

360 例小分子激酶抑制剂不良反应报告分析

王建华¹, 屈杰², 周楠³, 徐翠香⁴, 刘屹⁵, 罗世书^{6*}

1. 陕西省人民医院 普外二科, 陕西 西安 710068

2. 延安大学 医学院, 陕西 延安 716000

3. 陕西省人民医院 药学部, 陕西 西安 710068

4. 陕西省人民医院 陕西省感染与免疫疾病重点实验室, 陕西 西安 710068

5. 陕西省人民医院 肿瘤内科, 陕西 西安 710068

6. 陕西省食品药品检验研究院, 陕西 西安 710065

摘要: **目的** 分析 360 例小分子激酶抑制剂不良反应 (ADR) 发生的一般规律和特点, 为临床合理用药提供依据。**方法** 收集陕西省 2016—2020 年各级医疗卫生机构上报至陕西省食品药品研究院的 360 例小分子激酶抑制剂 ADR 报告, 从性别、年龄、给药途径、药物种类、临床转归和 ADR 累及系统/器官进行统计分析。**结果** 在 360 例 ADR 患者中, 男性多于女性, 好发于 40 岁以上的中老年人。ADR 累及系统/器官以消化系统为主, 其次为皮肤及附件、血液系统、心血管系统。引起 ADR 最多的药品是伊布替尼。在临床转归方面, 痊愈和好转占 59.5%。1 例“新的”ADR 表现为全身皮肤变黑, 其是否与该类药物有关有待进一步研究。**结论** 小分子激酶抑制剂 ADR 的发生与患者年龄、性别、药物种类等密切相关, 并且涉及多个系统或器官, 临床使用时应根据具体用药情况采取有效预防措施, 以减少或避免 ADR 的发生, 从而优化合理用药, 确保患者用药安全。

关键词: 小分子激酶抑制剂; 药物不良反应; 用药安全; 伊布替尼; 安罗替尼; 吉非替尼; 阿帕替尼

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)07-1642-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.038

Analysis of 360 cases of adverse reactions to small molecule kinase inhibitors

WANG Jian-hua¹, QU Jie², ZHOU Nan³, XU Cui-xiang⁴, LIU Yi⁵, LUO Shi-shu⁶

1. Department of General Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

2. Medical School of Yan'an University, Yan'an 716000, China

3. Department of Pharmacy, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

4. Shaanxi Provincial Key Laboratory of Infectious and Immune Diseases, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

5. Internal Medicine-Oncology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

6. Shaanxi Institute for Food and Drug Control, Xi'an 710068, China

Abstract: **Objective** The general rule and characteristics of 360 cases of adverse reactions to small molecule kinase inhibitors were analyzed to provide basis for rational drug use in clinic. **Methods** A total of 360 ADR cases of small molecule kinase inhibitors reported to Shaanxi Institute of Food and Drug Control by medical and health institutions at all levels from 2016 to 2020 were collected, and analyzed statistically from gender, age, route of administration, drug type, clinical outcome and system/organ involved in adverse reactions. **Results** Among 360 ADR patients, male patients were more than female patients, and the incidence was more common in middle-aged and elderly patients over 40 years old. Digestive system was the main system/organ involved in ADR, followed by skin and accessories, blood system and cardiovascular system. The drug that caused the most adverse reactions was ibrutinib. In clinical outcome, recovery and improvement accounted for 59.5%. One "new" adverse reaction presented as systemic skin darkening, and

收稿日期: 2021-11-03

基金项目: 陕西省创新人才推进计划-青年科技新星项目 (2021KJXX-23); 陕西省重点研发计划项目 (2021ZDLSF01-07); 北京康盟慈善基金会医学科研发展基金项目 (7B202010)

作者简介: 王建华, 男, 主任医师, 博士, 研究方向为胃肠道肿瘤。E-mail: 894982815@qq.com

*通信作者: 罗世书, 男, 主管药师, 硕士, 研究方向为药物警戒。E-mail: 835283689@qq.com

whether it was related to this kind of drugs remains to be further studied. **Conclusion** The occurrence of adverse reactions of small molecule kinase inhibitors is closely related to the patient's age, gender, drug type and so on, and involves multiple systems or organs. Therefore, effective preventive measures should be taken according to specific drug use in clinical use to reduce or avoid the occurrence of ADR, so as to optimize rational drug use and ensure drug safety of patients.

Key words: small molecule kinase inhibitors; adverse drug reaction; medication safety; ibrutinib; anlotinib; gefitinib; apatinib

从 20 世纪 40 年代静脉使用氮芥作为化疗药物治疗癌症开始, 针对抗肿瘤药物治疗的研究一直以来都是医学领域的热点内容。随着分子靶向药的问世, 恶性肿瘤的治疗方式和效果出现了翻天覆地的变化。治疗慢性髓系白血病的伊马替尼上市, 正式揭开小分子靶向治疗时代的序幕。其中小分子激酶抑制剂凭借其独特的机制和药效从而备受关注。小分子激酶抑制剂主要是指化学合成的通常相对分子质量小于 1 000 的有机化合物, 具有良好成药性能和空间分散性。小分子激酶抑制剂可以通过浓度梯度顺利进入细胞内, 使其能靶向膜蛋白和胞内蛋白, 从而迅速发挥效用^[1]。目前, 小分子激酶抑制剂在抗肿瘤药物治疗研究中发挥日益重要的作用, 其主要通过特异性地阻断肿瘤生长、增殖过程中所必需的信号传导通路, 抑制肿瘤的生长、转移和复发, 从而达到治疗肿瘤的作用^[2]。

目前, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准了 52 种小分子激酶抑制剂^[3], 还有大量的小分子抑制剂处于临床研究阶段。多种小分子激酶抑制剂在治疗白血病、非小细胞肺癌以及胃肠道肿瘤中被证实有效且已被广泛应用。同时, 针对小分子激酶抑制剂在治疗肿瘤时发生的药物不良反应 (ADR) 报告也相继出现。为更好地了解和掌握小分子激酶抑制剂引发 ADR 的特点和一般规律, 减少 ADR 的发生, 为临床合理用药提供依据, 本研究对陕西省 2016—2020 年各级医疗卫生机构上报至陕西省食品药品研究院的 ADR 报告进行了回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集陕西省 2016—2020 年各级医疗卫生机构上报至陕西省食品药品研究院的 ADR 报告中有关小分子激酶抑制剂类抗肿瘤药物不良反应的报告 360 例。

1.2 方法

依据《药品不良反应术语使用指南》定义 ADR 类型^[4]。并参照《药品不良反应救治与防范》^[5]对累及系统/器官及主要临床表现进行分类。以药品说明书等为参考。关联性评价方法: (1) 肯定, 用药

时间顺序合理; 停药后反应停止; 重新用药, 反应再现; 与已知药品不良反应相符合。(2) 很可能, 时间顺序合理; 该反应与已知的药品不良反应相符合; 停药后反应停止; 无法用患者疾病进行合理解释。(3) 可能, 时间顺序合理; 与已知的药品不良反应相符合; 患者疾病或其他治疗也可造成这样的结果。(4) 待评价, 时间顺序合理; 与已知的药品不良反应相符合; 不能合理地用患者疾病进行解释。(5) 可能无关, 不符合上述各项指标。

利用 Excel 中数据表对 360 例小分子激酶抑制剂类抗肿瘤药物 ADR 报告按患者性别、年龄、ADR 累计系统或器官及临床表现、给药途径、药物种类、临床转归进行规整汇总分析。

2 结果

2.1 小分子激酶抑制剂 ADR 患者年龄、性别分布情况

在 360 例 ADR 报告中, 男性患者 219 例 (60.8%), 女性患者 141 例 (39.2%), 男女比例 1.55 : 1。年龄方面, 最小患者年龄为 15 岁, 最大为 90 岁。ADR 发生主要以 40 岁以上中老年人人居多, 占比 92.8%, 见表 1。

表 1 ADR 病例中患者年龄与性别分布

Table 1 Age and gender distribution of patients in ADR cases

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
<20	0	1	1	0.3
20~39	10	15	25	6.9
40~59	88	56	144	40.0
≥60	121	69	190	52.8
合计	219	141	360	100.0

2.2 ADR 累及系统/器官及临床表现分布情况

统计发现小分子激酶抑制剂发生 ADR 主要累及消化系统, 其次为皮肤及附件损害, 见表 2。

2.3 主要药物及 ADR

在 360 例 ADR 报告中共涉及 12 种小分子激酶抑制剂, 依次为伊布替尼、安罗替尼、吉非替尼、阿帕替尼、奥希替尼、瑞戈非尼、吡咯替尼、仑伐替尼、舒尼替尼、克唑替尼、拉帕替尼、索拉非尼。

其中引起 ADR 例次较多的药物分别为伊布替尼 吉非替尼 (59 例次, 16.4%)、阿帕替尼 (56 例次, (140 例次, 38.9%)、安罗替尼 (60 例次, 16.7%)、 15.6%)、奥希替尼 (3.3%), 其主要临床表现见表 3。

表 2 ADR 涉及器官系统及临床症状

Table 2 ADR involves organ system and clinical symptoms

ADR 累及系统/器官	n/例次	构成比/%	主要临床症状 (例次)
消化系统	109	28.5	腹泻 (34)、肝功能异常 (25)、恶心呕吐 (15)、消化道溃疡 (13)、消化道出血 (10)、食欲不振 (4)、其他 (8)
皮肤及附件	80	20.9	皮疹 (56)、瘙痒 (12)、手足综合征 (4)、带状疱疹 (3)、其他 (5)
血液系统	66	17.3	骨髓抑制 (22)、血小板减少 (17)、白细胞减少 (12)、出血 (13)、其他 (2)
心血管系统	32	8.4	血压升高 (26)、心律失常 (4)、心悸 (1)、静脉血栓 (1)
呼吸系统	27	7.1	肺部感染 (17)、上呼吸道感染 (5)、咯血 (4)、咳嗽 (1)
全身性系统	24	6.3	发热 (9)、感染 (5)、过敏反应 (4)、乏力 (2)、其他 (4)
神经系统	23	6.0	麻木 (6)、头痛 (5)、眩晕 (2)、神经痛 (2)、感觉障碍 (2)、运动障碍 (1)、失眠 (1)、癫痫 (1)、抑郁 (1)、谵妄 (1)、精神异常 (1)
泌尿系统	10	2.6	尿路感染 (5)、蛋白尿 (2)、肾功能异常 (2)、血尿 (1)
感官系统	5	1.3	视物模糊 (3)、眼充血 (1)、葡萄膜炎 (1)
骨与软组织	4	1.1	肌痛 (2)、关节痛 (2)
内分泌系统	2	0.5	甲减 (2)
合计	382	100.0	

表 3 引起 ADR 最多的 5 种小分子激酶抑制剂类抗肿瘤药物 ADR 分布

Table 3 Distribution of major ADRs of top 5 small molecule kinase inhibitors

ADR	主要临床症状/例次 (占比/%)				
	伊布替尼	安罗替尼	吉非替尼	阿帕替尼	奥希替尼
消化道反应	19 (13.6)	17 (28.3)	19 (32.2)	26 (46.4)	4 (33.3)
血细胞减少	24 (17.1)	10 (16.7)	1 (1.6)	9 (16.1)	1 (8.3)
皮疹/瘙痒	12 (8.6)	5 (8.3)	33 (56.0)	6 (10.7)	2 (16.7)
血压升高	1 (0.7)	13 (21.7)	0 (0.0)	8 (14.3)	0 (0.0)
呼吸道感染	21 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
其他症状	63 (45.0)	15 (25.0)	6 (10.2)	7 (12.5)	5 (41.7)
合计/例次(占比/%)	140 (100.0)	60 (100.0)	59 (100.0)	56 (100.0)	12 (100.0)

2.4 给药原因及途径

在 ADR 报告中, 因血液系统恶性疾病 (如淋巴瘤) 给予小分子激酶抑制剂共计 124 例 (34.4%)、肺部恶性肿瘤 119 例 (33.1%)、消化道肿瘤 62 例 (17.2%)、乳腺肿瘤 11 例 (3.1%), 其他恶性肿瘤 28 例 (7.8%), 给药原因不详 16 例 (4.4%)。给药途径方面, 仅有 1 例由吉非替尼粉针剂引起的 ADR 经静脉滴注给药, 其余 359 例药物剂型为片剂或胶囊, 给药途径均为口服。给药频次及剂量均符合药品说明书推荐, 以伊布替尼为例, 在 124 例使用该药的患者中, 根据其体表面积及疾病情况, 其用药剂量为 140~560 mg/次, 1 次/d, 其余药品在使用频次及剂量上也未见明显超说明书使用情况。

2.5 ADR 发生与小分子激酶抑制剂使用关联性

在 360 例 ADR 报告中, ADR 发生与小分子激酶抑制剂使用的关联性分别由报告人、报告单位、县、市、省评价。最终关联性评价为“可能”302 例 (83.9%)、“很可能”50 例 (13.9%)、“肯定”5

例 (1.4%)、“可能无关”3 例 (0.8%)。

2.6 ADR 类型及临床转归情况

在 360 例 ADR 报告中, 报告类型为“一般”260 例 (72.2%), 报告类型为“严重”100 例 (27.8%)。“新的”ADR 79 例, “新的、严重的”ADR 27 例。在“新的”ADR 报告中, 以 2016—2017 年报告例次较多, 为 57 例 (72.2%), 2018 年共报告 12 例, 2019 年 7 例, 至 2020 年新的 ADR 报告仅为 3 例。在临床转归方面, 痊愈或好转共 214 例 (59.5%)、未好转 26 例, 死亡 1 例, 见表 4。

表 4 ADR 转归情况

Table 4 ADR outcome

转归	例次	占比/%
痊愈	176	48.9
好转	38	10.6
未好转	26	7.2
死亡	1	0.3
不详	119	33.0
合计	360	100.0

3 讨论

3.1 ADR 发生与性别、年龄的关系

本研究发现, 男性患者发生 ADR 明显高于女性, 这可能与不良生活习惯(如吸烟)相关, 在 360 例 ADR 报告中, 有 113 例患者原患疾病为肺部恶性肿瘤, 而吸烟是肺癌的头号危险因素, 80%~90% 的肺癌与吸烟有关^[6]。年龄方面, 以 50 岁以上人群发生 ADR 居多, 符合恶性肿瘤发病流行病学趋势。其可能原因为: (1) 中老年人罹患恶性肿瘤的基数大; (2) 随着老年人年龄的增大, 其肝肾体积不断缩小, 血流量降低, 导致机体蛋白质合成功能削弱^[7], 药物代谢率下降, 药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄均受影响^[8]; (3) 老年患者常同时伴有高血压、糖尿病、冠心病等基础疾病, 多重用药概率较高, 大大增加 ADR 发生率^[9]。因此应根据中老年患者的病情合理用药, 并加强对药物 ADR 的监测, 做好对中老年患者 ADR 的防范及处理措施。

3.2 小分子激酶抑制剂对机体系统/器官的影响

该类药物 ADR 对机体系统/器官的损害主要累及消化系统, 其主要症状为腹泻、肝功能异常、恶心呕吐等消化道反应, 这可能与此类小分子激酶抑制大多为口服制剂相关。患者经口服途径给药, 经胃肠吸收后进入血浆, 或部分药品具有肝脏的首过效应和肝肠循环, 药品的直接刺激性、毒性、副作用及不良相互作用表现出来, 首先累及消化系统。此外, 肝脏是人体进行解毒及药物代谢转化的主要器官, 极易遭受药物损伤。因此, 在使用此类药物时, 要积极预防并做好监测, 以减轻患者痛苦。另外, 有研究证实^[10], 饮食护理干预适用于化疗后发生消化系统 ADR 的恶性肿瘤患者的护理模式, 可有效缓解患者临床症状, 改善患者健康状况。

该类药物 ADR 累及皮肤及其附件较多, 占比 20.9%。其主要症状为皮疹、瘙痒等, 对患者造成了极大的困扰。研究指出^[11], 在使用靶向药物时, 通过综合性护理干预, 如健康教育、皮肤清洁处理、定时泡脚等方式, 可显著降低药物在使用过程中产生的皮肤 ADR, 大大降低了患者在日常生活中的不适感, 减少了不良情绪的产生, 从而改善患者生活质量。

小分子激酶抑制剂对血液系统损伤也很常见。其主要表现以血细胞减少为主。因血液系统损害不易察觉, 往往出现明显的临床表现(如皮下瘀斑、出血)才会被发现, 如未及时发现处理可造成严重

后果。因此, 血液系统 ADR 需要格外引起临床医师注意, 在实际用药过程中应做到: (1) 详细询问患者既往有无药源性血小板减少症病史、出血史等, 避免 2 种及以上可致血液系统 ADR 药物的联用; (2) 在使用该类药物时严格掌握药物的适应证、使用指征、用药剂量、疗程, 用药期间除了观察患者的临床表现外, 用药前及用药 3 d 后行血常规、凝血常规检查, 如有异常及时对症治疗^[12]。

3.3 不同小分子激酶抑制剂 ADR 区别

在研究统计的 ADR 报告中, 共 12 种小分子激酶抑制剂抗肿瘤药在使用过程中出现不同程度的 ADR。其中安罗替尼、吉非替尼、阿帕替尼等 ADR 临床表现涉及系统/器官与前文所述基本相同, 以消化系统、皮肤及附件和血液系统受损害居多。值得注意的是, 伊马替尼与其他同种类药品稍有不同, 其 ADR 极易累及呼吸系统, 引起上呼吸道感染或肺部感染。另外, 伊马替尼致罕见 ADR 间质性肺炎亦被相继报道^[13]。在出现间质性肺炎后, 临床上按照间质性肺炎治疗原则, 先停用伊马替尼, 再使用激素治疗, 待呼吸道症状改善后, 重新使用伊马替尼口服。若再次导致呼吸道症状加重, 采取逐渐加量伊马替尼同时减量泼尼松, 尽可能延长二者重叠时间, 最终治愈间质性肺炎^[14]。因此, 在使用伊马替尼时, 对于用药初期患者不明原因出现发热、咳嗽、气短等症状, 及时进行肺 CT 检查, 及早采取治疗和干预措施, 以防出现间质性肺炎对患者造成严重损伤^[15]。

3.4 疑似 1 例“新的”ADR

在报告中共出现 79 例“新的”ADR, 但由于报告时间等因素, 其 ADR 表现大多已在相应药品说明书中有所补充。从 2016—2020 年“新的”ADR 上报例次可以看出, “新的”ADR 报告基本呈逐年递减趋势。这是由于药物上市后, 经过大量临床实践, 以前实验中未曾发现的 ADR 经患者使用而被普遍报道, 从而对药物说明书起到了补充作用, 如上文提到的伊马替尼所致间质性肺炎, 另外还有肿瘤溶解综合征、乙型肝炎再激活等小分子激酶抑制剂抗肿瘤药罕见 ADR 在临床应用中被发现, 丰富了药物说明。由此可见, 药物 ADR 的监测以及规范的上报系统在药物安全使用和完善药物说明书方面发挥着重要作用。

值得注意的是, 1 例报告 ADR 症状为“全身皮肤变黑”目前在药品说明中尚未提及。其简要病历

为: 患者 XX, 男, 55 岁, 2019 年 12 月 28 日起因右肺腺癌使用吉非替尼辅助化疗, 口服 0.25 g/次, 1 次/d。2020 年 3 月 13 日再次入院时查颜面、全身皮肤变黑, 无皮疹, 患者无其他不适, 继续服用吉非替尼片, 皮肤颜色较前无明显改善。吉非替尼是一种选择性的小分子表皮生长因子受体抑制剂(EGFRI), 主要通过阻断三磷酸腺苷与受体的胞内酪氨酸激酶结构域结合, 从而阻断 EGFR 信号转导。由于抗 EGFRI 治疗具有高度特异性, 不会像传统化疗药物一样, 产生骨髓抑制、神经系统病变或严重胃肠道反应, 最常见的 ADR 是皮肤毒性, 可累及 40%~90% 的患者。更多学者认为 EGFRI 或可引起炎症, 从而导致角质形成细胞凋亡和皮肤毒性反应^[16]。吉非替尼引起轻中度脓疱疹, 或在红斑基础上伴有皮肤干燥发痒等较为常见, 全身皮肤变黑是否为吉非替尼引起的 ADR 及其机制目前暂无相关文献报道。仅有 1 例全身皮肤变黑最终诊断为肺癌的报道, 考虑为肺癌并发恶性黑棘皮病^[17]。目前, 尚无确切证据证明全身皮肤变黑与服用该药物无关, 有待进一步研究。

3.5 ADR 的临床转归

小分子激酶抑制剂抗肿瘤药引起 ADR 最终临床转归为痊愈或好转的占 59.5%, 死亡仅占 0.3%, 说明由该类药物治疗引起的 ADR 大多并不严重, 经过积极的处置是可以减少或避免因使用此类药物造成的不利影响。同时, 亦不能忽略 ADR 给患者造成的再次伤害, 做好相应预防措施及患者监测。

综上所述, 小分子激酶抑制剂抗肿瘤药物凭借其独有的机制, 其效能在临床上被日益发掘, 取得了良好的成效。同时, 该类药物治疗引发的 ADR 也值得关注, 临床上应根据肿瘤患者临床特征及药物使用类别对 ADR 发生风险和严重程度进行评估, 并进行个体化治疗, 以促进临床合理用药, 改善肿瘤患者预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bedard P L, Hyman D M, Davids M S, et al. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in

oncology [J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1078-1088.

- [2] Zhang J, Yang P L, Gray N S. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(1): 28-39.
- [3] 陈淼, 陈晓婉, 洪雪辉, 等. 蛋白激酶小分子抑制剂在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(10): 523-529.
- [4] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南 [S]. 2016: 10.
- [5] 张石革, 朱建明. 药品不良反应救治与防范 [M]. 第 1 版. 北京: 北京科学技术出版社, 2016: 3-6.
- [6] Norum J, Nieder C. Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitor in non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of the literature [J]. *ESMO Open*, 2018, 3(6): e000406.
- [7] 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.
- [8] 畅雅芬, 牛俊强. 老年人药物不良反应及合理用药干预分析 [J]. *智慧健康*, 2020, 6(5): 151-152.
- [9] 宁丽娟, 苏丹, 黄莺, 等. 某三甲医院恶性肿瘤患者严重药品不良反应分析 [J]. *中国药业*, 2020, 29(2): 40-43.
- [10] 徐淑范. 恶性肿瘤化疗患者消化系统不良反应的饮食护理研究 [J]. *护理天地*, 2020, 17(3): 204.
- [11] 叶小红, 张沂平. 分子靶向药物治疗肺癌的皮肤不良反应预防及护理 [J]. *护理与康复*, 2009, 8(11): 981-982.
- [12] 朱丹, 曹雪, 宋燕青, 等. 443 例药物致血液系统不良反应分析 [J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(4): 356-360.
- [13] 时延伟, 向平超, 郭伟安. 甲磺酸伊马替尼致间质性肺炎 1 例并文献复习 [J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(13): 979-984.
- [14] 庄洁. 一例口服伊马替尼治疗慢粒白血病发生间质性肺炎的护理 [J]. *实用临床护理学电子杂志*, 2016, 1(5): 43-44.
- [15] 胡晓武, 邵群, 杨奕, 等. 国产伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病致间质性肺炎一例并文献复习 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2020, 29(10): 627-629.
- [16] 陈丽鹃, 俞婷婷, 单莉, 等. NSCLC 患者 CYP2D6 基因多态性与吉非替尼不良反应相关性研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(2): 248-253.
- [17] 滑金伟, 王永, 王丽莎. 全身皮肤变黑诊断为肺癌报告 1 例 [J]. *医学信息*, 2013, 26(10): 630.

[责任编辑 高源]