



抗肿瘤药物不良反应 及处理

廖新航
2021.6.29



目录

1

概述

2

化疗不良反应与防治

1

概述



1. 概述

几十年来，化学治疗作为恶性肿瘤的主要治疗手段之一，一直备受人们的关注。即使在如今的靶向治疗时代，化学治疗仍然是具有重要地位。

药物不良反应是指正常剂量的药物用于预防、诊断和治疗疾病或调节生理功能时出现的有害或与用药目的无关的反应。

该定义排除了有意的或意外的过量用药及用药不当引起的反应。

化疗药物引起的不良反应有500多种，包括骨髓抑制、消化系统反应、心脏毒性、口腔炎以及药物外渗引起的静脉炎或严重组织坏死等。其严重度可从无临床表现的轻微型至危及生命的严重型。



1.1-化疗药物不良反应评价依据

WHO 标准是评价药物不良反应的经典标准，但是相对简单，列出的毒性不够全面。近年来，NCI 的不良事件常用术语标准（CTCAE）得到了广泛应用，它包括各系统 700 余条症状。

通用毒性标准1.0版到4.0版,至今已更新至5.0。

CTCAE 4.03采用5级评分系统对不良反应的严重度进行评价，并对每一种不良反应的严重度从1-5级进行了特定的临床描述。

美国国家癌症研究所简称NCI

常见不良事件评价标准（CTCAE）

常见不良事件评价标准（CTCAE） 5.0 版

公布日期：2017 年 11 月 27 日

美国卫生及公共服务部



1. 2- CTCAE 5.0版评分系统

- 1 级：轻度；**无症状或轻微**；仅为临床或诊断所见；无需治疗。
- 2 级：中度；**需要**较小、局部或非侵入性**治疗**；与年龄相当的工具性日常生活活动受限*。
- 3 级：**严重或者具有重要医学意义但不会立即危及生命**；**导致住院或者延长住院时间**；**致残**；自理性日常生活活动受限**。
- 4 级：**危及生命**；**需要紧急治疗**。
- 5 级：与 AE 相关的死亡。

日常生活活动 (ADL)

* 工具性日常生活活动指做饭、购买衣物、使用电话、理财等。

** 自理性日常生活活动指洗澡、穿脱衣、吃饭、盥洗、服药等，并未卧床不起。

在级别描述中使用的分号（；）指“或者”。单个破折号（-）指此等级不存在。
并非所有的不良事件均包含所有等级。所以，有些不良事件可供选择的级别不到五个。
5 级（死亡）对某些不良事件不适用，所以无此等级。



1.3-不良反应评价的必要性

由于肿瘤化疗药物的治疗剂量与最大耐受剂量（**药物与毒物**）之间的差别很小，故时常出现化疗的毒副反应，严重者会导致患者死亡。

因此**完整的化疗疗效评价**应包括**抗肿瘤效果**和**毒副反应**两个方面，即抗癌药的毒副反应的判定与抗肿瘤效果具有同等的重要性。



1.4-与不良反应发生有关的因素

种类	内容
治疗因素	抗肿瘤药物（种类、剂量、应用方式*）
	用药方案（包括药物组成、用药顺序等）
患者因素	以往治疗情况（用药总量、治疗次数、合并放疗等）
	与末次治疗的间隔时间
	全身状况、年龄
	是否合并其他疾病或重要器官功能障碍

*全身用药的毒性高于局部给药



1.5-肿瘤患者评分

肿瘤患者KPS评分(卡氏评分) (功能状态)	
计分	标准
100	正常, 无主诉, 无疾病证据
90	能正常活动, 但有轻微症状及体征
80	能勉强正常活动, 有某些症状及体征
70	生活能自理, 但不能从事正常工作
60	生活尚能自理, 但不能从事正常工作
50	需要一定的帮助和护理
40	生活不能自理, 需特殊照顾
30	生活严重不能自理, 需住院治疗
20	病情严重, 需积极支持治疗
10	病危, 临近死亡

得分越低, 健康状况越差, 若低于60分, 许多有效的抗肿瘤治疗就无法实施。

体力状况 (Performance Status) 评分标准	
Zubrod-ECOG-WHO (ZPS, 5分法)	
体力状况	级
正常活动	0
症状轻, 生活自在, 能从事轻体力活动	1
能耐受肿瘤的症状, 生活自理, 但白天卧床时间不超过50%	2
症状严重, 白天卧床时间超过50%, 但还能起床站立, 部分生活能够自理	3
病重卧床不起	4
死亡	5

行为能力评分, 卡氏评分一般要求不小于70, ZPS评分一般要求不大于2, 才考虑化疗等。

2

化疗不良反应与防治

2.1-局部刺激性

主要表现为**血管外渗漏**和**化学性静脉炎**。

一般病情和用药部位的表现					
不良事件	分级 1	分级 2	分级 3	分级 4	分级 5
输液部位渗漏 定义：一种以输液时液体渗漏至输液部位为特征的异常改变，其症状体征包括硬结、红斑、水肿、灼热感和输注部位的明显不适。 引申注释：—	无痛性水肿	皮肤红斑，伴相关症状（例如：水肿，疼痛，硬结，静脉炎）	溃疡形成或坏死；严重的组织损伤；需要手术治疗	危及生命；需要紧急治疗	死亡
注射部位反应 定义：注射部位出现剧烈的不良反应（通常为免疫反应）。 引申注释：—	压痛伴或不伴有症状（例如：热感，红斑，瘙痒）	疼痛；脂营养不良；水肿；静脉炎	溃疡形成或坏死；严重的组织损伤；需要手术治疗	危及生命；需要紧急治疗	死亡

2.1-局部刺激性-起泡剂或刺激剂

作为起泡剂或刺激剂的抗肿瘤药物

发泡剂	刺激物	
安吖啶	Ado-曲妥珠单抗 emtansine *	吉西他滨
更生霉素	苯达莫司汀¶	异环磷酰胺
柔红霉素	博来霉素	伊立替康¶
阿霉素	硼替佐米	伊沙匹隆
Enfortumab vedotin	白消安	脂质体柔红霉素¶
表柔比星	卡铂	脂质体阿霉素¶
伊达比星	卡莫司汀	马法兰¶
氯乙胺	顺铂△	米托蒽醌¶
丝裂霉素	克拉屈滨	奥沙利铂¶
曲贝替丁	环磷酰胺	紫杉醇¶
长春碱	阿糖胞苷	紫杉醇，纳米颗粒白蛋白结合 (nabpaclitaxel)
长春新碱和脂质体长春新碱	达卡巴嗪△	链脲佐菌素
长春花碱	多西紫杉醇	替尼泊苷
长春瑞滨	依托泊苷	托泊替康
	氟尿嘧啶/氟尿苷	-

* 已报告单例 ado-trastuzumab emtansine 外渗后皮肤坏死。[1]

¶ 外渗时可能导致软组织损伤的刺激物。

△ 取决于外渗药物体积的浓度，可能具有起泡特性。例如，大量 (>20 mL) 的浓缩顺铂 (>0.5 mg/mL) 外渗可能会导致组织坏死。

参考：Shafae MN、Salahudeen AA、Valero V. Ado-Trastuzumab Emtansine 外渗后皮肤坏死。J Oncol 实践 2017; 13:555。

uptodate-化疗药物及其他非抗肿瘤发泡剂外渗引起的损伤-专题最后更新日期：2020-01-02.

表1Antineoplastic drugs that act as vesicants or irritants

2.1-局部刺激性-药物外渗

长春碱类和依托泊苷外渗时，我们建议热敷(Grade 2C)

细胞毒性药物外渗的推荐治疗方案

药品	治疗	给药途径	用法用量	时间
长春花生物碱 (长春碱、长春新碱、长春瑞滨)	热	外用	每天至少4次，每次15到20分钟。	24至48小时
	透明质酸酶	皮下注射	一次性剂量：1毫升（150单位）作为5次单独注射，每次0.2毫升，每次使用单独的25号或更小的针头皮下注射到外渗部位。	
依托泊苷	热	外用	每天至少4次，每次15到20分钟。	24至48小时
蒽环类药物 (柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星)	寒冷的	外用	30到60分钟，然后每15分钟一次；在右雷佐生治疗前至少停止15分钟。	仅限第一天
	右雷佐生	在远离外渗区域的大静脉中静脉注射超过1至2小时 ^[1,2]	1000毫克/米 ² 在6小时内，1000毫克/米 ² 24小时后，和500毫克/米 ² 48小时后。	
	DMSO	外用	如果右雷佐生不可用或无法在6小时内开始用于外周线外渗：每8小时使用无菌纱布垫在该部位滴几滴50% DMSO。风干；不覆盖网站。	7天
脂质体蒽环类药物（柔红霉素、多柔比星）	寒冷的	外用	每天至少4次，每次15到20分钟。	24小时

IV：静脉注射；DMSO：二甲亚砜；EONS：欧洲肿瘤护理学会；ONS：肿瘤护理学会。

* EONS指南推荐使用透明质酸酶治疗紫杉烷外渗，但不推荐ONS。

¶ 来自ONS和EONS的硫代硫酸钠建议仅涵盖氯乙胺外渗。

Δ 新配制的1/6摩尔溶液（约4%；4 mL 10%硫代硫酸钠+6 mL无菌水）；在ONS和EONS的指南中推荐。

参考：1. Perez Fidalgo JA, Garcia Fabregat L, Cervantes A等。化疗外渗的管理：ESMO-EONS临床实践指南。安·昂科尔2012年；23:vii167。

2. Polovich M, Whitford JM, Olsen M。第五部分：细胞毒性治疗的直接并发症。在：化疗和生物治疗指南和实践建议，第3版，肿瘤护理学会，匹兹堡2009。p.105。

2.1-局部刺激性-药物外渗

透明质酸酶是一种蛋白水解酶，通过水解透明质酸而促进皮下注射溶液扩散，透明质酸是结缔组织基质的主要成分之一。

细胞毒性药物外渗的推荐治疗方案

药品	治疗	给药途径	用法用量	时间
丝裂霉素	寒冷的	外用	每天至少4次，每次15到20分钟。	24小时
	DMSO	外用	每8小时使用无菌纱布垫在该部位滴几滴50% DMSO。风干；不覆盖网站	7天
紫杉烷类（多西紫杉醇、紫杉醇）	热	外用	每天至少4次，每次15到20分钟。	24小时
	透明质酸酶*	皮下注射	一次性剂量：1毫升（150单位）作为5次单独注射，每次0.2毫升，每次使用单独的25号或更小的针头皮下注射到外渗部位。	
氯乙胺	寒冷的	外用	注射硫代硫酸钠解毒剂后6至12小时。¶	6至12小时
苯达莫司汀				
卡铂				
顺铂	硫代硫酸钠Δ	皮下注射	一次性剂量：对于怀疑有外渗的每毫克甲氯胺，注射2毫升1/6摩尔溶液。¶使用25号或更小的针头将溶液皮下注射到外渗部位。	
达卡巴嗪				
奥沙利铂	皮质类固醇	口服	地塞米松，一次为8mg，一日2次，最长连用14日	
	热	外用	每天至少4次，每次15到20分钟。	1到2天。暴露于寒冷可能会导致或加重与奥沙利铂相关的急性神经病变。
其他	寒冷的	外用	每天至少4次，每次15到20分钟。	24小时

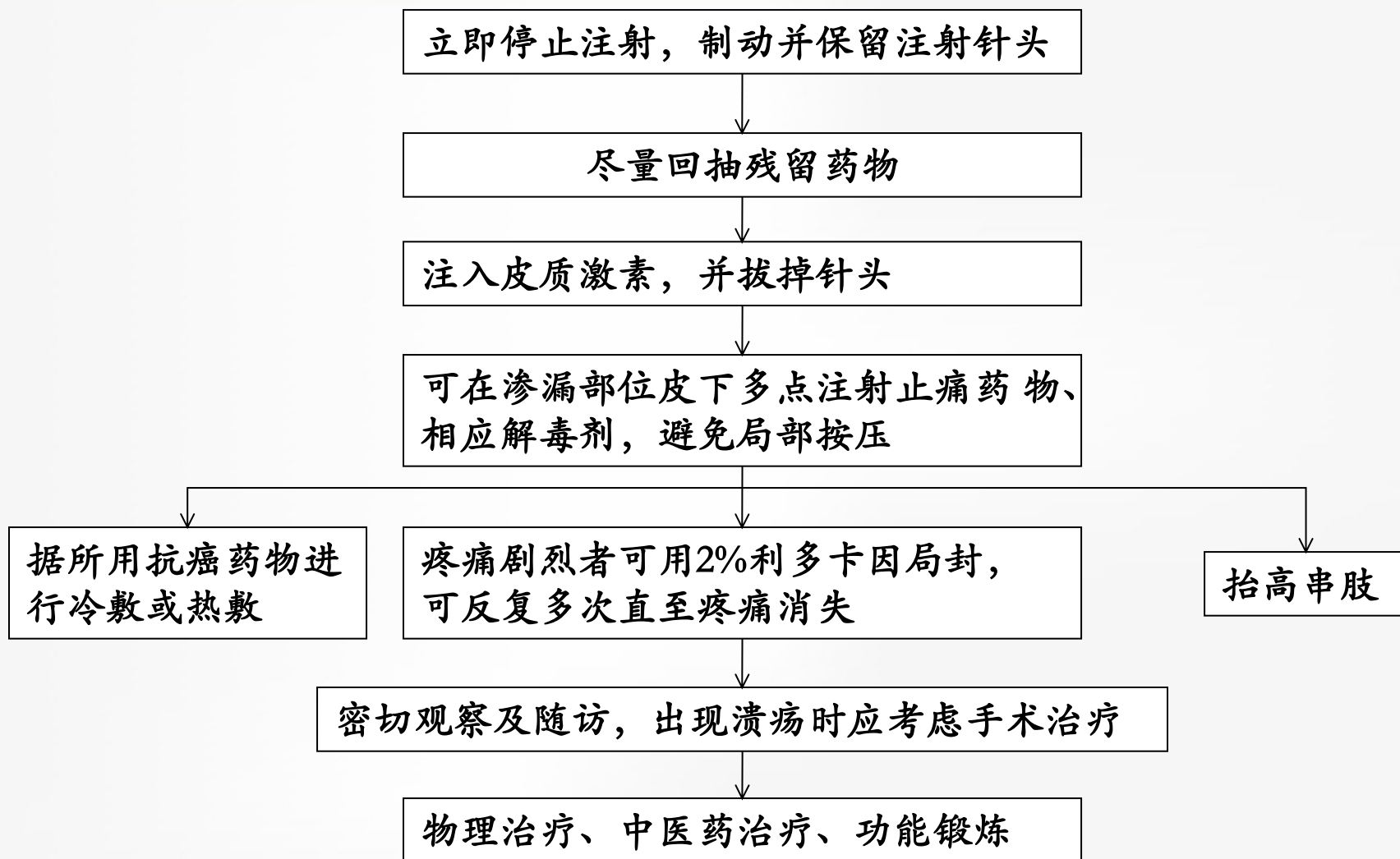
IV：静脉注射；DMSO：二甲亚砜；EONS：欧洲肿瘤护理学会；ONS：肿瘤护理学会。

* EONS指南推荐使用透明质酸酶治疗紫杉烷外渗，但不推荐ONS。

¶ 来自ONS和EONS的硫代硫酸钠建议仅涵盖氯乙胺外渗。

Δ 新配制的1/6摩尔溶液（约4%；4 mL 10%硫代硫酸钠+6 mL无菌水）；在ONS和EONS的指南中推荐。

2.1-局部刺激性-流程



2.2-皮肤毒性

皮肤和皮下组织疾病					
不良事件	分级 1	分级 2	分级 3	分级 4	分级 5
脱发	个体脱发小于 50%，远距离观察无明显区别，但近距离观察可见。需要改变发型来掩饰头发丢失，但不需要假发或假发簇来掩饰	个体脱发大于等于 50%，症状明显；如果患者想要完全掩饰头发丢失，需要假发或假发簇；伴心理影响	—	—	—
定义：在一定年龄的个人中，机体特定部位毛发密度较正常状态减少。 引申注释：—					
瘙痒症	轻度或局部：需要局部的治疗	广泛分布且间歇性发作：搔抓引起皮肤改变（如水肿，丘疹，抓痕，苔藓样变，渗出/痂皮）；需要口服药治疗；影响工具性日常生活活动	广泛分布且持续性发作：影响自理性日常生活活动或睡眠；需要全身性糖皮质激素或免疫抑制剂治疗。	—	—
定义：剧烈的瘙痒感为特征性疾病。 引申注释：—					
斑丘疹	斑丘疹覆盖小于 10% 体表面积，伴有/不伴有症状（如：瘙痒，灼烧感，紧绷感）	斑丘疹覆盖体表面积 10~30%，伴有/不伴有症状（如：瘙痒，灼烧感，紧绷感）；影响工具性日常生活活动；皮疹覆盖体表面积大于 30% 体表面积伴或不伴有轻微症状	丘疹和/或脓疱覆盖大于 30% 体表面积伴有中到重度症状；影响自理性日常生活活动	—	—
定义：出现斑疹（扁平）和丘疹（突起）。也称为麻疹，是最常见的皮肤不良事件之一，常常影响上半身，向心性发展，伴有瘙痒。 引申注释：—					
荨麻疹	荨麻疹损害区域小于 10% 的体表面积；需要局部治疗	荨麻疹损害区域覆盖 10~30% 的体表面积；需要口服药物治疗	荨麻疹损害区域大于 30% 的体表面积；需要静脉给药治疗	—	—
定义：以中央为白色的，周边是红色区域为特征的瘙痒性皮炎。 引申注释：—					

2.2.1-皮肤毒性-过敏反应

局部表现：荨麻疹、药疹、剥脱性皮炎；

全身表现：I型~IV型过敏反应，严重者会导致死亡。

处理原则：对于过敏反应发生率较高，程度较严重的化疗药物需要预防性抗过敏治疗。如：**紫杉醇类、博莱霉素、L-门冬酰胺酶**，无论剂量大小、滴注时间长短，均必须行抗过敏预处理；

局部荨麻疹并非停药指征，但需要严密观察或治疗好转后继续用药；如有全身过敏表现，应立即停药，联合应用**H1受体拮抗剂**，并根据病情变化适当应用**糖皮质激素、升压药或支气管扩张药**。

2.2.1-皮肤毒性-紫杉醇过敏反应预处理

紫杉类药物本身和部分溶剂均可引起过敏反应。**过敏反应发生率为30%～41%**，严重过敏反应发生率为2%～5%。所致过敏反应为I型过敏反应，发生较早，一般出现在前几个疗程开始输注的2～10 min内，多表现为皮肤瘙痒、荨麻疹、面色潮红、恶心、呼吸困难等，严重者可导致死亡。

表5 不同类型紫杉类药物的过敏反应预处理方式

药物	过敏反应预处理方式
紫杉醇	给药前12 h和6 h口服地塞米松20 mg，或在用本品之前30～60 min静脉滴注地塞米松20 mg 治疗前30 min给予H ₁ 受体拮抗剂（如苯海拉明50 mg或异丙嗪25 mg肌肉注射）和H ₂ 受体拮抗剂（如西咪替丁300 mg或法莫替丁20 mg静脉输注）
多西他赛	给药前1 d服用地塞米松，每日2次，每次8 mg，持续3 d
紫杉醇脂质体	给药前30 min给予静脉注射地塞米松5～10 mg；肌肉注射苯海拉明50 mg；静脉注射西咪替丁300 mg
白蛋白紫杉醇	无需预处理

预处理并不能完全消除过敏反应，因此，在应用紫杉类药物期间，**开始输注的前10 min，需要密切观察和监护。**

发生重度过敏反应者不应再次尝试同类药物，生命体征平稳24 h后，**可在严密监护下尝试其他紫杉类药物或非紫杉类药物。**

白蛋白紫杉醇>多西他赛>紫杉醇

2.2.2-皮肤毒性-手足综合征

NCI CTCAE v5.0 palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome

Adverse event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
手掌 - 足底红斑感觉综合征	最小的皮肤变化或皮炎（例如，红斑，水肿或角化过度），没有疼痛	皮肤变化（如脱皮，水疱，出血，水肿或角化过度）伴有疼痛，限制器械ADL *	严重的皮肤变化（如脱皮，水疱，出血，水肿或角化过度）伴有疼痛，限制自我护理ADL *		

NCI CTCAE：国家癌症研究所不良事件的常用术语标准；ADL：日常生活活动。

*器乐ADL包括准备饭菜，购物，使用电话，管理钱财。自我护理ADL包括洗澡，穿衣/脱衣，使用厕所，服用药物，而不是卧床不起。

发病机制：HFSSR可能是由于易发生机械和摩擦应力处的毛细血管微创伤和/或血管创伤修复障碍造成了药物外渗和组织损伤。



2.2.2-皮肤毒性-手足综合征

多见于卡培他滨，氟尿嘧啶，替吉奥，多柔比星脂质体，及以下。

药物	发生率	1或2级	3~4级
舒尼替尼	10.6%~83.9%	-	23.8%
索拉非尼	54.8%~65.5%	50.0%	15.5%
阿帕替尼	40.48%	-	10.3%

治疗：1. 剂量调整：一旦出现手足综合征，**减量或停药是目前唯一被证实有效的处理措施。**如果经对症支持治疗后2级手足综合征持续存在、超过7~10天没有缓解，或出现3级手足综合征，应中断多靶点激酶抑制剂治疗，直至不良反应减轻至0~1级后才能继续多靶点激酶抑制剂治疗，但多靶点激酶抑制剂的剂量应降至下一个剂量组。

2. 药物治疗：

- ①口服环氧化酶2（COX-2）抑制剂：塞来昔布胶囊100mg，bid，po；
- ②外用尿素乳膏；
- ③口服维生素类：维生素B片200mg，qd，po；
- ④外用护肤品；
- ⑤口服糖皮质激素等



2.2.3-皮肤毒性-EGFR-TKI相关性

分级	痤疮样皮疹	甲沟炎
1	丘疹和/或脓疱覆盖<10%体表面积 (BSA)，伴或不伴瘙痒和触痛	甲沟肿胀或红斑；甲周皮肤受损
2	丘疹和/或脓疱覆盖 10%–30% BSA，伴或不伴有瘙痒和触痛；伴心理影响；日常生活中工具使用受限； 丘疹和/或脓疱覆盖>30% BSA，伴或不伴轻度症状	需要局部治疗；需要口服给药；甲沟肿胀或红斑伴痛；甲板分离或脱落；日常生活中工具使用受限
3	丘疹和/或脓疱覆盖>30% BSA 伴中度或重度症状；生活自理受限；伴局部超感染，需要局部抗生素治疗	需要手术治疗；需要静脉抗生素治疗；日常生活自理能力受限
4	威胁生命；丘疹和/或脓疱累及任意体表范围，伴或不伴有瘙痒或触痛，与广泛超感染有关，需要静脉抗生素治疗	
5	死亡	

EGFR对皮肤生理学有多种作用，包括表皮生长、抑制分化、加速伤口的愈合等。**抑制EGFR的活性可导致细胞内信号转导通路的级联反应从而引起多种皮肤不良反应，如皮疹/痤疮样皮疹、皮肤干燥、瘙痒和指甲/甲周组织的炎症。**

(EGFR-TKI如吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼和阿法替尼。)

2.2.4-皮肤反应-卡瑞利珠单抗

卡瑞利珠单抗独特副作用——反应性毛细血管增生症（RCCEP）是其主要发生于皮肤的 irAEs 之一，以真皮层毛细血管增多和毛细血管内皮细胞增生为其病理学特征，具有独特形态学表现，呈动态变化，是卡瑞利珠单抗最常见的药物治疗相关不良反应，**大多为 1-2 级**，大部分 RCCEP 可观察或对症处理，无需特殊治疗。



A:红痣型;B:珍珠型;C:桑树型;D:斑片型;E:瘤样型

图 1 RCCEP 的五种大体分型

单药应用卡瑞利珠单抗时 RCCEP 的发生率较高，与抗血管生成药或化疗药，RCCEP 发生率明显降低。



2.3-消化道反应

CTCAE 标准 (5.0 版) (5 级毒性为死亡, 表中未列出)

	1级	2级	3级	4级
消化系统				
胆红素	$>1.0 \sim 1.5 \times \text{ULN}$	$>1.5 \sim 3.0 \times \text{ULN}$	$>3.0 \sim 10.0 \times \text{ULN}$	$>10.0 \times \text{ULN}$
转氨酶	$>1.0 \sim 3.0 \times \text{ULN}$	$>3.0 \sim 5.0 \times \text{ULN}$	$>5.0 \sim 20.0 \times \text{ULN}$	$>20.0 \times \text{ULN}$
碱性磷酸酶	$>1.0 \sim 2.5 \times \text{ULN}$	$>2.5 \sim 5.0 \times \text{ULN}$	$>5.0 \sim 20.0 \times \text{ULN}$	$>20.0 \times \text{ULN}$
口腔粘膜炎	无症状或轻度症状, 不需要干预	中度疼痛, 不影响经口进食, 需要调整饮食	严重疼痛, 影响经口进食	威胁生命, 需要紧急干预
呕吐	每天1~2次 (间隔5分钟)	每天3~5次 (间隔5分钟)	每天 ≥ 6 次 (间隔5分钟), 需要管饲, 肠外营养或住院	威胁生命, 需要紧急干预
腹泻	大便次数增加, 每日增加次数 <4 次; 瘰口排出量轻度增加	每天增加4~6次; 瘰口排出量中度增加	每天增加 ≥ 7 次; 瘰口排出量严重增加, 需要住院	威胁生命, 需要紧急干预
便秘	偶尔或间断, 偶尔使用大便软化剂, 泻药, 饮食调整或灌肠	症状持续, 规律使用泻药或灌肠	顽固便秘, 需要手法除去	威胁生命, 需要紧急干预



2.3.1-消化道反应-恶心呕吐^{1/3}

类别	内容	特点
急性呕吐	应用抗癌药物后24小时内发生	多发生于用药后1~2小时 特别多见于初次化疗者
迟发性呕吐	应用抗癌药物后超过24小时发生	有时可持续数日
预期性呕吐	应用抗癌药物之前发生	是一种条件反射 易感性由多种因素决定



2.3.1-消化道反应-恶心呕吐2/3

静脉药物

高度致吐风险（呕吐发生率 > 90%）

- AC方案（含蒽环类、环磷酰胺的联合方案）
- 卡铂AUC ≥ 4
卡莫司汀 > 250 mg/m²
- 顺铂
- 环磷酰胺 ≥ 1.5 g/m²
达卡巴嗪
- 多柔比星 ≥ 60 mg/m²
- 表柔比星 > 90 mg/m²
- 异环磷酰胺 ≥ 2 g/m²（每剂）
氮芥
链脲菌素（Streptozocin）

静脉药物

中度致吐风险（呕吐发生率 30% ~ 90%）

- 白介素-2 > 12 ~ 15 MIU/m²
- 氯磷汀 > 300 mg/m²
- 三氧化二砷
- 阿扎胞苷
- 苯达莫司汀
- 白消安
- 卡铂AUC < 4
- 卡莫司汀 ≤ 250 mg/m²
- 氯法拉滨（Clofarbine）
- 环磷酰胺 ≤ 1.5 g/m²
- 阿糖胞苷 > 200 mg/m²
- 放线菌素D
- 柔红霉素
- 恩杂鲁胺（Enzalutamide）
- 多柔比星 < 60 mg/m²
- 表柔比星 ≤ 90 mg/m²
- 伊达比星
- 异环磷酰胺 < 2 g/m²（每剂）
- 干扰素 α ≥ 10 MIU/m²
- 伊立替康
- 洛铂
- 美法仑
- 甲氧蝶呤 ≥ 250 mg/m²
- 奈达铂
- 奥沙利铂
- 替莫唑胺
- 曲贝替定（Trabectedin）

口服药物

中-高度致吐风险药物（致吐风险 $\geq 30\%$ ）

- 六甲蜜胺
- 白消安 ≥ 4 mg/d
- 塞瑞替尼
- 克唑替尼
- 环磷酰胺 ≥ 100 mg/（m²·d）
- 雌莫司汀
- 依托泊苷
- 仑伐替尼
- 洛莫司汀（单日）
- 米托坦（Mitotane）
- 奥拉帕利
- 帕比司他（Panobinostat）
- 丙卡巴肼
- 瑞卡帕布（Rucaparib）
- 替莫唑胺 > 75 mg/m²
- 曲氟尿苷替匹嘧啶

2.3.1-消化道反应-恶心呕吐3/3

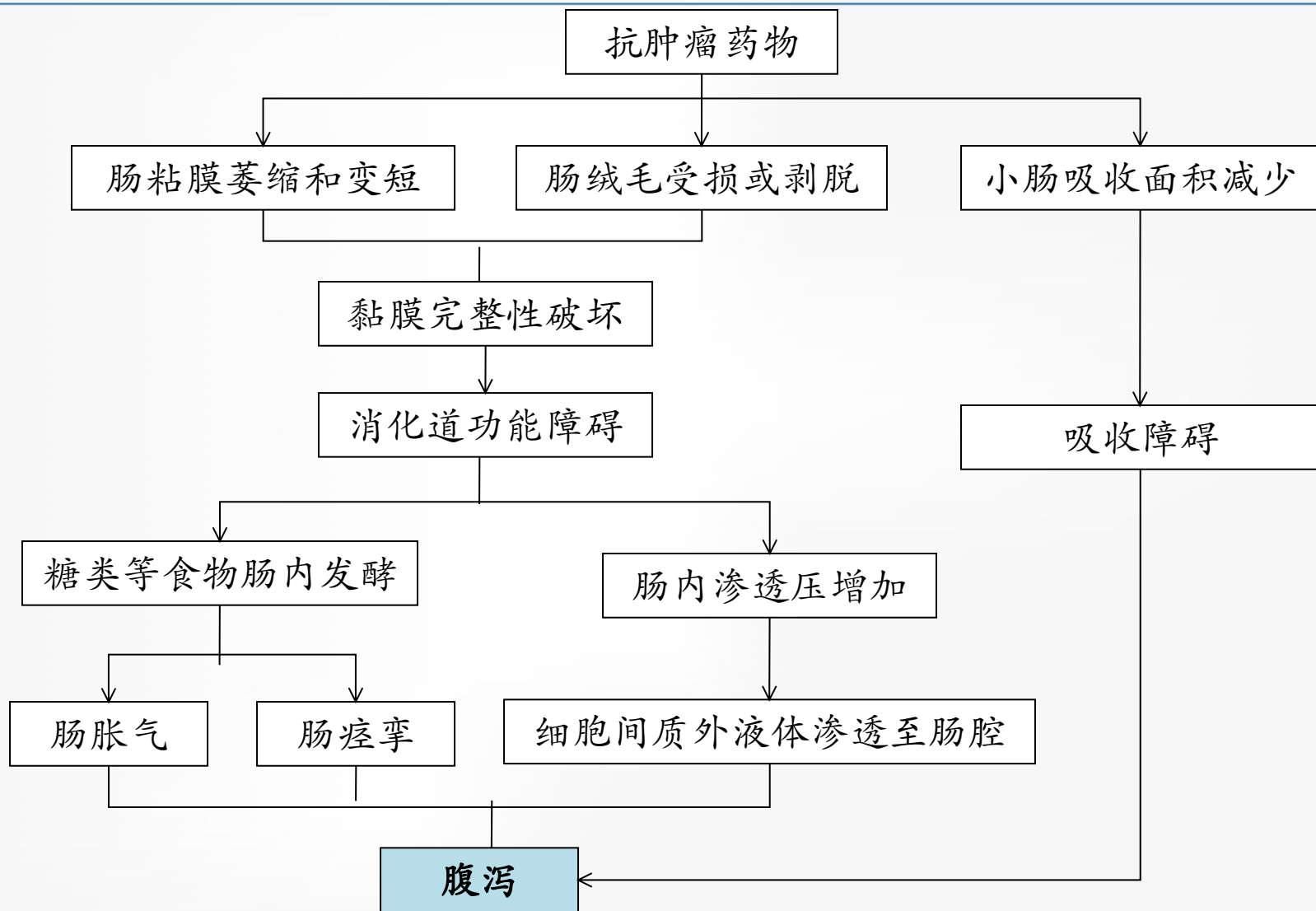
急性呕吐在化疗或呕吐之前予以预防性应用传统止吐药物：**胃复安**，或5-HT₃受体拮抗剂与地塞米松配合，**阿瑞匹坦（NK-1受体）**。
迟发性呕吐尚缺少有效的防治方法，多在发生后予以治疗；
预期性呕吐常规止吐药物无效，可选用**抗焦虑或抗抑郁药**。

表3 止吐药物的分类、主要机制和代表性药物

分类	主要机制	代表性药物
5-HT ₃ 受体拮抗剂	阻断5-HT与5-HT ₃ 受体结合而抑制呕吐	昂丹司琼、格拉司琼、雷莫司琼、多拉司琼、阿扎司琼、帕洛诺司琼
NK-1受体拮抗剂	特异性阻断NK-1受体与P物质的结合	阿瑞匹坦、罗拉匹坦、奈妥匹坦、福沙匹坦
糖皮质激素	机制尚不明确，涉及多方面	地塞米松、泼尼松、甲泼尼龙
非典型抗精神病药物	与5-HT ₃ 受体、5-HT ₆ 受体、多巴胺受体、组胺H ₁ 受体等多种受体具有高亲和力，从而发挥止吐作用	奥氮平、米氮平
苯二氮䓬类药物	通过加强GABA对GABA受体的作用，产生镇静、催眠、抗焦虑等作用	劳拉西泮、阿普唑仑
吩噻嗪类药物	主要阻断脑内多巴胺受体发挥抗组胺作用，大剂量时直接抑制催吐化学感受区，兼有镇静作用	氯丙嗪、苯海拉明
其他	抑制中枢催吐化学感受区的多巴胺受体 阻断脑内多巴胺受体 多用于位置变化、运动所致恶心呕吐发作 由多种不同止吐机制药物制成的复合制剂	甲氧氯普胺 氟哌啶醇 东莨菪碱 复方奈妥匹坦/帕洛诺司琼胶囊

注：5-HT：5-羟色胺；NK-1：神经激肽-1；GABA：γ-氨基丁酸

2.3.2-消化道反应-腹泻1/2



2.3.2-消化道反应-腹泻^{2/2}

化疗所致腹泻(CID)最常见于使用**氟嘧啶类药物**（特别是**氟尿嘧啶(FU)**和**卡培他滨**)和**伊立替康**的情况下。腹泻是含有**氟嘧啶联合或不联合伊立替康的化疗方案**的主要毒性和剂量限制性毒性。

与**伊立替康**相关的腹泻有两种类型。**早发型伊立替康相关性腹泻**常伴随其他胆碱能过强的症状，包括腹部绞痛、鼻炎、流泪和流涎。症状平均持续时间为30分钟，通常采用皮下或静脉注射**阿托品**可有效控制。

伊立替康引起的**迟发型腹泻**不可预测、无累积效应，且在各种剂量下均可发生。在伊立替康的早期临床试验中，迟发型腹泻和中性粒细胞减少是主要的剂量限制性毒性[。任何级别腹泻的发生率为50%-88%，严重腹泻的发生率为9%-31%。在后来的研究中，腹泻不那么常见，这是由于较严格地依从治疗指南(包括常规早期给予高剂量**洛哌丁胺**)。

2.3.3-消化道反应-口腔炎

化疗诱发性口腔黏膜炎（CTOM）是化疗时最常见的口腔并发症，**通常于化疗开始后4-7天内发生，10-14天时达到高峰**。放、化疗引起的OM，主要表现为口腔黏膜充血、红斑、水肿、糜烂以及不同程度的溃疡等，患者往往表现为局部疼痛、进食困难、口干以及味觉障碍等。

*最常发生口腔黏膜炎的细胞毒药物包括：博来霉素、阿糖胞苷、多柔比星、高剂量依托泊苷、氟尿嘧啶(FU)快速给药方案和甲氨蝶呤。

与传统的放、化疗引起的OM相比，分子靶向药物和免疫治疗所引起的OM有所不同，病变常较弥散、范围较大且界限不清，覆盖有由纤维蛋白、改变的白细胞和上皮碎片组成的**假膜**，且往往**合并真菌感染**，严重地影响着患者的生活质量，可能导致药物剂量调整或者治疗中止。

EGFR-TKI引起的OM常在用药开始第**13-19天**出现

口腔黏膜炎的预防：**建议每日用软毛刷、温性牙膏清洁口腔，选择合适的漱口液**；放化疗开始前，请牙科医生会诊检查口腔，清洗牙斑和牙垢，治疗龋齿，修复破损牙齿或义齿；饮食上，避免进食粗糙、坚硬、辛辣、过热或过冷的食物。

2.3.4-消化道反应-便秘2/2

临床最常见引起便秘的药物是**长春碱类**和止吐药物尤其是**5-HT₃受体拮抗剂**。此外还有沙利度胺和来那度胺。

- 多食富含纤维性食物，有助于软化粪便；
- 进行适当的运动，有助于胃肠道蠕动；
- 适当补充液体，防止呕吐和腹泻所导致的脱水；
- 对于**有便秘史的患者**应用长春碱类化疗药或/和合并应用5-HT₃受体拮抗剂，可预防性应用粪便软化剂或缓泻剂，如酚酞、番泻叶、开塞露等。

2.4-骨髓抑制

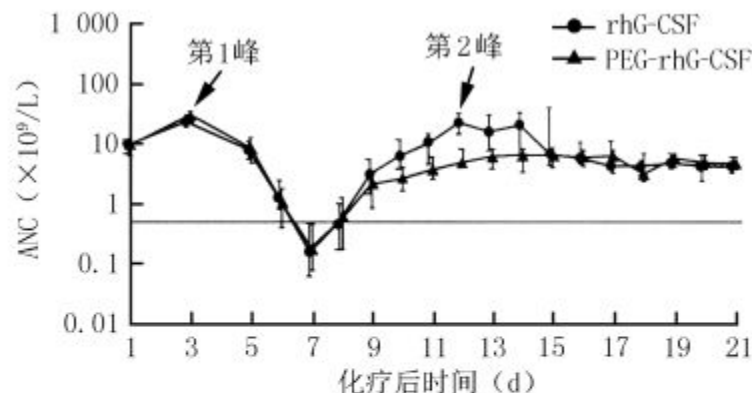
血液和淋巴系统疾病					
不良事件	分级 1	分级 2	分级 3	分级 4	分级 5
贫血	血红蛋白 < 正常值下限 ~ 10.0 g/dL; < 正常值下限 ~ 6.2 mmol/L; < 正常值下限 ~ 100 g/L	血红蛋白 < 10.0 ~ 8.0 g/dL; < 6.2 ~ 4.9 mmol/L; < 100 ~ 80 g/L	血红蛋白 < 8.0 g/dL; < 4.9 mmol/L; < 80 g/L; 需要输血治疗	危及生命; 需要紧急治疗	死亡
定义: 100mL 血液中的血红蛋白总量降低为特征。贫血的体征和症状包括: 皮肤和粘膜苍白, 短促呼吸, 心悸, 柔和的收缩期杂音, 倦怠和易疲劳。 引申注释: —					
血小板计数降低	< 正常值下限 ~ 75,000/mm ³ ; < 正常值下限 ~ 75.0 x 10 ⁹ /L	<75,000 ~ 50,000/mm ³ ; <75.0 ~ 50.0 x 10 ⁹ /L	<50,000 ~ 25,000/mm ³ ; <50.0 ~ 25.0 x 10 ⁹ /L	<25,000/mm ³ ; <25.0 x 10 ⁹ /L	—
定义: 血液样本实验室检查结果显示, 血小板计数降低。 引申注释: —					
白细胞数降低	< 正常值下限 ~ 3000/mm ³ ; < 正常值下限 ~ 3.0 x 10 ⁹ /L	<3000 ~ 2000/mm ³ ; <3.0 ~ 2.0 x 10 ⁹ /L	<2000 ~ 1000/mm ³ ; <2.0 ~ 1.0 x 10 ⁹ /L	<1000/mm ³ ; <1.0 x 10 ⁹ /L	—
定义: 实验室检查结果显示, 血液样本中白细胞数量降低。 引申注释: —					
中性粒细胞计数降低	< 正常值下限 ~ 1500/mm ³ ; < 正常值下限 ~ 1.5 x 10 ⁹ /L	<1500 ~ 1000/mm ³ ; <1.5 ~ 1.0 x 10 ⁹ /L	<1000 ~ 500/mm ³ ; <1.0 ~ 0.5 x 10 ⁹ /L	<500/mm ³ ; <0.5 x 10 ⁹ /L	—
定义: 实验室检查结果显示, 血液中性粒细胞数量降低。 引申注释: —					

2.4.1-骨髓抑制-白细胞减少、缺乏症^{1/2}

- 中性粒细胞减少的程度和持续时间与化疗后发生感染的危险性呈正相关，最常引起感染的病原菌多为革兰氏阴性菌，感染的部位主要为消化道和呼吸道。

- 中性粒细胞减少是化疗最常见的死亡原因。

治疗：环境保护（饮食、探视，层流）、预防或抗感染、升白细胞、对症支持



注：rhG-CSF：重组人粒细胞集落刺激因子；PEG-rhG-CSF：聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子；ANC：中性粒细胞绝对值

图1 粒细胞集落刺激因子对中性粒细胞发育分化的调节

化疗导致中性粒细胞减少的谷值通常出现在化疗后7~14天。



2.4.1-骨髓抑制-FN分层级方案^{1/4}

表1 恶性肿瘤患者发生FN的危险分层级方案

肿瘤	FN发生风险	方案
乳腺癌	高(>20%)	①TCH方案(多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗); ②ddAC-2wP方案(剂量密集多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇双周); ③ddAC-wP方案(剂量密集多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇单周); ④TAC方案(多西他赛+多柔比星+环磷酰胺); ⑤TE方案(多西他赛+表柔比星); ⑥TC方案(多西他赛+环磷酰胺); ⑦FEC方案(氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺); ⑧高剂量多西他赛+噻替哌+卡铂联合; ⑨高剂量多西他赛+噻替哌联合
	中(10%~20%)	①含多西他赛的方案±曲妥珠单抗; ②CMF方案(环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶); ③AC-T方案(多柔比星+环磷酰胺序贯多西他赛, 仅多西他赛治疗周期); ④AC-TH方案(多西他赛序贯给药+曲妥珠单抗); ⑤FEC-T方案(氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺序贯多西他赛); ⑥紫杉醇21d方案; ⑦ddEC-P方案(剂量密集表柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇); ⑧E-CMF方案(表柔比星序贯环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶); ⑨XT方案(卡培他滨+多西他赛标准方案)
小细胞肺癌	高(>20%)	①CDE方案(环磷酰胺+多柔比星+依托泊苷); ②拓扑替康; ③ICE方案(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)
	中(10%~20%)	①CAV(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱), 用于治疗晚期小细胞肺癌; ②依托泊苷和顺铂
非小细胞肺癌	高(>20%)	DC方案(多西他赛+卡铂)
	中(10%~20%)	①TP方案(紫杉醇+顺铂); ②NP方案(顺铂+长春瑞滨); ③DP方案(顺铂+多西他赛); ④顺铂; ⑤依托泊苷; ⑥CP方案(卡铂+紫杉醇); ⑦多西他赛



2.4.1-骨髓抑制-FN分层级方案2/4

肿瘤	FN发生风险	方案
霍奇金淋巴瘤	高(>20%)	BEACOPP方案(博来霉素+依托泊苷+多柔比星+环磷酰胺+长春新碱+丙卡巴肼+泼尼松)
非霍奇金淋巴瘤	高(>20%)	①ICE方案(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷); ②剂量调整的EPOCH方案(依托泊苷+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺+多柔比星); ③剂量密集CHOP方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)±利妥昔单抗; ④MINE方案(美司钠+异环磷酰胺、米托蒽醌+足叶乙甙); ⑤DHAP方案(地塞米松+顺铂+阿糖胞苷); ⑥ESHAP方案(依托泊苷+甲泼尼龙+顺铂+阿糖胞苷); ⑦HyperCVAD±利妥昔单抗(环磷酰胺+长春新碱多柔比星地塞米松±利妥昔单抗)
	中(10%~20%)	①GDP方案±利妥昔单抗(吉西他滨+地塞米松+顺铂±利妥昔单抗); ②CHOP方案±利妥昔单抗(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松±利妥昔单抗), 包括含聚乙二醇脂质体多柔比星替代多柔比星的治疗方案
多发性骨髓瘤	中(10%~20%)	①DT-PACE方案(地塞米松+沙利度胺+顺铂+多柔比星+环磷酰胺+依托泊苷); ②DT-PACE+硼替佐米(VTD-PACE)



2.4.1-骨髓抑制-FN分层级方案^{3/4}

肿瘤	FN发生风险	方案
卵巢癌	高(>20%)	①托泊替康；②紫杉醇；③多西他赛
	中(10%~20%)	卡铂和多西他赛
宫颈癌	中(10%~20%)	①顺铂和托泊替康；②紫杉醇和顺铂；③托泊替康；④伊立替康
子宫肉瘤	中(10%~20%)	多西他赛
结直肠癌	中(10%~20%)	FOLFOX方案(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)
食管癌和胃癌	高(>20%)	DCF方案(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)
	中(10%~20%)	①伊立替康、顺铂；②表柔比星、顺铂、氟尿嘧啶；③表柔比星、顺铂、卡培他滨



2.4.1-骨髓抑制-FN分层级方案4/4

肿瘤	FN发生风险	方案
骨肉瘤	高(>20%)	①高剂量异环磷酰胺联合高剂量甲氨蝶呤；②阿霉素和顺铂(新辅助)；③甲氨蝶呤、阿霉素和顺铂(初诊为高级别)；④甲氨蝶呤、阿霉素和顺铂联合异环磷酰胺、依托泊苷(初诊为高级别)；⑤顺铂动脉介入联合阿霉素静脉滴注；⑥顺铂动脉介入联合阿霉素、异环磷酰胺静脉滴注
软组织肉瘤	高(>20%)	①MAID方案(美司钠+阿霉素+异环磷酰胺+达卡巴嗪)；②标准剂量阿霉素或高剂量表阿霉素；③异环磷酰胺和阿霉素
肾癌	高(>20%)	多柔比星和吉西他滨
睾丸癌	高(>20%)	①VeIP方案(长春碱+异环磷酰胺+顺铂)；②VIP方案(依托泊苷+异环磷酰胺+顺铂)；③BEP方案(博来霉素+依托泊苷+顺铂)；④TIP方案(紫杉醇+异环磷酰胺+顺铂)
	中(10%~20%)	依托泊苷和顺铂
前列腺癌	中(10%~20%)	卡巴他赛
黑色素瘤	高(>20%)	①以达卡巴嗪为主的联合方案(达卡巴嗪+顺铂+长春碱)；②以达卡巴嗪为主联合IL-2、干扰素 α 的方案(达卡巴嗪+顺铂+长春碱+IL-2+干扰素 α)

2.4.2-骨髓抑制-血小板减少^{1/2}

导致肿瘤化疗相关性血小板减少症（CIT）的常见化疗方案包括含**吉西他滨、铂类、蒽环类和紫杉类药物**的化疗方案。含吉西他滨的化疗方案导致CIT的发生率高达36.9%，其中3～4级CIT占11.2%。

多药联合方案中，GP（吉西他滨、顺铂/卡铂）、EP（依托泊苷、顺铂）、DCF[多西他赛、顺铂、5-氟尿嘧啶（5-FU）]、FEC（5-FU、表柔比星、顺铂）、FOLFOX（奥沙利铂、5-FU）等方案导致CIT的风险较高。

除化疗药物导致的CIT，**分子靶向药物**导致的血小板减少也应被关注，**如阿帕替尼、伊马替尼、舒尼替尼、利妥昔单抗和西妥昔单抗等**，即使不与化疗药物联用，也会导致一定程度的血小板减少，其处理原则不同于化疗药物所致的CIT。



2.4.2-骨髓抑制-血小板减少2/2

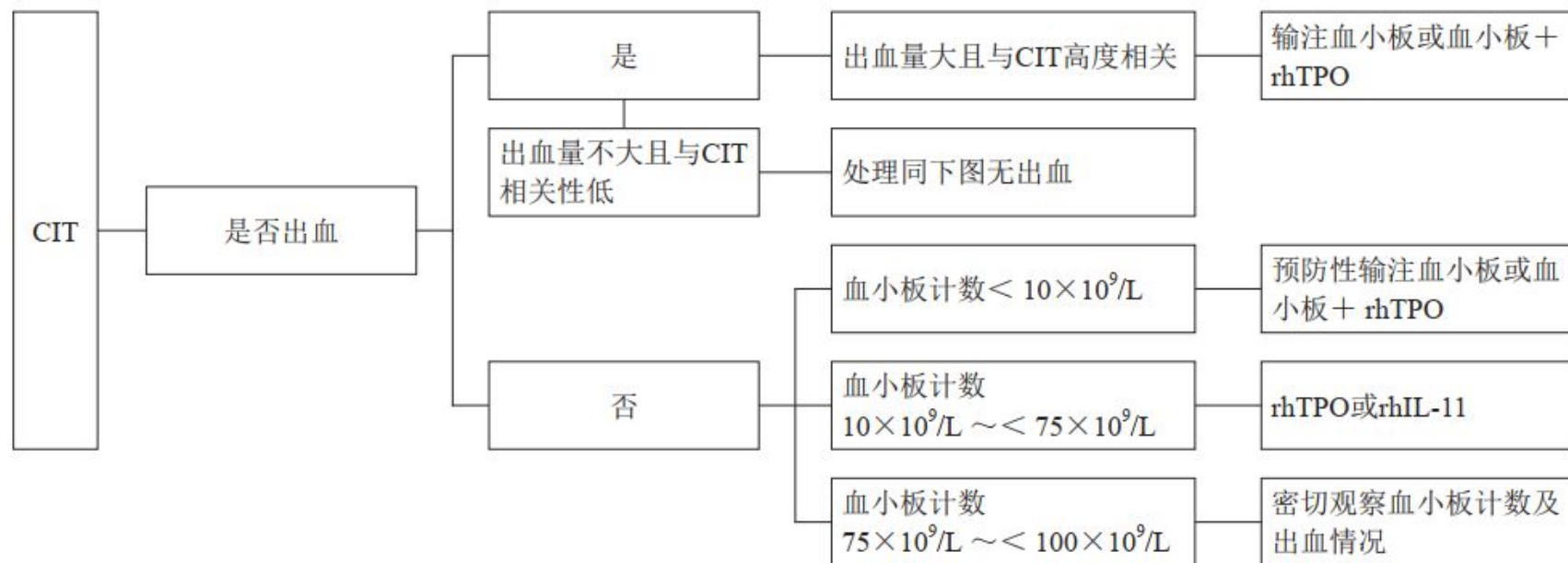


图1 CIT治疗流程

注：CIT为肿瘤化疗相关性血小板减少症；rhTPO为重组人血小板生成素；rhIL-11为重组人白介素-11

2.4.3-骨髓抑制-贫血

肿瘤化疗相关贫血（CRA）主要是指肿瘤患者在疾病进展和治疗过程中发生的贫血，特征表现为外周血中单位容积内红细胞数减少、血红蛋白浓度降低或红细胞比容（HCT）降低至正常水平以下。

30%~90%肿瘤患者合并贫血，其发生率及严重程度与患者的年龄、肿瘤类型、分期、病程、治疗方案、药物剂量及化疗期间是否发生感染等因素有关。

CRA 的治疗方法主要包括**输血治疗、促红细胞生成治疗和补充铁剂等**。

表1 肿瘤贫血严重程度分级（g/L）

血红蛋白	中国标准	NCI标准	WHO标准
0级(正常)	>正常值下限	≥正常值下限	≥110
1级(轻度)	90 ~ 正常值下限	100 ~ 正常值下限	95 ~ 110
2级(中度)	60 ~ 90	80 ~ 100	80 ~ 95
3级(重度)	30 ~ 60	<80	65 ~ 80
4级(极重度)	<30	威胁生命	<65

正常值低限:男性 120 g/L;女性 110 g/L

2.5-心脏毒性

心脏疾病					
不良事件	分级 1	分级 2	分级 3	分级 4	分级 5
心力衰竭	无症状，实验室检查（例如：B 型钠尿肽）或心脏影像学检查发现异常	中度活动或劳累时出现症状	静息状态下或最低程度活动或劳累时便出现症状；住院；新发症状	危及生命：需要紧急治疗（例如：连续静脉输液治疗或机械辅助血液循环）	死亡
定义：定义：心脏泵出的血液体积不能满足组织代谢需求或者，充盈压增高时可以实现足够的泵血量。 引申注释：如果左侧出现心脏疾病：左心室收缩功能障碍；也可以考虑心脏疾病：限制性的心肌病，或按医学检查：射血分数降低。					
心包积液	—	无症状，少量到中等量的心包积液	伴随生理功能异常的心包积液	危及生命：需要紧急治疗	死亡
定义：心包囊中出现液体聚集，通常由炎症所致。 引申注释：—					
室上性心动过速	无症状，不需治疗	非紧急的医疗处理	有症状，紧急治疗指征	危及生命	死亡
定义：起源于心室传导系统以上，心率高于 100 次/分钟的节律异常。 引申注释：—					
室性心律失常	无症状，不需治疗	非紧急的医疗处理	紧急治疗指征	危及生命：血液动力学障碍	死亡
定义：起源于心室的心律失常为特征的疾病。 引申注释：—					
室性心动过速	—	非紧急的医疗处理	有症状，紧急治疗指征	危及生命：血液动力学障碍	死亡
定义：起源于希氏束分叉处以下，心率超过 100 次/分钟的心脏节律异常为特征的疾病。 引申注释：—					

2.5-心脏毒性1/2

化疗药物引起的心脏毒性分为：不可逆的心脏损害（I型）和可逆性的心脏功能障碍（II型）。最常见是：左室功能不全（LVD）和心力衰竭。

药物	表现
蒽环类药物	多数在蒽环类药物使用后可较快地发生心肌损伤，且随着时间的延长愈加明显。用药数年后，超过50%者可发生左心室组织和功能亚临床心脏超声变化，如后负荷的增加或收缩能力的下降。
环磷酰胺、异环磷酰胺	通常剂量下心脏毒性较少，1个疗程内环磷酰胺总剂量超过 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 时，轻者仅一过性心电图变化和/或无症状的酶学改变，重者可发生心包炎、心肌梗死。
紫杉醇类	可引起心律失常，以室性心动过速、期前收缩、束支传导阻滞等为主，可发生在给药间期。与顺铂、蒽环类药物联用时其心脏毒性显著性增加。
氟尿嘧啶类	引起的心脏毒性主要表现为心肌缺血，尤其在持续性输注者中，发生率为1-4.5%，偶有心绞痛及心肌梗死。 <small>*仅次于蒽环类</small>
曲妥珠单抗	有心脏毒性，发生率为2-7%，主要表现为左心室功能不全、心律失常、高血压、有症状的心力衰竭、心肌病和心源性死亡，也可引起有症状的左心室射血分数（LVEF）降低。
贝伐珠单抗	可引起充血性心力衰竭及室上性心动过速，发生率为1-10%。

2.5-心脏毒性-处理方法^{1/2}

如果患者在抗肿瘤治疗过程中出现左心功能障碍，应立即采取常规的抗心力衰竭治疗，与心内科之间开展会诊，并根据患者情况酌情使用利尿剂、ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂等药物进行治疗。

对于使用蒽环类具有心脏毒性高危因素的患者可以使用右丙亚胺。

临床上还有一些保护心脏、减轻心脏毒性的药物，如曲美他嗪、左卡尼汀等，其他的心脏保护剂包括辅酶 Q10、N-乙酰半胱氨酸等，或许此类也具有一定的心脏保护效果，但目前还没有循证医学的支持。

患者（特别是高血压、心脏疾病的老年患者）在接受治疗前、治疗中和治疗后应进行全面的心脏评估，包括进行 ECG、超声心动图、心肌酶等检查。



2.5-蒽环类心脏毒性^{1/2}

按照出现的时间进行分类，蒽环类药物导致的心脏毒性可以分为急性、慢性和迟发性。

类型	发生时间	临床表现
急性	在给药后的几小时或几天内发生，发生率 <1 %	心脏传导紊乱和心律失常，极少数病例表现为心包炎和急性左心衰。
慢性	用药后1年内发生，发生率为 1.6%-2.1 %	左心室功能障碍，最终可导致心衰。
迟发性	在用药后数年发生，发生率约为 1.6%-5 %	心衰、心肌病及心律失常等

多数患者在蒽环类药物给药后可较快地发生**心肌损伤**，且随着时间的延长愈加明显。在给予蒽环类药物数年后，**超过50%患者**可发生左心室亚临床超声变化，如后负荷增加或收缩能力下降。



2.5-心脏毒性-蒽环类累积量2/2

常用蒽环类药物的推荐累积量

药物	推荐剂量
柔红霉素	500~600mg/m ²
阿霉素	450~550mg/m ² ,如与VCR、BLM、CTX联用或心脏、纵隔同时或曾经放疗者应减至300~450mg/m ²
表阿霉素	以往未曾用过阿霉素者,最高累积量为900mg/m ² ;如曾用过阿霉素但低于550mg/m ² ,则用量为阿霉素剩余量的2倍
米托蒽醌	安全系数为表阿霉素的2倍

蒽环类药物的慢性和迟发性心脏毒性与其累积剂量呈正相关。

2.6 -肝功能损伤1/2

表1 导致血液病患者药物性肝损伤的常见药物

药物	肝毒性	发生情况
环磷酰胺	VOD(高剂量或移植) 特异质反应的个案报告	常见于骨髓移植(10%~25%的患者), 严重和危及生命 少见
甲氨蝶呤	高剂量时, 转氨酶升高2~10倍ULN, 但通常1~2周内自行恢复 长期低剂量, 肝萎缩、坏死、肝硬化、脂肪变性、汇管区网络连接纤维化, 偶有在肝纤维化基础上引起肝癌的报道	多见于高剂量, 60%~80%的患者转氨酶急剧升高 长期使用(如在类风湿关节炎)或累积剂量>2g
阿糖胞苷	ALT和AST升高; 胆汁淤积型黄疸和肝内胆汁淤积症	常见, 37%~85%的白血病患者应用时出现肝功能损伤
氟尿嘧啶	肝细胞损伤, ALT、ALP、胆红素升高 胆道狭窄或硬化	常见(50%的患者) 16%的患者(若出现继发性硬化性胆管炎, 病情不可逆)
吉西他滨	转氨酶升高 胆汁淤积型肝毒性(一过性转氨酶升高, 胆红素升高时引起肝毒性的风险增加)	很常见, 高达60%的患者 少见, 可能是致命的
氟尿嘧啶	脂肪变性 肝毒性	常见(多出现在与其他药物合用时, 如奥沙利铂等) 少见
阿霉素	特异性反应, 转氨酶及胆红素升高	少见
丝裂霉素	大剂量可能引起VOD, 胆红素升高	少见
氮烯咪胺	暴发性肝功能衰竭(急性血管闭塞)	少见, 但危及生命
卡氮芥	AST、ALP、胆红素升高	可达26%的患者
链脲霉素	通常表现为肝细胞损伤	15%~67%的患者
长春碱类	转氨酶、ALP一过性升高	5%~8%的患者
依托泊苷	VOD(高剂量或移植) 严重肝细胞损伤(标准剂量)	骨髓移植常见(10%~25%患者), 严重危及生命 少见
紫杉类	胆红素、转氨酶、ALP升高	高剂量常见(37%的患者)
顺铂	转氨酶升高 脂肪变性和胆汁淤积	高剂量常见 少见
白消安	高剂量或移植下发生VOD 淤胆型肝炎	骨髓移植常见(10%~25%的患者) 少见
砷剂	氧化应激所致肝脏损伤, 肝酶水平升高	常见

2.6 -肝功能损伤^{1/2}

表1 导致血液病患者药物性肝损伤的常见药物

药物	肝毒性	发生情况
分子靶向药物		
伊马替尼	转氨酶和胆红素升高	常见(10%的患者), 2%~6%为4级
	肝坏死或肝功能衰竭	少见, 有致死的个案报告
达沙替尼	ALT、AST升高	较少见
尼洛替尼	胆红素升高	相对多见
利妥昔单抗	HBV再激活	常见, 暴发性肝炎致肝功能衰竭或死亡有个案报告
硼替佐米	急性肝功能衰竭	少见
地西他滨	ALT、AST明显升高	长期使用
免疫抑制剂		
硫唑嘌呤	黄疸, 或合并胆汁淤积的混合型黄疸	肝功能损害比例达38.3%
巯嘌呤	淤胆型黄疸或肝内胆汁淤积	常见
环孢素A	肝毒性最常见的表现为高胆红素血症	肝损伤的发生率为10%~50%
雄激素	胆汁淤积型黄疸	少见
来那度胺	肝酶异常, 表现为肝细胞损伤和(或)胆汁淤积	常见, 严重肝损伤病例相对较少, 并显示出特异质特征

注: VOD: 肝静脉闭塞病; ULN: 正常值上限



2.6 -肝功能损伤处理

尽可能**避免有肝毒性的药物联用**；**有肝脏基础疾病的高危者**慎重选用肝毒性药物；化疗期间和化疗后密切监测肝功能；建议对合并基础肝病、既往抗肿瘤治疗后曾出现肝损伤、使用抗肿瘤药物肝毒性明显或用药剂量较大者，可酌情合用抗炎、解毒、护肝药物。

乙肝病毒携带者的化疗，应注意病毒的激活。建议使用**替诺福韦**或**恩替卡韦**进行预防性治疗。绝不能使用干扰素。

2.7-肺毒性

CTCAE 标准 (5.0 版)

不良事件	1	2	3	4	5
咳嗽	轻度症状；需要非处方干预	中度症状；需要药物干预；影响工具性日常生活活动	重度症状；影响自理性日常生活活动	/	/
呼吸困难	中度活动时呼吸短促	少量活动时呼吸短促；影响工具性日常生活活动	休息时呼吸短促；影响自理性日常生活活动	危机生命，需要紧急干预	死亡
膈逆	轻度症状；不需要干预	中度症状；需要干预；影响工具性日常生活活动	重度症状；影响睡眠；影响自理性日常生活活动	/	/

2.7-肺毒性

- 用药前对患者身体状况进行全面评估，**高龄、肺功能不良慢性支气管炎患者**应禁用或慎用**博来霉素**等肺毒性发生率高的药物；
- BLM累积量不宜超过300mg； BCNU、CCNU不宜超过 1200mg/m²和 1100mg/m²；
- **BLM、MMC**等肺毒性发生率高的药物避免联合使用或与 放疗同时应用；
- 一旦发生肺毒性应立即停药，应用**大剂量皮质类固醇激素**，逐渐减量并维持足够长时间，配合有效抗生素预防可能发生的感染以及低氧流量吸入均有助于肺毒性的治疗。

2.8-神经毒性

神经系统疾病					
不良事件	分级 1	分级 2	分级 3	分级 4	分级 5
外周感觉神经障碍	无症状的	中度：影响工具性日常生活活动	重度症状：个人自理能力受限	危及生命：需要紧急干预	—
定义：由外周感觉神经受损或功能障碍引起的疾病。 引申注释：—					
感觉异常	轻度症状	中度症状：影响工具性日常生活活动	重度症状：个人自理能力受限	—	—
定义：由感觉神经障碍导致皮肤麻痹，使压迫、使变冷、使变热。 引申注释：—					
外周运动神经障碍	无症状：仅为临床或诊断所 见	中度症状：影响工具性日常生活活动	重度症状：个人自理能力受限	危及生命：需要紧急治疗	死亡
定义：由外周运动神经受损或功能障碍引起的疾病。 引申注释：另请考虑神经系统疾病：外周感觉神经障碍。					

化疗所致周围神经病变（CIPN）根据损伤部位的不同，可分为**中枢神经系统毒性**、**周围神经系统毒性**和**感受器毒性**，**主要为周围系统毒性**。临床多以感觉神经受累为主，表现为双侧、远端、对称性的**感觉障碍**，感觉丧失、迟钝麻木和神经性刺痛，腱反射消失，呈现“**袜子和手套**”样分布，通常从足部开始对称发展，但也可能同时出现在双手和双足。

2.8-神经毒性-CIPN 药物1/2

与细胞毒性化疗药物相关的周围神经病变的特征

药品	临床表现				恢复时间
	感官	运动	反射	自主的	
铂化合物					
顺铂	远端，对所有形式的对称性丧失感觉，长袜手套分布；疼痛的感觉异常或麻木	普通的	与感觉丧失成正比	稀有的	部分的；停药后可能会持续数月
卡铂	与顺铂相似但没有顺铂严重	普通的	通常正常	稀有的	类似于顺铂
奥沙利铂					
急性	寒冷引起的口腔、喉咙和上肢感觉迟钝	喉咙肌肉痉挛和/或肌肉痉挛	通常正常	没有任何	一周内好转，但在两周周期之间持续；化疗结束后好转
慢性的	类似于顺铂；积极治疗期间上肢症状加重，但治疗结束后上肢神经病变好转快于下肢神经病变。治疗完成一年后，下肢神经病变较多。	普通的	通常正常	稀有的	一般在化疗结束后三个月左右开始好转；对某些患者来说可能是一个慢性问题。
长春花生物碱					
长春新碱	下肢远端感觉丧失，很少影响上肢；长春碱和长春瑞滨的神经毒性较小；长春新碱 - 罕见的单神经病	不常见；下肢远端对称性无力进展为足下垂	早期减少或缺席	便秘常见（尤其是长春新碱），体位性低血压不太常见	通常在三个月内解决；可能会持续使用长春新碱
长春碱					
长春瑞滨					
长春花碱					
紫杉烷类					
紫杉醇	所有方式的远端感觉轻度丧失，脚大于手，感觉异常疼痛	14%近端，足部肌肉偶尔出现轻度无力；肌痛，肌病	踝反射减弱	稀有的	通常在治疗后有所改善，但一年后约 50% 的患者症状持续存在
多西紫杉醇					

2.8-神经毒性-CIPN 药物2/2

与细胞毒性化疗药物相关的周围神经病变的特征

药品	临床表现				恢复时间
	感官	运动	反射	自主的	
硼替佐米	对所有肢体远端的轻中度对称性感觉丧失；疼痛的感觉异常	偶见下肢远端轻度无力；罕见的严重远端无力；罕见的肌肉痉挛和肌束震颤	与感觉丧失成正比	偶尔，包括体位性低血压、腹泻和便秘	通常在三个月内解决；可能会持续
伊沙匹隆	痛苦的感觉异常；远端感觉丧失	10% 到 16% 有弱点	稀有的	稀有的	一般停药后好转
沙利度胺	所有感觉方式对称性轻度至中度远端丧失	30% - 40% 的无力和震颤；常见的肌肉痉挛和肌束震颤	与感觉丧失成正比	便秘；其他表现（阳痿、心动过缓）很少见	部分可逆；可能会持续一年以上
来那度胺					
泊马度胺					



2.8-神经毒性-处理

目前调整抗肿瘤药物的剂量是预防CIPN的最有效的措施。治疗药物包括神经保护类药物（B族维生素、氨磷汀、谷氨酰胺、还原型谷胱甘肽、神经营养因子、维生素E、乙酰左旋肉碱等），可减轻神经损伤，改善感觉异常的症状，也可预防性给药；神经性疼痛对症治疗药物包括三环类抗抑郁药物、5-羟色胺再摄取抑制剂类、卡马西平等。

2.9- 肾毒性

肾脏和泌尿系统疾病					
不良事件	分级 1	分级 2	分级 3	分级 4	分级 5
急性肾损伤	—	—	需要住院治疗	危及生命；需要透析治疗	死亡
定义：肾功能急性受损（2 周内）引起的疾病，常分为肾前型（血流较少）、肾型（肾脏损伤）、肾后型（出路堵塞）。 引申注释：另请考虑检查：肌酐升高					
慢性肾脏疾病	肾小球滤过率（eGFR）或肌酐清除率（CrCl）小于 60 mL/min/1.73m ² 或蛋白尿 2+；尿蛋白/肌酐大于 0.5	估计的 eGFR 或者 CrCl 59 ~ 30 mL/min/1.73m ²	估计的 eGFR 或者 CrCl 29 ~ 15 mL/min/1.73m ²	估计的 eGFR 或者 CrCl 小于 15 mL/min/1.73m ² ；需要透析或肾移植	死亡
定义：肾功能渐进性的、（通常）永久性的减退，直至肾衰竭。 引申注释：—					
血尿	无症状：仅为临床或诊断所见；无需治疗	有症状，需要导尿管或膀胱清洗；影响工具性日常生活活动	大量血尿，需要输血，静脉给药或住院治疗；需要择期侵入性治疗；个人活动能力受限	危及生命；需要紧急侵入性治疗	死亡
定义：实验室检查有血尿的疾病。 引申注释：—					
蛋白尿	蛋白尿 1+，24 小时尿蛋白 ≥ULN - 小于 1.0 g	成人：蛋白尿 2+ 和 3+，24 小时尿蛋白 1.0 - 3.5 g， 儿童：尿液中蛋白质/肌酐比值 0.5 - 1.9	成人：24 小时尿蛋白大于等于 3.5 g，4+ 蛋白尿 儿童：尿蛋白质/肌酐比值大于 1.9	—	—
定义：实验室检查结果显示尿液中出现过多的蛋白质，主要是白蛋白，也有球蛋白。 引申注释：先收集 24 小时尿样，后用试纸进行检测。					

2.9- 肾毒性药物^{1/3}

药物	表现
顺铂	最常见，肾毒性最大，可引起肾小管间质损伤；肾毒性与剂量相关，并有蓄积作用，可表现为急性肾衰竭、肾小管酸中毒、低镁血症。
卡铂	肾毒性较顺铂少见，多表现为低镁血症。
奥沙利铂	肾毒性少见，表现为急性肾小管坏死。
环磷酰胺	主要不良反应是出血性膀胱炎，可以增加抗利尿激素（ADH）活性导致低钠血症，多见于大剂量用药时，急性发作，停药 24 h 缓解。
异环磷酰胺	肾毒性较环磷酰胺常见，易发生出血性膀胱炎、低磷血症、低钾血症。
亚硝基脲类	长期应用可导致不可逆慢性进展性间质性肾炎。司莫司汀引起的肾损害最常见，患者 3~5 年内进展至肾衰竭。卡莫司汀一般表现为轻度间质浸润和肾小管改变。
甲氨蝶呤	大剂量应用时会出现非少尿性肾衰竭。
长春新碱类	可出现 ADH 增多。
其他	吉西他滨、博来霉素、丝裂霉素联合顺铂可出现溶血性尿毒症，可以在治疗停止后几个月出现。

2.9- 肾毒性药物2/3

分类	生物制剂	表现
磷酸盐类药物		部分应用帕米磷酸盐的患者可以出现肾病综合征，骨髓瘤患者发生率较高，使用唑来膦酸的患者很少出现严重的肾功能损害，应用高剂量（8 mg）、输注时间不足 15 分钟风险增大。
靶向药物	EGFR 单抗	西妥昔单抗，患者可出现尿镁增高、血镁下降、进行性低镁血症，停药后可恢复。
	VEGF-TKI	10%~25% 使用舒尼替尼、索拉非尼、阿帕替尼等的患者可以出现尿蛋白，少数患者可以出现肾病综合征。
	利妥昔单抗	高肿瘤负荷患者用药后出现溶瘤综合征，患者可出现急性肾衰竭。
	伊马替尼	文献报道，肾功能不全患者药物清除率下降，但不会加重肾功能损害。
免疫检查点抑制剂（ICIs）		各种 ICIs 均可发生肾损伤，发生率约为 2%，增加剂量或联合用药发生率更高。大多发生在使用 ICIs 较长时间后。ICIs 主要引起肾小管间质性肾炎。

2.9- 肾毒性处理^{3/3}

药物	处理
顺铂	患者血肌酐不超过 2 mg/dl 或 GFR 在 60 ml/min 以上才能使用， 应用前后给予充分水化 ，可以用到 250 ml/h 或 2000 ml/天，必要时加用甘露醇等药物利尿。用药前可加用 氨磷汀 ？减轻肾毒性。
卡铂	根据患者 肾功能调整剂量 ，通过 Calvert 计算：卡铂用量 (mg) = 目标 AUC * (GFR+25)
(异)环磷酰胺	加用 美司钠 预防 出血性膀胱炎 ，充分水化、监测电解质。
丝裂霉素	充分水化，碱化利尿（尿量大于 3 L/d）
VEGF 通路	2007 年 ASCO 研究指出：血透患者索拉非尼应减量至 200 mg Bid。
ICIs	一旦发生肾损害，需要停药， 使用糖皮质激素 。泼尼松 0.5~2 mg/kg 长期使用缓慢减量有助于肾功能恢复，减量过快可导致复发。严重肾损伤需要永久停药。

免疫检查点抑制剂 (ICIs)

总结

抗肿瘤药物作为临床中治疗肿瘤疾病的重要药物，其在临床中得到了极为广泛的应用，但是由于其存在一定的不良反应，会严重降低患者的生活质量，甚至影响患者的治疗流程，因此必须对此加以重视，**做好不良反应的预防和处理工作**，降低不良反应对患者的影响，保证患者治疗工作的顺利进行。



敬
请
指
导！

