

· 临床研究 ·

老年妇科恶性肿瘤患者化疗相关性恶心呕吐与癌因性疲乏的关系及其影响因素

杜巧红^{1*}, 廉莉², 吴瑞丽³

(运城市中心医院:¹ 放射治疗科,² 乳腺科,³ 健康教育科,山西 运城 044000)

【摘要】 目的 分析老年妇科恶性肿瘤患者化疗相关性恶心呕吐 (CINV) 现状、影响因素及其与癌因性疲乏 (CRF) 的关系。**方法** 选取 2021 年 3 月至 2022 年 9 月运城市中心医院乳腺科收治的 206 例老年妇科恶性肿瘤化疗患者为研究对象。根据 CINV 发生情况,将患者分为 CINV 组 92 例及非 CINV 组 114 例。收集患者临床资料。采用多维疲劳量表 (MFI-20) 评估患者 CRF 情况,并分析其与 CINV 的关系。采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较采用独立样本 *t* 检验、 χ^2 检验或秩和检验。采用 logistic 回归模型分析影响老年妇科恶性肿瘤患者 CINV 的危险因素。**结果** 206 例患者中,92 例 (44.66%) 发生 CINV。其中,52 例 (56.52%) 为急性 CINV,40 例 (43.48%) 为延迟性 CINV;34 例 (36.96%) 为轻度 CINV,35 例 (38.04%) 为中度 CINV,23 例 (25.00%) 为重度 CINV。多因素 logistic 回归分析显示,胃部疾病史 ($OR=2.438$, 95% CI 1.106~5.372)、晕车史 ($OR=3.051$, 95% CI 1.460~6.376)、含顺铂化疗方案 ($OR=3.678$, 95% CI 1.519~8.911)、焦虑 ($OR=2.542$, 95% CI 1.174~5.508)、抑郁 ($OR=2.333$, 95% CI 1.098~4.959) 及 CRF ($OR=2.769$, 95% CI 1.232~6.221) 均为 CINV 的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。不同 CINV 程度患者的 CRF 程度、MFI-20 评分比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 有胃部疾病史、有晕车史、含顺铂化疗方案、焦虑、抑郁及 CRF 均为 CINV 的独立危险因素,其中 CRF 程度与 CINV 程度密切相关。

【关键词】 老年人;妇科恶性肿瘤;化疗相关性恶心呕吐;危险因素

【中图分类号】 R994.1; R595.4

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.04.059

Relationship of chemotherapy-induced nausea and vomiting with cancer-related fatigue and its influencing factors in elderly patients with gynecologic cancer

Du Qiaohong^{1*}, Lian Li², Wu Ruili³

(¹Department of Radiotherapy, ²Department of Breast, ³Department of Health Education, Yuncheng Central Hospital, Yuncheng 044000, Shanxi Province, China)

【Abstract】 Objective To analyze the status quo and influencing factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) and its relationship with cancer-related fatigue (CRF) in elderly patients with gynecological malignant tumors. **Methods** A total of 206 elderly women who suffered from gynecologic cancer and had received chemotherapy in the Breast Department of Yuncheng Central Hospital from March 2021 to September 2022 were recruited as the research subjects. According to the occurrence of CINV, they were divided into a CINV group (92 cases) and a non-CINV group (114 cases). Their clinical data were collected. Multidimensional fatigue Inventory (MFI-20) was used to evaluate their CRF status, and the results were analyzed for its relationship with CINV. SPSS statistics 22.0 was employed for data analysis. Independent sample *t* test, *Chi*-square test or rank sum test was applied for intergroup comparison depending on different data type. Logistic regression model was conducted to analyze the risk factors affecting CINV in elderly patients with gynecologic cancer. **Results** Among the 206 patients, 92 cases (44.66%) developed CINV, including 52 cases (56.52%) of acute CINV and 40 cases (43.48%) of delayed CINV, and 34 cases (36.96%) of mild, 35 cases (38.04%) of moderate and 23 cases (25.00%) of severe CINV. Multivariate logistic regression analysis showed that history of stomach diseases ($OR=2.438$, 95% CI 1.106–5.372), history of motion sickness ($OR=3.051$, 95% CI 1.460–6.376), chemotherapy regimen containing cisplatin ($OR=3.678$, 95% CI 1.519–8.911), anxiety ($OR=2.542$, 95% CI 1.174–5.508), depression ($OR=2.333$, 95% CI 1.098–4.959) and CRF ($OR=2.769$, 95% CI 1.232–6.221) were independent risk factors for CINV (all $P<0.05$). There were

收稿日期: 2023-7-20; 接受日期: 2023-10-12

基金项目: 山西省卫生健康委科研课题 (2021162)

通信作者: 杜巧红, E-mail: duqiaohong159@163.com

statistical differences in CRF level and MFI-20 score among the patients with different severities of CINV ($P<0.05$). **Conclusion** For elderly patients with gynecologic cancer, history of stomach diseases, history of motion sickness, chemotherapy regimen containing cisplatin, anxiety, depression and CRF are independent risk factors for CINV, and CRF level is closely associated with the severity of CINV.

【Key words】 aged; gynecologic malignant tumor; chemotherapy-induced nausea and vomiting; risk factor

This work was supported by the Scientific Research Project of Shanxi Provincial Health Committee.

Corresponding author: Du Qiaohong, E-mail: duqiaohong159@163.com

妇科恶性肿瘤包括子宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌和外阴癌等,已成为影响女性健康的重要问题。老年女性由于受生理、免疫等多方面因素的影响,妇科恶性肿瘤临床诊疗复杂性和挑战性更大^[1]。化疗是妇科恶性肿瘤治疗的重要环节,化疗相关性恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)是其常见副作用,严重影响患者的生活质量和治疗依从性。尽管近年来针对 CINV 的预防和治疗手段已有所改进,包括更有效的抗呕药物和个体化的管理策略,但 CINV 的发生率仍然相对较高^[2]。此外,研究表明,CINV 可能与癌因性疲乏(cancer-related fatigue, CRF)有所关联,而 CRF 是癌症治疗中最常见也最具挑战性的症状之一,可能影响患者的社交功能、情绪状态以及认知能力^[3]。本研究旨在分析老年妇科恶性肿瘤患者 CINV 的现状,探讨其影响因素,并研究 CINV 与 CRF 的关系,以期改进老年妇科恶性肿瘤患者的生活质量和化疗依从性,为 CINV 和 CRF 的预防和管理提供有价值的参考和依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取运城中心医院乳腺科 2021 年 3 月至 2022 年 9 月收治的 206 例老年妇科恶性肿瘤化疗患者为研究对象。纳入标准:年龄 >60 岁;确诊为妇科恶性肿瘤,包括卵巢癌^[4]、宫颈癌^[5]及子宫内膜癌^[6];在我院接受化疗;临床资料完整;有读写能力。排除标准:预计生存时间 <6 个月;意识不清、有精神病史、无法沟通。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者的年龄、生育史、肿瘤类型、化疗情况(化疗次数及化疗方案)、胃部疾病史、过敏史、晕车史及合并症情况。

1.2.2 CINV 诊断和评估^[7] 化疗后出现恶心、呕吐症状即可判定为 CINV。根据是否发生 CINV 将患者分为 CINV 组 92 例和非 CINV 组 114 例。症状发生于化疗后 24h 内为急性 CINV,发生于化疗后的 24h 至数日内为延迟性 CINV。CINV 按严重程度可

分为 3 个级别。轻度:恶心程度较轻,没有或仅有轻微的呕吐,不影响日常活动和饮食;中度:呕吐发生较频繁但不持续,对日常活动和饮食造成一定程度的影响;重度:严重恶心,频繁呕吐,导致严重的脱水、体质量下降和营养不良,明显影响日常生活和饮食。

1.2.3 心理学评估量表 (1)采用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety rating scale, HAMA)评估患者的焦虑情况。HAMA 包含 14 个项目,总分 0~56 分,0~7 分为无焦虑,8~14 分为轻度焦虑,15~23 分为中度焦虑,24~56 分为重度焦虑^[8],分值越高表明焦虑越严重。(2)采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale, HAMD)评估患者的抑郁情况。总分 0~52 分,0~7 分为无抑郁,8~13 分为轻度抑郁,14~18 分为中度抑郁,19~52 分为重度抑郁,分值越高表明抑郁越严重^[9]。(3)采用多维疲劳量表(multidimensional fatigue inventory, MFI-20)评估患者的 CRF。MFI-20 包含体力、情感、认知和活力等维度,共 20 个项目,总分 20~100 分,20~39 分为无疲劳,40~59 分为轻度疲劳,60~79 分为中度疲劳,80~100 分为重度疲劳^[10]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。采用 logistic 回归模型进行独立影响因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年妇科恶性肿瘤患者的 CINV 发生情况

206 例患者中,92 例(44.66%)发生 CINV。其中,52 例(56.52%)为急性 CINV,40 例(43.48%)为延迟性 CINV;34 例(36.96%)为轻度 CINV,35 例(38.04%)为中度 CINV,23 例(25.00%)为重度 CINV。

2.2 老年妇科恶性肿瘤患者 CINV 的单因素分析

CINV 组与非 CINV 组化疗周期数、胃部疾病

史、晕车史、肿瘤类型、化疗方案、焦虑、抑郁及 CRF 情况比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$; 表 1)。

2.3 老年妇科恶性肿瘤患者 CINV 的多因素分析

多因素 logistic 回归分析显示,胃部疾病史、晕

车史、含顺铂化疗方案、焦虑、抑郁、CRF 均为 CINV 的独立危险因素(均 $P<0.05$;表 2)。

2.4 CINV 与 CRF 的关系分析

不同 CINV 程度患者的 CRF 程度、MFI-20 评分比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$;表 3)。

表 1 老年妇科恶性肿瘤患者 CINV 的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of CINV in elderly patients with gynecological malignant tumor				[<i>n</i> (%)]
Item	CINV group(<i>n</i> = 92)	Non-CINV group(<i>n</i> = 114)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i> value
Age			2.134	0.114
60–70 years	42(45.65)	65(57.02)		
>70 years	48(54.35)	49(42.98)		
Parity			0.034	0.853
0–2 times	44(47.83)	56(49.12)		
>2 times	48(52.17)	58(50.88)		
Number of chemotherapy cycles			10.112	0.001
1–3	56(60.87)	44(38.60)		
>3	36(39.13)	70(61.40)		
History of gastric disease	27(29.35)	16(14.04)	7.228	0.007
Concurrent radiotherapy	20(21.74)	18(15.79)	1.198	0.274
History of allergies	19(18.48)	14(12.28)	2.652	0.103
History of motion sickness	31(33.70)	15(13.16)	12.382	<0.001
Cardiac disease	15(16.30)	12(10.53)	1.493	0.222
Diabetes mellitus	10(10.87)	16(14.04)	0.463	0.496
Hypertension	9(9.78)	7(6.14)	0.943	0.332
Tumor type			10.946	<0.001
Ovarian cancer	40(43.48)	25(21.93)		
Cervical cancer	28(30.43)	49(42.98)		
Endometrial cancer	24(26.09)	40(35.09)		
Chemotherapy regimen			35.522	<0.001
Regimen containing cisplatin	82(89.13)	57(50.00)		
Regimen not containing cisplatin	10(10.87)	57(50.00)		
Anxiety	76(82.61)	51(44.74)	30.886	<0.001
Depression	72(78.26)	43(37.72)	32.385	<0.001
CRF	74(80.43)	54(47.37)	21.655	<0.001

CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting; CRF: cancer-related fatigue.

表 2 老年妇科恶性肿瘤患者 CINV 的多因素 logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of CINV in elderly patients with gynecological malignant tumor						
Factor	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>OR</i>	<i>P</i> value	95% <i>CI</i>
Number of chemotherapy cycles> 3	0.474	0.360	1.734	1.606	0.189	0.793–3.253
History of stomach disease	0.891	0.403	4.884	2.438	0.027	1.106–5.372
History of motion sickness	1.116	0.377	8.785	3.051	0.003	1.460–6.376
Ovarian cancer	0.773	0.412	3.523	2.166	0.061	0.962–4.879
Chemotherapy regimen containing cisplatin	1.302	0.457	8.119	3.678	0.004	1.519–8.911
Anxiety	0.933	0.391	5.694	2.542	0.017	1.174–5.508
Depression	0.847	0.383	4.870	2.333	0.027	1.098–4.959
CRF	1.019	0.410	6.195	2.769	0.013	1.232–6.221

CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting; CRF: cancer-related fatigue.

表 3 CINV 与 CRF 的关系分析

Table 3 Relationship between CINV and CRF

CINV degree	n	Fatigue degree[n(%)]				MFI-20 score(points, $\bar{x}\pm s$)
		No	Mild	Moderate	Severe	
Severe	34	3(8. 82)	5(14. 71)	12(35. 29)	14(41. 18)	72. 15±13. 78 * [#]
Moderate	35	7(20. 00)	8(22. 86)	11(32. 43)	9(25. 71)	58. 92±13. 21 *
Mild	23	8(34. 78)	7(30. 43)	3(13. 04)	5(21. 74)	48. 76±12. 97
F/Z			8. 322			21. 879
P value			0. 016			<0. 001

CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting; CRF: cancer-related fatigue; MFI: multidimensional fatigue inventory. Compared with mild group,

* $P<0. 05$; compared with moderate group, [#] $P<0. 05$.

3 讨 论

在现代医学实践中,妇科恶性肿瘤以多模态治疗为主,其中化疗是主要的治疗手段之一。与此同时,化疗带来的副作用,特别是 CINV,对患者的生活质量和化疗依从性产生了显著的负面影响,这种现象在老年妇科恶性肿瘤患者中尤为明显^[11]。而 CRF 肿瘤患者常见的症状之一,会降低患者生命质量,影响患者康复,是临床关注的重点。因此,探究老年妇科恶性肿瘤患者 CINV 现状、影响因素及其与 CRF 的关系,对改善老年妇科恶性肿瘤患者的生活质量和化疗依从性具有重要的临床意义。

本研究中,44. 66%(92/206)患者发生 CINV,与既往报道^[12]一致,提示 CINV 在老年妇科恶性肿瘤患者中较为普遍。急性 CINV 的发生率略高于延迟性 CINV,但延迟性 CINV 通常持续时间更长,可能更难管理,需特别关注。在发生 CINV 的 92 例患者中,36. 96%为轻度,38. 04%为中度,25. 00%为重度,进一步揭示了 CINV 管理和治疗的重要性。本研究多因素 logistic 回归分析显示,胃部疾病史、晕车史、含顺铂化疗方案、焦虑、抑郁以及 CRF 为 CINV 的独立危险因素。胃部疾病史对 CINV 的影响可能与胃部疾病对胃黏膜造成持久性损害有关,导致患者在接受化疗后,对恶心和呕吐的反应更为剧烈。因此,对于有胃部疾病史的患者,在化疗过程中需要密切监测其反应,必要时提前予以药物干预。晕车主要是由于大脑和内耳间的神经通路在运动感知上的不同步导致,因此晕车史可能反映了患者的神经系统对于恶心呕吐反应的易感性^[13]。顺铂是临床广泛应用的化疗药物,其与胃肠道反应的高风险关联已有相关报道^[14],本研究进一步证实了含顺铂的化疗方案与 CINV 高发生率之间存在明显关联。顺铂可刺激肠道化学感受器触发带,增加血清素的释放,而

血清素与其受体结合,激活呕吐中枢,从而导致 CINV。焦虑和抑郁在 CINV 的形成中发挥重要作用,既往研究发现,心理状态对化疗反应有显著影响,焦虑和抑郁可能会增强身体对恶心和呕吐的敏感性,让患者更倾向于注意和放大这些不适感,从而导致 CINV 的严重程度增加^[15]。首先,焦虑和抑郁可能会增加身体对应激反应的敏感性,而患者对化疗的恐惧和担忧可激发应激反应,增强消化系统活动,从而增加恶心和呕吐的风险;其次,焦虑和抑郁可能会增强痛觉,使患者更加敏感地感知到恶心和呕吐的不适;此外,焦虑和抑郁还可能影响患者的饮食和睡眠习惯,间接导致 CINV 的发生。因此,对于化疗患者,不仅要关注其生理上的反应,还应重视其心理状态,通过认知行为疗法、放松训练、自我暗示、支持性心理咨询等心理干预改善患者对化疗的反应,从而预防和减轻 CINV。

本研究显示,CRF 也是 CINV 的独立危险因素。CRF 是癌症患者常见症状,表现为持续的、无法通过休息或睡眠得到缓解的疲劳感,严重影响患者的日常生活。既往研究已证实,CRF 是化疗患者最常见的副反应之一,并且与许多负面的身心健康结果相关,其中就包括 CINV^[16,17]。CRF 可能通过多种方式引起 CINV。首先,持续的疲劳感可降低患者的心理和生理适应能力,使患者对化疗药物的耐受性降低,同时还可增加患者的压力水平和心理负担,从而增加 CINV 风险。其次,CRF 不仅会使患者失去食欲或改变饮食模式,导致其营养状况变差,影响胃肠道机能,从而增加 CINV 的发生风险,还会使患者更容易感到饱腹,加重化疗后的恶心症状。此外,CRF 可能通过影响患者的免疫和神经系统加剧 CINV。疲劳会降低患者免疫功能,使其对化疗药物的毒性反应更为敏感。CRF 还可能引发神经炎症,加重化疗药物对大脑的毒性

效应,从而增加 CINV 的发生风险。本研究显示,不同 CINV 程度患者的 CRF 程度及 MFI-20 评分比较,差异均有统计学意义,提示 CINV 和 CRF 可能存在相互影响的关系,对 CINV 和 CRF 进行综合管理是非常有必要的。

综上,老年妇科恶性肿瘤患者 CINV 发生率较高,胃部疾病史、晕车史、化疗方案、焦虑、抑郁以及 CRF 均为其独立影响因素。未来,可根据以上影响因素对老年妇科恶性肿瘤患者制定针对性的预防和综合管理措施,以提高患者的化疗依从性和生活质量。

【参考文献】

[1] Hata A, Okamoto I, Inui N, *et al.* Randomized, double-blind, phase III study of Fosnetupitant *versus* Fosaprepitant for prevention of highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting: CONSOLE[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(2): 180–188. DOI: 10.1200/JCO.21.01315.

[2] Li Y, Sun Y, Liu B, *et al.* Prolonged administration of aprepitant improves cisplatin-based chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. Future Oncol, 2022, 18(20): 2533–2543. DOI: 10.2217/fon-2021-1523.

[3] Mukhopadhyay S, Dutta P, Banerjee S, *et al.* Low-dose olanzapine, sedation and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a prospective randomized controlled study[J]. Future Oncol, 2021, 17(16): 2041–2056. DOI: 10.2217/fon-2020-0834.

[4] 李宁, 吴令英. 中国临床肿瘤学会《卵巢癌诊疗指南(2021 年版)》更新要点[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(7): 720–723. DOI: 10.19538/j.1k2021070109.

[5] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫颈癌诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 474–489. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.06.06.

[6] 李小毛, 梁常艳. 2009 年版 NCCN 子宫内膜癌临床实践指南解读[J]. 广东医学, 2009, 30(11): 1593–1594. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2009.11.001.

[7] Grimison P, Mersiades A, Kirby A, *et al.* Oral THC: CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial[J]. Ann Oncol, 2020, 31(11): 1553–1560. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.020.

[8] Lopresti AL, Smith SJ, Malvi H, *et al.* An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (Withania somnifera) extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(37): 17186. DOI: 10.1097/MD.00000000000017186.

[9] Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, *et al.* Effectiveness of theta burst *versus* high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1683–1692. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30295-2.

[10] Chilcot J, Guirguis A, Friedli K, *et al.* Measuring fatigue using the multidimensional fatigue inventory-20: a questionable factor structure in haemodialysis patients[J]. Nephron, 2017, 136(2): 121–126. DOI: 10.1159/000458770.

[11] Hara J, Kosaka Y, Koh K, *et al.* Phase III study of palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients[J]. Jpn J Clin Oncol, 2021, 51(8): 1204–1211. DOI: 10.1093/jjco/hyab079.

[12] Li Z, Li C, Li P, *et al.* Does a single dose of palonosetron have any role in preventing acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric osteosarcoma patients without dexamethasone? A randomized clinical trial[J]. Adv Clin Exp Med, 2022, 31(3): 223–230. DOI: 10.17219/acem/142332.

[13] Hayashi T, Shimokawa M, Matsuo K, *et al.* 5HT3 RA plus dexamethasone plus aprepitant for controlling delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in colorectal cancer[J]. Cancer Sci, 2021, 112(2): 744–750. DOI: 10.1111/cas.14757.

[14] Sukauichai S, Ketkaew C, Othaganont N, *et al.* Efficacy of olanzapine 5 mg *versus* 10 mg for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high emetic risk chemotherapy without neurokinin-1 receptor antagonist[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2022, 23(6): 2137–2143. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.6.2137.

[15] Miyoshi T, Miyashita H, Matsuo N, *et al.* Palonosetron *versus* granisetron in combination with aprepitant and dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after moderately emetogenic chemotherapy: a single-institutional retrospective cohort study[J]. Biol Pharm Bull, 2021, 44(10): 1413–1418. DOI: 10.1248/bpb.b21-00198.

[16] van der Vorst MJDL, Toffoli EC, Beusink M, *et al.* Metoclopramide, dexamethasone, or palonosetron for prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting after moderately emetogenic chemotherapy (MEDEA): a randomized, phase III, noninferiority trial[J]. Oncologist, 2021, 26(1): 173–181. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0305.

[17] Moradi Y, Jafarizadeh H, Asghari R, *et al.* Single and combined use of benson relaxation technique and oxygen therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting in gastric cancer patients[J]. Explore (NY), 2023, 19(4): 587–593. DOI: 10.1016/j.explore.2022.11.006.

(编辑: 和雨璇)