

隔药饼灸预防紫杉醇联合卡铂化疗患者骨髓抑制的效果观察

宫园, 杨丽华, 侯庆梅

Effect of herb-partitioned moxibustion on prevention of bone marrow suppression in patients receiving paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy Gong Yuan, Yang Lihua, Hou Qingmei

摘要:目的 探讨隔药饼灸预防紫杉醇联合卡铂方案化疗患者骨髓抑制的效果。方法 将80例行紫杉醇联合卡铂方案化疗患者,采用随机数字表法分为干预组和对照组各40例。对照组给予化疗期常规治疗护理,干预组在此基础上于化疗前1d起行隔药饼灸,每日1次,连续治疗至化疗开始后第14天(共干预16d)。结果 两组化疗前、化疗开始后第1、7、14天外周血白细胞、中性粒细胞、血小板计数,干预效应及时间效应差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组化疗开始后第7、14天骨髓抑制分度比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),但对照组抗骨髓抑制药物使用率显著高于干预组(均 $P < 0.05$)。结论 隔药饼灸可有效稳定紫杉醇联合卡铂方案化疗后外周血细胞计数水平,减少抗骨髓抑制药物的使用。

关键词:恶性肿瘤; 化疗; 紫杉醇; 卡铂; 隔药饼灸; 骨髓抑制

中图分类号: R473.73 **文献标识码:** B **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2021.18.018

恶性肿瘤发病率呈现逐步上升趋势,化疗是目前主要治疗手段之一^[1]。紫杉醇联合卡铂方案在临床中广泛应用于肺癌、乳腺癌、卵巢癌等疾病化疗,然而研究显示,使用紫杉醇的患者中47%出现Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少^[2],应用卡铂的患者中13.2%~45.7%出现不同程度的骨髓抑制^[3]。严重的骨髓抑制可导致治疗中断,延缓化疗进程,进而影响治疗效果及患者生存质量,甚至缩短生存期。目前针对化疗引起的骨髓抑制,主要在发生后皮下注射重组人粒细胞刺激因子或重组人白介素,药物不仅费用较高,还易产生肌肉骨骼酸痛等不良反应。中医学认为,骨髓抑制与邪毒药毒侵袭,正气不足、肾精亏损等有关,其病位在髓。《素问》有云:“肾主骨生髓”“髓者,骨之充也”,髓乃肾中精气所化,藏于骨中,故髓与肾有着最为密切的关系。已有研究证实,通过补肾法可增加外周血中白细胞、血小板计数^[4-5],但临床多为内服补肾类中药汤剂,化疗患者常伴随恶心呕吐、不思饮食等不良反应,内服中药汤剂具有一定的局限性。本研究拟采用补肾类中药外用预防骨髓抑制,报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选择2020年4~12月在我院肿瘤科就

诊化疗患者。纳入标准:①经病理学检查确诊为恶性肿瘤,分期^[6]为Ⅰ~Ⅳ期;②拟行紫杉醇联合卡铂方案化疗;③化疗前3个月内未出现骨髓抑制症状或仅有Ⅰ度骨髓抑制(参考抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准^[7]);④年龄18~75岁;⑤无严重心、肝、脑、肾等器质性损害及骨髓造血功能障碍;⑥卡氏功能状态量表(KPS)评分 ≥ 60 分;⑦预计生存期6个月以上;⑧签署知情同意书。排除标准:①无法配合施灸;②伴有其他严重躯体性疾病;③合并血液系统肿瘤;④近期(2周)内接受放疗或其他有创治疗;⑤妊娠期妇女。剔除标准:①研究期间出现严重不良反应或病情变化,不能继续治疗;②依从性差,因患者原因终止治疗;③研究过程中失访或数据收集不全。共纳入80例患者,按随机数字表法分为干预组及对照组,每组40例。干预组患者研究过程中因无法忍受艾炙气味终止治疗3例,对照组患者因未来院随访且电话未接通,无法最终收集数据2例,均予以剔除。最终干预组37例、对照组38例完成全程研究。两组一般资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。本研究已获江苏省中医院伦理委员会审批(2020NL-015-02)。

表1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	文化程度(例)				职业(例)		病程[月, $M(P_{25}, P_{75})$]	疾病种类(例)			肿瘤分期(例)			
		男	女		本科以上	大专	中学	小学以下	有	无		肺癌	乳腺癌	卵巢癌	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
对照组	38	17	21	63.82±11.44	2	8	19	9	11	27	6(3,10)	13	12	13	7	14	8	9
干预组	37	14	23	63.70±11.17	4	9	17	7	9	28	7(4,10)	16	10	11	8	10	9	10
统计量		$\chi^2 = 0.368$		$t = -0.043$	$Z = -0.899$				$\chi^2 = 0.205$		$Z = 0.547$	$\chi^2 = 0.646$			$Z = -0.274$			
<i>P</i>		0.544		0.966	0.369				0.651		0.584	0.736			0.784			

1.2 方法

1.2.1 干预方法 对照组行常规治疗及护理。①病情观察:观察患者在治疗过程中有无恶心、呕吐、腹泻、手足麻木等毒副反应,一旦发生不良反应立即向

作者单位:江苏省中医院肿瘤内科(江苏 南京, 210029)

宫园:女,本科,主管护师,gongyuan0309@163.com

科研项目:2020年江苏省中医院院级课题(Y20060)

收稿:2021-04-12;修回:2021-06-10

医生汇报并协同处理。②支持治疗:依据《临床肿瘤内科手册》^[8],患者在化疗过程中一旦发生重度骨髓抑制(Ⅲ~Ⅳ度),即相应给予重组人粒细胞刺激因子 300 μg/d 皮下注射,或重组人白介素-11 3 mg/d 皮下注射。③心理护理:重视患者心理,及时反馈患者的身心情况,督促其积极配合治疗。④健康教育:结合其自身情况指导正确的饮食、生活起居、活动等,提高自我管理能力。同时向家属说明家庭理解支持的重要性,鼓励其积极参与患者的饮食、生活起居和活动的实施。干预组在对照组基础上,由经过我院护理部培训考核,取得中医护理治疗师资质的 4 名护士给予隔药饼灸治疗;同时,若患者发生Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制,处理方法同对照组。①灸饼制备:选取补肾类中药补骨脂 30 g、淫羊藿 30 g、巴戟天 20 g、山茱萸 20 g 碾细成粉状,制成 8 枚厚 2~3 mm、直径 20 mm 左右的圆型药饼,现做现用,并用 20 mL 一次性使用无菌注射器针头在药饼上均匀刺 20 个左右的小孔。取适量艾绒,通过自制模具,制作成直径、高度均为 15 mm 的艾炷,并将艾炷放置于药饼上。②取穴标准:参考相关文献^[9]确定选穴处方,并经肿瘤科主任医师确定,按照《经穴部位》^[10]中的定位标准,取主穴命门、肾俞,配以足三里、大椎、膈俞。③操作要点与施灸时间:点燃药饼上的艾炷施灸,以每炷燃尽无热感为度。自患者化疗前 1 d 起给予隔药饼灸,每日 1 次,每日 9:00 施灸,每次每穴 8~10 min,每穴灸 3 壮(即 3 个艾炷),连续治疗至化疗开始后第 14 天(化疗开始后第 1 天指化疗次日,共干预 16 d)。施灸过程中患者感觉太热,可用镊子将灸饼拿起片刻再继续,

同时注意保暖,避免过饥或过饱,可饮适量温开水,有利于气血运行。施灸后不可冷水洗浴、洗手,如有汗出,用毛巾擦干或热水洗浴。若干预期患者出院,则在拟出院前 3 d 由中医护理治疗师对其家属行隔药饼灸培训。选择依从性高的家属作为操作实施者,第 1 天培训药饼及艾炷制作方法、操作步骤及要点、注意事项等。第 2 天及第 3 天在培训者的指导下,由家属进行 2 次现场操作,确定家属掌握操作方法及要点后方可居家行此项操作。建立患者微信群,居家操作期间由中医护理治疗师定期通过电话、视频等方式进行随访。本研究 37 例患者在隔药饼灸过程中均未发生不良反应。

1.2.2 评价方法 ①血常规检测:分别于化疗前 1 d,化疗开始后第 1、7、14 天抽取患者外周血进行白细胞、中性粒细胞、血小板计数检验。②骨髓抑制分度:按照抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准^[8],对化疗开始后第 7、14 天血常规检测主要指标进行骨髓抑制分度,以同一患者各项指标中骨髓抑制程度最严重的分度确定为该患者的骨髓抑制分度。③抗骨髓抑制药物使用情况:化疗开始后 7、14 d 内使用重组人粒细胞刺激因子、重组人白介素-11 情况。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS21.0 软件进行数据处理,组间比较采用 *t* 检验、 χ^2 检验、Wilcoxon 秩和检验及重复测量的方差分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组化疗前后主要血常规指标比较 见表 2。

表 2 两组化疗前后主要血常规指标比较

项目	组别	例数	主要血常规指标比较				×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$		
			化疗前	化疗后第 1 天	化疗后第 7 天	化疗后第 14 天	<i>F</i> _{时间}	<i>F</i> _{分组}	<i>F</i> _{交互}
白细胞	对照组	38	6.34±1.25	5.28±0.99	3.60±1.11	3.75±1.06	154.352*	4.720*	6.604*
	干预组	37	6.34±1.44	5.25±1.40	4.51±1.77	4.64±1.75			
	<i>t</i>		-0.009	-0.103	2.766*	2.659*			
中性粒细胞	对照组	38	3.44±1.14	3.02±1.13	1.74±0.71	1.98±0.84	65.198*	10.475*	4.289*
	干预组	37	3.72±1.24	3.15±1.16	2.71±1.40	2.85±1.38			
	<i>t</i>		1.013	-0.508	3.787*	3.291*			
血小板	对照组	38	194.74±53.44	148.74±50.31	82.95±31.46	102.87±37.21	333.826*	6.857*	10.522*
	干预组	37	202.19±45.67	167.84±45.54	124.41±65.33	137.46±59.08			
	<i>t</i>		0.648	1.722	3.487*	3.025*			

注: * *P* < 0.05。

2.2 两组化疗后骨髓抑制程度比较 见表 3。

表 3 两组化疗后骨髓抑制程度比较

时间	组别	例数	骨髓抑制程度比较					<i>Z</i>	<i>P</i>
			0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度		
化疗后	对照组	38	11	12	8	5	2	-1.722	0.085
第 7 天	干预组	37	16	13	5	2	1		
化疗后	对照组	38	14	13	6	3	2	-1.896	0.058
第 14 天	干预组	37	21	10	5	1	0		

2.3 两组抗骨髓抑制药物使用情况比较 见表 4。

表 4 两组抗骨髓抑制药物使用情况比较

组别	例数	重组人粒细胞刺激因子		重组人白介素-11	
		化疗后 7 d 内	化疗后 14 d 内	化疗后 7 d 内	化疗后 14 d 内
对照组	38	11	19	12	15
干预组	37	6	9	4	6
χ^2		1.733	5.282	4.818	5.030
<i>P</i>		0.188	0.022	0.028	0.025

3 讨论

3.1 隔药饼灸能有效稳定化疗后外周血细胞计数

水平 《灵枢·官能》中指出“针所不至，灸之所宜”，《外台秘要》亦有记载“至于火艾，特有其能，针、药、汤、散皆所不及者，艾为最要。”研究表明，艾灸过程中的温热效应与红外辐射对皮肤产生的作用刺激腧穴，通过调节神经体液及影响免疫，可显著提高外周血白细胞、中性粒细胞数量，增强机体免疫力^[11]。本研究结果显示，干预组化疗开始后第7、14天外周血白细胞、中性粒细胞计数水平显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。这一结果与王建楠等^[12]对化疗期胃癌患者行隔药饼灸的结论一致。分析原因，可能与艾灸升高骨髓组织内 Notch 信号通路相关蛋白的表达，激活其通路，从而使外周血白细胞计数恢复至正常^[13]相关。本研究还发现，干预组化疗开始后第7、14天血小板计数水平显著高于对照组(均 $P < 0.05$)，与高月^[14]对肺癌患者化疗后毒副反应的观察，认为通过隔药灸可抑制化疗后患者白细胞、血小板减少的结果一致。隔药饼灸将药、灸、穴三者相结合，能够发挥灸法与药物的双重作用，形成其独特的治疗途径。艾灸燃烧产生的热效应及红外辐射，通过中药透皮吸收，经腧穴进行传导，刺激皮肤感受器，从而影响机体细胞组织代谢及神经系统功能，进而产生了隔药饼灸的“综合效应”^[15]，达到扶正固本、消痰散结、滋阴补肾、益气生血等功效。

3.2 隔药饼灸能减少化疗患者抗骨髓抑制药物的使用 化疗患者骨髓抑制以外周血白细胞、中性粒细胞、血小板计数下降为主要表现。针对白细胞及中性粒细胞下降，现代医学主要使用粒细胞集落刺激因子或巨噬细胞集落刺激因子治疗^[16]，其主要作用机制为促进造血细胞分裂、增殖、分化、成熟。针对血小板下降，临床常用白介素-11、血小板生成素、促血小板生成素等进行治疗，此类药物主要作用机制为刺激骨髓内巨核细胞成熟，进而促使血小板增殖分化^[17-18]。本研究干预组在化疗后14d内重组人粒细胞刺激因子使用率显著低于对照组($P < 0.05$)，化疗后7、14d内使用重组人白介素-11率显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。与陈澄澄等^[19]对化疗患者行艾灸预处理后抗骨髓抑制药物使用减少的结果一致。基于“肾主骨生髓”理论，采用补肾法为指导思想的隔药饼灸，可有效缓解外周血白细胞、中性粒细胞、血小板计数下降，从而减少抗骨髓抑制药物的使用。刘锦芮^[20]研究发现，通过温和灸能有效刺激并保护骨髓造血机能。药饼采用补骨脂、淫羊藿、巴戟天、山茱萸这四味临床常用补肾类中药制成。补骨脂性温、味辛，归脾、肾经，可补肝益肾、温脾助阳；淫羊藿可补肾阳、强筋骨，主要成分为异戊烯基黄酮，能促进造血功能及免疫功能^[21]；巴戟天性微温，味甘、辛，为“补肾阳之要药”；山茱萸有涩精固脱、滋补肾阴之功。四药阴阳并补，补肾则髓满血长，气血生化不竭。本研究在文献分析的基础上，选择具有补肾作用的主穴：命门、肾俞，配以

足三里、大椎、膈俞^[9]。命门属于督脉，穴名含义为生气出入通达及生命维系之处，可温肾补虚，培元益气^[22]；肾俞穴为临床常用背俞穴之一，与肾脏相应，是肾气在背部输注传导之处。研究显示，艾灸肾俞穴能产生补肾益髓、活血化瘀等功效^[23-24]。足三里穴属足阳明胃经的合穴，除可健脾和胃、补肾益气外，更有扶正祛邪、治疗虚劳诸证之功。研究证明艾灸治疗骨髓抑制使用频次最高的穴位即为此穴^[25]。大椎穴为手足三阳经和督脉交会穴，是督脉上通下达的关键，灸之可益气固表，振奋全身阳气，促进气血生化^[26]。膈俞穴为八会穴之血会，有化生血液的功效^[27]。这5个穴位为艾灸治疗放疗化疗骨髓抑制的常用穴位^[25]，本研究涉及的疾病病位均集中于脏腑，选穴大多集中于躯干部，体现了经穴脏腑的相关性，既能补肾益气，气血生长，又有扶正抗瘤之功，进而减少化疗患者抗骨髓抑制药物的使用。

3.3 隔药饼灸可一定程度减轻骨髓抑制程度 骨髓抑制是化疗过程中常见的毒副反应。中医学认为化疗所致的骨髓抑制属于“虚劳”“血劳”等病证范畴^[28]，与肿瘤患者受癌瘤邪毒积累及化疗药毒所伤，导致骨髓不充，肾精亏虚，髓虚则精血不能复生，气血生化乏源，全身失养有关。肾为先天之本，主藏精，主骨生髓，髓生精，精生血。《景岳全书》有云：“血即精之属也，肾为水脏，主藏精而化血”，精血同源，肾气足则精血旺，肾气虚则精血竭，故补肾可使气生血长，骨满髓充。表3显示，干预组化疗开始后第7、14天骨髓抑制程度相对轻于对照组，但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)，可能与对照组抗骨髓抑制药物使用率较高有关，改善了骨髓抑制程度，间接说明隔药饼灸预防紫杉醇联合卡铂方案致骨髓抑制的效果。汤汇涓等^[29]研究显示，以补肾填精为骨髓抑制的主要治法，可改善化疗后骨髓抑制毒性。徐俊伟等^[4]运用“益肾壮督、养髓填精法”，益肾阳，补督脉，滋养精血，治疗骨髓抑制取得显著效果。

4 小结

基于“肾主骨生髓”理论，采用补肾法为指导思想的隔药饼灸可预防紫杉醇联合卡铂方案化疗患者外周血细胞计数降低，在一定程度上减轻骨髓抑制严重程度，减少抗骨髓抑制药物使用。隔药饼灸作为常用的中医外治法，具有操作简便、取材方便、价格低廉、相对安全(本次研究中干预组患者均未发生烫伤、皮肤破溃、过敏等不良反应)的特点。本研究观察时间较短、样本量小，可开展多中心大样本研究进一步证实其效果。

参考文献：

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.

[2] 范奎,代良敏,伍振峰,等. 放疗所致骨髓抑制的研究进展[J]. 中华中医药杂志,2017,32(1):210-214.

[3] 迟翔. 十全大补汤配合艾灸疗法治疗 NSCLC 化疗后骨髓抑制(脾肾亏虚型)的临床研究[D]. 长春:长春中医药大学,2016.

[4] 徐俊伟,秦宁,赵旭. 孟河名医朱建华“益肾壮督、养髓填精法”治疗骨髓抑制[J]. 吉林中医药,2014,34(7):659-661.

[5] 许献光. 补肾法调控骨髓干细胞拮抗化疗后骨髓抑制效应机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2018.

[6] Talsma K, van Hagen P, Grotenhuis B A, et al. Comparison of the 6th and 7th editions of the UICC-AJCC-TNM classification for esophageal cancer[J]. Ann Surg Oncol,2012,19(7):2142-2148.

[7] Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common toxicity criteria:version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment:impact on radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2000,47(1):13-47.

[8] 石远凯,孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2012:319-323.

[9] 张圣宏,孙民权,许玲,等. 基于数据挖掘分析国内放疗导致的骨髓抑制的用穴特点[J]. 中华中医药学刊,2016,34(8):1809-1812.

[10] 中华人民共和国国家技术监督局. 经穴部位[M]. 北京:中国标准出版社,1990:7,11,18-19,30.

[11] 孙国杰. 针灸学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:257.

[12] 王建楠,张卫星,顾群浩,等. 隔药灸对胃癌化疗期间骨髓抑制保护作用的临床观察[J]. 中华中医药学刊,2014,32(12):2922-2925.

[13] 叶强,高彤,梁花花,等. 艾灸足三里对化疗后骨髓抑制小鼠 Notch 信号通路的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(12):1803-1807.

[14] 高月. 隔药灸脐法对肺癌化疗患者毒副反应和临床症状的疗效观察[D]. 济南:山东中医药大学,2018.

[15] 左政,姜云武,管遵信,等. 隔药灸治疗慢性肾功能衰竭疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2015,34(3):218-220.

[16] 李静,陶维良,魏世东. 重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)的安全性及临床评价[J]. 中国医院用药评价与分析,2008,8(7):484-486.

[17] 周小康. 归脾汤对非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制影响的临床观察[D]. 武汉:湖北中医药大学,2017.

[18] 肖荣. 重组人白细胞介素-11 对肺癌 A549 细胞增殖迁移和侵袭能力的影响[D]. 桂林:桂林医学院,2016.

[19] 陈澄澄,宁松毅,杨静,等. 艾灸预处理在癌症患者化疗后骨髓抑制中的应用[J]. 中华现代护理杂志,2021,27(1):38-43.

[20] 刘锦芮. 艾灸治疗乳腺癌化疗后骨髓抑制的临床疗效评价研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2016.

[21] 吴彩胜. 淫羊藿有效成分分析及其体内代谢的研究[D]. 北京:北京协和医学院,2011.

[22] 赵玲,毛慧娟,魏建子,等. 癌性疲劳患者命门温度及与激光灸疗效的相关分析[J]. 长春中医药大学学报,2020,36(3):495-499.

[23] 陈连靖,史菊霞,张龙早,等. 温和灸对肾俞穴血流灌注量的影响[J]. 上海针灸杂志,2019,38(5):574-577.

[24] 闵友江,姚海华,程立红. 艾条悬灸肾俞、关元对肾阳虚大鼠垂体-肾上腺轴和垂体-甲状腺轴的影响[J]. 上海针灸杂志,2016,35(12):1469-1472.

[25] 谭丽,王宁. 基于数据挖掘技术分析艾灸治疗化疗后骨髓抑制的选穴规律[J]. 时珍国医国药,2019,30(10):2534-2537.

[26] 徐红达,贾英杰,陈军,等. 艾灸治疗化疗所致骨髓抑制的现状及经穴分析[J]. 肿瘤,2014,34(6):564-568.

[27] 赵大尉,谢颀,张意,等. 膈俞穴注射 4T1 细胞构建小鼠乳腺癌模型的实验研究[J]. 贵阳医学院学报,2016,41(3):304-306,309.

[28] 杨佩颖,李想,贾英杰. 补益类中药治疗化疗后骨髓抑制的实验机制研究[J]. 时珍国医国药,2014,25(6):1456-1458.

[29] 汤汇涓,张元清,舒鹏. 舒鹏教授中药治疗胃癌化疗后骨髓抑制经验探析[J]. 世界中医药,2016,11(5):853-855.

(本文编辑 宋春燕)

(上接第 5 页)

[18] 艾中平,周建荣. 乳腺癌化疗相关症状随疗程的变化趋势[J]. 中国老年学杂志,2013,33(10):2346-2348.

[19] 闵松林,蔡娟,张勇,等. 乳腺癌术后化疗患者的睡眠质量及影响因素[J]. 世界睡眠医学杂志,2020,7(1):63-65.

[20] 曹敏,江君珍,毛雪萍. 涌泉穴贴敷对乳腺癌化疗前服用大剂量地塞米松所致睡眠障碍的疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2020,35(12):2193-2196.

[21] 林丽燕. 乳腺癌患者化疗后症状体验及其与化疗前预期、焦虑的相关性研究[D]. 广州:中山大学,2009.

[22] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)[J]. 中国癌症杂志,2019,29(8):609-680.

[23] Su T T, Azzani M, Tan F L, et al. Breast cancer survivors: return to work and wage loss in selected hospitals in Malaysia[J]. Support Care Cancer,2018,26(5):1617-1624.

[24] Wittayanukorn S, Qian J, Johnson B S, et al. Cardiotoxicity in targeted therapy for breast cancer: a study of the FDA adverse event reporting system (FAERS) [J]. J Oncol Pharm Pract,2017,23(2):93-102.

[25] 毕亮亮,韩若凌,焦子义. 曲妥珠单抗相关不良反应的监测及防治研究进展[J]. 医学研究与教育,2020,37(3):32-38.

[26] 程元甲,徐玲,叶京明,等. 帕妥珠单抗与曲妥珠单抗联合化疗在早期乳腺癌新辅助治疗中的疗效评价[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2020,14(5):344-348.

[27] 黄慧瑶,樊琦,房虹,等. 肿瘤患者临床试验接受意愿及相关原因分析[J]. 中国肺癌杂志,2020,23(1):41-49.

(本文编辑 宋春燕)