



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.14  
文章编号: 2095-1264(2025)01-0106-04

## 北京地区阿帕替尼不良反应调研分析

任晓蕾<sup>1</sup>, 林京玉<sup>2</sup>, 詹轶秋<sup>1</sup>, 张春燕<sup>1</sup>, 黄琳<sup>1</sup>, 张晓红<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>北京大学人民医院药学部, 北京, 100044; <sup>2</sup>北京市药品不良反应监测中心, 北京, 100024)

**摘要:** **目的** 基于北京市药品不良反应监测中心接收的北京地区医疗机构报告的阿帕替尼相关药品不良反应(ADR)数据,分析阿帕替尼的不良反应特点及用药风险,为临床安全用药提供数据支持。**方法** 采用回顾性分析方法,对2017年1月1日至2022年12月31日北京地区92例阿帕替尼相关ADR报告进行分析。**结果** 92例患者中,男女比例为1:1,年龄11~84岁,平均年龄(56.60±16.33)岁。阿帕替尼主要用于治疗胃癌、肺癌、乳腺癌等疾病,存在超适应证用药情况。用药剂量以小剂量为主,其中500 mg qd (25.00%)和250 mg qd (63.04%)较为常见。8例患者的给药频次存在不合理情况。主要不良反应包括高血压、血液毒性、手足皮肤反应及出血等。79例(85.87%)患者的不良反应发生在初始用药的3个月内。**结论** 临床应重视阿帕替尼的安全性问题,在合理用药的基础上加强不良反应的监测与及时处理,以确保患者用药安全。

**关键词:** 阿帕替尼; 不良反应; 用药安全; 北京

**中图分类号:** R730.6; R979.1 **文献标识码:** A

## Investigation and analysis of apatinib-related adverse reactions in Beijing area

REN Xiaolei<sup>1</sup>, LIN Jingyu<sup>2</sup>, ZHAN Yiqiu<sup>1</sup>, ZHANG Chunyan<sup>1</sup>, HUANG Lin<sup>1</sup>, ZHANG Xiaohong<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pharmacy, People's Hospital, Peking University, Beijing, 100044, China; <sup>2</sup>Beijing Center for ADR Monitoring, Beijing, 100024, China)

**Abstract: Objective** To analyze the adverse drug reaction (ADR) characteristics and medication risks of apatinib based on the data of ADSs which were reported by medical institutions in Beijing and received by Beijing Center for Adverse Drug Reaction Monitoring, so as to provide data support for clinical safe drug use. **Methods** A retrospective analysis method was used to analyze 92 reports of apatinib-related ADRs in the Beijing area from January 1, 2017 to December 31, 2022. **Results** The male to female ratio of 92 patients was 1 : 1, and their age ranged from 11 to 84 years, with an average age of (56.60±16.33) years. Apatinib was mainly used in the treatment of gastric cancer, lung cancer, breast cancer, etc. There were off-label uses. Low-dose regimens predominated, including 500 mg qd (25.00%) and 250 mg qd (63.04%). The frequency of drug administration was unreasonable in 8 patients. The main ADRs included hypertension, hematological toxicity, hand-foot skin reactions, bleeding, etc. The adverse reactions of 79 patients (85.87%) occurred within 3 months after the initial treatment. **Conclusion** Clinical attention should be paid to the safety of apatinib. On the basis of rational drug use, enhanced ADR monitoring and timely intervention is crucial to ensure the medication safety of patients.

**Keywords:** Apatinib; Adverse reaction; Medication safety; Beijing

### 0 前言

甲磺酸阿帕替尼是我国自主研发的靶向抗肿

瘤药物,于2014年10月获得原国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)批准上市,是全球首个用于治疗胃癌的口服靶向药

作者简介:任晓蕾,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学。

\*通信作者:张晓红,女,博士,主任医师,研究方向为医院药学。

物<sup>[1]</sup>。该药作为一种高度选择性靶向血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2) 的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 可通过抑制肿瘤血管生成发挥抗肿瘤作用, 同时还可直接抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 逆转肿瘤耐药, 并调节肿瘤免疫微环境<sup>[2-3]</sup>。近年来, 越来越多的临床研究证实了阿帕替尼在多种实体肿瘤中的疗效, 但其安全性问题也逐渐受到关注。为深入了解阿帕替尼的不良反应特点及用药风险, 本研究回顾性统计分析了北京地区阿帕替尼相关药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 报告, 旨在为临床安全用药提供数据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究资料

以“阿帕替尼”为检索词, 对 2017 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日北京地区医疗机构上报至国家药品不良反应监测系统的 ADR 报告进行检索, 筛选关联性评价为“肯定”“很可能”及“可能”的报告, 进行回顾性分析。

### 1.2 研究方法

采用回顾性研究方法, 对纳入研究的患者资料进行系统分析。内容包括患者年龄、性别、过敏史、原患疾病、阿帕替尼用法用量、ADR 临床表现、ADR 严重程度、ADR 发生时间、治疗措施及转归情况等。数据整理使用 Excel 2019 软件完成, 计数资料以“率 (%)”表示, 或进行描述性统计分析。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

2017 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日, 北京地区医疗机构共报告阿帕替尼相关 ADR 92 例。其中, 一般 ADR 报告 85 例 (92.39%), 严重 ADR 报告 7 例 (7.61%), 未报告新的 ADR 及死亡病例。本研究纳入的 92 例患者中, 男女比例均衡, 各 46 例; 年龄 11~84 岁, 平均年龄 (56.60±16.33) 岁 (表 1); 8 例既往有明确过敏史 (其中 7 例曾发生肿瘤治疗药物相关 ADR), 31 例无过敏史, 53 例过敏史不详。ADR 转归情况为 10 例痊愈, 65 例好转, 11 例未好转, 6 例不详 (表 1)。

### 2.2 原患疾病

阿帕替尼患者的诊断信息见表 2, 92 例患者中有 66 例 (71.74%) 存在超适应证用药情况。

表 1 患者性别与年龄分布

Tab. 1 Sex and age distribution of all patients

年龄/岁	男性	女性	构成比/%
<18	4	1	5.43
18~<45	5	8	14.13
45~<65	16	28	47.83
≥65	21	9	32.61
合计	46	46	100.00

表 2 阿帕替尼患者诊断信息

Tab. 2 Diagnostic information for apatinib

适应证	诊断疾病	例数	构成比/%
符合药品说明书 用药	胃癌	20	21.74
	肝癌	4	4.35
	胃食管结合部癌	2	2.17
超药品说明书 用药	肺癌	15	16.30
	乳腺癌	14	15.22
	黑色素瘤	11	11.96
	骨肿瘤	8	8.70
	卵巢癌	3	3.26
	肠癌	3	3.26
	胆管癌	2	2.17
	食管癌	2	2.17
	腹膜间皮瘤	2	2.17
	恶性神经鞘膜肿瘤	1	1.09
	脑胶质瘤	1	1.09
	胸膜间皮瘤	1	1.09
	盆腔恶性肿瘤	1	1.09
	小圆细胞肿瘤	1	1.09
	恶性肿瘤	1	1.09

### 2.3 用药情况

本研究纳入的 92 例患者均采用口服给药方式。阿帕替尼的给药剂量见表 3。在 92 例 ADR 报告中, 36 例 (39.13%) 报告了合并用药情况, 其中 33 例合并使用抗肿瘤药物, 具体包括: 细胞毒类药物 (多柔比星、顺铂、卡铂、奥沙利铂、紫杉醇、多西他赛、培美曲塞、依托泊苷、伊立替康、替莫唑胺、替吉奥), 分子靶向药物 (贝伐珠单抗、吉非替尼、奥希替尼、曲妥珠单抗、卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗) 及内分泌治疗药物 (依西美坦)。

### 2.4 ADR 累及系统/器官、临床表现及发生时间

阿帕替尼主要不良反应临床表现包括高血压、血液毒性、手足皮肤反应 (hand-foot skin reaction,

表 3 阿帕替尼药剂量

Tab. 3 The dosage of apatinib

给药剂量	例数(%)
250 mg qd	58(63.04)
500 mg qd	23(25.00)
250 mg q12 h	3(3.26)
250 mg qod	3(3.26)
425 mg qd	2(2.17)
125 mg qod	1(1.09)
850 mg qd	1(1.09)
250 mg q72 h	1(1.09)

HFSR)、出血等。ADR 发生时间最短为用药后当天,最长为用药后 592 d,79 例(85.87%)患者 ADR 发生在初始用药的 3 个月内。ADR 累及系统/器官、临床表现及不良反应中位发生时间详见表 4。

### 3 讨论

#### 3.1 性别与年龄

本研究纳入的 92 例阿帕替尼相关 ADR 患者中,男女比例为 1:1,≥45 岁患者 74 例(80.43%),其中≥65 岁老年患者占 32.61%(30/92),符合恶性肿瘤发病的流行病学趋势。随着年龄增长,患者的药物代谢率下降,可能影响药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄<sup>[4]</sup>。此外,老年患者常合并高血压、糖尿病、冠心病等基础疾病,且常存在多重用药情况,这可能导致 ADR 的发生率增加。本研究中,<18 岁患

者共 5 例(5.43%),鉴于目前缺乏阿帕替尼在该年龄段患者中的安全性和有效性数据,建议严格遵循药品说明书要求,避免在<18 岁患者中使用。

#### 3.2 适应证

根据药品说明书,阿帕替尼的适应证包括:(1)既往至少接受过 2 种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃食管结合部腺癌;(2)既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期肝细胞癌。然而,随着临床研究的深入,阿帕替尼在多种实体肿瘤中的应用日益广泛<sup>[5]</sup>。恶性肿瘤具有病因复杂、发病机制不明确、预后差等特点,且多数缺乏根治性治疗手段,导致肿瘤治疗中超说明书用药现象普遍存在<sup>[6]</sup>。本研究中,超适应证用药率达 71.74%(66/92)。建议临床医师在超适应证使用阿帕替尼时,应严格遵循以下流程:(1)向医院药事管理部门申请备案;(2)获得伦理委员会批准;(3)充分告知患者,患者同意并签署知情同意书;(4)密切监测用药安全性。

#### 3.3 用法用量

本研究对比了阿帕替尼在中国获批用于治疗晚期转移性胃癌的标准给药方案(850 mg qd)与真实世界临床实践的差异。真实世界中,由于接受阿帕替尼治疗的患者多为晚期肿瘤患者,医生通常根据患者的个体状态进行剂量调整,以提高治疗的耐受性。实际使用的剂量多为 250、500、750、850 mg qd,其中以小剂量为主,500 mg qd(25.00%)和 250 mg qd(63.04%)较为常见。专家共识建议,对于体

表 4 ADR 累及系统/器官、临床表现及发生时间

Tab. 4 The involved systems—organs, clinical manifestations and onset time of ADRs

累及系统/器官	例数	构成比/%	中位时间/d	临床表现(例数)
血管与淋巴管类疾病	28	30.43	20	高血压(22),鼻出血(2),牙龈出血(1),咳血(1),皮下出血(1),面部潮红(1)
胃肠系统疾病	21	22.83	18	腹泻(7),呕吐(6),恶心(3),口腔溃疡(2),便血(2),便秘(1),肠梗阻(1),食欲不振(1),反酸(1),口腔黏膜炎(1)
血液及淋巴系统疾病	18	19.57	20	血小板减少(12),白细胞减少(10),中性粒细胞减少(6),血红蛋白减少(3),红细胞减少(1)
皮肤及皮肤软组织疾病	17	18.48	20	皮疹(9),手足皮肤反应(7),皮肤瘙痒(1)
肾脏及泌尿系统疾病	7	7.61	37	蛋白尿(6),血尿(1)
肝胆系统疾病	6	6.52	3.5	转氨酶升高(6),胆红素升高(1)
全身疾病	5	5.43	41	乏力(3),发热(1),胸痛(1)
神经系统疾病	5	5.43	38	肢体麻木(3),头痛(2)
代谢及营养类疾病	3	3.26	19	低蛋白血症(2),进食障碍(1)
心脏器官疾病	2	2.17	8	QT 延长(1),窦性心动过缓(1)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1	1.09	38	背痛(1)
呼吸系统、胸及纵膈疾病	1	1.09	1	喘憋(1)
精神病类	1	1.09	43	胡言乱语(1)

能状态评分 ECOG $\geq$ 2 分、四线化疗后、胃部原发灶未切除、骨髓功能储备差、年老体弱或瘦小的女性患者,可适当降低起始剂量,以确保患者的安全性和提高其依从性<sup>[1]</sup>。此外,有研究表明,阿帕替尼低剂量给药仍能显示出良好的抗肿瘤作用<sup>[7]</sup>。值得注意的是,本研究中存在 3 例患者给药频次为 2 次/d、4 例为隔日 1 次及 1 例为 3 日 1 次,给药频次欠合理。

### 3.4 ADR 主要临床表现分析

在 92 例阿帕替尼相关 ADR 报告中,一般 ADR 报告 85 例,严重 ADR 报告 7 例,未报告新的 ADR。其中,高血压共 22 例(23.91%)。高血压是抗血管生成抑制剂最常见的 ADR 之一,患者可能出现继发性高血压或原有高血压加重,通常在服药后 2 周左右出现,且多为轻中度升高,可通过降压药物有效控制<sup>[1]</sup>。建议治疗前应确保患者血压控制在<140/90 mmHg,尤其是高血压患者,治疗期间需密切监测血压。血液学毒性 18 例(19.57%),包括白细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少等。临床研究显示,骨髓抑制发生率约为 3%,Ⅲ~Ⅳ级血液学不良反应发生率约为 15.2%<sup>[8]</sup>,建议定期复查血常规,以降低骨髓抑制的发生率及严重程度。HFSR 共 7 例(7.61%)。汇总分析显示,HFSR 的总发生率为 7.1%~56.0%,重度 HFSR 发生率为 0~24.0%<sup>[9]</sup>。HFSR 主要表现为手足麻木、灼烧感、红斑肿胀、皮肤变硬等,通常出现在治疗后前 6 周内,尤其是前 12 周,症状呈剂量依赖性,并在停药后迅速缓解<sup>[10]</sup>。建议患者在服药期间避免手掌和足部长时间受压,穿戴纯棉手套和袜子,并保持皮肤湿润<sup>[11]</sup>。出血共 8 例(8.70%),表现为咳血、鼻出血、牙龈出血、便血、血尿及皮下出血,用药过程中应严密监测凝血指标。蛋白尿共 6 例(6.52%),通常在服药后 3 周左右出现,且多无明显症状,暂停给药或减少剂量可缓解<sup>[12]</sup>。

### 3.5 ADR 与服药时间的关系

在 92 例阿帕替尼相关 ADR 中,79 例(85.87%)发生在用药后 3 个月内,其中最短发生时间为用药当天,最长为用药后 592 d,表明 ADR 可在用药后任何时间段出现。因此,患者用药期间需加强监测和预防措施,确保用药安全。

## 4 小结

阿帕替尼常见的 ADR 包括高血压、血液毒性、手足皮肤反应和出血等,大多数可通过暂停给药、

调整剂量及对症处理得到控制和逆转。随着阿帕替尼临床研究的不断深入,其 ADR 的处理与防治、用药剂量的选择等方面仍需进一步积累证据。在临床应用中,应对患者进行充分评估,选择合适的起始治疗剂量,并指导患者进行自我监测,以确保其获得更好的长期生存。同时,医务人员应积极报告抗肿瘤药物相关 ADR,分享用药安全经验,以促进药品的合理和安全使用。

### 参考文献

- [1] 秦叔逵,李进.阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J].临床肿瘤学杂志,2015,20(9):841-847.
- [2] SCOTT A J, MESSERSMITH W A, JIMENO A. Apatinib: a promising oral antiangiogenic agent in the treatment of multiple solid tumors [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2015, 51(4): 223-229. DOI: 10.1358/dot.2015.51.4.2320599.
- [3] 刘春浩,赵蒙,李小毅.阿帕替尼的抗肿瘤机制研究进展[J].癌症进展,2021,19(2):109-113. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2021.19.02.01.
- [4] 曾卫华.老年患者药物不良反应的临床分析及报告[J].当代医学,2017,23(6):23-24. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2017.06.009.
- [5] 赵灵颖,张文青,李存玺,等.阿帕替尼抗肿瘤作用机制研究进展[J].肿瘤防治研究,2021,48(1):7-11. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0302.
- [6] 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组.超说明书用药专家共识[J].药物不良反应杂志,2015,17(2):101-103.
- [7] DU Y Y, CAO Q S, JIANG C Q, et al. Effectiveness and safety of low-dose apatinib in advanced gastric cancer: a real-world study [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(14): 5008-5014. DOI: 10.1002/cam4.3105.
- [8] YU W C, ZHANG K Z, CHEN S G, et al. Efficacy and safety of apatinib in patients with intermediate/advanced hepatocellular carcinoma: a prospective observation study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(3): e9704. DOI: 10.1097/MD.00000000000009704.
- [9] 彭艳梅.阿帕替尼相关手足皮肤反应表现和治疗研究进展[J].中国肿瘤临床,2019,46(18):962-964. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.18.113.
- [10] 李婧,崔慧娟,彭艳梅,等.阿帕替尼引起的手足皮肤反应的文献系统综述[J].中国新药杂志,2018,27(22):2712-2716.
- [11] 李萍,贾乐川,付岩,等.甲磺酸阿帕替尼不良反应中文文献分析[J].中国医院药学杂志,2020,40(5):546-548. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.05.14.
- [12] 杨香瑜,邱会,李璐璐,等.阿帕替尼致肾病综合征及文献复习[J].中国新药与临床杂志,2018,37(6):367-369. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2018.06.011.

校稿:刘颖 王娟

本文引用格式:任晓蕾,林京玉,詹轶秋,等.北京地区阿帕替尼不良反应调研分析[J].肿瘤药学,2025,15(1):106-109. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.14.

Cite this article as: REN Xiaolei, LIN Jingyu, ZHAN Yiqiu, et al. Investigation and analysis of apatinib-related adverse reactions in Beijing area [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(1): 106-109. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.14.