

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^Δ

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

中图分类号 R730.6; R975⁺.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)21-2640-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.21.14



摘要 目的:探索可能导致帕洛诺司琼联合地塞米松预防化疗所致恶心呕吐(CINV)失败的危险因素,为合理选择和使用预防CINV的药物提供参考。方法:采用回顾性病例对照研究,以某三级肿瘤专科医院2016—2020年使用帕洛诺司琼联合地塞米松预防CINV的患者871例次为对象,统计患者人口学资料、生活习惯、病史资料、检查信息、治疗信息等32项相关资料作为变量。采用单因素回归、多因素回归、似然比向前或向后逐步回归相结合,对各因素进行综合、多次筛选;将逐步回归筛选出的符合标准的目标因素纳入多因素Logistic回归分析,并使用受试者工作特征曲线(ROC)对回归模型进行评价。结果:多因素Logistic回归模型拟合情况良好(ROC中全因素曲线下面积为0.83,筛选后为0.82),共发现具有统计学意义的独立影响因素15项,其中独立危险因素12项,包括营养情况差[OR=2.11, 95%CI(1.05, 4.22), $P=0.036$],有胃肠道疾病史[OR=2.76, 95%CI(1.87, 4.07), $P<0.001$]、电解质水平异常[OR=2.54, 95%CI(1.74, 3.69), $P<0.001$]、化疗前24 h发生过恶心呕吐[OR=8.47, 95%CI(3.28, 21.91), $P<0.001$]、有化疗呕吐史[OR=3.20, 95%CI(2.18, 4.71), $P<0.001$]、化疗方案致吐风险等级高[OR=3.16, 95%CI(2.38, 4.20), $P<0.001$]、应用阿片类联合非甾体类抗炎药[OR=4.18, 95%CI(2.06, 8.49), $P<0.001$]、应用其他刺激肠胃的药物[OR=2.49, 95%CI(1.28, 4.83), $P=0.007$]、有手术史[OR=1.88, 95%CI(1.34, 2.63), $P<0.001$]、白蛋白水平高[OR=1.05, 95%CI(1.01, 1.08), $P=0.015$]、单次化疗多日[OR=1.69, 95%CI(1.11, 2.56), $P=0.014$]、应用阿片类止痛药[OR=1.71, 95%CI(1.15, 2.53), $P=0.007$];独立保护因素3项,包括确诊时间久[OR=0.65, 95%CI(0.46, 0.93), $P=0.019$]、非首次化疗[OR=0.52, 95%CI(0.33, 0.83), $P=0.006$]、多药联合化疗[OR=0.55, 95%CI(0.34, 0.90), $P=0.018$]。结论:单次长时间化疗、应用高致吐风险等级的化疗方案、有化疗呕吐史、有胃肠道疾病史、化疗前24 h出现过恶心呕吐、有手术史、确诊1年以内、首次化疗、应用阿片类药物、应用5-羟色胺3再摄取抑制剂、营养不良、电解质紊乱的患者在采用帕洛诺司琼联合地塞米松预防CINV时更易失败。

关键词 帕洛诺司琼;地塞米松;化疗相关恶心呕吐;预防失败;危险因素

Exploration of Risk Factors for Prevention Failure of Chemotherapy-related Nausea and Vomiting with Palonosetron Combined with Dexamethasone

SUN Bo¹, LIU Danna¹, LIU Xun², ZHANG Erfeng¹, MA Huanqing¹, ZHAO Xiaoli³, CHEN Lu³, KONG Tiandong³
(1. Dept. of Pharmacy, Tumor Hospital of Henan University/Zhengzhou Third People's Hospital, Zhengzhou 450099, China; 2. Dept. of Pharmacy, Zhengzhou Second People's Hospital, Zhengzhou 450006, China; 3. Internal Medicine Dept. of Respiratory Tract Tumor, Tumor Hospital of Henan University/Zhengzhou Third People's Hospital, Zhengzhou 450099, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the risk factors that may lead to the ineffectiveness of using palonosetron combined with dexamethasone to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), and to provide a reference for the rational choice and use of antiemetic drugs. METHODS: In a retrospective case-control study, 871 patients who used palonosetron combined with dexamethasone to prevent CINV in a tertiary cancer hospital from 2016 to 2020 were selected as the object. Totally 32 related data such as demographic data, living habits, medical history, examination information and treatment information were counted as

variables. Combined with single factor regression, multi-factor regression, likelihood ratio forward or backward stepwise regression were used to comprehensively screen the factors for many times. The standard target factors screened by stepwise regression were included in the multivariate Logistic regression

^Δ 基金项目:河南省重点研发与推广专项(No.202102310456)

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

通信作者:主任医师, 硕士生导师。研究方向:肿瘤治疗学。E-mail: kongtiandong@126.com

analysis, and the regression model was evaluated by the ROC curve. RESULTS: The multivariate Logistic regression model fitted well (AUC in ROC was 0.83, but 0.82 after screening). The results showed that there were 15 statistically significant independent influential factors, including 12 independent risk factors, ie. poor nutritional status (OR=2.11, 95% CI (1.05, 4.22), $P=0.036$), history of gastrointestinal disease (OR=2.76, 95% CI (1.87, 4.07), $P<0.001$), abnormal electrolyte level (OR=2.54, 95% CI (1.74, 3.69), $P<0.001$), nausea and vomiting 24 h before chemotherapy (OR=8.47, 95% CI(3.28, 21.91), $P<0.001$), history of chemotherapy-induced vomiting (OR=3.20, 95% CI (2.18, 4.71), $P<0.001$), high risk level of vomiting caused by chemotherapy (OR=3.16, 95% CI(2.38, 4.20), $P<0.001$), application of opioid combined with non-steroidal analgesics (OR=4.18, 95% CI(2.06, 8.49), $P<0.001$), the use of other drugs that stimulate the intestine and stomach (OR=2.49, 95% CI(1.28, 4.83), $P=0.007$), history of surgery (OR=1.88, 95% CI(1.34, 2.63), $P<0.001$), high level of albumin (OR=1.05, 95% CI (1.01, 1.08), $P=0.015$), multiple days of single chemotherapy (OR=1.69, 95% CI (1.11, 2.56), $P=0.014$), and opioid analgesia medicine (OR=1.71, 95% CI(1.15, 2.53), $P=0.007$); and the following 3 independent protective factors included long time of diagnosis (OR=0.65, 95% CI(0.46, 0.93), $P=0.019$), non-first chemotherapy (OR=0.52, 95% CI(0.33, 0.83), $P=0.006$), and drugs combined chemotherapy (OR=0.55, 95% CI(0.34, 0.90), $P=0.018$). CONCLUSIONS: Patients with the following conditions are more likely to experience CINV prevention ineffectiveness, ie. single long-term chemotherapy, application of chemotherapy plan with a higher risk of emesis, history of chemotherapy-induced vomiting, history of gastrointestinal diseases, nausea and vomiting 24 hours prior to chemotherapy, history of surgery, within 1 year of diagnosis, chemotherapy for the first time, use of opioids, use of 5-HT₃ reuptake inhibitors, malnutrition and electrolyte disorders.

KEYWORDS Palonosetron; Dexamethasone; CINV; Prevention failure; Risk factors

化疗所致恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)是化疗最常见的不良反应。在化疗时, CINV是一种令人畏惧的伴随症状,也是导致化疗患者依从性降低的主要原因^[1]。因此,有效预防CINV对于化疗患者具有重要的临床意义。中国临床肿瘤学会(CSCO)指南推荐以5-羟色胺3(5-HT₃)受体拮抗剂联合地塞米松为基础方案对CINV进行预防^[2]。帕洛诺司琼作为第二代5-HT₃受体拮抗剂,具有长效、高选择性等特点,在5-HT₃受体拮抗剂联合地塞米松的方案中,帕洛诺司琼相对于其他短效5-HT₃受体拮抗剂效果更好^[3-4]。然而,据统计,在应用帕洛诺司琼后仍有40%的患者会出现CINV^[5]。CINV的预防失败会严重影响患者化疗的实施和疗效。目前对于帕洛诺司琼联合地塞米松预防CINV失败的因素的研究较少,故本次研究尝试探索可能导致帕洛诺司琼联合地塞米松预防CINV失败的危险因素,为临床预防CINV用药提供参考。

1 资料

1.1 研究类型与对象

采用回顾性病例对照研究,以某三级肿瘤专科医院2016—2020年使用帕洛诺司琼联合地塞米松预防CINV的患者为研究对象。同一患者的多次化疗过程相对独立,故记为不同例次分别统计。本研究通过该医院伦理委员会审查(伦理批号2020-04-041-K01)。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括:①采用全身性化疗的肿瘤患者;②使用帕洛诺司琼联合地塞米松为预防CINV方案的患者;③预防效果清晰明确的患者。

本研究的排除标准包括:①同时预防性使用其他止吐药物的患者;②1个月内接受过放疗的患者;③1个月

内接受过手术治疗的患者;④病历资料不完整者。

1.3 统计变量

统计患者的人口学资料以及生活习惯、病史、检查信息、治疗情况等相关资料,均提取化疗前数据,具体包括年龄、性别、体质量、体表面积、卡氏(Karnofsky, KPS)评分、营养情况、精神状况、过敏史、胃肠道疾病史、高血压、高血脂、糖尿病、手术史、中枢系统病变史、饮酒史、焦虑症史、晕动症史、肿瘤类型、确诊时间、肿瘤转移情况、肝功能、肌酐清除率、白蛋白水平、电解质水平、化疗前24 h恶心呕吐情况、是否首次化疗、化疗呕吐史、化疗方案致吐风险等级、化疗药数量、单次化疗时间、止痛药应用情况、其他刺激肠胃药物等共32项。化疗方案致吐风险等级参照CSCO指南中抗肿瘤药物所致恶心呕吐的风险等级,分为高、中、低3个等级;其他刺激肠胃药物为参照CSCO指南中影响抗肿瘤药物所致恶心呕吐的伴随用药,主要指5-HT₃再摄取抑制剂^[2]。

2 方法

2.1 分组情况

根据纳入与排除标准,本次研究共纳入患者871例次,以CINV的预防是否成功分为成功组488例次、失败组383例次。其中,以CINV的完全防护(根据专家共识,“完全防护”是指化疗后120 h内患者无呕吐、无解救性止吐治疗,但可有轻微恶心^[1])认定为预防成功。

2.2 变量的分类及预处理

根据数据特征对变量进行分类,对阳性数量<2%的因素进行合并或删除。定量数据如符合正态分布,则直接纳入。

2.3 变量的筛选

为减少变量的误删,本次研究采用多次筛选。初步

表1 纳入研究患者的基本信息

Tab 1 Basic information of included patients

变量	参数	成功组* (n=488)	失败组 (n=383)
年龄($\bar{x} \pm s$),岁		61.46 ± 11.46	58.86 ± 11.57
性别,例(占比,%)	男*	285(58.40)	163(42.56)
	女	203(41.60)	220(57.44)
体质量($\bar{x} \pm s$),kg		62.85 ± 10.68	61.84 ± 11.57
体表面积($\bar{x} \pm s$),m ²		1.67 ± 0.17	1.65 ± 0.17
KPS评分,例(占比,%)	80及以上*	422(86.48)	325(84.86)
	80以下	66(13.52)	58(15.14)
营养情况,例(占比,%)	正常*	466(95.49)	339(88.51)
	差	22(4.51)	44(11.49)
精神状况,例(占比,%)	正常*	421(86.27)	324(84.60)
	差	67(13.73)	59(15.40)
过敏史,例(占比,%)	无*	415(85.04)	331(86.42)
	有	73(14.96)	52(13.58)
胃肠道疾病史,例(占比,%)	无*	392(80.33)	231(60.31)
	有	96(19.67)	152(39.69)
高血压,例(占比,%)	无*	353(72.34)	257(67.10)
	有	135(27.66)	126(32.90)
高血脂,例(占比,%)	无*	407(83.40)	311(81.20)
	有	81(16.60)	72(18.80)
糖尿病,例(占比,%)	无*	431(88.32)	326(85.12)
	有	57(11.68)	57(14.88)
手术史,例(占比,%)	无*	268(54.92)	165(43.08)
	有	220(45.08)	218(56.92)
中枢系统病变史,例(占比,%)	无*	413(84.63)	318(83.03)
	有	75(15.37)	65(16.97)
饮酒史,例(占比,%)	无*	394(80.74)	328(85.64)
	有	94(19.26)	55(14.36)
焦虑症史,例(占比,%)	无*	484(99.18)	377(98.43)
	有	4(0.82)	6(1.57)
晕动症史,例(占比,%)	无*	487(99.80)	382(99.74)
	有	1(0.20)	1(0.26)
肿瘤类型,例(占比,%)	胃食管癌*	38(7.79)	44(11.49)
	肺癌	239(48.98)	127(33.16)
	肝癌	28(5.74)	22(5.74)
	黑色素瘤	26(5.33)	48(12.53)
	结直肠癌	23(4.71)	24(6.27)
	乳腺癌	24(4.92)	21(5.48)
	其他	110(22.54)	97(25.33)
确诊时间,例(占比,%)	<1年*	211(43.24)	169(44.13)
	≥1年	277(56.76)	214(55.87)
转移情况,例(占比,%)	无*	276(56.56)	215(56.14)
	有	212(43.44)	168(43.86)
肝功能,例(占比,%)	正常*	408(83.61)	330(86.16)
	异常	80(16.39)	53(13.84)
肌酐清除率($\bar{x} \pm s$),mL/min		104.37 ± 35.35	107.80 ± 38.13
白蛋白水平($\bar{x} \pm s$),g/L		37.12 ± 5.16	36.47 ± 5.16
电解质水平,例(占比,%)	正常*	363(74.39)	207(54.05)
	异常	125(25.61)	176(45.95)
化疗前24 h 恶心呕吐情况,例(占比,%)	无*	482(98.77)	317(82.77)
	有	6(1.23)	66(17.23)
是否首次化疗,例(占比,%)	是*	86(17.62)	88(22.98)
	否	402(82.38)	295(77.02)
化疗呕吐史,例(占比,%)	无*	319(65.37)	164(42.82)
	有	169(34.63)	219(57.18)

注：“*”表示在Logistic回归分析中作为对照组

Note：“*” indicated as control group in Logistic regression analysis

筛选采用4种方法相结合,分别为:①单因素 Logistic 回归;②所有变量全纳入进行多因素 Logistic 回归;③所有变量全纳入进行向前似然比法逐步回归;④所有变量全纳入进行向后似然比法逐步回归。逐步回归进入阈值设定为 0.1,去除阈值设定为 0.2。将单因素、多因素 Logistic 回归结果中 $P < 0.2$ 或逐步回归未去除作为标准,满足任意一条即认定为可疑因素。

初步筛选后进行第二步筛选:将可疑因素以进入阈值 0.05、去除阈值 0.1,分别进行向前、向后似然比法逐步回归。将结果中任一方法未排除且 $P < 0.05$ 的因素认定为目标因素。

所有结果以比值比(OR)和 95% 置信区间(CI)表示。

2.4 目标因素的多因素 Logistic 回归

将目标因素纳入进行多因素 Logistic 回归,构建回归模型。

2.5 偏倚控制及样本量评估

将资料不完整的病例排除,可确保数据无残缺项,亦无因残缺项而导致的偏倚。所有数据收集由同一人完成,可减少由收集人员主观因素造成的数据偏倚。病历数据出自该院肿瘤内科下的 3 个病区,病历记录有着相同的书写标准,以此减少可能由原始资料带来的数据偏倚。

多因素 Logistic 回归要求阳性样本数量是纳入变量的 15~20 倍,本次研究失败组为 383 例次,可满足 25 个变量以下的分析。本次研究统计的原始变量虽为 32 个,但经过变量筛选过程,最终 Logistic 回归仅纳入筛选后的目标变量,因此认为本次研究的样本量可以满足研究需求。

2.6 回归模型评价

通过多因素 Logistic 回归方程计算预测概率,并绘制受试者工作特征曲线(ROC)图。以曲线下面积(AUC)来评价回归模型,当 $AUC \geq 0.8$ 时预测性能良好^[6],则认为回归模型较为稳健。

2.7 数据资料处理

使用 Excel 2019 软件统计数据资料,计数资料以例数(占比)表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用 SPSS 25.0 软件进行 Logistic 回归分析。检验水准 α 取值为 0.05。

3 结果

3.1 纳入病例的基本信息

本研究共纳入病例 871 例次,其基本信息详见表 1。

3.2 变量筛选结果

初步筛选结果显示,年龄、性别、体质量等共 23 项变量满足“2.3”项下相关条件,认定为可疑因素,详见表 2。

对初步筛选结果继续进行第二步筛选,结果显示年龄、营养情况、胃肠道疾病等共 15 项变量满足“2.3”项下相关条件,认定为目标因素,详见表 3。

续表 1
Continued tab 1

变量	参数	成功组* (n=488)	失败组 (n=383)
化疗方案致吐风险等级,例(占比,%)	低	134(27.46)	53(13.84)
	中	274(56.15)	168(43.86)
	高	80(16.39)	162(42.30)
化疗药数量,例(占比,%)	单药*	138(28.28)	96(25.07)
	多药	350(71.72)	287(74.93)
单次化疗时间,例(占比,%)	单日*	223(45.70)	149(38.90)
	多日	265(54.30)	234(61.10)
应用止痛药,例(占比,%)	无*	307(62.91)	178(46.48)
	阿片类	136(27.87)	141(36.81)
	阿片类+非甾体类抗炎药	19(3.89)	42(10.97)
	非甾体类抗炎药	26(5.33)	22(5.74)
应用其他刺激肠胃的药物,例(占比,%)	无*	469(96.11)	341(89.03)
	有	19(3.89)	42(10.97)

表 2 变量初步筛选结果

Tab 2 Preliminary screening results of variables

变量	单因素 Logistic 回归		向前似然比法逐步回归		向后似然比法逐步回归		多因素 Logistic 回归	
	P	OR	P	OR	P	OR	P	OR
年龄	0.001	0.98	0.040	0.98	0.077	0.99	0.075	0.98
性别	<0.001	1.89	-	-	0.191	1.27	0.261	1.35
体质量	0.185	0.99	-	-	-	-	0.959	1.00
体表面积	0.124	0.54	-	-	-	-	0.554	2.62
KPS评分	0.498	1.14	-	-	-	-	0.603	0.86
营养情况	<0.001	2.75	0.044	2.06	0.057	1.98	0.037	2.37
精神状况	0.486	1.14	-	-	-	-	0.585	0.86
过敏史	0.564	0.89	-	-	-	-	0.888	0.96
胃肠道疾病史	<0.001	2.69	<0.001	2.73	<0.001	2.78	<0.001	2.77
高血压	0.094	1.28	0.068	1.41	0.067	1.42	0.104	1.40
高血脂	0.397	1.16	-	-	-	-	0.762	0.92
糖尿病	0.165	1.32	0.098	1.52	0.092	1.53	0.094	1.56
手术史	0.001	1.61	<0.001	1.89	<0.001	1.83	0.002	1.77
中枢系统病变史	0.523	1.13	-	-	-	-	0.495	1.20
饮酒史	0.057	0.70	-	-	-	-	0.294	0.77
焦虑症史	0.313	1.93	-	-	-	-	0.210	3.39
晕动症史	0.864	1.28	-	-	-	-	0.534	3.19
肿瘤类型	<0.001	-	-	-	-	-	0.812	-
确诊时间	0.793	0.96	0.020	0.65	0.015	0.64	0.047	0.67
转移情况	0.901	1.02	-	-	-	-	0.386	0.84
肝功能	0.299	0.82	-	-	-	-	0.509	0.85
肌酐清除率	0.082	1.00	-	-	-	-	0.437	1.00
白蛋白水平	0.065	0.98	0.021	1.04	0.036	1.04	0.074	1.04
电解质水平	<0.001	2.47	<0.001	2.54	<0.001	2.57	<0.001	2.61
化疗前 24 h 恶心呕吐情况	<0.001	16.73	<0.001	9.53	<0.001	8.98	<0.001	10.75
首次化疗	0.050	0.72	0.009	0.53	0.014	0.55	0.011	0.53
化疗呕吐史	<0.001	2.52	<0.001	3.12	<0.001	2.98	<0.001	3.05
化疗方案致吐风险等级	<0.001	2.36	<0.001	3.18	<0.001	3.11	<0.001	2.92
化疗药数量	0.288	1.18	0.017	0.55	0.024	0.56	0.103	0.64
单次化疗时间	0.044	1.32	0.010	1.73	0.008	1.76	0.039	1.59
止痛药应用	<0.001	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001	-
其他刺激肠胃的药物	<0.001	3.04	0.010	2.41	0.010	2.40	0.011	2.45

注：“-”表示采用逐步回归排除因素

Note:“-” indicated exclusion factor of stepwise regression

表 3 第二步变量筛选结果

Tab 3 Results of variable screening in the second step

变量	向前似然比法逐步回归		向后似然比法逐步回归	
	P	OR	P	OR
年龄	-	-	0.040	0.98
营养情况	0.026	2.17	0.044	2.06
胃肠道疾病史	<0.001	2.60	<0.001	2.73
高血压	-	-	0.068	1.41
糖尿病	-	-	0.098	1.52
手术史	<0.001	1.91	<0.001	1.89
确诊时间	0.022	0.66	0.020	0.65
白蛋白水平	0.005	1.05	0.021	1.04
电解质水平	<0.001	2.59	<0.001	2.54
化疗前 24 h 恶心呕吐情况	<0.001	8.71	<0.001	9.53
首次化疗	0.008	0.54	0.009	0.53
化疗呕吐史	<0.001	3.20	<0.001	3.12
化疗方案致吐风险等级	<0.001	3.09	<0.001	3.18
化疗药数量	-	-	0.017	0.55
单次化疗时间	-	-	0.010	1.73
应用止痛药	<0.001	-	<0.001	-
应用其他刺激肠胃药物	0.006	2.53	0.010	2.41

注：“-”表示采用逐步回归排除因素

Note:“-” indicated exclusion factor of stepwise regression

3.3 目标因素的多因素 Logistic 回归结果

纳入年龄、营养情况、胃肠道疾病等 15 项目标因素构建多因素 Logistic 回归。结果发现:相对于营养情况正常的患者,营养不良可增加患者预防 CINV 失败的风险[OR=2.11, 95% CI(1.05, 4.22), P=0.036];有胃肠道疾病史的患者预防 CINV 失败的风险更大[OR=2.76, 95% CI(1.87, 4.07), P<0.001];有手术史的患者预防 CINV 失败的风险更大[OR=1.88, 95% CI(1.34, 2.63), P<0.001];相对于确诊时间 1 年以内的患者,确诊时间更久的患者预防 CINV 失败的风险更低[OR=0.65, 95% CI(0.46, 0.93), P=0.019];白蛋白水平越高的患者预防 CINV 失败的风险越大[OR=1.05, 95% CI(1.01, 1.08), P=0.015];电解质异常的患者预防 CINV 失败的风险更大[OR=2.54, 95% CI(1.74, 3.69), P<0.001];化疗前 24 h 发生过恶心呕吐的患者预防 CINV 失败的风险更大[OR=8.47, 95% CI(3.28, 21.91), P<0.001];相对于首次化疗的患者,非首次化疗的患者预防 CINV 失败的风险更小[OR=0.52, 95% CI(0.33, 0.83), P=0.006];有化疗恶心呕吐史的患者预防 CINV 失败的风险更大[OR=3.20, 95% CI(2.18, 4.71), P<0.001];随着化疗方案致吐风险等级的升高,患者预防 CINV 失败的风险更大[OR=3.16, 95% CI(2.38, 4.20), P<0.001];相对于单药化疗,多药联合化疗的患者预防 CINV 失败的风险更小[OR=0.55, 95% CI(0.34, 0.90), P=0.018];相对于单日化疗,多日化疗的患者预防 CINV 失败的风险更大[OR=1.69, 95% CI(1.11, 2.56), P=0.014];使用阿片类止痛药可增加患者预防 CINV 失败的风险[OR=1.71, 95% CI(1.15, 2.53), P=0.007];使用阿片类联合非甾体

类抗炎药可增加患者预防CINV失败的风险[OR=4.18, 95%CI(2.06, 8.49), $P<0.001$];使用其他刺激肠胃的药物可增加患者预防CINV失败的风险[OR=2.49, 95%CI(1.28, 4.83), $P=0.007$],详见表4。

表4 目标因素的多因素Logistic回归结果

Tab 4 Multivariate Logistic regression results of target factors

变量	β	标准误差	Wald	P	OR(95%CI)
年龄大	-0.01	0.01	2.31	0.129	0.99(0.97,1.00)
营养情况差	0.74	0.35	4.41	0.036	2.11(1.05,4.22)
有胃肠道疾病史	1.01	0.20	26.16	<0.001	2.76(1.87,4.07)
有手术史	0.63	0.17	13.46	<0.001	1.88(1.34,2.63)
确诊时间久	-0.43	0.18	5.52	0.019	0.65(0.46,0.93)
白蛋白水平高	0.04	0.02	5.91	0.015	1.05(1.01,1.08)
电解质水平异常	0.93	0.19	23.66	<0.001	2.54(1.74,3.69)
化疗前24h发生过恶心呕吐	2.14	0.48	19.42	<0.001	8.47(3.28,21.91)
非首次化疗	-0.65	0.24	7.43	0.006	0.52(0.33,0.83)
有化疗呕吐史	1.16	0.20	34.88	<0.001	3.20(2.18,4.71)
化疗方案致吐风险等级高	1.15	0.15	62.71	<0.001	3.16(2.38,4.20)
多药联合化疗	-0.60	0.25	5.62	0.018	0.55(0.34,0.90)
单次化疗多日	0.52	0.21	6.09	0.014	1.69(1.11,2.56)
应用止痛药			18.71	<0.001	
阿片类	0.54	0.20	7.16	0.007	1.71(1.15,2.53)
阿片类+非甾体类抗炎药	1.43	0.36	15.74	<0.001	4.18(2.06,8.49)
非甾体类抗炎药	0.48	0.38	1.58	0.209	1.61(0.76,3.41)
应用其他刺激肠胃的药物	0.91	0.34	7.26	0.007	2.49(1.28,4.83)
常量	-4.73	1.05	20.44	<0.001	

3.4 回归模型评价及ROC曲线

分别以全因素Logistic回归及筛选后的Logistic回归进行概率预测,以此绘制ROC曲线。经计算,全因素AUC=0.83, 95%CI(0.81, 0.86);筛选后的AUC=0.82, 95%CI(0.80, 0.85),表明该模型预测性能良好,回归模型较为稳健,详见图1。

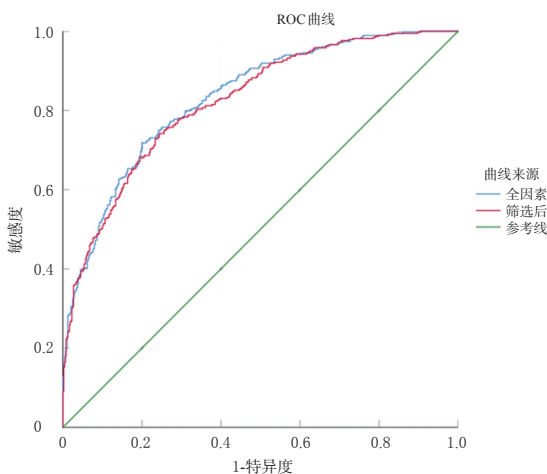


图1 ROC曲线
Fig 1 ROC curve

4 讨论

4.1 研究设计

为了探索可能导致CINV预防失败的因素,本次研究将可能与CINV相关的变量进行统计汇总,采用多因

素Logistic回归,探究统计因素与结果的相关性。多因素Logistic回归能矫正因素间的相互影响,对于控制因素的混杂作用具有明显的优越性,但纳入过多因素会使回归方程臃肿甚至拟合失败^[7-8]。因此,要对纳入因素进行筛选,简化回归方程,使模型更加稳健。目前常用先单因素后多因素Logistic或逐步回归的筛选方法。单因素分析可能因忽视变量间的相互作用而排除可能的危险因素;而逐步回归法对于变量的纳入或排除更注重其对于总体模型的改善作用^[9],亦可能将某些危险因素排除。本次研究采用多方法多频次相结合的方法,分别将 P 值以0.2、0.1、0.05为阈值,分步骤多次筛选,尽可能减少对潜在危险因素的误删。最终筛选后的Logistic回归模型ROC曲线的AUC为0.82,提示模型拟合良好、变量筛选合理。

本次研究可能存在一定的偏倚,主要在变量选择和数据误差方面。首先,回顾性研究数据来源于患者病历,因此病历中未记录的因素无法纳入,例如女性患者孕吐史。其次,不同医师主观判断的标准可能存在差异,导致病历中数据可能存在一定的偏差。第三,将同一患者多次化疗分别统计,可能放大病史情况对结果的影响。此外,数据处理时某些因素因阳性样本量过少而被去除,分类合并时某些潜在危险因素对结果的影响可能被组内其他因素所掩盖,这都可能导致某些危险因素被忽视。

4.2 结果分析

帕洛诺司琼联合地塞米松预防CINV失败与多种因素相关。本次研究发现了15项独立影响因素,主要可能与化疗药物刺激、心理因素、帕洛诺司琼效果降低、身体因素有关。

CINV是胃肠道受到化疗药物刺激后引发的生理反应,长时间应用高致吐风险的化疗药物必然带来CINV发生风险的升高,而有胃肠道疾病史的患者可能对药物刺激更加敏感。Lee等^[10]研究发现,先前曾发生过CINV的患者再次发生CINV的风险增加。Caputo等^[11]研究发现,未发生过CINV的患者,化疗前恶心呕吐是其发生CINV的独立危险因素。Molassiotis等^[12]指出,化疗呕吐史和化疗前恶心呕吐发生情况可作为CINV发生的重要预测指标。这可能是由于发生过CINV的患者在受到相同的刺激后更易发生CINV。1项基于多个文献的汇总分析中,也将化疗前恶心呕吐情况、化疗呕吐史、化疗致吐风险等级纳入CINV的危险因素^[13]。因此,应用高致吐风险等级的化疗方案、长时间化疗(多日)、有胃肠道疾病史、有化疗呕吐史、化疗前发生过恶心呕吐的患者,预防CINV的失败率更高,这可能与该药对胃肠道的刺激更大或胃肠道对于该药物刺激更加敏感有关。

心理因素对肿瘤患者影响显著,特别是对于初次确

诊的患者,肿瘤的确诊会对患者的心理造成巨大的冲击。某些患者不能正确面对,对于化疗有一种畏惧心理,表现为焦虑、抑郁,甚至想放弃治疗。Mosa等^[14]指出,焦虑情绪与CINV的发生密切相关。本次研究显示,确诊1年内、首次化疗的患者预防CINV更易失败,可能跟此种心理因素有关。高红飞等^[15]研究表明,帕洛诺司琼联合地塞米松预防顺铂致CINV第一周期的成功率最高,与本次研究结果相反,具体原因仍需进一步探究。Pirri等^[16]发现,做过肿瘤切除术的患者在化疗时更易发生CINV,这可能是曾经的手术经历加重了患者化疗前的焦虑状态所致。因此,近期确诊、初次化疗、有手术史的患者预防CINV的失败率更高,这可能与患者的焦虑情绪有关。

帕洛诺司琼的疗效降低也可能导致预防CINV失败。Molassiotis等^[17]研究显示,焦虑情绪与化疗前恶心呕吐的发生密切相关。实际临床中医师通常使用5-HT₃再摄取抑制剂治疗患者的化疗前焦虑,而5-HT₃再摄取抑制剂会降低5-HT₃受体拮抗剂的作用从而导致CINV的发生^[18]。本次研究统计的其他药品主要就是指5-HT₃再摄取抑制剂。疼痛是肿瘤患者最常见的并发症,也与CINV的发生存在相关性^[19]。疼痛导致的CINV可能与止痛药的应用有关,如1项1999年的队列研究显示,吗啡可以显著降低化疗患者中5-HT₃受体拮抗剂的有效性^[20]。本研究结果也显示,阿片类止痛药是预防CINV失败的独立危险因素。此外,人血清白蛋白是人体中外源性分子的转运载体,会直接影响药物的药动学特征^[20]。而帕洛诺司琼的体内蛋白结合率约为62%^[20],白蛋白水平的提高导致游离的帕洛诺司琼减少,可能减弱该药效果;但该指标是否具有临床意义尚不得知,其具体机制仍需进一步探索。因此,应用阿片类药物或应用5-HT₃再摄取抑制剂的患者预防CINV的失败率更高,这可能与帕洛诺司琼疗效的下降有关。

患者的身体因素可能与CINV的发生相关。Takei等^[21]研究发现,“瘦弱的女性”或“年轻瘦弱的患者”可能是CINV发生的危险因素。Kawazoe等^[22]研究发现,55岁以下且体质量指数<27.5 kg/m²的患者是发生CINV的高危人群。这些都提示营养状态差、身体瘦弱的患者更易发生CINV。电解质水平与恶心呕吐关系密切,电解质水平异常亦可导致恶心呕吐的发生,如高钠、低钾、高钙等均可导致恶心呕吐^[19-20]。周灵等^[23]研究发现,血钙水平与CINV的发生存在相关性;陈心华等^[24]研究显示,电解质紊乱是影响盐酸帕洛诺司琼成功预防CINV的主要因素之一。因此,营养情况差、电解质紊乱的患者预防CINV的失败率更高,这可能与患者的身体因素有关。

众多研究及CSCO指南均把性别和年龄作为CINV

的危险因素^[1-2,25-26]。本次研究结果显示,多因素回归中性别和年龄对于结果的影响无统计学意义,这可能是由于性别和年龄主要通过对其他因素产生影响来发挥作用,直接作用较小,其详细作用仍需进一步研究。本次研究结果显示,多药联合化疗的患者预防CINV失败的风险更小。根据表1的结果,多药联合化疗仅在逐步回归中存在统计学意义,可能是其对结果的影响被某些其他因素所掩盖;在逐步回归法排除掩盖因素后,其对结果的影响才开始显现。还有可能是研究设计或数据统计存在误差所致,具体原因仍需进一步分析。

5 结语

CINV预防的成功与否是机体、药物、心理等多重因素相互影响的结果,与多种因素密切相关。本研究采用分步筛选、Logistic回归等方法,分析了帕洛诺司琼联合地塞米松预防CINV失败的危险因素,结果发现,单次长时间化疗、应用高致吐风险等级的化疗方案、有化疗呕吐史、有胃肠道疾病史、化疗前24 h出现过恶心呕吐、有手术史、确诊1年以内、首次化疗、应用阿片类药物、应用5-HT₃再摄取抑制剂、营养不良、电解质紊乱的患者预防CINV时更易失败。本次研究为回顾性研究,仅可证明危险因素与预防CINV的失败存在相关性,仍需前瞻性研究来验证其是否存在因果关系。

(致谢:感谢纽约大学王新宇博士在论文修改中给予的帮助!)

参考文献

- [1] 上海市抗癌协会癌症康复与姑息专业委员会.化疗所致恶心呕吐全程管理上海专家共识:2018年版[J].中国癌症杂志,2018,28(12):946-960.
- [2] 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[M].北京:人民卫生出版社,2019:5-11,23-24.
- [3] 陈映霞,秦叔逵,程颖,等.盐酸帕洛诺司琼预防化疗性恶心呕吐的多中心双盲随机对照临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2007,12(3):161-165.
- [4] 罗林华,管晓翔,秦叔逵,等.盐酸帕洛诺司琼胶囊预防化疗性恶心呕吐的随机对照双盲多中心临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2014,19(11):961-966.
- [5] KARTHAUS M, OSKAY-ÖZCELİK G, WÜLFING P, et al. Real-world evidence of NEPA, netupitant-palonosetron, in chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention: effects on quality of life[J]. Future Oncol, 2020, 16(14):939-953.
- [6] MANDREKAR J N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(9):1315.
- [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.
- [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.
- [9] ZELLNER D, KELLER F, ZELLNER G E. Variable selection in logistic regression models[J]. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, 2004, 33(3) : 787-805.
- [10] LEE S, SZABO S, GILMORE J, et al. Likelihood of a subsequent chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) event in patients receiving low, moderately or highly emetogenic chemotherapy (LEC/MEC/HEC) [J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(4) :837-845.
- [11] CAPUTO R, CAZZANIGA M E, SBRANA A, et al. Netupitant/palonosetron (NEPA) and dexamethasone for prevention of emesis in breast cancer patients receiving adjuvant anthracycline plus cyclophosphamide: a multi-cycle, phase II study[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1) :232.
- [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] RITTMEISTER H, OSKAY-ÖZCELIK G, RICHTER R, et al. Development of a questionnaire for monitoring risk factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a NOGGO pilot study[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(8) : 4859-4864.
- [14] MOSA A S M, HOSSAIN A M, LAVOIE B J, et al. Patient-related risk factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:329.
- [15] 高红飞, 梁颖, 周宁宁, 等. 盐酸帕洛诺司琼联合地塞米松预防顺铂化疗引起恶心和呕吐的临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(9):707-709.
- [16] 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.
- [17] MOLASSIOTIS A, LEE PH, 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.
- [18] MIR O, DURAND J P, BOUDOU-ROUQUETTE P, et al. Interaction between serotonin reuptake inhibitors, 5-HT₃ antagonists, and NK1 antagonists in cancer patients receiving highly emetogenic chemotherapy: a case-control study[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(9) :2235-2239.
- [19] WARR D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 722: 192-196.
- [20] SHOJI A, TODA M, SUZUKI K, et al. Insufficient effectiveness of 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists due to oral morphine administration in patients with cisplatin-induced emesis[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(6) : 1926-1930.
- [21] TAKEI S, ISHIBE A, WATANABE J, et al. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with metastatic colorectal cancer: a prospective cohort study (YCOG1301) [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2020, 35(12):2323-2329.
- [22] KAWAZOE H, MURAKAMI A, YAMASHITA M, et al. Patient-related risk factors for nausea and vomiting with standard antiemetics in patients with breast cancer receiving anthracycline-based chemotherapy: a retrospective observational study[J]. *Clin Ther*, 2018, 40(12) : 2170-2179.
- [23] 周灵, 左瑞玲, 马莉, 等. 癌症患者化疗前焦虑对化疗后恶心呕吐的影响[J]. *昆明医科大学学报*, 2020, 41(4) : 142-149.
- [24] 陈心华, 刘健, 李娜妮, 等. 盐酸帕洛诺司琼预防高中度致吐性化疗引起恶心呕吐的临床观察[J]. *临床药物治疗杂志*, 2010, 8(6):45-48.
- [25] TSUJI D, SUZUKI K, KAWASAKI Y, et al. Risk factors associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting in the triplet antiemetic regimen including palonosetron or granisetron for cisplatin-based chemotherapy: analysis of a randomized, double-blind controlled trial[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(3) :1139-1147.
- [26] SEKINE I, SEGAWA Y, KUBOTA K, et al. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(6):711-717.

(收稿日期:2020-12-22 修回日期:2021-05-12)

(编辑:刘明伟)