

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.04.030

某院 189 例肿瘤患者药品不良反应及相关性分析*

马莹¹, 刘浩², 吴玉婷¹

(1. 江苏省泰州市人民医院药学部, 江苏 泰州 225300; 2. 徐州医科大学药学院, 江苏 徐州 221004)

摘要:目的 为临床合理使用抗肿瘤药物及辅助药物, 加强药学监护提供参考。方法 从国家药品不良反应监测系统中获取某院 2014 年至 2020 年药品不良反应(ADR)报告, 筛选出原患疾病为肿瘤且使用抗肿瘤药物及辅助用药的病例, 统计患者年龄、性别、用药类别、ADR 分布、ADR 发生时间和严重程度, 并分析相关性。结果 189 例患者中, 女性(56.61%)较多, 年龄以 51~60 岁占比最大(30.69%); ADR 涉及 8 个类别、34 种药品, 植物来源类占比最大(6 个品种, 62 例次, 32.80%), 常见品种为紫杉醇及多西他赛的注射剂型; ADR 累及系统/器官以血液系统最多见(107 例, 56.61%), 表现为粒细胞缺乏症、骨髓抑制、白细胞减少等; 76.72% 的 ADR 发生在用药 24h 后。ADR 发生时间与用药类别相关($P < 0.05$); ADR 严重程度与患者年龄、体质量、ADR 发生时间、用药类别相关($P < 0.05$)。结论 加强对抗肿瘤药物及辅助用药 ADR 的监测, 了解其 ADR 的特点和规律, 做好预防工作, 可为临床安全、合理、个性化用药提供参考。

关键词: 抗肿瘤药物; 辅助用药; 药品不良反应; 合理用药

中图分类号: R95; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)04-0124-04

Adverse Drug Reaction of 189 Patients with Tumor in a Hospital and Its Correlation Analysis

MA Ying¹, LIU Hao², WU Yuting¹

(1. Department of Pharmacy, Jiangsu Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu, China 225300; 2. School of Pharmacy, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, China 221004)

Abstract: Objective To provide a reference for clinical rational use of anti-tumor drugs and adjuvant drugs and strengthening pharmaceutical care. **Methods** The adverse drug reaction (ADR) reports in a hospital from 2014 to 2020 were obtained from the National Adverse Drug Reaction Monitoring System to screen the cases with tumor as the original disease treated with anti-tumor drugs and adjuvant drugs. The patients' age, gender, medication category, ADR type, occurrence time and severity of ADR were counted, and the correlation between the occurrence time and severity of ADRs and various influencing factors was analyzed. **Results** Among the 189 patients, most of them were female (56.61%) and aged from 51 to 60 years (30.69%). ADRs involved eight categories and thirty-four kinds of drugs, and the plant-derived categories accounted for the largest proportion (six varieties, 62 cases, 32.80%). The common varieties were injection dosage forms of paclitaxel and docetaxel. The most common system/organ involved in ADRs was the blood system (107 cases, 56.61%), which was characterized by agranulocytosis, bone marrow suppression, leucopenia and so on. Precisely 76.72% of ADRs occurred at 24 h after treatment. The occurrence time of ADRs was related to the type of medication ($P < 0.05$). The severity of ADRs was correlated with the patient's age, body weight, occurrence time of ADRs and type of medication ($P < 0.05$). **Conclusion** Strengthening the monitoring of the ADRs caused by anti-tumor drugs or adjuvant drugs, understanding the characteristics and rules of the ADRs, and doing a good job in prevention and treatment of ADRs can provide a reference for clinical safe, rational and personalized medication.

Key words: anti-tumor drugs; adjuvant drugs; adverse drug reactions; rational drug use

恶性肿瘤严重威胁人类生命健康^[1]。药物治疗是肿瘤治疗的重要方式, 可有效降低肿瘤患者的死亡率^[2]。抗肿瘤药物种类繁多, 包括细胞凋亡诱导剂、细胞毒制剂、细胞分化诱导剂、新型靶向制剂、基因治疗药物等^[3]。通过干扰肿瘤细胞的核酸代谢、与肿瘤细胞的蛋白质和核酸结合、选择性特异结合致癌位点并发挥作用等方式可抑制肿瘤细胞的生长, 达到治疗目的, 但同时也会对正常细胞、组织、器官造成损害, 从而出现药品不良反应(ADR)。肿瘤患者身体机能较差, 对化学治疗(化疗)药物的耐受能力较弱^[4]。加强肿瘤治疗药物

ADR的甄别与管理, 对现有 ADR 报告进行分析总结, 找到影响 ADR 的因素, 及时提出合理化建议, 对于做好 ADR 的防治意义重大。本研究中回顾性分析了某院 2014 年至 2020 年由抗肿瘤药物及辅助用药引起的 ADR, 为减少抗肿瘤药物及辅助用药 ADR 的发生, 提高肿瘤患者的生存质量提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从国家药品不良反应监测系统中获取某院 2014 年至 2020 年 ADR 报告共 1 893 例次, 以原患疾病为肿瘤,

*基金项目: 江苏省泰州市人民医院院级科研基金[ZD202015]。

第一作者: 马莹, 女, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)511725969@qq.com。

且使用抗肿瘤药物及辅助用药为筛选条件,共筛选得患者189例(9.98%),并通过医院信息系统(HIS)检索病历,对患者的基本资料(年龄、性别、用药类别、给药途径、ADR分布、ADR发生时间及分级)进行统计。

1.2 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行Fisher精确检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;采用Spearman秩相关检验分析ADR严重程度、发生时间与患者用药类型的相关性。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 年龄与性别分布

189例患者中,男82例(43.39%),女107例(56.61%);年龄21~81岁,50岁以上占75.13%,其中51~60岁最多(30.69%),61~70岁(27.51%)次之。详见表1。

表1 肿瘤患者的年龄与性别分布($n = 189$)

Tab.1 Distribution of the age and gender of patients with tumor ($n = 189$)

年龄	性别(男/女,例)	小计(例)	构成比(%)
21~30岁	3/1	4	2.12
31~40岁	2/6	8	4.23
41~50岁	5/30	35	18.52
51~60岁	27/31	58	30.69
61~70岁	21/31	52	27.51
71~81岁	24/8	32	16.93
合计	82/107	189	100.00

2.2 用药类别分布

189例患者的用药共涉及8个类别、34个品种,其中植物来源类药物最多(32.80%),代表药物为紫杉醇注射液等;金属铂类药物次之(29.10%),代表药物为注射用奥沙利铂等。详见表2。

表2 ADR报告中肿瘤患者用药的类别和品种($n = 189$)

Tab.2 Categories and varieties of drugs used by patients with tumor in ADR reports ($n = 189$)

用药类别	品种数	代表药物	例数	构成比(%)
植物来源药物	6	紫杉醇注射液、多西他赛注射液、注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	62	32.80
金属铂类药物	4	注射用奥沙利铂、顺铂注射液、卡铂注射液	55	29.10
抗代谢药	7	注射用盐酸吉西他滨、卡培他滨片、氟尿嘧啶注射液	30	15.87
抗肿瘤抗生素	2	注射用盐酸表柔比星、盐酸多柔比星脂质体注射液	15	7.94
靶向药物	8	甲磺酸阿帕替尼片、吉非替尼片、贝伐珠单抗注射液	11	5.82
辅助用药	4	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液、鸦胆子油乳注射液、斑蝥酸钠维生素B ₆ 注射液	11	5.82
抗肿瘤激素	2	枸橼酸他莫昔芬片、醋酸戈舍瑞林缓释植入剂	3	1.59
烷化剂	1	注射用环磷酰胺	2	1.06

2.3 ADR分布

189例患者的ADR中,血液系统分布最多(56.32%),临床表现为粒细胞缺乏症、骨髓抑制、白细胞减少,全身(13.68%)分布次之,临床表现为过敏反应、发热、感冒样症状等。详见表3。

表3 ADR报告中肿瘤患者ADR分布及临床表现($n = 190$)

Tab.3 ADR distribution and clinical manifestations of patients with tumor in ADR reports ($n = 190$)

ADR分布	临床表现	例次	构成比(%)
血液系统	粒细胞缺乏症、骨髓抑制、白细胞减少	107	56.32
全身症状	过敏反应、发热、感冒样症状、寒战、胸闷、醉酒样症状	26	13.68
消化系统	腹泻、呕吐、口腔黏膜炎症	15	7.89
肝胆系统	肝功能异常、肝炎	13	6.84
皮肤及其附件	皮疹、皮炎、多发性红斑、色素沉着、手足综合征	9	4.74
神经系统	腹痛、麻木、胆碱能综合征、神经毒性、头痛失眠、自杀倾向、精神异常	9	4.74
循环系统	下肢水肿、心脏毒性、静脉炎	6	3.16
呼吸系统	呼吸困难	2	1.05
肌肉骨骼系统	肌肉痛、关节痛	2	1.05
电解质紊乱	低钾血症	1	0.53
合计		190	100.00

2.4 ADR发生时间相关因素关联性

189例患者的ADR发生在给药后24h以内的有44例。分析发现,ADR发生时间与患者年龄、体质量、性别、给药途径无显著相关性($P > 0.05$),与用药种类显著相关($P < 0.05$)。详见表4。

2.5 ADR严重程度相关因素关联性

189例患者中,严重ADR最多(157例),普通ADR(32例)次之。结果显示,ADR的严重程度与患者的年

表4 ADR发生时间相关因素关联性($n = 189$)

Tab.4 Correlation results of factors related to the occurrence time of ADR ($n = 189$)

因素	类别	24h以内	24h以后	t/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)		57.82 $\pm$ 11.68	58.01 $\pm$ 11.81	-0.031	0.670
体质量($\bar{X} \pm s$,kg)		60.89 $\pm$ 11.51	60.67 $\pm$ 8.64	0.003	0.971
性别(男/女,例)		21(11.11)/23(12.17)	61(32.28)/84(44.44)	0.440	0.507
给药途径(例)	静脉途径	37(19.58)	126(66.67)	0.224	0.636
	非静脉途径	7(3.70)	19(10.05)		
用药类别(例)	靶向药物	5(2.65)	6(3.17)	20.562	0.003
	金属铂类药物	18(9.52)	37(19.58)		
	抗代谢药	3(1.59)	27(14.29)		
	辅助用药	6(3.17)	5(2.65)		
	抗肿瘤激素	0(0)	3(1.59)		
	抗肿瘤抗生素	1(0.53)	14(7.41)		
	烷化剂	1(0.53)	1(0.53)		
	植物来源药物	10(5.29)	52(27.51)		

表5 ADR严重程度相关因素关联性($n = 189$)

Tab. 5 Correlation results of factors related to the severity of ADR ($n = 189$)

因素	类别	普通ADR	严重ADR	t/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)		61.69 $\pm$ 10.80	57.20 $\pm$ 11.83	-0.176	0.009
体质量($\bar{X} \pm s$, kg)		57.28 $\pm$ 8.91	61.42 $\pm$ 9.31	0.134	0.047
性别(男/女, 例)		18(9.52) / 14(7.41)	64(33.86) / 93(49.21)	2.595	0.107
给药途径(例)	静脉途径	26(13.76)	137(72.49)	0.810	0.368
	非静脉途径	6(3.17)	20(10.58)		
发生时间(例)	24 h 以内	14(7.41)	30(15.87)	9.037	0.003
	24 h 以后	18(9.52)	127(67.20)		
用药类别(例)	靶向药物	2(1.06)	9(4.76)	23.487	0.005
	金属铂类药物	10(5.29)	45(23.81)		
	抗代谢药	2(1.06)	28(14.81)		
	辅助用药	7(3.70)	4(2.12)		
	抗肿瘤激素	0(0)	3(1.59)		
	抗肿瘤抗生素	0(0)	15(7.94)		
	烷化剂	0(0)	2(1.06)		
	植物来源药物	11(5.82)	51(26.98)		

龄、体质量、ADR发生时间、用药类别显著相关($P < 0.05$),与患者性别、给药途径($P > 0.05$)无显著相关性。详见表5。

2.6 ADR 转归

189例患者中,仅1例(0.53%)未好转,该报告为注射用紫杉醇(白蛋白结合型)引起的神经毒性,发生机制可能是该药引起了有髓鞘传入感觉神经的变性^[5]。

3 讨论

189例患者中,女性多于男性,与徐伟佳等^[6]的研究结果一致。结合年龄来看,年龄 ≥ 71 岁的男性多于女性,这与邵新娟等^[7]的研究中男性患者多为51~80岁、女性患者多为41~70岁不同。这可能与女性相关恶性肿瘤的发病规律及男女对药物反应敏感程度不同有关。

189例患者中,41岁以上最多,该结果与人群癌症发病率在40岁以上迅速升高的情况相符^[8]。40岁以后,人体生理功能开始出现退行性变化,各组织器官功能减退,肝药酶活性减弱,药物在体内的代谢速度变缓,导致40岁以上患者ADR发生率较高^[9]。

引起ADR最多的药物类别为植物来源类抗肿瘤药,其次为金属铂类药物。主要代表药品有奥沙利铂和紫杉醇注射液。奥沙利铂对结肠癌、直肠癌、卵巢癌均有较好的疗效,对胃癌、胰腺癌、胆管细胞癌也有一定疗效,且对5-氟尿嘧啶治疗无效的大肠癌及对其他铂类耐药者仍有效^[10];紫杉醇是世界公认的广谱抗肿瘤药物^[11],主要适用于卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌,对胃癌、宫颈癌、头颈部肿瘤等也有一定疗效^[12]。这两类

药物作为治疗原患乳腺癌、肠癌、肺癌等占比较高的肿瘤一线用药^[13-15],理论上是抗肿瘤药物中ADR最多、最严重的^[16],也与客观情况相符。

总体来看,最常见的ADR是血液及造血系统功能障碍,主要包括骨髓抑制、白细胞减少和粒细胞缺乏症,这类ADR通常难以预防^[17],且不能通过直接观察发现,仅凭实验室指标确诊。另一类不易迅速发现的ADR是肝功能损伤,具体表现为肝功能异常和肝炎,也需实验室检查确诊。这不利于患者及时接受临床对症治疗,增加了应对的时间成本及患者面临的风险。急性ADR中呕吐、腹泻及过敏反应等最常见,这类ADR的症状较明显,且可预见和预防,一般转归也较好。

从ADR发生时间来看,多数ADR发生在用药24 h后,仅有44例发生在用药后24 h内。结合ADR临床表现,常见的迟发性ADR如骨髓抑制、粒细胞缺乏症、白细胞减少等占比较大,也与该结果相符。189例ADR报告中,仅发现用药类型与ADR发生时间明显相关。植物来源类抗肿瘤药物主要的ADR有血液毒性、脱发、神经毒性和心毒性^[18],金属铂类主要的ADR有血液毒性、消化系统症状^[19]。抗代谢类药物最常见的药物毒性包括腹痛、腹泻、恶心、骨髓抑制、皮肤毒性等^[3]。以上三类药物占比最大,且均较易引起血液及造血系统功能障碍,而该类ADR常发生在用药24 h以后,且多在药物化疗后的7~10 d最严重^[20],这与ADR发生时间的分布一致。铂类所致呕吐、植物来源类导致的过敏反应、辅助用药和靶向药物所致皮肤及其附件的损害是发生在24 h内的主要ADR。上述结果提示,在应用铂类、植物来源类药物和辅助用药时,应特别注意常见急性ADR,应使用止呕剂、糖皮质激素、抗组胺药等预防,减轻ADR对患者的困扰。另外,在化疗后进行血常规检查也是必要的。

发生严重ADR的患者平均年龄小于发生普通ADR的患者,而平均体质量则重于后者,这与邢玥等^[21]的研究结果一致。24 h后发生的严重ADR明显多于24 h内发生的ADR和24 h后发生的普通ADR。这说明与急性ADR比较,迟发性ADR造成严重后果的可能性更大。用药类型对ADR的严重程度明显相关,抗肿瘤激素、抗肿瘤抗生素、烷化剂引起的均为严重ADR,植物来源类、金属铂类、靶向药物及抗代谢药等引起的严重ADR要多于普通ADR,而由辅助用药所引起的严重ADR则少于普通ADR。从药物作用机制和强度来解释,抗肿瘤辅助用药一般为非细胞毒类药物,其作用较细胞毒类药物温和,对机体的伤害较小,故引起的ADR相对较轻。以上结果表明,更应关注使用细胞毒类化疗药物的患者在化疗期间的身体状况,定期随访交流。

189例患者中,20例在接受化疗药物治疗前存在肝

功能异常情况,其中,16例为严重ADR,4例普通ADR中有3例为新的ADR。这类患者肝脏代谢能力弱,肝药酶活性弱,药物在其体内不能及时被代谢,极易出现蓄积和中毒情况。对于这类患者,在选择抗肿瘤药物时应特别关注对肝功能的影响,制订对肝功能影响小的化疗药物方案,实行个体化给药,并及时给予保肝治疗,尽量减少ADR。

对189例患者的报告中的药品用法用量进行分析,发现有7例存在不合理用药现象。其中,1例为单次给药超剂量,6例为超适应证用药。严格来说,因超剂量和超适应证用药造成不良影响的属药品不良事件(ADE),而非本研究中主要讨论的ADR。7例ADE分布于不同年龄段,51~60岁和71~80岁最多。而在用药合理的182例患者的报告中,51~60岁最多,可见当出现不合理用药时,高年龄段发生ADR的比例增大,推测为老年人代谢功能减弱,耐受性较差,对不合理用药尤其是超剂量用药更敏感,较中青年患者ADR发生率高。肿瘤治疗由于疾病的特殊性,很多药品说明书的更新滞后于临床指南和循证医学,且肿瘤治疗后期由于耐药经常导致一、二线药物治疗失败,此时医师会根据患者的个体情况尝试其他化疗方案,故最易出现超药品说明书用药现象。超药品说明书用药不一定是合理用药,但医师需遵循医院的超药品说明书用药流程,做好申请、审批、备案和患者的知情同意,并做好ADR的应急预案,以确保患者的用药安全。

综上所述,加强对抗肿瘤药物及辅助用药ADR的监测,了解其ADR的特点和规律,做好预防工作,可为临床安全、合理、个性化用药提供参考。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴 2020[M]. 北京: 中国统计出版社, 2020: 1-935.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics: 2017[J]. Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [3] 魏秋红, 刘晓月, 王盼, 等. 抗肿瘤药物的分类和药效学研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(18): 3707-3711.
- [4] 李增宁, 陈伟, 齐玉梅, 等. 恶性肿瘤患者膳食营养处方专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2017, 4(4): 397-408.
- [5] TASNIM A, RAMMELKAMP Z, SLUSHER AB, et al. Paclitaxel Causes Degeneration of Both Central and Peripheral Axon Branches of Dorsal Root Ganglia in Mice[J]. BMC Neurosci, 2016, 17(1): 47.
- [6] 徐伟佳, 高勇, 叶美玲, 等. 某三甲综合医院 346 例抗肿瘤药物致不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(2): 104-107.
- [7] 邵新娟, 马洪凤, 李君, 等. 400 例抗肿瘤药品不良反应报告分析[J/OL]. 中国药物警戒, 2022. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5219.r.20210116.1346.002.html>.
- [8] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [9] 寇炜, 郭代红, 田小燕, 等. 抗肿瘤药致不良反应 15183 例分析[J]. 中国药房, 2018, 29(4): 508-511.
- [10] 铂类药物临床应用与不良反应管理专家共识[J]. 今日药学, 2019, 29(9): 577-585.
- [11] American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2015, 63(11): 2227-224.
- [12] 邓引, 杨健. 某院紫杉醇注射剂用药情况与不良反应相关因素分析[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(5): 302-307.
- [13] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-680.
- [14] 王湘, 赵林. 结直肠癌辅助化疗回顾与进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2019, 34(6): 479-485.
- [15] 李东航, 姚颀, 耿庆. 中国临床肿瘤学会肺癌诊疗指南(2018 版)更新解读[J]. 临床外科杂志, 2019, 27(1): 36-39.
- [16] 袁春美. 抗肿瘤药物不良反应的分析与研究[J]. 中国处方药, 2019, 17(9): 23-24.
- [17] WAHLANG JB, LAISHRAM PD, BRAHMA DK, et al. Adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital[J]. Ther Adv Drug Saf, 2017, 8(2): 61-66.
- [18] TEWARI D, RAWAT P, KUMAR SP. Adverse Drug Reactions of Anticancer Drugs Derived from Natural Sources[J]. Food and Chemical Toxicology, 2019, 123: 522-535.
- [19] 张博, 郭代红, 刘思源, 等. 1374 例铂类抗肿瘤药相关严重药品不良反应报告分析及风险信号挖掘[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(2): 105-110.
- [20] 潘文, 李豫, 黄天文, 等. 某肿瘤专科医院抗肿瘤药致不良反应报告 309 例分析[J]. 中国药房, 2017, 28(26): 3646-3649.
- [21] 邢玥, 董梅. 我院 163 例肿瘤患者营养支持类药品致不良反应的关联性研究[J]. 中国药房, 2018, 29(15): 2122-2125.

(收稿日期: 2021-08-12; 修回日期: 2021-09-23)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号: 78-130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真: (023) 86592565
网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统