

我院FOLFOX4方案治疗胃肠道肿瘤致54例次不良反应分析

邓玉琴*, 陆超, 何光照, 张明珠, 罗卓卡(苏州大学附属常州肿瘤医院, 江苏常州 213001)

中图分类号 R735;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)12-1113-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.12.20

摘要 目的:探讨FOLFOX4方案治疗胃肠道肿瘤致不良反应(ADR)的特点,为临床安全使用FOLFOX4方案化疗提供科学依据。方法:回顾性统计和分析予FOLFOX4方案治疗胃癌、结直肠癌患者致54例次ADR的相关情况。结果:54例次ADR中,患者中位年龄53岁;ADR关联性评价为肯定的4例次、很可能的20例次、可能的30例次;以血液系统损害最多见;一般ADR 33例次,严重ADR 21例次,其中严重ADR有:白细胞计数减少9例次,血小板计数减少5例次,过敏反应4例次,瘙痒症3例次;所有ADR经相应处理后均得以好转或恢复正常。结论:FOLFOX4方案治疗胃肠道肿瘤可能出现多种ADR,临床需要掌握相关ADR的特点,及时采取相应的预防和治疗措施,以减少ADR导致的危害。

关键词 FOLFOX4方案;胃肠道肿瘤;不良反应

Analysis of 54 Cases of ADR Caused by FOLFOX4 Chemotherapy Regimen for Gastrointestinal Tumors in China

DENG Yu-qin, LU Chao, HE Guang-zhao, ZHANG Ming-zhu, LUO Zhuo-ka(Changzhou Tumor Hospital Affiliated to Soochow University, Jiangsu Changzhou 213000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide scientific reference for clinical safe use of FOLFOX4 regimen through analyzing clinical feature of adverse drug reaction (ADR) caused by FOLFOX4 chemotherapy regimen for gastrointestinal tumors. METHODS: 54 cases of ADR caused by FOLFOX4 regimen for gastric, colon and rectum cancer were analyzed retrospectively. RESULTS: Among 54 ADR cases, the age of patients was 53 in average; there were 4 cases of definite relevance, 20 cases of probable relevance and 30 cases of possible relevance. The commonest injury was hematological system injury. There were 33 cases of common ADR and 21 cases of severe ADR; severe ADR included 9 cases of leukopenia, 5 cases of thrombocytopenia, 4 cases of anaphylactic reaction and 3 cases of pruritus. All ADRs were improved or cured after treatment. CONCLUSIONS: A variety of ADRs might occur with FOLFOX4 regimen in the treatment of gastrointestinal tumors. Clinical features of ADR need to be mastered and appropriate preventive and therapeutic measures should be taken to reduce the injury caused by ADRs.

KEYWORDS FOLFOX4 regimen; Gastrointestinal tumors; Adverse drug reaction

以奥沙利铂(Oxaliplatin, L-OHP)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)、亚叶酸钙(Calcium Folate, CF)3种药物联合组成的FOLFOX方案,有诸多组合方案。目前,国内围绕L-OHP展开的药品不良反应(Adverse drug reaction, ADR)临床表现及其分析相关文献较多^[1-3],但由于L-OHP在临床中很少单独使用,这些ADR报道存在一定局限性。围绕FOLFOX4为研究对象的报道多为临床试验^[4-5],其中FOLFOX4方案导致的ADR虽然有所提及,但不够详细、具体。李志义等^[6]于2013年在国内首次对FOLFOX方案治疗结直肠癌的ADR展开论述,但未特别涉及到FOLFOX4方案用于胃癌的治疗。本研究在前人研究成果的基础上,结合我院FOLFOX4方案治疗晚期胃肠道肿瘤的实际情况,通过分析所出现的ADR特点,为促进临床安全使用FOLFOX4方案化疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料

收集2006年1月—2013年10月我院收治的48例胃癌、结直肠癌患者予FOLFOX4方案治疗时出现的54例次ADR,就ADR基本情况、用药情况、累及器官/系统及临床表现、发生时

间、严重程度及转归等分别进行统计。

1.2 评价方法

本组病例所涉及的器官/系统及临床表现按《WHO药品不良反应术语集》进行分类。另将ADR名称及其等级按照美国国立癌症研究院通用毒性标准(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI-CTC4.0版本)^[7]进行评价。本组病例中Ⅲ度和Ⅳ度及以上均导致住院或住院时间延长,故列为严重ADR。

2 结果

2.1 ADR基本情况

54例次ADR中,男性26例次,女性28例次;胃癌32例次,结肠癌14例次,直肠癌8例次;年龄30~76岁,中位年龄53岁。54例次ADR均已经上报并被国家ADR监测中心接收。经江苏省ADR监测中心关联性评价为肯定的4例、很可能的20例、可能的30例。

2.2 用药情况

54例次ADR患者均采用FOLFOX4化疗方案,具体用法为:L-OHP 85 mg/(m²·d),静脉滴注2 h, d₁; CF 25 mg/(m²·d),静脉滴注2 h, d₁; 5-Fu 400 mg/(m²·d),静脉推注, d₁; 5-Fu 600 mg/(m²·d),46 h持续静脉泵入。14 d为一周期。

*副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0519-69807005。E-mail:czxuesp@126.com

2.3 ADR累及器官/系统及临床表现

54例次ADR中血液系统损害最多,共20例次。ADR累及器官/系统及临床表现详见表1(ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天冬氨酸氨基转移酶)。

表1 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 1 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

ADR累及器官/系统	ADR临床表现	例次
皮肤及其附件损害	荨麻疹、皮疹、瘙痒、静脉炎	7
血液系统损害	白细胞减少,血小板减少性紫癜	20
消化系统损害	恶心和/或呕吐	3
肝胆系统损害	ALT和/或AST增高	9
全身性损害	过敏样反应,过敏性休克,发热,乏力	8
神经系统损害	眩晕,月经紊乱,抑郁症,感觉异常	7

2.4 ADR发生时间

54例次ADR中,皮肤ADR一般发生在化疗的第6~9周期,并随着化疗周期的增加而加重;血液系统ADR一般发生在化疗的第7~14天;消化系统和全身ADR在化疗过程中和化疗后均有发生;肝胆系统ADR发生与化疗周期往往无明显的相关性;神经系统ADR一般发生在化疗6周期以后。

2.5 ADR的严重程度及转归

ADR的严重程度详见表2。54例次ADR经对症处理、支持治疗、推迟或停止化疗后,均得到了好转或恢复正常。

表2 ADR的严重程度

Tab 2 Severity of ADR

ADR表现	ADR分度,例次				一般,例次	严重,例次
	I	II	III	IV		
白细胞计数降低	1	5	8	1	6	9
血小板计数降低	0	0	3	2	0	5
ALT和/或AST增高	8	1	0	0	9	0
过敏反应	1	0	1	3	1	4
瘙痒症	0	2	3	0	2	3
恶心和/或呕吐	0	3	0	0	3	0
发热	2	0	0	0	2	0
感觉异常	4	0	0	0	4	0
静脉炎	0	2	0	0	2	0
全身乏力	0	1	0	0	1	0
眩晕	0	1	0	0	1	0
抑郁症	1	0	0	0	1	0
月经紊乱	0	1	0	0	1	0

3 讨论

L-OHP与5-Fu联用时胃肠道反应、骨髓抑制作用更加明显,还可能加重肝功能损害使ALT和/或AST升高;CF在增强5-Fu的抗肿瘤作用的同时,亦增加5-Fu的ADR^[7]。而瘙痒症、全身乏力、抑郁症、月经紊乱由于不具有明显特异性,因此笔者认为可能是3种药物共同作用的结果。而出现过敏反应、感觉异常或发热时很可能仅与L-OHP相关。但是,有些ADR也不能排除患者本身的其他因素所致。L-OHP、5-Fu、CF的ADR信息整理见表3^[7]。

除疾病本身进展、经济费用及其他原因停止化疗外,日渐严重的神经毒性、过敏反应是制约FOLFOX4方案继续使用的重要因素。如一般化疗6周期时,L-OHP随着剂量的累积,神经毒性发生率达80%~95%,临床表现有四肢及口周的感觉异常及感觉性共济失调、功能障碍等^[8]。L-OHP致过敏反应多

表3 L-OHP、5-Fu、CF的ADR信息

Tab 3 ADR information of L-OHP, 5-Fu and CF

ADR分类	L-OHP	5-Fu	CF
胃肠道反应	恶心、呕吐、腹泻等	恶心、呕吐、腹泻等	-
骨髓抑制	白细胞计数减少,血小板计数减少	白细胞计数减少,血小板计数减少罕见	-
神经毒性	感觉异常	-	-
过敏反应	皮疹、过敏性休克	皮肤色素沉着、皮疹	偶有皮疹、荨麻疹
肝功能异常	ALT、AST升高	ALT、AST升高	-
其他	发热	心肌缺血、共济失调	-

注:“-”表示无

note:“-“ displays none

发生于化疗的第7~10周期^[9]。上述报道与本研究结果基本一致。皮肤ADR随着化疗周期的增加而加重,但是一般不会出现因皮肤及其附件的ADR而导致化疗终止的情况。肝功能损害可能与方案中L-OHP单次总剂量有关。研究表明,FOLF-FOX4方案重度肝功能损害的发生率低于FOLFOX6方案^[10],因此对于既往出现过肝功能损害、肝脏代偿能力差的患者,选择FOLFOX4方案可能更有利。胃肠道反应在化疗过程中和化疗后均有可能发生,虽然5-羟色胺(HT)抑制剂已在临床广泛应用,但是L-OHP所致的延迟性呕吐仍是一个问题。

在进行FOLFOX4方案化疗期间,为预防胃肠道反应,可在化疗前预防性使用5-HT抑制剂格拉司琼、托烷司琼等,并建议患者饮食规律、清淡。为预防神经毒性,可输注钙镁合剂,并在整个化疗过程中嘱患者避免进食冰冷食物、用冷水漱口、接触冰冷物品。如出现感觉异常等反应时,口服文拉法辛等治疗。为预防骨髓抑制,出现轻度白细胞计数减少时采用地榆升白片、利可君等进行预防性治疗;出现重度白细胞计数减少和/或血小板减少时,予重组人粒细胞刺激因子、重组人白介素-II等治疗。当肝功能损害出现ALT和/或AST升高时,输注还原型谷胱甘肽等保肝治疗。出现过敏性休克时,予以糖皮质激素及肾上腺素等对症处理。本研究统计的54例次ADR病例经上述处理后均得到好转或恢复。

L-OHP导致的过敏反应除立即停止输液、建立静脉通道,注射肾上腺素、地塞米松、异丙嗪等常规治疗方法外,文献还推荐使用L-OHP脱敏治疗协议^[11]。为减少L-OHP诱发的神经毒性,推荐使用的神经保护剂有卡马西平、加巴喷丁、文拉法辛、普瑞巴林及Xaliproden^[11]。目前我院在治疗L-OHP诱发的神经毒性时使用文拉法辛已经取得了一定的效果。

综上所述,FOLFOX4方案治疗胃肠道肿瘤可能出现多种ADR,临床需要掌握这些ADR的特点,及时采取相应的预防和治疗措施,减少ADR导致的危害。本研究对用FOLFOX4方案导致的54例次ADR进行分析,因未涉及到此阶段的FOLFOX4方案用于治疗胃肠道肿瘤的可能存在漏报的ADR病例,特别是I度和II度ADR,也未涉及到未出现ADR的病例,故对各种ADR的发生率不能作出统计。鉴于本研究的某些不足,笔者今后将对FOLFOX4方案治疗引起的ADR开展更加细致和深入的研究。

参考文献

- [1] 赵阳,安欣,向晓娟,等.中国结直肠癌患者奥沙利铂过敏反应的临床特征[J].中国癌症杂志,2010,29(1):102.
- [2] 华健,翟青,郭伟剑,等.我院56例奥沙利铂致不良反应报告分析[J].中国药房,2011,22(4):321.

百令胶囊治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效的系统评价

孟海阳*, 陈杰, 吴海燕, 任斌[#](中山大学附属第一医院, 广州 510080)

中图分类号 R563.3;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)12-1115-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.12.21

摘要 目的:系统评价百令胶囊治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)的疗效。方法:计算机检索 Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库和维普数据库,收集百令胶囊治疗稳定期 COPD 的随机对照试验(RCT),对入选文献进行质量评价,采用 Rev Man 5.2 统计软件对提取数据进行 Meta 分析。结果:最终纳入 6 项 RCT,共 588 例患者。Meta 分析结果显示,百令胶囊能改善稳定期 COPD 患者第一秒用力呼气容积[MD=0.14, 95%CI(0.04, 0.25), $P=0.006$]、动脉血氧分压[MD=3.59, 95%CI(1.50, 5.68), $P=0.001$]、动脉二氧化碳分压[MD=-2.38, 95%CI(-4.12, -0.63), $P=0.008$]和 6 min 步行距离[MD=49.59, 95%CI(32.29, 66.89), $P<0.000$],差异均具有统计学意义。结论:百令胶囊可以改善稳定期 COPD 患者的动脉血气指标、肺功能指标和运动耐力水平。因本文纳入研究较少,质量不高,此结论还需要更多大规模、高质量的 RCT 证实。

关键词 百令胶囊;慢性阻塞性肺疾病;Meta 分析;系统评价

Therapeutic Efficacy of Bailing Capsule for Stable COPD: Systematic Review

MENG Hai-yang, CHEN Jie, WU Hai-yan, REN Bin(The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the therapeutic efficacy of Bailing capsule for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, EMbase, CNKI, CBM, Wanfang database and VIP database, RCTs about Bailing capsule in the treatment of stable COPD were included; the quality of selected literatures was evaluated and Meta-analysis was conducted using Rev Man 5.2 software. RESULTS: A total of 6 studies were included, involving 588 patients. Meta-analysis demonstrated that Bailing capsule could improve FEV1 [MD=0.14, 95%CI (0.04, 0.25), $P=0.006$], $p_{bt}(O_2)$ [MD=3.59, 95%CI (1.50, 5.68), $P=0.001$], $p_{bt}(CO_2)$ [MD=-2.38, 95%CI(-4.12, -0.63), $P=0.008$] and 6-min walking distance [MD=49.59, 95%CI (32.29, 66.89), $P<0.000$] in patients with stable COPD; there were statistically differences. CONCLUSIONS: Bailing capsule could improve arterial blood gas index, pulmonary function index and exercise tolerance in patients with stable COPD; but more large-scale and high-quality RCTs are required due to few and low quality included studies.

KEYWORDS Bailing capsule; COPD; Meta-analysis; Systematic review

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以持续性气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,其气流受限多呈进行性发展,主要累及肺脏,但也可以引起全身的不良反效应。COPD 严

重危害人类健康,影响患者的生命质量,病死率较高,并给患者及其家庭以及社会带来沉重的经济负担^[1]。COPD 的发病机制与氧化应激、氧化/抗氧化失衡、气道和肺部炎症、感染、蛋白

- [3] 白宏,左小明.奥沙利铂致 15 例过敏反应分析[J].江苏药学与临床研究,2005,13(3):56.
- [4] 金懋林,陈强,程凤岐,等.奥沙利铂联合亚叶酸钙和 5-氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的研究[J].中华肿瘤杂志,2003,25(2):172.
- [5] 孙燕,管忠震,金懋林,等.奥沙利铂单药或与氟尿嘧啶-甲酰四氢叶酸联合应用治疗晚期大肠癌 II 期临床试验报告[J].中国癌症杂志,1999,18(3):7.
- [6] 李志义,骆玉霜.63 例奥沙利铂联合氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸治疗结直肠癌的不良反应分析[J].中国药物警戒,2013,10(4):235.
- [7] 卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆:重庆出版社,2011:416-417、328-329、1 619-1 620.
- [8] 冯献斌,沈永奇.奥沙利铂周围神经毒性防治的研究进展[J].医学综述,2012,17(13):2 027.
- [9] 陈志刚,钱晓萍,刘宝瑞.奥沙利铂致过敏反应 4 例并文献复习[J].实用医学杂志,2009,25(4):596.
- [10] 严新.FOLFOX4 对比 mFOLFOX6 方案治疗晚期胃癌的临床研究[D].南昌:南昌大学,2011.
- [11] Hoff PM, Saad ED, Costa F, et al. Literature Review and Practical Aspects on the Management of Oxaliplatin-Associated Toxicity[J]. Clin Colorectal Cancer, 2012, 11(2):93.

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: mhy_m@qq.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士研究生导师。研究方向:临床药学。

E-mail: renbinsys@sina.com

(收稿日期:2013-11-15 修回日期:2014-02-10)