

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)17-0125-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.17.030



某院 113 例小分子蛋白激酶抑制剂不良反应分析*

戴丽, 王凤玲, 邢海燕, 汪星辉, 孟祥云[△]

(安徽省合肥市第二人民医院, 安徽 合肥 230011)

摘要:目的 了解小分子蛋白激酶抑制剂药品不良反应(ADR)的发生特点。方法 回顾性分析医院 2018 年 1 月至 2021 年 12 月上报国家药品不良反应监测中心的有关小分子蛋白激酶抑制剂的 ADR 报告, 对患者性别、年龄、原患疾病、药品品种、上报主体, 以及 ADR 发生时间、累及系统/器官、临床表现、治疗及转归等进行统计与分析, 根据《药品不良反应报告和监测管理办法》对 ADR 的关联性和严重程度分级进行评价。结果 共收集到 113 份 ADR 报告, 涉及患者 113 例, 发生 ADR 121 例次。其中, 男女性别比为 1.26:1, 年龄 ≥ 61 岁 83 例(73.45%); 报告主体为医师 93 例(82.30%); 使用 9 种小分子蛋白激酶抑制剂, 阿帕替尼致 ADR 59 例(52.21%); ADR 发生在用药后 1 个月内 91 例(80.53%); 主要累及皮肤及其附件 33 例次(27.27%)和消化系统 29 例次(23.97%); 关联性评价为可能 33 份(29.20%), 很可能 73 份(64.60%), 肯定 7 份(6.19%); 停药或对症处理后痊愈或好转 93 例(82.30%); 新的及严重 ADR 表现为流泪异常、皮疹各 1 例(0.88%), IV 级血小板减少 2 例(1.77%)。结论 临床使用小分子蛋白激酶抑制剂时, 应注意患者皮肤及其附件损害、消化系统损害等的发生; 同时, 临床药师应加强宣教, 早识别、早干预, 提高患者治疗的依从性和有效性。

关键词:小分子蛋白激酶抑制剂; 药品不良反应; 用药监护

Analysis of 113 Adverse Drug Reactions Induced by Small Molecule Protein Kinase Inhibitors in a Hospital

DAI Li, WANG Fengling, XING Haiyan, WANG Xinghui, MENG Xiangyun
(The Second People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, China 230011)

Abstract: Objective To understand the characteristics of adverse drug reactions (ADRs) induced by small molecule protein kinase inhibitors. **Methods** The ADR reports related to small molecule protein kinase inhibitors reported by hospitals to the National Center for Adverse Drug Reaction Monitoring from January 2018 to December 2021 were retrospectively and statistically analyzed from the patients' gender, age, primary disease, drug variety, reporting subject, occurrence time, system/organ, clinical manifestations, treatment and outcome. According to *Adverse Drug Reaction Reporting and Monitoring Management Measure*, the correlation and severity of ADR were evaluated. **Results** A total of 113 ADR reports were collected, involving 113 patients and 121 occurrences of ADR. Among them, the ratio of male to female was 1.26:1, 83 patients (73.45%) were aged 61 years or older, and 93 cases (82.30%) were reported by physicians. Nine types of small-molecule protein kinase inhibitors were used, and 59 cases (52.21%) were induced by apatinib. A total of 91 cases (80.53%) occurred within one month after medication. A total of 33 cases (27.27%) mainly involved the skin and its accessories and 29 cases (23.97%) mainly involved the digestive system. The correlation evaluation showed that there were 33 possible cases (29.20%), 73 very possible cases (64.60%), and seven positive cases (6.19%). A total of 93 cases (82.30%) recovered or improved after drug withdrawal or symptomatic treatment. The new and severe ADR manifestations were abnormal tearing in one case (0.88%), rash in one case (0.88%), and grade IV thrombocytopenia in two cases (1.77%). **Conclusion** During the course of treatment with small molecule protein kinase inhibitors in the clinic, attention should be paid to the occurrence of the damage of skin and its accessories, and digestive system. Meanwhile, clinical pharmacists should strengthen education to identify and intervene the case earlier, and improve patients' compliance and effectiveness of the treatment.

Key words: small molecule protein kinase inhibitors; adverse drug reactions; medication monitoring

蛋白激酶是细胞生命活动的重要信号使者, 参与细胞增殖、凋亡、神经传导等生理过程^[1], 现已成为新型抗肿瘤药物研发的重要靶点。截至 2021 年, 美国食品和药物管理局(FDA)已批准 68 种小分子蛋白激酶抑制剂^[2], 我国也自主研发并上市多个小分子蛋白激酶抑制

剂^[3]。由于小分子蛋白激酶抑制剂上市时间较短, 缺乏基于真实世界的药品上市后安全性评价, 若产生严重药品不良反应(ADR), 可导致停药甚至危及生命^[4-5], 故应重点关注其 ADR。本研究中分析了该院小分子蛋白激酶抑制剂 ADR 发生的规律及特点, 为临床合理应

*基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金[82003849]。

第一作者: 戴丽, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电话)0551-62203528(电子信箱)18755114250@163.com。

[△]通信作者: 孟祥云, 男, 大学本科, 主任药师, 研究方向为医院药学与药事管理学, (电子信箱)1448972238@qq.com。

用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

收集我院2018年1月至2021年12月上报国家药品不良反应监测中心且关联性确认为肯定、很可能、可能的ADR报告,筛选出小分子蛋白激酶抑制剂的报告113份。采用回顾性研究方法,按药品主要作用靶点分类,对患者的性别、年龄、原患疾病、药品品种、ADR累及系统/器官、临床表现、治疗及转归等进行统计与分析。ADR关联性评价标准和严重程度分级均以《药品不良反应报告和监测管理办法》^[6]为依据。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

共纳入113份ADR报告,涉及患者113例。其中,男63例(55.75%),女50例(44.25%);年龄30~87岁,平均(67.8±13.7)岁。详见表1。

表1 患者年龄与性别分布(n=113)

Tab.1 Age and gender distribution of patients (n=113)

年龄	性别(男/女,例)	合计(例)	构成比(%)
18~30岁	1/0	1	0.88
31~40岁	1/0	1	0.88
41~50岁	2/9	11	9.73
51~60岁	3/14	17	15.04
61~70岁	24/14	38	33.63
>70岁	32/13	45	39.82
合计	63/50	113	100.00

2.2 ADR报告主体

113份ADR报告中,医师上报93份(82.30%),药师上报18份(15.93%),护士上报2份(1.77%)。

2.3 小分子蛋白激酶抑制剂用药情况

113份ADR报告中,呼吸系统肿瘤用药42份,消化系统肿瘤用药39份,生殖系统肿瘤用药8份,乳腺癌用药7份,血液系统肿瘤用药3份,泌尿系统肿瘤用药2份,其他肿瘤用药12份。小分子蛋白激酶抑制剂超适应证用药27例(23.89%),其中阿帕替尼24例(21.24%)。详见表2。

2.4 引起ADR的小分子蛋白激酶抑制剂品种及相关ADR发生情况

113份ADR报告中,共涉及9种小分子蛋白激酶抑制剂。其中,血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)抑制剂70份,表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂40份,布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂2份,BCR-Ab1抑制剂1份。详见表3。

2.5 ADR发生时间

113例患者中,91例(80.53%)的ADR发生在用药后1个月内,其中2例(1.77%)发生在用药后30min内;

表2 小分子蛋白激酶抑制剂超适应证用药统计

Tab.2 Statistics on off-label use of small molecule protein kinase inhibitors

药品名称	药品说明书适应证	超适应证用药(例)
阿帕替尼	晚期胃癌或食管胃结合部腺癌、肝细胞癌	非小细胞肺癌(4),乳腺恶性肿瘤(4),胰腺恶性肿瘤(3),卵巢恶性肿瘤(1),滤泡树突细胞肉瘤(1),胆囊恶性肿瘤(1),宫颈恶性肿瘤(1),颌下腺恶性肿瘤(1),滑膜肉瘤(1),脊索瘤(1),结肠恶性肿瘤(1),盆腔恶性肿瘤(1),前列腺恶性肿瘤(1),十二指肠肠恶性肿瘤(1),输卵管恶性肿瘤(1),纤维组织细胞瘤(1)
安罗替尼	非小细胞肺癌、小细胞肺癌、软组织肉瘤、透明细胞肉瘤、甲状腺髓样癌	肝恶性肿瘤(1),腹膜结节转移性恶性肿瘤(1),脐尿管恶性肿瘤(1)

表3 引起ADR的小分子蛋白激酶抑制剂品种及相关ADR发生情况(n=113)

Tab.3 Varieties of small molecule protein kinase inhibitors those induced ADRs and the incidence of related ADRs (n=113)

主要靶点	ADR例数	构成比(%)	涉及药品(例)
VEGFR	70	61.95	阿帕替尼(59),安罗替尼(10),吡唑替尼(1)
EGFR	40	35.40	吉非替尼(29),奥希替尼(9),阿法替尼(1),厄洛替尼(1)
BTK	2	1.77	伊布替尼(2)
BCR-Ab1	1	0.88	伊马替尼(1)

12例(10.62%)发生在用药后1~3个月;9例(7.96%)发生在用药后4~6个月;1例(0.88%)发生在用药后6~9个月。

2.6 ADR累及系统/器官与临床表现

113例患者发生ADR 121例次,小分子蛋白激酶抑制剂相关ADR累及多个系统/器官,以皮肤及其附件损害(27.27%)最常见,临床主要表现为皮疹、瘙痒、手足综合征等;其次为消化系统(23.97%),临床主要表现为肝功能损伤、腹泻、恶心呕吐等。详见表4。

2.7 ADR关联性评价、程度分级及预后与转归

113份ADR报告中,关联性评价为可能33份,很可能73份,肯定7份。93例患者经停药或对症处理后痊愈或好转;14例患者因出院后随访失联,转归情况不详;6例患者耐受ADR故未停药,继续观察后未见好转。小分子蛋白激酶抑制剂致新的或严重ADR见表5。

3 讨论

3.1 患者基本情况分析

113例小分子蛋白激酶抑制剂致ADR患者中,男性多于女性,与全球肿瘤发病率的趋势一致^[7],可能与男性化学治疗时ADR的发生率高于女性有关^[8];以不低于61岁的老年患者为主(73.45%),老年患者各脏器功能衰退,影响药物的代谢与排泄,易致药物在体内蓄积,增加ADR的发生风险。因此,临床药师需加强此类

表4 小分子蛋白激酶抑制剂相关ADR累及系统/器官与临床表现(n=121)

Tab. 4 Systems/organs involved and clinical manifestations of ADR related to small molecule protein kinase inhibitors (n=121)

系统/器官	临床表现(例次)	合计[例次(%)]
皮肤及其附件	皮疹(10), 瘙痒(8), 手足综合征(7), 皮肤干燥(4), 口腔溃疡(3), 变态反应性血管炎(1)	33(27.27)
消化系统	肝功能损伤(12), 腹泻(10), 恶心呕吐(7)	29(23.97)
心血管系统	高血压(24), QT间期延长(2)	26(21.49)
血液系统	白细胞减少(7), 中性粒细胞减少(5), 血小板减少(4), 全血细胞减少症(1), 贫血(1)	18(14.88)
泌尿生殖系统	蛋白尿(5), 肌酐升高(1)	6(4.96)
神经系统	头痛(2), 头晕(2), 精神障碍(1)	5(4.13)
代谢及营养	食欲下降(1), 低蛋白血症(1)	2(1.65)
呼吸系统	咳血(1)	1(0.83)
其他	流泪异常(1)	1(0.83)

注:1例患者可能发生2例次及以上ADR。

Note:One patient with ADRs may have two or more ADRs.

表5 小分子蛋白激酶抑制剂致新的或严重ADR

Tab. 5 New and severe ADR induced by small molecule protein kinase inhibitors

药物	年龄	性别	原患疾病	ADR临床表现	ADR类型	转归
阿帕替尼	80岁	男	肺恶性肿瘤	皮疹	严重的ADR	好转
吉非替尼	59岁	男	肺恶性肿瘤	流泪异常	新的ADR	未好转
伊布替尼	57岁	男	慢性淋巴细胞白血病	Ⅳ级血小板减少	严重的ADR	好转
伊布替尼	78岁	男	慢性淋巴细胞白血病	Ⅳ级血小板减少	严重的ADR	好转

患者的用药监护。

3.2 ADR报告主体

该院ADR上报主体为药师的占比为15.93%,低于《国家药品不良反应监测年度报告(2022年)》中药师上报率25.8%的水平。未报、漏报ADR的原因可能为ADR无上报的必要性及医护人员发现ADR未与临床药师商讨有关。因此,增加临床药师的人员配备和在临床的工作时间,鼓励临床药师密切监测患者用药后的反应,以尽早发现ADR并提供处理意见。

3.3 超适应证合理性分析

《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2022年版)》^[9]规定,抗肿瘤药物使用须遵循药品说明书。但肿瘤治疗缺乏有效治疗标准,尤其是肿瘤晚期在常规治疗失败后,临床超药品说明书用药可延缓疾病进展,超药品说明书用药现象普遍存在^[10]。我院小分子蛋白激酶抑制剂超适应证用药27例(23.89%),且以阿帕替尼为主。国家药品监督管理局(NMPA)批准阿帕替尼的适应证包括晚期胃癌或胃食管结合部腺癌、肝细胞癌。《原发性肺癌诊疗指南(2022年版)》^[11]未建议阿帕替尼用于非小细胞肺癌,仅文献^[12-13]报道阿帕替尼治

疗非小细胞肺癌。但循证医学证据级别较低,临床应慎用。同时,检索发现阿帕替尼治疗乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌等恶性肿瘤均为单中心回顾性研究^[14-16],有待开展更大样本的临床试验进一步评价其疗效及安全性。我院阿帕替尼超适应证用药现象普遍,与国内其他医疗机构报道的临床应用情况类似^[17-18],可能与其抗肿瘤机制和广泛的Ⅱ/Ⅲ期临床试验研究相关。医院今后应加强超适应证用药的管理,限制无循证医学证据的超适应证用药行为,保障患者用药安全。

113份ADR报告中涉及9种抗肿瘤药物,以阿帕替尼为主,可能与该院收治的患者多为胃癌有关,也可能与患者多线治疗后超适应证给药有关^[18]。阿帕替尼作为靶向药物口服制剂,患者依从性高,且治疗费用低。因此,医师在临床治疗中应提高安全用药意识,降低用药风险;临床药师应加强药学监护,提高患者的治疗依从性和用药安全性。

3.4 ADR发生时间

本研究中纳入的小分子蛋白激酶抑制剂相关ADR多发生于用药后1个月内(80.53%),与文献^[19]的研究结果一致;未见患者在用药12个月以后发生ADR。另外,2例患者在用药后30min内发生ADR。因此,建议临床医师和药师在患者用药后应密切监测ADR的发生情况,对于长期应用小分子蛋白激酶抑制剂发生ADR的情况仍需作进一步研究以确认。

3.5 ADR累及系统/器官

皮肤毒性反应是不同靶点小分子蛋白激酶抑制剂的常见ADR,如VEGFR抑制剂可诱发手足综合征^[20];EGFR抑制剂常引发皮疹、瘙痒等^[21]。皮肤毒性反应的机制目前尚不明确,可能与正常皮肤组织中存在的VEGFR,EGFR等药物作用靶点被抑制进而影响细胞分化、表皮生长、创面愈合有关^[22]。多数皮肤相关的ADR呈剂量依赖性和自限性,治疗方案依据皮疹的严重程度制订,轻症对症治疗,重症给予减量或停药^[23]。本研究中发现1例严重的皮肤ADR。80岁左肺腺癌男性患者应用阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗5d后,全身皮疹面积占体表面积的50%~60%,发生严重皮疹伴瘙痒后入院治疗,停用阿帕替尼及卡瑞利珠单抗,给予糖皮质激素和抗过敏药物等对症治疗,10d后皮疹基本消退。因此,应用小分子蛋白激酶抑制剂治疗时,临床药师要加强用药宣教,嘱患者注意避光防晒,保持皮肤干净与润湿。

消化系统反应也是小分子蛋白激酶抑制剂常见的ADR,临床主要表现为肝功能损伤、腹泻、恶心呕吐等,可能与此类药物多为口服制剂有关^[24]。本研究中收集12例次肝功能损伤,均为轻型,可能与临床已广泛关注肝毒性,特别是舒尼替尼、拉帕替尼等药品说明书均已

将肝毒性作为黑框警示有关。因此,临床应用小分子蛋白激酶抑制剂治疗前及治疗过程中均应密切监测肝功能,及时发现异常并给予干预,可减少和避免严重的肝脏毒性事件发生。

3.6 新的及严重 ADR

1份吉非替尼引起流泪异常的ADR,目前其药品说明书及文献报道中均未提及。该患者患左肺腺癌,2019年1月29日起给予CP方案(培美曲塞+顺铂)2个周期后无法耐受,同时基因检测结果显示EGFR基因21外显子突变,3月17日调整治疗方案为口服靶向药物吉非替尼(0.25g/每天1次);7月1日再次入院时患者诉服用吉非替尼1~2h后流泪不止,无其他不适,继续服用吉非替尼,流泪较前无明显改善;临床药师根据我国ADR关联性评价方法^[25],分析流泪异常与吉非替尼可能有关。查阅文献^[26],发现1例被诊断为EGFR基因突变的肺腺癌的86岁女性患者,接受2个月的吉非替尼(0.25g/每天1次)治疗后出现双侧角膜神经营养溃疡,一侧已穿孔,可能与角膜缘和结膜上皮基底细胞中的EGFR被抑制进而抑制上皮细胞的迁移和增殖导致眼毒性有关^[27]。眼毒性罕见但可造成不可逆的损伤,极大地降低了患者的生活质量,故用药过程中应重点关注。

2份严重ADR报告为伊布替尼致IV级血小板减少。伊布替尼引发血小板减少非常常见($\geq 20\%$),一项真实世界研究报道,伊布替尼单药治疗慢性淋巴细胞白血病引发III-IV级血小板减少达6.76%^[28]。可能的机制为伊布替尼选择性抑制血小板信号传导而影响血小板对血管性血友病因子的黏附功能^[29]。临床应用伊布替尼时患者出血发生率较高,故临床药师应密切监测患者的凝血功能和出血体征,轻度出血予对症处理和保护措施,同时告知患者在服药期间避免应用鱼油、维生素E等抑制血小板的药物。

随着小分子蛋白激酶抑制剂在临床的广泛应用,其ADR逐渐显现,临床应用初期应重点监测患者的皮肤及其附件损害、消化系统损害等,同时还要警惕新的ADR的发生。本研究结果显示,多数小分子蛋白激酶抑制剂所致ADR是可预防 and 控制的,经停药或对症处理后可痊愈或好转。因此,临床药师应加强宣教,做到早识别、早干预,以提高患者治疗的依从性和有效性,保障患者用药安全。

参考文献

- [1] SOPHOCLEOUS G, OWEN D, MOTT HR. The structure and function of protein kinase C - related kinases (PRKs) [J]. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49(1): 217 - 235.
- [2] ROSKOSKI R JR. Properties of FDA - approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2022 update [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106037.
- [3] 陈 森,陈晓婉,洪雪辉,等. 蛋白激酶小分子抑制剂在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(10): 523 - 529.
- [4] TAN YW, YE Y, ZHOU XB. Nilotinib - induced liver injury: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(36): e22061.
- [5] VAN SEBILLE YZ, GIBSON RJ, WARDILL HR, et al. Gastrointestinal toxicities of first and second - generation small molecule human epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced nonsmall cell lung cancer [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2016, 10(2): 152 - 156.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 [A/OL]. (2011 - 05 - 04)[2022 - 06 - 13]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/201105/b442a66fc52b4793a57160002ac2a1a9.shtml>.
- [7] 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(3): 209 - 249.
- [8] 王宁生,赵 楠,任碧琦,等. 基于陕西省抗肿瘤药物不良反应报告的抗肿瘤用药安全性分析 [J]. *中国药理学杂志*, 2022, 57(24): 2127 - 2134.
- [9] 国家卫生健康委员会办公厅. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2022年版) [A/OL]. (2022 - 12 - 29)[2023 - 01 - 13]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202212/8df034c9afb44a9d95cd986d4e12fbd8.shtml>.
- [10] 秦小莉,高秀容,徐 敏,等. 历年广东省药学会超药品说明书用药目录概况与分析:以抗肿瘤药品为例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(15): 1553 - 1556.
- [11] 国家卫生健康委员会办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022年版) [J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(4): 549 - 570.
- [12] LI Z, LIU ZB, WU YY, et al. Efficacy and safety of apatinib alone or apatinib plus paclitaxel / docetaxel versus paclitaxel / docetaxel in the treatment of advanced non - small cell lung cancer: A meta - analysis [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(21): 2838 - 2848.
- [13] 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(10): 1758835920968472.
- [14] LIU JQ, LIU Q, LI Y, et al. Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in advanced triple - negative breast cancer: an open - label phase II trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000696.
- [15] CHEN W, LI ZT, ZHENG Z, et al. Efficacy and safety of low - dose apatinib in ovarian cancer patients with platinum - resistance or platinum - refractoriness: A single - center retrospective study [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(16): 5899 - 5907.
- [16] GOU MM, SI HY, ZHANG Y, et al. Efficacy and safety of apatinib in patients with previously treated metastatic colorectal