

肿瘤分子靶向药物不良反应文献分析

刘爽*,关尚为,吴东媛,董梅[#](哈尔滨医科大学附属肿瘤医院药学部,哈尔滨 150081)

中图分类号 R969.1;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)38-3613-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.20

摘要 目的:了解肿瘤分子靶向药物致不良反应(ADR)发生的特点并分析其规律,为临床合理用药提供参考。方法:检索2003年1—6月中国知网(CNKI)数据库收录的肿瘤分子靶向药物致ADR病例报道,并按患者性别、年龄、原发疾病、给药途径、ADR累及器官或系统及临床表现、分级、转归等方面进行统计、分析。结果:2 771例ADR报告中,新的ADR、严重的ADR分别有20、25例。患者年龄主要集中在41~70岁,最常见的临床表现为皮肤损害(占37.03%)。12种肿瘤分子靶向药物中索拉非尼引起ADR的例数居于首位,占26.84%。结论:医务人员应对肿瘤分子靶向药物引起的ADR给予重视,做到早期预防、密切监测、及时处理,减少肿瘤分子靶向药物对患者的药源性损害。

关键词 肿瘤分子靶向药物;不良反应;分析

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Tumor Molecular-targeted Drugs

LIU Shuang, GUAN Shang-wei, WU Dong-yuan, DONG Mei (Dept. of Pharmacy, The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regularity of adverse drug reactions (ADR) induced by tumor molecular-targeted drugs, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: ADR cases induced by tumor molecular-targeted drugs included in CNKI from Jan. to Jun. 2013 were analyzed statistically in respect of patient's age and sex, primary diseases, route of administration, organs and systems involved in ADR and clinical manifestations, grading and outcome, etc. RESULTS: Among 2 771 ADR cases, there were 20 new ADR cases and 25 severe ADR cases. The age of patients ranged from 41 to 70 years old, and lesion of skin were the most common clinical manifestation (accounting for 37.03%). Among 12 kinds of targeted drugs, the incidence of ADR induced by sorafenib was the highest, accounting for 26.84%. CONCLUSIONS: Medical staff should pay attention to ADR induced by targeted drugs, early prevention, close monitoring and timely management so as to reduce the incidence of drug-induced ADR.

KEYWORDS Tumor molecular-targeted drugs; Adverse drug reactions; Analysis

对肾小球无毒性作用。有研究显示,老年患者急性肾功损伤大部分是继发的,以感染为主要诱因^[6],因此,依替米星对感染的控制可能间接保护了肾功能。

3.2.4 肌酐值与五水头孢唑林钠。五水头孢唑林钠在体内不代谢,大部分以原型通过肾小球滤过,部分通过肾小管分泌经尿液排出,因此可出现肌酐、尿素氮的升高。但本次研究显示,五水头孢唑林钠与肌酐值呈负相关,提示五水头孢唑林可能阻断肾毒性药物对肾功能的损害。

值得注意的是,感染本身尤其是重症感染也可导致成年患者发生急性肾功能衰竭。本研究是在所有患者均有感染的背景上考察了药物及有关病理生理因素对肌酐值的影响,因此,不应忽视感染对肾功能的损害。对老年感染患者,尽量避免具有肾毒性的药物联合使用,避免使用呋塞米过度利尿。另外,万古霉素也具有肾毒性,但本次研究未发现其与血肌酐值升高相关,尽管如此,临床还应注意其对肾功能的不良影响,尤其与依替米星等肾毒性药物联合使用时。哌拉西林/舒巴坦与肌酐值升高呈负相关,虽无统计学意义,但仍提示其对

肾功能可能有保护作用。

总之,住院患者的肌酐值是患者肾功能的重要指标之一,受患者自身病理生理因素及住院期间使用多种药物的影响。临床上应密切注意老年感染患者的肾功能变化,提高合理用药水平,减少不必要的药物联用,降低药物对肾功能的不良影响。

参考文献

- [1] 池晓华,李贵平,刘峰,等. GFR、血肌酐及24 h尿蛋白定量在评价糖尿病患者肾功能中的应用[J].核技术,2013,36(6):1.
- [2] 杜红卫,马大庆.恶性肿瘤患者并发肾功能不全35例报告[J].浙江临床医学,2008,10(5):679.
- [3] 王琦,全霖,刘立.老年住院患者的肾功能状况调查与分析[J].河北医学,2010,16(1):47.
- [4] Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival [J]. *Circulation*, 2010,122(3):256.
- [5] 郝玉明,韩永燕.利尿药在心力衰竭患者中的合理应用[J].临床药物治疗杂志,2011,9(5):31.
- [6] 李斌.老年急性肾衰竭患者63例临床分析[J].白求恩医学院学报,2008,6(3):140.

(收稿日期:2014-01-28 修回日期:2014-03-26)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0451-86298563。E-mail:19810720luxixi@sina.com.cn

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学。电话:0451-86298880。E-mail:mdhappy2006@hotmail.com

靶向给药的概念是 Enrich 在 1906 年首次提出的,其实际内容是给予靶向药物后,药物会选择性地集中于病变的靶向部位,提高药物的生物利用度及治疗效果^[1]。1997 年,利妥昔单抗成为美国食品与药物管理局(FDA)批准的第一个肿瘤分子靶向药物,在随后的 20 年中已有 30 余种肿瘤分子靶向药物应用于临床^[2],其高选择性和非细胞毒性显著提高了肿瘤患者的治疗效果和生活质量;同时,肿瘤分子靶向药物导致的不良反应(ADR)也引起了医务人员的关注。本文对 10 年来国内关于肿瘤分子靶向药物 ADR 的文献进行汇总与分析,为其临床应用提供合理应用提供参考。

1 资料与方法

根据美国国立癌症综合网络(NCCN)临床实践指南 2012 年中国版及部分靶向药物研究文献^[3-5]列出美国 FDA 或国家食品药品监督管理局(CFDA)批准上市的 19 种肿瘤分子靶向药物,具体药物名称及上市时间见表 1。在《中国期刊全文数据库》(CNKI)中以每一种药物的通用名和商品名作为关键词,检索 2003 年 1—6 月时间段内关于肿瘤分子靶向药物 ADR 的个案报道文献,选择文章中涉及用药经过、ADR 症状及处理情况的病例,剔除重复及综述性文献。共检索出文献 187 篇,病例 2 771 例,涉及肿瘤分子靶向药物 12 个品种。

表 1 靶向药物名称及上市时间

序号	肿瘤分子靶向药物名称	英文名称	FDA 批准上市时间	CFDA 批准上市时间
1	利妥昔单抗	Rituximab	1997 年	2000 年
2	曲妥珠单抗	Trastuzumab	1998 年	2002 年
3	伊马替尼	Imatinib	2001 年	2002 年
4	吉非替尼	Gefitinib	2003 年	2005 年
5	西妥昔单抗	Cetuximab	2004 年	2006 年
6	厄洛替尼	Erlotinib	2004 年	2007 年
7	舒尼替尼	Sunitinib	2006 年	2007 年
8	索拉非尼	Sorafenib	2005 年	2008 年
9	尼妥珠单抗	Nimotuzumab	未上市	2008 年
10	贝伐珠单抗	Bevacizumab	2004 年	2010 年
11	达沙替尼	Dasatinib	2006 年	2011 年
12	拉帕替尼	Lapatinib	2007 年	2013 年
13	依维莫司	Everolimus	2009 年	2013 年
14	吉妥单抗	Gemtuzumab	2000 年	未上市
15	替伊莫单抗	Ibritumomab	2002 年	未上市
16	托西莫单抗	Tositumomab	2003 年	未上市
17	帕尼单抗	Panitumumab	2006 年	未上市
18	尼罗替尼	Nilotinib	2007 年	未上市
19	帕唑帕尼	Pazopanib	2009 年	未上市

对 2 771 例 ADR 按患者性别、年龄、原发疾病、给药途径、ADR 累及系统与临床表现、分级、转归等信息进行统计分析。

2 结果

2.1 患者的基本情况

2 771 例肿瘤分子靶向药物 ADR 中,男性 1 708 例(占 61.64%),女性 1 063 例(占 38.36%);男、女之比为 1.6:1,患者年龄主要分布在 41~70 岁,具体分布见表 2。

患者原患疾病包括肺癌 568 例、结直肠癌 479 例、肝癌 459 例,分别占 20.50%、17.29%、16.56%,其他还有淋巴瘤(占 15.73%),肾癌(占 10.50%),鼻咽癌(占 5.05%),乳腺癌(占 4.84%)等。

2.2 给药途径与药物剂型

表 2 发生 ADR 患者的年龄与性别分布

Tab 2 Distribution of gender and age of patients in ADR cases

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
<20	35	16	51	1.84
20~30	99	40	139	5.02
31~40	254	175	419	15.12
41~50	342	216	558	20.14
51~60	367	255	622	22.45
61~70	363	201	564	20.35
71~80	218	144	362	13.06
>80	30	16	56	2.02
合计,例	1 708	1 063	2 771	
构成比,%	61.64	38.36		100

2 771 例患者所应用的肿瘤分子靶向药物共有静脉滴注和口服两种给药途径,其中口服 1 616 例(占 68.32%),静脉滴注 1 155 例(占 31.68%)。12 种肿瘤分子靶向药物分为注射剂、片剂、胶囊、注射用无菌粉末 4 种剂型。按不同剂型对 2 771 例患者所引起的 ADR 例数进行统计,其中片剂最多;占 58%,注射剂占 30.11%,胶囊剂占 10.32%,无菌粉末仅占 1.57%。

2.3 ADR 累及器官或系统及临床表现分布

肿瘤分子靶向药物引起的 ADR,皮肤及其附件损害居首位,共 1 939 例,占 37.03%,主要表现为皮疹、皮肤瘙痒、甲沟炎、手足综合征等。严令华等^[6]研究表明,接受表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂的患者中皮疹的发生非常普遍,最常见的部位为头面部,其次为背部和胸部 V 型区、上肢、下肢。皮疹发生时间大多在服药后 7~30 d,呈普通皮疹或痤疮样囊泡型皮疹,个别的皮疹伴有皮肤干燥和瘙痒。

肿瘤分子靶向药物引起的消化系统损害共有 1 510 例,占 28.84%,主要表现为恶心、呕吐、食欲下降、转氨酶升高、腹泻、便秘等^[7]。780 例出现全身反应(头晕、头痛、乏力),占 14.90%。此外血液系统损害占 9.47%,心血管系统损害占 7.28%。ADR 累及器官或系统及临床表现分布详见表 3。

12 种肿瘤分子靶向药物中索拉非尼出现 ADR 例数最多,占 26.84%,其次为西妥昔单抗(占 18.00%)、吉非替尼(占 15.57%)与利妥昔单抗(占 12.41%)。12 种肿瘤分子靶向药物 ADR 累及器官或系统及主要临床表现见表 4(表中,因同一 ADR 可累及多个器官或系统,应分别统计,故总例数>2 771 例)。

2.4 肿瘤分子靶向药物 ADR 的分级和转归

2 771 例 ADR 中,新的 ADR 有 20 例(占 0.72%),严重的 ADR 有 25 例(占 0.90%)。对于所出现的 ADR 的处理措施主要针对不同的临床表现进行分类处理,除 5 例死亡外,其余均可达到好转和痊愈。ADR 的分级、构成比及转归见表 5。

3 讨论

3.1 ADR 发生群体

发生肿瘤分子靶向药物 ADR 的患者年龄主要分布在 41~70 岁。原因主要为恶性肿瘤作为一种特殊的疾病主要发生于中老年人^[8],肿瘤患者身体各器官生理机能较差;加之中老年患者肝肾功能较年轻患者降低,影响了药物在人体的代谢与排泄,故此年龄段的患者使用肿瘤分子靶向药物更易导致 ADR 的发生^[9]。另外,ADR 发生率男女之比为 1.6:1,男性多于女性,可能与男性肿瘤患病率高于女性^[8],且使用肿瘤分子

表3 ADR累及器官或系统及临床表现

Tab 3 Organs or systems involved in ADR and its clinical manifestations

ADR累及器官或系统	例数	构成比,%	临床表现
皮肤及其附件	1 939	37.03	皮疹、湿疹、斑疹、皮肤瘙痒、甲沟炎、手足综合征、脱发、毛发褪色、头皮出血等
消化系统	1 510	28.84	恶心、呕吐、食欲下降、口腔炎、腹泻、肝功损伤、转氨酶升高、甲胎蛋白增高、口腔溃疡、纳差、便秘、消化道出血、肠梗阻等
全身反应	780	14.90	头晕、头痛、乏力、双下肢麻木感、疼痛、休克等
血液系统	496	9.47	血小板减少、白细胞减少、中性粒细胞减少、骨髓抑制等
心血管系统	381	7.28	高血压、冠心病、窦性心律不齐、室早、心力衰竭
其他	49	0.94	结膜炎、听力下降、月经紊乱、声音嘶哑、甲状腺功能紊乱、末梢神经毒性乙酰胆碱能综合征
呼吸系统	35	0.67	咳嗽、痰多、胸闷气短、呼吸衰竭、间质性肺炎、肺间质纤维化
泌尿系统	26	0.50	肾功能异常、多尿、蛋白尿、高尿酸血症、尿隐血阳性
精神系统	20	0.38	反应迟钝、面容呆滞、思维方式改变、焦虑、恐惧、精神错乱
合计	5 236	100	

表4 12种肿瘤分子靶向药物ADR累及器官或系统及主要临床表现

Tab 4 Organs or systems involved in ADR induced by 12 kinds of targeted drugs and main clinical manifestations

药品名称	构成比,%	累及器官或系统	主要临床表现
索拉非尼	26.84	皮肤及其附件 内分泌系统 消化系统	面部红斑疹、皮疹、手足综合征 甲状腺功能紊乱、甲状腺炎 腹泻、恶心、呕吐、食欲减退
西妥昔单抗	18.00	皮肤及其附件 消化系统	皮疹、甲沟炎、手足综合征 肝功能轻度损害、腹泻、口腔溃疡
吉非替尼	15.57	皮肤及其附件 消化系统 呼吸系统	痤疮样皮疹、皮肤瘙痒、皮肤干燥 腹泻、恶心、呕吐、肝损伤、肠梗阻 间质性肺炎、气胸
利妥昔单抗	12.41	全身反应 消化系统 心血管系统	周身无力、睡眠不好、记忆力减退 胃部不适、恶心、腹泻 心慌、心跳加快、胸闷气短
舒尼替尼	8.00	皮肤及其附件 消化系统	皮肤及毛发褪色、皮疹、手足综合征 恶心、呕吐、消化不良、食欲缺乏
伊马替尼	5.75	皮肤及其附件 全身反应	水肿、皮疹 乏力、头痛、肌肉酸痛、关节痛
尼妥珠单抗	5.10	消化系统 血液系统	恶心、呕吐、食欲减退 贫血
厄洛替尼	5.07	皮肤及其附件 消化系统	皮疹、湿疹、瘙痒、睫毛异常增生 恶心、食欲下降、腹泻、肠梗阻
曲妥珠单抗	1.63	心血管系统 血液系统	心悸、气促、心律失常、左室射血分数(LEVF)下降 中性粒细胞减少、血小板下降
贝伐珠单抗	1.09	心血管系统 血液系统	高血压、血管栓塞、血栓性静脉炎 出血、粒细胞减少、骨髓抑制
拉帕替尼	0.50	皮肤及其附件 消化系统	皮疹、手足综合征 恶心、呕吐、腹泻
达沙替尼	0.04	全身反应	全身肌肉、骨骼和关节疼痛

表5 ADR的分级、构成比及转归

Tab 5 The classification, constituent ratio and outcome of ADR

ADR分级	例数	构成比,%	转归
一般的ADR	2 726	98.38	265例痊愈,2 452例好转,9例死亡
新的ADR	20	0.72	1例痊愈,19例好转
严重的ADR	25	0.90	1例痊愈,19例好转,5例死亡

靶向药物的男性患者基数较大有关。

3.2 ADR累及器官或系统

肿瘤分子靶向药物ADR中,皮肤毒性居于首位,其发生机制可能与肿瘤分子靶向药物的作用机制有关。表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂可与人体组织细胞的表面受体EGFR特异性结合,影响了表面生长因素(EGF)及其他配体正常的生理活性,从而抑制癌细胞的增殖,诱导癌细胞的凋亡^[10]。同样,EGFR在皮肤及皮下组织中也存在表达,尤其是毛囊的外根鞘、表皮的基底层、汗腺等。因此,肿瘤分子靶向药物影响EGFR表达及活性改变的同时可引起表皮异常生长与分化,导致相应ADR的发生^[11]。

许多临床研究的试验结果提示,肿瘤患者的生存期及缓解率与肿瘤分子靶向药物的皮肤ADR之间存在显著的正相关,临床上可根据患者皮疹的严重程度来评价和预测肿瘤分子靶向药物的治疗效果^[12]。最常见的表皮毒性为痤疮性皮疹,主要以对症治疗和护理为主,用药期间应保持皮肤湿润,避免刺激与外伤,局部使用激素类或尿素软膏。

肿瘤分子靶向药物对消化系统的损害也很高,占28.84%,大多表现为恶心、呕吐、腹泻等。消化道毒性的发生机制是迷走神经对于摄入人体的可能的有毒物质形成的兴奋与防御性反射。托烷司琼、昂丹司琼等药物可有效缓解恶心和呕吐,也可与地塞米松联合使用。腹泻的患者可服用止泻药,严重者应静脉补充电解质和维生素^[13]。

3.3 新的及严重的ADR

在2 771例ADR报告中,新的ADR有20例,严重的ADR有25例,所占比例虽然很低,但仍不容忽视。例如,西妥昔单抗引起的肢端麻木、触之有触电感^[14],利妥昔单抗导致的头麻木、恐慌感^[15],吉非替尼引起的精神错乱^[16]、肠梗阻^[17],厄洛替尼引起的睫毛增粗、增长、颜色加深并卷曲^[18]等,这些新的ADR在肿瘤分子靶向药物的说明书中未提及,临床医师在患者应用该药过程应给予关注。

严重的ADR包括伊马替尼引起的房室传导阻滞^[19],拉帕替尼造成的心力衰竭^[20],贝伐单抗导致的胃肠道穿孔^[21];此外,其他严重的ADR还有窦性心动过缓、肠梗阻、昏迷、晕厥、休克等。共有5例患者死亡,其余病例虽对症治疗好后转,但不同程度延长了患者的疗程。因此,在化疗期间需要密切监测患者病情变化,一旦发现患者出现异常反应要立即停药并及时对症治疗。

3.4 药物品种与ADR数量

笔者检索到的ADR文献共涉及12种肿瘤分子靶向药物,综合分析表1与表4内容可见,除索拉非尼、曲妥珠单抗等几种药物外,肿瘤分子靶向药物发生ADR的数量与其在中国上市的时间大致呈正相关。依维莫司于2013年在中国上市,临床应用时间尚短,而吉妥单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、帕尼单抗、尼罗替尼、帕唑帕尼6种肿瘤分子靶向药物至今未获CFDA批准上市,故目前未检索到此几种药物相关ADR报道。

本文的统计结果显示,索拉非尼致ADR病例数量最多,占26.84%。其原因可能为索拉非尼是第一个FDA批准上市的多靶点激酶抑制剂^[22],抗肿瘤的作用靶点包括Raf/MEK/ERK、VEGFR-2及VEGFR-3等多个靶点。当索拉非尼在抑制上述细胞信号传导通路时,机体正常细胞也会也可能受到损伤,因此索拉非尼引起的ADR可累及全身多个系统,比单靶点激酶抑制剂导致的ADR发生率高^[23]。

随着肿瘤生物学与分子生物技术的不断发展,越来越多的分子靶向药物应用于临床,在肿瘤治疗过程中发挥着至关重要的作用。目前的肿瘤分子靶向药物还未达到十分精确的水平,应用时会对部分正常组织和细胞造成损伤,加上患者自身机能的个体差异从而引起一些ADR的发生。虽然毒性较传统的化疗药物低,但仍应予以关注。由于大部分肿瘤分子靶向药物在中国上市较晚,在临床应用时间不长,相关的ADR报道较少,许多药物潜在的毒副作用还需医务人员在临床使用过程中进行长期监测,提高ADR上报意识,并充分掌握救治及护理原则,减少肿瘤分子靶向药物对患者的药源性损害。

参考文献

[1] Demidem A, Lam T, Alas S. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 1997, 12(3): 177.

[2] Deshaies RJ. Drug discovery: fresh target for cancer therapy[J]. *Nature*, 2009, 458(7 239): 709.

[3] 王洪武. 分子靶向药物的分类[J]. *中华医学信息导报*, 2006, 21(4): 14.

[4] 焦园园, 张艳华. 肿瘤分子靶向药物的临床研究及疗效评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2013, 13(2): 190.

[5] 陈志朋, 王德林. 肿瘤分子靶向治疗药物的临床应用研究进展[J]. *局解手术学杂志*, 2012, 21(2): 186.

[6] 严令华, 周彩存. 厄罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌致皮疹76例临床分析[J]. *肿瘤*, 2010, 4(30): 338.

[7] Miller AD. Modulation of vomiting by medullary midline[J]. *Brain Res*, 1996, 737(1/2): 51.

[8] 赵文华. 恶性肿瘤流行趋势分析及预防的研究[J]. *天津科技*, 2006, 33(3): 38.

[9] 甘戈, 孙俊. 1956例抗肿瘤药品不良反应/事件报告分析[J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(4): 231.

[10] Helikar T, Kochi N, Kowal B, *et al*. A comprehensive, multi-scale dynamical model of erb receptor signal transduction in human mammary epithelial cells[J]. *Plos One*, 2013, 4(8): 1.

[11] Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Oncol*, 2004, 22(16): 3 238.

[12] 方振威, 翟所迪. 埃罗替尼的疗效与其所致皮疹的相关性[J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(6): 397.

[13] 瞿美霞, 徐金中. 抗肿瘤药物的不良反应分析与防治[J]. *医药导报*, 2010, 29(3): 394.

[14] 王林娟, 吴春艳, 张平西. 妥昔单抗联合治疗晚期结肠直肠癌临床观察[J]. *北华大学学报*, 2012, 13(5): 549.

[15] 吴洪燕, 杨霞利. 妥昔单抗联合CHOP方案的不良反应观察与护理[J]. *现代医药卫生*, 2011, 27(11): 1 631.

[16] 洪明, 王明臣. 桑茂忠. 吉非替尼停药后出现精神错乱1例[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2006, 11(11): 805.

[17] 黄莹莹, 伍建宇, 程刚. 非替尼致麻痹性肠梗阻[J]. *药物不良反应杂志*, 2006, 8(16): 450.

[18] 梁婧, 谷大建. 盐酸厄洛替尼致睫毛异常增生1例[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(19): 1 595.

[19] 黄治虎, 陈宝安, 丁家华. 甲磺酸伊马替尼致三度房室传导阻滞[J]. *药物不良反应杂志*, 2009, 11(2): 130.

[20] 裴斐, 张新茹. 1例拉帕替尼引起心力衰竭的药学监护[C]. 第五届临床药学实践案例分析与合理用药学术研讨会, 2012: 162.

[21] 裘雁, 冰陆益, 吴洪斌. 贝伐单抗及其联用化疗方案的不良反应[J]. *药物不良反应杂志*, 2006, 8(6): 43.

[22] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, *et al*. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2): 125.

[23] Strumberg D, Awada A, Hirte H, *et al*. Pooled safety analysis of BAY 43-9006 (sorafenib) monotherapy in patients with advanced solid tumours: is rash associated with treatment outcome [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(4): 548.

(收稿日期:2013-12-25 修回日期:2014-02-25)

国家食品药品监督管理总局副局长尹力会见美国食品药品监督管理局驻华代表一行

本刊讯 2014年9月11日,国家食品药品监督管理总局副局长尹力会见了美国食品药品监督管理局驻华办公室主任高立麒和美国食品饮料和消费品制造商协会总裁贝莉女士一行,双方就加强中美食品药品监管合作进行了交流。中国食品工

业协会会长石秀诗及总局有关司局负责人参加了会见。

会后,尹力还出席了美国食品工业协会与美国食品饮料和消费品制造商协会合作备忘录签字仪式。来自中美食品监管部门、食品工业协会、企业的代表参加了签字仪式。