

6 种止吐用药方案预防高致吐风险化疗引起恶心呕吐临床效果的网状 meta 分析

林琴, 林王椿*, 李成贻, 蔡忠捷(福建医科大学附属闽东医院, 福建 福安 355000)

摘要: 目的 采用网状 meta 分析评价 6 种止吐用药方案预防高致吐风险化疗(highly emetogenic chemotherapy, HEC)引起的恶心呕吐的疗效。方法 计算机检索中国知网、万方数据、维普医药、PubMed、Embase 和 Cochrane Library(2019 年第 8 期), 检索时限至 2019 年 9 月 1 日, 收集 5-羟色胺 3 受体抑制剂[包括第 1 代 5-HT₃ 和第 2 代 5-HT₃ 帕洛诺司琼(palonosetron, PAL)]+地塞米松(dexamethasone, DEX)、神经激肽 1 受体抑制剂(NK-1 receptor antagonist, NK-1RA)+5-HT₃+DEX、奥氮平(olanzapine, OLZ)+5-HT₃+DEX、NEPA(奈妥吡坦 300 mg+PAL 0.50 mg)+DEX 预防化疗所致恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 由 2 名评价员独立筛选文献、提取数据, 并按照 Cochrane 偏倚风险评估工具评价文献质量, 采用 Stata 15.0 统计软件进行网状 meta 分析。结果 共纳入 18 项 RCTs, 合计 8 076 例患者。网状 meta 分析结果显示: 与 5-HT₃+DEX 比较, NEPA+DEX、NK-1RA+5-HT₃+DEX、NK-1RA+PAL+DEX 和 OLZ+PAL+DEX 预防 CINV 急性完全缓解率高于 5-HT₃+DEX 组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 概率排序为 OLZ+PAL+DEX>NK-1RA+PAL+DEX>NK-1RA+5-HT₃+DEX>NEPA+DEX>PAL+DEX=5-HT₃+DEX。与 5-HT₃+DEX 比较, NEPA+DEX、NK-1RA+5-HT₃+DEX、NK-1RA+PAL+DEX、OLZ+PAL+DEX 和 PAL+DEX 预防 CINV 延迟期完全缓解率高于 5-HT₃+DEX 组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 概率排序为 NK-1RA+PAL+DEX>OLZ+PAL+DEX>NEPA+DEX>NK-1RA+5-HT₃+DEX=PAL+DEX=5-HT₃+DEX。与 5-HT₃+DEX 比较, NEPA+DEX、NK-1RA+5-HT₃+DEX 和 NK-1RA+PAL+DEX 预防 CINV 持续期完全缓解率高于 5-HT₃+DEX 组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 概率排序为 NK-1RA+PAL+DEX>OLZ+PAL+DEX>NEPA+DEX>NK-1RA+5-HT₃+DEX>PAL+DEX>5-HT₃+DEX。结论 通过网状 meta 分析发现, OLZ+PAL+DEX 是预防 HEC 致急性 CINV 最有效方案, 而 NK-1RA+PAL+DEX 是预防迟发性和持续期 CINV 最有效方案。

关键词: 化疗所致恶心呕吐; 高致吐风险化疗; 疗效; 网状 meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)20-2526-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.20.017

引用本文: 林琴, 林王椿, 李成贻, 等. 6 种止吐用药方案预防高致吐风险化疗引起恶心呕吐临床效果的网状 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(20): 2526-2534.

Network Meta-analysis of the Clinical Efficacy of Six Kinds of Antiemetic Regimens in the Prevention of Nausea and Vomiting Caused by Highly Emetogenic Chemotherapy

LIN Qin, LIN Wangchun*, LI Chengyi, CAI Zhongjie(Mindong Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fu'an 355000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the efficacy of six antiemetic regimens in the prevention of nausea and vomiting caused by highly emetogenic chemotherapy(HEC)by network meta analysis. **METHODS** Retrieved from CNKI, Wanfang database, VIP, PubMed, Embase and Cochrane Library(Issue 8, 2019), retrieval time was limited to 1 September 2019. Randomized controlled trials(RCTs) about serotonin-3 receptor antagonist[include first-generation 5-HT₃ and second-generation 5-HT₃ palonosetron(PAL)]+dexamethasone(DEX), NK-1 receptor antagonist(NK-1RA)+5-HT₃+DEX, olanzapine(OLZ)+5-HT₃+DEX and NEPA(netupitant 300 mg+PAL 0.50 mg)+DEX in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) were collected. The data were extracted by 2 evaluators and the quality of the literature was evaluated according to the cochrane bias risk assessment tool. The network meta-analysis was carried out by using Stata 15.0 statistical software. **RESULTS** A total of 18 RCTs were included, involving 8 076 patients. Results of network meta-analysis showed that: compared with 5-HT₃+DEX, NEPA+DEX, NK-1RA+5-HT₃+DEX, NK-1RA+PAL+DEX and OLZ+PAL+DEX could significantly improve CINV acute complete response, with statistical significance($P<0.05$). The probability ranking was OLZ+PAL+DEX>NK-1RA+PAL+DEX>NK-1RA+5-HT₃+DEX>NEPA+DEX>PAL+DEX=5-HT₃+DEX. Compared with 5-HT₃+DEX, NEPA+DEX, NK-1RA+5-HT₃+DEX, NK-1RA+PAL+DEX, OLZ+PAL+DEX and PAL+DEX could significantly improve CINV delayed

作者简介: 林琴, 女, 副主任药师 Tel: (0593)8981397 E-mail: 1582145610@qq.com *通信作者: 林王椿, 男, 副主任药师 Tel: (0593)8981397 E-mail: 78921260@qq.com

complete response, with statistical significance($P<0.05$). The probability ranking was NK-1RA+PAL+DEX>OLZ+PAL+DEX>NEPA+DEX>NK-1RA+5-HT₃+DEX=PAL+DEX=5-HT₃+DEX. Compared with 5-HT₃+DEX, NEPA+DEX, NK-1RA+5-HT₃+DEX and NK-1RA+PAL+DEX could significantly improve CINV overall complete response, with statistical significance($P<0.05$). The probability ranking was NK-1RA+PAL+DEX>OLZ+PAL+DEX>NEPA+DEX>NK-1RA+5-HT₃+DEX>PAL+DEX>5-HT₃+DEX. **CONCLUSION** By network meta-Analysis, OLZ+PAL+DEX is most likely to be the most effective intervention to prevent CINV caused by HEC, while NK-1RA+PAL+DEX is most likely to be the most effective intervention to prevent delayed and persistent CINV.

KEYWORDS: chemotherapy-induced nausea and vomiting; highly emetogenic chemotherapy; therapeutic efficacy; network meta-analysis

根据 GLOBOCAN 2018 数据显示,2018 年全球约新增 1 808 万例恶性肿瘤,死亡病例约有 956 万例,而中国分别约占 23.7%和 30.0%^[1]。中国恶性肿瘤发病率和死亡率均高于全球平均水平,已成为危害中国居民健康的主要原因。化疗所致恶心 呕 吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)是应用抗肿瘤药物常见的不良反应,由多巴胺、血清素、组胺、乙酰胆碱等神经递质和化学物质刺激呕吐中心或化学感受器触发区的受体而引起,抗肿瘤药物根据催吐潜能可分为高度致吐、中度致吐、低度致吐及轻微致吐,高度致吐风险化疗 (highly emetogenic chemotherapy, HEC)致患者呕吐风险>90%^[2-3]。如果不及及时预防和治疗 CINV,可能会造成患者的代谢紊乱、营养失调,严重时甚至需终止抗肿瘤治疗导致治疗失败,因此预防和治疗 CINV 至关重要。《肿瘤治疗相关呕吐防治指南》推荐进行 HEC 时可用 3 联药物预防,即 5-羟色胺 3 受体抑制剂(serotonin-3 receptor antagonist, 5-HT₃)+地塞米松(dexamethasone, DEX)+神经激肽 1 受体抑制剂(NK-1 receptor antagonist, NK-1RA)^[3]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)临床实践指南还推荐了 2 个新药[奥氮平(olanzapine, OLZ)和 NEPA^[4]]防治 CINV。OLZ 是一种治疗精神分裂症和双相情感障碍的第 2 代精神药物,在 2005 年被报道具有止吐作用^[5]。NEPA 是由 NK-1RA 奈妥吡坦 300 mg 和第 2 代 5-HT₃ 帕洛诺司琼(palonosetron, PAL) 0.50 mg 结合在一起制成的复方药^[6],于 2014 年 10 月在美国上市。上述药物均有防治 CINV 的临床研究报道,通过传统 meta 分析无法比较不同用药方案之间的疗效,本研究拟采用网状 meta 分析直接和间接比较评价不同止吐用药方案之间的相对疗效,从不同的角度分析各药物在疗效上的不同。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),不限定是否采用盲法及分配隐藏,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入研究的研究对象年龄≥18 岁,均有明确的病理诊断为恶性肿瘤者,且均接受 HEC 方案的患者。该方案是指静脉给药以下药物至少 1 种:顺铂、阿霉素或表阿霉素+环磷酰胺(AC 方案)、环磷酰胺≥1 500 mg·m⁻²、卡莫司汀>250 mg·m⁻²、阿霉素>60 mg·m⁻²、表阿霉素>90 mg·m⁻²、异环磷酰胺≥2 g·m⁻²、氮芥、氮烯咪胺(达卡巴嗪)。排除试验前已经接受过止吐药物、试验前发生过恶心或呕吐的患者;排除有其他可能引起患者恶心呕吐的情况(如:颅内压增高、消化道溃疡、胃肠道梗阻);排除联合放疗者。

1.1.3 干预措施 试验组及对照组干预措施需对以下任意 2 类止吐用药方案进行比较:5-HT₃+DEX、NK-1RA+5-HT₃+DEX、OLZ+5-HT₃+DEX、NEPA+DEX,不限制用药剂量及疗程。其中 5-HT₃ 受体拮抗剂包括第 1 代 5-HT₃ 和第 2 代 5-HT₃,下文 5-HT₃ 均指第 1 代 5-HT₃,包括格拉司琼、托烷司琼、昂丹司琼、雷莫司琼、多拉司琼、阿扎司琼,第 2 代 5-HT₃ 指 PAL。NK-1RA 包括阿瑞匹坦、罗拉匹坦、福沙匹坦、奈妥吡坦。

1.1.4 研究样本量 对照组和实验组的样本量均≥30 例。

1.1.5 结局指标 ①主要指标: CINV 急性完全缓解率(Acute complete response, Acute CR)、CINV 延迟期完全缓解率(Delayed complete response, Delayed CR)、CINV 持续期完全缓解率(Overall complete response, Overall CR)。急性 CINV 指化疗开始 24 h 内发生的恶心呕吐。延迟期 CINV 指化疗开始第 2~5 天发生的恶心呕吐。持续期 CINV 指化疗开始至第 5 天发生的恶心呕吐。CINV 完全缓解:

指在化疗开始第5天无恶心呕吐事件发生且没有使用解救性止吐治疗。CINV完全缓解率=CINV完全缓解人数/化疗人数 $\times 100\%$ 。②次要指标:不良反应发生率,包括便秘、疲劳、头痛的发生情况。

1.2 排除标准

①文献综述、会议论文、学位论文;②动物实验、回顾性研究、自身对照研究、交叉对照研究;③用药剂量之间的比较研究;④干预措施联合应用其他非药物治疗(如穴位敷贴、耳穴埋豆、电针疗法、肌肉松动训练等)的研究;⑤重复发表的文献、数据不完整或无法获得全文的研究。

1.3 检索策略

计算机检索中国知网、万方数据平台、维普医药、PubMed、Embase和Cochrane Library(2019年第8期),检索截至2019年9月1日。中文检索词:化疗、止吐、呕吐、恶心、5-HT₃受体拮抗剂、昂丹司琼、格拉司琼、多拉司琼、托烷司琼、PAL、雷莫司琼、阿扎司琼、地塞米松、阿瑞匹坦、福沙匹坦、罗拉匹坦、奥氮平、奈妥吡坦。英文检索词:chemotherapy, nausea, vomiting, 5-HT₃ receptor antagonist, NK-1RA, granisetron, ondansetron, dolasetron, tropisetron, palonosetron, azasetron, ramosetron, dexamethasone, aprepitant, fosaprepitant, rolapitant, olanzapine, netupitant, NEPA。

1.4 资料提取

检索所得文献经过文献管理软件查重去除后,由2位评价员根据上述纳入及排除标准独立筛选文献,提取资料并交叉核对,如遇分歧,咨询第三方协助判断,缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。筛选文献根据阅读文题和摘要排除明显不相关研究,进一步阅读全文确认是否符合纳入标准。最终纳入研究资料提取内容主要包括:

①纳入研究的题目、第一作者及发表时间等基本信息;②纳入研究对象的各组样本数、患者年龄、性别和肿瘤类型等基线特征;③纳入研究的化疗方案及干预措施的药物名称;④各结局指标数据。

1.5 质量评价

采用Cochrane偏倚风险评估工具5.1.0^[7]的评价标准进行文献质量的评价。

1.6 统计学方法

利用Stata 15.0进行meta分析和图形绘制。由于各结局指标Acute CR、Delayed CR、Overall CR和不良反应发生率均为计数资料,故采用比值比

(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)为效应统计量。直接比较研究结果间的异质性采用 χ^2 检验(检验水准为 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 衡量异质性。若纳入研究结果资料显示无统计学异质性($I^2<50\%$, $P>0.1$),采用固定效应模型进行meta分析;反之则进一步分析存在异质性的原因,排除明显异质性原因后采用随机效应模型进行meta分析。临床异质性明显且无法排除时采用亚组分析、敏感性分析或只进行描述性分析等方法进行处理。采用Stata 15.0进行网状meta分析,通过network map命令绘制网状关系图呈现不同用药干预方案间存在的比较关系;通过network meta命令实现各研究结局指标网状分析^[8]。通过计算每种干预措施的累计排序曲线下面积对各用药干预方案的疗效及发生率进行概率排序^[9]。本研究统计学分析结果以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索流程及结果

初步检索共获得相关文献6597篇,查重后阅读文题和摘要初筛获得文献2703篇,经逐层筛选后,最终符合纳入标准文献17篇,文献筛选流程及结果见图1。

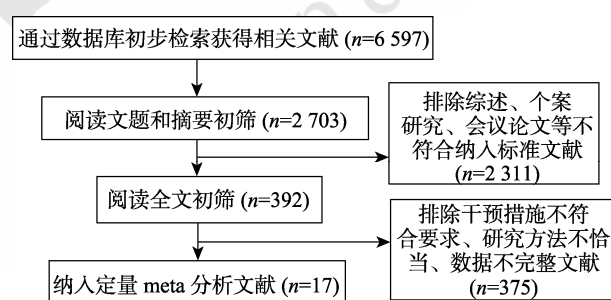


图1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Literature screening process and results

2.2 纳入研究的基本特征

共纳入17篇文献的18个研究^[10-26]中6种干预措施的比较,合计8076例患者。纳入研究基本信息见表1。

2.3 网状meta分析证据网络图

网状meta分析各用药干预方案之间关系见图2。18个RCTs均为双臂研究。图2中每个顶点代表一种止吐药干预方案,圆点大小表示该干预方案的合计样本量大小,每2个顶点之间有连线表示该2种用药干预方案之间存在可进行直接比较的RCT研究,线段越粗表示可进行直接比较的2种用药干预方案的研究数目越多,反之越少。无

表 1 纳入研究的基本信息表

Tab. 1 Basic parameters of the included studies

作者	发表年份	n T/C	肿瘤类型	化疗方案	干预措施		结局指标
					T	C	
孟娜, 等 ^[10]	2018	50/50	①⑦	联合顺铂	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	5-HT ₃ +DEX	AD
姜敏, 等 ^[11]	2017	34/34	②	AC/CEF/GP/NP	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	5-HT ₃ +DEX	ADO
苏婧, 等 ^[12]	2016	38/38	③	联合顺铂	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	5-HT ₃ +DEX	ADU
赵桂芳, 等 ^[13]	2017	39/41	⑦	AI	NK-1RA+PAL+DEX	PAL+DEX	ADOU
孟文静, 等 ^[14]	2016	75/81	②③⑧	顺铂/AC	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	5-HT ₃ +DEX	ADOU
Li, et al ^[15]	2019	50/50	②	AC	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	5-HT ₃ +DEX	ADOU
Babu, et al ^[16]	2016	50/50	②④⑥	HEC	NK-1RA+PAL+DEX	OLZ+PAL+DEX	ADO
Saito, et al ^[17]	2009	555/559	③②⑩	顺铂/EC/AC	PAL+DEX	5-HT ₃ +DEX	ADOU
Saito, et al ^[18]	2013	173/167	③④⑥⑩	联合顺铂	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	5-HT ₃ +DEX	ADO
Suzuki, et al ^[19]	2016	414/413	②④⑥⑩	顺铂	NK-1RA+PAL+DEX	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	ADO
Hesketh, et al ^[20]	2003	259/260	③⑨	顺铂	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	5-HT ₃ +DEX	ADOU
Navari, et al ^[21]	2011	121/120	②③⑩	顺铂/AC	OLZ+PAL+DEX	NK-1RA+PAL+DEX	ADO
Poli-bigelli, et al ^[22]	2003	261/263	③⑤⑩	顺铂	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	5-HT ₃ +DEX	ADOU
Schmoll, et al ^[23]	2006	243/241	③⑤⑥⑩	顺铂	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	5-HT ₃ +DEX	ADOU
Rapoport, et al HEC1 ^[24]	2015	264/262	②③④⑩	顺铂	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	5-HT ₃ +DEX	ADOU
Rapoport, et al HEC2 ^[24]	2015	271/273	②③④⑩	顺铂	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	5-HT ₃ +DEX	ADOU
Aapro, et al ^[25]	2014	724/725	②	AC	NEPA+DEX	PAL+DEX	ADOU
Zhang, et al ^[26]	2018	412/416	③④	联合顺铂	NEPA+DEX	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	ADOU

注: T-试验组; C-对照组。肿瘤类型: ①-鳞癌; ②-乳腺癌; ③-肺癌; ④-头颈癌; ⑤-鼻咽癌; ⑥-胃癌; ⑦-骨肉瘤; ⑧-宫颈癌; ⑨-膀胱癌; ⑩-其他。化疗方案: HEC-高度致吐风险化疗; AC-阿霉素或表阿霉素+环磷酰胺; EC-环磷酰胺+表阿霉素; CEF-环磷酰胺+表阿霉素+氟尿嘧啶; GP-顺铂+吉西他滨; NP-顺铂+长春新碱; AI-阿霉素或表阿霉素+异环磷酰胺。结局指标: A-急性完全缓解率; D-延迟期完全缓解率; O-持续期完全缓解率; U-不良反应。

Note: T-test group; C-control group. Tumor type: ①-squamous cell carcinoma; ②-breast cancer; ③-lung cancer; ④-head and neck cancer; ⑤-nasopharyngeal carcinoma; ⑥-gastric cancer; ⑦-osteosarcoma; ⑧-cervical cancer; ⑨-bladder cancer; ⑩-others. Chemotherapy regimen: HEC-highly emetogenic chemotherapy; AC-adriamycin or epirubicin+cyclophosphamide; EC-cyclophosphamide+epirubicin; CEF-cyclophosphamide+epirubicin+5-fluorouracil; GP-cisplatin+gemcitabine; NP-cisplatin+vinorelbine; AI-adriamycin or epirubicin+isophosphamide. Outcome indicators: A-Acute CR; D-Delayed CR; O-Overall CR; U-adverse reactions.

连线的 2 种用药干预方案可采用网状 meta 分析进行间接比较。共涉及 6 种干预措施: 5-HT₃+DEX、PAL+DEX、OLZ+5-HT₃+DEX、NK-1RA+PAL+DEX、NK-1RA+5-HT₃+DEX、NEPA+DEX。其中 5-HT₃+DEX 与 NK-1RA+5-HT₃+DEX 比较的研究数目最多, 有 11 个 RCTs。

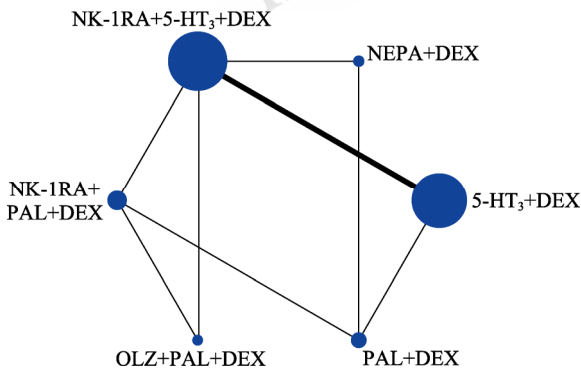


图 2 纳入研究各干预措施比较的网络关系图

Fig. 2 Network diagrams incorporating comparison of study interventions

2.4 文献质量评价

按照 Cochrane Handbook 推荐的风险评估标准对纳入文献方法学质量进行评价, 纳入文献均提及随机, 有 6 篇^[10,14,21-24]报道了随机方法的产生, 有 9 篇^[17-20,22-26]报道了盲法, 有 11 篇^[13,17-26]报道了病例剔除和脱落情况, 所有研究未提及分配隐藏。

2.5 Meta 分析直接比较结果

2.5.1 Acute CR 6 种止吐用药干预方案分析预防 CINV 的 Acute CR, 随机效应模型 meta 分析结果见表 2, 其中 NK-1RA+5-HT₃+DEX 显著高于 5-HT₃+DEX ($P=0.000$), 而 NK-1RA+PAL+DEX 显著高于 PAL+DEX($P=0.036$)。

2.5.2 Delayed CR 6 种止吐用药干预方案分析预防 CINV 的 Delayed CR, 随机效应模型 meta 分析结果见表 3, 其中 NK-1RA+PAL+DEX 与 OLZ+PAL+DEX、NEPA+DEX 与 NK-1RA+5-HT₃+DEX

表2 Acute CR 的 meta 分析直接结果

Tab. 2 Direct results of meta-analysis of Acute CR

对照组 vs 试验组	纳入研究(<i>n</i>)	OR(95%CI)	<i>P</i> 值	<i>I</i> ² /%
NK-1RA+5-HT ₃ +DEX vs 5-HT ₃ +DEX	11	2.05(1.67, 2.52)	0.000	23.2
NK-1RA+PAL+DEX vs OLZ+ PAL+DEX	2	0.75(0.44, 1.26)	0.275	0.0
NK-1RA+PAL+DEX vs PAL+ DEX	1	3.17(1.08, 9.32)	0.036	—
PAL+DEX vs 5-HT ₃ +DEX	1	1.11(0.85, 1.45)	0.452	—
NK-1RA+PAL+DEX vs NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	1	1.00(0.61, 1.65)	0.992	—
NEPA+DEX vs PAL+DEX	1	1.35(0.99, 1.83)	0.055	—
NEPA+DEX vs NK-1RA+ 5-HT ₃ +DEX	1	0.81(0.55, 1.20)	0.294	—

表3 Delayed CR 的 meta 分析直接结果

Tab. 3 Direct results of meta-analysis of Delayed CR

对照组 vs 试验组	纳入研究(<i>n</i>)	OR(95%CI)	<i>P</i> 值	<i>I</i> ² /%
NK-1RA+5-HT ₃ +DEX vs 5-HT ₃ +DEX	11	2.13(1.75, 2.59)	0.000	38.6
NK-1RA+PAL+DEX vs OLZ+PAL+DEX	2	0.88(0.55, 1.42)	0.596	0.0
NK-1RA+PAL+DEX vs PAL+DEX	1	2.76(1.07, 7.10)	0.035	—
PAL+DEX vs 5-HT ₃ +DEX	1	1.63(1.29, 2.07)	0.000	—
NK-1RA+PAL+DEX vs NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	1	1.42(1.07, 1.88)	0.016	—
NEPA+DEX vs PAL+ DEX	1	1.46(1.16, 1.85)	0.001	—
NEPA+DEX vs NK- 1RA+5-HT ₃ +DEX	1	1.22(0.89, 1.68)	0.221	—

比较差异无统计学意义, 其余干预方案直接比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5.3 Overall CR 6种止吐用药干预方案分析预防CINV的Overall CR, 随机效应模型meta分析结果见表4, 其中NK-1RA+PAL+DEX与OLZ+PAL+DEX、NEPA+DEX与NK-1RA+5-HT₃+DEX比较无显著差异, 其余干预方案直接比较差异均

有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5.4 不良反应发生率

2.5.4.1 便秘 共纳入NK-1RA+5-HT₃+DEX、5-HT₃+DEX、NK-1RA+PAL+DEX、PAL+DEX和NEPA+DEX 5种止吐用药干预方案比较便秘的发生情况, 随机效应模型meta分析结果显示差异均无统计学意义, 结果见表5。

表4 Overall CR 的 meta 分析直接结果

Tab. 4 Direct results of meta-analysis of Overall CR

对照组 vs 试验组	纳入研究(<i>n</i>)	OR(95%CI)	<i>P</i> 值	<i>I</i> ² /%
NK-1RA+5-HT ₃ +DEX vs 5-HT ₃ +DEX	9	1.77(1.40, 2.24)	0.000	58.2
NK-1RA+PAL+DEX vs OLZ+PAL+DEX	2	0.94(0.59, 1.48)	0.781	0.0
NK-1RA+PAL+DEX vs PAL+DEX	1	2.61(1.04, 6.51)	0.040	—
PAL+DEX vs 5-HT ₃ +DEX	1	1.57(1.24, 1.99)	0.000	—
NK-1RA+PAL+DEX vs NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	1	1.33(1.00, 1.76)	0.050	—
NEPA+DEX vs PAL+DEX	1	1.45(1.16, 1.82)	0.001	—
NEPA+DEX vs NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	1	1.12(0.82, 1.51)	0.487	—

表5 发生便秘的 meta 分析直接结果

Tab. 5 Direct results of meta-analysis of constipation

对照组 vs 试验组	纳入研究(<i>n</i>)	OR(95%CI)	<i>P</i> 值	<i>I</i> ² /%
NK-1RA+5-HT ₃ +DEX vs 5-HT ₃ +DEX	8	0.91(0.63, 1.31)	0.599	35.0
NK-1RA+PAL+DEX vs PAL+DEX	1	1.36(0.34, 5.49)	0.665	—
PAL+DEX vs 5-HT ₃ +DEX	1	1.14(0.83, 1.56)	0.429	—
NEPA+DEX vs PAL+DEX	1	1.00(0.49, 2.06)	1.000	—
NEPA+DEX vs NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	1	1.31(0.77, 2.23)	0.326	—

2.5.4.2 疲劳 共纳入 NK-1RA+5-HT₃+DEX、5-HT₃+DEX、NK-1RA+PAL+DEX 和 PAL+DEX 4 种止吐用药干预方案比较疲劳的发生情况, 随机效应模型 meta 分析结果显示, NK-1RA+5-HT₃+DEX 预防 CINV 发生疲劳的情况明显低于 5-HT₃+DEX 联合用药($P=0.005$), 而 NK-1RA+PAL+DEX 与 PAL+DEX 比较无显著差异, 结果见表 6。

2.5.4.3 头痛 共纳入 NK-1RA+5-HT₃+DEX、5-HT₃+DEX、NK-1RA+PAL+DEX、PAL+DEX 和 NEPA+DEX 5 种止吐用药干预方案比较便秘的发生情况, 固定效应模型 meta 分析结果显示差异均无统计学意义, 结果见表 7。

2.6 网状 meta 分析比较结果

2.6.1 Acute CR 网状 meta 分析结果显示, NEPA+DEX、NK-1RA+5-HT₃+DEX、NK-1RA+PAL+DEX、OLZ+PAL+DEX 与 5-HT₃+DEX 比较, 预防 CINV 的 Acute CR 有显著差异($P<0.05$), 其余干预方案的两两比较差异无统计学意义, 结果见表 8。在 Stata 15.0 采用 network meta 命令对 6 种用药方案预防 CINV 的 Acute CR 进行概率排序, OLZ+PAL+DEX(70.3%)>NK-1RA+PAL+DEX(26.7%)>NK-1RA+5-HT₃+DEX(2.9%)>NEPA+DEX(0.1%)>PAL+DEX

(0.0%)=5-HT₃+DEX(0.0%)。

2.6.2 Delayed CR 网状 meta 分析结果显示, NEPA+DEX、NK-1RA+5-HT₃+DEX、NK-1RA+PAL+DEX、OLZ+PAL+DEX、PAL+DEX 与 5-HT₃+DEX 比较, 预防 CINV 的 Delayed CR 有显著差异($P<0.05$), 其余干预方案的两两比较差异无统计学意义, 结果见表 8。在 Stata 15.0 采用 network meta 命令对 6 种用药方案预防 CINV Delayed CR 进行疗效概率排序, NK-1RA+PAL+DEX(64.0%)>OLZ+PAL+DEX(25.3%)>NEPA+DEX(10.7%)>NK-1RA+5-HT₃+DEX(0.0%)=PAL+DEX(0.0%)=5-HT₃+DEX(0.0%)。

2.6.3 Overall CR 网状 meta 分析结果显示, NEPA+DEX、NK-1RA+5-HT₃+DEX、NK-1RA+PAL+DEX 与 5-HT₃+DEX 比较, 预防 CINV 的 Overall CR 有显著差异($P<0.05$), 其余干预方案的两两比较差异无统计学意义, 见表 9。在 Stata 15.0 采用 network meta 命令对 6 种用药方案预防 CINV Overall CR 进行疗效概率排序, NK-1RA+PAL+DEX(60.7%)>OLZ+PAL+DEX(23.0%)>NEPA+DEX(15.4%)>NK-1RA+5-HT₃+DEX(0.8%)>PAL+DEX(0.1%)>5-HT₃+DEX(0.0%)。

表 6 发生疲劳的 meta 分析直接结果

Tab. 6 Direct results of meta-analysis of fatigue

对照组 vs 试验组	纳入研究(<i>n</i>)	OR(95%CI)	<i>P</i> 值	<i>I</i> ² /%
NK-1RA+5-HT ₃ +DEX vs 5-HT ₃ +DEX	4	1.52(1.14, 2.02)	0.005	0
NK-1RA+PAL+DEX vs PAL+DEX	1	2.63(0.54, 12.76)	0.231	—

表 7 发生头痛的 meta 分析直接结果

Tab. 7 Direct results of meta-analysis of headache

对照组 vs 试验组	纳入研究(<i>n</i>)	OR(95%CI)	<i>P</i> 值	<i>I</i> ² /%
NK-1RA+5-HT ₃ +DEX vs 5-HT ₃ +DEX	4	0.89(0.54, 1.46)	0.643	0
NK-1RA+PAL+DEX vs PAL+DEX	1	1.63(0.26, 10.29)	0.606	—
PAL+DEX vs 5-HT ₃ +DEX	1	0.86(0.45, 1.63)	0.645	—
NEPA+DEX vs PAL+DEX	1	1.09(0.61, 1.97)	0.764	—

表 8 Acute CR 及 Delayed CR 的网状 meta 分析[OR(95%CI)]

Tab. 8 Network meta-analysis of Acute CR and Delayed CR[OR(95%CI)]

5-HT ₃ +DEX	0.94(0.45, 1.43) ¹⁾	0.74(0.54, 0.94) ¹⁾	1.09(0.62, 1.56) ¹⁾	0.86(0.22, 1.50) ¹⁾	0.49(0.10, 0.88) ¹⁾
0.50(−0.01, 1.02) ¹⁾	NEPA+DEX	—	—	—	−0.07(−0.81, 0.67)
0.71(0.50, 0.92) ¹⁾	—	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	—	—	—
0.71(0.11, 1.32) ¹⁾	—	—	NK-1RA+PAL+DEX	0.41(−1.01, 1.82)	0.42(−0.75, 1.58)
1.14(0.45, 1.83) ¹⁾	—	—	−0.58(−2.01, 0.84)	OLZ+PAL+DEX	—
0.10(−0.27, 0.48)	−0.10(−0.86, 0.66)	—	0.54(−0.77, 1.86)	—	PAL+DEX

注: 左下方部分表示不同干预措施 Acute CR 两两间比较, 右上方部分表示不同干预措施 Delayed CR 两两间比较; ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: The lower left part represents pairwise comparison of Acute CR for different interventions, and the upper right part represents pairwise comparison of delayed CR for different interventions; ¹⁾ $P<0.05$.

表 9 Overall CR 的网状 meta 分析
Tab. 9 Network meta-analysis of overall CR

比较类别		OR(95%CI)	P> z
5-HT ₃ +DEX vs	NEPA+DEX	0.68(0.04, 1.32)	0.038
	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	0.57(0.33, 0.81)	0.000
	NK-1RA+PAL+DEX	0.85(0.22, 1.48)	0.008
	OLZ+PAL+DEX	0.69(-0.08, 1.46)	0.079
NK-1RA+PAL+DEX vs	PAL+DEX	0.45(-0.11, 1.01)	0.117
	OLZ+PAL+DEX	0.04(-1.39, 1.48)	0.953
NEPA+DEX vs	PAL+DEX	0.14(-0.88, 1.16)	0.784
NK-1RA+PAL+DEX vs	PAL+DEX	0.55(-0.79, 1.90)	0.419

2.6.4 不良反应发生率

2.6.4.1 便秘 网状 meta 分析结果显示, 止吐用药方案预防 CINV 发生便秘的两两比较差异无统计学意义, 见表 10。在 Stata 15.0 采用网状 meta 命令对 5 种用药方案预防 CINV 便秘发生率进行排序, NK-1RA+PAL+DEX (57.9%)>NEPA+DEX (22.4%)>PAL+DEX(13.4%)>5-HT₃+DEX(4.6%)>NK-1RA+5-HT₃+DEX(1.7%)。

表 10 发生便秘的网状 meta 分析
Tab. 10 Network meta-analysis of constipation

比较类别		OR(95%CI)	P> z
5-HT ₃ +DEX vs	NEPA+DEX	0.18(-0.74, 1.10)	0.707
	NK-1RA+5-HT ₃ +DEX	-0.09(-0.48, 0.30)	0.652
	NK-1RA+PAL+DEX	0.44(-1.26, 2.13)	0.614
	PAL+DEX	0.13(-0.59, 0.84)	0.726
NEPA+DEX vs	PAL+DEX	-0.05(-1.56, 1.46)	0.949

2.6.4.2 头痛 在 Stata 15.0 采用网状 meta 命令对 5 种用药方案预防 CINV 头痛发生率进行排序, NK-1RA+PAL+DEX (55.5%)>NEPA+DEX (15.9%)>5-HT₃+DEX(14.9%)>NK-1RA+5-HT₃+DEX (11.1%)>PAL+DEX(2.9%)。

3 讨论

CINV 是恶性肿瘤患者在抗肿瘤治疗过程中最常见的不良反应, 按发生时间不同可分为 5 种类型, 即急性、延迟性、预期性、爆发性、难治性^[27]。CINV 的发生机制较为复杂, 目前尚未完全明确, 一般认为是主要由位于脑干后区的催吐中枢和位于脑干的小细胞性网状结构呕吐中枢调节控制的。抗肿瘤药物通过消化道直接刺激作用于肠黏膜, 尤其是刺激肠上皮嗜铬细胞, 使其释放 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 5-HT 与相关受体结合后作用于化学感受器触发区, 激活更多神经递质的释放从而刺激呕吐中枢, 呕吐中枢

被激活后刺激流涎中心、腹肌、呼吸中枢及脑神经而引起恶心呕吐的发生^[3,28-29]。有研究报道 70%~80%接受化疗患者因止吐药物的应用能够免除 CINV 的烦恼^[30]。

通过多个 RCT 网状 meta 分析的直接和间接比较, 将止吐用药方案在预防 CINV 的 Acute CR、Delayed CR 及 Overall CR 方面进行疗效排序, 针对 Acute CR 可能最好的用药方案为 OLZ+PAL+DEX, 其次是 NK-1RA+PAL+DEX; 针对 Delayed CR 和 Overall CR 可能最好的用药方案为 NK-1RA+PAL+DEX, 其次为 OLZ+PAL+DEX。而直接比较显示疗效较好的用药方案为 NK-1RA+PAL+DEX 和 NK-1RA+5-HT₃+DEX, 而 OLZ+PAL+DEX 和 NK-1RA+PAL+DEX 的直接比较差异无统计学意义, 尚未发现 OLZ+PAL+DEX 和 NK-1RA+5-HT₃+DEX 的直接比较, 未来可进一步研究提供新的证据。OLZ 对 5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT₃ 和 5-HT₆ 等 5-HT 受体, D1、D2、D3、D4 等多巴胺受体, α -1 肾上腺素受体, 组胺 H1 受体以及毒蕈碱受体具有明显亲和力^[31], 是预防 CINV 的有效药物。关于缓解延迟期和持续期 CINV, NCCN 指南也支持了本结果, 其推荐在使用 HEC 时应该将 NK-1RA 添加到 5HT₃+DEX 或 PAL+DEX 中^[4]。NK-1RA 可与大脑中的 NK-1 受体高度选择性的结合, 拮抗 P 物质从而抑制呕吐发生。阿瑞匹坦是 NK-1RA 的代表药物, 可有效预防延迟期 CINV 的发生^[3]。研究证明多种类型肿瘤化疗时联合应用阿瑞匹坦可提高患者 CINV 的完全缓解率^[32]。

本研究关于安全性的分析, 纳入研究中关于呃逆、头晕、嗜睡、口干、腹胀等不良反应的发生评价不统一, 且纳入研究较少, 本研究未做进一步分析。纳入研究评估患者发生疲劳的方案较少, 本研究未作网状 meta 分析, 直接比较结果显

示 NK-1RA+5-HT₃+DEX 与 5-HT₃+DEX 比较有显著差异。纳入研究中患者便秘、头痛发生率直接比较显示各止吐用药方案之间无统计学差异，而从便秘、头痛发生率的排序结果显示，均是 NK-1RA+PAL+DEX 方案的发生率最高。金知萍等^[33]研究发现，接受预防 CINV 止吐治疗的患者中，发生便秘与使用 5-HT₃ 受体拮抗剂和 NK-1RA 关系密切，并且使用第 2 代 5-HT₃ PAL 的患者便秘发生率显著地高于使用第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂的患者，同时联合使用 NK-1RA 阿瑞匹坦的患者便秘发生率为 100%。PAL 半衰期约 40 h，50% 在肝脏代谢，代谢物生物活性极低，另约 80% 在 6 d 内由肾脏代谢，止吐用药方案多日使用后剂量累积和不良反应叠加可能是使用 PAL 的患者容易发生便秘的原因。另外，当化疗患者在确实需要联合使用阿瑞匹坦时，可考虑配合使用预防便秘的药物。

综上所述，通过网状 meta 分析发现，OLZ+PAL+DEX 是预防 HEC 时急性 CINV 最有效方案，而 NK-1RA+PAL+DEX 是预防延迟期和持续期 CINV 最有效方案。但本研究也存在一定局限性：首先，不能排除纳入研究实施偏倚、测量的存在，大部分纳入研究未对盲法及分配隐藏的的实施进行详细描述。其次，本研究未纳入各止吐药方案剂量不同的比较研究，未从药物剂量的角度进一步分析。最后，本研究未检索经济学数据，故未对各止吐药进行成本分析及经济学评价。未来研究可进一步验证 OLZ 与 NK1RA、5-HT₃ 受体拮抗剂联合应用的疗效及安全性，还可从经济学评价角度进一步分析。

REFERENCES

- [1] FERLAY J, ERVIK M, BRAY F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International agency for research on cancer [EB/OL]. 2018. <https://gco.iarc.fr/today>.
- [2] SCHWARTZBERG L S, MODIANO M R, RAPOPORT B L, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: A randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): 1071-1078.
- [3] 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家委员会. 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.

- [4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology-antiemesis (Version 2. 2017) [EB/OL]. 2017-10-13. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
- [5] NAVARI R M, EINHORN L H, PASSIK S D, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A Hoosier Oncology Group study [J]. *Support Care Cancer*, 2005, 13(7): 529-534.
- [6] AAPRO M, HESKETH P J, JORDAN K, et al. Safety of an oral fixed combination of netupitant and palonosetron (NEPA): Pooled data from the phase II/III clinical program [J]. *Oncol*, 2016, 21(4): 494-502.
- [7] HIGGINS J, GREEN S. Cochrane handbook for systematic review of interventions version 5.1.0. The Cochrane Collaboration [EB/OL]. 2011. [www.cochrane-hand-book.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- [8] 田金徽, 李伦, 杨克虎. 频率统计方法网状 Meta 分析在 STATA 软件中的实现[J]. *中国循证儿科杂志*, 2014, 9(6): 472-474.
- [9] ZHANG T S. An implementation and application of network meta-regression within frequentist framework [J]. *Chin J Evid-based Med(中国循证医学杂志)*, 2015, 15(8): 988-992.
- [10] 孟娜, 祝倩, 李宜敏, 等. 阿瑞匹坦预防肺癌患者化疗相关性恶心呕吐的临床效果[J]. *广西医学*, 2018, 40(1): 112-115.
- [11] JIANG M, CHI F, WU R. Efficacy of aprepitant in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer [J]. *Pract Pharm Clin Rem(实用药物与临床)*, 2017, 20(3): 293-297.
- [12] SU J, LUO Y, ZHU Y H, et al. Clinical observation of aprepitant combined with tropisetron and dexamethasone in the prevention of vomiting induced by cisplatin chemotherapy [J]. *J Hunan Normal Univ(Med Sci)(湖南师范大学学报: 医学版)*, 2016, 13(2): 60-63.
- [13] ZHAO G F, XIONG J, YE T, et al. Clinical observation of aprepitant in the antiemetic treatment of doxorubicin and ifosfamide regimen induced vomiting [J]. *J Chin Oncol(肿瘤学杂志)*, 2017, 23(9): 803-806.
- [14] MENG W J, WANG X, JIA Y S, et al. Efficacy and safety evaluation aprepitant in prevention of nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy [J]. *J Jinlin Univ (Med Edit)(吉林大学学报: 医学版)*, 2016, 42(2): 331-335.
- [15] LI Q F, WU Y, WANG W J, et al. Effectiveness and safety of combined neurokinin-1 antagonist aprepitant treatment for multiple-day anthracycline-induced nausea and vomiting [J]. *Curr Probl Cancer*, 2019, 43(6): 100462. Doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2019.01.003
- [16] BABU G, SALDANHA S C, KUNTEGOWDANAHALLI CHINNAGIRIYAPPA L, et al. The efficacy, safety, and cost benefit of olanzapine versus aprepitant in highly emetogenic chemotherapy: A pilot study from south India [J]. *Chemother Res Pract*, 2016(2016): 3439707. Doi: 10.1155/2016/3439707.
- [17] SAITO M, AOGI K, SEKINE I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: A double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(2): 115-124.
- [18] SAITO H, YOSHIZAWA H, YOSHIMORI K, et al. Efficacy

- and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(4): 1067-1073.
- [19] SUZUKI K, YAMANAKA T, HASHIMOTO H, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1601-1606.
- [20] HESKETH P J, GRUNBERG S M, GRALLA R J, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin: The aprepitant protocol 052 study group [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(22): 4112-4119.
- [21] NAVARI R M, GRAY S E, KERR A C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A randomized phase III trial [J]. *J Support Oncol*, 2011, 9(5): 188-195.
- [22] POLI-BIGELLI S, RODRIGUES-PEREIRA J, CARIDES A D, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America [J]. *Cancer*, 2003, 97(12): 3090-3098.
- [23] SCHMOLL H J, AAPRO M S, POLI-BIGELLI S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(6): 1000-1006.
- [24] RAPOPORT B L, CHASEN M R, GRIDELLI C, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: Two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): 1079-1089.
- [25] AAPRO M, RUGO H, ROSSI G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(7): 1328-1333.
- [26] ZHANG L, LU S, FENG J, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(2): 452-458.
- [27] 杨凡, 刘莲, 曹邦伟, 等. 化疗相关恶心呕吐的发生机制及治疗药物的研究进展[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(8): 1013-1015.
- [28] XU J, LI J, ZHANG M J, et al. Adherence to NCCN antiemesis guideline for chemotherapy induced nausea and vomiting: A retrospective study and Changhai hospital [J]. *Chin Clin Oncol(临床肿瘤学杂志)*, 2018, 23(5): 440-443.
- [29] WANG H, WANG H X, XIE W M, et al. Efficacy and safety of multiple-dose 5-HT₃ receptor antagonists in preventing multi-daybased and highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床)*, 2017, 44(13): 667-672.
- [30] PERWITASARI D A, GELDERBLUM H, ATTHOBARI J, et al. Anti-emetic drugs in oncology: Pharmacology and individualization by pharmacogenetics [J]. *Int J Clin Pharm*, 2011, 33(1): 33-43.
- [31] HOCKING C M, KICHENADASSE G. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(4): 1143-1151.
- [32] AAPRO M S, SCHMOLL H J, JAHN F, et al. Review of the efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in a range of tumor types [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(1): 113-117.
- [33] JIN Z P, XU Q, LYU Q Z. Investigation and analysis of related factors and prevention and treatment plan for chemotherapy-induced constipation in 135 lung malignant tumor patients in our hospital [J]. *China Pharmacy(中国药房)*, 2017(30): 20-23.

收稿日期: 2019-10-09
(本文责编: 李艳芳)