

## 鞘内输注系统治疗顽固性癌痛

王 昆 综述 王昆 审校

**摘要** 肿瘤患者疼痛的发生率较高,是临床尚未解决的难题。多项随机对照研究表明,鞘内输注镇痛药物是缓解癌痛的有效方法。鞘内药物输注系统在有效镇痛的同时,使不良反应最低。鞘内镇痛治疗使用越早患者受益越大。在给予体内植入鞘内给药装置前首先需要测试镇痛效果,恰当的测试时段极为重要,且有效维持时间决定患者是否适合接受植入鞘内镇痛系统。本文对鞘内药物输注系统的治疗依据、患者选择、测试、植入操作技术问题及并发症等方面进行阐述。

**关键词** 肿瘤 疼痛 鞘内输注系统

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.1400

### Applying intrathecal infusion system to treat intractable cancer pain

Kun WANG

Correspondence to: Kun WANG; E-mail: wangk1128@sina.com

Department of Pain Relief, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center of Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin, Tianjin 30060, China

**Abstract** With a high incidence, cancer pain is an unresolved clinical problem right now. Many randomized controlled studies have shown that intrathecal infusion of analgesic drugs is an effective way to relieve pain. Intrathecal drug infusion system provides clinicians with exact individualized treatment approach in the effective analgesia, but with minimum side effects. Patients who received intrathecal analgesic therapy in the early stage would get more benefit. Before implanting intrathecal drug delivery devices, it is needed to test analgesic effect firstly, and the proper implementation of the test period is extremely important. This effectively maintaining time decides whether the patients need intrathecal analgesia system. However, there are many factors that may affect its application in clinic. This article focuses on the treatment principle, patient selection, testing, technical problems and complications when applying intrathecal drug delivery devices.

**Keywords:** cancer, pain, intrathecal infusion system

一项由 van den Beuken-van Everdingen 等<sup>[1]</sup>所做的 meta 分析,回顾性分析了 1966 至 2005 年间 52 项研究结果,53% (43% ~ 63%) 癌症患者存在疼痛;接受抗肿瘤治疗的患者中,有 59% (44% ~ 73%) 存在疼痛;进展期/转移癌/终末期癌症患者,癌痛发生率 64% (58% ~ 69%);已经治愈的肿瘤患者中,33% 存在疼痛。此外,作者发现所报告的癌痛患者中 33% 为中度到重度。从现状看来,尽管采用了国际卫生组织推荐的癌痛三阶梯治疗方案,但癌痛仍然是困扰肿瘤患者生活治疗的主要问题。

自上世纪 70 年代以来,人们在中枢神经系统中发现了阿片受体。1979 年 Wang 及其研究小组报道,通过用 0.5 ~ 1 mg 剂量的吗啡治疗恶性肿瘤相关性疼痛可获得 8 ~ 30 h 的良好止痛效果。Yaksh 证明脊柱内注入阿片类药物缓解疼痛的生理基础在于药物对脊髓内抑制机制的调节作用。此后,鞘内阿片输注已成为对传统疼痛治疗无反应,或是由于副作用导

致不能忍受全身阿片药物治疗的患者,对于神经源性癌痛同样有效,但需要吗啡的剂量更大些<sup>[2-4]</sup>。鞘内系统植入过程中也存在适应症选择,患者心理评估、熟练的植入技术,维持和管理能力,及持续的关注使用状况等重要的环节,减少因医疗导致的并发症和确保治疗成功。本文综述了鞘内输注系统使用过程中的专家共识,以提高治疗效果,减少并发症的发生。

#### 1 鞘内治疗癌痛的依据

经过近 40 年的发展,鞘内输注系统技术有了非常明显的进步,同时,可编程体外调控技术的成熟应用提高了安全性和治疗效果。植入体内的吗啡泵联接安置在鞘内的导管,持续恒定输入镇痛药物,构成了鞘内输注系统治疗顽固性癌痛的基本方式。鞘内泵释放小剂量的药物直接进入脑脊液中。准确的给药方案由医生设定,置入体内的泵每 1 ~ 3 个月需要再填充。目前尚无证据表明持续给药与间断单次剂

量给药哪种方式更有效。新的技术是提供一支体外遥控装置给患者,在医生预设定的剂量和间隔时间限定条件下,患者可以根据突发疼痛加重的情况,自控单次给药,用以改善爆发痛的问题,同时也能够保证患者的安全<sup>[5-6]</sup>。

在一项由 Thimineur 等<sup>[7]</sup>报导的前瞻性研究中,参加植入药物输注系统的患者,获得了36个月有效的疼痛缓解,精神稳定和功能改善,未参加植入给药系统的大多数患者的体能下降,具有抑郁和焦虑的症状。

## 2 患者选择

综合目前研究认为,植入鞘内输注系统的适应症包括:癌痛:预计生存时间超过3~6个月;传统的阿片类药物及辅助镇痛药物治疗无效;全身用药后副作用难以耐受;患者身体情况允许实施植入手术;心理状况符合治疗的要求。

鞘内输注系统排除标准为:再生障碍性贫血;全身感染;已知的对植入物材料过敏;已知的对计划药物过敏;活跃的静脉内药物滥用者及精神病或者痴呆病。相对排除标准为:消瘦患者正在进行抗凝治疗;骨骼未融合的儿童;潜在的传染;恢复期的吸毒成瘾者;对阿片类药物无反应者(可考虑其他药物);缺少社会或者家人支持;存在社会经济学的问题或缺少医疗护理。

## 3 镇痛效果测试

作者推荐在给予体内植入鞘内给药装置前首先需要测试镇痛效果,恰当的测试实施时段极为重要。二氢吗啡酮的起始剂量为0.3mg/d缓慢滴定直至有效。硫酸吗啡从0.2 mg/d逐渐滴定增加到2 mg/d。测试持续2~3天,最后依据患者的预期,医生做出评估结果。必须说明的是有些患者疼痛症状稍有改善不能作为无效的判断依据。通常,一般预期至少疼痛程度改善50%,并且在测试期间具有功能改善被认为是有效的标志。测试剂量一般依赖于测试前使用阿片类药物的剂量,但是大多数患者应该考虑采用剂量范围的上限。

## 4 鞘内输注装置植入技术问题

肿瘤临终患者鞘内输注装置植入,在临床上最低标准是确定安全和有效。在植入手术前需要确定脊柱是否存在转移、关节炎症、截瘫、痉挛状态或脊柱侧弯。脊柱转移的结果能够引起闭塞和阻断正常脑脊液流动。神经根的大小和体积也会影响鞘内给药的反应<sup>[8]</sup>。

其他需要考虑的因素还包括植入泵的位置。应该避开先前腹部刀口遗留的疤痕、结肠造瘘口;依据

泵的大小和植入局部解剖相关的条件,植入泵的位置还可以在臀部和腿部。另外皮肤局部活动性感染和皮损位于植入导管的路径上,绝对禁止实施手术<sup>[9-10]</sup>。

开始使用泵输注的药物应该是疗效最确定的镇痛药物,即使初始使用的药物剂量不能获得有效的镇痛,也应该从小剂量开始逐渐滴定直至达到有效镇痛;限制使用高浓度药物;一旦装置植入了体内和启用,避免使用中枢神经抑制药物;当鞘内输注系统开始给药时,即刻通知患者和临床医生,以便在容易出现副作用的高危时间段监测患者的变化;避免使用药物剂量转换时,采用大致估计最初使用的药物剂量方法。泵存在的可能故障有:1)泵的导管接错;2)泵的动力缺失;3)齿轮轴和马达失速;4)药物泄漏;5)植入的导管移位;6)导管扭曲;7)导管尖纤维瘤和纤维鞘障碍。持续采用一种类型的设备,可以使临床医生成为熟练的设备使用和检修者。

## 5 植入过程中常见的并发症

### 5.1 感染

感染对于任何外科手术都是毁灭性并发症,包括鞘内治疗。植入手术出现感染是非常严重的并发症,因为一旦感染需要取出所有的植入装置,这对术者所言是手术的失败,对患者是一段痛苦的过程,所以预防手术感染是非常重要的,是手术的关键点。预防感染需要严格的无菌技术。此外,围手术期密切观察切口症状,积极抗感染治疗以减少严重并发症得到专家小组的推荐<sup>[11]</sup>。

确切的诊断通过脑脊液检查,取出植入体内的设备和抗菌素治疗是必须的治疗措施。静脉使用类固醇和抗菌素能够改善临床症状。另外有一项回顾性研究建议,在患者出现神经痛症状、尤其是局部持续疼痛症状时,患者出现硬膜外腔感染的可能性远大于全身感染<sup>[12]</sup>。

### 5.2 出血

在手术过程中,由于止血不彻底会出现术中出血。术前检验和纠正凝血功能是非常重要的,并且需要及时停用抗凝药物、草药及非处方药直至凝血功能恢复正常,这些药物可能增加出血的风险。

硬膜外和蛛网膜下腔出血极为少见,严重者易导致了神经功能障碍。由于骨膜和脊柱相关的肿瘤会增加出血的风险,术前影像学检查除外相关的肿瘤是手术非常重要的原则。严重的出血可能会导致硬膜外血肿、脊髓压迫、及截瘫。

### 5.3 神经损伤

神经损伤可以发生在导管植入过程中,也可能

出现在持续输注镇痛药物后,在导管的尖端逐渐形成炎性包块,压迫脊髓。

损伤神经根和脊髓易导致疼痛、感觉缺失或肢体无力,伴有疼痛的马尾综合征及直肠和膀胱功能障碍,脊髓坏死将导致截瘫。对于外科医生而言,术前进行MRI或CT检查是非常重要的,应该预知术前患者是否存在椎管狭窄、蛛网膜炎或脊柱畸形等问题<sup>[13]</sup>。

#### 5.4 脑脊液漏

在植入鞘内输注系统的所有患者中,脑脊液漏的发生率大约为20%,持续脑脊液漏能够导致术后头痛。有些患者出现恶心呕吐、光敏反应、耳鸣及严重的头痛。自体血硬膜外腔注射能够缓解上述症状。

严重的脑脊液漏持续存在逐渐积累导致植入泵的皮下形成水囊瘤,这种并发症通常在术后1~2周形成,液体的吸收应该能够避免皮下感染。大量的脑脊液漏则需要手术放置引流管<sup>[5,14]</sup>。

### 6 鞘内镇痛药物

阿片作用在脊髓后脚的胶状质区域,产生剂量依赖性的镇痛效果。阿片可以通过不同机制发挥作用,包括抑制初级传入神经纤维的突触前释放神经递质,进而抑制了突触前钙离子通道的开放。此外,使中枢神经系统的G-蛋白, K<sup>+</sup>通道开放(G-蛋白在细胞内调节K<sup>+</sup>通道)可能导致突触后神经元超极化<sup>[15]</sup>。

#### 6.1 吗啡

吗啡目前仍然是鞘内使用镇痛药物的金标准,而且也是目前唯一通过FDA认证的鞘内给药治疗慢性疼痛的药物。综合众多的研究资料表明,吗啡鞘内持续给药可以获得25%以上的疼痛缓解。还有作者发现,鞘内镇痛治疗可以减少心理功能障碍。

长期鞘内给予吗啡治疗相关的不良反应,有报道了呼吸抑制、水肿、痛觉过敏和导管尖端炎性包块形成<sup>[16]</sup>。

#### 6.2 氢吗啡酮

是半合成的氢化酮类吗啡,由于其更强的亲脂性能,比吗啡作用更强和起效更快。Anderson等<sup>[17]</sup>回顾性总结了鞘内吗啡失败的非癌痛患者,转换氢吗啡酮进行治疗。16例患者中至少6例疼痛减少25%。

氢吗啡酮可以成为鞘内使用吗啡无效或副作用不能耐受患者的备选替换镇痛药物。鞘内氢吗啡酮可有效降低副作用,包括恶心和呕吐、瘙痒、镇静等。大剂量的氢吗啡酮也可能导致导管尖端炎性肉芽肿的形成<sup>[18]</sup>。

#### 6.3 可乐定

是研究最多和仅有的通过FDA允许应用于鞘内给药的Alpha-2激动剂,已经有文献报道单独采用可乐定或联合阿片类药物可以有效缓解神经源性疼痛、癌痛、或复杂性区域疼痛综合症。作者发现吗啡联合可乐定产生比单一用药更好的镇痛效果<sup>[19]</sup>。

与可乐定脊髓使用的相关副作用包括“恶心、眩晕、意识模糊、镇静状态(可能与alpha-2肾上腺能作用在蓝斑核有关)、低血压/直立性晕厥、心动过缓、和口干。此外,突然中断鞘内输注可乐定的患者中,反跳性高血压已经被观察到。

#### 6.4 齐考诺肽

是一种合成的强有力的镇痛药物,选择性的阻断神经元上的N-型钙离子通道,阻断了来自传入神经纤维突触前膜释放神经递质<sup>[20]</sup>。该药需要持续使用5d起效,对照研究发现,治疗神经性癌痛效果比吗啡更好<sup>[21]</sup>。齐考诺肽在低于1微克的浓度中不稳定,如果超过这个浓度则表现出稳定的状态。临床可以单一用药,混合用药时需要注意药物间的交叉反应。吗啡和氢吗啡酮促进齐考诺肽的分解,因此在2007年的疼痛专家共识中推荐,在联合齐考诺肽时限制阿片药物的浓度和剂量<sup>[22]</sup>。

专家小组已经建议通过一定的时间段滴定药物的最上限,使用方法的决定权在于专家的经验。表1列出2007年药物使用的专家共识<sup>[23]</sup>,供参考。

表1 2007美国专家共识<sup>[23]</sup>

Table 1 2007 Polyanalgesic algorithm for intrathecal therapy

Line	Drugs
Line #1	Morphine Hydromorphone Ziconotide
Line #2	Fentanyl Morphine/Hydromorphone+Ziconotide Morphine/Hydromorphone+Bupivacaine/Clonidine
Line #3	Clonidine Morphine/ Hydromorphone/Fentanyl/Bupivacaine+/Clonidine+ Ziconotide
Line #4	Sufentanil Sufentanil+Bupivacaine+/Clonidine+ Ziconotide
Line #5	Ropivacaine, Bupivacaine, Midazolam, Meperidine, Ketorolac
Line #6	Experimental drugs: Gabapentine, Octreotide, Conpeptide, Neostigmine, Adenosine

## 7 小结

多项随机对照研究表明,鞘内输注镇痛药物是缓解癌痛的有效方法。详尽评估患者的状况和先前治疗过程,与肿瘤专家充分沟通,恰当的心理评估,恰当的测试技术应用,临床医生可以采用最优化的方式利用鞘内技术治疗难治性疼痛。专家建议更广泛的使用鞘内技术控制疼痛,以改善患者的生活质量。

从临床和患者有益角度考虑,鞘内镇痛治疗使用越早患者越受益。当临床预期肿瘤难以控制,抗肿瘤治疗无效和逐渐出现癌痛问题时,在疼痛尚未达到难以控制前及早采用更具临床价值。因为鞘内予阿片类镇痛药物同样存在耐受问题,及早使用可以使患者小剂量获得更长、更有效的镇痛,同时,不良反应更小,使患者生活质量的改善更为明显。

### 参考文献

- van den Beuken-van Everdingen MH, deRijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(9):1437-1449.
- Hawley P, Beddard-Huber E, Grose C, et al. Intrathecal infusions for intractable cancer pain: A qualitative study of the impact on a case series of patients and caregivers[J]. *Pain Res Manag*, 2009, 14(5):371-379.
- Smith HS, Deer TR, Staats PS, et al. Intrathecal Drug Delivery[J]. *Pain Physician*, 2008, 11(2S):89-104.
- Upadhyay SP, Mallick PN. Intrathecal drug delivery system (IDDS) for cancer pain management: a review and updates[J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2012, 29(5):388-398.
- Knight KH, Brand FM, Mchaourab AS, et al. Implantable Intrathecal Pumps for Chronic Pain: Highlights and Updates[J]. *Croat Med J*, 2007, 48(1):22-34.
- Lawson EF, Wallace MS. Advances in intrathecal drug delivery[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2012, 25(5):572-576.
- Thimineur MA, Kravitz E, Vodapally MS. Intrathecal opioid treatment for chronic nonmalignant pain: A 3-year prospective study[J]. *Pain*, 2004, 109(3):242-249.
- Pleticha J, Maus TP, Jeng-Singh C, et al. Pig lumbar spine anatomy and imaging-guided lateral lumbar puncture: A new large animal model for intrathecal drug delivery[J]. *J Neurosci Methods*, 2013, 216(1):10-15.
- Knight KH, Brand FM, Mchaourab AS, Veneziano G. Implantable intrathecal pumps for chronic pain: Highlights and updates[J]. *Croat Med J*, 2007, 48(1):22-34.
- Follett KA, Boortz-Marx RL, Drake JM, et al. Prevention and management of intrathecal drug delivery and spinal cord stimulation system infections[J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(6):1582-1594.
- Rathmell JP, Lake T, Ramundo MB. Infectious risks of chronic pain treatments: Injection therapy, surgical implants, and intradiscal techniques[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2006, 31(4):346-352.
- Ubogu EE, Lindenberg JR, Werz MA. Transverse myelitis associated with *Acinetobacter baumannii* intrathecal pump catheter-related infection[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2003, 28(5):470-474.
- Levin GZ, Tabor DR. Paraplegia secondary to progressive necrotic myelopathy in a patient with an implanted morphine pump[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2005, 84(3):193-196.
- Follett KA, Burchiel K, Deer T, et al. Prevention of intrathecal drug delivery catheter-related complications[J]. *Neuromodulation*, 2003, 6(1):32-41.
- Kline R, Wiley R. Postsynaptic spinal mu opioid receptor-expressing neurons are required for morphine anti-hyperalgesia[J]. *J Pain*, 2007, 8(4S):1.
- Smith TJ, Staats PS, Deer T, et al. Implantable Drug Delivery Systems Study Group. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: Impact on pain, drug-related toxicity, and survival[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(19):4040-4049.
- Anderson VC, Cooke B, Burchiel KJ. Intrathecal hydromorphone for chronic nonmalignant pain: A retrospective study[J]. *Pain Med*, 2001, 2(4):287-297.
- Ruan X. Drug-related side effects of long-term intrathecal morphine therapy: A focused review[J]. *Pain Physician*, 2007, 10(2):357-366.
- Siddall PJ, Molloy AR, Walker S, et al. The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury[J]. *Anesth Analg*, 2000, 91(6):1493-1498.
- Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: A randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(1):63-70.
- Rauck RL, Wallace MS, Leong MS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2006, 31(5):393-406.
- Classen AM, Wimbish GH, Kupiec TC. Stability of admixture containing morphine sulfate, bupivacaine hydrochloride, and clonidine hydrochloride in an implantable infusion system[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2004, 28(6):603-611.
- Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ, et al. Polyanalgesic consensus conference 2007: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinous) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel[J]. *Neuromodulation*, 2007, 10(4):300-328.

(2013-08-02 收稿)

(2013-09-05 修回)

(本文编辑:郑莉)