



doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2025.03.013

## • 临床病例报告 •

## 多模式药物镇痛治疗胰腺癌疼痛 1 例 \*

李甜甜<sup>1,2</sup> 闫龙涛<sup>3</sup> 苗羽<sup>3</sup> 魏斐<sup>4</sup> 覃旺军<sup>1,△</sup>(中日友好医院<sup>1</sup>药学部; <sup>3</sup>疼痛科; 北京 100029; <sup>2</sup>云南省红河州第三人民医院药学部, 个旧 661000;<sup>4</sup>江西省肿瘤医院药剂科, 南昌 330000)

疼痛是肿瘤病人最常见的症状之一, 如果不能得到及时、有效的控制, 会使病人感到极度不适, 甚至焦虑、抑郁等, 严重影响病人生活质量<sup>[1]</sup>。肿瘤病人的疼痛管理是临床治疗中的重要环节, 其与抗肿瘤治疗具有同等重要性<sup>[2,3]</sup>。阿片类药物在癌痛治疗中发挥着无可替代的作用, 但单纯的加量和单一给药方式往往不能完全满足病人的镇痛需求。多模式镇痛是指联合使用作用于疼痛通路中不同靶点及不同作用机制的镇痛药物或镇痛技术, 以获得相加或协同的镇痛效果, 减少药物剂量, 降低相关不良反应, 达到最大效应/风险比<sup>[4]</sup>。国内外文献显示多模式镇痛广泛应用于术后疼痛<sup>[5,6]</sup>, 也可用于癌痛治疗<sup>[7,8]</sup>, 但在胰腺癌疼痛治疗中报道甚少<sup>[9]</sup>。本文报道 1 例多模式药物镇痛治疗胰腺癌疼痛的病例, 为临床参与癌痛药物治疗管理提供参考。

## 1. 一般资料

病例: 王某, 男性, 58 岁, 4 个月前被确诊胰腺癌, 行胰体尾切除术治疗, 术后病检示: (胰腺包块) 中分化导管腺癌 (部分呈腺鳞癌分化), 肿瘤大小 3.5 cm×3.5 cm×3.3 cm, 神经侵犯 (+), 肿瘤坏死 (+), 胰管切缘 (-)。术后行“吉西他滨+替吉奥”和“白蛋白紫杉醇联合卡培他滨”方案化疗 2 周期, 后因不良反应严重中断治疗。1 个月前出现纳差、乏力伴中上腹痛进行性加重, 予以口服盐酸羟考酮缓释片每次 20 mg, 每 12 h 1 次和加巴喷丁胶囊每次 0.1 g, 每日 3 次, 疼痛尚可控制, 随后根据疼痛情况调整盐酸羟考酮缓释片剂量, 病人自行停用加巴喷丁胶囊。本次入院时病人诉中上腹烧灼样痛, 可放射至后背部, 口服盐酸羟考酮缓释片每次 60 mg, 每 12 h 1 次, 疼痛可缓解, 疼痛数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分 1~2 分, 纳差、乏力, 近 2 天尚未排便, 有排气, 无恶心、呕吐、腹胀、腹泻等。

入院后镇痛方案暂同入院前, 每日出现 1~2 次爆发痛, NRS 评分 7 分, 给予口服盐酸吗啡片 10 mg 或皮下注射盐酸吗啡注射液 5 mg。因病人无法耐受全身化疗毒副反应, 为减轻肿瘤压迫, 经家属同意转肿瘤放疗科行局部放疗以期减轻疼痛。2023-06-20 开始姑息性放疗, 同时调整盐酸羟考酮缓释片剂量至每次 120 mg, 每 12 h 1 次。病人仍会规律出现爆发痛, NRS 评分 8 分。因考虑癌痛往往是复合性疼痛, 单纯加用阿片类药物控制欠佳, 故联用非阿片药物改善镇痛效果。进一步考虑病人合并神经病理性疼痛, 因此加用加巴喷丁胶囊治疗, 初始剂量为每次 0.1 g, 每日 3 次, 根据病人反应逐渐增加剂量, 疼痛较前缓解, NRS 评分 1~2 分。2023-06-22 病人诉大便难解、腹胀, 偶排气, 考虑肠梗阻不排除, 予留置胃管胃肠减压。复查 CT 提示未见明显肠梗阻征象, 但肠内容物较多, 再次予以清洁灌肠。因病人禁食禁水, 予盐酸羟考酮缓释片轮换为芬太尼透皮贴。每日口服盐酸羟考酮缓释片 240 mg, 换算为芬太尼透皮贴 24.75 mg (芬太尼透皮贴 4.125 mg/贴)。换用 6 贴芬太尼透皮贴后镇痛效果不佳, 每隔 4~5 h 反复出现爆发痛, NRS 评分 8~9 分。于 2023-06-25 更改镇痛方案, 采用氢吗啡酮病人自控镇痛 (patient controlled analgesia, PCA) 技术治疗。病人外用芬太尼透皮贴 24.75 mg, 每 72 h 1 次, 每日盐酸吗啡注射液 100 mg, 换算为盐酸氢吗啡酮注射液 33 mg, 考虑到阿片药物的不完全交叉耐受性, 予盐酸氢吗啡酮注射液每日 30 mg。配泵参数: 盐酸氢吗啡酮注射液 150 mg + 0.9% 氯化钠注射液 110 ml 至总量 260 ml, 背景剂量 2 ml/h, PCA 量 2.5 ml/h, 锁定时间 15 min。PCA 镇痛治疗后疼痛缓解, NRS 评分 2~3 分, 24 h 按压 1~2 次控制爆发痛, 病人及家属可接受, 暂不调整剂量。2023-06-30 病人情绪低落、消极、有轻生倾向, 心理科会诊建议予心理支持

\* 基金项目: 中日友好医院“菁英计划”人才培育工程 (NO.ZRJY2023-GG15); 中央高水平医院临床科研业务费 (2022-NHLHCRF-YSYP-02-05); 国家重点研发计划“主动健康和人口老龄化科技应对”重点专项 (2022YFC3602201)

△ 通信作者 覃旺军 qwj2004wang@163.com



和认知心理治疗,同时予草酸艾司西酞普兰片 5 mg,每日 1 次和米氮平片 7.5 mg,每日 1 次。2023-07-01 停用氢吗啡酮静脉自控镇痛泵治疗,口服盐酸羟考酮缓释片每次 150 mg,每 12 h 1 次和加巴喷丁胶囊每次 0.2 g,每日 3 次,NRS 评分 2~3 分,爆发痛 1~2 次。2023-07-03 病人无明显不良反应,草酸艾司西酞普兰片加至 10 mg,每日 1 次,米氮平片加至 15 mg,每日 1 次。直至病人出院,一直口服盐酸羟考酮缓释片 150 mg,每 12 h 1 次和加巴喷丁胶囊 0.2 g,每日 3 次镇痛治疗。出院 1 周后随访,出院后用药剂量和出院时使用剂量一致,NRS 评分控制在 2~3 分,爆发痛 1~2 次,余不良反应不明显。

## 2. 讨论

(1) 疼痛原因分析:①病理因素:胰腺癌作为高度恶性的消化道肿瘤,疼痛是其主要临床症状之一。胰腺周围的神经丛丰富,易受肿瘤细胞浸润及压迫,导致顽固性疼痛<sup>[10]</sup>,包括内脏痛和神经痛。内脏痛范围弥漫、定位不明确<sup>[11]</sup>,神经痛常表现为烧灼痛、针刺痛、放电样痛等。结合本例病人疼痛性质和既往病史,疼痛为伤害感受性疼痛和神经病理性疼痛。由肿瘤直接压迫及浸润等造成内脏痛,脏器包膜紧张牵拉导致牵涉痛;另外,肿瘤细胞损伤神经鞘,肿瘤细胞微环境中各种细胞、分子的刺激引起频繁的神经冲动,导致难以缓解的疼痛<sup>[12]</sup>。②心理及社会因素分析:肿瘤病人大多会因自身疾病、社会、家庭、经济各方面原因患有不同程度的抑郁、焦虑、悲观、绝望等心理障碍,这些负性因素直接影响体内内源性镇痛物质内啡肽的产生,使疼痛时间延长或程度加重,并影响镇痛药物的治疗效果<sup>[13]</sup>。

(2) 癌痛治疗方案调整的分析:对于胰腺癌疼痛要进行积极有效的镇痛处理,需根据病人肿瘤的进展期、疼痛特征,结合身体状况、耐受程度、治疗方法的接受程度等选择适宜的方法<sup>[10]</sup>。而目前除了肿瘤相关根治性治疗外,治疗胰腺癌疼痛药物包括非甾体抗炎药、阿片类药物、抗惊厥药、三环类抗抑郁药、双膦酸盐类等。

阿片类镇痛药是治疗癌痛的核心药物,通过激动  $\mu$  受体和  $\kappa$  受体等发挥镇痛作用,其常见不良反应便秘常伴随整个治疗过程,多数病人需要使用缓泻剂(如乳果糖等)缓解<sup>[14]</sup>。本例病人因长期使用阿片药物,饮食不佳,肠内容物较多,便秘症状较前加剧,继而采用禁食、禁水、灌肠等措施,同时将口服盐酸羟考酮缓释片调整为芬太尼透皮贴。由于芬太尼在中枢和胃肠道的药物分布比例为 1:1.1,

而吗啡等口服阿片类药物为 1:3.4,相比口服阿片类药物芬太尼较少和胃肠道  $\mu$  阿片受体结合,故便秘发生风险大幅降低<sup>[15]</sup>。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network Guidelines, NCCN)成人癌痛指南建议顽固性便秘时可考虑转换成芬太尼透皮贴剂治疗<sup>[16]</sup>。但本例病人轮换为芬太尼透皮贴后镇痛不佳,可能因个体差异导致皮肤渗透性和清除率不同,影响芬太尼血清浓度;另外芬太尼透皮贴剂量可能未达镇痛所需,因考虑阿片类药物之间的不完全交叉耐受性,按 80% 的盐酸羟考酮缓释片日剂量换算可能不足,需进一步滴定增加剂量控制疼痛。

肿瘤侵犯及治疗方式可致神经干损伤,引发神经病理性疼痛。抗惊厥药物(如普瑞巴林、加巴喷丁等)为一线治疗选择,可通过与电压门控钙离子通道(voltage-gated calcium channel, VGCC)的  $\alpha 2\text{-}\delta$  亚基结合,减少兴奋性神经递质的过度释放,抑制痛觉过敏和中枢敏化<sup>[17,18]</sup>,缓解疼痛。此例病人虽然接受了姑息疗效并增加了盐酸羟考酮缓释片剂量,疼痛缓解仍不满意,但加用加巴喷丁胶囊后有所改善。因此对于癌性神经病理性疼痛,单用阿片类药物疗效有限,需要再辅以抗惊厥及抗抑郁等药物治疗增加疗效;同时也可增强阿片类药物的镇痛效果,减少阿片类药物用量。但此病人剂量较小,根据疼痛评估逐渐增至每日 1800 mg。

对于爆发痛频繁、吞咽困难或胃肠道功能障碍,以及难治性癌痛且无法耐受不良反应的病人,PCIA 是一种有效的维持治疗方式<sup>[19]</sup>,不仅能保证稳定的有效镇痛浓度,还允许病人按需给药解救爆发痛。给药方式是持续背景剂量输注联合单次给药剂量<sup>[20]</sup>,并设置锁定时间防止过量。本例病人中芬太尼透皮贴镇痛效果不佳,轮换为氢吗啡酮静脉自控镇痛泵。病人外用芬太尼透皮贴 24.75 mg,每 72 h 1 次,每日盐酸吗啡注射液 100 mg,根据吗啡片(mg/d):芬太尼透皮贴( $\mu\text{g/h}$ )=2:1,吗啡片:吗啡注射液=3:1,吗啡注射液:氢吗啡酮注射液=10:1.5,换算为盐酸氢吗啡酮注射液 33 mg,考虑到阿片药物的不完全交叉耐受性,予盐酸氢吗啡酮注射液每日 30 mg。配泵参数:盐酸氢吗啡酮注射液 150 mg+生理盐水 110 ml 至总量 260 ml,背景剂量 2 ml/h,PCA 量 2.5 ml/h,锁定时间 15 min。PCIA 治疗后疼痛缓解,NRS 评分 2~3 分,24 h 内仅按压 1~2 次控制爆发痛,病人及家属满意,暂不调整剂量。最终通过氢吗啡酮 PCIA 泵有效控制了病人疼痛,帮助其度过禁食、禁水期。



疼痛机制较为复杂,涉及生理和心理因素之间的相互作用。心理因素既可加重疼痛,也可缓解疼痛;而不同的心理状态,亦会导致个体对疼痛敏感度的显著差异。因此,心理支持与情感关怀在疼痛治疗中同样关键,应关注病人的心理变化,及时进行心理疏导<sup>[21]</sup>。此例病人疼痛治疗期间出现情绪低落、消极、有轻生倾向,为减少其心理负担,防止疼痛进一步加剧,及时进行了心理支持和认知心理治疗,同时予药物草酸艾司西酞普兰片和米氮平片治疗。

综上所述,本例病人在住院期间,针对其剧烈疼痛,采用了多模式镇痛策略,包括药物镇痛(盐酸羟考酮缓释片为主)、放疗、心理支持等。为减轻肿瘤压迫,还实施了姑息性放疗,并增加盐酸羟考酮缓释片剂量和加用加巴喷丁胶囊。在治疗过程中考虑肠梗阻和禁食禁水状态,适时将镇痛药物轮换为芬太尼透皮贴,然而效果不佳,后更改为氢吗啡酮静脉自控镇痛治疗,疼痛有所缓解。同时针对病人情绪低落、消极、有轻生倾向,给予心理支持和药物治疗。后续的治疗中,病人继续使用盐酸羟考酮缓释片和加巴喷丁胶囊联合用药,直至出院,疼痛得到一定控制。鉴于胰腺癌强大的侵袭和转移能力,特别是神经浸润显著,晚期病人常常遭受剧烈腹痛。因此,胰腺癌疼痛治疗应以药物治疗为基础,结合介入、放疗、心理等多学科协作,实施多模式联合、个体化综合治疗,以期达到最佳镇痛效果。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

### 参 考 文 献

- [1] 中国抗癌协会肿瘤传统医学专业委员会. 癌症疼痛诊疗规范(2018年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10):937-944.
- [2] 钱旭雯, 杨阳, 樊碧发, 等. 鞘内布比卡因持续输注治疗难治性癌痛1例[J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(12):957-958.
- [3] Bethann M. Scarborough, Cardinale B. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(3):182-196.
- [4] 临床药师术后疼痛管理指引[J]. 今日药学, 2019, 29(4):217-227.
- [5] 丁维思, 张红, 张冉, 等. 快速康复理念下剖宫产术后多模式镇痛的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2024, 30(7):529-533.
- [6] Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review[J]. JAMA Surg, 2017, 152(7):691-697.
- [7] 卢帆, 黄鹤, 田杰, 等. 阿片类药物静脉应用及多模式镇痛下的癌痛治疗[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(5):265-270.
- [8] 林施延, 代俊竹, 邹慧超. 多模式镇痛在晚期慢性癌性疼痛治疗中的应用1例[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(2):159-160.
- [9] 陈菊娥. 多模式镇痛护理对晚期胰腺癌患者疼痛程度及满意度的影响[J]. 心血管外科杂志(电子版), 2017, 6(2):175.
- [10] 罗凌云, 廖云华, 曹新添, 等. 胰腺癌疼痛治疗的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2024, 30(5):371-376.
- [11] 邱欣彤, 李仪, 曹鹏, 等. 胰腺癌性痛发生、发展的神经机制研究进展[J]. 解剖学报, 2021, 52(4):670-674.
- [12] 杨伟, 黄河. 胰腺癌疼痛机制研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(9):1046-1049.
- [13] 刘金玉, 吴微. 临床药师参与1例乳腺癌颈椎转移患者疼痛治疗的用药调整[J]. 中国药师, 2016, 19(12):2300-2301, 2310.
- [14] 董凤良, 杜方民, 董小芳, 等. 阿片类药物导致便秘的机制及治疗[J]. 医学综述, 2014, 20(2):288-291.
- [15] 付强, 韩娜, 李娜, 等. 芬太尼透皮贴剂临床合理用药指南[J]. 医药导报, 2021, 40(11):1463-1474.
- [16] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in Oncology:adult cancer pain[EB/OL]. [2022-02-10]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1413>.
- [17] Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuro-pathic pain[J]. Oncologist, 2010, 15(2):3-8.
- [18] 薛钧, 刘晶煜, 李文娟, 等. 加巴喷丁对癌性神经病理性疼痛病人阿片耐受指数的影响[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(2):120-124.
- [19] 王昆, 金毅. 难治性癌痛专家共识(2017年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(16):787-793.
- [20] 中国医师协会疼痛科医师分会癌痛与安宁疗护专家组, 中华医学会疼痛学分会癌痛学组. 癌痛患者静脉自控镇痛中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(11):793-802.
- [21] 张天燕, 刘小立. 癌痛患者的心理改变与心理治疗[J]. 中国疼痛医学杂志, 2010, 16(6):360-361.