

维奈克拉致药品不良反应的文献病例分析[△]

朱婷^{1,2*},赵菲^{1,2},李寅珊²,黄妮娅²,刘幸³,马玲^{2#}(1.大理大学药学院,云南大理 671000;2.云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院临床药学科,昆明 650032;3.昆明市第三人民医院药学部,昆明 650041)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)01-0114-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.01.023



摘要 目的:探讨维奈克拉致药品不良反应(ADR)的发生规律和临床特征,为临床安全用药提供参考。方法:检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、维普数据库和万方数据库等收录的维奈克拉致 ADR 的个案报道,进行回顾性分析。检索时间截至 2024 年 10 月 31 日。结果:收集到维奈克拉致 ADR 的案例报道 23 篇,共 33 例个案,其中男性患者 21 例(占 63.64%),女性患者 12 例(占 36.36%);年龄为 (61.27 ± 16.13) 岁;原患疾病主要为急性髓系白血病(19 例,占 57.58%);ADR 多发生于用药后 ≤ 180 d(25 例,占 75.76%)。ADR 主要累及血液系统和淋巴系统(26 例,发生率为 78.79%)、呼吸系统(16 例,发生率为 48.48%)。严重电解质紊乱、耶氏肺孢子菌肺炎、巨细胞病毒结肠炎和急性播散性脑脊髓炎等为未被药品说明书记载的新发的 ADR。33 例患者在停药或对症支持治疗后,26 例好转,5 例死亡,1 例恶化,1 例自动出院。结论:临床医师和药师应加强临床对维奈克拉相关 ADR 的监测,并及时处理,保障患者的用药安全。

关键词 维奈克拉;药品不良反应;文献病例分析

Literature Case Analysis of Adverse Drug Reactions Induced By Venetoclax[△]

ZHU Ting^{1,2}, ZHAO Fei^{1,2}, LI Yinshan², HUANG Niya², LIU Xing³, MA Ling² (1. College of Pharmacy, Dali University, Yunnan Dali 671000, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, the First People's Hospital of Yunnan Province/the Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, China; 3. Dept. of Pharmacy, Kunming Third People's Hospital, Kunming 650041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the occurrence patterns and clinical characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by venetoclax, and to provide reference for clinical medication safety. METHODS: Case reports of ADR induced by venetoclax were retrieved from PubMed, Embase, Web of science, CNKI, VIP and Wanfang Data for retrospective analysis. The retrieval time was from database establishment to Oct. 31st, 2024. RESULTS: A total of 23 case reports of ADR induced by venetoclax were enrolled, including 33 cases, among which 21 cases were males (63.64%) and 12 cases were females (36.36%). The average age was (61.27 ± 16.13) years old. The primary underlying disease was acute myeloid leukemia (19 cases, 57.58%). Most ADR occurred within ≤ 180 d after drug administration (25 cases, 75.76%). ADR mainly involved the blood system and lymphatic system (26 cases, 78.79%) and respiratory system (16 cases, 48.48%). New ADR not recorded in the drug instructions included severe electrolyte disturbances, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, cytomegalovirus colitis and acute disseminated encephalomyelitis. Among the 33 patients who discontinued medication or received symptomatic supportive care, 26 cases were improved, 5 died, 1 deteriorated and 1 discharged. CONCLUSIONS: Clinicians and pharmacists should strengthen monitoring on venetoclax-related ADR in clinical practice and promptly manage to ensure medication safety.

KEYWORDS Venetoclax; Adverse drug reactions; Literature case analysis

维奈克拉为全球首个 B 细胞淋巴瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, BCL-2)抑制剂,靶向作用于 BCL-2 抗凋亡蛋白,具有高选择性,可诱导肿瘤细胞凋亡^[1]。该药于 2015 年在美

▲基金项目:云南省第一人民医院临床医学中心开放项目(No. 2022LCZXKF-XY02);云南省第一人民医院临床药学研究中心开放项目(No. 2023YJZX-YX02)

*硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:1764123949@qq.com

#通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:ml_cpu@163.com

国上市,获批用于慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)和小淋巴细胞淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma, SLL)的治疗。2018 年 11 月,维奈克拉在美国获批用于治疗急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)^[2]。2020 年 12 月,维奈克拉获得国家药品监督管理局批准上市,与阿扎胞苷联合用于治疗年龄 ≥ 75 岁或因合并症不适于接受强诱导化疗的新诊断 AML 患者,并成为治疗 AML 的新的标准方案^[3]。维奈克拉的出现改变了血液系统恶性肿瘤的治疗策

略和前景,该药现已成为 CLL 和 AML 的一线治疗方案用药^[4]。此外,研究发现维奈克拉在复发难治性多发性骨髓瘤等其他血液系统恶性肿瘤的治疗中也显示出较好的疗效^[5]。但由于维奈克拉在国内的上市时间较短,临床应用缺乏安全性经验,目前尚无其药品不良反应(ADR)的系统性研究。本研究通过检索国内外相关 ADR 个案报道,深入了解维奈克拉致 ADR 的发生规律及临床特征,以期为维奈克拉的临床应用、ADR 的识别和处理提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索 Embase、Web of Science、PubMed、中国知网、维普数据库和万方数据库等,以“venetoclax”“case”“induced”“related”和“adverse”等为英文检索词,以“维奈克拉”“不良反应”“诱发”和“相关”等为中文检索词。检索截止日期为 2024 年 10 月 31 日。收集国内外公开发表的维奈克拉相关 ADR 的个案报道文献。排除 ADR 与维奈克拉无明确相关性的报道、非病例报道、临床资料不完整的报道、综述以及重复报道。

1.2 方法

逐篇阅读文献,提取纳入研究病例的有效信息,包括年龄、性别、原患疾病、ADR 名称、发生 ADR 的时间、临床表现、干预措施和转归等,对文献进行汇总,用 Microsoft Excel 2019 软件进行回顾性统计分析。根据患者的体征、临床表现和实验室指标等,参考常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版,评估 ADR 的严重程度分级。根据诺氏评估量表,结合文中报道或个案描述,进行 ADR 关联性评价。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

通过检索和筛选,本研究共纳入 23 篇文献,其中英文文献 22 篇,中文文献 1 篇。涉及 33 例患者,其中男性患者 21 例

(占 63.64%),女性患者 12 例(占 36.36%);年龄为 14~79 岁,平均年龄为(61.27±16.13)岁,见表 1。

表 1 维奈克拉致 ADR 患者的年龄、性别分布

ADR 名称	年龄/岁	性别/例		病例数	构成比/%
		男性	女性		
白癫风	71~77	1	1	2	6.06
脂膜炎	57	0	1	1	3.03
肌炎	69	0	1	1	3.03
高钾血症	72	1	0	1	3.03
严重电解质紊乱	67	1	0	1	3.03
间质性肺炎	79	0	1	1	3.03
PJP	57~61	5	0	5	15.15
TLS	14~79	9	4	13	39.39
CMV 结肠炎	64	0	1	1	3.03
ADEM	60	0	1	1	3.03
AIHA	53~74	4	1	5	15.15
中性粒细胞减少症、血小板减少症	70	0	1	1	3.03
合计	14~79	21	12	33	100.00

注:PIP 为耶氏肺孢子菌肺炎;TLS 为肿瘤溶解综合征;CMV 为巨细胞病毒;ADEM 为急性播散性脑脊髓炎;AIHA 为自身免疫性溶血性贫血。

2.2 原患疾病与治疗方案

所有患者的治疗方案均以维奈克拉为基础,单一用药或者联合应用其他抗肿瘤药物。33 例患者中,AML 19 例,其中 11 例的治疗方案为维奈克拉+阿扎胞苷,3 例为维奈克拉+阿糖胞苷,3 例为维奈克拉+地西他滨,1 例为维奈克拉+氟达拉滨+阿糖胞苷,1 例为维奈克拉+阿扎胞苷+西柚汁;CLL/SLL 10 例,其中 9 例治疗方案为单纯使用维奈克拉,1 例联合应用利妥昔单抗;复发/难治性套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)1 例,治疗方案为维奈克拉+伊布替尼;混合表型急性白血病(mixed-phenotype acute leukemia, MPAL)2 例,治疗方案均为维奈克拉+阿扎胞苷;弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)1 例,治疗方案为维奈克拉+RCHOP 方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松),见表 2。

表 2 治疗方案及给药剂量

原患疾病	治疗方案	维奈克拉给药剂量	病例数
复发/难治性 MCL	维奈克拉+伊布替尼	1 例:—	1
DLBCL	维奈克拉+RCHOP 方案	维奈克拉第 3~7 日,800 mg/d	1
MPAL	维奈克拉+阿扎胞苷	①例:维奈克拉第 1 日,100 mg/d;第 2 日,200 mg/d;第 3~14 日,400 mg/d。②例:—	2
AML	维奈克拉+阿扎胞苷	②例:维奈克拉第 1~14 日,200 mg/d。①例:维奈克拉第 1 日,100 mg/d;第 2 日,200 mg/d;第 3~28 日,400 mg/d。 ③例:维奈克拉 100 mg/d×14 d。④例:维奈克拉第 1~2 日,100 mg/d;第 3~4 日,200 mg/d;第 5 日后,400 mg/d/d,疗程不详。⑤例:维奈克拉第 1 日,100 mg/d;第 2~28 日,200 mg/d。⑥例:维奈克拉 100 mg/d,疗程不详。⑦例:维奈克拉第 1~28 日,100 mg/d。⑧例:—	12
	维奈克拉+阿糖胞苷	①例:维奈克拉 100 mg/d,每日递增,增至 600 mg/d。②例:维奈克拉第 1~28 日,400 mg/d。③例:维奈克拉 100 mg/d×7 d	3
	维奈克拉+地西他滨	①例:维奈克拉第 1 日,100 mg/d;第 2 日,200 mg/d;第 3~28 日,400 mg/d。②例:维奈克拉第 1~28 日,100 mg/d	3
	维奈克拉+氟达拉滨+阿糖胞苷	维奈克拉 100 mg/d×7 d	1
CLL/SLL	维奈克拉	①例:维奈克拉第 1~7 日,100 mg/d;第 8~28 日,400 mg/d。②例:维奈克拉第 1~7 日,20 mg/d;第 8~14 日,50 mg/d;第 15~21 日,100 mg/d;第 22~28 日,200 mg/d;此后 400 mg/d。③例:维奈克拉 5 周内剂量从 20 mg/d 增至 400 mg/d。④例:维奈克拉 20 mg/d 为初始口服剂量,随后每周递增。⑤例:维奈克拉第 1~9 日,20 mg/d;第 10~21 日,50 mg/d;第 22~27 日,100 mg/d;第 28~42 日,200 mg/d;第 43 日,增至 400 mg/d。⑥例:维奈克拉第 1~7 日,20 mg/d;第 8 日,50 mg/d;此后维持 50 mg/d。⑦例:维奈克拉 400 mg/d。⑧例:—	10
	维奈克拉+利妥昔单抗	1 例:—	

注:“—”表示未记录使用剂量。

2.3 药物使用情况

2.3.1 联合用药:发生 ADR 的 33 例患者中,只有 9 例(占 27.27%)单纯使用维奈克拉,其余 24 例(占 72.73%)均为维奈克拉联合其他化疗药;共 8 种治疗方案,涉及 12 种药物,包括伊布鲁替尼、阿扎胞苷、阿糖胞苷、地西他滨、氟达拉滨、利妥昔

单抗、环磷酰胺和多柔比星等,见表 2。

2.3.2 用药剂量:(1)指南推荐维奈克拉的 5 周爬坡方案用于 CLL/SLL 的治疗,以减少 TLS 发生,具体方案:维奈克拉口服,第 1 周 20 mg/d,第 2 周 50 mg/d,第 3 周 100 mg/d,第 4 周 200 mg/d,第 5 周及以后 400 mg/d^[3]。纳入研究的 9 例

CLL/SLL 患者单纯使用维奈克拉治疗,其中 4 例的剂量严格参考指南推荐;1 例按第 1—7 日 100 mg/d、第 8—28 日 400 mg/d 的方案给药;1 例按第 1—7 日 20 mg/d、第 8 日 50 mg/d、此后维持 50 mg/d 的方案给药;1 例按 400 mg/d 的方案给药;2 例未记录使用剂量。(2)对于 AML 患者,药品说明书和指南推荐:第 1 日,100 mg/d;第 2 日,200 mg/d;第 3 日及以后,维持 400 mg/d。由于每例患者的病情、身体情况、基础疾病等不同,剂量会存在差异。(3)对于 DLBCL 患者,剂量为第 3 日,800 mg/d。(4)对于 MPAL 患者,1 例按第 1 日 100 mg/d、第 2 日 200 mg/d、第 3—14 日 400 mg/d 的方案给药;1 例未记录用药剂量。(5)用于治疗 MCL 患者时,未记录用药剂量,见表 2。

2.4 ADR 发生时间

维奈克拉所致 ADR 的发生时间分布较为广泛,最短发生于首次用药 1 d 以内,最长发生于用药后 2 年;大部分患者(25 例,占 75.76%)的 ADR 发生在用药后 ≤ 180 d;7 例(占 21.21%)未记录 ADR 发生时间,见表 3。

表 3 ADR 发生时间分布

ADR 发生时间(用药后)	病例数	构成比/%
≤1 d	2	6.06
>1~7 d	10	30.30
>7~15 d	3	9.09
>15~41 d	3	9.09
>41~180 d	7	21.21
2 年	1	3.03
未记录	7	21.21
合计	33	100.00

2.5 ADR 累及系统/器官及临床表现

维奈克拉致 ADR 主要累及血液系统和淋巴系统、呼吸系统,同时还累及免疫系统、神经系统和代谢系统等;血液系统不良反应是维奈克拉好发的不良反应,发生率为 78.79%

表 5 ADR 的严重程度分级、治疗措施和转归情况、关联性评价

ADR 名称	病例数	治疗措施	转归情况	严重程度分级	关联性评价	药品说明书是否记载	参考文献
脂膜炎	1	皮质类固醇+抗菌药物+停药	好转	2 级	7 分 ^b	否	[6]
白癜风	1	停药	好转	1 级	6 分 ^b	否	[7]
ADEM	1	物理防晒	恶化	2 级	5 分 ^b	否	[8]
PJP	1	甲泼尼龙	好转	3 级	3 分 ^b	否	[9]
	1	未处理	死亡	5 级	3 分 ^b	否	[10]
	1	抗菌药物	好转	3 级	3 分 ^b	否	[10]
	1	未处理	死亡	4/5 级	3 分 ^b	否	[10]
	2	抗菌药物	死亡	4/5 级	3 分 ^b	否	[10]
间质性肺炎	1	抗菌药物	好转	3 级	5 分 ^b	否	[11]
CMV 结肠炎	1	抗病毒治疗+类固醇	好转	3/4 级	2 分 ^b	否	[12]
严重电解质紊乱	1	停药+对症支持治疗	好转	4/5 级	很可能 ^a	否	[13]
高钾血症	1	对症支持治疗	死亡	5 级	5 分 ^b	否	[14]
TLS	7	停药+对症支持治疗	好转	3/4 级	4 分 ^b	是	[15]
	1	对症支持治疗	好转	3/4 级	4 分 ^b	是	[16]
	1	对症支持治疗	好转	3/4 级	4 分 ^b	是	[17]
	1	停药+对症支持治疗	—	—	2 分 ^b	是	[17]
	3	对症支持治疗	好转	3/4 级	3 分 ^b	是	[18]
AIHA	1	停药+地塞米松+对症治疗	好转	3/4 级	6 分 ^b	否	[19]
	1	停药+泼尼松	好转	3/4 级	8 分 ^b	否	[20]
	1	停药+甲泼尼龙	好转	3/4 级	很可能 ^a	否	[21]
	1	对症支持治疗	好转	3/4 级	3 分 ^b	否	[22]
	1	泼尼松	好转	3/4 级	3 分 ^b	否	[22]
中性粒细胞减少症、血小板减少症	1	促粒细胞/血小板生成剂+抗菌药物	好转	4/5 级	4 分 ^b	是	[23]
肌炎	1	未处理	好转	1 级	4 分 ^b	否	[24]

注:^a为文献中提出的关联性评价结论;^b为采用诺氏评估量表进行关联性,总分 ≥ 9 分表示肯定是不良反应,5~8 分表示很可能是不良反应,1~4 分表示可能是不良反应, ≤ 0 分表示不可能是不良反应^[25]。“—”表示无相关信息。

(26 例),主要临床表现为贫血、中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症和 AIHA 等,见表 4。

表 4 ADR 累及系统/器官及临床表现

累及系统/器官	临床表现(例)	病例数	发生率/%
免疫系统	白癜风(2)、发热(6)	8	24.24
神经系统	亚急性脑病(1)	1	3.03
呼吸系统	肺炎(1)、PJP(5)、咳嗽(3)、呼吸困难(7)	16	48.48
胃肠道	腹泻(4)、CMV 结肠炎(1)	5	15.15
皮肤及皮下组织	脂膜炎(1)	1	3.03
其他	严重电解质紊乱(1)、TLS(13) 和高钾血症(1)	15	45.45
骨骼肌	肌炎(1)	1	3.03
血液系统和淋巴系统	贫血(6)、中性粒细胞减少症(6)、发热性中性粒细胞减少症(4)、血小板减少症(2)、白细胞减少症(2)、白细胞增多症(1) 和 AIHA(5)	26	78.79

2.6 ADR 严重程度分级、治疗转归和关联性评价

(1) 33 例维奈克拉致 ADR 患者中,ADR 严重程度分级主要为 3—5 级;1 例未有详细描述,无法判断 ADR 严重程度,见表 5。(2) 33 例患者中,25 例在出现 ADR 后给予停药和对症支持治疗,患者情况好转;1 例给予停药和对症治疗,仍出现新的病变;1 例自动出院,未记录出现 ADR 后的转归情况;1 例未做处理,自行好转。共 5 例患者发生 ADR 后死亡,其中 1 例发生 ADR 后停药,突发呼吸困难,迅速发展为心肺骤停,抢救无效而死亡;2 例发生 ADR 后未给予对症支持治疗,死后病原学检查结果才确定发生 ADR;2 例给予对症支持治疗后仍死亡,见表 5。(3) 关联性评价结果显示,9 例为很可能有关,24 例为可能有关,见表 5。

3 讨论

3.1 维奈克拉致 ADR 的特征

3.1.1 ADR 与年龄、性别的关联性:发生 ADR 的患者中,大多数诊断为 AML、CLL。据报道,AML 的中位诊断年龄为 68 岁,CLL 的中位诊断年龄为 65 岁^[26]。本研究中,45.45% 的

患者年龄≥65岁,可能与AML、CLL多见于老年患者有关。文献报道,全球范围内,男性血液系统恶性肿瘤的患病率高于女性,其中白血病患者的男女比例为1.3:1^[27]。本研究中,患者的男女比例为1.75:1。由于样本量小,本研究结果与文献报道可能存在差异,但是男性白血病患病率高于女性的结论与文献相符,故本研究中男性患者ADR发生率高于女性可能与男性血液系统恶性肿瘤患病率高于女性有关。

3.1.2 ADR发生时间:大部分患者(25例,占75.76%)的ADR发生于用药后≤180d,建议临床加强维奈克拉用药≤180d的药学监护。此外,ADR发生在用药后≤7d的病例最多,且以TLS为主^[15-18,28]。在首次给药前,应特别关注患者电解质水平,警惕患者发生严重高钾血症或者TLS。

3.1.3 ADR与联合用药的关联性:33例患者中,仅有9例(占27.27%)单纯使用维奈克拉治疗,其ADR发生率低于联合治疗。维奈克拉单一治疗的疗效有限,经常与去甲基化药物等联合应用以增加疗效,因此联合用药的情况较多。安全性研究结果表明,维奈克拉单一治疗或与其他化学药联合应用具有良好的安全性,且发生的ADR可控^[29-30]。在临幊上,当患者发生不良反应时,需要考虑合用的药物是否有可能发生类似反应,排除干扰;尽早确定ADR发生的原因,及时给予对症支持治疗或者进行停药处理。

3.2 罕见的ADR

3.2.1 致死性高钾血症:根据相关专家共识,血清钾离子水平≥6.5 mmol/L为急性重度高钾血症,可危及生命,为致死性高钾血症^[31]。1例MCL患者接受维奈克拉治疗后发生了致死性高钾血症^[14]。该患者接受伊布替尼联合维奈克拉治疗,在接受单次50mg维奈克拉起始剂量后数小时,血清钾离子水平升高,出现腹泻,突发呼吸困难,迅速进展为心肺骤停,该病例首次报告了维奈克拉相关致死性高钾血症。其潜在机制可能是伊布替尼使外周血中淋巴细胞动员,导致淋巴细胞增多^[32];维奈克拉结合并取代抗凋亡蛋白,促进细胞凋亡^[33];大量胞内钾释放导致血清钾离子水平升高,导致致死性高钾血症。对于高白血病负担的患者,使用伊布替尼等布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂后联合应用维奈克拉,应密切监测患者血清钾离子水平。当发生高钾血症时,应密切监护患者电解质水平,必要时予以钙剂稳定心肌,静脉滴注胰岛素和葡萄糖促进钾离子进入细胞内,使用利尿剂等促进钾离子排出体外,甚至停药,复查血清钾离子水平,排除假性高钾血症,监测体征和心电图。

3.2.2 AIHA:5例CLL患者均在接受维奈克拉单一治疗后发生AIHA^[19-22]。发生机制尚不清楚,可能为维奈克拉导致红细胞抗原改变进而引起抗体产生,或维奈克拉与红细胞结合引起免疫反应相关。AIHA是CLL的并发症之一,发生该病的总体风险为4%~10%^[34]。故AIHA可能是CLL的并发症,也可能是维奈克拉发生的ADR。当CLL患者出现AIHA时,需鉴别该病是原患疾病的并发症还是化疗药的ADR。CLL继发AIHA常发生于治疗前或伴有CLL进展,若用药前没有AIHA而用药后出现,且CLL控制可,则可能为药物引起的ADR。本研究纳入的5例患者化疗前期均没有发生AIHA,在接受维奈克拉治疗后出现,且未出现疾病进展。3例患者在剂量爬坡阶段出现AIHA及进行性加重^[19,22]。AIHA可能与维奈克拉剂

量相关,接受维奈克拉治疗时,建议及时监测患者的血常规;当患者发生AIHA,立即停药或减小剂量,并给予如输血,铁剂、叶酸和维生素B₁₂,免疫抑制剂、皮质类固醇等对症支持治疗;若后续需继续使用维奈克拉,需小剂量起始,在密切监测下缓慢加量。

3.2.3 严重电解质紊乱:1例DLBCL患者在接受维奈克拉联合RCHOP方案治疗后出现严重的低钾、低磷、低钙和低镁等电解质紊乱,伴有低25-羟基维生素D、高甲状旁腺激素^[13]。停用维奈克拉,给予对症支持治疗后,患者电解质水平正常,重启RCHOP方案,未再出现电解质紊乱的情况。维奈克拉靶向作用于近曲小管和远曲小管上的BCL-2,可能有肾小管毒性,引起钾、镁、磷排泄增加。患者尿钙低,低钙血症可能为维奈克拉相关胃肠道毒性导致钙吸收减少引起的。低钙血症诱发继发性甲状旁腺功能亢进,进而可能导致低磷血症^[35]。使用维奈克拉治疗过程中,建议严格监测患者甲状旁腺功能、电解质水平,当发生严重电解质紊乱时应及时停药,给予对症支持治疗,合理纠正电解质水平。

3.2.4 白癜风:2例患者在接受维奈克拉治疗后出现了罕见的皮肤不良反应——白癜风^[7-8]。维奈克拉可能通过促进细胞凋亡引起黑素细胞降解,诱发白癜风^[36]。使用维奈克拉治疗过程中,建议密切关注患者的皮肤状况,一旦发生白癜风,立即停药,同时选择光疗、防晒霜、准分子激光治疗、局部皮质类固醇和钙调磷酸酶抑制剂等进行治疗。

3.2.5 CMV结肠炎:1例AML患者在接受维奈克拉+阿扎胞苷治疗后出现CMV结肠炎^[12]。CMV感染及再激活在未接受移植治疗的血液病患者中较为罕见,对于非移植血液病患者,CMV再激活和感染的危险因素有疾病晚期,体能状态差,使用某些药物如硼替佐米、大剂量糖皮质激素等治疗^[37-38]。该患者在治疗AML之前的CMV检测为阴性,无CMV再激活/感染的高危因素,使用维奈克拉+阿扎胞苷2个周期后出现CMV结肠炎。既往有1例单纯使用阿扎胞苷相关CMV结肠炎复发的个案报道^[39]。而本病例的治疗方案为维奈克拉+阿扎胞苷,难以明确CMV结肠炎与某个药物的相关性。该患者既往无CMV感染,故CMV结肠炎与维奈克拉也可能相关。维奈克拉致CMV结肠炎的机制尚未明确。使用维奈克拉+阿扎胞苷治疗过程中,当发生CMV结肠炎时,应立即停药,静脉注射更昔洛韦治疗,若不耐受可选择膦甲酸钠;严格监测肾功能和电解质水平,同时给予0.9%氯化钠注射液,以降低不可逆肾损伤的风险^[40]。CMV结肠炎被认为与CMV再激活相关,但是不建议常规筛查CMV或者预防性使用抗病毒药。当患者出现发热、腹泻等症状时,建议及时监测CMV DNA载量,并进行肠镜检查。对于免疫功能低下、既往出现过CMV结肠炎的患者需要重启维奈克拉治疗方案时,建议预防性使用抗病毒药,定期监测CMV DNA载量。

3.2.6 脂膜炎:1例AML患者接受维奈克拉联合阿糖胞苷的治疗方案后出现脂膜炎^[6]。该患者在皮质类固醇和抗菌药物治疗无效后,停止化疗,皮肤病变自然消退;为进一步治疗原发疾病,启动维奈克拉联合阿糖胞苷的下一周期治疗,患者再次出现病变,停用阿糖胞苷后,继续恶化,停用维奈克拉后,皮肤病变自然消退,考虑与维奈克拉相关。脂膜炎样T细胞淋巴瘤

的产生与细胞毒性 T 细胞有关^[41]。维奈克拉通过抑制 BCL-2 蛋白,促进细胞凋亡,其诱发脂膜炎的机制可能是抗凋亡家族成员 BCL-XL 促进细胞毒性 T 细胞的存活和增殖所导致^[42]。*IDH2* 基因突变也可能导致脂膜炎,白血病细胞可携带 *IDH2* 突变基因。但该患者诊治过程中并没有检查浸润脂膜炎区域细胞中的突变,故需要进一步的研究来确定维奈克拉诱导脂膜炎的机制。使用维奈克拉治疗过程中,应注意观察患者的皮肤情况,当患者出现明显的红斑结节,伴皮温升高和压痛等临床表现时,应立即停药,观察皮肤病变情况。若未自然消退,轻者建议适当使用非甾体抗炎药减轻不适,避免刺激创伤部位;加重者建议使用糖皮质激素、四环素等进行治疗^[43]。

3.2.7 PJP:PJP 是由耶氏肺孢子菌引起的间质性浆细胞性肺炎,免疫抑制的患者常为易感人群^[44]。5 例 AML 患者在接受以维奈克拉为基础的治疗后确诊为 PJP^[10]。1 例患者使用甲氧苄啶/磺胺甲噁唑治疗后好转出院,其余 4 例患者死亡。维奈克拉诱发 PJP 的潜在机制可能是引起 CD4、CD8 T 细胞群耗竭,最终导致患者免疫功能受损^[45]。AML 患者中 PJP 的发病率为 6.8%,并不罕见,应考虑预防^[44]。指南推荐,对 PJP 高危人群使用甲氧苄啶/磺胺甲噁唑作为预防措施^[46]。对于有呼吸道体征和症状的接受维奈克拉治疗的 AML 患者,应高度怀疑 PJP,常规予以甲氧苄啶/磺胺甲噁唑预防,可能对减少危及生命的感染有效。

3.2.8 间质性肺炎:1 例复发的 SLL 患者使用维奈克拉后,出现呼吸急促、咳嗽和低热等症状,根据临床症状和实验室检查全阴结果,考虑为药物性间质性肺炎^[11]。给予抗菌药物治疗无效后,停用维奈克拉,给予对症支持治疗,症状好转。2 个月后再次使用维奈克拉,2 周内出现间质性肺炎,胸部影像学表现同前。该病例首次报道维奈克拉可能诱发间质性肺炎,但机制尚不明确。专家共识指出,对药物性间质性肺炎患者应进行分级管理,无症状患者,无需用药,密切监测即可;病情恶化或者出现新的临床表现者,停用抗肿瘤药物并给予糖皮质激素治疗;临床症状严重或危及生命者,永久停用抗肿瘤药物,给予糖皮质激素治疗或其他必要支持治疗^[47]。

3.2.9 ADEM:ADEM 是一种急性/亚急性多灶性、单相自身免疫性脱髓鞘性脑和脊髓疾病。1 例 CLL 患者使用维奈克拉 1 周内出现亚急性脑病和全身无力,结合脑部磁共振成像检查结果,诊断为 ADEM^[9]。该患者在确诊 ADEM 后给予静脉注射甲泼尼龙,患者认知和全身无力症状改善。维奈克拉可能触发中枢神经系统内细胞的线粒体凋亡级联反应,导致广泛的脱髓鞘,从而诱发 ADEM。使用维奈克拉治疗后出现 ADEM,应立即停药,给予大剂量糖皮质激素,若无明显改善可考虑予以人免疫球蛋白治疗,减轻炎症、减缓疾病进展,并减少神经功能进一步损害。

3.2.10 肌炎:1 例 CLL 患者在维奈克拉联合利妥昔单抗治疗期间出现大腿和盆腔肌炎^[24]。排除感染性疾病、自身免疫性疾病等可能病因后,考虑为药物相关。因最后一次使用利妥昔单抗与肌炎发生的间隔时间过长,故考虑为维奈克拉导致的短暂自限性肌炎。但潜在机制尚不清楚。短暂的自限性肌炎,一般不予以特殊干预,卧床观察即可。

综上所述,本研究纳入的维奈克拉相关 ADR 累及多个系

统/器官,其中致死性高钾血症、AIHA、严重电解质紊乱、白癜风、CMV 结肠炎、脂膜炎、PJP 和 ADEM 等 ADR 均未被药品说明书记载,应引起高度重视。此外,维奈克拉在国内上市时间较短,个案报道的 ADR 较少,需紧密观察,积极上报,不断补充维奈克拉的 ADR,使患者收获临床疗效的同时,保证用药安全。

参考文献

- [1] BOSE P, GANDHI V, KONOPLEVA M. Pathways and mechanisms of venetoclax resistance [J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(9): 1-17.
- [2] POLLYEA D A. Venetoclax in AML: where we are and where we are headed [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20 Suppl 1: S25-S26.
- [3] 中国临床肿瘤学会(CSCO)白血病专家委员会. 维奈克拉治疗恶性血液病临床应用指导原则(2021 年版) [J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30(12): 710-718.
- [4] WIERDA W G, BROWN J, ABRAMSON J S, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 2. 2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(3): 175-204.
- [5] XU J X, DONG X Q, HUANG D C S, et al. Current advances and future strategies for BCL-2 inhibitors: potent weapons against cancers [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(20): 4957.
- [6] LIAO P W, WANG R C, CHEN T C, et al. Venetoclax-induced panniculitis in an acute myeloid leukemia patient [J]. Ann Hematol, 2021, 100(5): 1333-1334.
- [7] ABDEEN M, VUSQA U T, ASAWA P, et al. Venetoclax-induced vitiligo in a patient with chronic lymphocytic leukemia [J]. Anticancer Drugs, 2022, 33(10): 1167-1170.
- [8] BADDAM S, DIAZ CASTRO J. Does venetoclax cause vitiligo? [J]. Blood, 2019, 134(S1): 5139.
- [9] POHL D, ALPER G, VAN HAREN K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: updates on an inflammatory CNS syndrome [J]. Neurology, 2016, 87(9 Suppl 2): S38-S45.
- [10] RAINCHWAR S, HALDER R, SINGH R, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia [PJP]: an unrecognized concern in AML patients on venetoclax [J]. Leuk Res, 2022, 121: 106926.
- [11] SIDDIQUI A S. Venetoclax-associated interstitial pneumonitis [J]. Respir Med Case Rep, 2024, 50: 102038.
- [12] BANKUR M N, KEELING A, ADIL SHAH K M, et al. CMV colitis: a rare complication of azacitidine and venetoclax chemotherapy [J]. Hematol Rep, 2022, 14(3): 213-221.
- [13] VAN DER LUBBE N, LUGTENBURG P J, HOORN E J. Electrolyte disorders secondary to venetoclax [J]. Clin Kidney J, 2021, 14(4): 1272-1274.
- [14] VERMA A, MBUGHUNI M, MARIASH E, et al. Hyperleukocytosis increases risk of fatal hyperkalemia with new ibrutinib/venetoclax regimen for refractory mantle cell lymphoma [J]. J Chemother, 2019, 31(7/8): 428-431.
- [15] 郭虞莎,赵辰昊,胡德媛,等.维奈克拉联合去甲基化药物诱导治疗急性白血病患者发生肿瘤溶解综合征 7 例报告并文献复习[J].中华血液学杂志,2023,44(6): 508-511.
- [16] CHANGO AZANZA J J, CALLE SARMIENTO P M, MATHEW THOMAS V, et al. Tumor lysis syndrome caused by unrecognized

- Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia: treatment with venetoclax for suspected disease progression [J]. Cureus, 2020, 12(5): e8145.
- [17] DROZD-SOKOLOWSKA J, M? DRY K, SIEWIOREK K, et al. The clinical tumor lysis syndrome in a patient with mixed phenotype acute leukemia undergoing induction with venetoclax and azacitidine: a case report[J]. Chemotherapy, 2022, 67(3): 173-177.
- [18] ESPARZA S, MULUNEH B, GALEOTTI J, et al. Venetoclax-induced tumour lysis syndrome in acute myeloid leukaemia[J]. Br J Haematol, 2020, 188(1): 173-177.
- [19] ABDEL-SAMAD N, SUGHAYAR R. Can treatment with venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL) result in autoimmune hemolytic anemia? [J]. Am J Case Rep, 2021, 22: e928514.
- [20] HADJIAGGELIDOU C, DOUGANIOTIS G, TSIROU K, et al. A rare case of autoimmune hemolytic anemia during venetoclax therapy for relapsed chronic lymphocytic leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62(12): 3054-3056.
- [21] CARRILES C, ORDÓÑEZ-FERNÁNDEZ L, ARIAS-MARTÍNEZ A, et al. Autoimmune hemolytic anemia, adverse event to venetoclax[J]. Farm Hosp, 2019, 43(5): 166-167.
- [22] CAVARRETTA C A, VISENTIN A, PRAVATO S, et al. Anaemia during venetoclax ramp-up phase: do not forget unusual causes[J]. Int J Lab Hematol, 2022, 44(5): e211-e214.
- [23] LONG Z B, RUAN M, WU W, et al. The successful combination of grapefruit juice and venetoclax in an unfit acute myeloid leukemia patient with adverse risk: a case report[J]. Front Oncol, 2022, 12: 912696.
- [24] SCORZA C A, FINSTERER J, SCORZA F A. Transient, self-limiting, antibody-negative myositis with venetoclax [J]. Clinics (Sao Paulo), 2024, 79: 100444.
- [25] 陈静静, 钱佩佩, 曹凯, 等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. 中国药事, 2020, 34(8): 988-992.
- [26] DINARDO C D, ERBA H P, FREEMAN S D, et al. Acute myeloid leukaemia[J]. Lancet, 2023, 401(10393): 2073-2086.
- [27] ZHANG N, WU J X, WANG Q, et al. Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years[J]. Blood Cancer J, 2023, 13(1): 82.
- [28] KIM M, BANG H J, SONG G Y, et al. Venetoclax with azacitidine induced tumor lysis syndrome in an elderly patient with acute myeloid leukemia: a case report [J]. Electrolyte Blood Press, 2021, 19(2): 46-50.
- [29] LI Q F, CHENG L, SHEN K, et al. Efficacy and safety of BCL-2 inhibitor venetoclax in hematological malignancy: a systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 697.
- [30] DINARDO C D, PRATZ K W, LETAI A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(2): 216-228.
- [31] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 中国慢性肾脏病患者血钾管理实践专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(10): 781-792.
- [32] HERMAN S E M, NIEMANN C U, FAROOQUI M, et al. Ibrutinib-induced lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia: correlative analyses from a phase II study [J]. Leukemia, 2014, 28(11): 2188-2196.
- [33] SALEM A H, AGARWAL S K, DUNBAR M, et al. Pharmacokinetics of venetoclax, a novel BCL-2 inhibitor, in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or non-Hodgkin lymphoma [J]. J Clin Pharmacol, 2017, 57(4): 484-492.
- [34] ROGERS K A, WOYACH J A. Secondary autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia[J]. Semin Oncol, 2016, 43(2): 300-310.
- [35] LOPEZ-HILKER S, GALCERAN T, CHAN Y L, et al. Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure [J]. J Clin Invest, 1986, 78(4): 1097-1102.
- [36] RASHIGHI M, HARRIS J E. Vitiligo pathogenesis and emerging treatments[J]. Dermatol Clin, 2017, 35(2): 257-265.
- [37] BHAT V, JOSHI A, SARODE R, et al. Cytomegalovirus infection in the bone marrow transplant patient [J]. World J Transplant, 2015, 5(4): 287-291.
- [38] KAUFMAN H S, KAHN A C, IACOBUIZO-DONAHUE C, et al. Cytomegaloviral enterocolitis: clinical associations and outcome[J]. Dis Colon Rectum, 1999, 42(1): 24-30.
- [39] KHAN R, RUDKIN P, GREWAL K, et al. Cytomegalovirus colitis following azacitidine therapy[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2011, 22(3): e21-e23.
- [40] KUCHARZIK T, ELLUL P, GREUTER T, et al. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease [J]. J Crohns Colitis, 2021, 15(6): 879-913.
- [41] WILLEMZE R, JAFFE E S, BURG G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas [J]. Blood, 2005, 105(10): 3768-3785.
- [42] KOHLHAPP F J, HARIBHAI D, MATHEW R, et al. Venetoclax increases intratumoral effector T cells and antitumor efficacy in combination with immune checkpoint blockade[J]. Cancer Discov, 2021, 11(1): 68-79.
- [43] 中华医学会风湿病学分会. 结节性脂膜炎诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志, 2004, 8(4): 253-255.
- [44] CHANG H, KUO M C, LIN T L, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with acute myeloid leukaemia [J]. Intern Med J, 2018, 48(1): 81-83.
- [45] THOMAS C F Jr, LIMPER A H. Current insights into the biology and pathogenesis of Pneumocystis pneumonia [J]. Nat Rev Microbiol, 2007, 5(4): 298-308.
- [46] MAERTENS J, CESARO S, MASCHMEYER G, et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(9): 2397-2404.
- [47] 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识专家委员会. 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(7): 693-702.

(收稿日期:2024-11-25 修回日期:2025-01-03)