

美国 NCCN 成人癌痛指南解读

罗盛

(卫生部北京医院疼痛科, 北京 100730)

美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)每年发布的各种恶性肿瘤临床实践指南,得到了全球临床医师的认可和遵循。NCCN 指南中国版的引入使我们能有机会了解到目前国际癌症治疗的最新进展,并将其及时用于临床实践,造福患者。

NCCN 指南包括各类恶性肿瘤诊治指南、预防及早期诊断指南和支持治疗指南三大部分。支持治疗指南包括十大部分,涉及影响患者生活质量的主要问题及解决策略。成人癌痛指南是支持治疗指南的重要组成部分。为了方便各专业的医务工作者能更快更好的了解指南,在此就指南的特点部分进行解读。

1 指南的基本特点

指南首先明确了疼痛的定义:疼痛是与现实或潜在的组织损伤相关,感觉或情绪不愉快的体验,或与这些损伤相关的表述。支持治疗指南正是围绕这个定义制定和展开的。另外,在指南中提到世界卫生组织(WHO)确立的三阶梯镇痛原则,WHO的三阶梯镇痛原则是一个经典的癌痛指南,在临床实践中被广泛接受,但是NCCN也指出WHO三阶梯原则在临床实践中存在不

足,因为癌痛的处理远比三阶梯治疗原则复杂。比较WHO三阶梯镇痛原则和NCCN指南,可以发现它们存在着不同。WHO三阶梯镇痛强调:按阶梯给药、尽量口服给药、按时给药、给药个体化和注意具体细节等原则。而NCCN成人癌痛指南除了强调上述原则以外,更强调以下几方面:强调全面评估疼痛是合理选择镇痛方案的前提;把阿片类药物作为癌痛治疗的核心药物,弱化二阶梯治疗,强调短效阿片类药物在癌痛滴定治疗中的地位,关注阿片类药物使用的主要原则和细节;提倡根据疼痛的病因、机制开展有针对性的药物联合治疗,必要时采用介入治疗手段止痛,但应首先评估患者的预期生存、脏器功能及经济承受能力;关注并积极防治镇痛药物的副作用;重视癌痛患者的随访和疼痛的再评估;关注影响疼痛的社会、心理因素等。

2 强调癌痛全面筛查和评估

癌痛评估是镇痛治疗的首要步骤,临床医生诊治肿瘤患者时要关注患者有无疼痛。评估癌性疼痛时应遵循慢性疾病的诊断、评估程序,目的是对疼痛的性质和程度做出诊断,包括:病史、疼痛史;需要明确每一处疼痛部位的特性:位置、强度(静息时、运动

时)、病理生理学特点(躯体性、内脏性、神经病理性)、时间因素(持续性、间断性、爆发性);强调了应当掌握患者的社会心理因素、治疗不充分的危险因素,以及患者的目标/期望和对舒适度/功能方面的需求。NCCN成人癌痛指南把癌性疼痛的性质分为三类:内脏痛、躯体痛及神经病理性疼痛;癌痛的程度也分为三类,即轻、中及重度疼痛。指南同时强调在疼痛评估时需将患者分为与肿瘤急症无关的疼痛和与肿瘤急症相关的疼痛两种类型,分别进行处理。疼痛程度评估是阿片药物治疗的依据。

3 强调短效阿片药物快速滴定和疼痛再评估

阿片类药物是癌痛治疗的核心药物。指南要求详细了解患者既往阿片药物治疗史,并据此将患者分为两类,开展镇痛治疗。NCCN指南重视短效阿片类药物在未使用阿片药物的未控疼痛患者中的滴定治疗,并且在轻度疼痛(疼痛评分1~3分)的患者中也开始考虑进行短效阿片药物剂量滴定。指南将重度疼痛(疼痛评分7~10分)的患者视为疼痛急症患者,要求快速使用短效阿片药物进行滴定。指南强调在不同疼痛程度的患者中,均要求在给予止痛滴定治疗后,尽快予以全面的疼痛再评估,以满足患者对舒适度和功能需求的期望目标。在重度疼痛患者开始快速滴定后,应当在24h以内完成全面的疼痛再评估。

所有患者在接受滴定治疗后,必须根据再评估结果接受后续的镇痛治疗。对于未控制的疼痛的后续治疗,指南十

专家简介

罗盛,男,卫生部北京医院疼痛科副主任、国家二级心理咨询师。临床上擅长神经内科常见病的诊治,疼痛与心理的研究以及心理咨询工作。《中国医师协会康复医学分会康复疼痛专业委员会》委员,《中国心理卫生协会北京分会》委员,《北京康复医学会》理事,《北京心身医学会》委员,《中华现代内科杂志》常务编委。

分强调再评估对于治疗所发挥的指导作用。所有接受滴定治疗后疼痛仍然维持在中度以上的患者需要进行阿片类药物滴定或者再评估阿片类药物滴定疗效,同时应当考虑特殊的疼痛状况以及考虑专科会诊。对于经过滴定治疗,疼痛评分仍然为重度疼痛的,需要对初步诊断进行再评估,并根据上述评估和考虑结果进行后续治疗。阿片类药物剂量达到稳态后,可改用长效制剂维持用药,同时备短效阿片类药物以针对爆发性疼痛进行解救治疗,如需持续应用短效阿片类药物,或按时给药峰浓度期或间隔末期均未理想缓解疼痛,此时需增加缓释剂用量。在治疗过程中应当提供社会心理支持,并对患者与家属进行宣教。

4 阿片类药物的处方、滴定和维持

指南指出,阿片类药物的处方、滴定和维持应当注意以下原则: 恰当的止痛剂量是指在作用时间内既能充分镇痛又无不可耐受的不良反应的剂量; 根据前 24 h 内使用阿片类药物的总剂量(按时给药以及按需给药的剂量)计算增加剂量; 增加按时以及按需给药的剂量,剂量增加的速度应参照症状的严重程度; 当非阿片类药物达到最大量时,如对乙酰氨基酚剂量 $> 4\ 000\ \text{mg/d}$,将阿片类药物由复合制剂更换为单一制剂; 如果患者出现难治的不良反应,疼痛评分又 < 4 分,考虑阿片止痛药减量 25%,然后再评估止痛效果,并且对患者进行密切随访以确保疼痛不再加剧; 经过 5 个半衰期可以达到稳态。

对于需要进行维持治疗的患者,维持治疗可以遵循以下原则: 对于持续性疼痛,最好按时给阿片类药物,同时处方短效药物治疗爆发痛。当 24 h 阿片类药物的止痛剂量比较稳定时,考虑将短效阿片类药物更换为缓释阿片类药物来控制慢性持续性疼痛。对于无法通过缓释阿片类药物缓解的疼痛,包括爆发痛或急性加重的疼痛、与活动或体位相关的疼痛、或在给药间期末出现的

疼痛,给予解救剂量的短效阿片类药物进行治疗,尽量使用短效的缓释阿片类药物。如果患者经常需要按需给予阿片类药物,或按时给药的阿片类药物剂量在峰效应或给药结束时无法缓解疼痛,可增加缓释阿片类药物的剂量。

在阿片类药物的给药途径方面,需要强调应当明确止痛治疗的给药目的是: 确保达到有效镇痛,创伤最低、最简便和最安全。指南推荐止痛治疗首选途径仍然是口服给药,经胃肠外输注、静脉给药或皮下给药推荐用于无法吞咽或有阿片类药物吸收障碍的患者。

最佳镇痛药的选择取决于疼痛强度、现行的镇痛治疗和伴随疾病。需要明确的是阿片类转换目的是在镇痛和不良反应之间找到更好的平衡: 如果目前使用的阿片类药物不良反应明显,可更换为等效剂量的其他阿片类药物。口服和肠外途径给药之间转换时,必须考虑相对效能,以免造成过量或剂量不足。

在需要进行药物转换时,可以遵循以下原则: 计算出有效控制疼痛所需服用的目前阿片类药物的 24 h 总量; 计算出新阿片类药物的等效剂量; 如果疼痛得到有效控制,减量 25% ~ 50% 以减少不同阿片类药物之间的不完全交叉耐药。第一个 24 h 内,充分、快速地滴定剂量以达到镇痛效果。如果之前的剂量无效,可给予 100% 的等效镇痛剂量或加量 25%; 将每天需要的新阿片类药物剂量按所需的给药次数平分(如常规口服吗啡需每 4 小时服用 1 次,即分为 6 份; 吗啡控释剂每 12 小时用药 1 次,即分为 2 份)。

如果临床需要将其他给药途径转换为芬太尼透皮贴剂,应当注意: 在使用贴剂前,需先应用短效阿片类药物控制疼痛到较好的状态。对疼痛不稳定、需频繁调整剂量的患者不推荐使用贴剂。计算出所需的 24 h 肠外吗啡的等效剂量。根据剂量范围换算出每小时毫克数,若每小时剂量大于 100 mg,

则需使用多片贴剂。贴剂的疗效持续时间为 72 h,对于有些患者可能只维持 48 h。发热、用热灯或电热毯加热等,会加速药物的释放,从而导致给药剂量变化,应尽量避免。同时根据处方按需给药的吗啡或其他短效阿片类药物,在最初的 8 ~ 24 h 可能尤为需要。根据 72 h 内阿片类药物的额外平均需要量来增加贴剂的剂量。当贴剂作用稳定时,仍需继续处方药物治疗爆发痛。

在指南中提出目前不推荐用于癌痛的药物包括: 丙氧氨酚、哌替啶、混合激动拮抗剂、部分激动剂和安慰剂。

5 积极防治镇痛药物的副作用

防治镇痛药物副作用关系到镇痛治疗的成败,不能忽视。

便秘是癌痛患者镇痛治疗时最常见的副作用,要预防为主、防治结合。缓泻剂应包含两种成分: 刺激性泻剂成分 + 大便软化剂; 阿片类剂量增加,缓泻剂的剂量也要增加。防治便秘要根据患者的个体情况选择药物,一般先选作用比较柔和的药物,疗效不满意再换作用稍强的药物,避免腹痛、腹泻、脱水及电解质丢失等不良反应。指南新增甲基纳曲酮治疗终末期患者的便秘,这是选择性外周阿片受体拮抗剂第一次写入癌痛指南,该药不仅可有效治疗便秘,还可治疗其他阿片药物的外周症状,如瘙痒、多汗等。

在新版指南中,增加了呼吸抑制这一阿片类药物不良反应的处理,指南指出应当谨慎使用解救药物,但如果出现呼吸异常或者急性意识障碍,可以考虑纳洛酮处理。

针对阿片药物所致的恶心,指南也强调预防的重要性,可以采取的预防措施包括在处方阿片类药物的同时给予止吐药。如果出现恶心或者恶心持续 1 周以上或更换几种阿片药物并采取措施后恶心仍然存在,可进行相应的处理。

6 癌性神经病理性疼痛的治疗

癌性神经病理性疼痛是临床医生面临的巨大挑战。指南建议阿片类药物联合其他辅助药物是有效的治疗模式。常用的辅助镇痛药物包括全身治疗药物及局部治疗药物,口服药物主要有抗抑郁药物、抗惊厥药物及糖皮质激素。局部治疗药物可用利多卡因及双氯酚酸。

阿米替林是三环类抗抑郁药的的代表药物,治疗神经病理性疼痛的临床研究数据最多。该药宜从小剂量起始,根据患者的耐受性逐渐增加剂量,镇痛起效时间比抗抑郁效果出现早,尤其适合伴有睡眠障碍的患者。阿米替林的主

要副作用有镇静、口干、尿潴留、体位性低血压等,临床医生也可尝试其他抗抑郁药物,如杜洛西汀、文拉法辛等。

加巴喷丁是神经病理性疼痛治疗时最常选用的抗惊厥药物,副作用比卡马西平少而轻。应逐渐增加剂量至有效剂量。研究显示,国人的有效治疗剂量低于国外研究结果。普瑞巴林与加巴喷丁相比,有效剂量低,副作用更少。

糖皮质激素是治疗炎性痛的有效药物,对神经病理性疼痛有效,兼具改善食欲、减轻水肿及恶心等作用。常用的药物为地塞米松,该药属长效皮质激素,一般每日服用一次,终末期癌症患者可用地塞米松控制多个症状。

如果经过上述合理治疗剂量 2~3

周后,疗效仍不理想,需要疼痛专科、麻醉科或神经外科会诊或转诊。

7 关于专科会诊

癌痛治疗涉及癌痛的诊断、药物治疗、副作用防治、介入治疗、患者宣教、心理评估和专科会诊等多个方面。不能把癌痛治疗等同于单纯的镇痛药物治疗。镇痛治疗的每个阶段都应重视患者及亲属的宣教,为患者提供可行的社会及心理支持;要注重镇痛治疗后的随访,疼痛控制不满意的患者要重新评估疼痛及诊断,必要时还要考虑换用其他阿片类药物;有效的抗肿瘤治疗也是有效的镇痛治疗手段,宜针对患者的个体情况施行;难治性疼痛要及早请相关专科会诊。

肿瘤发生机制探析及“干细胞错位理论”的提出

王瑞安

(西安第四军医大学病理学教研室 陕西西安 710032)

长久以来,肿瘤的发生被认为是基因突变的结果,也就是所谓的基因突变论(Somatic mutation theory, SMT)。然而,这一学说目前已陷入泥沼,正受到越来越多的质疑。新的学说如组织结构场理论(Tissue organization field theory, TOFT)逐渐受到更多的关注。准确的说,目前正在经历一场肿瘤理论的危机。虽然每天都有大量的肿瘤研究的论文发表,但我们并不知道,肿瘤为什么会发生,怎样发生,为什么转移等。可以预见的是,在 10 年之内,科学界将会对肿瘤有完全不同的认识,肿瘤

的基本理论将会被彻底改写。

1 SMT 理论中的悖论

SMT 理论中有太多的悖论^[1],即与事实的冲突,譬如: 如果肿瘤是基因突变引起,为什么能通过诱导分化治愈,然而,诱导分化并没有修复突变的基因; 为什么很多肿瘤可以自愈; 为什么肿瘤细胞置于正常组织中,可以变为正常细胞等; 虽然肿瘤的基因组中有大量的突变,但迄今并未发现哪些基因的突变是引起肿瘤的原因。

为解决这些纷至沓来的矛盾, SMT

理论经历了诸多的修正,如肿瘤的发生除了基因序列的突变外,需要二次修正: 表观遗传学的改变, miRNA 表达水平的改变,以至于微环境的改变等。但这些不断的修正,实际上就是自我的否定。这一学说已经没有了核心,失去了对肿瘤研究的指导作用。

在过去的 20 多年中,分子生物学和分子肿瘤学经历了飞速发展。2012 年 *Nature* 的一篇文章揭露,90% 由著名实验室发表在著名杂志的肿瘤临床前研究中的关键结果难以重复(Begley and Ellis, *Nature*, 2012)^[2]。这提示,人类对肿瘤的认识可能存在根本的、重大的错误。

首先,近 20 年来,人们普遍认为肿瘤细胞能“抗凋亡/逃避凋亡”。这一认识的根据是肿瘤细胞有过表达抗凋亡的基因。但是,这只是推论,没有直接的证据。可以明确的说,这种认识是根本错误的^[3,4]: 从生物圈的基本规律来说,没有寿命长且繁殖力强的生物^[5,6]。

专家简介

王瑞安,男,博士,病理学教授。先后从事组织学与胚胎学、生殖生物学、乳腺发育与癌变、肿瘤病理学等研究。先后在日本留学一年,美国留学工作近 10 年。在 *Nature* 等国际著名杂志发表论文 30 余篇。主要学术贡献: 提出原位癌不是癌; 指出肿瘤并非“抗凋亡”; 创立肿瘤发生和发展、转移的干细胞错位学说(SCMT); 提出繁殖力限制法则和生物相对论。

美国NCCN成人癌痛指南解读

作者: [罗盛](#)
作者单位: [卫生部北京医院疼痛科, 北京, 100730](#)
刊名: [中国处方药](#)

英文刊名: [Journal Of China Prescription Drug](#)

年, 卷(期): 2014(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgcfy201401003.aspx