

# 新型抗肿瘤药物致神经系统疾病综述及风险信息管理



吕 丰<sup>1</sup>, 宋 伟<sup>1</sup>, 辛梦茹<sup>2</sup>, 谢 地<sup>2</sup>, 张文庆<sup>2</sup>, 何 文<sup>1</sup>, 胡汉昆<sup>2,3</sup>

1. 武汉大学人民医院药学部 (武汉 430060)
2. 武汉大学中南医院药学部 (武汉 430071)
3. 北京神经内科学会全科医学专业委员会 (北京 100012)

**【摘要】** 随着越来越多的新型抗肿瘤药物获批上市, 对这些药物的临床安全性监测和风险信息管理成为迫切需要。药源性神经系统疾病存在起病隐匿、进展迅速和治疗棘手等特点, 最终可能导致治疗失败。因此, 充分了解新型抗肿瘤药物所致神经系统疾病的风险, 并进行监护和预警, 及时处理和上报, 可大幅降低药源性疾病的发生和危害程度。本文对新型抗肿瘤药物所致神经系统疾病展开综述, 介绍了此类药物临床使用的警戒体系和风险信息管理手段, 以期为指导临床合理用药、减少药源性疾病的发生提供借鉴。

**【关键词】** 新型抗肿瘤药物; 药源性神经系统疾病; 药物风险信息管理

## Review and risk information management of neuropathy induced by emerging anti-tumor drugs

LYU Feng<sup>1</sup>, SONG Wei<sup>1</sup>, XIN Mengru<sup>2</sup>, XIE Di<sup>2</sup>, ZHANG Wenqing<sup>2</sup>, HE Wen<sup>1</sup>, HU Hankun<sup>2,3</sup>

1. Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

2. Department of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

3. Professional Committee of General Practice, Beijing Neurology Association, Beijing 100012, China

Corresponding author: HE Wen, Email: hwzxd@163.com; HU Hankun, Email: huhankun@whu.edu.cn

**【Abstract】** As an increasing number of emerging anti-tumor drugs are approved and marketed, the imperative for clinical safety monitoring and risk information management has grown significantly. Drug-induced neuropathy associated with these drugs exhibit characteristics such as insidious onset, rapid progression, and challenging treatment, ultimately leading to treatment failures. Therefore, a comprehensive understanding of the risk of neuropathy induced by emerging anti-tumor drugs, coupled with risk surveillance and early warning, as well as management and reporting, can significantly reduce the incidence and severity of drug-related diseases. This paper provides a review of the neuropathy caused by emerging anti-tumor drugs, introduces the pharmacovigilance system and risk information management measures in clinical usage, aiming to provide a reference for guiding the rational clinical use and minimizing the incidence of drug-induced diseases.

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202304130

基金项目: 中国药学会医院药专业委员会科研专项资助项目 (CPA-Z05-ZC-2022-002)

通信作者: 何文, 博士, 主任药师, 副教授, 硕士研究生导师, Email: hwzxd@163.com

胡汉昆, 博士, 主任药师, 副教授, 博士研究生导师, Email: huhankun@whu.edu.cn

【Keywords】Emerging anti-tumor drugs; Drug-induced neuropathy; Drug risk information management

临床恶性肿瘤已经成为严重威胁人类健康的慢性非传染性疾病。世界卫生组织曾提出警告：全球恶性肿瘤患者数量将在未来的20年内增加60%<sup>[1]</sup>。2022年，中国和美国分别有约482万和237万恶性肿瘤新发病例<sup>[2]</sup>。随着对肿瘤发病机制研究的深入，一大批新型抗肿瘤药物获批上市。2022年12月国家卫生健康委员会发布了《新型抗肿瘤药物的临床应用指导原则（2022年版）》<sup>[3]</sup>（以下简称“《指导原则》”），对新型抗肿瘤药物中小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物临床合理使用进行规范。《指导原则》指出，相比传统的化疗药物，新型抗肿瘤药物致细胞毒性的不良反应大大降低，但仍然可能因其作用机制而导致罕见不良反应发生。新型抗肿瘤药物不良事件已有较多文献报道，常累及皮肤、胃肠道和内分泌系统，而神经系统相关不良事件起病隐匿不易辨别，可导致患者生活质量及依从性下降，严重者甚至危及生命，理应受到更大的关注<sup>[4]</sup>。抗肿瘤药物可通过直接（与神经元相互作用）或间接（神经胶质损伤、炎症和其他机制）的方式造成神经系统损伤，极大地影响了化疗患者的生活质量<sup>[5]</sup>。新型抗肿瘤药物上市时间较短，临床研究队列规模较小且临床应用经验有限，基于真实世界数据的研究相对较少。本文对新型抗肿瘤药物致神经系统疾病（emerging antitumor drug induced neuropathy, EADIN）的发生特点与规律进行梳理和总结，并在数字医疗的大背景下介绍了此类药物的警戒体系与风险信息管理手段，为临床合理用药提供参考。

## 1 不同类型的新型抗肿瘤药物所致神经系统疾病概述

### 1.1 小分子靶向抗肿瘤药物

小分子靶向抗肿瘤药物是在细胞分子水平上针对致癌分子异常特征所研发的一类药物，按照作用靶点可将小分子靶向抗肿瘤药物分为蛋白激酶抑制剂、多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂及蛋白酶体抑制剂等。小分子靶向抗肿瘤药物进入人体后，会选择性与致癌分子发生作用，通过产生诸如降低受体表达、调控下游基因活性、拮抗增

殖基因 mRNA 表达等生物效应，使肿瘤的发生程序化逆转，或间接靶向肿瘤新生血管，使肿瘤细胞发生缺血性凋亡、肿瘤组织坏死。与传统化疗药物相比，此类药物作用靶点明确，选择性较好，相应的药物毒性更低。临床小分子靶向药物的种类多样化，导致药源性神经系统不良反应也逐渐增多<sup>[6]</sup>，因此，加强药物风险预警和药学监护应成为医务人员的工作关注点。

#### 1.1.1 蛋白激酶抑制剂

蛋白激酶是一类信号转导分子，与蛋白磷酸酶共同调节机体蛋白质磷酸化过程，在控制增殖、分化和凋亡等生物过程中发挥重要作用，是治疗多种类型癌症的理想药物靶点<sup>[7]</sup>。按照作用靶点，蛋白激酶抑制剂又可分为选择性抑制剂和多激酶抑制剂。

选择性抑制剂包括在临床应用最早的伊马替尼（Bcr-Abl 融合基因酪氨酸激酶抑制剂，breakpoint cluster region-abelson tyrosine-kinase inhibitors, Bcr-Abl TKI）、吉非替尼（表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂，epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors, EGFR TKI）和阿昔替尼（血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂，vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors, VEGFR TKI）等。杨飒等<sup>[8]</sup>报道了1例EGFR 21外显子L858R错义突变的IV期肺癌患者，在服用第三代EGFR TKI奥希替尼治疗4个月后出现脑白质病变和癫痫，考虑为奥希替尼所致的神经毒性，推测原因可能是患者发生肿瘤脑转移，继而出现血脑屏障功能失调，导致奥希替尼进入中枢神经与特定的神经递质或细胞受体结合，产生神经毒性。俞燕华<sup>[9]</sup>报道1例患者使用吉非替尼6个月后发现听力减退，诊断为重度神经性耳聋，可能与同时使用的枸橼酸莫沙必利片（同为肝药酶CYP3A4底物）发生相互作用，导致吉非替尼血药浓度异常升高。还有文献报道了1例男性肺癌患者使用厄洛替尼（150 mg·d<sup>-1</sup>）期间出现房颤，给予胺碘酮治疗后发生头晕无力伴左上肢和下肢肌肉力量丧失和感觉异常，4d后出现表达性失语和持续性左侧偏瘫，该症状在厄洛替尼减量至每天100mg后完

全消失，推测症状与厄洛替尼和胺碘酮的药物相互作用有关<sup>[10]</sup>。

自 2005 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准第一个多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 索拉非尼后，相继有十余种该类药物进入临床。目前已上市的多靶点 TKI 在多种肿瘤的治疗上显示出有效性和特异性，然而随之出现的神经系统不良反应也值得密切关注。1 例 75 岁的男性转移性肾细胞癌患者在培唑帕尼治疗的第 1 个疗程后出现格林-巴利综合征 (Guillain-Barré syndrome)，表现为对称性远端肢体无力、感觉障碍和反射消失，停用培唑帕尼并静注高剂量免疫球蛋白后症状迅速缓解<sup>[11]</sup>。也有文献<sup>[12]</sup>报道 1 例转移性肾细胞癌的老年患者使用舒尼替尼后出现格林-巴利综合征。这类药物的神经毒性发生机制可能与 VEGF 信号通路抑制导致的脉络丛上皮细胞的结构破坏有关<sup>[13]</sup>。在接受 *c-ros* 原癌基因 1 酪氨酸激酶和间变性淋巴瘤激酶 (*c-ros* oncogene 1 receptor tyrosine kinase /anaplastic lymphoma kinase, ROS1/ALK) 双靶点抑制剂劳拉替尼治疗的患者中观察到广泛的中枢神经系统不良反应，包括癫痫发作、幻觉以及认知功能障碍、自杀意念、言语迟缓等，接受任何剂量劳拉替尼治疗的患者中有 54% 经历了至少一种上述不良事件<sup>[14]</sup>。综上，在使用蛋白激酶抑制剂时应格外注意药物相互作用，同时监护与药物使用时间窗同步出现的感知和情绪异常，及时进行剂量调整。

### 1.1.2 多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂

自 2018 年首个多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 (poly ADP-ribose polymerase inhibitors, PARPi) 奥拉帕利在中国上市以来，目前已经有 4 种 PARPi (奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利和帕米帕利) 在中国获批，主要用于卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌和乳腺癌易感基因突变或同源重组修复基因突变的其他肿瘤治疗。PARPi 所致不良反应大部分是类效应，即全部 PARPi 类药物均有可能引发的不良反应<sup>[15]</sup>。神经毒性方面，10%~25% 的患者可发生 1~2 级失眠或头痛，严重程度参照美国国立癌症研究所制定的常见不良事件分级评价标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，这与 PARPi 参与了昼夜节律基因转录的调节有关<sup>[16]</sup>。可根据患者头痛频次、强度等指标判断严重程度及其对生活的

干扰程度，采取降低剂量及对症治疗等，通常可缓解<sup>[17]</sup>。PARPi 大多通过肝药酶代谢，肝、肾双通道排泄，与肿瘤患者其他常用药物可能存在相互作用，其机制主要包括：①合用药物/食物影响 PARPi 代谢酶/转运体，导致 PARPi 体内水平改变；② PARPi 影响其他药物代谢酶/转运体，引起合用药物体内水平的改变；③不良反应的叠加<sup>[18]</sup>。因此 PARPi 不良反应的高危人群包括重度肝肾功能不全患者。由于其存在胚胎-胎儿毒性，妊娠及哺乳期妇女也不建议使用。在 PARPi 使用过程中，应避免合并使用导致其神经毒性增加或疗效下降的肝药酶抑制剂/诱导剂 (药物和食物)，如确需合用，则在条件允许情况下推荐监测 PARPi 的血药浓度。

### 1.1.3 蛋白酶体抑制剂

硼替佐米是全球第一个被批准用于癌症治疗的蛋白酶体抑制剂，可显著改善多发性骨髓瘤患者的长期预后<sup>[19]</sup>。周围神经病变是硼替佐米的主要不良反应之一，也被称为硼替佐米致周围神经病变 (bortezomib induced peripheral neuropathy, BIPN)。BIPN 主要表现为感觉异常、麻木、疼痛、烧灼感等，也可引起运动神经和自主神经病变<sup>[20]</sup>。目前对硼替佐米诱发周围神经病变的确切机制尚未阐明，推测可能与神经细胞线粒体功能受损、ATP 生成不足和活性氧生成增加以及线粒体的空泡化和肿胀有关<sup>[5]</sup>。BIPN 的发病率呈逐年上升的趋势，因此在多发性骨髓瘤患者治疗期间有效监护及预防 BIPN 具有重要临床意义。目前对于 BIPN 的预防手段包括减小剂量及采用皮下而非静脉注射给药等。而 BIPN 的治疗药物主要有 B 族维生素、甲钴胺、左卡尼汀、还原型谷胱甘肽、 $\omega$ -3 鱼油脂肪乳、神经节苷脂等，但这些治疗手段大都缺乏大样本及随机试验证实<sup>[20]</sup>。相比于第一代蛋白酶体抑制剂硼替佐米，第二代的卡非佐米及第三代的伊沙佐米表现出更低的内在或获得性抗性和脱靶毒性，其周围神经病变的发生率也更低<sup>[21-22]</sup>。

总之，小分子靶向药物引起的神经系统疾病较传统化疗药物更少，通过改变给药方式、调整用药剂量和监测药物相互作用可有效减少其神经毒性，见表 1。然而，目前对于靶向药物引起神经毒性的治疗仍无更优的药物选择方案，通过加强对给药剂量、给药途径、合并用药、患者年龄、疾病史 (如神经系统和代谢系统疾病等) 和癌症

表1 新型抗肿瘤药物致神经系统疾病

Table 1. Neuropathy induced by emerging anti-tumor drugs

药物分类	药物名称	疾病类型	可能机制	严重程度分级 (CTCAE)	发生率	处理措施	预后
蛋白激酶抑制剂	奥希替尼	脑实质病变、 癫痫	药物透过血脑屏障	3~4级	偶见	停药及对症药物 治疗	不良
	吉非替尼	神经性耳聋	药物相互作用致血 药浓度升高	2~3级	偶见	停药及对症药物 治疗	不良
	培唑帕尼、 舒尼替尼	格林-巴利综 合征	脉络丛上皮细胞的 结构破坏	2~3级	偶见	停药及免疫球蛋白 白治疗	良好
多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂	奥拉帕利、 尼拉帕利、 氟唑帕利、 帕米帕利	失眠、头痛	药物相互作用/不良 反应叠加	1~2级	10%~25%	降低剂量及对症 药物治疗	良好
	蛋白酶体抑制剂	硼替佐米、 卡非佐米、 伊沙佐米	神经细胞线粒体功 能受损	1~4级	10%~37%	减小剂量、改变 给药方式及对症 药物治疗	依严重程 度分级而 有差异
免疫检查点抑制剂	PD-1/PD- L1/CTLA-4 抑制剂	重症肌无力	交叉免疫反应	3~5级	偶见	永久停药及高剂 量类固醇激素	不良
	PD-1抑制剂	周围神经病变	交叉免疫反应	2~3级	常见	停药及对症治疗	良好
其他单克隆抗体药物	利妥昔单抗	可逆性后部脑 病综合征	尚不明确	3~4级	偶见	停药及降低动脉 血压	不良
	贝伐珠单抗	周围神经病变	尚不明确	2~4级	尚不明确	停药	良好
	曲妥珠单抗	角膜基底神经 丛病变	交叉抗原免疫	2~3级	偶见	停药	良好
	贝林妥欧 单抗	中枢神经系统 病变	中枢神经系统过度 炎症	1~2级	偶见	停药	良好

注：CTCAE严重程度分级：1级-轻度，无症状或轻微，仅为临床或诊断所见，无需治疗；2级-中度，需要较小、局部或非侵入性治疗，与年龄相当的工具性日常生活活动受限；3级-严重或者具有重要医学意义但不会立即危及生命，导致住院或者延长住院时间，致残，自理性日常生活活动受限；4级-危及生命，需要紧急治疗；5级-与不良反应相关的死亡。

种类的临床监护可降低此类药物的风险<sup>[23]</sup>。

## 1.2 大分子单克隆抗体抗肿瘤药物

1997年利妥昔单抗被美国FDA批准用于耐药或滤泡型B细胞性非霍奇金淋巴瘤的治疗，自此开启了临床应用单克隆抗体类药物治疗肿瘤的大门。单克隆抗体药物的设计初衷是直接靶向特定抗原，精准地介导细胞毒性反应、减少新生血管形成，达到清除癌细胞的目的。目前临床应用的单抗类抗肿瘤药物除了前述细胞抗原分化簇靶向制剂及免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）外，还有抗人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor

receptor-2, HER2）的曲妥珠单抗、抗血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）的贝伐珠单抗、抗表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）的西妥昔单抗和帕尼单抗以及一系列抗体偶联药物（antibody-drug conjugate, ADC）等<sup>[24]</sup>。然而，大分子单克隆抗体抗肿瘤药物可通过干扰正常的免疫系统或影响不同的器官和组织，引起各种不良事件，其中神经系统不良事件（neurological adverse events, nAEs）发生率虽较低，但往往较为严重<sup>[25]</sup>。

### 1.2.1 ICIs

ICIs通过拮抗肿瘤细胞表面免疫检查点，恢

复 T 细胞杀伤功能，广泛用于各种恶性肿瘤的治疗。目前已上市的 ICI 主要包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂、程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 及其配体 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 抑制剂。据统计，接受 ICI 治疗的患者中有 1%~6% 会发生与免疫相关的 nAEs，可能影响周围和中枢神经系统，通常需要停止治疗<sup>[26]</sup>。有研究<sup>[27]</sup>基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 数据库对 ICI 的 nAEs 信号进行挖掘。共收集 13 580 份 nAEs 报告，涉及 8 447 例单药治疗和 2 203 例联合治疗的患者，其中重症肌无力是 nAEs 报告例数最多的不良事件 (占单药治疗总数的 4.86%，占联合治疗总数的 5.46%)。按药物种类，PD-1 抑制剂相关重症肌无力 (23.00%) 及周围神经病 (17.30%) 报告最多，PD-L1 抑制剂相关惊厥发作报告最多 (16.10%)，PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂相关重症肌无力报告数最多 (20.40%)。除了重症肌无力外，ICI 所致其他 nAEs 如脑炎/脑膜炎、炎症性多发性神经根病 (如格林-巴利综合征) 和周围神经病也有报道<sup>[28]</sup>。分子拟态被认为是 ICI 神经毒性的潜在机制，例如共同起源于神经嵴的髓磷脂和黑色素瘤细胞之间存在一些相似的抗原表位，这与周围神经疾病发生有关<sup>[29]</sup>。尽管不常见，但这些 nAEs 与长期后遗症和偶发性死亡有关，通过及时识别和适当管理可以减轻神经毒性发生的风险<sup>[30]</sup>。美国临床肿瘤学会指南<sup>[31]</sup>建议：出现 1 级神经系统不良反应 (CTCAE 标准) 时应监控症状；出现 2 级不良反应时暂停使用 ICI，同时静脉注射糖皮质激素；出现 3~4 级时应永久停用 ICI，静脉注射大剂量糖皮质激素，同时给予注射用人免疫球蛋白  $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，连用 5 d，或进行血浆置换。

### 1.2.2 其他单克隆抗体药物

单克隆抗体的抗肿瘤机制主要为免疫介导的效应功能，包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒反应以及补体依赖性细胞毒性反应。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合型单克隆抗体，通过细胞毒作用消耗 CD20<sup>+</sup> B 细胞，被广泛用于 B 细胞淋巴瘤，以及 B 细胞参与的自身免疫疾病的治疗。田磊等<sup>[32]</sup>报道 1 例 Burkitt 淋巴瘤患者使用利妥昔单抗后

出现可逆性后部脑病综合征 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)，临床表现为头痛、意识模糊或意识水平降低、视觉变化、癫痫发作等神经系统症状。目前研究较为透彻的肿瘤源性因子是 VEGF，通过靶向 VEGF 信号通路研发的单克隆抗体药物临床应用也较多<sup>[33]</sup>。一项回顾性研究<sup>[34]</sup>结果显示，2011 年 9 月—2016 年 5 月每周接受紫杉醇或紫杉醇联合贝伐珠单抗治疗的女性乳腺癌患者中，同时使用贝伐珠单抗可加重紫杉醇诱导的周围神经病变 (CTCAE 分级大于 2 级)，在使用普瑞巴林和维生素 B<sub>12</sub> 治疗后症状好转。角膜神经被认为是周围神经系统的一部分，尽管曲妥珠单抗等单克隆抗体药物组织特异性很强，但在健康组织中存在的相似靶点会导致多种单抗药物相关毒性，其中包括眼毒性<sup>[35]</sup>。有文献<sup>[36]</sup>通过对乳腺癌患者的长期随访发现了与曲妥珠单抗治疗可能相关的角膜基底神经丛的病变。此外，由单克隆抗体通过特定的连接子与一些细胞毒性药物或放射性物质进行偶联，可形成 ADC。在该类药物中抗体分子主要发挥靶向投递的作用，与之偶联的药物具有杀伤癌细胞的作用<sup>[37]</sup>。一项 Meta 分析<sup>[38]</sup>显示，ADC 类药物恩美曲妥珠单抗治疗增加了乳腺癌患者出现周围神经病变的风险。随着双特异性抗体药物逐步获批上市，在充分评估临床治疗效果的同时也应关注其潜在的神经毒性。由贝林妥欧单抗引起的神经毒性临床表现为头痛、不适、意识混乱、嗜睡或定向障碍，还表现为共济失调、癫痫、失语症、昏迷等其他形式。然而毒性机制尚不明确，可能是由于贝林妥欧单抗一方面激活 T 细胞致使血脑屏障破坏，另一方面进入中枢神经系统与 CD19<sup>+</sup> B 细胞结合，导致大量细胞因子释放，引发中枢神经系统过度炎症所致<sup>[39]</sup>。

相较传统的化疗方案，免疫治疗药物的 nAEs 发生率虽然并不高，但由于相关临床表现难以识别和 (或) 诊断，治疗较为棘手，容易造成长期的不良结果 (表 1)。患者的遗传特征差异 (如 CTLA-4 的多态性及人类白细胞抗原状态等) 被认为是 nAEs 发生的风险因素<sup>[40-41]</sup>。另一方面，患者的胃肠道菌群差异可能影响免疫疗法的疗效和毒性<sup>[42]</sup>。故对 nAEs 建立全流程的药学监护和临床预警系统，将在免疫治疗药物广泛应用的未来带来更大的患者获益和更低的医疗支出负担。

## 2 EADIN的药物风险信息管理

### 2.1 抗肿瘤药物风险信息管理现状

抗肿瘤药物风险信息管理旨在收集、分析和评估抗肿瘤药物的安全性和有效性数据，以便及时发现和解决与药物相关的潜在问题，并确保患者的用药安全。抗肿瘤药物风险信息管理主要包括以下几个方面：①药物安全性数据收集、分析和评估（事前）：通过临床试验、药物监测计划和不良事件报告系统等渠道，收集关于抗肿瘤药物的安全性数据，识别和量化药物使用中的风险和不良反应<sup>[43-44]</sup>；②信号检测、跟踪和分享（事中）：通过数据挖掘和分析，及时发现可能与抗肿瘤药物相关的新的或罕见的安全问题，并将有关抗肿瘤药物的风险信息及时传达给医生、患者和其他利益相关方<sup>[45-46]</sup>；③安全管理措施（事后）：根据评估结果，采取相应的药物安全管理措施，如修改药物说明书、调整剂量建议、禁忌证更新等<sup>[47]</sup>。

抗肿瘤药物风险信息管理的目标是最大限度地减少药物使用中的风险，提高安全性和治疗效果，需要药企、医疗机构、患者和监管部门的密切合作，以共同推动药物安全管理工作的开展。随着近年来审评审批制度的改革，一大批新型抗肿瘤药物通过附条件批准程序等“快速审批通道”拿到批准文件，只有构建药物风险管理体系，推动风险管理持续的动态跟进，才能使药物安全性信息不断完善，把患者的风险获益最优化<sup>[48]</sup>。如图1所示，药品上市许可持有人通过国家药品不良反应监测系统、药品不良反应监测中心等途径报告来自个人、医疗机构和药品经营企业的药品不良反应信息，这种层层上报、各省负责各自行政区域的监管模式能够提高处理药品安全性问题的效率<sup>[49]</sup>。随着肿瘤治疗方案趋向于个体化治疗，加剧了药物相互作用的潜在风险，这为药品上市许可持有人、医疗机构进行不良反应关联性判定和药物安全性监管增加了不确定因素。

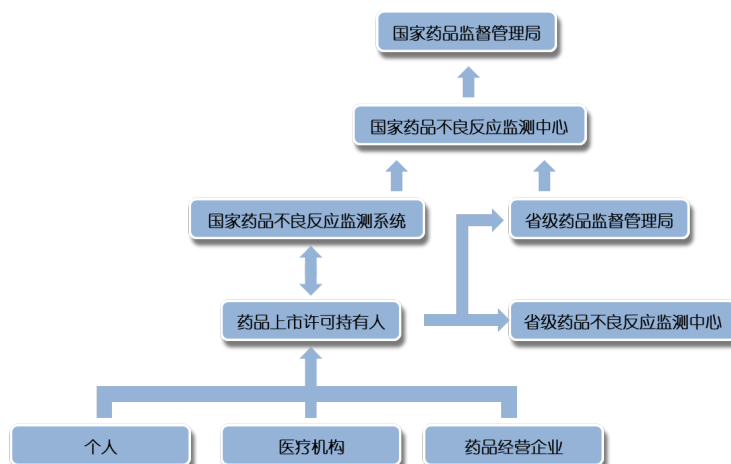


图1 我国药物风险信息流动路径<sup>[49]</sup>

Figure 1. Flow path of drug risk information in China<sup>[49]</sup>

### 2.2 EADIN的临床药理学风险管理措施

通用管理措施：EADIN 的风险管理包括风险因素识别和评估、早期筛查和诊断、治疗干预和管理以及定期随访和监测等。此外，对患者及其家属进行神经系统疾病的相关教育，亦可更好地应对疾病和管理风险。目前用于EADIN研究的临床评估量表有美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）评分标准、数字疼痛强度量表（numerical rating scale, NRS）和神经病变总体评分（total neuropathy score, TNS）<sup>[50]</sup>。在患者进行相关药物治疗前利用适当量表进行基线评估，有助于早期识别神经毒性，在整个治疗

过程中具有至关重要的意义<sup>[51]</sup>。对于高风险个体的识别也是降低神经毒性发生率的关键，糖尿病、高龄、既往已有神经系统疾病、酗酒、营养问题、感染及合并用药等因素均可使EADIN的发生率增高<sup>[23, 52-53]</sup>。此外，及时依据临床症状调整抗肿瘤药物的剂量和关注药物相互作用是预防EADIN最有效的策略<sup>[54]</sup>。

数字化管理措施：真实世界数据的收集渠道逐渐多样化，如来自社交媒体、电子健康记录、保险索赔的数据等。通过对接不同大型数据库的不良反应数据，挖掘药物-事件关联强度，从而发现药物安全信号<sup>[55]</sup>。利用现代信息和通信技术

搭建电子健康 (eHealth) 服务平台 (由远程移动设备支持的医疗和公共卫生实践), 优化医疗卫生服务, 提高健康管理水平与效率已经成为国际社会的共识<sup>[56]</sup>。除了上述源自大数据的风险预警系统外, 基于 eHealth 模式下的药学监护管理平台或可成为患者规避 EADIN 的工具。通过将电子病历、远程医疗、体征监测、疼痛管理和服药提醒等单元整合入医疗健康类手机 APP, 可有效提高患者的自我管理能力和依从性, 也一定程度提前了 EADIN 的发现时机, 医疗人员可尽早干预以免贻误病情。

### 3 总结与展望

以小分子靶向药物和大分子单克隆抗体药物为代表的新型抗肿瘤药物在临床使用, 使越来越多的患者受益。然而近些年的研究表明, 由于其对生物屏障的穿透性、药物相互作用、个体免疫差异以及不合理用药等因素, 相应的 EADIN 发生风险也在增加。因具有不易监测、起病隐匿和预后较差等特点, EADIN 往往对患者带来极大的身体痛苦和沉重的经济负担。因此在治疗过程中, 加强对新型抗肿瘤药物的合理使用以及对 nAEs 发生的风险管理尤为重要。目前新型抗肿瘤药物临床使用应遵循符合用药指征和安全、有效、经济、适当这几个基本原则。同时借力大数据的风险预警系统, 可以监护患者治疗进程, 通过发掘药物安全预警信号和患者体征数据, 提前评估 EADIN 的发生风险。随着人工智能时代的革新渗透到医疗活动每个环节, 药物治疗的安全性和有效性将会提升到一个更高的维度。

#### 参考文献

- World Health Organization. WHO outlines steps to save 7 million lives from cancer [EB/OL]. (2020-02-04) [2023-04-28]. <https://www.who.int/zh/news/item/04-02-2020-who-outlines-steps-to-save-7-million-lives-from-cancer>.
- 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. DOI: [10.1097/CM9.0000000000002108](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108).
- 国家卫健委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则 (2022 年版) 的通知 [EB/OL]. (2022-12-29) [2023-04-30]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202212/8df034c9afb44a9d95cd986d4e12fbd8.shtml>.
- Spain L, Walls G, Julve M, et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2): 377-385. DOI: [10.1093/annonc/mdw558](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw558).
- Was H, Borkowska A, Bagues A, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced neurotoxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 750507. DOI: [10.3389/fphar.2022.750507](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.750507).
- Li JY, Ren YP, Yuan Y, et al. Preclinical PK/PD model for combined administration of erlotinib and sunitinib in the treatment of A549 human NSCLC xenograft mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(7): 930-940. DOI: [10.1038/aps.2016.55](https://doi.org/10.1038/aps.2016.55).
- Bhullar KS, Lagarón NO, McGowan EM, et al. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 48. DOI: [10.1186/s12943-018-0804-2](https://doi.org/10.1186/s12943-018-0804-2).
- 杨飒, 蒲兴祥, 王倩之, 等. 1 例奥希替尼致神经毒性不良反应报道 [J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(2): 272-276. [Yang S, Pu XX, Wang QZ, et al. A case report of osimertinib-induced neurotoxicity[J]. *Anti-Tumor Pharmacy*, 2022, 12(2): 272-276.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.22](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.22).
- 俞燕华. 吉非替尼致神经性耳聋 1 例 [J]. *医药导报*, 2019, 38(8): 1098-1099. [Yu YH. Neurogenic deafness induced by gefitinib: a case report[J]. *Herald of Medicine*, 2019, 38(8): 1098-1099.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2019.08.027](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2019.08.027).
- López BM, Toro BC, Sais GE, et al. Probable drug-drug interaction between erlotinib and amiodarone causes severe neurotoxicity in a patient with advanced lung cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2018, 29(4): 380-383. DOI: [10.1097/CAD.0000000000000600](https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000600).
- Koshikawa H, Tsukie T, Kurita A, et al. Guillain-Barré syndrome in a patient with renal cell carcinoma following the first course of pazopanib therapy[J]. *J Infect Chemother*, 2017, 23(11): 798-799. DOI: [10.1016/j.jiac.2017.04.014](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.04.014).
- Kanaan Z, Kulairi Z, Titianu M, et al. Guillain-Barré syndrome following treatment with sunitinib malate[J]. *Case Rep Oncol Med*, 2014, 2014: 712040. DOI: [10.1155/2014/712040](https://doi.org/10.1155/2014/712040).

- 10.1155/2014/712040.
- 13 Aparicio-Gallego G, Blanco M, Figueroa A, et al. New insights into molecular mechanisms of sunitinib-associated side effects[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(12): 2215–2223. DOI: [10.1158/1535-7163](https://doi.org/10.1158/1535-7163).
  - 14 Reed M, Rosales AS, Chioda MD, et al. Consensus recommendations for management and counseling of adverse events associated with lorlatinib: a guide for healthcare practitioners[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(6): 3019–3030. DOI: [10.1007/s12325-020-01365-3](https://doi.org/10.1007/s12325-020-01365-3).
  - 15 Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T, et al. The era of PARP inhibitors in ovarian cancer: "Class Action" or not? A systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 131: 83–89. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2018.08.011](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.08.011).
  - 16 Zhao H, Sifakis EG, Sumida N, et al. PARP1- and CTCF-mediated interactions between active and repressed chromatin at the lamina promote oscillating transcription[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(6): 984–997. DOI: [10.1016/j.molcel.2015.07.019](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.07.019).
  - 17 李玲, 林安, 林亮, 等. PARP 抑制剂在卵巢癌维持治疗中非血液学不良反应的管理[J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(10): 783–787. [Li L, Lin A, Lin L, et al. Management of nonhematological adverse effects of PARP inhibitors in ovarian cancer maintenance therapy[J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2020, 29(10): 783–787.] DOI: [10.13283/j.cnki.xdfckjz.2020.10.012](https://doi.org/10.13283/j.cnki.xdfckjz.2020.10.012).
  - 18 中国药师协会肿瘤专科药师分会, 中国抗癌协会肿瘤临床药学专业委员会, 浙江省抗癌协会肿瘤临床药学专业委员会, 等. 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂药物相互作用管理中国专家共识(2023版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(7): 584–593. DOI: [10.3760/cma.j.cn112152-20221223-00849](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20221223-00849).
  - 19 Adams J, Kauffman M. Development of the proteasome inhibitor veleade (bortezomib)[J]. *Cancer Invest*, 2004, 22(2): 304–311. DOI: [10.1081/cnv-120030218](https://doi.org/10.1081/cnv-120030218).
  - 20 任咏惠, 李丽, 汪梅, 等. 硼替佐米致多发性骨髓瘤患者周围神经病变的研究进展[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(4): 196–198. [Ren YH, Li L, Wang M, et al. Research progress of bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma[J]. *Clinical Research and Practice*, 2022, 7(4): 196–198.] DOI: [10.19347/j.cnki.2096-1413.202204056](https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202204056).
  - 21 Sheng Z, Li G, Li B, et al. Carfilzomib-containing combinations as frontline therapy for multiple myeloma: a meta-analysis of 13 trials[J]. *Eur J Haematol*, 2017, 98(6): 601–607. DOI: [10.1111/ejh.12877](https://doi.org/10.1111/ejh.12877).
  - 22 郭志成, 吴涛, 白海. 伊沙佐米治疗多发性骨髓瘤研究进展[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2020, 29(8): 505–508. [Guo ZC, Wu T, Bai M. Research progress of isazomib in the treatment of multiple myeloma[J]. *Journal of Leukemia and Lymphoma*, 2020, 29(8): 505–508.] DOI: [10.3760/cma.j.cn115356-20191014-00201](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115356-20191014-00201).
  - 23 Staff NP, Grisold A, Grisold W, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(6): 772–781. DOI: [10.1002/ana.24951](https://doi.org/10.1002/ana.24951).
  - 24 张文庆, 吴菁, 谢地, 等. 临床新兴抗肿瘤治疗方法发展概述[J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(3): 176–181. [Zhang WQ, Wu J, Xie D, et al. Review of development of emerging clinical antitumor therapeutics[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2022, 49(3): 176–181.] DOI: [10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1034](https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1034).
  - 25 Michot JM, Lappara A, Le Pavec J, et al. The 2016–2019 immunoTOX assessment board report of collaborative management of immune-related adverse events, an observational clinical study[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 130: 39–50. DOI: [10.1016/j.ejca.2020.02.010](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.010).
  - 26 Albarrán V, Chamorro J, Rosero DI, et al. Neurologic toxicity of immune checkpoint inhibitors: a review of literature[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 774170. DOI: [10.3389/fphar.2022.774170](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.774170).
  - 27 吴汀溪, 张杨, 石延枫, 等. 基于美国 FAERS 数据库对免疫检查点抑制剂相关神经毒性的分析研究[J]. *中国药物应用与监测*, 2023, 20(1): 50–54. [Wu TX, Zhang Y, Shi YF, et al. Analysis of neurological toxicities associated with immune checkpoint inhibitor based on the FDA adverse event reporting system[J]. *Chinese Journal of Drug Application and Monitoring*, 2023, 20(1): 50–54.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8157.2023.01.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8157.2023.01.012).
  - 28 Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 134. DOI: [10.1186/s40425-019-0617-x](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0617-x).
  - 29 Moreira A, Loquai C, Pföhler C, et al. Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 106: 12–23. DOI: [10.1016/j.ejca.2019.07.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.07.012).



- 10.1016/j.ejca.2018.09.033.
- 30 Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(4): 479–488. DOI: [10.1080/14740338.2020.1738382](https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1738382).
- 31 Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36): 4073–4126. DOI: [10.1200/JCO.21.01440](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440).
- 32 田磊, 王志妍, 杨琼, 等. 使用利妥昔单抗后出现可逆性后部脑病综合征 1 例 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(10): 83–86. [Tian L, Wang ZY, Yang Q, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after rituximab administration: a case report[J]. *Clinical Medication Journal*, 2020, 18(10): 83–86.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2020.10.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3384.2020.10.019).
- 33 曹义海. 血管生成在疾病治疗中的应用与展望 [J]. *山东大学学报 (医学版)*, 2021, 59(9): 9–14. [Cao YH. Targeting angiogenesis for disease therapy[J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2021, 59(9): 9–14.] DOI: [10.6040/j.issn.1671-7554.0.2021.0936](https://doi.org/10.6040/j.issn.1671-7554.0.2021.0936).
- 34 Matsuoka A, Maeda O, Mizutani T, et al. Bevacizumab exacerbates paclitaxel-induced neuropathy: a retrospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168707. DOI: [10.1371/journal.pone.0168707](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168707).
- 35 Eaton JS, Miller PE, Mannis MJ, et al. Ocular adverse events associated with antibody – drug conjugates in human clinical trials[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2015, 31: 589–604. DOI: [10.1089/jop.2015.0064](https://doi.org/10.1089/jop.2015.0064).
- 36 Sterenczak KA, Stache N, Bohn S, et al. Burst of corneal dendritic cells during trastuzumab and paclitaxel treatment[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(5): 838. DOI: [10.3390/diagnostics11050838](https://doi.org/10.3390/diagnostics11050838).
- 37 Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(6): 473–480. DOI: [10.1038/nrc2394](https://doi.org/10.1038/nrc2394).
- 38 Liu K, Li YH, Zhang X, et al. Incidence and risk of severe adverse events associated with trastuzumab emtansine (T-DM1) in the treatment of breast cancer: an up-to-date systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(11): 1343–1350. DOI: [10.1080/17512433.2022.2121704](https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2121704).
- 39 宋红芳, 徐香, 朱霞明, 等. 16 例贝林妥欧单抗治疗的急性淋巴细胞白血病患者临床护理报告 [J]. *护理实践与研究*, 2023, 20(5): 784–788. [Song HF, Xu X, Zhu MX, et al. Clinical care report of 16 patients with acute lymphoblastic leukemia treated with belintuzumab[J]. *Nursing Practice and Research*, 2023, 20(5): 784–788.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-9676.2023.05.032](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-9676.2023.05.032).
- 40 Lühder F, Höglund P, Allison JP, et al. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) regulates the unfolding of autoimmune diabetes[J]. *J Exp Med*, 1998, 187(3): 427–432. DOI: [10.1084/jem.187.3.427](https://doi.org/10.1084/jem.187.3.427).
- 41 Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials[J]. *Cancer Immun*, 2010, 10: 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20957980/>.
- 42 Inamura K. Roles of microbiota in response to cancer immunotherapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 65: 164–175. DOI: [10.1016/j.semcancer.2019.12.026](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.12.026).
- 43 杨春松, 杨亚亚, 林芸竹, 等. 四川地区抗肿瘤药物风险分级现状及需求研究 [J]. *儿科药学杂志*, 2023, 29(2): 7–12. [Yang CS, Yang YY, Lin YZ, et al. Study on the status and demand of risk classification of antitumor drugs in Sichuan[J]. *Journal of Pediatric Pharmacy*, 2023, 29(2): 7–12.] DOI: [10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.002](https://doi.org/10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.002).
- 44 邵宵辉, 张玲芳, 党春艳, 等. 抗肿瘤药物致心脏损伤的药物防治进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28(1): 70–76. [Tai XH, Zhang LF, Dang CY, et al. Advances in the prevention and treatment of cardiotoxicity caused by anti-tumor drugs[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2023, 28(1): 70–76.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-0460.2023.01.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-0460.2023.01.010).
- 45 彭楠茵, 余国龙. 抗肿瘤药物心血管毒性及其相关风险评估研究进展 [J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(8): 745–749. [Peng NY, Yu GL. Research progress on cardiovascular toxicity of anti-tumor drugs and related risk assessment[J]. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2022, 25(8): 745–749.] DOI: [10.14053/j.cnki.ppcr.202208015](https://doi.org/10.14053/j.cnki.ppcr.202208015).
- 46 傅晶. 风险管理在医院抗肿瘤药物安全管理中的应用 [J]. *中医药管理杂志*, 2021, 29(10): 204–205. [Fu J. Application of risk management in safety management of antitumor drugs in hospital[J]. *Journal of*

- Traditional Chinese Medicine Management, 2021, 29(10): 204–205.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zyyglzz202110089>.
- 47 杨志敏. 药品说明书的规范性与风险控制——以新型抗肿瘤药为例 [J]. 中国食品药品监管, 2019, (11): 40–47. [Yang ZM. Standardization and risk control of drug package inserts-- noval antitumor drugs, for example[J]. China Food & Drug Administration Magazine, 2019, (11): 40–47.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-5390.2019.11.
- 48 洪英子, 胡骏. 新型抗肿瘤药的药物警戒体系概述 [J]. 上海医药, 2022, 43(z2): 116–120. [Hong YZ, Hu Jun. Pharmacovigilance system in novel anti-tumor drugs[J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2022, 43(z2): 116–120.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2022.z2.015.
- 49 胡歆雅, 梁玉清, 曾亚莉, 等. 中美药物警戒制度的比较研究 [J]. 中国合理用药探索, 2020, (2): 21–25. [Hu XY, Liang YQ, Zeng YL, et al. A comparative analysis of the pharmacovigilance system in China and the United States[J]. Chinese Journal of Rational Drug Use, 2020, (2): 21–25.] DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2020.2.004.
- 50 Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies[J]. Clin Transl Oncol, 2010, 12(2): 81–91. DOI: 10.1007/S12094-010-0474-z.
- 51 Beijers AJ, Jongen JL, Vreugdenhil G. Chemotherapy-induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies[J]. Neth J Med, 2012, 70(1): 18–25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22271810/>.
- 52 García-Sanz R, Corchete LA, Alcoceba M, et al. Prediction of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib and thalidomide: a genetic study based on a single nucleotide polymorphism array[J]. Hematol Oncol, 2017, 35(4): 746–751. DOI: 10.1002/hon.2337.
- 53 董超. 抗肿瘤药物所致神经毒性防治的研究进展 [J]. 重庆医学, 2018, 47(2): 268–272. [Dong C. Research progress in prevention and treatment of neurotoxicity caused by antitumor drugs[J]. Chongqing Medicine, 2018, 47(2): 268–272.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.02.043.
- 54 Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1451. DOI: 10.3390/ijms20061451.
- 55 张晓雯, 侯文斌, 杨鸣, 等. 药物警戒研究在癌症治疗领域的机遇与挑战 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(11): 1034–1038. [Zhang XW, He WB, Yang M, et al. Opportunities and Challenges of Pharmacovigilance in Cancer Treatment[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2021, 18(11): 1034–1038.] DOI: 10.19803/j.1672-8629.2021.11.08.
- 56 曹聚耕, 马明慧, 许丽扬, 等. 欧盟电子健康 (eHealth) 国家战略与我国卫生信息化刍议 [C]. 中华医学会第十七次全国医学信息学术会议论文集, 2011: 1–3.

收稿日期: 2023年04月28日 修回日期: 2023年11月03日  
本文编辑: 沈静怡 杨燕