2018－2023年北京市注射用曲妥珠单抗不良反应统计分析Δ

刘　红[1*]，白　羽[1]，王啸洋[1]，张文思[1]，张本静[2]，张艳华[1#]（1.北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室，北京　100142；2.北京市药品不良反应监测中心，北京　101117）

中图分类号　R969.3；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）21-2663-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.21.15

摘　要　目的　为注射用曲妥珠单抗的临床安全应用提供依据。**方法**　收集北京市2018年6月至2023年5月上报的注射用曲妥珠单抗相关的药品不良反应（ADR）报告，运用SPSS 25.0软件进行统计，分析出现ADR的患者性别、年龄、转归情况、所患癌症种类和ADR发生时间、严重程度、累及器官/系统等，并对患者发热及ADR预后情况进行单因素Logistic回归分析。**结果**　共有195例患者累计318例次ADR纳入研究。女性（87.69%）和60～69岁年龄段（33.85%）患者出现ADR的情况较多；在癌症种类分布上，乳腺癌占据主导位置（86.67%）；从转归情况来看，大多数患者（67.69%）表现出好转，部分患者（27.69%）实现痊愈。68.72%的ADR主要在用药当天出现，95.38%的ADR严重程度为“一般”。出现ADR最多的器官/系统是全身性疾病及给药部位各种反应（40.57%），以寒战（18.87%）和发热（18.24%）最为常见。单因素Logistic回归分析结果显示，发热多出现在用药后1 d内（OR＝5.63，95%CI为2.26～14.02，$P<0.001$）；ADR发生时间≥1 d是ADR预后差的危险因素（OR＝20.08，95%CI为2.45～164.43，$P=0.005$），多表现为骨髓抑制和肝功能异常。粒细胞增多症、心脏呼吸骤停和混合性肝损伤为该药说明书未记录的新的ADR。**结论**　女性和≥60岁患者为注射用曲妥珠单抗ADR的高发人群；寒战和发热是该药最常见的ADR，且多在用药后1 d内出现，但预后较好。在输注该药当天应密切关注患者的体温变化，适时干预；用药后应定期监测患者的血液学指标，关注其是否存在骨髓抑制和肝功能异常。

关键词　注射用曲妥珠单抗；药品不良反应；寒战；发热；预后

Statistical analysis of adverse drug reactions of Trastuzumab for injection from 2018 to 2023 in Beijing

LIU Hong[1], BAI Yu[1], WANG Xiaoyang[1], ZHANG Wensi[1], ZHANG Benjing[2], ZHANG Yanhua[1]（1. Dept. of Pharmacy, Beijing Cancer Hospital & Beijing Institute for Cancer Research/Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education, Beijing 100142, China; 2. Beijing Drug Adverse Event Monitoring Center, Beijing 101117, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide evidence for the safe clinical application of Trastuzumab for injection. **METHODS** Reports of adverse drug reaction (ADR) related to Trastuzumab for injection submitted in Beijing from June 2018 to May 2023 were collected. Statistical analyses were performed using SPSS 25.0 software. The gender and age of patients with ADRs, outcome, types of cancer, and the time of onset, severity, affected organs/systems of ADRs were included for analyses. The univariate Logistic regression analysis was conducted on patient fever and ADR prognosis. **RESULTS** A total of 195 patients with 318 instances of ADRs were included in the study. Women (87.69%) and patients aged 60-69 (33.85%) were more likely to experience ADRs. Breast cancer dominated (86.67%) in terms of cancer types; in terms of outcomes, most patients (67.69%) showed improvement, and some patients (27.69%) achieved full recovery. Overall, 68.72% of ADRs mainly occurred on the day of medication, and 95.38% of ADRs were of “moderate” severity. The most affected organs/systems were general diseases and various reactions at the administration site (40.57%), with chills (18.87%) and fever (18.24%) being the most common. Univariate Logistic regression analysis showed that fever mostly occurred within 1 day of medication (OR＝5.63, 95%CI was 2.26-14.02, $P<0.001$). The time of onset of ADR greater than 1 day was a risk factor for poor ADR prognosis (OR＝20.08, 95%CI was 2.45-164.43, $P=0.005$), mainly manifesting as bone marrow suppression and liver function abnormalities. Neutrophilia, cardiorespiratory arrest, and mixed liver damage were new ADRs not recorded in the drug’s instructions. **CONCLUSION** Women and patients aged ≥60 are high-risk groups for ADRs of Trastuzumab for injection. Chills and fever remain the most common ADRs of this drug, and these symptoms mostly occur within 1 day of medication, which have better prognoses. Close attention should be paid to the patient’s temperature changes on the day of drug infusion, with timely intervention.

Δ **基金项目**　北京市属医院科研培育计划项目（No.PZ2021025）；北京大学肿瘤医院教育教学研究课题（No.2023-JY-09）

＊ **第一作者**　副主任药师。研究方向：药物警戒、医院药学。E-mail：liuhongyj@foxmail.com

＃ **通信作者**　主任药师。研究方向：医院药学。E-mail：zyh8812@163.com

Regular monitoring of the patient's hematological indicators is necessary to detect any bone marrow suppression and liver function abnormalities after medication.

KEYWORDS trastuzumab for injection; adverse drug reaction; chill; fever; prognosis

随着肿瘤治疗领域的发展，新型药物的发掘和应用为肿瘤患者带来了广泛的治疗选择。传统化疗药物对正常细胞具有非特异性作用，常导致严重的药品不良反应（adverse drug reaction，ADR），这一问题促进了针对癌细胞的特异性靶向治疗的发展，为实现癌症治疗的精准化和个体化奠定了基础[1-2]。注射用曲妥珠单抗是全球首个抗人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）的靶向药物，于1998年获得美国FDA批准上市，并于2002年在中国获批上市，其适应证涵盖乳腺癌和胃癌。

任何药物的临床应用都存在ADR风险，这对患者的治疗选择和医生的临床决策具有重要影响。2023年我国国家ADR监测报告显示，严重ADR涉及的化学药品中，报告数量最多的是抗肿瘤药物[3]。ADR的发生会严重影响肿瘤患者的生存质量，增加患者的经济负担。

北京大学肿瘤医院（以下简称"我院"）为一家大型肿瘤专科医院，其乳腺治疗中心于2022年初由之前的单独院区回归到我院本部后，我院本部注射用曲妥珠单抗的使用量增大，出现过敏反应的病例也在增加。我院药剂科在2022－2023年联合临床、日间病房、配液中心前后几次分析查找注射用曲妥珠单抗的过敏原因，没有找到除药品外的其他原因。因此，本研究收集了自2023年5月回查近5年北京市上报的注射用曲妥珠单抗的ADR情况，了解其发生频率、种类及影响因素等，以期为临床安全用药提供具体的数据支持，为肿瘤患者的治疗提供更为精确和安全的指导。

1 材料与方法

1.1 数据收集

本研究基于国家ADR监测系统中北京市上报的2018年6月至2023年5月使用注射用曲妥珠单抗的ADR病例报告共计201例进行统计分析。

1.2 ADR术语集

鉴于不同医疗工作者可能采用不同的医学术语记录病例，致使数据的统一性难以保证，本研究根据国家ADR中心的规定，采用《监管活动医学词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）进行ADR术语的统一和标准化，对收集的ADR数据按照MedDRA的首选术语进行归类，以确保术语的一致性[3-4]。

1.3 严重ADR的判定和ADR的相关性评价

本研究根据2011年原国家卫生部发布的《药品不良反应报告和监测管理办法》[5]，判定严重ADR情况包括以下损害情形之一：（1）导致死亡；（2）危及生命；（3）致癌、致畸、致出生缺陷；（4）导致显著或者永久的人体伤残或者器官功能损伤；（5）导致住院或者住院时间延长；（6）导致其他重要医学事件，如不进行治疗可能出现上述所列情况者。

ADR的相关性评价标准参照国家药监局药品审评中心发布的《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则（试行）》，将ADR的相关性分为肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关和无关[6]。本研究只纳入相关性评价判定为肯定有关、很可能有关及可能有关的ADR报告。

1.4 统计分析

本研究采用描述性统计方法，分析了患者性别、年龄、转归情况、所患癌症种类、ADR发生时间、ADR严重程度以及既往过敏史等因素。采用SPSS 25.0软件进行差异性统计分析，对患者发热及ADR预后情况进行单因素Logistic回归分析——以发热作为因变量，患者的性别、年龄、转归情况、所患癌症种类、ADR发生时间、ADR严重程度以及既往过敏史作为自变量；以ADR预后情况作为因变量（患者转归评判以ADR好转或痊愈为预后好，ADR未好转或有后遗症为预后差），以患者的性别、年龄、所患癌症种类、ADR发生时间、ADR严重程度以及既往过敏史作为自变量。报告结果包括比值比（odds ratio，OR）、95%置信区间（confidence interval，CI）和P值。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者基本信息

本研究共收集了201例接受注射用曲妥珠单抗治疗的患者数据；排除3例癌种不明、2例预后不详及1例年龄不详的病例，最终纳入195例患者数据进行统计分析。在性别分布方面，女性患者占据了绝大多数（87.69%）；在年龄层面，60～69岁年龄段的患者所占比例最高（33.85%）。从转归情况来看，大多数患者（67.69%）表现出好转，部分患者（27.69%）实现痊愈，其余患者未见明显改善或出现后遗症。在癌症种类分布上，乳腺癌占据主导位置，其比例高达86.67%。另外，68.72%的ADR主要在用药当天出现，95.38%的ADR严重程度为"一般"。具体数据见表1。

2.2 ADR累及的器官/系统

在195例接受注射用曲妥珠单抗治疗的患者中，共记录到318例次ADR。这些ADR主要涉及全身性疾病及给药部位各种反应，共计129例次（40.57%）。在这些反应中，最常见的临床表现为寒战和发热，分别被记录了60例次（18.87%）和58例次（18.24%），其中29例次为发热伴寒战。此外，胃肠系统疾病、各类检查异常和免疫系统疾病的发生也相对较为常见。通过与说明书中

表1　患者一般情况

项目	例数(构成比/%)	项目	例数(构成比/%)
性别		癌症种类	
男性	24(12.31)	乳腺癌	169(86.67)
女性	171(87.69)	胃癌	18(9.23)
年龄		其他	8(4.10)
<40岁	10(5.13)	发生时间	
40～49岁	36(18.46)	<1 d	134(68.72)
50～59岁	63(32.31)	1～7 d	32(16.41)
60～69岁	66(33.85)	>7 d	29(14.87)
≥70岁	20(10.26)	严重程度	
转归		一般	186(95.38)
好转	132(67.69)	严重	9(4.62)
痊愈	54(27.69)	既往过敏史	
未好转	8(4.10)	有	6(3.08)
有后遗症	1(0.51)	无	189(96.92)

的ADR比较，可知粒细胞增多症、心脏呼吸骤停和混合性肝损伤属于新的ADR。注射用曲妥珠单抗ADR累及的器官/系统数据见表2。

表2　注射用曲妥珠单抗ADR累及的器官/系统及其主要临床表现

累及器官/系统	例次数	构成比/%	主要临床表现(例次数)
全身性疾病及给药部位各种反应	129	40.57	寒战(60)、发热(58)、寒热不耐受(7)、乏力(2)、感到寒冷(2)
胃肠系统疾病	40	12.58	呕吐(12)、恶心(10)、腹泻(10)、腹痛(4)、口腔溃疡(2)、反流(1)、口腔疱疹(1)
各类检查	36	11.32	白细胞计数降低(9)、血压升高(8)、中性粒细胞计数降低(7)、转氨酶升高(3)、血小板计数降低(3)、隐血阳性(1)、血胆红素升高(1)、血红蛋白降低(1)、血氧饱和度降低(1)、血压降低(1)、左室射血分数降低(1)
免疫系统疾病	33	10.38	IRR(21)、超敏反应(8)、过敏性休克(4)
血液和淋巴管类疾病	19	5.97	骨髓抑制(9)、贫血(5)、粒细胞缺乏症(3)、粒细胞增多症[a](1)、白细胞疾病(1)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	15	4.72	呼吸困难(4)、间质性肺疾病(3)、咽部疾病(2)、胸部不适(2)、肺损伤(1)、咳嗽(1)、窒息(1)、发绀(1)
各类神经系统疾病	14	4.40	抽动(4)、头痛(3)、头晕(2)、感觉减退(1)、意识丧失(1)、血肌酐升高(1)、牙关紧闭(1)、震颤(1)
心脏器官疾病	12	3.77	心悸(5)、心力衰竭(2)、心脏呼吸骤停[a](1)、室上性心动过速(1)、心律失常(1)、心动过速(1)、心室衰竭(1)
皮肤及皮下组织疾病	11	3.46	皮疹(4)、多汗(3)、瘙痒(2)、红斑(1)、过敏性皮炎(1)
肝胆系统疾病	5	1.57	肝功能异常(3)、混合性肝损伤[a](1)、肝损伤(1)
其他器官/系统疾病	4	1.26	结膜充血(1)、耳部不适(1)、背痛(1)、尿失禁(1)

a：说明书未记载的ADR；IRR：输注相关反应（infusion-related reactions）。

2.3　发热人群ADR相关因素分析

本研究对出现发热的58例患者进行ADR相关因素分析。由单因素Logistic回归分析结果可知，发热与ADR发生时间存在显著相关性，该症状主要出现在使用注射用曲妥珠单抗治疗1 d内（OR＝5.63，95%CI为2.26～14.02，P<0.001）。具体分析结果见表3。

2.4　影响ADR预后的相关因素分析

本研究中有186例患者预后好、9例患者预后差。单因素Logistic回归分析结果显示，ADR发生时间≥1 d是ADR预后差的危险因素（OR＝20.08，95%CI为2.45～164.43，P＝0.005）。具体分析结果见表4。

表3　注射用曲妥珠单抗导致发热的单因素分析结果

因素	OR(95%CI)	P	因素	OR(95%CI)	P
性别			发生时间/d		
女性	参照组		≥1	参照组	
男性	0.60(0.21～1.70)	0.338	<1	5.63(2.26～14.02)	<0.001
年龄	0.99(0.96～1.01)	0.321	严重程度		
转归			一般	参照组	
好转或痊愈	参照组		严重	0.29(0.04～2.38)	0.249
未好转或有后遗症	0.29(0.04～2.38)	0.249	既往过敏史		
癌症种类			否	参照组	
乳腺癌	参照组		是	1.22(0.22～6.84)	0.823
非乳腺癌	0.40(0.13～1.21)	0.105			

表4　影响注射用曲妥珠单抗ADR预后的单因素分析结果

因素	OR(95%CI)	P
性别		
女性	参照组	
男性	2.13(0.42～10.91)	0.364
年龄	1.03(0.97～1.10)	0.334
癌种		
乳腺癌	参照组	
非乳腺癌	1.93(0.38～9.83)	0.429
发生时间/d		
<1	参照组	
≥1	20.08(2.45～164.43)	0.005
严重程度		
一般	参照组	
严重	2.78(0.31～25.01)	0.361
既往过敏史		
否	参照组	
是	4.52(0.47～43.40)	0.191

3　讨论

注射用曲妥珠单抗作为全球首个针对HER2的靶向药物，在肿瘤精准治疗中扮演着至关重要的角色。然而，其在临床应用中也伴随着一定的ADR发生风险。本研究通过对使用注射用曲妥珠单抗后出现ADR的195例患者进行回顾性分析，初步探讨了这些ADR的特征及其影响因素。

3.1　出现ADR病例的人口学特征

本研究结果显示，使用注射用曲妥珠单抗的女性患者出现ADR的占比较高。这主要是因为注射用曲妥珠单抗最初的批准适应证为乳腺癌，而女性是乳腺癌的高发群体。随着该药的治疗范围扩大至胃癌、食管癌等实体瘤[7－8]，其在男性患者中的应用逐渐增加，出现ADR的男女比例也会发生显著变化。

本研究结果还显示，有44.11%使用注射用曲妥珠单抗的患者年龄≥60岁。这是因为老年人是肿瘤的高发人群，且随着年龄增长，其器官功能尤其是肝肾功能逐渐衰退，可能导致抗肿瘤药物的药代动力学改变，从而增加ADR的发生风险[9－10]。

3.2　发热ADR的影响因素及处理

在318例次注射用曲妥珠单抗所致ADR中，最常见的ADR为寒战和发热，占比分别为18.87%和18.24%。

本研究分别对寒战和发热进行了统计分析，结果显示发热与ADR发生时间存在显著关联，而寒战未表现出统计学意义，因此后者结果未在文中呈现。一项关于曲妥珠单抗作为一线药物治疗HER2过表达转移性乳腺癌的研究显示，约22%的患者在治疗过程中会出现发热[11]。本研究通过单因素Logistic回归分析表明，ADR发生时间与发热之间存在一定的相关性，多数发热症状在用药后1 d内出现。有研究发现，发热一般在初次给予曲妥珠单抗后发生，这主要是由于肿瘤释放的细胞因子和肿瘤微环境中效应细胞的积聚所引起的急性期反应导致了发热[12－13]。因此，在首次输注注射用曲妥珠单抗后，应特别注意患者当天的体温变化。对于轻微发热患者，一般建议休息和多饮水；对于高烧患者，则需给予退热药物治疗并密切监测其体温[14]。

3.3 IRR及其处理

由于单克隆抗体是一种非内源性蛋白[15]，使用注射用曲妥珠单抗时常发生IRR。输注单克隆抗体后的急性反应可以由各种机制引起，包括对单克隆抗体的急性过敏及类过敏反应、血清病、肿瘤溶解综合征和细胞因子释放综合征[16]。临床上很难将IRR与超敏反应相区分。本研究中共有21例患者出现IRR，以寒战、发热表现为主，其中寒战15例、发热11例，其他还伴有胸闷、恶心、血压升高、心跳加速、呼吸急促、头痛、肌肉酸痛等症状。暂停用药后，给予患者地塞米松和/或苯海拉明进行抗过敏治疗大多能缓解症状，其中有11例（52.4%）患者明确顺利完成了剩余注射用曲妥珠单抗的输注。需要注意的是，21例患者中有2例出现IRR是在使用地塞米松和/或苯海拉明预处理后发生的，文献[17]也提示采用预处理方式不能有效避免IRR的发生，但由于本研究相关病例数较少，采取预处理方式减少IRR发生风险的效果还有待进一步考察。因此，在临床使用注射用曲妥珠单抗的过程中，尤其是患者首次使用剂量加倍时，应注意监测是否有IRR的发生，一旦发生IRR应中断静脉输注，待相关症状减轻后才可恢复输注给药。依据我院的临床实践和现有文献[16,18－19]支持，再次给药时减慢滴速、延长输注时间也可减少注射用曲妥珠单抗IRR的发生。

3.4 严重和新的ADR

本研究中有9例严重ADR病例，其中4例发生过敏性休克，分别伴随腹泻、腹痛、恶心、呕吐等消化道症状和呼吸困难、室上性早搏、室上性心动过速和房室传导阻滞、尿失禁；3例出现严重心脏相关疾病，其中2例为心力衰竭，1例为心搏骤停、反复室性心动过速、心室颤动；另2例分别为中性粒细胞缺乏伴发热、胆汁淤积性肝损伤。其中过敏性休克及中性粒细胞缺乏伴发热病例在停药后均已好转；而发生严重心脏相关疾病的病例中，1例转入重症监护病房，1例需要服用抗心衰药物，1例在服用利尿剂4 d后好转；1例胆汁淤积性肝损伤患者的肝功能指标未恢复至正常值，这可能是因为药物分布容积大、半衰期较长导致肝功能恢复周期长所致[20]。因此，在使用注射用曲妥珠单抗时，应注意对心功能和肝功能损伤的患者进行定期监测[21－22]，尤其是监测其心电图及心肌酶的变化。另外，有高血压、冠状动脉疾病、充血性心力衰竭等心脏高风险的患者应谨慎使用注射用曲妥珠单抗[23]。同时，按照其药品说明书规定，患者应尽量避免在停用注射用曲妥珠单抗后7个月内接受蒽环类药物治疗。

本研究中有3例新的ADR报告，分别为粒细胞增多症、心脏呼吸骤停和混合性肝损伤。这3例报告中均无合并用药情况。笔者查阅文献未见相关报道，提示在后续的治疗过程中应关注此类ADR的发生情况。

3.5 ADR预后及影响因素

本研究发现，在使用注射用曲妥珠单抗1 d内发生的ADR通常预后较好，而超过1 d后发生的ADR则预后较差。其可能的原因是用药后1 d内报告的ADR多表现为发热、寒战、胃肠道反应及过敏反应等，这些临床表现易于察觉并能被医护人员及时发现和干预，从而提高了预后效果。相比之下，用药1 d后出现的ADR主要表现为骨髓抑制和肝功能异常等，这类反应需要依赖血液学检查等辅助诊断手段，且即使进行干预后也不会立即显现疗效，导致预后相对较差。

综上所述，本研究对北京市上报的195例使用注射用曲妥珠单抗后出现ADR的患者进行回顾性分析后发现：女性和≥60岁的患者为该药ADR高发人群；出现ADR最多的器官/系统是全身性疾病及给药部位各种反应，以寒战和发热最为常见，且这些症状多在用药后1 d内出现；用药后1 d内出现的ADR预后较好。因此，在输注该药当天应密切关注患者的体温变化，适时干预；用药后需定期监测患者的血液学指标，关注其是否存在骨髓抑制和肝功能异常，从而促进临床安全用药。

参考文献

[1] ZHONG L，LI Y S，XIONG L，et al. Small molecules in targeted cancer therapy：advances，challenges，and future perspectives[J]. Signal Transduct Target Ther，2021，6（1）：201.

[2] MIN H Y，LEE H Y. Molecular targeted therapy for anticancer treatment[J]. Exp Mol Med，2022，54（10）：1670-1694.

[3] 国家药品不良反应监测中心.国家药品不良反应监测年度报告：2023年[EB/OL].（2024-03-27）[2024-08-12]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_sjbg/202403/t20240326_50614.html.
National Adverse Drug Reaction Monitoring Center. Annual report of national adverse drug reaction monitoring：2023[EB/OL].（2024-03-27）[2024-08-12]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_sjbg/202403/t20240326_50614.html.

[4] Anna C Zhao-Wong，朱丽琳. 监管活动医学词典术语集简介与应用[J]. 中国药物警戒，2022，19（1）：74-78.
ZHAO-WONG A C，ZHU L L. An introduction to the

Medical Dictionary For Regulatory Activities and its use [J]. Chin J Pharmacovigil,2022,19(1):74-78.
[5] 中华人民共和国卫生部.药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL].(2011-05-04)[2024-08-12]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_2004739.htm.
National Health Commission of the PRC. Management measures for adverse drug reaction reporting and monitoring[EB/OL]. (2011-05-04) [2024-08-12]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_2004739.htm.
[6] 国家药品监督管理局药品审评中心.药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则:试行[EB/OL].(2024-06-07)[2024-08-12]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0a5ae4924881321c07cce100e99f2a5c.
National Medical Products Administration Drug Evaluation Center. Technical guidelines for adverse event correlation evaluation in drug clinical trials:trial[EB/OL].(2024-06-07)[2024-08-12]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0a5ae4924881321c07cce100e99f2a5c.
[7] 谢伟,印慨.人表皮生长因子受体2阳性胃癌靶向治疗的研究进展[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2023,30(4):344-351.
XIE W,YIN K. Research progress of targeted therapy for human epidermal growth factor receptor 2 positive gastric cancer[J]. Chin J Cancer Biother,2023,30(4):344-351.
[8] 陈智翔.曲妥珠单抗对HER2阳性晚期食管癌患者的疗效观察[J].智慧健康,2022,8(4):123-126.
CHEN Z X. Efficacy of trastuzumab in patients with HER2 positive advanced esophageal cancer[J]. Smart Healthc,2022,8(4):123-126.
[9] 周洁,车啸天.曲妥珠单抗不良反应的特点及规律[J].山西医药杂志,2021,50(2):196-198.
ZHOU J,CHE X T. Characteristics and regularities of adverse reactions of anti-tumor targeted drug trastuzumab [J]. Shanxi Med J,2021,50(2):196-198.
[10] 吴海伟,白羽,刘红,等.我院273例抗肿瘤药物不良反应报告分析[J].中国医药导报,2017,14(14):126-130.
WU H W,BAI Y,LIU H,et al. Clinical analysis of 273 adverse drug reaction reports of antineoplastics in our hospital[J]. China Med Her,2017,14(14):126-130.
[11] VOGEL C L. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol,2002,20(3):719-726.
[12] WING M. Monoclonal antibody first dose cytokine release syndromes-mechanisms and prediction[J]. J Immunotoxicol,2008,5(1):11-15.
[13] TABUCHI Y,TSUJIMOTO M,YAMAMOTO K,et al. Risk factors for infusion reactions in patients with breast cancer administered trastuzumab therapy[J]. Biol Pharm Bull,2023,46(7):964-968.
[14] 金小于.乳腺癌患者应用曲妥珠单抗治疗的临床疗效与护理[J].当代临床医刊,2018,31(3):3899-3900.
JIN X Y. Clinical efficacy and nursing care of breast cancer patients treated with trastuzumab[J]. Med J Present Clin,2018,31(3):3899-3900.
[15] 罗世书,屈杰,周楠,等.289例单克隆抗体抗肿瘤药品不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2023,20(4):444-448.
LUO S S,QU J,ZHOU N,et al. 289 cases of adverse drug reactions associated with monoclonal antibody antitumor drugs[J]. Chin J Pharmacovigil,2023,20(4):444-448.
[16] 刘小林,符一岚,朱秋燕,等.曲妥珠单抗致不良反应分析[J].药学与临床研究,2017,25(1):63-66.
LIU X L,FU Y L,ZHU Q Y,et al. Clinical analysis of adverse effects induced by trastuzumab[J]. Pharm Clin Res,2017,25(1):63-66.
[17] 胡康,孙素红,程晓明,等.曲妥珠单抗致罕见过敏性反应一例并文献复习[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2018,25(5):543-544.
HU K,SUN S H,CHENG X M,et al. A case of trastuzumab for rare allergic reaction and literature review[J]. Chin J Cancer Biother,2018,25(5):543-544.
[18] 王聪,杨美凤,赵倩馨,等.曲妥珠单抗致严重性过敏性反应一例[J].临床外科杂志,2023,31(6):600.
WANG C,YANG M F,ZHAO Q X,et al. A case of severe allergic reaction caused by trastuzumab[J]. J Clin Surg,2023,31(6):600.
[19] 毕亮亮,韩若凌,焦子义.曲妥珠单抗相关不良反应的监测及防治研究进展[J].医学研究与教育,2020,37(3):32-38.
BI L L,HAN R L,JIAO Z Y. Advances on monitoring prophylaxis and treatment trastuzumab related adverse reactions[J]. Med Res Educ,2020,37(3):32-38.
[20] 解染,赵楠,崔一民.1例曲妥珠单抗致肝毒性的病例报告及药物不良反应分析[J].中国临床药理学杂志,2017,33(10):936-938.
XIE R,ZHAO N,CUI Y M. Trastuzumab-induced hepatotoxicity and analysis of adverse drug reaction:a case report[J]. Chin J Clin Pharmacol,2017,33(10):936-938.
[21] 李亚佳,刘玲艳,杨平雄,等.曲妥珠单抗对乳腺癌患者肝毒性和胃肠道不良反应的Meta分析[J].云南医药,2023,44(4):58-65.
LI Y J,LIU L Y,YANG P X,et al. Meta-analysis of hepatic toxicity and gastrointestinal adverse reactions in breast cancer patients treated with trastuzumab[J]. Med Pharm Yunnan,2023,44(4):58-65.
[22] 曾慧,唐雪苗.曲妥珠单抗在乳腺癌患者治疗中的心脏毒性[J].实用医学杂志,2017,33(12):2056-2058.
ZENG H,TANG X M. Cardiac toxicity of trastuzumab in the treatment of breast cancer patients[J]. J Pract Med,2017,33(12):2056-2058.
[23] 徐翠玉.曲妥珠单抗在乳腺癌患者治疗中的心脏毒性分析[J].世界复合医学,2020,6(7):164-166.
XU C Y. Cardiotoxicity analysis of trastuzumab in breast cancer patients[J]. World J Complex Med,2020,6(7):164-166.

(收稿日期:2024-04-15 修回日期:2024-10-21)
(编辑:胡晓霖)