

## 恶性肿瘤疼痛的治疗进展

江苏省启东市中医院 张斐斐

江西省肿瘤研究所 陆士中

任何期别的癌症患者都会出现疼痛, 70% 晚期癌症患者以疼痛为主要症状, 其中 50% 属于剧烈疼痛, 30% 为尚可忍受的剧烈疼痛。而对一个处于剧痛的垂危病人来说, 延长死亡过程不是最有意义的方面, 控制疼痛才是最主要的。因此控制疼痛是癌症病人特别是晚期癌症患者护理的主要内容之一。

癌痛治疗的主要原则即为 WHO 推荐的阶梯镇痛法: (1) 镇痛剂 (口服、直肠给药、连续皮下输注、硬膜外/鞘内、蛛网膜下腔); (2) 神经阻滞破坏 (硬膜外/鞘内、神经节、体神经); (3) 神经外科手术 (神经根切断术、脑垂体切除术, 或乙醇注射法、丘脑切除术和电刺激术); (4) 连续全身滴注麻醉药。

### 一、镇痛剂治疗癌痛

镇痛剂是治疗癌痛的主要手段, 其给药的基本原则是依患者疼痛而异, 即个体化原则。本概念要求选择合适的镇痛药, 给予合适的剂量和选用合适的方案, 以使副作用最小, 镇痛效果最佳, 同时要求了解其它药物、疾病和年龄对镇痛药物代谢和效果的影响, 选择合适的给药途径和剂量。1983 年 WHO 提出了癌症镇痛药的阶梯用法, 应用药物有四类: 第一类为非阿片镇痛药, 有阿斯匹林、强痛定、平痛新、消炎痛、朴热息痛、氨基比林、异丁苯丙酸、苯氧苯丙酸钙、二氟苯水杨酸、甲氧萘丙酸等。第二类为弱阿片镇痛剂, 有可待因、羟二氢可待因酮、丙氧吩、右旋丙氧吩、去甲丙氧吩等, 代表药是可待因 (30~130mg/次, 每隔 4~6 小时口服一次), 与阿斯匹林或氨基比林合用可加强镇痛效果, 副作用为便秘, 无药物依赖性。代替药有丙氧吩类。第三类为强阿片类镇痛剂, 有度冷丁、吗啡、二氢吗啡酮、盐酸吗啡、硫酸直释吗啡、硫酸缓释 (或控释) 吗啡 (MSC) 等。第四类为辅助性药物, 如抗抑郁药、抗惊厥药等。给药顺序依癌痛程度从非阿片类到弱阿片类再到强阿片类药物, 这种给药顺序叫三步镇痛法。Ventafridda 等对 1229 例癌痛病人的回顾性研究表明, WHO 的镇痛药阶梯顺序给药, 71% 能满意控制, 仅 29% 尚需作痛觉通路阻断术。

吗啡等阿片类镇痛药是治疗晚期癌痛的主要药

物, 因而是世界各国镇痛药研究的主要对象, 兹介绍目前研究简况。

1. 剂量: 剂量按个体化原则由效果而定, 从小到大, 使用能使病人耐受疼痛的最小剂量。增大吗啡的口服量不会造成病人的剂量依赖性, 也无呼吸抑制之类的严重反应, 不会缩短寿命, 但有时可产生恶心、呕吐、便秘、轻度意识障碍等副反应。

### 2. 给药途径

口服法: 由于采用长期口服给药法, 使耐受性和依赖性减少至最低限度, 且使用方便, 故给药途径首选口服法。也是当前镇痛药研究最活跃的领域。临床研究报道有口服硫酸吗啡液、口服盐酸吗啡粉剂、口服直释硫酸吗啡片剂 (IRMS) 和口服控释吗啡片剂 (MSC)。其中 MSC 是优于 IRMS 的长效镇痛药 (每 12h 一次), 对中、重度癌痛患者, 每 12h 给药一次, 可使 90% 以上患者获得满意镇痛效果, 而副作用可显著减少, 睡眠不中断。与常规直释 (或快释) 吗啡 (片剂或悬液) 相比, MSC 是新一代的吗啡制剂, 有提高病人生活质量的良好效果, 已被 WHO 推荐为治疗长期癌痛的首选药物。

直肠给药: 不能口服的晚期癌痛患者首选直肠给药。一般应用含氢化吗啡酮、羟二氢吗啡酮和吗啡的栓剂。最近发展了一种新型栓剂——盐酸吗啡中空栓剂, 此栓剂的溶解时间约 7 分钟, 可任意调整吗啡用量, 可随时配制, 并有利于麻醉药的管理。

皮下注射: 本法是需肠道外给药患者的首选方法。可使用便携式注射器、非便携式注射器或皮下灌注法经皮下连续灌注吗啡。可在家治疗, 避免静脉注射。Bruera 对 108 例需经非肠道给予麻醉剂的癌痛患者通过本法给予吗啡 (62 例, 平均最大用量 350mg/d) 或双氢吗啡酮 (46 例, 平均最大用量 310mg/d), 其中 86 例 (80%) 镇痛效果满意。

蛛网膜下腔或硬膜外/鞘内给药, 本法制剂一般为硫酸吗啡 (每 5mg 硫酸吗啡加入 0.2ml 7.5% 重碳酸钠溶液), 在腰椎 4-5 水平穿刺注射。本法优点有: (1) 达到相应镇痛效果所需的吗啡剂量最小; (2) 镇痛时间可达 8-16 小时; (3) 无恶心、呕吐、

头晕、肠道功能紊乱、心血管障碍和周围感觉消失等；(4) 耐药性较静注或肌注小。副反应是注射 8—10 小时后可能发生呼吸抑制，但静注 0.4mg 纳络酮即可消除。该法已发展为贮囊蛛网膜下腔注射法和脊髓内植入阿片类灌注泵。

## 二、药物阻滞破坏神经痛觉通路

本法适用于：(1) 肿瘤已无法治疗，而疼痛用阿片类也难以控制；(2) 病人有定位的疼痛，且无凝血病或其它禁忌。假如有凝血病，阻断前宜先给予纠正。假如硬膜外空隙中插入针，这局限的空隙中出血可能导致进行性神经后遗症，需立即手术排空；(3) 本法不危及病人重要功能。假如膀胱和直肠括约肌功能尚未丧失，禁忌采用硬膜外和鞘内神经破坏术或神经孔处的神经阻滞。因为这会使括约肌功能丧失，导致大小便失禁。大多数癌痛病人，即使在晚期，也不愿接受这个条件；(4) 病人及其亲属了解并接受此法预期的危险/受益比率。阻滞前，必须作计算机中轴断层扫描 (CAT)、MRI 和骨骼检查，以了解疼痛的病理生理学概况，从而可明智地规划破坏神经的程度。

### 1. 非破坏性阻滞痛觉通路

药物阻滞破坏痛觉通路大体分为非破坏性和破坏性两类。非破坏性阻滞法有：(1) 硬膜外/鞘内阿片类输注，阿片类药物可按单次剂量、重复注射和持续注射方式鞘内或硬膜外给予。吗啡和内啡肽在第二、三腰椎间隙进行鞘内单剂注射后 30 分钟内达最佳镇痛，有效止痛期早均持续 20 小时左右。初次应用阿片类药物的病人中，呼吸抑制、低血压、低温或木僵的发生率较低。长期重复或持续滴注阿片类药物是通过开式(将导管插入硬膜外或鞘内腔，并连接到吗啡储存器或限量装置)或闭式(将导管连接到插入皮下的 50ml 储药器——高精泵装置上)系统完成的。阿片类长期给予不可避免地导致耐药性，超过 12 周后的鞘内吗啡用量，平均从 2mg/日上升到 6.6mg/日。急性并发症有恶心、瘙痒、呼吸窘迫和尿潴留。长期插入的并发症有导管移位、脑脊液在药泵下和沿着导管通道积聚形成脑脊液囊肿之类力学难题。长期输注适用于预期寿命 2—3 个月患者。(2) 局部麻醉滴注或输注：①中枢系统采用硬膜外。②外周系统采用体神经阻滞，如肋间神经阻滞。③交感神经阻滞，如星形神经节阻滞。本法对急性带状疱疹疗效较好。自主神经阻滞对内脏痛或交感神经节压迫性痛也有效，如腰交感神经阻滞可用于直肠、子宫或会阴癌肿所致的疼痛。④内脏系统采用腹腔神

经丛阻滞，本法对缓解胰腺癌、腹膜后转移癌、结肠癌、胃癌和肝脾包膜膨胀所致的疼痛效果甚佳。在荧光透视或 CAT 引导下，将针定位于 T<sub>12</sub>—L<sub>1</sub> 椎骨的前方刺入，注射 50% 酒精 40—50ml，成功率为 57%—95%。本法在剖检中直视下很容易完成，如胰腺癌在剖腹检查时确已无法手术治疗，本法尤为适用。因近 30 年来，肿瘤学治疗在延长这类病人的预期寿命方面从未成功过。

### 2. 药物破坏神经痛觉通路

本法最常用的药剂是碳酸或酒精，按注入位置确定其浓度和体积：(1) 鞘内：用 100% 酒精溶于甘油中的 4—15% 的石碳酸；(2) 硬膜外：30—100% 酒精，溶于 10% 甘油中的 10% 石碳酸或溶于水中的 7% 石碳酸；(3) 腹腔神经丛：50% 酒精；(4) 交感神经节：50% 酒精，溶于 10% 甘油中的 10% 石碳酸；(5) 脑垂体：100% 酒精，溶于水中的 7% 石碳酸。西药注入鞘内的穿刺位置不同：应用酒精时，穿刺定位要使受阻滞的神经背根处于最上方(因 100% 酒精比重小于脑脊液)；应用石碳酸时，应使受阻滞背根处于最下方(因 4%—5% 石碳酸比重大于脑脊液)。同时酒精注入时可产生烧灼痛，有时使病人难于保持必要的体位，相反石碳酸注入时产生的疼痛较轻，易耐受。两者成功率在过去十多年中保持在 46%—63%。

因化学性神经破坏会使大部分体纤维进一步破坏，3—6 个月后会产更剧烈的疼痛。因此仅当传入神经阻滞痛觉的典型药理学治疗并不引起足够的缓解，或预期寿命小于 3—6 个月时，才用神经破坏术。

### 三、神经外科手术治疗癌痛

目前用于癌痛治疗的神经外科疗法有两类：1. 中枢神经痛觉通路切断术，最常用的有经皮脊髓前侧柱切断术和丘脑破坏术，前者是 C<sub>6</sub> 以下皮区单侧痛的十分有效的方法。丘脑破坏术和深部脑刺激术较少引起并发症，适于治疗双侧痛和肩头痛。2. 中枢神经痛觉抑制通路的电刺激术：(1) 脑垂体电刺激疗法：本法对范围广、境界不明的钝痛有效，对安静时不痛，活动时才出现、局限性锐痛无效。(2) 丘脑、第三脑室周围灰白质 (PVG) 和中脑水管灰白质 (PVG) 等脑深部刺激。丘脑 (VPM、VRL) 的刺激对传入神经阻滞痛之类中枢性疼痛有效；对末梢性癌痛可刺激 PVG、PAG、下丘脑后部。

(本文参考文献 23 篇从略)