

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.08.035

静脉注射托烷司琼治疗乳腺癌化疗所致恶心呕吐用药时机分析*

陈雁, 彭敏婕, 刘宁

(重庆市巴南区人民医院药剂科, 重庆 401320)

摘要:目的 探讨不同时间静脉注射托烷司琼治疗乳腺癌化疗(简称化疗)所致恶心呕吐的临床疗效。方法 选取医院2016年8月至2018年10月收治的乳腺癌患者96例,按乱数表法分为研究组和对照组,各48例。两组患者化疗药物为顺铂(60 mg/m^2) + 多柔比星(50 mg/m^2) + 氟尿嘧啶(500 mg/m^2),研究组和对照组患者分别于化疗开始前和化疗结束后静脉注射枸橼酸托烷司琼注射液。结果 研究组总有效率显著高于对照组,24 h内恶心、呕吐次数显著少于对照组,补液时长显著短于对照组,生活质量评分显著高于对照组($P < 0.05$);研究组与对照组患者不良反应发生率相当(8.33%比14.58%, $\chi^2 = 0.924$, $P = 0.336 > 0.05$)。结论 乳腺癌患者化疗前预防性静脉注射托烷司琼能有效控制化疗所致恶心呕吐症状,提高患者生活质量。

关键词:托烷司琼;用药时机;乳腺癌;恶心;呕吐;化疗不良反应

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)08-0112-03

Administration Timing of Intravenous Injection of Tropisetron Citrate for Nausea and Vomiting Induced by Chemotherapy for Breast Cancer

CHEN Yan, PENG Minjie, LIU Ning

(Department of Pharmacy, Banan District People's Hospital, Chongqing, China 401320)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of administration time of tropisetron citrate for nausea and vomiting induced by chemotherapy for breast cancer. **Methods** A total of 96 breast cancer patients admitted to the hospital from August 2016 to October 2018 were selected and divided into the study group and control group according to the random number table method, 48 cases in each group. Chemotherapeutic drugs were cisplatin(60 mg/m^2) + doxorubicin(50 mg/m^2) + fluorouracil(500 mg/m^2), and tropisetron citrate injection was used to stop vomiting. The patients in the study group were given before the beginning of chemotherapy, while the drugs were given in the control group after the end of chemotherapy. **Results** The total effective rate of the study group was significantly higher than that of the control group. The number of nausea and vomiting was significantly less than that of the control group within 24 h. The duration of rehydration was significantly shorter than that of the control group. The incidence of adverse reactions was similar in the two groups(8.33% vs. 14.58%, $\chi^2 = 0.924$, $P = 0.336 > 0.05$). **Conclusion** Prophylactic intravenous injection of tropisetron citrate before chemotherapy can effectively inhibit the symptoms of nausea and vomiting in breast cancer patients after chemotherapy and can improve the quality of life of patients.

Key words: tropisetron citrate; administration timing; breast cancer; nausea; vomiting; adverse reactions of chemotherapy

乳腺癌为女性多发恶性肿瘤,临床多采用化学治疗(化疗)预防其转移及复发,以提高患者的生存质量^[1-2]。化疗药物导致的恶心呕吐是乳腺癌患者不愿意接受化疗的重要原因,会延误最佳治疗时机^[3-5]。乳腺癌化疗药物主要是通过影响中枢神经系统及胃肠道5-HT₃受体产生恶心呕吐,从而加重胃肠炎,而进一步加重恶心呕吐的程度,同时化疗药物损伤胃肠黏膜,并导致胃动力不足^[2]。托烷司琼为新型中枢神经系统及外周神经元的5-HT₃受体的高效、高选择性竞争拮抗剂,通过抑制5-HT受体而防治恶心呕吐^[4],但对托烷司琼静脉注射时机的选择存在争议。本研究中观察了不同时间静脉注射托烷司琼治疗乳腺癌化疗所致恶心呕吐的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经病理学检查确诊,且行乳腺癌改良根治

手术治疗,术后进行常规化疗;年龄20~50岁;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为0~2分;预计生存期超过3个月;化疗前1周末出现恶心呕吐,同时未服用止吐药物。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:严重胃肠道疾病及神经系统疾病;严重心脑血管疾病;对本研究拟用药物过敏;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取医院2016年8月至2018年10月收治的乳腺癌患者96例,按乱数表法分为研究组和对照组,各48例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予相同化疗方案,即顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20040813,规格为

*基金项目:重庆市临床重点专科建设项目[渝卫[2012]143号]。

第一作者:陈雁,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学(重症方向),(电子信箱)crystal09108@sina.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=48$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	化疗时间 ($\bar{X} \pm s$, 月)	肿瘤类型[例(%)]			
					浸润性导管癌	髓样癌	浸润性小叶癌	单纯癌
对照组	39.86 ± 6.75	23.54 ± 1.96	3.56 ± 0.67	8.52 ± 0.72	20(41.67)	12(25.00)	9(18.75)	7(14.58)
研究组	39.08 ± 6.16	23.43 ± 1.87	3.51 ± 0.71	8.46 ± 0.81	19(39.58)	14(29.17)	9(18.75)	6(12.50)
t/χ^2 值	-0.591	-0.281	-0.355	-0.384			0.256	
P 值	0.556	0.779	0.723	0.702			0.968	

注: BMI 为体质量指数。

每支 6 mL: 30 mg) 60 mg/m² + 注射用盐酸多柔比星(深圳万乐药业有限公司, 国药准字 H44024360, 规格为每支按 C₂₇H₂₉NO₁₁ HCl 计 50 mg) 50 mg/m² + 复方氟尿嘧啶注射液(沈阳药大雷允上药业有限公司, 国药准字 H21023380, 规格为每支 10 mL: 40 mg) 500 mg/m², 静脉滴注, 8 d 后重复相同的治疗方案。研究组患者化疗开始前予枸橼酸托烷司琼注射液(江西东抚制药有限公司, 国药准字 H20100061, 规格为每支 5 mL: 5 mg) 5 mL, 加入 5 mL 0.9% 氯化钠注射液混合, 静脉注射。对照组患者在化疗结束后同法给予枸橼酸托烷司琼注射液静脉注射。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标: 化疗结束后, 评估患者给药起 24 h 内恶心呕吐控制情况, 同时评估其化疗后生活质量及不良反应发生情况。恶心程度, 0 级, 无恶心; I 级, 食欲下降, 进食习惯未变化; II 级, 进食量下降, 体质量未明显下降, 营养状况正常, 静脉补液时间不超过 24 h; III 级, 进食量下降, 水分不足, 静脉或鼻饲时间超过 24 h; IV 级, 危及生命; V 级, 患者死亡^[3]。呕吐程度, 0 级, 24 h 内未出现呕吐; I 级, 24 h 内出现呕吐 1 次; II 级, 24 h 内出现呕吐 2~5 次; III 级, 24 h 内呕吐次数超过 6 次, 鼻饲或静脉补液不低于 24 h; IV 级, 危及生命; V 级, 患者死亡^[3]。临床控制恶心呕吐的效果分为完全有效(CR, 即 0 级)、显著有效(PR, 即 I 级)、轻度有效(MR, 即 II 级)及无效(F, 即 III~IV 级)。总有效 = CR + PR。

生活质量评分: 应用卡氏行为状态评分(KPS)评估患者的生活质量, 总分为 100 分, 每 10 分为 1 个等级, 得分越高则生活质量越高, 若低于 60 分则治疗将无法实施^[6]。

安全性: 统计患者化疗后便秘、嗜睡、头痛、乏力等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 行 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 行 χ^2 检验; 评级行 Ridit 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

表2 两组患者控制恶心的疗效比较[例(%), $n=48$]

组别	CR	PR	MR	F	总有效
对照组	15(31.25)	13(27.08)	12(25.00)	8(16.67)	28(58.33)
研究组	26(54.17)	17(35.42)	4(8.33)	1(2.08)	43(89.58) [#]

注: 与对照组比较, $U=3.203$, $^{\#}P=0.001 < 0.05$ 。

表3 两组患者控制呕吐的疗效比较[例(%), $n=48$]

组别	CR	PR	MR	F	总有效
对照组	18(37.50)	12(25.00)	12(25.00)	6(12.50)	30(62.50)
研究组	25(52.08)	15(31.25)	6(12.50)	2(4.17)	40(83.33) [#]

注: 与对照组比较, $U=2.038$, $^{\#}P=0.042 < 0.05$ 。

表4 两组患者 24 h 内恶心、呕吐次数及补液时长比较
($\bar{X} \pm s$, $n=48$)

组别	恶心次数(次)	呕吐次数(次)	补液时长(h)
对照组	3.12 ± 0.98	4.09 ± 1.38	5.97 ± 2.03
研究组	1.52 ± 0.61	2.13 ± 0.79	3.85 ± 1.76
t 值	9.603	8.540	5.467
P 值	0.000	0.000	0.000

表5 两组患者生活质量评分比较[例(%), $n=48$]

组别	< 60 分	60~69 分	70~79 分	> 80 分
对照组	1(2.08)	21(43.75)	19(39.58)	7(14.58)
研究组	1(2.08)	10(20.83)	21(43.75)	16(33.33) [#]

注: 与对照组比较, $U=2.632$, $^{\#}P=0.009 < 0.05$ 。

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=48$]

组别	便秘	嗜睡	头痛	乏力	合计
对照组	2(4.17)	2(4.17)	1(2.08)	2(4.17)	7(14.58)
研究组	1(2.08)	1(2.08)	2(4.17)	0(0)	4(8.33) [#]

注: 与对照组比较, $\chi^2=0.924$, $^{\#}P=0.336 < 0.05$ 。

3 讨论

恶心作用机制尚未完全明确。呕吐中枢位于延髓外侧网状结构的背侧部, 刺激咽喉、纵隔及胃肠道的化学感受器激发区或高级皮层中枢后, 神经介质传输至呕吐中枢, 介导呼吸中枢、运动兴奋神经中枢及血管运动中枢等形成呕吐^[7]。恶心呕吐反射涉及多种受体, 如 5-HT₃ 受体、阿片受体、胆碱能及多巴胺受体等, 并与患者的年龄、体形、化疗药物等多种因素密切相关^[3,8]。消化道反应为化疗常见不良反应, 超过 70% 的肿瘤患

者在化疗期间出现不同程度的恶心、呕吐现象,不仅影响治疗效果,还可能致使化疗中断^[4,7]。顺铂为常用细胞毒性药物,具有强致吐性,化疗药物通过刺激消化道黏膜上的类嗜铬细胞释放大量的5-HT₃,从而诱发恶心、呕吐等生理反应^[4-5]。处理化疗导致的不良反应对于提高患者治疗信心和治疗依从性具有重要意义^[3]。传统的多巴胺受体阻滞剂选择性低,使用剂量与疗效存在明显的量效关系,但剂量过大又可能出现明显的锥体外系反应,如运动失调等^[9-11]。目前临床使用的止吐剂多通过抑制一种或多种神经递质而发挥止吐作用,5-HT是介导呕吐反射的重要神经介质,其受体多存在于胃肠迷走神经末梢及脑干极后区,抑制其与对应受体集合,从而有效阻断呕吐反射^[7]。

化疗所致恶心呕吐是化疗无菌损伤引起胃肠道黏膜炎症反应的病理过程,化疗药物直接损伤胃黏膜,破坏胃黏膜的防御机制,破坏胃黏膜快速修复的功能。另外,进行化疗的患者处于应激状态,交感神经-肾上腺髓质轴及皮质-垂体前叶肾上腺皮质轴兴奋状态诱发胃炎,若不及时有效治疗,形成恶性循环后,病情难以控制^[5]。5-HT₃受体拮抗剂广泛应用于化疗所致恶心、呕吐的预防及治疗,托烷司琼是临床常用长效止吐药物,半衰期为7.3~30.3 h,成人常用剂量为5 mg^[12-14]。枸橼酸托烷司琼从果实中提取或含糖物质发酵而来,易降解,腐蚀性小^[4]。本研究结果显示,研究组患者控制恶心、呕吐的效果及生活质量均明显优于对照组($P < 0.05$),说明化疗前预防性静脉注射枸橼酸托烷司琼能有效控制乳腺癌患者化疗所致恶心呕吐,改善患者的生活质量。由于托烷司琼结构中的吡咯环与5-HT₃主环结构相同,因此其与5-HT₃亲和力强,托烷司琼不仅能抑制外周神经元突触前5-HT₃受体兴奋,刺激呕吐反射的传入纤维,而且能直接抑制中枢神经元突触前5-HT₃受体,直接阻断迷走神经的刺激,从而发挥双重止吐作用^[14-15]。静脉注射枸橼酸托烷司琼后仍有部分患者产生恶心呕吐,推测与其发病因素有关,单一阻断5-HT₃受体并不能完全抑制恶心呕吐的发生。两组患者不良反应发生率相当,这可能与托烷司琼高度选择性作用于5-HT₃受体有关^[6]。但本研究存在一定不足,如样本量较少,后期需要进一步增加样本量,验证结论的科学性。

证结论的科学性。

综上所述,化疗前预防性静脉注射托烷司琼能有

效抑制乳腺癌患者化疗所致恶心呕吐症状,提高患者的生活质量。

参考文献:

- [1] 左彩莹. 沙利度胺联合盐酸托烷司琼对转移性乳腺癌GP方案化疗所致恶心呕吐的疗效观察[J]. 中国临床研究, 2014, 27(12):1491-1493.
- [2] 张文芳,王昕光,孔秋梅,等. 劳拉西泮联合托烷司琼、地塞米松治疗乳腺癌化疗后恶心呕吐的临床研究[J]. 河北医药, 2015, 37(24):3727-3729.
- [3] 康艳霞,闵婕,张东伟,等. 阿瑞匹坦联合托烷司琼预防高致吐化疗药物引起恶心呕吐的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(12):1946-1948.
- [4] 黄建瑾,张沂平,徐农,等. 枸橼酸托烷司琼与盐酸托烷司琼防治化疗药物所致恶心、呕吐的一项多中心Ⅱ期临床试验[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(5):362-366.
- [5] 王文娜,林秋菊,罗健. 雷贝拉唑联合托烷司琼及地塞米松防治肿瘤患者化疗所致胃肠道反应的疗效研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(22):2688-2691.
- [6] HESKETH PJ, KRIS MG, GRUNBERG SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(1):103-109.
- [7] 阿里木江·司马义,王晓丽,徐桂萍,等. 托烷司琼联合地塞米松对腹腔镜食管裂孔疝修补术患者术后恶心呕吐的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(2):268-270.
- [8] ROJAS C, RAJE M, TSUKAMOTO T, et al. Molecular mechanisms of 5-HT₃ and NK(1) receptor antagonists in prevention of emesis[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 722:26-37.
- [9] BURKHARD PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(Suppl 1): S108-S112.
- [10] SYKES DA, MOORE H, STOTT L, et al. Extrapyramidal side effects of antipsychotics are linked to their association kinetics at dopamine D2 receptors[J]. Nat Commun, 2017, 8(1):763.
- [11] HENAO JP, PEPERZAK KA, LICHVAR AB, et al. Extrapyramidal symptoms following administration of oral perphenazine 4 or 8 mg: an 11-year retrospective analysis[J]. Eur J Anaesthesiol, 2014, 31(4):231-235.
- [12] 杨钦文,陈江洪,李秀荣. 托烷司琼不同时间给药预防老年患者全麻术后恶心呕吐的临床观察[J]. 重庆医学, 2012, 41(24): 2561-2562.
- [13] 唐燕青,马红梅,万永慧,等. 电子止吐仪联合托烷司琼防治顺铂化疗所致呕吐的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(17):2491-2494.
- [14] 徐静岚,孔红武,杜晶晶,等. 耳穴埋豆联合内关穴埋针防治乳腺癌化疗恶心呕吐的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9):4306-4308.
- [15] 宋晓坤. 5-羟色胺3受体拮抗药治疗化疗性呕吐的临床应用概述[J]. 中国药师, 2012, 15(4):562-567.

(收稿日期:2019-06-28;修回日期:2019-11-03)

本栏目

国药控股云南有限公司

协办