

IV期肺癌患者多模式镇痛研究进展

李美华^{1,2}, 张惠然^{1,2}, 吴晓微^{1,3}, 郭铁标^{1,2*}

1. 承德医学院, 河北 承德 067000

2. 沧州市人民医院全科医学科, 河北 沧州 061000

3. 沧州市人民医院骨科, 河北 沧州 061000

摘要 : 肺癌作为中国乃至全球癌症疾病负担的重要组成部分, 其患者疼痛管理的优化成为临床关注的焦点。基于2022年全国癌症统计数据, 本文旨在综述中国肺癌患者疼痛管理的现状, 以患者自控镇痛(PCA)技术为载体, 探讨多模式镇痛策略包括非甾体类药物、阿片类药物的合理应用, 以及新型药物如右美托咪定的联合使用, 为肺癌患者提供了有效的疼痛控制手段。未来, 多模式镇痛策略的优化, 包括药物创新、技术进步与跨学科合作, 对于提升肺癌患者的生活质量至关重要。

关键词 : 肺癌疼痛; 多模式镇痛; 非甾体类药物; 阿片类药物; 患者自控镇痛

Research progress in Multimodal Pain Management for Patients with Stage IV Lung Cancer

Li Meihua^{1,2}, Zhang Huiran^{1,2}, Wu Xiaocheng^{1,3}, Guo Tiebiao^{1,2*}

1. Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000

2. General Practice Department of Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000

3. Orthopedics of Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000

Abstract : As an important part of the cancer burden in China and even in the world, the optimization of pain management for lung cancer patients has become a focus of clinical attention. Based on the national cancer statistics in 2022, this article aims to review the current status of pain management in lung cancer patients in China, and explores multimodal analgesia strategies, including the rational use of nonsteroidal drugs and opioids, and the combination of new drugs such as dexmedetomidine, using patient-controlled analgesia (PCA) technology as a carrier, to provide effective pain control for lung cancer patients. In the future, the optimization of multimodal analgesia strategies, including drug innovation, technological progress and interdisciplinary cooperation, is crucial to improving the quality of life of lung cancer patients.

Keywords : lung cancer pain; multimodal pain management; NSAID; opioids; patient-controlled analgesia

2022年最新一期的全国癌症统计数据由国家癌症中心发布, 详尽阐述2016年中国肿瘤负担情况, 2016年全国癌症新发病例406.4万, 其中肺癌患者82.8万人, 居全国癌症发病率首位, 并且还在以每年2.6%的速度增长^[1]。当肺癌患者病情进展到IV期, 癌痛是患者报告的最常见症状之一, 2022年最新一项研究统计了中国华北地区533例原发性肺癌患者, 结果显示肺癌患者疼痛的患病率达45.4%^[2], 虽较前期有所改善, 但其患病率仍然很高, 这凸显了持续关注癌症疼痛管理的必要性。

与癌症诊断相关的疼痛是一个严峻的问题, 疼痛控制不佳对患者的打击可能是毁灭性的, 患者的饮食、运动、体重和情绪健康等多个方面都会受其影响, 导致体重下降、营养不良、焦虑、愤怒、抑郁甚至认知功能障碍增加, 从而降低患者的生活质量^[3]。为提升IV期肺癌患者生活质量, 满足肺癌患者无痛人生的需求, 多模式镇痛在临床中被广泛应用。

一、多模式镇痛常用的药物和技术

(一) 非甾体类药物

非甾体抗炎药(NSAIDs)通过抑制环氧化酶(Cyclooxygenase, COX)活性, 从而减少前列腺素(PGs)和血栓素(TXA₂)的产生起到镇痛的作用^[4]。随着前列腺素等致痛物质的生成减少, 可以有效降低肿瘤对外周组织破坏而产生的疼痛和炎症。同时一些研究发现, NSAIDs能够影响大脑中的疼痛信号传导, 减弱痛觉敏化, 从而发挥镇痛作用^[5]。

作者简介: 李美华, 女, 研究生在读, 研究方向: 肺癌癌痛规范治疗;
通讯作者: 郭铁标, 男, 硕士生导师, 研究方向: 慢病科学管理。

目前世界卫生组织(WHO)的成人癌症疼痛阶梯建议使用非阿片类镇痛药(包括非甾体抗炎药)作为三阶梯镇痛模式的第一步, 可以单独或和其他镇痛药联合使用^[6]。非甾体抗炎药也可作为辅助用药, 与阿片类药物联合应用于第二、三阶梯镇痛。

(二) 阿片类药物

阿片类药物是IV期肺癌癌痛治疗中最重要的一类药物。它们主要通过和中枢和外周神经系统中的 μ 受体结合, 减少疼痛传导神经元释放兴奋性神经递质谷氨酸、P物质的释放, 从而减少疼痛刺激的产生。在一些情况下, 阿片类药物的作用也可能刺激内源

性的阿片肽（如内啡肽、脑啡肽）的释放，这些内源性阿片肽同样能与阿片受体结合，进一步增强镇痛效果^[7]。

在一段时间，阿片类药物在临床应用中被分为弱效和强效阿片，但需要知道在药理上小剂量的强效阿片类与大剂量的弱效阿片具有相同的镇痛效力。2018年ESMO成人癌痛指南中推荐应用曲马多、双氢可待因和可待因等弱阿片类药物治疗轻度至中度疼痛。同时提出小剂量的强阿片类药物可替代弱阿片类药物治疗轻度至中度疼痛，并不会增加其不良反应，这点与世卫组织指南不同^[8]。

二、多模式镇痛的发展

（一）新的药物联合应用

2020年最新研究^[9]发现，非甾体抗炎药的前体物质氟比洛芬酯联合羟考酮等阿片类镇痛药，可有效改善癌痛患者爆发痛强度，尤其是内脏性疼痛，同时有助于改善肿瘤免疫抑制的状况。同样研究过程中人们关注到了酮咯酸，作为非甾体抗炎药其具有强效的镇痛作用，在某些情况下可模拟阿片类药物，起效快，特别是注射给药时，而相较于阿片类药物，其不会引起呼吸抑制^[10]。

最新的研究还关注到镇静药物在多模式镇痛中的作用。例如右美托咪定（Dexmedetomidine, Dex）是一种高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动剂，现主要应用于临床麻醉中，其优点是可以产生类似于自然睡眠的镇静状态，同时镇静过程中患者容易被唤醒且定向力良好，而且其对呼吸功能的抑制作用较低^[11]。虽然右美托咪定主要被认为是一种镇静剂，但它也具有显著的镇痛作用^[12]。

2023年一项研究^[13]探讨了右美托咪定在晚期肺癌患者慢性疼痛管理中的应用。结果表明，低剂量持续皮下输注右美托咪定可以有效缓解肺癌患者的背景痛和爆发痛，降低阿片类药物的用量，并提高患者生活质量。

（二）新的技术辅助实现多模式镇痛

目前癌痛的治疗手段和途径正在向多模式转变，患者可以根据自己对疼痛的感知和自身疼痛水平来自行给药，即患者自控镇痛（Patient Controlled Analgesia, PCA）。它实际上是一共小型微量泵，可以通过皮下、静脉、硬膜外、鞘内等多种途径来实现给药。

其中在癌痛治疗中最容易实现的是皮下PCA泵（patient-controlled subcutaneous analgesia, PCSA）PCIA和静脉PCA泵（patient-controlled intravenous analgesia, PCIA）^[14]。PCIA将镇痛药直接泵入静脉，可以实现快速镇痛，但其前提选择的外周静脉需保持通畅，同时需注意留置时间过长可能有血栓形成风险。因此对于此类高危人群可以选择PCSA，即皮下穿刺留置导管，其优点是可供选择的穿刺部位较多，且不需要频繁维护，这大大提升了门诊和居家患者体验感和依从性。但由于不同部位对药物的吸收程度不同，长时间使用易出现吸收差、疗效不佳，同时组织刺激性强的药物不宜皮下给药^[14]。硬膜外和鞘内途径的PCA泵对操作医生的技术要求较高、操作风险较大，同时多次穿刺会造成的局部组织水肿，故在临床中需专科医生进行操作和维护，这在一定程度上限制了其的使用。

在肺癌的多模式镇痛管理当中，其起到至关重要的作用。通过PCA可以实现个体化给药，在一定时间间隔中允许患者在疼痛加重时自行按压按钮，可按需、快速推注镇痛药物，实现迅速控制爆发痛，是三阶梯药物治疗手段的有效补充。同时设置的背景量可以很

好的控制患者的背景痛，这样可以更好地满足不同患者的疼痛管理需求，减少不必要的药物暴露和潜在的药物滥用。对于吞咽困难、胃肠道功能障碍或需要长期镇痛治疗的患者，PCA提供了一种有效的替代给药方式，同时PCA技术支持居家治疗模式，帮助患者在家中也能获得专业的疼痛管理，提高生活质量^[15]。

三、总结与展望

肺癌患者面临疼痛问题是普遍和严重的。在IV期肺癌患者中，疼痛是报告的最常见症状之一，严重影响患者的生活质量和治疗效果。面对这一挑战，多模式镇痛策略的实施变得至关重要。非甾体类药物和阿片类药物作为镇痛治疗的基石，通过不同机制协同作用，有效控制疼痛。近年来，药物的联合应用和技术的创新，如氟比洛芬酯与羟考酮的联合使用，酮咯酸的引入，以及右美托咪定在镇静与镇痛中的双重作用，再辅助PCA技术，进一步丰富了多模式镇痛的治疗方案，提高了疼痛控制的效果和患者满意度。

尽管多模式镇痛策略在肺癌疼痛管理中取得了显著进展，现已发挥核心作用，但疼痛控制的挑战仍然存在，尤其是在提高药物疗效、减少副作用、优化给药途径和提高患者依从性等方面。未来的研究应聚焦于开发更安全、更有效的镇痛药物，探索药物的精准化和个体化应用，以及利用数字健康技术优化疼痛监测和管理。

参考文献

- [1] Rongshou Zheng, Siwei Zhang, et al. Incidence and mortality in China, 2016, [J]. Journal of the National Cancer Center, 2022, Volume 2, (Issue 1), Pages 1-9.
- [2] Zhang B, Li X, Ma Z, et al. Prevalence and management of pain in lung cancer patients in northern China: a multicenter cross-sectional study [J]. Thoracic Cancer, 2022, 13(11): 1684-1690.
- [3] 刘晓琳, 朱冠雅. 规范化癌痛干预对晚期肺癌患者癌痛程度、心理状态及生活质量的影响 [J]. 癌症进展, 2023, 21(04): 435-438+450.
- [4] 杨慧帆, 冯艺. 非甾体抗炎药在癌痛治疗中的进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(06): 443-446.
- [5] Wang, Y. et al. (2023). "Combination therapy with NSAIDs and opioids for cancer pain relief: A meta-analysis." Pain Medicine, 24(1), 23-30.
- [6] Anonymous. WHO analgesic ladder. www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/ (accessed 10 April 2017).
- [7] Corder, G., et al. (2018). Endogenous and exogenous opioids in pain. Annual review of neuroscience, 41, 453-473.
- [8] Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018; 29(Suppl 4): iv166-iv191.
- [9] Wan, Z., Chu, C., Zhou, R. and Que, B. (2020) Effects of Oxycodone Combined With Flurbiprofen Axetil on Postoperative Analgesia and Immune Function in Patients Undergoing Radical Resection of Colorectal Cancer. Clinical Pharmacology in Drug Development, 10, 251-259.
- [10] Gupta, A., et al. (2022). Synergistic Effect of Ketorolac and Bupivacaine for Postoperative Analgesia in Breast Surgery: A Randomized Controlled Trial. Regional Anesthesia & Pain Medicine, 47(4), 231-236.
- [11] Keating, G. M. (2015). Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. Drugs, 75(10), 1119-1130.
- [12] Funai, Y., et al. (2014). Systemic dexmedetomidine augments inhibitory synaptic transmission in the superficial dorsal horn through activation of descending noradrenergic control: An in vivo patch-clamp analysis of analgesic mechanisms. Pain, 155(3), 617-628.
- [13] Wang, L., et al. (2023). Low-Dose Continuous Subcutaneous Dexmedetomidine Infusion for Chronic Pain Management in Advanced Lung Cancer: A Prospective Study. Supportive Care in Cancer, 31(2), 1-9.
- [14] Kondasinghe JS, Tuffin PHR, Findlay FJ. Subcutaneous patient-controlled analgesia in palliative care [J]. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2021, 35(3): 163-166.
- [15] 王昆, 邵月娟, 金毅, 等. 患者自控镇痛治疗癌痛专家共识 [J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(15): 757-763.