

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.09.014

阿瑞匹坦治疗顺铂方案化疗引起的呕吐临床分析*

姚二华¹, 郑银燕², 林连兴^{1△}, 黄河澄¹, 梁平³, 吴发胜³, 刘嘉毅³

(1. 中山大学附属汕头医院/汕头市中心医院肿瘤放疗科, 广东汕头 515031;

2. 中山大学附属汕头医院预防保健科, 广东汕头 515031;

3. 广西中医药大学附属瑞康医院肿瘤放疗科, 广西南宁 530011)

[摘要] **目的** 探讨阿瑞匹坦用于以顺铂为基础的化疗所致恶心呕吐的临床疗效。**方法** 选取中山大学附属汕头医院 2014 年 12 月 1 日至 2016 年 12 月 1 日采用含顺铂(80 mg/m²)化疗方案的肿瘤患者,使用格拉司琼和地塞米松常规止吐后仍有呕吐的患者 61 例,进一步止吐采用阿瑞匹坦和地塞米松的患者为阿瑞匹坦组,采用格拉司琼和地塞米松的患者为格拉司琼组,观察两组患者小于 24 h、24~72 h、>72~144 h 的完全有效率(CR)。**结果** 阿瑞匹坦组与格拉司琼组的 24 h 内 CR 率分别为 66.67% 和 51.61%,差异无统计学意义($P=0.232$);24~72 h CR 率分别为 80.00% 和 54.84%,阿瑞匹坦组显著优于格拉司琼组($P=0.036$)。>72~144 h CR 率分别为 86.67% 和 64.52%,阿瑞匹坦组优于格拉司琼组($P=0.045$)。两种止吐药物的不良反应发现便秘、腹泻、荨麻疹、疲乏、焦虑差异无统计学意义($P>0.05$),阿瑞匹坦组总的不良反应发生率在 23.33%,而格拉司琼组为 25.81%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 阿瑞匹坦联合地塞米松用于高致吐性化疗药物顺铂化疗所致恶心呕吐的疗效较好,耐受性良好。

[关键词] 阿瑞匹坦;顺铂;药物疗法;手术后恶心呕吐;5-HT₃受体拮抗剂;治疗结果**[中图分类号]** R730.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)09-1194-03

Clinical analysis of aprepitant for treating vomiting caused by cis-platin regimen*

YAO Erhua¹, ZHENG Yinyan², LIN Lianxing^{1△}, HUANG Hecheng¹, LIANG Ping³, WU Fasheng³, LIU Jiayi³

(1. Department of Tumor Radiotherapy, Affiliated Shantou Hospital of Sun Yat-Sen University, Shantou, Guangdong 515031, China; 2. Department of Prevention and Health Care, Affiliated Shantou Hospital of Sun Yat-Sen University, Shantou, Guangdong 515031, China; 3. Department of Tumor Radiotherapy, Affiliated Ruikang Hospital, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530011, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy of aprepitant in the treatment of cisplatin based chemotherapy induced nausea and vomiting. **Methods** The tumor patients treated with cisplatin(80 mg/m²) chemotherapeutic regimen in Affiliated Shantou Hospital of Sun Yat-Sen University from December 1, 2014 to December 1, 2016 were selected, 61 cases still had vomiting after using granisetron and dexamethasone for routinely stopping vomiting, the patients with aprepitant and dexamethasone for further stopping vomiting served as the aprepitant group, while the patients with granisetron and dexamethasone as the granisetron group. Then the complete response(CR) rates within 24, 24-72, >72-144 h were observed in the two groups. **Results** The CR rates within 24 h in the aprepitant group and granisetron group were 66.67% and 51.61% respectively, the difference was not statistically significant($P=0.232$), which at 24-72 h were 80.00% and 54.84% respectively, the aprepitant group was significantly better than the granisetron group($P=0.036$), which at >72-144 h were 86.67% and 64.52% respectively, the aprepitant group was better than the granisetron group($P=0.045$). The comparison of adverse reactions between the two antiemetic drugs found that constipation, diarrhea, urticaria, fatigue and anxiety had no significant difference($P>0.05$), the occurrence rate of total adverse reactions in the aprepitant group was 23.33%, which in the granisetron group was 25.81%, the difference between the two groups was not statistically significant($P>0.05$). **Conclusion** Aprepitant combined with dexamethasone has better effect for treating hyperemetic chemotherapy drug cisplatin chemotherapy caused nausea and vomiting with good tolerance.

[Key words] aprepitant; cisplatin; drug therapy; postoperative nausea and vomiting; 5-HT₃ receptor antagonist; treatment outcome

化疗相关性恶心和呕吐是肿瘤患者在化疗过程中一种常见的不良反应,临床应用表明顺铂属于高度致吐化疗药,其所引起的胃肠道反应恶心呕吐发生率高,导致患者对化疗的依从性下降。常规采用 5-HT₃受体拮抗剂联合应用糖皮质激素用于化疗止呕后疗效显著,但仍有一部分化疗患者恶心、呕吐难以控制,需要加强止吐治疗,阿瑞匹坦是首个神经激肽 1(neu-

rokinin-1, NK-1)受体拮抗剂,通过中枢机制抑制化疗引起的恶心、呕吐^[1],其作用机制与 5-HT₃受体拮抗剂不同,已有研究显示阿瑞匹坦联合 5-HT₃受体拮抗剂和地塞米松三联止吐疗效显著^[2],但阿瑞匹坦用于止吐和 5-HT₃受体拮抗剂的比较的研究亦较少,本研究对比了阿瑞匹坦和格拉司琼的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取中山大学附属汕头医院/汕头市中心医院 2014 年 12 月 1 日至 2016 年 12 月 1 日收治的恶性肿瘤患者,均采用以顺铂为基础的化疗,联合低催吐风险的紫杉醇或者 5-Fu,化疗第 1 天常规采用格拉司琼联合应用糖皮质激素止吐,每日 1 次,当每日呕吐次数为 3 次及以上时采用进一步止吐策略,入组共 61 例,按随机数字表法分为阿瑞匹坦组 30 例,年龄 33~76 岁,格拉司琼组 31 例,年龄 34~74 岁,见表 1。纳入标准:(1)经病理学确诊为恶性肿瘤,具体病理类型不作要求;(2)年龄在 19~70 岁;(3)美国东部肿瘤协作组体力状态评分(ECOG)≤2 分;(4)预计生存期大于 3 个月;(5)首程化疗的患者,并且采用顺铂为基础的方案,联合低催吐风险的紫杉醇或 5-FU;(6)在化疗期间单日呕吐次数在 3 次及以上,同意采用进一步止吐措施;(7)化疗前血常规、肝肾功能、电解质、心电图等检查无明显异常;(8)化疗前 1 周无恶心、呕吐,未应用任何止吐药物;(9)患者知情,并签署同意书。排除标准:(1)伴有严重的心、脑、消化道疾病及脑转移的患者;(2)化疗前 1 周有应用苯二氮卓等镇静剂、糖皮质激素或胃肠动力药物的患者;(3)化疗前存在恶心呕吐的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均采用以顺铂(80 mg/m²,分 3 d 用完,江苏豪森)为基础的化疗,联合低催吐风险的紫杉醇(135 mg/m²,山东鲁抗辰欣)或者 5-Fu(首次静脉推注 500 mg,持续 400 mg·m⁻²·d⁻¹泵入,连用 5 d,吉林万通),化疗第 1 天采用格拉司琼(3 mg,中国医药集团)联合应用糖皮质激素(地塞米松 5 mg,天津药业焦作)止吐,每日 1 次,当每日呕吐次数为 3 次及以上时采用进一步止吐策略,阿瑞匹坦组采用阿瑞匹坦(意美,澳大利亚)口服,首日 125 mg 第 1 日,80 mg 第 2、3 日,联合地塞米松 5 mg 静脉滴注,每日 1 次,格拉司琼组 3 mg 第 1、2、3 日联合地塞米松 5 mg 静脉滴注,每日 1 次,从应用开始记录患者小于 24 h、24~72 h、>72~144 h 临床反应。对于采用阿瑞匹坦或格拉司琼进一步止吐后 144 h 仍有呕吐的患者,考虑加用多巴胺受体拮抗剂和(或)镇静治疗,避免将来出现预期性呕吐和难治性呕吐,加重后续化疗的困难。

1.2.2 疗效评价 参照国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统(CTCAE)4.03 版,定义恶心:以反胃和(或)急需呕吐为特征的状态。分为 5 个等级。程度分级,0 级:无恶心;I 级:食欲下降,不伴进食习惯改变;II 级:经口摄食减少不伴明显体质量下降、脱水或营养不良;III 级:经口摄食能量和水分不足,需要鼻饲,全肠外营养或住院。呕吐定义为:胃内容物经口吐出的反射动作。程度分级,0 级:24 h 内无呕吐;I 级:24 h 内 1~2

次发作,间隔 5 min;II 级:24 h 内发作 3~5 次;III 级:24 h 发作大于或等于 6 次,间隔 5 min;IV 级:危及生命,需要紧急治疗;V 级:死亡。完全有效(CR)定义为恶心、呕吐 0 级(无恶心、呕吐),进一步止吐措施后恶心呕吐持续时间定义为采用阿瑞匹坦或格拉司琼联合地塞米松挽救性治疗后患者在 144 h 内存在大于或等于 I 级恶心、呕吐反应的时间总和。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,采用 Kaplan-Meier 法分析恶心呕吐持续时间,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 止吐效果 <24 h、24~72 h、>72~144 h 比较见表 2。<24 h 阿瑞匹坦组与格拉司琼组的 CR 率,差异无统计学意义(*P* = 0.232);24~72 h CR 率阿瑞匹坦组显著优于格拉司琼组(*P* = 0.036)。>72~144 h CR 率阿瑞匹坦组优于格拉司琼组(*P* = 0.045),见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	阿瑞匹坦组	格拉司琼组	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.00 ± 8.82	53.50 ± 10.23	0.224	0.824
性别(<i>n</i>)				
男	17	19	1.984	0.159
女	13	12		
肿瘤类型(<i>n</i>)				
鼻咽癌	11	9	5.934	0.051
肺癌	4	8		
食管癌(颈段,胸段上、中段)	15	14		
分期(<i>n</i>)				
II	7	3	4.361	0.113
III	12	17		
IV	11	11		
ECOG 评分(<i>n</i>)				
0	12	11	4.066	0.131
1	14	11		
2	4	9		
化疗方案(<i>n</i>)				
顺铂联合紫杉醇	15	16	0.016	0.898
顺铂联合氟尿嘧啶	15	15		

表 2 两种止吐方案的疗效比较 [*n*(%)]

组别	<24 h		24~72 h		>72~144 h	
	完全有效	非完全有效	完全有效	非完全有效	完全有效	非完全有效
阿瑞匹坦组	20(66.67)	10(33.33)	24(80.00)	6(20.00)	26(86.67)	4(13.33)
格拉司琼组	16(51.61)	15(48.39)	17(54.84)	14(45.16)	20(64.52)	11(35.48)
χ^2	1.428		4.380		4.034	
<i>P</i>	0.232		0.036		0.045	

2.2 两种方案恶心、呕吐持续时间比较 两组患者在 144 h 内存在大于或等于 I 级恶心、呕吐反应的时间总和和采用 Kap-

lan-Meier 法作图(图 1),阿瑞匹坦组和格拉司琼组的平均数分别为 16.5 h(1~52 h)和 28.0 h(1~99 h),二者持续时间差异

有统计学意义($P=0.022$)。

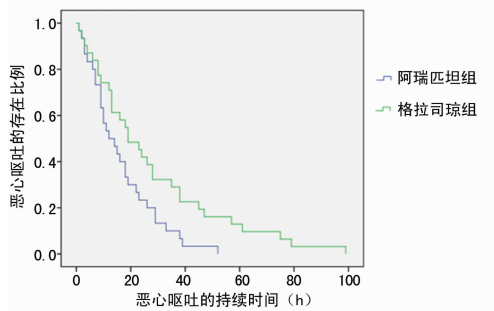


图 1 两种止吐方案在 144 h 内恶心呕吐持续时间比较

2.3 止吐相关性不良事件 两种止吐方案的不良反应如便秘、腹泻、荨麻疹、疲乏、焦虑差异无统计学意义($P>0.05$),阿瑞匹坦组总的不良反应发生率为 23.33%,而格拉司琼组为 25.81%,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两种止吐方案不良反应比较[n(%)]

不良反应	阿瑞匹坦组	格拉司琼组	P
便秘	3(10.00)	4(12.90)	0.722
腹泻	1(3.33)	0(0)	0.305
荨麻疹	1(3.33)	1(3.23)	0.981
疲乏	2(6.67)	2(6.45)	0.973
焦虑	0(0)	1(3.23)	0.321
合计	7(23.33)	8(25.81)	0.823

3 讨论

化疗引起的相关性恶心呕吐很大程度上影响肿瘤患者化疗的依从性^[3]。格拉司琼作为 5-HT₃ 受体拮抗剂,是临床常用的止吐药物,可以阻滞中枢和外周神经元的突触前 5-HT₃ 受体兴奋,又能直接作用于中枢神经系统的 5-HT₃ 传递^[4]。阿瑞匹坦作为第一个 NK-1 受体拮抗剂,可以拮抗 P 物质的呕吐效应,于 2003 年研发上市,标志着新一代药物用于化疗相关恶心呕吐的应用^[5-6]。

既往已有很多研究是联合阿瑞匹坦、5-HT₃ 受体拮抗剂和地塞米松 3 种药物对比 5-HT₃ 受体拮抗剂和地塞米松 2 种药物,结果显示三联用药较二联用药在迟发性恶心呕吐的 CR 中更有优势^[7-9]。本研究探索不同止吐机制对化疗相关恶心呕吐不同时相的影响,尤其是对顽固性呕吐患者,可为临床应用参考。

本研究结果初步提示在止吐小于 24 h 时间内,阿瑞匹坦组和格拉司琼组二者疗效无显著差别,在 24~72 h、>72~144 h 时间段内二者差异有统计学意义。阿瑞匹坦的对延迟性呕吐的效果胜于格拉司琼,和既往报道的阿瑞匹坦对多日化疗的止吐疗效研究结果类似^[10-11]。本研究发现止吐前期二者无明显差异,随着口服阿瑞匹坦的吸收释放,阿瑞匹坦组较格拉司琼组恶心呕吐持续时间明显缩短,表明采用阿瑞匹坦治疗后的患者有较长无恶心呕吐时间。二者不同的疗效表现考虑和两者不同的药代动力学和作用机制有关:(1)阿瑞匹坦半衰期长,代谢较慢。其血浆清除率在 60~90 mL/min,比 5-HT₃ 低,其血浆清除半衰期为 9~13 h^[12],明显长于格拉司琼血浆清除半衰期 3.1~5.9 h;阿瑞匹坦在体内主要通过 CPY3A4 代谢,健康受试者服用¹⁴C 标记的本品 72 h 后在血浆中仍可检测到 24% 的放射性;格拉司琼通过肝细胞色素 P-450 药物代谢酶

迅速进行代谢,在体内很少蓄积。(2)阿瑞匹坦血浆蛋白结合率高,释放缓慢。药物入血后和血浆蛋白结合,而只有游离型药物才具有药物活性,药物与血浆蛋白结合成为结合型药物,暂时失去药理活性,并“储存”于血液中,起到药库的作用,阿瑞匹坦血浆蛋白结合率为 95%,而格拉司琼只有约 65%,维持时间不同。(3)对呕吐中枢的作用更显著。阿瑞匹坦稳态时平均表观分布体积为 70 L,可穿透血脑屏障,其 125 mg 达到的脑 NK-1 受体占有率大于 95%^[13],可见它具有较长的中枢活性持续时间。(4)对 NK-1 受体高亲和性、高选择性阻断。选取前期采用 5-HT₃ 拮抗剂仍呕吐的患者可能 5-HT₃ 受体已经被消耗,需要不同的止吐机制才能更好地发挥作用,所以在延迟性呕吐中表现优异。

对比两种止吐方案的不良反应发现便秘、腹泻、荨麻疹、疲乏、焦虑无显著差异,阿瑞匹坦组总的不良反应发生率与格拉司琼组比较,二者无明显差异,这和国内外的一些研究结论类似^[7,11]。凌明珠等^[14]报道阿瑞匹坦预防顺铂 3 d 方案的化疗方案所致恶心呕吐的疗效良好,能提高接受高致吐化疗方案肺癌患者的生存质量,但阿瑞匹坦药物不良反应如便秘等明显高于 5-HT₃ 组,本研究为二联用药且样本量较少,尚未见此现象,也有报道指出阿瑞匹坦三联用药可能增加疲乏发生率^[13],有关阿瑞匹坦的不良反应尚需进一步观察。

本研究认为和格拉司琼相比其主要优势在于延迟性呕吐的治疗,以及常规采用 5-HT₃ 拮抗剂效果欠佳的患者,是否对于高致吐风险的患者用于一线治疗尚存争议^[15],

参考文献

- [1] CHAPPELL R, AAPRO M S. Efficacy of aprepitant among patients aged 65 and over receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy: A Meta-analysis of unpublished data from previously published studies[J]. J Geriatr Oncol, 2013, 4(1): 78.
- [2] 李爱洁,陶海涛,汪进良,等.阿瑞匹坦预防顺铂化疗所致恶心和呕吐的疗效分析[J].中国药物应用与监测, 2015, 12(2): 73-75.
- [3] 孙媛媛,谢军,鲍健,等.托烷司琼联合地塞米松预防顺铂化疗所致恶心呕吐的临床研究[J].安徽医学, 2014, 35(3): 282-284.
- [4] RAHIMIAN R, DEHPUR A R, FAKHFOURI G, et al. Tropisetron upregulates cannabinoid CB1 receptors in cerebellar granule cells: Possible involvement of calcineurin[J]. Brain Res, 2011, 14(17): 1-8.
- [5] JIN Y, WU X, GUAN Y, et al. Efficacy and safety of aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A pooled analysis[J]. Support Care Cancer, 2012, 20(8): 1815-1822.
- [6] NISHIMURA J, SATOH T, FUKUNAGA M, et al. Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised, controlled phase 3. Trial[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(10): 1274-1282.
- [7] ALBANY C, BRAMES M J, FAUSEL C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5-HT₃ receptor antagonist(下转第 1199 页)

依据。

支气管扩张试验的影响因素有很多,本研究结果表明,COPD 患者合并真菌感染,是支气管扩张试验的独立影响因素,导致阳性率增加。这里提示,COPD 急性加重接受有创机械通气治疗的患者,可通过气道阻力变化进行支气管扩张试验检测;对于气道阻力变异大,支气管扩张试验阳性的患者要考虑到真菌感染的可能,进一步查找依据,以便做相应的治疗。当然,本研究样本量较小,还需要更大范围更多样本的深入研究。

参考文献

[1] 李洁,詹庆元,孙兵,等.应用支气管扩张试验评价 AE-COPD 机械通气患者的气道反应性-体内外试验研究 [C]//浙江省医学会、台湾呼吸治疗学会.杭州:中华医学会呼吸病学年会暨第十五次全国呼吸病学学术会议汇编,2014:81.

[2] 王辰,梁宗安,詹庆元,等.呼吸治疗教程[M].北京:人民卫生出版社,2010:245-246.

[3] 朱蕾.临床肺功能[M].2版.北京:人民卫生出版社,2014:244-248.

[4] CALVERLEY P M, BURGE P S, SPENCER S, et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 2003, 58(8): 659.

[5] TASHKIN D, KESTEN S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses[J]. Chest, 2003, 123(5): 1441.

[6] 易震南,黄仁清,宋泽庆.慢性阻塞性肺疾病急性加重期病情评估与真菌感染的研究[J].中华医院感染学杂志, 2009, 19(16): 2099-2101.

[7] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.肺真菌病诊断和治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(11): 821-834.

[8] HAGE C A, KNOX K S, DAVIS T E, et al. Antigen detection in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of fungal pneumonia[J]. Curr Opin Pulm Med, 2011, 17(3): 167-171.

[9] 凯罗.机械通气学:生理学与临床应用[M].卞金俊,邓小明,译.北京:人民卫生出版社,2015:3-7.

[10] 陈宇清,周新,陈钦.机械通气患者潮气呼吸肺功能检测的临床研究[J].中国呼吸与危重监护杂志, 2004, 3(3): 163-166.

[11] 阎锡新,徐海博,田茶,等.冬季慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者病原学与预后分析[J].中国实用内科杂志, 2010, 30(4): 320-323.

[12] 孙峰,张静,张永娟,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者中病原体的检测分析[J].临床输血与检验, 2017, 19(2): 162-166.

[13] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)[J].中华内科杂志, 2007, 46(3): 254-261.

[14] 蔡柏蔷,李龙芸.协和呼吸病学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2010:1081-1085.

[15] 叶梦华.真菌感染诱发哮喘 28 例临床分析[J].临床肺科杂志, 2008, 13(10): 1279-1280.

[16] 李榜龙,汤瑜玲,鲁学明,等.真菌致呼吸机相关性肺炎的危险因素分析[J].现代生物医学进展, 2013, 13(33): 6562-6565.

(收稿日期:2017-10-23 修回日期:2017-12-18)

(上接第 1196 页)

and dexamethasone in patients with germcell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens; a hoosier oncology group study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(32): 3998-4003.

[8] SAITO H, YOSHIZAWA H, YOSHIMORI K, et al. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of emotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin; a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. Ann Oncol, 2013, 24(4): 1067-1073.

[9] 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): 245-261.

[10] JIN Y, WU X, GUAN Y, et al. Efficacy and safety of aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pooled analysis[J]. Support Care Cancer, 2012, 20(8): 1815-1822.

[11] 黄鲁众,张晓晔,刘艳,等.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和呕吐的 Meta 分析[J].现代肿瘤医学, 2015, 23(15): 2198-2203.

[12] ROJAS C, RAJE M, TSUKAMOTO T, et al. Molecular mechanisms of 5-HT₃ and NK1 receptor antagonists in prevention of emesis [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 722(2014): 26-37.

[13] 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.

[14] 凌明珠,宋正波,姜广媛,等.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].临床肿瘤学杂志, 2016, 21(3): 247-250.

[15] 陈诚,王晓华,邓荣,等.阿瑞匹坦预防中重度致吐性方案所致化疗相关性呕吐的临床研究[J].临床肿瘤学杂志, 2015, 20(8): 718-721.

(收稿日期:2017-10-19 修回日期:2017-12-28)