

• 实践与经验 · 抗疫特约稿 •

新型冠状病毒肺炎疫情期间接受抗肿瘤治疗患者的药学监护*

胡志强, 马雪, 漆婷婷, 蒋刚, 肖洪涛, 蒋倩, 程凯[△]

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 药学部

[摘要] 目的: 探讨新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)疫情期间, 如何科学有效地降低接受抗肿瘤治疗的癌症患者被感染的风险。方法: 从临床药师和循证医学角度, 通过查阅文献、指南, 梳理肿瘤患者在 COVID-19 疫情期间的用药监护点。结果: 疫情期间肿瘤患者是 COVID-19 的易感人群, 但目前尚无针对性的预防药物。专业人员应引导肿瘤患者正确预防 COVID-19, 以加强营养、提高自身免疫力为主。同时, 可根据指南积极预防与抗肿瘤治疗相关的感染, 一旦出现发热等与 COVID-19 相似的症状时, 就应注意与抗肿瘤药物的不良反应鉴别。结论: 疫情期间抗肿瘤治疗的药学监护专业性强, 需多学科合作并不断完善。临床药师可参考本文对疫情期间抗肿瘤治疗的药学监护建议, 协助医护人员, 指导肿瘤患者科学应对疫情。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 抗肿瘤治疗; 药学监护; 循证医学

[中图分类号] R512.99; R563.1; R979.1 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.02.004

引文格式: Hu ZQ, Ma X, Qi TT, et al. Pharmaceutical care for cancer patients receiving antitumor treatment during the outbreak of Corona Virus Disease 2019 [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(2): 100-105. [胡志强, 马雪, 漆婷婷, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间接受抗肿瘤治疗患者的药学监护[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(2): 100-105.]

Pharmaceutical Care for Cancer Patients Receiving Antitumor Treatment during the Outbreak of Corona Virus Disease 2019

Hu Zhiqiang, Ma Xue, Qi Tingting, Jiang Gang, Xiao Hongtao, Jiang Qian, Cheng Kai

Department of Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Cheng Kai, E-mail: nedvedfsk@163.com

The study was supported by grants from Health Commission of Sichuan Province (NO. [2019] 30).

[Abstract] **Objective:** To explore how to effectively reduce the risk of infection in cancer patients with antitumor therapy during the outbreak of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). **Methods:** From the perspective of clinical pharmacists and evidence-based medicine, this paper reviewed the literature and guidelines for pharmaceutical care of cancer patients with antitumor treatment during the outbreak of COVID-19. **Results:** Cancer patients were susceptible during the epidemic, but there was no specific antiviral prophylaxis. Professionals should scientifically guide the prevention of COVID-19 in cancer patients and focus on strengthening nutrition and improving their immunity. In addition, professionals can prevent antitumor treatment-related infections according to the guidelines; for symptoms such as fever, adverse reactions of antitumor drugs and symptoms of COVID-19 should be differentiated. **Conclusion:** During the epidemic, the pharmaceutical care in antitumor therapy is a professional project which need multidisciplinary cooperation and continuous improvement. According to suggestions in this article, clinical pharmacists can assist clinicians, and guide cancer patients to respond to the epidemic scientifically.

[Key words] COVID-19; Antitumor therapy; Pharm-aceutical care; Evidence-based medicine

[收稿日期] 2020-02-20 [修回日期] 2020-02-24

[基金项目] *四川省医学重点学科(实验室)药学(编号:川卫发[2019]30号)

[通讯作者] [△]程凯, E-mail: nedvedfsk@163.com

自 2019 年 12 月中国湖北省武汉市发现首例感染新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)患者以来, 疫情迅速蔓延, 目前全国其他地区乃至境外都陆续出现此类疾病。国家疾病预防

控制中心已宣布将该病纳入国家“乙类”传染病,采取“甲类”传染病防控措施,国内防控形势严峻^[1]。世界卫生组织将新型冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染的肺炎命名为“COVID-19”,并将其定为国际公共卫生紧急事件^[2]。

最新一项回顾性研究分析了我国 31 个省 575 家医院 2 007 例确诊 COVID-19 的患者,其中 18 例肿瘤患者的资料显示,肿瘤患者患重症 COVID-19 的风险是非肿瘤患者的 3 倍以上[$HR = 3.56, 95\% CI (1.65, 7.69)$],近期接受化疗、手术等抗肿瘤治疗的肿瘤患者较未接受抗肿瘤治疗的肿瘤患者发展为重症的比例更高(75% vs 43%, $P = 0.003$)^[3]。肿瘤患者感染风险较高,感染发病率和死亡率更高^[4]。对此,临床上可基于指南、系统评价、随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)等循证医学证据,积极预防肿瘤患者的相关感染。但据笔者所知,目前关于 COVID-19 相关的指南和诊疗规范都缺乏针对肿瘤患者的预防措施,缺乏防疫期间肿瘤患者用药相关注意事项的文献报道。因此,本文就肿瘤患者这一易感人群如何在疫情期间最大化降低感染风险的问题,从用药监护和循证医学的角度,汇总文献资料,梳理药学监护点,引导患者正确认识 COVID-19 的预防用药,供临床药师和其他广大医务人员参考。

1 预防抗肿瘤治疗相关的感染

抗肿瘤治疗常影响免疫功能。传统化疗易引起骨髓抑制,可导致中性粒细胞缺乏伴发热(febrile neutropenia, FN)。中性粒细胞缺乏导致吞噬细胞功能缺陷,继而引发感染甚至死亡^[5]。此外,肿瘤患者需用免疫抑制剂来处理抗肿瘤治疗相关副作用,如长期大剂量使用糖皮质激素来处理免疫检查点抑制剂所致免疫相关毒性反应、放疗所致的放射性肺炎等^[6-7],导致机体抵抗病原体的能力更弱。疫情特殊时期,医院是人流的集散地,也是 COVID-19 的重灾区。接受抗肿瘤治疗的肿瘤患者出现感染时常处于居家状态,故应提前积极预防抗肿瘤治疗相关的感染,以降低患者出院后在家感染和就诊过程中暴露于 COVID-19 的风险。同时,临床药师可利用互联网平台,对患者进行线上随访和用药指导^[8]。现根据指南等循证医学证据,汇总抗肿瘤治疗相关感染的预防指征和用药。

1.1 FN 所致感染的预防

FN 定义为严重的中性粒细胞降低合并发热。

其中严重的中性粒细胞降低指患者外周中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC) $< 0.5 \times 10^9/L$ 或预计 48h 内下降至 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$;发热指口腔温度单次测定 $\geq 38.3^\circ C$ (腋温 $\geq 38.0^\circ C$) 或口腔温度 $\geq 38.0^\circ C$ (腋温 $\geq 37.7^\circ C$) 持续超过 1h^[9]。因重组人粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)可降低 FN 的发生率,缩短中性粒细胞缺乏的时间^[10],指南对进行 FN 高危方案(FN 发生率 $> 20\%$)、或中危方案(FN 发生率为 $10\% \sim 20\%$)合并 FN 发生相关患者因素者,推荐预防性使用 G-CSF,含长效制剂聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(pegylated granulocyte colony stimulating factor, PEG-G-CSF)^[11-13]。

对于符合 G-CSF 预防指征的患者,可参考指南推荐优先选择长效制剂 PEG-G-CSF,因为 PEG-G-CSF 与短效 G-CSF 相比疗效相当或更优^[14-15],具有使用方便的优势,每化疗周期仅需使用 1 次,比多次给予传统 G-CSF 维持疗效的时间更长^[13],从而减少疫情期间患者出入医院的频次和住院时间。

1.2 免疫抑制剂所致感染的预防

美国临床肿瘤学会和美国感染病学会联合发布指南建议,PD-1 抑制剂所致免疫相关毒性等需使用糖皮质激素($\geq 20mg$ /天泼尼松当量)超 1 月者,应予磺胺甲噁唑/甲氧苄啶(复方新诺明)预防耶氏肺孢子菌感染^[16]。处理放射性肺炎时,泼尼松的起始剂量为 $40 \sim 60mg/日$ (或 $1mg/kg/日$)且需缓慢减量停药,导致激素使用长达 8~12 周,亦建议预防耶氏肺孢子菌^[17]。

2 注意鉴别抗肿瘤药物不良反应与 COVID-19 症状

抗肿瘤药物治疗亦可引起发热、淋巴细胞计数减少等不良反应,与 COVID-19 有相似症状^[1]。鉴别工作需肿瘤科、呼吸与重症医学科、影像科、检验科、药学等多学科合作。现从药学视角,将与 COVID-19 症状相似的抗肿瘤药物不良反应特点及防治要点汇总。

2.1 抗肿瘤药物所致的发热(表 1)

抗肿瘤药物所致的发热包括药物热、FN 和输液反应等。药物热是指发热在用药期间发生、停用该药后消失,且经过体格检查和实验室检查后未发现引起发热的其他明显病因^[18]。药物热通常为排除性诊断,抗肿瘤药物所致药物热可能与药理作用的直接延伸反应相关。抗肿瘤药物杀灭肿瘤细胞时,

受损细胞因细胞坏死溶解而释放出各种致热性物质,导致炎症反应及细胞因子激活引起发热反应。

表 1 COVID-19 症状与抗肿瘤药物的相关不良反应对比

内容	抗肿瘤药物治疗的不良反应				COVID-19 ^[1]
	药物热 ^[18,20]	FN ^[9,11]	输液反应 ^{a[19]}	淋巴细胞计数减少 ^[4,21]	
常见抗肿瘤药物	吉西他滨、多西他赛、阿糖胞苷、博来霉素、巯嘌呤、顺铂、羟基脲、苯丁酸氮芥、柔红霉素、干扰素、L-门冬酰胺酶、长春新碱、伊立替康、伊立替康、依托泊苷、奈达铂	含多西他赛、蒽环类、环磷酰胺、异环磷酰胺、托泊替康、卡铂等方案	利妥昔单抗(77%)、曲妥珠单抗(20%~40%)、西妥昔单抗(15%)、帕尼单抗(5%)、帕博利珠单抗(3%)	糖皮质激素、嘌呤核苷类似物(甲氨蝶呤、克拉屈滨、氟达拉滨等)、抗 CD20 单抗(利妥昔单抗)、蛋白酶抑制剂(硼替佐米等)、卡铂、达卡巴嗪、表柔比星、环磷酰胺、丝裂霉素、紫杉醇、干扰素	/
特点	排除性诊断;为药理作用的直接延伸反应;发生中位时间为 0.5 天,亦常发生于化疗第 3~4 天	为一种不明原因发热,主要见于感染,但仅有 40%~60% 可明确病原菌,最常见的部位是肺;中性粒细胞缺乏出现时间为化疗后 1~2 周内,此间发热可能性高	在药物输注过程中或输注后的数小时内发生,最常见于首次或第 2 次给药时,但其发生不可预测	通常可逆,以影响 CD4 + T 细胞为主,也影响吞噬功能和(或)其他非特异性免疫功能,增加感染风险	临床表现以发热、乏力、干咳为主要表现。外周血白细胞总数正常或减低,淋巴细胞计数减少,部分患者出现肝酶、肌酶和肌红蛋白增高。需结合流行病学史、肺炎影像学特点、核酸检测。
防治要点	停用怀疑药物,发热将于停药后 48-72 小时停止	G-CSF 预防;覆盖铜绿假单胞菌的经验性抗菌药物治疗	以糖皮质激素联合地塞米松预处理预防。发生时,停药、减慢输注速率等	评估预防继发感染	缺乏特异性抗病毒治疗;对症支持治疗

注:^a 罗列可引起以发热为表现的输液反应的抗肿瘤药物。紫衫类、铂类等化疗药物所致输液反应常见,但以超敏反应为主要表现,不常引起发热,故未罗列。

FN 可发生于化疗后 1~2 周内,患者此时常居家。故在出院前,应告知出院患者,在化疗后 1~2 周内每周就近复查 1~2 次血常规,若出现严重 FN 者,可能为抗肿瘤药物所致的骨髓抑制,患者不必恐慌,应尽快就医,告知医务人员为肿瘤化疗患者,及时纠正骨髓抑制、经验性抗感染处理,避免 FN 继发败血症死亡。

抗肿瘤药物所致的输液反应尚缺乏标准定义。欧洲肿瘤内科学会指南指出,输液反应为与剂量无关、不可预测的 B 型不良反应^[19]。多数患者的输液反应程度轻微,但也可发生严重甚至致命的反应。其症状包括寒颤、发热、恶心、头痛、皮疹、瘙痒、心率及血压改变,严重者可出现全身性过敏反应。以发热为表现的输液反应常见于利妥昔单抗、曲妥珠单抗、西妥昔单抗等新型抗肿瘤药物^[19]。

抗肿瘤药物所致发热与 COVID-19 发热的鉴别要点包括:1) 抗肿瘤药物所致发热有相应的抗肿瘤药物暴露史。可仔细询问患者的药物使用情况,根据可疑药物暴露史和暴露后的发热时间进行筛查。单纯抗肿瘤药物所致发热出现的中位时间约为用药后的 0.5 天^[18],也有回顾性报道发热出现在化疗后第 3~4 天^[20]。输液反应通常发生于用药后数分钟至数小时内,绝大多数见于首次和第二次给药期

间^[19]。FN 一般发生在暴露于抗肿瘤化疗后 1~2 周内,发生时间相对较晚,但伴中性粒细胞缺乏(ANC < 0.5 × 10⁹/L)。若患者接受抗肿瘤药物 3~4 天以后出现发热且未伴中性粒细胞缺乏,考虑抗肿瘤药物所致发热可能性较小,应注意 COVID-19 筛查;2) 明确是否感染和感染何种病原。抗肿瘤药物所致药物热通常在停用暴露药物后 2~3 天发热即可消退^[18],输液反应以抗组胺药物和糖皮质激素等合理预处理可预防^[19]。两者均非感染所致,故鉴别药物热、输液反应与 COVID-19 时,可结合血象、降钙素原等感染相关指标和肺部影像学特点。FN 为不明原因发热,主要见于感染,可明确病原体最常见部位为肺^[9]。故 FN、COVID-19 均可表现为肺部感染,但 FN 以中性粒细胞缺乏为特征,感染病原体以细菌为主,早期积极应用覆盖铜绿假单胞菌的抗菌药物,如头孢他啶、哌拉西林他唑巴坦、碳青霉索类等,可有效控制发热等感染相关症状^[9,12]。而 COVID-19 患者则表现为白细胞总数正常或减低,呈病毒性感染,未合并细菌感染时抗细菌感染治疗无效。可通过血、痰液、咽拭子、下呼吸道分泌物等培养,进一步明确病原。

2.2 抗肿瘤药物所致的淋巴细胞减少(表 1)

淋巴细胞减少的常见治疗因素包括糖皮质激素

素、细胞毒性药物、放疗及抗 CD20 单抗(利妥昔单抗)、蛋白酶体抑制剂(硼替佐米等)等新型抗肿瘤药物^[4,21]。抗肿瘤药物所致淋巴细胞减少通常可逆,主要影响 CD4 + T 细胞,也影响免疫细胞的吞噬功能和(或)其他非特异性免疫功能,增加感染风险^[4,21]。因 COVID-19 亦可表现为淋巴细胞减少,需根据 COVID-19 诊断标准进行鉴别^[1]。

2.3 抗肿瘤药物所致的其他与 COVID-19 相似症状

PD-1/PD-L1 等免疫药物所致炎性相关不良反应可能会被误诊为感染性疾病^[4]。其中,免疫相关的肺炎是一种少见但有致命威胁的严重不良事件,发生率约 0.67%^[22],临床症状主要包括呼吸困难(53%)、咳嗽(35%)、发热(12%)或胸痛(7%),偶尔会发生缺氧并快速恶化以致呼吸衰竭,但也有约 1/3 的患者无任何症状,仅有影像学异常(磨玻璃结节影或斑片结节浸润影),可能在任何时间发生。相较其他免疫相关毒性,肺毒性出现的时间相对较晚,中位发生时间为 2.8 个月左右,严重者可发生于免疫治疗后的 100 天~200 天^[23-24]。因临床表现和影像学检查结果缺乏特异性,免疫相关的肺炎诊断困难,为排除性诊断,需首先考虑与肺部感染鉴别诊断^[24]。目前,免疫治疗相关指南均无免疫相关肺炎与肺部感染的鉴别建议,可参考约翰霍普金斯大学医学院研究者发表的综述文章^[24]。当怀疑免疫相关的肺炎时,建议除了询问病史和查体外,还需行支气管镜行活检或支气管肺泡灌洗,以鉴别肺部感染。同时亦可参照我国诊疗方案,综合流行病学史和核酸检测等病原学证据与 COVID-19 鉴别^[1]。

3 正确引导肿瘤患者 COVID-19 的预防

科研人员积极攻关 COVID-19,开展一系列基础

研究和临床研究^[25]。但新闻、微信、微博等媒体信息量巨大,缺乏专业背景知识的公众易因理解偏差,盲目预防用药或囤药。医务工作者可利用循证医学的思维,去伪存真,积极科普引导患者正确认识。循证医学强调以当前可获得最佳客观证据为依据,并结合医学专业经验、患者意愿等,用于临床决策。根据“证据金字塔”,体外研究、动物研究证据等级最低,严格设计 RCT、或基于此的系统评价证据等级最高^[26]。

因本次为突发事件,目前缺乏高质量的 RCT 用于 COVID-19。国家卫健委发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(以下简称“诊疗方案”)》以规范诊疗并根据研究进展更新。其中第五版强调无治疗“特效药”,可试用雾化 α-干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林^[27];在 2 月 18 日更新的诊疗方案第六版中,抗病毒治疗部分新增了磷酸氯喹和阿比多尔,仍强调所有抗病毒治疗药物为试用,均需在临床应用中进一步评价其疗效^[1],并且诊疗方案未提及预防用药。笔者检索美国临床试验注册平台(clinicaltrials.gov)和中国临床试验注册中心(ChiCTR)等临床试验平台在研的、与 COVID-19 相关的 RCT 研究(截止至 2 月 19 日),发现涉及的抗病毒药物包括洛匹那韦/利托那韦、氯喹、阿比多尔、干扰素,以及诊疗方案未推荐的瑞德西韦、羟氯喹、达芦那韦/考比司他(Darunavir /Cobicistat)、ASC09F 等。所有抗病毒药物均处于临床试验中,且用于治疗而非预防。其中目前仅瑞德西韦两项 RCT 采用安慰剂、双盲的研究设计(表 2 为 clinicaltrial.gov 部分,ChiCTR 在研的临床研究已于其官网汇总,可见 <http://www.chictr.org.cn/index.aspx>)。医务工作者可关注临床试验的动态,获取最新的证据,指导临床实践。

表 2 COVID-19 抗病毒治疗在研 RCT 研究(clinicaltrial.gov *)

注册编号	研究设计	试验阶段	COVID-19 程度	年龄(岁)	研究药物	样本量	拟开始时间	预计完成时间	主要结局指标
NCT04252664	RCT (双盲)	3 期	轻中度	≥18	瑞德西韦 vs 安慰剂	308	2020.2.5	2020.4.27	临床康复时间
NCT04257656	RCT (双盲)	3 期	重症	≥18	瑞德西韦 vs 安慰剂	452	2020.2.6	2020.5.1	临床改善时间
NCT04255017	RCT (开放)	4 期	未限制	≥18	阿比多尔 + 标准治疗 vs 奥司他韦 + 标准治疗 vs 洛匹那韦/利托那韦 + 标准治疗 vs 标准治疗	400	2020.2.1	2020.6.1	疾病缓解率; 肺部康复时间
NCT04254874	RCT (开放)	4 期	未限制	≥18	阿比多尔 vs 阿比多尔联合雾化 α 干扰素	100	2020.2.1	2020.7.1	疾病缓解率; 肺部康复时间

(转下表)

(续上表)

注册编号	研究设计	试验阶段	COVID-19 程度	年龄 (岁)	研究药物	样本量	拟开始时间	预计完成时间	主要结局指标
NCT04260594	RCT (开放)	4 期	未限制	18 - 75	阿比多尔 + 标准治疗 vs 标准治疗	380	2020. 2. 7	2020. 12. 30	病毒转阴率
NCT04261270	RCT (开放)	3 期	未限制	18 ~ 55	ASC09F + 奥司他韦 vs 利托那韦 + 奥司他韦 vs 奥司他韦	60	2020. 2. 1	2020. 7. 1	综合不良结局率
NCT04261907	RCT (开放)	/	未限制	18 ~ 75	ASC09F/利托那韦 vs 洛匹那韦/利托那韦	160	2020. 2. 7	2020. 6. 30	综合不良结局率
NCT04252274	RCT (开放)	3 期	未限制	儿童, 成人 含老人	达芦那韦/考比司他 + 标准治疗 vs 标准治疗	30	2020. 1. 30	2020. 12. 31	病毒清除率
NCT04261517	RCT (开放)	3 期	未限制	≥ 18	羟氯喹 + 标准治疗 vs 标准治疗	30	2020. 2. 6	2020. 12. 31	病毒清除率; 危重症率

注: ChiCTR 数据, 截至 2 月 19 日官网站已汇总于 <http://www.chictr.org.cn/uploads/documents/2020/02/19/60d21135115f429eae4a161738ee485b.xlsx>

由于缺乏针对性的预防用药, 包括肿瘤患者在内的广大公众仍应以自身积极预防为主, 注意减少接触风险, 经常洗手或消毒, 减少外出, 戴口罩, 不参加群体性活动, 并且规律作息, 开展合适的个人体育锻炼。针对肿瘤患者, 中国抗癌协会指出, 增强免疫力、规避免疫抑制、减少接触风险是肿瘤患者预防 SARS-CoV-2 感染的重要原则^[28]。除减少接触风险外, 中国抗癌协会还强调肿瘤患者应加强营养, 增加摄入蛋白质丰富食物如蛋、奶、鱼、肉、豆类及坚果等, 增加摄入新鲜蔬菜和水果, 并且在平时的基础上加量。另外, 还建议肿瘤患者每天口服营养补充 (不少于 500 大卡), 并且优先选择高能量密度、高蛋白质的肠内营养剂等^[28]。

4 总 结

COVID-19 疫情期间, 肿瘤患者是易感人群, 应重视肿瘤患者的防护。面对突发疫情, 作为临床实践重要参与者, 临床药师应借助互联网平台, 提供合理用药科普, 告知患者目前尚无 COVID-19 预防“特效药”, 避免盲目预防用药。除采取减少接触、外出戴口罩、注意手卫生、规律休息、适当锻炼等一般防护措施外, 肿瘤患者还应注意加强营养、提高自身免疫力。此外, 临床药师还应积极协助一线临床医护, 提供合理用药建议, 对于接受抗肿瘤治疗的患者, 应仔细评估 FN 等治疗相关感染风险, 积极预防感染。注意鉴别抗肿瘤药物不良反应与 COVID-19 症状。

本文仅以临床药师视角, 利用循证医学思维, 探讨疫情期间抗肿瘤治疗的癌症患者的药学监护, 难免有不足之处。抗肿瘤治疗相关的药学监护专业性强, 对临床专业技能和药学知识综合应用的要求高, 更需多学科合作, 不断完善。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审, 达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] 国家卫生健康委员会. 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第六版) [Z]. 2020-02-19.
- [2] World Health Organization. Coronavirus disease 2019 [EB/OL] [2020-2-18]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- [3] Liang WH, Guan WJ, Chen RC, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China [J]. Lancet, 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- [4] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prevention and treatment of cancer-related infections, Version 1. 2019 [EB/OL]. [2020-02-18]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
- [5] Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients [J]. Cancer, 2006, 106(10): 2258-2266.
- [6] 王绿化, 傅小龙, 陈明, 等. 放射性肺损伤的诊断及治疗 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2015, 24(1): 4-9.
- [7] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 158-168.
- [8] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于在疫情防

- 控中做好互联网诊疗咨询服务工作的通知[Z]. [2020-02-18]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/ec5e345814e744398c2adef17b657fb8.shtml>
- [9] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5):353-359.
- [10] Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis[J]. Support Care Cancer, 2002, 10(3):181-188.
- [11] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(17):876-882.
- [12] National Comprehensive Cancer Network(NCCN). Hematopoietic Growth Factors, Version 2. 2020 [EB/OL]. [2020-02-18]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growth-factors.pdf.
- [13] 马军, 朱军, 徐兵河, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)临床应用中国专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(7):271-274.
- [14] 徐兵河, 田富国, 喻璟瑞, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防乳腺癌和非小细胞肺癌患者化疗后中性粒细胞减少的多中心随机对照Ⅲ期临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(1):23-27.
- [15] Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, et al. Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: A systematic review[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(2):525-545.
- [16] Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(30):3043-3054.
- [17] Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation pneumonitis[J]. Clin Chest Med, 2017, 38(2):201-208.
- [18] Patel RA, Gallagher JC. Drug fever[J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(1):57-69.
- [19] Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. Ann Oncol, 2018, 29(S4):iv260.
- [20] Ogawara D, Fukuda M, Ueno S, et al. Drug fever after cancer chemotherapy is most commonly observed on posttreatment days 3 and 4[J]. Support Care Cancer, 2016, 24(2):615-619.
- [21] Gergely P. Drug-induced Lymphopenia: Focus on CD4+ and CD8+ cells[J]. Drug Saf, 1999, 21(2):91-100.
- [22] Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: A systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7):1008-1019.
- [23] 中国临床肿瘤学会(CSCO). 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019.
- [24] Suresh K, Naidoo J, Lin CT, Danoff S. Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer: Benefits and pulmonary toxicities[J]. Chest, 2018, 154(6):1416-1423.
- [25] Xiang YT, Li W, Zhang QG, et al. Timely research papers about COVID-19 in China, 2020[J]. Lancet, 2020, doi:10.1016/S0140-6736(20)30375-5.
- [26] 李幼平. 实用循证医学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019.
- [27] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[Z]. [2020-02-04].
- [28] 中国抗癌协会. 关于肿瘤患者预防新型冠状病毒感染的专家建议[EB/OL]. [2020-02-04]. <http://www.caca.org.cn/system/2020/02/04/020022724.shtml>