

## 化疗止吐药物联合应用的研究进展

李晓男,潘洁,张大昕\*

(哈尔滨医科大学附属第一医院肿瘤科,哈尔滨 150001)

中图分类号:R473.73

文献标识码:A

文章编号:1006-2084(2019)06-1228-05

**摘要:**化疗所致恶心呕吐(CINV)是应用高度催吐风险化疗药物过程中最常见的不良反应,高度催吐风险化疗药物是临床医生在治疗恶性肿瘤过程中的必要选择,最大限度地减少其不良反应的发生可改善患者的生活质量,增加恶性肿瘤患者治疗的依从性,故探究 CINV 的有效防治措施始终是临床医师的重要课题。然而,在临床工作中,医师面临众多止吐药物,如何选择最佳的止吐药物联合方案仍在探索中。地塞米松、神经激肽 1 受体拮抗剂、5-羟色胺 3 受体拮抗剂是常用的化疗止吐药物,三者的联合方案一直受到多国止吐指南推崇。而上述止吐方案仍不能完全控制 CINV,2017 年 2 月,美国国家综合癌症网络首次将奥氮平与上述三药联合防治方案列入 NCCN 止吐指南,这是防治 CINV 新的突破。

**关键词:**化疗所致的恶心呕吐;止吐药物;防治

**Research Progress of Combined Application of Antiemetic Drugs in Chemotherapy** LI Xiaonan, PAN Jie, ZHANG Daxin.

(Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract:** Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is the most common adverse reaction in the course of chemotherapy with high emetic risk. Chemotherapy of high emetic risk is a necessary choice for clinicians in the treatment of malignant tumors. Minimizing the occurrence of adverse reactions will improve the quality of life of patients and increase the compliance of treatment. Therefore, it is always an important issue for the clinicians to explore effective prevention and treatment measures of CINV. However, in clinical practice, physicians are faced with many antiemetic drugs, and how to choose the best combination of antiemetic drugs is still under exploration. Dexamethasone, neurokinin-1 receptor antagonist and 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist are commonly used chemotherapeutic antiemetic drugs, and their combined regimens have been highly recommended by antiemetic guidelines of many countries. In February 2017, the National Comprehensive Cancer Network of the United States first included olanzapine and the three-drug combination program in the NCCN antiemetic guidelines, which is a new breakthrough in the prevention and treatment of CINV.

**Key words:** Chemotherapy-induced nausea and vomiting; Antiemetics; Prevention and treatment

化疗所致恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)属于肿瘤患者化疗过程中常见的不良反应,具有较高的发生率,可导致化疗患者出现脱水状况,严重者电解质发生异常紊乱<sup>[1-2]</sup>。因该不良反应具有严重危害,因此导致患者生理不能耐受及心理畏惧而放弃化疗,难以确保化疗的顺利进行,亦不利于病情控制<sup>[3]</sup>。对此,有效预防 CINV 的发生至关重要。若未给予使用高度催吐风险化疗药物(high emetic risk chemotherapy, HEC)的

患者积极防治,则其中 90% 的患者将出现恶心呕吐症状,故 CINV 是化疗过程中需要进行防治的重点工作<sup>[4-5]</sup>。对于 HEC,多国指南均建议采用 5-羟色胺 3(5-hydroxytryptamine 3, 5-HT<sub>3</sub>)受体拮抗剂、地塞米松及神经激肽 1(neurokinin 1, NK-1)受体拮抗剂三药联合方案防治 CINV<sup>[5-9]</sup>。美国国家综合癌症网络首次将老药新用的(非典型抗精神病药)奥氮平与帕洛诺司琼(5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂)、地塞米松三药联合方案列入美国国立综合癌症网络(National Committee on Computer Network, NCCN)止吐指南<sup>[9]</sup>。虽然该联合方法可改善延迟期恶心呕吐,但是仍未达到防治 CINV 满意的效果。2017 NCCN 止吐

指南<sup>[9]</sup>将奥氮平、阿瑞匹坦、5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂及地塞米松 4 种药物联合应用作为止吐推荐方案,是防治 CINV 的新突破。现就化疗药物催吐风险分类、CINV 发生机制、HEC 应用过程中止吐药物联合方案的进展予以综述。

### 1 化疗药物催吐风险分类

防治 CINV 过程中止吐药物选择及联合应用方案基于化疗药物的催吐风险<sup>[10]</sup>。催吐风险是指不给予防治,化疗药物应用过程中出现呕吐的风险。另外,患者发生呕吐的概率与药物催吐风险大小及患者给药途径、剂量等因素有关<sup>[8-9]</sup>。根据化疗药物引起呕吐的发生率,将其分为 4 个催吐等级<sup>[5]</sup>:若呕吐发生率 > 90%,则评价为高度催吐风险;若呕吐发生率在 30%~90%,则评价为中度催吐风险;若呕吐发生率在 10%~30%,则评价为低度催吐风险;若呕吐发生率低于 10%,则评价为轻微催吐风险。其中 HEC 引起的恶心呕吐是防治的重点,静脉型 HEC 包括顺铂、阿霉素 > 60 mg/m<sup>2</sup> AC 方案(阿霉素/表阿霉素 + 环磷酰胺)、表阿霉素 > 90 mg/m<sup>2</sup>、环磷酰胺 > 1 500 mg/m<sup>2</sup>、异环磷酰胺 ≥ 2 g/m<sup>2</sup>、卡莫司汀 > 250 mg/m<sup>2</sup>、氮芥,在应用时需要多种止吐药物联合进行防治 CINV 的发生。

### 2 CINV 的机制

CINV 的发生机制是化疗止吐药物开发和联合应用方案选择的基础,但其机制尚未明确,目前大部分学者的研究均是探究化疗引起呕吐现象的机制。

**2.1 CINV 的中枢机制** 研究报道,CINV 主要通过两种不同的机制发挥作用,分别为中枢和外周机制,其中包含复杂的反射过程。一种是中枢机制。呕吐反射由位于延髓的脑干呕吐中枢进行调节,脑干呕吐中枢包括极后区、孤束核及迷走神经运动背核<sup>[10]</sup>。位于极后区的化学受体触发区接受刺激,并将冲动传递至脑干呕吐中枢的邻近结构,引起呕吐<sup>[10]</sup>。另一种是外周机制。当化疗药物进入到人体后,作用于胃肠道细胞,导致胃肠道细胞损伤,从而释放神经递质,而其作用于迷走神经和内脏神经的传入纤维,最终直接或间接作用于呕吐中枢,极后区的学受体触发区,从而完成呕吐反射。

**2.2 CINV 相关的神经递质及受体** 在 CINV 的发生过程中,神经递质与受体的相互作用是完成呕吐反射的基础。参与的神经和受体主要包括 5-HT<sub>3</sub>、

P 物质和 NK-1 受体、多巴胺、组织胺、毒蕈碱受体等<sup>[11-12]</sup>。研究报道,在 CINV 不同阶段,发挥关键性作用的神经递质及受体亦不同。依据患者不良反应发生的时间,CINV 可分为两个阶段,即急性期和延迟期。急性期指化疗后 0~24 h 发生的恶心呕吐;延迟期指恶心呕吐发生在化疗后 24 h,持续至数天者<sup>[6-7,10]</sup>。5-HT 被证实急性期发挥重要作用,其与 5-HT<sub>3</sub> 受体结合在化疗药物引起的急性期呕吐中具有主导作用<sup>[11]</sup>。P 物质是速激肽家族中的一员,由于该物质在极后区大量存在,而被发现与呕吐反射相关。NK-1 受体是 P 物质结合的受体,研究证实采用非肽类拮抗剂拮抗 NK-1 受体,可以抑制呕吐,在呕吐的急性期和延迟期均发挥重要作用。此外,炎性介质与急性期及延迟期的 CINV 有关<sup>[11-12]</sup>。

### 3 止吐药物

虽然对 CINV 发生机制的认识尚未完全明确,但相应止吐药物的作用机制已明确。部分止吐药物通过阻滞相应的神经递质与受体结合而发挥作用,目前常用止吐药物如下。

**3.1 地塞米松** 地塞米松是止吐的常规用药。对于其作用机制,国内外研究尚未统一观点。该药物的功效与其强大的抗炎作用有关,单独应用无效,需要与其他药物联合应用。该药属于皮质类固醇激素,主要通过抑制患者前列腺合成及抗原反应引起的组织损害,对患者 5-HT 进行抑制,同时促进啡肽的产生,从而达到改善患者病情的效果。地塞米松半衰期为 36~54 h,通常需要联合其他药物使用,以提高疗效。常见的联合药物有昂丹司琼、盐酸托烷司琼、奥氮平及地西泮等<sup>[5-8]</sup>。

**3.2 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂** 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂通过阻滞 5-HT<sub>3</sub> 受体而发挥作用,现已成为预防和治疗 HEC 的基础药物<sup>[13]</sup>。自首个 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂昂丹司琼用于临床后,相继研发出药效相近的格拉、多拉、托烷和雷莫司琼,研究证实一代药物间药效相近,且安全性较好<sup>[14]</sup>。帕洛诺司琼是唯一的二代 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂,经过美国食品药品监督管理局认证用于 CINV 的治疗中,与受体有更好的结合力及更长的半衰期(40 h 比 3~9 h)<sup>[14]</sup>,与一代药物比较,帕洛诺司琼具有更有效、更安全等特点<sup>[15-17]</sup>。体外细胞的研究发现,帕洛诺司琼与 5-HT<sub>3</sub> 受体特殊的结合方式可进一步阻止 P 物质与 NK-1 受体结合,与 NK-1

受体拮抗剂联合应用,具有增效的作用<sup>[18]</sup>。

**3.3 NK-1 受体拮抗剂** NK-1 受体拮抗剂作用机制为:通过 P 物质进行阻滞,进而发挥止吐效果,对多巴胺受体与 5-HT<sub>3</sub> 这两者的亲和力微乎其微。研究报告,NK-1 受体拮抗剂、5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂与地塞米松联合用药,可增强抑制化疗患者呕吐的效果<sup>[19]</sup>。目前,NK-1 受体拮抗剂包括福沙匹坦、罗拉吡坦、奈妥吡坦、阿瑞匹坦等。阿瑞匹坦为首个通过美国食品药品监督管理局批准上市的 NK-1 受体拮抗剂,目前已证实该药对各个阶段的 CINV 均有效,且不良反应轻微,患者亦可耐受<sup>[19]</sup>;福沙匹坦是阿瑞匹坦的前体,为静脉剂型,通过在体内转化为阿瑞匹坦而发挥作用,常用于术后和不方便服药患者;罗拉吡坦为高亲和力 NK-1 受体拮抗剂,与其受体结合可达 90% 或以上,作用时间相对较长,可达到 5 d,半衰期约 180 h,其作为预防延迟期恶心呕吐的药物,有别于奈妥吡坦和其他 NK-1 受体,不诱导或抑制细胞色素 P450)<sup>[20-21]</sup>;奈妥吡坦主要用于与帕洛诺司琼结合为新型的止吐合剂 NEPA。

**3.4 NEPA** NEPA 是由帕洛诺司琼和奈妥吡坦组合而成的口服止吐药物,该药已于 2014 年由美国食品药品监督管理局认证用于 CINV<sup>[22]</sup>。在作用机制上,NEPA 可同时阻断急性和延迟性 CINV 两种关键途径。由于药物半衰期较长,延迟期效果控制较好,在一定程度上可以简化 CINV 的管理,目前该药被应用于 III 期临床试验中,用于预防由中度致吐性化疗药物和高度致吐性化疗药物 HEC 的 CINV。相关研究表明,NEPA 联合地塞米松的与以往的三药联合方案的止吐效果相似<sup>[23-24]</sup>。

**3.5 奥氮平** 奥氮平是精神科用药,而肿瘤内科医师对奥氮平治疗 CINV 的独特作用机制及止吐效果了解甚少<sup>[25]</sup>。研究发现,奥氮平可同时对 5-HT<sub>3</sub>、多巴胺、组胺等多种受体有亲和作用,是一种多受体阻滞剂,并且该药能有效缓解两个阶段的 CINV<sup>[26]</sup>。奥氮平对患者受体系统可产生较大的影响,如患者体内的儿茶酚胺、乙酰胆碱、组胺、血清素、多巴胺等,可有效控制患者呕吐症状,尤其对于迟发性恶心呕吐。呕吐症状改善后,应当指导患者适当增加饮水量及进食量,同时改善患者液体输入量,进而改善其生活质量。此外,该药可改善患者的睡眠质量,但也会引起一些不良反应,如体重增加、嗜睡等。

**4 化疗止吐药物的联合应用**

**4.1 指南中止吐药物的联合方案** 循证医学制订的相关指南是指导临床医师选择呕防方案的关键。基于当前对 CINV 及止吐药物作用机制的认识,现阶段,最新止吐指南有 NCCN 2017、癌症支持疗法多国学会(MASCC) 2016、欧洲肿瘤内科学会(ESMO) 2016、肿瘤治疗相关呕吐防治指南 2014 版、美国临床肿瘤学会(ASCO) 2015。多国指南已达共识,预防 CINV 的发生是根本目标,建议不同作用机制和无重叠毒性的药物联合应用<sup>[5-7]</sup>。对于静脉注射 HEC 引起的恶心呕吐治疗,临床医师将多巴胺受体拮抗剂与地塞米松作为首选方案。然而,随着药物的不断研发应用,多国指南亦更新为 NK-1 受体拮抗剂、5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂和地塞米松三药联合方案,并且该方案处于止吐的主导位置<sup>[5-7]</sup>。奥氮平在 CINV 中的应用使延迟期恶心呕吐的控制有了新的希望,奥氮平联合帕洛诺司琼、地塞米松三药方案已列入更新较快的 NCCN 指南作为 HEC 的防治推荐方案。NCCN 止吐指南对 HEC 引起恶心呕吐的防治方案推荐如下,见表 1。

表 1 HEC 引起恶心呕吐的防治方案

催吐风险	急性期 (化疗第 1 天)	延迟期 (化疗第 2~4 天)
高度	A:阿瑞匹坦 + 5-HT <sub>3</sub> 受体拮抗剂 + DEX	A:阿瑞匹坦 + DEX
	B:福沙匹坦 + 5-HT <sub>3</sub> 受体拮抗剂 + DEX	B:DEX
	C:罗拉吡坦 + 5-HT <sub>3</sub> 受体拮抗剂 + DEX	C:DEX
	D:NEPA + DEX	D:DEX
	E:奥氮平 + 帕洛诺司琼 + 地塞米松	E:奥氮平
	F:阿瑞匹坦 + 奥氮平 + 5-HT <sub>3</sub> 受体拮抗剂 + DEX	F:奥氮平

HEC:高度催吐风险化疗药物;A-F 为不同的止吐方案,分为急性期及延迟期用药;DEX:地塞米松;5-HT<sub>3</sub>:5-羟色胺;NEPA:帕洛诺司琼和奈妥吡坦的合剂

**4.2 止吐药物联合方案的相关研究** 目前,医师在临床实践中对 CINV 进行了大量相关研究,并且以患者于急性期、延迟期(化疗后 2~5 d)或全程(化疗后 1~5 d)的完全缓解率(无呕吐,无解救治疗)评估其止吐效果。

如上述指南中推荐的含有 A、B、C 方案概括为含 NK-1 受体拮抗剂、5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂联合地塞米松

三药方案。同时,5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂为一类药物,可随意选择。在相同机制下,选用二代司琼类药物可获得较好的效果,其延迟期恶心呕吐控制更好。一项 Meta 分析回顾了帕洛诺司琼与一代司琼药物的作用效果,结果表明,帕洛诺司琼在急性期和延迟期的完全缓解率及恶心控制率均高于一代司琼的效果<sup>[15]</sup>。NEPA 由奈妥匹坦、帕洛诺司琼两者组合构成,将其联合地塞米松应用,可发挥标准三药方案作用的相似效果,并且作用机制相似。Hesketh 等<sup>[26]</sup>将 694 例首次接受化疗的患者作为研究对象,全部患者给予顺铂化疗,剂量均超过 50 mg/m<sup>2</sup>,采用随机双盲方法展开分组研究,其中,NEPA 联合地塞米松方案与标准方案(阿瑞匹坦、单次静脉注射昂丹司琼、地塞米松方案)的全程期完全缓解率分别为 89.6% 和 86.6%,延迟期完全缓解率分别为 98.5% 和 94.8%,差异无统计学意义。

含奥氮平三药方案的止吐效果在延迟期恶心的控制率较好。谭立君等<sup>[27]</sup>在一项预防高度和中度致吐化疗方案引起恶心呕吐的Ⅲ期临床试验中,纳入 229 例患者,研究组采用奥氮平联合阿扎司琼及地塞米松方案,对照组采用阿扎司琼和地塞米松方案进行止吐治疗,结果表明,在急性期两种方案的疗效比较,差异无统计学意义,但在延迟期,研究组所用方案可显著提高恶心、呕吐的完全缓解率(恶心完全缓解率 69.64% 比 30.43%, $P < 0.05$ ; 呕吐完全缓解率 78.57% 比 56.52%, $P < 0.05$ )。Navari 等<sup>[28]</sup>对高致吐化疗方案相关的 CINV 进行Ⅲ期随机对照临床试验( $n = 251$ ),一组给予奥氮平、地塞米松与 5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂三药联合方案,另外一组给予阿瑞匹坦、地塞米松与 5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂三药联合方案,观察两组防治恶心、呕吐的疗效。结果显示,急性期两种方案对恶心呕吐的控制方面比较,差异无统计学意义;而在延迟期,含奥氮平三药方案对恶心的控制效果优于含阿瑞匹坦的三药方案(恶心的缓解率为 69% 比 38%)。研究提示,奥氮平对 CINV 延迟期恶心的控制效果较好。

综合以上两种三药方案,在传统的三药方案基础上加入奥氮平组合而成的四药方案对延迟期恶心的控制效果较好。Navari 等<sup>[29]</sup>针对使用顺铂或者 AC 方案的患者,根据止吐方案不同,分别予两组不同方案治疗,试验组是奥氮平、NK-1 受体拮抗剂、

5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂、地塞米松四药止吐方案,对照组为 NK-1 受体拮抗剂、5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂、地塞米松三药止吐方案,结果发现,试验组与对照组在 4 h 内恶心的急性期缓解率分别为 74% 和 45% ( $P = 0.002$ );延迟期的缓解率为 42% 和 25% ( $P = 0.002$ );全程期缓解率为 37% 和 22% ( $P = 0.002$ );两组均无严重不良反应发生。该研究表明,含奥氮平、NK-1、5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂和地塞米松的四药方案,与传统的三药方案相比很大程度上减少了恶心呕吐的发生。

## 5 小结

对于化疗止吐药物联合方案的探索及研究已有一定进展,二代 5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂的应用取得显著效果,但是 5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂、NK-1 受体拮抗剂和地塞米松三药方案防治恶心呕吐的效果仍然有限。在相同机制条件下,NEPA 的开发和应用,虽然提高了服药的便捷性,但是未能从根本上改善呕吐症状。尤其对于延迟期恶心呕吐的控制仍是防治难点<sup>[32]</sup>。随着对奥氮平药物的逐步认识,其对延迟期的止吐效果逐渐被认可,且含奥氮平的三药方案在一定程度上可改善恶心呕吐症状。与此同时,在标准三药方案上联合应用奥氮平的四药方案是目前止吐的全新思路,该止吐方案可明显改善患者延迟期恶心呕吐症状,但是仍然需要更多临床实践证实其在不同人群中的作用效果。

## 参考文献

- [1] Shankar A, Roy S, Malik A, *et al.* Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(15):6207-6213.
- [2] Fernández-Ortega P, Caloto MT, Chirveches E, *et al.* Chemotherapy-induced nausea and vomiting in clinical practice: Impact on patients' quality of life[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 12(20):3141-3148.
- [3] Jordan K, Gralla R, Jahn F, *et al.* International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): Content and implementation in daily routine practice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 722:197-202.
- [4] Abunahlah N, Sancar M, Dane F, *et al.* Impact of adherence to antiemetic guidelines on the incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting and quality of life[J]. *Int J Clin Pharm*, 2016, 38(6):1464-1476.
- [5] Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, *et al.* Antiemetics: American society of clinical oncology focused guideline update[J]. *Clin Oncol*, 2016, 34(4):381-386.

- [6] Dewan P, Singhal S, Harit D. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Indian Pediatr*, 2010, 47(2): 149-155.
- [7] Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, *et al.* The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): The Pan European Emesis Registry (PEER)[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(8): 1986-1992.
- [8] 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): 263-273.
- [9] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Antiemesis(Version 1. 2017). <https://www.nccn.org/professionals/OrderTemplates/Default.aspx>
- [10] Navari RM, Einhorn LH, Passik SD, *et al.* A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A Hoosier Oncology Group study[J]. *Support Care Cancer*, 2007, 15(11): 1285.
- [11] Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(23): 2482-2494.
- [12] Rojas C, Slusher BS. Pharmacological mechanisms of 5-HT<sub>3</sub> and tachykinin NK1 receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 684(1/3): 1-7.
- [13] Rojas C, Raje M, Tsukamoto T, *et al.* Molecular mechanisms of 5-HT<sub>3</sub> and NK<sub>1</sub> receptor antagonists in prevention of emesis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 722(5): 26-37.
- [14] Navari RM. Palonosetron for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in patients with cancer[J]. *Future Oncol*, 2010, 6(7): 1074-1084.
- [15] Popovic M, Warr DG, Deangelis C, *et al.* Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(6): 1685-1697.
- [16] Botrel T, Clark O, Clark L, *et al.* Efficacy of palonosetron compared to other serotonin inhibitors (5-HT<sub>3</sub>R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic treatment: Systematic review and meta-analysis[J]. *Support Care Cancer*, 2011, 19(6): 823-832.
- [17] Navari RM. The current status of the use of palonosetron[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(10): 1281-1284
- [18] Navari RM. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Focus on newer agents and new uses for older agents[J]. *Drugs*, 2013, 73(3): 249-262.
- [19] Navari RM. A neurtinin-1 receptor antagonist for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Expert Rev Anti-cancer Ther*, 2004, 4(5): 715-724.
- [20] Duffy RA, Morgan C, Naylor R, *et al.* Rolapitant (SCH 619734): A potent, trfselective and orally active neurokinin NK1 receptor antagonist with centrally-mediated antiemetic effects in ferrets[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 102(1): 95-100.
- [21] Grunberg S, Chua D, Maru A, *et al.* Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: Randomized, double-blind study protocol—EASE[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(11): 1495-1501.
- [22] Jordan K, Gralla R, Rizzi G, *et al.* Efficacy benefit of an NK1 receptor antagonist (NK1RA) in patients receiving carboplatin: Supportive evidence with NEPA (a fixed combination of the NK1 RA, netupitant, and palonosetron) and aprepitant regimens[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(11): 4617-4625.
- [23] Aapro M, Rugo H, Rossi G, *et al.* A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(7): 1328-1333.
- [24] Aapro M, Karthaus M, Schwartzberg L, *et al.* NEPA, a fixed oral combination of netupitant and palonosetron, improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, phase 3 trial versus oral palonosetron[J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(4): 1127-1135.
- [25] Schwartzberg LS. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: Clinician and patient perspectives[J]. *J Support Oncol*, 2007, 5(2 Suppl 1): 5-12.
- [26] Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, *et al.* Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: A randomized dose-ranging pivotal study[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(7): 1340-1346.
- [27] Tan L, Liu J, Liu X, *et al.* Clinical research of olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28: 131.
- [28] Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A randomized phase III trial[J]. *J Support Oncol*, 2011, 9(5): 188-195.
- [29] Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, *et al.* Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(2): 134-142.

收稿日期: 2018-03-27 修回日期: 2018-11-28 编辑: 王丛霞