

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.22.001

化学治疗所致恶心呕吐分类与药物治疗的研究进展*

郭芷君¹, 徐峰^{1,2△}

(1. 南方医科大学药学院, 广东 广州 510515; 2. 南方医科大学附属奉贤医院, 上海 201499)

摘要:目的 为化学治疗(简称化疗)所致恶心呕吐(CINV)的临床治疗提供参考。方法 查阅国内外现有 CINV 相关文献,分析其临床分类特点及主要治疗药物。结果与结论 临床根据发生时间将 CINV 分为急性、延迟性、预期性、暴发性及难治性,CINV 治疗药物包括 5-羟色胺 3(5-HT₃)受体拮抗剂(急性 CINV)、神经激肽 1(NK₁)受体拮抗剂(延迟性 CINV)和大麻素 1 受体(CB₁R)激动剂、NEPA 方案(高/中致吐化疗方案)等。预期性呕吐以非药物治疗为主进行预防,包括行为疗法、心理干预、穴位刺激、抗焦虑等。CINV 的防治应在遵循指南建议的基础上,评估肿瘤患者面临的致吐风险,并结合个体因素,制订个体化方案,以减少化疗所致恶心呕吐的发生。

关键词:化疗;恶心呕吐;预期性呕吐;药物治疗;文献研究;进展

中图分类号:R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)22-0001-06

Research Progress on Classification and Drug Therapy of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

GUO Zhijun¹, XU Feng^{1,2}

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 510515; 2. Fengxian Hospital, Southern Medical University, Shanghai, China 201499)

Abstract: Objective To provide reference for the clinical treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting(CINV). **Methods** The related literature of CINV at home and abroad were reviewed to analyze the clinical classification characteristics and main therapeutic drugs. **Results and Conclusion** According to the time of occurrence, the CINV was classified into acute, delayed, anticipatory, breakthrough and refractory CINV. CINV drugs include 5-HT₃ receptor antagonist(acute CINV), neurokinin 1(NK₁) receptor antagonist(delayed CINV), cannabinoid 1 receptor(CB₁R) agonist, NEPA regimen(high/medium emetic chemotherapy). Anticipatory vomiting was mainly prevented by non-drug therapy, including behavior therapy, psychological intervention, acupoint stimulation, anti-anxiety and so on. The prevention and treatment of CINV should assess the risk of vomiting in cancer patients based on the recommendations of the guidelines, and formulate individualized programs combined with individual factors to reduce the incidence of CINV.

Key words: chemotherapy; nausea and vomiting; anticipatory vomiting; drug therapy; literature research; progress

恶心、呕吐是化学治疗(简称化疗)的常见不良反应,不仅影响肿瘤患者的日常生活,加重其身心负担,还会使其对化疗产生恐惧心理,降低治疗依从性。化疗所致恶心呕吐(CINV)是在抗肿瘤治疗过程中使用细胞毒性药物,刺激延髓呕吐中枢并传递相应信号,最终导致机体出现恶心、呕吐的临床症状。在化疗药物特性、给药剂量、给药方式、个体差异等因素作用下,肿瘤患者发生 CINV 的频率和程度各不相同^[1]。

《国家药品不良反应监测年度报告(2018年)》指出,恶心、呕吐、腹泻为主的胃肠损害在肿瘤用药常见不良反应/不良事件中排名第二^[2]。据统计,如肿瘤患者在接受化疗前未给予预防性止吐治疗,10%~40%的患者将在化疗前发生预期性呕吐,70%~80%的患者在治疗过程中发生呕吐^[3]。一项对 277 例接受化疗的肿瘤患者进行的多中心研究结果显示,39% 的患者有急性恶心,68% 的患者有迟发性恶心,12% 和 23% 的患者有急性

或迟发性呕吐^[4]。CINV 不仅会对患者身体造成损害,还使患者对化疗产生抵触,进一步加重心理负担,影响抗肿瘤治疗效果。与血液系统损害相比,恶心、呕吐等不良反应更易被患者自身察觉,易受主观意识影响,既往 CINV 史使患者产生恐惧心理,常见后果就是引起预期性呕吐,增加心理负担^[5]。此外,肿瘤患者还可因严重的恶心、呕吐症状引发其他问题,如液体摄入不足、电解质紊乱、恶病质加重等并发症,为缓解 CINV 对机体的损害,甚至需要终止目前有效的抗肿瘤治疗方案^[6-7]。

目前,我国防治 CINV 的药物以 5-羟色胺 3(5-HT₃)受体拮抗剂、神经激肽 1(NK₁)受体拮抗剂、地塞米松和奥氮平为主,可减轻 CINV 的程度,但仍有 46%~57% 的恶心、9%~37% 的呕吐症状未能获得满意控制^[8],影响化疗患者的生活质量。针对不同等级的化疗致吐方案,临床应选用或联用不同作用靶点的药物进行预防,当预防失败后应及时调整止吐方案。2019 年,美国国立

*基金项目:北京医药卫生健康公益基金项目[KWJKJ-JHKYJJ-B16309];上海市临床药学重点专科建设项目[沪卫计药政[2018]9号]。

第一作者:郭芷君,女,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)junzizhuzhu@163.com。

△通信作者:徐峰,男,博士研究生,主任药师,教授,研究方向为临床药学,(电子信箱)xuf@smu.edu.cn。

综合癌症网络(NCCN)止吐指南(以下简称指南)建议,对于接受高/中致吐化疗方案患者,临床应合理选择止吐药物,并根据具体情况联合用药^[9]。

掌握 CINV 的病理机制,了解机体心理、精神因素在 CINV 发生、发展中的作用,为肿瘤患者制订个体化止吐预防方案,对已出现的恶心、呕吐症状及时干预,减轻肿瘤患者的心理及身体负担,成为临床亟需解决的问题。

1 发生机制及影响因素

参与机体恶心、呕吐调节的神经递质及受体较多,主要包括 5-HT 和 5-HT₃ 受体、P 物质、NK₁ 受体及多巴胺(DA)受体等。化疗药物可通过外周途径和中枢途径引起呕吐反射^[11]。大部分化疗药物通过外周途径刺激肠嗜铬细胞释放 5-HT,与相应受体结合后传入延髓呕吐中枢。由外周途径引起的呕吐一般在给予抗肿瘤药物 24 h 内发生,通常表现为急性呕吐。部分化疗药物通过中枢途径引发呕吐,药物以原形或代谢产物的形式通过血液或脑脊液直接刺激大脑中的化学感受器触发区(CTZ),刺激传递至呕吐中枢后引发呕吐。该类呕吐常在应用化疗药物 24 h 后发生,通常表现为延迟性呕吐。P 物质是中枢神经系统激活 NK₁ 的主要神经递质,与延迟性呕吐相关。5-HT₃ 受体与 NK₁ 受体的信号通路存在串扰关系,受体的激活作用可相互影响,机制尚不完全清楚。但除 5-HT 等神经递质及相应受体参与外,组胺、内啡肽、乙酰胆碱、大麻类及 γ -氨基丁酸等神经递质及受体同样参与恶心、呕吐过程^[10]。化疗药物可影响多种神经递质及受体引发恶心、呕吐,病理机制复杂。

除外周途径和中枢途径外,尚有少部分化疗药物可通过影响前庭系统或通过感觉、神经因素刺激大脑皮层通路诱发呕吐^[6]。有晕动病或眩晕病史的患者 CINV 程度较无相关病史患者更重,频率更高,持续时间更长;化疗药物可通过改变嗅觉和味觉引发恶心、呕吐,在一项接受环磷酰胺、甲氨蝶呤和氟尿嘧啶治疗的乳腺癌患者的研究中,36% 的患者报告口中有苦味,1/3 的患者认为这种苦味会导致呕吐^[3]。

患者个体因素也是影响 CINV 发生、发展的重要因素,包括年龄、性别、疲劳、饮酒史、社交功能低下、既往 CINV 史、个人晕动病史、妊娠剧吐史、焦虑等^[11-13]。

因此,CINV 不仅与多种神经递质及受体的调节与控制相关,还受患者的心理、精神等个体因素影响,病理机制复杂,给临床预防及干预带来困难。

2 临床分类

CINV 根据其发生时间和治疗效果分为急性、延迟性、预期性、暴发性、难治性 5 种类型^[14],其中前 3 者相关研究相对较多,后两者的发生机制仍不清楚。

急性 CINV:在化疗后数分钟至数小时内发生,若未

给予有效止吐药预防,呕吐通常在化疗后 1~2 h 内开始,5~6 h 达到高峰,常在 24 h 内缓解^[15]。程度常较其他类型严重,其机制主要与化疗药物刺激肠嗜铬细胞释放 5-HT,与相应受体结合后刺激延髓呕吐中枢有关^[16]。若化疗前未给予预防性止吐治疗,高剂量(50~120 mg/m²)顺铂将导致 90% 的患者在化疗后 24 h 内发生呕吐^[3]。相关危险因素包括年龄小于 50 岁、女性、低酒精摄入、情绪障碍、既往恶心呕吐史、实施化疗的场所、致吐药物的剂量及止吐药物的使用情况等^[1,6]。

延迟性 CINV:在接受化疗 24 h 后发生,多见于接受顺铂、环磷酰胺和蒽环类药物治疗后。接受顺铂治疗的患者在未使用止吐药预防时,发生率为 65%~90%^[3]。常在化疗后 48~72 h 达到高峰,可持续 5~7 d。顺铂给药剂量是延迟性 CINV 的重要预后因素^[16]。与急性 CINV 相比,延迟性 CINV 程度较轻,频率较低,但持续时间长,较难控制^[15]。延迟性 CINV 亦见于使用高剂量的卡铂、阿霉素、蒽环类等药物后。此外还与 P 物质介导、血脑屏障破坏、胃肠动力障碍、肾上腺激素分泌及化疗药物催吐代谢物累积等因素相关^[16]。

预期性 CINV:常发生于非首次化疗前,多见于既往 CINV 控制不佳的患者,其发生与既往化疗不愉快体验相关,属大脑皮层条件反射。其发生率为 18%~57%,其中恶心比呕吐更常见^[9]。既往化疗过程中出现恶心、呕吐程度越严重,其发生的可能性就越大。有学者发现,接受高/中致吐化疗方案的患者中,既往 CINV 史是其最危险因素,发生可能较无 CINV 史患者增加 4.5 倍,20%~30% 的患者出现于化疗第 4 周期^[5,17]。亦有学者指出,在既往未接受化疗的患者其也有可能发生,受患者的心理状态和期望影响。而预期性 CINV 的频率随着化疗周期的延长而增高^[18]。此外,预期性 CINV 的发生受患者心理状态如焦虑、期望等情绪影响,出现焦虑的患者更易发生^[5,11,17]。

暴发性 CINV:是指预防性治疗后仍出现呕吐,并需给予止吐药物“解救治疗”的恶心呕吐反应,在化疗后 5 d 内发生。在接受高致吐化疗方案并根据指南进行止吐预防的患者中,约 39% 的患者仍出现暴发性恶心或/和呕吐^[19]。当预防失败时,建议使用与预防药物不同种类的止吐药进行解救,可口服非典型抗精神病药奥氮平,但应关注其较强的镇静作用^[20]。

难治性 CINV:是指在既往的化疗周期中使用预防性和/或解救性止吐治疗失败,而在后续化疗周期中仍出现的呕吐。常规止吐药物对其疗效较差,目前指南也未提供有效治疗方案^[9]。当初始止吐预防方案未能在早期成功控制 CINV,难治性 CINV 将会发生,此时应改变预防性止吐方案^[21]。接受高致吐化疗的难治性 CINV 患

者,可在预防方案中加入奥氮平,接受中致吐化疗的患者可在预防方案中加入奥氮平或NK₁受体拮抗剂。

3 治疗药物

既往常用的止吐药物主要有DA受体拮抗剂(如甲氧氯普胺),通过抑制中枢催吐化学感受区的多巴胺2(D₂)受体发挥止吐作用。甲氧氯普胺可引发迟发性运动障碍,其风险与累积剂量及治疗时间相关^[19,22]。此外,非典型抗精神病药物(以奥氮平为代表)^[19]与5-HT₃受体、D₂受体、毒蕈碱型(M)受体、组胺1(H₁)受体等均有高亲和力,通过拮抗受体发挥止吐作用^[23]。与甲氧氯普胺相比,奥氮平能较好地控制高致吐化疗患者暴发性CINV的发生^[19]。作为CINV的辅助治疗药物,糖皮质激素(代表药物为地塞米松)作用机制与改变化学感受触发区中的毛细血管通透性、减少肠道炎症、降低5-HT₃受体的敏感性或稳定细胞内膜相关。患者可因长期使用糖皮质激素而出现失眠,一般出现延迟性CINV持续时间延长的患者需考虑延长疗程^[9]。

5-HT₃受体拮抗剂:可通过结合内脏神经及迷走神经上的5-HT₃受体,影响肠嗜铬细胞释放5-HT,阻断迷走神经兴奋传导至呕吐中枢。第1代5-HT₃受体拮抗剂代表药物为格拉司琼、昂丹司琼、托烷司琼等,对急性CINV疗效较好。戴东慧等^[24]发现,对于使用顺铂化疗的肺癌患者,使用中药穴位敷贴联合格拉司琼预防恶心、呕吐有显著疗效,减少了急性和延迟性CINV的发生。帕洛诺司琼是第2代5-HT₃受体拮抗剂,与第1代相比,与5-HT₃受体结合亲和力更强,半衰期更长,更安全有效,对急性和延迟性CINV均有较好的预防和治疗效果,但对预期性CINV的疗效较差^[9]。研究发现,静脉输注帕洛诺司琼(30 min)和静脉推注帕洛诺司琼(30 s)的安全性、有效性相当^[25],提示静脉输注给药可替代静脉推注,用于预防高致吐化疗实体瘤患者的呕吐。

NK₁受体拮抗剂:可通过特异性阻断NK₁受体与P物质的结合,阻断呕吐中枢兴奋,对多种呕吐刺激有效,代表药物有阿瑞匹坦、奈妥匹坦和罗拉匹坦。阿瑞匹坦对乳腺癌且有恶心、呕吐相关危险因素的患者有显著的止吐作用^[26]。INOUE等^[27]报道,如将阿瑞匹坦纳入止吐预防方案,约68.8%的CINV可被控制。对于接受中度致吐化疗方案的患者,在使用5-HT₃受体拮抗剂和地塞米松预防恶心、呕吐失败时,应加用NK₁受体拮抗剂^[9]。在接受以卡铂为基础的化疗患者中,与5-HT₃受体拮抗剂和地塞米松相比,NK₁受体拮抗剂、5-HT₃受体拮抗剂和地塞米松三联疗法对急性、延迟性及整个化疗期间的恶心、呕吐具有更好的改善作用^[28]。在接受高/中致吐化疗方案的肿瘤患者中,使用阿瑞匹坦、托烷司琼和地塞米松三联疗法预防呕吐的效果更好,其生活质量

评分也高于未使用阿瑞匹坦者^[29]。

NEPA方案:是由高选择性NK₁受体拮抗剂奈妥匹坦和5-HT₃受体拮抗剂帕洛诺司琼组合而成的有效止吐方案,可阻断多种参与恶心、呕吐反应的受体与神经递质结合,帕洛诺司琼能抑制5-HT₃受体和NK₁受体信号通路的串扰作用,间接抑制P物质^[9],从而达到控制恶心、呕吐的目的。一项纳入694例接受顺铂治疗的实体瘤患者的止吐研究中发现,NEPA组比帕洛诺司琼组患者因化疗引起恶心、呕吐的程度更轻,与奈妥匹坦给药剂量相关,高剂量(300 mg)比低剂量(100 mg、200 mg)更有效^[30]。在一项3期安全性研究中发现,接受高致吐化疗方案的404例实体肿瘤患者,接受静脉注射NEPA的耐受性良好,显示静脉注射NEPA与口服NEPA的安全性相似;2种剂型NEPA的不良反应发生率均较低^[31],提示当患者出现吞咽困难无法通过胃肠道给药进行止吐治疗时,临床可考虑静脉注射给药。AAPRO等^[32]发现,在接受蒽环类/环磷酰胺类化疗的患者中,NEPA比帕洛诺司琼更能预防呕吐和明显的恶心,在整个化疗期间(0~120 h)均有较好的预防作用;奈妥匹坦是CYP3A4酶抑制剂,与地塞米松联用时,可减少地塞米松剂量,同时减少地塞米松多次给药带来的不良反应。GRALLA等^[33]发现,与阿瑞匹坦、帕洛诺司琼联用相比,NEPA对接受高/中致吐化疗方案的患者有持续的预防恶心、呕吐效果,同时其引起的不良反应多为轻、中度。该结论为NEPA的疗效及安全性提供了证据。

大麻素1(CB₁)受体激动剂:CB₁受体主要分布于中枢和外周神经系统,包括肠道神经系统^[34],可被内源性大麻素和合成大麻素等物质激活,激活的CB₁受体可抑制迷走神经传入终末的神经递质释放,阻止相应信号传递,从而减少CINV。CB₁受体激动剂包括合成大麻素类似物屈大麻酚和纳比隆,以及WIN55212-2, CP55940, HU-210等,对于常规止吐治疗不佳的肿瘤患者,这些药物可能是新的治疗选择^[35-36]。2019年,英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)指南建议,在持续使用常规止吐药基础上,将纳比隆作为成年癌症患者CINV的补充疗法^[37]。纳比隆是合成的Δ9-四氢大麻酚(Δ9-THC)模拟物,通过激活介导恶心和呕吐的CB₁受体而发挥作用,减少化疗患者呕吐事件的发生,并减轻恶心程度^[7]。DARMANI等^[38]发现,Δ9-THC, CP55940, WIN55212-2可有效抑制由P物质诱导NK₁受体介导的呕吐。WIN55212-2及HU-210等对顺铂引起的急性和延迟性呕吐具有良好的止吐作用^[39]。目前由于缺乏CB₁受体激动剂与一线止吐药物治疗CINV方面进行比较的证据,前者仅用于对一线止吐药物如5-HT₃受体拮抗剂、NK₁受体拮抗剂等不耐受或无效的化疗患者

CINV 治疗中^[40-41]。

4 预期性呕吐的防治

预期性 CINV 受心理因素及环境影响,属大脑皮层的条件反射。目前常用的止吐治疗如 5-HT₃ 受体拮抗剂、NK₁ 受体拮抗剂、地塞米松等对急性和延迟性呕吐有较好的疗效,但对预期性呕吐的控制效果不佳。根据其特点,指南建议在化疗每个周期中使用最佳止吐药基础上,从非药物治疗途径进行干预^[9]。目前的非药物治疗主要包括行为疗法、心理干预疗法、针灸穴位疗法等,同时可辅以抗焦虑药物治疗,以减轻肿瘤患者的心理压力,缓解心理、精神因素对预期性 CINV 的影响^[11]。

行为疗法:治疗预期性 CINV 主要包括渐进性肌肉放松训练(PMRT)、催眠、系统性脱敏治疗和认知转移 4 种方法^[5]。PMRT 是通过日常练习伸展肌肉群,以达到渐进性放松的目的,使患者在可能产生紧张或焦虑等特定情况下仍保持肌肉放松的状态,有效缓解化疗期间的焦虑,并减少恶心、呕吐的发生。YOO 等^[42]发现,PMRT 可减少乳腺癌患者的预期性 CINV,减轻其焦虑、抑郁情绪,并提高化疗后的生活质量。系统性脱敏治疗是患者在放松状态下,想象可导致患者出现焦虑、恐惧情绪的情景,如接受化疗,在受到化疗等刺激时,通过做出与刺激对抗的反应如肌肉放松,从而减少恐惧、焦虑等情绪,减轻恶心、呕吐^[11]。催眠治疗对儿童和青少年患者效果较好,属被动性肌肉放松训练,在诱导患者全身放松,达到平静的心境时对患者提出具体的治疗目标,以便更好地接受化疗,减少治疗期间恶心、呕吐的发生^[5]。认知转移则是将患者的注意力从恶心、呕吐症状转移至其他事情上,如电子游戏等,以达到减缓恶心、呕吐的目的。

心理干预疗法:从心理、精神层面对患者进行治疗。通过营造舒适的治疗、休息环境,使患者有良好的治疗体验,使心情放松;还可分散注意力,减少对恶心、呕吐症状的关注,以保持放松、乐观的心理状态。王云等^[43]发现,出现预期性 CINV 的肿瘤患者具有焦虑、担忧等不稳定情绪。因此,肿瘤患者应及时接受心理干预。研究发现,当癌症患者接受个体化护理干预时,焦虑、抑郁情绪得以改善,心理状态得到调整^[44]。郑雪梅等^[45]发现,信息支持、认知教育等心理干预技术可减少乳腺癌患者化疗期间的预期性 CINV,并减轻其焦虑、抑郁程度。

穴位刺激疗法:穴位刺激是传统的中医疗法,包括针灸、穴位按压、穴位注射、推拿、艾灸等,具有可接受性高、副作用小、价格低廉等特点^[46]。目前,国内外均已开展穴位刺激在治疗 CINV 方面的研究^[47-50]。有学者发现,非小细胞肺癌患者同时接受醋酸甲地孕酮和足三里穴位注射可显著减少延迟性 CINV 的发生^[42],提示临床止吐药物联合穴位注射可能是一种新的止吐选择。此

外,穴位敷贴在预防恶心、呕吐方面也有显著疗效,止吐药物联合穴位敷贴对恶心、呕吐症状可达 76% 的有效缓解率^[24]。但亦有学者指出,临床还需要更多的研究和亚组分析来确定穴位刺激在治疗及预防 CINV 方面的疗效和安全性^[51]。

抗焦虑治疗:抗焦虑药物如苯二氮䓬类药物可作为止吐治疗的辅助药物,缓解患者的紧张、焦虑情绪。既往出现预期性 CINV 的患者,在下一阶段化疗前可用抗焦虑药减轻焦虑,以减少恶心、呕吐症状的发生^[3]。苯二氮䓬类药物是唯一可减少预期性 CINV 发生的药物,但随着化疗的继续进行,其疗效常会下降^[52]。研究发现,阿普唑仑可在非药物干预的基础上,延缓预期性呕吐的发生,并能控制因化疗而引起的睡眠问题;劳拉西泮与甲氧氯普胺联用时,可提高其对顺铂引起的预期性、急性和迟发性 CINV 的疗效^[11]。指南建议,肿瘤患者可在化疗前一晚及化疗开始前 1~2 h 口服劳拉西泮 0.5~2 mg,预防预期性 CINV 的发生^[9]。

5 小结

恶心、呕吐是化疗药物常见的不良反应,通过多种途径刺激延髓呕吐中枢或通过感觉、神经等因素刺激大脑皮层通路,引起机体产生恶心、呕吐的症状。5-HT₃ 受体拮抗剂、NK₁ 受体拮抗剂等药物通过阻断相应神经递质与受体结合,控制恶心、呕吐的发生。临床已有防治 CINV 的药物,但 CINV 整体上仍未得到较好控制,恶心、呕吐仍在不同程度上影响化疗患者的日常生活。

CINV 病理机制复杂,不同类型的 CINV 可能与不同机制、因素相关,给临床预防与治疗带来困难。急性 CINV 与高致吐化疗药物的使用、女性、年龄小于 50 岁等因素相关^[1];延迟性 CINV 多与急性 CINV 的发生、胃肠功能破坏、P 物质介导有关^[16];预期性 CINV 则与既往 CINV 史、患者心理精神因素相关^[53];暴发性与难治性 CINV 的研究较少,相关因素仍未明确。5-HT₃ 受体拮抗剂、NK₁ 受体拮抗剂与地塞米松联用,可有效减少急性、延迟性 CINV 的发生;非典型抗精神病药奥氮平能减少化疗引起的恶心、呕吐症状,维持化疗期间的饮食摄入量 and 生活质量^[54];NEPA 方案能较好地控制化疗期间恶心、呕吐的发生;当一线止吐药物治疗效果不佳时,可考虑使用 CB₁ 受体激动剂;预期性呕吐受患者心理、精神因素影响大,因此除应用常规止吐药物治疗外,还应增加非药物治疗,通过行为、心理等方面干预^[9],缓解患者的紧张、焦虑情绪,减少预期性 CINV 的发生。

CINV 的防治应在遵循指南建议的基础上,评估肿瘤患者面临的致吐风险,并结合其个体因素,制订个体化的方案,以减少 CINV 的发生,减轻患者的身心负担,提高肿瘤患者的生活质量。

参考文献:

- [1] 姜文奇,巴 一,冯继锋,等. 肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019年版)[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2019,11(11):16-26.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2018年)[J]. 中国药物评价,2019,36(6):476-480.
- [3] WISER W, BERGER A. Practical management of chemotherapy – induced nausea and vomiting[J]. Oncology, 2005,19(5):637-645.
- [4] HILARIUS DL, KLOEG PH, VAN DER WALL E, et al. Chemotherapy – induced nausea and vomiting in daily clinical practice: a community hospital – based study[J]. Support Care Cancer, 2012,20(1):107-117.
- [5] FIGUEROA – MOSELEY C, JEAN – PIERRE P, ROSCOE JA, et al. Behavioral interventions in treating anticipatory nausea and vomiting[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, 2007,5(1):44.
- [6] 张晓静,张 频. 肿瘤化疗所致恶心呕吐的发生机制和药物治疗的研究进展[J]. 癌症进展, 2006,4(4):348-354.
- [7] PERGOLIZZI JJ, TAYLOR R, LEQUANG JA, et al. Concise review of the management of iatrogenic emesis using cannabinoids: emphasis on nabilone for chemotherapy – induced nausea and vomiting[J]. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2017, 79(3):467-477.
- [8] MERSIADES AJ, TOGNELA A, HABER PS, et al. Oral cannabinoid – rich THC/CBD cannabis extract for secondary prevention of chemotherapy – induced nausea and vomiting: a study protocol for a pilot and definitive randomised double – blind placebo – controlled trial(CannabisCINV)[J]. BMJ Open, 2018,8(9):e20745.
- [9] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Antiemesis (version 1. 2020) [EB/OL]. (2020-02-19) [2020-04-15]. <http://www.nccn.org>.
- [10] 陈歆妮,陈映霞,秦叔逵. 化疗相关性恶心呕吐(CINV)的药物防治及指南指导下的临床实践[J]. 临床药物治疗杂志, 2014,12(5):7-11.
- [11] ROSCOE JA, MORROW GR, AAPRO MS, et al. Anticipatory nausea and vomiting[J]. Support Care Cancer, 2011, 19(10): 1533-1538.
- [12] VAID AK, GUPTA S, DOVAL DC, et al. Expert Consensus on Effective Management of Chemotherapy – Induced Nausea and Vomiting: An Indian Perspective[J]. Front Oncol, 2020,10:400.
- [13] MOSA ASM, HOSSAIN AM, LAVOIE BJ, et al. Patient – Related Risk Factors for Chemotherapy – Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:329.
- [14] CHOW R, VALDEZ C, CHOW N, et al. Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy – induced nausea and vomiting – a systematic review and meta – analysis[J]. Supportive Care in Cancer, 2020,28(5):2095-2103.
- [15] MORADIAN S, HOWELL D. Prevention and management of chemotherapy – induced nausea and vomiting[J]. International Journal of Palliative Nursing, 2015,21(5):216-224.
- [16] ROILA F, DONATI D, TAMBERI S, et al. Delayed emesis: Incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment[J]. Support Care Cancer, 2002,10(2):88-95.
- [17] CHAN A, KIM H, HSIEH R, et al. Incidence and predictors of anticipatory nausea and vomiting in Asia Pacific clinical practice – a longitudinal analysis[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(1):283-291.
- [18] MOLASSIOTIS A, LEE PH, BURKE TA, et al. Anticipatory Nausea, Risk Factors, and Its Impact on Chemotherapy – Induced Nausea and Vomiting: Results From the Pan European Emesis Registry Study[J]. Journal of Pain and Symptom Management, 2016,51(6):987-993.
- [19] NAVARI RM, NAGY CK, GRAY SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy – induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy[J]. Support Care Cancer, 2013,21(6): 1655-1663.
- [20] EINHORN LH, RAPOPORT B, NAVARI RM, et al. 2016 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, 2017,25(1):303-308.
- [21] NAVARI RM. Treatment of Breakthrough and Refractory Chemotherapy – Induced Nausea and Vomiting[J]. Bio Med Research International, 2015, 2015:1-6.
- [22] JORDAN K, JAHN F, AAPRO M. Recent developments in the prevention of chemotherapy – induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review[J]. Ann Oncol, 2015,26(6): 1081-1090.
- [23] NAVARI RM, QIN R, RUDDY KJ, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy – Induced Nausea and Vomiting[J]. New England Journal of Medicine, 2016,375(2):134-142.
- [24] 戴东慧,严露露,陆 兰. 穴位贴敷联合盐酸格拉司琼对预防肺癌化疗所致恶心呕吐的作用[J]. 中西医结合护理:中英文, 2017,3(10):17-20.
- [25] KARTHAUS M, VOISIN D, RIZZI G, et al. Phase 3 study of palonosetron intravenous (IV) infusion versus IV bolus for chemotherapy – induced nausea and vomiting prophylaxis following highly emetogenic chemotherapy[J]. J Pain Symptom Manag, 2020,60(3):568-576.
- [26] WARR DG, STREET JC, CARIDES AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard – of – care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin – cyclophosphamide – based chemotherapy[J]. Support Care Cancer, 2011,19(6):807-813.
- [27] INOUE T, KIMURA M, UCHIDA J, et al. Aprepitant for the treatment of breakthrough chemotherapy – induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy[J]. International Journal of Clinical Oncology, 2017,22(3): 600-604.
- [28] DI MAIO M, BARATELLI C, BIRONZO P, et al. Efficacy of neurokinin – 1 receptor antagonists in the prevention of Chemotherapy – induced nausea and vomiting: a systematic review and meta – analysis[J]. Support Care Cancer, 2018,26(1):1-10.

- py - Induced Nausea and Vomiting (CINV) in patients receiving carboplatin - based chemotherapy a systematic review and meta - analysis[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(S6): i90.
- [29] 查全斌, 田声望, 郭玉华, 等. 阿瑞匹坦三联疗法预防中高度催吐风险化疗所致恶心呕吐的疗效观察[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2018, 10(2): 109 - 111.
- [30] 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.
- [31] SCHWARTZBERG L, ROELAND E, ANDRIC Z, et al. Phase 3 Safety Study of Intravenous NEPA, a Novel Fixed Antiemetic Combination of Fosnetupitant and Palonosetron in Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(7): 1535 - 1540.
- [32] 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*, 2016, 25(4): 1127 - 1135.
- [33] GRALLA RJ, BOSNJAK SM, HONTSA A, et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed - dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy - induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(7): 1333 - 1339.
- [34] MALIK Z, BAIK D, SCHEY R. The role of cannabinoids in regulation of nausea and vomiting, and visceral pain[J]. *Current Gastroenterology Reports*, 2015, 17(2): 429.
- [35] SMITH LA, AZARIAH F, LAVENDER VT, et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy (Review) [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, 2015(11): CD009464.
- [36] NAVARI R, AAPRO M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy - Induced Nausea and Vomiting[J]. *New England Journal of Medicine*, 2016, 374(14): 1356 - 1357.
- [37] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cannabis - based medicinal products (NG144) [Z].
- [38] DARMANI NA, BELKACEMI L, ZHONG W. Δ9 - THC and related cannabinoids suppress substance P - induced neurokinin NK1 - receptor - mediated vomiting via activation of cannabinoid CB1 receptor[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2019, 865: 172806.
- [39] DARMANI NA. Mechanisms of Broad - Spectrum Antiemetic Efficacy of Cannabinoids against Chemotherapy - Induced Acute and Delayed Vomiting[J]. *Pharmaceuticals(Basel)*, 2010, 3(9): 2930 - 2955.
- [40] WILKIE G, SAKR B, RIZACK T. Medical Marijuana Use in Oncology: A Review[J]. *JAMA Oncology*, 2016, 2(5): 670 - 675.
- [41] GARCIA JM, SHAMLIYAN TA. Cannabinoids in Patients with Nausea and Vomiting Associated with Malignancy and Its Treatments[J]. *The American Journal of Medicine*, 2018, 131(7): 755 - 759.
- [42] YOO HJ, AHN SH, KIM SB, et al. Efficacy of progressive muscle relaxation training and guided imagery in reducing chemotherapy side effects in patients with breast cancer and in improving their quality of life[J]. *Support Care in Cancer*, 2005, 13(10): 826 - 833.
- [43] 王云, 王学梅, 杜春玲. 预期性恶心呕吐患者性格特征的研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(4): 58 - 60.
- [44] TANG ST, CHEN J, CHOU W. Effectiveness of a randomized control trial of an individualized, interactive advance care planning intervention in improving terminally ill cancer patients' psychological symptoms, quality of life and concordance between preferred and received life - sustaining treatments[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Supple 8): i548.
- [45] 郑雪梅, 刘月琴. 心理行为干预对乳腺癌患者预期性呕吐影响的研究[J]. *华西医学*, 2016, 31(5): 923 - 926.
- [46] HU J, SHEN Y, ZHANG G, et al. Effect of acupoint therapies on chemotherapy - induced nausea and vomiting[J]. *Medicine*, 2019, 98(37): e17109.
- [47] EZZO J, RICHARDSON M, VICKERS A, et al. Acupuncture - Point Stimulation for Chemotherapy - Induced Nausea and Vomiting[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(23): 7188 - 7198.
- [48] REINDL TK, GEILEN W, HARTMANN R, et al. Acupuncture against chemotherapy - induced nausea and vomiting in pediatric oncology[J]. *Support Care in Cancer*, 2006, 14(2): 172 - 176.
- [49] 缪晶, 刘帅, 刘信攸, 等. 穴位刺激对化疗引起恶心呕吐的效果评价[J]. *国际护理学杂志*, 2016, 35(9): 1156 - 1161.
- [50] LI Q, YU M, YANG G, et al. Effect of acupuncture in prevention and treatment of chemotherapy - induced nausea and vomiting in patients with advanced cancer: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2017, 18(1): 185 - 188.
- [51] MA TT, ZHANG T, ZHANG GL, et al. Prevention of chemotherapy - induced nausea and vomiting with acupuncture: A protocol for systematic review and meta - analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(3): e18828.
- [52] ROILA F, HERRSTEDT J, AAPRO M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy - and radiotherapy - induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 5): v232 - v243.
- [53] CHAN A, KIM HK, HSIEH RK, et al. Incidence and predictors of anticipatory nausea and vomiting in Asia Pacific clinical practice - a longitudinal analysis[J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(1): 283 - 291.
- [54] MIZUKAMI N, YAMAUCHI M, KOIKE K, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy - Induced Nausea and Vomiting in Patients Receiving Highly or Moderately Emetogenic Chemotherapy: A Randomized, Double - Blind, Placebo - Controlled Study[J]. *J Pain Symptom Manag*, 2014, 47(3): 542 - 550.

(收稿日期: 2020 - 04 - 28; 修回日期: 2020 - 07 - 03)