

- diol, 2012, 107 (5) : 282
- 10 Jin J, Wu LJ, Jun J, *et al.* The channel kinase, TRPM7, is required for early embryonic development [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109 (5) : E225 - 233
- 11 Baldoli E, Castiglioni S, Maier JA. Regulation and function of TRPM7 in human endothelial cells; TRPM7 as a potential novel regulator of endothelial function [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (3) : 859 - 891
- 12 黎明江, 易欣, 马乐乐, 等. TRPM7 与风湿性心脏病心房颤动患者心房纤维化的关系 [J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2012, 33 (6) : 875 - 878, 917
- 13 Chubanov V, Ferioli S, Gudermann T, *et al.* Natural and synthetic modulators of the TRPM7 channel [J]. *Cells*, 2014, 3 (4) : 1089 - 1101
- (收稿日期: 2016 - 04 - 12)
- (修回日期: 2016 - 04 - 17)

NK-1 抑制剂预防头颈部恶性肿瘤 PF 方案化疗 相关恶心、呕吐的疗效观察

田 欣 宣 莹 胡天玉 曾越灿 吴 荣 张振勇

摘 要 目的 观察在头颈部恶性肿瘤 PF 方案(顺铂 + 5 - 氟尿嘧啶)化疗过程中应用 NK-1 抑制剂阿瑞匹坦(aprepitant)的止吐疗效及不良反应。**方法** 56 例需行 PF 方案静脉化疗的头颈部恶性肿瘤患者, 随机分为实验组及对照组, 各 28 例。实验组患者接受 NK-1 抑制剂阿瑞匹坦 + 5 - HT3 受体拮抗剂格拉司琼 + 地塞米松的三药联合方案预防止吐, 对照组接受 5 - HT3 受体拮抗剂格拉司琼 + 地塞米松的两药联合方案预防止吐。1 个化疗周期结束后评估两组患者的恶心、呕吐缓解情况及相关不良反应。**结果** 56 例患者均按期完成化疗, 在急性恶心、呕吐控制情况上, 实验组均高于对照组, 完全缓解率(CR)分别为 57.1% vs 50.0% , 50.0% vs 42.9% , 有效率(RR)分别为 82.1% vs 71.4% 和 78.6% vs 67.9% , 差异无统计学意义($P > 0.05$)。在延迟性恶心、呕吐控制情况上, 实验组与对照组完全缓解率 CR 分别为 50.0% vs 21.4% , 53.6% vs 25.0% , 有效率(RR)分别为 78.6% vs 46.4% , 82.1% vs 53.6% , 实验组明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者主要不良反应均为轻度, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 本研究表明含 NK-1 抑制剂阿瑞匹坦的三药联合方案预防头颈部恶性肿瘤 PF 方案化疗引起的急性期及延迟期恶心、呕吐安全有效, 可在临床进一步研究推广。

关键词 NK-1 抑制剂阿瑞匹坦 头颈部恶性肿瘤 PF 方案化疗 恶心、呕吐

中图分类号 R739.91

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.013

Clinical Observation of NK1 Receptor Antagonist Aprepitant for the Prevention of Nausea and Vomiting Induced by PF Chemotherapy Regimen with Head and Neck Cancer. Tian Xin, Xuan Ying, Hu Tianyu, *et al.* The Second Department of Oncology, Shengjing Hospital of China Medical University, Liaoning 110022, China

Abstract Objective To observe the antiemetic effects and adverse effects of NK1 Receptor Antagonist aprepitant for the prevention of nausea and vomiting induced by PF chemotherapy regimen with head and neck cancer. **Methods** Totally 56 patients with head and neck cancer were randomly divided into the experimental group and the control group, with 28 cases in each group. All the patients in the two groups received PF regimen chemotherapy(cisplatin and 5 - FU). The antiemetic regimen for experimental group consisted of aprepitant, 5 - HT3 receptor antagonist granisetron and dexamethasone. Control group was 5 - HT3 receptor antagonist granisetron and dexamethasone; The antiemetic effects and adverse effects were evaluated after 1 cycle chemotherapy. **Results** All 56 patients completed chemotherapy. The CR and RR rates of acute nausea and vomiting in the experimental group and the control group were 57.1% vs 50.0% , 50.0% vs 42.9% , 82.1% vs 71.4% , 78.6% vs 67.9% . There was no difference between them. The CR and RR rates of delayed nausea and vomiting in the experimental group and the control group were 50.0% vs 21.4% , 53.6% vs 25.0% , 78.6% vs 46.4% , 82.1% vs 53.6% , there were statistical difference between them. There was not significant difference between two groups in respect of adverse reactions. **Conclusion** NK1 receptor antagonist aprepitant combined with 5 - HT3 receptor antagonist and dexamethasone has a better antiemetic effects for the prevention of nausea and vomiting induced by PF chemotherapy regimen with head and neck cancer, so it is worth to

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81201803)

作者单位: 110022 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院第二肿瘤科

通讯作者: 张振勇, 电子信箱: zhangjy@sj-hospital.org

be popularized in clinical research.

Key words NK1 receptor antagonist aprepitant; Head and neck cancer; PF chemotherapy regimen; Nausea and vomiting

近年来,随着环境污染的加剧及逐步进入老龄化人口社会等诸多因素影响,恶性肿瘤的发生率逐年升高,大部分诊断为恶性肿瘤的患者都要接受以手术、放疗以及化疗为主的综合治疗。其中化疗占据重要地位,而伴随化疗而产生的恶心、呕吐 CINV (chemotherapy-induced nausea and vomiting) 也成为了困扰恶性肿瘤患者及临床医师的最大不良反应之一^[1,2]。严重的恶心、呕吐反应会降低患者生活质量和治疗依从性,加重治疗期间的心理及经济负担,甚至使患者抗拒化疗,从而影响疗效及预后。传统的标准止吐方案主要是包含 5-HT₃ 受体拮抗剂 + 糖皮质激素的两药联合方案,但仍有部分应用高催吐化疗方案(如铂类,蒽环类,环磷酰胺等)的患者止吐效果不理想^[3,4]。

NK-1 受体拮抗剂阿瑞匹坦(aprepitant)是最早被美国食品和药品监督管理局(FDA)批准的神经激肽-1 受体拮抗剂,不同于 5-HT₃ 受体拮抗剂的作用机制,其可阻断神经激肽 1 的作用,通过中枢机制抑制导致呕吐的神经递质(P 物质),从而抑制化疗导致的恶心、呕吐^[5]。大量研究已证实,5-HT₃ 受体拮抗剂 + 地塞米松 + 口服 aprepitant 的三药联合方案能产生较佳的协同作用,有效地预防及缓解中重度致吐性化疗的急性期和延迟期的恶心和呕吐,可作为高催吐化疗方案的标准止吐治疗^[6-8]。但目前国内外关于 NK-1 受体拮抗剂 aprepitant 在头颈部恶性肿瘤 PF 方案化疗中止吐作用的报道很少,为此,笔者所在科室对收治的头颈部恶性肿瘤患者化疗期间采用含 aprepitant 的三联方案预防止吐,并与传统的两药联合方案做对比,取得了较好的止吐效果,总结报道如下。

材料与方法

1. 一般资料:2013 年 4 月~2015 年 6 月笔者所在科室入治疗的 56 例头颈部恶性肿瘤患者,其中男性 32 例,女性 24 例,所有患者均有病理诊断依据,为初次接受化疗患者,实验组期对照组各 28 例患者,其中,实验组男性 18 例,女性 10 例,患者年龄 29~70 岁,中位年龄 52 岁;口咽癌 5 例,鼻咽癌 7 例,喉癌 10 例,下咽癌 6 例;肿瘤分期Ⅲ期 18 例,Ⅳ期 10 例;病理分化程度高分化 5 例,中分化 12 例,低分化 11 例。对照组男性 14 例,女性 14 例,患者年龄 28~69 岁,

中位年龄 50 岁。其中口咽癌 3 例,鼻咽癌 8 例,喉癌 12 例,下咽癌 5 例,肿瘤分期包含Ⅲ期 16 例,Ⅳ期 12 例,病理分化程度高分化 4 例,中分化 10 例,低分化 14 例。两组患者中最常见的解剖类型均为喉部鳞癌,两组患者在年龄、性别、解剖部位、肿瘤分期、病理分化程度等方面的基本临床特征类似,具有可比性(表 1)。

表 1 两组患者基本临床特征分析(n=56)

项目	实验组	对照组	检验值	P
年龄(岁)	52(29~70)	50(28~69)	$t=0.506$	0.615
性别			$\chi^2=1.167$	0.280
男性	18	14		
女性	10	14		
解剖部位			$Z=-0.215$	0.830
口咽癌	5	3		
鼻咽癌	7	8		
喉癌	10	12		
下咽癌	6	5		
肿瘤分期			$Z=-0.542$	0.588
Ⅲ期	18	16		
Ⅳ期	10	12		
病理分化程度			$Z=-0.766$	0.444
高分化	5	4		
中分化	12	10		
低分化	11	14		

2. 入组标准:①年龄 ≤ 70 岁,KPS ≥ 70 分,预计生存期 ≥ 6 个月;②均有病理学诊断,病理类型为头颈部鳞癌;③首次接受化疗患者,预计疗程在 2 个周期以上;④均采用 PF 方案(顺铂+5-氟尿嘧啶)化疗;⑤血常规、生化及心功能基本正常。排除标准:①有远处转移;②有颅内压增高、胃或十二指肠溃疡、肝肾疾病以及肠梗阻等其他可能诱发恶心、呕吐的疾病;③治疗期间因严重的不良反应而中断治疗的患者。所有患者治疗前签署知情同意书,随机入组。

3. 治疗方法:两组患者均接受 PF 方案静脉化疗:顺铂 25mg/m²静脉滴注,第 1~3 天;5-氟尿嘧啶 500mg/m²静脉滴注,第 1~5 天。化疗期间予常规止吐、抑酸、水化等处理,所有患者化疗前均行 PICC 中心静脉置管。(1)对照组:本组预防性止吐方案采用两药联合方案,5-HT₃ 受体拮抗剂格拉司琼 3mg + NS 20ml 每日 1 次静脉注射第 1~5 天,地塞米松 5mg 每日 1 次静脉注射第 1~5 天,均于化疗前 30min 给

药。(2)实验组:本组预防性止吐方案采用三药联合方案即在对照组的基础上联合应用NK-1抑制剂阿瑞匹坦口服给药,125mg第1天,80mg第2~3天,于化疗前1h口服。

4. 疗效及不良反应评价:化疗24h以内发生的恶心、呕吐为急性CINV;24h以后发生的为延迟性CINV。恶心、呕吐分级根据美国国家癌症研究所化疗反应不良事件评定标准(NCI-CTCAE 4.0)进行。恶心程度:0级:无恶心;Ⅰ级:食欲降低但无饮食习惯的改变;Ⅱ级:饮食减少但不伴有明显的脱水、体重降低或营养不良;Ⅲ级:经口摄取能量或体液量不足:需鼻饲全肠外营养或住院。呕吐程度:0级:24h内无呕吐;Ⅰ级:24h发生内呕吐1~2次(间隔5min);Ⅱ级:24h内发生呕吐3~5次(间隔5min);Ⅲ级:24h内发生呕吐>6次(间隔5min),需鼻饲进食全肠外营养或住院治疗;Ⅳ级:出现危及生命的后果;Ⅴ级:死亡^[9,10]。完全缓解(CR):恶心、呕吐均为0级;部分缓解(PR):有Ⅰ级恶心或呕吐;无效(F):恶心或呕吐达Ⅱ级及以上^[11]。总有效率(RR)=(CR+

PR)/总例数×100%。不良反应依据NCI-CTCAE 4.0为评价标准,观察和记录患者在化疗期间出现的不适症状及是否需要对症处理。

5. 统计学方法:应用SPSS 19.0软件进行分析,计数资料比较行 χ^2 检验,计量资料比较行*t*检验,等级资料比较行秩和检验。以*P*<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 急性及延迟性恶心控制情况比较:实验组和对照组患者急性期恶心完全缓解率CR及有效率(RR)分别为57.1% vs 50.0% ($\chi^2=0.287, P>0.05$), 82.1% vs 71.4% ($\chi^2=0.902, P>0.05$),实验组CR及RR均高于对照组,但差异无统计学意义(*P*>0.05)。而两组患者延迟期恶心全缓解率(CR)及有效率(RR)分别为50.0% vs 21.4% ($\chi^2=4.978, P<0.05$),78.6% vs 46.4% ($\chi^2=6.171, P<0.05$),实验组CR及RR均明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05,表2)。

表 2 两组患者由化疗引起的急性及延迟性恶心控制情况 [n=56,n(%)]

组别	n	急性期				延迟期			
		CR	PR	F	RR	CR	PR	F	RR
实验组	28	16(57.1)	7(25.0)	5(17.9)	23(82.1)	14(50.0)	8(28.6)	6(21.4)	22(78.6)
对照组	28	14(50.0)	6(21.4)	8(28.6)	20(71.4)	6(21.4)	7(25.0)	15(53.6)	13(46.4)
χ^2		0.287				4.978			
<i>P</i>		0.592				0.026			

2. 急性及延迟性呕吐控制情况比较:实验组和对照组患者急性期呕吐完全缓解率(CR)及有效率(RR)分别为50.0% vs 42.9% ($\chi^2=0.287, P>0.05$),78.6% vs 67.9% ($\chi^2=0.820, P>0.05$),实验组(CR)及(RR)均高于对照组,但差异无统计学意义

(*P*>0.05)。而两组患者延迟期恶心全缓解率(CR)及有效率(RR)分别为53.6% vs 25.0% ($\chi^2=4.791, P<0.05$)和82.1% vs 53.6% ($\chi^2=5.240, P<0.05$),实验组CR及RR均明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05,表3)。

表 3 两组患者由化疗引起的急性及延迟性呕吐控制情况 [n=56,n(%)]

组别	n	急性期				延迟期			
		CR	PR	F	RR	CR	PR	F	RR
实验组	28	14(50.0)	8(28.6)	6(21.4)	22(78.6)	15(53.6)	8(28.6)	5(17.9)	23(82.1)
对照组	28	12(42.9)	7(25.0)	9(32.1)	19(67.9)	7(25.0)	8(28.6)	13(46.4)	15(53.6)
χ^2		0.287				4.791			
<i>P</i>		0.592				0.029			

3. 不良反应:实验组及对照组两种止吐方案的最主要不良反应主要包括呃逆、腹胀、便秘、头晕、乏力、

失眠,均为轻度,患者可耐受,未影响后续治疗,差异无统计学意义(*P*>0.05,表4)。

表 4 两组患者不良反应分析 [$n=56, n(\%)$]

组别	<i>n</i>	呃逆	腹胀	便秘	头晕	乏力	失眠
实验组	28	5(17.9)	4(14.3)	6(21.4)	2(7.1)	7(25.0)	5(17.9)
对照组	28	4(14.3)	6(21.4)	5(17.9)	4(14.3)	5(17.9)	3(10.7)
χ^2		0.000	0.487	0.113	0.187	0.424	0.146
<i>P</i>		1.000	0.485	0.737	0.666	0.515	0.703

讨 论

头颈部恶性肿瘤泛指颅底到锁骨上、颈椎前部的恶性肿瘤,主要包括口腔及口咽癌、鼻咽癌、喉癌以及下咽癌等,病理类型以鳞癌为主^[12]。我国头颈部恶性肿瘤发生率较高,其中大部分诊断为头颈部鳞癌的患者需要接受以顺铂+5-氟尿嘧啶为主的PF方案化疗,该化疗方案可以有效的控制肿瘤局部浸润及全身转移,同时能增强放疗的敏感度,加强放疗效率,延长患者生存期,提高治疗效果^[13]。由于顺铂属于高催吐化疗药物,因此在临床上,接受该方案化疗的头颈部恶性肿瘤患者面临的最大不良反应之一就是由于化疗导致的恶心、呕吐,给患者的生理及心理均带来了不同程度的痛苦,严重的恶心、呕吐甚至会导致水、电解质失调、营养不良等并发症,延误及中断治疗,最终影响疗效。传统的标准止吐方案主要是包含5-HT₃受体拮抗剂+糖皮质激素的两药联合方案,但该止吐方案对于高催吐化疗方案效果并不理想^[14]。临床上,肿瘤科医师一直在寻求更安全有效的止吐方法。

近年来,有关NK-1抑制剂阿瑞匹坦(aprepitant)+5-HT₃受体拮抗剂+地塞米松的三药联合方案对于高催吐化疗药物的止吐作用越来越引起关注。NK-1抑制剂aprepitant是具有高亲和力选择性的神经激肽-1受体拮抗剂,可以穿过血-脑脊液屏障,在中枢内维持长时间的活性,通过中枢机制抑制P物质/神经激肽-1受体的呕吐效应^[15,16]。大量研究已证实aprepitant+5-HT₃受体拮抗剂+地塞米松的三联方案能有效地预防及缓解高致吐性化疗药物引起的急性期和延迟期的恶心和呕吐。Fujiwara等^[17]的一项研究报道,入组的日本地区需要接受紫杉醇联合卡铂方案(TC)化疗的妇科恶性肿瘤患者,应用三药联合方案止吐的患者与接受不含NK-1抑制剂aprepitant的二药联合方案止吐患者相比,表现出了更好的恶心、呕吐控制效果。Ito等^[18]报道,在接受培美曲塞联合卡铂化疗的进展期非小细胞肺癌患者中,联合应用NK-1抑制剂的三联预防止吐方案后,明显提高了延迟期恶心、呕吐控制率及恶心、呕

吐的总体控制率。Meattini等^[19]的临床研究报道,在接受蒽环类+环磷酰胺的AC辅助方案化疗的乳腺癌患者中,预防止吐应用aprepitant+帕洛诺司琼+地塞米松的三联方案安全有效,能显著提高患者急性期及延迟期恶心、呕吐控制率。黄鲁众等^[20]的一项多中心多样本荟萃分析结果表明aprepitant可以提高中、重度致吐性化疗方案导致的急性期、延迟期恶心、呕吐的完全缓解率及总体有效率,尤其对延迟期恶心、呕吐完全缓解率方面的作用更为明显。

本研究关于NK-1抑制剂阿瑞匹坦在头颈部恶性肿瘤PF方案化疗中止吐作用的比较数据上分析,在恶心、呕吐控制程度上,实验组急性及延迟性恶心、呕吐的完全缓解率(CR)及有效率(RR)均高于对照组,在延迟性恶心、呕吐控制方面差异有统计学意义($P<0.05$),这表明联用NK-1抑制剂aprepitant的三联止吐方案能明显提高头颈部恶性肿瘤PF方案化疗导致的急性及迟发性恶心、呕吐控制效果,尤其延迟性恶心、呕吐方面优势更为明显。而在不良反应方面,本研究中,实验组与对照组均出现了不同程度的呃逆、腹胀、便秘、头晕、乏力、失眠,但均为轻度,不能完全排除是否化疗所致,且给予对症处理后均能很快缓解,两组患者不良反应发生率未见明显差异,无患者因为三联止吐方案导致的不良反应而中断治疗。综合本研究笔者得出结论,NK-1抑制剂aprepitant安全有效,不良反应轻微,在临床恶性肿瘤化疗中具有较高的应用前景和价值。目前国内外关于aprepitant在头颈部恶性肿瘤PF方案化疗中止吐作用的报道很少,本研究为头颈部恶性肿瘤PF方案化疗的止吐治疗提供了一个新的可以参考的依据。

综上所述,在头颈部恶性肿瘤PF方案化疗过程中,联合应用NK-1抑制剂aprepitant的三联止吐方案后,可以减轻由化疗导致的恶心、呕吐不良反应,提高急性及迟发性恶心、呕吐的完全缓解率及总体有效率,尤其对迟发性恶心、呕吐的控制效果更为明显,该三联方案安全有效,并且患者使用方便,联合用药并未增加不良反应,因而患者耐受性良好,可提高患者化疗期间的生活质量,保障患者顺利完成化疗。但由

于本研究中入组患者例数较少,观察时间较短,还需要临床进一步观察验证。同时随着临床上化疗药物的不断更新及靶向药物的大量面世,笔者可以期待 NK-1 抑制剂 aprepitant 在多种恶性肿瘤化疗及靶向治疗领域的进一步应用。

参考文献

- 1 Santana TA, Trufelli DC, Matos LL, *et al.* Meta-analysis of adjunctive non-NK1 receptor antagonist medications for the control of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(1): 213-222
- 2 Kim JS, Kim JY, Lee SJ, *et al.* Multicenter nonrandomized trial of ramosetron versus palonosetron in controlling chemotherapy-induced nausea and vomiting for colorectal cancer [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2014, 87(1): 9-13
- 3 Ueda H, Shimono C, Nishimura T, *et al.* Palonosetron exhibits higher total control rate compared to first-generation serotonin antagonists and improves appetite in delayed-phase chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(3): 375-379
- 4 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
- 5 Ruhlmann CH, Herrstedt J. Safety evaluation of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(3): 449-462
- 6 Ishimaru K, Takano A, Katsura M. Efficacy of aprepitant for nausea in patients with head and neck cancer receiving daily cisplatin therapy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(22): 9627-9630
- 7 Takeshima N, Matoda M, Abe M, *et al.* Efficacy and safety of triple therapy with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy for gynecological cancer: KCOG-G1003 phase II trial [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(11): 2891-2898
- 8 Wang SY, Yang ZJ, Zhang Z, *et al.* Aprepitant in the prevention of vomiting induced by moderately and highly emetogenic chemotherapy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(23): 10045-10051
- 9 陈敬华, 申维玺, 许瑞莲, 等. 阿瑞匹坦联合托烷司琼预防顺铂化疗引起呕吐的临床观察 [J]. *中国药房*, 2014, 25(26): 2443-2445

- 10 陈丽昆, 程颖, 张红雨, 等. 阿瑞匹坦在中国肺癌患者中预防高剂量顺铂引起恶心和呕吐的疗效 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2015, 34(10): 757-763
- 11 Hesketh PJ, Sanz-Altamira P. Aprepitant, dexamethasone, and palonosetron in the prevention of doxorubicin/cyclophosphamide-induced nausea and vomiting [J]. *J Support Care Cancer*, 2012, 20(3): 653-656
- 12 Cosway B, Paleri V, Wilson J, *et al.* Biomarkers predicting chemotherapy response in head and neck squamous cell carcinoma: a review [J]. *J Laryngol Otol*, 2015, 129(11): 1046-1052
- 13 夏晓阳, 尤冬山, 周芸娜, 等. 长春瑞滨联合奈达铂治疗晚期颈部恶性肿瘤的临床观察 [J]. *中华全科医学*, 2013, 11(11): 1713-1715
- 14 Tageja N, Groninger H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: an overview and comparison of three consensus guidelines [J]. *Postgrad Med J*, 2016, 92(1083): 34-40
- 15 Navari RM. The safety of antiemetic medications for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 1(14): 1-14
- 16 Ng TL, Clemons M, Hutton B, *et al.* Aprepitant versus dexamethasone to prevent delayed emesis after chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(20): 2184-2185
- 17 Fujiwara S, Terai Y, Tsunetoh S, *et al.* Palonosetron versus granisetron in combination with aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with gynecologic cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2015, 26(4): 311-319
- 18 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
- 19 Meattini I, Francolini G, Scotti V, *et al.* Aprepitant as prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in anthracyclines and cyclophosphamide-based regimen for adjuvant breast cancer [J]. *Med Oncol*, 2015, 32(3): 80
- 20 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

(收稿日期: 2016-04-14)

(修回日期: 2016-04-14)

(上接第 144 页)

- 4 Silachev DN, Plotnikov EY, Babenko VA, *et al.* Protection of neurovascular unit cells with lithium chloride and sodium valproate prevents brain damage in neonatal ischemia/hypoxia [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2016, 160(3): 313-318
- 5 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257
- 6 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 138-142
- 7 Choi SI, Goo JS, Kim JE, *et al.* Effects of Red Liriope platyphylla on NGF secretion ability, NGF receptor signaling pathway and γ -secretase components in NSE/hAPPsw transgenic mice expressing Alzheimer's disease [J]. *Lab Anim Res*, 2012, 28(3): 155-163
- 8 Zaheer S, Beg M, Rizvi I, *et al.* Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2013, 16(4): 504-508
- 9 刘劲松, 王本荣, 张晶. 早期联合检测动脉血 Lac 及血清 NSE 对一氧化碳中毒后迟发性脑病的预测价值 [J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(3): 137-140

- 10 Gelderblom M, Daehn T, Schattling B, *et al.* Plasma levels of neuron specific enolase quantify the extent of neuronal injury in murine models of ischemic stroke and multiple sclerosis [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 59(11): 177-182
- 11 Li K, Jia J, Wang Z, *et al.* Elevated serum levels of NSE and S-100b correlate with increased risk of acute cerebral infarction in Asian populations [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21(6): 1879-1888
- 12 Floerchinger B, Philipp A, Foltan M, *et al.* Neuron-specific enolase serum levels predict severe neuronal injury after extracorporeal life support in resuscitation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 45(3): 496-501
- 13 王岩, 欧阳和中, 刘凤国, 等. 血清神经元特异性烯醇化酶和胆红素与大动脉粥样硬化性卒中后脑功能损伤及预后的关系 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2015, 12(9): 456-461
- 14 Haupt WF, Chopan G, Sobesky J, *et al.* Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase, and S100 for short-term outcome in ischemic stroke [J]. *J Neurophysiol*, 2016, 115(3): 1273-1278

(收稿日期: 2015-04-09)

(修回日期: 2016-04-14)