

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)22-0146-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.22.034



# 肺癌化疗药物不同给药途径不良反应发生特点分析\*

唐春梅, 刘申平, 周义录<sup>△</sup>

(四川省自贡市第一人民医院, 四川 自贡 643000)

**摘要:**目的 为肺癌化疗药物的个体化选择提供依据。方法 收集某院2022年1月至2023年6月确诊为肺癌且接受化疗患者的临床资料,分析不同给药途径化疗疗程中药品不良反应(ADR)的发生情况。结果 共纳入321例患者,其中男168例(52.34%),女153例(47.66%);年龄主要集中于41~80岁(313例,99.51%);肺癌类型以非小细胞肺癌最多,分期以Ⅳ期最多(129例,40.19%);接受单一、多种给药途径的分别有220例、101例;累计化疗1306次。最多见的给药途径为静脉给药[84.53%,尤其是外周静脉给药(46.02%)],周期给药剂量也以该途径最多;不同给药途径共同使用的药物为顺铂注射液。化疗药物在不同给药途径中的ADR,口服给药以消化系统表现(恶心、呕吐、腹泻、便秘)为主;外周静脉给药以静脉炎(28.29%,多采用MP方案治疗)为主,中心静脉给药以深静脉血栓(4.57%,多采用NP方案治疗)为主;胸腔灌注给药以胸膜反应(14.04%,多使用顺铂注射液治疗)为主,支气管动脉灌注给药以股动脉血肿(6.98%,多采用AMP方案治疗)为主。结论 肺癌化疗药物经不同途径给药时的ADR及不同给药途径适应人群均不同,临床可根据患者实际情况开展个体化治疗。

**关键词:**肺癌;化疗药物;给药途径;药品不良反应;个体化治疗

## Characteristics of Adverse Reaction Occurrence of Chemotherapeutic Drugs for Lung Cancer in Different Administration Routes

TANG Chunmei, LIU Shenping, ZHOU Yilu

(The First People's Hospital of Zigong, Zigong, Sichuan, China 643000)

**Abstract: Objective** To provide a basis for individualized selection of chemotherapeutic drugs for lung cancer. **Methods** The clinical data of patients diagnosed with lung cancer and receiving chemotherapy in a hospital from January 2022 to June 2023 were collected, and the occurrence of adverse drug reactions (ADRs) induced by chemotherapeutic drugs in different administration routes were analyzed. **Results** A total of 321 patients were included, including 168 males (52.34%) and 153 females (47.66%), with ages mainly ranging from 41 to 80 years old (313 cases, 99.51%); non-small cell lung cancer and stage IV (129 cases, 40.19%) were the most common types; 220 and 101 cases were given drugs in single and multiple routes of administration, respectively; 1306 times of chemotherapy were involved. Intravenous administration was the most common route [84.53%, especially peripheral intravenous administration (46.02%)], with the most dosage in the cycle; the drug commonly used in different routes of administration was Cisplatin Injection. For the ADRs induced by chemotherapeutic drugs in different administration routes, the ADRs in oral administration were mainly digestive system symptoms such as nausea, vomiting, diarrhea, and constipation; the ADRs in peripheral intravenous administration were mainly phlebitis (28.29%, mostly treated with MP regimen), while the ADRs in central intravenous administration were mainly deep vein thrombosis (4.57%, mostly treated with NP regimen); the ADRs in chest perfusion were mainly pleural reactions (14.04%, mostly treated with Cisplatin Injection), while the ADRs in bronchial artery perfusion were mainly femoral artery hematoma (6.98%, mostly treated with AMP regimen). **Conclusion** Chemotherapeutic drugs for lung cancer in different routes of administration induce different ADRs, and different routes of administration are adapted to different populations. Individualized treatment can be carried out according to the actual status of patients.

**Key words:** lung cancer; chemotherapeutic drug; route of administration; adverse drug reaction; individualized treatment

肺癌是全球常见的恶性肿瘤,也是恶性肿瘤致死的首要类型。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的主要类型,也是全球肿瘤相关死亡的主要原因<sup>[1]</sup>,化学药物治疗(简称化疗)是其重要治疗手段之一,可杀死部分肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞转移,从而缓解症状,延长患者

生存期<sup>[2]</sup>。肺癌化疗给药途径包括静脉给药、口服给药、支气管动脉灌注及胸腔灌注给药。研究表明,奥沙利铂是发生药品不良反应(ADR)最多的抗肿瘤化疗药物,其给药途径以静脉滴注为主,其次是动脉灌注<sup>[3]</sup>。化疗药物的作用与给药途径相关,建立化疗药物的个体化

\*基金项目:四川省自贡市重点科技计划项目[2022ZCYKY04]。

第一作者:唐春梅,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)191128684@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者:周义录,男,大学本科,副主任药师,研究方向为临床用药评价与指导,(电子信箱)570773792@qq.com。

给药途径是医师临床给药中面临的难题。研究表明,临床药师通过参与临床用药工作,可减少78%的ADR或药源性疾病<sup>[4]</sup>。因此,监测及减少化疗药物的ADR已成为临床药师的工作重点<sup>[5]</sup>。本研究中总结并分析了我院不同给药途径肺癌化疗患者ADR发生特点,以为肺癌临床化疗药物给药途径的个体化选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

通过医院信息系统查阅我院2022年1月至2023年6月321例肺癌化疗患者的住院信息总表、临床病历、医嘱等临床资料,提取患者的基本信息(性别、年龄及肺癌的类型、分期等)及化疗给药途径相关信息(给药途径、剂量,以及不同给药途径ADR发生情况),分析ADR分布特点。ADR判断依据包括药品使用说明书,《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号)及《药物警戒质量管理规范》(药监局公告2021年第65号)。采用SPSS 22.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本信息

患者中男168例,女153例。年龄主要集中于41~80岁,其中61~70岁占30.53%,符合肺癌的流行病学分布,详见图1。肺癌类型包括NSCLC 270例、小细胞肺癌49例,未知2例;肺癌分期包括Ⅱa、Ⅱb、Ⅲa、Ⅲb、Ⅳ期,分别有29,35,58,70,129例。

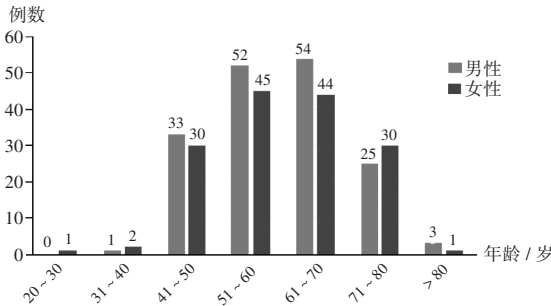


图1 肺癌患者年龄分布

Fig.1 Distribution of the ages of patients with lung cancer

2.2 化疗药物给药途径

321例患者中接受单一、多种给药途径的分别有220例、101例。共接受化疗1306次,以静脉(尤其是外周静脉)给药例次最多,口服给药途径人次最少。详见表1。

2.3 不同给药途径中药物剂量

不同给药途径中共同使用的药物仅有顺铂注射液。其单疗程用量范围,静脉(外周静脉、中心静脉)给药途径为80~100 mg/m<sup>2</sup>,胸腔灌注给药途径为30~60 mg/m<sup>2</sup>,支气管动脉灌注给药途径为40~50 mg/m<sup>2</sup>。

表1 肺癌患者化疗药物给药途径分布

Tab.1 Distribution of administration routes of chemotherapeutic drugs in patients with lung cancer

| 给药途径    | 例次  | 构成比(%) | 患者例数 | 平均化疗次数 |
|---------|-----|--------|------|--------|
| 外周静脉    | 601 | 46.02  | 201  | 2.99   |
| 中心静脉    | 503 | 38.51  | 147  | 3.42   |
| 支气管动脉灌注 | 129 | 9.88   | 51   | 2.53   |
| 胸腔内灌注   | 57  | 4.36   | 26   | 2.19   |
| 口服      | 16  | 1.23   | 4    | 4.00   |

2.4 给药途径相关化疗药物 ADR

2.4.1 口服给药途径

结果见表2。消化系统ADR涉及药物主要为替吉奥胶囊,皮肤及其附件涉及药物主要为环磷酰胺片。

表2 口服给药途径ADR发生情况(n=16)

Tab.2 Incidence of ADRs in oral administration (n=16)

| 涉及系统   | 症状                      | 例次 | 构成比(%) |
|--------|-------------------------|----|--------|
| 消化系统   | 恶心(8)、呕吐(5)、便秘(3)、腹泻(2) | 8  | 50.00  |
| 皮肤及其附件 | 接触性皮炎(4)、荨麻疹(3)、色素沉着(1) | 5  | 31.25  |
| 心血管系统  | 麻木(2)、烦躁(1)、眩晕(1)       | 3  | 18.75  |

2.4.2 静脉给药途径

结果见表3。中心静脉给药患者发生静脉炎者主要采用TP方案(紫杉醇注射液+顺铂注射液)治疗,发生深静脉血栓者主要采用NP方案(长春瑞滨注射液+顺铂注射液)治疗;外周静脉给药患者发生药物外渗者主要采用TP方案治疗,发生静脉炎者主要采用MP方案(顺铂注射液+培美曲塞二钠注射液)治疗,发生深静脉血栓者主要使用注射用奥沙利铂。可见,中心静脉给药途径无药物外渗发生,且静脉炎的发生率明显低于外周静脉给药途径,但深静脉血栓发生率明显高于外周静脉给药途径( $P < 0.05$ )。即对于选择顺铂注射液化疗的患者,中心静脉给药途径静脉炎发生率明显更低。

表3 静脉给药途径ADR发生情况[例(%)]

Tab.3 Incidence of ADRs in intravenous administration [case (%)]

| 给药途径        | 药物外渗     | 静脉炎        | 深静脉血栓    |
|-------------|----------|------------|----------|
| 外周静脉(n=601) | 30(4.99) | 170(28.29) | 5(0.83)  |
| 中心静脉(n=503) | 0(0)     | 10(1.99)   | 23(4.57) |
| $\chi^2$ 值  | 25.809   | 138.777    | 15.500   |
| P值          | <0.001   | <0.001     | <0.001   |

2.4.3 支气管动脉灌注及胸腔灌注给药途径

结果见表4。可见,股动脉血肿发生率支气管动脉灌注给药途径明显高于胸腔灌注给药途径,而穿刺点感染发生率及胸膜反应发生率反之。9例股动脉血肿患者(支气管动脉灌注)主要采用AMP方案(顺铂+丝裂霉素+阿霉素)治疗;2例穿刺点感染患者(支气管动脉灌注)采用TP方案;5例穿刺点感染(胸腔灌注)及8例

表4 支气管动脉灌注与胸腔灌注途径ADR发生情况[例(%)]

| Tab. 4 Incidence of ADRs in bronchial artery perfusion and chest perfusion [case (%)] |         |         |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|----------|
| 给药途径                                                                                  | 股动脉血肿   | 穿刺点感染   | 胸膜反应     |
| 支气管动脉灌注(n = 129)                                                                      | 9(6.98) | 2(1.55) | 0(0)     |
| 胸腔灌注(n = 57)                                                                          | 0(0)    | 5(8.77) | 8(14.04) |
| $\chi^2$ 值                                                                            | 5.196   | 4.884   | 20.828   |
| P值                                                                                    | 0.023   | 0.027   | 0.000    |

胸膜反应(胸腔灌注)患者主要使用顺铂注射液。

3 讨论

恶心、呕吐为化疗的常见ADR,不仅影响肿瘤患者的日常生活,加重其身心负担,还会使其对化疗产生恐惧心理,降低治疗依从性<sup>[6]</sup>。本研究口中口服给药患者中有1例发生了消化道溃疡出血,建议用药前检查患者有无消化道溃疡病史,提前给药预防,减轻ADR,提高患者依从性。

结合顺铂在不同给药途径中用量的区别可知,对于难以耐受大剂量铂类或全身静脉化疗难以控制原发肿瘤病灶生长的患者,可建议使用支气管动脉灌注化疗;对于全身有多发转移灶的肿瘤患者建议选择全身静脉化疗,以减少铂类药物的ADR。

本研究结果显示,外周静脉给药途径相比中心静脉给药途径更易引起静脉炎。静脉输入强刺激性、高浓度药物时因酸、碱性较强或不兼容造成沉淀;同时,化疗药物用药疗程长,尤其是腐蚀性化疗药物注入外周静脉,可导致静脉内皮细胞不同程度损伤。高渗液体可使血浆渗透压升高,血管内皮细胞脱水,局部血小板聚集;还可增强静脉通透性,白细胞浸润产生炎性改变,引起化学性静脉炎<sup>[7-9]</sup>。病变的血管颜色变成暗红色或暗黄色,皮肤色素沉着,局部疼痛,触摸病变的血管呈条索状<sup>[10]</sup>;同时释放组胺,使静脉血管收缩、痉挛变硬,易并发血栓形成<sup>[11]</sup>,形成血栓性静脉炎。这将不同程度阻碍患者的后续治疗。

外周静脉给药途径发生药物外渗患者中5例出现组织坏死,且均为输入酒石酸长春瑞滨注射液(商品名诺维本,国药准字H20140083,规格为每瓶1 mL:10 mg)外渗后出现。该药药品说明书中写明,其常见ADR有注射部位反应包括红斑、灼痛、静脉变色和局部静脉炎,局部坏死罕见。静脉内针或导管的正确放置和注射后大量冲洗静脉可缓解这些作用。因此,在使用易出现皮肤毒性及组织坏死的化疗药物(如酒石酸长春瑞滨注射液)时,建议优先选择中心静脉给药途径,可有效预防因药物外渗导致的局部组织坏死。患者下肢长时间制动,易引起下肢深静脉血栓形成,毒性强的化疗药物易导致静脉炎的发生,患者下肢血液回流不良,就更加

重静脉炎的症状,易发生血栓性静脉炎<sup>[12]</sup>,建议临床尽量减少下肢静脉给药,尤其是患者长时间或使用毒性强的药物化疗时。实践证明,充分稀释血液是预防静脉炎发生的最佳方法。注射部位一般由远心端至近心端,左右交替使用,不能在肿胀、病变肢体使用静脉输注,可用静脉穿刺点标记法,避免静脉过度穿刺引起静脉炎<sup>[9]</sup>。静脉炎症状轻的患者可以抬高患肢、局部热敷,口服通血管以及改善微循环药物治疗,可以局部使用外用缓解症状。多磺酸粘多糖乳膏(商品名喜辽妥,国药准字H20160601,规格为每支14 g)药品说明书记载其可用于治疗已形成和未形成血肿的钝器挫伤及无法通过按压治疗的浅表性静脉炎。在患者穿刺点周围的皮肤上涂抹多磺酸粘多糖乳膏,以防其发生静脉炎<sup>[13]</sup>。

本研究中7例患者发生穿刺点感染,故对于经胸腔灌注给药途径的化疗患者,药师应提醒临床医师加强穿刺引流管换药,从而减少该ADR的发生。支气管动脉灌注给药途径中有9例发生股动脉血肿,2例发生穿刺点感染。穿刺出血的发生与多种因素有关,包括穿刺困难、重复置管、术中应用肝素抗凝、患者不配合等。药师应指导医师及护士,患者术后需严格卧床休息,穿刺侧肢体取外展中立位,建议用沙袋压迫或加压包扎4~6 h。愈合后还要检查局部有无搏动性脓肿和血管杂音,防止出现假性动脉瘤或动、静脉瘘等情况<sup>[14]</sup>。

经胸腔内灌注给药有8例出现胸膜反应。报道证实,患者行胸腔穿刺术前应用地西泮,能显著降低胸膜反应发生率,确保手术顺利进行,保障诊治效果<sup>[15]</sup>。

综上所述,肿瘤患者口服替吉奥、环磷酰胺片前建议检查患者有无消化道溃疡,利于提前预防相关ADR。采用TP、NP、DP、MP、GP等联合化疗方案对,如患者血液呈高凝状态并伴有静脉血栓疾病等情况,建议选择周围静脉给药途径。对于有出血倾向的肺癌患者,在选择支气管动脉灌注给药途径时应注意股动脉血肿。顺铂注射液在胸腔灌注中,患者骨髓抑制及胃肠道反应相对较轻,但存在胸膜反应及穿刺点感染等风险,建议做好患者沟通及预防措施;同时在临床中要提高对药物给药途径引发不良反应的重视度,加强科学适宜的管理对策,以提高患者用药依从性及治疗质量。

参考文献

[1] 吴春锋,蒋 健,朱惠平,等. 安罗替尼联合信迪利单抗同步放化疗治疗驱动基因阴性非小细胞肺癌临床研究[J]. 中国药业,2024,33(3):96-100.  
[2] 李晓华,李 洁,唐军伟. 外周血循环肿瘤细胞和肿瘤标志物在评估老年非小细胞肺癌患者化疗后疗效中的价值[J]. 河北医学,2021,27(5):779-785.  
[3] 黄焕均,麦嘉恒,张云惠,等. 613例抗肿瘤药物的不良反应