



肿瘤化疗 不良反应与对策

**Side Effect
and Management
of Tumor Chemotherapy**

王哲海 孔 莉 于金明 编著

山东科学技术出版社
www.lkj.com.cn



肿瘤化疗 不良反应与对策

Side Effect
and Management
of Tumor Chemotherapy

王哲海 孔 莉 于金明 编著

山东科学技术出版社

www.lkj.com.cn

MBAD23/03

肿瘤化疗不良反应与对策
SIDE EFFECT AND MANAGEMENT
OF TUMOR CHEMOTHERAPY
王哲海 孔 莉 于金明 编著

出版者: 山东科学技术出版社

地址: 济南市玉函路 16 号
邮编: 250002 电话: (0531) 2065109
网址: www.lkj.com.cn
电子邮件: sdkj@jn-public.sd.cninfo.net

发行者: 山东科学技术出版社

地址: 济南市玉函路 16 号
邮编: 250002 电话: (0531) 2020432

印刷者: 山东新华印刷厂

地址: 济南市胜利大街 56 号
邮编: 250001 电话: (0531) 2059512

开本: 787mm × 1092mm 1/16

印张: 14.75

字数: 310 千

版次: 2002 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 1 - 1500

ISBN 7 - 5331 - 3130 - 4

R·961

定价: 35.00 元

序 言

肿瘤发病率从20世纪初在多数发达国家迅速增多,到了20世纪50年代很多欧美国家肿瘤已经占了居民死亡原因的首位。日本从1980年以后肿瘤发病也已居首位。在我国,到50年代肿瘤进入居民死亡原因的前十位,但半个世纪以来到1999年在城市已经占到首位,在农村占第二位。世界卫生组织预测世界范围内,到2025年肿瘤仍将继续增多,但主要是发展中国家,发达国家相对增加较慢。

在治疗方面近40年来也有很大的进步。很多过去我作学生时的“不治之症”已经成为大可治愈的肿瘤,其中包括绒毛膜上皮癌、睾丸肿瘤、骨和软组织肉瘤和白血病等。美国儿童肿瘤的治愈率在36年间(1960~1996年)治愈率从28%提高到70%,人们很受鼓舞。目前,肺癌、乳腺癌和大肠癌化疗的疗效有了一定提高,使少数已经有远处播散的病人得以长期生存。在21世纪,肿瘤治疗有了三个新动向,即循证医学(Evidence Based Medicine, EBM),处理病人个体化和规范化。我们有理由相信,通过全世界同行的不懈努力,内科治疗会继续进步,使多数病人得到实际的裨益。

大家知道,在国际上特别是发达国家,内科肿瘤学是临床肿瘤学中的大科,在研究中有很多热门课题。我国内科肿瘤学发展较晚,但近20年来也有长足的进步。所以,积极开展本领域的临床研究在目前具有重要意义。内科肿瘤学是一门既艰难又有趣味的学科,需要不断学习、研究和实践。其间有太多的课题要做,其中之一就是不良反应的处理。因为多数细胞毒类抗肿瘤药均对增殖较快的组织具有相当毒性,以致很多病人无法接受或因之中断治疗。山东几位同道通过大量复习文献资料,特别是结合多年来积累的临床经验,编写了《肿瘤化疗不良反应与对策》,我相信会对广大同道具有参考意义。

本书上篇总论中系统复习了细胞毒化疗的不良反应和处理的一般对策;下篇则详细介绍了各系统的不良反应和具体处理方法。他们邀我写个序言我很高兴。我深知编书的艰辛,而且多数专著不能在初版达到完善。因之我衷心希望读者关心本书并提出宝贵意见,对本书不足之处批评指正,提出建议,以便在改版时参考。

中国医学科学院协和医科大学
肿瘤医院内科教授
中国工程院院士



2002年2月

前 言

目前,恶性肿瘤的化学药物治疗(简称化疗)作为癌症的主要治疗手段之一,已经确立了在恶性肿瘤治疗中的地位,越来越被广大的医务工作者、肿瘤患者及社会所认识、接受,临床应用日益普及,成为肿瘤综合治疗中不可或缺的一个组成部分,并逐渐从姑息性治疗手段向根治性治疗手段过渡。

纵观恶性肿瘤化疗的发展历史,基本上可以分为两大研究方向,即如何提高化疗的效果和如何防治化疗所导致的不良反应。目前国内已经出版发行了许多肿瘤化疗的专著,但尚未有关于化疗不良反应防治的专著问世。因此,编者从20世纪80年代末期开始便逐渐收集、整理有关化疗毒性防治研究的文献资料,并根据编者近20年的临床经验,经多年反复修改充实,编著成该书。

本书共分十七章,第一章至第三章为总论部分,重点介绍了细胞毒化疗不良反应的概况、分类,目前世界所常用的各种分级标准、抗癌药物安全应用的基本原则,以及常用抗癌药物的基本特点,其中对每个抗癌药物遵循“作用机制、主要适应证、一般用法、毒性表现、注意要点”这样一个顺序编写,突出简易、明晰、容易掌握的特点。第四章至第十七章,对各器官、系统毒性的发生机制、临床特点、相关因素、防治策略及护理措施等进行详细、系统的阐述,具有全面、翔实、实用的特点。文中标注了大量的参考文献,旨在为读者深入了解和探索提供便利。

本书作为一部专业参考书,期望能对从事肿瘤治疗、护理及科研工作的同道有所裨益,以此作为与国内同道交流信息、讨论问题的媒介。同时作者也深刻地认识到,肿瘤的治疗与护理需要医疗机构、患者本人、社会、家庭等各方面的共同努力,因此,本书在介绍一些常见化疗毒性时,注意增加了有关医疗护理、家庭护理方面的内容,旨在使非医疗工作人员尤其是患者方面了解有关化疗毒性的基本知识,有利于对化疗毒性的防治。

我国著名肿瘤学家、中国工程院院士、世界卫生组织癌症专家顾问委员会委员、亚洲临床肿瘤学会副主席、中国癌症基金会副理事长孙燕教授对本书的编写出版给予了热情地鼓励与支持,并亲自为本书作序,为此,我们表示衷心地感谢。

本书的编写虽然经过了较长的时间,参阅了大量文献资料,但由于编者本人的理论水平和实践经验所限,本书在诸如理论、观点、方法等方面难免有不足及谬误之处,恳切希望同道及读者不吝指正。

编 者

目 录

上篇 总 论

第一章 细胞毒化疗不良反应概况	1
第一节 不良反应分类	1
一、近期反应和远期反应	1
二、急性、亚急性、慢性毒性	2
三、世界卫生组织(WHO)分类	2
四、按毒性转归分类	2
五、按毒性所致后果分类	2
六、按毒性发生系统分类	2
第二节 与不良反应发生有关因素	2
第三节 药物间的相互作用	3
第四节 不良反应分级标准	3
一、Karnofsky 分级	3
二、按不良反应发生率分级	4
三、WHO 分级标准	4
四、美国分级标准	4
第二章 抗癌药物安全应用基本策略	8
第一节 细胞毒抗癌药物不良反应掌握原则	8
一、不良反应发生状况	8
二、普遍性毒性和特殊性毒性	8
三、影响毒性发生发展的有关因素	8
四、毒性反应可能导致的后果	8
五、治疗目的在毒性认识中的地位	9
第二节 抗肿瘤药物安全应用基本原则	9
一、药物配制基本原则	9
二、静脉注射抗癌药物基本原则	9
三、血管选择基本原则	10
第三节 抗肿瘤药物剂量调整标准	11

一、非血液毒性时剂量调整·····	11
二、血液毒性时剂量调整·····	12
第三章 常用抗癌药物基本特点 ·····	14
第一节 烷化剂 ·····	14
一、氮芥·····	14
二、环磷酰胺·····	14
三、异环磷酰胺·····	15
四、苯丙氨酸氮芥·····	16
五、苯丁酸氮芥·····	16
六、噻替哌·····	16
七、雌二醇氮芥·····	17
八、卡氮芥·····	17
九、环己亚硝脒·····	17
十、甲环亚硝脒·····	18
十一、噻啉亚硝脒·····	18
十二、白消安·····	18
第二节 抗代谢药 ·····	19
一、阿糖胞苷·····	19
二、健择·····	19
三、氟尿嘧啶·····	19
四、脱氧氟尿苷·····	20
五、甲氨喋呤·····	21
六、6-巯基嘌呤·····	21
七、6-硫鸟嘌呤·····	22
第三节 抗肿瘤抗生素 ·····	22
一、更生霉素·····	22
二、柔红霉素·····	23
三、阿霉素·····	23
四、表阿霉素·····	24
五、光辉霉素·····	24
六、博莱霉素·····	25
七、链脲霉素·····	26
八、丝裂霉素·····	26
九、米托蒽醌·····	27
第四节 抗肿瘤植物类药 ·····	27
一、长春花碱·····	27

二、长春新碱·····	28
三、长春花碱酰胺·····	28
四、诺维本·····	29
五、紫杉醇·····	29
六、紫杉特尔·····	29
七、鬼臼噻吩甙·····	30
八、足叶乙甙·····	30
九、羟基喜树碱·····	31
十、依莲洛特肯·····	31
十一、拓扑特肯·····	31
第五节 重金属及其他杂类·····	32
一、甲基苄胍·····	32
二、氮烯咪胺·····	32
三、顺铂·····	33
四、卡铂·····	33
五、草酸铂·····	33
六、左旋门冬酰胺酶·····	34
七、羟基脲·····	34
八、六甲密胺·····	35
九、抗癌锑·····	35
第六节 激素类·····	36
一、芳香化酶抑制剂·····	36
二、三苯氧胺·····	36
三、雄激素类·····	37
四、雌激素类·····	37
五、皮质类固醇类·····	38
六、黄体化激素释放激素·····	38
七、孕激素·····	39
第七节 生物反应调节因子·····	39
一、 α -干扰素·····	39
二、 γ -干扰素·····	40
三、白细胞介素-2·····	40
四、左旋咪唑·····	41

下 篇 各 论

第四章 细胞毒抗癌药物的刺激性毒性	43
第一节 抗癌药物血管外渗漏	43
一、与渗漏发生有关因素	43
二、有关抗癌药物及其损伤发生机制	43
三、防治对策	44
四、护理对策	46
第二节 静脉炎	46
一、有关因素及其发生机制	46
二、防治对策	47
第五章 皮肤及其附件毒性	49
第一节 皮肤反应	49
一、过敏反应	49
二、皮肤色素沉着	50
三、皮肤角化	51
四、光敏性增高	51
五、放射追忆反应	51
六、其他	52
第二节 脱发	52
一、相关因素	52
二、再生状况	54
三、防治对策	54
四、护理对策	55
第六章 过敏反应	58
第一节 概论	58
第二节 抗肿瘤药物所致过敏反应各论	59
一、铂类药物	59
二、抗代谢药物	59
三、植物碱类药物	60
四、烷化剂	60
五、抗肿瘤抗生素	60
六、左旋门冬酰胺酶	60
七、生物反应调节剂	61
八、紫杉醇类药物	61

第三节 防治对策	61
第七章 倦怠感	65
一、发生原因	65
二、发生率	65
三、临床表现	66
四、分级	66
五、防治措施	66
第八章 消化道毒性	68
第一节 恶心、呕吐	68
一、概述	68
二、发生机制	68
三、5-羟色胺在化疗呕吐发生中的作用	69
四、呕吐的分类和相关因素	71
五、抗呕吐治疗的目的、原则和疗效判定标准	73
六、急性恶心、呕吐的治疗对策	73
七、迟发性呕吐	79
八、预期性呕吐	79
九、护理对策	81
第二节 味觉改变	82
一、生理学基础	82
二、影响因素和发生机制	82
三、防治和护理对策	83
第三节 食欲不振	84
第四节 口炎	84
一、相关因素和作用机制	84
二、直接性口腔毒性	86
三、间接性口腔毒性	88
第五节 食管炎	90
一、概述	90
二、防治对策	90
第六节 腹泻	90
一、概述	90
二、相关因素	91
三、治疗策略	92
四、护理对策	92
第七节 便秘	93

一、概述·····	93
二、防治和护理对策·····	93
第九章 造血系统毒性·····	97
第一节 血细胞的增殖与分化·····	97
一、红细胞系统的增殖与分化·····	97
二、粒细胞系统的增殖与分化·····	97
三、巨核细胞系统的增殖与分化·····	98
第二节 造血生长因子·····	98
第三节 白细胞减少·····	101
一、概述·····	101
二、中性粒细胞减少与感染的关系·····	101
三、G-CSF 的开发·····	102
四、G-CSF 和 GM-CSF 的临床应用·····	104
五、粒细胞集落刺激因子的应用原则·····	106
第四节 贫血·····	106
一、概述·····	106
二、防治对策·····	107
第五节 血小板减少·····	109
一、概述·····	109
二、防治对策·····	110
第六节 血栓形成·····	113
一、发生机制·····	113
二、临床特征·····	113
三、防治对策·····	114
第七节 溶血性尿毒症性综合征·····	114
一、病理特点·····	114
二、发生机制·····	114
三、相关因素·····	115
四、临床表现·····	115
五、诊断与鉴别诊断·····	115
六、防治对策·····	116
第十章 心脏毒性·····	120
第一节 概述·····	120
一、分类·····	120
二、具有心脏毒性的抗癌药物·····	120
第二节 蒽环类抗肿瘤抗生素心脏毒性·····	121

一、急性和亚急性毒性	121
二、慢性心肌病	122
三、防治对策	128
四、常用蒽环类药物累积量掌握原则	133
第三节 非蒽环类抗癌药物心脏毒性	133
一、环磷酰胺	134
二、异环磷酰胺	134
三、丝裂霉素	134
四、顺铂	134
五、胺苯丫啟	134
六、氟尿嘧啶	134
七、紫杉醇	135
八、干扰素	135
九、其他抗肿瘤药物	136
第十一章 肝脏毒性	143
第一节 概述	143
一、常用抗癌药物在人体内的主要代谢和排泄部位	143
二、肝脏损害的形式	143
三、临床表现	144
第二节 引起肝毒性的有关药物	145
一、甲氨喋呤	145
二、6-巯基嘌呤和硫唑嘌呤	145
三、氟尿嘧啶和5'-去氧氟尿嘧啶	146
四、氮烯咪胺	146
五、光辉霉素	146
六、L-门冬酰胺酶	147
七、环磷酰胺	147
八、白消安	147
九、苯丙氨酸氮芥	147
十、苯丁酸氮芥	147
十一、亚硝脒类	147
十二、长春碱类	147
十三、阿糖胞苷	147
十四、博莱霉素	147
十五、更生霉素	148
十六、阿霉素	148

十七、丝裂霉素	148
十八、足叶乙甙	148
十九、紫杉醇	148
二十、泰索帝	148
二十一、顺铂与卡铂	148
二十二、其他	148
第三节 防治对策	148
一、化疗前对患者基本状态的了解	148
二、化疗期间的定时观测	148
三、化疗后的随访监测	148
四、与非抗癌药物性肝损害的鉴别	149
五、保肝药物的应用	149
六、饮食调节	149
七、剂量调整	149
第十二章 肺毒性	153
第一节 概述	153
一、发生机制	153
二、分子学基础	153
三、组织病理学特征	155
四、相关药物和危险因素	155
五、临床特点和诊断	155
六、防治对策	156
第二节 常用抗癌药物肺毒性各论	157
一、烷化剂	157
二、抗肿瘤抗生素	158
三、抗代谢药	160
四、亚硝脲类	161
五、长春碱类、甲基苄胍和 CPT-11	161
第三节 化疗与放疗联合应用对肺毒性发生的影响	162
一、概述	162
二、与放疗联用的化疗方案	162
三、结语	163
第十三章 肾脏毒性	167
第一节 概述	167
一、肿瘤患者肾功能损害主要因素	167
二、抗肿瘤药物的肾脏排泄	168

三、抗肿瘤药物肾脏毒性发生机制	168
四、临床表现	169
第二节 具有肾脏毒性的抗肿瘤药物	169
一、顺铂	169
二、甲氨喋呤	170
三、丝裂霉素	171
四、异环磷酰胺	171
五、环磷酰胺	171
六、亚硝脲类	172
七、长春新碱	172
八、其他	172
第三节 防治对策	172
一、肾脏功能的评估	172
二、尿酸性肾病综合征的防治对策	173
三、肿瘤溶解综合征的防治对策	173
四、顺铂肾毒性的防治对策	173
五、异环磷酰胺和环磷酰胺泌尿系毒性的防治对策	174
六、甲氨喋呤肾毒性的防治对策	174
七、肾功能异常时药物剂量的调整	175
第十四章 生殖系统毒性	178
第一节 女性生殖系统毒性	178
一、抗癌药物所致性腺机能损害机制	178
二、影响性腺机能因素	179
三、卵巢功能损伤的恢复	180
四、治疗后妊娠对胎儿的影响	180
第二节 男性生殖系统毒性	181
一、病理生理	181
二、抗癌药物对性腺的影响	181
三、对小儿睾丸的影响	182
四、疾病类型与性腺机能的关系	183
五、化疗与阳痿、性欲低下的关系	184
第三节 妊娠期间抗肿瘤药物治疗	184
一、概述	184
二、妊娠期间的药物代谢	184
三、抗肿瘤药物对胎儿的影响	185
四、处理原则	186

第四节 防治对策·····	186
一、抗癌药物和化疗方案的选择·····	186
二、胚细胞的冷冻保存·····	186
三、激素的作用·····	187
四、维生素类·····	187
第十五章 神经系统毒性·····	191
第一节 概述·····	191
一、具有神经毒性的抗肿瘤药物·····	191
二、抗肿瘤药物所致神经毒性的基本概况·····	191
第二节 抗肿瘤药物所致中枢神经系统毒性各论·····	193
一、抗代谢类·····	193
二、植物碱类·····	194
三、烷化剂·····	195
四、生物免疫制剂·····	195
五、亚硝脲类·····	195
六、其他·····	195
第三节 抗肿瘤药物所致脑神经、末梢神经、自主神经毒性各论·····	195
一、长春碱类·····	195
二、铂类药物·····	196
三、紫杉醇类·····	196
四、其他·····	197
第四节 听觉和平衡感觉毒性·····	197
第五节 味觉和嗅觉毒性·····	197
第六节 视觉系统毒性·····	197
第七节 防治对策·····	198
一、一般防治策略·····	198
二、常用防治措施·····	198
三、剂量调整·····	198
第十六章 内分泌系统毒性·····	201
第一节 概述·····	201
一、影响内分泌功能的因素·····	201
二、外科治疗·····	201
三、放射线和放射性同位素治疗·····	201
四、细胞毒化疗药物·····	202
五、激素类·····	202
六、生物免疫制剂·····	202

第二节 内分泌功能评价及其防治对策·····	203
一、垂体前叶功能低下·····	203
二、垂体后叶系统·····	203
三、甲状腺功能低下·····	203
四、副甲状腺功能低下·····	203
五、肾上腺功能低下·····	203
六、药物性糖尿病·····	203
第十七章 继发性恶性肿瘤·····	205
第一节 概述·····	205
第二节 抗癌药物致癌性研究·····	205
第三节 继发性急性非淋巴细胞性白血病·····	206
一、烷化剂性 ANLL·····	206
二、表鬼臼毒素性 ANLL·····	206
第四节 霍奇金病与第二原发癌·····	207
一、霍奇金病治疗后发生 SM 的概况·····	207
二、ANLL·····	208
三、非霍奇金淋巴瘤·····	208
四、实体瘤·····	209
第五节 非霍奇金淋巴瘤与 SM·····	209
一、非霍奇金淋巴瘤治疗后发生 SM 概况·····	209
二、CTX 与膀胱癌·····	209
三、骨髓/外周血干细胞移植与 SM·····	210
第六节 睾丸肿瘤与 SM·····	210
一、睾丸肿瘤治疗后发生 SM 概况·····	210
二、睾丸肿瘤放疗后 SM 发生状况·····	210
三、PVB 方案与 SM·····	210
第七节 乳腺癌与 SM 关系·····	211
一、对侧乳腺癌·····	211
二、白血病·····	211
三、TAM 与子宫内膜癌·····	212
四、结语·····	213

上篇 总 论

第一章 细胞毒化疗不良反应概况

第一节 不良反应分类

任何药物性治疗均会伴有一定程度的不良反应,不同的药物具有不同的毒性谱。对恶性肿瘤化疗的不良反应而言,除了最常见的血液毒性、消化道毒性之外,人体的许多脏器、许多组织均会受到抗癌药物不同程度地损伤而产生多种多样的不良反应。

一、近期反应和远期反应

抗癌药物不良反应的分类方式很多,临床最为常用的是根据不良反应发生的时间分为四类(表 1-1),或简化为近期反应和远期反应两类^[1]。近期反应主要发生于给药后 4 周以内,而远期反应则指在用药 4 周后发生,有时可长达数十年。常见毒性反应的发生时间如表 1-2^[2]所示。

表 1-1 抗癌药物的不良反应分类

即刻反应	早期反应	中期反应	后期反应
过敏性休克	恶心、呕吐	骨髓抑制	皮肤色素沉着
心律不齐	发热	口炎	重要器官损伤
注射部位疼痛	过敏反应	腹泻	重要系统损伤
	流感样综合征	脱发	生殖系统毒性
	膀胱炎	周围神经炎	内分泌改变
			致畸胎作用
			反射消失
			肠麻痹
			肾毒性
			免疫抑制

表 1-2 抗肿瘤药物毒性的发生时间

发生时间	毒 性 种 类
用药当日	过敏反应、血压下降、心动过速、心律失常、眩晕、发热、血管疼痛、恶心、呕吐(急性)
2~3 日	倦怠感、食欲不振、恶心、呕吐(迟发性)
7~14 日	口炎、腹泻、食欲不振、血液毒性
14~28 日	脏器损害、膀胱炎、皮肤角化、色素沉着、脱发、神经损害、免疫异常
2~6 个月	肺纤维化、充血性心功不全
5~6 年	继发性肿瘤