

## 抗肿瘤药顺铂和环己二胺硫酸络铂对犬的致吐作用及其防治

霍美玲、王元书、王 芑、项永生、王建国 (山东省医学科学院, 济南 200053)

**提要** 顺铂(cisplatin)3 mg/kg iv 和环己二胺 硫酸络铂(SHP) 1.5 mg/kg iv 能引起犬剧烈呕吐。顺铂致吐高峰约在给药后 2.5-3.5 h, 4.5 h 之后很少再吐。SHP 致吐高峰约在 1-2 h, 3 h 之后很少再吐。灭吐灵 1-2 mg/kg 加苯海拉明 0.52 mg/kg im, 在顺铂(或 SHP)之前 0.5 h 和之后 1 h, 2.5 h 给药 3 次, 可使呕吐次数明显减少甚至完全止吐。

**关键词** 顺铂; 环己二胺硫酸络铂; 止吐剂; 灭吐灵; 苯海拉明; 地塞米松; 氟哌啶醇; 合并用药

恶心呕吐是肿瘤化疗常见的毒副作用。常规止吐剂疗效欠佳<sup>(1)</sup>。本文旨在探讨抗肿瘤新药环己二胺硫酸络铂(SHP)<sup>(2)</sup>的致吐规律, 并与顺铂<sup>(3)</sup>比较, 以便寻找安全, 可靠, 有效的止吐剂, 提供临床参考。

### 材 料 与 方 法

**药品** 顺铂和 SHP 由本院药物化学合成室提供, 灭吐灵, 苯海拉明, 地塞米松, 氟哌啶醇, 氟奋乃静, 东莨菪碱均为市售药品。

犬 23 只, 体重  $14.7 \pm SD 1.5$  kg, 由上海动物采购供应站供给。

**致吐和实验治疗** 参考文献<sup>(4)</sup>, 给犬分别 iv SHP 1.5 mg/kg 和顺铂 3 mg/kg, 观察 4-6 h 和 5-6 h 记录呕吐时间和次数, 依照犬体重、呕吐次数和呕吐潜伏期分组, 1 周(SHP) 和 3 周顺铂后进行实验治疗. 对照组仍分别 iv SHP 和顺铂 1.5 和 3 mg/kg, 治疗组分别在 SHP 和顺铂之前 1/2 h, 之后 1 h、2½ h 给止吐剂, 记录呕吐时间和次数。

## 结 果

SHP 和顺铂确实具有强致吐作用。其呕吐起始时间、持续时间与呕吐高峰见 Tab 1 和 Fig 1。

Tab 1. Emesis induced by iv SHP and cisplatin in dogs ( $\bar{x} \pm SD$ )

Drugs (mg/kg)	Dogs*	Emesis onset (min)	Emetic episodes
SHP 1.5	12	$50 \pm 19$	$10 \pm 3$
Cisplatin 3.0	11	$134 \pm 25$	$16 \pm 5$

\* All dogs vomited

SHP 呕吐高峰期约在药后 1-2 h。3 h 之后很少再吐。但次日犬食量大减, 偶尔有呕吐动作。48 h 后症状渐消失。

SHP 致吐的实验治疗见 Tab 2。灭吐灵加

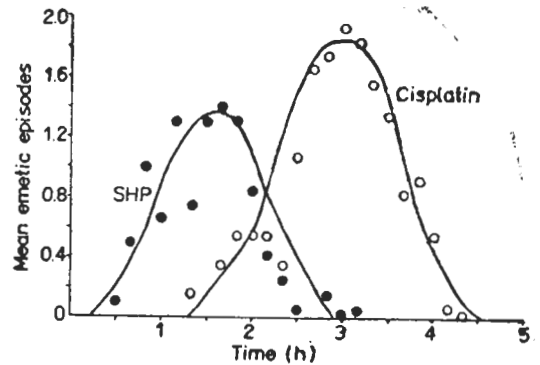


Fig 1. Emetic episodes after iv SHP 1.5 mg/kg or iv cisplatin 3 mg/kg.

苯海拉明可完全对抗 SHP 的致吐作用, 地塞米松加氟哌啶醇也有较好的抗呕吐效果, 东莨菪碱加氟奋乃静效果较差(见 Tab 2)。

在顺铂致吐实验治疗中, 灭吐灵加苯海拉明抗呕吐效果亦略优于地塞米松加氟哌啶醇。

使用止吐剂过程中, 可见灭吐灵加苯海拉明组犬有长时间静坐、静卧、睡眠现象, 无其他异常表现。地塞米松加氟哌啶醇组犬除有上述现象之外, 个别犬在呕吐前有短时间躁动不安。东莨菪碱加氟奋乃静组副作用明显, 主要表现为口腔粘膜干燥、狂叫和长时间躁动不安等。

## 讨 论

为便于临床用药参考, 所用止吐剂与临床剂量相同<sup>(5,6)</sup>。致吐药 SHP 和顺铂均大于临床

Tab 2. Antiemetic activity of 3 combinations of drugs against SHP-induced emesis in dogs ( $\bar{x} \pm SD$ )

Drugs dose (mg/kg) × 3	Dogs with emesis / dogs tested		Emesis episodes		p	Emesis onset (min)	
	C	T	C	T		C	T
Metoclopramide 1							
+ diphenhydramide 0.52	3/3	0/3	$6.3 \pm 2.0$	0	—	$69 \pm 8$	0
Dexamethasone 0.62							
+ haloperidol 0.26	3/3	1/3	$9.3 \pm 3.6$	$0.3 \pm 0.6$	<0.05	$43 \pm 26$	104
Fluphazine 0.62							
+ scopolamine 0.013	3/3	3/3	$10.7 \pm 3.6$	$3.7 \pm 0.5$	<0.05	$53 \pm 28$	$59 \pm 19$

剂量。顺铂用量大于 SHP，但呕吐高峰比SHP约晚 80 min。文献<sup>(7)</sup>及本实验均证明大剂量地塞米松加氟哌啶醇对 SHP 和顺铂致吐均有较好的预防和治疗作用。东莨菪碱加氟奋乃静抗吐效果差，所表现症状可能系东莨菪碱引起，且氟奋乃静产生锥体外副作用较强，两种药都应慎用。

抗癌药致吐与呕吐中枢及中枢化学感受区受刺激有关<sup>(8,9)</sup>。呕吐中枢的化学感受区神经递质主要是多巴胺，还有组胺和毒蕈碱胆碱能物质参与。现用止吐剂尚不能同时阻滞此三种神经递质者，合并用药的设想<sup>(8)</sup>有可能达此目的。故在本实验中将 6 种止吐剂按其作用部位与机理分三组合并用药。理论上每组止吐剂都能有效地阻抗上述三种神经递质。实际上以灭吐灵加苯海拉明抗吐效果最好，值得临床参考使用。大剂量地塞米松可能作用于与精神有关的额叶，反射性地使延脑呕吐中枢受抑制，加

用氟哌啶醇，抑制中枢化学感受区的多巴胺神经递质，也有较好的止吐效果。

**致谢** 本实验得到王法珂、司保训、候锦如同志的帮助

### 参 考 文 献

- 1 Lazzlo J, Lucas VS. *N Engl J Med* 1981; 305:948
- 2 项永生、孙怀玉、朱九林、李风琴、谢根发、王 慧. 药学通报 1982; 17:503
- 3 Pendyala L, Cowens JW, Creaven PJ. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:509
- 4 Schuring JE, Floczyk AP. *Ibid* 1982; 66:1831
- 5 Mason JB. *Ibid* 1982; 66:234
- 6 Gralla RJ, Loretta MI, Sharon EP, et al. *N Engl J Med* 1981; 305:905
- 7 Brouha ED, Roca E. *Cancer Treat Rep* 1983; 67:381
- 8 Peroutka SJ, Snyder SH. *Lancet* 1982; 1:658
- 9 London SW, McCarthy LE. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979; 160:437

*Acta Pharmacologica Sinica* 1986 Mar; 7 (2): 182-184

## Emesis induced by cisplatin and sulfatol 2-diaminocyclohexaneplatinum in dogs and the antiemetics

HUO Mei-ling, WANG Yuan-shu, WANG Peng, XIANG Yong-sheng, WANG Jian-guo  
(Shandong Academy of Medical Sciences, Ji-nan 200053)

**ABSTRACT** Vomiting was induced in dogs by iv sulfatol 2-diaminocyclohexaneplatinum (SHP) 1.5 mg/kg or cisplatin 3 mg/kg. The upsurge of vomiting appeared 1-2 h after SHP with a total of  $10 \pm 3$  emetic episodes while 2.5-3.5 h after cisplatin with a total of  $16 \pm 5$  episodes. Metoclopramide (im 1-2 mg/kg  $\times$  3) + diphenhydramine (im 0.52 mg/kg  $\times$  3) given 0.5 h before, 1 h and 2.5 h after SHP or cisplatin showed an antiemetic effect better than that of dexamethasone (im 0.13-0.2 mg/kg  $\times$  3) + haloperidol (im

0.26 mg/kg  $\times$  3). The dogs after medication showed sedation and sleepiness.

It is postulated that the drug combinations that simultaneously block dopamine, muscarinic and histamine receptors in brain could subside the emesis.

**KEY WORDS** cisplatin; sulfatol 2-diaminocyclohexaneplatinum; antiemetics; metoclopramide; diphenhydramine; dexamethasone; haloperidol; drug combinations