

# 奥沙利铂致间质性肺疾病的文献病例分析<sup>Δ</sup>

王相峰<sup>1\*</sup>, 刘雨晴<sup>1</sup>, 高欢<sup>1</sup>, 王思文<sup>1</sup>, 张潮鹤<sup>2#</sup> (1. 吉林大学第一医院药学部, 长春 130021; 2. 吉林大学第二医院肿瘤血液科, 长春 130021)



中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)10-1268-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.10.025

**摘要** 目的:探讨奥沙利铂致间质性肺疾病的临床特点、治疗方案和可能机制。方法:检索 MEDLINE、PubMed、Web of Science、SpringerLink、Ovid、Embase、Wiley Oline Library、中国知网、万方数据库和维普数据库等国内外数据库,收集关于奥沙利铂致间质性肺疾病的文献报道,检索时间为建库至2022年4月。提取所纳入文献中的患者基本信息、用药方案、检查手段、处理和转归等信息,进行描述性分析。结果:共检索到奥沙利铂相关间质性肺疾病患者35例,来自27篇病例报告类文献;其中26例男性患者,9例女性患者;年龄30~79岁。35例患者中,31例接受皮质类固醇治疗,其中16例好转,15例死亡(包括男性患者14例)。药品不良反应关联性评价为“很可能”(24例)和“可能”(11例)。19例患者经停药、换药和类固醇激素治疗后,病情均得到改善,在观察期和随访期内无再次发作。结论:奥沙利铂致间质性肺疾病多发生于老年男性患者中,且男性患者死亡率较高;多发生于联合用药8个周期,奥沙利铂累积剂量达716.1 mg/m<sup>2</sup>时。对使用奥沙利铂的患者,应加强肺功能和影像学/放射学检查,以便尽早发现药品不良反应,及时调整用药方案。

**关键词** 奥沙利铂; FOLFOX 方案; 间质性肺疾病; 肺纤维化; 间质性肺炎

## Case Analysis on Interstitial Lung Disease Induced by Oxaliplatin<sup>Δ</sup>

WANG Xiangfeng<sup>1</sup>, LIU Yuqing<sup>1</sup>, GAO Huan<sup>1</sup>, WANG Siwen<sup>1</sup>, ZHANG Chaohe<sup>2</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Dept. of Oncology Hematology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the clinical characteristics, therapeutic regimens and possible mechanism of interstitial lung disease induced by oxaliplatin. **METHODS:** MEDLINE, PubMed, Web of Science, SpringerLink, Ovid, Embase, Wiley Oline Library, CNKI, Wanfang data and VIP database were retrieved to collect literature of interstitial lung disease induced by oxaliplatin, the retrieval time was from the establishment of the database to Apr. 2022. Patients' general information, medication regimens, examination means, treatment and outcomes of the involved studies were extracted and analyzed descriptively. **RESULTS:** A total of 35 patients with interstitial lung disease induced by oxaliplatin were retrieved from 27 case reports; of which 26 were male and 9 were female; aged 30-79 years. Among the 35 patients, 31 were treated with corticosteroids, of which 16 were improved and 15 were dead (including 14 male patients). The association of adverse drug reactions was evaluated as "very likely" (24 patients) and "possible" (11 patients). 19 patients were improved after drug withdrawal, dressing change and steroid hormone treatment, and no reoccurrence was observed during observation and follow-up periods. **CONCLUSIONS:** Interstitial lung disease induced by oxaliplatin occurs mostly in elderly male patients and has a higher mortality rate in male patients; which mostly occurs at a cumulative dose of oxaliplatin of 716.1 mg/m<sup>2</sup> over 8 cycles of drug combination. The lung function and imaging/radiology examination should be strengthened in patients treated with oxaliplatin, so as to detect adverse drug reactions as soon as possible and adjust the medication regimen in time.

**KEYWORDS** Oxaliplatin; FOLFOX regimen; Interstitial lung disease; Pulmonary fibrosis; Interstitial pneumonia

间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)是一类主要累及肺间质和肺泡腔,导致肺泡-毛细血管功能单位丧失的弥漫性肺疾病,胸部X线检查示弥漫阴影,活动时出现呼吸困难和

干咳,并且有进行性加重的症状。目前,ILD是很多抗肿瘤药的较为常见的不良反应,如异环磷酰胺、博来霉素、替西罗莫司、紫杉醇和拓扑替康等,轻者引起肺炎,重者导致肺纤维化,甚至引起呼吸衰竭、死亡。奥沙利铂为第3代铂类抗肿瘤药,通过DNA加合物的形成干扰DNA复制和转录系统,有较好的耐受性,在临床上主要被用于治疗胃肠道肿瘤,是铂类药物中首个被批准治疗转移性结肠癌的药品。奥沙利铂常见的不良反应有神经毒性、血液和胃肠道毒性、中性粒细胞减少、恶心和呕吐等。目前,越来越多的报道指出奥沙利铂可能会导致

Δ 项目基金:吉林省教育厅科学技术研究项目(No. JJKH20221084KJ)

\* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: wangxiangfeng@jlu.edu.cn

# 通信作者:主治医师。研究方向:难治性血液系统疾病。E-mail:605820377@qq.com

ILD,甚至导致患者死亡。为此,本研究对国内外文献报道的奥沙利铂引起的ILD进行分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以“奥沙利铂”“不良反应”“间质性肺病”“间质性肺炎”“肺纤维化”和“肺毒性”等为中文检索词,以“oxaliplatin”“FOLFOX”“adverse reaction”“interstitial lung disease”“interstitial pneumonia”“pulmonary fibrosis”和“pulmonary toxicity”等为英文检索词,检索MEDLINE、PubMed、Web of Science、SpringerLink、Ovid、Embase、Wiley Online Library、中国知网、万方数据库和维普数据库等,收集期刊文献中奥沙利铂致ILD的病例报道类文献。纳入标准:(1)单独使用奥沙利铂或者联合应用奥沙利铂进行治疗或辅助治疗;(2)患者治疗前无间质性肺炎、肺纤维化等ILD;(3)间质性肺炎诊断明确与奥沙利铂相关;(4)停用或者更换奥沙利铂后ILD无进展或恶化;(5)患者基本信息完善,有较清楚的诊断、治疗和转归等信息。排除标准:(1)治疗前已有相关肺部疾病,应用奥沙利铂后病情加重,无法判断病情加重是由奥沙利铂导致还是原病情恶化所致;(2)患者信息不完善,缺乏最终诊断结果;(3)非病例报告类文献。

### 1.2 方法

由2名研究者按纳入和排除标准独立筛选文献,应用自行设计的Excel表格提取资料并交叉核对。提取患者基本信息,包括性别、年龄、用药原因、合并疾病、奥沙利铂使用情况(用药方案、用药周期和累积剂量)、影像学/放射学检查、肺部疾病类型、不良反应的处置方法及转归情况等,系统分析奥沙利铂致ILD的临床特点及可能的机制。对收集到的资料和数据描述性统计分析。

## 2 结果

### 2.1 文献收集及患者的一般情况

共收集到奥沙利铂相关ILD患者35例,来自27篇病例报告类文献。35例患者中,韩国<sup>[1-4]</sup>、西班牙<sup>[5-8]</sup>各6例,日本<sup>[9-11]</sup>5例,巴西<sup>[12]</sup>、德国<sup>[13-14]</sup>各3例,澳大利亚<sup>[15]</sup>、比利时<sup>[8,16]</sup>、美国<sup>[17-18]</sup>和英国<sup>[19-20]</sup>各2例,法国<sup>[21]</sup>、墨西哥<sup>[22]</sup>、意大利<sup>[23]</sup>和智利<sup>[24]</sup>各1例;男性患者26例,女性患者9例;年龄30~79岁;29例患者患有结直肠癌(伴有或不伴有转移),4例患者患有胃癌(伴有或不伴有转移),2例患者患有肝癌(伴有或不伴有转移),见表1。

### 2.2 用药情况

35例患者均为联合用药,其中33例患者使用FOLFOX方案(奥沙利铂+5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙)或改良的FOLFOX方案;1例患者使用奥沙利铂、卡培他滨和贝伐单抗联合治疗方案;1例患者在第1个周期服用奥沙利铂和卡培他滨,由于药品不良反应,改用奥沙利铂和5-氟尿嘧啶联合治疗7个周期。35例患者联合应用奥沙利铂1~22个周期,中位数为8个周期。其中27例报道了奥沙利铂的累积剂量,平均累积剂量为716.1 mg/m<sup>2</sup>(范围为85~1 716 mg/m<sup>2</sup>,中位数为680 mg/m<sup>2</sup>)。

### 2.3 ILD发生情况

35例患者在进行化疗前均无ILD报道。经奥沙利铂联合治疗后,18例患者诊断为ILD,8例患者诊断为肺纤维化,3例患者诊断为隐源性组织性肺炎,2例患者诊断为成人呼吸窘迫

综合征,2例患者诊断为嗜酸性肺炎,1例患者诊断为间质性肺炎,1例患者诊断为肉芽肿性炎症。35例患者胸部X线或(和)高分辨率CT检查结果显示,肺部均有磨玻璃样影像学改变。其中30例患者经血培养、痰培养、尿培养、支气管肺泡灌洗、支气管镜活检、肺活检和血清学等其他检查手段,排除了其他肺部疾病。

### 2.4 不良反应的处置及转归

患者入院表现通常为呼吸困难、咳嗽和发热,并且病情进展迅速。入院后,医师首先停用化疗药,根据经验进行抗感染治疗,效果欠佳,然后改用高剂量皮质类固醇进行治疗。35例患者中,31例接受皮质类固醇治疗;16例病情得到改善,其中1例接受皮质类固醇、乙酰半胱氨酸、环磷酰胺和免疫球蛋白联合治疗;15例经皮质类固醇治疗后死亡,其中1例接受皮质类固醇、环磷酰胺和免疫球蛋白联合治疗。未进行皮质类固醇治疗的4例患者中,1例停药,未接受皮质类固醇治疗,病情好转;2例将联合用药中的奥沙利铂改为伊立替康,病情好转;1例未及时进行治疗,死亡。

## 3 讨论

奥沙利铂在转移性结直肠癌的治疗和辅助治疗中显示出良好的疗效,对其他胃肠道恶性肿瘤也有疗效,如胃癌和胰腺癌。奥沙利铂常见的不良反应有神经毒性、血液和胃肠道毒性、过敏反应、中性粒细胞减少、恶心和呕吐、胃肠道毒性、氨基转移酶和碱性磷酸酶水平升高以及疲劳等<sup>[4,25]</sup>。Moskovitz等<sup>[4]</sup>发现,奥沙利铂相关肺毒性的病例中,大多数为男性患者,年龄>60岁,接受奥沙利铂治疗的时间<6个月。本研究收集到35例病例,死亡16例(占45.7%),男性患者26例(占74.3%);26例男性患者中,年龄>60岁者居多(22例,占84.6%),接受奥沙利铂治疗的时间<6个月者居多(19例,占73.1%),基本与文献报道相符。

35例患者中,33例按照FOLFOX方案(奥沙利铂/5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙)进行治疗。De Weerd等<sup>[8]</sup>的研究结果表明,FOLFOX方案化疗引起ILD的时间中位数为第8个化疗周期,奥沙利铂累积剂量为729.8 mg/m<sup>2</sup>。本研究中,患者联合应用奥沙利铂1~22个周期,中位数为8个周期,奥沙利铂平均累积剂量为716.1 mg/m<sup>2</sup>(范围为85~1 716 mg/m<sup>2</sup>,中位数为680 mg/m<sup>2</sup>),与文献报道类似。在使用5-氟尿嘧啶和顺铂治疗的患者中,很少有急性肺纤维化事件的报道。到目前为止,还没有报道将单一疗法中的亚叶酸(亚叶酸钙)与肺部毒性联系起来。5-氟尿嘧啶是一种胸苷酸合成酶抑制剂,其抗代谢特性可被叶酸增强,为常用的化疗药,不良反应包括脱发、口炎、呕吐、冠状动脉痉挛、手足综合征、腹泻和骨髓抑制<sup>[8,26]</sup>。Usui等<sup>[9]</sup>报告了类似的FOLFOX引起ILD的病例,患者在重新使用5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙和伊立替康后没有复发。本研究中,2例患者将奥沙利铂改为伊立替康,病情均有所缓解。提示5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙单独应用不是FOLFOX诱导ILD的原因,引起ILD的药物是奥沙利铂。本研究对纳入的35例患者依照Naranjo评估量表分析奥沙利铂与ILD的相关性,发现24例的关联性评价为“很可能”,11例为“可能”,说明奥沙利铂与ILD的关联性强。

药物导致的ILD通常是非特异性的,包括咳嗽、呼吸困

表1 35例服用奥沙利铂致ILD患者的临床资料

Tab 1 Clinical data of 35 patients with interstitial lung disease induced by oxaliplatin

序号	国籍	性别	年龄/岁	原发疾病/临床诊断	联合用药方案	主要症状	奥沙利铂剂量/(mg/m <sup>2</sup> )	肺部疾病	转归	关联性评价
1 <sup>[1]</sup>	韩国	男性	75	胃癌	FOLFOX	呼吸困难	100	ILD	好转	很可能
2 <sup>[1]</sup>	韩国	男性	64	胃癌	FOLFOX	呼吸困难	200	肺纤维化	好转	很可能
3 <sup>[24]</sup>	智利	女性	30	直肠癌肝转移	FOLFOX	呼吸困难、咳嗽	510	ILD	好转	很可能
4 <sup>[5]</sup>	西班牙	女性	73	结肠癌肺转移	FOLFOX-4	胸痛、干咳和呼吸困难	340	成人呼吸窘迫综合征	死亡	很可能
5 <sup>[5]</sup>	西班牙	男性	71	乙状结肠癌	FOLFOX-4	进行性呼吸困难、干咳、严重的疲劳和关节肌肉痛	340	ILD	死亡	很可能
6 <sup>[6]</sup>	西班牙	男性	62	乙状结肠癌	FOLFOX	进行性呼吸困难	700	ILD	死亡	很可能
7 <sup>[6]</sup>	西班牙	男性	77	结肠癌	FOLFOX	呼吸困难、干咳	700	ILD	好转	很可能
8 <sup>[15]</sup>	澳大利亚	男性	74	转移性结肠癌,肝转移	FOLFOX	呼吸困难、咯血	600	ILD	死亡	可能
9 <sup>[2]</sup>	韩国	男性	64	胃癌	FOLFOX-4	呼吸困难	680	ILD	死亡	可能
10 <sup>[3]</sup>	韩国	男性	57	结肠癌肺转移	FOLFOX	呼吸困难、发热	680	ILD	好转	很可能
11 <sup>[19]</sup>	英国	女性	54	乙状结肠癌	FOLFOX	呼吸急促、发热	1 200	ILD	好转	可能
12 <sup>[16]</sup>	比利时	女性	74	结肠癌	FOLFOX-4	呼吸困难、干咳和发热	1 020	ILD	好转	可能
13 <sup>[12]</sup>	巴西	女性	73	横结肠癌	FOLFOX7m	呼吸困难、干咳	—	隐源性组织性肺炎	死亡	可能
14 <sup>[12]</sup>	巴西	男性	75	胃癌,肝、脾、胰腺和肺有转移性结节	FOLFOX7m	呼吸困难	765	ILD	死亡	很可能
15 <sup>[12]</sup>	巴西	男性	64	结肠癌	FOLFOX7m	呼吸困难、干咳	1 020	ILD	死亡	很可能
16 <sup>[8]</sup>	比利时	女性	49	直肠乙状结肠癌	FOLFOX	呼吸困难	580	ILD	好转	很可能
17 <sup>[15]</sup>	澳大利亚	女性	47	结肠癌	FOLFOX	呼吸急促、发热和僵硬	—	ILD	好转	可能
18 <sup>[9]</sup>	日本	男性	58	直肠癌	FOLFOX	发热	—	ILD	好转	很可能
19 <sup>[9]</sup>	日本	男性	70	直肠癌	FOLFOX	发热	—	ILD	好转	可能
20 <sup>[9]</sup>	日本	男性	72	乙状结肠癌	FOLFOX	发热	—	ILD	好转	可能
21 <sup>[22]</sup>	墨西哥	男性	47	转移性直肠癌	奥沙利铂、卡培他滨和贝伐单抗	呼吸急促	—	ILD	好转	可能
22 <sup>[7]</sup>	西班牙	男性	67	肝细胞癌	FOLFOX	无症状	1 100	肺纤维化	好转	很可能
23 <sup>[8]</sup>	西班牙	男性	62	结肠癌	FOLFOX	呼吸困难、咳嗽和发热	—	肺纤维化	死亡	可能
24 <sup>[20]</sup>	英国	男性	65	结肠癌	第1个周期:奥沙利铂+卡培他滨;后7个周期:奥沙利铂+5-氟尿嘧啶	呼吸困难、咳嗽	—	肺纤维化	好转	可能
25 <sup>[13]</sup>	德国	男性	66	直肠癌,脾、肝、大网膜和腹壁转移	FOLFOX	呼吸困难	1 020	肺纤维化	死亡	很可能
26 <sup>[4]</sup>	韩国	男性	55	直肠乙状结肠癌	FOLFOX-4	呼吸困难、干咳	1 105	肺纤维化	死亡	很可能
27 <sup>[4]</sup>	韩国	男性	73	肝曲结肠癌	FOLFOX-4	呼吸困难、发热	680	肺纤维化	死亡	很可能
28 <sup>[21]</sup>	法国	女性	60	结肠癌	FOLFOX	呼吸困难、咳嗽	—	嗜酸性肺炎	好转	很可能
29 <sup>[17]</sup>	美国	男性	69	乙状结肠癌	FOLFOX-6	发热、咳嗽和呼吸急促	795	嗜酸性肺炎	死亡	很可能
30 <sup>[18]</sup>	美国	女性	78	结肠癌	mFOLFOX-6	咳嗽、恶心、头晕和食欲减退	170	隐源性组织性肺炎	好转	很可能
31 <sup>[10]</sup>	日本	男性	79	乙状结肠癌	mFOLFOX-7	四肢躯干出现红斑、呼吸困难和高热	1 020	隐源性组织性肺炎	好转	很可能
32 <sup>[23]</sup>	意大利	男性	74	乙状结肠癌	FOLFOX-4	高热、咳嗽和呼吸困难	510	成人呼吸窘迫综合征	死亡	很可能
33 <sup>[11]</sup>	日本	男性	74	直肠癌肝转移	FOLFOX-6	高热、咳嗽和呼吸困难	1 716	间质性肺炎	死亡	很可能
34 <sup>[13]</sup>	德国	男性	66	直肠癌,脾、肝、大网膜和腹壁转移	FOLFOX	呼吸困难	1 020	肉芽肿性炎症	死亡	很可能
35 <sup>[14]</sup>	德国	男性	62	直肠癌肝转移、腹膜癌	FOLFOX	呼吸困难	85	肺纤维化	好转	很可能

注:“—”表示未报道

Note:“—” means not reported

难、发热或呼吸衰竭。ILD的诊断除肺部症状(如干咳、进行性呼吸困难等)、体征(肺部听诊velcro啰音)以及肺功能呈限制性通气功能障碍,大都需要进行胸部高分辨率CT检查和支气管肺泡灌洗,必要时还要经各种手段进行肺活检和病理检查<sup>[27]</sup>。对肺部进行组织学检查以确定可能的感染情况(如分枝杆菌感染中的干酪肉芽肿),可能有助于确定可疑药物致肺部疾病的鉴别诊断<sup>[14,28]</sup>。

本研究中,有31例患者接受皮质类固醇治疗,7例为女性,24例为男性。皮质类固醇治疗有效的患者,奥沙利铂联合用药方案的治疗周期平均为7.25个周期(范围为1~15个周期,中位数为7.5个周期)。上述患者接受的奥沙利铂剂量平均为569.5 mg/m<sup>2</sup>(范围为85~1 200 mg/m<sup>2</sup>,中位数为580 mg/m<sup>2</sup>)。

皮质类固醇在女性中的半衰期比男性短,但接受皮质类固醇治疗的7例女性患者中,有6例(占85.7%)的症状有改善,而24例男性患者中仅10例(占41.7%)的症状有所改善。这种差异可能是因为女性对皮质类固醇表现出更高的敏感性<sup>[29]</sup>。1例接受皮质类固醇、环磷酰胺和免疫球蛋白联合治疗后死亡的患者被诊断出患有韦格纳肉芽肿病并伴有肺部受累,这可能是导致ILD进展严重和死亡的原因<sup>[5]</sup>。虽然皮质类固醇已被用于治疗肺纤维化急性加重,但其疗效有限<sup>[9,30]</sup>。有报道表明,环孢素A对特发性肺纤维化是有效的<sup>[31-33]</sup>。日本呼吸学会建议皮质类固醇疗法结合免疫抑制剂治疗,包括环孢素A、硫唑嘌呤或环磷酰胺,是治疗肺纤维化急性加重的替代疗法之一<sup>[9]</sup>。目前有文献报道,1例接受皮质类固醇、乙酰半胱氨酸、

环磷酰胺和免疫球蛋白联合治疗的患者病情得到改善<sup>[8]</sup>。

目前,奥沙利铂导致ILD的机制尚未明确。有研究指出,谷胱甘肽是人体肺内一种主要的小分子抗氧化剂,对氧化剂介导的肺部疾病具有保护作用,奥沙利铂可能导致患者谷胱甘肽耗竭,导致肝窦阻塞、内皮损伤以及静脉周围纤维化<sup>[3,4,11]</sup>。目前,可分析奥沙利铂导致ILD的危险因素包括:(1)年龄,>60岁人群多发;(2)性别,男性的发生率较高,且男性的死亡率较高;(3)治疗周期,治疗时间的中位数为8个周期,奥沙利铂平均累积剂量为716.1 mg/m<sup>2</sup>。有研究建议,所有接受化疗超过7个周期或奥沙利铂总剂量为650 mg/m<sup>2</sup>的患者,都应进行客观的肺检查,如肺功能检查、放射学/影像学检查等<sup>[10]</sup>。若有明显的呼吸系统症状,病情进行性加重,应及时停用化疗药或更换化疗药,给予大剂量皮质类固醇治疗。结合患者病情,可以考虑予以乙酰半胱氨酸、环磷酰胺和免疫抑制剂等药物进行辅助治疗。目前认为,奥沙利铂的累积剂量达716.1 mg/m<sup>2</sup>时,ILD发生的概率高。

总之,奥沙利铂致ILD的机制尚不清楚,缺乏有效的治疗方案。本研究可以提醒医护人员重视奥沙利铂的肺毒性,使用时应权衡风险和益处,充分考虑其危险因素,对使用奥沙利铂的患者应进行肺功能和影像学/放射学检查,以便尽早发现不良反应,及时调整用药方案。

## 参考文献

[1] JUNG K H, KIL S Y, CHOI I K, et al. Interstitial lung diseases in patients treated with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX) [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(10): 1181-1182.

[2] LIM J H, KIM H, CHOI W G, et al. Interstitial lung disease associated with FOLFOX chemotherapy [J]. *J Cancer Res Ther*, 2010, 6(4): 546-548.

[3] LEE E J, LEE S Y, IN K H, et al. Organizing pneumonia associated with oxaliplatin-combined chemotherapy: a case report [J]. *Med Princ Pract*, 2012, 21(1): 89-92.

[4] MOSKOVITZ M, WOLLNER M, HAIM N. Oxaliplatin-induced pulmonary toxicity in gastrointestinal malignancies: two case reports and review of the literature [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2015, 2015: 341064.

[5] ARÉVALO LOBERA S, SAGASTIBELTZA MARIÑELARENA N, ELEJOSTE ECHEBERRÍA I, et al. Fatal pneumonitis induced by oxaliplatin [J]. *Clin Transl Oncol*, 2008, 10(11): 764-767.

[6] PENA ALVAREZ C, SUH OH H J, SÁENZ DE MIERA RODRÍGUEZ A, et al. Interstitial lung disease associated with oxaliplatin: description of two cases [J]. *Clin Transl Oncol*, 2009, 11(5): 332-333.

[7] RUIZ-CASADO A, GARCÍA M D, RACIONERO M A. Pulmonary toxicity of 5-fluorouracil and oxaliplatin [J]. *Clin Transl Oncol*, 2006, 8(8): 624.

[8] DE WEERDT A, DENDOOVEN A, SNOECKX A, et al. Prognosis and treatment of FOLFOX therapy related interstitial pneumonia: a plea for multimodal immune modulating therapy in the respiratory insufficient patient [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 586.

[9] USUI K, KATOU Y, FURUSHIMA K, et al. Interstitial lung disease during chemotherapy combined with oxaliplatin and/or bevacizumab in advanced colorectal cancer patients [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(4): 498-502.

[10] HOMMA T, KUROKAWA M, YAMAMOTO Y, et al. Oxaliplatin-induced lung injury with allergic reaction [J]. *Chin J Cancer Res*, 2011, 23(3): 232-235.

[11] ISHIZONE S, KOIDE N, AKITA N, et al. Fatal interstitial pneumonia associated with oxaliplatin-based therapy in a patient with metastatic rectal cancer [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2011, 4(3): 157-161.

[12] PONTES L B, ARMENTANO D P D, SOARES A, et al. Fatal pneumonitis induced by oxaliplatin: description of three cases [J]. *Case Rep Oncol*, 2012, 5(1): 104-109.

[13] MUNDT P, MOCHMANN H C, EBHARDT H, et al. Pulmonary fibrosis after chemotherapy with oxaliplatin and 5-fluorouracil for colorectal cancer [J]. *Oncology*, 2007, 73(3/4): 270-272.

[14] WILDNER D, BOXBERGER F, WEIN A, et al. Granulomatous lung disease requiring mechanical ventilation induced by a single application of oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal cancer: a case report [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2013, 2013: 683948.

[15] HANNAN L M, YOONG J, CHONG G, et al. Interstitial lung disease in a patient treated with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX) for metastatic colorectal cancer [J]. *Radiol Oncol*, 2012, 46(4): 360-362.

[16] DAHLQVIST C, FREMAULT A, CARRASCO J, et al. Obliterative bronchiolitis with organising pneumonia following FOLFOX 4 chemotherapy [J]. *Rev Mal Respir*, 2010, 27(1): 84-87.

[17] WATKINS J, SLADE J H, PHAN A, et al. Fatal diffuse alveolar damage associated with oxaliplatin administration [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2011, 10(3): 198-202.

[18] SHOGBON A O, HAP J, DRETLER R, et al. Cryptogenic organizing pneumonia during adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX) for colon cancer [J]. *J Pharm Pract*, 2013, 26(1): 62-66.

[19] SOON W C, WEST K, GIBEON D, et al. Pulmonary fibrosis secondary to FOLFOX chemotherapy: a case report [J]. *Case Rep Oncol*, 2014, 7(3): 662-668.

[20] CHAN A K, CHOO B A, GLAHLJOLM J. Pulmonary toxicity with oxaliplatin and capecitabine/5-fluorouracil chemotherapy: a case report and review of the literature [J]. *Onkologie*, 2011, 34(8/9): 443-446.

[21] GAGNADOUX F, ROIRON C, CARRIE E, et al. Eosinophilic lung disease under chemotherapy with oxaliplatin for colorectal cancer [J]. *Am J Clin Oncol*, 2002, 25(4): 388-390.

[22] FEKRAZAD M H, EBERHARDT S, JONES D V, et al. Development of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with platinum-based chemotherapy for metastatic rectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2010, 9(3): 177-178.

[23] PASETTO L M, MONFARDINI S. Is acute dyspnea related to oxaliplatin administration? [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12

(36): 5907-5908.

- [24] CHANG C W, LEE H C, LI L H, et al. Fecal microbiota transplantation prevents intestinal injury, upregulation of toll-like receptors, and 5-fluorouracil/oxaliplatin-induced toxicity in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 386.
- [25] ZHENG K L, WANG X D, CAO G, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy with oxaliplatin and 5-fluorouracil for advanced gallbladder cancer[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2021, 44(2): 271-280.
- [26] HASHIMOTO Y, YOSHIDA Y, YAMADA T, et al. Current status of therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil prodrugs [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(8): 4655-4661.
- [27] MONTESI S B, FISHER J H, MARTINEZ F J, et al. Update in interstitial lung disease 2019 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(4): 500-507.
- [28] JEE A S, SHEEHY R, HOPKINS P, et al. Diagnosis and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in Australia and New Zealand: a position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand [J]. *Respirology*, 2021, 26(1): 23-51.
- [29] LYU N, KONG Y N, MU L W, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 60-69.
- [30] TANIGUCHI H, KONDOH Y. Acute and subacute idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Respirology*, 2016, 21(5): 810-820.
- [31] INASE N, SAWADA M, OHTANI Y, et al. Cyclosporin a followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid [J]. *Intern Med*, 2003, 42(7): 565-570.
- [32] AVDEEV S N, GAYNITDINOVA V V, MERZHOEVA Z M, et al. Exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Ter Arkh*, 2020, 92(3): 73-77.
- [33] SAKAMOTO S, HOMMA S, MIYAMOTO A, et al. Cyclosporin a in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Intern Med*, 2010, 49(2): 109-115.

(收稿日期:2022-03-15 修回日期:2022-06-18)

(上接第 1267 页)

- [3] WATANABE J H, MCINNIS T, HIRSCH J D. Cost of prescription drug-related morbidity and mortality[J]. *Ann Pharmacother*, 2018, 52(9): 829-837.
- [4] HAILU B Y, BERHE D F, GUDINA E K, et al. Drug related problems in admitted geriatric patients; the impact of clinical pharmacist interventions[J]. *BMC Geriatr*, 2020, 20(1): 13.
- [5] WANG X, YANG J, YU X J, et al. Characterization of drug-related problems and associated factors in ambulatory patients in China[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(5): 1058-1065.
- [6] ZHANG Y, YANG H, KONG J, et al. Impact of interventions targeting the inappropriate use of proton-pump inhibitors by clinical pharmacists in a hepatobiliary surgery department[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(1): 149-157.
- [7] 韩嘉伦, 王子惠, 刘丽宏. 门诊质子泵抑制剂应用状况的分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(15): 1683-1685.
- [8] 周思行, 刘添, 李基煜, 等. 临床医师参与的品管圈活动对质子泵抑制剂不合理现象的影响[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(15): 217-218.
- [9] YING J, LI L C, WU C Y, et al. The status of proton pump inhibitor use: a prescription survey of 45 hospitals in China[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2019, 111(10): 738-743.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 国家卫生健康委办公厅关于印发质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)的通知; 国卫办医函[2020]973号[EB/OL]. (2020-12-09) [2022-02-23]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202012/9aac2b191c844082aac2df73b820948f.shtml>.
- [11] 浙江省药学会. 浙江省质子泵抑制剂院内合理应用管控专家共识[J]. *中国现代应用药理学*, 2021, 38(22): 2769-2774.
- [12] 中国药学会医院药专业委员会, 中华医学会临床药学会. 《质子泵抑制剂优化应用专家共识》写作组. 质子泵抑制剂优化应用专家共识[J]. *中国医院药理学杂志*, 2020, 40(21): 2195-2213.
- [13] Pharmaceutical Care Network Europe Association. Classification for Drug related problems V9. 1 [EB/OL]. (2020-10-05) [2022-02-23]. [https://www.pcne.org/upload/files/417\\_PCNE\\_classification\\_V9-1\\_final.pdf](https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf).
- [14] SU Y J, YAN Y D, WANG W J, et al. Drug-related problems among hospitalized cancer pain patients: an investigative single-arm intervention trial[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2): 2008-2017.
- [15] MA Z, SUN S S, ZHANG C X, et al. Characteristics of drug-related problems and pharmacists' interventions in a geriatric unit in China [J]. *Int J Clin Pharm*, 2021, 43(1): 270-274.
- [16] 陈慧娟, 汪龙, 宋佳伟, 等. 基于 Granada-II 分类法评价住院患儿质子泵抑制剂临床使用中的药物相关问题[J]. *中国药师*, 2020, 23(11): 2191-2194.
- [17] 俞吉, 冉烁, 王茵, 等. 基于 Granada-II 分类法对住院患者质子泵抑制剂注射剂药物相关问题的调查分析[J]. *中国现代应用药理学*, 2021, 38(12): 1514-1518.
- [18] LI Q, QU H J, LV D, et al. Drug-related problems among hospitalized patients with COPD in mainland China[J]. *Int J Clin Pharm*, 2019, 41(6): 1507-1515.
- [19] 郭小易, 刘安昌. PCNE 分类体系在心内科药物相关问题中的探索与实践[J]. *现代医药卫生*, 2021, 37(4): 576-580, 583.
- [20] 李慧馨, 蔡俊, 张雨昇, 等. PCNE 分类系统在老年高血压患者药物相关问题中的应用[J]. *中南药学*, 2021, 19(3): 528-533.
- [21] 陈卫华, 李国荣. 门诊处方质子泵抑制剂类药物合理用药调查[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(5C): 102-103.
- [22] U. S. Food and Drug Administration. Esomeprazole Magnesium label [EB/OL]. (2022-03-04) [2022-06-10]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/021153s059,021957s026,022101s0231bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021153s059,021957s026,022101s0231bl.pdf).
- [23] 重庆市医院协会药事管理专业委员会. 质子泵抑制剂审方规则专家共识[J]. *中国药房*, 2022, 33(8): 897-910.
- [24] 廖敏辉, 任野萍, 廖曙桃, 等. 基于 MTM 和 PCNE 分类系统对高尿酸血症患者开展药学监护实践[J]. *中国药师*, 2020, 23(9): 1776-1780.

(收稿日期:2022-02-23 修回日期:2022-06-10)