

手术史对化疗所致恶心呕吐影响的病例对照研究^Δ

孙博^{1*}, 张二锋¹, 陈露², 刘勋³, 李淑芳¹, 马换青¹, 潘丽丽¹, 刘丹娜¹, 王会品^{1#}(1. 郑州市第三人民医院/河南大学肿瘤医院药学部, 郑州 450099; 2. 郑州市第三人民医院/河南大学肿瘤医院呼吸肿瘤内科, 郑州 450099; 3. 郑州市第二人民医院药学部, 郑州 450006)

中图分类号 R975^{+.4}; R730.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)19-2378-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.19.15



摘要 **目的** 探讨手术史对化疗所致恶心呕吐(CINV)的影响及相关因素。**方法** 采用病例对照研究,以824例化疗患者为研究对象,统计患者的人口学资料、病史材料、化疗前检查数据、化疗情况共27项资料,使用Logistic回归模型分析手术史与CINV发生风险之间的关系,通过构建多个模型校正潜在的混杂因素,并对有手术史的患者进行亚组分析。**结果** 有手术史的患者CINV的发生率更高,未校正的统计学结果为[OR=1.72, 95%CI(1.31, 2.28), $P<0.001$],校正潜在混杂因素后的统计学结果为[OR=1.78, 95%CI(1.28, 2.48), $P=0.001$]。亚组分析结果表明,手术距离化疗的时间(手-化时间)不同,手术史对CINV的影响也不同,差异有统计学意义($P=0.027$)。随着手-化时间的延长,CINV的发生风险呈下降趋势,差异有统计学意义(P for trend ≤ 0.050)。相较于未做过手术的患者,1年以内做过手术的患者有较高的CINV发生风险[OR=2.33, 95%CI(1.52, 3.59), $P<0.001$]。**结论** 有手术史的患者发生CINV的风险更高,该风险与手-化时间关系密切并随时间的延长呈现下降趋势。

关键词 手术史;化疗所致恶心呕吐;危险因素;Logistic回归模型

A case-control study of the effects of surgical history on chemotherapy-induced nausea and vomiting

SUN Bo¹, ZHANG Erfeng¹, CHEN Lu², LIU Xun³, LI Shufang¹, MA Huanqing¹, PAN Lili¹, LIU Danna¹, WANG Huipin¹(1. Dept. of Pharmacy, the Third People's Hospital of Zhengzhou/Tumor Hospital of Henan University, Zhengzhou 450099, China; 2. Dept. of Internal Medicine of Respiratory Tract Tumor, the Third People's Hospital of Zhengzhou/Tumor Hospital of Henan University, Zhengzhou 450099, China; 3. Dept. of Pharmacy, Zhengzhou Second People's Hospital, Zhengzhou 450006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the influence of surgical history on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). **METHODS** A retrospective case-control study was adopted, with 824 patients undergoing chemotherapy as the object. A total of 27 items were collected, including demographic data, medical history data, pre-chemotherapy data, and chemotherapy treatment status. Logistic regression model was used to analyze the relationship between the history of surgery and the risk of CINV. The multiple models were constructed to correct potential confounding factors, and subgroup analysis was performed on patients with surgical history. **RESULTS** The incidence of CINV was higher in patients with surgical history. The statistical result before adjustment was [OR=1.72, 95%CI(1.31, 2.28), $P<0.001$]; after adjusting potential confounding factors, the statistical result was [OR=1.78, 95% CI(1.28, 2.48), $P=0.001$]. In the subgroup analysis, the time between surgery and chemotherapy was different, and the impact of surgical history on CINV was different, and the results were statistically significant ($P=0.027$). The risk of CINV showed decreasing trend with the time, and the results were statistically significant (P for trend ≤ 0.050). Compared with patients who had not undergone surgery, patients who had undergone surgery within one year had a higher risk of CINV [OR=2.33, 95%CI(1.52, 3.59), $P<0.001$]. **CONCLUSIONS** Patients with surgical history are more prone to CINV, and the risk of CINV shows a downward trend in the length of time from surgery.

KEYWORDS surgical history; chemotherapy-induced nausea and vomiting; risk factors; Logistic regression model

^Δ基金项目 河南省科技发展计划项目(No.202102310456);河南省医学科技攻关计划联合共建立项项目(No.LHGJ20200721);河南省医学科技攻关计划项目(No.LHGJ20220829)

* 第一作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: sss679031@163.com

通信作者 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: 47689768@qq.com

化疗所致恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)是化疗过程中常见的不良事件之一,会严重影响化疗患者的依从性^[1],因此准确预测并有针对性地预防CINV具有重要的临床意义。目前已有研究通过构建模型来预测CINV的发生风险^[2],而在模型中危险因素的确至至关重要,直接影响预测的准确性。国

内外相关指南及研究介绍了一些影响CINV的危险因素,包括性别、止痛药应用情况、化疗恶心呕吐史等^[3-5]。本课题组前期研究显示,患者的手术史与CINV的发生存在一定的关联^[6],但具体相关性如何仍不清楚。本研究尝试探讨手术史对CINV的影响,以期为临床提供参考。

1 方法与资料

1.1 研究对象

以某三级肿瘤专科医院2017—2021年的824例化疗患者为研究对象。纳入标准为:(1)确诊为肿瘤并使用传统全身性化疗药物的患者;(2)使用帕洛诺司琼联合地塞米松预防止吐,具体方案为:静脉注射帕洛诺司琼0.25 mg(化疗第1天使用1次,多日化疗则为每3日使用1次)+静脉注射或口服地塞米松10 mg(每日1次,化疗前0.5~1 h给药),疗程覆盖化疗后48~72 h;(3)CINV发生情况在病历中有明确记录。排除标准为:(1)化疗与手术间隔时间小于1个月的患者;(2)1个月内接受过放疗的患者;(3)病历资料存在缺失者。

本研究通过医院伦理委员会审查批准(批件号为2021-04-044-K01);由于在研究中患者是匿名的,因此医院伦理委员会同意豁免签署知情同意书。

1.2 样本数量

Logistic回归要求阳性样本数量不低于所纳入变量的10倍^[7-8];大规模人群的观察性研究要求样本数量不少于500例^[9]。本研究共纳入824例样本,其中阳性(发生CINV)样本有360例,变量共27项,可见本研究的样本量可以满足研究需求。

1.3 研究类型与分组

采用病例对照研究,根据CINV的发生情况分为CINV未发生组和CINV发生组。参考中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)《抗肿瘤治疗相关恶心呕吐预防和治疗指南2019》(以下简称“CSCO指南”),以CINV被完全控制认定为未发生CINV,具体标准为:患者从化疗开始至结束后72 h无呕吐,无需解救性治疗,无恶心或伴轻度恶心^[3]。以是否有手术史作为暴露因素,手术包括各种外科手术,不包括介入术和穿刺操作。

1.4 资料统计

统计两组患者的人口学资料(包括性别、年龄、过敏史、饮酒史)、病史材料(包括肿瘤类型、高血压史、高血脂史、糖尿病史、中枢神经系统病变史、焦虑症史、既往化疗呕吐史、既往化疗史、胃肠道疾病史)、化疗前检查数据[包括体表面积、卡氏功能状态(Karnofsky, KPS)评分、精神状况、肝功能、肌酐清除率、电解质水平、白蛋白水平]、化疗情况(包括阿片类止痛药应用情况、化疗前预期性恶心呕吐情况、化疗方案致吐等级、单次化疗时

间、化疗方案药物数量、应用其他影响CINV的药物情况)等资料共27项。其中,化疗药物主要指传统的全身性化疗药物,包括烷化剂、抗代谢药、植物药和铂类药物等。参考CSCO指南,根据致吐风险将化疗药物分为高、中、低-轻微3个等级,其中高风险等级致吐药物主要包括顺铂、大剂量或联合蒽环类药物使用的环磷酰胺、大剂量卡铂、大剂量阿霉素类、表柔比星等;中风险等级致吐药物主要包括烷化剂、铂类药物(除顺铂和大剂量卡铂)、阿霉素类(非大剂量)、大剂量白介素、干扰素 α 等;低-轻微风险等级致吐药物主要包括紫杉醇、培美曲塞、阿霉素脂质体、口服靶向药物等。其他影响CINV的药物参考CSCO指南中影响CINV的伴随用药,主要指5-羟色胺再摄取抑制剂等^[3]。

另统计患者手术史的相关资料,包括最近一次手术距离化疗的时间(以下简称“手-化时间”)、手术总次数、是否有肿物切除术史等。

1.5 模型建立与评价

采用Logistic回归分析来估计手术史与CINV发生风险之间的关系,其结果使用比值比(odds ratio, OR)和95%置信区间(confidence interval, CI)表示;建立Logistic回归模型,再逐步纳入协变量对模型进行矫正,通过多个模型探讨在矫正不同因素的影响后手术史与CINV发生风险之间的关系。所建模型如下:(1)模型1——仅纳入手术史,未纳入其他任何协变量;(2)模型2——在模型1的基础上纳入患者人口学资料和病史材料;(3)模型3——在模型2的基础上纳入患者化疗前检查数据;(4)模型4——在模型3的基础上纳入化疗情况;(5)模型5——仅将模型4中存在统计学意义($P < 0.05$)的协变量纳入,使模型简化。通过计算各模型的预测概率,绘制受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线,通过曲线下面积(area under the curve, AUC)对模型进行评价,当 $AUC \geq 0.8$ 时认为模型预测性能良好,模型较为稳健^[10]。

1.6 亚组分析

1.6.1 手术史相关因素 以有手术史的患者为研究对象,将手-化时间、手术总次数、是否有肿物切除术史分别纳入模型5,用以探索手术史对CINV的影响可能与哪些因素有关,并对有统计学意义($P < 0.05$)的因素进行进一步探讨。

1.6.2 手-化时间对CINV的影响 (1)手-化时间对CINV影响的趋势:以有手术史的患者为研究对象,以模型5为基础,对患者手-化时间作不同的分组处理,以探讨手-化时间对CINV影响的趋势。结果以 P for trend表示, P for trend < 0.05 认为趋势成立。分组1:将手-化时间不作处理直接纳入;分组2:将手-化时间分为1年内、1~2年、2年以上3组,每组数值以组间中位值表示;分

组3:将手-化时间根据25分位、50分位、75分位分为4组,每组数值以组间中位值表示。(2)不同手-化时间下的CINV发生风险:以全体患者为研究对象,按照“1.6.2(1)”项下“分组2”分组后纳入模型5,探讨相对于无手术史的患者,有手术史的患者在不同手-化时间下发生CINV的风险。(3)手-化时间与其他因素的交互作用:以全体患者为研究对象,按照“1.6.2(1)”项下“分组2”分组后纳入模型5,再分别纳入手-化时间与其他各项因素的乘积项^[11],用以探讨手-化时间与其他因素的交互作用。若该乘积项在模型中有统计学意义($P<0.05$),则认为手-化时间与该因素存在交互作用。这里的“其他因素”指模型5中纳入的因素,即CINV的独立危险因素。

1.7 统计学方法

使用Excel 2019软件统计数据,计量资料符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。使用SPSS 25.0软件进行Logistic回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入患者的基本信息

本研究共纳入患者824例,其中464例未发生CINV(占56.31%),360例发生了CINV(占43.69%);有手术史的患者为386例,其中190例未发生CINV(占49.22%),196例发生了CINV(占50.78%)。患者基本信息见表1;有手术史患者的相关信息见表2。

2.2 手术史对CINV发生的影响

表3显示了未矫正和经多因素矫正后手术史对CINV发生的影响。在未矫正的模型(模型1)中,有手术史的患者CINV的发生风险更高[OR=1.72, 95%CI(1.31, 2.28), $P<0.001$]。在矫正了患者人口学资料和病史材料后(模型2),仍存在类似的相关性[OR=1.46, 95%CI(1.05, 2.04), $P=0.026$]。进一步矫正化疗前检查数据后(模型3),这种相关性仍未改变[OR=1.46, 95%CI(1.04, 2.05), $P=0.031$]。之后加入化疗数据进行全因素矫正(模型4,其分析结果见表4),结果仍显示有手术史的患者有较高的CINV发生风险[OR=1.75, 95%CI(1.20, 2.55), $P=0.004$]。最后,将模型4中存在统计学意义($P<0.05$)的协变量(包括糖尿病史、既往化疗呕吐史、既往化疗史、胃肠道疾病史、电解质水平、阿片类止痛药应用情况、化疗前预期性恶心呕吐情况、化疗方案致吐等级、单次化疗时间、应用其他影响CINV的药物情况)纳入,得到简化后的模型(模型5),发现模型5[OR=1.78, 95%CI(1.28, 2.48), $P=0.001$]与模型4的结果相似。

表1 患者基本信息

变量	分类	未发生CINV(n=464)	发生CINV(n=360)	χ^2/t	P
手术史[例(%)]	无	274(59.05)	164(45.56)	14.83	<0.001
	有	190(40.95)	196(54.44)		
性别[例(%)]	男	270(58.19)	157(43.61)	17.26	<0.001
	女	194(41.81)	203(56.39)		
年龄($\bar{x} \pm s$)岁		61.39 \pm 11.39	59.17 \pm 11.40	-2.78	0.006
过敏史[例(%)]	无	397(85.56)	309(85.83)	0.01	0.912
	有	67(14.44)	51(14.17)		
饮酒史[例(%)]	无	371(79.96)	305(84.72)	3.12	0.077
	有	93(20.04)	55(15.28)		
肿瘤类型[例(%)]	肺癌	225(48.49)	123(34.17)	30.04	<0.001
	肝癌	28(6.03)	22(6.11)		
	黑色素瘤	25(5.39)	46(12.78)		
	结直肠癌	20(4.31)	24(6.67)		
	卵巢宫颈癌	33(7.11)	36(10.00)		
	乳腺癌	24(5.17)	20(5.56)		
	胃食管癌	37(7.97)	41(11.39)		
高血压史[例(%)]	无	334(71.98)	239(66.39)	3.00	0.084
	有	130(28.02)	121(33.61)		
高血脂史[例(%)]	无	386(83.19)	290(80.56)	0.96	0.329
	有	78(16.81)	70(19.44)		
糖尿病史[例(%)]	无	407(87.72)	304(84.44)	1.83	0.176
	有	57(12.28)	56(15.56)		
中枢神经系统病变史[例(%)]	无	393(84.70)	298(82.78)	0.55	0.457
	有	71(15.30)	62(17.22)		
焦虑症史[例(%)]	无	460(99.14)	354(98.33)	1.10	0.295
	有	4(0.86)	6(1.67)		
既往化疗呕吐史[例(%)]	无	300(64.66)	161(44.72)	32.68	<0.001
	有	164(35.34)	199(55.28)		
既往化疗史[例(%)]	无	86(18.53)	87(24.17)	3.88	0.049
	有	378(81.47)	273(75.83)		
胃肠道疾病史[例(%)]	无	372(80.17)	213(59.17)	43.44	<0.001
	有	92(19.83)	147(40.83)		
体表面积($\bar{x} \pm s$)m ²		1.67 \pm 0.17	1.65 \pm 0.17	-1.40	0.163
KPS评分($\bar{x} \pm s$)/分		79.18 \pm 6.95	79.68 \pm 7.88	0.96	0.335
精神状况[例(%)]	差	65(14.01)	56(15.56)	0.39	0.534
	一般	399(85.99)	304(84.44)		
肝功能[例(%)]	异常	75(16.16)	51(14.17)	0.62	0.429
	正常 ^a	389(83.84)	309(85.83)		
肌酐清除率($\bar{x} \pm s$)/(mL/min)		104.33 \pm 36.06	107.94 \pm 38.78	1.38	0.167
电解质水平[例(%)]	异常	121(26.08)	161(44.72)	31.31	<0.001
	正常 ^b	343(73.92)	199(55.28)		
白蛋白水平($\bar{x} \pm s$)(g/L)		37.09 \pm 5.26	36.45 \pm 5.19	-1.73	0.084
阿片类止痛药应用情况[例(%)]	无	291(62.72)	162(45.00)	25.70	<0.001
	有	173(37.28)	198(55.00)		
化疗前预期性恶心呕吐情况[例(%)]	无	458(98.71)	297(82.50)	69.40	<0.001
	有	6(1.29)	63(17.50)		
化疗方案致吐等级[例(%)]	低-轻微	129(27.80)	53(14.72)	67.75	<0.001
	中	258(55.60)	157(43.61)		
	高	77(16.59)	150(41.67)		
单次化疗时间[例(%)]	单日	214(46.12)	136(37.78)	5.78	0.016
	多日	250(53.88)	224(62.22)		
化疗方案药物数量[例(%)]	单药	132(28.45)	84(23.33)	2.74	0.098
	多药	332(71.55)	276(76.67)		
应用其他影响CINV的药物[例(%)]	无	445(95.91)	321(89.17)	14.07	<0.001
	有	19(4.09)	39(10.83)		

a: 谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平均正常,则认为肝功能正常;b: 钠、钾、氯、镁、钙水平均正常,则认为电解质水平正常

表2 有手术史患者的相关信息

变量	分类	未发生CINV(n=190)	发生CINV(n=196)	χ^2/Z	P
手-化时间[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/月		24(5.88)	15(3.48)	-2.40	0.017
肿物切除术史[例(%)]	无	85(44.74)	69(35.20)	3.66	0.056
	有	105(55.26)	127(64.80)		
手术总次数[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/次		1(1.2)	2(1.2)	-1.90	0.057

表3 不同模型中手术史对CINV发生的影响

模型	变量	β	标准误差	Wald	P	OR	95%CI	
							下限	上限
模型1	无手术史 ^a							
	有手术史	0.54	0.14	14.73	<0.001	1.72	1.31	2.28
模型2	无手术史 ^a							
	有手术史	0.38	0.17	4.97	0.026	1.46	1.05	2.04
模型3	无手术史 ^a							
	有手术史	0.38	0.17	4.66	0.031	1.46	1.04	2.05
模型4	无手术史 ^a							
	有手术史	0.56	0.19	8.49	0.004	1.75	1.20	2.55
模型5	无手术史 ^a							
	有手术史	0.58	0.17	11.56	0.001	1.78	1.28	2.48

a: 对照

随着各矫正因素的纳入,模型的AUC逐渐增大,其预测性能和稳健性逐渐提高。全因素模型(模型4)的AUC最大,为0.83;简化后模型(模型5)的AUC为0.81,与全因素模型的AUC比较,差异无统计学意义($Z=0.77, P=0.443$),因此可用简化后的模型来替代全因素模型。结果见图1。

2.3 亚组分析结果

2.3.1 手术史相关因素对CINV的影响 对存在手术史的患者进行亚组分析,可发现手-化时间不同,手术史对CINV的影响也会有所变化(详见“2.3.2”项下),差异有统计学意义($P=0.027$)。但无论做过多少次手术,以及无论是否做过肿物切除术,手术史对CINV的影响无变化(P 分别为0.866、0.207)。结果见表5。

2.3.2 手-化时间对CINV的影响结果 (1)手-化时间对CINV影响的趋势:将手-化时间直接纳入模型(分组1),结果显示,随着手-化时间的增加,CINV的发生风险呈下降趋势(P for trend=0.027);将手-化时间以年份进行分组(分组2),结果显示,随着手-化时间的增加,CINV的发生风险呈下降趋势(P for trend=0.050);将手-化时间以4分位进行分组(分组3),结果显示,随着手-化时间的增加,CINV的发生风险呈下降趋势(P for trend=0.048),详见表6。(2)不同手-化时间下的CINV发生风险:相对于无手术史的患者,1年以内做过手术的患者有较高的CINV发生风险[OR=2.33, 95%CI(1.52, 3.59), $P<0.001$];但当手-化时间超过1年后,2组间CINV发生情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表7。(3)手-化时间与其他因素的交互作用:结果显示,手-化时间与其他因素的交互项均无统计学意义($P>0.05$),表明手-化时间与其他因素无交互作用。

表4 全因素模型(模型4)分析结果

变量	分类	β	标准误差	Wald	P	OR	95%CI	
							下限	上限
手术史	无 ^a							
	有	0.56	0.19	8.49	0.004	1.75	1.20	2.55
性别	女 ^a							
	男	-0.38	0.26	2.11	0.146	0.68	0.41	1.14
年龄		-0.02	0.01	3.04	0.081	0.98	0.96	1.00
过敏史	无 ^a							
	有	0.04	0.25	0.03	0.873	1.04	0.63	1.71
饮酒史	无 ^a							
	有	-0.30	0.25	1.36	0.244	0.74	0.45	1.22
肿瘤类型	胃食管癌 ^a							
	肺癌	0.06	0.38	0.03	0.873	1.06	0.50	2.25
	肝癌	0.18	0.49	0.13	0.716	1.20	0.46	3.14
	黑色素瘤	0.15	0.48	0.10	0.756	1.16	0.46	2.94
	结直肠癌	0.43	0.46	0.88	0.348	1.54	0.63	3.79
	卵巢宫颈癌	-0.29	0.50	0.34	0.562	0.75	0.28	1.98
	乳腺癌	-0.77	0.53	2.06	0.151	0.46	0.16	1.32
	其他	0.09	0.41	0.05	0.825	1.10	0.49	2.46
高血压史	无 ^a							
	有	0.35	0.21	2.73	0.099	1.42	0.94	2.15
高血脂史	无 ^a							
	有	-0.01	0.27	0	0.959	0.99	0.58	1.68
糖尿病史	无 ^a							
	有	0.53	0.26	4.09	0.043	1.71	1.02	2.86
中枢神经系统病变史	无 ^a							
	有	0.09	0.26	0.12	0.732	1.09	0.66	1.81
焦虑症史	无 ^a							
	有	1.36	0.84	2.64	0.104	3.89	0.76	19.99
既往化疗呕吐史	无 ^a							
	有	0.95	0.21	20.56	<0.001	2.59	1.72	3.91
既往化疗史	无 ^a							
	有	-0.70	0.25	8.03	0.005	0.50	0.31	0.81
胃肠道疾病史	无 ^a							
	有	1.08	0.25	18.91	<0.001	2.94	1.81	4.77
体表面积		0.71	0.72	0.98	0.323	2.04	0.50	8.39
KPS评分		0.02	0.01	1.51	0.219	1.02	0.99	1.05
精神状况	正常 ^a							
	异常	-0.07	0.28	0.07	0.792	0.93	0.53	1.61
肝功能	正常 ^a							
	异常	-0.20	0.25	0.64	0.422	0.82	0.50	1.34
肌酐清除率		-0.002	0.003	0.57	0.449	0.998	0.99	1.00
电解质水平	正常 ^a							
	异常	0.90	0.20	20.27	<0.001	2.45	1.66	3.63
白蛋白水平		0.03	0.02	1.75	0.186	1.03	0.99	1.07
阿片类止痛药应用情况	无 ^a							
	有	0.82	0.19	18.09	<0.001	2.27	1.56	3.32
化疗前预期性恶心呕吐情况	无 ^a							
	有	2.43	0.50	23.64	<0.001	11.31	4.26	30.08
	化疗方案致吐等级							
低-轻微 ^a								
	中	0.86	0.32	7.51	0.006	2.37	1.28	4.40
	高	1.96	0.34	33.58	<0.001	7.08	3.65	13.74
单次化疗时间	单日 ^a							
	多日	0.60	0.23	7.12	0.008	1.83	1.17	2.84
化疗方案药物数量	单药 ^a							
	多药	-0.33	0.29	1.26	0.262	0.72	0.41	1.28
应用其他影响CINV的药物	无 ^a							
	有	0.88	0.36	6.08	0.014	2.42	1.20	4.87
常量		-4.48	1.77	6.38	0.012	0.01		

a: 对照

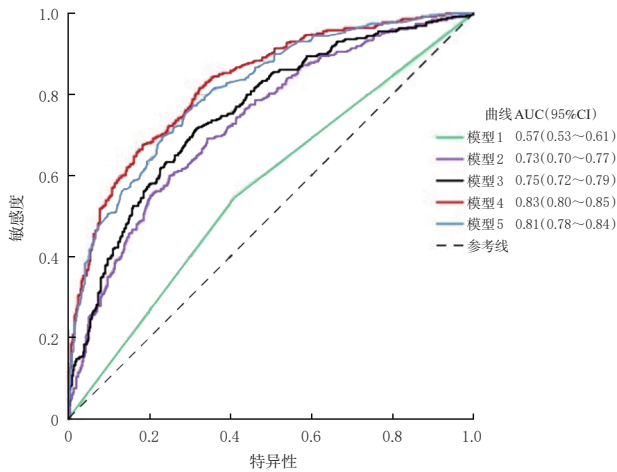


图1 各模型的ROC曲线

表5 与手术史相关的因素对CINV的影响

变量	β	标准误差	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
手-化时间	<0.01	<0.01	4.89	0.027	0.997	0.99	1.00
肿物切除术史	无 ^a						
	有	-0.32	0.25	1.59	0.207	0.73	0.44 1.19
手术总次数	-0.02	0.11	0.03	0.866	0.98	0.79	1.22

a: 对照

表6 手-化时间对CINV影响的趋势(n=386)

处理情况	分组情况	手-化时间中位值(范围)/月	例数	OR	95%CI		P for trend
					下限	上限	
分组1	未分组	20(1~604)	386	0.997	0.994	1.000	0.027
分组2	1年内 ^a	3(≤12)	158	1.00			0.050
	1~2年	20(13~24)	58	0.69	0.34	1.41	
	2年以上	83(>24)	170	0.58	0.35	0.99	
分组3	前25分位 ^a	2(≤4)	106	1.00			0.048
	25~50分位	11(5~20)	88	0.92	0.47	1.79	
	50~75分位	34(21~72)	97	0.80	0.41	1.56	
	后25分位	82(>72)	95	0.52	0.27	1.00	

a: 对照

表7 手-化时间对CINV的影响(n=824)

手-化时间	β	标准误差	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
无手术史 ^a							
1年内	0.85	0.22	14.82	<0.001	2.33	1.52	3.59
1~2年	0.56	0.32	3.00	0.083	1.75	0.93	3.31
2年以上	0.31	0.22	1.90	0.168	1.36	0.88	2.09

a: 对照

3 讨论

本课题组采用病例对照研究,通过Logistic回归分析矫正潜在的混杂因素,并在此基础上进行了亚组分析,旨在探讨手术史对CINV的影响。结果显示,有手术史会提高CINV的发生率,这种影响与手-化时间有关,手-化时间越长,手术史对CINV的影响越小,1年内做过手术的患者有较高的CINV发生风险。

本研究尽可能多地收集了患者的相关资料,包括人口学资料、病史材料、化疗前检查数据和化疗数据,建立

了多个回归方程模型,用以矫正不同的混杂因素,并检验了结果的稳健性;同时,对全因素模型进行了简化,以方便后续研究。经ROC曲线评价可知,全因素模型和简化后模型均有较高的预测性能。通过对有手术史的患者进行亚组分析,探讨手术史相关因素对CINV的影响,重点探讨手-化时间对CINV的影响及其变化趋势,结果发现,患者无论做过多少次手术,以及无论是否做过肿物切除术,手术史对CINV的影响无变化;CINV发生风险随手-化时间的延长呈现下降趋势。

CINV的发生与多种因素密切相关,化疗前预期性恶心呕吐、既往化疗呕吐史、焦虑症史等均能提高CINV的发生率^[12]。Pirri等^[13]研究发现,手术会增加化疗后出现恶心的风险。本研究结果也显示,手术史可能是发生CINV的一个危险因素。手术和化疗是恶性肿瘤常见的治疗手段。有研究证实,术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)是术后常见的不良反应,全身麻醉手术的PONV发生率为20%~40%^[14]。另有研究指出,出现过CINV的患者更易发生PONV^[15];而未发生PONV的患者也不易发生CINV^[16]。因此,笔者推测,CINV可能与PONV存在某种联系,这种联系可能是手术史能增加CINV发生风险的原因。

呕吐的机制十分复杂,呕吐中枢通过接收包括胃肠道的迷走神经、大脑皮层、前庭和视觉区域以及化学感受器触发区的刺激信号来诱发呕吐^[17]。Harrison等^[18]研究发现,观看呕吐物会使人产生强烈的厌恶感和恶心感,产生低频心率和胃动过速,并诱发呕吐。呕吐的视觉场景会使人情绪剧烈波动,产生厌恶、焦虑等情绪。既往的呕吐经历会对大脑皮层和视觉区域产生双重刺激,这可能是存在既往化疗呕吐史的患者更易发生CINV的原因之一。并且,这种既往的经历与手-化时间关系密切。本研究结果显示,手-化时间不同,其对CINV的影响也不同。笔者分析,这是因为随着时间的流逝,既往经历带来的恐惧和焦虑感会逐渐减轻,人的心理和情绪会逐渐恢复。Passik等^[19]证明了这一点,其研究显示随着时间的推移,患者对化疗及CINV的恐惧感逐渐减弱。Molassiotis等^[20]研究显示,心理因素会影响化疗前预期性恶心呕吐的发生,这种影响随着时间的延长而逐渐减弱。这些研究均说明既往经历可能会对机体的反应产生影响,但这种影响会随时间的延长而减弱,这可能是手术史对CINV的影响随着时间延长而呈下降趋势的原因。

综上所述,有手术史的患者发生CINV的风险更高,该风险与手-化时间关系密切并随时间的延长呈现下降趋势,1年内做过手术的患者有较高的CINV发生风险。但是,本研究还存在一些不足:(1)由于病历资料所限,

患者手术相关数据无法收集,如手术时的麻醉药使用情况、PONV情况等,故而无法统计到所有潜在的影响因素;且某些因素(如女性孕吐史、焦虑程度评分等)未被纳入,这均可能使结果产生一定的偏倚。(2)研究过程中将一些因素进行分类处理(如化疗方案通过药物致吐风险等级进行分类等),这会损失部分信息,导致一定的偏差。(3)本研究为病例对照研究,是一种回顾性研究,尚存在一定的局限性,所得结果还需前瞻性研究予以验证。

参考文献

- [1] HAYASHI T, SHIMOKAWA M, MATSUO K, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) with carboplatin plus pemetrexed or carboplatin plus paclitaxel in patients with lung cancer: a propensity score-matched analysis[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 74.
- [2] DRANITSARIS G, MOLASSIOTIS A, CLEMONS M, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1260-1267.
- [3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗肿瘤治疗相关恶心呕吐预防和治疗指南 2019[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019: 5-11, 81.
- [4] HESKETH P J, KRIS M G, BASCH E, et al. Antiemetics: American society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(28): 3240-3261.
- [5] SIMINO G P R, REIS I A, ACURCIO F A, et al. Risk factors associated with antineoplastic chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Rev Saude Publica*, 2020, 54: 106.
- [6] 孙博, 刘丹娜, 刘勋, 等. 帕洛诺司琼联合地塞米松预防化疗所致恶心呕吐失败的危险因素探索[J]. *中国药房*, 2021, 32(21): 2640-2646.
- [7] PEDUZZI P, CONCATO J, KEMPER E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis[J]. *J Clin Epidemiol*, 1996, 49(12): 1373-1379.
- [8] PEDUZZI P, CONCATO J, FEINSTEIN A R, et al. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates[J]. *J Clin Epidemiol*, 1995, 48(12): 1503-1510.
- [9] BUJANG M A, SA'AT N, SIDIK T M I T A B, et al. Sample size guidelines for logistic regression from observational studies with large population: emphasis on the accuracy between statistics and parameters based on real life clinical data[J]. *Malays J Med Sci*, 2018, 25(4): 122-130.
- [10] MANDREKAR J N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(9): 1315-1316.
- [11] 邱宏, 余德新, 王晓蓉, 等. Logistic 回归模型中交互作用的分析及评价[J]. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(9): 934-937.
- [12] MOLASSIOTIS A, AAPRO M, DICATO M, et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2014, 47(5): 839-848.
- [13] PIRRI C, KATRIS P, TROTTER J, et al. Risk factors at pretreatment predicting treatment-induced nausea and vomiting in Australian cancer patients: a prospective, longitudinal, observational study[J]. *Support Care Cancer*, 2011, 19(10): 1549-1563.
- [14] PLÜCKER J, WIRSIK N M, RITTER A S, et al. Anaesthesia as an influence in tumour progression[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2021, 406(5): 1283-1294.
- [15] DA SILVA H B, SOUSA A M, GUIMARÃES G M, et al. Does previous chemotherapy-induced nausea and vomiting predict postoperative nausea and vomiting? [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015, 59(9): 1145-1153.
- [16] ODDBY-MUHRBECK E, ÖBRINK E, EKSBORG S, et al. Is there an association between PONV and chemotherapy-induced nausea and vomiting? [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2013, 57(6): 749-753.
- [17] HECKROTH M, LUCKETT R T, MOSER C, et al. Nausea and vomiting in 2021: a comprehensive update[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2021, 55(4): 279-299.
- [18] HARRISON N A, GRAY M A, GIANAROS P J, et al. The embodiment of emotional feelings in the brain[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(38): 12878-12884.
- [19] PASSIK S D, KIRSH K L, ROSENFELD B, et al. The changeable nature of patients' fears regarding chemotherapy: implications for palliative care[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2001, 21(2): 113-120.
- [20] MOLASSIOTIS A, LEE P H, BURKE T A, et al. Anticipatory nausea, risk factors, and its impact on chemotherapy-induced nausea and vomiting: results from the pan European emesis registry study[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2016, 51(6): 987-993.

(收稿日期:2022-01-06 修回日期:2022-08-31)

(编辑:胡晓霖)