

尼达尼布致不良反应文献分析

潘虹¹, 曾莉¹, 沈黎^{2*}

1. 无锡市第五人民医院 药剂科, 江苏 无锡 214007

2. 苏州科技城医院 药学部, 江苏 苏州 215153

摘要: **目的** 探讨尼达尼布不良反应特点及规律, 为临床合理用药提供参考。**方法** 检索 2014 年 10 月—2023 年 3 月中国知网、万方、维普网、PubMed、Web of Science 数据库中收集尼达尼布致不良反应的个案报道的文献, 提取文献资料, 对其进行回顾性统计分析。**结果** 共收集到 14 篇文献, 其中男性患者 10 例, 女性患者 4 例, 平均年龄 (66.21±14.73) 岁。大多数不良反应发生在用药 30 d 内, 主要累及消化系统 (7 例)、泌尿系统 (4 例)。**结论** 尼达尼布可致多种说明书未记载的不良反应, 因此, 实际临床应用中, 应加强用药监护, 及时发现, 及时治疗, 及时报道, 保障患者用药安全。

关键词: 尼达尼布; 药品不良反应; 文献分析; 消化系统; 泌尿系统

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)05-1242-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.037

Literature analysis of adverse drug reactions induced by nintedanib

PAN Hong¹, ZENG Li¹, SHEN Li²

1. Department of Pharmacy, Wuxi No.5 People's Hospital, Wuxi 214007, China

2. Department of Pharmacy, Suzhou Science & Technology Town Hospital, Suzhou 215153, China

Abstract: **Objective** To investigate the characteristics and regularity of adverse drug reactions induced by nintedanib, and provide reference for the clinical medication. **Methods** The case report of adverse drug reactions caused by nintedanib were searched in databases such as CNKI, Wan Fang Data, VIP, PubMed, Web of Science from October 2014 to March 2023, and the literature was extracted for retrospective statistical analysis. **Results** A total of 14 publications were collected, including 10 male patients and 4 female patients with a mean age of (66.21 ± 14.73) years. Most adverse drug reactions occurred within 30 d of drug administration and mainly involved the digestive system (7 cases) and the urinary system (4 cases). **Conclusion** Nintedanib can cause a variety of adverse drug reactions, which are not described in the instructions. Therefore, in actual clinical application, medication monitoring should be strengthened, timely detection, timely treatment and timely reporting to ensure the safety of patients' medication.

Key words: nintedanib; adverse drug reactions; literature analysis; digestive system; urinary system

尼达尼布是一种多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂 (TKI), 能够拮抗血管内皮生长因子 (VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (b-FGF)、血小板源性生长因子 (PDGF) 等, 其通过 VEGF、b-FGF、PDGF 等介导的信号通路抑制新生血管的形成, 减少肺胶原蛋白合成及纤维因子表达, 有更好的抗纤维化作用, 能够显著地减少特发性肺纤维化患者用力肺活量 (FVC) 下降的绝对值, 一定程度上缓解疾病进程。2015 年尼达尼布首次被有条件的推荐使用, 从而成为全球范围内第 2 个特异性治疗

特发性肺纤维化的药物^[1]。现有研究表明, 使用尼达尼布可能会引起消化系统、呼吸系统、心血管系统等不良反应^[2], 其中消化系统不良反应最常见, 表现为恶心、呕吐、腹泻、肝酶升高等, 但这些反应通常是可逆的, 可通过对症处理缓解。由于尼达尼布在我国上市时间较短, 目前为公众所熟知的仅限于说明书列出的不良反应, 但随着其广泛应用, 陆续有新的、严重的不良反应报道。本研究通过收集整理国内外尼达尼布导致不良反应的个案报道, 探讨尼达尼布不良反应的发生规律及特点, 为临床

收稿日期: 2023-02-08

作者简介: 潘虹, 女, 主管药师, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: panhong9231988@163.com

*通信作者: 沈黎, 女, 副主任药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: lishen_clc@163.com

合理用药提供用药参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国知网、万方、维普网、PubMed、Web of Science 数据库,中文以“尼达尼布”“不良反应”或“病例报道”,英文以“nintedanib”“adverse reactions”“case report”为关键词,时间为 2014 年 10 月—2023 年 3 月,收集国内外医药期刊发表的尼达尼布导致不良反应的个案报道。逐篇查阅文献原文,剔除综述、重复病例、非病例文献,剔除患者基本情况、疾病状况、不良反应发生时间、转归描述不详细的文献及无法判断药品不良反应因果关系的文献,得到符合条件的不良反应病例报告 14 篇^[3-16],共计 14 例病例报道。

1.2 研究方法

采用回顾性研究方法,记录患者性别、年龄、用法用量、不良反应发生时间、累及系统或器官、主要临床表现、处理及转归等信息并通过 Excel 软件进行统计分析。按照《药品不良反应报告和监测管理办法》中关联性评价标准判断不良反应的因果关系。

2 结果

2.1 患者性别与年龄

14 例患者中包括男性 10 例,女性 4 例;年龄 39~86 岁,平均年龄(66.21±14.73)岁,见表 1。

表 1 患者性别与年龄分布情况

Table 1 Distribution of genders and ages in patients

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
31~40	1	0	1	7.14
41~50	1	1	2	14.28
51~60	0	2	2	14.28
61~70	4	0	4	28.57
71~80	0	1	1	7.14
81~90	4	0	4	28.57

2.2 不良反应发生时间

14 例患者中,不良反应发生的时间为用药后 24 h~1 年,最早的不良反应为用药后 24 h,最慢的为用药 1 年后,见表 2。

2.3 不良反应临床表现

尼达尼布致消化系统损害 7 例(有患者同时合并多种系统不良反应),主要表现为胃肠道反应及肝损伤;泌尿系统损害 4 例,表现为肾功能损伤;神经系统 2 例,表现为肢体麻木、感觉丧失;皮肤及附件损害 2 例,表现为大疱性类天疱疮、多形性

表 2 尼达尼布不良反应发生时间

Table 2 Adverse drug reactions occurrence time of nintedanib

发生时间	n/例	构成比/%
≤30 d	7	50.00
30 d~4 个月	5	35.71
>4 个月	2	14.29

红斑,心血管系统 2 例,具体临床表现见表 3。

2.4 不良反应的处理与转归

14 例不良反应患者中,有 11 例患者停药及对症处理后症状治愈或好转,其中 1 例患者 2 个月后打算再次使用时,患者因原发疾病特发性肺纤维化死亡。有 3 例患者停药后,肾功能仍未恢复正常,其中 1 例患者,尼达尼布减量至 100 mg,2 次/d,1 例患者需 3 次/周行血液透析,1 例患者停药 2 年后仍有尿蛋白。

2.5 不良反应关联性评价

根据药品不良反应关联性评价标准,14 例病例中,“很可能”7 例,占比 50%;“可能”7 例,占比 50%。

3 讨论

3.1 不良反应相关因素

患者性别与年龄:14 例患者,其中男性 10 例,女性 4 例,可能与特发性肺纤维化发病率男性高于女性有关;患者平均年龄 66.21 岁,可能与特发性肺纤维化通常累及 40 岁以上的成人并局限于肺部相关^[1]。但由于收集的文献数据有限,样本量少,性别与年龄是否存在显著差异还需进一步观察、研究和验证。

给药剂量:尼达尼布说明书推荐剂量为 150 mg/次,2 次/d。可根据患者实际情况,如轻度肝损伤或出现不良反应时,及时降低给药剂量或暂时中断给药。在已知用法用量的 10 例患者中,有 7 例患者起始剂量为 300 mg/d,2 例是 200 mg/d,1 例是 150 mg/d,有文献报道,300 mg/d 剂量组引起腹泻、恶心、呕吐的不良反应发生率高于 200 mg/d,但其肺纤维化进展程度较慢^[17],这也提示尼达尼布的有些不良反应可能存在剂量相关性,可根据患者的实际情况从低剂量开始,待机体适应后再缓慢增加至说明书推荐的剂量。

3.2 尼达尼布与消化系统损害

本研究收集的 14 份病例中,消化系统不良反应占比最高,主要表现为胃肠道反应和药物性肝炎。1 份评估 5 578 例特发性肺纤维化患者使用尼

表 3 尼达尼布致不良反应案例临床信息

Table 3 Clinical information of adverse reactions caused by nintedanib

累及系统或器官	性别	年龄/岁	用法用量	不良反应 发生时间	主要临床表现	处理及转归	关联性评价
血栓性微血管病 肾损害	男 ^[3]	45	150 mg/次, 2 次/d	1 年后	尿蛋白阳性、贫血、血小板下降、经皮穿刺肾活检显示肾小球毛细血管内皮下空间广泛增宽和局灶性肾小球毛细血管血栓形成	停药, 好转	可能
	男 ^[4]	83	150 mg/次, 2 次/d 4 d (前 9 个月) /100 mg, 2 次/d		轻度肝酶升高、腹泻、厌食、高血压、低蛋白血症、尿蛋白/肌酐比值升高; 经皮肾活检显示血栓性微血管肾病	停药, 保肝、降压、利尿; 厌食及腹泻好转, 肾功能未改善	
抗肾小球基底膜炎	女 ^[5]	59		4 个月后	蛋白尿、血尿、肌酐及尿素值升高、抗 GBM 抗体阳性、肾活检示重度新月体肾小球肾炎伴线性免疫球蛋白 G 在肾小球基底膜沉积	停药, 血浆置换, 糖皮质激素、口服环磷酰胺 150 mg/d; 每周 3 次血液透析; 未改善	可能
肾病综合征	男 ^[6]	68	150 mg/次, 2 次/d	1 周后	使用 1 周后出现蛋白尿、血尿, 伴恶心、腹泻; 10 个月后因水肿、高血压、低蛋白血症入院治疗	停药, 利尿; 好转	可能
急性冠脉综合征并伴有壁内血肿	女 ^[7]	74	150 mg/次, 2 次/d	4 个月后	收缩压增高, 胸痛, CT 血管造影显示: 降主动脉壁间血肿, 从左锁骨下动脉延伸到腹腔干	停药, 对症治疗、降压; 好转	很可能
特发性左心功能不全	男 ^[8]	85	开始 200 mg/d, 后 2 个月逐渐增长至 300 mg/d		端坐呼吸、双下肢凹陷性水肿、Pro-NT 显著高于正常值; 心电图示 QRS 波群增宽。胸部 X 光片示心影扩大及双侧胸腔积液; 左室射血分数 (34%) 较使用前 (69%) 下降	停药, 利尿、降压; 可能好转	
肠积气	男 ^[9]	84		3 个月后	下腹痛; 腹部 CT 示: 盲肠后方有 1 条线状积气区	停药; 好转	很可能
胃穿孔	男 ^[10]	70	100 mg/次, 2 次/d	9 d	发烧、食欲不振、上腹痛; 胸部 X 片和 CT 显示膈下有游离气体	停药, 手术; 好转	很可能
非特异性中度弥漫性结肠炎	男 ^[11]	68	150 mg/次, 2 次/d	使用 3 年, 腹泻持续 3 年	便血、持续腹泻、C 反应蛋白升高, 结肠镜示: 非特异性中度弥漫性结肠炎	未停药, 消胆胺 2 次/d, po 布地奈德 9 mg/d, 逐渐减量; 好转	很可能
药物性肝炎	男 ^[12]	86		8 个月后	乏力、恶心、呼吸急促, 丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶最高升高至正常值上限的 11.8 倍和 5.5 倍	停药; 好转	很可能
四肢瘫痪	男 ^[13]	39	150 mg/次, 2 次/d	24 h 后 (共服用 6 次)	手指与脚趾有刺痛感, 合并腹泻, 自愈; 后刺痛感持续发展, 第 4 天时, 双侧肢体麻木, 运动无力, 感觉丧失	停药, 物理治疗; 好转	可能
	女 ^[14]	59	2 次/d	12 周后	手脚有刺痛感、四肢无力、逐渐发展为四肢轻瘫、无深腱反射	停药, 2 g/kg 免疫球蛋白静脉滴注、血浆交换; 好转	可能

续表 3

累及系统或器官	性别	年龄/岁	用法用量	不良反应发生时间	主要临床表现	处理及转归	关联性评价
大疱性类天疱疮	男 ^[15]	65	150 mg/次, 2 次/d	1 个月内	使用 1 个月内出现伴瘙痒的 的痤疮样皮疹, 6 个月 后前额、膝盖出现了散 在的丘疹、硬结、红斑, 予皮肤活检, 确诊为大 疱性类天疱疮	未停药, <i>po</i> 多西环 素 100 mg, 2 次/d, <i>po</i> 烟酰胺 500 mg, 3 次/d, 使用 3 周后停药; 好转	很可能
多形性红斑、肝 酶升高	女 ^[16]	42	150 mg/次, 1 次/d	使用 2 周, 停 药 4d 后	肝酶升高, 面部皮疹, 逐 渐向全身蔓延, 按压褪 色, 伴破溃, 触之有灼 热感	停药, 保肝、糖皮质 激素、抗过敏、炉 甘石外用; 好转	很可能

达尼布安全性研究显示, 67.5% 的患者发生不良反应, 其中 13.2% 的患者、18.8% 的患者分别因腹泻及肝功能异常在 1 年内停药^[18]。2017 年说明书还补充了胃肠道穿孔、出血的风险提示, 已知有出血风险的患者应谨慎使用。目前, 尼达尼布导致胃肠道不良反应考虑与其本身作用机制相关, 血管内皮生长因子受体 (VEGFRs) 在肠道中高度表达, 尼达尼布可以极大地减少肠绒毛的毛细血管网, 从而减少肠道血流供应, 导致缺血缺氧性改变, 引发腹泻、胃肠道穿孔等一系列症状^[19]。有研究发现胃肠疾病不良反应较多发生于男性、年龄 ≥ 75 岁、特发性肺纤维化 III/IV 期和用力肺活量 (FVC) $< 70\%$ 的患者^[18, 20]。Hirasawa 等^[21]对尼达尼布导致腹泻的患者研究显示: 200 mg/d 较 300 mg/d, 在 1 年内两组 FVC 下降率和肺功能没有显著差异, 此外使用多种止泻药可能帮助患者更好的继续使用尼达尼布。因此, 老年男性患者使用尼达尼布时, 需警惕胃肠道不良反应的发生, 必要时可短期降低剂量或者同时服用止泻药对症治疗。

药物性肝炎是肝损伤和急性肝衰竭的常见原因。尼达尼布口服吸收后, 具有较高的首过效应, 经过羟基化、脱甲基化、葡萄糖醛酸化和乙酰化反应生成主要为 BIBF1202 在内的 19 种代谢产物, 其及大多数的代谢产物可能具有肝脏毒性风险^[22], 在 1 项专门对轻中度肝功能损伤 (Child-Pugh A 和 B) 的受试者和健康对照受试者进行尼达尼布 100 mg 的单剂量研究中发现: 与正常患者相比, 尼达尼布在肝功能受损的患者中的暴露量较正常受试者高达 2~8 倍^[23]。1 项 6 758 例使用尼达尼布患者监测数据显示 80% 肝脏毒性发生在治疗的前 3 个月^[24], 且亚洲人群、低体质量 (< 59 kg)、药物性肝炎发病快 (< 13.5 d)、胆汁淤积以及合并使用具有肝毒性的药物都是尼达尼布导致药物性肝炎的危险因

素^[25]。因此, 接受尼达尼布治疗时, 需定期监测肝功能, 尤其是具有高危因素的患者, 若发生不明原因的肝酶升高, 需警惕药物因素, 及时鉴别诊断, 争取最优治疗。

3.3 尼达尼布与致泌尿系统损害

14 例患者中有 4 例不良反应与肾脏相关, 其中 2 例血栓性微血管病, 1 例肾小球基底膜病, 1 例肾病综合征。目前, 尼达尼布导致的肾损伤的确切机制尚不清楚。有研究发现, 肾脏中的 VEGF 信号传导在内皮细胞增殖、迁移和通透性中起关键作用。VEGF 从足细胞释放并与肾小球内皮细胞上的受体结合, 当使用尼达尼布时, VEGF 受到抑制从而导致肾内皮损伤^[7], 另有 1 项回顾性研究显示, 抗血管内皮生长因子药物导致的肾损伤主要为血栓性微血管病和肾小球病变^[26]。也有报道称高血压和蛋白尿是抗血管内皮生长因子药物的主要不良反应, 其发生率分别高达 22% 和 72%, 并具有剂量相关性和可逆性^[27]。日本医疗器械审评审批机构也认为尼达尼布的使用与肾病综合征存在合理的可能性, 与本研究结果一致。因此, 建议临床使用尼达尼布时, 若患者出现水肿、血压较平时升高时, 积极与医生沟通, 对症治疗及暂停用药或者剂量调整, 待症状消失后再缓慢增加药物。遗憾的是有 3 例患者肾功能未恢复, 经分析, 上述患者都有蛋白尿, 因此早期、定期尿检可能对于尼达尼布引起肾脏不良反应的发现可以起到预测作用, 且尿检是非侵入性检查, 对患者身体无不良影响。

3.4 尼达尼布与神经系统损害

2 例患者在使用尼达尼布后, 都出现了四肢瘫痪的症状, 早期手脚有针刺感, 慢慢发展成运动无力, 感觉丧失。虽然目前尼达尼布导致四肢瘫痪的机制尚不确切, 但在动物实验阶段, 啮齿动物和非啮齿动物在接受尼达尼布后有表现出神经毒性症

状,如步态异常、瘫痪,但这些症状未持续存在。有文献报道,酪氨酸激酶抑制剂会引起神经毒性,如坦度替尼可引起可逆的肌肉无力与神经肌肉接头功能障碍和周围神经病变的电生理变化^[28];舒尼替尼可导致格林-巴利综合征^[29];在使用吉非替尼治疗头颈癌的患者中,观察到颅神经感觉障碍的高发生率^[30]。因此,猜测尼达尼布导致的四肢瘫痪与酪氨酸激酶被广泛抑制相关,从而影响轴突生长、功能、修复和存活,导致神经系统的不良反应。因此,在实际临床应用中,应告知患者注意身体感觉变化,有异常及时就诊,防止延误病情。

3.5 尼达尼布与皮肤及附件损害

有 2 例患者在使用尼达尼布后出现了皮肤及附件损害。尼达尼布说明书中提及皮疹常见、瘙痒偶见,但未提及皮肤损害的严重程度。根据美国国立癌症研究所常见不良反应事件评价标准 5.0 版分级标准,2 例皮肤不良反应为 3 级皮疹。1 项对 TKI 所致 150 例不良反应进行统计分析发现,皮肤及附件 ADR 占比最高(30.18%),主要表现为瘙痒、鳞屑或脱屑、红斑或红斑渗液、皮疹、丘疹和面部水肿等^[31]。1 项尼达尼布治疗结直肠癌患者 III 期随机对照研究中,有 8.3% 的患者出现了皮疹,其中 3 级皮疹的患者占比 0.3%^[32]。另尼达尼布治疗肝细胞癌患者的 1 项研究中,38.1% 的患者出现皮肤和皮下组织方面的不良反应,15.9% 的患者出现了皮疹。其中 3 级皮肤不良反应的患者占比 1.6%^[33]。目前尼达尼布引发皮疹的机制尚不清楚,可能是 TKI 药物抑制 EGFR 通路,EGFR 可刺激皮肤表皮生长、抑制分化、加速伤口的愈合等,抑制其活性导致皮疹的发生。发生皮肤不良反应的患者,根据皮疹的严重程度,可选择外用甲硝唑凝胶、红霉素或者克林霉素软膏或 po 米诺环素或者多西环素对症治疗,若皮疹在 3 级以上,可停药治疗。

3.6 尼达尼布与心血管系统损害

本研究报道的 2 例患者使用尼达尼布后出现心功能不全、急性冠脉综合征并伴有壁内血肿,同时伴有血压升高,尼达尼布说明书中提及出血常见,高血压偶见。Hou 等^[34]研究发现尼达尼布可能与较少的心血管风险相关;但 1 项尼达尼布治疗晚期浸润性膀胱癌的 II 期随机对照试验研究提示,30.0% 的患者出现了血栓栓塞性事件^[35];进一步研究发现在心血管风险较高的患者中,尼达尼布组的心肌梗死发生率高于安慰剂组^[36]。目前尼达尼布导致心血

管不良反应的机制尚未明确,主要考虑与其抑制受体相关,一方面抑制血管内皮生长因子可能会使内皮细胞加速衰老,从而导致斑块侵蚀和斑块内出血;另一方面抑制血管内皮生长因子可能会影响动脉粥样硬化病变的不稳定性,从而引发心血管不良事件。心血管不良反应可能危及到患者性命,起病急,提示在使用尼达尼布后若出现急性心肌缺血的体征或症状,如胸痛、血压异常、呼吸困难等症状时应高度警惕,尤其是具有较心血管风险的患者,使用前应全面评估,谨慎治疗。

4 结论

随着尼达尼布的临床应用越来越广泛,其导致的不良反应也日渐显现。本研究收录的尼达尼布导致的不良反应涉及全身多系统或器官,不乏有说明书中未记载的不良反应,且有些不良反应具有不可逆性,因此临床使用时需警惕尼达尼布不良反应的风险,尤其是中老年患者或者具有高风险因素的人群,应给予足够的关注与重视,及时发现,及时治疗,及时报道,为患者的用药安全保驾护航。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Raghu G, Rochwerger B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(2): e3-19.
- [2] 蒋艾豆,刘颖,吴斌,等. 尼达尼布治疗特发性肺纤维化有效性和安全性系统评价 [J]. *四川医学*, 2020, 41(8): 807-811.
- [3] Inoue D, Nishi H, Honda H, et al. Renal thrombotic microangiopathy during nintedanib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Clin Nephrol*, 2020, 93(1): 47-50.
- [4] Fujita T, Nakagawa H, Yokota T, et al. Nintedanib-induced renal thrombotic microangiopathy [J]. *Case Rep Nephrol Dial*, 2021, 11(2): 227-232.
- [5] Ismail I, Nigam S, Parnham A, et al. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis following nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis: A case report [J]. *J Med Case Rep*, 2017, 11(1): 214.
- [6] Hasegawa M, Uehara A, Suzuki T, et al. Nintedanib-induced glomerular microangiopathy: A case report [J]. *CEN Case Rep*, 2020, 9(4): 295-300.
- [7] Willems J I A, Mostard G J M, Mostard R L M, et al. Aortic intramural haematoma associated with the use of nintedanib [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(11): 4467-4469.
- [8] Imai R, Tomishima Y. Left ventricular dysfunction in an idiopathic pulmonary fibrosis patient on nintedanib [J]. *Respirol Case Rep*, 2020, 8(2): e00533.

- [9] Poor A, Braman S S. Pneumatosis intestinalis associated with the tyrosine kinase inhibitor nintedanib [J]. *Lung*, 2018, 196(3): 373-375.
- [10] Takahashi S, Murata S, Yoshino Y, *et al.* Gastric perforation related to concurrent use of nintedanib and ramucirumab [J]. *Respirol Case Rep*, 2018, 7(1): e00383.
- [11] Amini A, Koury E, Chahla E. Nintedanib-induced colitis treated effectively with budesonide [J]. *Cureus*, 2020, 12(7): e9489.
- [12] Olin J L, Woods J A, Garner S J. Delayed presentation of hepatocellular liver injury after nintedanib administration [J]. *Am J Ther*, 2017, 24(1): 107-108.
- [13] Kunadu A, Alqalyoobi S, Frere R C, *et al.* Acute motor neuropathy with quadriplegia following treatment with triple tyrosine kinase inhibitor, nintedanib [J]. *Respir Med Case Rep*, 2021, 17(34): 101472.
- [14] Patejdl R, Markmann S, Benecke R, *et al.* Severe acute motor neuropathy after treatment with triple tyrosine kinase inhibitor BIBF 1120 (Nintedanib) [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(9): 1851-1852.
- [15] Hasson A M, Cheeney G, Ho L A, *et al.* Bullous pemphigoid associated with nintedanib [J]. *JAAD Case Rep*, 2019, 5(9): 821-823.
- [16] 谈心. 尼达尼布致 1 例严重全身皮肤损害的病例分析及文献报告 [J]. *中南药学*, 2022, 20(8): 1960-1962.
- [17] Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, *et al.* Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5): 1382-1392.
- [18] Ogura T, Inoue Y, Azuma A, *et al.* Real-world safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Interim report of a post-marketing surveillance in Japan [J]. *Adv Ther*, 2023, 40(4): 1474-1493.
- [19] Lordick F, Geinitz H, Theisen J, *et al.* Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(5): 1295-1298.
- [20] 赵艳艳, 冯建博, 彭净, 等. 尼达尼布上市后不良反应信号挖掘与分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(16): 1655-1658.
- [21] Hirasawa Y, Abe M, Terada J, *et al.* Tolerability of nintedanib-related diarrhea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2020, 62: 101917.
- [22] Zhou Z M, Wang Y K, Yan D M, *et al.* Metabolic profiling of tyrosine kinase inhibitor nintedanib using metabolomics [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 180: 113045.
- [23] Marzin K, Kretschmar G, Luedtke D, *et al.* Pharmacokinetics of nintedanib in subjects with hepatic impairment [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(3): 357-363.
- [24] Noth I, Oelberg D, Kaul M, *et al.* Safety and tolerability of nintedanib in patients with IPF in the United States [J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(1): 1702106.
- [25] Raschi E, Fusaroli M, Gatti M, *et al.* Liver injury with nintedanib: A pharmacovigilance-pharmacokinetic appraisal [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(5): 645.
- [26] Izzedine H, Escudier B, Lhomme C, *et al.* Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): An 8-year observational study at a single center [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(24): 333-339.
- [27] Sales G T M, Foresto R D. Drug-induced nephrotoxicity [J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2020, 66(1): 82-90.
- [28] Kavanagh S, Bril V, Lipton J H. Peripheral neuropathy associated with imatinib therapy for chronic myeloid leukemia [J]. *Blood Res*, 2018, 53(2): 172-174.
- [29] Kanaan Z, Kulairi Z, Titianu M, *et al.* Guillain-Barré syndrome following treatment with sunitinib malate [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2014, 2014: 712040.
- [30] Richeldi L, du Bois R M, Raghu G, *et al.* Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *New Engl J Med*, 2014, 370(22): 2071-2082.
- [31] 黄亮, 梁茂本. 酪氨酸激酶抑制剂 150 例不良反应的特点及其相关因素 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(12): 1657-1660.
- [32] Van Cutsem E, Yoshino T, Lenz H J, *et al.* Nintedanib for the treatment of patients with refractory metastatic colorectal cancer (LUME-Colon 1): A phase III, international, randomized, placebo-controlled study [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(9): 1955-1963.
- [33] Yen C J, Kim T, Feng Y H, *et al.* A phase I /randomized phase II study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and efficacy of nintedanib versus sorafenib in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Cancer*, 2018, 7(2): 165-178.
- [34] Hou W, Ding M, Li X, *et al.* Comparative evaluation of cardiovascular risks among nine FDA-approved VEGFR-TKIs in patients with solid tumors: A Bayesian network analysis of randomized controlled trials [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(8): 2407-2420.
- [35] Hussain S A, Lester J F, Jackson R, *et al.* Addition of nintedanib or placebo to neoadjuvant gemcitabine and cisplatin in locally advanced muscle-invasive bladder cancer (NEOBLADE): A double-blind, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(5): 650-658.
- [36] Ameri P, Tini G, Spallarossa P, *et al.* Cardiovascular safety of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(10): 3690-3698.