



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.001>

· 综述与讲座 ·

肿瘤靶向治疗相关的毒性反应

辛宇 王常松

【摘要】 药物是临床治疗肿瘤的主要手段,分子靶向药物作为抗肿瘤药物之一,以其靶向性高、疗效强的优势逐渐取代传统化疗药物,在恶性肿瘤治疗方面取得了革命性的进展。但同时也在临床应用过程中也会对各个器官造成不同程度的损害,限制其在临床中的应用。本文就分子靶向抗肿瘤药物的不同器官和系统(皮肤、心血管系统、肝脏、胃肠道及血液系统)毒性进行综述,以期加强对肿瘤靶向治疗相关的毒性反应的认知,为降低靶向药物的毒性反应,提高分子靶向抗肿瘤治疗效果提供一定的临床依据。

【关键词】 肿瘤; 靶向治疗; 毒性反应

【中图分类号】 R73 **【文献标识码】** A

全球疾病负担研究数据显示,在发达国家由恶性肿瘤导致的患者死亡人数已位居全部死亡原因的第二位,在发展中国家位居第三位^[1]。2020 年全世界约有 1 930 万新发恶性肿瘤病例,其中 1 000 万患者死于恶性肿瘤^[2]。目前针对恶性肿瘤的治疗方法包括手术、放疗、化疗及生物治疗,由于化疗药物存在细胞毒性及不良反应较多,因此临床上需要靶向性更强、不良反应更小的治疗手段来提高肿瘤的治疗效果。分子靶向治疗是指使用靶向特定分子(分子靶点)的药物或其他物质来阻止肿瘤细胞的生长和扩散,其具有较强的靶向性、疗效性,近年来作为临床治疗肿瘤的主要手段逐渐被应用于临床,但分子靶向抗肿瘤药物在临床应用过程中同样会出现一些毒性反应,限制了其临床应用和发展,我们现对分子靶向抗肿瘤药物的相关毒性反应进行综述。

一、皮肤毒性反应

皮肤毒性反应是众多靶向药物治疗中最常见的不良反应,发生率高达 79% ~ 88%,皮肤毒性反应的出现可能会降低患者的用药依从性,影响后续治疗甚至导致治疗计划中断。此外,严重的皮肤毒性反应还会增加患者感染的风险,降低生活质量,同时还会增加额外的医疗负担。由于表皮生长因子受体存在于皮肤组织当中,因此使用表皮生长因子相关药物的患者最易

出现皮肤毒性,如表皮生长因子抑制剂,包括厄落替尼、拉索菲尼、西妥昔单抗等^[3]。以上药物会对皮肤、指甲、毛发等有特殊的不良反应,常见的毒性反应包括黏膜炎和皮疹。

1. 黏膜炎

靶向治疗药物引发的黏膜炎症往往易出现在口腔黏膜上,形成口腔黏膜炎,溃疡部位相对较浅,其周围会有异常疼痛,中央部分呈灰色,周围伴有红斑,常始发于治疗后 5 天。Reyes-Habito 等^[4]研究结果显示患者服用表皮生长因子受体(EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)后出现口腔黏膜炎,表现为口干、口腔溃疡等。Sonis 等^[5]通过给 78 例实体肿瘤患者应用雷帕霉素进行治疗后发现,66% 的患者出现口腔黏膜溃疡。针对此类靶向抗肿瘤药引起的黏膜炎症,临床上通常采取减少给药剂量、延长给药周期甚至是停药处理等措施以减轻毒性反应,但无论是减量或停药均会影响药物作用,而目前有研究使用氨磷汀、谷氨酰胺、口服抗氧化剂(如锌剂、维生素 E 等)、盐酸苯海拉明、己酮可可碱、水杨酸盐等药物治疗皮肤毒性,其效果还需进行临床试验进一步验证。除药物外,维持口腔卫生并定期对口腔进行检查可预防口腔黏膜炎的进展^[6]。

2. 皮疹

皮肤反应(痤疮样皮疹)是与表皮生长因子受体抑制剂(EGFRIs)相关的主要毒性反应,80% 以上患者在接受 EGFRIs 治疗过程中可发生 EGFRIs 相关的皮疹。这种皮肤毒性反应在大多数情况比较轻微,但严重时也会导致治疗中断。Lacouture 等^[7]进行的一项回顾性分析结果显示,39 例实体肿瘤患者在接受靶向治疗

基金项目:黑龙江省自然科学基金杰出青年项目(JQ2021H003);哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 nN10 项目

作者单位:150081 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属肿瘤医院重症医学科

通讯作者:王常松, E-mail: changsongwangcu@163.com

后,37 例患者发生了皮疹,其中 12.8% 的患者为 3 级皮疹,最终导致治疗中断。一项研究对 5 例因 EGFR-TKI 或间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂治疗后出现严重皮疹而停止治疗的患者进行快速脱敏治疗,其中 4 例治疗成功,均未复发皮疹^[8]。一项 Meta 分析结果显示,在接受厄洛替尼治疗的患者中,预防性使用二甲胺四环素减少了全级和 1 级痤疮皮疹的发展^[9]。

二、心血管系统毒性反应

临床在使用分子靶向药物治疗肿瘤的过程中,心血管毒性是患者不能耐受治疗导致治疗中断的重要原因之一,心血管毒性反应一般表现为高血压、心律失常、左心室功能障碍和心力衰竭等。最可能出现心脏毒性的药物主要是曲妥珠单抗^[10]。一些治疗白血病的药物如非受体酪氨酸激酶(ABL)抑制剂伊马替尼、博舒替尼、普纳替尼,治疗晚期胃癌的靶向药物阿帕替尼,治疗非小细胞肺癌的阿来替尼、安罗替尼、EGFRIs(厄洛替尼、奥希替尼),治疗肾细胞癌的雷帕霉素靶蛋白(MTOR)抑制剂(依维莫司)等也可能产生不同程度的心血管毒性反应。治疗前若患者有心血管危险因素或合并心血管疾病的患者在进行靶向药物治疗时发生心血管毒性的风险更高^[11]。因此,在治疗期间要重视对心脏毒性反应的监测。

1. 高血压

血管生成抑制剂和丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(MEK)抑制剂会诱发高血压,作为血管生成抑制剂之一的贝伐珠单抗,高血压是其最常见的心血管毒性^[12]。Li 等^[13]报道,贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期恶性肿瘤中的高血压发生率高达 36%。且不同剂量贝伐珠单抗引起高血压发生率明显不同,可在治疗的任何时期出现,时间可持续 6 个月。有学者认为高血压是贝伐珠单抗“脱靶效应”造成的不良反应,通过是否发生高血压来评估贝伐珠单抗的疗效^[14]。一项关于血管靶向药物舒尼替尼的回顾性分析表明,将舒尼替尼应用在晚期肾细胞癌患者靶向治疗过程中,发生高血压的患者无进展生存(PFS)期及总生存(OS)率显著优于未发生高血压患者^[15]。所以无论患者在接受靶向药物治疗前还是在使用分子靶向抗肿瘤药物过程中都要特别关注患者用药后的血压波动情况,用药前需进行个体化评估,包括详细的病史询问和体格检查,一般信息如年龄、吸烟史、有无睡眠呼吸暂停综合征、心理状态、高血压家族史、慢性肾病史、饮食习惯、是否合并肥胖、糖尿病和高脂血症等疾病,能够帮助临床医生确定患者在治疗过程中发生高血压的风险。一旦发生高血压应给予患者药物减量,如减量无效应给

予停药处理。

2. 心力衰竭

血管生成抑制剂可降低左心室射血分数导致心力衰竭(简称心衰),Tanaka 等^[16]研究显示,HER2 类药物中的单药曲妥珠单抗所致无症状性左心室射血分数下降发生率为 2.98%,严重慢性心竭发生率为 0.62%。由于该类患者通常需要联合化疗,从而会使心脏毒性发生率进一步升高。而有研究显示,拉帕替尼减低左心室射血分数(LVEF)的作用弱于曲妥珠单抗,且帕妥珠单抗与曲妥珠单抗联合使用不增加心脏毒性。由此表明,应用拉帕替尼或帕妥珠单抗与曲妥珠单抗联合使用可降低患者的心脏毒性反应,提高机体耐受性和用药适应性,从而降低临床不良反应的发生率。在用药期间应进行心电图和电解质动态监测,以及时发现心功能损伤情况,并及时给予处理。一旦患者发生心功能损伤情况,应立即减量或停药,给予急救处理。

3. 心房颤动

Thompson 等^[17]研究发现伊布替尼可诱发心房颤动(简称房颤),表现为阵发性房颤或持续性房颤,在应用药物 1 年内的发生率高达 76%,平均发病时间长达 3.8 个月,约有 46% 的患者因发生房颤而早期终止治疗。在停用伊布替尼后,2 周内还会存在发生房颤的风险。一项纳入 8 项随机对照试验的 Meta 分析结果显示,应用伊布替尼发生房颤的风险是对照组的 4.69 倍^[18]。由于伊布替尼本身具有抗血小板特性,所以房颤患者的抗凝策略尤为特殊。对于使用伊布替尼之前已经使用华法林抗凝且国际标准化比值(INR)稳定的患者,可以继续使用华法林抗凝;对于使用伊布替尼后发生房颤且伴随多种合并症的患者,推荐口服抗凝药物如 Xa 因子抑制剂。同时对患者的出血风险进行评估,需要考虑患者年龄、血小板计数和肾功能等情况。对于缺血性心脏病等特殊情况下,可以考虑联合使用抗血小板药物,如阿司匹林或氯吡格雷^[19]。总而言之,心血管毒性直接影响分子靶向抗肿瘤药物的应用效果,且因其作用机制复杂,目前尚未发现有效的防治方法,尤其是在合并多种基础疾病的患者中,一旦发生可危及生命。因此临床在分子靶向抗肿瘤药物应用过程中,要定期对患者进行监测,防止不良反应进一步加重。

三、消化道毒性反应

消化道毒性反应是大多数抗肿瘤药物的毒性反应,靶向治疗药物亦是如此,主要表现为腹泻、恶心、呕吐,其中以腹泻最为常见。腹泻导致碳水化合物吸收

异常、肠道运动异常、维生素和胆盐吸收异常,从而引起脱水、电解质紊乱、代谢性酸中毒、营养不良、疲劳及睡眠障碍等,在罕见情况下甚至可能会危及生命,但引起腹泻的机制目前尚不清楚。应用 EGFRIs 治疗的患者腹泻发生率更高,而腹泻也是 EGFRIs 除皮疹外除最常见不良反应,目前尚无具体方法治疗靶向药物导致的腹泻,但调查显示,靶向药物与食物同时服用比单独服用靶向药物的腹泻率显著下降 ($OR = 0.404$, $95\% CI 0.205 \sim 0.956$, $P = 0.038$)^[20]。而近年来一项病例报告显示,一种新型氯离子通道调节剂成功控制了 TKI 引起的腹泻^[21]。目前仍需要继续探寻减轻腹泻的措施,积极评估和治疗患者的消化道毒性反应,减少治疗中断的发生,间接改善治疗结果。

四、血液系统毒性反应

靶向治疗血液系统毒性反应包括中性粒细胞减少、血小板减少、出血和贫血,是 PARP 抑制剂(奥拉帕尼、尼拉帕尼、卢卡帕尼)的主要不良反应,尤其是联合化疗时。如未及时处理,可能出现严重贫血、感染、出血。在一项随机双盲三期临床试验中,533 例患者随机接受尼拉帕尼及安慰剂治疗,其中尼拉帕尼组最常见的 3 或 4 级不良事件是血小板减少(占总不良事件的 33.8%)^[22]。Oza 等^[23]的随机对照试验结果显示,奥拉帕尼联合化疗比单独化疗更容易发生严重中性粒细胞减少[43% (35/81) 比 35% (26/75)],所以在 PARP 抑制剂和铂基化疗联合应用时应谨慎使用。为了降低血液系统毒性的发生风险,在临床用药过程中,应关注药物应用的顺序、药物剂量等,间歇性给药取代连续给药已被证明可有效降低其血液毒性。而在应用过程中也应同时注意药物联合应用时药物间的相互作用,避免加重药物带来的不良反应。

五、肝脏毒性反应

靶向治疗可导致肝细胞直接损伤、胆汁淤积或肝细胞脂肪变性,临床通过检测转氨酶、胆红素、血清白蛋白等进行靶向药物致肝损伤的临床判断。一项纳入 3 691 例恶性肿瘤患者的 Meta 分析结果显示,TKIs 治疗组 ALT、AST 和胆红素升高的发生率分别为 34.0% ($95\% CI 31.6\% \sim 36.3\%$)、39.2% ($95\% CI 36.7\% \sim 41.6\%$) 和 21.8% ($95\% CI 19.9\% \sim 23.7\%$)。肝脏毒性更是成为该类人群分子靶向药物在临床应用的阻碍。肝脏毒性反应的发生率较高,调查显示有 23% ~ 40% 应用 TKIs 治疗的患者发生肝脏毒性反应^[24]。而对于伴有基础肝功能异常的患者,由于药物在体内代谢异常,还会加剧肝脏毒性反应,增加临床用药风险。

因此在相关靶向药物启动前进行病毒性肝炎筛查、加强肝功能监测,对于预防药物性肝损伤的发病率和死亡率、减少靶向药物的停用至关重要^[25]。

六、总结与展望

总而言之,由于靶向抗肿瘤药物在国内的应用周期较短,药物引发的各种不良反应尚未得到有效解决,临床医生应充分了解不同种类药物及用药期间出现的各种毒性反应,并给予有效处理,将靶向抗肿瘤药物治疗的效益最大化,同时未来应针对靶向抗肿瘤药物的具体毒性机制和防范机制进行研究,以减轻临床毒性反应,提高临床应用效果,为肿瘤患者提供更佳的临床效益。

参 考 文 献

- [1] Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1736-1788.
- [2] 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.
- [3] Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update [J]. J Am Acad Dermatol, 2008, 58(4): 545-570.
- [4] Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy [J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 71(2): 217.
- [5] Sonis S, Treister N, Chawla S, et al. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients [J]. Cancer, 2010, 116(1): 210-215.
- [6] Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up [J]. Ann Oncol, 2015, Suppl 5: 139-151.
- [7] Lacouture ME, Anadkat M, Jatoi A, et al. Dermatologic Toxicity Occurring During Anti-EGFR Monoclonal Inhibitor Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review [J]. Clin Colorectal Cancer, 2018, 17(2): 85-96.
- [8] Nagase M, Ohshima N, Kawashima M, et al. Usefulness of Rapid Desensitization Therapy for Severe Rash Caused by Molecularly Targeted Drugs Used in the Treatment of Non-small-cell Lung Cancer [J]. Intern Med, 2020, 59(24): 3201-3205.
- [9] Ding J, Farah MH, Nayfeh T, et al. Targeted Therapy and Chemotherapy-Associated Skin Toxicities: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Oncol Nurs Forum, 2020, 47(5): 149-160.
- [10] 安胜男, 陈喆, 付桂英, 等. 新型抗肿瘤药物致心脏毒性分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(2): 46-51.
- [11] Tajiri K, Aonuma K, Sekine I. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapy [J]. Jpn J Clin Oncol, 2017, 47(9): 779-785.
- [12] Balmaña J, Tung NM, Isakoff SJ, et al. Phase I trial of olaparib in combination with cisplatin for the treatment of patients with advanced breast, ovarian and other solid tumors [J]. Ann Oncol, 2014, 25(8): 1656-1663.
- [13] Li J, Zhao B, Liu S, et al. Retrospective Comparison of 27-Gauge and 25-Gauge Microincision Vitrectomy Surgery with Silicone Oil for the Treatment of Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment [J]. J Ophthalmol, 2018, 2018: 7535043.
- [14] Carvalho B, Lopes RG, Linhares P, et al. Hypertension and proteinuria as clinical biomarkers of response to bevacizumab in glioblastoma patients [J]. J Neurooncol, 2020, 147(1): 109-116.
- [15] Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib [J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(9): 763-773.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.002

· 综述与讲座 ·

神经重症患者与阵发性交感神经兴奋

胡霖云 谢树才 张丽娜

【摘要】 阵发性交感神经兴奋(PSH)是一种突发的、以交感神经兴奋性增加为特征的临床综合征,主要表现包括阵发性心动过速、高血压、呼吸急促、出汗、体温过高。伴 PSH 的神经重症患者的死亡率较高、预后较差,给患者家庭和社会带来了沉重负担。目前,PSH 的发病机制和病理生理学基础尚不完全明确,可能与癫痫、大脑皮质高级抑制中枢断连、神经内分泌失调有关。PSH 主要继发于严重获得性脑损伤,由于临床认知度低和缺乏标准化诊断标准,易与其他疾病混淆,给诊断和治疗带来了极大的挑战。因而早期及时发现 PSH 并予以干预,有望缩短患者重症监护病房住院时间,改善其预后。

【关键词】 阵发性交感神经兴奋; 神经重症; 创伤性脑损伤

【中图分类号】 R741

【文献标识码】 A

阵发性交感神经兴奋(PSH)起病迅速,又称“交感风暴”,是一组以心动过速、血压升高、呼吸急促、发热、瞳孔扩张、意识障碍、出汗及姿势或肌张力障碍为临床特征的症候群^[1]。PSH 患者以男性居多,性别因素是否影响 PSH 的发生尚无定论,还需大规模流行病学调查加以明确。1929 年,Wildner Penfield 首次描述了阵发性交感神经兴奋^[2],患者是一位第三脑室肿瘤的女性,临床表现为阵发性高热出汗、瞳孔扩张、高血压和流泪颤抖。Penfield 提出了“间脑自主发作”这个术语,并描述了一系列提示交感和副交感神经系统过度兴奋的特征。在早期文献中,该综合征也曾被称为

脑干发作、中枢失调、急性中脑综合征、强直性去脑痉挛、强直性小脑痉挛和交感肾上腺反应。2010 年,由 Alejandro 提出的术语“阵发性交感神经兴奋”被采用为统一术语^[3]。2014 年 Baguley 等^[4]建立了严格统一的定义和诊断标准,并设计了一个标准化评分系统,称为 PSH 评分量表(PSH-AM 量表)。统一的命名和诊断标准有利于更好地理解 PSH 的病因学和解剖学基础,而 PSH-AM 量表的制定有助于量化患者病情严重程度并进一步确定最佳治疗方案。

一、发病机制

PSH 的发病机制尚未完全明确,目前存在几种假说。最初认为癫痫发作可引起自主神经功能障碍,但抗癫痫药物对 PSH 的治疗效果并不明显^[5]。后来提出的断连机制学说分为传统的断连机制学说和兴奋/

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81873956、82172145)

作者单位:410008 长沙,中南大学湘雅医院重症医学科 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院) 湖南省重症医学临床医学研究中心

通讯作者:张丽娜,E-mail:zln7095@163.com

- [16] Tanaka H, Takahashi K, Yamaguchi K, et al. Hypertension and Proteinuria as Predictive Factors of Effects of Bevacizumab on Advanced Breast Cancer in Japan[J]. Biol Pharm Bull, 2018, 41(4): 644-648.
- [17] Thompson PA, Lévy V, Tam CS, et al. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study[J]. Br J Haematol, 2016, 175(3): 462-466.
- [18] Caldeira D, Alves D, Costa J, et al. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0211228.
- [19] Chai KL, Rowan G, Seymour JF, et al. Practical recommendations for the choice of anticoagulants in the management of patients with atrial fibrillation on ibrutinib[J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(12): 2811-2814.
- [20] Escudero-Vilaplana V, Collado-Borrell R, Del Monte-Millán M, et al. Assessment of diarrhea as side effect of oral targeted antineoplastic agents in clinical practice[J]. Support Care Cancer, 2021, 29(8): 4673-4681.
- [21] Greene C, Barlesi B, Tarroza-David S, et al. Improved Control of Tyrosine

- Kinase Inhibitor-Induced Diarrhea with a Novel Chloride Channel Modulator: A Case Report[J]. Oncol Ther, 2021, 9(1): 247-253.
- [22] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(22): 2154-2164.
- [23] Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(1): 87-97.
- [24] Iacovelli R, Palazzo A, Procopio G, et al. Incidence and relative risk of hepatic toxicity in patients treated with anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors for malignancy[J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 77(6): 929-938.
- [25] Lee KW, Chan SL. Hepatotoxicity of targeted therapy for cancer[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2016, 12(7): 789-802.

(收稿日期:2022-01-10)

(本文编辑:张一冰)