

单抗类靶向制剂的不良反应

梅隆¹ 唐彦² 梅丹^{2*}

1 北京积水潭医院 (北京 100035)

2 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 (北京 100730)

【摘要】 目的：了解目前临床常用的单抗类靶向制剂的用药安全性。**方法：**检索近年来的数据库和文献，对临床常用靶向制剂的不良反应做一概述。**结果：**单抗类靶向制剂主要用于抗肿瘤、类风湿、视黄斑变性等领域。作为生物技术药物制剂，其药物特性、制备方法、给药方法、质量控制等与传统化学药物有区别，单抗类靶向制剂已报告的主要严重不良反应包括输液反应、感染和肿瘤等。因此在深入了解其药物动力学、相互作用、器官特异毒性、已有报告的不良反应的同时，还要注意跟踪新发的不良反应及药物警戒信号，密切关注相关网站信息，特别是我国的抗体药物及生物相似物的生产、运输、配置及用药等安全。**结论：**对单抗类靶向制剂，药师应在用药前的宣传、教育，用药过程中的监测和用药后的监测与评估等方面予以关注，为临床合理用药提供药师的专业技术服务。

【关键词】 靶向制剂；单抗；不良反应

【中图分类号】 R978.7；R512.62

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.011

Adverse Drug Reaction of Monoclonal Antibody-targeting Preparations

MEI Long¹, TANG Yan², MEI Dan^{2*}. 1 Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100053, China; 2 Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College-Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China.

【Abstract】 Objective: To understand the medication safety of monoclonal antibody-targeting preparations. **Methods:** Database and literature of ADR in recent years were retrieval and reviewed. **Results:** Now monoclonal antibodies are mainly used for cancer, rheumatoid arthritis, and macular degeneration. As biotech preparation, the medicinal properties, preparation methods, administration, and quality control are different from the traditional chemical medications. The serious adverse reactions include infusion reaction, infection, tumor and so on. So in a deep understanding of the therapeutic effect, pharmacokinetics, interaction, organ specific toxicity, existing reports of adverse reactions, pharmacist also need to pay attention to tracking the new adverse reactions and pharmacovigilance signals especially on local brand name products and bio-similar products. **Conclusion:** Pharmacist must play an important role of medication safety, especially in monoclonal antibody and related new drugs. We could work on drug information, patient education, monitor administration process, evaluation and re-evaluation. Our professional target is patient centered and rational medication use.

【Keywords】 targeted agents; monoclonal antibody; adverse reactions

单抗类药物属于靶向制剂，是一类利用人体生物学特性，如胃肠道内的 pH 梯度、毛细血管直径差异、免疫系统、特殊酶降解、受体反

应、病变部位的特殊化学环境（如 pH）和一些物理手段（如磁场），将药物传送到病变器官、组织或细胞的靶向给药系统的统称^[1]。设计靶

* 通讯作者：梅丹 E-mail:meidanpumch@163.com

向制剂的目的是希望通过选择性传递药物至靶区（即物理受体），以最小剂量最大限度地提高疗效，降低不良反应。尽管提出靶向给药的概念距今已有百年，但真正有制剂应用于临床是近 15 年的事，特别是随着基因工程、细胞工程的发展而上市了一系列的生物技术药物制剂。

单抗类靶向制剂多为注射剂，目前临床应用的领域主要是抗肿瘤、类风湿、视黄斑变性等。因为其药物特性、制备方法、给药方法、质量控制等都与传统化学药物有区别，因此在深入了解药物的治疗作用和不良反应、药物动力学、相互作用、器官特异毒性的同时，药师应特别关注其不良反应及药物警戒信号，在用药前的宣传、教育，用药过程中的监测和用药后的监

测与评估等方面予以关注，使患者受益，为临床合理用药提供药师的专业技术服务。本文就目前临床常用靶向制剂的不良反应做一概述。

1 肿瘤靶向制剂的不良反应

全球癌症患者和死亡病例均在增加，新增癌症病例近一半出现在亚洲，中国高居首位，而肺癌是最普遍、最致命的癌症。据世卫组织预测，到 2025 年，中国每年新增肺癌病例将超过 100 万^[1]。近年来，靶向抗肿瘤药，包括单抗类、小分子替尼类等重磅制剂不断上市，在学习了解单抗类制剂特点（表 1、2），关注其疗效的同时更要关注其上市后的不良反应和药物警戒信号（表 3）。

表 1 单抗类肿瘤靶向制剂及适应证^[2]

通用名 / 商品名	开发商 / 国内上市时间	适应证（美国）	适应证（中国）	说明书之外用法
利妥昔单抗 Rituximab/ 美罗华 Mabthera	罗氏 /2001	慢性淋巴细胞白血病、微结 节性多动脉炎、CD20 阳 性弥漫大 B 细胞性非霍 奇金淋巴瘤、CD20 阳性 滤泡性非霍奇金淋巴瘤、 复发或耐药的非霍奇金淋 巴瘤、中重度风湿性关节 炎、韦格纳肉芽肿病	复发或耐药的滤泡性 中央型淋巴瘤、 先前未经治疗的 CD20 阳性 III - IV 期滤泡性非霍奇金 淋巴瘤、CD20 阳 性弥漫大 B 细胞 性非霍奇金淋巴瘤	获得性 VIII 因子缺乏病、自身免疫性溶血性贫血、 B 细胞淋巴瘤、慢性淋巴白血病、造血干细胞 移植后预防 EB 病毒、埃文斯综合症、移植物 抗宿主疾病、毛细胞白血病、特发性血小板减 少性紫癜、恶性腹水、套细胞淋巴瘤、微结 节性多动脉炎、微小病变性肾病、严重寻常天 疱疮、移植后淋巴增生性疾病、弥漫大 B 细胞 淋巴瘤、原发性干燥综合征、复发型多发性硬 化、对免疫抑制耐药的系统性红斑狼疮、巨球 蛋白血症
曲妥珠单抗 Trastuzumab/ 赫赛汀 Herceptin	罗氏 /2002	HER2 过表达的乳腺癌、转 移性乳腺癌、胃癌、贲门 食管结的恶性肿瘤	转移性乳腺癌、乳腺 癌辅助治疗、转移 性胃癌	前列腺癌、恶性脑膜炎、HER2 过表达转移性乳 腺癌、非小细胞肺癌
西妥昔单抗 Cetuximab/ 爱必妥 Erbitux	默克 /2006	晚期头颈癌、转移或复发的 头颈部鳞癌、K-Ras 突 变阴性 EGFR 表达的转移 性结直肠癌	EGFR 表达的转移性 结直肠癌	耐药的转移或复发性头颈部鳞癌、贲门食管结的 恶性肿瘤、耐药的非 EGFR 表达的转移性结直 肠癌、晚期或转移性非小细胞肺癌、EGFR 表 达的卵巢癌、胰腺癌
尼妥珠单抗 Nimotuzumab/ 泰欣生	百泰 /2008	未上市	试用于与放疗联合治 疗 EGFR 表达阳性 的 III/IV 期鼻咽癌	胰腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、食道癌
贝伐珠单抗 Bevacizumab/ 安维汀 Avastin	罗氏 /2010	复发多形性胶质细胞脑 瘤、转移性结直肠癌、转 移性肾细胞癌、复发的非 小细胞肺癌	转移性结直肠癌	与年龄相关的二次型脉络膜新生血管形成黄斑变 性、黄斑水肿视网膜静脉阻塞、视网膜中央 静脉阻塞与黄斑水肿、糖尿病性黄斑水肿、脉 络膜的视网膜新生血管形成退行性高度近视、 新生血管性青光眼、早产儿视网膜病变、胰腺 癌、前列腺癌、直肠癌、鼻咽 - 奥斯勒出血性 毛细血管扩张综合症、晚期胃癌、晚期肝癌、 HER2 阴性转移性乳腺癌、转移性恶性黑色素瘤、 转移性肾细胞癌、晚期卵巢癌
碘 ^[131I] 美妥昔单 抗 Metuximab/ 利 卡汀	成都华神 /2011	未上市	不能手术或术后复发 的原发性肝癌， 不宜作动脉导管 化学栓塞 TACE 或 经 TACE 治疗后无 效、复发的晚期肝 癌	无

表 2 单抗类肿瘤靶向制剂特点及所含辅料

通用名	制剂特点	辅料
利妥昔单抗	人-鼠嵌合单抗	枸橼酸钠, 聚山梨酯 80, 氯化钠和注射用水
曲妥珠单抗	重组 DNA 衍生人源化单抗	稀释液为含 1.1% 苯甲醇的 20mL 灭菌注射用水。赋形剂: L- 盐酸组氨酸, L- 组氨酸, α , α - 双羧海藻糖, 聚山梨酯 20
西妥昔单抗	人-鼠嵌合单抗	磷酸二氢钠 20mg; 磷酸氢二钠 66mg; 氯化钠 424mg; 注射用水
尼妥珠单抗	人源化单抗	磷酸二氢钠、18.0mg 磷酸氢二钠、86.0mg 氯化钠、2.0mg 聚山梨酯 80
贝伐珠单抗	重组人源化单抗	α , α - 双羧海藻糖, 磷酸二氢钠一水合物, 无水磷酸氢二钠, 聚山梨酯 20 和无菌注射用水
碘 ¹³¹ I 美妥昔单抗	人-鼠嵌合放射性单抗	未查到, 置铅容器中, 有皮试液

表 3 单抗类肿瘤靶向制剂不良反应及发生率^[2]

通用名	国外报告	上市后报告	国内报告
利妥昔单抗	输注相关反应 14%~77%、发热 53%、畏寒、寒战、荨麻疹、支气管痉挛、舌喉部肿胀、恶心 23%、疲劳 26%、头痛 19%、瘙痒、呼吸困难、鼻炎、呕吐 10%、腹痛 14%、颜面潮红和病变部位疼痛等; 感染 30.3%(8.8% 细菌性、10.4% 病毒性、1.4% 真菌性)、贫血 8%~53%、白细胞减少 29%、中性粒减少 23%、血小板降低 12%; 18.8% 低血压和高血压, 严重的有房颤、心梗; 2% 脑血栓、肝酶升高 13%、血磷低 12%~21%	心衰、肠梗阻、胃肠穿孔、血丙球过少 27%~58%、可逆性后部白质脑病综合征、间质性肺病、闭塞性细支气管炎、卡波济肉瘤加重、罕见严重大疱性皮肤反应、血清疾病样反应。发生乙肝再激活, 包括暴发性肝炎。病毒性感染包括新感染、再激活或感染加重, 其中有些致命(多在同时联用化疗药或为造血干细胞移植治疗时)	最常见白细胞下降(约 25%), 其次是寒战和发热, 约 20%。其他包括恶心、呕吐、转氨酶升高、脱发、腹部不适、腹痛、皮肤发红(过敏)、病毒性乙肝、呼吸急促、口干、心动过速、胸闷、头晕、牙痛、注射部位反应
曲妥珠单抗	输液反应 21%~40% 和肺脏事件 14%、心衰、水肿 8%、低血压、心律失常、毛囊炎、单纯疱疹、头癣、皮疹 4%~18%、体重降低 23%、腹痛 2%~22%、腹泻 7%~25%、恶心 6%~33%、胃炎 24%、味觉改变 10%、呕吐 3.5%~23%、贫血 4%~28%、发热性中性粒减少 23%、中性粒减少 78%、血小板降低 16%、血栓 2.1%~3.7%、感染 20%~47%、关节痛 6%~31%、背痛 5%~22%、肌痛 4%~10%、无力 4.5%~42%、眩晕 4%~13%、头痛 6%~26%、失眠 3.7%~14%、肾功能不全 18%、尿路感染 3%~5%、咳嗽 5%~26%、呼吸困难 3%~22%、鼻咽炎 8%~13%、咽炎 12%、鼻炎 2%~14%、上呼吸道感染 19%、模糊 35%、发热 6%~36%、黏膜炎性病 13%、流感样症状 2%~10%、颤抖 5%~32%	肾病综合征、肺毒性事件、严重的致死的输液反应	腹痛、乏力、胸背痛、寒战发热、感冒样症状、头痛、感染、血管扩张、厌食、便秘、腹泻、消化不良、胃肠胀气、呕吐恶心、水肿、关节肌肉疼、焦虑、抑郁、眩晕、失眠、嗜睡、哮喘、咳嗽增多、呼吸困难、鼻出血、肺部疾病、胸腔积液、咽炎、鼻炎、鼻窦炎、瘙痒、皮疹
西妥昔单抗	输液反应 10%~21%、心脏呼吸骤停 2%~3%、痤疮 70%~88%、肢端红斑 19%、秃头症 12%、皮肤干燥 14%~57%、皮肤裂缝 19%、指甲改变 31%、甲沟炎 20%、瘙痒 14%~47%、皮疹 28%~95%、低血钙 12%、低血钾 12%、低血镁 11%~55%、体重降低 15%~84%、便秘 53%、腹泻 42%~72%、食欲不振 25%~30%、恶心 49~64%、胃炎 32%、呕吐 29%~40%、白细胞降低 17%、中性粒减少 49%、肝酶升高、抗体形成 5%、过敏反应 15%~21%、感染 13%~44%、无力 56%~73%、混淆 18%、头痛 19%~38%、失眠 27%、感觉神经病 45%、结膜炎 10%~18%、焦虑 14%、抑郁 14%、肾衰 1%、咳嗽 30%、呼吸困难 49%、咽炎 26%、脱水 13%~25%、无力 91%、发热 22%~29%、疼痛 59%	口腔炎、脑膜炎	超敏反应 5%, 半数严重反应, 多发于初次滴注过程中或滴注结束 1h 内, 包括急性气道阻塞、风疹和(或)低血压。常见结膜炎; 25% 的终末期结直肠癌患者发生呼吸困难。老年、体能低下或伴肺部疾病者发生率较高。80% 以上可能发生皮肤反应, 其中 15% 症状严重, 粉刺样皮疹、甲床炎、低血镁症
尼妥珠单抗	无	无	轻度发热、血压下降、恶心、头晕、皮疹

续表 3 单抗类肿瘤靶向制剂不良反应及发生率^[2]

通用名	国外报告	上市后报告	国内报告
贝伐珠单抗	胃肠道穿孔 2.4%、出血 40%、动脉血栓栓塞 8.5%、深静脉血栓 5%~15.1%、高血压 23%~34%、危象 1%、低血压 7%~15%、充血性心衰 3.5%、影响伤口愈合 3%~15%、秃头症 6%~32%、脱水 10%、体重降低 20%、腹痛 50%~61%、便秘 29%~40%、腹泻 34%、胃肠道出血 19%~24%、食欲不振 35%~43%、恶心 12%、胃炎 30%~32%、味觉改变 14%~21%、发热性中性粒减少 5%、白细胞降低 37%、中性粒降低 21%~27%、血小板降低 5%、抗体形成 0.63%、感染 4%~10%、无力 70%、眩晕 19%~26%、头痛 24%~50%、感觉神经病 1%~17%、蛋白尿 4%~36%、声音改变 6%~9%、呼吸困难 25%~26%、鼻衄 19%~35%、咯血 2.3%~31%、肺部出血 2.3%~31%、上呼吸道感染 40%~47%、乏力 4%~33%、疼痛 61%~62%	动脉栓塞、创面愈合受损、坏死性筋膜炎、伤口裂开、胃肠溃疡、胃空肠溃疡、胆囊穿孔、食管管瘘、胆管瘘、输注并发症、下颌骨无菌性坏死、可逆性后部白质脑病综合征、功能性永久失明、视网膜脱落、膀胱瘘、阴道瘘、支气管胸膜瘘、鼻中隔穿孔、肺动脉高压	胃肠道穿孔 1%~2%、出血 0.4%~6.5%（肺出血/咯血）、动脉血栓栓塞 3.8%（心梗、短暂性脑缺血发作）、静脉血栓栓塞 2.8%~17.3%；高血压 42.1%，危象 1%，可能有剂量依赖性，极少数报告发生高血压脑病；充血性心衰 3.5%；重大创伤伤口裂开 20%；发生频率高的还有乏力、腹泻和腹痛；蛋白尿 0.7%~38%、肾病综合征 1.4%
碘 ^[131I] 美妥昔单抗 Metuximah	无	无	PLT 减少 25.24%、ALT 升高 21.36%、AST 升高 21.36%、WBC 降低 18.45%、直接胆红素升高 14.56%、血红蛋白减低 13.59%、中性粒减少 8.74%、蛋白尿 8.74%、总胆红素升高 8.74%、HAMA 反应 3.88%、体温升高 291%。介入治疗术后 β 射线连续监测发现，病室内任何位置都会受到不同程度的辐射影响，进入病室的人员有必要采取防护措施，以减少辐射伤害

2 类风湿性关节炎靶向制剂的不良反应

类风湿性关节炎（RA）是慢性破坏性自身免疫性疾病，临床表现关节肿胀、压痛、晨僵、畸形，炎症进展快、关节持续受累，最终导致关节残废。我国 RA 患病率 0.2%~0.4%，约 540 万，男女患病比 1:3，30~50 岁为发病高峰，未经治疗者 2 年致残 50%、3 年达 70%^[3]。2010 年风湿病学国际工作组提出，类风湿治疗目标

10 项建议之首是控制症状、防治关节破坏，最大限度维持患者的生活质量，强调维持疾病的持续缓解应贯穿整个疾病进程^[4]。2013 年欧洲风湿病学会（EULAR）关于 RA 治疗的推荐中，对缓解病情抗风湿药物（DMARD）疗效不佳者应使用生物制剂。从 2000 年开始，国外就有生物制剂上市，2005 年国产品也上市，在风湿免疫治疗中发挥了特殊作用，具体信息见表 4。此类用途制剂的主要不良反应见表 5。

表 4 治疗类风湿性关节炎生物制剂

项目	依那西普	人 TNF 受体 p75 Fc 融合蛋白	英夫利西单抗	阿达木单抗	托珠单抗
结构和靶点	全人源 IgG1 Fc 片段 + 人 TNF 受体 p75 融合蛋白	重组人 II 型 TNF 受体 - 抗体融合蛋白	人鼠嵌合抗 TNF α 单抗（鼠 / 人源 25/75）	全人源抗 TNF α 单抗	重组人源化抗 IL-6 受体单抗（鼠源 5%~10%）
商品名	恩利	益赛普	类克	修美乐	雅美罗
开发商	辉瑞	中信国健	西安杨森	雅培	罗氏
美国 / 中国上市时间	20030506/ 20100226	20050620	20001229/ 20060517	20021231/ 2010226	20121012/ 20130326
给药方法	SC, 25 mg biw 或 50 mg qw	SC, 25 mg biw	IV, 3~10 mg·kg ⁻¹ q4~8w	SC, 40mg qow	IV, 8mg·kg ⁻¹ q4w
国内适应证	RA, AS	RA, AS, 斑块型银屑病	RA, AS, 克罗恩病, 瘘管性克罗恩病	RA	RA
MTX 伴随治疗	可以	说明书未提及	必需	推荐	可以

托珠单抗为 IL-6 受体单抗，2009 年 1 月首先在欧洲上市，欧洲药物管理局（EMA）人用医药产品委员会（CHMP）批准用于治疗对一种或多种 DMARD 或 TNF 抑制剂治疗反应不足的成人中重度活动性类风湿关节炎。2012 年 10 月 12 日美国 FDA 批准用于治疗对一种或多种 DMARD 治疗反应不足的成人中重度活动性类

风湿关节炎、2 岁以上多关节或全身性幼年特发性关节炎。2013 年 3 月 26 日我国食品药品监督管理局（CFDA）批准用于治疗对改善病情的抗风湿药物（DMARD）治疗应答不足的中到重度活动性类风湿关节炎的成年患者，与甲氨蝶呤（MTX）或其他 DMARD 联用。从临床试验到上市后报告的不良反应如表 6。其他个例报

表 5 治疗类风湿性关节炎生物制剂不良反应^[5]

日本 ADR 数据	托珠单抗	英夫利西单抗	依那西普	阿达木单抗
纳入分析的患者	7 901	5 000	13 894	3 000
严重感染 /%	3.6	ND	2.4	2.4
严重感染 /100PY	8.51	8.56	ND	ND
肺炎 /%	1.49	2.16	1.25	1.17
结核 /%	0.06	0.28	0.09	0.13
其他文献报告				
恶性肿瘤或淋巴瘤风险比 /10 万 PY	ND	69.1	15.3	65.1
结核发生率 /10 万 PY	ND	136	39	144

表 6 托珠单抗（雅美罗）的不良反应发生率^[2]（%）

系统	不良反应	总发生率	类风湿性关节炎发生率	多关节或全身性幼年特发性关节炎发生率
心血管	高血压	4 ~ 6		
皮肤	注射部位反应	—	5 ~ 10.1	4 ~ 20.2
	皮疹	2 ~ 4		
内分泌	HDL 升高		9 ~ 10.4	0.5 ~ 1.9
	血清胆固醇升高		19 ~ 19.6	0.5 ~ 1.5
胃肠道	腹泻	儿童 > 5		
	胃炎	1 ~ 2		
	胃肠穿孔	0.26/100pty		
	口腔溃疡	1 ~ 2		
	上腹部痛	2 ~ 3		
血液	血小板降低	1 ~ 4		
	中性粒细胞减少	1.8 ~ 3.7		
肝脏	ALT 升高		0.7 ~ 48	4 ~ 13
	AST 升高		0.1 ~ 41	1 ~ 5
免疫	过敏		0.1 ~ 0.9	
	抗体形成		2	
	巨噬细胞活化综合征	3		
神经	眩晕	2 ~ 3		
	头痛	5 ~ 7		
呼吸	支气管炎	3 ~ 4		
	鼻咽炎	4 ~ 7		
	上呼吸道感染	6 ~ 8		
	肿瘤	1.32/100pty		
	感染	133/100pty		
	严重感染性疾病		3.6	11.5 ~ 12.2

告有恶性黑色素瘤、带状疱疹、儿童和青少年患者发生淋巴瘤和其他恶性肿瘤。

3 黄斑变性靶向制剂的不良反应

黄斑变性通常是高龄退化的自然结果，随着年龄增加，视网膜组织退化、变薄，引起黄斑功能下降。10% 的黄斑变性患者负责给视网膜供应营养的微血管出现渗漏，甚至形成疤痕，新生的不正常血管亦很常见，血管渗漏的液体会破坏黄斑，引起视物变形，视力下降，过密

的疤痕导致中心视力显著下降，影响生活质量，甚至变盲。西方国家，黄斑变性是造成 50 岁以上人群失明的主要原因，我国 60 ~ 69 岁发病率为 6.04%~11.19%。随着人口老龄化的加快，该病有明显的上升趋势。黄斑变性是国际眼科界公认的最难治疗的眼病之一，有效的治疗方法并不多，国际上有采用贝伐珠单抗、雷珠单抗，我国自主研发的康柏西普也已于 2013 年 11 月 27 日批准上市。此类制剂的特点见表 7，不良反应见表 8。

表 7 黄斑变性靶向制剂特点

项目	雷珠单抗	康柏西普	贝伐珠单抗
商品名	诺适得 Lucentis	朗沐	安维汀 Avastin
结构靶点	人-鼠嵌合单抗	人-鼠嵌合融合蛋白	重组人源化单抗
CFDA 适应证	湿性（新生血管性）年龄相关性黄斑变性	湿性年龄相关性黄斑变性	无
FDA 适应证	糖尿病黄斑水肿、渗出性老年性黄斑变性、视网膜黄斑水肿，视网膜静脉血栓形成	无	无
说明书外用法		糖尿病黄斑水肿、病理性近视、视网膜静脉阻塞	年龄相关的继发于脉络膜新生血管形成的退行性黄斑，详见表 1

表 8 黄斑变性靶向制剂的不良反应发生率^[2]

系统	不良反应	雷珠单抗 /%	康柏西普 /%	贝伐珠单抗
心血管	血压升高	14		有 4 例栓塞事件（一过性缺血 2、心梗 2） ^[6]
血液	贫血	1 ~ 11		
骨骼肌	关节痛	2 ~ 11		
神经系统	头痛	3 ~ 12		
眼科	睑炎	3 ~ 12		
	视力降低模糊	1.9 ~ 18.9	1 ~ 3	
	白内障	2 ~ 17	1%	因针头接触到后房人工晶体，而行白内障手术 ^[7]
	结膜出血	47 ~ 74	3 ~ 8	
	干眼症	3 ~ 12		
	刺激、异物感	7 ~ 15		
	眼内炎	4 ~ 18	1	0.46/100pty，无菌性眼内炎，葡萄膜炎和玻璃体炎
	虹膜睫状体炎	52.9 ~ 73.6	1	
	眼痒	4 ~ 12		
	流泪	5 ~ 14		
	眼痛	17 ~ 35	1	
	眼内压升高	7 ~ 24	3 ~ 5	有报告
	视网膜出血	3.9 ~ 24.5	视网膜破裂 1	有报告，视网膜色素上皮撕裂
	玻璃体脱离	4 ~ 21	玻璃体混浊 1 ~ 4	有报告
	注射部位出血		11 ~ 19	
呼吸	支气管炎	4 ~ 11		
	鼻咽炎	5 ~ 16		

4 讨论

抗体类药物是近年来备受关注的一类生物技术药,在肿瘤、自身免疫病、心血管及感染的诊治方面都取得了很好的经济效益和社会效益。随着分子生物学研究深入,靶点明确、可选择性多。我国在抗体药物的规模化制备技术和抗体药物创新方面也取得了重大突破,拥有自主知识产权的产品陆续上市,但国内文献检索,药物警戒报告数量有限。生物技术产品质量控制包括技术路线、生产过程(起始材料查、中间品查)和成品几方面控制,确保产品的纯度和批间连续性生产的基本要求。

生物相似物(biosimilar medicines)应与原研药有相同活性成分、规格、剂型、给药途径、适应证、等效(治疗学可替换),符合相同的标准(成分、规格、纯度和质量)并在同样GMP条件下生产,关键在一致性和保持一致性。因一厂产品很难被另一厂完全精细复制,全球各国对此类药的审批和安全性监测(可追溯性或药物警戒)现状如下:2006年EMA建立批准生物相似产品的透明管理过程,生长激素、促红素、非格司亭、RI、干扰素和LMWH已有相关指南;2007年WHO认识此并启动制定全球规则,于2010年发布;FDA2010年3月《生物制剂价格竞争和创新法案》规范化路径审批生物相似物,并与2012年2月颁布生物类似物产品开发指南草案;澳大利亚2006、日本2009年、加拿大2010年也相继颁布生物仿制物指南;EMA和澳洲还要求提供12个月的免疫原性数据才能注册。我国迄今尚未公布相关条例,只能通过后续的药物警戒系统和风险管理体系来监管患者使用时的安全性和有效性,弥补法律的缺憾。生物相似药需更多的临床前和临床数据证实安全/有效性、与原研品的等效或相似。医生和药师有责任关注质量,管理部门有责任进行监管和评价。

单抗类靶向制剂已报告的主要严重不良反应包括输液反应、感染和肿瘤。严重输注反应一般在中止输注后可逆转,也可用苯海拉

明和对乙酰氨基酚对症治疗。发生超敏反应时,应立即用肾上腺素、抗组胺药和糖皮质激素。感染有活动性结核感染(包括再活化的潜伏性结核感染)、侵袭性真菌感染、因机会致病菌导致的细菌性或病毒性或其他感染。严重感染可致住院或死亡,特别是合用免疫抑制剂如甲氨蝶呤或糖皮质激素者。治疗时和治疗后,应严密监测患者感染症状和体征的变化,一旦发生严重感染或脓毒血症应停药,有发展为严重全身性疾病风险时,应考虑给予经验性抗真菌治疗。针对这些严重的不良反应,FDA曾发出药物警戒信号,提请医务人员和公众关注,因此我们都应密切关注相关网站信息。

单抗类制剂是否损害驾驶和操作机器的能力目前尚未见更多研究,但为了避免输注反应可能预先给药如抗组胺药等,故要等状态稳定后患者方可驾驶或操作机器。对输注期间可能发生低血压的单抗制剂,在输注的12h里不应用降压药。

传统的化疗药是高危药品,静脉用药需要集中配置,而此类靶向药如何配置至今尚无规范的建议,有待探索并尽早制定相关的标准操作规范(SOP),使配置和用药更为规范、安全、节约。药物不良反应与药物、给药方法和合并用药等相关,在满足临床需求的同时应最大限度降低职业暴露危害。应积极研究单抗与聚乙烯、乙烯基乙酸乙酯或聚氯乙烯输液袋、输液管线、过滤器的相容性,如用泵给药需注意选择适宜的输液管线,以免因蠕动泵碾压致管塌陷漏液造成重大经济损失。

生物制剂特别是单克隆抗体蛋白,需要冷藏运输,一旦运输和保存环节条件不够好,会导致蛋白质变性,冻融后抗体的大部分活性丧失,进而出现变态反应,导致免疫原性炎症,故在储存和运输过程中严禁冷冻、不要摇动。对不含任何抗菌防腐剂的单抗,更要小心地保证制备溶液的无菌性。

在抗体制备和应用过程中,经历了非人源抗体(主要是鼠源单抗)、人鼠嵌合抗体、人

源化抗体、全人源单抗等不同阶段。鼠源单抗为异蛋白,人用后免疫排斥产生人抗鼠抗体 HAMA 应答,重复使用时甚至可致严重过敏性休克,不能有效激活机体生物效应。将动物源单抗人源化可降低免疫原性,人源化单抗是利用基因操作手段(嵌合、重构和表面重塑)置换或切除鼠单抗基因中鼠源性的蛋白片断,弱化其抗原性。对疗程长、需反复给药的单抗,人源化是必然的发展方向。

【参考文献】

- [1] 崔福德. 药剂学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2008:535-545.
- [2] Truven Health Analytics Inc. MICROMEDEX(R) Healthcare Series [DB/OL]. 2014, V161, Q3.
- [3] 栗占国. 类风湿关节炎在我国的低认知度和高致残率不容忽视 [J]. 中华医学杂志, 2009, 89(27):1873-1875.
- [4] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(6):964-975.
- [5] Larry WM, Michael EW, Edward CK, et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience[J]. J Rheumatol, 2006, 33(5):854-861.
- [6] Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration[J]. Retina, 2006, 26(4):383-390.
- [7] Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M, et al. Long-term results of intravitreal bevacizumab injection for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks[J]. Am J Ophthalmol, 2009, 148(4):584-590.
- [8] Bernard S, Christopher PW. The World Cancer Report 2014. [M/OL]. (2014-04-08)[2014-10-11]. <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=80&codch=275>.

乳腺癌的分子靶向药物及进展

张照辉

北京大学第三医院肿瘤化疗与放射病科(北京 100191)

【摘要】 目的: 通过文献复习探讨乳腺癌的分子靶向治疗现状和进展。方法: 查询近几年国内外乳腺癌分子靶向药物治疗进展的关键性文献并进行分析。结果: 在乳腺癌的治疗中有明显疗效的分子靶向药物有人表皮生长因子受体 2 (HER2) 的抗靶点药物曲妥珠单抗、拉帕替尼、帕妥珠单抗和曲妥珠单抗一 DMI; 有表皮生长因子受体 (EGFR) 靶向治疗的药物吉非替尼和西妥昔单抗, 其他的靶点药物有血管内皮生长因子 (VEGF) 的靶向治疗 (贝伐珠单抗) 等。结论: 目前不少分子靶向药物进入乳腺癌的临床应用, 明显降低了乳腺癌患者的疾病复发风险, 延长了晚期乳腺癌患者的生存期, 其中抗 HER2 的靶向药物曲妥珠单抗是乳腺癌治疗最成功的靶向药物。分子靶向治疗是乳腺癌术后辅助治疗和晚期乳腺癌解救治疗中新的治疗手段。

【关键词】 乳腺癌; 靶向治疗; 内分泌治疗; 抗 HER2 药物; EGFR; VEGF

【中图分类号】 R978.7; R512.62

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.012

Research Progress of Molecular Targeted Drugs for Breast Cancer

ZHANG Zhao-hui. Department of Tumor Chemotherapy and Radiation Sickness, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China.