

抗肿瘤药致不良反应 15 183 例分析^Δ

寇 炜*,郭代红#,田小燕,贾王平,赵 靛,王啸宇,胡鹏洲(解放军总医院药品供应中心,北京 100853)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0508-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.19

摘要 目的:了解抗肿瘤药致不良反应(ADR)发生的特点和规律,为临床安全用药提供参考。方法:收集2009年1月—2016年12月108家医院上报至解放军ADR监测中心的抗肿瘤药致ADR报告,对ADR报告类型、患者性别与年龄、给药途径、ADR发生时间、抗肿瘤药类别、患者罹患肿瘤情况、ADR累及系统/器官及临床表现、转归等信息进行回顾性分析。结果:15 183例ADR报告中,新ADR有462例,严重ADR有2 873例。男性8 039例(52.95%),女性7 144例(47.05%);其中女性严重的ADR发生比例(20.00%)显著高于男性(17.96%),差异有统计学意义($P=0.001$)。引发ADR的给药途径以静脉给药为主(90.53%),且多发生于用药后2~<7 d(23.00%)。共涉及抗肿瘤药117种,排名前3位的药物类别依次为金属铂类(25.63%)、植物来源及衍生物类(24.42%)和抗代谢类(18.50%)。男性患者罹患肿瘤排名前3位的分别为肺癌、结直肠癌和胃癌,女性患者为乳腺癌、肺癌和结直肠癌。ADR累及系统/器官主要为胃肠系统、血液系统和全身性损害,主要临床表现为恶心、呕吐、骨髓抑制、皮疹和发热。92.57%发生ADR的患者经治疗后痊愈和好转,但有5例患者死亡。结论:抗肿瘤药致ADR较多,且危害严重。临床应加强重点人群、重点药物的监测,以减少ADR的发生。

关键词 抗肿瘤药;不良反应;回顾性分析

Analysis of 15 183 Cases of ADR Caused by Antineoplastic Drugs

KOU Wei, GUO Daihong, TIAN Xiaoyan, JIA Wangping, ZHAO Liang, WANG Xiaoyu, HU Pengzhou (Drug Supply Center, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regularity of ADR induced by antineoplastic drugs and provide reference for safe drug use in clinic. METHODS: ADR reports induced by antineoplastic drugs reported by 108 hospitals during Jan. 2009-Dec. 2016 were collected from PLA ADR Monitoring Center. ADR reports were analyzed respectively in respects of types of ADR reports, patients' gender and age, administration route, occurrence time, types of antineoplastic drug, the situation of patients suffering tumor, systems/organs involved in ADR, clinical manifestations, outcome, etc. RESULTS: Among 15 183 ADR reports, there were 462 cases of new ADR and 2 873 cases of severe ADR; there were 8 039 male (52.95%) and 7 144 female (47.05%). The proportion of severe ADR in female (20.00%) was significantly higher than male (17.96%), with statistical significance ($P=0.001$). ADR was mainly induced by intravenous administration (90.53%), and mainly occurred 2-<7 d after medication (23.00%). Top 3 drug categories in the list of ADR were platinum antineoplastic drugs (25.63%), plant-derived antineoplastic drugs and its derivative (24.42%) and anti-metabolism drugs (18.50%). Male patients mainly suffered from lung cancer, colorectal

- [7] World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation*[R]. Geneva: WHO, 1999.
- [8] 陈善源,徐勤. 2型糖尿病中胰岛B细胞氧化应激损伤机制与相关治疗药物的研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(37): 3533-3535.
- [9] 王涛,印晓星. 2型糖尿病治疗药物研究进展[J]. 药学进展, 2016, 40(5): 323-330.
- [10] 马宏伟,章丛金. 2型糖尿病患者用药情况及影响因素分析[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(8): 67-68.
- [11] 张延彩,王芳,申虎威. MicroRNAs与胰岛B细胞及2型

糖尿病的研究进展[J]. 长治医学院学报, 2015, 29(5): 393-396.

- [12] 颜蕾,徐梅珍,孔磊. 循环微RNA在2型糖尿病及糖尿病前期中的意义[J]. 医学综述, 2015, 21(3): 477-479.
- [13] 吴雪纯,贾永平. miR-126在心血管疾病中的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2016, 10(12): 1800-1802.
- [14] ZHANG T, LI L, SHANG Q, et al. Circulating miR-126 is a potential biomarker to predict the onset of type 2 diabetes mellitus in susceptible individuals[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(1/2): 60-63.
- [15] LIU Y, GAO G, YANG C, et al. Stability of miR-126 in urine and its potential as a biomarker for renal endothelial injury with diabetic nephropathy[J]. *Int J Endocrinol*, 2014. DOI: 10.1155/2014/393109.

(收稿日期:2017-07-13 修回日期:2017-12-20)

(编辑:陈 宏)

^Δ 基金项目:国家药物政策与基本药物政策研究课题;总后勤部卫生部重点项目(No.BWS14R039)

* 主治医师,硕士研究生。研究方向:临床药物治疗。电话:010-66937146。E-mail: kouwei-kw@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学与药物警戒。电话:010-66939673。E-mail: guodh301@163.com

cancer and gastric cancer; female patients mainly suffered from breast cancer, lung cancer and colorectal cancer. Systems/organs involved in ADR were gastrointestinal system, hematological system and systemic damage. Main clinical manifestations were nausea, vomiting, myelosuppression, skin rash and fever. Totally 92.57% of ADR cases were cured and recovered after treatment, and 5 cases died. CONCLUSIONS: Antineoplastic drugs have high incidence of ADR with serious damage. Clinic should strengthen the monitoring of key population and key drugs so as to reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS Antineoplastic drug; ADR; Retrospective analysis

恶性肿瘤作为全球各国主要的公共健康问题,其总体发病率和死亡率均呈逐年上升趋势,严重威胁人类的健康,已成为我国人群最主要的死亡原因^[1]。近年来,抗肿瘤药发展迅速并得以广泛应用,随着治疗方法的改进和新药的不断问世,肿瘤患者的死亡率也有所降低^[2]。但由于传统抗肿瘤药治疗窗窄,且对正常组织细胞有抑制、杀伤作用,极易发生药品不良反应(ADR);而新药的ADR信号在临床试验中并不能完全被发现^[3],因此其安全问题不容忽视。为此,本研究对解放军ADR监测中心收集的抗肿瘤药致ADR 15 183例进行回顾性分析,以了解抗肿瘤药致ADR发生的特点和规律,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2009年1月1日—2016年12月31日108家医院上报至解放军ADR监测中心的抗肿瘤药致ADR报告15 183例。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准 纳入标准:ADR名称完整;涉及药品明确。排除标准:依据《药品不良反应术语使用指南》的“药品不良反应/事件关联性评价标准”,排除关联性评价结果为“可能无关”“无法评价”的报告;排除抗肿瘤药治疗非肿瘤病例的报告;排除重复报告。

1.2.2 资料整理 根据《新编药理学》(第17版)、《临床用药指南》(第3版)对抗肿瘤药进行规范分类,根据《WHO药品不良反应术语集》^[4]中首选术语(Preferred term,PT)对ADR进行规范化整理。

1.3 统计学方法

采用Excel 2013进行数据整理,采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ADR报告类型

15 183例ADR报告中,新ADR有462例(包括新的和新的严重的);严重ADR有2 873例(包括严重的和新的严重的)。ADR报告类型见表1。

2.2 患者性别与年龄分布

15 183例ADR报告中,男性患者8 039例(52.95%),女性患者7 144例(47.05%)。其中,男性严重的ADR有1 444例,女性严重的ADR有1 429例;女性严重的ADR发生比例(20.00%)显著高于男性(17.96%),差异有统计学意义($P = 0.001$)。60岁及60岁以上患者发生ADR

表1 ADR报告类型

Tab 1 Types of ADR reports

报告类型	例数	构成比, %
一般的	11 922	78.52
严重的	2 799	18.44
新的-一般的	388	2.56
新的-严重的	74	0.49
合计	15 183	100

5 303例,其中严重的ADR有1 018例;60岁以下患者发生ADR 9 880例,其中严重的ADR有1 855例;60岁及60岁以上与60岁以下患者严重的ADR发生比例比较,差异无统计学意义($P = 0.527$)。患者性别与年龄分布见表2。

表2 患者性别与年龄分布

Tab 2 Distribution of patients' age and gender

年龄,岁	男性			女性		
	例数	严重的ADR,例	严重比例, %	例数	严重的ADR,例	严重比例, %
<30	647	125	19.32	581	105	18.07
30~44	994	155	15.59	1 520	271	17.83
45~59	3 036	540	17.79	3 102	659	21.24
60~74	2 843	522	18.36	1 725	345	20.00
≥75	519	102	19.65	216	49	22.68
合计	8 039	1 444	17.96	7 144	1 429	20.00*

注:与男性比较, * $P < 0.05$

Note: vs. male, * $P < 0.05$

2.3 给药途径

15 183例ADR报告中,有13 745例(90.53%)给药途径为静脉给药,其中静脉滴注13 499例,静脉注射246例;此外,口服给药925例(6.09%),动脉给药234例(1.54%),其他途径279例(1.84%)。

2.4 ADR发生时间

15 183例ADR报告中,用药后2~<7 d ADR发生比例最高(23.00%)。ADR发生时间见表3。

表3 ADR发生时间

Tab 3 Occurrence time of ADR

ADR发生时间	例数	构成比, %
<0.5 h	1 819	11.98
0.5~<2 h	2 874	18.93
2~<12 h	2 004	13.20
12~<24 h	388	2.56
1~<2 d	1 653	10.89
2~<7 d	3 492	23.00
7~<15 d	1 624	10.70
≥15 d	833	5.49
不详	496	3.27
合计	15 183	100

2.5 引发ADR的抗肿瘤药类别

15 183例ADR报告中,共涉及抗肿瘤药117种(不

同厂家、不同剂型的同一品种计为1个品种),排名前3位的抗肿瘤药类别依次为金属铂类(25.63%)、植物来源及生物类(24.42%)和抗代谢类(18.50%),排名前5位的药物依次为奥沙利铂、多西他赛、顺铂、紫杉醇和吉西他滨。引发ADR的抗肿瘤药类别见表4。

表4 引发ADR的抗肿瘤药类别

Tab 4 Categories of ADR-inducing antineoplastic drugs

抗肿瘤药物种类	品种数	例数	构成比, %	排名前5位药品(例数)
分子靶向类	13	870	5.73	利妥昔单抗(242)、厄洛替尼(125)、重组人血管内皮抑制素(112)、吉非替尼(91)、西妥昔单抗(81)
金属铂类	6	3 892	25.63	奥沙利铂(1 818)、顺铂(1 180)、奈达铂(532)、卡铂(204)、洛铂(154)
抗代谢类	15	2 809	18.50	吉西他滨(1 019)、阿糖胞苷(370)、氟尿嘧啶(330)、甲氨蝶呤(308)、卡培他滨(239)
抗肿瘤激素类	6	37	0.24	他莫昔芬(11)、比卡鲁胺(9)、戈舍瑞林(8)、来曲唑(7)、氟维司群(1)
抗肿瘤抗生素类	12	910	5.99	表柔比星(390)、吡柔比星(174)、多柔比星(103)、博来霉素(64)、平阳霉素(53)
烷化剂	9	583	3.84	环磷酰胺(462)、异环磷酰胺(83)、尼莫司汀(11)、白消安(11)、氮芥(9)
植物来源及生物类	14	3 707	24.42	多西他赛(1 383)、紫杉醇(1 155)、伊立替康(486)、依托泊苷(311)、长春瑞滨(190)
其他抗肿瘤及辅助类	42	2 375	15.64	唑来膦酸(459)、艾迪(305)、榄香烯(234)、还原型谷胱甘肽(179)、香菇多糖(149)
合计	117	15 183	100	

2.6 患者罹患肿瘤情况

15 183例ADR报告中,男性患者罹患肿瘤排名前3位的分别为肺癌、结直肠癌和胃癌,女性为乳腺癌、肺癌和结直肠癌。患者罹患肿瘤情况见表5。

表5 患者罹患肿瘤情况

Tab 5 Situation of patients suffering from tumor

性别	例数	罹患肿瘤(例数)
男性	8 039	肺癌(2 461)、结直肠癌(1 058)、胃癌(686)、食管癌(522)、淋巴瘤(508)、白血病(453)、鼻咽癌(433)、肝癌(366)、其他(1 552)
女性	7 144	乳腺癌(1 364)、肺癌(912)、结直肠癌(816)、卵巢癌(549)、子宫颈癌(449)、白血病(364)、淋巴瘤(332)、胃癌(273)、其他(2 085)
合计	15 183	

2.7 ADR累及系统/器官及临床表现

ADR累及系统/器官主要为胃肠系统、血液系统和全身性损害,主要表现为恶心、呕吐、骨髓抑制、皮疹和发热。严重的ADR以血液系统发生最多。ADR累及系统/器官及主要临床表现见表6(报告例次以同一报告中1个或多个ADR临床表现累及同一系统/器官计为1例次;总例次为ADR累及系统/器官的临床表现例次总和,由于1例ADR报告可涉及多个系统/器官的临床表现,故总例次>报告例次)。

2.8 转归情况

15 183例ADR报告中,14 055例(92.57%)患者经治疗后痊愈和好转,5例死亡。患者转归情况见表7,死亡病例情况见表8。

3 讨论

3.1 ADR与性别、年龄

本研究中,发生ADR的患者男性多于女性,且集中在45~74岁。分析原因可能与我国肿瘤人群及年龄分

表6 ADR累及系统/器官及主要临床表现

Tab 6 Systems/organs involved in ADR and main clinical manifestations

ADR累及系统/器官	报告例次	严重的ADR例次	严重比例, %	总例次	排名前5位的主要临床表现(例次)
皮肤及其附件	1 938	71	3.66	2 390	皮疹(1 107)、瘙痒(713)、出汗增加(103)、脱发症(95)、异常色素沉着(63)
肌肉骨骼系统	326	8	2.45	349	肌痛(171)、关节痛(98)、腰背痛(35)、骨痛(34)、肌无力(6)
神经系统	1 109	57	5.14	1 186	感觉减退(511)、头晕(298)、头痛(143)末梢神经病(37)、神经炎(34)
视觉损害	59	8	13.56	64	结膜炎(18)、视力异常(13)、眼痛(5)、视觉减退(4)、畏光(4)
听觉、前庭及特殊感官损害	17	3	17.65	19	耳鸣(9)、听力降低(7)、耳痛(1)、味觉障碍(1)、嗅觉丧失(1)
精神	378	14	3.70	389	厌食(226)、食欲异常(107)、人格障碍(15)、嗜睡(11)、失眠(10)
胃肠系统损害	5 022	181	3.60	7 670	恶心(3 350)、呕吐(2 958)、腹泻(447)、便秘(238)、腹痛(214)
肝胆系统损害	503	122	24.25	521	肝功能异常(267)、肝酶升高(166)、丙氨酸转氨酶升高(33)、天冬氨酸转氨酶升高(20)、胆红素血症(17)
代谢及营养障碍	49	15	30.61	52	低钙血症(9)、高钠血症(8)、低血钾(7)、高尿酸血症(4)、体质量增加(4)
内分泌紊乱	1	1	100	1	甲状腺功能减退症(1)
心血管系统	622	94	15.11	650	心悸(390)、高血压(82)、低血压(49)、心动过速(38)、心律失常(17)
血管、出血及凝血	935	177	18.93	938	潮红(329)、血小板减少(273)、静脉炎(162)、浅静脉炎(117)、血浆纤维蛋白原减少(13)
呼吸系统损害	617	95	15.40	652	呼吸困难(421)、通气过度(36)、咳嗽(30)、低通气(24)、喉头水肿(16)
血液系统	3 182	2 014	63.29	3 229	骨髓抑制(2 030)、白细胞减少(782)、粒细胞减少(292)、贫血(65)、粒细胞缺乏(32)
泌尿系统损害	115	57	49.57	126	肾功能异常(36)、血尿(18)、出血性膀胱炎(16)、尿频(9)、排尿困难(7)
生殖系统损害	14	2	14.29	15	阴道出血(3)、乳房痛(2)、生殖器溃疡(2)、生殖器瘙痒(2)、月经紊乱(2)
肿瘤	2	0	0	2	皮肤肥厚(2)
全身性损害	2 431	119	4.93	2 841	发热(1 071)、寒战(543)、胸痛(488)乏力(225)、疼痛(160)
用药部位损害	247	0	0	273	用药部位麻木(90)、注射部位疼痛(67)、用药部位疼痛(52)、注射部位皮疹(17)、注射部位反应(14)
免疫功能紊乱	432	151	34.95	432	过敏反应(301)、过敏性休克(76)、面部水肿(36)、过敏(7)、带状疱疹(4)
辅助术语/事件名称	2	0	0	2	化验结果异常(2)
合计	18 001	3 189	17.72	21 801	

表7 患者转归情况

Tab 7 Outcome of patients

转归	例数	构成比, %
痊愈	6 095	40.14
好转	7 960	52.43
持续	894	5.89
有后遗症	17	0.12
死亡	5	0.03
不详	212	1.40
合计	15 183	100

表8 死亡病例情况
Tab 8 Cases of death

序号	性别	年龄,岁	肿瘤类型	ADR	ADR 发生时间	第一怀疑药品	死亡原因
1	男	53	肠癌	过敏样反应	用药后20 min	西妥昔单抗	肝衰竭
2	女	77	非霍奇金淋巴瘤	过敏样反应	用药后30 min	利妥昔单抗	支气管痉挛
3	男	59	鼻咽癌	血小板减少	用药后2周	替吉奥	广泛出血
4	女	60	下咽癌	过敏性休克	用药后5 min	多西他赛	过敏性休克
5	女	30	乳腺癌	过敏性休克	用药后5 min	吡柔比星	过敏性休克

布相关。有研究表明,男性肿瘤发病率高于女性,且45~74岁为肿瘤高发年龄段^[5];而随着患者年龄增长,其组织器官代谢衰退,加之原患肿瘤对机体影响严重、药物代谢发生改变,这些因素均可能会导致中老年患者ADR增加。本研究结果显示,女性患者严重的ADR发生比例高于男性,且主要集中在45~59岁,差异有统计学意义。这是由于女性患者较易发生心理、生理变化,可能影响抗肿瘤治疗效果及转归,因此临床用药时应密切监测,以减少严重的ADR的发生。

3.2 给药途径与ADR发生时间

本研究中,有90.53%的患者给药途径为静脉给药,这与临床肿瘤化疗常采用静脉途径有关。但静脉给药后,抗肿瘤药随血流快速分布到全身,在杀伤肿瘤细胞的同时,也会对正常组织器官造成损害,从而引起全身各系统/器官ADR的发生。抗肿瘤药致ADR多发生于用药后2~<7 d,这可能与各系统/器官对抗肿瘤药敏感性及代偿性不同有关,例如皮肤、胃肠道等ADR出现较早;而骨髓因有一定的代偿能力,故ADR发生较晚^[6]。因此,临床用药过程中需根据ADR发生时间特点进行重点监测,以避免严重的ADR的发生。

3.3 抗肿瘤药类别及患者罹患肿瘤

本研究中,致ADR抗肿瘤药排名前3位的药物类别分别为金属铂类、植物来源及衍生物类和抗代谢类,排名前5位的药物分别是奥沙利铂、多西他赛、顺铂、紫杉醇和吉西他滨,这与临床肿瘤患病人群分布有关。有研究表明,我国男性恶性肿瘤发病率前3位的为肺癌、胃癌、肝癌,女性为乳腺癌、肺癌、结直肠癌^[7]。而上述药品是治疗肺癌、胃肠道肿瘤等我国高发恶性肿瘤的主要化疗药物,因此其ADR报告数量相对较多。而本研究中,男性罹患肿瘤前3位分别为肺癌、结直肠癌、胃癌,女性为乳腺癌、肺癌、结直肠癌。由此可见,抗肿瘤药致ADR报告的分析结果能够在一定程度上反映我国高发肿瘤的分布情况。

3.4 ADR累及系统/器官、临床表现及患者转归

ADR累及系统/器官以胃肠系统最多,而严重的ADR累及系统/器官以血液系统最多;主要临床表现为恶心、呕吐、骨髓抑制、皮疹和发热。有多项研究表明,骨髓抑制为抗肿瘤药致血液系统非常常见且严重的ADR^[8-11]。因此,临床用药时应密切监测患者各项血液学指标,并根据其身体情况给予必要的预防与治疗措施,以减少抗肿瘤药的危害,提高化疗效果及患者生存

质量。本研究中,有92.57%的患者经治疗后痊愈和好转;5例死亡病例中有4例与过敏反应有关,提示在抗肿瘤药应用过程中,须严密监测、及时救治过敏反应,以避免严重不良结局的发生。

4 结语

抗肿瘤药临床应用广泛,ADR监测作为药品上市后安全性再评价的重要手段,对完善相关药品说明书、指导临床合理用药具有不可或缺的作用^[12],但医疗卫生机构尚需进一步探索新的监测方法^[13],以不断提升监测效能。抗肿瘤药致ADR较多,且危害严重,临床应加强重点人群、重点药物的监测,以减少ADR的发生,提高患者生存质量。

参考文献

- [1] 国家统计局. 中国统计年鉴:2016[EB/OL]. (2016-10-12) [2017-08-01]. <http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/2016/indexch.htm>.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics: 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [3] RIBEIRO-VAZ I, SILVA AM, COSTA SANTOS C, et al. How to promote adverse drug reaction reports using information systems: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2016. DOI: 10.1186/s12911-016-0265-8.
- [4] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[S]. 2016.
- [5] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China: 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [6] 寇炜, 郭代红, 贾王平, 等. 多西他赛相关药品不良反应的自动监测研究[J]. *中南药学*, 2017, 15(11): 1509-1512.
- [7] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(1): 1-10.
- [8] 寇炜, 郭代红, 王伟兰, 等. 吉西他滨相关性血液系统不良反应的自动监测研究[J]. *中国药物应用与监测*, 2016, 13(5): 315-317.
- [9] 寇炜, 郭代红, 王伟兰, 等. 白蛋白结合型紫杉醇相关药品不良反应的自动监测研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2017, 26(2): 111-114.
- [10] 胡远强, 张永波, 王华, 等. 多西他赛联合卡铂与紫杉醇联合顺铂治疗晚期卵巢癌的疗效和安全性比较[J]. *中国药房*, 2016, 27(24): 3353-3356.
- [11] 汪变红, 张明智, 付晓瑞, 等. 化疗骨髓抑制机制及防治研究进展[J]. *肿瘤基础与临床*, 2013, 26(2): 162-165.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 国家药品不良反应监测年度报告: 2016年[EB/OL]. (2017-04-28) [2017-08-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/172167.html>.
- [13] 王啸宇, 郭代红. 基于电子医疗档案的药品不良反应自动监测系统建设及应用[J]. *中国药物应用与监测*, 2016, 13(1): 1-6.

(收稿日期:2017-08-08 修回日期:2018-01-02)
(编辑:陈宏)