

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.17.008

异氟烷对化疗性大鼠异食癖恶心呕吐模型神经功能及呕吐相关神经递质的影响*

付华君 赵 静 郭建伟 徐 钊 蒋延安[△]

(陕西省人民医院麻醉科 陕西 西安 710068)

摘要 目的:研究异氟烷预处理对化疗性大鼠异食癖恶心呕吐模型神经功能及呕吐相关神经递质的影响。**方法:**选用 SD 大鼠作为研究对象,腹腔注射顺铂以建立化疗性大鼠异食癖恶心呕吐模型(Model 组),腹腔注射等量生理研究作为对照组(Control),在腹腔注射顺铂前 1 h 和 12 h 吸入异氟烷预处理作为异氟烷治疗组(Isoflurane)。记录腹腔注射顺铂 0~12 h 和 12~24 h 内各组大鼠摄入高岭土量;在腹腔注射顺铂 0 h、12 h 和 24 h 后,通过神经功能缺损评分法对各组大鼠神经功能进行评分;并在腹腔注射顺铂 24 h 后处死大鼠,收集大鼠回肠和延髓组织以检测 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)、5-羟色胺-吲哚乙酸(5-hydroxy-indole acetic acid, 5-HIAA)、色氨酸羟化酶(Tryptophan hydroxylase, TPH)以及单胺氧化酶(Monoamine oxidase, MAOA)含量。**结果:**与 Control 组相比,Model 组和 Isoflurane 组大鼠在腹腔注射顺铂 0~12 h、12~24 h 以及 0~24 h 内摄入的高岭土量均显著升高($P<0.05$),并且 Isoflurane 组大鼠均显著高于 Model 组。三组大鼠在腹腔注射顺铂 0 h、12 h 和 24 h 后,神经功能评分均无显著差异($P>0.05$)。与 Control 组大鼠相比,Model 组和 Isoflurane 组大鼠在腹腔注射顺铂 24 h 后回肠/延髓组织内 5-HT 和 TPH 含量均显著升高,并且 Isoflurane 组大鼠显著高于 Model 组大鼠($P<0.05$);与 Control 组相比,Model 组大鼠回肠和延髓组织中 5-HIAA/5-HT 比值和 MAOA 含量均显著降低($P<0.05$);与 Model 组大鼠相比,Isoflurane 组大鼠回肠 5-HIAA 含量、回肠/延髓 5-HIAA/5-HT 比值和 MAOA 含量均显著升高($P<0.05$)。**结论:**异氟烷预处理可用于预防腹腔注射顺铂诱导的恶性呕吐,其机制可能与下降 THP 含量和提高 MAOA 含量,抑制 5-HT 合成以及促进 5-HT 代谢有关。

关键词:异氟烷;恶性呕吐;神经递质;神经功能

中图分类号:R-33;R730.5;R442.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)17-3237-05

Effect of Isoflurane on Nerve Function and Vomiting-related Neurotransmitters in a Rat Model of Chemotherapeutic Pica Nausea and Vomiting*

FU Hua-jun, ZHAO Jing, GUO Jian-wei, XU Zhao, JIANG Yan-an[△]

(Department of Anesthesiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of isoflurane pretreatment on the nerve function and vomiting-related neurotransmitters in a rat model of chemotherapeutic pica nausea and vomiting. **Methods:** SD rats were selected as the research object. Cisplatin was injected intraperitoneally to establish a chemotherapeutic rat pica nausea and vomiting model (Model group). The physiological study of intraperitoneal injection was used as the control group (Control). One was before the intraperitoneal injection of cisplatin. h and 12 h inhaled isoflurane pretreatment as isoflurane treatment group (Isoflurane). Record the amount of kaolin ingested by rats in each group within 0-12 h and 12-24 h of intraperitoneal injection of cisplatin; after intraperitoneal injection of cisplatin at 0, 12, and 24 hours, the rats in each group were evaluated by the neurological deficit score method. The neurological function was scored; and the rats were sacrificed 24 hours after intraperitoneal injection of cisplatin. The rat ileum and medulla oblongata were collected to detect 5-hydroxytryptamine (5-Hydroxytryptamine, 5-HT), 5-hydroxy-indole acetic acid (5-Hydroxytryptamine, 5-HT). hydroxy-indole acetic acid (5-HIAA), tryptophan hydroxylase (TPH) and monoamine oxidase (MAOA) content. **Results:** Compared with the control group, the amount of kaolin ingested by rats in the model group and isoflurane group was significantly increased within 0~12 h, 12~24 h and 0~24 h after intraperitoneal injection of cisplatin ($P<0.05$). And the rats in the isoflurane group were significantly higher in the model group. After intraperitoneal injection of cisplatin at 0 h, 12 h and 24 h, the neurological function scores of the three groups of rats were not significantly different ($P>0.05$). Compared with the control group rats, the 5-HT and TPH levels in the ileum/medulla oblongata were significantly increased in the model group and isoflurane group rats after intraperitoneal injection of cisplatin for 24 hours, and the isoflurane group rats were

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(2018JM7110)

作者简介:付华君(1984-),男,本科,主治医师,研究方向:分娩镇痛,电话:18681830231, E-mail:Jiangya_1983@163.com

[△] 通讯作者:蒋延安(1983-),男,硕士,主治医师,研究方向:分娩镇痛,电话:18591969130, E-mail:Jiangya_1983@163.com

(收稿日期:2021-02-04 接受日期:2021-02-28)

significantly lower than those in the model group. Rats ($P<0.05$). Compared with the control group, the 5-HIAA/5-HT ratio and MAOA content in the ileum and medulla oblongata of the model group were significantly reduced ($P<0.05$). Compared with the model group, The ileum 5-HIAA content, ileum/medullary bulb 5-HIAA/5-HT ratio and MAOA content of rats in the isoflurane group increased significantly ($P<0.05$). **Conclusion:** Isoflurane pretreatment can be used to prevent malignant vomiting induced by intraperitoneal injection of cisplatin. The mechanism may be related to the decrease of THP content and increase of MAOA content, inhibition of 5-HT synthesis and promotion of 5-HT metabolism.

Key words: Isoflurane; Malignant vomiting; Neurotransmitter; Nerve function

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R730.5; R442.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)17-3237-05

前言

手术切除、放疗以及化疗是恶性肿瘤患者常见的三种治疗方式,其中术后辅助化疗治疗最为常见,然而化疗药物常常会引起患者恶心呕吐,严重限制了化疗的临床治疗效果^[12]。研究发现,恶性呕吐在化疗患者中的发生率约为 65%~85%,其中应用顺铂作为化疗药物的患者几乎全部会出现恶心呕吐等副反应^[34],这不仅会导致患者因进食不足而引起营养不良和免疫力低下,还会造成患者代谢紊乱、情绪低落及治疗依从性降低,部分患者还因化疗引起的恶心呕吐而不得不更换化疗方案^[59]。因此,临床上应重视化疗性呕吐,及时应用药物进行治疗。

呕吐是一种消化系统病理状态,是由外界刺激物或病理改变引起的胃粘膜损伤引起的^[7]。化疗性呕吐是化疗药物损伤胃粘膜,引起胃肠道动力紊乱导致的 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)等呕吐相关神经递质异常释放而引起的^[89]。大量研究表明^[1011],通过药物抑制呕吐相关神经递质的合成或促进其代谢可以有效的减少化疗性呕吐。异氟烷是常用的全身麻醉类药物,大量的动物实验表明,异氟烷不仅可以重新配置小鼠前额叶皮层中的神经递质网络^[12],而且可以通过抑制线粒体复合体 I 的形成而阻碍兴奋性神经递质的释放^[13]。本研究通过腹腔注射顺铂建立化疗性大鼠异食癖恶心呕吐模型,以异氟烷吸入进行干预治疗,研究异氟烷治疗化疗性呕吐潜在可能性,并探讨异氟烷提前吸入对腹腔注射顺铂大鼠恶心呕吐模型回肠和延髓组织中 5-HT 代谢的影响,为异氟烷治疗化疗性呕吐提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

Sprague-Dawley 大鼠,雄性,6~8 周龄,200~250 g,购买自上海灵畅生物科技有限公司,在实验前适应性喂养一周,自由进食,光照/黑夜循环各 12 h。随机分为 Control 组、Model 组以及 Isoflurane 组,每组 10 只。Model 组和 Isoflurane 组腹腔注射 6 mg/kg 顺铂以建立化疗性大鼠异食癖恶心呕吐模型,Control 组大鼠腹腔注射等量生理盐水;Isoflurane 组大鼠在腹腔注射顺铂前 1 h 和 12 h 给予 1.2% 异氟烷吸入 20 min。

1.2 材料与试剂

5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT) ELISA 检测试剂盒(cat # ab6444)购买自 ABCAM 公司;5-羟基-吲哚乙酸(5-hydroxy-indole acetic acid, 5-HIAA) ELISA 检测试剂盒(cat # A100631)购买自上海西格生物科技有限公司;色氨酸羟化酶

(Tryptophan hydroxylase, TPH)(cat # R200829) ELISA 检测试剂盒购买自上海瑞楚生物科技有限公司;单胺氧化酶(Monoamine oxidase, MAOA)(cat # R200829) ELISA 检测试剂盒购买自上海双赢生物科技有限公司;顺铂(cat # MZ3502)购买自上海集奇生物科技有限公司;异氟烷吸入剂(cat # 26675-46-7)购买自北京中生瑞泰科技有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 高岭土摄入量测量 于腹腔注射顺铂前 4 d 向大鼠饲养的环境中投放高岭土,以使得实验大鼠适应高岭土的存在。在腹腔注射顺铂或生理盐水前称重高岭土质量,并在腹腔注射顺铂或生理盐水 12 h 和 24 h 后称取高岭土质量,计算大鼠腹腔注射顺铂或生理盐水后 0~12 h、12~24 h 以及 0~24 h 摄入的高岭土重量。

1.3.2 神经功能评分 在大鼠被腹腔注射顺铂或生理盐水前(0 h),以及腹腔注射顺铂或生理盐水后 12 h 和 24 h 后,采用神经功能缺损评分量表(Neurological deficit score scale, NSS)对各组大鼠神经功能进行评测^[14]。

1.3.3 组织 5-HT、5-HIAA、TPH 及 MAOA 测量 顺铂或生理盐水腹腔注射 6 h 后,颈椎脱臼处死各组大鼠,收集各组大鼠回肠和延髓组织,在冰上匀浆以收集匀浆上清液,根据 ELISA 试剂盒说明书检测回肠和延髓组织 5-HT、5-HIAA、TPH 及 MAOA 测量。

1.4 统计学方法

SPSS23.0 统计学软件被用于本次研究数据的统计学分析,研究数据以($\bar{x} \pm s$)形式进行计量,组间差异由单因素方法分析后 Turkey's 事后检验法进行比较, $P<0.05$ 被认为差异显著具有统计学意义。

2 结果

2.1 异氟烷对化疗性大鼠异食癖恶心呕吐模型摄入高岭土量的影响

与 Control 组相比,Model 组大鼠在腹腔注射顺铂 0~12 h、12~24 h 以及 0~24 h 内摄入的高岭土量均显著升高($P<0.05$);与 Model 组大鼠在腹腔注射顺铂 0~12 h、12~24 h 以及 0~24 h 内摄入的高岭土量均显著降低,但仍然显著高于 Control 组大鼠($P<0.05$),具体如表 1 所示。

2.2 异氟烷对化疗性大鼠异食癖恶心呕吐模型神经功能的影响

在腹腔注射顺铂 0 h、12 h 和 24 h 后,Control 组、Model 组以及 Isoflurane 组大鼠神经功能评分均有所增加,但三组间比较差异不显著无统计学意义($P>0.05$),具体如表 2 所示。

表 1 不同组大鼠摄入高岭土量比较($\bar{x} \pm s, g$)Table 1 Comparison of the intake of kaolin in different groups of rats($\bar{x} \pm s, g$)

Groups	n	0~12 h	12~24 h	0~24 h
Control group	10	0.09± 0.05	0.12± 0.05	0.21± 0.08
Model group	10	0.36± 0.12*	2.08± 0.20*	2.44± 0.31*
Isoflurane group	10	0.20± 0.11* [#]	1.12± 0.15* [#]	1.32± 0.24* [#]
F		13.251	12.251	21.238
P		<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with control group, * $P<0.05$; Compared with Model group, [#] $P<0.05$.

表 2 不同组大鼠神经功能评分比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of neurological function scores in different groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	0 h	12 h	24 h
Control group	10	1.22± 0.03	1.25± 0.03	1.27± 0.08
Model group	10	1.25± 0.05	1.26± 0.05	1.27± 0.06
Isoflurane group	10	1.23± 0.06	1.24± 0.089	1.26± 0.08
F		0.325	0.421	0.433
P		>0.05	>0.05	>0.05

2.3 异氟烷对化疗性大鼠异食癖恶心呕吐模型 5-HT 和 5-HIAA 含量的影响

腹腔注射顺铂 24 h 后,与 Control 组相比,Model 组大鼠回肠 / 延髓组织中 5-HT 含量和回肠中 5-HIAA 均显著升高($P<0.$

05); 与 Model 组大鼠相比,Isoflurane 组大鼠回肠和延髓组织中 5-HT 含量均显著降低,而回肠中 5-HIAA 含量显著增高,具体如表 3 所示。

表 3 不同组大鼠 5-HT 和 5-HIAA 含量比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of 5-HT and 5-HIAA contents in different groups of rats ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	5-HT (ng/mg)		5-HIAA (ng/mg)	
		Ileum	Medulla oblongata	Ileum	Medulla oblongata
Control group	10	8.87± 0.42	4.19± 0.23	3.52± 0.21	2.67± 0.15
Model group	10	14.02± 1.03*	6.03± 0.38*	4.45± 0.32*	2.79± 0.07
Isoflurane group	10	10.52± 0.98* [#]	5.15± 0.46* [#]	4.98± 0.28* [#]	2.87± 0.18
F		9.567	4.238	3.211	0.107
P		0.004	0.015	0.032	>0.05

Note: Compared with control group, * $P<0.05$; Compared with Model group, [#] $P<0.05$.

此外,与 Control 组相比,Model 组大鼠回肠和延髓组织中 5-HIAA /5-HT 比值均显著降低; 与 Model 组大鼠相比,Isoflu-

rane 组大鼠回肠和延髓组织中 5-HIAA /5-HT 含量均显著升高,具体如表 4 所示。

表 4 不同组大鼠 5-HIAA/5-HT 比值比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of 5-HIAA/5-HT ratios in different groups of rats ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Ileum	Medulla oblongata
Control group	10	0.40± 0.18	0.64± 0.17
Model group	10	0.32± 0.25*	0.46± 0.23*
Isoflurane group	10	0.47± 0.83* [#]	0.56± 0.18* [#]
F		3.354	4.012
P		0.028	0.019

Note: Compared with control group, * $P<0.05$; Compared with Model group, [#] $P<0.05$.

2.4 异氟烷对化疗性大鼠异食癖恶心呕吐模型 TPH 和 MAOA 含量的影响

腹腔注射顺铂 24 h 后,与 Control 组相比,Model 组大鼠回肠 / 延髓组织中 TPH 和均显著升高,而 MAOA 含量均显著降

低($P<0.05$);与 Model 组大鼠相比,Isoflurane 组大鼠回肠和延髓组织中 TPH 含量均显著降低,而延髓中 5-HIAA 含量却显著增高($P<0.05$),具体如表 5 所示。

表 5 不同组大鼠 TPH 和 MAOA 含量比较($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison of TPH and MAOA contents in different groups of rats ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TPH (ng/mg)		MAOA (ng/mg)	
		Ileum	Medulla oblongata	Ileum	Medulla oblongata
Control	10	64.56 $\pm$ 9.23	33.02 $\pm$ 5.15	269.24 $\pm$ 26.32	174.03 $\pm$ 10.03
Model	10	163.02 $\pm$ 9.56*	60.72 $\pm$ 8.24*	189.84 $\pm$ 11.29*	132.85 $\pm$ 5.82*
Isoflurane	10	106.23 $\pm$ 8.54*#	45.68 $\pm$ 5.64*#	338.24 $\pm$ 29.65*#	206.30 $\pm$ 18.21*#
F		15.302	16.128	13.254	18.269
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with control group, * $P<0.05$; Compared with Model group, # $P<0.05$.

3 讨论

化疗引起的恶心呕吐是癌症治疗中困扰病人的最大问题之一,也是很多家属恐惧化疗的常见原因。化疗病人恶心呕吐的发生率及严重程度与化疗药物的种类、剂量、方案有关,与病人的个体差异有关,也与病人和家属对化疗的心理活动有关;在癌症患者中,化疗引起的恶心呕吐这种常见的不良反应,不仅会影响生活质量,还会影响治疗效果,从预防和治疗的角度来解决这些问题很重要,这样患者才能坚持其治疗方案^[15]。在基础研究中,腹腔或尾静脉注射顺铂建立的化疗性大鼠异食癖恶心呕吐模型常被用于评价药物治疗化疗性呕吐效果和分子机制或被用于研究化疗性呕吐的发生机制^[16,17]。本研究发现,异氟烷预处理可以显著减少化疗性大鼠异食癖恶心呕吐模型摄入高岭土的量。动物在生病期间会通过摄入粘土以缓解症状,研究发现大鼠通过摄入高岭土可以减轻顺铂诱导的内脏不适症状^[18]。结合本研究表明,异氟烷预处理显著减轻顺铂诱导的胃肠道不适,故异氟烷对顺铂引起的化疗性呕吐具有潜在的治疗价值。此外,异氟烷是一种适用于全身麻醉诱导和维持的药物,被认为具有神经毒性^[19,20],但本研究发现异氟烷处理的大鼠神经评分与模型组和对照组大鼠无显著差异,这表明,本次研究使用的异氟烷剂量不会引起神经损伤,这与张睿等人^[21]的研究结果类似,张睿等人研究发现 2 %异氟烷吸入预处理可以有效降低创伤性脑损伤大鼠神经功能评分,即 2 %异氟烷吸入具有神经保护功能。与张睿等人研究不同的是,本次研究使用的异氟烷浓度仅为 1.2 %,不仅表明更低浓度的异氟烷可以发挥同样麻醉效果的同时,也不会造成神经损伤,为临床上减少麻醉药物用量提供参考。

根据现有的研究,化疗性恶性呕吐发生机制可以被归纳为两方面,即化疗药物引起呕吐中枢神经反射机制和化疗药物对胃肠道损伤机制^[5,22],但其具体分子机制还依然不清楚。根据化疗性恶性呕吐患者表现,化疗性恶性呕吐被分为 5 种类型:急性,延迟,预期,突破和难治型化疗性恶性呕吐^[23,24]。虽然不同类型化学性恶性呕吐临床表现不同,但其发病机制均与 5-HT 的

释放有关,即有毒化学药物进入体内产生的自由基刺激胃肠道中的肠嗜铬细胞,导致 5-HT 的释放;随后,5-HT 通过 5-HT₃ 受体与迷走神经传入神经结合,后者通过中枢神经系统中的信号传导和化学感受器触发区的核触发呕吐反射^[25,26]。本研究发现,异氟烷预吸入治疗可以显著降低化疗性恶性呕吐模型大鼠回肠和延髓组织中 5-HT 的量,这表明异氟烷具有治疗化疗性恶性呕吐的可能,与姚德蛟^[27]等人的研究类似,姚德蛟等人研究发现脾肾合剂联合格拉司琼可以通过有效的抑制化疗性恶性呕吐模型大鼠体内 5-HT 含量而减轻其胃肠道不适。相比较于姚德蛟等人的研究,本研究测定的 5-HT 含量不仅仅局限于回肠,同样对延髓组织中 5-HT 的量进行比较,研究结果更具说明意义。

5-HT 在机体内的含量受 5-HT 合成与代谢双重调控^[28],5-HIAA 是 5-HT 的分解代谢产物^[29]。本研究发现,异氟烷可以增加化疗性恶性呕吐模型大鼠回肠和延髓内 5-HIAA 含量和 5-HIAA/5-HT 比值,这表明异氟烷通过促进 5-HT 在体内的代谢而降低 5-HT 在机体内的含量,这与程倩倩^[30]等人的研究结果类似,研究发现 6-姜酚可以提高机体内 5-HIAA/5-HT 比值,并且降低 5-HT 在体内的含量,表明 6-姜酚促进 5-HT 在体内的代谢。此外,本研究还发现,异氟烷可以增加化疗性恶性呕吐模型大鼠回肠和延髓内 TPH 水平和降低 MAOA 水平。TPH 是 5-HT 在体内合成的关键限速酶,即 TPH 表达越高 5-HT 在体内合成的速度越低^[31,32];MAOA 是 5-HT 在体内代谢的关键酶,即 MAOA 在体内含量越好,5-HT 代谢越快^[33,34]。结合本研究结果表明,异氟烷通过降低 TPH 含量而抑制 5-HT 在体内合成,而通过提高 MAOA 含量而促进 5-HT 在体内的代谢。

综上所述,1.2 %异氟烷预吸入 20 min 可以有效减少化疗性大鼠异食癖恶心呕吐模型摄入高岭土的量,即减轻其胃肠道不适症状;其分子机制可能与抑制大鼠体内 5-HT 的合成和促进 5-HT 的分解代谢有关。同时,1.2 %异氟烷预吸入 20 min 不会对大鼠神经功能产生影响,即本研究使用的方案安全。总之,本研究表明,异氟烷是一种安全有效的治疗化疗性恶性呕吐的潜在药物。

参 考 文 献(References)

- [1] Viale PH. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Updates and Recommendations[J]. J Adv Pract Oncol, 2018, 9(2): 150-152
- [2] Al Qadire M. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Incidence and Management in Jordan[J]. Clin Nurs Res, 2018, 27(6): 730-742
- [3] Rapoport BL. Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Incidence, and Current Management[J]. Front Pharmacol, 2017, 30(8): e19
- [4] Li X, Qin Y, Liu W, et al. 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 [J]. Integr Cancer Ther, 2018, 17(3): 747-754
- [5] Bozzetti F. Chemotherapy-Induced Sarcopenia [J]. Curr Treat Options Oncol, 2020, 21(1): e7
- [6] Natale JJ. Overview of the prevention and management of CINV[J]. Am J Manag Care, 2018, 24(18S): S391-S397
- [7] Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, et al. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 722(5): 55-66
- [8] Gupta K, Walton R, Kataria SP. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Recommendations, and New Trends[J]. Cancer Treat Res Commun, 2020, 26(11): e100278
- [9] Sugino S, Janicki PK. Pharmacogenetics of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. Pharmacogenomics, 2015, 16(2): 149-160
- [10] Crichton M, Marshall S, Marx W, et al. Efficacy of Ginger (Zingiber officinale) in Ameliorating Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting and Chemotherapy-Related Outcomes: A Systematic Review Update and Meta-Analysis [J]. J Acad Nutr Diet, 2019, 119(12): 2055-2068
- [11] Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(2): 242-249
- [12] Zimin PI, Woods CB, Kayser EB, et al. Isoflurane disrupts excitatory neurotransmitter dynamics via inhibition of mitochondrial complex I [J]. Br J Anaesth, 2018, 120(5): 1019-1032
- [13] Zhang X, Baer AG, Price JM, et al. Neurotransmitter networks in mouse prefrontal cortex are reconfigured by isoflurane anesthesia[J]. J Neurophysiol, 2020, 123(6): 2285-2296
- [14] 王琳,徐倩,王明圣. 虾青素预处理对大鼠急性脑梗死神经功能的保护作用及机制研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(23): 2479-2483
- [15] Shankar A, Roy S, Malik A, et al. Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(15): 6207-6213
- [16] Meng Q, Cheng Q, Feng X, et al. The Antiemetic Effect of Xiao-Ban-Xia-Tang Formula against Cisplatin-Induced Emesis is Mediated through Inhibition of NLRP3 Inflammasome Activation in a Rat Pica Model [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 29: e5497078
- [17] Tian L, Qian W, Qian Q, et al. Gingerol inhibits cisplatin-induced acute and delayed emesis in rats and minks by regulating the central and peripheral 5-HT, SP, and DA systems[J]. J Nat Med, 2020, 74(2): 353-370
- [18] De Jonghe BC, Lawler MP, Horn CC, et al. Pica as an adaptive response: Kaolin consumption helps rats recover from chemotherapy-induced illness[J]. Physiol Behav, 2009, 97(1): 87-90
- [19] Fan D, Yang S, Han Y, et al. Isoflurane-induced expression of miR-140-5 p aggravates neurotoxicity in diabetic rats by targeting SNX12[J]. J Toxicol Sci, 2020, 45(2): 69-76
- [20] Shao D, Wu Z, Bai S, et al. The function of miRNA-153 against isoflurane induced neurotoxicity via Nrf2/ARE cytoprotection[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(5): 4001-4010
- [21] 张睿,杨祖悌,张同寅,等. 异氟烷对创伤性脑损伤大鼠的神经保护作用及作用机制研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(8): 38-41
- [22] Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. N Engl J Med, 2016, 374(14): 1356-1367
- [23] Lohr LK. Current practice in the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults [J]. J Hematol Oncol Pharm, 2011, 1(4): 13-21
- [24] Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. Participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015 [J]. Ann Oncol, 2016, 27(s5): v119-v133
- [25] Janelins MC, Tejani MA, Kamen CP, et al. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients[J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14(6): 757-766
- [26] Rapoport BL. Delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, incidence, and current management [J]. Front Pharmacol, 2017, 30(8): e19
- [27] 姚德蛟,蔡懿,陈玉. 脾肾合剂联合格拉司琼对化疗呕吐神经递质影响实验研究[J]. 中药与临床, 2013, 4(1): 29-30, 36
- [28] Okaty BW, Commons KG, Dymecki SM. Embracing diversity in the 5-HT neuronal system[J]. Nat Rev Neurosci, 2019, 20(7): 397-424
- [29] Mukhopadhyay K, Mohanakumar KP, Rajamma U. Gender-Specific Effect of 5-HT and 5-HIAA on Threshold Level of Behavioral Symptoms and Sex-Bias in Prevalence of Autism Spectrum Disorder[J]. Front Neurosci, 2020, 8(13): e1375
- [30] 程倩倩,冯晓娣,聂克. 6-姜酚对顺铂致化疗模型大鼠 5-HT 合成与代谢的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 76-76
- [31] Swami T, Weber HC. Updates on the biology of serotonin and tryptophan hydroxylase [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2018, 25(1): 12-21
- [32] Gibson EL. Tryptophan supplementation and serotonin function: genetic variations in behavioural effects[J]. Proc Nutr Soc, 2018, 77(2): 174-188
- [33] Tipton KF. 90 years of monoamine oxidase: some progress and some confusion[J]. J Neural Transm, 2018, 25(11): 1519-1551
- [34] Riederer P, Müller T. Use of monoamine oxidase inhibitors in chronic neurodegeneration[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2017, 13(2): 233-240