

1例唑来膦酸所致严重低磷低钙血症合并肝功能不全患者治疗与营养支持的药学监护

余德观^{1,2} 童莹慧³ 陈旭雷¹ 王朝杰² 向铮²

[1.温州医科大学温州市第三临床学院,温州市人民医院药剂科 浙江温州 325000;2.温州医科大学药学院;
3.中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院),中国科学院基础医学与肿瘤研究所]

摘要 本文报道临床药师参与1例唑来膦酸致严重低磷低钙血症同时合并肝功能不全患者的治疗,通过保肝治疗,调整支链氨基酸使用,结合肠内营养的个体化营养方案支持,改善了患者肝功能和营养状况。同时通过电解质水平监护和甲状旁腺激素的代偿机制研究,发现了唑来膦酸引起严重低磷低钙血症的可能机制,协助医生使用多倍量钙磷制剂治疗,并提出不良反应的防治建议,提高了患者用药的安全性和有效性。临床药师在整个营养支持过程中的药学监护对于患者的用药安全和医生的治疗策略具有重要意义。

关键词 唑来膦酸;肝功能不全;营养支持;低磷低钙血症;药学监护

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2021)09-0621-05

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.09.009

A Case of Zoledronic Acid Caused Severe Hypophosphate and Hypocalcemia Combined with Hepatic Insufficiency in the Treatment and Nutritional Support of Pharmaceutical Care

Yu Deguan^{1,2}, Tong Yinghui³, Chen Xulei¹, Wang Chaojie², Xiang Zheng²

1. Department of Pharmacy, The Wenzhou Third Clinical Institute of Wenzhou Medical University, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou Medical University; 3. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences

ABSTRACT This article reports that a clinical pharmacist participated in the treatment of a liver insufficiency patient with severe hypophosphate and hypocalcemia caused by zoledronic acid, which improved the patient's liver function and nutritional status through hepatoprotective treatment and adjustment of the use of branched-chain amino acids combined with the support of an individualized nutrition program combined with enteral nutrition. At the same time, through the study of electrolyte level monitoring and the compensation mechanism of parathyroid hormone, the possible mechanism of zoledronic acid causing severe hypophosphate and hypocalcemia was discovered. After assisting doctors to use multiple doses of calcium and phosphorus preparations, they proposed the prevention and treatment recommendations for ADR, which has improved the safety and effectiveness of patients' medication. The pharmaceutical care of clinical pharmacists in the whole process of nutritional support is of great significance for the safety of drug use of patients and the treatment strategies of doctors.

KEY WORDS Zoledronate; Hypohepatia; Nutrition support; Hypophosphorous hypocalcemia; Pharmaceutical care

双膦酸盐(bisphosphonates, BPs)类药物是一类用于防治骨转移和干预恶性肿瘤骨相关事件的重要药物。唑来膦酸作为第三代含氮BPs类药物,是目前治疗骨转移最常用的药物之一^[1],其主要作用机制为抑制破骨细胞活化和增殖并诱导其凋亡以防止骨吸收^[2],常见不良反应(adverse drug reaction, ADR)以骨骼肌肉系统为主(51.85%),还包括流感样症状、发热、全身肌痛、关节疼痛和头痛等症

状^[3,4]。其中,发热等急性期ADR主要集中在给药后2d内,而用药5d以上的ADR则主要为低血钙症^[5]。大多数情况下,BPs类药物ADR在24~48h内会自动消退,无需特殊治疗。发生严重电解质紊乱的国内外文献报道仅有低钙血症数例^[6~8]和低磷血症2例^[9,10],有相关专家共识^[1]指出,BPs用药前需检测患者肾功能和电解质水平,重点关注血肌酐、血清钙、磷酸盐和镁等指标,长期使用BPs时,应注

基金项目:浙江省自然科学基金项目(编号:LY16B070006);温州市级基础性医疗卫生科技项目(编号:Y20211014)

通信作者:向铮 Tel:(0577)86689949 E-mail: xzh007@126.com

意每日补充适量钙和维生素 D。此外,由于我国住院肿瘤患者中重度营养不良发生率高达 58%^[11],因此,在发生肿瘤骨转移后使用 BPs 合并营养治疗的方式将非常普遍。

本文通过 1 例唑来膦酸所致严重低磷低钙血症同时合并肝功能不全病例的治疗与营养支持,结合文献资料和患者病情变化,探讨 ADR 的发生机制及防治措施,为该类患者营养支持方案调整,缩短住院时间,改善临床结局提供参考。

1 病例资料

患者,男,65 岁,身高 166 cm,体重 50 kg,体重指数(BMI) 18.1 kg·m⁻²。2020 年 1 月 6 日入院,患者 3 年前曾行“食管癌根治术”后化疗+放疗,期间复查 CT 提示纵膈淋巴结转移,骨扫描提示左膝转移,予以唑来膦酸治疗,现因“食管癌术后 3 年,进食困难 2 月余”入院治疗。体检:T 36℃,其他无殊。实验室检查:WBC 11.8×10⁹·L⁻¹↑,Hb 140 g·L⁻¹,C 反应蛋白(CRP) 36.13 mg·L⁻¹↑;前白蛋白 92 mg·L⁻¹↓,白蛋白 34.6 g·L⁻¹↓,总白蛋白 68.4 g·L⁻¹;ALT 115 U·L⁻¹↑,AST 108 U·L⁻¹↑,AKP 125 U·L⁻¹;血钠 131.0 mmol·L⁻¹↓,血钙 1.80 mmol·L⁻¹↓,血磷 0.39 mmol·L⁻¹↓。患者营养风险筛查评分(NRS2002)4 分,消瘦明显,存在呕吐状况,自述近 3 个月体重下降 10 kg。入院诊断:①食管癌Ⅳ期;②恶病质。

2 主要治疗过程

患者入院后行肠内营养混悬液鼻内空肠管营养支持,予注射用还原型谷胱甘肽 1.8 g,ivd,qd 保肝,同时行抗感染和电解质补充治疗,次日患者因癌症骨转移,输注唑来膦酸(深圳海王药业有限公司,规格:4 mg/支,批号:20181101)4 mg。

1 月 11 日(D6):患者 ALT 363 U·L⁻¹,AST 230 U·L⁻¹,AKP 132 U·L⁻¹,血钙 1.84 mmol·L⁻¹,血磷 0.24 mmol·L⁻¹,前白蛋白 141 mg·L⁻¹,视黄醇结合蛋白 31 mg·L⁻¹,肝损伤加重,血清钙磷水平持续降低。加用复方甘草酸苷注射液 100 ml,ivd,qd,同时静脉补充磷制剂和鼻饲支链氨基酸。

1 月 13 日(D8):患者 ALT 207 U·L⁻¹,AST 100 U·L⁻¹,AKP 149 U·L⁻¹,血钙 1.74 mmol·L⁻¹,血磷 0.11 mmol·L⁻¹,前白蛋白 108 mg·L⁻¹,视黄醇结合蛋白 13 mg·L⁻¹,血清钙磷水平达最低值,转氨酶好转。患者自述入院前约 4 周使用过唑

来膦酸,药师建议增加钙制剂并加倍磷制剂剂量补充,医生采纳,予葡萄糖酸钙注射液 1 g,ivd,qd,复合磷酸氢钾注射液 2 ml,ivd,q12h。

1 月 17 日(D12):患者 ALT 123 U·L⁻¹,AST 81 U·L⁻¹,AKP 128 U·L⁻¹,前白蛋白 82 mg·L⁻¹,视黄醇结合蛋白 0 mg·L⁻¹,血钙 1.87 mmol·L⁻¹,血磷 0.15 mmol·L⁻¹,血钾 2.58 mmol·L⁻¹,提示肝损伤减轻,血钾水平下降,血钙血磷仍未恢复正常。营养方案调整肠内营养与支链氨基酸营养素(特殊医学用途配方食品)使用比例,予肠内营养混悬液 1 000 ml,鼻饲,qd,支链氨基酸 13 勺(约 117 g),鼻饲,qd,静脉补充氯化钾注射液 3 g;查甲状旁腺激素(PTH) 173 pg·ml⁻¹↑,降钙素(CT)<2 pg·ml⁻¹,医生考虑为继发性甲状旁腺功能亢进。

1 月 18 日(D13):复查电解质及肝功能:血钾 2.97 mmol·L⁻¹,血钙 1.91 mmol·L⁻¹,电解质水平略有上升,患者无明显不适要求出院。2 d 后,予肠内营养混悬液出院带药并改二线化疗方案为:安罗替尼 12 mg,po,qd,d1~14,每 21 d 重复方案,嘱患者定期复查肝功能,如肝损加重,停用安罗替尼。

2 月 2 日(D27):该患者因出院后“服用安罗替尼肝损加重合并进食困难”再次入院治疗。查血生化:ALT 498 U·L⁻¹,AST 270 U·L⁻¹,AKP 322 U·L⁻¹,前白蛋白 115 mg·L⁻¹,视黄醇结合蛋白 32 mg·L⁻¹,Ⅲ度肝功能不全。予以注射用还原型谷胱甘肽 1.8 g+复方甘草酸苷注射液 100 ml 保肝治疗,复合磷酸氢钾注射液 2 ml qd 补磷,肠内营养混悬液 1 000 ml,鼻饲,qd 营养补充治疗。

2 月 4 日(D29):查血生化:ALT 309 U·L⁻¹↑,AST 166 U·L⁻¹↑,AKP 267 U·L⁻¹↑,前白蛋白 104 g·L⁻¹↓,视黄醇结合蛋白 19 mg·L⁻¹,血钾 3.66 mmol·L⁻¹,血钙 1.96 mmol·L⁻¹↓,血清钙磷水平仍未恢复正常,但营养指标平稳,肠内营养(EN)摄入增加。次日患者情况稳定,膳食改为普食并转入介入科行进一步治疗。后期(D39)复查电解质:血钙 2.10 mmol·L⁻¹,D65:血磷 0.74 mmol·L⁻¹。

治疗期间患者的营养支持方案见表 1,钙磷的补充治疗及其水平监测结果见表 2。

表 2 数据的计算依据为,药物标准剂量中电解质含量:肠内营养混悬液(SP,500 ml)中含 Ca 10 mmol,P 11.61 mmol;葡萄糖酸钙注射液(1 g)中含 Ca 2.23 mmol;支链氨基酸型营养素(13 勺)中含 Ca 10.24 mmol,P 7.55 mmol;复合磷酸氢钾注射液(2 ml)中含 P 8 mmol;多维元素片(1#)中含 Ca

表 1 患者治疗期间的营养支持方案

方案	D1~6 禁食	D7~11 禁食	D12~14 禁食	出院禁食→半流质	D27 禁食	D28~30 禁食
EN(鼻饲)	肠内营养混悬液(百普力)	1500 ml qd		1000 ml qd	500 ml bid	1000 ml qd
	支链氨基酸型营养素		13 勺(约 117 g) tid	13 勺 qd		13 勺 bid
	多维元素片			1 片, po, qd	1 片, po, qd	1 片, po, qd
营养素指标	总能量(kcal)	1500	1512.8	1504.3	1000	1000
	蛋白质(g)	60	77.2	65.7	>44	44
	BCAA 占全部 AA 比例(%)	0	100.0	39.2	0	0
	碳水化合物能量(%)	69.0	48.3	63.0	69.0	69.0
	NPC/N	133.9	93.6	118.1	133.9	133.9
						78.1

注:BCAA:支链氨基酸,AA:氨基酸,NPC/N:非蛋白热氮比,空白处为未给药。

表 2 患者治疗期间钙磷的补充治疗情况及其水平监测

住院日期	钙补充量(mol)		磷补充量(mol)		葡萄糖酸钙注射液	复合磷酸氢钾注射液	血磷 (mmol · L ⁻¹)	血钙 (mmol · L ⁻¹)
	EN	PN	EN	PN				
D1	30		34.83				0.39	1.80
D2	30	2.23	34.83		1g, ivd, qd			
D4	30	2.23	34.83		1g, ivd, qd	2ml, ivd, qd		
D6	30		22.65			2ml, ivd, qd	0.24	1.84
D8	30.72	2.23	22.65	16	1g, ivd, qd	2ml, ivd, qd	0.11	1.74
D12	34.29	2.23	34.8	16	1g, ivd, qd	2ml, ivd, qd	0.15	1.87
D13	34.29	2.23	34.8	16	1g, ivd, qd	2ml, ivd, qd		1.91
D14	34.29	2.23	34.8	16				
D27	20		23.22	8		2ml, ivd, qd	0.34	
D28	20		23.22	8		2ml, ivd, qd		1.96
D30	34.53		30.74	8		2ml, ivd, qd	0.19	1.87

注:空白处为未给药或未监测。

4.05 mmol, P 4.03 mmol。电解质正常值范围:血钙 2.15~2.55 mmol · L⁻¹, 血磷 0.87~1.45 mmol · L⁻¹[12]。持续营养支持每日电解质标准摄入量:EN:钙 25~50 mmol, 磷 20~40 mmol; 肠外营养(PN):钙 2.5~5 mmol, 磷 15~30 mmol[13]。

3 讨论

3.1 低磷低钙血症 ADR 的判定、发生机制及其防治

本例患者仅入院时存在呕吐情况,无需干预,且无其他加重电解质紊乱的相关病史,整个治疗过程中仅复方甘草酸苷注射液在量大或长期使用的情况下可能会引起假性醛固酮,导致低钾血症[14],故可排除疾病因素和其他合并用药的影响。分析该患者入院前后均使用过唑来膦酸,且入院时已发生低磷低钙血症,根据国家药品不良反应监测中心制定的关联性评价标准进行关联性评价,结果为很可能;同时采用 Naranjo 量表评分法[15]评定,评分 9 分,即“肯定”相关。

另据文献报道,唑来膦酸和帕米膦酸可减轻骨转移癌患者的骨痛,引起低钙血症并打破钙和磷的原有关系,常发生在开始使用双磷酸盐数天至数周内,发生率约为 8%[10]。由于人体内的钙磷水平主要受到 PTH、1,25-双羟维生素 D₃ 和 CT 等激素的调

节,而 PTH 的主要作用为保钙排磷并受 Ca²⁺、Mg²⁺、儿茶酚胺等因子的调节,其中数 Ca²⁺ 的调节能力最强[16]。此外,Tufano 等[17]也相继报道了 PTH 的代偿性机制:即增加通过刺激肾脏对钙的重吸收、1,25(OH)₂D₃ 的生物合成以及破骨细胞的代谢活动来预防低钙血症。因此推测该患者 ADR 的发生机制可能为:唑来膦酸引起低钙血症→血 Ca²⁺ 下降,促使 PTH 代偿性分泌增加→PTH 增加磷的排泄,造成血磷降低→全程补充钙磷治疗→低钙、低磷血症改善。后期随访该患者,血磷比血钙恢复正常滞后也印证了该机制。因此,对于使用 BPs 药物的肿瘤患者,无论是辅助治疗还是预防性给药,患者都必须同时补充钙和维生素 D,这样有助于预防低血钙和继发性甲状旁腺功能亢进[8];在低钙低磷血症治疗方面,本例患者钙磷补充量为需求量 1~2 倍,治疗时间达 39 d 以上,其他个案报道也多以补充肠内/静脉途径钙磷制剂为主,并以实际水平在需求量 2~3 倍以上进行治疗,持续时间可达 33 d[9,18]。

3.2 营养支持方案分析及监护

3.2.1 初始营养支持方案分析 欧洲肠内肠外营养学会(ESPEN)推荐肿瘤患者的能量需求为:25~30 kcal · (kg · d)⁻¹(证据级别:低),蛋白质 1.0~1.5 g · (kg · d)⁻¹(证据级别:中)[19]。肿瘤代谢调

节治疗原则为:减少葡萄糖供应、降低血糖浓度、维持血糖稳定性、增加蛋白质供应、提供优质蛋白、干扰脂肪酸代谢、促进脂肪酸储存以及抑制储存脂肪酸的释放^[20]。治疗上,针对肝功能不全的患者,氨基酸代谢将受影响,可导致芳香族氨基酸(aromatic amino acids, AAA)含量增加,支链氨基酸(branched chain amino acid, BCAA)与之的比值下降,血氨升高,如增加 BCAA 的比例,则有利于氨基酸的补充并减轻肝脏负担^[21,22]。另有报道强化高支链氨基酸 EN 制剂也能有效改善术后肝功能不全患者的营养状况和肝功能^[23]。

该患者理想体重为 59.4 kg,同时伴肿瘤和肝功能不全,入院 NRS2002 营养筛查评分为 4 分,提示存在营养风险。由于存在呕吐状况,胃肠道功能尚未恢复,故予以要素型 EN 制剂(百普力)1 500 ml,提供热量 $25.25 \text{ kcal} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$,蛋白质 $1.01 \text{ g} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$,仅静脉补充钙制剂的初始治疗方案。分析原因:①选用短肽型、水解乳清蛋白配方 EN 制剂,纤维含量少,对胃肠道较少损伤^[24];②静脉途径补充复合磷酸氢钾注射液必须稀释 200 倍以上,方可经静脉输注^[25],液体量较大。肠内营养混悬液(百普力)含磷量在 EN 制剂中虽然相对较高,但渗透浓度为 $440 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$,药师需要重点监护渗透性腹泻等胃肠道反应、电解质水平和相关营养指标。

3.2.2 营养支持方案的调整 本例患者在入院 6d 后,将营养支持方案中碳水化合物含量调整至 48.3%,非蛋白热氮比(NPC/N)为 93.6,并静脉补充磷制剂和保肝治疗。疗效监护示营养蛋白标记物——前白蛋白和视黄醇结合蛋白有所提升,说明近期营养状况改善^[13];入院第 12 日,肝功能好转,但在满足日常钙磷补充的情况下,血清钙磷水平长时间未能恢复,医生认为该患者满足 2 项再喂养综合征的高危因素^[26],即营养支持前出现低磷低钙血症,且血清磷 $< 0.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,但药师问诊后发现患者并无水肿、心动过速、呼吸急促等症状,暂时排除了该疾病。经文献查询,药师考虑系使用唑来膦酸后 ADR 引起,建议营养支持方案增加 EN 和磷制剂使用比例,由于口服磷制剂的种类较少,故加用多维元素片以补充磷及微量元素,BCAA 占全部 AA 比例降至 39.2%,NPC/N 为 118.1,医生采纳该建议。第 15 日,患者恢复半流质饮食并出院,出院每日口服补充 EN 1 000 kcal。后续主要采用在保肝治疗的前提下,提高 BCAA 占全部 AA 的比例并结合 EN 支持的策略,静脉持续补充磷制剂,整个治疗过程中

营养指标稳定,患者口服摄入量有所增加。

3.2.3 肝功能不全患者方案调整 本例肝功能不全患者,出院时血磷仍需后续补充治疗,虽然营养指标平稳,肝功能有所改善,但纵观整个治疗疗程,BCAA 占全部 AA 的比例调整与肝功能指标、保肝药物治疗之间的关系还有待探索。另据文献报道,补充 BCAA 对于肝脏疾病患者并不都是有益的^[27],Holecek 等^[28]认为 BCAA 对谷氨酰胺(GLN)的合成有刺激作用,补充 BCAA 可能导致 GLN 在肠和肾的分解产生更多的氨,从而对肝性脑病的发展产生有害影响,建议在肝性脑病的治疗中,同时给予 BCAA 和 α -酮戊二酸和(或)苯丁酸,注意肝损伤的类型、消化道出血、炎症表现和 BCAA 的剂量。相反因其可以减少 BCAA 的 ADR 并增加其疗效,在肝硬化患者的标准药物中加入 BCAA 却是必要的。

3.2.4 营养治疗的全程管理与监护 食管癌是我国高发的恶性肿瘤之一,食管癌治疗首选手术,术后的创伤、应激、禁食、吻合口瘘等情况往往是患者发生营养不良的高风险因素^[29]。除了住院期间的营养支持以外,患者出院后合理的家庭营养治疗能起到改善患者营养状况和加强肿瘤治疗效果的作用,营养管理应该实行医院、社区及家庭三级管理(即 CHC 模式)^[30]。目前,涵盖患者住院-家庭的全程营养治疗管理仍然任重道远,丛明华团队^[31]开发的肿瘤患者简明膳食工具(simple diet selfassessment tool,SDSAT),可以方便评估患者每日进食热量,提供了全程营养管理的依据。同时,加强患者及家属的科普教育也非常重要,统一患者及家属的认知,消除患者家庭营养治疗的心理障碍也是我们需要努力的方向之一。

4 小结

本病例患者在使用唑来膦酸引起严重低钙低磷血症同时伴有肝功能不全的营养支持过程中,由于唑来膦酸 ADR 引起的低钙血症,进而引发 PTH 的代偿机制,导致低磷血症的发生,持续时间长达 39 d 之久,期间通过需求量 1~2 倍静脉和口服钙磷制剂的补充,并在常规保肝治疗的前提下,调整 BCAA 占全部 AA 的比例并结合肠内营养的个体化支持,最终使患者肝功能得到改善,口服摄入增加,电解质恢复正常,缓解了恶液质的进展。故建议使用唑来膦酸的肿瘤患者,可常规补充钙和维生素 D,同时注意监测血肌酐和电解质水平,如发生低钙低磷血症,可使用 1~3 倍量口服或静脉钙磷制剂予以

补充,治疗时间可能长达1月。该案例临床药师协助医生制定个体化营养方案,通过开展药学监护,确保临床营养支持用药安全。

参 考 文 献

- 1 秦叔逵,王锋. 氯膦酸二钠防治恶性肿瘤骨转移临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(1): 64-74
- 2 马在松,马锐,安伟,等. 唑来膦酸钠的临床应用进展[J]. 新疆医学, 2019, 49(12): 1180-1186
- 3 张歆,周文琦. 94例唑来膦酸注射液不良反应分析[J]. 药学研究, 2018, 37(8): 493-495
- 4 边平达,寿张轩,钱素凤,等. 老年女性骨质疏松症患者静脉滴注唑来膦酸注射液急性期反应观察[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(7): 432-434
- 5 王芳芳,陈维红,何志强,等. 注射用唑来膦酸药品不良反应文献及临床病例分析[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(4): 223-227
- 6 解瑞玲,张伊伟. 唑来膦酸钠注射液致低钙、低钾血症1例并文献复习[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(83): 16406-16407
- 7 曹永红. 唑来膦酸钠注射剂致低钙血症2例[J]. 中国药师, 2007, 10(4): 372
- 8 杨麟. 静脉给双膦酸盐类药物出现严重低钙血症[J]. 中国处方药, 2004, 8(29): 78-80
- 9 Clark SL, Nystrom EM. A case of severe, prolonged, refractory hypophosphatemia after zoledronic acid administration[J]. J Pharm Pract, 2016, 29(2): 172-176
- 10 李义秀,何佳珂,熊爱珍,等. 伊班膦酸钠致急性重度低磷血症1例[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(2): 213-214
- 11 石汉平. 营养治疗是肿瘤的一线治疗[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(4): 20-25
- 12 王妹兴,戴月娣,陶莉,等. 双膦酸盐治疗骨转移癌骨痛及对血清钙磷的影响[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(11): 842-846
- 13 蔡威. 临床营养基[M]. 第4版. 上海:上海交通大学出版社, 2013: 255
- 14 宋亚红,蒋剑敏. 复方甘草酸苷致假性醛固酮增多症的防范与措施[J]. 北方药学, 2015, 12(11): 24-25
- 15 陈静静,钱佩佩,曹凯,等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. 中国药事, 2020, 34(8): 988-992
- 16 胡敏,赖梅赞. 调节钙磷代谢激素的临床检验和应用[J]. 医师进修杂志, 2000, 23(5): 13-16
- 17 Tufano A, Rendina D, Conca P, et al. Hypocalcemia and

- hypophosphatemia after treatment with zoledronic acid in a patient with AL amyloidosis[J]. Intern Emerg Med, 2019, 14(3): 447-449
- 18 Kaur U, Chakrabarti SS, Gambhir IS. Zoledronate induced hypocalcemia and hypophosphatemia in osteoporosis: A cause of concern[J]. Curr Drug Saf, 2016, 11(3): 267-269
- 19 Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. Clinical Nutrition, 2017, 36(1): 11-48
- 20 石汉平,蔡丽雅. 肿瘤营养代谢调节治疗[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 83-86
- 21 Dejong CH, van de Poll MC, Soeters PB, et al. Aromatic amino acid metabolism during liver failure[J]. J Nutr, 2007, 137(6 Suppl 1): 1579S-1585S
- 22 简清. 支链氨基酸肠内营养制剂对肝功能损害患者的影响[J]. 蛇志, 2015, 27(3): 258-259
- 23 谢琪,舒晓亮,谢立新. 高支链氨基酸肠内营养对术后肝功能不全病人影响的临床观察[J]. 肠外与肠内营养, 2013, 20(2): 75-80
- 24 肠内营养临床药学共识(第二版)[J]. 今日药学, 2017, 27(6): 361-371
- 25 徐萌,杨卉,张天琼,等. 复合磷酸氢钾注射液不合理用药分析[J]. 医学信息, 2018, 31(1): 133-135
- 26 Aubry E, Friedli N, Schuetz P, et al. Refeeding syndrome in the frail elderly population: prevention, diagnosis and management[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2018, 11: 255-264
- 27 Holecek M. Branched-chain amino acids and ammonia metabolism in liver disease: Therapeutic implications[J]. Nutrition, 2013, 29(10): 1186-1191
- 28 Holecek M. Branched-chain amino acid supplementation in treatment of liver cirrhosis: Updated views on how to attenuate their harmful effects on cataplerosis and ammonia formation[J]. Nutrition, 2017, 41: 80-85
- 29 张洁婷,杨海,庄雪梅,等. 1例食管癌术后吻合口瘘合并急性肾损伤患者营养支持治疗的药学监护[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(9): 629-632
- 30 唐小丽,李涛,吕家华,等. 肿瘤患者的医院-社区-家庭营养管理模式在县-乡-村的探索与实践[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(3): 52-57
- 31 于媛,李敏,丛明华. 简明膳食自评工具在食管癌术后患者中的应用评价[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2020, 7(4): 443-447

(2021-02-23 收稿 2021-07-05 修回)