

1例疑似中药引发药物性肝损伤化疗患者的药学监护

王 快^{1*}, 郭胜蓝^{1#}, 曹天生², 黄丽敏¹, 陈 浩², 罗崇彬¹(1. 广州市花都区人民医院药学部, 广州 510800; 2. 广州市花都区人民医院普通外科, 广州 510800)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4584-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.32

摘要 目的:探讨临床药师在药物性肝损伤(DILI)化疗患者药物治疗中的作用。方法:临床药师参与1例结肠癌患者的药物治疗过程,针对化疗药可能导致的胃肠道反应,建议于化疗前给予托烷司琼+甲氧氯普胺+异丙嗪止吐;患者在第2次化疗前出现了DILI,临床药师根据其用药史及药物作用特点,判断DILI可能与两次化疗期间所服用的中成药(固本益肠片)和中药配方颗粒有关,建议给予多烯磷脂酰胆碱注射液465 mg, ivgtt, qd+注射用还原型谷胱甘肽1 g, ivgtt, qd护肝,并加用复方甘草酸苷注射液60 mL, ivgtt, qd抗炎和调节免疫功能;待患者肝功能恢复正常后,建议停用多烯磷脂酰胆碱、还原型谷胱甘肽、复方甘草酸苷等药物;同时进行疗效评价、不良反应监测、用药教育、电话随访等药学监护。结果:医师采纳临床药师建议。患者肝功能指标恢复正常,顺利完成3次化疗。结论:当肿瘤患者化疗期间出现DILI时,临床药师应结合其用药史及药物作用特点,协助医师查找和判断导致DILI的药物因素,并协助其制订和调整用药方案,降低药物性肝损伤的损害程度,保证化疗的顺利进行。

关键词 中药;化疗;药学监护;药物性肝损伤;临床药师

Pharmaceutical Care for a Chemotherapy Patient with Suspected Drug-induced Liver Injury of TCM

WANG Kuai¹, GUO Shenglan¹, CAO Tiansheng², HUANG Limin¹, CHEN Hao², LUO Chongbin¹(1. Dept. of Pharmacy, Huadu District People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510800, China; 2. Dept. of General Surgery, Huadu District People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510800, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the role of clinical pharmacists on drug therapy for a chemotherapy patient with drug-induced liver injury (DILI). **METHODS:** Clinical pharmacists participated in the therapy for a patient with colorectal cancer and suggested that ondansetron+metoclopramide+promethazine were given before chemotherapy for stopping vomiting because chemotherapy drugs might lead to gastrointestinal reaction. The patient suffered from DILI before second chemotherapy. According to the history of drug use and the characteristics of drug effects, clinical pharmacists estimated that DILI may be related to Chinese patent medicine (Guben yichang tablets) and TCM formula granules taken during the two chemotherapy periods. Clinical pharmacists recommended Polyene phosphatidylcholine injection 465 mg, ivgtt, qd+Reduced glutathione for injection 1 g, ivgtt, qd for protecting liver tissue, and additionally recommended Compound glycyrrhizin injection 60 mL, ivgtt, qd for inhibiting inflammation and regulating immune function. After liver function of the patient had been recovered, it was suggested to stop polyene phosphatidylcholine, reduced glutathione and compound glycyrrhizin, etc. **Pharmaceutical care** was also provided, including efficacy evaluation, ADR monitoring, medication education, telephone follow-up, etc. **RESULTS:** The physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists. The liver function indexes of the patient recovered to normal, and then completed chemotherapy smoothly for 3 times. **CONCLUSIONS:** When tumor patients suffer from DILI during chemotherapy, clinical pharmacists should help physicians find and judge the drug factors leading to DILI based on the history of drug use and the characteristics of drug effects, and assist physicians to formulate and adjust medication plan so as to relieve the degree of DILI and guarantee the smooth development of chemotherapy.

KEYWORDS TCM; Chemotherapy; Pharmaceutical care; Drug-induced liver injury; Clinical pharmacists

药物性肝损伤(Drug-induced liver injury, DILI)是指由各类处方或非处方化学药、生物制剂、传统中药、天然药物以及保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等

所诱发的肝损伤^[1]。相关Meta分析统计显示,2006—2012年中药是DILI的首要病因,占30.38%;其次是抗结核药和化疗药,分别占20.57%和10.26%;与1999—

2012,9(32):6-9.

[12] 李义秀,王永龙,章新晶,等. 临床药师开展药物重整的

* 药师。研究方向:临床药学、医院药学服务。电话:020-36958011。E-mail:15244619142@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学、医院药学服务。电话:020-36958011。E-mail:453780799@qq.com

药学服务实践[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(12):1028-1031.

[13] 肖宁,王家伟. 药师将互联网大数据引入慢病管理模式

的创新思考[J]. 中国药房,2016,27(22):3158-3160.
(收稿日期:2016-12-13 修回日期:2017-06-10)
(编辑:杨小军)

2005年相比,中药和化疗药所占比例均有所升高^[2]。这可能与人们普遍认为中药属于天然药物、无毒副作用且安全性高,以及肿瘤患者的增多使得化疗药使用量持续增加有关,这两大因素也是导致中药及化疗药致DILI发生率增加的直接原因^[3-4]。随着医学水平的提高和人们生活方式的改变,肿瘤类别的构成比也在逐渐发生变化,结直肠癌已成为我国五大常见恶性肿瘤之一,据统计,其2011年的发病率和病死率分别为23.03/10万和11.11/10万^[5]。本文从临床药师的角度出发,对1例疑似中药致DILI的结直肠癌化疗患者的药学监护进行分析,探讨临床药师在其药物治疗过程中的作用,以期寻找此类患者药学监护的切入点,促进临床合理用药。

1 病例资料

患者男性,年龄44岁,体质量86 kg,因“大便带血4月余”于2016年3月28日入院治疗。否认传染病史、遗传病史和药物过敏史。

入院查体:体温(T)36.8℃,心率(P)60次/min,呼吸(R)20次/min,血压(BP)157/97 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。患者发育正常,营养中等,自动体位,神志清楚,查体合作;皮肤未见苍白、黄染,未见皮疹及出血点;全身浅表淋巴结无肿大;结膜无充血,巩膜无黄染;心、肺等未见异常;腹部平坦,未见胃肠型及蠕动波,触诊腹肌软,全腹无压痛及反跳痛,腹部未触及包块,肝胆脾肋缘下未触及肿大,肝肾区无叩痛,听诊肠鸣音正常,无气过水声,无高亢肠鸣音;肛门指诊直肠下段空虚,未触及肿物,指套无血染;内镜检查示乙状结肠癌(溃疡浸润型),病理检查示乙状结肠中分化腺癌。

入院诊断:乙状结肠中分化腺癌。

2 治疗过程

3月31日,患者血常规、肝肾功能、凝血功能、消化系统4项肿瘤标志物组合[癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原125(CA125)、CA19-9]、心电图、胸片等检查结果均未见明显异常。全腹CT平扫+增强示乙状结肠癌、脂肪肝、肝左叶及右肾小囊肿。乙状结肠中分化腺癌诊断明确,有手术指征,术前检查未见明显手术禁忌。

4月1日,患者于腹腔镜下行直肠癌根治术+全结肠系膜切除术。术后患者恢复良好,病理检查示直肠上段中低分化腺癌(T₃N₁M₀, III_B期)。

4月13日,患者行第1次化疗,予mFOLFOX6方案:注射用奥沙利铂0.15 g, ivgtt, d1+亚叶酸钙注射液0.6 g, ivgtt, d1+氟尿嘧啶注射液0.75 g, iv, d1+氟尿嘧啶注射液2.25 g, ivgtt, d1~d2。临床药师考虑奥沙利铂具中度催吐风险,联合使用氟尿嘧啶时会增加恶心呕吐等胃肠道不良反应发生的概率,故建议医师在化疗前采取相应措施以预防化疗所致的恶心呕吐。医师采纳上述建议,结合患者具体情况,与临床药师共同制订预防化疗致恶心呕吐的用药方案为:注射用盐酸托烷司琼4 mg加入0.9%氯化钠注射液100 mL, ivgtt, qd+盐酸甲氧氯普胺

注射液10 mg, im, 化疗前给药1次+盐酸异丙嗪注射液25 mg, im, 化疗前给药1次。化疗期间,患者诉轻度恶心、纳差,无其他不适,过程顺利。第1次化疗结束后,于4月16日复查血常规、凝血功能及其他实验室指标,均未见明显异常,准予出院。

4月30日,患者返院欲行第2次化疗,入院查体示血常规、大便常规、肾功能、消化系统4项肿瘤标志物组合、心电图、胸片等均未见明显异常,肝功能检查示天冬氨酸转氨酶(AST)62.90 U/L、丙氨酸转氨酶(ALT)152.40 U/L。临床药师发现其ALT水平超过正常值的3倍,但无巩膜及皮肤黄染等明显异常,考虑发生DILI,建议给予护肝治疗。同时,询问患者用药史,得知其于4月17-26日自行购买并坚持服用固本益肠片1.8 g, po, tid, 并分别于4月16日和4月23日于我院门诊开具健脾益肾的中药配方颗粒:处方1(4月16-22日)含党参20 g、黄芪20 g、茯苓10 g、白术10 g、陈皮6 g、黄连3 g、百合20 g、干姜9 g、谷芽30 g、炒麦芽30 g、甘草6 g、蒲公英20 g,共7剂(每日1剂,用温水250 mL送服);处方2(4月23-30日)含白扁豆30 g、薏苡仁30 g、山药20 g、秦皮10 g、黄芪10 g、升麻6 g、白芍10 g、木香6 g、藿香10 g、豆蔻6 g、茯苓10 g,共7剂(每日1剂,用温水250 mL送服)。

5月1日,医师采纳临床药师建议,给予患者多烯磷脂酰胆碱注射液465 mg加入5%葡萄糖注射液250 mL, ivgtt, qd+注射用还原型谷胱甘肽1 g加入5%葡萄糖注射液250 mL, ivgtt, qd护肝。

5月7日,患者复查肝功能未见明显好转,临床药师查阅《药物性肝损伤诊治指南》,考虑药物肝毒性可进一步引起免疫系统和炎症应答异常,故建议加用复方甘草酸苷抗炎和调节免疫功能。医师接纳临床药师建议,给予复方甘草酸苷注射液60 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL, ivgtt, qd。

5月16日,患者肝功能已基本恢复至正常范围内,按原方案进行第2次化疗。化疗期间,患者主诉纳差,无腹痛腹胀、畏寒发热、恶心呕吐等不适,小便基本正常,大便次数较多,每日约4次稀烂便,量少。

5月19日,复查患者血常规和肝肾功能,均未见明显异常。临床药师建议停用多烯磷脂酰胆碱注射液、注射用还原型谷胱甘肽和复方甘草酸苷注射液等药物,医师采纳临床药师建议,停用上述药物。患者于当日出院。

6月3日,患者返院欲行第3次化疗,查其肝肾功能、血常规、消化系统4项肿瘤标志物组合、心电图等指标,均未见明显异常。患者肝功能指标变化情况见图1。

6月4日,患者按原方案进行第3次化疗。化疗期间,患者主诉纳差,无恶心呕吐、腹痛、腹胀、腹泻等不适,过程顺利。6月7日,复查患者肝肾功能及血常规等指标,均未见明显异常,并于当日出院。6月15日,临床药师电话随访患者,告知其在我院门诊复查肝肾功能未见明显异常。

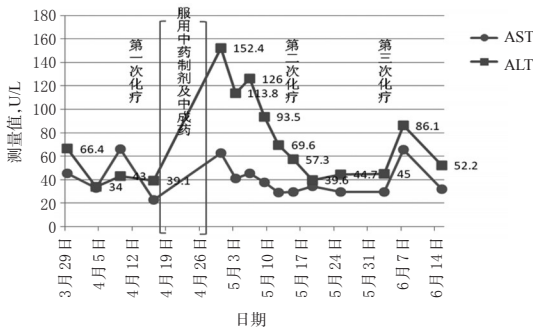


图1 患者肝功能指标变化情况

Tab 1 The changes of liver function indexes

3 用药分析及药学监护

3.1 分析DILI的药物因素

3.1.1 固本益肠片 患者在第1次化疗结束后连续服用固本益肠片10 d,停药3 d后,发现其肝功能指标出现异常。固本益肠片含党参、炒白术、补骨脂、麸炒山药、黄芪、炮姜、酒当归、炒白芍、延胡索、木香、地榆、赤石脂、儿茶、甘草。方中以党参、黄芪、炒白术、甘草为君药,具健脾补气益肾之效;以补骨脂、炮姜为臣药,具温补肾阳之效;佐以延胡索活血散瘀、理气,地榆凉血止血、清热解毒等。

临床药师查阅相关资料,发现该药成分多具有健脾益肾的作用,无明显毒性。但需要注意的是,张秀娟等^[6]发现补骨脂能引起小鼠肝细胞肿胀、坏死,血清ALT、AST水平升高,连续服用可对其肝脏造成明显损伤。补骨脂的主要活性成分包括补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂甲素、补骨脂异黄酮、补骨脂定和补骨脂查耳酮等,分别属于香豆素类和黄酮类化合物。其中,香豆素类成分进入人体后能被快速吸收、代谢,并主要分布于肝、肺、心等血液充盈的组织中^[7]。其代谢途径主要包括两条,一条是经过细胞色素P₄₅₀(CYP)2A6酶转化为无毒性的7-羟基香豆素;另一条则是通过CYP3A4酶转化为3-羟基香豆素,随后进一步代谢为毒性产物,该条代谢途径具有种属特异性^[8]。若该患者缺少CYP2A6酶,那么该中成药中的香豆素类化合物则主要经过第2条途径代谢,从而导致肝损伤。另外,由于口服给药,肝脏首关效应可进一步增加其肝毒性。此外,经动物实验证实,地榆可导致肝损伤或诱发肝癌,延胡索亦可引起肝损伤,但具体机制尚不明确^[9-10]。

总而言之,该患者通过服用固本益肠片可能摄入的补骨脂、地榆和延胡索的量不多,其后也未再服用该药;同时,由于其经济条件欠佳,并未行相关基因检测,故无法确定此三味药是否为引起肝损伤的确切原因。但是,根据药品不良反应的时间关联性,补骨脂、地榆和延胡索本身的毒性反应及其协同作用,固本益肠片很可能是造成该患者DILI的主要原因,故临床药师告知患者切勿

再服用该药。

3.1.2 中药配方颗粒 中药配方颗粒的化学成分众多,药理活性多种多样,其致DILI的机制也十分复杂,一般认为含生物碱类、苷类、毒蛋白类、萜类及内酯类、蒽醌衍生物类及重金属类中药,由于其本身和(或)其代谢物多具有直接肝毒性,使得DILI的发生率增加,且含生物碱类、苷类成分的中药引发DILI的概率明显高于含有其他成分的中药^[9]。

患者在第1次化疗结束后出院后,于4月16-22日、4月23-30日分别连续服用上述2种中药配方颗粒。临床药师经查阅相关资料、咨询我院中医师和中药师后,发现该2种制剂配方多为健脾益肾的药味,无明显的肝毒性。其中,处方1以党参、黄芪为君药,具健脾益肾、增强免疫力之效;以茯苓、白术、炒麦芽为臣药,具健脾益气、行气消食、燥湿利水之效;佐以陈皮、黄连、蒲公英等,行理气开胃、燥湿化痰、清热解毒、舒肝止呕之效。此方中各药味均不存在肝毒性。处方2以白扁豆、薏苡仁为君药,具健脾祛湿、利尿消肿之效;以山药、藿香、秦皮、白芍为臣药,具健脾养胃益肾、清热祛燥湿、收敛止痛、养血柔肝、止吐之效;佐以升麻、木香、豆蔻等,行清热解毒、行气止痛、健脾消食、温中止吐之效^[11-13]。此方除白扁豆外,其余药味均无明显的毒性作用。

白扁豆主要含有胰蛋白酶抑制剂、淀粉酶抑制剂、酪氨酸激酶、豆甾醇、红细胞凝集素A和红细胞凝集素B等生物活性成分^[14]。相关研究表明,白扁豆中毒的具体机制虽不明确,但主要还是与其所含的红细胞凝集素和皂素有关。鲁利民等^[15]研究发现,从白扁豆中分离出来的红细胞凝集素A不溶于水,对红细胞具有很强的凝集作用,可引起肝组织区域性坏死,但加热后该活性则会被破坏。炮制是中药减毒最常用的一种方法。该患者所服用的制剂均为炮制后的药材,故正如文献^[15]所述,白扁豆经过清炒或麸炒等工艺炮制后,再加工成颗粒剂,其致肝区域性坏死的毒性作用将会大大减弱。但根据患者所用中药剂量及药品不良反应的时间关联性,临床药师认为不能完全排除该药引发肝损伤的可能,故判定二者关系为可能,并建议患者停用此类中药。

3.1.3 化疗药 由于大多数化疗药具有细胞毒性,且主要经肝代谢,所以化疗药对肝细胞及其功能具有一定的损伤作用,但其机制尚未阐明。临床药师通过查阅相关资料,认为该患者所用化疗药致DILI的原因可能有以下4点:①由化疗药的代谢产物所致。奥沙利铂代谢产生的烷化结合物可作用于DNA,形成链内交联,干扰了肝细胞内某些酶的活性;氟尿嘧啶的代谢产物5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷酸可抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶的作用,两者共同造成肝损伤。②由化疗药的蓄积作用所致。奥

沙利铂和氟尿嘧啶均有一定的蓄积作用,可引发肝损伤。③奥沙利铂可导致患者肝窦状隙损伤。④与奥沙利铂和氟尿嘧啶的变态反应有关。上述因素可导致患者肝细胞膜破裂,肝细胞坏死,自由基增多,血清ALT、AST水平升高,从而造成肝损伤^[16-19]。但化疗前该患者各项肝功能指标均无明显异常,也没有相关基础疾病,经过1次化疗后,其肝功能也未见明显异常;该患者在2次化疗期间连续服用固本益肠片及中药配方颗粒,于第2次化疗前发现ALT水平异常,随即给予护肝治疗,待转氨酶恢复正常后再按原方案进行后续化疗,过程顺利,期间多次复查肝功能,均未发现异常。故临床药师根据其用药顺序和时间以及三类药物(中成药、中药配方颗粒、化疗药)自身特点,判断化疗药可能与患者DILI无关。

3.2 药学监护

3.2.1 参与患者药物治疗过程 临床药师熟悉患者各项指标及其他基本情况,协助医师制订用药方案;严密监测化疗药相关不良反应,降低其发生率,如建议在化疗前使用托烷司琼、甲氧氯普胺等止吐;每日查房时询问患者是否有口腔周围、上呼吸道和上消化道痉挛或感觉障碍等神经毒性不良反应;密切监测患者血常规、肾功能、电解质等指标,当发现其ALT水平明显超过正常值时,及时建议使用多烯磷脂酰胆碱、还原型谷胱甘肽等药物进行护肝治疗,并同时关注其是否遵医嘱服药;在化疗结束6~8周后,评价化疗效果。

3.2.2 用药教育 在医师向患者解释疾病相关知识的同时,临床药师应加强用药教育,使患者对自身病情有所了解,对疾病有一定的认识,掌握药物的正确使用方法,避免有病乱投医、乱服药,导致其他相关不良反应的发生。尤其是在使用中(成)药时,临床药师应告知患者除了清楚了解其功能主治外,还需了解其是否会导致肝损伤等不良反应以及其他注意事项,不宜自行服用。对于可能导致肝损伤的中药,应该慎用或避免使用,如常用于解表、清热、解毒的小柴胡汤、双黄连口服液、银翘片、龙胆泻肝丸、速效感冒丸、牛黄解毒片、连翘败毒丸等,或是用于祛风、除湿、强筋骨的大活络丸、天麻丸、雷公藤片、仙灵骨葆、骨康等,以及用于化痰、止咳、平喘的咳特灵等^[20]。上述常用中药致肝损伤的作用机制虽不明确,但均有相关报道^[20-21]。患者如遇感冒、伤及筋骨等突发状况,切勿自行服药;对于需要服用不良反应不明确的中(成)药时,建议在服用之前咨询主治医师,并在用药期间监测相关指标,若发现异常,应及时停药并就医。

此外,临床药师应向患者及其家属明确交代化疗药

相关不良反应的症状,嘱其在化疗期间严密观察,以便及时处理;告知患者应积极配合化疗,提高其用药依从性;化疗后,告知患者需定期监测各项指标(如血常规、肾功能、电解质等)。

患者出现DILI后,临床药师协助医师寻找并排除药物相关因素,并告知其应避免再次接触;及时教育、鼓励患者积极配合,使用护肝药物,减少DILI的影响;在治疗期间,建议患者每3日行肝功能检查,密切监测相关指标,协助医师评估治疗效果;告知患者肝功能恢复正常后,方可行后续化疗,并告知化疗药可能引发肝损伤,应定期检测肝功能,以有助于及时调整化疗方案。

3.2.3 医嘱审核 审核化疗方案及辅助治疗方案的适宜性,监测配伍药物、给药时间及顺序的准确性。根据化疗药的贮存条件,注射用奥沙利铂及氟尿嘧啶注射液均为遮光、密闭,在阴凉处保存,故在使用过程中应该使用避光滴管,或者使用其他遮光材料,以免降低疗效、增加不良反应。另外,据研究显示,肿瘤细胞在每天10点时生长繁衍最快,分裂出来的小颗粒状肿瘤细胞则在每天22点时最为活跃^[22]。因此,化疗药的给药时间宜设定在10点或22点。参考药品说明书,奥沙利铂是周期非特异性化疗药,其半衰期约为40 h;氟尿嘧啶是周期特异性细胞毒性药物,其半衰期为10~20 min,需持续静脉滴注才能维持有效的血药浓度,以充分发挥药效;亚叶酸钙对氟尿嘧啶具有生化调节作用,可增强后者的体内作用,并增加其毒性反应。因此,根据上述药品特点,将给药方案的先后顺序设定为:注射用奥沙利铂静脉滴注(d1)→亚叶酸钙注射液静脉滴注(d1)→氟尿嘧啶注射液,iv(d1)→氟尿嘧啶注射液,ivgtt(d1,d2)。

3.2.4 预防用药指导 化疗药常见不良反应为胃肠道反应、神经毒性和骨髓抑制等。针对胃肠道反应,可参考该患者的化疗止吐方案,使用5-羟色胺₃(5-HT₃)受体拮抗剂、多巴胺受体拮抗剂或异丙嗪等。另外,应教育患者尽量进食低纤维素、高蛋白的食物,并补充足够的液体,因为化疗药可使胃肠道黏膜上皮细胞受损,增加肠管蠕动,影响水分和营养物质的吸收,导致腹泻的发生。严重腹泻者可以服用止泻药(如洛哌丁胺),必要时静脉补充液体和电解质。为避免出现末梢神经炎等症状,建议患者应避免食用生冷食物,并常规服用维生素B₆+维生素B₁+烟酰胺等;同时,应定期检测血常规,若出现骨髓抑制等症状,应及时对症处理。

4 结语

肿瘤化疗患者常常会出现各种不良反应,这不仅与

治疗药物细胞毒性有关,还有可能与患者对疾病和药物的认识不足有关。另外,中医、中药文化渊源流长,深受广大患者的信任,导致其盲目地使用中(成)药进行调理。然而随着研究的不断深入,中药致DILI的现象也日益突出,不仅可造成患者的经济损失,还可严重影响其身心健康,甚至可能导致化疗失败。因此,当肿瘤患者化疗期间出现DILI时,临床药师应结合其用药史及药物作用特点,协助医师查找和判断导致DILI的药物因素,并协助其制订和调整用药方案,降低药物性肝损伤的损害程度,保证化疗的顺利进行。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752-1769.

[2] 张智峰, 赵钢. 我国药物性肝损伤病因演变的Meta分析[J]. 医学与哲学, 2013, 34(10B): 9-13.

[3] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(1): 1-8.

[4] 陈万青, 郑荣寿, 张思维. 中国恶性肿瘤的动态变化[J]. 科技导报, 2014, 32(26): 65-71.

[5] 国家卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学会分会. 中国结直肠癌诊疗规范: 2015版[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(10): 783-792.

[6] 张秀娟, 曹慧琪, 邢志华, 等. 补骨脂对小鼠肝细胞形态、肝功能及线粒体膜电位的影响[J]. 中成药, 2014, 36(1): 160-162.

[7] 徐倩, 徐国兵. 香豆素类化合物代谢研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 222-225.

[8] 孔令雷, 胡金凤, 陈乃宏. 香豆素类化合物药理和毒理作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(2): 165-169.

[9] 李大寿, 艾远征. 中药致药物性肝损伤的原因与预防措施[J]. 中国实用医药, 2011, 6(28): 251-253.

[10] 朱云, 李永刚, 王萋, 等. 595例中药导致肝损伤临床特征分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(1): 44-48.

[11] 余清清, 侯风刚, 陈旻. 晚期结直肠癌中药用药规律分析[J]. 中医学报, 2016, 31(1): 4-7.

[12] 纪云飞, 王瑞君, 李晓波. 复方四君子汤的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(5): 837-843.

[13] 姚媚方, 李凤云, 刘志, 等. FOLFOX4方案联合益气健脾汤治疗结直肠癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(18): 1663-1669.

[14] 卢金清, 蔡君龙, 戴艺, 等. 白扁豆的研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(12): 77-79.

[15] 鲁利民, 陆锦锐. 白扁豆解毒作用探析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(16): 98-99.

[16] 余凌虹, 魏怀玲, 鲍秀琦, 等. 双环醇对奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶方案引起肝损害保护作用的实验研究[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(2): 68-70.

[17] 杨锭洪, 孟凡军, 林长裕. 口服双环醇对奥沙利铂联合卡培他滨方案治疗胃癌患者引起肝损伤的防治研究[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(6): 660-662.

[18] 吕剑锋, 刘华, 叶爱琴, 等. 异甘草酸镁预防奥沙利铂肝损伤的临床观察[J]. 药学实践杂志, 2015, 33(2): 171-172.

[19] 杨婉娜, 侯凤琴. 奥沙利铂致肝窦阻塞综合征及其防治[J]. 药品不良反应杂志, 2015, 17(4): 291-295.

[20] 黄道林, 向娟, 刘晓东, 等. 药源性肝损伤中药的研究进展[J]. 海峡药学, 2012, 24(10): 13-15.

[21] 贾歌刘畅, 庞晶瑶, 马致洁, 等. 雷公藤肝毒性化学成分、毒性机制及减毒方法研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(13): 1857-1861.

[22] 李全志. 奥沙利铂联合化疗治疗结直肠癌的药学监护[J]. 中国医药, 2012, 7(8): 990-991.

(收稿日期: 2016-12-17 修回日期: 2017-08-23)

(编辑: 张元媛)

《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅