

肿瘤免疫治疗患者及照顾者教育

繆景霞

南方医科大学南方医院 肿瘤内科

2019年10月27日



1 肿瘤免疫治疗概述

2 肿瘤免疫治疗不良反应

3 患者及照顾者的健康教育



1 肿瘤免疫治疗概述

2 肿瘤免疫治疗不良反应

3 患者及照顾者的健康教育



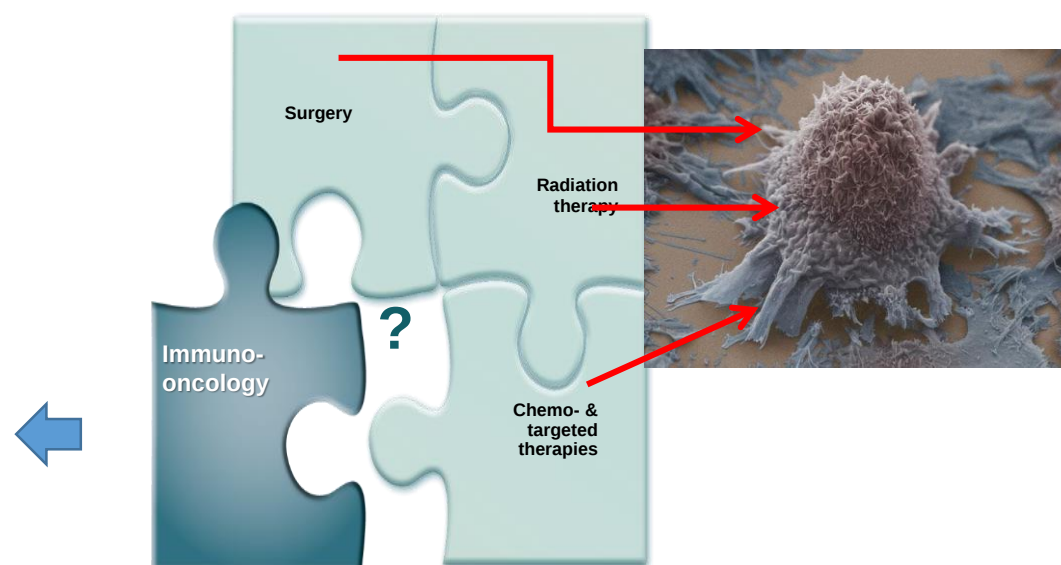
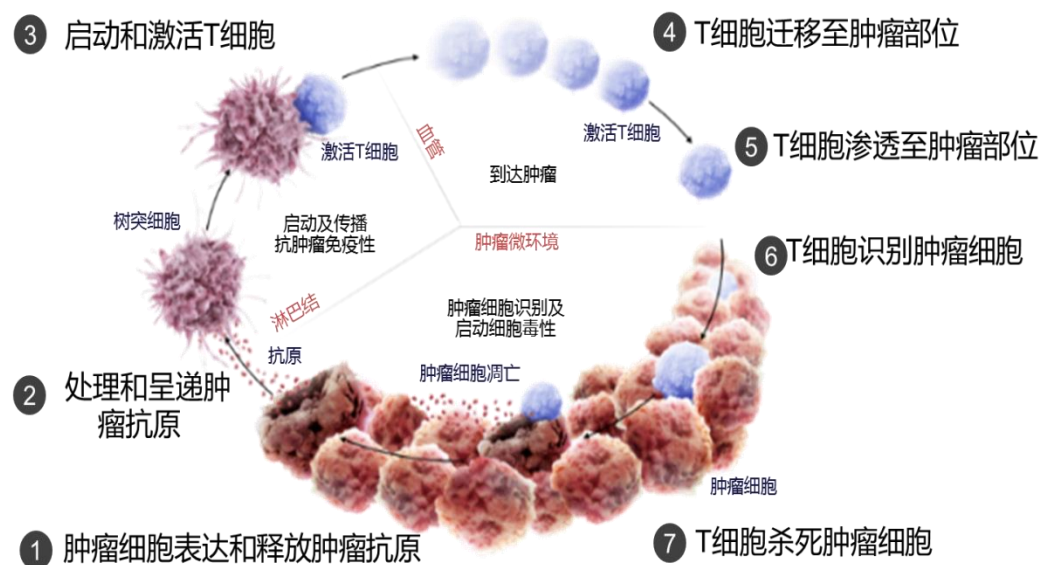
肿瘤免疫治疗 (Immuno-Oncology, IO)

通过**激活**、**调动**人体免疫系统中的细胞，帮助免疫系统恢复发现癌细胞及与其斗争的能力。



与传统治疗的区别

- 传统肿瘤治疗方法直接杀伤肿瘤细胞
- 免疫抑制剂治疗是通过利用机体自身的免疫系统杀伤肿瘤



美国与中国获批PD-1/PD-L1抗体药物



药物名	药厂	上市时间	FDA批准适应症	靶点
Nivolumab (O药)	BMS	2014	黑色素瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头颈部鳞癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、结直肠癌、肝癌	PD-1
Pembrolizumab (K药)	MSD	2014	黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部癌症、霍奇金淋巴瘤、原发纵隔大B细胞淋巴瘤、尿路上皮癌、胃癌、宫颈癌、肝癌、Merkel细胞肿瘤	PD-1
Atezolizumab (T药)	Roche	2016	尿路上皮癌、非鳞非小细胞肺癌、乳腺癌	PD-L1
Avelumab	Pfizer & Merck	2017	尿路上皮癌、转移性默克尔细胞肺癌	PD-L1
Durvalumab (I药)	AstraZeneca	2017	III期非小细胞肺癌、尿路上皮癌	PD-L1
Cemiplimab	Sanofi & Regeneron	2018	皮肤鳞状细胞癌	PD-1
药物名	药厂	上市时间	国内获批适应症	靶点
纳武利尤单抗(O药)	BMS	2018	既往含铂化疗失败的非小细胞肺癌	PD-1
帕博利珠单抗(K药)	MSD	2018	一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤	PD-1
特瑞普利单抗	君实	2018	既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤	PD-1
信迪利单抗	信达	2018	复发难治性霍奇金淋巴瘤	PD-1
卡瑞利珠单抗	艾立妥	2019	经二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	PD-1

1 肿瘤免疫治疗概述

2 肿瘤免疫治疗不良反应

3 患者及照顾者的健康教育

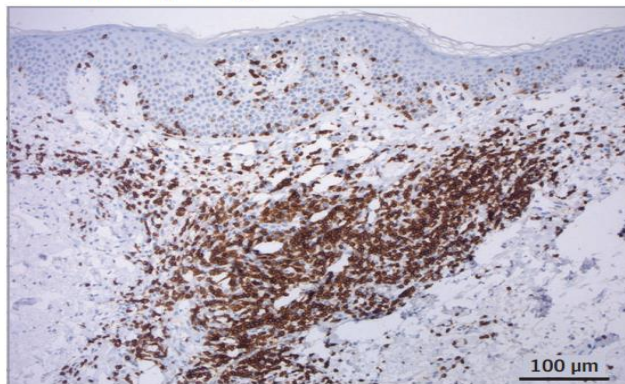


免疫相关不良反应 (irAEs)

免疫检查点抑制剂阻断T细胞负性调节信号，解除免疫抑制，在增强T细胞抗肿瘤作用的同时，可能异常增加自身正常的免疫反应，导致**免疫耐受失衡**，累及正常组织时出现**自身免疫样的炎症反应**。

- 受损皮肤及内脏组织中可见大量免疫细胞浸润
- 原理、毒性谱、处理不同于传统治疗

A Image from site of autoimmune skin toxic effect during therapy



主要包括皮肤、胃肠道、肝、内分泌系统等

最常见：皮肤、结肠、内分泌器官、肝脏和肺

罕见：神经系统、心血管系统

不同疾病，不同产品亦不同

内分泌：
甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、
Hypophysitis、
肾上腺皮质功能不全、糖尿病、

肝脏：
肝炎

胃肠系统：
结肠炎、回肠炎、
胰腺炎、胃肠、
心血管、呼吸、
眼、胃炎

肾脏：
肾炎

血液系统：
溶血性贫血、
血小板下降、
中性粒细胞减少、血
友病、

眼睛：

葡萄膜炎、结膜炎、巩膜炎
巩膜外层炎、睑炎、视网膜炎

呼吸系统：

肺炎、胸膜炎、结节样肉芽肿

心血管系统：

心肌炎、心包炎、血管炎

神经系统：

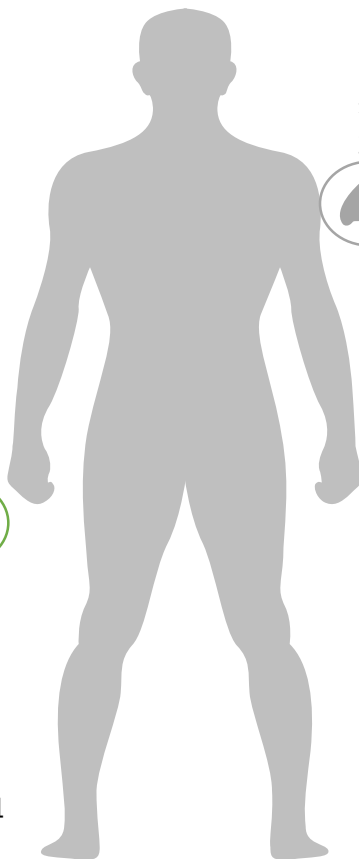
神经病变、格林巴利、
脊髓病、脑膜炎、
脑炎、重症肌无力

皮肤：

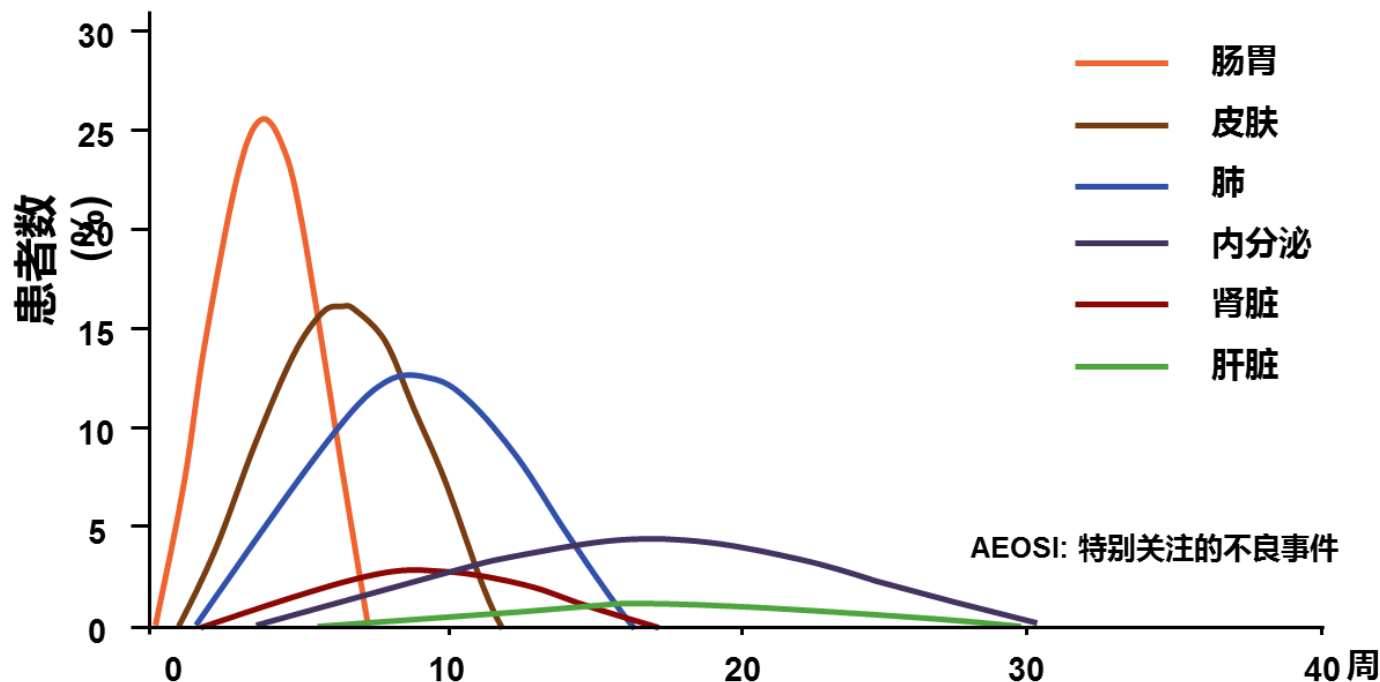
皮疹、瘙痒症、
银屑病、白癜风、
DRESS、
史蒂文斯 - 约翰逊、

肌肉关节系统：

关节炎、
皮炎



irAEs发生时间



通常情况下，irAEs一般都发生较早，大多数在给药后数周到3个月之间发生，也有的irAEs在终止治疗后才开始发生。

- 毒性出现时间：肠胃>皮肤>肺>肾脏>内分泌>肝脏
- 时间跨度不一致：内分泌毒性恢复时间最长。

CTLA-4比PD-1/PD-L1抑制剂irAE严重

CTLA-4：肠炎、垂体炎、皮疹常见

PD-1：肺炎、甲减、关节痛、白癜风更常见

与化疗所致的不良反应相比irAEs具有的特点



多样性

可发生于所有具有免疫系统及免疫细胞的器官。



延迟性

与化疗相比，免疫治疗所引起的免疫相关不良事件可能存在延迟发作，且持续时间较长

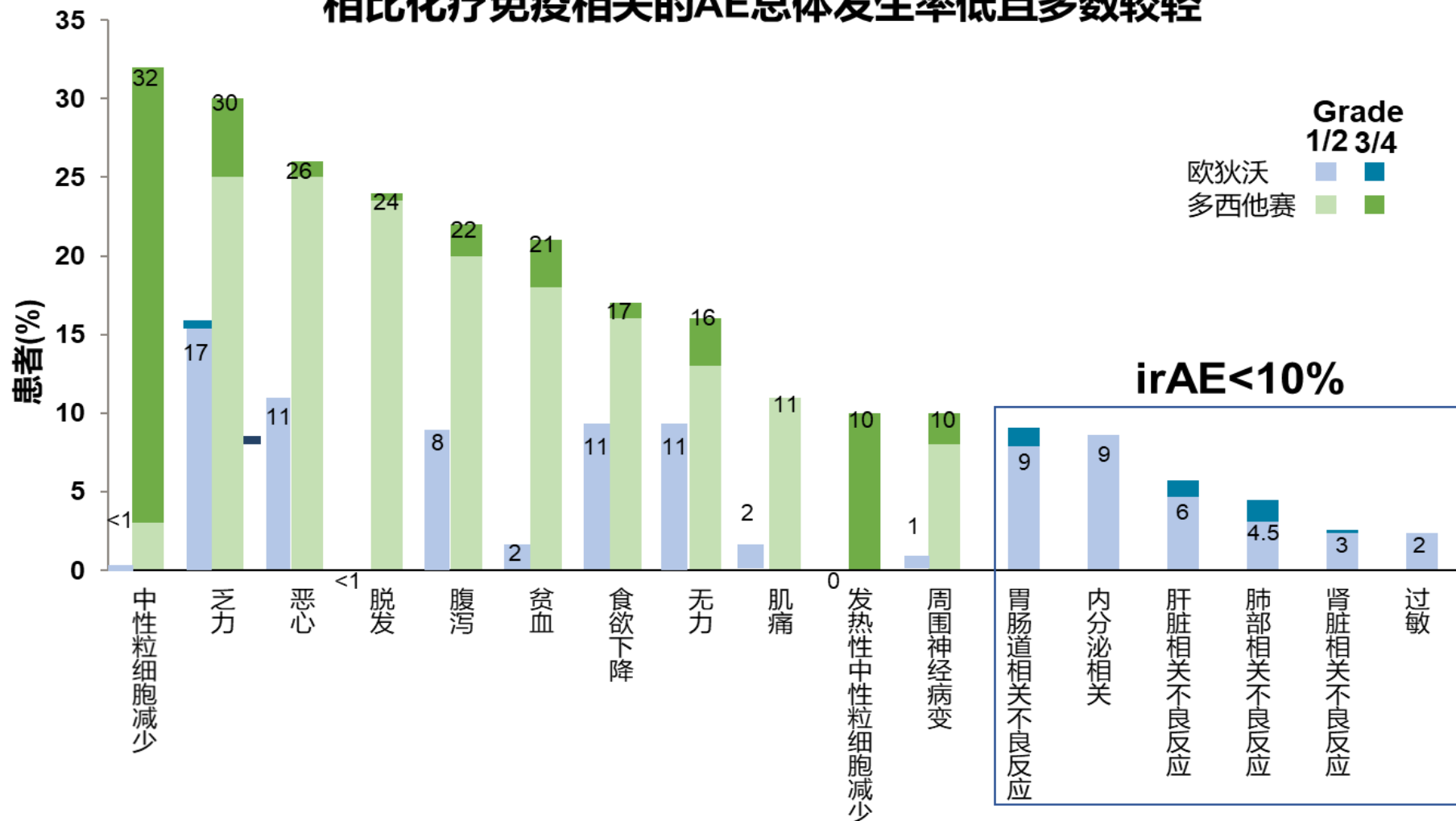


大部分可逆性，易管理

irAEs的发生时间不同，但大部分是发生在1-6个月，且可逆。

irAEs与传统化疗的毒性谱不同

相比化疗免疫相关的AE总体发生率低且多数较轻



irAE的治疗原则

CTCAEs* 严重程度 分级	患者 护理级 别	激素	其他免疫抑制剂	免疫治疗及 后续应用
1	非卧床	不推荐	不推荐	继续
2	非卧床	局部激素或全身激素, 口服0.5-1mg/kg/d	不推荐	暂时停用**
3	住院治疗	全身激素治疗, 口服或静脉 使用1-2mg/kg/d	激素治疗3-5d后症状未缓解 患者可考虑在专科医生指导 下使用	停用, 基于患者的风 险/获益比讨论是否 恢复免疫治疗
4	住院治疗 考虑ICU	全身激素治疗 静脉使用甲基强的松龙1- 2mg/kg/d, 连续3d, 后逐渐 减量至1mg/kg/d	激素治疗3-5d后症状未能缓 解患者可考虑在专科医生指 导下使用	永久停用

**大部分irAEs可以通过
暂停给药±皮质类固醇激素得以控制, 且可以逆转**

1 肿瘤免疫治疗概述

2 肿瘤免疫治疗不良反应

3 患者及照顾者的健康教育





01

症状管理篇

免疫相关皮肤不良反应

- ipilimumab单抗治疗的患者中，**24%**出现红疹，皮肤瘙痒较为常见，占**35%**
 - ipilimumab治疗的黑色素瘤患者中，**10%**出现白癜风，而在接受PD-1治疗的肾癌和肺癌患者中较为少见。
- nivolumab治疗时，皮疹不良反应的发生率为**15%**
- 两种ICPIs联合治疗时，皮疹不良反应的发生率**最高**，约为**40%**
- 抗PD-1抗体治疗的患者中，皮肤瘙痒的发生率为**20%**

分级	临床表现
1	斑丘疹/皮疹覆盖 < 10% BSA，伴/不伴有症状（如瘙痒，发热，紧缩感）
2	斑丘疹/皮疹覆盖 10-30% BSA，伴/不伴有症状（如瘙痒，发热，紧缩感） 影响使用工具性日常生活活动
3	斑丘疹/皮疹覆盖 > 30% BSA，伴/不伴相关症状；个人自理能力受限

免疫相关皮肤不良反应

患者新出现或者加重症状

1. 瘙痒、红斑、斑丘疹
2. 脓疱
3. 紫癜性皮疹
4. 免疫性毛细血管增生



A: “红痣型”; B: “珍珠型”; C: “桑椹型”; D: “斑片型”; E: “瘤样型”



- 绝大多数皮肤相关不良反应发生在**体表皮表，向心性密集**
- 初始多表现为体表鲜红色点状物，直径 $\leq 2\text{mm}$ ，随着用药次数增加，病变范围可逐渐增大增多

免疫相关皮肤不良反应

1

在清洁皮肤时
用温水，尽量
少用香皂、沐
浴露，以免皮
肤更加刺激或
干燥，保湿润
肤

2

做好防晒，
外出时需要使
用防晒乳，戴
遮阳帽，穿防
晒衣，太阳眼
镜等

3

观察皮肤瘙痒、
皮疹情况，如
痤疮样脓疱，
保持皮肤清洁，
避免抓破，**防
止感染**，加强
患部的清洁

4

穿舒适棉柔
衣裤；指甲
剪短防止划
伤皮肤；睡
眠时保持室
内凉爽

5

出现瘙痒、红
斑，冷敷，轻
拍皮肤，局部
使用清凉剂
(薄荷)，严
重遵医嘱用口
服抗过敏或外
用激素类软膏

大多数皮肤irAEs是低级别的、可控的，少数可能危及生命的剥脱性的皮肤反应

- 在消化道毒性反应中，最常见的是**腹泻**
- 在抗CTLA-4单抗治疗中较抗PD-1/PD-L1单抗治疗更为常见，
约**27% ~ 54%**使用抗CTLA-4单抗治疗的患者发生腹泻
- 抗PD-1/PD-L1单抗治疗中出现不良反应较少，3/4级为**1-2%**
- 发生腹泻的时间，最快7天，最长16月，发生腹泻的中位时间为**6个月**

免疫相关消化道不良反应

患者新出现或者加重症状

1. 食欲减退
2. 腹泻或腹泻伴腹痛
3. 恶心呕吐
4. 便秘



健康教育：

腹泻：

1. 观察用药后大便的颜色，性质、量、次数及伴随症状等；2. 发生腹泻时告知医护人员，必要时留取标本并送检；3. 注意肛周皮肤的护理，排便后用温水清洗；4. 补充水分；5. 注意饮食和腹部保暖。

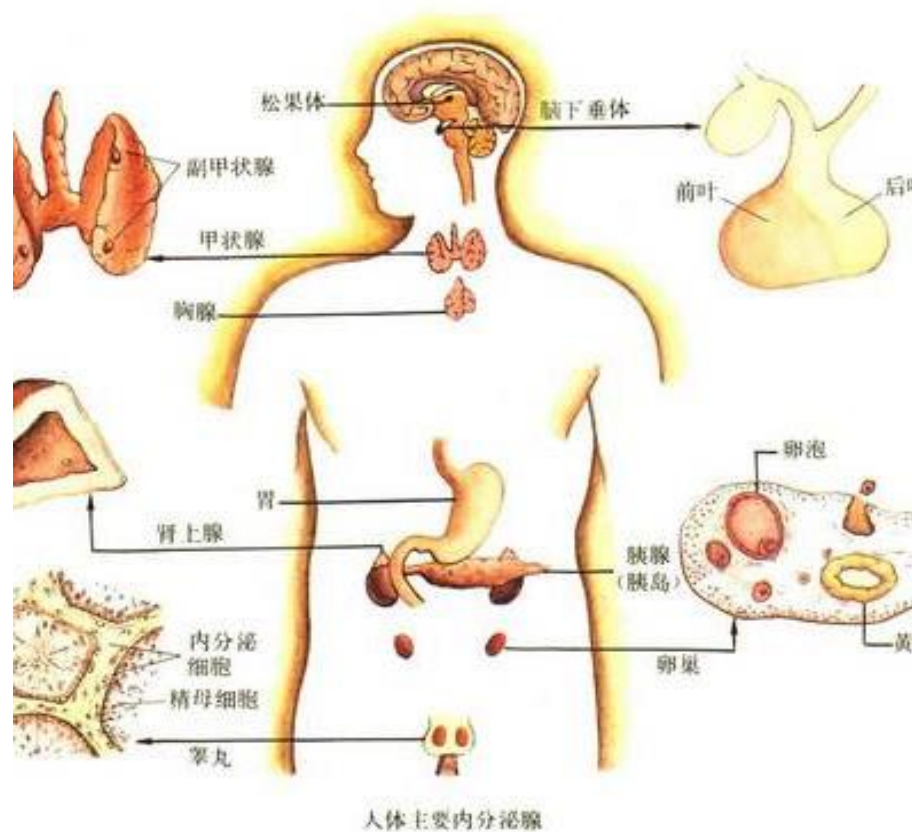
食欲减退、恶心、呕吐：

1. 告知患者此类不良反应是常见的，消除紧张心理；2. 观察记录呕吐颜色、性质、量；3. 保持口腔清洁，呕吐后及时漱口，清除口腔异味；4. 保持病房空气清新，温湿度适宜，经常通风。5. 根据患者个人饮食习惯，增强食欲。

免疫相关内分泌不良反应

□在接受卡瑞利珠单抗单药治疗的患者中，包括甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进、甲状腺炎在内的甲状腺疾病的发生率为**16.6%**

□所有病例的严重程度均为1级或2级



免疫相关内分泌不良反应

临床表现：

- 1.甲状腺功能障碍：甲减比平时容易感到疲惫、体重增加或减少体温低、怕冷、行为变化（性欲减低、急躁、健忘等）、其他：毛发脱落、便秘等；甲亢易怒、急躁、焦虑、出汗
- 2.肾上腺功能障碍：身体无力、意识模糊、恶心、呕吐或反胃、食欲不振
3. I 型糖尿病：体重减轻、尿量增加、口干舌燥或喝水增多、恶心、呕吐患者

健康教育：

- 1.心理护理：引导患者表达内心感受和想法；回答患者的疑虑；一些甲状腺功能减退患者还会有人格变化，需要做好观察和心理护理
- 2.注意休息和保暖，保护皮肤，防止干燥
- 3.按时查甲功，遵医嘱按时使用药物。遵循从小剂量开始、逐步增加剂量的给药原则
- 4.甲减低盐、高热量、含碘饮食；甲亢低碘无碘、高蛋白、高热量饮食
- 5.糖尿病饮食，血糖监测

免疫相关肝脏不良反应

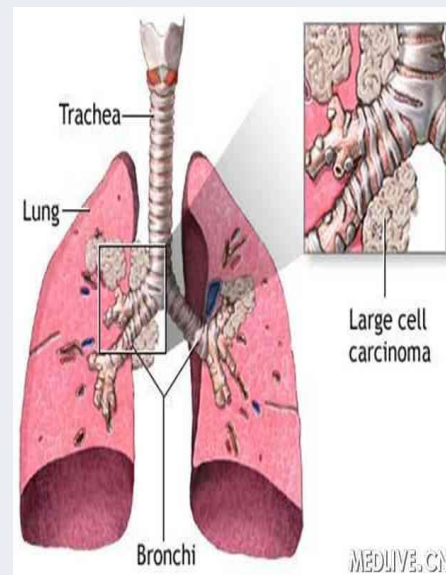
级别	症状/体征	治疗建议
1	AST,ALT $\leq$ 3x ULN 总胆红素 $\leq$ 1.5 x ULN	继续用药
2	AST,ALT $>$ 3 x ULN ~ $\leq$ 5x ULN 总胆红素 $>$ 1.5 x ULN~ $\leq$ 3 x ULN	暂停使用 每3天监控1次肝功能
3	AST,ALT $>$ 5 x ULN ~ $\leq$ 20x ULN 总胆红素 $>$ 3 x ULN~ $\leq$ 10 x ULN	立即停止用药 永久终止用药 • 每1~2天监测肝功能 • 肝病学专家会诊 • 进行肝脏CT或超声检查
4	AST,ALT $>$ 20 x ULN 总胆红素 $>$ 10 x ULN	• 静脉使用1~2mg/kg/day的泼尼松或静脉注射其他等量的皮质类固醇

免疫相关性肺脏不良反应

nivolumab的3 ~ 4级肺炎发生率仅为**1%**，当ipilimumab和nivolumab联合治疗时，肺炎的发生率可升至**5% ~ 10%**，其中3 ~ 4级肺炎的发生率为**2%**。

患者新出现或者加重症状：

- 1.咳嗽
- 2.胸痛
- 3.呼吸困难
- 4.急性呼吸窘迫综合症（ARDS）
- 5.发热



健康教育： 1.肺部病史得告知医护人员

2.出现新的肺部症状及加重症状及时告知

注意：老年人、慢性阻塞性肺病或者其他心肺疾病症状的患者是高危个体

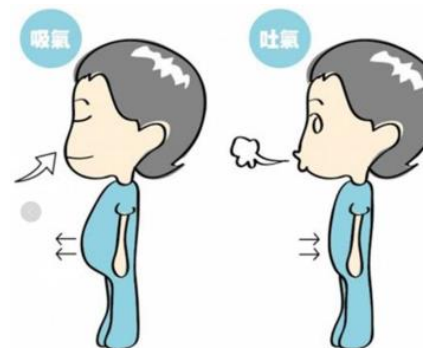
肺炎呼吸困难的健康教育

- ❑ 肺癌患者晚期常发生呼吸困难的情形，在药物治疗方面，需**定时使用吗啡**以改善呼吸困难的状况。
- ❑ 当呼吸困难合并血氧浓度下降时，可视情况给予**氧气治疗**
- ❑ 患者也可通过多种方式来改善呼吸困难的情形：
 - ①**采取半坐卧位** ②**腹式呼吸与撅嘴呼吸** ③家属陪伴**增加安全感**，减少焦虑紧张。

采取半坐卧位



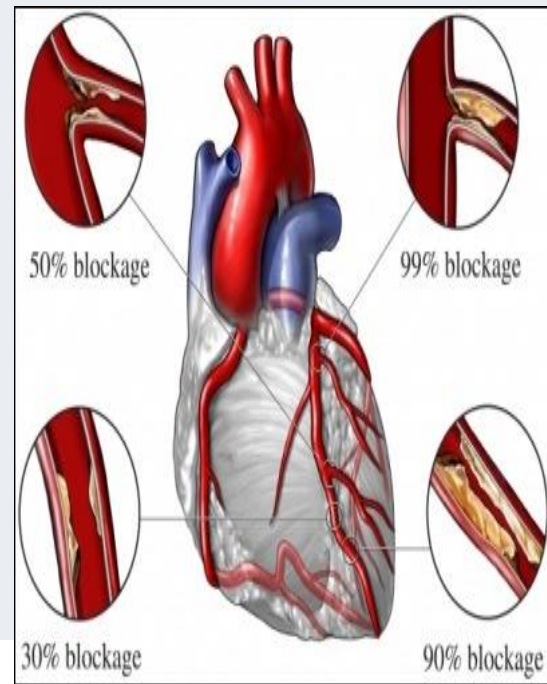
采取腹式呼吸



免疫相关心血管毒性

患者新出现或者加重症状：

1. 心包疾病
2. 血管炎
3. 心肌炎最为常见：临床表现与普通心肌炎相似：胸痛，心悸，呼吸困难等，常与肌炎、重症肌无力同时存在
4. 心律失常



健康教育：1、有相关心脏疾病病史的需治疗前告知医护人员，提前做好防护措施，做到防范于未然；2、静滴过程中有心慌气促，及时告知，积极治疗。

输液反应

患者新出现或者加重症状：

- 1.皮肤潮红、瘙痒
- 2.畏寒、发热、出汗
- 3.胸闷、呼吸困难
- 4.头痛、头晕
- 5.低血压

免疫治疗的输液反应发生率较低，大多数为**轻到中度**

大多数出现在**输注过程中**或输注后**1-2小时**



健康教育： 1.治疗前如实告知医护人员是否有药物过敏史

2.输注过程中不可随意调节输液滴速，输液结束建议休息1-2小时，无不适方可离开

3.当出现身体不适时立即告知医护人员

□ 有自身免疫疾病史的患者

873例有基础自身免疫疾病的患者使用PD-1/PDL-1抑制剂的irAEs发生情况

健康教育:

需自我密切关注有基础免疫病患者免疫治疗的风险

□ 既往曾出现irAE的患者再次治疗

有研究发现，接受免疫治疗的482名NSCLC患者（15%患者出现irAEs而导致治疗延迟或停药）

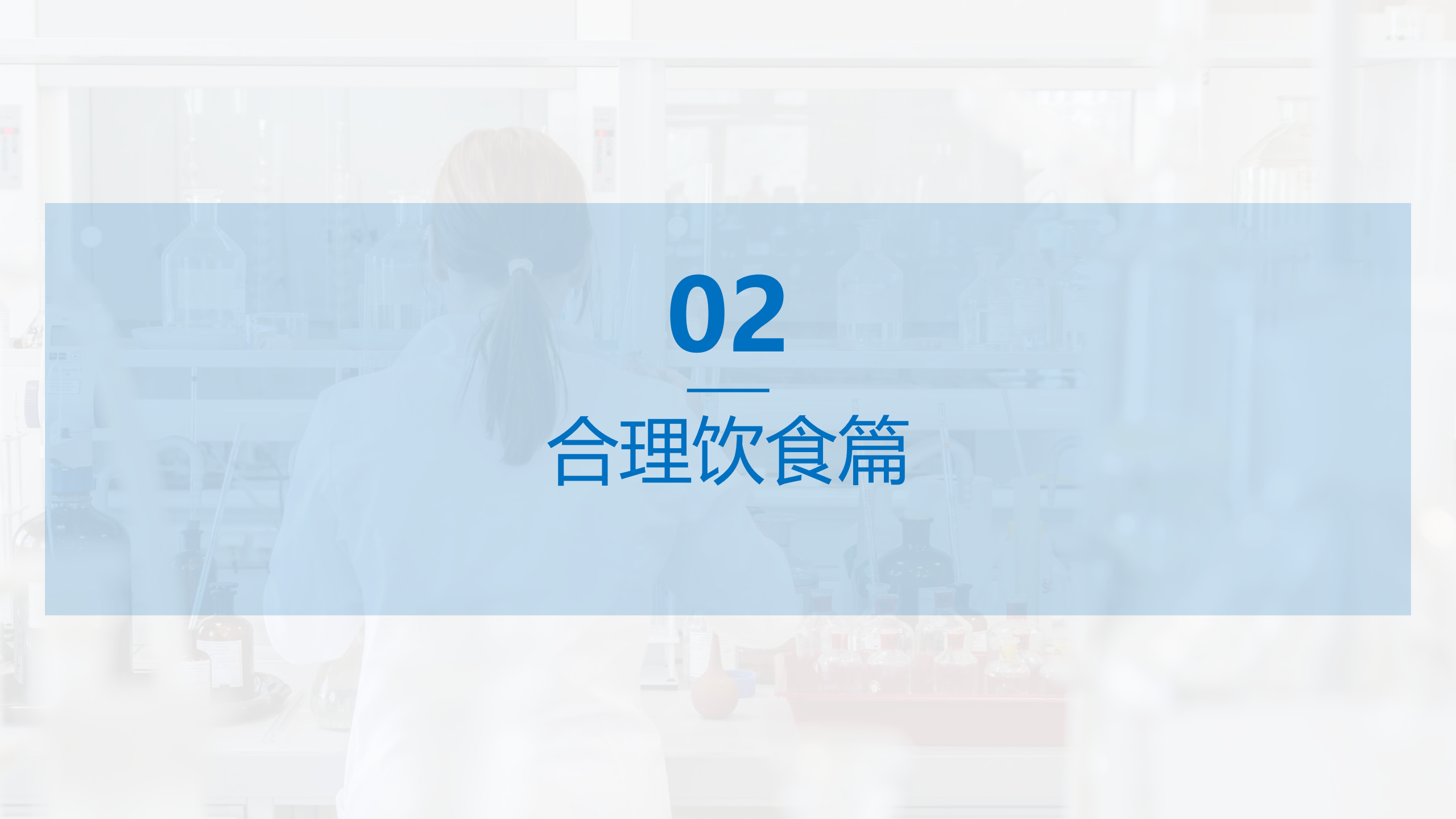
健康教育:

曾出现irAEs的患者再次接受ICIs治疗时应紧密监测

irAE的治疗原则

CTCAEs* 严重程度 分级	患者 护理级 别	激素	其他免疫抑制剂	免疫治疗及 后续应用
1	非卧床	不推荐	不推荐	继续
2	非卧床	局部激素或全身激素, 口服0.5-1mg/kg/d	不推荐	暂时停用**
3	住院治疗	全身激素治疗, 口服或静脉 使用1-2mg/kg/d	激素治疗3-5d后症状未缓解 患者可考虑在专科医生指导 下使用	停用, 基于患者的风 险/获益比讨论是否 恢复免疫治疗
4	住院治疗 考虑ICU	全身激素治疗 静脉使用甲基强的松龙1- 2mg/kg/d, 连续3d, 后逐渐 减量至1mg/kg/d	激素治疗3-5d后症状未能缓 解患者可考虑在专科医生指 导下使用	永久停用

**大部分irAEs可以通过
暂停给药±皮质类固醇激素得以控制, 且可以逆转**



02

合理饮食篇

营养均衡 热量足够

1

与化疗联合使用时会改变饮食习惯，出现消化道反应，以致热量不足且营养不均衡，造成体重下降、营养不良

2

据报道，20%的癌症患者死于营养不良而非癌症本身，所以足够热量且营养均衡的饮食对患者十分重要

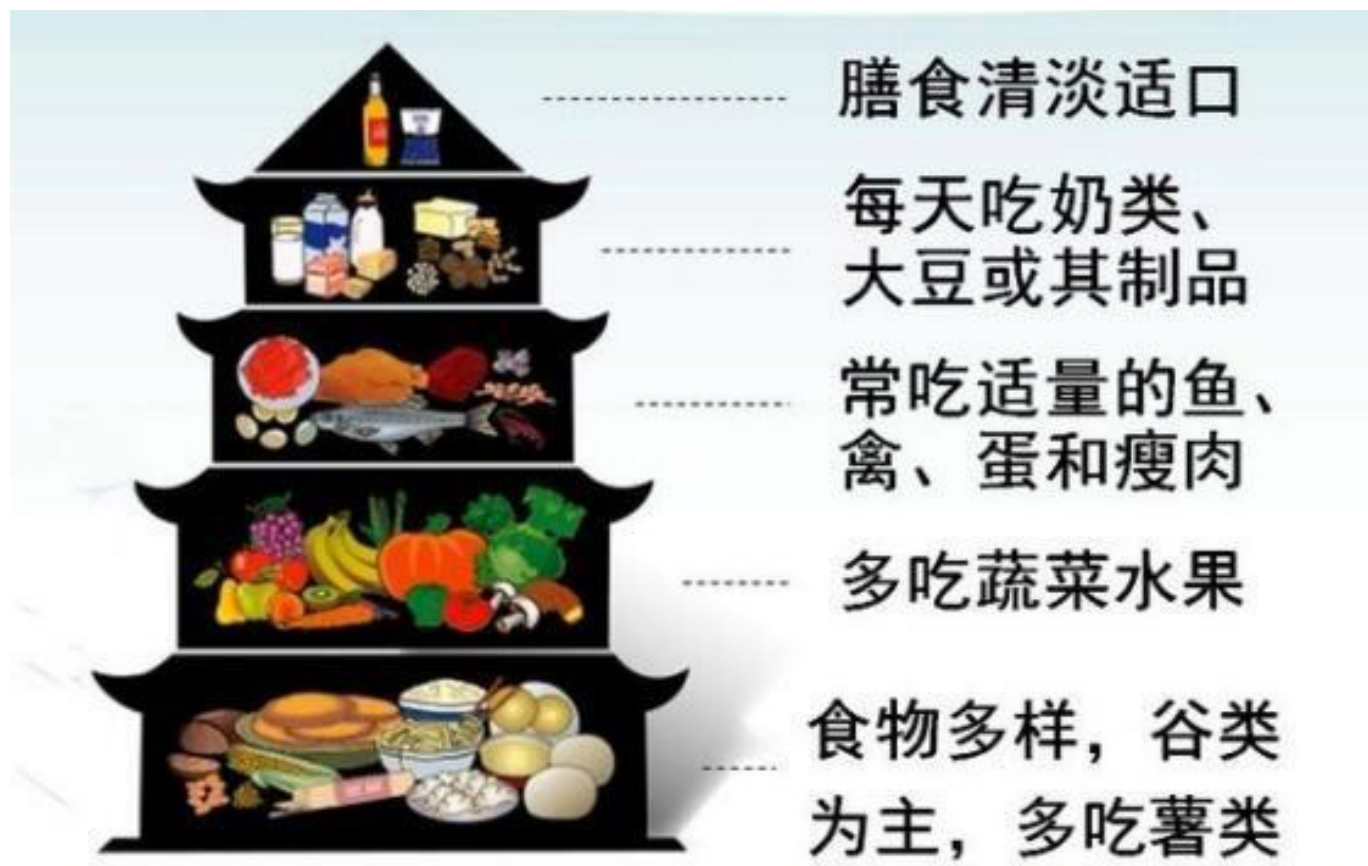
3

患者的BMI值，应尽量维持在22-24之间

中国居民健康膳食指南2018最新指南

□ 平衡饮食

- 足量蛋白质及抗氧化营养素摄入
- 多喝水，每天保证8杯水
- 少量多餐，干稀分开
- 避免空腹接受治疗
- 手边常备健康零食



饮食对策1--恶心呕吐



对症处理：

- 遵医嘱使用**止吐药物**，若有严重呕吐应注意是否有脱水的情况；
- **少食多餐**，避免空腹>6小时；
- 食用**温凉的食物**（热食易引起恶心感）；
- 若有晨呕问题，起床后先吃干的食物，如吐司或苏打饼干。
- 新鲜柠檬切片闻吸

预防措施：

- 避免太甜、油腻或气味强烈的食物，可选择酸味、咸味的食物，或利用生姜等减轻症状
- 正餐时请勿喝大量汤、水或液体，以免过度饱胀造成恶心
- 饭后请勿立即平躺
- 当恶心感出现时，避免刻意选择平时喜爱的食物，可能会让你对这些食物产生永久性厌恶感
- 远离有油烟味或异味的地方，可减少恶心感

饮食对策2--食欲不振



对症处理:

- 优先选择**喜爱的食物**
- **少量多餐**，随时备有餐食、点心
- 两餐之间可口服高蛋白、高热量的**营养补充剂**
- 在每天感觉**最舒服的时段**多吃（一般早餐时胃口最佳）
- 经常**变化烹调方式**，注意色、香、味的调配
- 用餐前**适度活动**或吃少许开胃食物
- **舒适的用餐环境**并保持轻松愉快的心情

预防措施:

- **避免**油炸、油腻和易产气的食物
- **避免**避免一次性喝大量的汤、水或其他液体



对症处理：

- 遵医嘱使用**止泻药物**
- 适度增加**水溶性纤维**的摄取，如柑橘、木耳、苹果等，具有缓泻的效果
- 严重腹泻时可给予**清流饮食**，如米汤、去油清汤、运动饮料、果汁等
- 注意**补充水分**及电解质

预防措施：

- **避免**不新鲜食材，生、熟食分开
- **避免**食物污染
- **避免**油腻和太甜的食物



对症处理:

- 适度的**运动**顺时针**按摩腹部**
- 口服**温热的饮料**能刺激肠蠕动，如黑枣汁、蜂蜜水
- 必要时遵医嘱予使用**泻药**

预防措施:

- 保证足够的水分，养成固定的如厕习惯
- 增加膳食纤维入，如蔬菜、水果、全谷类、干豆类、坚果类

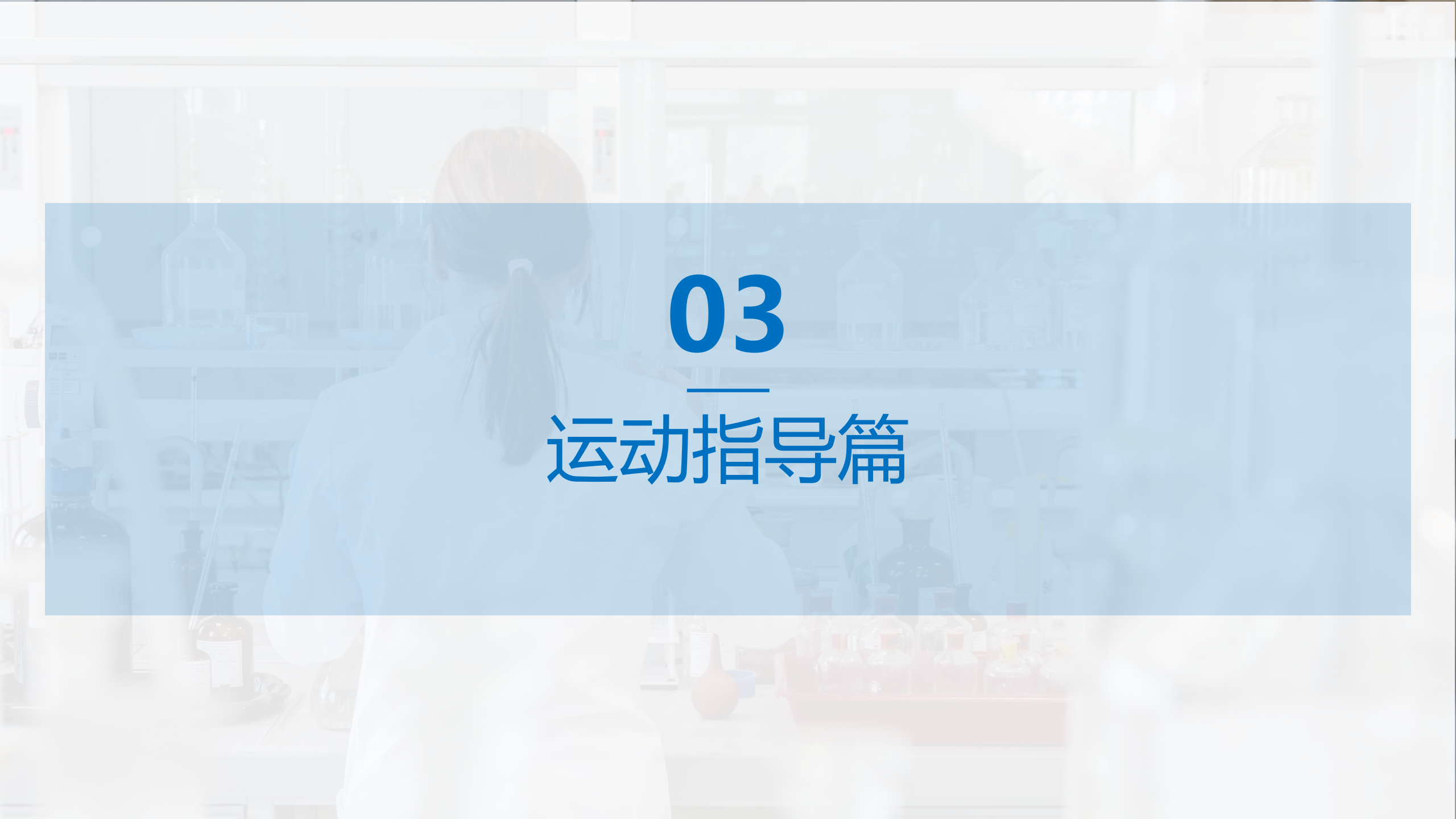


对症处理:

- 适当运动, 如散步、快走等
- 汤水餐前饮 (30~60min) 必要时遵医嘱予使用**泻药**

预防措施:

- 少吃甜食和油腻食物
- 避免易产气食物 (如豆制品、洋葱、马铃薯、牛奶等) 和粗纤维含量高的食物 (如竹笋、芹菜、菜梗、玉米等)



03

运动指导篇



运动时间：

- 每日从**15分钟**开始至**30~45分钟**或自觉有轻微出汗即可
 - 运动频率原则上是**1周至少3次**，可采取“**隔日运动**”的方式



运动方式：

- 采取**缓和、有氧**的运动，如**走路、跳舞、骑车、打球、游泳**等，可增加心肺耐受力及免疫力



注意事项

- 骨转移及脑转移患者需咨询医务人员
 - 置PICC患者，需避免某些运动，如快速挥动手臂、打球、游泳等

项目	目的	频率/时间	注意事项
游泳、爬山、爬楼梯、快步走、太极拳、骑单车、居家健身操、气功	增强心肺功能，减少及改善脂肪肝	- 每周4~5次 - 每次15~20分钟	应避免身体过度疲劳及避免负荷不了的运动项目
肌力运动、徒手轻负荷重量训练：在训练上手臂力量时可以手握约500克左右的重物或水瓶做手肘弯曲动作	加强肌肉与韧带的肌力	- 每个动作做15~20下 - 每次3~5回 - 每回间隔30秒	需配合呼吸，不可闭气用力
柔软度运动，如瑜伽、伸展操等	增加身体可活动的范围，减轻身体疲劳感	伸展肌肉随时随地均可进行	需配合呼吸，动作从静态至动态

运动可以舒缓身心压力，有助于加快肠胃蠕动、增加食欲

运动也可提高肺癌患者的活动耐力与肺活量

运动可以促进血液循环，帮助代谢掉体内的有害物质，并使人有满足感

运动照亮人生



04

缓解压力篇

缓解疏导的方法



吃

民以食为天
快乐食物
探索美食



玩

旅游、唱歌
跳舞、健身
下棋、钓鱼



运动

快步走
太极
五禽戏
慢跑



倾诉

爱人
亲友
义工
心理咨询师

- 敢于面对现实，迎难而上
- 关注身体变化，积极面对不良反应
- 克服心理障碍
- 家属亲人陪伴，鼓励树立战胜的决心
- 社会关爱、义工爱与陪伴
- 鼓励参加癌症病友俱乐部



第七届军运会运动照亮人生，意大利空军上校罗伯特·帕佐这次是第二次参加军运会，参赛项目是残疾人射箭个人和混合团体。之前是在战场报效国家，作为运动员，身穿印有意大利国旗的队服参赛时，他认为这是自己以另一种方式再次报效国家。

身残志不残，坚强的毅力

保证充足且优质的睡眠

- 优质的睡眠非常重要，尤其在治疗期间，请尽量于**11点前睡觉**让肝脏充分休息，因治疗的不良反应可能影响到肝功能，若睡眠不足、熬夜等，会造成肝功能异常，影响治疗
- 若因焦虑导致睡不着，可试着**睡前泡脚**，轻柔按摩足底和小腿；严重失眠患者需求助医生

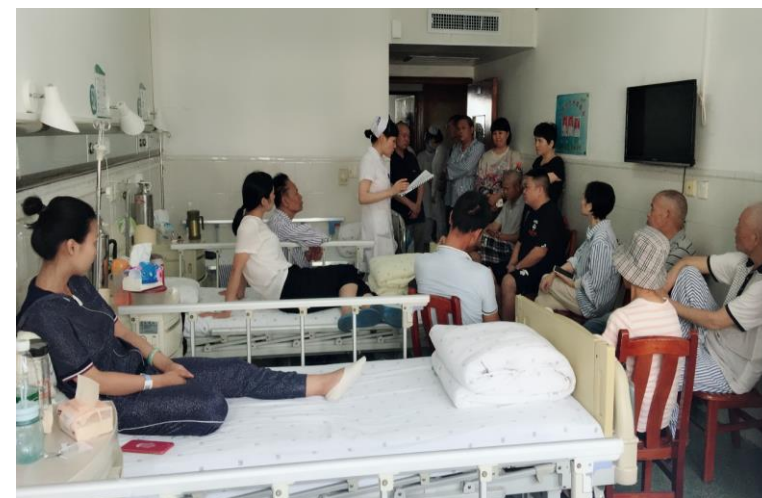
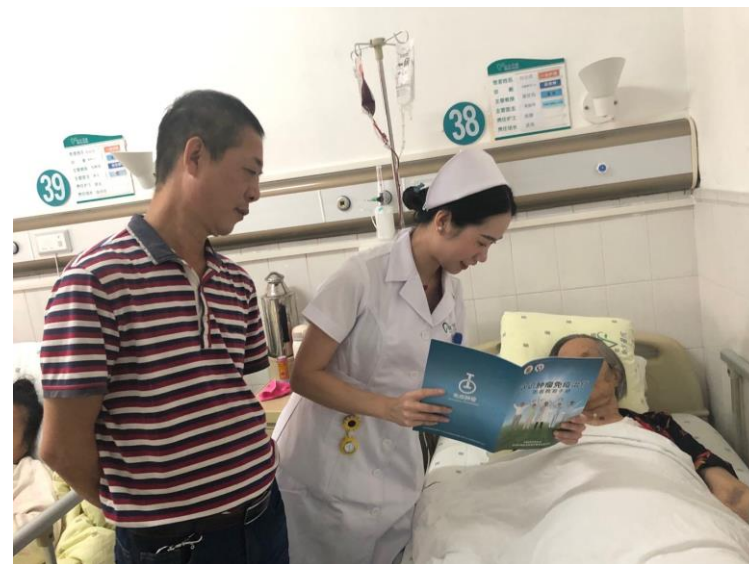




05

健康咨询篇

疾病知识宣教



掌握irAEs处理原则，保证患者安全

在irAE早期识别期、经常监测、及时处理

- 健康状况与基线相比有任何变化，无论是多么细微的变化或看起来没有意义的变化，都可能是irAE的表现，应及时向医务人员报告
- 与患者家属沟通，避免患者因担心irAE造成治疗中止而瞒报不良反应
- 鼓励患者坦诚交流，增加继续接受免疫治疗的可能性,并更可能保障的安全
- 告知患者irAE可能出现的时间范围,确保治疗开始后坚持随访并保持警惕

掌握irAEs处理原则，保证患者安全

- ❑ irAE可能发生于治疗开始后的任何时候,甚至是几个月后
- ❑ 应强调获取基线和随访检查结果从而识别和诊断irAE的重要性
- ❑ 告知特殊人群有关特别注意事项
- ❑ 应告知育龄妇女避孕，因为有可能引起胚胎-胎儿毒性
- ❑ 可能有超进展的危险
- ❑ 提供有关医疗咨询、网站资源
- ❑ 提高治疗依从性，保管好所有检查资料

寻求社会组织的帮助

□ 申请：尽量申请社会资助等福利

□ 保险：考虑医疗保险

积极关注医疗保险的动态

□ 社会：社会义工组织爱与陪伴



PS：标注“援助专用”的药品需要患者拍照之后再丢弃，药盒子需要留着用于下次领取药品

慈善资助

产品	单次 (元)	买赠政策	年治疗费用 (万)
恒瑞-卡瑞利珠单抗	19,800	买2赠2, 买4赠至一年	11.8
君实-特瑞普利单抗	7,200	买4赠4	10
信达-信迪利单抗	15,676	买3赠2	18.8
BMS-纳武利尤单抗	18,520	买6赠7	22.2
MSD-帕博利珠单抗	35,836	买5赠5后买3赠3	35.8

06

延续护理篇篇

- **申请公众号：定期推送irAE相关知识，提醒关注**
- **微信群、加个人微信**
- **个案管理师**

- 免疫治疗安全性管理五大支柱：预防、评估、检查、治疗、监测
- 及早发现症状、及时报告医生，及时治疗
- 与医护人员积极沟通，克服各种不良反应，顺利度过治疗期
- 注意饮食调理、规律运动、日常护理，提高生活质量
- 勇敢面对，家属陪伴，树立战胜的决心

- 免疫治疗个案管理师？
- 分病种、分阶段宣教？
- 怎样才能提高病人警惕？防患于未然？
- 治疗1-2次停药，如何宣教？

感谢您的聆听

