

- SOX9, β -catenin and PPAR γ activation in colorectal cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833(8):1853-1865.
- [24] USTIYAN V, ZHANG Y, PERL AK, et al. β -catenin and Kras/Foxm1 signaling pathway are critical to restrict Sox9 in basal cells during pulmonary branching morphogenesis[J]. Dev Dyn, 2016, 245(5):590-604.
- [25] SELLAK H, WU S, LINCOLN TM. KLF4 and SOX9 transcription factors antagonize β -catenin and inhibit TCF-activity in cancer cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1823(10):1666-1675.

(收稿日期:2018-06-15,修回日期:2018-08-11)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.02.043

◇ 药物与临床 ◇

阿瑞匹坦联合昂丹司琼治疗乳腺癌化疗引起的 恶心呕吐 31 例疗效观察

蔡智慧¹, 李卉¹, 田肖芳¹, 王金明², 安晓娟¹作者单位:¹内蒙古自治区人民医院肿瘤内科, 内蒙古自治区 呼和浩特 010017;²内蒙古兴安盟人民医院疼痛科, 内蒙古自治区 乌兰浩特 137400

通信作者:李卉,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为乳腺癌、肺癌等实体瘤化疗靶向治疗, E-mail:lihui2329@163.com

基金项目:内蒙古医科大学科技百万工程联合项目[YKD2018KJBW(LH)060]

摘要:目的 观察阿瑞匹坦联合昂丹司琼治疗化疗药物引起的恶心呕吐的疗效。**方法** 收集内蒙古自治区人民医院2017年2月至2018年5月行化疗的乳腺癌病人62例,采用随机数字表法分为观察组(阿瑞匹坦+昂丹司琼)及对照组(昂丹司琼组),每组各31例,比较两组药物对预防化疗所致恶心、呕吐的临床疗效。**结果** 观察组治疗恶心呕吐有效率为87.1%,优于对照组的58.1%($P < 0.05$);两组发生的疲乏、便秘、头痛不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 阿瑞匹坦联合昂丹司琼注射液能够有效预防高致吐化疗药物引起的恶心呕吐,提高病人生活质量。

关键词: 乳腺肿瘤; 抗肿瘤联合化疗方案; 阿瑞匹坦; 昂丹司琼; 恶心; 呕吐

Clinical observation of aprepitant combined with ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by chemotherapy of breast cancer

CAI Zhihui¹, LI Hui¹, TIAO Xiaofang¹, WANG Jinming², AN Xiaojuan¹Author Affiliations:¹Department of Oncology, Inner Mongolia People's Hospital, Huhehot, Inner MongoliaAutonomous Region 010017, China; ²Department of Pain, Hinggan League People's Hospital, Ulanhot, Inner Mongolia Autonomous Region 137400, China

Abstract: Objective To observe the curative effect of aprepitant combined with ondansetron in the prevention of nausea and vomiting caused by chemotherapy drugs. **Methods** Take the 62 breast tumors patients, who need chemotherapy, in Inner Mongolia People's Hospital from February 2017 to May 2018 were randomly divided into observation group (aprepitant combined with ondansetron) and control group (ondansetron) the 31 cases in each group, compared two groups of drugs for prevention of clinical curative effect of chemotherapy induced nausea and vomiting. **Results** Among 62 patients who achieved the assessment of clinical response, the complete response rates of nausea and vomiting by aprepitant combined with ondansetron vs. ondansetron were 87.1% vs. 58.1%; the observation group is better than control group ($P < 0.05$); The most common ADR in both regimens were fatigue, constipation, headache. There was no statistical significance in the incidence of ADR ($P > 0.05$). **Conclusion** The aprepitant combined with ondansetron regimen is effective for nausea and vomiting induced by chemotherapy, with tolerable toxicity profile, improve the quality of life of patients.

Key words: Breast neoplasms; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Aprepitant; Ondansetron; Nausea; Vomiting

化疗所致恶心、呕吐 (Chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) 是癌症病人接受化疗时

出现的一种常见的严重副作用^[1-2]。CINV 不仅影响病人的生活质量(QOL), 也决定了化疗顺利完成的

可能性,从而对疾病的治疗及转归造成影响。因此,克服CINV是极其重要的,止吐药物5-羟色胺3(5-HT₃)受体拮抗剂是控制CINV症状方法之一,昂丹司琼是其中一种高选择性5-HT₃受体拮抗剂,它可以阻断胃肠道5-HT₃受体,拮抗中枢化学感受区的5-HT₃受体,使迷走神经传入纤维保持不受刺激,同时使通路终端的呕吐中枢保持非激活状态,从而抑制恶心呕吐的发生,但在临床治疗中,单一的止吐用药在使用强致吐化疗药物的使用中,止吐效果不太理想,联合神经激肽-1(NK-1)受体拮抗剂阿瑞匹坦,会有更好的止吐疗效,本研究观察两药联合,预防乳腺恶性肿瘤病人化疗所致的恶心呕吐的临床应用,进行总结。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取内蒙古自治区人民医院2017年2月至2018年5月行化疗的乳腺癌病人62例,化疗方案均为AC方案。采用随机数字表法将病人分为观察组和对照组各31例。入组标准:(1)入组病人均经病理学检查确诊为乳腺癌;(2)ECOG评分0~2分,无化疗禁忌证,均排除非化疗所致的恶心呕吐;(3)年龄28~55岁女性病人,预计生存期>6个月;(4)化疗前血常规、肝肾功能、电解质、凝血功能、心电图、心彩超等检查无异常;(5)签署化疗知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 治疗方法 化疗方案选用:环磷酰胺+表柔比星化疗前15 min开始给予辅助止吐药物。观察组:第1~3天,昂丹司琼(齐鲁制药有限公司,生产批号9D0091006)8 mg,静脉注射,每天2次,阿瑞匹坦(杭州默沙东制药有限公司,生产批号S017586)口服,第1天125 mg,第2~3天80 mg,对照组:第1~3天,昂丹司琼(齐鲁制药有限公司,生产批号9D0091006)8 mg,静脉注射,每天2次。

1.3 疗效评价 止吐疗效分为完全缓解(CR):无呕吐;部分缓解(PR):轻微呕吐每天1~2次;轻度缓解(MR):呕吐每天3~5次;无效(F):呕吐每天>6次。记录化疗开始第1~5天病人呕吐的次数、是否使用挽救治疗等。有效控制率以CR+PR计算。

不良反应按照常见不良事件反应评价标准(CTCAE第4版)分为1~5级。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行分析。观测资料主要为计数资料,常规资料组间比较采用 χ^2 检验,等级资料则行秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组恶心控制效果比较 观察组恶心有效率为87.1%,优于对照组的58.1%,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.127, P = 0.002$),见表1。

表1 化疗的乳腺癌病人62例观察组和对照组恶心呕吐控制情况比较

组别	例数	止吐疗效/例				有效控制率/% (CR+PR)
		CR	PR	MR	F	
对照组	31	13	5	7	6	58.1
观察组	31	25	2	3	1	87.1

注:CR为完全缓解,PR为部分缓解,MR为轻度缓解,F为无效

2.2 两组不良反应比较 两组不良反应(疲乏,便秘,头痛)比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

3 讨论

乳腺癌已经严重危害女性身心健康,美国癌症协会(ACS)估计在美国将会有246 660例被诊断为乳腺癌,在2016年40 450名妇女死于该疾病^[3]。化疗是乳腺癌重要治疗手段之一,化疗过程中出现的恶心、呕吐是常见的不良反应,长期频繁的发生干扰病人正常进食,进而影响营养成分的摄取、电解质的紊乱和营养不良等现象。同时,严重的恶心、呕吐反也会影响病人进一步化疗治疗的开展,但化疗引起的不良反应是否可以得到合理个体化的处置,对于提高病人治疗的信心和依从性显得尤为重要。研究表明,大约70%的接受化疗的病人即使服用止吐剂及止吐药物后也会发生急性和延迟呕吐^[4-5],3个国际指南^[6-8]推荐了5-HT₃受体拮抗剂、地塞米松和Neurokinin-1受体(NK-1)受体拮抗剂的联合使用,以防止接受致高吐性化疗的病人发生CINV。然而,恶心仍然是许多病人的主要问题^[9]。本研究中观察组和对照组均使用环磷酰胺联合蒽

表2 两种止吐方案组不良反应比较/例(%)

组别	例数	疲乏				便秘				头痛			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
对照组	31	13(41.9)	1(3.2)	1(3.2)	0(0.0)	16(51.6)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	9(29.0)	2(6.4)	0(0.0)	0(0.0)
观察组	31	12(38.7)	3(9.7)	1(3.2)	0(0.0)	15(48.4)	3(9.7)	1(3.2)	0(0.0)	8(25.8)	1(22.6)	0(0.0)	0(0.0)
Uc值		0.065				0.265				0.295			
P值		0.799				0.607				0.587			

环类药物化疗,其中的环磷酰胺和表柔比星,在2006年版的指南中重新界定了肿瘤化疗药物的止吐级别,在静脉给药中,顺铂、氮芥和环磷酰胺等因呕吐频次>90%而被定义为高度致吐化疗药物。奥沙利铂、阿糖胞苷、卡铂、异环磷酰胺和蒽环类药物呕吐频次为30%~90%,为中度致吐化疗药物^[10],所以高度致吐化疗药物与中度致吐化疗药物两药的联合必然增加病人恶心、呕吐发生率,其中高致吐性化疗方案于普通化疗方案相比更易出现延迟性恶心、呕吐等反应,降低病人的生活质量,降低病人化疗依从性,对治疗效果也会产生一定的影响。

目前常用的止吐药物包括5-HT₃受体拮抗剂、NK-1受体拮抗剂和糖皮质激素类等。昂丹司琼是一种高效、高度选择性的5-HT₃受体拮抗剂,国外临床试验发现,应用昂丹司琼8 mg静推,病人可以很好地耐受,能明显减轻化疗后的呕吐程度,从而达到临床止吐的效果^[11]。P物质属于速激肽家族,速激肽受体共有3种亚型,即NK-1、NK-2、NK-3受体。P物质兴奋NK-1受体引起呕吐,且P物质介导的呕吐多为迟发性呕吐。NK-1受体拮抗药与NK-1受体结合,阻滞P物质的作用^[12],阿瑞匹坦作为第1个NK-1受体拮抗药,于2003年研发上市,标志着新一代止吐药进入临床应用。Chapell R和Paul B等^[13-14]分别研究发现,在应用高致吐性化疗方案中,5-HT₃受体拮抗药联合应用阿瑞匹坦可以改善CINV。本研究中选择人群均为年轻女性乳腺癌病人,均应用的AC化疗方案药物为高致吐性化疗药物,结果显示不加阿瑞匹坦组恶心有效率为58.1%,加用阿瑞匹坦组恶心有效率为87.1%,差异有统计学意义,可见阿瑞匹坦联合按时昂丹司琼可以加强止吐效果,从而增加病人进食,保证化疗期间营养的补充,改善一般状况。从两组不良反应发生率来看,疲乏、便秘、头痛等副反应的发生 $P>0.05$,差异无统计学意义,两者不良反应发生率均较低主要是I、II级,症状较轻微,病人可耐受,恶心、呕吐是常见的化疗药物毒副反应之一,本研究中观察组与单用昂丹司琼组相比,阿瑞匹坦联合昂丹司琼的止吐治疗方案改善了恶心呕吐的有效控制率,且不良反应轻、安全性可靠、服用方便,尤其适合于接受高致吐性化疗方案病人。因本研究病例为单纯乳腺癌病人,病种相对单一,病例数相对少,还有待进一步在不同癌种、不同性别间积累更多临床资料

进行分析判断指导临床用药,顺利完成化疗,针对性采取预防措施有助于降低恶心、呕吐的发生率,改善病人治疗的依从性,更好地提高病人生存质量。

参考文献

- [1] NAVARI RM. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on newer agents and new uses for older agents [J]. *Drugs*, 2013, 73: 249-262.
- [2] SLATKIN NE. Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: beyond prevention of acute emesis [J]. *J Support Oncol*, 2007, 5: 1-9.
- [3] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. *A Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(1): 7-30.
- [4] MOVAFAGHI Z. Therapeutic touch and its role in nursing [J]. *N J Mashad Faculty Nurs Midwifery*, 2005, 17: 66-69.
- [5] ZOLFAGHARI M. Compariance of progressive muscle relaxation and therapeutic touch on anxiety, vital science and dysrhythmia under heart cathethrism [J]. *Tehran Medical Scientific University*, 1999, 179: 43.
- [6] CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY. Version 1: anti-emesis. Fort Washington, pa: national comprehensive cancer network, 2015. Accessed Jan 10, 2018.
- [7] MASCC/ESMO ANTIEMETIC GUIDELINES. Hillerod, Denmark: multinational association of supportive care in cancer 2013. Accessed Jan 15, 2018.
- [8] NAVARI RM. Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 722: 180-186.
- [9] WANG WX, LOU G, ZHANG Y. Olanzapine with ondansetron and dexamethasone for the prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced nausea and vomiting in lung cancer [J]. *Medicine*, 2018, 97(37): e12331. DOI: 10.1097/MD.00000000000012331.
- [10] 黄红兵, 林桐榆. 肿瘤治疗止吐药物临床应用研究进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 14(21): 1675-1678.
- [11] MACHU TK. Therapeutics of 5-HT₃ receptor antagonists: current use sand future directions [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130(3): 338-347.
- [12] HARGREAVES R, FERREIRA JC, HUGHES D, et al. Development of aprepitant, the first neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011(1222): 40-48.
- [13] CHAPELL R, AAPRO MS. Efficacy of aprepitant among patients aged 65 and over receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy: a meta-analysis of unpublished data from previously published studies [J]. *J Geriatr Oncol*, 2013, 4(1): 78-83.
- [14] PAUL B, TROVATO JA, THOMPSON J, et al. Efficacy of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell support [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2010, 16(1): 45.

(收稿日期: 2018-12-09, 修回日期: 2019-02-15)