

磁疗联合盐酸格拉司琼防治化疗相关性呕吐的研究

孙燕 马胜林 张爱琴 张永军 包文龙

【摘要】目的 观察与比较磁疗联合 5-羟色胺 (5-HT₃) 受体拮抗剂盐酸格拉司琼与单用盐酸格拉司琼对化疗相关性呕吐的疗效及毒副反应。**方法** 64 例患者随机分为治疗组 (33 例) 与对照组 (31 例), 所有患者均于每次化疗前使用盐酸格拉司琼, 从化疗疗程开始当天至化疗结束后 1 d 为止。治疗组患者同时配合磁疗, 化疗后进行旋转磁场治疗, 每次 1 h, 每天 1 次, 共 5 次。根据 WHO 呕吐分级标准对患者呕吐情况进行分级, 并采用酶联免疫吸附 (ELISA) 测定患者血清中 5-HT₃ 浓度。**结果** 在控制急性呕吐方面, 治疗组及对照组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但在控制延迟性呕吐方面, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组及对照组化疗前、后血清中 5-HT₃ 浓度差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$); 2 组不良事件发生率分别为 36.36% 和 48.39%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 磁疗联合 5-HT₃ 受体拮抗剂治疗化疗相关性呕吐优于单纯应用 5-HT₃ 受体拮抗剂, 二种方法具有协同作用, 且不会增加不良事件的发生率。

【关键词】 磁疗; 5-羟色胺受体拮抗剂; 化学治疗; 呕吐

The antiemetic effect of magnetotherapy in chemotherapy patients SUN Yan, MA Sheng-lin, ZHANG Ai-qin, ZHANG Yong-jun, BAO Wen-long. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China
Corresponding author: MA Sheng-lin, Email: mashenglin@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To observe and compare the antiemetic effectiveness and adverse effects of magnetotherapy plus the 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) receptor inhibitor granisetron hydrochloride with that of granisetron hydrochloride alone with chemotherapy patients. **Methods** Sixty-four patients were randomized to receive either granisetron hydrochloride alone (control group: granisetron hydrochloride 3 mg intravenous infusion before chemotherapy, from the 1st day of chemotherapy until the day after the chemotherapy course was completed) or magnetotherapy plus granisetron hydrochloride (treatment group: the same granisetron hydrochloride regimen plus rotatory magnetotherapy of 1 h/time every day after chemotherapy). The baseline characteristics of the two groups were similar. The patients' emesis was evaluated according to the WHO's criteria. The density of 5-HT₃ in serum was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** In terms of acute vomiting, there was no significant difference between the two groups, but in terms of tardive vomiting, the effectiveness in the treatment group was significantly better than in the control group. The densities of 5-HT₃ in serum in the treatment and the control group were (225.32 ± 57.29) ng/ml vs (213.00 ± 53.29) ng/ml before chemotherapy and (273.88 ± 75.42) ng/ml vs (313.17 ± 76.36) ng/ml after chemotherapy, a significant difference. The rates of adverse events were 36.36% and 48.39% respectively in the treatment group and control group, a difference which was not significant. **Conclusions** Magnetotherapy plus granisetron hydrochloride is more effective than granisetron hydrochloride alone, and the two therapies have a synergistic effect. Adverse events didn't rise in the treatment group.

【Key words】 Magnetotherapy; 5-Hydroxytryptamine receptor inhibitor; Chemotherapy; Vomiting

目前对化疗药物引起的呕吐, 主要应用 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT₃) 受体拮抗剂治疗, 这类药物选择性较强, 对化疗引起的恶心、呕吐具有较好的防治作用。但其不良反应 (主要为便秘、疲乏及头痛等)

约为 32.9% ~ 44.2%^[1-2], 且仍有部分患者呕吐难以得到控制。磁疗具有与 5-HT₃ 受体拮抗剂相当的止呕效果, 且没有 5-HT₃ 受体拮抗剂的副反应^[3-4]。有鉴于此, 我们分别采用磁疗联合盐酸格拉司琼与单用盐酸格拉司琼对化疗相关性呕吐进行治疗, 比较二者的疗效及毒副反应。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.05.005

基金项目:浙江省科技厅重点资助项目(2006C23018)

作者单位:310022 杭州,浙江省肿瘤医院中西医结合科

通信作者:马胜林, Email: mashenglin@medmail.com.cn

资料与方法

一、临床资料

入选标准:病理学证实为恶性肿瘤者;根据美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)的患者体力状况(performance status, PS)评分标准,评分为 0~2 分者^[5];无颅内高压、消化道梗阻等可能引起呕吐者;无化疗禁忌证者;化疗方案中含有阿霉素类或顺铂类药物者。

选取 2009 年 1 月 25 日至 2009 年 6 月 19 日期间在我科行化疗并符合入选标准的 64 例患者,随机分为治疗组(盐酸格拉司琼+磁疗止呕)及对照组(盐酸格拉司琼止呕),其中治疗组 33 例,对照组 31 例。2 组患者基线情况差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

二、主要仪器

KE2007001 型旋转式磁疗装置:杭州产,国际专利号 PcT/cN2007/000732。该装置由稀土钕铁硼永磁体作为磁场源,静止及旋转时磁极表面磁场强度均为 0.6 T,配以调速旋转系统使磁体以 600 转/min 的速度旋转,产生旋转磁场。

三、治疗方法

所有患者均接受含顺铂类或阿霉素类药物的化疗方案(顺铂每周 70~75 mg/m²,阿霉素 30~40 mg/m²),从化疗疗程开始当天,每次化疗前 30 min 予盐酸格拉司琼 3 mg 静脉点滴,至化疗疗程结束后 1 d 为止。

治疗组患者同时配合旋转磁场治疗:患者于化疗结束后 1 h,仰卧磁疗床上,上腹部置于旋转磁场中,作用区域磁场强度 0.15~0.60 T,每日 1 次,每次持续 1 h,自化疗第 1 天起,连续治疗 5 d。

四、血清中 5-HT₃ 浓度的检测

每例患者分别于化疗前 1 天及化疗后第 6 天,静脉取血 3 ml,离心机 3000 转/min 离心取血清,采用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定测血清中 5-HT₃ 的浓度。

五、观察指标

1. 由化疗引起的呕吐:分为急性呕吐及延迟性呕吐^[6],根据 WHO 有关化疗药物副反应分级标准对呕吐进行分级,Ⅰ级——无恶心及呕吐;Ⅱ级——恶心,伴暂时性呕吐;Ⅲ级——呕吐,需治疗(在原有止呕基础上,需进一步治疗);Ⅳ级——难控制的呕吐(在原

有止呕基础上,进一步治疗仍较难控制);并检测患者化疗前、后血清中 5-HT₃ 浓度。

2. 副反应情况:主要为头痛、倦怠、便秘等。

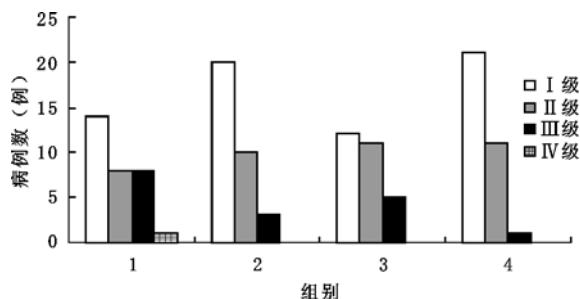
六、统计学分析

采用 SPASS 11.5 版统计软件,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、2 组疗效比较

疗程结束后,2 组急性期呕吐发生情况差异无统计学意义($P > 0.05$),而在延迟性呕吐中,治疗组的疗效优于对照组($P < 0.05$),详见表 2,3 及图 1。



注:1. 急性期对照组;2. 急性期治疗组;3. 延迟期对照组;4. 延迟期治疗组

图 1 2 组患者呕吐分级

二、2 组化疗前、后血清中 5-HT₃ 的浓度变化

2 组在化疗后血清中 5-HT₃ 的浓度明显升高,与化疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.01$);化疗前,2 组患者血清中 5-HT₃ 浓度差异无统计学意义($P > 0.05$),而化疗后 2 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 4。

三、2 组不良反应情况

对照组及治疗组不良反应发生率分别为 48.39% 及 36.36%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 5。

讨 论

恶心、呕吐是肿瘤患者在化疗过程中最常见的不良反应,也是很多肿瘤患者恐惧化疗的重要原因之一。据统计,如果没有镇吐治疗,有 70%~80% 接受化疗

表 1 2 组患者的基线情况

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)			ECOG 评分(例)			肿瘤类型(例)					化疗方案(例)	
		男	女	<40	40~60	>60	0分	1分	2分	肺癌	胃癌	乳腺癌	直肠癌	不明	含顺铂方案	含阿霉素方案
对照组	31	19	21	6	20	5	1	18	12	8	4	11	7	1	19	12
治疗组	33	17	16	4	23	6	0	23	10	11	10	7	3	2	27	6

表 2 2 组患者急性呕吐情况(例)

组别	例数	I 级	II 级	III 级	IV 级
对照组	31	14	8	8	1
治疗组	33	20	10	3	0

注:2 组比较, $\chi^2 = 4.496, P > 0.05$

表 3 2 组患者延迟性呕吐情况(例)

组别	例数	I 级	II 级	III 级	IV 级
对照组	31	12	11	5	3
治疗组	33	21	11	1	0

注:2 组比较, $\chi^2 = 8.067, P < 0.05$

表 4 2 组患者血清中 5-HT₃ 的浓度比较(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	5-HT ₃ 的浓度	
		化疗前	化疗后
对照组	31	213.00 ± 53.29	313.17 ± 76.36 ^a
治疗组	33	225.32 ± 57.29 ^c	273.88 ± 75.42 ^{ab}

注:与组内化疗前比较, ^a $P < 0.01$;与对照组化疗后比较, ^b $P < 0.05$

表 5 2 组患者不良反应情况(例)

组别	例数	头痛	倦怠	便秘	不良反应率(%)
对照组	31	3	6	6	48.39
治疗组	33	1	8	3	36.36

的患者会出现恶心、呕吐反应^[7]。化疗药物诱发呕吐的机制包括:①药物对胃肠道黏膜的刺激,引起黏膜损伤,导致黏膜尤其是从胃到回肠黏膜上的嗜铬细胞释放 5-HT₃,与 5-HT₃ 受体结合产生神经冲动由迷走传入神经传入呕吐中枢导致呕吐^[8];②化疗药物及其代谢产物刺激化学催吐感应区(chemoreceptor trigger zone, CTZ),CTZ 通过一系列的受体(主要有 5-HT₃ 受体、多巴胺受体、组胺受体、毒蕈碱受体),兴奋呕吐中枢而产生呕吐^[9]。本实验结果显示,对照组和治疗组中患者在化疗后出现不同程度的呕吐,且血清中 5-HT₃ 浓度较化疗前明显升高, P 值均为 < 0.01 ,验证了 5-HT₃ 是引起呕吐的主要原因之一。

盐酸格拉司琼是一种高选择性的 5-HT₃ 受体拮抗剂,通过拮抗中枢化学感受区及外周迷走神经末梢的 5-HT₃ 受体,抑制恶心、呕吐的发生,它选择性高,无锥体外系反应、过度镇静等不良反应。而由化疗引起的呕吐可分为急性反应、延迟性反应和预期反应三类:急性反应是指化疗结束后 24 h 以内发生的恶心、呕吐;延迟性反应是指 24 h 以后发生的反应;预期性反应是指既往接受过化疗的患者,受到视觉、味觉、嗅觉以及环境等多种与以往化疗相关刺激因素的影响而出现的恶心、呕吐反应^[6]。实验结果显示,盐酸格拉司琼加或不加磁疗对化疗引起的急性期和延迟期呕吐均有较好的预防作用,尽管两者在急性期呕吐的止吐效果上差异无统计学意义($P > 0.05$),但加磁疗者延迟期呕吐的

发生率及呕吐级别低于不加磁疗者($P < 0.05$)。在急性呕吐期,对照组有 14 例患者未发生呕吐,但在延迟性呕吐期减少为 12 例,且 IV 级呕吐增加 2 例,而治疗组分别为 20 例、21 例及 0 例。这提示盐酸格拉司琼对预防延迟性呕吐的作用不佳,加用磁疗后,明显降低了延迟性呕吐的发生率及呕吐级别。在头痛、倦怠及便秘副作用方面,对照组及治疗组中的发生率分别为 48.39% 及 36.36%,对照组稍高于国内 41.9% ~ 44.1% 的报道^[2-3],但明显高于 Smith^[1] 报道的 32.9%,这一结果可能是因为其不良反应包含了化疗药物毒副作用。治疗组不良反应率与国内报道相当,较对照组虽降低 12.03%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。它提示:①在化疗同时加入磁疗,并不增加不良事件的发生率,这与 Salvatore 等^[10] 的临床研究相似,后者发现联合磁场与化疗治疗恶性肿瘤并没有明显的毒副作用,所有患者均能耐受;②磁疗具有缓解 5-HT₃ 受体拮抗剂引起的不良反应的趋势,虽差异无统计学意义,但可能是因为病例数较少所致,故值得我们增加样本数继续研究。

磁疗是以磁场作用于人体治疗疾病的方法,有静磁疗法和动磁疗法。实验中,我们采用的是旋转磁场即动磁疗法。据文献报道,旋转磁场作用于生物体细胞的效果要优于静磁场,其切割磁力线运动穿透生物体细胞,产生感应电流,具有更强的生物学效应^[11]。目前已证实,磁场具有抑制恶性肿瘤细胞生长的作用^[12],可减轻患者化疗的副作用^[13]。本研究结果显示,治疗组与对照组 II ~ IV 级呕吐发生率分别为 48.48% 与 61.29% ($P < 0.05$),说明磁疗 + 盐酸格拉司琼优于单用盐酸格拉司琼的止呕效果;化疗前,对照组与治疗组血清中 5-HT₃ 的浓度差异无统计学意义($P > 0.05$)。而化疗后,二者血清中 5-HT₃ 的浓度虽均有升高,但治疗组低于对照组($P < 0.05$)。这证明磁疗具有止呕的作用,并与 5-HT₃ 受体拮抗剂具有协同作用,而这一作用与其下调体内 5-HT₃ 的水平有关,与文献报道基本一致^[14]。

综上所述,我们认为,磁疗具有较好的止呕效果,尤其对延迟性呕吐作用明显,其止呕作用与下调人体内 5-HT₃ 的水平相关;磁疗与 5-HT₃ 拮抗剂具有协同作用,并不会增加毒性,且具有减轻 5-HT₃ 拮抗剂引起的不良反应趋势。故对于化疗引起的呕吐,特别是那些难控制及延迟性的呕吐,加用磁疗是一种值得推荐的方案。另外,目前研究发现 P 物质是致吐内源性配体^[15-16],因此,磁疗与 5-HT₃ 受体拮抗剂联合止呕作用是否与 P 物质有关,待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Smith IE. A comparison of two dose levels of Granisetron in patients re-

- ceiving moderately emetogenic cytostatic chemotherapy. Eur J Cancer, 1990, 26:19.
- [2] 羊裔明,侯梅,牛挺,等. 国产盐酸格拉司琼注射液预防化疗所致消化道不良反应的研究. 四川肿瘤防治, 2006, 19:100-103.
- [3] 吴稚冰,马胜林,孔祥鸣,等. 旋转磁场与止吐药格盐酸拉司琼防治化疗所致恶心呕吐的对比研究. 中华物理医学与康复杂志, 2008, 30:402-404.
- [4] 薛俭成,张锐发,李明,等. 旋转式磁疗仪治疗化疗反应疗效观察. 白血病, 2000, 9:53-54.
- [5] 孙燕,赵平. 临床肿瘤学进展. 北京:中国协和医科大学出版社, 2005:1049.
- [6] 孙燕. 临床肿瘤内科手册. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 289.
- [7] Wisner W, Berger A. Practical management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Oncology (Williston Park), 2005, 19:637.
- [8] 林千鹤子. 抗癌药物毒副反应的对策. 日本医学介绍, 2001, 22: 491.
- [9] 张晓静,张频. 肿瘤化疗所致恶心呕吐的发生机制和药物治疗的研究进展. 癌症进展杂志, 2006, 4:348-354.
- [10] Salvatore JR, Harrington J, Kummet T. Phase I clinical study of a static magnetic field combined with anti-neoplastic chemotherapy in the treatment of human malignancy: initial safety and toxicity data. Bioelectromagnetics, 2003, 24:524-527.
- [11] 季百苗,宋国丽,张小云. 旋转磁场对放射损伤小鼠造血保护作用的研究. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28:446-449.
- [12] Tofani S, Barone D. Static and ELF magnetic fields enhance the in vivo anti-tumor efficacy of cis-platin against lewis lung carcinoma, but not of cyclophosphamide against B16 melanotic melanoma. Pharmacol Res, 2003, 48:83-90.
- [13] 陶凯雄,陈道达,吴在德,等. 进展期胃癌术前靶向磁化疗的临床研究. 中国胃肠外科杂志, 2000, 3:159-162.
- [14] 张小云,罗振国,何晓陌,等. 从分子水平探索旋转恒定磁场对机体作用之机理. 中国科学, 2001, 31:275-282.
- [15] 何舒. 化疗呕吐研究进展. 宁夏医学杂志, 2003, 25:186.
- [16] Diemunsch P, Grelot L. Potential of substance P antagonists as antiemetics. Drugs, 2000, 60:533.

(修回日期:2009-10-28)

(本文编辑:松 明)

· 消息 ·

《中华物理医学与康复杂志》荣获“湖北省十大名刊”荣誉称号

由湖北省委宣传部、省新闻出版局、省期刊协会共同举办的第三届“湖北省十大名刊”评选活动于 2010 年 4 月揭晓,经期刊界资深专家严格评选以及读者在线投票,《中华物理医学与康复杂志》在参评的约 200 种期刊中最终脱颖而出,荣获“湖北省十大名刊”荣誉称号。

以上成绩的取得,一方面是上级领导对本刊的鼓励及鞭策,另一方面也是广大专家、读者、作者多年来鼎力支持的结果,我们谨此表示由衷的感谢。我们将借此契机,以科学发展观为指导,以科学创新为核心,继续坚持我刊“立足现实,关注前沿;贴近读者,追求卓越”的办刊方向,从各方面完善期刊建设工作,全面提升刊物质量,使之再上台阶,更好地为康复学科发展服务。

无锡同仁国际康复医院诚招康复医学专业高级人才

无锡同仁国际康复医院现有开放床位 480 张,目前开展的主要业务包括精神康复、脑神经康复及躯体康复等,拥有德国先进康复设备,并与德国柏林医院开展技术合作。

为满足我院业务发展需求,现招聘康复医学专业高级人才。要求:博士研究生学历,副高以上职称。一旦录用,年薪不低于 30 万,科研课题经费不低于 50 万,购房补贴不低于 50 万。详情请咨询:0510-83219301 83012201,或登录 <http://www.wuximhc.com/trgj.asp>。