

本文引用: 李庭卉, 蒋磊, 康劲, 等. ALK 融合非小细胞肺癌患者真实世界中接受洛拉替尼治疗相关不良心血管事件[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(7): 686-692. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.07.011.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2026)34-07-0686-07

ALK 融合非小细胞肺癌患者真实世界中接受洛拉替尼治疗 相关不良心血管事件

李庭卉^{1,2}, 蒋磊¹, 康劲¹, 陈剑¹

1. 南方医科大学附属广东省人民医院 广东省医学科学院, 广东省广州市 510080; 2. 华南理工大学, 广东省广州市 510006

[摘要] **[目的]** 观察新型第三代间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 酪氨酸激酶抑制剂洛拉替尼治疗非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者过程中, 主要不良心血管事件的发生情况及药物干预的效果。**[方法]** 选取 2018 年 3 月—2025 年 1 月期间, 广东省人民医院收治的 92 例 ALK 融合阳性 NSCLC 患者, 分析洛拉替尼治疗后不良心血管事件的发生率及近期与远期效应, 评估他汀类药物对治疗引起的高脂血症干预效果。**[结果]** 本研究纳入 92 例 ALK 融合阳性 NSCLC 患者。洛拉替尼治疗后, 高脂血症是最常见的不良心血管事件 (59 例, 64.1%), 其中 1 级、2 级和 3 级事件分别发生 15 例 (25.4%)、33 例 (55.9%) 和 11 例 (18.6%), 无 4 级事件发生。与洛拉替尼治疗相关的不良心血管事件的发生多集中于治疗早期 (0~6 个月内), 尤其是高脂血症和窦性心动过速。在接受治疗后 12 个月时, 心包积液和血栓等不良心血管事件依然有一定发生率, 提示这些不良心血管事件可能在较长时间内对患者健康产生一定影响。他汀类药物干预可显著改善血脂异常, 经药物干预患者总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 及低密度脂蛋白 (LDL) 水平较单药组分别显著下降了 35.25%、64.15% 和 35.71% ($P < 0.05$)。**[结论]** 洛拉替尼治疗 ALK 融合阳性 NSCLC 患者具有良好的疗效, 但其引起的不良心血管事件, 特别是高脂血症和窦性心动过速, 仍需临床中引起关注。药物干预, 尤其是使用他汀类药物, 可有效控制血脂水平, 从而降低心血管风险并改善患者的治疗预后。因此, 建议在临床实践中加强对高风险患者的早期筛查与密切监测, 尤其是在治疗的初期阶段, 确保及时干预, 并对长期治疗中的不良反应进行持续关注。

[关键词] 间变性淋巴瘤激酶; 非小细胞肺癌; 洛拉替尼; 不良心血管事件; 高脂血症

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Cardiovascular adverse events associated with lorlatinib treatment in ALK-positive non-small cell lung cancer patients in the real world

Li Tinghui^{1,2}, Jiang Lei¹, Kang Jin¹, Chen Jian¹

1. Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 2. South China University of Technology, Guangzhou, Guangdong 510006, China

[ABSTRACT] **Aim** To observe the incidence of major adverse cardiovascular events (ACE) during treatment with lorlatinib, a novel third-generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), and evaluate the effect of pharmacological interventions. **Methods** A total of 92 ALK-positive NSCLC patients admitted to Guangdong Provincial People's Hospital between March 2018 and January 2025 were selected. The study analyzed the incidence of ACE following lorlatinib treatment, including the immediate and long-term effects, and evaluated the effectiveness of statin intervention for hyperlipidemia induced by the treatment.

Results A total of 92 ALK-positive NSCLC patients were included in the study. Hyperlipidemia was the most common ACE, observed in 59 patients (64.1%), with 1st, 2nd, and 3rd grade events occurring in 15 patients (25.4%), 33 patients (55.9%), and 11 patients (18.6%), respectively. No grade 4 events were reported. The CVAEs related to lorlatinib were concentrated in the early phase of treatment (0~6 months), particularly hyperlipidemia and sinus tachycardia. After 12 months of treatment, pericardial effusion and thrombosis still showed a certain incidence, suggesting that

[收稿日期] 2025-09-30

[修回日期] 2026-04-21

[作者简介] 李庭卉, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤心脏病和药物基因组学、临床药学, E-mail: 2252178598@qq.com。通信作者陈剑, 硕士, 副主任医师, 研究方向为肿瘤心脏病学, E-mail: chenjian@gdph.org.cn。

these cardiovascular events may have a long-term impact on patients' health. Statin intervention significantly mitigated dyslipidemia. Compared with the lorlatinib monotherapy group, the levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), and low density lipoprotein (LDL) in the intervention group were significantly reduced by 35.25%, 64.15%, and 35.71%, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** Lorlatinib treatment for ALK-positive NSCLC patients demonstrated good efficacy, but its ACEs, especially hyperlipidemia and sinus tachycardia, require attention in clinical practice. Pharmacological interventions, particularly statins, can effectively control lipid levels, thereby reducing cardiovascular risks and improving patients' prognosis. Therefore, it is recommended to enhance early screening and close monitoring for high-risk patients in clinical practice, especially during the early stages of treatment, to ensure timely intervention and continuous attention to long-term adverse effects.

[**KEY WORDS**] anaplastic lymphoma kinase; non-small cell lung cancer; lorlatinib; adverse cardiovascular events; hyperlipidemia

在国家癌症中心发布的 2022 版《原发性肺癌诊疗指南》^[1]中,原发性肺癌被认为是我国最常见的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占 80% ~ 85%。约 74% 的 NSCLC 患者携带至少一种美国国家综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南推荐的可作为靶向治疗靶点的突变,包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、C-ros 原癌基因 1 酪氨酸激酶(C-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase, ROS1)和鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1 (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)^[2]。

在众多靶向突变位点中,棘皮动物微管相关类蛋白 4(echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4)与 ALK 融合基因^[3]是晚期 NSCLC 的重要治疗靶点,也被称为“钻石突变”。虽为罕见病^[4],但因翻译后改变蛋白构象导致肿瘤^[5]。

第一代和第二代 ALK 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗后多数患者出现耐药,中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤进展是常见的进展部位^[6-7]。洛拉替尼是 ALK 和 C-ros 原癌基因 1 新型可逆性三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)竞争性抑制剂,通过扰乱 ALK 和 ROS1 介导的信号通路,达到抑制肿瘤增长的作用^[8]。相较于前代药物,洛拉替尼具有广谱高效、入脑效果佳的优势,有望成为改善 ALK 融合阳性 NSCLC 患者预后的重要药物^[3]。

全球首个对比洛拉替尼与克唑替尼一线治疗晚期 ALK 阳性肺癌的 III 期随机对照试验(first-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer, 简称 CROWN 研究)^[9]最新的 5 年随访结果进一步证实,洛拉替尼能够为患者带来前所未有的

无进展生存期(progression-free survival, PFS)获益,且在长期用药暴露下未出现新的安全信号^[10]。尽管与其他 ALK-TKI 类似,洛拉替尼的总体耐受性良好,但具有独特的不良反应或不良事件特征。洛拉替尼治疗期间,常见的不良反应或不良事件包括高脂血症、水肿、CNS 反应、体重增加以及周围神经病变^[10]。其中,高脂血症作为洛拉替尼治疗期间最常见的不良反应之一,已成为患者治疗过程中的重要临床问题。尤其在中国患者群体中,其发生率超过 90%,凸显出该不良反应在特定人群中的高风险性^[3]。高脂血症的发生不仅增加了患者心血管疾病的风险,还可能对患者的长期生存产生不良影响。因此,针对洛拉替尼引发的高脂血症及时进行有效干预,成为临床治疗中的关键环节。

本研究旨在基于真实世界数据,全面评估接受洛拉替尼治疗的 ALK 融合阳性 NSCLC 患者治疗相关不良心血管事件(adverse cardiovascular event, ACE)的发生情况,并重点分析其中最常见的高脂血症的临床特征及药物干预效果,期望为临床实践提供更科学的干预建议,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

本研究为回顾性观察研究,已获单位伦理委员会审批通过(伦理号:KY2026-214-02),并已获得知情同意豁免。考虑到 ALK 融合阳性 NSCLC 在肺癌中占比仅为 5% ~ 8%,且洛拉替尼作为第三代 ALK-TKI 临床应用时间相对较短,本研究回顾性选取了 2018 年 3 月—2025 年 1 月广东省人民医院收治的符合条件的连续病例共 92 例。所有患者均接受了长期的安全性随访,保证数据的完整性。纳入标准:(1)符合《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊

疗指南(2021 版)^[11]中 NSCLC 的诊断标准,经病理组织学或细胞学诊断为 NSCLC;(2)经免疫组织化学(immunohistochemistry,IHC)、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization,FISH)、逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction,RT-PCR)或二代测序(next-generation sequencing,NGS)任意一种方法明确为 ALK 融合基因阳性。排除标准:(1)一般信息及诊疗信息大量缺失,病历资料不完整;(2)拒绝服用靶向药物的患者。

1.2 一般资料收集

收集患者性别、年龄、肿瘤分期、肿瘤病理分型、基础疾病、体能状态(performance status,PS)评分及吸烟史等。

1.3 观察指标

在治疗期间,观察患者的 ACE(包括高脂血症、窦性心动过速、心包积液、血栓和栓塞性疾病)的发生情况,以及这些不良事件发生的时间。

1.4 不良心血管事件

主要关注高脂血症、窦性心动过速、心包积液、血栓和栓塞性疾病等心血管相关不良事件的发生情况。所有不良事件的严重程度分级参照美国国立癌症研究院常见不良事件评价标准(common terminology criteria for adverse event,CTCAE)第 5.0 版进行。同时,探讨他汀类药物对洛拉替尼所致的高脂血症的疗效。

1.5 治疗方法

(1)洛拉替尼单药组:患者在研究前未接受他汀类药物治疗,且未在入组时开始他汀类药物治疗,患者仅接受洛拉替尼治疗。(2)洛拉替尼+他汀类药物组(联合用药组):患者在研究前已经接受过他汀类药物治疗,或者在入组后根据医生的判断开始联合使用他汀类药物治疗,即患者接受洛拉替尼联合他汀类药物治疗。患者的分组以医生判断和治疗计划为基础,确保所有患者的治疗方案符合临床治疗常规并经过伦理委员会批准。治疗方案的

选择取决于患者的既往治疗史、病情评估及个体化需求。

1.6 统计学方法

所有数据采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。计数资料(如患者基线特征及 ACE 发生率)以例数和百分比表示。对于连续变量(如血脂指标水平),首先采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验,并利用 Levene 检验进行方差齐性测试。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者基线特征与洛拉替尼治疗后主要不良心血管事件情况

本研究中,92 例 ALK 融合阳性 NSCLC 患者均接受了洛拉替尼治疗。患者年龄 28 ~ 83 岁,男性占 47.8%。72.8% 的患者无吸烟史,15.2% 有高血压,4.3% 有糖尿病等基础疾病。大多数患者的 PS 评分为 1 级,功能状态良好。腺癌为主要肿瘤类型,且大多数患者处于晚期(Ⅲ ~ Ⅳ期)。28.5% 的患者在基线时已有心血管病史(表 1)。

治疗后,出现的主要不良心血管事件包括高脂血症、窦性心动过速、心包积液及血栓和栓塞性疾病。其中最常见的是高脂血症(59 例),其中 1 级、2 级和 3 级事件分别有 15 例(25.4%)、33 例(55.9%)和 11 例(18.6%),无 4 级事件发生。窦性心动过速共 10 例,1 级和 2 级事件分别为 4 例(40.0%)和 6 例(60.0%)。8 例发生心包积液,包括 4 例 1 级事件(50.0%)、1 例 3 级事件(12.5%)及 3 例 4 级事件(37.5%)。此外,共 7 例发生血栓和栓塞性疾病,其中 2 级事件 4 例(57.1%),3 级事件 3 例(42.9%),未报告 1 级事件和 4 级事件,详见表 1。

表 1. 92 例 NSCLC 患者接受洛拉替尼治疗后不良心血管事件的分级及基线特征分析
Table 1. Analysis of adverse cardiovascular events grades and baseline characteristics in 92 patients with NSCLC receiving lorlatinib treatment

临床特征	总体($n=92$)	高脂血症($n=59$)	窦性心动过速($n=10$)	心包积液($n=8$)	血栓和栓塞性疾病($n=7$)
年龄/岁	56(28,83)	57(32,83)	56(28,81)	63(33,83)	43(37,67)
性别/[例(%)]					
男	44(47.8)	30(50.8)	5(50.0)	3(37.5)	4(57.1)
女	48(92.3)	29(49.1)	5(50.0)	5(62.8)	3(42.9)

续表					
临床特征	总体 (n=92)	高脂血症 (n=59)	窦性心动过速 (n=10)	心包积液 (n=8)	血栓和栓塞性疾病 (n=7)
肿瘤分期/[例(%)]					
Ⅲ期	13(15.2)	11(18.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Ⅳ期	69(75.0)	40(67.8)	8(80.0)	8(100.0)	5(71.4)
病理分型/[例(%)]					
腺癌	74(80.4)	39(66.1)	4(40.0)	7(87.5)	5(71.4)
鳞癌	3(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
其他	15(16.3)	20(33.9)	6(60.0)	1(12.5)	2(28.5)
吸烟史/[例(%)]					
既往吸烟	25(27.1)	16(27.1)	1(10.0)	0(0.0)	1(14.3)
从不吸烟	67(72.8)	43(72.8)	9(90.0)	8(100.0)	6(85.7)
基础疾病/[例(%)]					
高血压	14(15.2)	9(15.2)	2(20.0)	2(25.0)	1(14.3)
高脂血症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
糖尿病	4(4.3)	3(5.1)	1(10.0)	0(0.0)	0(0.0)
其他	5(5.4)	4(6.7)	0(0.0)	1(12.5)	0(0.0)
PS 评分/[例(%)]					
0 分	2(2.2)	2(3.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
1 分	87(94.6)	55(93.2)	8(80.0)	8(100.0)	7(100.0)
2 分	2(2.2)	1(1.7)	1(10.0)	0(0.0)	0(0.0)
3 分	1(1.1)	1(1.7)	1(10.0)	0(0.0)	0(0.0)
4 分	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ACE 分级/[例(%)]					
1 级		15(25.4)	4(40.0)	4(50.0)	0(0.0)
2 级		33(55.9)	6(60.0)	0(0.0)	4(57.1)
3 级		11(18.6)	0(0.0)	1(12.5)	3(42.9)
4 级		0(0.0)	0(0.0)	3(37.5)	0(0.0)

注:本研究中存在单一患者同时并发多种 ACE 的情况,且部分患者未发生本表所列的这四类特定事件。

2.2 洛拉替尼治疗后不良心血管事件的近期与远期效应分析

图 1 展示了洛拉替尼治疗后不良心血管事件的发生趋势。与洛拉替尼治疗相关的不良心血管事件多集中于治疗早期(0~6 个月内),尤其是高脂血症和窦性心动过速。虽然大多数不良事件在治疗后 3 个月内发生达到高峰,但在接受治疗后 12 个月时,心包积液和血栓等不良心血管事件依然有一定发生率,提示这些不良心血管事件可能在较长时间内对患者健康产生一定影响。

2.3 洛拉替尼治疗后进行药物干预对患者血脂水平变化的比较分析

表 2 展示了洛拉替尼治疗后,患者在单独使用洛拉替尼和联合使用洛拉替尼与他汀类药物干预

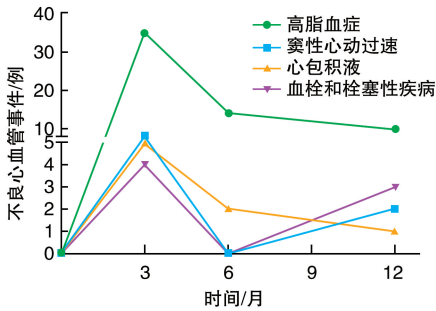


图 1. 治疗后不良心血管事件发生趋势
Figure 1. Trends of adverse cardiovascular events following treatment

的血脂水平变化。结果显示,相较于洛拉替尼单药治疗,联合用药组在各项血脂指标上均呈现显著的

量化改善($P<0.05$),其中总胆固醇(total cholesterol, TC)水平降幅达35.25%,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平降低35.71%,而甘油三酯(triglyceride, TG)水平表现出最为显著的回落(降低64.15%)。这一量化结果证实,在真实世界临床实践中,遵循指南推荐联合应用他汀类药物可有效管控洛拉替尼诱导的脂质代谢紊乱;这在降低患者心血管风险的同时,为洛拉替尼的长程规范化治疗提供了更为安全的保障,从而有效避免了因严重血脂异常导致的非计划性药物减量或停药风险。

表 2. 洛拉替尼单药与联合用药对患者血脂水平的影响
Table 2. Effects of lorlatinib monotherapy and combination therapy on lipid levels in patients

血脂指标	单位:mmol/L		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	洛拉替尼单药组 (<i>n</i> =29)	联合用药组 (<i>n</i> =30)		
TC	8.00±0.65	5.18±0.42	19.64	<0.05
TG	4.63±0.51	1.66±0.28	27.81	<0.05
LDL	5.04±0.44	3.24±0.31	18.15	<0.05

2.4 洛拉替尼联合他汀类药物干预后血脂指标的动态变化

图2展示了患者在接受洛拉替尼治疗并发高脂血症后,联合他汀类药物干预前(0个月)及干预后1、3、6、12个月血脂水平(TC、TG、LDL)的动态变化。结果显示,他汀类药物干预总体降脂效果显著,呈现出起效迅速、长效稳定的药效学特征。在启动干预的首个自然月内,各项高危血脂指标即出现大幅度的快速回落;至干预后3~6个月区间,TC、TG及LDL的降幅逐渐达到最大值并步入平稳的平台期。在长达12个月的随访期终点,患者的各项脂质代谢指标依然持续维持在安全的低风险基线范围内。这一动态监测结果进一步证实,在真实世界长程靶向治疗中,及早启动他汀类药物干预能够迅速遏制洛拉替尼诱导的急性血脂峰值,并建立长期的脂质代谢稳态;这不仅有效降低了长期高脂血症对心血管系统造成的潜在累积风险,同时确保了洛拉替尼长程规范用药的安全性及依从性,避免了因靶向药物毒性而导致的非计划性剂量递减或停药,从而在有效管理不良事件的基础上,维持了患者的长期临床获益与生存质量。

3 讨论

随着精准医学的不断发展,靶向治疗已成为驱

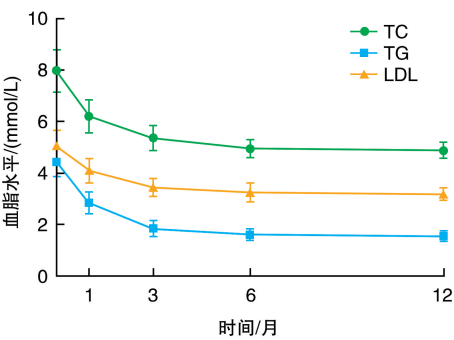


图 2. 洛拉替尼联合他汀类药物干预后患者血脂水平的动态变化

Figure 2. Dynamic changes of lipid profiles in patients after intervention with lorlatinib combined with statins

动基因阳性 NSCLC 晚期患者治疗的主要手段^[12]。洛拉替尼作为一种新型的 ALK 和 ROS1 抑制剂,因其独特的大环分子结构和高选择性,能够有效抑制肿瘤的生长并对抗耐药性^[13]。与传统细胞毒性药物相比,洛拉替尼总体上显示出良好的耐受性,但其特有的毒性反应,特别是不良心血管事件,仍然是临床治疗中的重要关注点。

根据 CROWN 研究的长期随访数据,尽管洛拉替尼的总体不良反应主要为轻度,但其不良反应谱与传统 ALK-TKI 药物有所不同,尤其是高脂血症^[3,14]。本研究结果与既往研究一致,显示高脂血症是洛拉替尼治疗中最常见的不良事件。大多数高脂血症病例为 1 级和 2 级,分别占总人数的 25.4% 和 55.9%,仅少部分患者出现 3 级及以上的不良事件。尽管高脂血症的发生率较高,但多数患者的血脂异常为轻度,这提示洛拉替尼引起的高脂血症一般较为温和。根据中国临床数据,洛拉替尼相关的血脂异常发生率高达 90% 以上。同时,2025 年最新发表的中国大样本真实世界队列研究也证实,高脂血症是中国患者接受洛拉替尼治疗时最突出的不良事件^[15]。表明该不良事件在中国患者中尤为常见^[3],且显著高于西方人群报道的发生率。目前尚未完全阐明洛拉替尼导致中国患者高脂血症发生率较高的确切机制,推测可能与东西方人群的遗传背景差异有关。参与洛拉替尼代谢的关键酶,如细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 同工酶在不同人种间的基因多态性,可能影响药物的体内暴露量及代谢产物蓄积^[16]。其次,不同人群的基础脂质代谢谱及饮食生活方式的差异,也可能导致中国患者对洛拉替尼诱导的脂代谢紊乱更为敏感。

此外,窦性心动过速、心包积液等心血管事件

虽较为少见,但其发生提示了洛拉替尼对心血管系统的潜在影响。尽管这些事件通常为 2 级或以下,但仍需在长期随访中关注其可能的累积效应,特别是对长期接受治疗的患者。从不良事件发生的时间趋势来看,本研究发现洛拉替尼治疗相关的不良心血管事件多集中于治疗的早期阶段(0~6 个月),尤其是高脂血症和窦性心动过速。这一时期是不良心血管事件的好发期。然而值得注意的是,高脂血症、心包积液和栓塞性疾病等在接受治疗后 12 个月仍然有一定的发生率,表明这些不良事件具有一定的远期效应,提示洛拉替尼对心血管系统的潜在影响。通过深入剖析本研究中不良心血管事件的亚组分布特征,我们观察到不良心血管事件在腺癌及从不吸烟的患者群体中发生比例较高。从分子流行病学角度来看,这并非暗示特定的组织学亚型或非吸烟状态是促发心血管毒性的独立危险因素;而是由于 ALK 融合基因作为一种特定的驱动突变,其在临床上本身就高度富集于年轻、无吸烟史或轻度吸烟的非小细胞肺癌患者中^[17]。另外,本研究发现 IV 期患者及合并基础高血压的患者,其不良心血管事件(特别是血栓形成及严重高脂血症引发的血管事件)的发生率显著攀升。从肿瘤心血管病学的基础病理生理学机制出发,IV 期肿瘤患者通常承载极高的肿瘤负荷,肿瘤细胞主动释放的促凝物质(如组织因子)以及伴随的全身性炎症级联反应,会使机体长期处于病理性的血液高凝状态^[18]。当接受洛拉替尼治疗时,脂质代谢严重紊乱,进一步打破了血管内皮的稳态失衡,显著放大了血栓等急性事件的发生风险。对于合并高血压的患者而言,长期的异常血流动力学剪切力已不可避免地造成了基础的血管内皮功能受损与屏障功能减退。在洛拉替尼诱发的高浓度循环脂质微环境下,脂质成分更易在受损的内皮下间隙浸润与沉积,加速巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,从而诱发斑块不稳定或心血管并发症^[19]。这一微环境机制提示,对于合并高血压、晚期肿瘤负荷重等高危基线特征的 ALK 阳性患者,在启动洛拉替尼治疗前应开展更为严密的心血管基线评估,并在治疗初期实施预见性的血脂与血压双重干预。此外,2025 年一项基于 FDA 不良事件报告系统真实世界大数据的药物警戒分析也强调,洛拉替尼诱发的高脂血症等代谢异常会切实增加心血管风险并破坏代谢稳态,采取包括他汀类药物在内的多学科积极管理,对于保障长程靶向治疗的安全性和患者生存质量至关重要^[20]。

《洛拉替尼特殊不良反应管理中国专家共识》

建议,在治疗过程中进行常规的血脂监测,并根据高脂血症的级别及时采取干预措施,如使用他汀类药物^[3]。本研究分析了采用他汀类药物干预后患者的血脂水平变化情况,在使用他汀类药物治疗后,患者的血脂水平得到了显著改善,TC、TG 和 LDL 均呈现显著下降($P<0.05$),这一结果进一步证实了他汀类药物在控制洛拉替尼引起的高脂血症中的关键作用,且早期干预能够有效降低心血管风险,从而改善患者的治疗预后^[21]。

另外,本研究也存在一定的局限性。首先,本研究为单中心回顾性研究,主要聚焦于心血管安全性的真实世界评估,未能系统性纳入基于 RECIST 1.1 标准的完整肿瘤影像学评估数据,因此未能提供洛拉替尼单药与联合他汀类药物干预在客观缓解率或无进展生存期上的量化对比,尽管既往一项针对 NSCLC 患者的多中心倾向评分匹配研究^[22]表明,联合使用他汀类药物并不会对患者的临床生存结局产生不利影响,但考虑到洛拉替尼独特的药代动力学特征及他汀类药物在三代 ALK-TKI 长期治疗中的安全性及潜在协同作用,仍需在未来的多中心、前瞻性临床实践中予以进一步验证。此外本研究样本量相对较少。尽管时间跨度较大,但考虑到 ALK 融合阳性 NSCLC 在肺癌整体人群中的稀缺性(5%~8%),这一样本量反映了真实世界中三代 TKI 应用的临床实际。值得注意的是,由于洛拉替尼相关高脂血症的发生率较高,现有样本量足以观察到稳健的统计学差异和临床趋势,但结果的普适性仍需多中心、大样本研究进一步验证。另外,随访时间仍有提升空间。尽管本研究覆盖了治疗的早期和中期阶段,并观察到了血栓、心包积液等远期不良事件,但洛拉替尼长程治疗对心血管系统的潜在累积毒性(如冠状动脉病变风险)仍需更长时间的队列随访来深入阐明。

总体而言,洛拉替尼治疗 NSCLC 患者过程中,尽管显示出良好的疗效,但其不良心血管事件,尤其是高脂血症和窦性心动过速等,仍需引起临床关注。虽然洛拉替尼治疗普遍会引起高脂血症,但本研究表明,通过药物干预,尤其是使用他汀类药物,能够有效地控制血脂水平。因此,密切监测血脂水平并进行早期干预,不仅能降低心血管风险,还能确保洛拉替尼作为第三代 ALK-TKI 在 ALK 融合阳性 NSCLC 患者中的临床疗效不受高脂血症这一不良反应的影响,避免因其出现而影响药物的使用。基于研究结果,建议在临床实践中加强对 ALK 融合阳性 NSCLC 患者的早期筛查与密切监测,尤其是在

治疗的初期阶段。对于高风险患者,如有基础心血管疾病或代谢异常的患者,需采取个体化的管理方案,确保及时干预,并对长期治疗过程中的不良反应进行持续关注,从而提高患者的生存质量和长期疗效。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(9): 1-28.
National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for diagnosis and treatment of primary lung cancer (2022 edition)[J]. Chinese Journal of Rational Drug Use, 2022, 19(9): 1-28.
- [2] Riely G J, Wood D E, Ettinger D S, et al. Non-small cell lung cancer, version 4. 2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(4): 249-274.
- [3] 周清, 陆舜, 李勇, 等. 洛拉替尼特殊不良反应管理中国专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(8): 555-566.
Zhou Q, Lu S, Li Y, et al. Chinese expert consensus on management of special adverse effects associated with lorlatinib[J]. Chin J Lung Cancer, 2022, 25(8): 555-566.
- [4] Imyanitov E N, Iyevleva A G, Levchenko E V. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer; current status and perspectives[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 157: 103194.
- [5] 孙蕾, 陈平钰, 马爱霞. 劳拉替尼一线治疗间变性淋巴瘤激酶阳性晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价[J]. 中国药房, 2022, 33(9): 1102-1108.
Sun L, Chen P Y, Ma A X. Pharmacoeconomic evaluation of lorlatinib in the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. China Pharm, 2022, 33(9): 1102-1108.
- [6] Virani S S, Morris P B, Agarwala A, et al. 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of atherosclerotic risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American college of cardiology solution set oversight committee[J]. JACC, 2021, 78(9): 960-993.
- [7] Bearz A, Martini J F, Jassem J, et al. Efficacy of lorlatinib in treatment-naïve patients with ALK-positive advanced NSCLC in relation to EML4::ALK variant type and ALK with or without TP53 mutations[J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(11): 1581-1593.
- [8] Chen W, Jin D, Shi Y, et al. The underlying mechanisms of lorlatinib penetration across the blood-brain barrier and the distribution characteristics of lorlatinib in the brain[J]. Cancer Med, 2020, 9(12): 4350-4359.
- [9] Shaw A T, Bauer T M, 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.
- [10] Solomon B J, Liu G, Felip E, et al. Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(29): 3400-3409.
- [11] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(6): 591-621.
Chinese Medical Association Oncology Society, Chinese Medical Association Publishing House. Oncology society of Chinese medical association guideline for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (2021 edition)[J]. Chin J Oncol, 2021, 43(6): 591-621.
- [12] 游丽娜, 姜坤, 谭飞龙, 等. 洛拉替尼致不良反应的文献分析[J]. 云南医药, 2024, 45(2): 46-49.
You L N, Jiang K, Tan F L, et al. Analysis on the literature of adverse reactions caused by lorlatinib[J]. Med Pharm Yunnan, 2024, 45(2): 46-49.
- [13] Syed Y Y. Lorlatinib: first global approval[J]. Drugs, 2019, 79(1): 93-98.
- [14] 张力, 杨云鹏, 中国抗癌协会肿瘤康复与姑息治疗专业委员会, 等. 恩沙替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(4): 297-306.
Zhang L, Yang Y P, Committee of Rehabilitation and Palliative Care of China Anti-Cancer Association, et al. Expert consensus on ensartinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer[J]. Chin J Oncol, 2022, 44(4): 297-306.
- [15] Tian G, Nie J, Dai L, et al. Real-world analysis of the efficacy and safety of lorlatinib in ALK-positive non-small cell lung cancer patients in China[J]. Front Oncol, 2025, 15: 1577607.
- [16] Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke V M. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a Meta-analysis of population-scale sequencing projects[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(4): 688-700.
- [17] Shaw A T, Yeap B Y, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(26): 4247-4253.
- [18] Khorana A A, Mackman N, Falanga A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1): 11.
- [19] Gimbrone M A, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. Circ Res, 2016, 118(4): 620-636.
- [20] Frey C. A real-world pharmacovigilance analysis of lorlatinib-associated metabolic effects using the FDA adverse events reporting system (FAERS) database from 2013 to 2024[J]. Endocr Pract, 2025, 31(8): 983-986.
- [21] Blais N, Adam J P, Nguyen J, et al. Evaluation and management of dyslipidemia in patients treated with lorlatinib[J]. Curr Oncol, 2021, 28(1): 265-272.
- [22] Takada K, Shimokawa M, Takamori S, et al. A propensity score-matched analysis of the impact of statin therapy on the outcomes of patients with non-small-cell lung cancer receiving anti-PD-1 monotherapy: a multicenter retrospective study[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 503.

(此文编辑 许雪梅)