奥沙利铂相关神经系统不良事件数据挖掘与分析Δ

范宝霞[1*]，孔　燕[1]，刘　宁[2]，杨　平[1#]（1.济南市第四人民医院药学部，济南　250031；2.山东中医药大学第二附属医院药学部，济南　250001）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）03-0348-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.03.15

摘　要　目的　挖掘奥沙利铂相关神经系统不良事件（ADE），为临床安全用药提供参考。**方法**　收集美国FDA不良事件报告系统（FAERS）2004年1月1日至2022年12月31日上报的奥沙利铂相关神经系统ADE数据。采用报告比值比法和比例报告比值法进行数据挖掘，利用国际医学用语词典（MedDRA）（26.0版）药物ADE术语集中的系统器官分类、高位组语（HLGT）、首选术语（PT）进行分类统计。**结果**　共检索到各类神经系统疾病的奥沙利铂相关ADE报告7 266例，共挖掘出100个PT。其中，57个PT为奥沙利铂说明书中未记载的ADE信号。这些报告中，男性（46.85%）多于女性（42.98%），年龄以45～＜75岁（65.22%）为主，意大利报告数量最多（16.32%）；严重ADE以导致住院或住院时间延长为主（38.16%）。报告数排名前5位的PT分别为周围神经病、异常感觉、神经毒性、意识丧失、构音不良；信号强度排名前5位的PT分别为对冷有异样感觉、神经肌肉强直、急性多发性神经病、神经元神经病、轴索和脱髓鞘多发神经病。报告共涉及13个HLGT，以神经类疾病（不另分类）信号数最多（29个）。**结论**　临床在使用奥沙利铂时，不仅要监护发生率较高的急性、慢性周围神经病变，也要关注患者意识状态、神经病学症状，警惕格林巴利综合征、莱尔米特征、可逆性后部白质脑病综合征、高血氨性脑病等罕见不良反应，以确保患者用药安全。

关键词　奥沙利铂；神经系统毒性；药品不良反应；信号挖掘

Data mining and analysis of oxaliplatin-related adverse events of nervous system

FAN Baoxia[1], KONG Yan[1], LIU Ning[2], YANG Ping[1]（1. Dept. of Pharmacy, the Fourth People's Hospital of Jinan, Jinan 250031, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for clinically safe drug use by mining oxaliplatin-related adverse drug events (ADE) of the nervous system. **METHODS** Oxaliplatin-related neurologic ADE data reported by the FDA adverse event reporting system (FAERS) between January 1st, 2004 and December 31st, 2022 were collected. The reporting odds ratio and proportional reporting ratio were used for data mining. The data were classified statistically by using systematic organ classification, high-level group term (HLGT) and preferred term (PT) in the MedDRA (version 26.0). **RESULTS** A total of 7 266 cases of oxaliplatin-related ADE, which were classified as various neurological, were retrieved, and 100 PT were identified. Of these, fifty-seven PT were unspecified adverse reaction signals in the manual. Among these reports, males (46.85%) were more than females (42.98%), the age of patients was 45-＜75 years (65.22%), the number of reports was highest in Italy (16.32%), and the severe type was hospitalization or prolonged hospitalization (38.16%). The top 5 PT reports in the list of case number were peripheral neuropathy, paresthesia, neurotoxicity, loss of consciousness and dysarthria. The top 5 PT reports in the list of signal intensities were cold-induced paresthesia, neuromuscular rigidity, acute polyneuropathy, neuronal neuropathy, axonal and demyelinating polyneuropathy. A total of 13 HLGT were involved, with neurological diseases (not classified separately) having the highest number of signals (29). **CONCLUSIONS** When using oxaliplatin in clinical practice, it is not only necessary to monitor the high incidence of acute and chronic peripheral neuropathy, but also to pay attention to the patient's consciousness state and neurological symptoms. We should pay attention to the rare types of adverse reactions, such as guillain-barre syndrome, Lhermitte sign, posterior reversible encephalopathy syndrome, and hyperammoniacal encephalopathy, so as to ensure the safety of medication.

KEYWORDS　oxaliplatin; neurotoxicity; adverse drug reactions; signal mining

奥沙利铂为第三代铂类抗肿瘤药，可与DNA交联而影响碱基配对、复制和基因转录的过程，最终导致肿瘤细胞凋亡，临床主要用于结直肠癌、胃癌、卵巢癌、胰腺癌等治疗，其主要不良反应有骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能异常、周围神经病变等[1]。周围神经系统毒性是奥沙利铂发生率较高的不良反应，具有剂量累积性。随着临床应用范围的扩大，奥沙利铂相关可逆性后部白质脑病综合征（posterior reversible encephalopathy syndrome，PRES）、莱尔米特征（Lhermitte sign，LS）等罕见不良反应个案报道也逐渐增多[2-3]。为进一步了解奥沙

Δ **基金项目**　济南市卫生健康委员会科技计划项目（No.2023-2-74）

＊ **第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学、药物警戒。E-mail：fanbaoxia@126.com

\# **通信作者**　主任药师。研究方向：医院药学、药事管理。E-mail：Yangpingjn@sina.com

利铂罕见不良反应的发生特点，扩充真实世界新的不良反应数据，本研究基于美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）对奥沙利铂相关神经系统不良事件（adverse drug event，ADE）进行信号挖掘，旨在为个体化用药监护和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

收集FAERS数据库2004年1月1日至2022年12月31日上报的奥沙利铂ADE报告，以“oxaliplatin”“eloxatin”为检索词，筛选以奥沙利铂为首要怀疑药品的ADE报告，并导入SAS 9.4软件进行数据清理与分析。

1.2 数据处理

利用国际医学用语词典（*Medical Dictionary for Regularly Activities*，MedDRA）（26.0版）药物ADE术语集中的系统器官分类（system organ class，SOC）、高位组语（high level group term，HLGT）、首选术语（preferred term，PT）进行分类统计。筛选SOC编码为10029205（各类神经系统疾病）的报告。

1.3 数据挖掘

基于比例失衡法四格表，采用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法和比例报告比值（proportional reporting ratio，PRR）法挖掘奥沙利铂致相关神经系统的ADE信号[4]。信号生成条件如下：（1）目标药物相关风险信号的检测阈值设定为$a\geqslant3$，ROR的95%置信区间（confidence interval，CI）下限＞1，表示生成1个ADE信号；（2）$a\geqslant3$，PRR＞2，χ^2＞4，表示生成1个ADE信号。为减少假阳性结果，本研究以同时符合上述2种信号生成条件的ADE作为有效信号。

2 结果

2.1 ADE报告的基本情况

2.1.1 ADE报告的年度分布

奥沙利铂相关神经系统ADE报告总体呈上升趋势，于2019年达到峰值，之后趋于稳定。结果见图1。

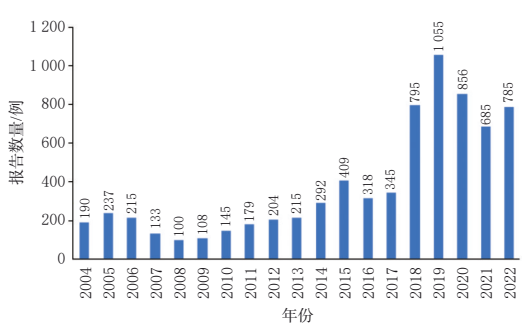


图1 奥沙利铂相关ADE的年度报告数量

2.1.2 ADE报告的基本信息

共检索到以奥沙利铂为首要怀疑药物的ADE报告25 756例，其中涉及各类神经系统7 266例（28.21%）。7 266例报告中，男性有3 404例，女性有3 123例，年龄以45～＜75岁（65.22%）为主；报告者主要为护士、医师和药师；严重ADE以“住院或住院时间延长”为主（38.16%）；用药时长以＜7 d（28.39%）最多；以意大利报告数最多（16.32%）。结果见表1。

表1 奥沙利铂相关神经系统ADE的基本情况

类别	例数	占比/%
性别		
女性	3 123	42.98
男性	3 404	46.85
未知	739	10.17
年龄/岁		
＜18	12	0.17
18～＜45	450	6.19
45～＜65	2 712	37.32
65～＜75	2 027	27.90
≥75	638	8.78
未知	1 427	19.64
报告者		
护士	2 334	32.12
医师	2 263	31.15
药师	2 028	27.91
消费者	382	5.26
律师	13	0.18
未知	246	3.39
严重ADE		
住院或住院时间延长	2 773	38.16
危及生命	810	11.15
残疾	286	3.94
死亡	644	8.86
先天异常	4	0.06
用药时长/d		
＜7	2 063	28.39
7～＜28	663	9.12
28～＜60	383	5.27
≥60	700	9.63
缺失	3 457	47.58
上报国家（前5位）		
意大利	1 186	16.32
法国	884	12.17
美国	572	7.87
日本	525	7.23
德国	381	5.24

2.2 信号检测结果

2.2.1 PT检测结果

本研究共挖掘出100个PT，累计6 306例次，其中57个是奥沙利铂说明书中未提及的ADE信号。报告数排名前5位的新的ADE信号分别为意识丧失、意识水平下降、晕厥前期、意识状态改变、肝性脑病。结果见表2。

对发生频次和信号强度（ROR的95%CI下限）排名前50位的PT进行统计后发现，外周感觉神经病的发生频次和信号强度均较高；新的外周神经系统相关PT以格林巴利综合征报告数较多，新的中枢神经系统相关PT以肝性脑病、高血氨性脑病的报告数较多。结果见表3。

2.2.2 HLGT检测结果

本研究共涉及13个HLGT，其中神经类疾病（不另分类）涉及29个PT，累计报告数3 302例次；外周神经类疾病涉及15个PT，累计报告数1 914例次，这两类HLGT共占82.71%；各类脑病涉及10个PT，累计报告数434例次。结果见表4。

表2　报告数排名前50位的奥沙利铂相关神经系统ADE报告的PT

排名	PT	报告数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
1	周围神经病	1 308	9.72(9.20,10.27)	9.60(9 900.05)
2	异常感觉	1 040	4.17(3.92,4.43)	4.14(2 458.96)
3	神经毒性	526	23.18(21.23,25.30)	23.05(10 615.54)
4	意识丧失[a]	508	2.52(2.31,2.75)	2.51(459.60)
5	构音不良	333	5.60(5.02,6.24)	5.58(1 239.00)
6	多发神经病	245	15.00(13.20,17.03)	14.96(3 100.33)
7	言语障碍	220	2.65(2.32,3.02)	2.64(223.67)
8	外周感觉神经病	163	19.78(16.91,23.14)	19.75(2 792.89)
9	意识水平下降[a]	132	2.12(1.79,2.52)	2.12(78.16)
10	脑病	113	3.13(2.60,3.77)	3.13(162.85)
11	晕厥前期[a]	93	2.53(2.06,3.10)	2.53(85.66)
12	PRES	89	5.98(4.85,7.37)	5.97(364.23)
13	刺激反应消失	82	2.02(1.63,2.51)	2.02(42.28)
14	感觉迟钝	78	17.22(13.74,21.58)	17.20(1 151.40)
15	意识状态改变[a]	77	2.48(1.98,3.10)	2.48(67.70)
16	肝性脑病[a]	72	4.85(3.84,6.12)	4.85(217.71)
17	单侧轻瘫[a]	65	2.31(1.81,2.95)	2.31(48.10)
18	格林巴利综合征[a]	63	9.12(7.11,11.70)	9.11(446.94)
19	高血氨性脑病[a]	60	22.96(17.72,29.74)	22.94(1 204.78)
20	瘫痪[a]	57	2.46(1.90,3.19)	2.46(49.09)
21	蚁行感	45	3.83(2.85,5.13)	3.82(93.18)
22	白质脑病	38	6.43(4.67,8.85)	6.43(171.97)
23	肌肉不自主收缩	38	6.72(4.88,9.26)	6.72(182.55)
24	束紧感	38	19.61(14.18,27.12)	19.60(645.85)
25	外周运动神经元病	38	18.01(13.03,24.90)	18.01(589.49)
26	癫痫持续状态[a]	35	2.01(1.44,2.80)	2.01(17.74)
27	胆碱能综合征[a]	28	32.13(21.93,47.08)	32.12(793.99)
28	神经病学症状	27	3.18(2.18,4.65)	3.18(40.12)
29	周围感觉运动性神经病	24	15.41(10.26,23.13)	15.40(313.74)
30	大脑缺血	24	2.68(1.80,4.01)	2.68(25.23)
31	声带瘫痪[a]	23	8.26(5.47,12.47)	8.26(144.41)
32	反射减退	22	6.68(4.39,10.18)	6.68(104.87)
33	强直性阵挛性运动[a]	21	10.83(7.03,16.69)	10.83(183.50)
34	毒性白质脑病	19	21.56(13.62,34.12)	21.55(357.21)
35	中毒性脑病[a]	19	2.69(1.71,4.22)	2.69(20.07)
36	神经肌肉强直[a]	19	267.67(153.54,466.65)	267.62(3 303.35)
37	单肢轻瘫[a]	19	6.65(4.23,10.46)	6.65(90.09)
38	下肢轻瘫[a]	17	6.03(3.74,9.73)	6.03(70.46)
39	癫痫小发作[a]	17	2.17(1.35,3.49)	2.17(10.65)
40	构音困难	16	13.68(8.33,22.48)	13.68(183.13)
41	中毒性神经病	16	27.32(16.52,45.18)	27.32(384.92)
42	单瘫[a]	16	2.30(1.41,3.76)	2.30(11.71)
43	急性多发性神经病	15	50.05(29.44,85.07)	50.04(656.14)
44	截瘫[a]	15	3.19(1.92,5.30)	3.19(22.42)
45	双侧瘫痪[a]	15	4.67(2.81,7.76)	4.67(42.86)
46	痛觉异常	14	13.35(7.85,22.69)	13.34(155.76)
47	轴突神经病[a]	13	10.05(5.80,17.40)	10.05(103.87)
48	管状视野	13	4.60(2.66,7.94)	4.60(36.30)
49	神经肌病[a]	12	7.20(4.07,12.73)	7.20(63.18)
50	LS	12	25.68(14.38,45.86)	25.67(270.84)

a：奥沙利铂说明书中未提及的ADE。

表3　信号强度排名前50位的奥沙利铂相关神经系统ADE报告的PT

排名	PT	报告数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
1	对冷有异样感觉	9	4 564.00(578.20,36 025.7)	4 563.56(4 105.41)
2	神经肌肉强直[a]	19	267.67(153.54,466.65)	267.62(3 303.35)
3	急性多发性神经病	15	50.05(29.44,85.07)	50.04(656.14)
4	神经元神经病[a]	3	95.08(27.70,326.31)	95.07(235.16)
5	轴索和脱髓鞘多发神经病[a]	4	63.39(22.42,179.24)	63.38(218.31)
6	胆碱能综合征[a]	28	32.13(21.93,47.08)	32.12(793.99)
7	神经毒性	526	23.18(21.23,25.30)	23.05(10 615.54)
8	高血氨性脑病[a]	60	22.96(17.72,29.74)	22.94(1 204.78)
9	外周感觉神经病	163	19.78(16.91,23.14)	19.75(2 792.89)
10	中毒性神经病	16	27.32(16.52,45.18)	27.32(384.92)
11	LS	12	25.68(14.38,45.86)	25.67(270.84)
12	束紧感	38	19.61(14.18,27.12)	19.6(645.85)
13	感觉迟钝	78	17.22(13.74,21.58)	17.20(1 151.40)
14	毒性白质脑病	19	21.56(13.62,34.12)	21.55(357.21)
15	多发神经病	245	15.00(13.20,17.03)	14.96(3 100.33)
16	外周运动神经元病	38	18.01(13.03,24.90)	18.01(589.49)
17	边缘叶脑炎[a]	10	20.53(10.91,38.64)	20.53(178.55)
18	周围感觉运动性神经病	24	15.41(10.26,23.13)	15.40(313.74)
19	延髓性麻痹[a]	7	20.64(9.69,43.94)	20.64(125.68)
20	硬脑膜炎	7	19.94(9.37,42.44)	19.94(121.17)
21	周围神经病	1 308	9.72(9.20,10.27)	9.60(9 900.05)
22	偏身感觉异常	9	17.49(9.00,33.99)	17.48(135.22)
23	构音困难	16	13.68(8.33,22.48)	13.68(183.13)
24	痛觉异常	14	13.35(7.85,22.69)	13.34(155.76)
25	格林巴利综合征[a]	63	9.12(7.11,11.70)	9.11(446.94)
26	膈神经性瘫痪[a]	5	17.25(7.07,42.06)	17.25(74.01)
27	强直性阵挛性运动[a]	21	10.83(7.03,16.69)	10.83(183.50)
28	急性运动轴索性神经病[a]	3	21.73(6.84,69.02)	21.73(56.89)
29	坐骨神经麻痹[a]	3	20.84(6.57,66.12)	20.84(54.42)
30	轴突神经病[a]	13	10.05(5.80,17.40)	10.05(103.87)
31	声带瘫痪[a]	23	8.26(5.47,12.47)	8.26(144.41)
32	急性运动感觉轴索性神经病[a]	4	13.80(5.11,37.26)	13.80(46.22)
33	构音不良	333	5.60(5.02,6.24)	5.58(1 239.00)
34	肌肉不自主收缩	38	6.72(4.88,9.26)	6.72(182.55)
35	PRES	89	5.98(4.85,7.37)	5.97(364.23)
36	白质脑病	38	6.43(4.67,8.85)	6.43(171.97)
37	震颤感减退[a]	6	10.24(4.57,22.99)	10.24(49.06)
38	反射减退	22	6.68(4.39,10.18)	6.68(104.87)
39	脱髓鞘性多发神经病[a]	12	7.59(4.29,13.42)	7.59(67.61)
40	单肢轻瘫[a]	19	6.65(4.23,10.46)	6.65(90.09)
41	感觉运动障碍	7	8.87(4.20,18.74)	8.87(48.06)
42	神经肌病[a]	12	7.20(4.07,12.73)	7.20(63.18)
43	声带局部麻痹[a]	4	10.68(3.97,28.74)	10.68(34.35)
44	异常感觉	1 040	4.17(3.92,4.43)	4.14(2 458.96)
45	肝性脑病[a]	72	4.85(3.84,6.12)	4.85(217.71)
46	自主神经病变[a]	10	7.02(3.76,13.11)	7.02(50.95)
47	下肢轻瘫[a]	17	6.03(3.74,9.73)	6.03(70.46)
48	下颌肌张力障碍	8	7.34(3.65,14.74)	7.34(43.15)
49	部分惊厥	3	11.27(3.59,35.38)	11.27(27.46)
50	头颅下垂综合征[a]	4	9.10(3.38,24.45)	9.10(28.31)

a：奥沙利铂说明书中未提及的ADE。

3　讨论

3.1　ADE报告基本情况

奥沙利铂相关神经系统ADE报告中，年龄主要为45～<75岁，男性略多于女性。目前，关于奥沙利铂相关神经毒性是否存在性别差异尚无定论。有研究认为，年龄（>60岁）、化疗剂量（奥沙利铂累积剂量≥400 mg/m^2）、糖尿病、体重指数（>26 kg/m^2）是奥沙利铂致周围神经病变的独立危险因素[5]。对于≥65岁患者，年龄每增加1岁，奥沙利铂致周围神经病变的风险增加4%[6]。临床在使用奥沙利铂时，可将上述危险因素作为其相关周围神经病变的预测和监测指标。

表4　奥沙利铂相关神经系统ADE信号的HLGT中排名前5位的PT

HLGT	排名前5位的PT(报告数)	信号数	报告数	构成比/%
神经类疾病(不另分类)	异常感觉(1 040)、神经毒性(526)、意识丧失[a](508)、构音不良(333)、言语障碍(220)	29	3 302	52.36
外周神经类疾病	周围神经病(1 308)、多发神经病(245)、外周感觉神经病(163)、格林巴利综合征[a](63)、外周运动神经元病(38)	15	1 914	30.35
各类脑病	脑病(113)、PRES(89)、肝性脑病[a](72)、高血氨性脑病[a](60)、白质脑病(38)	10	434	6.88
运动障碍类(包括帕金森病)	单侧轻瘫[a](65)、瘫痪[a](57)、单肢轻瘫[a](19)、下肢轻瘫[a](17)、单瘫[a](16)	14	263	4.17
神经肌肉类疾病	肌肉不自主收缩(38)、胆碱能综合征[a](28)、神经肌肉强直[a](19)、神经肌病[a](12)、自主神经病变[a](10)	8	121	1.92
癫痫发作(包括各种亚型)	癫痫持续状态[a](35)、强直性阵挛性运动[a](21)、癫痫小发作[a](17)、局灶性认知障碍性癫痫发作[a](9)、强直性惊厥(7)	7	98	1.55
颅神经疾病(不包括肿瘤)	声带瘫痪[a](23)、舌瘫痪[a](7)、延髓性麻痹[a](7)、颅神经疾病[a](6)、声带局部麻痹[a](4)	5	47	0.75
脱髓鞘类疾病	束紧感(38)、渗透性脱髓鞘综合征(7)	2	45	0.71
中枢神经系统血管疾病	大脑缺血(24)、血栓性卒中(6)、脊髓梗死[a](3)	3	33	0.52
眼部神经类疾病	管状视野(13)、偏盲(8)	2	21	0.33
中枢神经系统感染及炎症	边缘叶脑炎[a](10)、硬脑膜炎(7)、神经系统结节病[a](4)	3	21	0.33
结构性脑类疾病	小脑萎缩[a](4)	1	4	0.06
精神损害类疾病	顺行性遗忘[a](3)	1	3	0.05
合计		100	6 306	100

a：奥沙利铂说明书中未提及的ADE。

3.2　周围神经系统ADE

报告数排名前5位PT中，周围神经病、异常感觉、神经毒性、构音不良均与周围神经系统毒性有关。信号强度排名前5位PT中，对冷有异样感觉、神经肌肉强直、急性多发性神经病、神经元神经病、轴索和脱髓鞘多发神经病也均与周围神经系统毒性有关。

本研究中，47.58%的患者用药时长信息缺失，28.39%患者的ADE发生于用药后7 d内。一项关于奥沙利铂诱导的周围神经系统毒性的前瞻性、多中心研究显示，急性和慢性神经毒性发生率分别为85%和73%[7]。奥沙利铂致急性神经毒性多发生在用药后数小时或1～2 d，其特征为由冷刺激引起的手、脚、口周、咽喉一过性感觉异常、感觉迟钝或肌肉痉挛。慢性神经毒性多呈持续性（＞14 d），主要表现为肢体的异常感觉和功能丧失。80%的患者中，奥沙利铂早期治疗[累积剂量为（294±16）mg/m^2]出现的异常感觉，能够单独预测最终临床结果；当累积剂量超过780～850 mg/m^{2}时，急性神经毒性可能会进展为慢性神经毒性，即使停止治疗也可能恶化（滑行现象）或仅部分减弱，严重影响患者的生存质量[8]。离子通道功能、静息电位、轴突膜功能监测等感官兴奋性参数的评估，可作为奥沙利铂相关神经毒性的预测和监测指标[9]。

格林巴利综合征、急性运动轴索性神经病（acute motor axonal neuropathy，AMAN）属于奥沙利铂新的ADE。本研究共筛选出63例格林巴利综合征，3例AMAN，患者年龄45～＜75岁。格林巴利综合征是一种自身免疫介导的周围神经病，以周围神经急性炎性脱髓鞘为主要病理生理改变，可分为AMAN、急性炎性脱髓鞘性多发神经病（acute inflammatory demyelinating polyneuropathy，AIDP）和急性运动感觉轴索性神经病等类型。研究显示，铂类药物是引起肿瘤患者发生格林巴利综合征的主要药物，患者可表现出一种或多种典型的炎性多发性神经根神经病的临床特征（如运动功能缺陷、白蛋白细胞分离、脱髓鞘特征）[10]。Yoon等[11]报道了1例62岁肝癌患者在接受8个周期的奥沙利铂（累积剂量为780 mg/m^2）后出现步态不稳、吞咽困难、肢体无力，经神经传导检查诊断为AIDP。病例报告显示，奥沙利铂可引起迟发性感觉运动轴突-脱髓鞘性多发性神经病变[12]。铂类药物引起格林巴利综合征的机制可能与其可诱导促炎细胞因子（肿瘤坏死因子α和白细胞介素6）的升高和增强抗肿瘤免疫应答有关[13]。

LS是奥沙利铂说明书中记载的罕见不良反应。本研究共筛选出12例LS，男性患者例数是女性患者的2倍。LS是发生于颈部屈曲时，沿脊髓到躯干和四肢蔓延的突然的、短暂的“电击样”感觉。在肿瘤患者中，LS与脊髓受累、放疗和化疗有关。一项关于奥沙利铂相关LS的个案汇总分析显示，LS与剂量累积有关，患者的累积剂量为574～2 040 mg/m^2，并常伴有共济失调等持续性感觉神经病变，多数患者症状持续时间为3～6个月，停药后一般可逆转[14]。其发生机制可能与奥沙利铂诱导的背根神经节大型上升感觉纤维的过度兴奋有关[15]。

3.3　中枢神经系统ADE

奥沙利铂相关神经毒性还涉及中枢神经系统，除了可以引起说明书记载的PRES、缺血性和出血性脑血管疾病外，还可以引发肝性脑病、高血氨性脑病、晕厥前期、癫痫持续状态等新的ADE。本研究共筛选出89例PRES，意识丧失、晕厥前期、癫痫持续状态等也不排除与PRES相关。文献汇总分析显示，奥沙利铂致PRES临床主要表现为癫痫、精神状态改变、视力改变、高血压和头痛，可发生于所有年龄段，女性发生率高于男性，且多发生于第1个周期化疗后[5]。PRES在影像学中的主要特征为以脑后部为主的白质血管源性水肿，多受累于顶叶和枕叶，通常呈双侧对称性，临床首选MRI诊断[16]。及时诊断、治疗后，PRES通常会在2～3周内好转，但也有少数患者预后不良，甚至发生永久性功能障碍或死亡[17]。研究发现，奥沙利铂可进入血脑屏障的血管内皮细胞并激活信号通路，诱导紧密连接的解体，从而导致血脑屏障破坏或功能障碍。此外，奥沙利铂还可以诱导细胞内活性氧水平增加和内质网应激，进一步破坏内皮细胞的完整性，增加其通透性[18]。

本研究共筛选出60例高血氨性脑病，其中33例（55.00%）来自日本。高血氨性脑病是奥沙利铂新的罕见不良反应，多表现为精神状态改变，除血清氨水平升高外，无任何放射学异常或实验室检查结果异常。文献报道显示，奥沙利铂相关高血氨性脑病的中位发生时间为11 d，血清氨平均值为167 μmol/L，总体中位年龄为

65岁[19]，其机制可能与奥沙利铂抑制尿素循环及其半衰期较长有关。化疗引起高氨血症的危险因素有脱水、便秘、肾功能不全、感染或营养不良引起的骨骼肌分解代谢等[20]。当患者出现神经或精神方面相关症状时，建议及时监测血氨水平，停药的同时可给予支链氨基酸、乳果糖治疗。

综上所述，临床在使用奥沙利铂时，不仅要监护发生率较高的急性、慢性周围神经病变，也要关注患者意识状态、神经病学症状，警惕格林巴利综合征、LS、PRES、高血氨性脑病等罕见不良反应，以确保患者用药安全。本研究的局限性为：(1)FAERS数据库为自发呈报系统，ADE报告中部分信息不完整，质量不一，导致统计结果可能存在偏倚；(2)缺乏患者合并疾病、相关实验室检查等信息，导致分析不够全面。

参考文献

[1] KANG L M, TIAN Y Y, XU S L, et al. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical features, mechanisms, prevention and treatment[J]. J Neurol, 2021, 268(9): 3269-3282.

[2] 于佳鑫，李小平，葸风林，等. 奥沙利铂引起可逆性后部白质脑病综合征药品不良反应的文献分析[J]. 中国临床药理学杂志，2023，39(4)：578-582.
YU J X, LI X P, XI F L, et al. Literature analysis of oxaliplatin induced adverse drug reaction of posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(4): 578-582.

[3] SYMEONIDIS D G, LIATSOS A D, MAZLIMOGLOU E K, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with oxaliplatin use for pancreatic adenocarcinoma[J]. Case Rep Oncol, 2021, 14(2): 838-844.

[4] 薄明明，石亚飞，孙继雄，等. 基于美国FAERS数据库的培唑帕尼不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国药房，2023，34(15)：1879-1883.
BO M M, SHI Y F, SUN J X, et al. Signals mining and analysis of adverse drug events of pazopanib based on FAERS database[J]. China Pharm, 2023, 34(15): 1879-1883.

[5] 杨眉，严明芳，林雅，等. 奥沙利铂致周围神经病变的危险因素分析[J]. 中外医疗，2021，40(35)：143-146.
YANG M, YAN M F, LIN Y, et al. Analysis of risk factors of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy[J]. China Foreign Med Treat, 2021, 40(35): 143-146.

[6] HERSHMAN D L, TILL C, WRIGHT J D, et al. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in southwest oncology group clinical trials[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(25): 3014-3022.

[7] BURGESS J, FERDOUSI M, GOSAL D, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: epidemiology, pathomechanisms and treatment[J]. Oncol Ther, 2021, 9(2): 385-450.

[8] YANG Y, ZHAO B, GAO X J, et al. Targeting strategies for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical syndrome, molecular basis, and drug development[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 331.

[9] PARK S B, LIN C S Y, KIERNAN M C. Nerve excitability assessment in chemotherapy-induced neurotoxicity[J]. J Vis Exp, 2012(62): 3439.

[10] PAPPA E, BERZERO G, HERLIN B, et al. Guillain-barré syndrome during platinum-based chemotherapy: a case series and review of the literature[J]. Oncologist, 2020, 25(1): e194-e197.

[11] YOON J Y, NAM T S, KIM M K, et al. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in a patient receiving oxaliplatin-based chemotherapy[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2012, 8(2): 201-204.

[12] NARDONE R, BURATTI T, GOLASZEWSKI S, et al. Delayed oxaliplatin-induced sensorimotor polyneuropathy [J]. Onkologie, 2009, 32(5): 283-285.

[13] BENCARDINO K, MAURI G, AMATU A, et al. Oxaliplatin immune-induced syndrome occurs with cumulative administration and rechallenge: single institution series and systematic review study[J]. Clin Colorectal Cancer, 2016, 15(3): 213-221.

[14] AMARANENI A, SETH A, ITAWI E A, et al. Oxaliplatin-induced Lhermitte sign. A case report and review of literature[J]. Clin Colorectal Cancer, 2014, 13(4): 257-259.

[15] TAIEB S, TRILLET-LENOIR V, RAMBAUD L, et al. Lhermitte sign and urinary retention: atypical presentation of oxaliplatin neurotoxicity in four patients[J]. Cancer, 2002, 94(9): 2434-2440.

[16] 陈琳，王海霞，陈邓林，等. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶化疗致可逆性后部白质脑病综合征1例[J]. 中国医院药学杂志，2023，43(16)：1882-1884.
CHEN L, WANG H X, CHEN D L, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after treatment with oxaliplatin and 5-Fluorouracil: a case report[J]. Chin J Hosp Pharm, 2023, 43(16): 1882-1884.

[17] LI K H, YANG Y, GUO D J, et al. Clinical and MRI features of posterior reversible encephalopathy syndrome with atypical regions: a descriptive study with a large sample size[J]. Front Neurol, 2020, 11: 194.

[18] BRANCA J J V, MARESCA M, MORUCCI G, et al. Oxaliplatin-induced blood brain barrier loosening: a new point of view on chemotherapy-induced neurotoxicity[J]. Oncotarget, 2018, 9(34): 23426-23438.

[19] FEDERICO A D, NUVOLA G, SISI M, et al. Hyperammonemic encephalopathy during XELOX regimen. is it capecitabine or oxaliplatin responsible? [J]. Anticancer Drugs, 2020, 31(10): 1103-1105.

[20] OGATA T, SATAKE H, OGATA M, et al. Oxaliplatin-induced hyperammonemic encephalopathy in a patient with metastatic pancreatic cancer: a case report[J]. Case Rep Oncol, 2017, 10(3): 885-889.

（收稿日期：2023-08-10　修回日期：2023-11-14）
（编辑：陈　宏）