

疼痛的临床诊断

TENG TONG DE LIN CHUANG ZHEN DUAN

与药物治疗

YU YAOWU LIAOFA

主编：刘惠军 等



第四军医大学出版社

疼痛的临床诊断与药物治疗

TENG TONG DE LIN CHUANG ZHENDUAN YU YAOWU LIAOFA

主 编：刘惠军 贾志学 王晓琦

刘根立 王红英 潘海霞



第四军医大学出版社·西安

图书在版编目 (CIP) 数据

疼痛的临床诊断与药物治疗/刘惠军等主编.-西安:第四军医大学出版社, 2007.8

ISBN 978-7-81086-407-7

I. 疼… II. 刘… III. 疼痛-诊断; 疼痛-药物治疗 IV. R441.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第122206号

疼痛的临床诊断与药物治疗

- | | |
|------|---|
| 主 编 | 刘惠军 贾志学 王晓琦 刘根立
王红英 潘海霞 |
| 责任编辑 | 杨耀锦 |
| 出版发行 | 第四军医大学出版社 |
| 地 址 | 西安市长乐西路17号 (邮编: 710032) |
| 电 话 | 029-84776765 |
| 传 真 | 029-84776764 |
| 网 址 | http://press.fmmu.sn.cn |
| 印 刷 | 涿州市京南印刷厂 |
| 版 次 | 2007年8月第1版 2007年8月第1次印刷 |
| 开 本 | 850×1168 1/32 |
| 印 张 | 9 |
| 字 数 | 200千字 |
| 书 号 | ISBN 978-7-81086-407-7/R·320 |
| 定 价 | 20.00元 |
-

(版权所有 盗版必究)

编著者名单（排名不分先后）

主 编：刘惠军 贾志学 王晓琦 刘根立
王红英 潘海霞

副主编：王 虹 石亚昕 弓荣泉 赵 琦
张勇士 李培广 张富平 王富彪
张志雄 王文勤

编 委：（按姓氏笔画为序）

王红英 王 虹 王晓琦 王文勤
王富彪 弓荣泉 石亚昕 卢锦忠
刘敏芳 刘根立 张雯萍 刘惠军
李培广 张志雄 张富平 赵 琦
贾志学 潘海霞

内 容 提 要

本书共分为七章,分别从疼痛症的病因、病机,临床分类、诊断、规范化药物处理及癌性疼痛、非癌性疼痛的药物治疗方面入手,重点介绍了疼痛症药物治疗的基本原则,各类镇痛药物的应用及其不良反应,以及特殊类型疼痛的药物治疗等。全书内容丰富、重点突出,具有较强的实用性和可操作性,适用于从事疼痛症临床工作的医务人员学习,亦可供广大基层医师和医学院校学生阅读参考。

前 言

疼痛是临床最常见的症状之一，在我国6个城市进行的慢性疼痛调查显示，一个月内因慢性疼痛而就诊的患者约136 488人，但由于患者及医务人员对疼痛的认识不足，很难得到充分的治疗，患者的生活、工作受到极大影响。

近年来随着医学的发展，疼痛医学作为一个新兴的学科，越来越受到重视，世界卫生组织（WHO）在上世纪80年代通过专家讨论推出癌症三阶段止痛原则，在1990年与我国政府在广州召开会议，开展癌症三阶段止痛项目。1995年美国疼痛学会主席James Campbell提出将疼痛列为第五大生命体征。在2001年亚太地区疼痛论坛上提出“消除疼痛是患者的基本权利”。规范化的疼痛处理已经在国际上郑重的提出。

本书编者均是从事疼痛症临床研究的专家，长期工作在临床一线，有丰富的工作经验，为满足基层医师的临床实践需求编写而成，具有较强的指导性和实用性。本书共分为七章，分别从疼痛症的病因、病机，临床分类、诊断、规范化药物处理及癌性疼痛、非癌性疼痛的药物治疗方面入手，重点介绍了疼痛症药物治疗的基本原则，各类镇痛药物应用及其不良反应，以及特殊类型疼痛的药物治疗等。全书内容丰富、重点突出，适用于从事疼痛

症临床工作的医务人员学习,亦可供广大基层医师和医学院校学生阅读参考。

本书在编写过程中,参考了许多相关书籍。在此,谨向作为本书参考资料的所有文献的编著者及参与本书编写工作的相关人员表示衷心的感谢。由于疼痛医学是新兴学科,仍在不断的发展中,新观点和新技术不断涌现,不完善之处在所难免,望广大同仁及读者及时指正,以便修订时改进。

编 者

2007年7月

目 录

第一章 总论	1
第一节 概述	1
第二节 疼痛的发生机制	3
第三节 疼痛的分类	12
第二章 疼痛的诊治原则	15
第一节 疼痛的诊断	15
第二节 疼痛的规范化处理	17
第三章 疼痛的治疗方法及对策	24
第一节 一般治疗	24
第二节 三叉神经痛的治疗	57
第三节 腰椎间盘突出症的治疗	68
第四节 非疼痛性疾病的疼痛治疗	74
第五节 与疼痛相关的心理问题与处理	81
第四章 疼痛治疗常用药物	87
第一节 非甾体类抗炎镇痛药	87
第二节 阿片类镇痛药	99

2 疼痛的临床诊断与药物治疗

第三节 辅助用药·····	122
第四节 镇痛药及辅助药联合用药的不良反应·····	144
第五章 疼痛症用药指导·····	146
第一节 药物耐受与成瘾性·····	146
第二节 对疼痛症药物治疗的认识·····	148
第六章 癌痛治疗·····	157
第一节 总论·····	157
第二节 癌痛的评估·····	161
第三节 癌痛治疗·····	167
第七章 非癌性疼痛的药物治疗·····	190
第一节 急性疼痛·····	190
第二节 慢性非癌性疼痛·····	206
附录·····	239

第一章 总 论

第一节 概 述

一、疼痛的定义

世界卫生组织(WHO, 1979年)和国际疼痛研究协会(IASP, 1986年)为疼痛所下的定义是:“疼痛是组织损伤或潜在组织损伤所引起的不愉快感觉和情感体验。”疼痛是患者的主观感受,医务人员不能根据自身的临床经验对患者的疼痛强度做出判断。

对患者而言,疼痛一方面是机体面临刺激或疾病的信号,另一方面又是影响生活质量的重要因素。对医师而言,疼痛既是机体对创伤或疾病的反应机制,也是疾病的症状。急性疼痛常伴有代谢、内分泌甚至免疫改变,而慢性疼痛则常伴有生理、心理和社会功能改变,需要及早给予治疗。

1995年,美国疼痛学会主席 James Campbell 提出将疼痛列为第五大生命体征。在2001年亚太地区疼痛论坛上提出“消除疼痛是患者的基本权利”。在2002年8月第10届IASP大会上,与会专家达成基本共识——慢性疼痛是一种疾病。

慢性疼痛的影响是巨大的。在我国6个城市进行的慢性疼痛调查显示,一个月内因慢性疼痛而就诊的患者为136,488人。

从医学伦理学和尊重人权的角度出发,每一个医务工作者都应该充分认识到患者有陈述疼痛、得到完善镇痛、受到尊重并得

到心理和精神上支持的权利和知情权。

二、疼痛是第五生命体征

临床上应加强对疼痛的重视,只有正确地认识疼痛,才可以正确地进行评价和治疗。改善疼痛评价和治疗要做到:

1.将疼痛作为第5生命体征,与血压、体温、呼吸、脉搏一起,疼痛是生命体征的重要指标。在出现以下情况时,需将疼痛作为第5生命体征,以正确评价疼痛。

(1)在实施疼痛干预措施的一定时间内,以评价疼痛的变化和镇痛措施的效果。

(2)任何预期可能引起痛苦的措施、行为之后,以评价疼痛的程度。

(3)慢性疼痛的持续过程中。

(4)每一次新的疼痛出现时,以正确认识和评价疼痛。

2.患者是自身疼痛的体验者和表述者,鼓励患者之间的互相交流;只有患者才能真正了解其自身的疼痛感觉类型、疼痛如何影响生活以及如何减轻疼痛。

3.患者有权对自身的疼痛进行客观评价。

三、慢性疼痛是一种疾病

2002年,IASP提出慢性疼痛是一种疾病,应加以重视,及早治疗,以防止疼痛的慢性化过程进展和形成疼痛记忆,造成对患者的不必要伤害。这里需要强调的概念是,慢性疼痛是一种疾病不仅仅在于疼痛本身,更重要的是在慢性疼痛中,长期的疼痛刺激可以反过来引起中枢神经系统发生病理性重构,导致疼痛疾病的进展和愈加难以控制。而及早控制疼痛,至少可以延缓这一过程的发展。

另一方面,对于患者而言,慢性疼痛也不仅仅是一种痛苦的感觉体验。调查研究显示,慢性疼痛可以严重影响躯体和社会功能,使患者无法参与正常的生活和社交活动。加拿大的统计表明:49%的慢性疼痛患者无法参加社交活动,61%的患者无法参加娱乐活动。这些患者在过去的一年中因为慢性疼痛而造成无法工作的天数为9.3天,27%的患者无法正常睡眠。

由此可见,慢性疼痛患者是社会的弱势群体,而对慢性疼痛的治疗则是尊重人权和医者仁心的体现。

第二节 疼痛的发生机制

疼痛形成的神经传导基本过程可分为4个阶梯。伤害感受器的痛觉传感(transduction),一级传入纤维、脊髓背角、脊髓-丘脑束等上行束的痛觉传递(transmission),皮层和边缘系统的痛觉整合(interpretation),下行控制和神经介质的痛觉调控(modulation)。

一、急性疼痛的发生机制

急性疼痛为伤害感受性疼痛。伤害感受性疼痛的发生机制是疼痛形成的神经传导基本过程。机体受到物理、化学或炎症刺激后产生急性疼痛的痛觉信号,并通过神经传导及大脑的分析而感知。

(一) 痛觉传感。

皮肤、躯体(肌肉、肌腱、关节、骨膜和骨骼)、小血管和毛细血管旁结缔组织和内脏神经末梢是痛觉的外周伤害感受器。

体表刺激通过皮肤的温度、机械感受器传递疼痛。皮肤痛感受器又分为高阈机械痛感受器(HTM)和多觉型痛感受器(PMN)。

前者只对伤害性机械刺激发生反应,多觉型痛感受器可对多种伤害性刺激发生反应。持续性伤害性刺激可使上述两种感受器的阈值降低,形成痛觉过敏(hyperalgesia)。内脏伤害感受器感受空腔脏器的收缩、膨胀或局部缺血刺激,运动系统的疼痛通过躯体伤害感受器感知。

任何外界或体内的伤害性刺激(物理、化学或生物毒素)均可导致局部组织破坏,释放各种内源性致痛因子:①直接从损伤细胞中溢出的致痛因子,如5-羟色胺、乙酰胆碱、组胺、氢离子、钾离子等;②由损伤细胞释放出有关的酶,在局部合成产生致痛因子,如缓激肽、前列腺素等;③由伤害性感受器本身释放的致痛因子,如P物质。

这些化学物质可以刺激疼痛感受器。在损伤和炎症过程中释放的前列腺素(尤其是PGE₂)、白三烯和缓激肽类物质能增强疼痛感受器的敏感性,增加对外源性刺激或内源性疼痛物质的反应程度,从而使轻微刺激即可导致痛感。

(二) 痛觉上行传递

1. 痛觉传入神经纤维 传导痛觉信号的一级传入神经轴突是有髓鞘的A_δ纤维和无髓鞘的C纤维,其神经胞体位于脊髓背根神经节。A_δ纤维较粗(3 μm),感受疼痛和温度觉,快速传递(15m/s)强烈和定位准确的尖锐疼痛。此类纤维终止于脊髓背角的第Ⅰ和Ⅴ层。细胞纤维较细(<1mm),传递较慢(1m/s),传递多觉型痛感受器的疼痛及不易定位的钝痛和灼痛信号,纤维终止于背角第Ⅱ层。

2. 疼痛信号 在脊髓中的传递脊髓是疼痛信号处理的初级中枢。伤害性刺激的信号由一级传入纤维传入脊髓背角,经过初步

整合后,一方面作用于腹角运动细胞,引起局部的防御性反射,如屈肌反射等,而另一方面则继续向上传递。一级传入纤维进入脊髓后,在1~2节内交叉至对侧,在腹外侧与二级神经元形成轴突,并组成上行束。上行束主要为脊髓丘脑束,也包括脊髓下丘脑束、脊髓网状束和脊髓脑桥扁桃体束。

脊髓背角中感受伤害性刺激的细胞集中在Ⅰ层和Ⅴ层。Ⅴ层细胞对触、压、温度及伤害性刺激等各种刺激都能发生反应,而对伤害性刺激的反应具有高频率持续放电的特殊形式,被称为广动力型细胞。脊髓背角Ⅴ层细胞在传递伤害性信号中起着重要的作用。Ⅱ层细胞(胶状质细胞)的轴突走行距离短,对伤害性信号起调节作用。特异性伤害感受神经元在痛觉的空间定位和感觉性质的分辨中起主导作用,而非特异性伤害感受神经元在痛觉强度分辨中起重要作用。

3. 疼痛信号 由脊髓传递入脑身体不同部位疼痛信号在脊髓传导的上行通路分为:躯干和四肢的痛觉通路,头面部的痛觉通路和内脏痛觉通路。

(1)躯干和四肢的痛觉通路 ①新脊-丘束,外周神经细胞纤维由背根的外侧部进入脊髓,然后在背角换元,再发出纤维上行,在中央灰质前交叉到对侧的前外侧索内,沿脊髓丘脑侧束的外侧部上行,抵达丘脑的腹后外侧核(VPL)。该束传递的信息可经丘脑的特异感觉核群(即VPL)投射到大脑皮质中央后回(3、1、2区)的上2/3处,具有精确的定位分析能力;②旧脊-丘束或脊-网-丘束,也是由背角的轴突组成,交叉后沿脊髓丘脑侧束的内侧部上行。在上行途中多数纤维终止在脑干的内侧网状结构等

处,再经中间神经元的多级转换传递达到丘脑的髓板内核群等结构,与疼痛伴随的强烈情绪反应和内脏活动密切相关。

(2)头面部的痛觉通路 头面部痛觉第一级神经元胞体位于三叉神经半月神经节,其轴突终止于三叉神经感觉主核和三叉神经脊束核。由此换元发出纤维越过对侧,组成三叉丘系,投射到丘脑腹后内侧核(VPM)。自VPM发出的纤维,经内囊枕部投射至大脑皮质中央后回(3、1、2区)的下1/3处。

(3)内脏痛觉通路 内脏痛的传入途径比较分散,即一个脏器的传入纤维可经几个节段的脊髓进入中枢,而一条脊神经又含几个脏器的传入纤维,因此内脏痛往往是弥散的,定位不够明确。

4. 参与疼痛信号传导的受体 在传导通路中有许多受体参与疼痛信号的传导。这些受体包括:阿片受体、外周神经中的兴奋性氨基酸受体(如NMDA受体)、神经激肽1型(NK-1)受体、辣椒素(capsaicin)受体和大麻素(cannabinoid)受体等。其中阿片受体(μ -阿片受体, δ -阿片受体和 κ -阿片受体)是疼痛信号传递及镇痛过程中最重要的受体。过去认为这三种阿片受体主要分布于脊髓背角和脑等中枢神经系统。最近研究发现,三种阿片受体分布于整个神经系统,包括外周神经系统及中间神经元。当致痛因子激活多种疼痛信号传导受体时,疼痛信号的传递将变得更加复杂。在脊髓背角,短时效应的兴奋性氨基酸系统由非NMDA受体介导,而P物质与兴奋性氨基酸共存的长时效反应系统由NK-1受体和NMDA受体共同介导。

(三)皮层和边缘系统的痛觉整合

1. 脊髓丘脑束进入丘脑后形成二级神经元,发出纤维:

(1)至白质的躯体感觉部位;

(2)与网状结构和丘脑核相连,因此在感到疼痛时呼吸和循环会受到影响;

(3)延伸至边缘系统和扣带回,导致疼痛的情绪变化;

(4)与垂体相连,引起内分泌改变;

(5)与上行网状激活系统相连,影响注意力和警觉力。丘脑既是各种躯体感觉信息进入大脑皮质之前最重要的传递中枢,也是重要的整合中枢,如髓板内核群,包括中央核(CM)、中央外侧核(CL)及束旁核(Pf)等。Pf、CL是痛觉冲动的接受中枢,而CM核可能是一个调制痛觉的中枢结构。

2. 边缘系统和基底神经节 在边缘系统的某些结构,如扣带回、海马和下丘脑等部位也可记录到痛敏细胞,这可能与疼痛的情绪成分有关。刺激隔区和视前区可使疼痛阈提高,也能缓解患者的顽固性疼痛症状。尾核是基底神经节中最大的一个核团。电刺激尾核可能缓解癌症患者的顽固性疼痛。

3. 大脑皮质 这是多种感觉信号进入意识领域形成感觉的重要部位。大脑皮质在痛觉的整合过程中的主要作用是对痛觉进行分辨。

(四)下行痛觉调控

在神经系统中不仅存在痛觉信号传递系统,而且存在痛觉信号调控系统。痛觉信号调控系统即内源性痛觉调制系统,该系统不仅能感受和分辨疼痛信号,而且还可能产生较强的自身镇痛作用。

1. 脊髓水平的调控 在脊髓背角胶质区存在大量GABA能中间神经元,其轴突及含囊泡的树突与传入神经C纤维末梢形成突触连接。在GABA受体亚型中,GABAB主要集中在脊髓背

角 I、II 层, C 纤维末梢上存在这类受体。GABAB 受体激动剂可以对脊髓背角神经元的伤害性反应产生持续时间较长的抑制。在脊髓背角胶质区存在大量参与背角痛觉信号调节的内源性阿片肽(脑啡肽和强啡肽)、中间神经元及各类阿片受体。

2. 脑水平的调控 内源性痛觉调制的重要结构位于脑部的下行镇痛系统。中脑导水管周围灰质(PAG)是内源性痛觉调制下行镇痛系统中起核心作用的重要结构, 连接丘脑、下丘脑和延髓头端腹内侧网状结构(RVM), 通过下行抑制通路对脊髓背角的痛觉初级传入活动进行调节。延髓头端腹内侧网状结构包括中缝脊髓系统和侧缝旁脊髓系统。

(1)中缝脊髓系统: 中缝大核的 5-羟色胺能神经元是 PAG 下行抑制的重要转递站。尽管 PAG 含有大量脑啡肽能神经元, 但是不投射到 NRM, 许多实验表明, PAG 主要通过神经降压素(neurotensin)激活 NRM 中神经元的活动;

(2)侧缝旁脊髓系统: 主要包括网状旁巨细胞核(RPG)、外侧网状旁巨细胞核(Rpgl)、Rpg腹侧的网状巨细胞核的 α 部分(Rgc α)。这些核团的去甲肾上腺素能、脑啡肽能、5-羟色胺能下行纤维都经 DLF 终止于脊髓背角, 是痛觉下行抑制的重要组成部分。在延髓, 除了 RVM, 延髓尾部的侧侧网状核(LRN)和蓝斑核(LC)也是下行抑制系统中的重要结构, 去甲肾上腺素是 LC 和 LRN 下行抑制的主要神经递质。总之, 在汇集脑高级部位的各种传出活动对脊髓痛觉信号的传导起调制影响时, PAG 和 RVM 起着最后驿站或共同通路的作用。当下行镇痛系统发挥内源性痛觉调制作用时, 就可产生抑制疼痛的镇痛作用。