

阿片类药物不良反应综合防治专家共识（2024 年版）

中国抗癌协会肿瘤整体评估专业委员会

摘要 阿片类药物作为经典镇痛药在临床中被广泛应用,但其在使用过程中会产生多种不良反应。镇痛治疗中发生的这些不良反应会不同程度地影响患者的情绪、社交或日常活动,甚至影响患者镇痛药物的使用。本共识针对使用阿片类药物镇痛的癌痛患者人群,旨在为医务工作者在该人群治疗中出现的不良反应的防治提供指导。

关键词 阿片类药物 不良反应 防治 癌痛 专家共识

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240784

Expert consensus on integrated prevention and treatment of opioid-related adverse drug reactions (2024 edition)

Committee of Cancer Overall Evaluation, China Anti-Cancer Association

Correspondence to: Bo Liu; E-mail: 15553115688@163.com

Abstract Data have shown that nearly 80% of patients with malignant tumors in China fail to receive effective control of cancer pain. Opioids, the classic analgesics, are commonly used in clinical practice for analgesia; however, they cause numerous adverse reactions. These adverse reactions during analgesic therapy can affect the patient's mood, social life, or daily activities to varying degrees, which consequently affect the continued use of analgesics. This consensus focuses on patients with cancer pain who are prescribed opioids for analgesia by healthcare providers and aims to suggest measures for the prevention and treatment of adverse reactions occurring during the opioid treatment.

Keywords: opioid drugs, adverse reactions, prevention and treatment, cancer pain, expert consensus

随着医务工作者对癌痛治疗认识的逐渐深入,“癌症三阶梯止痛”原则被广泛接受,阿片类药物已成为癌痛治疗基石^[1]。然而在使用阿片类药物时,虽可以获得有效的镇痛效果,但也可能会出现一些不良反应。近期一项国内研究发现^[2],超 50% 的医师对于采用阿片类药物作为治疗癌痛的方案存在担忧。在阿片类药物使用过程中,对可能产生不良反应有顾虑的医师约占 84.03%。便秘、恶心呕吐是该研究中患者报告的两个最常见的药物不良反应。另外,其他报告较多的不良反应还有嗜睡、瘙痒、头晕等。目前,阿片类药物相关不良反应的预防及治疗作为癌痛全程管理的重要组成部分,在国内外指南中均得到充分的推荐和重视。本共识参照相关循证医学证据类别,并结合专家组意见的一致程度,标注了共识对应的推荐等级,其中涉及严谨、质量较高的 Meta 分析或 RCT(随机对照)研究为强级别证据;一般质量 Meta 分析、非 RCT(随机对照)试验、观察性试验及病例报告为弱级别证据;≥ 95% 的专家组意见赞同率为高;80%~95% 专家组意见赞同率为中;<80% 专家组意见赞同率为低。

1 便秘

1.1 概述

阿片类药物引起的便秘 (opioid-induced constipa-

tion, OIC) 在癌痛患者中占 51%~87%^[3]。阿片类药物在长期使用过程中,患者不会随时间的延长而对便秘产生耐受。在外周,阿片受体广泛分布于胃肠道,通过与相应的内源性及外源性配体相结合,进而对其正常生理功能产生作用:包括胃肠动力减弱、排空延迟、胃肠道分泌减少、水分吸收增多、肛门括约肌收缩、粪便排空延缓等。在中枢,阿片药物与阿片受体的结合,也可对排便反射产生抑制作用,进而产生便秘。

1.2 评估及诊断

目前对于便秘的评估主要是基于“患者报告的评估方法”,包括 PAC-SYM(便秘患者症状自评量表)、PAC-QoL(便秘患者生活治疗量表)、BFSF(粪便性状分型量表),以及 BFI(肠道功能指数)等评估方法。其中 PAC-SYM、PAC-QoL 较为繁琐,不适合临床应用。BFSF、BFI 简明、可信度高,可用于辅助临床便秘症状标准、客观评估。对于患者精神和心理状态方面的评估,可以选择 SAS(焦虑自评量表)/SDS(抑郁自评量表)。应用评分系统可以建立一个相对统一的评估方法,将便秘按照基线严重程度分类,并跟踪评估治疗效果^[4]。

OIC 诊断目前无通用的标准,当前诊断主要根据罗马 IV 诊断标准(表 1)。

表1 OIC 罗马IV诊断标准

诊断标准

1. 初始治疗、更换或增加阿片类药物剂量时新出现的或加重的便秘症状: 至少在25%的排便次数中, 存在下列2个或以上症状:
 - a. 排便费力感
 - b. 大便结块或质硬(BSFS 1~2)
 - c. 大便不尽感
 - d. 肛门、直肠梗阻/阻塞感
 - e. 需手法辅助
 - f. 每周少于3次的自发性排便
2. 未使用缓泻剂的情况下较少松软大便

共识 1: 推荐使用罗马IV诊断标准进行 OIC 诊断, 如症状严重可选择多种评估工具综合评估。(证据等级: 弱, 专家组赞同率: 高)

1.3 预防和治疗

注意多喝水, 并在食物中增加纤维素摄入, 适当活动; 教育患者个体化调整饮食, 根据自身情况选择合适的缓泻剂剂量, 规律排便; 对于超过 3 天未排便患者, 应积极处理。尚无充足研究证实哪种药物预防方案最为有效。

轻泻剂对于 OIC 的治疗作用有限, 尤其是当患者的健康状况较差和(或)处于疾病晚期时。使用 μ 阿片受体拮抗剂治疗 OIC 是安全有效的。目前已有研究证实羟考酮/纳洛酮制剂在中国人群中的胃肠道功能改善效果^[5]。推荐以固定的剂量每日 2 次(每 12 h)口服给药。对未使用过阿片类药物者, 可给予 10 mg/5 mg q12 h 羟考酮纳洛酮缓释片起始。对曾使用过阿片类药物者, 可根据先前的阿片类药物使用经验, 使用较高的起始剂量。

共识 2: 推荐对便秘进行常规预防。药物防治建议选择聚乙二醇或短期使用刺激性泻药。(证据等级: 强, 专家组赞同率: 中)

共识 3: 若普通缓泻剂治疗便秘效果不佳, 且便秘确定与阿片药物治疗有关, 可选择外周阿片受体拮抗剂进行治疗。长期服用羟考酮/纳洛酮制剂治疗癌性疼痛可有效镇痛并同时缓解 OIC。(证据等级: 强, 专家组赞同率: 高)

2 恶心呕吐

2.1 概述

恶心为具有呕吐倾向或干呕, 伴/不伴呕吐的一种不愉快的主观感受; 呕吐为胃内容物经口吐出的一种反射动作。阿片类药物引起的恶心、呕吐的发生率分别为 10%~40%、30%~40%。常出现在用药初期, 4~7 天内多可缓解, 长期用药可逐渐减轻或消失。在先前的治疗过程中有相关病史且程度严重的患者中, 初次使用阿片类药物时出现几率更高。相关机制包括:

延髓化学感受区受到刺激, 脑前庭敏感性增高胃窦部收缩节律异常等^[6]。

2.2 评估及诊断

依据美国国立癌症研究所常用不良事件评价标准 5.0 版(NCI-CTCAE 5.0)可将恶心呕吐程度进行评估。

恶心程度分为 3 级: I 级: 食欲下降而饮食习惯未改变; II 级: 经口进食减少未伴有明显体质量下降、脱水或营养不良; III 级: 经口摄入能量或液体不足, 需鼻饲、全胃肠外营养支持或住院治疗。

呕吐程度分为 5 级: I 级: 不需要进行干预; II 级: 门诊静脉补液, 需要进行干预; III 级: 需要鼻饲, 全胃肠外营养, 或住院治疗; IV 级: 危及生命; V 级: 死亡。

共识 4: 推荐对恶心呕吐严重程度进行评估, 严重影响生活质量患者需积极进行预防和治疗。(证据等级: 弱, 专家组赞同率: 高)

2.3 预防和治疗

治疗前应注意可能引起恶心呕吐的因素, 如放化疗、排便情况、其他药物治疗、心理或其他疾病因素等。恶心呕吐可选的药物种类较多, 可根据患者情况综合考虑单用一种或联用不同机制的药物进行处理。应注意高危患者的积极预防处理, 如女性、无饮酒史、有恶心呕吐史的患者等。

共识 5: 甲氧氯普胺可在初用阿片药物的第 1 周内同时进行恶心呕吐的预防或治疗。如果恶心症状消失, 则可停用止吐药。(证据等级: 弱, 专家组赞同率: 高)

共识 6: 对减少阿片药物引起的恶心和呕吐, 使用地塞米松也可以有帮助。尤其和甲氧氯普胺联用时。(证据等级: 弱, 专家组赞同率: 高)

共识 7: 阿片药物引起的持续性恶心的处理中增加不同作用机制的药物可能有帮助。若增加 5-羟色胺受体拮抗剂(格拉司琼或昂丹司琼), 对中枢神经系统的影响也较低。(证据等级: 强, 专家组赞同率: 高)

共识 8: 奥氮平可作为恶心呕吐的替代治疗药物。

奥氮平(每日 2.5 ~ 5.0 mg)可能对肠道梗阻患者特别有帮助。(证据等级:强,专家组赞同率:高)

共识 9: 使用吗啡出现恶心呕吐的患者,可考虑将吗啡转换为羟考酮。(证据等级:强,专家组赞同率:中)

3 谵妄

3.1 概述

谵妄是一种神经认知综合征,在老年晚期肺癌患者中谵妄发生率约 40%,晚期癌症患者临终前发生率达 90%^[7]。大多数患者可出现一过性的认知功能障碍,但有些患者在使用阿片药物时可能出现持续性认知功能损害(存在诱因)。阿片药物可作用于中枢,使神经递质释放和神经元活动发生改变。这种改变可导致神经精神方面的后果,包括认知障碍和谵妄,尤其是晚期癌症患者。另外,正常的睡眠-觉醒周期也可能受到干扰,从而使谵妄风险增加^[8]。

3.2 评估和诊断

目前尚无专门的评估工具评估阿片药物导致的谵妄,其筛查可选择使用护理谵妄筛查量表(NUDESC),谵妄的识别可选择意识模糊评估法(CAM)或记忆谵妄评定量表(MDAS)。一般患者谵妄严重程度的评估可选择谵妄评定量表-98 修订版(DRSR-98)或记忆谵妄评定量表(MDAS)^[7]。

共识 10: 疑有谵妄症状或合并高危因素的患者,推荐综合选择合适的量表进行评估筛查。(证据等级:弱,专家组赞同率:高)

3.3 预防和治疗

谵妄治疗前应注意明确是否由其他因素所致,如感染、中枢神经系统病变、肿瘤转移进展等。对于老年、身体状态不佳、临终患者,阿片药物剂量调整应谨慎缓慢。

共识 11: 稳定剂量的阿片药物一般不会影响认知功能,推荐在滴定期间进行监测。对于存在相关高危因素患者推荐进行更加保守的剂量调整。(证据等级:强,专家组赞同率:中)

共识 12: 如谵妄症状需要治疗,推荐使用氟哌啶醇、奥氮平等抗精神病药物对症治疗。不建议单独使用苯二氮卓类药物来减轻肿瘤患者谵妄症状。(证据等级:强,专家组赞同率:高)

共识 13: 可考虑通过换用另一种阿片药物改善阿片引起的谵妄症状。(证据等级:强,专家组赞同率:中)

4 镇静

4.1 概述

少数患者在用药前几天可能出现镇静症状,一般数日后可自行消失。疼痛长期影响睡眠的患者首次使用阿片药物时,在数天内可能表现出镇静状态,原因可能为疼痛缓解较好后进行睡眠补充有关。阿片药物中

枢镇静作用可能与其受体在神经系统的位置分布有关。目前已发现阿片受体主要包括 μ 、 κ 、 δ 受体,放射自显影手段发现在杏仁核、臂旁核、伏隔核、蓝斑、中脑导水管周围灰质以及中缝背核等脑区位置均有阿片受体分布,在睡眠觉醒周期和全麻药物相关的镇静中这些脑区均有重要作用^[9]。

4.2 评估和诊断

越来越多的证据提示过度镇静是阿片诱导的呼吸抑制发生的先兆,及早发现并采取措施预防阿片诱导的呼吸抑制的发生^[10]。Ramsay 量表中将镇静程度分为 1 ~ 6 级,以评估危重患者使用镇静剂后的镇静程度。Richmond 躁动镇静量表(Richmond agitation and sedation scale, RASS)用于晚期重症癌症患者,以评估其躁动及镇静程度。POSS 量表(Pasero opioid sedation scale)用于护士评估使用阿片药物后患者的镇静水平。POSS 量表中镇静分为 5 个等级,针对每级镇静程度都有相应的临床措施推荐。

共识 14: 推荐选用合适的镇静水平评估工具监测患者镇静水平,及早发现积极处理。(证据等级:弱,专家组赞同率:高)

4.3 预防和治疗

对于未使用过阿片药物的患者和老年人,首次使用剂量不应过大,可以 25% ~ 50% 剂量增加幅度缓慢调整。如治疗允许可考虑降低阿片药物剂量^[11]。

共识 15: 除饮食调节(茶、咖啡等)外,如有必要可使用中枢兴奋剂进行治疗,如咖啡因 100 ~ 200 mg,每 6 h 口服;哌甲酯 5 ~ 10 mg 早上和中午用药。(证据等级:强,专家组赞同率:高)

5 呼吸抑制

5.1 概述

疼痛是阿片呼吸抑制不良反应的天然拮抗剂,因此在疼痛消失前并不会出现呼吸抑制。一般在疼痛患者规范使用阿片镇痛药物,并逐步增加剂量的情况下,呼吸抑制并不常见。但是仍有部分患者可能会出现阿片过量的症状,若剂量选择不当的患者,或合并肾功能不全的患者。多次给药后机体易对此不良反应产生耐受。阿片药物通过对前包钦复合体和 Kolliker-Fuse 核等处的 μ 阿片受体激动,产生抑制呼吸的作用。其细胞信号传导主要是通过对腺苷酸环化酶、G 蛋白偶联内向整流钾通道和电压门控钙通道等产生影响。

5.2 评估及诊断

呼吸抑制评估和诊断可依据以下指标:呼吸频率降低(<10 次/min),动脉血氧饱和度下降($<90\%$)或高碳酸血症(动脉血二氧化碳分压 >50 mmHg)^[12]。还可通过瞳孔、血压、脉搏、意识(如对刺激的反应来确定患者的警觉水平)等生命体征来综合评估。

共识 16: 推荐 根据相关指标和症状对阿片诱导

的呼吸抑制积极进行评估,以减少阿片治疗中危及生命的不良反应的风险。(证据等级:弱,专家组赞同率:高)

5.3 预防和治疗

美国麻醉医师协会推荐对意识水平改变、呼吸抑制或低氧血症患者给予吸氧,并持续至患者清醒且无呼吸抑制或低氧血症。出现严重呼吸抑制时,进行适当的复苏^[12]。

纳洛酮较早被应用于阿片药物呼吸抑制的治疗。推荐所有在阿片药物给药后出现明显呼吸抑制的患者都应使用解救药物。首先要保持呼吸道通畅,用 9 mL 生理盐水稀释 1 安瓿纳洛酮(0.4 mg/mL),稀释后总体积为 10 mL。每 30~60 s 给药 1~2 mL(0.04~0.08 mg),直到症状改善,但要做好重复给药准备,因为阿片药物的半衰期通常比纳洛酮要长(血浆半衰期为 30~80 min)。如果 10 min 内无效且纳洛酮总量达到 1 mg,考虑导致神志改变的其他原因^[11]。

共识 17: 对于阿片药物导致呼吸抑制的患者,可选择吸氧治疗,如果患者情况不稳定,需使用纳洛酮进行解救。(证据等级:强,专家组赞同率:高)

6 尿潴留

6.1 概述

尿潴留发生时膀胱内充满尿液且不能正常排出体外。其发病率较低(<5%),但在合并镇静剂治疗的患者中发病率约 20%,腰麻术后的患者中发病率约 30%。镇痛治疗相关的尿潴留是因阿片药物使平滑肌张力增加,并增加膀胱括约肌张力,使膀胱痉挛而导致。

6.2 预防和治疗

非药物治疗可选择流水诱导法、热水冲会阴部法或膀胱区按摩法来诱导患者,尽量促使其自行排尿。阿片类药物引起的膀胱功能障碍可被纳洛酮和甲基纳曲酮逆转。可考虑甲基纳曲酮或低剂量纳洛酮(0.25 mg/kg·h)输注。如条件允许,可减少阿片类药物剂量来减少导尿。一项综述纳入 23 个 RCT 研究,结果发现围术期使用坦索罗辛可显著降低术后尿潴留的发生^[13]。

共识 18: 高风险因素患者应避免合并使用镇静剂,并避免膀胱过度充盈。(证据等级:弱,专家组赞同率:中)

共识 19: 对于尿潴留患者应排除其他原因,尤其是脊髓受压的情况。治疗首选非药物手段,药物治疗可选择坦索罗辛、甲基纳曲酮或低剂量纳洛酮。急性患者可考虑导尿。(证据等级:强,专家组赞同率:高)

共识 20: 可考虑阿片药物剂量降低或更换。(证据等级:弱,专家组赞同率:中)

7 瘙痒

7.1 概述

瘙痒是导致患者用药后感觉不适的原因之一,发

病率较低(<1%)。发病机制仍然不清楚。阿片药物引起的瘙痒可能与脊髓背角 μ 受体激活或全身用药使肥大细胞释放组胺所致。

7.2 评估及诊断

瘙痒的严重程度可使用数字评分分级法(numerical rating scale, NRS)和视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)进行评估并合理选择治疗方案。

7.3 预防和治疗

治疗: 1)如瘙痒较轻,可注意保持皮肤卫生并进行适当进行皮肤护理,避免皮肤不良刺激,如使用刺激性比较强的外用药、使用强碱性肥皂等,不需额外用药。2)对瘙痒较重的患者应注意排除是否存在其他病因,可酌情选择局部和/或全身用药,局部用药可使用无刺激性止痒药物,有皮肤干燥情况的患者可使用润肤剂。抗组胺类药物可作为全身用药(苯海拉明, 25~50 mg q6 h iv/po; 异丙嗪, 12.5~25.0 mg/kg q6 h po)。3)对于症状逐渐加重的患者可更换阿片药物;也可选择在镇痛方案中增加小剂量激动拮抗剂(纳布啡 0.5~1.0 mg, 按需 q6 h 静脉给药);或选择持续给予纳洛酮缓解瘙痒同时不影响镇痛效果(0.25 mcg/kg·h 并逐渐增加至 1 mcg/kg·h)^[14]。

共识 21: 出现轻度瘙痒者应避免不良刺激并进行皮肤护理。(证据等级:弱,专家组赞同率:高)

共识 22: 瘙痒的药物治理可选择抗组胺类药物、纳洛酮或昂丹司琼进行治疗。小剂量激动拮抗剂如纳布啡可能具有额外获益,但需要谨慎滴定。(证据等级:弱,专家组赞同率:中)

8 头晕

8.1 概述

头晕的发病率随年龄增加而增高,高龄者多发。既往研究报道的癌痛患者中阿片镇痛药物相关头晕总体发生率为 4.9%;阿片相关头晕的发生机制目前尚不清楚。多数头晕/眩晕疾病主要由因前庭通路病变或受刺激所导致^[15]。而阿片相关头晕可能是由于阿片药物与中枢阿片受体结合后的中枢抑制效果。

8.2 评估及诊断

阿片药物导致的头晕缺乏专门的评估量表,以下就临床常用的眩晕量表: DHI(dizziness handicap inventory)量表是在前庭障碍中广泛使用的症状性评估工具,可从整体上评估眩晕主观症状的严重水平。重度异常患者常伴有跌倒风险,需采取防跌倒措施。眩晕障碍问卷(vertigo handicap questionnaire, VHQ)可用于伴有社交、情绪障碍的再发眩晕患者,同时也是评估眩晕患者心理治疗改善程度的有效工具。眩晕症状量表(vertigo symptom scale, VSS)是为了补充眩晕障碍问卷缺乏眩晕和焦虑症状的影响而研发,目前是临床中应用较为广泛的自我评估量表^[16]。

共识 23: 阿片药物导致头晕症状明显者, 需评估严重程度并卧床休息, 如有必要可采取防跌倒措施、监测生命体征、暂停阿片药物治疗并观察有无缓解。(证据等级: 弱, 专家组赞同率: 高)

8.3 预防和治疗

非药物治疗可卧床休息。使用控制眩晕急性发作的前庭抑制剂治疗可能存在获益(如抗组胺类、苯二氮卓类、抗胆碱能类), 使用时间一般不超过 72 h。若急性期症状用药后被良好控制, 应及时停止用药, 以免影响中枢代偿机制的建立^[15]。对症支持方案: 眩晕急性发作持续时间较长且伴严重恶心呕吐的患者, 应予以止吐药物, 如甲氧氯普胺、多潘立酮; 并进行补液支持。

共识 24: 药物治疗方案中选择控制眩晕急性发作的前庭抑制剂可能存在获益。(证据等级: 弱, 专家组赞同率: 高)

共识 25: 更换阿片药物可能存在获益。(证据等级: 强, 专家组赞同率: 中)

9 肌阵挛

阿片类药物相关肌阵挛的发病率差异较大, 从 2.7% 到 87.0% 不等。发病机制尚未明确, 目前认为主要与阿片类药物的代谢产物在体内蓄积到一定程度后表现出来的生物活性有关, 特别是存在肾脏损害的情况下。肌阵挛可能偶尔与阿片类药物治疗有关。

34 例阿片诱导的成人肌阵挛患者的案例报道中, 苯二氮卓、巴氯芬均有报告有效和无效的情况; 口服加巴喷丁、口服丹曲林、口服多奈哌齐、静脉注射毒扁豆碱和脊柱内注射布比卡因或多卡因均有报告获益^[17]。有研究报道, 高剂量吗啡治疗出现四肢肌阵挛患者转换为低剂量美沙酮后症状得到缓解^[18]。

共识 26: 应综合考虑患者的神经系统状况、既往肿瘤治疗及伴随的抗精神病药物治疗、代谢和水合状态以明确病因。(证据等级: 弱, 专家组赞同率: 高)

共识 27: 加用苯二氮卓类药或肌松作用的药物可能具有获益, 如地西泮、氯硝西泮或咪达唑仑、丹曲林钠等。(证据等级: 弱, 专家组赞同率: 中)

共识 28: 如果症状持续或加重并影响睡眠, 可考虑阿片药物减量或转换。(证据等级: 弱, 专家组赞同率: 中)

10 痛觉过敏

痛觉过敏患者出现全身对触摸敏感性增加, 并伴有原先存在的疼痛感明显加重。患者常有近期阿片药物快速滴定史、长期大剂量阿片用药史或器官功能恶化史(尤其是肾功能恶化), 导致阿片毒性代谢产物累积^[19]。痛觉过敏的机制可能是由于: NMDA 受体被激活; 谷氨酸传递系统被阻断, 提高了 NMDA 受体周围谷氨酸水平; 由钙调节的细胞内蛋白激酶 C 很可能与

痛觉过敏相关; 长效吗啡诱导产生神经毒性, 通过 NMDA 受体介导引起脊髓背角细胞凋亡。临床评估痛觉过敏的手段包括: 触发点的检测、异常感觉区域的映射、超敏强度的确定。简单床旁检测方法包括: 棉签反应、手指压力、针刺、冷热刺激等。痛觉过敏的治疗可选择阿片药物减量和/或转换, 以及适当补液。Higgins 等^[20] 一项纳入 26 篇研究的综述发现, 高剂量阿片药物与低疼痛敏感度显著相关, 提示部分患者的痛觉过敏可能是镇痛不足所致^[20]。疾病未明显进展但疼痛显著加重, 或阿片剂量快速增加但镇痛获益不大的情况下, 应注意是否有痛觉过敏存在。某些阿片药物(如美沙酮)相对于其他阿片药物可能更少引起痛觉过敏。有证据表明氢吗啡酮代谢产物可能具有神经毒性, 导致肌阵挛、痛觉过敏和癫痫的产生。其代谢产物可能比吗啡的代谢产物神经毒性更强^[21]。

共识 29: 达到充分镇痛的情况下, 可尝试阿片药物减量和(或)转换。适当补液促进代谢产物排出。(证据等级: 强, 专家组赞同率: 中)

共识 30: 痛觉过敏患者选择美沙酮缓解疼痛可能具有获益。(证据等级: 弱, 专家组赞同率: 中)

11 免疫抑制

大多数阿片类药物都会抑制免疫系统功能, 但近期研究表明它们也可能通过减轻疼痛提高免疫功能。阿片类药物可以对表达 μ 阿片类受体(MOR)和 Toll 样受体-4(TLR-4)的免疫细胞具有直接作用。免疫抑制活性取决于阿片类药物的类型, 与效力和作用时间无关^[22]。目前发现的阿片药物可能存在的免疫抑制作用有: 1) B 细胞核抗体分布显著异于健康人群, B 细胞数量增加, IgA, IgG 和 IgM 高于健康人群; 2) 自然杀伤细胞活性降低; T 细胞增殖抑制, 表现为脾和淋巴结幼稚、记忆及效应 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞均明显降低; 3) 细胞因子异常变化, 其特征是血浆促炎细胞因子(IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF 和 IFN- γ)和抗炎细胞因子(IL-4, IL-10 和 IL-13)的平衡被破坏^[23]。对于免疫抑制的评估, 应注意监测 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞和 B 淋巴细胞水平, 以及血清 IL-6 和 IL-10 浓度等相关指标。

正常健康机体可以忍受某些免疫干扰, 而有害影响的产生常常是机体多个功能被干扰的结果, 尤其是一些免疫系统正在经历变化的情况, 如老人或儿童、围手术期患者、免疫力低下的虚弱患者。不同阿片药物对免疫系统的影响可能也存在差异。

共识 31: 对高危患者可定期检测相关免疫功能指标, 以及早发现免疫抑制可能造成的不良影响。(证据等级: 弱, 专家组赞同率: 高)

共识 32: 对免疫抑制患者可选择综合镇痛治疗方案, 减少阿片药物的使用。(证据等级: 弱, 专家组赞同

率:中)

共识 33:镇痛治疗方案中选择可规范有效镇痛并对免疫系统抑制不强的阿片类药物,如羟考酮、曲马多、丁丙诺啡等。(证据等级:强,专家组赞同率:高)

12 内分泌紊乱

阿片类药物可通过下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)/下丘脑-垂体-性腺轴(HPG)对内分泌系统造成影响,由于患者较少报告相关症状和临床医师意识不足,阿片类药物引起的内分泌疾病在临床实践中仍未得到充分诊断。一项专门针对癌痛患者的系统综述研究结果表明,长期大剂量阿片类药物可能影响内分泌系统,包括抑制 HPG 轴,从而导致患者卵泡刺激素、黄体生成素、总睾酮和游离睾酮水平降低,性功能障碍和 HPA 轴的改变(包括皮质醇水平升高)也有报道^[24]。另一项综述报道阿片类药物的使用也可能造成高泌乳素血症,导致骨代谢紊乱^[25]。可通过上述指标进行阿片药物导致的相关内分泌紊乱的评估。

共识 34:对使用阿片类药物的患者(尤其是长期大剂量应用阿片药物的患者)和有可疑相关症状的患者,进行性腺和肾上腺功能、骨骼健康等方面的评估。(证据等级:弱,专家组赞同率:高)

共识 35:对于肾上腺皮质功能减退和性腺功能减退的患者,停药或减少阿片类药物剂量以及进行适当的激素治疗。(证据等级:弱,专家组赞同率:中)

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

共识编写专家委员会

专家组组长:

- 张宏艳 中国人民解放军总医院第五医学中心
- 刘波 山东第一医科大学附属肿瘤医院

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):

- 白俊 陕西省人民医院
- 陈萍 宁夏医科大学总医院肿瘤医院
- 陈小兵 河南省肿瘤医院
- 褚倩 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 丛明华 中国医学科学院肿瘤医院
- 房文铮 福建省人民医院
- 冯水土 复旦大学肿瘤医院附属厦门医院
- 付晓艳 中国人民解放军战略支援部队特色医学中心
- 蒋继宗 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 金帅 中国人民解放军总医院第五医学中心
- 李敏 中南大学湘雅医院
- 李宁 河南省肿瘤医院
- 李全福 鄂尔多斯市中心医院
- 李新宇 福建医科大学附属泉州第一医院
- 林榕波 福建省肿瘤医院

- 刘勇 南京医科大学徐州临床学院/徐州市中心医院
- 刘东颖 天津医科大学肿瘤医院
- 刘理礼 空军军医大学唐都医院
- 闵婕 空军军医大学唐都医院
- 倪磊 北京中医药大学东直门医院
- 乔贵宾 广东省人民医院
- 王冰涛 北京市海淀区医院
- 王慧娟 河南省肿瘤医院
- 王婧雯 空军军医大学西京医院
- 王筱雯 空军军医大学西京医院
- 吴文捷 福建省立医院
- 张雁 首都医科大学宣武医院
- 张红梅 空军军医大学西京医院
- 赵坤 福建省肿瘤医院
- 赵翌 大连医科大学附属第一医院
- 周文丽 海军军医大学长征医院

执笔人:

- 王明磊 山东第一医科大学附属肿瘤医院

参考文献

- [1] 樊代明.中国肿瘤整合诊治指南[M].天津:天津科学技术出版社,2022: 252.
- [2] 王薇,曹邦伟,宁晓红,等.北京市癌痛控制 20 年进步与挑战:北京市多中心癌痛状况调查 (FENPAI4090)[J].中国疼痛医学杂志, 2014,20(1):5-12.
- [3] Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement[J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7(1):7-20.
- [4] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组.中国成人慢性便秘评估与外科处理临床实践指南(2022 版)[J].中华胃肠外科杂志,2022, 25(1):1-9.
- [5] Yu S, Xie G, Zhang Q, et al. 456P oxycodone/naloxone in moderate-to-severe cancer pain: a phase III study in China[J]. Ann Oncol, 2023, 34:S1640-S1641.
- [6] 董志伟,高翠巧,主译.常见恶性肿瘤预防与控制手册[M].北京:中国协和医科大学出版社,1999.
- [7] Matsuda Y, Tanimukai H, Inoue S, et al. A revision of JPOS/JASCC clinical guidelines for delirium in adult cancer patients: a summary of recommendation statements[J]. Jpn J Clin Oncol, 2023, 53(9): 808-822.
- [8] Yoo SH, Kang J, Kim HJ, et al. Opioid use and subsequent delirium risk in patients with advanced cancer in palliative care: a multicenter registry study[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):6004.
- [9] 李军,章钰.阿片类药物的镇静作用[J].医学研究杂志,2023,52(5): 1-4.
- [10] Jungquist CR, Quinlan-Colwell A, Vallerand A, et al. American society for pain management nursing guidelines on monitoring for opioid-induced advancing sedation and respiratory depression: revisions[J]. Pain Manag Nurs, 2020, 21(1):7-25.
- [11] 国家卫生健康委合理用药专家委员会.癌痛合理用药指南[M].北

- 京:人民卫生出版社,2021:114.
- [12] Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration: an updated report by the American society of anesthesiologists task force on neuraxial opioids and the American society of regional anesthesia and pain medicine[J]. Anesthesiology, 2016, 124(3):535-552.
- [13] Baysden M, Hein D, Castillo S. Tamsulosin for prevention of post-operative urinary retention: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Health Syst Pharm, 2023, 80(6):373-383.
- [14] Robert A, Jeanie M, Julia L. Adult cancer pain [EB/OL]. 2023. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1413>.
- [15] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.头晕/眩晕基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2020,19(3):201-216.
- [16] 王玉琳,张钰,刘佳,等.眩晕相关评价量表研究进展及应用[J].神经损伤与功能重建,2024,19(3):170-174.
- [17] Stone P, Minton O. European palliative care research collaborative pain guidelines. central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus[J]? Palliat Med, 2011, 25(5):431-441.
- [18] Sjøgren P, Jensen NH, Jensen TS. Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists[J]. Pain, 1994, 59(2):313-316.
- [19] Mercadante S, Arcuri E, Santoni A. Opioid-induced tolerance and hyperalgesia[J]. CNS Drugs, 2019, 33(10):943-955.
- [20] Higgins C, Smith BH, Matthews K. Evidence of opioid-induced hyperalgesia in clinical populations after chronic opioid exposure: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Anaesth, 2019, 122(6):e114-e126.
- [21] Wang DD, Ma TT, Zhu HD, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain: trial sequential analysis of 3406 patients from 35 randomized controlled trials[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(Supplement):S14-S21.
- [22] Plein LM, Rittner HL. Opioids and the immune system-friend or foe[J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(14):2717-2725.
- [23] 耿仕涛,张尊月,陈欣,等.阿片类药物调节机体免疫系统研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2020,34(5):381-388.
- [24] Abou-Kassem D, Kurita GP, Sjøgren P, et al. Long-term opioid treatment and endocrine measures in patients with cancer-related pain: a systematic review[J]. Scand J Pain, 2022, 22(3):421-435.
- [25] Fountas A, van Uum S, Karavitaki N. Opioid-induced endocrinopathies[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(1):68-80.

(编辑:郑莉 校对:范娟)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

致谢审稿专家

《中国肿瘤临床》秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的办刊宗旨,以为读者提供高质量的学术内容为己任,邀请肿瘤学学科带头人及优秀学者作为审稿专家对每篇稿件进行把关与指导。在此,《中国肿瘤临床》编辑部全体人员对于承担2024年第51卷第15期文章审稿工作的专家致以诚挚感谢,其公平、客观、准确、详实的审稿意见使文章质量得到了有效提高。专家名单列示如下(按姓氏笔画顺序):

王江红	主任医师	重庆大学附属肿瘤医院
王阿曼	副主任医师	大连医科大学附属第一医院
尹毅青	教授	天津医科大学肿瘤医院
冯觉平	教授	武汉市第四医院
匡裕康	教授	江西省肿瘤医院
刘东颖	主任医师	天津医科大学肿瘤医院
李玲	副主任医师	郑州市第九人民医院
李增军	主任医师	山东省肿瘤医院
宋方方	副研究员	天津医科大学肿瘤医院
郑锴	副主任医师	天津医科大学总医院
赵凯	主任医师	唐山市人民医院
曹水	主任医师	天津医科大学肿瘤医院
魏枫	副研究员	天津医科大学肿瘤医院