·指南与共识·

乳腺癌靶向PI3K/Akt/mTOR抑制剂合理用药管理专家共识

《乳腺癌靶向PI3K/Akt/mTOR抑制剂合理用药管理专家共识》编写组

中图分类号 R979.1;R730.5 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408(2025)11-1289-12
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.11.01

摘 要 目的 为规范磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂在乳腺癌治疗中的合理使用,为药师开展同质化药物治疗管理提供参考。**方法** 采用名义群体法,由内容专家(临床医学、药学)和方法学专家(循证医学、统计学、医学伦理学)组成多学科编写团队,通过系统检索、分析、归纳制定共识初稿。采用问卷方式收集外审专家审阅意见,对专家意见进行修改,形成本共识定稿。**结果** 本共识以PI3K/Akt/mTOR抑制剂的药物治疗管理全过程为主线,包含信息收集、治疗方案评估、药学干预模块,重点针对疗效评估、药物选择、安全性、相互作用和依从性提出7个临床问题并形成8项推荐意见。**结论** 本共识为药师开展PI3K/Akt/mTOR抑制剂用于乳腺癌的治疗管理提供了全面指导,有助于提高患者治疗效果,降低不良反应发生率,确保患者用药安全有效。

关键词 磷脂酰肌醇3激酶;蛋白激酶B;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;信号通路抑制剂;乳腺癌;用药指导;药学监护

Expert consensus on rational medication management of targeted PI3K/Akt/mTOR inhibitors in breast cancer

Writing Group of *Expert Consensus on Rational Medication Management of Targeted PI3K/Akt/mTOR Inhibitors in Breast Cancer*

ABSTRACT OBJECTIVE To promote the rational use of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors in breast cancer treatment and provide guidance for pharmacists to implement homogeneous medication therapy management. **METHODS** A multidisciplinary panel comprising content experts (clinical medicine, pharmacy) and methodological experts (evidence-based medicine, statistics, medical ethics) was assembled using the Nominal Group Technique. A draft consensus was developed through systematic literature retrieval, analysis, and synthesis. External reviewers evaluated the draft via questionnaire-based feedback and revisions were incorporated to finalize the consensus. **RESULTS** This consensus framework focuses on the medication therapy management process of PI3K/Akt/mTOR inhibitors with information collection, treatment regimen evaluation and pharmaceutical intervention structure modules. Seven critical issues and eight evidence-based recommendations were addressed, including efficacy assessment, drug selection, safety, drug interactions, and adherence. **CONCLUSION** This consensus offers comprehensive medication guidance on PI3K/Akt/mTOR inhibitors in the treatment of breast cancer for pharmacists, aiming to enhance therapeutic effectiveness in patients, reduce the incidence of adverse reactions, and ensure the safe and effective use of medications.

KEYWORDS phosphatidylinositol-3-kinase; protein kinase B; mammalian target of rapamycin; pathway inhibitors; breast cancer; medication guidance; pharmaceutical care

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,其发病率随着年龄的增长而增加,且内源性雌激素暴露、良性乳腺增生、乳腺密度升高和相关家族史都会增加乳腺癌的风险[1]。国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer,IARC)公布的来自全球185个国家/地区的女性乳腺癌统计数据(GLOBOCAN 2022)显示,我国是乳腺癌高发国家之一(中国、印度、巴西、美国、日本),且发病年龄主要集中于30～59岁[2]。我国乳腺癌年发病人数为35.72万,发病率为51.17/10万;年死亡人数7.5万,死亡率为10.86/10万[3]。尽管发病率较高,但有效的预防和干预措施可以使女性乳腺癌患者的生存率得到明显改善[4]。

磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase,PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B,Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路主要由PI3K、Akt、mTOR 3个作用分子构成,可将细胞外和细胞内的信号整合起来,从而在细胞代谢和生存过程中发挥核心调控的作用[5]。PI3K/Akt/mTOR

第一作者 任天舒:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:sz_pharm@163.com

通信作者 赵庆春:主任药师。研究方向:临床药学、天然药物化学。E-mail:zhaoqingchun1967@163.com

（简称“PAM”）信号通路在多种癌症中被异常激活，可增强肿瘤细胞的增殖、生长和对化疗、免疫治疗药物的抵抗[6]。约40%的激素受体阳性（hormone receptor positive，HR^+）/人表皮生长因子受体2阴性（human epidermal growth factor receptor 2 negative，$HER2^-$）乳腺癌患者携带*PI3KCA*突变基因，这是乳腺癌内分泌治疗失败的重要原因，而PAM抑制剂（PAM inhibitor，PAMi）的研发是$HR^+/HER2^-$晚期乳腺癌治疗的重要里程碑[7]。目前，已有多项临床前和临床研究证实了PAMi用于乳腺癌的疗效。其中，PI3K抑制剂阿培利司（alpelisib）和伊那利塞（inavolisib）、Akt抑制剂卡匹色替（capivasertib）、mTOR抑制剂依维莫司（everolimus）已被美国FDA批准用于$HR^+/HER2^-$晚期乳腺癌的临床治疗[8—11]，依维莫司于2022年2月在我国获批新增乳腺癌适应证，伊那利塞和卡匹色替分别于2025年3月、4月在我国获批上市。可见，未来PAMi将为晚期乳腺癌患者提供更多临床选择。

研究显示，在当前医疗环境下，药师作为药物治疗的专业人员，在合理用药过程中发挥着重要作用，其积极干预有助于准确评估药物治疗方案、确保患者获得最佳治疗效果、提高患者的用药依从性、减少药物不良反应的发生、降低患者死亡率、减轻患者经济负担[12—14]。然而，PAMi在乳腺癌领域的临床应用尚处于起步阶段，关于如何保障用药安全、解决治疗相关问题，尚未形成明确的药物管理实施规范。为了推进PAMi临床合理使用，规范药师对应用PAMi的乳腺癌患者实施药学监护的过程，肿瘤医师与临床药师共同制定了本专家共识。

1　共识制定

本共识由中国人民解放军北部战区总医院作为牵头单位，组织国内27家三级甲等医院和高等院校的专业人员成立共识制定专家团队，包括内容专家（临床医学、药学）和方法学专家（循证医学、统计学、医学伦理学），均为副高级以上职称。专家组成员多次采用线上和线下相结合的会议形式审定修改共识初稿和讨论证据质量。共识发表前，由核心发起专家通过问卷的方式请外审专家审阅，内容遵循中国临床实践指南评价体系（AGREE-China）评分细则，对专家意见进行修改，最终形成了本共识定稿。本共识在国际实践指南注册与透明化平台完成注册（注册编号为PRERARE-2025 CN047）。

本共识以药物治疗实施过程为基本框架进行编写。针对患者治疗方案中的具体问题，编写组前期进行了系统回顾和荟萃分析[15]，通过参考国内外临床研究、临床指南和专家共识，结合我国患者具体诊疗现状制定本共识，并采用GRADE（Grading of Recommendations Assessment，Development Evaluation）方法对证据质量和推荐强度进行分级，具体分级标准见表1。

本共识主要围绕乳腺癌患者治疗的关键问题，以PAMi用于乳腺癌的疗效及安全性为主要考察指标，从药师角度出发，收集患者的一般资料、疾病信息和药物治疗信息，以更精准地判断患者疗效、发现潜在用药风险并尽早提出用药指导。具体管理流程见图1，药物治疗管理记录单见图2。

表1　GRADE证据质量和推荐强度分级

项目	证据等级	描述	研究类型
证据分级	高级证据（A）	非常确信真实的效应值接近效应估计值	RCT、质量升高2级的观察性研究
	中级证据（B）	对效应估计值有中等强度的信心：真实值有可能接近估计值，但仍存在二者大不相同的可能性	质量降低1级的RCT、质量升高1级的观察性研究
	低级证据（C）	对效应估计值确信程度有限：真实值可能与估计值大不相同	质量降低2级的RCT、观察性研究
	极低级证据（D）	对效应估计值几乎没有信心：真实值很可能与估计值大不相同	质量降低3级的RCT、质量降低1级的观察性研究、系列病例观察、个案报道
推荐强度	强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利	
	弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当	

RCT：随机对照试验（randomized controlled trial）。

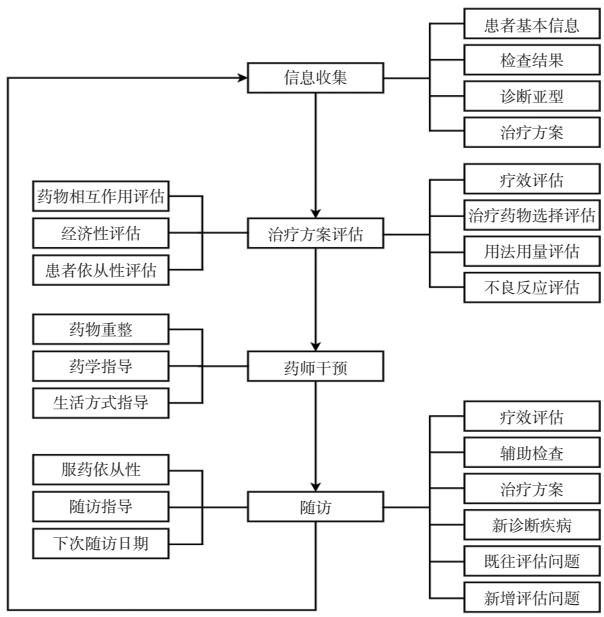

图1　乳腺癌患者药物治疗管理流程

2　临床推荐意见分析

2.1　疗效评估

临床问题1：如何判断PAMi用于晚期乳腺癌患者的疗效？何时停药及调整方案？

推荐意见：基于乳腺癌相关诊疗指南的证据，对于晚期乳腺癌患者，应以影像学检查为主要依据，辅以肿瘤标志物的动态监测来判断疾病是否进展[16—17]；对于骨转移等不可测量的病灶，需结合临床症状、肿瘤标志物和影像学表现进行综合评估；当肿瘤累及脏器时，需对可反映肿瘤负荷的指标（如疼痛、体重、功能状态等症状和体征）进行评估。如果肿瘤病灶没有缩小或病情没有得到控制，肿瘤标志物水平仍持续升高或没有下降至预期水平，则表明治疗不足，需要停药或及时调整抗肿瘤治疗方案[18]（证据级别A，强推荐）。

疗效评价参照实体肿瘤疗效评价标准1.1（Re-

PI3K/AKT/mTOR抑制剂药物治疗管理记录单

填表日期：　　年　　月　　日

一、信息收集

1 患者基本信息　姓名：_____；性别：_____；年龄：_____；联系方式：_____；
住院号/门诊号：_____；诊断日期：_____；
身高/体重：_____；既往病史_____；过敏史_____；
主要症状：_____；

2 检查结果　影像学检查结果（超声、钼靶X线、MRI）：_____；
组织学检查结果：_____；
免疫组化标记（ER、PR、HER-2、Ki-67）：_____；
肿瘤标志物（CA15-3、CEA等）_____；
遗传学及其他检查结果：_____；

3 诊断亚型　☐ Luminal A乳腺癌；☐ Luminal B乳腺癌
☐ 三阴性乳腺癌；☐ HER-2阳性（HR阳性）乳腺癌
分期结果：_____；

4 治疗方案　药物治疗详情：_____；
（PI3K/AKT/mTOR抑制剂及合并用药信息，包括药物名称、剂量、用药频率、起止日期、副作用、更换药物原因等）

二、治疗方案评估

5 疗效评估　☐ PR（肿瘤缩小≥30%且在四周后重复评估确认则达到部分缓解）
☐ CR（疾病完全缓解，没有新的可见病变出现，肿瘤标志物超过1个月的时间都是正常的，没有出现其他的变化）
☐ PD（肿瘤增大≥20%或出现新发肿瘤病灶则达到疾病进展）
☐ SD（肿瘤缩小或增大程度介于部分缓解和疾病进展之间则达到疾病控制）

6 药物选择评估　适应证评估：_____；
限制用药评估：_____；

7 用法用量评估　☐ 合理；☐ 不合理

8 不良反应评估　☐ 一般；☐ 严重；采取措施：_____；

9 相互作用评估　是否存在不良相互作用：☐ 是；　☐ 否

10 经济性评估　是否具有经济性：☐ 是；　☐ 否

11 患者依从性评估　☐ 规律服药；　☐ 间断服药；　☐ 停止服药

三、药师干预

12 药物重整　药师意见：_____；

13 药学指导　_____；

14 生活方式指导　饮食指导_____；运动方式指导_____；

四、随访

15 疗效评估　☐ 评估：☐ CR　☐ PR　☐ SD　☐ PD（评估日期：_____）
☐ 未评估

16 辅助检查　☐ 无异常
☐ 有异常：_____（检测日期：_____）
☐ 未检查

17 治疗方案　☐ 无变化　☐ 有变化：_____；

18 新诊断疾病　☐ 无　☐ 有：_____；

19 既往评估问题　☐ 无　☐ 有：既往评估时间_____；问题_____；解决情况_____；

20 新增评估问题　☐ 无　☐ 有：_____；

21 服药依从性　药物名称：_____　☐ 规律服药；☐ 间断服药；☐ 停止服药；

22 随访指导　_____；

23 下次随访日期　_____。

图2　药物治疗管理单

sponse Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1，RECIST 1.1）[19]：与基线相比，（1）肿瘤缩小≥30%且在4周后重复评估确认，则达到部分缓解（partial response，PR）；（2）所有靶病灶完全消失，则达到完全缓解（complete response，CR）；（3）肿瘤增大≥20%或出现新发肿瘤病灶，则达到疾病进展（progressive disease，PD）；（4）肿瘤缩小或增大程度介于PR和PD之间，则达到疾病控制（stable disease，SD）。肿瘤标志物包括癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）、糖类抗原15-3（carbohydrate antigen 15-3，CA15-3）、循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）、循环肿瘤细胞（circulating tumor cells，CTC）等，均能反映肿瘤的活跃程度[20—21]。其中，ctDNA还可用于乳腺癌的早期复发监测和治疗结果预测，对晚期乳腺癌患者的预后有重要价值[22]。

临床问题2：转移性乳腺癌患者是否推荐进行ctDNA和CTC检测？

推荐意见：推荐在治疗前后进行ctDNA和CTC监测。ctDNA在转移性乳腺癌患者治疗反应和生存时间方面具有预测潜力，动态监测CTC数量有助于评估抗肿瘤治疗效果和优化治疗策略[23—24]。对于无相关检测条件的医院，可依托外部检测机构检测（证据级别A，强推荐）。

ctDNA可用于晚期乳腺癌的疗效评估，通过检测血液中的肿瘤特异性突变，帮助识别潜在的肿瘤；治疗后ctDNA浓度下降通常表示疗效良好，而浓度增加可能提示疾病进展[25]。ctDNA的检测方式主要为液体活检[26]：（1）数字聚合酶链式反应（digital polymerase chain reaction，dPCR）——通过抽取外周血进行样本收集，使用相应试剂盒提取血浆中的DNA，利用dPCR技术检测特定的肿瘤突变。（2）二代测序技术（next-generation sequencing，NGS）——ctDNA的NGS可用于动态评估肿瘤治疗的效果，ctDNA中肿瘤驱动基因相关变异丰度变化的监测可用于判断肿瘤治疗应答[27]。

对于晚期乳腺癌患者，CTC数量与其预后密切相关，较高的CTC数量通常预示着较差的预后[28]。CTC可帮助临床评估肿瘤的转移潜能，提供有关肿瘤生物学的信息[29]。ctDNA和CTC的检测为癌症的疗效监测和个性化治疗提供了重要工具[30]。CTC的检测方式为细胞分离技术（密度梯度离心、免疫磁珠分离、微流控技术、膜过滤法）及细胞鉴定分析（显微镜观察、流式细胞术、分子生物学分析）[31]。

2.2　治疗药物选择

乳腺癌患者PAMi的选择需充分考虑适应证评估和限制用药两个方面。若患者未满足适应证就用药，则判断为不适当用药；若患者使用PAMi时存在禁忌证或用药者为特殊人群，则判断为存在限制用药。

2.2.1　适应证评估

用药前，临床应充分评估患者的肿瘤及自身状况，包括肿瘤分子分型、病理学分期、组织学分级及患者既往乳腺癌治疗信息，并遵循PAMi适应证合理选择抗肿瘤药物。PAMi的国内外获批适应证见表2。

临床问题3：哪类乳腺癌患者适用PAMi治疗？

推荐意见：PAMi适用于$HR^+/HER2^-$晚期乳腺癌患者。

（1）基于BYLieve研究结果，对于细胞周期蛋白依

表2　PAMi的国内外获批适应证

药物名称	美国FDA批准适应证[32-35]	NMPA批准的适应证
阿培利司	内分泌治疗失败的HR⁺、HER2⁻、*PIK3CA*基因突变的晚期或转移性乳腺癌成人患者	未获批
伊那利塞	联合哌柏西利和氟维司群用于治疗在辅助内分泌治疗期间或完成治疗后复发的*PIK3CA*基因突变、HR⁺、HER2⁻局部晚期或转移性乳腺癌成人患者	同美国FDA批准适应证
卡匹色替	与氟维司群联用治疗伴一种或多种*PIK3CA*或*Akt1*或*PTEN*突变的HR⁺、HER2⁻的局部晚期或转移性乳腺癌成人患者，患者在辅助治疗期间或之后12个月内复发，或转移性患者曾接受至少一种内分泌治疗后出现进展	同美国FDA批准适应证
依维莫司	联合依西美坦用于治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败的绝经后HR⁺、HER2⁻晚期女性乳腺癌患者	同美国FDA批准适应证

NMPA：国家药品监督管理局（National Medical Products Administration）。

赖性激酶4/6（cyclin-dependent kinases 4/6，CDK4/6）抑制剂治疗失败伴*PIK3CA*基因突变患者，可选择内分泌治疗联合阿培利司[36-37]（证据级别A，强推荐）。

（2）根据CAPItello-291研究，对于伴或不伴Akt通路（*PIK3CA*、*Akt1*、*PTEN*）突变，可选择氟维司群联合卡匹色替[38]（证据级别A，强推荐）。

（3）基于INAVO-120研究，对于内分泌治疗耐药伴*PIK3CA*基因突变患者，临床可选择伊那利塞联合哌柏西利和氟维司群[39-40]（证据级别A，强推荐）。

（4）根据BOLERO-2、PrE0102研究及中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）相关指南，对于他莫昔芬治疗失败的患者，临床可选择依维莫司联合芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitor，AI）；对于非甾体类AI（来曲唑、阿那曲唑）治疗失败的患者，临床可选择依维莫司联合甾体类AI（依西美坦）；对于甾体类AI（依西美坦）治疗失败的患者，临床可选择依维莫司联合氟维司群[17,41-42]（证据级别A，强推荐）。

（5）当临床无更好治疗方法，需要超说明书使用PAMi时，应严格依据循证医学证据，证据采纳顺序依次为：其他国家或地区的药品说明书，国际权威组织或协会发布的诊疗指南或规范，国家级学会发布且经国家卫生健康委员会认可的诊疗指南、规范等[43]（证据级别A，强推荐）。

BYLieve是一项多中心、开放性的单臂Ⅱ期临床研究，该研究共包含3个队列，其中A、B队列共纳入253例患者，分别评估了阿培利司联合氟维司群或来曲唑在既往接受内分泌联合CDK4/6抑制剂治疗失败的*PIK3CA*基因突变、HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者中的疗效。结果显示，A队列患者的中位无进展生存期（median progression-free survival，mPFS）、中位生存期（median overall survival，mOS）分别为8.0、27.3个月，B队列患者的mPFS、mOS分别为5.6、29.0个月，两队列患者均从阿培利司联合内分泌治疗中获益[36-37]。

CAPItello-291是一项全球性的Ⅲ期RCT，旨在评估卡匹色替联合氟维司群用于AI治疗失败的伴或不伴Akt通路（*PIK3CA*、*Akt1*、*PTEN*）突变的HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者的疗效。该研究共纳入708例患者，结果显示，与氟维司群单药相比，联合卡匹色替可显著延长患者的mPFS[7.2个月 vs. 3.6个月，风险比（hazard ratio，HR）=0.60，95%置信区间（confidence interval，CI）为0.51～0.71，$P<0.001$]。基于中国队列（134例）的亚组分析结果显示，与氟维司群单药（2.8个月）相比，联合卡匹色替可显著延长患者的mPFS至6.9个月（HR=0.51，95%CI为0.34～0.76）。中国人群与总人群具有相同的获益趋势。CAPItello-291研究的总生存期（overall survival，OS）结果尚未成熟，但已展现获益趋势[38]。

INAVO-120是一项全球性的Ⅲ期RCT，该研究共纳入325例*PIK3CA*基因突变、HR⁺/HER2⁻的局部晚期或转移性乳腺癌患者，其在辅助内分泌治疗期间或治疗完成后12个月内出现进展，其中亚洲人群占比38.2%。该研究评估了伊那利塞联合哌柏西利和氟维司群较哌柏西利联合氟维司群在上述人群中的疗效。结果显示，伊那利塞联合治疗可显著延长患者的mPFS（15.0个月 vs. 7.3个月，HR=0.43，95%CI为0.32～0.59，$P<0.001$）。亚组分析显示，伊那利塞联合治疗也可显著延长了亚洲人群组的无进展生存期（progression-free survival，PFS）。INAVO-120研究的OS结果尚未成熟，但已展现获益趋势[39-40]。

BOLERO-2是一项Ⅲ期RCT，该研究共纳入724例经非甾体类AI治疗失败的绝经后HR⁺/HER2⁻转移或局部晚期乳腺癌患者。结果表明，与依西美坦单药治疗相比，依维莫司联合依西美坦可显著延长患者的mPFS（7.8个月 vs. 3.2个月，HR=0.45，95%CI为0.38～0.54，$P<0.000\ 1$）[41]。

PrE0102是一项Ⅱ期RCT，该研究共纳入131例AI耐药的绝经后HR⁺/HER2⁻转移性乳腺癌患者。结果表明，与氟维司群单药相比，依维莫司联合氟维司群可显著延长患者的mPFS（10.3个月 vs. 5.1个月，HR=0.61，95%CI为0.40～0.92，$P=0.02$）[42]。

临床问题4：如何通过基因检测来指导PAMi的精准治疗？

推荐意见：对于内分泌治疗耐药的HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者，推荐尽早取血浆ctDNA或肿瘤组织样本进行*PIK3CA*、*Akt1*、*PTEN*突变基因检测，根据基因突变类型，合理选用PAMi（证据级别A，强推荐）。

根据SOLAR-1及真实世界研究，*PIK3CA*基因突变位点包括外显子7、9、20突变（E542K、C420R、Q546E/R、H1047L/R/Y、E545A/D/G/K）已明确与临床疗效相关；此外，携带*PIK3CA*基因突变位点R38C、Q75E、N345K、G106_108del和N345K/N1044K的患者也可能从阿培利司的治疗中获益[44-45]。因此，对于存在以上位点突变的患者，可选择阿培利司进行治疗（证据级别A，强推荐）。

基于EAY131-Y研究，*Akt1*基因E17K位点突变患者可从卡匹色替的治疗中获益[46]。对于此类患者，建议选择卡匹色替联合方案（证据级别A，强推荐）。

2.2.2　限制用药

临床问题5：特殊人群应用PAMi的注意事项有什么？

推荐意见：对于药品说明书未明确的特殊用药人群，建议临床综合评估其治疗获益与风险，并充分考虑患者治疗意愿后谨慎用药；用药时需根据患者耐受性及不良反应适当调整剂量。

（1）老年期（≥65岁）：需要谨慎使用PAMi，用药期间临床需密切监护其用药安全[32—35]（证据级别A，强推荐）。

研究表明，老年患者（≥65岁）使用阿培利司后3～4级高血糖发生率较＜65岁患者高（44% vs. 32%），且与＜75岁患者相比，≥75岁老年人群高血糖和3～4级高血糖的发生率均有所升高（74% vs. 66%；56% vs. 36%）。老年患者（≥65岁）使用伊那利塞后因不良反应而需调整剂量或中断治疗的比例高于＜65岁患者（79% vs. 68%）。老年患者（≥65岁）使用卡匹色替后3～5级不良反应发生率及永久停药发生率高于＜65岁患者（57% vs. 36%；23% vs. 8%）。老年患者（≥65岁）使用依维莫司导致治疗终止的比例高于＜65岁患者（33% vs. 17%）[32—35]。

（2）妊娠期：PAMi具有潜在生殖毒性，建议孕妇禁用[32—35]（证据级别D，强推荐）。

（3）哺乳期：PAMi可分泌至乳汁中影响母乳喂养儿童的发育，建议治疗期间以及末次给药后1～2周内不进行母乳喂养[32—35]（证据级别D，强推荐）。

（4）育龄期：由于PAMi具有损害胎儿发育和患者生育能力的潜在风险，建议育龄期女性及有育龄期女性伴侣的男性患者采取有效避孕措施[32—35]（证据级别D，强推荐）。哺乳期和育龄期患者用药说明见表3。

表3　哺乳期和育龄期患者用药说明

药物名称	哺乳期	育龄期
阿培利司[32]	建议治疗期间以及末次给药后1周内不进行母乳喂养	建议女性在治疗期间以及末次给药后1周内采取有效的避孕措施，男性患者在治疗期间和末次给药后1周内使用避孕套和有效的避孕措施
卡匹色替[33]	建议女性在治疗期间不进行母乳喂养	建议女性在治疗期间以及末次给药后4周内采取有效的避孕措施，男性在治疗期间和末次给药后16周内采用避孕套并采取有效的避孕措施
依维莫司[34]	建议治疗期间以及末次给药后2周内不进行母乳喂养	建议育龄期女性在依维莫司治疗期间以及结束治疗后8周内应采取有效的避孕措施，正在使用依维莫司的男性不能尝试生育
伊那利塞[35]	建议治疗期间以及末次给药后1周内不进行母乳喂养	建议具有生育潜力的女性在治疗期间和末次给药后1周内采用有效的非激素避孕措施，有育龄女性伴侣的男性患者在治疗期间和末次给药后1周内采取有效的避孕措施

（5）肝功能不全：肝功能不全不影响阿培利司的体内暴露量，使用时无需调整剂量。伊那利塞用于轻度肝功能不全患者时，无需调整剂量；但尚无在中、重度肝功能不全患者中的使用经验，临床需谨慎使用。卡匹色替用于轻度肝功能不全患者时无需调整剂量；用于中度肝功能不全患者时，建议监测其不良反应，并根据不良反应进行剂量调整；尚无在无重度肝功能不全患者中的使用数据，临床需谨慎使用。依维莫司用于肝功能不全患者时，应按如下方式调整剂量——①轻度肝功能不全：7.5 mg，每天1次，口服；如果不能耐受，则减少至5 mg，每天1次，口服。②中度肝功能不全：5 mg，每天1次，口服；如果不能耐受，则减少至2.5 mg，每天1次，口服。③重度肝功能不全：经评估后，若患者预期获益大于风险，则按2.5 mg，每天1次，口服，但不可超过该剂量（证据级别B，强推荐）。

研究表明，与肝功能正常的患者（11例）相比，中度肝功能不全患者（6例）的阿培利司药时曲线下面积（area under curve，AUC_{last}）降低了约27%[几何均值比（geometric mean ratio，GMR）为0.726，90%CI为0.487～1.08]，达峰浓度（c_{max}）降低了约17%（GMR为0.833，90%CI为0.530～1.31）；重度肝功能不全患者（6例）的阿培利司AUC_{last}提高了26%（GMR为1.26，90%CI为0.845～1.87），两者c_{max}相当（GMR为1.00，90%CI为0.636～1.58）[32,47]。

基于INAVO120和GO39374研究，伊那利塞在轻度肝功能不全患者（111例）中的暴露量与正常患者（224例）相比，差异无统计学意义[AUC_{0-t}、c_{max}和谷浓度（c_{min}）的GMR分别为0.986、1.010、0.970，90%CI分别为0.934～1.040、0.955～1.060、0.902～1.040]。但目前尚无该药在中、重度肝功能不全患者中的相关药动学研究[11,33]。

基于CAPItello-291和D3614C00007等研究，与肝功能正常患者（505例）相比，卡匹色替在轻度（268例）或中度（7例）肝功能不全患者中的AUC_{ss}（剂量标准化比值分别为1.05、1.17，90%CI分别为1.01～1.10、0.94～1.47）、c_{max}（剂量标准化比值分别为1.05、1.13，90%CI分别为1.01～1.09、0.93～1.36）的差异均无统计学意义。但目前尚无该药在重度肝功能不全患者中的相关药动学研究[10,34]。

基于KOVARIK等研究，与肝功能正常患者（13例）相比，轻度（6例）、中度（9例）和重度（6例）肝功能不全患者单次口服依维莫司的暴露量分别增加了1.8、3.2和3.6倍。中度肝功能不全患者（8例）与正常患者（8例）相比，单次口服2 mg的依维莫司的表观清除率降低了53%[（9.1±3.1）L/h vs.（19.4±5.8）L/h]，半衰期延长了84%[（79±42）h vs.（43±18）h][35,48]。

（6）肾功能不全：轻度肾功能不全患者使用PAMi无需调整给药剂量。中度肾损伤会增加伊那利塞在体内的暴露量，建议将起始剂量调整为6 mg，每天1次，口服；其他PAMi无需调整剂量。重度肾功能不全患者可选择依维莫司，且无需调整剂量；尚无其他PAMi在重度肾功能不全患者中的使用数据，临床需谨慎使用（证据级别B，强推荐）。

基于Royer等[49]群体药动学（population pharmacokinetics，POP PK）结果，轻度或中度肾功能不全患者（117例）无需调整阿培利司的给药剂量；目前缺乏关于重度

肾功能不全[肌酐清除率(creatinine clearance,CLcr)<30 mL/min]患者的相关数据,该类患者应谨慎使用阿培利司。

基于INAVO120和GO39374研究,与肾功能正常患者(185例)相比,伊那利塞在轻度肾功能不全患者(124例)中的暴露量无显著差异(AUC、c_{max}和c_{min}的GMR分别为1.10、1.11、1.11,90%CI分别为1.05～1.16、1.06～1.17、1.03～1.18);中度肾功能不全患者服用伊那利塞的AUC较正常患者高73%;此外,针对重度肾功能不全患者(CLcr<30 mL/min)的研究正在进行中(研究方案编号为GP44944)[11,33]。

基于CAPItello-291和D3614C00007等研究,与肾功能正常患者(424例)相比,卡匹色替在轻度(267例)、中度(85例)肾功能不全患者中的AUC_{ss}(剂量标准化比值分别为1.01、1.16,90%CI分别为0.97～1.06、1.08～1.24)、c_{max}(剂量标准化比值分别为1.01、1.16,90%CI分别为0.97～1.05、1.09～1.23)均无显著差异[9,34]。

2.3 不良反应评估

药品不良反应评估通常包括识别判断、处置措施、风险防范等。首先,应充分理解PI3K/Akt/mTOR信号通路的正常生理功能,从而准确识别PAMi使用过程中可能发生的不良反应;其次,针对已经发生的不良反应,临床应及时采取合理有效的解救措施,必要时进行多学科联合会诊。PAMi的常见不良反应的临床特征及处理措施见表4,药品安全性常规监测指标和监测周期[50—57]见表5。

临床问题6:临床治疗过程中需要重点关注的PAMi特征性不良反应是什么?

临床研究中,PI3K抑制剂阿培利司相关的常见不良反应包括血糖升高、血肌酐升高、腹泻、皮疹、淋巴细胞计数下降等。其中,血糖升高最为常见,通常发生于用药后1～2个月内,可通过血糖管理措施予以控制;当阿培利司剂量降至200 mg时,可以很大程度减少高血糖的发生,且通常停药后,患者的高血糖是可逆的。伊那利塞的主要不良反应包括中性粒细胞减少、血小板减少、高血糖、口腔炎,其中高血糖和口腔炎发生率略高,但通过支持治疗和剂量调整均可管理。

Akt抑制剂卡匹色替的不良反应为腹泻、皮疹、恶心、疲劳和呕吐。其中,腹泻是最常见的,通常发生在治疗早期,患者首次出现腹泻的中位时间是8 d,通常为1～2级,只有约一半的腹泻患者需要止泻治疗。遂建议尽量避免空腹服用卡匹色替,同时进行饮食调整,避免摄入辛辣刺激的食物和饮料;如上述方式不能缓解,可进行止泻治疗。

mTOR抑制剂依维莫司常见的不良反应包括口腔黏膜炎、感染、皮疹、乏力、腹泻和食欲下降。口腔黏膜炎是该药治疗过程中需特别关注的不良反应;除此之外,还需定期监测肾功能和糖脂代谢相关指标。建议临床在开始依维莫司治疗前监测患者肾功能,包括血尿素氮、尿蛋白或血肌酐,并定期复查,特别是对于存在潜在进一步肾功能损伤风险因素的患者。

目前,PAMi不良反应数据多来源于上市前临床研究,但由于临床患者的复杂性,该类药物应用于临床后,需进一步开展关于安全性的真实世界研究。

临床问题7:血糖异常是PI3K抑制剂较为常见的不良反应,用药期间如何进行血糖管理?

推荐意见:无基础疾病的人群,建议在药物治疗前后监测血糖水平,监测指标、周期及频率详见表4;对于有糖尿病病史、糖耐量异常的高危患者,建议提前控制血糖,并根据临床情况优化降糖药物,若患者血糖控制不佳,建议应尽早请内分泌专科医师会诊,给予相应处理措施。对于PAMi相关的高血糖,降糖药物可首选二甲双胍,另外SGLT2抑制剂、噻唑烷二酮类(thiazolidinedione,TZDs)降糖药、胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)类似物用于治疗PAMi相关高血糖也有效,必要时可使用胰岛素控制血糖(证据级别A,强推荐)。

PI3K抑制剂影响血糖的发生概率高于其他类PAMi。关于PI3K抑制剂阿培利司的SOLAR-1研究显示,患者高血糖发生率为65%,3级或4级高血糖的发生率分别为32.7%和3.9%[58]。另外一项来自美国的单中心回顾性研究报道了阿培利司相关高血糖症发生及治疗情况,结果显示,阿培利司相关高血糖症发生的中位时间为服药后16 d,所有级别的高血糖发生率为61.5%,3级为22.7%,4级为6.5%[59]。一项有关伊那利塞的Ⅲ期临床试验显示,患者高血糖发生率为58.6%,3级或4级高血糖发生率分别为5.6%和0;在体重指数(body mass index,BMI)≥30.0 kg/m^{2}的患者中,高血糖发生率为65.5%,而在BMI<30.0 kg/m^{2}的患者中,高血糖发生率为56.8%[38]。

Akt抑制剂卡匹色替和mTOR抑制剂依维莫司致高血糖的发生率相对较低。在CAPItello-291研究中,使用卡匹色替患者的高血糖发生率为2%,且≥3级的高血糖较为罕见[60]。一项Meta分析结果显示,依维莫司导致血糖升高不良反应的发生率与原发肿瘤类型相关,在肾细胞癌患者中发生率最高(27.2%,95%CI为22.2%～32.8%),而在乳腺癌患者中发生率最低(3.3%,95%CI为1.3%～8.2%)[61]。

2.4 相互作用评估

PAMi相互作用评估的重点是分析药物与其他药物或食物发生不良相互作用的风险,并给出相应的用药调整建议。

2.4.1 阿培利司

阿培利司在人体内主要经细胞色素P450 3A4酶(cytochrome P450 3A4,CYP3A4)代谢,卡马西平等CYP3A4强诱导剂可使阿培利司的体内代谢加快,血药浓度降低,进而减弱其药效学活性和临床疗效;反之,克

表4　PAMi的常见不良反应的临床特征及处理措施

不良反应	临床特征	不良反应严重程度	处理措施
高血糖	空腹血糖升高，糖化血红蛋白升高	1级：FPG水平>ULN～160 mg/dL（>ULN～8.9 mmol/L）	不需要调整剂量：首先，调整饮食结构，给予低碳水化合物饮食，加强锻炼；采用适当的医学治疗并进行监测；考虑开始或强化口服降糖治疗，例如二甲双胍
		2级：FPG水平>160～250 mg/dL（>8.9～13.9 mmol/L）	不需要调整剂量：首先，调整饮食结构，给予低碳水化合物饮食，加强锻炼；启动或加强二甲双胍治疗；加用SGLT2抑制剂或其他降糖药物；如果在适当的降血糖治疗下，FPG降至≤160 mg/dL（≤8.9 mmol/L），则以相同剂量水平重新开始本品治疗，并维持已开始或强化的降糖治疗；FPG未降至≤160 mg/dL（≤8.9 mmol），需将剂量降低1级，并遵循关于FPG值的具体建议
		3级：FPG水平>250～500 mg/dL（>13.9～27.8 mmol/L）	暂时中断治疗：首先，调整饮食结构，给予低碳水化合物饮食，加强锻炼；启动或加强二甲双胍治疗；加用或继续SGLT2抑制剂或降糖药物，直至高血糖好转；给予静脉补液，并考虑适当的治疗（如干预电解质或酮症酸中毒或高渗紊乱）；如果经适当的降血糖治疗，FPG降至≤160 mg/dL（≤8.9 mmol/L），则恢复至低一级别的剂量水平；如果经适当的降血糖治疗，FPG未降至160 mg/dL（≤8.9 mmol/L），建议咨询内分泌科有经验的医师，可能需要永久停止治疗
		4级：FPG水平>500 mg/dL（>27.8 mmol/L）	中断治疗：启动或加强适当的降血糖治疗，给予静脉补液，并考虑适当的治疗（如干预电解质或酮症酸中毒或高渗紊乱），根据临床需要复查FPG；如果FPG降至≤500 mg/dL（≤27.8 mmol/L），则遵循关于3级FPG值的具体建议；如果确认FPG>500 mg/dL（>27.8 mmol/L），则永久停止治疗
肝毒性	转氨酶升高通常发生在开始服药的前12周	1～2级：转氨酶>3～5倍ULN、胆红素>1.5～3倍ULN	可维持当前剂量，每周监测转氨酶水平直至恢复正常
		3级：转氨酶>5～20倍ULN、胆红素>3～10倍ULN	应暂停使用，直到所有肝功能监测正常后重新再开始降低剂量应用
		4级：转氨酶>20倍ULN、胆红素>10倍ULN	永久停止使用该药物
皮疹	皮肤反应	1～2级：覆盖面积<BSA的30%，且没有感染的证据	建议密切监测，开始使用润肤剂，必要时口服非镇静性抗组胺药及外用类固醇治疗
		3～4级：覆盖面积>BSA的30%或有证据表明存在感染	启动或加强局部或全身性皮质类固醇和口服抗组胺药治疗；对3级及以上的皮肤反应，建议停止PAMi药物的使用，且再次使用前应征求皮肤科及药学专家的建议
腹泻、结肠炎	通过免疫介导的结肠炎最初为水样、血性腹泻，并且对抗肠动力药物不响应	1级：大便次数增加（每天少于4次），造瘘口排出物轻度增加，对日常生活无影响	无需调整剂量，迅速评估其他病因，并应根据需要启动药物治疗及监测
		2级：大便次数增加（每天4～6次），造瘘口排出物中度增加，借助于工具的日常生活活动受限	迅速评估其他病因；需启动或加强适当的药物治疗及检测，建议暂停PAMi治疗，直至腹泻恢复至≤1级，恢复至相同剂量
		3～4级：大便次数增加（每天≥7次），造瘘口排出物重度增加，需要住院治疗；自理性日常生活活动受限，甚至对生命安全造成威胁，需紧急治疗	迅速评估其他病因；需启动或加强适当的药物治疗及检测，如果症状改善至≤1级，则降低1个剂量水平重新开始治疗；如果症状未改善至≤1级，则永久停用本品；如果出现4级以上腹泻应永久停用
非感染性肺炎	持续性咳嗽、血氧饱和度下降，用力时呼吸困难，或出现间质浸润	1级：无症状，只是临床或诊断上的观察发现（CT），无需干预治疗	无需调整剂量，排除感染，密切监测
		2级：有症状，需要药物干预治疗，不影响日常生活活动	考虑中断治疗。行胸部CT检查排除感染，并考虑皮质类固醇治疗直至症状缓解至≤1级，以低剂量依维莫司重新开始治疗；如果4周内没有恢复则终止治疗
		3级：有严重症状，影响日常生活，需要吸氧	中断治疗。行胸部CT检查排除感染，并考虑皮质类固醇治疗直至症状缓解至≤1级，再以低剂量依维莫司重新开始治疗；行肺功能检查、支气管镜检查伴支气管肺泡灌洗和（或）活检；如果再次治疗后又出现3级不良反应，考虑终止治疗
		4级：出现危及生命的呼吸功能受损，需要紧急干预治疗（如气管切开术或插管）	终止治疗。行胸部CT检查排除感染并考虑给予皮质类固醇治疗；行肺功能检查、支气管镜检查伴支气管肺泡灌洗和（或）活检
高血压	血压升高	2级：140～159/90～99 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）	建议用适当的药物进行降压治疗，同时考虑到患者可能有其他的并发症
		3级：>160/100 mmHg，但没有证据表明存在末端器官损伤或危及生命的后果	应在早期开展降血压治疗（不晚于1周）
		严重：>200/110 mmHg或有证据表明存在末端器官损伤	应立即停止该类药物治疗，并考虑住院治疗，直到血压得到控制。血压控制目标还应考虑到任何已有的并发症（如冠状动脉疾病、糖尿病）和严重的血小板减少症，这些患者易患高血压性脑出血
口腔黏膜炎	边界清晰、被红晕环绕的灰色椭圆形口疮样溃疡	1级：无症状或轻微症状，无需干预治疗	无需调整剂量，用不含酒精的水或盐水漱口
		2级：中度疼痛，不影响吞咽，需要进食改良后的食物	暂时中断治疗，直至症状恢复至≤1级，以相同剂量重新开始治疗。如果再次出现2级口腔黏膜炎，中断治疗直至症状恢复至≤1级，再以低剂量重新开始治疗；采用局部止痛口腔治疗（如苯佐卡因、氨苯丁酯、盐酸丁卡因、薄荷脑或苯酚），酌情合理使用局部皮质类固醇
		3级：重度疼痛，吞咽受影响	暂时中断治疗，直至症状恢复至≤1级，以低剂量重新开始治疗；采用局部止痛口腔治疗（如苯佐卡因、氨苯丁酯、盐酸丁卡因、薄荷脑或苯酚），酌情合理使用局部皮质类固醇
		4级：有危及生命的后果，需要紧急干预治疗	终止治疗；采用适当的医学治疗
机会性感染	易感染细菌、真菌、病毒或原虫，包括机会致病菌导致的感染；杰氏肺囊虫及巨细胞病毒的机会性感染		应迅速开始相应的治疗并考虑中断或停止治疗，积极抗感染治疗。PAMi使用中应进行传染病监测，并采取相应的预防措施。对巨细胞病毒状态应每月进行评估，有巨细胞病毒血症或末端器官损伤（如肝炎、肠炎、肺炎、视网膜损伤）症状的患者，应终止使用治疗
其他不良反应	过度口渴、排尿次数增加、尿量增加、食欲增加及体重减轻等	1～2级	不需要调整剂量，应根据临床需要启动适当的药物治疗和监测
		3级	中断治疗
		4级	永久停止治疗

FPG：空腹血糖水平；SGLT2：钠-葡萄糖协同转运蛋白2；BSA：人体表面积；ULN：参考值上限。

拉霉素等CYP3A4强抑制剂会使阿培利司的血药浓度升高，引发不良反应[32，62]。同时，阿培利司本身会抑制CYP2C9的活性，使华法林、格列美脲等药物（经CYP2C9代谢）代谢减慢，药效活性和临床疗效减弱。此外，乳腺癌耐药蛋白（breast cancer resistance protein，BCRP）抑制剂可通过抑制BCRP而使阿培利司的外排减少、血药浓度升高，从而导致患者中毒风险增加。相关药物及注意事项见表6。

表5　PAMi不良反应管理

监测指标	常规开始用药前	监测周期
血糖	FPG、糖化血红蛋白	前2周，至少每周监测1次FPG，2周后至少每4周监测1次FPG；每3个月监测1次糖化血红蛋白；FPG、糖化血红蛋白的监测频次需要根据临床情况，实施个体化监测方案
血脂	胆固醇、甘油三酯	至少每3个月定期检查血脂，包括空腹血清胆固醇和空腹甘油三酯等指标
肝功能指标	转氨酶（谷丙转氨酶和谷草转氨酶）、胆红素	前3个月每2周检测1次，随后3个月每1周检测1次，此后每1～3个月检测1次
肾功能指标	血尿素氮、尿蛋白或血肌酐	定期复查肾功能（血尿素氮、尿蛋白或血肌酐）以评估肾功能损伤的风险因素；对于风险较高的患者，应密切监测
血压	治疗开始前应控制血压＜140/90 mmHg	在治疗的第1周进行监测，随后根据患者血压情况制定监测方案
感染指标	彻底治疗已经存在的感染	呼吸道症状（咳嗽、呼吸急促、发热）、体温、感染指标监测（血常规、C反应蛋白、降钙素原、病原学检查、影像学检查）
血液学指标	全血细胞计数	定期复查全血细胞计数（白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞等）
神经精神指标	在药物使用前，应注意筛查患者的精神病史，特别注意具有双相障碍或抑郁症史的患者	检查情绪的变化，以及自杀等想法

表6　阿培利司和其他药物联合使用的注意事项

联合用药类型	药品名称	不良影响及注意事项
CYP3A4强诱导剂	卡马西平、恩杂鲁胺、地塞米松、苯妥英、利福平等	使阿培利司血药浓度降低、药效减弱，无法达到临床预期治疗效果，需避免联用
CYP3A4强抑制剂	克拉霉素、伏立康唑、酮康唑、伊曲康唑、利托那韦、洛匹那韦、茚地那韦等	使阿培利司血药浓度升高、药效增强，不良反应发生风险增加，应避免联用；若联用，需密切监测腹泻、口腔炎以及高血糖等不良反应
BCRP抑制剂	环孢素、利托那韦、伊马替尼、奥美拉唑、泮托拉唑等	
CYP2C9底物	格列本脲、格列美脲、苯妥英、华法林、氯沙坦、厄贝沙坦、托拉塞米、布洛芬、塞来昔布、美洛昔康、吡罗昔康、环磷酰胺、异环磷酰胺等	阿培利司会使这些药物的血药浓度降低、药效减弱，无法达到临床预期治疗效果，需避免联用

2.4.2　卡匹色替

卡匹色替在人体内主要经CYP3A4代谢，作为CYP3A4的作用底物，卡马西平等CYP3A4强诱导剂与酮康唑等CYP3A4强抑制剂会引起上述类似阿培利司的药动学和药效学改变，产生不良的药物相互作用[34]，联用时需注意。相关药物及注意事项见表7。

表7　卡匹色替和其他药物联合使用的注意事项

联合用药类型	药品名称	不良影响及注意事项
CYP3A4强诱导剂	卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、利福平、利福布汀、阿帕鲁胺、圣约翰草等	使卡匹色替血药浓度降低、药效减弱，无法达到临床预期治疗效果，需避免联用
CYP3A4强抑制剂	酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、奈非那韦、利托那韦、克拉霉素、茚地那韦、沙奎那韦、西柚或西柚汁等	使卡匹色替血药浓度升高、药效增强、不良反应发生风险增加，需避免联用并密切监测血糖水平、腹泻以及皮肤反应等不良反应发生。如果无法避免同时使用，则将卡匹色替的剂量减少至320 mg，每天2次（相当于每日总剂量为640 mg），连续4 d，然后停用3 d

2.4.3　依维莫司

依维莫司在人体内主要经CYP3A4代谢，其作为CYP3A4的作用底物，与阿培利司相似，与CYP3A4强诱导剂和强抑制剂合用时可能存在同样的药动学和药效学改变。此外，如酮康唑、红霉素等部分药物，会抑制药物外排泵P糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp），使依维莫司血药浓度升高，增加不良反应的发生风险[35]，故应谨慎联用。相关药物及注意事项见表8。

表8　依维莫司和其他药物联合使用的注意事项

联合用药类型	药品名称	不良影响及注意事项
CYP3A4强效诱导剂	卡马西平、恩杂鲁胺、地塞米松、苯妥英、苯巴比妥、利福平等	使依维莫司血药浓度降低、药效减弱，无法达到临床预期治疗效果，需避免联用；如果无法避免同时使用，可考虑5 mg剂量递增，从10 mg起，递增至20 mg，每天1次；后期若强诱导剂停服，需将本品恢复至合用前剂量
CYP3A4和/或P-gp强效抑制剂	酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、克拉霉素、茚地那韦、利托那韦、阿扎那韦、奈法唑酮等	依维莫司应避免与CYP3A4和/或P-gp强效抑制剂联合；与CYP3A4和/或P-gp中效抑制剂合用，推荐2.5 mg，每天1次；后期通过观察患者状态，剂量可增至5 mg，每天1次；若停服中效抑制剂，在本品增至正常用法用量前推荐经过2～3 d洗脱期
CYP3A4和/或P-gp中效抑制剂	氨普那韦、呋山那韦、阿瑞匹坦、红霉素、氟康唑、维拉帕米、地尔硫草、环孢素等	

2.4.4　伊那利塞

伊那利塞在人体内主要经CYP3A4代谢[33]，与卡匹色替类似，不建议将该药与CYP3A4强诱导剂和强抑制剂同时使用，以免出现类似的不良相互作用。相关药物及注意事项见表9。

表9　伊那利塞和其他药物联合使用的注意事项

联合用药类型	药品名称	不良影响及注意事项
CYP3A4强诱导剂	卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、利福平、利福布丁、阿帕鲁胺、圣约翰草等	使伊那利塞血药浓度降低、药效减弱，无法达到临床预期治疗效果，需避免联用
CYP3A4强抑制剂	酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、奈非那韦、利托那韦、克拉霉素、茚地那韦、沙奎那韦、西柚或西柚汁等	使伊那利塞血药浓度升高、药效增强、不良反应发生风险增加，需避免联用并密切监测高血糖水平、腹泻和口腔炎等不良反应的发生

评估建议：在进行药物相互作用评估时，当存在不适当联合用药时判断为存在不良相互作用，需避免使用或密切监测相关不良反应（强推荐）。

2.5　依从性评估

目前，已上市的PAMi为口服制剂，而口服抗肿瘤药物治疗依从性差可能会对患者的临床结局产生负面影响[63]，所以临床应针对使用PAMi治疗的患者开展依从性评估。在对患者进行依从性评估时，要充分考虑患者的用药情况，可通过专业的用药依从性量表、电话访谈、书写服药日记等主观测量以及血药浓度监测（适用于依维莫司[64]）、药片计数法、医疗记录查询、服药监控系统查询等客观测量进行综合评估[65]，分析影响患者依从性的原因（患者自身因素、治疗相关因素等），制定个体化方案以提升患者依从性。具体实施措施[66—67]见表10。

表10　提升患者依从性的具体措施

原因	策略	具体措施
患者缺乏用药安全性知识	加强患者教育	明确药物治疗的获益，消除患者对不良反应的顾虑；增强药师的作用，加强患者药物知识教育
治疗费用	降低经济负担	结合经济性评估选择恰当的药品
患者健忘/粗心大意	给予患者用药提醒	加强随访，制作患者服药日历，使用远程医疗、移动应用程序和电子日记提醒患者
患者情绪不良	开导患者	线下或者线上与患者之间进行沟通，适当提供给患者良好的情绪价值，给予患者心理和社会支持

推荐意见：在对患者进行依从性评估时，要充分考虑患者的用药情况，针对患者依从性差的原因制定个体化方案，提高患者用药的依从性（证据级别A，强推荐）。

2.6 PAMi治疗相关问题的药学干预

药学干预对于提高患者用药依从性、提升药物治疗效果、减少严重药物不良反应的发生具有积极意义[68—69]。药学干预涵盖用药合理性评估、用药咨询、用药教育、用药方案调整建议等一系列专业化药学服务。

2.6.1 处方管理

对于晚期乳腺癌患者，药师可以提出关于营养、心理、运动、疼痛等干预意见，具体如下。

（1）营养干预：均衡饮食，保证足够的蛋白质和热量摄入，以维持体重和营养状态；对于依维莫司或阿培利司可能引起的高血糖，建议低糖饮食；对于接受内分泌治疗的患者，建议补充钙和维生素D，以预防骨质疏松和骨折风险。

（2）心理干预：提供个体化的心理关怀和支持治疗，帮助患者应对焦虑和抑郁。

（3）运动干预：适当的体力活动可以帮助管理体重和血糖水平，建议患者根据自身情况选择适宜的运动方式，如散步、瑜伽或游泳。

（4）疼痛管理：定期评估患者的疼痛程度，选择合适的镇痛药物，如非甾体抗炎药、阿片类药物或辅助镇痛药物（抗抑郁药、抗癫痫药）。

（5）姑息治疗：根据患者疾病进展和累及脏器情况制定个体化姑息治疗方案，以提高患者治疗舒适度，提高患者生活质量。

2.6.2 药物重整

药师应提供明确的药物重整意见，包括药物适应证与患者选择[70]；评估患者是否选择合适的PAMi，根据其耐受性、不良反应以及药物间相互作用等调整PAMi的剂量；评估药物可获得性与成本-效益。

2.6.3 用药教育

患者用药教育应涉及药物的基本信息、服用方法、不良反应与注意事项、储存与保管要求等方面内容[71—72]。药师应整理药学指导单发放给患者。

2.6.4 长期随访

晚期乳腺癌患者的总体中位生存时间为2～3年，其间患者还会有心血管疾病、骨代谢异常、焦虑抑郁等伴随疾病出现，随访时需要观察其血脂变化以评估心血管疾病风险，通过骨密度检测对患者的骨质疏松风险进行评估干预，通过问卷调查评估患者心理状态并进行适当干预[73]。在此过程中，药师作为医疗团队的成员之一，应主动指导患者用药，提供持续性药学服务，提高患者生活质量。随访内容和时间建议包括：乳腺超声检查，每6个月1次；乳腺X线检查，每年1次；胸片或胸部CT检查，每年1次；腹部超声检查，每6个月1次；血常规、血液生化、乳腺癌标志物检查，每6个月1次。

3 结语

本共识为乳腺癌患者应用PAMi治疗提供了规范化、全程化的管理路径及临床关注要点。随着未来研究的不断深入，编写组将定期查询的高质量循证证据，每隔2～3年组织专家组评估和更新完善本共识，优化PAMi相关治疗方案的临床应用。

（利益冲突：本文所有作者声明不存在利益冲突，与医药企业之间也无利益关系）

《乳腺癌靶向PI3K/Akt/mTOR抑制剂合理用药管理专家共识》编写组

核心发起专家：

赵庆春（北部战区总医院）
郑振东（北部战区总医院）

执笔专家：

任天舒（北部战区总医院）
刘兆喆（北部战区总医院）
陈　頔（北京医院）
陈　菡（北部战区总医院）
康　烨（北部战区总医院）
原　苑（北部战区总医院）

核心专家组成员（按姓氏拼音排序）：

蔡　莉（哈尔滨医科大学附属肿瘤医院）
蔡　爽（中国医科大学附属第一医院）
陈　飞（吉林省肿瘤医院）
陈盛鹏（陆军军医大学士官学校）
陈雪松（哈尔滨医科大学附属第一医院）
董春燕（上海市东方医院）
董　梅（哈尔滨医科大学附属肿瘤医院）
侯晓玮（中国人民解放军海军第九七一医院）
菅凌燕（中国医科大学附属盛京医院）
康丽花（吉林大学第一医院）
李国辉（中国医学科学院肿瘤医院）
李建一（辽宁省肿瘤医院）
李秋华[广州中医药大学深圳医院（福田）]
李冉冉（解放军联勤保障部队第九〇九医院）
李　柱（北京大学深圳医院）
刘　勇（徐州市中心医院）
路　丹（哈尔滨医科大学附属第二医院）
梅　波（解放军联勤保障部队第九六七医院）
辇伟奇（重庆市中医院）
秦文星（复旦肿瘤医院厦门医院）
史业辉（天津市肿瘤医院）
滕月娥（中国医科大学附属第一医院）
项荣武（沈阳药科大学）
于　芳（解放军联勤保障部队第九六〇医院）
张　洁（天津市肿瘤医院）
张少华（中国人民解放军总医院）
赵海涛（北部战区总医院）
赵明沂（沈阳药科大学）
赵振宇（解放军联勤保障部队第九六〇医院）
仲　晨（解放军联勤保障部队第九六〇医院）

外审组成员（按姓氏拼音排序）：

艾　斌（北京医院）

金鹏飞（北京医院）

袁恒杰（天津医科大学总医院）

张琳琳（天津医科大学总医院）

参考文献

[1] FARKAS A H, NATTINGER A B. Breast cancer screening and prevention[J]. Ann Intern Med, 2023, 176(11): ITC161-ITC176.

[2] FERLAY J, ERVIK M, LAM F, et al. Global cancer observatory: cancer today[EB/OL]. [2024-02-08]. https://gco.iarc.who.int/today.

[3] 郑荣寿，陈茹，韩冰峰，等.2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志，2024，46(3)：221-231.

[4] MENG X D, CHANG X L, QIN P Y, et al. Risk-dependent conditional survival analysis and annual hazard rate of inflammatory breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2023, 49(9): 106957.

[5] KHORASANI A B S, HAFEZI N, SANAEI M J, et al. The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: review of clinical trials and latest advances[J]. Cell Biochem Funct, 2024, 42(3): e3998.

[6] DAVOODI-MOGHADDAM Z, JAFARI-RADDANI F, DELSHAD M, et al. Inhibitors of the PI3K/AKT/mTOR pathway in human malignancies: trend of current clinical trials[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(16): 15293-15310.

[7] TOLANEY S M, TOI M, NEVEN P, et al. Clinical significance of PIK3CA and ESR1 mutations in circulating tumor DNA: analysis from the MONARCH 2 study of abemaciclib plus fulvestrant[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(8): 1500-1506.

[8] FDA. FDA approves first PI3K inhibitor for breast cancer [EB/OL]. [2024-11-10]. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-pi3k-inhibitor-breast-cancer.

[9] FDA. 2019 first generic drug approvals[EB/OL]. [2024-11-10]. https://www.fda.gov/drugs/first-generic-drug-approvals/2019-first-generic-drug-approvals.

[10] FDA. FDA approves capivasertib with fulvestrant for breast cancer[EB/OL]. [2024-11-10]. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-capivasertib-fulvestrant-breast-cancer.

[11] FDA. FDA approves inavolisib with palbociclib and fulvestrant for endocrine-resistant, PIK3CA-mutated, HR-positive, HER2-negative, advanced breast cancer[EB/OL]. [2024-11-08]. https://www. fda. gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-inavolisib-palbociclib-and-fulvestrant-endocrine-resistant-pik3ca-mutated-hr-positive.

[12] GU H Y, SUN L L, SHENG B, et al. Benefits of pharmacist intervention in the critical care patients with infectious diseases: a propensity score matching retrospective cohort study[J]. Aust Crit Care, 2023, 36(6): 933-939.

[13] KIM I J, RYU G, RHIE S J, et al. Pharmacist interventions in Asian healthcare environments for older people: a systematic review and meta-analysis on hospitalization, mortality, and quality of life[J]. BMC Geriatr, 2024, 24(1): 513.

[14] NGUYEN T, TRUONG M T X, LAM D N, et al. Effectiveness of clinical pharmacist intervention on medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled study[J]. Patient Educ Couns, 2024, 118: 108037.

[15] ZHANG Y S, XU X B, YANG K S, et al. The efficacy and safety of PI3K and AKT inhibitors for patients with cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 983: 176952.

[16] National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for breast cancer version 4.2024[EB/OL].(2024-07-03)[2024-08-26]. https://www.nccnchina.org.cn/guide/detail/848.

[17] 中国临床肿瘤学乳腺癌专家委员会.中国临床肿瘤学会（SCCO）乳腺癌诊疗指南2024[M].北京：人民卫生出版社，2024：86-87，109.

[18] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会，中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范：2024年版[J].中国癌症杂志，2023，33(12)：1092-1187.

[19] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline: version 1.1[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[20] 张洁洁，牛春艳，董莲华，等.循环肿瘤DNA的检测技术及在癌症诊疗中的应用价值[J].生物化学与生物物理进展，2024，51(2)：345-354.

[21] 范彩霞，梁志君.循环肿瘤细胞在乳腺癌诊疗中的研究现状[J].中国临床药理学杂志，2023，39(14)：2121-2125.

[22] XU J C, GAO H Y, GUAN X Y, et al. Circulating tumor DNA: from discovery to clinical application in breast cancer[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1355887.

[23] TURNER N C, KINGSTON B, KILBURN L S, et al. Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in advanced breast cancer (plasmaMATCH): a multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1296-1308.

[24] BIDARD F C, KIAVUE N, JACOT W, et al. Overall survival with circulating tumor cell count-driven choice of therapy in advanced breast cancer: a randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(4): 383-389.

[25] OLIVEIRA M, HAMILTON E P, KULYABA Y, et al. 2MO dynamics of ESR1 mutation (ESR1m) circulating tumour DNA (ctDNA) in patients (pts) with estrogen receptor (ER)+ HER2- metastatic breast cancer (mBC) receiving camizestrant or fulvestrant: exploratory analyses from the SERENA-2 trial[J]. ESMO Open, 2024, 9: 103012.

[26] 贾思依，谢丽，李磊，等. 液体活检技术应用于肿瘤筛检的研究现状[J]. 中国肿瘤，2019，28(10)：774-779.
[27] 犖伟奇，于津浦，袁响林，等. ctDNA高通量测序临床实践专家共识：2022年版[J]. 中国癌症防治杂志，2022，14(3)：240-252.
[28] IWATA H，MASUDA N，YAMAMOTO D，et al. Circulating tumor cells as a prognostic marker for efficacy in the randomized phase Ⅲ JO21095 trial in Japanese patients with HER2-negative metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat，2017，162(3)：501-510.
[29] SHIOMI-MOURI Y，KOUSAKA J，ANDO T，et al. Clinical significance of circulating tumor cells (CTCs) with respect to optimal cut-off value and tumor markers in advanced/metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer，2016，23(1)：120-127.
[30] ROSSI G，MU Z M，RADEMAKER A W，et al. Cell-free DNA and circulating tumor cells：comprehensive liquid biopsy analysis in advanced breast cancer[J]. Clin Cancer Res，2018，24(3)：560-568.
[31] 中华医学会检验医学分会分子诊断学组. 循环肿瘤细胞临床应用与实验室检测专家共识[J]. 中华检验医学杂志，2021，44(11)：1008-1020.
[32] Novartis Pharmaceuticals Corporation. Highlights of prescribing information，PIQRAY® (Alpelisib) tablets，for oral use，Initial U.S.[EB/OL]. [2024-11-10]. https：//www.accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2024/212526s-009lbl.pdf.
[33] Genentech，Inc. Highlights of prescribing information，ITOVEBI (inavolisib) tablets，for oral use，Initial U. S. [EB/OL]. [2024-11-10]. https：//www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2024/219249s000lbl.pdf.
[34] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Highlights of prescribing information，TRUQAP® (capivasertib) tablets，for oral use，Initial U.S.[EB/OL]. [2024-11-10]. https：//www.accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2023/218197s-000lbl.pdf.
[35] Novartis Pharmaceuticals Corporation. Highlights of prescribing information，AFINITOR® (everolimus) tablets，for oral administration，AFINITOR® DISPERZ (everolimus tablets for oral suspension)，Initial U. S. [EB/OL]. [2024-11-10]. https：//www.accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2022/203985s023,022334s051lbl.pdf.
[36] NIH. Study assessing the efficacy and safety of alpelisib plus fulvestrant or letrozole，based on prior endocrine therapy，in patients with PIK3CA mutant，HR+，HER2-advanced breast cancer who have progressed on or after prior treatments (BYLieve)[EB/OL].[2024-11-10].https：//clinicaltrials.gov/study/NCT03056755?tab=results.
[37] CHIA S，NEVEN P，CIRUELOS E M，et al. Alpelisib + endocrine therapy in patients with PIK3CA-mutated，hormone receptor-positive，human epidermal growth factor receptor 2-negative，advanced breast cancer：analysis of all 3 cohorts of the BYLieve study[J]. J Clin Oncol，2023，41(Supp. 16)：1078.
[38] HU X，ZHANG Q，SUN T，et al. LBA5 Capivasertib (C) + fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2-advanced breast cancer(ABC)：phase Ⅲ CAPItello-291 trial Chinese cohort[J]. Ann Oncol，2023，34：S1485-S1486.
[39] TURNER N C，IM S A，SAURA C，et al. Inavolisib-based therapy in PIK3CA-mutated advanced breast cancer[J]. N Engl J Med，2024，391(17)：1584-1596.
[40] TURNER N C，OLIVEIRA M，HOWELL S J，et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med，2023，388(22)：2058-2070.
[41] YARDLEY D A，NOGUCHI S，PRITCHARD K I，et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer：BOLERO-2 final progression-free survival analysis[J]. Adv Ther，2013，30(10)：870-884.
[42] KORNBLUM N，ZHAO F M，MANOLA J，et al. Randomized phase Ⅱ trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive，human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitor therapy：results of PrE0102[J]. J Clin Oncol，2018，36(16)：1556-1563.
[43] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023年版)的通知[EB/OL].(2024-01-02)[2024-11-04]. https：//www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202401/content_6925043.htm.
[44] CIRUELOS E M，LOIBL S，CAMPONE M，et al. Clinical outcome of alpelisib plus fulvestrant in hormone receptor-positive，human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with PIK3CA alterations detected in plasma ctDNA by next-generation sequencing：biomarker analysis from the SOLAR-1 study[EB/OL].(2019-07-01)[2024-11-10]. https：//aacrjournals. org/cancerres/article/81/4_Supplement/PD2-06/647940/Abstract-PD2-06-Clinical-outcomes-of-alpelisib.
[45] RUGO H S，SCHROCK A B，RASKINA K，et al. Real-world (RW) clinical outcomes on alpelisib (ALP) in patients (pts) with breast cancer (BC) and PIK3CA mutations (PIK3CAm)[EB/OL].(2021-06-04)[2024-11-10]. https：//ascopubs. org/doi/10.1200/JCO. 2021.39.15_suppl.1068.
[46] KALINSKY K，HONG F，MCCOURT C K，et al. Effect of capivasertib in patients with an AKT1 E17K-mutated tumor：NCI-MATCH subprotocol EAY131-Y nonrandomized trial[J]. JAMA Oncol，2021，7(2)：271-278.
[47] MARBURY T，EL-HASHIMY M，BLUMENSTEIN L，et al. Pharmacokinetics and safety of multiple-dose alpelisib in participants with moderate or severe hepatic impairment：a phase 1，open-label，parallel group study[J]. J Cancer，2023，14(9)：1571-1578.
[48] KOVARIK J M，SABIA H D，FIGUEIREDO J，et al. In-

fluence of hepatic impairment on everolimus pharmacokinetics: implications for dose adjustment[J]. Clin Pharmacol Ther, 2001, 70(5): 425-430.

[49] ROYER B, KADERBHAÏ C G, SCHMITT A. Pharmacokinetics and pharmacodynamic of alpelisib[J]. Clin Pharmacokinet, 2023, 62(1): 45-53.

[50] 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会,国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会,等. PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制剂治疗乳腺癌临床应用专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(7): 673-692.

[51] DE MORAES F C A, SANO V K T, PEREIRA C R M, et al. Treatment-related adverse events in patients with advanced breast cancer receiving adjuvant AKT inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2024, 80(9): 1373-1385.

[52] 周慧,海广范,张涛,等. 癌症治疗中PI3K/AKT/mTOR通路及靶向抑制剂研究进展[J]. 中国药业, 2023, 32(5): 127-135.

[53] 郑范丽,郑亚楠,黄莉莉,等. PI3Kδ抑制剂在B细胞淋巴瘤中的应用情况[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(6): 847-857.

[54] PENG D S, HUANG B Q, NING H T, et al. Efficacy and safety of PI3K/Akt/mTOR inhibitors combined with trastuzumab therapy for HER2-positive breast cancer: a meta-analysis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(20): 7667-7678.

[55] SHAN W H, WU G X, HUANG Y T, et al. Adverse events in lymphoma patients treated with phosphoinositide 3 kinase inhibitor in clinical trials: a meta-analysis[J]. Ann Hematol, 2022, 101(8): 1741-1753.

[56] XU H C, WANG Y, HAN Y Q, et al. CDK4/6 inhibitors versus PI3K/AKT/mTOR inhibitors in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: an updated systematic review and network meta-analysis of 28 randomized controlled trials[J]. Front Oncol, 2022, 12: 956464.

[57] LEUNG J H, LEUNG H W C, WANG S Y, et al. Efficacy and safety of CDK4/6 and PI3K/AKT/mTOR inhibitors as second-line treatment in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER-2-negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2021, 20(8): 949-957.

[58] RUGO H S, ANDRÉ F, YAMASHITA T, et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase Ⅲ SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer[J]. Ann Oncol, 2020, 31(8): 1001-1010.

[59] SHEN S, CHEN Y, CARPIO A, et al. Characterization of alpelisib-associated hyperglycemia in metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(Supp. 16): 1016.

[60] OLIVEIRA M, RUGO H S, HOWELL S J, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (CAPItello-291): patient-reported outcomes from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(9): 1231-1244.

[61] XU K Y, SHAMEEM R, WU S H. Risk of hyperglycemia attributable to everolimus in cancer patients: a meta-analysis[J]. Acta Oncol. 2016, 55(9/10): 1196-1203.

[62] FDA. Drug development and drug interactions table of substrates, inhibitors and inducers[EB/OL]. [2024-11-08]. https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers.

[63] GEBBIA V, BELLAVIA G, FERRAÙ F, et al. Adherence, compliance and persistence to oral antineoplastic therapy: a review focused on chemotherapeutic and biologic agents[J]. Expert Opin Drug Saf, 2012, 11(Supp. 1): S49-S59.

[64] 李朋梅,张明,张相林. 依维莫司的药动学影响因素及治疗药物监测研究进展[J]. 中国药房, 2013, 24(46): 4383-4386.

[65] 魏春岚,袁长蓉. 肿瘤患者口服化疗药物依从性测量工具的研究进展[J]. 护理学杂志, 2014, 29(2): 89-91.

[66] RESHMA V, CHACKO A M, ABDULLA N, et al. Medication adherence in cancer patients: a comprehensive review[J]. Cureus, 2024, 16(1): e52721.

[67] 魏春岚,袁长蓉. 肿瘤患者口服化疗药物依从性的影响因素及干预研究进展[J]. 中国护理管理, 2014, 14(9): 998-1001.

[68] AVERY A J, RODGERS S, CANTRILL J A, et al. A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multicentre, cluster randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis[J]. Lancet, 2012, 379(9823): 1310-1319.

[69] BLUM M R, SALLEVELT B T G M, SPINEWINE A, et al. Optimizing therapy to prevent avoidable hospital admissions in multimorbid older adults (OPERAM): cluster randomised controlled trial[J]. BMJ, 2021, 374: n1585.

[70] 田欣,闫雪莲,梅丹,等. 全国医疗机构药物重整服务规范化开展情况的调查研究[J]. 中国药房, 2024, 35(10): 1163-1167.

[71] 都丽萍,梅丹,张波,等. 用药教育标准制订与解析[J]. 医药导报, 2022, 41(11): 1635-1638.

[72] 四川省医学科学院·四川省人民医院药学部,中华医学会临床药学分会,童荣生,等. 临床药学服务价值评价实践指南:第1版[J]. 医药导报, 2024, 43(3): 321-333.

[73] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,北京乳腺病防治学会健康管理专业委员会. 中国乳腺癌随诊随访与健康管理指南:2022版[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(1): 1-28.

(收稿日期:2024-12-12　修回日期:2025-04-19)

(编辑:刘明伟)