

建议与共识

难治性化疗相关性恶心呕吐防治的天津专家共识(2025版)

天津市抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会,天津市医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会

摘要: 恶心呕吐是化疗最常见的不良反应,近年来随着姑息和支持治疗的不断进步,化疗相关性恶心呕吐(CINV)防控率得到了有效的改善,但仍有少部分患者在接受CINV预防和反复解救治疗后仍不能获得满意控制或者反复发生,成为难治性CINV。难治性CINV是目前肿瘤支持治疗领域非常棘手的问题,严重影响患者的生活质量、化疗的进程及预后。因此,天津市抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会、天津市医师协会肿瘤多学科诊疗(MDT)专业委员会组织专家制定了难治性CINV防治的天津专家共识,对难治性CINV的概念、评估、防治策略、用药指导、中医治疗、护理、MDT管理模式进行汇总,并给予相应推荐,以期完善临床难治性CINV的防治和诊疗提供更多可供参考的依据。本共识对难治性CINV仅提供学术性指导意见,具体实施方案需根据临床实际情况确定。

关键词: 恶心;呕吐;难治性恶心呕吐;化疗相关性恶心呕吐;防治;共识

中图分类号: R453, R730.5 **文献标志码:** A **DOI:** 10.11958/20240783

Tianjin expert consensus on the prevention and treatment of refractory chemotherapy-related nausea and vomiting (2025 edition)

Tianjin Anti-Cancer Association Committee of Rehabilitation and Palliative Care, Tianjin Medical Doctors Association Committee of Tumor Multidisciplinary Diagnosis and Treatment

Corresponding Author ZHANG Linlin *E-mail:* zllcaroline@tmu.edu.cn

Abstract: Nausea and vomiting are the most common adverse reactions of chemotherapy. In recent years, with the progression of palliative and supportive care, the prevention and control rate of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) have been effectively improved. However, a small number of patients still cannot obtain satisfactory control or recurrence after receiving CINV prevention and rescue treatments, becoming refractory CINV. Treatment refractory CINV is a very difficult problem in the field of tumor support care, which seriously affects the quality of life of patients, chemotherapy progress and prognosis. Therefore, Tianjin Anti-Cancer Association Committee of Rehabilitation and Palliative Care and Tianjin Medical Doctors Association Committee of Tumor Multidisciplinary Diagnosis and Treatment (MDT) organized experts to formulate a Tianjin expert consensus on the prevention and treatment of refractory CINV. The refractory CINV concept, prevention and treatment strategies, specific medication guidance, traditional Chinese medical treatments, nursing and MDT management are summarized. Meanwhile, the corresponding recommendations are also given in order to provide more reference for improving the prevention and treatment of refractory CINV. This consensus not only provides academic guidance for refractory CINV, but also the specific implementation plans need to be determined based on actual clinical conditions.

Key words: nausea; vomiting; refractory nausea and vomiting; chemotherapy induced nausea and vomiting; prevention and treatment; consensus

恶心呕吐是抗肿瘤治疗的常见不良反应,其中化疗所致的恶心呕吐(chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV)最为常见。近年来,随着姑息和支持治疗学科不断发展, CINV指南的防治方案逐步被各级医师采纳,使得大部分肿瘤化疗患者的恶心呕吐症状得到有效控制。但是,仍有少部分患者在接受CINV预防及解救治疗后,恶心或呕吐未能得到满意控制,甚至反复发生而成为难治性CINV。尽管这部分患者占比不高,但是难治性CINV的处理仍是肿瘤支持治疗领域非常棘手的问题。目前已知的

抗肿瘤药物相关恶心呕吐防治指南中并未对难治性CINV的防治提出十分详细的建议。为丰富和完善国内CINV防治的诊疗水平,保障患者顺利地进行化疗,天津市抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会和天津市医师协会肿瘤多学科诊疗(multidisciplinary diagnosis and treatment, MDT)专业委员会基于当前证据,广泛征求一线肿瘤临床工作者的意见,组织天津市相关专家进行多次讨论、修订,完成本共识,以期完善临床CINV的预防和诊治提供更多可供参考的依据。

本共识涵盖内容的推荐强度参照推荐分级的评估、制定与评价 (the grading of recommendations, assessment, development and evaluations, GRADE) (表 1)^[1] 确定。对于不能进行 GRADE 分级的强推荐, 采取最佳实践声明 (best practice statement, BPS) 的推荐方式, 需要满足以下几点要求: (1) 本声明清晰可行; (2) 本声明有临床需求; (3) 本声明的利益或害处明确; (4) 证据很难收集和总结; (5) 理论依据明确。

1 难治性 CINV 的概念

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然出现的恶心呕吐^[2]。狭义上, 难治性恶心呕吐强调在预防及解救止吐方案实施下, 后续化疗周期中 CINV 持续存在。不同于预期性 CINV 发生在下一次化疗之前, 也不同于当前化疗周期所发生的爆发性 CINV。广义上, 预期性 CINV、延迟性 CINV 与难治性 CINV 存在交集, 或者是导致难治性 CINV 的诱因, 因此, 广义难治性 CINV 更贴近临床发生情况。本文就广义难治性 CINV 进行详细阐述, 以期为临床实践提供更多可供参考的依据。

2 难治性 CINV 的评估

医护人员需要结合临床情境、患者个体情况, 规范、全面、全程地评估难治性 CINV 患者的风险因素和难治因素, 依据循证证据为患者制定治疗方案。

2.1 难治性 CINV 的发生风险和预防用药规范性的评估 不规范的预防性止吐治疗可能是导致难治性 CINV 发生的重要原因。目前, 国内外指南明确指出在化疗前要对患者 CINV 的发生风险因素进行评估, 这些因素主要包括: (1) 化疗药物致吐性。 (2) 患者个人风险因素。因此, 医生应根据上述因素给患者制定规范的预防性止吐治疗方案, 同时针对难治性 CINV 患者的化疗药致吐性、个人风险因素、预防性止吐方案规范性进行再评估。

2.2 难治性 CINV 的全面的评估 难治性 CINV 的

全面评估包括: CINV 发生的具体症状 (以恶心为主, 以呕吐为主, 还是恶心和呕吐同时存在), CINV 发生的程度、频率、持续时间, CINV 诱发和缓解因素以及伴随症状。同时, 也要评估难治性 CINV 对患者饮食、睡眠、体力状况造成的影响。可借助呕吐功能性生活指数 (functional living index for emesis, FLIE) 评估工具, 评估 CINV 对患者生活的影响^[3]。此外, 评估患者及家属对 CINV 发生的认知也非常重要。

2.3 难治性 CINV 的全程、动态评估 日本癌症治疗学会 (Japan society clinical oncology, JSCO) 提出, 需要评估患者化疗后 24 h 内 (急性 CINV) 和 24 h ~ 5 d (延迟性 CINV) CINV 发生的情况。而基于难治性 CINV 是在经过预防性止吐治疗或者出现恶心呕吐进行解救治疗后, 在下一周期仍然出现恶心呕吐的特点, 建议将难治性 CINV 的动态评估时间延续至患者下一周期用药前, 以便于确定和调整后续的治疗方案, 监测症状干预措施的效果^[4]。

2.4 难治性 CINV 患者自身合并因素的评估 在难治性 CINV 的评估中, 要重视非化疗药物所致恶心和呕吐的鉴别诊断。(1) 患者所患肿瘤本身因素。胃肠道肿瘤导致的消化道梗阻、腹水、腹膜转移以及颅内肿瘤导致的颅压升高等引起的恶心呕吐。(2) 合并其他疾病。肝肾功能不全 (尤其是尿毒症)、酸碱平衡电解质紊乱 (高钙血症、低钠血症)、糖尿病酮症酸中毒、前庭功能障碍、颈椎病、胰腺炎等。(3) 治疗相关因素。放疗、手术等可能导致的恶心呕吐; 合并使用易导致恶心呕吐的药物, 如阿片类药物、抗生素、抗真菌药、5-羟色胺再摄取抑制剂等。(4) 精神心理因素。焦虑、抑郁等导致的恶心呕吐。建议通过焦虑和抑郁量表评估患者的精神心理状态。汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton anxiety rating scale, HAMA) 是临床上使用最广泛的评定焦虑症状的他评量表, 其他可供使用的焦虑量表还有焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale, SAS)、医院焦虑抑郁量表 (hospital anxiety and depression scale, HADS)^[5] 等。

Tab. 1 GRADE grading of evidence quality and strength of recommendations

表 1 GRADE 证据质量分级标准及推荐强度

项目名称	证据等级	描述	研究类型
证据分级	高级证据	非常确信真实的效应值接近效应估计	随机对照试验 (RCT); 质量升高 2 级的观察性研究
	中级证据	对效应估计值有中等程度的信心: 真实值有可能接近估计值, 但仍存在二者大不相同的可能性	质量降低 1 级的 RCT; 质量升高 1 级的观察性研究
	低级证据	对效应估计值的确定程度有限: 真实值可能与估计值大不相同	质量降低 2 级的 RCT; 观察性研究
	极低级证据	对效应估计值几乎没有信心: 真实值很可能与估计值大不相同	质量降低 3 级的 RCT; 质量降低 1 级的观察性研究; 系列病例观察; 个案报道
推荐强度	强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利	
	弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当	

3 难治性CINV的防治策略

3.1 指南的遵从程度差导致的难治性CINV CINV有效防治最大的障碍是医护人员未严格遵循和执行指南推荐的CINV诊疗流程和防治策略^[6]。尽管近年来各种协作组颁布了诸多CINV防治领域的指南,但是真实世界研究显示,化疗患者接受指南推荐的预防性止吐治疗的情况非常不理想^[7]。

专家推荐:为了更好地遵循各种化疗相关止吐指南,我们需要对患者、临床医生、护士、药师等所有参与者进行有效的教育、培训和监督,主要内容包括(1)相关领域专家围绕CINV诊治指南、规范和进展对医护人员进行的宣讲和培训;(2)医护人员对患者进行CINV规范诊疗的科普宣教;(3)化疗医嘱中设置风险因素评估结果及标准化预防性止吐方案;(4)随诊团队及时向临床医生反馈患者CINV的严重程度或电子病历系统通过自动症状报警提示患者CINV发生的情况;(5)药剂师监测不适当的止吐医嘱等(证据质量:高;推荐强度:强)。

对于未按照指南进行风险因素评估和预防性止吐治疗的患者,建议按照指南推荐进行风险评估及预防性止吐方案的调整。若调整为规范的预防性止吐方案之后仍发生CINV,推荐在止吐方案中增加其他机制的药物,如难治性CINV患者接受的是高致吐风险的化疗方案(highly emetogenic chemotherapy, HEC),建议在三联预防性止吐方案基础上联合奥氮平;患者接受的是中致吐风险的化疗方案(moderately emetogenic chemotherapy, MEC),建议在两联预防性止吐方案中增加神经激肽-1受体拮抗剂(neurokinin-1 receptor antagonist, NK-1 RA)或奥氮平^[8]。此外,若化疗目标是非治愈的,难治性CINV的处理亦可考虑调整抗肿瘤治疗方案(证据质量:高;推荐强度:强)。

3.2 以恶心、食欲减退为表现的难治性CINV 恶心是CINV患者中常见且难以控制的症状,但大多数止吐相关临床试验使用的主要研究终点完全缓解(Complete remission, CR)率。其通常被定义为无呕吐且未使用解救药物的比率。由于恶心症状常常被忽略,故CR率无法准确反映患者CINV的实际情况。此外,恶心只是主观感受,以恶心为主要表现方式的CINV容易被患者低报和被临床医生低估^[6]。

食欲减退也是常见的化疗后不良反应,且很难处理。在常见不良事件评价标准(Common terminology criteria for adverse events, CTCAE)5.0分级中,出现食欲减退、不伴饮食习惯改变被定义为I度恶心。因此,食欲减退也属于CINV的范畴。

专家推荐:(1)恶心的处理。推荐在NK-1 RA、

5-羟色胺3(5-hydroxy tryptamine 3, 5-HT₃)RA和地塞米松的方案中加用奥氮平5~10 mg 第1~4天口服^[9](证据质量:高;推荐强度:强)。在阿瑞匹坦、格拉司琼、地塞米松三联止吐方案中加用醋酸甲羟孕酮900 mg 第2~5天口服,可明显减轻顺铂化疗方案导致的恶心的情况发生^[10](证据质量:极低;推荐强度:弱)。对于延迟性恶心,口服奈妥吡坦和罗拉匹坦可有效降低其发生率,帕洛诺司琼和格拉司琼皮下缓释注射剂是预防中度致吐性化疗药物相关延迟性恶心的首选药物^[11](证据质量:高;推荐强度:强)。(2)食欲减退的处理。孕激素类药物可改善食欲,可尝试口服甲羟孕酮1 000 mg/d,或口服甲地孕酮160~1 600 mg/d(最佳剂量为800 mg/d,建议从160 mg/d开始,逐步上调剂量)^[12](证据质量:高;推荐强度:强)。奥氮平5 mg/d可增加患者食欲(证据质量:高;推荐强度:强)。糖皮质激素短期可刺激患者食欲,但由于会出现相应不良反应,建议低剂量短疗程使用^[13](证据质量:高;推荐强度:弱);也可尝试盐酸阿那莫林100 mg/d改善食欲^[14](证据质量:高;推荐强度:强)。此外,大麻类、米氮平、沙利度胺也有增加患者食物摄入量的作用(证据质量:低;推荐强度:弱)。

3.3 合并焦虑的难治性CINV 焦虑是CINV发生的独立危险因素^[15]。合并焦虑的患者使用常规止吐药物往往效果欠佳,容易发展成为难治性CINV。焦虑的诊断主要依赖临床表现,同时,可借助HAMA等量表进行诊断参考和量化。

专家推荐:如果焦虑被认为是患者出现难治性CINV的主要因素,可在预防性止吐方案中加入小剂量阿普唑仑0.5~1.0 mg^[16]或劳拉西泮0.5~1.0 mg(治疗前晚上服用,化疗当天化疗前1~2 h重复服用)^[17](证据级别:中;推荐强度:强)。同时,推荐尽量短期服用苯二氮草类药物^[18],如果超过1个月,停药后仍有症状,建议由精神心理科医生协助诊治(证据质量:中;推荐强度:强)。

3.4 预期性CINV的干扰 CINV的发生会增加下一周期出现预期性CINV的可能,而预期性CINV没有得到控制同样会导致后续周期CINV的发生率增加^[19],二者相互影响,很容易发展为难治性CINV。一旦出现预期性CINV,常规的止吐治疗几乎无效。因此,除了治疗前给予规范的预防性止吐药物之外,心理、护理等非药物方面的干预十分重要。

专家推荐:推荐行为疗法,如系统脱敏、渐进式肌肉放松训练、生物反馈、催眠、引导性想象疗法、个体化音乐干预等心理治疗用于预期性CINV的防治^[20](证据质量:高;推荐强度:强)。肿瘤专科护士

的护理指导能够降低预期性 CINV 的发生^[21],建议加强对肿瘤专科护士的培训,进而提高对患者的宣教和指导,加强患者对 CINV 的认识(证据质量:低;推荐强度:弱)。

3.5 尽量避免延迟性 CINV 发展成难治性 CINV 目前,化疗药物的致吐性是依据药物急性期 CINV 的发生情况分类,这种分类方法缺乏药物对延迟性 CINV 的考虑,导致对延迟性 CINV 的控制不足。由于门诊、日间化疗患者的在院时间短,导致延迟性 CINV 多发生在院外,容易被医护忽视。患者院外可能会出现漏服预防性止吐药物的情况,造成延迟性 CINV 的发生。此外,多日化疗的患者会出现急性和延迟性 CINV 的叠加,延迟性 CINV 的风险取决于最后一种药物的致吐风险,很难固定特定止吐方案。因此,重视和控制延迟性 CINV 对于防治难治性 CINV 十分重要。

专家推荐:(1)要积极预防急性期 CINV 的发生。(2)推荐长效的口服制剂止吐方案,如包含 NK-1 RA 的奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊,包含 5-HT₃ RA 的帕洛诺司琼胶囊或格拉司琼透皮贴剂(证据质量:高;推荐强度:强)。第 2 代 5-HT₃ RA 较第 1 代对延迟性 CINV 防控效果更好。(3)推荐在方案中增加其他机制的药物^[8](证据质量:高;推荐强度:强)。(4)推荐调整给药剂量或调整给药频率。对于单日化疗患者,福沙匹坦可在化疗第 1 天及第 3 天给药^[22](证据质量:中;推荐强度:强)。对于多日化疗的患者,止吐方案的制定依据化疗方案中致吐风险最高的药物给予个体化的止吐方案,如 5 日顺铂方案可给予阿瑞匹坦 125 mg 第 1 天、80 mg 至化疗结束后 2 日^[23](证据质量:中;推荐强度:强)。

3.6 注意特殊类型肿瘤患者 CINV 的防治 不同恶性肿瘤发生 CINV 的风险存在异质性。消化系统肿瘤包含胃肠道及其腔外器官(肝、胆、胰腺)肿瘤,常伴随消化系统的相关症状。这类患者在应用标准止吐方案后,约 25% 的患者 CINV 不可控制^[24]。妇科肿瘤均为女性患者,女性为 CINV 发生的独立危险因素,且顺铂或卡铂为妇科肿瘤常用药物,部分患者会经历外科手术以及存在腹膜转移等情况。这类患者在应用以 NK-1 RA 为主的三联预防性止吐方案时,患者整体观察期 CINV 的 CR 率仅为 54.2%^[25]。

专家推荐:对于消化系统肿瘤患者出现难治性 CINV,要重视胃肠动力、功能、肠道菌群的调整,结合消化内镜及胃肠道造影,及时添加促进胃肠动力、调节肠道菌群、保护胃黏膜的药物,保持大便通畅,同时注意排除其他原因,如梗阻、黄疸、肝功能指标异常等所引起的胃肠道反应(证据质量:低;推荐强

度:弱)。

对于妇科肿瘤患者出现难治性 CINV,要重视孕吐史、焦虑等危险因素的评估,在预防性止吐治疗中要注意止吐药物组合的升级,特殊患者建议联合抗焦虑药物。此外,也要注意妇科肿瘤出现腹膜转移、腹腔积液等情况,这些可能也是导致恶心呕吐的重要因素(证据质量:中;推荐强度:强)。

4 难治性 CINV 的用药指导

4.1 不同药理机制止吐药物的联合应用及注意事项 对于难治性 CINV 的患者,考虑到 CINV 的发生机制,可将不同机制药物联合应用^[4]。不同作用机制止吐药物联合应用能够更好地阻断导致恶心和呕吐的不同通路,可更好地控制难治性 CINV。然而,药物联合应用时应注意药物之间的相互作用。

专家推荐:(1)吩噻嗪类、多巴胺受体拮抗剂、氟哌啶醇及奥氮平对多巴胺受体有一定阻断作用,应避免联合使用,以降低锥体外系反应的发生风险[最佳实践声明(best practice statement, BPS)]。(2)氟哌啶醇、苯二氮草类、吩噻嗪类及奥氮平均有一定的中枢抑制作用,如联用可能引起过度镇静,需充分评估风险(BPS)。(3)5-HT₃ RA 可增加心律失常风险,主要表现为 QT 间期延长,而奥氮平、甲氧氯普胺和氟哌啶醇均可增加此类不良反应风险,上述药物联合使用时,应加强心电图监测(BPS)。(4)NK-1 RA 为细胞色素 P450 3A4 酶(CYP3A4)的抑制剂,而地塞米松为 CYP3A4 的底物,二者联用时地塞米松代谢因受到 NK-1RA 的影响而使血药浓度增加。因此,与 NK-1 RA 联合用药时,地塞米松需要减量^[26]。罗拉匹坦并不是 CYP3A4 的抑制剂或诱导剂,故与地塞米松联用时无需调整剂量(证据质量:高;推荐强度:强)。

4.2 特殊人群 CINV 的防治用药

4.2.1 肝功能不全患者 CINV 的防治 当肝功能不全时,肝细胞内的多数药物酶,如细胞色素 P450 酶系的活性和数量均有不同程度的减少,经肝代谢清除的药物代谢速度降低,血中游离型药物增多,半衰期延长,从而影响药物的效应并增加毒性。同时,肝功能不全患者也会存在止吐药物代谢障碍,应用预防性止吐药时也要注意减量^[27]。

专家推荐:对于轻度肝功能不全患者推荐使用昂丹司琼、格拉司琼、多拉司琼、阿扎司琼、帕洛诺司琼、阿瑞匹坦、福沙匹坦、奈妥匹坦/帕洛诺司琼、罗拉匹坦、奥氮平、甲氧氯普胺、劳拉西泮,无需调整剂量;氟哌啶醇给予初始剂量的 50%;肝硬化患者在托烷司琼静脉给药时减量 50%(证据质量:高;推荐强

度:强)。中度肝功能不全患者推荐格拉司琼、多拉司琼、阿扎司琼、帕洛诺司琼、阿瑞匹坦、福沙匹坦、奈妥匹坦/帕洛诺司琼、罗拉匹坦、劳拉西泮时,无需调整剂量;昂丹司琼的剂量不应超过8 mg/d^[27];奥氮平起始剂量为5 mg/d;甲氧氯普胺建议5 mg 每日4次(不超过20 mg/d);氟哌啶醇应给予初始剂量的50%(证据质量:高;推荐强度:强)。重度肝功能不全患者推荐格拉司琼、多拉司琼、帕洛诺司琼,无需调整剂量;昂丹司琼的剂量不应超过8 mg/d^[27];奥氮平起始剂量为5 mg/d;甲氧氯普胺建议5 mg 每日4次(不超过20 mg/d);氟哌啶醇应给予初始剂量的50%;劳拉西泮应根据患者反应调整适宜剂量(证据质量:高;推荐强度:强)。

4.2.2 肾功能不全患者CINV的防治 肾功能不全时,肾小球滤过率、肾小管主动分泌与被动重吸收会受到影响,经肾排泄清除的药物药代动力学会发生一定程度的改变,对临床用药的有效性和安全性产生影响。肾功能不全本身不仅能引起恶心呕吐的发生,而且也是CINV发生的高危因素^[28]。此外,肾功能不全患者也存在止吐药物代谢问题,这使得肾功能不全患者CINV更为难治。

专家推荐:对于轻度肾功能不全患者推荐使用昂丹司琼、格拉司琼、多拉司琼、阿扎司琼、帕洛诺司琼、阿瑞匹坦、福沙匹坦、奈妥匹坦/帕洛诺司琼,无需调整剂量;托烷司琼在静脉给药时减量50%;奥氮平起始剂量为5 mg/d;甲氧氯普胺剂量减半(证据质量:高;推荐强度:强)。中度肾功能不全患者推荐昂丹司琼、格拉司琼、多拉司琼、阿扎司琼、帕洛诺司琼、阿瑞匹坦、福沙匹坦、奈妥匹坦/帕洛诺司琼,无需调整剂量;托烷司琼在静脉给药时减量50%;奥氮平起始剂量为5 mg/d;甲氧氯普胺剂量减半(证据质量:高;推荐强度:强)。重度肾功能不全患者推荐昂丹司琼、格拉司琼、多拉司琼、帕洛诺司琼、阿瑞匹坦、福沙匹坦、奈妥匹坦/帕洛诺司琼,无需调整剂量;托烷司琼在静脉给药时减量50%;奥氮平起始剂量为5 mg/d;甲氧氯普胺剂量至少需减少60%(证据质量:高;推荐强度:强)。

4.2.3 老年人CINV的防治 老年人身体机能逐渐衰退,代谢和清除速度减慢,药物容易在体内蓄积,增加不良反应发生率。因此,这类患者CINV防治需特别谨慎。

专家推荐:对于老年人推荐使用昂丹司琼、托烷司琼、格拉司琼、多拉司琼、帕洛诺司琼、阿瑞匹坦、福沙匹坦、奥氮平、罗拉匹坦、地塞米松,无需调整剂量;奈妥匹坦/帕洛诺司琼无需调整剂量,但考虑到用药经验有限,75岁以上患者使用时应更为慎重;

阿扎司琼出现不良反应时应减量(如5 mg/d);甲氧氯普胺建议从较低的起始剂量(如5 mg/次)开始应用,可根据反应和耐受性逐步调整剂量;氟哌啶醇以低剂量开始用药,并缓慢增加剂量;劳拉西泮初始剂量为1~2 mg/d,分次服用,根据需求和耐受性调整剂量;丙氯拉嗪使用较低剂量即可达到治疗效果,增加剂量应更缓慢(证据质量:高;推荐强度:强)。

5 难治性CINV的中医治疗策略

中医学本无化疗相关恶心呕吐的概念,但究其病因病机及临床症状,可归属于“呕吐”、“呃逆”、“胃痞”、“痞满”等范畴。目前,尚无文献涉及中医药针对难治性CINV的治疗。但是,由于中医治疗方式可以在常规止吐治疗的基础上起到增效减毒的作用,因此在难治性CINV发生时中医可以作为西医治疗的补充。

5.1 中医穴位治疗 针刺穴位治疗是目前证据充分且疗效被广泛认可的中医止吐手段。研究表明,针刺穴位可影响内源性阿片肽和5-HT₃的传递,促进患者垂体分泌内啡肽和肾上腺皮质类固醇,从而抑制延髓催吐化学感受区和呕吐中枢,产生止吐作用^[29]。

专家推荐:推荐在常规预防性止吐方案的基础上,每日进行针刺穴位1次,持续应用5 d^[30]。推荐穴位:双侧内关、双侧足三里,中脘、脾腧、胃腧、公孙(证据质量:高;推荐强度:强)。不具备针灸能力的医疗机构可以采用温灸、穴位贴敷、推拿按摩及穴位注射等单一和(或)多种方法联合应用,作为难治性CINV常规治疗的补充^[31](证据质量:低;推荐强度:弱)。

5.2 中药治疗 多种中草药,如生姜、薄荷、黄芩等具有拮抗5-HT₃、NK-1受体活性的作用,兼具抗炎、抗氧化的特性,可以在一定程度缓解化疗引起的恶心呕吐^[32]。

专家推荐:推荐经过中医医师会诊,辨证应用旋覆花代赭石汤、半夏泻心汤为代表的中药汤剂作为难治性CINV的辅助治疗措施^[33]。在不具备处方中草药、中药颗粒剂的医疗机构中,辨证应用参苓健脾胃颗粒等中成药也是一种可替代的治疗方法(证据质量:低;推荐强度:弱)。

6 难治性CINV患者的护理

CINV的预防和治疗需要“医护一体化”的全程管理。无呕吐病房的建立有利于推动一体化管理流程,难治性CINV患者作为其中重点关注的人群,应从多方面进行干预。

6.1 难治性CINV的用药护理 对难治性CINV的

防治评估及合理用药往往较为困难。肿瘤专科护士应与患者充分沟通,对患者进行全面评估,并与医生进行充分沟通,协助医生指导患者规范合理用药。

专家推荐:对于难治性CINV患者应根据上述提到的评估方式进行全面评估,以利于医生寻找难治性CINV发生的病因。医生针对难治性CINV的联合用药的药物品种、规格、剂量、服用注意事项与患者充分沟通,确保患者在正确的时间、以正确的方式使用药物。特别是对于日剂量不同的药物,如阿瑞匹坦、地塞米松片等,建议护理人员给予患者纸质的用药时间表,或协助患者装好小药盒^[34](证据质量:高;推荐强度:强)。

6.2 难治性CINV的非药物护理措施 合理的非药物干预有助于患者减轻难治性CINV发生时的症状感受,改善患者营养状况,是药物治疗的有力补充。

专家推荐:(1)饮食指导。患者反复发生恶心呕吐时,可在4~8 h内禁食,必要时可考虑将禁食时间延长至24 h,再缓慢进流质饮食^[35]。即使流质饮食也建议患者少食多餐、服用清淡易消化的食物,并适当加强肠外营养支持。结合体力评分、疾病情况等,鼓励患者通过适度运动,增加食欲、促进消化、缓解恶心呕吐。(2)应用行为疗法和心理护理。行为疗法可一定程度改善难治性CINV的发生,包括放松/系统脱敏、意象引导或渐进式肌肉放松法、生物反馈疗法等^[36]。也可以通过音乐疗法^[37]、认知转移、放松、催眠等协助患者减轻恶心呕吐。此外,还应加强沟通,及时关心和掌握患者及家属的心理状态,帮助患者疏导情绪、改善症状,增强治疗信心。

6.3 院外随访 随着日间诊疗的开展,CINV常发生于患者离院后。院外患者的症状可能被低估且治疗不足、用药依从性难以保证、用药后不良反应难以及时控制,这些均可能诱发难治性CINV。对于已经发生难治性CINV的患者要更加重视院外随访工作。

专家推荐:基于信息化管理模式,建立完善的院外随访体系是CINV全程管理的重要环节,也是难治性CINV防治过程中的关键。推荐专科护士指导难治性CINV患者在院外能够填写简明清晰的恶心呕吐自测量表,同时,建议每周采用电话、短信、微信、互联网医疗和人工智能软件等多种形式反馈患者恶心呕吐发生的分级和治疗^[38],必要时,指导患者及时返院就医(证据级别:低;推荐强度:强)。

7 难治性CINV患者的MDT管理模式

难治性CINV的发生以及防治往往涉及多个学科和领域,因此MDT的诊疗模式应贯穿难治性CINV防治的始终。

专家推荐:建议组建肿瘤相关科室医生、专科护士为主线的难治性CINV的MDT管理团队。包括消化科、中医科、心理科医生以及临床药师、营养师等。MDT的管理模式有利于从多角度关注难治性CINV患者的管理,降低难治性CINV的发生率,合理有效地提高难治性CINV治疗的有效率,改善患者的生活质量,提高其治疗满意度^[4]。

总之,难治性CINV的防治并非简单易行,整个诊治过程不仅要求临床医师准确把握每位难治性CINV患者的不同临床表现、原因及对应需求,还要不断了解新的研究进展,以便能够综合运用最新的治疗手段和药物组合,为每一位患者制定个体化的防治策略。尽管在本共识的撰写过程中,笔者已经尽力涵盖了难治性CINV诊疗过程中的各个关键环节,但仍有许多问题有待进一步深入探索,如某些新型抗肿瘤药物(如抗体偶联药物等)导致难治性CINV的特点及防治、如何更好地结合心理干预等非药物手段提升难治性CINV的治疗效果等。最后,希望本共识能够为广大临床医生、护士、药师在处理难治性CINV时提供参考,为改善患者生活质量、完善肿瘤支持治疗体系提供更多的依据。

共识专家组组长:

张琳琳 天津医科大学总医院
刘东颖 天津医科大学肿瘤医院
钟殿胜 天津医科大学总医院

共识专家组成员(按单位和姓氏拼音排序):

天津市第三中心医院(吴尘轩)
天津市第一中心医院(赵智刚)
天津市黄河医院(洪立立)
天津市宁河区人民医院(郝仲芳)
天津市人民医院(王凤伟)
天津市胸科医院(秦建文)
天津市中医研究院第一附属医院(王海龙)
天津医科大学第二医院(王海涛)
天津医科大学肿瘤医院(罗志芹,张洁,张宁宁,赵伟鹏)
天津医科大学总医院(李梅,孟凡路,杨建立,杨坤,袁恒杰)
天津中医药大学第一附属医院(张莹)

秘书(按单位和姓氏拼音排序):

天津医科大学总医院(关莎莎,蓝高爽,刘畅,孙银娟,肖平,张靖悦)
天津医科大学肿瘤医院(卢美玲,王琮)

参考文献

- [1] 陈薇, 方赛男, 刘建平, 等. 国际循证医学证据分级体系的发展与现状[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(12): 1413-1419. CHEN W, FANG S N, LIU J P, et al. Development and current status of the international evidence-based medicine evidence grading system [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine and Western Medicine, 2017, 37 (12): 1413-1419. doi: 10.7661/j.cjim.20171114.26.
- [2] 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. doi: 10.1007/s40265-013-0019-1.
- [3] MARTIN A R, PEARSON J D, CAI B, et al. Assessing the impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients' daily lives: a modified version of the Functional Living Index-Emesis (FLIE) with 5-day recall [J]. Support Care Cancer, 2003, 11(8): 522-527. doi: 10.1007/s00520-003-0482-4.
- [4] 张玉. 化疗所致恶心呕吐的药物防治指南[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(5): 457-473. ZHANG Y. Guidelines for pharmacological control of chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2022, 42(5): 457-473. doi: 10.13286/j.1001-5213.2022.05.01.
- [5] ZIGMOND A S, SNAITH R P. The hospital anxiety and depression scale [J]. Acta Psychiatr Scand, 1983, 67(6): 361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.
- [6] AAPRO M. CINV: still troubling patients after all these years [J]. Support Care Cancer, 2018, 26 (Suppl 1): 5-9. doi: 10.1007/s00520-018-4131-3.
- [7] AAPRO M, MOLASSIOTIS A, DICATO M, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER) [J]. Ann Oncol, 2012, 23(8): 1986-1992. doi: 10.1093/annonc/mds021.
- [8] NAVARI R M. Treatment of breakthrough and refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 595894. doi: 10.1155/2015/595894.
- [9] MUKHOPADHYAY S, DUTTA P, BANERJEE S, et al. Low-dose olanzapine, sedation and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a prospective randomized controlled study [J]. Future Oncol, 2021, 17(16): 2041-2056. doi: 10.2217/fon-2020-0834.
- [10] HATA A, KATAKAMI N, FUJITA S, et al. Medroxyprogesterone acetate for refractory emesis in cisplatin-treated patients [J]. J Palliat Med, 2012, 15(10): 1158-1160. doi: 10.1089/jpm.2011.0527.
- [11] RAFTOPOULOS H, COOPER W, O'BOYLE E, et al. Comparison of an extended-release formulation of granisetron (APF530) versus palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately or highly emetogenic chemotherapy: results of a prospective, randomized, double-blind, noninferiority phase 3 trial [J]. Support Care Cancer, 2015, 23(3): 723-732. doi: 10.1007/s00520-014-2400-3.
- [12] LOPRINZI C L, MICHALAK J C, SCHAID D J, et al. Phase III evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia [J]. J Clin Oncol, 1993, 11(4): 762-767. doi: 10.1200/JCO.1993.11.4.762.
- [13] MILLER S, MCNUTT L, MCCANN M A, et al. Use of corticosteroids for anorexia in palliative medicine: a systematic review [J]. J Palliat Med, 2014, 17(4): 482-485. doi: 10.1089/jpm.2013.0324.
- [14] NAITO T, UCHINO J, KOJIMA T, et al. A multicenter, open-label, single-arm study of anamorelin (ONO-7643) in patients with cancer cachexia and low body mass index [J]. Cancer, 2022, 128(10): 2025-2035. doi: 10.1089/jpm.2013.0324.
- [15] MOSA A S M, HOSSAIN A M, LAVOIE B J, et al. Patient-related risk factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 329. doi: 10.3389/fphar.2020.00329.
- [16] RAZAVI D, DELVAUX N, FARVACQUES C, et al. Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam [J]. J Clin Oncol, 1993, 11(7): 1384-1390. doi: 10.1200/JCO.1993.11.7.1384.
- [17] JAMES A, NAIR M M, ABRAHAM D S, et al. Effect of Lorazepam in Reducing Psychological Distress and Anticipatory Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Chemotherapy [J]. J Pharmacol Pharmacother, 2017, 8(3): 112-115. doi: 10.4103/jpp.JPP_54_17.
- [18] LIM B, SPROULE B A, ZAHRA Z, et al. Understanding the effects of chronic benzodiazepine use in depression: a focus on neuropharmacology [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2020, 35(5): 243-253. doi: 10.1097/YIC.0000000000000316.
- [19] CHAN A, KIM H K, HSIEH R K, 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. doi: 10.1007/s00520-014-2375-0.
- [20] REDD W H, MONTGOMERY G H, DUHAMEL K N. Behavioral intervention for cancer treatment side effects [J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93(11): 810-823. doi: 10.1093/jnci/93.11.810.
- [21] HUNTER J J, MAUNDER R G, SUI D, et al. A randomized trial of nurse-administered behavioral interventions to manage anticipatory nausea and vomiting in chemotherapy [J]. Cancer Med, 2020, 9(5): 1733-1740. doi: 10.1002/cam4.2863.
- [22] GAO A, GUAN S, SUN Y, et al. Prolonged usage of fosaprepitant for prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy [J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 609. doi: 10.1186/s12885-023-11070-3.
- [23] OLIVER I N, GRIMISON P, CHATFIELD M, et al. Results of a 7-day aprepitant schedule for the prevention of nausea and vomiting in 5-day cisplatin-based germ cell tumor chemotherapy [J]. Support Care Cancer, 2013, 21(6): 1561-1568. doi: 10.1007/s00520-012-1696-0.
- [24] KAPOOR A, JAIN A, SHARMA A, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in gastrointestinal cancer patients: do we need to revisit guidelines? [J]. South Asian J Cancer, 2020, 9(4): 245-249. doi: 10.1055/s-0041-1729493.
- [25] 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. doi: 10.1007/s00520-014-2280-6.
- [26] MARBURY T C, NGO P L, SHADLE C R, et al. Pharmacokinetics of oral dexamethasone and midazolam when administered with single-dose intravenous 150 mg fosaprepitant in healthy adult subjects [J]. J Clin Pharmacol, 2011, 51(12): 1712-1720. doi: 10.1177/0091270010387792.
- [27] FIGG W D, DUKES G E, PRITCHARD J F, et al. Pharmacokinetics of ondansetron in patients with hepatic insufficiency [J]. J Clin Pharmacol, 1996, 36(3): 206-215. doi: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb04190.x.
- [28] ZHANG J, CUI X, YANG C, et al. A deep learning-based interpretable decision tool for predicting high risk of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients prescribed highly

- emetogenic chemotherapy[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(17): 18306–18316. doi:10.1002/cam4.6428.
- [29] BAEK J Y, TRINH T A, HUH W, et al. Electro-acupuncture alleviates cisplatin-induced anorexia in rats by modulating ghrelin and monoamine neurotransmitters[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(10): 624. doi:10.3390/biom9100624.
- [30] KONG F, WANG Z, WANG N, et al. The clinical observation of acupuncture combined with antiemetic drugs in the prevention and treatment of CINV in breast cancer patients[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 888651. doi:10.3389/fonc.2022.888651.
- [31] 李宛璿, 李柳宁. 艾炷灸防治肺癌顺铂化疗所致恶心呕吐疗效观察[J]. *中国针灸*, 2018, 38(7): 695–699. LI W Y, LI L N. Observation on the efficacy of moxa cone moxibustion in the prevention and treatment of nausea and vomiting caused by cisplatin chemotherapy for lung cancer[J]. *Chinese Acupuncture and Moxibustion*, 2018, 38(7): 695–699. doi:10.13703/j.0255-2930.2018.07.003.
- [32] RAJABALIZADEH R, GHASEMZADEH RAHBARDAR M, HOSSEINZADEH H. Medicinal herbs in treating chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(10): 3691–3708. doi:10.1002/ptr.7563.
- [33] 刘苗苗, 时光喜, 宋立, 等. 中药减轻乳腺癌术后化疗相关恶心呕吐的 Meta 分析[J]. *山东中医杂志*, 2021, 40(10): 1086–1094. LIU M M, SHI G X, SONG L, et al. Meta-analysis of Chinese medicine to reduce nausea and vomiting associated with postoperative chemotherapy for breast cancer[J]. *Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 40(10): 1086–1094. doi:10.16295/j.cnki.0257-358x.2021.10.011.
- [34] BREARLEY S G, CLEMENTS C V, MOLASSIOTIS A. A review of patient self-report tools for chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Support Care Cancer*, 2008, 16(11): 1213–1229. doi:10.1007/s00520-008-0428-y.
- [35] GUPTA K, WALTON R, KATARIA S P. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pathogenesis, recommendations, and new trends[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 26: 100278. doi:10.1016/j.ctarc.2020.100278.
- [36] TIAN X, TANG R Y, XU L L, et al. Progressive muscle relaxation is effective in preventing and alleviating of chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: a systematic review of six randomized controlled trials[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(9): 4051–4058. doi:10.1007/s00520-020-05481-2.
- [37] WEI T T, TIAN X, ZHANG F Y, et al. Music interventions for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(9): 4031–4041. doi:10.1007/s00520-020-05409-w.
- [38] 李晓莉, 孟爱凤, 徐桂华, 等. 癌症患者居家口服化疗用药安全管理的研究进展[J]. *护理学杂志*, 2021, 36(8): 25–28. LI X L, MENG A F, XU G H, et al. Research progress on the safe management of oral chemotherapy medication in cancer patients at home[J]. *Journal of Nursing*, 2021, 36(8): 25–28. doi:10.3870/j.issn.1001-4152.2021.08.025.
- (2024-06-17 收稿 2024-12-02 修回)
(本文编辑 李鹏)