

代谢组学视角下劳拉替尼代谢相关毒性的机制解析与研究进展

马春燕

济宁市第一人民医院临床药学科 山东济宁

【摘要】劳拉替尼作为第三代间变性淋巴瘤激酶（ALK）酪氨酸激酶抑制剂，在ALK阳性非小细胞肺癌治疗中疗效显著，尤其在穿透血脑屏障、克服耐药方面优势突出，但代谢相关毒性严重影响患者治疗依从性与生活质量，其机制尚未完全阐明。代谢组学可通过高通量检测生物样本小分子代谢物变化，全面反映药物对机体代谢网络的扰动，为毒性机制解析提供全新视角。本文结合近年研究成果，从劳拉替尼代谢相关毒性临床特征出发，结合代谢组学技术应用，系统解析其核心机制，综述代谢组学在毒性监测、生物标志物筛选及治疗干预中的进展，总结研究不足并展望趋势，为精准防控、个体化治疗及合理用药提供理论与实践参考。

【关键词】劳拉替尼；代谢组学；代谢相关毒性；机制解析；治疗研究；生物标志物

【基金项目】济宁市重点研发计划项目（项目编号:2023YXNS044）

【收稿日期】2026年4月17日

【出刊日期】2026年5月19日

【DOI】10.12208/j.ijcr.20260245

Mechanism analysis and research progress of metabolism related toxicity of lorlatinib from the perspective of metabolomics

Chunyan Ma

Department of Clinical Pharmacy, Jining No.1 People's Hospital, Jining, Shandong

【Abstract】Lorlatinib, as a third-generation inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) tyrosine kinase, has significant therapeutic effects in the treatment of ALK positive non-small cell lung cancer, especially in penetrating the blood-brain barrier and overcoming drug resistance. However, metabolic toxicity seriously affects patients' treatment compliance and quality of life, and its mechanism is not fully understood. Metabolomics can comprehensively reflect the disturbance of drugs on the body's metabolic network by high-throughput detection of small molecule metabolites in biological samples, providing a new perspective for the analysis of toxicity mechanisms. This article combines recent research results, starting from the clinical characteristics of metabolic toxicity related to lorlatinib, and combines the application of metabolomics technology to systematically analyze its core mechanism. It reviews the progress of metabolomics in toxicity monitoring, biomarker screening, and treatment intervention, summarizes research shortcomings, and looks forward to trends, providing theoretical and practical references for precise prevention and control, personalized treatment, and rational drug use.

【Keywords】Lorlatinib; Metabolomics; Metabolic related toxicity; Mechanism analysis; Therapeutic research; Biomarker

劳拉替尼为第三代ALK/ROS1酪氨酸激酶抑制剂，该药物具有大环结构、血脑屏障穿透能力强、可覆盖广泛ALK耐药突变等优点，为ALK阳性非小细胞肺癌（NSCLC）病患的疾病治疗，提供新的治疗策略。然而，劳拉替尼引起的代谢毒性（高脂血症、高甘油三酯血症和中枢神经系统损害）在临床上具有较高的发病率和持续性，易造成药物调整和治疗中断，严重影响患者的生活质量，其为临床亟待解决的难题。已有研究表

明^[1]，劳拉替尼对机体代谢网络多靶点、多途径的干扰作用，传统方法很难全面揭示其复杂作用机制。代谢组学以生物体内小分子代谢物的全局变化为切入点，精准识别与毒性相关的代谢紊乱特征，为机制解析、早期预警标志物筛选等提供有效支撑，并已用于劳拉替尼多组分的代谢干扰研究。目前，相关研究侧重于作用机制和生物标记物，缺乏从治疗角度对其进行系统评价，精准干预尚处于起步阶段。因此，本研究自代谢组学角

度出发,系统地解析劳拉替尼的代谢毒性机制,总结其治疗进展,为临床用药提供科学依据,现如下。

1 劳拉替尼代谢相关毒性的临床特征与治疗痛点

1.1 临床常见代谢相关毒性表现

劳拉替尼代谢相关的毒性,累及诸多系统。患者的主要表现为脂代谢紊乱、中枢毒性和能量代谢异常,受用药剂量、用药时间和个体差异等因素的影响,难以对其进行监测和干预^[2]。脂代谢异常是最常见的毒性反应,其中高脂血症和高甘油三酯血症分别占 70%和 64%,中位数出现在 0.5 个月左右,有些患者会出现 3-4 级重度血脂升高的情况,长此以往,会增加患者发生心血管疾病的发生风险,大部分病患在早期无明显的症状,往往在血脂监测中才会出现异常。中枢毒性与药物透过血脑屏障的特征有关,详细为:认知障碍、情感障碍、语言障碍和癫痫等,其中有 28%和 21%的患者存在认知障碍和情绪障碍,严重影响患者的生活和治疗依从性^[3]。

1.2 治疗工作中的核心痛点

①监测

患者药物中毒早期症状不典型,主要依靠实验室检查和影像检查来诊断,传统定点监测模式缺乏针对性和前瞻性;同时,由于患者个体差异较大,统一的监测方案不能满足患者个体化治疗的需要,也很难对高风险患者进行精准识别,容易延误早期干预时机^[4]。

②干预

目前,临床治疗多侧重于对症治疗,缺乏基于代谢机制的靶向治疗,治疗多为被动应对,难以从源头上改善代谢紊乱,整体干预效果欠佳。针对癫痫、重症肝损伤等严重毒性事件,需要多学科联合诊疗,而目前的多学科诊疗模式尚不完善,各学科之间的交流与沟通缺乏,造成治疗方案缺乏协同性,执行不具备连贯性,严重影响患者的治疗效果^[5]。

③治疗管理

由于劳拉替尼治疗周期较长,部分患者缺乏对药物代谢毒性的认识,对定期复查和健康监测不够重视,同时也存在不良的生活习惯,常见为:饮食、运动等,容易引起毒副作用的复发或加重,增加患者用药剂量调整和治疗中断的风险。

2 代谢组学在劳拉替尼代谢相关毒性机制解析中的应用

2.1 代谢组学技术在劳拉替尼毒性研究中的应用现状

代谢组学为系统生物学的重要分支,主要以分子

量<1000Da 的小分子代谢物为研究对象。采用高通量检测、多元分析等手段,从整体上捕捉药物干预后子代小分子代谢物的动态变化,比基因组学、转录组学更接近生物体的生理病理状态,具有快速、灵敏、全面的特点,现已被广泛用于药物毒性评价和作用机制研究^[6]。

气相色谱-质谱联用具有较高的分离和定性定量准确度,适合于挥发性代谢物的测定,已成功用于小鼠劳拉替尼的多组织代谢干扰研究;液质联用技术(LC-MS)具有高灵敏度和高稳定性等优点,在代谢途径解析、生物标记物筛选等方面具有重要意义。

2.2 代谢组学解析劳拉替尼代谢相关毒性的核心机制

相关研究指出:劳拉替尼的代谢毒性实质是药物作用于机体多途径多节点的协同干扰,其中脂类、氨基酸类、能量类和烟酰胺类代谢途径的异常是导致各种毒性的核心环节,各途径紊乱之间存在关联^[7]。劳拉替尼可通过影响甘油、磷脂、亚油酸等代谢途径,造成脂代谢失衡,甘油-磷脂代谢产物蓄积,间接促进胆固醇和甘油三酯的蓄积,诱发血脂升高。亚油酸代谢异常与中枢神经系统毒性密切相关。劳拉替尼可干扰苯丙氨酸、酪氨酸和谷氨酸的代谢,抑制神经递质的合成,影响中枢功能;抑制谷氨酸转化,影响三羧酸循环(TCA循环),引起能量代谢障碍,引起疲劳等症状。L-鸟氨酸等代谢异常也可加剧肝脏脂质代谢的失衡,间接导致肝脏损伤。研究表明:劳拉替尼可通过抑制三羧酸循环关键酶的活性,抑制丙酮酸代谢,促进无氧糖酵解,造成乳酸和丙酮酸蓄积,能量合成不足,引起疲劳和食欲下降,同时降低机体对药物的耐受性和中枢毒性^[8]。

2.3 代谢组学筛选的劳拉替尼代谢相关毒性生物标志物

生物标志物对毒性的早期预警和精准监测具有重要意义,代谢组学已经成为其核心筛选手段。在脂代谢毒性中,血清 D-乳酸和棕榈酸甘油酯是高脂血症的潜在生物标志物,在血脂升高之前就发生改变,磷脂酰胆碱可以监测血脂异常的严重程度^[9]。在中枢神经系统毒性中,L-鸟氨酸、苯丙氨酸和酪氨酸是潜在的生物标记物,上述物质含量变化与患者出现认知、情感障碍密切相关,烟酰胺的含量变化可以反映毒性的发展过程。在肝脏代谢毒性研究中,血清丙氨酸、天冬氨酸和尿苷可以作为早期预警指标,乳酸可以作为肝损伤和能量代谢异常的联合监测指标。

3 代谢组学视角下劳拉替尼代谢相关毒性的临床研究进展

3.1 基于代谢组学的毒性早期监测与预警体系构建

基于代谢组学筛选出的特异标志物，劳拉替尼代谢毒性监测预警系统已在临床上得到验证，有望在 1-2 周内发现毒性信号，提高监测的灵敏度和前瞻性。临床上，可以根据毒性类型，为患者建立个体化的监测方案，并与便携设备结合，实现对居家患者的动态监测和远程干预，同时建立个体代谢记录。

3.2 基于代谢通路的靶向治疗干预策略

基于代谢组学解析出的代谢通路紊乱机制，建立靶向干预策略，在根本上实现由“治标”向“治本”的转化。针对血脂异常者，优化联合降脂药物治疗方案，并配合膳食和运动干预；针对能量代谢紊乱的氨基酸，补充代谢底物和能量调控剂；针对尼克酰胺代谢异常，患者需要补充烟酰胺，并与神经保护剂一起使用。

3.3 个体化治疗方案的构建与临床实践

以多学科协同(MDT)为核心的多学科协作模式，可以减少毒副作用和严重性，提高患者治疗依从性和生活质量。目前，该模式已在部分临床中心开展，但仍存在检测费用高、设备不够普及和 MDT 机制不健全等问题。

4 小结

劳拉替尼代谢毒性是制约其临床应用的关键问题，严重影响患者治疗依从性与生活质量。代谢组学为其毒性机制阐释、生物标志物筛选及临床干预提供了新方向。本文总结劳拉替尼代谢毒性的临床特征与治疗难点，从代谢组学层面分析脂类、氨基酸类、能量及烟酰胺代谢通路协同异常的致毒机制，为构建毒性预警体系、制定靶向干预策略与个体化用药提供理论依据。

参考文献

[1] 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(09):1102-1108.

- [2] 侯举,孙吉,欧阳丽辉,等. 劳拉替尼在 ALK 阳性非小细胞肺癌中的应用[J].中南药学,2021,19(12):2597-2602.
- [3] Brown R ,Shanshal M M ,Jatoi A . Navigating Between Scylla and Charybdis: Cancer, Lorlatinib, and Neurocognitive Adverse Events.[J]. Mayo Clinic proceedings, 2025, 101(2):220-223.
- [4] Bauer T ,Abrahami D ,Polli A , et al. Long-term efficacy and safety of lorlatinib versus alectinib in anaplastic lymphoma kinase-positive advanced/metastatic non-small cell lung cancer: matching-adjusted indirect comparison.[J]. Journal of comparative effectiveness research,2025, e250117.
- [5] 周倩.劳拉替尼增敏黑色素瘤铁死亡的作用和机制研究[D].中南大学,2023.
- [6] 齐冉,刘旭婷,高胜男,等. 劳拉替尼与阿来替尼一线治疗间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌的药物经济学评价[J].中国药业,2023,32(05):115-119.
- [7] 王青,赵璐,吴尚,等. 劳拉替尼治疗非小细胞肺癌临床疗效的 Meta 分析及其安全性评价[J].中国医院用药评价与分析,2023,23(02):212-218.
- [8] 郭宗儒. 治疗间质性淋巴瘤激酶变异和脑转移的大环类药物劳拉替尼的研制[J].药学学报,2023,58(05):1395-1400.

版权声明：©2026 作者与开放获取期刊研究中心（OAJRC）所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS