



Research Progress of Treatment for Advanced Cancer Pain

Cao Mingkun¹, Yin Yuxia^{1,2}, Lu Tianheng¹, Zhang Haijun^{3,*}

¹National United Engineering Laboratory for Biomedical Material Modification, Dezhou, China

²School of Materials Science and Engineering, University of Science and Technology Beijing, Beijing, China

³Department of Vascular & Intervention, Tongji University, Shanghai, China

Email address

zhanghaijun@tongji.edu.cn (Zhang Haijun)

*Corresponding author

To cite this article:

Cao Mingkun, Yin Yuxia, Lu Tianheng, Zhang Haijun. Research Progress of Treatment for Advanced Cancer Pain. *Asia-Pacific Journal of Medicine*. Vol. 2, No. 1, 2019, pp. 9-13.

Received: April 26, 2019; Accepted: May 14, 2019; Published: May 27, 2019

Abstract: This study Pain is a common symptom in patients with advanced tumors. Clinical studies have shown that pain could promote the development of tumors through the nervous system, and cause anxiety, irritability, despair and other negative emotions, leading to a serious decline in the treatment effect and quality of life of patients. With the improvement of living standards, people attach great importance to the quality of life of patients with advanced cancer. How to effectively alleviate pain in patients with advanced tumor has always been the focus of researchers all over the world. This article reviewed the mechanism of cancer pain, treatment status and promising treatment methods, in order to provide reference for the improvement and further development of clinical treatment methods.

Keywords: Tumor, Advanced Pain, Treatment

晚期癌痛治疗现状

曹明昆¹, 尹玉霞^{1,2}, 卢天恒¹, 张海军^{3,*}

¹生物医用材料改性技术国家地方联合工程实验室, 德州, 中国

²北京科技大学材料科学与工程学院, 北京, 中国

³同济大学医学院介入血管研究所, 上海, 中国

邮箱

zhanghaijun@tongji.edu.cn (张海军)

摘要: 疼痛是晚期肿瘤患者的常见症状。临床研究表明, 疼痛或可通过神经系统促进肿瘤进程的发展, 并可引起焦虑、烦躁、绝望等负面情绪, 导致患者治疗效果及生存质量严重下降。随着生活水平的提高, 人们高度重视晚期肿瘤患者的生存质量。如何有效缓解晚期肿瘤患者疼痛始终是各国研究者关注的焦点。本文综述了癌痛的发生机制, 治疗现状和有希望的治疗方法, 为临床治疗方法的改进和进一步发展提供参考。

关键词: 肿瘤, 晚期疼痛, 治疗

1. 引言

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布的数据表明, 肿瘤成为全球第二大死因, 其死亡人数已从2012年的820万上升至2018年的960万, 因此, 肿瘤已成为严重威胁人类生命健康的主要疾病。疼痛是晚期肿瘤患者最常见的症状之一, 80%晚期肿瘤患者出现中至重度疼痛[1], WHO曾提出到2000 年实现“使癌症患者无痛”的目标, 但至今为止50%以上患者自我报告疼痛控制不足[2], 癌痛得不到充分治疗仍是常见现象。疼痛可能促进肿瘤的发展[3], 同时对患者的心理健康产生极大的负面效应[4], 导致其治疗效果和生存质量严重下降。积极的抗痛治疗可改善中晚期肿瘤患者的生存质量并延长生存期[5]。本文综述癌痛的发生机制及目前的治疗现状, 并提出可能的治疗方法, 为广大研究者提供参考依据。

2. 癌痛的发生机制

疼痛是个人对生理、心理、精神等变异的一种体验, 通常为炎症相关或神经病理性疼痛。癌痛的产生机制与一般疼痛不完全相同。如在肿瘤的早期阶段, 没有炎症和神经损伤的迹象以及由此产生的信号因子变化, 但是已经发生了不同程度的疼痛。这表明癌痛有其独特的机制。癌痛的发生机制综述如下:

2.1. 肿瘤相关性疼痛

肿瘤的生长增大压迫神经纤维末梢, 造成机械损伤, 而肿瘤组织释放的生长因子, 细胞因子和化学因子, 可与初级感觉神经元表达的特异受体结合, 激活初级传入神经元(外周敏化)产生疼痛。初级感觉神经元的兴奋可上行传导至高级中枢, 其化学变化增强脊髓对痛觉信息(中枢敏化)的应答。中枢敏化会影响疼痛程度及其空间分布, 同时降低激活疼痛通路的阈值。此外, 癌细胞可释放内皮素, 血清素, 组胺和缓激肽等致痛物质, 直接刺激周围神经产生疼痛; 癌细胞的浸润扩散可堵塞营养神经的血管, 致使神经纤维缺血产生疼痛; 当恶性肿瘤引起管腔器官功能障碍时, 也会引起疼痛; 肿瘤通过刺激破骨细胞引起骨破坏, 产生难以忍受的骨质溶解疼痛。

2.2. 诊断和治疗相关性疼痛

诸如组织活检, 内窥镜检查等诊断性检查可对患者造成创伤和疼痛。术后神经损伤、瘢痕形成, 放疗后组织纤维化、组织感染, 化疗后静脉炎、神经炎, 介入过程中的穿刺等均可引起疼痛, 此外, 激素治疗后的痉挛性疼痛, 干扰素引起的急性疼痛也可使患者不适。

2.3. 合并疾病相关性疼痛

如长期卧床出现便秘、褥疮等病变, 合并骨关节炎、筋膜炎、动脉瘤等均可引起疼痛。

2.4. 心理、社会因素相关性疼痛

疼痛迫使患者退出家庭和社会活动, 产生孤独感和情感痛苦。抑郁和焦虑是肿瘤患者常见的负面情绪, 其发生风险随着疼痛的严重程度或持续时间的延长而增加。加重的负面情绪会加剧患者的疼痛感, 阻碍疼痛的治疗效果, 形成恶性循环。

3. 癌痛治疗方法

癌痛的治疗目标为通过减少痛苦、提高功能、抗肿瘤和康复治疗, 提高患者的生存质量, 通常包括药物治疗和心理社会支持。由于晚期肿瘤病人的生理、心理及精神领域等各方面存在差异, 因此广泛应用某一种治疗方案是不现实的, 治疗方案应因人而异, 并根据患者情况不断进行调整。

自WHO 1982年提出以来, 三阶梯镇痛法作为癌痛的镇痛指南, 对癌痛控制的贡献是毋庸置疑的。三阶梯疗法主要依据化学镇痛剂的镇痛效力分阶段, 具体用药: 第一阶段非阿片类镇痛药, 主要药物为阿司匹林, 对乙酰氨基酚等, 可酌情使用辅助药物; 第二阶段弱阿片类镇痛药, 主要药物有可待因, 一般建议配合第一阶段用药, 可以使用辅助药物; 第三阶段强阿片类镇痛药, 主要药物是吗啡, 也可酌情使用辅助药物。其遵循的五项基本原则为按阶梯, 按时, 口服, 个性化药物和关注具体细节。但研究表明, 三阶梯疗法对45%-100%的患者疼痛控制不足, 很大程度上证明WHO推荐指南在目前临床上的有效性和适用性不足[6]。这就要求转变治疗方法, 努力探寻阶梯治疗未涵盖的新治疗策略。

介入治疗已被证明是治疗肿瘤疼痛的有效方法, 有人提出将介入治疗纳入三阶梯疗法的第四阶梯[7]。通常情况下, 介入治疗在减轻疼痛的同时, 也不伴有包括精神迟钝、呼吸和循环抑制在内的阿片类药物的副作用, 故在癌痛治疗早期就应适时、适宜地介入, 使患者避免不必要的痛苦。介入治疗的方法主要有以下几种:

(1) 鞘内给药: 鞘内给药装置包括一个小型可编程镇痛泵和导管。将镇痛泵植入患者皮下, 导管通过皮下隧道与泵相连并插入腰椎的鞘内空间。药物通过蛛网膜下腔直接输送到脑脊液和中枢神经系统受体部位。此种给药方法直接阻断疼痛的神经传递, 避免了药物的全身循环, 副作用较小, 同时解决口服药物的胃肠道吸收及代谢问题。主要适用于对全身用药不敏感, 阿片类药物成瘾, 或有严重并发症的患者。阿片类是鞘内给药最常用的药物, 其他药物如齐考诺肽、布比卡因、可乐定、巴氯芬等也已被证明是安全有效的药物, 但每种药物的适应症和不良反应都不同, 应根据患者的病情选择合适的药物。此种治疗方法的缺点为需要进行手术和全身麻醉, 可能产生泵感染、泵或导管故障等并发症[8]。

(2) 椎体增强术: 恶性肿瘤破坏椎体, 致其发生压缩性骨折, 骨折后的椎体压迫神经和脊髓, 引起剧烈疼痛, 在乳腺癌、肺癌和多发性骨髓瘤等晚期患者中很常见, 开放性外科修复手术有较高的再发风险。椎体增强术通过向椎体内注射生物材料(多为聚甲基丙烯酸甲酯)来增强和

稳固疼痛的椎体,防止椎体的进一步塌陷。主要适用于由椎体骨折引起的中到重度脊柱疼痛、保守治疗2周后疼痛仍难以缓解的患者。此手术的禁忌症较多,感染、严重椎体骨折、骨水泥过敏、椎管狭窄、神经根痛或神经根病变等患者均不可进行此项手术。患者术后有可能产生水泥渗漏、感染等并发症。但研究证明椎体增强术能够改善疼痛和椎体功能,且并发症的发生率较低[9],是椎体病变中较好的治疗方法。

(3) 神经丛溶解阻滞:本法适用于患有癌症相关的胸、腹、盆腔、四肢、头面部疼痛的患者,根据疼痛部位选择阻滞神经,为了获得良好的止痛效果,必要时可以使用神经破坏性药物以获取更长的止痛时间。神经溶解阻滞法主要包括:①腹腔神经丛溶解阻滞:适用于胰腺、胃、肝胆系统等恶性肿瘤引起的上腹部疼痛。凝血障碍、感染、血流动力学不稳定等患者不可进行此手术。曾有报道称术后出现暂时或永久性脊髓损伤的严重并发症,但这种并发症及其罕见[10]。②上下腹神经丛溶解阻滞:上下腹神经丛位于L4和L5椎体及上骶骨处。此手术适用于卵巢、子宫、膀胱等原发性或转移性肿瘤引起的盆腔疼痛。报道称此手术可改善疼痛情况,无明显不良反应[11]。③神经节溶解阻滞:腰椎交感神经节介入治疗可缓解骨盆和盆腔内脏器官肿瘤引起的下肢淋巴回流障碍性水肿和灼性神经痛;奇神经节介入治疗对于直肠癌术后肛门疼痛或肛门区转移性疼痛效果较好。④周围神经溶解阻滞:适用于药物治疗不佳、较局限的癌痛。常用的溶解剂有苯酚、乙醇、阿霉素等,其中苯酚最常用。周围神经溶解主要局限于上颌神经、下颌神经、坐骨神经等不支配明显运动活动的神经,因此神经溶解后功能受损害程度较小。⑤肋间神经溶解:用于阻滞肋间神经支配的胸前壁和上腹部区域的痛觉,并可为胸部或上腹部术后提供镇痛。这项技术治疗急慢性疼痛的方面的效果已得到充分证实[12]。适用于乳房、肺、肋骨或胸壁的原发性或转移性疼痛。可能出现气胸、感染、神经炎等并发症,但整体效果较好,有报道称80%患者疼痛得到改善[13]。⑥颅神经溶解阻滞:颅神经包括三叉神经、舌咽神经、迷走神经等。由于颅神经分布复杂、操作困难、功能特殊,其介入治疗效果不甚理想。

(4) 影像引导经皮肿瘤消融术

影像引导经皮肿瘤消融术包括热消融和冷冻消融。热消融包括射频消融,微波消融,激光消融等。其中,射频消融是经过众多研究并被证明有效的技术[14]。近年来,CT引导的热消融在肿瘤骨转移患者中取得了良好的效果。这项技术经皮将针插入疼痛的骨转移中,然后使用射频消融破坏肿瘤细胞。与神经溶解阻滞法不同之处在于消融术不仅可以破坏肿瘤灶,也可切断肿瘤疼痛的传导途径[15]。冷冻消融使用特殊的冷冻探针,利用氦气快速制冷,在几秒内达到-100℃,然后再将氦气注入冷冻探头,使组织复温[16]。与热消融相比,冷冻消融成本高、时间长,但它具有实时监测病灶大小和同时进行多次消融的独特优势。消融技术主要适用于中至重度疼痛,疼痛区域集中,疼痛区域与已知骨转移病变部位相关的患者。

(5) 其他治疗方法

电刺激治疗:目前脊髓电刺激是用于疼痛治疗的主要手段。虽然对脊髓电刺激报道较少,但已有的病例报告显示脊髓电刺激具有较好的治疗效果。但对MRI的频繁适用可能会限制脊髓电刺激的使用。

神经外科手术治疗:脊髓正中切开术、背根神经切除术、丘脑内侧毁损术等外科手术均取得较好的结果。其他神经外科手术主要包括周围神经切断术、背根入髓区毁损术、脊髓前外侧柱切断术、扣带回毁损术、中脑毁损术及垂体摘除术等,但多数术式对身体损伤较大且会产生不良反应,目前很少使用。缺乏经专业技术培训的神经外科医生也限制了此种治疗方法的使用。

中药治疗法:包括中药内服止痛法和外用止痛法。有研究肯定了复方苦参注射液联合羟考酮缓释片治疗癌痛的疗效,同时可缓解患者的焦虑抑郁情况[4];丁香镇痛贴外敷可明显缓解骨转移癌痛[17];华蟾素联合西药止痛药效果优于单用西药止痛药[18]。此外,中药局部外搽、中药袋外用、穴位用药止痛、穴位埋线、穴位注射、针灸止痛法等也有应用。

4. 一种有希望的癌痛治疗方法-细胞镇痛

尽管上述内容列举了众多的癌痛控制方法,但未有一种方法适合在所有癌痛患者中进行推广。对于药物治疗,阿片类药物常与其他药物联合使用,但便秘和嗜睡等不良反应不容忽视;镇痛泵治疗可在一定程度上消除药物带来的不良反应,但其费用高,可能产生泵感染、导管故障等并发症,目前镇痛泵的使用比较局限;神经溶解阻滞、消融术、手术等治疗方法可以阻滞疼痛区域,但对操作者的解剖知识掌握情况要求较高[19]。

细胞移植模拟药物泵的作用,持续分泌镇痛物质,缓解疼痛或提高疼痛阈值。移植细胞来源主要有:肾上腺髓质嗜铬细胞,嗜铬细胞瘤细胞和转脑啡肽基因细胞[19]。1993年,AP Winnie等将在实验室制备的2毫升人肾上腺髓质组织通过腰椎穿刺移植到5名晚期癌痛患者的蛛网膜下腔,结果发现4名患者疼痛评分降低,3名患者脑啡肽浓度增加,4名患者儿茶酚胺浓度增加,提示蛛网膜下腔肾上腺髓质移植可为治疗人类顽固性疼痛提供有效的方法[20]。然而,移植细胞的来源不足和免疫排斥限制了该方法的应用。从1994年开始,薛毅琰教授团队在国际先进技术基础上,采用体积微小、生物相容度高的海藻酸钙-聚赖氨酸-海藻酸钙(sodium alginate-polylysine-alginate, APA)微囊作为免疫隔离膜,同时,选择来源最充足、分泌量最大的牛肾上腺嗜铬细胞(bovine adrenal chromaffin cell, BCC)细胞作为镇痛物质源,经过一系列研发,创建了APA-BCC微囊,一次性注射入脊髓蛛网膜下腔脑脊液中,发挥微型镇痛生物泵效应,产生长达数月的镇痛作用。经过一系列动物实验和临床试验,APA-BCC微囊已被证明是控制癌痛特别是中晚期癌痛的有效手段,同时解决了免疫排斥问题[21-23]。尽管目前APA-BCC仍处于发展阶段,但APA+技术具有极大延展性,APA微囊可包裹不同的细胞、药物、化学制品及各类因子应用于不同疾病的治疗中,是一项极具推广性的技术[25-27]。

5. 发展与展望

目前临床上应用的癌痛治疗方法较多,但癌痛的控制效果仍不理想。随着生活水平的提高和医疗技术的发展,人们对晚期癌症患者的生存质量越来越重视,一种高效、安全、不良反应小的治疗方法亟待提出。随着细胞移植技术的发展和成熟,细胞移植镇痛为癌痛治疗提供了新思路。同时临床医生应转变思想,因人而异制定治疗方案,应摒弃药物治疗无效后采用介入或手术治疗的思想,神经介入治疗、手术方法等若在早期进行,可能会取得更好效果。

6. 结论

在医疗水平欠发达时期,三阶梯镇痛法为癌痛治疗作出突出贡献,始终是晚期癌痛治疗的重要指南。随着医疗水平的提高和医疗技术的成熟,介入治疗开始广泛应用于癌痛治疗。介入治疗的方法众多,应根据患者的适应症和禁忌症选择治疗方案。细胞镇痛法的提出开拓了癌痛治疗的思路,其疗效已在众多研究中得到证实,随着技术日渐成熟,将广泛应用于不同疾病治疗中。

参考文献

- [1] Bruera E, Kim H. Cancer pain [J]. *Jama*, 2003, 290 (18): 2476-2479.
- [2] Simone C B, Vapiwala N, Hampshire M K, et al. Cancer patient attitudes toward analgesic usage and pain intervention [J]. *The Clinical journal of pain*, 2012, 28 (2): 157-62.
- [3] 欧阳雪岩, 杨超, 朱联, 等. 癌性疼痛, 肿瘤患者的严重威胁 [J/OL]. *生理学报*: 1-14[2019-04-18]. <https://doi.org/10.13294/j.aps.2019.0022>.
- [4] 任芳, 王茂云, 王海明, 等. 复方苦参注射液辅助治疗对晚期肿瘤患者骨转移疼痛及免疫功能的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 21(26): 3489-3493.
- [5] Nieder C, Norum J. Early palliative care in patients with metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Annals of palliative medicine*, 2012, 1 (1): 84-86.
- [6] Greco M T, Corli O, Montanari M, et al. Epidemiology and pattern of care of breakthrough cancer pain in a longitudinal sample of cancer patients: results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group [J]. *The Clinical journal of pain*, 2011, 27 (1): 9-18.
- [7] Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? [J]. *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*, 2000, 7 (2): 149-156.
- [8] Engle M P, Vinh B P, Harun N, et al. Infectious complications related to intrathecal drug delivery system and spinal cord stimulator system implantations at a comprehensive cancer pain center [J]. *Pain physician*, 2013, 16 (3): 251-257.
- [9] Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2011, 12 (3): 225-235.
- [10] Davies D D. Incidence of major complications of neurolytic coeliac plexus block [J]. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1993, 86 (5): 264-266.
- [11] Agarwal-koziowski K, Lorke D E, Habermann C R, et al. CT-guided blocks and neuroablation of the ganglion impar (Walther) in perineal pain: anatomy, technique, safety, and efficacy [J]. *The Clinical journal of pain*, 2009, 25 (7): 570-576.
- [12] Klepstad P, Kurita G P, Mercadante S, et al. Evidence of peripheral nerve blocks for cancer-related pain: a systematic review [J]. *Minerva anesthesiologica*, 2015, 81 (7): 789-793.
- [13] Wong F C, Lee T W, Yuen K K, et al. Intercostal nerve blockade for cancer pain: effectiveness and selection of patients [J]. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*, 2007, 13 (4): 266-270.
- [14] Dopuy D E, Liu D, Hartfeil D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases [J]. *Cancer*, 2010, 116(4): 989-997.
- [15] Guenette J P, Lopez M J, Kim E, et al. Solitary painful osseous metastases: correlation of imaging features with pain palliation after radiofrequency ablation--a multicenter american college of radiology imaging network study [J]. *Radiology*, 2013, 268 (3): 907-915.
- [16] Cazzato R L, Garnon J, Ramamurthy N, et al. Percutaneous image-guided cryoablation: current applications and results in the oncologic field [J]. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 2016, 33 (12): 140.
- [17] 陈媛媛, 任玲, 谢楠岚, et al. 丁香镇痛贴外敷治疗骨转移癌疼痛临床对照研究 [J]. *河北中医*, 2019, 02 (41): 205-209.
- [18] 许晶, 钱树树, 陈耀国, 等. 华蟾素治疗癌痛的有效性和安全性的系统评价和Meta分析[J/OL]. *中国中药杂志*, 1-12[2019-04-18]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20190304.003>.
- [19] 李源, 夏中元. 细胞镇痛在癌痛治疗中的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 10(23): 774-6+81.
- [20] Winnie A P, Pappas G D, Das Gupta T K, et al. Subarachnoid adrenal medullary transplants for terminal cancer pain. A report of preliminary studies [J]. *Anesthesiology*, 1993, 79 (4): 644-653.
- [21] 薛毅琰. 微囊化牛肾上腺嗜铬细胞脊髓蛛网膜下移植治疗17例癌痛病人的初步观察[A]. 北京医科大学、中华医学会疼痛学会. 第四届东西方国际疼痛会议、中华医学会疼痛学会第三届年会暨麻醉学组第三届学术会议论文摘要集[C]. 北京医科大学、中华医学会疼痛学会:《中国疼痛医学杂志》编辑部, 2000:1.
- [22] 薛毅琰, 肖秀斌, 张伟京, 等. 海藻酸钙-聚赖氨酸-海藻酸钙微囊化牛肾上腺嗜铬细胞植入镇痛治疗中人体的免疫反应[J]. *中国临床康复*, 2004(35): 7998-7999.

- [23] 薛毅琰. APA-BCC长效镇痛细胞微囊的研制和应用研究 [A]. 中国神经科学学会. 中国神经科学学会第六届学术会议暨学会成立十周年庆祝大会论文摘要汇编[C]. 中国神经科学学会: 中国神经科学学会, 2005: 1。
- [24] Xue Y, Gao J, Xi Z, et al. Microencapsulated bovine chromaffin cell xenografts into hemiparkinsonian rats: a drug-induced rotational behavior and histological changes analysis [J]. Artificial organs, 2001, 25 (2): 131-135.
- [25] 罗芸, 薛毅琰, 赵卉. 微囊化人血管抑素基因工程细胞对人脐静脉内皮细胞增殖的影响[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(05): 39-41。
- [26] 王振福, 郭瑞表, 朱明伟, 等. 微囊化牛肾上腺髓质嗜铬细胞偏侧帕金森病样猴脑内移植研究[J]. 中国临床康复, 2006(21): 40-42+194。
- [27] 罗芸, 薛毅琰, 李雁凌, 等. 微囊化大鼠胰岛细胞移植治疗糖尿病小鼠的实验研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2006(01): 38-39+15。