

化疗所致恶心呕吐的分子机制与精准防治研究进展

罗 楚¹, 杨梅林¹, 钱 军^{2*}

¹南京中医药大学附属医院肿瘤科, 江苏 南京

²江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心, 江苏 南京

收稿日期: 2026年2月13日; 录用日期: 2026年3月6日; 发布日期: 2026年3月17日

摘 要

化疗所致恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)是肿瘤治疗中最常见且令患者困扰的不良反应之一, 其发生率高达70%~90%, 严重影响患者治疗依从性与生存质量。本文系统综述化疗所致呕吐的分子机制研究进展, 深入解析经典神经递质信号通路的调控作用, 探讨肠-脑轴交互、免疫微环境紊乱等新兴机制, 阐述遗传学与表观遗传学对CINV易感性的影响, 并基于上述机制提出精准防治策略与研究展望。当前研究表明, CINV的发生发展是神经信号通路异常、肠道微生态失衡、免疫炎症激活及遗传背景共同作用的结果, 基于多组学技术的个体化干预有望为CINV防治提供新突破口。

关键词

化疗所致恶心呕吐, 分子机制, 遗传易感性, 精准医学

Molecular Mechanisms of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting and Advances in Precision Prevention and Treatment

Chu Luo¹, Meilin Yang¹, Jun Qian^{2*}

¹Department of Oncology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu

²Jiangsu Collaborative Innovation Center for Traditional Chinese Medicine in Cancer Prevention and Treatment, Nanjing Jiangsu

Received: February 13, 2026; accepted: March 6, 2026; published: March 17, 2026

*通讯作者。

文章引用: 罗楚, 杨梅林, 钱军. 化疗所致恶心呕吐的分子机制与精准防治研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2753-2763. DOI: 10.12677/acm.2026.1631076

Abstract

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is one of the most common and distressing adverse reactions in cancer treatment, occurring in 70% to 90% of cases and significantly impairing patients' treatment compliance and quality of life. This article systematically reviews recent advances in the molecular mechanisms of chemotherapy-induced vomiting, elucidates the regulatory roles of classical neurotransmitter signaling pathways, explores emerging mechanisms such as gut-brain axis interactions and immune microenvironment disruption, and discusses the influence of genetics and epigenetics on CINV susceptibility. Based on these mechanisms, precision prevention and treatment strategies along with future research directions are proposed. Current studies indicate that the development of CINV results from the combined effects of abnormal neural signaling, gut microbial imbalance, immune-inflammatory activation, and genetic background. Individualized interventions based on multi-omics technologies are expected to provide new breakthroughs for the prevention and management of CINV.

Keywords

Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, Molecular Mechanisms, Genetic Susceptibility, Precision Medicine

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

化疗作为肿瘤治疗的核心手段,在控制病情进展的同时,其伴随的化疗所致恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)仍是临床亟待解决的关键问题——未干预时发生率高达 70%~90% [1],且根据发生时间可分为急性(化疗后 24 小时内)、迟发性(化疗后 24 小时后)及预期性(化疗前因心理因素诱发)三类[2],不同类型 CINV 对患者的困扰各有侧重,而且存在发生的时间窗,例如迟发性症状持续时间更长、恶心更难控制,不仅严重影响患者身心状态与治疗依从性,甚至可能导致化疗中断,制约肿瘤治疗效果,而深入解析不同类型 CINV 的发生机制是突破这一困境、优化防治策略的核心前提。

现有研究已明确多神经递质协同作用是 CINV 发生的基础[3] (如 5-HT₃ 受体通路主导急性 CINV, NK-1 受体通路主导迟发性 CINV),但脑肠轴交互、免疫紊乱、遗传易感性等新兴机制尚未完全阐明,且不同类型 CINV 的机制差异仍需细化研究,这种机制研究的不充分限制了精准防治手段的开发。因此,本文系统论述 CINV 分子机制研究进展,一方面梳理经典神经递质信号通路在不同类型 CINV 中的调控作用,另一方面深入探讨脑肠轴交互、免疫微环境紊乱等新兴机制,同时阐述遗传学对 CINV 易感性的影响,并基于上述机制提出针对不同类型 CINV 的精准防治策略与研究展望,旨在为 CINV 机制研究与临床防治提供全面参考。

2. CINV 的信号通路与分子机制

化疗所致恶心呕吐的神经传导机制以延髓呕吐中枢为核心调控单元,该中枢由延髓第四脑室腹侧面极后区(area postrema, AP)的化学感受器触发区(chemoreceptor trigger zone, CTZ),以及分布于极后区和脑桥下部区域的孤束核(nucleus tractus solitarius, NTS)共同构成,且依赖关键神经传导通路与多系统协同作

用实现信号传递与反射启动[4]。其中，化学感受器触发区通路和外周迷走神经传入通路是化疗药物相关刺激传递的核心路径：CTZ 因缺乏完整血脑屏障，可直接接收血液和脑脊液中化疗药物及其代谢产物的刺激，进而将刺激转化为神经冲动并传递至 NTS；同时，化疗药物对胃肠道等外周组织产生的刺激信号，会通过外周迷走神经传入并汇聚于 NTS。NTS 作为信号整合中枢，在汇总来自 CTZ 与外周迷走神经的输入信号后，会进一步刺激迷走神经的疑核、腹侧呼吸群及迷走神经背侧运动核等结构，最终触发恶心呕吐反应[5]。如图 1 所示，化疗药物作为始动因素，一方面损伤肠道黏膜激活肠嗜铬细胞释放 5-HT 以及 P 物质、组胺、多巴胺等，另一方面破坏肠道微生态并激活免疫细胞分泌促炎因子，同时促进肝脏及肠道细胞生成 GDF-15，构成外周致吐信号网络。外周信号传入中枢的主要通路有：5-HT/5-HT₃ 受体通路介导急性 CINV，P 物质/NK-1 受体通路调控延迟性 CINV，多巴胺、组胺的协同作用以及促炎因子穿透血脑屏障放大呕吐信号。最终，信号经延髓 CTZ 与 NTS 整合后传递至呕吐中枢，驱动膈肌与胃肠道平滑肌收缩，引发恶心呕吐反应。整个过程并非单一通路独立作用，而是胃肠道与肠神经系统、中枢神经系统及自主神经系统之间持续相互作用形成的复杂机体反应，且多种神经递质及其受体在各通路的信号传递中扮演关键介导角色。

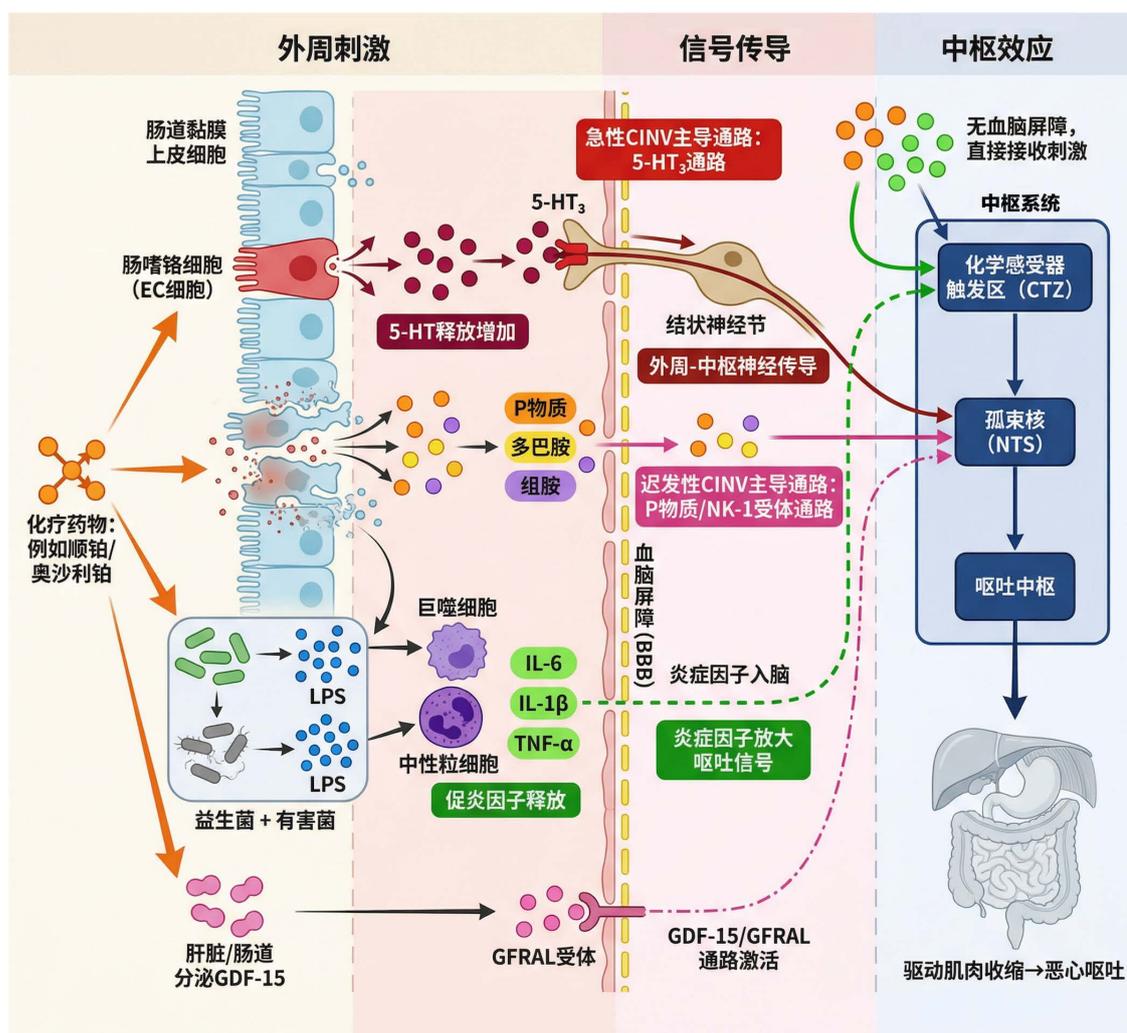


Figure 1. Diagram of the pathogenesis of chemotherapy-induced nausea and vomiting
图 1. 化疗所致恶心呕吐的发生机制图

2.1. 经典呕吐调控通路与神经递质

2.1.1. 5-HT/5-HT₃ 受体通路

5-HT 通路是急性 CINV (化疗后 24 小时内发生)的主要调控通路: 化疗药物可直接损伤胃肠道黏膜上皮细胞, 导致细胞凋亡与肠道嗜铬细胞活化, 肠嗜铬细胞在细胞毒药物诱导的 DNA 损伤及活性氧堆积作用下, 使色氨酸羟化酶-1 表达上调, 5-HT 合成与囊泡外排显著增加。释放的 5-HT 选择性结合迷走神经内脏传入纤维的 5-HT₃ 受体(配体门控阳离子通道), 引发 Na⁺/Ca²⁺内流、膜去极化及突触前谷氨酸释放, 产生高频动作电位[6]。信号经结状神经节传递至孤束核-极后区, 进而激活疑核及腹侧呼吸群, 驱动急性相(0h~24h)呕吐运动程序。5-HT₃R 主要定位于外周肠道黏膜固有层的迷走神经传入纤维末梢, 同时在中枢神经系统的延髓化学触发区(chemoreceptor trigger zone, CTZ)及呕吐中枢(vomiting center, VC)呈高表达。由于其分布局限且对时间窗口高度敏感, 其拮抗剂在急性相具有显著止吐效应, 而对延迟相无明显作用。研究证实, 5-HT₃ 受体拮抗剂可显著降低急性 CINV 发生率, 尤其对顺铂等强致吐药物引发的呕吐效果明确。

2.1.2. 神经激肽-1 受体与 P 物质

P 物质与神经激肽-1 (neurokinin-1, NK-1)受体的结合在延迟性 CINV (化疗后 24~120 小时发生)中起主导作用, 同时参与急性 CINV 的调控。SP 是一种神经肽类递质, 广泛分布于中枢神经系统(尤其是 CTZ 和 VC)及外周胃肠道神经纤维。化疗药物可通过激活神经内分泌系统促进 SP 合成与释放, SP 与 NK-1 受体结合后, 通过 G 蛋白偶联信号通路激活磷脂酶 C, 引发肌醇三磷酸和二酰甘油生成, 导致细胞内钙离子浓度升高, 从而增强神经元兴奋性[7]。且外周 NK₁R 可通过调控肠道炎症反应、促进炎症因子释放间接放大呕吐信号, 成为延迟性 CINV (化疗后 24h~120h)发生发展的关键驱动因素。与 5-HT₃ 受体通路不同, NK-1 受体通路的激活具有持续性, 这与延迟性 CINV 的病程特征高度契合。NK-1 受体拮抗剂可有效阻断 SP 介导的信号传导, 与 5-HT₃ 受体拮抗剂联用可显著提升双相性 CINV 的控制率。

2.2. 其他呕吐调控通路及相关神经递质

2.2.1. 多巴胺通路及其协同作用

多巴胺受体属于 G 蛋白偶联受体超家族, 根据其结构与功能差异分为 D1 样受体(D1, D5)和 D2 样受体(D2, D3, D4), 两类受体在恶心呕吐调控的关键中枢区域与外周组织中均有特异性表达, 其介导的信号通路共同参与呕吐反射的启动与传导。在中枢层面, 化疗药物可直接刺激 CTZ 处丰富的 D2 样受体, 然后通过偶联 Gi/o 蛋白抑制腺苷酸环化酶活性, 降低细胞内 cAMP 水平, 进而调控钾离子通道开放与钙离子内流, 启动下游信号级联反应, 使 CTZ 神经元产生兴奋信号[8]。该信号经神经纤维传导至延髓呕吐中枢, 与来自前庭、胃肠道等部位的传入信号整合后, 通过传出神经支配胃肠道平滑肌、膈肌等效应器官, 最终引发呕吐动作。此外, D1 样受体在延髓呕吐中枢区域的表达, 可通过激活腺苷酸环化酶、升高 cAMP 水平, 与 D2 样受体介导的信号形成相互调控网络, 进一步精细调节呕吐反射的强度与持续时间[9]。多巴胺受体拮抗剂凭借对中枢与外周多巴胺受体的双重靶向阻断作用, 已成为 CINV 防治的重要药物。以甲氧氯普胺为代表的经典 D2 受体选择性拮抗剂适用于低-中度致吐性化疗的单药防治, 或中高致吐性化疗的联合辅助治疗。以奥氮平为代表的新型多靶点拮抗剂(除阻断 D2 受体外, 还可拮抗 5-HT_{2A}、组胺 H1 等受体), 被指南纳入中高致吐性化疗所致急性与延迟性恶心呕吐治疗方案, 是三联/四联抗吐方案的关键组成部分[2]。

2.2.2. 大麻素受体通路

大麻素受体(CB1 和 CB2)在中枢神经系统和胃肠道均有表达, 其配体通过抑制神经递质(如 SP、5-HT)

的释放发挥抗呕吐作用[10]。其中的 CB1 受体主要分布于大脑边缘系统和呕吐中枢, 激活后可降低神经元兴奋性; CB2 受体则主要参与调节胃肠道炎症反应, 间接减轻黏膜损伤引发的呕吐信号[11]。临床研究显示, 大麻素类药物对难治性 CINV 具有一定疗效, 但因其潜在的精神神经毒性限制了广泛应用。

2.2.3. 组胺与乙酰胆碱受体

组胺是参与免疫反应、神经传递和过敏反应的生物胺类神经递质, 组胺受体主要分为 H1、H2、H3 三个亚型, 其中与化疗所致恶心呕吐(CINV)关联最直接的为 H1 受体与 H2 受体。从外周机制而言, 化疗药物可直接刺激胃肠道黏膜肥大细胞脱颗粒并释放大量组胺, 组胺与胃肠道平滑肌及黏膜感受器上的 H1 受体结合后, 会引发胃肠蠕动紊乱与胃排空延迟, 进而通过迷走神经将刺激信号传入延髓呕吐中枢, 诱发恶心呕吐的外周反射[12]; 从中枢机制分析, 部分化疗药物可穿透血脑屏障, 直接激活延髓催吐化学感受区(CTZ)内的组胺能神经元以促进组胺释放, 组胺与 CTZ 及呕吐中枢的 H1 受体结合后可直接启动呕吐反射通路[13]。此外, H2 受体虽以介导胃酸分泌为核心功能, 但化疗诱发的组胺释放可通过激活胃壁细胞 H2 受体导致胃酸分泌增多, 过量胃酸进一步刺激胃黏膜感受器, 间接加重 CINV 的症状程度。而 H3 受体作为组胺能神经元突触前膜的自身受体, 能够通过负反馈调节组胺释放量, 进而调控中枢催吐信号的传导强度, 成为干预 CINV 的潜在靶点[14]。在临床实践中, H1 受体拮抗剂(如异丙嗪、苯海拉明)可通过阻断中枢与外周的 H1 受体, 抑制组胺介导的催吐信号传导, 常与 5-HT₃ 受体拮抗剂、NK-1 受体拮抗剂联用构建多靶点防治方案, 在延迟性及预期性 CINV 的临床管理中具有重要辅助价值[15]。H2 受体拮抗剂(如法莫替丁、雷尼替丁)通过阻断胃壁细胞 H2 受体抑制化疗引发的异常胃酸分泌, 减少胃酸对受损胃黏膜的刺激, 间接缓解相关恶心呕吐, 尤其适用于延迟性 CINV 或合并胃肠道基础病的患者; 多作为 5-HT₃ 受体拮抗剂等一线止吐方案的补充[16]。

2.2.4. GDF-15 和 GFRAL 通路

生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15)是近年来发现的新型 CINV 调控因子。化疗药物可诱导肝脏和胃肠道细胞大量合成 GDF-15, 其通过与脑干区域的胶质细胞源性神经营养因子受体 α 样(GFRAL)结合, 激活 RET 酪氨酸激酶信号通路[17], 进而调控呕吐中枢神经元活动。该通路通过“GFRAL→臂旁核-中央杏仁核”投射强化条件性厌恶记忆, 在延迟相 CINV 以及化疗前即可降低恶心阈值。此外, 研究证实[18], GDF-15 基因敲除或通过单克隆抗体 mAB1 中和 GDF-15, 可减轻铂类化疗(顺铂、奥沙利铂、卡铂)诱导的恶心呕吐、厌食和体重下降, 靶向 GDF-15/GFRAL 通路有望为预期性、难治性 CINV 提供新靶点。

3. 肠-脑轴的新兴观点

3.1. 肠道菌群变化与 CINV

肠道微生态平衡的破坏是 CINV 发生的重要外周机制。化疗药物可直接杀伤肠道益生菌(如乳杆菌、双歧杆菌), 导致菌群结构失衡, 有害菌(如肠杆菌科细菌)过度增殖。肠道菌群紊乱通过多重途径促进 CINV: 一是有害菌代谢产生的内毒素(如脂多糖)进入血液循环, 激活炎症反应; 二是菌群失衡导致肠道黏膜屏障功能受损, 增加肠道通透性, 促进肠道神经递质(如 5-HT)异常释放; 三是益生菌数量减少使其代谢产物(如短链脂肪酸)合成不足, 而短链脂肪酸可通过调节肠道神经内分泌功能抑制呕吐信号。多项实验研究显示[19]-[21], 调节肠道菌群可显著缓解化疗诱导的恶心呕吐(CINV), 为化疗患者提供更有效的联合治疗策略。

3.2. 肠道-中枢神经信号的双向调控

肠-脑轴通过神经、内分泌和免疫三大途径实现信号双向传递, 在 CINV 中发挥关键调控作用。神

经通路方面, 肠道迷走神经可将黏膜损伤信号直接传递至中枢, 而中枢神经系统可通过交感神经调控肠道蠕动和黏膜分泌功能[22]; 内分泌通路中, 肠道内分泌细胞分泌的胃泌素、胆囊收缩素等激素可通过血液循环作用于神经中枢的呕吐相关核团[23]; 免疫通路则通过炎症因子(如 IL-6、TNF- α)在肠道与中枢间传递信号。化疗药物可破坏这种双向调控平衡, 一方面通过肠道损伤启动外周向中枢的上行信号, 另一方面通过中枢炎症反应增强下行信号对肠道功能的干扰, 形成恶性循环, 从而导致化疗进程中恶心呕吐的加剧。

3.3. 微生态干预的实验与临床证据

肠道菌群通过多机制参与胃肠道癌症的发生发展[24], 靶向菌群的调节策略(饮食、生物制剂、药物等)为癌症的预防、治疗及疗效优化提供了重要学术依据与转化方向。临床实验[25] [26]证实, 补充益生菌[26](如鼠李糖乳杆菌、长双歧杆菌)可通过恢复肠道菌群平衡, 减轻化疗诱导的肠道不良反应, 包括缓解恶心呕吐、腹泻腹胀等症状。临床研究显示, 丁酸梭菌[20]可显著提高 CINV 控制率, 同时抑制结肠炎症并保护肠黏膜屏障。此外, 益生元(如低聚果糖)通过促进益生菌增殖、短链脂肪酸合成, 也展现出潜在的抗呕吐作用。微生态干预因其安全性高、副作用小的特点, 有望成为 CINV 辅助防治的重要手段。

4. 免疫微环境与炎症反应

4.1. 化疗药物诱导的炎症因子变化

化疗药物可通过直接损伤细胞或激活免疫细胞, 导致炎症因子网络异常激活。同时, 化疗药诱导的炎症因子(IL-1 β , IL-6, TNF- α)可穿透血脑屏障并引发中枢神经毒性[27]。研究证实[28], 紫杉醇、铂类、5-氟尿嘧啶类化疗药物诱导的动物模型外周血及脑脊液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子水平显著升高, 且与 CINV 严重程度呈正相关。这些炎症因子可通过多种机制调控呕吐反应: 一是直接作用于 CTZ 和 VC 的神经元, 增强其兴奋性; 二是促进神经递质(如 SP、5-HT)的合成与释放; 三是破坏血脑屏障完整性, 增加外周炎症信号向中枢的传递。

4.2. 免疫细胞与中枢信号的互相作用

免疫细胞功能变化及其与中枢神经系统的相互作用是化疗相关性恶心呕吐(CINV)发生的重要机制。化疗药物在抑制肿瘤生长的同时, 可影响免疫细胞的功能状态。研究显示, 化疗期间患者外周血中促炎细胞因子(如 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6)的水平可能发生动态变化, 其释放受到药物类型、治疗阶段及免疫细胞状态的多重调节[29]。值得注意的是, 在血液系统恶性肿瘤患者中, 化疗诱导的中性粒细胞减少期常伴随全血体外 LPS 刺激的 IL-1 β 、TNF- α 及 IL-1ra 产生能力显著下降, 该现象出现早于外周血细胞数量减少, 提示化疗对免疫细胞的细胞因子合成功能具有直接调控作用[30]。这些炎症介质可通过作用于脑内缺乏完整血脑屏障的区域(如最后区), 或通过调节血脑屏障通透性、促进小胶质细胞活化等途径, 影响中枢神经系统功能[29]。活化的小胶质细胞可进一步释放炎症因子, 参与形成中枢炎症微环境, 从而调节呕吐相关信号传导。此外, 部分免疫细胞(如调节性 T 细胞)可通过分泌 IL-10 等抗炎因子, 对上述炎症反应起到调控作用。

4.3. 炎症与神经递质通路的交叉调控

CINV 的病理过程涉及炎症通路与神经递质系统之间的相互作用。一方面, 炎症因子可调节神经递质的合成与信号传递: 例如, IL-6 可通过激活 JAK/STAT3 信号通路, 上调胃肠道嗜铬细胞中 5-羟色胺合成酶的表达, 促进 5-羟色胺释放; TNF- α 则可增强神经元上 P 物质受体(NK-1)的表达, 提高其对 P 物质的

敏感性。另一方面,神经递质也可对免疫反应产生影响,例如 5-羟色胺可通过免疫细胞表面的相应受体(如 5-HT_{2R})调节炎症因子的分泌[28]。这种双向调节机制使得炎症反应与神经信号系统之间形成功能联系。此外,部分化疗药物(如顺铂、多柔比星)还可通过诱导氧化应激、影响线粒体功能等途径,直接或间接地参与上述神经免疫调节过程[28]。

5. 遗传学与 CINV 易感性

基因多态性是指在人群中,同一基因座上存在两种或多种相对稳定(频率 > 1%)的遗传变异。这种变异是正常的人类遗传多样性,本身通常不直接致病,但可能影响个体对疾病易感性、药物反应、环境因素应答等方面的差异。在临床实践中,运用同样标准止吐方案的患者在 CINV 的发生率、严重程度、持续时间等方面存在一定差异。个体差异性带来的不同药物应答反应可能与药物遗传学相关。

5.1. 神经递质受体相关基因多态性

神经受体功能的实现是一个从基因到蛋白质再到细胞信号的过程,基因多态性可以在多个层面产生影响受体功能: 1. 通过影响受体/转运体的“量”(表达水平与丰度),从而改变了转录因子结合效率、mRNA 稳定性或翻译效率; 2. 氨基酸序列改变带来的配体结合亲和力改变、信号转导效率改变、内在化或脱敏速率改变以及转运体活性改变; 3. 通过连锁不平衡影响功能。在 CINV 中,受体基因多态性主要通过改变特定受体(如 5-HT_{3R}、NK_{1R}、DRD₂)的表达水平或功能,影响神经递质的信号传递效率,最终导致不同个体间 CINV 发生风险及止吐药疗效的差异。

5.1.1. 5-HT₃ 受体基因多态性

5-HT₃受体由 HTR3A、HTR3B、HTR3C 等多个基因编码,其多态性显著影响 CINV 的程度。HTR3A 基因 rs1062613 位点的 C 等位基因可增强受体对 5-HT 的敏感性,携带该等位基因的患者急性 CINV 发生率显著升高; HTR3B 基因 rs1176744 位点的 A 等位基因与延迟性 CINV 风险增加相关,可能与该位点变异导致受体表达水平上调有关[31]。因此,基于这些位点的基因检测可有效预测患者 CINV 发生风险并临床预防性用药。

5.1.2. NK-1 受体基因多态性

NK-1受体由 TACR1 基因编码,有研究[32]将 TACR1 基因 18 个标签单核苷酸多态性(tag SNPs)分型,发现 rs881、rs17010730、rs727156、rs3755462 这 4 个变异体及包含这些变异体的单倍型,与基于 NK-1 受体拮抗剂的三联止吐方案疗效不达标显著相关。由此可见, TACR1 基因多态性是止吐疗效的潜在预测因子,可能成为 NK-1 受体拮抗剂三联止吐方案疗效的潜在药物遗传学指标。未来若实现临床转化,可依据患 TACR1 基因分型结果调整 NK-1 受体拮抗剂剂量,从而更精准地改善携带风险等位基因患者的化疗相关性恶心呕吐(CINV)管理效果。此外, TACR1 基因启动子区的多态性可通过调控基因转录水平,影响 SP 信号通路活性,进而改变 CINV 易感性。

5.1.3. 多巴胺受体基因多态性

多巴胺 D₂受体编码基因 DRD₂的多态性与 CINV 风险相关。当前遗传药理学研究虽未有明确研究证据表明 DRD₂基因多态性在 CINV 中的作用,但有研究[33]证实 DRD₂基因 rs1800497 位点与术后恶心呕吐(PONV)风险相关,仍需更多前瞻性、大样本的研究来验证调控多巴胺受体的基因多态性对 CINV 止吐治疗的影响。

5.1.4. 药物代谢酶相关基因多态性

药物代谢酶的基因多态性通过影响止吐药物的代谢速率,改变其疗效与不良反应。多项研究表明,

携带特定基因型(如 HTR3B 的 Ser 等位基因或 HTR3A 的 CC 基因型)的患者, 使用昂丹司琼、格拉司琼等第一代 5-HT₃ 拮抗剂时[34], 止吐效果可能更差, 需要更高剂量或联合用药。CYP2D6 [35]是多种止吐药(如昂丹司琼、甲氧氯普胺)的主要代谢酶, 其基因存在多种变异型。CYP2D6*4 等位基因可导致酶活性完全缺失, 携带该等位基因的患者药物清除速率减慢, 血药浓度升高, 虽可能增强疗效, 但也显著增加便秘、头晕等不良反应风险; 而 CYP2D6*10 等位基因导致酶活性降低, 需增加药物剂量才能达到预期疗效。此外, CYP2D6 基因多态性可影响 5-HT₃ 受体拮抗剂的代谢[35], 进而改变治疗效果。

5.1.5. 基因 - 人群交互

CINV 易感性是遗传背景与人群因素共同作用的结果。年龄方面, 老年患者因肝肾功能减退导致药物代谢能力下降, 且神经内分泌系统敏感性增加, CINV 风险显著高于年轻患者, 这种差异在携带 CYP2D6 慢代谢基因型的人群中更为明显; 性别因素中, 女性患者 HTR3B 基因表达水平较高, 且雌激素可增强 5-HT 信号通路活性, 使其 CINV 发生率显著高于男性; 民族差异也影响 CINV 易感性, 如亚洲人群中 HTR3A rs1062613 位点 C 等位基因频率高于欧美人群, 可能导致其对 5-HT₃ 受体拮抗剂的反应性存在差异。基于基因 - 人群交互作用的风险预测模型, 可更精准地识别高风险患者, 指导个体化防治。

6. 精准医学与未来防治策略

6.1. 基于机制和遗传学的精准用药建议

精准用药是提高 CINV 防治效果的核心策略。对于携带 HTR3A rs1062613 C 等位基因的患者, 建议优先使用高亲和力 5-HT₃ 受体拮抗剂(如帕洛诺司琼); 对于 TACR1 rs881、rs17010730、rs727156、rs3755462 基因携带者, NK-1 受体拮抗剂可作为首选用药; 而 CYP2D6 慢代谢者应减少昂丹司琼等药物的剂量, 以降低不良反应风险。此外, 基于炎症标志物如 IL-6 水平进行分层, 联合应用抗炎药物可增强止吐效果。如图 2 所示, 参考 MASS/ESMO 共识[16], 在标准止吐方案基础上联合基因多态性检测和个体风险因素, 共同制定用药方案。

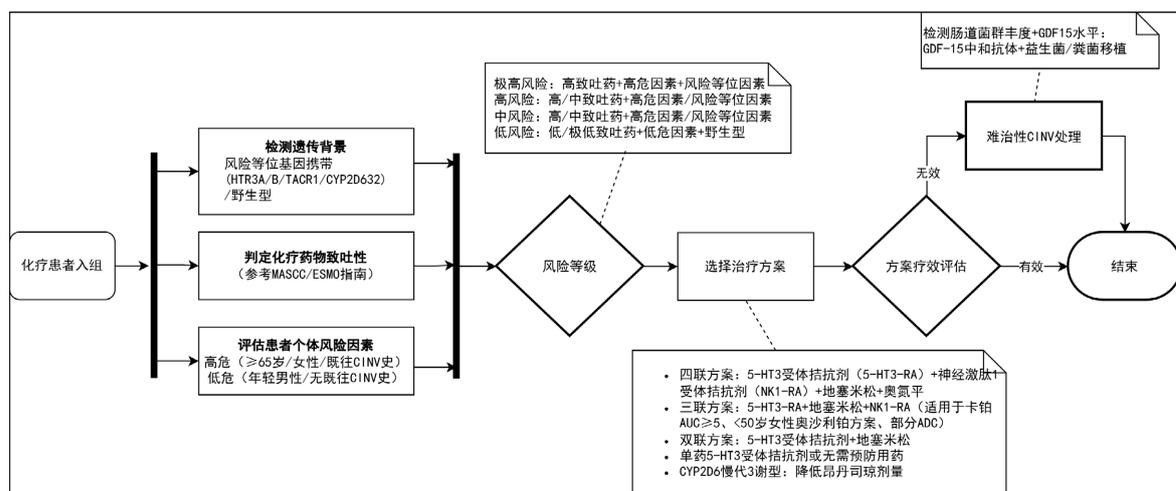


Figure 2. Precise decision-making flowchart for CINV management

图 2. 化疗所致恶心呕吐精准防治决策流程图

6.2. 前沿技术在 CINV 防治中的应用前景

在基因检测方面, 可通过分析 HTR3A、TACR1、CYP2D6 等关键基因的多态性, 实现 CINV 风险的

个体化预测, 指导预防性止吐方案的制定。在微生态干预领域, 除了传统的益生菌、益生元补充外, 粪菌移植通过重建肠道菌群平衡, 为改善难治性 CINV 提供了新的思路; 针对菌群代谢产物(如短链脂肪酸)的靶向调控也正在探索中。此外, 靶向 GDF-15/GFRAL、CB1 受体等新型靶点的药物研发, 以及利用 RNA 干扰技术调控相关受体表达, 有望为 CINV 防治提供新手段。

6.3. 机制研究到临床转化的挑战与机遇

CINV 机制研究向临床转化仍面临诸多挑战: 一是不同化疗药物引发 CINV 的机制存在差异, 缺乏普适性的干预靶点; 二是多基因、多通路的协同作用增加了精准用药的复杂性; 三是肠道菌群、新发受体等机制的研究仍处于初级阶段, 转化证据不足。但同时也存在重要机遇: 多组学技术(基因组学、转录组学、代谢组学)的发展可实现 CINV 分子机制的全景解析; 人工智能算法可整合基因、临床和环境数据, 构建精准的风险预测模型; 临床试验设计的优化(如基于生物标志物的富集设计)可提高新型干预措施的研发效率。

7. 总结与展望

7.1. 研究进展概括

近年来, CINV 的分子机制研究取得显著进展: 经典神经递质信号通路(5-HT/5-HT₃、NK-1/SP、多巴胺)的调控网络及对应药物的临床运用日渐趋于成熟, 极大缓解了肿瘤患者的急性恶心呕吐, GDF-15 等新型调控因子的发现丰富了对 CINV 发病的认识; 肠-脑轴交互、肠道菌群失衡及免疫炎症激活等外周机制的重要性日益凸显; 药理遗传学研究揭示了神经递质受体、药物代谢酶等基因多态性对 CINV 易感性的影响。这些进展为未来 CINV 的精准防治奠定了坚实基础。

7.2. 未来研究方向

未来 CINV 研究应聚焦于以下方向: 一是利用多组学技术解析 CINV 的分子亚型, 明确不同亚型的关键驱动机制; 二是深入探索肠道菌群、免疫细胞与神经信号的交互作用网络, 挖掘潜在干预靶点; 三是开展大规模前瞻性研究, 验证基因-环境交互作用对 CINV 的影响, 优化风险预测模型; 四是推进新型靶向药物(如 GDF-15 拮抗剂)、微生态干预技术的临床转化, 构建“风险预测-精准预防-个体化治疗”的全链条防治体系。通过这些研究, 有望显著提高 CINV 的控制率, 改善肿瘤患者的治疗体验与生存质量。

参考文献

- [1] 肖彩芝, 王维, 夏冬琴, 等. 化疗所致恶心呕吐中西医诊治专家共识[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(12): 1409-1415, 1421.
- [2] 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.
- [3] 徐雪梅, 徐森, 周国坤, 等. 恶心呕吐的分子机制及神经回路研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2024, 30(11): 804-814.
- [4] Stoica, S., Hogge, C. and Theeler, B.J. (2025) Refractory Nausea and Vomiting Due to Central Nervous System Injury: A Focused Review. *Life*, **15**, Article 1021. <https://doi.org/10.3390/life15071021>
- [5] Travagli, R.A. and Anselmi, L. (2016) Vagal Neurocircuitry and Its Influence on Gastric Motility. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **13**, 389-401. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.76>
- [6] Irving, H., Turek, I., Kettle, C. and Yaakob, N. (2021) Tapping into 5-HT₃ Receptors to Modify Metabolic and Immune Responses. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11910. <https://doi.org/10.3390/ijms222111910>
- [7] Park, H.S., Won, H.S., An, H.J., et al. (2021) Elevated Serum Substance P Level as a Predictive Marker for Moderately Emetogenic Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Prospective Cohort Study. *Cancer Medicine*, **10**, 1057-1065.

- [8] Orhan, A., Nguyen, C., Chan, A. and Herrstedt, J. (2024) Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Dopamine-Receptor Antagonists for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **20**, 473-489. <https://doi.org/10.1080/17425255.2024.2367593>
- [9] Jenkins, G. (2023) Review of Dopamine Antagonists for Nausea and Vomiting in Palliative Care Patients. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, **38**, 38-44. <https://doi.org/10.1080/15360288.2023.2268065>
- [10] Zou, S. and Kumar, U. (2018) Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 833. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>
- [11] Pacher, P., Bátkai, S. and Kunos, G. (2006) The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*, **58**, 389-462. <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.2>
- [12] Schaefer, T.S., Patel, P. and Zito, P.M. (2025) Antiemetic Histamine H1 Receptor Blockers. StatPearls Publishing.
- [13] Sarasola, M.D.L.P., Tázquez Delgado, M.A., Nicoud, M.B. and Medina, V.A. (2021) Histamine in Cancer Immunology and Immunotherapy. Current Status and New Perspectives. *Pharmacology Research & Perspectives*, **9**, e00778. <https://doi.org/10.1002/prp2.778>
- [14] Lauretta, P., Martinez Vivot, R., Velazco, A. and Medina, V.A. (2025) Histamine H3 Receptor: An Emerging Target for Cancer Therapy? *Inflammation Research*, **74**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1007/s00011-025-02054-z>
- [15] Jordan, K., de Azambuja, E., García del Barrio, M.Á., Jahn, F., Di Palma, M., Scotté, F., et al. (2025) Going beyond the 2023 MASCC and ESMO Guideline Update for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *European Journal of Cancer*, **222**, Article 115451. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115451>
- [16] Rapoport, B.L., Herrstedt, J., Snow, R.C., Radhakrishnan, V., Saito, M., Navari, R.M., et al. (2023) 2023 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: Prevention of Nausea and Vomiting Following Multiple-Day Chemotherapy, High-Dose Chemotherapy, and Breakthrough Nausea and Vomiting. *Supportive Care in Cancer*, **32**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1007/s00520-023-08224-1>
- [17] Borner, T., Pataro, A.M. and De Jonghe, B.C. (2024) Central Mechanisms of Emesis: A Role for GDF15. *Neurogastroenterology & Motility*, **37**, e14886. <https://doi.org/10.1111/nmo.14886>
- [18] Breen, D.M., Kim, H., Bennett, D., Calle, R.A., Collins, S., Esquejo, R.M., et al. (2020) GDF-15 Neutralization Alleviates Platinum-Based Chemotherapy-Induced Emesis, Anorexia, and Weight Loss in Mice and Nonhuman Primates. *Cell Metabolism*, **32**, 938-950.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.10.023>
- [19] Chen, D., Guo, Y. and Yang, Y. (2022) Liujunanwei Decoction Attenuates Cisplatin-Induced Nausea and Vomiting in a Rat-Pica Model Partially Mediated by Modulating the Gut Microbiome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 876781. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.876781>
- [20] Zhao, X., Wu, H., Zhu, R., Shang, G., Wei, J., Shang, H., et al. (2023) Combination of Thalidomide and Clostridium Butyricum Relieves Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting via Gut Microbiota and Vagus Nerve Activity Modulation. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1220165. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1220165>
- [21] Lu, M., Xie, L., Yin, S., Zhou, J., Yi, L. and Ye, L. (2024) The Gut Microbial Lipid Metabolite 14(15)-EpETE Inhibits Substance P Release by Targeting GCG/PKA Signaling to Relieve Cisplatin-Induced Nausea and Vomiting in Rats. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **34**, 1769-1777. <https://doi.org/10.4014/jmb.2403.03044>
- [22] Horn, C. (2014) The Medical Implications of Gastrointestinal Vagal Afferent Pathways in Nausea and Vomiting. *Current Pharmaceutical Design*, **20**, 2703-2712. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990568>
- [23] Babic, T. and Browning, K.N. (2014) The Role of Vagal Neurocircuits in the Regulation of Nausea and Vomiting. *European Journal of Pharmacology*, **722**, 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.047>
- [24] Meng, C., Bai, C., Brown, T.D., Hood, L.E. and Tian, Q. (2018) Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, **16**, 33-49. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2017.06.002>
- [25] Reyna-Figueroa, J., Barrón-Calvillo, E., García-Parra, C., Galindo-Delgado, P., Contreras-Ochoa, C., Lagunas-Martínez, A., et al. (2019) Probiotic Supplementation Decreases Chemotherapy-Induced Gastrointestinal Side Effects in Patients with Acute Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **41**, 468-472. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001497>
- [26] Reyna-Figueroa, J., Bejarano-Juvera, A.A., García-Parra, C., Barrón-Calvillo, E.E., Queipo-García, G.E. and Galindo-Delgado, P. (2020) Decrease of Postchemotherapy Complications with the Use of Probiotics in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **43**, e457-e461. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001956>
- [27] Ongnok, B., Chattipakorn, N. and Chattipakorn, S.C. (2020) Doxorubicin and Cisplatin Induced Cognitive Impairment: The Possible Mechanisms and Interventions. *Experimental Neurology*, **324**, Article 113118. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113118>

-
- [28] Jaiswara, P.K. and Shukla, S.K. (2023) Chemotherapy-Mediated Neuronal Aberration. *Pharmaceuticals*, **16**, Article 1165. <https://doi.org/10.3390/ph16081165>
- [29] Skurlova, M., Holubova, K., Kleteckova, L., Kozak, T., Kubova, H., Horacek, J., *et al.* (2023) Chemobrain in Blood Cancers: How Chemotherapeutics Interfere with the Brain's Structure and Functionality, Immune System, and Metabolic Functions. *Medicinal Research Reviews*, **44**, 5-22. <https://doi.org/10.1002/med.21977>
- [30] Denecker, N.E.J., Kullberg, B., Drenth, J.P.H., Raemaekers, J.M.M. and Van Der Meer, J.W.M. (1997) Regulation of the Production of Pro-Inflammatory Cytokines and Antagonists During Chemotherapy-Induced Neutropenia in Patients with Haematological Malignancies. *Cytokine*, **9**, 702-710. <https://doi.org/10.1006/cyto.1997.0223>
- [31] Theodosopoulou, P., Rekatsina, M. and Staikou, C. (2023) The Efficacy of 5HT3-Receptor Antagonists in Postoperative Nausea and Vomiting: The Role of Pharmacogenetics. *Minerva Anestesiologica*, **89**, 565-576. <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.22.16983-x>
- [32] Ghorbani, M., Namazi, S., Dehghani, M., Razi, F., Khalvati, B. and Dehshahri, A. (2024) Gene Polymorphisms of TACR1 Serve as the Potential Pharmacogenetic Predictors of Response to the Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Antiemetic Regimens: A Candidate-Gene Association Study in Breast Cancer Patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **94**, 237-250. <https://doi.org/10.1007/s00280-024-04661-9>
- [33] Stegen, M., Bachmann, H.S., Belani, G., Mohamed, A., Breuing, B., Brenner, T., *et al.* (2024) Association of the Dopamine D2 Receptor Gene SNP Rs1800497 with Postoperative Nausea and Vomiting: A Prospective Cohort Study. *European Journal of Anaesthesiology Intensive Care*, **3**, e0056. <https://doi.org/10.1097/ea9.000000000000056>
- [34] Jacobs, S.S., Dome, J.S., Gai, J., Gross, A.M., Postell, E., Hinds, P.S., Davenport, L., van den Anker, J.N. and Mowbray, C. (2022) Pharmacogenetic and Clinical Predictors of Ondansetron Failure in a Diverse Pediatric Oncology Population. *Supportive Care in Cancer*, **30**, 3513-3520. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-06818-9>
- [35] Moore, C., Williams, E., Dyas, R., *et al.* (2025) CYP2D6 Genotype and Associated 5-HT3 Receptor Antagonist Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Translational Science*, **18**, e70108.