

- 1153.
- [5] 马小力, 陈禹檀, 刘贤洁, 等. 青光眼视网膜神经纤维层厚度的可重复性研究[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(3): 197-200.
- [6] McGRAW K, WONG S. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients[J]. Psychological Methods, 1996, 1(1): 30-46.
- [7] GARCIA-MARTIN E, PINILLA I, IDOIE M, et al. Intra and interoperator reproducibility of retinal nerve fibre and macular thickness measurements using Cirrus Fourier-domain OCT[J]. Acta Ophthalmol, 2011, 89(1): 23-29.
- [8] 赵博, 马世江, 陈革, 等. 傅立叶域光学相干断层扫描、A型超声测厚仪和超声生物显微镜测量角膜厚度的相关性分析[J]. 眼科新进展, 2013, 33(7): 661-663.

电子止吐仪联合帕洛司琼、阿瑞匹坦及地塞米松防治肺癌患者大剂量顺铂化疗所致呕吐的临床观察

江冠铭, 谭钦全, 曾溢蕻, 林顺欢, 刘淳, 林钦雄 (广东省东莞市人民医院肿瘤内科, 广东东莞 523000)

摘要: 目的 观察电子止吐仪联合帕洛司琼、阿瑞匹坦及地塞米松防治肺癌患者大剂量顺铂化疗所致呕吐的疗效与安全性。方法 222例接受大剂量顺铂化疗的肺癌患者随机分为试验组和对照组, 对照组患者使用托烷司琼、阿瑞匹坦及地塞米松防治呕吐, 而试验组加用电子止吐仪。比较两组化疗后120 h内恶心、呕吐、呃逆及不良反应情况。结果 试验组延迟性呕吐和总呕吐发生率均低于对照组($P<0.01$), 两组不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 电子止吐仪联合帕洛司琼、阿瑞匹坦及地塞米松可有效预防肺癌患者大剂量顺铂化疗所致呕吐。

关键词: 肺癌; 顺铂; 电子止吐仪; 帕洛司琼; 阿瑞匹坦

中图分类号: R 730.53

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2019)04-0439-04

Antiemetic efficacy of electronic antiemetic instrument with palonosetron, aprepitant and dexamethasone in patients with lung cancer undergoing high-dose cisplatin chemotherapy

JIANG Guan-ming, TAN Qin-quan, ZENG Yi-gong, LIN Shun-huan, LIU Chun, LIN Qin-xiong (Department of Oncology Medicine, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, China)

Abstract: Objective To observe the antiemetic efficacy and safety of electronic antiemetic instrument with palonosetron, aprepitant and dexamethasone in patients with lung cancer undergoing high-dose cisplatin chemotherapy. Methods A total of 222 patients with lung cancer received the antiemetic measures of palonosetron, aprepitant and dexamethasone (control group) or additional electronic antiemetic instrument (experimental group) during high-dose cisplatin chemotherapy. Nausea, vomiting, hiccup, and adverse reactions were compared between two groups. Results Incidence of delayed and overall vomiting was lower in experimental group than in control group ($P<0.01$). But adverse reactions were comparable between two groups ($P>0.05$). Conclusion Combined electronic antiemetic instrument, palonosetron, aprepitant, and dexamethasone can prevent high-dose cisplatin chemotherapy-induced vomiting in patients with lung cancer.

Key words: lung cancer; cisplatin; electronic antiemetic instrument; palonosetron; aprepitant

尽管靶向治疗和免疫治疗已经有很大的进展, 但化疗仍然是当前晚期肿瘤的主要手段之一^[1]。化疗引起的恶心呕吐(CINV)是肿瘤临床治疗中最常见的不良反应之一, 严重影响患者的生活质量, 甚至

导致治疗延迟或中断、脱水和代谢失衡, 影响治疗效果, 给患者及家属带来沉重的心理负担^[2]。NCCN及MASCC等肿瘤治疗相关呕吐治疗指南根据化疗药物的致吐风险分为高催吐(HEC)、中催吐、低催吐和极低催吐风险4个级别^[3-4]。顺铂是肺癌化疗中最常用的药物^[5], 具有高催吐性, 目前国内外指南一致推荐NK-1受体拮抗剂、第一代5-HT3受体拮抗剂联

收稿日期: 2019-03-07; 修订日期: 2019-05-29

作者简介: 江冠铭(1980-), 男, 副主任医师

合地塞米松的三联方案作为高催吐化疗(HEC)患者的标准止吐疗法，但仍有约30%患者治疗效果不理想，特别是延迟性呕吐、恶心和呃逆^[6-7]。阿瑞匹坦、第二代5-HT3受体拮抗剂帕洛诺司琼及地塞米松三联方案在预防HEC中有更好的呕吐控制率，但延迟性呕吐、恶心和呃逆的发生率仍较高^[8-11]。国内研究报道电子止吐仪是一种新型体外经皮神经电刺激性治疗仪，联合传统的止呕药物能降低恶心和呃逆的发生^[12]。本研究观察电子止吐仪联合帕洛诺司琼、阿瑞匹坦及地塞米松在接受大剂量顺铂化疗肺癌患者中的疗效和安全性。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选择我科2015年1月1日–2018年12月31日收治的接受大剂量顺铂化疗肺癌患者。纳入标准：(1)签署知情同意书。(2)体力状况ECOG评分≤1分，预计生存期在6个月以上；(3)血常规、肝肾功能各临床参数及心电图检查基本正常。排除的主要标准如下：(1)化疗前24 h内发生呕吐；(2)颅内转移灶合并颅内高压未得到控制；(3)其他可能引起与化疗不相关的恶心、呕吐的病例(如胃肠道梗阻、大量腹水等)；(4)有禁忌应用地塞米松的疾病和其他大剂量顺铂化疗禁忌证；(5)佩戴部位皮肤破损。共入选肺癌患者222例，随机分为试验组和对照组，每组111例。试验组患者年龄为39~70岁，中位年龄58岁；对照组患者年龄为36~71岁，中位年龄56岁。两组患者临床特征比较无统计学差异($P>0.05$)，见表1。

1.2 方法

1.2.1 化疗方案 由于驱动基因阳性患者首选靶向治疗，本研究入组少量阳性患者均为接受靶向治疗后出现耐药。腺癌患者使用培美曲塞联合顺铂方案，鳞癌患者使用吉西他滨或紫杉醇联合顺铂方案，小细胞肺癌使用依托泊苷联合顺铂方案，每3周重复。所有患者均接受大剂量顺铂($\geq 75 \text{ mg/m}^2$)化疗。

1.2.2 止呕方案 试验组患者在化疗前1 h，开始佩戴电子止吐仪(昆明法罗适科技有限公司)，仪器背面的两个金属板应紧贴腕部在桡侧腕屈肌和掌长肌之间距离远侧腕横纹大约3 cm处的腕部正中位置(内关穴)，根据个人舒适度行调节档位(共5档)，确保电池电量充足，持续佩戴3 d。第1天口服帕洛诺司琼胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司，批准文号：国药准字H20150029)0.5 mg；阿瑞匹坦(美国默沙东公司，批准文号：国药准字J20160005)125 mg口服第1

表1 两组患者的临床特征比较 例(%)

临床特征	试验组(n=111)	对照组(n=111)
性别		
男	60(54.1)	58(52.2)
女	51(45.9)	53(47.8)
分期		
IIIB	15(13.5)	16(14.4)
IV	96(86.5)	95(85.6)
ECOG评分		
0	22(19.8)	24(21.6)
1	89(80.2)	87(78.4)
组织学类型		
腺癌	65(58.6)	66(59.5)
鳞癌	35(31.5)	35(31.5)
小细胞癌	11(9.9)	10(9.0)
驱动基因		
EGFR突变阳性	9(8.1)	8(7.2)
ALK阳性	1(0.9)	1(0.9)
转移部位		
肝转移	40(36.0)	38(34.2)
骨转移	45(40.5)	46(41.4)
肾上腺转移	15(13.5)	18(16.2)
脑转移	17(15.3)	15(13.5)

两组比较均 $P>0.05$

天，80 mg口服第2、3天；地塞米松8 mg静脉推注第1天，3.75 mg口服第2、3天。对照组患者在化疗前使用托烷司琼(美国默沙东公司批准文号：国药准字J20160005)5 mg，静脉推注第1~3天；阿瑞匹坦125 mg口服第1天，80 mg口服第2、3天；地塞米松8 mg静脉推注第1天，3.75 mg口服第2、3天。

1.2.3 评价指标 该研究观察期分为3个阶段：急性期，从化疗开始到进行化疗后的24 h(0~24 h)；延迟期，进行化疗后的(24~120) h；以及整个研究期(0~120 h)。比较两组急性呕吐(0~24 h)、延迟性呕吐(24~120) h、总呕吐(0~120 h)、恶心和呃逆的发生率。记录呕吐和恶心的严重程度(采用0~3的四点式里克特量表进行评估)以及任何不良反应。不良反应根据美国国家癌症研究所制定的常用术语标准(CTCAE)4.0版进行记录和分级(<http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAE4.pdf>)。

1.3 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件系统进行统计学分析。计数资料用绝对数及百分比表示，组间比较用 χ^2 检

验; 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组内采用配对t检验, 组间采用独立样本t检验; 不良反应组间差异检验用秩和检验法, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 呕吐、恶心和呃逆

试验组患者总呕吐和迟发性呕吐的发生率低于对照组($P<0.05$); 试验组恶心、呃逆的发生率较对照组减低, 但差异无统计学意义($P>0.05$), 见表2、3。未缓解的呕吐、恶心、呃逆用胃复安、胃黏膜保护剂、阿普唑仑、异丙嗪等药物治疗, 缓解症状。

2.2 不良反应

试验组和对照组不良反应发生率及程度的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 见表4。

表2 两组呕吐发生率的比较 例(%)

组别	n	急性呕吐	延迟性呕吐	总呕吐
试验组	111	5(4.5)	10(9.0) ^a	15(13.5) ^a
对照组	111	12(10.8)	25(22.5)	37(33.3)

与对照组比较: ^a $P<0.01$

表3 两组恶心和呃逆发生率的比较 例(%)

组别	n	恶心			呃逆
		轻微	中度	重度	
试验组	111	16(14.4)	6(5.4)	5(4.5)	27(24.3)
对照组	111	20(18.0)	10(9.0)	8(7.2)	38(34.2)

两组比较 $P>0.05$

表4 两组不良反应的比较 (例)

不良反应	试验组(n=111)			对照组(n=111)		
	I	II	III	I	II	III
便秘	15	8	0	14	7	0
头晕	7	5	0	7	6	1
头痛	5	8	0	8	4	0
乏力	10	7	1	11	8	0
口干	14	11	0	13	11	0

3 讨论

顺铂是肺癌化疗重要的药物, 疗效较好, 能延长患者生存时间, 但恶心、呕吐是大剂量顺铂常见的消化道反应, 对患者生活质量带来负面影响, 甚至成为中断治疗的主要原因, 严重影响治疗效果, 因此防治恶心、呕吐在肺癌患者抗肿瘤过程中显得尤为重要。目前国内把NK-1受体拮抗剂、第一代5-HT3受体拮抗剂联合地塞米松的三联方案作为高催

吐化疗(HEC)患者的优选止吐疗法, 但治疗效果仍不理想, 尤其是延迟性呕吐、恶心和呃逆发生率较高。本研究发现电子止吐仪联合标准三联止吐方案能降低延迟性呕吐和恶心的发生率。

神经递质及其受体在呕吐形成中发挥着重要作用^[13], 与化疗所致恶心呕吐关系最密切的神经递质为5-羟色胺(5-HT)、P物质和大麻素, 其他还包括多巴胺、乙酰胆碱和组胺等。针对接受含顺铂化疗的患者, P物质(NK1)受体拮抗剂(NK1RA)、地塞米松及5-HT3抑制剂(5-HT3RA)的组合是目前较公认的标准止吐治疗方法。第一代5-HT3抑制剂: 昂丹司琼、格拉司琼及托烷司琼显著地改善了急性CINV的控制, 但是控制延迟性CINV疗效不佳, 即便在化疗后24 h以后多次添加剂量也是如此^[14]。帕洛司琼是一种新型的第二代5-HT3RA, 在治疗急性和延迟呕吐方面表现优于第一代5-HT3RA^[15]。阿瑞匹坦作为第一个得到批准的P物质(NK1)受体拮抗剂(NK1RA), 能够显著提高接受HEC化疗的患者急性和延迟性CINV的完全缓解率。阿瑞匹坦可穿透血脑屏障, 与颅内的NK1受体结合, 通过中枢通路抑制呕吐的发生^[16]。皮质类固醇类药物可预防高度致吐化(HEC)和中等致吐化疗后的急性和延迟性呕吐, 特别是对于延迟性的恶心、呕吐。电子止吐仪是一种新型体外经皮神经电刺激性医疗器械, 临床研究表明电子止呕仪对恶心和呃逆也有很好的效果, 且不增加明显不良反^[17]。

为了更好控制肺癌患者使用顺铂化疗导致的呕吐, 尤其是迟发性呕吐、恶心和呃逆, 本研究探索电子止吐仪、阿瑞匹坦、帕洛司琼、地塞米松联合应用的疗效和安全性。由于地塞米松增加消化道出血、感染等风险, 本研究尝试减少地塞米松的用量, 把第2、3天的剂量从8 mg下调至3.75 mg。其原理是阿瑞匹坦可抑制同工酶CYP3A4, 与皮质类固醇共同给药时, 可导致血浆中皮质类固醇浓度上调, 因此在联合使用时减少地塞米松剂量但不影响疗效。在两个临床试验中^[18-19], 在接受高致吐化疗方案的癌症患者, 帕洛司琼联合减少剂量地塞米松致吐效果没有下降, 显示了减低地塞米松剂量的可行性。同时在我们的研究中, 阿瑞匹坦的用法与标准止吐法相同, 对帕洛司琼更改为口服剂型, 使用更便捷。

在本研究中, 试验组急性呕吐发生率为4.5%, 对照组是10.8%, 但两组差异没有统计学意义($P>0.05$)。试验组延迟性呕吐有总呕吐的发生率均低于

对照组($P<0.05$)。两组恶心、呃逆发生率的差异均无统计学意义($P>0.05$)，由此看来恶心、呃逆仍然是治疗难点，其发生的机制更复杂，与患者自身因素，包括性别、年龄、酒精摄入史、焦虑、体力状况、晕动病、基础疾病以及既往化疗的呕吐控制程度等相关。本研究用胃复安、胃黏膜保护剂、阿普唑仑、异丙嗪等药物对迟发性呕吐和恶心进行治疗，有一定疗效。本研究中止吐药最常见的不良反应为便秘、头晕、头痛、乏力、口干等不良反应，耐受性较好，且多为Ⅰ、Ⅱ度，试验组和对照组差异无统计学意义。

综上所述，电子止吐仪联合阿瑞匹坦、帕洛诺司琼和地塞米松预防肺癌患者使用大剂量顺铂化疗引起的恶心、呕吐和呃逆的效果优于托烷司琼、阿瑞匹坦及地塞米松，不良反应可耐受，保证化疗顺利进行，值得临床推广。

参考文献：

- [1] DOROSHOW D B, HERBST R S. Treatment of advanced non-small cell lung cancer in 2018[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(4): 569-570.
- [2] TRIGG M E, HIGA G M. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: antiemetic trials that impacted clinical practice[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2010, 16(4): 233-244.
- [3] HERRSTEDT J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008, 5(1): 32-43.
- [4] HESKETH P J. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: relevance to clinical practice[J]. *Oncologist*, 1999, 4(3): 191-196.
- [5] 龙燕. 替吉奥或紫杉醇联合顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效比较[J]. 广东医学院学报, 2016, 34(6): 632-634.
- [6] KRIS M G, HESKETH P J, SOMERFIELD M R, et al. American society of clinical oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2932-2947.
- [7] 于世英, 印季良, 秦叔逵, 等. 肿瘤治疗相关呕吐防治指南(2014版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(3): 263-273.
- [8] FUJIWARA S, TERAI Y, TSUNETO S, et al. Palonosetron versus granisetron in combination with aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with gynecologic cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2015, 26(4): 311-319.
- [9] GRUNBERG S M, DUGAN M, MUSS H, et al. Effectiveness of a single-day three-drug regimen of dexamethasone palonosetron and aprepitant for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting caused by moderately emetogenic chemotherapy[J]. *Support Care Cancer*, 2009, 17(5): 589-594.
- [10] HERRINGTON J D, JASKIEWICZ A D, SONG J. Randomized, placebo-controlled, pilot study evaluating aprepitant single dose plus palonosetron and dexamethasone for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Cancer*, 2008, 112(9): 2080-2087.
- [11] 陈丽昆, 程颖, 张红雨, 等. 阿瑞匹坦在中国肺癌患者中预防高剂量顺铂引起恶心和呕吐的疗效(英文)[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(10): 757-763.
- [12] 刘君, 肖扬, 郭建雄, 等. 电子止吐仪联合盐酸帕洛司琼预防高致吐化疗药物所致延迟性呕吐的研究[J]. 重庆医学, 2015, 12(8): 1087-1090.
- [13] 崔梅清, 杨小娟. 胃复安加维生素B6穴位注射治疗急性白血病化疗呕吐的疗效观察[J]. 广东医学院学报, 2001, 19(4): 312-312.
- [14] 王涵, 王洪学, 谢伟敏, 等. 重复使用5-HT3受体拮抗剂预防多日化疗相关性恶心呕吐的疗效和安全性分析[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(13): 667-672.
- [15] 李瑞超, 郑丽君, 邱红. 盐酸帕洛司琼与托烷司琼预防含大剂量顺铂方案化疗所致呕吐的疗效[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(3): 228-231.
- [16] CURRAN M P, ROBINSON D M. Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting[J]. *Drugs*, 2009, 69(13): 1853-1878.
- [17] 刘君, 肖扬, 刘阳晨, 等. 电子止吐仪联合盐酸帕洛司琼预防高致吐化疗药物所致急性胃肠道反应的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015(27): 3001-3003.
- [18] RUBENSTEIN E B, SLUSHER B S, ROJAS C, et al. New approaches to chemotherapy-induced nausea and vomiting: from neuropharmacology to clinical investigations[J]. *Cancer J*, 2006, 12(5): 341-347.
- [19] WATANABE Y, OKAMOTO M, ISHII T, et al. Long-lasting anti-emetic effect of T-2328, a novel NK(1) antagonist[J]. *J Pharmacol Sci*, 2008, 107(2): 151-158.