中图分类号：R969.4；R737.9　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)10－0100－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.10.021

阿瑞匹坦联合昂丹司琼及地塞米松防治乳腺癌EC方案化疗所致恶心呕吐效果观察*

陶卓立，胡晓鹏，李兴睿△

（华中科技大学同济医学院附属同济医院，湖北 武汉　430030）

摘要：目的　探讨阿瑞匹坦联合昂丹司琼及地塞米松三联止吐方案防治乳腺癌化学治疗（简称化疗）所致恶心呕吐（CINV）的临床疗效和安全性。**方法**　选取医院2024年4月至5月收治的早期乳腺癌术后接受EC方案（表阿霉素＋环磷酰胺）化疗的患者104例，按随机数字表法分为二联组和三联组，各52例。两组患者均予盐酸昂丹司琼口腔崩解片口服＋醋酸地塞米松注射液静脉滴注，三联组患者加服阿瑞匹坦胶囊。**结果**　三联组急性呕吐发生率为3.85%，延迟性呕吐发生率为3.85%，明显低于二联组的17.31%和30.77%（$P<0.05$）。三联组延迟性呕吐的总有效率为98.08%，明显高于二联组的78.85%（$P<0.05$）。**结论**　与昂丹司琼、地塞米松二联止吐方案比较，阿瑞匹坦联合昂丹司琼及地塞米松三联止吐方案防治乳腺癌化疗延迟性呕吐的疗效较好。

关键词：阿瑞匹坦；乳腺癌；辅助化疗；EC方案化疗所致恶心呕吐；临床疗效

Observation on the Efficacy of Aprepitant Combined with Ondansetron and Dexamethasone in the Prevention and Treatment of EC Regimen Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting for Breast Cancer

TAO Zhuoli, HU Xiaopeng, LI Xingrui

(Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan, Hubei, China, 430030)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy and safety of aprepitant, ondansetron and dexamethasone triple antiemetic regimen in the prevention and treatment of chemotherapy－induced nausea and vomiting (CINV) for breast cancer. **Methods**　A total of 104 patients with early breast cancer who received EC regimen (epirubicin + cyclophosphamide) chemotherapy after surgery in the hospital from April to May 2024 were selected and divided into dual therapy group and triple therapy group according to the random number table method, with 52 cases in each group. Both groups were given Ondansetron Hydrochloride Orally Disintegrating Tablets orally + Dexamethasone Acetate Injection intravenously, and the triple therapy group was additionally given Aprepitant Capsules. **Results**　The incidence of acute vomiting in the triple therapy group was 3.85%, and the incidence of delayed vomiting was 3.85%, which was significantly lower than 17.31% and 30.77% in the dual therapy group ($P<0.05$). The total effective rate of delayed vomiting in the triple therapy group was 98.08%, which was significantly higher than 78.85% in the dual therapy group ($P<0.05$). **Conclusion**　Compared with the dual antiemetic regimen of ondansetron and dexamethasone, the triple antiemetic regimen of aprepitant combined with ondansetron and dexamethasone is more effective in preventing and treating delayed vomiting caused by chemotherapy for breast cancer.

Key words: aprepitant; breast cancer; adjuvant chemotherapy; EC regimen; chemotherapy－induced nausea and vomiting; drug combination

乳腺癌为高发于女性群体的恶性肿瘤，早期可通过手术治疗，通常预后良好。表阿霉素联合环磷酰胺（EC方案）是早期乳腺癌患者术后辅助化学治疗（化疗）的常见选择，通过清扫肿瘤细胞达到较好的临床疗效，但方案中药物具有中、高致吐风险，会引起恶心呕吐不良反应[1]。化疗所致恶心呕吐（CINV）是临床化疗中常见的不良反应，直接影响患者的治疗依从性和生存质量，剧烈的CINV还会引起脱水、电解质紊乱，是影响疗效的可预见因素之一，需重视对其的干预[2－3]。糖皮质激素地塞米松联合昂丹司琼等5－羟色胺受体3（5－HT_3）拮抗剂是经典的临床化疗止吐二联方案，但既往有研究指出，该方案防治急性呕吐效果良好，而应对延迟性呕吐效果欠佳，且防治效果会在化疗疗程增加后衰减[4－5]。研究者在试图改善二联止吐方案应对CINV的过程中发现，延迟性呕吐主要是P物质破坏血脑屏障，胃肠功能失调引起，神经激肽－1（NK－1）受体拮抗

*基金项目：湖北省重点研发计划立项项目[2022BCA007]。

第一作者：陶卓立，女，硕士研究生，主治医师，研究方向为甲状腺及乳腺外科疾病的诊治，（电子信箱）taozhuoli@163.com。

△通信作者：李兴睿，男，博士研究生，主任医师，研究方向为甲状腺及乳腺外科疾病的诊治，（电子信箱）lixingrui@tjh.tjmu.edu.cn。

剂阿瑞匹坦可通过与NK－1受体结合，抑制具有致吐作用的P物质发挥生理作用，从而改善患者恶心呕吐的症状[6]。蔡智慧等[7]将阿瑞匹坦、昂丹司琼应用于表柔比星联合环磷酰胺（AC方案）的乳腺癌患者，发现加用阿瑞匹坦可有效增强对恶心的控制效果。也有NK－1受体拮抗剂联合5－HT_3受体拮抗剂和地塞米松预防肿瘤患者CINV的报道[8]。基于此，本研究中采用阿瑞匹坦联合昂丹司琼及地塞米松的三联止吐方案预防早期乳腺癌EC方案CINV的效果和用药安全性，旨在为临床防治提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合乳腺癌诊断标准[9]，并经病理检查确诊，且已行乳腺根治性手术；年龄≥18岁；采用EC方案化疗；均为初次使用NK－1受体拮抗剂类止吐药物；化疗前48 h未发生恶心、呕吐等症状，未服用止吐类药物；美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分0～1分。本研究经医院医学伦理委员会批准（批件号：TJ－IRB202404003），患者签署知情同意书。

排除标准：既往有严重的基础疾病或化疗禁忌证；化疗期间同时口服匹莫齐特、特非那定、阿司咪唑、西沙必利等药物；近期有消化系统疾病、颅内压增高等易引起恶心呕吐的症状；合并精神障碍或语言障碍，无法配合沟通；临床资料不完整。

脱落/剔除标准：研究过程中无法耐受副作用、无法遵医嘱治疗；自愿退出；随访脱落及死亡。

病例选择与分组：选取医院2024年4月至5月收治的早期乳腺癌术后辅助EC方案化疗的患者104例，按随机数字表法分为二联组和三联组，各52例。两组患者基线资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表1。

表1 两组患者基线资料比较（$n=52$）

Tab. 1 Comparison of the patients′ baseline data between the two groups（$n=52$）

项目		二联组	三联组	t/Yatesχ^2/χ^2值	P值
年龄（$\bar{X}\pm s$，岁）		54.95±7.31	56.79±7.42	1.274	0.206
体质量指数（$\bar{X}\pm s$，kg/m²）		22.76±1.81	22.35±1.66	1.204	0.231
ECOG评分［例（%）］	0分	46(88.46)	41(78.85)	1.758	0.185
	1分	6(11.54)	11(21.15)		
月经状态［例（%）］	绝经	33(63.46)	37(71.15)	0.699	0.403
	未绝经	19(36.54)	15(28.85)		
病理类型［例（%）］	非浸润性导管癌	34(65.38)	38(73.08)	1.348	0.510
	非浸润性小叶癌	16(30.77)	11(21.15)		
	其他	2(3.85)	3(5.77)		
肿瘤部位［例（%）］	左侧	31(59.62)	27(51.92)	0.624	0.430
	右侧	21(40.38)	25(48.08)		
TNM分期［例（%）］	0期	4(7.69)	1(1.92)	1.163	0.282
	Ⅰ期	41(78.85)	42(80.77)		
	Ⅱ期	7(13.46)	9(17.31)		

表2 恶心呕吐分级标准

Tab. 2 Grading standard of nausea and vomiting

不良事件	0级	1级	2级	3级	4级	5级
恶心	无症状	食欲降低，未改变进食习惯	经口进食减少，无明显体质量下降，无脱水或营养不良	经口摄入能量或水不足；需鼻饲静脉营养或住院治疗		
呕吐	无症状	24 h内发生1～2次（间隔＞5 min）	24 h内发生3～5次（间隔＞5 min）	24 h内发生≥6次（间隔＞5 min）；鼻饲静脉营养或住院治疗	危及生命，需要紧急处理	死亡

1.2 方法

两组患者均于第1天化疗前30 min口服盐酸昂丹司琼口腔崩解片（国药集团川抗制药有限公司，国药准字H20080300，规格为每片8 mg）24 mg；第1至3天，静脉滴注醋酸地塞米松注射液（成都天台山制药有限公司，国药准字H51020513，规格为每支0.5 mL∶2.5 mg）5 mg，每天1次。三联组患者于第1天化疗前1 h及第2天和第3天早晨8点分别加服阿瑞匹坦胶囊（Alkermes Pharma Ireland Ltd.，国药准字J20160005，规格为125 mg×1粒＋80 mg×2粒）125，80，80 mg。

1.3 疗效判定标准与安全性

疗效判定：根据发生时间将恶心呕吐分为急性恶心呕吐（0～24 h）和延迟性恶心呕吐（24～120 h），统计并比较两组患者发生情况（恶心呕吐分级标准见表2），据此判断疗效。0级为完全缓解（CR），1级为部分缓解（PR），2级为轻度缓解（MR），2级以上为无效（F）。总有效（OR）＝CR＋PR。

安全性：记录患者化疗开始5 d内接受止吐方案治疗过程中不良反应发生情况[10]，并根据通用不良反应术语标准（CTCAE）[11]进行严重程度分级。1级为轻微，无症状，无须外加干预；2级为中等，出现相应临床症状，需外加药物干预，但不影响日常生活；3级为较严重，可能出现较复杂的临床症状，需进行手术或住院治疗等，干预不及时可能造成不良后果；4级为有潜在生命安全威胁，常可致残，甚至导致器官损害或功能丧失；5级为死亡。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以$\bar{X}\pm s$表示，行t检验；等级资料比较采用秩和检验；分类资料以例或率（%）表示，行χ^2检验，若理论频数＜5，采用连续校正卡方（Yates χ^2）检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者CINV发生情况见表3至表5。

3 讨论

化疗是多个指南推荐的应对多种恶性肿瘤的治疗方案，CINV属化疗常见副作用，直接影响患者治疗的依从性和生活质量，继而影响疗效和预后，甚至会缩短患者总生存期[2]。使用高致吐化疗药物患者在第1个化疗周期的第1天开始使用正确且充分的预防恶心呕吐的药物是当今国际预防CINV领域普遍认同的观点。

表3 两组患者CINV发生情况比较[例(%)，n = 52]

Tab. 3 Comparison of incidence of CINV between the two groups [case (%), n = 52]

组别	急性恶心	延迟性恶心	急性呕吐	延迟性呕吐
二联组	18(34.62)	30(57.69)	9(17.31)	16(30.77)
三联组	13(25.00)	24(46.15)	2(3.85)	2(3.85)
χ^2值	1.149	1.387	4.981	13.168
P值	0.284	0.239	0.026	< 0.001

表4 两组患者CINV防治效果比较[例(%)，n = 52]

Tab. 4 Comparison of preventing and treating effect of CINV between the two groups[case(%), n = 52]

项目		二联组	三联组	Yates χ^2 / χ^2值	P值
急性恶心	CR	34(65.38)	39(75.00)		
	PR	9(17.31)	7(13.46)		
	MR	5(9.62)	5(9.62)		
	F	4(7.69)	1(1.92)		
	OR	43(82.69)	46(88.46)	0.701	0.402
延迟性恶心	CR	22(42.31)	28(53.85)		
	PR	23(44.23)	20(58.46)		
	MR	5(9.62)	3(5.77)		
	F	2(3.85)	1(1.92)		
	OR	45(86.54)	48(92.31)	0.915	0.339
急性呕吐	CR	43(82.69)	50(96.15)		
	PR	2(3.85)	1(1.92)		
	MR	5(9.62)	1(1.92)		
	F	2(3.85)	0(0)		
	OR	45(86.54)	51(98.08)	3.385	0.066
延迟性呕吐	CR	36(69.23)	50(96.15)		
	PR	5(9.62)	1(1.92)		
	MR	7(13.46)	1(1.92)		
	F	4(7.69)	0(0)		
	OR	41(78.85)	51(98.08)	7.630	0.006

表5 两组患者不良反应发生情况比较(例，n = 52)

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups (case, n = 52)

组别	腹胀			乏力			便秘			头痛/头晕		
	1级	2级	3级	1级	2级	3级	1级	2级	3级	1级	2级	3级
二联组	9	4	0	17	1	1	26	1	0	15	4	0
三联组	12	8	1	18	3	2	24	5	1	12	3	0
χ^2值	2.797			0.639			0.349			0.699		
P值	0.094			0.424			0.554			0.403		

CINV发生机制主要与外周通路和中枢通路的神经递质传导有关，外周通路通常在化疗后24 h内激活，主要引起急性恶心和呕吐；中枢通路则在24 h后启动，主要与延迟性CINV有关。本研究结果显示，三联组患者急性呕吐和延迟性呕吐发生率均明显低于二联组，说明阿瑞匹坦进一步降低了EC化疗患者急性和延迟性呕吐发生率，改善了其生活质量，增加了进食，为化疗提供了良好的营养状况。张天花等[10]的研究中，使用阿瑞匹坦及昂丹司琼和阿瑞匹坦及地塞米松患者的延迟性恶心、呕吐有效控制率无明显差异，提示延迟性CINV的改善作用主要来自阿瑞匹坦，这一点在本研究结论中体现得更明显。

本研究中，二联组和三联组患者急性恶心、延迟性恶心和急性呕吐的防治效果间无明显差异，说明对于EC方案化疗患者，是否应用阿瑞匹坦，对其恶心整体情况和急性呕吐的影响不明显。可能因为急性CINV由化疗刺激肠嗜铬细胞引起，主要由5－HT_3介导，可通过拮抗5－HT_3受体控制，昂丹司琼通过拮抗胃肠道和中枢化学感受区5－HT_3受体，降低迷走神经敏感性，抑制呕吐中枢激活，从而抑制急性CINV的发生。地塞米松可作用于呕吐中枢，减轻化疗对机体的刺激，亦可增强其他止吐剂与相应受体的结合能力，同时又能刺激胃酸分泌，改善患者食欲[12]。地塞米松是预防急性呕吐的有效药物，也是预防延迟性呕吐的基本用药。而二联组和三联组均使用了昂丹司琼及地塞米松的治疗方案[13]。GONG等[14]的研究中，对给予地塞米松及5－HT_3受体拮抗药二联方案无效的患者加用阿瑞匹坦，有75.4%的人获得了完全缓解，肯定了阿瑞匹坦的作用效果。结合本研究结果来看，阿瑞匹坦的止吐效果可能在急性CINV中不突出。

既往研究显示，5－HT_3受体广泛分布于中枢神经系统和外周神经系统，与地塞米松联用后抑制急性CINV的效果明显，但对延迟性CINV的影响力不如P物质和NK－1作用系统[15]。本研究结果显示，三联组患者延迟性呕吐的总有效率明显高于二联组，说明在临床治疗中，高选择性5－HT_3受体拮抗剂联合糖皮质激素的止吐效果有限，尤其对于延迟性呕吐的效果不明显，而阿瑞匹坦能有效降低患者延迟性呕吐的发生率。延迟性CINV则由化疗刺激延髓呕吐中枢引起，主要由P物质介导，大脑中P物质的致呕作用需与NK－1结合，因此可通过NK－1受体拮抗剂进行控制，阿瑞匹坦可通过血脑屏障，直接作用于大脑中枢，拮抗NK－1受

体，阻断其与P物质结合，抑制P物质的致吐生理效应，从而降低延迟性呕吐发生率[16-17]。PATEL等[18]的随机开放性实验指出，不使用阿瑞匹坦的二联止吐方案在预防和治疗患者延迟性CINV中的效果欠佳。

两组患者用药期间各种不良反应发生情况无显著差异，且以1级和2级为主，说明患者不良反应的症状均较轻微，可耐受程度高，也说明加用阿瑞匹坦并不会明显增加用药风险。但本研究不足之处在于，仅针对早期女性乳腺癌进行讨论，性别和病种单一且样本量较少，还有待进一步收集更多临床资料，以便补充阿瑞匹坦在不同性别、不同恶性肿瘤类型间的作用效果。

综上所述，与昂丹司琼、地塞米松二联止吐方案比较，阿瑞匹坦、昂丹司琼、地塞米松三联止吐方案防治乳腺癌（EC方案）化疗所致延迟性呕吐的疗效更好。

参考文献

[1] 杨　翀，张靖悦，张　毅，等. 基于机器学习的蒽环类和环磷酰胺化疗方案引起乳腺癌患者恶心呕吐预测[J]. 中国医院药学杂志，2023，43(13)：1447-1451.

[2] ZILIOLIV R，MUZI C，MINGA P，et al. Safety and efficacy of netupitant/palonosetron and dexamethasone in classical Hodgkin's lymphoma patients with inadequate chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis with palonosetron and dexamethasone：a single-center real-life experience[J]. Int J Hematol Oncol，2020，9(1)：IJH23.

[3] 韩晓曦，李　赟. 多学科协作模式用于肿瘤患者化学药物治疗相关性恶心呕吐效果观察[J]. 中国药业，2023，32(Z1)：148-150.

[4] 张国平，杨传盛，陈卓荣，等. 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[J]. 实用临床医药杂志，2021，25(13)：81-84.

[5] 陈　元，刘怀民，方　勇. 四种5-羟色胺3受体拮抗剂防治化疗所致恶心呕吐的安全性[J]. 医药导报，2021，40(10)：1371-1376.

[6] YU LT，WANG Z，HAN YL，et al. Comparison of oral aprepitant and intravenous fosaprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric oncology patients：a randomized phase Ⅲ trial[J]. TranslPediatr，2024，13(1)：110-118.

[7] 蔡智慧，李　卉，田肖芳，等. 阿瑞匹坦联合昂丹司琼治疗乳腺癌化疗引起的恶心呕吐31例疗效观察[J]. 安徽医药，2020，24(2)：378-380.

[8] 蒋继宗，刘　异，黄露露. 福沙匹坦预防骨肉瘤患者术前化疗所致恶心呕吐的疗效[J]. 医药导报，2021，40(12)：1690-1693.

[9] 沈　锷，马　丁. 妇产科学[M]. 第3版. 北京：人民卫生出版社，2015：246-247.

[10] 张天花，黄　芬，周香珍. 昂丹司琼与地塞米松分别联合阿瑞匹坦对妇科肿瘤患者化疗所致恶心呕吐的影响[J]. 中国临床药理学杂志，2020，36(14)：1983-1985.

[11] ZUREICK AH，ZAKALIK D，QUINN TJ，et al. Breast Irradiation Is Well Tolerated in Carriers of a Pathogenic ATM Variant[J]. PractRadiat Oncol，2024，14(1)：e29-e39.

[12] ZELEK L，NAVARI R，AAPRO M，et al. Single-dose NEPA versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy[J]. Cancer Med，2023，12(15)：15769-15776.

[13] YAMAMOTO S，IIHARA H，UOZUMI R，et al. Effects of adding a neurokinin-1 receptor antagonist to 5 mg olanzapine，a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist，and dexamethasone for preventing carboplatin-induced nausea and vomiting：a propensity score-matched analysis[J]. BMC Cancer，2022，22(1)：310.

[14] GONG Q，TIAN J，JIANG Y，et al. The efficacy of aprepitant in salvage treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy for patients with gastrointestinal cancer[J]. Int J Clin Oncol，2021，26(6)：1091-1098.

[15] OKADA Y，OBA K，FURUKAWA N，et al. One-Day Versus Three-Day Dexamethasone in Combination with Palonosetron for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting：A Systematic Review and Individual Patient Data-Based Meta-Analysis[J]. Oncologist，2019，24(12)：1593-1600.

[16] 于丽婷，王　卓，周　芬，等. 神经激肽1受体拮抗剂预防肿瘤患儿高致吐化疗药物相关恶心呕吐的有效性和安全性评估[J]. 临床儿科杂志，2022，40(1)：34-39.

[17] ZHANG Z，YANG Y，LU P，et al. Fosaprepitant versus aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based chemotherapy：a multicenter，randomized，double-blind，double-simulated，positive-controlled phase Ⅲ trial[J]. Ann Transl Med，2020，8(5)：234.

[18] PATEL MP，WOODRING S，RANDAZZO DM，et al. Randomized open-label phase Ⅱ trial of 5-day aprepitant plus ondansetron compared to ondansetron alone in the prevention of chemotherapy-induced nausea-vomiting (CINV) in glioma patients receiving adjuvant temozolomide[J]. Support Care Cancer，2020，28(5)：2229-2238.

（收稿日期：2024-07-25；修回日期：2025-02-11）

中国科技核心期刊　中国科技论文统计源期刊
《中国药业》杂志　欢迎投稿！　欢迎订阅！
邮发代号：78-130，各地邮局均可订阅；补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真：（023）86592565
网上投稿：http://www.zhongguoyaoye023.com或中国药业在线投稿系统