

王月莲,江科,董梦婷,等. 预期性恶心呕吐动物模型的构建策略 [J]. 中国实验动物学报, 2026, 34(3): 451-458.  
WANG Y L, JIANG K, DONG M T, et al. Development strategies for animal models of anticipatory nausea and vomiting [J].  
Acta Lab Anim Sci Sin, 2026, 34(3): 451-458.  
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2026.03.013

## 预期性恶心呕吐动物模型的构建策略

王月莲,江科,董梦婷,周鑫玥,盛佳钰\*

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437)

**【摘要】** 预期性恶心呕吐是一种习得性恶心呕吐,当化疗引起的恶心呕吐没有得到有效的控制时,患者往往会在下一次化疗前即出现恶心呕吐称为预期性恶心呕吐,其恶心呕吐的程度与患者焦虑抑郁程度呈正相关,约有20%~30%的患者在第4个化疗周期会出现预期性恶心呕吐。然而,目前针对预期性恶心呕吐的治疗手段有限,因此深入探究预期性恶心呕吐的发病机制、探寻有效的治疗方法以及开发新型药物已成为当务之急。在这一过程中,预期性恶心呕吐动物模型的建立发挥着不可或缺的关键作用。但目前尚无一种理想的预期性动物模型能够全面、准确地复刻化疗患者预期性恶心呕吐的发生与发展的所有特征。本文系统梳理了近年来预期性恶心呕吐动物模型建立方法的研究进展,详细综述了常见实验动物、常见致吐剂以及使用氯化锂致吐剂建立大鼠预期性恶心呕吐动物模型的方法,旨在为未来设计出更为精准的动物模型提供参考,并为进一步探索其发病机制以及潜在药物治疗提供一定的基础。

**【关键词】** 预期性恶心呕吐;动物模型;模型建立

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2026)03-0451-08

### Development strategies for animal models of anticipatory nausea and vomiting

WANG Yuelian, JIANG Ke, DONG Mengting, ZHOU Xinyue, SHENG Jiayu\*

(Yueyang Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Shanghai University of  
Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

Corresponding author: SHENG Jiayu. E-mail: sjy1983sh@126.com

**【Abstract】** Anticipatory nausea and vomiting (ANV) is a learned form of nausea and vomiting that occurs when chemotherapy-induced nausea and vomiting are inadequately controlled. Patients often develop nausea and vomiting prior to subsequent chemotherapy sessions, a phenomenon termed ANV, with the severity correlating positively with the patient's anxiety and depression levels. Although approximately 20%~30% of patients develop ANV by the fourth chemotherapy cycle, current treatment options for ANV remain limited, highlighting the need to elucidate its pathogenesis, explore effective therapies, and develop novel pharmacological agents. The establishment

**【基金项目】** 上海市科委医学创新研究专项(23Y11921600),上海市卫生健康委员会医学新技术研究与转化种子计划(2024ZZ2062),岳阳医院转化医学研究院级基金(2024yyzh05),岳阳医院揭榜挂帅转化医学研究院级基金(2024YJJB12)。

Funded by the Shanghai Science and Technology Commission Medical Innovation Research Special Fund (23Y11921600), Shanghai Municipal Health Commission Medical New Technology Research and Transformation Seed Program (2024ZZ2062), Yueyang Hospital Institute of Translational Medicine Research Institute Fund (2024yyzh05), Yueyang Hospital's Meritorious Service System Translational Medicine Institute-Level Fund(2024YJJB12).

**【作者简介】** 王月莲,女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治乳腺恶性肿瘤。Email:wanguyuelian2001@163.com

**【通信作者】** 盛佳钰,女,博士,主任医师,硕士生导师,研究方向:中医药防治乳腺癌。Email:sjy1983sh@126.com

of ANV animal models plays an indispensable role in this process; however, no ideal preclinical model has yet fully and accurately replicated all features of ANV onset and progression observed in chemotherapy patients. This article systematically reviews recent advances in methodologies for establishing ANV animal models, including the selection of experimental species, common emetic agents, and protocols for modeling ANV in rats using lithium chloride. The review aims to provide references to aid the design of more precise animal models and to offer a foundation for further investigations into ANV mechanisms and potential drug development.

**【Keywords】** anticipatory nausea and vomiting; animal model; model establishment

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

预期性恶心呕吐 (anticipatory nausea and vomiting, ANV), 也称为条件性 (习得性) 恶心和化疗呕吐, 是由于临床环境的线索与化疗药物诱导恶心呕吐之间关联引起的, 见于大约 25% 的化疗患者<sup>[1]</sup>。当化疗引起的恶心呕吐没有得到有效的控制时, 患者往往会在下一次化疗前即出现恶心呕吐, 称为 ANV<sup>[2-4]</sup>。临床发现, 反复接受化疗会增加患者 ANV 风险<sup>[5-6]</sup>, 25% ~ 30% 的患者在第 4 个化疗周期会出现 ANV<sup>[7-8]</sup>, 并且在化疗结束后恶心呕吐症状持续存在, 其恶心呕吐的程度与患者焦虑抑郁程度呈正相关<sup>[9-11]</sup>, 虽然 ANV 的发生率低于急性恶心呕吐, 但是却极其难以控制。常用的化疗止吐方案无法有效控制 ANV, 目前药物疗法以苯二氮卓类镇静药物治疗为主, 非药物疗法以脱敏治疗、催眠等为主<sup>[12-17]</sup>。

美国国家癌症研究所引用巴甫洛夫经典条件反射来解释 ANV 发展的理论机制, 其中无条件刺激 (化疗) 与条件刺激反复配对, 一起产生自然无条件反应 (恶心)<sup>[18]</sup>, 当患者仅暴露在条件刺激中即可产生条件反射 (恶心) 称为 ANV。ANV 似乎与心理、神经及生理都存在联系<sup>[7]</sup>, 然而目前其发病机制尚不完全清楚, 由于 ANV 难以在人体中进行直接研究, 建立合适的动物模型对阐明其机制和开发有效的治疗方法具有重要意义。然而 ANV 动物模型尚未形成完整体系, 缺乏可靠的啮齿类动物 ANV 的临床前模型, 治疗也缺乏更加有效精准的措施, 因此探索替代药物治疗成为临床重要难题, 本综述目的在于总结 ANV 动物模型, 为进一步探索其发病机制以及潜在药物治疗提供一定的基础。

## 1 实验动物模型的选择

恶心呕吐的动物模型对于研发治疗恶心和

呕吐的药物至关重要。呕吐是对致吐刺激直接可观察到的反应, 可以很容易地量化, 能够呕吐的动物物种已被用于止吐药的疗效评估中。恶心是一种主观反应, 几乎完全依赖于人类的自我报告进行诊断和治疗, 而有效控制呕吐的止吐治疗在治疗恶心方面效果较差<sup>[19]</sup>。最初对止吐药物的研发依赖具有呕吐反射的动物, 如狗、猫、雪貂、鼯鼠等<sup>[20-21]</sup>, 此类动物直接模拟呕吐行为, 适合进行药物筛选以及呕吐机制研究。但在选择实验动物时, 还需考虑实验成本、饲养难度及伦理问题, 这类动物行为训练周期长、饲养成本高、伦理问题复杂, 因此使用啮齿类动物呕吐替代行为开展恶心呕吐相关研究逐渐增多。

大鼠是近年来最常被用作构建 ANV 模型的动物。品种以 Long-Evans 大鼠和 SD 大鼠为主, 见表 1。在 ANV 模型中, 大鼠表现出明显的条件性回避和条件性厌恶行为, 其中条件性张口作为一种典型表现, 已被确定为大鼠恶心反应最可量化的指标。条件性张口表现为下颌骨快速连续地反复打开和关闭 (每次约 5 ~ 7 次)<sup>[22-23]</sup>, 便于观察和量化, 该行为所涉及的肌肉组织与鼯鼠的干呕反射中的口面部肌肉成分相似<sup>[23-25]</sup>。充分证据表明, 能诱发鼯鼠和人类等呕吐物种呕吐的药物, 同样会在大鼠中诱发条件性张口行为<sup>[26-28]</sup>。这也增加了啮齿类动物 ANV 模型的可靠性。XIE 等<sup>[29]</sup>则是以小鼠为动物模型, 建立了恶心呕吐动物模型新范式, 该研究利用小鼠的条件性味觉回避模拟人类中毒后的“恶心”反应, 并以条件性张口 (一种类干呕行为) 模拟呕吐反应, 此模型主要用于进一步研究恶心呕吐反应相关的分子、细胞及神经环路机制。

因此在实验动物的选择上, 雪貂具有呕吐反射, 适合药物干预研究, 但难以进行条件反射实

验。犬类在生理上更接近人类,但存在显著的伦理和成本问题。由于 ANV 的模型需要诱导条件反射的形成,高应激反应的动物可能干扰实验结果,因此温顺的动物更适合此类长期行为研究。

此外,大鼠和小鼠饲养环境可控性强,而雪貂或犬类饲养要求高且成本昂贵,个体差异通常更大,需要更大的样本量来获得统计学意义,以上因素都会影响实验结果的可靠性。

表 1 ANV 动物模型常用的啮齿类动物及其优缺点

Table 1 Rodents commonly used in ANV animal models and their advantages and disadvantages

品种 Variety	优点 Advantage	缺点 Disadvantage	适用场景 Application
Long-Evans 大鼠 Long-Evans rat	认知与学习能力突出,能更快建立味觉、视觉与恶心刺激的关联;探索行为活跃,便于观察恶心相关的行为抑制(如活动减少、刻板行为) Superiority in cognition and learning allows for the rapid establishment of taste, visual-nausea associations;a high innate exploratory drive allows for clear detection of behavioral inhibition associated with nausea, exemplified by hypolocomotion and the emergence of stereotypies	活跃性可能干扰行为观察(如活动减少、异常咀嚼等恶心相关行为),对实验操作(如束缚应激)更敏感,可能影响结果稳定性 Their activity may interfere with behavioral observations (e.g., reduced activity, abnormal chewing, and other nausea-related behaviors), and they may be more sensitive to experimental procedures (e.g., restraint, stress), which could potentially affect the stability of the results	涉及复杂行为学指标或需要强化认知关联恶心的模型 Models that involve complex behavioral endpoints or require a robust cognitive component for nausea association
SD 大鼠 SD rat	更耐受重复实验操作,基线焦虑水平较低,对催吐剂敏感性较高 More tolerant of repeated experimental procedures,baseline anxiety levels are relatively low,highly sensitive to emetics	SD 大鼠的条件性味觉回避学习速度慢于 LE 大鼠,认知灵活性较低,条件反射的建立可能慢于 LE 大鼠 SD rats show slower acquisition of conditioned taste avoidance and lower cognitive flexibility than LE rats, with potentially delayed establishment of conditioned reflexes	实验目标为药物筛选或与既往研究对标 Aimed at drug screening and validation against existing literature

## 2 致吐药物的选择

### 2.1 氯化锂 (lithium chloride, LiCl)

LiCl 是一种经典的致吐剂,通过刺激胃肠道迷走神经传入纤维,激活脑干孤束核和臂旁核,进而触发恶心相关神经通路。其效应主要通过外周机制介导,而非直接作用于呕吐中枢,能够在具有呕吐反射的物种(如灵长类动物、狗、猫和雪貂)中有效诱发呕吐<sup>[30]</sup>。与临床化疗相关性不强,但适合研究条件反射性恶心,单次 LiCl 注射结合味觉或环境线索就可以诱导强效的条件性味觉回避,模拟 ANV 的心理预期机制<sup>[31]</sup>,并且通过蔗糖偏好降低、味觉回避等量化啮齿类动物恶心呕吐状态。然而,需要注意的是, LiCl 的胃肠道刺激机制与化疗药物不同,临床转化价值受限,见表 2。

### 2.2 顺铂

顺铂是临床常用的化疗药物,具有高致吐性,顺铂通过损伤胃肠道上皮细胞,使其释放 5-

羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT), 5-HT 随即激活迷走神经传入纤维,信号传递至延髓呕吐中枢。此外,顺铂也可以直接刺激中枢化学感受区,从而诱导呕吐反应<sup>[32-33]</sup>。顺铂广泛应用于临床化疗,研究其致吐机制具有重要的临床价值,以其作为致吐剂可以精准模拟化疗患者的恶心呕吐病理过程<sup>[34-35]</sup>。然而顺铂全身毒性强,易导致动物体质量下降及器官损伤,干扰长期行为学观察,降低实验的可行性和重复性。在 ANV 的动物模型中需要多次给药,因此需要精确控制给药剂量,一方面避免高死亡率,另一方面需确保剂量足以诱导动物产生恶心呕吐以形成条件反射。同时还需避免因顺铂在体内积累而引发延迟性恶心呕吐,从而排除其对实验的干扰,见表 2。

## 3 常见的造模方法

### 3.1 大鼠条件性味觉回避模型

条件性味觉回避是一种通过将特定味道与催吐剂(如 LiCl 或化疗药物)配对,使动物在无药

表 2 恶心呕吐动物模型常用致吐剂的优缺点及适用范围

Table 2 Commonly used emetics in animal models of nausea and vomiting: advantages, limitations and applications

致吐剂 Emetic	优势 Advantage	劣势 Limitation	适用场景 Application
LiCl	低成本、易操作、条件反射高效 Low cost, easy to operate, highly efficient reflex	非化疗相关 Non-chemotherapy related	啮齿类动物 ANV 机制研究 Mechanisms of ANV in rodents
顺铂 Cisplatin	临床相关性高、多阶段呕吐模拟 High clinical relevance, multi-stage vomiting simulation	高毒性、成本高、全身毒性强 Highly toxic, expensive, with strong systemic toxicity	化疗相关性呕吐机制与药物筛选 Mechanisms and pharmaceutical screening in chemotherapy-associated vomiting

物状态下回避该味道的习得行为。这种行为通过蔗糖消耗测试来评估。在经典的糖水偏好测试中,如果动物在摄入某种味道后经历了恶心感,它们会在后续测试中回避该味道,转而选择饮用普通水<sup>[36]</sup>。在本模型中,大鼠被随机分为 4 组,每组经历 4 个调节日,每次调节日间隔 72 h。在每个调节日,大鼠分别腹腔注射以下溶液之一:0.9% 氯化钠溶液(10 mL/kg); LiCl (0.15 mol/L, 127 mg/kg); 0.9% 氯化钠溶液加糖精(含 2% 糖精, 10 mL/kg); LiCl 加糖精(127 mg/kg LiCl 含 2% 糖精)。注射后,每只大鼠立即被置于调节室中 30 min,随后返回家笼。在最后一个调节日结束 72 h 后,进行无药物预期性恶心测试。每只大鼠被重新暴露于调节室 10 min,其行为被视频记录<sup>[37]</sup>。使用 Observer 事件记录程序对大鼠的行为进行评分,在行为测试后的第 2 天,每只大鼠接受 24 h 的糖水偏好测试。

在本模型中,当给大鼠注射 LiCl 和糖精混合溶液时,糖精的味道并没有干扰条件性恶心的形成。这些大鼠表现出的恶心反应(如张口行为)与只注射 LiCl 的大鼠相比,没有明显差异<sup>[37]</sup>。此外,即使在不同的环境中进行实验,大鼠仍然能够形成条件性味觉回避(即学会回避与恶心相关的味道)。然而注射 LiCl 和糖精混合溶液的大鼠对糖精的回避反应,不如直接口服糖精的大鼠反应强烈。

### 3.2 大鼠条件性味觉厌恶模型

条件性味觉厌恶通常使用味觉反应测试来测量<sup>[28]</sup>,味觉反应性测试则是通过植入的口腔内插管强制品尝溶液,评估动物的口面部和躯体反应<sup>[38]</sup>。大鼠接受了 4 次预处理实验,每次实验间隔 72 h。在每次预处理实验中,实验组大鼠腹腔注射 20 mL/kg 的 LiCl 溶液,对照组大鼠则注射

等体积的 0.9% 氯化钠溶液(20 mL/kg)。注射后,大鼠立即被置于独特的环境中 30 min,以建立环境与恶心感之间的条件性关联。为了确保对照组大鼠对 LiCl 诱导的恶心呕吐状态有所体验,每次条件性实验后 24 h,对照组大鼠在家笼中腹腔注射 LiCl,而实验组大鼠则注射 0.9% 氯化钠溶液。在第 4 次预处理实验结束 72 h 后,所有大鼠接受手术植入口内插管。手术后 72 h 进行测试实验。测试期间,每只大鼠被置于条件性刺激室中,并通过口内插管连接到输液泵,以输送 0.1% 糖精溶液。大鼠在条件刺激室中停留 30 min,期间共接受 6 次糖精溶液的口内输注,每次输注持续 1 min(流速为 1 mL/min),间隔 5 min。整个过程中,大鼠的行为反应被视频记录。在糖精输注间隔期间,由房间内的观察者手动评分,观察并记录大鼠的条件性张口反应频率。在无药物测试期间,抑制的消耗并不是探索行为增加的产物(因为大鼠在调节期间经历 LiCl 效应时会从事较少的探索行为)。

本模型模拟临床 ANV 的形成,将环境与恶心刺激联系形成条件反射,通过味觉厌恶实验验证预期性恶心模型条件反射的形成。然而,条件性味觉厌恶实验需通过口腔插管术对大鼠进行强制喂食,该侵入性操作存在技术复杂性及术后感染风险,可能增加实验动物的死亡率。为降低感染风险需预防性使用抗生素,但此类药物的代谢产物可能通过血脑屏障干扰中枢神经递质系统,进而成为实验结果的潜在混杂因素。

### 3.3 环境诱导的条件性张口

环境诱导的条件性张口是最贴合临床的动物模型。每只大鼠会经历 4 个调节日(每次间隔 72 h)和 1 个调节测试日(最后 1 个调节日结束后 72 h)。在调节日,大鼠腹腔注射 LiCl(0.15 mol/L,

127 mL/kg) 或 0.9% 氯化钠溶液, 并立即被置于独特气味的检测室中。在每个调节日注射前和注射后 24 h, 记录大鼠的体质量以监测任何变化<sup>[39]</sup>。在最后一个调节日结束 72 h 后, 进行调节测试。未接受任何注射的大鼠被单独置于测试室中 10 min, 视频记录其口面部和躯体反应。使用 Observer 事件记录程序对大鼠行为进行评分, 包括自发性摄入性口腔行为(如伸舌和嘴部运动)以及张口行为<sup>[40]</sup>。

近年来, 基于条件性张口反应作为行为学指标的确立, 本模型在 ANV 研究中的应用显著增加。研究表明, 环境线索诱导的条件性张口行为可模拟临床化疗患者中普遍存在的 ANV 现象, 提示本模型对心理-生理交互机制的病理机制的还原具有独特优势。

#### 4 研究现状与展望

为构建 ANV 动物模型, 研究者基于经典条件反射原理设计了实验范式: 将诱发恶心反应的药物 LiCl 与特定环境线索(如光照、气味或空间特征)进行配对关联。然而, 早期研究发现, 单纯依赖环境线索的条件化训练中, 大鼠的行为学表现(如活动抑制或探索行为减少)难以直接证明其已形成条件性恶心状态。而大鼠在训练过程中可能发生条件反射的行为特征(如舔嘴、流涎等类恶心行为)的证据来自于 PARKER 等<sup>[41]</sup>对大鼠的直接观察。为进一步提升模型的效度, 研究者在行为学评估中引入了多条件化策略: 通过复合训练将环境线索与味觉线索(如新异风味溶液)同步关联, 并分别采用条件性味觉回避测试与条件性味觉厌恶测试验证条件反射的稳定性。情境条件反射程序可能基于回避行为而非真正的厌恶反应。具体而言, 情境线索可能仅仅提示潜在的危险, 而并未实际引发条件性的恶心状态。蔗糖消耗测试的结果表明, 当大鼠在曾与恶心或恐惧相关联的环境中接触到原本偏好的物质(如蔗糖)时, 它们会表现出回避行为<sup>[42]</sup>。结果表明, 消耗测试可有效量化环境线索的条件性厌恶强度: 当大鼠在条件化环境中表现出对特定味觉刺激的显著回避行为时, 提示环境线索已成功获得诱发恶心反应的联想强度。这一发现不仅证实了 ANV 动物模型的行为学可测性, 也为解

析情境线索在条件性恶心形成中的作用机制提供了实验依据。味觉反应性测试通过系统评估动物在无食欲状态下对调味溶液的厌恶反应, 提供了更直接的测量手段<sup>[28]</sup>。在该测试中, 大鼠接受口内输注调味溶液, 并记录其独特的口面部反应。研究发现, 当大鼠口内输注先前与 LiCl 配对的口味时, 会表现出典型的张口反应。进一步研究发现<sup>[43]</sup>, 当大鼠再次暴露于与 LiCl 配对的环境中时, 在糖精溶液输注期间及输注间隔期间均表现出张口反应。这种反应与情境线索获得引发条件性恶心状态的能力是一致的。相比之下, 以往关于情境厌恶条件反射的研究多采用间接的测量方法(如对新口味溶液的消耗抑制), 其敏感性和特异性可能较低。

然而 OSSENKOPP 等<sup>[44]</sup>发现在预期恶心过程中观察到的条件性张口反应与 LiCl 相关的味觉线索时显示的条件性张口反应存在神经机制上存在本质差异。用 LiCl 相关的味觉线索观察到的张口反应是旨在消除口腔味觉刺激的排斥反应, 属于急性防御性生理反射。在预期恶心范式中看到的张口反应并非直接由 LiCl 注射引发(即非条件反应), 而是通过多次环境-药物配对训练后形成的条件反射。研究显示, 此类张口反应随条件实验次数的增加逐渐增强, 最终成为对环境线索的特异性应答行为。这一现象同时表明, 张口反应的产生与动物对环境线索的“恶心预期”密切相关——当特定环境线索通过条件反射被赋予“预示恶心即将发生”的联想意义时, 张口行为即作为适应性反应被触发<sup>[27]</sup>。因此在预期恶心的啮齿类动物模型中条件性张口反应被确认为观察指标来评估大鼠预期性恶心的发生<sup>[28]</sup>。而条件性味觉回避测试与条件性味觉厌恶测试逐渐被替代, 模型的选择更加贴近于临床, 以环境诱导大鼠条件性张口为主。

随着动物模型的开发, 研究人员对 ANV 背后的神经生物学机制也有了更深入的理解。尽管有研究表明, 基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)对大鼠条件性味觉回避的形成和表达至关重要<sup>[45]</sup>, 但 BLA 是否同样参与条件性厌恶反应的调控仍不清楚。杏仁核在条件性恐惧的建立和表达中起着核心作用。一般认为, 感觉信息通过 BLA 传入, 并在 BLA 中形成条件性

刺激与非条件性刺激之间的关联。这种条件反射关联的情感表达可能通过 BLA 到中央杏仁核的神经连接实现,而中央杏仁核作为杏仁核的主要输出结构,将信息投射到下丘脑和脑干区域,从而调控特定情绪反应的表达<sup>[39]</sup>。此外,有研究表明发现大鼠的巴甫洛夫条件性厌恶反应和条件性味觉回避可能由不同的神经机制介导<sup>[27]</sup>。大脑成像方法的不断改进,使研究人员能够越来越精确地量化分布式神经回路的功能<sup>[46-47]</sup>。这些技术的神经影像学(包括任务态和静息态功能磁共振成像)以及在动物模型中进行的神经生理学研究,已经成功识别出处理情感刺激时表现出差异激活的关键脑区,并揭示了抑郁症状下发生改变的大规模脑网络<sup>[48]</sup>。为此,未来研究可进一步利用这些先进的大脑成像技术,深入探索 BLA 等关键脑区在“预期性恶心-焦虑抑郁”这一复杂病理环路中的具体作用机制。

ANV 是化疗相关恶心呕吐中较为特殊的类型,通常发生于经历过一个或几个化疗周期的癌症患者,在化疗药物给予之前,或者闻到医院的味道、看到化疗药物,甚至去医院化疗之前就会出现恶心呕吐症状<sup>[49]</sup>,临床已有研究表明发生 ANV 患者化疗前具有较高的焦虑和抑郁情绪,并且 ANV 的严重程度与患者焦虑、抑郁情绪程度正相关<sup>[8]</sup>。目前的动物模型中虽然加入了环境和气味作为条件线索模拟临床中患者 ANV 的发生,然而并未进一步探究动物的心理机制,建议未来在设计 ANV 动物模型时加入行为学试验来测试动物焦虑抑郁的情况,通过建立条件线索-情感反应-呕吐反射的多维度评价体系进一步精准模拟人类的心理预期机制设计出更为精准的动物模型,为临床开发精准止吐疗法和个性化干预策略提供科学基础。

#### 参 考 文 献(References)

- [ 1 ] DE BRITO ALVES R, DE REBOUÇAS C V, YAMADA A M T D, et al. Prevalence of anticipatory nausea and vomiting in breast cancer patients undergoing highly emetogenic chemotherapy [J]. Rev Assoc Med Bras, 2024, 70(4): e20230937.
- [ 2 ] KARTHAUS M. Chemotherapieinduzierte nausea and Emesis chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. HNO, 2023, 71(7): 473-484.
- [ 3 ] KOBAYASHI M, KAKO J, IBA A, et al. Non-pharmacological treatments for anticipatory nausea and vomiting during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of the clinical practice guidelines for antiemesis 2023 [J]. Int J Clin Oncol, 2024, 29(7): 889-898.
- [ 4 ] 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.
- XIAO C Z, WANG W, XIA D Q, et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in traditional Chinese medicine and western medicine [J]. Eval Anal Drug Use Hosp Chin, 2023, 23(12): 1409-1415, 1421.
- [ 5 ] 孙宇,康倩. 化疗所致恶心呕吐影响因素及评估工具研究进展 [J]. 中国护理管理, 2018, 18(8): 1126-1130.
- SUN Y, KANG Q. Influencing factors and instruments for the measurement of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a review [J]. Chin Nurs Manag, 2018, 18(8): 1126-1130.
- [ 6 ] KURT B, KAPUCU S, ÇAKMAK ÖKSÜZO GLU B Ö. Effects of oral cryotherapy on anticipatory, and acute nausea and vomiting in patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a randomized controlled clinical trial [J]. Clin Breast Cancer, 2024, 24(2): 112-121.
- [ 7 ] KAMEN C, TEJANI M A, CHANDWANI K, et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 722: 172-179.
- [ 8 ] QURESHI F, SHAFI A, ALI S, et al. Clinical predictors of anticipatory emesis in patients treated with chemotherapy at a tertiary care cancer hospital [J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(2): 337-340.
- [ 9 ] COLAGIURI B, ROSCOE J A, MORROW G R, et al. How do patient expectancies, quality of life, and postchemotherapy nausea interrelate? [J]. Cancer, 2008, 113(3): 654-661.
- [ 10 ] 刘玲,刘为. 叙事护理在乳腺癌预期性恶心呕吐患者中的应用价值 [J]. 中国药物经济学, 2024, 19(S1): 228-229, 236.
- LIU L, LIU W. Application value of narrative nursing in patients with anticipated nausea and vomiting of breast cancer [J]. Chin J Pharm Econ, 2024, 19(S1): 228-229, 236.
- [ 11 ] 卢丽,李丽红,马玲. 基于微信平台的延续性护理在恶性肿瘤预期性恶心呕吐患者中的应用研究 [J]. 临床护理杂志, 2024, 23(4): 55-57.
- LU L, LI L H, MA L. Study on the application of continuous nursing based on WeChat platform in patients with anticipated nausea and vomiting of malignant tumor [J]. J Clin Nurs, 2024, 23(4): 55-57.

- [12] 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.  
ZHANG Y. Guideline for drug prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(5): 457-473.
- [13] ROCK E M, LIMEBEER C L, PARKER L A. Anticipatory nausea in animal models: a review of potential novel therapeutic treatments [J]. Exp Brain Res, 2014, 232(8): 2511-2534.
- [14] LI K, CAI Y, XIE S, et al. Evidence summary for nonpharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. Biomed Res Int, 2022, 2022(1): 4741193.
- [15] HERRSTEDT J, CLARK-SNOW R, RUHLMANN C H, et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting [J]. ESMO Open, 2024, 9(2): 102195.
- [16] GIORDANO F, RUTIGLIANO C, UGOLINI C, et al. Effect of music therapy on chemotherapy anticipatory symptoms in adolescents: a mixed methods study [J]. J Pain Symptom Manage, 2024, 68(1): e62-e74.
- [17] LI X, XU Z, DONG M, et al. Efficacy of Sanhua essential oil inhalation in patients with breast cancer-related depression undergoing chemotherapy: a randomized, single-masked, placebo-controlled clinical trial [J]. J Tradit Chin Med Sci, 2025, 12(3): 348-357.
- [18] ROSCOE J A, MORROW G R, AAPRO M S, et al. Anticipatory nausea and vomiting [J]. Support Care Cancer, 2011, 19(10): 1533-1538.
- [19] FOUBERT J, VAESSEN G. Nausea: the neglected symptom? [J]. Eur J Oncol Nurs, 2005, 9(1): 21-32.
- [20] PARKER L A, KEMP S W. Tetrahydrocannabinol (THC) interferes with conditioned retching in *Suncus murinus*: an animal model of anticipatory nausea and vomiting (ANV) [J]. Neuroreport, 2001, 12(4): 749-751.
- [21] BOLOGNINI D, ROCK E M, CLUNY N L, et al. Cannabidiolic acid prevents vomiting in *Suncus murinus* and nausea-induced behaviour in rats by enhancing 5-HT1A receptor activation [J]. Br J Pharmacol, 2013, 168(6): 1456-1470.
- [22] PARKER L A, LIMEBEER C L. Conditioned gaping in rats: a selective measure of nausea [J]. Auton Neurosci, 2006, 129(1/2): 36-41.
- [23] TRAVERS J B, NORNGREN R. Electromyographic analysis of the ingestion and rejection of sapid stimuli in the rat [J]. Behav Neurosci, 1986, 100(4): 544-555.
- [24] PARKER L A. Conditioned flavor avoidance and conditioned gaping: rat models of conditioned nausea [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 722: 122-133.
- [25] PARKER L A, RANA S A, LIMEBEER C L. Conditioned nausea in rats: assessment by conditioned disgust reactions, rather than conditioned taste avoidance [J]. Can J Exp Psychol, 2008, 62(3): 198-209.
- [26] CHAN M Y T, CROSS-MELLOR S K, KAVALIERS M, et al. Lipopolysaccharide (LPS) blocks the acquisition of LiCl-induced gaping in a rodent model of anticipatory nausea [J]. Neurosci Lett, 2009, 450(3): 301-305.
- [27] LIMEBEER C L, KROHN J P, CROSS-MELLOR S, et al. Exposure to a context previously associated with nausea elicits conditioned gaping in rats: a model of anticipatory nausea [J]. Behav Brain Res, 2008, 187(1): 33-40.
- [28] GRILL H J, NORNGREN R. The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats [J]. Brain Res, 1978, 143(2): 263-279.
- [29] 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.
- [30] BORISON H L. Area postrema: chemoreceptor circumventricular organ of the medulla oblongata [J]. Prog Neurobiol, 1989, 32(5): 351-390.
- [31] RILEY A L, FREEMAN K B. Conditioned taste aversion: a database [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2004, 77(3): 655-656.
- [32] RAPOPORT B L. Delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, incidence, and current management [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 19.
- [33] ULLAH I, AYZAZ M. A re-consideration of neural/receptor mechanisms in chemotherapy-induced nausea and vomiting: current scenario and future perspective [J]. Pharmacol Rep, 2023, 75(5): 1126-1137.
- [34] SU S, WEI Z, HUANG H, et al. Conditioned nausea induced by cisplatin and emetine identified by a taste reactivity test in rats [J]. Physiol Behav, 2023, 269: 114278.
- [35] HASSAN M M, WAHDAN S A, EL-NAGA R N, et al. Ondansetron attenuates cisplatin-induced behavioral and cognitive impairment through downregulation of NOD-like receptor inflammasome pathway [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2024, 485: 116875.
- [36] RANA S A, PARKER L A. Differential effects of neurotoxin-induced lesions of the basolateral amygdala and central nucleus of the amygdala on lithium-induced conditioned disgust reactions and conditioned taste avoidance [J]. Behav Brain Res, 2008, 189(2): 284-297.
- [37] CLOUTIER C J, CROSS-MELLOR S K, KAVALIERS M, et al. Simultaneous conditioning of "gaping" responses and taste avoidance in rats injected with LiCl and saccharin:

- Examining the role of context and taste cues in the rodent model of anticipatory nausea [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 502(2): 76–79.
- [38] BROWN A R, PENNEY A M, SKINNER D M, et al. Aversive, appetitive and flavour avoidance responses in the presence of contextual cues [J]. *Learn Behav*, 2011, 39(2): 95–103.
- [39] BERNANKE A, SETTE S, HERNANDEZ N, et al. Male and female rats exhibit comparable gaping behavior but activate brain regions differently during expression of conditioned nausea [J]. *Behav Pharmacol*, 2022, 33(4): 291–300.
- [40] İLHAN Ç F, ÜLKE E, URCELAY G P, et al. Propranolol attenuates the establishment of conditioned context aversions: differential effects compared to MK-801 in an animal model of anticipatory nausea and vomiting [J]. *Behav Pharmacol*, 2024, 35(5): 293–302.
- [41] PARKER L A, MACLEOD K B. Chin rub CRs may reflect conditioned sickness elicited by a lithium-paired sucrose solution [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1991, 40(4): 983–986.
- [42] SYMONDS M, HALL G. Postinjection suppression of drinking is modified by the presence of conditioned contextual cues: implications for both anticipatory and posttreatment nausea in humans [J]. *Anim Learn Behav*, 2002, 30(4): 355–362.
- [43] LIMEBEER C L, HALL G, PARKER L A. Exposure to a lithium-paired context elicits gaping in rats: a model of anticipatory nausea [J]. *Physiol Behav*, 2006, 88(4/5): 398–403.
- [44] OSSENKOPP K P, BIAGI E, CLOUTIER C J, et al. Acute corticosterone increases conditioned spontaneous orofacial behaviors but fails to influence dose related LiCl-induced conditioned “gaping” responses in a rodent model of anticipatory nausea [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 660(2/3): 358–362.
- [45] SPELLMAN T, LISTON C. Toward circuit mechanisms of pathophysiology in depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(5): 381–390.
- [46] SAKAI N, YAMAMOTO T. Conditioned taste aversion and c-fos expression in the rat brainstem after administration of various USs [J]. *Neuroreport*, 1997, 8(9/10): 2215–2220.
- [47] WHITFIELD-GABRIELI S, GHOSH S S, NIETO-CASTANON A, et al. Brain connectomics predict response to treatment in social anxiety disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(5): 680–685.
- [48] 李晓菲, 江科, 董梦婷, 等. 乳腺癌荷瘤小鼠模型抑郁表型比较研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2025, 33(2): 232–240.
- LI X F, JIANG K, DONG M T, et al. A comparative study of depression phenotype in a tumor-bearing mouse model of breast cancer [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2025, 33(2): 232–240.
- [49] 庞英, 唐丽丽. 癌症患者化疗相关的预期性恶心呕吐 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2017, 31(7): 505–510.
- PANG Y, TANG L L. Anticipatory nausea and vomiting in cancer patients with chemotherapy: a review [J]. *Chin Ment Health J*, 2017, 31(7): 505–510.

[收稿日期] 2025-04-08