·论 著·

不同神经激肽 1 受体拮抗剂对大鼠体内白蛋白结合型紫杉醇药动学的影响

秦源蔓[1]，褚文昊[1]，许佳祺[2]，李雨桐[2]，刘 剑[1*]
（1.河北医科大学第二医院药学部，河北 石家庄 050073；2.河北医科大学药学院，河北 石家庄 050017）

[摘要] **目的** 探讨不同神经激肽 1 受体拮抗剂（阿瑞匹坦、奈妥匹坦）对大鼠体内白蛋白结合型紫杉醇药动学的影响。**方法** 将 32 只 SD 大鼠随机分为 4 组（$n=8$），分别灌胃给予生理盐水、阿瑞匹坦（arepitant，APT）混悬液、奈妥匹坦帕洛诺司琼复方制剂（netupitant/palonosetron，NEPA）混悬液、盐酸帕洛诺司琼（palonosetron，PALO）混悬液，1 h 后四组大鼠均给予顺序尾静脉注射白蛋白紫杉醇和顺铂（platinum-based chemotherapy regimen，TP）化疗方案，给药后眼眦取血，测定大鼠血浆中紫杉醇的浓度，对比各组药动学参数差异。**结果** 和 TP 组相比，联用阿瑞匹坦后（TP 组 *vs*. TP＋APT 组）大鼠血浆中紫杉醇的血浆浓度－时间曲线下面积（area under theconcentration-time curve，AUC）AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ 分别增加了 25.78%（$P=0.005$）、24.92%（$P=0.006$），表观分布容积（apparent volume of distribution，V_d）、清除率（clearance，CL）分别下降 29.25%（$P=0.001$）、21.19%（$P=0.003$），差异有统计学意义；联用奈妥匹坦帕洛诺司琼组（TP 组 *vs*. TP＋NEPA 组）后大鼠血浆中紫杉醇的最高血药浓度（maximum plasma concentration，C_{max}）、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ 分别增加 28.33%（$P<0.001$）、42.46%（$P<0.001$）、40.26%（$P<0.001$），V_d、CL 分别下降 35.40%（$P<0.001$）、29.85%（$P<0.001$），差异有统计学意义；联用帕洛诺司琼（TP 组 *vs*. TP＋PALO 组）后大鼠血浆中紫杉醇的 V_d 下降 19.57%（$P=0.016$），差异有统计学意义，其他药动学参数差异无统计学意义。**结论** PALO 对白蛋白结合型紫杉醇的药动学无明显影响，阿瑞匹坦及奈妥匹坦均会增加白蛋白结合型紫杉醇在大鼠体内的暴露量，且奈妥匹坦对白蛋白结合型紫杉醇体内暴露量的影响更大，因此临床联用阿瑞匹坦或奈妥匹坦时应注意监测白蛋白紫杉醇的血药浓度。

[关键词] 白蛋白结合型紫杉醇；受体，神经激肽 1；药物相互作用 doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2025.08.011
[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2025)08-0933-06

Effects of different neurokinin-1 receptor antagonists on the pharmacokinetics of albumin-bound paclitaxel in rats

QIN Yuan-man[1], CHU Wen-hao[1], XU Jia-qi[2], LI Yu-tong[2], LIU Jian[1*]
(1.*Department of Pharmacy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang* 050073, *China*; 2.*School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang* 050017, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effects of different neurokinin-1 receptor antagonists [aprepitant (APT), netupitant] on the pharmacokinetics of albumin-bound paclitaxel in rats. **Methods** Thirty-two Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into four groups ($n=8$), and then gavaged with normal saline, APT suspension, netupitant/palonosetron (NEPA) compound preparation suspension, and palonosetron (PALO) suspension, respectively. One hour afterwards, taxol and platinum-based chemotherapy regimen (TP) was sequentially given to therats in the four groups. Albumin-bound paclitaxel and cisplatin were sequentially injected into the tail vein of the rats in the four groups. After administration, blood was taken

[收稿日期]2025－04－28
[基金项目]河北省医学科学研究课题计划(20221145)
[作者简介]秦源蔓(2000－)，女，河北秦皇岛人，河北医科大学第二医院理学硕士研究生，从事药物体内相互作用相关研究。
* 通信作者。E-mail：27900021@hebmu.edu.cn

from the canthus of the eyes. The concentration of paclitaxel in the plasma of the rats was determined, and the differences of pharmacokinetic parameters in each group were compared. **Results** Compared with the TP group, the area under the plasma concentration-time curve (AUC), namely AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$, of paclitaxel in the plasma of rats treated with APT (TP group *vs*. TP + APT group) increased by 25.78% ($P=0.005$) and 24.92% ($P=0.006$), respectively, while apparent volume of distribution (V_d) and clearance(CL) decreased by 29.25% ($P=0.001$) and 21.19% ($P=0.003$), respectively, with statistical differences. The maximum plasma concentration (C_{max}), AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ of paclitaxel in plasma of rats in the combination treatment group (TP group *vs*. TP + NEPA group) increased by 28.33% ($P<0.001$), 42.46% ($P<0.001$), 40.26% ($P<0.001$), respectively, while V_d and CL decreased by 35.40% ($P<0.001$), and 29.85% ($P<0.001$), respectively, with statistical differences. The V_d of paclitaxel in rat plasma decreased by 19.57% ($P=0.016$) after combined use of PALO (TP group *vs*. TP+PALO group), with statistical difference, and other pharmacokinetic parameters had no statistical difference. **Conclusion** PALO has no significant effect on the pharmacokinetics of albumin-bound paclitaxel, while APT and netupitant can increase the exposure of albumin-bound paclitaxel in rats, and netupitant has a greater effect on the exposure of albumin-bound paclitaxel in rats. Therefore, in clinical practice, attention should be paid to monitoring the blood concentration of albumin-bound paclitaxel when it is used in combination with APT or netupitant.

[**Key words**] albumin-bound paclitaxel; receptors, neurokinin-1; drug interactions

恶性肿瘤病死率逐年攀升,已成为全球的第二大死因[1-2]。目前恶性肿瘤的治疗方式主要有手术、化疗、放疗、靶向治疗等,但对于晚期或转移的恶性肿瘤,化疗仍是首选的治疗方式[3]。白蛋白结合型紫杉醇是一种广谱的抗肿瘤药物,其在体内主要经细胞色素 P450 3A4(cytochrome p450 family 3 subfamily A member 4,CYP3A4)和细胞色素 P450 2C8 (cytochrome p450 family 2 subfamily C member 8,CYP2C8)代谢,并以低毒性、高肿瘤组织分布、使用前无需预处理等优势被广泛用于各种化疗方案中[4-6]。白蛋白结合型紫杉醇与顺铂组成的化疗方案(taxol and platinum-based chemotherapy regimen,TP)常被用于治疗非小细胞肺癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤[7-11]。由于顺铂的存在该化疗方案引起的化疗相关恶心呕吐大多是高致吐性的[12],目前,指南[12-13]批准对于高致吐性化疗相关的恶心呕吐建议在两联止吐方案(5-羟色胺 3 受体拮抗剂+地塞米松)的基础上加用神经激肽 1 受体拮抗剂,五羟色胺 3 受体和神经激肽 1 受体通过同时靶向两条关键通路发挥协同止吐作用[14]。目前阿瑞匹坦(arepitant,APT)、福沙匹坦、奈妥匹坦帕洛诺司琼复方制剂(netupitant/palonosetron,NEPA)均为获批用于中重度化疗止吐的神经激肽 1 受体拮抗剂,且均抑制 CYP3A4[13]。由于止吐是化疗中必不可少的环节,且上述神经激肽 1 受体拮抗剂和白蛋白结合型紫杉醇均经过 CYP3A4 代谢,合用时可能会产生药物相互作用。因此,本研究旨在探讨不同的神经激肽 1 受体拮抗剂对大鼠体内白蛋白结合型紫杉醇药动学产生的影响,为需化疗止吐的临床肿瘤患者的合理用药提供理论参考。

1 材料与方法

1.1 材料 SPF 级 SD 雄性大鼠,体重(200±20) g,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,动物许可证号为 SCXK(京)2019-0008。将大鼠置于温度 25 ℃,相对湿度 50%～70%的环境中喂养,昼夜交替光照。本实验方案经河北医科大学第二医院动物伦理委员会批准(伦理批件号:2024-AE383)。

1.2 实验药品 阿奇霉素对照品(纯度 94.4%,批号 130593-202004,中国食品药品检定研究院)、紫杉醇对照品(纯度 99.8%,批号 100382-201904,中国食品药品检定研究院)。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(批号 B042308606,规格 100 mg,石药集团欧意药业有限公司);注射用顺铂(批号 FA2Y4001B,规格 20 mg,齐鲁制药有限公司);阿瑞匹坦胶囊(批号 X017914,规格 80 mg,美国默沙东公司);帕洛诺司琼(palonosetron,PALO)胶囊(批号 231029102,规格 0.5 mg,正大天晴药业集团股份有限公司);奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊(批号 43001662,每粒胶囊含奈妥匹坦 0.3 g、帕洛诺司琼 0.5 mg,瑞士 Helsinn

Birex Pharmaceuticals Ltd 公司)；甲酸(色谱纯，美国 Aladdin 公司)；甲醇、乙腈(色谱纯，美国 Fisher 公司)。

1.3　实验仪器　高效液相色谱仪(型号 LC-20AD，日本岛津公司)；三重四极杆质谱仪(API 4000＋，美国 ABSciex 公司)。

1.4　实验方法

1.4.1　溶液配制　紫杉醇及内标工作液：分别精密称取紫杉醇及阿奇霉素对照品各 10 mg，用 10 mL 甲醇配制成质量浓度均为 1 g/L 的储备液。取储备液适量，加甲醇稀释成浓度分别为 200、500、1 000、2 000、5 000、10 000、20 000、50 000 μg/L 的系列质量浓度的紫杉醇标准溶液，及浓度为 500、5 000、40 000 μg/L 的低、中、高 3 种浓度的紫杉醇质控溶液。取储备液适量，加甲醇稀释成浓度为25 mg/L 的内标工作液。

模拟血浆样品：取空白血浆 90 μL，加入紫杉醇溶液 10 μL，配成浓度为 20、50、100、200、500、1 000、2000、5 000 μg/L 系列浓度的模拟血浆样品及 50、500、4 000 μg/L 低、中、高 3 种浓度的质控模拟血浆样品。

1.4.2　定量分析　条件色谱柱：Symmetry C_{18} 柱(4.6×150 mm，3.5 μm)；流动相 A 为 0.2%甲酸水溶液，流动相 B 为甲醇，等度洗脱(15∶85，V/V)；流速为 0.7 mL/min；柱温为 40 ℃，进样量为 10 μL。正离子电喷雾离子源，采用多反应监测扫描，离子源电压为 5 500 V；温度：550 ℃；紫杉醇及内标的用于分析的定量离子对分别为 m/z876.2→308.1 和 m/z591.8→158.1，去簇电压分别为 100 V、91 V，碰撞能量分别为 45 V、44 V。

1.4.3　给药方案　取 SD 大鼠 32 只，随机分为 TP 化疗方案组(TP 组)、TP 化疗方案联合阿瑞匹坦组(TP＋APT 组)、TP 化疗方案联合奈妥匹坦帕洛诺司琼复方制剂组(TP＋NEPA 组)、TP 化疗方案联合 PALO 组(TP＋PALO 组)，每组 8 只。实验前 12h 禁食不禁水，全程不禁水。TP＋APT 组、TP＋NEPA 组、TP＋PALO 组分别灌胃阿瑞匹坦混悬液 10.71 mg/kg、奈妥匹坦帕洛诺司琼复方制剂混悬液 25.8 mg/kg[15]、盐酸 PALO 混悬液 0.04 mg/kg[6]，TP 组灌胃等量的生理盐水，1 h 后 4 组大鼠均顺序尾静脉注射白蛋白结合型紫杉醇溶液 14.82 mg/kg 和顺铂注射液 11.12 mg/kg[6]，分别在白蛋白结合型紫杉醇注射给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、10、16、24 h 眼内眦取血，置于含肝素的采血管中，10 900 r/min 离心 5 min 后取上清液，冷冻保存。

1.4.4　血浆样品处理　取解冻后的血浆样品 100 μL，加入内标工作液 10 μL，涡旋混匀，加入 0.1%甲酸乙腈 400 μL，涡旋混匀 3 min，10 900 r/min 离心 15 min，取上清进样分析。

1.5　统计学方法　应用 DAS 2.0 软件处理药动学参数，SPSS 20.0 统计软件对药动学参数进行数据分析。计量资料采用单因素方差分析、SNK-q 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　方法学考察

2.1.1　专属性　取空白血浆样品、含紫杉醇溶液的空白血浆样品、含内标溶液的空白血浆样品以及大鼠给药后的真实血浆样品，按“1.4.4”项下的方法处理后进样分析，考察其专属性。结果见图 1，紫杉醇和阿奇霉素的保留时间分别为 2.7 min 和 1.3 min，峰形良好，血浆中内源性物质对紫杉醇及内标的测定无干扰。

2.1.2　标准曲线与定量下限　取系列浓度的模拟血浆样品，按“1.4.4”项下的方法处理后进样分析。以紫杉醇浓度(μg/L)为横坐标(X)，紫杉醇与内标的峰面积比值为纵坐标(Y)得到其线性回归方程为 $Y=0.00101X+0.00302$($r^2=0.999$)，表明紫杉醇在 20～5 000 μg/L 浓度范围内线性良好，定量下限为 20 μg/L。

2.1.3　精密度、准确度及提取回收率　取低、中、高 3 个浓度的模拟血浆样品各 5 份，按“1.4.4”项下的方法处理后进样分析，计算日内精密度和准确度，并记录峰面积为 A；连续测定 3 d，计算日间精密度和准确度。空白血浆加入 0.1%甲酸乙腈适量沉淀提取后取上清 90 μL，分别加入低、中、高三种浓度的紫杉醇质控样品溶液 10 μL 及内标溶液 10 μL，混匀后进样测定，记录峰面积为 B。以 A/B×100%计算提取回收率。结果见表 1，低、中、高 3 个浓度质控样品的提取回收率和日内、日间的精密度、准确度变异系数(relative standard deviation，RSD)均＜10%，均满足测定要求。

2.1.4　基质效应　空白血浆提取后加入紫杉醇质控样品和内标标准溶液混匀进样后测得的峰面积记为 B；将空白血浆替换为等量的甲醇，重复上述操作，进样测定得到的峰面积记为 C。低、中、高 3 个浓度各平行处理 5 份，以 B/C×100%分别计算紫杉醇和内标在含生物基质与不含生物基质下的比值，即基质因子(matrix factor，MF)。将紫杉醇的 MF 值除以对应浓度下内标的 MF 值，即得到内标归一

化后的 MF。经计算得低、中、高 3 个质控浓度样品经内标归一化的 MF 的 RSD 均<15%，表明紫杉醇的测定不受基质效应干扰。

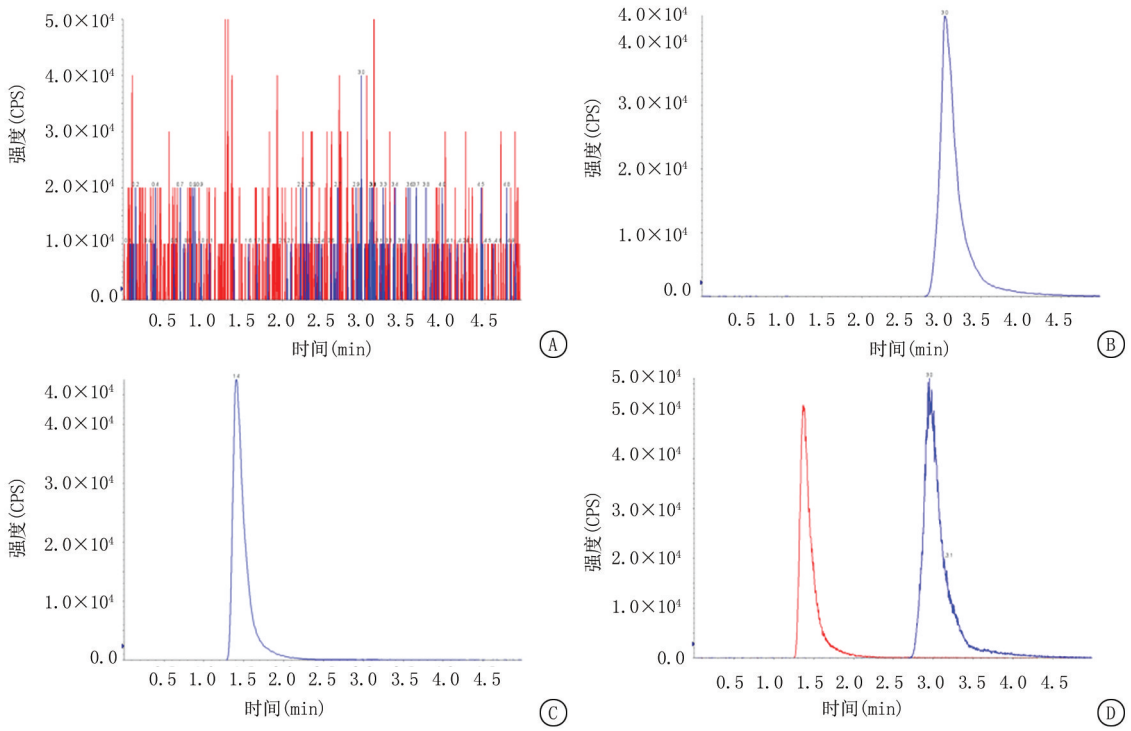


图 1　HPLC-MS/MS 图

A.空白血浆样品；B.含紫杉醇溶液的空白血浆样品；C.含内标阿奇霉素溶液的空白血浆样品；D.大鼠给药后的真实血浆样品

Figure 1　HPLC-MS/MS diagram

表 1　精密度、准确度及提取回收率

Table 1　Precision, accuracy and extraction recovery

($n=5, \bar{x}\pm s$)

理论质量浓度(μg/L)	日内精密度			日间精密度			提取回收率	
	实测质量浓度(μg/L)	RSD(%)	RE	实测质量浓度(μg/L)	RSD(%)	RE	实测质量浓度(μg/L)	RSD(%)
50	52.40±2.41	4.60	104.80	50.07±3.86	7.72	100.13	97.80±5.19	5.31
500	487.00±22.45	4.61	97.40	493.13±29.46	5.97	98.63	103.32±2.83	2.74
4 000	3 808.60±103.20	2.71	95.22	3 865.07±214.21	5.54	96.63	108.22±1.82	1.68

2.1.5　稳定性　取低、中、高三个浓度的模拟血浆样品各 5 份，分别在 25 ℃放置 6 h、反复冻融(−40 ℃～室温)3 次、−40 ℃冰箱冷冻 30 d 的条件下按“1.4.4”项下的方法处理，进样测定。结果低、中、高三个质控浓度的模拟血浆样品在常温放置 6 h 下的 RSD 分别为 5.24%、5.53%、5.19%，反复冻融 3 次下的 RSD 为 3.31%、7.07%、1.87%，长期冻存 30 d 条件下的 RSD 为 4.13%、4.57%、3.49%。RSD 均在 15%以内，表明紫杉醇在不同条件下稳定性良好。

2.2　大鼠体内药动学研究　TP 组、TP+APT 组、TP+NEPA 组、TP+PALO 组的药一时曲线见图 2，药动学参数见表 2。和 TP 组相比，联用阿瑞匹坦后(TP 组 *vs*. TP+APT 组)大鼠血浆中紫杉醇的 $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$ 分别增加了 25.78%($P=0.005$)、24.92%($P=0.006$)，V_d、CL 分别下降 29.25%($P=0.001$)、21.19%($P=0.003$)，差异有统计学意义；联用奈妥匹坦帕洛诺司琼(TP 组 *vs*. TP+NEPA 组)后大鼠血浆中紫杉醇的 C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$ 分别增加 28.33%($P<0.001$)、42.46%($P<0.001$)、40.26%($P<0.001$)，V_d、CL 分别下降 35.40%($P<0.001$)、29.85%($P<0.001$)，差异有统计学意义；联用帕洛诺司琼(TP 组 *vs*. TP+PALO 组)后大鼠血浆中紫杉醇的 V_d 下降 19.57%($P=0.016$)，差异有统计学意义，其他药动学参数均差异无统计学意义。

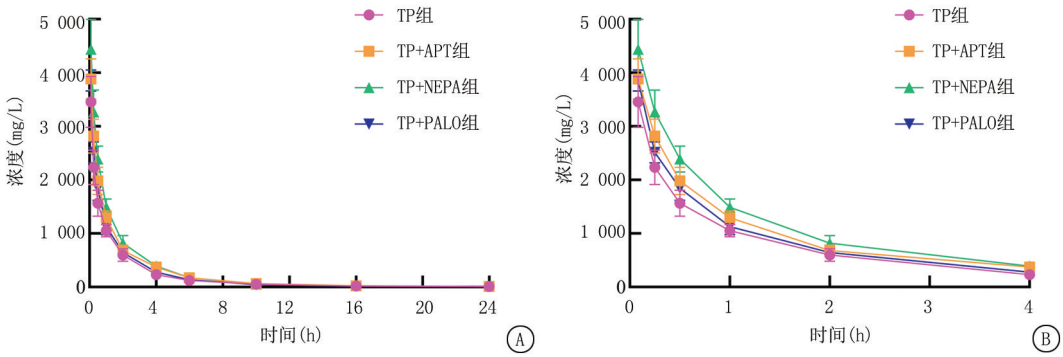


图2　白蛋白结合型紫杉醇药时曲线图

A.24 h内药时曲线图；B.4 h内药时曲线图

Figure 2　Concentration-time curve of albumin-bound paclitaxel

表2　大鼠血浆中紫杉醇的药动学参数

Table 2　Pharmacokinetic parameters of paclitaxel in rat plasma

($n=8, \bar{x}\pm s$)

组别	$t_{1/2}$(h)	C_{max}(μg/L)	AUC_{0-t}(μg·h/L)	$AUC_{0-\infty}$(μg·h/L)	CL(L/h)	V_d(L/kg)	MRT_{0-t}(h)
TP组	3.04±0.93	3 458.29±476.62	4 420.80±786.13	4 552.99±839.89	3.35±0.62	14.05±2.06	2.11±0.56
TP+APT组	2.68±0.77	3 886.81±375.84	5 560.35±678.10*	5 687.69±688.40*	2.64±0.35*	9.94±1.92*	2.27±0.44
TP+NEPA组	2.75±0.90	4 437.94±558.22*	6 298.09±768.27*	6 386.22±794.18*	2.35±0.31*	9.07±2.40*	2.18±0.37
TP+PALO组	2.63±0.59	3 857.48±199.08	4 868.38±614.73	4 967.66±598.58	3.01±0.35	11.27±1.96*	2.06±0.33
F 值	0.375	6.881	10.118	9.290	8.286	7.925	0.353
P 值	0.772	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.787

* *P* 值<0.05 与TP组比较(SNK-*q* 检验)

3　讨　论

实验初期，考察了待测物质在甲醇和乙腈两种有机相中的差异，发现甲醇为有机相时紫杉醇的峰形和峰强均高于乙腈。由于紫杉醇的结构中缺乏氨基或羧基等易电离基团[16]，因此需要在水相中加入甲酸促进电离，尝试不同酸度的甲酸后发现流动相为甲醇－0.2%甲酸时峰形和响应良好。本研究选用蛋白结合率较低的阿奇霉素为内标，采用蛋白沉淀法处理血浆样本，方法简单、误差小，可准确对紫杉醇进行测定。

本研究结果显示PALO对白蛋白结合型紫杉醇的药动学参数无明显影响，且研究[17-18]显示，PALO与CYP3A4的抑制剂或诱导剂及铂类药物不存在具有临床意义的药物相互作用，因此，排除了复方制剂中PALO对白蛋白结合型紫杉醇的影响，推测复方制剂中发挥主要作用的为奈妥匹坦。与对照组相比，联用阿瑞匹坦或奈妥匹坦后，大鼠血浆中紫杉醇的AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$显著增加，V_d和CL显著降低，提示阿瑞匹坦和奈妥匹坦均可增加白蛋白结合型紫杉醇的体内暴露量，且在体内的代谢加快。阿瑞匹坦和奈妥匹坦均抑制CYP3A4的代谢[6,13]，推测半衰期(half-life，$t_{1/2}$)应延长，但本研究中$t_{1/2}$呈下降趋势。雷珍珍等[19]、闫加庆等[20]在研究中成药对大鼠体内紫杉醇的药动学影响时也发现血浆中紫杉醇的$t_{1/2}$显著降低。由于$t_{1/2}$的大小取决于V_d和CL的比值，因此本实验中$t_{1/2}$降低可能是由于V_d和CL下降的比例接近或V_d降低更为显著，导致二者比值降低，同时受到个体差异的影响，使得$t_{1/2}$降低但差异无统计学意义，但具体机制还有待进一步研究。

与对照组相比，联用奈妥匹坦后血浆中紫杉醇的C_{max}、AUC、CL的变化幅度均大于联用阿瑞匹坦，差异更显著，提示联用奈妥匹坦时白蛋白结合型紫杉醇的体内暴露量增加更多。一项临床研究从药效学角度评估了紫杉醇与阿瑞匹坦之间的关系，结果显示紫杉醇与阿瑞匹坦之间无潜在的相互作用[21-22]，提示阿瑞匹坦对紫杉醇药动学的影响较小。此外，有研究[18]表明，阿瑞匹坦是CYP3A4的轻中度抑制剂且为剂量依赖性，奈妥匹坦是CYP3A4的中度抑制剂[11]；Deb等[23]通过计算机模拟评估止吐药和化疗药物之间可能的药物相互作用，并用AUC比表示(AUC比＝联合用药时紫杉醇的AUC/单独用紫杉醇的AUC)发现紫杉醇与阿瑞匹坦之间为弱抑制，AUC比仅为1.304，与奈妥匹坦之间为强抑制，AUC比为771.0[20]，提示奈妥匹

坦对紫杉醇的影响较大，与本研究的结果一致。由于中性粒细胞减少是白蛋白紫杉醇主要的严重不良反应之一，而紫杉醇 AUC 的大小与中性粒细胞减少密切相关[24]，Yang 等[25]发现白蛋白结合型紫杉醇诱导的中性粒细胞减少与紫杉醇总浓度高于 0.19 μmol/L 的持续时间显著相关，因此，相比于阿瑞匹坦，临床上在联用奈妥匹坦进行化疗止吐时，必要时需监测白蛋白结合型紫杉醇的血药浓度，避免发生不良反应。

综上所述，PALO 对白蛋白结合型紫杉醇的药动学无明显影响；阿瑞匹坦和奈妥匹坦均会增加白蛋白结合型紫杉醇的体内暴露量，且奈妥匹坦对白蛋白结合型紫杉醇体内暴露量的影响更大，因此临床联用奈妥匹坦时应注意监测白蛋白结合型紫杉醇的血药浓度。但由于大鼠和人之间存在物种差异，临床患者的不同疾病状态和个体差异均会影响药物的体内代谢过程，因此有必要进一步评估人体内的药物相互作用。

[参考文献]

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] 王裕新，潘凯枫，李文庆. 2022 全球癌症统计报告解读[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2024，10(3)：1-16.

[3] Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer[J]. Nature, 2019, 575(7782): 299-309.

[4] 候丽盈，刘艳，鲁鹏，等. 白蛋白结合型紫杉醇在宫颈癌新辅助化疗中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志，2021，48(2)：135-138，143.

[5] 黄佳欢，雷蕾，王晓稼. 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期乳腺癌的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志，2021，36(6)：496-501.

[6] 陈伟，王燕婷，王宇，等. 紫杉类抗肿瘤药物药学服务中国专家共识[J]. 中国医院用药评价与分析，2022，22(12)：1409-1427.

[7] 盛芳芳，许汝福，张蓉. TP 方案治疗非小细胞肺癌系统评价再评价[J]. 中国药业，2023，32(14)：123-130.

[8] 马春明. 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合顺铂对晚期非小细胞肺癌的疗效评价[J]. 中国现代药物应用，2024，18(10)：106-109.

[9] Liu Y, Fang SS, Zhao RS, et al. Nab-paclitaxel plus platinum versus paclitaxel plus platinum as first-line therapy in patients with metastatic or recurrent cervical cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2024, 150(6): 321.

[10] Wang Z, Hu M, Hu Y, et al. Paclitaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy for locally advanced borderline-resectable esophageal squamous cell carcinoma: A phase Ⅱ clinical trial[J]. Esophagus, 2022, 19(1): 120-128.

[11] 司海燕，苟苗苗，赵海清，等. 白蛋白结合型紫杉醇用于 HER2 阴性晚期胃癌一线化疗中的疗效分析[J]. 解放军医学院学报，2020，41(10)：976-982.

[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] Rapoport BL, Herrstedt J, Snow RC, et al. 2023 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting[J]. Support Care Cancer, 2023, 32(1): 36.

[14] Navari RM, Schwartzberg LS. Evolving role of neurokinin 1-receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 6459-6478.

[15] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会，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，等. 中国抗肿瘤治疗相关恶心呕吐预防和治疗指南(2023 版)[J]. 中华肿瘤杂志，2024，46(6)：481-501.

[16] 钱隽，郁韵秋. 液相色谱－质谱联用分析紫杉醇和多西他赛中流动相体系的优化[J]. 复旦学报(医学版)，2012，39(6)：605-610.

[17] Natale JJ, Spinelli T, Calcagnile S, et al. Drug-drug interaction profile of components of a fixed combination of netupitant and palonosetron: Review of clinical data[J]. J Oncol Pharm Pract, 2016, 22(3): 485-495.

[18] 刘剑，张志清，杨秀岭，等. 帕洛诺司琼对奥沙利铂在大鼠体内药动学的影响[J]. 中国医院药学杂志，2014，34(7)：534-537.

[19] 雷珍珍，薛春苗，梁艳，等. 鸦胆子油乳对大鼠体内紫杉醇药代动力学的影响[J]. 中国药业，2023，32(21)：56-60.

[20] 闫加庆，张元，周海燕，等. 艾迪注射液对大鼠体内紫杉醇药代动力学的影响[J]. 临床药物治疗杂志，2017，15(12)：27-30.

[21] 饶志方. 阿瑞吡坦临床疗效及其与化疗药物的相互作用[J]. 中国药师，2013，16(2)：290-294.

[22] Aapro Ms, Walko Cm. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective[J]. Ann Oncol, 2010, 21(12): 2316-2323.

[23] Deb S, Hopefl R. Simulation of drug-drug interactions between breast cancer chemotherapeutic agents and antiemetic drugs[J]. Daru, 2023, 31(2): 95-105.

[24] Tsushima T, Kasai H, Tanigawara Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of neutropenia following nab-paclitaxel administration in Japanese patients with metastatic solid cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2020, 86(4): 487-495.

[25] Yang D, Xu G, Ding H, et al. Population pharmacokinetic and exposure-toxicity analyses of nab-paclitaxel after pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration in patients with metastatic breast cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2024, 94(4): 523-534.

(本文编辑：刘斯静)