



• 合理用药 •

导言 难治性癌痛的治疗工作艰难且重要,近年来,中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会推广“治痛道合-难治性癌痛规范化管理(MICP)”等一系列项目,探索一条适合中国特色的难治性癌痛治疗之路。为提升临床难治性癌痛规范化诊疗水平,通过多期的难治性癌痛临床案例MDT研讨和技能比拼,将评选出的对临床具有借鉴价值的典型难治性癌痛案例,邀请专家全面解析点评,刊登在《中国疼痛医学杂志》合理用药栏目中,以期为广大临床医师提供参考。

(王杰军,国家卫生健康委员会肿瘤合理用药专家委员会副主任委员、中国临床肿瘤学会肿瘤支持与康复治疗专家委员会主任委员、中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会荣誉主任委员)

晚期肺癌伴脑外伤后脑出血难治性癌痛 1 例

饶鸿艳 邱文斌[△] 陈鹏涛 苏志立 张钱永 高帆 陈泽恩

(福建中医药大学附属福鼎市医院肿瘤科,福鼎 355200)

1. 一般资料

病例:女,75岁,有“高血压、房颤”史。因发现“左肺下叶占位”,于2018-06-11行“左下肺切除+淋巴结清扫术”,病理示:左肺下叶腺鳞癌(4 cm×3.5 cm×2.5 cm),侵犯胸膜,切缘病检阴性。“第5、7、10、11、12组淋巴结”病检阴性。未行基因检测。诊断:左肺下叶腺鳞癌 pT2aN0M0 Ib 期。2018-07-26、2018-08-21 分别行“紫杉醇+卡铂”化疗2周期,后中断治疗。2021-11查CT示:左膈肌结节增大,左侧胸膜增厚。查PET/CT示:左后膈上占位考虑转移并累及局部胸壁及膈肌;左侧胸膜增厚代谢增高,转移待排。(胸壁肿物)穿刺病理示:见癌组织浸润或转移。2021-11-29行“左侧胸壁病损切除术”,基因检测:EGFR 19del。诊断:左肺腺鳞癌术后化疗后复发(rT0N0M1 IV 期,EGFR 19del),未进一步治疗。术后出现左中下腹部刀割样疼痛(NRS评分2~4分),查胃镜示:胃角黏膜粗糙,十二指肠球部溃疡。病理示:(胃角)慢性萎缩性胃炎。肠镜、淀粉酶正常。腹部CT未见急腹症及转移。病人自行服用第一、二阶梯镇痛药,间断恶心、呕吐,疼痛控制差。2022-04-25出现疼痛加重(NRS评分3~6分),口服“氨酚曲马多+普瑞巴林”无改善。2022-04-26复查肿瘤进展(双肺、胸膜、膈肌、手术切口、胸壁、骨转移),予“羟考酮缓释片及吗啡片”配合“伊班膦酸”治疗后疼痛缓解,2022-04-28予“埃克替尼”

治疗。2022-06-27病人不慎跌倒,并出现头痛伴头晕、恶心,无呕吐、意识不清、抽搐等,对症处理无好转。于2022-07-25急诊我院,查颅脑CT“脑出血”,暂停羟考酮及吗啡,以“肺癌硬膜下血肿、癌痛”收住院。

2. 入院查体及评估

KPS评分40分,NRS评分2分,呼吸:每分钟28次,血压:161/77 mmHg。胸部呈术后改变。神经系统检查:神清,语言障碍,双瞳孔不等大,右瞳孔4.0 mm,对光反应消失。左瞳孔2.5 mm,对光反应灵敏。颈稍抵抗,四肢肌力4级,肌张力正常,病理征阴性。

3. 主要实验室及影像检查

Na⁺ 122 mmol/L。CT示:左侧颞顶枕部亚急性或慢性硬膜下血肿,大脑镰密度增高,蛛网膜下腔出血?左肺癌术后,双肺多发小结节灶,转移瘤?左侧胸膜略增厚,左侧膈肌结节灶变小,左肺癌术后复发并手术切口转移及胸壁转移、周围骨转移?左侧多发肋骨骨折。

4. 疼痛评估

查体病人诉左侧中下腹部刀割样疼痛及头部钝痛,中重度疼痛(NRS动态评分2~5分),阿片未耐受。系肿瘤局部侵犯及神经压迫,同时合并脑出血,躯体性疼痛合并神经病理性疼痛。

5. 治疗

脑出血:对症降颅压、改善脑血管痉挛、控制

[△] 通信作者 邱文斌 1140299346@qq.com



血压。原发病：疗效评估 PR，继续“埃克替尼”治疗。合并症：抗凝禁忌，控制心室律、血栓预防、血糖管理。疼痛：布桂嗪 30 mg, q8 h + 普瑞巴林 75 mg，每日 2 次（爆发痛 $\geq$ 每日 3 次，爆发痛时 NRS 评分 6~7 分，强迫俯卧位，翻身困难）。多学科会诊，家属拒绝放疗，遂建议氢吗啡酮 PCA 自控镇痛，病情稳定后放疗。2022-07-31 镇痛泵配置：氢吗啡酮浓度 0.1 mg/ml，负荷量 0，持续量 0，PCA 解救剂量每次 0.25 mg，锁定时间 10 min。24 h 自控按压次数波动于 4~6 次，24 h 内 NRS 动态评分降至 2~4 分，未见不良反应。

6. 病情演变及镇痛泵调整

2022-08-15 继发“右侧锁骨下静脉、腋静脉及肱静脉血栓形成，双小腿肌间静脉血栓形成”。于 2022-08-08 至 2022-08-11 改氢吗啡酮皮下自控镇痛 (PCSA)，参数设置：浓度 0.2 mg/ml，持续：0，PCA：每次 0.26 mg，锁定时间：10 min。自控按压次数：每日 5~6 次。于 2022-08-11 至 2022-08-20 调整参数：持续量：0.04~0.20 mg/h，PCA 量：每次 0.26~0.3 mg。自控按压每日 6~22 次。2022-08-20 至 2022-08-31 氢吗啡酮泵配置浓度至 0.8 mg/ml，按需调整 PCSA 持续量：0.32 mg/h，PCA 量：每次 0.8 mg，锁定时间：10 min，自控按压次数：每日 4~18 次，平均每日 12 次，NRS 评分波动于 2~4 分，同期配合双磷酸盐骨修复治疗及抗焦虑治疗。2022-08-30 新发腰部钝痛及锐痛，活动受限，CT 示：L₃ 椎体病理性骨折，于 2022-08-31 调整 PCSA 参数：持续量：4.8 mg/h，PCA 量：每次 1.2 mg，锁定时间：10 min。当日爆发痛 12 次，氢吗啡酮日剂 25.92 mg，NRS 评分波动于 2~7 分。二次多学科会诊后家属同意放疗，于 2022-09-01 行放疗 (37.5Gy/2.5Gy/15f)，当日爆发痛减至 5 次，氢吗啡酮总剂量减少至 17.52 mg。

7. 氢吗啡酮减量及撤泵

于 2022-09-04（放疗第 3 天）疼痛明显控制，开始氢吗啡酮减量：PCA 剂量不变，持续量减少 33.3%，爆发痛 4 次，氢吗啡酮日剂量减至 12.4 mg。2022-09-05 至 2022-09-07 予持续量及 PCA 量同时减量（持续量日减 25%~50%，PCA 量日减 10%~25%），至 2022-09-07 爆发痛次数减至每日 3 次，氢吗啡酮日剂量减至每日 3.84 mg，无戒断反应。于 2022-09-08 至 2022-09-11 平台期：未继续减量（维持量 0.08 mg/h，PCA 每次 0.64 mg），爆发痛每日 0~6 次，氢吗啡酮日剂量 1.92~5.76 mg。2022-09-09 出现烦躁不安睡眠障碍，给予“苯二氮䓬类”镇静后缓解，2022-09-11 复查颅脑 CT 示：“颅内血肿较前吸收，侧脑室增宽，左额叶新发结节”，病人拒绝进一步检查。2022-09-12

暂停持续量，爆发痛每日 2~3 次，氢吗啡酮剂量不足每日 1 mg。于 2022-11-01 撤泵。

8. 出院及随访

2022-11-14 疼痛控制稳定，复查颅内血肿吸收。2022-12-11 因心脑血管意外在家中安详辞世。

专 家 点 评

福建省肿瘤医院 陈奕贵教授：本例病人为肺癌术后局部复发及肋骨转移、同时因外伤导致颅脑损伤、颅脑出血及肋骨骨折，出现左侧中下腹部刀割样疼痛及头部钝痛，考虑疼痛与肿瘤局部侵犯及神经压迫均有关，为躯体性疼痛合并神经病理性疼痛，予以布桂嗪 30 mg, q8 h + 普瑞巴林 75 mg，每日 2 次疗效不佳，如何快速有效控制疼痛确实有一定难度。在伴有二氧化碳潴留、继发脑脊液压力升高、头部损伤、颅内损害或其他有颅内压升高可能时，阿片类药物，包括盐酸氢吗啡酮注射液的呼吸抑制作用可明显地增大，还有可能进一步加重颅高压，同时可导致瞳孔反应和意识反应，从而掩盖了头部损伤病人颅内压进一步升高的临床过程和神经学体征。吗啡及羟考酮说明书将颅脑损伤指定为禁忌证之一，盐酸氢吗啡酮注射液说明书也对此作出了特殊使用说明。此例病人选择了氢吗啡酮注射液 PCA 自控镇痛，最高日剂量达到 25.92 mg，达到了快速、持续镇痛的目标，后续经过放疗及颅脑出血吸收后病人疼痛减轻，氢吗啡酮逐渐减量直至停药出院，使用持续时间超过 3 个月，疗效确切，没有出现明显不良反应，特别是没有出现对呼吸及颅高压的影响，对今后此类病人镇痛有参考借鉴价值。

福建省肿瘤医院 邱素芳教授：本例病人为疼痛肿瘤局部侵犯及神经压迫引起的躯体性疼痛合并神经病理性疼痛。为快速控制癌痛，在药物选择时，将镇痛药物更换为镇痛作用更强、不良反应相对更轻的氢吗啡酮注射液，并重新开始滴定氢吗啡酮的用量至疼痛改善，是非常合理有效地临床策略。后续的治疗效果，也印证了 PCA 镇痛技术和氢吗啡酮注射液在该例难治性癌痛病人治疗中所发挥的巨大价值。在随后放疗病因治疗中，疼痛减轻，使得病人的疼痛改善进一步提高，所需的氢吗啡酮的剂量也相应减少，在此过程中也充分体现 PCA 技术镇痛的优势，可根据病人疼痛评分情况快速调整对应的剂量。从本例病人的镇痛治疗过程，可以看出 PCA 镇痛技术及氢吗啡酮注射液在难治性癌痛的诊疗中都有其不可替代的价值。