**肿瘤围手术期外科药师精准用药指引-第4部分**

（广东省药学会2022年6月6日发布）

**目录**

[一、围手术期体液、营养、疼痛、抑郁管理 1](#_Toc9462)

[（一）围手术期体液管理 2](#_Toc4743)

[（二）围手术期营养管理 3](#_Toc4745)

[（三）围手术期疼痛管理 4](#_Toc9551)

[1. 围手术期疼痛治疗模式 4](#_Toc11721)

[2. 镇痛药物基因组学与 TDM 5](#_Toc9837)

[3. NSAIDs药物不良反应管理 6](#_Toc18686)

[4. 阿片类药物不良反应管理 6](#_Toc13251)

[（四）围手术期恶心呕吐管理 7](#_Toc21561)

[（五）围手术期抑郁管理 8](#_Toc2036)

[四、围手术期抗肿瘤治疗预后判断 9](#_Toc18211)

[（一） 影像学检查 9](#_Toc28004)

[（二） 肿瘤标志物 10](#_Toc13921)

[参考文献 12](#_Toc12954)

**肿瘤围手术期外科药师精准用药专家共识-第4部分**

**一、围手术期体液、营养、疼痛、抑郁管理**

**（一）围手术期体液管理**

围手术期静脉输液治疗用于恢复和维持体内水分、电解质和器官灌注。术前使用碳水化合物输液补充水分直至手术前 2 h，有助于改善新陈代谢、降低胰岛素抵抗、减少焦虑并减少恶心和呕吐；术中使用个性化的液体和血液动力学管理计划来维持血容量正常；术后尽早过渡到口服补液，静脉输液治疗应保持在最低限度，尿量不应成为输液的唯一参考[1]。术后补液中需要依据患者机体状况计算实际需要补充液体总剂量，在胃肠道手术围手术期中的补液总量=生理需要量（每日正常基础生理需要量）+累计损失量（术前禁饮禁食、恶心呕吐或清洁肠道等引起）+额外损失量（术中丢失的血液量、手术创面或气道的液体蒸发量、术中的尿量、出汗量等）[2]。

在围手术期中补液常用晶体和胶体两大类流体溶液，晶体是在血管内给药后不久扩散到间质的盐溶液，而传统含氯化物的晶体溶液在临床应用中可能会导致高氯性酸中毒、肾血管收缩和急性肾损伤等风险。在临床含有电解质且酸碱平衡接近血浆的平衡溶液更适合临床；胶体由比晶体更大的分子组成，胶体包括葡聚糖、羟乙基淀粉、明胶和白蛋白，预计在循环中的停留时间比晶体更长，在体积保留效应方面，胶体与晶体的当量比约为 1 : 1~1：3[3]。围手术期补液还常使用葡萄糖溶液（g）+胰岛素（U）+氯化钾（GIK） ，能够给术后患者提供液体与能量补充。针对高血糖患者，常依据血糖水平调整输液中“胰岛素（U）：葡萄糖溶液（g）比例”[4-5]。

表5 围手术期 GIK 补液

|  |  |
| --- | --- |
| 血糖水平 | 治胰岛素（U）：葡萄糖溶液（g）比例 |
| 正常值范围 | 1：5~1：4 |
| 6.7mmol/L < 血糖水平 <10 mmol/L | 1：3 |
| 10 mmol/L <血糖水平<15mmol/L | 1：2~1：3 |
| >15mmol/L | 1：2 |
| 如果出现冷汗、晕厥、精神状态改变、癫痫发作或烦躁症状，应停止使用含此类输液。对于接受透析治疗的患者，调整输液速度，对于慢性肾脏病患者，开始使用不含氯化钾的溶液 | |

**（二）围手术期营养管理**

根据NRS 2002[6]对营养风险的定义，对于总评分≥ 3 分的住院患者，建议制定营养治疗计划；对评分暂时低于3分者，可定期重复营养风险筛查[7]。对于所有接受治愈性或姑息性手术的癌症患者，建议在加速术后恢复 （ERAS）计划中进行管理；每位患者都应接受营养不良筛查，如果认为有风险，应给予额外的营养支持。有中度或重度营养风险的患者（尤其是接受上消化道癌症手术的患者）应考虑接受常规术后营养支持（通过口服或肠内途径），并考虑在患者出院时延长此类支持走进社区。对于在传统围手术期护理背景下接受手术切除的上消化道癌症患者，推荐口服/肠内免疫营养（精氨酸、ω-3脂肪酸、核苷酸）[8]。术前营养不良，围手术期（5～7天）经胃肠道接受免疫营养的患者临床疗效可能更好[9]。早期肠内营养对任何有营养风险的手术患者尤其重要，尤其是接受上消化道手术的患者，除存在禁忌症外（肠梗阻或肠梗阻、严重休克、肠缺血、高输出瘘管、严重肠出血，有严重营养风险的病人应在大手术前接受营养治疗，即使包括癌症在内的手术不得不推迟），应始终首选肠内途径，通常使用7至14天的时间。严重营养风险评定：①六个月内体重减少 10~15%；②BMI<18.5kg/m2；③SGA C 级或 NRS >5（主观整体评估、营养风险筛查）；④血清白蛋白 <30 g/l（没有肝或肾功能障碍的证据）[10]。食管胃切除术和胸腔内吻合术后早期口服饮食的可行性和安全性，早期口服饮食脂肪含量控制在较低水平（每天最多30克脂肪），进食易于消化的瘦肉蛋白载体，高碳水化合物，低纤维含量营养，如果认为患者有发生吻合口漏的高风险，则放置空肠饲管[11]。

表8 肿瘤患者围手术期的营养治疗 [12]

|  |  |
| --- | --- |
| 分类 | 营养管理 |
| 术前营养管理 | 正常进食不能达到能量需求；存在营养不良或营养风险；预计围手术期超过5天不能进食或者预计摄入能量不足需要量50%；超过7天存在营养不良或严重营养风险的大手术患者，术前应给予7~14天营养治疗，严重营养风险的患者，建议延迟手术。重度营养不良或严重营养风险的大手术患者，经口进食和肠内营养无法获得充足营养时，推荐肠内营养（EN）联合肠外营养（PN）。无营养不良、轻度营养不良或预计术后7 天内可获取足量肠内营养的患者，术前肠外营养治疗无益处 |
| 术后营养管理 | 存在营养风险或营养不良的患者，术后经口进食仍不能满足营养需要量时，术后经口进食和肠内营养不能满足能量需求的50%超过7天，推荐 EN 联合 PN 对头颈部或腹部恶性肿瘤患者、围手术期伴有明显营养不良的患者，预计术后经口摄人营养不足或有困难，推荐术后尽早（24h内）开始管饲喂养；应以较低的滴速开始，根据患者耐受性5~7天达到足量营养摄入日。患者能量和蛋白的需要量可按 25~30kcal/（kg﹒d）和1.5g/（kg﹒d）来估计；标准的整蛋白配方制剂适合绝大部分患者，肠内营养首选口服营养补充（ONS），其次为管饲。对接受了近端胃肠或者胰腺手术，伴有营养不良的患者，留置鼻空肠管或者留置空肠穿刺造口管均可作为术后管饲的候选方案。需要营养治疗的患者，EN不耐受或不可行时，应尽早实施 PN，推荐采用全合一或预装多腔袋制剂。术后长期 PN 治疗的患者，需要同时补充维生素和微量元素 |
| 化疗期间 | 存在营养不良或营养风险的患者，每日摄入能量低于需要量 60% 超过 1~2 周，或者预计 7 天及以上不能进食，或者因摄入不足导致体重下降时。蛋白质摄入量应超过1g/（kg·d），建议达到1.5-2.0g/（kg·d）。肠内营养首选 ONS，口服不足或不能时，用管饲补充或替代，严重黏膜炎或严重胃肠道功能受损患者，经口进食和 EN仍不能满足营养需求，应考虑 EN 联合 PN，对 EN 不可行或不耐受患者，推荐全肠外营养 |

**（三）围手术期疼痛管理**

1. **围手术期疼痛治疗模式**

多模式镇痛在外科镇痛应用广泛，采取联合应用不同镇痛技术或作用机制不同的镇痛药，作用于疼痛传导通路的不同靶点，发挥镇痛的相加或协同作用，又由于联用中各种药物剂量减少，减少副作用发生。疼痛可以通过自评量表、行为测试和生理测量进行评估，临床常用视觉模拟量表（VAS）、修订版 Wong-Baker 面部表情疼痛评估法（FPS-R）、数字评定量表（NRS）等评估量表进行疼痛评估[13]。

胸外科手术因范围广、创伤大，是术后疼痛最严重的外科手术。胸外科围手术期疼痛常见原因包括：手术创伤、留置引流管、肋间神经损伤或压迫、胸膜受损、焦虑或紧张等情绪、术后体位不适等[14]。开胸手术全身药物治疗：术前镇痛可给予非甾体抗炎药（NSAIDs）和/或对乙酰氨基酚、加巴喷丁或普瑞巴林可在术前给药、静脉注射氯胺酮。阿片类药物在重度疼痛中应用广泛，当需要超过几个小时的肠外途径并且患者有足够的认知功能来了解设备和安全限制时，使用静脉注射病人自控镇痛（PCA）、区域麻醉技术：椎旁阻滞、神经轴向麻醉技术：硬膜外局部麻醉（有或没有阿片类药物），或鞘内阿片类药物。非药物治疗：经皮神经电刺激作为其他术后疼痛治疗的辅助手段。关节内、外周区域和椎管内技术通常不一起使用[15]。PCA是一种有效的替代非患者自控全身镇痛的术后疼痛控制方法，适用情况：①不能口服或不适宜胃肠道给药的癌痛患者，如消化道出血、肠梗阻、吞咽困难、鼻饲饮食、胃肠造瘘、胃肠道功能障碍等；②大剂量阿片类药物口服或透皮贴剂（等效吗啡剂量≥300 mg/d）镇痛效果不佳，或不能耐受药物不良反的癌痛患者；③频繁发作的爆发痛；④控、缓释阿片类药物剂量快速或重新滴定[16]。

腹腔镜手术需要用二氧化碳对腹腔进行充气，气腹后的剩余气体是术后疼痛的基础之一，常被描述为肩部的钝痛。扑热息痛和/或 NSAIDs 对轻度和中度疼痛是有效的，在更严重的疼痛中阿片类药物的合理应用极为重要。伤口浸润和局部应用局部麻醉剂对腹腔镜手术后最初和最痛苦的几个小时提供适度的疼痛缓解，区域阻滞也效果显著。在特定患者中，辅助化合物如地塞米松、氯胺酮和右美托咪啶可以非常有效，在反应不佳或对较高剂量的阿片类药物有禁忌的情况下，应该提供辅助化合物[17]。

脑部手术的人会经历明显的疼痛，可能导致血压升高、情绪激动、恢复时间延长以及长期头痛的风险增加。治疗方面采用 NSAIDs 可以减轻术后 24 h的疼痛，而使用右美托咪定、普瑞巴林或加巴喷丁、头皮阻滞和头皮浸润减轻疼痛的证据不太确定。采用头皮阻滞和右美托咪定可能会减少额外的镇痛药需求，使用加巴喷丁或普瑞巴林可能会减少恶心和呕吐，但效果因人而异[18]。

1. **镇痛药物基因组学与 TDM**

细胞色素 P450（CYP）2D6、CYP3A4、CYP3A5、儿茶酚-o-甲基转移酶（COMT）、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白B1（ABCB1）、阿片受体μ1（OPRM1）和阿片受体δ1（OPRD1）参与阿片类药物反应、副作用和依赖风险的重要基因[19]。除瑞芬太尼外，大多数阿片类药物均由肝细胞色素 P450 酶代谢。可待因由 CYP2D6 酶代谢并转化为吗啡，在可待因的超快速代谢者中发现高血浆浓度的吗啡，氢可酮、羟考酮与曲马多由 CYP2D6 酶代谢为活性代谢产物，芬太尼和舒芬太尼为 CYP3A4 酶代谢，这些肝药酶均可能会影响各自母体药物及其代谢物的血浆浓度，从而影响剂量-反应/毒性关系[20] 。基于基因型的治疗指南已经仅适用于 CYP2D6，将患者依据基因多态性引起的代谢速度进行分组，即超快代谢者、广泛（或正常）代谢者、中间代谢者和弱代谢者[21]。

表9 镇痛药物基因检测[22]

|  |  |
| --- | --- |
| 分类 | 药物相关基因多态性 |
| 可待因、曲马多 | 对于 CYP2D6 超快速代谢者，不应使用可待因或曲马多，以避免说明书推荐剂量的严重毒性风险。对于 CYP2D6 正常代谢者，需要按照产品说明书中的建议使用推荐的年龄特异性或体重特异性起始剂量。中间代谢者使用推荐的起始剂量，密切监测这些患者的疗效不佳，并在必要时提供替代镇痛剂。对于 CYP2D6 低代谢者，避免使用可待因和曲马多以及使用替代镇痛剂 |
| 氢可酮 | 对于 CYP2D6 中等和低代谢者，建议使用氢可酮标签推荐的特定年龄或特定体重剂量。 |
| 羟考酮和美沙酮 | 目前没有足够的证据提供建议来指导基于 CYP2D6 基因型的羟考酮或美沙酮的临床实践 |
| 阿片类药物临床效果或不良事件相关的其他基因包括 OPRM1 和 COMT，但对于基于OPRM1或COMT基因型的阿片类药物剂量，没有任何治疗建议 | |

表10 镇痛药物 TDM[23]

|  |  |
| --- | --- |
| 分类 | TDM 目标范围 |
| 吗啡 | 吗啡用于镇痛在临终关怀癌症住院患者中，常监控谷浓度范围为 10~100 ng/mL，若阿片类药物用于替代治疗，则需要更高的谷浓度：50~200 ng/mL |
| 丁丙诺啡 | 丁丙诺啡有效谷浓度：1~3ng/mL，有效浓度因患者而异，阿片类药物的长期使用者可能需要更高的血液浓度以避免出现戒断症状。在每天 24mg 丁丙诺啡的最大推荐剂量下，丁丙诺啡的预期谷浓度为 3~6ng/mL，去甲丁丙诺啡的谷浓度为 6~15ng/mL |
| 美沙酮 | 美沙酮治疗药物谷浓度范围：400~600ng/mL，在不使用阿片剂的人中，有效或有毒的浓度明显低于使用者（300ng/mL），QT间期延长的风险随着血液中药物浓度的增加而增加，超过656 ng/mL时，QT间期时间超过450毫秒的风险很大 |

细胞色素 P450 CYP2C 酶家族在 NSAIDs 的生物处置中发挥着重要作用，最显著的 NSAIDs 生物降解酶是 CYP2C9，参与大多数 NSAIDs 的代谢，CYP2C9\*2 和 CYP2C9\*3 等位基因对发生胃肠道不良事件的风险的不同影响。CYP2C9\*2 等位基因是一个预后较差的风险预测因子，而 CYP2C9\*3 等位基因的存在是总体胃肠道不良事件和胃肠道出血的相关风险预测因子[24]。药物相关基因检测归为 CYP2C9 慢代谢型的个体预计代谢显著降低，药物半衰期显著延长和血浆浓度增加，这可能会增加毒性的可能性和/或严重程度[25]。

1. **NSAIDs药物不良反应管理**

非甾体抗炎药（NSAIDs）可导致一系列不良反应，从可预测的药理副作用引起的轻度胃刺激到严重的全身症状甚至危及生命的过敏反应不等[26]。NSAIDs 与心血管风险增加有关，但仍常用于疼痛管理，即使短期使用（<7 天），NSAIDs也与血栓性心血管事件的风险增加有关。可根据其对 COX2 与 COX1 抑制的选择性排序：罗非考昔>依托考昔>伐地考昔>帕瑞考昔>塞来考昔[27]。使用该类药物的患者，如果年龄>65岁或胃肠道并发症高风险的患者应该联合使用质子泵抑制剂[28]。对于上消化道出血、传统使用 NSAIDs 或使用 COX2 抑制剂的患者适当使用质子泵抑制剂可以降低出血的风险[29]。

1. **阿片类药物不良反应管理**

胃肠道相关症状是阿片类药物治疗中最常见的不良事件。一线治疗通常包括泻药、增加膳食纤维、液体摄入和锻炼。对于使用阿片类药物的癌症患者，聚乙二醇和匹可硫酸钠可能优于乳果糖，但泻药不能缓解某些患者的阿片类引起的便秘症状，并且可能与腹胀、胀气、突然排便、电解质失衡、脱水和肠梗阻等不良事件有关，外周作用的 μ-阿片受体拮抗剂，例如纳洛酮、甲基纳曲酮或爱维莫潘低剂量治疗，可改善此类患者症状并重建肠道功能[30]。5-HT 3 和 NK-1 受体拮抗剂用于预防阿片类药物诱导的呕吐[31]。

阿片类药物引起的呼吸抑制 （OIRD）具有潜在的致命性，特别是当阿片类药物被滥用/过量、与镇静剂（如安眠药、酒精）联合使用时，阿片类药物与呼吸兴奋剂的联合治疗是提高阿片类药物安全性的方法，呼吸兴奋剂或逆转剂经常以复杂的方式与潜在的阿片类药物相互作用。纳洛酮仍然是危及生命的OIRD 病例的首选，但其长期大剂量会降低阿片类药物镇痛效应，并造成戒断症状。氯胺酮可通过抵消中枢化学敏感性的抑制来刺激呼吸，本身就具备镇痛效应，因此会减少阿片类药物的消耗，将进一步降低 OIRD 的可能性[32]。

长期使用阿片类药物治疗中的剂量增加可能会诱发痛觉过敏。出现阿片类药物诱发的痛觉过敏，如快速停药，可能会发生急性阿片类药物戒断。因此长期服用阿片类药物的围手术患者要尽量选择非阿片类药物镇痛或其他辅助方式镇痛[33]。

**（四）围手术期恶心呕吐管理**

腹腔镜手术、减肥手术、妇科手术和胆囊切除术等类型的手术可能会增加恶心呕吐风险，围手术期无论使用何种具体的阿片类药物，都会以剂量依赖的方式增加恶心呕吐的风险。临床常用 5-HT 3 受体拮抗剂（昂丹司琼）、NK1 受体拮抗剂（阿瑞吡坦）、皮质类固醇（地塞米松）、抗多巴胺药（氟哌啶醇、甲氧氯普胺）、抗组胺药（苯海拉明）、抗胆碱能药（东莨菪碱）等药物进行治疗[34]。5-HT3 临床使用中耐受性较好，应用中应注意识别神经系统疾病等不良反应症状，不可耐受时应停药对症处理[35]。

昂丹司琼和托烷司琼等 5-HT3 受体拮抗剂在体内代谢与 CYP2D6 相关，根据不同基因型指导5-HT3受体拮抗剂的临床应用，可以识别具有与反应降低相关的基因型的患者（例如，CYP2D6 超快速代谢型）并给予替代止吐剂进行治疗，不建议通过增加 5-HT3 剂量获得疗效[36]。阿瑞匹坦治疗患者中最常见的不良事件是虚弱或疲劳，其他不良事件主要为消化道反应。阿瑞匹坦除了作为 CYP3A4 的底物外，还是该同工酶的中度抑制剂，以及 CYP2C9 的诱导剂。因此，阿瑞匹坦有可能与其他由肝脏 P450 同工酶代谢的药物相互作用[37]。

甲氧氯普胺静脉注射后1~3分钟观察到止吐作用，通常耐受性良好，常见副反应为疲劳、嗜睡和镇静。少数病例报告了锥体外系反应，包括急性肌张力障碍、静坐不能、帕金森综合征和迟发性运动障碍，取决于血浆药物浓度[38]。甲氧氯普胺主要由高度多态性的 CYP2D6 介导N-脱烷基化代谢，CYP2D6 基因多态性显著影响甲氧氯普胺的血浆暴露，甲氧氯普胺引起的急性肌张力障碍副反应可能与 CYP2D6 代谢不良有关[39]。

**（五）围手术期抑郁管理**

癌症患者应考虑干预的疗效和副作用，预防性五羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）治疗的使用证据不充足，还可能会影响抗癌治疗的效果降低或癌症患者的症状。褪黑激素对抑郁症和改善乳腺癌女性的睡眠有显著效果，且无明显副作用[40]。心理干预应被视为轻度至中度抑郁症的一线治疗，对于严重的抑郁症应增加药物治疗，应根据个体情况考虑在癌症患者中使用抗抑郁药，可采取 SSRI 进行治疗性使用[41]。抗焦虑药或抗抑郁药的选择应以临床参数为指导，特别是与化学疗法的相互作用以及当前或预测的骨髓抑制，以确定特定的禁忌症。在抑郁症和焦虑症的一线药物中，舍曲林和西酞普兰通常具有最小的相互作用倾向，并且往往具有良好的耐受性[42]。

表11 肿瘤患者抗抑郁治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 分类 | 治疗方式 |
| 避免使用 | 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）用于年老体弱的患者，会造成低钠血症的风险（尤其是女性） |
| 单胺氧化酶抑制剂（MAOIs）可能与阿片类药物和麻醉剂发生相互作用 |
| 氟西汀或帕罗西汀会抑制他莫昔芬活性代谢产物的代谢，建议使用文拉法辛或西酞普兰 |
| 米氮平和米安色林有粒细胞减少的风险，SSRIs有血小板受损风险，造成出血 |
| 三环类药物，特别是氯米帕明、多虑平和大剂量阿米替林，用于癫痫发作阈值降低的患者容易诱导癫痫发作，建议使用舍曲林 |
| 服用单胺氧化酶抑制剂丙卡巴肼的患者使用 SSRIs，或服用芬太尼、曲马多或昂丹司琼的患者使用 SSRIs 或 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRIs)，均可能导致 5-羟色胺的风险综合征 |
| 在化疗引起的恶心患者中使用SSRIs ，呕心呕吐可能会加重 |
| 三环类药物、喹硫平与昂丹司琼或大多数分子靶向治疗（尤其是维莫非尼）联用，会引起QTc延长 |
| 建议使用 | 胃切除术后或盆腔照射后抑郁的患者使用维生素B12 |
| 抗叶酸化疗（甲氨蝶呤或培美曲塞）情况下的抑郁症患者使用氟西汀 |
| 服用SSRIs的患者由于血小板聚集功能受损而导致出血风险增加的胃保护性药物，出血风险在骨髓受损的病人中甚至更大 |
| 镇静抗抑郁药，如米氮平，适合用于体重不足或失眠的病人 |
| 文拉法辛用于治疗服用他莫昔芬治疗乳腺癌的妇女的抑郁症，以利用其减少潮热的双重效果 |

**四、围手术期抗肿瘤治疗预后判断**

1. **影像学检查**

放射肿瘤学在患有肿瘤疾病的患者的临床管理中发挥着关键作用，增强 CT 和 MRI 等解剖成像应用广泛，通常用于改善后续放射治疗的靶区勾画，这些方式也用于放射治疗后的治疗监测。来自 PET 的肿瘤代谢或受体表达信息可用作可视化肿瘤范围、评估治疗期间和治疗后的反应、预测失败模式和定义需要增加剂量[43]。化疗前应视具体情况行胸腹部或颈胸部 CT 检查，留作基线片。

表11 RECIST 疗效评价标准（1.1） [44]

|  |  |
| --- | --- |
| **靶病灶的评价** | |
| 完全缓解（CR） | 所有靶病变消失。任何病理性淋巴结（无论是靶向淋巴结还是非靶向淋巴结）的短轴必须缩小到<10mm |
| 部分缓解（PR） | 以基线总直径为参考，靶病变总直径至少减少 30% |
| 疾病进展（PD） | 靶病变直径总和至少增加 20%，以研究中最小的总和作为参考（包括基线总和，如果这是研究中最小的）。除了相对增加 20%外，总和还必须显示至少 5 mm 的绝对增加。（注：一个或多个新病变的出现也被视为进展） |
| 疾病稳定（SD） | 研究期间，以最小总直径为参考，既没有足够的收缩符合 PR要求，也没有足够的增加符合 PD 要求 |

|  |  |
| --- | --- |
| **非靶病灶的评价** | |
| 完全缓解（CR） | 所有非靶病灶消失和肿瘤标志物恢复正常。 |
| 未完全缓解/稳定（IR/SD） | 存在一个或多个非靶病灶和/或肿瘤标志物持续高于正常值 |
| 疾病进展（PD） | 出现一个或多个新病灶和/或已有的非靶病灶明确进展 |

|  |
| --- |
| **最佳总疗效的评价** |
| 最佳总疗效的评价是指从治疗开始到疾病进展或复发之间所测量到的最小值。  通常，病人最好疗效的分类由病灶测量和确认组成 |

1. **肿瘤标志物**

肿瘤生物标志物包括 microRNA（miRNA）、循环肿瘤 DNA （ctDNA）、蛋白质、外泌体和循环肿瘤细胞（CTC）中不同表达或突变，应用范围包括癌症的诊断、癌症分类、治疗反应的预后和预测值、治疗效果监测和抗癌治疗[45]。

1. **肺癌**

癌胚抗原（CEA）、鳞状细胞癌抗原（SCC）、神经元特异性烯醇化酶（NSE）和可溶性细胞角蛋白19片段（CYFRA 21-1）是目前可用于肺癌治疗预后判断的最佳肿瘤标志物[46]。术前血清 CEA、CYFRA21-1 和 CA125 是肺 ADC 的独立预后因素，而术前血清 CA199 升高与肺 SCC 较差的预后相关[47]。CEA、CA125、CYFRA21-1和SCC-Ag相对于基线的动态变化对接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的晚期NSCLC 患者具有预后价值[48]。循环肿瘤 DNA（ctDNA）、microRNA（miR）和其他生物标志物，如基因组和蛋白质组特征，结合监测肿瘤负荷、检测微小残留疾病和/或复发性疾病以及监测整个治疗过程中遗传改变的演变来帮助制定治疗决策、预测预后[49]。

1. **胃癌**

早期胃癌的 CEA、CA19-9、APF、CA125 阳性率较低。CA19-9 水平的升高与女性性别和淋巴结转移的存在相关。CEA 水平升高是早期胃癌预后不良的独立危险因素[50]。CEA、CA19-9 和 CA72-4 的组合是判断手术或化疗后疗效预测的有效方法[51]。术前 CEA/CA19-9 水平是 III 期胃癌患者 OS（总体生存期）和 DSS（疾病特异性生存期）的独立预测因子[52]。胃癌术前中性粒细胞与淋巴细胞比率（NLR）和 CA19-9 组合，可独立预测胃癌患者术后总生存期[53]。

1. **结直肠癌**

CEA 和 CA19-9 通常用作结直肠癌诊所的经典肿瘤标志物，可用于诊断筛查、治疗后预后的预测、治疗效果判断[54]。通过动态测量 CA19-9 和 CA125 来监测结直肠癌患者的预后[55]。外周血中的 CTC 和外泌体可用于液体活检以评估肿瘤的状态[56]。

1. **肝癌**

甲胎蛋白（AFP）联合高尔基体蛋白 73（GP73）在诊断 HCC 和区分 HCC 患者与非 HCC 患者方面优于单独使用 AFP，因此可作为诊断和筛查潜在 HCC 患者的复合标志物[57]。肝癌“液体活检”也取得较多进展，相比于血清 AFP 等临床常用血清学分子标志物可能具有更高的灵敏度和特异度。循环游离 miRNA 组合对于辅助肝癌早期诊断具有较高价值。CTC 检测可成为一种肝癌预后预测和疗效评价的临床新工具检测。ctDNA 是由肿瘤释放至外周血的特异性突变DNA 片段，能够反应肿瘤的基因组信息，可用于早期诊断、监测肿瘤进展及对治疗反应等[58]。

1. **乳腺癌**

血清 CEA、CA19-9、CA125、CA15-3、TPS 可用于转移性乳腺癌的诊断，不同肿瘤标志物组合具有不同的诊断价值[59]。CTC 计数可以为晚期/转移性乳腺癌提供超越 CEA 和 CA15-3 肿瘤标志物的额外预后信息[60]。

1. **食管癌**

目前的证据表明 CEA、CYFRA 21-1、p53、SCC-Ag和VEGF-C 对食管癌具有潜在的诊断价值[61]。血清 p53 和 CRP 的状态可预测食管癌根治术后复发患者的反应和预后[62]。促炎细胞因子可能通过刺激血管生成、侵袭和转移来促进肿瘤进展， IL-6 与食管癌患者的不良预后显著相关[63]。

1. **甲状腺癌**

[血清降钙素](http://www.baidu.com/link?url=ny4Rr2qzFAgNr3hfWI1D6swUtZ8er2hbTuFjjpECgmSH3f9cZJpkfu8JrHBkEjIIvWX7SAjBpapnixMMvecrla)和 CEA 监测均应包括在术后早期和长期分期检查中，基础[甲状腺球蛋白](http://www.baidu.com/link?url=f0DMgTClk5jZlJLDAED0JqXqTIWggAE84JJgK9ngJE1bnzRR9PkuB-WjGSTdJpf6-dHSkIkaa4vlrpAZ6dRtzaPZSfx0fPQm8Td1kbSk8NC)（TG）的高灵敏度（<0.2ng/ml）检测可代替 TSH 刺激的 TG 检测，已证实反应性良好[64]。

1. **宫颈癌**

在宫颈鳞状细胞癌的复发监测中，当18 F-FDG PET/CT 与 SCC Ag 和 CEA 升高或仅 SCC Ag 升高相关时，准确性会增加，但当仅与 CEA 升高相关时则不会。与两种肿瘤标志物升高相关的 18 F-FDG PET/CT 阳性可以准确预测复发[65]。

1. **脑肿瘤**

脑肿瘤的高发病率和死亡率需要开发微创方法来诊断和跟踪原发性和转移性疾病中的脑肿瘤，已经报道分子生物标志物包括编码 O-6 甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶（MGMT）、EGFR 、异柠檬酸脱氢酶（IDH）、端粒酶逆转录酶（TERT）、杂合性丢失（LOH）、TP53、胶质纤维酸性蛋白（GFAP）、CTC、循环游离 DNA （cfDNA）、循环游离微 RNA（cfmiRNA）和循环细胞外囊泡（EV）[66]。目前可选择监测的液体活检的关键成分主要包括 CTC、循环肿瘤核酸（ctDNA、miRNA）和外泌体[67]。

1. **胰腺癌**

胰腺癌基线 CA 19-9、CEA 和 CA 125 与原发肿瘤部位、器官转移数量和肝转移相关，而基线中性粒细胞水平、LDH、CA 19-9 和 CA 125 水平被确定为 OS 的独立因素[68]。胰腺癌术后 CA19-9 的升高是术前和术后生存不良的最强预测标志[69]，同时升高的血清 CEA 水平作为 CA19-9 的重要补充[70]。胰腺癌术后ctDNA检测为微小残留病灶提供了强有力的证据，并确定了具有高复发风险的患者，ctDNA检测是术后随访期间个性化患者管理的一种很有前途的方法[71]。

**参考文献**

1. Makaryus R, Miller TE, Gan TJ. Current concepts of fluid management in enhanced recovery pathways[J]. Br J Anaesth. 2018, 120(2):376-383.
2. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, *et al*. A rational approach to perioperative fluid management[J]. Anesthesiology. 2008, 109(4):723-40.
3. Heming N, Moine P, Coscas R, *et al*. Perioperative fluid management for major elective surgery[J]. Br J Surg. 2020, 107(2):e56-e62.
4. Oh TJ, Kook JH, Jung SY, *et al*. A standardized glucose-insulin-potassium infusion protocol in surgical patients: Use of real clinical data from a clinical data warehouse[J]. Diabetes Res Clin Pract. 2021, 174:108756.
5. Miriam A, Korula G. A simple glucose insulin regimen for perioperative blood glucose control: the Vellore regimen[J]. Anesth Analg. 2004, 99(2):598-602.

Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, *et al*. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials[J]. Clin Nutr. 2003, 22(3):321-36.

中国抗癌协会.营养风险筛查[J].肿瘤代谢与营养电子杂志,2016,3(02):100-101.

Arends J, Bachmann P, Baracos V, *et al*. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. Clin Nutr. 2017, 36(1):11-48.

Yu K, Zheng X, Wang G, *et al*. Immunonutrition vs Standard Nutrition for Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis (Part 1)[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020, 44(5):742-767.

1. Weimann A, Braga M, Carli F, *et al*. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery[J]. Clin Nutr. 2021, 40(7):4745-4761.
2. Wobith M, Weimann A. Oral Nutritional Supplements and Enteral Nutrition in Patients with Gastrointestinal Surgery[J]. Nutrients. 2021, 13(8):2655.
3. 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.CSCO恶性肿瘤患者营养治疗指南（2021）[DB/OL]. [中国临床肿瘤学会 (csco.org.cn)](http://www.csco.org.cn/cn/index.aspx).
4. 万丽,赵晴,陈军,等.疼痛评估量表应用的中国专家共识(2020版)[J].中华疼痛学杂志,2020,16(03):177-187.

朱云柯,林琳,廖虎,等.中国胸外科围手术期疼痛管理专家共识(2018版)[J].中国胸心血管外科临床杂志,2018,25(11):921-928.

1. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, *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):131-57.
2. McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain[J]. Cochrane Database Syst Rev. 2015, 2015(6):CD003348.
3. Sjövall S, Kokki M, Kokki H. Laparoscopic surgery: a narrative review of pharmacotherapy in pain management[J]. Drugs. 2015, 75(16):1867-89.
4. Galvin IM, Levy R, Day AG, *et al*. Pharmacological interventions for the prevention of acute postoperative pain in adults following brain surgery[J]. Cochrane Database Syst Rev. 2019, 2019(11):CD011931.
5. Singh A, Zai C, Mohiuddin AG, *et al*. The pharmacogenetics of opioid treatment for pain management[J]. J Psychopharmacol. 2020, 34(11):1200-1209.
6. Kumar S, Kundra P, Ramsamy K, Surendiran A. Pharmacogenetics of opioids: a narrative review[J]. Anaesthesia. 2019, 74(11):1456-1470.
7. Matic M, de Wildt SN, Tibboel D, *et al*. Analgesia and Opioids: A Pharmacogenetics Shortlist for Implementation in Clinical Practice[J]. Clin Chem. 2017, 63(7):1204-1213.
8. Crews KR, Monte AA, Huddart R, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy[J]. Clin Pharmacol Ther. 2021, 110(4):888-896.
9. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, *et al*. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017[J]. Pharmacopsychiatry. 2018, 51(1-02):9-62.
10. Macías Y, Gómez Tabales J, García-Martín E, *et al*. An update on the pharmacogenomics of NSAID metabolism and the risk of gastrointestinal bleeding[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2020, 16(4):319-332.
11. Theken KN, Lee CR, Gong L, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs[J]. Clin Pharmacol Ther. 2020, 108(2):191-200.
12. Laidlaw TM, Cahill KN. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs[J]. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017, 5(3):537-545.
13. Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs[J]. Nat Rev Cardiol. 2020, 17(9):574-584.
14. Davis A, Robson J. The dangers of NSAIDs: look both ways[J]. Br J Gen Pract. 2016, 66(645):172-3.
15. Rahme E, Bernatsky S. NSAIDs and risk of lower gastrointestinal bleeding[J]. Lancet. 2010, 376(9736):146-8.
16. Mesía R, Virizuela Echaburu JA, Gómez J, *et al*. Opioid-Induced Constipation in Oncological Patients: New Strategies of Management[J]. Curr Treat Options Oncol. 2019, 20(12):91.
17. Paul AK, Smith CM, Rahmatullah M, *et al*. Opioid Analgesia and Opioid-Induced Adverse Effects: A Review[J]. Pharmaceuticals (Basel). 2021, 14(11):1091.
18. Algera MH, Kamp J, van der Schrier R, *et al*. Opioid-induced respiratory depression in humans: a review of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of reversal[J]. Br J Anaesth. 2019, 122(6):e168-e179.
19. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia[J]. Lancet. 2019, 393(10180):1558-1568.
20. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, *et al*. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting[J]. Anesth Analg. 2020, 131(2):411-448.
21. Kovács G, Wachtel AE, Basharova EV, *et al*. Palonosetron versus ondansetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in paediatric patients with cancer receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy: a randomised, phase 3, double-blind, double-dummy, non-inferiority study[J]. Lancet Oncol. 2016, 17(3):332-344.

Bell GC, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 genotype and use of ondansetron and tropisetron[J]. Clin Pharmacol Ther. 2017, 102(2):213-218.

1. Dando TM, Perry CM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. Drugs. 2004, 64(7):777-94.
2. Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, *et al*. Risk of extrapyramidal side effects comparing continuous vs. bolus intravenous metoclopramide administration: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. J Clin Nurs. 2015, 24(23-24):3638-46.
3. Bae JW, Oh KY, Yoon SJ, *et al*. Effects of CYP2D6 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of metoclopramide[J]. Arch Pharm Res. 2020, 43(11):1207-1213.
4. Zahid JA, Grummedal O, Madsen MT, *et al*. Prevention of depression in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Psychiatr Res. 2020, 120:113-123.
5. Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, *et al*. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev. 2018, 4(4):CD011006.
6. Pitman A, Suleman S, Hyde N, *et al*. Depression and anxiety in patients with cancer[J]. BMJ. 2018, 361:k1415.
7. Unterrainer M, Eze C, Ilhan H, *et al*. Recent advances of PET imaging in clinical radiation oncology[J]. Radiat Oncol. 2020, 15(1):88.
8. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer. 2009, 45(2):228-47.
9. Lin J, Ma L, Zhang D, Gao J, Jin Y, Han Z, Lin D. Tumour biomarkers-Tracing the molecular function and clinical implication[J]. Cell Prolif. 2019, 52(3):e12589.
10. Wang S, Ma P, Ma G, *et al*. Value of serum tumor markers for predicting EGFR mutations and positive ALK expression in 1089 Chinese non-small-cell lung cancer patients: A retrospective analysis[J]. Eur J Cancer. 2020, 124:1-14.
11. Chen H, Fu F, Zhao Y, *et al*. The Prognostic Value of Preoperative Serum Tumor Markers in Non-Small Cell Lung Cancer Varies With Radiological Features and Histological Types[J]. Front Oncol. 2021, 11:645159.
12. Zhang Z, Yuan F, Chen R, *et al*. Dynamics of Serum Tumor Markers Can Serve as a Prognostic Biomarker for Chinese Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors[J]. Front Immunol. 2020, 11:1173.
13. Xu-Welliver M, Carbone DP. Blood-based biomarkers in lung cancer: prognosis and treatment decisions[J]. Transl Lung Cancer Res. 2017, 6(6):708-712.
14. Feng F, Tian Y, Xu G, *et al*. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer[J]. BMC Cancer. 2017, 7(1):737.
15. Shimada H, Noie T, Ohashi M, *et al*. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association[J]. Gastric Cancer. 2014, 17(1):26-33.
16. Lin JX, Wang W, Lin JP, *et al*. Preoperative Tumor Markers Independently Predict Survival in Stage III Gastric Cancer Patients: Should We Include Tumor Markers in AJCC Staging[J]? Ann Surg Oncol. 2018, 25(9):2703-2712.
17. Guo L, Wang Q, Chen K, *et al*. Prognostic Value of Combination of Inflammatory and Tumor Markers in Resectable Gastric Cancer[J]. J Gastrointest Surg. 2021, 25(10):2470-2483.
18. Yamashita K, Watanabe M. Clinical significance of tumor markers and an emerging perspective on colorectal cancer[J]. Cancer Sci. 2009, 100(2):195-9.
19. Li C, Zhang D, Pang X, *et al*. Trajectories of Perioperative Serum Tumor Markers and Colorectal Cancer Outcomes: A Retrospective, Multicenter Longitudinal Cohort Study[J]. EBioMedicine. 2021, 74:103706.
20. Vafaei S, Fattahi F, Ebrahimi M, *et al*. Common molecular markers between circulating tumor cells and blood exosomes in colorectal cancer: a systematic and analytical review[J]. Cancer Manag Res. 2019, 11:8669-8698.
21. Hu B, Tian X, Sun J,*et al*. Evaluation of individual and combined applications of serum biomarkers for diagnosis of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Int J Mol Sci. 2013, 14(12):23559-80.
22. Pandyarajan V, Govalan R, Yang JD. Risk Factors and Biomarkers for Chronic Hepatitis B Associated Hepatocellular Carcinoma[J]. Int J Mol Sci. 2021, 22(2):479.
23. Wang W, Xu X, Tian B, *et al*. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer[J]. Clin Chim Acta. 2017, 470:51-55.
24. Shiomi-Mouri Y, Kousaka J, Ando T, *et al*. Clinical significance of circulating tumor cells (CTCs) with respect to optimal cut-off value and tumor markers in advanced/metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer. 2016, 23(1):120-127.
25. Zhang J, Zhu Z, Liu Y, *et al*. Diagnostic value of multiple tumor markers for patients with esophageal carcinoma[J]. PLoS One. 2015, 10(2):e0116951.
26. Jin J, Liao Z, Zhang Z, *et al*. Induction chemotherapy improved outcomes of patients with resectable esophageal cancer who received chemoradiotherapy followed by surgery[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004, 60(2):427-36.
27. Chen MF, Chen PT, Lu MS, *et al*. IL-6 expression predicts treatment response and outcome in squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. Mol Cancer. 2013, 12:26.
28. Filetti S, Durante C, Hartl D, *et al*. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol. 2019, 30(12):1856-1883.
29. Sookha RR, Zhi W, Shen Y, *et al*. Clinical Value of Combining 18F-FDG PET/CT and Routine Serum Tumor Markers in The Early Detection of Recurrence Among Follow-up Patients Treated for Cervical Squamous Cell Carcinoma[J]. J Cancer. 2018, 9(17):3101-3108.
30. Jelski W, Mroczko B. Molecular and Circulating Biomarkers of Brain Tumors[J]. Int J Mol Sci. 2021, 22(13):7039.
31. Bunda S, Zuccato JA, Voisin MR, *et al*. Liquid Biomarkers for Improved Diagnosis and Classification of CNS Tumors[J]. Int J Mol Sci. 2021, 22(9):4548.
32. Deng GC, Yan H, Guo ZP, *et al*.. Correlation Between Baseline Serum Tumor Markers and Clinical Characteristic Factors in Patients with Advanced Pancreatic Cancer[J]. Onco Targets Ther. 2020, 13:11151-11163.
33. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, *et al.* Comparison of the prognostic impact of pre- and post-operative CA19-9, SPan-1, and DUPAN-II levels in patients with pancreatic carcinoma[J]. Pancreatology. 2017, 17(1):95-102.
34. Meng Q, Shi S, Liang C, *et al*. Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Onco Targets Ther. 2017, 10:4591-4598.
35. Jiang J, Ye S, Xu Y, *et al*. Circulating Tumor DNA as a Potential Marker to Detect Minimal Residual Disease and Predict Recurrence in Pancreatic Cancer[J]. Front Oncol. 2020, 10:1220.