

多学科团队合作模式下 1 例多发性骨髓瘤患者个体化给药方案调整的病例分析



郝晨伟, 徐茂玲, 禹洁, 张铭慧, 李正翔, 韩滨*

天津医科大学总医院药剂科, 天津 300052

摘要: *目的:* 介绍多学科团队合作模式下多发性骨髓瘤的个体化给药方案的制定与调整, 逐步开展药师在血液肿瘤中的药学工作, 强化血液肿瘤多学科团队合作。 *方法:* 药师通过 1 例多发性骨髓瘤患者病例分析, 学习血液肿瘤个体化给药临床理论依据, 积累临床经验。 *结果:* 药师结合药学理论知识, 通过个体化给药的病例分析, 理论联系实际为开展多学科团队合作打下基础。 *结论:* 药师参与血液肿瘤多学科合作团队能够充分发挥精通药学知识优势, 与临床医生合作, 协助制定个性化治疗方案, 提高药物治疗水平, 为患者提供最佳药物治疗方案。

关键词: 多学科团队; 多发性骨髓瘤; 个体化给药

DOI: [10.57237/j.life.2024.04.001](https://doi.org/10.57237/j.life.2024.04.001)

Case Analysis of Administration Adjustment of Individualized Treatment of a Patient with Multiple Myeloma Under Multidisciplinary Team Mode

Hao Chen-wei, Xu Mao-ling, Yu Jie, Zhang Ming-hui, Li Zheng-xiang, Han Bin*

Department of Pharmacy, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Abstract: *Objective:* To explore the formulation of individualized drug administration plan for multiple myeloma under multidisciplinary team mode, carry out the pharmaceutical work in hematological tumors gradually, strengthen multidisciplinary team cooperation. *Methods:* Pharmacists learned the theoretical basis of individual MM administration and accumulated clinical experience through case analysis of 1 MM patient. *Results:* Pharmacists combined with the theoretical knowledge of pharmacy, lay a foundation for the development of clinical pharmaceutical care of hematological tumor, through the case analysis of MM patients with individual drug administration. *Conclusion:* Pharmacists participate in hematologic tumor multidisciplinary team that can improve the level of drug treatment, and provide the best drug treatment plans for patients through giving full play to their advantages in pharmaceutical knowledge and cooperating with clinicians.

Keywords: Multidisciplinary Team; Multiple Myeloma; Individualized Drug Administration

*通信作者: 韩滨, anbintj@163.com

1 文章简介

多学科团队 (Multidisciplinary Team, MDT) 通常包括肿瘤外科、肿瘤内科、药剂科、介入科、放疗科、影像科、病理科及护理团队, 医学基础研究团队。中国及其他国家一些重要的肿瘤治疗中心, 均建立了 MDT 治疗工作模式, 通过这种多学科专家组协作诊疗模式, 实现了以病人为中心、以多学科专家组为依托的有机结合, 保障病人得到规范、个体化的诊疗方案。药师对药物的理化性质、体内过程、相互作用, 不良反应监测等方向具有理论与实践的优势, 能够帮助临床医生更加精准的开展药物治疗工作, 是 MDT 重要组成部分。由于血液系统肿瘤累及全身各个器官, 并发症多, 病因复杂, 难诊断, 易误诊, 治疗难度大, 药师参与临床工作的难度较大。本文通过分析 1 例多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者的病例, 学习血液肿瘤的诊断标准, 诊疗流程, 常规检查及主要化疗方案, 为药师参与 MDT, 全面开展药学工作打下基础。MM 是血液系统中的常见恶性血液肿瘤, 其发生率仅次于急性白血病, 中老年人是本病的好发群体, 其疾病进展较慢, 早期症状不明显, 易出现误诊或漏诊, 患者可能出现贫血、感染、骨痛等临床表现, 严重危害患者的生命安全, 其在中国的发生率为 1/10 万-2/10 万, 呈逐年上升趋势[1, 2]。

2 临床资料

2.1 主要症状

患者, 男, 63 岁, 165cm, 60kg, 体表面积 1.7m², 确诊为多发性骨髓瘤 2 年余, 于 2019-10-17 因无明显诱因出现胃部不适, 胃胀、恶心、反酸、腹痛、腹胀、腹泻、乏力、消瘦就诊。

2.2 主要化验指标

患者入院前血常规: WBC (白细胞计数) $5.4 \times 10^9/L$, PLT (血小板计数) $145 \times 10^9/L$, RBC (红细胞计数) $3.23 \times 10^{12}/L \downarrow$, HGB (血红蛋白) $99g/L \downarrow$, 平均红细胞体积 $91fl$, 平均红细胞血红蛋白含量 $30.7pg$, 平均红细胞血红蛋白浓度 $337g/L$, ALT (谷丙转氨酶) $1467.7U/L \uparrow$, AST (谷草转氨酶) $986.5U/L \uparrow$, TBIL (总胆红素) $73.5\mu mol/L \uparrow$, DBIL (直接胆红素) $51\mu mol/L \uparrow$, 血沉 $97mm/h$, 总蛋白 $113g/L \uparrow$, 单克隆 M 蛋白 $48.25g/L \uparrow$,

$\beta 2$ 微球蛋白 $10.50mg/L \uparrow$, 免疫球蛋白 IgG $70.22g/L \uparrow$, kappa 轻链 $22.02g/L$, lambda 轻链 $0.09g/L \downarrow$, kappa 轻链/lambda 轻链比值 $244.67 \uparrow$, 丙肝 HCV-RNA 低于检测下限, 患者皮肤黄染, 尿色加深。入院后经查全腹部增强 CT, PET-CT 提示多发性骨髓瘤可能性较大。骨穿 (髂骨): LPD/浆细胞疾病骨髓象, 成熟浆细胞 14%; (胸骨) 浆细胞疾病骨髓象, 幼浆 69%, 病理活检查显示骨髓增生极度活跃, 浆细胞增多, 免疫组化染色 CD38、CD138 弥漫阳性, CyclinD1、CD117/CD20 部分阳性, CD34、TdT、CD61、CD3、CD235a、Lysozyme 阴性, 轻链限制性表达 (kappa 轻链阳性, lambda 轻链阴性), FISH: GLP RB1 (del 13q14) 阳性, GLP D13S319 (del 13q14.3) 阳性, 分子病理监测: ARID1A、CD79A、CD79B、CXCR4、KMT2D、LYN、MYD88、NOTCH2、PRDM1、TP53、TRAF3 均阴性。

2.3 入院诊断

确诊为多发性骨髓瘤 (IgGκ 型) (DS II A 期 R-ISS III 期 标危)。

3 主要诊疗与用药过程

3.1 主要入院查体症状

入院时测量体温 $36.3^\circ C$, 脉搏 90 次/分, 呼吸 17 次/分, 血压 $114/71mmHg$, 患者皮肤黄染, 无出血, 无皮疹, 无皮肤溃疡, 患者主诉尿色加深, 泡沫尿, 全身浅表淋巴细胞结未触及肿大, 无腰背疼痛、头晕眼花、手指麻木、鼻出血、牙龈出血等不适症状。

3.2 用药过程

于 2019-10-30 在天津医科大学总医院行第 1 疗程 PAD 方案化疗 (硼替佐米+多柔比星脂质体+地塞米松), 以体表面积计算硼替佐米给药量为 $2300\mu g$, ih (皮下注射) 给药频次为 D1, 4, 8, 11, 多柔比星脂质体给药量为 $40mg$, ivgtt (静脉滴注) D2, 地塞米松 $20mg$, po (口服给药) D1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 期间给予伏立康唑, 泛昔洛韦预防感染, 别嘌醇、小苏打降尿酸, 辅助抗凝、保肝、保心、止吐辅助治疗。于 2019-12-04 在天津医科大学总医院行第 2 疗程 PAD 方案化疗, 12-16 复查血常规, WBC $3.4 \times 10^9/L \downarrow$, 给予粒细胞集落刺激因子注射液 $75\mu g$, ih qd $\times 3$, 期间患者

腹部、背部、大腿内侧出现大片红色皮疹，诊断为患者对硼替佐米的过敏反应，给予氯雷他定 10mg，po qd×3，情况好转。于 2020-01-07 在天津医科大学总医院行第 3 疗程 PAD 方案化疗，01-02 患者主诉肢端麻木、疼痛，诊断为 2 级周围神经病变，给予牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物注射液 6IU，ivgtt qd×14，调整硼替佐米的给药频次为每周一次 D1，8，15，22。出院后门诊复查血常规，WBC 9.8×10⁹/L↑，体温 38.5℃，结合胸部 CT 检查结果，诊断为肺炎，医师给药盐酸莫西沙注射液 0.4g，ivgtt qd×3，三天后复查血常规正常，体温正常。于 2020-02 至 2020-03 在天津医科大学总医院行第 4、5 疗程 PAD 方案化疗。于

2020-04-29 在天津医科大学总医院入院，心电图显示患者房颤，结合 24h 心电监护，经医师会诊，更换化疗方案，采用 IRD（伊沙佐米+来那度胺+地塞米松）方案化疗，同时给予抗凝血药利伐沙班 10mg qd，护肝药多烯磷脂胆碱胶囊 456mg tid。于 2020-07 至 2021-06 在天津医科大学总医院行第 7-15 疗程 IRD 方案巩固治疗。于 2021-08-30 在天津医科大学总医院行第 16 疗程 RD（来那度胺+地塞米松）方案化疗，进入维持阶段调整化疗方案为 RD。于 2021-10 至 2024-07 在天津医科大学总医院行第 17-37 疗程 RD 方案化疗，目前患者病情稳定。患者化疗方案与疗效评估结果见表 1，化疗期间主要药物见表 2。

表 1 患者化疗方案与疗效评估结果

Table 1 Patient’s chemotherapy and efficacy evaluation results

疗程	时间	化疗方案	评估结果	主要不良反应
1	2019-10-30	PAD	SD	腹胀
2	2019-12-04	PAD	SD	WBC↓ 腹胀 皮疹 1 级周围神经病变
3	2020-01-07	PAD	PR	2 级周围神经病变 腹胀 腹泻 腹痛 皮疹
4	2020-02-13	PAD	PR	腹胀 腹痛 皮疹
5	2020-03-17	PAD	CR	腹胀 腹痛 皮疹
6	2020-04-29	IRD	CR	腹胀 腹痛 皮疹
7	2020-07-06	IRD	PR	腹胀 腹泻 皮疹
8	2020-08-11	IRD	CR	腹胀 腹泻
9	2020-09-14	IRD	CR	皮疹
10	2020-10-21	IRD	CR	腹胀
11	2020-12-07	IRD	CR	腹胀
12	2021-01-11	IRD	CR	--
13	2021-03-08	IRD	CR	--
14	2021-05-06	IRD	CR	--
15	2021-06-28	IRD	CR	--
16	2021-08-30	RD	CR	--
17	2021-10-25	RD	CR	--
18	2021-12-02	RD	CR	--
19	2022-01-28	RD	CR	皮疹
20	2022-03-15	RD	CR	皮疹
21	2022-05-17	RD	CR	大片红疹，蜕皮
22	2022-06-22	RD	CR	--
23	2022-08-01	RD	CR	--
24	2022-09-15	RD	CR	--
25	2022-10-30	RD	CR	--
26	2022-12-05	RD	CR	--
27	2023-01-23	RD	CR	--
28	2023-03-02	RD	CR	--
29	2023-04-10	RD	CR	--
30	2023-05-25	RD	CR	--
31	2023-06-29	RD	CR	--
32	2023-08-04	RD	CR	--
33	2023-09-20	RD	CR	--
34	2023-11-01	RD	CR	--
35	2024-02-12	RD	CR	--
36	2024-04-04	RD	CR	--

疗程	时间	化疗方案	评估结果	主要不良反应
37	2024-07-01	RD	CR	--

注 SD：疾病稳定；PR：部分缓解；CR：完全缓解。评估标准完全缓解：M 蛋白阴性，浆细胞瘤消失，骨髓浆细胞<5%，溶骨病变没有增加；接近完全缓解：免疫固定电泳阳性，其他和完全缓解相同；部分缓解：血清 M 蛋白下降≥50%，24h 尿轻链<200mg 或下降≥90%，浆细胞瘤减小≥50%，溶骨病变没有增加；轻微缓解：血清 M 蛋白下降 25%~49%，24h 尿轻链>200mg 或下降 50%~89%，浆细胞瘤减小 25%~49%，溶骨病变没有增加；无变化：介于轻微缓解和疾病进展之间；疾病进展：血清 M 蛋白绝对值增加>5g/L 或（和）水平上升>基线水平的 25%，24h 尿轻链绝对值增加 200mg 或（和）增加水平>基线水平的 25%，骨髓浆细胞比例绝对值增加 10%或（和）增加水平>基线水平 25%，溶骨病变增加或浆细胞瘤体积增大。

表 2 患者化疗期间主要药物

Table 2 Main chemotherapy drugs in patients

药品通用名	厂家	批准文号 国药准字	规格	给药途径	剂量
注射用硼替佐米	西安杨森制药有限公司	J20171067	3.5mg/支	ih	2300ug
枸橼酸伊沙佐米胶囊	Takeda Pharmaceutical Company Limited	H20180010	4mg/3 粒	po	4mg
来那度胺胶囊	正大天晴药业集团股份有限公司	H20193006	25mg/21 粒	po	25mg
盐酸多柔比星脂质体	石药集团欧意药业有限公司	H20113320	20mg/支	ivgtt	40mg
醋酸地塞米松片	上海信宜药厂有限公司	H31020793	0.75mg/100 片	po	20mg
利伐沙班片	拜耳医药保健有限公司	H20181086	20mg/7 片	po	10mg
多烯磷脂酰胆碱胶囊	赛诺菲制药有限公司	H20059010	228mg/36 粒	po	456mg

4 讨论

4.1 多学科团队合作模式的建立

我院多学科团队合作的主要模式为：a 医生：入院填写病历病史，完成相关检查，有无并发症，明确诊断，确定化疗方案；b 护士：执行医嘱，完成采样工作，记录体温、尿液尿量，病情变化及时反馈医生及药师；c 药师：完成相关靶点的基因检测，评价化疗方案、体

内药物浓度检测、药物相互作用、不良反应监测。在化疗过程中药师对患者进行用药教育，根据医嘱监测患者的联合用药情况，体内药物代谢情况，不良反应监测，当患者病情发生变化时将意见及时反馈给医生，以便医生能够随时调整化疗方案，做到个体化给药精准治疗。患者化疗结束后定期做好随访工作，将患者的用药情况记录建档，相关流程见图 1。

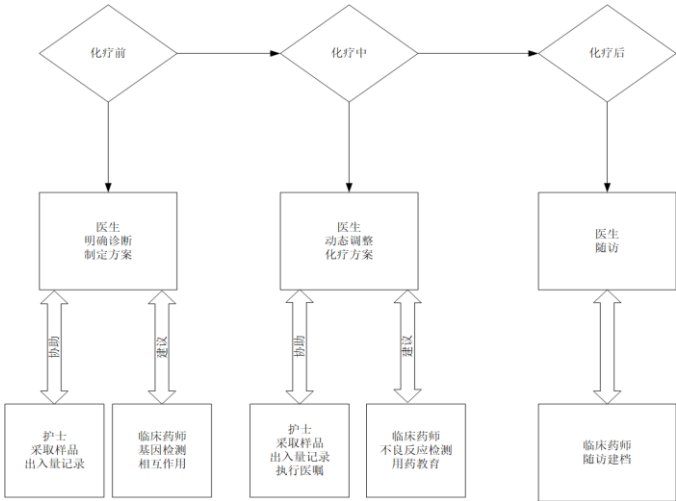


图 1 多学科团队合作模式流程图

Figure 1 Flow chart of multidisciplinary team cooperation mode

4.2 个体化化疗方案的确定

患者入院前查体生化指标 ALT 1467.7U/L↑, 是正常高值的近 40 倍, AST 986.5U/L↑是正常高值的近 25 倍, TBIL 73.5umol/L↑是正常高值的 4 倍, DBIL 51umol/L↑是正常高值的 7.5 倍, 入院后先给予保肝利胆治疗, 给予异甘草酸镁注射液 200mg, iv qd×10, 熊去氧胆酸胶囊 250mg, po tid, 2019-10-15 复查 ALT606U/L↑, AST15U/L, 继续用药 10 天, 2019-10-31 复查 ALT 13U/L, AST 14U/L, TBIL 14.1umol/L, DBIL 9.2umol/L↑, 肾功能尚可, 经医师会诊采用一线疗法 PAD 方案。PAD 是治疗 MM 的一线方案, 硼替佐米是一种新型靶向治疗药物, 美国国家综合癌症网 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 骨髓瘤诊治指南中已经把硼替佐米推荐作为骨髓瘤的一线用药[3]。地塞米松是临床上一类常用抗炎药物, 其能减轻与抑制组织的炎症反应, 具有免疫抑制功效, 能减少 T 淋巴细胞向淋巴母细胞转化, 缓解原发免疫反应的扩散进程, 逐渐被用于肿瘤临床治疗领域, 硼替佐米联合地塞米松能减轻患者机体出现耐硼替佐米的现象。多柔比星脂质体是一种改良制剂, 其应用过程中可逃避单核巨噬细胞系统识别, 而其衍生物可阻止其与血浆蛋白结合, 继而延长其在血液循环中的停留时间。此外多柔比星脂质体含有亲水性聚合物, 有效减少对心脏的毒副作用, 有效减少其总用量, 在提高患者化疗疗效的同时延长生存期[4, 5]。患者经过五个疗程 PAD 方案后评估达 CR, 取得良好的临床疗效。第六疗程初由于患者出现房颤, 故更改化疗方案。

4.3 患者出现周围神经病变的原因及化疗方案剂量调整

患者于 2 疗程化疗出现 1 级周围神经病变, 并进行性加重, 第 3 疗程化疗出现 2 级周围神经病变。医师采纳药师建议于第 3 疗程调整硼替佐米给药周期, 改为每周 1 次给药 4 周。周围神经病变是硼替佐米最主要的非血液系统不良反应, 是造成硼替佐米中断治疗的主要原因, 多在用药的前 5 个周期内开始出现, 且随着累积剂量的增加, 其发生率也随之增加。据文献报道, 初诊骨髓瘤患者周围神经病变的发生率为 1%~20%, 硼替佐米治疗相关的周围神经病变发生率约为 40%~60%[6]。Ling 等研究[7]指出, 周围神经病变的

根本机制尚未完全阐明, 严重程度通常与剂量有关, 且皮下给药的发生率及严重程度显著低于静脉给药。此时, 药师建议使用神经保护剂, 尽可能修复神经的病理变化, 减轻周围神经病变的损伤程度。可供选择的药物包括: B 族维生素、牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物、神经生长因子、神经节苷脂等促进神经修复的药物, 以及谷胱甘肽抗氧化剂等[8]。

4.4 患者出现骨髓抑制的原因及化疗方案的调整

患者于第 2 疗程出现白细胞降低, 血小板计数尚可, 根据《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》[9]中的危险分层方法, 将该患者判定为低危患者, 给予粒细胞集落刺激因子 75ug, qd×3, 三天后复查血常规, 恢复正常。多项研究显示, 骨髓抑制程度与化疗毒性的高低、化疗剂量强度的大小、KPS 评分 (Karnofsky, 卡式百分法) ≤70 分、化疗前白细胞水平是否正常、患者是否出现骨转移以及是否合并免疫系统疾病等有关[10-12]。

4.5 患者出现消化系统不良反应的原因及化疗方案的调整

患者于第 2 疗程出现腹胀、腹痛、腹泻等症状, 这可能与多发性骨髓瘤患者本身容易出现高钙血症诱发消化道症状, 如腹泻、便秘等有关, 此外, 硼替佐米可引起自主神经的麻痹是造成消化系统不良反应的主要原因。当患者出现严重腹泻时给予洛哌丁胺 2mg bid。有文献指出[13], 电解质紊乱、肾功能不全及阿片类药物使用是硼替佐米致肠梗阻的高危因素, 并建议在 GFR (肾小球滤过率) <30 mL min⁻¹ 的骨髓瘤患者中静脉内给予硼替佐米的剂量降至 1 mg m⁻², 可预防麻痹性肠梗阻, 且不影响临床治疗效果。

4.6 患者出现房颤的原因及化疗方案的调整

患者于第 6 疗程出现阵发性房颤, 考虑患者有阵发性房颤发作病史, 化疗后再次诱发, 经医师会诊更换化疗方案为 IRD。伊沙佐米是全球首个口服蛋白酶体抑制剂, 它通过选择性的抑制 20S 蛋白酶体发挥作

用[14]。与第 1 代蛋白酶体抑制剂硼替佐米相比,在伊沙佐米的作用下蛋白酶体解离的半衰期更短、抗 MM 的作用效果更强[15],对于硼替佐米耐药的骨髓瘤细胞仍有抑制其增殖的作用[16]。换用 IRD 方案后患者的周围神经病变没有加重。

5 结论

近几年,随着靶向药物快速发展与肿瘤免疫治疗的兴起,给血液肿瘤患者带来了希望,同时给临床医生制定诊疗方案提供了更多选择。尤其是对 MM 患者,随着以硼替佐米为代表的蛋白酶体抑制剂的上市,大大延长了患者的生存周期,并提高了患者的生存质量。但是,这类患者的用药个体化差异较大,联合用药较多,给医生开展日常工作带来诸多不便。药师参与 MDT,对抗肿瘤治疗和辅助治疗的临床决策具有积极作用。在制定化疗方案时,除考虑药物本身安全性和有效性之外,药物的便利性和可及性,患者意愿、经济水平、和价值观同样重要。药师通过学习 MM 的临床表现,临床诊断,并发症,化疗方案,可以与医生制定个性化的化疗方案,跟进病情变化及时调整;同时,对伴有心脑血管疾病的患者,伴有内分泌系统疾病的患者,伴有肾脏疾病的患者以及伴有其他疾病的患者,开展联合用药咨询,为临床安全、合理、有效用药提供优质化建议。

参考文献

- [1] 金炜,管俊,陈家楠,等. 多发性骨髓瘤骨病发病机制及治疗的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版) 2018, 12(11): 630-634.
- [2] 庄兰. 不同剂量硼替佐米联合阿霉素及地塞米松治疗多发性骨髓瘤临床疗效的比较研究 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(24): 63-64.
- [3] Soave C L, Guerin T, Liu J, et al. Targeting the ubiquitin-proteasome system for cancer treatment: discovering novel inhibitors from nature and drug repurposing [J]. Cancer Metastasis Rev, 2017, 36(4): 717-736.
- [4] Voorhees PM, Gasparetto C, Moore DT, et al. Final results of a phase I study of vorinostat, pegylated liposomal doxorubicin, and bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17(7): 424-432.
- [5] Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. Cancer, 2016, 122(13): 2050-2056.
- [6] Chinese Physicians Association Blood Physician Branch Multiple Myeloma Professional Committee. Diagnosis and treatment of multiple myeloma peripheral neuropathy [J]. Chin J Inter Med (中华内科杂志), 2015, 54(9): 821-824.
- [7] Ling P, Ye X, Yun Z, et al. Meta-analysis of incidence and risk of peripheral neuropathy associated with intravenous bortezomib [J]. Support Care Cancer, 2015, 23(9): 2813-2824.
- [8] Qin H, Wang Y, Ding S, et al. Safety and efficacy of subcutaneous administration of bortezomib in the treatment of multiple myeloma [J]. J Sichuan Univ (Med Sci Ed) (四川大学学报医学版), 2014, 45(3): 529-532.
- [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 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5): 353-359.
- [10] 刘申香, 汪竹, 袁昕, 等. 肿瘤化疗致 IV 度骨髓抑制临床观察与分析 [J]. 中国老年保健医学, 2015, 13(2): 95-97.
- [11] 刘倩欣, 向倩, 张卓, 等. 乳腺癌患者化疗药物不良反应情况及影响因素分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(4): 475-478.
- [12] LARIBI K, BOLLE D, ALANI M, et al. Impact of the relative dose intensity on survival of patients with high-risk myelodysplastic syndromes treated with Azacitidine [J]. Cancer Med, 2019, 8(5): 2188-2195.
- [13] KEATING M, DASANU CA. Strategy to reduce bortezomib-induced paralytic ileus in patients with myeloma and impaired renal function [J]. BMJ Case Rep, 2016: bcr2016217000.
- [14] GUPTAN, HANLEY MJ, XIA C, et al. Clinical pharmacology of ixazomib: The first oral proteasome inhibitor [J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(4): 431-449.
- [15] KUPPERMAN E, LEE EC, CAO Y, et al. Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer [J]. Cancer Res, 2010, 70(5): 1970-1980.
- [16] CLEMENS J, WELTI L, SCHAFER J, et al. Bortezomib carfilzomib and ixazomib do not mediate relevant transporter based drug-drug interactions [J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 3185-3192.