

# 氟哌啶醇预防术后恶心呕吐的Meta分析

杜朝阳<sup>1,2\*</sup>, 梁瑶<sup>1,2</sup>, 孙路路<sup>1#</sup> (1.首都医科大学附属北京世纪坛医院药剂科, 北京 100038; 2.北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)36-5111-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.36.22

**摘要** 目的:系统评价氟哌啶醇预防术后恶心呕吐(PONV)的有效性和安全性,为临床“超说明书用药”提供循证参考。方法:计算机检索Medline (PubMed)、EMBase(Ovid)、Cochrane图书馆、Clinical trials、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,全面收集氟哌啶醇单独或者联合常规止吐方案对比安慰剂或阳性药物或常规止吐方案单独预防PONV的随机对照试验(RCT),提取资料并采用改良的Jadad评分标准评价文献质量后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入15项RCT,合计2 629例患者。Meta分析结果显示,与安慰剂比较,氟哌啶醇可以显著提高患者24 h内PONV完全控制率[RR=1.69, 95% CI(1.35, 2.12),  $P<0.001$ ],而与昂丹司琼/托烷司琼比较差异无统计学意义[RR=1.00, 95% CI(0.89, 1.12),  $P=0.99$ ];与单独常规止吐方案比较,氟哌啶醇联合常规止吐方案可以显著提高患者24 h内PONV完全控制率[RR=1.21, 95% CI(1.06, 1.39),  $P=0.006$ ]和48 h内PONV完全控制率[OR=7.58, 95% CI(3.59, 16.02),  $P<0.001$ ]。两组患者锥体外系反应发生率[RR=3.05, 95% CI(0.74, 12.67),  $P=0.12$ ]、镇静发生率[RR=1.27, 95% CI(0.73, 2.20),  $P=0.39$ ]和Q-T间期延长发生率[RR=1.06, 95% CI(0.77, 1.48),  $P=0.71$ ]比较差异均无统计学意义。结论:氟哌啶醇可有效预防PONV,对24 h和48 h内PONV均有良好的控制效果,且不增加患者锥体外系反应、镇静和Q-T间期延长等不良反应的发生。

**关键词** 氟哌啶醇;预防;术后恶心呕吐;Meta分析

## Meta-analysis of the Haloperidol in the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting

DU Chaoyang<sup>1,2</sup>, LIANG Yao<sup>1,2</sup>, SUN Lulu<sup>1</sup> (1.Dept. of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2.Dept. of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Peking University, Beijing 100191, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the effectiveness and safety of haloperidol in the prevention of nausea and vomiting (PONV), and provide evidence-based reference for off-label drug use in clinic. METHODS: Retrieved from Medline (PubMed), Embase (Ovid), Cochrane Library, Clinical trials, CBM, CNKI, VIP and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about the haloperidol alone or combined with conventional antiemetic regimens versus positive drugs or placebo or conventional antiemetic regimens in the prevention of PONV were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation by modified Jadad scale. RESULTS: Totally 15 RCTs were included, involving 2 629 patients. Results of Meta-analysis showed, compared with placebo, haloperidol can significantly improve the control rate of PONV within 24 h [RR=1.69, 95% CI(1.35, 2.12),  $P<0.001$ ], while compared with ondansetron/tropisetron, there was no significant difference [24 h:RR=1.00, 95% CI(0.89, 1.12),  $P=0.99$ ]; compared with conventional antiemetic regimens, haloperidol combined with conventional antiemetic regimens can significantly improve 24 h [RR=1.21, 95% CI(1.06, 1.39),  $P=0.006$ ] and 48 h [OR=7.58, 95% CI(3.59, 16.02),  $P<0.001$ ] control rate of PONV. And there were no significant differences in the incidences of extrapyramidal reactions [RR=3.05, 95% CI(0.74, 12.67),  $P=0.12$ ], sedation [RR=1.27, 95% CI(0.73, 2.20),  $P=0.39$ ] and Q-T interval prolongation [RR=1.06, 95% CI(0.77, 1.48),  $P=0.71$ ] in 2 groups. CONCLUSIONS: Haloperidol can effectively prevent the nausea and vomiting induced by surgeries, and shows good effects on the PONV within 24 h and 48 h, do not increase the incidences of extrapyramidal reactions, sedation and adverse reactions in Q-T interval prolongation.

**KEYWORDS** Haloperidol; Prevents; Postoperative nausea and vomiting; Meta-analysis

术后恶心呕吐(Postoperative nausea and vomiting, PONV)是外科手术的常见并发症,主要发生在手术后24~48 h内,在全部住院手术患者中PONV的发生率为20%~37%,某些PONV高危患者发生率高达70%~80%<sup>[1]</sup>。PONV可导致患者不同程度的不适,严重者可引起水及电解质紊乱、伤口裂开、切口疝形成、误吸性和吸入性肺炎,是患者住院时间延长和医

\* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。E-mail: zhaoyangdu@126.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:医院药理学。电话:010-63926362。E-mail: sunlulu@263.net

疗费用增加的重要因素。因此,积极有效地防治PONV具有重要的临床意义。PONV的发生有多种受体参与,拮抗多巴胺受体的代表药物氟哌利多可能引起Q-T间期延长,受到美国食品与药品管理局(FDA)的“黑盒子”警告;另一个代表药物甲氧氯普胺需剂量达到每次40~50 mg才有效,而如此大剂量常导致锥体外系症状和困倦,临床已逐渐停止使用。氟哌啶醇作为第二代丁酰苯类代表药物替代氟哌利多在临床预防PONV中发挥了重要作用。

氟哌啶醇作为一种抗精神病药,药理学研究显示,其可通过拮抗延髓呕吐中枢的多巴胺受体产生止吐作用<sup>[2]</sup>,这为其用

于PONV的防治提供了依据。氟哌啶醇的半衰期( $t_{1/2}=18$  h),能在较长时间内控制PONV,但在大剂量应用时易出现过镇静、锥体外系反应和Q-T间期延长等副作用<sup>[3]</sup>。研究表明,使用氟哌啶醇小剂量(1~2 mg/d)预防PONV安全、有效,且无明显的镇静作用和其他副作用<sup>[4]</sup>。近年来,国内外出现了大量氟哌啶醇预防PONV的临床试验,但各研究结果不一致,也尚未有多中心、大样本的随机双盲对照试验加以验证,因此很有必要根据现有数据对氟哌啶醇预防PONV这一“超说明书用药”的有效性和安全性进行系统评价。为此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了氟哌啶醇预防PONV的有效性和安全性,以期为临床提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

计算机检索 Medline (PubMed)、EMBase (Ovid)、Cochrane 图书馆、Clinical trials、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库和万方数据库。检索时限为各数据库建库起至2016年4月。英文检索以“Haloperidol”“Postoperative”“Nausea”“Vomiting”“PONV”作为主题词;中文检索以“氟哌啶醇”“术后”“恶心”“呕吐”作为主题词。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型:国内外公开发表的临床随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。②研究对象:接受外科手术方案的患者,手术类型不限,患者年龄和性别不限。③干预措施:试验组患者给予氟哌啶醇单用或联合常规止吐方案,对照组患者给予阳性药物或安慰剂或常规止吐方案单用。④结局指标:有效性指标为24 h内PONV完全控制率、48 h内PONV完全控制率;安全性指标为不良反应发生率,包括锥体外系反应发生率、镇静发生率和Q-T间期延长发生率。PONV完全控制定义为无呕吐发生且未使用解救性的止吐治疗<sup>[5]</sup>。

1.2.2 排除标准 ①非临床RCT、病例报告、综述、讲座等;②关键数据不全且联系作者未得到回复的文献;③重复发表的文献;④疗效指标不规范或未详细报道治疗结果的文献。

### 1.3 资料提取

由两位研究者分别提取资料再进行交叉核对,如有分歧通过讨论或由第三方评判达成一致。提取内容包括:第一作者姓名、发表时间、研究对象的人选标准与基线特征、试验抽样与分组的方法、两组具体用药方案、疗效评价指标(24 h、48 h内PONV完全控制率)与不良反应发生情况。

### 1.4 文献质量评价

根据改良的Jadad评分标准评价纳入研究质量,从随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、退出和失访4个方面进行评价,采用“恰当”“不恰当”“不清楚”3个等级进行评定。总分为7分,得分为1~3分的研究视为低质量研究,4~7分为高质量研究。由两位研究者独立进行质量评价,意见不同时通过讨论或交由第三方评判。

### 1.5 统计学方法

采用Meta分析专用统计软件Rev Man 5.3进行数据整理和分析。计数资料采用相对危险度(RR)或比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示,检验水准 $\alpha=0.05$ 。异质性采用 $\chi^2$ 检验,同时采用 $I^2$ 定量分析异质性大小。若各研究间无统计学异质性( $P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$ ),采用固定效应模型进行合并分析;反之,则采用随机效应模型进行合并分析。此外,采用倒

漏斗图分析可能存在的发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检出相关文献452篇,通过Note Express 2.8软件排除重复文献111篇;阅读全文、摘要后排除研究目的与试验设计明显不符合纳入标准的文献312篇;进一步阅读全文后排除14篇,最终纳入15篇(项)研究<sup>[6-20]</sup>。

### 2.2 纳入研究的基本特征与质量评价

纳入的15篇文献中,中文7篇<sup>[6-12]</sup>、英文8篇<sup>[13-20]</sup>,合计2 629例患者。其中,试验组1 331例,对照组1 298例。5项研究采用氟哌啶醇与昂丹司琼/托烷司琼比较<sup>[7-8,13,17-18]</sup>,5项研究采用氟哌啶醇与安慰剂比较<sup>[6,13-16]</sup>,其余研究均采用氟哌啶醇联合常规止吐方案与常规止吐方案单用比较<sup>[8-12,14,18-20]</sup>。14项研究报道了24 h内PONV完全控制率<sup>[6-9,11-20]</sup>,3项研究报道了48 h内PONV完全控制率<sup>[9-10,12]</sup>,6项研究报道了不良反应发生率<sup>[7-8,11,14,18,20]</sup>。

纳入研究均为RCT。所有研究均提及随机分配,7项研究报道了具体的随机分配方法<sup>[7,13,15,17-20]</sup>;9项研究提及随机化隐藏<sup>[7,13-20]</sup>,其余研究均未报道随机化隐藏情况;11项研究提及盲法<sup>[6-8,13-20]</sup>,其中7项研究报道了具体的盲法实施情况<sup>[13-14,16-20]</sup>,其余研究均未使用盲法;8项研究提及退出与失访<sup>[13-20]</sup>,其余研究均未报道退出与失访情况。按照改良的Jadad评分表评价,9项研究评分为6~7分,为高质量研究<sup>[7,13-20]</sup>,其余均为低质量研究<sup>[6,8-12]</sup>。

### 2.3 24 h内PONV完全控制率的Meta分析结果

14项研究报道了24 h内PONV完全控制率<sup>[6-9,11-20]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P < 0.001, I^2 = 61\%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者24 h内PONV完全控制率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR = 1.16, 95% CI (1.07, 1.25),  $P < 0.001$ ]。按照不同干预措施进一步行亚组分析。

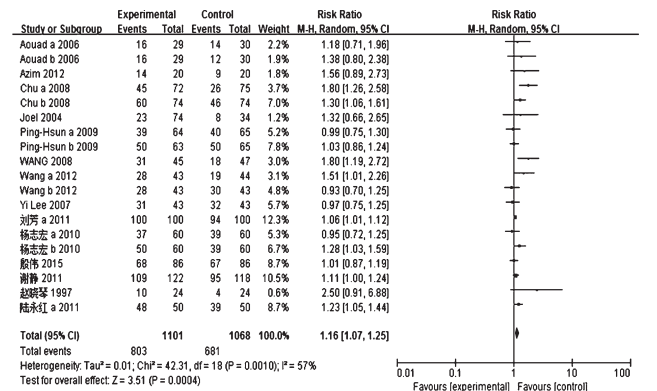


图1 两组患者24 h内PONV完全控制率的Meta分析森林图  
Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the PONV complete control rate within 24 h in 2 groups

2.3.1 氟哌啶醇对比昂丹司琼/托烷司琼 5项研究报道了氟哌啶醇对比昂丹司琼/托烷司琼对24 h内PONV完全控制率的影响<sup>[6-7,12,16-17]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.96, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者24 h内PONV完全控制率比较差异无统计学意义[RR = 1.00, 95% CI (0.89, 1.12),  $P=0.99$ ]。

2.3.2 氟哌啶醇对比安慰剂 5项研究报道了氟哌啶醇对比安慰剂对24 h内PONV完全控制率的影响<sup>[6,13-16]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.77, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行分析,

详见图3。Meta分析结果显示, 试验组患者24 h内PONV完全控制率显著高于对照组, 差异有统计学意义[RR=1.69, 95% CI (1.35, 2.12),  $P < 0.001$ ]。

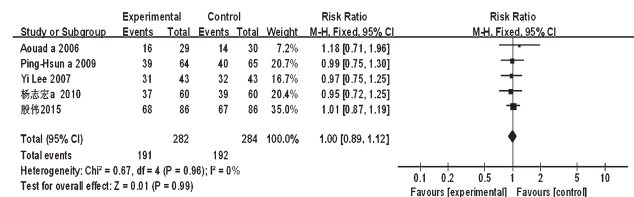


图2 氟哌啶醇对比昂丹司琼/托烷司琼24 h内PONV完全控制率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the PONV complete control rate of haloperidol vs. ondansetron/tropisetron within 24 h

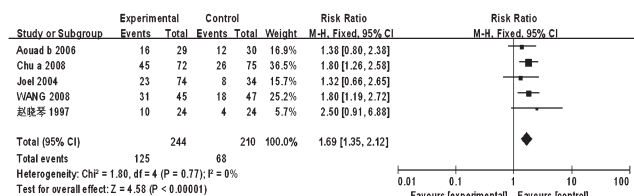


图3 氟哌啶醇对比安慰剂24 h内PONV完全控制率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the PONV complete control rate of haloperidol vs. placebo within 24 h

2.3.3 氟哌啶醇联合常规止吐方案对比常规止吐方案单用 8项研究报道了氟哌啶醇联合常规止吐方案对比常规止吐方案单用对24 h内PONV完全控制率的影响<sup>[7-11, 13, 18, 19]</sup>, 各研究间有统计学异质性( $P=0.002, I^2=67%$ ), 采用随机效应模型进行分析, 详见图4。Meta分析结果显示, 试验组患者24 h内PONV完全控制率显著高于对照组, 差异有统计学意义[RR=1.21, 95% CI (1.06, 1.39),  $P=0.006$ ]。

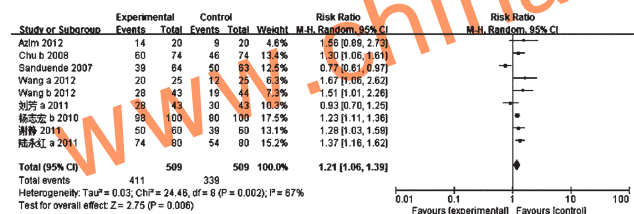


图4 氟哌啶醇联合常规止吐方案对比常规止吐方案单用24 h内PONV完全控制率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the PONV complete control rate of haloperidol combined with conventional antiemetic regimen vs. conventional antiemetic regimen alone within 24 h

#### 2.4 48 h内PONV完全控制率的Meta分析结果

3项研究报道了氟哌啶醇联合常规止吐方案对比常规止吐方案单用对48 h内PONV完全控制率的影响<sup>[9-10, 12]</sup>, 各研究间无统计学异质性( $P=0.72, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行分析, 详见图5。Meta分析结果显示, 试验组患者48 h内PONV完全控制率显著高于对照组, 差异有统计学意义[OR=7.58, 95% CI (3.59, 16.02),  $P < 0.001$ ]。

#### 2.5 不良反应发生率的Meta分析结果

氟哌啶醇主要的不良反应有镇静作用、锥体外系反应和Q-T间期延长等。5项研究报道了不良反应发生率<sup>[6, 13-16]</sup>, Meta分析结果见图6。由图6可知, 两组患者锥体外系反应发生率

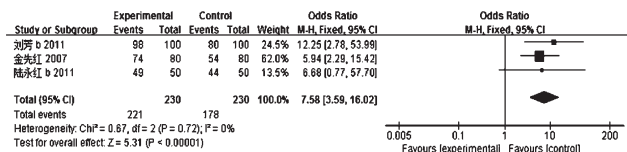


图5 氟哌啶醇联合常规止吐方案对比常规止吐方案单用48 h内PONV完全控制率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the PONV complete control rate of haloperidol combined with conventional antiemetic regimen vs. conventional antiemetic regimen alone within 48 h

[RR=3.05, 95% CI (0.74, 12.67),  $P=0.12$ ], 镇静发生率[RR=1.27, 95% CI (0.73, 2.20),  $P=0.39$ ]和Q-T间期延长发生率[RR=1.06, 95% CI (0.77, 1.48),  $P=0.71$ ]比较差异均无统计学意义。

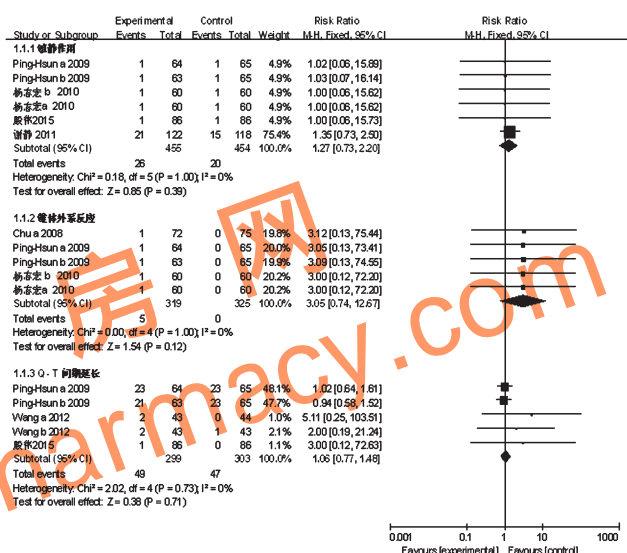


图6 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of adverse reactions in 2 groups

#### 2.6 发表偏倚分析

氟哌啶醇联合常规止吐方案预防PONV在临床应用最为广泛, 且以预防24 h内PONV的研究最多, 因此本研究以24 h内PONV完全控制率为指标, 绘制氟哌啶醇联合常规止吐方案对比常规止吐方案单用的倒漏斗图, 详见图7。由图7可知, 8项研究的散点未能均匀分布在直线两侧, 呈稍向右的偏峰分布, 提示有发表偏倚存在。

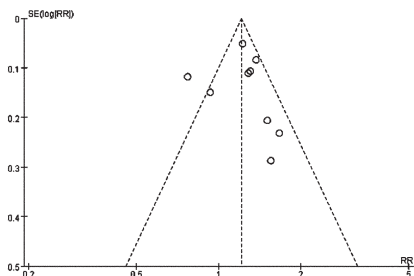


图7 24 h内PONV完全控制率的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of the complete control rate of PONV within 24 h

#### 3 讨论

目前认为PONV的发生机制主要与多巴胺、阿片、5-羟色

胺(5-HT)、组胺及胆碱能等受体有关,并具有多个独立的受体位点,不同类型的受体(如组胺、5-HT、胆碱能、多巴胺和神经激肽-1)参与呕吐信息的传递途径不一致,阻断这些受体的激活通路可能是抗呕吐药物的作用机制<sup>[21]</sup>。氟哌啶醇可通过拮抗延髓呕吐中枢的多巴胺受体产生止吐作用,能在较长时间内控制PONV。

本次Meta分析结果显示,氟哌啶醇预防24 h和48 h内PONV有显著效果。其中,氟哌啶醇联合常规止吐方案较常规止吐方案单用预防PONV效果十分显著,尤其是48 h内PONV完全控制率可达对照组的7.58倍;氟哌啶醇较安慰剂对24 h内PONV完全控制率可达1.69倍,但与昂丹司琼/托烷司琼对24 h内PONV完全控制率的比较差异无统计学意义。安全性方面,两组患者锥体外系反应、镇静和Q-T间期延长发生率比较差异均无统计学意义。这说明氟哌啶醇用于预防PONV不会增加锥体外系反应、镇静和Q-T间期延长等不良反应的发生。由于氟哌啶醇预防PONV属于“超说明书用药”,临床应用时需综合考虑患者因素、麻醉因素、手术方案及患者的意愿。

本研究的不足之处在于:(1)通过Jadad评分表评价为高质量的文献仅有9篇,其他文献质量等级不高;(2)报道氟哌啶醇预防48 h内PONV和不良反应的文献较少,纳入的样本量也小;(3)各研究使用氟哌啶醇的剂量与手术方案致呕吐风险不一,形成了研究间的异质性,可能会影响结局指标的评价;(4)倒漏斗图提示存在发表偏倚,可能与阴性结果未能发表及纳入的部分研究未能实施盲法有关。

综上所述,氟哌啶醇可有效预防PONV,对24 h和48 h内PONV均有良好的控制效果,且不增加患者锥体外系反应、镇静和Q-T间期延长等不良反应的发生。

#### 参考文献

[1] 吴新民,罗爱伦,田玉科,等.术后恶心呕吐防治专家意见[J].临床麻醉学杂志,2012,28(4):413.

[2] Critchley P, Plach N, Grantham M, et al. Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: a systematic review[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2001, 22(2):631.

[3] 黎阳,王建波.托烷司琼复合氟哌啶醇与托烷司琼单用预防术后恶心呕吐的比较[J].实用医学杂志,2011,27(15):2 817.

[4] Habib AS, Gan TJ. Haloperidol for postoperative nausea and vomiting: are we reinventing the wheel[J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(5):1 343.

[5] Rosow CE, Haspel KL, Smith SE, et al. Haloperidol versus ondansetron for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting[J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(5):1 407.

[6] 赵晓琴,叶铁虎,罗爱伦,等.腹腔镜胆囊切除术后患者恶心呕吐的预防[J].中华麻醉学杂志,1997,17(1):46.

[7] 殷伟,赵静月.氟哌啶醇或托烷司琼联合地塞米松预防腹腔镜胆囊切除术后恶心呕吐效果的比较[J].实用医学杂志,2015,31(17):2 892.

[8] 杨志宏.氟哌啶醇加昂丹司琼预防腹腔镜胆囊摘除术患

者术后恶心呕吐的观察[J].中华临床医师杂志:电子版,2010,4(6):855.

[9] 刘芳.氟哌啶醇预防腹腔镜术后恶心呕吐的临床应用价值[J].中国民康医学,2011,23(18):2 236.

[10] 金先红.全麻诱导中地塞米松联合氟哌啶醇预防腹腔镜胆囊切除术后的恶心呕吐[J].腹腔镜外科杂志,2007,12(4):346.

[11] 谢静,刘斌.昂丹司琼联合氟哌啶醇预防腹腔镜胆囊切除术后恶心呕吐[J].医药导报,2011,30(12):1 598.

[12] 陆永红.恩丹西酮联合用药在术后恶心和呕吐高风险患者的疗效观察[J].广西医科大学学报,2011,28(4):607.

[13] Aouad MT, Siddik-Sayyid SM, Taha SK, et al. Haloperidol vs. ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting following gynaecological surgery [J]. *Eur J Anaesth*, 2007, 24(2):171.

[14] Chu CC, Shieh JP, Tzeng JI, et al. The prophylactic effect of haloperidol plus dexamethasone on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopically assisted vaginal hysterectomy[J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(5):1 402.

[15] Parlow JL, Costache I, Avery N, et al. Single-dose haloperidol for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting after intrathecal morphine[J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(4):1 072.

[16] Wang TF, Liu YH, Chu CC, et al. Low-dose haloperidol prevents post-operative nausea and vomiting after ambulatory laparoscopic surgery[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008, 52(2):280.

[17] Yi L, Po KW, Hsien YL. Haloperidol is as effective as ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting[J]. *Can J Anesth*, 2007, 54(5):349.

[18] Feng PH, Chu KS, Lu IC, et al. Haloperidol plus ondansetron prevents postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy[J]. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2009, 47(1):3.

[19] Wang PK, Tsay PJ, Huang CC, et al. Comparison of dexamethasone with ondansetron or haloperidol for prevention of patient-controlled analgesia-related postoperative nausea and vomiting: a randomized clinical trial[J]. *World J Surg*, 2012, 36:775.

[20] Azim H, Mohammadreza S, Gholamreza K, et al. Prophylactic administration of haloperidol plus midazolam reduces postoperative nausea and vomiting better than using each drug alone in patients undergoing middle ear surgery [J]. *Saudi J Anaesth*, 2012, 6(2):145.

[21] Kovac AL. Update on the management of postoperative nausea and vomiting[J]. *Drugs*, 2013, 73(14):1 525.

(收稿日期:2016-05-15 修回日期:2016-10-21)

(编辑:申琳琳)