



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.02

文章编号: 2095-1264(2022)01-0006-06

癌痛的发病机制及治疗研究进展^{*}

谭明亮¹, 程 成¹, 王春梅², 王 婷², 唐 颖^{2*}

(¹陆军军医大学第一附属医院 康复医学科, 重庆, 400038; ²重庆大学附属肿瘤医院 肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室, 重庆, 400030)

摘要: 癌痛作为癌症患者的一种常见症状,其发生率呈逐年上升趋势。疼痛不仅影响患者的生活质量,对患者的后期康复也可造成一定影响。目前,癌痛的临床治疗效果参差不齐,一方面是由于临床对癌痛的病因及发病机制认识不足,另一方面,癌痛的治疗也未引起临床医生和患者的足够重视。本文旨在对癌痛的发病机制及目前临床常用的治疗方法进行综述,以期对癌痛的临床治疗和用药提供参考。

关键词: 癌痛; 发病机制; 药物治疗; 非药物治疗

中图分类号: R73;R97 **文献标识码:** A

Research progress on pathogenesis and treatments of cancer pain^{*}

TAN Mingliang¹, CHENG Cheng¹, WANG Chunmei², WANG Ting², TANG Ying^{2*}

(¹ Department of Rehabilitation, the First Affiliated Hospital, Army Medical University, Chongqing, 400038, China;

² Chongqing Key Laboratory of Translational Research for Cancer Metastasis and Individualized Treatment, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing, 400030, China)

Abstract: Cancer pain is a common symptom of cancer, and its incidence rate gradually increases with the development of cancer. Untimely treatment of cancer pain will seriously affect the rehabilitation and quality of life of cancer patients. At present, the clinical therapeutic effects of patients with cancer pain are also different. On the one hand, the etiology and pathogenesis of cancer pain are not well understood due to the complexity of cancer and the non-oneness of cancer pain site; on the other hand, the treatment of cancer pain has not yet attracted enough attention from clinicians and patients. This article aims to review the pathogenesis of cancer pain and the frequently-used treatment at present, and to provide references for clinical treatment of cancer pain and medication.

Keywords: Cancer pain; Pathogenesis; Drug therapy; Non-drug therapy

前言

近年来,由于生活环境的改变,癌症的发病率持续升高。据统计,2018年全球癌症患者达1819万,并预计2030年将超过2000万。在众多癌症患者中,69%的患者存在癌痛^[1]。癌痛可发生于癌症早期至晚期的任何阶段,严重影响患者的治疗效果和日常生活,91%的患者认为缓解癌痛将有助于提

高自身生活质量^[2]。自1995年美国疼痛协会呼吁提高人们对疼痛的认识以来,疼痛治疗取得了明显的进步^[2]。但由于癌痛的发病机制复杂,且欠缺有效的治疗方案,约30%的患者的严重疼痛直至死亡都没有得到缓解^[3]。本文通过对近年来癌痛发病机制和治疗方法的相关文献进行综述,为癌痛的临床治疗和用药提供参考。

^{*}基金项目:国家自然科学基金(81902302);重庆市基础与前沿研究计划(cstc2018jcyjAX0772)。

作者简介:谭明亮,男,硕士研究生,实验师,研究方向:癌症康复与治疗。

^{*}通信作者:唐颖,女,博士研究生,主治医师,研究方向:肿瘤治疗。

1 癌痛的病因及发病机制

虽然癌痛的来源多样,涉及部位广泛,且表现形式不一^[2],但是其主要病因有:肿瘤及相关组织分泌物刺激、肿瘤细胞增殖和转移诱发以及治疗诱发。

1.1 肿瘤及相关组织分泌物刺激 在癌细胞生长和增殖过程中,其自身及周围相关组织细胞会产生大量分泌物,这些分泌物可对肿瘤的增长以及周围组织产生较大影响。内皮素(endothelin, ET)为细胞分泌的多肽类,具有促进细胞生长和增强血管活性的作用,存在 ET-1、ET-2 及 ET-3 三种异构体,广泛分布于血管平滑肌细胞、血管系膜细胞及神经元等细胞内。虽然 ET 在细胞增殖过程中至关重要,但在通过局部注射 ET 进行的模拟实验中,高浓度 ET 可直接引起疼痛,而较低浓度的 ET 可提高机体对机械、热和化学刺激的敏感性^[4]。近年来有研究发现,注射 ET 受体 ET-A 拮抗剂 BQ-123 可起到减轻骨癌患者癌痛的效果^[5]。

炎症是癌症的重要标志^[6],炎症因子在癌痛中的作用不容忽视。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factors- α , TNF- α)是一种促炎因子,可由肿瘤细胞或受肿瘤刺激的周围组织产生,与肿瘤的生长、转移密切相关^[7-9]。Constantin 等^[10]发现, TNF- α 拮抗剂对于降低热源性痛觉和机械性疼痛敏感性具有一定作用。在口腔鳞状细胞癌研究中,虽然炎症是口腔癌的一个重要组成部分,但口腔癌诱导的痛觉并不依赖于炎症浸润,而炎症因子 TNF- α 可通过激活 Na⁺电压离子通道和改变瞬时受体电位的敏感度来改变神经元的兴奋性,成为口腔癌致痛的重要介质^[11]。除 TNF- α 外,由肿瘤细胞及其相关组织分泌、对于肿瘤转移及血管生成具有重要作用的白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)同样具有促进癌痛的作用。研究发现, IL-6 在骨癌模型中可通过 p38-MAPK 和 JNK 途径诱导神经病理性疼痛^[7,12]。

1.2 肿瘤细胞增殖和转移诱发 肿瘤在生长增殖过程中往往会发生转移,其中骨骼是继肺和肝脏之后的第三常见转移靶点,多发性骨髓瘤、乳腺癌、前列腺癌以及肺癌的骨转移现象尤为普遍。据统计,70% 的癌症患者在确诊时存在骨骼病变,在多发性骨髓瘤中甚至高达 90%^[13]。肿瘤在骨骼中的生长可导致爆发性疼痛,临床表现为经疼痛治疗后稳定平台期发生的一种短暂、剧烈的疼痛,具有急性发

作、刺痛以及程度较为严重的特点^[14],其原因可能与转移的肿瘤细胞直接或间接刺激骨神经有关^[15]。

肿瘤细胞进一步增殖对成骨细胞及破骨细胞均有一定影响,可通过激活破骨细胞打破二者之间的平衡^[14]。一方面,当破骨细胞对骨的破坏范围较大时,可能导致病理性骨折,并伴有神经系统结构(脊髓、神经根、神经丛或周围神经)受压和损伤^[4];另一方面,破骨细胞激活过程中可产生大量 H⁺和 ATP,从而激活位于骨供应神经元上的相应受体(P2X、TRPV1、ASIC3),导致疼痛^[16]。上述原因引起的疼痛可通过一种人类单克隆免疫球蛋白 G2 抗体——地诺舒单抗予以改善,该抗体可阻断破骨细胞及其前体的形成、增殖及成活,有效减轻骨转移引起的疼痛,减少病理性骨折的发生,改善骨转移患者的生活质量和日常功能^[17]。

1.3 治疗诱发 随着医疗技术的发展,癌症的治疗方案越来越丰富,其诱发的疼痛问题也日渐凸显,大约 10%~20% 的癌痛与癌症治疗(包括化疗、放疗及手术治疗等)有关^[18]。在一项多达 10 000 人参与的调查中,统计结果显示,神经病理性疼痛的发生率(包括单纯性神经病理疼痛和混合型神经病理疼痛)约为 39%^[19]。而病因调查发现,20% 的癌痛由化疗、放疗等治疗引起^[19-20]。化疗作为癌症的常用治疗手段,虽然可对癌细胞起到杀伤作用,但其副作用也不容小觑。使用紫杉醇治疗的乳腺癌患者中,有 59%~87% 存在化疗诱导的周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)^[21],其主要致病机制包括神经元受损及离子通道活性改变^[22]。常用化疗药物紫杉醇、铂类和长春新碱对背根神经节(dorsalroot ganglion, DRG)和脊髓的外周感觉神经元具有毒性,并可增加电压和配体门控离子通道(钠、钙和瞬时受体电位通道)的活性^[20]。

手术及放射治疗作为癌症治疗的经典方法,对皮肤、软组织、肌肉和神经同样存在局部副作用,可导致肌肉萎缩、纤维化和挛缩^[23]。约 30% 的头颈部肿瘤患者和 20%~60% 的乳腺癌患者的放疗或手术部位可出现慢性疼痛^[24]。2010 年,一项针对 702 例肺癌手术患者的调查发现,19% (95% CI: 15%~23%) 的肺癌患者术后 10 年内普遍存在胸部切口持续性疼痛^[25]。虽然癌症治疗可以提高患者的生存率,但是治疗导致的疼痛也普遍存在,成为降低患者生活质量的重要原因之一。

2 癌痛的治疗

由于癌痛的类型多样,通常以混合型疼痛为主,加之诱因复杂,所以很少有某一种方法或药物可以彻底治疗癌痛。目前,癌痛的治疗方法主要分为两大类:一类是以镇静、镇痛、抗抑郁等药物为主的药物治疗;另一类为非药物治疗。

2.1 药物治疗

2.1.1 三阶梯止痛疗法 三阶梯止痛疗法是临床治疗癌痛的首选方法,已被世界卫生组织推广应用于各类慢性疼痛的临床治疗^[26]。该方法将止痛药按非麻醉性、弱麻醉性及麻醉性分为三个阶梯,在使用以非麻醉性止痛药(第一阶梯)为主的基础上,当其不能控制疼痛时,按顺序加用少量弱麻醉性药(第二阶梯)及麻醉性止痛药(第三阶梯)^[27]。三阶梯止痛疗法针对患者的疼痛程度进行评估,并采取适合疼痛程度的止痛治疗,可缓解 90% 以上的癌性疼痛,具有止痛效果好、针对性强的优点^[26]。一项对 300 例晚期胃癌患者采用三阶梯止痛疗法的临床研究中,86.33% 的患者癌痛得到有效缓解,其中完全缓解的患者占比达 56.67%,表明三阶梯止痛疗法可明显缓解晚期胃癌患者的疼痛症状,提高其生活及生存质量^[28]。

2.1.2 阿片类药物 阿片类药物作为一种经典的镇痛、镇静类药物,在大多数发达国家的医疗环境中被普遍使用,但在发展中国家中的使用可能受到限制^[29]。虽然根据世界卫生组织指南,阿片类药物(吗啡、羟考酮及氢吗啡酮)可应用于中重度癌症相关疼痛的一线治疗^[30],能够为 90% 的癌症相关严重疼痛患者提供良好的缓解效果^[31],但其使用过程中存在诸多争议,包括易导致药物耐受和可能引发疼痛超敏反应等,甚至有研究者担忧其可能影响患者的免疫功能,导致癌症复发^[32]。针对以上问题,有学者提出,阿片类药物使用前,医护人员应帮助患者了解其优缺点并自行选择是否使用^[33],使用过程中需考虑多方面因素(病因学、药效动力学、个体差异等)合理用药^[34]。一项针对 3892 例患者的研究中,与世界卫生组织的推荐剂量($60\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)相比,较低剂量吗啡的止痛效果反而更加显著,疼痛发作次数少,起效更快^[35]。因此,阿片类药物使用过程中应该结合患者的现状与意愿寻找最佳剂量,在发挥强效止痛作用的同时减少不良反应,提高患者的生活质量。

2.1.3 其他药物成分 由于神经突触上某些蛋白可参与疼痛的发生和痛觉传递,在癌痛治疗过程中,针对性地使突触上特定蛋白失活或释放成为治疗癌痛的一种途径。肉毒杆菌毒素 A (incobotulinum toxin A, IncoA) 可抑制可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感性因子附着蛋白受体 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE) 蛋白,阻断突触前小泡的神经递质释放并促进其破裂^[36]。在一项纳入 12 例因局部肿瘤接受手术或放疗且至少两次止痛药物治疗失败患者的研究中,除 4 例由于各自原因提前终止试验外,其余 8 例患者视觉模拟量表 (visual analog scale, VAS) 评分得到显著改善,7 例患者总体印象 (patient global impression of change, PGIC) 评分为满意^[23]。

齐考诺肽是一种非阿片类镇痛药物,临床用于阿片不耐受患者的镇痛^[37]。其第一项随机对照试验针对癌症及艾滋病相关的慢性疼痛展开,虽然研究持续时间很短,但仍展现了较好的镇痛效果,疼痛缓解率达 53%,且有部分患者获得完全缓解^[38]。但该药物也具有一定的副作用,包括头晕、体位性低血压、眼球震颤、恶心、发烧、嗜睡和神志不清等,且通常与剂量有关^[37]。

中草药在我国的应用历史悠久。有研究表明,中草药和针灸具有促进内源性镇痛剂的外周释放、减少疼痛介质分泌、诱导中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 镇痛的作用^[39]。Cai 等^[39]按照三阶梯止痛疗法加“温经止痛方”(由吴茱萸、白芥子、麻黄、细辛组成)温敷,发现与仅采用三阶梯止痛疗法相比,患者的 VAS 评分显著降低,有效率显著提高 ($70.97\% \text{ vs. } 29.03\%, P<0.001$),不良反应总发生率 ($3.23\% \text{ vs. } 80.65\%, P<0.05$) 及便秘发生率 ($3.23\% \text{ vs. } 77.42\%, P<0.05$) 明显降低。此外, Ye 等^[40]研究发现,双柏散可有效减轻原发性肝癌引起的轻度疼痛,提高患者生活质量。

2.2 非药物治疗 由于药物的副作用可能影响癌痛患者的康复,甚至导致癌症复发,近年来,研究人员正在积极探索癌痛的非药物治疗方式。

2.2.1 针灸/刺激穴位 与药物相比,针灸具有止痛效果迅速、缓解时间长、使用方便、无药物依赖或成瘾风险等优点^[41]。Lam 等^[42]研究发现,针灸“四关穴”加常用穴位有助于减轻癌痛。在胰腺癌晚期患者中,90% 的患者存在明显的腹部或背部疼痛。一项对 60 例胰腺癌患者采用电针针灸的研究显示,电

针针灸治疗 3 次后,电针组患者神经根部疼痛强度较治疗前降低,后期的随访中,电针组疼痛强度较对照组明显降低($P<0.001$),表明电针针灸具有缓解胰腺癌疼痛的效果^[43]。Ruela 等^[44]在评价耳针治疗癌症化疗患者疼痛效果的研究中发现,经 8 次耳针治疗后,患者在疼痛强度减轻和用药方面均有显著改善($P<0.001$)。

2.2.2 微创介入治疗 微创介入治疗技术是一类通过多种侵入性技术控制癌痛的疗法,主要包括神经毁损术、外周神经阻滞术、植入式神经刺激术及经皮椎体成形术等^[45],具有镇痛疗效确切、不良反应发生率低等优点^[46],可应用于经规范治疗后疼痛仍未缓解、或因严重并发症无法口服止痛药的患者^[47]。盆腔癌痛是一种机制较为复杂的疼痛,药物治疗效果往往不尽如人意。金童等^[47]研究发现,神经毁损术对盆腔癌痛的疗效确切,且所有患者均未出现严重并发症。虽然专家共识指出神经阻滞治疗只适用于诊断性治疗^[45],但陈炜等^[48]的研究证实了采用无水乙醇作为阻滞剂的镇痛效果。此外,¹²⁵I 植入式神经刺激术被证实可缓解不可切除及复发性胰腺癌患者的顽固性癌痛,具有定位精度高、创伤小、操作简单、持续低剂量释放、对周围正常组织损伤小等优点^[49]。因此,微创介入治疗在难治性癌痛治疗中具有独特优势,可实现与其他治疗方法较好相容及相互促进的效果,如患者自控镇痛泵技术已被推荐作为传统药物镇痛的补充措施,用于癌痛患者阿片类药物的剂量滴定,频繁爆发痛的控制,吞咽困难、胃肠道功能障碍及临终患者的持续镇痛治疗^[45]。

2.2.3 其他非药物治疗 在针对常规治疗难以控制的难治性癌痛的姑息治疗中,运动皮层重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)因具有无创性,可作为改善疼痛的辅助治疗手段。研究显示,对 2 例患者进行 rTMS 治疗后,疼痛均明显好转,rTMS 可减少镇痛药剂量,减轻药物副作用的严重程度,提高患者的生活质量^[50]。放疗是疼痛性骨转移的一种有效的局部治疗方法。骨转移姑息性放疗试验的系统回顾研究表明,单次与多次分割放疗同样能缓解疼痛,有效率均达到 60% 以上,完全缓解率分别达到 23% 和 24%^[51]。

此外,高强度超声聚焦(high intensity focused ultrasound, HIFU)疗法、核医学已被证明对癌痛具有疗效^[52-54]。HIFU 可缓解原发性胰腺癌患者的疼

痛^[52],有效减轻骨转移引起的对放疗或常规镇痛治疗无反应的疼痛^[53]。

3 总结

随着医疗水平的不断提升,癌症患者的生存率也不断提高,但仍有 90% 的患者在病情发展的不同阶段出现癌痛症状,80% 的晚期患者可出现中重度疼痛^[55]。能否有效控制癌痛直接影响患者在治疗过程中的配合程度和治疗后的康复水平。目前,约有 50% 的患者癌痛控制不足^[55],一方面是由于目前癌痛的发病机制尚未完全明确,另一方面是由于医生和患者对癌痛的治疗不够重视。因此,研究癌痛的发病机制、疼痛的传输途径和癌痛的治疗方法尤为迫切。目前,临床治疗癌痛以药物治疗为主,但存在诸多副作用,不容忽视。近年来,随着医疗技术的发展和癌痛研究的不断深入,可选择的治疗方法也越来越多,特别是非药物治疗领域,不仅有针灸、热灸等物理治疗方法,还有心理辅助、健康教育等认知治疗模式,以及外周神经阻滞、神经毁损等介入治疗手段,均被证实具有缓解癌痛的作用。如何将药物治疗方法与非药物治疗方法相结合,充分发挥各自优势,减轻不良反应,是未来的重点研究方向。

参考文献

- [1] ZHENG C Y, CHEN X, WENG L Z, et al. Benefits of mobile apps for cancer pain management: systematic review [J]. JMIR Mhealth Uhealth, 2020, 8(1): e17055. DOI: 10.2196/17055.
- [2] CAMPS HERRERO C, BATISTA N, DÍAZ FERNÁNDEZ N, et al. Breakthrough cancer pain: review and calls to action to improve its management [J]. Clin Transl Oncol, 2020, 22(8): 1216-1226. DOI: 10.1007/s12094-019-02268-8.
- [3] 张志国, 郭宏伟, 韩磊, 等. 癌痛规范化治疗对患者癌痛临床疗效的影响[J]. 肿瘤药学, 2018, 8(2): 240-243 DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2018.02.26.
- [4] AIELLI F, PONZETTI M, RUCCI N. Bone metastasis pain, from the bench to the bedside [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2): 280. DOI: 10.3390/ijms20020280.
- [5] HAN M M, YANG C W, CHEUNG C W, et al. Blockage of spinal endothelin A receptors attenuates bone cancer pain via regulation of the Akt/ERK signaling pathway in mice [J]. Neuropeptides, 2018, 68: 36-42. DOI: 10.1016/j.npep.2018.01.003.
- [6] FENG L, QI Q, WANG P, et al. Serum level of CCL2 predicts outcome of patients with pancreatic cancer [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2020, 83(2): 295-299.
- [7] ADEKOYA T O, RICHARDSON R M. Cytokines and chemokines as mediators of prostate cancer metastasis [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4449. DOI: 10.3390/ijms21124449.
- [8] 刘坤, 谢广伦. 丹酚酸 C 对大鼠骨癌痛的镇痛效应: 脊髓星

- 形胶质细胞和炎症反应在其中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(12): 1476-1479. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2019.12.018.
- [9] 安康, 刘倩影, 王婷婷, 等. 骨癌痛患者高迁移率族蛋白 1 与炎症介质表达关系的临床研究[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(17): 1293-1297. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.17.004.
- [10] CONSTANTIN C E, MAIR N, SAILER C A, et al. Endogenous tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) requires TNF receptor type 2 to generate heat hyperalgesia in a mouse cancer model [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(19): 5072-5081. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4476-07.2008.
- [11] SCHEFF N N, YE Y, BHATTACHARYA A, et al. Tumor necrosis factor alpha secreted from oral squamous cell carcinoma contributes to cancer pain and associated inflammation [J]. *Pain*, 2017, 158(12): 2396-2409. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001044.
- [12] ZHAO D, HAN D F, WANG S S, et al. Roles of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in regulating bone cancer pain via TRPA1 signal pathway and beneficial effects of inhibition of neuro-inflammation and TRPA1 [J]. *Mol Pain*, 2019, 15: 1744806919857981. DOI: 10.1177/1744806919857981.
- [13] ZAJĄCZKOWSKA R, KOCOT-KĘPSKA M, LEPPERT W, et al. Bone pain in cancer patients: mechanisms and current treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 6047. DOI: 10.3390/ijms20236047.
- [14] LI B T, WONG M H, PAVLAKIS N. Treatment and prevention of bone metastases from breast cancer: a comprehensive review of evidence for clinical practice [J]. *J Clin Med*, 2014, 3(1): 1-24. DOI: 10.3390/jcm3010001.
- [15] MANTYH P. Bone cancer pain: causes, consequences, and therapeutic opportunities [J]. *Pain*, 2013, 154(Suppl 1): S54-S62. DOI: 10.1016/j.pain.2013.07.044.
- [16] AVNET S, DI POMPO G, LEMMA S, et al. Cause and effect of microenvironmental acidosis on bone metastases [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38(1/2): 133-147. DOI: 10.1007/s10555-019-09790-9.
- [17] GDOWSKI A S, RANJAN A, VISHWANATHA J K. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 108. DOI: 10.1186/s13046-017-0578-1.
- [18] MARTLAND M E, RASHIDI A S, BENNETT M I, et al. The use of quantitative sensory testing in cancer pain assessment: A systematic review [J]. *Eur J Pain*, 2020, 24(4): 669-684. DOI: 10.1002/ejp.1520.
- [19] SINGH V K, SHETTY Y C, SALINS N, et al. Prescription pattern of drugs used for neuropathic pain and adherence to NeuPSIG guidelines in cancer [J]. *Indian J Palliat Care*, 2020, 26(1): 13-18. DOI: 10.4103/IJPC.IJPC_172_19.
- [20] YOON S Y, OH J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management [J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(6): 1058-1069. DOI: 10.3904/kjim.2018.162.
- [21] KOBER K M, LEE M C, OLSHEN A, et al. Differential methylation and expression of genes in the hypoxia-inducible factor 1 signaling pathway are associated with paclitaxel-induced peripheral neuropathy in breast cancer survivors and with pre-clinical models of chemotherapy-induced neuropathic pain [J]. *Mol Pain*, 2020, 16: 1744806920936502. DOI: 10.1177/1744806920936502.
- [22] MALACRIDA A, MEREGALLI C, RODRIGUEZ-MENENDEZ V, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and changes in cytoskeleton [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2287. DOI: 10.3390/ijms20092287.
- [23] ROSTAMI R, MITTAL S O, RADMAND R, et al. Incobotulinum toxin-A improves post-surgical and post-radiation pain in cancer patients [J]. *Toxins*, 2016, 8(1): 22. DOI: 10.3390/toxins8010022.
- [24] MITTAL S O, JABBARI B. Botulinum neurotoxins and cancer: A review of the literature [J]. *Toxins*, 2020, 12(1): 32. DOI: 10.3390/toxins12010032.
- [25] GROSEN K, LAUE PETERSEN G, PFEIFFER-JENSEN M, et al. Persistent post-surgical pain following anterior thoracotomy for lung cancer: a cross-sectional study of prevalence, characteristics and interference with functioning [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(1): 95-103. DOI: 10.1093/ejcts/ezs159.
- [26] 陈淑贤, 伍燕平, 赖冠秀. 三阶梯止痛疗法及个体化护理干预对癌痛患者生活质量的影响分析[J]. 临床医学工程, 2018, 25(12): 1699-1700. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2018.12.1699.
- [27] 曹亚玲, 黄茂涛, 冯早明. WHO 三阶梯止痛治疗癌性疼痛的临床研究[C]//第十七届西南地区消化病学术会议暨 2014 贵州省消化病及消化内镜学术年会论文集. 遵义, 2014: 107-108.
- [28] 孙明. 晚期胃癌三阶梯止痛治疗的临床效果初评[J]. 中国医药指南, 2016, 14(16): 111. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2016.16.091.
- [29] WIFFEN P J, COOPER T E, ANDERSON A K, et al. Opioids for cancer-related pain in children and adolescents [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 7(7): CD012564. DOI: 10.1002/14651858.CD012564.pub2.
- [30] CARACENI A, HANKS G, KAASA S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): e58-e68. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2.
- [31] WIFFEN P J, WEE B, DERRY S, et al. Opioids for cancer pain: an overview of Cochrane reviews [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 7(7): CD012592. DOI: 10.1002/14651858.CD012592.pub2.
- [32] MAGEE D, BACHTOLD S, BROWN M, et al. Cancer pain: where are we now? [J]. *Pain Manag*, 2019, 9(1): 63-79. DOI: 10.2217/pmt-2018-0031.
- [33] PAICE J A. A delicate balance: risks vs benefits of opioids in cancer pain [J]. *Pain*, 2019, 161(3): 459-460. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001773.
- [34] GEORGE B, MINELLO C, ALLANO G, et al. Opioids in cancer-related pain: current situation and outlook [J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(8): 3105-3118. DOI: 10.1007/s00520-019-04828-8.
- [35] MERCADANTE S, CARACENI A, MASEDU F, et al. Break-through cancer pain in patients receiving low doses of opioids for background pain [J]. *Oncologist*, 2020, 25(2): 156-160. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0542.
- [36] WYLDE V, DENNIS J, BESWICK A D, et al. Systematic review of management of chronic pain after surgery [J]. *Br J Surg*, 2017, 104(10): 1293-1306. DOI: 10.1002/bjs.10601.

- [37] DEER T R, POPE J E, HANES M C, et al. Intrathecal therapy for chronic pain: a review of morphine and ziconotide as first-line options [J]. *Pain Med*, 2019, 20(4): 784–798. DOI: 10.1093/pm/pny132.
- [38] STAATS P S, YEARWOOD T, CHARAPATA S G, 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. DOI: 10.1001/jama.291.1.63.
- [39] CAI P L, LI L N, HONG H X, et al. A Chinese medicine warm compress (Wen Jing Zhi Tong Fang), combined with WHO 3-step analgesic ladder treatment for cancer pain relief: a comparative randomized trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(11): e9965. DOI: 10.1097/MD.00000000000009965.
- [40] YE X W, LU D Y, CHEN X L, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Shuangbai San for treating primary liver cancer patients with cancer pain [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2016, 51(6): 979–986. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.330.
- [41] 倪夕秀, 田甜, 刘路, 等. 针刺治疗癌性疼痛随机对照试验的文献报告质量分析[J]. *中国针灸*, 2020, 40(6): 671–677. DOI: 10.13703/j.0255-2930.20190619-k0004.
- [42] LAM T Y, LU L M, LING W M, et al. A pilot randomized controlled trial of acupuncture at the Si Guan Xue for cancer pain [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 335. DOI: 10.1186/s12906-017-1838-5.
- [43] HE Y H, GUO X F, MAY B H, et al. Clinical evidence for association of acupuncture and acupressure with improved cancer pain: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(2): 271–278. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5233.
- [44] RUELA L O, IUNES D H, NOGUEIRA D A, et al. Effectiveness of auricular acupuncture in the treatment of cancer pain: randomized clinical trial [J]. *Rev Esc Enferm USP*, 2018, 52: e03402. DOI: 10.1590/S1980-220X2017040503402.
- [45] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(CRPC)难治性癌痛学组. 难治性癌痛专家共识(2017年版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(16): 787–793. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.16.714.
- [46] 阮明慧, 曹国庆, 倪家骥. 介入治疗技术控制癌痛应用进展[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(10): 1068–1071 DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.10.024.
- [47] 金童, 林福清, 潘涛, 等. 上腹下丛联合奇神经节毁损对盆腔癌痛的疗效评估[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2020, 41(3): 343–347. DOI: 10.16118/j.1008-0392.2020.03.013.
- [48] 陈炜, 费勇, 姚明, 等. CT引导下无水乙醇腹腔神经丛阻滞术治疗顽固性上腹部癌痛的量效关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(3): 320–322. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20191002.00316.
- [49] 辛玉晶, 陈毅, 王亚楠, 等. 超声引导¹²⁵I粒子腹腔神经节植入术治疗进展期胰腺癌疼痛的疗效分析[J]. *中华介入放射学电子杂志*, 2020, 8(1): 38–43. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2020.01.009.
- [50] NIZARD J, LEVESQUE A, DENIS N, et al. Interest of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in the management of refractory cancer pain in palliative care: Two case reports [J]. *Palliat Med*, 2015, 29(6): 564–568. DOI: 10.1177/0269216315574260.
- [51] RICH S E, CHOW R, RAMAN S, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 126(3): 547–557. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.01.003.
- [52] TAO S F, GU W H, GU J C, et al. A retrospective case series of high-intensity focused ultrasound (HIFU) in combination with gemcitabine and oxaliplatin (gemox) on treating elderly middle and advanced pancreatic cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 9735–9745. DOI: 10.2147/ott.s220299.
- [53] GILES S L, BROWN M R D, RIVENS I, et al. Comparison of imaging changes and pain responses in patients with intra- or extra-osseous bone metastases treated palliatively with magnetic resonance-guided high-intensity-focused ultrasound [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(9): 1351–1360. e1. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.02.019.
- [54] ADJEI I M, TEMPLES M N, BROWN S B, et al. Targeted nanomedicine to treat bone metastasis [J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(4): 205. DOI: 10.3390/pharmaceutics10040205.
- [55] CANDIDO K D, KUSPER T M, KNEZEVIC N N. New cancer pain treatment options [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2017, 21(2): 12. DOI: 10.1007/s11916-017-0613-0.

收稿日期: 2020-06-10 校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 谭明亮, 程成, 王春梅, 等. 癌痛的发病机制及治疗研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(1): 6–11. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.02.

Cite this article as: TAN Mingliang, CHENG Cheng, WANG Chunmei, et al. Research progress on pathogenesis and treatments of cancer pain[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(1): 6–11. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.02.