

# 抗肿瘤药致不良反应473例分析

李海蓉\*,董利红(浙江长兴县中医院,浙江 长兴 313100)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0926-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.23

**摘要** 目的:考察抗肿瘤药致药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,以指导临床合理用药。方法:收集2010年1月—2013年6月我院上报的473例抗肿瘤药致ADR报告,从患者的基本情况、涉及药品、给药途径、发生时间、ADR累及器官或系统及临床表现、治疗及转归等方面进行回顾性分析。结果:发生ADR的患者多为40岁以上的中老年人;ADR报告涉及抗肿瘤药8大类,其中顺铂居首位;涉及最多的给药途径为静脉滴注;ADR多发生在给药后1d以内,累及11个器官或系统类型,以恶心、呕吐等消化道损害为主;多数ADR给予相应处理后能痊愈或好转。结论:临床应用抗肿瘤药时,应加强监护以减少ADR的发生,及时正确地处理以降低其危害,提高用药的安全性。

**关键词** 抗肿瘤药;药品不良反应;回顾性分析;合理用药

## Analysis of 473 Cases of ADR Induced by Antineoplastics Drugs

LI Hai-rong, DONG Li-hong (Zhejiang Changxing County Hospital of TCM, Zhejiang Changxing 313100, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regularity of ADR induced by antineoplastics drugs in order to provide guidance for rational drug use. METHODS: 473 reports of ADR caused by antineoplastics drugs in our hospital were collected during Jan. 2010—Jun. 2013 and analyzed retrospectively in terms of patient's general information, drug varieties, route of administration, occurrence time, involved organs or system, clinical manifestation, treatment and prognosis. RESULTS: ADR of antineoplastics drugs mainly occurred in patients aged 40 years above; 8 classes of antineoplastics drugs were involved, among which cisplatin occupied the top; intravenous dripping was the main route of administration; most cases happened in one day after medication; 11 organs or systems were involved in ADR, and gastrointestinal reaction such as nausea, vomiting took the largest share; most patients were improved or cured after given the appropriate treatment. CONCLUSIONS: Intensive care should be adopted to reduce the occurrence of ADR when antineoplastics drugs are applied; timely processing of ADR could reduce the harm and improve the safety of drug use.

**KEYWORDS** Antineoplastics drugs; ADR; Retrospective analysis; Rational drug use

近年来,随着环境、生活方式的变化和人口的老齡化,肿瘤已成为严重威胁人类健康的常见病,死亡率仅次于心脑血管疾病。抗肿瘤药的使用是治疗的主要方式之一,能稳定或减缓肿瘤的生长,提高患者的生活质量,联合放疗及手术甚至能治愈某些肿瘤。但是由于这类药物生物利用度低、选择性差、毒性大,随着药物品种数和使用率的增加,不良反应(ADR)的发生率和危害也呈上升趋势。为了解我院抗肿瘤药ADR的发生情况,指导临床合理用药,笔者对我院473例相关报告进行了回顾性分析,现报道如下。

## 1 资料与方法

收集2010年1月—2013年6月我院上报的抗肿瘤药ADR报告,整理出信息完整、有效的报告473份。记录患者年龄、性别、原发疾病等情况,统计药品类别及名称、给药途径等,分析ADR的发生时间、临床表现、严重程度、治疗与转归情况,探讨诱发ADR的因素和机制<sup>[1-3]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

抗肿瘤药共诱发ADR 473例,其中男性281例,女性192例,男性多于女性,比例为1.46:1;患者年龄为6~87岁,平均年龄(57.16±14.25)岁,其中40~59岁的中老年人ADR发生率最高,占43.55%,见表1。

表1 发生ADR患者的年龄及性别分布

Tab 1 Distribution of patients' age and gender in ADR cases

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
≤18	16	17	33	6.98
19~39	32	27	59	12.47
40~59	124	82	206	43.55
≥60	109	66	175	37.00
合计,例	281	192	473	
构成比,%	59.41	40.59		100

### 2.2 原发疾病

发生ADR最多的肿瘤患者的原发疾病是肺癌,共97例,占20.51%;其次是胃癌,共68例,占14.38%;再次是生殖器官癌。女性主要为盆腔癌和子宫内膜癌,男性主要为前列腺癌。发生ADR患者的主要原发疾病统计见表2。

表2 发生ADR患者的主要原发疾病

Tab 2 Main primary diseases of ADR patients

原发疾病	例数	构成比,%	原发疾病	例数	构成比,%
肺癌	97	20.51	乳腺癌	37	7.82
胃癌	68	14.38	膀胱癌	19	4.02
生殖器官癌	54	11.42	脑瘤	9	1.90
食管癌	46	9.73	骨肿瘤	7	1.48
白血病	42	8.88	鼻咽癌	5	1.06
肝癌	41	8.67	皮肤癌	4	0.85
肠癌	38	8.03	其他	6	1.27
			合计	473	100

### 2.3 诱发ADR的药品种类

\* 主管药师。研究方向:临床药理学。电话:0572-6023401。E-mail:912747529@qq.com

本次调查涉及的抗肿瘤药物按药理作用分,共8类。ADR发生率排前3位的分别是顺铂、氟尿嘧啶和多西他赛,均为细胞毒性药物,选择性差,对肿瘤细胞和正常细胞均有杀灭或抑制作用,因此ADR很常见。其他药物如奥沙利铂、长春瑞滨、吉西他滨、紫杉醇等用药频率高,ADR也较多,详见表3。

表3 诱发ADR的药品种类

Tab 3 Types of ADR-inducing drugs

抗肿瘤药物类别	例数	构成比, %	抗肿瘤药物名称
抑制核酸生物合成类	126	26.64	氟尿嘧啶、替加氟、阿糖胞苷、甲氨蝶呤、6-巯嘌呤、羟基脲、吉西他滨、卡培他滨
破坏DNA结构与功能类	105	22.20	顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂、环磷酰胺、异环磷酰胺、氮芥、塞替派、白消安、卡莫司汀、福莫司汀、丝裂霉素、博来霉素
干扰RNA合成类	73	15.43	放线菌素D、柔红霉素、阿霉素、表柔比星、吡柔比星、平阳霉素、多柔比星
影响蛋白质合成与功能类	60	12.68	紫杉醇、长春瑞滨、长春新碱、依托泊苷、替尼泊苷、三尖杉酯碱、门冬酰胺酶
激素类	21	4.44	甲地孕酮、甲羟孕酮、氟他胺、来曲唑、他昔莫芬
其他抗肿瘤药	38	8.03	多西他赛、喜树碱、榄香烯乳、伊立替康、吉非替尼、斑蝥酸钠维生素B <sub>12</sub> 注射液、西妥昔单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗、重组人干扰素 $\alpha$ 注射液、白细胞介素
中成药	32	6.77	鸦胆子油乳注射液、华蟾素注射液、蟾酥注射液、康艾注射液、艾迪注射液、参芪扶正注射液、华蟾素片、鸦胆子油乳口服液、小金胶囊、西黄丸、贞芪扶正胶囊
辅助治疗药	18	3.81	亚叶酸钙、沙利度胺、阿扎司琼、昂丹司琼、达卡巴嗪、氨磷汀、吗啡、曲马多、复方氨基酸、脂肪乳剂
合计	473	100	

## 2.4 给药途径

给药途径与ADR的发生有密切关系。本次调查的ADR报告涉及的给药途径主要为静脉滴注、口服给药和肌肉注射,分别占68.42%、18.75%和5.34%。此外还涉及皮下注射、鞘内注射、腹腔内注射、外用、吸入等方式,共占7.49%。

## 2.5 发生ADR的时间

抗肿瘤药的ADR发生在给药后1d内的有267例(56.45%),主要为恶心、呕吐、腹泻等急性症状,过敏性休克则出现在给药后数分钟内;中期毒性如白细胞减少常发生在大剂量冲击疗法停药后3~4d;慢性心脏毒性、肺间质纤维化等会在用药后数月甚至数年才出现,详见表4。

表4 ADR发生的时间分布

Tab 4 Distribution of the occurrence time of ADR cases

项目	时间, d			
	<1	2~7	8~30	>30
例数	267	128	67	11
构成比, %	56.45	27.06	14.16	2.33

## 2.6 ADR累及器官或系统及临床表现

473例ADR主要累及11个器官或系统。最多的是消化系统,共203例,占42.92%,主要表现为恶心、呕吐、食欲不振等;其次为血液及造血系统损害,有131例,占27.70%,患者出现骨髓抑制后免疫力下降;肺部感染和尿路感染的几率大幅度提高,分别占2.96%和2.47%。由于抗肿瘤药普遍毒性较大,因此对人体其他器官或系统也都有不同程度的损害,详见表5。

表5 ADR累及器官或系统及临床表现

Tab 5 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官或系统	例数	构成比, %	临床表现
消化系统	203	42.92	恶心、呕吐、食欲减退、腹痛、腹泻、便秘、溃疡、肝功能异常、慢性肝纤维化、化学性肝炎
血液及造血系统	131	27.70	骨髓抑制、粒细胞减少、血小板减少、白细胞减少、血红蛋白减少
神经系统	37	7.82	头晕、头痛、嗜睡、手足麻木、感觉异常、神经炎、急性胆碱能综合征、口角抽动、流涎
循环系统	27	5.71	静脉炎、心悸、心律失常、血压下降或升高、弥漫性血管内凝血、充血性心力衰竭
泌尿生殖系统	21	4.44	少尿、尿潴留、血尿、阴囊水肿、肾功能异常、出血性膀胱炎、尿路感染
呼吸系统	16	3.38	咳嗽、胸闷、呼吸困难、哮喘加重、肺部感染、间质性肺炎、肺纤维化、呼吸衰竭
皮肤及其附件	10	2.11	脱发、皮疹、瘙痒、皮肤糜烂、荨麻疹、色素沉着、皮肤角化、甲床增厚
肌肉骨骼系统	9	1.90	双下肢无力、肌痛、关节痛、手足综合征
五官系统	6	1.27	口腔溃疡、喉水肿、声音嘶哑、眼睑充血水肿、视觉异常、结膜炎、耳鸣、耳聋
内分泌系统	5	1.06	血钾(钠、镁、钙)异常、尿酸升高、高血糖、高血脂、甲状腺功能低下
其他	8	1.69	过敏性休克、注射部位疼痛、药物热、多汗、潮红、性功能低下
合计	473	100	

## 2.7 ADR严重程度、治疗与转归

473例报告涉及一般的ADR有448例(占94.71%),严重的ADR有25例(占5.29%);新一般的ADR有18例(占3.81%),新的严重的ADR有5例(占1.06%)。

由于肿瘤的治疗具有特殊性,需坚持疗程、足量用药,不可随意减量或停药,因此针对出现的ADR,多采用对症处理。治愈的患者有109例(占23.04%),好转347例(占73.36%),有后遗症12例(占2.54%),死亡5例(占1.06%)。

## 3 讨论

### 3.1 一般资料分析

从表1可见,抗肿瘤药ADR的发生例数男性多于女性,与肿瘤发病的性别分布规律一致,肺癌、肝癌、前列腺癌等疾病的高发也是男性平均寿命较女性短的重要原因<sup>[4]</sup>。结果还显示,随着患者年龄的增长,ADR的发生率也会明显提高。一方面是因为40岁以上人群是肿瘤的高发群体;另一方面,中老年人身体机能减退、肝药酶活性改变而对某些药物的敏感性增高,药物易蓄积而引发ADR。

### 3.2 药物类别、给药途径与ADR

ADR发生例数最多的是顺铂、氟尿嘧啶和多西他赛,这是因为尽管肿瘤的化疗方案不尽相同,但上述3种药物的总体使用率达60%~80%。此外,由于肿瘤治疗的困难性,必须联合用药才能取得满意疗效,药物之间的相互作用对ADR的发生率也有显著影响。

由于多数抗肿瘤药的口服吸收差、胃肠刺激大、生物利用度低,因此常采用静脉给药,其ADR例数也远多于其他给药方式。此外,中药注射剂因具有独特的药理作用和明确的疗效,应用逐渐增多,但成分复杂、制剂工艺水平不高等因素使其过敏性ADR很常见,医护人员对此应提高警惕,加强监护。

### 3.3 发生时间、累及器官或系统及临床表现

# 肺纤维化的临床药物治疗新进展<sup>△</sup>

赵晨宇<sup>1\*</sup>, 尹雯<sup>1</sup>, 李志勇<sup>1</sup>, 谢华<sup>2</sup>, 朱丹<sup>1#</sup>(1. 中央民族大学中国少数民族传统医学国家民委-教育部重点实验室, 北京 100081; 2. 沈阳军区总医院全军呼吸内科及变态反应疾病诊治中心, 沈阳 110016)

中图分类号 R974;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0928-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.24

**摘要** 目的:为肺纤维化(PF)的药物治疗提供参考。方法:针对PF的病理改变和发病机制,就目前国内外对该病的临床用药作一综述。结果与结论:不论是从现有临床药物中发掘,还是研发新的化学药物,亦或是基因治疗药物,都将为PF的治疗带来希望。从目前临床来看,西药治疗PF的疗效不甚理想,而中医药在防治PF方面有一定作用,具有毒副作用小,作用缓慢、持久的特点。但是使用中医药治疗的病例较少,且治疗尚不规范。因此,中医药如想在PF的治疗上被认可,需要建立科学规范的临床研究。

**关键词** 肺纤维化;药物治疗;临床用药

肺纤维化(Pulmonary fibrosis, PF)是在影像学和临床上使用的疾病名称,是由多种原因引起的严重肺间质慢性疾病。其发生的主要病理特点是早期以下呼吸道急性炎症反应为主,包括肺炎、间质性肺炎、肺泡上皮受损、巨噬细胞、中性粒细胞等炎性细胞浸润,并伴随着大量成纤维细胞病理性增生转型,导致后期某些细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)成分在肺泡和间质内沉积,纤维组织过度修复造成肺组织结构的紊乱取代正常的肺组织结构<sup>[1]</sup>,实质为肺泡损伤、胶原沉积,最终导致PF。根据病因可分为继发性肺纤维化(Second-

ary pulmonary fibrosis, SPF)和特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)。前者病因明确,代表性病种有尘肺、矽肺、石棉肺等;后者病因不明确,并且是目前最普遍的肺疾病,药物作用有限,目前临床唯一奏效的手段是肺移植,因此较许多癌症的预后更差<sup>[2-4]</sup>。IPF的诊断是一个动态过程,需要胸腔科医师、放射学家和病理学家之间的协作,且需依据最清晰的计算机断层扫描(Computed tomography, CT)和组织病理学标准<sup>[5-7]</sup>。近几年的研究对IPF进行了更精确的定义,即普通型间质性肺炎(Usual interstitial pneumonia, UIP),该定义是一个比

抗肿瘤药ADR多在用药后1 d内出现,如恶心、呕吐、急性神经毒性等,由于症状明显,一般可得到及时有效的处理;但一些迟发型ADR如心力衰竭、肺间质纤维化等在停药后数月甚至数年才出现,提示医务人员应给予长期关注。

药物的理化性质、作用机制对ADR的临床表现有重要影响。大多数抗肿瘤药可抑制胃肠道上皮细胞,破坏黏膜保护层,引起恶心、呕吐、腹泻等消化道症状。叶酸拮抗药甲氨蝶呤不仅能干扰肿瘤细胞的DNA合成,对造血细胞的核酸代谢也会产生较大影响,引起骨髓抑制。紫杉醇一度因严重的过敏反应、肝脏及神经功能损害引起争议,后研究发现其溶媒聚氧乙基蓖麻油才是罪魁祸首,提示除有效成分本身须符合质量标准外,制剂所用的辅料也应符合药用标准<sup>[5-7]</sup>。

### 3.4 严重程度分级

新的和严重的ADR是监测工作的重点,发现新的有价值的ADR信号、避免严重ADR的反复发生,对合理用药具有重要意义。但是本次统计的新的ADR仅有23例,占4.86%,与世界卫生组织(WHO)制定的30%的标准相去甚远,警戒效能不强。原因可能是肿瘤病情较复杂,有时难与ADR的症状进

行区分,加上医护人员对ADR报告的重要性认识不足,为避免医患纠纷又不愿主动报告,导致抗肿瘤药的ADR报告总体质量不佳。因此,临床迫切需要药师进行干预,加强宣传教育,提升ADR监测工作的水平。

本研究通过回顾性分析ADR报告,全面评估了抗肿瘤药的ADR发生频率、严重程度、治疗与转归等情况,对监测工作中存在的问题提出了建议,为合理用药提供了科学指导。

### 参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].15版.北京:人民卫生出版社,2003:44.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:1.
- [3] 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,2003:56.
- [4] 王安平,余祖新.陕西省15 903例恶性肿瘤住院病人资料分析[J].中国肿瘤,2006,15(5):307.
- [5] 张娟,熊永山,王登峰,等.武汉市2010年5 252例药品不良反应报告分析[J].中国药房,2012,23(2):153.
- [6] 何伟珍,吴丽兰,应小飞,等.浙江丽水市2004年药品不良反应报告分析[J].中国药房,2005,16(10):774.
- [7] 陶维良,常小红,李静.呼吸系统药物评价[J].中国医院用药评价与分析,2008,8(3):174.

(收稿日期:2013-12-03 修回日期:2014-01-05)

<sup>△</sup>基金项目:中央民族大学2012年度“学术工作坊项目”(No.201223)

\* 硕士研究生。研究方向:心血管药理。电话:010-68933254。E-mail:dayu1221@163.com

# 通信作者:研究员,博士。研究方向:心血管药理。电话:010-68933254。E-mail:zhudanredzzz@gmail.com