

我院单抗类抗肿瘤药致不良反应148例分析

徐旭^{1*}, 黄新恩²(1.泰州市第三人民医院, 江苏泰州 225300; 2.江苏省肿瘤医院, 南京 210009)

中图分类号 R969.3; R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)32-4512-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.15

摘要 目的:分析单抗类抗肿瘤药致药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,为临床安全用药提供参考。方法:收集我院2012年11月—2016年2月单抗类抗肿瘤药致ADR 148例,统计患者的性别、年龄、原患疾病、药品名称、ADR发生时间、临床表现、治疗及转归等信息。结果:148例ADR中,男性80例,女性68例,男女比例为1.176 5:1;高发年龄为50~59岁(占32.43%);原患疾病中非霍奇金淋巴瘤的比例最高(占37.84%);共涉及到5种药物,其中利妥昔单抗注射液致ADR的比例最高(为47.97%);ADR发生时间<1 d的最多(占54.73%);主要累及消化系统(占41.89%),临床表现为慢性肝纤维化、食欲减退、便秘、恶心、呕吐等;严重的ADR 9例(占6.08%),新的一般的ADR 5例(占3.38%),新的严重的ADR 2例(占1.35%)。经对症处理后,总有效率为98.65%。结论:单抗类抗肿瘤药致ADR可出现在各个年龄阶段,原患疾病较广,且累及多个器官/系统,临床表现复杂,危害大,因此需给予高度重视,加强合理用药监护,做好应对措施,以提高患者用药的安全性。

关键词 单抗类抗肿瘤药;药品不良反应;分析;利妥昔单抗;非霍奇金淋巴瘤

Analysis of 148 Cases of ADR Induced by Monoclonal Anticancer Drugs in Our Hospital

XU Xu¹, HUANG Xin'en²(1. Taizhou Third People's Hospital, Jiangsu Taizhou 225300, China; 2. Jiangsu Tumor Hospital, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the characteristics and laws of ADR induced by monoclonal antitumor drugs, and to provide reference for clinical medication safety. METHODS: 148 cases of ADR induced by monoclonal antitumor drugs were selected from our hospital during Jan. 2012-Feb. 2016, and analyzed statistically in respects of patients' gender and age, primary disease, drug kind, the occurrence of ADR, clinical manifestations, treatment and outcome, etc. RESULTS: Among 148 ADR cases, there were 80 male and 68 female with ratio of 1.176 5:1. High-risk aged 50 to 59 years old (32.43%); of primary disease, the proportion of non-Hodgkin lymphoma was the highest (37.84%); 5 kinds of drugs were involved, among which ADR induced by Rituximab injection took up the highest proportion (47.97%); most of ADR occurred within 1 d after medication (54.73%); ADR mainly involved digestive system (41.89%); main clinical manifestations were chronic hepatic fibrosis, loss of appetite, constipation, nausea and vomiting; there were 9 severe ADR cases (6.08%), 5 new general ADR cases (3.38%) and 2 new severe ADR cases (1.35%). After symptomatic treatment, the total effective rate was 98.65%. CONCLUSIONS: ADR induced by monoclonal antitumor drugs appear in all ages, the primary disease is wide; it causes multiple systems/organs involved and complex clinical manifestations, great harm. Therefore, great importance should be attached to rational drug use monitoring and countermeasures in order to improve the safety of drug use.

KEYWORDS Monoclonal anticancer drugs; ADR; Analysis; Rituximab; Non-Hodgkin lymphoma

恶性肿瘤是当今社会的一大危害,其对人们的身体健康及生命安全构成严重的威胁,传统的抗肿瘤药虽可取得一定的疗效,但其毒副作用明显,易损害患者的正常细胞,而且缺乏选择性^[1]。单抗类抗肿瘤药是一种新型抗肿瘤药,与传统的抗肿瘤药相比,其治疗恶性肿瘤的疗效较高,有助于提高患者的生存率,但同样易出现多种药品不良反应(ADR)^[2]。本研究对我院单抗类抗肿瘤药致ADR 148例进行回顾性分析,旨在总结此类药物ADR发生的特点及规律,为临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

收集我院2012年11月—2016年2月上报的抗肿瘤药致ADR报告,通过手工归类及Excel表格整理,筛选单抗类抗肿瘤药致ADR 148例。统计患者的性别、年龄、原患疾病、药品名称、ADR发生时间、临床表现、治疗及转归等信息。

* 副主任医师。研究方向:消化道肿瘤。电话:0523-86903089。
E-mail:357345283@qq.com

2 结果

2.1 一般资料

148例ADR中,男性患者80例,女性患者68例,男女比例为1.176 5:1;年龄8~88岁,平均年龄(53.82±13.56)岁,高发年龄为50~59岁,占32.43%,具体见表1。

表1 单抗类抗肿瘤药致ADR患者的性别与年龄分布(例)
Tab 1 Distribution of patients' gender and age in ADR cases induced by monoclonal antitumor drugs (case)

年龄,岁	男性	女性	合计	构成比,%
≤18	3	4	7	4.73
19~29	7	5	12	8.11
30~39	10	7	17	11.49
40~49	17	14	31	20.95
50~59	25	23	48	32.43
≥60	18	15	33	22.30
合计	80	68	148	100

2.2 原患疾病

148例ADR中,原患疾病为非霍奇金淋巴瘤的比例最高,为37.84%,其次为乳腺癌和结肠癌,两者分别为19.59%和8.11%,具体见表2。

表2 单抗类抗肿瘤药致ADR患者原患疾病情况

Tab 2 Primary diseases of patients with ADR induced by monoclonal antitumor drugs

原患疾病	例数	构成比, %
非霍奇金淋巴瘤	56	37.84
乳腺癌	29	19.59
结肠癌	12	8.11
变异型伯基特淋巴瘤	11	7.43
淋巴瘤白血病	7	4.73
鼻咽未分化非角化性癌	6	4.05
非小细胞肺癌	5	3.38
脑胶质细胞瘤	5	3.38
非何杰金氏淋巴瘤	4	2.70
胃癌	3	2.03
卵巢癌	2	1.35
鼻咽癌	2	1.35
凝血功能障碍(Ⅷ因子抗体)	2	1.35
其他	4	2.70
合计	148	100

2.3 引发ADR的药物品种及构成比

本研究共涉及到5种单抗类抗肿瘤药,包括贝伐珠单抗注射液、注射用曲妥珠单抗、西妥昔单抗注射液、利妥昔单抗注射液和尼妥珠单抗注射液,其中利妥昔单抗注射液致ADR的比例最高,为47.97%,其次为注射用曲妥珠单抗和贝伐珠单抗注射液,分别占25.00%和10.81%,最后为尼妥珠单抗注射液和西妥昔单抗注射液,分别占9.46%和6.76%,具体见表3。

表3 引发ADR的单抗类抗肿瘤药品种及构成比

Tab 3 Kind of ADR-inducing monoclonal antitumor drugs and constituent ratio

药品名称	商品名	例数	构成比, %
利妥昔单抗注射液	美罗华	71	47.97
注射用曲妥珠单抗	赫赛汀	37	25.00
贝伐珠单抗注射液	安维汀	16	10.81
尼妥珠单抗注射液	泰欣生	14	9.46
西妥昔单抗注射液	爱必妥	10	6.76
合计		148	100

2.4 ADR发生时间

148例ADR中,发生时间<1 d占54.73%,其次为2~7 d(29.73%)和8~30 d(13.51%),>30 d的最少,占2.03%,具体见表4。

表4 单抗类抗肿瘤药致ADR的发生时间

Tab 4 Occurrence time of ADR induced by monoclonal antitumor drugs

时间, d	例数	构成比, %
<1	81	54.73
2~7	44	29.73
8~30	20	13.51
>30	3	2.03
合计	148	100

2.5 ADR累及器官/系统及临床表现

单抗类抗肿瘤药致ADR可累及多个器官/系统,其中累及消化系统最多,占41.89%,临床表现主要有慢性肝纤维化、食欲减退、便秘、恶心、呕吐、肝功能异常、腹泻、溃疡、腹痛、化学性肝炎等;其次为血液及造血系统,占10.81%,临床表现主要

有粒细胞异常、白细胞异常、骨髓抑制、血红蛋白异常、血小板异常等,具体见表5。

表5 单抗类抗肿瘤药致ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 5 Systems/organs involved in ADR induced monoclonal by antitumor drugs and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现	例数	构成比, %
消化系统	慢性肝纤维化、食欲减退、便秘、恶心、呕吐、肝功能异常、腹泻、溃疡、腹痛、化学性肝炎	62	41.89
血液及造血系统	粒细胞异常、白细胞异常、骨髓抑制、血红蛋白异常、血小板异常	16	10.81
皮肤及其附件	皮肤角化、皮肤糜烂、脱发、甲床增厚、荨麻疹、皮疹、色素沉着、瘙痒	14	9.46
呼吸系统	肺部感染、呼吸困难、呼吸衰竭、咳嗽、间质性肺炎、胸闷、哮喘加重、肺纤维化	13	8.78
神经系统	手足麻木、口角抽动、头晕、神经炎、嗜睡、流涎、感觉异常、头痛、急性胆碱能综合征	12	8.11
内分泌系统	高血糖、血钾异常、甲状腺功能低下、尿酸升高、高血脂	10	6.76
循环系统	心律失常、弥漫性血管内凝血、静脉炎、血压异常、充血性心力衰竭、心悸	7	4.73
五官	结膜炎、喉水肿、耳聋、眼睑充血水肿、口腔溃疡、耳鸣、视觉异常、声音嘶哑	6	4.05
肌肉骨骼系统	关节痛、双下肢无力、手足综合征、肌痛	3	2.03
泌尿生殖系统	出血性膀胱炎、血尿、尿路感染、少尿、阴囊水肿、尿潴留、肾功能异常	3	2.03
其他	药物热、过敏性休克、性功能低下、多汗、注射部位疼痛、潮红	2	1.35
合计		148	100

2.6 ADR严重程度、治疗及转归

148例ADR中,一般的ADR 139例,占93.92%;严重的ADR 9例,占6.08%;新的一般的ADR 5例,占3.38%;新的严重的ADR 2例,占1.35%。

148例ADR均采用对症处理,其中痊愈47例,占31.76%;好转99例,占66.89%;无效2例,占1.35%。ADR治疗总有效率[(痊愈例数+好转例数)/总例数×100%]为98.65%,治疗效果较为明显。

3 讨论

3.1 性别、年龄及原患疾病情况

据相关资料报道,肿瘤发病情况存在显著的性别差异,其中男性发病率远高于女性^[3]。单抗类抗肿瘤药致ADR也存在显著的性别差异,男性ADR的发生率高于女性^[4]。本研究男性比例高于女性,男女比例为1.176 5:1,与肿瘤发病的性别差异一致。年龄方面,单抗类抗肿瘤药致ADR可出现在任何年龄阶段,但多见于中老年人。本研究ADR高发年龄在50~59岁,其次为≥60岁。这可能与该年龄段肿瘤发生率高或老年人的机体功能有关。

单抗类抗肿瘤药致ADR的原患疾病较多,包括结肠癌、乳腺癌、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽未分化非角化性癌、胃癌、非何杰金氏淋巴瘤、脑胶质细胞瘤等。本研究原患疾病为非霍奇金淋巴瘤的比例最多,占37.84%,其次为乳腺癌和结肠癌,两者分别占19.59%和8.11%。近年来,非霍奇金淋巴瘤、乳腺癌、结肠癌等发病率出现逐年增长的趋势,其应用单抗类抗肿瘤药的几率逐年增加,因此所致ADR的比例也在增加^[5]。

3.2 单抗类抗肿瘤药

本研究共涉及到5种单抗类抗肿瘤药,即贝伐珠单抗注射液、注射用曲妥珠单抗、西妥昔单抗注射液、利妥昔单抗注射

液和尼妥珠单抗注射液。贝伐珠单抗注射液是一种重组人源化单克隆抗体,其作用机制是中和血管内皮生长因子(VEGF),抑制其与内皮细胞上的受体结合,进而影响和抑制肿瘤细胞吸收养分和氧,以此起到抗肿瘤的功效,不良反应主要有栓塞性疾病、胃穿孔等^[6]。注射用曲妥珠单抗是一种重组DNA衍生的人源化单克隆抗体,其可以影响人表皮生长因子受体2(Her-2)阳性肿瘤,阻断Her-2介导的信号传导途径,从而达到对Her-2活性的有效抑制,不良反应有头痛、恶心、呕吐、腹泻、发热、乏力和皮疹等^[7]。西妥昔单抗注射液可与表皮生长因子受体(EGFR)选择性的结合,具有较强的抗瘤活性,不良反应有发热、呕吐、恶心、腹泻和黏膜炎等^[8]。利妥昔单抗注射液主要通过杀伤B细胞,减少B细胞分泌的抗体,抑制T细胞功能,从而起到治疗肿瘤的作用,不良反应有腹胀、腹痛、颈痛、胸痛、背痛、腹泻和心律失常等^[9]。尼妥珠单抗注射液是新型的肿瘤分子靶向治疗药物,主要通过阻断EGFR与其配体的结合,并对EGFR过度表达的肿瘤具有抗细胞增殖及促凋亡作用,不良反应有皮疹、轻度发热、恶心、头晕和血压下降等^[10]。

5种单抗类抗肿瘤药均具有较强的抗瘤活性,在多种肿瘤疾病中发挥着重要的作用,取得较佳的疗效,但同时也存在不足之处,如价格昂贵、不良反应发生率高。本研究利妥昔单抗注射液致ADR的比例最高,为47.97%,之后依次为注射用曲妥珠单抗、贝伐珠单抗注射液、尼妥珠单抗注射液和西妥昔单抗注射液。

3.3 ADR发生时间、累及器官/系统及临床表现

单抗类抗肿瘤药致ADR多出现在用药后1d内,由于症状较为明显,因此可通过对症处理,及时降低ADR对肿瘤患者造成的不利影响,但也有一些ADR属于迟发型,在停药后30d甚至数月后才发现,对这些ADR应给予高度重视^[11]。

单抗类抗肿瘤药致ADR涉及到多个器官/系统。肖若媚等^[12]对310例单抗类抗肿瘤药致ADR进行分析,发现主要累及器官/系统有皮肤黏膜、血液系统、心脏毒性和消化系统等,临床表现有皮疹、咽炎、口腔黏膜炎、血小板减少、骨髓抑制、贫血、心肌损伤、心律失常、腹泻、腹痛、恶心和呕吐等。本研究ADR累及的器官/系统较肖若媚等报道多,主要包括呼吸系统、神经系统、内分泌系统、消化系统、皮肤及其附件、循环系统、五官、血液及造血系统、肌肉骨骼系统和泌尿生殖系统等,其中累及消化系统的比例最高,其次为血液及造血系统,临床表现以恶心、呕吐等消化道不适症状为主。

3.4 ADR的防治措施

对于单抗类抗肿瘤药致ADR,通常选择对症处理。本研究148例ADR经过对症处理后,总有效率为98.65%,治疗效果较为明显。为了降低单抗类抗肿瘤药致ADR发生率,在临床中需做到以下几点:

(1)科学用药。不合理使用是单抗类抗肿瘤药致ADR产生的重要原因,在临床治疗中,只有依据病症科学用药,才能降低ADR的发生。(2)加强单抗类抗肿瘤药物的管理。医院应加强单抗类抗肿瘤药物的管理,不断规范其进货渠道,定期进行质量检查,加强质量跟踪^[11]。使用单抗类抗肿瘤药前,需观察药物是否出现沉淀现象,观察其色泽是否正常,若药物存在澄明度问题,则必须禁止使用^[13]。(3)加强临床医师的教育。首先,要加强临床医师单抗类抗肿瘤药理论的教育,加强合理用药的宣传,使临床医师能够做到科学、合理地应用药物,减少单抗类抗肿瘤药的不合理使用^[14]。其次,要建立健全单抗类抗

肿瘤药的相关制度,通过制度约束临床医师的用药行为,同时要加大单抗类抗肿瘤药临床使用的考核力度,建立单抗类抗肿瘤药临床使用信息服务平台^[15]。再次,临床医师在单抗类抗肿瘤药临床使用中,要严格参照说明书进行,不仅要确保所使用的药物符合相关的功能主治范围,而且要遵守说明书所规定的给药方式、剂量和疗程等^[16]。(4)用药前,要警惕可能存在的ADR,提前做好各项应对措施,以降低ADR造成的后果^[17]。

综上所述,单抗类抗肿瘤药致ADR多见于中老年人群,原发疾病以非霍奇金淋巴瘤、乳腺癌和结肠癌为主,且多发生在用药后1d内,累及多个器官/系统,对患者危害大,应引起关注,加强临床用药管理,做好应对措施,以降低ADR发生率。

参考文献

- [1] 李海蓉,董利红.抗肿瘤药致不良反应473例分析[J].中国药房,2014,25(10):926.
- [2] 蒙光义,韦银,庞家莲,等.我院215例抗肿瘤药致不良反应报告分析[J].中国药房,2014,25(34):3233.
- [3] 李然,赵冰清,张艳华.贝伐珠单抗治疗恶性肿瘤的不良反应分析[J].中国新药杂志,2013,22(17):2097.
- [4] 韩丹,储文功,代菲.125例贝伐珠单抗注射液不良反应报告分析[J].中国医院药学杂志,2013,33(9):749.
- [5] 李蓉,董志,路晓钦,等.重庆市818例抗肿瘤药不良反应报告分析[J].中国药房,2013,24(34):3225.
- [6] 钱锦,闫鹏,张凯.回顾性研究422例抗肿瘤类药物不良反应报告[J].中国医院药学杂志,2013,33(18):1557.
- [7] Garlipp B, Schwalenberg J, Adolf D, et al. Epidemiology, surgical management and early postoperative outcome in a cohort of gastric cancer patients of a tertiary referral center in relation to multi-center quality assurance studies[J]. *Pol Przegl Chir*, 2011, 83(3):123.
- [8] 沈冬,茅卫东,刘少平,等.尼妥珠单抗联合顺铂同步放化疗中晚期鼻咽癌的效果[J].广东医学,2012,33(24):3809.
- [9] 欧汝奋.85例抗肿瘤药物不良反应临床分析[J].北方药学,2012,9(3):14.
- [10] 邢放,许健,邢蓉.我院144例抗肿瘤药不良反应分析[J].安徽医药,2014,18(8):1586.
- [11] Han M, Diao YY, Jiang HL, et al. Molecular mechanism study of chemosensitization of doxorubicin-resistant human myelogenous leukemia cells induced by a composite polymer micelle[J]. *Int J Pharm*, 2011, 420(2):404.
- [12] 肖若媚,廖础欣,王桂凤.中山市某三甲医院单抗类抗肿瘤药应用分析[J].现代医院,2015,15(4):93.
- [13] 贾守薇,刘韬,黄红兵.分子靶向抗肿瘤药物的不良反应及其处理对策[J].肿瘤药,2014,4(1):2.
- [14] 杨开宁.抗肿瘤药物不良反应298例临床分析[J].临床合理用药杂志,2014,7(1):56.
- [15] 刘韬,陈富钦,黄雪玲,等.贝伐珠单抗超说明书适应症用药情况调研[J].今日药学,2013,23(10):667.
- [16] 李小梅,郑咏池.2011年至2013年成都地区医院抗肿瘤药物使用状况分析[J].中国药业,2015,24(16):124.
- [17] 刘剑,徐韶东.常见铂类抗肿瘤药物不良反应的比较与防治[J].中国药房,2013,24(30):2857.

(收稿日期:2016-03-18 修回日期:2016-07-18)

(编辑:晏妮)