



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.16

文章编号: 2095-1264(2025)04-0551-08

## 857 例抗肿瘤药物所致不良反应分析

赵晨<sup>1</sup>, 李娜<sup>1</sup>, 王德菊<sup>2</sup>, 史筱倩<sup>1</sup>, 杨柱梅<sup>1</sup>, 孔树佳<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>云南省肿瘤医院 药学部, 云南昆明, 650118; <sup>2</sup>中国药科大学, 江苏南京, 211198)

**摘要:** **目的** 了解抗肿瘤药物所致的药品不良反应(ADR)的发生特点及规律,为临床安全使用抗肿瘤药物提供参考。**方法** 收集我院2021年1月1日至2022年12月31日上报至国家药品不良反应监测系统的857例抗肿瘤药物ADR报告,对ADR报告类型、患者性别和年龄、给药途径、ADR发生时间、药品种类、罹患肿瘤情况、ADR累及系统/器官和临床表现、转归、关联性评价、报告人职业等进行回顾性分析,并分析影响ADR严重程度的因素。**结果** 857例ADR报告中,严重ADR为627例(73.16%),一般ADR为230例(26.84%),未发现新的ADR;肿瘤分期和所用药物类型对ADR严重程度存在显著影响( $P<0.05$ )。ADR报告中男性421例(49.12%),女性436例(50.88%),45~59岁患者占比最高(49.36%)。静脉给药是引发ADR的主要给药途径(96.62%)。ADR多发生于用药后1~7 d(30.69%),且发生时间因药物类型和毒性表现不同而存在差异。细胞毒药物为最易导致ADR的药物类型,其中金属铂类占比最高(38.97%)。肺癌患者ADR发生率最高。ADR累及系统/器官主要为血液系统(63.35%)。95.10%发生ADR的患者经治疗后痊愈或好转。ADR关联性评价主要为很可能(70.36%)。上报ADR的人员主要为医生(73.63%)。**结论** 抗肿瘤药物尤其是细胞毒药物所致ADR较多且严重,临床应加强重点人群、重点药物和严重ADR的监测。建议临床药师在日常工作中重视对患者的用药教育和药学监护,以促进抗肿瘤药物在临床的合理应用。

**关键词:** 抗肿瘤药物;药品不良反应;回顾性分析

**中图分类号:** R979.1;R969.3 **文献标识码:** A

## Analysis of 857 cases of ADR caused by anti-tumor drugs

ZHAO Chen<sup>1</sup>, LI Na<sup>1</sup>, WANG Deju<sup>2</sup>, SHI Xiaolian<sup>1</sup>, YANG Zhumei<sup>1</sup>, KONG Shujia<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Yunnan Cancer Hospital, Kunming, 650118, Yunnan, China; <sup>2</sup>China Pharmaceutical University, Nanjing, 211198, Jiangsu, China)

**Abstract: Objective** To investigate the characteristics and rules of adverse drug reaction (ADR) caused by anti-tumor drugs, and to provide reference for the safe use of anti-tumor drugs in clinical practice. **Methods** The ADR reports of anti-tumor drugs reported to the National Adverse Drug Reaction Monitoring System in our hospital from January 1, 2021 to December 31, 2022 were collected. The types of ADR reports, gender and age of patients, route of administration, occurrence time of ADR, types of drugs, tumor status of patients, ADR-involved system/organ and clinical manifestations, outcome, association evaluation, occupation of reporter were retrospectively analyzed, and the factors affecting the severity of ADR were correlated. **Results** Among the 857 ADR reports, 627 cases (73.16%) were serious ADRs, 230 cases (26.84%) were general ADRs. There were no new ADRs. The tumor stage of the patients and the type of drugs used significantly affected the severity of ADR ( $P<0.05$ ). Among the ADR reports, there were 421 male cases (49.12%) and 436 female cases (50.88%). Patients aged from 45 to 59 accounted for the highest proportion (49.36%). Intravenous administration was the main route of administration that causes ADR (96.62%). ADR mostly occurred at 1 to 7 days after medication (30.69%), and the occurrence time varied depending on the type of drug and its toxic manifestations. Cytotox-

作者简介:赵晨,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学。

\*通信作者:孔树佳,女,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学。

ic drugs were the most likely type of drugs to cause ADR, among which platinum metals accounted for the highest proportion (38.97%). Lung cancer patients made the highest incidence of ADR. The most common system/organ involved in ADR was the hematological system (63.35%). 95.10% of the patients with ADR recovered or were improved after treatment. The ADR correlation evaluation showed 70.36% of cases were very likely correlated with the drug. Doctors (73.63%) were the main group who reported ADRs in the system. **Conclusion** Anti-tumor drugs, particularly cytotoxic agents, are associated with a high incidence and severity of ADRs. Clinical practice should enhance targeted monitoring for high-risk patient groups, critical drugs, and serious ADRs. It is suggested that clinical pharmacists prioritize patient medication education and pharmaceutical care in routine practice to facilitate rational use of antitumor drugs in clinical settings.

**Keywords:** Anti-tumor drugs; Adverse drug reactions; Retrospective analysis

## 0 前言

全国癌症统计数据显示,我国恶性肿瘤的发病率和死亡率呈持续上升趋势,癌症防控形势依然严峻<sup>[1]</sup>。药物治疗是恶性肿瘤内科治疗的重要手段,目前临床常用的抗肿瘤药物包括细胞毒药物、分子靶向药物、内分泌治疗药物和免疫检查点抑制剂等<sup>[2]</sup>。然而,抗肿瘤药物在发挥治疗作用的同时,也可能引起药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)。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<sup>[3]</sup>。恶性肿瘤患者常因营养状况不良、免疫功能低下、需长期或联合用药等因素,发生ADR的风险较高。因此,加强抗肿瘤药物相关ADR的监测、识别与管理,对于保障肿瘤患者的治疗安全、改善患者预后至关重要。为深入分析抗肿瘤药物所致ADR的发生特点与规律,本研究回顾性分析了本院2021—2022年上报的住院患者抗肿瘤药物相关ADR报告数据,以期为临床安全、合理用药提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究回顾性收集了2021年1月1日至2022年12月31日,我院上报至国家药品不良反应监测系统(National Adverse Drug Reaction Monitoring System, NADS)(<https://www.adrs.org.cn>)的抗肿瘤药物相关ADR报告,共计857例。

### 1.2 方法

应用Microsoft Excel软件对数据进行统计描述,对857例ADR报告中的ADR类型、患者性别和年龄、给药途径、ADR发生时间、药品种类、罹患肿瘤情况、ADR累及系统/器官和临床表现、转归、关联性评价、报告人职业等进行回顾性分析。

**1.2.1 纳入与排除标准** 纳入标准:(1)ADR报告信息完整;(2)患者基本信息可在HIS系统中查询;(3)涉及的药品明确为抗肿瘤药物。排除标准:(1)关联性评价结果为“可能无关”“待评价”“无法评价”的报告;(2)非恶性肿瘤患者报告;(3)重复报告。

**1.2.2 资料整理** 抗肿瘤药物是指通过细胞杀伤、免疫调控、内分泌调节等途径,在细胞与分子水平发挥作用,以达到抑制肿瘤生长或消除肿瘤目的的药物,其类别通常包括化学治疗药物(即细胞毒药物)、分子靶向治疗药物、免疫治疗药物(主要为免疫检查点抑制剂)、内分泌治疗药物等<sup>[4]</sup>。

ADR按类型可分为新的ADR、严重ADR和一般ADR。新的ADR是指药品说明书中未载明的不良反应,或说明书中虽有描述,但不良反应发生的性质、程度、后果或频率与药品说明书描述不一致或更为严重的情况。除新的ADR之外,其余ADR可分为严重ADR和一般ADR。严重ADR是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应:(1)导致死亡;(2)危及生命;(3)致癌、致畸、致出生缺陷;(4)导致显著或永久的人体伤残或器官功能损伤;(5)导致住院或使住院时间延长;(6)导致其他重要医学事件,若不进行治疗可能出现上述情况<sup>[3]</sup>。

依据《中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南(2024)》<sup>[5]</sup>,将患者肿瘤分为I、II、III和IV期,分期越高,患者病情越严重。抗肿瘤治疗目的分为解救治疗、辅助治疗和新辅助治疗。其中,解救治疗是指对于血液、淋巴等对化疗药物高度敏感的肿瘤,可通过药物治疗获得根治;对于部分晚期实体肿瘤患者,药物治疗能够改善其生活质量或延长生存期。辅助治疗是指根治性手术后的全身药物治疗,可有效降低患者体内可能存在的肿瘤负荷,提高治愈率。新辅助治疗是指手术前的全身药

物治疗,目的是降低患者肿瘤临床分期,提高手术切除率<sup>[2]</sup>。患者体能状况采用Karnofsky 功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分标准进行评估,分值为0~100分,0分为死亡,100分为正常。

**1.2.3 统计学方法** 采用 Microsoft Excel 2013 进行数据整理,SPSS 23.0 软件进行统计分析。计数资料以频数(%)描述,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以“均数±标准差”( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位数间距)[*M*(*Q1*, *Q3*)]表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验。根据 ADR 严重程度将患者分为严重 ADR 组与一般 ADR 组,对影响 ADR 严重程度的因素行单因素分析(分类变量均采用 $\chi^2$ 检验)。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ADR 类型及单因素分析

857 例 ADR 报告中,未发现新的 ADR,严重 ADR 有 627 例(73.16%),一般 ADR 有 230 例(26.84%)(表 1)。单因素分析显示,肿瘤分期、抗肿瘤药物类型与 ADR 严重程度相关(*P*<0.05)(表 2)。

### 2.2 患者性别与年龄分布

857 例 ADR 报告中,男性 421 例(49.12%),女性 436 例(50.88%),性别分布均衡。年龄分布呈偏态

分布:45~59 岁最多,为 423 例(49.36%);其次为 60~74 岁,有 278 例(32.44%);18~29 岁和≥75 岁占比较低,分别为 22 例(2.57%)和 25 例(2.92%);<18 岁仅 10 例(1.17%)(表 3)。

### 2.3 抗肿瘤药物给药途径

857 例 ADR 报告中,静脉滴注给药 828 例(96.62%),口服给药 27 例(3.15%),肌肉注射给药 2

表 1 ADR 报告类型

Tab. 1 Types of ADR reports

报告类型	例数	占比/%
新的 ADR	0	0.00
严重 ADR	627	73.16
一般 ADR	230	26.84
合计	857	100.00

例(0.23%)。

### 2.4 ADR 发生时间

857 例 ADR 报告中,用药后 1~7 d 和 8~15 d ADR 发生比例较高,分别为 30.69% 和 27.77%。ADR 发生时间见表 4,不同类型抗肿瘤药物所致常见 ADR 发生的中位时间见表 5。

### 2.5 引发 ADR 的抗肿瘤药物类别

在 857 例 ADR 报告中,涉及的抗肿瘤药物有 4 类:分子靶向药物、免疫检查点抑制剂、内分泌治疗药物和细胞毒药物(按药品通用名统计,共 60 种)。

表 2 影响 ADR 严重程度的单因素分析结果

Tab. 2 Univariate analysis results of the factors affecting the severity of ADR

分类	严重 ADR	一般 ADR	$\chi^2/Z$	<i>P</i>		
人口特征	年龄/岁	56 (48, 64)	56 (49, 63)	-0.442	0.659	
	性别[n(%)]	男	301(35.12)	120(14.00)	1 126	0.289
		女	326(38.04)	110(12.84)		
	体表面积/m <sup>2</sup>	1.69 (1.56, 1.72)	1.71 (1.58, 1.76)	-1.515	0.130	
	KPS 评分/分	90 (80, 90)	90 (80, 100)	-0.85	0.395	
肿瘤分期[n(%)]	I 期	10(1.17)	17(1.98)	18.942	0.007	
	II 期	68(7.93)	25(2.92)			
	III 期	153(17.85)	57(6.65)			
	IV 期	396(46.21)	131(15.29)			
抗肿瘤药物类型*[n(%)]	细胞毒药物	606(70.79)	190(22.20)	49.461	0.002	
	分子靶向药物	15(1.75)	33(3.86)			
	免疫检查点抑制剂	6(0.70)	6(0.70)			
用药目的[n(%)]	新辅助治疗	21(2.45)	5(0.58)	17.974	0.064	
	辅助治疗	91(10.62)	62(7.23)			
	解救治疗	515(60.09)	163(19.02)			

注:\*内分泌药物引起的 ADR 报告只有 1 例,为一般 ADR,所以未纳入统计。

Note:\* Only one ADR report associated with endocrine therapy was documented, which was non-serious; consequently, it was excluded from the analysis.

表3 857例ADR报告中患者性别与年龄分布

Tab. 3 Distribution of patients' age and gender in the 857 cases of ADR report

年龄	总例数(%)	男性(占比/%)	女性(占比/%)
<18岁	10(1.17)	3(30.00)	7(70.00)
18~29岁	22(2.57)	10(45.45)	12(54.55)
30~44岁	99(11.55)	34(34.34)	65(65.66)
45~59岁	423(49.36)	201(47.52)	222(52.48)
60~74岁	278(32.44)	159(57.19)	119(42.81)
≥75岁	25(2.92)	14(56.00)	11(44.00)
合计	857(100.00)	421(49.12)	436(50.88)

表4 ADR发生时间

Tab. 4 Occurrence time of ADR

ADR发生时间	例数	百分比/%
24 h以内	192	22.40
1~7 d	263	30.69
8~15 d	238	27.77
16~30 d	149	17.39
30 d以上	15	1.75
合计	857	100.00

表6 引发ADR的抗肿瘤药物类别及其代表药物

Tab. 6 Categories of the ADR-causing anti-tumor drugs and their representatives

抗肿瘤药物种类	例次(%)	品种数	代表药物(例次)
分子靶向类	62(4.50)	23	贝伐珠单抗(13)、利妥昔单抗(13)、西妥昔单抗(6)、尼妥珠单抗(4)、曲妥珠单抗(3)、尼拉帕利(3)
免疫检查点抑制剂	12(0.87)	6	替雷利珠单抗(4)、信迪利单抗(2)、卡瑞利珠单抗(3)、阿替利珠单抗(1)、帕博利珠单抗(1)、特瑞普利单抗(1)
内分泌治疗药物	1(0.07)	1	氟维司群(1)
金属铂类	537(38.97)	5	奈达铂(185)、顺铂(184)、卡铂(78)、奥沙利铂(77)、洛铂(13)
抗代谢类	165(11.97)	8	吉西他滨(59)、培美曲塞(38)、氟尿嘧啶(36)、卡培他滨(14)、替吉奥(12)
抗肿瘤抗生素	82(5.95)	4	表柔比星(49)、吡柔比星(24)、多柔比星(7)、博来霉素(2)
烷化剂	112(8.13)	3	环磷酰胺(89)、异环磷酰胺(20)、达卡巴嗪(3)
植物来源及衍生物类	399(28.96)	8	紫杉醇(包括紫杉醇、紫杉醇脂质体和紫杉醇白蛋白结合型, 181)、依托泊苷(82)、多西他赛(51)、伊立替康(46)、长春新碱(20)
其他细胞毒药物	8(0.58)	2	培门冬酶(3)、艾立布林(5)
合计	1 378*(100.00)	60	

注:\*1例ADR报告可涉及多个药物,故总例次>857。

Note: \* Since a single ADR report may list multiple suspected drugs, the total count of drug-event pairs exceeds 857.

## 2.6 患者原发肿瘤分布

857例ADR报告中,患者原发恶性肿瘤分布前3位依次为肺癌(265例)、乳腺癌(99例)和子宫颈癌

表5 抗肿瘤药物所致常见ADR发生的中位时间

Tab. 5 The median time of common ADR caused by anti-tumor drugs

常见ADR	细胞毒药物/d	分子靶向药物/d	免疫检查点抑制剂/d
WBC/NE降低	8	/	/
PLT降低	10	201	/
皮肤毒性	1.3	6.5	135
肝毒性	2.5	37	21
肺毒性	/	/	62
恶心、呕吐	1	/	/
腹泻	/	2	/
发热	7	/	1.7
过敏	0.03	/	/

注:/指未发生此类ADR;WBC指白细胞,NE指中性粒细胞,PLT指血小板。

Note: The symbol / indicates no such ADR occurred; WBC refers to white blood cells, NE to neutrophils, and PLT to platelets.

其中,细胞毒药物所致ADR的报告例数最多。报告例次排名前5位的抗肿瘤药物依次为奈达铂(185例次)、顺铂(184例次)、紫杉醇(181例次)、环磷酰胺(89例次)和依托泊苷(82例次)。各类抗肿瘤药物的具体分布及主要药物详见表6。

(97例)。其中,肺癌在男性患者中最常见,乳腺癌在女性患者中最常见。患者恶性肿瘤分期以Ⅲ期(210例)和Ⅳ期(527例)为主(表7)。

表7 患者原发肿瘤分布情况

Tab. 7 Distribution of primary tumor types

肿瘤类型	例数	男/女	肿瘤分期情况			
			I 期	II 期	III 期	IV 期
肺癌	265	191/74	16	13	51	185
乳腺癌	99	0/99	4	33	15	47
子宫颈癌	97	0/97	6	11	51	29
结肠直肠癌	96	50/46	0	8	21	67
鼻咽癌	55	31/24	0	4	23	28
淋巴瘤	45	25/20	0	12	7	26
食管癌	37	35/2	0	2	16	19
卵巢癌	35	0/35	0	1	12	22
胃癌	19	11/8	0	2	5	12
肝癌	9	6/3	0	0	1	8
其他	100	72/28	1	7	8	84
合计	857	421/436	27	93	210	527

表8 ADR 累及系统/器官及主要临床表现

Tab. 8 Systems/organs involved in ADR and main clinical manifestations

ADR 累及系统/器官	例次	百分比/%	主要临床表现(例次)
血液系统	579	63.35	白细胞减少(394)、中性粒细胞减少(156)、血小板减少(147)
皮肤及附件	96	10.50	瘙痒(50)、皮疹(48)、出汗增加(10)、皮肤泛红(8)、手足综合征(4)
胃肠道系统	57	6.24	呕吐(53)、恶心(22)、腹泻(6)、腹痛(4)
肝胆系统	22	2.41	肝酶升高(22)、总胆汁酸升高(4)、免疫性肝炎(2)
呼吸系统	31	3.39	呼吸困难(29)、胸闷(18)、呼吸急促(12)、血氧饱和度降低(9)、咳嗽(5)
神经系统	13	1.42	头晕(8)、头痛(2)、电击感(2)、胆碱能综合征(2)、意识障碍(1)
肌肉骨骼系统	12	1.31	关节痛(8)、骨痛(6)、下肢痛(1)
心血管系统	28	3.06	心率加快(14)、心悸(6)、高血压(6)、低血压(4)、心律失常(4)
泌尿系统	3	0.33	出血性膀胱炎(2)、血尿(1)、尿痛(1)
视觉损害	2	0.22	结膜充血(1)、畏光(1)
全身性症状	71	7.77	过敏反应(57)、发热(53)、寒战(28)、过敏性休克(8)、畏寒(8)、乏力(5)
合计	914*	100.00	

注:\*由于1例ADR报告可涉及多个系统/器官的临床表现,故总例次>857。

Note: As a single ADR report may encompass clinical manifestations across multiple organ systems, the total number of instances exceeds 857.

表9 患者ADR 转归情况

Tab. 9 The ADR outcome of patients

转归	例数	百分比/%
痊愈	91	10.62
好转	724	84.48
未好转	15	1.75
有后遗症	2	0.23
死亡	0	0.00
不详	25	2.92
合计	857	100.00

## 2.10 ADR 报告人职业分布

857 例 ADR 报告中,药师上报 219 例(25.55%),

## 2.7 ADR 累及系统/器官及临床表现

ADR 累及系统/器官主要为血液系统(63.35%)、皮肤及附件(10.50%)和全身性症状(7.77%),主要表现为骨髓抑制、皮疹、瘙痒、过敏反应和发热(表8)。

## 2.8 患者转归情况

857 例 ADR 报告中,91 例(10.62%)患者经治疗后痊愈,724 例(84.48%)患者经治疗后好转,无死亡病例(表9)。

## 2.9 ADR 关联性评价

857 例 ADR 报告中,关联性评价结果为肯定 51 例(5.95%),很可能 603 例(70.36%),可能 203 例(23.69%)。

医生上报 631 例(73.63%),护士上报 7 例(0.82%)。

## 3 讨论

### 3.1 ADR 与性别、年龄分布

本研究中,857 例 ADR 报告的男女比例为 1:1.04,女性比例略高,但无显著性别差异。年龄分布显示,ADR 可发生于各年龄段患者,但 45~74 岁中老年患者的 ADR 报告例数最多,这与恶性肿瘤的高发年龄段相符<sup>[1]</sup>。中老年患者因组织器官代谢能力衰退、机体耐受性下降、药物敏感性增加<sup>[6]</sup>,常伴有其他基础疾病,易导致药物蓄积<sup>[7]</sup>,加之存在用药知识缺乏及依从性差的问题<sup>[7]</sup>,均会显著增加其 ADR 发生风险。鉴于恶性肿瘤治疗具有长期、持续的特

点,临床用药需充分考量患者年龄及其对药物不良反应的耐受能力,据此制订个体化给药方案。此外,临床药师应加强患者用药教育,建立用药信息档案,强化与患者的沟通及动态随访,及时处理用药相关问题,以提升患者用药安全性。

### 3.2 ADR 与给药途径、发生时间

本研究中,96.62%的 ADR 报告涉及静脉滴注给药。这可能与本院上报的 ADR 主要来源于住院患者,且住院患者抗肿瘤治疗以静脉给药为主有关。静脉给药方式下,药物无吸收过程、无首关消除,可直接进入体循环并迅速分布至全身<sup>[8]</sup>。鉴于抗肿瘤药物本身毒性较大,尤其细胞毒药物对正常组织细胞亦有杀伤作用,故静脉给药更易导致 ADR 发生。此外,输注浓度、滴速、注射剂微粒、赋形剂及药物配制过程等因素也会成为 ADR 的重要诱发原因<sup>[9]</sup>。因此,建议加强对护理人员在药物配置规程、药品贮存要求及输注注意事项等方面的培训,以降低相关风险。随着口服抗肿瘤小分子靶向药物的日益增多,门诊肿瘤患者的比例显著增加,但此类患者因无须住院,其用药后的 ADR 易被忽视和漏报。因此,临床药师与医生应加强对门诊患者的 ADR 宣教,鼓励患者及时向医生或药师报告 ADR,或通过药品不良反应个人自报平台进行上报。

本研究发现,抗肿瘤药物所致 ADR 多发生于用药后 1~15 天。该时间分布主要与上报 ADR 中细胞毒药物所致骨髓抑制占比高相关,具体表现为白细胞/中性粒细胞减少和血小板减少,这是因为细胞毒药物会抑制骨髓造血功能,导致中性粒细胞和血小板生成不足,进而引发外周血细胞计数下降。本研究中细胞毒药物所致中性粒细胞减少(用药后第 8 天)和血小板减少(用药后第 10 天)的中位发生时间,与相关文献报道的细胞毒药物给药后患者中性粒细胞计数通常在 7~14 天降至低谷、血小板计数多在用药后第 5 天开始下降并于第 14 天左右达最低值的结果总体相符<sup>[10-11]</sup>。皮肤毒性是靶向抗肿瘤药物最常见的不良反应,腹泻是其最常见的消化道毒性反应<sup>[12]</sup>。本研究中,分子靶向药物所致皮肤毒性和腹泻的中位发生时间分别为用药后第 6.5 天和第 2 天,为临床监测提供了参考依据。免疫检查点抑制剂相关 ADR 可累及多个器官系统且发生时间各异。由于免疫记忆效应,即使 ADR 症状短期缓解,仍可能出现迟发性毒性(如免疫治疗停止 3 个月或持续治疗>1 年时发生)<sup>[13]</sup>。因此需在免疫检查点

抑制剂治疗启动后进行全程 ADR 监测,治疗结束后也应继续随访观察。

### 3.3 ADR 与抗肿瘤药物类别

本研究中,引发 ADR 的抗肿瘤药物包含细胞毒药物、分子靶向药物、免疫检查点抑制剂及内分泌治疗药物。尽管新型抗肿瘤药物在肿瘤治疗中的重要性不断提升且应用愈发广泛,但本研究结果显示,医务人员上报的 ADR 仍以细胞毒药物为主。新型抗肿瘤药物 ADR 上报比例偏低的原因可能涉及三方面:(1)作用机制与毒性谱差异。分子靶向药物主要对具有特定靶点的肿瘤细胞实施特异性杀伤,免疫检查点抑制剂通过动员机体免疫细胞间接杀伤肿瘤细胞<sup>[14-15]</sup>,内分泌治疗药物则通过调节激素水平抑制肿瘤生长<sup>[2]</sup>,而细胞毒药物依靠非选择性杀伤增殖细胞(包括正常细胞)发挥抗肿瘤作用,其治疗窗较窄且治疗剂量常接近耐受剂量,故而更易诱发 ADR,尤其是严重 ADR。(2)不良反应特点与识别难度。以免疫检查点抑制剂所致免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)为例,其毒性谱广泛、发生时间差异较大(数周至数月不等),且部分症状(如乏力、腹泻、皮疹)可能与原发疾病或其他治疗产生混淆,明确诊断 irAEs 往往需要结合复杂评估甚至组织活检,这在一定程度上增加了其识别与上报的难度。(3)患者管理模式与监测挑战。分子靶向药物和内分泌治疗药物(尤其是口服制剂)多在门诊开具,患者用药后发生的 ADR 常出现于院外,相关监测主要依赖门诊医生,然而门诊工作负荷较重、患者随访体系尚未完善,导致此类院外 ADR 信息难以有效收集与上报。

本研究中,ADR 报告例次排名前 5 位的抗肿瘤药物依次为奈达铂、顺铂、紫杉醇、环磷酰胺和依托泊苷。流行病学数据显示,我国男性恶性肿瘤发病率首位为肺癌,女性则为乳腺癌<sup>[1]</sup>。本研究观察到的患者原发肿瘤分布情况与此一致,即男性以肺癌居多,女性以乳腺癌居多。奈达铂、顺铂、依托泊苷及紫杉醇是原发性肺癌的一线治疗药物<sup>[16]</sup>,而紫杉醇与环磷酰胺则是原发性乳腺癌的常用药物<sup>[17]</sup>。因此,上述药物 ADR 报告例次最多的现象,与我国高发癌种的临床用药现状高度契合。

### 3.4 ADR 累及系统/器官及临床表现

在 857 例 ADR 报告中,累及系统/器官以血液系统最多,其次为皮肤及其附件、全身性症状。研究表明,血液系统毒性是抗肿瘤药物常见且严重的

ADR<sup>[10]</sup>。其中,严重的中性粒细胞减少和中性粒细胞减少性发热(febrile neutropenia, FN)是细胞毒药物的主要剂量限制性毒性<sup>[18]</sup>。此类 ADR 不仅与患者高死亡率和高治疗成本相关,还可能因降低治疗强度和连续性而间接增加肿瘤复发风险,严重影响患者预后<sup>[19]</sup>。本研究中,血液系统 ADR 主要表现为Ⅲ/Ⅳ度骨髓抑制,具体为白细胞/中性粒细胞减少或血小板减少。因此,必须高度重视抗肿瘤治疗全过程的血液学监测和毒性管理:对于高危患者,应预防性使用粒细胞集落刺激因子和/或血小板生成素受体激动剂<sup>[10-11]</sup>,并指导患者在治疗间歇期定期监测血常规;对于粒细胞缺乏伴发热者,应严格参照相关指南及时防治感染,合理使用抗菌药物。

### 3.5 发挥临床药师的作用

在本研究中,ADR 上报主体以医生(73.63%)为主,其次为药师(25.55%)。因此,在临床实践中,应进一步鼓励药师积极参与 ADR 监测与上报工作。针对本研究发现的靶向药物、免疫检查点抑制剂等新型抗肿瘤药物 ADR 收集困难的问题,建议临床药师在药学门诊或医药联合门诊工作时,加强对肿瘤患者用药后反应的主动询问与评估,系统收集门诊患者的 ADR 信息;同时通过每日药学查房,主动询问住院患者用药后感受,指导患者掌握抗肿瘤药物相关 ADR 的发现与辨别方法,并鼓励患者主动反馈用药反应。尤其对于外科收治的接受新辅助或辅助治疗的患者,外科临床药师应发挥更积极的作用。鉴于外科医生通常更专注于手术相关管理,药师需重点关注该部分患者的用药安全与 ADR 监测,协助开展抗肿瘤药物的全程化管理,进而提升 ADR 报告的完整性与质量。

在实际工作中,临床药师可持续收集并更新抗肿瘤药物安全信息(包括药物警戒数据),通过编写药讯、举办科室讲座及组织院内培训等途径,向医务人员传递最新 ADR 知识,指导其进行 ADR 的识别、防治与规范上报工作。临床药师还可从药物溶媒选择、输注浓度/滴速控制、给药顺序优化、不良反应谱分析及药物经济学评估等维度出发,结合患者个体情况(如肝肾功能、合并症、既往 ADR 史等),协助医生制订个体化抗肿瘤方案,并严格监督且指导特殊药物(如培美曲塞、紫杉醇等需皮质类固醇预处理的药物)预处理方案的执行。此外,针对患者,临床药师应做好用药教育,明确告知患者用药后注意事项、常见 ADR 的预防策略、轻度 ADR 的自我管

理方法、严重 ADR 的识别要点及紧急就医流程等,进而提高患者用药依从性,保障抗肿瘤治疗的安全性与持续性。

### 3.6 本研究的不足

本研究存在一定局限性:首先,本研究为单中心研究,仅纳入本院(肿瘤专科医院)的 ADR 数据,患者群体相对单一,缺乏与综合医院抗肿瘤药物 ADR 的对比信息;其次,本研究收集的 ADR 报告以细胞毒药物为主,其他类别抗肿瘤药物(尤其是新型药物)的 ADR 数据相对较少,可能存在报告偏倚。基于此,未来研究拟联合省内多家三级甲等综合医院,扩大样本来源,系统收集住院及门诊患者的抗肿瘤药物相关 ADR 数据,同时特别关注不同类别抗肿瘤药物(尤其是上市时间较短的新型药物)的 ADR 特征,并分别分析其影响因素,旨在为优化不同类别抗肿瘤药物的安全用药策略提供循证依据。

### 参考文献

- [1] 郑荣寿,张思维,孙可欣,等. 2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(3): 212-220. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220922-00647.
- [2] 李国辉. 抗肿瘤药物处方审核指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [3] 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第 81 号)[EB/OL]. (2011-05-04). <https://www.nhc.gov.cn/zwgk/wlwl/201105/b442a66fc52b4793a57160002ac2a1a9.shtml>.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于印发抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)的通知[EB/OL]. (2020-12-22). <https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100175/202012/c38666bc62b94a25a77c3df69e06db77.shtml>.
- [5] 徐瑞华,李进,马军,等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
- [6] 范晓,尚涛,柳文. 抗肿瘤药物不良反应调查及临床合理用药评价[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2022, 28(10): 1392-1395. DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2022.10.009.
- [7] ZAZZARA M B, PALMER K, VETRANO D L, et al. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature [J]. Eur Geriatr Med, 2021, 12(3): 463-473. DOI: 10.1007/s41999-021-00481-9.
- [8] 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.
- [9] 吴迪,王真. 某院 2013-2015 年 813 例 ADR 报告分析[J]. 中国药房, 2017, 28(17): 2359-2362. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.15.
- [10] 秦叔逵,马军. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南(2021)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(7): 638-648.
- [11] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤治疗所致血小板减少症诊疗指南 2022[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [12] 辛宇,王常松. 肿瘤靶向治疗相关的毒性反应[J]. 临床内

- 科杂志, 2022, 39(2): 73–76. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.001.
- [13] 关雅萍, 王俊. 肿瘤免疫治疗毒性管理难点[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(6): 490–494. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.083.
- [14] SMITH C E P, PRASAD V. Targeted cancer therapies [J]. *Am Fam Physician*, 2021, 103(3): 155–163.
- [15] SULLIVAN R J, WEBER J S. Immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: mechanisms and mitigation strategies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(7): 495–508. DOI: 10.1038/s41573-021-00259-5.
- [16] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [17] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954–1040. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.10.013.
- [18] DENDULURI N, PATT D A, WANG Y, et al. Dose delays, dose reductions, and relative dose intensity in patients with cancer who received adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in community oncology practices [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(11): 1383–1393. DOI: 10.6004/jnccn.2015.0166.
- [19] KUDERER N M, DESAI A, LUSTBERG M B, et al. Mitigating acute chemotherapy-associated adverse events in patients with cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(11): 681–697. DOI: 10.1038/s41571-022-00685-3.

校稿: 王娟 刘颖

**本文引用格式:** 赵晨, 李娜, 王德菊, 等. 857例抗肿瘤药物所致不良反应分析[J]. 肿瘤药学, 2025, 15(4): 551–558. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.16.

**Cite this article as:** ZHAO Chen, LI Na, WANG Deju, et al. Analysis of 857 cases of ADR caused by anti-tumor drugs[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(4): 551–558. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.16.