

中图分类号: R734.2; R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)15-0104-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.15.023



# 阿帕替尼治疗肺癌药品不良反应发生特点与危险因素分析\*

黄磊, 张琳琳, 胡晔, 尹存林, 宋璐, 魏筱<sup>△</sup>

(江苏省盐城市第一人民医院, 江苏 盐城 224000)

**摘要:**目的 探讨阿帕替尼治疗肺癌发生药品不良反应(ADR)的特点和危险因素。方法 回顾性分析医院2018年1月至2021年6月以阿帕替尼治疗肺癌患者的临床资料,包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、TNM分期、表皮生长因子受体(EGFR)基因型、组织学分类,以及ADR发生情况。依据《药品不良反应报告和监测工作手册》进行关联性评价,依据《常见不良反应术语评定标准5.0(CTCAE 5.0)》进行严重程度级别划分,采用Logistic回归分析危险因素。结果 共纳入242例患者,发生ADR 328例次。其中,男女比例为3.1:1; < 65岁114例(47.11%); BMI 18.5~24.9 kg/m<sup>2</sup> 163例(67.35%); EGFR基因检测结果阴性186例(76.86%); 1级ADR报告258例次(78.66%), 2级ADR报告42例次(12.80%); 发生率较高的ADR有骨髓抑制35例(14.46%), 高血压33例(13.64%), 低蛋白血症27例(11.16%)。阿帕替尼ADR关联性规则网络显示,“年龄分布=61~70岁,严重程度=一般”为强关联规则,关联数为210;“时间分段=2~10 d,严重程度=一般”为次强关联规则,关联数为206。多因素Logistic回归分析结果显示,联合化学治疗(简称化疗)患者相较单用阿帕替尼者发生ADR的风险更高[OR=4.289, 95% CI(2.038, 9.028), P=0.000]; 使用剂量≥500 mg患者相较使用剂量<500 mg发生ADR的风险更高[OR=2.468, 95% CI(1.320, 4.613), P=0.005]。结论 阿帕替尼治疗肺癌发生ADR多为1级或2级, ADR发生时间在2~10 d内, 用药后1~2周内应加强用药监护。联合化疗和使用剂量≥500 mg是发生ADR的独立危险因素。

**关键词:**阿帕替尼; 肺癌; 药品不良反应; 危险因素

## Characteristics and Risk Factors Analysis of Adverse Drug Reactions of Apatinib in the Treatment of Lung Cancer

HUANG Lei, ZHANG Linlin, HU Ye, YIN Cunlin, SONG Lu, WEI Xiao

(Yancheng No. 1 People's Hospital, Yancheng, Jiangsu, China 224000)

**Abstract: Objective** To investigate the characteristics and risk factors of adverse drug reactions (ADR) of apatinib in the treatment of lung cancer. **Methods** The clinical data of patients with lung cancer treated with apatinib from January 2018 to June 2021 in the hospital were retrospectively analyzed, including age, gender, body mass index (BMI), tumor node metastasis (TNM) stage, epidermal growth factor receptor (EGFR) genotype, histological classification, and the occurrence of ADRs. The association between apatinib and ADRs was evaluated according to the *Workbook for Adverse Drug Reaction Reporting and Monitoring*. According to the *Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0* (CTCAE 5.0), the severity level of ADRs was classified, and the risk factors for ADRs in patients were analyzed by the Logistic regression. **Results** A total of 242 patients were included, with 328 ADRs. Among them, the male-to-female ratio was 3.1:1, 114 cases (47.11%) were less than 65 years old, 163 cases (67.35%) had a BMI of 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>, 186 cases (76.86%) had negative EGFR gene test results, 258 cases (78.66%) had grade 1 ADR reports, and 42 cases (12.80%) had grade 2 ADR reports. The incidence of ADR was higher in myelosuppression (35 cases, 14.46%), hypertension (33 cases, 13.64%), and hypoproteinemia (27 cases, 11.16%). Apatinib ADR association rule network showed that "age distribution = 61-70, severity = fair" was a strong association rule with an association number of 210. "time segment = 2-10 d, severity = fair" was a sub-strong association rule with an association number of 206. Multivariate Logistic regression analysis showed an increased risk of adverse reactions in lung cancer patients receiving combination chemotherapy relative to apatinib alone [OR = 4.289, 95% CI (2.038, 9.028), P = 0.000], and lung cancer patients treated with doses ≥ 500 mg had a higher risk of ADRs compared with those treated with doses < 500 mg [OR = 2.468, 95% CI (1.320, 4.613), P = 0.005]. **Conclusion** Most of the ADRs occurs in lung cancer treated with apatinib were grade 1 or 2, ADR occurs within 2-10 d, and drug monitoring should be strengthened within 1-2 weeks after medication. Combined chemotherapy and doses ≥ 500 mg were independent risk factors for ADRs.

**Key words:** apatinib; lung cancer; adverse drug reactions; risk factors

肺癌是起源于气道或肺实质的恶性肿瘤,是全球常见的癌症类型和导致癌症死亡的主要原因<sup>[2-3]</sup>,约80%癌症患者死亡的首要原因<sup>[1]</sup>。目前,肺癌仍是中国最常见的肺癌为非小细胞肺癌(NSCLC),其余大部分为小细胞

\*基金项目:江苏省药学会-奥赛康临床药学基金科研项目[A202034]。

第一作者:黄磊,男,硕士,主管药师,研究方向为临床药物疗效与安全性评价,(电子信箱)825585002@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者:魏筱,女,硕士,主管中药师,研究方向为抗肿瘤药物疗效与安全性评价,(电子信箱)wx8754@126.com。

胞肺癌(SCLC)。对于 I 期和 II 期 NSCLC 患者,应尽可能采用完全手术切除治疗,术后辅助化学治疗(简称化疗)以改善患者的生存。对于无法手术切除或拒绝手术治疗的,常采用化疗、放射治疗(简称放疗)、免疫治疗、靶向治疗等。甲磺酸阿帕替尼是一种口服小分子血管生成抑制剂,选择性抑制血管内皮生长因子受体2(VEGFR2),从而抑制血管内皮生长因子(VEGF)刺激的内皮细胞迁移和增殖,减少癌细胞的生长和转移<sup>[4-5]</sup>。多项研究表明,阿帕替尼可抑制肺癌患者的癌细胞活性,延长无进展生存期和总生存期<sup>[6-7]</sup>,但药品不良反应(ADR)发生情况及危险因素未见报道。本研究中回顾性分析接受甲磺酸阿帕替尼治疗的肺癌患者的临床资料,总结用药期间发生 ADR 患者的临床特征,以期为临床使用甲磺酸阿帕替尼治疗肺癌提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:确诊为肺癌,接受阿帕替尼治疗,不限定首次治疗;愿意接受调查。

排除标准:肺癌但未使用阿帕替尼;病例资料不完整;未获得随访资料。

病例收集:选取医院 2018 年 1 月至 2021 年 6 月收治的经阿帕替尼治疗的肺癌患者。

### 1.2 方法

基于医院信息管理系统(HIS)收集符合纳入标准患者的基本信息、疾病诊断、用药情况、ADR 及处置等信息。记录患者服用阿帕替尼后发生的相关 ADR,并依据《药品不良反应报告和监测工作手册》评估阿帕替尼与 ADR 的关联性,分别为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价。其中,判定为肯定、很可能、可能的与阿帕替尼具有相关性<sup>[8]</sup>。依据美国卫生和公共服务部发布的《常见不良反应术语评定标准 5.0(CTCAE V5.0)》对发生的 ADR 进行严重程度级别划分<sup>[9]</sup>。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS modeler 18.0 统计学软件进行数据挖掘,并将结果输出为网络图。采用 SPSS 22.0 统计学软件分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,行  $t$  检验;计数资料以率(%)表示,行  $\chi^2$  检验。采用 Logistic 进行独立因素分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本特征

共纳入符合要求的患者 242 例。其中,男女比例为 3.1:1; < 65 岁 114 例(47.11%)。详见表 1。

### 2.2 ADR 发生情况

242 例患者中,154 例(63.64%)患者发生 1 种以上 ADR,共发生 328 例次 ADR。其中,1 级 ADR 258 例次(78.66%),2 级 ADR 42 例次(12.80%),3 级 ADR 25 例

表 1 患者一般资料( $n = 242$ )  
Tab. 1 General data of patients ( $n = 242$ )

项目	例数	构成比(%)
性别	男	183 75.62
	女	59 24.38
年龄	≤ 50 岁	10 4.13
	51 ~ 60 岁	41 16.94
	61 ~ 70 岁	145 59.92
	71 ~ 80 岁	38 15.70
	≥ 81 岁	8 3.31
体质量指数	< 18.5 kg/m <sup>2</sup>	11 4.55
	18.5 ~ 24.9 kg/m <sup>2</sup>	163 67.35
	≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	68 28.10
TNM 分期	I 期	6 2.48
	II 期	6 2.48
	III 期	24 9.92
	IV 期	206 85.12
EGFR 基因型	阴性	186 76.86
	阳性	56 23.14
组织学分类	腺癌	137 56.61
	鳞癌	72 29.75
	腺鳞癌	3 1.24
	大细胞神经内分泌癌	5 2.07
	低分化非小细胞癌	12 4.96
肉瘤样癌	13 5.37	

次(7.62%),4 级 ADR 3 例次(0.91%)。其中,发生率较高的 ADR 为骨髓抑制 35 例(14.46%),高血压 33 例(13.64%),低蛋白血症 27 例(11.16%)。详见表 2。

### 2.3 阿帕替尼 ADR 关联规则网络

“年龄分布 = 61 ~ 70 岁,严重程度 = 一般”为强关联规则,关联数为 210;“时间分段 = 2 ~ 10 d,严重程度 = 一般”为次强关联规则,关联数为 206。详见图 1。

### 2.4 阿帕替尼治疗肺癌致 ADR 的危险因素

单因素分析结果显示,阿帕替尼治疗肺癌发生 ADR 与是否联合化疗、是否联用抗肿瘤中成药及使用剂量具有显著相关性( $P < 0.05$ )。详见表 3。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,联合化疗患者较单用阿帕替尼的肺癌患者发生 ADR 的风险增加 [ $OR = 4.289, 95\%CI(2.038, 9.028), P = 0.000$ ];使用剂量 ≥ 500 mg 较使用剂量 < 500 mg 的肺癌患者发生 ADR 的风险增加 [ $OR = 2.468, 95\%CI(1.320, 4.613), P = 0.005$ ]。详见表 4。

## 3 讨论

根据世界卫生组织(WHO)统计,肺癌患者死亡率是肝癌和消化道癌的 2 倍以上<sup>[10]</sup>。阿帕替尼为我国自主研发的一种新型小分子药物,高选择性、靶向作用于 VEGFR2<sup>[11]</sup>,VEGF2 可通过转导 VEGF 的促血管生成信

表2 242例肺癌患者服用阿帕替尼的ADR发生情况[例(%)]

Tab. 2 Incidence of ADRs in 242 lung cancer patients treated with apatinib [case (%)]

ADR类别	1级	2级	3级	4级	合计
一般情况					
乏力	3(1.24)	1(0.41)	3(1.24)		7(2.89)
食欲减退	3(1.24)				3(1.24)
牙龈出血	2(0.83)				2(0.83)
胃肠道系统					
口腔溃疡	1(0.41)	2(0.83)			3(1.24)
腹泻	1(0.41)				1(0.41)
消化道出血	1(0.41)		2(0.83)		3(1.24)
呕吐	1(0.41)				1(0.41)
皮肤和皮下					
颜面部水肿	1(0.41)				1(0.41)
组织系统					
手足综合征			3(1.24)		3(1.24)
泌尿系统					
蛋白尿	11(4.55)	3(1.24)			14(5.79)
血尿	3(1.24)				3(1.24)
高尿酸	10(4.13)				10(4.13)
精索静脉曲张	1(0.41)				1(0.41)
心血管及内					
分泌系统					
甲状腺功能减退		1(0.41)			1(0.41)
高血压	28(11.57)	4(1.65)	1(0.41)		33(13.64)
心动过速	1(0.41)				1(0.41)
血液及造血					
骨髓抑制	18(7.44)	11(4.55)	6(2.48)		35(14.46)
系统					
贫血	11(4.55)	5(2.07)	1(0.41)	2(0.83)	19(7.85)
血小板减少	1(0.41)				1(0.41)
中性粒细胞减少	1(0.41)				1(0.41)
白细胞减少	1(0.41)				1(0.41)
淋巴细胞减少	2(0.83)				2(0.83)
低蛋白血症	27(11.16)				27(11.16)
水和电解质					
低钙血症	23(9.50)	2(0.83)	1(0.41)		26(10.74)
低钾血症	17(7.02)	2(0.83)	2(0.83)	1(0.41)	22(9.09)
低磷血症	9(3.72)	1(0.41)	5(2.07)		15(6.20)
低钠血症	13(5.37)				13(5.37)
低镁血症	9(3.72)				9(3.72)
肝胆系统					
肝功能异常	13(5.37)		1(0.41)		14(5.79)
高胆固醇	11(4.55)				11(4.55)
高三酰甘油	20(8.26)	6(2.48)			26(10.74)
高胆红素	3(1.24)				3(1.24)
肌酐升高	12(4.96)	4(1.65)			16(6.61)

表3 阿帕替尼治疗肺癌发生ADR的单因素分析结果

Tab. 3 Univariate analysis results of ADRs in lung cancer patients treated with apatinib

临床特征	发生ADR(例)			$\chi^2$ 值	P值	
	是	否	合计			
年龄	< 65岁	72	42	114	0.021	0.884
	≥ 65岁	82	46	128		
性别	男	117	66	183	0.029	0.865
	女	37	22	59		
科室	肿瘤科	111	55	166	2.385	0.123
	其他	43	33	76		
体质量指数	< 25 kg/m <sup>2</sup>	114	66	180	0.028	0.867
	≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	40	22	62		
住院天数	< 15 d	131	68	199	2.327	0.127
	≥ 15 d	23	20	43		
EGFR基因型	阴性	123	63	186	2.158	0.142
	阳性	31	25	56		
使用剂量	< 500 mg	88	62	150	4.211	0.040
	≥ 500 mg	66	26	92		
联合化疗	是	133	55	188	18.397	0.000
	否	21	33	54		
联用抗肿瘤	是	71	25	96	7.326	0.007
	中成药	否	83	63		
手术史	是	37	28	65	1.731	0.188
	否	117	60	177		
放疗史	是	64	35	99	0.074	0.786
	否	90	53	143		
合并其他癌症	是	15	12	27	0.858	0.354
	否	139	76	215		
TNM分期	I ~ III期	19	17	36	2.155	0.142
	IV期	71	135	206		

表4 阿帕替尼治疗肺癌发生ADR的多因素Logistic回归分析结果

Tab. 4 Logistic regression analysis of ADR in lung cancer patients treated with apatinib

因素	OR(95%CI)	P值
联合化疗	4.289(2.038, 9.028)	0.000
联用抗肿瘤中成药	1.309(0.694, 2.469)	0.405
使用剂量	2.468(1.320, 4.613)	0.005

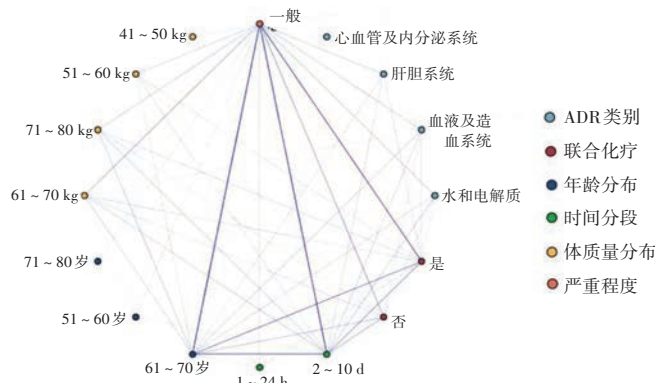


图1 阿帕替尼ADR关联性规则网络

Fig. 1 ADR association rules network of apatinib

号。实体肿瘤的生长需要形成新的血管来提供其生长所需氧气及营养。阿帕替尼可通过结合细胞内三磷酸腺苷位点,阻断VEGFR2的自磷酸化,阻止肿瘤新生血管内皮细胞的增殖与迁移<sup>[12]</sup>。多项研究表明,阿帕替尼单药或联合治疗在各病理分型、各分期的肺癌患者中表现出不同程度的受益<sup>[13]</sup>。

本研究中242例经甲磺酸阿帕替尼治疗的肺癌患者共发生ADR 328例次,主要表现:1)骨髓抑制发生率最高14.46%。其中,I度骨髓抑制18例(7.44%)、II度骨髓抑制11例(4.55%)、III度骨髓抑制6例(2.48%)。

既往临床研究中,骨髓抑制的发生率为33.3%<sup>[14]</sup>。故临床使用中要及时监测血常规,并根据骨髓抑制严重程度对症处理。2)高血压发生率居第2位(13.64%)。与Ⅲ期临床试验结果相比,本研究中高血压发生率明显下降。主要有2个原因,其一,本研究中老年患者较多,存在既往高血压史人数较多,正常服用抗高血压药物致相关ADR不明显,同时考虑高血压轻微升高或一过性升高与原患疾病具有相关性,故临床未进行相关记录。临床使用该药过程中,临床药师应做好相关药物可能发生的常见及严重ADR临床宣教,提高医师及护士对ADR的关注度,及时发现并处理,安全、合理使用药物。其二,150例患者使用小剂量250 mg/d,而ADR发生情况与剂量直接相关,高血压发生率有所降低。3)低蛋白血症发生率居第3位(11.16%)。阿帕替尼引起低蛋白血症的作用机制可能为在抗VEGF治疗过程中会致肾小球内皮细胞和足细胞破坏,引起蛋白丢失,从而使血蛋白含量降低<sup>[15]</sup>。

“年龄分布 = 61 ~ 70岁,严重程度 = 一般”为强关联规则,提示61 ~ 70岁患者在使用阿帕替尼过程中发生的ADR绝大多数为一般ADR,这与本研究中患者年龄分布在61 ~ 70岁之间具有相关性,同时提示阿帕替尼在绝大多数患者使用过程中发生的ADR严重程度较轻,与既往研究相符。既往Ⅲ期临床试验研究显示,阿帕替尼与同类酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)药物如索拉菲尼和舒尼替尼具有相似的毒副作用,甚至优于其他TKIs<sup>[16-18]</sup>,ADR与其抗血管特性具有相关性,是可预测、可控制的。“时间分段 = 2 ~ 10 d,严重程度 = 一般”为次强关联规则,提示阿帕替尼致ADR多发生在2 ~ 10 d内,这与抗肿瘤药物引起骨髓抑制发生时间(用药后1 ~ 2周内)相符。既往研究报道显示,阿帕替尼引起的血压升高发生于用药后2周<sup>[19]</sup>。故临床使用时,应重点关注患者用药后1 ~ 2周内是否发生ADR,并加强相关用药监护及随访。

单因素分析结果显示,阿帕替尼治疗肺癌患者发生ADR与联合其他抗肿瘤药物化疗、联用抗肿瘤中成药及使用剂量 $\geq 500$  mg/d具有显著相关性( $P < 0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示,联合化疗患者相较单用阿帕替尼的肺癌患者发生ADR的风险增加3.29倍。本研究中,206例(85.12%)处于Ⅳ期。晚期肺癌患者常需与其他作用机制的抗肿瘤药物联合化疗,但联用过程中常会使毒副作用或原有毒副反应加剧。使用阿帕替尼剂量 $\geq 500$  mg较使用剂量 $< 500$  mg的肺癌患者发生ADR的风险增加1.47倍。田春艳等<sup>[20]</sup>在胃癌患者的治疗中发现,从250 mg/d的低剂量逐渐递增至高剂量,可有效降低ADR发生率,提高患者的耐受性。ZHANG等<sup>[21]</sup>报道,250 mg/d剂量组的总体ADR发生率和3级以上ADR发生率明显低于500 mg/d剂量组,疗效无显著差异,提示对于终末期癌症患者使用低剂量阿

帕替尼可获得高剂量相同疗效。推荐晚期癌症患者的剂量从250 mg/d缓慢增至高剂量。使用高剂量患者发生ADR时应减少剂量,维持治疗;若减量后再次出现不可耐受的ADR,应及时停用,更换其他治疗方案。

综上所述,阿帕替尼治疗肺癌多发生1级或2级ADR,发生时间在2 ~ 10 d内,用药后1 ~ 2周内应加强用药监护。联合化疗和使用剂量 $\geq 500$  mg是发生ADR的独立危险因素。对于具有相关高危因素的患者,临床药师应全程参与阿帕替尼用药过程,给予个体化药学服务,及时、有效发现ADR,促进抗肿瘤药物ADR的药学监护向科学化、系统化和高效化发展。

### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209 - 249.
- [2] CAO W, CHEN HD, YU YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134: 783 - 791.
- [3] 邢晓勤, 蒋国君. 吉非替尼联合培美曲塞治疗晚期非小细胞肺癌疗效临床评价[J]. *中国药业*, 2021, 30(13): 113 - 115.
- [4] LIANG JM, GU WG, JIN J, et al. Efficacy and safety of apatinib as third - or further - line therapy for patients with advanced NSCLC: a retrospective study [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 209 - 215.
- [5] 田芬, 石媛媛, 周炜月, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合常规化疗治疗卵巢癌疗效观察[J]. *中国药业*, 2022, 31(17): 94 - 97.
- [6] YU ZY, CAI XY, XU ZW, et al. Apatinib plus Chemotherapy as a Second - Line Treatment in Unresectable Non - Small Cell Lung Carcinoma: A Randomized, Controlled, Multicenter Clinical Trial [J]. *Oncologist*, 2020, 25: 1640 - 1649.
- [7] LI F, ZHU TJ, CAO BS, et al. Apatinib enhances antitumour activity of EGFR - TKIs in non - small cell lung cancer with EGFR - TKI resistance [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 84: 184 - 192.
- [8] 李博, 高蕊, 李睿, 等. 药物临床试验不良反应/不良事件关联性判定方法研究探讨[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(12): 1465 - 1470.
- [9] FREITES - MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS - SANTIAGOS, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies [J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112: 90 - 92.
- [10] TOUMAZIS I, BASTANI M, HAN SS, et al. Risk - Based lung cancer screening: A systematic review [J]. *Lung Cancer*, 2020, 147: 154 - 186.
- [11] TIAN S, QUAN HT, XIE CY, et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor - 2 tyrosine kinase with potent activity *in vitro* and *in vivo* [J].