

中国肿瘤患者围术期疼痛管理专家共识(2020 版)

中国抗癌协会肿瘤麻醉与镇痛专业委员会

摘要 肿瘤切除术是绝大多数早中期实体肿瘤治疗的基础,肿瘤切除术后常伴随持续的疼痛。手术创伤和疼痛可引起炎症、下丘脑-垂体轴激活和交感系统过度反应发生。这些因素会影响肿瘤患者的免疫能力,导致免疫抑制。围术期有效的疼痛管理可以优化肿瘤患者的免疫功能,对肿瘤患者术后康复也具有重要意义。因此,中国抗癌协会肿瘤麻醉与镇痛专业委员会组织专家制定我国肿瘤患者围术期疼痛管理的专家共识,目的是为肿瘤患者术后急性疼痛管理提供基于证据的临床建议。本共识为学术性建议,仅限于指导肿瘤患者术后急性疼痛管理,不适用慢性疼痛或肿瘤导致的癌性疼痛。

关键词 专家共识 围术期疼痛管理 抗肿瘤免疫 镇痛药物

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2020.14.584

Consensus on the perioperative pain management of cancer patients in China (2020 edition)

The Society of Oncological Anesthesia and Analgesia, Chinese Anti-Cancer Association

Correspondence to: Guonian Wang; E-mail: wangguonian609cn@aliyun.com

Abstract Surgical tumor excision is a cornerstone of primary cancer treatment, and persistent postoperative pain is common after most surgical procedures. Surgical trauma and pain can cause inflammation, hypothalamic-pituitary axis activation, and sympathetic system over-reactivity. These factors, acting either separately or in combination, affect anti-tumor immunity and promote postoperative immunosuppression. Effective management of perioperative pain may help to modulate the unwanted consequences of the stress response on the immune system and improve outcomes. Based on the recent literature and clinical studies, experts from The Society of Oncological Anesthesia and Analgesia, Chinese Anti-Cancer Association have developed this consensus on the perioperative pain management of cancer patients in China (2020 edition). This consensus aims to provide evidence-based clinical recommendations for the acute pain management of cancer patients postoperatively. It does not apply to chronic pain or pain caused by cancer.

Keywords: expert consensus, perioperative pain management, antitumor immunity, analgesic

目前全世界范围内肿瘤的新发病率呈明显增长趋势,手术是绝大多数早中期实体肿瘤治疗的首选方式。接受手术的肿瘤患者中,约四分之三的患者术后疼痛为中度、重度疼痛,仅少部分患者的术后疼痛得到了充分缓解。疼痛可引起全身应激反应及相关并发症,不仅严重影响患者术后舒适度,术后恢复也受到明显影响^[1]。许多围术期的干预措施可用于减少术后疼痛。急性疼痛的有效管理不但可以减轻患者痛苦,减少并发症发生,提高患者围手术期安全性,预防术后急性疼痛向慢性疼痛转化,同时对肿瘤患者术后康复也具有重大意义。

1 围术期疼痛与机体的抗肿瘤免疫

机体抗肿瘤免疫主要通过细胞免疫介导,其中,自然杀伤细胞(NK细胞)、1型CD4⁺辅助性T淋巴细胞(Th1细胞)、CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞(CTL)承担着抗肿瘤免疫的主要功能^[2]。而2型CD4⁺辅助性T淋巴细胞(Th2细胞)、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、髓源

抑制细胞(MDSC),CD4⁺调节性淋巴细胞(Treg细胞)则通过对细胞免疫的抑制作用,促进肿瘤的发生和发展。此外,促炎性细胞因子如IL-6、TNF- α 等,能激活肿瘤细胞内的信号转导和转录因子3(STAT3),抑制癌细胞凋亡,促进肿瘤细胞增殖^[3]。环氧化酶(cyclooxygenase, COX)通路的产物前列腺素E2(PGE2)能加速肿瘤生长,使肿瘤细胞分泌的血管内皮生长因子(VEGF)增加;同时,PGE2能够抑制巨噬细胞、中性粒细胞、Th1细胞和NK细胞功能,加强Treg细胞功能,而不利于抗肿瘤免疫^[4]。手术创伤在术野局部引发的急性炎症反应,疼痛向中枢传导后激活交感神经系统(SNS)和下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA),血浆儿茶酚胺、激素、乙酰胆碱等物质浓度升高,进而抑制NK细胞活性,使细胞免疫向Th2漂移,导致抗肿瘤免疫功能紊乱^[5]。而常用于治疗术后急性疼痛的药物和区域神经阻滞技术可通过直接或间接作用对抗肿瘤免疫和肿瘤细胞的迁移侵袭能力

作者单位:哈尔滨医科大学附属第四医院麻醉科(哈尔滨市 150000)

通信作者:王国年 wangguonian609cn@aliyun.com

产生影响^[3]。肿瘤患者围术期的疼痛管理既要保证良好的镇痛效果又要兼顾保护患者抗肿瘤免疫功能^[6]。

2 围术期疼痛评估

2.1 术前评估

推荐:术前进行充分的疼痛评估,包括生理和心理疾病、慢性疼痛病史、既往疼痛治疗及效果、用药史、过敏史、认知状态等,并做好术前疼痛宣教。

建议临床医生进行详尽的术前评估,包括躯体和精神疾病情况、伴随的药物治疗情况、慢性疼痛史、药物滥用情况等。对于药物滥用史,除了阿片类药物外,还应确定是否存在酒精成瘾或滥用苯二氮卓类药物、可卡因和其他可能影响疼痛管理的精神类药品^[7]。依据病史、体格检查和具体的手术创伤大

小或手术部位制定个性化的疼痛管理方案。方案的制订还应充分考虑患者的个体因素,包括年龄、认知状态、手术史、伴发疾病和既往的治疗情况、药物过敏和禁忌等。

2.2 疼痛强度评估

临床医生需使用有效的疼痛评估手段来判断患者对术后疼痛治疗的反应,并相应地调整疼痛治疗方案。疼痛本身是主观的,所以患者的主诉是所有疼痛评估的基础。为准确判定疼痛的有无和疼痛强度,在任何情况下临床医生不应该仅仅依靠客观的测量方法,以疼痛相关的行为或生命体征来代替患者的主诉。对于不能充分陈述的患者,临床医生需要使用评估工具,并征求护理人员的意见来评估疼痛强度(表1)。

表1 疼痛评估方法

评估方法	评级系统
数字等级评定量表(NRS评分)	采用0~10标示出不同程度的疼痛强度等级,“0”为无痛、“10”为最剧烈的疼痛、“4”以下为轻度疼痛、“4~7”为中度疼痛、“7”以上为重度疼痛
视觉模拟评分法(VAS评分)	一条长100 mm(或10 cm)的标尺,一端标示“无痛”,另一端标示“最剧烈的疼痛”,根据患者疼痛的强度标定相应的位置
语言等级评定量表	描绘疼痛强度的词汇口述表达为无痛、轻度痛、中度痛、重度痛
疼痛温度计	可视温度计与疼痛强度的口述相结合
颜色模拟评分	白色表示“无痛”,红色表示“最剧烈的疼痛”
面部表情量表	修订版面部表情疼痛量表,Wong-Baker面部表情量表

2.3 疼痛治疗效果评估

临床医生应同时评估静息和活动时的疼痛强度,后者往往比前者更严重,更难控制。只有活动时疼痛减轻才能保证患者术后机体功能快速恢复^[8]。对常规治疗无效且疼痛评分高的患者需进行检查,以确定疼痛是否由于手术并发症、新发疾病、阿片类药物耐受或心理困扰等因素导致。对于疼痛未稳定控制的患者,应反复评估每次药物治疗或非药物方法干预后的效果。通常在静脉注射给药后5~15 min、口服用药后1~2 h,药物达最大作用时评估镇痛效果。对于非药物性干预措施的效果评估则是在应用期间或应用之后即刻开始评估。对于使用患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)者应该了解无效按压次数、是否需要其他补救性镇痛药物治疗。对于疼痛控制较稳定的患者(如在24 h的治疗后疼痛控制良好且无不良反应的患者),重新评估的次数可酌情减少。在评估疼痛治疗效果的同时还应评估并记录如镇静、谵妄、恶心等疼痛治疗相关的不良反应。

3 肿瘤患者围术期疼痛管理策略

推荐:以多模式镇痛为原则,建立联合麻醉科、

肿瘤外科和护理学科等多学科疼痛管理团队,同时提升护理团队在疼痛管理中的作用。

3.1 多学科急性疼痛管理团队

良好的术后急性疼痛管理需要多学科的疼痛管理团队,包括麻醉科、外科和护理学科,在患者疼痛管理全程中的不同阶段担任疼痛评估、疼痛评分记录、镇痛方案制定和调整等职责。在以麻醉科医生为主的急性疼痛服务(acute pain service, APS)基础上,建议提升护理团队的作用。

3.2 多模式镇痛的原则

多模式镇痛是联合应用作用机制不同的镇痛药或不同的镇痛技术,作用于疼痛传导通路(外周神经或中枢神经系统)的不同靶点,可联合非药物干预措施发挥镇痛的相加或协同作用,使每种镇痛药物的剂量减少,不良反应相应减轻,在安全的前提下达到持续有效的镇痛。

4 镇痛技术

4.1 硬膜外阻滞镇痛技术

推荐:对于开放性胸、腹的肿瘤手术患者优先使用硬膜外阻滞镇痛技术。

硬膜外阻滞镇痛技术可以获得持续的镇痛效

果,并且能很好地满足从胸段至腰段脊神经支配范围内的各类手术的术后镇痛。对于开放性胸、腹的肿瘤手术,在胃肠功能恢复、疼痛评分、不增加肠梗阻发生率、减少术后恶心呕吐的发生等方面,术后硬膜外阻滞镇痛优于全身使用阿片类药物为基础的静脉镇痛^[9]。

4.1.1 优化肿瘤患者免疫功能 建议临床医生对于接受胸、腹部手术且无硬膜外麻醉禁忌证的肿瘤患者优先考虑采用硬膜外阻滞镇痛技术。与全身使用阿片类药物相比,硬膜外镇痛可以提供更好的静息与运动状态下的镇痛效果。除镇痛效果显著外,硬膜外阻滞还可减轻手术引起的应激反应,减少术后并发症,减弱分解代谢,促进术后机体功能恢复^[10]。尤其对于肿瘤患者,研究显示,单纯硬膜外阻滞镇痛、硬膜外阻滞联合全身麻醉与单纯全身麻醉相比,对肿瘤患者的免疫功能与免疫调节具有优化作用^[11]。目前有十多项回顾性研究探讨了硬膜外阻滞镇痛的应用与降低肿瘤复发与转移的关系^[12],由于回顾性研究的固有偏倚、结果缺乏标准化等因素导致其结果仍有争议,尚需前瞻性的随机对照临床研究证据证实硬膜外镇痛对肿瘤患者术后无病生存率的影响,但基于现有的循证医学证据,对于开放性的胸、腹部肿瘤手术,硬膜外阻滞镇痛仍是围术期疼痛管理的首选镇痛技术。

4.1.2 硬膜外镇痛的药物及输注方式 硬膜外镇痛技术给药方式包括硬膜外连续输注(continuous epidural infusion, CEI)、仅单次给药、患者自控硬膜外镇痛(patient-controlled epidural analgesia, PCEA),药物可选择长效局麻药例如罗哌卡因(0.2%)或者布比卡因(0.100%~0.125%),局麻药可同亲脂的阿片类药物联用,硬膜外镇痛加用芬太尼或舒芬太尼可增强镇痛效果而不影响肠道功能恢复(表2)。

表2 硬膜外镇痛药物和输注浓度

局麻药物及浓度	可配伍的阿片类药物
罗哌卡因 0.200%	氢吗啡酮 5.0 μg/mL
布比卡因 0.100%~0.125%	舒芬太尼 (0.4~0.8) μg/mL
左旋布比卡因 0.100%~0.125%	芬太尼 (2.0~4.0) μg/mL
	吗啡 (20.0~40.0) μg/mL

4.1.3 硬膜外镇痛的管理 术后须每天查看及评估所有放置硬膜外导管进行硬膜外镇痛的患者,并在出现问题时(如镇痛不良、异常范围阻滞等)及时调整。记录不良反应,包括低血压、尿潴留、运动阻滞等,硬膜外配伍应用阿片类药物时也会出现恶心、呕吐及过度镇静的情况。对于明显感觉异常的患者,药物输注的速率和局部麻醉药的浓度应降

低。当发生运动阻滞时,应降低药物输注剂量。如果患者表现出深度的运动阻滞,则应停止给药,并进行相应检查以排除硬膜外血肿,一旦排除硬膜外血肿,可继续使用硬膜外镇痛,但应按更低的速率和浓度重新给药。当出现严重的恶心呕吐、过度镇静及呼吸抑制等不良反应,可减慢输注速度或在配方中去除阿片类药物。如出现硬膜外镇痛效果不佳的情况,则按系统化处理方案处理硬膜外导管等问题。所有处理均在患者血液动力学稳定的前提下进行(图1)。

4.2 外周神经阻滞

推荐:对于胸、腹腔镜肿瘤微创手术、乳腺癌手术等患者,优先采用外周神经阻滞镇痛技术。

外周神经阻滞是有效的多模式镇痛的另一个重要组成部分。近年来超声技术的快速发展,为精准的神经阻滞提供了有力支持。采用可视化超声引导下的外周神经阻滞、按需补充镇痛药物可以取得良好的镇痛效果。

4.2.1 四肢外周神经阻滞 应用于四肢的骨、软组织肿瘤术后镇痛。包括臂丛神经阻滞、股神经和坐骨神经阻滞、收肌管阻滞和腰丛阻滞等。局麻药物选用0.25%~0.50%罗哌卡因,可置管进行连续性给药。在应用时需考虑技术的成熟度、所使用的超声仪器特点及是否需借助神经刺激仪,并注意不恰当的外周神经阻滞也可能造成神经损伤、出血、局部或全身感染及局麻药中毒等并发症。

4.2.2 躯体外周神经阻滞 可用于乳腺、胸、腹部及盆腔肿瘤手术的多模式镇痛,包括椎旁阻滞(paravertebral block, PVB)、胸神经阻滞(pectoral nerves block)^[13-16]、前锯肌平面阻滞(serratus anterior plane, SAP)^[13]、腹横肌平面阻滞(transversus abdominis plane, TAP)等^[17-18]。超声技术的发展完善了神经阻滞导管置入技术,单次阻滞或进行连续阻滞均可提供良好的镇痛效果,可减少肿瘤患者围术期阿片类药物的用量,降低相应并发症的发生率,并可以避免吗啡类阿片类药物对肿瘤患者免疫功能的影响,优化肿瘤患者的免疫调节^[19]。

椎旁阻滞:椎旁阻滞可以作为硬膜外麻醉镇痛的替代选择,单次椎旁阻滞或椎旁置管进行连续椎旁阻滞可用于单侧胸部手术(肺、食道肿瘤手术)、腹部手术(肝、肾等肿瘤手术),可获得良好的镇痛效果。对于乳腺癌手术,尽管一项多中心随机对照临床研究表明椎旁阻滞并不能减少乳腺癌术后复发率及术后慢性持续性切口疼痛的发生率和严重程度^[20],但椎旁阻滞作为多模式镇痛的一部分,用于乳腺癌患者手术可减少阿片类药物的用量,降低阿片类药物导致的恶心、呕吐等不良反应^[21]。单次椎旁

阻滞,可采用 0.375%~0.500%罗哌卡因 15~20 mL;连续椎旁阻滞 PCA 方案为 0.2%罗哌卡因持续输注 6~8 mL/h,冲击剂量 5 mL,控制时间 20~30 min^[22]。

腹横肌平面阻滞:用于腹前部 T₇~L₁脊神经支配区域的手术。对抑制躯体痛有效,对内脏痛效果较差。在某些情况下,因为注入的局麻药容量、压力等因素可扩散到椎旁间隙阻滞交感神经,从而表现出对内脏痛的镇痛效果。根据穿刺阻滞的入路不同,可分为肋缘下入路 TAP 阻滞(主要覆盖 T₆~T₈脊神经支配区)、侧方入路 TAP 阻滞(主要覆盖 T₁₀~T₁₂脊神经支配区)、后位入路 TAP 阻滞(主要覆盖 T₉~T₁₂脊神经支配区)、斜向肋缘下入路 TAP 阻滞(主要覆盖 T₆~L₁脊神经支配区)等^[17]。应用于开腹和腹腔镜下的各种腹腔内手术,采用低浓度、高容量局麻药,0.20%~0.25%罗哌卡因(总量不超过 3 mg/kg)或 0.125%左旋布比卡因(总量不超过 1.5 mg/kg),可放置导管连续阻滞,5~10 mL/h 持续输注^[18]。

胸神经阻滞:I 型胸神经阻滞(pectoral nerves I, Pecs I)是将药物注于胸大肌和胸小肌的间隙,阻滞胸外侧神经和胸内侧神经。II 型胸神经阻滞(pectoral nerves II, Pecs II)是在 Pecs I 的基础上再于胸小肌和其深面的前锯肌之间注射局部麻醉药物。Pecs II 主要阻滞第 2~6 肋间神经外侧皮支、肋间臂神经、胸长神经。对于准备行腋窝清扫的乳腺癌根治术患者,联合应用 Pecs I 和 Pecs II 阻滞能够提供良好的镇痛效果,不仅可以减少阿片类药物的用量,术后恶心呕吐的发生率也明显降低^[16]。

前锯肌平面阻滞:在第 5 肋间腋中线水平,将局部麻醉药注射在前锯肌的表面或前锯肌深面,阻滞肋间神经、胸长神经、胸背神经以及 T₂~T₉胸壁外侧和部分后侧的神经,用于乳腺癌和胸腔镜下的胸科

肿瘤手术。

腰方肌阻滞:分为 I、II、III 型。I 型阻滞将药物注于腰方肌外侧和腹横肌筋膜相连的平面;II 型阻滞将药物注于腰方肌与背阔肌之间;III 型阻滞将药物注于腰方肌前缘。腰方肌阻滞主要用于 T₆~L₁平面手术。

竖脊肌平面阻滞(erector spinae plane block, ESP):将局麻药物注射至竖脊肌深部的筋膜间隙时,药物经过肋横突孔渗透,作用于脊神经前支和后支的起始部位而起镇痛作用。腰方肌阻滞、竖脊肌平面阻滞由于开展时间较短,尚缺乏大量相关的临床研究证据。

4.3 局部切口浸润

可选择 0.25%~0.50%罗哌卡因或 0.200%~0.375%布比卡因 15~20 mL,由外科医生配合使用,可达到 4~6 h 手术切口镇痛的效果,通常与其他镇痛方式联合应用,也可在外科切口部位置管进行连续阻滞^[23]。

5 镇痛药物

5.1 阿片类镇痛药

阿片类药物在中重度急性疼痛管理中具有重要地位,其通过激动外周和中枢神经系统阿片受体发挥镇痛作用,人体内至少存在 8 种亚型阿片受体,其中 μ 、 κ 和 δ 受体与镇痛相关。临床使用的阿片药物主要有 μ 阿片受体的完全性激动剂,如吗啡、氢吗啡酮、羟考酮、芬太尼、舒芬太尼等,镇痛作用强,用于术后中、重度疼痛治疗,但同时有呼吸抑制、成瘾等不良反应;部分激动剂,如丁丙诺啡,可用于术后中等疼痛的治疗,静注给药,每次 0.15~0.30 mg,每次间隔 6~8 h;激动-拮抗剂,如喷他佐辛、地佐辛、布托啡诺和纳布啡等,主要激动 κ 阿片受体,对 μ 阿片受体有弱拮抗作用,以镇痛作用为主,成瘾性较小,主要用于术后中等程度疼痛的治疗,联合其他镇痛技术和药物可用于术后重度疼痛治疗。

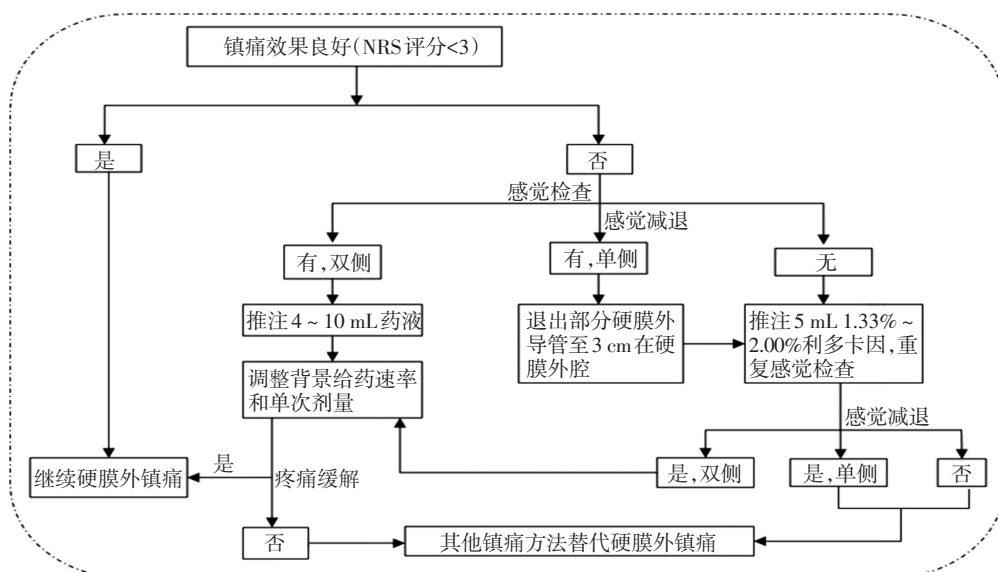


图1 硬膜外镇痛的处理流程

5.1.1 阿片类药物对肿瘤的影响 阿片类药物可通过免疫抑制和直接作用于肿瘤细胞或内皮细胞影响肿瘤细胞的迁移侵袭。免疫抑制情况取决于阿片类药物的类型,吗啡能减弱 CTL 细胞和 NK 细胞功能,减少 T 淋巴细胞 IL-2 和 INF- γ 的分泌,增加 IL-4 分泌,促进 Th2 细胞分化,抑制机体免疫。体外细胞实验和动物实验均显示阿片类药物可能促进肿瘤细胞迁移和侵袭,对肿瘤预后有不利影响^[24],但这些结果尚存争议。值得注意的是,目前所取得的研究结果提示临床医生在对肿瘤患者围术期疼痛管理时,使用阿片类药物需要考虑到药物的剂量、浓度、给药途径以及肿瘤类型等因素对肿瘤复发和转移的影响^[25]。在保证镇痛效果的前提下,尽量减少阿片类药物的使用。

5.1.2 用药原则 由于阿片类药对肿瘤复发、转移具有潜在的影响^[5],同时也可能增加术后恶心、呕吐及呼吸抑制等不良事件的风险,对于既往未接受过阿片类药物治疗的成人患者,不应常规给予阿片类药物。阿片类药物在围术期的镇痛效果个体差异较大,其镇痛作用受基因、年龄、性别、肥胖、肝脏和肾脏疾病等因素的影响,使用时需结合患者个体情况全面考虑,及时调整剂量,以达到良好镇痛效果。

5.1.3 给药方式 对于术后可口服给药的患者,若给予阿片类药物,应优先选择口服制剂。初始治疗宜选择短效制剂,当剂量调整至理想镇痛及安全水平时,可考虑换成长效制剂。由于肌肉内注射镇痛药物可引起明显疼痛、吸收不规律及术后镇痛覆盖不全等缺点,故应避免选择肌注方式给药。对于手术后不能口服给药的患者(食道、胃等消化系统肿瘤术后)或存在肠梗阻、误吸风险的患者推荐采用静脉患者自控镇痛 IV-PCA。大多数证据表明,与无背景量输注的 IV-PCA 相比,给予持续输注的 IV-PCA 并未明显改善镇痛效果且可能出现药物蓄积增加呼吸抑制等风险^[26],因此 IV-PCA 不建议常规给予阿片类药物的持续背景输注。对于术前使用过阿片类药物或对该类药物耐受的患者,出于对潜在的难治性疼痛及停药综合征等因素的考虑,应使用背景剂量,并对患者的综合情况进行评估,尤其对术后使用镇痛药物剂量是否充足的情况进行分析,结合评估结果,如发生镇痛不全,可辅以其他药物或非药物干预手段进行术后镇痛。

5.2 非甾体类抗炎药(NSAIDs)和对乙酰氨基酚

5.2.1 非甾体类抗炎药 NSAIDs 的使用可减轻术后疼痛强度,减少阿片类药物的用量,同时也减少阿片类药物的不良反应发生率,如恶心、呕吐和过度镇静^[27],但需考虑 NSAIDs 可增加胃肠道出血和术后出

血的风险,增加结直肠手术吻合口渗漏的风险及对肾功能的影响。环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂如帕瑞昔布钠、塞来昔布可以降低血小板功能障碍和胃肠道出血风险,但其对肾功能的影响导致其使用仍有争议。该类药物对心血管事件发生风险的影响尚待明确,因此不建议对存在动脉粥样硬化血栓(外周动脉疾病)、中风、心肌梗死病史的患者使用 COX-2 抑制剂^[28]。

5.2.2 对乙酰氨基酚 经口、直肠和肠外给予对乙酰氨基酚是多模式镇痛的重要组成部分。对乙酰氨基酚的镇痛效能比 NSAIDs 低 20%~30%,但其安全性更高。当其与 NSAIDs 联用时镇痛效果更强,能显著降低胸、腹部手术后疼痛程度,减少阿片类药物剂量^[27]。在区域麻醉与镇痛时联用对乙酰氨基酚,在爆发痛时再使用 NSAIDs,这样可以减少 NSAIDs 相关不良反应。

5.2.3 NSAIDs 对肿瘤的影响 推荐:可将 NSAIDs 用于术前预防性镇痛。对于乳腺、骨科、肺部肿瘤等手术,NSAIDs 可作为术后镇痛的基础用药。

NSAIDs 可直接通过抑制 COX、前列腺素合成或间接通过镇痛作用来影响肿瘤进展和转移,从而使患者受益。选择性 COX-2 抑制剂联合 β 阻断剂可增强抗肿瘤免疫,降低肿瘤细胞转移^[29]。有研究表明,在乳腺癌手术的围术期使用 NSAIDs 可以降低复发或转移的风险^[30]。

5.3 曲马多

为中枢性镇痛药,虽然也可与阿片受体结合,但其亲和力很弱,对 μ 受体的亲和力相当于吗啡的 1/6 000,对 κ 和 δ 受体的亲和力则仅为 μ 受体的 1/25。曲马多具有双重作用机制,除作用于 μ 受体外,还抑制神经元突触对去甲肾上腺素和 5-羟色胺的再摄取,并增加神经元外 5-羟色胺浓度,从而调控单胺下行性抑制通路,影响痛觉传递而产生镇痛作用。口服剂量 50 mg,必要时可增加到 100 mg,每日 2~3 次。静脉注射 1~2 mg/kg,可采用 IV-PCA,24 h 剂量<400 mg。

5.4 利多卡因

利多卡因是一种局部麻醉药,通常用于神经或硬膜外阻滞。静脉注射利多卡因具有镇痛、抗痛觉过敏和抗炎作用。目前大量体外实验及一些动物实验证据提示,利多卡因可抑制肿瘤复发^[31],但尚缺乏有力的临床研究证明其对肿瘤手术患者的益处。考虑到静脉注射利多卡因的镇痛作用、相对低的风险和抑制肿瘤复发等方面的体外及动物实验结果,建议将静脉注射利多卡因用于肿瘤患者术后多模式镇痛当中,用药方法为静脉注射利多卡因 1~2 mg/kg,并随后进行 1~2 mg/kg/h 持续输注^[32]。

5.5 加巴喷丁和普瑞巴林

加巴喷丁和普瑞巴林只能口服,此特点限制了其在术后的即刻使用。加巴喷丁(600~1 200 mg)或者普瑞巴林(150~300 mg)术前1~2 h服用可降低术后第一天的疼痛强度。但这两种药物也增加了镇静、头晕和视力损害的风险^[9],考虑到利益/风险平衡,不建议术前常规使用,可用于高度阿片类药物耐受性患者。

5.6 氯胺酮

静注氯胺酮可作为多模式镇痛的一个组成部分。可用于术前阿片类药物成瘾患者和难以耐受阿片类药物不良反应患者的术后急性疼痛管理。静脉注射氯胺酮使术后疼痛评分降低,也能降低术后持续疼痛的风险^[33]。推荐术前给药量为0.2~0.5 mg/kg,随后术中持续输注,术后可选择输注较低剂量的氯胺酮或不使用氯胺酮。同时应注意氯胺酮可导致幻觉和噩梦的风险增加。

5.7 右美托咪定

为高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动药,通过作用于中枢神经系统和外周神经系统的 α_2 受体产生相应的药理作用。有抗焦虑、降低应激反应、稳定血流动力学、镇痛等作用,与阿片类镇痛药联合应用时,可减少镇痛药用量、PCA按压次数和补救性镇痛药物的次数,降低患者术后疼痛评分及术后恶心呕吐发生率,提高患者镇痛满意度,有助于改善术后睡眠,降低术后谵妄发生率,并不增加术后嗜睡和低血压等不良反应,但心动过缓或心脏传导阻滞患者应慎用或禁用。老年或病态肥胖患者应酌情减量或不予背景输注。推荐右美托咪定的背景输注剂量为0.03~0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$,PCA单次推注剂量为0.06~0.10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[34]。

5.8 地塞米松

地塞米松为广泛使用的皮质类固醇药物。用于麻醉诱导,可降低术后恶心和呕吐的风险,其对术后疼痛的影响已在众多研究中得到证实^[35]。推荐剂量

成人为0.1~0.2 mg/kg,儿童为0.15 mg/kg。

6 其他镇痛手段

6.1 物理方式镇痛

包括经皮穴位电刺激、针灸、按摩、冷敷、局部热疗、持续的被动运动、固定或支撑等。这些治疗方法作为多模式镇痛中的辅助治疗手段具有一定有效性。建议临床医生可将针灸、经皮神经电刺激(TENS)作为术后疼痛治疗的辅助手段。TENS可以通过皮肤传递低压电流,激活内源性下行抑制通路,激活阿片受体,降低的中枢兴奋性,并通过对传入纤维的刺激作用来减轻疼痛。

6.2 认知行为模式

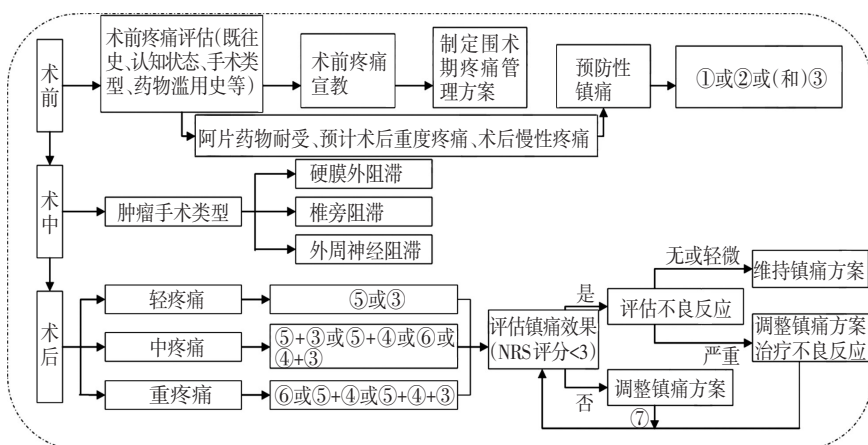
大多数认知行为模式干预的研究结果显示其对术后疼痛或焦虑有一定的积极影响。可将认知行为模式干预作为成年人多模式镇痛方法的一部分。认知行为模式干预措施包括音乐、冥想、催眠放松技术等。音乐可以作为一种帮助患者减轻术后疼痛和焦虑的方法^[36]。对于提高肿瘤患者术后的心理和生理康复具有一定益处。

7 肿瘤患者围术期多模式镇痛管理流程

根据患者年龄、性别、心理因素、既往疼痛治疗及效果、用药史、过敏史、认知状态、治疗期望等对患者进行术前评估,术前进行充分的疼痛宣教。对于术前存在疼痛、阿片类药物耐受、术后存在慢性疼痛等易患因素的患者,术前即开始预防性镇痛。

术中依据手术情况,包括肿瘤手术部位、创伤程度、是否手术时间>3 h选择相应的镇痛技术,对于开放性胸、腹部肿瘤手术患者优先采用硬膜外阻滞技术,对于微创胸、腹腔镜肿瘤手术、乳腺肿瘤手术等患者,推荐采用外周神经阻滞镇痛技术。

术后依据手术类型、创伤疼痛程度,进行分层疼痛管理,采用不同的镇痛方案。同时评估镇痛效果,调整镇痛方案(图2)。



①氯胺酮;②加巴喷丁和普瑞巴林;③对乙酰氨基酚或NSAIDs;④阿片类药物;⑤外周神经阻滞和(或)局麻药切口浸润;⑥硬膜外局麻药复合阿片类药物PCEA;⑦其他(静注利多卡因、物理方式、认知行为模式)

图2 肿瘤患者围术期多模式镇痛管理

总之,肿瘤手术患者围术期的疼痛管理是一个整合过程,需要建立多学科的管理团队,对疼痛进行预测、预防,镇痛做到多环节、多途径、多药物和多方法,实现全程、持续、安全、有效的管理。

编写专家名单

共识专家组组长:

孙莉 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院
王国年 哈尔滨医科大学附属第四医院
缪长虹 复旦大学附属中山医院

共识专家组成员:

潘灵辉 广西医科大学附属肿瘤医院
李天佐 首都医科大学附属北京世纪坛医院
贾慧群 河北省肿瘤医院
刘红亮 重庆大学附属肿瘤医院
李锦成 天津医科大学肿瘤医院
曾维安 广州中山大学肿瘤防治中心
范志毅 北京大学附属肿瘤医院
郑晖 中国医学科学院肿瘤医院
赵洪伟 天津医科大学肿瘤医院
方军 浙江省肿瘤医院
杨金凤 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院
陈兰仁 安徽省肿瘤医院
卢锡华 河南省肿瘤医院
顾连兵 江苏省肿瘤医院
曹铭辉 中山大学孙逸仙纪念医院
王忠慧 云南省肿瘤医院
张勤功 山西省肿瘤医院
贾珍 青海医科大学附属医院
戚思华 哈尔滨医科大学附属第四医院
曹汉忠 江苏省南通市肿瘤医院
王昆 天津医科大学肿瘤医院
韩非 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
黄泽清 辽宁省肿瘤医院

秘书:

王立萍 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
王玉 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

参考文献

- [1] Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain[J]. Lancet, 2011, 377(9784):2215-2225.
- [2] Di Vito C, Mikulak J, Zaghi E, et al. NK cells to cure cancer[J]. Semin Immunol, 2019, 41:101272.
- [3] Zamarron BF, Chen W. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression[J]. Int J Biol Sci, 2011, 7(5):651-658.
- [4] Inada T, Kubo K, Shingu K. Possible link between cyclooxygenase-inhibiting and antitumor properties of propofol[J]. J Anesth, 2011, 25(4): 569-575.
- [5] Wall T, Sherwin A, Ma D, et al. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review[J]. Br J Anaesth, 2019, 123(2):135-150.
- [6] Missair A, Cata JP, Votta-Velis G, et al. Impact of perioperative pain management on cancer recurrence: an ASRA/ESRA special article[J]. Reg Anesth Pain Med, 2019, 44(1):13-28.
- [7] Thomas DA, Boominathan P, Goswami J, et al. Perioperative management of patients with addiction to opioid and non-opioid medications[J]. Curr Pain Headache Rep, 2018, 22(7):52.
- [8] Srikandarajah S, Gilron I. Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: a fundamental distinction requiring standardized measurement[J]. Pain, 2011, 152(8):1734-1739.
- [9] Li J, Pourrahmat MM, Vasilyeva E, et al. Efficacy and safety of patient-controlled analgesia compared with epidural analgesia after open hepatic resection: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg, 2019, 270(2):200-208.
- [10] Huepenbecker SP, Cusworth SE, Kuroki LM, et al. Continuous epidural infusion in gynecologic oncology patients undergoing exploratory laparotomy: The new standard for decreased postoperative pain and opioid use[J]. Gynecol Oncol, 2019, 153(2):356-361.
- [11] Cummings KC III, Zimmerman NM, Maheshwari K, et al. Epidural compared with non-epidural analgesia and cardiopulmonary complications after colectomy: A retrospective cohort study of 20,880 patients using a national quality database[J]. J Clin Anesth, 2018, 47: 12-18.
- [12] Lorimier G, Seegers V, Coudert M, et al. Prolonged perioperative thoracic epidural analgesia may improve survival after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A comparative study[J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(11):1824-1831.
- [13] O'Scanail P, Keane S, Wall V, et al. Single-shot pectoral plane (PECs I and PECs II) blocks versus continuous local anaesthetic infusion analgesia or both after non-ambulatory breast-cancer surgery: a prospective, randomised, double-blind trial[J]. Br J Anaesth, 2018, 120(4):846-853.
- [14] Choi JJ, Jo YY, Kim SH, et al. Remifentanyl-sparing effect of pectoral nerve block type II in breast surgery under surgical pleth index-guided analgesia during total intravenous anesthesia[J]. J Clin Med, 2019, 8(8): 1181.
- [15] Fujii T, Shibata Y, Akane A, et al. A randomised controlled trial of pectoral nerve-2 (PECS 2) block vs. serratus plane block for chronic pain after mastectomy[J]. Anaesthesia, 2019, 74(12):1558-1562.
- [16] Mazzinari G, Rovira L, Casasempere A, et al. Interfascial block at the serratus muscle plane versus conventional analgesia in breast surgery: a randomized controlled trial[J]. Reg Anesth Pain Med, 2019, 44(1):52-58.
- [17] Tran DQ, Bravo D, Leurcharusmee P, et al. Transversus abdominis plane block: a narrative review[J]. Anesthesiology, 2019, 131(5):1166-1190.
- [18] Zaghiyan KN, Mendelson BJ, Eng MR, et al. Randomized clinical trial comparing laparoscopic versus ultrasound-guided transversus abdominis plane block in minimally invasive colorectal surgery[J]. Dis Colon Rectum, 2019, 62(2):203-210.
- [19] Xu YJ, Sun X, Jiang H, et al. Randomized clinical trial of continuous transversus abdominis plane block, epidural or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal cancer surgery[J]. Br J Surg, 2020, 107(2):e133-e141.

- [20] Sessler DI, Pei L, Huang Y, et al. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10211):1807-1815.
- [21] Chiu C, Aleshi P, Esserman LJ, et al. Improved analgesia and reduced post-operative nausea and vomiting after implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for total mastectomy [J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1):41.
- [22] Taketa Y, Irisawa Y, Fujitani T. Programmed intermittent bolus infusion versus continuous infusion of 0.2% levobupivacaine after ultrasound-guided thoracic paravertebral block for video-assisted thoracoscopic surgery: A randomised controlled trial[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2019, 36(4):272-278.
- [23] Zheng X, Feng X, Cai XJ. Effectiveness and safety of continuous wound infiltration for postoperative pain management after open gastrectomy [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22:1902-1910.
- [24] Nguyen J, Luk K, Vang D, et al. Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113 (Suppl 1):i4-i3.
- [25] Boland JW, McWilliams K, Ahmedzai SH, et al. Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(5):866-873.
- [26] Christian J, Harald I, Teijo S, et al. Patient-controlled analgesia with target-controlled infusion of hydromorphone in postoperative pain therapy[J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(1):56-58.
- [27] Maund E, McDaid C, Rice S, et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: a systematic review[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 106(3):292-297.
- [28] Namour F, Galien R, Van Kaem T, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of GLPG0974, a potent and selective FFA2 antagonist, in healthy male subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(1):139-148.
- [29] Sorski L, Melamed R, Matzner P, et al. Reducing liver metastases of colon cancer in the context of extensive and minor surgeries through β -adrenoceptors blockade and COX2 inhibition[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 58:91-98.
- [30] Haldar R, Shaashua L, Lavon H, et al. Perioperative inhibition of beta-adrenergic and COX2 signaling in a clinical trial in breast cancer patients improves tumor Ki-67 expression, serum cytokine levels, and PBMCs transcriptome[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73:294-309.
- [31] Freeman J, Crowley PD, Foley AG, et al. Effect of perioperative lidocaine, propofol and steroids on pulmonary metastasis in a murine model of breast cancer surgery[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, (5):613.
- [32] Dewinter G, Coppens S, Van de Velde M, et al. Quadratus lumborum block versus perioperative intravenous lidocaine for postoperative pain control in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery: a prospective, randomized, double-blind controlled clinical trial[J]. *Ann Surg*, 2018, 268:769-775.
- [33] McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58(10):1199-1213.
- [34] 吴新民,薛张纲,马虹,等.右美托咪定临床应用专家共识(2018)[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(8):820-823.
- [35] Jessen Lundorf L, KorveniusNedergaard H, Møller AM. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2:CD010358.
- [36] Hole J, Hirsch M, Ball E, et al. Music as an aid for postoperative recovery in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2015, 386(10004):1659-1671.
- (2020-05-20 收稿)
(编辑:郑莉 校对:孙悦)