



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.19

文章编号: 2095-1264(2022)05-0681-04

1 例吉非替尼致 II 级骨髓抑制的病例报告 及文献复习

张楠, 张捷, 王新, 艾超*

(清华大学附属北京清华长庚医院 药学部/清华大学临床医学院, 北京, 102218)

摘要: 分析 1 例 *EGFR* 基因突变肺腺癌患者因服用吉非替尼片导致 II 级骨髓抑制的病例, 提示临床警惕吉非替尼使用过程中可能出现的骨髓抑制风险, 并通过复习相关文献, 探讨吉非替尼可能引起的不良反应以及骨髓抑制的治疗方法, 为临床用药安全提供参考。

关键词: 吉非替尼; 骨髓抑制; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 不良反应

中图分类号: R734.2; R730.6 **文献标识码:** A

A case report of a grade II myelosuppression caused by gefitinib and literature review

ZHANG Nan, ZHANG Jie, WANG Xin, AI Chao*

(Department of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital / School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing, 102218, China)

Abstract: A case of grade II myelosuppression caused by gefitinib in a patient of lung adenocarcinoma with *EGFR* genetic mutation was analyzed here to remind the clinical vigilance against possible risk of myelosuppression during the administration of gefitinib. Meanwhile, by reviewing relevant literature, we also discussed the possible adverse reactions caused by gefitinib and the treatments for myelosuppression, to provide reference for the safety of clinical medication.

Keywords: Gefitinib; Myelosuppression; *EGFR*-TKIs; Adverse reaction

前言

吉非替尼属于表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epithelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, *EGFR*-TKI), 是一种新型靶向抗肿瘤药物, 适用于既往接受过化疗或不适宜化疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌, 对 *EGFR* 基因突变晚期非小细胞肺癌患者的敏感性高达 90%^[1]。本文报道了 1 例吉非替尼引起 II 级骨髓抑制的案例, 并结合文献复习, 为提高临床用药安全提供参考。

1 病例资料

患者, 男, 69 岁, 身高 180 cm, 体重 76 kg, BMI 23.5 kg·m⁻²。患者 23 个月前因肢体活动障碍、意识淡漠、嗜睡、头痛、恶心呕吐、语言障碍等入院治疗, 诊断为“颅脑转移瘤, 脑水肿, 颅高压”。胸部 CT 检查示肺内多发占位病灶, 无咳嗽咳痰、咯血胸痛、呼吸困难等症状, 行 CT 引导下穿刺活检, 病理检查示浸润性腺癌。随后进行基因检测, 提示 *EGFR* 19 外显子缺失, 遂规律服用吉非替尼片。此次因肺腺癌规律化疗于 2019 年 11 月 28 日入院治疗。入院检

作者简介: 张楠, 男, 主管药师, 研究方向: 临床药学、药事管理。

*通信作者: 艾超, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 医院药事管理、精准化药学、智能药房建设。

查:体温 36.9℃,脉搏 71 次/分钟,呼吸 18 次/分钟,呼吸节律规整,左肺底闻及散在湿啰音,右肺呼吸音清,未闻及干湿啰音。血常规检查:白细胞(white blood cell, WBC) $4.85 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,红细胞(red blood cell, RBC) $3.47 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$,血红蛋白(hemoglobin, HGB) $115.00 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,血小板(platelet, PLT) $169 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞绝对值(neutrophil, NEUT) $3.34 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,肝、肾功能基本正常。

入院后继续给予吉非替尼片(阿斯利康制药有限公司,批号 1905175)0.25 g 靶向治疗,每天 1 次;桉柠蒎肠溶软胶囊 0.3 g 祛痰治疗,每天 2 次,胸腺五肽注射液 10 mg 肌肉注射提高免疫力,每天 1 次。11 月 30 日复查血常规:WBC $2.44 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,RBC $3.04 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$,HGB $94.00 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,PLT $266 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,NEUT $1.22 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,C 反应蛋白(C reactive protein, CRP) $0.52 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。胸部 CT:左肺下叶肿块较前减小,右肺上叶前端亚实性结节,较前略增大,左肺上叶前段病变,大致同前,两肺多发微结节,较前未见明显变化,右肺上叶大疱。考虑为吉非替尼片引起的骨髓抑制,且治疗效果不佳,遂停用吉非替尼片,改用埃克替尼片 0.125 g,每天 3 次,同时给予注射用重组人粒细胞刺激因子注射液 0.15 g 皮下注射升白治疗,每天 1 次,连续 4 天。12 月 2 日复查血常规:WBC $12.71 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,RBC $3.27 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$,HGB $113.00 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,PLT $267 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,NEUT $10.43 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。患者后续病情稳定,血常规指标正常,于 2019 年 12 月 6 日出院。

2 关联性评价

本文采用国家药品不良反应中心药品不良反应/事件关联性评价标准,对吉非替尼片引起白细胞减少、中性粒细胞减少等骨髓抑制症状的评价结果为可能,依据如下:①存在合理的时间关系:患者在服用吉非替尼片后出现白细胞减少、中性粒细胞减少等症状,而合并用药桉柠蒎软胶囊、胸腺五肽注射液不会引起上述症状;②此不良反应存在发生的理论基础:吉非替尼药品说明书中记载偶见白细胞减少等,且已有文献报道吉非替尼引起骨髓抑制的案例;③患者停药并采取升白细胞治疗后症状好转:患者停用吉非替尼,改用埃克替尼片,并同时皮下注射重组人粒细胞刺激因子注射液治疗 4 天后,血常规检查示白细胞与中性粒细胞均恢复至正常水平,1 周后复查血常规,各项指标均有所好转,但

也可能是停药与升白治疗的综合结果;④患者停药后未再次使用吉非替尼片;⑤暂不能用疾病进展解释患者出现骨髓抑制的原因。

3 讨论

3.1 吉非替尼的不良反应 吉非替尼引起的常见不良反应可累及全身多个系统,如消化系统以腹泻和肝损伤最为常见,皮肤反应以皮疹、皮肤瘙痒、甲沟炎等较为常见,口腔反应以口腔黏膜炎为主要症状,神经毒性可能导致幻听、幻视,意识障碍等^[2-5],但一般较轻微,通过对症治疗可以转归。此外,吉非替尼引起的严重不良反应虽然发生率较低,但可能导致死亡,具体包括急性肺损伤、间质性肺炎、急性肾功能衰竭、严重腹泻、急性心肌梗死等,其中以间质性肺炎报道较多,其发生机制可能与抑制气道上皮细胞与气管内皮细胞的表皮生长因子有关^[6-7]。有文献分析结果显示,有吸烟史的男性具有较高的吉非替尼导致死亡的风险^[8]。

对于吉非替尼引起骨髓抑制的文献报道相对较少。朱国荣等^[9]的一项应用吉非替尼治疗晚期肺腺癌患者的分析研究中,应用吉非替尼的患者中有 7 例出现不同程度的骨髓抑制。李元明等^[10]进行的吉非替尼治疗老年非小细胞肺癌化疗后脑转移的临床研究中,40 例应用吉非替尼的患者中有 5 例出现骨髓抑制,均为 I-II 级。此外,在一项培美曲塞联合卡铂序贯吉非替尼治疗晚期肺腺癌的效果研究中,121 例服用吉非替尼的患者出现 2 例骨髓抑制,均为 III 级以下^[11]。

3.2 骨髓抑制分级 骨髓是人体主要的造血器官,由造血细胞和造血微环境两大部分组成。造血细胞具有自我更新的能力,并可通过增殖分化产生红细胞、白细胞、粒细胞、血小板以及部分淋巴细胞等,而造血微环境为造血细胞提供生存的场所,并调节造血过程。造血细胞通过自我更新以及对外界环境的抵御来维持造血功能的稳定。外界环境刺激如失血、药物治疗等可引起造血细胞数量减少,自我更新能力受限,从而发生骨髓抑制^[12-13]。骨髓抑制分级采用 WHO 骨髓抑制分级标准,分为 0-IV 级:0 级:WBC $\geq 4.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,NEUT $\geq 2.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,HGB $\geq 110 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,PLT $\geq 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;I 级:WBC $(3.0 \sim 3.9) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,NEUT $(1.5 \sim 1.9) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,HGB $(95 \sim 100) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,PLT $(75 \sim 99) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;II 级:WBC $(2.0 \sim 2.9) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,NEUT $(1.0 \sim 1.4) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,HGB $80 \sim 94$

g L^{-1} , PLT $(50 \sim 74) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$; Ⅲ级: WBC $(1.0 \sim 1.9) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEUT $(0.5 \sim 0.9) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, HGB $65 \sim 79 \text{ g L}^{-1}$, PLT $(25 \sim 49) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$; Ⅳ级: WBC $(0 \sim 1.0) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEUT $< 0.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, HGB $< 65 \text{ g L}^{-1}$, PLT $< 25 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。本例患者服用吉非替尼后 WBC 降至 $2.44 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 在 $(2.0 \sim 2.9) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 范围内, NEUT 降至 $1.22 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 在 $(1.0 \sim 1.4) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 范围内, 故认为是吉非替尼引起的Ⅱ度骨髓抑制。

3.3 吉非替尼与传统化疗药物引起骨髓抑制比较 在肺癌的临床治疗过程中, 经常应用的传统化疗药物包括铂类、吉西他滨、长春瑞滨、培美曲塞、多西他赛等。文献分析表明, 相较于传统化疗药物, 新型靶向药物吉非替尼的骨髓抑制风险较低。例如, 一项关于靶向药物对 EGFR 基因突变晚期肺癌患者生命质量的影响研究中, 对照组采用顺铂+培美曲塞方案化疗, 观察组采用吉非替尼治疗, 结果表明观察组骨髓抑制发生率低于对照组^[14]; 张洪涛等^[15]的研究纳入 92 例中晚期非小细胞肺癌患者, 对照组给予培美曲塞注射液, 试验组给予吉非替尼片, 结果显示试验组骨髓抑制发生率显著低于对照组。此外, 王华等^[16]在 71 例一线化疗失败的晚期肺癌患者的对照研究中发现, 吉非替尼引起骨髓抑制的发生率低于多西他赛。

3.4 骨髓抑制治疗 临床上, 引起骨髓抑制的药物多为传统化疗药物。针对骨髓抑制的防治, 一般可以分为以下几种情况: ①白细胞减少及感染的治疗。针对白细胞减少, 可使用升白细胞药物如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子、鲨肝醇、利血生等。其中粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子能促进骨髓干细胞分化和粒细胞增殖, 是目前治疗白细胞减少的首选药物。粒细胞刺激因子分为短效和长效两大类, 其中短效类半衰期短, 用药疗程较长, 而长效类半衰期长, 一般只需注射 1 次, 但价格较为昂贵。此外, 一些中药制剂也可用于改善骨髓抑制, 如八珍汤、扶正口服液、升白汤等。抗感染方面, 可根据感染部位及细菌培养结果等应用抗菌药物治疗^[17-20]; ②血小板减少以及出血的治疗。研究表明, IL-3、IL-11、血小板生成素均可用于治疗化疗后骨髓抑制引起的血小板减少, 其中血小板生成素能够促进巨核细胞的生成和成熟, IL-11 可促进巨核细胞分化; 出血风险较高时, 还可通过血小板输注等手段进行治疗, 但多次输注血小板可诱导抗体产生^[21]; ③贫血

及严重骨髓抑制的治疗。对于贫血, 可补充铁剂、促红细胞生成素等, 严重时采用输血治疗。对于严重骨髓抑制, 可采用造血干细胞移植治疗。此外, 中药单剂、复方制剂、传统方剂、针灸等手段已在作用机制研究及临床实践中被证实可用于治疗化疗引起的骨髓抑制, 疗效确切^[22-23]。

相比于传统的化疗药物, 虽然吉非替尼等靶向药物引起骨髓抑制的发生率较低, 但仍须密切观察, 因骨髓抑制继发感染可导致患者病情加重, 病程延长, 严重时可引起死亡。因此, 临床使用靶向药物过程中应定期检查血常规, 并且提醒患者密切注意自身情况, 如出现不适, 应及时就诊, 以提高用药安全性。

参考文献

- [1] RAWLUK J, WALLER C F. Gefitinib [M]//Recent Results in Cancer Research. Cham: Springer International Publishing, 2018: 235-246. DOI: 10.1007/978-3-319-91442-8_16.
- [2] 夏惠红. 82 例吉非替尼不良反应的文献分析[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(2): 98-102. DOI: 10.19803/j.1672-8629.2016.02.010.
- [3] 戴冰, 杨洋, 杨甜, 等. 基于美国不良事件报告系统数据库的吉非替尼不良反应信号挖掘[J]. 中国药业, 2020, 29: 92-95.
- [4] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. EGFR-TKI 不良反应管理专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(2): 57-81. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.01.
- [5] HSIUE E H, LEE J H, LIN C C, et al. Safety of gefitinib in non-small cell lung cancer treatment [J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(7): 993-1000. DOI: 10.1080/14740338.2016.1192605.
- [6] 刘晓琦, 杨敏. 吉非替尼/厄洛替尼致间质性肺疾病患者的临床特点及预后[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 121-125. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2015.02.015.
- [7] 张士洋. 吉非替尼致间质性肺病死亡危险因素 logistic 回归分析[J]. 药学与临床研究, 2018, 26(6): 463-465. DOI: 10.13664/j.cnki.per.2018.06.018.
- [8] 金辉, 王陈翔, 周子晔. 吉非替尼所致间质性肺病文献分析与对策探讨[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29: 359-363.
- [9] 朱国荣, 卞杰. 吉非替尼联合化疗与吉非替尼一线治疗晚期肺癌的疗效和安全性比较[J]. 中国实用医药, 2020, 15(14): 1-3. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.14.001.
- [10] 李元明, 李超, 刘文博, 等. 吉非替尼治疗老年非小细胞肺癌化疗后脑转移临床研究[J]. 中国药业, 2016, 25: 39-41.
- [11] 李楠, 李洁瑶, 杨双宁, 等. 培美曲塞联合卡铂序贯吉非替尼治疗晚期肺癌的效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29: 1756-1759.
- [12] 汪变红, 张明智, 付晓瑞, 等. 化疗骨髓抑制机制及防治研究进展[J]. 肿瘤基础与临床, 2013, 26: 162-165.
- [13] 范奎, 代良敏, 伍振峰, 等. 化疗所致骨髓抑制的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32: 210-214.
- [14] 刘卓环, 罗美华, 邹爱梅, 等. 靶向药物对 EGFR 基因突变的晚期肺癌患者生命质量的影响分析[J]. 中国实用医药,

- 2020, 15(33): 99–101. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.33.044.
- [15] 张洪涛, 赵凤德, 黄思宇, 等. 吉非替尼片治疗铂类方案化疗失败的中晚期非小细胞肺癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(15): 2219–2221. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.15.017.
- [16] 王华, 蔡苏玲, 杨帆, 等. 吉非替尼治疗晚期肺腺癌临床观察[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(4): 70–72.
- [17] 杨梅, 汤致强. 抗肿瘤药物的不良反应及防治措施[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(21): 1889–1893. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.2008.21.020.
- [18] 张永娜, 贺宝霞, 张振鑫, 等. 长、短效粒细胞刺激因子预防和治疗肺部恶性肿瘤化疗所致骨髓抑制的成本-效果分析[J]. 中国药房, 2019, 20(13): 1826–1830. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.13.20.
- [19] 张强. 受脱氧核苷酸钠联合集落刺激因子治疗骨髓抑制 meta 分析[J]. 系统医学, 2019, 4(23): 69–73. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2019.23.069.
- [20] 程幼夫, 余微, 王怡鑫, 等. 长短效重组人粒细胞刺激因子治疗Ⅳ度骨髓抑制的疗效评价和成本效果分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(4): 281–284. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2017.04.008.
- [21] 武迎磊, 崔向丽, 袁耀辉, 等. 抗肿瘤药物引起骨髓抑制的预防及治疗[J]. 药品评价, 2010, 7: 30–36.
- [22] 丁欢, 吴承杰, 潘娅岚, 等. 黄芪及当归改善化疗后骨髓抑制的分子机制研究进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17: 23–26.
- [23] 李姗姗, 唐慧玲, 祝秋梅, 等. 针灸治疗放化疗后骨髓抑制研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35: 86–89.
- 收稿日期: 2020-08-23 校稿: 王娟 李征
- 本文引用格式:** 张楠, 张捷, 王新, 等. 1 例吉非替尼致Ⅱ级骨髓抑制的病例报告及文献复习[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(5): 681–684. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.19.
- Cite this article as:** ZHANG Nan, ZHANG Jie, WANG Xin, et al. A case report of a grade II myelosuppression caused by gefitinib and literature review[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(5): 681–684. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.19.