



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.16

文章编号: 2095-1264(2022)05-0663-08

533 例抗肿瘤药物不良反应报告分析

唐丽娜¹, 周晓伟², 董乐乐¹, 王茂义¹, 魏友霞¹, 张晓霞^{1*}

(¹西安交通大学第一附属医院, 陕西 西安, 710061; ²中国医学科学院肿瘤医院, 北京, 100021)

摘要: **目的** 分析我院抗肿瘤药物不良反应(ADR)报告, 以期为临床安全、合理使用抗肿瘤药物提供参考。**方法** 收集 2013 年—2020 年我院上报的 533 例抗肿瘤药物 ADR 报告, 分别从患者年龄、性别、药品种类、累及系统、临床表现及给药途径等方面进行统计和分析。**结果** 533 例抗肿瘤药物 ADR 中, 男性 256 例, 女性 277 例; 发生 ADR 的患者年龄主要集中在 61~70 岁(28.5%)和 51~60 岁(25.7%)。ADR 涉及的抗肿瘤药物种类占比最高的依次为抗肿瘤植物药(23.3%)、新型抗肿瘤药物(23.3%)和抗代谢类药物(22.0%)。ADR 临床表现例次排名前 3 位的抗肿瘤药物分别为紫杉醇、多西他赛和奥沙利铂; 排名前 3 位的新型抗肿瘤药物分别为利妥昔单抗、贝伐珠单抗和西妥昔单抗。ADR 主要累及血液系统损害(30.6%)、胃肠道系统损害(19.4%)、全身性损害(15.5%)和皮肤及其附件损害(14.4%)。静脉给药引起的 ADR 最多(81.2%); 给药后 1 d 内更易发生 ADR, 15 d 内发生的 ADR 约占 86.8%。严重的 ADR 有 102 例, 主要涉及多西他赛、表柔比星和紫杉醇; 新型抗肿瘤药物引起的严重 ADR 共 13 例, 主要涉及贝伐珠单抗和尼妥珠单抗。**结论** 应加强抗肿瘤药物 ADR 监测, 关注特殊人群和重点药物, 可采取预防措施来减少 ADR 的发生, 对出现的 ADR 应尽早采取有效措施, 提高患者的用药安全性。

关键词: 抗肿瘤药物; 不良反应; 用药安全

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Analysis of 533 cases of adverse drug reactions induced by antineoplastic drugs

TANG Lina¹, ZHOU Xiaowei², DONG Lele¹, WANG Maoyi¹, WEI Youxia¹, ZHANG Xiaoxia^{1*}

(¹ The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061, Shaanxi, China; ² Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100021, China)

Abstract: **Objective** To analyze the characteristics and regularity of adverse drug reactions (ADR) induced by antineoplastic drugs and provide references for clinically reasonable and safe use of antineoplastic drugs. **Methods** A total of 533 reports of ADR induced by antineoplastic drugs in our hospital from 2013 to 2020 were collected and retrospectively analyzed in terms of age, gender, drug type, system/organ involved in ADR, clinical manifestations, route of administration, etc. **Results** Among the 533 cases of ADR, 256 were male and 277 were female. Patients with ADR were mainly 61~70 years old (28.5%) and 51~60 years old (25.7%). The ADR-related antineoplastic drugs with top proportion were plant-derived drugs (23.3%), novel anti-tumor drugs (23.3%) and anti-metabolism drugs (22.0%). The top 3 antineoplastic drugs in ADR clinical manifestations were paclitaxel, docetaxel, and oxaliplatin; The top 3 novel anti-tumor drugs in ADR clinical manifestations were rituximab, bevacizumab and cetuximab. ADR mainly involved blood system damage (30.6%), gastrointestinal system damage (19.4%), systemic damage (15.5%) and skin and its accessories damage (14.4%). Intravenous administration caused the most of ADR (81.2%). ADR were more likely to occur within one day after administration, and 86.8% of ADR occurred within 15 days. There were 102 cases of severe ADR, mainly involving docetaxel, epirubicin, and paclitaxel.

作者简介: 唐丽娜, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向: 医院药学。

*通信作者: 张晓霞, 女, 硕士, 副主任护师, 研究方向: 危害药品的职业防护。

There were 13 cases of severe ADR caused by novel anti-tumor drugs, mainly involving bevacizumab and nimotuzumab.

Conclusion It is necessary to strengthen the monitoring of ADR in clinical use of antineoplastic drugs. We should focus on the special population and key drugs, take preventive measures to reduce the occurrence of ADR, and take effective treatment measures as soon as possible to improve the safety of medication for patients.

Keywords: Antineoplastic drug; Adverse drug reaction; Drug safety

前言

药品不良反应(adverse drug reactions, ADR)是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应^[1]。药物治疗是恶性肿瘤的主要治疗手段之一,但抗肿瘤药物的毒副作用较多,也可能出现罕见的毒副作用,因此,应重点关注抗肿瘤药物的 ADR 报告^[2]。本文拟对 2013 年—2020 年我院上报的 533 例抗肿瘤药物 ADR 报告(包括 124 例新型抗肿瘤药物 ADR)进行回顾性分析,探讨 ADR 发生的特点和趋势,以期为临床抗肿瘤药物 ADR 监测和安全合理用药提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 利用国家药品不良反应监测系统收集西安交通大学第一附属医院 2013 年—2020 年上报的抗肿瘤药物 ADR 报告资料。按照 ADR 关联性评价标准^[3]纳入关联性评价为肯定、很可能和可能的抗肿瘤药物 ADR 报告,共 533 份。

1.2 方法 采用 Excel 对 ADR 报告涉及的患者性别、年龄、药品分类、给药途径、ADR 累及系统-器官、ADR 临床表现、转归、严重 ADR 病例等信息进行统计分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用频数或率表示。按照 WHO 药品不良反应术语集^[4]对 ADR 名称进行整理,并对累及系统-器官进行分类。一份 ADR 报告若涉及多个临床表现,累及多个系统-器官,则分别计算频次,因此 ADR 累及系统-器官和临床表现的总频次大于总病例数。新的和严重的不良反应依据《药品不良反应报告和监测管理办法》的内容进行定义^[3]。

2 结果

2.1 年龄及性别分布 533 例 ADR 报告中,男性 256 例(48.0%),女性 277 例(52.0%),女性略多于男性。发生不良反应的年龄为 1~86 岁,平均年龄(51.3±17.7)岁。构成比最高的年龄段为 61~70 岁(28.5%),其次为 51~60 岁(25.7%)(表 1)。

2.2 ADR 涉及的抗肿瘤药物种类 对 533 例 ADR

表 1 患者年龄和性别分布情况

Tab. 1 Age and sex distribution of patients

年龄/岁	ADR 例数			构成比/%
	男	女	合计	
<10	19	9	28	5.3
10~20	10	12	22	4.1
21~30	4	10	14	2.6
31~40	19	23	42	7.9
41~50	34	61	95	17.8
51~60	63	74	137	25.7
61~70	84	68	152	28.5
>70	23	21	44	8.1
合计	256	277	533	100.0

涉及的药物按药品品种进行分类统计,共涉及 9 类抗肿瘤药物,其中抗肿瘤植物药、新型抗肿瘤药物和抗代谢类药物发生 ADR 的例数较多,分别占比 23.3%、23.3% 和 22.0%(表 2)。

2.3 ADR 临床表现例次排名前 10 位的药物 ADR 临床表现例次构成比居前 10 位的抗肿瘤药物中,抗肿瘤植物药有 3 种,抗代谢类药物有 3 种,铂类药物有 2 种,新型抗肿瘤药物和抗生素类药物各 1 种。抗肿瘤药物 ADR 临床表现总例次为 568,其中排名前 10 位药物的 ADR 临床表现例次共计 277,占总例次的 48.8%。排名前 3 位的抗肿瘤药物分别为紫杉醇 42 例次(7.4%)、多西他赛 40 例次(7.0%)、奥沙利铂 35 例次(6.2%)(表 3)。

2.4 排名前 10 位的新型抗肿瘤药物及 ADR 临床表现 124 例新型抗肿瘤药物 ADR 共涉及 25 种药品,ADR 临床表现总例次为 134。排名前 10 位的新型抗肿瘤药物 ADR 临床表现共计 104 例次,占总例次的 77.6%。其中排名前 3 位的药物分别为利妥昔单抗(17.9%)、贝伐珠单抗(9.7%)、西妥昔单抗(9.0%)(表 4)。

2.5 ADR 累及系统-器官及临床表现 排名前 4 位的累及系统-器官分别为血液系统损害(174 例,30.6%),胃肠系统损害(110 例,19.4%),全身性损害(88 例,15.5%)、皮肤及其附件损害(82 例,14.4%)。

表 2 发生 ADR 的抗肿瘤药物种类和涉及品种

Tab. 2 Types of antineoplastic drugs with ADR and the involved drugs in each type

药品种类	例数	构成比/%	涉及药品
抗肿瘤植物药	124	23.3	多西他赛、紫杉醇、依托泊苷、伊立替康、长春瑞滨、长春新碱、高三尖杉酯碱、长春地辛、托泊替康
新型抗肿瘤药物	124	23.3	利妥昔单抗、贝伐珠单抗、西妥昔单抗、安罗替尼、索拉非尼、卡瑞利珠单抗、硼替佐米、阿帕替尼、吉非替尼、帕博利珠单抗、曲妥珠单抗、信迪利单抗、伊马替尼、重组人血管内皮抑制素、奥希替尼、尼妥珠单抗、替雷利珠单抗、埃克替尼、艾立布林、吡咯替尼、厄洛替尼、克唑替尼、瑞戈非尼、舒尼替尼
抗代谢药物	117	22.0	阿糖胞苷、吉西他滨、卡培他滨、替吉奥、地西他滨、甲氨蝶呤、培美曲塞二钠、氟达拉滨、氟尿嘧啶、硫唑嘌呤、羟基脲、替加氟
铂类	72	13.5	奥沙利铂、顺铂、卡铂、洛铂、奈达铂
抗肿瘤抗生素	33	6.2	表柔比星、伊达比星、吡柔比星、博来霉素、柔红霉素、多柔比星
其他类	29	5.4	培门冬酶、门冬酰胺酶、达卡巴嗪、亚砷酸氯化钠、重组人干扰素 $\alpha 2b$ 、替莫唑胺、亚叶酸钙
烷化剂	23	4.3	环磷酰胺、异环磷酰胺
抗肿瘤辅助药	7	1.3	唑来膦酸、美司钠、康莱特、槐耳颗粒
抗肿瘤激素类	4	0.8	来曲唑、他莫昔芬、依西美坦
合计	533	100.0	

表 3 ADR 临床表现例次构成比居前 10 位的抗肿瘤药物及其 ADR 临床表现

Tab. 3 The top 10 antineoplastic drugs in the rank of ADR case proportion and their ADR clinical manifestations

药品名称	ADR 临床表现 (例次)	总例次	构成比/%
紫杉醇	骨髓抑制(19)、局部麻木(5)、肝损伤(3)、神经毒性(2)、心律失常(2)、过敏样反应(2)、皮疹/瘙痒(2)、寒战伴发热(2)、关节痛(1)、脱发(1)、胸痛(1)、恶心(1)、震颤(1)	42	7.4
多西他赛	骨髓抑制(16)、过敏样反应(10)、胃肠道反应(4)、恶心呕吐(2)、荨麻疹(1)、皮疹(1)、脱皮(1)、脱发(1)、喉水肿(1)、心慌(1)、神经炎(1)、过敏性休克(1)	40	7.0
奥沙利铂	骨髓抑制(9)、过敏样反应(7)、恶心呕吐(6)、局部麻木(5)、神经毒性(1)、腹痛(1)、手足综合征(1)、发热/寒战(1)、低血压(1)、乏力(1)、味觉嗅觉减退(1)、流感样症状(1)	35	6.2
阿糖胞苷	骨髓抑制(12)、发热(6)、皮疹(4)、肝功能异常(3)、胃肠道反应(3)、头痛(2)、乏力(1)、湿疹(1)、肌肉疼痛(1)	33	5.8
吉西他滨	骨髓抑制(11)、皮疹/瘙痒(3)、恶心呕吐(3)、发热/寒战(2)、乏力(1)、脱皮(1)、过敏样反应(1)、血尿(1)、呼吸困难(1)、肺纤维化(1)	25	4.4
利妥昔单抗	过敏样反应(10)、发热/寒战(8)、皮疹(4)、肝酶升高(1)、热潮红(1)	24	4.2
卡培他滨片	手足综合征(7)、乏力(3)、骨髓抑制(3)、局部麻木(2)、皮肤色素沉着(2)、恶心呕吐(2)、咽部疾病(1)、呃逆(1)、指甲发黑(1)	22	3.9
顺铂	骨髓抑制(8)、恶心呕吐(5)、胃肠道反应(3)、低血压(1)、肾功能损害(1)、抽搐(1)、皮疹(1)	20	3.5
依托泊苷	骨髓抑制(8)、恶心呕吐(3)、食欲减退(2)、呃逆(1)、荨麻疹(1)、贫血(1)、头晕(1)、下肢痛(1)、局部麻木(1)	19	3.3
表柔比星	骨髓抑制(9)、肝酶升高(2)、恶心呕吐(2)、心率失常(1)、心慌(1)、左心衰竭(1)、闭经(1)	17	3.0
合计		277	48.8

例次居前 5 位的 ADR 临床表现分别为骨髓抑制、皮疹/瘙痒、恶心呕吐、过敏样反应、发热/寒战(表 5)。

2.6 ADR 联合用药和关联性评价 533 例抗肿瘤药物 ADR 报告中, 262 例(49.2%)联合用药, 271 例

(50.8%)单药治疗。关联性评价:肯定 107 例(20.1%)、很可能 293 例(55.0%)、可能 133 例(25.0%)。

2.7 ADR 给药途径与发生时间 533 例抗肿瘤药物 ADR 报告中, 静脉给药发生 ADR 的例数最高, 共

表 4 排名前 10 位的新型抗肿瘤药物品种及其 ADR 临床表现

Tab. 4 The top 10 novel antineoplastic drugs in the rank of ADR case proportion and their ADR clinical manifestation

药品名称	ADR 临床表现(例次)	总例次	构成比/%
利妥昔单抗	过敏样反应(10)、发热/寒战(8)、皮疹(4)、肝酶升高(1)、热潮红(1)	24	17.9
贝伐珠单抗	高血压(2)、恶心(2)、骨髓抑制(1)、血小板减少(1)、鼻出血(1)、脑出血(1)、咯血(1)、下肢静脉血栓(1)、皮疹(1)、神经毒性(1)、声音嘶哑(1)	13	9.7
西妥昔单抗	皮疹(7)、痤疮(1)、口腔溃疡(1)、红斑疹(1)、腹泻(1)、结膜炎(1)	12	9.0
安罗替尼	高血压(3)、腹泻(2)、胃肠道反应(1)、恶心呕吐(1)、蛋白尿(1)、皮肤反应(1)、鼻出血(1)、乏力(1)	11	8.2
索拉非尼	腹泻(6)、皮疹/瘙痒(2)、恶心呕吐(1)	9	6.7
阿帕替尼	高血压(2)、皮疹(1)、尿路感染(1)、蛋白尿(1)、恶心呕吐(1)、食欲不振(1)、口腔溃疡(1)	8	6.0
卡瑞利珠单抗	反应性毛细血管增生症(6)、免疫相关性皮肤反应(1)、过敏样反应(1)	8	6.0
吉非替尼	皮疹/瘙痒(4)、胃肠道反应(1)、甲沟炎(1)、口出血(1)	7	5.2
硼替佐米	粒细胞减少(2)、血小板减少(1)、骨髓抑制(1)、神经毒性(1)、发热(1)、带状疱疹(1)	7	5.2
重组人血管内皮抑制素	腹泻(2)、发热(1)、心律失常(1)、皮疹(1)	5	3.7
总计		104	77.6

433 例,占比 81.2%;其次为口服给药 81 例,占比 15.2%;其他途径包括肌肉注射、皮下注射、腹膜腔内给药、胸腔腔内给药,共计 19 例,占比 3.6%。大部分(86.8%)ADR 在给药后的 15 d 内发生,其中,给药后 1 d 内发生 ADR 159 例(29.8%),主要表现为过敏反应、皮疹、发热、恶心、呕吐等急性反应;给药后 2~3 d 发生 ADR 110 例(20.6%),主要表现为恶心、呕吐、腹泻、骨髓抑制等;给药后 4~7 d 发生 ADR 110 例(20.6%),主要表现为骨髓抑制、腹泻、恶心等;给药后 8~15 d 发生 ADR 84 例(15.8%),主要表现为骨髓抑制(表 6)。

2.8 ADR 的分级与转归 533 例抗肿瘤药物 ADR 报告中,一般的 ADR 431 例(80.9%),严重的 ADR 102 例(19.1%),一般的和严重的 ADR 例数中各包含 1 例新的 ADR。533 例 ADR 报告中,好转 381 例(71.5%)、痊愈 74 例(13.9%)、未好转 47 例(8.8%)、不详 28 例(5.3%)、有后遗症 2 例(0.4%)、死亡 1 例(0.2%)。

2.9 严重的 ADR 533 例抗肿瘤药物 ADR 报告中,严重的 ADR 有 102 例,其中男性 47 例(46.1%)、女性 55 例(53.9%),>50 岁者 86 例(84.3%),静脉给药 79 例(85.3%),联合用药 60 例(58.8%),经治疗好转或痊愈 89 例(87.3%)。严重 ADR 报告例次排名前 3 位的药物为多西他赛(9.8%)、表柔比星(7.8%)、紫杉醇(7.8%)。新型抗肿瘤药物的严重 ADR 共 13 例,

主要涉及贝伐珠单抗和尼妥珠单抗等。

3 讨论

3.1 ADR 与性别、年龄分布的关系 533 例 ADR 报告中,女性构成比高于男性,与既往报道一致^[5-6]。结合陕西省男性肿瘤发病率高于女性的报道^[7],分析这可能与女性自身生理、心理及精神因素有关,导致其对抗肿瘤药物更容易不耐受。ADR 可以发生在任何年龄段,但主要集中于中老年。分析其原因,主要包括:(1)40 岁以后肿瘤发病率明显升高^[8],抗肿瘤药物使用也随之增多;(2)老年人各器官组织结构逐渐老化,肝肾功能减退,影响组织或靶器官中的药物浓度,对药物耐受性差,更易发生药物蓄积中毒等;(3)老年人常多病并存,用药种类较多,容易出现药物相互作用,引发 ADR。因此,在制定老年人用药方案时,应考虑其药动学特点,实施个体化用药,对治疗窗较小的抗肿瘤药物应进行血药浓度监测,以便及时调整剂量,防止和减少 ADR 的发生。

3.2 ADR 涉及的药物种类及具体品种 533 例抗肿瘤药物 ADR 中,主要涉及抗肿瘤植物药、新型抗肿瘤药物、抗代谢类药物和铂类药物。抗肿瘤植物药主要包括紫杉醇和多西他赛等,抗肿瘤谱广,应用广泛,但毒性较大,因此引起的 ADR 例数最多。新型抗肿瘤药物是指小分子靶向药物和大分子单

表 5 ADR 累及系统-器官及其临床表现

Tab. 5 The ADR-involved system-organ and its clinical manifestations

累及系统-器官	临床表现(例次)	总例次	构成比/%
血液系统损害	骨髓抑制(117)、粒细胞减少(32)、血小板较少(11)、白细胞减少(5)、凝血障碍(5)、鼻出血(2)、贫血(2)	174	30.6
胃肠系统损害	恶心呕吐(46)、胃肠道反应(28)、腹泻(15)、溃疡性胃炎(5)、便秘(4)、呃逆(4)、食欲减退(3)、消化道出血(3)、口腔出血(1)、肠梗阻(1)	110	19.4
全身性损害	过敏样反应(36)、发热/寒战(32)、乏力(8)、过敏性休克(5)、水肿(2)、疼痛(2)、流感样症状(1)、热潮红(1)、下肢痛(1)	88	15.5
皮肤及其附件损害	皮疹/瘙痒(50)、手足综合征(9)、色素沉着(7)、皮肤反应(4)、脱发(3)、荨麻疹(2)、湿疹(2)、脱皮(2)、甲沟炎(1)、痤疮(1)、指甲发黑(1)	82	14.4
神经系统损害	局部麻木(14)、神经毒性(5)、头痛(4)、头晕(2)、抽搐(1)、胆碱能综合征(1)、感觉异常(1)、精神障碍(1)、神经炎(1)、震颤(1)	31	5.5
心血管系统损害	高血压(7)、心率失常(5)、心慌(2)、低血压(2)、胸闷气短(1)、左心衰竭(1)、心肌酶升高(1)、射血分数降低(1)	20	3.5
肝胆系统损害	肝酶升高(8)、肝损伤(4)、肝功能异常(3)	15	2.6
肌肉骨骼系统损害	肌痛(5)、关节痛(3)、腰痛(1)	9	1.6
泌尿系统损害	肾功能损害(6)、蛋白尿(2)、尿道感染(1)、血尿(1)	10	1.8
呼吸系统损害	喉水肿(2)、呼吸困难(2)、呼吸衰竭(1)、肺纤维化(1)、咯血(1)、声音嘶哑(1)、咽部疾病(1)	9	1.6
心外血管损害	反应性毛细血管增生症(6)、静脉炎(1)、颅内出血(1)、下肢静脉血栓(1)	9	1.6
感官系统损害	结膜炎(1)、葡萄膜炎(1)、视力异常(1)、味觉嗅觉减退(1)	4	0.7
内分泌紊乱	甲状腺功能减退(2)、男性性腺功能减退(1)	3	0.5
代谢和营养障碍	酸中毒(1)、血钙降低(1)	2	0.4
免疫功能紊乱	带状疱疹(1)	1	0.2
女性生殖系统损害	闭经(1)	1	0.2
合计		568	100.0

注:由于 1 例 ADR 报告可能出现不止 1 种系统-器官损害,故累及系统-器官总例次大于 ADR 报告总例数。

Note: Since one ADR report may have more than one system-organ damage, the total number of systems-organ cases involved is greater than the total number of ADR reports.

表 6 ADR 给药途径与发生时间分布

Tab. 6 Distribution of administration route and occurrence time of ADR

ADR 发生时间	静脉给药	口服给药	其他	合计	构成比/%
1 d	140	10	9	159	29.8
2~3 d	89	17	4	110	20.6
4~7 d	90	18	2	110	20.6
8~15 d	69	12	3	84	15.8
16~30 d	31	14	1	46	8.6
>30 d	14	10	0	24	4.5
合计	433	81	19	533	100.0

克隆抗体,与传统化疗药物比较,其 ADR 较少^[2, 8],但由于我院 ADR 报告中涉及的新型抗肿瘤药物品种较多,因此该类 ADR 构成比较高。抗代谢类药物主要包括阿糖胞苷、吉西他滨、卡培他滨等,临

床使用广泛,且在合并用药时毒副作用加重,ADR 发生率较高^[9]。与其他报道^[5, 9]相比,铂类药物排名相对靠后,可能原因是铂类药物最常见的 ADR 是恶心、呕吐、腹泻等消化道反应,相比于血液毒性,更

容易被医务人员忽视,导致上报率偏低。

ADR 临床表现例次排名前 3 位的抗肿瘤药物分别为紫杉醇、多西他赛和奥沙利铂。紫杉醇和多西他赛均属紫杉烷类,常见的 ADR 是骨髓抑制、神经毒性、过敏反应。骨髓抑制是紫杉烷类的主要剂量限制性毒性。对于已知可能引起严重骨髓抑制的含紫杉烷类的化疗方案,可以预防性使用粒细胞集落刺激因子^[10]。紫杉醇和多西他赛都有潜在的神经毒性,减少剂量、使用替代化疗方案或暂停化疗是处理神经毒性的主要策略^[11]。对于已有周围神经病变的患者,可以优先选用神经毒性风险较低的多西他赛。过敏反应是紫杉烷类常见的 ADR,在用药前使用皮质类固醇和抗组胺药可以预防绝大多数过敏反应^[10, 12]。奥沙利铂的主要 ADR 为骨髓抑制、过敏样反应、消化道反应,临床需密切监测接受奥沙利铂治疗的患者的血象,特别关注伴发热的中性粒细胞减少症,可采用粒细胞集落刺激因子、广谱抗生素、输血等治疗措施。可使用 5-HT₃受体拮抗剂和地塞米松预防或治疗奥沙利铂引起的恶心呕吐^[13]。

随着新型抗肿瘤药物的品种不断增加、应用越来越广泛,定期分析和报告新型抗肿瘤药物的 ADR 也越来越重要^[2]。本研究发现,ADR 排名前 3 位的新型抗肿瘤药物都是大分子单克隆抗体,分别为利妥昔单抗、贝伐珠单抗和西妥昔单抗。输液相关反应是利妥昔单抗的主要 ADR,一般发生在第一次输注时,通常为轻至中度且易于控制,但严重时危及生命。建议利妥昔单抗首次输注以 50 mg·h⁻¹ 的速度开始,逐渐增加输注速度,直至最大速度 400 mg·h⁻¹;输液前给予对乙酰氨基酚、抗组胺药和糖皮质激素预处理,输液过程中密切监测,如患者出现输液反应,降低输液速度或暂停输注,及时给予对症处理^[14]。贝伐珠单抗的 ADR 表现为高血压、血小板减少、出血等。高血压是贝伐珠单抗常见的 ADR 之一,通常无症状,但未控制的高血压可导致心血管并发症。建议接受贝伐单抗治疗的患者每 2~3 周监测一次血压,对出现高血压或血压较基线显著升高的患者尽早进行降压治疗,以减少并发症^[15-16]。西妥昔单抗的 ADR 主要累及皮肤及附件系统,表现为皮疹、痤疮等,主要与其抑制表皮生长因子受体有关。表皮生长因子受体被抑制会导致皮肤过早分化、诱导炎症和细胞凋亡、皮肤萎缩、毛细血管扩张和光敏性等^[17]。皮疹在接受表皮生长因子受体

抑制剂治疗的患者中较常见,大多数患者仅为轻中度,对症处理即可,无需停药;少数患者会出现严重的皮疹,可以暂停给药或减少药物剂量。治疗过程中应做好皮肤清洁、保湿、防晒,避免使用含酒精和其他刺激物的产品,必要时可使用类固醇霜/药膏、他克莫司软膏和局部抗生素等治疗皮疹^[18-20]。

3.3 累及系统-器官和临床表现 533 例 ADR 主要累及血液系统、胃肠系统、全身性损害、皮肤及其附件损害。除了全身性损害,本研究结果与既往报道基本一致^[5-6, 9],但也有报道消化系统损害是抗肿瘤药物 ADR 累及最多的系统^[21]。分析原因,可能是由于恶心、呕吐等常见消化道 ADR 容易被医务人员忽略而影响其上报率,也可能是由于医生预防性使用止吐药越来越多,导致消化道 ADR 报告较前减少。由于本研究中的 ADR 涉及的靶向药物品种和数量较多,而靶向药物最常见的 ADR 是全身性反应^[20],因此累及全身性损害的构成比较高。

由于化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时也可损伤骨髓、胃肠道黏膜、皮肤及其附属器等增殖快速的组织细胞,因此发生血液系统、胃肠系统、皮肤及其附件损害的 ADR 较多^[22]。血液系统损害主要表现为骨髓抑制,涉及大部分抗肿瘤药物。因此,在抗肿瘤药物使用前和治疗过程中,应定期进行血常规检查,出现骨髓抑制时,可采用粒细胞集落刺激因子、重组人白介素-11、血小板生成素、促红细胞生成素、输注血小板、输血等方法治疗^[23]。胃肠系统损害主要表现为恶心、呕吐等胃肠道反应,主要涉及顺铂和奥沙利铂等中、高度致吐化疗药物。临床对于化疗所致恶心呕吐应以预防为主,在治疗前充分评估抗肿瘤方案的致吐风险,制定个体化止吐方案。对于中、高度致吐化疗药物,推荐采用阿瑞吡坦等 NK1 受体拮抗剂、帕洛诺司琼等 5-HT₃受体拮抗剂、地塞米松和奥氮平中的 2~4 种不同药物联合的止吐方案^[24]。

3.4 ADR 的给药途径与发生时间 本研究中,静脉给药发生 ADR 的例数远远高于其他给药途径。一方面,通过静脉给药方式,药物可以直接进入血液,无肝脏首过效应,生物利用度高,血药浓度高,除了经循环系统到达肿瘤部位外,也可到达其他组织,容易产生 ADR。另一方面,静脉滴注所需溶媒的选择、剂量、浓度以及滴注速度、输注时间、给药顺序错误均可引起 ADR。在临床应用中,应使用推荐的用药剂量,选择合适的溶媒和体积,注意滴注

速度和时间,采用正确的给药顺序,确保抗肿瘤药物使用的合理性,减少 ADR 的发生。此外,经静脉输注的抗肿瘤药物都有可能引起输液反应,肿瘤科护士在输注过程中应警惕此类反应,快速识别和处理输液反应可防止发生更严重的不良事件^[25]。

ADR 的发生时间大多为给药后 1 d 内,基本由静脉给药引起,主要涉及利妥昔单抗、多西他赛、奥沙利铂、阿糖胞苷、紫杉醇等,表现为过敏样反应/过敏性休克、皮疹、胃肠道反应、全身性反应等急性反应。此外,在其他各时间段 ADR 均有发生,出现较多的是迟发性腹泻、呕吐和骨髓抑制。发生时间大于 30 d 的 ADR 大多在治疗多个疗程后出现。因此,在抗肿瘤药物临床应用中,应全程监测患者反应,尤其关注静脉给药过程中及给药后短时间内发生的急性反应,采取必要的措施预防或治疗 ADR,确保患者用药安全。

3.5 严重 ADR 严重 ADR 经及时治疗,大部分均可痊愈或好转。本研究出现 1 例死亡患者,系 86 岁女性,服用替吉奥 14 d 后出现Ⅳ度骨髓抑制,经治疗后疗效不佳,最后因脓毒血症死亡。严重 ADR 报告中出现骨髓抑制的例次最多,主要涉及多西他赛、表柔比星、紫杉醇、卡铂等。多西他赛较紫杉醇有更强的结合微管蛋白的能力,是目前最具活性的单药,但治疗窗窄,常发生严重血液学毒性。多西他赛引起的血液学毒性有个体差异,可能与药代动力学、血浆 α -1 酸性糖蛋白、药物代谢酶和转运体的基因多态性有关^[26]。采用血药浓度和基因检测等方法预测多西他赛的严重血液毒性具有重要意义。

严重 ADR 主要涉及传统化疗药物,但仍有一部分来自新型靶向抗肿瘤药物,需要引起关注。严重 ADR 报告最多的新型靶向抗肿瘤药物是贝伐珠单抗,主要表现为颅内出血、骨髓抑制和口腔感觉异常。其中,颅内出血病例为右乳腺癌肺转移患者,采用贝伐珠单抗+吉西他滨+卡培他滨化疗,贝伐珠单抗治疗结束后 12 d 检查发现颅内出血,分析可能与贝伐珠单抗相关,遂停止贝伐珠单抗治疗,对脑出血症状进行适当处理,患者最后出现痴呆。中枢神经系统出血虽然是贝伐珠单抗的少见 ADR,但致死率较高,其最常见的诱发因素是使用与出血相关的药物以及血小板减少^[27],临床医生在治疗中应监测患者的中枢神经系统出血相关症状和体征。尼妥珠单抗引起 2 例过敏性休克,系同一患者前后相

隔 3 个月静脉滴注尼妥珠单抗 10 min 后出现意识丧失、呼之不应、面色苍白、大汗淋漓、皮肤瘙痒,立即停药并给予生理盐水 500 mL 静脉滴注,地塞米松 10 mg 入壶,5 min 后患者意识恢复,20 min 后皮肤瘙痒消失,继续心电监护。上述病例提示在尼妥珠单抗给药过程中及给药结束后 1 h 内,需密切监测患者的状况,并准备相应抢救措施。信迪利单抗引起 1 例大疱性表皮松解型药疹,该患者因右肺鳞癌晚期接受 DP 方案(多西他赛+奈达铂)联合信迪利单抗治疗。第 3 个疗程结束后第 2 d,患者双手掌出现多处红斑、水疱,疱液清亮,患者未予重视,外用碘伏和炉甘石;第 11 d,患者表皮剥脱,诊断为“大疱性表皮松解型药疹”并入院治疗;23 d 后,患者好转出院。信迪利单抗作用于 PD-1,是一种免疫检查点抑制剂,在使用该类药物的患者中,超过 1/3 可发生免疫相关不良事件,其中以皮肤损害最为常见且最先出现,皮损的发生率和严重程度与剂量无关。当患者出现严重 ADR 如中毒性表皮坏死松解症、Steven-Johnson 综合征时,应立即停药,并入院治疗^[21]。

本研究尚存在一定的局限性,收集的 ADR 主要由临床医生和临床药师主动上报,往往存在漏报的情况,可能与真实的 ADR 发生情况有所差异。另外,部分 ADR 上报人员对严重 ADR 的界定认识不清,把严重 ADR 上报为一般 ADR,对严重 ADR 的结果分析可能会有影响。因此,应加强对医务人员的 ADR 上报管理,提高 ADR 尤其是严重 ADR 的上报率,以便更全面地监测抗肿瘤药物的安全性,促进临床合理用药。

通过定期的 ADR 报告分析,找出抗肿瘤药物 ADR 的发生规律和特点,有助于医务人员尽早识别抗肿瘤药物相关 ADR,并及时采取干预措施。本次 ADR 报告分析发现,抗肿瘤药物引起的 ADR 可能与患者年龄、给药途径、药物种类等有关,医生应根据患者的特点制定个体化抗肿瘤药物治疗方案,并依据抗肿瘤药物的分类及其 ADR 特点做好风险评估,采取必要的预处理措施减少 ADR 的发生,提高患者的用药安全性和依从性,使患者获得最佳治疗效果。此外,在抗肿瘤药物治疗过程中,医务人员应做好 ADR 监测,对于严重 ADR,应尽早采取有效治疗措施,降低其损害程度。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局人事司. 药品不良反应监测与监管[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 2-4.

- [2] 国家卫生健康委. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2020 年版)的通知[EB/OL]. (2020-12-29). <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202012/6c00e8559ee54cd29585c7f39e8a23c4.shtml>.
- [3] 原中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 [EB/OL]. (2011-05-04). <http://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/201105/b442a66fc52b4793a57160002ac2a1a9.shtml>.
- [4] 国家药品不良反应监测中心, 国家食品药品监督管理局药品评价中心. WHO 药品不良反应术语集[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003.
- [5] 徐伟佳, 高勇, 叶美玲, 等. 某三甲综合医院 346 例抗肿瘤药物致不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(2): 104-107. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2020.02.010.
- [6] 王娜娜, 白羽, 刘红, 等. 787 例抗肿瘤药物不良反应特点及预后因素分析[J]. 肿瘤药学, 2019, 9(1): 143-148. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2019.01.31.
- [7] 王艳平, 胡志平, 颀日娜, 等. 2015 年陕西省肿瘤登记地区恶性肿瘤流行状况分析[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(5): 344-354. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2020.05.A005.
- [8] 崔明, 欧志莲, 詹剑玲. 肿瘤靶向药物不良反应发生率的 Meta 分析[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(3): 50-54.
- [9] 韦灵玉, 邱晓春, 周彦来, 等. 我院 907 例抗肿瘤药物不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(4): 242-245. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2017.04.013.
- [10] MARKMAN M. Managing taxane toxicities [J]. Support Care Cancer, 2003, 11(3): 144-147. DOI: 10.1007/s00520-002-0405-9.
- [11] BREWER J R, MORRISON G, DOLAN M E, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: current status and progress [J]. Gynecol Oncol, 2016, 140(1): 176-183. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.011.
- [12] LEE C, GIANOS M, KLAUSTERMEYER W B. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2009, 102(3): 179-187; quiz187-9, 222. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60078-6.
- [13] OUN R, MOUSSA Y E, WHEATE N J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists [J]. Dalton Trans, 2018, 47(19): 6645-6653. DOI: 10.1039/c8dt00838h.
- [14] PAUL F, CARTRON G. Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2019, 15(4): 383-389. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1562905.
- [15] LI M G, KROETZ D L. Bevacizumab-induced hypertension: clinical presentation and molecular understanding [J]. Pharmacol Ther, 2018, 182: 152-160. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.012.
- [16] MAITLAND M L, BAKRIS G L, BLACK H R, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors [J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(9): 596-604. DOI: 10.1093/jnci/djq091.
- [17] LACOUTURE M E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(10): 803-812. DOI: 10.1038/nrc1970.
- [18] WEHLER T C, GRAF C, MÖHLER M, et al. Cetuximab-induced skin exanthema: prophylactic and reactive skin therapy are equally effective [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(10): 1667-1672. DOI: 10.1007/s00432-013-1483-4.
- [19] KOZUKI T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor [J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(4): 291-298. DOI: 10.1093/jjco/hyv207.
- [20] 乔瑞, 姜伟群. 常见分子靶向抗肿瘤药物皮肤不良反应及诊治的研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(9): 1054-1058. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202006008.
- [21] 郑冬雁, 翟淑越, 崔冉, 等. 4120 例抗肿瘤药品不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(5): 291-294. DOI: 10.19803/j.1672-8629.2014.05.010.
- [22] BALDO B A, PHAM N H. Adverse reactions to targeted and non-targeted chemotherapeutic drugs with emphasis on hypersensitivity responses and the invasive metastatic switch [J]. Cancer Metastasis Rev, 2013, 32(3/4): 723-761. DOI: 10.1007/s10555-013-9447-3.
- [23] 中国临床肿瘤学会(CSCO)中西医结合专家委员会. 抗肿瘤药物引起骨髓抑制中西医结合诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(11): 1020-1027.
- [24] RAZVI Y, CHAN S, MCFARLANE T, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients [J]. Support Care Cancer, 2019, 27(1): 87-95. DOI: 10.1007/s00520-018-4464-y.
- [25] VOGEL W H. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management [J]. Clin J Oncol Nurs, 2010, 14(2): E10-E21. DOI: 10.1188/10.CJON.E10-E21.
- [26] 傅昌芳, 储宣宁, 张蕾, 等. 多西他赛血液学毒性人群间差异研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(7): 1171-1174. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.07.033.
- [27] LETARTE N, BRESSLER L R, VILLANO J L. Bevacizumab and central nervous system (CNS) hemorrhage [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(6): 1561-1565. DOI: 10.1007/s00280-013-2155-4.

收稿日期: 2021-10-28 校稿: 于静 李征

本文引用格式: 唐丽娜, 周晓伟, 董乐乐, 等. 533 例抗肿瘤药物不良反应报告分析[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(5): 663-670. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.16.

Cite this article as: TANG Lina, ZHOU Xiaowei, DONG Lele, et al. Analysis of 533 cases of adverse drug reactions induced by antineoplastic drugs[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(5): 663-670. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.16.