

阿瑞匹坦预防乳腺癌化疗所致恶心及呕吐的疗效和安全性分析

张国平, 杨传盛, 陈卓荣, 吴颖, 康宁

(汕头大学医学院附属粤北人民医院 肿瘤内科, 广东 韶关, 512026)

摘要: **目的** 探讨阿瑞匹坦预防乳腺癌化疗所致恶心及呕吐的疗效和安全性。**方法** 选取100例乳腺癌患者,随机分为观察组($n=50$)和对照组($n=50$),对照组给予地塞米松联合托烷司琼,观察组在对照组基础上加服阿瑞匹坦,比较2组预防化疗所致恶心及呕吐的疗效和不良反应,评估患者的生活质量。**结果** 观察组延迟性恶心合并呕吐的发生率低于对照组,无恶心、呕吐症状患者比率高于对照组,恶心、呕吐治疗有效率均高于对照组,化疗后生活质量评分高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。2组化疗后头晕、肝功能异常、食欲减退、乏力、便秘发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 阿瑞匹坦可有效预防乳腺癌化疗所致的恶心、呕吐,提高患者生活质量,且安全性较高。

关键词: 乳腺癌;阿瑞匹坦;恶心;呕吐;临床疗效;安全性

中图分类号: R 737.9; R 453 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)13-081-04 DOI: 10.7619/jcmp.20210745

Analysis in efficacy and safety of aprepitant in preventing nausea and vomiting due to chemotherapy for breast cancer

ZHANG Guoping, YANG Chuansheng, CHEN Zhuorong, WU Ying, KANG Ning

(Department of Oncology, Yuebei People's Hospital Affiliated to Medical College of Shantou University, Shaoguan, Guangdong, 512026)

Abstract: Objective To explore the efficacy and safety of aprepitant in preventing nausea and vomiting due to chemotherapy for breast cancer. **Methods** Totally 100 patients with breast cancer were randomly divided into observation group ($n=50$) and control group ($n=50$). The control group was given dexamethasone combined with tropisetron, while the observation group was given aprepitant on the basis of the control group. Efficacy and adverse reactions of preventive therapy for nausea and vomiting caused by chemotherapy were compared, and qualities of life in patients were evaluated. **Results** In the observation group, the incidence rate of delayed nausea and vomiting was significantly lower than that in the control group, while the ratio of patients without nausea and vomiting symptoms, the effective rate of treatment for nausea and vomiting and the score of quality of life after chemotherapy were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). There were no significant differences in the incidence rates of dizziness, liver dysfunction, anorexia, fatigue and constipation between the two groups after chemotherapy ($P>0.05$). **Conclusion** Aprepitant can effectively prevent nausea and vomiting caused by chemotherapy for breast cancer, improve patients' quality of life, and its safety is relatively high.

Key words: breast cancer; aprepitant; nausea; vomiting; clinical efficacy; safety

恶心、呕吐是化疗常见的不良反应,可影响患者化疗依从性及生活质量,因此有效控制化疗所致的恶心、呕吐对临床恶性肿瘤的治疗有重要的意义^[1]。乳腺癌的临床发病率较高,而AC方案

(化疗药物阿霉素和环磷酰胺组成的治疗方案)是乳腺癌治疗的常用方式,可有效杀灭肿瘤细胞,但具有较强的催吐作用,易导致患者对治疗产生恐惧,降低其治疗依从性^[2-3]。既往研究^[4]显示,

地塞米松联合 5-羟色胺 3 受体拮抗剂对急性呕吐的预防效果良好,而对延迟性呕吐的疗效欠佳,且该类药物的疗效会伴随化疗疗程的增加而降低。本研究分析阿瑞匹坦预防乳腺癌术后化疗所致恶心、呕吐的疗效及安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月—2020 年 3 月在本院接受化疗 AC 方案治疗的 100 例乳腺癌患者。纳入标准:① 均经临床病理确诊,且均为女性患者;② 无化疗禁忌证者;③ 入组前未服用止吐药物者,且近 1 周无恶心、呕吐;④ 卡氏评分(KPS 评分) ≥ 60 分者;⑤ 已接受 4 个周期的化疗治疗者,预计生存期 ≥ 6 个月;⑥ 能够配合观察胃肠道反应者。排除标准:① 合并严重心、肝、肾功能障碍,消化道疾病,精神系统疾病者;② 长期使用激素、口服抗精神类药物者;③ 同时接受放疗、化疗者;④ 妊娠期或哺乳期女性。

1.2 方法

将 100 例患者随机分为观察组 50 例和对照组 50 例。化疗方案为表柔比星 60 mg/m^2 , 第 1 天;环磷酰胺 600 mg/m^2 , 第 1 天;上述治疗每 3 周 1 次,连续治疗 4 个周期。2 组均采用预防性止吐方案。对照组给予 5 mg 托烷司琼, 1 次/d, 疗程 6 d;第 1 天静脉给药,化疗前快速静脉滴注盐酸托烷司琼注射液(齐鲁制药有限公司);第 2~6 天早餐前 1 h 口服盐酸托烷司琼胶囊(齐鲁制药有限公司),同时给予 5 mg 地塞米松(泗水希尔康制药有限公司)静脉滴注, 1 次/d。观察组第 1 天化疗前 1 h 口服 125 mg 阿瑞匹坦,第 2~3 天化疗前 1 h 口服 80 mg 阿瑞匹坦,盐酸托烷司琼注射液和地塞米松用法、用量同对照组。

1.3 评价标准

① 比较 2 组预防化疗所致恶心、呕吐的疗效。观察急性(化疗开始 24 h 内)和延迟性(化疗开始 24~120 h)恶心、呕吐发生情况。恶心、呕吐分度采用美国国立癌症中心常见毒性标准(NCI-CTC)^[5], 恶心分度包括 0 度[完全控制

(CR)]、I 度[部分控制(PR)]、II 度[轻微控制(MR)]、III 度[未控制(F)], 呕吐分度包括 0 度(CR)、I 度(PR)、II 度(MR)、III~IV 度(F)。CR 和 PR 均为治疗有效。② 化疗前及 4 个周期化疗结束后,采用中文版乳腺癌患者生命质量测定量表[FACT-B(V4.0)]^[6]评价生活质量,包括 5 个维度,共计 36 项,累计得分越高提示患者生活质量越好。③ 记录不良反应。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2 组年龄、绝经情况、病理类型、肿瘤部位及美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。观察组延迟性恶心并呕吐的发生率低于对照组,无恶心、呕吐症状患者比率高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。观察组恶心、呕吐治疗有效率均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3、4。与对照组比较,观察组化疗后 FACT-B 评分较高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。2 组化疗后头晕、肝功能异常、食欲减退、乏力、便秘发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 6。

表 1 2 组临床资料比较 $(\bar{x} \pm s)[n(\%)]$

临床资料	观察组($n=50$)	对照组($n=50$)	
年龄/岁	47.39 \pm 5.67	48.52 \pm 4.91	
绝经	29(58.00)	27(54.00)	
病理类型	浸润型小叶癌	8(16.00)	5(10.00)
	浸润型导管癌	42(84.00)	45(90.00)
肿瘤部位	左侧	28(56.00)	31(62.00)
	右侧	22(44.00)	19(38.00)
ECOG 评分	0~1 分	46(92.00)	48(96.00)
	2 分	4(8.00)	2(4.00)
TNM 分期	I~II 期	37(74.00)	34(68.00)
	III 期	13(26.00)	16(32.00)
分化程度	低分化	29(58.00)	32(64.00)
	中、高分化	21(42.00)	18(36.00)

ECOG: 美国东部肿瘤协作组。

表 2 2 组恶心、呕吐发生情况比较 $[n(\%)]$

组别	急性恶心	延迟性恶心	急性呕吐	延迟性呕吐	急性恶心并呕吐	延迟性恶心并呕吐	无恶心、呕吐
观察组($n=50$)	2(4.00)	4(8.00)	1(2.00)	2(4.00)	2(4.00)	2(4.00)*	37(74.00)*
对照组($n=50$)	4(8.00)	2(4.00)	3(6.00)	4(8.00)	5(10.00)	10(20.00)	22(44.00)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 2 组恶心治疗效果比较[$n(\%)$]

组别	完全控制	部分控制	轻微控制	未控制	治疗有效
观察组($n=50$)	24(48.00)	19(38.00)	7(14.00)	0	43(86.00)*
对照组($n=50$)	17(34.00)	15(30.00)	13(26.00)	5(10.00)	32(64.00)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 2 组呕吐治疗效果比较[$n(\%)$]

组别	完全控制	部分控制	轻微控制	未控制	治疗有效
观察组($n=50$)	22(44.00)	19(38.00)	9(18.00)	0	41(82.00)*
对照组($n=50$)	16(32.00)	15(30.00)	12(24.00)	7(14.00)	31(62.00)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 5 2 组 FACT-B 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	功能状况	情感状况	社会/家庭状况	乳腺瘤相关症状	生理状况	总分
观察组($n=50$)	化疗前	16.03 ± 1.89	15.84 ± 2.35	16.04 ± 2.21	16.24 ± 1.83	15.42 ± 2.53	79.15 ± 5.29
	化疗后	19.22 ± 2.47*	18.39 ± 2.17*	18.14 ± 1.96*	19.32 ± 2.35*	19.15 ± 2.62*	91.52 ± 6.19*
对照组($n=50$)	化疗前	16.17 ± 2.09	15.27 ± 2.26	16.11 ± 2.02	16.19 ± 2.13	15.36 ± 2.44	78.94 ± 5.36
	化疗后	15.49 ± 2.13	15.39 ± 2.10	15.13 ± 2.07	14.28 ± 1.65	13.47 ± 2.17	72.78 ± 4.03

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 6 2 组不良反应比较[$n(\%)$]

组别	头晕	食欲减退	乏力	便秘	肝功能异常
观察组($n=50$)	5(10.00)	11(22.00)	6(12.00)	8(16.00)	6(12.00)
对照组($n=50$)	3(6.00)	13(26.00)	3(6.00)	6(12.00)	4(8.00)

3 讨论

化疗是治疗乳腺癌的主要方式之一,但患者易出现恶心、呕吐症状,若不能采取有效的预防处理,可影响患者化疗依从性和治疗效果^[7]。因此,为确保患者化疗顺利,临床应重视化疗引起的恶心、呕吐,在不增加其他不良反应的前提下,应予以积极的预防治疗。恶心、呕吐的发生机制与 P 物质、5-羟色胺等神经递质有关,其中 P 物质为神经调节多肽,与其受体神经激肽-1(NK-1)结合可兴奋脑干呕吐中枢^[8]。既往研究^[9]显示,阻断动物神经系统内 NK-1 受体有利于缓解因 P 物质而诱发的恶心、呕吐。5-羟色胺主要分布于机体肠道嗜铬细胞,当机体受到化疗药物刺激后,5-羟色胺浓度迅速升高,与其受体 5-羟色胺 3 结合后对迷走神经有兴奋作用,通过中枢神经系统引发恶心、呕吐^[10]。

本研究应用的阿瑞匹坦对受体 NK-1 具有较高的亲和力和选择性,可通过结合 NK-1 受体而阻断 P 物质,但其对 5-羟色胺 3、地塞米松等受体的亲和力相对较低^[11]。因此,阿瑞匹坦联合其他受体拮抗剂可改善化疗所致的恶心、呕吐。本研

究显示,与对照组比较,观察组延迟性恶心并呕吐的发生率较低,且观察组恶心、呕吐治疗有效率均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示阿瑞匹坦可有效预防乳腺癌化疗所致的恶心、呕吐,改善延迟性恶心并呕吐。谢王踢等^[12]研究发现,阿瑞匹坦治疗迟发性恶心、呕吐的完全有效率达 74.19%(23/31),这说明阿瑞匹坦在预防延迟性化疗所致恶心、呕吐中的疗效较好,患者耐受性较高。姜敏等^[13]通过对 56 例晚期乳腺癌患者研究发现,经治疗后,阿瑞匹坦组无恶心、呕吐 17 例,对照组无恶心、呕吐 9 例,阿瑞匹坦的止吐效果较好,且不良反应较少。KOROLEVA I A 等^[14]研究报道,阿瑞匹坦和地塞米松联合用药可预防恶心和呕吐。GRIGIO T R 等^[15]研究报道,添加阿瑞匹坦作为止吐药可降低乳腺癌术后恶心、呕吐的发生率。

本研究结果表明,与对照组比较,观察组化疗后生活质量评分升高,2 组化疗后头晕、肝功能异常、食欲减退、乏力、便秘发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示阿瑞匹坦有利于提高乳腺癌化疗患者的生活质量,且药物安全性高,患者可耐受。研究^[16]报道,阿瑞匹坦不仅可缓解化

疗所致的恶心、呕吐,还可改善乳腺癌患者抑郁、焦虑等症状,提高患者的生存质量。常智等^[17] 研究报道,阿瑞匹坦组化疗相关恶心和呕吐(CINV)完全缓解率为 77.8% (35/45),显著高于对照组的 55.6% (25/45),提示阿瑞匹坦可有效改善弥漫大 B 细胞淋巴瘤化疗所致的恶心、呕吐。别志欣等^[18] 对 95 例肺癌化疗患者研究发现,经 4 ~ 6 个疗程的化疗治疗,无恶心率为 61.1% ~ 68.4%,呕吐完全缓解率为 71.2% ~ 78.9%,说明阿瑞匹坦对肺癌化疗所致恶心、呕吐的治疗效果较好,且止吐疗效持久,可明显改善患者生活质量。因此,阿瑞匹坦可有效改善因肿瘤化疗所致的恶心、呕吐,从而提高生活质量,故有研究^[19] 推荐将其作为预防肿瘤化疗所致恶心、呕吐的一线用药。

综上所述,阿瑞匹坦可有效预防乳腺癌化疗所致恶心、呕吐,且药物安全性较高,可改善患者的生活质量。本研究受样本量和经费限制,未能对入组患者进行长期随访,后续会加大相关样本量的收集,深入探讨阿瑞匹坦对乳腺癌患者生存率、无病生存期的影响。

参考文献

[1] 丁士超. 调中降逆方对非小细胞肺癌患者化疗相关恶心想吐的作用及机制[J]. 山东医药, 2019, 59(1): 58 - 60.

[2] 吴亚东. 阿瑞匹坦用于晚期乳腺癌化疗的止吐效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(71): 34 - 34.

[3] SANEI TOTMAJ A, EMAMAT H, JARRAHI F, *et al.* The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: a systematic literature review of randomized controlled trials[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(8): 1957 - 1965.

[4] 吴烜, 童刚领, 程勃然, 等. 奥氮平三联止吐方案对接受中度致吐化疗方案的高风险消化道肿瘤患者的止吐疗效研究[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3): 49 - 55.

[5] TSUJI D, MATSUMOTO M, KAWASAKI Y, *et al.* Analysis of pharmacogenomic factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 87(1): 73 - 83.

[6] 万崇华, 张冬梅, 汤学良, 等. 乳腺癌患者生命质量测定量表 FACT-B 中文版介绍[J]. 中国肿瘤, 2002, 11(6): 184 - 187, 195.

[7] NAITO Y, KAI Y, ISHIKAWA T, *et al.* Chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer: a prospective cohort study[J]. *Breast Cancer*, 2020, 27(1): 122 - 128.

[8] 江冠铭, 谭钦全, 曾溢蕪, 等. 电子止吐仪联合帕洛诺司琼、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[J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(4): 439 - 442.

[9] NASU I, SHIMANO R, KAWAZOE H, *et al.* Patient-related risk factors for nausea and vomiting with standard antiemetics in patients with cancer receiving carboplatin: a retrospective study[J]. *Clin Ther*, 2020, 42(10): 1975 - 1982.

[10] MOON H Y, CHONG W B, CHOI G J, *et al.* Palonosetron and aprepitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients indicated for laparoscopic gynaecologic surgery: a double-blind randomised trial[J]. *Bmc Anesthesiology*, 2014, 14(1): 68 - 74.

[11] 刘硕, 陈琴, 刘广宣. 2016—2018 年辽宁省肿瘤医院止吐药的使用情况分析[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 2179 - 2184.

[12] 谢玉踢, 翁洁, 文芳, 等. 阿瑞匹坦单药或不同止吐药物联合预防顺铂化疗所致恶心、呕吐[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(7): 405 - 408.

[13] 姜敏, 迟峰, 曾越灿. 阿瑞匹坦用于晚期乳腺癌化疗的止吐效果观察[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(3): 95 - 98.

[14] KOROLEVA I A, KOPP M V, KOROLEVA A M. Evaluation of the effectiveness of aprepitant for prevention of nausea and vomiting in patients with breast cancer[J]. *Med Sov*, 2018(19): 116 - 121.

[15] GRIGIO T R, SOUSA A M, MAGALHÃES G G N, *et al.* Aprepitant plus palonosetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting after breast cancer surgery: a double blind, randomized trial[J]. *Clin Sao Paulo Braz*, 2020, 75: e1688.

[16] 李运, 孙义, 张析哲, 等. 神经激肽-1 受体拮抗药阿瑞匹坦用于术后恶心想吐的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(7): 1112 - 1115.

[17] 常智, 宋腾, 张亚瑞, 等. 阿瑞匹坦预防弥漫大 B 细胞淋巴瘤化疗所致恶心、呕吐的疗效及安全性研究[J]. 白血病·淋巴瘤, 2018, 27(1): 37 - 40.

[18] 别志欣, 张帅, 李旭, 等. 阿瑞匹坦在肺癌多疗程含顺铂化疗中止吐作用的临床研究[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(6): 329 - 332.

[19] 乔凌, 王丹, 李晓丹, 等. 阿瑞匹坦联合地塞米松及昂丹司琼预防妇科肿瘤患者顺铂化疗引起的恶心想吐的效果[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(18): 82 - 82, 84.

(本文编辑: 梁琥)