周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂相关肺毒性的文献分析Δ

赵　俊[1*]，刘广伟[1]，林玉燕[2]，张小蕾[1]，倪倍倍[1#]（1.青岛大学附属医院药学部，山东 青岛　266003；2.广州中医药大学深圳医院（福田）药学部，广东 深圳　518000）

中图分类号　R969.3；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）03-0355-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.03.19

摘　要　目的　为临床合理使用周期蛋白依赖性激酶（CDK）4/6抑制剂提供参考。**方法**　计算机检索Web of Science、PubMed、SpringerLink、中国知网、万方数据与维普网等数据库中CDK4/6抑制剂相关肺毒性文献，采用Excel 2013软件进行统计分析。**结果**　共纳入12篇符合纳入与排除标准的文献，涉及13例患者，包括美国3例，日本3例，印度2例，以色列、西班牙、法国、澳大利亚、沙特阿拉伯各1例；均为女性患者，年龄在43～89岁之间；所使用的CDK4/6抑制剂类药物包括哌柏西利（8例）、阿贝西利（3例）、瑞博西利（2例）。患者用药后发生肺毒性的时间在1周～15个月不等，多数患者均以呼吸困难、胸闷、气短、干咳等症状为主诉入院，其肺毒性主要表现为间质性肺病、嗜酸性粒细胞性肺炎、纵隔和肺门结节样反应、药物性肺炎、弥漫性肺泡损伤、组织性肺炎等。其治疗时长最短为3周，最长为6个月，治疗措施包括停药、静脉使用抗菌药物、静脉使用全身类固醇、吸氧等；治疗后8例患者好转或康复，5例患者因病情恶化死亡。1例患者再次使用该类药物后又出现肺毒性，须永久停止使用该类药物。**结论**　CDK4/6抑制剂相关肺毒性有导致死亡的可能，临床须早期判断、及时停药，并尽早采用给予患者全身类固醇、吸氧等治疗措施。

关键词　周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂；肺毒性；药品不良反应；文献分析

Literature analysis of lung toxicity related to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors

ZHAO Jun[1], LIU Guangwei[1], LIN Yuyan[2], ZHANG Xiaolei[1], NI Beibei[1]（1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China; 2. Dept. of Pharmacy, Shenzhen Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine (Futian), Guangdong Shenzhen 518000, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for rational use of cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors. **METHODS** Retrieved from Web of Science, PubMed, SpringerLink, CNKI, Wanfang Data and VIP database, and so on, the literature about lung toxicity related to CDK4/6 inhibitors were collected and analyzed statistically with Excel 2013 software. **RESULTS** A total of 12 literature which met the inclusion and exclusion criteria were included; 13 patients were involved, among which 3 cases were from the United States, 3 from Japan, 2 from India, and 1 from Israel, Spain, France, Australia and Saudi Arabia respectively; all patients were female, aged between 43-89 years, of whom 8 were treated with palbociclib, 3 with abemacilib, and 2 with ribociclib. The lung toxicity of patients after medication occurred from 1 week to 15 months; the majority of patients were hospitalized with the symptom such as difficulty breathing, chest tightness, shortness of breath, dry cough, etc. The lung toxicity mainly manifested as interstitial lung disease, eosinophilic pneumonia, mediastinal and pulmonary granulomatous reaction, drug-induced pneumonia, diffuse alveolar damage, organizing pneumonia and so on. The shortest treatment duration was 3 weeks, and the longest was 6 months. The treatment measures included drug withdrawal, intravenous use of antibiotics, intravenous use of systemic steroids, oxygen inhalation, and so on; after treatment, 8 patients improved or recovered, and 5 patients died due to deterioration. One patient developed lung toxicity again after reuse of such drugs and must stop drugs permanently. **CONCLUSIONS** Lung toxicity related to CDK4/6 inhibitors possibly cause mortality. It is necessary to make early judgment, stop the drug in time, and give patients systemic steroids, oxygen inhalation and other treatment measures as soon as possible.

KEYWORDS　cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors; lung toxicity; adverse drug reaction; literature analysis

周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinases，CDK）4/6抑制剂为一类新型抗肿瘤药物，用于激素受体阳性（hormone-receptor-positive，HR+）、人表皮生长因子受体2阴性（human epidermal growth factor receptor 2-negative，HER2－）的不可切除或复发乳腺癌的管理，并与标准内分泌疗法联合用于晚期HR+乳腺癌的治疗。目前口服CDK4/6抑制剂[包括哌柏西利（palbociclib）、瑞博西利（ribociclib）和阿贝西利（abemacilib）]已被美国FDA批准用于HR+/HER2－晚期乳腺癌的治疗[1－3]，为

Δ**基金项目**　山东省自然科学基金青年项目（No.ZR2021QH205）
＊**第一作者**　副主任药师，硕士。研究方向：临床药理学。电话：0532-82912182。E-mail：Zhaojun@qduhospital.cn
＃**通信作者**　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0532-82912182。E-mail：nibeibeiabce@163.com

乳腺癌患者带来了新的希望。与此同时，上述3种药物治疗其他癌症的临床试验也在全球各地开展，大多数都是CDK4/6抑制剂与其他药物（如酪氨酸激酶抑制剂、表皮生长因子受体抑制剂、HER2抑制剂、磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂等）联合用药，未来其临床应用可能会拓展到非小细胞肺癌[4]、肝癌[5]等多种癌症的治疗。然而，随着该药临床使用与研究的深入，研究者们发现其安全性不可忽视。2017年，Ahsan等[6]在学术会议上报道了哌柏西利相关肺毒性的罕见不良反应，此后国外陆续有该类药物相关肺毒性的报道。其中，间质性肺疾病（interstitial lung disease，ILD）可导致肺间质纤维化病变，是一种具有潜在致命性的炎症性肺疾病，已经列入该类药物的药品说明书[1－3]。目前，阿贝西利、哌柏西利已在我国上市，但相关肺毒性的详细情况在其说明书中并未提及，且搜索中国知网、万方数据、维普网截至2022年4月30日收录的文献，尚未见该药相关肺毒性的报道。为便于国内临床工作者了解该类药物相关肺毒性的临床特点，本研究拟收集国外报道的该类药物相关肺毒性的案例进行分析，拟为国内合理使用该类药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索PubMed、Web of Science、SpringerLink、中国知网、万方数据与维普网等数据库，采用主题词与自由词相结合的方式进行检索，检索词为“palbociclib”“ribociclib”“abemacilib”“CDK4/6 inhibitor”“induced”“case report”“adverse drug reaction”“side effect”“safety”“associated”“related”“lung”“interstitial lung disease”“pneumonia”，检索时间截至2022年4月30日。

1.2 文献纳入与排除标准

文献纳入标准为：（1）文献类型为国内外公开发表的临床病例报告；（2）明确肺毒性为CDK4/6抑制剂所致；（3）结局指标报告了药品不良反应（adverse drug reaction，ADR）的发生或提供了可统计的ADR发生的数据。

文献排除标准为：（1）干预措施受其他药物干扰而无法判断ADR归属；（2）资料不完整导致无法分析；（3）重复发表的文献；（4）动物实验；（5）药物基础研究；（6）综述等。

1.3 方法

采用回顾性分析的方法，对纳入文献的信息进行提取。由2位研究者按照纳入与排除标准独立进行文献初步筛选，再在研究小组内讨论决定纳入的文献，采用Excel 2013软件记录数据信息，提取数据后交叉核对，并进行统计描述和分析。

2 结果

2.1 病例一般情况

共检索出170篇文献，按照纳入与排除标准剔除158篇，最终共收集到符合要求的文献12篇，均为国外报道；涉及患者13例，包含美国3例，日本3例，印度2例，以色列、西班牙、法国、澳大利亚、沙特阿拉伯各1例。除2017年Ahsan等报道的1例之外，本次收集的案例最早报道时间为2018年，而2020年以后报道的案例有9例。13例患者均为女性，年龄在43～89岁之间，平均年龄62.54岁，其中使用哌柏西利的8例，使用阿贝西利的3例，使用瑞博西利的2例。有5例患者联合使用氟维司群，6例患者联合使用来曲唑，1例患者联合使用阿那曲唑，1例患者联合使用戈舍瑞林与氟维司群。13例患者中有12例出现肿瘤转移，包括6例骨转移[4例使用唑来膦酸，1例使用地舒单抗，1例未提及骨转移用药（病例13）]、2例肺转移、1例肝转移、1例肺转移+肝转移、1例纵隔淋巴结转移、1例锥体转移。13例患者的原患疾病及合并用药情况见表1。

表1 13例患者的原患疾病及合并用药情况

编号	原患疾病	HR/HER2	转移部位	合并用药
病例1[7]	左乳腺癌ⅡA期	HR+/HER2－	肺转移	来曲唑
病例2[8]	乳腺癌（腺癌）ⅢC期	HR+/HER2－	肺转移、肝转移	氟维司群
病例3[9]	乳腺癌	HR+/HER2－	锥体转移	氟维司群
病例4[10]	高级别浸润性导管癌	HR+/HER2－	骨转移	来曲唑、唑来膦酸
病例5[11]	cT3乳腺癌（非特异性腺癌）	HR+/HER2－	骨转移	阿那曲唑、地舒单抗
病例6[12]	乳腺癌	HR+/HER2－-	纵隔淋巴结转移	来曲唑
病例7[9]	乳腺癌	HR+/HER2－	肝转移	氟维司群
病例8[13]	乳腺癌	HR+/HER2－	肺转移	氟维司群
病例9[14]	乳腺癌	HR+/HER2－	未提及	氟维司群
病例10[15]	乳腺浸润性导管癌	HR+/HER2－	骨转移	来曲唑、唑来膦酸
病例11[16]	乳腺癌	HR+/HER2－	进行性弥漫性骨转移	来曲唑、唑来膦酸
病例12[17]	乳腺浸润性导管癌3级	HR+/HER2－	弥漫性骨转移	来曲唑、唑来膦酸
病例13[18]	乳腺浸润性导管癌2级	HR+/HER2－	骨转移	戈舍瑞林、氟维司群

2.2 CDK4/6抑制剂相关肺毒性的临床特点

2.2.1 发生时间 13例患者发生肺毒性的时间为用药后1周～15个月。其中，使用哌柏西利的8名患者发病时间为用药后1周～15个月，使用阿贝西利的3名患者发病时间为2周～1年，使用瑞博西利的2名患者发病时间为4周～4个月。具体见表2。

2.2.2 临床表现 13例患者除病例5没有临床症状和纵隔淋巴结细胞学示上皮样肉芽肿，余12例患者均以呼吸困难、胸闷、气短、干咳等症状为主诉入院。这12例患者中仅有1例（病例4）提及发热，最高37.7 ℃，其余均无发热表现。13例患者肺部CT扫描显示肺多发间质影、肺磨玻璃影、片状多灶性磨玻璃密度影、双侧肺浸润、双侧肺周边磨玻璃样混浊和结节性实变、双侧肺野多发斑片状融合磨玻璃影、双侧肺中下区不均匀混浊等。具体见表2。

表2　13例患者使用CDK4/6抑制剂后的肺毒性发生情况

编号	年份	国家	年龄/岁	所用CDK4/6抑制剂类药物	肺毒性ADR名称	用法用量	肺毒性发生时间	临床表现	治疗方案	治疗时长	预后	药物再暴露	关联性评分[a]
病例1[7]	2022	日本	64	阿贝西利	ILD(1级)	200 mg/d	用药后1年	呼吸困难,双肺下野多发间质影	停药,使用强的松龙30 mg/d治疗	3个月	好转	未再使用	未评分
病例2[8]	2022	日本	45	阿贝西利	嗜酸性粒细胞性肺炎	–	用药后2周	轻度咳嗽,外周血嗜酸性粒细胞比例增至22.1%,右肺下叶磨玻璃影	使用抗菌药物治疗后磨玻璃影加重;使用强的松龙30 mg/d治疗后磨玻璃影明显消失,逐步减量至每2～3周5 mg	4个月	治愈	未再使用	5分,很可能
病例3[9]	2019	美国	60	阿贝西利	药物性肺炎	–	用药后20 d	干咳、胸闷,上肺叶内片状多灶性磨玻璃密度影	使用抗菌药物和甲泼尼龙静脉注射,但患者呼吸状况持续恶化,入ICU确诊后继续静脉注射甲泼尼龙并停用抗菌药物,同时用呋塞米改善水肿	1个月	死亡	未再使用	未评分
病例4[10]	2020	西班牙	57	哌柏西利	药物性肺炎(4级)	125 mg/d(使用3周后休息1周)	用药后3个月	气短、咳嗽、发热(最高37.7 ℃);血液分析示急性期反应物水平升高,无白细胞增多或中性粒细胞减少;双侧肺浸润	使用头孢曲松和左氧氟沙星经验性治疗,但无临床改善;后使用泼尼松龙2 mg/(kg·d)治疗	6周	治愈	未再使用	6分,很可能
病例5[11]	2020	法国	62	哌柏西利	纵隔和肺门结节样反应	–	用药后3个月	纵隔淋巴结细胞学示上皮样肉芽肿,无干酪样坏死,支气管肺泡灌洗示64×10^3个/mL细胞,淋巴细胞比例为39%	使用糖皮质激素10 mg/d治疗,5个月后PET示纵隔和肺门淋巴结完全消退,故减量为5 mg/d	5个月	好转	继续使用	未评分
病例6[12]	2021	澳大利亚	43	哌柏西利	药物性肺炎(5级)	125 mg/d	用药后1周	快速进行性呼吸短促,右肺明显磨玻璃影	立即停药,使用高剂量的抗生素和类固醇治疗	–	死亡	未再使用	未评分
病例7[9]	2019	美国	74	哌柏西利	药物性肺炎	–	用药后15个月	急性低氧性呼吸衰竭,双肺周边磨玻璃样混浊和结节性实变,肺活检示非特异性急性肺损伤	使用甲泼尼龙、广谱抗菌药物、利尿剂和支气管扩张剂静脉治疗,停用哌柏西利;患者呼吸状况好转后,使用强的松40 mg/d,并逐渐减量至其出院	6个月	好转	未再使用	未评分
病例8[13]	2018	美国	72	哌柏西利	药物性肺炎(3级)	125 mg/d	用药后8个月	呼吸困难加重,CT示转移性疾病,但新的双肺磨玻璃影提示炎性过程,广泛的感染检查结果为阴性	患者在支持性护理和补充氧气的情况下病情稳定,出院接受家庭氧疗	3个月	治愈	未再使用	未评分
病例9[14]	2020	日本	89	哌柏西利	弥漫性肺泡损伤	–	用药后3个月	呼吸困难,呼吸衰竭	患者使用类固醇治疗后病情好转,但随着类固醇减量,病情再次恶化,即使增加类固醇也无反应,终因呼吸衰竭而死亡	–	死亡	未再使用	未评分
病例10[15]	2021	印度	67	哌柏西利	ILD	–	用药后4个月	干咳、呼吸困难加重,非中性粒细胞减少;动脉血气示低氧血症和缺氧性呼吸衰竭;双侧肺野多发斑片状融合磨玻璃影	使用无创通气和广谱静脉抗菌药物无效,确诊ILD后静脉注射甲泼尼龙,但患者拒绝积极治疗	1个月	死亡	未再使用	未评分
病例11[16]	2019	以色列	71	哌柏西利	亚急性ILD	–	用药后10 d	气短、呼吸困难、低氧血症;上肺野新增磨玻璃影、肺叶间隔增厚,下肺野弥漫性肺泡浸润,双侧胸腔积液	患者因呼吸衰竭转入ICU,使用广谱抗菌药物和高剂量糖皮质激素治疗,但没有临床或放射学改善	3周	死亡	未再使用	未评分
病例12[17]	2021	沙特阿拉伯	46	瑞博西利	肺炎	600 mg(使用21 d后休息1周)	用药后4周	因瑞博西利4级不良反应(黏膜炎、中性粒细胞减少、血小板减少)入院,出现急性胸痛和呼吸短促	停用瑞博西利,使用甲泼尼龙1.5 mg/(kg/d)治疗	6周	治愈	未再使用	未评分
病例13[18]	2021	印度	63	瑞博西利	组织性肺炎	–	用药后4个月	劳损性呼吸困难伴干咳,双肺中下区不均匀混浊,肺功能检查示中度限制性通气功能障碍和血氧饱和度降低	停用瑞博西利,使用抗菌药物和强的松龙50 mg/d治疗	1个月	好转	再次给药出现组织性肺炎,永久停药	未评分

–:文献未提及;ICU:重症监护治疗病房(intensive care unit);PET:正电子发射断层显像(positron emission tomography);a:采用计分推算法

2.2.3　治疗与转归　治疗时长最短为3周,最长为6个月。除病例8使用鼻导管吸氧和支持性护理,未提及其他治疗方案外,有4例患者(病例1、5、9、12)直接使用类固醇治疗,有7例患者(病例2～4、6、10～11、13)起始使用广谱抗菌药物治疗但未能改善病情甚或病情加重。诊断为肺毒性ADR后的治疗措施包括停药、静脉使用全身类固醇、吸氧、利尿等。有8例患者好转或康复,5例患者因病情恶化死亡。5例死亡患者的起病时间在用药后1周～4个月不等,死亡时间在肺毒性发生后1个月内,其中4例使用哌柏西利,1例使用阿贝西利;5例中有4例(病例3、6、10、11)均接受过广谱抗菌药物与类固醇的联合治疗,但病情急剧恶化,余1例(病例9)在类固醇减量后病情恶化。病例3因低氧血症和高碳酸血症加重死亡;病例6因严重呼吸衰竭和肺功能下降死亡;病例9因呼吸衰竭死亡;病例10拒绝积极治疗,因呼吸衰竭死亡;病例11积极治疗无改善,因呼吸衰竭死亡。

2.2.4　药物再暴露　有1例患者(病例13)再次使用瑞博西利又出现药物相关肺毒性,临床予以永久停止该类药物使用。1例纵膈和肺门结节样反应患者(病例5)继续使用哌柏西利,未再出现肺毒性相关症状。余11例患者均未再使用CDK4/6抑制剂类药物。

3　讨论

药物相关肺毒性通常被怀疑与暴露于某些药物、用药后导致新的肺部毒性症状出现以及停用药物后患者却出现症状缓解有关[19]。药物相关肺毒性的发生机制

包括剂量依赖毒性和免疫介导毒性，细胞毒性或免疫毒性均可独立或合并发生，成为药物相关肺毒性的病因[20]。癌症化疗药物通常被描述为药物相关肺毒性和组织性肺炎的病因[21]。

目前的乳腺癌临床实践指南建议将芳香化酶抑制剂和CDK4/6抑制剂联合用于绝经后HR+转移性或复发性乳腺癌的内分泌治疗[22]。随着CDK4/6抑制剂在乳腺癌治疗中的广泛应用，其安全性问题也引起了学者们的重视，已出现该类药物相关肺毒性的报道[6]。这提示临床为改善患者预后，有必要早期发现和治疗CDK4/6抑制剂引起的肺毒性。

就纳入本研究的病例来看，13例患者中有8例使用了哌柏西利，3例使用了阿贝西利，2例使用了瑞博西利，表明现已上市的3种CDK4/6抑制剂均有可能导致药物相关肺毒性。本研究中哌柏西利的肺毒性发生比例相对较高，可能是因为该药应用于临床时间较早、临床使用率较高且被研究得最多[23]。此外，肺毒性发生时间的长短可能与多种因素相关，如患者年龄、性别、体质量指数、种族、免疫状态、疾病分期等[24-25]。就本研究来看，肺毒性在用药后1周～15个月均有可能发生，而3种CDK4/6抑制剂的肺毒性发生时间没有明显差异。

本研究中，13例患者中有12例均以呼吸困难、胸闷、气短、干咳、乏力等症状为主诉入院，仅有1例发生低热（最高37.7 ℃），其余患者均无发热表现。由此可见，CDK4/6抑制剂的肺毒性起病较为隐匿且为非特异性，易与其他类型肺部疾病相混淆，可能从无症状的影像学改变进展到呼吸衰竭，进程较为凶险。据报道，癌症治疗中的药物性ILD的症状通常是非特异性的，最常见的是干咳、乏力和胸痛[26]，与本研究纳入的病例报道一致。目前，已有文献报道的ADR标志物涉及皮肤、胃肠道、肾脏、血液、肌肉骨骼等多个系统[27]，但肺毒性的预测尚无可用的生物标志物，要想确定CDK4/6抑制剂诱导的肺毒性必须依赖于临床医师排除肺部感染、淋巴管炎癌变和心源性肺水肿的诊断[19]。这提示临床医师一旦发现使用CDK4/6抑制剂的患者出现呼吸困难、低烧、咳嗽、乏力、胸痛等症状，应进行仔细评估并对症治疗。本研究中仅有2例患者进行了不良事件关联性评估，余11例均未提及关联性评分。用于评估不良事件因果关系的算法——计分推算法可以帮助统一不同观察者的不同临床印象，明确ADR与用药的关联程度，从而得出最终的实证诊断结果[28]。临床药师作为医疗团队的一员，应帮助临床医师正确执行不良事件因果关系算法，从而确定可疑药物，减少ADR的发生。

本研究中，13例患者中有5例死亡，占总纳入病例数的38.46%，比例较高。其中使用哌柏西利者4例、阿贝西利者1例，分别诊断为药物性肺炎、弥漫性肺泡损伤、ILD等。死亡时间最短为用药后1周，最长为用药后4个月，均在确诊治疗后1个月内死亡。其中，病例9为一位89岁的高龄患者，确诊后开始使用类固醇治疗时病情有所好转，随着类固醇减量，病情再次恶化，后期即使增加类固醇也无好转，最终因呼吸衰竭死亡。根据《CDK4/6抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体2阴性晚期乳腺癌的临床应用共识》，可以遵循以下原则进行治疗：（1）若为1级无症状，无需调整剂量，根据临床指征采用适当的药物干预和监测；（2）若为2级有症状，暂停给药直至恢复至≤1级，降低1个剂量，如果2级再次出现，终止治疗；（3）若为3或4级ILD或非感染性肺炎，终止治疗[29]。

在纳入的13例患者中，有11例均未再使用CDK4/6抑制剂类药物；1例（病例13）再次使用该类药物又出现药物相关肺毒性，须永久停止使用该类药物治疗；1例纵隔和肺门结节样反应患者（病例5）继续使用该类药物，未再出现肺毒性相关症状。所纳入病例的肺毒性ADR发生级别均较高，需停药处理。虽然确诊病例停用可疑药物并开始使用类固醇治疗[30]，但仍可能有难以挽救而死亡的情况发生。

据文献报道，目前针对新型抗肿瘤药物（免疫检查点抑制剂）引起的肺炎主要的管理方法是采用皮质类固醇进行治疗[31]，CDK4/6抑制剂相关性肺炎可以参考该方案。一旦做出正式诊断，应即刻开始给予高剂量（通常为1～4 mg/kg）的强的松或等量皮质类固醇：对于较低级别（2级）的ILD，强的松剂量为1 mg/（kg/d）；对于较高级别（3～4级）的ILD，强的松剂量为2～4 mg/（kg·d）[32]。

本研究纳入的1例纵隔和肺门肉芽肿形成的病例（病例5）为该类药物的首次报道。虽然乳腺癌介导的免疫失调可引起肉芽肿形成[33]，但该患者在治疗3个月后的第1次PET扫描中未见纵隔和肺门有18氟-脱氧葡萄糖摄取，表明可能是药物相关的肉芽肿。这提示在使用CDK4/6抑制剂时，应注意区分药物相关的肉芽肿与免疫失调介导、疾病转移性进展产生的结节，这也是临床判断的一个难点。本研究发现，CDK4/6抑制剂引起的肉芽肿一般为非干酪性肉芽肿，此类肉芽肿经激素治疗效果良好，可以继续使用该类药物。

综上所述，CDK4/6抑制剂可引发相关肺毒性反应，有导致患者死亡的可能。临床工作者在使用该类药物时应注意其肺毒性的严峻性，须早期判断、及时停药，并尽早采用给予患者全身类固醇、吸氧等治疗措施。但由于本研究纳入的文献均为国外病例报道，且病例数量有限，可能给研究结果带来一定的偏倚，CDK4/6抑制剂相关肺毒性的具体发生特点及详细规律还需更多国内外相关研究加以验证。

参考文献

[1] U. S. Food and Drug Administration. Palbocilib（IBRANCE）[EB/OL]. [2022-11-10]. https://www.fda.gov/drugs/resources-informationapproved-drugs/palbociclib-ibrance.

[2] U. S. Food and Drug Administration. Ribocilib（Kisqali）[EB/OL]. [2022-11-10]. https://www.fda.gov/drugs/resources-informationapproved-drugs/ribociclib-kisqali.

[3] U. S. Food and Drug Administration. FDA aprroves abemaciclib for HR-positive, HER2-negative breast cancer [EB/OL]. [2022-11-10]. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fdaapproves-abemaciclib-hr-positive-her2-negative-breast-cancer.

[4] QIN Q, LI X Q, LIANG X M, et al. CDK4/6 inhibitor palbociclib overcomes acquired resistance to third-generation EGFR inhibitor osimertinib in non-small cell lung cancer（NSCLC）[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(9): 2389-2397.

[5] JO H, PARK Y, KIM T, et al. Modulation of SIRT3 expression through CDK4/6 enhances the anti-cancer effect of sorafenib in hepatocellular carcinoma cells[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 332.

[6] AHSAN I, MALIK F, JAFRI S. Palbociclib related pnemotoxicity: a rare side effect[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195: A5546.

[7] KOMODA A, KASHIWAGI S, KAWANO Y, et al. A case of liver abscess during treatment for abemaciclib-induced interstitial lung disease[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2022, 49(1): 100-102.

[8] MITARAI Y, TSUBATA Y, HYAKUDOMI M, et al. Drug-induced eosinophilic pneumonia as an adverse event of abemaciclib[J]. Cureus, 2022, 14(1): e21741.

[9] JAZIEH K A, BUDD G T, DALPIAZ N, et al. Can CDK4/6 inhibitors cause fatal lung injury?[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2019, 19(11): 917-919.

[10] FELIP E, LLOBERA L, PEREZ-MAÑÁ C, et al. New drugs, old toxicities: pneumonitis related to palbociclib: a case report[J]. Breast Care（Basel）, 2020, 15(5): 548-552.

[11] STOFFAËS L, DUMAZET A, DESLEE G, et al. Sarcoidosis-like reaction during palbociclib treatment for metastatic breast cancer: a case report[J]. Breast J, 2020, 26(6): 1239-1241.

[12] DAVID S, HO G, DAY D, et al. Enhanced toxicity with CDK4/6 inhibitors and palliative radiotherapy: non-consecutive case series and review of the literature[J]. Transl Oncol, 2021, 14(1): 100939.

[13] GONG J, CHO M, YU K W, et al. A single institution experience with palbociclib toxicity requiring dose modifications[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 168(2): 381-387.

[14] OKURA F, SATO Y, MURAKAMI E, et al. A case of interstitial pneumonitis induced by palbociclib[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2020, 47(6): 997-999.

[15] MATHEW N, JOEL A, ANDREWS A G, et al. CDK4/6 inhibitor induced lung injury: a case report and review of literature[J]. Ecancermedicalscience, 2021, 15: 1245.

[16] LEVY OFER M D, PTASHKIN EKATERINA M D, SHECHTMAN YITZHAK M D, et al. Fatal palbociclib-related interstitial pneumonitis[J]. Arch Clin Med Case Rep, 2019, 3(4): 162-166.

[17] ALGWAIZ G, BADRAN A A, ELSHENAWY M A, et al. Ribociclib-induced pneumonitis: a case report[J]. Breast Care（Basel）, 2021, 16(3): 307-311.

[18] RAJENDRAN A, KUNOOR A, PUSHPA RAGAHAVAN R, et al. Ribociclib-associated organising pneumonia[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(12): e245187.

[19] SADOWSKA A M, SPECENIER P, GERMONPRE P, et al. Antineoplastic therapy-induced pulmonary toxicity [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2013, 13(8): 997-1006.

[20] RASCHI E, FUSAROLI M, ARDIZZONI A, et al. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and interstitial lung disease in the FDA adverse event reporting system: a pharmacovigilance assessment[J]. Breast Cancer Res Treat, 2021, 186(1): 219-227.

[21] LEE M Y, YOON S Y, KIM K H, et al. Pulmonary toxicities of molecular targeted antineoplastic agents: a single-center 10-year experience[J]. Korean J Intern Med, 2021, 36(3): 689-698.

[22] 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン2018年版[EB/OL]. [2021-11-18]. https://jbcs.xsrv.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y2-cq-15/.

[23] FLAHERTY K T, LORUSSO P M, DEMICHELE A, et al. Phase Ⅰ, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(2): 568-576.

[24] SANDBERG L, TAAVOLA H, AOKI Y, et al. Risk factor considerations in statistical signal detection: using subgroup disproportionality to uncover risk groups for adverse drug reactions in VigiBase[J]. Drug Saf, 2020, 43(10): 999-1009.

[25] KAUFMAN G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting[J]. Nurs Stand, 2016, 30(50): 53-63.

[26] CONTE P, ASCIERTO P A, PATELLI G, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment[J]. ESMO Open, 2022, 7(2): 100404.

[27] CARR D F, PIRMOHAMED M. Biomarkers of adverse drug reactions[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2018, 243(3): 291-299.
[28] AGUIRRE C, GARCÍA M. Causality assessment in reports on adverse drug reactions. Algorithm of Spanish pharmacovigilance system[J]. Med Clínica Engl Ed, 2016, 147(10): 461-464.
[29] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. CDK4/6抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体2阴性晚期乳腺癌的临床应用共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(4): 405-413.
[30] OMARINI C, THANOPOULOU E, JOHNSTON S R. Pneumonitis and pulmonary fibrosis associated with breast cancer treatments[J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 146(2): 245-258.
[31] SURESH K, NAIDOO J, LIN C T, et al. Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer: benefits and pulmonary toxicities[J]. Chest, 2018, 154(6): 1416-1423.
[32] PUZANOV I, DIAB A, ABDALLAH K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 95.
[33] CORNEJO C M, HAUN P, ENGLISH J 3rd, et al. Immune checkpoint inhibitors and the development of granulomatous reactions[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 81(5): 1165-1175.

(收稿日期:2022-07-05 修回日期:2023-01-13)
(编辑:胡晓霖)

(上接第349页)

[11] 齐冉,杜桂平,刘旭婷,等. 帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期或转移性食管癌的成本-效用分析[J]. 中国药房, 2022, 33(12): 1466-1473.
[12] 石丰豪,金敏,王子婧,等. 卡瑞利珠单抗对比化疗方案二线治疗晚期或转移性食管鳞状细胞癌的成本效用分析[J]. 中国卫生经济, 2021, 40(12): 73-77.
[13] 胡梦雪,高红婷,宁智鹏,等. 帕博利珠单抗单药与化疗二线治疗晚期或转移性食管癌的成本-效果分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(3): 318-323.
[14] ZHENG Z W, LIN J R, ZHU H D, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy vs. chemotherapy alone as first-line treatment in patients with esophageal squamous cell carcinoma and PD-L1 CPS of 10 or more[J]. Front Public Health, 2022, 10: 893387.
[15] 石丰豪,商叶,芮明军,等. R语言survHE程序包在卫生经济学评价中的应用[J]. 中国卫生经济, 2020, 39(9): 9-14.
[16] 张颖,曾小慧,万小敏,等. 阿替利珠单抗治疗转移性非小细胞肺癌的成本效用分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(8): 828-832.
[17] 张凌凌,李晓松,高川川,等. 肺炎克雷伯菌的耐药率与抗菌药物使用频度的相关性研究[J]. 系统医学, 2021, 6(24): 64-68.
[18] 沈苗红,施雪菲,季东翔. 肺癌患者化疗后肺部感染的危险因素分析及其预防措施探讨[J]. 中国现代医生, 2020, 58(24): 100-103.
[19] 何慧英. 肿瘤患者化疗过程中的血压变化及护理对策[J]. 护士进修杂志, 2003, 18(9): 852-853.
[20] 杨柳青,陈映霞,秦叔逵,等. 肿瘤抗血管生成药物致高血压的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(7): 603-607.
[21] 陈琦玲. 特殊类型高血压临床诊治要点专家建议[J]. 中国全科医学, 2020, 23(10): 1202-1228.
[22] 张晓勤. 高血压治疗中ACEI和ARB的应用[J]. 中国实用医药, 2008, 3(31): 150-151.
[23] 张惠芹,张和平.《肿瘤化学治疗新进展》《肿瘤内科临床手册》简介[J]. 实用肿瘤学杂志, 1987, 1(1): 66.
[24] 陈良新,孙鹏,胡中舟. 信迪利单抗联合化疗对晚期非小细胞肺癌肿瘤标志物及免疫功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(8): 1106-1108.
[25] 吴清斌. 信迪利单抗联合TP方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(11): 70-73.
[26] DAI L, CAI X C, MUGAANYI J, et al. Therapeutic effectiveness and safety of sintilimab-dominated triple therapy in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 19711.
[27] 王玉,祝守慧,刘宁,等. 信迪利单抗治疗复发或转移晚期食管癌患者疗效初步观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(22): 1838-1843.

(收稿日期:2022-06-08 修回日期:2023-01-04)
(编辑:胡晓霖)