



指导老师简介:李娟,主任医师,博士生导师。安徽医科大学附属省立医院南区麻醉科主任。中国医师协会麻醉学医师分会常委,中国中西医结合学会麻醉学分会常委,安徽省医学会麻醉学专业委员会常委,安徽省医师协会麻醉学医师分会常委,中华医学会麻醉学分会神经外科学组委员,中华医学会麻醉学分会气道管理学组委员,中国研究型医院学会麻醉学分会委员,中国药理学会麻醉药理学分会委员。《中华麻醉学杂志》通讯编委,《临床麻醉学杂志》通讯编委。Email:humuzi@126.com

终末期癌症患者的疼痛管理

王松,李娟

(安徽医科大学附属省立医院麻醉科,合肥 230001)

【摘要】 痛是癌症患者面临的一个主要临床问题,如何缓解和控制疼痛是终末期癌症姑息治疗的重点,采用药物与非药物治疗相结合的策略是成功管理癌痛的关键。该文主要对癌痛的机制、评估以及癌痛管理策略进行归纳综述,在临床工作中应最大限度地减轻患者痛苦,提高癌症患者生活质量。

【关键词】 肿瘤;疼痛管理;伦理学,临床

中图分类号:R730.6;R441.1 **文献标识码:**A **DOI:**10.3969/J.issn.1672-6790.2017.06.003

The treatment of pain in end-stage cancer patients Wang Song, Li Juan (Department of Anesthesia, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

【Abstract】 Cancer pain is a major clinical problem among cancer patients, and the approach to relieve and control cancer pain is becoming the focus of palliative care in terminal patients, by adopting the combination of drug and non-drug therapy strategy is key to successful management of pain. This article aims to provide a general overview of the mechanism, evaluation and management strategy in this field, so as to reduce the pain suffering and improve the quality of life in patients with cancer.

【Key words】 Neoplasms; Pain management; Ethics, clinical

疼痛是恶性肿瘤最常见的并发症。有资料显示,在 20% ~ 30% 的癌症患者中,疼痛出现在疾病的早期阶段;在癌症晚期,疼痛的发生率为 70% ~ 80%^[1];在终末期癌症患者中,40% ~ 50% 为中重度疼痛,25% ~ 30% 为重度疼痛^[2]。癌痛会导致

一系列病理生理及心理反应,严重影响患者的生活质量和生存期^[3-4]。癌痛是癌症在诊断、治疗过程中非常棘手的问题。近年来针对癌痛治疗已成为热点,现就终末期癌症患者癌痛治疗的临床进展综述如下。

基金项目:安徽省国际科技合作计划资助项目(1503062021)

作者简介:王松,主治医师,Email:wangsong2258@126.com

1 癌痛的机制

癌痛主要涉及感受伤害性疼痛、神经病理性疼痛和特发性疼痛。目前研究认为癌痛产生的原因主要有以下几种:(1)癌细胞、神经细胞、淋巴细胞、内皮细胞及成纤维细胞产生和分泌致痛介质,导致初级传入感觉神经元上的特异受体致敏或激活,引起癌痛的产生和维持^[5]。(2)肿瘤组织持续挤压周围神经纤维末梢,引起机械损伤和缺血,进而导致神经萎缩,同时局部神经纤维反应阈值的降低,引起伤害感受神经元的持续敏化,最终导致神经病理性疼痛的发生^[6]。(3)社会与心理因素也影响着癌痛的产生和严重程度^[7]。(4)手术、放疗及药物^[8]等因素导致的医源性疼痛也是不容忽视的。

2 癌痛的评估

疼痛的评估一直是许多研究课题和技术与设备改良的目标。癌症疼痛量表(CPI)^[9]可用于癌痛的评估,且容易被患者理解和医生操作。在临床工作中,医生除了评估疼痛的特点(强度、性质、分布、时相、诱因、促发和缓解因素、伴随症状、当前治疗反应)外,还必须注意评估患者的精神心理状态和生活质量,评估癌痛治疗效果。通过评估,明确疼痛的特点和原因,最终使临床医师对癌痛患者有全方位的了解,并根据治疗目标制订个体化的疼痛治疗计划^[10]。

3 癌痛的治疗

3.1 阿片类药物 尽管癌痛的治疗方法多种多样,但阿片类药物是癌痛治疗必不可少的一线药物。在癌痛姑息治疗中吗啡是中重度疼痛的首选药,因此 WHO 已将医疗用吗啡的消耗量作为衡量一个国家治疗癌痛水平的标准。

阿片类药物的个体差异很大,其可能主要与 u 受体的基因多样性有关。临床上一般会根据疼痛程度及患者自身情况制定用药方案。目前常用的是阿片类控释剂(缓释片)复合短效阿片类或非阿片类药物。临床常用的缓释剂有硫酸吗啡缓释片和盐酸羟考酮缓释片,其中盐酸羟考酮缓释片采用 Acro Contin 控释技术,在治疗晚期癌痛时具有给药次数少、起效时间短及镇痛效果好的特点,同时可改善患者焦虑状态,且恶心、呕吐发生率低等优点,因而在癌痛治疗上被广泛应用。国内最新一研究表明^[11],盐酸羟考酮缓释片直肠给药与口服给药止痛效果相当,不良反应发生率低,生活满意度及安全性高。在终末期癌症患者中,当患者丧失吞咽能力或口服阿

片类制剂出现恶心、呕吐等不良反应时,可以将片剂以栓剂形式直肠给药。同时对于各种原因所致不能口服或直肠给药的女性癌痛患者,阴道给药亦是一种安全、有效、简便的给药途径^[12]。芬太尼透皮贴可以用于晚期消化系肿瘤或肛门给药困难患者,对中重度癌痛治疗效果明显,同时给药方便安全,显著提高了治疗的依从性,改善患者生活质量^[13]。目前市场也研发了多种阿片类药物的新剂型,如芬太尼透黏膜口含剂(OTFC)、芬太尼舌下含片(FST)、芬太尼鼻喷雾剂(INFS)、芬太尼果胶喷鼻剂(FPNS)、芬太尼口腔泡腾片(FBTS)及芬太尼颊溶膜剂(FBSF)等,这些剂型具有起效迅速、强力止痛等特点,因而特别适用于爆发性疼痛的解救止痛治疗,从而更加优化爆发性疼痛的管理^[14-15]。

对于长期使用阿片类药物治疗的癌症患者,阿片类镇痛药相关性便秘(OIC)是最常见、最受关注的不良反应,甚至 OIC 较疼痛让患者更加难以忍受,成为影响癌痛患者疼痛控制的一个重大障碍。最新 OIC 治疗指南建议:应预防性给予缓泻剂,若便秘未能缓解,应联合不同机制的通便药物;此外,当传统通便药物治疗无效时,对于癌症患者可考虑应用阿片类受体拮抗剂如甲基纳曲酮皮下注射^[16-17]。在国内,中成药或中药汤剂在治疗 OIC 中也取得明显效果,成为泻药治疗的有利补充^[18]。

3.2 非阿片类药物 非阿片类镇痛药作为中重度癌痛的辅助性用药,主要可增强阿片类药物的镇痛作用,同时又可减少阿片类药物的不良反应,如恶心、呕吐、便秘、嗜睡和呼吸抑制等,包括非甾体抗炎药、抗抑郁药、抗癫痫药、局部麻醉药、激素、安定类及肌肉松弛剂等。

许多恶性肿瘤在晚期可发生骨转移而引起骨癌痛。目前对于骨癌痛多采用镇痛药和破骨细胞抑制剂联合治疗。镇痛药除了阿片类药物外,非甾体抗炎药对骨转移癌痛具有较好的镇痛作用;双膦酸盐不仅通过抑制破骨细胞活动而减少骨质吸收,还能抗肿瘤活性,抑制肿瘤细胞黏附、侵袭、增殖,并具有免疫调节作用,能迅速减轻恶性肿瘤骨转移患者的疼痛症状,改善患者活动能力,提高生活质量^[19]。

神经病理性疼痛是癌症及其相关治疗的常见并发症,约有 1/3 癌痛患者存在神经病理性疼痛,阿片类药物对此类疼痛的治疗效果欠佳,而抗抑郁药及抗癫痫药可取得较好的治疗效果。相关研究^[20]指出,低剂量加巴喷丁和丙咪嗪可增强阿片类药物治

疗癌症相关性神经病理性疼痛止痛作用,同时降低阿片类药物的副作用。而在另一项研究^[21]中显示,奥氮平不仅有镇痛作用,同时能提高患者食欲,增强体质。

近年来随着对癌痛机制不断研究,一些新型非阿片类药物也在动物实验及临床中展现一定疗效。地诺单抗是一种特异性靶向核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)的单克隆抗体,可延长骨转移癌痛患者骨相关事件(SRE)首发时间,并可有效阻止骨相关事件进展^[22]。咖啡因作为一种中枢神经兴奋剂,能增强非甾体抗炎药的镇痛作用;在晚期癌症患者中,应用咖啡因可以改善疼痛并可降低阿片类不良反应的发生率^[23]。血小板活化因子(PAF)受体拮抗剂^[24]、内皮素受体拮抗剂^[19](ETAR)以及选择性磷酸二酯酶 4 抑制剂^[25]等在癌痛动物模型中证明有明显的止痛作用,因此非常有潜力成为新的缓解疼痛的药物。

3.3 非药物治疗 即使给足够的镇痛药和系统的正规治疗,仍有一部分顽固性癌痛患者不能有效缓解疼痛,而寻求所谓“第四阶梯治疗”,即介入治疗癌症疼痛技术。这些技术可以单独作为治疗手段,亦可作为药物治疗的有用补充。这些治疗技术包括:脊髓腔注药镇痛、交感神经节阻断、周围神经阻断、椎板成形术、脊髓刺激镇痛或神经外科手术治疗等。这些介入技术有的可以维持几天到几个星期镇痛作用,而有些可以维持几个月甚至几年的镇痛作用,因此在选择适当的介入技术时要充分评估癌症患者的预期寿命^[26]。

植入式鞘内药物输注系统(IDD)是近年来在临床应用中医生和患者广泛接受和认可的一种治疗癌痛的方法。已有研究表明^[27],对于晚期恶性肿瘤的患者,IDD 可显著缓解与癌症相关的顽固性疼痛并达到长时间确切的镇痛效果,可显著减少阿片类药物用量(吗啡鞘内用量约为口服剂量的 1/300),从而减少相关不良反应,显著改善患者的生活质量,但其费用高、创伤较大,临床应用受到一定限制,且多数晚期癌症患者预期生存时间较短,因而对于临终癌症患者选择经硬膜外腔输注系统镇痛更为适用^[28]。

周围神经、交感神经阻断是根据疼痛区域相应的神经节段,选择化学制剂、物理手段或药物阻断或破坏神经通路的传导从而达到止痛目的。通过对文献的系统综述^[29]发现,对于范围较局限的一些疼

痛,周围神经阻断可提供有效镇痛、减少口服镇痛药的用量及药物的不良反应,对于晚期癌痛患者是一个经济有效的选择。

针灸作为补充与替代医学(CAM)最常见的一种治疗方法,在过去几年内赢得国外浓厚兴趣与赞赏,也受到科学界的广泛关注。针灸具有缓解疼痛功效,且无明显副作用,因而逐渐被用于治疗癌症疼痛。国外随机对照研究^[30-31]提示,针灸不仅能缓解癌痛,同时能改善患者睡眠及精神状况。

慢性癌痛患者普遍伴有焦虑、抑郁等心理障碍,通过对患者的心理、认知行为和社会需求进行仔细评估,并进行有效沟通及干预,可达到明显改善患者的心理异常,增强镇痛效果及提高患者生活质量^[4,7,32]。

4 展望

WHO 把癌痛控制作为癌症控制的四个重点目标之一,但仍有 10% ~ 30% 患者的疼痛不能得到有效控制或存在治疗不足^[26-27],因此疼痛治疗是医疗卫生行业面临的巨大挑战。更好的预防、评估、治疗方法是疼痛管理所急需的。临床上应根据患者的病情和身体状况采用切实有效的综合治疗,做到最大限度地减轻癌症患者的疼痛,最有效地预防和减少药物不良反应,从而最大程度提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] RANA S, GUPTA R, CHAUDHARY P, et al. Cancer pain management: basic information for the young pain physicians[J]. Indian J Palliat Care, 2011, 17(2): 127-130.
- [2] CHRISTO PJ, MAZLOOMDOOST D. Cancer pain and analgesia[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1138(1): 278-298.
- [3] 李小梅, 肖文华, 焦顺昌, 等. 一项癌痛患者焦虑抑郁的回顾性队列研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(5): 354-359.
- [4] VAN DER MEULEN IC, MAY AM, DE LEEUW JRJ, et al. Long-term effect of a nurse-led psychosocial intervention on health-related quality of life in patients with head and neck cancer: a randomised controlled trial[J]. Br J Cancer, 2014, 110(3): 593-601.
- [5] 颜芳, 黄成成, 路富民, 等. 癌痛的分子机制研究进展[J]. 生物技术通讯, 2016, 27(5): 711-715.
- [6] VECCHT CJ. Cancer pain: a neurological perspective[J]. Curr Opin Neurol, 2000, 13(6): 649-653.
- [7] REYES-GIBBY CC, ANDERSON KO, MORROW PK, et al. Depressive symptoms and health-related quality of life in breast cancer survivors[J]. J Womens Health (Larchmt), 2012, 21(3): 311-318.

- [8] SISIGNANO M, BARON R, SCHOLICH K, et al. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(12): 694-707.
- [9] DESHIELDS TL, TAIT RC, MANWARING J, et al. The Cancer pain inventory: preliminary development and validation[J]. *Psychooncology*, 2010, 19(7): 684-692.
- [10] 杨承祥. 麻醉与舒适医疗[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 586-589.
- [11] 韩秋月. 盐酸羟考酮缓释片不同给药途径治疗癌痛的疗效及安全性观察[J]. *医学信息*, 2017, 30(2): 57-58.
- [12] 沈惠琴, 胡伟, 刘忆菁, 等. 硫酸吗啡控释片直肠、阴道给药治疗女性癌痛的疗效[J]. *解放军护理杂志*, 2011, 28(4B): 35-37.
- [13] ZHU YL, SONG GH, LIU DQ, et al. Multicenter clinical study for evaluation of efficacy and safety of transdermal fentanyl matrixpatch in treatment of moderate to severe cancer pain in 474 chinese cancer patients[J]. *Chin J Cancer Res*, 2011, 23(4): 317-322.
- [14] JANDHYALA R, FULLARTON JR, BENNETT MI. Efficacy of rapid-onset oral fentanyl formulations vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain: a meta-analysis of comparative trials[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2013, 46(4): 573-580.
- [15] PORTA-SALES J, PÉREZ C, ESCOBAR YJ, et al. Diagnosis and management of breakthrough cancer pain: Have all the questions been resolved? A Delphi-based consensus assessment (DOIRON) [J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(9): 945-995.
- [16] CAMILLERI M, DROSSMAN DA, BECKER G, et al. Emerging treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(10): 1386-1395.
- [17] CARACENI A, HANKS G, KAASA S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): e58-e68.
- [18] 郭廷东, 胡晓燕, 李林, 等. 芍黄通便合剂治疗阿片类药物所致气滞型便秘的疗效观察[J]. *西部医学*, 2017, 29(3): 399-402.
- [19] ZHU XC, ZHANG JL, GE CT, et al. Advances in cancer pain from bone metastasis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 4239-4245.
- [20] ARAI YC, MATSUBARA T, SHIMO K, et al. Low-dose gabapentin as useful adjuvant to opioids for neuropathic cancer pain when combined with low-dose imipramine [J]. *J Anesth*, 2010, 24(3): 407-410.
- [21] DAVIS MP. The emerging role of palliative medicine in the treatment of lung cancer patients [J]. *Cleve Clin J Med*, 2012, 79(5): 51-55.
- [22] LIPTON A, FIZAZI K, STOPECK AT, et al. Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 53(1): 75-83.
- [23] SUH SY, CHOI YS, OH SC, et al. Caffeine as an adjuvant therapy to opioids in cancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2013, 46(4): 474-482.
- [24] MORITA K, SHIRAISHI S, MOTOYAMA N, et al. Palliation of bone cancer pain by antagonists of platelet-activating factor receptors[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): 51-55.
- [25] GUO CH, BAI L, WU HH, et al. The analgesic effect of rolipram is associated with the inhibition of the activation of the spinal astrocytic JNK/CCL2 pathway in bone cancer pain [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(5): 1433-1442.
- [26] TAY W, HO KY. The role of interventional therapies in cancer pain management [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2009, 38(11): 989-997.
- [27] ZHENG S, HE L, YANG X, et al. Evaluation of intrathecal drug delivery system for intractable pain in advanced malignancies: A prospective cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(11): e6354.
- [28] HEO BH, PYEON TH, LEE HG, et al. Epidural infusion of morphine and levobupivacaine through a subcutaneous port for cancer pain management [J]. *Korean J Pain*, 2014, 27(2): 139-144.
- [29] KLEPSTAD P, KURITA GP, MERCADANTE S, et al. Evidence of peripheral nerve blocks for cancer-related pain: a systematic review [J]. *Minerva Anestesiol*, 2015, 81(7): 789-793.
- [30] MAO JJ, XIE SX, FARRAR JT, et al. A randomised trial of electro-acupuncture for arthralgia related to aromatase inhibitor use [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2): 267-276.
- [31] YE H CH, CHIEN LC, CHIANG YC, et al. Auricular point acupressure as an adjunct analgesic treatment for cancer patients: a feasibility study [J]. *Pain Manag Nurs*, 2015, 16(3): 285-293.
- [32] REDDY A, HUI D, BRUERA E. A successful palliative care intervention for cancer pain refractory to intrathecal analgesia [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2012, 44(1): 124-130.