克唑替尼治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌致药品不良反应的 meta 分析

康 乐[1]，王 彦[1]，方 琦[1]，何牡丹[2*]
（1. 上海市宝山区吴淞中心医院药剂科，上海 200940；2. 上海市宝山区吴淞中心医院呼吸内科，上海 200940）

摘要：目的 对克唑替尼治疗间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）阳性非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）致药品不良反应（adverse drug reactions, ADR）行 meta 分析。**方法** 检索国内外数据库从建库至 2023 年 8 月公开发表克唑替尼治疗 ALK 阳性 NSCLC 随机对照试验文献，采用 RevMan 5.4 软件行 meta 分析。**结果** 共纳入 8 篇文献，包括研究对象 2 058 例（克唑替尼试验组 998 例，化疗或其他靶向对照组 1 060 例），纳入文献质量良好。试验组总体 ADR（≥ 3 级）发生率低于对照组［*RR* = 0.67，95% 置信区间（confidence interval，CI）：0.46 ～ 0.96，*P* = 0.03］；试验组白细胞、中性粒细胞以及血小板减少（< 3 级）发生率低于其他靶向组（RR = 0.71，95%CI：0.55 ～ 0.92，*P* = 0.01）。试验组上呼吸道感染（≥ 3 级）和肝酶升高（< 3 级）发生率低于化疗组（RR = 0.10，95%CI：0.01 ～ 0.95，*P* = 0.04；RR = 0.84，95%CI：0.74 ～ 0.94，*P* = 0.004）；肝酶升高（≥ 3 级）发生率高于化疗组（RR = 2.13，95%CI：1.14 ～ 3.97，*P* = 0.02）。**结论** 克唑替尼治疗 ALK 阳性 NSCLC 总体安全性良好，血液系统不良反应低，但要密切监测肝功能，谨防≥ 3 级肝酶升高不良反应发生。

关键词：克唑替尼；非小细胞肺癌；药品不良反应；meta 分析
中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)10-1091-008
引用：康乐, 王彦, 方琦, 等. 克唑替尼治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌致药品不良反应的 meta 分析[J]. 世界临床药物, 2024, 45(10): 1091-1098. DOI：10.13683/j.wph.2024.10.015

Meta-analysis of adverse drug reactions of crizotinib in the treatment of ALK positive non-small cell lung cancer

KANG Le[1], WANG Yan[1], FANG Qi[1], HE Mudan[2*]
(*1. Pharmaceutical preparation section, Wusong Hospital of Baoshan District, Shanghai 201900, China;*
2. Department of Respiratory, Wusong Hospital of Baoshan District, Shanghai 201900, China)

Abstract: ***Objective*** To conduct a meta-analysis of the adverse drug reactions (ADR) caused by crizotinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive non-small cell lung cancer (NSCLC). ***Methods*** Literature on randomized controlled trials of crizotinib in the treatment of ALK-positive NSCLC published in domestic and foreign databases from the establishment of the database to August 2023 were searched. RevMan 5.4 software was used for meta-analysis. ***Results*** A total of 8 literatures were included, including 2 058 subjects (998 patients in crizotinib test group and 1 060 patients in chemotherapy or other targeted control group), and the quality of the included literatures was good. The overall incidence of ADR (≥grade 3) in test groups was lower than that in control group [RR=0.67, 95% confidence interval (CI): 0.46~0.96, *P*=0.03]. The incidence of leukopenia, neutrophils and thrombocytopenia (<grade 3) in test group was lower than that in other targeted groups (RR=0.71, 95%CI: 0.55~

收稿日期：2023-07-12
作者简介：康乐，主管药师，研究方向：药品安全性评价与药物经济学。
通信作者：何牡丹，副主任医师，研究方向：肺癌的脑转移机制研究和肺癌患者管理。
基金项目：上海市卫生健康委员会科研课题项目(202040367)；上海市宝山区卫生健康委优青(育才)计划项目(BSWSYC-2023-10)；上海市宝山区科学技术委员会科技创新专项项目(2023-E-05)；北京医药卫生经济研究会科研资助项目(BJHE2023-PRP-003)

0.92, P=0.01). The incidence of upper respiratory tract infection (≥grade 3) and liver enzyme elevation (<grade 3) in test group was lower than that in chemotherapy group (RR=0.10, 95%CI: 0.01～0.95, P=0.04; RR=0.84, 95%CI: 0.74～0.94, P=0.004). The incidence of liver enzyme elevation in test group (≥grade 3) was higher than that in chemotherapy group (RR=2.13, 95%CI: 1.14～3.97, P=0.02). ***Conclusion*** Crizotinib has good overall safety and low blood system adverse reactions in the treatment of ALK-positive NSCLC. However, the liver function should be closely monitored to avoid the occurrence of adverse reactions of ≥grade 3 liver enzymes elevation.

Key words: crizotinib; non-small cell lung cancer; adverse drug reactions; meta analysis

2022 年，我国新发肿瘤病例约 482 万，死亡病例约 321 万，其中，肺癌是我国恶性肿瘤发病率和病死率排名首位 [1]。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）是肺癌中最常见的病理类型，约占所有肺癌的 85%，且大部分 NSCLC 患者在确诊时已为晚期 [2]。间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）融合型约占 NSCLC 的 5%，是 NSCLC 的重要治疗靶点。第一代 ALK 抑制剂克唑替尼上市最早、临床应用最广 [3]。随着大量新型抗肿瘤药物的使用，部分药物出现滥用和不良反应明显等情况 [4]。有研究表明，克唑替尼的客观缓解率（objective response rate，ORR）显著高于化疗组，中位无进展生存期（median progression-free survival，mPFS）显著延长 [5—6]。但克唑替尼治疗 NSCLC 患者引发的药品不良反应（adverse drug reactions，ADR）尚缺少系统的报道和评价。本研究对克唑替尼治疗 ALK 阳性的 NSCLC 致 ADR 进行 meta 分析，旨在为临床提供不良反应数据与合理用药参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索中国知网（http://www.cnki.net）、万方数据知识服务平台（http://www.wanfan）、维普中文期刊全文数据库（http://www.cqvip.com）、PubMed（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/）、Web of Science（https://www.web of science.com/）、Embase 数据库（https://www.embase.com/）。检索时限为建库截止至 2023 年 8 月。中文检索词：“肺癌”“肺肿瘤”“克唑替尼”“药物相关的副作用和不良反应”。英文检索词：“lung cancer”“lung neoplasms”“crizotinib”“drug-related side effects and adverse reactions”。

1.2 文献筛选

纳入标准：①文献研究对象均确诊为 ALK 阳性的 NSCLC 患者。②采用克唑替尼为试验组，化疗或其他靶向治疗为对照组进行随机对照试验（randomized controlled trials，RCT）。③记录治疗相关 ADR 资料完整。④中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文期刊全文数据库、PubMed、Web of Science 及 Embase 数据库公开发表的 RCT 文献。

排除标准：①重复发表的文献。②综述、个案或专题报道、会议报道及动物试验等文献。③数据资料报告不全的文献。④基础试验文献。

1.3 结局指标

包括总体不良反应，以及现有文献报道的常见与严重不良反应，包括视力障碍、腹泻、恶心、呕吐、便秘、上呼吸道感染、味觉障碍、食欲下降、劳累、血液系统不良反应（白细胞、中性粒细胞及血小板减少）以及肝酶升高发生率共 12 项，且依据美国国立癌症研究院通用毒性标准对 ADR 进行分级 [8]。

1.4 文献质量评价

2 名研究者按照纳排标准，开展文献筛选。依据 RCT 文献偏倚风险评价标准 [7] 对筛选的文献进行方法学质量评价，包括随机分配方法描述、使用盲法、分配方案隐藏、结果数据盲法评价、数据完整性、选择性报告研究结果及其他偏倚来源共 7 个条目。符合记 1 分，不符合或未明确记为 0 分，评

价结果≥ 4 分认为纳入的文献质量良合格。

1.5 文献资料提取

在质量评价基础上，提取相关数据，并进行交叉核对。针对争议问题，请第 3 名研究者讨论决定。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、年龄、性别、干预措施以及结局指标。

1.6 统计学方法

使用 Excel 进行数据录入，采用 RevMan 5.4 软件进行 meta 分析。计数资料以相对危险度（relative risk，RR）及其 95% 置信区间（confidence interval，CI）表示。采用 Q 检验和 I^2 检验进行异质性分析。若各研究间有统计学异质性（$P \leqslant 0.10$，$I^2 > 50\%$），采用随机效应模型，反之采用固定效应模型进行分析。

2 结果

2.1 文献筛选及质量评价

初步检索获得相关文献 1 007 篇，剔除重复发表文献并阅读摘要后共排除 971 篇，剩余 36 篇阅读全文。根据纳入与排除标准，共纳入 8 篇文献 [9—16]，文献筛选流程见图 1。

纳入文献全部为英文，共 2 058 例研究对象，其中试验组 998 例，对照组 1 060 例 [7—14]。8 篇文献质量评价得分，3 篇为 7 分，5 篇为 6 分，质量均良好。纳入研究基本特征见表 1。

2.2 总体不良反应发生率

8 篇文献 [7—14] 均报道了不良反应发生率。总体

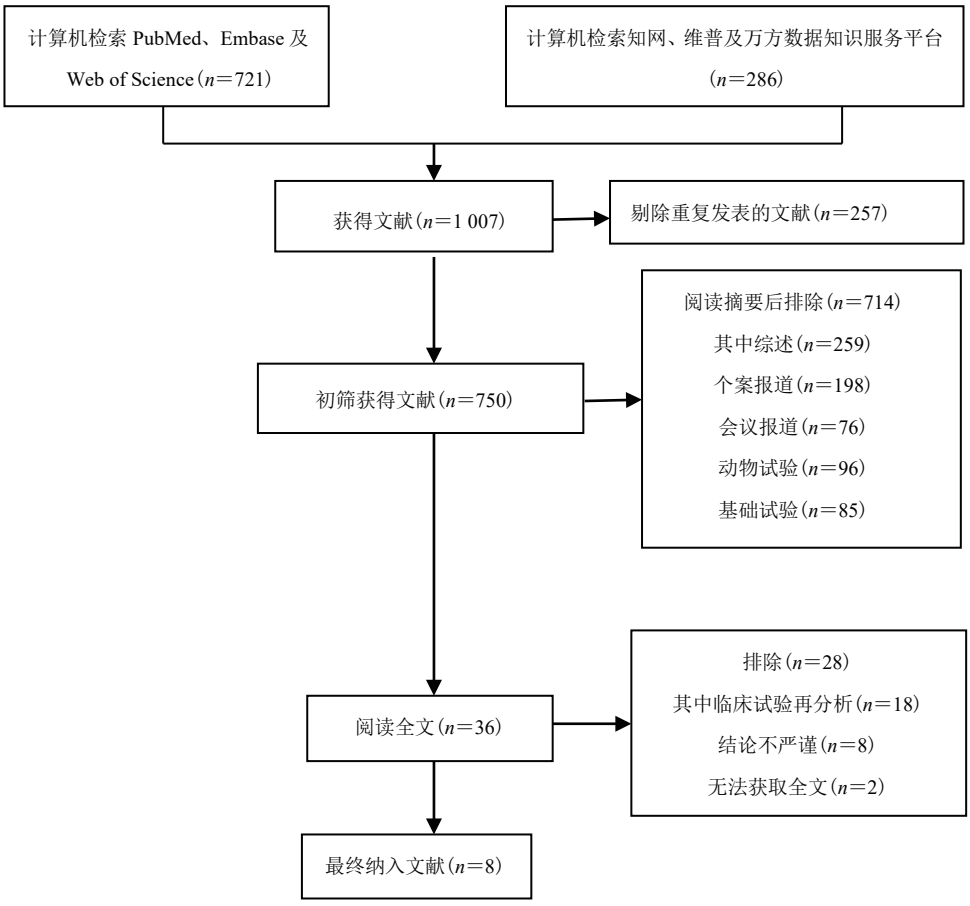


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

不良反应（＜3级）发生率异质性检验结果为 I^2 ＝89%、P ＜0.00001，随机效应模型分析，差异无统计学意义（RR＝1.04，95%CI：1.00～1.08，P＝0.52）。

总体不良反应（≥3级）发生率异质性检验结果为 I^2 ＝85%、P ＜0.00001，随机效应模型分析，试验组发生率低于对照组（RR ＝ 0.67，95%CI：0.46～0.96，P ＝0.03）。亚组分析进一步表明，克唑替尼总体不良反应（≥3级）发生率低于化疗组（RR ＝ 0.71，95%CI：0.51～0.98，P ＝0.03）。分析文献未见发表偏倚风险，森林图见图2。

2.3 白细胞、中性粒细胞、血小板减少发生率

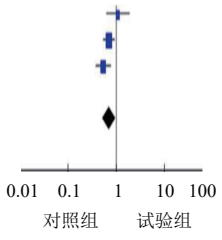
5篇文献[9—11,13,15]报道了白细胞、中性粒细胞、

表1 纳入研究基本信息

Table 1 General information of included studies

纳入文献	年份	例数		干预措施		质量评价得分/分
		试验组	对照组	试验组	对照组	
Wu等[9]	2018	104	103	克唑替尼250 mg，一日2次，口服	化疗药物	6
Nishio等[10]	2018	77	80	克唑替尼250 mg，一日2次，口服	化疗药物	6
Solomon等[11]	2018	172	171	克唑替尼250 mg，一日2次，口服	化疗药物	7
Peters等[12]	2017	151	152	克唑替尼250 mg，一日2次，口服	阿莱替尼600 mg，一日2次，口服	7
Zhou等[13]	2019	62	125	克唑替尼250 mg，一日2次，口服	阿莱替尼600 mg，一日2次，口服	6
Shaw等[14]	2020	147	149	克唑替尼250 mg，一日2次，口服	劳拉替尼100 mg，一日2次，口服	7
Camidge等[15]	2020	138	137	克唑替尼250 mg，一日2次，口服	布加替尼180 mg，一日1次，口服	6
Horn等[16]	2021	147	143	克唑替尼250 mg，一日2次，口服	恩沙替尼225 mg，一日1次，口服	6

研究文献	试验组		对照组		权重/%	RR（95%CI）随机效应模型	RR（95%CI）随机效应模型
	事件/例	总事件/例	事件/例	总事件/例			
克唑替尼*vs*化疗药							
Nishio等[10]2018	32	488	18	298	21.9	1.09（0.62～1.90）	
Solomon等[11]2018	98	1 517	85	926	43.1	0.70（0.53～0.93）	
Wu等[9]2018	43	721	68	615	35.0	0.54（0.37～0.78）	
小计	173	2 726	171	1 839	100.0	0.71（0.51～0.98）	
异质性检验：Chi^2＝4.28，df＝2（P＝0.12）；I^2＝53%							
效应检查：Z＝2.11（P＝0.03）							
克唑替尼*vs*其他靶向药物							
Camidge等[15]2020	97	935	109	700	22.1	0.67（0.52～0.86）	
Horn等[16]2021	8	337	32	460	17.0	0.34（0.16～0.73）	
Peters等[12]2017	35	446	29	254	20.3	0.69（0.43～1.10）	
Shaw等[14]2020	37	609	128	606	21.4	0.29（0.20～0.41）	
Zhou等[13]2019	29	303	18	433	19.2	2.30（1.30～4.07）	
小计	206	2630	316	2453	100.0	0.63（0.34～1.18）	
异质性检验：Chi^2＝41.72，df＝4（P＜0.00001）；I^2＝90%							
效应检查：Z＝1.45（P＝0.15）							



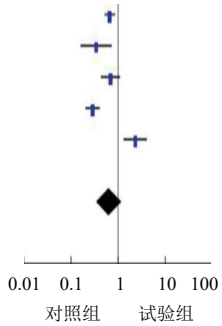


图2 两组患者总体不良反应发生率（≥3级）的meta分析

Figure 2 Meta-analysis of the overall incidence of adverse drug reactions（≥grade 3）in 2 groups

血小板减少发生率。两组白细胞、中性粒细胞、血小板减少发生率差异均无统计学意义，其中，白细胞、中性粒细胞、血小板减少（＜3 级）发生率 RR ＝ 0.83，95%CI：0.66 ～ 1.03，P ＝ 0.09；白细胞、中性粒细胞、血小板减少（≥ 3 级）发生率 RR ＝ 1.25，95%CI：0.97 ～ 1.63，P ＝ 0.25。

亚组分析进一步表明，克唑替尼组白细胞、中性粒细胞、血小板减少（＜3 级）发生率低于其他靶向治疗组（RR ＝ 0.71，95%CI：0.55 ～ 0.92，P ＝ 0.01）。分析文献未见发表偏倚风险，森林图见图 3。

2.4 肝酶升高发生率

8 篇文献[9—16]均报道了肝酶升高发生率。两组肝酶升高发生率差异均无统计学意义，其中，肝酶升高（＜3 级）发生率 RR ＝ 0.97，95%CI：0.93 ～ 1.02，P ＝ 0.31；肝酶升高（≥ 3 级）发生率 RR ＝ 1.15，95%CI：0.87 ～ 1.53，P ＝ 0.33。

亚组分析进一步表明，克唑替尼肝酶升高（＜3 级）发生率低于化疗组（RR ＝ 0.84，95%CI：0.74 ～ 0.94，P ＝ 0.004），克唑替尼肝酶升高（≥ 3 级）发生率高于于化疗组（RR ＝ 2.13，95%CI：1.14 ～ 3.97，P ＝ 0.02）。分析文献未见发表偏倚风险，森林图见图 4、图 5。

2.5 上呼吸道感染发生率

3 篇文献[9—11]均报道了上呼吸道感染发生率。克唑替尼上呼吸道感染（≥ 3 级）发生率低于化疗组（RR ＝ 0.10，95%CI：0.01 ～ 0.96，P ＝ 0.05）。分析文献未见发表偏倚风险，森林图见图 6。

2.6 其余 ADR 相关结局指标

其余结局指标包括便秘、恶心、腹泻、劳累、呕吐、食欲下降、视觉障碍和味觉障碍。经分析发现，便秘（＜3 级）发生率 RR ＝ 0.99，95%CI：0.97 ～ 1.01，P ＝ 0.37；便秘（≥ 3 级）发生率 RR ＝ 3.30，95%CI：0.39 ～ 27.63，P ＝ 0.27。恶心（＜3 级）发生率 RR ＝ 1.00，95%CI：0.97 ～ 1.03，P ＝ 0.98；恶心（≥ 3 级）发生率 RR ＝ 0.99，95%CI：0.48 ～ 2.04，P ＝ 0.98。腹泻（＜3 级）发生率 RR ＝ 1.00，95%CI：0.97 ～ 1.04，P ＝

研究文献	试验组 事件/例	试验组 总事件/例	对照组 事件/例	对照组 总事件/例	权重/%	RR（95%CI）随机效应模型	RR（95%CI）随机效应模型
克唑替尼*vs*化疗药							
Nishio等[10]2018	8	16	14	24	15.4	0.86（0.47～1.55）	
Solomon等[11]2018	30	61	72	108	35.1	0.74（0.55～0.98）	
Wu等[9]2018	71	93	123	168	49.5	1.04（0.90～1.21）	
小计	109	170	209	300	100.0	0.90（0.68～1.18）	
异质性检验：Chi^2＝5.07，df＝2（P＝0.08）；I^2＝61%							
效应检查：Z＝0.79（P＝0.43）							
克唑替尼*vs*其他靶向药物							
Camidge等[15]2020	7	14	2	2	13.0	0.60（0.29～1.23）	
Zhou等[13]2019	19	27	10	10	87.0	0.73（0.55～0.96）	
小计	26	41	12	12	100.0	0.71（0.55～0.92）	
异质性检验：Chi^2＝0.26，df＝1（P＝0.61）；I^2＝0%							
效应检查：Z＝2.59（P＝0.01）							

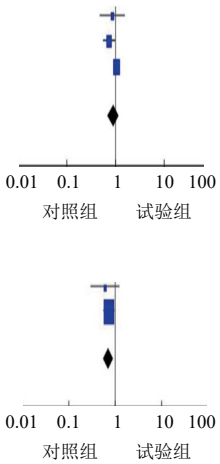


图 3 两组患者中性粒细胞、白细胞、血小板减少发生率（＜3 级）的 meta 分析

Figure 3 Meta-analysis of the overall incidence of neutropenia、leukopenia and thrombocytopenia（＜grade 3）in 2 groups

研究文献	试验组		对照组		权重/%	RR（95%CI）	RR（95%CI）
	事件/例	总事件/例	事件/例	总事件/例		固定效应模型	固定效应模型
克唑替尼*vs*化疗药							
Nishio等[10]2018	23	38	13	15	19.5	0.70（0.50～0.97）	
Solomon等[11]2018	43	67	18	22	28.4	0.78（0.60～1.02）	
Wu等[9]2018	60	72	40	44	52.1	0.92（0.80～1.05）	
小计	126	177	71	81	100.0	0.84（0.74～0.94）	
异质性检验：Chi^2=3.07，df=2（P=0.22）；I^2=35%							
效应检查：Z=2.91（P=0.004）							
克唑替尼*vs*其他靶向药物							
Camidge等[15]2020	95	132	78	93	25.8	0.86（0.75～0.99）	
Horn等[16]2021	133	133	133	142	36.4	1.07（1.02～1.12）	
Peters等[12]2017	72	92	29	45	11.0	1.21（0.95～1.55）	
Shaw等[14]2020	65	76	33	40	12.2	1.04（0.87～1.23）	
Zhou等[13]2019	48	52	54	57	14.5	0.97（0.88～1.08）	
小计	413	485	327	377	100.0	1.01（0.96～1.07）	
异质性检验：Chi^2=13.57，df=4（P=0.009）；I^2=71%							
效应检查：Z=0.44（P=0.66）							

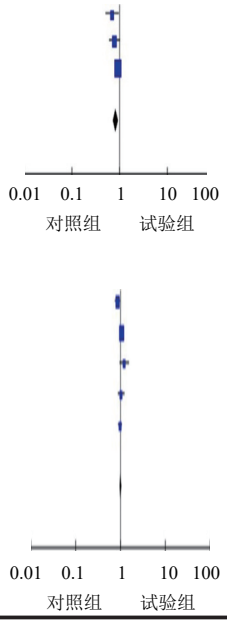


图 4 两组患者肝酶升高发生率（＜3 级）的 meta 分析

Figure 4 Meta-analysis of the incidence of elevated liver enzymes（＜grade 3）in 2 groups

研究文献	试验组		对照组		权重/%	RR（95%CI）	RR（95%CI）
	事件/例	总事件/例	事件/例	总事件/例		固定效应模型	固定效应模型
克唑替尼*vs*化疗药							
Nishio等[10]2018	15	38	2	15	20.7	2.96（0.77～11.41）	
Solomon等[11]2018	24	67	4	22	43.5	1.97（0.77～5.06）	
Wu等[9]2018	12	72	4	44	35.8	1.83（0.63～5.33）	
小计	51	177	10	81	100.0	2.13（1.14～3.97）	
异质性检验：Chi^2=0.33，df=2（P=0.85）；I^2=0%							
效应检查：Z=2.37（P=0.02）							
克唑替尼*vs*其他靶向药物							
Camidge等[15]2020	37	132	15	93	29.2	1.74（1.01～2.98）	
Horn等[16]2021	0	133	9	142	15.2	0.06（0.00～0.96）	
Peters等[12]2017	20	92	16	45	35.6	0.61（0.35～1.06）	
Shaw等[14]2020	11	76	7	40	15.2	0.83（0.35～1.97）	
Zhou等[13]2019	4	52	3	57	4.7	1.46（0.34～6.22）	
小计	72	485	50	377	100.0	0.93（0.67～1.29）	
异质性检验：Chi^2=11.62，df=4（P=0.02）；I^2=66%							
效应检查：Z=0.45（P=0.66）							

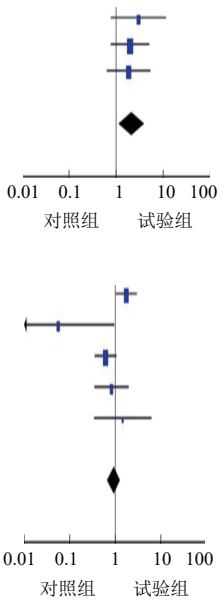


图 5 两组患者肝酶升高发生率（≥3 级）的 meta 分析

Figure 5 Meta-analysis of the incidence of elevated liver enzymes（≥ grade 3）in 2 groups

研究文献	试验组		对照组		权重/%	RR（95%CI）	RR（95%CI）
	事件/例	总事件/例	事件/例	总事件/例		固定效应模型	固定效应模型
Nishio等[10]2018	0	35	1	10	50.3	0.10（0.00～2.33）	
Solomon等[11]2018	0	68	1	21	49.7	0.11（0.00～2.52）	
Wu等[9]2018	0	31	0	14	/	/	
总计	0	134	2	45	100.0	0.1（0.01～0.96）	

异质性检验：Chi^2=0.00，df=1（P=0.99）；I^2=0%

效应检查：Z=1.99（P=0.05）

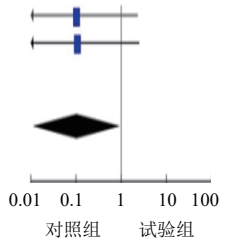


图 6 两组患者上呼吸道感染发生率（≥ 3 级）的 meta 分析

Figure 6 Meta-analysis of the incidence of upper respiratory infection（≥ grade 3）in 2 groups

0.86；腹泻（≥ 3 级）发生率 RR ＝ 0.91，95%CI：0.35 ～ 2.34，P ＝ 0.84。劳累（＜ 3 级）发生率 RR ＝ 0.97，95%CI：0.92 ～ 1.03，P ＝ 0.29；劳累（≥ 3 级）发生率 RR ＝ 1.63，95%CI：0.68 ～ 3.91，P ＝ 0.28。呕吐（＜ 3 级）发生率 RR ＝ 1.01，95%CI：0.97 ～ 1.05，P ＝ 0.61；呕吐（≥ 3 级）发生率 RR ＝ 0.80，95%CI：0.36 ～ 1.80，P ＝ 0.59。食欲下降（＜ 3 级）发生率 RR ＝ 0.94，95%CI：0.89 ～ 1.00，P ＝ 0.05；食欲下降（≥ 3 级）发生率 RR ＝ 2.23，95%CI：0.97 ～ 5.16，P ＝ 0.06。视觉障碍（＜ 3 级）发生率 RR ＝ 1.00，95%CI：0.94 ～ 1.07，P ＝ 0.94；视觉障碍（≥ 3 级）发生率 RR ＝ 0.86，95%CI：0.10 ～ 7.45，P ＝ 0.89。味觉障碍（＜ 3 级）发生率 RR ＝ 1.00，95%CI：0.90 ～ 1.11，P ＝ 1.00。试验组与对照组的差异均无统计学意义。

3 讨论

克唑替尼是全球首个具有肝细胞生长因子受体 C 和 ALK 双靶点的小分子口服抑制剂，在 NSCLC 治疗史上具有里程碑式意义[17]。早在 2011 年美国食品药品监督管理局就批准克唑替尼作为 ALK 阳性的晚期 NSCLC 患者一线治疗方案，2013 年批准在中国上市。近年来，第二代与第三代 ALK- 酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKIs）相继上市并展现出良好疗效。同时，化疗在 NSCLC 治疗中仍占据重要地位。值得注意的是，药品不良反应可在一定程度上降低甚至限制药品的临床使用和患者获益，因此，本研究分析探讨克唑替尼治疗 ALK 阳性的 NSCLC 患者致药品不良反应。

本研究共纳入 2 058 例患者，纳入文献质量均良好。分析发现，克唑替尼治疗 ALK 阳性 NSCLC 总体安全性良好，总体不良反应（＜ 3 级）发生率低，患者耐受性良好。抗肿瘤药物治疗过程中常发生血液系统不良反应，本研究结果显示，与其他靶向药物相比，克唑替尼组白细胞、中性粒细胞、血小板减少（＜ 3 级）发生率低[9—11,13,15]。中性粒细胞降低与上呼吸道感染发生密切相关；与化疗相比，克唑替尼组上呼吸道感染（≥ 3 级）发生率降低[9—11]。白细胞及中性粒细胞是抵抗细菌感染的重要细胞，其降低会增加呼吸道感染风险率。克唑替尼对上述细胞的影响较小，因此，克唑替尼组的上呼吸道感染发生风险率下降。

肝功能异常是 ALK-TKIs 比较常见的不良反应，以血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶以及谷氨酰转肽酶等实验室指标升高为主要判断依据。本研究以上述 3 项肝酶指标为依据，分析数据显示，克唑替尼组肝酶升高（＜ 3 级）发生率低于化疗组，肝酶升高（≥ 3 级）发生率高于化疗组。可能是因为 ALK-TKIs 在体内主要通过肝脏细胞色素 P3A 酶系代谢，推测 ALK-TKIs 导致肝功能异常的原因可能与其活

性代谢产物的代谢有关[18]。因此，应用克唑替尼治疗过程中需密切监测肝功能。

本研究基于8篇文献报道，总结整理出12项ADR相关结局指标进行meta分析，结果只有4项指标存在差异[9—16]。可能是由于本次纳入的研究均为大规模多中心的临床随机对照研究，受试者来自不同国家，本文虽然对治疗方案做了亚组分析，但并未对人种、年龄等进一步行亚组分析，导致文研究结果存在一定的局限性。

4 结语

综上所述，在应用ALK-TKIs过程中，需结合患者个体情况制定合理的临床监测，如密切监测肝功能与血常规，能够早期识别ADR并积极采取干预措施，将药物所致的不良反应最小化，避免不必要的减量或停药，以期提高患者的生存获益。

参考文献：

[1] Xia C, Dong X, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.

[2] 齐冉, 高胜男, 刘旭婷, 等. 间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌治疗药物经济性的系统评价[J]. 中国药房, 2022, 33(11): 1368-1373.

[3] 中华人民共和国卫生健康委员会. 呼吸系统肿瘤用药的临床应用——2022版新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(一)[J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(4): 16-36.

[4] 徐杏华, 关国娴, 赖荣芬, 等. 临床药师参与抗肿瘤药物分级管理的成效分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(5): 799-802.

[5] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, *et al.* First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 371(23): 2167-2177.

[6] 李霏, 洪成雨, 郑建, 等. ALK抑制剂治疗克唑替尼耐药非小细胞肺癌有效性的meta分析[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(16): 2826-2832.

[7] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. PLOS Med, 2009, 6(7): e1000097.

[8] Miller TP, Fisher BT, Getz KD, *et al.* Unintended consequences of evolution of the common terminology criteria for adverse events[J]. Pediatr Blood Cancer. 2019, 66(7): e27747.

[9] Wu YL, Lu S, Lu Y, *et al.* Results of PROFILE 1029, a phase III comparison of first-line crizotinib versus chemotherapy in east Asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(10): 1539-1548.

[10] Nishio M, Kim DW, Wu YL, *et al.* Crizotinib versus chemotherapy in Asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer Res Treat. 2018, 50(3): 691-700.

[11] Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, *et al.* Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2018; 36(22): 2251-2258.

[12] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, *et al.* Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 829-838.

[13] Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, *et al.* Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(5): 437-446.

[14] Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, *et al.* First-Line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(21): 2018-2029.

[15] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, *et al.* Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naive ALK-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(31): 3592-3603.

[16] Horn L, Wang Z, Wu G, *et al.* Ensartinib vs Crizotinib for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc Oncol, 2021, 7(11): 1617-1625.

[17] 张淑娟, 阿提坎·卡吾力, 王伟, 等. 克唑替尼联合PC方案治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1815-1818.

[18] Califano R, Greystoke A, Lal R, *et al.* Management of ceritinib therapy and adverse events in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer. 2017, 111: 51-58.

（编辑：沈佳婕）