

NK-1受体抑制剂联合地塞米松与5-HT₃受体抑制剂预防和以卡铂为基础的化疗导致的恶心呕吐的疗效与安全性的Meta分析^Δ

刘中飞^{1*}, 陈永钧¹, 李芹¹, 王秀玲², 黄易¹(1.西南医科大学附属医院药学部, 四川 泸州 646000; 2.重庆医科大学附属儿童医院药学部, 重庆 400014)

中图分类号 R975⁺.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)23-3269-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.23.22

摘要 目的:系统评价神经激肽1(NK-1)受体抑制剂联合地塞米松与5-羟色胺3(5-HT₃)受体抑制剂对比地塞米松联合5-HT₃受体抑制剂预防和以卡铂为基础的化疗导致的恶心呕吐的疗效与安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、CENTRAL、Embase、中国期刊全文数据库,检索时限为自建库起到2018年1月,收集NK-1受体抑制剂联合地塞米松、5-HT₃受体抑制剂(试验组)对比地塞米松联合5-HT₃受体抑制剂(对照组)预防和以卡铂为基础的化疗导致的恶心呕吐的随机对照试验(RCT),对符合标准的文献进行资料提取并按照Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计学软件对急性期、延迟期呕吐完全缓解(CR)率,急性期、延迟期恶心完全控制率、不良反应(便秘、疲劳、厌食、腹泻)发生率进行Meta分析。结果:共纳入9项RCT,合计1 676例患者。Meta分析结果显示,试验组患者急性期呕吐CR率[OR=2.63,95%CI(1.29,5.37),*P*=0.008]、延迟期呕吐CR率[OR=2.10,95%CI(1.69,2.62),*P*<0.001]、延迟期恶心完全控制率[OR=1.77,95%CI(1.14,2.77),*P*=0.01]显著高于对照组,差异均有统计学意义;两组患者急性期恶心完全控制率比较,差异无统计学意义[OR=1.27,95%CI(0.92,1.76),*P*=0.15];两组患者便秘、疲劳、厌食、腹泻等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。结论:现有证据证明NK-1受体抑制剂联合地塞米松与5-HT₃受体抑制剂预防和以卡铂为基础的化疗导致的恶心呕吐,在提高急性期、延迟期呕吐CR率和延迟期恶心完全控制率上优于地塞米松联合5-HT₃受体抑制剂,且未增加便秘、疲劳、厌食、腹泻等不良反应的发生。

关键词 神经激肽1受体抑制剂;卡铂;化疗;恶心呕吐;疗效;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of NK-1 Receptor Inhibitor Combined with Dexamethasone and 5-HT₃ Receptor Inhibitor for the Prevention and Treatment of Carboplatin-based Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting: A Meta-analysis

LIU Zhongfei¹, CHEN Yongjun¹, LI Qin¹, WANG Xiuling², HUANG Yi¹(1.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2.Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of neurokinin-1 (NK-1) receptor inhibitor combined with dexamethasone and 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT₃) receptor inhibitor versus dexamethasone combined with 5-HT₃ receptor inhibitor for the prevention and treatment of carboplatin-based chemotherapy-induced nausea and vomiting, and to provide evidence-based reference in clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, CENTRAL, Embase and CJFD during database establishment to Jan. 2018, randomized controlled trial (RCTs) about NK-1 receptor inhibitor combined with dexamethasone and 5-HT₃ receptor inhibitor (trial group) versus dexamethasone combined with 5-HT₃ receptor inhibitor (control group) for carboplatin-based chemotherapy-induced nausea and vomiting were collected. After data extraction and quality evaluation according to Cochrane system evaluator manual 5.1.0, Meta-analysis was performed for complete remission rate (CR) of acute and delayed vomiting, complete control rate of acute and delayed nausea, the incidence of ADR (constipation, fatigue, anorexia, diarrhea) by using Rev Man 5.3 statistical software. RESULTS: Totally 9 RCTs were included, involving 1 676 patients. Results of Meta-analysis showed that CR rate of acute vomiting [OR=2.63,95%CI(1.29,5.37),*P*=0.008] and delayed vomiting [OR=2.10,95%CI(1.69,2.62),*P*<0.001], complete control rate of delayed nausea [OR=1.77,95%CI(1.14,2.77),*P*=0.01] in trial group were significantly higher than control group, with statistical significance. There was no statistical significance in complete control rate of acute nausea between 2 groups [OR=1.27,95%CI(0.92,1.76),*P*=0.15]. There was no statistical significance in the incidence of constipation, fatigue, anorexia, diarrhea between 2 groups (*P*>0.05). CONCLUSIONS: Current evidence shows that NK-1 receptor inhibitor combined with dexamethasone and 5-HT₃ receptor inhibitor can prevent and treat nausea and vomiting induced by carboplatin-based

Δ 基金项目:四川省科技创新苗子工程资助项目(No.2018104)

* 中药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0830-3165221。E-mail:382759834@qq.com

chemotherapy, and is better than dexamethasone combined with 5-HT₃ receptor inhibitor in improving CR of acute and delayed vomiting, complete control rate of delayed nausea

without increasing the occurrence of ADR as constipation, fatigue, anorexia, diarrhea.

KEYWORDS NK-1 receptor inhibitor; Carboplatin; Chemotherapy; Nausea and vomiting; Efficacy; Safety; Meta-analysis

化疗导致的恶心呕吐是细胞毒性抗肿瘤药物常见的不良反应,90%的癌症患者化疗后会出现恶心呕吐,如果不及时预防和治疗,会明显影响患者生活质量、降低依从性,最终导致治疗的失败^[1-2]。基于此,预防和治疗化疗导致的恶心呕吐至关重要。根据抗肿瘤药物催吐的潜能,将其分为高度致吐(致吐风险: $>90\%$,如顺铂、环磷酰胺等)、中度致吐(致吐风险: $30\% \sim 90\%$,如卡铂、奥沙利铂等)、轻度及轻微致吐(致吐风险: $10\% \sim 30\%$ 、 $<10\%$,如紫杉醇、吉西他滨等)^[3-4]。高致吐风险药物指南推荐使用3联药物治疗,即5-HT₃受体抑制剂+地塞米松+神经激肽1(NK-1)受体抑制剂,中度致吐风险药物推荐2联药物治疗,即5-HT₃受体抑制剂+地塞米松,然而中度致吐药物用5-HT₃受体抑制剂+地塞米松仍对部分患者无效,2016年有指南推荐对于中度致吐风险药物可使用3联药物治疗^[5],但证据强度不高,能否使用5-HT₃受体抑制剂+地塞米松+NK-1受体抑制剂预防和治疗以卡铂为基础的化疗所导致的恶心呕吐仍存在争议^[6]。NK-1受体抑制剂从第一代的阿瑞匹坦到第二代的福沙吡坦、卡索吡坦、沃氟吡坦、维替吡坦等,已经证实对于预防和治疗急性期及延迟期化疗导致的恶心呕吐有良好效果^[6]。尽管有文献推荐5-HT₃受体抑制剂+地塞米松+NK-1受体抑制剂治疗以卡铂为基础的化疗导致的恶心呕吐,但证据不充分^[7-8]。因此本研究采用Meta分析方法,系统评价5-HT₃受体抑制剂联合地塞米松与NK-1受体抑制剂对比5-HT₃受体抑制剂联合地塞米松预防治疗以卡铂为基础的化疗导致的恶心呕吐的疗效和安全性,以期为临床治疗提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否使用盲法,语种限定为中、英文。

1.1.2 纳入对象 年龄 ≥ 18 岁,性别不限,经病理活检确诊为实体肿瘤,且接受包括卡铂在内的化疗方案治疗。排除试验前接受过催吐药物、止吐药物、试验前发生过恶心、呕吐的患者;排除合并脑转移、消化道溃疡、感染的患者。

1.1.3 干预措施 试验组:5-HT₃受体抑制剂+地塞米松+NK-1受体抑制剂,对照组:5-HT₃受体抑制剂+地塞米松。相关药物给药3 d后观察2 d。

1.1.4 结局指标 ①急性期呕吐完全缓解(CR)率(CR:无呕吐事件且未使用解救药);②延迟期呕吐CR率;③急性期恶心完全控制(无恶心事件发生)率;④延迟期恶心完全控制率;⑤便秘、疲劳、厌食、腹泻等不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 动物研究、综述、药动学或药效学研究等。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、CENTRAL、中国期刊全文数据库,并且追溯已发表相关系统评价^[7-8]的参考文献。英文检索词包括“Aprepitant”“Fosaprepitant”“Netupitant”“Rolapitant”“Casopitant”“Carboplatin”,中文检索词包括“阿瑞匹坦”“福沙吡坦”“罗拉吡坦”“卡索吡坦”“卡铂”。检索时限为各数据库自建库起至2018年1月。

1.3 资料提取

初步纳入文献通过软件去重后,两名研究员独立阅读题目、摘要及全文,根据纳入与排除标准,筛选文献。根据预先设定的数据提取表提取以下数据:第一作者及发表年份、试验地区、样本量、试验类型、干预措施、化疗方案、各指标数据。如遇分歧协商解决。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane偏倚风险评估工具5.1.0^[9],从以下几个方面评价文献质量:随机序列、盲法、分配隐藏、选择性报告、数据完整、其他偏倚,以“低风险”“不确定风险”“高风险”评价每个方面。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。以 I^2 大小判断异质性, $P>0.1$ 或 $I^2<50\%$ 属于低异质性,采用固定效应模型;反之,则采用随机效应模型。二分类变量由比值比(Odds ratio, OR)及95%置信区间(CI)表示。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究基本信息

根据检索策略初步检索出150篇文献,通过去重、阅读题目和摘要后筛出19篇,阅读全文排除不符合纳入与排除标准的文献10篇,最终纳入9篇(项)RCT^[10-18],合计1 676例患者。纳入研究基本信息见表1。

2.2 文献质量评价

9项研究均为RCT。其中7项研究^[10-12,14-17]报道了正确的随机方法,包括中心随机、计算机随机、密封信袋法,2项^[13,18]未报告具体方法,4项^[10,14,16-17]采用盲法,仅有1项研究^[13]数据报告不完整,可能存在选择性报告偏倚,其余文献均不存在,详见图1、图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 急性期呕吐CR率 9项研究^[10-18](1 676例患者)报道了急性期呕吐CR率,各研究间有统计学异质性($P=0.02$, $I^2=59\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组(NK-1RA)急性期呕吐CR率显著高于对照组(Control),差异有统计学意义[OR=2.63,95%CI(1.29,5.37), $P=0.008$],详见图3。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	组别	例数	年龄	地区	性别		干预措施	疗程, d	化疗药物	结局指标
					男	女				
Tanioka M(2013) ^[10]	试验组	45	33~69	日本	未报道		d1:阿瑞匹坦125 mg+格拉司琼1 mg+地塞米松12 mg;d2~d3:阿瑞匹坦80 mg+地塞米松4 mg	5	卡铂+紫杉醇或培美曲塞或阿霉素	①②⑤
	对照组	46			未报道		d1:格拉司琼1 mg+地塞米松20 mg;d2~d3:地塞米松8 mg			
Ito Y(2014) ^[11]	试验组	67	34~84	日本	56	11	d1:阿瑞匹坦125 mg+第一代5-HT ₃ 受体抑制剂+地塞米松8 mg;d2~d3:阿瑞匹坦80 mg+地塞米松8 mg	5	卡铂+紫杉醇或培美曲塞或贝伐单抗	①②③④⑤
	对照组	66			54	13	d1:第一代5-HT ₃ 受体抑制剂;d2~d3:地塞米松8 mg			
Kusagaya H(2015) ^[12]	试验组	41	43~90	多中心	29	12	d1:阿瑞匹坦125 mg+帕洛诺司琼0.75 mg+地塞米松8 mg;d2~d3:阿瑞匹坦80 mg+地塞米松8 mg	5	卡铂+紫杉醇或培美曲塞或阿霉素脂质体或替吉奥	①②⑤
	对照组	39			28	11	d1:帕洛诺司琼0.75 mg+地塞米松8 mg;d2~d3:地塞米松8 mg			
Kaushal P(2015) ^[13]	试验组	30	34~70	印度	29	1	d1:阿瑞匹坦125 mg+帕洛诺司琼0.25 mg+地塞米松12 mg;d2~d3:阿瑞匹坦80 mg+地塞米松8 mg	5	卡铂+多西他赛+5-氟尿嘧啶	①②③④⑤
	对照组	30			23	7	d1:昂丹司琼16 mg+地塞米松12 mg			
Yahata H(2016) ^[14]	试验组	155	24~79	多中心	未报道		d1:阿瑞匹坦125 mg+昂丹司琼4 mg或格拉司琼1 mg+地塞米松20 mg;d2~d3:阿瑞匹坦80 mg	5	卡铂+紫杉醇	①②③④⑤
	对照组	152			未报道		d1:昂丹司琼4 mg或格拉司琼1 mg+地塞米松20 mg;d2~d3:无			
Maehara M(2015) ^[15]	试验组	11	54.5~75.3	日本	未报道		d1:阿瑞匹坦125 mg+5-HT ₃ 受体抑制剂3 mg+地塞米松8 mg或6 mg;d2~d3:阿瑞匹坦80 mg+地塞米松4 mg或8 mg	5	卡铂+紫杉醇	①②③④
	对照组	12			未报道		d1:5-HT ₃ 受体抑制剂3 mg+地塞米松8 mg或6 mg;d2~d3:地塞米松4 mg或8 mg			
Hesketh PJ(2016) ^[16]	试验组	192	23~88	多中心	88	104	d1:罗拉吡坦180 mg+格拉司琼2 mg+地塞米松20 mg;d2~d3:格拉司琼2 mg	5	单用卡铂或联合其他药物	①②③④
	对照组	209			93	116	d1:格拉司琼2 mg+地塞米松20 mg;d2~d3:格拉司琼2 mg			
Weinstein C(2016) ^[17]	试验组	502	59.1~71.8	多中心	204	298	d1:福沙吡坦150 mg+昂丹司琼8 mg+8 mg(8 h后)+地塞米松12 mg;d2~d3:无	5	以卡铂为基础	①②⑤
	对照组	498			205	293	d1:昂丹司琼8 mg+8 mg(8 h后)+地塞米松20 mg;d2~d3:昂丹司琼8 mg			
Sugimori Y(2017) ^[18]	试验组	39	58.1	日本	未报道		d1:阿瑞匹坦125 mg+帕洛诺司琼0.75 mg+地塞米松6.6 mg;d2~d3:阿瑞匹坦80 mg+地塞米松8 mg	5	卡铂+紫杉醇	①②③④⑤
	对照组	39			未报道		d1:帕洛诺司琼0.75 mg+地塞米松13.2 mg;d2~d3:地塞米松8 mg			

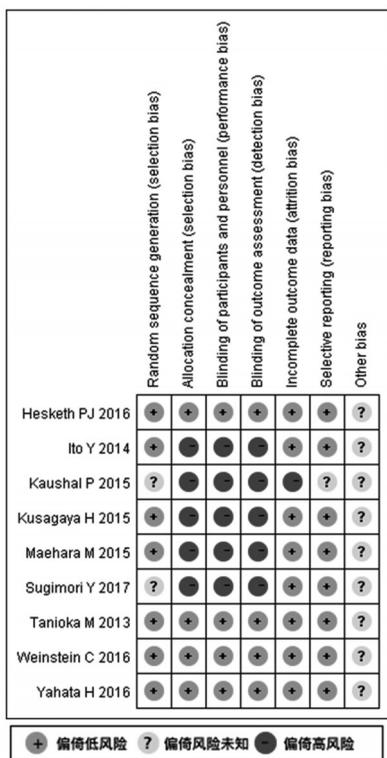


图1 偏倚风险总图
Fig 1 Summary of risk of bias

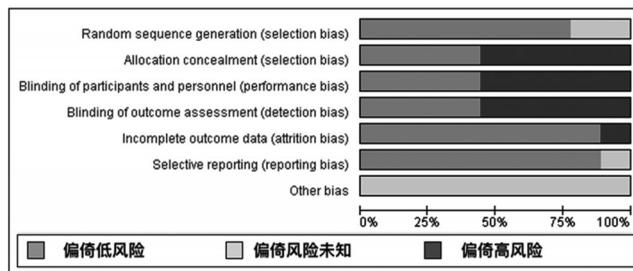


图2 偏倚风险条图
Fig 2 Bar plot of risk of bias

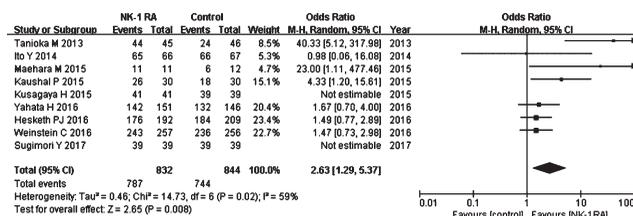


图3 急性期呕吐CR率的Meta分析森林图
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of CR rate in acute vomit phase

析。Meta分析结果显示,试验组延迟期呕吐CR率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=2.10, 95% CI (1.69, 2.62), P<0.001],详见图4。

2.3.3 急性期恶心完全控制率 6项研究^[11, 13-16, 18](992例患者)报道了急性期恶心完全控制率。各研究间无统计学异质性(P=0.14, I²=40%),采用固定效应模型合

2.3.2 延迟期呕吐CR率 9项研究^[10-18](1 676例患者)报道了延迟期呕吐CR率,各研究间无统计学异质性(P=0.57, I²=0),采用固定效应模型合并效应量进行分

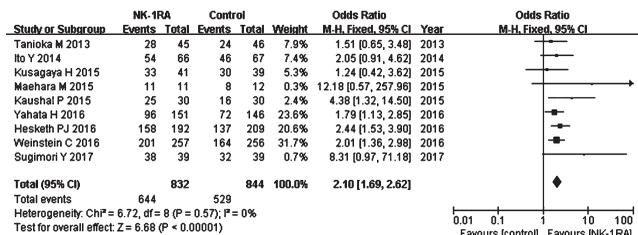


图4 延迟期呕吐CR率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of CR rate in delayed vomit phase

并效应量进行分析。Meta分析结果显示,两组患者急性期恶心完全控制率比较,差异无统计学意义[OR=1.27, 95%CI(0.92, 1.76), P=0.15],详见图5。

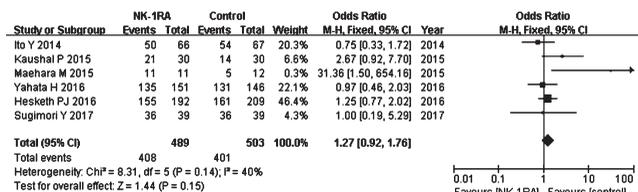


图5 急性期恶心完全控制率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of complete control rate of nausea in acute phase

2.3.4 延迟期恶心完全控制率 6项研究^[11, 13-16, 18](992例患者)报道了延迟期恶心完全控制率。各研究间有统计学异质性(P=0.05, I²=54%),采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者延迟期恶心完全控制率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=1.77, 95%CI(1.14, 2.77), P=0.01],详见图6。

2.3.5 厌食、便秘、疲劳、腹泻发生率 1项研究^[10]报道了厌食发生率,结果两组患者厌食发生率比较,差异无统计学意义(P=0.2);对便秘、疲劳、腹泻发生率进行Meta分析,结果,两组患者便秘、疲劳、腹泻发生率比较,差异均无统计学意义(P>0.05),详见表2。

2.4 发表偏倚分析

以急性期呕吐CR率为指标绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析,结果各研究基本分布于无效线两侧,未发现

存在明显的发表偏倚,详见图7。

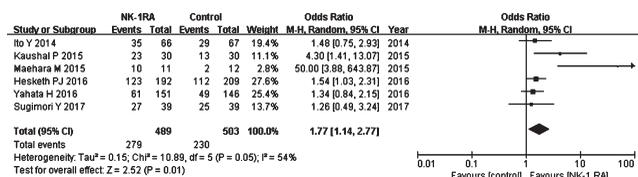


图6 延迟期恶心完全控制率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of complete control rate of nausea in delayed phase

表2 便秘、疲劳、腹泻发生率的Meta分析结果

Tab 2 Results of Meta-analysis for the incidence of constipation, fatigue, diarrhea

指标	纳入研究数	例数	I ² , %	合并模型	OR(95%CI)	P
便秘发生率	6 ^[10-12, 14, 17-18]	1 678	0	固定	1.02(0.75, 1.39)	0.89
疲劳发生率	3 ^[10-12]	306	8	固定	0.68(0.41, 1.13)	0.14
腹泻发生率	5 ^[10-12, 14, 17]	1 600	0	固定	1.07(0.75, 1.53)	0.73

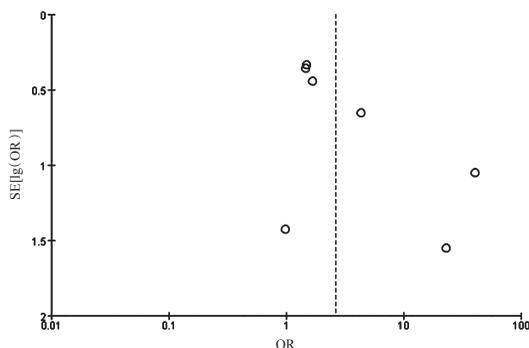


图7 急性期呕吐CR率的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of CR rate in acute vomit phase

2.5 敏感性分析

当改变效应模型,排除高、低质量研究后,延迟期呕吐CR率、急性期恶心完全控制率、延迟期恶心完全控制率的Meta分析结果均未发生明显变化,表明3个指标Meta分析结果稳定。但排除低质量研究后急性期呕吐CR率结果发生了翻转,表明此指标Meta分析结果不稳定,应谨慎对待。敏感性分析结果详见表3。

表3 敏感性分析结果

Tab 3 Results of sensitivity analysis

疗效指标	固定效应模型		排除高质量研究		排除低质量研究		随机效应模型	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
急性期呕吐CR ^[10-18]	2.34(1.63, 3.36)	<0.001	4.30(1.23, 15.04)	0.02	2.24(0.97, 5.14)	0.06	无	无
延迟期呕吐CR ^[10-18]	无	无	2.58(1.35, 4.92)	0.004	2.01(1.58, 2.55)	<0.001	2.07(1.66, 2.58)	<0.001
急性期恶心完全控制率 ^[11, 13-16, 18]	无	无	1.52(0.87, 2.65)	0.14	1.16(0.77, 1.73)	0.48	1.27(0.77, 2.09)	0.35
延迟期恶心完全控制率 ^[11, 13-16, 18]	1.63(1.26, 2.10)	<0.001	2.11(1.32, 3.35)	0.002	1.46(1.07, 1.98)	0.02	无	无

3 讨论

5-HT₃受体抑制剂和激素类药物是我国广泛应用的止吐剂,5-HT₃受体抑制剂特异性阻断5-HT₃受体发挥作用,该类物质主要包括昂丹司琼、托烷司琼、格拉司琼、帕洛诺司琼等,激素类主要使用地塞米松,两药联用可

以提高止吐效果,但其机制尚不明确^[6]。NK-1受体抑制剂可特异性地阻断NK-1受体,因为延迟性呕吐主要由NK-1和P物质介导,P物质与NK-1受体有很强的亲和力,其与NK-1受体结合后能兴奋NK-1引起呕吐,阻断NK-1受体可抑制化疗导致的呕吐^[4, 6]。

笔者通过全面的检索,在本研究中收集了9项对比5-HT₃受体抑制剂+地塞米松+NK-1受体抑制剂与5-HT₃受体抑制剂+地塞米松治疗以卡铂为基础的化疗导致的恶心呕吐的RCT。9项研究都是研究治疗第1周期化疗后恶心与呕吐。Meta分析结果显示,试验组患者急性期呕吐CR率、延迟期呕吐CR率、延迟期恶心完全控制率显著高于对照组;两组患者急性期恶心完全控制率相当;两组患者便秘、疲劳、厌食、腹泻等不良反应发生率相当。试验组患者对于急性期呕吐CR的疗效明显较对照组的效果好,但是敏感性分析提示此指标的结果可能不稳定,导致的可能原因是剩余高质量研究的数目及样本量较少;纳入研究的质量不高,这些都可能会对结果造成一定程度的偏倚,因此对该结论应该谨慎对待。试验组对于延迟期呕吐CR率的疗效明显较对照组的效果好,这一结论与李丽等^[6]的报道一致,可能与NK-1主要参与延迟期呕吐有关。试验组与对照组相比,不能提高急性期恶心完全控制率,但能明显提高延迟期恶心完全控制率。两组患者用药安全性相当,患者在治疗过程中均能耐受,通过对症处理后能痊愈。过去通常应用5-HT₃受体抑制剂+地塞米松来预防以卡铂为基础的化疗导致的恶心呕吐,但效果没有达到最佳,尤其对于延迟期的化疗导致的恶心呕吐^[9]。2016年癌症支持疗法多国学会(MASCC)/欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南推荐加用NK-1受体抑制剂用于预防以卡铂为基础的化疗导致的恶心呕吐,但依据的临床数据有限,此推荐存在争议^[5]。尽管5-HT₃受体抑制剂+地塞米松对于预防和治疗化疗导致的恶心呕吐有较好的疗效,但5-HT₃受体抑制剂+地塞米松+NK-1受体抑制剂提高了急性期/延迟期呕吐CR率以及延迟期恶心控制率的疗效,与此同时并没有增加不良反应风险。

本研究存在以下不足:(1)条件所限,只能检索中英文的部分数据库,对其他语言文献没有纳入。同时,尽管倒漏斗图检测未发现有明显的发表偏倚,但纳入研究<10项,检验效果不高;可能会存在发表偏倚;(2)纳入文献数量及样本量较少,在一定程度上减弱结论的可靠性;(3)没有检索到最新NK-1受体抑制剂Netupitant、卡索吡坦的研究,需要持续更新。

综上所述,NK-1受体抑制剂+地塞米松+5-HT₃受体抑制剂预防和治疗以卡铂为基础的化疗导致的恶心呕吐在急性期、延迟期呕吐CR率和延迟期恶心完全控制率方面疗效优于地塞米松+5-HT₃受体抑制剂,且不会增加不良反应发生率,安全性较好。

参考文献

[1] SCHWARTZBERG LS, MODIANO MR, RAPOPORT BL, 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.

- [2] RAPOPORT BL, CHUA D, POMA A, et al. Study of rolapitant, a novel, long-acting, NK-1 receptor antagonist, for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) due to highly emetogenic chemotherapy (HEC) [J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(11): 3281-3288.
- [3] BALLATORI E, ROILA F, RUGGERI B, et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life[J]. *Support Care Cancer*, 2007, 15(2):179-185.
- [4] 杨君义. 预防化疗诱发恶心呕吐的药物: 新型神经激肽1受体拮抗剂罗拉吡坦[J]. *中国新药与临床杂志*, 2017, 36(2):76-78.
- [5] ROILA F, MOLASSIOTIS A, HERRSTEDT J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl 5):v119-v133.
- [6] 李丽, 宋燕青, 张四喜. 化疗相关性恶心呕吐治疗药物研究进展[J]. *药物与临床研究*, 2017, 25(5):421-424.
- [7] 邱钰芹, 崔慧娟, 彭艳梅, 等. 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.
- [8] 陈昆, 黄婷, 罗宏丽, 等. 罗拉吡坦联合5-羟色胺3受体拮抗药和地塞米松防治化疗相关性恶心呕吐的系统评价[J]. *中国药房*, 2017, 28(30):4242-4247.
- [9] HIGGINS JPT, GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*[EB/OL]. [2018-03-06]. <http://www.cochrane-handbook.org>. 2008.
- [10] TANIOKA M, KITAO A, MATSUMOTO K, et al. A randomised, 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.
- [11] ITO Y, KARAYAMA M, INUI N, et al. Aprepitant in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving carboplatin-based chemotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(3):259-264.
- [12] KUSAGAYA H, INUI N, KARAYAMA M, et al. Evaluation of palonosetron and dexamethasone with or without aprepitant to prevent carboplatin-induced nausea and vomiting in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2015, 90(3):410-416.
- [13] KAUSHAL P, ATRI R, SONI A, et al. Comparative evaluation of triplet antiemetic schedule versus doublet antiemetic schedule in chemotherapy-induced emesis in head and neck cancer patients[J]. *Ecancermedicalscience*, 2015. DOI:10.3332/ecancer.2015.567.
- [14] YAHATA H, KOBAYASHI H, SONODA K, et al. Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled,

口服支链氨基酸对肝细胞癌患者行肝切除术或射频消融术后肝细胞癌复发率和白蛋白水平影响的Meta分析^Δ

薛文鑫^{1*}, 彭浩², 刘水¹, 高淑红³, 李静^{1#}(1.煤炭总医院药学部, 北京 100028; 2.煤炭总医院普外肿瘤科, 北京 100028; 3.山西医科大学汾阳学院医学统计教研室, 山西 汾阳 032200)

中图分类号 R735.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)23-3274-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.23.23

摘要 目的:系统评价口服支链氨基酸对肝细胞癌患者行肝切除术或射频消融(RFA)术后肝细胞癌复发率和白蛋白水平的影响,为其临床应用提供循证参考。方法:计算机检索自建库起至2017年10月PubMed、Embase、CENTRAL、中国期刊全文数据库、维普网中收录的口服支链氨基酸(试验组)对比常规饮食(对照组)对肝细胞癌肝切除术或RFA术后患者肝细胞癌复发率和白蛋白水平影响的随机对照试验(RCT)和临床对照研究,进行资料提取并采用Cochrane系统评价员手册5.2.0和纽卡斯尔-渥太华量进行质量评价后,采用Rev Man 5.2统计软件对术后1、2、3、4年肝细胞癌复发率及术后6、12个月的白蛋白水平进行Meta分析。结果:共纳入8项研究(6项RCT、2项队列研究),合计515例患者。Meta分析结果显示,两组患者术后1年{肝切除术[RR=0.79, 95%CI(0.32, 1.96), P=0.61]、RFA术[RR=0.82, 95%CI(0.30, 2.23), P=0.70]}、2年{肝切除术[RR=0.89, 95%CI(0.56, 1.41), P=0.62]、RFA术[RR=0.76, 95%CI(0.45, 1.29), P=0.31]}、3年{肝切除术[RR=0.73, 95%CI(0.36, 1.48), P=0.38]、RFA术[RR=0.81, 95%CI(0.57, 1.13), P=0.22]}肝细胞癌复发率比较,差异均无统计学意义;试验组患者术后4年肝细胞癌复发率显著低于对照组[RR=0.72, 95%CI(0.58, 0.90), P=0.004],但采用肝切除术差异无统计学意义[RR=0.8, 95%CI(0.56, 1.15), P=0.23],采用RFA术试验组患者肝细胞癌复发率显著低于对照组[RR=0.68, 95%CI(0.51, 0.90), P=0.007]。两组患者术后6个月[SMD=0.34, 95%CI(-0.40, 0.89), P=0.46]、12个月{[SMD=0.34, 95%CI(-0.04, 0.73), P=0.08]时白蛋白水平比较,差异均无统计学意义,其中肝切除术[SMD=0.22, 95%CI(-0.31, 0.75), P=0.41]、RFA术[SMD=0.53, 95%CI(0.01, 1.06), P=0.05]}白蛋白水平比较,差异均无统计学意义。结论:手术方式不同,口服支链氨基酸对肝细胞癌复发率的影响不同;口服支链氨基酸可降低RFA术后患者肝细胞癌远期复发率,但对肝切除术患者无明显影响;其对白蛋白的影响尚不明确,需扩大样本量进一步研究。

关键词 支链氨基酸;肝切除术;射频消融术;肝细胞癌;复发率;白蛋白;Meta分析

Effects of Oral Branched-chain Amino Acid on the Recurrence Rate of Hepatocellular Carcinoma and Albumin Level in Patients with Hepatocellular Carcinoma after Hepatectomy or Radiofrequency Ablation: A Meta-analysis

XUE Wenxin¹, PENG Hao², LIU Shui¹, GAO Shuhong³, LI Jing¹(1.Dept. of Pharmacy, China Meitan General Hospital, Beijing 100028, China; 2.Dept. of General Surgery and Oncology, China Meitan General Hospital, Beijing 100028, China; 3.Dept. of Medical Statistics, Fenyang College, Shanxi Medical University, Shanxi Fenyang 032200, China)

- double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(3): 491-497.
- [15] MAEHARA M, UEDA T, MIYAHARA D, et al. Clinical efficacy of aprepitant in patients with gynecological cancer after chemotherapy using paclitaxel and carboplatin [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(8): 4527-4534.
- [16] HESKETH PJ, SCHNADIAG ID, SCHWARTZBERG LS, et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy[J]. *Cancer*, 2016, 122(15): 2418-2425.
- [17] WEINSTEIN C, JORDAN K, GREEN SA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1): 172-178.
- [18] SUGIMORI Y, OTA T, UJIHARA T, et al. A phase II randomised study to evaluate the efficacy of aprepitant plus palonosetron for preventing delayed-phase CINV associated with TC therapy in gynaecological cancer[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(9): 1454-1459.
- [19] WAQAR SN, MANN J, BAGGSTROM MQ, et al. Delayed nausea and vomiting from carboplatin doublet chemotherapy[J]. *Acta Oncol*, 2016, 55(6): 700-704.

Δ 基金项目:北京市科技计划课题(No.Z151100004015026)

* 副主任药师, 博士。研究方向:肿瘤药学。电话:010-64667755。

E-mail: xuewx200866@163.com

通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 010-64667755。E-mail: Lijing0127@sina.com

(收稿日期: 2018-07-03 修回日期: 2018-10-18)

(编辑: 刘明伟)