

格拉司琼与甲氧氯普安并小剂量地塞米松治疗 顺铂为主的化疗所致的迟缓呕吐

张洪涛, 麻宏亮, 李 强

[摘要] 目的: 比较格拉司琼与甲氧氯普安并小剂量地塞米松治疗顺铂为主的化疗所致的迟缓呕吐的效果。方法: 79例均给予顺铂($90 \sim 100 \text{ mg/m}^2$)为主的联合化疗, 用顺铂前 30 min 均给予格拉司琼 3 mg 静脉注射。随机分为 2 组, 应用顺铂后 12 h, A 组给予格拉司琼 3 mg, 每天 1 次, 至应用顺铂后 72 h。B 组同时给予口服甲氧氯普安 20 mg, 每天 3 次, 及口服地塞米松 1.5 mg, 每天 3 次, 至应用顺铂后 72 h。在应用顺铂后 6 天内每天记录患者恶心及呕吐情况及其他相关反应。结果: 79 例患者均完成 1 次高剂量顺铂为主的化疗。对急性恶心呕吐的作用(应用顺铂后 24 h 内): 2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对迟缓恶心呕吐的作用(应用顺铂第 2 ~ 6 天): 2 组差异均有统计学意义。结论: 联合甲氧氯普安及小剂量地塞米松控制顺铂引起的迟缓呕吐, 疗效优于单用格拉司琼。

[关键词] 呕吐; 顺铂; 地塞米松; 格拉司琼; 甲氧氯普安

[中国图书资料分类法分类号] R 442.1 **[文献标识码]** A

恶心和呕吐为抗肿瘤药物最常见的毒性反应, 大约 70% ~ 80% 的化疗病人出现恶心和呕吐^[1], 严重的恶心和呕吐甚至可成为病人拒绝进一步化疗的原因, 化疗所致呕吐一般分为 3 种, 急性呕吐、迟缓呕吐和先期呕吐。急性呕吐是指应用化疗后 24 h 内所发生的呕吐; 迟缓呕吐是指在化疗应用后 2 ~ 7 天所发生的呕吐^[2]; 另一种呕吐性质有似于条件反射, 是指患者前次化疗引起明显急性呕吐之后, 在尔后的化疗之前所发生的呕吐, 称先期呕吐^[3]。虽然 20 世纪 80 年代中期以后出现了一系列有效的抗呕吐药物及方案, 但仍存在许多问题有待解决。随着倾向于使用更强的联合化疗方案, 迟缓呕吐的发生率和严重性可能进一步增加。不断地开发新的止吐药物, 合理地设计治疗方案是今后研究的重要方向。2006 年 8 月至 2010 年 6 月, 我们对 79 例经组织学或细胞学检查确诊的以肺癌为主的实体瘤患者, 用大剂量顺铂为主的联合化疗, 随机单盲比较格拉司琼联合甲氧氯普安并地塞米松控制迟缓呕吐的疗效, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 79 例中, 男 51 例, 女 28 例; 年龄 22 ~ 72 岁。随机分为 A、B 2 组。A 组 37 例, 男 23 例, 女 14 例; 年龄 31 ~ 71 岁。非小细胞肺癌(NSCLC) 33 例, 小细胞肺癌(SCLC) 2 例, 乳腺癌及其他 2 例。Ⅲ期 11 例, Ⅳ期 26 例。B 组 42 例, 男

28 例, 女 14 例; 年龄 22 ~ 72 岁。NSCLC 37 例, SCLC 3 例, 乳腺癌及其他 2 例。Ⅲ期 19 例, Ⅳ期 23 例。2 组具有可比性。所有病例肝、肾功能, 全血细胞计数及心电图均正常。

1.2 化疗方案 顺铂 $90 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ 合并应用异环磷酰胺 3 g/m^2 35 例, 合用司莫司汀(至少每 6 周 1 次)、长春瑞滨、足叶乙甙、长春地辛、丝裂霉素、表阿霉素、紫杉醇、吉西他滨等药物, 一般 3 ~ 4 周 1 次。

1.3 止吐方案 用顺铂前 30 min 给予格拉司琼 3 mg 静脉注射。顺铂后 12 h 格拉司琼 3 mg 静脉注射, 第 1 ~ 3 天, B 组联合口服甲氧氯普安 10 mg 每 8 h 1 次并地塞米松 1.5 mg, 每 8 h 1 次, 第 1 ~ 3 天。6 天内, 每天记录恶心、呕吐、便秘、腹泻等消化道反应, 并记录头晕、头痛、乏力等症状, 每周化疗后复查肝、肾功能。

1.4 疗效判断^[4] 恶心分为: 0 级, 无恶心; I 级, 轻度恶心, 不影响进食及日常生活; II 级, 中度恶心, 影响进食及日常生活; III ~ IV 级, 重度恶心, 需卧床、输液。呕吐分为: 0 级, 无呕吐; I 级每天呕吐 1 ~ 2 次; II 级每天呕吐 3 ~ 5 次; III ~ IV 级每天呕吐 > 3 ~ 5 次。

1.5 统计学方法 采用秩和检验和 χ^2 检验。

2 结果

79 例均完成 1 次高剂量顺铂为主的化疗, 并完成格拉司琼或甲氧氯普安加地塞米松的治疗。对迟缓恶心的作用, 2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1)。对迟缓呕吐控制作用, A 组 0 级 11

[收稿日期] 2010-07-06

[作者单位] 安徽省阜阳市第二人民医院 肿瘤内科, 236000

[作者简介] 张洪涛(1972 -), 男, 主治医师。

例, I 级 15 例, II 级 9 例, III ~ IV 级 2 例; B 组 0 级 22 例, I 级 15 例, II 级 4 例, III ~ IV 级 1 例, B 组止吐效果优于 A 组 ($u_c = 2.32, P < 0.05$)。2 组均未发现明显毒副作用。

表 1 2 组延缓恶心比较

分组	n	0 级	I 级	II 级	III ~ IV 级	u_c	P
A 组	37	6	13	13	5		
B 组	42	4	27	6	4	1.28	>0.05
合计	79	10	40	19	9		

3 讨论

延缓恶心及呕吐为顺铂治疗后明显影响患者生活质量的毒副反应,目前尚无较好的控制方案^[5-8]。1989 年 Kris 等^[9]的一项随机研究中证实了联合应用甲氧氯普胺(0.5 mg/kg, 每天 4 次共 4 天和地塞米松 8 mg, 每天 2 次, 服 2 天, 然后 4 mg 每天 2 次服 2 天。在控制高剂量顺铂后的迟发呕吐方面优于安慰剂组或地塞米松组。迟发呕吐的完全控制率为 52%, 与本组结果相似, 以后亦有很多类似的报道。应用 5-HT₃ 受体拮抗剂控制延缓呕吐在多数的文献中并无满意的结果, 但目前尚存在争议。因此我们设计此方案, 比较在控制延缓呕吐方面, 格拉司琼与联合甲氧氯普胺并地塞米松的差异。

本组延缓呕吐完全缓解率达 52.4%, 与国外^[9-10]同类研究相似。但国外地塞米松用量较大(10~16 mg/d)。对于以化疗为主的晚期实体瘤患者, 地塞米松剂量过高, 可能引起相关副作用的出现。另外, 大剂量地塞米松抑制免疫功能, 促进肿瘤进展, 亦为重要不利因素。

本研究显示联合小剂量地塞米松合并甲氧氯普胺同样对控制延缓呕吐有效, 同时避免了大剂量地塞米松带来的种种副作用。5-HT₃ 受体拮抗剂可在外周和中枢阻断化、放疗引起的 5-HT₃ 释放, 从而达到止吐作用。但因其控制延缓呕吐的疗效不佳, 故认为延缓呕吐的机制不同于急性呕吐, 可能有其它的递质及受体参与了延缓呕吐的发生。有文献^[11]报道, 化、放疗可引起外周神经损害, 特别是腹腔迷走神经及内脏神经损害, 破坏了正常的胃肠动力, 可能是延缓呕吐的原因之一。虽然糖皮质激素具有多种生理作用, 但其参与止吐的机制不清。可能通过抗炎及抗毒素的作用, 减轻了外周神经的损害, 保持了正常的胃肠动力, 从而使延缓呕吐减轻^[12-13]。甲氧氯普胺的止吐机制较为明确, 主要是通过阻滞多

巴胺受体而使延脑呕吐中枢受抑。同时甲氧氯普胺亦可加强胃肠运动^[13]。大剂量的甲氧氯普胺尚可在外周抑制 5-HT₃ 受体, 因此对急性呕吐的控制亦有一定的作用^[15]。

本研究是随机比较格拉司琼联合甲氧氯普胺及小剂量地塞米松控制延缓呕吐, 结果显示联合甲氧氯普胺加小剂量地塞米松的疗效优于单服格拉司琼, 且价格较低, 易于推广。但该方案的疗效远未达到令人满意的程度, 仍有相当多的患者承受着化疗引起的恶心和呕吐。

[参 考 文 献]

- [1] Jenns K. Importance of nausea[J]. *Cancer Nurs*, 1994, 17:488.
- [2] Rodolfo P, Giorgio C, Caterina C, et al. Double-blind, multicenter, randomized trial to compare the effect of two doses of ACTH versus placebo in controlling delayed emesis after high dose cisplatin[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 16:2467-2473.
- [3] Morrow GR, Dobkin PL. Anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy treatment: prevalence, etiology, and behavioral interventions [J]. *Clin Psychol Rev*, 1988, 8:517.
- [4] 赵惠, 任芳. 格拉司琼加甲氧氯普胺及地塞米松防治含顺铂化疗所致恶心呕吐的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2009, 4(11):124-125.
- [5] 李原, 薛凤英. 格拉司琼加甲氧氯普胺及地塞米松预防含顺铂化疗所致恶心呕吐临床观察[J]. *河北北方医学院学报*, 2006, 23(2):61-62.
- [6] 程园园, 谢方民. 格拉司琼强化方案预防化疗所致延迟期呕吐的疗效观察[J]. *泰山医学院学报*, 2007, 28(3):221-222.
- [7] 张明, 刘合代. 格拉司琼联合甲氧氯普胺防治 NP 方案化疗所致恶心呕吐的临床观察[J]. *徐州医学院学报*, 2006, 26(3):265-266.
- [8] 方维佳, 黄穗, 张晓琛, 等. 格拉司琼加甲泼尼龙预防含顺铂化疗所致恶心呕吐的临床研究[J]. *实用肿瘤杂志*, 2003, 18(4):320-322.
- [9] Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, et al. Controlling delayed vomiting: double-blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin[J]. *J Clin Oncol*, 1989, 7:108.
- [10] Esseboom EU, Rojer RA, Borm JJ, et al. Prophylaxis of delayed nausea and vomiting after cancer chemotherapy[J]. *Neth J Med*, 1995, 47(1):12-17.
- [11] Jorgensen M, Victor MA. Antiemetic efficacy of ondansetron and metoclopramide, both combined with corticosteroid, in malignant lymphoma patients receiving non-cisplatin chemotherapy [J]. *Acta Oncol*, 1996, 35(2):159-163.
- [12] Hisano C, Nakano S, Okuma K, et al. Comparative trial of granisetron alone and granisetron plus methylprednisolone for prevention of nausea and vomiting during cancer chemotherapy [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1996, 23(9):1175-1181.
- [13] Depierre A. Efficacy of ondansetron in acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting[J]. *Bull Cancer*, 1996, 83(2):147-153.