

耗血液中的 KLF2。内皮细胞中 KLF2 能抑制 IL - 1 β 、TNF - α 刺激引起的内皮细胞活化^[13]。而脑梗死恢复期炎症程度减轻,炎性因子释放减少,对 KLF2 的抑制作用减弱,KLF2 mRNA 表达水平升高。研究表明在内皮细胞中炎性因子 TNF - α 通过 NF - κ B 抑制 KLF2 转录激活剂细胞增强因子 2 (MEF2) 可下调 KLF2 的表达^[14]。而恢复期 KLF2 mRNA 表达水平未完全恢复正常,可能与其在发病前就存在异常有关。

综上所述,脑梗死后 KLF2 mRNA 表达水平降低,且与血清 TNF - α 、IL - 6 的浓度存在相关性,其可能通过介导急性脑梗死的炎性反应在脑梗死发病中有一定的作用,但其具体机制有待于进一步研究。

参考文献

- 1 Atkins GB, Jain MK. Role of kruppel - like transcription factors in endothelial biology [J]. *Circ Res*, 2007, 100(2): 1686 - 1695
- 2 Das H, Kumar A, Lin Z, *et al.* Kruppel - like factor2 (KLF2) regulates proinflammatory activation of monocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(17): 6653 - 6658
- 3 中华医学会第四次脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379 - 380
- 4 Adams HP Jr, Bendixen BH, Kapelle LT, *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35 - 41
- 5 Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115 - 126
- 6 Atkins GB, Wang Y, Mahabeleshwar GH, *et al.* Hemizygous deficiency of Kruppel - like factor 2 augments experimental atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2008, 103(7): 690 - 693

- 7 Shi H, Sheng B, Zhang F, *et al.* Kruppel - like factor 2 protects against ischemic stroke by regulating endothelial blood brain barrier function [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(6): H796 - 805
- 8 Flederud JO, Van TJ, Boon RA, *et al.* Prolonged shear stress and KLF2 suppress constitutive proinflammatory transcription through inhibition of ATF2 [J]. *Blood*, 2007, 109(10): 4249 - 4257
- 9 Mahabeleshwar GH, Kawanami D, Sharma N, *et al.* The myeloid transcription factor KLF2 regulates the host response to polymicrobial infection and endotoxic shock [J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 715 - 728
- 10 Watters O, O' Connor JJ. A role for tumor necrosis factor - α in ischemia and ischemic preconditioning [J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 87
- 11 Spalletta G, Cravello L, Imperiale F, *et al.* Neuropsychiatric symptoms and interleukin - 6 serum levels in acute stroke [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2013, 25(4): 255 - 263
- 12 Zahlten J, Steinicke R, Opitz B, *et al.* TLR2 and nucleotide binding oligomerization domain 2 - dependent Kruppel - like factor 2 expression down regulates NF - κ B - related gene expression[J]. *J Immunol*, 2010, 185(1): 597 - 604
- 13 Parmar KM, Larman HB, Dai G, *et al.* Integration of flow - dependent endothelial phenotypes by Kruppel - like factor 2 [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(1): 49 - 58
- 14 Kumar A, Lin Z, SenBanerjee S, *et al.* Tumor necrosis factor alpha - mediated reduction of KLF2 is due to inhibition of MEF2 by NF - κ B and histone deacetylases [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(14): 5893 - 5903

(收稿日期: 2014 - 08 - 26)

(修回日期: 2014 - 10 - 22)

奥氮平联合托烷司琼、地塞米松预防高致吐风险药物化疗引起恶心、呕吐的疗效分析

丁笑笑 丁新华

摘要 **目的** 观察奥氮平联合托烷司琼、地塞米松预防高致吐风险药物化疗引起恶心、呕吐的临床疗效和不良反应。**方法** 采用含高致吐风险药物化疗的 78 例患者随机分为观察组(奥氮平联合托烷司琼、地塞米松)和对照组(托烷司琼联合地塞米松),观察各组化疗后恶心、呕吐等不良反应的发生情况。**结果** 观察组与对照组防治急性呕吐的有效率分别为 87.5% 和 81.6%,观察组与对照组防治急性恶心的有效率分别为 65.0% 和 57.9%,差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组与对照组防治迟发性呕吐的有效率分别是 75.0% 和 52.6%,观察组与对照组防治迟发性恶心的有效率分别为 32.5% 和 13.2%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 奥氮平联合托烷司琼、地塞米松预防高致吐风险药物化疗所致迟发性恶心、呕吐疗效显著,不良反应轻。

作者单位: 318000 浙江省台州市中心医院(丁笑笑); 318000 浙江省台州市立医院(丁新华)

通讯作者: 丁新华, 电子信箱: dingxinhua5@sohu.com

关键词 奥氮平 托烷司琼 地塞米松 化疗相关恶心、呕吐

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.040

Efficacy of Olanzapine Combined with Tropisetron, Dexamethasone for the Prevention of Highly Emetogenic Chemotherapy – induced Nausea and Vomiting. Ding Xiaoxiao, Ding Xinhua. Taizhou Central Hospital, Zhejiang 318000, China

Abstract Objective To observe the efficacy and side effect of olanzapine combined with tropisetron, dexamethasone for the prevention of highly emetogenic chemotherapy – induced nausea and vomiting (CINV). **Methods** A total of 78 patients with highly emetogenic single day chemotherapy were randomly divided into two groups; trial group (olanzapine combined with tropisetron, dexamethasone $n=40$) and control group (Tropisetron Combined with Dexamethasone $n=38$). The control of acute CINV, delayed CINV and adverse reactions were observed. **Results** The control rates of acute vomiting in trial group and control group were 87.5% vs 81.6%, 65.0% vs 57.9% in acute nausea, 75.0% vs 52.6% in delayed vomiting, 32.5% vs 13.2% in delayed nausea. The trial group was better than the control group in delayed vomiting and delayed nausea which there was difference between them ($P<0.05$). There was no statistical difference between the two groups in the incidence of adverse reactions ($P>0.05$). **Conclusion** Olanzapine combined with tropisetron, dexamethasone for the prevention was significantly better than tropisetron combined with dexamethasone in the control of delayed CINV in patients received highly emetogenic chemotherapy.

Key words Olanzapine; Tropisetron; Dexamethasone; Chemotherapy – induced nausea and vomiting

化疗是目前针对恶性肿瘤主要的治疗手段之一,而化疗相关恶心、呕吐(CINV)是肿瘤患者在化疗过程中最常见的不良反应,严重者可导致代谢紊乱、营养缺乏,从而影响患者生活质量,降低患者化疗依从性和化疗药物疗效^[1]。本研究通过回顾性分析采用高致吐风险药物化疗的78例患者,评价奥氮平联合托烷司琼、地塞米松预防含高致吐风险药物化疗所致的恶心、呕吐的疗效及安全性。

资料与方法

1. 一般资料:选择2009年1月~2013年12月在台州市中心医院血液肿瘤内科进行化疗的恶性肿瘤患者78例,其中男性患者46例,女性32例,患者年龄18~72岁、平均年龄53.7岁。其中霍奇金淋巴瘤48例,非小细胞肺癌30例。入选标准:经病理学证实为恶性肿瘤患者;KPS评分 ≥ 60 分、无胃肠梗阻、无电解质紊乱、无肠道及脑转移;无严重肝肾损害;在本研究之前未曾进行过高致吐风险药物的化疗;接受含高致吐风险药物化疗^[2]:(1)霍奇金淋巴瘤:均采用ABVD方案,具体用法为第1、第15天应用阿霉素25mg/m²、博来霉素10mg/m²、长春花碱6mg/m²、达卡巴嗪375mg/m²。(2)非小细胞肺癌:均采用GP方案,具体用法为第1、第8天应用吉西他滨100mg/m²,第1天应用顺铂75mg/m²。患者中无5-HT₃受体拮抗药物禁忌证,无妊娠或哺乳期妇女;所有患者依从性好并签署知情同意书。将78例患者随机分为观察组患者(奥氮平联合托烷司琼、地塞米松)40例、对照组患者(托烷司琼联合地塞米松)38例。两组间年龄、性别、KPS评分、肿瘤类型、化疗方案,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2. 方法:观察组、对照组均在高致吐风险药物化疗前半小时予托烷司琼(5mg静脉滴注)、高致吐风险药物化疗当天予地塞米松(20mg,口服,每日1次),高致吐风险药物化疗结束后第1、2天予地塞米松(8mg,口服,每日2次),观察组从高致

吐风险药物化疗当天开始另予奥氮平(10mg,每日1次,口服3天)。在治疗及观察期间出现Ⅱ级及以上恶心呕吐的患者予甲氧氯普胺(10mg,肌肉注射)解救治疗。观察并记录观察组、对照组化疗结束后7天内恶心、呕吐发生情况及便秘、腹胀、头痛等不良反应。

3. 疗效观察及评价:(1)恶心、呕吐定义:急性CINV定义为化疗结束后24h内发生的恶心、呕吐,迟发性CINV定义为24h以后发生的恶心、呕吐。(2)恶心、呕吐分级:按NCI-CTCAEV3.0标准^[3,4]。恶心分为0~Ⅲ级,0级:无恶心;Ⅰ级:轻度恶心,不影响进食;Ⅱ级:中度恶心,影响进食;Ⅲ级:重度恶心,不能进食。呕吐分为0~Ⅲ级,0级:无呕吐;Ⅰ级:呕吐1~2次/天;Ⅱ级:呕吐3~5次/天;Ⅲ级:呕吐 >5 次/天。(3)疗效评价:恶心控制情况分为有效:0~Ⅰ级;无效:Ⅱ~Ⅲ级,有效率=有效例数/总例数 $\times 100\%$ 。镇吐疗效分为完全有效(CR):0级;部分有效(PR):Ⅰ级;无效(NR):Ⅱ~Ⅲ级;CR+PR为有效。有效率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。

4. 统计学方法:采用SPSS 17.0统计软件进行处理,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 对化疗所致急性CINV疗效:观察组出现急性呕吐20例,对照组出现急性呕吐20例。观察组防治急性呕吐完全有效20例,部分有效15例,无效5例;对照组防治急性呕吐完全有效18例,部分有效13例,无效7例;观察组与对照组防治急性呕吐的有效率分别为87.5%和81.6%,差异无统计学意义($\chi^2=0.525, P>0.05$)。观察组出现急性恶心26例,对照组出现急性恶心27例。观察组防治急性恶心有效26例,无效14例;对照组防治急性恶心有效22例,

无效 16 例;观察组与对照组防治急性恶心的有效率分别为 65.0% 和 57.9%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.416, P > 0.05$,表 1)。

表 1 两组急性 CINV 疗效[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	急性恶心有效	急性呕吐有效
对照组	38	22(57.9)	31(81.6)
观察组	40	26(65.0)	35(87.5)
χ^2		0.416	0.525
<i>P</i>		0.519	0.469

2. 对化疗所致迟发性 CINV 疗效:观察组出现迟发性呕吐 23 例,对照组出现迟发性呕吐 26 例。观察组防治迟发性呕吐完全有效 17 例,部分有效 13 例,无效 10 例;对照组防治迟发性呕吐完全有效 12 例,部分有效 8 例,无效 18 例;观察组与对照组防治迟发性呕吐的有效率分别是 75.0% 和 52.6%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.237, P < 0.05$)。观察组出现迟发性恶心 33 例,对照组出现迟发性恶心 35 例。观察组防治迟发性恶心有效 13 例,无效 27 例;对照组防治迟发性恶心有效 5 例,无效 33 例;观察组与对照组防治迟发性恶心的有效率分别为 32.5% 和 13.2%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.107, P < 0.05$,表 2)。

表 2 两组迟发性 CINV 疗效[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	迟发性恶心有效	迟发性呕吐有效
对照组	38	5(13.2)	20(52.6)
观察组	40	13(32.5)	30(75.0)
χ^2		4.107	4.237
<i>P</i>		0.043	0.040

3. 不良反应:不良反应主要为便秘、腹胀、头痛,其中观察组出现不良反应 6 例(其中便秘 2 例,腹胀 1 例,头痛 3 例),发生率为 15.0%;对照组发生不良反应 7 例,发生率为 18.4%(其中便秘 3 例,头痛 3 例,腹胀 1 例),两组间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

化疗相关恶心、呕吐(CINV)一直以来是化疗最常见的不良反应,据报道 70% 以上化疗患者会出现不同程度的恶心、呕吐,而对于采用含铂类等高致吐风险化疗药物,如不加以干涉,几乎 100% 患者会出现恶心、呕吐,CINV 严重影响患者治疗依从性,不利

于后续治疗^[5,6]。如何有效防治 CINV,保证肿瘤患者化疗的顺利进行,是所有肿瘤科医生面临的重要挑战。

迄今为止,化疗药物引起恶心、呕吐的机制尚未完全阐明。多数研究者认为化疗药物刺激胃肠道嗜铬细胞释放神经递质 5-羟色胺(5-HT3)与相应受体结合产生冲动,由交感神经和迷走神经传导至呕吐中枢,导致恶心、呕吐。也有研究发现 CINV 可能与 P 物质、多巴胺(DA)、组胺等神经递质作用于神经中枢有关^[7]。新版中国《肿瘤治疗相关呕吐防治指南》推荐所有接受高致吐风险化疗药物的患者采用“三联方案”——5-HT3 受体拮抗剂、地塞米松联合 NK-1 受体拮抗剂预防 CINV,但 NK-1 受体拮抗剂在国内上市不足 1 年,且价格昂贵,在肿瘤患者的应用中受到限制^[8]。目前临床化疗最常用的镇吐药物为 5-HT3 受体拮抗剂联合地塞米松。5-HT3 受体拮抗剂通过阻断化疗药物引起的 5-HT3 释放导致的呕吐反射而起镇吐作用。地塞米松为一种肾上腺皮质激素,可能通过降低精氨酸加压素水平、调节前列腺素合成,抗炎、抗毒素作用起到镇吐作用^[9,10]。二者联合应用有效提高了急性呕吐的控制率,使得 80% 以上的急性 CINV 得到有效控制,但对迟发性 CINV 的疗效仍不理想^[11]。关于迟发性恶心、呕吐的发生机制有报道除了与上述 5-HT3、P 物质、多巴胺受体等有关外,还与患者的心理因素密切相关^[12]。另外化疗药物直接损伤消化道黏膜上皮细胞,致消化道功能减退可能是迟发性恶心、呕吐发生机制之一。最近也有研究报道迟发性恶心、呕吐可能与化疗药物诱导细胞炎性因子释放有关^[13]。

奥氮平是一种新型的非典型抗精神病药物,具有拮抗多巴胺受体和 5-羟色胺受体达到抗抑郁的神经松弛作用,从而改善患者心境,因而被广泛地应用于精神分裂症、抑郁症等精神疾病的治疗。除此之外,对其他类似受体具有亲和力,还有部分抗胆碱能、抗组胺作用。近年来有研究发现奥氮平可以通过阻断中枢神经系统内多种神经递质的释放发挥止吐作用^[14,15]。本研究结果显示,奥氮平联合托烷司琼、地塞米松能有效防治含高致吐风险化疗所致的恶心、呕吐,其对急性 CINV 有效率优于对照组,但两组之间比较差异并无统计学意义,与牛庆峰等^[16]报道基本一致。但对于迟发性 CINV,观察组明显优于对照组,两组之间比较差异有统计学意义,与国内文献报道基本一致。因此奥氮平联合托烷司琼、地塞米松对于预防和控制迟发性 CINV 优于托烷司琼联合地塞米松。

奥氮平对迟发性 CINV 的防治作用,可能与奥氮平具有改善心境及其具有多种受体亲和力相关。另外,奥氮平联合地塞米松可能具有协同作用,进一步增强地塞米松的抗炎作用,保护消化道黏膜。

综上所述,在高致吐风险化疗患者中预防性使用奥氮平联合托烷司琼、地塞米松,能有效防治化疗相关恶心、呕吐,尤其对于延迟性 CINV,且不良反应少,但是关于奥氮平对迟发性 CINV 的防治作用机制,目前仍有待于进一步研究证实。

参考文献

- 1 Schnell FM. Chemotherapy - induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control[J]. *Oncologist*, 2003, 8(2): 187 - 198
- 2 MASCC/ESMO. Antiemetic guidelines 2013[EB/OL]. [2014 - 02 - 25] <http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines>
- 3 U. S. National Cancer Institute. CTEP, NCI guidelines: adverse event reporting requirements[R]. Effective: cancer therapy evaluation program, 2005
- 4 于礼建,龙桂宁,崔建东,等. 帕洛诺司琼联合地塞米松预防顺铂化疗所致恶心呕吐的临床研究[J]. *天津医药*, 2010, 38(11): 974 - 976
- 5 屈淑贤,郑振东,刘兆喆,等. 帕洛诺司琼防治乳腺癌化疗相关性恶心呕吐的临床对照研究[J]. *解放军医药杂志*, 2014, 26(3): 27 - 30
- 6 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1997: 331 - 332
- 7 王梅子,许建衡. 化疗止吐药物的研究进展[J]. *汕头大学医学院学报*, 2008, 21(2): 123 - 125
- 8 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会,中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专业委员会. 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
- 9 陈新谦,金有豫. 新编药理学[M]. 14 版. 北京:人民卫生出版社, 2002: 347, 503
- 10 Navari RM. Casopitant, a neurokinin - 1 receptor antagonist with anti - emetic and anti - nausea activities[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2008, 9(7): 774 - 785
- 11 谭丽珍,冯献斌,范先基,等. 盐酸格拉司琼联合胃复安预防化疗呕吐的观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(7): 1465 - 1466
- 12 王建平,魏品康. 中西药合用防治顺铂联合化疗所致迟发性恶心呕吐 50 例[J]. *实用中医药杂志*, 2012, 28(8): 672 - 673
- 13 徐正阳,袁祖国,周涛琪,等. 地西洋联合格拉司琼及地塞米松预防化疗诱发恶心呕吐的疗效观察[J]. *浙江实用医学*, 2014, 19(2): 95 - 97
- 14 张绍芬,潘卓文,罗思红. 奥氮平与托烷司琼在用于化疗所致恶心呕吐中的临床比较[J]. *北方药学*, 2013, 4: 28 - 29
- 15 Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy - induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy [J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(6): 1655 - 1663
- 16 牛庆峰,姜霞. 不同方案用于预防肿瘤化疗所致恶心呕吐临床效果观察[J]. *航空航天医学杂志*, 2014, 25(1): 76 - 77

(收稿日期:2014 - 07 - 08)

(修回日期:2014 - 09 - 01)

腭垂、腭、咽成形术治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并慢性心力衰竭患者的疗效评估

贺红斌 潘松林 官兵 刘涛 袁小卫 马文学 谢元春

摘要 目的 评估腭垂、腭、咽成形术(UPPP)治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)合并慢性心力衰竭(CHF)的安全性及有效性。明确 UPPP 对改善患者心功能的疗效。**方法** 依据纳入及排除标准,选择 2009 年 1 月~2010 年 6 月就诊于笔者医院的 OSAHS 合并 CHF 患者。随机将入组患者分为手术组及非手术组,手术组予以 UPPP 术治疗,非手术组予以药物治疗及持续气道正压通气治疗。治疗后对患者进行 3 年随访,评估 UPPP 对 OSAHS 合并 CHF 的疗效,以及对改善患者心功能的作用。**结果** 研究共纳入 OSAHS 合并 CHF 病例 32 例,平均随访时间 3.07 ± 0.25 年。随访 1 年结果显示手术组 AHI 值较非手术治疗组显著降低($P < 0.01$),而氧分压(PaO_2)、氧饱和度(SaO_2)较非手术组显著升高($P < 0.05$)。UPPP 手术组左心室射血分数(LVEF)值较非手术治疗组明显增高($P < 0.05$),而 NYHA 心功能分级较非手术治疗组明显降低($P < 0.05$)。随访 3 年时,手术组较非手术治疗组 AHI 值、 PaO_2 、 SaO_2 及 NYHA 心功能分级变化趋势同前,但 LVEF 值差异无统计学意义。**结论** UPPP 治疗 OSAHS 合并 CHF 手术安全性良好,UPPP 可显著改善患者通气状况,并可一定程度改善患者心功能。

作者单位:448000 湖北省荆门市第二人民医院

通讯作者:贺红斌,主任医师,电子信箱:63376996@qq.com