

奥氮平防治化疗相关性恶心呕吐的Meta分析

梁瑶^{1,2*}, 谢铮铮¹, 杜朝阳^{1,2}, 赵莹^{1,2}, 孙路路^{1#}(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)15-2080-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.15.22

摘要 目的:系统评价奥氮平防治化疗相关性恶心呕吐(CINV)的有效性和安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索Medline、PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、Clinical Trials.gov、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,收集奥氮平(试验组)对比其他药物或常规止吐方案(对照组)防治CINV有效性和安全性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的研究进行资料提取,并采用改良的Jadad量表进行质量评价,再采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入19项RCT,合计1794例患者。Meta分析结果显示,奥氮平能显著提高患者急性[RR=1.12, 95%CI(1.06, 1.18), $P<0.001$]、迟发性[RR=1.26, 95%CI(1.14, 1.39), $P<0.001$]、全程[RR=1.62, 95%CI(1.32, 1.99), $P<0.001$]和爆发性[RR=2.05, 95%CI(1.47, 2.86), $P<0.001$] CINV完全控制率,与对照组比较差异均有统计学意义;两组患者疲倦、头晕、嗜睡和便秘发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:奥氮平防治CINV的有效性和安全性均较好,可推荐用于其他止吐方案无效的爆发性与难治性CINV的治疗。此外,由于奥氮平防治CINV属于超说明书用药,临床治疗需综合考虑化疗方案及患者的治疗意愿。
关键词 奥氮平;化疗;恶心;呕吐;Meta分析;系统评价

Meta-analysis of Olanzapine in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-related Nausea and Vomiting
LIANG Yao^{1,2}, XIE Zhengzheng¹, DU Zhaoyang^{1,2}, ZHAO Ying^{1,2}, SUN Lulu¹(1.Dept. of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2.Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effectiveness and safety of olanzapine in the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Medline, PubMed, EMBase, Cochrane Library, Clinical Trials.gov, CBM, CJFD, VIP and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about olanzapine (test group) versus other drugs or conventional antiemetic regimen (control group) in the prevention and treatment of CINV were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation by modified jadad. RESULTS: Totally 19 RCTs were included, involving 1794 patients. Results of Meta-analysis showed, olanzapine can significantly improve the complete control rate of patients with acute CINV [RR=1.12, 95%CI(1.06, 1.18), $P<0.001$], delayed CINV [RR=1.26, 95%CI(1.14, 1.39), $P<0.001$], overall CINV [RR=1.62, 95%CI(1.32, 1.99), $P<0.001$] and breakthrough CINV [RR=2.05, 95%CI(1.47, 2.86), $P<0.001$], there were significant differences between 2 groups; there were no significant differences in the incidence of tiredness, dizziness, lethargy and constipation ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Olanzapine is safe and effective in the prevention and treatment of CINV and can be recommended in treating breakthrough and refractory CINV. Besides, olanzapine in the prevention and treatment of CINV belongs to "off-label use", so the clinicians should have a comprehensive consideration of chemotherapy and patients' consent.

KEYWORDS Olanzapine; Chemotherapy; Nausea; Vomiting; Meta-analysis; Systematic review

化疗相关性恶心呕吐(Chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)是化疗最常见的不良反应之一,可降低患者的生存质量与治疗依从性^[1]。严重的恶心呕吐会导致水和电解质紊乱、营养失衡,降低化疗疗效,直接影响肿瘤患者的生存和预后。目前临床仍有一些难治性CINV病例,故寻找能阻断多种受体途径的新型止吐药意义重大。奥氮平作为一种抗精神病药,可抑制多种呕吐相关性神经递质与受体结合,为其用于CINV的治疗提供了依据^[2]。2000年, Pirl WF等^[3]使用奥氮平成功治疗了1例CINV患者。此后多项研究比较了奥氮平

治疗CINV的疗效,但各研究样本量较小,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了奥氮平防治CINV的有效性和安全性,以为临床提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索Medline、PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、Clinical Trials.gov、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,检索时限均从各数据库建库起至2015年10月。关键词包括“Olanzapine”“Chemotherapy”“Nausea”“Vomiting”“CINV”“奥氮平”“欧兰宁”“化疗”“恶心”“呕吐”。

1.2 纳入与排除标准

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:010-63926036。
E-mail:547334393@qq.com

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

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。语种限定为中文和英文。

1.2.2 研究对象 经病理学诊断为恶性肿瘤且接受中、高度致吐化疗方案的患者。中度致吐风险是指化疗方案中使用卡铂、伊立替康、阿霉素、阿糖胞苷等致吐作用不明显的药物;高度致吐化疗方案指顺铂 $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ 、环磷酰胺 $> 1 500 \text{ mg/m}^2$ 或同时使用蒽环类+环磷酰胺。

1.2.3 干预措施 单一用药方案中,对照组患者给予5-羟色胺、自然杀伤细胞(NK)-1受体拮抗剂,试验组患者给予奥氮平。联合用药方案中,对照组患者给予常规止吐方案,试验组患者在对照组治疗的基础上给予奥氮平。用量为5~10 mg/次。

1.2.4 结局指标 有效性指标包括:①急性CINV(化疗24 h内)完全控制率;②迟发性(化疗24~120 h)CINV完全控制率;③全程(化疗0~120 h)CINV完全控制率;④爆发性CINV完全控制率。完全控制是指无呕吐事件发生且未使用解救性的止吐治疗,完全控制率=未发生呕吐人数/接受化疗人数 $\times 100\%$ 。安全性指标包括:⑤疲倦;⑥头晕;⑦嗜睡;⑧便秘发生率。

1.2.5 排除标准 ①非RCT和病例报道、综述、讲座等;②关键数据不完整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

由两位评价者分别提取资料后进行交叉核对,如遇分歧则通过讨论达成一致。提取的内容包括:第一作者姓名、发表年份、研究对象入选标准与基线特征、试验抽样与分组的方法、试验组与对照组的具体用药方案、结局指标等。

1.4 质量评价

根据改良的Jadad评分标准评价纳入研究质量,主要包括以下4项内容:1)随机序列的产生;2)随机化隐藏;3)盲法;4)失访与退出。总分为1~7分,其中1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行统计分析。计数资料采用比值比(OR)或相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)为效应分析统计量,检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,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($P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型合并效应量进行分析;反之,则选用随机效应模型合并效应量进行分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献302篇,采用Note Express 2.8文献检索与管理软件去除重复文献121篇,阅读题目、摘要后去除研究目的与试验设计明显不符合纳入标准的文献152篇,进一步阅读全文后去除12篇,补充检索纳入文献的参考文献后纳入2篇,最终纳入19篇(项)RCT^[4-22],合计1 794例患者。

2.2 方法学质量评价结果

纳入的19篇文献中,中文文献13篇^[4-16],英文6篇^[17-22]。其中,包含1篇未发表研究^[20],1篇会议论文^[22]。19项研究共纳入患者1 794例,其中试验组907例,对照组887例。6项研究为高质量研究^[10,17-21],其余均为低质量研究^[4-9,11-16,22]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 急性CINV完全控制率 13项研究(682例患者)报道了急性CINV完全控制率^[4-9,11-12,14,17-20],各研究间无统计学异质性($P=0.18, I^2=26\%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者急性CINV完全控制

率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.12,95%CI(1.06,1.18), $P<0.001$]。

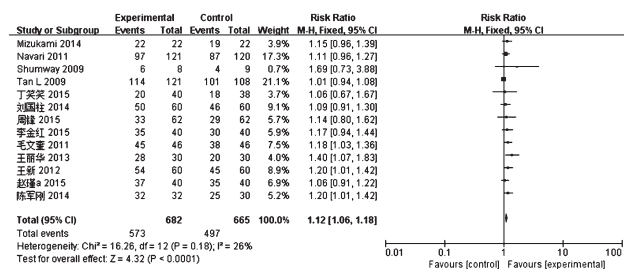


图1 两组患者急性CINV完全控制率的Meta分析森林图
Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the complete control rate in acute CINV

2.3.2 迟发性CINV完全控制率 13项研究(682例患者)报道了迟发性CINV完全控制率^[4-9,11-12,14,17-20],各研究间有统计学异质性($P=0.006, I^2=56\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者迟发性CINV完全控制率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.26,95%CI(1.14,1.39), $P<0.001$]。

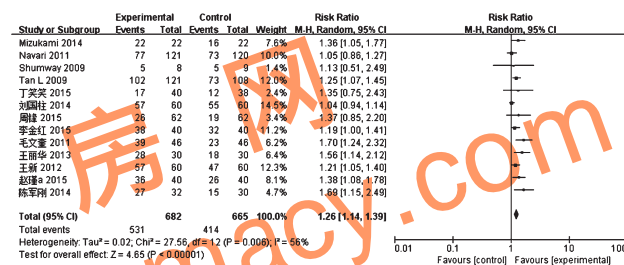


图2 两组患者迟发性CINV完全控制率的Meta分析森林图
Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the complete control rate in delayed CINV

2.3.3 全程CINV完全控制率 9项研究(479例患者)报道了全程CINV完全控制率^[8,10,12,14-19],各研究间具有统计学异质性($P=0.001, I^2=68\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者全程CINV完全控制率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.62,95%CI(1.32,1.99), $P<0.00$]。

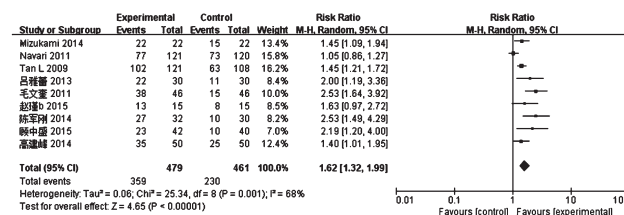


图3 两组患者全程CINV完全控制率的Meta分析森林图
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the complete control rate in overall CINV

2.3.4 爆发性CINV完全控制率 2项研究(88例患者)报道了爆发性CINV完全控制率^[21-22],各研究间无统计学异质性($P=0.47, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者爆发性CINV完全控制率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=2.05,95%CI(1.47,2.86), $P<0.001$]。

2.3.5 不良反应发生率 两组患者不良反应发生率的Meta分析结果见表1。

2.4 发表偏倚分析

表1 两组患者不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 1 Meta-analysis results of incidence of adverse reactions in 2 groups

安全性指标	纳入研究数	n	I ²	合并效应模型	RR(95%CI)	P
疲倦发生率	2 ^[8,11]	86	0	固定效应模型	1.08(0.54,2.14)	0.83
头晕发生率	5 ^[8,9,11-13]	181	0	固定效应模型	13.9(0.88,2.21)	0.16
嗜睡发生率	3 ^[11-13]	95	0	固定效应模型	1.50(0.93,2.43)	0.10
便秘发生率	5 ^[8,9,11-13]	181	0	固定效应模型	1.06(0.77,1.45)	0.73

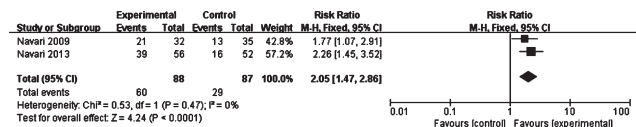


图4 两组患者爆发性CINV完全控制率的Meta分析森林图
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the complete control rate in breakthrough CINV

以急性CINV完全控制率为指标绘制倒漏斗图,详见图5。由图5可见,13项研究的散点未能均匀分布在直线两侧,提示有发表偏倚存在,可能与阴性结果未能发表有关。

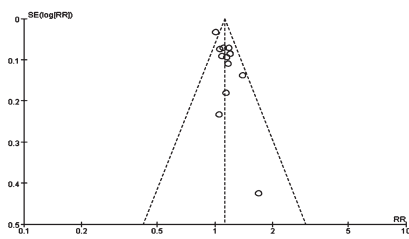


图5 急性CINV完全控制率的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of the complete control rate in acute CINV

3 讨论

目前认为,CINV的发病机制与多种神经递质有关,奥氮平可与5-羟色胺、多巴胺和组胺中的部分受体亚型相结合发挥拮抗作用,减少对化学感受器触发区(CTZ)的刺激而减少呕吐的发生,作用强于单一受体拮抗剂。美国临床肿瘤学会(ASCO)和美国国立综合癌症网络(NCCN)指南分别在2011年、2012年推荐奥氮平用于治疗呕吐^[23]。但仅被推荐用于难治性及爆发性呕吐的治疗。目前我国NK-1受体拮抗药难以获得且价格昂贵,对于部分迟发性和爆发性呕吐、在使用5-羟色胺受体拮抗药与地塞米松注射液后仍未能完全控制的患者,临床医师多采用具有多重止吐途径与经济学优势的奥氮平。奥氮平的不良反应与剂量呈正相关,既往临床研究表明,预防CINV时给予奥氮平10 mg,每日1次,化疗第1~4 d用药;治疗爆发性CINV时给予奥氮平10 mg,每日1次,连用3 d。

本Meta分析结果显示,奥氮平能显著提高患者急性、迟发性、全程和爆发性CINV完全控制率,与对照组比较差异均有统计学意义;两组患者疲倦、头晕、嗜睡和便秘发生率比较,差异均无统计学意义。因此,可推荐奥氮平用于其他止吐方案无效的爆发性与难治性CINV的治疗,且安全性较好。但是,奥氮平防治CINV属于超说明书用药,临床治疗需综合考虑化疗方案与患者的治疗意愿。

本研究的不足之处有:(1)方法学评价为高质量的研究仅有6项,其他研究质量等级不高;(2)报道爆发性CINV和不良反应的文献较少,纳入的样本量也小;(3)各研究使用奥氮平的疗程与化疗方案致吐风险不一,形成了研究的异质性,可能会影响结局指标的评价;(4)倒漏斗图提示纳入的研究存在发

表偏倚,可能与阴性结果未能发表及纳入的研究大部分未能实施盲法有关。提示未来的研究可关注奥氮平对爆发性、难治性CINV的疗效、经济学评价、治疗CINV的最佳剂量及疗程以及不同人群使用奥氮平止吐效果的差异性等。

参考文献

- [1] Wickham R. Evolving treatment paradigms for chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Cancer Control*, 2012, 19(2 Suppl):3.
- [2] Cabaleiro T, Lopez-Rodriguez R, Ochoa D, et al. Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2013, 28(3):205.
- [3] Pirl WF, Roth AJ. Remission of chemotherapy-induced emesis with concurrent olanzapine treatment: a case report [J]. *Psychooncology*, 2000, 9(1):84.
- [4] 刘国柱.奥氮平联合格拉司琼控制乳腺癌化疗所致恶心呕吐的疗效观察[J]. *癌症进展*, 2014, 12(6):580.
- [5] 周锋,黄万钟,颜雯,等.奥氮平联合托烷司琼、地塞米松注射液预防肺癌化疗所致恶心呕吐的随机对照临床研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015(13):1 960.
- [6] 王丽华.奥氮平联合托烷司琼预防小细胞肺癌化疗所致恶心呕吐的疗效观察[J]. *河南外科学杂志*, 2013, 19(6):14.
- [7] 王新,王雷.奥氮平联合昂丹司琼预防非小细胞肺癌化疗所致恶心呕吐的疗效观察[J]. *中华肺部疾病杂志:电子版*, 2013, 5(6):12.
- [8] 毛文奎,彭雷.奥氮平配合格拉斯琼预防恶性肿瘤化疗所致恶心、呕吐临床疗效观察[J]. *中国医药导刊*, 2011, 13(3):452.
- [9] 丁笑笑,丁新华.奥氮平联合托烷司琼、地塞米松注射液预防高致吐风险药物化疗引起恶心、呕吐的疗效分析[J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(5):143.
- [10] 顾中盛,吴昊,房文通,等.奥氮平联合托烷司琼、地塞米松注射液预防顺铂所致恶心呕吐的临床观察[J]. *药学与临床研究*, 2015, 23(3):309.
- [11] 李金红,魏峰,张萌,等.小剂量奥氮平防治化疗后恶心呕吐的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(18):2 673.
- [12] 赵瑾,李兴德,高敬华,等.奥氮平预防中、高致吐化疗药物所致恶心、呕吐的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(8):1 941.
- [13] 赵瑾,李兴德,高敬华,等.奥氮平治疗化疗所致恶心、呕吐疗效及副反应的关系研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(2):275.
- [14] 陈军刚,谢炜丽,赵坚祥.奥氮平联合托烷司琼及地塞米松注射液在预防恶性肿瘤化疗所致恶心、呕吐临床疗效观察[J]. *全科医学临床与教育*, 2014, 12(4):433.
- [15] 吕雅蕾,刘巍,杜玉娟,等.小剂量奥氮平实体瘤化疗止吐的临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(7):544.
- [16] 高建峰.小剂量奥氮平实体瘤化疗止吐的临床观察[J]. *临床医药文献杂志:电子版*, 2014, 1(10):954.
- [17] Tan L, Liu J, Liu X, et al. Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Exp Clin Cancer Res*, 2009, 9(23):1.
- [18] Mizukami N, Yamauchi M, Koike K, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and

替格瑞洛对比普拉格雷对血小板反应性影响的Meta分析

吴禹蒙^{1*},程荔春²,梁晶¹,刘利龙¹,孙向菊¹,宋佳¹,吴玉波^{1#}(1.哈尔滨医科大学附属第四医院药学部,哈尔滨 150001;2.大连医科大学附属第二医院药学部,辽宁大连 116027)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)15-2083-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.15.23

摘要 目的:系统评价替格瑞洛对比普拉格雷对血小板反应性的影响,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、中国期刊全文数据库和万方数据库,收集替格瑞洛对比普拉格雷对血小板反应性影响的随机对照试验(RCT)和对照试验,对符合纳入标准的临床研究进行资料提取,并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价,再采用Rev man 5.1统计软件进行Meta分析。结果:共纳入17项RCT,合计2 757例患者。Meta分析结果显示,负荷剂量下,无论采用Verify Now P2Y12(VN)检测法[MD=15.43,95%CI(-0.39,31.25), $P=0.06$]或血管扩张刺激磷酸蛋白(VASP)检测法[MD=-3.04,95%CI(-8.98,2.90), $P=0.32$],替格瑞洛与普拉格雷对血小板反应性的效果相当,两组比较差异均无统计学意义;维持剂量下,无论采用VN检测法[MD=-48.94,95%CI(-58.04,-39.84), $P<0.001$]或VASP检测法[MD=-14.32,95%CI(-20.45,-8.20), $P<0.001$],替格瑞洛对血小板反应性的效果均优于普拉格雷,两组比较差异均有统计学意义。结论:在初期负荷剂量使用抗血小板药物时,选用替格瑞洛或普拉格雷对血小板反应性的影响没有显著差异,而后期维持剂量使用抗血小板药物时,替格瑞洛对血小板反应性的效果优于普拉格雷。

关键词 替格瑞洛;普拉格雷;血小板反应性;Meta分析

Effect of Ticagrelor versus Prasugrel on Platelet Reactivity: A Meta-analysis

WU Yumeng¹, CHENG Lichun², LIANG Jing¹, LIU Lilong¹, SUN Xiangju¹, SONG Jia¹, WU Yubo¹(1.Dept. of Pharmacy, the Forth Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 2.Dept. of Pharmacy, the Second Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116027, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effect of ticagrelor versus prasugrel on platelet reactivity, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, CJD and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about the effect of ticagrelor versus prasugrel on platelet reactivity were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man software after data extract and quality evaluation by Cochrane 5.1.0. RESULTS: Totally 17 RCTs were enrolled, involving 2 757 patients. Results of Meta-analysis showed, regardless of Verify Now (VN) detection method [MD=15.43, 95% CI(-0.39, 31.25), $P=0.06$] or vasodilator stimulus phosphoprotein (VASP) detection method [MD=-3.04, 95% CI(-8.98, 2.90), $P=0.32$], ticagrelor and prasugrel had the same effects on platelet reactivity under loading dose, the differences were not statistically significant; regardless of VN detection method [MD=-48.94, 95% CI(-58.04, -39.84), $P<0.001$] or VASP detection method [MD=-14.32, 95% CI(-20.45, -8.20), $P<0.001$], the effects of ticagrelor were better than prasugrel on platelet reactivity under maintenance dose, the differences were statistically significant. CONCLUSIONS: At the loading dose, there was no difference between ticagrelor and prasugrel, but ticagrelor has more benefits than prasugrel under maintenance dose.

KEYWORDS Ticagrelor; Prasugrel; Platelet reactivity; Meta-analysis

- vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Pain Symptom Manage*, 2014, 47(3):542.
- [19] Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial[J]. *Support Oncol*, 2011, 9(5):188.
- [20] Shumway NM, Terrazzino SE, Jones CB. A randomized pilot study comparing aprepitant to olanzapine for treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting[C].

*药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0451-28576798。E-mail: wuyumeng1007@163.com

#通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0451-82576860。E-mail: ydyxwyb@163.com

- San Antonio :ASCO Annual Meeting Proceedings, 2009.
- [21] Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy[J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(6):1 655.
- [22] Navari RM, Gray SE. Treatment of chemotherapy-induced breakthrough nausea and vomiting[C]. San Antonio : ASCO Annual Meeting Proceedings, 2009.
- [23] 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.

(收稿日期:2015-11-03 修回日期:2016-03-15)

(编辑:刘明伟)