

四川省防控抗肿瘤药物治疗相关恶心呕吐专家共识 2024 版



《四川省防控抗肿瘤药物治疗相关恶心呕吐专家共识》编写专家组

【摘要】 恶心呕吐是抗肿瘤药物治疗中最常见的副作用之一，极大地影响患者的生活质量和治疗效果。及时有效地预防和控制恶心呕吐具有重要意义。结合四川省的医疗现状和相关研究成果，我们制订了《四川省防控抗肿瘤药物治疗相关恶心呕吐专家共识 2024 版》。本共识致力于为临床医师提供符合四川省情的防控抗肿瘤药物治疗相关恶心呕吐的专业建议和指导。

【关键词】 恶心；呕吐；抗肿瘤药物治疗；专家共识；四川省

Expert consensus on the prevention and treatment of anti cancer drug induced nausea and vomiting of Sichuan province (2024)

Sichuan Province Anti Cancer Drug Induced Nausea and Vomiting Experts Consensus Compilation Expert Group

Corresponding author: ZHU Jiang, Email: zhujiang@wchscu.cn

【Abstract】 Nausea and vomiting are common side effects of anti cancer drug therapy, and significantly impact patient quality of life and treatment efficacy. Timely and effective prevention and management of these symptoms are crucial. In consideration of the healthcare situation in Sichuan province and relevant research findings, we have updated the "Expert consensus on the prevention and treatment of anti cancer drug induced nausea and vomiting of Sichuan province (2024)". This consensus aims to provide clinicians with professional advice and guidance tailored to the conditions in Sichuan province.

【Key words】 Nausea; Vomiting; Anti cancer drug therapy; Consensus; Sichuan province

随着医学技术水平的不断发展，新型抗肿瘤药物日新月异，抗肿瘤药物临床治疗方案持续优化，恶性肿瘤患者的治疗效果和生存情况大为改善。与此同时，各种抗肿瘤药物，特别是化疗药物带来的副反应也愈加受到关注。最常见又最令患者恐惧的副反应之一是化疗相关恶心呕吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)，其发生率高达 70%^[1]。严重的恶心呕吐不仅造成难以耐受的不适感，患者发生脱水、内环境紊乱、厌食、消化道损伤等，还强烈打击患者接受抗肿瘤治疗的信心，甚至有患者因此放弃治疗。因此，有效预防和控制 CINV 意义重大。在四川省抗癌协会和四川省肿瘤学会的大力支持下，在全川肿瘤领域专家的共同努力下，《四川省防控化疗相关恶心呕吐专家共识》于 2022 年发布了第一版，对于规范 CINV 防控工

作、提升临床研究水平起到重要推动作用。除化疗外，其它抗肿瘤药物如：小分子靶向药物、免疫检查点抑制剂、抗体类药物（包括抗体偶联药物）、细胞治疗药物、激素类药物、中药等造成的患者恶心呕吐，也可参考 CINV 防控方法进行处理。

随着 CINV 领域新药物、新研究、新数据不断涌现，新的问题也同时产生，进一步完善共识内容，持续提高 CINV 管理水平和研究水平非常必要。因此，我们组织四川省相关肿瘤专家成立共识更新专家组，对新的医学证据进行筛选评估，并参考国际国内相关指南共识内容和肿瘤临床一线工作人员实际经验，在 2022 年版的基础上，制订形成了本共识，以期为临床医师提供符合四川省情的 CINV 防控专业建议和指导。

1 共识制订方法

1.1 发起机构与专家组成员

本共识由四川省抗癌协会癌症康复与姑息治

DOI: 10.7507/1672-2531.202407066

基金项目：四川省科技厅重点研发项目（编号：23ZDYF2835）

通信作者：朱江，Email: zhujiang@wchscu.cn



疗专业委员会和四川省肿瘤学会肿瘤心理与健康
管理专委会联合发起并组织。四川省多学科专家
基于临床证据、实践经验及深入研讨,共同完成此
共识。所有工作组成员均填写了利益冲突声明表,
确保与本共识制订无任何直接的利益冲突。

1.2 内容的遴选与确定

为确保本共识的科学性和权威性,工作组成立
了证据检索与评价小组。计算机检索了 PubMed、
Embase、ClinicalTrials.gov、Cochrane Library、Web of
Science、CNKI、WanFang Data、VIP 和 CBM 数据
库,检索时限均为建库至 2023 年 12 月 31 日。同
时参考了《中国临床肿瘤学会(CSCO)抗肿瘤治疗
相关恶心呕吐预防和治疗指南》《中国肿瘤药物
治疗相关恶心呕吐防治专家共识(2022 年版)》
《抗肿瘤治疗所致恶心呕吐全程管理上海专家共
识(2024 年版)》《National Comprehensive Cancer
Network. NCCN clinical practice guidelines in
oncology: antiemesis 2024, version 1》《MASCC/
ESMO antiemetic guideline 2023》等相关指南和共
识,并结合我国国情和四川省情,通过两次专家会
议确定关键问题、项目,制作电子问卷,组织全省
范围共 83 位临床肿瘤专家进行在线投票,最终确
定共识内容并整理成文。

1.3 使用者与应用目标人群

本共识主要服务于各级医疗机构中从事 CINV
预防与治疗的临床工作者。共识中的诊疗意见主
要针对接受抗肿瘤药物治疗的患者。

2 CINV 分类^[2]

CINV 根据其发生时间分为两类:① 急性
CINV:给予抗肿瘤药物(化疗药物)后 0~24 小时
内发生的恶心及呕吐;② 延迟性 CINV:抗肿瘤药
物(化疗药物)给药完成 24 小时后所发生的恶心及
呕吐。

除此之外,还存在以下特殊类型的 CINV:

① 风险期外 CINV:临床研究常把急性 CINV
期(致吐性抗肿瘤药物给药当天)和延迟性 CINV
高发期(致吐性抗肿瘤药物给药完成后第 2~5 天)
的时间段合并称为“CINV 风险期”,超出 CINV
风险期直至下一周期化疗开始的这段时间内发生
的恶心呕吐反应即为“风险期外 CINV”;风险期
外 CINV 是持续时间更长、反复性更显著的特殊延
迟性 CINV。

② 预期性 CINV:前一次化疗引起的恶心、呕
吐经验,导致本次化疗前提前出现的相同恶心呕吐

症状。预期性 CINV 被认为是一种经典的条件性反
应,恶心较呕吐更常见,且随着化疗周期增多而增
加,特别是前期 CINV 控制不佳的患者更为明显。

③ 爆发性 CINV:是指即使进行了规范的预防
处理但仍出现的剧烈呕吐,需要进行解救性治疗。

④ 难治性 CINV:是指在进行了前期规范的预
防和解救性止吐治疗失败后仍然发生的恶心呕吐。

目前大多数关于 CINV 的研究集中在风险期
内,因此发生风险期外 CINV 的机制和防控还需要
进一步研究。

3 CINV 风险因素

发生 CINV 的风险因素主要来自两个方面,一
是抗肿瘤药物的致吐性,二是患者自身躯体的、精
神心理的以及家庭社会支持等方面的问题。

不同化疗药物导致 CINV 的风险不同,根据化
疗药物在未做预防呕吐处理时发生急性呕吐的比
率,将常用的静脉化疗药物按照致吐风险分成
4 级:急性呕吐发生率>90% 的为高致吐风险,发
生率在 90%~30% 之间的为中致吐风险,发生率在
30%~10% 之间的为低致吐风险,急性呕吐发生率
<10% 的为极低致吐风险。新增常用静脉抗肿瘤药
物的致吐风险分级见表 1。将常用的口服化疗药物
按照致吐风险分成 2 级:急性呕吐发生率≥30% 的
为中-高致吐风险,发生率<30% 的为低-极低致吐
风险。新增常用口服抗肿瘤药物的致吐风险分级见
表 2。采用联合化疗方案时,不能简单地按照最高
致吐风险的单药来评估,要考虑药物之间的相互作
用,特别是多种非高度致吐风险药物联用时。

除了化疗药物不同等级的致吐风险外,患者自
身的生理、心理、疾病及治疗等多种因素也与发生
CINV 的风险密切相关,主要包括:50 岁以下年轻
患者、女性、以前很少或者没有饮酒、曾经发生
CINV、孕吐史、前庭功能障碍、焦虑、不全性或完
全性肠梗阻、胃轻瘫、胰腺炎、恶性腹水、肿瘤侵犯
胃肠道、脑转移、电解质紊乱(高钙血症、高血糖或
低钠血症)、尿毒症、肝功能异常、癌症类型(乳
腺、泌尿生殖系统或妇科恶性肿瘤)、体力状况差
(PS 评分低)、较高的症状困扰评分、使用阿片类药
物/非甾体抗炎药等非化疗致吐药物、化疗前睡眠
障碍、预期性恶心呕吐、大麻素过度呕吐综合征、
快速阿片类药物戒断、化疗周期在 3 个周期以内、
化疗前未进食、不吸烟、社会功能水平低下等。

我国 CINV 风险评估工具还处在起步阶段,可
以暂时借鉴国外的 Dranitsaris 评分系统(附件 1)及

表 1 常用静脉抗肿瘤药物的致吐风险分级（新增）

中致吐风险	低致吐风险	极低致吐风险
阿仑单抗、阿贝西利、那昔妥单抗、赛妥株单抗、伊达比星、地努图希单抗、罗米地辛	艾万妥单抗、阿基仑赛、阿扎胞苷/氮杂胞苷、西达基奥仑赛、恩福替尼、利基迈仑赛、朗妥昔单抗、他拉福司、贝利司他、Brexucabtagene autoleucel、维布妥昔单抗、艾基维仑赛、维泊妥单抗、他法替他单抗、替本福司、司利弗明、替索单抗	克拉利宾、奥普杜拉格、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、贝兰他单抗莫福汀、多塔利单抗、度伐利尤单抗、埃罗妥株单抗、罗特西普、博纳吐单抗、玛格妥昔单抗、西米普利单抗、替西罗莫司、帕妥珠单抗/曲妥珠单抗/透明质酸酶皮下注射剂、利妥昔单抗、透明质酸酶、曲美木单抗、雷帕霉素、特利司他单抗注射液

在线工具。这一评分系统模型包括基线（10 分），总分越高，CINV 风险越高。我国仍需要结合我国肿瘤患者实际情况对 CINV 风险相关因素进行研究，形成适合我国肿瘤患者的 CINV 风险评估工具。

4 CINV 临床管理

4.1 化疗前管理

4.1.1 CINV 宣教和心理护理 患者初次化疗前，医师和专科护士应对患者进行 CINV 相关知识的介绍，内容包括：抗肿瘤药物的常见副反应、抗肿瘤药物治疗所致不同类型恶心/呕吐的治疗原则、常用止吐药物的使用方法和注意事项等。应当告知患者从第一次化疗就接受规范的 CINV 预防的重要性，强调规范预防可以有效缓解化疗期间恶心呕吐，借以提升患者治疗依从性。

营造适宜的用餐环境，尽量减少强烈的气味及视觉刺激，适时通风，穿宽松的衣服。少食多餐，小口喝水，确保饮入足够的液体。避免食用过烫、辛辣、过甜、油腻或油炸食品。鼓励患者根据地区饮食习惯特色，在上述建议内合理选择适口的饮食。发生呕吐后应立即清水漱口，30~60 分钟后先喝少许清水，再尝试食用面食及蛋白质丰富的食物，最后增加奶制品。必要时可与营养师协商制定个体化食谱。

CINV 对患者及其家庭照护者的生理和心理都会产生明显的负面影响，是患者对化疗依从性下降的重要原因之一。而给予患者足够的心理支持，是提高患者和家属应对 CINV 的有效措施。应针对患者最关心的问题充分的心理健康教育，内容包括必要的人文关怀，介绍 CINV 的相关知识及治疗方案，同时还应进行心理状态评估和有针对性的干预等。

4.1.2 CINV 风险评估 借助 CINV 风险评估工具（Dranitsaris 评估表等）进行风险评估，参照评估结果制定个体化的 CINV 预防方案。对于非高危组患者可根据现行指南推荐进行预防 CINV 用药；而对于高危患者需在参照指南不同级别致吐风险

表 2 常用口服抗肿瘤药物的致吐风险分级（新增）

中-高致吐风险
阿扎胞苷、阿伐替替尼、阿伦单抗、米唑妥林、卢卡帕利、莫博赛替尼、瑞博西尼、康奈菲尼、博舒替尼、卡博替尼、塞利尼索、尼拉帕利、恩西地平

基础上将致吐风险提升 1 个等级制定给药计划（若已为最高等级，则考虑加用具有一定镇吐作用的药物）。

4.1.3 制定规范的 CINV 预防计划 止吐治疗应在每次抗肿瘤药物给药前预防使用。由于在高度/中度致吐风险化疗药物给药完成后，患者发生恶心呕吐的风险仍然将持续数天，建议在整个风险期内均给予 CINV 预防。

4.1.3.1 高致吐化疗（单日）所致恶心呕吐的预防 结合目前相关指南及专家共识，推荐在高致吐化疗前采用三药联合方案或四药联合方案。三药联合方案有：① NK-1RA+5-HT3RA+地塞米松（6~12 mg D1，3.75~8 mg D2-4）；② 地塞米松（10 mg D1）+5-HT3RA+奥氮平（5~10 mg D1-4）。四药联合方案为：NK-1RA+5-HT3RA+地塞米松（6~12 mg D1，3.75~8 mg D2-4）+奥氮平（5~10 mg D1-4）。此外，沙利度胺（100 mg D1-5）+帕洛诺司琼+地塞米松方案（12 mg D1，8 mg D2-4）已纳入中国 CSCO 指南（Ⅱ级推荐，1B 类证据）。在采用联合给药情况下，应注意不同药物之间的相互作用和副反应叠加等风险。

4.1.3.2 高致吐化疗（多日）所致恶心呕吐的预防 对于多日高致吐风险化疗患者，具有急性期和延迟期 CINV 叠加风险，情况更为复杂。结合指南内容和相关研究数据，可考虑以下预防方案：

① 含奥氮平的四联方案：5-HT3RA+地塞米松（6 mg D1-5）+NK-1RA+奥氮平（5 mg，每日睡前服用，D1-5）；

② 延长 NK-1RA 的给药时间或增加给药频次：5-HT3RA+地塞米松（6 mg D1，3.75 mg D2-4）+阿瑞匹坦（125 mg D1，80 mg D2-6）和 5-HT3RA+地塞米松（6 mg D1，3.75 mg D2-4）+福沙匹坦（115 mg D1,3）等；

③ 对于无法使用 NK-1RA 的患者,可使用 5-HT3RA+地塞米松+藿香正气液(10 mL tid, D1-21)。

4.1.3.3 中致吐化疗所致恶心呕吐的预防 对于不伴有其他风险因素的患者,推荐采用 5-HT3RA+地塞米松(5~10 mg D1-3)的二联方案预防 CINV。对伴有其他风险因素或既往使用二联方案治疗失败的患者,考虑选择三药联合方案:① 5-HT3RA+NK-1RA+地塞米松(6~12 mg D1, 3.75~8 mg D2-3);② 5-HT3RA+地塞米松(5~10 mg D1)+奥氮平(5~10 mg D1-3);对于有焦虑或抑郁倾向的患者,可考虑使用含奥氮平的联合方案。

4.1.3.4 低致吐化疗所致恶心呕吐的预防 对于低致吐化疗,指南建议使用单一止吐药物或暂不使用止吐药物。单一用药考虑 5-HT3RA、地塞米松、多巴胺受体拮抗剂(如甲氧氯普胺)或氯丙嗪等。

4.1.3.5 轻微致吐化疗所致恶心呕吐的预防 对于无恶心呕吐史的患者,不必在化疗前常规给予止吐药物。如果患者发生呕吐,在后续化疗前参照低致吐化疗的单一止吐给药方案进行预防。

4.1.3.6 口服药物致恶心呕吐的预防 ① 对中-高致吐风险的患者,5-HT3RA 可持续每日给药,推荐使用口服(如长效 5-HT3RA 帕洛诺司琼胶囊等)或外用剂型以增加患者给药的便利性和舒适性。

② 对低-轻微致吐风险的患者不做常规药物预防,仅在必要时给予 5-HT3RA、甲氧氯普胺或氯丙嗪中的一种作为解救治疗。

③ 对仅以恶心症状为主要表现的口服化疗患者,可考虑使用具有止吐作用的中成药(如“藿香正气液”等)作为预防给药。

4.2 化疗中管理

4.2.1 CINV 患者主动报告 对于患者来说,呕吐次数相对容易记录和陈述;由于恶心的主观性很强,为减少医生护士对患者 CINV 的低估,应采用患者易于完成的自陈式 CINV 评估工具,如包含视觉模拟评分量表(visual analogue scale, VAS)的癌症支持性护理跨国协会(Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC)止吐评价工具(MASCC antiemesis tool, MAT)。MAT 可以帮助患者进行症状自我管理,也增加了患者对治疗的参与度和满意度。量表包括 8 个问题,记录了化疗后 24 小时内(急性 CINV)和 24 小时后(延迟性 CINV)恶心和呕吐的情况。

还可以根据 MAT 制作“患者 CINV 症状自评日记”(附件 2):嘱咐患者从化疗开始,每天评估

并记录化疗相关恶心、呕吐的发生情况,还可记录食欲、体重等情况,并在下次来院时提交,供医务人员参考。

4.2.2 风险期内 CINV 的解救治疗 当患者在风险期内发生 CINV 反应后,应该及时审核本次预防止吐方案是否规范,发现问题须立即修正;如预防方案符合规范,则应注意各种非化疗因素导致呕吐的情况(如颅内高压、前庭功能障碍、青光眼、电解质紊乱、血压异常、血糖异常、肠梗阻、肝功异常、肾功异常、心律失常、心功异常、肿瘤侵犯至肠道或其他胃肠道异常、其它合并症,以及周围环境因素等),发现后及时给予针对性处理。

对于患者正在发生的 CINV 需考虑临时调整或增加止吐药物予以解救。急性期发生的 CINV,可临时加用 5-HT3RA 或换用另一种 5-HT3RA 进行解救,备选药物还包括奥氮平(5~10 mg/天)、劳拉西泮(0.5~2 mg/次)、氟哌啶醇(0.5~2 mg/次)、异丙嗪(12.5~25 mg/次)、地塞米松(5~10 mg/天)、甲氧氯普胺(10~20 mg/次)、东莨菪碱等,中医药(针灸、藿香正气液等)也可能有效。对于延迟期发生的 CINV,可考虑使用 NK-1RA 予以解救。此外,奥氮平、劳拉西泮、氟哌啶醇等镇静药物、地塞米松、甲氧氯普胺、中医药(针灸、藿香正气液等)也可作为备选治疗。

4.3 化疗后管理

4.3.1 CINV 患者主动报告 除了化疗当天发生的急性 CINV,在化疗结束后数天至下一周期化疗前还可能发生延迟性 CINV(包括风险期外 CINV)。应鼓励患者使用 MAT 量表或症状自评日记进行 CINV 自评,住院期间在护士巡视及医生查房时主动报告结果;居家期间仍逐日做好记录,必要时就诊或在下次住院时主动报告记录情况。

4.3.2 风险期外 CINV 解救治疗 根据四川省研究结果,约 30% 的患者在 CINV 风险期外仍会出现恶心呕吐反应。相较于风险期内呕吐症状,风险期外 CINV 通常以持续性恶心症状为主要表现,造成患者食欲难以恢复、体力状况下降等情况,对患者的不良影响更为显著。首先,规范实施 CINV 预防对于减少风险期外 CINV 至关重要。此外,四川省相关研究提示:延长阿瑞匹坦给药时间为 6 天^[3],或福沙匹坦在第 1、3 天两次给药可以显著增加风险期外无 CINV 天数^[4],联合藿香正气液也可能减少风险期外 CINV 发生^[5]。

若在此基础上,患者仍然发生风险期外 CINV,则考虑:① 临时给予止吐药物,首选 NK-1RA,备

选药物包括奥氮平(5~10 mg/天)、劳拉西泮(0.5~2 mg/次)、氟哌啶醇(0.5~2 mg/次)、异丙嗪(12.5~25 mg/次)、地塞米松(5~10 mg/天)、甲氧氯普胺(10~20 mg/次)、中医药等。②非药物干预措施包括系统性脱敏治疗、意象引导、催眠、渐进性肌肉放松、音乐疗法、运动疗法等。

4.3.3 出院宣教 指导患者离院期间应遵医嘱使用止吐药,即使患者感觉良好,也要鼓励患者利用多种途径主动报告 CINV 反应并获得相应用药指导。同时鼓励患者在院外尝试非药物干预措施来预防或缓解恶心呕吐,并给予指导。

4.3.4 利用电子设备和互联网进行居家管理 基于手机智能软件开发运用,护士可在患者出院前,指导患者在智能平台打卡、记录 CINV 情况;医护人员则通过 APP 医护端查阅患者的 CINV 情况。对于需要干预的患者,护士通过电话、软件等方式联系患者,给予指导;同时将患者的 CINV 情况告知主管医生,医师可通过 APP 开具电子处方和给予相应处理。

4.3.5 运用综合干预手段防控 CINV 中医药在治疗 CINV 呕吐方面具有丰富经验,可以作为临床治疗的重要辅助手段。中医认为,化疗相关性恶心呕吐的病因为毒邪伤正、正气耗伤、损伤脾胃、脾胃受损、健运失司、胃失和降、升降失调、胃气上逆,从而出现恶心呕吐^[6,7]。中医治疗 CINV 大致可分为以下三种方式:中药方剂、中医针灸、中医艾灸。四川省一项随机双盲安慰剂对照临床研究^[5]也证实中成药“藿香正气液”对于预防和缓解 CINV 有效。另有研究提示传统导引术对化疗后患者调理具有独特的作用,如五禽戏、八段锦、太极拳等。中国患者对于中医药治疗接受度较高,适合用于 CINV 全程管理,尤其居家期间的 CINV 防控。

非药物行为治疗对 CINV 可能有效。行为治疗主要包括系统性脱敏治疗、意象引导、催眠、渐进性肌肉放松、音乐疗法、运动疗法等。但以上行为治疗的疗效仍需进一步验证。

抗肿瘤药物可能导致患者肠道微生物群体失调,更加重和延长 CINV。四川省一项多中心随机双盲安慰剂对照研究^[8]发现:化疗期间持续口服复合益生菌补充剂(BP-1),较安慰剂组能有效减轻呕吐、腹泻、食欲下降、便秘等副反应,并可很好地保障患者在化疗期间的生活质量。基于目前已有的研究证据,包含乳酸杆菌属和双歧杆菌属的益生菌制剂可能具有减少化疗副反应,促进消化道功能恢复的作用。

5 临床研究结果及建议

5.1 建议把“风险期外 CINV”作为重要研究对象

目前主流指南按 CINV 发生时间通常划分为“急性期 CINV”和“迟发性 CINV”,两者时程相加即“CINV 风险期”^[9]。多数 CINV 领域重要的临床研究均将从化疗开始至化疗给药完成后4天作为研究的观察期。但是,临床常有患者主诉化疗后恶心呕吐症状会持续相当长一段时间,加之不同的化疗给药方式造成药物代谢可能不同,所产生的副反应也可能不同,所以对于可能发生在风险期外的 CINV 应给予足够的关注。四川省一项多中心真实世界研究^[10]发现,“风险期外 CINV”存在于接受中-高致吐风险化疗患者中,其发生率大于30%。另一项日本Ⅲ期临床研究^[11]纳入接受含1天高致吐风险化疗(顺铂)的患者,发现化疗第120~168小时内 CINV(该研究团队称为“长延迟性 CINV”)发生率约为20%。四川省系列研究^[3-5,10]提示,风险期外所发生的 CINV 通常以持续性恶心症状为主要表现,往往严重影响患者在化疗间歇期居家期间的生活功能,造成患者食欲难以恢复,增加对后续化疗的抵触情绪,增加预期性 CINV 风险,非常不利于患者康复。对于风险期外 CINV 加以深入研究和有效防控,将极大提升 CINV 全程管理水平,显著提高肿瘤化疗患者的生活质量。

5.2 建议延长研究观察时间

目前一般认为,急性期 CINV 发生于致吐性化疗给药24小时内,延迟期 CINV 发生于致吐性化疗给药完成后的第2~5天。随着研究的不断积累和临床实践,发现在多重因素(患者个体因素、瘤种不同、给药时间不同、给药途径不同、预防策略不同、医保政策不同等)的共同作用下,CINV 在真实世界的发生情况可能远比随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)情境下呈现的情况复杂,CINV 影响患者的时间也更长。日本的一项接受含1天顺铂化疗的Ⅲ期临床研究将观察期延长至化疗后168小时^[11];四川省系列研究将观察期延长至化疗第1~21天^[3-5,10]。多日高致吐风险化疗的情况可能更为复杂,CINV 持续时间可能更长。首先,对于多日高致吐风险,CINV 急性期和延迟期应该合理定义:如对于含3天顺铂化疗方案,四川省多项Ⅲ期临床研究^[3-5,10]设定 CINV 急性期为化疗第1~3天,延迟期为化疗第4~7天,第8~21天为 CINV 风险期外;我国另一项Ⅲ期研究同样设定 CINV 急性期为化疗第1~3天,延迟期

为化疗第4~8天。根据已有的Ⅲ期研究数据,即使采用指南推荐三联预防方案,风险期外CINV发生率约为20%~50%。

综上,在给予预防后,患者仍可能发生长时间持续的恶心呕吐。目前临床研究常使用的化疗第1~5天(120小时)以及仅限于风险期内的观察时间显然是不足的。本共识建议:CINV相关研究的观察期至少应包含一个完整的化疗周期(化疗给药期+两次化疗之间的间歇期),在条件允许的情况下延长研究观察期至多个化疗周期。

5.3 建议对研究终点进行优化

既往关于CINV的临床研究^[12-18]多采用CINV完全缓解率(complete remission, CR,即没有呕吐发生也没有给予解救性止吐治疗)、无呕吐发生率、完全控制率[无呕吐、无恶心(VAS≤5 mm)、无解救止吐治疗]、CINV完全保护率[无呕吐、无明显恶心(VAS≤25 mm)、无解救止吐治疗]等指标作为研究终点。在一项关于奥氮平防控CINV的研究^[19]中,研究者使用了“无恶心率”作为主要研究终点。四川省系列研究^[3-5]使用了“平均无CINV天数(no CINV days, NCDs)”作为研究终点。NCDs定义为:在21天化疗周期中,一天内患者没有呕吐,也没有明显恶心(VAS≤5 mm),无解救性止吐治疗,为NCD一天;化疗周期中NCD天数的总和即为NCDs。使用NCDs可以更为直观地反映出研究组在CINV全周期管理中的优势,可能是一个较为理想的临床研究终点^[10]。

5.4 建议开展全程管理研究

化疗仍然是临床综合治疗中最重要的治疗手段之一。CINV作为最常见的化疗相关不良反应^[20],对患者的不利影响极为显著。建设专业化肿瘤科室需要做到对CINV的全程规范管理,即化疗的疗前、疗中、疗后的管理。全程管理除了优化CINV防控效果,还可增加患者对医方的信任感,间接增加了医患之间的粘性,促使患者治疗结果向更好的方向转归。

在CINV的全程管理中,针对风险期内CINV的预防往往是关注的重点。在镇吐药物联合使用的基础上,需要注意药物之间的相互作用,尤其当前化疗越来越多地涉及到与免疫制剂、靶向药物、抗血管生成治疗等联合使用,则更需要在临床研究中衡量药物相互作用问题,比如使用更小剂量地塞米松、低剂量奥氮平等。本共识建议:进一步开展临床研究优化化疗与其它抗肿瘤治疗联合方案的CINV预防方案。从全程管理的角度出发,风险期

外CINV、爆发/难治性CINV、预期性CINV等同样严重影响患者在化疗全过程中的生活质量,需要研究者给予更多的关注。由于各时期发生CINV机制不同,相应的镇吐药物选择不一,患者因素各异,建议深入开展临床研究,对于不同时期发生的爆发性/难治性CINV,结合患者个体因素,分别予以个体化治疗。

CINV管理在患者住院期间相对容易开展,但却难于进行出院后患者的管理。为了方便出院后患者的管理和随访,应研发临床操作性强的工具(如手机APP等),便于及时双向传递CINV相关情况;并在此基础上开展临床研究,探索适合患者自行开展的、多维度的居家CINV管理方法(包括心理疏导、运动、理疗、中医药、益生菌等),从而深入了解居家期间CINV真实状况,优化居家期间CINV管理。

一项四川省研究^[21]提示:患者出现CINV可能导致其家庭照护者焦虑抑郁的发生率显著增加。我们呼吁将医护团队和患者家庭纳入到CINV全程管理体系中来,将医疗、护理、环境建设、随访、家庭/社会支持等作为CINV全程管理的重要内容,为癌症患者带来更好的就医体验、显著提高患者的生存质量。

5.5 建议开展多学科综合管理研究

CINV发生率高,机制复杂,影响面广,严重降低癌症化疗患者的生活质量。然而CINV又可以被药物、心理干预、环境干预、物理干预、营养干预等多种手段有效预防和缓解。因此,客观上对于CINV需要进行综合治疗,多学科综合管理团队中应包括肿瘤科、心理卫生、康复科、营养科、中医科、消化科、药剂科等医疗、护理、药剂专业人员,为患者提供多样化的CINV防控指导,以期大幅度地降低CINV的影响,显著提高患者生活质量。

6 讨论

6.1 相关RCT与真实世界数据的差异及提示

一项纳入10个RCT的Meta分析显示:包含阿瑞匹坦的三联止吐方案用于高致吐风险化疗,其CINV的CR为71%~89%;在中致吐风险化疗方面,含阿瑞匹坦方案在急性期CINV的CR为69%~90%,延迟期CINV的CR为44%~58%。进一步查阅文献提示,采用主流指南所推荐的三联(地塞米松+5-HT₃RA+NK-1RA)止吐方案,对于中-高致吐风险化疗的CINV的CR基本都在70%以上,预防效果明显。

一项 2018 年完成的四川省 CINV 真实世界研究纳入全省 17 个主要癌症中心的 1 139 名接受中高致吐风险化疗的患者,通过患者日记的形式了解其 CINV 的真实情况,以及 CINV 预防用药情况。结果显示:患者急性期 CINV 发生率为 55.3%,延迟期 CINV 发生率为 62.3%。进一步分析发现:仅 21.5% (高致吐风险组仅 4.64%) 的患者所用的预防止吐方案符合主流指南推荐^[10]。一项西班牙真实世界研究显示:仅 8% 的患者接受了符合指南推荐意见的 CINV 预防^[12]。可见,临床 CINV 的防控情况并不乐观,真实世界中相当比例接受化疗的癌症患者仍然受到恶心呕吐反应的困扰,这个比例明显高于 RCT 数据。本共识认为:指南依从性较低是造成上述情况的主要原因之一,要快速提高 CINV 防控水平,首先应该推进 CINV 规范化治疗。

基于前期真实世界的研究结果,在四川省抗癌协会、四川省肿瘤学会等学术组织和临床专家呼吁下,部分 NK-1RA 已进入四川省医保目录,CINV 防控药物可及性大大提高。2023 年,第二次“四川省中高度致吐化疗引起的化疗相关恶心呕吐(CINV)的真实世界研究”共有 27 家主要医疗机构参与,共纳入患者 2 071 例(数据统计 1 992 例),研究结果提示:① CINV 的总发生率,急性、延迟性及风险期外 CINV 发生率均较 2018 年调查结果明显改善(总发生率:57.7% vs. 83%;急性 CINV 发生率:43.8% vs. 55.3%;延迟性 CINV 发生率:30.3% vs. 62.3%;风险期外 CINV 发生率 23.9% vs. 36%);② 符合指南的 CINV 防控规范率明显提升(52% vs. 21.5%);③ 高致吐方案中的 NK-1RA 的使用率明显增加(53.1% vs. 4.64%)。可见,通过推进 CINV 规范化管理和优化医保政策,可以显著降低癌症患者 CINV 发生率,改善患者生活质量。

6.2 其它建议

6.2.1 对不同类型的 CINV 及其干预措施进行深入研究 关于风险期外 CINV,以及预期性、爆发性和难治性等特殊 CINV 的认知和防控仍存在不足,需要进一步开展研究工作,有必要将多学科综合干预引入到这些特殊类型 CINV 的研究和临床工作之中。

6.2.2 研发新型的 CINV 评估工具 对 CINV 的准确评估是有效控制 CINV 的重要环节。目前临床中常用 CINV 评估工具包括非患者自陈式和患者自陈式两类。临床常用的自陈式 CINV 评估工具包括 MAT、罗德恶心呕吐指数量表、莫洛恶心呕吐评估量表、呕吐生活功能指数量表等。这些自评工

具各有优缺点,评估难易程度不同,临床亟需研发出更加及时、有效、简单、多维度的个体化评估工具,将综合因素纳入到 CINV 风险评估中,能够更加个体化、准确地对 CINV 进行评估,借此优化 CINV 全程管理。

6.2.3 中医药在 CINV 全程管理中的作用 在中医辨证的基础上予以中药配合化疗确有减毒、改善生活质量的作用。四川省多中心临床研究^[5]提示含藿香正气液的联合方案可以很好预防多日高致吐风险化疗导致的 CINV;还有相关文献报道针灸、中药热敷等方法可改善恶心呕吐症状;同时,中医药的卫生经济学性价比更高,是值得深入研究的方向之一。

6.2.4 关注心理干预在 CINV 预防中的重要性 心理疗法及精神类药物能够有效减少焦虑,预防 CINV 发生或减轻其程度。NCCN 提示可以考虑增加一种 CINV 预防方案之外的药物(如非典型抗精神病药),并在恶心和呕吐得到控制的情况下继续治疗以提升疗效;且对于难治性 CINV,苯二氮卓类药物也可能有效。因此,心理精神干预是 CINV 多学科治疗的重要方法之一,是值得进一步研究的方向。

6.2.5 发展 CINV 延伸护理和家庭管理方面的“互联网+”模式 延伸护理通过对患者实施院内、院外全程无缝隙的管理,为其带来更细致、专业的健康保障。这种护理模式改变了传统护理工作中只能在患者复诊时才能得到健康信息的情况,能够满足患者的全程健康需求并给予患者更连续、全面的照顾,可以说扩大了医院护理工作的内涵与职能范围,缩短了医护人员与患者之间的距离,有利于良好医患关系的建立。“互联网+护理模式”等新型医疗服务模式,在 CINV 的护理研究和居家管理方面具有前景,值得进行研发和开展。

编写专家组

组长: 朱江,李俊英,任涛

副组长(按姓氏拼音为序): 边策,陈萍,何军,何朗,蒋明,金永东,贾钰铭,李娜,骆竹媚,孙愚,汪燕,谢可,熊伟杰

参与编写(按姓氏拼音为序): 曹伟,曾贵林,曾灵芝,曾晓梅,柴勇,陈方红,陈华英,陈林,戴刚毅,戴婷婷,邓茜,邓颖,付江萍,付榆,高峰,皈燕,韩建军,何兰,黄梦君,黄明金,李婵,李萌,李明霞,李婷,李维玲,李燕,刘建林,刘晓梅,罗兴,缪继东,权利丰,陶诗琪,王辉,王阳,王云涛,夏丽琴,向莉,谢丽琼,修位刚,严沁,杨蜜,杨小芸,叶锐剑,殷小容,张宝成,张惠玲,张杰,张静,郑博,郑儒君

参考文献

- 1 Wisner W, Berger A. Practical management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Oncology* (Williston Park), 2005, 19(5): 637-645.
- 2 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 抗肿瘤治疗相关恶心呕吐预防和治疗指南-2019. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- 3 Li Y, Sun Y, Liu B, *et al.* Prolonged administration of aprepitant improves cisplatin-based chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Future Oncol*, 2022, 18(20): 2533-2543.
- 4 Li Y, Wan Y, Yang X, *et al.* Two doses of fosaprepitant included prophylactic treatment for the three-day cisplatin-based chemotherapy induced nausea and vomiting. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(6): 290.
- 5 Wei H, Sun Y, Xie L, *et al.* Huo Xiang Zheng Qi oral liquid combined with 5-HT₃ receptor antagonists and dexamethasone can prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting for patients receiving multiday cisplatin-based regimen: a multicenter trial. *J Integr Complement Med*, 2023, 29(8): 501-509.
- 6 Ezzo J, Vickers A, Richardson MA, *et al.* Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol*, 2005, 23(28): 7188-7198.
- 7 PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. Topics in integrative, alternative, and complementary therapies (PDQ). Maryland State: National Cancer Institute (US), 2018.
- 8 Wei H, Yue Z, Han J, *et al.* Oral compound probiotic supplements can improve the quality of life for patients with lung cancer during chemotherapy: a randomized placebo-controlled study. *Thorac Cancer*, 2024, 15(2): 182-191.
- 9 Natale JJ. Overview of the prevention and management of CINV. *Am J Manag Care*, 2018, 24(18): S391-S397.
- 10 Sun Y, Zheng Y, Yang X, *et al.* Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy in cancer centers in Sichuan, China. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(9): 2701-2708.
- 11 Tamura K, Aiba K, Saeki T, *et al.* Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(5): 855-865.
- 12 Grunberg S, Chua D, Maru A, *et al.* Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol-EASE. *J Clin Oncol*, 2011, 29(11): 1495-1501.
- 13 方振威, 翟所迪. 阿瑞吡坦防治化疗致恶心呕吐的 Meta 分析. *北京大学学报 (医学版)*, 2010, 42(6): 756-763.
- 14 Grunberg SM, Rolski J, Strausz J, *et al.* Efficacy and safety of casopitant mesylate, a neurokinin 1 (NK1)-receptor antagonist, in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10(6): 549-558.
- 15 Powers D, Schnadig ID, Modiano MR, *et al.* Efficacy and safety of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients (pts) receiving anthracycline-cyclophosphamide (AC)-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2015, 33(29): 208.
- 16 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. *Eur J Cancer*, 2009, 45(7): 1184-1187.
- 17 Hu Z, Cheng Y, Zhang H, *et al.* Aprepitant triple therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following high-dose cisplatin in Chinese patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Support Care Cancer*, 2014, 22(4): 979-987.
- 18 Gupta N, Hatoum H, Ustwani O, *et al.* 721: Aprepitant combinations (AC) for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Eur J Cancer*, 2014, 50(Suppl 5): S173.
- 19 Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, *et al.* Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*, 2016, 375(2): 134-142.
- 20 Di Mattei VE, Carnelli L, Carrara L, *et al.* Chemotherapy-induced nausea and vomiting in women with gynecological cancer: a preliminary single-center study investigating medical and psychosocial risk factors. *Cancer Nurs*, 2016, 39(6): E52-E59.
- 21 Luo X, Yang L, Chen J, *et al.* Chemotherapy induced nausea and vomiting may cause anxiety and depression in the family caregivers of patients with cancer. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1221262.
- 22 Lvarez YE, Carpeo JDC, Bell D, *et al.* Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the real-world setting in Spain. *Clin Transl Oncol*, 2021, (1): 1-8.

收稿日期: 2024-07-08 修回日期: 2024-09-03

本文编辑: 熊鹰