



术后恶心呕吐的研究进展

张岩丽 郑周鹏*

作者单位: 浙江大学医学院附属口腔医院·浙江大学口腔医学院, 浙江省口腔疾病临床医学研究中心, 浙江省口腔生物医学研究重点实验室, 浙江大学癌症研究院, 口腔生物材料与器械浙江省工程研究中心

*通讯作者: 郑周鹏, 联系方式: 13757118651, 电子邮箱: zhzhoupeng@zju.edu.cn, 通讯地址: 浙江省杭州市上城区秋涛北路166号, 310000

【摘要】 术后恶心呕吐是常见的术后并发症之一, 严重影响患者舒适度及满意度, 尽管已经有很多相关研究, 但对于其机制及预防和治疗并没有统一定论。为此本文就术后恶心呕吐可能机制、相关风险因素、预防与治疗进行综述, 为临床工作提供参考。

【关键词】 术后恶心呕吐; 口腔科手术; 基因组学研究; 人工智能预测; 种族差异

Research Progress of Postoperative Nausea and Vomiting

Yanli Zhang, Zhoupeng Zheng*. (Stomatology Hospital Zhejiang University School of Medicine; School of Stomatology, Zhejiang University; Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Oral Diseases; Key Laboratory of Oral Biomedical Research of Zhejiang Province; Cancer Center of Zhejiang University; Engineering Research Center of Oral Biomaterials and Devices of Zhejiang Province, Hangzhou, Zhejiang Province, P.R. China.)

Correspondence: Zhoupeng Zheng. Tel: 13757118651. Email: zhzhoupeng@zju.edu.cn. Address: No.166 Qiutao North Road, Shangcheng District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, P.R. China.

【Abstracts】 Postoperative nausea and vomiting is one of the common postoperative complications, which seriously affects the comfort and satisfaction of patients. Although there have been many relevant studies, there is no uniform conclusion on its mechanism, prevention and treatment. Therefore, this paper reviews the possible mechanism, related risk factors, prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting, and provides references for clinical work.

【Key words】 postoperative nausea and vomiting; oral surgery; genomics research; artificial intelligence; racial difference

术后恶心呕吐 (postoperative nausea and vomiting, PONV) 是指神经和膈肌受到刺激后膈肌收缩引起的保护性反射, 胃内容物迅速从口腔排出^[1], 是常见的术后并发症之一, 通常指麻醉手术后24小时内患者出现的恶心、呕吐、干呕的现象。

近年来, 尽管我们对术后恶心呕吐的认识有所提高, 但其总的发生率仍在20%~30%, 在某些高危人群中发生率更是高达70%^[2]。PONV轻者影响患者进食、进饮及口服药物, 重者会导致切口出血、切口裂开、吸入性肺炎、水电解质和酸碱平衡紊乱等, 进而延长住院时间, 增加再住院率, 增加医疗费用, 降低患者就诊舒适度和满意度^[3]。因此本文将综述PONV的发生机制、影响因素及防治, 为

临床工作提供一定指导。

1 术后恶心呕吐的可能机制

引起恶心和呕吐的机制是不同的, 恶心是由前脑通路引起的, 而呕吐则是由后脑中枢模式发生器引起^[4]。呕吐中枢位于第四脑室腹侧面极后区化学触发带和孤束核上方, PONV的发生可能与延髓呕吐中枢接受大脑皮层中枢、前庭迷路系统、躯体化学感受器触发区和胃肠道迷走神经系统等4个主要功能区域的刺激信号有关^[5]。

呕吐的化学刺激可能是由于外周传入信号刺激胃肠道, 胃肠道肠色素细胞释放血清素, 血清素与5-羟色胺3 (5-hydroxytryptamine 3, 5-HT₃) 的神

经受体结合,刺激胃肠道中的迷走神经传入神经传导脉冲,到达呕吐中枢化学感受器触发区,由于此区域缺乏血脑屏障,它能够检测血液和脑脊液中的呕吐化学信号,并且对毒素刺激比对晕动病(与迷路末端器官有关)更敏感^[6]。

呕吐的电刺激可能来自大脑皮层、杏仁核、嗅结节,穹窿隔,腹侧丘脑前核和下丘脑视上区,在脑中协调呕吐的中心区域接收来自迷走神经、后脑区、前庭和边缘系统的神经冲动。这些信号主要通过主要的神经递质受体系统介导,包括血清素能、多巴胺能、组胺能、胆碱能和神经能^[7]。

5-HT₃受体激活是诱发PONV的经典信号通路。该受体属于囊环配体门控离子通道家族。其激活诱导快速兴奋性突触后电位和5-羟色胺神经元的快速去极化,使细胞内Ca²⁺浓度增加,导致不同催吐神经递质和/或多肽的释放,临床上应用选择性阻断位于迷走神经末梢和化学触发带的5-HT₃受体的药物,达到外周和中枢双重抑制作用,以预防和治疗PONV,最常见的5-HT₃受体拮抗药有格拉司琼、昂丹司琼等,但是其临床治疗效果欠佳,有效率只有25%左右^[8,9]。

P物质、阿片类、组胺等多种递质与相应受体结合,多种递质通过G蛋白偶联受体,激发磷脂酰肌醇3激酶-丝氨酸/苏氨酸激酶(phosphatidylinositol-3-kinase-serine/threonine kinase, PI3K-Akt)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulatory protein kinase, ERK1/2)等多种信号通道诱发PONV。

临床中发现神经激肽-1(Neurokinin-1, NK-1)受体拮抗剂表现出对5-HT₃等其他受体拮抗剂的优越性。近年来,有研究表明NK-1受体激活可通过外周和中枢两种途径参与呕吐反射的形成,是PONV新的神经靶点。NK-1受体是属于速激肽受体家族的G蛋白偶联受体,广泛表达在回肠、纹状体、下丘脑、杏仁核和延髓^[10,11],同时在神经末梢区和孤束核发挥作用。NK-1R拮抗剂能成功治疗PONV和化疗引起的恶心呕吐(chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV)^[12,13],对女性患者CINV的抑制程度明显高于男性患者。

临床上研究表明5-HT₃拮抗剂昂丹司琼和NK-1R拮抗剂阿瑞匹坦联合治疗CINV具有良好效果,5-HT₃和NK-1受体表现出干扰作用,因此它们之间可能存在共享的信号通路成分,对发生PONV具有协同作用。

阿片类药物虽然不是神经递质,但对PONV也有显著影响,对胃肠道系统产生兴奋和抑制作用(如抑制胃肠运动)。至少有3种不同类型的阿片受体μ、δ和κ。外源性阿片受体激动剂(如吗啡)通过调节胆碱能传递影响肠蠕动。外周给药时,外源性阿片受体抑制剂通过抑制中枢μ受体而抑制胃肠运动,延缓胃排空,同时也可通过κ-受体调节胆碱能传递。中枢作用的阿片受体拮抗剂,如纳洛酮,可能抵消对胃运动的抑制作用^[14]。

除了受体类型,基因也可能在恶心呕吐的发生中发挥重要作用^[15]。Klenke等通过全基因组关联分析研究发现,PONV的发生具有遗传易感性^[16]。Hayase等研究发现,编码NK-1受体的速激肽受体1(tachykinin receptor 1, TACR1)基因中的rs3755468单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与PONV发生率和严重程度显著相关。由两个单核苷酸多态性(包括rs3755468单核苷酸多态性)定义的TT单倍型与女性患者术后恶心和呕吐的发生率和严重程度相关(P=0.03)。同时发现rs3755468单核苷酸多态性位于雌激素反应元件和DNA酶I超敏位点^[17]。

2 术后恶心呕吐相关的风险因素

成年人PONV相关的风险因素主要包括3方面,即患者因素、麻醉因素、手术因素。

1. 患者因素:包括年龄、性别、PONV或晕动病史、不吸烟、美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)身体状况分级、既往化疗史、月经周期、体重指数(body mass index, BMI)、焦虑、偏头痛等;其中女性,作为影响PONV的独立风险因素存在。

2. 麻醉因素:全身麻醉与区域麻醉、挥发性麻醉剂和氧化亚氮的使用、术后阿片类药物使用、麻醉时间及麻醉医师经验都会影响PONV的发生。

3. 手术因素: PONV的发生与手术类型有关,高危因素的手术包括胆囊切除术、腹腔镜手术、妇科手术等,但目前关于口腔科手术类型对PONV的研究还很少。2022年一项研究发现,接受口腔颌面外科手术的患者发生PONV的风险并不高于其他类型外科手术,但正颌手术、颞下颌关节手术是PONV发生的高风险手术,这可能与患者手术时间长、患者术后开口受限等有关^[18]。

儿童PONV的危险因素与成年人不同。针对儿童PONV的风险因素,将儿童PONV风险根据

4个标准进行预测：手术时间>30分钟；年龄>3岁；个人或一级亲属有PONV病史；斜视手术、腮腺切除术、耳廓成形术等高风险手术。基于以上4个因素，如果存在0、1、2、3和4个因素，其PONV的风险分别为9%、10%、30%、55%和70%^[19]。

3 与术后恶心呕吐相关的预防与治疗

根据2020年术后恶心呕吐指南^[19]，首先需要识别患者PONV风险，根据患者不同风险层级，进行相应的防治，其中成人与儿童的治疗规范是不同的。

3.1 成年人术后恶心呕吐的防治

根据患者含有风险因素的多少进行PONV风险分级。当存在1~2个风险因素时，给予两种防治恶心呕吐药物；当风险因素>2时，则给予3~4种药物。预防性用药包括使用5-HT₃受体拮抗剂、多巴胺-D₂受体拮抗剂、抗组胺类药物、M胆碱能受体拮抗剂、神经激肽-1(NK-1)受体拮抗剂。除此之外，近年来发现一些其他止吐药，如右美托咪定、糖皮质激素类（地塞米松等）及加巴喷丁类药物同样具有止吐作用^[20,21]。成人PONV的补救措施为使用与预防性用药不同种类的止吐药。

3.2 儿童术后恶心呕吐的防治

儿童患者同样根据前文所述风险因素，将患者进行风险分级。当患者没有任何风险因素，即为PONV低风险患者，对于这类患者可以不用止吐药物或仅给予地塞米松或5-HT₃受体拮抗剂；当患者含有1~2个风险因素，则为中风险，需给予地塞米松联合5-HT₃受体拮抗剂；当患者风险因素≥3个时，为高风险组，这类患者给予地塞米松联合5-HT₃受体拮抗剂，同时考虑采用全凭静脉麻醉。此外推荐采用多模式镇痛，减少阿片类药物应用。儿童PONV补救措施为使用与预防性用药不同类别的止吐药物（氟哌利多、异丙嗪等），同时也可以考虑经皮穴位电刺激、芳香疗法吸入生姜精油，日间患者充分补液等方法减少PONV^[20,22-25]的发生。

儿科患者术后恶心呕吐预防指南^[19]建议，根据术前对PONV风险的估计增加止吐药的数量，但这种方法对临床结果的影响尚不清楚。为此，2023年Andrew发表的文章中表明，指南指导的PONV预防与发生率的改变并不一致。PONV是由风险因素和其他预后因素共同决定的。虽然临床医师似乎发现这一问题，而使用更多的止吐药，但并没有进一步降低风险^[24]。因此，提示临床医师对PONV的预防要具体情况具体分析，而不能简单的根据风险因素的多少增加止吐药数量。

4 术后恶心呕吐预测的研究进展

随着临床实践和个性化治疗的不断提高，人工智能在医学领域受到越来越多的关注^[26-28]，但是关于PONV的预测仍处于探索阶段。我国研究人员发现人工智能算法可以预测早期PONV。研究人员收集患者信息，建立数据集，对采集到的数据进行清洗和预处理，从数据中提取特征并对权重进行排序，使用10种人工智能算法来训练预测模型，最终，综合性能分析得到结论。逻辑回归、支持向量分类（support vector classification, SVC）和自适应提升算法（adaptive boosting, Adaboost）在这些算法中表现最好^[1]。

人工智能研究可以通过机器学习和深度学习对早期PONV进行评估，并建立预测早期PONV的模型，这有助于识别高危患者，提高对早期PONV的认识，对促进临床治疗具有重要意义。除此之外，PONV的发生率和临床医师对PONV预防方案的依从性存在种族和社会人口差异，意识到这种差异也可以提高围手术期PONV护理的质量^[29]。

5 结论

术后恶心呕吐（PONV）仍然是临床麻醉工作中常见且棘手的问题，尽管对其研究已有多年，但其机制复杂，对其防治并没有确切定论。未来仍需要对其进行更深层次的研究，包括人工智能、基因层面的研究。同时应提升临床医师对PONV的认识，开展个体化管理，降低PONV的发生，以进一步提高患者满意度和舒适度。

参考文献

- [1] Zhou CM, Wang Y, Xue Q, et al. Predicting early postoperative PONV using multiple machine-learning-and deep-learning-algorithms[J]. *BMC Med Res Methodol*. 2023; 23(1):133.
- [2] Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting[J]. *Anesth Analg*. 2014; 118(1):85-113.
- [3] Gan TJ. Mechanisms underlying postoperative nausea and vomiting and neurotransmitter receptor antagonist-based pharmacotherapy[J]. *CNS Drugs*. 2007; 21(10):813-833.
- [4] Konvalinka PA. Relationship of the menstrual cycle to postoperative incidence of emesis after laparoscopic cholecystectomy[J]. *Clin Excell Nurse Pract*. 1999; 3(6):353-358.
- [5] Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, et al. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting[J]. *Eur J Pharmacol*. 2014; 722:55-66.
- [6] Miller AD. Central mechanisms of vomiting. *Dig Dis Sci*. 1999; 44(8 Suppl):39S-43S.
- [7] Habib AS, Gan TJ. Pharmacotherapy of postoperative nausea and vomiting[J]. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4(4):457-473.
- [8] Rüsçh D, Eberhart LH, Wallenborn J, et al. Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia: an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment[J]. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107(42):733-741.
- [9] Veiga-Gil L, Pueyo J, López-Olaondo L. Postoperative nausea and vomiting: physiopathology, risk factors, prophylaxis and treatment[J]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2017; 64(4):223-232.
- [10] Qian QH, Yue W, Chen WH, et al. Effect of gingerol on substance P and NK1 receptor expression in a vomiting model of mink[J]. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123(4):478-484.
- [11] Le Brun I, Dufour A, Crest M, et al. Differential expression of Nk1 and NK3 neurokinin receptors in neurons of the nucleus tractus solitarius and the dorsal vagal motor nucleus of the rat and mouse[J]. *Neuroscience*. 2008; 152(1):56-64.
- [12] Liu M, Zhang H, Du BX, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(19):e762.
- [13] Jin Z, Daksla N, Gan TJ. Neurokinin-1 Antagonists for Postoperative Nausea and Vomiting[J]. *Drugs*. 2021; 81(10):1171-1179.
- [14] Tsuchida D, Fukuda H, Koda K, et al. Central effect of mu-opioid agonists on antral motility in conscious rats[J]. *Brain Res*. 2004; 1024(1-2):244-250.
- [15] Aroke EN, Hicks TL. Pharmacogenetics of Postoperative Nausea and Vomiting[J]. *J Perianesth Nurs*. 2019; 34(6):1088-1105.
- [16] Klenke S, Frey UH. Genetic variability in postoperative nausea and vomiting: A systematic review[J]. *Eur J Anaesthesiol*. 2020; 37(11):959-968.
- [17] Hayase T, Sugino S, Moriya H, et al. TACR1 gene polymorphism and sex differences in postoperative nausea and vomiting[J]. *Anaesthesia*. 2015; 70(10):1148-1159.
- [18] Laskin DM, Carrico CK, Wood J. Predicting postoperative nausea and vomiting in patients undergoing oral and maxillofacial surgery[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 49(1):22-27.
- [19] Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting[J]. *Anesth Analg*. 2020; 131(2):411-448.
- [20] Blandszun G, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of perioperative systemic $\alpha 2$ agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Anesthesiology*. 2012; 116(6):1312-1322.
- [21] Sekhvat L, Davar R, Behdad S. Efficacy of prophylactic dexamethasone in prevention of postoperative nausea and vomiting[J]. *J Epidemiol Glob Health*. 2015; 5(2):175-179.
- [22] Qin J, Ye X, Ye C, et al. The Effect of Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation on High-Risk Patients with PONV Undergoing Laparoscopic Gynecologic Surgery: A Randomized Controlled Trial[J]. *J Clin Med*. 2023; 12(3):1192.

(下转 453 页)