

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)15-0124-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.15.024



临床药师参与造血干细胞移植多学科诊疗工作案例分析*

谷文睿, 枉 前, 郎晓琴[△]

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院, 重庆 400038)

摘要:目的 探讨临床药师在造血干细胞移植多学科诊疗(MDT)团队中的作用。方法 结合3例典型病例分析造血干细胞移植后出现合并症患者的造血干细胞移植预处理方案选择、药物相互作用评估、治疗方案调整、药品不良反应的判断与处置等, 总结临床药师在造血干细胞移植MDT团队中的工作职责。结果 临床药师在造血干细胞移植MDT团队中协助临床医师为患者制订个体化治疗方案, 提供药物重整和全程用药的药学服务, 可降低造血干细胞移植后并发症和药品不良反应的发生率, 提高移植成功率。结论 临床药师参与造血干细胞移植MDT, 可与其他专业科室的临床医师形成优势互补, 有利于提高诊疗水平, 增强疗效, 保障患者的用药安全。

关键词: 多学科诊疗; 造血干细胞移植; 临床药师; 药品不良反应; 药学服务

Clinical Pharmacist's Participation in the Multidisciplinary Diagnosis and Treatment of Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Analysis

GU Wenrui, WANG Qian, LANG Xiaoqin

(The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400038)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the multidisciplinary diagnosis and treatment (MDT) teams for hematopoietic stem cell transplantation. **Methods** Based on three typical cases, the selection of hematopoietic stem cell transplantation pretreatment plan, drug - drug interaction evaluation, treatment plan adjustment, judgment and disposal of adverse drug reactions in patients with complications after hematopoietic stem cell transplantation were analyzed to summarize the job responsibilities of clinical pharmacists in the MDT team for hematopoietic stem cell transplantation. **Results** In the MDT team for hematopoietic stem cell transplantation, the clinical pharmacists assisted clinical physicians in formulating individualized treatment

*基金项目: 重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2021]第52号]。

第一作者: 谷文睿, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) guwenrui49@tmmu.edu.cn。

[△]通信作者: 郎晓琴, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) langxiaoqin@tmmu.edu.cn。

- [32] 温 灏. PARP 抑制剂不良反应管理的中国专家共识 (2021 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(11): 1119-1130.
- [33] LIU ZX, KAPLOWITZ N. Immune-mediated drug-induced liver disease[J]. Clin Liver Dis, 2002, 6(3): 755-774.
- [34] MUKHOPADHYAY P, HORVATH B, RAJESH M, et al. PARP inhibition protects against alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis[J]. J Hepatol, 2017, 66(3): 589-600.
- [35] GUPTA S, HANNA PE, OUYANG TQ, et al. Kidney function in patients with ovarian cancer treated with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors[J]. J Nat Cancer Inst, 2023, 115(7): 831-837.
- [36] 李舒悦, 王 佳, 郝志英. 基于 FAERS 数据库的奥拉帕利和尼拉帕利不良事件信号对比与评价[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(12): 1064-1070.
- [37] 李轶凡, 王安妮, 冯 欣. 基于 FAERS 数据库的奥拉帕利安全信号挖掘与分析[J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(20): 1631-1636.
- [38] 韩梦婷, 黄 佳, 陈 玲, 等. 基于 FAERS 数据库的奥拉帕利不良事件信号挖掘与分析[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(3): 269-273.
- [39] ROLFO C, De VOS - GEELEN J, ISAMBERT N, et al. Pharmacokinetics and Safety of Olaparib in Patients with Advanced Solid Tumours and Renal Impairment [J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(9): 1165-1174.
- [40] POVEDA A, FLOQUET A, LEDERMANN JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5): 620-631.
- [41] GEDIZ F, KOBAK S. Immune Checkpoint Inhibitors-related Rheumatic Diseases: What Rheumatologist Should Know?[J]. Curr Rheumatol Rev, 2019, 15(3): 201-208.
- [42] GARCÍA S, BODAÑO A, PABLOS JL, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition reduces tumor necrosis factor-induced inflammatory response in rheumatoid synovial fibroblasts[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(5): 631-637.

(收稿日期: 2024-12-06; 修回日期: 2025-06-19)

plans for patients, provided pharmaceutical care for drug reorganization and full - process medication, which could reduce the incidence of complications and adverse drug reactions after hematopoietic stem cell transplantation and improve the success rate of transplantation. **Conclusion** Clinical pharmacists' participation in MDT team for hematopoietic stem cell transplantation can form complementary advantages with clinical physicians in other specialized departments, which is beneficial for improving diagnosis and treatment level, enhancing efficacy, and ensuring patients' medication safety.

Key words: multiple disciplinary team; hemopoietic stem cell transplantation; clinical pharmacist; adverse drug reaction; pharmaceutical care

造血干细胞移植(HSCT)目前已被广泛应用于治疗血液肿瘤和非恶性血液疾病。HSCT前的预处理包含大剂量的放射治疗(简称放疗)和化学治疗(简称化疗),移植后需长期使用免疫抑制剂抗排斥。HSCT患者常见移植物抗宿主病、移植后感染、淋巴增殖性疾病等多种并发症,涉及多个专科的特异性治疗,故多学科团队的合作尤为重要^[1]。由于治疗药物种类繁多,且患者在移植的不同阶段处于特殊的病理、生理状态,临床药师参与多学科诊疗(MDT)团队,应用药学专业知识和协助临床医师制订个体化给药方案,从药学角度干预临床治疗,可提高治疗水平和医疗质量。本研究中结合典型病例,总结了临床药师在HSCT的MDT团队中的作用,为进一步优化和完善临床药师参与MDT的工作提供参考。现报道如下。

1 预处理方案选择与药品不良反应(ADR)

HSCT前的预处理方案选择不同会导致术后复发率和并发症的严重程度不同,是移植成败的关键。有基础疾病患者的用药风险会进一步增加。在制订预处理方案时,临床药师的考虑方向与临床医师不同,更侧重于分析药物的作用机制,比较同类药物间的差异,可弥补临床医师对药理学、药代动力学等内容分析不足的缺陷。在MDT中,临床药师可权衡移植后的预后、并发症、合并疾病等情况,为制订个体化的预处理方案提供建议,在保证用药安全的前提下取得更好的疗效。

病例1:淋巴瘤合并心功能不全患者的移植预处理方案选择。患者,男,49岁,诊断为EB病毒阳性弥漫大B细胞淋巴瘤。既往诊断为高血压3级,规律口服降压药。入院后的心脏超声示:左心房、右心室稍大,左室射血分数(LVEF)54%;心电图示:左心室高电压。患者已行4个周期R-CHOP方案(利妥昔单抗、长春地辛、多柔比星、环磷酰胺、泼尼松)化疗,复查PET/CT提示完全缓解,拟行自体干细胞移植,为评估移植风险及制订预处理方案进行MDT。

药师会诊意见:患者既往行R-CHOP方案化疗,多柔比星累积剂量340 mg。多柔比星属蒽环类药物,有明确的心脏毒性,可导致I型心脏毒性,伴不可逆的心肌损伤,且呈剂量依赖性^[2]。有研究表明,即使是低剂量

的蒽环类药物或第1次使用均可能出现心脏毒性,并不存在绝对的“安全剂量”^[3-4]。同时,化疗方案中的环磷酰胺可直接引起内皮损伤和氧化应激反应,降低心肌细胞对蒽环类药物的耐受性,在与蒽环类药物联用时可加重心脏毒性,引起急性心肌坏死、心肌弥漫性炎症及心包炎症^[5]。此外,该患者还有其他心血管毒性危险因素,如高血压、高血压性心脏病、频发室性早搏。虽在化疗过程中参照《蒽环类药物心脏毒性防治指南(2020)》^[6]给予了足量右雷佐生预防心脏毒性,但仍出现了射血分数的持续降低。

目前,预处理常用的化疗药物包括卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑、环磷酰胺、塞替派等,预处理方案的选择主要取决于患者个体情况及各造血干细胞移植治疗中心的经验^[7]。根据该患者的情况,移植过程中应选用心脏毒性较低的预处理方案。近年来,在淋巴瘤的自体干细胞移植中,含塞替派和氟达拉滨的预处理方案展示出了良好的安全性和有效性。与经典BEAM方案(卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑)相比,含塞替派的方案无复发,且死亡率更低,无进展生存期、总生存期无显著差异^[8]。与环磷酰胺相比,氟达拉滨可降低移植相关死亡率和治疗相关毒性^[9]。基于以上情况,临床药师建议选择TBF方案(塞替派+白消安+氟达拉滨)预处理,尽量降低药物对心脏的毒性。为评估移植后的远期心脏毒性,建议2~3个月后行心脏超声等检查,评估心功能。

2 药物相互作用与伴发疾病的治疗方案调整

HSCT患者在术后需使用多种抗细菌、抗真菌及抗病毒药物,再加上术后一段时间内需使用免疫抑制剂,合并用药情况较复杂,药物相互作用是移植后维持治疗值得关注的问题。临床药师了解药物相互作用的机制有助于做出最佳治疗决策。

病例2:抗结核药物与免疫抑制剂的相互作用评估。患者,女,48岁,诊断为急性B淋巴细胞白血病,4个周期化疗后骨髓完全缓解,拟行异基因HSCT。移植前的相关检查示结核感染T细胞检测(T-SPOT)阳性,感染科会诊考虑为陈旧性肺结核,予利福平+异烟肼+乙胺丁醇+吡嗪酰胺。MDT团队讨论移植期间及移植

后是否调整抗结核治疗药物。

药师会诊意见:因移植前的预处理和后续抗排异治疗, HSCT患者长期处于免疫受损状态, 感染活动性结核病(ATB)的风险是一般人群的10~40倍^[10-11]。干细胞移植患者一旦感染ATB, 病情进展迅速, 死亡率较高。该例患者诊断为陈旧性肺结核, 可排除ATB。根据《高危人群结核分枝杆菌潜伏感染检测及预防性治疗专家共识》^[12], 不必推迟干细胞移植, 但在移植期间应进行预防性抗结核治疗。

异基因HSCT术后, 患者长期规律服用免疫抑制剂, 需注意抗结核药物与免疫抑制剂的相互作用。抗结核一线治疗方案中的利福平为肝药酶CYP3A4的强效诱导剂, 与他克莫司、吗替麦考酚酯存在强相互作用, 与环孢素存在中等程度相互作用, 会降低血药浓度, 增加排异风险^[13]。目前, 各国的指南均推荐两药联用时应定期检测免疫抑制剂的血药浓度。对于抗结核方案, 《器官移植术后结核病临床诊疗技术规范(2019版)》建议, 对移植受者使用与当地普通人群相同的结核病治疗方案; 对于不严重的病例, 可选用不联合利福霉素类的抗结核方案, 从而降低移植排异反应的风险; 也可使用利福喷丁代替利福平^[14]。

对于该病例, 选用利福霉素类药物需增加血药浓度的监测频次, 可能还需增加免疫抑制剂的用量, 会增加患者的额外医疗支出。由于该患者目前不属ATB, 综合评估后, 临床药师建议选用不包含利福平的抗结核方案, 最终选用方案为异烟肼+乙胺丁醇+吡嗪酰胺。对于抗结核药物常见的肝毒性、周围神经炎、高尿酸血症、血细胞减少等药品不良反应(ADR), 临床药师在患者住院期间配合临床医师监测ADR的出现情况。

3 ADR判断与处置

HSCT患者在移植过程中需长期、联合用药, 再加上可能合并基础疾病, 大大升高了ADR的发生概率。大剂量抗肿瘤药物在杀伤肿瘤细胞的同时也会损伤正常细胞, 导致多器官损害。移植后, 环孢素、他克莫司等免疫抑制剂的长期使用易造成肾毒性等ADR。临床药师需关注患者的治疗反应, 必要时监测血药浓度。此外, 抗感染药物也是ADR报告数量最多的药品类别^[15]。严重ADR不仅影响患者的生活质量, 还可能造成干细胞植入延迟, 甚至威胁患者生命。临床药师在MDT中可协助临床医师判断和处置ADR, 及时调整治疗方案, 保障患者的用药安全。

病例3: 移植后抗感染治疗导致全血细胞减少和血钾升高。患者, 男, 42岁, 确诊NK/T细胞淋巴瘤, 行异基因HSCT, 移植后6个月因乏力伴气喘1周入院。胸部

CT示间质性肺炎, 考虑肺部排异可能性大, 不排除肺孢子菌感染可能。根据患者病情及诊断, 予甲泼尼龙抗排异, 复方磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)抗肺孢子菌感染。用药10d后, 患者的血钾升高, 由治疗前的3.88 mmol/L升至6.39 mmol/L。同时, 患者的全血细胞持续降低。MDT团队讨论患者血钾升高和骨髓抑制的原因及处理措施。

药师会诊意见: TMP-SMZ是肺孢子菌肺炎的一线治疗药物, 该药已知ADR为骨髓抑制。磺胺甲噁唑作用于二氢叶酸合成酶, 甲氧苄啶选择性抑制二氢叶酸还原酶。长期或大剂量使用TMP-SMZ时, 体内叶酸量急剧减少可导致贫血^[16]。有研究发现, TMP-SMZ的严重ADR与甲氧苄啶血清浓度较高相关^[17-18]。高钾血症主要与甲氧苄啶有关, 甲氧苄啶与保钾利尿剂阿米洛利具有结构相似性, 竞争性地抑制远端肾单位上皮的钠通道, 导致尿钠排出减少, 间接影响钾离子的排泄, 引起体内钾离子蓄积, 最终导致高钾血症^[19]。高钾血症常见于使用大剂量TMP-SMZ的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者, 但非HIV感染患者亦有正常剂量下血钾升高的报告^[20-21]。

在基本排除其他疾病或病情进展导致全血细胞减少和高钾血症后, 临床药师会诊考虑药物因素的可能性较大。梳理患者的用药史后, 考虑TMP-SMZ引起ADR的可能性最大, 且抗肺孢子菌治疗的疗程已足, 于是建议停用该药, 予环硅酸钠散、碳酸氢钠降血钾, 呋塞米利尿, 葡萄糖酸钙拮抗钾离子的心肌毒性。经积极治疗, 患者的白细胞计数逐渐升高, 血钾浓度恢复正常。

4 结语

2020年, 国家卫生健康委员会印发《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》^[22], 将临床药师纳入肿瘤MDT团队, 赋予了临床药师新的定位和功能。随着以患者为中心的MDT服务的不断发展, 已有越来越多的临床药师在乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤MDT中发挥了重要作用^[23-25]。血液系统恶性肿瘤一直是肿瘤领域研究的先驱, 临床药师在其MDT中的作用和影响少见报道。本研究表明, 临床药师可在HSCT的MDT团队中与其他学科专家形成优势互补, 充分发挥药学专业优势, 以特殊患者的治疗药物选择、药物相互作用评估、ADR的判断和处置为切入点, 凸显了临床用药个体化, 为HSCT患者制订“一患一方案”。临床药师应不断提高专业水平, 积极参与MDT, 探索标准化、流程化的药学服务模式, 及时总结和分享经验, 推动MDT药学服务的持续、深入发展, 充分发挥药师在“健康中国”背景下保障用药安全的作用。

参考文献

[1] 刘 澎, 李 晶, 徐天虹, 等. 多发性骨髓瘤的多学科协作

- 诊疗模式[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(7): 454-457.
- [2] SUTER TM, EWER MS. Cancer drugs and the heart: importance and management[J]. Eur Heart J, 2013, 34(15): 1102-1111.
- [3] GANAME J, CLAUS P, UYTTEBROECK A, et al. Myocardial Dysfunction Late After Low - Dose Anthracycline Treatment in Asymptomatic Pediatric Patients [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2007, 20(12): 1351-1358.
- [4] 秦亚玮, 张 茜, 毛欣彤, 等. 低剂量蒽环类药物致心脏毒性的药学监护[J]. 中国处方药, 2017, 15(12): 42-43.
- [5] MA WJ, WEI SS, ZHANG BK, et al. Molecular Mechanisms of Cardiomyocyte Death in Drug - Induced Cardiotoxicity [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 434.
- [6] 中国临床肿瘤学会. 蒽环类药物心脏毒性防治指南(2020)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 28-31.
- [7] 中国临床肿瘤学会自体造血干细胞移植工作组. 淋巴瘤自体造血干细胞移植指导原则[J]. 白血病·淋巴瘤, 2023, 32(1): 1-7.
- [8] SELLNER L, BOUMENDIL A, FINEL H, et al. Thiotepa - based high - dose therapy for autologous stem cell transplantation in lymphoma: a retrospective study from the EBMT [J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(2): 212-218.
- [9] LING Y, XUAN L, XU N, et al. Busulfan Plus Fludarabine Compared with Busulfan Plus Cyclophosphamide for AML Undergoing HLA - Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation: A Multicenter Randomized Phase III Trial [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(29): 4632-4642.
- [10] ZENG QZ, ZHANG YY, WU YJ, et al. Frequency, Risk Factors, and Outcome of Active Tuberculosis following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(6): 1203-1209.
- [11] BERGERON A, MIKULSKA M, DE GREEF J, et al. Mycobacterial infections in adults with haematological malignancies and haematopoietic stem cell transplants: guidelines from the 8th European Conference on Infections in Leukaemia [J]. The Lancet Infectious Diseases, 2022, 22(12): e359-e369.
- [12] 中国防痨协会, 中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心, 首都医科大学附属北京胸科医院, 等. 高危人群结核分枝杆菌潜伏感染检测及预防性治疗专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(9): 874-878.
- [13] 张 怡, 李 兵, 李美月. 临床药师参与肾移植术后合并肠结核患者抗结核治疗的药学实践[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(7): 985-988.
- [14] 石炳毅, 王 强, 于 涛. 器官移植术后结核病临床诊疗技术规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(4): 359-363.
- [15] 国家药品监督管理局药品评价中心, 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告(2023年)[EB/OL]. (2024-03-26)[2025-06-27]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_sjbg/202403/t20240326_50614.html.
- [16] SAWALHA K, SOBASH PT, KAMOGA G. A Rare Cause of Drug - Induced Pancytopenia: Trimethoprim - Sulfamethoxazole - Induced Pancytopenia [J]. Clinics and Practice, 2021, 11(2): 358-362.
- [17] YE WL, TANG N, WEN YB, et al. Underlying renal insufficiency: the pivotal risk factor for Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunosuppressed patients with non - transplant glomerular disease [J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(11): 1863-1871.
- [18] 曹明雪, 赵庆国. 复方磺胺甲噁唑在人类免疫缺陷病毒感染患者中不良反应的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(10): 1309-1311.
- [19] DUNN RL, SMITH WJ, STRATTON MA. Trimethoprim - Sulfamethoxazole - Induced Hyponatremia [J]. The Consultant Pharmacist, 2011, 26(5): 342-349.
- [20] 舒 舟, 陈 平, 伍三兰. 复方磺胺甲噁唑致肾功能不全患者全血细胞减少伴高钾血症1例[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(21): 2306-2309.
- [21] 彭晓晔. 复方磺胺甲噁唑片联合用药致低钠伴高钾血症1例分析[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(11): 833-834.
- [22] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于印发抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)的通知[A/OL]. (2020-12-28)[2025-06-27]. <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/c100068/202012/02cc3fdaca5c46519b24d677b56bb499.shtml>.
- [23] 徐伟佳, 高 勇, 吴 雪. 临床药师参与晚期肺癌的多学科协作诊疗及药学实践体会[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(4): 242-244.
- [24] 赋能专科建设——共创健康中国多学科专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 乳腺癌多学科诊疗标准与规范(2023年版)[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(12): 1188-1203.
- [25] 梁业由, 张 茜, 雷桂华, 等. 肿瘤专科临床药师参与乳腺肿瘤多学科诊疗工作模式分享[J]. 中国医药科学, 2022, 12(16): 176-180.

(收稿日期: 2024-05-10; 修回日期: 2025-06-28)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号: 78-130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真: (023) 86592565
网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或中国药业在线投稿系统