

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2024.11.002

• 特约综述 •

恶心呕吐的分子机制及神经回路研究进展 *

徐雪梅^{1#} 徐 森^{1#} 周国坤^{1#} 刘 通^{1△} 康培培^{2△}(¹ 南通大学疼痛医学研究所, 特种医学研究院, 南通 226019; ² 南通大学附属肿瘤医院麻醉科, 南通 226361)

摘 要 恶心和呕吐是常见的临床症状, 通常与多种疾病和治疗过程相关。这些症状的主观性使其难以准确描述, 且其发生机制复杂, 涉及多种组织器官、受体和神经回路。恶心和呕吐的药物治疗效果有限, 且常伴有不良反应。恶心呕吐对多种手术病人的早期康复产生了显著影响, 因此了解其发生机制并改善预防和治疗措施是当前研究的重要方向。近年来的相关研究集中在恶心和呕吐的分子及神经回路机制上, 取得了重要进展。此外, 围手术期尤其是术后恶心呕吐 (postoperative nausea and vomiting, PONV) 的临床因素和研究现状也得到了关注, 以期改善病人的治疗体验和康复效果。本文综述恶心呕吐病理发生相关受体和神经回路机制以及 PONV 的研究进展, 为临床预防及治疗 PONV 提供理论参考。

关键词 恶心和呕吐; 受体; 神经递质; 神经回路

Advances in the molecular mechanisms and neural circuits of nausea and vomiting *XU Xue-mei^{1#}, XU Sen^{1#}, ZHOU Guo-kun^{1#}, LIU Tong^{1△}, KANG Pei-pei^{2△}(¹ Institute of Pain Medicine and Special Environmental Medicine, Nantong University, Nantong 226019, China;² Department of Anesthesiology, Affiliated Tumor Hospital of Nantong University, Nantong, 226361, China)

Abstract Nausea and vomiting are common clinical symptoms, often associated with various diseases and therapeutic processes. The subjective nature of these symptoms makes it difficult to accurately describe, and their mechanisms are complex, involving multiple tissues, organs, receptors, and neural pathways. Pharmacological treatments for nausea and vomiting have limited efficacy and often come with adverse effects. Nausea and vomiting have a significant impact on the early recovery of patients undergoing various surgeries. Therefore, understanding their mechanisms and improving prevention and treatment measures is a key focus of current research. Recent studies have made significant progress in understanding the molecular and neural circuit mechanisms of nausea and vomiting. Additionally, the clinical factors and research status of postoperative nausea and vomiting (PONV) during the perioperative period have also received attention to improve patients' treatment experience and recovery outcomes. This review summarizes the receptor and neural circuit mechanisms related to the pathogenesis of nausea and vomiting, as well as advances in PONV research, aiming to provide theoretical references for clinical prevention and treatment of PONV.

Keywords nausea and vomiting; receptor; neurotransmitter; neural circuit

恶心是一种诱发呕吐或想要呕吐的不愉快的主观感觉。多种外源和内源性刺激可以引起恶心和/或呕吐, 包括病原体、毒素、药物、怀孕和晕车等。恶心通常是呕吐的前奏, 但是也有恶心不呕吐, 或者呕吐不恶心的情况, 这提示恶心和呕吐可能存在不同机制。恶心可以被比喻为一柄“双刃剑”: 一

方面, 恶心可以激发呕吐迫使人们排出误食的有毒物质, 有益保护机体。但另一方面, 恶心又是多种疾病的症状, 使病人变得衰弱并影响其生活质量, 例如胃肠道疾病、食物中毒、偏头痛、低血糖、高热或睡眠不足等。恶心同时也是许多药物的主要不良反应, 例如阿片类药物及化疗药物等, 恶心可能

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82171229、81870874、82101305); 江苏省自然科学基金青年项目 (BK20210839)

共同第一作者

△ 通信作者 刘通 tongliu@ntu.edu.cn; 康培培 15851269958@163.com

导致病人的治疗难以继续。值得一提的是，在新药研发方面，恶心也是不少新药功亏一篑的重要原因。关于恶心的新型动物模型以及病理机制的研究，已经逐渐成为新的交叉研究热点。

术后恶心和呕吐 (postoperative nausea and vomiting, PONV) 是指病人术后 24 小时到 48 小时内发生的恶心、干呕或呕吐症状，是术后除疼痛外最常见的临床症状之一。30%~50% 的病人在使用吸入性麻醉剂进行手术后可能出现恶心和呕吐，尤其在大手术和高危病人中 PONV 的发生率更高^[1]。PONV 被认为是影响病人术后早期康复至关重要的因素之一。轻度 PONV 可引起病人各种不适，影响病人生活质量，重度 PONV 可致病人动脉压、颅内压或眼压升高，伤口开裂形成切口疝，出现水电解质和酸碱平衡紊乱，甚至危及生命^[2]。目前，关于 PONV 的诱因及其分子和神经回路机制尚不完全清楚，其临床治疗效果也并不理想。因此，迫切需要探寻针对 PONV 新的有效治疗策略，提高防治 PONV 的有效性，为术后病人减轻痛苦，并加快病人的康复。本文就近年来恶心呕吐在基础和临床方面的研究成果进行总结梳理，包括恶心呕吐的神经传导途径、相关神经递质和受体、神经回路机制以及 PONV 研究现状等方面，以期对 PONV 的临床防治以及相关新药研发提供一定的理论参考。

一、恶心呕吐的主要神经传导通路

呕吐中枢位于延髓，由位于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) 和位于极后区和脑桥下部区域的孤束核 (nucleus tractus solitarius, NTS) 组成。多种神经递质及其受体在恶心呕吐相关的神经传导通路中发挥重要作用。目前研究认为触发恶心呕吐的主要神经传导通路为化学感受器触发区通路、前庭系统通路、外周迷走神经传入通路以及大脑皮质和下丘脑通路^[3,4]。CTZ 由于缺乏完整的血脑屏障，在接受血液和脑脊液中药物及各种代谢产物的刺激后亦可引发神经冲动传至 NTS。此外，当头部位置发生变化时，信号通过内耳的前庭系统运动传入神经刺激呕吐中枢，产生恶心呕吐反应^[5,6]。其他如视觉、味觉、嗅觉、疼痛、低血压、缺氧或颅内高压等刺激，则可以通过边缘系统与视觉皮质系统等高级中枢发出神经传入信号，NTS 同时接收来自迷走神经传入以及前庭和边缘系统的输入，通过刺激迷走神经的疑核 (nucleus ambiguus)、腹侧呼吸群和迷走神经背侧运动核 (dorsal motor nucleus) 等触发恶心呕吐。因此，整个恶心呕吐过程是由胃肠道与肠神经系统、中枢神经系统以及自主神经系统之间的持续相互作用引起的机体复杂反应 (见图 1)。

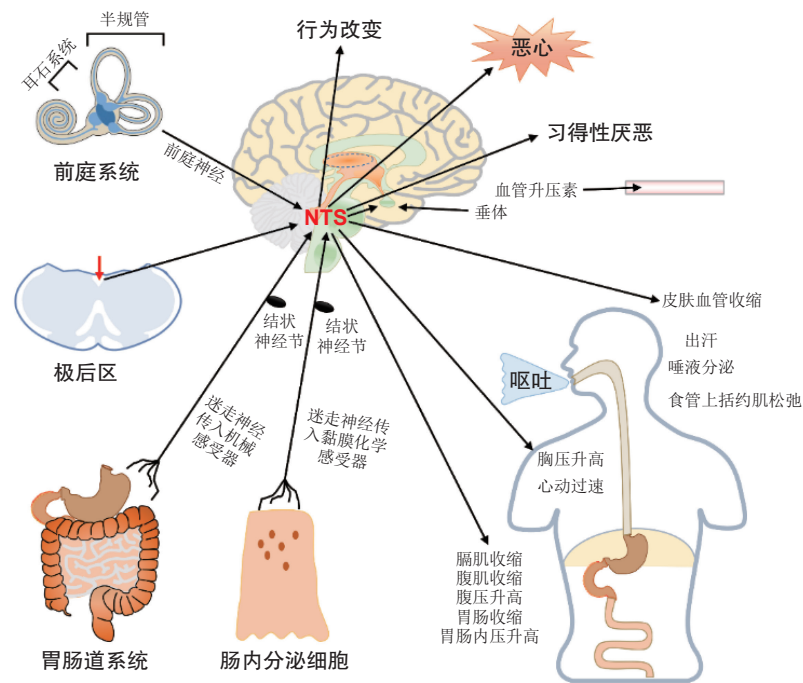
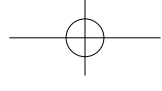


图 1 恶心呕吐的发生机制示意图
NTS: nucleus tractus solitarius, 孤束核



二、恶心呕吐相关的受体及其信号机制

一些外源性刺激可以引起催吐相关神经递质/介质的释放,激活相应的催吐受体产生恶心呕吐反应,包括 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 受体、神经速激肽 1 受体 (neurokinin-1 receptor, NK-1R)、多巴胺 D2 和 D3 受体、阿片 μ 和 κ 受体、毒蕈碱 M1 受体和组胺 H1 受体等 (见表 1)。这些受体多表达于外周 (如胃肠道、迷走神经、舌咽神经、膈神经、三叉神经、舌下神经传入) 和脑干背侧迷走神经复合体 (如 AP 区), 对恶心呕吐的产生和调控具有重要作用。

1. 5-HT 受体

5-HT 受体可分为七大家族 (5-HT₁₋₇), 除 5-HT₃ 受体为电压门控型而非代谢型通道外, 其余受体亚型均为 G 蛋白偶联受体。已有证据表明 5-HT₁₋₄ 受体可能参与呕吐反射的调控, 目前临床证据也支持 5-HT₃ 受体在呕吐过程中起主要作用^[7]。作为离子通道, 5-HT₃ 受体的激活引起快速兴奋性突触后电位和 5-HT 能神经元的快速去极化, 导致细胞内 Ca^{2+} 浓度增加, 释放不同的呕吐相关神经递质和肽 (如多巴胺、缩胆囊素、谷氨酸、乙酰胆碱、P 物质或 5-HT 等)^[8]。临床研究表明, 5-HT 是一个主要的呕吐相关介质。第一代 (如昂丹司琼、格拉司琼、多拉司琼) 和第二代 (如帕洛诺司琼) 5-HT₃ 受体拮抗剂能够减轻化疗药物诱发的急性呕吐, 5-HT₃ 受体拮抗剂也同样可以用于缓解 PONV 以及妊娠诱发的呕吐^[9,10]。

2. 神经速激肽 NK1 受体

P 物质是哺乳动物中神经速激肽家族成员。哺乳动物神经速激肽激活三种特定的膜受体, 被称为 NK1、NK2 和 NK3, 它们均属于 G 蛋白偶联受体超家族。这些受体被内源性 P 物质、神经速激肽 A 和神经速激肽 B 选择性识别, 并分别对 NK1、NK2 和 NK3 受体具有优先选择性。目前研究表明 NK1 受体在诱导呕吐方面起主要作用^[11], 特别是在癌症化疗诱发呕吐的延迟阶段。系统性给予 P 物质会导致犬呕吐, 而手术切除极后区的犬对 P 物质不存在呕吐反应, 后来在雪貂中也观察到类似的现象^[12]。此外, 给予 NK1 受体选择性激动剂 GR73632 能够引起鼯鼠呕吐^[13]。NK1 受体和 P 物质均在脑干背侧迷走神经复合体、迷走神经传入神经元、肠神经元和胃肠道的肠嗜铬细胞等中枢和外周细胞中表达。P 物质能够刺激 NK1 受体激活极后区神经元, 随后引发呕吐, 而特异性敲除肠道或脑干 NK1 受体消除了 GR73632 引起的鼯鼠的呕吐 (Darmani NA 等, 2008)。目前临床上 NK1 受体拮抗剂 (如阿瑞匹坦、

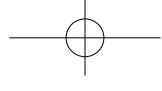
奈妥匹坦、罗拉匹坦) 用于抑制由高致吐性化疗药物引起的延迟性呕吐反应^[14]。连同上述 5-HT₃ 受体拮抗剂和地塞米松是三联止吐用药的主要组成部分^[9,10,15,16]。NK1 受体拮抗剂表现为广谱的抗恶心作用, 临床上也已证明其对 PONV 有一定的治疗效果^[17]。

3. 多巴胺 D2/3 受体

多巴胺是一种单胺类神经递质, 通过激活两类 G 蛋白偶联受体发挥生理效应, 即多巴胺 D1 样 (D1 和 D5) 和多巴胺 D2 样 (D2、D3 和 D4) 受体。多巴胺的作用始于非选择性多巴胺受体激动剂阿扑吗啡的促呕吐效应。多巴胺及多巴胺 D2/3 受体在呕吐反射弧中广泛分布, 包括背侧迷走神经复合体 (极后区、孤束核、迷走神经背核)、迷走神经、胃肠道和肠道神经系统, 大量研究表明多巴胺 D2 和 D3 受体在呕吐的调控中起重要作用。非选择性多巴胺受体激动剂 (如阿扑吗啡)、多巴胺 D2 受体激动剂 (如喹吡罗) 以及多巴胺 D3 受体激动剂 (如 PNU95666E、7-OH-DPAT) 能够引起呕吐反应 (Darmani NA 等, 1999; Yoshida N 等, 1995), 通过其相应的竞争性拮抗剂可减轻呕吐反应, 而多巴胺 D1/D4/D5 受体选择性激动剂则不具有促呕作用。目前, 临床上使用多种类别的多巴胺 D2 样受体拮抗剂, 如酚噻嗪类 (如氯丙嗪)、丁酰苯类 (如氟哌啶醇) 和苯甲酰胺类 (如甲氧氯普胺, 也可阻断 5-HT₃ 受体), 用于预防由不同刺激引起的呕吐, 包括 PONV、尿毒症、放射性疾病、病毒性胃肠炎等。

4. 乙酰胆碱受体

乙酰胆碱被证明是一种促呕吐神经递质。它激活配体门控烟碱受体离子通道以及 5 种毒蕈碱乙酰胆碱受体亚型 (M1-M5)。阻止乙酰胆碱代谢的临床药物, 如胆碱酯酶抑制剂 (如多奈哌齐、加兰他敏、利凡斯的明等), 在人类和其他物种中均能引起呕吐。此外, 刺激毒蕈碱受体也会导致呕吐; 然而, 5 种毒蕈碱受体亚型在呕吐中的确切作用仍未完全确定。在动物中毒蕈碱 M1 受体引起呕吐已有研究报道, 腹腔注射 M1 受体非选择性激动剂可引起豚鼠耳鼯的呕吐反应^[18], 侧脑室注射 M1 受体激动剂 McN-A-343 剂量依赖性诱发了猫的呕吐, 损毁 AP 区可阻止这一反应 (Beleslin DB 等, 1988)。此外, 在鼯鼠体内注射 McN-A-34 同样引发呕吐^[18]。目前可用的非选择性毒蕈碱受体拮抗剂被证明能够阻断 M1 受体用于预防恶心和呕吐。有研究表明, 经皮给药东莨菪碱对术后恶心和呕吐有效 (Alt A 等, 2016)。因此, 乙酰胆碱受体有望成为 PONV 的潜在治疗靶点。



5. 组胺 H1 受体

组胺受体包括 H1、H2、H3 和 H4 四种。临床前研究表明, 晕动病诱发前庭机能亢进激活组胺能神经元系统, 最终刺激脑干中的组胺 H1 受体引起呕吐反应^[19]。此外, 抑制组胺代谢酶-组胺 N-甲基转移酶 (histamine N-methyltransferase, HNMT) 会增加内源性组胺进而加重犬的晕动病表现, 以及增加大鼠对条件性味觉厌恶 (conditioned taste aversions, CTA) 的敏感性。进一步研究表明, 向大鼠背侧迷走神经复合体微量注射 H1 受体拮抗剂异丙嗪可以减轻条件性味觉厌恶, 而将表达大鼠 HNMT-shRNA 的重组慢病毒载体注射到背侧迷走神经复合体则促进了晕动病。此外, 下丘脑和脑干核 (如前庭核和背侧迷走神经复合体) 中组胺水平的增加被认为是引发晕动病的主要原因^[20,21]。尽管小鼠不会呕吐, 但晕动病会引起下丘脑和脑干中组胺水平、组胺 H1 受体 mRNA 和蛋白表达水平的增加, 而这些可以通过橙皮苷 (一种抑制肥大细胞合成和释放组胺的生物类黄酮化合物) 预处理显著降低^[19]。组胺 H1 受体阻滞剂常用于治疗由晕动病引起的恶心和呕吐^[22]。许多 H1 受体阻滞剂也具有阻断毒蕈碱受体的抗胆碱能特性, 这可能有助于它们的抗恶心作用。研究显示肠道肥大细胞释放的组胺参与由金黄色葡萄球菌肠毒素引起的呕吐, 金黄色葡萄球菌肠毒素与空肠黏膜下肥大细胞结合, 诱导肥大细胞脱颗粒以及组胺释放, 通过刺激迷走神经传入神经元和传递至脑干呕吐中枢引发呕吐^[23]。此外, 基于临床研究表明妇科腹腔镜手术前使用 H1 受体拮抗剂能够显著减少术后呕吐的发生 (Cholwill JM 等, 1999)。

6. 阿片受体

尽管阿片类药物引起恶心和呕吐的确切生理机制尚未被完全阐明, 但研究表明该过程涉及极后区、前庭器官和胃肠道中阿片受体的激活 (Smith HS 等, 2014)。三种阿片受体 (μ 、 κ 和 δ) 可能在阿片类药物引起的恶心和呕吐中发挥作用, 且 μ 受体的激活对呕吐的产生至关重要。 μ 阿片受体的表达位于极后区、孤束核、迷走神经传入神经元和胃肠道等组织中。吗啡施用后能够引起大鼠显著的条件性味觉厌恶, 通过特异性激活阿片受体的不同亚型, 发现 μ 阿片受体的激活诱发了不同品系大鼠吗啡厌恶效应的差异, 而纳洛酮能显著减少吗啡诱导的条件性味觉厌恶, 通过其他动物模型发现 μ 受体拮抗剂纳地美定 (naldemedine) 能够显著抑制吗啡引起的雪貂干呕和呕吐的频率和时间^[24]。此外, μ 阿片受体激动剂洛哌丁胺可在雪貂中引起呕吐, 该呕

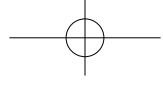
吐反应不受腹部切断后迷走神经的影响, 但被极后区消融所消除 (Bhandari P 等, 1992), 这表明迷走神经传入信号对 μ 阿片受体介导的呕吐没有显著影响。阿片受体激动剂可能通过刺激 μ 或 κ 受体影响多巴胺 D2 受体和极后区存在的 5-HT₃ 信号通路, 以及组胺 H1 和胆碱系统对孤束核的感觉输入, 孤束核可能具有到迷走神经背核产生呕吐反射的输出路径, 以及到中脑和前脑的投射路径, 在感知恶心的过程中发挥关键作用 (Horn CC 等, 2014)。虽然极后区中的 μ 阿片受体参与了呕吐的调控, 但孤束核中的 μ 阿片受体对呕吐具有抑制作用 (Johnston KD 等, 2010), μ 受体基因中的遗传变异也对阿片类药物的致恶心呕吐效力产生不同影响 (Ren ZY 等, 2015)。

7. 神经肽 Y2 受体

神经肽 Y 激素受体家族由 3 种内源性配体激活: 神经肽 Y、肽 YY (PYY) 和胰多肽。神经肽 Y 受体属于 G 蛋白偶联受体超家族, 包括 5 种亚型 (Y1、Y2、Y4、Y5 和 Y6), 介导多种生理和病理过程。在犬和大鼠中, PYY 的高亲和结合位点主要位于脑干极后区。在外周, Y2 受体主要在神经元分布, 包括迷走神经传入神经元、肠外神经丛和黏膜下神经元。Y2 受体激动剂 PYY (3-36) 已被证明能够通过激活弓状核中的 Y2 受体产生厌食作用, 而 Y2 受体选择性拮抗剂 JNJ-31020028 的预处理显著减少 PYY (3-36) 引起的呕吐^[25]。此外, 外周给予 PYY (3-36) 通过刺激孤束核中的 Y2 受体产生抑制食欲的效应, 切断腹部迷走神经可消除这种效应^[26]。这种抑制食欲的效应也已被用作啮齿动物中恶心的指标^[27]。研究表明 PYY (3-36) 在人体中同样引起恶心^[28]。此外, 常见的食源性霉菌毒素脱氧雪腐镰刀菌烯醇 (deoxynivalenol, DON; 又称呕吐毒素) 引发水貂呕吐, 并引起 PYY (3-36) 和 5-HT 血浆的水平升高, 这些效应可以被钙敏感受体拮抗剂 NPS-2143 或瞬时受体电位锚蛋白-1 的拮抗剂钆红抑制 (Wu W 等, 2017)。这些研究均表明 Y2 受体在诱发恶心呕吐中发挥重要作用^[29]。

8. GFRAL 受体

GDF15 是一种在各种组织中表达的细胞因子, 在受到刺激时分泌到循环系统中靶向激活脑干 (极后区及孤束核) 胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell derived neurotrophic factor, GDNF) 家族 α 样受体 (GDNF family receptor α -like, GFRAL)。顺铂可引起 GDF15 在循环系统中的水平升高, 并激活小鼠脑干的背侧迷走神经复合体区 (AP 区/孤束核) GFRAL



阳性神经元^[27]。通过单克隆抗体中和 GDF15 可减轻顺铂诱导的非人灵长类动物呕吐^[30]。升高的内源性 GDF15 已成为与妊娠期恶心和呕吐相关的标志物^[31]。此外,系统给予 GDF15 可引起水貂的呕吐,而中枢或系统注射 GDNF 可在啮齿类动物诱发异食癖和高岭土摄入增加等恶心样行为^[27]。除此之外,外源性给予 GDF15 可引起恶心呕吐从而诱导厌食行为,这表明对 GDF15 的厌食反应是由恶心和不适感所驱动^[27]。GDF15 可能通过促进回避行为将一系列躯体应激信息传递给大脑,以减少对应激状况的暴露。

9. 其他受体

花生四烯酸类脂质、前列腺素和白三烯是由细胞膜磷脂酶 A2 释放的源自细胞膜磷脂的花生四烯酸代谢物,它们被称为炎症介质,在胃肠道中的作用越来越受到关注。由于性质不稳定,这些物质形成后会立即从细胞释放,并通过靶细胞上的特异性 G 蛋白偶联受体在局部发挥功能。主要类型的前列腺素包括前列腺素 I₂ (PGI₂)、前列腺素 D₂ (PGD₂)、前列腺素 E₂ (PGE₂) 和前列腺素 F_{2α} (PGF_{2α})。其中, PGE₂ 是最丰富的前列腺素。目前已知的前列腺素受体亚型,分别称为 DP₁₋₂、EP₁₋₄、FP、IP₁₋₂ 和 TP。在人类中,血清 PGE₂ 水平升高与妊娠期恶心和呕吐的发作次数增加相关^[32]。静脉注射 PGE₂ 或 PGF_{2α} 用于流产会导致约 20% 的病人出现恶心和呕吐,并且在已经患有妊娠期过度恶心和呕吐的病人中情况更糟 (Karim SM 等 . 1970)。在临床前研究中,几种前列腺素被发现具有潜在的致呕吐作用。腹腔注射前列腺素 TP 受体激动剂 U46619 在雪貂和臭鼬中引发呕吐行为 (Kan KK 等 . 2008; Kan KK 等 . 2003); 此外,前列腺素 E₂ 能够在雪貂中引起呕吐 (Kan KK 等 . 2006)。一种前列腺素 EP_{3/1} 受体选择性激动剂 Sulprostone 也同样引发雪貂呕吐^[33], 并且其呕吐作用可能涉及中枢机制,与腹部迷走神经传入无关。此外,几种前列腺素已被证明能够在鼯鼠中诱发出强烈的呕吐反应 (Darmani N 等 . 2013)。这些研究表明,不同前列腺素受体亚型在介导恶心和呕吐方面可能均发挥一定作用。

糖皮质激素通过抑制磷脂酶 A2 和环氧合酶的合成阻断前列腺素的生物合成,有助于减轻顺铂诱导的动物和人类呕吐的急性/延迟阶段 (Girod V 等 . 2002; Govindan R 等 . 2004)。在鼯鼠中,半胱氨酸型白三烯 (LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄) 诱导呕吐,且其呕吐效力不同。腹腔注射 LTC₄ 诱导的呕吐可被白三烯 CysLT₁ 受体拮抗剂 Pranlukast 消除,这表明

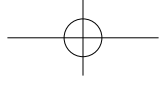
白三烯 CysLT₁ 受体在呕吐中起重要作用 (Chebolu S 等 . 2010)。另一个经典的白三烯 CysLT₁ 受体拮抗剂 Montelukast 可有效减少七氟醚麻醉诱导的大鼠高岭土摄入量^[34], 因此,抑制白三烯信号途径可能有助于恶心呕吐的缓解。

此外,瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 受体在恶心呕吐中的作用也已被报道 (Rudd JA 等 . 2015), 长期过量使用大麻会导致呕吐综合征,而热水水疗以及局部辣椒素处理则显著抑制了其发生,这表明热诱导的 TRPV1 激活可能发挥止吐作用,与中枢下行疼痛通路中的作用类似,长期使用较高浓度的含四氢大麻酚的大麻素混合物可能会通过激活大麻素 1 型受体下调 TRPV1 从而导致呕吐反应。TRPV1 的激动剂树脂毒素 (resiniferatoxin, RTX) 可显著抑制多种致吐物质在鼯鼠中诱发的呕吐反应^[18]。此外,其他几种 TRPV1 激动剂 (如 arvanil、arachidonamide、N-arachidonoyl ethanolamide、N-arachidonoyl-dopamine) 也表现出止吐作用 (Storr vA 等 . 2007)。

三、恶心呕吐的神经回路机制

目前,人们对于恶心呕吐的神经回路机制尚不完全清楚。研究表明,机体存在多种神经通路可以传递恶心呕吐相关信息到脑,包括迷走神经、极后区感觉神经元、前庭系统等。一般认为脑干核对恶心呕吐 (如不适感和异食癖等) 的产生甚至能量平衡都至关重要。其中,极后区 (area postrema, AP) 作为重要的室周器官之一,其主要功能是负责机体的内感受 (interoception), AP 区在摄食、新陈代谢、心血管调节和体液/脑脊液稳态中的功能已有相关报道,其与恶心呕吐反应关系十分密切。动物模型研究表明,电刺激 AP 区引起恶心和呕吐,而损毁 AP 区则抑制特定毒素诱发的恶心反应,但并不影响运动病诱发的恶心反应 (Borison HL 等 . 1989)。小鼠及其他啮齿类动物不能进行呕吐,但一些引起人类恶心呕吐的因素会刺激啮齿类动物的 AP 区,并对共同呈现的感觉线索产生强烈的行为厌恶 (Andrews PL 等 . 1992)。这些结果表明,脑干 AP 区相关的神经回路在恶心呕吐反应中发挥着关键作用。

近年来,研究人员利用单细胞测序技术建立了 AP 区的单细胞转录组图谱,并明确了其中的 4 种兴奋性及 3 种抑制性神经元的类型^[35]。化学遗传学 (chemogenetic) 和条件性味觉回避 (conditioned flavor avoidance, CFA) 实验结果显示,选择性激活 AP 区 GFRAL⁺ 或 SLAC6A2⁺ 神经元 (均属于 GLP1R⁺ 兴



奋性神经元)足以引起与恶心相关的不适感。此外,神经回路示踪显示 AP 区的兴奋性神经元投射到臂旁核 (parabrachial nucleus, PBN) 脑区的降钙素基因相关肽神经元。同时, AP 区的抑制性神经元与附近的兴奋性神经元形成了相连的局部神经网络^[36]。当激活这些抑制性神经元时,由兴奋性神经元引发的小鼠恶心行为则被抑制。进一步研究表明其中一种抑制性神经元表达肠抑胃肽受体 (gastric inhibitory polypeptide receptor, GIPR)。GIP 是一种在进食后由消化系统释放的蛋白质激素,可刺激胰岛素的释放以控制血糖水平。当 GIP 激活这些抑制性神经元时,其释放的抑制性神经递质 γ -氨基丁酸对局部兴奋性神经元的活性产生抑制。在行为水平上,给予小鼠 GIP 激活这些抑制性神经元可以缓解恶心样行为;而这些抑制性神经元被破坏后, GIP 抑制恶心样行为的效应就会消失。此外,还有研究报道 AP 区 GIPR⁺ 神经元同时表达神经肽 Y2 受体 (neuropeptide Y receptor type 2, NPY2R)^[37], 其内源性配体 PYY (peptide YY) 可诱发小鼠厌食及恶心样反应。外周或中枢给予 GIPR 激动剂显著缓解小鼠的恶心样反应,但不影响 PYY 抑制食欲的作用。全脑 c-Fos 标记发现 PYY 显著增加了 AP 区及臂旁核 (parabrachial nucleus, PBN) 神经元的激活,而 GIPR 激动剂可显著抑制其激活作用。因此, AP 区中实际上存在着多种不同类型的神经元细胞集群,少数特定的神经元集群对于恶心呕吐的产生至关重要,而其他类型神经元的功能亦有待于进一步深入研究。这些研究加深了我们对 AP 区局部神经微回路及其对恶心呕吐调控机制的理解 (见图 2)。

合适的动物模型和研究范式对于恶心呕吐反应机制的研究极其重要。近期,研究人员利用金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*) 产生的肠毒素 (staphylococcal enterotoxin A, SEA) 建立了以小鼠为动物模型研究“恶心-呕吐”反应的新范式,揭示了恶心呕吐的神经回路机制^[38]。该研究发现抑制脑中背侧迷走神经复合体 (dorsal vagal complex, DVC) 中的 Tac1⁺ 神经元的活性可以抑制小鼠 CFA 和干呕 (retch) 行为。肠嗜铬细胞释放的 5-HT 激活支配 DVC^{Tac1+} 神经元的迷走感觉神经元,从而介导 SEA 诱导的机体防御反应。与干呕相关的信号由迷走神经感觉神经元从肠道传递到 DVC^{Tac1+} 神经元,激活 DVC^{Tac1+} 神经元诱导干呕以及 CFA 行为,而失活 DVC^{Tac1+} 神经元或敲除 *Tac1* 基因,可显著减轻 SEA 引起的干呕和 CFA 行为。投射至延髓呼吸中枢 (the rostral part of the ventral respiratory group, rVRG)

和投射至外侧臂旁核 (lateral parabrachial nucleus, LPB) 的 DVC^{Tac1+} 神经元在空间上是两条分离的神经通路。化学遗传学分别激活 rVRG 和 LPB 投射的 DVC^{Tac1+} 神经元可以选择性地引起干呕行为和 CFA 反应。此外, DVC^{Tac1+} 神经元在化疗药物诱导的小鼠防御反应中也发挥重要作用。进一步的研究显示,孤束核中 Calb1⁺ 神经元是诱导干呕样行为的关键神经元,其活化介导了呕吐毒素诱发的小鼠干呕样行为^[39]。孤束核中 Calb1⁺ 神经元与臂旁核外侧区 (external lateral subdivision of the parabrachial nucleus, PBNel) 和疑核/头端延髓腹外侧区 (nucleus ambiguus/rostral ventrolateral medulla, Amb/RVLM) 存在投射通路,其中 NTS-Amb/RVLM 投射通路通过调控横膈肌收缩以引起胃内压升高从而诱发干呕样行为,而 NTS-PBNel 投射通路则调控恶心样行为。呕吐毒素可通过直接刺激颈部结状神经节 5-HT₃ 受体阳性神经元向 NTS Calb1⁺ 神经元传递催吐信号从而诱导干呕样行为 (见图 2)。

此外,研究人员在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱发的疾病状态 (其行为表现为食物和水的摄入以及自主活动减少) 中发现一群 ADCYAP1⁺ 神经元在 DVC 脑干区域出现了活动高峰,激活 ADCYAP1⁺ 神经元导致小鼠进食、饮水和活动减少;相反,失活 ADCYAP1⁺ 神经元时, LPS 对这些行为的影响显著减少^[40]。表明恶心呕吐的神经调控是一个复杂过程,其中 AP 区及脑干内其他脑区通过精细调控的神经回路相互作用,从而调控身体对内部和外部刺激的反应。因此, AP 区及脑干内其他脑区所介导的局部回路以及长投射回路,可能作为缓解或治疗恶心呕吐相关新药研发的重要靶点。

鉴于孤束核在恶心感知中的重要作用,近期有研究对异氟烷、手术和吗啡三种方式处理的雌性大鼠孤束核进行了全转录组测序分析,并探究了 PONV 的遗传机制^[41]。由于啮齿类动物没有呕吐反射,研究人员通过评估大鼠的异食行为反应术后恶心呕吐的程度。全转录组测序分析发现孤束核儿茶酚胺合成途径中,酪氨酸羟化酶和多巴胺 β -羟化酶的基因表达水平显著降低,大鼠的异食行为可能引起了孤束核神经元神经末梢去甲肾上腺素释放的增加。此外,术后系统性给予 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂显著减少了大鼠高岭土的摄入量。这一研究从分子遗传机制层面凸显出孤束核中儿茶酚胺神经传递系统对术后恶心呕吐发生发展的重要作用。然而, PONV 的病理发生机制复杂,更多相关的基因及其功能定位仍有待未来的研究不断揭示。

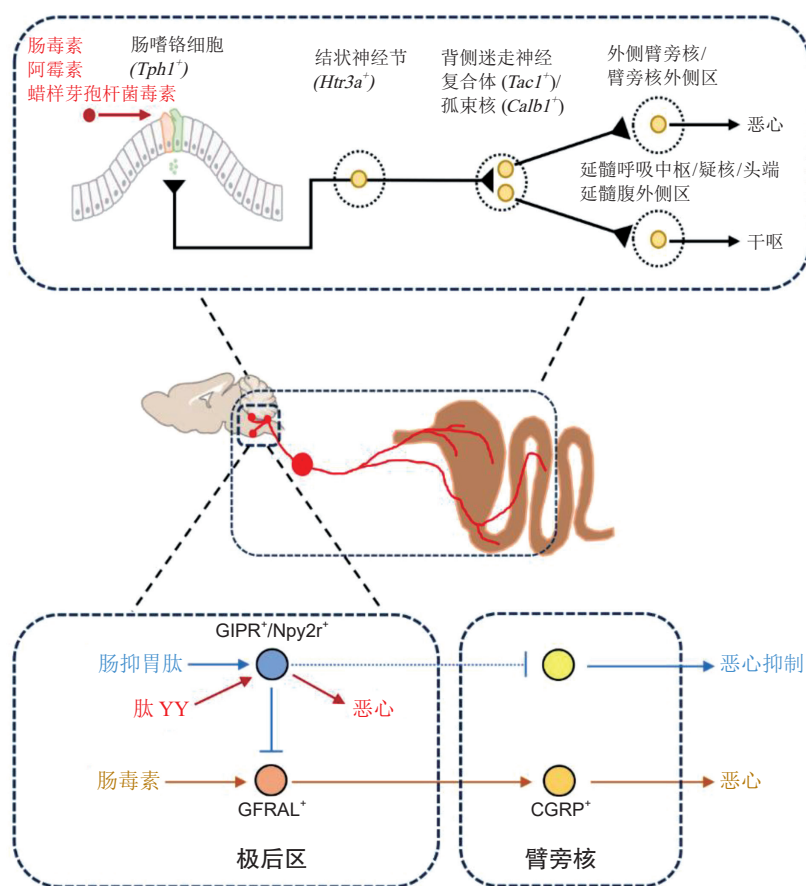


图2 胃肠道及脑干核介导恶心呕吐的神经回路机制示意图 (修改自文献^[35,38,39])

四、术后恶心呕吐的诱发因素临床防治研究

术后恶心呕吐是手术后常见的并发症,与性别、晕动病、PONV 病史、手术类型、吸烟、肥胖或年龄等因素均有相关性。目前认为,使用吸入性麻醉剂(如一氧化二氮、七氟烷、异氟烷、氟烷等)和阿片类镇痛药(如吗啡、芬太尼)进行围手术期疼痛管理,可能是导致 PONV 的主要原因。

由于吸入性麻醉药应用简便,所以吸入性麻醉药仍是现今临床应用的主要麻醉方式^[42]。不同的吸入性麻醉剂诱发恶心呕吐的分子机制不尽相同。一氧化二氮可作用于阿片受体和多巴胺受体,使交感神经兴奋,导致肠道扩张胀气,同时一氧化二氮也能扩散到中耳腔,从而引起其压力的增加,参与恶心呕吐的发生。异氟烷能够增加大鼠极后区 c-Fos 的表达(提示神经元的活化),这表明挥发性麻醉剂的致吐作用可能与脑干核 CTZ 神经元的激活有关。迷走神经传入活动的增加会影响前庭系统,可能也参与吸入性麻醉剂引起的恶心呕吐(Horn CC 等, 2014)。某些吸入性麻醉药可以增强 5-HT₃ 受体的功能,也可能是导致恶心呕吐的原因之一(Machu

TK 等, 1994)。在接受全身麻醉和术后出现恶心呕吐的病人中,发现血浆 P 物质的浓度显著升高,这表明血浆 P 物质水平可能作为 PONV 的一个生物标志物(Kadota T 等, 2016)。

阿片类药物通常用于围手术期控制疼痛,从而有助于麻醉管理。阿片类药物作用于体内的多种阿片受体,致使肌张力降低,抑制胃肠蠕动、延迟胃排空的作用,可作为特殊一类药物诱发恶心呕吐(Apfel CC 等, 2012)。阿片类药物还可能直接作用于呕吐中枢而引起呕吐反应(Smith HS 等, 2012)。此外,临床观察发现阿片类药物的剂量与 PONV 的发生率呈正相关^[43]。术中使用阿片类药物虽然不是 PONV 的持续性刺激因素,但在麻醉后监测治疗后期和出院后使用阿片类药物同样会导致 PONV 的发生^[44]。

外科手术产生的组织创伤和炎症也是 PONV 的另一个独立危险因素。手术时间越长, PONV 的发生风险就越大。PONV 高风险手术的一些类型包括胆囊切除术、妇科腹腔镜手术和耳鼻喉手术等(Apfel CC 等, 2012)。胃肠道的手术创伤引发炎症反应,



导致局部 P 物质、5-HT 或其他炎症介质的释放 (De Winter BY 等 . 2012; Spiller R 等 . 2008), 这可能会影响恶心呕吐相关的信号转导。临床用于治疗 PONV 的一些止吐药也已被证明具有抗炎的作用, 例如地塞米松、5-HT₃ 受体拮抗剂和 NK1 受体拮抗剂等。有研究表明, 在手术后早期, 病人较高的体重指数 (body mass index, BMI) 与较低的 PONV 的风险具有相关性, 而目前 BMI 对 PONV 的影响还未能达成共识。近期, 一项临床回顾性队列研究探究了肺癌病人胸外科手术后 48 小时术后恶心呕吐与 BMI 之间的关系^[45]。研究人员发现 BMI 正常 (18.5~25 kg/m²) 的病人发生 PONV 的概率比高 BMI (≥ 25 kg/m²) 的病人更高, 且术后第 1 天 BMI 正常的病人血清中炎症因子 IL-12 和 IFN- γ 的水平相较于高 BMI 病人显著增加, 表明炎症可能促进了 BMI 正常病人 PONV 的发生。因此在术后早期 PONV 防治方面, 应给予 BMI 正常病人更多的重视。上述研究提示抑制术后的炎症反应也可能是缓解 PONV 的有效手段之一。

目前, 临床预防 PONV 一般先评估病人可能存在的高危因素, 做到去除病因从而减少高危因素以及选择适合的麻醉方式等, 而治疗 PONV 多以使用止吐药物为主。与常用的止吐药物昂丹司琼 (5-HT₃ 受体拮抗剂) 相比, NK1 受体拮抗剂阿瑞匹坦在急

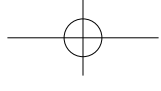
性和延迟 PONV 方面表现出更好的效果^[46]。一般联合使用多种具有不同作用机制的抗恶心呕吐药物来预防中高风险病人的 PONV^[47]。在术后 48 小时内, 与药物单独使用相比, 联合使用多巴胺 D2/3 受体拮抗剂去氢哌利多、糖皮质激素地塞米松、5-HT₃ 受体拮抗剂昂丹司琼以及 NK1 受体拮抗剂阿瑞匹坦, 显著降低了呕吐发作的次数^[48]。此外, 还有一些非药物治疗法同样可用于治疗 PONV, 如中医针灸、经皮穴位电刺激和穴位神经刺激^[49,50]等, 并且中医作为非药物治疗 PONV 的一种辅助治疗手段已经被临床广泛应用。

五、总结与展望

恶心和呕吐反应是人体自身的一种重要防御机制, 有利于帮助身体清除可能引起伤害或疾病的物质, 促进康复或避免再次伤害, 对于生存具有重要意义。而另一方面, 恶心和呕吐也是临床上手术或化疗的主要不良反应, 其发生机制复杂, 受到多种因素影响, 显著增加了病人生理、心理及经济负担且严重影响病人的生活质量和治疗效果。尽管通过药物和非药物手段干预可显著降低 PONV 的发生率, 但是目前临床上可选择的止吐药物还较为有限, 且尚无统一的治疗方法和用药准则。对恶心呕吐反应精细机制的深入解析, 研发更加安全高效的止吐药物和治疗策略仍是当前基础和临床工作中的迫切需要。

表 1 恶心呕吐相关受体的临床前动物实验及临床研究

受体类型	位置分布	恶心呕吐模型	激动剂	抑制剂
5-HT ₃ 受体 ^[7,9,10]	胃肠道、迷走神经、背侧迷走神经复合体、迷走神经	人	5-HT	昂丹司琼、格拉司琼、多拉司琼、帕洛诺司琼
NK1 受体 ^[12,13,51]	背侧迷走神经复合体、迷走神经传入神经元、肠神经元、胃肠道的肠嗜铬细胞	犬、雪貂、鼯鼯	P 物质/GR73632	阿瑞匹坦、奈妥匹坦、罗拉匹坦
多巴胺 D2/3 受体 ^[18,52]	背侧迷走神经复合体、迷走神经、胃肠道神经系统	雪貂、狗、鼯鼯	阿扑吗啡/噻吡罗/PNU95666E/7-OH-DPAT	氯丙嗪、氟哌啶醇、甲氧氯普胺
毒蕈碱 M1 受体 ^[18]	背侧迷走神经复合体	猫、鼯鼯	McN-A-343/毛果芸香碱	东莨菪碱
组胺 H1 受体 ^[19,53,54]	前庭系统、脑干核	大鼠、小鼠、人	组胺	异丙嗪
μ 阿片受体 ^[24,55]	极后区、孤束核、迷走神经传入神经元、胃肠道	大鼠、雪貂	洛哌丁胺/吗啡	纳洛酮、纳地美定
神经肽 Y2 受体 ^[27,28,56]	脑干核、迷走神经传入神经元、肠外神经丛和黏膜下神经元	小鼠、犬、水貂、人	PYY (3-36)	JNJ-31020028
GFRAL 受体 ^[27,30]	背侧迷走神经复合体区 (极后区/孤束核)	小鼠、灵长类动物、水貂	GDF15	—
前列腺素 TP 受体	脑干、皮质、小脑	雪貂、臭鼩	U46619	—
前列腺素 EP3/1 受体 ^[33]	迷走神经背侧复合体	雪貂	Sulprostone	—
白三烯 CysLT1 受体 ^[34,57]	迷走神经背侧复合体、肠神经系统	鼯鼯、大鼠	LTC4/LTD4/LTE4	Pranlukast、Montelukast
TRPV1 受体 ^[18,58]	迷走神经背侧复合体	鼯鼯、雪貂、犬	RTX/Arvanil/Arachidonamide/N-arachidonoyl ethanolamide/N-arachidonoyl-dopamine	—



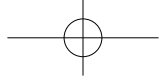
在神经生物学层面,恶心和呕吐的调控涉及复杂的受体信号和神经传导途径。目前,大量研究已揭示多种神经递质、受体和神经回路参与恶心和呕吐的发生和发展。例如,来自胃肠道和化学感受器的信号通过迷走神经进入延髓,触发呕吐中枢的活动。AP区GLP1R兴奋性神经元投射至PBN的回路编码了厌恶相关信息,激活该回路引起强烈的恶心行为。此外,多巴胺、5-HT和乙酰胆碱等神经递质及其相关受体在这些反应中扮演重要角色,调控着恶心和呕吐的发生和强度。随着对恶心呕吐更深入和广泛的研究,将有更多新的分子和神经回路机制不断被发现和验证,进一步扩展我们对恶心和呕吐机制全貌的认识理解。

未来对于恶心呕吐的研究,首先仍需深入理解神经递质在呕吐调控中的具体作用机制,特别是在不同类型和原因引起的呕吐中的差异。其次,基因组学和生物信息学的发展为个性化治疗提供了新的可能性,可以根据病人的遗传背景和生理特征制订更个性化和精准的治疗方案。此外,针对不同的触发因素,如化疗引起的呕吐或手术后的恶心呕吐,新型药物和治疗方法的开发也是未来研究的重点。总体而言,通过对神经生物学和药理学的进一步探索,以及现代医学技术和更智能的术后管理策略的进步,术后恶心呕吐这一临床问题有望在未来不断得到改善甚至消除,这对于减轻病人的诊断和治疗压力,增强术后满意度,促进快速康复,提高整体生活质量具有重要意义。

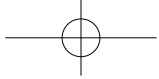
利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Stoops S, Kovac A. New insights into the pathophysiology and risk factors for PONV[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2020, 34(4):667-679.
- [2] 朱成云,梁燕红,梁燕红. 全身麻醉术后恶心呕吐防治的研究进展[J]. *中国医学创新*, 2024, 21(8):174-178.
- [3] Singh P, Kuo B. Central aspects of nausea and vomiting in GI disorders[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2016, 14(4):444-451.
- [4] Bashashati M, McCallum RW. Neurochemical mechanisms and pharmacologic strategies in managing nausea and vomiting related to cyclic vomiting syndrome and other gastrointestinal disorders[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 722:79-94.
- [5] Cohen B, Dai M, Yakushin SB, *et al.* The neural basis of motion sickness[J]. *J Neurophysiol*, 2019, 121(3):973-982.
- [6] Gagliuso AH, Chapman EK, Martinelli GP, *et al.* Vestibular neurons with direct projections to the solitary nucleus in the rat[J]. *J Neurophysiol*, 2019, 122(2):512-524.
- [7] Theodosopoulou P, Rekatsina M, Staikou C. The efficacy of 5-HT₃-receptor antagonists in postoperative nausea and vomiting: the role of pharmacogenetics[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2023, 89(6):565-576.
- [8] Zhu Y, Cheng J, Yin J, *et al.* Effects of sacral nerve electrical stimulation on 5-HT and 5-HT₃AR/5-HT₄AR levels in the colon and sacral cord of acute spinal cord injury rat models[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2):763-773.
- [9] Theriot J, Wermuth HR, Ashurst JV. Antiemetic serotonin 5-HT₃ receptor blockers[M]. StatPearls. Treasure Island (FL); StatPearls Publishing Copyright© 2024, StatPearls Publishing LLC. 2024.
- [10] Aapro M, Scotté F, Escobar Y, *et al.* Practice patterns for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting and antiemetic guideline adherence based on real-world prescribing data[J]. *Oncologist*, 2021, 26(6):e1073-e1082.
- [11] Meyer TA, Habib AS, Wagner D, *et al.* Neurokinin-1 receptor antagonists for the prevention of postoperative nausea and vomiting[J]. *Pharmacotherapy*, 2023, 43(9):922-934.
- [12] Jin Z, Daksla N, Gan TJ. Neurokinin-1 antagonists for postoperative nausea and vomiting[J]. *Drugs*, 2021, 81(10):1171-1179.
- [13] Irizarry KJL, Zhong W, Sun Y, *et al.* RNA sequencing least shrew (*Cryptotis parva*) brainstem and gut transcripts following administration of a selective substance P neurokinin NK₁ receptor agonist and antagonist expands genomics resources for emesis research[J]. *Front Genet*, 2023, 14:975087.
- [14] Ibrahim MA, Pellegrini MV, Preuss CV. Antiemetic neurokinin-1 receptor blockers[M]. StatPearls. Treasure Island (FL); StatPearls Publishing Copyright© 2024, StatPearls Publishing LLC. 2024.
- [15] Kovac JR, Pan M, Arent S, *et al.* Dietary adjuncts for improving testosterone levels in hypogonadal males[J]. *Am J Mens Health*, 2016, 10(6):np109-np117.
- [16] Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, *et al.* Antiemetics: American society of clinical oncology focused guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(4):381-386.
- [17] Weibel S, Rücker G, Eberhart LH, *et al.* Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10(10):Cd012859.
- [18] Darmani NA, Henry DA, Zhong W, *et al.* Ultra-low doses of the transient receptor potential vanilloid 1



- agonist, resiniferatoxin, prevents vomiting evoked by diverse emetogens in the least shrew (*cryptotis parva*)[J]. *Behav Pharmacol*, 2020, 31(1):3-14.
- [19] Chen MM, Xu LH, Chang L, *et al.* Reduction of motion sickness through targeting histamine N-Methyltransferase in the dorsal vagal complex of the brain[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 364(3):367-376.
- [20] Deshetty UM, Tamatam A, Bhattacharjee M, *et al.* Ameliorative effect of hesperidin against motion sickness by modulating histamine and histamine H₁ receptor expression[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(2):371-384.
- [21] Tu L, Lu Z, Dieser K, *et al.* Brain activation by H₁ antihistamines challenges conventional view of their mechanism of action in motion sickness: a behavioral, c-Fos and physiological study in *suncus murinus* (house musk shrew)[J]. *Front Physiol*, 2017, 8:412.
- [22] Schaefer TS, Patel P, Zito PM. Antiemetic histamine H₁ receptor blockers[M]. Statpearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Preeti Patel declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Patrick Zito declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2024.
- [23] Ono HK, Hirose S, Narita K, *et al.* Histamine release from intestinal mast cells induced by staphylococcal enterotoxin a (sea) evokes vomiting reflex in common marmoset[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(5):e1007803.
- [24] Kanemasa T, Matsuzaki T, Koike K, *et al.* Preventive effects of naldemedine, peripherally acting μ -opioid receptor antagonist, on morphine-induced nausea and vomiting in ferrets[J]. *Life Sci*, 2020, 257:118048.
- [25] Yue J, Guo D, Gao X, *et al.* Deoxynivalenol (vomitoxin)-induced anorexia is induced by the release of intestinal hormones in mice[J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(8):512.
- [26] Niida A, Kanematsu-Yamaki Y, Asakawa T, *et al.* Antiobesity and emetic effects of a short-length peptide YY analog and its PEGylated and alkylated derivatives[J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(3):566-572.
- [27] Borner T, Shaulson ED, Ghidewon MY, *et al.* GDF15 induces anorexia through nausea and emesis[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(2):351-362.e5.
- [28] Alexiadou K, Tan TM. Gastrointestinal peptides as therapeutic targets to mitigate obesity and metabolic syndrome[J]. *Curr Diab Rep*, 2020, 20(7):26.
- [29] Fejzo M, Rocha N, Cimino I, *et al.* GDF15 linked to maternal risk of nausea and vomiting during pregnancy[J]. *Nature*, 2024, 625(7996):760-767.
- [30] Breen DM, Kim H, Bennett D, *et al.* GDF-15 neutralization alleviates platinum-based chemotherapy-induced emesis, anorexia, and weight loss in mice and nonhuman primates[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(6):938-950.e936.
- [31] Andersson-Hall U, Joelsson L, Svedin P, *et al.* Growth-differentiation-factor 15 levels in obese and healthy pregnancies: relation to insulin resistance and insulin secretory function[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95(1):92-100.
- [32] Lindberg R, Lindqvist M, Trupp M, *et al.* Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in hyperemesis gravidarum[J]. *Nutrients*, 2020, 12(11):3384.
- [33] Lu Z, Zhou Y, Tu L, *et al.* Sulprostone-induced gastric dysrhythmia in the ferret: conventional and advanced analytical approaches[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:583082.
- [34] Yamamoto K, Yamatodani A. Involvement of leukotriene pathway in the development of sevoflurane-induced pica in rats[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, 97(5):436-439.
- [35] Zhang C, Kaye JA, Cai Z, *et al.* Area postrema cell types that mediate nausea-associated behaviors[J]. *Neuron*, 2021, 109(3):461-472.e465.
- [36] Zhang C, Vincelette LK, Reimann F, *et al.* A brainstem circuit for nausea suppression[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(11):110953.
- [37] Samms RJ, Cosgrove R, Snider BM, *et al.* GIPR agonism inhibits PYY-induced nausea-like behavior[J]. *Diabetes*, 2022, 71(7):1410-1423.
- [38] Xie Z, Zhang X, Zhao M, *et al.* The gut-to-brain axis for toxin-induced defensive responses[J]. *Cell*, 2022, 185(23):4298-4316.e4221.
- [39] Huo L, Ye Z, Liu M, *et al.* Brain circuits for retching-like behavior[J]. *Natl Sci Rev*, 2024, 11(1):nwad256.
- [40] Ilanges A, Shiao R, Shaked J, *et al.* Brainstem ADCYAP1⁺ neurons control multiple aspects of sickness behaviour[J]. *Nature*, 2022, 609(7928):761-771.
- [41] Sugino S, Konno D, Abe J, *et al.* Crucial involvement of catecholamine neurotransmission in postoperative nausea and vomiting: whole-transcriptome profiling in the rat nucleus of the solitary tract[J]. *Genes Brain Behav*, 2021, 10:e12759.
- [42] Ramirez MF, Gan TJ. Total intravenous anesthesia versus inhalation anesthesia: how do outcomes compare?[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2023, 36(4):399-406.
- [43] Chae D, Kim SY, Song Y, *et al.* Dynamic predictive model for postoperative nausea and vomiting for intravenous fentanyl patient-controlled analgesia[J]. *Anaesthesia*, 2020, 75(2):218-226.
- [44] Liu S, Patanwala AE, Naylor JM, *et al.* Effect of discharge opioid use on persistent postoperative opioid use[J]. *Anaesthesia*, 2023, 78(5):659.
- [45] Zhang N, Feng D, Wu W, *et al.* Influence of higher



- body mass index on postoperative nausea and vomiting in patients following thoracic surgery for lung cancer: a propensity score-matched cohort study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):13873.
- [46] Padilla A, Habib AS. A pharmacological overview of aprepitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2023, 16(6):491-505.
- [47] Elvir-Lazo OL, White PF, Yumul R, *et al*. Management strategies for the treatment and prevention of postoperative/postdischarge nausea and vomiting: an updated review[J]. *F1000Res*, 2020, 9: F1000 Faculty Rev-983.
- [48] Naeem Z, Chen IL, Pryor AD, *et al*. Antiemetic prophylaxis and anesthetic approaches to reduce postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery patients: a systematic review[J]. *Obes Surg*, 2020, 30(8):3188-3200.
- [49] 冯素琴, 林友媚, 宫庆娟, 等. 经皮穴位电刺激防治舒芬太尼所致术后恶心呕吐的临床研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(5):364-372.
- [50] 刘建国, 王海燕, 韩冲芳, 等. 韩氏穴位神经刺激仪对脊椎术后疼痛与恶心呕吐的影响 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(9):711-713.
- [51] Zhong W, Chebolu S, Darmani NA. Intracellular emetic signaling cascades by which the selective neurokinin type 1 receptor (NK₁R) agonist GR 73632 evokes vomiting in the least shrew (*Cryptotis parva*)[J]. *Neurochem Int*, 2019, 122:106-119.
- [52] Belkacemi L, Darmani NA. Dopamine receptors in emesis: molecular mechanisms and potential therapeutic function[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161:105124.
- [53] Qazi F, Shoaib MH, Yousuf RI, *et al*. QbD based eu-dragit coated meclizine HCl immediate and extended release multiparticulates: formulation, characterization and pharmacokinetic evaluation using HPLC-Fluorescence detection method[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):14765.
- [54] Alyami HS, Ali DK, Jarrar Q, *et al*. Taste masking of promethazine hydrochloride using l-arginine polyamide-based nanocapsules[J]. *Molecules*, 2023, 28(2):748.
- [55] Davis CM, Rice KC, Riley AL. Opiate-agonist induced taste aversion learning in the fischer 344 and lewis inbred rat strains: evidence for differential mu opioid receptor activation[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, 93(4):397-405.
- [56] Wu W, Zhou HR, Bursian SJ, *et al*. Calcium-sensing receptor and transient receptor ankyrin-1 mediate emesis induction by deoxynivalenol (vomitoxin)[J]. *Toxicol Sci*, 2017, 155(1):32-42.
- [57] Chebolu S, Wang Y, Ray AP, *et al*. Pranlukast prevents cysteinyl leukotriene-induced emesis in the least shrew (*Cryptotis parva*)[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 628(1-3):195-201.
- [58] Louis-Gray K, Tupal S, Premkumar LS. TRPV1: a common denominator mediating antinociceptive and antiemetic effects of cannabinoids[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17):10016.

(上接第 803 页)

综上所述,与对照组相比,细胞因子显著上调、血清和脑脊液水平之间的相关性以及与腰背痛的相关性仅见于 LDH 组,提示其具有疾病特异性机制。它们的共同机制包括 BBB 破坏 (CCL11 和 IL-8) 和小胶质细胞激活 (CCL11 与 IL-8)。

五、结论

在 LDH 病人和 DDD 病人的脑脊液中发现几种细胞因子水平升高,提示神经免疫激活,而炎症蛋白的全身表达表明存在低炎症环境。此外,两组脑脊液和血清中细胞因子水平的相关性,以及脑脊液

中细胞因子水平与 Alb_Q 之间的关联,表明血脑屏障中的神经免疫信号传导。在 LDH 组中,脑脊液中的细胞因子和腰背痛强度之间存在复杂的关联,表明疾病和环境依赖性影响,可能存在镇痛成分。

(Rosenström AHC, Ahmed AS, Kultima K, *et al*. Unraveling the neuroimmune interface in chronic pain-the association between cytokines in the cerebrospinal fluid and pain in patients with lumbar disk herniation or degenerative disk disease. *Pain*, 2024, 165(7):e65-e79. 北京大学第三医院疼痛医学中心,李水清 译)