

# 重庆市818例抗肿瘤药不良反应报告分析<sup>△</sup>

李蓉<sup>1\*</sup>,董志<sup>1#</sup>,路晓钦<sup>2</sup>,朱舒兵<sup>3</sup>(1.重庆医科大学药学院,重庆 400016;2.重庆市第九人民医院,重庆 400700;3.重庆市药品不良反应监测中心,重庆 400014)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)34-3225-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.34.20

**摘要** 目的:探讨抗肿瘤药致药品不良反应(ADR)发生的特点和规律,为加强药品安全监测、指导临床合理用药提供参考和依据。方法:采用回顾性研究方法,将2008—2012年重庆市ADR监测中心收集的抗肿瘤药致ADR报告818例,按患者性别、年龄、给药途径、药品种类、ADR累及器官或系统及临床表现、ADR类型等进行统计、分析。结果:818例ADR报告中,以60岁以上的老年患者ADR发生率较高(29.83%);以静脉给药引发的ADR最多(77.26%);ADR发生率较高的抗肿瘤药主要集中在金属铂类(21.94%)、植物来源类(20.94%)及其他辅助类(28.36%);抗肿瘤药ADR主要临床表现为消化系统症状、皮肤及其附件损害和全身症状;严重的ADR(包括新的严重的)有51例(6.23%);三级医院为上报主体,上报323例(40.53%)。结论:临床应重视抗肿瘤药ADR监测工作,做好相应的预防和处理,以减少ADR的发生,保证用药安全、有效。

**关键词** 抗肿瘤药;药品不良反应;分析;合理用药

## Analysis of 818 Cases of ADR Induced by Antineoplastics Drugs in Chongqing

LI Rong<sup>1</sup>, DONG Zhi<sup>1</sup>, LU Xiao-qin<sup>2</sup>, ZHU Shu-bing<sup>3</sup>(1. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China; 3. Chongqing Center for ADR Monitoring, Chongqing 400014, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regularity of ADR induced by antineoplastic drugs, and to provide reference for drug safety monitoring and rational use of drugs in the clinic. METHODS: By retrospective study, 818 cases of ADR induced by antineoplastic drugs collected by Chongqing ADR Monitoring Center from 2008 to 2012 were analyzed statistically in terms of gender, age, route of administration, types of drugs, organs or system involved in ADR, clinical manifestation and types of ADR, etc. RESULTS: Among 818 ADR reports, the incidence of ADR was highest in the elderly patients aged 60 year-old above (29.83%). The majority of ADRs were caused by intravenous injection (77.26%). In addition, the ADRs were mostly caused by platinum drugs (21.94%), plant-derived drugs (20.94%) and other adjuvant drugs (28.36%). The major clinical manifestations were digestive system symptoms, lesion of skin and its appendants and general symptoms. There were 51 cases of severe ADRs (including new and severe ADRs), accounting for 6.23%; the third-grade medical institutions were the main reporters, which reported 323 cases (40.53%). CONCLUSIONS: Great importance should be attached to antineoplastic drugs-inducing ADRs monitoring, prevention and treatments for ADR in order to decrease the ADRs and ensure the safety and effectiveness of drug use.

**KEY WORDS** Antineoplastic drugs; ADR; Analysis; Rational use of drugs

抗肿瘤药在抑制或杀伤肿瘤细胞的同时,对正常的组织、器官不可避免地产生损害或毒性作用,加之肿瘤患者免疫力差、机体耐受性低,导致其发生不良反应(ADR)的频率较高。因此,抗肿瘤药的安全、合理使用已成为医护人员和临床药师特别关注的问题。本文回顾性分析2008—2012年重庆市ADR监测中心收集的抗肿瘤药所引起的ADR病例,旨在探讨抗肿瘤药致ADR发生的一般规律,为加强药品安全监测、指导临床合理用药提供参考和依据。

## 1 资料与方法

检索重庆市2008—2012年上报的ADR病例报告65 915

△基金项目:重庆市北碚区科技计划项目(No.2012-26)

\*硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:023-68861781。

E-mail: lirongzf@126.com

#通信作者:教授。研究方向:神经药理学。电话:023-68486678。

E-mail: zhidong073@hotmail.com

例,其中抗肿瘤药所致的ADR报告818例,占1.24%。利用Excel软件和手工筛选方法,分别对818例抗肿瘤药引发的ADR患者的性别、年龄、给药途径、药品种类、ADR累及器官或系统及临床表现、ADR类型等进行分类、统计、分析。

## 2 结果

### 2.1 患者性别与年龄分布

818例ADR报告中,男性408例(49.88%),女性409例(50.00%),年龄、性别不详的1例;从年龄结构来看,年龄最小者4个月,最大者91岁,以50岁以上的中老年患者居多(56.97%)。发生ADR患者的年龄与性别分布见表1(其中,\*示1例性别与年龄不详)。

### 2.2 引发ADR的给药途径分布

给药途径影响着药物的疗效和ADR发生的几率。818例ADR报告中,静脉给药引发的ADR最多,有632例(77.26%);其次是肌肉注射给药,有95例(11.61%)。引发ADR的给药途径分布见表2。

表1 发生ADR患者的年龄与性别分布

**Tab 1 Distribution of patient's gender and age in ADR cases**

年龄,岁	男性	女性	合计,例	构成比,%
≤10	27	20	47	5.75
11~20	16	5	21	2.57
21~30	18	33	51	6.23
31~40	29	53	82	10.02
41~50	48	102	150	18.34
51~60	126	96	222	27.14
>60	144	100	244	29.83
不详			1	0.12
合计,例	408	409	818*	
构成比,%	49.88	50.00		100

表2 引发ADR的给药途径分布

**Tab 2 Distribution of routes of administration in ADR cases**

给药途径	例数	构成比,%
静脉给药	632	77.26
肌肉注射	95	11.61
口服	54	6.60
其他	37	4.52
合计	818	100

2.3 引发ADR的药品种类分布

818例ADR报告共涉及7大类74种抗肿瘤药,其中以其他辅助类药引发的ADR最多,涉及18个品种共283例(28.36%);其次是金属铂类药5个品种共219例(21.94%)和植物来源类药20个品种共209例(20.94%)。引发ADR的抗肿瘤药种类及构成比见表3。

表3 引发ADR的抗肿瘤药种类及构成比

**Tab 3 Categories and constituent ratio of ADR-inducing antineoplastic drugs**

抗肿瘤药种类	品种数	例数	构成比,%	代表药物
植物来源类	20	209	20.94	紫杉醇、多西他赛、长春瑞滨
金属铂类	5	219	21.94	顺铂、奥沙利铂、奈达铂
抗代谢类	10	177	17.74	甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、吉西他滨
抗肿瘤抗生素类	8	44	4.41	多柔比星、表柔比星
激素类	10	47	4.71	他莫昔芬、甲羟孕酮、博来霉素
烷化剂类	3	19	1.90	环磷酰胺、氮芥
其他辅助类	18	283	28.36	干扰素、鸦胆子、曲妥珠单抗
合计	74	998	100	

2.4 ADR累及器官或系统及临床表现

818例ADR累及器官或系统主要以消化系统症状为最多,占33.64%;其次为皮肤及其附件损害和全身症状,分别占19.69%和18.64%。ADR累及器官或系统及临床表现见表4。

2.5 严重的ADR及临床表现

ADR的分类分级参照《ADR报告和监测的工作手册》。818例ADR报告中,一般的ADR(包括新的一般的)有767例(93.77%),严重的ADR(包括新的严重的)有51例(6.23%)。新的严重ADR主要是由干扰素、紫杉醇、鸦胆子油乳及阿糖胞苷引起,且均为静脉给药。严重的ADR及临床表现见表5。

2.6 ADR的转归

患者发生ADR经治疗后好转的有545例(66.63%),痊愈的261例(31.91%),未好转的9例(1.10%),留有后遗症2例,死亡1例。

2.7 ADR上报医院级别

按照重庆市卫生局公布的医院分级参考名单进行分类。818例ADR报告中,医疗机构是上报的主体,上报率高达

表4 ADR累及器官或系统及临床表现

**Tab 4 Organs or systems involved in ADR and its clinical manifestations**

累及器官或系统	例数	构成比,%	主要临床表现
消化系统	480	33.64	恶心、呕吐、纳差、腹泻、呃逆、便秘
皮肤及其附件	281	19.69	皮疹、瘙痒、潮红、静脉炎、紫绀、口腔溃疡、皮肤红肿、面部水肿、脱发、苍白
全身症状	266	18.64	过敏性休克、发热、寒战、麻木、抽搐、乏力
循环系统	81	5.68	胸闷、心悸、心肌炎、心动过速
神经系统	86	6.03	眩晕、视觉异常、意识障碍、失眠、焦虑、味觉异常、耳鸣、大小便失禁
血液系统	91	6.38	骨髓抑制、白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少、全血细胞减少
呼吸系统	72	5.05	呼吸困难、气促、咳嗽、喉水肿、哮喘
骨骼肌肉系统	58	4.06	腹痛、四肢痛、肌痛、关节痛、牙龈肿痛、关节痛
泌尿系统	10	0.70	血尿、少尿
内分泌系统	2	0.14	子宫出血、血糖升高
合计	1 427	100	

表5 严重的ADR及临床表现

**Tab 5 Serious ADR and its clinical manifestations**

药品名称	ADR类型	例数	临床表现
干扰素	新的严重的	2	视觉异常、关节炎、心肌炎
紫杉醇	新的严重的	1	晕厥
鸦胆子油乳	新的严重的	1	畏寒、寒战
阿糖胞苷	新的严重的	1	皮炎
吉西他滨	严重的	6	骨髓抑制、血尿、皮疹
多西他赛	严重的	5	过敏性休克、白细胞减少、粒细胞减少
甲氨蝶呤	严重的	3	骨髓抑制、呼吸困难、全身麻木
顺铂	严重的	3	过敏性休克、白细胞减少
奥沙利铂	严重的	3	过敏性休克、骨髓抑制、神经炎
干扰素	严重的	3	高热、寒战、抽搐、乏力、头痛、关节痛
紫杉醇	严重的	3	过敏性休克、白细胞减少、静脉炎、胃肠道反应
柔红霉素	严重的	2	骨髓抑制、白细胞减少、高热
阿糖胞苷	严重的	2	心悸、高热、呕吐
替尼泊苷	严重的	2	过敏性休克、死亡
其他	严重的	14	过敏性休克、骨髓抑制、少尿
合计		51	

97.43%;其中以三级医院上报最多,有323例(40.53%)。ADR上报医院级别见表6。

表6 ADR上报医院级别

**Tab 6 Grades of the hospitals which report ADR**

医院级别	例数	构成比,%
三级医院	323	40.53
二级医院	243	30.49
二级以下医院	231	28.98
合计	797	100

3 讨论

3.1 人群特点

由表1可知,ADR发生多集中在50岁以上的中老年人群,其中60岁以上的老年人构成比最高。主要原因是老年人组织器官的老化和生理机能的减退,其药物的吸收、分布、代谢和排泄发生改变,易导致药品在体内蓄积;加之老年患者免疫力低、患有多种疾病、用药品种多、个体差异较大,从而增加了ADR的发生率<sup>[1]</sup>。伴随我国人口的老齡化趋势,对老年患者ADR的监测工作将成为ADR研究的重点领域<sup>[2]</sup>。因此,老年

患者用药需谨慎,临床选用药物时应综合考虑各种因素,尽量做到个体化给药,减少ADR的发生。

从性别分布看,发生ADR的男女患者比例基本一致,这与有关文献报道的肿瘤男性患者高于女性的一般规律不符<sup>[3]</sup>,考虑可能与肿瘤疾病发病地域分布规律及报告病例数有关。

### 3.2 用药情况

由表2可知,静脉给药引发的ADR发生率高达77.26%,与其他文献报道<sup>[4]</sup>一致。分析原因,该途径药物直接进入体循环,起效快、生物利用度高,被广泛应用于临床,尤其是对于免疫力低下的肿瘤患者,静脉给药已经成为其常用给药途径;同时药物本身的pH值、微粒、内毒素、渗透压及输液操作过程等都有可能诱发ADR;加之静脉给药通常在院内进行,医护人员对ADR的监测较严密,而口服给药大多在院外,无法对ADR进行监控,患者对ADR认识薄弱,报告例数和实际例数可能存在偏差<sup>[5]</sup>。因此,监测静脉给药的同时应该加强门诊口服给药的随访工作,并积极宣传ADR的相关知识。此外,在临床用药中,应根据患者的病情选择不同的给药途径,遵循“可口服勿注射”的原则;若确实需静脉给药则需掌握药物浓度,正确配置,并控制输液滴注速度,避免ADR的发生。

818例ADR报告涉及的抗肿瘤药以植物来源类、金属铂类药物及其他辅助类药物导致的ADR发生频率较高。分析原因可能为:植物来源的抗肿瘤药备受医师和患者的青睐<sup>[6]</sup>,但其所含有效成分复杂、质量标准低、可控性差,不溶性微粒易导致静脉炎及过敏反应;其次,金属铂类抗肿瘤药具有高抗癌活性、低毒副作用和抗癌谱广的特点,化疗方案约有70%~80%以铂类为主或与铂类药物配伍,但其口服活性低,治疗时需要静脉给药,导致消化系统出现恶心、呕吐、纳差等ADR<sup>[7]</sup>;同时,肿瘤患者化疗后血象低、免疫功能差,容易营养不良,故其他辅助类药物使用频率增加,ADR也相应增加。可见,临床应引起重视,重点监控这几类药物,进一步加强合理用药。

### 3.3 临床表现

分析发现,ADR引起的消化系统损伤最为常见,其主要临床表现为恶心、呕吐、腹泻等早期毒性反应;其次为皮肤及其附件损害,表现为皮疹、瘙痒等;位居第3位的全身症状以过敏性休克最为常见。其可能因素为:临床表现易于发现和诊断,患者能够直接感觉到,而且不易与其他疾病相混淆;多数抗肿瘤药易造成胃肠道黏膜损伤,从而引起消化道反应,以铂类药物为代表;加之其他器官或系统造成的损害可能较为隐匿,医患双方都不易察觉与判断,只有在表现显著时才能引起注意,但是往往造成的危害都很严重<sup>[8]</sup>。死亡病例中患者在输入替尼泊苷5 min即发生过过敏性休克。过敏性休克一般表现为血压下降、呼吸困难、昏迷,大都突然发作且很剧烈,若不及时处理,常可危及生命,但在临床上医护人员一般容易忽视对患者血压的监护。因此,对患者出现的生理异常指标及实验室指标应引起临床重视,加强对不易觉察到的反应如隐蔽的、潜在的、慢性的ADR监测工作,尽早发现ADR,防止药源性疾病的发生。

### 3.4 级别与转归

新的和严重的ADR是监测工作的重点,发现有价值的ADR信号,避免严重的ADR重复发生,对改进药物的疗效、降低医疗费用、促进安全合理用药具有重要意义<sup>[7]</sup>。本研究显示

新的一般的和严重的ADR(包括新的严重的)报告162例,占19.80%,高于2011年我国报告的17.1%的平均水平<sup>[9]</sup>,但达不到世界卫生组织(WHO)规定的该类报告应达30%的标准,导致警戒效能不强,难以满足利用监测体系发现信号进而开展药品风险管理的要求。这可能由于一般较严重的ADR的判定相对较复杂,常与病情相混杂,有些医务人员无法辨别ADR与医疗差错的关系而报轻避重<sup>[4]</sup>。51例严重的ADR经过及时、得当的处理和抢救,大部分患者最终得以好转,但仍然有1例死亡,2例留有后遗症。为把ADR引发的损害降至最低,这就要求医护人员要加强对新的、严重的ADR监测,尽量避免重复的ADR发生。

### 3.5 上报单位

有数据显示,我国约有92.5%的ADR报告来自医疗机构<sup>[10]</sup>,可见医疗机构作为药品使用环节的主要构成已成为药品安全事件防范、发现与处置的关键控制点,其数据源的质量直接影响我国ADR的发生和药物警戒水平。本研究中医疗机构上报率达97.43%,以三级医院上报居多。这可能与肿瘤患者主要到三级医院就诊有关;此外,一般乡镇卫生院的大多数医护人员专业素养较低,判断随意性较大,从而导致ADR漏报率高;临床药师在ADR的监测中有着不可取代的地位,而目前临床药师主要集中在三级医院。因此,迫切需要临床药师主动参与ADR监测工作,并针对性地对医师、护士开展ADR宣传和培训工作,以提高其专业素养、分析评价和处理ADR的能力,三级以下的医院更应引起重视。

抗肿瘤药种类繁多,可引发各种ADR,给患者带来巨大伤害和痛苦。因此,医务人员一方面要不断学习,充分掌握抗肿瘤药的特点,合理使用抗肿瘤药;另一方面要增强ADR监测意识,提高ADR发生的预警能力,防止药源性疾病的发生。

### 参考文献

- [1] 朱琳琳,张维华,于风华.沂水县1585例药品不良反应回顾性分析[J].中国新药杂志,2012,21(20):2454.
- [2] 刘琳琳,孙言才,姜玲,等.661例抗肿瘤药不良反应报告回顾性分析[J].药物流行病学杂志,2011,20(5):229.
- [3] 邓燕芬,庞廷媛,程国华.我院肿瘤患者287例药品不良反应报告分析[J].中国药房,2012,23(26):2470.
- [4] 张娟,熊永山,王登峰,等.武汉市2010年5252例药品不良反应报告分析[J].中国药房,2012,23(2):153.
- [5] 李泽辉,王晓丹,李宝笙.95例抗肿瘤药物的不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2008,5(2):104.
- [6] 孙桂君,贾丹.我院2006—2009年植物来源的抗肿瘤药及其衍生物利用分析[J].中国药房,2010,21(47):4499.
- [7] 展晓日,刘玉艳,李海峰,等.抗癌药物奥沙利铂的临床应用研究进展[J].健康研究,2012,32(5):375.
- [8] 赵曙刚.对1041例药品不良反应报告的分析及对策[J].中国医药科学,2013,3(1):149.
- [9] 国家食品药品监督管理局.2011年国家药品不良反应监测年度报告[EB/OL].[2012-05-31].http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/72193.html.
- [10] 张峻,傅文,王继堃.医疗机构在药物警戒中的地位与作用[J].中国药房,2009,20(2):81.

(收稿日期:2013-06-06 修回日期:2013-06-30)