

# 1例使用吉非替尼致肝损伤的病例分析

徐佩<sup>1</sup>, 张觅<sup>2</sup>, 熊欣<sup>3</sup>, 黄露<sup>3</sup>



1. 宜昌市中心人民医院药学部/三峡大学药物制剂研究所 (湖北宜昌 443000)
2. 武汉大学中南医院药学部 (武汉 430071)
3. 华中科技大学同济医学院附属梨园医院药剂科 (武汉 430077)

**【摘要】** 1例68岁左肺恶性肿瘤男性患者盲试吉非替尼片(250 mg, po, qd) 29 d后, 天门冬氨酸氨基转移酶  $310 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , 丙氨酸氨基转移酶  $493 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , 碱性磷酸酶  $100 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , 总胆红素  $18 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 谷氨酰转肽酶  $60 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , 国际标准化比值 1.81, 多项肝功能指标异常, 符合中度肝损伤的临床表现。医生采纳临床药师的建议对患者进行护肝治疗后, 患者肝功能指标好转。临床药师全面动态评估患者的状况, 对患者肝损伤与吉非替尼进行关联性分析评价, 判断患者肝损伤很可能由吉非替尼引起。临床药师针对1例盲试靶向药患者的用药开展了分析, 对后续治疗方案提出建议, 对盲试药物作了讨论, 为临床安全合理用药提供参考, 具有重要借鉴意义。

**【关键词】** 吉非替尼; 肝损伤; 药品不良反应

## A case analysis of liver injury induced by gefitinib

XU Pei<sup>1</sup>, ZHANG Mi<sup>2</sup>, XIONG Xin<sup>3</sup>, HUANG Lu<sup>3</sup>

1. Department of Pharmacy, Yichang Central People's Hospital/Institute of Pharmaceutical Preparations, China Three Gorges University, Hubei Province, Yichang 443000, China

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

3. Department of Pharmacy, Liyuan Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, China

Corresponding author: HUANG Lu, Email: huanglu1982@2008.sina.com

**【Abstract】** A 68-year-old male patient with malignant left lung tumor was treated with gefitinib (250 mg, po, qd) for 29 days. Liver function test results showed AST  $310 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , ALT  $493 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , AKP  $100 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , TBil  $18 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , GGT  $60 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , INR 1.81. Several liver function indicators of the patient showed abnormal, which was consistent with the clinical manifestations of moderate liver injury. The liver function index of the patient improved after the doctor adopted the suggestion of clinical pharmacists to protect the liver. Clinical pharmacists made a comprehensive and dynamic assessment of the patient's condition, analyzed the correlation between the patient's liver injury and gefitinib, and judged that the patient's liver injury was likely caused by gefitinib. Clinical pharmacists analyzed the drug use of a blind trial patient, proposed the follow-up treatment plan, and discussed the blind trial drugs, which provided references for clinical safe and rational drug use and had important reference significance.

DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202312074](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202312074)

基金项目: 武汉药学会第一届医院药学学科发展项目 (WHPA2022030020)

通信作者: 黄露, 硕士, 副主任药师, Email: huanglu1982@2008.sina.com

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

**【Keywords】** Gefitinib; Liver injury; Adverse drug reaction

目前,肺癌已成为我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占80%以上<sup>[1]</sup>。吉非替尼是第1个用于治疗非小细胞肺癌的分子靶向药物,能通过抑制选择性表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR),达到抗肿瘤的目的<sup>[2]</sup>。由于表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)主要通过肝脏代谢,肝毒性发生率高,约为40%,故逐渐被人们所重视<sup>[3]</sup>。本研究报道1例使用吉非替尼致药物性肝损伤的病例,分析不良反应发生原因和处理措施<sup>[4]</sup>,为临床安全用药提供参考。本研究经华中科技大学同济医学院附属梨园医院伦理委员会批准[批文号:[2023]IEC(RYJ005)号],并已豁免受试者知情同意。

## 1 病例资料

### 1.1 基本情况

患者,男,68岁,身高170 cm,体重67 kg,身体质量指数 $23.18 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。患者因胸闷不适,呼吸困难,偶有咳嗽、咳痰(白色泡沫痰),于2020年10月1日在外院就诊,诊断为左上肺腺癌伴左侧胸腔积液,予以抗感染(注射用头孢噻肟钠+注射用氨曲南)、平喘(注射用多索茶碱)、祛痰(注射用盐酸氨溴索、桉柠蒎肠溶软胶囊)等对症支持治疗,并予以胸腔穿刺+闭式引流治疗,胸腔抽液减压,症状缓解后出院。外院肝功能检查:天门冬氨酸氨基转移酶(AST)  $21 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,丙氨酸氨基转移酶(ALT)  $19 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,白蛋白(Alb)  $29.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。出院后1周,患者再次出现胸闷不适,于10月24日至华中科技大学同济医学院附属梨园医院(以下简称“我院”)门诊就诊,以“左肺恶性肿瘤”收入我院。入院检查提示胸腔积液,予以胸腔穿刺+闭式引流治疗,并给予抗感染(注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠)、平喘(注射用多索茶碱)、祛痰(注射用盐酸氨溴索)等对症支持治疗,症状缓解后于11月2日出院,患者肝功能未见异常。患者拒绝行放疗及EGFR突变基因检测。10月31日起应患者要求予以盲试“吉非替尼片(齐鲁制药海南有限公司,批号DC1B1002) 250 mg, po, qd”。患者在院外继续服用吉非替尼片,11月29日自行

停用。近1周患者再次出现胸闷不适,伴轻微咳嗽、咳痰,无明显胸痛,无其他不适。12月7日门诊以“左肺恶性肿瘤伴恶性胸腔积液”收入呼吸科。患者既往无特殊病史,否认慢病史、传染病病史;否认重大外伤史、输血史;有吸烟史20余年,每天3包,已戒烟8年,否认饮酒史;否认药物食物过敏史。体检:T  $36.5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , P 86次/min, R 20次/min, BP 112/77 mmHg;神志清楚,精神尚可,颈软,左肺呼吸音低,未闻及明显干湿性啰音;HR 86次/min,律齐,未闻及明显病理性杂音;腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,双肾区无叩痛,墨菲征阴性,双下肢不肿。辅助检查:WBC  $12.37 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , N 83.3%, L 7.7%, RBC  $4.05 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$ , Hb  $119 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , Plt  $270 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。入院诊断:左肺恶性肿瘤伴恶性胸腔积液。

### 1.2 治疗经过

患者入院第1天,予以低流量吸氧,抗感染(注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠 3 g, ivd, q8h)、平喘(注射用多索茶碱 0.2 g, ivd, qd)等对症支持治疗,并完善相关检查。第2天,肝功能检查:AST  $310 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , ALT  $493 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,碱性磷酸酶(AKP)  $100 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,总胆红素(TBil)  $18 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,谷氨酰氨基转移酶(GGT)  $60 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,国际标准化比值(INR) 1.81,提示患者肝功能损伤。临床药师建议加用护肝药物(异甘草酸镁注射液  $0.2 \text{ mg}$ , ivd, qd + 双环醇片  $50 \text{ mg}$ , po, tid)治疗,进一步完善基因检测和疾病进展诊断。医生采纳临床药师的建议,采取上述护肝治疗方案,但患者仍然拒绝行基因检测。患者在院期间未再使用吉非替尼片。肺部CT示:左肺上肺门旁占位,考虑肿瘤性病变,纵膈及双肺门淋巴结肿大,左侧胸腔积液;红细胞沉降率  $34 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ ;超敏C反应蛋白  $46.09 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ;高敏肌钙蛋白I、脑钠肽前体、尿酸、肌酐、尿素基本正常;患者呼吸困难,予以胸腔穿刺闭式引流胸水缓解症状,胸腔积液:淡红色,微浑浊,葡萄糖  $6.45 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,乳酸脱氢酶  $118 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,癌胚抗原  $12.72 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。护肝治疗5 d后,AST  $75 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , ALT  $167 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , AKP  $72 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , TBil  $12 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , GGT  $54 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , INR 1.28,提示肝功能指标有所恢复。患者胸闷、

呼吸困难症状好转。入院第 6 天，病情稳定后应家属要求出院。

## 2 讨论

### 2.1 患者出现肝损伤的原因分析和关联性评价

根据《药物性肝损伤诊治指南(2015 版)》<sup>[5]</sup>，诊断急性药物性肝损伤时，肝脏生物化学阈值需达到下列 3 个标准之一：①  $ALT \geq 5 \times$  参考值上限 (ULN)；②  $AKP \geq 2 \times ULN$  (尤其是伴随 GGT 升高且排除骨骼疾病引起的 AKP 水平升高)；③  $ALT \geq 3 \times ULN$  同时  $TBil \geq 2 \times ULN$ 。以疑似药物性肝损伤事件的首次异常肝脏生物化学检查结果计算 R 值，即  $(ALT \text{ 实测值} / ALT \text{ 的 ULN}) / (AKP \text{ 实测值} / AKP \text{ 的 ULN})$ 。根据 R 值，将药物性肝损伤分为肝细胞损伤型 ( $R \geq 5$ )、胆汁淤积型 ( $R \leq 2$ ) 和混合型 ( $2 < R < 5$ )。本例患者符合药物性肝损伤的诊断标准，且  $R (11.8) \geq 5$ ，判定为急性肝细胞损伤型。

查阅药品说明书，分析外院使用药物：注射用头孢噻肟钠可能造成 AKP 或血清氨基转移酶轻度升高、暂时性血尿素氮和肌酐升高，发生率约 3%~5%；注射用氨曲南不良反应中包括肝功能异常，但发生率小于 1%；其他药物未见肝损伤等相关描述。患者在外院治疗期间肝功能指标无异常，外院治疗药物导致肝损伤可能性较小。查阅药品说明书，分析我院使用药品，可能引起肝功能损伤的有注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠和吉非替尼片。患者在我院有注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠使用史，肝功能未见明显异常。此外，患者既往无病毒性肝炎和其他肝病病史，排除肝脏疾病等原因<sup>[6]</sup>。

采用急性药物性肝损伤 RUCAM 量表<sup>[7]</sup>对吉非替尼与肝损伤的因果关系进行综合评估：①用药史：本例患者用药 29 d，自行停药 8 d 后入院发现肝损伤，评分 3 分；②病程：患者停药 14 d 后 ALT 下降  $\geq 50\%$ ，评分 2 分；③危险因素：患者年龄 68 岁 ( $> 55$  岁)，评分 1 分；④伴随用药：无，评分 0 分；⑤其他肝损伤原因：患者既往无慢性肝病病毒携带史，无饮酒嗜好，肝功能正常，评分 0 分；⑥药物以往的肝毒性信息：吉非替尼说明书不良反应已注明，评分 2 分；⑦药物再激发反应：无，评分 0 分。综上，患者 RUCAM 量

表总评分为 8 分，判定吉非替尼与患者的肝损伤很可能有关<sup>[8]</sup>。

吉非替尼在代谢和营养方面的不良反应常见肝功能异常，主要表现为无症状性的轻度或中度转氨酶升高。吉非替尼诱导的肝损伤发生时间在服用吉非替尼后半年内均有可能发生，停药或减量后 1~6 周内肝酶会逐渐恢复正常。目前，吉非替尼的肝毒性发生的具体机制仍不清楚。有学者认为，细胞色素 P4502D6 (CYP2D6) 可能作为吉非替尼的替代代谢途径，吉非替尼可有限地抑制 CYP2D6，从而导致其在体内发生蓄积，增加肝细胞毒性<sup>[9]</sup>。也有最新研究<sup>[10]</sup>发现，吉非替尼选择性地降解自噬-溶酶体途径中重要的抗凋亡因子细胞色素 c 氧化酶 6A1 (COX6A1)，COX6A1 降低会损害线粒体呼吸链复合体 IV 的功能，进而激活细胞凋亡，最终导致肝损伤。

### 2.2 肝损伤处理措施分析

(1) 停药。美国食品药品监督管理局于 2013 年制定了药物临床试验中出现药物性肝损伤的停药原则，依据该原则，患者血清  $ALT > 8 ULN$ ，充分权衡停药引起肺癌进展和继续用药导致肝损伤加重的风险，应予停药。该患者已自行停用吉非替尼片。

(2) 对症治疗。长期肝损伤可能导致肝硬化以及肝衰竭，因此本例患者应立即开展评估和治疗。根据《药物性肝损伤诊治指南(2015 版)》<sup>[5]</sup>中肝损伤的分级标准，中度肝损伤为血清 ALT 和 (或) AKP 升高， $TBil \geq 2.5 \times ULN$ ，或虽无 TBil 升高但  $INR \geq 1.5$ 。对于轻中度肝细胞损伤型和混合型药物性肝损伤，指南建议炎症较重者可试用双环醇和甘草酸制剂，炎症较轻者可试用水飞蓟素。本例患者符合中度肝损伤分级，因此加用护肝药物 (异甘草酸镁注射液和双环醇片)。

### 2.3 后续治疗方案建议

目前，关于停药后能否继续使用 EGFR-TKI 或换为其他的 EGFR-TKI 进行治疗，目前没有明确的共识和推荐<sup>[11]</sup>。患者病情较重，不宜长期停用抗肿瘤药物。在完善基因检测等其他检查的基础上，可以考虑适当调整靶向药物治疗。厄洛替尼是第 2 种在美国上市的小分子 EGFR-TKI。多项研究表明：在吉非替尼和厄洛替尼疗效和安全性上，厄洛替尼治疗效果与吉非替尼相当，而肝损伤发生率显著低于吉非替尼，且有统计学差

异<sup>[12-14]</sup>。此外,研究<sup>[15-16]</sup>表明,与一代EGFR-TKI吉非替尼相比,三代EGFR-TKI奥希替尼3级及以上的不良事件发生率较低,AST水平升高患者明显减少。患者如接受后续治疗,临床药师给出方案建议:建议患者进行基因检测,根据疾病进展和基因检测结果选择靶向药物治疗,药物选择上换用厄洛替尼或者奥希替尼,继续监测患者肝功能。

## 2.4 盲试药物分析

该患者使用吉非替尼片之前肝功能正常,因个人原因,拒绝行基因检测,有盲试药物的意愿。评估患者病情后依据药品适应证,并从经济方面考虑,选择盲试吉非替尼片。结果导致药物性肝损伤。患者盲试吉非替尼片抗肿瘤治疗有效性还不确定,首先出现了不良反应,不推荐继续用药。靶向药盲试是指肿瘤患者在不进行基因检测或检测后没有合适靶点时服用靶向药的情况。靶向药盲试有效性不确定,通常需要约1~2个月时间来验证靶向药是否有效。患者如正在使用靶向药前未进行基因检测,虽然免去了基因检测费用,但可能导致疗效不佳,或严重不良反应,进而增加整体治疗成本。另外,盲试靶向药需要一定的时间去验证药物是否有效,如盲试无效,很可能错过医治的时间,延误病情。鉴于盲试有效性待验证,建议患者如果条件允许,在靶向治疗前进行基因检测。如患者不能进行手术(或穿刺活检风险大)、化疗、放疗,或这些治疗手段均无效后再进行盲试。

## 2.5 小结

本研究报道1例盲试吉非替尼出现药物性肝损伤的病例,服药前患者肝功能指标正常,服用吉非替尼后多项肝功能指标异常,符合中度肝损伤的临床表现。临床药师分析了患者肝损伤的发生原因,判断患者肝损伤很可能由吉非替尼引起,对肝损伤的处理措施和治疗方案的调整提出了建议,对药学监护和盲试药物作了讨论,为临床安全合理用药提供有力保障。

## 参考文献

- 1 周昌明,王泽洲,郑莹. 2023年美国癌症数据解读及对中国癌症防治的启示[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(2): 117-125. [Zhou CM, Wang ZZ, Zheng Y. Interpretation of cancer data in 2023 in the United States

and its implications for cancer prevention and treatment in China[J]. Chinese Journal of Cancer, 2010, 33(2): 117-125.] DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.02.004.

- 2 Kazandjian D, Blumenthal GM, Yuan W, et al. FDA approval of gefitinib for the treatment of patients with metastatic EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(6): 1307-1312. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-2266.
- 3 Teo YL, Ho HK, Chan A. Risk of tyrosine kinase inhibitors-induced hepatotoxicity in cancer patients: a meta-analysis[J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39(2): 199-206. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.09.004.
- 4 贾东丽,张阳,韩欢欢. 吉非替尼致药物性肝损伤1例[J]. 中南药学, 2021, 19(9): 1996-1998. [Jia DL, Zhang Y, Han HH. Drug induced liver injury induced by gefitinib: a case report[J]. Chinese and Southern Pharmacology, 201, 19(9): 1996-1998.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2021.09.044.
- 5 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 《药性物性肝损伤诊治指南(2015年版)》[S]. 2015.
- 6 Chen J, Gu R, Wang Q, et al. Gefitinib-induced hepatotoxicity in patients treated for non-small cell lung cancer[J]. Onkologie, 2012, 35(9): 509-513. DOI: 10.1159/000341828.
- 7 Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries[J]. J Clin Epidemiol, 1993, 46(11): 1323-1330. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
- 8 徐媛,方忠宏,冉姗. 1例多因素所致药物性肝损伤病例的病因论证与药学监护[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(3): 350-355. [Xu Y, Fang ZH, Ran S. etiology and pharmaceutical care of a case of multi-factor drug-induced liver injury[J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2023, 32(3): 350-355.] DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202303013.
- 9 Kijima T, Shimizu T, Nonen S, et al. Safe and successful treatment with erlotinib after gefitinib induced hepatotoxicity: difference in metabolism as a possible mechanism[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(19): e588-590. DOI: 10.1200/jco.2010.34.3368.
- 10 Luo P, Yan H, Du J, et al. PLK1 (polo like kinase 1)-dependent autophagy facilitates gefitinib-induced

- hepatotoxicity by degrading COX6A1 (cytochrome c oxidase subunit 6A1)[J]. *Autophagy*, 2021, 17(10): 3221–3237. DOI: [10.1080/15548627.2020.1851492](https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1851492).
- 11 中国抗癌协会肺癌专业委员会 . EGFR-TKI 不良反应管理专家共识 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(2): 57–81. DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.01](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.01).
- 12 刘华丽, 许斌, 韩光, 等 . EGFR-TKI 在非小细胞肺癌中的研究进展 [J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(4): 285–293. [Liu HL, Xu B, Han G, et al. Research progress of EGFR-TKI in non-small cell lung cancer[J]. *China Cancer*, 2018, 27(4): 285–293.] DOI: [10.11735/j.issn.1004-0242.2018.04.A008](https://doi.org/10.11735/j.issn.1004-0242.2018.04.A008).
- 13 Kitade H, Yamada T, Lgarashi S, et al. Efficacy of low-dose erlotinib against gefitinib-induced hepatotoxicity in a patient with lung adenocarcinoma harboring EGFR mutations[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2013, 40(1): 79–81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306923/>.
- 14 Yano Y, Namba Y, Mori M, et al. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib following gefitinib-induced hepatotoxicity: review of 8 clinical cases[J]. *Lung Cancer Int*, 2012, 2012: 354657. DOI: [10.1155/2012/354657](https://doi.org/10.1155/2012/354657).
- 15 Yuichiro O, Fumio I, Naoyuki N, et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(1): 29–36. DOI: [10.1093/jjco/hyy179](https://doi.org/10.1093/jjco/hyy179).
- 16 Cho BC, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Asian subset[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(1): 99–106. DOI: [10.1016/j.jtho.2018.09.004](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.09.004).

收稿日期: 2023 年 03 月 27 日 修回日期: 2023 年 09 月 17 日  
本文编辑: 钟巧妮 杨燕