

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)19-0140-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.19.028



某院铂类药物致血液毒性反应回顾性分析*

左巧云

(中山大学附属第七医院, 广东 深圳 518017)

摘要:目的 探讨化学治疗(简称化疗)后血液毒性反应与铂类药物的相关性。方法 回顾性分析某院2021年至2023年上报的221例铂类药物致血液毒性反应的药品不良反应/药品不良事件(ADR/ADE)报告,根据《抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO标准)》及美国国家癌症研究所(NCI)制订的《不良事件常用术语标准5.0版》(CTCAE 5.0)进行诊断和分级,按ADR严重程度将患者分为严重组(132例)和一般组(89例),比较两组患者的一般资料,对两组差异有统计学意义的因素进行Logistic多因素回归分析,分析铂类药物致血液毒性反应的影响因素。并统计和分析铂类药物致血液毒性反应的临床表现、分级与转归情况。结果 单因素分析结果显示,严重组和一般组患者的年龄、体质量、铂类药物的种类比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic多因素回归分析结果显示,体质量 ≤ 60 kg是化疗后血液毒性反应的危险因素($P < 0.05$, $OR > 1$)。221例患者共使用4种铂类药物,分别为奥沙利铂(63.80%)、顺铂(14.03%)、奈达铂(11.31%)和卡铂(10.86%);共发生395例次ADR,临床表现主要为白细胞、中性粒细胞、血小板减少;引起的Ⅲ级及以上骨髓抑制133例(60.18%);转归为好转或痊愈的196例(88.69%)。结论 铂类药物用药期间要重点监控高风险人群的肿瘤药物使用情况,实施药学监护,及时采取预防措施,以减少严重血液毒性反应的发生。

关键词:铂类药物;抗肿瘤药物;血液毒性反应;骨髓抑制;药品不良反应

Hematologic Toxicity Induced by Platinum - Based Drugs in a Hospital : A Retrospective Analysis

ZUO Qiaoyun

(The Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat - Sen University, Shenzhen, Guangdong, China 518107)

Abstract: Objective To investigate the correlation of hematologic toxicity induced by platinum - based drugs. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 221 cases of adverse drug reaction / adverse drug event (ADR / ADE) reports of hematologic toxicity induced by platinum - based drugs in a hospital from 2021 to 2023. ADR grading was performed according to the WHO Grading Criteria for Acute and Subacute Toxicity of Anticancer Drugs and NCI - CTCAE 5.0 Criteria, and the patients were divided into the severe group (132 cases) and the general group (89 cases) based on the severity of ADR. The patients' general data between the two groups were compared, and Logistic multivariate regression analysis was conducted on the factors with statistical significance between the two groups to analyze the influencing factors of hematologic toxicity induced by platinum - based drugs. The clinical manifestations, severity grading, and outcomes of hematologic toxicity induced by platinum - based drugs were statistically analyzed. **Results** Univariate analysis showed that there were statistically significant differences in age, body mass, and types of platinum - based drugs between the severe group and general group ($P < 0.05$). Logistic multiple regression analysis

*基金项目:中国医药教育协会科研项目[2023WSJSPGXKT-17]。

第一作者:左巧云,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学与药物警戒,(电子信箱)zuoqiaoyun@sysush.com。

- [3] 石晓玲,叶润明,杨欢,等.帕瑞昔布对比氟比洛芬酯术后镇痛的疗效与安全性的Meta分析[J].药物评价研究,2020,43(7):1414-1420.
- [4] 曾德浩,闫雪,廖小红,等.非甾体抗炎药的不良反应情况分析与研究[J].中国实用医药,2020,15(24):137-139.
- [5] 纪慧.非甾体抗炎药的临床应用及不良反应分析[J].中国现代药物应用,2018,12(24):127-128.
- [6] 谢建翔,牛丹.非甾体抗炎药不良反应报告分析[J].中国药业,2013,22(23):47-49.
- [7] 邹良旺,赵喜越,邱恩毅,等.氟比洛芬酯与曲马多术后镇痛效果及药物不良反应的Meta分析[J].温州医科大学学报,2017,47(3):206-210.
- [8] 钟南山,万希润,马小军,等.抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[M].北京:人民卫生出版社,2015:13-14.
- [10] 谢勇涛,马丽敏.2019年某市人民医院头孢菌素类抗菌药物的不良反应及影响因素[J].医药论坛杂志,2022,43(16):94-97.
- [11] 江斌.头孢类抗菌药物不良反应的临床观察与对策分析[J].北方药学,2024,21(1):58-60.
- [12] 李春燕.头孢米诺治疗下呼吸道感染的临床疗效及不良反应情况分析[J].中国现代药物应用,2020,14(24):176-178.
- [13] 郑宇龙.54例颅内感染患者脑脊液的病原菌构成及其药敏情况分析[J].抗感染药学,2021,18(12):1794-1796.
- [14] 何阳森,江凯莉,易高圯,等.某院497例药品不良反应报告分析[J].中国药业,2023,32(14):42-46.
- [15] 胡晓燕,龙凤,唐捷,等.某三甲医院近5年药品不良反应分析[J].中药药业,2021,30(2):18-21.

(收稿日期:2024-04-25;修回日期:2025-05-13)

showed that body mass ≤ 60 kg was a risk factor for hematologic toxicity after chemotherapy ($P < 0.05, OR > 1$). A total of 221 patients were treated with four platinum - based drugs, namely oxaliplatin (63.80%), cisplatin (14.03%), nedaplatin (11.31%), and carboplatin (10.86%). A total of 395 ADR cases occurred, with clinical manifestations mainly including leukopenia, neutropenia, and thrombocytopenia. Grade III or above myelosuppression occurred in 133 cases (60.18%). Improvement or recovery was observed in 196 cases (88.69%). **Conclusion** During the use of platinum - based drugs, it is important to monitor the use of antineoplastic drugs in high - risk populations. Pharmaceutical care and preventive measures should be implemented to reduce the incidence of severe hematologic toxicity.

Key words: platinum - based drugs; antineoplastic drugs; hematologic toxicity; myelosuppression; adverse drug reactions

铂类药物(如顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂等)作为细胞周期非特异性化学治疗(简称化疗)药物,主要通过形成DNA交联,抑制DNA修复并诱导癌细胞凋亡,广泛应用于肺癌、卵巢癌等多种实体瘤的治疗^[1-2]。但其剂量限制性毒性反应(如肾毒性、神经毒性和血液毒性)显著影响患者的耐受性及疗效,其中骨髓抑制表现为中性粒细胞减少、贫血和血小板减少,是最严重的血液毒性反应,具有剂量累积性和进展性的特点,可导致化疗中断甚至危及生命^[3-4]。有研究表明,铂类药物的血液毒性反应风险与药物类型和遗传多态性密切相关^[5-6]。目前,不同铂类药物化疗方案致血液毒性反应的风险因素尚未完全阐明,这主要受限于现有研究的样本量不足、人群异质性较高等因素。本研究中回顾性分析了某院铂类药物致血液毒性反应的数据,旨在明确铂类药物致血液毒性反应的风险因素,为临床安全用药和风险防范提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取某院2021年1月1日至2023年12月31日上报至国家药品不良反应监测系统中药品的不良反应/药品不良事件(ADR/ADE)名称为“白细胞”“中性粒细胞”“血小板”“血红蛋白”“出血”等涉及血液毒性反应的住院患者病例。本研究方案已获该院医学伦理委员会批准(审批号:KY-2024-335-01)。

1.2 诊断标准与分级

按《抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO标准)》(以下简称《WHO标准》)^[7]及美国国家癌症研究所(NCI)制订的《不良事件常用术语标准5.0版》(CTCAE 5.0)^[8]进行诊断和分级,抗肿瘤药物致严重骨髓抑制通常为III-IV级中性粒细胞减少、血小板减少或贫血,即外周血中性粒细胞绝对计数 $< 1.0 \times 10^9/L$,外周血血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$,外周血血红蛋白 $< 80 g/L$ 。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:符合《WHO标准》^[7]的临床诊断;使用铂类药物后出现血液毒性反应;关联性评价为“肯定”“很可能”“可能”的有效报告。

排除标准:临床资料不完整;重复报告;使用铂类

药物前出现血液毒性反应;关联性评价结果为“可能无关”“无法评价”的无效报告。

1.4 研究方法

采用回顾性研究方法,对ADR/ADE报告类型、患者一般情况、临床症状、临床分型、严重程度分级、临床转归等进行统计与分析。采用SPSS 26.0统计学软件分析。计数资料以例数和构成比表示,组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用Logistic多因素回归分析法进行多因素分析,分类变量均设为哑变量。

2 结果

2.1 影响因素

单因素分析:对纳入221例患者发生血液毒性反应的影响因素进行单因素分析,根据CTCAE 5.0^[6],按ADR严重程度分为严重组(132例)和一般组(89例)。严重组和一般组患者的年龄、体质量、铂类药物的种类比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见表1。

表1 铂类药物致血液毒性反应的单因素分析结果[例(%)]

Tab.1 Results of the univariate analysis of the hematologic toxicity induced by platinum - based drugs [case (%)]

类别	因素	严重组(n=132)	一般组(n=89)	χ^2 值	P值
性别	男	74(56.06)	59(66.29)	2.322	0.128
	女	58(43.94)	30(33.71)		
年龄	<40岁	22(16.67)	4(4.49)	7.617	0.022
	40~60岁	53(40.15)	42(47.19)		
	>60岁	57(43.18)	43(48.31)		
体质量	≤ 60 kg	95(71.97)	45(50.56)	10.493	0.001
	>60 kg	37(28.03)	44(49.44)		
原患疾病	消化系统肿瘤	90(68.18)	74(83.15)	6.347	0.096
	呼吸系统肿瘤	20(15.15)	8(8.99)		
	泌尿系统肿瘤	12(9.09)	4(4.49)		
	其他	10(7.58)	3(3.37)		
联合化疗	二联	108(81.82)	80(89.89)	3.383	0.184
	三联	22(16.67)	9(10.11)		
	四联	2(1.52)	0(0)		
铂类药物	奥沙利铂	73(55.30)	68(76.40)	12.317	0.006
	顺铂	20(15.15)	11(12.36)		
	奈达铂	19(14.39)	6(6.74)		
	卡铂	20(15.15)	4(4.49)		

Logistic 多因素回归分析:将单因素分析中有统计学意义的影响因素及原患疾病纳入 Logistic 多因素回归分析。其中,年龄以“> 60 岁”为参考,体质量以“> 60 kg”为参考,OR 值恒为 1。结果显示,体质量 ≤ 60 kg 是化疗后血液毒性反应的危险因素($P < 0.05$, $OR > 1$)。详见表 2。

表 2 铂类药物致血液毒性反应的 Logistic 多因素回归分析结果
Tab. 2 Results of the Logistic multiple regression analysis of the hematologic toxicity induced by platinum - based drugs

因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR(95%CI)	P 值
年龄					
< 40 岁	1.189	0.655	3.295	3.284(0.910, 11.857)	0.069
40~60 岁	1.270	0.661	3.689	3.561(0.974, 13.018)	0.055
体质量					
≤ 60 kg	0.937	0.306	9.346	2.551(1.400, 4.651)	0.002
原患疾病					
消化系统肿瘤	-0.472	0.718	0.431	0.624(0.153, 2.550)	0.511
呼吸系统肿瘤	-0.865	0.833	1.080	0.421(0.082, 2.153)	0.299
泌尿系统肿瘤	-0.670	0.877	0.583	0.512(0.092, 2.858)	0.299
铂类药物					
奥沙利铂	0.214	0.617	0.121	1.239(0.370, 4.149)	0.728
顺铂	-0.773	0.703	1.207	0.462(0.116, 1.833)	0.272
奈达铂	-0.489	0.838	0.341	0.613(0.119, 3.170)	0.559
卡铂	-0.261	0.435	0.360	0.770(0.329, 1.806)	0.549

2.2 药品种类、临床表现与骨髓抑制分级

221 例患者共使用 4 种铂类药物,分别为奥沙利铂(63.80%)、顺铂(14.03%)、奈达铂(11.31%)和卡铂(10.86%);共发生 395 例次 ADR,临床表现主要为白细胞、中性粒细胞、血小板减少。详见表 3。按《WHO 标准》^[7]进行诊断和分级,4 种铂类药物引起的Ⅲ级及以上骨髓抑制 133 例(60.18%),其中奥沙利铂致Ⅲ级骨髓抑制病例数最多,卡铂致Ⅳ级骨髓抑制病例数最多。详见表 4。

2.3 ADR 转归情况分析

对 221 例发生血液毒性反应的患者转归情况进行分析发现,176 例患者经及时、有效治疗后好转,20 例患者痊愈,25 例患者预后不详。详见表 5。

3 讨论

3.1 影响因素分析

本研究单因素分析结果显示,年龄、体质量及铂类药物种类与患者血液毒性反应的发生具有显著相关

表 4 221 例患者铂类药物致骨髓抑制情况(例)

Tab. 4 Myelosuppression induced by platinum - based drugs in 221 patients (case)

铂类药物	骨髓抑制分级				合计
	I 级	II 级	III 级	IV 级	
奥沙利铂	15	46	71	9	141
顺铂	5	7	11	8	31
奈达铂	1	8	12	4	25
卡铂	3	3	8	10	24
合计	24	64	102	31	221

表 5 221 例铂类药物致血液毒性反应患者的 ADR 转归情况(例)

Tab. 5 Outcomes of ADR in 221 patients with hematologic toxicity induced by platinum - based drugs (case)

铂类药物	好转	痊愈	预后不详
奥沙利铂	114	9	18
顺铂	24	3	4
奈达铂	21	3	1
卡铂	17	5	2
合计	176	20	25

性($P < 0.05$);进一步分析发现,体质量 ≤ 60 kg 为患者经铂类药物化疗后发生血液毒性反应的危险因素($P < 0.05$, $OR > 1$)。年龄、原患疾病、铂类药物种类在多因素回归分析中均无显著差异($P > 0.05$)。但既往研究显示,年龄 > 65 岁的患者发生血液毒性反应的风险是年龄 ≤ 65 岁的 4 倍^[9]。这可能与本研究中样本量较小有关。

3.2 临床表现与骨髓抑制分级情况

本研究结果显示,铂类药物致血液毒性反应的临床表现主要为白细胞、中性粒细胞、血小板减少,与文献^[10]的研究结果一致。骨髓抑制作为最严重的血液毒性反应,主要表现为中性粒细胞和血小板减少,同时多伴随白细胞减少。分析原因,可能是由于铂类药物作为细胞周期非特异性抗肿瘤药物,通过破坏 DNA 结构或抑制细胞分裂来发挥抗肿瘤作用,但这种作用并不局限于肿瘤细胞,也可能对骨髓中的造血细胞产生影响,从而引起骨髓功能障碍^[11]。

本研究结果显示,奥沙利铂多见Ⅲ级骨髓抑制,卡铂则更常见Ⅳ级骨髓抑制,与文献^[12 - 13]的研究结果一致。骨髓抑制在一定程度上会影响患者的疗效和

表 3 221 例发生血液毒性反应患者的铂类药物种类与临床表现

Tab. 3 Types of platinum - based drugs and clinical manifestations of hematological toxicity in 221 patients

铂类药物	例数	构成比(%)	剂量(mg)	临床表现(例次)	合计[例次(%)]
奥沙利铂	141	63.80	95~250	中性粒细胞减少(83),血小板减少(79),白细胞减少(76),血红蛋白减少(3),红细胞减少(2),伴总胆红素升高(1),伴溶血性贫血(1),伴腹泻(1),伴肝酶升高(1)	247(62.53)
顺铂	31	14.03	10~80	白细胞减少(21),中性粒细胞减少(14),血小板减少(11),血红蛋白减少(9),伴面色苍白(1),伴肝酶升高(1)	57(14.43)
奈达铂	25	11.31	30~120	血小板减少(15),白细胞减少(12),中性粒细胞减少(11),血红蛋白减少(8),红细胞减少(3)	49(12.41)
卡铂	24	10.86	120~800	白细胞减少(12),血小板减少(11),中性粒细胞减少(8),血红蛋白减少(8),伴皮下出血(1),伴胃口不佳(1),伴面色苍白(1)	42(10.63)

生活质量。一旦出现严重的骨髓抑制,需立即减药或停药,并予对症处理^[14]。因此,临床医师在使用铂类药物特别是制订含奥沙利铂的化疗方案时,必须对骨髓抑制这一严重ADR保持高度警惕。治疗前应综合考虑患者的整体状况,以制订出既能优化治疗效果又能最小化ADR的化疗方案。对于存在高风险的患者,临床医师应特别重视预防严重骨髓抑制的发生,并在化疗后及时采取适当的预防措施。如在化疗结束后的次日或最迟不超过3~4 d内,开始合理使用人粒细胞集落刺激因子(G-CSF),并持续治疗至患者的外周血中性粒细胞计数恢复至正常或接近正常水平^[12]。G-CSF可有效稳定化疗期间的白细胞和中性粒细胞计数,与长效形式相比,短效G-CSF恢复更快^[15]。未来可能还有新兴药物可防治化疗诱导的中性粒细胞减少症^[16]。这些策略有助于确保患者更安全地耐受化疗,同时减少由骨髓抑制引起的并发症风险。

3.3 转归情况

本研究结果显示,88.69%(196/221)的铂类药物相关血液毒性反应患者通过及时、有效地干预(如G-CSF、重组人血小板生成素、重组人促红素、输注血制品、升血小板胶囊、复方皂矾丸等),得以好转或痊愈。对于高风险或中风险化疗方案患者,尤其是伴一项或多项风险因素,既往出现过粒细胞减少情况的患者,建议预防性使用G-CSF,以降低粒细胞减少的风险;对于血小板减少高风险患者,也应预防性使用促血小板生长因子,以预防血小板计数降低。在化疗过程中,临床医师需密切关注患者的整体状况和对药物的反应,根据实际情况调整用药剂量和疗程。不仅能最大限度地减少ADR的发生,还能确保患者获得最佳的治疗效果,从而提高整体的治疗成功率。

3.4 局限性

本研究存在如下局限性:1)本研究是一项回顾性研究,存在选择偏倚;2)本研究为单中心研究,收集的病例数较少,未来仍需多中心、大样本数据,尤其是前瞻性收集的数据,对其进行外部验证,进一步进行评估;3)本研究也未设立对照组和干预组,未能充分比较不同干预措施对患者ADR的影响。未来的研究将致力于开发更精准的预防策略和治疗手段,通过与非干预组比较,减少ADR的发生,并进一步优化治疗效果。

参考文献

[1] ZHANG CY, XU C, GAO XY, et al. Platinum - based drugs for cancer therapy and anti - tumor strategies [J]. *Theranostics*, 2022, 12(5): 2115 - 2132.
[2] PRISHYA AA, LALITA C, MANIKANIK, et al. Application

of cisplatin and other platinum - containing drugs in cancer therapy: comprehensive review [J]. *E3S Web of Conferences*, 2024, 588: 1 - 14.
[3] MANAVIMA, FATHIAN NASAB MH, MOHAMMAD JAFARIR, et al. Mechanisms underlying dose - limiting toxicities of conventional chemotherapeutic agents [J]. *J Chemother*, 2024, 36(8): 623 - 653.
[4] ZHANG YL, ZHENG JT, JIANG Y, et al. Neglected, Drug - Induced Platinum Accumulation Causes Immune Toxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1166.
[5] ZHENG Y, TANG MM, DENG Z, et al. Genetic polymorphisms and platinum - induced hematological toxicity: a systematic review [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1445328.
[6] ZHANG QL, WU TT, HAN Y, et al. Chemotherapy - induced myelosuppression in esophageal cancer patients: risks and suggestions for its management [J]. *Cur Med Sci*, 2022, 42(3): 530 - 537.
[7] MILLER AB, HOOGSTRATEN B, STAQUET M, et al. Reporting results of cancer treatment [J]. *Cancer*, 1981, 47(1): 207 - 214.
[8] U. S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [EB/OL]. (2017 - 11 - 27) [2024 - 09 - 27]. <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-8x11.pdf>.
[9] 余旭睿. 非小细胞肺癌化疗患者发生骨髓抑制的影响因素 [J]. *中国民康医学*, 2024, 36(3): 19 - 21.
[10] 钱嘉, 张雷, 吴楠. 108例铂类化疗药致药品不良反应报告分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(8): 1014 - 1016.
[11] QIAO J, YUAN XJ, ZHAO LJ. The mechanism of supramolecular platinum drugs acting on tumor or tissue [J]. *Journal of Physics: Conference Series*, 2020, 1649(1): 012030.
[12] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤放疗化疗相关中性粒细胞减少症规范管理指南(2021) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(7): 638 - 648.
[13] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识(2023版) [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(33): 2579 - 2590.
[14] 江彦, 黄爱文. 672例抗肿瘤药物严重药品不良反应分析 [J]. *中国药业*, 2022, 31(10): 116 - 119.
[15] TIAN W, WANG YL, ZHOU YX, et al. Effects of prophylactic administration of granulocyte colony - stimulating factor on peripheral leukocyte and neutrophil counts levels after chemotherapy in patients with early - stage breast cancer: a retrospective cohort study [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 777602.
[16] BLAYNEY DW, SCHWARTZBERG L. Chemotherapy - induced neutropenia and emerging agents for prevention and treatment: a review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 109: 102427.
(收稿日期: 2024 - 10 - 22; 修回日期: 2025 - 06 - 23)