

■技术·思维

癌痛治疗 阿片类药物该怎么用(上)

□李志刚 谢广伦

癌痛是肿瘤患者很常见的症状之一,可对患者及家属的生活质量产生不良影响。近些年来,随着癌痛研究的进展,我们对癌痛的发生机制及镇痛药物的作用机制和遗传药理学等有了进一步的认识。目前,已公开发表了众多癌痛治疗指南和规范;但是,在世界范围内,癌痛控制不佳现象普遍存在。研究表明,超过1/2的癌痛患者未得到充分镇痛。在发展中国家,这一比例甚至达到80%~90%。

癌痛治疗应当成为肿瘤综合治疗中的关键组成部分,这已逐渐成为许多指南及专家共识的基本观点。

癌痛的治疗有3种基本策略:即针对病因(肿瘤本身)的治疗,调控伤害感受过程的治疗,阻断伤害感受传导过程的治疗。

这3种策略对应的治疗手段分别是:抗肿瘤治疗,镇痛药物治疗,微创介入治疗。综合运用这些治疗手段可以有效帮助癌痛患者缓解疼痛。鉴于肿瘤发展过程的复杂多变,抗肿瘤治疗的整体有效率参差不齐以及微创介入治疗的适应证受限,镇痛药物治疗被视为癌痛治疗的基石。

临床常用的镇痛药物主要有3类:非阿片类药物,阿片类药物,辅助镇痛药物。

阿片类药物是最主要、最有效的镇痛药物,代表药物为吗啡、氢吗啡酮、羟考酮、芬太尼等;非阿片类药物以非甾体抗炎药和对乙酰氨基酚为代表;辅助镇痛药物以抗抑郁药(如阿米替林)、抗癫痫药(如普瑞巴林、加巴喷丁)等为代表。

自1986年开始,世界卫生组织(WHO)在全球推广的三阶梯镇痛治疗,是基于疼痛程度指导镇痛药物选择的简单有效的治疗方案。研究证实,严格遵照三阶梯镇痛治疗原则使用镇痛药物,可使70%~90%的癌痛得到有效控制。

合理使用阿片类药物涉及阿片类药物的选择,给药途径的选择,初始剂量的选择,剂量滴定,给药间隔的调整,阿片类药物的转换和轮换,治疗效果的评估和不良反应的管理,药物滥用风险的防控等诸多内容。

但是,选择正确的阿片类药物、正确的给药途径和正确的给药间隔是癌痛治疗成功的关键。因此,本文主要讨论阿片类药物的分类及作用机制,4种给药途径在临床中的应用价值及证据支持。



阿片类药物的分类及作用机制

一、分类

阿片类药物指自然生成的、半合成和人工合成的通过与阿片受体结合产生生理效应的一类物质,其作用可被纳洛酮特异性的逆转。

目前的研究认为,人体内存在四大

类阿片受体,包括 μ 受体(MOR)、 κ 受体(KOR)、 δ 受体(DOR)、FQ受体(ORL1)。其中,FQ受体的功能还未明确。

在临床上,医务人员通常根据阿

片类药物与阿片受体的相互作用进行分类,可将其分为受体激动剂、部分受体激动剂和混合激动-拮抗剂。强阿片类药物和弱阿片类药物主要取决于药物与受体的亲和力和镇痛效能的差别。

二、作用机制

常用于癌痛治疗的药物如吗啡、羟考酮、氢吗啡酮、芬太尼等,均为受体激动剂。

部分受体激动剂如丁丙诺啡和地佐辛,由于与阿片受体结合异常紧密,很难被临床常用剂量的纳洛酮拮抗,所以临床应用价值受限。但是,新近的研究证实了丁丙诺啡在难治性癌痛中的应用价值,对传统的观点提出了质疑。

混合激动-拮抗剂如喷他佐辛、纳布啡、布托啡诺等,可激动 κ 受体,同时拮抗 μ 受体,其镇痛效应常常存在天花

板效应,可能诱发戒断症状,发生剂量依赖性的拟精神病效应,在癌痛治疗中的价值有限。

研究证实, μ 受体主要存在于外周伤害感受器(炎症诱导的)、脊髓背角突触前和突触后细胞膜,脑干、丘脑和皮质(构成疼痛的上行传导系统),中脑导水管周围灰质,中缝核和延髓腹侧(构成疼痛的下行抑制系统)。

在细胞水平,阿片受体主要通过3种机制发挥镇痛效应:第一,降低钙离子内流,减少突触前神经递质释放;第二,增强钾离子外流,导致突触后神经

元超极化,降低突触间传导;第三,由于GABA可抑制疼痛抑制神经元发挥作用,阿片类药物可通过抑制GABA的传递增强下行抑制系统的功能,进而发挥镇痛效应。

长期使用阿片类药物控制癌痛,对机体免疫系统、内分泌功能和肿瘤增殖和转移的影响,越来越受到关注。但是,目前仍没有明确的结论。

有研究认为,阿片类药物可抑制机体的免疫系统,对肿瘤增殖也有一定的抑制作用,但是,免疫功能的抑制可能抵消了这部分作用。

阿片类药物在临床中的应用

一、口服阿片类药物在临床中的应用

口服给药途径是最简单、最经济、最灵活的给药方法。WHO三阶梯镇痛指南及多个国际、国内指南均推荐:对于中重度癌痛患者,首选口服阿片类药物。如果患者存在严重的恶心/呕吐或吞咽困难、肠梗阻等特殊情况,或者患者抵触口服用药时,可考虑其他给药途径,如静脉给药、直肠给药或经皮肤黏膜给药等。

目前,国内临床常用的口服阿片类药物可分为两大类:即释吗啡制剂和控释制剂,其代表药物分别为:盐酸吗啡片、硫酸吗啡口服液、盐酸/硫酸吗啡缓释片和盐酸羟考酮缓释片。

即释阿片类药物通常在给药后45分钟内起效,1~2小时后达到最大镇痛效果。因此,在使用即释阿片类药物时,如果患者用药后疼痛控制效果不佳,间隔2小时再次给药是非常安全的。

控释药物的作用时间相对较长,给药间隔时间通常为12小时,国外部分口服制剂的给药间隔时间为24小时或48小时。国内目前还没有此类药物。个别患者可能因为药物代谢较快,出现剂量终末期疼痛。针对此类患者,可考虑缩短给药间隔至8小时。对于控释制剂不推荐短于8小时的给药方案,因为这可能导致药物的蓄积,产生严重的不良反应。此外,控释制剂严禁研碎或掰开使用,因为这可能导致药物的快速释放,产生呼吸抑制,危及患者的生命安全。

口服阿片类药物的临床应用策略有两种。一种策略是使用即释阿片类药物进行药物滴定,观察患者对阿片类药物的应答情况,包括镇痛效果和和不良反应,直至疼痛控制稳定,明确患者阿片类药物每日需求剂量后再转换为缓释阿片类药物。

另一种是直接使用控释药物进行剂量滴定,同时使用即释阿片类药物控制暴发痛,然后根据每日即释阿片类药物的使用次数及用量,调整控释药物的每日剂量。目前,并没有研究证实一种口服阿片类药物镇痛效果和和不良反应优于另外一种。WHO推荐口服吗啡作为一线用药,主要是基于吗啡的可获得性高、临床应用经验丰富、价格低廉、给药途径多样化等优势,而不是因为有明确的证据证实吗啡优于其他阿片类药物如羟考酮。

2006年,意大利学者曾在一篇综述中指出,根据现有的盐酸羟考酮缓释片用于治疗癌痛的有效性和安全性研究数据,盐酸羟考酮缓释片和盐酸吗啡片或盐酸吗啡缓释片均可作为治疗中重度癌痛的一线用药。2014年,英国一项开放的随机对照研究,进一步证实了这一结论。(未完待续)

(作者供职于河南省肿瘤医院)

临床笔记

案例经过

患者,男,70岁,因“咳嗽、咯痰,胸闷,气促10余天,再发加重”被送到南阳市第二人民医院住院治疗。

现病史:患者10天前无明显诱因开始出现咳嗽、咯黄白黏痰、发热等不适,在当地卫生院治疗后病情好转,遂出院。后来,患者又因咯痰加重、胸闷、气促等症状,来到南阳市第二人民医院就诊。医务人员临床拟诊为“双肺炎”。患者入院时,精神差,饮食、睡眠差,大便未排,小便尚可;体重无变化,体力明显下降。

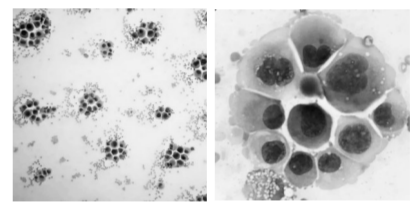
既往史:患者既往有胃炎病史,否认患有高血压病、糖尿病、冠心病,以及肝炎、结核病、伤寒等传染病史,否认有输血、外伤、献血史,否认近期曾用过唑诺酮类药物、青霉素、头孢类药物,预防接种按时完成。

个人史:患者无外地久居史,抽烟20余年,平均每天20支,少量饮酒,无传染病接触史,无家族性遗传病史,无粉尘、放射性物质接触史,无冶游史。

案例分析与心得

患者于2018年12月31日夜间送检穿刺液标本。经询问临床医务人员,该标本为心包积液。

标本外观血性、浑浊,混匀涂片镜检。在显微镜下,我们看到大量的间皮类细胞,胞体大、数量多,成团细胞少见。为了确定该类细胞性质,我们又进行了离心染色镜检。离心后,我们发现底部沉积了大量红细胞,用吸管弃去上面液体,吸取红细胞表层部分(类似白细胞层)推片染色后,在显微镜下发现大量核异质细胞及部分异常细胞。



瑞士染色

在显微镜下,我们可以看到大量核异质细胞及明显异常细胞。在低倍镜下,可以看到部分细胞排列比较有点,细胞围绕在一起呈圆形或类圆形,部分呈条索状或者柱状,不排除片过程中细胞相互聚集形成。

但是,这种排列方式明显和之前遇到的腺癌腺样排列不同,胞浆云雾状似乎也不是很典型。在高倍镜及油镜下,可以看到细胞明显体积大,且大小不一,以类圆形为主,细胞质丰富,嗜碱性,部分有泡沫感,并可以看到明显的空泡散布在胞浆和胞核上,部分细胞胞浆呈现明显的同心圆样内外浆分层。

异常细胞的细胞核呈单核、双核、多核,核大,畸形多样,多偏位,核染色质网状,粗细不均,部分核仁明显,核分裂象可见。偶见成团出现的异常细胞,呈桑葚样。通过镜下细胞特点,我们考虑为间皮样腺癌或间皮瘤。

间皮瘤是指起源于间皮细胞的一类疾病,可发生于胸膜、腹膜、心包等处,分良性和恶性两种,临床上很少见,临床症状与肿瘤位置有关。

恶性胸膜间皮瘤和腹膜间皮瘤的发生,与患者长期接触大量石棉粉尘有关。随后,我系统查阅了该患者的相关检查,似乎更倾向于间皮样腺癌多一点儿,后咨询相关专家,给出的意见也是多考虑间皮样腺癌(非小细胞肺癌的一种,约占肺癌的8%);若是间皮瘤,瘤细胞排列会更密一点儿。要想进一步诊断,需要积液的病理检查及免疫组化来区分。

最终,病理科给出的病理诊断为:(心包积液)镜下见少许可疑肿瘤细胞,建议免疫组化染色进一步明确诊断。比较可惜的是,医务人员并未开病理免疫组化检查单,加之患者因自身原因放弃治疗,最终也没有一个确切的病理结果。

不过,经过综合分析,我们还是考虑间皮样改变的非小细胞肺癌细胞多一点儿(在一般情况下,腺癌细胞标记阳性和过碘酸雪夫氏染色阳性时,不考虑间皮瘤)。(作者供职于南阳市第二人民医院)

本版未署名图片均为资料图片

一例心包积液细胞学涂片带来的疑问和思考

□邢国庆 文图

结核病防治论坛之四十六

河南省疾病预防控制中心结核病预防控制所 王少华

结核病是一种古老的疾病。历史上,该病曾在全世界广泛流行,夺去了数亿人的生命,人们称之为“白色瘟疫”。它也是全世界十大致死疾病之一。

但是,我们可以负责任地说:结核病是传染病,不会遗传!也就是说,肺结核不会遗传给下一代。

但是,结核杆菌可以通过空气传播,在家庭环境中,它容易传染给其他家庭成员,可能导致一个家庭中多个成员患病。

该病一年四季均可发病,15~35岁的人群是该病的高发人群,潜伏期为4~8周,其中80%发生在肺部,其他部位(如颈淋巴、脑膜、腹膜、肠、皮肤、骨骼等)也可继发感染。

该病主要经呼吸道传播,传染源是接触排菌的肺结核患者。

随着人们生活水平的不断提高,在20世纪80年代,结核病被认为是人类可

以征服的疾病之一。因此,在随后的近20年,世界许多地区都对结核病较为忽视,致使结核病防治系统遭到破坏。近年来,随着环境污染和艾滋病的传播,结核病卷土重来。

二

患有肺结核的女性,在病情处于活动期时,一定要做好避孕措施;待病情稳定,完成正规治疗方案并治愈后,再考虑怀孕生育。

结核病是艾滋病病毒携带者的头号杀手。2016年,在艾滋病病毒引起的死亡病例中,40%由结核病导致。

艾滋病患者感染肺结核的概率是常人的30倍。大部分艾滋病患者死于肺结核。因此,随着艾滋病在全球蔓延,肺结核患者也在快速增加。

此外,耐多药结核病的产生,也增加了结核病防治的难度。

耐多药结核病是一项公共卫生危机和卫生安全威胁。世界卫生组织

(WHO)对耐药性结核病进行的第一次世界性调查结果表明:在每年记录的600万~800万新发结核病病例中,有10%的患者至少抗一种结核药,有2%的患者抗两种以上的结核药。

专家提示,耐药性结核病近年来在我国也有增加的趋势,尤其在老年结核病复发患者中居多。专家提醒,医院在接诊老年患者时,不要忽略对结核杆菌的检验、检查,不要忽视患者患结核病的可能。老人怀疑自己得了肺结核,要及时到当地结核病定点医院就诊。

三

肺结核患者不要随地吐痰,要将痰液吐在有消毒液的带盖痰盂里;不方便时,可将痰吐在消毒湿纸巾中或密

封的袋袋里。

肺结核患者尽量不要去人群密集的公共场所,如果必须去,应当佩戴口罩。

居家治疗的肺结核患者,应当尽量与他人分室居住,保持居室通风,佩戴口罩,避免家人被感染。

如果按医生要求接受规范治疗,那么绝大多数肺结核患者可以治愈;不仅自己恢复健康,同时可以保护家人。

肺结核患者如果接受不规范治疗,容易发展成为耐药肺结核。患者一旦产生耐药性,不仅治愈率低、治疗费用高,而且社会危害大。

肺结核

是传染病还是遗传病

结核病防治论坛



开展“终结结核”行动 共建共享 健康中国
本栏目由河南省疾病预防控制中心主办

征稿

科室开展的新技术,在临床工作中积累的心得体会,在治疗方面取得的新进展,对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《见证》《技术在临床》《临床笔记》《精医懂药》《医学检验》《典型病例》《图说》等,请您关注,并期待您提供稿件给我们。

稿件要求:言之有物,可以为同行提供借鉴,或有助于业界交流学习;文章可搭配1~3张医学影像图片,以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。

联系人:杨小沛
电话:(0371)85966391
投稿邮箱:343200130@qq.com
邮编:450046
地址:郑州市金水东路与博学路交叉口东南角河南省卫生健康委员会8楼医药卫生报社编辑部