

- [8] Jung K, Lein M. Bone turnover markers in serum and urine as diagnostic, prognostic and monitoring biomarkers of bone metastasis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 18 (46): 425-438.
- [9] Joerger M, Huober J. Diagnostic and prognostic use of bone turnover markers [J]. *Cancer Res*, 2012, 192: 197-223.
- [10] Ottewill P D. Castration-induced bone loss triggers growth of disseminated prostate cancer cells in bone [J]. *Endocr-Relat Cancer*, 2014, 21 (5): 769-781.
- [11] Tamiya M, Suzuki H, Kobayashi M, et al. Usefulness of the serum cross-linked N-telopeptide of type I collagen as a marker of bone metastasis from lung cancer [J]. *Med Oncol*, 2015, 29 (1): 215-218.
- [12] 李森沅, 袁润强, 陈业辉. 前列腺癌并骨转移的治疗新进展 [J]. *中华腔镜泌尿外科杂志*, 2018, 12 (2): 73-75.
- [13] 杨峻峰, 王剑松. 前列腺癌骨转移治疗的新进展 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2012, 4 (2): 121-124.
- [14] 赵瑞, 李鸣. I 型胶原交联氨基末端肽在前列腺癌骨转移诊断中的意义 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2010, 2 (5): 234-236.
- [15] 陈昊, 何屹, 侯岩松, 等. 血清骨性标记物 NTx 和 BALP 与前列腺癌骨转移的关系及临床意义 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21 (12): 1111-1113.
- [16] 张作艳, 关泉林, 赵达. 骨代谢标记物在实体瘤骨转移诊断中的临床意义 [J]. *实用癌症杂志*, 2013, 28 (5): 486-488.
- [17] 邓立春, 姜藻, 沈伟生, 等. 血清 NTx、BSP 和 PSA 检测在前列腺癌骨转移诊断中的意义 [J]. *现代医学*, 2013, 41 (8): 546-549.
- [18] Kong P, Yan J, Liu D, et al. Skeletal-related events and overall survival of patients with bone metastasis from non small cell lung cancer-a retrospective analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (51): e9327.
- [19] Wang H, Zhang Y, Zhu H, et al. Risk factors for bone metastasis in completely resected non-small-cell lung cancer [J]. *Future Oncol*, 2017, 13 (8): 695-704.
- [20] 高志棣, 考军, 周文丽, 等. UNTX 水平检测在监测肺癌骨转移中的价值 [J]. *实用癌症杂志*, 2007, 22 (2): 167-170.
- [21] 乔丹, 王智煜, 文孝婷, 等. 血清-NTx 对肺癌、乳腺癌患者诊断骨转移及预后评价价值的 Meta 分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015 (3): 212-216.
- [22] Liu B, Zhao Y, Yuan J, et al. Elevated n-telopeptide as a potential diagnostic marker for bone metastasis in lung cancer: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (11): e0187860.
- [23] Huang J D, Gu T J, Ying J. A meta-analysis survey of appropriate bone turnover markers in the detection of bone metastasis in lung cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22 (6): 1015-1025.
- [24] 张世强, 陈冬波, 王保庆, 等. 肺癌患者血清 NTx、ICTP 和 BAP 水平与骨转移的相关性研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16 (6): 534-537.
- [25] 吴琼, 马海洋, 张明明, 等. 多因素联合对于肺癌骨转移的诊断价值 [J]. *中国医学导报*, 2018, 15 (16): 55-58.
- [26] Wu C J, Ma L X, Liu J J, et al. Clinical significance of combined detection of urine NTX and serum ICTP for breast cancer patients with bone metastases [J]. *Chin J Oncol*, 2016, 38 (9): 693-697.

• 综述与讲座 •

阿片类药物依赖患者围手术期疼痛的管理

上海市监狱总医院 (上海 201318) 崔啟春 综述 陈 强 审校

【关键词】阿片类药物; 围手术期; 疼痛管理

【中图分类号】R614; R971⁺.2 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2021)02-0155-03

在过去的 20 年里, 随着处方和非法阿片类药物滥用的大量增加, 药物成瘾和依赖患者的数量剧增, 成瘾和阿片类药物相关死亡的比率令人震惊, 对于麻醉医师来说, 临床工作中遇到长期接触阿片类药物的患者, 无论其接触目的是治疗性的还是娱乐性的, 对此类患者的围手术期疼痛管理都极具挑战^[1]。本文围绕近年来国内外阿片类药物依赖患者现状、术前评估、术中管理、术后镇痛等关键性问题作简要综述。

1 阿片类药物依赖患者现状

在大多数发达国家, 长期服用阿片类药物的患者人数在过去十年中迅速增长。在美国, 每天有超过 90 人死于阿片类药物过量, 处方阿片类药物的销量在过去 15 年翻了两番, 导致五分之一的慢性非癌性疼痛患者接受阿片类药物治疗^[2]。《2017 年世界毒品问题报告》指出: 全球 2 950 万人

存在吸毒成瘾问题。毒品成瘾会引发家庭矛盾、暴力犯罪和艾滋病传播等一系列社会危害事件。中国禁毒网《中国禁毒报告》2017 年的数据显示, 截至 2016 年底, 全国累计登记吸毒人员 250.5 万名, 吸毒患者其肝、肾、心脏功能常有明显损害^[3]。目前常见的滥用阿片类药物包括吗啡、海洛因、美沙酮、芬太尼、哌替啶、羟考酮和可待因。过量服用阿片类药物会出现心动过缓、瞳孔狭窄、严重呼吸抑制和体温过低等症。患者接受阿片类药物治疗一段时间后, 体内内源性阿片类药物的产生减少, 导致不服用外源性阿片类药物时产生药物依赖和戒断症状, 这种状态的特征是中枢神经系统的高反应性状态, 它包括像流感一样伴有打哈欠、起鸡皮疙瘩、焦虑、流涕、心动过速、高血压、抽筋、腹泻的症状, 如引发心肌缺血、脑卒中、肺栓塞等则会导致严重的后果, 甚至死亡^[4]。

2 阿片类药物依赖与围手术期疼痛管理

美国疼痛协会 (APS) 与美国麻醉师协会 (ASA) 临床实践指南提出, 大多数接受手术的患者都经历了急性术后疼痛, 但研究表明, 不到一半的病例术后疼痛得到足够的缓解。许多术前、术中、术后干预和管理策略可用于减少和管理术后疼痛^[5]。APS 与 ASA 关于疼痛涉及的领域包括术前教育、围手术期疼痛管理规划、使用不同的药物和非药物治疗及提供门诊护理等。虽然术前阿片类药物的使用与术后更大的镇痛需求有关, 但是没有足够的证据建议对阿片类药物依赖患者术前常规减少阿片类药物的剂量或停用阿片类药物。因此, 专家小组建议麻醉医生进行术前评估, 包括对精神疾病、伴随药物治疗、慢性疼痛史、药物滥用、既往术后治疗和反应的评估, 以指导围手术期疼痛管理计划^[6]。

3 术前评估和鉴别阿片类药物依赖患者

术前评估的主要价值是麻醉医生有机会识别危险因素, 减少患者手术和麻醉围手术期的并发症或死亡率^[7]。麻醉前检查时, 应尽可能获得阿片类依赖患者使用药物的详细种类、使用药物的期限以及最后一次使用的剂量^[8]。尽快识别阿片滥用和阿片戒断的症状和体征, 识别处于危险中的人群并获得全面的评估, 包括病史、体格检查和诊断, 评估成瘾患者的常见共病 (心血管疾病, 胃肠疾病, 传染病, 静脉通道建立困难, 其他滥用药物, 如抗焦虑药、安定类药物、酒精等)^[9], 考虑可能同时存在的精神障碍 (抑郁、焦虑、精神病和人格障碍), 尽量避免偏见, 让患者放心, 建立围手术期镇痛药的使用计划。

4 阿片类药物依赖患者的术中管理

目前没有明确数据表明长期接受阿片类药物治疗或成瘾的患者在术中对阿片类药物有特殊反应, 也无法预测术中对阿片类药物的耐受水平。麻醉医生可以按照通常的方法选择阿片类药物的种类和剂量。不同手术环境下的剂量要求根据生命体征 (心率、瞳孔扩张、动脉血压) 和镇痛、痛感指数监测来指导^[10]。阿片类药物依赖患者通常需要更大剂量的阿片类药物来充分镇痛。除了阿片类药物外, 周围神经阻滞和鞘内或硬膜外镇痛等区域神经阻滞技术可能有助于减少术中对阿片类药物的需求, 但不能消除戒断症状。此外, 术中使用低剂量的氯胺酮可以改善疼痛评分和减少阿片类药物的消耗^[1]。

5 阿片类药物依赖患者采用阿片类药物的术后镇痛

5.1 美沙酮与术后镇痛: 美沙酮是一种阿片受体激动剂, 最初用于阿片类药物的戒毒治疗, 与吗啡相比, 它对阿片受体的亲和力较低^[11]。此外, 美沙酮也是一种弱 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体, 已被建议用于减少阿片类药物引起的痛觉过敏, 改善神经性疼痛^[12]。在过去的几年中, 美沙酮作为一种潜在的术后镇痛药物引起了广泛的关注, 相关研究证实美沙酮可以减少术后 24 h 内阿片类药物的总需求, 包括术后 24 h 内任何途径 (口服、静脉注射、肌内和皮下注射) 阿片类药物的使用, 以及延长手术结束到术后第一次使用阿片类药物镇痛所用的时间, 改善术后 24 h 疼痛评分, 降低术后恶心呕吐以及其他阿片类相关不良事件的发生率, 提高患者满意度。美沙酮在麻醉中单独使用可以提供良好的术后镇痛, 并且能降低阿片类不良事件的发生风险。Gott-

schalk 等^[13]一项研究证实, 美沙酮于切开皮肤前单次给药 0.2 mg/kg 对比舒芬太尼负荷剂量 0.75 μ g/kg, 维持剂量 0.25 μ g/(kg·h), 在术后 48 h 疼痛减少近 50%。随着美沙酮被用于治疗阿片类药物依赖患者数量的增加, 美沙酮中毒及滥用事件的发生率也在增长^[14]。大剂量的使用美沙酮会导致 QT 间期增长, 增加心律失常的风险。事实上, 使用阿片类药物 (包括美沙酮) 的患者经常会出现抑郁和焦虑, 而这些患者如果正在接受抗抑郁药和其他药物的治疗, 由于有几种抗抑郁药是 CYP2D6 抑制剂^[15-16], 它们就会增加血清阿片类药物的水平, 导致药物毒性水平增高和严重的不良反应。如前所述, 美沙酮可以被用于术后镇痛, 减少围手术期阿片类药物的用量, 降低相关不良事件的发生率, 但应避免过度使用, 尽量减少不良事件的发生。

5.2 丁丙诺啡与术后镇痛: 丁丙诺啡是吗啡生物碱的衍生物, 是一种对 μ 受体具有高亲和力的细胞激动剂, 也是一种 κ 受体拮抗剂, 对 μ 受体的高亲和力导致与受体的分离缓慢。它对 μ 受体的亲和力大于拮抗剂纳洛酮以及其他 μ 受体激动剂阿片类药物, 它通常会减少停药后的停药症状, 并且已经被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准用于治疗疼痛和治疗阿片类药物依赖和成瘾的患者。因其与 μ 受体的高亲和力及分离缓慢使其成为治疗阿片依赖和成瘾的有效药物。然而, 它是一种部分激动剂, 其固有活性低于全阿片类激动剂, 阿片类依赖患者在服用全阿片类激动剂时, 由于降低了丁丙诺啡的 μ 受体活性, 会出现停药现象。对于阿片类药物依赖的患者, 最好在开始使用丁丙诺啡治疗前先进行一些戒断治疗。丁丙诺啡可以在术后舌下或肠外使用来控制疼痛。丁丙诺啡是一种强效止痛剂, 效力是吗啡的 30 倍, 0.3 mg 丁丙诺啡相当于 10 mg 硫酸吗啡。与美沙酮一样, 丁丙诺啡的半衰期短, 需要每天 3 次才能有效镇痛^[4]。

6 阿片类药物依赖患者围手术期多模式多通道镇痛管理

阿片类药物依赖患者围手术期镇痛方案制订的一个关键特点是需要麻醉医生联合精神病医生、心理学专家、理疗和康复等专家组成的多学科团队合作。慢性疼痛、阿片类药物耐受和精神疾病的结合可能难以控制, 但通过综合的疼痛管理策略, 可以提高患者在手术后的恢复满意度。多模式联合的疼痛管理方法已被证明可以减少疼痛、减少阿片类药物的消耗和缩短住院时间^[17]。此外, 术中及术后联合应用非甾体类抗炎药物、肾上腺素能受体阻滞剂、氯胺酮、一氧化二氮、神经区域阻滞技术^[18]及物理治疗 (冷冻疗法、脉冲电磁场治疗、经皮电刺激神经疗法、激光疗法) 等可以有效地减轻患者围手术期的疼痛和炎症^[19]。使用这些疗法有助于减少围手术期阿片药物的使用, 并减少其潜在的副作用, 使患者得到最大限度的康复。

7 小结

阿片类药物依赖患者这一特殊人群术前常合并抑郁、焦虑等精神障碍以及心脑血管、胃肠道、传染病等疾病, 往往需要更高水平的围手术期管理。对该类患者的围手术期疼痛管理充满挑战。及时准确地识别和评估术前可能存在的危险因素, 做好术中各项疼痛相关指标的监测, 提前有针对性地制订完善的围手术期疼痛管理计划是成功的关键。此外, 围手术期美沙酮、丁丙诺啡、右美托咪定等药物的合理应用以

及采用多模式多通道的围手术期疼痛管理策略有助于减少患者围手术期阿片类药物的使用,对患者、医院及社会都具有重要的意义。

参考文献

- [1] Coluzzi F, Bifulco F, Cuomo A, et al. The challenge of perioperative pain management in opioid-tolerant patients [J]. Ther Clin Risk Manag, 2017 (13): 1163-1173.
- [2] Dowell D, Haegerich T M, Chou R. CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States 2016 [J]. JAMA, 2016, 315 (15): 1624-1645.
- [3] 梁康俊, 何焯露, 吴丽容, 等. 吸毒人员心理健康现状及对策探析 [J]. 科教文汇: 中旬刊, 2018 (10): 156-158.
- [4] Vadivelu N, Mitra S, Kaye A D, et al. Perioperative analgesia and challenges in the drug-addicted and drug-dependent patient [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2014, 28 (1): 91-101.
- [5] Gan T J, Habib A S, Miller T E, et al. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey [J]. Curr Med Res Opin, 2014, 30 (1): 149-160.
- [6] Chou R, Gordon D B, de Leon-Casasola O A, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council [J]. J Pain, 2016, 17 (2): 131-157.
- [7] Committee on Standards and Practice Parameters, Apfelbaum J L, Connis R T, et al. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation [J]. Anesthesiology, 2012, 116 (3): 522-538.
- [8] Vadivelu N, Mitra S, Kaye A D, et al. Perioperative analgesia and challenges in the drug-addicted and drug-dependent patient [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2014, 28 (1): 91-101.
- [9] Pulley D D. Preoperative evaluation of the patient with substance use disorder and perioperative considerations [J]. Anesthesiol Clin, 2016, 34 (1): 201-211.
- [10] Daccache G, Jeanne M, Fletcher D. The analgesia nociception index: tailoring opioid administration [J]. Anesth Analg, 2017, 125 (1): 15-17.
- [11] Jin Z H, Lin E J, He Y H, et al. Intraoperative methadone for postoperative pain management- systematic review protocol [J]. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol, 2019, 11 (5): 220-223.
- [12] Mercadante S, Ferrera P, Arcuri E, et al. Opioid-induced hyperalgesia after rapid titration with intravenous morphine: Switching and re-titration to intravenous methadone [J]. Ann Palliat Med, 2012, 1 (1): 10-13.
- [13] Gottschalk A, Durieux M E, Nemergut E C. Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spine surgery [J]. Anesth Analg, 2011, 112 (1): 218-223.
- [14] Modesto-Lowe V, Brooks D, Petry N. Methadone deaths: risk factors in pain and addicted populations [J]. J Gen Intern Med, 2010, 25 (4): 305-309.
- [15] Kotlyar M, Brauer L H, Timothy T S, et al. Inhibition of CYP2D6 activity by bupropion [J]. J Clin Psychopharmacol, 2005, 25 (3): 226-229.
- [16] Preskorn S H, Greenblatt D J, Flockhart D, et al. Comparison of duloxetine, escitalopram, and sertraline effects on cytochrome P450 2D6 function in healthy volunteers [J]. J Clin Psychopharmacol, 2007, 27 (1): 28-34.
- [17] Hanna M N, Speed T J, Shechter R, et al. An innovative perioperative pain program for chronic opioid users: an academic medical center's response to the opioid crisis [J]. Am J Med Qual, 2019, 34 (1): 5-13.
- [18] 陶坤明, 袁红斌. 阿片类药物的围术期应用: 当前的关注和争议 [J]. 上海医学, 2020, 43 (2): 89-93.
- [19] Flaherty M J. Rehabilitation therapy in perioperative pain management [J]. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2019, 49 (6): 1143-1156.

• 读者 • 作者 • 编者 •

《福建医药杂志》征订启事

《福建医药杂志》是福建省卫生健康委员会主管、福建省医学会主办、福建省医学科学研究院承办的综合性医药学术期刊,着重报道本省医药卫生科研成果及防治疾病经验,反映其进展与水平,并为各级医药卫生技术人员提供学术交流园地;立足本省、面向全国,深受广大医务人员欢迎。从1996年以来相继荣获全国优秀科技期刊三等奖、福建省优秀期刊一等奖及华东地区优秀期刊奖;并成为美国《化学文摘》(CA)收录期刊,中国学术期刊综合评价数据库来源期刊,中国期刊网、中国学术期刊光盘版入编期刊,万方数据资源系统数字化期刊群入网期刊,中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊。2001年被国家新闻出版总署、国家科技部评为中国期刊方阵双效期刊。本刊主要栏目有科技创新、政策解读、继续教育、叙事医学、健康教育、慢性非传染性疾病防控、影像学读片、学科年度进展、国外指南摘译、论著、临床研究、基础研究、综述、调查报告、医院管理、护理园地、基层医生园地等,是各级医药卫生技术人员的良师益友。

本刊为双月刊,国内外公开发行(CN 35-1071/R, ISSN 1002-2600),邮发代号 34-6,双月下旬出版。大16开本,每册定价16元,全年定价96元。欢迎广大读者到邮局订阅或直接汇款至本刊编辑部订阅。

通信地址:福建省福州市五四路7号 《福建医药杂志》编辑部(邮编 350001)

电话:0591-87516804; Email: fjyzzz@aliyun.com

投稿采编平台(官网)网址: www.fjyzzz.cn; 微信公众号: 福建医药杂志

《福建医药杂志》编辑部