某院201例注射用洛铂超说明书用药及其不良反应相关因素分析

詹海燕^{1,2} 杨健¹ (1. 武汉大学人民医院药学部 武汉 430060; 2. 武汉大学药学院)

摘要 **目的:** 分析注射用洛铂超说明书用药情况及其不良反应,为临床合理用药提供参考。**方法:** 应用SPSS统计软件,回顾性分析某院2016年11月~2017年7月201例使用注射用洛铂患者的用药情况及药品不良反应/事件(ADR/ADE)发生特点,并进行相关因素分析。**结果:** 201例使用注射用洛铂患者的适应证、给药途径和溶媒等方面超说明书用药比例分别为89.55%、18.41%和47.26%。ADR发生率为63.18%。ADR/ADE主要表现为血液和淋巴系统损害及肝胆系统损害,如淋巴细胞计数降低(40.80%)、贫血(23.88%)、白细胞数降低(19.90%)、血小板计数降低(15.92%)和AST增高(10.45%)等,无5级ADR发生,有心悸、呼吸困难和呃逆等新的ADR发生。且0.9%氯化钠溶液为溶媒可能是ADR发生的危险因素。**结论:** 该院注射用洛铂大部分超说明书用药,ADR发生率为63.18%,以0.9%氯化钠溶液为溶媒可能是发生ADR的危险因素。

关键词 注射用洛铂;药品不良反应/事件;超说明书用药;相关因素

中图分类号:R979.1⁺1 文献标识码:A 文章编号:1008-049X(2018)05-0870-05

Analysis on 201 Cases of Off-label Use and Related Factors for Adverse Reactions of Lobaplatin for Injection in a Hospital

Zhan Haiyan^{1,2}, Yang Jian¹ (1. Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Wuhan University School of Pharmaceutical Sciences)

ABSTRACT Objective: To analyze the off-label use and adverse reactions of lobaplatin for injection to provide reference for the rational use in clinic. **Methods:** A retrospective review was conducted on the inpatient medical records (201 cases) with lobaplatin for injection from November 2016 to July 2017 in a hospital and analyzed the characteristics of adverse drug reactions/events (ADR/ADE) with the help of SPSS software. The ADRs were performed correlation factor analysis. **Results:** The off-label ratio of the indication, administration route and solvent for lobaplatin was 89.55%, 18.41% and 47.26%, respectively. The rate of adverse events was 63.18%. The main adverse reactions were blood and lymphatic system disorders and hepatobiliary system damage, and the manifestations were lymphocyte decrease (40.80%), hemoglobin (23.88%), white blood cell decrease (19.90%) and platelet decrease (15.92%) and AST increase (10.45%). No grade 5 adverse event happened, however, new adverse reactions, such as palpitation, dyspnea, harshness, etc were shown. The use of 0.9% sodium chloride injection as the solvent for lobaplatin may be a risk factor for ADRs. **Conclusion:** Most of the medical orders with lobaplatin for injection contain off-label use, and the rate of adverse events is as high as 63.18%. The use of 0.9% sodium chloride injection as the solvent for lobaplatin may be a risk factor for ADRs.

KEY WORDS Lobaplatin for injection; Adverse drug reaction/event; Off-label drug use; Related factors

洛铂(lobaplatin)为第3代铂类药物,属于烷化剂类抗肿瘤药物,主要通过形成Pt-GG和Pt-AG链内交叉连接,阻碍DNA复制和转录以达到抗肿瘤效果^[1,2]。2005年经国家食品药品监督管理局(CFDA)批准为国家一类新药上市,主要

用于治疗乳腺癌、小细胞肺癌及慢性粒细胞白血病。洛铂稳定性好,抗瘤活性强,与顺铂和卡铂作用效果相当,特别是对顺铂耐药细胞有一定细胞毒作用,毒性与卡铂类似,最常见的不良反应是骨髓抑制,其中血小板减少是剂量限制性毒性^[2],发

生率可高达75%,用药过程中需严密监测血象变化及出血症状。说明书记载其他不良反应如呕吐、感觉异常及过敏反应发生率分别为34.3%,1.3%和1.9%。为了解其上市后临床应用及ADR发生情况,现对某院使用注射用洛铂病历进行回顾性分析,为促进临床合理使用洛铂提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

应用国家药品不良反应监测哨点医院的中国医院药物警戒系统(CHPS)^[3]调取某院2016年11月~2017年7月所有使用注射用洛铂(海南长安国际制药有限公司,批准文号:H20080359,批号:20160704、20160805、20161001等)住院患者的病历资料共201份。

1.2 方法

参考ADR主动监测方法^[4],获得患者ADR相关信息,运用SPSS 20.0统计软件,对患者性别、年龄、生命体征、药品的适应证、用法用量、超说明书用药情况,ADR名称、分级和关联性评价等进行描述性统计分析,并对ADR发生相关因素进行二分类反应变量logistic回归分析,以确定有统计学意义的变量。

1.3 评价标准

1.3.1 超说明书用药评价标准 参考2012年《北京市医疗机构处方专项点评指南(试行)》^[5],《超说明书用药专家共识》中“超说明书用药”定义^[6],适应证、禁忌证和用法用量等以说明书为准,参考洛铂相关指南或专家共识及其他文献或循证医学证据^[7-9]。

1.3.2 药品不良反应名称及分级标准 ADR名称及分级参考美国国家癌症研究所(NCI)发布的Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03(NCI-CTCAE 4.03)为标准^[10]。

1.3.3 药品不良反应判定标准 ADR病历筛选标准:①病历中有注射用洛铂ADR详细记录;②有用药前后医学检查且有明显变化趋势(用药前检查结果正常而用药后检查结果异常;用药前后检查结果有超过1个严重程度分级变化趋势^[10],因较基线水平有超过1个严重程度分级或更多,就需要对ADR发生原因进行评估^[11]);③只有用药后医学检查,但有超过1个严重程度分级变化趋势。符合以上三个条件之一即为阳性病历。

对于初筛出的ADR病历,参考国家不良反应监测中心组织编制的《药品不良反应术语使用指南(2016年版)》进行ADR判定及关联性评价^[12],最终评价分级为可能、很可

能或肯定者即判定为注射用洛铂ADR。

2 结果

2.1 患者一般情况

201例病历包括男114例,女87例,患者年龄平均值为56.25岁。患者年龄性别分布见表1。患者住院科室肿瘤科(93例,46.27%)、妇科(37例,18.41%)、胸外科(23例,11.44%)、肝胆腔镜外科(20例,9.95%)和耳鼻喉-头颈外科(8例,3.98%)。患者原发肿瘤有非小细胞肺癌(54例,26.87%)、卵巢恶性肿瘤(32例,15.92%)和小细胞癌(21例,10.45%)等,见表2。肿瘤TNM分期主要为IV期(69例,34.33%),另外I期、II期和III期分别19例、17例和31例,剩余65名患者肿瘤分期不详。大部分患者入院时生命体征正常,具体见表3。朱氏行为状态评分(Zubrod performance status,ZPS)≤2的病例70例,占34.83%,另有1例患者评分4分,剩余130例评分不详。

表1 各年龄组患者例数及构成比

年龄段(岁)	性别		例数(n)	构成比(%)
	男	女		
青年人(15~44)	7	12	19	9.45
中年人(45~59)	53	52	105	52.24
老年人 I(60~74)	49	23	72	35.82
老年人 II(≥75)	5	0	5	2.49
合计	114	87	201	100.00

表2 患者原发肿瘤例数及构成比

原发肿瘤(ICD-10)	例数(n)	构成比(%)
肺恶性肿瘤(非小细胞肺癌 ^a)	54	26.87
卵巢恶性肿瘤	32	15.92
肺恶性肿瘤(小细胞肺癌 ^a)	21	10.45
鼻咽恶性肿瘤	12	5.97
子宫颈恶性肿瘤	10	4.98
直肠恶性肿瘤	9	4.48
胃恶性肿瘤	7	3.48
结肠恶性肿瘤	6	2.99
胰腺恶性肿瘤	6	2.99
肝恶性肿瘤	5	2.49
肝细胞癌	5	2.49
其他17种肿瘤诊断 ^b	33	16.42
原发肿瘤不明确	1	0.50
总计	201	100.00

注:^a因小细胞肺癌为洛铂适应证,故对肺恶性肿瘤进一步分类为小细胞肺癌和非小细胞肺癌;^b无乳腺癌和慢性粒细胞白血病。

表3 患者生命体征分布[n,n(%)]

指标	均数(标准差)	最小值	最大值	中位数	95% 置信区间	正常	异常
体温(℃)	36.56(0.27)	35.50	38.80	36.50	36.52~36.59	198(98.51)	3(1.49)
脉搏(次/min)	81.06(8.99)	57.00	113.00	80.00	79.81~82.31	190(94.53)	11(5.47)
呼吸(次/min)	19.43(1.82)	11.00	25.00	20.00	19.18~19.69	167(83.08)	34(16.92)
收缩压(mmHg)	122.9(13.55)	88.00	165.00	121.00	121.09~124.86	181(90.05)	20(9.95)
舒张压(mmHg)	76.25(8.53)	56.00	106.00	78.00	75.06~77.44	189(94.03)	12(5.97)

注:生命体征正常值:体温36~37℃,脉搏60~100次/min,呼吸12~20次/min,收缩压90~140 mmHg,舒张压60~90 mmHg。

2.2 用药情况

注射用洛铂医嘱共 253 条,常用剂量为 50 mg(65 条, 25.69%)、40 mg(54 条, 21.34%)、30 mg(39 条, 15.42%) 和 20 mg(34 条, 13.44%),溶媒主要为 5% 葡萄糖注射液和 0.9% 氯化钠注射液,给药途径为静脉滴注和腔内注射(表 4)。合并用药多为抗过敏、保肝和止吐等常见防治化疗 ADR 的药品,注射用还原型谷胱甘肽(153 例, 76.12%)、注射用地塞米松(107 例, 53.23%) 和盐酸甲氧氯普胺注射液(84 例, 41.79%) 分别居前三位。合并用药品种平均值为 11.96 种,最常见为 11~15 种(115 例, 57.21%),其次为 6~10 种(60 例, 29.85%) 和 16~20 种(20 例, 9.95%)。抗肿瘤方案常见合并用药为多西他赛注射液(41 例, 20.40%)、注射用培美曲塞二钠(39 例, 19.40%) 和紫杉醇注射液(37 例, 18.41%),还有 42 例为洛铂单药化疗。

表 4 注射用洛铂溶媒及给药途径分布

溶媒	给药途径		医嘱条数 (n)	构成比 (%)
	静脉滴注	腔内注射 ^b		
5% 葡萄糖注射液 ^a	121	8	129	50.99
0.9% 氯化钠注射液	86	0	86	33.99
10% 葡萄糖注射液 ^a	3	0	3	1.19
木糖醇注射液	1	0	1	0.40
灭菌注射用水	0	1	1	0.40
不详	0	33	33	13.04
合计	211	42	253	100.00

注:^a溶媒为 5% 或 10% 葡萄糖注射液用药中,有 12 条医嘱合并使用胰岛素;^b包括腹腔、胸腔等局部化疗措施。

依上述“超说明书用药评价标准”进行评定,注射用洛铂医嘱大部分超说明书用药。适应证、给药途径及溶媒等方面超说明书用药病历比例分别为 89.55%、18.41% 和 47.26%,且部分病历存在同时 2 种或 2 种以上类型超说明书用药情况。

2.3 药品不良反应/事件

201 份病历中,127 例患者发生 ADR,共发生 ADR 363 例次(表 5)。其中 ADR 关联性评价为“肯定”、“很可能”和“可能”分别有 2 次、36 次和 365 次。ADR 发生率为 63.18%。严重 ADR(3 级及 3 级以上 ADR)占 18.73%(68/363)。有新的 ADR 发生,如心悸、呼吸困难和呃逆等,无 5 级 ADR 发生,另外 1 级、2 级、3 级和 4 级 ADR 分别为 191 次、104 次、48 次和 20 次。

最常见的 ADR 为血液和淋巴系统疾病,占 62.81%(228/363),如淋巴细胞计数降低(82 例, 40.80%)、贫血(48 例, 23.88%)、白细胞数降低(40 例, 19.90%) 和血小板计数降低(32 例, 15.92%),其指标分别于平均用药后第 6,8,8 和第 10 天降至最低值。严重 ADR 与总体 ADR 分布类似,仍主要为血液和淋巴系统疾病,但构成比更大,为 83.82%(57/68)。

2.4 药品不良反应相关因素

以是否发生 ADR 为因变量,将性别、年龄、科室、适应证、溶媒、给药途径和合并使用抗肿瘤药纳入自变量,采用二分类 Logistic 回归分析模型进行分析^[13-15]。赋值情况如下:药品不良反应,是 = 1,否 = 0;性别,男 = 1,女 = 2;科室,肿瘤科 = 1,非肿瘤科 = 2;适应证、溶媒和给药途径,符合说明

表 5 注射用洛铂药品不良反应分布

系统器官分类	例数 (n)	发生率 (%)	ADR 名称(例数,发生率%)
医学检查	106	52.74	淋巴细胞计数降低(82, 40.80)、白细胞数降低(40, 19.90)、血小板计数降低(32, 15.92)、中性粒细胞计数降低(26, 12.94)、天冬氨酸氨基转移酶增高(21, 10.45)、丙氨酸氨基转移酶增高(19, 9.45)、总胆红素增高(9, 4.48)、 γ -谷氨酰转氨酶(5, 2.49)、碱性磷酸酶增高(2, 1.00)、总胆汁酸增高(2, 1.00)、直接胆红素增高(1, 0.50)
血液和淋巴系统	48	23.88	贫血(48, 23.88)
胃肠道系统	29	14.43	恶心(21, 10.45)、呕吐(14, 6.97)、腹泻(2, 1.00)、便秘(2, 1.00)、腹痛(1, 0.50)、腹胀(1, 0.50)
新陈代谢与营养不良	16	7.96	食欲减退(16, 7.96)
一般病情和用药部位的表现	11	5.47	全身乏力(11, 5.47)
呼吸道、胸膈和纵膈	2	1.00	呃逆(1, 0.50)、呼吸困难(1, 0.50)
骨骼肌和结缔组织	2	1.00	关节痛(1, 0.50)、肌痛(1, 0.50)
皮肤和皮下组织	1	0.50	瘙痒(1, 0.50)
耳与迷路	1	0.50	耳鸣(1, 0.50)
神经系统	1	0.50	头晕(1, 0.50)
心血管系统	1	0.50	心悸(1, 0.50)
ADR 发生总例数	127	63.18	

书 = 1,超说明书用药 = 2;合并抗肿瘤药,有 = 1,无 = 0。以进入法分析,模型中 $P < 0.05$ 的自变量有溶媒($P = 0.046$) 和科室($P = 0.003$),且提示溶媒超说明书用药为 ADR 发生的危险因素,即以 0.9% 氯化钠注射液为溶媒的患者发生 ADR 的危险性是以葡萄糖为溶媒的患者的 2.340 倍,而非肿瘤科室为保护因素。

3 讨论

3.1 超说明书用药分析

因肿瘤病因复杂、发病机制不明和预后差等原因决定多数肿瘤缺乏可治愈性治疗手段,从而导致超说明书用药在肿瘤疾病中普遍存在^[6],且有研究指出以超适应证居首^[16],与本组研究结果相符。

调查结果显示仅 21 例小细胞肺癌患者符合说明书适应证,无乳腺癌和慢性粒细胞白血病患者,超适应证用药比例为 89.55%。共识指出洛铂还可用于原发性肝癌 TACE 治疗^[8],但本组研究病历无此用法的患者,广东省药学会发布的《超药品说明书用药目录(2017 年版)》未提及洛铂^[9]。有洛铂用于非小细胞肺癌、食道癌、结直肠癌等多种肿瘤的文献报道^[1,2],其中用于非小细胞肺癌的 III 期临床研究已于 2017 年完成^[17],用于结直肠癌术中腹腔灌注化疗 III 期临床研究方案讨论会也已召开^[18],这似乎意味着在不久的将来,其适应证会扩大。

说明书指出因氯化钠溶液可增加洛铂降解,两者为配伍禁忌,故以氯化钠为溶媒的医嘱为超说明书用药。对于糖尿病患者,可在以葡萄糖为溶媒的基础上合并使用胰岛素以控

制血糖,也有患者使用木糖醇代替葡萄糖。需要指出的是,注射用洛铂说明书中没有明确指出溶媒,仅在注意事项下指出洛铂与氯化钠溶液为配伍禁忌,这可能会导致医生因疏忽查阅完整说明书从而出现用药错误^[19]。早期的文献研究中洛铂溶媒基本都是0.9%氯化钠注射液。如1992年Guchelaar^[20]探究了洛铂在不同溶媒中的稳定性,并建议以0.9%氯化钠注射液为溶媒,1993年Gietema^[21]发表的洛铂I期临床试验溶媒同样为0.9%氯化钠注射液,并指出其24h内降解率低于5%。后来的文献指出由于氯离子与铂(II)的配位能力较强,临床上一般推荐注射用洛铂与5%葡萄糖注射液配伍使用^[22]。本文在“不良反应相关因素分析”部分对注射用洛铂溶媒发生变化的原因进行了进一步讨论。

恶性积液是肿瘤常见并发症,主要包括恶性腹水、恶性心包积液和恶性胸腔积液。腹腔内灌注细胞毒药物用以治疗腹腔恶性肿瘤及腹水有不同的疗效,常用的化疗药有顺铂、氟尿嘧啶、博来霉素和多柔比星等,其机制如下:①杀死那些促进腹水生成和阻塞淋巴管而使液体回流受阻的肿瘤细胞以减少腹水量;②化疗药物引起弥散的纤维化从而使肿瘤和腹膜血管流入的血浆减少;③腹腔内组织的纤维化及硬化会导致粘连形成从而使液体空间减少^[23]。虽然NCCN(National Comprehensive Cancer Network)发布过顺铂腹腔灌注用于治疗卵巢癌的指南^[24],顺铂说明书也指出可以通过腔内给药,但目前没有指南或专家共识指出洛铂也可以用于腔内给药。洛铂用于腹腔灌注化疗的III期临床研究方案讨论会已召开^[18],若研究顺利完成,则洛铂腔内给药的循证医学证据会得到提高。本组研究中,洛铂用于腔内注射集中于胸外科、肝胆腔镜外科和耳鼻喉-头颈外科等三个外科科室,常于术中给药,少数留置导管以便于术后给药。

3.2 ADR/ADE分析

3.2.1 ADR一般情况分析 201例患者中127例患者发生ADR/ADE 363例次,ADR发生率为63.18%,严重ADR占18.73%(68/363),无5级ADR发生,有新的ADR发生。ADR十分常见($\geq 10\%$)有血细胞减少(如淋巴细胞计数降低、贫血和白细胞数降低等)和AST增高;常见ADR(1%~10%)有肝胆系统疾病(ALT、TBIL和GTT等增高)、恶心、呕吐、食欲减退及全身乏力等;其他ADR均为偶见(0.1%~1%)。其ADR经升白细胞、保肝和止吐等对症处理后基本能好转。本组研究中血液和淋巴系统ADR最常见为淋巴细胞计数降低(40.80%),不是说明书或文献中指出的发生率可高达75%的血小板计数降低^[2,25],且本研究中血小板计数降低发生率为15.92%,远远低于75%。其原因可能与洛铂使用剂量、合并化疗药或研究患者有关,因大剂量化疗的患者或合并使用血小板毒性强的化疗药发生血小板计数降低概率更

高。有资料指出血小板计数降低常在用药后10~14d达到最低值^[2],这与本组研究于用药后第10天降至最低值相一致,但未发现洛铂引起的小血小板减少程度与患者年龄密切相关这一现象^[2]。恶心、呕吐和腹泻发生率分别为10.45%、6.97%及1.00%,均低于说明书指出的34.3%、14.8%及3.5%,这可能与病历质量有关,因ADR若未在病历中记载,回顾性分析过程中就不会被发现。

洛铂新的ADR呼吸困难(0.50%)和心悸(0.50%)可能与洛铂胸腔注射引起脏壁二层胸膜间的化学性炎症有关^[26]。另外,本组研究发生1例呃逆(0.50%),化疗药为洛铂和紫杉醇。化疗相关性呃逆指肿瘤化疗过程中出现的呃逆,严重者甚至会出现顽固性呃逆。有研究指出,其发生率为0.39%,常发生在铂类和紫杉醇为基础化疗药物时,与本组研究相符,发生机制主要与化疗过程中应用地塞米松有关,同时化疗药也有一定作用^[27]。化疗后若出现呃逆,首先立即停用地塞米松,必须使用激素者可换用甲泼尼龙或氢化可的松^[27],也可使用哌甲酯、利多卡因和巴氯芬等对症治疗^[28-30],还可以中西医结合,辅以针灸、中药等治疗^[31,32]。

3.2.2 ADR相关因素分析 溶媒超说明书用药主要指以0.9%氯化钠注射液为溶媒的病历,分析结果提示以氯化钠为溶媒的患者发生ADR的危险性是以葡萄糖为溶媒的患者的2.340倍。说明书已指出,洛铂与氯化钠溶液为配伍禁忌,因其可增加洛铂的降解,而降解物质可能导致ADR的发生。反过来,ADR的增高可能是洛铂溶媒由氯化钠溶液转变为葡萄糖溶液的原因。

至于非肿瘤科室是发生ADR的保护因素,因其局限于本组研究病历的质量和数量,非肿瘤科室和肿瘤科室的实际ADR发生率并不一定如此。其主要原因可能是:本组研究为回顾性研究,考虑到该院洛铂ADR不可能全部上报国家药品不良反应监测中心,故参考ADR主动监测方法^[4],人工查看病历并统计数据,从而导致ADR的发现依赖于病历记录质量和医学检查,而非肿瘤科室病历资料完整性明显低于肿瘤科室(表6),医学检查也比肿瘤科室少,这可能导致实际发生的ADR没有被发现,故出现非肿瘤科室ADR发生率明显低于肿瘤科室的现象。鉴于83.78%洛铂腔内注射集中于非肿瘤科室,似乎支持洛铂腔内注射能降低ADR发生率,但由logistic回归分析知 $P > 0.05$,故给药途径与ADR发生率没有明显联系。

3.3 小结

本研究结果提示,201例使用注射用洛铂患者(男114例,女87例),年龄平均值56.25岁,原发肿瘤主要为非小细胞肺癌、卵巢恶性肿瘤和小细胞肺癌,肿瘤TNM分期主要为IV期。洛铂适应证、给药途径和溶媒超说明书用药比例分别

表6 肿瘤科室和非肿瘤科室比较[n(%)]

分类(n)	病历资料完整		超说明书用药比例			药品不良反应
	有肿瘤分期	有ZPS评分	适应证	给药途径	溶媒	
肿瘤科(93)	83(89.25)	68(73.12)	77(82.80)	6(6.45)	13(3.98)	68(73.12)
非肿瘤科(108)	53(49.07)	4(3.70)	103(95.37)	31(28.70)	82(75.93)	59(54.63)
P	0.000	0.000	0.004	0.000	0.000	0.006

为89.55%、18.41%和47.26%，ADR发生率为63.18%，严重ADR占18.73%（68/363），无5级ADR发生，有新的ADR发生，如心悸、呼吸困难和呃逆等。主要ADR类型为血液和淋巴系统疾病及肝胆系统疾病，最常见淋巴细胞计数降低（40.80%），且以0.9%氯化钠溶液为溶媒可能是ADR发生的危险因素。医务人员应加强病历和医嘱书写规范，提高用药合理性并主动上报ADR，以期正确评价药品上市后的安全性，促进临床合理用药。

参 考 文 献

- Mckeage MJ. Lobaplatin: a new antitumour platinum drug[J]. Expert Opin Invest Drugs, 2001, 10(1): 119-128
- 杨柳青, 秦叔逵. 第3代铂类药物洛铂的研究新进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(12): 1134-1139
- 舒婷, 陈文戈, 侯永芳, 等. 基于HIS的哨点医院药物警戒系统的研究与应用[J]. 中国药房, 2017, 28(25): 3468-3471
- 侯永芳, 沈璐, 刘巍, 等. 美国医疗产品安全主动监测系统概述及启示[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(1): 32-35
- 北京市卫生局. 北京市医疗机构处方专项点评指南(试行)[EB/OL]. (2012-12-26)[2017-10-27]. <http://www.nhfp.gov.cn/zwgkzt/s9968/201212/f76feb555824429195e131efc24372d2.shtml>
- 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 17(2): 101-103
- 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 原发性肺癌诊疗指南(2017.V1)[EB/OL]. (2017-04-22)[2017-09-12]<http://guide.medlive.cn/guideline/13949>
- 中国医师协会介入医师分会. 注射用洛铂在原发性肝癌TACE治疗中的专家共识(2016版)[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2016, 4(1): 1-3
- 广东省药学会. 超药品说明书用药目录(2017年版)[EB/OL]. (2017-07-14)[2017-10-13]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/download>
- US Department of Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (v4.03)[EB/OL]. (2010-06-14)[2017-10-27]. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>
- 王伟兰, 陈超, 郭代红. 吉西他滨相关性贫血的主动监测研究[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 1(11): 29-30
- 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南(征求意见稿)[S]. 监测与评价综[2016]77号
- 黄萍, 王铁柱, 葛文超. 常用抗肿瘤药物致呕吐不良反应相关因素分析[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(5): 206-311
- 张文彤, 董伟. SPSS统计分析高级教程[M]. 北京: 高等教育出版社, 2004: 163-168
- Christian FS(著), 宋武(译). SPSS回归分析[M]. 北京: 电子工业出版社, 2015: 107-127
- 万正兰, 林米花. 抗肿瘤药超说明书使用调查分析[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(12): 1003-1004
- 益佰制药. “十一五”863课题洛铂非小细胞肺癌Ⅲ期研究总结会在古城南京顺利召开[EB/OL]. (2017-05-14)[2017-10-12]. <http://www.gzcci.com/News/3274.html>
- 益佰制药. 洛铂用于结直肠癌术中腹腔灌洗化疗Ⅲ期临床研究方案讨论暨专家意见讨论会顺利召开[EB/OL]. (2017-08-23)[2017-10-12]<http://www.gzcci.com/News/3306.html>
- 合理用药国际网络中国中心组临床安全用药组, 中国药理学会药源性病学专业委员会, 中国药学会医院药专业委员会, 等. 中国用药错误管理专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16(6): 321-325
- Guchelaar HJ, Uges DR, Aulenbacher P, et al. Stability of the new anticancer platinum analogue 1, 2-diaminomethyl-cyclobutane-platinum(II)-lactate (lobaplatin; D19466) in intravenous solutions[J]. Pharm Res, 1992, 9(6): 808-811
- Gietema JA, Guchelaar HJ, de Vries EG, et al. A phase I study of lobaplatin (D-19466) administered by 72 h continuous infusion[J]. Anticancer Drug, 1993, 4(1): 51-55
- 欧阳丹薇, 邵燕, 孔德云, 等. 注射用洛铂与0.9%氯化钠注射液及5%葡萄糖注射液的配伍稳定性[J]. 中国医药工业杂志, 2015(2): 199-203
- John EN, James OA, James HD, 等(著), 孙燕(译). 临床肿瘤学[M]. 第5版. 北京: 人民军医出版社, 2016: 864-875
- National Comprehensive Cancer Network. Ovarian Cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer(2017.V3)[EB/OL]. (2017-08-30)[2017-09-12]. <http://guide.medlive.cn/guideline/14042>
- 马丁代尔药物大典[S]. 第37版. 2013. 709
- 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 72-74
- 何佳奇, 韩一平, 王辰飞. 化疗相关性呃逆并文献分析[J]. 药学服务与研究, 2009, 9(3): 191-193
- 丁福全, 王在国, 李世群, 等. 利他林对肝动脉门静脉化疗中顽固性呃逆的治疗作用[J]. 中华肝胆外科杂志, 1998, 4(4): 230.
- 胡孟达. 口服利多卡因注射液治疗肺癌化疗后顽固性呃逆的临床研究[J]. 中外医疗, 2016(32): 147-148
- 李宝平, 张海亮, 闫明亮, 等. 巴氯芬治疗恶性肿瘤放疗患者顽固性呃逆的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(9): 1470-1473
- 陈丽. 丁香柿蒂汤+枳实导滞丸联合甲氧氯普胺足三里穴位注射治疗肿瘤化疗顽固性呃逆随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(3): 39-41
- 王孝平, 刘永敏, 郝颖. 针灸治疗化疗后顽固性呃逆35例[J]. 针灸临床杂志, 2006, 22(6): 20
(2017-11-08 收稿 2018-02-09 修回)