

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.01.026

新型抗肿瘤药物药品不良反应及危险因素分析*

陈春燕¹, 单慧亭¹, 伊力亚斯·买买提艾力², 朱青梅¹, 赵海霞¹, 熊代琴^{1△}

(1. 新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要:目的 分析新型抗肿瘤药物药品不良反应(ADR)的发生规律及危险因素,为临床安全用药提供参考。方法 收集某三甲医院2020年1月至2021年12月使用新型抗肿瘤药物致ADR的有效报告151份,涉及患者151例。通过Logistic回归分析,识别使用利妥昔单抗发生ADR的危险因素。结果 151例发生ADR的患者中,男88例,女63例,男女比例为1.40:1;以≥70岁老年患者为主,共39例(25.83%);ADR共涉及24种新型抗肿瘤药物,其中利妥昔单抗致ADR例数最多;ADR累及系统/器官以皮肤黏膜及全身性损害为主,临床主要表现为皮疹(46例次)、瘙痒(25例次)、发热(32例次)、寒战(25例次)等;发生严重ADR 15例次,新的ADR 6例次;转归均良好。Logistic多因素回归分析显示,用药前淋巴细胞水平高[RR=9.24, 95%CI(3.21, 26.61), P=0.00]是使用利妥昔单抗致ADR的危险因素。结论 使用新型抗肿瘤药物时需加强ADR及疗效监护,特别是使用利妥昔单抗且合并淋巴细胞水平高的患者应予以密切关注。

关键词:新型抗肿瘤药物;药品不良反应;利妥昔单抗;危险因素

中图分类号:R95;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)01-0107-04

Adverse Drug Reactions of Novel Antitumor Drugs and Their Risk Factors

CHEN Chunyan¹, SHAN Huiting¹, Yiliyasi · MAIMAITIALI², ZHU Qingmei¹, ZHAO Haixia¹, XIONG Daiqin¹

(1. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830011; 2. Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830054)

Abstract: Objective To analyze the characteristics and risk factors of adverse drug reactions (ADR) of novel antitumor drugs, and to provide a reference for the safe drug use in the clinic. **Methods** A total of 151 effective reports of ADR induced by the novel antitumor drugs from January 2020 to December 2021 in a grade - A tertiary hospital were collected, involving 151 patients. The risk factors of ADR induced by rituximab were analyzed by the Logistic regression analysis. **Results** Among the 151 patients with ADR, there were 88 males and 63 females, with the ratio of male to female of 1.40:1, and most of them were 70 years old or older, accounting for 25.83% (39 cases). A total of 24 novel antitumor drugs involved in ADR, of which rituximab induced most cases having ADR. The systems / organs involved in ADR were mainly mucocutaneous and systemic damages, and the main clinical manifestations of ADR were rash (46 case times), pruritus (25 case times), fever (32 case times), chills and so on. Among the 151 patients with ADR, there were 15 case times of severe ADR and six case times of new ADR. The outcomes of all patients with ADR was good. The result of Logistic multivariate regression analysis showed that high level of lymphocyte before the medication [RR = 9.24, 95%CI (3.21, 26.61), P = 0.00] was a risk factor of ADR induced by rituximab. **Conclusion** ADR and efficacy monitoring should be strengthened when using the novel antitumor drugs, especially in patients who use rituximab and have a high level of lymphocyte.

Key words: novel antitumor drug; adverse drug reaction; rituximab; risk factor

近年来,以小分子靶向药物和大分子单克隆抗体为代表的新型抗肿瘤药物被广泛应用于临床,为肿瘤的药物治带来了新方法^[1]。但新型抗肿瘤药物上市时间较短,且上市前的临床研究局限性较多,如受试者筛选严格、样本量有限、观察周期较短等^[2],故上市后的使用安全性监测十分重要。本研究中回顾性分析了某三甲医院上报的新型抗肿瘤药物的药品不良反应(ADR),并对使用利妥昔单抗致ADR患者应用倾向性评分1:2匹配对照组,通过Logistic回归分析识别相关危险因素,为新型抗肿瘤药物的安全应用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过中国医院药物警戒系统(CHPS)收集某三甲医院2020年1月至2021年12月使用新型抗肿瘤药物致ADR的评价结果为肯定、很可能和可能等级的有效报告151份,涉及患者151例。收集同期使用利妥昔单抗、原发疾病为血液系统肿瘤的患者854例作为对照。

1.2 方法

回顾性分析:对151例新型抗肿瘤药物致ADR的患者按性别、年龄、原发疾病、给药途径、ADR表现及累及系统、ADR发生及转归等进行统计与分析。

*基金项目:新疆医科大学大学生创新训练计划项目[CX2021044];新疆维吾尔自治区药品监督管理局科研项目[新药监20210002(科)]。

第一作者:陈春燕,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)cindy.chen218@163.com。

△通信作者:熊代琴,女,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)fishstr@163.com。

危险因素分析:统计使用利妥昔单抗发生 ADR 与未发生 ADR 患者的相关信息,分析 ADR 发生的危险因素。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。单因素分析中,计数资料用率(%)表示,行 χ^2 检验;多因素分析中,采用二元 Logistic 回归分析法进行处理。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

151 例患者中,男 88 例(58.28%),女 63 例(41.72%),男女比为 1.40:1;年龄 6~85 岁,平均(56.81 ± 18.19)岁; ≥ 70 岁人群占比最高,共 39 例(25.83%)。详见表 1。

表 1 新型抗肿瘤药物致 ADR 患者的性别与年龄分布($n = 151$)
Tab.1 Sex and age distribution of patients with ADR induced by novel antitumor drugs ($n = 151$)

年龄	男		女		合计	
	例数	占比(%)	例数	占比(%)	例数	占比(%)
< 10 岁	4	2.65	2	1.32	6	3.97
10~19 岁	6	3.97	2	1.32	8	5.30
20~29 岁	7	4.64	3	1.99	10	6.62
30~39 岁	9	5.96	7	4.64	16	10.60
40~49 岁	12	7.95	10	6.62	22	14.57
50~59 岁	12	7.95	11	7.28	23	15.23
60~69 岁	14	9.27	13	8.61	27	17.88
≥ 70 岁	24	15.89	15	9.93	39	25.83

2.2 新型抗肿瘤药物使用情况

151 例患者的原患疾病见表 2。给药途径中,静脉给药 102 例(67.55%),口服给药 35 例(23.18%),皮下注射 10 例(6.62%),胸腔灌注 4 例(2.65%)。超药品说明书用药以超适应症及超给药途径为主,共 32 例(21.19%),详见表 3。

表 2 新型抗肿瘤药物致 ADR 患者的原患疾病($n = 151$)
Tab.2 Primary diseases of patients with ADR induced by novel antitumor drugs ($n = 151$)

原发疾病	例数	占比(%)	原发疾病	例数	占比(%)
血液系统肿瘤	87	57.62	生殖系统肿瘤	6	3.97
消化系统肿瘤	24	15.89	头颈部肿瘤	2	1.32
呼吸系统肿瘤	23	15.23	软组织肿瘤	1	0.66
泌尿系统肿瘤	8	5.30			

2.3 新型抗肿瘤药物分类

根据《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021 年版)》中对新型抗肿瘤药物的分类,151 例 ADR 中,使用小分子靶向药物 81 例,涉及 9 种新型抗肿瘤药物;大分子单克隆抗体 70 例,涉及 15 种新型抗肿瘤药物。其中,利妥昔单抗致 ADR 例数最多,共 45 例(29.80%)。详见表 4。

表 3 新型抗肿瘤药物超药品说明书使用情况

Tab.3 Off-label drug use of novel antitumor drugs

抗肿瘤药物	药品说明书给药途径/适应症	超药品说明书用药情况(例)
硼替佐米	静脉注射	皮下注射(10)
重组人血管内皮抑制素	静脉滴注	胸腔灌注(4)
沙利度胺	瘤型麻风病	多发性骨髓瘤(8)
贝伐珠单抗	非小细胞型肺癌、直肠癌	卵巢恶性肿瘤(5)
信迪利单抗	霍奇金淋巴瘤	胰头恶性肿瘤(3)
重组人血管内皮抑制素	非小细胞型肺癌	纵膈恶性肿瘤(2)

表 4 新型抗肿瘤药物分类($n = 151$)

Tab.4 Classification of novel antitumor drugs ($n = 151$)

类别	发生 ADR [例(%)]	涉及药品(例)
小分子靶向药物	81(53.64)	利妥昔单抗(45)、西妥昔单抗(10)、伊马替尼(10)、吉非替尼(5)、奥希替尼(3)、克唑替尼(3)、达沙替尼(2)、尼妥珠单抗(2)、塞瑞替尼(1)
大分子单克隆抗体	70(46.36)	卡瑞利珠单抗(14)、硼替佐米(10)、索拉非尼(8)、贝伐珠单抗(8)、沙利度胺(8)、重组人血管内皮抑制素(5)、瑞戈非尼(3)、替雷利珠单抗(3)、信迪利单抗(3)、安罗替尼(3)、奥拉帕利(1)、达雷妥尤单抗(1)、伐喹替尼(1)、伊布替尼(1)、西达本胺(1)

2.4 利妥昔单抗致 ADR 及临床表现

151 例 ADR 中,利妥昔单抗致 ADR 45 例(78 例次),位居新型抗肿瘤药物致 ADR 第 1 位,ADR 临床表现以寒战(24 例次)、发热(16 例次)居多,其次分别为皮疹(9 例次)、瘙痒(5 例次)、胸闷(4 例次)、气短(4 例次)、肝功能异常(4 例次)、头痛(3 例次)、恶心(2 例次)、骨髓抑制(2 例次)、呼吸困难(1 例次)、心悸(1 例次)、血压升高(1 例次)、抽搐(1 例次)、腹痛(1 例次)。部分患者 ADR 涉及多个临床表现,故 ADR 临床表现例次数多于 ADR 例数。

2.5 利妥昔单抗致 ADR 危险因素分析

45 例使用利妥昔单抗致 ADR 患者的原发疾病均为血液系统肿瘤。为避免患者的性别、年龄、体质量指数(BMI)对结果的影响,在使用利妥昔单抗未发生 ADR 的人群中,以 1:2 的比例对患者的性别、年龄、BMI 进行匹配,卡钳值设定为 0.10,获得对照组 90 例。

采用单因素和多因素二元 Logistic 回归分析,对患者的过敏史,用药前淋巴细胞水平、粒细胞水平,是否预防用药,是否联用其他抗肿瘤药物,是否首次使用药物 6 个因素进行分析。结果见表 5。

可见,用药前淋巴细胞水平高、粒细胞水平低及预防用药均有显著差异($P < 0.05$),提示为使用利妥昔单抗致 ADR 的危险因素。选取单因素分析结果中 $P < 0.05$ 的因素进行多因素 Logistic 回归分析,结果见表 6。可见,

用药前淋巴细胞水平高[RR = 9.24, 95%CI (3.21, 26.61), P = 0.00]是使用利妥昔单抗致 ADR 的危险因素。

表 5 利妥昔单抗致 ADR 单因素分析[例(%)]

Tab. 5 Univariate analysis of ADR induced by rituximab [case (%)]				
项目	ADR 组(n = 45)	对照组(n = 90)	χ^2 值	P 值
过敏史	是	6(13.33)	2.43	0.17
	否	39(86.67)		
用药前淋巴细胞水平高于 正常值	是	17(37.78)	20.54	0.00
	否	28(62.22)		
用药前粒细胞水平低于 正常值	是	7(15.56)	4.95	0.04
	否	38(84.44)		
预防用药	是	38(84.44)	6.53	0.01
	否	7(15.56)		
联用其他抗肿瘤药物	是	31(68.89)	0.07	0.84
	否	14(31.11)		
首次使用药物	是	36(80.00)	0.68	0.46
	否	9(20.00)		

表 6 利妥昔单抗致 ADR 多因素回归分析

Tab. 6 Logistic multivariate regression analysis of ADR induced by rituximab							
因素	回归系数	标准误	瓦氏检验值	自由度	P 值	RR	95%CI
用药前淋巴细胞水平	2.22	0.54	16.98	1	0.00	9.24	(3.21, 26.61)
用药前粒细胞水平	1.15	0.74	2.43	1	0.11	3.15	(0.74, 13.29)
预防用药	-2.01	0.75	7.26	1	0.07	0.14	(0.03, 0.58)

2.6 ADR 累及系统 / 器官及临床表现

151 例患者中, ADR 累及系统 / 器官主要涉及皮肤黏膜(85 例次, 36.17%), 其次为全身性损害(59 例次, 25.11%)等。临床表现主要包括皮疹(46 例次)、发热(32 例次)、瘙痒(25 例次)、寒战(25 例次)等。部分患者 ADR 的临床表现涉及多个系统, 故 ADR 临床表现例次数多于 ADR 例数。详见表 7。

2.7 ADR 发生与转归时间分布

151 例患者中, 使用注射剂型 116 例(76.82%), 口服剂型 35 例(23.18%)。ADR 最早发生于首次用药 5 min 内, 最迟发生在用药后第 16 天。129 例(85.43%)发生在用药 7 d 内。130 例(86.09%)患者可在 7 d 内转归。详见表 8。

2.8 ADR 程度分级及转归

151 例患者中, 严重 ADR 15 例次, 新的 ADR 6 例次。所有 ADR 经停药和对症治疗, 好转 132 例, 痊愈 19 例, 无死亡病例。新的和严重 ADR 分布及临床表现见表 9。

3 讨论

3.1 ADR 与年龄、性别的关系

肿瘤发病情况存在显著的性别差异, 男性发病率

表 7 ADR 累及系统 / 器官及临床表现(n = 235)

Tab. 7 Systems / organs involved in ADR and the clinical manifestations of ADR (n = 235)			
ADR 累及系统 / 器官	临床表现(例次)	例次	占比(%)
皮肤黏膜	皮疹(46), 瘙痒(25), 水肿(6), 毛细血管增生(6), 剥脱性皮炎(2)	85	36.17
全身性损害	发热(32), 寒战(25), 乏力(2)	59	25.11
神经 / 精神系统	头痛(7), 四肢麻木(5), 周围神经病变(5), 抽搐(3), 嗜睡(1)	21	8.94
呼吸系统	胸闷(8), 气短(8), 呼吸困难(5)	21	8.94
循环系统	心悸(9), 血压升高(5), 休克(1)	15	6.38
消化系统	恶心(6), 呕吐(5), 腹泻(2), 腹痛(1), 便秘(1)	15	6.38
血液系统	骨髓抑制(全血细胞减少、血小板减少, 10)	10	4.26
肝 / 肾系统	肝功能异常(转氨酶升高, 8), 肾功能异常(血肌酐升高, 1)	9	3.83

表 8 新型抗肿瘤药物致 ADR 的发生与转归时间分布
(例, n = 151)

Tab. 8 Time distribution of occurrence and outcome of ADR induced by novel antitumor drugs (case, n = 151)				
时间	发生		转归	
	注射	口服	注射	口服
≤ 0.5 h	39	1	35	0
> 0.5 h ≤ 24 h	34	14	46	12
> 1 ~ 7 d	31	10	22	15
> 7 d	12	10	13	8

表 9 新的和严重 ADR 分布及临床表现

Tab. 9 Distribution of new and severe ADR and their clinical manifestations		
抗肿瘤药物	ADR 类型	ADR 临床表现(例次)
利妥昔单抗注射液	新的	肝功能异常(4)
西妥昔单抗注射液	新的	四肢麻木(2)
注射用卡瑞利珠单抗	严重	骨髓抑制(2), 肝功能异常伴肾功能异常(1)
甲磺酸伊马替尼胶囊	严重	骨髓抑制(2)
贝伐珠单抗注射液	严重	咯血(2)
注射用硼替佐米	严重	肝功能异常(2)
重组人血管内皮抑制素	严重	抽搐、休克(1), 骨髓抑制(1)
沙利度胺片	严重	肝功能异常(1)
瑞戈非尼片	严重	骨髓抑制(1)
盐酸安罗替尼胶囊	严重	骨髓抑制(1)
塞瑞替尼胶囊	严重	全身剥脱性皮炎(1)

远高于女性^[3]。本研究中使用新型抗肿瘤药物致 ADR 的患者中, 男女比例为 1.40:1, 与肿瘤发病的性别差异一致。新型抗肿瘤药物致 ADR 可出现在任何年龄, 多见于老年患者。本研究中 ADR 高发年龄为 ≥ 70 岁, 这可能与老年患者身体机能下降、脏器功能衰退等因素有关。

故在制订化疗方案时,应充分考虑患者的性别和年龄因素,加强用药安全监护。

3.2 ADR与原患疾病及超药品说明书使用情况

151例患者中,原患疾病为血液系统肿瘤的比例最高,其次为消化系统和呼吸系统肿瘤。近年来,非霍奇金淋巴瘤、白血病等血液系统肿瘤及肝癌、肺癌等发病率呈逐年增长趋势,新型抗肿瘤药物的用量也随之逐渐增加,其致ADR的比例也在逐渐升高^[4]。因肿瘤治疗的特殊性,抗肿瘤药物的超药品说明书使用较常见。151例患者中,有超药品说明书用药32例。14例为超给药途径用药,其中硼替佐米10例,重组人血管内皮抑制素4例。国产硼替佐米(昕泰)给药途径只有静脉注射,进口硼替佐米(万珂)可皮下注射,故临床医师常采用皮下注射。国产硼替佐米(昕泰)皮下注射的安全性尚不明确,国内仅有少数小样本研究^[5],超给药途径使用带来的医疗风险不容忽视。重组人血管内皮抑制素的灌注疗法已有较多循证支持,如《中国肿瘤热疗临床应用指南(2017. V 1. 1)》中推荐体腔灌注热疗用于晚期恶性肿瘤伴发的胸腔、腹腔积液^[6]。18例均为超适应证用药,以使用例次较多的沙利度胺为例,国家卫生健康委员会办公厅发布的《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2020年版)》指出,沙利度胺可用于初治及难治复发多发性骨髓瘤,用于骨髓增生异常综合征也被相关诊疗指南^[7]收录,循证证据级别较高。但超药品说明书用药不受法律保护,风险较高,使用时应在患者知情同意的情况下,做到有据可依、有章可循。

3.3 利妥昔单抗致ADR的因素分析

151份ADR报告中,利妥昔单抗致ADR的例次数居首位,与临床使用量多有关。利妥昔单抗的ADR临床表现以寒战、发热等超敏反应为主,其余还包括皮疹、瘙痒、呼吸困难等。本研究中的多因素Logistic回归分析显示,用药前淋巴细胞水平高的风险比(RR)为9.24,回归系数为2.22,提示淋巴细胞水平高于正常值的患者更易发生ADR。淋巴细胞水平升高是利妥昔单抗致ADR的危险因素,与利妥昔单抗致ADR多以超敏反应为主有关,与刘思源等^[8]的研究结果一致。仅45例利妥昔单抗致ADR,是否可通过淋巴细胞水平作为预测利妥昔单抗致ADR的潜在因素,仍需大样本研究论证。另外,利妥昔单抗致ADR有80%发生于首次用药,药品说明书中提示“输注反应主要在首次使用时发生”。使用利妥昔单抗未致ADR患者中,96.67%均给予抗组胺药、糖皮质激素等预防用药。故在使用利妥昔单抗前,尤其是首次用药时,需积极给予预防用药,并关注患者用药前的淋巴细胞水平;输注药物过程中合理控制滴速,密切监护患者的生命体征,一旦出现ADR需及时采取措施。

3.4 ADR累及系统/器官

151例患者中,累及系统/器官以皮肤黏膜居多,主要表现为皮疹、瘙痒等,易被医护人员及患者发现,上报例次数较多。新型抗肿瘤药物致皮肤ADR较常见,主要是由于皮肤组织存在血管内皮生长因子受体及表皮生长因子受体等药物作用靶点^[9]。ADR中全身性损害以发热、寒战较多,与单抗类抗肿瘤药物占比高有关。其作用机制可能与使用单抗类抗肿瘤药物后,抗体-抗原相互作用导致细胞因子释放、炎性因子增加有关,更易引起全身性ADR^[10]。

3.5 ADR的发生与转归

151例ADR主要发生在用药7d内。迟发性ADR 22例,提示在使用新型抗肿瘤药物治疗全程均需关注ADR,告知患者在用药中如有不适应及时就医。发生ADR的患者在停药或联合对症治疗7d内,大部分均可好转或痊愈。

新型抗肿瘤药物致ADR多见于老年患者,可累及多个系统/器官,对患者危害较大。部分为新的及严重ADR,临床使用时应做好防治工作。使用利妥昔单抗尤其是淋巴细胞水平高的患者需加强用药监护,以减少ADR发生,促进新型抗肿瘤药物安全、合理使用。

参考文献

- [1] 程 军,韩一萱,汪 龙,等. 54例新型抗肿瘤药物不良反应报告分析[J]. 中国新药杂志,2021,30(3):280-284.
- [2] 蔡 萌,李 氏,沈爱宗. 抗肿瘤靶向药品不良反应主动监测分析[J]. 中国药物警戒,2021,18(4):368-372.
- [3] 李伯妍,郭代红,孔祥豪,等. 972例抗肿瘤血管生成类药物不良反应自发报告分析[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(11):1441-1443.
- [4] 何 璇,王 晓,戴惠珍,等. 2018年~2020年南京地区新型抗肿瘤药物利用分析[J]. 中国药物警戒,2021,18(8):725-730.
- [5] 潘道苇,宛 蕾. 应用CHPS初步监测皮下注射国产硼替佐米的安全性[J]. 中国药物警戒,2020,17(12):913-916.
- [6] 宁婷婷,廖靖萍,于西全,等. 本院新型抗肿瘤药物的超说明书用药分析[J]. 中南药学,2020,18(2):306-310.
- [7] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)[J]. 中华血液学杂志,2019,40(2):89-97.
- [8] 刘思源,郭代红,姚 翀,等. 3301例利妥昔单抗用药人群相关超敏反应的自动监测与影响因素研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(15):2072-2076.
- [9] 王 芳,唐旭华,周 晖. 分子靶向抗肿瘤药物的皮肤不良反应及处理[J]. 中华皮肤科杂志,2016,49(7):519-523.
- [10] 徐 旭,黄新恩. 我院单抗类抗肿瘤药致不良反应148例分析[J]. 中国药房,2016,27(32):4512-4514.

(收稿日期:2022-03-23;修回日期:2022-06-11)