

阿瑞匹坦三联疗法对恶性肿瘤化疗患者安全性及生活质量影响的Meta分析^Δ

黄先巧^{1*}, 莫霖^{2#}, 李霞¹, 张萍¹, 王啟瑶¹, 刘洋³(1.重庆医科大学儿科学院, 重庆 400014; 2.重庆医科大学附属儿童医院特需门诊, 重庆 400014; 3.重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科, 重庆 400014)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)16-2265-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.16.23

摘要 目的:系统评价阿瑞匹坦联合5-羟色胺3(5-HT₃)受体拮抗药和地塞米松三联疗法对恶性肿瘤化疗患者安全性及生活质量的影响,为临床提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、万方、维普、中国知网、中国生物医学文献数据库等,收集阿瑞匹坦三联疗法(试验组)vs.5-HT₃受体拮抗药联合地塞米松(对照组)预防化疗相关性恶心呕吐的随机对照试验(RCT)和队列研究,提取资料并对文献进行质量评价[RCT类文献根据Cochrane系统评价员手册5.3进行质量评价;非RCT类文献采用纽卡斯尔-渥太华量表进行质量评价]后,采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入21篇文献,合计7 698例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的疲乏[OR=0.80, 95%CI(0.67, 0.95), P=0.01]、呃逆[OR=0.52, 95%CI(0.34, 0.82), P=0.004]、便秘[OR=0.73, 95%CI(0.63, 0.85), P<0.001]、其他药物相关性不良反应[OR=0.79, 95%CI(0.66, 0.95), P=0.01]的发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义;其恶心呕吐功能性生活指数的相关Meta分析结果显示,试验组患者的日常生活质量显著高于对照组[OR=1.60, 95%CI(1.41, 1.83), P<0.001; MD=10.64, 95%CI(8.10, 13.18), P<0.001],差异有统计学意义。结论:阿瑞匹坦联合5-HT₃受体拮抗药和地塞米松的三联疗法能显著减少恶性肿瘤化疗中疲乏、呃逆、便秘、其他药物相关性不良反应的发生,改善患者生活质量,提高其治疗依从性。

关键词 阿瑞匹坦;三联疗法;恶性肿瘤;不良反应;恶心呕吐功能性生活指数;Meta分析

Effects of Aprepitant Triple Therapy on Safety and Life Quality of Malignant Cancer Chemotherapy Patients: A Meta-analysis

HUANG Xianqiao¹, MO Lin², LI Xia¹, ZHANG Ping¹, WANG Qiyao¹, LIU Yang³(1. College of Pediatrics, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 2. Special Outpatient Service, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 3. Dept. of Hematology and Oncology, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

- [9] 张早华,冯素华,胡国栋,等.藏药猴头红景天预防高原反应的效果分析:不同海拔人体心、肺功能的分组比较[J].中国中药杂志,1989,14(11):47-50.
- [10] 钟国跃,周福成,石上梅,等.藏药材常用品种及质量标准现状调查分析研究[J].中国中药杂志,2012,37(16):2349-2355.
- [11] 杨春松,张伶俐.循证医学在中药临床研究中的应用[J].中国药师,2015,18(9):1523-1526.
- [12] 裘丽岚.藏药的国际化探析[J].中国藏学,2007,79(3):142-145.
- [13] 裘丽岚.藏药的国际化战略探析[J].特产研究,2007,29(3):65-68.
- [14] 陈玥舟,张文彭,朱建平,等.藏药 Padma 28 在国外的临床研究[J].国际中医中药杂志,2012,34(7):646-650.
- [15] HURLIMANN F. A lamaistic formula for the treatment of peripheral arterial occlusive diseases (author's transl)[J]. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 1978, 67(38):1407-1409.
- [16] MELZER J, BRIGNOLI R, DIEHM C, et al. Treating intermittent claudication with Tibetan medicine Padma 28: does it work?[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 189(1):39-46.
- [17] GLADYSZ A, JUSZCZYK J, BRZOSKO WJ. Influence of Padma 28 on patients with chronic active hepatitis B[J]. *Phytother Res*, 1993, 7(3):244-247.
- [18] KORWIN-PIOTROWSKA T, NOCON D, STANKOWSKA-KA-CHOMICZ A, et al. Experience of Padma 28 in multiple sclerosis[J]. *Phytother Res*, 1992, 6(3):133-136.
- [19] MORLING JR, MAXWELL H, STEWART M. Padma 28 for intermittent claudication[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 7(7):1181-1198.
- [20] 田茂德.对藏药产业发展问题的探讨:以西藏甘露藏药股份有限公司为例[J].企业改革与管理,2014,7(13):29-30.

Δ 基金项目:重庆市科技计划项目(No.cstc2016shmszx130047)

* 硕士研究生。研究方向:儿童肿瘤。E-mail:1448497529@qq.com

com

通信作者:主任护师,教授,硕士生导师。研究方向:儿童肿瘤。E-mail:molin999@126.com

(收稿日期:2018-04-10 修回日期:2018-07-11)

(编辑:孙冰)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effects of triple therapy of aprepitant combined with 5-HT₃ receptor antagonist and dexamethasone on the safety and daily life quality of malignant cancer chemotherapy patients, and to provide evidence-based reference in clinic. METHODS: Studies were identified by searching Cochrane Library, PubMed, Embase, WanFang Database, VIP Database, CNKI and CBM, including randomized controlled trials and cohort studies of triple therapy of aprepitant (trial group) vs. 5-HT₃ receptor antagonist combined with dexamethasone (control group) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. After data extraction, quality evaluation of literature was conducted (RCT literature quality evaluation according to Cochrane systematic evaluator manual 5.3, non-RCT literatures with Newcastle-Ottawa Scale), Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3.0 software. RESULTS: Totally 21 literatures were included, involving 7 698 patients. The results of Meta-analysis showed that the incidence of fatigue [OR=0.80, 95%CI(0.67,0.95),P=0.01], hiccup [OR=0.52, 95%CI(0.34,0.82),P=0.004], constipation [OR=0.73, 95%CI(0.63,0.85),P<0.001], other drug-related ADR [OR=0.79, 95%CI(0.66,0.95),P=0.01] in trial group were significantly lower than control group, with statistical significance. The results of Meta-analysis of functional life index of nausea and vomiting showed that the quality of daily life in trial group was significantly higher than control group [OR=1.60, 95%CI(1.41,1.83), P<0.001; MD=10.64, 95%CI(8.10,13.18), P<0.001], with statistical significance. CONCLUSIONS: Triple therapy of aprepitant combined with 5-HT₃ receptor antagonist and dexamethasone can significantly reduce the occurrence of fatigue, hiccup, constipation and other drug-related ADR during malignant cancer chemotherapy, improve life quality and treatment compliance of patients.

KEYWORDS Aprepitant; Triple therapy; Malignant cancer; ADR; Functional life index of nausea and vomiting; Meta-analysis

化疗相关性恶心呕吐(CINV)是临床上恶性肿瘤化疗患者最常见的不良反应,严重的恶心呕吐会导致患者厌食、营养失调、电解质紊乱,甚至影响其日常生活质量、降低治疗依从性^[1-4],因此改善恶性肿瘤患者CINV一直是临床面临的难题。目前,美国临床肿瘤协会将阿瑞匹坦联合5-羟色胺3(5-HT₃)受体拮抗药和地塞米松三联疗法作为推荐方案^[5];我国《肿瘤治疗相关呕吐防治指南(2014版)》也推荐阿瑞匹坦用于高致吐性化疗,以提高患者的日常生活质量^[6-8]。目前国内外部分学者报道了对阿瑞匹坦三联疗法有效性的系统评价^[9-11],证明了阿瑞匹坦预防癌症患者化疗相关性恶心呕吐的显著效果。为进一步探讨阿瑞匹坦三联疗法用于恶性肿瘤化疗患者的安全性及其对患者生活质量的影响,以为临床选择预防CINV的方案提供科学依据,本研究采用Meta分析方法,全面收集国内外相关临床试验进行了系统评价。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型:临床随机对照试验(RCT)及队列研究;②研究对象:明确诊断为恶性肿瘤并接受中高度致吐性化疗(顺铂、卡铂、阿霉素、环磷酰胺等)的患者;③语种限定为中、英文。

1.1.2 干预措施 试验组患者接受阿瑞匹坦联合5-HT₃受体拮抗药和地塞米松三联疗法治疗;对照组患者接受5-HT₃受体拮抗药联合地塞米松治疗。

1.1.3 结局指标 ①安全性。如便秘、腹泻、疲乏、呃逆、食欲下降、头痛、嗜中性粒细胞减少、严重不良事件(指临床试验过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡等事件)、其他药物相关性不良反应(研究者认为的可能或明确由药物导致的不良反应)等。②恶心呕吐功能性生活指数(FLIE)^[12-13]。FLIE问卷由恶心、呕吐两个子项目各9个问题组成:第1

个问题是让患者总体评价在过去5 d内经历的恶心呕吐情况,其余8个问题涉及患者日常生活的各个方面,如:是否可以做饭或进行简单的家庭维修、可否参加休闲或者娱乐活动、可否享受美食或饮料、是否有与家人或朋友相处的意愿等。每题评分范围为1~7分,1分表示没有能力完成日常相关活动,7分表示能够很好地完成日常相关活动;当每题评分≥6分或总评分≥108分时,表明恶心呕吐对患者日常生活质量无影响或仅有较小影响。

1.1.4 排除标准 ①研究类型为综述或者病例报告;②研究对象为非恶性肿瘤患者,或未接受中高度致吐性化疗(顺铂、卡铂、阿霉素、环磷酰胺等)的患者;③两组患者采用了其他干预措施;④未发表的灰色文献,只有摘要无法获取全文、数据缺失或不正确的文献。

1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、万方、维普、中国知网、中国生物医学文献数据库等,查找各数据库建库起至2017年12月国内外公开发表的RCT及队列研究。中文检索词为:“阿瑞匹坦”“意美”“5-HT₃受体拮抗药”“癌症”“肿瘤”“化疗”“恶心”“呕吐”“生活质量”“恶心呕吐功能性生活指数”等;英文检索词为:“Aprepitant”“NK1 receptor antagonist”“5-HT₃ receptor antagonist”“Cancer”“Tumor”“Oncology”“Neoplasm”“Chemotherapy”“Nausea”“Vomiting”“Emesis”“Functional living index-emesis”“FLIE”。

1.3 文献筛选和资料提取

所有文献分别由两名研究者独立进行检索、筛选、提取资料,再交叉核对,如遇分歧则由第三位研究者协助判断。提取资料包括:纳入文献的发表时间、研究类型、研究对象、疾病类型、干预措施、结局指标等。

1.4 文献质量评价

根据Cochrane系统评价员手册5.3对纳入的RCT进

行质量评价,包括随机序列的产生、随机化分配隐藏方法、盲法、结局指标数据的完整性、选择性报告数据、其他偏倚来源等,根据纳入研究是否完全符合以上标准评估发生偏倚的可能性,将质量等级分为“A”“B”“C”。采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对纳入的队列研究进行质量评价,包括研究人群的选择(4个条目,总分4分)、组间可比性(1个条目,总分2分)、结果测量(3个条目,总分3分)3个部分共8个条目,满分9分。评分 ≥ 5 分表示研究文献写作较为规范且质量较高。

1.5 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 统计软件对数据进行整理和分析。分类变量采用比值比(OR)及其 95% 置信区间(95% CI)表示,连续性变量采用均数差(MD)及其 95% CI 表示。采用 Q 检验和 I^2 检验对各研究结果进行异质性检验,当各研究间具有同质性时($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行合并分析;反之,则选择随机效应模型进行合并分析。采用 Rev Man 5.3 软件进行倒漏斗图的制作,以评估发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过数据库检索初步获得文献 864 篇,利用 End-

Note X 7.7 软件剔除非中英文文献、无法获取全文及重复发表的文献 639 篇,根据上述纳入与排除标准进一步筛选文献,最终纳入符合标准的文献 21 篇^[14-34]。其中,英文文献 17 篇^[14-30],中文文献 4 篇^[31-34]。文献筛选流程见图 1。

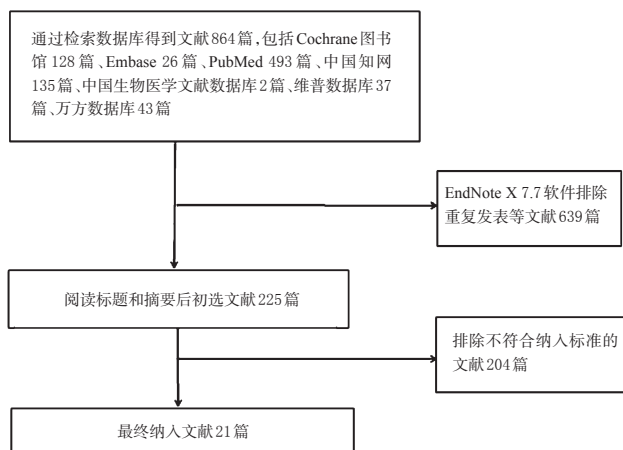


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening procedure

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价结果

纳入研究包括 16 项 RCT^[14-29]和 5 项队列研究^[30-34],共计 7 698 例患者。纳入研究的基本特征和质量评价结果见表 1、表 2;RCT 的偏倚风险结果见图 2、图 3。

表 1 RCT 的基本特征和质量评价结果

Tab 1 General characteristics of RCT and quality evaluation results

第一作者及发表年份	例数 (试验组/对照组)	干预措施		年龄,岁	疾病类型	结局指标	质量评价
		试验组	对照组				
Hesketh PJ 2003 ^[14]	260/260	A 125 mg,口服+O 32 mg,静脉滴注+D 12 mg,口服	O 32 mg,静脉滴注+D 20 mg,口服	≥ 18	实体瘤	①②④⑤⑧⑨	B
Poli-Bigelli S 2003 ^[15]	282/285	A 125 mg+O 32 mg+D 12 mg,均口服	O 32 mg+D 20 mg,均口服	≥ 18	实体瘤	①②③④⑥⑦⑧⑨⑩	B
Martin AR 2003 ^[16]	126/119	A 125 mg,口服+O 32 mg,静脉滴注+D 20 mg,口服	O 32 mg,静脉滴注+D 8 mg,口服	≥ 18	未提及	①	B
Chawla SP 2003 ^[17]	214/212	A 125 mg,口服+O 32 mg,静脉滴注+D 20 mg,口服	O 32 mg,静脉滴注+D 20 mg,口服	≥ 18	实体瘤	②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩	B
De Wit R 2003 ^[18]	62/60	A 125 mg,口服+O 32 mg,静脉滴注+D 20 mg,口服	O 32 mg,静脉滴注+D 20 mg,口服	≥ 18	实体瘤	②③④⑤⑦⑧⑨	B
Schmoll HJ 2006 ^[19]	243/241	A 125 mg,口服+O 32 mg,静脉滴注+D 12 mg,口服	O 32 mg,静脉滴注+D 20 mg,口服	27~75	实体瘤	②③④⑤⑥⑩	B
Yeo W 2009 ^[20]	62/62	A 125 mg+O 8 mg+D 12 mg,均口服	O 8 mg+D 12 mg,均口服	≥ 18	乳腺癌	②③④⑥⑦⑩	B
Rapoport BL 2011 ^[21]	430/418	A 125 mg+O 8 mg+D 12 mg,均口服	O 8 mg+D 20 mg,口服	30~70	乳腺癌、肺癌	②④⑥⑦	B
Takahashi T 2010 ^[22]	150/151	A 125 mg,口服+G 40 μ g/kg,静脉滴注+D 6 mg,静脉滴注	G 40 μ g/kg+D 8 mg,均静脉滴注	51~77	肺癌	②③⑤⑥⑧⑨	B
Tanioka M 2013 ^[23]	46/46	A 125 mg,口服+G 1 mg,静脉滴注+D 12 mg,静脉滴注	G 1 mg+D 20 mg,均静脉滴注	≥ 18	卵巢癌	②③④⑥	B
Molassiotis A 2013 ^[24]	507/507	A 125 mg,静脉滴注+O 32 mg,口服+D 20 mg,静脉滴注	O 32 mg,口服+D 20 mg,静脉滴注	≥ 18	肺癌	①	B
Schmitt T 2014 ^[25]	181/181	A 125 mg+G 2 mg+D 4 mg,均口服	G 2 mg+D 4 mg,均口服	≥ 18	骨髓瘤	①②④	B
Hu Z 2014 ^[26]	204/208	A 125 mg,口服+G 3 mg,静脉滴注+D 6 mg,口服	G 3 mg,静脉滴注+D 10.5 mg,口服	≥ 18	实体瘤	①②③④⑥⑧⑨	B
Kang HJ 2015 ^[27]	152/150	A 125 mg,口服+O 0.15 mg/kg,静脉滴注+D 0.15 mg/kg,静脉滴注	O 0.15 mg/kg,口服+D 0.15 mg/kg,静脉滴注	0.5~17	未提及	⑥⑩	B
Bakhshi S 2015 ^[28]	50/43	A 80 mg,口服+O 0.15 mg/kg,静脉滴注+D 0.15 mg/kg,静脉滴注	O 0.15 mg/kg+D 0.15 mg/kg,均静脉滴注	5~18	未提及	②③⑥⑦	B
Kim JE 2017 ^[29]	242/248	A 125 mg,口服+O 16 mg,静脉滴注+D 12 mg,口服	O 16 mg,静脉滴注+D 20 mg,口服	≥ 20	肺癌、胃癌	②③⑤⑥⑨	B

注: A 阿瑞匹坦;O 昂丹司琼;G 格雷西隆;D 地塞米松;①FLIE;②便秘;③腹泻;④疲乏;⑤呃逆;⑥食欲下降;⑦头痛;⑧严重不良事件;⑨其他药物相关性不良反应;⑩嗜中性粒细胞减少

Note: A aprepitant; O ondansetron; G granisetron; D dexamethasone; ① FLIE; ② constipation; ③ diarrhea; ④ fatigue; ⑤ hiccup; ⑥ loss of appetite; ⑦ headache; ⑧ severe ADR; ⑨ other drug-related ADR; ⑩ neutropenia

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 疲乏 共有 12 项研究^[14-15,17-21,23,25-26,31,34]报道了疲乏的发生情况,各研究间无统计学异质性($P=0.59, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图 4。Meta 分

析结果显示,试验组患者疲乏的发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.80,95% CI(0.67,0.95), $P=0.01$]。

2.3.2 呃逆 共有 8 项研究^[14,17-19,22,29,31,34]报道了呃逆的

表2 队列研究的基本特征和质量评价结果

Tab 2 General characteristics of cohort study and quality evaluation

第一作者及发表年份	例数 (试验组/对照组)	干预措施		年龄,岁	肿瘤类型	结局指标	质量评价
		试验组	对照组				
Warr DG 2005 ^[20]	438/428	A 125 mg+O 8 mg+D 12 mg, 均口服	O 8 mg+D 20 mg, 均口服	≥18	乳腺癌	①②⑨	7
凌明珠 2016 ^[21]	54/54	A 125 mg, 口服+T 5 mg, 静脉滴注+D 12 mg, 口服	T 5 mg, 静脉滴注+D 8 mg, 口服	≥18	肺癌	①②④⑤	6
张健 2016 ^[22]	32/32	A 125 mg, 口服+T 5 mg, 静脉滴注+D 5 mg, 静脉滴注	T 5 mg+D 10 mg, 均静脉滴注	≥18	乳腺癌	①	6
李全福 2017 ^[23]	53/49	A 125 mg, 口服+T 10 mg, 静脉滴注+D 10.5 mg, 静脉滴注	T 10 mg+D 10.5 mg, 均静脉滴注	≥18	乳腺癌, 肺癌	①②	6
孟文静 2016 ^[24]	75/81	A 125 mg, 口服+T 4 mg, 静脉滴注+D 6 mg, 口服	T 4 mg, 静脉滴注+D 6 mg, 口服	≥18	乳腺癌, 肺癌	②④⑤⑥	6

注: A 阿瑞匹坦; O 昂丹司琼; T 托烷司琼; D 地塞米松; ①FLIE; ②便秘; ④疲乏; ⑤呃逆; ⑥食欲下降; ⑨其他药物相关性不良反应

Note: A aprepitant; O ondansetron; T tropisetron; D dexamethasone; ① FLIE; ② constipation; ④ fatigue; ⑤ hiccup; ⑥ loss of appetite; ⑨ other drug-related ADR

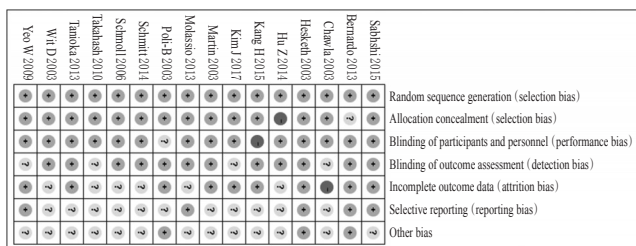


图2 偏倚风险图

Fig 2 Bias risk chart

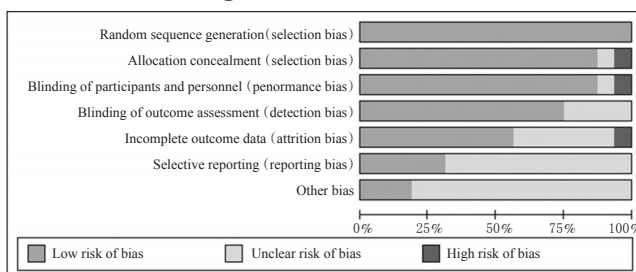


图3 偏倚风险条形图

Fig 3 Bar chart of bias risk

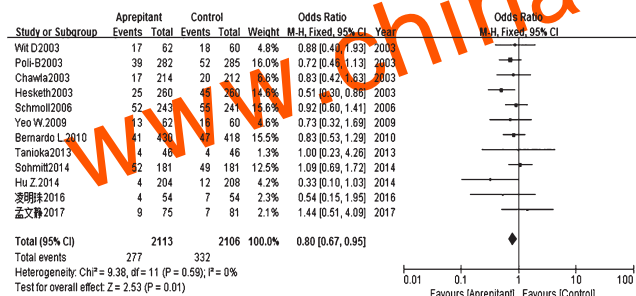


图4 两组患者疲乏发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of fatigue in 2 groups

发生情况,各研究间有统计学异质性($P=0.04, I^2=53\%$),采用随机效应模型进行合并分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者呃逆的发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.52, 95% CI(0.34, 0.82), $P=0.004$]。

2.3.3 便秘 共有17项研究^[14-15, 17-23, 25-26, 28-31, 33-34]报道了便秘的发生情况,各研究间无统计学异质性($P=0.14, I^2=27\%$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者便秘的发生率显著

低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.73, 95% CI(0.63, 0.85), $P<0.001$]。

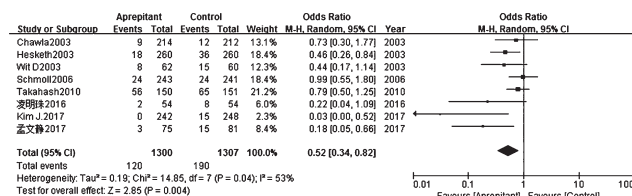


图5 两组患者呃逆发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of hiccup in 2 groups

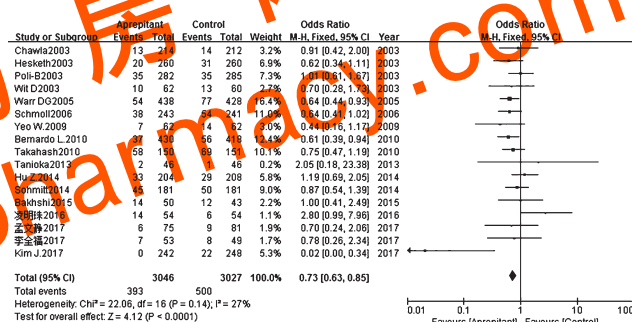


图6 两组患者便秘发生率的Meta分析森林图

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

2.3.4 头痛 共有6项研究^[15, 17-18, 20-21, 28]报道了头痛的发生情况,各研究间无统计学异质性($P=0.97, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者头痛的发生率与对照组相当,差异无统计学意义[OR=0.82, 95% CI(0.62, 1.08), $P=0.16$]。

2.3.5 腹泻 共有10项研究^[15, 17-20, 22-23, 26, 28-29]报道了腹泻的发生情况,各研究间无统计学异质性($P=0.40, I^2=4\%$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图8。Meta分析结果显示,试验组患者腹泻的发生率与对照组相当,差异无统计学意义[OR=1.13, 95% CI(0.90, 1.42), $P=0.30$]。

2.3.6 食欲下降 共有12项研究^[15, 17, 19-23, 26-29, 34]报道了食欲下降的发生情况,各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图9。Meta分析结果显示,试验组患者食欲下降的发生率

与对照组相当,差异无统计学意义[OR=0.88, 95% CI (0.74, 1.06), $P=0.18$].

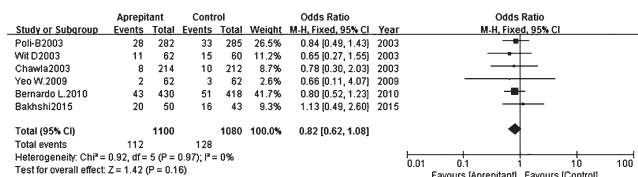


图7 两组患者头痛发生率 Meta 分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of headache in 2 groups

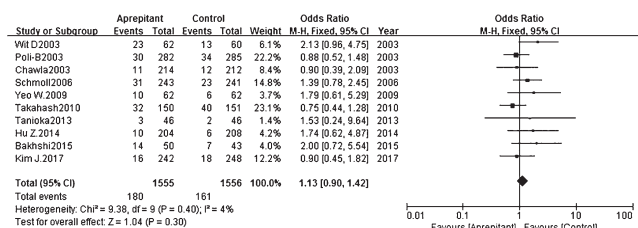


图8 两组患者腹泻发生率 Meta 分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of diarrhea in 2 groups

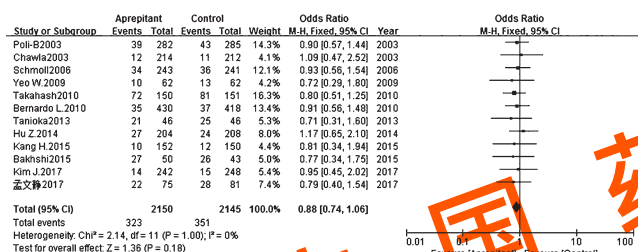


图9 两组患者食欲下降发生率 Meta 分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of loss of appetite in 2 groups

2.3.7 嗜中性粒细胞减少 共有5项研究^[15, 17, 19-20, 27]报道了嗜中性粒细胞减少的发生情况,各研究间无统计学异质性($P=0.29, I^2=20%$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图10。Meta分析结果显示,试验组患者嗜中性粒细胞减少的发生率与对照组相当,差异无统计学意义[OR=0.73, 95% CI (0.46, 1.17), $P=0.19$].

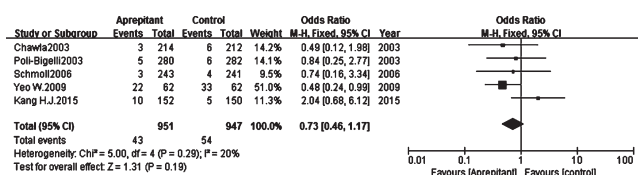


图10 两组患者嗜中性粒细胞减少发生率 Meta 分析森林图

Fig 10 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of neutropenia in 2 groups

2.3.8 严重不良事件 共有6项研究^[14-15, 17-18, 22, 26]报道了严重不良事件的发生情况,各研究间无统计学异质性($P=0.17, I^2=35%$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图11。Meta分析结果显示,两组患者严重不良事件

的发生率比较,差异无统计学意义[OR=0.79, 95% CI (0.62, 1.01), $P=0.06$].

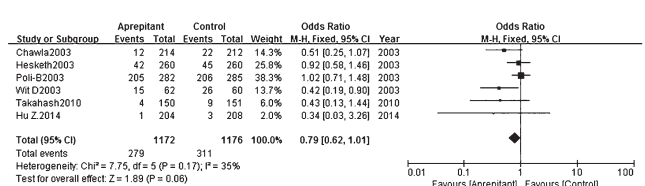


图11 两组患者严重不良事件发生率 Meta 分析森林图

Fig 11 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of severe ADR in 2 groups

2.3.9 其他药物相关性不良反应 共有8项研究^[14-15, 17-18, 22, 26, 29-30]报道了其他药物相关性不良反应的发生情况,各研究间无统计学异质性($P=0.91, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图12。Meta分析结果显示,试验组患者其他药物相关性不良反应的发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.79, 95% CI (0.66, 0.95), $P=0.01$].

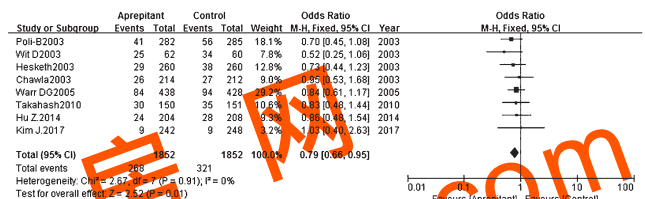


图12 两组患者其他药物相关性不良反应发生率 Meta 分析森林图

Fig 12 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of other drug-related ADR in 2 groups

2.3.10 FLIE 共有10项研究^[14-16, 24-26, 30-33]报道了FLIE,其中有8项研究^[14-16, 24-26, 30, 33]对FLIE评分 ≥ 108 分(即恶心呕吐对癌症患者日常生活质量影响较小)的患者比例进行了报道,各研究间无统计学异质性($P=0.18, I^2=31%$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图13。Meta分析结果显示,试验组患者日常生活质量显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=1.60, 95% CI (1.41, 1.83), $P<0.001$].有4项研究^[25, 31-33]以 $\bar{x} \pm s$ 的形式报道了FLIE评分的统计结果,各研究间无统计学异质性($P=0.12, I^2=48%$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图14。Meta分析结果显示,试验组患者日常生活质量显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=10.64, 95% CI (8.10, 13.18), $P<0.001$].

2.4 发表偏倚分析

采用 Rev Man 5.3 软件,以 OR 为横坐标、SE(log [OR])为纵坐标对两组的便秘、腹泻、疲乏、呃逆、食欲下降、头痛、嗜中性粒细胞减少、严重不良事件及其他药物相关性不良反应的发生率分别作倒漏斗图进行发表偏倚分析,结果均呈现出倒漏斗状,说明本研究纳入文献的发表偏倚较小。因篇幅所限,本文仅列出疲乏及严重不良

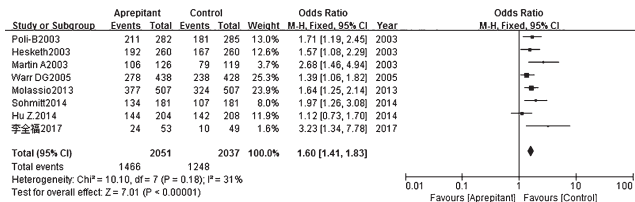


图 13 两组 FLIE 评分 ≥ 108 的患者比例的 Meta 分析森林图

Fig 13 Forest plot of Meta-analysis of the proportion of patients with FLIE score ≥ 108 in 2 groups

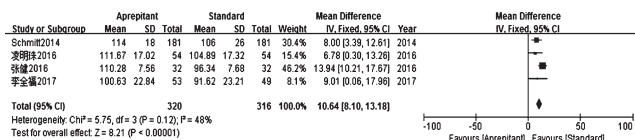


图 14 以 $\bar{x} \pm s$ 的形式报道的 FLIE 的 Meta 分析森林图

Fig 14 Forest plot of Meta-analysis of FLIE reported in form of $\bar{x} \pm s$

事件发生率两个主要指标的倒漏斗图, 详见图 15、图 16。由图 15、图 16 可知, 各研究散点分布于基线中部和顶部, 基本对称分布, 且所有散点均位于倒置漏斗的范围内, 提示纳入研究存在发表偏倚的可能性小, 结论可靠。

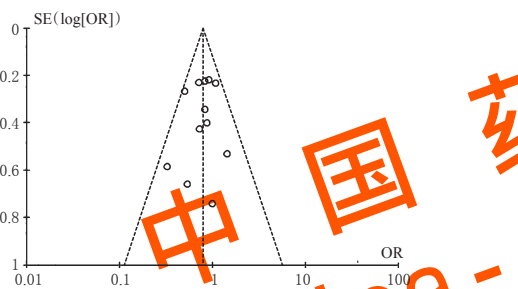


图 15 疲乏发生率的倒漏斗图

Fig 15 Inverted funnel plot of the incidence of fatigue

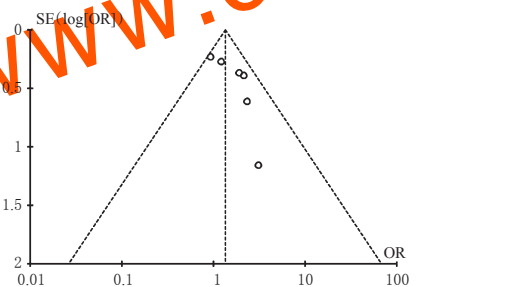


图 16 严重不良事件发生率的倒漏斗图

Fig 16 Inverted funnel plot of the incidence of severe ADR

3 讨论

3.1 纳入文献的质量

本文纳入了 21 篇文献, 包括 16 篇 RCT 和 5 篇队列研究文献。16 篇 RCT 文献均提及了采用盲法且数据结果完整, 质量评价均为 B 级, 其中有 15 篇 RCT 报道了随机序列产生的具体方法(主要为计算机随机数字表法); 5 篇队列研究文献中两组患者基线特征均一致, 具有可

比性, NOS 质量评分均大于 5 分, 文献质量较高。

3.2 阿瑞匹坦三联疗法的安全性

本研究表明, 试验组患者的疲乏、呃逆、便秘、其他药物相关性不良反应的发生率均显著低于对照组, 头痛、腹泻、食欲下降、嗜中性粒细胞减少及严重不良事件的发生率与对照组比较差异均无统计学意义。表明阿瑞匹坦、5-HT₃受体拮抗药及地塞米松三联疗法, 能有效地发挥协同作用, 减少不良反应的发生。其中, 对疲乏、食欲下降的分析结果与杨凡等^[1]的研究结果一致, 对腹泻的分析结果与邱钰芹等^[35]的研究结果一致, 但对其他药物相关性不良反应发生率的分析结果与二者不一致。产生不一致的原因可能与纳入文献中患者的疾病类型、患病程度以及研究者对药物所致不良反应的判断标准不同等有关。

3.3 阿瑞匹坦三联疗法可改善癌症患者的生活质量

CINV 的影响因素是多维度的, 除与化疗药物、化疗方案有关外, 还与患者自身因素, 包括焦虑、体力状况、晕动病以及既往化疗的呕吐控制效果等有关^[6]。本研究纳入的部分文献运用了 FLIE 问卷对患者的恶心呕吐情况进行调查, 通过对这些文献进行 Meta 分析的结果显示, 试验组患者的日常生活质量显著优于对照组, 患者愿意主动参与到日常工作和生活中去, 如能够做简单的家务、愿意与亲朋好友相处、乐于享受美食等, 这不仅提高了患者的生活质量, 同时也减少了患者的焦虑抑郁情绪, 使患者乐于接受后续治疗, 从而提高了治疗依从性。

4 结语

本研究共纳入了 21 篇文献, 共计 7 698 例患者, 比较了传统二联疗法与阿瑞匹坦三联疗法对患者安全性及生活质量的影响, 研究得出阿瑞匹坦三联疗法在降低不良反应发生率、提高日常生活质量方面比二联疗法更有优势。但本研究仍存在一定不足: (1) 纳入的 RCT 文献评级均为 B 级, 质量中等; (2) 由于国内外文化、价值观等有较大差异, 国内研究学者仍需进一步求证 FLIE 问卷对我国癌症患者日常生活质量的评估是否适用。因此, 建议未来的临床研究应注意: (1) 严格按照病例对照方法设计、实施 RCT, 并报告随机序列产生的方法、是否采用盲法、随机分配隐藏及其他偏倚等情况; 队列研究应报告纳入研究的人群是否具有代表性、可比性及完整的结局数据等, 以提高文献质量。(2) 对 FLIE 问卷的信效度进行检验, 以便于研究者运用该问卷评估国内癌症化疗患者在使用阿瑞匹坦后的日常生活质量, 以进一步明确阿瑞匹坦在提高患者生活质量中的作用。

参考文献

- [1] TAVORATH R, HESKETH PJ. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis[J]. *Drugs*, 1996, 52(5): 639-648.
- [2] BADAR T, CORTES J, BORTHAKUR G, et al. Phase

- II, open-label, randomized comparative trial of ondansetron alone versus the combination of ondansetron and aprepitant for the prevention of nausea and vomiting in patients with hematologic malignancies receiving regimens containing high-dose cytarabine[J]. *Biomed Res Int*, 2015. DOI:10.1155/2015/497597.
- [3] HICKOK JT, ROSCOE JA, MORROW GR, et al. Nausea and emesis remain significant problems of chemotherapy despite prophylaxis with 5-hydroxytryptamine-3 antiemetics: a University of Rochester James P. Wilmot Cancer Center Community Clinical Oncology Program Study of 360 cancer patients treated in the community[J]. *Cancer*, 2003, 97(11):2880-2886.
- [4] WISER W, BERGER A. Practical management of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Oncology: Williston Park*, 2005, 19(5):637-645.
- [5] ERICKSON BK, MARTIN JY, SHAH MM, et al. Reasons for failure to deliver National Comprehensive Cancer Network(NCCN) adherent care in the treatment of epithelial-ovarian cancer at an NCCN cancer center[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(2):142-146.
- [6] 于世英,印季良,秦叔逵,等. 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.
- [7] ROJAS C, RAJE M, TSUKAMOTO T, et al. Molecular mechanisms of 5-HT₃ and NK1 receptor antagonist in prevention of emesis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 722(1):26-37.
- [8] KRIS MG, HESKETH PJ, SOMERFIELD MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18):2932-2947.
- [9] PATEL P, LEEDER JS, PIQUETTE-MILLER M, et al. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(10):2148-2162.
- [10] 黄鲁众,张晓晔,崔国元. 阿瑞匹坦联合 5-HT₃受体拮抗剂和地塞米松预防化疗相关性恶心呕吐的 Meta 分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(15):2198-2203.
- [11] 杨凡,李卉慧,赵磊. 阿瑞匹坦联合 5-HT₃ RA 预防化疗引起呕吐的 Meta 分析[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(19):3255-3259.
- [12] LI Q, WANG W, CHEN G, et al. Evaluation of a Neurokinin-1 antagonist in preventing multiple-day cisplatin-induced nausea and vomiting[J]. *Open Med*, 2018, 13(1):29-34.
- [13] DEKER GM, DEMEYER ES, KRISKO DL. Measuring the maintenance of daily life activities using the functional living index-emesis (FLIE) in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy[J]. *J Support Oncol*, 2006, 4(1):35-41, 52.
- [14] HESKETH PJ, CRUNBERG SM, GRALLA RJ, et al. Establishing the dose of 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.
- [15] POLI-BIGELLI S, RODRIGUES-PERELRA J, CRAIDES ADJ, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Cancer*, 2003, 97(12):2090-3098.
- [16] MARTIN AR, CARIDES AD, PEARSON JD, et al. Functional relevance of antiemetic control: experience using the FLIE questionnaire in a randomized study of the NK-1 antagonist aprepitant[J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(10):1395-1401.
- [17] CHAWLA SP, GRUNBERG SM, GRALLA RJ, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Cancer*, 2003, 97(9):2290-2300.
- [18] DE WIT R, HERRSTEDT J, RAPOPORT B, et al. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(22):4105-4111.
- [19] SCHMOLL HJ, AAPRO MS, POLI B, 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.
- [20] YEO W, MO FK, SUEN JJ, et al. A randomized study of aprepitant, ondansetron and dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113(3):529-535.
- [21] RAPOPORT BL, JORDAN K, BOICE JA. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study[J]. *Support Care Cancer*, 2010, 18(4):423-431.
- [22] TAKAHASHI T, HOSHI E, TAKAGI M, et al. Multi-center, phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized study of aprepitant in Japanese patients receiving high-dose cisplatin[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(11):2455-2461.
- [23] TANIOKA M, KITAO A, MATSUMOTO K, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(4):859-865.

- [24] MOLASSIOTIS A, NGUYEN AM, RITTENBERG CN, et al. Analysis of aprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately and highly emetogenic chemotherapy[J]. *Future Oncol*, 2013, 9(10):1443-1450.
- [25] SCHMITT T, GOLDSCHMIDT H, NEBEN K, et al. Aprepitant, granisetron, and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(30):1159-1165.
- [26] HU Z, CHENG Y, ZHANG H, et al. Aprepitant triple therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following high-dose cisplatin in Chinese patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(4):979-987.
- [27] KANG HJ, LOFTUS S, TAYLOR A, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4):385-394.
- [28] BAKHSHI S, BATRA A, BISWAS B, et al. Aprepitant as an add-on therapy in children receiving highly emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(11):3229-3237.
- [29] KIM JE, JANG JS, KIM JW, et al. Efficacy and safety of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting during the first cycle of moderately emetogenic chemotherapy in Korean patients with a broad range of tumor types[J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(3):801-809.
- [30] WARR DG, HESKETH PJ, GRALLA RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(12):2822-2830.
- [31] 凌明珠, 宋正波, 姜广媛. 阿瑞匹坦预防含顺铂化疗方案所致恶心和呕吐的临床观察[J]. *肿瘤学杂志*, 2016, 21(3):247-250.
- [32] 张健, 邵丽华, 张征宇. 阿瑞匹坦预防乳腺癌中致吐方案化疗所致恶心呕吐的临床观察[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(25):154-156.
- [33] 李全福, 金高娃, 王文娟. 神经激肽-1受体抑制剂预防化疗分次给药所致恶心呕吐的临床观察[J]. *肿瘤防治研究*, 2017, 44(4):290-294.
- [34] 孟文静, 汪旭, 贾勇圣. 阿瑞匹坦预防高致吐性化疗所致恶心呕吐的效果和安全性评价[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2016, 42(2):334-335.
- [35] 邱钰芹, 崔慧娟, 彭艳梅. 阿瑞匹坦预防中高度致吐性化疗方案所致恶心呕吐的Meta分析[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(21):2559-2567.

(收稿日期:2018-01-23 修回日期:2018-07-10)

(编辑:孙冰)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅