

1例贝伐珠单抗致晚期肺腺癌患者难治性高血压和蛋白尿的药学实践



严家菊¹, 袁永勇², 刘 猛¹

1. 六安市第二人民医院药学部 (安徽六安 237006)
2. 六安市第二人民医院肿瘤内科 (安徽六安 237006)

【摘要】1例晚期肺腺癌患者使用贝伐珠单抗和阿法替尼19个月后出现难治性高血压,临床药师对患者用药进行分析,查阅相关文献,考虑患者出现难治性高血压与贝伐珠单抗及睡眠困难相关。因患者合并蛋白尿,且血压尚未控制在130/80 mmHg以下,药师建议暂停使用贝伐珠单抗,医师采纳。经多次调整降压药物(硝苯地平控释片、沙库巴曲缬沙坦、美托洛尔、吲达帕胺)及改善睡眠(米氮平、劳拉西泮),患者睡眠时间延长至4~5 h,血压控制在130/80 mmHg以下,重启贝伐珠单抗治疗。本案例中临床药师参与患者药物治疗过程,协助医师进行特殊人群个体化治疗方案调整,促进了患者临床合理用药。

【关键词】贝伐珠单抗;肺腺癌;难治性高血压;蛋白尿;药学监护

【中图分类号】R 97 **【文献标识码】**A

Pharmaceutical practice of bevacizumab-induced refractory hypertension and proteinuria in a patient with advanced lung adenocarcinoma

YAN Jiaju¹, YUAN Yongyong², LIU Meng¹

1. Department of Clinical Pharmacy, the Second People's Hospital of Lu'an City, Lu'an 237006, Anhui Province, China

2. Department of Medical Oncology, the Second People's Hospital of Lu'an City, Lu'an 237006, Anhui Province, China

Corresponding author: LIU Meng, Email: mymuse0322@126.com

【Abstract】One patient with advanced lung adenocarcinoma developed refractory hypertension after 19 months of treatment with bevacizumab and afatinib, the clinical pharmacist analyzed the patient's medication, and consulted the relevant literature, considering that the patient's refractory hypertension was related to bevacizumab and sleep difficulties. Because of the patient's proteinuria and the fact that the patient's blood pressure was not controlled below 130/80 mmHg, it was recommended that bevacizumab should be suspended, and the doctor accepted the recommendation. Through multiple adjustments to the antihypertensive regimen (nifedipine controlled-release, sacubitril/valsartan, metoprolol, indapamide) and sleep improvement (mirtazapine, lorazepam). The patient's sleep duration was extended to 4-5 hours, blood pressure was controlled below 130/80 mmHg, and bevacizumab treatment was resumed. In this case, the clinical pharmacist participated in the patient's drug treatment process, assisted

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202506035

基金项目: 安徽省省级高校自然和人文科学研究立项项目 (2022YJZR002)

通信作者: 刘猛, 硕士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: mymuse0322@126.com

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

the doctor in the adjustment of the individualized treatment plan for special populations, and promoted the patient's rational drug use.

【Keywords】 Bevacizumab; Lung adenocarcinoma; Resistant hypertension; Proteinuria; Pharmaceutical care

血管生成在肿瘤生长和转移过程中起关键作用,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路在实体瘤的血管生成中起关键作用。贝伐珠单抗是肺癌治疗中使用最广泛的抗血管生成药物,通过抑制 VEGF 信号通路抑制肿瘤血管生成,有效提高癌症患者的无进展生存期和总生存期^[1]。但临床使用中贝伐珠单抗常见高血压、蛋白尿、出血等不良反应。肿瘤治疗相关性高血压可增加心血管损伤风险,常导致抗肿瘤药物减量甚至治疗中断,严重影响患者生存质量与预后^[2]。本文报道 1 例合并蛋白尿的晚期肺腺癌患者使用贝伐珠单抗致难治性高血压,临床经多次调整降压药物,同时给予其他对症治疗,最终血压达标,顺利重启贝伐珠单抗治疗。本文从临床药学角度对病例的药物治疗方案进行分析,为晚期肿瘤患者个体化诊疗提供思路。本研究已获得六安市第二人民医院伦理委员会批准(批件编号: LAEY-2022-016),并豁免患者的知情同意。

1 病例资料

患者,男,53岁,身体质量指数(body mass index, BMI) $22.22 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,体表面积(body surface area, BSA) 1.92 m^2 。2022年8月因右肺结节于外院行“胸腔镜右下肺切除+淋巴结清扫术”。术后2个月复查提示腰骶部骨转移及脑转移,基因检测结果示表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变。行骨转移灶放射治疗后,于2022年12月给予阿法替尼 40 mg , qd+贝伐珠单抗 800 mg , q4w(每4周给药1次)抗肿瘤治疗至2023年11月,期间疗效评估为完全缓解。因患者出血,2023年11月21日调整贝伐珠单抗用量为 500 mg , q4w。2024年2月患者24 h蛋白尿 5.68 g ,暂停贝伐珠单抗,给予阿法替尼 40 mg , qd单药治疗4周期,期间疗效评估为疾病稳定。6月19日,患者24 h蛋白尿降至 1 g 以内,重启阿法替尼 40 mg , qd+贝伐珠单抗 500 mg , q4w 治疗,末次治疗

时间2024年7月18日。7月25日患者因恶心呕吐加重入院。入院体检: T 36.5°C , P 100次/分, R 20次/分, BP $105/83 \text{ mmHg}$; 辅助检查: Na^+ $132.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, Cl^- $88 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分: 1分。患者高血压病史1年余,化疗期间服用硝苯地平缓释片联合缬沙坦氢氯噻嗪片,血压控制平稳,否认糖尿病、心脏病史,无烟酒及药物依赖,否认相关家族遗传史。

患者入院后经对症处理,电解质紊乱好转。7月28日,患者血压最高 $174/103 \text{ mmHg}$,诉睡眠困难加重(平均2 h),予劳拉西泮片 1.5 mg , qn。住院期间患者血压控制不佳,波动于 $150\sim 160/100\sim 110 \text{ mmHg}$,心内科医师会诊后将降压药调整为硝苯地平控释片 30 mg , qd+沙库巴曲缬沙坦钠片 200 mg , qd。8月20日为下一周期治疗日,考虑患者目前血压控制不佳($148/95 \text{ mmHg}$)且合并蛋白尿($1.56 \text{ g}/24 \text{ h}$),临床药师建议暂停贝伐珠单抗,单用阿法替尼 40 mg , qd 抗肿瘤治疗,医师采纳。

8月21日患者24 h动态血压提示非勺型高血压,且睡眠困难未改善(平均 $< 2 \text{ h}$),与心内科/精神科医师讨论后,在原降压治疗方案基础上增加美托洛尔缓释片 47.5 mg , qd,同时予米氮平片 7.5 mg , qn 联合劳拉西泮 1.5 mg , qn 改善睡眠。期间完善高血压四项等检查,排除继发性高血压可能。8月28日,患者诉睡眠时间延长至4~5 h,夜间觉醒减少。8月21日—9月13日血压波动于 $140\sim 150/90\sim 100 \text{ mmHg}$ 。

考虑该患者合并蛋白尿,目标血压为 $\leq 130/80 \text{ mmHg}$,临床药师建议加用吲达帕胺片 2.5 mg , qd,同时将硝苯地平控释片剂量增至 30 mg , bid,医师采纳。调整后的降压方案为:硝苯地平控释片 30 mg , bid+沙库巴曲缬沙坦 200 mg , qd+吲达帕胺片 2.5 mg , qd+美托洛尔缓释片 47.5 mg , qd;同时继续服用米氮平片 7.5 mg , qn 联合劳拉西泮 1.5 mg , qn。患者耐受良好,睡眠维持改善(约4~5 h),血压呈下降趋

势 (130~140/80~100 mmHg)。10 月 10 日复测动态血压, 患者 24 h 平均血压降至 121/73 mmHg, 已达标。2024 年 10 月 12 日重启贝伐珠单抗 500 mg 抗肿瘤治疗。

2 讨论

2.1 初始降压治疗方案分析

患者自 2022 年 12 月 8 日起使用阿法替尼 40 mg, qd+ 贝伐珠单抗 800 mg, q4w, 2 个周期后出现血压升高。患者既往无高血压及家族遗传病史, 结合贝伐珠单抗可致高血压的证据^[3], 判断其高血压与贝伐珠单抗相关。对于贝伐珠单抗诱导的高血压, 通常口服降压药即可有效控制, 但目前相关指南中尚未明确提出降压药物的选择, 一二线治疗常选用钙通道阻滞剂 (calcium channel blockers, CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) / 血管紧张素受体阻滞剂 (angiotensin II receptor blockers, ARB), 三四线治疗可加用利尿剂和 β 受体阻滞剂^[4]。

患者自 2024 年 2 月出现重度蛋白尿后, 降压药调整为硝苯地平缓释片 30 mg, qd 联合缬沙坦氢氯噻嗪片 80/12.5 mg, qd, 血压控制在 130/80 mmHg 以下。中国高血压防治指南 (2024 年修订版)^[5] 推荐合并大量蛋白尿的患者首选 ACEI/ARB, 因其不但具有降压作用, 还能降低蛋白尿、延缓肾功能减退。二氢吡啶类 CCB 降压效果明确, 对肾脏亦有一定保护作用, 且不会在体内蓄积, 安全性较高^[6]。

患者使用贝伐珠单抗 19 个月后血压出现明显波动, 原降压方案失效。沙库巴曲缬沙坦为血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI), 通过双重机制协同降压并改善尿蛋白, 其治疗高血压安全有效, 尤其适用于重度、单药控制不佳及特殊类型高血压患者^[5, 7]。相比 ARB, 能更显著降低 24 h 动态血压。对于无严重肝肾功能损伤的难治性高血压患者, 可替换肾素-血管紧张素系统抑制剂, 能有效降低血压并提高达标率^[8-9]。基于上述原因, 且考虑患者合并蛋白尿, 将缬沙坦氢氯噻嗪片替换为沙库巴曲缬沙坦钠片 (200 mg, qd), 但患者血压仍控制不佳。

2.2 患者血压控制不良的原因

患者血压恶化的原因可能与其使用贝伐珠单

抗的累积效应 (初始高剂量和长期使用) 及肾功能下降 (大量蛋白尿) 有关。既往研究^[10] 报道贝伐珠单抗高剂量给药及累积剂量增加均可使 3 级及以上高血压发生率显著增加。此外, 肾功能的改变也可能导致贝伐珠单抗治疗相关性高血压的发展^[11]。但也有研究^[12-13] 报道, VEGF 抑制剂所致高血压的发生过程与原发性高血压不同, 可能并不伴有肾素-血管紧张素系统的激活, 因而传统降压治疗效果不佳, 患者常因难以控制的高血压而中断抗肿瘤治疗。

血压控制不良的影响因素主要包括不良生活方式 (高盐饮食、肥胖、长期失眠或焦虑等)、降压方案不合理或用药不充分, 以及使用影响降压药效果的其他药物^[14]。临床药师发现患者自 2024 年 6 月开始睡眠困难加重, 本次住院期间平均睡眠不足 2 h。最新研究^[15] 表明, 睡眠时间较短与高血压 / 耐药性高血压的发生存在相关性, 强调至少应保持 6 h 的睡眠。睡眠不足可导致焦虑、交感神经激活, 从而诱发血压升高^[16-17], 且睡眠障碍与高血压的加重及难以控制有关^[18]。

2.3 第二次降压治疗方案分析

该患者经过多线降压方案调整血压仍未达标。根据《难治性高血压血压管理中国专家共识》^[14], 可采用优化的药物联合方案以及最大可耐受的治疗剂量。患者住院期间心率持续在 90~100 次 / 分以上, 合并严重睡眠困难, 血压呈非勺型结构, 依据《中国高血压防治指南 (2024 年修订版)》^[5], 针对合并高交感神经张力的肿瘤患者, 推荐应用 β 受体阻滞剂。美托洛尔可降低儿茶酚胺对心脏影响, 抑制交感神经活动, 是高血压伴静息心率增快患者的首选^[19]。故在原降压方案基础上加用美托洛尔缓释片 47.5 mg, qd, 并嘱患者监护心率。同时给予米氮平及劳拉西泮改善睡眠, 1 周后患者睡眠时间延长至 4~5 h, 夜间觉醒减少。治疗一段时期后患者血压有所下降。研究^[20] 显示, 充足的睡眠时间和良好的睡眠质量与较低的高血压风险相关, 可能与睡眠中交感神经活动减弱, 以及肌肉放松血管阻力减小有关^[16]。

2.4 第三次降压治疗方案分析

调整降压方案后患者血压有所下降但仍未达标。难治性高血压患者液体容量负荷重, 增加利尿药剂量是治疗的主要手段, 合理使用利尿药尤其是长效利尿药对血压控制至关重要^[14]。呋达帕

胺具有利尿及钙拮抗双重作用,半衰期 18 h,可有效舒张血管平滑肌,扩张动脉,还可减少外周血管阻力,降低心肌耗氧量,对患者的心率和心脏排血量等干扰较小^[21]。临床药师建议加用吲达帕胺片并调整硝苯地平控释片剂量,医师采纳。调整后的降压方案为硝苯地平控释片 30 mg, bid + 沙库巴曲缬沙坦 200 mg, qd + 美托洛尔缓释片 47.5 mg, qd + 吲达帕胺片 2.5 mg, qd, 患者可耐受,血压呈现平稳下降趋势,蛋白尿有所改善。治疗期间密切监测患者心率、血糖、血脂等指标,未见相关不良反应发生,故延续该方案治疗至血压达标。血压的控制与管理是一个长期动态的过程,临床药师告知患者遵医嘱服药,不可擅自停药或加减剂量,每天监测血压并做好记录。

本文报道了 1 例难治性高血压的诊疗过程,患者的难治性高血压与贝伐珠单抗的累积效应及严重睡眠障碍密切相关,及时暂停贝伐珠单抗是血压得以控制的关键前提。临床药师参与临床医疗团队综合干预(阶梯式优化降压 + 改善睡眠)使血压稳定达标,重启贝伐珠单抗的治疗,体现了抗肿瘤专业临床药师管理抗肿瘤药物复杂不良反应、保障治疗安全性和连续性的关键价值。临床使用贝伐珠单抗等抗血管生成药物时,应重视基线风险评估、治疗期间严密监测血压及肾功能(尤其长疗程高累积剂量者),并积极管理合并症如睡眠障碍。临床药师为晚期肿瘤患者提供全方位、全程的药学监护,本例患者重启贝伐珠单抗治疗前,综合评估了以下因素:①原肿瘤治疗方案的卓越疗效是患者的重要生存保障;②导致停药的不良反应已通过干预控制在可接受范围;③已制定重启后严密的监测计划以应对可能的复发风险。这种基于获益-风险比的动态评估,是保障抗肿瘤治疗安全性与连续性的关键。临床药师应密切关注抗肿瘤治疗相关不良反应的发生,在分析病情基础上给予合理用药建议,与医师共同保证患者的用药安全有效。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- Dong M, Wang R, Sun P, et al. Clinical significance of hypertension in patients with different types of cancer treated with antiangiogenic drugs[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): 315. DOI: [10.3892/ol.2021.12576](https://doi.org/10.3892/ol.2021.12576).
- 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会,《肿瘤相关高血压整合管理中国专家共识》专家组. 肿瘤相关高血压整合管理中国专家共识(2024年版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2024, 51(19): 993-1002. [Society of Integrative Cardio-Oncology, China Anti-Cancer Association, Expert Panel on Chinese Expert Consensus on Integrated Management of Cancer-Related Hypertension. Chinese expert consensus on integrated management of cancer-related hypertension (2024 version)[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2024, 51(19): 993-1002.] DOI: [10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20241244](https://doi.org/10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20241244).
- Quintanilha JCF, Wang J, Sibley AB, et al. Bevacizumab-induced hypertension and proteinuria: a genome-wide study of more than 1 000 patients[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(2): 265-274. DOI: [10.1038/s41416-021-01557-w](https://doi.org/10.1038/s41416-021-01557-w).
- 颜楠, 徐文俊, 陈旭, 等. 回顾性分析贝伐珠单抗致高血压等重要不良反应[J]. *药学与临床研究*, 2023, 31(2): 164-167. [Yan N, Xu WJ, Chen X, et al. Retrospective analysis of hypertension and other important adverse drug reactions induced by bevacizumab[J]. *Pharmaceutical and Clinical Research*, 2023, 31(2): 164-167.] DOI: [10.13664/j.cnki.pcr.2023.02.015](https://doi.org/10.13664/j.cnki.pcr.2023.02.015).
- 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(7): 603-700. DOI: [10.16439/j.issn.1673-7245.2024.07.002](https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.07.002).
- 魏丹丹, 刘文强, 黄珊. 1 例难治性高血压合并肾功能不全患者的降压治疗[J]. *医药导报*, 2022, 41(8): 1216-1220. [Wei DD, Liu WQ, Huang S. Antihypertensive treatment in a patient with refractory hypertension and renal insufficiency[J]. *Herald of Medicine*, 2022, 41(8): 1216-1220.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2022.08.023](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2022.08.023).
- 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国医师协会心血管分会, 中国高血压联盟, 等. 沙库巴曲缬沙坦在高血压患者临床应用的中国专家建议[J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(2): 108-114. DOI: [10.16439/j.issn.1673-7245.2021.02.003](https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2021.02.003).
- Lin DS, Wang TD, Buranakitjaroen P, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor as a novel antihypertensive drug: evidence from Asia and around the globe[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(3): 556-567. DOI: [10.1111/jch.14120](https://doi.org/10.1111/jch.14120).
- Li W, Gong M, Yu Q, et al. Efficacy of angiotensin receptor neprilysin inhibitor in Asian patients with refractory hypertension[J]. *J Clin Hypertens(Greenwich)*, 2022, 24(4): 449-456. DOI: [10.1111/jch.14454](https://doi.org/10.1111/jch.14454).
- 王欢, 马松涛, 肖洪涛, 等. 贝伐珠单抗相关性高血压的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(5): 763-767. [Wang H, Ma ST, Xiao HT, et al. Research status of bevacizumab associated hypertension[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2024, 40(5): 763-767.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.05.028](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.05.028).
- Camarda N, Travers R, Yang VK, et al. VEGF receptor inhibitor-induced hypertension: emerging mechanisms and clinical

- implications[J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(4): 463–474. DOI: [10.1007/s11912-022-01224-0](https://doi.org/10.1007/s11912-022-01224-0).
- 12 Li C, Ma L, Wang Q, et al. Rho kinase inhibition ameliorates vascular remodeling and blood pressure elevations in a rat model of apatinib-induced hypertension[J]. *J Hypertens*, 2022, 40(4): 675–684. DOI: [10.1097/HJH.0000000000003060](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003060).
- 13 Versmissen J, van Doorn L, Mirabito Colafella KM, et al. Sunitinib-induced blood pressure rise does not involve aldosterone: observations in a patient after bilateral adrenalectomy[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(11): 2279–2280. DOI: [10.1097/HJH.0000000000001894](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001894).
- 14 《难治性高血压血压管理中国专家共识》撰写工作组. 难治性高血压血压管理中国专家共识[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(8): 704–709, 700. DOI: [10.16439/j.issn.1673-7245.2024.08.002](https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.08.002).
- 15 Mittal S, Jain P, Sharma R, et al. Approaches in managing resistant hypertension: a review[J]. *Cureus*, 2024, 16(4): e57804. DOI: [10.7759/cureus.57804](https://doi.org/10.7759/cureus.57804).
- 16 韩旭, 任洁. 成人精神压力相关高血压研究进展[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(3): 226–230. [Han X, Ren J. Advances in adult psychosocial stress-related hypertension[J]. *Chinese Journal of Hypertension*, 2024, 32(3): 226–230.] DOI: [10.16439/j.issn.1673-7245.2024.03.006](https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.03.006).
- 17 DeLalio LJ, Sved AF, Stocker SD. Sympathetic nervous system contributions to hypertension: updates and therapeutic relevance[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(5): 712–720. DOI: [10.1016/j.cjca.2020.03.003](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.03.003).
- 18 梁嘉琪, 卢静, 金霄, 等. 老年高血压睡眠障碍的影响因素及干预策略[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(18): 3349–3352. [Liang JQ, Lu J, Jin X, et al. Factors and intervention strategies of sleep disorders in elderly hypertensive patients[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease*, 2022, 20(18): 3349–3352.] DOI: [10.12102/j.issn.1672-1349.2022.18.014](https://doi.org/10.12102/j.issn.1672-1349.2022.18.014).
- 19 Hendriksen LC, Omes-Smit G, Koch BCP, et al. Sex-based difference in the effect of metoprolol on heart rate and bradycardia in a population-based setting[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(6): 870. DOI: [10.3390/jpm12060870](https://doi.org/10.3390/jpm12060870).
- 20 Li ZH, Huang QM, Gao X, et al. Healthy sleep associated with lower risk of hypertension regardless of genetic risk: a population-based cohort study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 769130. DOI: [10.3389/fcvm.2021.769130](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.769130).
- 21 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南(第2版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(7): 28–126. DOI: [10.12037/YXQY.2017.07-07](https://doi.org/10.12037/YXQY.2017.07-07).

收稿日期: 2025 年 06 月 12 日 修回日期: 2025 年 09 月 18 日
 本文编辑: 周璐敏 洗静怡