

# 第 1 章

## 鞘内药物输注技术在疼痛治疗领域的发展历程

疼痛医学 (pain medicine) 是现代医学日新月异发展的一个新兴领域。鞘内药物输注系统 (intrathecal drug delivery system, IDDS, 中文简称鞘内泵) 神经调控技术的发展依赖于药理学的进步 (局部麻醉药、阿片类镇痛药和肌肉松弛剂如巴氯芬等)、脊髓镇痛受体和疼痛传导通路知识体系的完善、老一辈医学家的献身精神以及计算机技术的应用等。

1855 年, Friedrich Gaedcke 首次分离提取了强效局部麻醉药可卡因, 使得椎管内阻滞和外周神经阻滞以及区域性镇痛成为可能。1885 年纽约的一名神经内科医师 James L. Corning 将可卡因注射到狗的脑脊液中, 随后将可卡因注射到健康人和患者的脑脊液中并发现了神奇的镇痛效果, 从而奠定了脊髓麻醉 (spinal anesthesia, 常简称为腰麻) 的基础。1889 年, 新奥尔良的血管外科医师 Rudolph Matas 在美国首次将腰麻试用于外科手术。约 10 年以后, 也就是 1898 年 8 月 16 日, 一名德国外科医师 August K. G. Bier 成功地应用腰麻为 1 名左下肢踝关节结核患者施行了部分骨切除术。该患者在手术过程中意识清醒, 但不感觉疼痛。但术后 2 小时, 患者发生剧烈恶心呕吐、腰痛和头痛。为感受腰麻的效果和不适, Bier 医师让他的同事给他自己打腰麻, 将局部麻醉药可卡因注射到他的脑脊液内。这在当时需要很大的勇气, 有死亡和瘫痪的风险, 他的同事不敢给他打药, 他接上导管, 自己为自己打药。从而产生了鞘内注药或者鞘内输注系统给药的概念。Bier 医师还发明了静脉阻滞, 这就是我们所熟知的 Bier block, 由此可见 Bier 医师对疼痛医学的巨大贡献。有文献记载, 早在 1901 年, 吗啡就被尝试用于鞘内注射。然而, 阿片类药物临床应用与鞘内给药治疗疼痛还是在 1971 年发现阿

片类受体以后。特别是 1973 年，脊髓内阿片受体的存在得到证实，动物实验证明鞘内给予阿片类药物能明显减轻疼痛，而对感觉、运动功能以及自主神经系统几乎没有影响。1976 年，Yaksh 和 Rudy 的工作进一步证实了鞘内连续给予阿片类药物在动物模型上的镇痛效果。

从 1889 年 Bier 医师将腰麻应用于手术，到 20 世纪 80 年代现代鞘内泵的应用，经过了近一个世纪的漫长发展过程。应用导管连续给药达到长期的镇痛效果，是 IDDS 发展的基础。1935 年，美国梅奥诊所的神经外科医师 Grafton Love 提出了鞘内导管的设想，他经常用导尿管置入侧脑室治疗脑积水的患者，自然激发了他将导管置于腰部蛛网膜下隙治疗脑膜炎患者的设想。直到 1940 年，费城的外科医师 William Leonard 才正式应用鞘内导管连接在注射器装置上连续输入普鲁卡因用于高危患者的下肢手术。接下来，一名印第安纳州的妇产科医师 Samuel Manalan 改进该项技术，应用可塑性尼龙导管施行了骶管麻醉，导管留置时间长达 18 小时。1944 年，Edward Tuohy 发明了 Tuohy 针和更先进的鞘内导管，使得进入鞘内和置管操作更加便捷和安全。

在鞘内药物应用方面，Rudolph Matas 医师首次联合应用吗啡和局部麻醉药用于腰麻，提高手术镇痛效果。联合用药即“混合剂或鸡尾酒”（blending or cocktailing），这是鞘内给药的一个特点，其目的是联合作用机制不同的药物作用于不同的靶点，以增强疗效，减少毒副作用，如呼吸抑制和炎性肉芽肿（granulomas）的发生。通常是一种或两种阿片类药物和一种局部麻醉药联合应用，如吗啡或氢吗啡酮+丁哌卡因（又称布比卡因）；吗啡+氢吗啡酮+丁哌卡因；吗啡+芬太尼+丁哌卡因；吗啡或氢吗啡酮+可乐定等。专家组推荐的一线用药通常为吗啡、氢吗啡酮和齐考诺肽（ziconitide）。吗啡和氢吗啡酮常与其他药物合并应用，齐考诺肽常单独应用。临床前实验研究已经证明，脊髓受体、离子通道、酶类和转运蛋白等都与疼痛的发生机制有关。这些研究为选择适当的鞘内镇痛药物，增强镇痛效果，减少毒副作用提供了理论基础，同时也为开发更特异的镇痛药物和发现新的镇痛靶点提供了机会。齐考诺肽是日本深海一种蜗牛产生的毒素，是一种特异性的钙通道阻滞剂（calcium channel blocker），它可以非常高效地阻止疼痛信号从突触和树突由外周向中枢传导，从而有效地控制疼痛特别是难治性神经病理性疼痛和癌痛。现在临床应用的齐考诺肽为人工合成多肽，用于鞘内泵给药治疗顽固性疼痛，如臂丛神经损伤后疼痛和晚期癌痛，效果确切。传统的观点认为齐考诺肽应该用于吗啡和氢吗啡酮治疗无效患者的二线药物，但镇痛药物联合应用共识委员会已将齐考诺肽列为鞘内泵的一线用药。这一观点已被大多数

疼痛专家所接受。遗憾的是该药治疗窗很窄，滴定安全有效剂量耗时，不良反应如头昏、恶心、嗜睡和抑郁等常见，所以尚未得到广泛应用。

丁哌卡因越来越多地联合阿片类药物应用于 IDDS。因为临床对丁哌卡因的药代动力学和药效动力学已十分了解，能够精确控制剂量，增强疗效，减少毒副作用。临床研究表明，加用丁哌卡因可使 77% 的患者减少阿片类药物剂量，减少不良反应，同时增加疗效和延迟耐受性的发生。

虽然鞘内药物输注系统应用的导管和技术在 20 世纪 40 年代就已趋成熟，但输注药物的动力系统或者“泵”的发展滞后近半个世纪，直到 20 世纪 80 年代，计算机技术和精密仪器技术的应用，准确微量，连续地向蛛网膜下隙输注药物以得到满意的镇痛效果才成为可能。在美国梅奥诊所有一个著名的华裔外科医师 Dr. J. Wang，他在研究鞘内泵方面作出了巨大贡献。第一个电子计算机控制的自动“吗啡泵”于 1979 年由 Dr. J. Wang 和他的同事在梅奥诊所完成。1982 年，美敦力公司（Medtronic Neurological, Minneapolis, Minnesota）宣告第一例计算机编程、自动控制的鞘内程控泵试植人成功。1991 年，美敦力公司生产的程控泵在美国进入临床应用。2012 年，由 Medasys 生产的另一类程控泵（Prometra）得到 FDA 批准在美国上市。近 20 年来，鞘内泵发展缓慢。Medasys 公司生产的 Prometra 鞘内药物输注系统（见图 1-1）声称精确度达到 97.1%；而美敦力 Synchronomed II 程控泵（见图 1-2）的动力系统给药剂量和速度精确度相比稍低。



图 1-1 Prometra II 鞘内泵



图 1-2 美敦力 Synchronomed II 鞘内泵

目前鞘内药物输注系统分为三类：①外置系统；②部分外置系统；③全植入系统。具体选择取决于应用目的、疗程长短、支付能力和危险因素等。外置系统是导管的一

端在蛛网膜下隙与脑脊液相连，另一端暴露在体外与输药泵相连，多用于测试或中晚期患者的治疗（数周疗程）。其优点是价格便宜，操作简便，缺点是导管进入皮肤的部位容易感染甚至沿着导管进入硬膜外腔和蛛网膜下隙引起硬膜外脓肿或脑脊膜炎。仔细消毒处理皮肤，无菌操作和应用带杀菌剂的海绵导管垫有利于降低感染机会，口服或静脉应用抗菌药物并不一定能预防感染。部分外置系统是指导管的一端位于蛛网膜下隙，另一端经皮下隧道与置于皮下的输注港相连，镇痛药物经体外输液泵，通常用患者自控镇痛（patient controlled analgesia, PCA）通过输注港进入蛛网膜下隙。其优点是价格适宜，患者有更多的活动自由度，导管脱出或移动的概率减少，但感染仍是担心的主要危险。部分外置系统若护理得当可维持数月之久。全植入系统是指连接蛛网膜下隙的导管和输液泵两部分通过外科手术完全植入体内，没有任何部分暴露于体外。其优点是感染危险性低，可长期使用。患者有充分的活动自由度，缺点是价格昂贵，需要外科手术。一般用于寿命长于6个月的肿瘤患者或顽固性疼痛的非肿瘤患者。

第一个正式用于患者镇痛的全植入式鞘内泵面市于1982年，由Shiley Infusaid公司生产，是没有电池驱动，由压缩气体驱动的非变速非程控泵。它不能通过改变输液速度来改变药物剂量，但体温和大气压力的改变能改变输液速度，现已极少应用。美敦力公司的第一代程控泵Synchroned于1988年被FDA批准应用于肿瘤镇痛。此后，药物输注系统被广泛应用于肿瘤镇痛和慢性疼痛治疗领域。美敦力公司的第二代程控泵Syncromed II允许患者根据疼痛的程度或暴发痛的频率应用遥控装置自己给予，能更有效和更及时地控制疼痛。Medasys公司是生产的Prometra泵虽然利用压缩气体作为动力，但可以通过程控的阀门系统调节给药速度和剂量，和美敦力的Synchroned电池寿命7年相比，Prometra泵的电池寿命可长达10年。

鞘内泵的发展趋势应该是改善安全性，提高效能，延长装置寿命和降低价格。现代鞘内泵的节能设计，充电系统能延长装置的使用期限，降低价格，精确地控制给药速度和剂量，能增加患者的安全性，减少并发症和减少药物浪费，降低成本。鞘内泵微剂量给药（microdosing）是新近的一个概念，是指停药一切阿片类口服药，给鞘内泵持续小剂量输注阿片类药物，同时补充以小剂量、间歇性的冲击疗法治疗暴发性疼痛。个人治疗管理遥控器（personal therapy manager, PTM）能让患者根据疼痛程度和自行需要遥控给药。微剂量给药和PTM技术合并应用能延缓耐药性的发生，降低阿片类药物所需总量，减少阿片类药物导致的不良反应，更有效地控制疼痛和提高患者的满意度。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Marcia L, Meldrum. A Capsule history of pain management [J]. JAMA, 2003, 290: 2470-2475.
- [ 2 ] Tuohy EB. Continuous spinal anesthesia: its usefulness and technic involved [J]. Anesthesiology, 1944, 5: 142-148.
- [ 3 ] Syed Rizvi, Krishna Kumar. History and present state of targeted intrathecal drug delivery [J]. Curr Pain Headache Rep, 2015, 19: 1-7.
- [ 4 ] Kumar K, Rizvi S. Historical and present state of neuromodulation in chronic pain [J] Current Pain & Headache Reports, 2014, 18 (1): 387.
- [ 5 ] Krames ES. A history of intraspinal analgesia: a small and personal journey [J]. Neuromodulation, 2012, 15 (3): 172-193.
- [ 6 ] Deer T. Atlas of implantable therapies for pain management. In: Deer T, editor. History of Intrathecal Drug Delivery [M]. New York: Springer, 2016: 245-247.
- [ 7 ] Erin F, Lawson, Mark S, et al. Advances in intrathecal drug delivery [J]. Curr Opin Anesthesiol, 2012, 25: 572-576.
- [ 8 ] Belverud A, Mogilner A, Schulder M. Intrathecal pumps [J]. Neurotherapeutics, 2008, 5: 114-122.
- [ 9 ] Behar M, Magora F, Olshwang D, et al. Epidural morphine in treatment of pain [J]. Lancet, 1979, 1 (8115): 527-529.
- [ 10 ] Law PY, Wong YH, Loh HH. Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2000, 40: 389-430.
- [ 11 ] Pope JE, Deer TR. Ziconotide: a clinical update and pharmacologic review [J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14: 957-966.
- [ 12 ] Deer TR, Prager J, Levy R, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinale) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel [J]. Neuromodulation, 2012, 15: 436-464.
- [ 13 ] Hildebrand KR, Elsberry DD, Deer TR. Stability, compatibility and safety of intrathecal bupivacaine administered chronically via an implantable delivery system [J]. Clin J Pain, 2001, 17: 239-244.
- [ 14 ] Levy RM. Device complication and failure management in neuromodulation [J]. Neuromodulation, 2013, 16 (6): 495-502.
- [ 15 ] Czernicki MG, Sinovich I, Mihaylov I, et al. Intrathecal drug delivery for chronic pain management-scope, limitations and future [J]. J Clin Monit Comput, 2014: 1-9.
- [ 16 ] De Andres J, Asensio-Samper JM, Fabregat-Cid G. Advances in intrathecal drug delivery [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2013, 25 (5): 572-576.
- [ 17 ] Hayek SM, Hanes MC. Intrathecal therapy for chronic pain: current trends and future needs [J]. Curr Pain Headache Rep, 2014, 18 (1): 1-9.