

2020—2021 年徐州市中心医院抗肿瘤药物严重不良反应和相关因素调查分析

陈永刚¹, 王光勇^{2*}

1. 徐州市中心医院 临床药学部, 江苏 徐州 221009

2. 徐州市中心医院 外科病区药房, 江苏 徐州 221009

摘要:目的 调查 2020—2021 年徐州市中心医院抗肿瘤药物严重不良反应(ADR)发生情况, 并分析相关危险因素。方法 回顾性调查徐州市中心医院 2020 年 1 月—2021 年 12 月抗肿瘤药物严重 ADR 患者一般情况、抗肿瘤药物种类及分布、严重 ADR 的发生时间和给药途径、累及系统或器官以及严重程度分布情况。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析影响抗肿瘤药物严重不良反应发生的相关因素。**结果** 119 例患者共接受 538 例次抗肿瘤药物治疗, 共 90 例患者在化疗过程发生 195 例次严重 ADR, 其中男性 39 例发生 75 例次严重 ADR, 女性 51 例发生 120 例次严重 ADR。严重 ADR 以累及血液系统和消化系统最多, 分别为 107 例次(54.87%)和 49 例次(25.13%); III 级和 IV 级 ADR 分别为 136 例次(69.74%)和 59 例次(30.26%)。单因素分析结果显示, ADR 和非 ADR 组患者平均年龄、性别、合并肝功能损害、合并肾功能损害、合并慢性病、单次给药、给药途径等存在显著差异($P < 0.05$)。Logistic 回归分析发现, 年龄、性别、肝功能损害、肾功能损害、合并慢性病、单次给药、给药途径是造成肿瘤患者发生抗肿瘤药物严重 ADR 的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 对于合并风险因素的肿瘤患者需在给予抗肿瘤药物治疗前进行严重 ADR 综合评估和药师咨询, 制定合理用药方案, 并在治疗过程中应监测血药浓度和严重 ADR 情况, 以达到减少严重 ADR 发生和减轻其程度的目的。

关键词: 抗肿瘤药物; 严重药品不良反应; 血液系统; 消化系统; 危险因素

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)05-1124-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.037

Investigation and analysis of serious adverse reactions of antineoplastic drugs and related factors in Xuzhou Central Hospital from 2020 to 2021

CHEN Yong-gang¹, WANG Guang-yong²

1. Department of Clinical Pharmacy, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China

2. Department of Surgical Ward Pharmacy, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China

Abstract: Objective To investigate the serious ADR of antineoplastic drugs in Xuzhou Central Hospital from 2020 to 2021, and to analyze the relevant risk factors. **Methods** The general situation, types and distribution of antineoplastic drugs, occurrence time and route of severe ADRs, involved systems or organs, and distribution of severe ADRs were retrospectively investigated in Xuzhou Central Hospital from January 2020 to December 2021. Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the factors influencing the occurrence of serious adverse reactions of antineoplastic drugs. **Results** 119 patients received 538 cases of chemotherapy and anti-tumor drugs. A total of 90 patients had 195 cases of serious ADR during chemotherapy. 39 male patients had 75 cases of serious ADR, and 51 female patients had 120 cases of serious ADR. The most serious ADR involved the blood system and digestive system, 107 (54.87%) and 49 (25.13%) respectively. Class III and class IV ADR were 136 (69.74%) and 59 (30.26%) respectively. Univariate analysis showed that there were significant differences between ADR and non-ADR groups in average age, gender, combined liver function impairment, combined renal function impairment, combined chronic disease, single dose and route of administration ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, gender, liver function damage, renal function damage, combined with chronic diseases, single administration, and route of administration were the risk factors for serious ADR of antineoplastic drugs in tumor patients ($P < 0.05$). **Conclusion** For cancer patients with risk factors, a comprehensive assessment of serious ADR and pharmacist consultation should be conducted before antineoplastic drug treatment, rational drug use plan should be

收稿日期: 2022-02-20

作者简介: 陈永刚(1982—), 男, 副主任药师, 硕士, 研究方向为抗肿瘤药物合理应用。E-mail: xzcyg2005@163.com

*通信作者: 王光勇(1970—), 男, 主任药师, 本科, 研究方向为临床合理用药。E-mail: 18952170679@163.com

formulated, and blood drug concentration and serious ADR should be monitored during treatment, so as to reduce the occurrence and degree of serious ADR.

Key words: antineoplastic drugs; serious adverse drug reaction; blood system; digestive system; risk factor

癌症是当前严重威胁人类健康的疾病, 尽管各种肿瘤筛查、诊断技术和方法不断出现和应用, 但由于肿瘤与遗传、环境、生活习惯等有密切关系, 近年来我国癌症发病率、死亡率呈显著增加趋势, 且呈年轻化趋势^[1]。癌症治疗的主要方式包括手术切除、化疗、放疗、靶向药物治疗、中医中药、生物免疫治疗、介入治疗等^[2]。目前我国各类医疗机构在使用的抗肿瘤药物品种已经超过 160 种, 形成了 5 个系类, 随着各国抗肿瘤药物给药方式、化疗方案、给药途径的不断总结和改进, 癌症患者生存期和生存质量均有明显提高^[3]。但抗肿瘤药物带来的药品不良反应 (ADR) 仍然不可忽视, 这在一定程度上限制了化疗药物的使用, 降低了临床疗效^[4]。我国自上世纪 80 年代开始建立 ADR 监测的规章制度, 近些年来随着数据积累增加、国际交流增强、信息技术快速发展, 我国 ADR 监测系统已经初步形成, 但仍需要进一步完善和发展^[5]。徐州市中心医院是集医疗、教学、科研等为一体的大型综合三级甲等医院, 医疗服务辐射江苏、山东、河南、安徽 4 省接壤地区近 20 个地市、147 个县区。肿瘤内科为江苏省临床重点专科, 临床用药具有一定的区域代表性。肿瘤内科收治病种的前 5 位分别为肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌和肝癌。临床常用的抗肿瘤药物主要分为 4 大类: (1) 化学治疗药物, 代表药物为培美曲塞、依托泊苷、伊立替康、紫杉醇等; (2) 分子靶向治疗药物, 代表药物为奥希替尼、吉非替尼、仑伐替尼等; (3) 免疫治疗药物, 代表药物为卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗等; (4) 内分泌治疗药物, 代表药物为氟维司群、依西美坦、来曲唑等。本研究对徐州市中心医院 2020—2021 年抗肿瘤药物 ADR 发生情况进行了调查, 并分析影响抗肿瘤药物 ADR 发生的相关因素。

1 资料与方法

1.1 资料来源

抽取 2020 年 1 月—2021 年 12 月徐州市中心医院接受至少 2 次抗肿瘤药物治疗的 119 例肿瘤患者为研究对象, 所有纳入病例资料及 ADR 报告信息完整。男性 62 例, 女性 57 例; 年龄 24~78 岁, 中位年龄 54.5 岁; 肺癌 32 例、乳腺癌 28 例、胃癌 21

例、肝癌 18 例、结直肠癌 15 例、卵巢癌 5 例。

1.2 研究方法

整理统计所有患者性别、年龄、肿瘤类型、药物、给药方式、给药途径、ADR 累及器官、严重程度、治疗前肝功能和肾功能损害、合并慢性病、低蛋白血症、贫血等资料。给药方式分为单次给药和分次给药, 前者为一次性给予患者相应抗肿瘤药物治疗, 后者为分次给予抗肿瘤药物。肝功能损害定义为患者转氨酶、胆红素、白蛋白、球蛋白等指标异常。肾功能损害定义为肾小球滤过率 $15 \sim 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 肌酐 (Scr) $180 \sim 300 \mu\text{mol/L}$ 。慢性病包括高血压、糖尿病。按照美国卫生及公共服务部发布的常见不良事件评价标准 (5.0 版本)^[6]对患者发生的 ADR 进行评估, 本次研究将 III 级和 IV 级 ADR 纳为严重 ADR 进行探讨。

1.3 统计学方法

采用“一人录入、一人核对”的方法将本研究获取的数据录入 Excel 2003 软件中建立数据库, 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。单因素分析中计量资料组间比较采用独立样本 t 检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 多因素相关性分析采用二元 Logistic 回归模型进行。

2 结果

2.1 患者一般情况

119 例患者共接受化疗 538 次抗肿瘤药物治疗, 平均每例患者接受 (4.52 ± 1.74) 次化疗。共 90 例患者在化疗过程发生 195 例次严重 ADR, 其中男性 39 例发生 75 例次严重 ADR, 女性 51 例发生 120 例次严重 ADR。

2.2 严重 ADR 发生情况

2.2.1 抗肿瘤药物种类及分布 195 例次严重 ADR 报告涉及 8 个类别 35 个品种, 见表 1。

2.2.2 严重 ADR 的发生时间和给药途径 195 例次严重 ADR 报告涉及口服给药占比 21.54%, 动脉给药占比 6.15%, 静脉给药占比 72.31%。口服给药途径严重 ADR 的发生时间多见于给药后 3~15 d, 动脉给药途径严重 ADR 的发生时间主要在给药后 3~7 d, 静脉给药途径严重 ADR 的发生时间主要在 0.5~24 h 以及 7~15 d, 见表 2。

表 1 引起严重 ADR 抗肿瘤药物种类及分布

Table 1 Types and distribution of antineoplastic drugs that cause serious ADR

抗肿瘤药物种类	品种数	例次	构成比/%	主要代表药物 (例次)
烷化剂	2	4	2.05	环磷酰胺 (3)、异环磷酰胺 (1)
金属铂类	4	40	20.51	顺铂 (13)、卡铂 (7)、奥沙利铂 (13)、奈达铂 (7)
抗代谢类	5	31	15.90	培美曲塞 (11)、吉西他滨 (9)、雷替曲塞 (2)、替吉奥 (6)、卡培他滨 (3)
抗肿瘤抗生素类	3	19	9.74	表柔比星 (15)、吡柔比星 (2)、氟尿嘧啶 (2)
植物来源及其衍生物	7	60	30.77	紫杉醇 (7)、紫杉醇脂质体 (9)、白蛋白结合型紫杉醇 (14)、多西他赛 (4)、依托泊苷 (9)、伊立替康 (15)、长春瑞滨 (2)
分子靶向治疗药	7	22	11.28	奥希替尼 (2)、吉非替尼 (2)、仑伐替尼 (5)、安罗替尼 (4)、阿帕替尼 (6)、瑞戈菲尼 (2)、贝伐珠单抗 (1)
内分泌治疗药	3	6	3.08	氟维司群 (3)、依西美坦 (2)、来曲唑 (1)
免疫治疗药	4	13	6.67	卡瑞利珠单抗 (4)、信迪利单抗 (3)、替雷利珠单抗 (5)、帕博利珠单抗 (1)
合计	35	195	100.00	

表 2 严重 ADR 的发生时间和给药途径分布

Table 2 Occurrence time and administration route distribution of serious ADR

ADR 发生时间	给药途径/例次			合计 (构成比/%)
	口服	动脉	静脉	
0~0.5 h	0	1	7	8 (4.10)
0.5~2 h	0	0	12	12 (6.15)
2~24 h	2	0	47	49 (25.13)
1~3 d	3	2	3	8 (4.10)
3~7 d	12	7	6	25 (12.82)
7~15 d	25	2	66	93 (47.69)
合计	42	12	141	195 (100.00)

2.2.3 严重 ADR 累及系统或器官以及严重程度分布 严重 ADR 以累及血液系统和消化系统最多，

分别为 107 例次 (54.87%) 和 49 例次 (25.13%); III级和IV级 ADR 分别为 136 例次 (69.74%) 和 59 例次 (30.26%)，见表 3。

2.3 单因素分析

单因素分析结果显示，ADR 组和非 ADR 组患者平均年龄、性别、合并肝功能损害、合并肾功能损害、合并慢性病、单次给药、给药途径等存在显著差异 ($P<0.05$)，见表 4。

2.4 自变量赋值及 Logistic 回归分析

以肿瘤患者是否发生严重 ADR 为因变量，以年龄、性别、肝功能损害、肾功能损害、合并慢性病、单次给药、给药途径作为自变量进行 Logistic 回归分析，自变量赋值情况见表 5。

表 3 严重 ADR 累及系统或器官以及严重程度分布情况

Table 3 System or organ involvement and severity distribution of serious ADR

累及系统或器官	n/例次	构成比/%	III级		IV级		主要临床表现
			例次	构成比/%	例次	构成比/%	
血液系统	107	54.87	72	52.94	35	59.32	骨髓抑制、中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、凝血异常、贫血、咯血
消化系统	49	25.13	36	26.47	13	22.03	肝功能异常、肾功能异常、恶心、呕吐、腹泻、便秘
皮肤及附件	21	10.77	13	9.56	8	13.56	皮肤红肿、皮疹、瘙痒、荨麻疹、手足综合征
过敏反应	8	4.10	7	5.15	1	1.69	全身皮疹、红疹、瘙痒、气喘、胸闷、面部潮红、呼吸困难
心血管系统	4	2.05	3	2.21	1	1.69	心慌、心悸、低血压、高血压、心动过快、心律失常
神经系统	3	1.54	2	1.47	1	1.69	头痛、四肢发麻、口角发麻、乏力
呼吸系统	2	1.03	2	1.47	0	0.00	呼吸困难、咳嗽
全身损害	1	0.51	1	0.74	0	0.00	全身水肿、发热
合计	195	100.00	136	100.00	59	100.00	

表 4 影响严重 ADR 的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of serious ADR

因素	ADR 组 (n=90)	非 ADR 组 (n=29)	t/χ^2 值	P 值
平均年龄/岁	58.38±10.28	51.27±11.03	3.182	0.002
性别/例(男/女)	41/49	21/8	6.340	0.012
体质量指数(kg·m ⁻²)	23.18±2.81	23.39±2.53	0.363	0.721
有放疗史/例	49	16	0.005	0.945
有手术切除史/例	36	15	1.231	0.267
肝功能损害/例	38	6	4.364	0.037
肾功能损害/例	39	5	6.407	0.011
合并慢性病/例	40	5	6.902	0.009
低蛋白血症/例	14	3	0.486	0.486
贫血/例	11	2	0.639	0.424
单次给药/例	38	3	9.869	0.002
给药途径/例			7.269	0.026
口服	24	8		
动脉给药	12	10		
静脉给药	54	11		

表 5 自变量赋值

Table 5 Assignment of arguments

自变量	赋值
年龄	<60 岁=0, ≥60 岁=1
性别	男性=0, 女性=1
肝功能损害	否=0, 是=1
肾功能损害	否=0, 是=1
合并慢性病	否=0, 是=1
单次给药	否=0, 是=1
给药途径	口服=0, 动脉内给药=1, 静脉给药=2

Logistic 回归分析发现, 年龄、性别、肝功能损害、肾功能损害、合并慢性病、单次给药、给药途径是造成肿瘤患者发生抗肿瘤药物严重 ADR 的危险因素 ($P<0.05$), 即老年患者、女性、单次给药、静脉给药以及合并肝功能损害、肾功能损害和多种慢性病的肿瘤患者更易发生抗肿瘤药物严重 ADR, 见表 6。

表 6 影响严重 ADR 的多因素 Logistic 回归分析

Table 6 Multivariate logistic regression analysis of serious ADR

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	OR 值 95%置信区间	
						下限	上限
年龄	0.067	0.016	17.535	0.039	1.069	1.036	1.103
性别	0.052	0.015	12.018	0.043	1.053	1.023	1.085
肝功能损害	1.643	0.417	15.524	0.009	5.171	2.283	11.709
肾功能损害	1.182	0.343	11.875	0.014	3.261	1.665	6.387
合并慢性病	0.701	0.275	6.498	0.019	2.016	1.176	3.456
单次给药	0.104	0.032	10.563	0.028	1.110	1.042	1.181
给药途径	0.271	0.082	10.922	0.023	1.311	1.117	1.540

3 讨论

随着新型抗肿瘤药物的不断研发和应用, 肿瘤治疗效果也不断提高, 但多数抗肿瘤药物在抑制和杀伤肿瘤细胞的同时会造成患者正常细胞、组织和器官的损伤, 继而引起不同表现和程度的 ADR, 严重影响治疗计划、疗效和生活质量。本研究对徐州市中心医院 119 例接受抗肿瘤药物治疗患者 ADR 情况进行调查和分析, 结果表明, 119 例患者共接收 538 例次抗肿瘤药物治疗, 其中 90 例患者发生 195 例次严重 ADR, 发生率高达 75.63%, 其中 III 级和 IV 级 ADR 分别为 136 例次 (69.74%) 和 59 例次 (30.26%)。ADR 累及器官和系统以血液系统和消化系统最多, 分别为 107 例次 (54.87%) 和 49 例次 (25.13%)。汪宝军^[7]对 133 例抗肿瘤药物 ADR 进行回顾性分析, 也发现血液系统和消化系统是累及最多的系统, 前者以骨髓抑制为主, 后者以胃肠道反应、药源性肝脏损伤为主, 与本次研究结果一致。

进一步的 Logistic 回归分析发现, 年龄、性别、

肝功能损害、肾功能损害、合并慢性病、单次给药、给药途径是造成肿瘤患者发生抗肿瘤药物严重 ADR 的危险因素 ($P<0.05$)。(1) 年龄因素, 年龄与抗肿瘤药物的药动力学和药效学有关, 年龄增加直接影响药物在体内的吸收、分布、代谢等环节, 药效阈值变窄, 容易发生药物蓄积, 增加 ADR 发生的风险; 另一方面, 老年患者肝肾等脏器功能衰退, 靶器官对抗肿瘤药物的敏感性增加^[8-9]。(2) 性别因素, 多数研究发现, 女性肿瘤患者更易发生抗肿瘤药物 ADR, 这是由于女性对于药物更加敏感, 尤其是月经期、围产期等特殊时期, 由于内分泌的巨大变化对药物代谢影响更大^[10]。(3) 肝肾功能因素, 多数细胞毒性抗肿瘤药物是通过肝脏进行代谢, 包括药物灭活、前体激活等, 一旦发生肝功能损害, 药物代谢过程受阻, 将造成疗效降低, ADR 增加^[11]。肾功能受损时, 原本通过肾脏排出体外的药物及其代谢产物将积蓄在体内, 造成 ADR, 例如铂类金属络合物不能通过肾脏清除, 将造成急性或者慢性肾

衰竭^[12]。(4) 合并慢性病, 部分患者合并高血压、糖尿病等基础疾病, 需要服用降压、降糖等功能的药物, 这与抗肿瘤药物之间可能存在一定影响, 使得 ADR 增加^[13]。(5) 单次给药, 研究发现, 与一次性给药相比, 同等剂量的吡柔比星分为 2 次给药将显著减少心脏不适症状、心电图异常发生率, 这可能是由于分次给药减轻了机体对抗肿瘤药物的耐受有关^[14]。(6) 给药途径, 抗肿瘤药物的主要给药途径包括静脉滴注、静脉推注、口服、动脉栓塞等, 其中以静脉滴注发生严重 ADR 的比例最高, 这可能是由于抗肿瘤药物经静脉给药使其在血液中一直保持高浓度状态, 并经循环系统到达机体各器官、系统, 尽管能够有效抑制和杀伤肿瘤细胞, 但也增加了 ADR 风险。口服给药虽然疗效较慢, 但 ADR 比例较低, 且主要集中在消化系统。

针对以上危险因素, 为有效减少抗肿瘤药物 ADR 发生, 减轻症状, 需要做好以下几点: (1) 在制定抗肿瘤药物治疗方案前, 应详细了解患者年龄、性别、体况、病史、过敏史等, 综合评估其发生 ADR 的可能性; (2) 加强临床药师在抗肿瘤药物用药方案制定中的指导作用, 根据患者病情、疗效、不良反应情况等调整用药^[15-16]; (3) 加强抗肿瘤药物用药过程中血药浓度监测, 不同患者因年龄、性别、遗传等多种因素的差异使得药物浓度差异巨大, 需要通过血药浓度监测使抗肿瘤药物在保证疗效的基础上尽可能减少 ADR。

综上, 对于合并风险因素的肿瘤患者需在给予抗肿瘤药物治疗前进行 ADR 综合评估和药师咨询, 制定合理用药方案, 并在治疗过程中应监测血药浓度和不良反应情况, 以达到减少严重 ADR 发生和减轻其程度的目的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sun D, Cao M, Li H, *et al.* Cancer burden and trends in China: A review and comparison with Japan and South

- Korea [J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(2): 129-139.
- [2] 刘婧琳, 宋晓坤, 张洁. 临床视角下抗肿瘤药物特殊用法的合理性研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(5): 1076-1083.
- [3] 张冬庆, 郭红云, 刘新民, 等. 唑来膦酸注射液与帕米膦酸二钠治疗晚期肺癌骨转移患者的对比分析 [J]. *癌症进展*, 2020, 18(19): 2019-2021.
- [4] 戴媛媛, 李国辉, 赫捷. 抗肿瘤药物分级管理专家共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(9): 897-900.
- [5] 刘畅, 刘书亚, 张泰, 等. 药品不良反应信息化平台的建设与实践 [J]. *中国药物警戒*, 2020, 17(8): 471-473.
- [6] HHS, U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [EB/OL]. [2017-11-27] <https://www.meddra.org/>.
- [7] 汪宝军. 113 例抗肿瘤药物不良反应报告分析 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2021, 34(5): 424-426.
- [8] 吴海伟, 白羽, 刘红, 等. 我院 273 例抗肿瘤药物不良反应报告分析 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14(14): 126-130.
- [9] 史筱倩, 俸继红. 某三甲肿瘤专科医院 2017 年 411 例药物不良反应分析 [J]. *昆明医科大学学报*, 2019, 40(2): 86-91.
- [10] 唐学文, 贾运涛, 田晓江, 等. 抗 MRSA 药物性别差异性药品不良反应信号的检测和分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(3): 262-265.
- [11] 付娜, 张海静, 刘爱梅, 等. 培美曲塞二钠和多西他赛单药二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效和毒副反应 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(15): 78-80.
- [12] 陈煜. 铂类抗肿瘤药物不良反应及防治措施 [J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(28): 120, 122.
- [13] 王晓辉, 吴斌, 刘瑾, 等. 肺癌化疗严重药品不良反应的危险因素分析 [J]. *药学服务与研究*, 2012, 12(4): 303-306.
- [14] 方秀, 岳豪祥, 卢小燕. 吡柔比星单次或分次给药对药代动力学和药物不良反应影响的分析 [J]. *中国中医药咨询*, 2012, 4(1): 382.
- [15] 陈璐, 戚慧洁, 陈海飞, 等. 临床药师参与抗肿瘤药物全医嘱审核成效分析 [J]. *上海医药*, 2021, 42(5): 10-12.
- [16] 温坚坤, 黄享贞, 甄炬荃. 临床药师处方审核对静脉配置中心抗肿瘤药物不合理医嘱干预效果分析 [J]. *中国当代医药*, 2020, 27(7): 175-177.

[责任编辑 高源]