

中西医抗化疗呕吐的研究现状和研究方向

张再康 冯瑞雪 王亚利 韩 晓 白建乐 张秀琴

抗化疗呕吐的中西医研究现状

目前,化学药物治疗癌症形成了一套完整的理论体系,被公认为是治疗癌症的三大手段(手术、放疗、化疗)之一。然而,由于癌症患者体质较差以及对化疗之耐受性降低,加之抗癌药物在杀伤或抑制癌细胞的同时,正常组织、器官也受到损害,造成化疗患者时常出现不同程度的毒副反应。主要有:(1)炎症反应;(2)骨髓抑制;(3)机体虚弱,免疫功能下降及内分泌代谢紊乱;(4)消化障碍。其中,恶心呕吐是化疗中最常见的副反应之一,发生率为 65%~85%左右,顺氯氨铂(DDP)几乎达 100%^[1]。对 2 499 例接受不同化疗药物治疗的癌症患者的研究表明,尽管应用了不同的抗呕吐药物治疗,仍有 62%~72% 的患者出现恶心呕吐^[2]。这不但影响患者的情绪和进食,甚至造成营养不良,代谢紊乱等并发症,而且由于痛苦难受有 6% 患者拒绝接受药物而中断化疗治疗,这使化疗药物的广泛应用受到了限制。所以化疗时控制恶心呕吐是内科医生必须解决的难题。

近年来现代医学用 5-HT₃ 受体竞争拮抗剂如恩丹西酮(Ondansetron, 枢复宁)镇吐效果较理想,副反应也较小,但仍有不尽人意之处:(1)安全度仍令人担忧,如引起腹部不适、便秘,这与 5-HT₃ 受体拮抗剂抑制胃肠蠕动有关^[2]。引起轻度到中度的头痛,产生视觉障碍和眩晕。能诱发心电图(ECG)异常,延长不表现临床症状的 QTc, QT, QRt, QRS, PR, JT 间期和心绞痛的发作^[3]。(2)价格昂贵,如对 1 054 例接受 DDP 的患者口服 Granisetron 2mg 和静脉给予恩丹西酮 32mg,前者花费为 62 美元,后者为 129 美元^[4],这限制了 5-HT₃ 受体竞争拮抗剂药物广泛应用;(3)对迟发性呕吐无效。大剂量 DDP 化疗时,70%~80% 的患者出现迟发性呕吐,而研究表明,恩丹西酮对迟发性呕吐的疗效欠佳,因此使用标准中规定其使用到化疗后 24h,症状严重者可用于 32h^[4]。

近年来中医工作者在防治化疗恶心呕吐方面作了大量的研究工作,作出了许多成绩。但查阅近 20 年的

文献表明,中医在防治化疗呕吐方面也存在一些不足之处:(1)一般方剂起效较慢,特异性不强,还难以取得象恩丹西酮等药的止吐效果;(2)临床观察研究者多,机理探讨较少,许多研究尚缺乏严格对照、科学的设计,只限于某方某效的水平上,以致结论缺乏科学性和说服力,对化疗呕吐患者较少采用实验室检查等新的设计或手段;(3)动物实验研究还很粗浅,大多也停留在呕吐次数的观察上,很少进一步去系统地、深入地研究其中枢或外周的内在药效机理;(4)没有在扬长避短方面下工夫。现代医学对迟发性呕吐的机理还不明确,因而疗效不好。因此,应该发挥中医药优势,研究开发既对急性呕吐又对迟发性呕吐皆有较好疗效的中药制剂,具有重要的意义。

中西医研究的共同问题:(1)动物实验研究还很粗浅或者说重视动物实验研究的程度还很不够。查阅近 20 年的文献表明,连一篇抗化疗呕吐的动物实验研究的进展综述都难以写成;(2)针对迟发性呕吐及其新药的研究还没有引起足够的重视;(3)临床观察研究者多,机理探讨较少,对化疗呕吐患者较少采用实验室检查等新的设计或手段。

今后的研究方向及对策

1 继续深入研究化疗呕吐的外周和中枢机制,尤其是迟发性呕吐的机制 化疗药物严重损伤胃肠粘膜,一方面导致胃肠粘膜细胞释放过量五羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)等神经递质。这些神经递质(主要是 5-HT)再与其相应的受体结合兴奋迷走神经并传导信号到中枢化学感受器诱发区(CTZ),再进一步传到呕吐中枢而导致呕吐。5-HT 不能通过血脑屏障,所以中枢和外周五羟色胺代谢自成独立体系^[5]。因此,通过在外周的 5-HT 受体竞争抑制剂有效的控制了化疗药物所致的急性呕吐。

也有人认为 CTZ 在组织结构上是血脑屏障的薄弱环节,化疗药物可能通过该薄弱环节点作用于 CTZ 的 5-HT₃ 或多巴胺 D₂ 受体上,反射性地引起呕吐反射^[6]。

迟发性呕吐反应发生在化疗 24h 以后,48~72h 表现明显,可持续 5~7d,程度一般轻于急性呕吐。但因为持续时间长,所以对化疗患者的恢复影响较大。当前,应用 5-HT₃ 受体拮抗剂使急性呕吐控制率有了明显提高,但对迟发性呕吐无效,故迟发性呕吐的机制

作者单位 河北医科大学中医学院(石家庄 050091)

通讯作者 张再康, Tel 0311-3832516-3132, E-mail zhangzk@in-

he.net

仍不十分清楚。有人认为迟发性呕吐发生与 5-HT₃ 以外的因素有关^[7,8]。王肇炎^[9]认为化疗药物对胃肠粘膜有直接刺激和抑制上皮生长的作用,为了维持粘膜屏障功能,粘膜上皮需要不断更新,其分裂增殖活跃,因而容易受到化疗药物的抑制和损害。当粘膜屏障功能受损时,会引起胆盐、蛋白酶或条件致病菌的侵蚀,发生粘膜水肿和炎症性损害,同时严重的呕吐反射本身对胃和食管粘膜也有损伤。这些可能是迟发性恶心呕吐反应的原因之一。肖志华等^[10]以消化道粘膜保护药预防迟发性呕吐有效,提示胃肠粘膜的局部损害可能参与了迟发性呕吐的发生。蒋芹等^[11]也认为迟发性胃肠反应发生原因很多,并非完全为 5-HT₃ 释放引起,DDP 所致胃粘膜损伤不能短时间内修复是主要原因,如同时投入胃粘膜保护剂能否阻止迟发胃肠反应发生,值得进一步研究。

可见,化疗呕吐的机制尤其是迟发性呕吐的机制并不十分明确,深入研究其机制是抗化疗呕吐的前提与基础。

2 对有较好疗效的抗化疗呕吐的中西药物进行动物实验研究,从现代药理学角度探讨其抗化疗呕吐的内在机制,比如对胃肠激素、外周和中枢的神经递质、神经递质受体的影响,具有重要的意义。

3 进行严格的临床设计并进行必要的实验室检查,以便科学地证实药物疗效的确切性。

4 开发安全度更高、价格低廉并对迟发性呕吐有较好疗效的西药。

5 开发起效快、特异性强的中药制剂,尤其是中医应扬长避短,在针对迟发性呕吐上找准自己的定位,尽快走在时代的前列。

参 考 文 献

- 1 石丽娟. 中医药治疗肿瘤化疗所致呕吐的研究进展. 辽宁中医杂志 1998 25(3):143—144.

Shi LJ. The research progress on vomiting induced by tumour chemotherapy treated by traditional Chinese medicine. Liaoning J Tradit Chin Med 1998 25(3):143—144.

- 2 张琴阳,常柏玲,蒋新建,等. 恩丹西酮加用胃复安、苯海拉明防治化疗呕吐 52 例观察. 陕西肿瘤医学 2000 8(2):103—104.

Zhang QY, Chang BL, Jiang XJ, et al. Observation of 52 patients with vomiting treated by Ondansetron plus metoclo-

pramide and Diphenhydramine. Shaanxi Tumour Med 2000 8(2):103—104.

- 3 袁 静. 5-HT 受体拮抗剂抑制化疗致吐作用的评价. 国外医学药学分册 1998 25(5):279—280.

Yuan J. Evaluation of 5-HT receptor antagonist on inhibiting vomiting induced by chemotherapy. For Med (Fascicle Pharmacy) 1998 25(5):279—280.

- 4 陈泽莲,唐 尧. 昂丹司琼治疗肿瘤化疗、放疗所致呕吐的临床利用评价. 中国医院药学杂志 2000 20(6):355—356.

Chen ZL, Tang Y. Evaluation on clinical use of Ondansetron in treating vomiting induced by radio- and chemotherapy of tumour. Chin J Hospital Pharm 2000 20(6):355—356.

- 5 张立红. 五羟色胺与肿瘤化疗中的呕吐. 中华护理杂志 1997 32(4):246—247.

Zhang LH. The relation between 5-HT and the vomiting due to tumour chemotherapy. Chin Nursing Care J 1997 32(4):246—247.

- 6 高 华. 枢复宁与大剂量胃复安联合应用预防化疗恶性呕吐临床疗效观察. 中国实用内科杂志 2000 20(6):373.

Gao H. Observation on clinical curative effect of prevention from the nausea and vomiting due to chemotherapy by the united application of Ondansetron and the large dosage of Metoclopramide. Chin Pract J Intern Med 2000 20(6):373.

- 7 周际昌. 临床肿瘤内科手册. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社,1996:422—427.

Zhou JC. Internal handbook of clinical tumour. The 3rd edition. Beijing: The People's Medical Publishing House, 1996:422—427.

- 8 Marty M. Ondansetron in the prophylaxis of acute cisplatin-induced nausea and vomiting. Eur J Cancer Clin 1989 25(suppl 1):41.

- 9 王肇炎. 肿瘤药物治疗. 北京:人民卫生出版社,1997:133.

Wang ZY. Treating tumour by medicament. Beijing: The People's Medical Publishing House, 1997:133.

- 10 肖志华,于 丁,邓华帮,等. 思密达在预防顺铂所致迟发性恶心呕吐反应中的作用. 癌症 2000 9(8):799—801.

Xiao ZH, Yu D, Deng HB, et al. The action of Smecta in the prevention of delayed nausea and vomit reaction by Cisplatin. Cancer 2000 9(8):799—801.

- 11 蒋 芹,杨成喜,张为民,等. 恩丹西酮对恶性肿瘤化疗所致呕吐的防治效果. 癌症 1996 15(6):457—458.

Jiang Q, Yang CX, Zhang WM, et al. The prevention effect of Ondansetron on vomit induced by the cancer chemotherapy of malignant tumour. Cancer 1996 15(6):457—458.

(收稿 2002-05-29 修回 2003-08-25)