

8种治疗胃癌常用抗肿瘤药物致不良反应病例报告分析^Δ

郭佳栋^{1*},张雪梅¹,刘影¹,杨丽娜²,闫江宇²,石浩浩²,冯变玲^{1#}(1.西安交通大学药学院,西安 710061;2.西安交通大学医学院,西安 710061)

中图分类号 R573;R735.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4627-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.07

摘要 目的:探讨氟尿嘧啶、卡培他滨、表柔比星、顺铂、伊立替康、紫杉醇、奥沙利铂和多西他赛致不良反应(ADR)的规律及特点,为临床合理用药提供参考。方法:采用回顾性研究方法,检索国内外发表的关于氟尿嘧啶、卡培他滨、表柔比星、顺铂、伊立替康、紫杉醇、奥沙利铂和多西他赛治疗胃癌致ADR病例报告,并就收集的ADR信息进行统计和分析。结果:最终纳入306篇文献,合计511例患者、663例次ADR。男女性别比例为1.30:1,41~60岁有227例(占比48.19%)。ADR的临床表现主要以胃肠道损害(273例次,占比41.18%)、心血管系统损害(156例次,占比23.53%)、呼吸系统损害(76例次,占比11.46%)较为多见,临床症状列前5位的分别是恶心(82例次)、呕吐(78例次)、骨髓抑制(69例次)、腹泻(52例次)和消化系统反应(41例次)。49.90%的患者在用药30 min内出现ADR,多数患者经对症治疗后均可好转或痊愈。结论:临床治疗胃癌时应针对易发生ADR的性别、年龄和累及器官系统等角度进行充分评估后给予患者用药,以减少ADR的发生。

关键词 胃癌;抗肿瘤药物;不良反应;病例报告

Adverse Drug Reaction Analysis for Eight Kinds of Antitumor Drugs in the Treatment of Gastric Cancer

GUO Jiadong¹, ZHANG Xuemei¹, LIU Ying¹, YANG Li'na², YAN Jiangyu², SHI Haohao², FENG Bianling¹ (1. School of Pharmacy, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the reules and characteristics of ADR reduced by fluorouracil, capecitabine, epirubicin, cisplatin, irinotecan, paclitaxel, oxaliplatin and docetaxel for patients with gastric cancer. METHODS: The Chinese and English literatures about the reports of fluorouracil, capecitabine, epirubicin, cisplatin, irinotecan, paclitaxel, oxaliplatin and docetaxel in the treatment of gastric cancer were extracted, and statistical analysis was carried out for the included studies. RESULTS: Totally 306 were chosen, including 511 patients involving 663 cases. The ration of male to female was 1.30:1, 227 cases aged 41-60 years old (accounting for 48.19%), ADR mainly included gastrointestinal damage(273 cases, accounting for 41.18%), cardiovascular system damage(156 cases, accounting for 23.53%), respiratory system(76 cases, accounting for 11.46%), mainly fifth were nausea (82 cases), vomiting(78 cases), bone marrow suppression(69 cases), diarrhea(52 cases) and digestive system reaotions(41 cases). 49.90% patients showed drug adverse reactions within 30 minutes, most patients were improved to heal. CONCLUSIONS: Prompt medical workers pay attention to patients age, sex, and the accumulative system in treatment with stomach cancer, reduce the occurrence of adverse drug reactions.

KEYWORDS Gastric cancer; Antitumor drug; Adverse reaction; Case report

胃癌是一种发生在胃上皮组织的恶性肿瘤,是目前最常见的恶性肿瘤之一。在我国,男性和女性的胃癌发病率分别

高居各种恶性肿瘤发病率的第二位和第三位。我国的胃癌具有发病率和病死率高、早期胃癌比例低(仅10%左右)、进展期

- patterns on outcomes after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: Korea Working Group on Myocardial Infarction registry (KorMI) study [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2014, 11(2): 93.
- [12] Gotsman I, Keren A, Hellman Y, et al. Usefulness of electrocardiographic frontal QRS-T angle to predict increased morbidity and mortality in patients with chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(10): 1 452.

- [13] Salinet JL Jr, Madeiro JP, Cortez PC, et al. Analysis of QRS-T subtraction in unipolar atrial fibrillation electrograms[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2013, 51(12): 1 381.
- [14] Zhao K, Lin Y, Li YJ, et al. Efficacy of short-term cordyceps sinensis for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome undergoing elective percutaneous coronary intervention [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 5 758.
- [15] 赵根来,王岚峰,李竹琴,等.超敏C反应蛋白对急性ST段抬高心肌梗死患者心脏终点事件的预测价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19(4): 392.

^Δ 基金项目:国家社会科学基金资助项目(No.13BGL132);陕西省社会发展科技攻关项目(No.2016SF-159)

* 硕士研究生。研究方向:药事管理。E-mail: gjdxjtu@163.com
通信作者:副教授。研究方向:药事管理。E-mail: fengbl@mail.xjtu.edu.cn

(收稿日期:2016-03-13 修回日期:2016-09-21)
(编辑:陈宏)

患者为主要诊治对象等特点^[1]。根据2013年《胃癌临床实践指南》,氟尿嘧啶、卡培他滨、表柔比星、顺铂、伊立替康、紫杉醇、奥沙利铂和多西他赛为治疗胃癌的常用药物^[2]。然而,长期暴露于化疗药物时,患者常因化疗药物蓄积反应而出现严重不良反应(ADR),如神经毒性、肾毒性、耳毒性、心肌毒性、血液学毒性等,严重影响患者的生存质量^[3]。为此,在本研究中笔者对上述8种抗肿瘤药物致ADR的性别与年龄分布、ADR累及器官/系统及临床表现、ADR发生时间、转归等信息进行统计分析,旨在为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索中国期刊全文数据库(CJFD)、中国生物医学文献数据库、EMBase、PubMed、Ovid、Cochrane图书馆等数据库,收集氟尿嘧啶、卡培他滨、表柔比星、顺铂、伊立替康、紫杉醇、奥沙利铂和多西他赛治疗胃癌的病例报告,检索时限为1980年1月—2015年9月。检索策略遵循Cochrane系统评价员手册5.1.0的要求。同时,追溯纳入文献的参考文献,以扩大检索范围。中英文检索均按照逻辑“与”“或”结合关键词进行检索,限制语种为英文和中文。中文检索关键词包括“胃癌”“案例报告”“毒副作用”“药品不良事件”“药品不良反应”“氟尿嘧啶”“卡培他滨”“表柔比星”“顺铂”“伊立替康”“紫杉醇”“奥沙利铂”“多西他赛”等;英文检索关键词包括“Gastric carcinoma”“Gastric Cancer”“Stomach cancer”“Toxicity”“Side effect”“Case report”“Adverse drug reaction (ADR)”“Adverse drug event(ADE)”等。以卡培他滨在Cochrane图书馆的检索为例,具体检索策略如下:“(Gastric Carcinoma or Gastric Cancer or Stomach Cancer) and (Capecitabine or Xeloda) and (Case Report or Clinical Trials)”。

1.2 纳入与排除标准

纳入确诊为胃癌的患者;年龄 ≥ 18 岁,性别不限。排除标准:严重心功能不全者、严重肝肾功能损伤者。病例报告需详尽记录单个或多个病例使用氟尿嘧啶、卡培他滨、表柔比星、顺铂、伊立替康、紫杉醇、奥沙利铂和多西他赛发生ADR患者的基本情况和ADR具体表现等相关内容。排除重要数据记录不完整和重复报道的研究。

1.3 文献筛选与资料提取

根据纳入与排除标准筛选文献,首先阅读所获文献的题目和摘要,排除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准的文献阅读全文,以确定最终是否纳入。对符合纳入标准的文献进行资料提取,填写资料提取表。所有步骤由两位评价员独立进行,并交叉核对,如遇分歧则讨论解决或交由第三方判断。

1.4 统计学方法

将文献整理和评价内容的相关信息输入Excel工作表,采

用SPSS 18.0统计软件进行数据整理、核对、合并,确认无误后进行分析,描述ADR的发生类型及其构成。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献1 653篇,按照纳入与排除标准剔除不符合要求的文献,最终纳入306篇文献,合计511例患者。其中,中文文献30篇,英文文献276篇。文献纳入及病例分布见表1。

表1 文献纳入及病例分布

Tab 1 Distribution of included literatures and cases

药品名称	n	构成比,%	纳入文献,篇
奥沙利铂	51	10.00	25
表柔比星	49	9.58	35
多西他赛	76	14.98	47
氟尿嘧啶	91	17.80	43
卡培他滨	51	10.00	39
伊立替康	86	16.83	56
顺铂	61	11.93	32
紫杉醇	46	9.00	29
合计	511	100	306

2.2 患者性别与年龄分布

511例病例中,男性266例,女性205例,比例为1.30:1,性别缺失数据2例,年龄缺失数据38例。患者性别与年龄分布见表2。由表2可知,41~60岁的患者发生ADR的比例较高(48.19%),>60岁的患者次之(39.92%)。根据假设检验得出,不同年龄段的男性患者ADR发生率均显著高于女性,差异有统计学意义($\chi^2 = 35.5, P < 0.05$)。

表2 患者性别与年龄分布(例)

Tab 2 Distribution of patients' gender and age(case)

年龄,岁	男性	女性	合计	构成比,%
11~40	16	40	56	11.89
41~60	117	110	227	48.19
>60	133	55	188	39.92
合计	266	205	471	100

2.3 ADR累及器官/系统及临床表现

511例病例中,8种抗肿瘤药物致ADR的临床表现主要以胃肠系统损害、心血管系统损害、呼吸系统损害较为多见,临床症状列前5位的分别是恶心、呕吐、腹泻、骨髓抑制和消化系统反应,详见表3。

2.3.1 ADR在不同性别间的分布 ADR临床表现(前5位)在不同性别间的分布见表4。由表4可知,男性患者在治疗胃癌期间ADR发生率显著高于女性,差异有统计学意义($\chi^2 = 20.518, P < 0.05$),其腹泻、骨髓抑制、消化系统反应发生率更高。

2.3.2 ADR在不同年龄段间的分布 ADR临床表现(前5位)在不同年龄段间的分布见表5。由表5可知,排名前5位的ADR在各年龄段的分布差异无统计学意义($\chi^2 = 14.46, P = 0.07$)。但是,根据年龄分布显示(表1),40岁以上的患者发生

表3 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 3 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现(例次)	合计	构成比, %
胃肠系统损害	恶心(82)、呕吐(78)、腹泻(52)、消化系统反应(41)、腹痛(16)、便血(2)、黏膜溃疡(2)	273	41.18
心血管系统损害	骨髓抑制(69)、白细胞减少(36)、心悸(19)、血小板减少(8)、中性粒细胞减少(7)、静脉炎(5)、贫血(2)、血肿(2)、血红蛋白减少(2)、急性低钾血症(2)、低血压(1)、绞痛(1)、血尿(1)、红细胞减少(1)	156	23.53
呼吸系统损害	呼吸困难(30)、胸闷(30)、肺炎(10)、咳嗽(4)、呼吸衰竭(1)、呼吸异常(1)	76	11.46
全身性损害	大汗(10)、发热(7)、气促(7)、手足综合征(5)、心慌(4)、烦躁(3)、乏力(3)、疲劳(3)、畏寒(3)、头部胀痛(3)、寒战(3)、肝损害(2)、过敏反应(2)、水肿(2)、过敏性休克(1)	58	8.75
中枢及外周神经系统损害	头晕(13)、周围神经病变(11)、口周麻木(7)、四肢麻木(7)、晕车(2)、头痛(2)、局限性抽搐(1)、三叉神经痛(1)	44	6.64
皮肤及其附件损害	皮疹(10)、面部潮红(9)、瘙痒(5)、脱发(2)、四肢冰冷(1)、荨麻疹(1)	28	4.22
用药部位损害	注射部位疼痛(9)、注射部位麻木(5)、局部组织坏死(3)、局部麻木(2)、注射部位坏死(2)	21	3.17
精神紊乱	意识丧失(2)、非特异性食欲异常(1)、失眠(1)	4	0.60
其他特殊感觉功能损害	味觉障碍(3)	3	0.45
合计		663	100

表4 ADR在不同性别间的分布(例)

Tab 4 Distribution of the adverse drug reactions in different genders(case)

性别	恶心	呕吐	腹泻	骨髓抑制	消化系统反应	合计	构成比, %
男性	37	39	40	39	31	186	57.76
女性	45	39	12	30	10	136	42.24
合计	82	78	52	69	41	322	100

表6 8种抗肿瘤药物主要ADR分布

Tab 6 Distribution of the adverse drug reactions of the 8 kinds of antitumor drugs

药品名称	ADR 临床表现分布(例次)					合计	构成比, %
奥沙利铂	呼吸困难(11)	皮疹(9)	胸闷(8)	心悸(7)	恶心(7)	42	9.95
表柔比星	骨髓抑制(12)	呕吐(10)	白细胞减少(6)	恶心(6)	中性粒细胞减少(6)	40	9.48
多西他赛	白细胞减少(10)	骨髓抑制(10)	恶心(8)	皮疹(7)	胸闷(6)	41	9.72
氟尿嘧啶	恶心(27)	消化系统反应(26)	呕吐(25)	呼吸困难(10)	腹泻(7)	95	22.51
卡培他滨	骨髓抑制(7)	白细胞减少(6)	手足综合征(5)	失眠(5)	腹泻(4)	27	6.40
顺铂	骨髓抑制(20)	恶心(15)	呕吐(15)	消化系统反应(9)	血小板减少(7)	66	15.64
伊立替康	腹泻(28)	骨髓抑制(18)	恶心(15)	呕吐(13)	白细胞减少(7)	81	19.19
紫杉醇	皮疹(10)	胸闷(5)	心悸(5)	气促(5)	过敏性休克(5)	30	7.11
合计						422	100

他并发症,治愈的难度较大,死亡原因与ADR关联性不大。

3 讨论

3.1 患者性别与年龄

抗肿瘤药物的给药方案经常涉及多药联合,毒副作用较大,常出现对多个系统/器官功能损害的现象,需要同时服用其他药物进行调节。本研究结果显示,8种抗肿瘤药物致ADR有显著的性别差异,女性对抗肿瘤药物的耐受性优于男性。临床诊治女性患者时,应根据患者病情综合考虑药物敏感性、耐受性等因素制定化疗方案。对于男性患者更易发生ADR的特点,建议给药前对可能出现的ADR和严重程度进行评估,尽量避免多个系统/器官功能损害现象的发生。

在年龄构成上,发生ADR的患者主要为中老年人,40岁以上的患者高达88.11%。老年患者因各系统生理功能衰退,

ADR的可能性较大。

表5 ADR在不同年龄段间的分布(例)

Tab 5 Distribution of the adverse drug reactions in different ages(case)

年龄段,岁	恶心	呕吐	腹泻	骨髓抑制	消化系统反应	合计	构成比, %
11~40	11	10	4	8	0	33	10.34
41~60	48	43	27	32	21	171	53.61
>60	23	25	20	29	18	115	36.05
合计	82	78	51	69	39	319	100

2.3.3 8种抗肿瘤药物主要ADR分布 对8种抗肿瘤药物的ADR进行统计分析,分别列出排名前5位的ADR临床表现,结果见表6。由表6可知,不同药品的ADR临床表现略有差别,但大部分的ADR主要分布在胃肠道损害、心血管系统损害和呼吸系统损害方面,其中骨髓抑制、恶心、呕吐发生率较大。

2.4 ADR发生时间

8种抗肿瘤药物致ADR发生时间最快为用药后1min;用药30min内出现ADR的有255例,占49.90%;用药30min后出现ADR的有27例,其余ADR发生的具体时间不详。

2.5 ADR治疗与转归

患者发生ADR后,多采用立即停药,给予地塞米松、肾上腺素、葡萄糖酸钙、多巴胺,较严重者给予吸氧扩容等对症处理,多数患者均可好转或痊愈。452例患者经停药、减药后ADR减轻或者消失。对7例死亡(奥沙利铂3例、多西他赛2例和氟尿嘧啶2例)病例报告进行分析,发现死亡患者患有其

尤其是肝脏和肾脏功能下降,加上恶性肿瘤及化疗药物对机体的消耗,直接影响到抗肿瘤药物在体内的代谢,更易导致ADR的产生。单药化疗对于老年患者不失为一种良好的替代方案。老年患者通常伴有合并症和器官损害等生理机能的减退,选择合适的化疗方案比较困难。因此,临床对老年晚期胃癌患者化疗时要充分考虑到疗效、毒副作用及耐受性之间的平衡。

3.2 ADR累及器官/系统及临床表现

药物相互作用是引起肿瘤患者发生ADR的主要原因。肿瘤患者的免疫功能、胃肠功能、肝肾功能因化疗等受到抑制,容易发生各种ADR。因此,给药时须按最大疗效及最小ADR的原则来调整给药剂量,以充分发挥抗肿瘤药物最佳效用和保证患者的用药安全。

本研究结果显示,8种抗肿瘤药物致ADR临床主要表现为胃肠道损害,其他系统表现多为伴随症状。胃肠道损害、心血管系统损害、呼吸系统损害的构成比依次排在前3位;排名前5位的ADR临床表现分别为恶心、呕吐、腹泻、骨髓抑制和消化系统反应。总体来讲,抗肿瘤药物致ADR的临床表现具有多样性,严重程度不一,包括呼吸系统症状,如突发剧烈咳嗽、胸闷、呼吸困难、呼吸道痉挛等;皮肤症状,如皮肤潮红、面色发绀、皮疹、瘙痒等;全身症状,如发热、寒战、多汗、过敏性休克等;心血管症状,如血压降低、血压升高、高血压危象、心跳加快、心跳骤停等;胃肠道症状,如恶心、呕吐、腹痛等。

另一方面,这8种抗肿瘤药物致ADR也有各自的特点。其中,奥沙利铂致ADR的皮肤症状和呼吸系统症状发生率较高^[4]。表柔比星容易外渗于皮下组织,轻则引起局部红肿热痛,重则可引起蜂窝组织炎和组织坏死或腐烂,甚至可造成器官性功能障碍^[5]。多西他赛可发生较严重的过敏反应,特征为低血压与支气管痉挛^[6]。氟尿嘧啶的常见ADR为骨髓抑制和胃肠道反应,偶可见口腔黏膜炎、小脑共济失调、色素沉着、甲床变黑等,长期应用可致神经系统毒性^[7]。卡培他滨最常见的ADR为消化道症状,主要为纳差,其次为恶心、呕吐,最严重的ADR为手足综合征,临床表现为疼痛、手掌和足底皮肤皴裂、斑样脱皮^[8]。顺铂的ADR主要有骨髓抑制、肾毒性、神经毒性、胃肠道毒性反应等^[9]。伊立替康主要的ADR是胃肠道反应和骨髓抑制,其中包括不可预测的严重腹泻^[10]。紫杉醇常见的ADR有胃肠道反应、神经毒性、骨髓抑制、过敏反应等^[11]。

在对治疗胃癌常用药物的随机对照试验涉及的ADR进行Meta分析的基础上^[12-13],为进一步探讨不同报告类型下ADR的特点,本研究选择病例报告作为研究对象,最大的优点是资料容易收集,在较短的时间内可以获得研究成果。但是作为试验设计类型,病例报告有如下缺陷:(1)资料缺乏标准化,记录不完整。由于采用日常积累的临床资料,缺乏统一的标准格式,研究结果难以重复。此外,病例记录及其他相关临床资料还常常出现残缺不全或记录失实等现象。当病例分析出现病例数较多、持续时间较长时,可产生许多不可控制的偏倚或混杂因素,严重影响资料的真实性和可靠性,进而影响研究结论的正确性和证据力度。(2)研究对象代表性差,重症患者较为集中。病例分析是以医疗卫生机构为基础的临床研究,而医疗卫生机构是重症患者较为集中的地方,因此病例分析极易将疾病谱描写得过分严重或典型化。(3)未设对照组。没有对照组,只能揭示一些疾病现象。由于病例分析存在方法学上的局限,在近年的医学期刊上,此类临床研究文章已逐渐减少,而被设计严谨、论证性较强的其他试验设计方案取代。在文献查阅过程中,存在文献全文难以获得,文献完整度较差的特点。但病例分析作为临床诊疗工作经验的总结及提高医

疗服务质量的证据材料,对其进行统计分析仍具有重大意义。

综上所述,氟尿嘧啶、卡培他滨、表柔比星、顺铂、伊立替康、紫杉醇、奥沙利铂和多西他赛治疗胃癌致ADR主要累及胃肠道、心血管系统、呼吸系统,临床表现主要为恶心、呕吐、腹泻、骨髓抑制和消化系统反应,41~60岁的男性患者为ADR的高发人群。临床治疗时应针对易发生ADR的性别、年龄和累及器官/系统等角度进行充分评估后给予患者用药,以减少ADR的发生。

参考文献

- [1] 吴菲,林国桢,张晋昕.我国恶性肿瘤发病现状及趋势[J].中国肿瘤,2012,21(2):81.
- [2] Chang HM, Jung KH, Kim TY, et al. A phase III randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in curatively resected gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(11):1 779.
- [3] Jiang H, Sun MW, Hefright B, et al. Efficacy of hypocaloric parenteral nutrition for surgical patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Nutr*, 2011, 30(1): 730.
- [4] 王倩,方英立,衣翠华,等.1例奥沙利铂致过敏反应分析并文献复习[J].中国药理学杂志,2015,50(2):218.
- [5] 冯娅清,蔡飞霞.1例临床使用表阿霉素出现急性心脏毒性反应的原因和护理[J].海峡药学,2011,23(2):197.
- [6] 杭凌.艾素致过敏性休克1例报告[J].中国现代医药杂志,2006,8(9):107.
- [7] 孙芳毅,王书彩.5-氟尿嘧啶化疗诱发心绞痛发作1例分析[J].中国肿瘤临床,2012,39(22):1 868.
- [8] 时丽丽,康娟.卡培他滨辅助化疗致手足综合征1例护理[J].第四军医大学学报,2007,28(1):50.
- [9] 陈志刚,钱晓萍,刘宝瑞.顺铂引发顽固性低钾血症1例报道及文献回顾[J].现代肿瘤医学,2009,17(7):1 347.
- [10] 陈凤玉,陈荣治,刘巧玲.1例老年胃癌患者术后化疗出现重度骨髓抑制的临床护理模式探讨[J].护理实践与研究,2011,8(20):158.
- [11] 罗红,高霞,王林兰.5例紫杉醇药物过敏性休克的抢救体会[J].哈尔滨医药,2014,34(2):125.
- [12] 郭佳栋,冯变玲,张雪梅,等.胃癌患者5-氟尿嘧啶用药安全性Meta分析[J].中国药业,2015,24(2):27.
- [13] 郭佳栋,冯变玲,张雪梅,等.卡培他滨治疗胃癌疗效及安全性的系统评价[J].药物流行病学杂志,2016,25(2):69.

(收稿日期:2015-12-28 修回日期:2016-09-26)

(编辑:申琳琳)