

手术后恶心呕吐的机制及其防治

蒋平 王国年[△] 孔庆玲 刘洋

(哈尔滨医科大学附属第三院麻醉科 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要 在过去的几十年里,随着各种手术技术的不断提高和完善,已使外科手术的死亡率大幅降低,这使医生的注意力逐渐转向手术后的并发症和患者的满意程度上,如手术后恶心呕吐。恶心呕吐是术后严重的并发症之一,尽管术后恶心呕吐(Postoperative nausea and vomiting,PONV)是非致命性的并发症,但是 PONV 可导致严重的后果,并且增加了医疗费用,极大的影响了患者的满意程度。PONV 高发率一直困扰着临床医生和患者。所以,探讨其发生及其风险因素是十分必要的。但是,术后恶心呕吐的病理生理学机制还不是十分清楚,本文总结了目前关于术后恶心呕吐发生机制的一些观点以及术后恶心呕吐的风险因素。虽然以往大量的文献报道了如何预防和治疗术后恶心呕吐,但迄今为止,5-HT₃ 受体拮抗剂仍然是临床上使用的最主要的止吐药。目前,一些新药物,如 NK-1 受体拮抗剂、更加长效的 5-HT₃ 受体拮抗剂以及对于 PONV 高风险的病人实行的多模式管理和新技术的应用,正变得越来越突出。本文综述了现今手术后恶心呕吐的防治方法的最新进展。

关键词 术后恶心呕吐 麻醉并发症 机制 防治

中图分类号 R619,R614 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)21-4186-04

The Mechanism and Prevention of PONV

JIANG Ping, WANG Guo-nian[△], KONG Qing-ling, LIU Yang

(Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT: Over the past several decades, as the risk of major mortality due to surgery has decreased, attention has shifted to addressing factors that negatively influence patient morbidity and patient satisfaction, such as postoperative nausea and vomiting. Nausea and vomiting is one of the most common postoperative complaints for patients following general anesthesia. Though generally nonfatal, PONV may lead to serious medical consequences. PONV also has a profound impact on patient satisfaction, and estimated health care costs as a result of delayed discharge. Its occurrence is miserable for the patient and both troubling and perplexing to the provider. So, it is necessary to recognize the mechanism and risk factors of PONV. Unfortunately, its pathophysiology is incompletely understood. This article summarizes current thinking and guidelines on the mechanism and risk factors of PONV. Several developments have aided in the prevention and management of this complication of surgical anesthesia. The 5-hydroxytryptamine type3 (5-HT₃) receptor antagonists continue to be the mainstay of antiemetic therapy, but newer approaches, such as neurokinin-1 antagonists, a longer-acting serotonin receptor antagonist, multimodal management and novel techniques for managing high-risk patients, are gaining prominence. This article also summarizes the new drugs and techniques.

Key words: PONV; Anesthetic complications; Mechanism; Prevention

Chinese Library Classification: R619, R614 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)21-4186-03

前言

恶心呕吐是仅次于疼痛的最常见的术后并发症之一,它的发生使病人遭受极大的痛苦和增加经济负担的同时,也是临床医生一直难以解决的问题。近年来,大量的文献报道了术后恶心呕吐的预防和治疗情况。但是,术后恶心呕吐的病理生理学机制还不是十分清楚,很多形成因素尚无定论。本文总结了目前关于术后恶心呕吐的发生机制的一些观点,术后恶心呕吐的风险因素及其防治方法,阐述了一些应用于 PONV 的新药物和新技术。

1 PONV 的机制

呕吐是指胃内容物由于胃肠道平滑肌的痉挛从口吐出的过程。干呕是指呕吐过程中胃肠道平滑肌痉挛,但并没有胃内容物吐出。恶心是想要呕吐的一种主观感受。恶心的病人不一定发生干呕或者呕吐。

呕吐中枢位于延髓的网状结构和孤束核,是呕吐通路的共同起点,不同的呕吐通路将信号传导至呕吐中枢,由呕吐中枢传出信号激发呕吐。来源于呕吐中枢的直接伤害性刺激,或者间接刺激此四个区域:化学感受器触发区(chemoreceptor trigger zone,CRTZ)、前庭区、胃肠道、大脑皮质区,都可以引发呕吐。其中 CRTZ 位于第四脑室基底部和髓鞘之间,与其他的中枢不同,它不受到血脑屏障的保护。来源于胃肠系统的刺激信号经过舌咽神经和迷走神经传入纤维,传导至呕吐中枢。一旦受体被激活,神经传导至呕吐中枢,呕吐中枢发出冲动,从而

作者简介 蒋平(1984),女,硕士研究生,电话:13836117306,

E-mail: 38713592@qq.com

△通讯作者 王国年,电话:13351880085,

E-mail: wangguonian609cn@yahoo.com.cn

(收稿日期 2012-03-06 接受日期 2012-03-30)

发生呕吐。传出通路包括第五、七、九、十、十二对脑神经将冲动传至胃肠道；迷走神经和交感神经到低级中枢传导冲动，脊神经将冲动传导至膈肌和胃肠道平滑肌^[1]。已经证实的和恶心呕吐相关的受体及神经递质主要有：多巴胺、H1 组胺、M1 乙酰胆碱、阿片类物质、5-HT3、NK1 以及 P 物质。

在呕吐中枢发出冲动之前，也许在胃肠道内存在逆蠕动的过程。从回肠开始逆蠕动波将肠道内容物推送到十二指肠，慢慢的推送到胃，胃部胀大后就会刺激胃肠系统将冲动传至呕吐中枢，从而发生呕吐。从这个角度讲，胃内排空并不能阻止呕吐的发生。一旦呕吐中枢发出冲动，十二指肠和胃部肌肉收缩，低位的食管括约肌舒张，吸气肌和腹肌收缩，从而胃内容物从口部排出^[1]。

2 风险因素和预测模型

评价 PONV 的风险因素对于指导 PONV 的预防和管理是至关重要的。经过大量的研究已经证实的风险因素主要有三方面^[2]：

① 病人因素：女性、非吸烟者、术前焦虑、PONV 史、晕动症者、偏头疼。以往认为：月经期和肥胖是 PONV 的高发因素，现已排除在 PONV 的风险因素之外^[3]。

② 麻醉因素：麻醉过程应用阿片药物、吸入性麻醉药、NO、新斯的明剂量 >2.5mg。

③ 手术因素：PONV 发生率较高的手术：耳鼻喉手术、口腔外科手术、妇科手术、腔镜手术、乳腺外科手术等^[4]。手术时间每延长 30 分钟，PONV 发生率就会增加 60%^[5]。

由于没有一个风险因素可以单独预测 PONV^[6]，所以各种预测系统随之产生。研究已证实一些预测系统可以评估 PONV 的风险，在这些预测模型中，Apfel 简化评分系统是最受欢迎的^[7]，在这个预测模型中，Apfel 和他的同事们^[8]确立了四种能高度预测 PONV 的风险因素：女性、晕动症或者 PONV 史、非吸烟者、应用阿片药物。这些风险因素中，出现风险因素的个数为 0、1、2、3、4 时对应的 PONV 发生率分别是：10%、21%、39%、61%和 79%。Eberhart 等人^[9]建立了儿童的风险评估系统，在此模型中，四个独立的风险因素是：手术时间超过 30 分钟、年龄大于 3 岁、斜视手术、POV 史或者该儿童的亲属有 PONV 史。同 Apfel 模型一样，出现一个或者多个风险因素时对应着不同的 PONV 发生率。出现风险因素的个数为 0、1、2、3、4 时对应的 PONV 发生率分别是：9%、10%、30%、55%和 70%。在 Koivuranta 等人^[10]建立的针对成人的预测模型中，风险因素是：女性、PONV 史、晕动症史、非吸烟者、手术时间大于 60 分钟。出现风险因素的个数为 0、1、2、3、4、5 时对应的 PONV 发生率分别是：17%、18%、42%、54%、74%和 87%。

值得注意的是：这些评分系统并不适用所有的人群，近来，一篇来自南非的报道^[11]在同样风险因素情况下，黑人的术后恶心呕吐的发生率明显高于白人，从而也得出结论：种族也是一个独立的风险因素。此外，Kooij 等人^[12]发现风险预测模型在指导临床上预防 PONV 的实践效果上并不理想，他们在研究中发现，符合模型预测的高风险的病人中，只有 39%的病人预防性的应用了止吐药物。有报道^[13]，在儿科患者中，POV 高风险

的病人中，只有 79%的病人采取了预防措施。在成人患者中，按照预测模型评估的高风险病人往往没有预防 PONV 的任何措施^[14]。

3 PONV 的治疗和预防

3.1 药物治疗

(1) 5-HT3 受体拮抗剂：是目前临床上应用最广的一类止吐药。作用机制是：选择性阻断位于化学感受诱发区和迷走神经末梢的 5-HT3 受体，从而达到外周和中枢的双重抑制作用^[15]。所有的 5-HT3 受体拮抗剂疗效相当。昂丹司琼是 5-HT3 受体拮抗剂中研究最多的药物，推荐剂量是 4mg~8mg^[16]。但是昂丹司琼的作用时间短，推荐手术完成之后使用阿扎司琼，阿扎司琼 10mg 的疗效和昂丹司琼 8mg 的疗效是一样的，而且和昂丹司琼相比，手术后 12~24 小时内的恶心呕吐发生率更低^[17]。同昂丹司琼相比，雷莫司琼与 5-HT3 受体亲和力更强，作用时间也更长，0.3mg 的雷莫司琼的疗效优于昂丹司琼 4mg^[18,19]。尽管 5-HT3 受体拮抗剂广泛应用于临床抗恶心呕吐的治疗，但是，它的副作用：QT 间期延长，心律失常，心跳骤停等方面的副作用也限制了它的使用。新一代的 5-HT3 受体拮抗剂帕洛诺司琼不引起 QT 间期延长，与 5-HT3 受体的亲和力更强，一个 5-HT3 受体分子可以和多个 5-HT3 受体分子结合，作用时间更长，推荐剂量是 0.075mg 可产生良好的疗效^[20]。

(2) 多巴胺受体拮抗剂：多巴胺受体拮抗剂，对于大多数术后恶心呕吐的患者是有效的。但是，在阻断神经节基底部的多巴胺受体发挥抗呕吐作用的同时，也会产生锥体外系症状，比如：静坐不能、帕金森综合症、运动障碍。其中，静坐不能是最为常见的副作用。此类药物最常用的是：异丙嗪和丙氯拉嗪，其中异丙嗪的镇静作用更强，而丙氯拉嗪在静坐不能副作用发生率相同情况下，止吐作用更强^[21,22]。

此外，甲氧氯普胺通过作用于 5-羟色胺受体的一个亚型 5-HT4 而引起止吐的作用，由于能够促进胃肠道的蠕动和调节下端食管括约肌，应用于食管返流史大的病人的止吐效果更好。

(3) 丙泊酚：虽然关于丙泊酚的止吐效果已经得到证实，但是作用机制还不清楚。丙泊酚的止吐作用时间短暂，有报道，采用丙泊酚诱导和维持麻醉的手术，可以有效地预防术后 1 小时的 PONV^[23]。所以，即便是丙泊酚全静脉麻醉的病人任然需要使用其他的止吐药物。

(4) 抗组胺类：代表药物有，苯海拉明、赛克力嗪、茶苯海明、多西拉敏，通过阻断前庭系统和位于孤束核的呕吐中枢内的 H1 组胺受体而发挥止吐作用^[24]。

(5) 抗胆碱类：是较早应用于抗恶心呕吐的一类止吐药物。代表药物：阿托品、东莨菪碱，其作用机制：通过阻滞大脑皮质和脑桥的胆碱能受体而发挥止吐作用^[25]，由于阿托品增加心率的作用使其应用于止吐方面受到了限制。东莨菪碱止吐效果强于阿托品，和昂丹司琼联合应用，可以增强其止吐效果^[26]。

(6) 阿片受体拮抗剂：低剂量的纳洛酮 ($0.25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 可以有有效的降低术后恶心呕吐的发生^[27]。

(7) NK-1(神经激肽-1)受体拮抗剂：NK-1 受体拮抗剂已证

实是一种有效的止吐药。特别是对于迟发的恶心治疗效果明显。它的作用机制是竞争性的抑制肠嗜铬细胞释放的神经肽P物质,使NK-1不能与P物质结合,阻断恶心呕吐通路的传导。代表药物是阿瑞吡坦,推荐剂量是40mg,有报道术前应用阿瑞吡坦40mg预防PONV与昂丹司琼4mg的效果相同,但研究者还发现在止吐的效果上要优于昂丹司琼。在临床实践中的应用范围还待进一步验证,但是,对于以往5-HT₃受体拮抗剂等疗效不佳的PONV患者,NK-1(神经激肽-1)受体拮抗剂或许是一个较好的选择^[28]。

(8) 糖皮质激素 常用药物是地塞米松,地塞米松抗呕吐的作用机制尚不明确,可能是抑制了与恶心呕吐相关的炎性介质的释放。单独应用预防恶心呕吐的效果有限^[29]。

3.2 非药物治疗

(1) 术后吸氧 术后吸氧对于PONV的疗效有很大的争议。以往认为术后给氧可显著减少术后PONV的发生率。但近年来,有学者发现在妇科腹腔镜手术中,术后吸氧并不能减少PONV的发生^[30]。(2) 针刺疗法 单一的依靠药物预防PONV疗效不佳,多种方法联合应用效果较好。在非药物治疗中,针刺治疗PONV是目前研究最广的,也是普遍被大家认可的一种非药物治疗法。针刺治疗PONV的机制尚不清楚。刺激位于腕部的P6穴位可以产生有效的止吐作用,方法包括电刺激,针刺,穴位按压等^[31]。(3) 芳香疗法 PONV的防治也有好处,尚待大样本研究证实。

3.3 联合用药

呕吐中枢的解剖特点决定了药物与受体位点的对应关系,目前尚无单一药物可阻断全部受体,故主张联合用药,这种联合方式还能减少各类药物的副作用。研究证明联用两种或三种作用于不同受体的药物可提高防治效果,最常见的联用方式为5-HT₃受体拮抗剂联用地塞米松或氟哌利多,两种联用方式防治PONV的效果相同,均优于单独用药^[32,33]。

3.4 预防

对于术后恶心呕吐,应寻求最合理而且有效的预防方法。参照美国非住院病人麻醉协会(SAMBA)制定的指南,可总结归纳为:1) 识别发生术后恶心呕吐病人的风险因素。2) 降低术后恶心呕吐的风险因素。从麻醉方面来讲,要选择合适的麻醉方式和药物,在满足手术的前提下,局部麻醉要比全身麻醉的术后恶心呕吐的发生率低。全身麻醉,选择丙泊酚静脉麻醉要优于吸入麻醉,减少阿片类药物的使用,可以使用非甾体抗炎药用于术后镇痛。3) 对于有术后恶心呕吐高风险的病人,联合应用不同药物活性的止吐药。4) 术后恶心呕吐的治疗。如果预防应用了止吐药,一旦出现了恶心呕吐,治疗上应选用不同的止吐药。

恶心呕吐是术后常见的并发症之一,如果我们能够了解术后恶心呕吐的风险因素并认知术后恶心呕吐的机制,并且采取相应的防治措施,那么术后恶心呕吐的发生率会大大降低。

参考文献 (References)

- [1] Gan TJ. Mechanisms underlying postoperative nausea and vomiting and neurotransmitter receptor antagonist-based pharmacotherapy [J]. CNS Drugs, 2007,21(10):813-833
- [2] Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH. Comparison of surgical site and patient's history with a simplified risk score for the prediction of postoperative nausea and vomiting [J]. Anaesthesia, 2004,59 (11): 1078-1082
- [3] Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting [J]. Anesth Analg, 2006,102(6):1884-1898
- [4] White PF, Sacan O, Nuangchamnong N, et al. The relationship between patient risk factors and early versus late postoperative emetic symptoms[J]. Anesth Analg, 2008,107(2):459-463
- [5] 刘琦石,伍春兰. 妇科腹腔镜术后恶心呕吐相关因素分析及护理对策[J]. 中国初级卫生保健杂志, 2010,24(8):99-100
- [6] Liu Qi-shi, Wu Chun-lan. Nausea and Vomiting After Gynecological Laparoscopy Related Factors and Nursing[J]. Chinese Primary Health Care, 2010,24(8):99-100
- [7] Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, et al. Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting [J]. Anesth Analg, 2007,105(6):1615-1628
- [8] Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers[J]. Anesthesiology, 1999,91(3): 693-700
- [9] Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, et al. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients[J]. Anesth Analg, 2004,99(6):1630-1637
- [10] Koivuranta M, Laara E, Snare L, et al. A survey of postoperative nausea and vomiting[J]. Anaesthesia, 1997,52(5): 443-449
- [11] Rodseth RN, Gopalan PD, Cassimjee HM, et al. Reduced incidence of postoperative nausea and vomiting in black South Africans and its utility for a modified risk scoring system [J]. Anesth Analg, 2010,110 (6):1591-1594
- [12] Kooij FO, Klok T, Hollmann MW, et al. Automated reminders increase adherence to guidelines for administration of prophylaxis for postoperative nausea and vomiting[J]. Eur J Anaesthesiol, 2010,27(2): 187-191
- [13] Klotz C, Philippi-Hohne C. Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in pediatric anesthesia: recommendations and implementation in clinical routine[J]. Anaesthesist, 2010,59(5):477-478
- [14] Franck M, Radtke FM, Baumeier A, et al. Adherence to treatment guidelines for postoperative nausea and vomiting. How well does knowledge transfer result in improved clinical care?[J]. Anaesthesist, 2010,59(6):524-528
- [15] Sanger GJ, Andrews PL. Treatment of nausea and vomiting: gaps in our knowledge[J]. Auton Neurosci, 2006, 129(1-2):3-16
- [16] Hsu ES. A review of granisetron, 5-hydroxytryptamine₃ receptor antagonists, and other antiemetics[J]. Am J Ther, 2010,17(5):476-486
- [17] Mi Ja Yun, Yoon Hee Kim, A Rm Kim. Comparison of Azasetron and Ondansetron or Preventing Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Gynecological Laparoscopic Surgery [J]. Yonsei Med J, 2010, 51 (1): 88-92
- [18] Hahm TS, Ko JS, Choi SJ, et al. Comparison of the prophylactic antiemetic efficacy of ramosetron and ondansetron in patients at high-risk for postoperative nausea and vomiting after total knee replacement [J]. Anaesthesia, 2010,65(5):500-504
- [19] Ryu J, So YM, Hwang J, et al. Ramosetron versus ondansetron for the

- prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy[J]. Surg Endosc, 2010,24(4):812-817
- [19] Yang LP, Scott LJ. Palonosetron in the prevention of nausea and vomiting[J]. Drugs, 2009,69(16):2257-2278
- [20] 董兰,韩曙君.浅谈术后恶心呕吐[J].中国医刊,2004,39(10):40-42
Dong Lan, Han Shu-jun. On postoperative nausea and vomiting[J]. Chinese Journal of Medicine, 2004,39(10):40-42
- [21] Rappaport BA. FDA response to droperidol black box warning editorials[J]. Anesth Analg, 2008,106(5):1585
- [22] Shinn HK, Lee MH, Moon SY, et al. Post-operative nausea and vomiting after gynecologic laparoscopic surgery: comparison between propofol and sevoflurane [J]. Korean J Anesthesiol, 2011, 60 (1): 36-40
- [23] BK, Cook DJ, Babineau D, et al. Prophylactic Diclectin reduces the incidence of postoperative vomiting [J]. Can J Anaesth, 2005,52(1): 55-61
- [24] Golembiewski J, Tokumaco S. Pharmacological prophylaxis and management of adult postoperative/ postdischarge nausea and vomiting[J]. J Perinesth Nurs, 2006,21(6):385-397
- [25] Gan TJ, Sinha AC, Kovac AL, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing transdermal scopolamine plus ondansetron to ondansetron alone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in the outpatient setting [J]. Anesth Analg, 2009,108 (5): 1498-504
- [26] Kim MK, Nam SB, Cho MJ, et al. Epidural naloxone reduces postoperative nausea and vomiting in patients receiving epidural sufentanil for postoperative analgesia[J]. Br J Anaesth, 2007,99(2):270-275
- [27] George E, Hornuss C, Apfel CC. Neurokinin-1 and novel serotonin antagonists for postoperative and postdischarge nausea and vomiting [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2010,23(6):714-721
- [28] Wang JJ, Ho ST, Tzang JS, et al. The effect of timing of Dexamethasone on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting[J]. Anaesth Analg, 2000,91(1):136-139
- [29] McKeen DM, Arellano R, O'Connell C. Supplemental oxygen does not prevent postoperative nausea and vomiting after gynecological laparoscopy[J]. Can J Anaesth, 2009,56(9):651-657
- [30] Bao T. Commentary on the Cochrane review of stimulation of the wrist acupuncture point p6 for preventing postoperative nausea and vomiting[J]. Explore(NY), 2011,7(4):263-264
- [31] Leslie JB, Gan TJ. Meta-analysis of the safety of 5-HT3 antagonists with dexamethasone or droperidol for prevention of PONV [J]. Ann Pharmacother, 2006,40(5):856-872
- [32] Habib AS, El-Moalem HE, Gan TJ. The efficacy of the 5-HT3 receptor antagonists combined with droperidol for PONV prophylaxis is similar to their combination with dexamethasone.A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Can J Anaesth, 2004,51(4):311-319

(上接第 4182 页)

- [13] Bialecka M, Drozdziak M, Honczarenko K, et al. Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase B genes and susceptibility to sporadic Parkinson's disease in a Polish population [J]. Eur Neurol, 2005,53(2):68-73
- [14] Wu RM, Cheng CW, Chen KH, et al. The COMT L allele modifies the association between MAOB polymorphism and PD in Taiwanese [J]. Neurology, 2001,56(3):375-382
- [15] Caroline H, Williams-Gray, Adam Hampshire, Trevor W. Robbins, et al. Catechol O-Methyltransferase val 158 met Genotype Influences Frontoparietal Activity during Planning in Patients with Parkinson's Disease[J]. The Journal of Neuroscience, 2007,27 (18):4832-4838
- [16] Le Couteur DG, Leighton PW, McCann SJ, et al. Association of a polymorphism in the dopamine-transporter gene with Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 1997,12 (5):760-763
- [17] Singh M, Khan AJ, Shah PP, et al. Polymorphism in environment responsive genes and association with Parkinson disease [J]. Mol Cell Biochem, 2008,312 (1-2):131-138
- [18] Liu Ying-zi, Tang Bei-sha, Yan Xin-xiang, et al. Association of the DRD2 and DRD3 polymorphisms with response to pramipexole in Parkinson's disease patients [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009,65 (7): 679-683
- [19] 王建,刘焯霖,陈彪,等. 广州地区汉族人群多巴胺受体基因多态性[J].中华医学遗传学杂志,2000,17 (5):348-351
Wang Jian, Liu Zhuo-lin, Chen Biao, et al. Dopamine receptor gene polymorphisms in Guangzhou Han' [J]. Chin J Med Genet, 2000,17 (5):348-351(In Chinese)
- [20] Ricketts MH, Hamer RM, Manowitz P, et al. Association of long variants of the dopamine D4 receptor exon 3 repeat polymorphism with Parkinson's disease[J]. Clin Genet, 1998,54(1):33-38
- [21] Zhao XP, Xie HJ, Tang GM, et al. Dopamine beta hydroxylase gene polymorphism and Parkinson's disease [J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2003,20(3):238-240