

# 化疗所致恶心呕吐的药物防治指南（征求意见稿）

## 1 范围

本指南给出了化疗所致恶心呕吐的概述、评估、处理和常用止吐药物的临床合理应用的指南。

本指南适用于医疗机构化疗所致恶心呕吐的药物预防与治疗工作。

## 2 规范性引用文件

下列文件对本指南的应用是必不可少的。

T/CHAS 10-2-12-2019 中国医院协会 中国医院质量安全管理 第 2-12 部分：患者服务 临床用药。

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

化疗所致的恶心呕吐 Chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV  
由化疗药物引起或与化疗药物相关的恶心 [以反胃和（或）急需呕吐为特征的状态] 和呕吐（胃内容物经口吐出的一种反射动作）。

## 4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

CINV：化疗所致的恶心呕吐（Chemotherapy-induced nausea and vomiting）

5-HT<sub>3</sub> RA：5-羟色胺 3 受体拮抗剂（5-hydroxytryptamine receptor antagonists）

NK-1 RA：神经激肽-1 受体拮抗剂（neurokinin-1 receptor antagonists）

PO：口服（peros）

IV：静脉给药（intravenous）

RCT：随机对照研究（Randomized controlled trial）

MDT：多学科诊疗团队（multidisciplinary team）

CL：血浆清除率(Plasma clearance)

AUC：药物浓度-时间曲线下面积（area under concentration-time curve）

DSP：地塞米松磷酸钠（dexamethasone sodium phosphate）

PD-1: 程序性死亡因子-1 (programmed death-1)

PD-L1: 程序性死亡配体-1 (programmed death 1-ligand)

MAT: 多国癌症支持治疗协会止吐工具 (Multinational Association of Supportive Care in Cancer Antiemesis Tool)

## 5 概述

### 5.1 CINV 的分类

按照发生时间及治疗效果, CINV 通常可分为急性、延迟性、预期性、爆发性及难治性 5 种类型。

急性恶心呕吐发生在给予化疗药物 24h 内, 一般为给药后的数分钟至数小时, 并在给药后 5~6 h 到达高峰, 但多在 24 h 内缓解。

延迟性恶心呕吐发生在给予化疗药物 24 h 之后, 用药后 48~72h 达到最高峰, 可持续 6~7d。

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, 在下次化疗开始之前即发生的恶心呕吐。

爆发性恶心呕吐是指即使充分使用了预防恶心呕吐的药物, 仍出现的恶心呕吐和(或)需要进行解救性止吐治疗。可以发生在给予化疗药物后的任何时间段。

难治性恶心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, 而在后续化疗周期中仍然出现的恶心呕吐。

### 5.2 CINV 的病理生理机制

呕吐是由大脑控制的多步骤反射过程, 由化学感受器触发区、咽和胃肠道的迷走神经传入纤维以及大脑皮层向位于延髓的呕吐中枢传入冲动而触发, 再将传出信号传递到不同的器官和组织, 诱导呕吐<sup>[1-3]</sup>。

化学感受器触发区、呕吐中枢和胃肠道有许多神经递质受体, 化疗药物及其代谢产物对这些受体的激活可能是化疗诱导呕吐的原因。参与呕吐反应的神经递质受体有 5-HT<sub>3</sub>、多巴胺、乙酰胆碱、皮质类固醇、组胺、大麻素、阿片 and NK-1 受体。目前研究发现, 5-HT<sub>3</sub> 受体通过外周途径和急性呕吐有关<sup>[1,4]</sup>。NK-1 受体通过中枢途径与延迟性呕吐相关<sup>[1]</sup>。

随着有效止吐药物的应用, 接受具有致吐风险化疗药物治疗患者的恶心发生率已高于呕吐<sup>[1,5]</sup>。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<sup>[6]</sup>。一般而言，年轻患者更易发生恶心；接受乳腺癌治疗的年轻女性较其他人群更易出现恶心<sup>[7]</sup>；延迟性恶心较急性恶心更为常见，且程度更重，治疗更为困难<sup>[8]</sup>。

### 5.3 临床常用止吐药物

目前使用的预防呕吐的药物包括多巴胺受体拮抗剂、5-HT<sub>3</sub> RA 和 NK-1 RA 等。通常每种预防性药物主要阻断某一类受体，只有奥氮平能够作用于呕吐通路的多个受体<sup>[9]</sup>。目前尚未发现诱发呕吐反应的共同通路，因此尚无一种药物能够对不同类型的恶心呕吐实现完全阻断。临床常用的止吐药物的分类、作用机制、代表性药物及用量详见表 1。

表 1 止吐药物的分类、作用机制、代表性药物及用药剂量

分类	主要作用机制	代表性药物及单次常规给药剂量
5-HT <sub>3</sub> 受体拮抗剂	抑制消化道黏膜的 5-HT <sub>3</sub> 受体相结合而发挥止吐作用。	昂丹司琼 8~16 mg IV/16~24 mg PO、阿扎司琼 10 mg IV/PO、多拉司琼 100mg PO、格拉司琼 3 mg IV/2 mg PO,或 3.1mg/24h 透皮贴剂、莫雷司琼 0.3mg IV、帕洛诺司琼 0.25 mg IV/0.5 mg PO、托烷司琼 5 mg IV/PO
NK-1 受体拮抗剂	特异性阻断 NK-1 受体与 P 物质的结合而发挥止吐作用。	阿瑞匹坦 125 mg PO (第 1 天), 80mg PO (第 2, 3 天)、福沙匹坦 150 mg IV、复方奈妥匹坦/帕洛诺司琼 300 mg/0.5 mg PO
糖皮质激素	机制尚不明确，涉及多方面，可能包括抗炎作用、与神经递质 5-羟色胺、NK1 和 NK2 受体蛋白、 $\alpha$ -肾上腺素等的相互作用	地塞米松 3.75~12 mg IV/PO
多巴胺受体拮抗剂	抑制中枢催吐化学感受区的多巴胺受体	氟哌啶醇 0.5~2mg IV/PO 甲氧氯普胺 10~20 mg IV/PO
非典型抗精神病药物	与 5-HT <sub>3</sub> 受体、5-HT <sub>6</sub> 受体、多巴胺受体、组胺 H1 受体等多种受体具有高亲和力，从而发挥止吐作用	奥氮平 5~10 mg PO
苯二氮草类药物	通过加强 GABA 对 GABA 受体的作用，产生镇静、催眠、抗焦虑等作用	劳拉西泮 0.5~2mg IV/PO
吩噻嗪类药物	主要阻断脑内多巴胺受体发挥抗组胺作用，大剂量时直接抑制催吐化学感受区，兼有镇静作用	苯海拉明、丙氯拉嗪、氯丙嗪、异丙嗪 10 mg IV/PO

其他	M 胆碱受体阻滞药，对胃肠道、胆道和泌尿生殖道平滑肌有解痉作用，多用于位置变化、运动所致恶心呕吐发作	东莨菪碱 1.5mg 透皮贴剂，每 72 小时一次
	降低髓质和胃组织中 P 物质水平	沙利度胺 100 mg PO

## 6 化疗所致恶心呕吐的风险评估

### 【推荐意见】

(1) 止吐药物的选择应基于化疗方案的致吐风险和既往止吐药物的用药经验，并充分考虑患者相关的危险因素。(D 类推荐，5 级证据) 推荐可以使用 Dranitsaris 评分系统来个体化预测患者 CINV 的发生风险。(C 类推荐，4 级证据)

(2) 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，如：部分或完全性肠梗阻；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、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。  
(D 类推荐，5 级证据)

(3) 注重 CINV 风险的再评估：在进行下一周期治疗前，应重新评估并调整治疗方案；如果化疗目标是非治愈性的，处理难治性呕吐时可考虑调整化疗方案。(D 类推荐，5 级证据)

### 6.1 化疗药物致吐风险分级

根据不进行任何预防处理时单用该化疗药物发生急性恶心呕吐的概率，将化疗药物致吐风险分为高度、中度、低度和轻微 4 个等级：①高度致吐风险：急性呕吐发生率 >90%；②中度致吐风险：急性呕吐发生率 30%~90%、③低度致吐风险：急性呕吐发生率 10%~30%、④轻微致吐风险：急性呕吐发生率 <10%。

当联合使用化疗药物时，致吐风险等级由组合中风险最高的药物决定。常用化疗药物的致吐风险分级见表 2。

表 2 常用化疗药物的致吐风险分级

静脉给药		口服给药	
级别	药物和方案	级别	药物
高度致吐风险 (呕吐发生)	AC 方案 (含蒽环类、环磷酰胺的联合)	中-高度致吐风险 (呕吐发生率)	白消安 ≥4 mg/d 丙卡巴嗪 (甲基苄)

率>90%)	方案) 表柔比星>90 mg/m <sup>2</sup> 达卡巴嗪 氮芥 多柔比星 ≥60 mg/m <sup>2</sup> 环磷酰胺 ≥1500 mg/m <sup>2</sup> 卡铂AUC≥4 卡莫司汀>250 mg/m <sup>2</sup> 顺铂 异环磷酰胺 ≥2 g/m <sup>2</sup> (每剂)	≥30%)	肼) 雌莫司汀 环磷酰胺 ≥100 mg/m <sup>2</sup> /d 六甲蜜胺 洛莫司汀 (单日) 米托坦 曲氟尿苷替匹嘧啶 替莫唑胺>75mg/m <sup>2</sup> /d 依托泊苷
中度致吐风险 (呕吐发生率 30%~90%)	阿糖胞苷>200 mg/m <sup>2</sup> 阿扎胞苷 奥沙利铂 白消安 苯达莫司汀 表多柔比星 ≤90 mg/m <sup>2</sup> 多柔比星 <60 mg/m <sup>2</sup> 放线菌素 环磷酰胺 ≤1500g/m <sup>2</sup> 甲氨蝶呤 ≥250 mg/m <sup>2</sup> 卡铂AUC<4 卡莫司汀 ≤250 mg/m <sup>2</sup> 洛铂 氟达拉滨 美法仑 奈达铂 替莫唑胺 伊达比星 伊立替康 伊立替康 (脂质体) 异环磷酰胺 <2 g/m <sup>2</sup> (每剂)	轻微-低度致吐风险 (呕吐发生率 <30%)	白消安<4 mg/d 苯丁酸氮芥 氟达拉滨 环磷酰胺<100 mg/m <sup>2</sup> /d 甲氨蝶呤 卡培他滨 硫嘌呤 美法仑 羟基脲 替吉奥 替莫唑胺 ≤75mg/m <sup>2</sup> /d 拓扑替康 维 A 酸
低度致吐风险 (呕吐发生率 10% ~ 30%)	5-氟尿嘧啶 阿糖胞苷100~200 mg/m <sup>2</sup> 艾立布林 贝利司他 多柔比星 (脂质体) 多西他赛		

	氟尿苷 吉西他滨 甲氨蝶呤 $50\sim 250\text{mg}/\text{m}^2$ 卡巴他赛 米托蒽醌 培美曲塞 喷司他丁 普拉曲沙 塞替派 丝裂霉素 拓扑替康 伊沙匹隆 依托泊苷 紫杉醇 紫杉醇（白蛋白结合型）		
轻微致吐风险 （呕吐发生率 $<10\%$ ）	阿糖胞苷 $<100\text{mg}/\text{m}^2$ 博来霉素 地西他滨 氟达拉滨 甲氨蝶呤 $\leq 50\text{mg}/\text{m}^2$ 克拉屈滨 门冬酰胺酶 培门冬酶 硼替佐米 长春花碱 长春瑞滨 长春新碱 长春新碱（脂质体）		

## 6.2 影响化疗所致恶心呕吐的其他危险因素

除化疗相关因素外，患者的个人体质、其他疾病和伴随治疗等也与 CINV 的发生显著相关。患者相关的危险因素包括：女性、年龄小于 50 岁、既往 CINV 病史，晕动症史、孕期伴有呕吐、焦虑、在日常生活中无或低酒精摄入等。同时具有 4~6 种危险因素的患者，即使进行预防性治疗，仍有 76% 会发生 CINV，其风险显著高于不伴有任何高危因素的患者（仅为 20%）<sup>[10]</sup>。

可收集患者相关信息，包括年龄、心理预期、睡眠情况、孕吐史、是否接受铂类或蒽环类药物化疗、是否在家服用非处方止吐药物以及既往化疗是否出

现过 CINV 等，尝试利用 Dranitsaris 评分系统<sup>[11]</sup>（表 3）来个体化预测患者 CINV 的发生风险。每周期化疗前评分 $\geq 16$  分的患者是发生 $\geq 2$  度 CINV 的高危患者（CINV 风险 $\geq 60\%$ ）。该评分系统灵敏度为 87.4%，特异度仅为 38.4%，但使用该 CINV 风险评分算法（表 3）及在线工具

（<http://www.riskcinv.org/>），可以便捷的在每个化疗周期前识别高危患者，从而优化患者的 CINV 管理和后续疗程调整用药。

表 3 CINV 风险评分算法

预测因子	化疗周期前评分
基线得分	10
患者相关风险因素	
年龄 $< 60$ 岁	+1
预期性恶心呕吐	+1
化疗前睡眠时间 $< 7h$	+1
孕吐史	+1
接受铂类或蒽环类化疗	+2
在之前的化疗期间在家使用非处方止吐药	+3
在之前治疗周期中发生过 CINV	+5
接受第 2 个周期化疗	-5
接受 $\geq 3$ 个周期化疗	-6

## 7 化疗所致恶心呕吐的处理

### 7.1 成人患者化疗所致恶心呕吐的处理

#### 7.1.1 单日静脉化疗方案所致恶心呕吐的预防

**【推荐意见】** 单日静脉化疗方案所致恶心呕吐的药物预防方案详见表 4。

表 4 单日静脉化疗所致恶心呕吐的药物预防方案<sup>a,b</sup>

致吐风险	第 1 天 <sup>c,d</sup>	第 2,3,4 天 <sup>d</sup>
高度	<b>方案 1 (高度致吐风险)：5-HT<sub>3</sub> RA+NK-1 RA+地塞米松 (A 类推荐, 1b 级证据)</b>	
	<p><b>5-HT<sub>3</sub> RA+NK-1 RA+地塞米松</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 5-HT<sub>3</sub> RA (任选一种) 昂丹司琼 8~16 mg IV/16~24 mg PO, 1 次 阿扎司琼 10 mg IV/PO, 1 次 多拉司琼 100 mg PO, 1 次 格拉司琼 3 mg IV/ 2 mg PO, 1 次, 或 3.1mg/24h 透皮贴剂 (于首剂化疗前 24~48h 贴敷) 雷莫司琼 0.3 mg IV, 1 次 帕洛诺司琼 0.25 mg IV/0.5 mg PO, 1 次 托烷司琼 5 mg IV/PO, 1 次</li> <li>● NK-1 RA (任选一种) 阿瑞匹坦 125 mg PO, 1 次 福沙匹坦 150 mg IV, 1 次 复方奈妥匹坦 300 mg/帕洛诺司琼 0.5 mg PO, 1 次</li> <li>● 地塞米松 6~12 mg IV/PO, 1 次</li> </ul>	<p><b>NK-1 RA+地塞米松</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 阿瑞匹坦 80 mg PO, 每日 1 次 (第 2, 3 天, 如果第 1 天使用阿瑞匹坦 PO)</li> <li>● 地塞米松 3.75~8 mg IV/PO, 每日 1 次 (第 2, 3, 4 天)</li> </ul>
	<b>方案 2 (高度致吐风险)：奥氮平+5-HT<sub>3</sub> RA+NK-1 RA+地塞米松 (A 类推荐, 1b 级证据)</b>	
<p><b>奥氮平+5-HT<sub>3</sub> RA+NK-1 RA+地塞米松</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 奥氮平 5~10 mg PO, 1 次</li> <li>● 5-HT<sub>3</sub> RA (任选一种) 昂丹司琼 8~16 mg IV/16~24 mg PO, 1 次 阿扎司琼 10 mg IV/PO, 1 次</li> </ul>	<p><b>奥氮平+NK-1 RA+地塞米松</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 奥氮平 5~10 mg PO, 每日 1 次 (第 2, 3, 4 天)</li> <li>● 阿瑞匹坦 80 mg PO, 每日 1 次 (第 2, 3 天, 如果第 1 天使用阿瑞匹坦 PO)</li> <li>● 地塞米松 3.75~8 mg IV/PO, 每日 1 次 (第 2, 3, 4 天)</li> </ul>	

	<p>多拉司琼 100 mg PO, 1 次          格拉司琼 3 mg IV/ 2 mg PO, 1 次, 或 3.1mg/24h 透皮贴剂 (于首剂化疗前 24~48h 贴敷)          雷莫司琼 0.3 mg IV, 1 次          帕洛诺司琼 0.25 mg IV/0.5 mg PO, 1 次          托烷司琼 5 mg IV/PO, 1 次</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● NK-1 RA (任选一种)              阿瑞匹坦 125 mg PO, 1 次              福沙匹坦 150 mg IV, 1 次              复方奈妥匹坦 300 mg/帕洛诺司琼 0.5 mg PO, 1 次</li> <li>● 地塞米松 6~12 mg IV/PO, 1 次</li> </ul>	
	<b>方案 3 (高度致吐风险): 奥氮平+帕洛诺司琼+地塞米松 (A 类推荐, 1b 级证据)</b>	
	<p><b>奥氮平+帕洛诺司琼+地塞米松</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 奥氮平 5~10 mg PO, 1 次</li> <li>● 帕洛诺司琼 0.25 mg IV/0.5 mg PO, 1 次</li> <li>● 地塞米松 10 mg IV/PO, 1 次</li> </ul>	<p><b>奥氮平</b>          奥氮平 5~10 mg PO, 每日 1 次 (第 2, 3, 4 天)</p>
	<b>方案 4 (高度致吐风险): 沙利度胺+帕洛诺司琼+地塞米松 (A 类推荐, 1b 级证据)</b>	
	<p><b>沙利度胺+帕洛诺司琼+地塞米松</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 帕洛诺司琼 0.25 mg IV/0.5 mg PO, 1 次</li> <li>● 沙利度胺 100 mg PO, 1 次</li> <li>● 地塞米松 12 mg IV/PO, 1 次</li> </ul>	<p><b>沙利度胺+地塞米松</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 沙利度胺 100 mg PO, 每日 1 次 (第 2, 3, 4, 5 天)</li> <li>● 地塞米松 8 mg IV/PO, 每日 1 次 (第 2, 3, 4 天)</li> </ul>
	<b>方案 5 (中度致吐风险): 5-HT<sub>3</sub> RA+地塞米松 (A 类推荐, 1b 级证据)</b>	
中度	<p><b>5-HT<sub>3</sub> RA+地塞米松</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 5-HT<sub>3</sub> RA<sup>e</sup> (任选一种)              昂丹司琼 8~16 mg IV/16~24 mg PO, 1 次              阿扎司琼 10 mg IV/PO, 1 次</li> </ul>	<p><b>地塞米松或 5-HT<sub>3</sub> RA (选择一种)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 地塞米松 5-10 mg IV/PO, 每日 1 次 (第 2, 3 天)</li> <li>● 5-HT<sub>3</sub> RA 单药治疗              格拉司琼 3 mg IV/ 2 mg PO, 每日 1 次 (第 2, 3 天)</li> </ul>

	<p>多拉司琼 100 mg PO, 1 次          格拉司琼 3 mg IV/ 2 mg PO, 1 次, 或 3.1mg/24h 透皮贴剂 (于首剂化疗前 24~48h 贴敷)          雷莫司琼 0.3 mg IV, 1 次          帕洛诺司琼 0.25 mg IV/0.5 mg PO, 1 次          托烷司琼 5 mg IV/PO, 1 次</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 地塞米松 5~10 mg IV/PO, 1 次</li> </ul>	<p>阿扎司琼 10 mg IV/PO, 每日 1 次 (第 2, 3 天)          昂丹司琼 8~16 mg IV/16~24 mg PO, 每日 1 次 (第 2, 3 天)          托烷司琼 5 mg IV/PO, 每日 1 次 (第 2, 3 天)          雷莫司琼 0.3 mg IV, 每日 1 次 (第 2, 3 天)          多拉司琼 100 mg PO, 每日 1 次 (第 2, 3 天)</p>
<b>方案 6 (中度致吐风险) : 帕洛诺司琼+地塞米松+奥氮平<sup>f</sup> (B 类推荐, 2b 级证据)</b>		
	<p><b>帕洛诺司琼+地塞米松+奥氮平</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 奥氮平 5~10 mg PO, 1 次</li> <li>● 帕洛诺司琼 0.25 mg IV/0.5 mg PO, 1 次</li> <li>● 地塞米松 5~10mg IV/PO, 1 次</li> </ul>	<p><b>奥氮平</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 奥氮平 5~10 mg PO, 每日 1 次 (第 2, 3 天)</li> </ul>
<b>方案 7 (中度致吐风险) : 5-HT<sub>3</sub> RA+NK-1 RA+地塞米松<sup>f</sup> (A 类推荐, 1b 级证据)</b>		
	<p><b>5-HT<sub>3</sub> RA+NK-1 RA+地塞米松</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 5-HT<sub>3</sub> RA (任选一种)              昂丹司琼 8~16 mg IV/16~24 mg PO, 1 次              阿扎司琼 10 mg IV/PO, 1 次              多拉司琼 100 mg PO, 1 次              格拉司琼 3 mg IV/ 2 mg PO, 1 次, 或 3.1mg/24h 透皮贴剂 (于首剂化疗前 24~48h 贴敷)              雷莫司琼 0.3 mg IV, 1 次              帕洛诺司琼 0.25 mg IV/0.5 mg PO, 1 次              托烷司琼 5 mg IV/PO, 1 次</li> <li>● NK-1 RA ((任选一种)              阿瑞匹坦 125 mg PO, 1 次              福沙匹坦 150 mg IV, 1 次</li> </ul>	<p><b>NK-1 RA+地塞米松</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 阿瑞匹坦 80 mg PO, 每日 1 次 (第 2, 3 天, 如果第 1 天使用阿瑞匹坦 PO)</li> <li>● 地塞米松 3.75~8 mg IV/PO, 每日 1 次 (第 2, 3 天)</li> </ul>

	复方奈妥匹坦 300 mg/帕洛诺司琼 0.5 mg PO, 1 次 ● 地塞米松 6~12 mg IV/PO, 1 次	
低度	<b>方案 8 (低度致吐风险)：5-HT<sub>3</sub> RA/地塞米松/甲氧氯普胺/丙氯拉嗪 (A 类推荐, 1b 级证据)</b>	
	<b>5-HT<sub>3</sub> RA/地塞米松/甲氧氯普胺/丙氯拉嗪 (选择一种)</b> ● 5-HT <sub>3</sub> RA 单药治疗 昂丹司琼 8~16 mg IV/16~24 mg PO, 1 次 阿扎司琼 10 mg IV/PO, 1 次 多拉司琼 100 mg PO, 1 次 格拉司琼 3 mg IV/ 2 mg PO, 1 次, 或 3.1mg/24h 透皮贴剂 (于首剂化疗前 24~48h 贴敷) 雷莫司琼 0.3 mg IV, 1 次 帕洛诺司琼 0.25 mg IV/0.5 mg PO, 1 次 托烷司琼 5 mg IV/PO, 1 次 ● 地塞米松 5~10mg IV/PO, 1 次 ● 甲氧氯普胺 10~20 mg IV/PO, 1 次 <sup>g</sup> ● 丙氯拉嗪 10 mg IV/PO, 1 次	不推荐常规预防
轻度	<b>不推荐常规预防 (B 类推荐, 3b 级证据)</b>	

注：a: 酌情联合使用劳拉西泮 (对含有奥氮平的方案, 仅限口服制剂) 以及 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂/质子泵抑制剂。

b: 基于临床研究及实践经验, 地塞米松的剂量可能是个体化的。

c: 在化疗前给予预防性止吐治疗, 具体时间根据不同的剂型确定, 详见“8.4 止吐药物的给药时间”。

d: 高度致吐风险药物预防期为化疗当天及结束后 3 天, 共 4 天 (方案 4 中沙利度胺使用共 5 天); 中度致吐风险药物预防期为化疗当天及结束后 2 天, 共 3 天。

e: 优先选择帕洛诺司琼, 如果第一天使用长效 5-HT<sub>3</sub> RA (帕洛诺司琼、格拉司琼透皮贴剂), 第 2, 3 天不再使用 5-HT<sub>3</sub> RA。

f: 推荐此方案用于接受中度致吐风险化疗药物且合并高危因素的患者，或先前接受“5-HT<sub>3</sub> RA+地塞米松”两药方案预防仍出现恶心呕吐的患者。

g: 甲氧氯普胺不能用于因行化疗和放疗而呕吐的乳癌患者。

#### 7.1.1.1 高度致吐风险化疗方案所致恶心呕吐的预防

推荐的止吐方案包括 5-HT<sub>3</sub> RA、地塞米松、NK-1 RA、沙利度胺和奥氮平。研究显示<sup>[12]</sup>，奥氮平联合地塞米松和帕洛诺司琼在预防高度致吐风险化疗方案所致的急性和延迟性 CINV 方面，与经典三联方案（5-HT<sub>3</sub> RA、地塞米松和 NK-1 RA）的有效率相似。一项 III 期随机对照研究结果显示<sup>[13]</sup>，在经典三联方案基础上增加奥氮平（10mg，第 1-4 天），能更有效的缓解高度致吐风险化疗方案所致的急性期、延迟期和全程的恶心呕吐；但接受奥氮平治疗的患者镇静发生率增加。如果患者在接受经典三联方案或第一周期高度致吐风险化疗后出现明显呕吐，推荐在经典三联方案基础上，再添加奥氮平预防急性 CINV，之后用 NK-1 RA、地塞米松联合奥氮平预防延迟性 CINV。在中国人群中开展的研究显示<sup>[14]</sup>，沙利度胺联合帕洛诺司琼和地塞米松可以预防初治化疗患者的延迟性 CINV，在降低恶心率和减轻厌食方面也有一定效果。

#### 7.1.1.2 中致吐风险方案所致恶心呕吐的预防

推荐采用 5-HT<sub>3</sub> RA 联合地塞米松的标准二联方案，多项研究结果表明<sup>[15,16]</sup>，在二联方案中，帕诺洛司琼的疗效均优于短效 5-HT<sub>3</sub> RA，特别是对于延迟性 CINV 的控制效果更好。含奥氮平三联方案预防中度致吐风险药物所恶心呕吐的临床数据有限<sup>[17,18]</sup>。对于伴有其他高危因素或既往使用“5-HT<sub>3</sub> RA+地塞米松”两药联合方案预防后仍出现恶心呕吐的患者，推荐使用“5-HT<sub>3</sub> RA+NK-1 RA+地塞米松”或“5-HT<sub>3</sub> RA+奥氮平+地塞米松”三药联合方案。

#### 7.1.1.3 低致吐风险方案所致恶心呕吐的预防

建议使用单一止吐药物例如地塞米松、5-HT<sub>3</sub> RA、甲氧氯普胺或丙氯拉嗪预防呕吐<sup>[19]</sup>。

#### 7.1.1.4 轻微致吐风险方案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<sup>[20,21]</sup>。如果患者出现恶心呕吐，后续化疗前参照低致吐风险方案所致恶心呕吐的预防进行处理。

#### 7.1.2 口服化疗方案所致恶心呕吐的预防

**【推荐意见】**口服化疗所致恶心呕吐的预防治疗方案详见表 5。

表 5 口服化疗所致恶心呕吐的药物预防方案<sup>a</sup>

致吐风险	用药方案
中-高度	<p><b>5-HT<sub>3</sub> RA（任选一种）<sup>b</sup>口服或经皮给药（B类推荐，2b级证据）</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 昂丹司琼 8~16 mg PO, 每日 1 次</li> <li>● 多拉司琼 100 mg PO, 每日 1 次</li> <li>● 格拉司琼 1~2 mg PO, 每日 1 次, 或格拉司琼透皮贴剂 3.1 mg/24h（需提前 24~48h 使用）, 每 7 天一次</li> <li>● 托烷司琼 5 mg PO, 每日 1 次</li> <li>● 帕洛诺司琼 0.5 mg PO, 每 2 日 1 次</li> </ul>
轻微-低度	<p><b>不推荐常规预防, 出现恶心呕吐后选择甲氧氯普胺/丙氯拉嗪/5-HT<sub>3</sub> RA（B类推荐，2b级证据）:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 甲氧氯普胺 10~20 mg po, 必要时 Q6h<sup>c</sup></li> <li>● 丙氯拉嗪 10 mg PO, 必要时 Q6h（最大剂量 40mg/日）</li> <li>● 昂丹司琼 8~16 mg PO, 每日 1 次</li> <li>● 多拉司琼 100 mg PO, 每日 1 次</li> <li>● 格拉司琼 1~2 mg PO, 每日 1 次</li> <li>● 托烷司琼 5 mg PO, 每日 1 次</li> <li>● 帕洛诺司琼 0.5 mg PO, 每 2 日 1 次</li> </ul>

注：a：酌情联合使用劳拉西泮以及 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂/质子泵抑制剂。

b：服用至化疗结束后 2 天（帕洛诺司琼及格拉司琼透皮贴剂：药物作用至抗肿瘤药物结束后 2 天）。

c：甲氧氯普胺不能用于因行化疗和放疗而呕吐的乳癌患者。

#### 7.1.2.1 中-高度致吐风险的口服化疗方案

可给予 5-HT<sub>3</sub> RA 进行预防性止吐，推荐使用口服剂型或外用剂型以增加患者给药的便利性和舒适性<sup>[19,22]</sup>。

长期规律服用抗肿瘤药物所致恶心呕吐的预防模式缺乏临床研究数据，需综合考虑抗肿瘤药物致吐风险、止吐药物作用时间、止吐方案疗效、止吐药物不良反应以及患者经济负担<sup>[23]</sup>。

#### 7.1.2.2 轻微-低度致吐风险的口服化疗方案

无需常规预防，出现恶心呕吐后推仅在必要时 推荐给予 5-HT<sub>3</sub> RA、甲氧氯普胺或丙氯拉丙嗪中的一种<sup>[19,21]</sup>。

#### 7.1.3 中草药在化疗所致恶心呕吐防治中的应用

**【推荐意见】**推荐可使用六君子汤作为于 CINV 预防的辅助药物，与标准止吐方案联用。（B 类推荐，2b 级证据）当前证据不足以推荐或反对姜及其他中草药用于 CINV 的预防。

一项 II 期临床研究评估了六君子汤对顺铂和紫杉醇合用治疗宫颈癌或胃癌所致恶心呕吐和厌食症的疗效，研究结果显示在标准止吐方案上加用六君子汤能有效改善化疗引起的恶心和呕吐<sup>[24]</sup>。

两项针对乳腺癌患者的研究显示在标准止吐治疗基础上加用姜，可以显著降低恶心呕吐的发生频率<sup>[25]</sup>；此外，一项针对接受中-高度致吐化疗方案的实体瘤患者的 II 期临床研究显示，姜的天然提取物 6-姜酚可以显著改善患者急性期和延迟期 CINV 的完全缓解率、胃口和生活质量<sup>[26]</sup>。另一方面，三项 RCT 研究结果显示，姜对高度致吐风险化疗方案引起的急性和延迟性恶心呕吐的预防作用不足<sup>[27-29]</sup>；此外，2019 年一项 meta 研究结果显示，加用姜可能有利于化疗引起的急性呕吐以及疲劳，并未发现姜与总体或延迟性恶心呕吐的之间有显著关联<sup>[30]</sup>。

#### 7.1.4 多日化疗方案所致恶心呕吐的预防

接受多日化疗的患者存在急性和延迟性恶心呕吐的叠加风险，致吐风险因个体所使用的化疗药物类别、剂量和顺序不同而异，因此难以对每天的预防方案给出特定的推荐。延迟性呕吐的风险取决于具体的化疗方案以及在该方案中最后一种化疗药物的致吐潜力。

### 【推荐意见】

(1) 接受多日化疗的患者应在治疗前使用与每天所用的化疗药物的致吐风险相匹配的止吐药物；止吐治疗应持续至化疗结束后 2-3 天。(B 类推荐，2b 级证据)

(2) 接受 4 或 5 天含顺铂方案化疗的患者，推荐 NK-1 受体拮抗剂，5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂和地塞米松的三药联合方案。(B 类推荐，2b 级证据)

应在首次和后续给予高/中度致吐风险化疗药物前使用 5-HT<sub>3</sub> RA，是否重复使用及给药频率取决于药物和它的给药途径（注射/口服/经皮）。单次使用帕洛诺司琼（0.25mg IV/0.5mg PO）可以满足 3 日化疗方案的需求；对于超过 3 天的化疗，有临床研究<sup>[31-33]</sup>显示隔日一次或一日一次的重复给药具有一定优势；基于现有证据，重复使用帕洛诺司琼 0.25mg IV 是安全的<sup>[31-33]</sup>。格拉司琼透皮贴剂在疗效、不良反应和安全性方面与格拉司琼的其他制剂无差异，但可减少血药浓度波动，可平稳控制恶心呕吐达 7 天，可作为多日化疗所致恶心呕吐的 5-HT<sub>3</sub> RA 之一<sup>[34]</sup>。短效 5-HT<sub>3</sub> RA 可每日使用<sup>[23]</sup>，但不推荐用于 3 日化疗方案<sup>[35]</sup>。

对于中-高度致吐风险的多日化疗方案，地塞米松应每天给药一次（静脉注射或口服），对于延迟性恶心呕吐风险较高的化疗方案，应连续使用至化疗结束后 2-3 天。注意评估患者对糖皮质激素的耐受性。如果患者不能耐受地塞米松，可以考虑用奥氮平替代。如果化疗方案或化疗预处理方案已包含糖皮质激素，地塞米松可酌情调整用量或不用。

临床研究数据显示，对于 5 天顺铂给药的化疗方案，可采用阿瑞匹坦（125mg，第 3 天；80mg，第 4-7 天）、短效 5-HT<sub>3</sub>RA（第 1-5 天）和地塞米松（20mg，第 1，2 天）<sup>[36]</sup>，或阿瑞匹坦（125mg，第 1 天；80mg，第 2-7 天）联合短效 5-HT<sub>3</sub>RA（第 1-5 天）和地塞米松（8mg，第 1-8 天）<sup>[37]</sup>，或阿瑞匹坦（125mg，第 1 天；80mg，第 2-5 天）联合帕洛诺司琼（0.75mg，第 1 天）和地塞米松（9.9mg，第 1 天；6.6mg，第 2-8 天）<sup>[38]</sup>的联合止吐方案。

#### 7.1.5 预期性恶心呕吐的预防和治疗

目前普遍认为，预期性恶心呕吐是一种经典的条件反射模型，受环境影响。

随着化疗次数增加，预期性恶心呕吐发生率有增加趋势。预期性恶心呕吐一旦发生，治疗较为困难。

#### 【推荐意见】

(1) 预防预期性恶心呕吐最有效的方法是从第一个化疗周期开始就选用最佳止吐方案，而不应先选用止吐效果较差的方案评估患者治疗后的反应。(D 类推荐，5 级证据)

(2) 推荐使用苯二氮卓类药物抗焦虑治疗，可在治疗前一天晚上服用劳拉西泮 0.5-2mg，第 2 天化疗开始前 1-2 小时重复使用。(B 类推荐，2b 级证据)

推荐抗焦虑药劳拉西泮与止吐药物联合用于治疗预期性恶心呕吐<sup>[39-41]</sup>，常用起始剂量为 0.5mg，如需要，可逐渐增加该剂量。由于阿普唑仑的反跳性焦虑发生率高于劳拉西泮，不推荐使用阿普唑仑<sup>[35]</sup>。

### 7.1.6 爆发性/难治性恶心呕吐的处理

#### 【推荐意见】

(1) 对于已给予了标准方案仍发生爆发性恶心呕吐的患者，如果之前预防止吐方案中未使用奥氮平，推荐使用奥氮平解救止吐。(B 类推荐，2b 级证据) 如果之前预防止吐方案中使用过奥氮平，推荐使用其他作用机制的药物，如 NK-1 RA、氟哌啶醇、甲氧氯普胺、地塞米松、劳拉西泮等。(C 类推荐，4 级证据)

(2) 在进行下一周期化疗前重新评估患者的呕吐风险，关注可能导致患者当前周期发生爆发性呕吐的各种非化疗相关性致吐因素，如脑转移、电解质紊乱、肿瘤导致的消化道梗阻或其他胃肠道异常，或其他合并症及用药；考虑在下一化疗周期的止吐方案中增加不同机制的药物。(C 类推荐，4 级证据)

一项 III 期临床研究显示在接受高度致吐风险化疗治疗的患者中，奥氮平（口服，10mg/日共 3 天）与甲氧氯普胺相比能更有效的控制爆发性恶心呕吐<sup>[42]</sup>。一项纳入 185 例接受第一周期 MEC 化疗患者的前瞻性多中心研究显示，阿瑞匹坦可用于 5-HT<sub>3</sub> RA 联合地塞米松方案的解救治疗，并考虑在下一化疗周期中选择加用 NK-1 RA 的三药方案<sup>[43]</sup>。

### 7.2 儿童患者化疗所致恶心呕吐的处理

#### 【推荐意见】

(1) 对于接受高度致吐风险化疗方案治疗的儿童患者，推荐 5-HT<sub>3</sub> RA、地

塞米松和 NK-1RA 的三联方案；对于不能接受 NK-1 RA 的儿童，推荐给予 5-HT<sub>3</sub> RA 和地塞米松的二联方案；对于不能接受地塞米松治疗的儿童，推荐帕洛诺司琼联合 NK-1 RA。（B 类推荐，2b 级证据）

（2）对于接受中度致吐风险抗肿瘤药物治疗的儿童患者推荐 5-HT<sub>3</sub> RA 和地塞米松的二联方案。如果儿童不能接受地塞米松治疗，应该给予 5-HT<sub>3</sub> RA 和 NK-1 RA 的二联方案。（B 类推荐，2b 级证据）

（3）接受低致吐风险抗肿瘤药物治疗的儿童患者推荐使用 5-HT<sub>3</sub> RA 单药。（D 类推荐，5 级证据）

（4）接受极低致吐风险抗肿瘤药物治疗的儿科患者不应提供常规止吐预防。（D 类推荐，5 级证据）

多项研究<sup>[44-46]</sup>表明在接受高度致吐风险化疗方案的儿童中，阿瑞匹坦联合昂丹司琼和地塞米松可显著降低急性期 CINV 的发生率。在成人中，阿瑞匹坦可以降低地塞米松的代谢，从而增加其生物利用度。然而，这种相互作用尚未在儿童人群中进行研究，因此在儿童人群中地塞米松剂量的确切减少尚不清楚，而减少剂量的建议是对成人研究观察的外推<sup>[47]</sup>。

### 7.3 居家患者恶心呕吐的处理

#### 【推荐意见】

（1）推荐日间化疗患者在化疗前使用长效或复方止吐药物以减少居家给药的需求。（A 类推荐，1b 级证据）

（2）推荐居家患者使用口服或外用剂型以增加给药的便利性和患者的舒适性。（D 类推荐，5 级证据）

（3）推荐以患者需求和偏好为中心，借助移动技术监管患者居家用药。（D 类推荐，5 级证据）

帕洛诺司琼、格拉司琼透皮贴剂、福沙匹坦和复方奈妥匹坦/帕洛诺司琼等都只需在化疗当日使用，减少了患者居家治疗的需求<sup>[48-51]</sup>。一项 III 期临床研究显示化疗前单剂量口服复方奈妥匹坦/帕洛诺司琼在预防高度致吐风险相关的 CINV 上不劣于 3 日口服阿瑞匹坦联合格拉司琼方案，为患者提供了一种方便、有效的止吐治疗<sup>[52]</sup>。

在居家环境中，癌症患者用药依从性较难得到保证，用药过程中产生的问题

也往往无法及时得到解决，这也是用药安全管理的难点之一。目前居家用药的监管措施已发展较为成熟，基于短信、电话随访和系统软件等移动信息技术的远程管理方式都为解决癌症患者居家用药期间可能遇到的问题提供了有效方案<sup>[53,54]</sup>，但要考虑患者对移动监测系统的不同喜好和需求，还要把握患者心理状态，帮助和推动患者准确及时地向医护人员表达诉求，才能将移动监测系统作用最大化<sup>[55]</sup>。

#### 7.4 MDT 在化疗所致恶心呕吐防治中的作用

**【推荐意见】** 组建包括肿瘤科医生、消化科医生、护士、临床药师和营养师等在内的 MDT 团队，有利于规范 CINV 的管理，降低 CINV 的发生率，提高患者的依从性，改善患者生活质量，提高患者治疗满意度。（D 类推荐，5 级证据）

临床药师精通化疗药物和止吐药物，擅长管理药物不良反应和药物间的相互作用<sup>[51]</sup>，可以开展药物治疗管理，参与个体化药物治疗，审核用药相关错误，进行患者教育，消除患者用药疑虑，增加患者用药依从性，进而改善患者的生活质量<sup>[56-59]</sup>。从患者入院到出院，护士与患者接触最密切，他们通常更适合评估患者 CINV 的特定风险因素，并有助于确保 CINV 得到充分控制<sup>[60]</sup>。如果患者在饮食方面遇到困难，营养师在 MDT 团队中也可以发挥价值<sup>[51]</sup>。

### 8 常用止吐药物的临床合理应用

#### 8.1 特殊人群用药

**【推荐意见】** 特殊人群使用临床常用止吐药物的用法用量调整方案详见表 6。

表 6 特殊人群止吐药物用法用量推荐<sup>a</sup>

药物名称	肝功能不全	肾功能不全	儿童	老年人	妊娠/哺乳期妇女
昂丹司琼	肝脏功能中度至重度患者每天剂量<8mg <sup>b</sup>	无需调整剂量、给药次数和途径	6 月龄以上儿童于化疗前静脉滴注 5mg/m <sup>2</sup> （或者 0.15mg/kg）的剂量，化疗 12h 后口服 4mg/次，2 次/日，最多连服 5 天	无须调整剂量及用药途径	不宜使用；不应授乳
阿扎司琼	严重肝功能不全者慎用	严重肾功能不全者慎用	尚不明确	根据患者状态给药，出现副作用时应减量（如 5mg）	不宜使用；停止授乳
多拉司琼	无需调整剂量	无需调整剂量	2 岁以上儿童在化疗前 30 分钟静注单剂量 1.8mg/kg，或在化疗前 1 小时内口服剂量 1.8mg/kg，注射/口服最大量均不得超过 100mg	无需调整剂量	不宜使用；乳汁是否分泌尚未明确，慎用
格拉司琼	无需调整剂量	无需调整剂量	化疗前静脉给药剂量按 40μg/kg（最大用量为 3mg）。24 小时内可追加给药一次，两次给药间隔应大于 10 分钟	无需调整剂量	孕妇禁用；不应授乳
雷莫司琼	尚不明确	尚不明确	尚不明确	密切观察，慎重给药	尚不明确,利大于弊时方可给药;

					停止哺乳
帕洛诺司琼	无需调整剂量	无需调整剂量	1 月龄~17 岁,化疗开始前约 30 分钟, 静脉注射剂量为 20 $\mu$ g/kg (最大 1.5 mg)	无需调整剂量	不宜使用; 不宜授乳
托烷司琼	急性肝炎或脂肪肝患者无需调整剂量, 肝硬化患者剂量应减少 50% <sup>c</sup>	剂量应减少 50% <sup>c</sup>	不推荐用于儿童。如必须时: 2 岁以上儿童首日剂量为 0.1mg/kg(不超过 5mg), iv, 第 2~6 天口服给药	无需调整剂量	孕妇禁用; 不应授乳
阿瑞匹坦	轻度和中度肝损害患者(Child Pugh 评分 5-9 分)口服阿瑞匹坦或静脉注射福沙匹坦不需调整剂量; 目前尚缺乏严重肝损害的患者使用此类药物的临床数据 <sup>d</sup>	无需调整剂量 <sup>f</sup>	6 月龄-12 岁: 化疗首日给药剂量 3mg/kg (不超过 125mg), D2-3 给药剂量 2mg/kg(不超过 80mg); 12-17 岁: 化疗首日给药剂量 125mg, D2-3 给药剂量 80mg	无需调整剂量	避免使用; 不应授乳
福沙匹坦		无需调整剂量 <sup>f</sup>	尚无数据, 应慎用	无需调整剂量	不宜使用; 不应授乳
奥氮平	中度肝功能不全(肝硬化、Child-Pugh 分级为 A 或 B 级)的患者奥氮平初始剂量应低于 5mg, 并应慎重加量。在使用奥氮平治疗期间如出现 ALT 和/或 AST 升高, 应注意观	肾脏功能损害的患者一般无需调整奥氮平剂量, 也可考虑使用较低的起始剂量(5mg) <sup>g</sup>	0.1~0.14mg/kg (最大剂量不超过 10mg/d) <sup>h</sup> (A 类推荐, 1b 级证据)	无需调整剂量	不宜使用; 不应授乳

	察并考虑酌减用药量。在已诊断有肝炎的情况下，应该中断奥氮平治疗 <sup>e</sup> 。				
<b>奈妥匹坦/帕洛诺司琼</b>	轻、中度肝功能不全无需调整剂量，重度肝功能不全患者慎用	轻至重度肾功能不全无需调整剂量，需血液透析的终末期肾病患者避免使用本品	尚无数据，应慎用	无需调整剂量，75岁以上老年人慎用	孕妇禁用；不应授乳

a: 除非特别指出，推荐意见均为 D 类推荐，5 级证据质量。

b: 昂丹司琼在体内主要由肝脏(95%)代谢清除。药代动力学研究显示，单次给予 8mg 昂丹司琼后，与健康对照组相比，轻度至中度肝损害患者的 CL 降低 42%~46%，AUC 增加 77%~93%，平均半衰期(t1/2)增加至 11.6 小时，而无肝损害患者的平均半衰期为 5.7 小时。严重肝功能损害（Child-Pugh > 9）的患者，CL 下降 59%，AUC 增加 2~4 倍，半衰期增加至 20 小时<sup>[61-64]</sup>。

c: 如果给药方案为 5mg/d，共 6 天，则可不必减量。

d: 口服阿瑞匹坦或静脉注射福沙匹坦后，健康受试者与轻度和中度肝损害患者(Child Pugh 评分 5-9 分)阿瑞匹坦的药代动力学无显著差异<sup>[65-68]</sup>。

e: 在肝损害研究中，与健康对照者相比，肝损害的受试者对奥氮平吸收更快，全身暴露更高。<sup>[69-71]</sup>

f: 终末期肾病、血液透析和严重肾功能不全对阿瑞匹坦的药代动力学没有临床意义。<sup>[66-68,72-74]</sup>

g: 在严重肾功能损害的受试者中，奥氮平的药代动力学没有观察到明显的变化。<sup>[69,71]</sup>

h: 一项 III 期临床研究<sup>[75]</sup>显示在阿瑞匹坦、地塞米松和昂丹司琼的三联方案上加用奥氮平可更好地控制接受第一周期高度致吐风险化疗方案的儿童患者（5-18 岁）的 CINV，但会增加嗜睡风险。

## 8.2 止吐药物的常见不良反应

### 【推荐意见】

(1) 止吐药物常见的不良反应包括便秘、头痛、锥体外系反应、心律失常、过度镇静、代谢综合征等。应加强患者宣教，症状严重时予以对症处理，并对下一周期化疗预防止吐方案进行相应调整。(D 类推荐，5 级证据质量)

(2) 多巴胺受体拮抗剂、噻吩嗪类及奥氮平均对多巴胺受体有一定阻断作用，这三类药物应避免联合使用，以降低锥体外系反应发生的风险。(D 类推荐，5 级证据质量)

(3) 增加 5-HT<sub>3</sub> RA 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)，建议单剂量静脉注射昂丹司琼的最大剂量为 16mg<sup>[76]</sup>。(D 类推荐，5 级证据质量) 由于多拉司琼注射剂能够导致剂量依赖型 QT、PR 及 QRS 间期延长。美国 FDA 已明确提出警告：甲磺酸多拉司琼注射剂型不得用于预防 CINV<sup>[77]</sup>。(D 类推荐，5 级证据质量)

(4) 奥氮平、苯二氮卓类、噻吩嗪类及氟哌啶醇均有一定中枢抑制作用，可能引起过度镇静，如若需要这几类药物联合用药，需充分评估风险。(D 类推荐，5 级证据质量)

## 8.3 止吐药物的途径选择

【推荐意见】用于 CINV 的止吐药物可通过口服、经皮、静脉等途径给药。在合适的剂量和用药间隔的基础上，采用不同途径给予 5-HT<sub>3</sub> RA 的疗效相当。昂丹司琼推荐最大单次静脉给药剂量为 16mg，而最大单次口服剂量为 24mg，且与静脉给药相比，昂丹司琼口服给药引起心律失常的风险更低。由于可增加心律失常风险，不再推荐多拉司琼静脉给药用于 CINV。对于存在 CINV 风险或因呕吐而无法吞咽和消化片剂的患者，建议采取非口服途径给药。(D 类推荐，5 级证据质量)

## 8.4 止吐药物的给药时间

### 【推荐意见】

(1) 静脉注射剂在首剂化疗药物使用前 30 分钟注射；口服制剂在首剂化疗药物使用前 60 分钟使用；透皮贴剂应在首剂化疗药物使用前 24-48 小时贴于上

臂/前胸皮肤平坦处。(B 类推荐, 1b 级证据)

(2) 对于延迟期恶心呕吐的预防, 口服止吐药物于早晨起床时服用。(D 类推荐, 5 级证据质量)

口服阿瑞匹坦的给药时间为首剂化疗药物使用前 60 分钟, 口服地塞米松的给药时间为首剂化疗药物使用前 30 分钟 [66,78,79]。口服 5-HT<sub>3</sub> RAs 的给药时间分别为: 格拉司琼为首剂化疗药物使用前 30 分钟; 昂丹司琼为首剂化疗药物使用前 30-60 分钟; 帕洛诺司琼为首剂化疗药物使用前 60 分钟<sup>[78-80]</sup>。透皮贴剂应在首剂化疗药物使用前 24-48 小时贴于上臂/前胸皮肤平坦处<sup>[81]</sup>。

### 8.5 静脉用止吐药物的配制及保存

#### 【推荐意见】

(1) 临床常用静脉用止吐药物的配制及保存相关注意事项见表 7。(D 类推荐, 5 级证据质量)

表 7 常用静脉用止吐药物的配制及保存

药物名称	给药途径	溶媒选择	输注时间	配置后保存
盐酸昂丹司琼	静脉滴注或 静脉注射	50-100mL0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液	静脉滴注不少于 15min 或缓慢静脉注射	室温, 48h <sup>a</sup>
盐酸阿扎司琼	静脉注射	40mL0.9%氯化钠注射液,	缓慢静脉注射	室温避光, 24h <sup>[82]</sup>
盐酸格拉司琼	静脉注射或 静脉滴注	20-50mL0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液	静脉注射不少于 30s, 静脉滴注不少于 5min	室温, 16h <sup>a</sup>
盐酸雷莫司琼	静脉注射	/	/	/
盐酸帕洛诺司琼	静脉注射	/	大于 30s	/
盐酸托烷司琼	静脉滴注或 静脉注射	100mL0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、林格氏液	快速静脉滴注或缓慢静脉推注	室温, 4h <sup>[83]</sup>
福沙匹坦双葡甲	静脉滴注	150mL0.9%氯化钠	静脉滴注 20-	室温, 24h <sup>a</sup>

胺		注射液	30min	
地塞米松磷酸钠	静脉滴注或 静脉注射	5%葡萄糖注射液	/	室温，24h <sup>a</sup>

a: 数据来源于 IBM MICROMEDEX<sup>®</sup>

/: 暂无相关研究数据

(2) 临床常用静脉用止吐药物同瓶配伍的相容性见表 8。(D 类推荐, 5 级证据质量)

表 8 常用静脉用止吐药物同瓶配伍相容性

药物 5-HT <sub>3</sub> RA 种类	配 伍		5-HT <sub>3</sub> RA+DSP <sup>a</sup>	5-HT <sub>3</sub> RA +福沙匹坦双 葡甲胺
	5-HT <sub>3</sub> RA+DSP <sup>a</sup> +福沙匹坦 双葡甲胺			
盐酸昂丹司琼	+		+	+
盐酸阿扎司琼	/		+	/
盐酸格拉司琼	+		+	+
盐酸雷莫司琼	/		+	/
盐酸帕洛诺司琼	-		+	-
盐酸托烷司琼	+		+	-

+: 相容; -: 不相容; /: 暂无相关研究数据

一项体外实验研究结果显示<sup>[84]</sup>, 在室温、不避光条件下, 5-HT<sub>3</sub> RA 与地塞米松磷酸钠在 0.9%氯化钠溶液和 5%葡萄糖注射液中配伍相容, 48h 内稳定。另一项体外实验<sup>[85]</sup>验证了福沙匹坦与 5-HT<sub>3</sub> RA 和地塞米松磷酸钠的同瓶配伍相容性; 帕诺洛司琼与福沙匹坦在所有实验条件下都不相容; 托烷司琼与福沙匹坦双药同瓶配伍不相容, 与地塞米松磷酸钠三药配伍相容; 其余配伍相容性良好。但是此类体外实验结果具有局限性, 首先未检测输液的无菌性, 其次药物浓度, 贮存温度、溶液 pH 及输液材质等也会影响输液的配伍稳定性。

## 8.6 药物相互作用

### 【推荐意见】

(1) 5-HT<sub>3</sub> RA 可增加心律失常风险, 主要表现为 QT 间期延长, 而包括奥氮平、甲氧氯普胺和氟哌啶醇均可增加此类不良反应风险, 当存在上述药物联合使用时, 应加强心电图监测。(D 类推荐, 5 级证据质量)

(2) 由于 NK-1 RA 是 CYP3A4 的抑制剂，而地塞米松是 CYP3A4 的底物，因此与 NK-1 受 RA 联合用药时，地塞米松也需要减量。(D 类推荐，5 级证据质量)

(3) 当免疫检查点抑制剂与化疗联用时，仍可使用指南推荐的包含地塞米松在内的预防性止吐方案。(D 类推荐，2b-级证据质量)

研究显示，地塞米松与阿瑞匹坦联合给药时，地塞米松的 AUC 增加为单独给药时的 2.2 倍<sup>[86]</sup>，而福沙匹坦和奈妥匹坦同样可对地塞米松产生类似的影响<sup>[88,89]</sup>。地塞米松与 NK-1RA 联合使用时，剂量已由早期推荐的 20mg 降低至 12mg<sup>[86]</sup>。

一项回顾性研究<sup>[89]</sup>显示，基线剂量的糖皮质激素 ( $\geq 10\text{mg}$  泼尼松当量) 的使用，与接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者不良结局有关，但是该研究对使用糖皮质激素的患者并未说明糖皮质激素的具体剂量、持续时间、适应证等信息，这将影响判断 PD-1/PD-L1 抑制剂抗肿瘤疗效下降是由于使用糖皮质激素，还是由于合并存在肿瘤相关的不良预后因素。一项纳入 650 例患者的回顾性研究<sup>[90]</sup>弥补了上述研究的不足，结果显示肿瘤本身合并存在的预后不良因素(如脑转移、骨转移等)是限制免疫检查点抑制剂疗效的主要原因，而使用糖皮质激素并不会削弱免疫检查点抑制的临床获益。此外，多项大型前瞻性、随机 III 期临床试验也证实化疗前短期使用糖皮质激素并不影响免疫检查点抑制的疗效；KEYNOTE 189 和 KEYNOTE 407<sup>[91,92]</sup>研究分别评估了铂类化疗单独使用或与帕博利珠单抗联合使用在转移性非鳞状细胞癌和鳞状细胞癌患者中的作用，选用了 5-HT<sub>3</sub> RA、地塞米松(或等效药物)联合阿瑞匹坦的止吐方案；两项临床试验的结果显示帕博利珠单抗组患者的无进展生存期和总生存期均明显长于单纯化疗组。

## 9 患者/照护者的用药教育

### 【推荐意见】

(1) 医生、护士或临床药师应该详细地向患者描述各种类型的 CINV，如急性、延迟和预期性恶心呕吐。关键的谈话要点包括描述 CINV 治疗在本质上是如何预防的，以及即使他们没有感到恶心或呕吐，也应继续按时使用止吐药。对于出院和居家口服化疗药的患者尤其应注意教育患者延迟性恶心呕吐的相关内容。

(D 类推荐, 5 级证据质量)

(2) 推荐 MAT 作为患者自我测量恶心呕吐的工具。(C 类推荐, 4 级证据质量)

(3) 对患者及其照护者进行生活、心理方面的教育也很重要, 因为这可能有助于减少 CINV 的发生。(C 类推荐, 4 级证据质量)

延迟性恶心呕吐比急性恶心呕吐更常见, 尤其对于很多进行日间化疗的患者, CINV 更有可能在患者回家后出现<sup>[93,94]</sup>。患者可能会无意中淡化/低估他们的恶心呕吐的严重性, 因为当他们下一次入院时, 恶心呕吐症状可能已经削弱或消失, 患者由于遗忘了当时恶心呕吐发作的严重程度或者为了避免化疗剂量的调整 and 治疗的延迟、取消, 从而不会向医生或者护士报告<sup>[93-95]</sup>。

由于 CINV 的主观性, 患者在准确地自我报告症状后, 才能更好地得到最佳的 症状管理<sup>[98]</sup>。医师和临床药师应告知患者如何监测 CINV 和注意症状的严重程度, 并鼓励患者自由地讨论他们关于 CINV 的想法、恐惧和经历<sup>[99]</sup>。恶心比呕吐更难追踪和评估, 因为它是一种更隐蔽的主观体验。建议临床工作者提供适合患者测量恶心呕吐的工具以帮助患者准确地自我报告 CINV。有研究<sup>[100]</sup>比较了 7 种用于临床评估恶心呕吐的工具, 发现许多工具在概念描述上难以理解, 不适合一般患者及其照护者使用, 其中最简明的工具是 MAT, 这是一种经过验证的 8 项可视化模拟量表, 可作为患者自陈式 CINV 评估工具, 通过打印表格或智能手机应用程序的方式来使用。

生活方面的教育包括很多简单的事情, 如穿宽松的衣服, 疲劳时休息, 避免引起胃部不适的饮食, 注意进食的量等可以帮助患者缓解恶心呕吐的不适感。但是一些研究指出的补充疗法, 如生姜、针灸等, 患者不应该使用它们代替处方药物来处理 CINV。

## 附录 A 证据质量分级及推荐意见强度

本指南推荐意见的证据分级水平和推荐级别采用牛津循证医学中心的证据分级水平与推荐级别<sup>[10]</sup>，详见表 A.1 与表 A.2。

表 A.1 牛津循证医学中心临床证据分级及定义<sup>a</sup>

证据级别	描述
1a	RCT 的系统综述（具有同质性）
1b	单个 RCT（可信区间较窄）
1c	“全或无”（未治疗前所有患者均死亡或部分死亡，治疗后部分死亡或全部存活）
2a	队列研究的系统综述（具有同质性）
2b	单个队列研究（包括低质量 RCT，如随访率<80%）
2c	结局研究；生态学研究
3a	病例对照研究的系统综述（具有同质性）
3b	单个病例对照研究
4	病例系列（和低质量的队列和病例对照研究）
5	没有严格评价的专家意见，或完全基于生理学和基础研究

a: 使用者可增加一个“-”来表明不能提供一个肯定结论的水平，包括：一个单个结果，但可信限宽；或者：同质性有问题的系统综述。因此这些证据是非结论性的，因此只能给予 D 级推荐。

表 A.2 推荐等级及定义

推荐等级	描述
A	结果一致的 1 级研究
B	结果一致的 2 级或 3 级研究或 1 级研究的外推
C	4 级研究，或者 2 级或 3 级研究的外推
D	5 级证据，或者任何级别存在矛盾或无法下定论的研究

## 参 考 文 献

- [1] Longo D L, Navari R M, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting[J]. *New England Journal of Medicine*, 2016, 374(14):1356-1367.
- [2] American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nausea and vomiting[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(1):261-262.
- [3] Craig JB, Powell BL. The Management of Nausea and Vomiting in Clinical Oncology[J]. *The American Journal of the Medical Sciences*, 1987, 293(1):34-44.
- [4] SEIGEL, Leonard J. The Control of Chemotherapy-Induced Emesis[J]. *Annals of internal medicine*, 1981, 95(3):352-359.
- [5] Aapro, Matti. CINV: still troubling patients after all these years[J]. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 2018, 26(Suppl.1):S5-S9.
- [6] Singh P, Yoon S S, Kuo B. Nausea: a review of pathophysiology and therapeutics[J]. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2016, 9(1):98-112.
- [7] Roscoe J A, Morrow G R, Colagiuri B, et al. Insight in the prediction of chemotherapy-induced nausea[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2010, 18(7):869-876.
- [8] Hickok JT, Roscoe J A, Morrow GR, et al. 5-hydroxytryptamine-receptor antagonists versus prochlorperazine for control of delayed nausea caused by doxorubicin: a URCC CCOP randomised controlled trial[J]. 2005, 6(10):765-772.
- [9] Chow R, Chiu L, Navari R, et al. Efficacy and safety of olanzapine for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) as reported in phase I and II studies: a systematic review. *Support Care Cancer* 2016, 24(2):1001-1008.
- [10] Bayo J, Fonseca PJ, Hernando S, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathophysiology and therapeutic principles[J]. *Clinical and Translational Oncology*, 2012, 14(6):413-422.
- [11] Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, et al. The development of a prediction

- tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Annals of Oncology*. 2017;28(6):1260-1267.
- [12] Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol*. 2011 Sep-Oct;9(5):188-195.
- [13] 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.
- [14] Zhang L, Qu X, Teng Y, et al. Efficacy of Thalidomide in Preventing Delayed Nausea and Vomiting Induced by Highly Emetogenic Chemotherapy: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial (CLOG1302 study)[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(31):3558-3565.
- [15] Botrel TE, Clark OA, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT<sub>3</sub>R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2011;19(6):823-832.
- [16] Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2010 Mar;11(3)226]. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):115-124.
- [17] Tan L , Liu J , Liu X , et al. Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2009, 28(1):131.
- [18] Jeon SY, Han HS, Bae WK, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy: Results of the Korean South West Oncology Group

- (KSWOG) Study[J]. *Cancer Research and Treatment*. 2019, 51(1):90-97.
- [19]Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008, 5(1):32-43.
- [20]Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35:3240-3261.
- [21]Okuyama A, Nakamura F, Higashi T. Prescription of prophylactic antiemetic drugs for patients receiving chemotherapy with minimal and low emetic risk[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3:344-350.
- [22]Rozzi A, Nardoni C, Corona M, et al. Palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in glioblastoma patients treated with temozolomide: a phase II study[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2011, 19(5):697-701.
- [23]CSCO 抗肿瘤治疗相关恶心呕吐预防及治疗指南（2019.V1.0）.
- [24]Ohnishi S, Watari H, Kanno M, et al. Additive effect of rikkunshito, an herbal medicine, on chemotherapy-induced nausea, vomiting, and anorexia in uterine cervical or corpus cancer patients treated with cisplatin and paclitaxel: results of a randomized phase II study (JORTC KMP-02). *J Gynecol Oncol*. 2017;28(5):e44.
- [25]Arslan M, Ozdemir L. Oral intake of ginger for chemotherapy-induced nausea and vomiting among women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2015;19(5):E92-E97./ Sanaati F, Najafi S, Kashaninia Z, Sadeghi M. Effect of Ginger and Chamomile on Nausea and Vomiting Caused by Chemotherapy in Iranian Women with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(8):4125-4129.
- [26]Konmun J, Danwilai K, Ngamphaiboon N, Sripanidkulchai B, Sookprasert A, Subongkot S. A phase II randomized double-blind placebo-controlled study of 6-gingerol as an anti-emetic in solid tumor patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy. *Med Oncol*. 2017;34(4):69.
- [27]Thamlikitkul L, Srimuninnimit V, Akewanlop C, et al. Efficacy of ginger for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients receiving adriamycin-cyclophosphamide regimen: a randomized, double-

- blind, placebo-controlled, crossover study. *Support Care Cancer*. 2017;25(2):459-464.
- [28] Li X, Qin Y, Liu W, Zhou XY, Li YN, Wang LY. Efficacy of Ginger in Ameliorating Acute and Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Among Patients With Lung Cancer Receiving Cisplatin-Based Regimens: A Randomized Controlled Trial. *Integr Cancer Ther*. 2018 Sep;17(3):747-754.
- [29] Bossi P, Cortinovis D, Fatigoni S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of a ginger extract in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving high-dose cisplatin. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2547-2551.
- [30] Crichton M, Marshall S, Marx W, McCarthy AL, Isenring E. Efficacy of Ginger (*Zingiber officinale*) in Ameliorating Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting and Chemotherapy-Related Outcomes: A Systematic Review Update and Meta-Analysis. *J Acad Nutr Diet*. 2019;119(12):2055-2068.
- [31] 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.
- [32] Brames M, Dreicer R, Nichols C, et al. Palonosetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day cisplatin chemotherapy for germ cell cancer[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2007, 15(11):1293-1300.
- [33] Giralt SA, Mangan KF, Maziarz RT, et al. Three palonosetron regimens to prevent CINV in myeloma patients receiving multiple-day high-dose melphalan and hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Oncology*. 2011, 22(4):939-946.
- [34] Boccia RV, Gordan LN, Clark G, Howell JD, Grunberg SM; Sancuso Study Group. Efficacy and tolerability of transdermal granisetron for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately and highly emetogenic multi-day chemotherapy: a randomized, double-blind, phase III study. *Support Care Cancer*. 2011;19(10):1609-1617.

- [35]NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis, Version 1.2021
- [36]Albany C, Brames 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 5HT<sub>3</sub> receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(32):3998-4003.
- [37]Olver IN, 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. *Supportive Care in Cancer*. 2013, 21(6):1561-1568.
- [38]Hamada S, Hinotsu S, Kawai K, et al. Antiemetic efficacy and safety of a combination of palonosetron, aprepitant, and dexamethasone in patients with testicular germ cell tumor receiving 5-day cisplatin-based combination chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2014;22(8):2161-2166.
- [39]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]. *Journal of Clinical Oncology*, 1993, 11(7):1384-1390.
- [40]Malik IA, Khan WA, Qazilbash M, Ata E, Butt A, Khan MA. Clinical efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipatory, acute, and delayed nausea and vomiting induced by high doses of cisplatin. A prospective randomized trial. *Am J Clin Oncol*. 1995;18(2):170-175.
- [41]Roscoe JA, Morrow GR, Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2011;19(10):1533-1538.
- [42]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. *Support Care Cancer*. 2013;21(6):1655-1663.
- [43]Llombart-Cussac A, Ramos M, Dalmau E, et al. Incidence of chemotherapy-

- induced nausea and vomiting associated with docetaxel and cyclophosphamide in early breast cancer patients and aprepitant efficacy as salvage therapy. Results from the Spanish Breast Cancer Group/2009-02 study. *Eur J Cancer*. 2016;58:122-129.
- [44] Bodge, Megan, Shillingburg, et al. Safety and Efficacy of Aprepitant for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Pediatric Patients: A Prospective, Observational Study[J]. *Pediatric blood & cancer*. 2014, 61(6):1111-1113.
- [45] Bakhshi S, Batra A, Biswas B, Dhawan D, Paul R, Sreenivas V. Aprepitant as an add-on therapy in children receiving highly emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer*. 2015;23(11):3229-3237.
- [46] Kang H J , Loftus S , Taylor A , et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncology*, 2015, 16(4):385-394.
- [47] Choi M R, Jiles C, Seibel N L. Aprepitant use in children, adolescents, and young adults for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV)[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010, 32(7): e268.
- [48] Karthaus M, Schiel X, Ruhlmann CH, Celio L. Neurokinin-1 receptor antagonists: review of their role for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(7):661-680.
- [49] Aapro M, Ruffo P, Panteri R, Costa S, Piovesana V. Oncologist perspectives on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) management and outcomes: A quantitative market research-based survey. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2018;1(4):e1127.
- [50] Zhang Z, Yang Y, Lu P, et al. Fosaprepitant versus aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based chemotherapy: a multicenter, randomized, double-blind, double-simulated, positive-controlled phase III trial. *Ann Transl Med*. 2020;8(5):234.
- [51] Lorusso V, Russo A, Giotta F, Codega P. Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV): A Short Review on the Role of Netupitant-

- Palonosetron (NEPA). *Core Evid.* 2020;15:21-29.
- [52] Zhang L, Lu S, Feng J, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol.* 2018;29(2):452-458.
- [53] Spoelstra SL, Given CW, Sikorskii A, Coursaris CK, Majumder A, DeKoekkoek T, Schueller M, Given BA. Proof of Concept of a Mobile Health Short Message Service Text Message Intervention That Promotes Adherence to Oral Anticancer Agent Medications: A Randomized Controlled Trial. *Telemed J E Health.* 2016 Jun;22(6):497-506.
- [54] Rasschaert M, Vulsteke C, De Keersmaeker S, et al. AMTRA: a multicentered experience of a web-based monitoring and tailored toxicity management system for cancer patients. *Support Care Cancer.* 2021;29(2):859-867.
- [55] 李晓莉,孟爱凤,徐桂华,智晓旭,张柳柳,路莉静,汤琳,王鹏程. 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(08):25-28.
- [56] Caracuel F, Baños Ú, Herrera MD, Ramírez G, Muñoz N. Influence of pharmaceutical care on the delayed emesis associated with chemotherapy. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(2):287-290.
- [57] Hansen E A, Pietkiewicz J M, Blum B L. Evaluation of the Feasibility and Utility of a Pharmacist-Centered Collaborative Drug Therapy Management Program for Oncology-Based Symptom Management. [J]. *Journal of Pharmacy Practice*, 2014, 29(3):206.
- [58] 蔡加琴,魏晓霞,张桂枫,谢木木,孙红,庄捷.“合作药物治疗管理”模式在化疗所致恶心呕吐规范化管理中的应用与评价[J]. 中国医院用药评价与分析,2020,20(09):1125-1128.
- [59] Chan A, Shih V, Chew L. Evolving roles of oncology pharmacists in Singapore: a survey on prescribing patterns of antiemetics for chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) at a cancer center. [J]. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*

Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, 2008, 14(1):23-9.

- [60]Thompson N. Optimizing treatment outcomes in patients at risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin J Oncol Nurs.* 2012;16(3):309-313.
- [61]Blake JC, Palmer JL, Minton NA, Burroughs AK. The pharmacokinetics of intravenous ondansetron in patients with hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol.* 1993 Apr;35(4):441-443.
- [62]Figg WD, Dukes GE, Pritchard JF, Hermann DJ, Lesesne HR, Carson SW, Songer SS, Powell JR, Hak LJ. Pharmacokinetics of ondansetron in patients with hepatic insufficiency. *J Clin Pharmacol.* 1996 Mar;36(3):206-215.
- [63]Roila F, Del Favero A. Ondansetron clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1995 Aug;29(2):95-109.
- [64]FDA Lable (2018-06) PRILOSEC (ONDANSETRON injection, USP for intravenous or intramuscular use) (NuCare Pharmaceuticals,Inc.).
- [65]Rapoport B , Smit T . Clinical pharmacology of neurokinin-1 receptor antagonists for the treatment of nausea and vomiting associated with chemotherapy.[J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2017:14740338.2017.1325868.
- [66]EMEND (aprepitant) capsules for oral use, EMEND (aprepitant) for oral suspension. [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., INC; 2015. Available online at URL: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/e/emend/emend\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/e/emend/emend_pi.pdf) [Accessed 25th October 2016].
- [67]EMEND 40 mg hard capsules. Summary of product characteristics. Hoddesdon, United Kingdom: Merck Sharp & Dohme Ltd.; 2016. Available online at URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000527/WC500026537.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000527/WC500026537.pdf) [Accessed 25th October 2016].
- [68]EMEND (fosaprepitant dimeglumine) for injection for intravenous use. [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co. Inc.; 2016. Available online at URL: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/e/emend\\_iv/emend\\_iv\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/e/emend_iv/emend_iv_pi.pdf)

[Accessed 25th October 2016].

- [69]Sun L, Yagoda S, Du Y, et al. Effect of hepatic and renal impairment on the pharmacokinetics of olanzapine and samidorphan given in combination as a bilayer tablet[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2019, Volume 13:2941-2955.
- [70]Kassahun K, Mattiuz E L, Nyhart E, et al. Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans[J]. Drug Metabolism & Disposition, 1997, 25(1):81-93.
- [71]Callaghan J T, Bergstrom R F, Ptak L R, et al. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile[J]. Clinical Pharmacokinetics, 1999, 37(3):177-193.
- [72]IVEMEND 150 mg powder for solution for infusion. Summary of product characteristics. Hoddesdon, United Kingdom: Merck Sharp & Dohme Ltd.; 2016. Available online at URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000743/WC500037153.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000743/WC500037153.pdf) [Accessed 25th October 2016]
- [73]Bergman D , Marbury T , Fosbinder T , et al. Effect of Impaired Renal Function and Haemodialysis on the Pharmacokinetics of Aprepitant[J]. Clinical Pharmacokinetics, 2005, 44(6):637-647.
- [74]Rapoport B , Smit T . Clinical pharmacology of neurokinin-1 receptor antagonists for the treatment of nausea and vomiting associated with chemotherapy.[J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2017:14740338.2017.1325868.
- [75]Naik RD, V S, Singh V, Pillai AS, Dhawan D, Bakhshi S. Olanzapine for Prevention of Vomiting in Children and Adolescents Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy: Investigator-Initiated, Randomized, Open-Label Trial. J Clin Oncol. 2020;38(32):3785-3793.
- [76]张鲲, 解华, 田月洁. 昂丹司琼致 QT 间期延长的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 022(013):1525-1529.
- [77]2010 FDA Safety Warning [J].Pharm Clin Res,2011,(1):77.
- [78]Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after

- administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1071-1078.
- [79] Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy[J]. *Ann Oncol.* 2014; 25(7):1328-1333.
- [80] Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy[J]. *J Clin Oncol.* 2005;
- [81] Yang LQ, Sun XC, Qin SK, et al. Transdermal granisetron for the prevention of nausea and vomiting following moderately or highly emetogenic chemotherapy in Chinese patients: a randomized, double-blind, phase III study[J]. *Chin Clin Oncol.* 2016; 5(6): 79.
- [82] 王德旺,王永庆,马坤芳,张培培,李子艳. 盐酸阿扎司琼注射液与输液配伍的稳定性研究[J]. *中国药业*,2010,19(24):20-21.
- [83] 黄丽君,刘炜,李力. 托烷司琼注射液常见临床配伍稳定性考察[J]. *中国现代应用药学*,2015,32(05):595-598.
- [84] He G, Zeng F, Lei K, et al. Compatibility of dexamethasone sodium phosphate with 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in infusion solutions: a comprehensive study. *Eur J Hosp Pharm.* 2017;24(3):162-166.
- [85] Sun S, Schaller J, Placek J, Duersch B. Compatibility of intravenous fosaprepitant with intravenous 5-HT<sub>3</sub> antagonists and corticosteroids. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72(3):509-513.
- [86] Nakade S, Ohno T, Kitagawa J, et al. Population pharmacokinetics of aprepitant and dexamethasone in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;63(1):75-83.
- [87] Marbury TC, Ngo PL, Shadle CR, et al. Pharmacokinetics of oral dexamethasone

- and midazolam when administered with single-dose intravenous 150 mg fosaprepitant in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(12):1712-1720.
- [88]Lanzarotti C, Rossi G. Effect of netupitant, a highly selective NK<sub>1</sub> receptor antagonist, on the pharmacokinetics of midazolam, erythromycin, and dexamethasone. *Support Care Cancer.* 2013;21(10):2783-2791.
- [89]Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, Martínez-Bernal G, Ferrara R, Lai WV, Hendriks LEL, Sabari JK, Caramella C, Plodkowski AJ, Halpenny D, Chaft JE, Planchard D, Riely GJ, Besse B, Hellmann MD. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 1;36(28):2872-2878.
- [90]Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1927-1934.
- [91]Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-2051.
- [92]Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-2092.
- [93]F Schnell. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. [J]. *Oncologist*, 2003, 8(2):187.
- [94]Escobar Y, Cajaraville G, Virizuela J A, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately emetogenic chemotherapy: ADVICE (Actual Data of Vomiting Incidence by Chemotherapy Evaluation) study[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2015, 23(9):2833-2840.
- [95]Gilmore J W, Peacock N W, Gu A, et al. Antiemetic Guideline Consistency and Incidence of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in US Community Oncology Practice: INSPIRE Study[J]. *J Oncol Pract*, 2014, 10(1):68-74.

- [96]Karin, Jordan, Richard, et al. International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): Content and implementation in daily routine practice[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2014, 722(1):197-202.
- [97]Vidall C, Dielenseger P, Farrell C, et al. Evidence-based management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a position statement from a European cancer nursing forum[J]. *Ecancermedicalscience*, 2011, 5(1):211.
- [98]Gu L, Li J. The assessment and management of chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients in a chemotherapy ward: a best practice implementation project[J]. *Jbi Database of Systematic Reviews & Implementation Reports*, 2016, 14(3):235.
- [99]Leber M B. Formulary considerations: the past, present, and future[J]. *The American Journal of Managed Care*, 2017, 23(12 Spec No.): SP490-SP491.
- [100] Brearley S G, Clements C V, Molassiotis A. A review of patient self-report tools for chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2008, 16(11):1213-1229.
- [101] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009). Available online at URL: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.