

· 临床研究 ·

酪氨酸激酶抑制剂 150 例不良反应的特点及其相关因素

黄亮, 梁茂本

南京医科大学附属淮安第一医院药学部, 江苏 淮安 223300

摘要: **目的** 探讨酪氨酸激酶抑制剂(TKI)不良反应(ADR)的特点及其相关因素,为临床合理用药提供参考。**方法** 利用“维普医药信息镜像系统”、“万方数据医药信息镜像系统”和“中国医院数字图书馆”,以“伊马替尼”、“吉非替尼”、“达沙替尼”、“舒尼替尼”、“索拉非尼”和“阿帕替尼”为标题,或利用“外文医学信息资源检索平台(FMRS)”,以“imatinib”、“gefitinib”、“dasatinib”、“sunitinib”、“sorafenib”和“apatinib”为标题进行全面检索,对国内外公开报道的 TKI 所致 ADR 150 例进行统计分析。**结果** 150 例 ADR 患者中男性 91 例(60.67%),女性 59 例(39.33%);其中伊马替尼占比最高 61 例(40.67%)。TKI 临床 ADR 主要表现为对皮肤及附件损害、呼吸系统损害、消化系统损害、心血管系统损害和全身性损伤等。**结论** TKI 在临床广泛应用,临床应用应高度重视其 ADR,以确保安全用药。

关键词: 酪氨酸激酶抑制剂; 不良反应; 合理用药; 伊马替尼; 吉非替尼; 达沙替尼

中图分类号: R 979.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)12-1657-05

Analysis of 150 cases of adverse reactions to tyrosine kinase inhibitors

HUANG Liang, LIANG Mao-ben

*Department of Pharmacy, The Affiliated Huaian No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huaian, Jiangsu 223300, China**Corresponding author: LIANG Mao-ben, E-mail: liangmaoben@sina.com*

Abstract: Objective To investigate the characteristics and related factors of adverse drug reactions (ADR) induced by tyrosine kinase inhibitors (TKI) so as to provide reference for clinical rational drug use. **Methods** Using VIP medical information mirror system, Wanfang data medical information mirror system, China hospital digital library and foreign medical information resource retrieval platform (FMRS) for comprehensively searching for the title of "imatinib", "gefitinib", "dasatinib", "sunitinib", "sorafenib" and "apatinib", 150 cases of ADR caused by TKI reported at home and abroad were statistically analyzed. **Result** Of 150 patients with ADR of TKI, 91 cases (60.67%) were male, 59 cases (39.33%) were female, and 61 cases were caused by imatinib, accounted for the highest proportion (40.67%). ADR were mainly manifested as skin and local lesion, respiratory system damage, digestive system damage, cardiovascular system damage and systemic damage. **Conclusion** With the widespread use of tyrosine kinase inhibitors in clinical practice, more attention should be paid to adverse drug reactions caused by TKI to ensure safe drug use.

Key words: Tyrosine kinase inhibitor; Adverse drug reactions; Rational drug use; Imatinib; Gefitinib; Dasatinib

随着伊马替尼、吉非替尼和达沙替尼等酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)在临床上广泛应用于慢性粒细胞性白血病、肺癌和胃肠间质瘤等的治疗,其对皮肤、消化、呼吸和心血管等多个系统不良反应(adverse drug reaction, ADR)也渐受关注。为了解 TKI 的 ADR 特点及相关因素,笔者收集了国内外医药学术期刊公开报道的 TKI 所致 ADR 的相关个案报道文献资料 132 篇计 150 例,建立数据库并对其进行综合分析,以期临床安全合理用药提供帮助。

1 资料与方法

1.1 检索方法 利用“维普医药信息镜像系统”、“万方数据医药信息镜像系统”和“中国医院数字图书馆”,以“伊马替尼”、“吉非替尼”、“达沙替尼”、“舒尼替尼”和“索拉非尼”为标题,或利用“外文医学信息资源检索平台(Foreign Medical Retrieval System, FMRS)”,以“imatinib”、“gefitinib”、“dasatinib”、“sunitinib”和“sorafenib”为标题进行全面检索,收集

2008 年 1 月至 12 月国内外公开报道的 TKI 致 ADR 个案报道文献资料 132 篇计 150 例。

1.2 纳入标准 均核对原文为个案报道,去除包括综述在内的综合性分析文献以及个案报道中患者性别、年龄等临床资料不完整的病例。

1.3 统计学方法 采用描述性方法来进行统计分析。

2 结果

2.1 性别与年龄分布 TKI 所致 150 例 ADR 患者中,男性 91 例(60.67%),女性 59 例(39.33%),年龄(54.08 ± 16.80)岁,年龄最大的为 86 岁^[1],最小的为 8 岁^[2-3]。见表 1。

2.2 引起 ADR 的 TKI 品种 TKI 引起 150 例 ADR 的品种有伊马替尼、吉非替尼、达沙替尼、索拉菲尼、舒尼替尼和阿帕替尼 6 种。伊马替尼在 TKI 150 例 ADR 中占比最高 61 例(40.67%),其次是吉非替尼 32 例(21.33%)、达沙替尼 28 例(18.67%)和索拉菲尼 13 例(8.67%)。见表 2。

2.3 ADR 发生时间 TKI 所致 150 例 ADR 患者中,出现 ADR 时间最短为服药后 12 h^[3],最长为服药后 6 年^[4]。1 d 内出现 ADR 共 6 例(4.00%),30 d 内出现 ADR 共 58 例(38.67%)。见表 3。

2.4 TKI 所致 ADR 的临床表现类型 TKI 所致 150 例 ADR 患者的临床表现类型为对皮肤及附件损害、呼吸系统损害、消化系统损害、心血管系统损害和全

身性损伤等。见表 4。

2.5 ADR 原发疾病分布情况 原发疾病中慢性粒细胞性白血病 56 例(37.33%)占比最高,肺癌 34 例(22.67%),胃肠间质瘤 16 例(10.67%),急性淋巴

表 1 TKI 致 ADR 患者性别与年龄分布

年龄	男(例)	女(例)	合计(例)	构成比(%)
<18 岁	5	1	6	4.00
18~30 岁	5	5	10	6.66
31~40 岁	8	4	12	8.00
41~50 岁	17	10	27	18.00
51~60 岁	23	20	43	28.67
≥61 岁	33	19	52	34.67
合计	91	59	150	100.00

表 2 引起 ADR 的 TKI 品种

药品	ADR 例数	构成比(%)
伊马替尼	61	40.67
吉非替尼	32	21.33
达沙替尼	28	18.67
索拉菲尼	13	8.67
舒尼替尼	9	6.00
阿帕替尼	7	4.66
合计	150	100.00

表 3 TKI 引起 ADR 出现的时间分布

ADR 出现时间(d)	例数	百分比(%)
0~1	6	4.00
2~7	16	10.67
8~14	16	10.67
15~30	20	13.33
31~60	29	19.33
61~	63	42.00
合计	150	100.00

表 4 TKI 致 ADR 的临床表现类型

类型	临床表现	例次	构成比(%)
皮肤及附件	瘙痒(26)、鳞屑或脱屑(16)、红斑或红斑渗液(16)、皮疹(13)、丘疹(10)、面部或外阴水肿(10)、眼睑结膜水肿或充血(8)、色素沉着(5)、毛发色素脱失(5)、皮肤潮红(4)、皮下瘀斑(4)、皮肤溃疡(3)、手足综合征(3)、腹部正中条形疤痕(3)、皮肤开裂(3)、口腔溃疡或疼痛(3)、鼻出血(3)、皮肤干燥(2)、皮肤巩膜黄染(2)、鼻部水肿坏死或发黑脱皮(2)、血水疱(2)、疮疹(2)、发绀(2)、颈部淋巴结表面破溃(1)、口唇灰白(1)、失去眉毛(1)	150	30.18
呼吸系统	呼吸困难(30)、咳嗽或咳痰(21)、肺部感染(17)、胸腔积液(13)、呼吸衰竭(1)、气胸(1)、肺间质纤维化(1)、咯血(1)、喉咙痛(1)	86	17.31
消化系统	恶心呕吐(18)、腹痛(13)、肝功能损害(10)、腹胀(7)、纳差(7)、腹泻(7)、腹腔积液(4)、腹水(3)、血便或粪潜血(4)、胆囊增大壁增厚(2)、胃窦扩张(2)、柏油便或黑便(2)、食道或结肠溃疡(2)、肠鸣音减弱或消失(1)、肠梗阻(1)、肝脏肿大(1)	84	16.90
心血管系统	胸闷胸痛(16)、红细胞下降(9)、心律失常(7)、肺动脉高压(5)、血小板下降或升高(5)、中性粒细胞减少(4)、心包积液(3)、血压升高(3)、心脏增大或胸膜肥厚(3)、白细胞下降或增多(2)、心绞痛(1)、左心衰竭(1)、左心功能不全(1)、全血细胞减少(1)、嗜酸粒细胞增多(1)、弥散性血管内凝血(1)	63	12.68
全身性损伤	体温升高(16)、全身或局部水肿(11)、全身或局部淋巴结肿大(7)、全身或局部发紧(3)、过敏性休克(2)、骨痛(3)、淋巴结增生(1)、痉挛(1)	44	8.85
神经系统	乏力(14)、头昏头痛(5)、肌力下降或疼痛(2)、烦躁或精神异常(2)、感觉减退(1)、嗜睡(1)	25	5.03
运动系统	四肢或下肢水肿(14)、手脚指尖疼痛(1)、关节腔积液(1)、足底部疼痛(1)、四肢色素沉着(1)	18	3.62
泌尿系统	血尿(4)、肾功能损害(2)、蛋白尿(2)、尿黄(2)、尿频尿急尿痛(2)、夜尿多(1)、膀胱病变(1)、肾动脉狭窄(1)、尿量减少(1)	16	3.22
内分泌系统	甲状腺功能减退(2)	2	0.40
其他	乳糜胸(3)、阴囊肿胀(1)、阴道出血(1)、男性乳房发育(1)、眼睑外翻(1)、肛周疼痛(1)、新生儿致畸(1)	9	1.81
合计		497	100.00

注:1 例 ADR 患者可能发生 2 例次以上不良反应,故例次数大于 ADR 患者例数。

细胞白血病 8 例(5.33%),肝癌 9 例(5.33%),肾癌 6 例(4.00%),胃癌 3 例(2.00%),结肠癌 2 例(1.33%),胃肠道间质瘤合并乙肝、慢性粒细胞性白血病合并乙型肝炎和慢性粒细胞性白血病合并妊娠等 12 种其他原发疾病各 1 例(0.67%)。

2.6 ADR 转归 TKI 150 例 ADR 中有 1 例(0.67%)罕见不良反应为新生儿致畸^[5];1 例(0.67%)患者因心脏增大,最终死于心功能衰竭^[6]。25 例(16.67%)患者诱发间质性肺病变等呼吸系统疾病,其中恢复或者病情较稳定的有 17 例,最终抢救无效死于不良反应的有 5 例,2 例死于多脏器衰竭,1 例随访死亡^[7];引起肝损害的 6 例(4.00%),其中 2 例死亡;其余 8 例死亡病例和 ADR 无直接因果关系。对皮肤及附件等损害引起的 ADR 例数较多,但经停药、减量或对症处理后症状基本好转。

3 讨论

从表 1 纵向比较中可以看出随着年龄的增长 TKI 所致 ADR 不良反应的例数明显增加。150 例 ADR 中,≥51 岁的患者 95 例(63.33%),其中 ≥61 岁老年患者 52 例(34.67%),比例较高。这可能与某些癌症在中老年患者中发病率高,用药机会多,特别是老年患者生理特点决定了同健康成年人相比其 ADR 发生率增高等有关,亦有可能随着年龄的增长人体各脏器功能减退,TKI 在血液循环中的药物清除能力下降导致药物蓄积,进而增加发生 ADR 的风险。有研究显示,慢性粒细胞性白血病成年人较儿童发病率较高;3 334 例白血病患者中男性 1 871 例,女性 1 463 例,男性明显高于女性^[8]。另有研究显示,75 例肺癌患者中,男性 62 例,女性 13 例,男性所占比例明显高于女性,差异有统计学意义^[9]。表 1 横向比较中可以看出 150 例 ADR 中男性 91 例(60.67%),女性 59 例(39.33%),男性明显高于女性,这与文献报道基本一致。但是由于本研究样本量较小,TKI 所致不良反应与男女性别关系还需进一步研究。

表 2 显示,6 种 TKI 所致 150 例 ADR 中,伊马替尼 61 例(40.67%)所占比例最高,其次是吉非替尼 32 例(21.33%),达沙替尼 28 例(18.67%)。吉非替尼等第二代 TKI 所致 ADR 较第一代伊马替尼明显降低,这可能与甲磺酸伊马替尼是第一个上市应用于临床的 TKI,并且已作为治疗慢性粒细胞白血病、胃肠道间质瘤和急性淋巴细胞白血病一线用药有关。

本研究结果显示,150 例患者 1 d 内出现 ADR 6 例(4.00%),发生率较低;31~60 d 出现 ADR 的例数为 29 例(19.33%);≥61 d 出现 ADR 的为 63 例

(42.00%),发生率最高,表明 TKI 所致 ADR 主要发生在 1 个月以后,尤其是 2 个月以后的 ADR 占比更高。1 例 84 岁男性患者,因肺癌口服吉非替尼 250 mg,每日 1 次;服用 1 年后出现咳嗽,呼吸困难,行肺部 CT 检查,诊断为药源性肺纤维化。立即停用吉非替尼,以后每年胸部 CT 检测无进行性加重,最终因肺部感染导致呼吸衰竭死亡。另 1 例 86 岁男性患者,每日 1 次口服吉非替尼 205 mg,4 年后出现干咳、气短,经胸部 CT、肺功能检查,确诊为药源性肺纤维化,约 1 年后因多脏器衰竭而死亡^[1]。故笔者提醒医务人员和患者更应密切关注服药两个月后的不良反应,以确保用药安全。

原发疾病中慢性粒细胞性白血病 56 例(37.33%)占比最高,肺癌 34 例(22.67%),胃肠间质瘤 16 例(10.67%),这可能与 TKI 在临床上广泛应用于治疗慢性粒细胞性白血病、肺癌和胃肠间质瘤以及 TKI 药品费用已经被广泛纳入医疗保险基金支付范围有关。TKI 150 例 ADR 中有 2 例患者合并乙型肝炎。赵攀等^[10]报道,1 例 72 岁男性慢性髓系白血病患者,给予口服伊马替尼 400 mg,每天 1 次。该患者既往慢性乙型病毒性肝炎病史 20 余年,口服伊马替尼至第 11 个月患者开始出现乏力、腹胀、纳差、尿黄和肤色发黄,行实验室生化检查和腹部 B 型超声检查,最终确诊乙肝病毒再激活后导致的肝功能损害。立即停用伊马替尼,给予恩替卡韦+阿德福韦酯治疗,同时行保肝、退黄等支持治疗,但 3 周后患者病情恶化死亡。有文献报道 TKI 有致高血压的不良反应^[11],150 例 TKI 所致 ADR 有 6 例患者合并高血压,所以对于原发疾病合并高血压的患者应用 TKI 后可能会加重患者的高血压,增加对患者的心、脑、肝、肾等器官的伤害,导致 ADR 发生的频率亦增高。因此建议临床医生在临床应用 TKI 过程中,应注意询问患者的既往史,对于有心、脑、肝和肾等基础疾病的患者,应仔细权衡利弊后决定是否使用 TKI,并加强监护,一旦出现 ADR 应及时停药并对症处理。

本研究中有 1 例罕见的病例为 TKI 应用于慢性粒细胞性白血病合并妊娠的患者,该患者服用伊马替尼后出现严重的不良反应,即新生儿致畸^[5]。有文献报道,伊马替尼动物实验表明,该药物不干扰雌鼠的卵巢发育和生育力,但具有胚胎毒性和致畸性^[12];白血病本身就能造成孕妇全身功能状况低下和胎盘功能不足,引起流产、死胎和早产等发生率为正常妊娠的 3~4 倍。由于白血病患者合并妊娠的临床相关报道较少,TKI 是否会致畸仍需进一步论证,笔者认为 TKI 对妊娠患者应慎用。TKI 150 例 ADR 患

者,死亡 19 例(12.67%),比例较高,临床应引起足够的重视。1 例 56 岁男子服用索拉非尼 6 d 后出现皮肤黄染,急性上腹痛,诊断为急性胰腺炎,停药 7 d 后,症状消失,胰酶恢复正常,4 个月后死于疾病进展^[13]。1 例 58 岁女性因急性淋巴细胞白血病服用达沙替尼,一段时间后出现头痛,停用达沙替尼,症状得到缓解;再次给药 1 个月后,患者再诉头痛,停用达沙替尼后观察,3 个月后疾病进展,死于肺炎^[14]。

由表 4 可见,TKI 150 例 ADR 对皮肤及附件损害发生的 ADR 例次最高 150 例次(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。张海英等^[15]报道,1 例 52 岁女性患者因肺腺癌 IV 期、右侧胸膜和骨转移,口服吉非替尼 250 mg,每天 1 次。1 个月后考虑阻塞性肺炎,入住呼吸科,停用吉非替尼。入院后 20 d 期间给予抗感染等治疗后病情好转出院。出院后继续口服吉非替尼,1 个月余出现皮肤瘙痒伴粉红色丘疹,全身皮肤瘙痒加重,口唇周围有大水泡且周身皮疹间断呈水泡样改变;10 d 后因吞咽食物困难至皮肤科就诊,因治疗效果不明显,患者自行停用治疗皮疹的药物,遂皮肤瘙痒加重;再次入住呼吸科,停用吉非替尼并静滴维生素 C 和葡萄糖酸钙,5 d 后皮肤患者病情稳定出院。有文献报道,TKI 引起的皮肤及其附件的 ADR 严重程度与其剂量有关^[16]。

TKI 对呼吸系统损害主要表现为呼吸急促或困难、胸腔积液、咳嗽和肺部感染等,计 ADR 例次 86 (17.30%),150 例 ADR 中有 25 例(16.67%)患者诱发间质性肺病变等呼吸系统疾病。1 例 82 岁男性,因乳头状中分化腺癌行左下肺切除术,1 年后因右下肺癌伴两肺、骨、多处淋巴结转移,入院第 2 天口服吉非替尼 25 mg qd,第 9 天 CT 显示两肺大面积毛玻璃样实变,左侧胸膜腔积液及胸膜肥厚,血气分析氧分压和二氧化碳分压降低,后因严重气急,血压下降,于入院 13 d 抢救无效死亡^[17]。

TKI 对消化系统损害腹痛、恶心、腹胀、纳差、腹泻、呕吐和肝损害等,发生例次 84 (16.90%)。周留勇^[18]报道,1 例 58 岁女性患者,行右下肺癌切除术,1 年后复查出现淋巴结及脑转移,口服吉非替尼 250 mg,每天 1 次;服药 25 d 后发现肝功能损害,患者之前从未出现肝功能异常;吉非替尼说明书中提及不良反应有肝功能异常,考虑与口服吉非替尼有关;患者停用吉非替尼半个月后肝功能在正常范围内。

对心血管系统损害主要表现为胸闷、红细胞下降、肺动脉高压、血小板下降、中性粒细胞减少、心包积液和血压升高等,不良反应占 63 例次(12.68%)。

1 例 46 岁女性患者因服用达沙替尼,3 个月后出现劳力性呼吸困难,超声心动图和胸部 CT 提示肺动脉高压。停用达沙替尼后 6 个月内,症状逐渐改善^[19]。全身性损害共发生 44 例次(8.85%)主要表现为体温升高、全身或局部水肿、全身或局部淋巴结肿大、全身或局部发紧、过敏性休克和全身骨痛等不良反应。陈文举等^[20]报道,1 例 56 岁女性患者,因小肠间质瘤口服伊马替尼,1 h 后出现心悸、呼吸困难、面色苍白、四肢湿冷和血压降低等过敏性休克症状。引起神经系统的损害 25 例次(5.03%),主要表现为乏力、头昏或头痛、肌力下降或肌肉疼痛等。对运动系统的损害 18 例次(3.62%),其不良反应症状主要表现为四肢或下肢水肿、手脚尖疼痛和关节腔积液等。泌尿系统主要表现为对肾脏的损害、尿液性状的改变以及少数的膀胱疾病,所占 16 例次(3.22%),症状大多可逆。1 例 45 岁男性患者,因支气管肺泡癌服用吉非替尼,1 个月后出现肉眼可见血尿,尿频尿急尿痛和下腹部胀痛,后停用吉非替尼,对症治疗,肉眼可见血尿消失,尿路刺激征缓解^[21]。

综上所述,TKI 在临床广泛应用,临床应用应高度重视其 ADR,以确保安全用药。

参考文献

- [1] 王志高,杨军.药源性肺纤维化 6 例分析[J].中外医学研究,2014,12(10):116-117.
- [2] Kawaguchi H,Tamura Y,Suzuki S,et al. Cytomegalovirus infection and dasatinib-induced proteinuria in Ph + ALL[J]. Pediatr Int, 2017,59(6):740-741.
- [3] Kusari A,Borok J,Han AM,et al. Hand-foot-skin reaction related to use of the multikinase inhibitor sorafenib and hard orthotics[J]. Pediatr Dermatol,2018,35(4):e206-e209.
- [4] 张颖,娄世峰,陈林,等.甲磺酸伊马替尼诱发剥脱性皮炎 1 例[J].重庆医科大学学报,2007,32(8):886.
- [5] Jain N,Sharma D,Agrawal R,et al. A newborn with teratogenic effect of imatinib mesylate;a very rare case report[J]. Med Princ Pract,2015,24(3):291-293.
- [6] 李娜,何倩.舒尼替尼治疗胃肠间质瘤致心脏增大 1 例[J].临床肿瘤学杂志,2014,19(12):1151-1152.
- [7] 彭大鹏,魏旭东,米瑞华,等.索拉非尼治疗 Fms 样酪氨酸激酶 3 基因内部串联重复阳性急性髓系白血病一例并文献复习[J].白血病·淋巴瘤,2015,24(12):752-753.
- [8] 陈可欣,何敏,董淑芬,等.天津市白血病 20 年流行状况调查[J].中国肿瘤临床,2004,31(11):624-627,630.
- [9] 顾风华,顾国建,练玲芝,等.小细胞肺癌的临床病理特征及性别差异表现[J].实用癌症杂志,2015,30(1):93-95,98.
- [10] 赵攀,谭竟,魏锦.酪氨酸激酶抑制剂致慢性髓系白血病患者乙肝再激活 1 例并文献复习[J].肿瘤防治研究,2015,42(1):90-92.

层^[10],文献见胸腰筋膜阻滞用于腰椎手术辅助术后镇痛^[11],20 ml 消炎镇痛液平均阻滞范围为注射点向头侧、尾侧分别扩散(3±1)个节段^[12]。经胸腰筋膜间隙阻滞,可以阻断其经过的神经及神经末梢,此外消炎镇痛液可经筋膜间隙渗入腰椎横突根部,阻滞腰脊神经后支,但其扩散依然有限,难以浸入小关节滑膜处,所以单纯胸腰筋膜阻滞或单纯小关节阻滞往往疗效不确切,且持续时间较短,分析原因,除了靶点不同以外,与慢性 NLBP 致病原因和诊断有很大关系,慢性 NLBP 往往同时存在小关节病变和腰脊神经后支的卡压,本研究在超声引导下应用联合阻滞的方法,阻断疼痛传导的同时又营养了腰椎小关节,钝性分离消除炎性卡压,阻滞范围涉及骨纤维孔、骨纤维管、小关节及腰脊神经末梢易致卡压刺激处,有效阻断了恶性循环,消除小关节周围炎症的同时也消除了腰脊神经后支的炎性卡压,全组治疗均严格控制局麻药浓度和总量,确保安全后返回。

超声技术的应用使神经阻滞更加精确^[13-14],便于早期腰肌锻炼,患者易于接受,提高生活质量,对本组疗效不佳、腰脊神经后支瘢痕钙化卡压患者,在超声引导下小针刀松解或射频治疗^[15],同时复合理疗、康复运动等综合治疗,继续随访观察。

综上所述,超声引导下胸腰筋膜联合小关节优化阻滞在慢性 NLBP 患者中,疗效满意且无明显不良反应,安全可靠。

参考文献

[1] 赵红玉,姜晓阳,张冰. 腰脊神经后支神经阻滞治疗非特异性下腰痛[J]. 新疆医学,2014,44(9):83-84.
[2] 余高锋,金尚怡,李会仁,等. 腰方肌阻滞在剖宫产术后镇痛的效果评估[J]. 实用医学杂志,2018,34(15):2567-2570.

[3] 喻翔卿,赵以松,陆季娟,等. 超声引导下隐神经与坐骨神经联合置管阻滞应用于踝关节骨折术后镇痛[J]. 中国临床研究,2019,32(10):1389-1392.
[4] 曹静,蔡可庆,宦乡,等. 右美托咪定肋间神经阻滞对食管癌根治术患者术后疼痛的影响[J]. 中国临床研究,2019,32(9):1258-1260,1264.
[5] 刘祖耀,李强,李富,等. 经皮椎间孔镜 TESSYS 技术治疗腰椎融合术后相邻节段退变[J]. 中国临床研究,2019,32(8):1049-1051,1055.
[6] 于文强,赵瑞,张淑云. 非特异性下腰痛病因机制研究现状[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(98):60-61.
[7] 刘建航,余绍涌,李锦威. 非特异性下腰痛的治疗进展[J]. 中华全科医学,2019,17(3):459-463.
[8] 王喜,刘永强,田晓晨,等. 城市人群非特异性下腰痛影响因素分析[J]. 颈腰痛杂志,2019,40(6):740-742.
[9] 李鹏,杨春,蔡静桐,等. 腰椎小关节周围脊神经后支内侧支分布的特点及其临床意义[J]. 局解手术学杂志,2017,26(8):552-555.
[10] 王晓刚,田兵,李晓花,等. 胸腰筋膜体系的超声解剖学研究[J]. 中华超声影像学杂志,2016,25(6):541-542.
[11] 李继,陈堃,柯希建,等. 胸腰筋膜间平面阻滞对后路腰椎融合术后镇痛效果的影响[J]. 骨科,2019,10(6):534-538.
[12] 郭敏,马丹旭,李慧莉,等. 胸腰筋膜间平面阻滞对腰椎融合术后患者自控静脉镇痛的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2018,39(10):952-955.
[13] 顾仕贤,谢力,龚晓毅,等. 超声引导下颈中间丛神经阻滞在锁骨内固定术中的应用[J]. 中国临床研究,2019,32(11):1526-1529.
[14] 姚活锋,黄焕森. 超声引导下脊神经后支阻滞复合全身麻醉用于后入路腰椎融合内固定术的临床观察[J]. 广东医学,2018,39(23):3516-3519.
[15] 宋科冉,赵宏亮,秦江,等. 不同方法射频消融切断脊神经背内侧支后腰椎功能变化的研究[J]. 中国骨与关节杂志,2018,7(8):632-637.

收稿日期:2020-02-15 修回日期:2020-04-23 编辑:王宇

(上接第 1660 页)

[11] 宗淑芳,郝桂兰. 酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期恶性肿瘤并发高血压的情况及其护理措施[J]. 中国现代应用药学,2015,32(11):1397-1400.
[12] 沈建良. 妊娠期慢性粒细胞白血病的现代治疗策略[J]. 山东医药,2014,54(20):84-87.
[13] Chou JW, Cheng KS, Huang CW. Sorafenib-induced acute pancreatitis: a case report and review of the literature[J]. Intern Med, 2016, 55(6):623-627.
[14] Yhim HY, Kim HS, Lee NR, et al. Bilateral subdural hemorrhage as a serious adverse event of dasatinib in a patient with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Int J Hematol, 2012, 95(5):585-587.
[15] 张海英,李玉珍. 吉非替尼致严重皮肤瘙痒伴皮疹[J]. 药物不良反应杂志,2009,11(6):445-446.
[16] 杨丹丹,张瑞涛. 酪氨酸激酶抑制剂皮肤毒性研究及护理进展

[J]. 护理研究,2016,30(29):3604-3605.

[17] 张闯光,王建萍,殷晓聆,等. 吉非替尼所致致死性间质性肺病变临床和 CT 表现(附 2 例报告及文献复习)[J]. 中国中西医结合影像学杂志,2008,6(4):241-243.
[18] 周留勇,单珍珠,尤建良. 易瑞沙致肝损害 1 例报告[J]. 中国新药杂志,2007,16(1):86-87.
[19] Yun S, Anwer F, Vincelette ND. Dasatinib-induced pulmonary hypertension in chronic myelogenous leukaemia[J]. Case Rep, 2014, 2014(apr 15):bcr2014204477.
[20] 陈文举,宋金森,姚惠凤,等. 甲磺酸伊马替尼致过敏性休克 1 例[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(21):1778-1779.
[21] 宋海珠,陈龙邦. 吉非替尼一线治疗细支气管肺泡癌致出血性膀胱炎一例[J]. 中华肿瘤杂志,2007,29(10):798.

收稿日期:2020-04-21 修回日期:2020-05-12 编辑:王宇