

# 临床药师对3例安罗替尼治疗晚期肺癌致不良反应的药学监护

徐伟佳<sup>1\*</sup>,高勇<sup>2</sup>,吴雪<sup>1#</sup>(1.中国人民解放军联勤保障部队第924医院药剂科,广西桂林 541002;2.中国人民解放军联勤保障部队第924医院卫勤处,广西桂林 541002)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)19-2727-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.19.26

**摘要** 目的:探讨临床药师在使用安罗替尼治疗晚期肺癌患者致不良反应中的作用,为临床安全用药提供参考。方法:针对3例安罗替尼治疗晚期肺癌致不良反应的典型病例,临床药师从安罗替尼的使用、患者用药教育、不良反应防治措施等方面对患者进行药学监护,协助临床医师处理安罗替尼相关咯血、肝损伤、血压升高、蛋白尿等不良反应。结果:对1例安罗替尼致咯血患者,临床药师分析咯血程度较轻,建议停用安罗替尼,并给予止咳、止血对症处理,必要时加用垂体后叶素,控制咯血后可继续服用安罗替尼,临床医师采纳,患者用药期间未再出现咯血。对1例安罗替尼致肝功能损伤患者,临床药师分析为轻度的胆汁淤积型,建议无需停用安罗替尼,给予腺苷蛋氨酸治疗,临床医师采纳,治疗5 d后患者肝功能恢复正常,后期未见明显肝功能损伤。对1例安罗替尼致血压升高伴蛋白尿患者,由于患者有高血压病史,针对高血压临床药师加强了对患者的用药教育,指导患者调节饮食、适当活动、减轻精神压力以及监测血压等,通过心理干预等非药物降压效果不佳后,临床药师建议为患者修改降压治疗方案,临床医师采纳,将既往的降压药尼群地平更改为血管紧张素受体阻滞剂缬沙坦,治疗2周后血压恢复正常;针对尿蛋白临床药师建议停用安罗替尼,2周后尿蛋白恢复正常,临床药师建议下调安罗替尼剂量继续治疗,临床医师采纳,后期复查尿蛋白未发现异常。结论:临床药师应积极对安罗替尼治疗的肺癌患者开展药学监护,加强对患者的用药教育,促进临床合理用药。

**关键词** 临床药师;安罗替尼;肺癌;药学监护;药品不良反应

## Pharmaceutical Care of Clinical Pharmacists for Anlotinib-induced ADR in 3 Patients with Advanced Lung Cancer

XU Weijia<sup>1</sup>, GAO Yong<sup>2</sup>, WU Xue<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, No. 924 Hospital of the Joint Logistics Team, PLA, Guangxi Guilin 541002, China; 2. Dept. of Medical Service, No. 924 Hospital of the Joint Logistics Team, PLA, Guangxi Guilin 541002, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore the role of clinical pharmacists on anlotinib-induced ADR in patients with advanced lung cancer, and to provide reference for safe drug use in clinic. **METHODS:** For 3 typical cases of ADR caused by the treatment of advanced lung cancer with anlotinib, clinical pharmacists provided pharmaceutical care to patients from the aspects of the use of anlotinib, medication education, the prevention and treatment of ADR, and assisted clinicians to solve ADR related to anlotinib such as hemoptysis, liver injury, elevated blood pressure, proteinuria, etc. **RESULTS:** For one case of anlotinib-induced hemoptysis, clinical pharmacists analyzed that the degree of hemoptysis was mild. They suggested that anlotinib should be discontinued and treated symptomatically with cough relief and hemostasis. If necessary, pituitrin should be added. Anlotinib could be continued after hemoptysis control, which doctors adopted. No hemoptysis occurred during the treatment period. For the case of anlotinib caused liver function damage, clinical pharmacists analyzed it as mild cholestasis type. They suggested that no discontinuation of anlotinib should be given and adenosylmethionine treatment should be given, which doctors adopted. After 5 days of treatment, the patients' liver function returned to normal, and no obvious liver function damage was found in the later period. For the case of anlotinib induced hypertension with proteinuria, the patient had a history of hypertension. For hypertension, clinical pharmacists strengthened medication education for patients, instructed patients to adjust diet, appropriately activities, reduce mental stress and monitor blood pressure. The psychological intervention and other non-drug antihypertensive effects were poor, and then clinical pharmacists suggested to modify the antihypertensive treatment for patients. Doctors adopted it and changed the former antihypertensive drug nitrendipine to angiotensin receptor blocker valsartan. After 2 weeks of treatment, blood pressure returned to normal. For urinary protein, clinical pharmacists recommend to discontinue the use of anlotinib, and the urinary protein returned to normal after 2 weeks. Clinical pharmacists recommend to reduce the dose of anlotinib to continue treatment, which the doctors adopted. No abnormal urinary protein was found in the later review. **CONCLUSIONS:** Clinical pharmacists should actively provide pharmaceutical care for lung cancer patients treated with anlotinib, and strengthen medication education so as to promote

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0773-2080694。E-mail:xwj0723@163.com

# 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0773-2080694。E-mail:snow26w@hotmail.com

rational drug use in clinic.

**KEYWORDS** Clinical pharmacist; Anlotinib; Lung cancer; Pharmaceutical care; ADR

目前,针对靶向治疗耐药或化疗失败的三线及以上的晚期肺癌临床研究结果较少,国内外还没有标准治疗方案<sup>[1]</sup>。近年来不断有新的分子靶向药物研发上市,血管内皮生长因子受体可能是晚期肺癌治疗新的、有希望的靶标<sup>[2]</sup>。2018年5月,国家药品监督管理局正式批准盐酸安罗替尼上市<sup>[3]</sup>。2018年9月,国家医疗保障局将安罗替尼纳入国家基本医疗保险目录。安罗替尼是我国自主研发的小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine kinase inhibitors, TKIs),可强效抑制血管内皮细胞生长因子受体(Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体、纤维母细胞生长因子受体和c-Kit等多个靶点。该药在作用机制上与其他TKIs不同的是,其能针对血管形成相关的激酶,如VEGFR1/2/3、FGFR1/2/3以及其他与肿瘤细胞增殖相关的激酶,如PDGFR $\alpha$ 、c-Kit、Ret等,产生明显抑瘤活性<sup>[4]</sup>。目前,安罗替尼单药适用于既往至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗,禁用于对本品任何成分过敏者、中央型肺癌或具有重大咯血风险的患者、重度肝肾功能不全患者、妊娠期及哺乳期妇女等<sup>[5]</sup>。但该药上市时间短,临床用药经验有限,发生率较高的不良反应主要有血压升高、蛋白尿、肝功能损伤、手足皮肤反应、胃肠道反应、咯血等<sup>[6]</sup>,其中咯血、肝功能损伤、血压升高、蛋白尿等对患者生活质量、心理状态以及用药依从性的影响较大。故本文通过探讨临床药师在3例患者使用安罗替尼靶向治疗后出现咯血、肝功能损伤以及血压升高、蛋白尿等不良反应时的作用,总结药学监护措施和用药注意事项,为临床安全使用安罗替尼提供参考。

## 1 咯血

### 1.1 病例资料

患者,男,52岁,吸烟30余年,平均40支/d,既往史、过敏史无特殊情况。2017年4月因咳嗽1个月就诊,病理确诊为右肺鳞癌,行多西他赛化疗2周期后肺部病灶进展,改用吉西他滨+卡铂方案化疗3周期后出现肺部转移瘤,并食管中下段受侵,再次进展;2017年12月予三维适形调强放疗(95%肿瘤靶区达到40 Gy);2018年6月肿瘤再次进展,伴肺部感染、胸腔积液,控制感染后于2018年6月17日开始口服安罗替尼12 mg,连续服用14 d停药7 d,21 d为一个治疗周期。2018年7月7日夜问患者出现剧烈咳嗽,咯血约40 mL。辅助检查显示:血小板计数 $221 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,国际标准化比值(INR)0.92(↓表示低于正常范围),凝血酶时间17.5 s,凝血酶原时间10.7 s,凝血酶原活动度132.7%↑(↑表示高于正常范围),血浆纤维蛋白原3.58 g/L。综合考虑患者指标结果和患者及其家属的紧张情绪,临床医师立即停用安罗替尼,并皮下注射蛇毒血凝酶、口服云南白药等止血治疗2 d后,咯血基本控制。临床医师提出疑问:该患者是否能继续使用安罗替尼治疗?

### 1.2 安罗替尼引发咯血的原因

临床药师就安罗替尼引发咯血的原因查阅文献资料,发现咯血是安罗替尼常见的出血反应,发生率高达19.73%,甚至发生过致死性咯血,其他出血事件还有消化道出血、鼻出血、牙龈出血和血尿等,但上述出血事件的发生率较低<sup>[6]</sup>。血管靶向药物引起出血的风险,可能与抑制血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)介导的血管内皮修复、肿瘤侵犯血管、中央型肿瘤临近大血管有关<sup>[6]</sup>。其出血机制可能有:(1)抑制VEGF的作用,降低了血管内皮细胞的再生能力而导致出血;(2)VEGF可增加纤维蛋白酶原的表达和组织型纤溶酶原的活性,抑制VEGF可能造成凝血功能障碍;(3)血小板是VEGF的载体,抑制VEGF可直接导致血小板功能障碍而干扰止血<sup>[7]</sup>。

### 1.3 药学监护

该患者为右肺鳞癌,经2次系统化疗失败,符合安罗替尼用药指征,现安罗替尼用药第20天发生小量咯血( $<100 \text{ mL/d}$ )<sup>[8]</sup>,其肺部肿瘤、既往放疗史均为高危因素,经止血、止咳对症处理2 d已止血,仍有轻度咽喉痒、咳嗽,可耐受,复查未见肿瘤进展。未见肿瘤进展提示安罗替尼治疗对该患者有效,且如果更换其他VEGF抑制剂如贝伐珠单抗、重组人血管内皮生长抑制素通常需联合化疗使用,价格昂贵,还需静脉用药,而安罗替尼可单药治疗,费用较低,口服用药更方便,患者依从性较好。综合考虑,临床药师建议继续使用安罗替尼,临床医师同意临床药师的观点。临床药师与医师向患者及其家属详细解释病情并进行用药教育后,患者也接受继续口服安罗替尼进行抗肿瘤治疗。患者用药第65天再发1次轻度咯血,经止血、止咳对症处理后咯血得到控制;用药71 d后因肿瘤进展改用其他药物进行治疗。

### 1.4 小结

我院使用安罗替尼治疗的其他患者发生咯血的情况较少,即使出现咯血也均为小量咯血,经对症处理2~3 d即可得到控制。但咯血对患者心理造成的影响较大,影响其生活质量。临床药师针对使用安罗替尼致咯血的建议如下:(1)使用安罗替尼前应注意患者适应证的选择,禁用于中央型肺癌或其他具有大咯血风险的患者,慎用于有出血风险、有出血迹象或出血病史、存在未愈合创口、有溃疡或骨折、用药前4周内出现 $\geq 3$ 级的出血事件、6个月内发生过动/静脉血栓事件及接受抗凝治疗、凝血功能异常的患者<sup>[9]</sup>,以免增加大咯血风险。(2)用药期间应密切监测凝血酶原时间和INR,如出现小量咯血,止血后可维持原剂量继续用药;如出现中量咯血( $100 \text{ mL/d} \leq \text{咯血量} < 500 \text{ mL/d}$ )<sup>[8]</sup>,应暂停安罗替尼,2周内恢复至 $<$ 中量咯血,可减量继续使用安罗替尼进行治疗;如出现大量咯血(咯血量 $\geq 500 \text{ mL/d}$ )<sup>[8]</sup>,需终止使用安罗替尼。(3)发生咯血时,给予止咳、止血对症处理,严重咯血时加用垂体后叶素,合并感染时使用抗菌药物。(4)止血药物的选择,酚磺乙胺适用于血小板功能不良、血管脆性增加的患者;氨甲环酸主要用于纤溶亢进

或原发性纤溶活性过强的患者;凝血酶原复合物适用于血浆纤维蛋白原浓度过高或INR异常的患者;对纤维蛋白原浓度 $<1\text{ g/L}$ 或活化部分凝血酶原时间 $>1.5$ 倍正常值的患者给予新鲜冰冻血浆;血小板输注可用于血小板减少、尿毒症或正在使用抗血小板药物的患者<sup>[10]</sup>。其他局部治疗还有经纤维支气管镜注入纤维蛋白原、凝血酶,以及气管插管后的气管内治疗如冰生理盐水的灌注、肾上腺素灌注等<sup>[11]</sup>。

## 2 肝功能损伤

### 2.1 病例资料

患者,女,48岁,2013年7月诊断左肺腺癌,既往史、个人史无特殊。2013年9月行EGFR基因突变检测显示间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因突变,口服克唑替尼;2017年7月基因检测显示耐药,进而停用克唑替尼,改为口服色瑞替尼;2018年8月基因检测显示耐药,进而停用色瑞替尼。2018年8月25日诊断显示该患者左肺腺癌伴胸椎转移、脑转移,IV期,口服安罗替尼 $12\text{ mg}$ ,每日1次,连续用药 $14\text{ d}$ 停药 $7\text{ d}$ , $21\text{ d}$ 为一个治疗周期。患者口服安罗替尼前肝功能正常,服用安罗替尼 $14\text{ d}$ 后逐渐出现轻度乏力、厌食,用药第43天辅助检查:丙氨酸转氨酶(ALT) $91\text{ U/L}$ ↑,天冬氨酸转氨酶(AST) $57\text{ U/L}$ ↑,碱性磷酸酶(ALP) $418\text{ U/L}$ ↑,直接胆红素(DBIL) $14.4\text{ }\mu\text{mol/L}$ ↑,总胆红素(TBIL) $24.1\text{ }\mu\text{mol/L}$ ↑,INR $0.97$ ;复查CT显示肿瘤相对稳定,未见侵犯肝,提示安罗替尼抗肿瘤疗效尚可。临床医师提出疑问:患者的肝功能损伤是否与安罗替尼相关?是否能继续使用安罗替尼治疗?

### 2.2 安罗替尼引发肝损伤的原因

临床药师查阅文献资料,发生安罗替尼可引起转氨酶升高或总胆红素升高,重度肝功能不全患者禁用安罗替尼<sup>[5]</sup>。其肝毒性主要与该药通过细胞色素通路在肝代谢相关。

### 2.3 药学监护

该患者既往无肝病史,复查CT未见肿瘤侵犯肝,除其他肝损伤病因,安罗替尼导致的药物性肝损伤可能性最大。患者血清ALP活性超过正常范围上限2倍,血清ALT/ALP升高倍数比值 $\leq 2$ ,为胆汁淤积型,严重程度1级<sup>[12]</sup>即轻度肝损伤,采用因果关系评价量表(RUCAM)对安罗替尼致肝功能损伤进行评分,评分结果为6分,即“很可能是安罗替尼致该患者肝功能损伤”。目前患者肿瘤病情稳定,继续服用安罗替尼抗肿瘤治疗有生存获益,不良反应程度轻,可耐受。故临床药师建议该患者继续口服原剂量安罗替尼,同时给予腺苷蛋氨酸 $500\text{ mg}$ ,静脉滴注,每日1次,治疗1周后复查肝功能。临床医师同意并采纳临床药师的建议, $5\text{ d}$ 后复查肝功能:ALT $32\text{ U/L}$ ,AST $16\text{ U/L}$ ,ALP $104\text{ U/L}$ ↑,DBIL $5.5\text{ }\mu\text{mol/L}$ ,总胆红素 $8.9\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。患者使用安罗替尼的无进展生存期为 $62\text{ d}$ ,用药后期未再出现肝功能异常。

### 2.4 小结

我院使用安罗替尼治疗的其他患者出现相关性肝功能异常的病例较少且程度轻。临床药师针对使用安罗替尼致肝功能异常的建议如下:(1)用药前和每个治疗周期应监测患者的肝功能,当发生2级肝损伤时应增加检测频率;(2)根据肝损伤类型选择护肝药物,如胆汁淤积型推荐熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸,肝细胞型或混合型推荐甘草酸制剂、双环醇等<sup>[12]</sup>;(3)发生3/4级肝损伤时应暂停安罗替尼,2周内恢复至2级以下后,可下调安罗替尼剂量后继续用药,即 $10\text{ mg}$ ,每日1次,如下调剂量后转氨酶或胆红素均未好转,则建议永久停用安罗替尼;(4)高龄、基础疾病、合并用药、饮酒均为药物性肝损伤的易感因素,此类患者尽量减少用药品种数量,选择合适药物剂量,做好用药教育,以提高患者的用药安全性,当出现肝损伤时按上述分级处理。

## 3 血压升高、蛋白尿

### 3.1 病例资料

患者,男,74岁,2017年12月诊断右肺鳞癌。吸烟 $56$ 年, $60\text{ 支/d}$ ,饮酒 $56$ 年, $750\text{ mL/d}$ 。既往经紫杉醇化疗后再次进展,骨转移,IV期,因患者高龄不愿意接受手术,故于2018年9月5日开始口服安罗替尼 $12\text{ mg}$ 化疗,每日1次,连续用药 $14\text{ d}$ ,停药 $7\text{ d}$ , $21\text{ d}$ 为一个治疗周期。该患者既往高血压病3级 $10$ 余年,长期口服尼群地平片 $10\text{ mg}$ ,每日2次,平时血压基本维持在 $110/70\text{ mmHg}$ ( $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$ )左右。安罗替尼用药第35天,患者最高血压 $124/84\text{ mmHg}$ ,第55天最高血压 $143/84\text{ mmHg}$ ,伴有轻度头痛头晕、乏力,尿常规检查:尿蛋白 $3+(3.0\text{ g/L})$ ↑,尿胆红素 $+(8.6\text{ }\mu\text{mol/L})$ ↑,尿胆原 $+++ (131)$ ↑;血肌酐 $63\text{ }\mu\text{mol/L}$ ,尿酸 $229\text{ }\mu\text{mol/L}$ ,尿素 $5.9\text{ mmol/L}$ ,无明显尿路异常症状。复查CT肿瘤未见明显变化,患者病情稳定。由于患者出现血压升高和尿蛋白,临床医师予暂停安罗替尼,停药期间患者血压有所下降,收缩压未高于 $140\text{ mmHg}$ ,头痛、头晕缓解,乏力缓解,尿蛋白逐步下降。停药2周后患者尿蛋白阴性,临床医师遂继续给予安罗替尼 $10\text{ mg}$ ,每日1次,连续用药 $14\text{ d}$ ,停药 $7\text{ d}$ , $21\text{ d}$ 为一个治疗周期。用药2周后,患者血压再次上升,最高血压 $155/86\text{ mmHg}$ ,头痛、头晕加重,查 $24\text{ h}$ 动态血压,最高血压 $158/87\text{ mmHg}$ 。患者应如何使用抗高血压药?是否能继续使用安罗替尼治疗?

### 3.2 安罗替尼引发血压升高

3.2.1 血压升高的原因 临床药师查阅文献资料发现,安罗替尼治疗中血压升高发生率较高,而血压升高也是VEGF通路抑制剂常见的不良反应,其机制可能是:①一氧化氮合酶表达下调及一氧化氮释放减少;②微血管网络稀疏;③血管收缩刺激物分泌增多,导致循环血压升高;④活性氧簇的合成增多,使内皮细胞受损;⑤肾功能不全等<sup>[13]</sup>。对VEGF抑制剂引起的血压升高患者,治疗时既要尽量保证较理想的抗肿瘤疗效,延长患者生存时间,又要减少与高血压相关的心血管并发症(如卒中、心肌梗死、心衰等),提高患者的生活质量;一般情况下,年

轻且无特殊疾病患者的降压目标应为140/90 mmHg以下;年龄≥65岁的老年患者通常应控制在150/90 mmHg以下<sup>[14]</sup>。

**3.2.2 药学监护** 该患者既往有高血压病史,长期药物治疗,血压控制在正常范围内,此次血压升高与安罗替尼相关的可能性较大。临床药师发现患者血压升高后,立即采取了相应的监护措施,包括:①对患者进行宣教,包括减少钠盐摄入、控制体质量、戒烟、限制饮酒、适当活动和减轻精神压力;②提醒患者每周监测血压2~3次,血压异常期间每日监测血压等;③患者收缩压连续一段时间高于150 mmHg,且通过心理干预等非药物治疗效果不佳后,临床药师建议为患者修改降压治疗方案。尼群地平为二氢吡啶类钙通道阻滞药,为取得更好的降压疗效,兼顾患者既往出现过尿蛋白,临床医师与临床药师会诊后决定,将患者既往的降压药尼群地平改为血管紧张素受体阻滞药(ARB)缬沙坦160 mg,每日1次。调整用药2周后,患者血压基本维持在128/80 mmHg左右,头晕、头痛症状逐渐改善。该患者使用安罗替尼的无进展生存期为146 d。

**3.2.3 小结** 临床药师针对使用安罗替尼致血压升高的建议如下:①对于既往罹患高血压的患者,在使用安罗替尼前应充分控制血压;②患者治疗过程中应常规监测血压,一旦发现血压升高或出现头痛、头晕症状时应及时就诊,完善24 h动态血压监测等检查,及时接受降压药物治疗或调整原降压治疗方案,必要时调整安罗替尼剂量;③临床药师做好对患者的用药宣教,患者血压升高早期应先进行生活方式干预,如戒烟、限制饮酒、减少钠盐摄入、增加钾盐摄入、控制体质量、适当活动和减轻精神压力等;④降压药可选择噻嗪类利尿剂与血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或ARB或钙离子通道阻滞药进行治疗,建议优先考虑ARB或ACEI。ARB和ACEI类药物有良好的靶器官保护和心血管终点事件预防作用,尤其适用于伴蛋白尿或微量白蛋白尿的患者<sup>[15]</sup>,而ACEI类药物有刺激干咳的副作用,可能会诱发或加重安罗替尼相关咯血的不良反应,故该患者更推荐ARB类药物;⑤非二氢吡啶类钙离子通道阻滞药(如维拉帕米和地尔硫草)是细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)3A4酶抑制剂,可抑制CYP3A4酶影响肝代谢药物。安罗替尼是经CYP3A4代谢,故应避免选择非二氢吡啶类钙离子通道阻滞药。⑥经过降压治疗仍持续高血压或出现高血压危象者应立即停用安罗替尼并接受心血管专科治疗。

### 3.3 蛋白尿

**3.3.1 安罗替尼引发尿蛋白的原因** 临床药师查阅资料发现,蛋白尿是VEGF信号通路抑制剂的常见不良反应,其发生机制可能是应用抗血管生成药物时肾脏局部VEGF减少,肾小球滤过膜通透性增加,重吸收能力减弱,从而产生蛋白尿;而继发性的高血压进一步加重肾小球内压,可能也是蛋白尿出现的原因之一<sup>[14]</sup>。

**3.3.2 药学监护** 该患者使用安罗替尼治疗55 d后,发

现尿蛋白+++↑,血肌酐等肾功能指标暂未异常,患者暂停安罗替尼用药,2周后患者尿蛋白正常,考虑患者尿蛋白与安罗替尼相关性大。但从抗肿瘤疗效来看,患者使用安罗替尼期间,肿瘤无进展,综合考虑,临床药师建议患者下调安罗替尼剂量继续治疗,即10 mg,每日1次,临床医师同意并采纳。后期复查,该患者未再出现尿蛋白异常现象。

**3.3.3 小结** 临床药师针对使用安罗替尼致蛋白尿的建议如下:①治疗前应充分评价患者的肾功能储备能力,严重肾功能不全的患者尽量避免使用安罗替尼;②用药期间每3周监测1次尿常规,肾功能不全的患者每周监测1次尿常规;③尿蛋白++的患者,需要进一步监测24 h尿蛋白、尿蛋白/肌酐比等指标,若24 h尿蛋白≥3.5 g,应暂停使用安罗替尼,好转后可降低1个剂量的安罗替尼继续用药,若无好转则永久性停药并行保肾治疗;④若患者出现无明确病因或持续加重的蛋白尿,尤其是急性肾功能下降时,可考虑肾活检;⑤基于ACEI和ARB类降压药的肾保护作用,多数学者推荐此二类药物作为VEGF相关性蛋白尿的首选治疗药物<sup>[16]</sup>。因为ACEI可拮抗血管紧张素抑制一氧化氮释放效应、改善内皮细胞功能、增加肾小球微循环等作用,对VEGF信号通路抑制剂相关性蛋白尿的效果可能更好,但由于ACEI类可刺激干咳,综合考虑,更推荐使用ARB类药物,如缬沙坦、氯沙坦、厄贝沙坦等。

## 4 结语

近年来随着分子生物学的发展,有效的抗肿瘤作用靶点逐渐被发现,不断有新的分子靶向药物研发上市,并成为临床上治疗肿瘤的重要手段<sup>[17]</sup>。但随之而来的用药安全问题应引起临床重视。安罗替尼上市时间短,临床药师观察到该药的不良反应经对症处理、调整安罗替尼剂量或暂停给药均能得到有效控制,但咯血、血压升高、蛋白尿等不良反应对患者生活质量、心理状态以及用药依从性可产生一定不良影响。故临床药师建议临床用药前应注意对患者的选择,用药过程中应加强对安罗替尼用药患者的药学监护,并掌握发生不良反应时的应对措施。对患者的用药教育可包括安罗替尼的用法用量,如服药时间应为早餐前,当发生漏服且与下次用药间隔时间<12 h时不再补服,鼓励和督促患者戒烟、戒酒,避免服用柑橘、杨桃、葡萄柚等影响CYP活性,以及注意饮食卫生、皮肤保护等方面。

同时,临床药师应加强对新的分子靶向药物的学习,关注其适用人群、剂量调整办法、不良反应的防治措施等,拓展专业领域,积累临床经验,能对临床药物治疗中出现的药学问题提出更专业的分析和合理性建议,更好地发挥药学监护作用,进一步促进临床用药的安全、有效、规范。

## 参考文献

[1] 苏雨栋,孟昭婷,徐晓燕,等.安罗替尼治疗KRAS突变型晚期肺腺癌1例[J].中国肺癌杂志,2018,21(5):428-

# 基于抗氧化应激作用改善肝纤维化的天然产物的研究概况<sup>Δ</sup>

李桂<sup>1\*</sup>,董松涛<sup>2</sup>,董占军<sup>1#</sup>(1.河北省人民医院药学部,石家庄 050057;2.中国医科大学药学院,沈阳 110001)

中图分类号 R575.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)19-2731-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.19.27

**摘要** 目的:总结基于抗氧化应激作用改善肝纤维化的天然产物的研究概况,为天然产物的开发及应用提供参考。方法:以“天然产物”“肝纤维化”“氧化应激”“肝损伤”“Natural products”“Hepatic fibrosis”“Oxidative stress”“Liver injury”等为关键词,组合查询2000年1月—2019年6月中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库中的相关文献,归纳总结可通过抗氧化应激作用改善肝纤维化的天然产物种类,并明确其具体抗氧化应激作用机制。结果与结论:共检索到相关文献745篇,其中有效文献56篇。基于抗氧化应激作用改善肝纤维化的天然产物有黄酮类化合物(如黄芩素、高良姜素、水飞蓟素、五味子素等)、萜类化合物(如甘草酸苷、甘草次酸、黄芪甲苷、熊果酸等)、生物碱类化合物(如苦参碱、小檗碱、杏黄甾碱等)、多酚类化合物(如姜黄素、白藜芦醇、迷迭香酸等)等。上述天然产物主要通过增强肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GST)的活性,降低活性氧(ROS)的活性和丙二醛的水平,抑制核转录因子κB(NF-κB)信号通路等发挥抗氧化应激作用改善肝纤维化。目前,天然产物基于抗氧化应激作用改善肝纤维化的研究主要以动物模型为主,因此,在后续研究中可探索其临床应用价值,以期为临床使用天然产物治疗肝纤维化提供参考。

**关键词** 肝纤维化;抗氧化应激作用;天然产物

430.

[2] 王凤玲.利用小干扰RNA沉默长非编码RNA ZFAS 1能够促进安罗替尼对非小细胞肺癌的抗肿瘤活性[J].生物技术通讯,2018,29(4):506-510.

[3] 辛涛,金发光,刘伟.盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].中华肺部疾病杂志,2018,11(5):559-562.

[4] 岳萍,项轶,高蓓莉.靶向肿瘤血管生成的晚期非小细胞肺癌治疗策略进展[J].中国医学前沿杂志,2018,10(7):17-29.

[5] 正大天晴药业集团股份有限公司.盐酸安罗替尼胶囊说明书[EB/OL].(2018-05-08)[2019-05-06].<https://www.cttq.com/product/zhongliudetail-25102.htm>.

[6] 斯晓燕,王汉萍,张晓彤,等.安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌16例临床分析[J].中华内科杂志,2018,57(11):830-834.

[7] 杨晓瑞,梁明杰,王伟兰.从1例溃疡型胃癌患者上消化道出血探讨抗血管生成药物的安全应用[J].中国药物应用与监测,2016,13(5):280-283.

[8] 栾利文.酚妥拉明和垂体后叶素联合治疗肺结核咯血临床疗效和安全性观察[J].黑龙江医药,2016,29(3):444-445.

[9] 中国医师协会肿瘤医师分会,中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会,中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会.盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌专家共识[J].中华医学杂志,2018,98(44):3561-3567.

[10] 刘业成,杜铁宽,朱华栋,等.非创伤性出血的急诊处理专家共识/意见[J].中华急诊医学杂志,2017,26(8):850-856.

[11] 杨鲸蓉,曾志勇,吴波.咯血的诊断与治疗进展[J].临床肺科杂志,2016,21(6):1117-1120.

[12] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组.药物性肝损伤诊治指南[J].临床肝胆病杂志,2015,31(11):1752-1767.

[13] 王金爽,韩正祥.抗血管生成靶向药物治疗肿瘤引起高血压的机制及研究进展[J].现代肿瘤医学,2018,26(5):800-803.

[14] 宇文利霞,时绘绘,孙鑫晔,等.抗血管生成药物致高血压的降压治疗的合理用药[J].临床药物治疗杂志,2017,15(1):59-61.

[15] 国家卫生和计划生育委员会合理用药专家委员会,中国医师协会高血压专业委员会.高血压合理用药指南[J].中国医学前沿杂志,2015,7(6):22-60.

[16] 马兴群,成远. VEGF 信号通路抑制剂相关蛋白尿的研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2015,20(4):357-361.

[17] 刘亮,李明春.以表皮生长因子受体为作用靶点的抗肿瘤药物研究进展[J].中国药房,2015,26(5):711-714.

Δ 基金项目:河北省自然科学基金资助项目(No.H2018307055);河北省中医药管理局中医药类科研课题计划(No.2018073)

\* 主管药师。研究方向:中药临床用药。电话:0311-85988604。E-mail:1911734345@qq.com

# 通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:中药临床用药。电话:0311-85988604。E-mail:13313213656@126.com

(收稿日期:2019-05-21 修回日期:2019-08-02)  
(编辑:邹丽娟)