

中图分类号: R932; R288 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)05-0120-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.05.028



抗肿瘤中成药药品不良反应及相关危险因素分析*

霍静宜¹, 王娜娜¹, 李雪梅¹, 张艳华^{1△}, 韩 焱²

(1. 北京大学肿瘤医院, 北京 100143; 2. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100143)

摘要:目的 探讨抗肿瘤中成药药品不良反应(ADR)及相关危险因素。方法 回顾性分析中国人民解放军总医院2019年3月至2020年3月收治的106例抗肿瘤中成药治疗患者临床资料,按自制不良反应调查问卷收集患者发生的ADR及类型,根据是否发生ADR分为不良反应组(47例)和无不良反应组(59例)。分析抗肿瘤中成药ADR的临床特点,采用多因素Logistic回归模型分析抗肿瘤中成药ADR发生的危险因素。结果 使用康莱特注射液患者18例,康莱特软胶囊20例,金龙胶囊15例,肝复乐片8例,华蟾素片11例,威麦宁胶囊14例,消癌平注射液8例,消癌平滴丸12例。有47例患者发生ADR,其中过敏反应(皮肤红疹、皮肤瘙痒)15例(31.91%),消化系统反应(恶心、呕吐、腹泻)12例(25.53%),神经系统反应(眩晕、头痛、失眠)10例(21.28%),呼吸系统反应(咳嗽、咽痛)6例(12.77%),血液系统反应(血小板减少)4例(8.51%)。单因素分析结果显示,两组患者的年龄、用药时间、联合用药、合并基础疾病、配伍不当与相互作用差异均有统计学意义($\chi^2 = 11.723, 4.916, 10.647, 6.947, 4.456, P < 0.05$)。多因素非条件Logistic回归分析结果显示,年龄 ≥ 70 岁、用药时间 ≥ 30 d,以及存在联合用药、合并基础疾病、配伍不当与相互作用均是抗肿瘤中成药发生ADR的独立危险因素($OR > 1, P < 0.05$)。结论 在使用抗肿瘤中成药时,应关注ADR危险因素,保证患者合理用药,延缓疾病进展。

关键词:抗肿瘤中成药;药品不良反应;危险因素;合理用药

Adverse Drug Reactions and Their Related Risk Factors of Chinese Patent Anti-Tumor Drugs

HUO Jingyi¹, WANG Nana¹, LI Xuemei¹, ZHANG Yanhua¹, HAN Yao²

(1. Peking University Cancer Hospital, Beijing, China 100143; 2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, China 100143)

Abstract: Objective To investigate the adverse drug reactions (ADR) and their related risk factors of Chinese patent anti-tumor drugs. **Methods** The clinical data of 106 patients treated with Chinese patent anti-tumor drugs admitted to the General Hospital of Chinese PLA from March 2019 to March 2020 were retrospectively analyzed. Based on the results of self-made ADR questionnaire, the ADR and their types of patients were collected, and the patients were divided into the ADR group (47 cases) and the non-ADR group (59 cases) according to whether they had ADR. The clinical characteristics of ADR induced by Chinese patent anti-tumor drugs were analyzed, and the risk factors of the ADR induced by Chinese patent anti-tumor drugs were analyzed by the multivariate Logistic regression model. **Results** There were 18 cases treated with Kanglaite Injection, 20 cases treated with Kanglaite Soft Capsules, 15 cases treated with Jinlong Capsules, eight cases treated with Ganfule Tablets, 11 cases treated with Huachansu Tablets, 14 cases treated with Weimaining Capsules, eight cases treated with Xiaoaiping Injection, and 12 cases treated with Xiaoaiping Dropping Pills. A total of 47 cases had ADR, including 15 cases (31.91%) of allergic reactions (skin rash and skin pruritus), 12 cases (25.53%) of digestive system reactions (nausea, vomiting and diarrhea), 10 cases (21.28%) of nervous system reactions (dizziness, headache and insomnia), six cases (12.77%) of respiratory system reactions (cough and sore throat) and four cases (8.51%) of blood system reactions (thrombocytopenia). The results of univariate analysis showed that the age, duration of medication, combination of medication, complicated with underlying diseases, incompatibility and drug interaction between the two groups were significantly different ($\chi^2 = 11.723, 4.916, 10.647, 6.947, 4.456, P < 0.05$). The results of multivariate unconditional Logistic regression analysis showed that the age ≥ 70 years, duration of medication ≥ 30 d, combination of medication, complicated with underlying diseases, incompatibility and drug interaction were independent risk factors for the ADR induced by Chinese patent anti-tumor drugs ($OR > 1, P < 0.05$). **Conclusion** In the process of using Chinese patent anti-tumor drugs, we should pay attention to the risk factors of ADR to ensure the rational drug use of patients and delay the progression of the disease.

Key words: Chinese patent anti-tumor drugs; adverse drug reaction; risk factor; rational drug use

近年来,抗肿瘤中成药广泛用于肿瘤治疗^[1-3]。大众普遍认为,中成药副作用小、药性平和、对身体伤害小,使用过程中易出现重复用药、用法用量不适宜等不合理现象,导致抗肿瘤中成药药品不良反应(ADR)的

*基金项目:北京中医药科技发展资金项目[QN2016-16]。

第一作者:霍静宜,女,大学本科,药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)zhejiang1511@163.com。

△通信作者:张艳华,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zyh8812@163.com。

发生,影响预后^[4-5]。研究报道,不合理用药会对患者肝、肾等器官造成损害^[6]。为此,本研究中探讨了抗肿瘤中成药ADR及其相关危险因素,为临床合理使用抗肿瘤中成药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:抗肿瘤中成药治疗;经影像学、病理检查确诊为肿瘤;诊断无误,分型正确;存在占位性病变;按要求服药,依从性好。

排除标准:放弃治疗;并发凝血功能严重障碍;严重心、肝、肾疾病;其他疾病;生存期预计短于3个月。

病例选择与分组:选取中国人民解放军总医院2019年3月至2020年3月收治的抗肿瘤中成药治疗患者106例,根据是否发生ADR分为不良反应组(47例)和无不良反应组(59例)。不良反应组中,男25例,女22例;年龄56~79岁,平均(70.53±11.51)岁;肝癌16例,肺癌10例,乳腺癌9例,结直肠癌5例,胃癌5例,其他2例。无不良反应组中,男32例,女27例;年龄55~77岁,平均(68.85±7.89)岁;肝癌17例,肺癌13例,乳腺癌12例,结直肠癌8例,胃癌6例,其他3例。本研究方案已获医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

通过医院信息系统(HIS)收集患者的临床资料,包括性别、化疗次数、年龄、用药时间、使用药剂类型及是否联合用药、合并基础疾病、存在配伍不当与相互作用、手术,采用自制调查问卷收集患者用药后出现的ADR及类型。

1.3 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,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。将单因素分析结果中有统计学意义的变量作为自变量,以抗肿瘤中成药发生ADR为因变量,进行多因素非条件Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 用药情况

106例患者中,使用康莱特注射液18例,康莱特软胶囊20例,金龙胶囊15例,肝复乐片8例,华蟾素片11例,威麦宁胶囊14例,消癌平注射液8例,消癌平滴丸12例。

2.2 抗肿瘤中成药ADR发生情况

106例患者中,47例发生ADR。其中,过敏反应(皮

肤红疹、皮肤瘙痒)15例(31.91%),消化系统反应(恶心、呕吐、腹泻)12例(25.53%),神经系统反应(眩晕、头痛、失眠)10例(21.28%),呼吸系统反应(咳嗽、咽痛)6例(12.77%),血液系统反应(血小板减少)4例(8.51%)。

2.3 单因素分析

单因素分析结果显示,两组患者的年龄、用药时间、联合用药、合并基础疾病、配伍不当与相互作用差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见表1。

表1 抗肿瘤中成药药品不良反应影响因素的单因素分析结果
Tab.1 Results of univariate analysis of influence factors of ADR induced by Chinese patent anti-tumor drugs

项目	不良反应组(n=47)	无不良反应组(n=59)	χ^2 值	P值
性别(男/女,例)	25/22	32/27	0.012	0.915
年龄[例(%)]			11.723	<0.001
<70岁	17(36.17)	41(69.49)		
≥70岁	30(63.83)	18(30.51)		
化疗次数			0.332	0.564
<3次	15(31.91)	22(37.29)		
[例(%)]				
≥3次	32(68.09)	37(62.71)		
用药时间			4.916	0.027
<30d	11(23.40)	26(44.07)		
[例(%)]				
≥30d	36(76.60)	33(55.93)		
联合用药			10.647	0.001
是	43(91.49)	21(35.59)		
[例(%)]				
否	4(8.51)	38(64.41)		
合并基础疾病			6.947	0.008
是	39(82.98)	35(59.32)		
[例(%)]				
否	8(17.02)	24(40.68)		
配伍不当与相互作用			4.456	0.035
是	40(85.11)	2(3.39)		
[例(%)]				
否	7(14.89)	57(96.61)		
使用药剂类型			1.097	0.295
注射剂	12(25.53)	14(23.73)		
[例(%)]				
口服药	35(74.47)	45(76.27)		
手术			0.023	0.879
是	24(51.06)	31(52.54)		
[例(%)]				
否	23(48.94)	28(47.46)		

2.4 多因素非条件Logistic分析

多因素分析结果显示,年龄、用药时间、联合用药、合并基础疾病、配伍不当与相互作用均是抗肿瘤中成药发生ADR的独立危险因素($P < 0.05$)。详见表2。

表2 抗肿瘤中成药药品不良反应影响因素的多因素非条件Logistic分析结果

Tab.2 Results of multivariate unconditional Logistic analysis of influence factors of ADR induced by Chinese patent anti-tumor drugs

变量	β	Wald χ^2 值	SE	P值	OR(95%CI)
年龄	5.125	9.589	0.156	<0.001	1.668(1.141,3.185)
用药时间	4.858	11.254	0.151	0.007	1.486(1.308,2.685)
联合用药	5.623	10.256	0.147	0.008	1.596(1.496,5.256)
合并基础疾病	4.158	12.341	0.149	0.003	2.584(1.996,5.250)
配伍不当与相互作用	4.887	10.526	0.165	0.004	2.596(1.896,7.582)

3 讨论

随着对中药研究的深入,越来越多的中药已被证

实有较好的抗肿瘤效果。据报道,黄芩可通过诱导细胞凋亡抑制淋巴瘤生长,黄连可通过 caspase 通路作用引起结肠癌细胞的凋亡^[7-8]。抗肿瘤中成药凭借在放化疗增效减毒、改善生活质量等方面的优势被广泛用于肿瘤治疗^[9-10]。

但任何药物的应用都是“双刃剑”,正确使用能达到良好的治疗效果,使用不当则会引发不良反应,影响预后^[11]。胡焯焰等^[12]的研究显示,患者一般在用药后 30 min 出现 ADR,最迟 2 h,提示临床医师应重点观察用药后 2 h 内患者的反应。抗肿瘤中成药的常见 ADR 包括药物过敏反应及肝、肾损害等。本研究结果显示,106 例患者出现的 ADR 以过敏反应(皮肤红疹、皮肤瘙痒)最常见,与伍延婷等^[13]的研究结果一致。

有研究显示,中成药 ADR 的发生可能与患者身体状况、药物剂型等有关^[14]。分析原因,年龄较大患者的基础疾病较多,体质相对较差;注射剂吸收快、作用迅速,相对于口服制剂发生 ADR 的概率更高,且部分患者在服药时未按药物使用指南用药,增加了 ADR 的发生风险^[15]。因此,治疗时应避免重复给药,重视药物相互作用,加强用药指导。

本研究结果显示,年龄、用药时间、联合用药、合并基础疾病、配伍不当与相互作用均是抗肿瘤中成药发生 ADR 的独立危险因素。其中,年龄 ≥ 70 岁,使用抗肿瘤中成药治疗过程中出现 ADR 的概率较 < 70 岁增加 66.80%,且患者出现明显肝、肾损伤及血液系统等 ADR。分析原因, ≥ 70 岁患者肝、肾功能减退,使药物的代谢和排泄速率减慢,体液中游离药物浓度增加,靶器官对某些药物作用敏感性增加而导致。用药时间 ≥ 30 d,使用抗肿瘤中成药治疗过程中出现不良反应的概率较 < 30 d 增加 48.60%。分析原因,肿瘤患者长时间使用化疗药物,身体虚弱,增加 ADR 发生风险。存在联合用药的患者,使用抗肿瘤中成药治疗过程中出现 ADR 的概率较无联合用药患者增加 59.60%;合并基础疾病的患者使用抗肿瘤中成药治疗过程中出现 ADR 的概率较无基础疾病患者增加 1.584 倍;存在配伍不当与相互作用的患者使用抗肿瘤中成药治疗过程中出现 ADR 的概率较无配伍不当与相互作用患者增加 1.596 倍。分析原因,多数抗肿瘤中药不可混用,联合用药时配伍不当会导致毒性的产生,增加 ADR 的发生。

综上所述,年龄、用药时间、联合用药、合并基础疾病、配伍不当与相互作用均是抗肿瘤中成药发生 ADR 的独立危险因素。医师应提高对抗肿瘤中成药的用药风险认知,高度重视联合用药 ADR 发生情况。同时,药

师应定期宣传抗肿瘤中成药知识,提升临床医师对抗肿瘤中成药的掌握程度;临床用药时关注危险因素,最大限度地避免抗肿瘤中成药 ADR 的发生,保证合理用药,及时治疗 ADR,延缓疾病进展。

参考文献

- [1] 刘明. 2014-2015 年抗肿瘤中成药用药情况调查分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(2): 3.
- [2] LIU C, YIN SY, XUE JQ, et al. Clinical Observation on the Improved Short-Term Effects of Anti-Tumor Purified Chinese Medicine Injection Ai-Jing for 138 Cases with Malignant Tumors[J]. Chinese Medicine, 2021, 12(4): 6.
- [3] 汪选斌, 李洪亮, 李明伦, 等. 基于肿瘤特征的抗肿瘤中药药理学机制探析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(1): 25-32.
- [4] 赵萌, 陈睿, 白荷荷, 等. 我院抗肿瘤中药注射剂的横断面分析[J]. 现代中药研究与实践, 2019, 33(4): 67-71.
- [5] 马雁军, 师美玲, 吴国丽, 等. 儿童上呼吸道感染口服中成药中西药联用的不合理情况分析[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(14): 2458-2459.
- [6] 钟元涛, 赵远红, 吕强. 王氏连朴饮新用治验乳癌化疗与靶向治疗不良反应 1 则及思考[J]. 中成药, 2019, 41(6): 1479-1480.
- [7] 吴慧, 张婷, 魏筱, 等. 盐城地区 7 家医院抗肿瘤中成药使用情况调查及影响因素分析[J]. 药学与临床研究, 2020, 28(3): 237-240.
- [8] 程华尧, 程华花, 徐颖, 等. 某三甲妇产科医院妇科门诊中成药临床应用分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(6): 44-47.
- [9] 陈光华, 舒波. 2015—2017 年川北医学院附属医院口服类抗肿瘤中成药应用分析[J]. 中医药导报, 2019, 25(16): 48-51.
- [10] 刘畅. 2017—2019 年辽宁省肿瘤医院抗肿瘤中成药使用情况分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(5): 203-206.
- [11] 李田军. 中药注射剂不良反应报告分析与危险因素评估[J]. 安徽医药, 2018, 22(11): 2251-2254.
- [12] 胡焯焰, 周谦君. 3 种中药注射液联合培美曲塞和卡铂治疗肺腺癌的回溯性分析[J]. 中成药, 2019, 41(3): 567-571.
- [13] 伍延婷, 金星. 黄石市中心医院 2006-2016 年抗肿瘤中药注射剂不良反应回顾性分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(8): 126-128.
- [14] 朱峰, 吕晓川, 高峰, 等. 中成药不良反应的诱发原因及热点问题分析[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(1): 127-130.
- [15] 熊代琴, 买吾丽旦·哈力木拉提, 余文潇, 等. 抗肿瘤药物不良反应信息评价与分析[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(4): 407-411.

(收稿日期: 2022-06-08; 修回日期: 2022-09-14)