

肿瘤治疗相关呕吐防治指南(2014 版)

中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会 (CRPC)
中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会 (ASMC)

【关键词】 抗肿瘤药物; 化疗所致恶心呕吐; 放疗所致恶心呕吐; 阿片类药物所致恶心呕吐; 手术所致恶心呕吐; 预防和治疗

中图分类号:R730.5 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2014)03-0263-11

1 概述

多种抗肿瘤治疗,包括化疗、分子靶向药物治疗、止痛治疗、放疗以及手术等,都可能引起患者恶心呕吐。恶性肿瘤患者并发肠梗阻、水电解质紊乱和脑转移等,也可发生不同程度的恶心呕吐。

恶心呕吐对患者的情感、社会和体力功能都会产生明显的负面影响,降低患者的生活质量和对于治疗的依从性,并可能造成代谢紊乱、营养失调、体重减轻,增加患者对治疗的恐惧感,严重时不得不终止抗肿瘤治疗。因此,积极、合理地预防和处理肿瘤治疗相关的恶心呕吐,将为肿瘤治疗的顺利进行提供保障。

近年来,对于肿瘤治疗相关呕吐的机制研究和新药研发已有长足的进步,但是仍然存在着许多不足,例如爆发性呕吐和难治性呕吐的治疗,恶心的机制及其治疗等,都需要进一步研究。无论是化疗、放疗、阿片类药物或术后恶心呕吐,其确切机制目前仍不完全清楚;目前有关恶心呕吐病理生理机制大多来自化疗药物相关恶心呕吐的研究。

2 化疗所致恶心呕吐

2.1 化疗所致恶心呕吐的病理生理 呕吐中枢和化学感受器触发区(chemoreceptor trigger zone,CTZ)可能是产生恶心和呕吐的中枢机制。除 CTZ 的传入信号之外,化疗药物刺激胃和近段小肠粘膜,肠嗜铬细胞释放神经递质刺激肠壁上的迷走神经和内脏神经传入纤维,将信号传入到脑干直接刺激呕吐中枢的神经核,或间接通过 CTZ 启动呕吐反射。来自中枢神经系统的直接刺激时,前庭系统的传入

信号也可以诱导呕吐。

神经递质及其受体在呕吐形成中也发挥着重要作用。与化疗所致恶心呕吐(chemotherapy induced nausea and vomiting,CINV)关系最密切的神经递质为 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)、P 物质和大麻素,其他还包括多巴胺、乙酰胆碱和组胺等。近年来认为 5-HT 是在 CINV,特别是急性呕吐中发挥重要作用的递质,在迷走神经传入纤维、CTZ 及孤束核中均有多种 5-HT 受体。P 物质属于激肽家族的调节多肽,能够结合神经激肽(Neurokinin,NK)受体,在急性和延迟性呕吐中产生重要作用。不同的神经递质在不同的呕吐类型中的作用和重要性存在差别。例如顺铂化疗后 8~12h 的 CINV 主要由 5-HT 起介导作用,延迟性 CINV 则以 P 物质起主导作用。化疗导致的细胞损伤以及炎症因子的释放,在延迟性 CINV 中也起到重要的作用,故临床上常利用糖皮质激素的强大抗炎效应来防治延迟性 CINV。

恶心的机制可能与呕吐不完全一样,可能有不同的神经通路,但确切的机制仍不清楚。临床上对于化疗所致恶心和呕吐常通常同时进行防治。

2.2 化疗所致恶心呕吐的类型 按照发生时间,CINV 通常可以分为急性、延迟性、预期性、爆发性及难治性 5 种类型。急性恶心呕吐一般发生在给药数分钟至数小时,并在给药后 5~6 小时达高峰,但多在 24 小时内缓解。延迟性恶心呕吐多在化疗 24 小时之后发生,常见于顺铂、卡铂、环磷酰胺和阿霉素化疗时,可持续数天。预期性恶心呕吐是指患者在前一次化疗时经历了难以控制的 CINV 之后,在下次化疗开始之前即发生的恶心呕吐,是一种条

件反射, 主要由于精神、心理因素等引起。预期性恶心呕吐往往伴随焦虑、抑郁, 与以往 CINV 控制不良有关, 发生率为 18%~57%, 恶心比呕吐常见。由于年轻患者往往比老年患者接受更强烈的化疗, 并且控制呕吐的能力较差, 容易发生预期性恶心呕吐。爆发性呕吐是指即使进行了预防处理但仍出现的呕吐, 并需要进行“解救性治疗”。难治性呕吐是指以往的化疗周期中使用预防性和/或解救性止

吐治疗失败, 而在接下来的化疗周期中仍然出现呕吐。

2.3 抗肿瘤药物的催吐性分级 抗肿瘤药物所致呕吐主要取决于所使用药物的催吐潜能。一般可将抗肿瘤药物分为高度、中度、低度和轻微 4 个催吐风险等级, 是指如不予以预防处理呕吐发生率分别为 >90%、30%~90%、10%~30% 和 <10%。抗肿瘤药物的催吐性分级参见表 1 和表 2。

表 1 抗肿瘤药物的催吐性分级^[1-2]

级别	细胞毒类药物		
	静脉给药		口服给药
高度催吐危险 (呕吐发生率>90%)	顺铂 AC 方案(阿霉素或表阿霉素+环磷酰胺) 环磷酰胺 $\geq 1500\text{mg}/\text{m}^2$ 卡莫司汀 $>250\text{mg}/\text{m}^2$	阿霉素 $>60\text{mg}/\text{m}^2$ 表阿霉素 $>90\text{mg}/\text{m}^2$ 异环磷酰胺 $\geq 2\text{ g}/\text{m}^2$ 氮芥 氮烯咪胺(达卡巴嗪)	丙卡巴肼 六甲蜜胺
中度催吐危险 (呕吐发生率 30%~90%)	白介素-2 $>1200\text{万} \sim 1500\text{万 IU}/\text{m}^2$ 阿米福汀 $>300\text{mg}/\text{m}^2$ 苯达莫司汀 卡铂 卡莫司汀 $\leq 250\text{mg}/\text{m}^2$ 环磷酰胺 $\leq 1500\text{mg}/\text{m}^2$ 阿糖胞苷 $>200\text{mg}/\text{m}^2$ 奥沙利铂 甲氨喋呤 $\geq 250\text{mg}/\text{m}^2$	阿霉素 $\leq 60\text{mg}/\text{m}^2$ 表阿霉素 $\leq 90\text{mg}/\text{m}^2$ 伊达比星 异环磷酰胺 $<2\text{ g}/\text{m}^2$ α 干扰素 $\geq 1000\text{万 IU}/\text{m}^2$ 伊立替康 美法仑 更生霉素 柔红霉素	环磷酰胺 替莫唑胺
低度催吐危险 (呕吐发生率 10%~30%)	阿米福汀 $\leq 300\text{mg}/\text{m}^2$ 白介素-2 $\leq 1200\text{万 IU}/\text{m}^2$ 卡巴他赛 阿糖胞苷(低剂量) $100 \sim 200\text{mg}/\text{m}^2$ 多西他赛 阿霉素(脂质体) 足叶乙甙 5-氟尿嘧啶 氟尿苷 吉西他滨 α 干扰素 $>500\text{万 IU}/\text{m}^2, <1000\text{万 IU}/\text{m}^2$	依沙比酮 ¹ 甲氨喋呤 $>50\text{mg}/\text{m}^2, <250\text{mg}/\text{m}^2$ 丝裂霉素 米托蒽醌 紫杉醇 白蛋白紫杉醇 培美曲塞 喷司他丁 普拉曲沙 ² 塞替派 拓扑替康	卡培他滨 替加氟 氟达拉滨 沙利度胺 足叶乙甙 来那度胺
轻微催吐危险 (呕吐发生率<10%)	门冬酰胺酶 博来霉素(平阳霉素) 克拉屈滨(2-氯脱氧腺苷) 阿糖胞苷 $<100\text{mg}/\text{m}^2$ 长春瑞滨	地西他滨 右雷佐生 ³ 氟达拉滨 α 干扰素 $\leq 500\text{万 IU}/\text{m}^2$	苯丁酸氮芥 羟基脲 美法仑 硫鸟嘌呤 甲氨喋呤

注:1:半合成埃博霉素 β 内酰胺类似物, 属于抗有丝分裂药物, 其作用机制与紫杉醇类药物类似;2:一种新型叶酸类似代谢物的靶向抑制剂, 它不仅完全抑制二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR), 还可竞争性地抑制叶酰聚谷氨酰合成酶的聚赖氨酸(Polyglutamylated)作用, 阻断胸腺嘧啶及其他依赖单碳转移的生物分子的合成, 干扰 DNA 的合成;3:右丙亚胺是心脏保护剂

多种抗肿瘤药物的合并使用时以及多周期化疗后, 都有可能增加恶心呕吐的发生率。

2.4 化疗所致恶心呕吐的其他相关因素 化疗药物、方案和患者自身状况均可影响 CINV 的发生。

化疗方案中化疗药物的自身催吐潜在在 CINV 中是最重要的因素;每一种药物的剂量强度、剂量密度、输注速度和给药途径等不同, 其催吐潜能也不尽相同。与 CINV 有关的患者自身因素, 包括性别、年龄、

表 2 分子靶向药物的催吐性分级^[2]

级别	分子靶向药物	
	静脉给药	口服给药
高度催吐危险 (呕吐发生率>90%)	-	-
中度催吐危险 (呕吐发生率 30%~90%)	阿仑珠单抗	伊马替尼
低度催吐危险 (呕吐发生率 10%~30%)	硼替佐米 西妥昔单抗 帕尼单抗 曲妥珠单抗	舒尼替尼 拉帕替尼 依维莫司
轻微催吐危险 (呕吐发生率<10%)	贝伐珠单抗	吉非替尼 索拉非尼 厄洛替尼

酒精摄入史、焦虑、体力状况、晕动病、基础疾病以及既往化疗的呕吐控制等。其中既往化疗过程中恶心呕吐的控制是特别重要的因素,可能影响到当次化疗中发生预期性和延迟性呕吐。与老年患者相比,年轻患者发生恶心和呕吐的频率较高,呕吐更难控制。有长期和大量酒精摄入(每天 100g 酒精)的患者,呕吐控制较为有效。女性与男性相比,恶心呕吐的发生风险更高。在以上多种相关因素中,化疗类型、年龄较轻以及女性是发生 CINV 的独立风险因素。

2.5 化疗所致恶心呕吐的治疗原则 (1) 预防为主:在肿瘤相关治疗开始前,应充分评估呕吐发生风险,制定个体化的防治方案。如在化疗前给予预防性的止吐治疗;在末剂化疗后,接受高度和中度催吐风险药物进行化疗的患者,恶心、呕吐风险分别至少持续 3 天和 2 天。因此在整个风险期,均需对呕吐予以防护。化疗所致恶心呕吐预防概要见表 3(本指南中证据/推荐等级见表 4)。(2) 止吐药的选择:主要应基于抗肿瘤治疗药物的催吐风险、既往使用止吐药的经历以及患者本身因素。(3) 对于多药方案,应基于催吐风险最高的药物来选择止吐药。联合应用若干种止吐药能够更好地控制恶心和呕吐,特别是采用高度催吐化疗时。(4) 在预防和治疗呕吐的同时,还应该注意避免止吐药物的不良反应。(5) 良好的生活方式也能缓解恶心/呕吐,例如少吃多餐,选择健康有益的食物,控制食量,不吃冰冷或过热的食物等。(6) 应注意可能导致或者加重肿瘤患者恶心呕吐的其他影响因素:部分或者完全性肠梗阻;前庭功能障碍;脑转移;电解质紊乱:高钙血症,高血糖,低钠血症等;尿毒症;与阿片类药物联合使用;肿瘤或者化疗(如长春新碱),或者其他因素如糖尿病引起的胃轻瘫;心理因素:焦虑、预期性恶心/呕吐等。

表 3 预防化疗所致恶心呕吐概要^[1-2]

静脉化疗			
催吐风险	急性	延迟性	证据/推荐级别
高度 (呕吐发生率>90%)	5-HT ₃ RA+DXM+NK-1RA±劳拉西泮±H ₂ 受体拮抗剂或质子泵抑制剂 ^a	DXM+NK-1RA±劳拉西泮±H ₂ 受体拮抗剂或质子泵抑制剂 ^a	1
中度 (呕吐发生率 30%~90%)	5-HT ₃ RA+DXM±NK-1RA ^b ±劳拉西泮±H ₂ 受体拮抗剂或质子泵抑制剂 ^a	5-HT ₃ RA+DXM±NK-1RA ^b ±劳拉西泮±H ₂ 受体拮抗剂或质子泵抑制剂 ^a	2A
低度 (呕吐发生率 10%~30%)	DXM;甲氧氯普胺;丙氯拉嗪±劳拉西泮±H ₂ 受体拮抗剂或质子泵抑制剂 ^a	无常规预防	2A
轻微 (呕吐发生率<10%)	无常规预防	无常规预防	2A
口服化疗			
催吐风险	急性	延迟性	证据/推荐级别
高度-中度	5-HT ₃ RA±劳拉西泮±H ₂ 受体拮抗剂或质子泵抑制剂 ^a	无常规预防	2A
低度-轻微	无常规预防	无常规预防	2A

注:5-HT₃RA:5-HT₃受体拮抗剂;DXM:地塞米松;NK-1RA:NK-1受体拮抗剂;^a:H₂受体拮抗剂或质子泵抑制剂选择性用于有胃部疾病的患者;^b:NK-1受体拮抗剂仅选择性用于的中度催吐风险的部分患者,例如卡铂≥300mg/m²、环磷酰胺≥600-1000mg/m²、阿霉素≥50mg/m²

表 4 证据及推荐等级^[1]

等级	描述
级别 1	基于高水平证据,专家组有统一的共识
级别 2A	基于低水平证据(包括临床经验),专家组有统一的共识
级别 2B	基于低水平证据(包括临床经验),专家组无统一的共识(但无重大分歧)
级别 3	基于任何水平证据但专家组存在较大分歧

2.6 抗肿瘤药物所致恶心和呕吐的预防 (1) 高度催吐性化疗方案所致恶心和呕吐的预防:推荐在化疗前采用三药方案,包括单剂量 5-HT₃ 受体拮抗剂、地塞米松和 NK-1 受体拮抗剂。三药方案对于顺铂所致恶心呕吐的预防推荐为 1 级别,对于其他的高催吐方案均为 2A 级别。(2) 中度催吐性化疗方案所致恶心和呕吐的预防:推荐第 1 天采用 5-HT₃ 受体拮抗剂联合地塞米松,第 2 和第 3 天继续使用地塞米松。对于卡铂 $\geq 300\text{mg}/\text{m}^2$ 、环磷酰胺 $\geq 600 \sim 1000\text{mg}/\text{m}^2$ 和阿霉素 $\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$ 所致恶心呕吐预防的推荐级别为 1;其他的除特殊标注之处,均为 2A 级别。对于有较高催吐风险的中度催吐性化疗方案,例如卡铂 $\geq 300\text{mg}/\text{m}^2$ 、环磷酰胺 $\geq 600 \sim 1000\text{mg}/\text{m}^2$ 和阿霉素 $\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$,推荐在地塞米松和 5-HT₃ 受体拮抗剂的基础上加阿瑞匹坦(2A)。(3) 低度催吐性化疗方案所致恶心和呕吐的预防:建议使用单一止吐药物例如地塞米松、5-HT₃ 受体拮抗剂或多巴胺受体拮抗剂(如甲氧氯普胺)预防呕吐(2A)。(4) 轻微催吐性化疗方案所致恶心和呕吐的预防:对于无恶心和呕吐史的患者,不必在化疗前常规给予止吐药物(2A)。尽管恶心和呕吐在该催吐水平药物治疗中并不常见,但如果患者发生呕吐,后续化疗前仍建议给予高一个级别的止吐治疗方案(2A)。(5) 多日化疗所致恶心及呕吐的预防:5-HT₃ 受体拮抗剂联合地塞米松是预防多日化疗所致 CINV 的标准治疗,通常主张在化疗期间每日使用第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂,地塞米松应连续使用至化疗结束后 2~3 天(2A)。一项国内的 III 期临床研究数据支持帕洛诺司琼预防多日化疗方案的 CINV(顺铂 3 日化疗方案,帕洛诺司琼 0.25mg d₁、d₃ 用药;顺铂 5 日化疗方案,帕洛诺司琼 0.25mg d₁、d₃、d₅ 用药)^[3](2A)。

对于高度催吐性或延迟性恶心呕吐高风险的多日化疗方案,可以考虑加入阿瑞匹坦(2A)。一项多日化疗的 II 期临床研究数据支持,阿瑞匹坦在标

准 3 天用药后,于第 4、5 天继续使用^[10](3)。另一项 III 期临床研究数据支持阿瑞匹坦(125mg,第 3 天,80mg,第 4 天至第 7 天)联合 5-HT₃ 受体拮抗剂(第 1 天至第 5 天)和地塞米松(20mg,第 1 和第 2 天),用于预防 5 天顺铂为基础的化疗方案治疗生殖细胞瘤的 CINV 的发生^[11](3)。阿瑞匹坦用于预防多日化疗方案呕吐的最佳用药方案,尚需进一步研究。

2.7 解救性止吐治疗 解救性治疗的基本原则是酌情给予不同类型的止吐药。(1) 重新评估药物催吐风险、疾病状态、并发症和治疗;注意各种非化疗相关性催吐原因,如脑转移、电解质紊乱、肠梗阻、肿瘤侵犯至肠道或其他胃肠道异常,或其他合并症。重新审视上一次无效的止吐方案,考虑更换止吐药物。(2) 针对催吐风险确定给予患者的最佳治疗方案。如果呕吐患者口服给药难以实现,可以经直肠或静脉给药;必要时选择多种药物联合治疗,同时可以选择不同的方案或不同的途径。(3) 考虑在治疗方案中加入劳拉西泮和阿普唑仑。(4) 考虑在治疗方案中加入奥氮平或者采用甲氧氯普胺替代 5-HT₃ 受体拮抗剂或者在治疗方案中加入一种多巴胺拮抗剂。(5) 保证足够的液体供应,维持水电解质平衡,纠正酸碱失衡。(6) 除 5-HT₃ 受体拮抗剂外,可选择其他药物辅助治疗:包括劳拉西泮、屈大麻酚、大麻隆、氟哌啶醇、奥氮平、东莨菪碱、丙氯拉嗪和异丙嗪等(均为 2A 推荐)。

2.8 预期性恶心和呕吐的治疗 随着化疗次数的增加,预期性恶心呕吐发生率常有增加的趋势。预期性恶心呕吐一旦发生,治疗较为困难,所以最佳的治疗是预防其发生,预防途径是尽可能在每周期化疗中控制急性和迟发性恶心呕吐的发生(2A)。行为治疗,尤其是渐进式肌肉放松训练、系统脱敏疗法和催眠,可用于治疗预期性恶心和呕吐(2A)。苯二氮卓类可以降低预期性恶心和呕吐的发生,但其有效性随化疗的持续而倾向于下降。可用药物有阿普唑仑和劳拉西泮等(2A)。

2.9 难治性恶心和呕吐的治疗 目前,尚无随机、双盲试验在此类情况下对止吐药的应用进行研究。对于难治性恶心和呕吐患者,相关治疗可参见解救性治疗。

2.10 同步放化疗所致呕吐的预防和治疗 同步放化疗患者应根据化疗的催吐强度来接受预防性止吐药治疗(2A),除非计划放疗的催吐风险较高(3)。

3 放疗所致恶心呕吐

放疗所致恶心呕吐 (radiotherapy induced nausea and vomiting, RINV) 的机制, 迄今尚不明确, 一般认为是多因素共同作用的结果。胃肠道内 (尤其是小肠) 含有快速增殖的上皮细胞, 对于放疗特别敏感。如果胃肠道在放疗照射野之内, 可以直接刺激上消化道传入神经纤维。延髓最后区也可能涉及放疗相关的恶心呕吐, 放射诱导的组织崩解产物也可能

刺激 CTZ。

RINV 的风险与照射部位、面积和分割剂量以及患者本身有关。经全身照射后, 90% 的患者在 30~60 分钟内发生呕吐; 半身大面积照射, 在 2~3 周内发生呕吐的概率是 80%; 全腹腔常规照射 (每次 1.5 Gy), 约有 60% 的发生率。在头颅放疗时, 应注意放射引起脑水肿导致颅内高压所致呕吐。另外, 放疗的分割剂量越高, 总剂量越大, 受照射的组织越多, 发生恶心呕吐的可能性就越大。见表 5。

表 5 不同照射部位的催吐风险以及预防与治疗^[4]

照射部位	催吐风险	防治方案	证据/推荐级别
全身放疗 (TBI)、全淋巴系统照射	高度催吐性风险	每次放疗前预防性给予 5-HT ₃ 受体拮抗剂, 并可考虑加用地塞米松	2A (加地塞米松:3)
全腹照射、上腹部照射	中度催吐性危险	每次放疗前预防性给予 5-HT ₃ 受体拮抗剂, 并可以短期应用地塞米松	2A (加地塞米松:3)
下胸部、盆腔 (下腹部)、头颅、 颅脊髓 (背部)、头颈	低度催吐性危险	5-HT ₃ 受体拮抗剂作为预防治疗或补救治疗。一旦出现呕吐进行解救治疗后, 建议预防性应用 5-HT ₃ 受体拮抗剂治疗直至放疗结束	3
四肢、乳腺	轻微催吐性风险	多巴胺受体拮抗剂或 5-HT ₃ 受体拮抗剂作为补救治疗	3

在给予患者预防呕吐治疗前, 应充分评估 RINV 风险, 酌情给予不同的个体化方案。

4 阿片类药物所致恶心呕吐

恶心呕吐是阿片类药物最常见的不良反应。呕吐中枢接受来自阿片、大麻素、5-HT₃、5-HT₄、多巴胺 D₂、胆碱能及组胺等多种受体组成的化学感应带的刺激, 可能是阿片类药物导致恶心呕吐的主要原因。

肠道 5-HT 受体以及阿片受体兴奋导致胃肠运动减少, 并且使食道下端括约肌张力减低, 是促发恶心、呕吐的机制。但在使用阿片类药物的同时使用不吸收和不透过血脑屏障的去甲纳曲酮后, 仍会发生恶心呕吐, 说明阿片类所致恶心呕吐主要是中枢性机制。

阿片亚受体 μ 、 δ 和 K 受体激动都可使恶心、呕吐的发生率增高, 纳洛酮可拮抗阿片药物的呕吐作用。等效剂量的阿片类药物所致恶心呕吐发生率相似, 且呈剂量依赖性。大剂量阿片类药物可产生纳洛酮可拮抗的抗呕吐效应, 但在停用阿片输注

后, 短时间内恶心呕吐发生率反而增高, 提示催吐作用的持续时间长于抗呕吐作用, 也可能与吗啡代谢产物 6-葡萄糖醛酸-吗啡蓄积有关。

推荐以 5-HT₃ 受体拮抗剂、地塞米松或氟哌啶的一种或两种作为首选预防药 (2A)。如果仍发生恶心呕吐, 可叠加另一种药物 (2B), 或对顽固性恶心呕吐加用小剂量酚噻嗪类药, 抗胆碱药 (东莨菪碱), 或阿瑞匹坦 (C)。已证明增加单一抗呕吐药物剂量的抗呕吐效应增强作用有限, 而联合使用作用机制不同的药物可发挥相加或协同作用 (2A)。

防治阿片类药物恶心、呕吐, 不同 5-HT₃ 受体拮抗剂的疗效相似。

NK-1 受体拮抗剂阿瑞匹坦, 对阿片类药物所致恶心呕吐的治疗, 作用与 5-HT₃、地塞米松及氟哌啶相似。

5 肿瘤切除手术所致恶心和呕吐

术后恶心呕吐 (postoperative nausea and vomiting, PONV) 的高危因素, 主要有以下几方面^[5]:

患者因素 <ul style="list-style-type: none">• 女性• 非吸烟酗酒• 有术后恶心呕吐史• 晕动病史• 年轻• 术前有焦虑或胃瘫者	麻醉因素 <ul style="list-style-type: none">• 术中和术后使用阿片类或曲马多镇痛药；• 使用氧化亚氮, 硫喷妥钠, 依托咪酯或氯胺酮麻醉；• 术中缺氧, 低血压或容量不足 手术因素 <ul style="list-style-type: none">• 手术时间长, 尤其是持续 3 小时以上的手术；• 某些部位或类型手术(腹腔镜手术, 胃肠道手术, 神经外科手术, 头面部整形手术等)
---	--

其中女性, 有晕动病或 PONV 病史, 不吸烟酗酒, 使用阿片类或曲马多等药物镇痛以及年轻是主要的 PONV 危险因素^[6]。具备上述任一种情况者即为低危患者, 具备 2 种情况为中危患者, 3 种或以上即为高危患者。

5.1 药物预防和治疗原则 (1) 对有危险因素的患者, 应根据危险因素的多少酌情采用 1~3 种止吐药物进行预防; (2) 无论是预防或治疗, 不同作用机制的止吐药物合用, 作用相加而不良反应无明显叠加, 联合用药的防治作用均优于单一用药; (3) 增加药物剂量或重复使用同作用机制的药物, 往往不能显著提高防治恶心呕吐效果; (4) 预防用药应考虑药物起效和持续作用时间, 一般应于手术结束前给予静脉负荷量, 以后再持续或依据作用时间间断给药。

5.2 预防和治疗的药物推荐

一线药物	糖皮质激素 ¹ 、5-HT ₃ 受体拮抗剂 ² 、丁酰苯类 ³
二线药物	甲氧氯普胺 ⁴ 、小剂量氯丙嗪 ⁵ 、阿瑞匹坦、帕洛诺司琼、东莨菪碱透皮贴剂 ⁶

注: 1: 地塞米松发挥作用约需 3 小时, 应在术前、术中或给予阿片类药物以前给药, 常用剂量 5~10mg, 1 天 2 次; 甲强龙, 20~40mg/天。2: 昂丹司琼 4~8mg/6~8 小时, 或格拉司琼 2mg 1 天 1~2 次, 或多拉司琼 100mg/天。3: 氟哌利多 1.5~2.5mg/天; 氟哌啶 1.0~1.5mg/天。4: 甲氧氯普胺作用效果与剂量相关, 但 40~50mg/天的有效剂量不仅在老人和小孩, 即使在成人也易导致锥体外系统症状。5: 氯丙嗪可引起血管扩张、血压下降和深度镇静, 昏睡, 仅用于顽固性术后恶心呕吐且用量应小(5~10mg/次)。6: 需在手术前或手术结束前 4 小时给予, 作用持续 72 小时

6 不良反应和并发症的处理

6.1 电解质紊乱 持续多日严重的呕吐可导致患者的水电解质平衡紊乱, 包括低钾、低氯和转移性低钠血症等。如果同时禁食禁水, 会导致钾、钠、氯的摄入减少, 可进一步加重水电失衡。处理方法: 血清钾<3.5mmol/L 且出现症状时, 可给予 5% 葡萄糖液 1.0L 中加入 10% 氯化钾 10~20ml, 每克氯化钾必须缓慢、均匀滴注 30~40 分钟以上, 切不可静脉推注, 同时监测血清钾及心电图避免发生高血钾。

同时, 注意患者尿量在 30ml/h 以上时, 方可考虑补钾。低钠血症多由于低钾血症导致细胞外钠转入细胞内, 其总体钠正常, 血清钠降低。故治疗以纠正低钾血症为主。

6.2 便秘 便秘是 5-HT₃ 受体拮抗剂最常见的不良反应。止吐药物导致肠分泌及蠕动功能受损是临床上引起便秘最常见的原因, 此外, 化疗药物干扰胃肠功能、大脑皮层功能受损、意识障碍以及植物神经功能紊乱等都可引起便秘。处理方法: (1) 饮食活动指导: 多饮水、多吃蔬菜、水果及含纤维多的食物。鼓励患者多活动, 促进肠蠕动, 预防便秘。(2) 按摩: 在患者腹部依结肠走行方向做环状按摩。做深呼吸, 锻炼肌肉, 增加排便动力。(3) 针灸: 天枢、足三里、委阳、三阴交等穴位; 或艾灸上巨虚、内庭、足三里等穴位。(4) 药物防治: 缓泻剂, 以润滑肠道, 如蜂蜜、香油或液体石蜡油; 中药, 如麻仁丸、六味地黄丸和四磨汤等; 或使用开塞露、甘油栓以及肥皂条塞肛。(5) 用药无效时, 可直接经肛门将直肠内粪块掏出, 或用温盐水低压灌肠, 但对颅内压增高者要慎用。

6.3 腹胀 腹胀是应用止吐药物的不良反应之一。处理方法: (1) 轻度腹胀, 不需特殊处理。明显腹胀, 应行保守治疗, 禁食、胃肠减压、肛管排气及应用解痉剂。(2) 中医药: 中药保留灌肠、按摩、针刺或艾灸刺激中脘、足三里等穴位。(3) 腹胀严重导致肠麻痹时间较长, 可应用全肠外营养, 用生长抑素减少消化液的丢失, 也可进行高压氧治疗置换肠腔内的氮气, 减轻症状。

6.4 头痛 头痛是 5-HT₃ 受体拮抗剂的常见不良反应。处理方法: (1) 对于发作不频繁、强度也不很剧烈的头痛, 可用热敷。(2) 按摩: 抚摩前额, 揉太阳穴; 做干洗脸动作。(3) 针灸: 针刺太阳、百会、风府、风池等穴位; 或灸法气海、足三里、三阴交等穴位。(4) 药物治疗: 在头痛发作时给予解热镇痛药; 重症者可用麦角胺咖啡因。

6.5 锥体外系症状 主要见于甲氧氯普胺(灭吐灵), 发生率约 1%。临床上可分为 4 种类型: (1) 急

性肌张力障碍:尤易发生在儿童和青年女性,多在用药后 48h 内发作;表现为急性阵发性双眼痉挛性偏斜、痉挛性颈斜、下颌偏斜、牙关紧闭、肢体扭转、角弓反张及舌伸缩障碍等,严重者因喉肌痉挛诱发窒息,危及生命。(2)静坐不宁腿综合征:可发生在用药后即刻,主要累及下肢,表现为深部肌肉酸痛、不适及关节蚁走感,下地活动或改变体位后症状可缓解。(3)Parkinson 综合征:用药后数天出现,老年人易发生,表现为震颤、表情呆板、肌强直、少语和动作迟缓。(4)迟发性运动障碍:多见于长期服用的老年人。急救处理:(1)立即停药。(2)急性肌张力障碍者,可肌肉注射东莨菪碱、山莨菪碱、阿托品或苯海拉明或地西泮。(3)对症治疗:少数有急性心肌损害者可静脉滴注能量合剂和复方丹参等,有助于改善症状。

7 对症支持及护理宣教

7.1 环境与饮食 病房内空气流通性差,温度和湿度过高或过低,异味、噪音及空间拥挤杂乱等不良因素均可刺激患者,诱发或加重恶心呕吐。食物气味过重、油腻、食物过热以及过冷都可引起恶心、呕吐;甜食也往往是引起呕吐的因素。因此,制造愉悦的环境,在病房内选择播放柔和、旋律慢、频率低和患者喜欢的轻音乐,鼓励患者阅读、看电视或从事感兴趣的活动等,可以转移患者的注意力,有助于稳定情绪,减轻恶心呕吐症状。放化疗期间,宜合理搭配饮食,适当清淡,少食多餐,每日 5~6 次,在 1 天中最不易恶心的时间多进食(多在清晨)。进食前和进食后尽量少饮水。餐后勿立即躺下,以免食物返流,引起恶心。忌酒,勿食甜、腻、辣和油炸食品。少食含色氨酸丰富的食物,例如香蕉、核桃和茄子。此外,还应积极做好患者家属和周围人群的健康教育,形成良好的社会支持系统,多安慰和鼓励患者。

7.2 营养支持 加强饮食护理,积极向患者宣传进食和增加营养的重要性。根据患者的嗜好,与患者和家属共同制定饮食计划,给予清淡易于消化的高营养、高维生素的流质或半流质饮食,以减少食物在胃内滞留的时间。食物要温热适中,偏酸的水果可缓解恶心。调整饮食方式,少食多餐,在治疗前后 1~2 h 避免进食。避免接触正在烹调或进食的人员,以减少刺激。呕吐频繁时,在 4~8 h 内禁饮食,必要时可延长至 24 h,再缓慢进流质饮食。避免

大量饮水,可选用肉汤、菜汤和果汁等,以保证体内营养的需要,维持电解质平衡。

7.3 中医药治疗 中医药治疗的优势在于辨证施治,个体化治疗,尤其在预防延迟性呕吐中具有一定的优势。中药治疗可从扶正、解毒、和胃、健脾和降逆顺气等方面着手。临床上常常采用中西医药物综合治疗,多应用 5-HT₃ 受体拮抗剂与中药联合,可以提高急性呕吐的控制率,并且大大提高延迟性呕吐的控制率。

7.4 其他治疗 极大的心理压力和焦虑恐惧紧张的情绪均可通过大脑及脑干激发呕吐,且肿瘤患者易产生悲观失望情绪,对治疗失去信心,所以做好心理疏导和心理护理十分重要。治疗过程中必须了解病情,熟悉治疗方案,掌握患者心理状态,给予合理指导,稳定患者情绪。护理心理、社会因素与癌症患者的存活质量和生存期具有明显的相关性。因而对于癌症患者的心理治疗尤为重要,越来越受到重视。

附录 临床常用止吐药物简介

1 5-HT₃ 受体拮抗剂

化疗可使 5-HT₃ 从消化道的嗜铬细胞中释放出来,与消化道粘膜的迷走神经末梢的 5-HT₃ 受体结合,进而刺激呕吐中枢引起呕吐。5-HT₃ 受体拮抗剂通过与消化道粘膜的 5-HT₃ 受体相结合而发挥止吐作用。各种司琼类药物具有类似的止吐作用和安全性,可以互换。口服和静脉用药的疗效和安全性相似。常见的不良反应包括轻度的头痛,短暂无症状的转氨酶升高和便秘。值得注意的是增加 5-HT₃ 受体拮抗剂用药剂量不会增加疗效,但可能增加不良反应,甚至发生严重的不良反应(QT 间期延长)。常用剂量详见附录表 1-1。

昂丹司琼 (Ondansetron), 半衰期约为 3 小时,口服后血药浓度达峰时间为 1.5 小时。主要在肝脏代谢,44%~60%代谢产物经肾脏排泄。

在预防中高催吐化疗药物所致呕吐中,**昂丹司琼**推荐剂量为第 1 天口服 16~24mg 或静脉用 8~16mg,第 2~3 天 8mg bid 或 16mg qd 口服或 8~16mg 静脉用。解救性治疗推荐剂量为 16mg 口服或静脉注射,每天 1 次。

昂丹司琼静脉用量不应超过 16mg。大剂量**昂丹司琼**可能引起 QT 间期延长。2012 年 12 月 4 日,

附录表 1-1 5-HT₃ 受体拮抗剂的剂量和服药日程

药物	给药途径	止吐剂量(第 1 天)	止吐剂量(第 2 天)	止吐剂量(解救性治疗)
昂丹司琼	静注	8~16mg	8~16mg	16mg
	口服	16~24mg	8mg bid 或 16mg qd	16mg
格拉司琼	静注	3mg	3mg	3mg
	口服	2mg qd* 或 1mg bid	2mg qd 或 1mg bid	2mg* qd 或 1mg bid
多拉司琼	口服	100mg	100mg	100mg
托烷司琼	静注	5mg	—	—
	口服	5mg	—	—
帕洛诺司琼	静注	0.25mg	—	—
雷莫司琼	静注	0.3mg	0.3mg	—
	口服	0.1mg	0.1mg	—
阿扎司琼	静注	10mg	10mg	—

注: * 格拉司琼; NCCN 指南推荐格拉司琼 2mg 口服 1 日 1 次, 或 1mg 口服 1 日 2 次

美国食品药品监督管理局(FDA)宣布,由于考虑到心脏问题风险,单一静脉注射 32mg 昂丹司琼已经被撤出市场。

格拉司琼(Granisetron),为高选择性 5-HT₃ 受体拮抗剂,半衰期约为 9 小时,但个体差异较大。大部分药物在肝脏由肝微粒体酶 P4503A 代谢,12% 的原形药物及 47% 代谢产物从尿中排出,其余以代谢物形式从粪便排出。

在预防中高催吐化疗药物所致呕吐中,格拉司琼国外推荐剂量为第 1~3 天口服 2mg 每天 1 次或 1mg 每天 2 次,或静脉用 1mg 或 0.01mg/kg。解救性治疗同上。而国内常用的剂量是静脉用 3mg,每天 1 次。

格拉司琼透皮贴剂是格拉司琼预防化疗相关呕吐的新剂型,其作用持续长达 5 天。格拉司琼 34.3mg/52cm²(贴片),每 24 小时释放 3.1mg 药物。化疗前 24~48 小时将透皮贴片贴于清洁、干燥、完整健康上臂皮肤上,根据化疗给药方案可保留 7 天。

多拉司琼(Dolasetron),其活性代谢产物在肝脏中经 CYP 2D6 和 CYP3A 进一步代谢,而后随尿液和粪便排出,半衰期约为 8 小时。

在预防中高催吐化疗药物所致呕吐中,多拉司琼推荐剂量为 100mg 口服每天 1 次。解救性治疗推荐剂量同上。

2010 年 12 月 17 日,FDA 告知患者和医疗卫生人员,甲磺酸多拉司琼的注射剂型不应再用于预防化疗所致的恶心呕吐。最新数据表明,该注射剂能引起致命性的心律失常(尖端扭转型室速)。有心律异常或潜在心脏疾病的患者发生心律失常的风

险较高。多拉司琼可导致剂量依赖型 QT、PR 及 QRS 间期延长。

托烷司琼(Tropisetron),清除半衰期为 7~8 小时,70% 以代谢物形式从尿中排泄。有未控制高血压的患者应用托烷司琼应谨慎,应避免应用 10mg 以上的剂量以免引起血压进一步升高的危险。托烷司琼目前缺乏大型临床证据证明其临床有效性,其预防化疗所致恶心呕吐的证据和推荐级别为 2B。

推荐剂量:只在第 1 天静脉用或口服 5mg。

帕洛诺司琼(Palonosetron),半衰期约 40 小时,50% 在肝内代谢,代谢物生物活性极低,约 80% 在 6 天内由肾脏代谢。

观察两组接受中度催吐风险化疗的患者,在预防急性呕吐方面单独应用帕洛诺司琼效果等同于多拉司琼,而优于昂丹司琼。而在化疗结束后 24~120 小时的观察中,化疗前接受 0.25mg 帕洛诺司琼的患者,与昂丹司琼和多拉司琼相比,迟发性呕吐的发生率分别降低 19% 和 15%^[8-9]。

成人于化疗前约 30 分钟静脉注射 0.25mg,第 1 天应用。最常见的不良反应与第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂类似。

雷莫司琼(Ramosetron),清除呈双相性降低,半衰期约为 5 小时,给药后 24 小时内尿中原形药物排泄率为给药量的 16%~22%。雷莫司琼有口腔内崩解片 0.1mg 和注射剂 0.3mg(2ml)两种剂型。成人口腔内崩解给药 0.1mg,静脉注射给药 0.3mg,每天 1 次,另外可根据年龄、症状不同适当增减用量。效果不明显时,可以追加给药相同剂量,但日用量不可超过 0.6mg。偶可引起休克、过敏样症状(发生

率不明确)以及癫痫样发作。

阿扎司琼(Azasetron)清除呈双相性降低,半衰期约为 4.3 小时,约 64.3%原形药于 24 小时内由尿液排出。

成人常用量为 10mg 静脉注射,每天 1 次。老年及肾功能不全者,应慎用或减量。因缺乏儿童用药安全性研究,故儿童禁用。

2 糖皮质激素

地塞米松(Dexamethasone)是长效糖皮质激素,生物半衰期 190 分钟,组织半衰期 3 日,65%的药物在 24 小时内由肾脏排出。地塞米松口服或静脉注

射用药。

临床研究证明,地塞米松是预防急性呕吐的有效药物,更是预防延迟性呕吐的基本用药。预防高度致吐性化疗的急性呕吐,地塞米松与 5-HT₃ 受体拮抗剂和 NK-1 受体拮抗剂三药联合,于化疗用药当天预防用药;预防其延迟性呕吐,地塞米松与 NK-1 受体拮抗剂两药联合,连续用药 3 天。预防中度致吐性化疗的急性呕吐,地塞米松与 5-HT₃ 受体拮抗剂两药联合,于化疗当天预防用药;预防其延迟性呕吐,地塞米松连续用药 2 天。预防低度致吐性化疗的呕吐,地塞米松于化疗当天用药。地塞米松用药方案及剂量详见附录表 1-2。

附录表 1-2 地塞米松预防高、中、低度催吐性化疗方案所致恶心和呕吐

地塞米松		剂量及方案
高度风险	急性呕吐	12mg 口服或静脉,每天 1 次(与阿瑞匹坦或福沙匹坦联用时,6mg 口服或静脉,每天 1 次)
	延迟性呕吐	8mg 口服或静脉,每天 1 次,连用 3~4 天(与阿瑞匹坦或福沙匹坦联用时,3.75mg 口服或静脉,每天 2 次,连用 3~4 天)
中度风险	急性呕吐	12mg 口服或静脉,每天 1 次
	延迟性呕吐	8mg 口服或静脉,每天 1 次,或 4mg 每天 2 次,连用 2~3 天;连用 2~3 天
低度风险	急性呕吐	4~8mg 口服或静脉,每天 1 次

如果化疗方案或化疗预处理方案已包含皮质类固醇,地塞米松的用量需要调整或不额外加用。由于 NK-1 受体拮抗剂是 CYP3A4 的抑制剂,而地塞米松是 CYP3A4 的底物,因此与 NK-1 受体拮抗剂联合用药时,地塞米松也需要减量(附录表 1-2)。对于用地塞米松有严重不良反应风险的患者,长期用药应慎重考虑。

3 NK-1 受体拮抗剂

阿瑞匹坦(Aprepitant)为 NK-1 受体拮抗剂,与大脑中的 NK-1 受体高选择性的结合,拮抗 P 物质。P 物质为一种位于中枢和外周神经系统神经元中的神经肽,通过 NK-1 受体介导发挥作用,与呕吐、抑郁、疼痛和哮喘等多种炎症免疫反应相关。福沙匹坦二甲葡胺是阿瑞匹坦口服制剂的前体药物,注射后在体内迅速转化成阿瑞匹坦。

阿瑞匹坦可有效预防迟发性呕吐。研究证明,在应用顺铂后的 5 天内,联合应用阿瑞匹坦、昂丹司琼和地塞米松比应用昂丹司琼和地塞米松降低 20%的呕吐发生率^[7]。阿瑞匹坦 80mg 在多次化疗或患者恶心呕吐控制不佳等情况下可重复给药。

阿瑞匹坦口服后 4 小时即可达血药峰浓度,可

通过血脑屏障,主要在肝内代谢,可能与细胞色素 CYP3A4 和 CYP1A2 有关,半衰期为 9~13 小时。

阿瑞匹坦是 CYP3A4 的抑制剂,阿瑞匹坦与主要或部分经 CYP3A4 代谢的化疗药物合用时应谨慎。NK-1 受体拮抗剂预防急性呕吐和迟发性呕吐时的推荐剂量和服药日程见附录表 1-3。

附录表 1-3 NK-1 受体拮抗剂的剂量和服药日程

NK-1 受体拮抗剂	第 1 天	第 2~3 天
阿瑞匹坦	125mg 口服	80mg 口服,每天 1 次
福沙匹坦	150mg 静注	-

注:若阿瑞匹坦用于术后恶心呕吐的预防,为 40mg 剂型,麻醉药注射前 3 小时口服

4 多巴胺受体阻滞药

甲氧氯普胺(Metoclopramide,胃复安,灭吐灵)系多巴胺受体阻断药,通过抑制中枢催吐化学感受区(CTZ)的多巴胺受体而提高 CTZ 的阈值,发挥较强的中枢性止吐作用。起效时间口服 0.5~1 小时,静脉注射 1~3 分钟,作用持续时间 1~2 小时,半衰期 4~6 小时,经肾脏排泄。

在预防低度催吐化疗药物所致呕吐和解救性

治疗中,甲氧氯普胺的推荐剂量是每天 10~40mg 口服或静脉用,或必要时每 4~6 小时 1 次,应用 3~4 天。不良反应罕见张力障碍,可有静坐不宁腿综合征。对接受低度催吐风险化疗方案的患者,可在化疗第 1 天单独使用该类药物。

5 精神类药物

精神类药物可考虑用于不能耐受阿瑞匹坦、5-HT₃ 受体拮抗剂和地塞米松或呕吐控制不佳的患者,但不推荐单独使用^[2]。

氟哌啶醇 (Haloperidol) 丁酰苯类抗精神病药,阻断脑内多巴胺受体发挥作用,主要为抗精神病抗焦虑作用,也有较强的镇吐作用,用于化疗所致恶心呕吐的解救性治疗,口服 1~2mg 每 4~6 小时 1 次,主要不良反应为锥体外系反应。

奥氮平 (Olanzapine) 非典型抗精神病药,对多种受体有亲和力,包括 5-HT₂ 受体、5-HT₃ 受体、5-HT₆ 受体、多巴胺 D₁、D₂、D₃、D₄、D₅、D₆ 受体、肾上腺素和组胺 H₁ 受体。用于化疗所致恶心呕吐的解救性治疗,口服 2.5~5mg,1 日 2 次。

劳拉西泮 (Lorazepam) 又称氯羟安定,属抗焦虑药,是中效的苯二氮卓类镇静催眠药。在预防低中高度催吐化疗药物所致呕吐及解救性治疗中,0.5~2mg 口服或静脉用或每 4~6 小时舌下含服。

阿普唑仑 (Alprazolam) 苯二氮卓类中枢神经抑制药,用于预期性恶心呕吐,0.5~2mg tid 口服。

6 吩噻嗪类

氯丙嗪 (Chlorpromazine) 属吩噻嗪类药物,主要阻断脑内多巴胺受体,小剂量抑制延脑催吐化学感受区的多巴胺受体,大剂量时直接抑制呕吐中枢,兼有镇静作用。在预防低度催吐化疗药物所致呕吐中,氯丙嗪推荐剂量为每 4~6 小时口服或静推 10mg。解救性治疗:每 12 小时 25mg 纳肛或每 4~6 小时 10mg 口服或静脉用。

苯海拉明 (Diphenhydramine) 为乙醇胺的衍生物,有抗组胺效应,通过中枢抑制发挥较强的镇吐作用,兼有镇静作用。在预防低度催吐化疗药物所致呕吐和解救性治疗中,苯海拉明推荐剂量每 4~6 小时 25~50mg 口服或静脉用。

异丙嗪 (Promethazine) 吩噻嗪类衍生物,为抗组胺药,通过抑制延髓的催吐化学受体触发区发挥镇吐作用,兼有镇静催眠作用。解救性治疗中推荐

剂量:每 4 小时 12.5~25mg 口服、肌注或静脉给药。

执笔专家:

于世英	印季良	秦叔逵	王杰军	陈元
沈琳	徐建国	谢广茹	张力	樊旼
陈映霞	周彩存	徐兵河	徐瑞华	王洁
胡夕春	马军	程颖	李进	冯继锋
高雨农	黄诚	侯梅	梁军	廖宁
刘巍	王哲海	肖穗君	房澍名	龚新雷
吴穷	王琳	王耀		

参考文献

- [1] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. version 1. 2014 [EB/OL]. [2014-02-25]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
- [2] MASCC/ESMO. Antiemetic Guidelines 2013 [EB/OL]. [2014-02-25]. <http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines>; 2013 MASCC™.
- [3] 吴昌平,王湛,王杰军,等. 单剂量和多次重复剂量盐酸帕洛诺司琼注射液预防化疗所致恶心、呕吐的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(9): 790-794.
- [4] Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines [J]. J Clin Oncol, 1999, 17(9): 2971-2994.
- [5] 徐建国. 手术后恶心呕吐 (PONV) 防治快捷指南 [EB/OL]. 2012 [2014-02-25]. <http://www.csaol.cn/bencandy.php?aid=6246>.
- [6] Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting [J]. Br J Anaesth, 2012, 109(5): 742-753.
- [7] Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials [J]. Eur J Cancer, 2005, 41(9): 1278-1285.
- [8] Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron [J]. Ann Oncol, 2003, 14(10): 1570-1577.
- [9] Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist [J]. Cancer, 2003, 98(11): 2473-2482.
- [10] Jordan K, Kinitz I, Voigt W, et al. Safety and efficacy of a triple antiemetic combination with the NK-1 antagonist aprepitant in highly and moderately emetogenic multiple-day chemotherapy [J].

- Eur J Cancer, 2009, 45(7):1184-1187.
- [11] Albany C, Brame MJ, 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 5HT₃ receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(32):3998-4003.
- [12] 陈映霞, 秦叔逵, 程颖, 等. 盐酸帕洛诺司琼预防化疗性恶心呕吐的多中心双盲随机对照临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(3):161-165.
- [13] 杨新杰, 张树才. 雷莫司琼预防肺癌顺铂化疗所致恶心呕吐效果的随机对照临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2005, 8(4):322-325.

收稿日期:2014-03-03