

©安徽科学技术出版社

实用肿瘤并发症 诊断治疗学

SHIYONG ZHONGLIU
BINGFAZHENG
ZHENDUAN ZHILIAOXUE

陈振东 孙 燕 王肇炎 主编



R73
C20

实用肿瘤并发症诊断治疗学

主编 陈振东 孙 燕 王肇炎

Y496/17



安徽科学技术出版社



A0290635

(皖)新登字 02 号

责任编辑:黄和平

责任校对:周 秋

封面设计:王国亮

实用肿瘤并发症诊断治疗学

SHIYONG ZHONGLIU BINGFAZHENG ZHENDUAN ZHILIAOXUE

陈振东 孙 燕 王肇炎 主编

安徽科学技术出版社出版

(合肥市九州大厦八楼)

邮政编码:230063

安徽省新华书店经销 安徽新华印刷厂印刷

*

开本:787×1092 1/16 印张:24 字数:580 千字

1997 年 2 月第 1 版 1997 年 2 月第 1 次印刷

印数:3 000

ISBN7—5337—1364—8/R·270 定价:36.00 元

(本书如有倒装、缺页等问题向承印厂调换)

内 容 提 要

本书是一本专门介绍肿瘤并发症的专著,由国内多位从事肿瘤临床工作的专家教授共同编著。全书共 22 章,约 58 万字,并以附表列出常用化疗药物的毒性。主要内容包括肿瘤进展所引起的并发症、肿瘤治疗过程中产生的并发症,对它们的发生机理、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗及治疗中的注意事项,作者均参考了大量最新的国内外文献,结合自己的临床实践给予详尽的介绍。对近年颇受关注的肿瘤病人的心理和精神问题、生活质量问题、临终关怀问题以及性功能障碍等,均有专章介绍其诊治及研究方法。全书内容新颖,深入浅出,易懂实用,是肿瘤科以及内、外、妇、儿各相关专业医师较好的参考书,也可供医学院校的师生参考。

主 编

陈振东 孙 燕 王肇炎

编 委

(以姓氏笔画为序)

王肇炎(湖南省肿瘤医院)

左文述(山东省肿瘤防治研究院)

孙 燕(中国医学科学院肿瘤医院)

陈振东(安徽医科大学第一附属医院)

秦叔逵(中国人民解放军肿瘤研究中心)

编著人员

(以姓氏笔画为序)

马 恒 门 琼 王 琳 王仁本

王肇炎 尹长林 左文述 孙 燕

李 杰 张建湘 刘阳晨 张晓峰

吴爱勤 陈振东 周本秀 杨锡贵

高宗良 秦叔逵 顾康生 钱立庭

徐希岳 郭洪亮 程广源 魏志勇

前言

自本世纪 80 年代以来,我国各地的肿瘤发病率与死亡率有所提高,在许多大中城市肿瘤已成为第一位死因,在全国则居死亡原因的第二位。在这种形势下,医务界以及整个社会更加重视肿瘤对人民生命健康的威胁,给肿瘤防治投入了巨大的人力物力,肿瘤防治因此取得了一定的成就。

肿瘤是人类常见病和多发病,但仍是难治性疾病,我国目前的治愈率平均只有 20% 左右,其余 80% 的患者将面对死亡,而造成死亡的常见原因就是并发症。即使是有幸得以长期生存或治愈的病人,或多或少也要承受肿瘤治疗时所产生的后遗症和副作用。因此,无论从什么意义上说,肿瘤并发症的防治都应予以重视。做好这项工作,显然有助于减少病人的痛苦,改善其生活质量,延长其生存期,有些患者可能因并发症的正确处理而得到根治肿瘤的宝贵时机。作为肿瘤学的一部分,它的意义和价值并不比治愈肿瘤所作的努力逊色。

肿瘤是全身性疾病,其并发症多种多样,错综复杂,涉及临床各科。然而,在以往的医学教育中,肿瘤学未被作为一门独立的课程,国内已出版的肿瘤学专著中多致力于肿瘤的基础理论研究或肿瘤的诊断及治疗,而对肿瘤并发症较少有系统性的涉及,临床医师在

处理后一类问题时常苦于缺少参考资料,给实际工作带来诸多不便。我们相信此书的出版能多少弥补一点这方面的不足。

本书的初稿曾作为内部资料在全国交流,受到肿瘤界同行的普遍欢迎,希望能尽早公开发行。受此鼓励,编者近年来一直注意收集了大量有关科技文献,对原书进行修改和完善。现在完成的本书基本上包括了所有重要的肿瘤并发症,对其发生机理、临床表现、诊断和鉴别诊断以及治疗,书中都作了详细介绍。由于本书的读者主要是广大临床医师,我们对诊断和治疗的可操作性作了重点阐述。但是,肿瘤学是当前最为活跃的学科,新进展、新方法、新技术层出不穷,限于作者的精力和学识,本书难免有疏漏之虞,衷心期望读者对本书不吝指正,以便将来再版时修正。

本书从内部交流到公开出版,始终得到了国内许多肿瘤专家的大力支持。中国医学科学院肿瘤医院宋少章教授、上海医科大学肿瘤医院曹世龙教授及于尔辛教授、安徽医科大学第一附属医院梅蔚德教授等一直支持本书的编写,并分别审阅了部分章节,提出不少宝贵的修改意见。安徽科技出版社对本书的出版给予了大力支持。对于上述专家和部门的关心和帮助,在此一并致以深切的谢意。

编者

目 录

第一章	概述	1
第一节	肿瘤并发症的分类	1
第二节	处理肿瘤并发症在肿瘤防治中的地位	2
第二章	癌症疼痛综合征	4
第一节	概述	4
第二节	疼痛的生理与心理机理	4
第三节	癌症疼痛的病因与临床表现	9
第四节	诊断与鉴别诊断	17
第五节	治疗	25
第六节	小结	59
第三章	化疗引起的恶心与呕吐	65
第一节	发病机理	65
第二节	临床表现	67
第三节	诊断与鉴别诊断	68
第四节	治疗	69
第四章	肿瘤食欲不振-恶病质综合征	74
第一节	发病机理	74
第二节	临床表现	76
第三节	诊断与鉴别诊断	77
第四节	治疗	79
第五章	异位激素综合征与代谢紊乱	85
第一节	高钙血症	85
第二节	异位促肾上腺皮质激素综合征与低钾血症	88
第三节	抗利尿激素分泌异常综合征与低钠血症	90
第四节	低血糖症	91
第五节	促性腺激素分泌不当	92
第六节	其他异位激素	93
第七节	与肿瘤及其治疗直接相关的代谢异常	93
第六章	肿瘤的血液系统并发症	97
第一节	肿瘤与红细胞	97
第二节	肿瘤与白细胞	101
第三节	肿瘤与血小板	104
第四节	肿瘤与凝血异常	106
第七章	神经系统并发症	111
第一节	肿瘤脑转移	111
第二节	脑(脊)膜癌病	116
第三节	肿瘤对神经系统的远隔效应	118
第四节	肿瘤并发脑血管病	123

第五节 医源性神经系统损伤	125
第八章 心血管并发症	127
第一节 肿瘤的心脏转移	127
第二节 抗肿瘤治疗引起的心脏损伤	130
第三节 上腔静脉综合征	132
第四节 药物性静脉炎及其他血管并发症	137
第五节 肿瘤相关的高血压症	138
第九章 呼吸系统并发症	140
第一节 肿瘤肺转移	140
第二节 恶性胸腔积液	144
第三节 抗肿瘤治疗引起的肺部损害	148
第十章 消化系统并发症	154
第一节 返流性食管炎	154
第二节 食管及胃肠吻合口狭窄	156
第三节 倾倒综合征	158
第四节 盲袢综合征	160
第五节 残胃癌	162
第六节 癌性腹水	164
第七节 肿瘤肝转移	170
第八节 化疗药物引起的肝损伤	174
第九节 便秘	177
第十节 呃逆	179
第十一章 泌尿系统并发症	184
第一节 肿瘤的肾脏并发症	184
第二节 肿瘤的膀胱并发症	191
第十二章 肿瘤骨转移与脊髓压迫症	194
第一节 肿瘤骨转移	194
第二节 脊髓压迫症	199
第十三章 肿瘤的眼部并发症	204
第一节 病因与临床表现	204
第二节 诊断与鉴别诊断	207
第三节 治疗	209
第十四章 肿瘤的皮肤并发症及风湿症候群	211
第一节 肿瘤的皮肤转移或浸润	211
第二节 类癌综合征	213
第三节 内脏恶性肿瘤的非特异性皮肤表现	217
第四节 抗肿瘤治疗引起的皮肤粘膜损害	222
第五节 肿瘤引起的风湿症候群	225
第十五章 肿瘤病人的发热	227
第一节 癌性发热	227
第二节 感染性发热	229
第十六章 原发部位不明的转移癌	238
第一节 肿瘤转移的一般规律	238

第二节 各种检查手段在寻找原发灶中的作用与局限性	240
第三节 浅表部位的 MCUO	242
第四节 内脏器官的 MCUO	249
第十七章 放射治疗并发症	254
第一节 概述	254
第二节 放射性脑病	255
第三节 放射性脊髓病	258
第四节 放射性周围神经损伤	260
第五节 放射性眼和眼附件损伤	262
第六节 放射性口腔损伤	264
第七节 放射性中耳损伤	267
第八节 放射性食管炎	268
第九节 放射性心脏并发症	271
第十节 放射性肺损害	273
第十一节 放射性肝损害	275
第十二节 放射性肾炎	278
第十三节 放射性直肠炎	279
第十四节 放射性膀胱炎	282
第十五节 放射性骨、关节损伤	283
第十六节 放射性皮肤并发症	286
第十七节 放射治疗的全身反应	288
第十八节 放射性内分泌腺损伤	290
第十九节 放疗后继发癌症	292
第十八章 肿瘤生物治疗的并发症	296
第一节 IL-2 和 LAK 细胞、TIL 细胞的毒副作用及防治	296
第二节 干扰素的毒副作用与防治	298
第三节 其他生物应答修饰剂的毒副作用及防治	299
第十九章 化学治疗的远期并发症	304
第一节 化疗对性腺和生育功能的损伤	304
第二节 抗肿瘤药物对胎儿及后代的影响	307
第三节 化疗药物诱发肿瘤	309
第二十章 肿瘤病人的心理及精神病学问题	313
第一节 神经心理内分泌免疫学与肿瘤的相互关系	314
第二节 肿瘤病人的一般心理反应	316
第三节 肿瘤病人的精神症状	318
第四节 诊断与鉴别诊断	321
第五节 治疗	324
第二十一章 肿瘤病人的性功能障碍与性康复	330
第一节 性在肿瘤康复中的重要意义	330
第二节 性生理	331
第三节 性心理	333
第四节 肿瘤病人的性功能障碍	335
第五节 诊断	339

第六节	一般肿瘤病人的性康复	340
第七节	特殊肿瘤病人的性康复	343
第二十二章	肿瘤的姑息治疗与临终关怀	351
第一节	姑息治疗与临终关怀	351
第二节	濒死病人的支持	353
第三节	肿瘤病人的安乐死问题	354
第四节	肿瘤病人的不遵医行为	357
第五节	肿瘤病人的生活质量及其评价	359
第六节	肿瘤病人家属的支持	362
附表 1	常用化疗药物的毒性反应	366
附表 2	抗癌药物急性与亚急性毒性分级标准	369
附表 3	病人一般状况的评分标准	370
附表 4	医院焦虑抑郁情绪测定(HAD)	370
附表 5	抑郁自评量表(郑延平)	371
附表 6	抑郁自评量表(Zung)	371
附表 7	焦虑自评量表(Zung)	372

第一章 概 述

第一节 肿瘤并发症的分类

肿瘤并发症是由肿瘤本身和肿瘤治疗(有时也可由诊断)所引起的。由于肿瘤可发生在身体的任一部位,其并发症自然复杂多样,不同的作者往往根据其研究的侧重点对肿瘤并发症进行不同的分类:

一、按照发病机理分类

1. 肿瘤直接引起的并发症

(1)重要脏器的压迫或梗阻:具有代表性的是上腔静脉综合征、阻塞性肺炎、脊髓压迫症、神经和/或神经丛压迫、颅内压增高症、肠梗阻、阻塞性黄疸、泌尿道梗阻等。

(2)肿瘤侵蚀血管和空腔脏器:主要表现为血管破裂性出血、血尿、食管气管瘘、直肠阴道瘘、直肠膀胱瘘、肠穿孔等。

(3)病理性骨折:一般系肿瘤侵犯四肢长骨,破坏骨的结构所致。

(4)肿瘤代谢相关的并发症:如垂体肿瘤引起的生长发育异常,白血病引起的高尿酸血症等。

(5)肿瘤相关的免疫功能异常:肿瘤可以直接造成机体的防御机能低下,也可引发各种自身免疫性疾病。

2. 肿瘤间接引起的并发症

(1)肿瘤对神经系统的远隔效应。

(2)异位激素综合征与代谢紊乱。

(3)肿瘤的非特异性皮肤表现。

3. 肿瘤造成的心理与精神并发症

(1)反应性焦虑症。

(2)反应性抑郁症。

(3)其他精神问题。

4. 肿瘤的医源性并发症

(1)手术治疗相关的并发症。

(2)放射治疗相关的并发症。

(3)化学治疗相关的并发症。

(4)生物治疗相关的并发症。

(5)内分泌治疗相关的并发症。

(6)各种侵入性操作相关的并发症。

(7)诊断相关的并发症。

5. 伴发症

伴发症亦称夹杂症。严格地说,伴发症是存在于肿瘤病人但与肿瘤无关的一类疾病,如糖尿病、高血压、心脏病、肌肉骨骼系统的慢性疾病等,但它们具有鉴别诊断上的重要意义,也影响肿瘤治疗的进行,是肿瘤诊治中要经常面对的问题。

许多肿瘤并发症是上述各种因素综合作用的结果,如肿瘤疼痛综合征、肿瘤病人的性功能障碍、食欲不振恶病质综合征等既可能是器质性因素,也可能有心理性因素和医源性因素,勉强归属于某一类均属不妥。

二、按照肿瘤并发症所累及的系统分类

临床上常按照肿瘤并发症所累及的系统分类,如心血管并发症、消化系统并发症、泌尿系统并发症等。但肿瘤可能先后或同时侵犯多个系统,晚期病人尤其如此。

三、按照肿瘤并发症产生的时间分类

肿瘤并发症以即刻或近期并发症多见,远期并发症主要发生在肿瘤治疗效果较好、能够较长期生存甚至痊愈的病人。医学技术愈是进步,疗效愈是提高,远期并发症的发生率和重要性愈应引起关注。

四、按并发症的主要临床表现分类

如肿瘤疼痛综合征、肿瘤食欲不振恶病质综合征、化疗相关的恶心呕吐等。

为了叙述的方便,本书对肿瘤并发症一般按系统分类,在讨论每一种并发症时再按其机理或发病原因进行分析,但肿瘤放疗的

并发症主要表现在被放疗部位,为方便查阅,以专门一章列出。对难以归属于某一系统或较为特殊的临床问题,本书也以专章介绍,如肿瘤疼痛综合征、肿瘤食欲不振恶病质综合征、原发灶不明的转移癌、化疗的远期并发症、肿瘤生物治疗的并发症、肿瘤病人的心理与精神问题、临终关怀等。

第二节 处理肿瘤并发症在肿瘤防治中的地位

长期以来,肿瘤研究的热点在基础研究方面一直集中在查明肿瘤发生机理,临床方面则以治愈癌症为唯一的奋斗目标,这无疑是人类试图征服癌症的最高境界,但多年来的实践结果表明,要实现这些目标仍需一定时日。至少在现阶段,对癌症要取得像治疗结核病一样的效果是不现实的,我国目前的癌症治愈率平均只有10%左右,每年死于癌症的人数有120/10万左右。大量肿瘤病人每天都在承受着癌症所带来的各种各样的身心并发症的折磨。作为直接面对患者的临床医生,应该分出一部分精力,最大限度地利用现有的医学知识和技术,把病人的痛苦降低到最低程度。

重视并努力做好肿瘤并发症的诊断与治疗,至少可以在以下几个方面对肿瘤科研和防治工作作出贡献。

一、促进肿瘤各专科之间、 肿瘤与非肿瘤专业之间的相互借鉴

现代医学产生了大量的分支,医生对本门专业的知识可能滥熟于心,对其他专业的知识却并不一定了解。就肿瘤科医生而言,鉴别肿瘤并发症与相关疾病,继而予以适当处理常有困难;要改变这一现象,则必须掌握和灵活运用相关专业的知识,熟悉所有肿瘤的自然病程和各种抗肿瘤治疗的价值与局限。有些并发症肿瘤科医生可能束手无策,而相关专业或许能提供一些手段,甚至很容易地予以解决。肿瘤各专业间也是如此。通过对

肿瘤并发症的处理,各医学专科间的知识将会得到充分交流。

二、为研究肿瘤发病机制和彻底根治 肿瘤提供有价值的线索

正确地诊断和处理肿瘤并发症,可以更好地观察癌症的自然史,比较各种治疗的效果,并能为后续的治疗创造条件。通过对肿瘤并发症的处理,有些病人可能获得较长期的生存,总结这一部分人的经验,有可能为肿瘤防治提供有益的贡献。

三、有助于改善肿瘤病人的生活质量

肿瘤的治疗通常都有较大的损伤,不少病人并非直接死于肿瘤,而是死于医原性并发症。在临床实践中,要决定病人是否需要治疗,何时开始治疗,治疗到什么程度,何时终止治疗,哪一种治疗能使病人获得最大好处而使并发症降至最小风险,都要求医生慎重考虑。任何抗肿瘤治疗,如果以严重损害病人的生活质量为代价,即使肿瘤获得治愈,仍然不能说是成功的。传统的以肿瘤缓解作为治疗效果评价唯一标准的做法,正逐步让位于肿瘤缓解加上生活质量改善的综合判断。在治愈肿瘤的同时,设法避免或预防医原性并发症,对临床医生是非常现实的课题。如果难以避免,也应当尽可能将其降到最低限度。通过生活质量的改善,会增强病人战胜疾病的信心,对提高肿瘤治愈率或延长生存期发挥潜在的影响。

四、作为临终关怀的重要内容

治疗无望的肿瘤病人,不能消极地让其在肿瘤并发症的折磨下痛苦地死去。近年在世界各国广泛兴起的临终关怀运动绝不只是心理安慰和单纯的生活护理,而是包括各种积极缓解病人痛苦的措施。因此,肿瘤科医生在癌症病人的临终关怀中可以起到重要作用。

五、有助于肿瘤科医生适应现代医学模式的转变

由于肿瘤的难治性,患者能够清晰地意识到它对生命的威胁,由此而产生的心理与精神并发症可能比任何疾病都要常见而严重,对病程的转归有重要影响,因此近年日益受到重视。通过对肿瘤病人心理与精神问题的研究,有助于肿瘤科医生适应现代的心理—社会—生物学模式的转变,从中获得的经验也会丰富现代医学的内容。

由于重视肿瘤并发症的诊断和处理有上

述重要意义,世界卫生组织已把控制重要的肿瘤并发症、癌症的早期预防、癌症的早期诊断和治愈癌症的治疗技术并列为当前的四项重要课题。我国卫生部制定的1986~2000年肿瘤防治规划纲要也提出:“近期的目标是提高癌症患者的生存率,提高生活质量”。实现这一目标并非易事,它对临床医生的知识和技能要求更高。然而,对于肿瘤并发症的诊断,在过去长时间内没有受到应有的重视,零星的资料也散见于各科杂志难以查阅,有些对临床医生可能还十分陌生,如肿瘤的心理与精神问题、性功能障碍、生活质量问题。有鉴于此,我们尽可能地全面收集了文献中的有关资料,结合我们自己的临床体会,勉力编成本书,期望能对有关的临床医生提供一些帮助,并通过他们的实践,使肿瘤并发症的预防、诊断和处理更趋成熟,从而造福于广大肿瘤病人。

(孙 燕 王肇炎 陈振东)

参 考 文 献

- [1]孙燕译.成人与儿童肿瘤内科手册.第一版.北京:学术期刊出版社,1988.41~49
- [2]罗健,孙燕.癌症患者的生活质量研究.中国肿瘤,1995,4(10):15
- [3]俞鲁谊.Hospice care 发展现状.实用肿瘤杂志,1991,6:249

第二章 癌症疼痛综合征

第一节 概 述

疼痛是机体受到体内或体外的伤害性刺激时,通过神经系统传入意识领域中的一种复杂的反应,并伴有不愉快的情绪活动、躯体运动以及自主神经运动。从单纯的病理生理学观点来看,疼痛是机体的一套报警系统,它提供机体正受到伤害性因子侵袭的信号,保护机体免受进一步损害。在临床上,疼痛的性质、特点、部位和病程,是疾病诊断的重要线索。所以,疼痛是人类生存所绝对必须的。但在癌症,发病早期并不表现疼痛,而晚期病人的慢性疼痛已没有多大预警价值。相反,疼痛引发或加剧病人的食欲不振、失眠、虚弱、强迫体位、褥疮。疼痛比任何症状更易引起心理障碍,因为它常被视为肿瘤复发或进展、疾病治疗无效或濒临死亡的信号。可以毫不夸张地说,疼痛是最令肿瘤病人和家属恐惧的问题,是焦虑、抑郁、无助、失去自尊、悔改、愤怒的主要原因。

癌症疼痛有时是非常严重的,以致于患者宁愿立刻死掉,也不愿带着疼痛生存下去。在伴有较持久的、无法治愈的疼痛患者中,自杀并非鲜见。调查表明,在促使晚期肿瘤病人萌发自杀或实施自杀的诸多因素中,最主要的就是未被控制的剧烈疼痛。

然而,癌症疼痛在肿瘤病人中十分常见。虽然不清楚癌症疼痛的确切数字,但世界卫生组织(WHO)估计,肿瘤患者中至少有 1/3 存在着不同程度的疼痛,晚期患者则高达

60%~90%,25%患者在疼痛中死亡,每天世界上有 350 万人遭受癌症疼痛的折磨。我国目前尚无癌症疼痛发生率的准确统计,但据 1994 年全国卫生事业发展情况统计公报,我国城市癌症死亡率为 128.08/10 万,农村为 105.53/10 万,由此可以推断出我国目前正在忍受癌症疼痛折磨的病人数量之众。

及时正确地处理疼痛,有助于改善病人的行为状态,使他们对后续的治疗抱有信心,为原发病症的治疗创造必不可少的条件。疼痛治疗也是综合治疗的一部分,在不少情况下,各种抗肿瘤治疗既能控制疼痛,也可能延长病人的生存期。对于晚期肿瘤患者,控制疼痛可使其在有限的宝贵生命中,生活质量得到改善而活得更有价值。正因为如此,控制癌症疼痛与癌症的早期预防、早期诊断和治愈癌症的治疗被并列为世界卫生组织的四项重点规划。

随着医学技术的进步和对疼痛认识的逐步深入,现有的治疗水平已能使 95%~99% 的癌症疼痛能够得到缓解。然而,癌症疼痛的机理、表现和处理十分复杂,涉及到疼痛生理学、疼痛药理学、疼痛心理学、疼痛诊断治疗学等多项分支学科,因此本章将对这些问题给予介绍,以便读者对癌症疼痛的治疗有一个较完整的印象。

(陈振东)

第二节 疼痛的生理与心理机理

疼痛是人类与生俱有的感觉,古希腊的

亚里斯多德以及我国的中医经典著作《内经》

都对疼痛作了不同的解释,从那以后人类对疼痛的诊断和治疗给予了极大的关注。但对疼痛机理深入研究并获得长足进展还是近五十年,其中具有代表性的成果有 Melzeck 和 Wall 的闸门控制学说,吗啡受体、内源性止痛物质的发现,以及我国对针刺止痛原理的研究。这些成果对疼痛的治疗有重要影响。

一、痛觉的外周机理

痛觉的外周机理,是指分布于身体不同部位的各种感受器把致痛物质的刺激转换为相应的信息,并由相应的感觉神经纤维向中枢神经系统传导的过程。

1. 致痛物质

(1)有机离子:最具代表性的是钾离子和氢离子。将 $10\sim 20\text{mmol/L}$ 的 K^+ 置于皮泡内,即可在数秒钟内产生痛感。众所周知, K^+ 是细胞内的主要阳离子,浓度约为 140mmol/L ,是细胞间液的 35 倍。可以设想,当细胞受损时,随着细胞质的外溢,会有大量的 K^+ 释放出来而引起疼痛。

氢离子是另一种具有致痛作用的无机离子。皮泡试验表明,皮泡内的 pH 低于 6.2 时出现钝痛,当 pH 下降到 3.2 时,痛即难以忍受。机体正常代谢过程中, pH 相对稳定,而在组织损伤或炎症的情况下,则常出现 H^+ 的局部聚集,致使 pH 降低。例如,临床常见的伴有剧痛的骨折、血肿,其 pH 可降至 4.7 以下;其他许多痛性脓肿,脓液往往也是酸性的,而脓液为中性的结核性脓肿往往不会引起疼痛;胃、十二指肠溃疡患者,由于胃酸刺激而疼痛,服用碱性药物可予缓解。

(2)胺类:主要有 5-羟色胺(血清素)以及组织胺。将浓度为 10^{-7}g/ml 的 5-羟色胺或直接将人血清涂布于皮泡基部,可以引起疼痛。组织胺也属于致痛物质,但组织胺需要 $10^{-8}\sim 10^{-4}\text{g/ml}$ 的高浓度才能引起疼痛,人体细胞很难释放出这样高的浓度。

(3)肽类:以缓激肽的致痛作用最强,在组织损伤、炎症、坏死或缺血等情况下,它的

浓度明显增高,渗出液中尤其明显。缓激肽作动脉内、腹膜内或腹腔内注射时,仅 $2\sim 10\mu\text{g}$ 就能致痛,若直接置于皮泡内,仅 $10^{-8}\sim 10^{-7}\text{g/ml}$ 即能引出疼痛。因此,缓激肽是重要的生理性致痛物质。

P 物质也是一种肽类活性物质,致痛作用比缓激肽更强,皮泡内致痛的浓度为 10^{-8}g/ml 。它主要分布在中枢神经系统内,尤以后根的含量为高。鉴于 P 物质的分布和致痛作用特点,一般认为它并不构成疼痛的外周感受机制,而可能是作为痛感觉神经元的化学物质而起作用。

(4)乙酰胆碱:皮泡内致痛浓度阈为 $10^{-6}\sim 10^{-5}\text{g/ml}$,皮内注射 $2\times 10^{-2}\text{g/ml}$ 可引起尖锐的疼痛。

各种消炎止痛药的作用主要在于控制致痛物质的释放。

2. 痛刺激转换为痛传入冲动

在外伤、炎症、缺血等伤害性刺激因子的作用下,损伤组织可直接释放出某些致痛物质,血液内的生物活性物质也可因局部血管扩张、血管通透性增高而渗出。游离神经末梢的细胞表面有带负电荷的蛋白质残基,可以结合周围组织间液中的带有阳离子的致痛化学物质(如 K^+ 、 H^+ 、肽类及胺类物质等),进而改变其构象和电化学性质。感受器实际上是游离神经末梢,它相当于一个换能器,即从一种能量转换为另一种能量。感受器被激活的结果是产生痛传入冲动。

3. 痛觉的传导

痛觉的传导是通过神经纤维和神经传导系统来实现的。

神经纤维按照它们的粗细、传导速度、感受器类型分为三类(表 2-1)。

A 类纤维传导的疼痛性质是:锐痛,定位精确,疼痛的起始和终止都较迅速,称为快痛。C 类纤维传导的疼痛性质是:钝痛,定位不精确,疼痛的起始和终止都较迟缓,常伴有植物性和神经性反应,称为慢痛。躯体痛觉的疼痛冲动同时由 A、C 两类纤维传导,内脏疼

表 2-1 不同类别传入纤维的特性

纤维类别	有髓纤维		无髓纤维
	A β	A δ	C
直径	5~15 μ m	1~5 μ m	0.25~1.5 μ m
传导速度	30~100m/sec	6~30m/sec	1.0~2.5m/sec
感受器类型	特异性感受器 游离神经末梢	游离神经末梢	游离神经末梢

痛的冲动则单由 C 类纤维传导。

痛觉冲动从感受器经传入神经纤维上传到大脑皮质,需通过特异性传导系统和非特异性传导系统,两者统称为上行传导系统。

特异性传导系统传导的痛觉要经过三级神经元。第一级神经元位于脑干和脊髓的神经节中,其树状突经脑神经、脊神经和内脏神经分布于周围,轴状突经由神经根进入脑干和脊髓,止于同侧的脑神经核或脊髓灰质中;第二级神经元位于这些脑神经核或脊髓灰质,其轴突交叉到对侧,上行进入丘脑;第三级神经元位于丘脑,其轴突通过内囊导向大脑皮质。这一通路在生物进化过程中形成较晚,故也称作新脊髓丘脑系或脊丘系。此通路主要传导躯干、四肢以及头面部的疼痛,传导的痛觉呈锐痛,定位精确,即所谓细觉性感觉(epicritic sensation)。

非特异传导系统在生物进化过程中形成较早,也称作旧脊髓丘脑系。其痛觉纤维于上行过程中与脊髓和脑干中的许多神经元相联系,然后进入丘脑,形成多突触传导通路。如此,痛觉与其他神经功能就发生了联系。脊髓非特异性传导通路还可再分为脊髓网状丘脑系(脊网丘系)与脊髓本体通路(脊髓的网状系)。非特异传导系统的痛觉定位不精确,范围弥散,残留痛感持续时间较长,即所谓原发性感觉(protopathic sensation)。

肿瘤病人的内脏疼痛相当多见,传导内脏痛觉的神经分别是:①食管与气管:迷走神经;②胸腔脏器(心、肺):下颈和上胸交感神经;③腹腔脏器(肝、胰、肠、胃):内脏神经和骶前神经;④盆腔脏器(膀胱、直肠、子

宫):S₂~₄副交感神经。

各种止痛手术及麻醉技术的原理,就是破坏以上这些神经传导通路。

二、中枢神经系统对疼痛的调制

中枢神经对伤害性传入冲动有抑制作用,其机理有两种解释:

(1)节段性传入冲动对疼痛的抑制

在脊髓后角和三叉尾核内,非痛觉传入纤维能对痛觉细纤维的二级神经元起抑制作用,该理论的根据主要是下述的闸门控制学说。

(2)下行抑制机理

所有上行的感觉信号都被来自脑的下行机理所调制。下述结构能抑制后角神经元中的伤害性信息:①大脑隔区、尾状核、杏仁核、丘脑板内核、下丘脑视上核等;②中脑导水管周围灰质(PAG)与第三脑室后下部的脑室周围灰质(PVG);③脑干中缝核中的 5-羟色胺能神经元;④桥脑蓝斑的去甲肾上腺素能神经元;⑤其他脑干网状结构如延髓大网状细胞核(RMC)和中脑网状结构的外侧部分等。起抑制作用的具体物质为内源性阿片多肽,它可以激活以 5-羟色胺为递质的下行纤维,发挥抑制作用;也可以直接与脊髓后角和三叉尾核的阿片受体结合,直接抑制痛觉。针刺、电刺激、吗啡类药物能提高脑脊液内的内源性阿片多肽含量,产生镇痛作用。

动物及人脑内存在着对吗啡类药物有亲和力的物质,称为阿片受体,也存在可产生类似吗啡生物效应的肽类物质,即内啡肽、脑啡肽、强啡肽,统称为内源性阿片样物质。

脑啡肽是五个氨基酸构成的肽,分布于中脑导水管周围、纹状体、边缘系统、脊髓灰质等处。内啡肽有 α 、 β 、 γ 三种,与镇痛有密切关系的是 β -内啡肽,其镇痛作用比吗啡强3~4倍,持续时间比脑啡肽长得多,可达3~4小时,而脑啡肽的镇痛时间仅有3~4分钟。释放内啡肽的神经元主要分布在垂体中叶。

内啡肽和脑啡肽的镇痛机理尚未彻底阐明,目前的解释是:

(1)突触前抑制:突触前的神经末梢上有阿片受体,内啡肽或脑啡肽作用于这些受体后,使后者的膜部分期去极化,结果痛的冲动传到时,释出的乙酰胆碱减少,不足以引起突触后膜的去极化,以致痛传导受阻而达到镇痛。也有认为内啡肽或脑啡肽是与后根末梢神经元上的阿片受体结合,抑制P物质释放而影响痛的传导。

(2)突触后抑制:少数学者认为,内啡肽或脑啡肽是作用于突触后膜,使之超极化,因而突触前末梢的小泡中释放的介质不能让突触后膜去极化,以致痛的传导受到抑制。

(3)cGMP的止痛作用:近来发现cGMP有很强的止痛效果,其强度比吗啡大且无吗啡抑制呼吸的副作用。内啡肽或脑啡肽的镇痛作用可能是通过cGMP起作用。

三、有关痛觉的学说

有关痛觉的学说很多,最具代表性的是特异学说、型式学说和闸门控制学说。

1. 特异学说

由Von Frey提出,主要论点是:疼痛的发生起自特殊的痛觉感受器,通过感觉神经和特殊传导通路,将冲动传至特殊的中枢结构,并作出反应。特异学说对疼痛的生理特点阐明得较为清楚,但尚存有下列一些问题:感受器的解剖特异性至今未被证实;C纤维可以接受多种刺激,而不是像视觉、听觉神经那样只感受特定的信息;许多情况下疼痛的部位弥散而非精确;在恶性痛切断脊髓丘传导束时,仅早期疼痛缓解,但不久又可复发甚至

可扩展到无病变存在的其他部位;幻肢痛、灼性神经痛的特点与直接神经通路的解释无法吻合;心理学的证据更对感受器的专一性提出了挑战,特别是在某些情况下,强烈的伤害性刺激并不导致明显疼痛。因此,该学说显然不能完全阐明痛觉的全部机理。

2. 模式学说

由Goldschneider提出。该学说认为,疼痛并无特殊的感受器,而是非特异性感受器受到超强刺激之病理状态下非伤害刺激的反应总和。其结果是向中枢发放大量冲动,这些冲动具有时间和空间的特定构型。如果总输出超过了临界水平,即在中枢整合为疼痛。换言之,痛觉与触、痒、烧灼等感觉,只是感受器的激活强度不同。该学说的继承者还提出,脊髓中存在着多种突触传入系统,其中细神经纤维冲动产生疼痛,粗神经纤维冲动抑制其传导。当周围神经损伤后,粗神经纤维相对地易遭破坏,细神经纤维可占优势,以致疼痛拖延,时间和空间的组合可发生变异,产生病理性疼痛。

3. 闸门控制学说

为Melzack和Wall共同创立。该学说在大量实验观察的基础上融合以上两种学说的精华,提出疼痛的产生取决于刺激所兴奋的传入纤维的种类和中枢的机能结构特征,取决于以下三个系统的相互作用:①后角中的胶质细胞区(SG);②后角中的第一级中枢传递细胞(T);③后索纤维向中枢的投射。

粗纤维是一些直径粗、易兴奋、传导快的主要传导震颤、触觉和关节肌肉活动感觉的纤维,由它传导的神经冲动主要是起关闭闸门作用。细纤维兴奋则开启闸门。

胶质细胞的作用在于传入冲动影响T细胞之前就对其进行控制和调节。粗神经纤维在兴奋T细胞的同时也兴奋胶质细胞,细神经纤维的冲动却抑制胶质细胞。胶质细胞兴奋后以突触前抑制方式使T细胞从兴奋迅速转入抑制。

T细胞是接受内脏、躯体深部和皮肤粗