

安罗替尼治疗晚期肿瘤的相关不良事件分析

唐亚娟¹ 孙涛² 张婕¹ 徐丽婷¹

(1. 西安国际医学中心医院 西安 710100; 2. 空军军医大学第二附属医院药剂科)

摘要 目的:研究安罗替尼治疗晚期肿瘤的相关不良事件。**方法:**收集 2020 年 1 月~2021 年 1 月本院接受安罗替尼治疗晚期肿瘤患者的基线资料及用药期间相关不良事件发生情况,分析安罗替尼在晚期肿瘤患者中使用的相关不良事件特征。**结果:**纳入分析的 42 例患者,男 17 例,女 25 例,平均年龄(59.14±12.69)岁。安罗替尼相关不良事件发生率为 100%,主要表现为贫血(40.5%)、高血压(35.7%)、蛋白尿(35.7%)、全身乏力(33.3%)、厌食症(31.0%)、肌酐增高(31.0%)、高尿酸(28.6%)及出血(26.2%)。97.6%的不良事件严重程度为 1~2 级,3 级以上不良事件主要为高血压及血小板计数降低,未出现 5 级不良事件。**结论:**安罗替尼在临床晚期肿瘤患者使用中有较好的耐受性,临床使用时应关注女性、年龄>50 岁的高危人群,需加强相关不良事件监测,尤其关注出血、血压升高及血小板计数降低等不良事件,降低用药风险,保障患者用药安全。

关键词 安罗替尼;晚期肿瘤;药品不良事件;药物警戒

中图分类号:R979.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2021)10-0674-05

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.10.006

Analysis of Related Adverse Events of Amlotinib in the Treatment of Advanced Tumors

Tang Yajuan¹, Sun Tao², Zhang Jie¹, Xu Liting¹

1. Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100, China; 2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University

ABSTRACT Objective: To analysis of related adverse events of amlotinib in the treatment of advanced tumor.

Methods: Baseline data and related adverse events of advanced tumor patients receiving amrotinib treatment in our hospital from January 2020 to January 2021 were collected to analyze the characteristics of adverse events associated with the use of anlotinib in patients with advanced tumors. **Results:** A total of 42 patients were included in the analysis, including 17 males and 25 females, with an average age of (59.14±12.69) years. The incidence of amrotinib-related adverse events was 100%, and the main manifestations were anemia (40.5%), hypertension (35.7%), proteinuria (35.7%), malaise (33.3%), anorexia (31.0%), Creatinine increased (31.0%), hyperuric acid (28.6%), and bleeding (26.2%). 97.6% of the adverse events were grade 1 to 2, and the main adverse events above grade 3 were hypertension and thrombocytopenia, but no grade 5 adverse events occurred. **Conclusion:** Anlotinib is well tolerated in patients with advanced cancer, but we should pay attention to high-risk groups such as women and patients aged > 50 years old, strengthen monitoring of related adverse events, especially bleeding, elevated blood pressure and thrombocytopenia, so as to reduce the risk of medication and ensure the safety of medication for patients.

KEY WORDS Amlotinib; Advanced tumor; Adverse drug events; Pharmacovigilance

安罗替尼(anlotinib)是我国自主研发的新型口服小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),能有效抑制血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、干细胞因子受体(c-Kit)等多个血管生成相关激酶和肿瘤生长相关激酶的活性,具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重作用^[1,2]。安罗替尼在非小细胞肺癌、小细胞肺癌、软组织肉瘤、乳腺癌、肾癌、消化道

肿瘤和妇科肿瘤等多种肿瘤治疗中已卓显疗效^[3-9]。但受限于其高昂的药品价格,目前临床使用的相关不良事件数据较少。随着安罗替尼纳入 2020 年国家医保报销目录,在临床使用越来越广泛,需进一步研究其临床使用的相关不良事件,关注用药安全性。基于此,本文收集 2020 年 1 月~2021 年 1 月我院使用安罗替尼的晚期肿瘤患者基本信息及相关不良事件资料,对其在晚期肿瘤患者使用中的相关不良事件进行分析评价,以期为临床安全使

用安罗替尼提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过我院合理用药信息系统,实时收集2020年1月~2021年1月使用安罗替尼的晚期肿瘤住院患者资料,通过主动监测随访、病历查阅、检索通过我院药品不良反应监测管理系统上报的药物相关不良事件。本文为回顾性研究,经我院医学伦理委员会审批(伦理审批编号:2021027),并免除患者知情同意。

1.2 纳入标准及排除标准

纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②晚期肿瘤患者;③美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况(PS)评分为0~2分;④接受安罗替尼治疗时间 ≥ 4 周;⑤定期有可评估的安全指标如血常规、肝肾功能、尿常规、电解质等相关检验数据。排除标准:①合并其他原发恶性肿瘤;②初始用药前血常规、肝肾功能等检验指标异常;③有用药禁忌证。

1.3 安罗替尼治疗方案

所有患者接受盐酸安罗替尼胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字:H20180004,规格:12 mg/10 mg,批号:200414183、200717283)治疗,初始剂量12 mg qd,连续服药2周,停药1周;每21 d为一个周期,直至疾病进展或出现不可耐受的药品相关不良事件。出现不良事件,可进行药物减量、暂停给药及对症处理。

1.4 药品不良事件评价标准

依据国家药品不良反应监测中心制定的关联性评价标准^[10],对安罗替尼相关不良事件进行关联性评价,分为“肯定”“很可能”“可能”“可能无关”“无关”5级。关联性评价结果为“可能”及以上的不良事件纳入研究范围。参考美国国家癌症研究所通用毒性标准5.0版(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0, NCI-CTCAE v5.0)^[11]确定不良事件判定和分级标准,1级:无症状或者轻度症状,无需治疗;2级:轻微,需要局部或者非侵入性治疗;3级:重度或者医学重大但不会立即危及生命,需要住院或延长住院时间,致残;4级:危及生命的后果,需要紧急治疗;5级:与不良事件相关的死亡。

1.5 统计分析

使用Excel软件录入数据,采用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料呈正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用描述方法,分析频数及占比。

2 结果

2.1 患者基本情况

42例患者中男17例,女25例,男女比例为1:1.47;平均年龄为(59.14 \pm 12.69)岁,平均体重指数(BMI)为(21.75 \pm 3.78) kg \cdot m⁻²;原发肿瘤类型主要为非小细胞肺癌16例(38.1%),乳腺癌14例(33.3%),小细胞肺癌7例(16.7%),软组织肉瘤2例(4.8%)及子宫内膜癌、胃癌、胆管癌各1例。54.8%的患者用药前ECOG PS评分为1分,42.8%的患者评分为2分。26.2%患者既往有高血压病史。患者基线特征见表1。

表1 患者基线特征[$\bar{x} \pm s, n(\%)$, $n=42$]

基线特征	结果	基线特征	结果
年龄(岁)	59.14 \pm 12.69	子宫内膜癌	1(2.4)
BMI(kg \cdot m ⁻²)	21.75 \pm 3.78	胃癌	1(2.4)
性别		胆管癌	1(2.4)
男	17(40.5)	ECOG PS评分	
女	25(59.5)	0	1(2.4)
原发肿瘤类型		1	23(54.8)
非小细胞肺癌	16(38.1)	2	18(42.8)
乳腺癌	14(33.3)	既往高血压	
小细胞肺癌	7(16.7)	有	11(26.2)
软组织肉瘤	2(4.8)	无	31(73.8)

2.2 安罗替尼相关不良事件发生概况与关联性评价结果

42例患者中,发生关联性评价结果为“可能”及以上不良事件共42例,155例次,安罗替尼相关不良事件的发生率为100%。155例次不良事件中关联性评价为“肯定”的有6例次(3.87%)/5例,包括高血压3例次,血小板计数降低2例次,肌酐增高1例次;“很可能”50例次(32.3%)/15例;“可能”99例次(63.9%)/27例。

2.3 安罗替尼相关不良事件的临床表现

发生率较高的不良事件主要为贫血(40.5%)、高血压(35.7%)、蛋白尿(35.7%)、全身乏力(33.3%)、厌食症(31.0%)、肌酐增高(31.0%)、高尿酸血症(28.6%)及出血(26.2%)。出血包括咯血4例次,牙龈出血3例次,鼻出血3例次,阴道出血2例次等。其他不良反应包括血小板计数降低、尿潜血、肝功能损伤、恶心、呕吐、腹泻、便秘、电解质紊乱、白细胞数降低、中性粒细胞计数降低、手足综合征及口腔黏膜炎等。见表2。

2.4 安罗替尼相关不良事件发生时间

42例患者安罗替尼相关不良事件均在给药3 d~3个月后发生,出血在给药3 d~2周后出现,高血

压出现在给药 3 d~3 个月后。

2.5 安罗替尼相关不良事件级别及转归

安罗替尼使用过程中,41 例(97.6%)/143 例次患者发生 1~2 级不良事件,7 例(16.7%)/7 例次患者发生 3~4 级不良事件,3~4 级不良事件主要为高血压及血小板计数降低,见表 2。通过药物减量或停药,并对症处理后全部患者好转,无后遗症和死亡病例。

表 2 安罗替尼相关不良事件分级[n(%)]

不良事件	≥1 级	≥3 级
贫血	17(40.5)	
高血压	15(35.7)	6(14.3)
蛋白尿	15(35.7)	
全身乏力	14(33.3)	
厌食症	13(31.0)	
肌酐增高	13(31.0)	
高尿酸血症	12(28.6)	
出血	11(26.2)	
血小板计数降低	5(11.9)	1(2.4)
尿潜血	4(9.5)	
低钾血症	4(9.5)	
碱性磷酸酶增高	4(9.5)	
恶心	3(7.1)	
腹泻	3(7.1)	
便秘	3(7.1)	
丙氨酸氨基转移酶增高	3(7.1)	
白细胞数降低	3(7.1)	
呕吐	2(4.8)	
天冬氨酸氨基转移酶增高	2(4.8)	
低钠血症	2(4.8)	
低钙血症	2(4.8)	
中性粒细胞计数降低	2(4.8)	
手足综合征	2(4.8)	
口腔黏膜炎	1(2.4)	

2.6 既往高血压病史与不良事件血压升高发生率

26.2%的患者使用安罗替尼前有既往高血压病史,35.7%的患者使用安罗替尼后出现血压升高。既往有高血压病史患者使用安罗替尼后血压升高发生率为 27.3%,既往无高血压病史患者使用安罗替尼后血压升高发生率为 38.7%,见表 3。既往无高血压病史患者使用安罗替尼后血压升高的发生率高于既往有高血压病史患者。

表 3 既往高血压病史与血压升高不良事件发生率[n(%)]

既往高血压病史	血压升高		合计
	无	有	
无	19(61.3)	12(38.7)	31(73.8)
有	8(72.7)	3(27.3)	11(26.2)
合计	27(64.3)	15(35.7)	42(100.0)

2.7 药物减量或停药情况

3 例(7.1%)患者因出现全身乏力、血压升高、腹泻、便秘、贫血等不良事件进行安罗替尼减量,其

中 2 例患者后续药物耐受性可,1 例患者因难以耐受再次出现的全身乏力及腹泻而停止安罗替尼治疗。8 例(19.0%)患者因难以耐受安罗替尼相关不良事件如全身乏力、血压升高、贫血、消化道反应、阴道出血等不良事件而停止安罗替尼治疗。见表 4。

表 4 药物减量或停药

病例序号	年龄(岁)	性别	高血压病史	不良事件	药物减量	停药
1	28	女	无	全身乏力、便秘、高血压	10mg·d ⁻¹	-
2	56	女	无	全身乏力、贫血、高血压	10mg·d ⁻¹	-
3	54	女	无	全身乏力、腹泻	10mg·d ⁻¹	停药
4	68	男	无	高血压	-	停药
5	68	女	有	全身乏力、贫血、恶心呕吐	-	停药
6	53	女	无	恶心呕吐	-	停药
7	55	女	无	全身乏力、高血压	-	停药
8	65	女	无	阴道出血	-	停药
9	52	女	无	高血压	-	停药
10	80	男	无	高血压	-	停药

3 讨论

安罗替尼作为小分子多靶点 TKI,同时具有抗肿瘤增殖、抗肿瘤血管生成的多靶点抑制作用,因此具有广谱抗肿瘤特性。安罗替尼为口服制剂,患者可在家服药,为多种晚期肿瘤患者减轻病痛、延长生命周期、改善生活质量提供了新的药物选择。随着安罗替尼在临床使用越来越广泛,临床需特别关注晚期肿瘤患者使用安罗替尼的临床安全性。基于 22 项临床试验 1 788 例患者使用安罗替尼的安全性数据汇总,安罗替尼最常见的不良事件(≥10%)为高血压、乏力、手足综合征、高三酰甘油血症、蛋白尿、腹泻、厌食症、高胆固醇血症和甲状腺功能减退等^[8,12-14],多数不良事件可通过调整药物剂量、暂停给药及对症治疗得到控制。ALTER0303 研究结果表明,安罗替尼不良事件发生率为 97.28%,3 级及以上不良事件发生率为 47.28%^[15]。本研究收集 42 例使用安罗替尼的住院患者相关资料,对安罗替尼在临床实践中的真实安全性进行研究。

3.1 不良事件临床表现

本研究结果发现,安罗替尼不良事件主要发生在患者用药期间的 3 d~3 个月。使用安罗替尼的 42 例晚期肿瘤患者中,97.6%的患者发生 1~2 级不良事件,仅 16.7%的患者发生 3~4 级不良事件,所有患者经减量或停药及对症干预后治愈或好转,无不良事件致死病例。研究结果分析表明,虽然安

罗替尼相关不良事件发生率较高,但患者对安罗替尼的耐受性可。安罗替尼最常见相关不良事件为贫血、高血压、蛋白尿、全身乏力、厌食症、肌酐增高、高尿酸及出血等。3~4级不良事件主要表现为高血压及血小板计数降低。本研究发现安罗替尼相关不良事件如贫血、肌酐升高及高尿酸在安罗替尼说明书及既往临床试验不良事件数据中未报道。

3.2 个人因素与不良事件

分析10例(23.8%)因难以耐受安罗替尼不良事件而进行药物减量或停药的患者资料,8例(80%)患者为女性,2例(20%)患者为男性,分析患者性别可能和安罗替尼的耐受性相关,女性患者对安罗替尼的耐受性相对男性患者较差。90%的患者年龄较大,分析对安罗替尼的耐受性可能和患者年龄相关,年龄越大的患者对安罗替尼耐受性更差。

3.3 既往高血压病史与不良事件血压升高发生率

血压升高是安罗替尼常见的不良事件之一,分析导致高血压的可能机制为:一氧化氮和前列腺素 I_2 (PGI_2)产生减少,从而抑制血管扩张;微血管网络稀疏,内皮细胞凋亡增加,局部小动脉收缩导致无血液灌注的毛细血管数量减少;血管收缩刺激物(内皮素-1)分泌增多,与血管平滑肌细胞上的受体结合引起血管收缩;活性氧(ROS)合成增多,使内皮细胞受损;将一氧化氮氧化为亚硝酸盐而失去血管舒张作用;最终导致血管阻力增加,血压升高^[16~20]。ALTER0303临床研究中有64.63%的患者出现高血压,其中13.61%的患者发生3~4级高血压^[15]。本研究结果发现,35.7%的患者出现高血压,其中80%血压升高患者既往无高血压病史。既往无高血压病史患者使用安罗替尼后血压升高的发生率高于既往有高血压病史患者。分析该结果的原因可能和合并高血压的患者使用安罗替尼期间持续服用降压药物控制血压有关。本研究结果也显示既往合并高血压患者使用安罗替尼期间按时服用降压药物充分控制血压,常规监测血压,保持血压平稳。

3.4 药物剂量与不良事件

本研究中有2例患者因出现全身乏力、便秘、贫血、血压升高等不良事件而对安罗替尼减量为 $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,患者后续耐受可。I期临床试验结果显示,盐酸安罗替尼血药浓度呈非剂量依赖型,连续给药会导致其在体内蓄积^[21]。因此应根据安罗替尼使用期间出现不良事件的程度和患者治疗获益情况进行剂量调整。0~2级不良事件一般无需调整安罗替尼剂量,3级以上不良事件暂停给药,待不良事件恢复至2级

以下,下调1个剂量后继续给药(第一次调整剂量为 $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,第2次剂量调整为 $8\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)^[22]。密切监测药品相关不良事件,根据不良事件情况对安罗替尼进行个体化剂量调整或停药处理。

3.5 小结

本文研究结果显示临床晚期肿瘤患者使用安罗替尼相关的不良事件发生率较高,多为1~2级不良事件,所有患者用药期间出现的相关不良事件经过减量、停药及对症治疗,大多数不良事件可控。既往高血压病史患者充分控制血压后可安全使用安罗替尼,女性患者和年龄>50岁患者对安罗替尼的耐受性较差。全身乏力、血压升高、出血、贫血、消化道反应等是引起安罗替尼减量或停药的常见相关不良事件。因此,在该药物临床使用期间应关注女性、年龄>50岁患者的高危人群,需加强监测相关不良事件,尤其关注出血、血压升高及血小板计数降低等不良事件,以期降低用药风险。针对不同患者的耐受性,我们应进行个体化给药方案,保障患者用药安全。

参 考 文 献

- 1 Xie C, Wan X, Quan H, et al. Preclinical characterization of anlotinib, a highly potent and selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109 (4): 1207-1219
- 2 Lin B, Song X, Yang D, et al. Anlotinib inhibits angiogenesis via suppressing the activation of VEGFR2, PDGFR β and FGFR1[J]. *Gene*, 2018, 654: 77-86
- 3 Han B, Li K, Wang Q, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancer the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (11): 1569-1575
- 4 Wu D, Nie J, Hu W, et al. A phase II study of anlotinib in 45 patients with relapsed small cell lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147 (12): 3453-3460
- 5 Chi Y, Sun Y, Cai Y, et al. Phase II study of anlotinib for treatment of advanced soft tissues sarcomas[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (15_suppl): 11005
- 6 Hu N, Si Y, Yue J, et al. Anlotinib has good efficacy and low toxicity: a phase II study of anlotinib in pre-treated HER-2 negative metastatic breast cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(3): 849-859
- 7 Chi Y, Fang Z, Hong X, et al. Safety and efficacy of anlotinib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with refractory metastatic soft tissue sarcoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(21): 5233-5238

8 Sun Y, Du F, Gao M, et al. Anlotinib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2018, 28(11): 1455-1461

9 Zhou A, Bai Y, Song Y, et al. Anlotinib versus sunitinib as first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: A randomized phase II clinical trial[J]. *Oncologist*, 2019, 24(8): e702-e708

10 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011

11 National Cancer Institute. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. 0 [EB/OL]. (2017-11-27)[2018-04-19] https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_5.0/

12 Han B, Li K, Zhao Y, et al. Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small cell lung cancer: A multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302)[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(5): 654-661

13 Zhou A, Bai Y, Song Y, et al. Anlotinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) with a previous anti-VEGFR TKI: Preliminary results from a multicenter, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_Suppl): e16082

14 Chi Y, Yao Y, Wang S, et al. Anlotinib for metastasis soft tissue sarcoma: A randomized, double-blind, placebo-controlled and multicentered clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_Suppl): 11503

15 Han B, Li K, Wang Q, et al. Efficacy and safety of third-line treatment with anlotinib in patients with refractory advanced nonsmall-cell lung cancer (ALTER-0303): A ran-

domised, doubleblind, placebo-controlled phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1_Suppl): 53

16 Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(8): 465-477

17 Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, et al. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17(11): 85

18 Rizzoni D, Paini A, Salvetti M, et al. Inhibitors of angiogenesis and blood pressure[J]. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2013, 7(3): 244-247

19 Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, et al. Mechanism of hypertension and proteinuria during angiogenesis inhibition: Evolving role of endothelin-1[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(3): 444-454

20 Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, et al. Hypertension during vascular endothelial growth factor inhibition: Focus on nitric oxide, endothelin-1, and oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(1): 135-145

21 Sun Y, Niu W, Du F, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor properties of anlotinib, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced refractory solid tumors[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 105

22 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会. 盐酸安罗替尼治疗晚期肺癌中国专家共识(2020版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(10): 807-816
(2021-05-27 收稿 2021-08-20 修回)

~~~~~  
(上接第 650 页)

8 Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication[J]. *Drug Safety*, 2007, 30(5): 367-373

9 Dreyr NA, Schneeweiss S, Mcneil BJ, et al. GRACE principles: recognizing high-quality observational studies for comparative effectiveness[J]. *Am J Manag Care*, 2010, 16(6): 467-471

10 Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: recommendations from the joint ISPOR-ISPE special task force on real-world evidence in health care decision making[J]. *Value Health*, 2017, 20: 1003-1008

11 顾倩. 国际《优良药物流行病学规范(GPP)指南》介绍[J]. *中成药*, 2010, 32(6): 1039-1043

12 丁呈怡, 蔡婷, 詹思延. 新版《规范药物流行病学研究指南》解读[J]. *药物流行病学杂志*. 2016, 25(5): 265-269

13 中国药学会药物流行病学专业委员会. 中国药物流行病学研究方法学指南[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(10): 695-700

14 Tian H, Zhou Y, Tang L, et al. High-dose N-acetylcysteine for long-term, regular treatment of early-stage chronic obstructive pulmonary disease (GOLD I-II): study protocol for a multicenter, double-blinded, parallel-group, randomized controlled trial in China[J]. *Trials*, 2020, 21(2020): 780

15 Berge LAM, Andreassen BK, Stenehjem JS, et al. Cardiovascular, antidepressant and immunosuppressive drug use in relation to risk of cutaneous melanoma: a protocol for a prospective case-control study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9: e025246

16 Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials[J]. *BMJ*, 2013, 346: e7586  
(2020-12-17 收稿 2021-02-04 修回)