

· 论 著 ·

非小细胞肺癌患者化疗后骨髓抑制的影响因素分析

石亚飞, 陈伟, 曹宇, 张磊, 杨谨成, 王会凌, 蔡宇, 李春雨, 费小非, 李国辉*

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 药剂科, 北京 100021)

【摘要】目的:探讨非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制影响因素, 为化疗前对患者进行评估提供参考依据。**方法:**回顾性分析2149例化疗后非小细胞肺癌患者信息, 对骨髓抑制可能有关的因素进行单因素分析及多因素 Logistic 回归分析。**结果:**合并放疗、多周期化疗(化疗周期>4周期)为血红蛋白(合并化疗: $OR=1.452$; 多周期化疗: $OR=1.884$)、白细胞计数(合并化疗: $OR=2.242$; 多周期化疗: $OR=2.126$)、粒细胞计数(合并化疗: $OR=1.348$; 多周期化疗: $OR=1.905$)降低的危险因素; Karnofsky 功能状态(KPS)评分 ≤ 80 为血红蛋白($OR=1.770$)、血小板计数($OR=1.407$)降低发生的危险因素; 应用长春瑞滨联合铂类为血红蛋白($OR=2.468$)、白细胞计数($OR=4.827$)降低的危险因素; 应用依托泊苷联合铂类为白细胞计数($OR=2.455$)、粒细胞计数($OR=2.855$)降低的危险因素; 年龄 ≥ 65 岁, 身体质量指数(BMI) <18.5 , 肿瘤分期(TNM分期)在Ⅲ~Ⅳ期, 有骨转移为血红蛋白(OR 依次为: 1.619, 2.021, 1.388, 1.447)降低的危险因素; 应用培美曲塞联合铂类治疗可降低患者白细胞计数($OR=0.561$)、血小板计数($OR=0.319$)降低发生风险。**结论:**年龄、KPS评分、TNM分期、化疗方案、骨转移情况、放疗情况均为影响骨髓抑制发生的关键因素, 密切关注这些相关因素可为降低非小细胞肺癌患者化疗相关性骨髓抑制风险提供参考。

【关键词】非小细胞肺癌; 化疗; 骨髓抑制; 相关因素

【中图分类号】R969.3; R979.1

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2019)11-0038-07

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.11.009

Analysis of influencing factors of chemotherapy-induced myelosuppression in patients with non-small cell lung cancer

SHI Ya-fei, CHEN Wei, CAO Yu, ZHANG Lei, YANG Jin-cheng, WANG Hui-ling, CAI Yu, LI Chun-yu, FEI Xiao-fei, LI Guo-hui*

(Department of Pharmacy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, China Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Objective: To discuss the influence factors of myelosuppression in patients with non-small cell lung cancer, so as to provide a references for patients assessment before chemotherapy. **Methods:** The information of 2149 patients with non-small cell lung was retrospective analyzed, the possible influence factors were extracted using logistic regression analysis. **Results:** Merge radiotherapy and multicycle chemotherapy (cycles >4) can decrease the risk of hypochromia (merge radiotherapy: $OR=1.452$; multicycle chemotherapy: $OR=1.884$), leukocytopenia (merge radiotherapy: $OR=2.242$; multicycle chemotherapy: $OR=2.126$) and neutropenia (merge radiotherapy: $OR=1.348$; chemotherapy: $OR=1.905$). Karnofsky scores ≤ 80 was the risk factor of decreasing of hypochromia ($OR=1.770$) and thrombocytopenia ($OR=1.407$). Chemotherapy including vinorelbine and platinum was the risk factor of decreasing of hypochromia ($OR=2.468$) and leukocytopenia ($OR=4.827$). Chemotherapy including etoposide combining with platinum was the risk factor of decreasing of leukocytopenia ($OR=2.455$) and neutropenia ($OR=2.855$). Age ≥ 65 , BMI <18.5 , TNM ranking in Ⅲ~Ⅳ and bone metastasis were all the risk factors of hypochromia (the OR values are 1.619, 2.021, 1.388 and 1.447 in sequence). Permetrex combined with platinum can reduce the incidence of leukocytopenia ($OR=0.561$) and thrombocytopenia ($OR=$

【收稿日期】2019-01-11

【基金项目】首都健康保障培育研究(Z181100001618003); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-001); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2017-I2M-003); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2017-I2M-005)

【作者简介】石亚飞, 男, 药师; 研究方向: 药理学; Tel: (010)87788577; E-mail: shiyafei8891@163.com

【通信作者】*李国辉, 女, 主任药师; 研究方向: 肿瘤药学; Tel: (010)87788573; E-mail: lgh0603@126.com

0.319), compared with other chemotherapy regimens. **Conclusion:** In patients with non-small cell lung cancer, age, Karnofsky, TNM, chemotherapy, radiotherapy, and number of chemotherapy cycle were correlated with myelosuppression. Paying attention to these related factors could provide a reference for reducing the risk of chemotherapy-related myelosuppression.

【Key words】 non-small cell lung cancer; chemotherapy; myelosuppression; correlation factors

一直以来肺癌在我国发病率和病死率均居于恶性肿瘤首位,85%的肺癌为非小细胞肺癌,多数非小细胞肺癌患者就诊时已处于晚期^[1-2],限制了手术治疗,最终采用以化疗为主的治疗方式。化疗药物通过干扰肿瘤细胞的增殖而发挥控制肿瘤生长的作用,在杀伤肿瘤细胞同时对正常增殖细胞(如骨髓等)也有一定杀伤作用,临床上骨髓抑制即为多数化疗药物常见的不良反应之一,骨髓抑制的发生不仅影响患者化疗疗效,还可导致一系列并发症而危及患者生命^[3]。因此准确评估非小细胞肺癌患者骨髓抑制发生的危险因素,对患者接受更加安全有效的治疗意义重大。本研究对非小细胞肺癌化疗患者发生骨髓抑制的风险与患者情况、用药情况等相关关系进行研究,从而为降低非小细胞肺癌患者化疗相关性骨髓抑制风险提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析中国医学科学院肿瘤医院2006年1—12月在中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院住院的非小细胞肺癌患者信息,所有患者均经病理学检查确诊为非小细胞肺癌,均接受至少1个周期的化疗。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 采取回顾性分析方法,对患者病历资料专人进行查阅,记录患者的性别及首次化疗时的年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、Karnofsky功能状态(KPS)评分、肿瘤分期(TNM分期)、其他慢性病(包括慢性心血管性疾病如高血压,冠心病,脑供血不足,糖尿病等非恶性肿瘤性疾病)、骨转移情况、手术情况、放疗情况、化疗方案、化疗周期数等11项指标,筛选出化疗后骨髓抑制发生的主要危险因素。

1.2.2 判定方法 记录患者每次化疗前后的白细胞、血红蛋白、血小板及粒细胞变化情况作为结局指标,并依据WHO骨髓抑制判断标准(即血红蛋

白 $<11.0\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、白细胞计数 $<4.0\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 、粒细胞计数 $<2.0\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 或血小板计数 $<100\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)对患者骨髓抑制情况进行判断^[4],多次发生骨髓抑制者,以首次化疗方案实施阶段出现骨髓抑制作为其诊断时机。

1.3 统计分析

采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,对于二分类因素及多分类因素均采用 χ^2 检验,以判断各因素不同水平间骨髓抑制发生情况是否存在显著差异,对差异有统计学意义的因素纳入Logistic回归对影响因素进行多因素分析,其中多分类资料(化疗方案)若纳入Logistic回归会设置哑变量进行分析,以化疗方案中其他项(未联合应用化疗药)为参照。统计分析检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

共收集到病例2149例,其中男性患者1403例,女性患者746例,患者年龄28~89岁,平均年龄 (61.80 ± 10.07) 岁。

2.2 骨髓抑制发生情况

本次回顾性研究发现骨髓抑制主要表现形式白细胞计数和血红蛋白计数降低,其次为粒细胞和血小板降低。在所收集的2149例病例中白细胞计数降低患者数为1130例,占总观察患者数的52.58%;血红蛋白降低患者数为1086例,占总观察患者数的50.53%;血小板降低患者数为227例,占总观察患者数的10.56%;粒细胞降低患者数为681例,占总观察患者数的31.69%。

2.3 不同特征患者骨髓抑制情况

不同年龄、KPS评分、TNM分期、手术情况、放疗情况、化疗方案及化疗周期数的患者血红蛋白、白细胞计数、粒细胞数和血小板数降低例数不同,差异均有统计学意义,详见表1和表2。

2.4 影响骨髓抑制的多因素logistic回归分析

以单因素分析有统计学意义的因素为自变量,

以发生骨髓抑制情况为因变量,进行 logistic 回归分析,赋值情况见表3。结果显示年龄、KPS 评分、TNM 分期、化疗方案,骨转移情况,放疗情况均为影响骨髓抑制发生的关键因素(详见表4)。其中合并放疗、多周期化疗(化疗周期>4周期)可使血红蛋白、白细胞计数、粒细胞计数降低的发生比例明显增加;KPS 评分<80可使血红蛋白、血小板计数降低发生比例明显增加;应用长春瑞滨联合铂

类可使血红蛋白、白细胞计数降低的发生比例明显增加;应用依托泊苷联合铂类可使白细胞计数、粒细胞计数降低的发生比例明显增加;年龄 ≥ 65 岁, BMI<18.5, TNM 分期在Ⅲ~Ⅳ期,有骨转移可使血红蛋白降低的发生比例增加;应用培美曲塞联合铂类治疗可降低患者白细胞计数、血小板计数降低发生风险。根据影响因素对骨髓抑制影响情况(见表5)。

表1 不同特征患者血红蛋白、白细胞降低情况

因素	分类	血红蛋白			白细胞		
		例数(%)	χ^2 值	P 值	例数(%)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	<65	587(46.26)	22.691	<0.001	677(53.35)	0.730	0.393
	≥ 65	499(56.71)			453(51.48)		
性别	男	732(52.17)	4.342	0.037	720(51.32)	2.590	0.108
	女	354(47.45)			410(54.96)		
BMI($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	<18.5	56(66.67)	14.954	0.002	50(59.52)	2.674	0.445
	18.5~24.99	666(52.19)			682(53.45)		
	25~28	248(47.69)			264(50.77)		
	>28	96(44.44)			112(51.85)		
KPS	>80	527(43.41)	77.517	<0.001	595(49.01)	22.776	<0.001
	≤ 80	457(64.19)			429(60.25)		
TNM	I~II	202(41.48)	20.663	<0.001	233(47.84)	5.671	0.017
	III~IV	884(53.19)			897(53.97)		
其他慢性病*	无	772(50.13)	1.422	0.491	830(53.90)	3.760	0.052
	有	314(51.56)			300(49.26)		
骨转移情况	无	855(48.58)	14.875	<0.001	896(50.91)	10.921	0.001
	有	231(59.38)			234(60.15)		
手术情况	是	351(44.15)	20.573	<0.001	394(49.56)	4.624	0.032
	否	735(54.28)			736(54.36)		
放疗情况	是	377(62.01)	44.636	<0.001	424(69.74)	100.069	<0.001
	否	709(46.01)			706(45.81)		
化疗方案	吉西他滨联合铂类	257(63.77)	85.634	<0.001	243(60.30)	132.756	<0.001
	长春瑞滨联合铂类	99(66.00)			120(80.00)		
	培美曲塞联合铂类	290(40.00)			281(38.76)		
	紫杉醇联合铂类	285(47.74)			318(53.27)		
	依托泊苷联合铂类	48(67.61)			57(80.28)		
	多西他赛联合铂类	61(48.03)			70(55.12)		
	其他	42(55.26)			41(53.95)		
化疗周期数	1~4周期	563(44.37)	49.858	<0.001	579(45.63)	67.361	<0.001
	4周期以上	509(60.02)			541(63.80)		

注:*其他慢性病包括高血压、冠心病、脑供血不足及糖尿病等非恶性肿瘤性疾病

表2 不同特征患者粒细胞、血小板降低情况

因素	分类	粒细胞			血小板		
		例数(%)	χ^2 值	P 值	例数(%)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	<65	431(33.96)	7.407	0.006	118(9.30)	5.244	0.022
	≥65	250(28.41)			109(12.39)		
性别	男	425(30.29)	3.643	0.056	164(11.69)	5.426	0.020
	女	256(34.32)			63(8.45)		
BMI($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	<18.5	29(34.52)	1.254	0.740	12(14.29)	1.396	0.706
	18.5~24.99	413(32.37)			135(10.58)		
	25~28	156(30.00)			57(10.96)		
	>28	69(31.94)			21(9.72)		
KPS	>80	375(30.89)	3.187	0.074	108(8.90)	14.940	<0.001
	≤80	248(34.83)			104(14.61)		
TNM	I~II	135(27.72)	4.581	0.032	39(8.01)	4.351	0.037
	III~IV	546(32.85)			188(11.31)		
其他慢性病*	无	509(33.05)	4.662	0.031	54(10.00)	1.824	0.177
	有	172(28.24)			73(11.99)		
骨转移情况	无	537(30.51)	6.231	0.013	180(10.23)	1.160	0.281
	有	144(37.02)			47(12.08)		
手术情况	是	228(28.68)	5.281	0.022	68(8.55)	5.349	0.020
	否	453(33.46)			159(11.74)		
放疗情况	是	244(40.13)	27.917	<0.001	81(13.32)	6.833	0.009
	否	437(28.36)			146(9.47)		
化疗方案	吉西他滨联合铂类	135(33.50)	43.825	<0.001	54(13.4)	29.536	<0.001
	长春瑞滨联合铂类	49(32.67)			17(11.33)		
	培美曲塞联合铂类	183(25.24)			43(5.93)		
	紫杉醇联合铂类	212(35.51)			75(12.56)		
	依托泊苷联合铂类	42(59.16)			8(11.27)		
	多西他赛联合铂类	37(29.13)			15(11.81)		
	其他	23(30.26)			15(19.74)		
化疗周期数	1~4 周期	327(25.77)	55.373	<0.001	120(9.46)	3.903	0.048
	4 周期以上	349(41.16)			103(12.15)		

注: * 其他慢性病包括高血压、冠心病、脑供血不足及糖尿病等非恶性肿瘤性疾病

表3 骨髓抑制影响因素赋值表

因素	赋值
血红蛋白降低	是=1; 否=0
白细胞计数降低	是=1; 否=0
粒细胞计数降低	是=1; 否=0
血小板降低	是=1; 否=0
年龄(岁)	≥65 =1; <65 =0
性别	男=1; 女=0
BMI($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	<18.5 =1; 18.5~24.99 =2; 25~28 =3; >28 =4
KPS 评分(分)	≤80 =1; >80 =0
TNM	III~IV期=1; I~II期=0
其他慢性病(包括高血压、冠心病、脑供血不足及糖尿病等非恶性肿瘤性疾病)	有=1; 无=0
骨转移情况	有=1; 无=0
手术情况	是=1; 否=0
放疗情况	是=1; 否=0
化疗方案	吉西他滨联合铂类=1; 长春瑞滨联合铂类=2; 培美曲塞联合铂类=3; 紫杉醇联合铂类=4; 依托泊苷联合铂类=5; 多西他赛联合铂类=6; 其他(铂类单药或非铂类药物联合应用)=7
化疗周期数	4 周期以上=1; 1~4 周期=0

表 4 骨髓抑制相关因素多因素 logistic 回归分析结果

因素	血红蛋白降低		白细胞计数降低		粒细胞计数降低		血小板计数降低	
	OR	P 值	OR	P 值	OR	P 值	OR	P 值
年龄(岁)								
≥65	1.619	<0.001	-	-	0.813	0.058	1.344	0.051
性别								
男	1.078	0.474	-	-	-	-	0.776	0.127
BMI(kg·m ⁻²)								
<18.5	2.021	0.019	-	-	-	-	-	-
18.5~24.99	1.314	0.104	-	-	-	-	-	-
25~28	1.121	0.534	-	-	-	-	-	-
KPS 评分								
≤80	1.770	<0.001	1.161	0.163	-	-	1.407	0.028
TNM								
Ⅲ~Ⅳ	1.388	0.020	1.074	0.613	1.010	0.939	1.263	0.306
其他慢性病*								
有	-	-	-	-	0.824	0.080	-	-
骨转移情况								
有	1.447	0.005	1.289	0.054	1.194	0.158	-	-
手术情况								
是	0.863	0.217	0.933	0.567	0.942	0.604	0.818	0.281
放疗情况								
是	1.452	0.001	2.242	<0.001	1.348	0.004	1.221	0.225
化疗方案								
吉西他滨联合铂类	1.743	0.067	1.577	0.130	1.283	0.381	0.645	0.221
长春瑞滨联合铂类	2.468	0.009	4.827	<0.001	1.338	0.364	0.579	0.208
培美曲塞联合铂类	0.669	0.170	0.561	0.047	0.807	0.438	0.319	0.002
紫杉醇联合铂类	0.872	0.642	1.080	0.793	1.343	0.287	0.634	0.188
依托泊苷联合铂类	1.621	0.220	2.455	0.034	2.855	0.004	0.389	0.068
多西他赛联合铂类	0.983	0.960	1.200	0.592	0.961	0.903	0.553	0.170
化疗周期数								
4 周期以上	1.884	<0.001	2.126	<0.001	1.905	<0.001	1.273	0.120

注:-表示未分析。对照组分别为 <65 岁;女;>28;>80 分;Ⅰ~Ⅱ;无慢性病;无骨转移;未行手术;未化疗;其他化疗方案;1~4 周期。* 其他慢性病包括高血压、冠心病、脑供血不足、糖尿病等非恶性肿瘤性疾病

表 5 骨髓抑制影响因素表(OR 值)

影响因素	血红蛋白降低	白细胞降低	粒细胞降低	血小板降低
合并放疗	1.452*	2.242*	1.348*	
化疗周期>4	1.884*	2.126*	1.905*	
KPS 评分≤80	1.77*			1.407*
长春瑞滨联合铂类	2.468*	4.827*		
依托泊苷联合铂类		2.455*	2.855*	
年龄≥65 岁	1.619*			
BMI<18.5(kg·m ⁻²)	2.021*			
TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ	1.388*			
有骨转移	1.447*			
培美曲塞联合铂类		0.561*		0.319*

注:*表示 P<0.05

3 讨论

20 世纪 90 年代末第一代新药如紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨等与铂类联合成为指南推荐的标准一线治疗方案^[5]。近年来虽然有越来越多的靶向药物不断写入非小细胞肺癌治疗指南,但是其治疗的总生存期远未超过标准一线治疗方案,铂类药物联合三代新药化疗仍是非小细胞肺癌药物治疗的基石^[6-7]。众所周知骨髓抑制是非小细胞肺癌患者化疗过程中常见且严重的不良反应,但目前对骨髓抑制发生的相关因素尚未完全明确,准确评估非小细胞肺癌患者骨髓抑制发生的危险因素,从而有针对性的给予干预,对患者接受更加安全有效的治疗意义重大。

骨髓抑制的主要表现形式有血红蛋白降低、白细胞数降低、粒细胞数降低和血小板数降低等^[8]。本研究以此四种典型的骨髓抑制表现形式为因变量进行分析,并将可能影响因素按对骨髓抑制影响情况和影响种类的多少进行定性描述。

本研究结果显示,合并放疗、多周期化疗(化疗周期>4 周期)对骨髓抑制的影响种类较多,可使血红蛋白、白细胞计数、粒细胞计数降低的发生比例明显增加。这可能与放射线破坏骨髓细胞增殖、成熟和释放有关^[9];其次多疗程化疗会增加化疗药物的累积毒性,进而加剧骨髓抑制的发生风险。

KPS 评分 ≤ 80 、化疗药物为长春瑞滨联合铂类、依托泊苷联合铂类分别影响两种类型的骨髓抑制情况发生。其中 KPS 评分 ≤ 80 为血红蛋白和血小板降低的独立危险因素,可能与 KPS 评分降低患者化疗耐受变差有关^[10],因此 KPS 评分低的患者在化疗时更应关注自身健康状态,从而保证化疗方案安全有效。

长春瑞滨联合铂类为血红蛋白及白细胞降低的独立危险因素,依托泊苷联合铂类为白细胞及粒细胞降低的独立危险因素。这与其他研究结果类似,提示患者应用这些化疗方案时需密切关注骨髓抑制毒性^[11-12]。

年龄 ≥ 65 岁, BMI < 18.5 , TNM 分期在 III~IV 期,有骨转移可影响一种类型的骨髓抑制情况发生,均为血红蛋白降低的独立危险因素。其中年龄 ≥ 65 岁, BMI < 18.5 可能影响患者自身营养状况和造血机能,从而增加贫血发生风险;晚期肿瘤患者

由于癌细胞过度增殖更易导致患者营养不良状况发生,患者贫血发生率更高^[13];骨转移患者血红蛋白降低风险增加可能与其肿瘤细胞直接破坏骨髓正常造血组织,导致骨髓纤维化有关^[14]。

与其他化疗方案相比培美曲塞联合铂类可降低骨髓抑制发生风险,本研究 Logistic 回归分析结果显示培美曲塞和铂类白细胞及血小板降低所占比例更低。多数研究显示培美曲塞联合铂类治疗非小细胞肺癌具有较好的有效性和安全性,尤其在非鳞非小细胞肺癌领域的有效和安全性不断得到确证^[15-16]。因此推荐化疗耐受性差的患者及非鳞非小细胞肺癌患者应用培美曲塞联合铂类方案进行化疗。

综上所述,年龄、KPS 评分、TNM 分期、化疗方案,骨转移情况,放疗情况均为影响骨髓抑制发生的关键因素。其中合并放疗、多周期化疗(化疗周期>4 周期)可使血红蛋白、白细胞计数、粒细胞计数降低的发生比例明显增加;KPS 评分 < 80 可使血红蛋白、血小板计数降低发生比例明显增加;应用长春瑞滨联合铂类可使血红蛋白、白细胞计数降低的发生比例明显增加;应用依托泊苷联合铂类可使白细胞计数、粒细胞计数降低的发生比例明显增加;年龄 ≥ 65 岁, BMI < 18.5 , TNM 分期在 III~IV 期,有骨转移可使血红蛋白降低的发生比例增加;应用培美曲塞联合铂类治疗可降低患者白细胞计数、血小板计数降低发生风险。密切关注这些相关因素可为降低非小细胞肺癌患者化疗相关性骨髓抑制风险提供参考。

【参考文献】

- [1] Wan Q C, Rong S Z, Hong M Z, et al. Epidemiology of lung cancer in China[J]. Thoracic Cancer, 2015, 6: 209-215.
- [2] Zappa C, Mousa S A. Mousa. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances[J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5(3): 288-300.
- [3] Taylor S J, Langdon W Y. Sleeping through the storm: preventing myelo suppression with quizartinib[J]. Oncotarget, 2017, 8(51): 88255-88256.
- [4] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 316-323.
- [5] 李金瀚. 非小细胞肺癌的治疗: 40 年回眸与七个进展点[J]. 癌症进展, 2006(6): 479-488.
- [6] 胡毅, 陶海涛. 晚期非小细胞肺癌的药物治疗进展[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(6): 329-333.

(下转第 61 页)

者。每日用药种类越多、用药次数越频繁则用药依从性越低。老年高血压患者由于治疗方案复杂,合并疾病多,常需同时服用多种治疗药物。因此,药师应利用专业知识并结合患者自身病情特点,进行药物重整,简化药物种类,优化用药方案,尽量选择疗效好且不良反应少的长效制剂等。

综上所述,老年高血压患者合并用药种类多,对药物和疾病认知不足,用药依从性较差。药师应充分发挥专业特长,提高患者对药物的了解程度,协助患者真正认识到长期坚持遵医嘱用药的必要性,以获得最佳治疗效果,降低疾病风险和卫生保健成本。

【参考文献】

- [1] Mills K T, Bundy J D, Kelly T N, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries[J]. *Circulation*, 2016, 134(6): 441-450.
 - [2] 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1): 1-44.
 - [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015 年)[EB/OL]. (2015-06-30) [2019-06-29]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s5879/201506/4505528e65f3460fb88685081ff158a2.shtml>.
 - [4] Jneid H, Anderson J L, Wright R S, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction(updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2012, 126(7): 875-910.
 - [5] Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a Meta-analysis of prevalence and clinical consequences[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(38): 2940-2948.
 - [6] Wu J, Seiber E, Lacombe V A, et al. Medical utilization and costs associated with statin adherence in medicaid enrollees with type 2 diabetes[J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(3): 342-349.
 - [7] Cimmaruta D, Lombardi N, Borghi C, et al. Polypill, hypertension and medication adherence: the solution strategy? [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 252: 181-186.
 - [8] 王文. 中国高血压基层管理指南(2014 年修订版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2015(7): 18-40.
 - [9] 吴国顺. N 末端 B 型钠尿肽原与美国纽约心脏病学会心功能分级在心衰衰竭诊断中的相关性对比分析[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(23): 250-251.
 - [10] Morisky D E, Ang A, Krousel-Wood M, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting[J]. *J Clin Hypertens(Greenwch)*, 2008, 10(5): 348-354.
 - [11] 宋治, 陈红艳. 老年糖尿病人群抗糖尿病药物的用药依从性及影响因素[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(5): 180-182.
 - [12] Harrison T N, Derose S F, Cheetham T C, et al. Primary nonadherence to statin therapy: patients' perceptions[J]. *Am J Manag Care*, 2013, 19(4): e133-e139.
 - [13] Lapi F, Lucetforte E, Moschini M, et al. Representativeness of the "Fiesole Misurata" study database for use in pharmaco-epidemiological investigations on adherence to antihypertensive medications[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2013, 25(4): 433-445.
 - [14] Iskedjian M, Einarson T R, Mackeigan L D, et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2002, 24(2): 302-316.
- (本文编辑: 周园)
-
- (上接第 43 页)
- [7] 岳东升, 王长利. 非小细胞肺癌辅助靶向治疗进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(23): 1225-1229.
 - [8] Brigle K, Pierre A, Finley-Oliver E, et al. Myelosuppression, bone disease, and acute renal failure: evidence-based recommendations for oncologic emergencies[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2017, 21(5): 60-76.
 - [9] 范奎, 代良敏, 伍振峰, 等. 放化疗所致骨髓抑制的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 1(32): 210-214.
 - [10] Juang H J, Diamante L M. Kelly applying karnofsky performance scale in hospitalized patients for promoting rational therapy[J]. *Value Health*, 2015, 18(7): A542.
 - [11] 刘太省, 吴华, 庄贤勉, 等. 铂类联合多西他赛或长春瑞滨一线治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 4(17): 327-335.
 - [12] Wang Y, Chen J, Wu S, et al. Clinical effectiveness and clinical toxicity associated with platinum-based doublets in the first-line setting for advanced non-squamous non-small cell lung cancer in Chinese patients: a retrospective cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 940.
 - [13] Miron L, Bosanceanu M, Filimon R, et al. Clinical-epidemiological study on advanced non-small cell lung cancer[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2014, 118(2): 492-496.
 - [14] Liu L, Zhang J, Chen M, et al. Anemia and thrombocytopenia as initial symptoms of occult breast cancer with bone marrow metastasis[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2017, 96(45): e8529.
 - [15] Li X, Wei S, Chen J. Critical appraisal of pemetrexed in the treatment of NSCLC and metastatic pulmonary nodules[J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 937-945.
 - [16] Zinner R, Visseren-Grul C, Spigel D R, et al. Pemetrexed clinical studies in performance status 2 patients with non-small cell lung cancer(Review)[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(1): 13-27.
- (本文编辑: 杨昕)