

某院靶向抗肿瘤药物药品不良反应主动监测结果分析

姜尧[△], 夏银川, 杨俊, 彭霞, 杨建

636000 四川 巴中, 巴中市中心医院 药学部(姜尧、彭霞、杨建), 肿瘤科(夏银川、杨俊)

[摘要] 目的: 分析我院靶向抗肿瘤药物药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)的发生情况及特点, 为临床用药安全提供参考依据。方法: 通过中国医院药物警戒系统(China Hospital Pharmacovigilance System, CHPS), 主动监测我院 2018 年 1 月至 2020 年 12 月期间使用靶向抗肿瘤药物致 ADR 患者的性别、年龄、药品种类、ADR 累及系统、转归情况等信息, 进行回顾性分析。结果: 94 例 ADR 患者中, 男性 51 例(54.44%)、女性 43 例(45.56%); 平均年龄(62.15 ± 12.17)岁, 其中以 60~69 岁年龄组占比最高, 28 例(29.79%); 不同性别 ADR 患者的年龄构成之间差异无统计学意义($\chi^2 = 2.837$, $P = 0.829$)。涉及靶向抗肿瘤药物 9 种, 给药途径主要包括口服 42 例(44.68%)和静脉滴注 52 例(55.32%), 药物剂型包括片剂 42 例(44.68%)、注射剂 29 例(30.85%)、粉针剂 23 例(24.47%), 其中吉非替尼所致 ADR 最多 38 例(40.43%)、其次为利妥昔单抗注射液 22 例(23.40%)和硼替佐米 18 例(19.15%)。靶向抗肿瘤药物致 ADR 可同时累及多个器官/系统, 其中以消化系统损害最为常见 32 例(23.70%)、其次为皮肤及其附件 21 例(15.56%)、全身性损害 17 例(12.59%)。结论: 我院靶向抗肿瘤药物所致 ADR 以男性和 60~69 岁老年人群居多, 不同种类靶向抗肿瘤药物所致 ADR 的发生率以及所累及的主要系统或器官存在差异, 医护及临床药师应当密切关注用药过程中可能发生的 ADR, 努力提高临床用药安全性。

[关键词] 抗肿瘤药物; 靶向药物; 药品不良反应; 主动监测

[中图分类号] R730.53 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2021.10.013

引文格式: Jiang Y, Xia YC, Yang J, et al. Analysis of active monitoring results of adverse reactions of targeted anti-tumor drugs in a hospital [J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(10): 962-966. [姜尧, 夏银川, 杨俊, 等. 某院靶向抗肿瘤药物药品不良反应主动监测结果分析 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(10): 962-966.]

Analysis of Active Monitoring Results of Adverse Reactions of Targeted Anti-tumor Drugs in a Hospital

Jiang Yao, Xia Yinchuan, Yang Jun, Peng Xia, Yang Jian

Department of Pharmacy, Bazhong Central Hospital, Bazhong 636000, Sichuan, China (Jiang Yao, Peng Xia, Yang Jian); Department of Oncology, Bazhong Central Hospital, Bazhong 636000, Sichuan, China (Xia Yinchuan, Yang Jun)

Corresponding author: Jiang Yao, E-mail: 375520148@qq.com

[Abstract] **Objective:** To analyze the occurrence and characteristics of adverse drug reactions (ADR) of targeted anti-tumor drugs, so as to provide evidence for safe clinical medication. **Methods:** We actively monitored information such as gender, age, drug types, ADR-involved organs/systems, and outcomes of patients with ADR induced by targeted anti-tumor drugs in our hospital from January 2018 to December 2020 through the China Hospital Pharmacovigilance System (CHPS).

Results: Among the 94 ADR patients, 51 (54.44%) were male, and 43 (45.56%) were female, with the average age of (62.15 ± 12.17) year; the 60-69 age group accounted for the highest proportion [29.79% (28 cases)]; there was no significant difference in the age distribution of ADR patients between different genders ($\chi^2 = 2.837$, $P = 0.829$). 9 kinds of

targeted anti-tumor drugs were involved. The routes of administration mainly included oral administration (tablets) in 42 cases (44.68%) and intravenous drip in 52 cases

[收稿日期] 2021-06-02 **[修回日期]** 2021-09-09

[通讯作者] [△]姜尧, E-mail: 375520148@qq.com

(55.32%) [liquid in 29 cases (30.85%) and powder in 23 cases (24.47%)]. Of the 94 ADR cases, 38 cases (40.43%) were caused by gefitinib, followed by rituximab in 22 cases (23.40%) and bortezomib in 18 cases (19.15%). ADR caused by targeted anti-tumor drugs could involve multiple organs/systems at the same time. Among them, digestive damage [32 cases (23.70%)] was the most common, followed by skin and its appendages [21 cases (15.56%)], and systemic damage [17 cases (12.59%)]. **Conclusion:** ADR caused by targeted anti-tumor drugs in our hospital mainly occur in males and the the 60 – 69 age group. The incidences and involved organs/systems vary as types of targeted anti-tumor drugs differ. Doctors, nurses and clinical pharmacists should pay close attention to the ADR that may occur in the course of medication, and strive to improve the safety of clinical medication.

[Key words] Anti-tumor drugs; Targeted drugs; Adverse reactions; Active monitoring

近年来,随着恶性肿瘤发病率的上升以及各种新型靶向抗肿瘤药物的不断涌现,靶向抗肿瘤药物的临床应用也越来越广泛^[1-2]。靶向治疗药物相较于传统化疗药物其可以精确识别肿瘤细胞特征基因位点,抑制肿瘤细胞增殖或直接杀伤肿瘤细胞,而对正常细胞具有较小的副作用,具有治疗疗效更好、不良反应更少等特点^[3]。然而靶向抗肿瘤药物所致的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)仍然不容忽视^[4],较为严重的 ADR 主要包括药物介导的肺损伤、心脏毒性等医源性损伤^[5-6],虽然有部分靶向抗肿瘤药物介导的 ADR 可以预防,如与剂量累积相关的 ADR,但仍有很多 ADR 由于临床表现各异、早期隐匿等原因,使得经常被漏诊或误诊^[7]。因此,为了解靶向抗肿瘤药物所致 ADR 的发生情况及特点,本研究对我院 2018 年 1 月至 2020 年 12 月期间使用靶向抗肿瘤药物致 ADR 进行主动监测,现将相关结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

通过中国医院药物警戒系统(China Hospital Pharmacovigilance System, CHPS),主动监测我院 2018 年 1 月至 2020 年 12 月期间使用靶向抗肿瘤药物致 ADR 患者,且按照国家 ADR 监测中心发布的

《药品 ADR 报告和监测工作手册》^[8],结合药品说明书 ADR 因果关联性评价为肯定、很可能、可能,共纳入 94 例患者作为研究对象。

1.2 研究方法

通过医院 HIS 系统核实收集研究对象的病历资料,包括患者的性别、年龄、药物种类、给药途径、累及器官/系统、ADR 因果关联性评价、程度分级及转归情况等信息。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计分析软件对数据资料进行统计学处理。对计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用率或百分比(%)进行统计描述,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 α 为 0.05。

2 结果

2.1 ADR 患者性别年龄分布

94 例 ADR 患者中,男性 51 例(54.44%)、女性 43 例(45.56%),男女性别比为 1.19:1;患者年龄 21 ~ 87 岁,平均年龄(62.15 ± 12.17)岁,其中以 60 ~ 69 岁年龄组占比最高,28 例(29.79%)。不同性别 ADR 患者的年龄构成之间差异无统计学意义($\chi^2 = 2.837, P = 0.829$)(表 1)。

表 1 ADR 患者性别年龄分布情况 [N(%)]

Table 1. Age Distribution of ADR Patients by Gender [N(%)]

Gender	Age (a)							Total
	20 –	30 –	40 –	50 –	60 –	70 –	80 –	
Male	2 (3.92)	4 (7.30)	7 (14.60)	13 (25.49)	16 (31.37)	8 (15.69)	1 (1.96)	51 (100.00)
Female	0 (0.00)	3 (7.62)	7 (15.24)	10 (23.26)	12 (27.91)	9 (20.93)	2 (4.65)	43 (100.00)
Total	2 (2.13)	7 (7.45)	14 (14.89)	23 (24.47)	28 (29.79)	17 (18.09)	3 (3.19)	94 (100.00)

ADR: Adverse drug reactions.

2.2 靶向抗肿瘤药物种类分布

在 94 例 ADR 患者涉及靶向抗肿瘤药物 9 种,

包括呼吸系统肿瘤(吉非替尼、贝伐珠单抗、马来酸阿法替尼、厄洛替尼)、血液肿瘤(利妥昔单抗、硼替

佐米)和消化系统肿瘤(西妥昔单抗、甲磺酸阿帕替尼);给药途径主要包括口服 42 例(44.68%)和静脉滴注 52 例(55.32%);药物剂型包括片剂 42 例(44.68%)、注射剂 29 例(30.85%)、粉针剂 23 例

(24.47%);其中吉非替尼所致 ADR 最多 38 例(40.43%)、其次为利妥昔单抗注射液 22 例(23.40%)和硼替佐米 18 例(19.15%)(表 2)。

表 2 靶向抗肿瘤药物种类构成

Table 2. Composition of Targeted Anti-tumor Drugs

Name of drug	Route of administration	Form of a drug	N	Proportion (%)
Gefitinib	Oral administration	Tablets	38	40.43
Rituximab	Intravenous drip	Liquid	22	23.40
Bortezomib	Intravenous drip	Powder	18	19.15
Cetuximab	Intravenous drip	Liquid	6	6.38
Tastuzumab	Intravenous drip	Powder	5	5.32
Apatinib mesylate	Oral administration	Tablets	2	2.13
Bevacizumab	Intravenous drip	Liquid	1	1.06
Afatinib maleate	Oral administration	Tablets	1	1.06
Erlotinib	Oral administration	Tablets	1	1.06

2.3 ADR 累及器官/系统及临床表现

靶向抗肿瘤药物致 ADR 可同时累及多个器官/系统,故统计例次数,其中以消化系统损害最为常见

32 例(23.70%)、其次为皮肤及其附件 21 例(15.56%)、全身性损害 17 例(12.59%)(表 3)。

表 3 ADR 累及器官/系统及临床表现

Table 3. ADR-Involved Organs/Systems and Their Clinical Manifestations

Involved organ or system	N	Proportion (%)	Clinical manifestations (N)
Digestive system	32	23.70	Diarrhea (6), abdominal distension (5), abdominal pain (5), nausea (4), vomiting (4), poor appetite (3), constipation (3), burning sensation in upper abdomen (1), flatulence (1)
Skin and its appendages	21	15.56	Rash (9), papules (3), itchy skin (3), oral ulcer (2), facial pigmentation (1), skin ulcer (1), acne (1), skin damage (1)
Systemic damage	17	12.59	Fever (7), fatigue (4), chills (2), high fever (2), night sweats (1), facial cyanosis (1)
Hematological system	14	10.37	Myelosuppression (7), neutropenia (3), leukocytopenia (1), thrombocytopenia (2), erythropenia (1)
Nervous system	13	9.63	Limb numbness (6), headache (3), dizziness (2), drowsiness (1), increased intracranial pressure (1)
Liver	12	8.89	Abnormal liver functions (8), liver function impairment (4)
Respiratory system	10	7.41	Cough (4), expectoration (3), asthma (2), dyspnea (1)
Urinary system	5	3.70	Prominuria (3), frequent urination (1), urgent urination (1)
Musculoskeletal system	4	2.96	Joint pain (2), back pain (1), lower back pain (1)
Circulatory system	3	2.22	Elevated blood pressure (2), bradycardia (1)
Mental disorders	2	1.48	Insomnia (2)
Auditory System	1	0.74	Hearing impairment (1)
Metabolic disorders	1	0.74	Electrolyte disorder (1)
Total	135	100.00	

ADR: Adverse drug reactions.

2.4 ADR 转归情况

94 例 ADR 患者中,经药物减量、停药后或对症治疗后,有 86 例症状逐渐好转或消失,有 8 例经药物减量、停药后未明显好转,无死亡病例。

3 讨论

3.1 靶向抗肿瘤药物致 ADR 的性别年龄差异

94 例 ADR 患者在性别分布上,男性略多于女性,男女性别比为 1.19:1;这可能与女性患者身体激素水平、生理特点等而更能耐受靶向抗肿瘤药物有关^[9]。也有研究显示女性患者的 ADR 发生率高于男性^[10],性别对 ADR 发生的机制方面仍需进一步研究。本组 ADR 患者的年龄分布中,以老年病例为主,其中以 60~69 岁年龄组占比最高,28 例(29.79%)。这与老年人群恶性肿瘤的发病率更高直接相关,且不论男女靶向药物所致 ADR 的发生构成比均以 60~69 岁年龄组最高,这可能与老年人群身体机能下降、机体各脏器功能衰退等因素影响对药物毒性的耐受性等有关^[11-12]。同时研究还发现,80 岁以上高龄老人中 ADR 的发生构成明显降低,这可能与在选择靶向治疗方案时对高龄老人的纳入条件更为严格和慎重,对于身体状况不佳预期不能耐受靶向治疗的的高龄老人直接未入组等原因有关。

3.2 靶向抗肿瘤药物肿瘤与 ADR 发生的关系

靶向抗肿瘤药物致 ADR 的药物种类分布中,前 3 位的药物分别为吉非替尼(40.43%)、其次为利妥昔单抗注射液(23.40%)和硼替佐米(19.15%)。吉非替尼的作用靶点为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),EGFR 不仅在肿瘤组织中表达,也在健康皮肤组织中存在,吉非替尼抑制了 EGFR 活动,从而产生一系列皮肤毒副反应^[13],同时腹泻、肝脏毒性、间质性肺炎、眼部症状也是常见不良反应^[14]。利妥昔单抗治疗的最常见不良反应为输注相关不良反应,一般在首次输注时发生,因此,每次输注利妥昔单抗注射液之前,应当预防性使用抗过敏药物^[15]。硼替佐米主要用于初治及复发难治性多发性骨髓瘤,应注意神经系统症状、病毒激活、血液骨髓抑制等不良反应的监测^[16]。不同靶向药物的毒副作用及所致的 ADR 存在差异,因此,提示在临床使用靶向抗肿瘤药物治疗过程中,应当严格根据适应证合理用药,对患者采取必要的预防措施,预防用药过程中可能出现的 ADR。

3.3 ADR 累及器官或系统

本组收集的 94 例靶向抗肿瘤药物所致 ADR 患

者资料中,消化系统损害和皮肤及其附件损害占比最高。消化系统损害最为常见有 32 例(23.70%),主要表现为腹泻、腹胀、腹痛、恶心、呕吐、纳差、便秘等。大多抗肿瘤化疗药物使用过程中都会产生消化系统毒副反应,靶向抗肿瘤药物也同样如此,这也是机体为抵御药物的毒副作用所产生的防御性反应,而且这种消化系统损伤通常会持续整个治疗阶段^[17],因此在治疗过程中应做好预防措施及预后康复方案,及时进行止吐、止泻。其次为皮肤及其附件损害有 21 例(15.56%),主要表现为皮疹、丘疹、皮肤瘙痒、口腔溃疡、皮肤溃疡等。由于皮肤正常组织中也存在血管内皮生长因子受体、EGFR 等常见的治疗靶点,因此在进行靶向抗肿瘤药物治疗时常常引起皮肤及其附件的相关不良反应,但皮肤损伤一般为可逆和剂量依赖型,经过对症治疗或停药后不良反应可消失^[18]。

4 总结

本研究通过对靶向抗肿瘤药物所致 ADR 的主动监测发现,靶向抗肿瘤药物具有治疗效果高、高效低毒等特点,但是靶向抗肿瘤药物所致 ADR 仍然不容忽视。靶向抗肿瘤药物所致 ADR 以男性和 60~69 岁老年人群居多,不同种类靶向抗肿瘤药物所致 ADR 的发生构成以及所累及的主要系统或器官存在差异。提示在应用靶向治疗方案的过程中,医护及临床药师应当密切关注用药过程中可能发生的 ADR,及时做好预防工作,努力提高临床用药安全性。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] Kaul R, Risinger AL, Mooberry SL. Microtubule-targeting drugs:

- More than antimetabolites [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(3):680-685.
- [2] Zhao M, Jing Z, Zhou L, *et al.* Pharmacokinetic research progress of anti-tumor drugs targeting for pulmonary administration [J]. *Curr Drug Metab*, 2020, 21(14):1117-1126.
- [3] 杨檬檬,张洁,缪玮,等. 2017-2019 年天津市肿瘤医院抗肿瘤分子靶向药物的使用情况分析[J]. *现代药物与临床*,2020,35(12):2459-2466.
- [4] 魏秋红,刘晓月,王盼,等. 抗肿瘤药物的分类和药效学研究进展[J]. *医学综述*,2020,26(18):3707-3711, 3716.
- [5] 孙雪林,朱翊,封宇飞,等. 靶向抗肿瘤药物致肺损伤分析[J]. *中国药理学杂志*,2018,53(16):1425-1430.
- [6] 安胜男,陈喆,付桂英,等. 新型抗肿瘤药物致心脏毒性分析[J]. *临床药物治疗杂志*,2021,19(2):46-50.
- [7] 程军,韩一萱,汪龙,等. 54 例新型抗肿瘤药物不良反应报告分析[J]. *中国新药杂志*,2021,30(3):280-284.
- [8] CFDA. 药品 ADR 报告和监测工作手册 [EB/OL]. (2013-12-15) http://www.cdr.gov.cn/xzxx/hyzl/hyzl2013nd/201304/i20130426_5436.html.
- [9] 毛康. 我院 2015-2019 年抗肿瘤药物致不良反应调查分析[J]. *中国医药科学*,2021,11(4):165-167.
- [10] 姜帅,蔡皓东,董梅. 应重视对新型抗肿瘤药物不良反应的监测[J]. *药物不良反应杂志*,2020,20(4):217-220.
- [11] Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, *et al.* Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: Epidemiology, management and surveillance [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9):563-580.
- [12] Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, *et al.* Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):38.
- [13] 高志强,马美丽,黄艾弥,等. 吉非替尼治疗 EGFR 突变型晚期肺腺癌的近期疗效、毒副作用及疗效的影响因素分析[J]. *现代生物医学进展*,2021,21(8):1555-1558.
- [14] Komada F. Analysis of time-to-onset of interstitial lung disease after the administration of small molecule molecularly-targeted drugs [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2018, 138(2):229-235.
- [15] 中国老年保健协会淋巴瘤专业委员会,中华医学会血液学分会. 利妥昔单抗静脉快速输注中国专家共识(2020 年版)[J]. *白血病·淋巴瘤*,2021,30(1):1-4.
- [16] 申曼,黄仲夏,张佳佳,等. 硼替佐米维持治疗 25 例非移植多发性骨髓瘤患者疗效的临床观察[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021,29(1):131-136.
- [17] 蔡萌,李民,沈爱宗. 抗肿瘤靶向药品不良反应主动监测分析[J]. *中国药物警戒*,2021,18(4):368-372.
- [18] 宋志强,王欢. 特应性皮炎的治疗进展:新药物、新手段、新模式[J]. *中华皮肤科杂志*,2021,54(2):161-164.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于研究生毕业论文投稿版权问题的声明

依照教育部门相关规定,研究生在读期间所撰写的学位论文,版权归属于所就读院校。据此,本刊规定凡研究生发表的与其学位论文密切相关的学术文章,均应在文章中明确写明版权单位,如作者同时具有其他单位的,可以一并列出。欢迎广大研究生将学位论文以论著、综述等形式投稿本刊,原则上稿件第一作者与学位论文完成人一致,稿件与学位论文重复率不能超过 20%。对于优秀研究生稿件,本刊将开通绿色通道,减免部分版面费,优先发表。

本刊编辑部