文章编号:1000-5404(2005)17-1805-03

综述

姑息医学中癌性疼痛的控制进展

Development of cancer pain management in palliative medicine

聂发传 综述,毕 敏 审校 (第三军医大学西南医院麻醉科,重庆 400038)

未来10年,对癌症和艾滋病患者治愈率的重大变化预期不会发生,许多仍不能治愈的疾病会引起强烈痛苦是不争的事实。姑息医学涉及的对象除晚期癌症患者外,还包括艾滋病、神经病理性疼痛等终生难愈性疼痛的控制。由于艾滋病的传染特性和神经病理性疼痛的症状单一性与晚期癌症患者的表现差别很大,医护干预的原则大不相同,通常所指的姑息医学仅针对晚期癌症病人[1]。

目前认为生命末期病人最大需要是生活期的舒适、尊严、有用的感觉以及对他们人格的尊重和对生命的再次确认。因此姑息医学维护生命但不拖延濒死病人生命过程。每一个晚期癌症病人都被认为具有躯体、精神心理、社会和宗教的需求及其他问题的需求,每一个需求都应给予充分和平等重视。气管切开、激光等可缓解呼吸困难,即成为晚期支气管阻塞的姑息治疗,外科支架缓解胆道和输尿管阻塞,射频消融、化疗可使引起症状的癌块坏死或缩小,放疗缓解骨转移性疼痛或有上腔静脉阻塞病人的窒息感觉等等都是姑息治疗内容[2,3]。它们有缓解痛苦、改善剩余生命质量的可能性,而非出于强求延长或缩短生命的企图。现对姑息医学中癌性疼痛的控制进展作一综述。

1 晚期癌症患者疼痛概况

大多数癌症发生在老年病人中,但是死于35岁和死于70岁二者可能有着类似程度的痛苦。以色列南部218名进展期癌症病人中,77%有确实的疼痛,其中75%采用服药治疗,但81%治疗措施并不恰当,64%的病人生活受到中到重度限制。结果也显示不同调查者对病人疼痛的评价有差异,如内科医生通常较高地评价疼痛水平,但低估对日常生活影响[4,5]。

为优化治疗必须对复杂疼痛进行评估。美国肯塔基州一项调查显示:141名晚期癌症病人中71%主诉在调查前1个月有疼痛,100人中有158处显著痛点,88%主诉最多2处痛。肿瘤本身引发的痛是最常见原因(68%)。疼痛性质为连续性痛占48%,间断性痛占52%。75%的连续性痛有穿透性疼痛发作,这些人中有30%属常发,26%为偶发,16%为连续的发作,16%为药物剂量末期才发作;间断性痛病人中有61%常发穿透性疼痛[6,7]。

作者简介:聂发传(1965-),男,湖北省云梦县人,博士,副教授,主要从事疼痛学诊疗和围手术期呼吸循环调控方面的研究,发表论文30篇。电话:(023)68765136, E-mail:babitalnie@yahoo.com.cn

收稿日期:2004-12-26;修回日期:2005-06-26

2 癌性疼痛的控制方法

晚期癌症痛患者机体逐渐衰竭,多伴有剧烈疼痛和焦虑不安,并由此加重食欲不振、睡眠不佳,与机体其它功能障碍形成恶性循环,加速死亡。因此缓解疼痛是提高生命质量的关键。晚期癌痛控制问题很复杂,在治疗中采用多药物治疗以减轻副作用。药物止痛在癌痛患者综合治疗中有重要地位,可使85%的癌痛获得缓解。成功的管理主要依据世界卫生组织的三阶梯用药指南。由于各类药物的副作用,药物止痛对生活质量影响与化疗一样具有双重作用。有效的临床调整有:适时给药,临床疼痛加剧以晚间11点到临晨3点为重,疼痛发作前半小时加药效果较好;必要的暗示疗法不仅减轻疼痛,也是临终疼痛的必要手段;积极处理晚期癌症相关症状和其它并发疾病的症状如食欲不振、恶心呕吐、呼吸困难、声音嘶哑、咳嗽、排尿困难、便秘等症状;谈心、做安抚劝慰工作等心理治疗能促进药物止痛[8,9]。

有人对五大洲25个国家50名内科医生做问卷调查,认可率高于16%常用于姑息治疗的基本药物有14类共20种。这些药物是阿片镇痛剂:吗啡(正常释放),吗啡缓释剂,贴皮芬太尼,美沙酮,可待因;非阿片镇痛剂:扑热息痛,双氯芬酸,曲马多;止吐药:灭吐灵;苯基安定类抗焦虑药:咪哒唑伦,安定;皮质类固醇:地塞米松;轻泻剂:乳果糖,番泻叶;抗精神病药:氟哌啶醇;抗抑郁药:阿米替林;抗惊厥药:氯硝安定;抗痉挛药:丁溴酸东莨菪碱;抗真菌药:制霉菌素;孕激素:醋酸甲地孕酮;认可率稍低的药物是H2拮抗剂:雷尼替丁;抗组胺药:赛克利嗪。由此建议控制疼痛的核心药物为缓释吗啡、美沙酮、阿米替林、双氯芬酸联用[10]。

许多病人接受阿片类药物治疗时仍可能出现一种称为"突发性疼痛"的状态。按日总量的10%~20%追加剂量可以缓解这种疼痛。处方阿片类镇痛药时常规使用轻泻剂,安定也常用作吗啡治疗骨骼肌痉挛痛的辅助药。开发不同的吗啡给药途径也是临床的需要,有报道长效稳定释放吗啡片剂直肠给药在一个72岁的前列腺癌病人取得优良效果。芬太尼透皮贴剂的不良反应主要有恶心、呕吐、头晕、便秘等,大多随着时间的延长,反应有所缓解。可以给予灭吐灵预防恶心呕吐,严重者使用中枢性止吐药(如盐酸恩丹西酮),效果良好。便秘程度较轻者,一般通过多饮水、多食纤维食物、多活动后改善。严重者则使用轻泻剂(如番泻叶、果导片)后有效果。美沙酮被认为是一个很好的μ-阿片受体激动剂的替代药物,具有良好的口腔和直

肠吸收率,镇痛效能高花费低,对肾功能衰竭患者不产生活性代谢产物的蓄积,对吗啡、氢吗啡酮和芬太尼无反应的疼痛具有控制潜能[11,12]。

80% ~90%的晚期癌症患者有恶病质和厌食,大部分病人应用黄体酮、地塞米松、强的松、屈大麻酚和灭吐灵后有改善。终末期疾病具有两种或更多的症状时,从用药类型考虑最受欢迎的是抗精神病药物,尤其是氟哌啶醇,可治疗谵妄、止吐。氟哌啶醇是控制阿片类药、放疗和大多数化疗引起的恶心呕吐的首选药物[13]。

当疼痛涉及炎症过程时,非甾体类抗炎药(NSAIDs)可能是十分有用的,尤其是牵涉到骨骼、肌肉和软组织的疼痛。转移性骨病的患者也需要阿片与 NSAIDs 联合应用来缓解症状。

有效的疼痛控制需要多学科途径的管理。苏格兰一项关于姑息医学医师的调查显示越是社会发达欠佳的地区越缺乏正式的癌痛病人管理经验和正确的姑息医学咨询态度。有约8%的癌症病人有难治性疼痛,需要麻醉相关的治疗技术管理疼痛才能取得最佳效果。72% 的被调查者认为麻醉医生提供了必须的技术,多咨询麻醉医生有好处。但在实际工作中,超过一半的被调查者 1 年内使用麻醉技术控制疼痛不到 4 次,1/4 的被调查者 1 年内未与麻醉医师共同进行疼痛管理[14]。

蛛网膜下腔无水乙醇、酚甘油阻滞或硬膜外腔注药阻滞是神经破坏性办法,可以有效控制大部分癌痛。对范围局限的癌痛,可以应用神经破坏药选择性阻滞与相关的神经根、神经干缓解癌痛。这些技术均可大幅减少全身阿片药物用量,但都需要有经验的麻醉医师操作[15]。

腹腔神经丛乙醇阻滞对胰腺癌痛特别有效。交感神经节阻滞对相应区域的骨转移痛有效。这些操作都需在 X 线透视下进行[16]。

永久性置入微电脑泵进行阿片类药物蛛网膜下腔阻滞,成本较高但非常有效,尤其是对各种常规方法都不满意的顽固性癌痛更具价值。硬膜外腔连续注药控制癌痛也日益广泛,用病人自控镇痛泵或缓释泵向硬膜外腔注入吗啡、芬太尼、曲马多等药物,疗效迅速、满意、可长期控制癌痛。

放疗对常见乳癌、肺癌、前列腺癌、甲状腺癌及骨髓癌的骨转移瘤缓解疼痛率可达 80% 以上。局部姑息性放疗无法缓解的多部位疼痛,可考虑化疗。肿瘤生长对化疗敏感时,肿瘤引起疼痛一般也可用化疗缓解。

晚期乳癌、前列腺癌等癌组织生长受激素影响显著,同样激素也对癌瘤引起的疼痛有效。外源性激素水平必须超过内生激素浓度,肯定会引起体内内源性激素分泌的复杂改变。

神经松解术、经皮或开放脊髓前侧柱切断术以及立体定向中枢神经烧灼术,属破坏性手术,对控制部分癌痛也很有效[17~19]。

3 姑息医学中疼痛控制的展望

未来姑息医学的原则应该是在全球范围内做到认识上的规范化;深化应用世界卫生组织三级阶梯镇痛疗法,不断引进相关学科的新进展。SC 鲑和鳗降钙素的镇痛,阿片类的联合和轮换新疗法,神经病理学的镇痛进展,NSAIDs 特别是高选择性环氧化酶2(COX_2)抑制剂的使用,P 物质受体拮抗剂对止吐和抗抑郁的作用发现等都是最近就可能在临床发挥使用价值的方法。用基因转染手段获取永生态的嗜铬组织脊髓移植镇痛,有望解决自体嗜铬组织组织获取困难的问题。吗啡口服 300 mg、静脉注射 100 mg、硬膜外腔注射 10 mg、蛛网膜下腔注射 1 mg 具有相同的镇痛效应,但对神志的抑制作用和对生活质量的影响显然大不相同。这些差别显示在未来癌痛控制中区域镇痛的良好前景。从不同角度充实和完善姑息医学的发展,尽快尽早地实现全世界范围内使癌症病人不痛的目标是姑息医学工作者不懈的追求[20~23]。

关键词:疼痛;姑息医学;癌症;吗啡

中图法分类号:R441.1 **文献标识码**:A

参考文献:

[1] Meldrum M. The ladder and the clock: cancer pain and public policy at the end of the twentieth century[J]. J Pain Symptom Manage, 2005, 29(1): 41 -54.

[2] Locklin J K, Mannes A, Berger A, *et al*. Palliation of soft tissue cancer pain with radiofrequency ablation[J]. J Support Oncol, 2004, 2(5): 439 -445.

[3] Sloan P A. The evolving role of interventional pain management in oncology[J]. J Support Oncol, 2004, 2(6): 491 -500, 503 -506.

[4] Shvartzman P, Friger M, Shani A, *et al*. Pain control in ambulatory cancer patients——can we do better[J]? J Pain Symptom Manage, 2003, 26(2): 716 -722.

[5] Seymour J, Clark D, Winslow M, *et al*. Pain and palliative care: the emergence of new specialties[J]. J Pain Symptom Manage, 2005, 29(1): 2 -13.

[6] Gutgsell T, Walsh D, Zhukovsky D S, *et al*. A prospective study of the pathophysiology and clinical characteristics of pain in a palliative medicine population[J]. Am J Hosp Palliat Care, 2003, 20(2): 140 -148.

[7] Yates P, Aranda S, Edwards H, *et al*. Family caregivers' experiences and involvement with cancer pain management[J]. J Palliat Care, 2004, 20(4): 287 -296.

[8] Al Shahri M Z, Molina E H, Oneschuk D. Medication-focused approach to total pain: poor symptom control, polypharmacy, and adverse reactions[J]. Am J Hosp Palliat Care, 2003, 20(4): 307 -310.

[9] Theobald D E. Cancer pain, fatigue, distress, and insomnia in cancer patients[J]. Clin Cornerstone, 2004, 6(Suppl 1D): S15 - S21.

[10] 李金祥, 吴 进, 蒋建军, 等 编译. 姑息医学的20种基本药物[J]. 现代预防医学, 2001, 28(1):116 -118.

[11] Walsh D, Tropiano P S. Long-term rectal administration of high-dose sustained-release morphine tablets[J]. Support Care Cancer, 2002, 10(8): 653 -655.

[12] Fisher K, Stiles C, Hagen N A. Characterization of the early pharmacodynamic profile of oral methadone for cancer-related breakthrough pain: a pilot study[J]. J Pain Symptom Manage, 2004, 28(6): 619 -625.

[13] Srivastava M, Walsh D. Diazepam as an adjuvant analgesic to morphine for pain due to skeletal muscle spasm[J]. Support Care Cancer, 2003, 11(1): 66 -69.

[14] Linklater G T, Leng M E, Tiernan E J, *et al*. Pain management services in palliative care: a national survey[J]. Palliat Med, 2002, 16

(5): 435-439.
[15] Slatkin N E, Rhiner M. Phenol saddle blocks for intractable pain at end of life: report of four cases and literature review[J]. Am J Hosp Palliat Care, 2003, 20(1): 62-66.
[16] Suleyman Ozyalcin N, Talu G K, Camlica H, *et al*. Efficacy of coeliac plexus and splanchnic nerve blockades in body and tail located pancreatic cancer pain[J]. Eur J Pain, 2004, 8(6): 539-845.
[17] Mystakidou K, Katsouda E, Tsilika E, *et al*. Transdermal therapeutic fentanyl-system (TTS-F)[J]. *In Vivo*, 2004, 18(5): 633-642.
[18] Fine P G, Miaskowski C, Paice J A. Meeting the challenges in cancer pain management[J]. J Support Oncol, 2004, 2(6 Suppl 4): 5-22, 23-24.
[19] Aranda S, Yates P, Edwards H, *et al*. Barriers to effective cancer pain management: a survey of Australian family caregivers[J]. Eur J Cancer Care (Engl), 2004, 13(4): 336-343.
[20] Duplan H, Li R Y, Vue C, *et al*. Grafts of immortalized chromaffin cells bio-engineered to improve met-enkephalin release also reduce formalin-evoked c-fos expression in rat spinal cord[J]. Neurosci Lett, 2004, 370(1): 1-6.
[21] Mercadante S, Villari P, Ferrera P, *et al*. Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain: preliminary data[J]. Support Care Cancer, 2004, 12(11): 762-766.
[22] Bloodworth D. Issues in opioid management[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2005, 84(3 Suppl): S42-S55.
[23] Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain[J]. Am Fam Physician, 2005, 71(3): 483-490.

(编辑 栾 嘉)

文章编号:1000-5404(2005)17-1807-03

综述

急性早幼粒细胞白血病发生机制及治疗研究进展

The progress of acute promyelocytic leukemia in pathogenesis and therapy

梁 雪 综述,孔佩艳 审校 (第三军医大学新桥医院血液科,重庆 400037)

急性早幼粒细胞白血病是一种预后凶险的白血病,约占成人急性髓系白血病的10%。该型白血病出血倾向严重,易并发弥漫性血管内凝血(diffuse intravascular coagulation, DIC),尤其在化疗时易发生,常导致患者早期死亡。急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)是临床上第一个应用诱导分化和针对肿瘤特异性标志分子进行治疗并取得显著疗效的人类恶性肿瘤。自从1986年我国首先使用全反式维甲酸诱导分化治疗APL以来,随着对其发病机制的深入研究,不断有新药被证明对APL治疗有效,APL的疗效也在不断提高。由于单从形态学上难以预测APL患者对治疗的反应,联合应用细胞遗传学检查及RT-PCR、FISH技术等对于APL发病机制研究、诊断、疗效监测及预后判断均具有重要意义。

1 APL发病机制的研究进展

1.1 APL患者细胞遗传学异常

APL患者中90%以上都具有特征性染色体易位t(15;17)(q^{22-23};q^{12-21}),该易位使15q^{22}中的早幼粒细胞白血病(promyelocytic leukemia, PML)基因与17q^{12-21}的维甲酸受体α(retinoic acid receptor α, RARα)基因发生融合,产生两个融合基因:PML/RARα、RARα/PML[二者分别见于t(15;17)阳性患者的100%和67%],编码PML/RARα融合蛋白。该融合蛋白具有不同于正常RARα等位基因编码的野生型维甲酸受体的功能,可阻断粒细胞的分化成熟,导致APL发生[1]。而该基因也成为治疗APL的靶向基因[2]。此外,少部分患者在细胞水平未发现15和17号染色体受累,但是在分子水平可见RARα和/或PML重排及融合基因。因此,PML/RARα融合基因更具有特异性。

除标准易位t(15;17)外,越来越多的变异易位、附加染色体异常及隐匿易位被发现。其中,以t(11;17)(q^{23};q^{21})易位常见,11号染色体的早幼粒细胞白血病锌指(promyelocytic leukemia zinc finger, PLZF)基因与RARα基因融合,表达PLZF/RARα融合蛋白,它具有许多PML/RARα融合蛋白的性质,包括与维甲酸(RA)反应元件结合的能力,行使RA依赖转录因子的功能,对抗野生型RARα等,均可使粒系分化阻断在早幼粒细胞阶段,但是PLZF与PML重排在功能上有本质的区别,此类患者对全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)的诱导分化不敏感,预后极差。其他易位少见,如t(11;17)(q^{31};q^{21})易位,产生NuMA/RARα融合基因;t(5;17)(q^{35};q^{21})易位,产生NPM/RARα融合基因;染色体17内间质缺失形成STAT5b/RARα融合基因等。染色体易位不同,产生的融合基因不同,对ATRA的敏感性不同,预后也不相同。

在APL患者中,除染色体易位外还发现有附加染色体异常,其中以三体8(+8)最常见,其次为ider(17q)[3],分别占附加染色体异常的17%~45%和5.2%~39%(中位数分别为33%,18%)。其他附加异常相对少见,如del(9q)、del(7q)、del(17q)、双倍t(15;17)[4]等。众所周知,当ph$^+$的慢性粒细胞白血病患者出现附加异常时预示发生急变,因此推测APL患者出现染色体附加异常可能对预后也有影响,某些研究结果也证实了这一点[5],但也有资料显示附加异常对于完全缓解率及复发率无明显影响[6]。因此,附加异常与预后的确切关系还有

作者简介:梁 雪(1977-),女,河南省洛阳市人,硕士研究生,主治医师,主要从事血液系统疾病临床方面的研究。电话:(023)68774609
收稿日期:2004-07-06;修回日期:2004-09-20