

## · 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.06.011

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250313.1619.004\(2025-03-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250313.1619.004(2025-03-13))奈妥匹坦帕洛诺司琼预防移植前预处理化疗所致  
恶心呕吐的疗效分析\*陈小青<sup>1,2</sup>, 刘志刚<sup>1△</sup>, 季杰<sup>1</sup>, 吴秋慧<sup>3</sup>, 徐娟<sup>1</sup>, 邝璞<sup>1</sup>, 牛挺<sup>1</sup>(1. 四川大学华西医院血液科/层流研究病房, 成都 610041; 2. 眉山市人民医院血液科, 四川眉山 620010;  
3. 四川大学华西医院层流研究病房, 成都 610041)

**[摘要]** **目的** 观察奈妥匹坦帕洛诺司琼治疗拟行造血干细胞移植的血液肿瘤患者预处理化疗所致恶心呕吐(CINV)的有效性和安全性。**方法** 选取 2022 年 1—9 月四川大学华西医院自体及异体移植患者接受奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊预防预处理化疗所致 CINV 的成年血液肿瘤患者为研究对象,在预处理化疗第 1 天和第 3 天,于输注预处理化疗药物前 1 h 口服奈妥匹坦帕洛诺司琼,共 2 剂次。记录患者预处理化疗开始至干细胞回输后 7 d CINV 发生情况。**结果** 共纳入 125 例血液肿瘤患者,预处理化疗期间完全缓解率在急性期、延迟期、总期分别为 72.8%、80.0%、66.4%;无呕吐率分别为 89.6%、92.0%、72.8%;无抢救用药率分别为 95.2%、93.6%、73.6%。33 例浆细胞肿瘤和 46 例白血病、骨髓增生异常综合征患者完全缓解率均超过 70%,46 例淋巴瘤患者的完全缓解率超过 90%。预处理 CHiGCB 方案(西达本胺+白消安+吉西他滨+克拉屈滨)延迟期完全缓解率(93.5%)高于 BenMel 方案(苯达莫司汀+马法兰)完全缓解率(72.7%)及 CHiFAB 方案(西达本胺+白消安+氟达拉滨+阿糖胞苷)完全缓解率(71.7%);预处理 CHiGCB 方案随访期完全缓解率(91.3%)高于 CHiFAB 方案完全缓解率(65.2%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 奈妥匹坦帕洛诺司琼能有效控制拟行自体或异体造血干细胞移植的血液肿瘤患者预处理化疗所致 CINV。

**[关键词]** 奈妥匹坦帕洛诺司琼;化疗;恶心呕吐;造血干细胞移植;预处理**[中图法分类号]** R552 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)06-1339-06Efficacy analysis of netupitan/palonosetron in preventing nausea and vomiting  
caused by pre-treatment chemotherapy before transplantations\*CHEN Xiaqing<sup>1,2</sup>, LIU Zhigang<sup>1△</sup>, JI Jie<sup>1</sup>, WU Qiuhui<sup>3</sup>, XU Juan<sup>1</sup>,  
KUANG Pu<sup>1</sup>, NIU Ting<sup>1</sup>

(1. Department of Hematology/Laminar Flow Research Ward, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Hematology, Meishan City People's Hospital, Meishan, Sichuan 620010, China; 3. Laminar Flow Research Room, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effectiveness and safety of netupitant/palonosetron in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in hematologic tumor patients undergoing autologous and allogeneic stem cell transplantation. **Methods** Adult hematologic tumor patients who received netupitant/palonosetron to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting CINV during pre-transplant chemotherapy at West China Hospital of Sichuan University from January to September 2022 were collected. On the first and third day of pre-transplant chemotherapy, netupitant/palonosetron was orally administered one hour before the infusion of pre-transplant chemotherapy drugs, for a total of two doses. The nausea and CINV status of the patients from the start of pre-transplant chemotherapy to 7 days after stem cell infusion were recorded. **Results** As a result, a total of 125 patients with hematological tumors were included, and the complete remission rates during pre-treatment chemotherapy were 72.8%, 80.0% and 66.4% in the acute phase, delayed phase, and total phase, respectively. The rates of no vomiting were 89.6%, 92.0% and 72.8%, respectively. The rates of no rescue medication were 95.2%, 93.6% and 73.6%, respectively. The complete remission rate of 33 plasma cell tumors and 46 leukemia and myelodysplastic syndrome patients exceeded

\* 基金项目:四川省科技计划项目(2023YFS0118)。△ 通信作者, E-mail: hxdoctorliu@126.com。

70%, and the complete remission rate of 46 lymphoma patients exceeded 90%. The complete response rate in the delayed phase of the pre-treatment CHiGCB regimen (chidamide + busulfan + gemcitabine + cladribine) was 93.5%, which was higher than the complete response rate of the BenMel regimen (bendamustine + melphalan) (72.7%) and the CHiFAB regimen (chidamide + busulfan + fludarabine + cytarabine) (71.7%). The complete remission rate during the follow-up period of the CHiGCB regimen was 91.3%, which was higher than that of the CHiFAB regimen (65.2%), with the statistically significance ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Netupitant/palonosetron can effectively control CINV in patients undergoing autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic tumors.

**[Key words]** netupitant/palonosetron; chemotherapy; nausea and vomiting; hematopoietic stem cell transplantation; pretreatment

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是治疗多数血液疾病,尤其是血液恶性肿瘤的重要方法。预处理方案作为移植的第一步,大多使用大剂量、多日化疗方案清除肿瘤细胞。恶心和呕吐为化疗的重要不良反应,可出现于 60%~70%接受化疗的患者中<sup>[1]</sup>,研究表明,化疗后恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)对患者所带来的痛苦评分仅次于死亡<sup>[2]</sup>。未能有效控制的 CINV 可能导致电解质失衡、脱水、营养不良和治疗延误等严重并发症<sup>[3]</sup>。虽然没有研究直接评估 CINV 对 HSCT 后移植相关并发症和死亡率的影响,但鉴于 HSCT 后患者需保持足够口服摄入量,必须有效控制 HSCT 患者 CINV 的发生<sup>[4]</sup>。因此,寻找并建立有效的预防措施对改善治疗体验和提升生存预后至关重要。

目前,CINV 的发生机制已较为清晰。多种化疗药物通过刺激胃肠道的肠嗜铬细胞和感觉神经元、中枢神经系统,释放各类呕吐相关神经递质<sup>[5]</sup>,主要涉及 5-羟色胺和 p 物质<sup>[6]</sup>。5-羟色胺与急性呕吐发作相关,而 p 物质则被认为是中枢途径中参与延迟呕吐的主要介质。鉴于呕吐机制的复杂性,多种神经递质可能同时在急性和延迟 CINV 中起作用<sup>[7]</sup>。

奈妥匹坦帕洛诺司琼(netupitant/palonosetron, NEPA)是一种固定剂量复方口服止吐制剂,包括奈妥匹坦(300 mg)和帕洛诺司琼(0.5 mg)。奈妥匹坦半衰期为 90 h,是一种新型的高选择性 NK1 受体拮抗剂(neurokinin-1 receptor antagonists, NK1-RA),由 CYP3A4 代谢,是 CYP3A4 的中度抑制剂<sup>[8]</sup>。帕洛诺司琼结合 5-羟色胺 3 受体(5-hydroxytryptamine 3 receptor, 5-HT3R)之后,启动正反馈机制,即与受体结合的越多,其对于受体的亲和性越强,与第一代 5-HT3R 受体拮抗剂相比,其半衰期可长达 40 h<sup>[9]</sup>。因此,NEPA 胶囊通过同时阻滞两个关键致吐途径的信号转导,提供了长期预防 CINV 的潜力,单次口服就足以覆盖单日静脉注射化疗诱发的急性期和延迟期 CINV<sup>[10]</sup>。

本研究对接受 NEPA 预防 CINV 的自体及异体移植患者资料进行了回顾性分析,旨在评估 2 剂次隔

日 NEPA 给药方案对 HSCT 预处理化疗所致 CINV 的预防疗效,并探讨多剂次给药对患者的潜在益处和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性研究,研究对象为 2022 年 1—9 月四川大学华西医院自体及异体移植患者应用 NEPA 胶囊预防预处理化疗所致 CINV 的血液疾病患者。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)血液病相关检查诊断为多发性骨髓瘤、淋巴瘤及急性白血病、骨髓增生异常综合征,符合《血液病诊断及疗效标准》<sup>[11]</sup>;(3)符合骨髓移植要求;(4)东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分≤2 分。排除标准:(1)合并心功能不全、肝肾功能损伤等;(2)合并化疗禁忌证;(3)化疗前 5 d 内用过中枢止吐药物;(4)合并幽门梗阻或肠梗阻、中枢神经系统浸润至颅内压升高等疾病。本研究已通过四川大学华西医院生物医学伦理审查委员会审批[审批号:2023 年审(125)号]。

1.2 NEPA 胶囊给药方案

纳入研究的所有患者均于预处理化疗第 1 天和第 3 天输注预处理化疗药物前 1 h 口服 1 次 NEPA 胶囊 1 粒(每粒硬胶囊含奈妥匹坦 0.3 g 和帕洛诺司琼 0.5 mg,生产厂家:复星医药),共口服 2 次。当判断患者需要抢救治疗时,给予盐酸昂丹司琼注射液或帕洛诺司琼注射液作为抢救止吐药。

1.3 资料收集

使用电子病历收集患者的人口统计学资料和临床病历资料,包括性别、年龄、体重、ECOG 评分、肿瘤类型、移植类别、预处理方案、CD34<sup>+</sup>细胞计数、NEPA 胶囊治疗相关信息、CINV 发生情况、治疗期间不良事件。记录预处理化疗起始至回输干细胞后第 7 天的 CINV 发生时间、分级、抢救性止吐药的使用情况, CINV 分级标准依据世界卫生组织发布的抗癌药物常见胃肠道不良反应分级标准:0 度,无恶心呕吐;Ⅰ度,恶心;Ⅱ度,暂时性呕吐;Ⅲ度,呕吐,需治疗;Ⅳ度,难控制的呕吐。在治疗过程中记录每日分级最高的毒副反应。

### 1.4 评价指标

主要终点:总期(预处理化疗开始至最后一剂化疗药物给药后 48 h)的完全缓解率(complete response rate,CRR),即 CINV 为 0 度的发生率。次要终点:急性期(预处理化疗开始至最后一剂化疗药物给药后 24 h 内)、延迟期(最后一剂化疗药物给药后 48 h 内)、随访期(回输干细胞后第 7 天内)的 CRR;急性期、延迟期、总期、随访期的无呕吐率,即 CINV 在 I 度以下的发生率;无抢救用药率,即 CINV 在 II 度以下的发生率;各期 CINV 发生情况。同时,对比浆细胞肿瘤、白血病、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤患者预处理化疗前口服 NEDA,预处理化疗后患者胃肠道反应发生率;对比不同临床特点下各个时期有效率;分析不同时期影响 NEPA 预防移植前预处理化疗所致 CINV 疗效的因素。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示;非正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 病例一般资料

本研究共纳入 125 例符合病例筛选标准的患者,所有患者均完成总期及随访期 CINV 的评估。患者年龄 15~67 岁,中位年龄 50 岁;男 57 例,女 68 例;自体移植 74 例,异体移植 51 例,其中全相合 19 例;ECOG 评分 0 分 16 例,1 分 55 例,2 分 54 例;回输  $CD34^+$  细胞( $1.25 \times 10^6 \sim 17.85 \times 10^6$ )/L,中位数为  $3.68 \times 10^6$ /L。

患者中急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征共 46 例,使用 ChiFAB 方案:西达本胺(30 mg,每周 2 次,共 4 次)+白消安(3.2 mg/kg,第 1~4 天)+氟达拉滨(50 mg/d,第 1~5 天)+阿糖胞苷( $1 \text{ g/m}^2$ ,第 1~5 天);淋巴瘤 46 例,使用 ChiGCB 方案:西达本胺(30 mg,每周 2 次,共 4 次)+白消安(3.2 mg/kg,第 1~4 天)+吉西他滨( $2250 \text{ mg/m}^2$ ,第 1~5 天)+克拉屈滨( $5 \text{ mg/m}^2$ ,第 1~5 天);多发性骨髓瘤 33 例,使用 BenMel 方案:苯达莫司汀( $150 \text{ mg/m}^2$ ,第 1~2 天)+美法仑(总量  $100 \text{ mg/m}^2$ ,第 3~4 天);所有患者预处理化疗结束后经历 2 d 休疗期再行干细胞回输。

### 2.2 各时期疗效

CRR 在患者急性期、延迟期、总期分别为 72.8%,80.0%,66.4%;无呕吐率在患者急性期、延迟期、总期分别为 89.6%,92.0%,72.8%;无抢救用药率在患者急性期、延迟期及总期分别为 95.2%、93.6%、73.6%。

### 2.3 各时期 CINV 发生情况

在 125 例患者预处理化疗急性期,2.4%的患者出现 III~IV 度 CINV。延迟期有 5.6%的患者出现 III 度 CINV,但只有 0.8%的患者出现 IV 度 CINV,即难以控制的呕吐。总期出现 III、IV 度 CINV 的患者分别占 5.6%、3.2%。大部分患者(91.2%)无须进行抢救治疗。

### 2.4 浆细胞肿瘤预处理化疗后 CINV 发生情况

33 例浆细胞肿瘤患者从苯达莫司汀、美法仑预处理第 1 天开始至第 13 天,包括急性期、延迟期、随访期,患者 CRR 均超过 70%,I 度 CINV 发生率在美法仑输注后第 5 天达到最高(13.8%),见图 1。

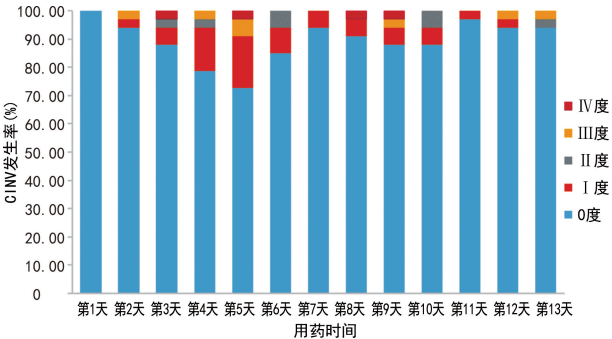


图 1 33 例浆细胞肿瘤患者 CINV 发生情况

### 2.5 白血病、骨髓增生异常综合征预处理化疗后 CINV 发生情况

46 例白血病、骨髓增生异常综合征患者从白消安(第 1~4 天)+氟达拉滨(第 1~5 天)+阿糖胞苷(第 1~5 天)预处理第 1 天开始至第 14 天,包括急性期、延迟期、随访期,患者 CRR 均超过 70%,难以控制的 IV 度 CINV 发生率最高仅 2.17%,仅发生在随访期第 13、14 天,见图 2。

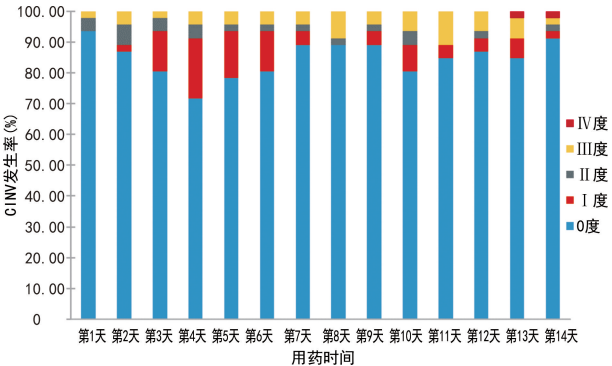


图 2 46 例白血病、骨髓增生异常综合征患者 CINV 发生情况

### 2.6 淋巴瘤预处理化疗后 CINV 发生情况

46 例淋巴瘤患者从白消安(第 1~4 天)+吉西他滨(第 1 天、第 5 天)+克拉屈滨(第 1 至第 5 天)预处理第 1 天开始至第 14 天,包括急性期、延迟期、随访期,患者 CRR 均已超过 90%,IV 度 CINV 发生率最高也仅 2.17%,仅发生在随访期第 9 天,见图 3。

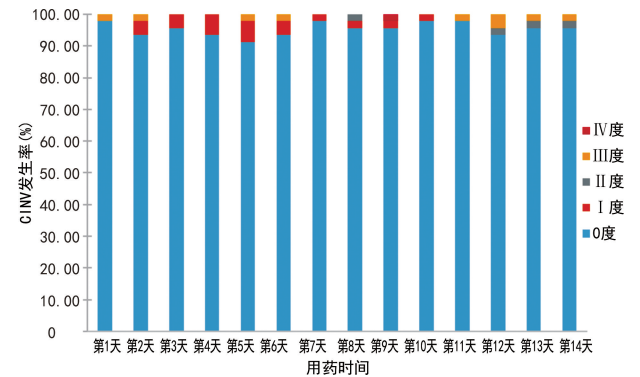


图3 46例淋巴瘤患者CINV发生情况

2.7 不同临床特点 CRR 比较

在延迟期,使用 NEPA 后 CHiGCB 方案 CRR (93.5%)高于 BenMel 方案 CRR(72.7%),差异有统计学意义( $P=0.011$ );CHiGCB 方案 CRR(93.5%)高于 CHiFAB 方案 CRR(71.7%),差异有统计学意义( $P=0.006$ )。在随访期,使用 NEPA 后 CHiGCB 方案 CRR (91.3%) 高于 CHiFAB 方案 CRR (65.2%),差异有统计学意义( $P=0.002$ )。而不同年龄、不同性别及不同 CD34<sup>+</sup>细胞计数间的 CRR 差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

| 表 1 不同临床特征的患者在使用 NEPA 后各个时期 CRR 比较[n (%)] |          |           |                        |                       |
|-------------------------------------------|----------|-----------|------------------------|-----------------------|
| 项目                                        | <i>n</i> | 急性期       | 延迟期                    | 随访期                   |
| 性别                                        |          |           |                        |                       |
| 男                                         | 57       | 53(93.0)  | 40(70.2)               | 47(82.5)              |
| 女                                         | 68       | 62(91.2)  | 40(58.8)               | 53(77.9)              |
| $\chi^2$                                  |          | 0.137     | 1.734                  | 0.385                 |
| <i>P</i>                                  |          | 0.711     | 0.188                  | 0.530                 |
| 年龄                                        |          |           |                        |                       |
| <60 岁                                     | 112      | 104(92.9) | 70(62.5)               | 89(79.5)              |
| ≥60 岁                                     | 13       | 11(84.6)  | 10(76.9)               | 11(84.6)              |
| $\chi^2$                                  |          | 1.075     | 1.052                  | 0.193                 |
| <i>P</i>                                  |          | 0.300     | 0.305                  | 0.660                 |
| CD34 <sup>+</sup> 细胞计数                    |          |           |                        |                       |
| <2×10 <sup>6</sup> /L                     | 10       | 10(100.0) | 6(60.0)                | 9(90.0)               |
| ≥2×10 <sup>6</sup> /L                     | 115      | 105(91.3) | 74(64.3)               | 9(79.1)               |
| $\chi^2$                                  |          | 1.000     | 0.075                  | 0.679                 |
| <i>P</i>                                  |          | 0.420     | 0.784                  | 0.410                 |
| 预处理方案                                     |          |           |                        |                       |
| BenMel                                    | 33       | 24(72.7)  | 24(72.7)               | 28(84.8)              |
| ChiFAB                                    | 46       | 29(63.0)  | 33(71.7)               | 30(65.2)              |
| ChiGCB                                    | 46       | 38(82.6)  | 43(93.5) <sup>ab</sup> | 42(91.3) <sup>b</sup> |
| $\chi^2$                                  |          | 4.446     | 8.276                  | 10.441                |
| <i>P</i>                                  |          | 0.108     | 0.016                  | 0.006                 |

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与 BenMel 预处理方案比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与 ChiFAB 预处理方案比较。

3 讨 论

针对 CINV,《中国肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治专家共识(2022 年版)》指出,包含 5-HT3RA、NK-1RA 和地塞米松的三联方案可用于单日高致吐性化疗的 CINV 预防<sup>[12]</sup>。由于移植预处理方案的多样性及复杂性,患者自预处理开始的第 2 天起,每天都面临急性和延迟性 CINV 的风险。因此,针对 HSCT 预处理的统一止吐方案难以制订。尽管国际上发布了多个化疗相关 CINV 的防治指南,但缺乏专门针对 HSCT 患者的推荐意见<sup>[13]</sup>。

学界此前进行了 NEPA 预防不同血液肿瘤多日 CINV 的探索性研究。移植前预处理方面,其中一项前瞻性研究探索了 NEPA 用于多发性骨髓瘤患者预防自体干细胞移植预处理的 CINV,采用了第 1、3、5 天隔日使用 NEPA 而不添加地塞米松的预防方案,结果显示其在控制 CINV 方面非常有效,120 h 内 CRR 为 93%<sup>[14]</sup>。关于非霍奇金淋巴瘤方面,有学者也做了同样的研究,120 h 内的 CRR 也达 87.1%<sup>[15]</sup>。普通化疗方面,也有关于 NEPA 预防接受 R-CHOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)化疗的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者 CINV 的疗效和安全性观察,结果显示急性期的 CRR 为 90.0%,延迟期 85.7%,晚期 84.3%,NEPA 表现出高 CRR 和无呕吐率及良好的安全性<sup>[16]</sup>。

本研究聚焦于血液系统恶性肿瘤患者(包括白血病、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤、多发性骨髓瘤)接受自体及异体移植前预处理化疗时口服 NEPA 来预防 CINV,涵盖了更广泛的疾病种类和预处理方案。值得关注的是,在指南中,阿糖胞苷、白消安、苯达莫司汀等常见预处理药物被列为中度致吐风险,而美法仑(≥140 mg/m<sup>2</sup>)属于高度致吐风险。由于多数接受这些治疗的患者年龄较小(平均年龄 46 岁),能够承受强化清髓性化疗,这导致化疗药物剂量超过常规方案,不仅免疫系统受损严重,还可能叠加急性和延迟期 CINV 的影响,从而在整个治疗期间面临持久、高强度、多元化的呕吐风险<sup>[17]</sup>。在乳腺癌患者化疗中口服 NEPA 也可以有效预防接受高度致吐或中度致吐化疗方案所带来的胃肠道反应,有研究显示,在所有分析的周期中超过 84%的患者表示呕吐并未对日常生活造成影响,恶心未影响日常生活的患者比例为 51%~56%,超过 93%的患者在 3 个周期化疗后 5 d 内没有呕吐,且超过 81%的患者胃肠道反应呈完全缓解状态<sup>[18]</sup>。

本研究纳入 125 例患者进行了回顾性分析,发现 NEPA 在化疗各阶段均显示良好效果,总期 CRR 为 66.4%,延迟期 CRR 达 80.0%,急性期无抢救用药率高达 95.2%。结果与近期发表的另一项研究相似,对接受 HSCT 预处理的血液肿瘤患者给予间隔 72 h 两剂次 NEPA 预防 CINV,总期 CRR 为 71.8%,明显优

于单独 5-HT<sub>3</sub>RA 的预防效果<sup>[19]</sup>。

根据疾病亚组分析显示, NEPA 在不同预处理方案中的疗效各有不同。对于急性期 CRR, 3 种化疗方案中差异均无统计学意义 ( $P < 0.05$ )。然而, 在接受 ChiGCB 方案的患者中, 延迟期 CRR 更高, 达到 93.5%。这可能归因于化疗方案中仅含一种中致吐风险的白消安。相比之下, ChiFAB 和 BenMel 方案的延迟期 CRR 较低, 这可能归因于预处理方案的化疗药物致吐风险叠加。ChiFAB 方案患者在随访期 CRR 最低, 有 34.8% 的患者发生 CINV 事件, 提示该化疗方案的致吐风险时间可延续到化疗结束后 9 d, 1/3 的患者在干细胞回输后仍然遭受 CINV 带来的困扰, 因此止吐方案可以进一步调整, 例如补充一剂 NEPA, 或可达到更优的治疗效果。

值得注意的是, 一项观察性研究报告了高剂量美法仑化疗期间使用多剂量 NEPA 的有效性, 其中 93.3% 的患者达到完全缓解<sup>[14]</sup>。另一项 II 期临床试验研究了多剂量 NEPA 在接受 BEAM (卡莫司汀 + 依托泊苷 + 阿糖胞苷 + 美法仑) 或 FEAM (福莫司汀 + 依托泊苷 + 阿糖胞苷 + 美法仑) 等预处理方案患者中的可行性, 结果表明, 87.1% 的患者在第 1~8 天达到完全缓解<sup>[15]</sup>。两项研究均获得了优于本研究的控制效果, 这可能归因于上述两项研究使用了 3 剂次 NEPA, 表现出更强的 CINV 控制效果。

然而, 不同的给药剂次还需要考虑到奈妥匹坦是细胞色素 P450 3A4 (Cytochrome P450 3A4, CYP3A4) 的中度抑制剂<sup>[20]</sup>, 如白消安<sup>[21]</sup> 和吉西他滨<sup>[22]</sup> 的体内清除可能会影响通过 CYP3A4 代谢的化疗药物, 因此需要注意药物相互作用带来的不良反应。在本研究中, 两剂次 NEPA 的耐受性良好, 未观察到由于奈妥匹坦暴露量增加导致的严重不良反应。同样, 在 NEPA 预防接受 BEAM 或 FEAM 预处理 CINV 的研究中<sup>[15]</sup>, 奈妥匹坦暴露量的增加对作为 CYP3A4 底物的依托泊苷并未有临床意义的药物代谢动力学改变。因此可以认为多剂次 NEPA 用于预防 HSCT 化疗预处理方案导致的 CINV 的安全性良好。

针对阿瑞匹坦在多日化疗 CINV 的预防方面同样也进行了研究, 对于接受 BEAM 或美法仑预处理的患者使用 3 d 阿瑞匹坦、地塞米松和帕洛诺司琼方案, 在急性期、延迟期和延长期分别有 78%、33% 和 17% 的 CRR, 延迟期和延长期的 CINV 控制程度较低, 严重影响了患者生活质量<sup>[23]</sup>。另一项研究评估连续 5 d 的阿瑞匹坦用于预防大剂量美法仑预处理方案导致的 CINV, 结果显示在马法兰给药后的 12 d 内的 CRR 仅为 35%, 如果给患者使用抢救药物, 这一比例可以提升到 85%, 从而增加了医护工作量<sup>[24]</sup>。尽管阿瑞匹坦作为第一个上市的 NK<sub>1</sub>-RA, 在 HSCT 多日化疗预处理预防 CINV 方面的疗效却弱于本研究结果。

当现有止吐方案疗效未达预期时, 及时调整治疗方案可作为改善临床结局的有效策略。一项研究显示, 对于经帕洛诺司琼联合地塞米松治疗 CINV 失败的非霍奇金淋巴瘤患者, 后续止吐方案改用 NEPA 后, 急性期 CINV 发生率明显下降, III 度以上 CINV 发生率低于 10%, 且延迟期无 III 度以上 CINV 发生<sup>[25]</sup>。

虽然本研究已经证实 NEPA 在各种预处理方案管理 CINV 的有效性和安全性, 但仍然存在一定的局限性。首先, 本研究为一项回顾性研究, 可能会在相关数据的收集集中引入偏倚。其次, 总样本量相对较小, 不足以证实 NEPA 在每种特定预处理方案中的疗效。本研究结果值得在更大规模的前瞻性研究中进一步评估 NEPA 对每种化疗方案的疗效, 以提供更有力的证据来支持其临床应用。

综上所述, 对于血液系统肿瘤患者拟行自体或异体 HSCT 前接受预处理化疗, 推荐预处理期间口服两剂次 NEPA 用来预防 CINV, 该止吐方案简单易行, 疗效确切, 安全性良好, 可减少移植过程中患者不良感受, 增加医疗过程依从性。

参考文献

[1] WISER W, BERGER A. Practical management of chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2005, 19(5): 637-645.

[2] SUN C C, BODURKA D C, WEAVER C B, et al. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer [J]. *Support Care Cancer*, 2005, 13(4): 219-227.

[3] NAVARI R M. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on newer agents and new uses for older agents [J]. *Drugs*, 2013, 73(3): 249-262.

[4] YUDA S, FUJI S, SAVANI B, et al. Antiemetic strategies in patients who undergo hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Clin Hematol Int*, 2022, 4(3): 89-98.

[5] WICKHAM R J. Revisiting the physiology of nausea and vomiting-challenging the paradigm [J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(1): 13-21.

[6] ROJAS C, SLUSHER B S. Pharmacological mechanisms of 5-HT<sub>3</sub> and tachykinin NK<sub>1</sub> receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Eur J Med Chem Rep*, 2012, 684(1/3): 1-7.

[7] JORDAN K, JAHN F, AAPRO M. Recent de-

- velopments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review[J]. *Ann oncol*, 2015, 26(6): 1081-1090.
- [8] RUZZA C, RIZZI A, MALFACINI D, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of pronetupitant, a prodrug of the neurokinin 1 receptor antagonist netupitant[J]. *Pep-tides*, 2015, 69: 26-32.
  - [9] NAVARI R M. Palonosetron for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, 15(17): 2599-2608.
  - [10] APRO 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.
  - [11] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 232-235.
  - [12] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治专家共识(2022 年版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(39): 3080-3094.
  - [13] 李潇, 柴燕燕, 吴艳妮, 等. 造血干细胞移植病人恶心呕吐护理管理最佳证据总结[J]. *循证护理*, 2023, 9(8): 1364-1369.
  - [14] LOTETA B, PAVIGLIANITI A, NASO V, et al. Netupitant/palonosetron without dexamethasone for preventing nausea and vomiting in patients with multiple myeloma receiving high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation: a single-center experience[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(1): 585-591.
  - [15] DI RENZO N, MUSSO M, SCIMÈ R, et al. Efficacy and safety of multiple doses of NEPA without dexamethasone in preventing nausea and vomiting induced by multiple-day and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a phase II a, multicenter study[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(11): 2114-2120.
  - [16] KWAK K, PARK Y, KIM B S, et al. Efficacy and safety of netupitant/palonosetron in preventing nausea and vomiting in diffuse large B cell lymphoma patients undergoing R-CHOP chemotherapy [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 11229.
  - [17] BÁEZ-GUTIÉRREZ N, SUÁREZ-CASILLAS P, PÉREZ-MORENO M A, et al. Antiemetic prophylaxis regimens in haematologic malignancies patients undergoing a hematopoietic stem cell transplantation. Which is the best standard of care? A systematic review[J]. *Eur J Haematol*, 2024, 113(5): 564-575.
  - [18] HEIDARY Z, GHAEMI M, HOSSEIN RASHIDI B, et al. Quality of life in breast cancer patients: a systematic review of the qualitative studies [J]. *Cancer Control*, 2020, 830: 1073 2748231168318.
  - [19] ZHANG H, ZENG Q, DONG T, et al. Comparison of netupitant/palonosetron with 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist in preventing of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1280336.
  - [20] GIULIANO C, LOVATI E, FUNK C, et al. 1 618 in vitro drug-drug interaction studies with the antiemetic drug netupitant and its major metabolites M1 and M2, involving several human cytochrome P450 isoenzymes[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23: ix520.
  - [21] HAO C, MA X, WANG L, et al. Predicting the presence and mechanism of busulfan drug-drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation using pharmacokinetic interaction network-based molecular structure similarity and network pharmacology [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(4): 595-605.
  - [22] SUBHANI S, JAMIL K. Molecular docking of chemotherapeutic agents to CYP3A4 in non-small cell lung cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 73: 65-74.
  - [23] DEAUNA-LIMAYO D, ALJITAWI O S, GAN-GULY S, et al. Combined use of multiday palonosetron with aprepitant and low-dose dexamethasone in prevention of nausea and emesis among patients with multiple myeloma and lymphoma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant: a pilot study[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2014, 20(4): 263-269.
  - [24] SAKURAI M, MORI T, KATO J, et al. Efficacy of aprepitant in preventing(下转第 1350 页)