

基于循证药学实践的大剂量甲氨蝶呤临床用药指南制订方案

宋再伟^{1,2}, 谈志远^{1,2}, 刘维¹, 李幼平³, 杜冠华⁴, 张相林⁵, 翟所迪¹, 赵荣生^{1*}

(1. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 3. 四川大学华西医院 中国循证医学中心, 成都 610041; 4. 中国医学科学院药物研究所 筛选中心, 北京 100050; 5. 中日友好医院 药学部, 北京 100029)

【摘要】 大剂量甲氨蝶呤临床用药面临着较高的用药风险, 用药前评估与个体化用药等方面亟待规范。国内外尚无大剂量甲氨蝶呤用药指南可供参考, 亟需制订一部循证用药指南对大剂量甲氨蝶呤临床用药进行规范和指导。基于北京大学第三医院大剂量甲氨蝶呤现行的循证药学实践, 北京大学第三医院药剂科、中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会、中国循证医学中心、GRADE 中国中心等机构与单位共同构建了大剂量甲氨蝶呤临床用药指南项目组, 并撰写了指南制订方案。该指南由临床药师主导建立、多学科广泛参与, 严格采用世界卫生组织指南制订手册的制订步骤, 并参考美国医学研究所最新指南定义、GRADE 工具、指南研究与评价工具及卫生保健实践指南报告条目标准, 最终将基于循证医学证据完成制订。该指南将是一部高质量、临床实用性强的指南, 最终规范大剂量甲氨蝶呤临床用药, 有效指导循证药学实践。

【关键词】 循证药学; 大剂量甲氨蝶呤; 临床实践指南

【中图分类号】 R979.1; R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)02-0071-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.02.017

The development of practice guideline for clinical medication of high-dose methotrexate on the basis of evidence-based pharmacy

SONG Zai-wei^{1,2}, TAN Zhi-yuan^{1,2}, LIU Wei¹, LI You-ping³, DU Guan-hua⁴, ZHANG Xiang-lin⁵, ZHAI Suo-di¹, ZHAO Rong-sheng^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmaceutical, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Chinese Evidence-Based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Center of Drug Screening, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China; 5. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 There are terrible risks in clinical medication of high-dose methotrexate, lacking of guidance on evaluation before treatment and therapeutic drug monitoring. However, there is none of practice guideline for high-dose methotrexate medication established for clinical reference. So it is urgent to develop an evidence-based practice guideline for clinical medication of high-dose methotrexate. Based on current evidence-based pharmacy practice at Peking University Third Hospital, Pharmacy department of Peking University Third Hospital, Chinese Pharmacology Society-Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Cochrane center and Chinese GRADE center established the guideline project groups and developed the protocol of Practice Guideline for Clinical Medication of High-dose Methotrexate. Based on WHO handbook, the guideline was led by clinical pharmacists and widely involved in many disciplines. In accordance with IOM's latest definition of practice guideline, framework of GRADE instrument, AGREE II instrument and RIGHT criterion, the guideline will be formulated based on evidence. This clinical practice guideline will be of high quality and good clinical practicability to effectively guide high-dose methotrexate medication and evidence-based practice, and finally improve the healthcare quality.

【Key words】 evidence-base pharmacy; high-dose methotrexate; clinical practice guideline

【收稿日期】 2019-01-17

【作者简介】 宋再伟, 男, 硕士在读; 研究方向: 临床药学与循证药学; E-mail: songzw445@126.com

【通信作者】 *赵荣生, 男, 教授, 主任药师; 研究方向: 临床药物治疗评价、治疗药物监测与个体化治疗、循证药学研究等; Tel: (010)82265810; E-mail: zhao_rongsheng@163.com

作为循证医学 (evidence-based medicine, EBM) 的一个分支, 循证药理学 (evidence-based pharmacy, EBP) 是运用循证医学的方法学解决药学实践中的临床问题^[1-2], 即药师在药学实践中, 慎重、准确和明智地应用当前最佳证据, 与临床技能和经验相结合, 参考患者意愿, 提供符合患者需求的药学服务过程。随着临床医疗模式的发展, 药师从以药品调剂工作为主, 转变为以临床结局为导向、以患者为中心的药学服务提供者, 循证药理学也成为临床药师提高药学服务质量的有效工具。应用循证手段促进药学服务的有效路径主要包括如下步骤: 形成关键的临床问题, 证据搜集, 证据评价, 最终用于临床决策^[3]。

大剂量甲氨蝶呤 (high-dose methotrexate, HDMTX) 即给药剂量大于 $500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 主要用于急性淋巴细胞白血病、高风险淋巴瘤、骨肉瘤等疾病的治疗^[4]。目前, HDMTX 临床用药面临着较高的用药风险, 用药前评估与个体化用药等方面亟待规范。基于循证药理学思路与方法, 本文介绍了北京大学第三医院临床药师围绕大剂量甲氨蝶呤临床用药开展的循证药理学实践, 并重点介绍大剂量甲氨蝶呤临床用药指南的制订方案。

1 大剂量甲氨蝶呤临床用药与相关指南现状

1.1 大剂量甲氨蝶呤临床用药面临的问题

目前 HDMTX 临床用药面临着如下问题: ①个体差异明显, 需开展治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM): 甲氨蝶呤相关代谢酶基因存在多态性, 血药浓度易受诸多因素影响, 包括患者年龄、肝肾功能、尿液酸碱度、肿瘤类型、合并用药情况等, 给药后个体差异较大; ②用药极其复杂: HDMTX 临床用药时, 涉及水化、碱化、尿 pH 监测、输注时间标记、TDM、亚叶酸钙静脉解救、出入量记录等一系列医嘱与处置; ③用药习惯差异较大: 不同病房、医师用药时, 输注时间、TDM 方案等用药习惯存在较大差异, 如 TDM 时机与目标血药浓度缺乏统一标准与规范^[5]; ④用药风险极高: 大剂量甲氨蝶呤可能引发骨髓抑制、神经毒性、肝毒性、肾毒性、黏膜毒性、胃肠道损伤、皮肤毒性等严重不良反应, 甚至死亡。

1.2 大剂量甲氨蝶呤用药指南现状

涉及低剂量 ($<50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$) 或中等剂量 ($50 \sim$

$500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$) 甲氨蝶呤的临床治疗指南或共识 160 余部, 涉及类风湿性关节炎、炎症性肠病等免疫性疾病, 及乳腺癌、妊娠性绒毛膜上皮癌及恶性葡萄胎等肿瘤相关疾病。目前, 国内外尚无 HDMTX 临床用药指南, 涉及血液系统恶性肿瘤与骨肉瘤的相关疾病诊疗指南 10 余部, 包括日本临床肿瘤学杂志 (Japanese Journal of Clinical Oncology, JJCO) 骨肉瘤治疗指南^[6], 欧洲神经肿瘤协会 (European Association of Neuro-Oncology, EANO) 原发性中枢神经系统淋巴瘤诊治指南^[7], 美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 急性淋巴细胞白血病^[8]、B 细胞淋巴瘤^[9]、骨肉瘤^[10]等临床治疗指南。上述指南多推荐 HDMTX 作为一线或二线治疗药物, 但均未涉及具体用法用量、TDM 时机与目标血药浓度等。

2 大剂量甲氨蝶呤相关的循证药理学实践

目前 HDMTX 临床用药面临着较多问题与较高风险, 但国内外尚无用药指南可供参考。北京大学第三医院药剂科临床药师查阅了 Uptodate、临床实践指南、系统评价、临床研究等循证文献, 并最终结合北京大学第三医院 (以下简称北医三院) 血液内科临床医师与护师的临床经验, 共同制订了北医三院血液内科 HDMTX 用药手册 (下称 HDMTX 用药手册)。具体制订流程为: ①药师主导: 药剂科临床药师提出建立用药规范, 获得同意与配合; ②证据查阅: 总结既往发表过的 HDMTX 化疗方案与应用等研究, 与现有指南、系统评价等相关循证文献; ③制订规范: 医师—药师—护师联合讨论并制订规范; ④全科统一: 全科范围内先后 4 次讨论, 最终共识形成规范。最终形成的 HDMTX 用药手册对用药全流程进行规范, 包括 HDMTX 化疗前评估、水化碱化等预处理、常规给药方案及解救、TDM 及解救方案调整、毒性判定。以用药前肾功能评估为例, HDMTX 用药手册指出: HDMTX 前应评估患者肾功能, $10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} < CL_{cr} < 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时, 应将 HDMTX 剂量减少 50%; $CL_{cr} < 10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时, 应避免使用 HDMTX。

北医三院血液内科 HDMTX 用药手册有效指导了北医三院血液内科循证药理学实践, 规范了 HDMTX 临床用药, 显著改善了 HDMTX 治疗的有效性与安全性。但现行的 HDMTX 用药手册尚存在一定

的局限性。循证药学强调当前所有的最佳临床证据、药师专业技能和经验、患者意愿与价值观的三者结合,强调药师必须考虑患者的自身情况、价值观和所处环境^[11]。一方面,现行 HDMTX 用药手册未系统地进行证据检索和制订系统评价,未考虑患者意愿和价值观;另一方面,仅关注了北医三院血液内科 HDMTX 临床用药的问题,未广泛调查并征集 HDMTX 临床用药面临的临床问题。因此,现行 HDMTX 用药手册仅限于北医三院血液内科内部应用。

3 大剂量甲氨蝶呤临床用药指南制订目的与适用范围

临床实践指南 (clinical practice guideline, CPG) 作为连接研究证据与临床实践的桥梁,其最新定义是基于系统评价的证据和平衡了不同干预措施的利弊,在此基础上形成的能够为患者提供最佳保健服务的推荐意见^[12]。循证临床指南被证明是从以经验为主的传统医学转向循证医学实践的最佳途径^[13]。临床药师一方面可以通过应用循证临床指南提供用药监护和管理,另一方面可以参与到循证临床指南的制订过程中,以加强临床实践,改善患者结局,节省医疗支出^[14]。

为了在更大范围内、更好地规范 HDMTX 临床用药,由北医三院药剂科发起,经中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会批准制订大剂量甲氨蝶呤临床用药指南,并由中国循证医学中心和 GRADE (Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 中国中心提供方法学支持与指导,指南项目负责人为北医三院赵荣生教授。本指南由临床药师主导建立,医院药学、血液肿瘤学、骨肿瘤学、循证医学、药物经济学等多学科广泛参与,并基于循证医学证据制订,旨在从 HDMTX 用药前评估、预处理、常规给药方法、TDM 与亚叶酸钙解救、不良反应判定及处理等 HDMTX 用药全流程进行规范,以提高 HDMTX 使用的安全性、有效性和经济性。本指南使用人群为临床医师、临床药师和护师,目标人群为接受 HDMTX 治疗的血液恶性肿瘤患者或骨肉瘤患者。本指南已在国际实践指南注册平台注册 (<http://www.guidelines-registry.cn>),注册号 IPGRP-2017CN021。

4 大剂量甲氨蝶呤临床用药指南制订方案介绍

基于 WHO 指南制订手册^[15],本指南将严格遵循美国医学研究所 (Institute of Medicine, IOM) 最新指南定义^[16],并参考指南研究与评价工具 (appraisal of guidelines for research and evaluation, AGREE II)^[17]的评价标准,并按照加拿大医学会提出的指南制订清单 2.0 版^[18]和卫生保健实践指南报告条目 (reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)^[19]的要求制作指南计划书和正式指南文件。本指南的制订方案包括如下步骤:①指南项目组筹建,包括指导委员会、共识专家组、制订工作组、外审组;②指南注册与指南计划书撰写;③指南临床问题与结局指标的收集和遴选;④指南临床问题确定与结局指标重要性排序;⑤指南证据制作与形成,包括系统评价制订、经济学分析与证据质量 GRADE 分级;⑥患者偏好与价值观调查;⑦推荐意见决策表制作;⑧推荐意见共识;⑨推荐意见初稿外审;⑩推荐意见审定与发布;⑪指南全文撰写与发布;⑫指南传播与实施;⑬指南评价与更新。

4.1 指南项目组

指南项目组包括指导委员会、共识专家组、制订工作组、外审组。指导委员会由中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会组建成立,由临床经验丰富且具有指南制订经验的临床药师 (张相林、翟所迪)、临床医师 (石远凯)、循证医学 (李幼平)、药理学专家 (杜冠华) 构成。在充分考虑地域代表性和平衡性别因素的基础上,共识专家组由医院药学专家、血液肿瘤学专家、骨肿瘤学专家、循证医学、药物经济学专家构成。制订工作组由若干名指南发起单位具有资质的研究人员构成,并设指南秘书 1 名。指南外审组由指南的利益相关者构成,包括一线医务工作者 (临床医师、临床药师、护师)、药事管理专家、患者代表等。除参与指南外审外,外审组不以任何形式直接或间接参与指南制订。

4.2 利益声明与处理

本指南制订项目由中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会立项并提供资金支持。所有参与指南制订工作的成员均要求填写利益声明表,并对存在利益冲突的成员进行管理,存在利益冲突的成员将不得参与证据评价和推荐意见的形成过程,所有

成员的利益声明和利益冲突处理结果会在最终指南文件中以附件形式呈现。

4.3 指南临床问题与结局指标的收集和遴选

通过文献预检索,查阅 HDMTX 相关文献,对 HDMTX 用药经验丰富的临床药师、临床医师、护士进行个别访谈,对北医三院血液内科开展现场集体座谈,形成了本部指南临床问题与结局指标初稿,初稿包含 19 个临床问题与 11 个结局指标。

4.4 指南临床问题的确定与结局指标重要性的排序

临床问题共识规则:对每个问题按照重要性打分,分值为 5 分,5~1 分表示非常重要~非常不重要。4~5 分表示该问题为关键问题,必须在指南中产生推荐意见;3~4 分表示该问题为重要问题,是否在指南中产生推荐意见取决于推荐意见共识情况;1~3 分的临床问题在本指南中不予研究。结局指标共识规则:按照 GRADE 工作组推荐的方法,对结局指标按照重要性打分,分值为 9 分,7~9 分表示对决策和推荐至关重要(关键结局),4~6 分表示重要(重要结局),1~3 分表示相对次要(一般结局)^[20]。

按照上述共识规则,经指南共识专家组 3 轮德尔菲法(Delphi method)形成共识,提交指南指导委员会审定通过。最终完成了 12 个结局指标重要性排序,并形成了 23 个临床问题,其中 15 个关键问题即必须产生推荐意见,8 个重要问题即产生推荐意见与否取决于推荐意见的共识^[21]。15 个关键的临床问题涉及用药前评估、预处理、常规给药方法、治疗药物监测和亚叶酸钙解救 5 个方面。用药前评估:①HDMTX 用药前是否应测定肾功能;②HDMTX 用药前是否应测定肝功能。预处理:①HDMTX 用药时,如何进行水化;②HDMTX 用药时,如何进行碱化;③HDMTX 用药时,如何测定尿 PH。常规给药方法:针对不同适应证及患者,如何输注 HDMTX。治疗药物监测(TDM):①应用 HDMTX 时,是否有必要进行 TDM;②应该用什么方法进行 HDMTX 的 TDM;③HDMTX 血药峰浓度应该何时检测;④血液恶性肿瘤患者中,HDMTX 24 h 血药浓度目标范围为多少;⑤骨肉瘤患者中,HDMTX 24 h 血药浓度目标范围为多少;⑥HDMTX 48 h 与 72 h 血药浓度目标范围为多少。亚叶酸钙解救:①应何时开始亚叶酸钙解救;②初始亚叶酸钙

给药剂量、给药方式、给药频次如何;③根据 TDM 结果如何调整亚叶酸钙给药。

4.5 指南证据即系统评价制作

系统检索 Medline、Embase、ClinicalTrials.gov、CNKI、Wanfang data 和 Sinomed 数据库,限定语言为英文或中文。检索均限定在题目、关键词或摘要中进行,针对每个临床问题对应的特定系统评价,分别制订适用于不同数据库的检索策略。ClinicalTrials.gov 只检索有结果的研究。为保证文献的筛选标准一致,制订工作组进行了预筛选。具体实施方法为:随机挑选 100 篇题录统一筛选,汇总筛选结果并对不一致的地方进行讨论,从而明确文献的纳入排除标准。明确和统一文献的纳入排除标准后,2 名制订工作组成员按照题目、摘要和全文的逐级顺序独立进行文献筛选,然后根据预先设计的资料提取表对纳入的文献进行信息提取。若存在分歧,则咨询第三方,共同讨论解决。

4.6 指南证据质量评价

制订工作组采用 WHO 指南制订手册推荐的 GRADE 分级标准来评价各临床问题的证据质量。GRADE 分级将证据质量分为高、中、低、极低,随机对照试验开始被定为高质量证据,观察性研究开始被定为低质量的证据。在证据分级过程中,考虑 5 个降级因素:局限性、不精确性、不一致性、间接性以及发表偏倚;3 个升级因素:效应量大、剂量反应关系以及可能的混杂因素(负偏倚)^[22]。原始研究 RCT 的质量评价采用 Cochrane 协作网推荐的 RCT 质量评价标准进行。制订工作组负责证据评价、起草证据总结,经方法学家审议后在指南共识会议上进行报告。

4.7 患者偏好与价值观调查

制订工作组将对指南中特定临床问题(如:应用 HDMTX 的患者进行 TDM 的必要性)进行患者偏好与价值观的调查。调查计划在 6~10 家医院开展,拟纳入 120 例患者。将其结果汇总、分析后,反馈至共识专家组和指导委员会成员以形成推荐意见。

4.8 经济学分析

制订工作组对指南的特定临床问题(如应用 HDMTX 的患者进行 TDM 的必要性)进行经济学分析。结合系统评价的结果,评估其在不同人群中是否有经济学效应,供共识专家组和指导委员会成员

参考以形成推荐意见。

4.9 指南推荐意见共识与形成

共识专家组成员根据证据质量、患者偏好和价值观、经济学分析和利弊平衡,基于 GRADE 网格(推荐等级分数及推荐强度见表1),通过3轮德尔菲方法对推荐意见达成共识。共识规则如下:若超过50%专家选择“2”,且超过70%专家选择“2”或“1”,则该推荐意见为“强推荐”;若超过50%专家选择“2”或“1”,且少于20%专家选择“-2”或“-1”,则该推荐意见“弱推荐”;其余情况视为未达成共识^[23]。对未达成共识且必须产生推荐意见的关键问题,由指导委员会根据投票结果确定推荐意见。推荐意见达成共识后,由指南指导委员会最终审定通过。

表1 基于 GRADE 网格的推荐推荐等级分数及推荐强度

分数	干预措施的利弊平衡	对应的推荐强度
2分	利明显大于弊	强推荐
1分	利可能大于弊	弱推荐
0分	利弊相当或不确定	不确定
-1分	弊可能大于利	弱不推荐
-2分	弊明显大于利	强不推荐

4.10 指南荐意见的外审、发布及指南全文发表

指南推荐意见共识后、正式发表前,制订工作组将推荐意见交由外审组进行同行意见反馈,并在相关网站公示,接受公众反馈。回收反馈意见后,指导委员会结合反馈意见进行推荐意见的修订,确定并发布指南终版推荐意见。指南终版推荐意见形成后,制订工作组将按照 RIGHT 指南报告工作组的要求规范、系统、透明地撰写指南全文,并提交指南指导委员会审定、经中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会批准后发布。指南全文预计于2019年年底发布。将指南翻译成英文并在相关领域的期刊上发表,指南中文版解读在中文相关领域的期刊上发表。

4.11 指南的传播、实施、评价与更新

指南发布后,项目组将主要通过以下方式对指南进行传播和推广:在相关学术会议中介绍;有计划地在国内部分省份组织指南推广专场,确保临床医师、临床药师、护师能充分了解并正确应用该指

南;将中文临床指南解读放到国内常用的医学网站,如临床药师网、医纬达和丁香园等。在指南全文发布并实施2~3年后,对国内 HDMTX 用药现状进行评价,以了解指南的传播情况,评价指南实施对临床决策的影响。同时,本指南计划于2024年进行部分更新。

5 结语与展望

作为循证医学在药学领域的具体应用,循证药理学实践有望进一步提高药学服务质量、改善患者治疗结局、节省医疗支出。作为循证药理学实践的一次尝试,本部临床实践指南是中国首部抗肿瘤药物循证用药指南。基于 WHO 指南制订手册^[15],本部指南由临床药师主导建立、多学科广泛参与,并将基于循证医学证据完成。指南项目将严格遵循 IOM 最新指南定义^[16],并参考 GRADE 工具^[23]、AGREE II 工具^[17]、指南制订清单 2.0 版^[18]、RIGHT 标准^[19]。基于目前我国大剂量甲氨蝶呤临床用药所面临的具体问题,指南项目组将对当前可得的最佳临床证据进行汇总、分析和评价,并结合临床专家用药经验与经济学分析,同时充分考虑患者意愿与价值观,制订出一部高质量、临床实用性强的指南,以期规范大剂量甲氨蝶呤用药,有效指导循证药理学实践。

【参考文献】

- [1] Holdsworth G, Crampin M. A superabundance of evidence[J]. J R Soc Med, 1996, 89(5): 299.
- [2] 张伶俐, 梁毅, 胡蝶, 等. 循证药理学定义和文献的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(1): 7-13.
- [3] Al-Quteimat O M, Amer A M. Evidence-based pharmaceutical care; the next chapter in pharmacy practice[J]. Saudi Pharm J, 2016, 24(4): 447-451.
- [4] Ackland S P, Schilsky R L. High-dose methotrexate: a critical re-appraisal[J]. J Clin Oncol, 1987, 5(12): 2017-2031.
- [5] 吴东媛, 刘铎, 董梅. 我国甲氨蝶呤血药浓度监测文献分析[J]. 中国药房, 2016, 27(33): 4665-4667.
- [6] Iwamoto Y, Tanaka K. The activity of the Bone and Soft Tissue Tumor Study Group of the Japan Clinical Oncology Group[J]. Jpn J Clin Oncol, 2012, 42(6): 467-470.
- [7] Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(7): 322-332.

(下转第84页)

病,还是肺部感染)都趋于好转,故当时考虑该情况可能与新加药物(替加环素)有关,遂在肺部感染得到控制的前提下停用可疑药物。

替加环素引起低纤维蛋白原血症和凝血异常的具体机制尚不完全清楚^[7],有学者推测可能与干扰肠道菌群及维生素K合成有关^[5]或是直接干扰凝血瀑布^[6]。需要进一步积累病例数量,深入研究,增强对其潜在机制的了解。替加环素对于国内医务人员来说属于相对较新的药物,希望本病例报道能够提高临床工作中对该药潜在的引起低纤维蛋白原血症和凝血异常的重视,建议用药时密切监测凝血指标。

【参考文献】

- [1] Kyle R A, Rajkumar S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2009, 23(1): 3-9.
- [2] Kaewpoowat Q, Ostrosky-Zeichner L. Tigecycline: a critical safety review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(2): 335-342.
- [3] Pieringer H, Schmekal B, Biesenbach G, et al. Severe coagulation disorder with hypofibrinogenemia associated with the use of tigecycline[J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(10): 1063-1064.
- [4] Rossitto G, Piano S, Rosi S, et al. Life-threatening coagulopathy and hypofibrinogenemia induced by tigecycline in a patient with advanced liver cirrhosis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(6): 681-684.
- [5] Sabanis N, Paschou E, Gavrilaki E, et al. Hypofibrinogenemia induced by tigecycline: a potentially life-threatening coagulation disorder[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2015, 47(10): 743-746.
- [6] Wu X, Zhao P, Dong L, et al. A case report of patient with severe acute cholangitis with tigecycline treatment causing coagulopathy and hypofibrinogenemia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(49): e9124.
- [7] Zhang Q, Zhou S, Zhou J. Tigecycline treatment causes a decrease in fibrinogen levels[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(3): 1650-1655.
- [8] Karch F E, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review[J]. *JAMA*, 1975, 234(12): 1236-1241.
- [9] Collen D, Tytgat G N, Claeyss H, et al. Metabolism and distribution of fibrinogen. I. Fibrinogen turnover in physiological conditions in humans[J]. *Br J Haematol*, 1972, 22(6): 681-700.
- [10] Yin Z, Xu J, Li Y, et al. Transient hypofibrinogenemia due to allopurinol[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014(8): 1231-1233.
- [11] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: acute lymphoblastic leukemia (2017. V5) [EB/OL]. (2017-10-27) [2018-10-19]. <http://www.nccn.org/>.
- [12] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas (2017. V6) [EB/OL]. (2017-11-15) [2018-10-19]. <http://www.nccn.org>.
- [13] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: bone cancer (2018. V2) [EB/OL]. (2018-03-28) [2018-10-19]. <http://www.nccn.org>.
- [14] Wiffen P. Evidence-based pharmacy[M]. Oxon: Radcliffe Medical Press Ltd, 2001.
- [15] 林夏, 杨克虎, 陈耀龙, 等. 中国临床实践指南的现状与思考[J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(5): 497-500.
- [16] Al-Jazairi A S, Alharbi R. Assessment of evidence-based practice among hospital pharmacists in Saudi Arabia: attitude, awareness, and practice[J]. *Int J Clin Pharm*, 2017, 39(4): 712-721.
- [17] Emily G T. Implementing evidence-based guidelines: the role of ambulatory care pharmacists[J]. *N C Med J*, 2015, 76(4): 247-250.
- [18] 丁泓帆, 杨楠, 邓围, 等. WHO 指南制定的基本原则和方法[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(4): 471-477.
- [19] IOM (Institute of Medicine). Clinical practice guidelines we can trust[M]. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
- [20] 韦当, 王聪尧, 肖晓娟, 等. 指南研究与评价 (AGREE II) 工具实例解读[J]. *中国循证儿科杂志*, 2013, 8(4): 316-319.
- [21] Morgano G P, Davoli M, Moja L, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise[J]. *Recent Prog Med*, 2015, 106(6): 249-279.
- [22] Chen Y, Yang K, Marusic A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 3.
- [23] Brozek J L, Akl E A, Jaeschke R, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies[J]. *Allergy*, 2009, 64(8): 1109-1116.
- [24] 宋再伟, 谈志远, 李幼平, 等. 应用德尔菲法确定大剂量甲氨蝶呤临床用药指南的临床问题与结局指标[J]. *药物流行病学杂志*, 2018, 27(2): 134-138.
- [25] 丁泓帆, 常晓楠, 杨楠, 等. WHO 指南评审原则与方法[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(4): 478-481.
- [26] Jaeschke R, Guyatt G H, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive[J]. *BMJ*, 2008, 337: 744.

(本文编辑: 杨昕)

(上接第75页)

(本文编辑: 杨昕)