

帕唑帕尼治疗肿瘤疾病所致高血压和肝毒性的 Meta 分析

王 芳, 杨 杰, 黄 芪

[摘要] **目的** 系统评价帕唑帕尼治疗肿瘤时的高血压和肝毒性风险。**方法** 计算机检索 Pubmed、Cochrane database、Embase 和 Web of sciences 等相关数据库, 收集帕唑帕尼治疗肿瘤的临床随机对照研究, 纳入不良反应描述了高血压或肝毒性, 如谷丙转氨酶(ALT)或谷草转氨酶(AST)升高的相关研究。**结果** 共纳入 8 项 RCT, 其中 6 项为帕唑帕尼单用与安慰剂对照, 1 项为帕唑帕尼单用与紫杉醇对照, 另 1 项为帕唑帕尼联用紫杉醇与单用紫杉醇比较。结果显示, 帕唑帕尼组高血压和肝毒性的发生率都显著高于对照组。其中所有级别和严重级别的高血压发生率 RR 值和 95% CI 分别为 3.30(2.16~5.03, $P < 0.01$) 和 4.35(3.42~5.53, $P < 0.01$); 所有级别和严重级别 ALT 升高发生率 RR 值和 95% CI 分别为 3.56(1.76~7.19, $P < 0.01$) 和 9.97(5.49~18.10, $P < 0.01$); 所有级别和严重级别 AST 升高发生率 RR 值和 95% CI 为 4.17(2.48~7.00, $P < 0.01$) 和 16.66(5.31~52.32, $P < 0.01$)。**结论** 在使用帕唑帕尼治疗肿瘤疾病时, 较易产生高血压和肝毒性, 在治疗期间时应密切监测血压和肝功能, 必要时调整剂量或暂停给药。

[关键词] 帕唑帕尼; 不良反应; 高血压; 肝毒性; meta 分析

中图分类号 R 979.1 **文献标识码** A

文章编号 1004-0188(2018)12-1257-03 **doi:**10.3969/j.issn.1004-0188.2018.12.046

帕唑帕尼(pazopanib)也称为培唑帕尼, 靶向作用于血管内皮生长因子受体(VEGFR), 通过抑制对肿瘤供血的新血管生成而起到抗肿瘤作用^[1]。分别于 2009 年 10 月和 2010 年 6 月相获得美国和欧盟批准上市, 主要用于肾细胞癌(RCC)、软组织肉瘤等癌症的治疗^[1-3]。而我国食品药品监督管理局药品评审中心(CFDA)于 2017 年 3 月批准培唑帕尼在中国上市, 用于晚期 RCC 的一线治疗。除原研药以外, 从 CFDA 可以查询到, 目前有包括扬子江药业在内的 7 家药厂共计 14 个受理品种, 可见该药市场前景广阔。在良好疗效的同时, 药物治疗引起的副作用也值得关注。据报道, 帕唑帕尼常因不良反应停药, 除常见胃肠道不良反应外, 高血压和肝毒性也是常见不良反应^[4], 因此, 笔者对帕唑帕尼治疗肿瘤时所致肝毒性和高血压进行系统分析, 旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索 Pubmed、Web of sciences、Embase 和 Cochrane 数据库, 检索截止时间为 2018 年 5 月, 以“pazopanib”、“randomized controlled trials”为检索词组合检索。因帕唑帕尼 2017 年才批准在中国上市, 尚未有 RCT, 故本研究未纳入中文数据库。在筛选过程中, 对相关性高的综述性文献的参考文献也进行筛选和检索。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准: (1) 研究对象为使用帕唑帕尼治疗肿瘤后发生肝毒性和高血压的相关研究, 肝毒性以谷丙转氨酶(ALT)或谷草转氨酶(AST)的升高为指标; (2) 研究设计为人体随机对

照试验(RCT); (3) 试验组为帕唑帕尼单用或与其他药物联用, 对照组为安慰剂或其他化疗药。排除标准: 没有相关不良反应结局指标的临床研究; 仅纳入有全文报道的相关研究, 排除无法获取全文的会议摘要。

1.3 评价指标 结局指标包括所有级别和严重级别的 ALT 和 AST 升高以及高血压的发生。不良反应严重级别按常见不良反应事件评价标准(CTCAE)进行评价^[5]。其中所有级别不良反应包括 1~5 级, 而严重级别不良反应为 ≥ 3 级的不良反应。

1.4 数据提取与质量评价 对于符合纳入标准的研究, 将提取以下数据: 主要研究者的姓名、发表年份、临床试验阶段、肿瘤类别、对照组和试验组患者例数以及不良事件, 其中有试验名称的以实验名称列表, 无试验名称的以作者+年份列表。按照 Cochrane 系统评价手册中 RCT 的质量评价标准, 对纳入的文献进行方法学质量评价, 包括随机方法、分配隐藏、盲法及失访等。由 2 名评价员独立进行资料提取、文献评价并交叉核对, 遇到分歧通过讨论解决。

1.5 统计学方法 数据分析采用 Cochrane 推荐的 Revman 软件, 计算相关指标的 RR 值和 95% 置信区间; 采用 Cochrane 评价手册推荐的 Q 检验来检验各指标的异质性; 采用随机效应模型进行分析^[6], $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 根据设定的检索词, Pubmed 检索出 106 篇, Web of Science 检索出 184 篇, Embase 检索出 471 篇, Cochrane 检索出 2 篇, 共计

作者单位: 610017 成都, 西宁联勤保障中心成都药材仓库供应站

763 篇,去掉重复后得到相关研究 566 篇。根据纳入标准和排除标准,最终纳入 8 项 RCT(表 1)^[7-14]。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 高血压

纳入的 8 项研究均报道了帕唑帕尼治疗后发生高血压的情况,分析结果显示,无论是所有级别还是严重级别,帕唑帕尼组高血压的发生率均显著高于对照组。其中所有级别高血压发生率 RR 值和 $95\%CI$ 为 3.30 (2.16~5.03, $P < 0.01$);严重级别高血压发生率 RR 值和 $95\%CI$ 为 4.35 (3.42~5.53, $P < 0.01$)。

2.2.2 肝毒性

(1)对 ALT 的影响:有 7 项纳入的研究报道了帕唑帕尼治疗肿瘤后引起所有级别 ALT 升高的情况,其中 6 项还报道了严重级别 ALT 升高情况^[7-10,12-14]。合并后的结果显示,所有级别 ALT 升高发生率帕唑帕尼组明显高于对照组, RR 值和 $95\%CI$ 为 3.56 (1.76~7.19, $P < 0.01$);严重级别转氨酶升高发生率帕唑帕尼组亦明显高于对照组, RR 值和 $95\%CI$ 为 9.97 (5.49~18.10, $P < 0.01$)。(2)对 AST 的影响:有 5 项纳入的研究报道了帕唑帕尼治疗后 AST 升高的情况^[8-10,13-14]。结果与 ALT 升高发生率类似,无论所有级别还是严重级别 AST 升高发生率,帕唑帕尼组均高于对照组。其中所有级别 AST 升高发生率 RR 值和 $95\%CI$ 为 4.17 (2.48~7.00, $P < 0.01$);严重级别转氨酶升高发生率 RR 值和 $95\%CI$ 为 16.66 (5.31~52.32, $P < 0.01$)。

3 讨论

本研究结果显示,帕唑帕尼组高血压的发生率显著高于对照组,分析原因可能为:VEGF 表达于肾上皮细胞,可刺激产生 NO,而帕唑帕尼通过作用于 VEGF 受体,抑制 VEGF 的表达,从而减少 NO 的形成,导致高血压的发生^[15]。本研究选择 ALT 和 AST 的升高为指标考察肝毒性,结果显示,与对照组相比,帕唑帕尼在所有级别和严重级别的 ALT 和 AST 升高发生率均明显高于对照组。分析原因可能是帕

唑帕尼等 VEGF 受体抑制剂主要通过肝脏代谢,可能因氧化应激等途径抑制其他信号通路,从而导致肝毒性等不良反应的发生^[16]。提示对于正在接受帕唑帕尼治疗的患者,需要对肝脏功能和血压进行监测和评估。

对于使用帕唑帕尼治疗肿瘤产生的严重级别肝毒性,可以通过降低给药剂量、暂时停止给药或者服用保肝药予以预防。而对于使用帕唑帕尼治疗肿瘤所诱发的高血压,前期可以通过调整饮食结构,限制钠盐的摄入控制;如仍无法控制血压在正常水平,可通过评估后使用降压药,但应注意是否与帕唑帕尼有药物相互作用。

综上所述,帕唑帕尼治疗肿瘤时,较易产生高血压和肝毒性,在治疗期间时应密切监测血压和肝功能,必要时调整剂量或暂停给药,或在综合评估条件允许的前提下联用保肝药或降压药。

【参考文献】

- [1] Frampton JE. Pazopanib: a review in advanced renal cell carcinoma [J]. Target Oncol, 2017, 12(4):543-554
- [2] Escudier B, Albiges L. Pazopanib for the treatment of advanced renal cell cancer [J]. Expert Opinion on Orphan Drugs, 2014, 2 (6):605-616
- [3] Cranmer LD, Loggers ET, Pollack SM. Pazopanib in the management of advanced soft tissue sarcomas [J]. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2016, 12: 941-955.
- [4] Zivi A, Cerbone L, Recine F, et al. Safety and tolerability of pazopanib in the treatment of renal cell carcinoma [J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2012, 11(5):851-859.
- [5] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3):176-181.
- [6] Huedo-Medina TB, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, et al. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I^2 index [J]. Psychol Methods, 2006, 11(2):193-206.
- [7] Jones RJ, Hussain SA, Protheroe AS, et al. Randomized phase study investigating pazopanib versus weekly paclitaxel in relapsed or progressive urothelial cancer [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(16):1770-1777.

表 1 纳入研究的基本情况

作者及年份	研究类型	肿瘤类型	干预组	对照组	不良反应
Jones, 2017 ^[7]	Ⅱ期, RCT	尿路上皮癌	帕唑帕尼 800 mg/d (n=66)	紫杉醇(n=65)	1, 2
PALETTE, 2017 ^[8]	Ⅲ期, RCT	转移性软组织肉瘤	帕唑帕尼 800 mg/d (n=239)	安慰剂(n=123)	1, 2, 3
KCSC, 2018 ^[9]	Ⅱ期, RCT	小细胞型肺癌	帕唑帕尼 800 mg/d (n=48)	安慰剂(n=47)	1, 2, 3
Sternberg, 2010 ^[10]	Ⅲ期, RCT	肾细胞癌	帕唑帕尼 800 mg/d (n=290)	安慰剂(n=145)	1, 2, 3
MITO 2015 ^[11]	Ⅱ期, RCT	卵巢癌	帕唑帕尼 800 mg/d+紫杉醇(n=37)	紫杉醇(n=36)	1, 2, 3
EORTC, 2015 ^[12]	Ⅲ期, RCT	非小细胞肺癌	帕唑帕尼 800 mg/d (n=50)	安慰剂(n=52)	1
Motzer, 2017 ^[13]	Ⅲ期, RCT	肾细胞癌	帕唑帕尼 600 mg/d (n=568)	安慰剂(n=558)	1, 2, 3
Bios, 2014 ^[14]	Ⅲ期, RCT	卵巢癌	帕唑帕尼 800 mg/d (n=472)	安慰剂(n=468)	1, 2, 3

注: 不良反应分类: 1. 高血压; 2. ALT 升高; 3. AST 升高

- [8] van der Graaf WTA, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9829):1879-1886.
- [9] Sun JM, Lee KH, Kim BS, et al. Pazopanib maintenance after first-line etoposide and platinum chemotherapy in patients with extensive disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled Phase study (KCSG-LU12-07) [J]. *British Journal of Cancer*, 2018, 118(5):648-653.
- [10] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase trial [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(6):1061-1068.
- [11] Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncology*, 2015, 16(5):561-568.
- [12] O'Brien MER, Gaafar R, Hasan B, et al. Maintenance pazopanib versus placebo in Non-Small Cell Lung Cancer patients non-progressive after first line chemotherapy: a double blind randomised phase study of the lung cancer group, EORTC 08092 (EudraCT: 2010-018566-23, NCT01208064) [J]. *European Journal of Cancer*, 2015, 51(12):1511-1528.
- [13] Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized phase trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(35):3916-3923.
- [14] du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(30):3374-3382.
- [15] Tinning AR, Bengtson C, Jensen NV, et al. Pazopanib-induced hypertension in patients with renal cell carcinoma is associated with low urine excretion of NO metabolites [J]. *Hypertension*, 2018, 71(3):473-480.
- [16] Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2017, 53:120-127.

(收稿日期:2018-08-03)

个体化心理干预对尘肺病患者心理痛苦的影响

黄 春, 刘福苗

[摘要] **目的** 探讨个性化心理干预对尘肺病患者心理痛苦的影响。**方法** 以医院长期住院的尘肺病患者 63 例为研究对象,按照收治的时间段不同分为常规组(28 例)与观察组(35 例),观察组予以个性化心理干预护理,常规组予以常规住院护理,直至患者出院。比较两组干预前及出院后 6 个月心理痛苦情况及生理健康状况。**结果** 出院后 6 个月,观察组的痛苦尺度显著低于干预前($P < 0.05$),且显著低于常规组($P < 0.05$);出院后 6 个月两组抑郁、焦虑评分较干预前显著下降,且观察组评分显著低于常规组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);出院后 6 个月,两组生理健康较干预前显著升高($P < 0.05$);但组间比较无统计学差异($P > 0.05$);两组心理健康较干预前显著升高($P < 0.05$),且观察组评分显著高于常规组($P < 0.05$)。**结论** 个性化心理干预是促进尘肺病患者心理健康的重要措施,能显著减轻患者心理痛苦,促进心理健康恢复。

[关键词] 尘肺;生活质量;个性化;心理干预;心理痛苦

中图分类号 R 135 **文献标识码** A

文章编号 1004-0188(2018)12-1259-03 **doi**:10.3969/j.issn.1004-0188.2018.12.047

尘肺是在职业活动或生活环境中,因长期吸入大量生产性粉尘,导致肺组织弥漫性慢性纤维化引起的以肺部病变为主的全身性疾病^[1],不仅严重危害患者精神及躯体健康,还给家庭、社会、经济发展带来沉重的负担,已成为严重的公共卫生问题。国内研究表明^[2-3],患者在遭受疾病折磨的同时,其照顾者亦承担着来自疾病的重担,照顾者的抑郁症状与患者呼吸困难程度,都是影响患者心理健康的关键因素。因此,对尘肺病患者予以心理干预护理是很

有必要的。但不同患者存在不同的心理需求和特征,本研究通过对患者开展个性化心理干预护理,取得显著效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料 收集医院 2014 年 7 月~2017 年 5 月收治的尘肺病患者 63 例为研究对象,纳入标准:(1)符合 GBZ 70-2002《尘肺病诊断标准》^[4],分期>I 期;(2)有接尘史;(3)神志清楚,能清楚回答并理解问题。排除标准:(1)合并其他肺部疾病,如肺癌、自身免疫性疾病等疾病;(2)既往精神疾病史或心理

作者单位:404000 重庆,重庆三峡中心医院呼吸内科

通信作者:刘福苗, E-mail: 93062862@qq.com