

临床药师对 1 例伯基特淋巴瘤并发肿瘤溶解综合征患儿的药学监护

于丽婷 赵薇 张顺国

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心药剂科 上海 200127)

摘要 临床药师通过对 1 例伯基特淋巴瘤并发肿瘤溶解综合征儿童进行药学监护,探讨临床药师在肿瘤患儿治疗中发挥的作用。临床药师熟练掌握伯基特淋巴瘤及肿瘤溶解治疗中的各种药物的药理作用、用法用量、不良反应、疗程、注意事项、药物相互作用等,通过对伯基特淋巴瘤、肿瘤溶解综合征、化疗性呕吐、粒细胞减少以及其他并发症的治疗方案的监护,提高患儿用药的有效性和安全性。

关键词 伯基特淋巴瘤;肿瘤溶解综合征;拉布立海;别嘌醇;药学监护

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2021)11-0755-05

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.11.008

Pharmaceutical Care of a Child with Burkitt's Lymphoma Complicated with Tumor Lysis Syndrome

Yu Liting, ZhaoWei, Zhang Shunguo

Department of Pharmacy, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

ABSTRACT Clinical pharmacists performed pharmaceutical care for a child with Burkitt's lymphoma complicated with tumor lysis syndrome to explore the role of clinical pharmacists in clinical treatment. Clinical pharmacists fully grasped the pharmacological effects, usage and dosage, treatment course, precautions and so on of various drugs for Burkitt's lymphoma and tumor lysis syndrome. To improve the efficacy and safety of medication for children with Burkitt's lymphoma, tumor lysis syndrome, chemotherapeutic vomiting, granulocytopenia, and other complications by monitoring the treatment regimens.

KEY WORDS Burkitt lymphoma; Tumor lysis syndrome; Labrysea; Allopurinol; Pharmaceutical care

肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS)是肿瘤细胞快速溶解后细胞内容物大量、突然释放入血,磷、钾、核酸和蛋白质超出机体自身稳定机制所引起的代谢异常,发生于细胞毒治疗期间或几天后,也可能自行发生^[1-3]。据美国国家医院数据库数据分析显示,TLS 总体院内死亡率达到 21%,69%的患者出现至少一项主要并发症,包括急性肾衰竭(58%)、需要透析(15%)、脓毒症(21%)、急性呼吸衰竭(23%)、机械通气(16%)、胃肠出血(6%)、脑出血(2%)、心肺骤停(2%),以及癫痫发作(1%)^[4]。TLS 是常见的儿童血液肿瘤科急症之一,会产生严重或潜在的致命后果,如高尿酸血症、高磷酸盐血症、高钾血症、低钙血症和急性肾损伤。如果控制不好尿酸,就会导致尿酸性肾病、急性肾损伤等严重后果。高尿酸血症相关肾病通常是急性肾衰竭

的主要原因。儿童肿瘤患者因对细胞毒药物高度敏感,TLS 发病率高于成人,最高>25%^[5,6]。因此应对 TLS 患儿进行严密的医学和药学监护,避免患儿出现严重并发症而影响化疗进程。本文报道 1 例伯基特淋巴瘤并发 TLS 患儿的治疗过程,通过用药分析及文献回顾,从临床药师角度深入探讨其治疗用药及药学监护实践要点,以提高临床对 TLS 的认识及临床药师对该疾病治疗药物的管理水平。

1 病例资料

1.1 患儿入院前基本资料

患儿,女,13岁,体重 44.8 kg,体表面积 1.42 m²,既往体健,无特殊药物不良反应史及家族史,无特殊过敏史。2020年2月无明显诱因出现咽部异物感伴有声音嘶哑,无发热、咳嗽、气促,家属发

现患儿口腔内咽后壁及上颌部肿物,呈紫色外观。当地医院给予抗感染输液治疗4 d,并继续口服抗感染药物,效果欠佳,患儿症状加重,出现睡眠时平躺呼吸困难,仅可进食流质。患儿血红蛋白降低($70 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$),乳酸脱氢酶明显升高($4\ 043 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$),给予输注红细胞等。颈部核磁共振示:口咽部较大软组织肿块,占据大部分咽腔,伴口咽鼻堵塞,考虑恶性肿瘤伴右侧咽后、双侧上颈部淋巴结转移,左侧鞍底、邻近蝶枕骨斜坡见相似病灶,蝶窦底、斜坡、双侧岩尖骨质轻度强化。3月17日行口咽部新生物活检加气管切开术,术后病理考虑伯基特淋巴瘤。术后无法发声。

1.2 入院后治疗过程

2020年3月25日患儿以伯基特淋巴瘤收入我院血液肿瘤科。查体:神志清,精神反应可,发育正常,面色正常,营养良好;浅表淋巴结未及;口唇无明显干燥,无异常,咽充血明显,扁桃体无肿大,口腔黏膜完整;不能发声,咽部可见巨大肿物,鼻腔置胃管,颈部可见金属通气道,腹软。3月26日患儿病情较重,咽部巨大肿块,已堵塞气道,腹部较硬(可疑肿块),乳酸脱氢酶升高,提示高负荷肿瘤,血肌酐 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 正常,尿酸($747.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)和血钾($5.79 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)明显升高,考虑 TLS,给予利尿(呋塞米 20 mg , iv, st)、降尿酸(别嘌醇缓释胶囊 250 mg , po, qd)、抗炎和免疫调节(甲泼尼龙 40 mg , ivd, st)的初始治疗方案。患儿胃管堵塞,禁食,给予静脉输液补充营养。

3月27日,考虑尿酸太高,给予患儿水化($2\ 000 \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2}$),予拉布立海降尿酸,呋塞米 20 mg q8h 利尿等治疗。3月28日患儿进行P方案化疗:甲泼尼龙 25 mg , ivd, q12h(3月27日~4月1日)+环磷酰胺 0.41 g , ivd, qd(3月30日)+长春新碱 2 mg , iv, qd(3月28日);预防呕吐治疗:昂丹司琼注射液 8 mg , iv, qd(3月30日);预防肿瘤溶解治疗:5%葡萄糖注射液 $1\ 000 \text{ ml}$ +10%氯化钠注射液 20 ml +5%碳酸氢钠注射液 30 ml ivd(3月28~30日)水化、拉布立海 9 mg , ivd, qd(3月28~30日)降尿酸,同时监测肾功能、尿酸、观察出入量等。3月29日患儿化疗后,尿酸迅速升高($815.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑),密切监测肾功能和电解质,预防 TLS。3月30日患儿尿酸仍偏高($282.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),继续拉布立海降尿酸。4月1日查血常规:WBC $7.54 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, N $6.88 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, Plt $471 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 患儿未发烧,未呕吐,口腔黏膜完整,符合化疗指征,因此行A方案化疗:甲

泼尼龙 33 mg , ivd, q12h(4月1~7日)+环磷酰胺 1.09 g , ivd, qd(4月1日)+环磷酰胺 0.274 g , ivd, qd(4月2~4日)+长春新碱 2 mg , iv, qd(4月1日)+多柔比星 27.2 mg , ivd, qd(4月2~3日)+阿糖胞苷 $1\ 360 \text{ mg}$, ivd, q12h(4月4日)。止吐:昂丹司琼 6 mg , iv, q12h(4月1~5日)。4月6日(化疗结束24~48 h后)予皮下注射聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液 3 mg 。4月13日复查血常规:WBC $0.17 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, N $0.01 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, Plt $19 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 同时出现严重的口腔黏膜炎,给予输注血小板,复方氯己定含漱液漱口和外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗。4月16日患儿体温平稳,无咳嗽,无恶心、呕吐,准予出院,出院带药:复方磺胺甲噁唑片1片,口服, q12h 预防卡氏肺孢子菌,复方氯己定含漱液 10 ml , 漱口, tid。嘱患者出现发热、气促立即来院就诊。

2 药学监护

本病例为咽部伯基特淋巴瘤并发肿瘤溶解综合征的儿童患者,化疗前肿瘤负荷及尿酸、血钾偏高,化疗后出现粒细胞缺乏、血小板减少、口腔黏膜炎等不良反应。临床药师药学监护的重点是根据患儿的多种疾病和多种合并用药提出合理建议,监护药物的用法用量、疗程及用药过程中的注意事项等。

2.1 化疗药物监护及剂量换算

患儿诊断为伯基特淋巴瘤,因为横膈有占位,因此按照成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤方案(三期)进行治疗,根据化疗方案,P方案:环磷酰胺 $300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (化疗第5天,静脉滴注 $>1 \text{ h}$),长春新碱 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (化疗第3天, iv),泼尼松 $45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (化疗第1~7天,分2次口服)。A方案:环磷酰胺 $800 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (化疗第1天),环磷酰胺 $200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (化疗第2~4天),长春新碱 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (化疗第1天, iv),柔红霉素 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (化疗第2~3天, ivd),阿糖胞苷 $1\ 000 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (化疗第4天, q12h, ivd),泼尼松 $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (化疗第1~7天, q12h, po)。根据患儿的体表面积,计算化疗方案中的用药剂量正确。

由于患儿气管插管,不能口服药物,因此临床药师建议将化疗方案中的口服泼尼松换算成静脉用甲泼尼龙,换算比例为泼尼松:甲泼尼龙=5:4。

2.2 降尿酸药物的治疗监护

患儿口咽部有巨大肿瘤,腹部也有肿块,化疗过程中极易发生 TLS。对于易发生肿瘤溶解的实体肿瘤患者,需常规使用别嘌醇预防肿瘤溶解导致的高

尿酸血症。别嘌醇及其代谢产物氧嘌呤醇均能抑制黄嘌呤氧化酶,阻止次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸,从而减少了尿酸的生成,使血和尿中尿酸含量降低到溶解度以下水平,防止尿酸形成结晶沉积在关节及其他组织内。儿童推荐剂量为 $300 \sim 450 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2 \cdot \text{d})^{-1}$,分3次给药,持续7 d。拉布立海是最新上市的一种重组的高纯度的尿酸氧化酶,其作用机制是直接氧化尿酸从而快速降低血尿酸水平,且不引起黄嘌呤累积,可用于成人及儿童的高尿酸血症的预防和治疗^[7]。英国血液学标准委员会(British Committee for Standards in Haematology, BC-SH)指南《血液恶性肿瘤成人和儿童患者肿瘤溶解综合征的管理》建议^[3]:在没有确立临床或实验室 TLS 的情况下,大多数儿童患者单次剂量拉布立海 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 能有效预防 TLS。拉布立海用于 TLS 预防的推荐剂量与疗程: $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,持续5~7 d。

患儿刚入院医师就给予别嘌醇预防肿瘤溶解,但临床药师发现别嘌醇服用后24~72 h才会发挥降尿酸作用,且对已形成的尿酸无效。本例患儿入院第1天就发现尿酸明显升高,为快速降低尿酸,药师建议入院第2天开始给患儿紧急使用拉布立海降尿酸治疗。此外,使用拉布立海前要检测患儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G-6-PD)是否缺乏,因为G-6-PD缺乏被认为是拉布立海导致高铁血红蛋白血症的危险因素。医师采纳了该建议。

2.3 止吐治疗药物监护

该患儿化疗方案中环磷酰胺剂量 $300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、 $800 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,属于中度致吐化疗,因此需预防性使用止吐药物。根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)止吐指南推荐^[8],中度致吐风险的静脉化疗应使用5-羟色胺3受体拮抗药+地塞米松±神经激肽1受体拮抗药±劳拉西泮±组胺2受体拮抗药或质子泵抑制剂来预防急性呕吐。

本例患儿仅使用昂丹司琼预防呕吐,没有使用地塞米松,这是合理的。因为患儿化疗方案中已有甲泼尼龙,可以认为其替代了地塞米松的止吐作用。另外,根据昂丹司琼说明书,儿童剂量为 $5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ q12h,本例患儿P方案化疗时昂丹司琼用量为8 mg,剂量偏高,且只用了1剂,因此昂丹司琼用法用量不合理。NCCN止吐指南^[8]推荐止吐药使用至化疗结束后48 h(预防延迟性呕吐),提示止吐疗程也

不合理。很多医生会忽略止吐等支持治疗的作用,如果患儿呕吐控制不好,很有可能会丢失体重,导致免疫力下降,影响下一次化疗进程。因此临床药师建议止吐药物一直用到化疗结束后48h。医生采纳了该建议,并且在A方案化疗过程中使用昂丹司琼的用法用量及疗程均正确。

2.4 药品不良反应监护

患儿用药期间,临床药师需要关注从医嘱开具到使用完毕后患儿所有的不良反应情况,并且要监护患儿用药后各种指标变化情况。临床药师在监护过程中未发现患儿有输液反应。由于患儿使用了大剂量激素,需要注意监测其血糖、血压、电解质是否有变化,胃肠道是否有反应。

住院过程中该患儿发生了以下不良反应:(1)白细胞减少:WBC $0.17 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$;中性粒细胞减少:N $0.01 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$;(2)血小板减少:Plt $19 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$;(3)口腔黏膜炎(严重)。化疗时骨髓抑制发生率极高,特别是对中性粒细胞的抑制作用,导致中性粒细胞减少,临床治疗不得不减少化疗药物剂量,或延长化疗周期或者中断化疗^[9]。目前临床上有两种粒细胞刺激因子,重组人粒细胞集落刺激因子注射液(recombinant human granulocyte colony stimulating factor, rhG-CSF)和聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, PEG-rhG-CSF),主要作用机制是能够与造血细胞的表面受体结合后作用于造血细胞,刺激造血细胞的增殖、分化、定型,成熟细胞功能活化。两者的区别是PEG-rhG-CSF具有新的药效和药代动力学特征,自身生物稳定性增强,降低被体内蛋白酶接触和酶解机会,有效降低血浆清除率,在血浆中浓度更稳定,提高了治疗效果^[10,11]。因此在化疗后24~48h优先选择PEG-rhG-CSF来预防患儿白细胞和中性粒细胞降低。PEG-rhG-CSF适合化疗疗程间隔为大于3周的患者,疗程间隔短的患者还是适合选用短效的rhG-CSF。A方案中的化疗药物及剂量对骨髓抑制作用明显,并且该患儿的化疗疗程间隔大于3周,因此在A方案结束后的24~48h给患儿皮下注射了PEG-rhG-CSF来预防患儿白细胞和中性粒细胞降低。肿瘤化疗相关性血小板减少症(chemotherapy-induced thrombocytopenia, CIT)为化疗常见的不良反应,发生率与肿瘤类型、治疗方案和化疗周期等有关。CIT可能导致化疗药物剂量强度降低或化疗时间延迟,甚至需要输注血小板,增加了治疗费用、降低了化疗效果和生存质量,影响预

后。CIT 的治疗主要包括输注血小板和给予促血小板生长因子。一般患儿 Plt 低于 $50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 时,就应该联系血库提前备好血小板准备输注。口腔黏膜炎是化疗药物常见不良反应,目前临床主要使用复方氯己定含漱液漱口和外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子对症治疗。

2.5 药物相互作用监护

药师查阅文献发现使用拉布立海时,无需附加别嘌醇,别嘌醇可能会降低拉布立海的疗效(2C级)^[3]。别嘌醇的作用是抑制尿酸形成,而拉布立海的作用是直接分解已经形成的尿酸,两者作用机制不同,如果一起使用会导致药物浪费,不符合药物经济学原则,因此临床在使用拉布立海之前应停用别嘌醇。体外试验中,拉布立海不影响别嘌醇、阿糖胞苷、甲泼尼龙、甲氨蝶呤、6-巯嘌呤、硫鸟嘌呤、依托泊苷、柔红霉素、环磷酰胺、长春新碱等药物的代谢,评估认为在人体中无此类药物代谢相关的相互作用^[12],因此该患儿使用的药物之间没有相互作用。

2.6 化疗药物药学宣教

患儿因为疾病需要使用化疗药环磷酰胺和长春新碱,这两种药物都有比较强的免疫抑制作用,化疗期间白细胞中性粒细胞计数和血小板计数可能会进行性降低,导致患儿非常容易感染,因此患儿住院期间要佩戴口罩,注意口腔和肛门卫生,防止感染。

2.7 出院后不良反应宣教

肿瘤患儿由于化疗后免疫力低下,因此临床药师建议患儿出院后要定期服用复方磺胺甲噁唑片预防卡氏肺孢子菌;嘱患者出院后体温 $> 38^\circ\text{C}$ 及时到血液科或急诊就诊,由于化疗药物的骨髓抑制作用,患儿出院后嘱其每周复查血常规 2~3 次,如果血红蛋白 $\leq 60 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,应输注红细胞; $\text{Plt} \leq 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,应至血液科门诊输血小板。临床药师对患儿出院后呕吐情况进行电话随访,如果患儿出现严重呕吐(呕吐次数超过 6 次),应加用神经激肽 1 受体拮抗药等止吐药物。

3 小结

1929 年两名捷克医生 Bedrna 和 Polcak 首次在接受放疗的慢性白血病患者中描述 TLS^[13],1977 年 Crittenden 和 Ackerman^[14]首次报道了 TLS 的临床病理表现,在 1 例播散性胃肠道肿瘤患者的尸检中发现高尿酸血症,肾脏衰竭,以及肾脏集合系统中的尿酸结晶,1980 年 Cohen^[15]首先提出 TLS 这一名称,

报告 37 例接受常规方案治疗伯基特淋巴瘤患者出现 TLS 的特征。随后在各种临床情况下被报道无论与治疗有关,如化疗、单克隆抗体、放疗、皮质类固醇治疗,或是与治疗无关(自发性)的不同类型血液学肿瘤及实体肿瘤。绝大多数 TLS 发生于血液系统肿瘤,在不同肿瘤类型中差异较大^[1,16]可见于实体肿瘤,尤其是广泛转移的巨块型肿瘤(近年有研究显示,其发生率可能被低估^[4])。以往实体瘤患者入院化疗前均需要使用别嘌醇预防 TLS(间变大细胞淋巴瘤与霍奇金淋巴瘤除外),但是次黄嘌呤/黄嘌呤在碱性环境下可形成结晶沉积不增加任何已形成尿酸的分解速率(不能使其分解),因此疗效延迟 24~72 h,并且对于已形成的尿酸无效,发挥疗效缓慢,迫使急性肾功能衰竭患者延迟化疗或减少化疗剂量,因此如果刚入院就出现了肿瘤溶解症状,使用别嘌醇已来不及溶解尿酸,此时应选用快速起效的拉布立海降尿酸治疗。因拉布立海快速降低血尿酸水平,且不引起黄嘌呤累积,故适用于先前抗肿瘤治疗导致的高尿酸血症、TLS 高危患者,或自发性 TLS 患者^[7]。另外,理论上尿酸在碱性 pH 下溶解度增加,静脉内给予碳酸氢钠可促进其排出,实际上黄嘌呤和次黄嘌呤在碱性状态下溶解度下降,可在肾小管中沉积,消除了尿酸在高 pH 状态下溶解度增加的优势,且可降低磷酸钙溶解度,增加钙和磷的沉淀,诱发肾损伤和心律失常。因此碱化是不提倡的。应该提倡水化治疗,扩充血容量、提高肾血流量,促进尿酸和磷酸排出,积极水化,达到 $3 \text{ L} \cdot (\text{m}^{-2} \cdot \text{d})^{-1}$,但是水化起效慢,需要小心监控水化剂量和尿液 pH 值。本例患儿属于高肿瘤负荷患者,刚入院给予其别嘌醇缓释胶囊预防肿瘤溶解是合理的,入院后发现患儿尿酸持续升高,此时立即换用拉布立海降尿酸对症支持治疗,患儿尿酸得到有效控制,在整个治疗过程中需要多药联合,临床医师和药师要综合考虑各种药物有效性、安全性及相互作用,尤其是临床药师要全程参与到患儿的治疗监测过程中,施行个体化用药,保障患儿用药安全。

参 考 文 献

- 1 Namendys-Silva SA, Arredondo-Armenta JM, Plata-Menchaca EP, et al. Tumor lysis syndrome in the emergency department: challenges and solutions [J]. *Open Access Emerg Med*, 2015, 7:39-44
- 2 Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(16):

2767-2778

3 Jones GL, Will A, Jackson GH, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(5):661-671

4 Durani U, Shah ND, Go RS. In-hospital outcomes of tumor lysis syndrome: A population-based study using the National Inpatient Sample [J]. *Oncologist*, 2017, 22(12): 1506-1509

5 Li HC, Chung OK, Tam CJ, et al. Effective prevention and management of tumor lysis syndrome in children with cancer: The important contributions of pediatric oncology nurses [J]. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2015, 32(4):209-218

6 Wössmann W, Schrappe M, Meyer U, et al. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase [J]. *Ann Hematol*, 2003, 82(3):160-165

7 Alakel N, Middeke JM, Schetelig J, et al. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:597-605

8 Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal Cancer, Version 2. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16

(7):874-901

9 徐淑英,董力枫,蒋晓燕,等. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子防治乳腺癌术后化疗所致中性粒细胞减少的疗效和护理[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2018, 11(3):210-212

10 邓建良,姚强,张云雷,等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防化疗后中性粒细胞计数减少的临床观察[J]. *临床内科杂志*, 2017, 34(4):268-270

11 张伟,王研,丁年羊,等. 长、短效重组人粒细胞刺激因子对恶性肿瘤患者白细胞减少症的有效性及其经济性分析[J]. *肿瘤药学*, 2018, 8(5):811-814

12 刘炜,孙艺倩,王天有,等. 儿童血液肿瘤患者肿瘤溶解综合征诊治进展[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4):305

13 Will A, Tholouli E. The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies [J]. *Br J Haematol*, 2011, 154(1):3-13

14 Crittenden DR, Ackerman GL. Hyperuricemic acute renal failure in disseminated carcinoma [J]. *Arch Intern Med*, 1977, 137(1):97-99

15 Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, et al. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma [J]. *Am J Med*, 1980, 68(4):486-491

16 Mirrakhimov AE, Ali AM, Khan M, et al. Tumor lysis syndrome in solid tumors: An up to date review of the literature [J]. *Rare Tumors*, 2014, 6(2):5389
(2021-05-26 收稿 2021-09-18 修回)

~~~~~  
(上接第 728 页)

22 何勇,周曙华,王烈,等. 氨茶碱与华法林在大鼠体内药动学与药效学的相互影响[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(1):49-53

23 Macedo AF, Bell J, Mccarron C, et al. Determinants of oral anticoagulation control in new warfarin patients: analysis using data from Clinical Practice Research Datalink [J]. *Thrombosis Research*, 2015, 136(2):250-260

24 徐风燕,孙龙飞. 非瓣膜性心房颤动患者华法林抗凝质量的临床研究[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(8):868-872

25 Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172:623-631

26 Keeling D. Duration of anticoagulation: decision making based on absolute risk [J]. *Blood Rev*, 2006, 20(3):173-178

27 张薇,田国祥,夏常泉,等. 老年心房纤颤患者长期服用华法林的剂量、INR 及影响因素 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7(4):448-450

28 Bachmann K, Shapiro R, Mackiewicz J. Influence of renal dysfunction on warfarin plasma protein binding [J]. *J Clin Pharmacol*, 1976, 16(10 Pt 1):468-472

29 Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, et al. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function [J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(5):823-831

30 Shah M, Avgil Tsadok M, Jacekiewicz CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis [J]. *Circulation*, 2014, 129(11):1196-1203

31 Vestergaard AS, Skjth F, Larsen TB, et al. The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis [J]. *PloS One*, 2017, 12(11):e0188482

32 Senoo K, Lip GY. Female sex, time in therapeutic range, and clinical outcomes in atrial fibrillation patients taking warfarin [J]. *Stroke*, 2016, 47(6):1665-1668

33 An J, Niu F, Lang DT, et al. Stroke and bleeding risk associated with antithrombotic therapy for patients with nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(7):e001921

34 Eriksson N, Wadelius M. Prediction of warfarin dose: why, when and how? [J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(4):429-440  
(2021-03-19 收稿 2021-09-08 修回)