

2016年5~10月华中科技大学同济医学院附属协和医院含奥沙利铂化疗方案不良反应分析

解吉奕¹, 陈旭^{1*}, 严炆恭², 刘金梅¹

1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 药剂科, 湖北 武汉 430022

2. 湖北科技学院 药学院, 湖北 咸宁 437100

摘要: **目的** 分析华中科技大学同济医学院附属协和医院含奥沙利铂化疗方案不良反应的规律及特点, 为临床合理应用提供参考。**方法** 搜集2016年5~10月华中科技大学同济医学院附属协和医院含奥沙利铂化疗方案的不良反应357例, 对患者基本情况、不良反应具体分布情况、患者用药情况、不良反应干预用药等多方面进行分析。**结果** 357例病例中有289例不良反应报告, 发生率为80.95%。女性的不良反应发生率高于男性患者, 各年龄段患者不良反应发生率相差不大。KPS评分为100分的患者不良反应发生率最高, 为91.07%。不良反应主要集中在血液系统、胃肠道系统、外周神经系统和过敏反应4个方面, 其中胃肠道不良反应发生率最高为54.62%, 胃肠道系统包括恶心、呕吐、腹泻、便秘等。FOLFOX方案所致的不良反应例数最多, 为362例。不同厂家奥沙利铂患者不良反应发生率相差不大。化疗分布最多的第2周期不良反应发生率为84.06%, 第10~13周期不良反应发生率均为100.00%。预先使用了地塞米松的患者不良反应发生率为79.47%。给药速度为50、55滴/min的没有不良反应发生。**结论** 在奥沙利铂临床用药时, 应积极规避不良反应风险, 保障患者的安全用药。

关键词: 奥沙利铂; 不良反应; 神经毒性; 合理用药

中图分类号: R913 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)09-2441-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.062

Analysis on adverse reactions of chemotherapy regimens contained oxaliplatin in Union Hospital Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology from May to October 2016

XIE Ji-yi¹, CHEN Xu¹, YAN Yang-gong², LIU Jin-mei¹

1. Department of Pharmacy, Union Hospital Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

2. School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China

Abstract: **Objective** To analyze the laws and characteristics of adverse reactions of chemotherapy regimens contained oxaliplatin in Union Hospital Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, and provide references for the promotion of rational clinical application. **Methods** 357 Cases of adverse reaction reports from May to October 2016 in Union Hospital Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology were selected and analyzed according to the patient's basic situation, specific distribution of adverse reactions, patient's medication, and intervention drugs of adverse reactions. **Results** There were 289 cases of adverse reactions reported in 357 cases, with the incidence rate of 80.95%. The adverse reaction rate of female was higher than that of male. There was no significant difference between patients with different ages. Patients with KPS score of 100 had the highest adverse reaction rate (91.07%). The adverse reactions of oxaliplatin were mainly focused on blood system, gastrointestinal system, peripheral nervous system, and allergic reaction. The adverse reaction rate of gastrointestinal system was the highest (54.62%), including nausea, vomiting, diarrhea, and constipation. The case of adverse reaction induced by FOLFOX method was the most (362 cases). There was no significant difference between oxaliplatin from different manufacturers. Most chemotherapy was in second cycle, and the adverse reaction rate was 84.06%. The adverse reaction rates of 10 — 13 cycle were 100.00%. The adverse

收稿日期: 2018-04-08

作者简介: 解吉奕, 男, 研究方向为临床药学。E-mail: 479871981@qq.com

*通信作者 陈旭, 男, 研究方向为临床药学。E-mail: 541923971@qq.com

reaction rate of patients with perusing dexamethasone was 79.47%. There was no adverse reaction in injection speed of 50 and 55 drops/min. **Conclusion** During the use of oxaliplatin in clinic, the adverse reaction risk should be positively avoided, to ensure patient's safe medication.

Key words: oxaliplatin; adverse reaction; neurotoxicity; rational drug use

奥沙利铂也称草酸铂, 作为第3代新型铂类抗癌药, 体内外均有广谱抗癌活性。该药1978年在日本合成, 瑞士公司开发^[1], 1996年法国上市, 并于1999年引入国内, 国产奥沙利铂于2000年研发成功。奥沙利铂是第1个明显对结肠癌有效的抗癌药物, 对耐顺铂的肿瘤细胞也有作用, 也是晚期结直肠癌的标准治疗药物^[2-3]。此外, 奥沙利铂还用于肝癌、胃癌等治疗, 研究表明奥沙利铂在晚期肝细胞癌疗效及安全性优于传统化疗^[4], 从而奠定了奥沙利铂在晚期肝细胞癌的一线化疗的地位。

临床上奥沙利铂的不良反应(ADR)主要集中在血液系统、胃肠道系统、外周神经系统等方面。其中血液系统方面包括贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少等; 胃肠道包括恶心、呕吐、腹泻、便秘等; 外周神经系统包括手足感觉异常、口腔周围痉挛等^[5]。另有文献报道, 在许多动物试验中, 坐骨神经、脊髓背根神经在奥沙利铂药物作用下功能与形态会发生变化^[6]。由于上述相关不良反应, 奥沙利铂的临床应用受到一定限制。华中科技大学同济医学院附属协和医院系国家首批三级甲等医院, 由本部、西院、肿瘤中心和金银湖医院(筹建)组成, 肿瘤中心是华中地区综合医院规模最大、学术力量雄厚的肿瘤学临床、科研、教学基地, 抗肿瘤药物的应用极为广泛。奥沙利铂的用药频率和日均费用2013—2015年稳居本院抗肿瘤药物的前10位^[7], 在临床用药中占据相当重要的地位。准确客观分析和评估奥沙利铂临床使用后发生的不良反应, 对于临床用药具有重要的指导意义。本研究主要对2016年5~10月华中科技大学同济医学院附属协和医院含奥沙利铂化疗方案的不良反应进行分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2016年5月1日—2016年10月30日在华中科技大学同济医学院附属协和医院所有使用奥沙利铂的肿瘤患者。

1.2 方法

设计《奥沙利铂安全性再评价研究卡》, 搜集患者一般资料、用药情况、不良反应发生情况及相关

干预等信息。使用Excel软件进行数据分类汇总, SPSS 24.0软件进行统计学分析。

2 结果

2.1 患者一般情况分析

2.1.1 不同性别患者不良反应发生情况 在357例ADR报告中, 男性不良反应发生率为77.18%, 女性不良反应发生率为86.09%, 见表1。

2.1.2 不同年龄段患者不良反应发生情况 各年龄段患者不良反应发生率相差不大, 总的不良反应发生率为80.95%, 见表2。

2.1.3 不同Karnofsky功能状态评分(KPS评分)患者不良反应发生情况 在KPS评分为100分的56例患者中有51例发生不良反应, 不良反应发生率为91.07%; KPS评分为90、80分患者的不良反应发生率分别为75.27%、85.22%, 见表3。

表1 不同性别患者不良反应发生情况

Table 1 ADR incidence of patients in different sexes

性别	n/例	发生不良反应/例	不良反应发生率/%
男	206	159	77.18
女	151	130	86.09
合计	357	289	80.95

表2 不同年龄段患者不良反应发生情况

Table 2 ADR incidence of patients in different ages

年龄	n/例	发生不良反应/例	不良反应发生率/%
<40	35	30	85.71
40~59	206	163	79.13
>59	116	96	82.76
合计	357	289	80.95

表3 不同KPS评分患者不良反应发生情况

Table 3 ADR incidence of patients in different KPS

KPS评分	n/例	发生不良反应/例	不良反应发生率/%
100	56	51	91.07
90	186	140	75.27
80	115	98	85.22
合计	357	289	80.95

2.1.4 不同临床诊断患者不良反应发生情况 在统计的 357 例登记卡中, 结直肠癌患者不良反应发生率为 81.03%, 胃癌患者不良反应发生率为 78.43%, 其他部位癌症患者不良反应发生率为 91.30%, 见表 4。

2.2 不良反应具体分布情况

2.2.1 不良反应类型分布 本研究搜集到的患者不良反应主要集中在血液系统、胃肠道系统、外周神经系统和过敏反应 4 个方面。胃肠道不良反应发生

表 4 不同临床诊断患者不良反应发生情况

临床诊断	n/例	构成比/%	发生不良反应/例	不良反应发生率/%
结直肠癌	232	64.99	188	81.03
胃癌	102	28.57	80	78.43
其他	23	6.44	21	91.30
合计	357	100.00	289	80.95

率最高为 54.62%, 胃肠道系统包括恶心、呕吐、腹泻、便秘等; 其次为外周神经系统 (44.54%), 外周神经系统包括手足感觉异常、口腔周围痉挛等方面; 血液系统包括贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少等; 过敏反应症状为皮疹 (含荨麻疹)、皮肤潮红、出汗、瘙痒等, 见表 5。

2.2.2 不同化疗方案与其不良反应类型情况 FOLFOX 方案所致的不良反应例数最多, 为 362 例, 其中胃肠道系统不良反应最多, 发生 142 例, 其次为外周神经系统不良反应 115 例; XELOX 方案所致不良反应中, 同样是胃肠道系统最多, 发生 31 例, 外周神经系统 28 例; 奥沙利铂单药给药出现的不良反应例数最少, 见表 6。

2.3 患者用药情况

2.3.1 使用不同厂家奥沙利铂患者不良反应发生情况 357 例报告中包含奥沙利铂注射液两种厂家, 分为江苏恒瑞医药股份有限公司 (国产) 和赛诺菲

表 5 不良反应类型分布

Table 5 Distribution of ADR types

不良反应类型	具体表现 (例)	n/例	发生率/%
胃肠道系统	恶心 (126)、呕吐 (81)、腹泻 (35)、便秘 (30)、其他 (104)	376	54.62
外周神经系统	手足感觉异常 (133)、口腔周围痉挛 (28)、其他 (63)	224	44.54
血液系统	贫血 (25)、白细胞减少 (38)、中性粒细胞减少 (13)、其他 (31)	107	20.17
过敏反应	皮疹 (4)、皮肤潮红 (2)、出汗 (16)、瘙痒 (2)、其他 (3)	27	5.04
其他		44	12.32

表 6 不同化疗方案与其不良反应类型情况

Table 6 Distribution of chemotherapy regimens and its ADR

化疗方案	胃肠道 ADR/例	外周神经 ADR/例	血液系统 ADR/例	过敏/例	其他/例	合计/例
FOLFOX	142	115	58	14	33	362
XELOX	31	28	6	3	5	73
SOX	18	13	4	0	3	38
单药	4	3	4	1	3	15
合计	195	159	72	18	44	480

安万特公司 (进口), 规格均为 50 mg。其中使用国产、进口奥沙利铂患者不良反应发生率分别为 86.60%、86.36%, 见表 7。

2.3.2 不同化疗方案不良反应发生情况 使用不同化疗方案的患者中, FOLFOX 方案不良反应发生率为 80.08%, XELOX 不良反应发生率为 83.67%, SOX 方案不良反应发生率为 81.25%, 单药奥沙利铂方案不良反应发生率为 90.00%, 见表 8。

表 7 使用不同厂家奥沙利铂患者不良反应发生情况

Table 7 Distribution of ADR in different manufacturers of oxaliplatin

厂家	发生不良反应/例	n/例	不良反应发生率/%
国产	270	335	80.60
进口	19	22	86.36
合计	289	357	80.95

表 8 不同化疗方案不良反应发生情况

Table 8 Distribution of ADR in different chemotherapy regimens

化疗方案	n/例	构成比/%	发生不良反应/例	不良反应发生率/%
FOLFOX	266	74.51	213	80.08
XELOX	49	13.73	41	83.67
SOX	32	8.96	26	81.25
单药	10	2.80	9	90.00
合计	357	100.00	289	80.95

2.3.3 不同化疗周期不良反应发生情况 357 例报告中化疗周期从第 1~13 周期不等, 分布最多的为第 2 周期, 不良反应发生率为 84.06%; 不良反应发生率较低的为第 1、6 周期, 发生率分别为 69.09%、67.86%。第 10~13 周期不良反应发生率均为 100.00%, 见表 9。

表 9 不同化疗周期不良反应发生情况

Table 9 Distribution of ADR in different chemotherapy cycles

化疗周期	n/例	发生不良反应/例	不良反应发生率/%
1	55	38	69.09
2	69	58	84.06
3	54	43	79.63
4	47	40	85.11
5	39	32	82.05
6	28	19	67.86
7	18	16	88.89
8	14	13	92.86
9	12	10	83.33
10	8	8	100.00
11	5	5	100.00
12	1	1	100.00
13	1	1	100.00
不详	6	5	83.33
合计	357	289	80.95

2.3.4 是否预先使用地塞米松与不良反应发生情况 在化疗之前预先使用了地塞米松的患者不良反应发生率为 79.47%, 未使用地塞米松的患者不良反应发生率为 89.09%, 见表 10。

2.3.5 不同给药速度下不良反应发生情况 将不良反应发生情况按照不同的给药速度进行分类, 给药速度为 50、55 滴/min 的没有不良反应发生, 另有 17 例病例给药速度数据缺失, 总的不良反应发生率为 80.59%, 见表 11。

表 10 是否预先使用地塞米松与不良反应发生情况

Table 10 Distribution of ADR with and without the use of dexamethasone injection before chemotherapy

是否使用地塞米松	n/例	发生不良反应/例	不良反应发生率/%
是	302	240	79.47
否	55	49	89.09
合计	357	289	80.95

表 11 不同给药速度下不良反应发生情况

Table 11 Distribution of ADR in different rate of drug delivery

给药速度/(滴·min ⁻¹)	n/例	发生不良反应/例	不良反应发生率/%
42	94	76	80.85
50	1	0	0.00
55	1	0	0.00
80	39	30	76.92
83	107	95	88.79
84	98	73	74.49
合计	340	274	80.95

2.4 不良反应干预用药

本研究中患者出现的不良反应主要集中在血液系统、胃肠道系统、外周神经系统和过敏反应 4 个方面。在患者出现上述不良反应时, 临床干预用药主要包括有血液制品、质子泵抑制、5-HT₃ 受体阻断药、护肝类药物、神经营养制剂以及糖皮质激素等。

3 讨论

本研究结果表明奥沙利铂使用患者中女性的不良反应发生率高于男性患者, 患者年龄、临床诊断、药品生产厂家、化疗周期数不影响不良反应发生率, 但血液系统和胃肠道不良反应的发生概率会伴随化疗周期数的递增而增加; 而化疗前使用地塞米松注射液能有效降低胃肠道反应的发生概率。

奥沙利铂作为第 3 代铂类抗肿瘤药物, 其主要作用机制是作用于肿瘤细胞使其 DNA 铂化, 在其 DNA 双链内和双链间形成复合物, 影响肿瘤细胞 DNA 的复制合成而达到抗肿瘤细胞活性。临床上奥沙利铂为结直肠癌的首选药物之一, 此外, 也用于胃癌、卵巢癌的治疗^[8]。奥沙利铂的主要不良反应包括胃肠道反应、神经系统毒性、血液系统反应、过敏反应^[9], 这与本研究结果保持一致。奥沙利铂的胃肠道不良反应相比其他铂类较轻, 主要表现为恶心、呕吐、腹泻等, 预防或治疗性使用止吐药物

能使患者症状得到一定程度上缓解。神经系统方面的不良反应包括急性和累积性^[10]，急性毒性持续时间较短，一般仅持续7 h左右，而累积性的毒性表现为影响感觉神经，并且此种症状是可逆的。在奥沙利铂给药初期，应避免冷刺激，加强患者保暖措施，以降低不良反应发生率。血液系统不良反应主要为贫血，症状较轻，可定期检查血象，对症处理即可。奥沙利铂可引起罕见的变态反应，皮疹较为多见，严重可致过敏性休克。此外，周际昌^[11]提到奥沙利铂可致一过性视觉障碍，本研究也有观察到。

综上所述，奥沙利铂可致多种不良反应，其中神经系统毒性已成为临床上使用奥沙利铂的重要限制性因素。本研究结果显示，女性患者不良反应发生率高于男性，化疗周期数的增加可导致外周神经系统和胃肠道系统不良反应的发生几率增加。鉴于奥沙利铂的不良反应无法避免，临床上在使用之前应做好充分及时的评估，做好各种预防，积极应对已经发生的不良反应，保证患者临床用药的安全性和有效性。如本研究结果所示，地塞米松能一定程度上降低胃肠道系统不良反应发生率，因此临床上针对有此类不良反应高风险的患者可考虑预防使用地塞米松。总之，作为已广泛使用的抗肿瘤药物，奥沙利铂有其独特的疗效性，临床用药时，应积极规避不良反应风险，保障患者的安全用药。

参考文献

- [1] 乔东宇, 尹先清. 抗癌药物奥沙利铂的合成研究进展 [J]. 精细化工中间体, 2016, 36(1): 18-20.
- [2] NCCN. Clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer (2016.V2) [EB/OL]. <http://guide.medlive.cn/> guideline/10843.
- [3] Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6): 1580-1587.
- [4] Qin S, Bal Y, Lim H Y, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia [J]. *Clin Oncol*, 2013, 31(28): 3501-3508.
- [5] 林万隆. 奥沙利铂的药理作用及临床应用 [J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(11): 872-874.
- [6] Grolleau F, Gramelin L, Boisdron-Celle M, et al. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels [J]. *J Neurophysiol*, 2001, 85(5): 2293-2297.
- [7] 张 聪, 解吉奕. 2013—2015 年华东科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心抗肿瘤药的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(4): 723-727.
- [8] Cassidy J, Misset J L. Oxaliplatin-related side effects: Characteristics and management [J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(5): 11-20.
- [9] Wilson R H, Lehey T, Thomas R R, et al. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(7): 1767-1774.
- [10] 胡发明. 奥沙利铂的不良反应和安全性 [J]. 国外医药: 合成药·生化药·制剂分册, 1999, 20(3): 184-185.
- [11] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 340.