min ⁻¹	调整至 70%~75%
环磷酰胺	Ccr $< 10 mL \cdot min^{-1}$	调整至 50%
异环磷酰胺	CRE 2.1~3 mg·dL ⁻¹ CRE $> 3 mg \cdot dL^{-1}$	调整至 50%~75% 停用
培美曲塞	Ccr $< 45 mL \cdot min^{-1}$	停用
雷替曲塞	Ccr 55~65 mL·min ⁻¹ Ccr 25~54 mL·min ⁻¹	调整至 75% 调整至 50%
	Ccr $< 25 mL \cdot min^{-1}$	停用
阿糖胞苷 大剂量	Ccr 10~50 mL·min ⁻¹ Ccr $< 10 mL \cdot min^{-1}$	调整至 75% 调整至 25%~50%
顺铂	Ccr $< 60 mL \cdot min^{-1}$	停用
卡铂	Ccr $\geq 15 mL \cdot min^{-1}$	总剂量=AUC(GFR+25)
博来霉素	Ccr 10~50 mL·min ⁻¹ Ccr $< 10 mL \cdot min^{-1}$	调整至 75% 调整至 50%
卡培他滨	Ccr 30~50 mL·min ⁻¹ Ccr $< 30 mL \cdot min^{-1}$	调整至 75% 停用

表 5 致吐风险等级及预防性止吐方案^[7-8]

Tab. 5 Emetogenic levels and prophylactic antiemetic regimen^[7-8]

致吐风险	静脉给药		口服给药	
	急性	延迟性	急性	延迟性
高度 ($P > 90\%$)	5-HT ₃ RT+DXM+NK-1RT±劳拉西泮±H ₂ RT/PPI	DXM+NK-1RT±劳拉西泮±H ₂ RT/PPI	5-HT ₃ RT±劳拉西泮±H ₂ RT/PPI	无需常规预防
中度 ($P = 30\% \sim 90\%$)	5-HT ₃ RT+DXM±NK-1RT±劳拉西泮±H ₂ RT/PPI	5-HT ₃ RT+DXM±NK-1RT±劳拉西泮±H ₂ RT/PPI	5-HT ₃ RT±劳拉西泮±H ₂ RT/PPI	无需常规预防
低度 ($P = 10\% \sim 30\%$)	DXM, 甲氧氯普胺, 丙氯拉嗪±劳拉西泮±H ₂ RT/PPI	无需常规预防	无需常规预防	无需常规预防
轻微 ($P < 10\%$)	无常规预防	无需常规预防	无需常规预防	无需常规预防

注: 5-HT₃RT: 5-HT₃受体拮抗剂; DXM: 地塞米松; NK-1RT: NK-1受体拮抗剂(仅选择性用于中度致吐风险的部分患者^[9], 例如卡铂 $\geq 300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 环磷酰胺 $\geq 600 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 多柔比星 $\geq 50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$); H₂受体拮抗剂或PPI选择性用于有胃部疾病的患者。

Note: 5-HT₃RT: 5-HT₃ receptor antagonist; DXM: Dexamethasone; NK-1RT: NK-1 receptor antagonist(Only selected patients with moderate risk of vomiting^[9], such as carboplatin $\geq 300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, cyclophosphamide $\geq 600 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, adriamycin $\geq 50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$; H₂ receptor antagonists or PPI selected patients with gastric disease.

2 化疗时的药学监护

化疗时药学监护的内容主要包括给药途径、给药顺序、药物相互作用、药物急性不良反应及药物解救。

2.1 给药途径

大多数化疗药物都可通过静脉滴注的方法给药, 如紫杉醇静脉滴注 $> 3 \text{ h}$ 或持续泵入 24 h ^[11]给药。除静脉滴注给药外, 部分药物还可通过肌肉注射(如博来霉素)、腹腔灌注(如顺铂)、静脉注射(如蒽环类)、鞘内注射(如MTX)、口服(如卡培他滨)等方式进行给药。由于受稳定性的影响, 通过静脉给药的药物在滴注时需要进行避光输注, 这些药物包括: 顺铂、卡铂、达卡巴嗪、长春新碱、表柔比星、放线菌素D、亚叶酸钙。其他化疗药物如奥沙利铂、伊立替康、氟尿嘧啶、紫杉醇、多西他赛等经溶解稀释后, 其溶液也容易受到光照和温度的影响, 故在滴注的过程中也应尽量采取避光输注^[9]。

2.2 给药顺序

对于联合的给药方案, 错误的给药顺序不仅会降低治疗的有效性, 还会增加药物的不良反应^[10], 以紫杉醇联合顺铂为例, 紫杉醇主要经肝脏P450酶代谢, 顺铂对细胞色素P450酶具有调节作用, 可使紫杉醇的清除率降低 $25\% \sim 33\%$, 从而产生更为严重的骨髓抑制且并未显示出更好的抗癌活性, 故紫杉醇和顺铂联合时, 紫杉醇应先于顺铂使用^[10]。其他常见联合方案的给药顺序见表6。

2.3 药物相互作用

为了保证肿瘤患者用药的有效性及其安全性, 需要对患者化疗期间同时使用的其他药物进行药

学监护, 以便为临床提供准确的用药信息。以MTX为例, 根据相关文献报道^[11], 质子泵抑制剂(PPI)和非甾体抗炎药物可与MTX竞争有机阴离子转运体和多耐药蛋白, 从而减少肾小管对MTX的分泌, 导致其排泄减少, 从而引起严重的骨髓抑制和肝肾功能衰竭。故在使用MTX时, 应避免同时使用PPI和非甾体抗炎药物。

2.4 药物急性不良反应

某些化疗药物在给药时就可出现急性不良反应, 比如伊立替康, 在给药 24 h 内可出现急性胆碱综合征, 表现为鼻炎、瞳孔缩小、流涎增多、流泪、出汗、潮红、腹部痉挛、早发性腹泻。若出现上述反应, 可立即皮下注射 0.25 mg 的硫酸阿托品进行对症处理。

表 6 给药顺序

Tab. 6 Sequence of administration

联合方案	给药先后顺序
氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂	奥沙利铂→亚叶酸钙→氟尿嘧啶
氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康	伊立替康→亚叶酸钙→氟尿嘧啶
紫杉醇/多西他赛+铂类	紫杉醇/多西他赛→铂类
紫杉醇类+氟尿嘧啶	紫杉醇/多西他赛→氟尿嘧啶
蒽环+紫杉醇/铂类	蒽环→紫杉醇/铂类
吉西他滨+奥沙利铂/顺铂	吉西他滨→奥沙利铂/顺铂
吉西他滨+卡铂	卡铂→吉西他滨
吉西他滨+氟尿嘧啶	吉西他滨→氟尿嘧啶
依托泊苷/伊立替康+顺铂	依托泊苷→顺铂; 顺铂→伊立替康
伊立替康+依托泊苷	伊立替康→依托泊苷
MTX+氟尿嘧啶	MTX→4~6 h 再用氟尿嘧啶
培美曲塞/雷替曲塞+顺铂	培美曲塞/雷替曲塞→顺铂
环磷酰胺+蒽环	环磷酰胺→蒽环
长春新碱+环磷酰胺	长春新碱→6~8 h 后再用环磷酰胺
长春新碱+博来霉素/MTX	长春新碱→博来霉素/MTX

2.5 药物解救

部分抗肿瘤药物及其代谢产物可能会在体内蓄积,不能及时地从体内清除,从而产生严重的不良反应。需要对其进行解救,以MTX为例,使用大剂量MTX[3~15 g·m⁻²]6 h后需要常规给予亚叶酸钙[CF, 15 mg·m⁻², q6h]进行解救,并在给药后的0, 24, 48 h检测MTX的血药浓度^[12],若MTX的血药浓度在24 h>5×10⁻⁶ mol·L⁻¹或48 h时>9×10⁻⁷ mol·L⁻¹,应增加CF的剂量至100 mg·m⁻², q3h,直至MTX血药浓度<10⁻⁸ mol·L⁻¹。

3 化疗后的药学监护

化疗后的药学监护主要为不良反应监测。抗肿瘤药物在杀伤肿瘤细胞的同时,对正常细胞也具有一定的毒副作用,尤其对生长速度较快的细胞,如黏膜细胞、毛发、骨髓造血干细胞等,因此容易造成黏膜溃疡、恶心呕吐、脱发、骨髓抑制等不良反应,从而导致治疗中断,影响疗效。故需要密切监护患者可能出现的不良反应,并提供预防与治疗的建议,帮助患者顺利完成治疗。

3.1 血液毒性及相应措施

血液毒性较强的药物包括:卡铂、洛铂、吉西他滨、多西他赛、培美曲塞、依托泊苷、拓扑替康等。常用的生长刺激因子主要包括粒细胞集落刺激因子、促红细胞生成素、促血小板生成因子。

粒细胞集落刺激因子(*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF):主要用于粒细胞下降的患者。对于化疗后出现粒缺伴发热的患者,NCCN粒缺伴发热指南^[13]推荐应立即使用G-CSF,对于发生粒缺发热的概率>20%或上周期出现III度以上粒细胞减少的患者,ASCO推荐可预防性使用G-CSF^[13]。用法为化疗前24 h或化疗后24~72 h^[13-14], 2~5 μg·kg⁻¹·d⁻¹。

促红细胞生成素(*Erythropoietin*, EPO):主要用于化疗相关性贫血。在肿瘤治疗中,贫血是预后不好的因素,死亡风险提高65%,原因可能与缺氧导致化疗耐药有关^[15],BEST研究表明在非化疗相关性贫血中使用EPO,可能导致生存期下降^[15],ASCO推荐将EPO应用于治疗肿瘤治疗相关性贫血,不主张在患者没有贫血或者未进行抗肿瘤治疗时使用EPO。用法为10 000 IU, tiw;或36 000 IU, qw,同时考虑患者是否需要补充铁剂和叶酸。

促血小板生成因子:主要包括血小板生成素(*thrombopoietin*, TPO)和白介素-11(IL-11),用于

化疗后血小板下降,也可在上周期出现III度血小板下降或预计该周期化疗会出现血小板下降时预防性地于化疗后6~24 h使用^[16]。TPO的用法:300 IU·kg⁻¹,皮下注射,7~14 d;IL-11的用法:25~50 μg·kg⁻¹,皮下注射,7~10 d。IL-11具有水钠潴留的作用,不推荐将IL-11用于既往有体液潴留、充血性心衰、冠状动脉疾病或使用葱环的患者^[16]。

3.2 心脏毒性及相应措施

抗肿瘤药物引起的心脏毒性表现:心电图异常、左心射血分数(LVEF)下降、充血性心衰以及急性冠脉综合征。主要药物包括:葱环类、曲妥单抗、紫杉醇类、氟尿嘧啶。目前可采取的措施是控制葱环的累计剂量。当多柔比星累计剂量达300 mg·m⁻²时可使用右丙亚胺,用法:于多柔比星前30 min给药,剂量为10:1(右丙亚胺:多柔比星)。

3.3 消化道毒性及相应措施

抗肿瘤药物引起的消化道毒性主要包括:恶心呕吐、腹泻、口腔黏膜炎/溃疡、便秘、厌食等。恶心呕吐可参考上文的治疗;腹泻的治疗以伊立替康引起的腹泻为例^[17],首剂口服洛哌丁胺4 mg,以后每2 h服用2 mg,直至末次出现水样便后继续服用12 h。使用时间<48 h,若48 h内腹泻未得到控制,可换用其他止泻药物(如奥曲肽)^[17],同时可预防性使用广谱抗菌药物(如喹诺酮类),并注意及时补充电解质和液体;对于便秘患者,可推荐其多喝水,早晨服用1~2支香蕉或饮用蜂蜜水,若便秘仍不能缓解,可使用番泻叶、乳果糖等进行对症治疗^[1-2]。

3.4 肝毒性及相应措施

大多数抗肿瘤药物经肝脏代谢,故药物性肝损伤(*idiosyncratic drug induced liver injury*, DILI)较为常见,主要药物包括:环磷酰胺/异环磷酰胺、阿糖胞苷、吉西他滨、MTX、葱环类、紫杉醇类药物。根据药物肝损伤的诊治指南^[18]及肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识^[19]推荐,若确定为DILI,应及时停用可疑药物,避免再次使用^[18-19],并根据DILI临床类型选择药物,不推荐2种以上保肝抗炎药物联合应用,也不推荐预防性用药来减少DILI的发生^[18];糖皮质激素宜用于治疗免疫机制介导的DILI^[18-19];轻-中度肝细胞损伤型和混合型DILI,炎症较重者可试用双环醇和甘草酸制剂;炎症较轻者,可试用水飞蓟素;胆汁淤积型DILI可选用熊去氧胆酸或腺苷蛋氨酸^[19-20]。

3.5 肾毒性及相应措施

主要引起肾毒性的药物包括：顺铂、卡铂、环磷酰胺/异环磷酰胺、MTX、双膦酸盐等。可采取的措施包括水化、分次给药和根据肌酐清除率给药，如顺铂，在给药前后均需要进行充分水化，或可将剂量分3 d 给药；卡铂的剂量多采用 Calvert 公式进行计算，卡铂(mg)=目标 AUC×(GFR+25)；而使用美司钠可预防环磷酰胺/异环磷酰胺引起的出血性膀胱炎。

3.6 皮肤毒性及相应措施

抗肿瘤药物引起的皮肤毒性主要包括手足综合征和皮疹，主要药物为：氟尿嘧啶类、紫杉醇类、培美曲塞、吉西他滨、靶向药物等。可采取的措施包括：①加强皮肤护理，避免压力和摩擦，可穿棉袜或软鞋垫；②局部使用不含酒精的润肤露(如尿素软膏、凡士林等)，避免日光直晒；③出现中、重度皮肤毒性，需考虑减量或停药，并使用糖皮质激素联合克林霉素或多西环素进行治疗。

3.7 神经毒性及相应措施

抗肿瘤药物的神经毒性可有多种表现，如急性脑病、头痛、周围神经病变、脑神经病变等。主要药物包括：顺铂、卡铂、奥沙利铂、紫杉醇类、长春碱类、MTX、异环磷酰胺等，可采取的措施包括：①补充 B 组维生素和甲钴胺；②采用温热毛巾进行热敷，用热水泡脚；③避免接触冰冷物体，气温较低时，对四肢做好保暖措施，可戴手套和厚棉袜等。

4 总结与讨论

围化疗期的药学监护主要包括化疗前、化疗时及化疗后的药学监护，有助于临床药师将自身的药学知识应用到患者的治疗中去，从而发挥出临床药师的积极作用。本研究根据相关文献和指南对化疗药物的给药顺序、预处理、避光输注、剂量调整、常见不良反应及相应措施等进行归纳和整理，并详细阐述了临床药师怎样对肿瘤患者进行围化疗期的药学监护，以期为临床提供参考。

围化疗期的药学监护模式，同样可适用于靶向药物治疗及内分泌药物治疗。临床药师可利用该模式对肿瘤患者的治疗进行全程管理，从而有利于减少药物的不良反应和提高患者的依从性。

REFERENCES

[1] 美国国立综合癌症网络. NCCN 结直肠癌实践指南[S]. 2015:

1-200.
[2] 欧洲肿瘤内科学会. ESMO 结直肠癌专家共识[S]. 2014: 1-40.
[3] 美国国立综合癌症网络. NCCN 成人癌痛实践指南[S]. 2014: 1-81.
[4] JOHN W, ROBERT H, STEVE TRIFILIO, et al. Chemotherapy dosing in the setting of liver dysfunction [J]. *Oncology*, 2005, 19(8): 1057-1063.
[5] LICHTMAN S M, WILDIERS H, LAUNAY-VACHER V, et al. International Society Of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(1): 14-34.
[6] YANG Y R, LI N, HONG YY, et al. Clinical safety of simplified premedication regimen against paclitaxel induced allergy [J]. *Chin Hosp Pharm J*(中国医院药学杂志), 2016, 36(4): 312-314.
[7] 美国国立综合癌症网络. NCCN 呕吐实践指南[S]. 2015: 1-49.
[8] 中国临床肿瘤学会. 肿瘤治疗相关性呕吐防治指南[J]. *临床肿瘤学杂志*. 2014, 19(3): 263-273.
[9] YU S L, CHEN L P, HU W, et al. Efficacy and safety of aprepitant combing tropisetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2016, 33(5): 657-660.
[10] 王程程, 彭媛, 张志勇, 等. 肿瘤联合化疗与用药顺序[J]. *中国药房*, 2013, 24(26): 2470-2471.
[11] PANG L, LIU L M, ZHAO L M. Rsearch progress in influence factors of excretion delay of high-dose methotrexate [J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2013, 48(22): 1892-1896.
[12] KANG S D, HUANG Q L. Determination of methotrexate concentration in human plasma by HPLC [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2014, 31(6): 738-741.
[13] FLOWERS C R, SEIDENFELD J, BOW E J, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(6): 794-810.
[14] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 中国重组人粒细胞集落刺激因子在肿瘤化疗中的临床应用专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(37): 3001-3003.
[15] 中国临床肿瘤学会肿瘤相关性贫血专家委员会. 肿瘤相关性贫血临床实践指南(2015-2016 版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(11): 921-930.
[16] 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会. 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2014 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(11): 876-879.
[17] PAULO M. HOFF, DANIEL F. SARAGIOTTO, et al. Randomized phase III trial exploring the use of long-acting release octreotide in the prevention of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: the LARCID trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(10): 1006-1011.
[18] CHALASANI N P, HAYASHI P H, BONKOVSKY H L, et al. ACG Clinica Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-966.
[19] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会. 肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识[S]. 2014: 1-107.
[20] 中华医学学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*. 2015, 31(11): 1752-1769.

收稿日期: 2016-09-24

(本文责编: 李艳芳)