

昂丹司琼联合甲氧氯普胺、维生素 B₆ 治疗 急性白血病化疗后胃肠道反应

张 强¹, 禹 莉²

[摘要] **目的:** 观察昂丹司琼联合甲氧氯普胺、维生素 B₆ 治疗急性白血病化疗后所致胃肠道反应的效果。**方法:** 急性髓细胞白血病患者化疗第 1~5 天, 每天化疗前 30 min 应用昂丹司琼 8 mg 加 5% GS 100 ml 静脉滴注; 甲氧氯普胺 20~30 mg (根据年龄及体重不同) 和维生素 B₆ 100~200 mg 加 5% GS 100 ml 化疗后 4 h 静脉滴注, 连用 5 天。急性淋巴细胞白血病患者第 1、8、15 及 21 天每次化疗前 30 min 应用昂丹司琼; 化疗后应用甲氧氯普胺、维生素 B₆, 剂量及用法同急性髓细胞白血病患者。对照组患者每天化疗前 30 min 和化疗后 4 h 各单用昂丹司琼 8 mg 加 5% GS 100 ml 静脉滴注。**结果:** 两组用药后恶心程度及镇吐效果差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 昂丹司琼与甲氧氯普胺、维生素 B₆ 联合应用防治急性白血病化疗后胃肠道反应, 其效果与反复使用昂丹司琼基本相同。

[关键词] 急性白血病; 胃肠道反应; 药物治疗; 昂丹司琼; 甲氧氯普胺; 维生素 B₆

[中国图书资料分类法分类号] R 733.71

[文献标识码] A

Ondansetron combined with metoclopramide and vitamin B₆ for gastrointestinal reaction induced by chemotherapy of acute leukemia

ZHANG Qiang¹, YU Li²

(1. Department of Internal Medicine, Dangshan People's Hospital, Dangshan Anhui 235300;

2. Department of Clinical Laboratory Science, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the therapeutic efficacy of ondansetron combined with metoclopramide and vitamin B₆ on gastrointestinal reaction induced by chemotherapy of acute leukaemia. **Methods:** The patients with acute myeloid leukemia were intravenously injected 8 mg ondansetron and 100 ml of 5% GS 30 min before chemotherapy, and 20–30 mg metoclopramide, 100–200 mg vitamin B₆ and 100 ml of 5% GS 4 hours after chemotherapy for 5 days. The patients with acute lymphoid leukemia were given ondansetron 30 min before chemotherapy at the same dosage as the patients with acute myeloid leukemia. The patients in control group were given 8 mg ondansetron and 100 ml of 5% GS 30 min before chemotherapy and 4 hours after chemotherapy. **Results:** The degree of nausea and antiemetic effect had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions:** The combined therapy of ondansetron, metoclopramide and vitamin B₆ has similar effect to repeated use of ondansetron on gastrointestinal reaction induced by chemotherapy of acute leukaemia.

[Key words] acute leukemia; gastrointestinal reaction; drug therapy; ondansetron; metoclopramide; vitamin B₆

联合化疗是急性白血病 (acute leukemia, AL) 的主要治疗措施, 但化疗药引起的胃肠道反应常影响化疗的顺利进行。昂丹司琼是一种新型的选择性 5-羟色胺₃ (5-HT₃) 受体拮抗剂, 有强大的镇吐作用^[1], 但其费用较高, 且半衰期短, 故常须反复给药。为减少昂丹司琼用量, 2002 年 6 月至 2008 年 6 月, 我们在化疗前后联用昂丹司琼与甲氧氯普胺、维生素 B₆ 治疗白血病化疗后的胃肠道反应, 镇吐效果明显, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 我院收住的初治 AL 56 例, 按入院

时间随机分为: (1) 观察组 29 例, 男 17 例, 女 12 例; 年龄 15~78 岁。其中急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 22 例, 急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoid leukemia, ALL) 7 例。(2) 对照组 27 例, 男 18 例, 女 9 例; 年龄 14~76 岁。其中 AML 19 例, ALL 8 例。两组年龄、性别、病情和化疗方案等均具有可比性。AML 采用 DA (柔红霉素 + 阿糖胞苷)、HA (高三尖杉酯碱 + 阿糖胞苷)、MA (米托蒽醌 + 阿糖胞苷) 等方案; ALL 采用 VDCP (长春新碱 + 柔红霉素 + 环磷酰胺 + 泼尼松)、VDP (长春新碱 + 柔红霉素 + 泼尼松) 等方案, 化疗药物均按常规方法实施。

1.2 方法

1.2.1 观察组 AML 患者化疗第 1~5 天, 每天化疗前 30 min 应用昂丹司琼 (奥赛康药业有限公司生产) 8 mg 加 5% GS 100 ml 静脉滴注; 甲氧氯普胺 (徐

[收稿日期] 2009-12-01

[作者单位] 1. 安徽省砀山县人民医院 内科, 235300; 2. 蚌埠医学院
临床检验诊断学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 张 强 (1973 -), 男, 主治医师。

州莱恩药业)20~30 mg(根据年龄及体重不同)和维生素B₆(芜湖康奇制药)100~200 mg加5%GS 100 ml化疗后4 h静脉滴注,连用5天。ALL患者第1、8、15及21天每次化疗前30 min应用昂丹司琼;化疗后应用甲氧氯普胺、维生素B₆ 4 h,剂量及用法同AML患者。

1.2.2 对照组 AML患者化疗第1~5天,每天化疗前30 min及化疗后4 h各应用昂丹司琼8 mg加5%GS 100 ml静脉滴注。ALL患者第1、8、15及21天化疗前30 min及化疗后4 h各应用昂丹司琼8 mg加5%GS 100 ml静脉滴注。

1.3 疗效判断标准 按WHO恶心及呕吐分度标准^[1]判定预防恶心及镇吐效果。(1)恶心。无:无恶心,食欲未减;轻度:轻微恶心,进食量未减或稍减;中度:明显恶心,进食量减少一半;重度:严重恶心,进食量减少一半以上至不能进食。预防恶心有效率为无恶心+轻度恶心。(2)呕吐。完全控制:1日内无呕吐;部分控制:1日内呕吐1或2次;轻度控制:1日内呕吐3~5次;无效:1日内呕吐6次以上。镇吐有效率为完全控制+部分控制。

1.4 统计学方法 采用秩和检验。

2 结果

两组出现重度恶心、呕吐者均为AML行DA或MA方案化疗或ALL行VDCP方案的患者,观察组用药后恶心程度及镇吐效果与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)(见表1、2)。

表1 两组化疗期间恶心程度比较(n)

分组	n	恶心程度				总有效率 (%)	u_c	P
		无	轻度	中度	重度			
观察组	29	17	8	2	2	86.21	0.13 > 0.05	
对照组	27	16	8	2	1	88.89		
合计	56	33	16	4	3	87.50		

表2 两组化疗期间镇吐效果比较(n)

分组	n	镇吐效果				总有效率 (%)	u_c	P
		完全控制	部分控制	轻度控制	无效			
观察组	29	18	8	2	1	89.66	0.38 > 0.05	
对照组	27	18	7	1	1	92.59		
合计	56	36	15	3	2	91.07		

3 讨论

一般认为,化疗药物导致呕吐的机制是药物及其代谢产物刺激肠壁嗜铬细胞释放(5-HT),后者作

用于小肠的5-HT₃受体,激活后经迷走神经传至化学感受触发带(CTZ),再激活呕吐中枢引起呕吐;或者经血液刺激位于延髓网状组织和CTZ内的受体,如多巴胺受体、血清素受体,特别是5-HT₃受体而引起呕吐^[2-5]。昂丹司琼是一种强效高选择性外周和中枢神经系统5-HT₃受体拮抗剂,通过阻断对上端小肠腹部向心神经纤维和孤束核或呕吐化学感受区的5-HT₃受体的作用,抑制抗肿瘤药物和放疗引起的恶心和呕吐^[6-8]。研究^[9]证明,昂丹司琼可使70%以上的肿瘤患者在接受化疗后24 h内完全停止呕吐。昂丹司琼的药物消除半衰期约为3 h,一般需每天给药1或2次或更多次,才能维持满意药效。甲氧氯普胺为多巴胺₂受体拮抗剂,同时还具有5-HT₄受体激动效应,对5-HT₃受体有轻度抑制作用。可作用于延髓催吐CTZ和胃肠迷走神经末梢中的多巴胺受体,从而提高CTZ的阈值,具有强大的中枢性镇吐作用^[10]。维生素B₆注射液主要是作为辅酶对蛋白质、碳水化合物及脂类的代谢功能起作用,同时还参与色氨酸转化成烟酸或5-HT₃,有轻微镇吐作用。三药联合应用,作用于镇吐的不同环节,明显增效并持久。

本研究结果显示,将昂丹司琼与甲氧氯普胺、维生素B₆联合应用防治AL化疗后胃肠道反应,其效果与单独反复使用昂丹司琼基本相同,差异无统计学意义($P>0.05$)。但昂丹司琼的不良反应主要有头痛、眩晕、不适、疲乏、便秘等^[11-12],患者因多种原因进食很少或不能进食,大部分患者治疗后无便意,甚至有出现过过敏性休克的报道^[13]。将昂丹司琼与甲氧氯普胺、维生素B₆联合应用防治AL化疗后胃肠道反应,从费用-效果比较更有优越性,我国特别是我省的大多数患者的经济状况差,在整个化疗阶段中镇吐药费用占了一定的比例,而本方案减少了昂丹司琼用量、不良反应以及患者的经济负担,且简单易行,患者易于接受,有利于整个化疗程序的顺利进行,具有高效、经济、方便等优点,有一定的临床应用价值,值得在基层医院推广。

[参考文献]

- [1] 茶剑媛,何连福.昂丹司琼对肺癌化疗所致恶心呕吐疗效观察[J].中国误诊学杂志,2009,9(32):7858-7859.
- [2] 吴干斌,黄壮士,张艳峰.昂丹司琼单用或联用预防食管癌术后化疗所致呕吐的临床观察[J].中国医院药学杂志,2006,26(5):589-590.
- [3] Minami M, Endo T, Hirafuji M, et al. Pharmacological aspects of anticancer drug-induced emesis with emphasis on serotonin release and vagal nerve activity[J]. Pharmacol Ther, 2003, 99(2):149-165.
- [4] 周际昌.实用肿瘤内科学[M].北京:人民卫生出版社,1999:23.

表1 两组患者血清和腹腔液中 IL-12 水平的比较($\bar{x} \pm s$; ng/L)

分组	n	血清 IL-12	腹腔液 IL-12
对照组	16	85.26 ± 12.8	108.36 ± 11.5
EM 组			
I ~ II 期	17	75.67 ± 12.3	76.38 ± 13.5
III ~ IV 期	22	53.64 ± 17.4 ^{**}	62.37 ± 13.7 ^{**}
F	—	23.50	58.61
P	—	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	216.081	170.024

q 检验:与对照组比较 * * $P < 0.01$;与 EM 组 I ~ II 期比较## $P < 0.01$

3 讨论

EM 的发病机制目前尚不清楚,经典的经血逆流导致自身种植的学说为大部分学者所接受。但是,有大部分的妇女发生经血逆流,而 EM 的发生率却相对很少。显然,从经血逆流到 EM 的形成有很多关键性步骤尚待研究。近年来的研究^[1-2]表明,免疫机制在异位内膜的种植、定位及生长增殖过程中均起重要作用,提出 EM 是一种自身免疫性疾病。EM 患者由于免疫监视机制功能下降,不能清除异位内膜,在黏附分子的诱导下内膜碎片定居于腹腔,此时免疫系统调节作用进一步失控,由免疫监视、免疫清除转化为免疫促进,表现为众多激活的免疫细胞分泌一系列炎症介质、细胞因子,促进异位内膜进一步增殖、生长而加重病情。

细胞因子和生长因子是白细胞或其他细胞产生和分泌的蛋白或糖蛋白,这些因子作用于其自身(自分泌)或邻近的细胞(旁分泌),有增殖、抑制增殖、趋化和促分化作用,是免疫系统细胞间信息传递的重要媒介^[3]。IL-12 为自然杀伤细胞(NK 细胞)刺激因子,主要由巨噬细胞产生,其分子是由 p35 和 p40 两个亚基形成的二聚体,可激活 NK 和 T 细胞,并促进其向 TH1 细胞分化,增强抗体依赖细胞介导

的细胞毒作用以及 NK 细胞毒作用。

Gallinelli 等^[4]研究表明,EM 患者和正常妇女的腹腔液中都含有 IL-12,主要是腹腔巨噬细胞产生的。与正常妇女相比,EM 患者腹腔液中的 IL-12 亚单位游离 IL-12 p40 水平是升高的。而游离 p40 亚单位可以抑制 IL-12 介导的 NK 细胞活化,使 NK 细胞表面 IL-12 受体表达下降。Dmowski^[5]发现正常妇女外周血淋巴细胞可以识别子宫内膜细胞以及抗原并发生增殖。但 EM 患者的外周血淋巴细胞对自身子宫内膜细胞的识别能力下降,对自身子宫内膜细胞的细胞毒作用也减弱。这种外周血淋巴细胞的细胞毒作用主要由 NK 细胞介导。NK 细胞对子宫内膜细胞的识别与溶解作用的缺陷可能是 EM 发病机制的关键环节之一。本研究结果显示,EM 组腹腔液及血清 IL-12 含量均明显低于对照组($P < 0.01$),III ~ IV 期患者腹腔液和血清 IL-12 均明显低于 I ~ II 期患者($P < 0.01$),提示 EM 患者体内 IL-12 含量降低,其水平与病变的严重程度有关,说明 IL-12 参与 EM 的发病,检测其含量变化对于该病的诊断和治疗有参考意义。

[参 考 文 献]

- [1] Gazvani R, Templeton A. New considerations for the pathogenesis of endometriosis[J]. Int J Gynecol Obstet, 2008, 76(2): 117 - 126.
- [2] Hever A, Roth RB, Hevezi P, et al. Human endometriosis is associated with plasma cells and overexpression of B lymphocyte stimulator[J]. PNAS, 2007, 104(30): 12451 - 12456.
- [3] Kayisli UA, Mahutte NG, Arici A. Uterine chemokines in reproductive physiology and pathology[J]. Am J Reprod Immunol, 2007, 47(4): 213 - 221.
- [4] Gallinelli A, Chiossi G, Giannella L, et al. Different concentrations of interleukins in the peritoneal fluid of women with endometriosis: relationships with lymphocyte subsets[J]. Gynecol Endocrinol, 2004, 18(3): 144 - 151.
- [5] Dmowski WP. Immunological aspects of endometriosis[J]. Int J Gynaecol Obstet, 1995, 50(Suppl): 3 - 5.

(上接第 590 页)

- [5] 马军,张伯龙. 白血病[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2007: 253 - 255.
- [6] Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting[J]. Drugs, 2000, 59(2): 213 - 243.
- [7] 唐新龙, 巩文怡, 龙云辉, 等. 昂丹司琼对术后镇痛所致恶心呕吐的预防作用[J]. 临床麻醉学杂志, 2009, 25(5): 437 - 438.
- [8] 李建, 许铿, 林凤颜, 等. 预注昂丹司琼复合地塞米松预防腹腔镜术后恶心呕吐的疗效观察[J]. 吉林大学学报:医学版, 2009, 35(5): 948.
- [9] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药物学[M]. 15 版. 北京:人民卫

生出版社, 2003: 454.

- [10] 冯作明, 王玉洁, 侯永志. 烷化剂、抗代谢肿瘤药化疗引起的恶心、呕吐的治疗对策[J]. 中国药事, 2009, 23(6): 594 - 598.
- [11] 潘百强, 万锦, 杨子莹. 昂丹司琼、地塞米松预防甲状腺切除术后恶心呕吐的效果观察[J]. 广西医学, 2009, 31(11): 1637 - 1638.
- [12] 陈芳, 汤明, 阮培刚, 等. 格拉司琼和昂丹司琼预防含顺铂方案止吐疗效的观察[J]. 遵义医学院学报, 2009, 32(3): 255 - 256.
- [13] 高杰, 谢诚, 缪丽燕. 昂丹司琼引起过敏性休克[J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(4): 282 - 283.