

沙利度胺对顺铂所致迟发性呕吐的临床疗效观察

封革, 陈慧敏, 胡萍, 高金锋, 张海, 唐久然

南京江北人民医院肿瘤科, 江苏 南京 210048

摘要: **目的** 观察及评价沙利度胺预防顺铂化疗所致的迟发性呕吐的临床疗效及安全性。**方法** 选取 2013 年 9 月至 2014 年 9 月收治的接受高催吐药物顺铂治疗的肿瘤患者 45 例, 共化疗 70 例次, 随机分为观察组 (35 例次) 和对照组 (35 例次)。观察组自化疗当天起予以口服沙利度胺, 持续 1 周, 对照组未使用沙利度胺。观察两组迟发性呕吐发生率, 并进行统计学分析。**结果** 观察组与对照组第 2 天、第 3 天、第 4 天、第 5 天的迟发性呕吐的发生情况差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。两组深静脉血栓、骨髓抑制、肝肾功能损害、便秘、周围神经炎发生率比较, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。**结论** 沙利度胺对顺铂所致的迟发性呕吐有效, 用药安全, 沙利度胺临床抗肿瘤治疗的适应证进一步扩大。

关键词: 沙利度胺; 肿瘤; 顺铂; 迟发性呕吐; 不良反应; 化疗

中图分类号: R 730.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)10-1329-02

化疗是目前恶性肿瘤治疗的主要手段之一, 但化疗所致相关不良反应加重了患者对化疗的恐惧, 影响了化疗的依从性^[1-2]。顺铂是目前肿瘤化疗中最常用的药物之一, 其主要的剂量限制性毒性是胃肠道反应, 用药后往往会引起急性呕吐 (0 ~ 24 h) 及迟发性呕吐 (24 ~ 120 h)。急性呕吐的有效控制率高达 90%, 而迟发性呕吐的控制效果尚不令人满意^[3-4]。沙利度胺是 1956 年在德国上市的治疗妊娠呕吐的药物, 本文初步研究了沙利度胺用于治疗顺铂化疗患者迟发性呕吐的相关问题。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我科 2013 年 9 月至 2014 年 9 月肿瘤科收治的患者 45 例, 共化疗 70 例次。所有患者均经病理学或细胞学确诊。其中男 25 例, 女 20 例, 年龄 42 ~ 71 岁, 中位年龄 56 岁, 其中肺癌 25 例、食管癌 10 例, 卵巢癌 10 例, 预计存活期在 3 个月以上。按随机化原则分为观察组和对照组各 35 例次。观察组男 12 例, 女 10 例; 年龄 42 ~ 69 岁, 平均 58 岁; 肺癌 12 例, 食管癌 6 例, 卵巢癌 4 例, 卡氏评分为 95 分。对照组男 13 例, 女 10 例, 年龄 44 ~ 71 岁, 平均为 57 岁, 其中肺癌 13 例, 食管癌 4 例, 卵巢癌 6 例, 卡氏评分为 96 分。两组在年龄、性别、肿瘤类型、卡氏评分等方面差异无统计学意义。45 例患者均接受顺铂化疗, 顺铂用量为 20 mg/m^2 , d1 ~ 5。

1.2 化疗方案 所有化疗方案中均包括 DDP (20

mg/m^2 , d1 ~ 5), 其他联合化疗的药物包括紫杉醇、依托泊苷、培美曲塞、多西他赛、吉西他滨等, 根据不同病种及病人情况采用 2 ~ 3 种药物联合化疗。

1.3 止吐方案 对照组给予阿扎司琼 100 mg 静脉滴注, d1 ~ 5。观察组在对照组的基础上用沙利度胺 200 mg 口服, 每晚睡前 1 次, 连续服用 1 周。

1.4 疗效评价 根据 2002 年加拿大国家癌症研究所临床实验组 (NCICCTG) 的常用毒性分级评价标准评价疗效。呕吐程度分 6 级: 0 级, 无呕吐; I 级, 呕吐 1 次/d; II 级, 呕吐 2 ~ 5 次/d; III 级, 呕吐 6 ~ 10 次/d; IV 级, > 10 次/d 或需胃肠外支持或脱水。V 级: 死亡。0 ~ II 级为有效, III ~ V 级为无效。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计学软件处理数据。组间率的比较采用 χ^2 检验, 等级资料的比较采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 迟发性呕吐情况 观察组 35 例次, 顺铂化疗后第 2 天、第 3 天、第 4 天、第 5 天呕吐有效率分别为: 74%、71%、94%、88%; 对照组 35 例次, 顺铂化疗后第 2 天、第 3 天、第 4 天、第 5 天呕吐有效率分别为: 51%、54%、71%、71%。观察组呕吐发生情况均优于对照组 (P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 治疗相关不良反应 观察组深静脉血栓、骨髓抑制、肝肾功能损害、便秘、周围神经炎不良反应发生率与对照组比较无显著差异 (P 均 > 0.05)。见表 2。

3 讨论

化疗所致的呕吐机制非常复杂, 目前认为主要包

表 1 两组患者呕吐发生率 (例次)

时间	组别	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级	有效率(%)	P 值
第 2 天	A 组	2	13	11	7	2	0	74	0.045
	B 组	1	7	10	12	5	0	51	
第 3 天	A 组	0	15	10	7	3	0	71	0.045
	B 组	0	8	11	12	4	0	54	
第 4 天	A 组	5	19	9	2	0	0	94	0.043
	B 组	2	14	9	8	2	0	71	
第 5 天	A 组	6	18	7	3	1	0	88	0.049
	B 组	3	15	7	7	3	0	71	

表 2 两组患者不良反应发生情况 (例次)

组别	例次	深静脉 血栓	骨髓抑制	肝肾功能 损害	便秘	周围神 经炎
观察组	35	2	17	7	20	7
对照组	35	1	15	9	19	6
χ^2 值		0.274	0.136	0.239	0.624	0.219
P 值		0.601	0.712	0.625	0.429	0.594

括:(1)药物或其代谢产物刺激胃肠道黏膜,释放 5-羟色胺(5-HT)等神经递质,神经递质与相应受体结合产生的神经冲动传入呕吐中枢而导致呕吐;(2)药物或其代谢产物直接刺激延髓催吐化学区,进而传递至呕吐中枢引发呕吐^[5]。

顺铂引起的迟发性呕吐常在用药后 48~72 h 达高峰,可持续 1 周,呕吐严重时可能导致患者脱水、电解质紊乱、营养不良,严重时可能因消化道黏膜损伤而出血,感染甚至死亡,从而使患者对化疗存在恐惧,结果导致化疗药物减量甚至中止化疗,严重影响治疗效果。

P 物质及其受体是研究化疗所致呕吐的药物治疗新靶点,P 物质与 5-HT 共存于胃肠嗜铬细胞、动物神经节迷走神经胞体以及人体腹部迷走神经的传入轴突中。同时 P 物质及其免疫反应样物质在脑干中与呕吐有关的两个重要部位—孤束核和最后区。而嗜铬细胞、迷走神经、孤束核和最后区均被认为是化疗呕吐产生的关键部位^[6-7]。因此,P 物质可能与呕吐反应有关。P 物质受体家族有 3 种亚型,即 NK-1、NK-2、NK-3 受体,其中 P 物质与 NK-1 的亲合力最强,因此,选择性阻断 NK-1 受体可有效抑制化疗药物所致的呕吐,高选择 NK-1 受体拮抗剂阿瑞匹坦是目前唯一一个应用于临床的 NK-受体拮抗剂,并已明确其对迟发性呕吐的治疗作用。但由于其价格较昂贵,在我国暂未得到普遍使用。

沙利度胺是一种谷氨酸衍生物,曾用于治疗妊娠呕吐,后因严重的致畸作用被禁用。随着人们对沙利度胺的药理作用不断研究,发现沙利度胺具有免疫调节作用,抗血管生成作用和抑制肿瘤等作用。2004 年到 2014 年的 PUBMED 中关于沙利度胺治疗恶性

肿瘤的文献大约 4 251 篇。其不仅在多发性骨髓瘤中取得了明显的疗效,而且在肺癌、肾癌及肝癌等实体肿瘤中也取得了一定的效果。同时沙利度胺可以改善化疗副反应,马剑等曾报道沙利度胺通过减少大鼠延髓及胃窦 P 物质的减少而减轻顺铂引起的大鼠异食癖,提示其在抗呕吐治疗中有一定作用。本研究继续观察沙利度胺的临床应用,发现其可以降低顺铂所致的迟发性呕吐的发生率,且无明显的不良反应。我们推测其可能的机制为:(1)化疗可引起外周神经的损害,特别是腹腔迷走神经及内脏神经的损害,破坏了正常的胃肠动力;(2)沙利度胺具有抑制 P 物质及其 NK-1 受体介导的神经损伤向中枢的传递。具体作用机制有待进一步临床实验研究^[8-9]。

综上所述,沙利度胺具有改善化疗药物顺铂所致的迟发性呕吐的作用,毒副反应的发生率低,同时并不增加化疗的风险,能够提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] Shi SB, Wang M, Niu ZX, et al. Phase II trial of capecitabine combined with thalidomide in second-line treatment of advanced pancreatic cancer[J]. *Pancreatology*, 2012, 12(6):475-479.
- [2] Liu Y, Zhang J, Teng Y, et al. Thalidomide improves prevention of chemotherapy-induced gastrointestinal side effects following a modified FOLFOX7 regimen: results of a prospective randomized crossover study[J]. *Tumori*, 2009, 95(6):691-696.
- [3] Yu YL, Zhu ZT, Li JP, et al. The effect of thalidomide in preventing delayed nausea and vomiting induced by GP regimen of chemotherapy for non-small cell lung cancer[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2009, 31(12):937-940.
- [4] Sharma R, Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(2):93-102.
- [5] Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, et al. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(27):4472-4478.
- [6] Martin CG, Rubenstein EB, Elting LS, et al. Measuring chemotherapy-induced nausea and emesis[J]. *Cancer*, 2003, 98(3):645.
- [7] Sheskin J. Thalidomide in the treatment of leprare actions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1965, 6:303-306.
- [8] Hayashi M, Takao Y, Hata C, et al. Chihiro HATA. Clonazepam use for prevention of acute and delayed vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy for lung cancer[J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(11):1907-1910.
- [9] Navari RM. Profile of netupitant/palonosetron (NEPA) fixed dose combination and its potential in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:155-161.