

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。因此控制癌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、二氯苯水杨酸、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、丙氧酚、右旋丙氧酚、去甲丙氧酚等，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。代替药有丙氧酚类；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。Ventafredda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，有提高病人生存质量的良好效果，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纳洛酮即可消除。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骶神经破坏术或骶神经孔处的骶神经阻滞。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，有效止痛期平均持续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——高精密泵装置上)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T₁₂—L₁椎骨的前方刺入，注射50%酒精40—50ml，成功率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个月后会产生更剧烈的疼痛。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C₅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)