

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.07.026

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190128.0930.022.html>(2019-01-28)

癌性疼痛伴抑郁状态的治疗进展*

黄菁,巫云立 综述,沈红梅 审校

(昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院中西医结合肿瘤临床研究中心,昆明 650118)

[摘要] 癌性疼痛发生率较高,是恶性肿瘤患者产生抑郁的重要原因之一,而抑郁使癌痛难以控制并可能促进肿瘤进展。近年来临床报道的治疗方法包括使用止痛药物、止痛药联合其他药物、心理和(或)护理干预、止痛药物联合中医药。本文就上述方法的治疗进展进行综述并总结目前治疗手段、方法的不足和未来的研究方向。

[关键词] 癌性疼痛;抑郁;镇痛

[中图法分类号] R730.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)07-1188-03

恶性肿瘤是严重威胁人类健康和社会发展的慢性疾病之一。根据国际癌症研究中心发布的相关数据,2012 年全球新发恶性肿瘤病例约为 1 409 万,死亡人数约为 820 万^[1]。恶性肿瘤已成为世界第二大死因,其中癌性疼痛发生率高达 75%,进展期及终末期癌症患者疼痛发生率更高,且疼痛更严重^[2]。这些晚期肿瘤患者往往经受着癌症和疼痛的双重煎熬,部分患者因此出现抑郁或焦虑,甚至轻生的想法。癌性疼痛是恶性肿瘤患者抑郁的重要原因之一,国外文献报道抑郁和疼痛呈正相关^[3]。国内祁小丽等^[4]通过对 128 例盆腔恶性肿瘤患者进行抑郁和焦虑评价的研究表明,抑郁、焦虑的发生率与患者年龄、受教育程度、医疗费用、临床分期和慢性癌痛等呈正相关。与此同时,焦虑和抑郁等不良情绪已成为影响癌痛控制效果的独立危险因素^[5]。焦虑和抑郁可导致疼痛加剧,疼痛时间延长,甚至降低疼痛阈值,使患者对疼痛更敏感^[6]。抑郁和焦虑可改变疼痛信号的传递,严重降低患者应对疼痛的能力。特别是在患有难治性癌痛的患者中,这是常见的“疼痛—焦虑或抑郁—失眠—疼痛加重”的恶性循环^[7]。抑郁和焦虑等负面情绪往往使患者疼痛感受更加强烈,甚至出现止痛药抵抗,即一定量的止痛药物未产生预期的止痛效果。由于缺乏对癌性疼痛的正确理解,癌痛患者常常误认为疼痛恶化即是疾病恶化,抑郁、焦虑、痛苦和烦躁等负面情绪严重干扰了患者的日常工作和生活。一方面,抑郁状态可以下调机体免疫功能,另一方面通过促进炎症反应推动骨髓来源的抑制性细胞(MDSC)的增殖,放大免疫逃逸从而促进肿瘤进展^[8]。

综上,癌痛导致或加重抑郁,而抑郁状态使癌性疼痛难以控制,并可能促进肿瘤进展。因此,积极有

效地控制癌痛有助于提高患者的生存质量和治疗依从性,甚至在一定程度上改善患者预后。研究证实疼痛和抑郁有着诸多的共同调节机制,且二者紧密联系^[9]。这也引发了二者是否存在病因一致性和治疗兼顾性的探讨。但众多研究也发现,虽然有效的镇痛药物可以在一定程度上改善患者的焦虑和抑郁,但经止痛治疗后,部分患者依然存在焦虑或抑郁的不良情绪^[10]。因此,探索癌性疼痛伴抑郁状态的最佳治疗思路和方案是临床医生亟待解决的问题,本文主要就治疗进展进行综述。

1 癌性疼痛伴抑郁状态的治疗

1.1 止痛药物 根据世界卫生组织(WHO)三阶梯镇痛疗法,用于癌性疼痛的止痛药物包括非甾体消炎药(以阿司匹林为代表)、弱阿片类药物(以可待因为代表)、强阿片类药物(以吗啡为代表)及其他必要的辅助用药。超过 80%的癌性疼痛可以从规范的三阶梯镇痛治疗中获得满意缓解。抗抑郁剂阿米替林作为 WHO 推荐的减轻癌性疼痛的基本药物,可以增加阿片类药物的镇痛作用,或具有直接的镇痛作用,对神经痛尤其是持续性灼痛更有效,通过改善情绪对神经源性疼痛起效。SIMONE 等^[11]针对肺癌伴癌性疼痛患者普遍存在的抑郁焦虑状态,观察发现阿片类药物能有效缓解癌痛并在一定程度上改善患者的负性心理状态。盐酸羟考酮控释片也能缓解中重度癌痛,减轻患者的焦虑和抑郁^[10]。芬太尼透皮贴剂是一种强效阿片类制剂,一项芬太尼透皮贴剂联合口服吗啡控释片治疗中重度癌性疼痛的随机对照试验荟萃分析显示,各种芬太尼透皮贴剂具有相似的镇痛效果,可有效控制中度至重度慢性疼痛,具有改善患者生存质量的优势^[12]。

* 基金项目:云南省卫生内设研究机构项目(2018NS0056)。 作者简介:黄菁(1983—),主治医师,硕士,主要从事中西医结合防治恶性肿瘤的研究。

1.2 止痛药物联合其他药物

1.2.1 止痛药物联合抗抑郁药 王剑钢^[13]采用盐酸羟考酮缓释片联合阿米替林治疗重度癌痛伴抑郁状态的患者,镇痛效果更好,抑郁状态得到有效改善。KANE 等^[14]对 56 例癌性疼痛伴抑郁状态患者的回顾性分析显示,在患有癌性疼痛伴抑郁状态的患者中,常规口服阿片类镇痛药物的基础上联合度洛西汀不仅可以迅速改善焦虑、抑郁等消极情绪,还可以有效缓解疼痛,且不良反应如恶心、头晕、乏力程度较轻。KUMAR 等^[15]研究显示,米氮平能迅速改善癌性患者的恶心、睡眠障碍、疼痛、生存质量及抑郁状态。

研究证实抑郁状态与疼痛包括癌性疼痛关系密切^[16]。抗抑郁药可以上调患者的疼痛阈值和情感体验,还可以通过影响去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)及阿片类受体等产生镇痛效果。这也是抗抑郁药用于癌痛辅助治疗的理论基础。目前临床上使用的主要抗抑郁药为三环抗抑郁药(TCA)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SSNRI)、NE 和特异性 5-羟色胺能抗抑郁药(NASSA)等。以阿米替林为代表的 TCA 类抗抑郁药抑制单胺递质摄取并升高突触间隙递质水平,亦可抑制 5-HT 和 NE 再摄取,但是存在抗胆碱能和自主神经功能紊乱等不良反应。以帕罗西汀为代表的 SSRIs 可抑制 5-HT 的再摄取,但常引起胃肠道反应、精神症状、自主功能障碍等不良反应。以文拉法辛和度洛西汀为代表的 SSNRI 是 5-HT 和 NE 再摄取双重抑制剂,起效时间需 1~2 周,中枢系统递质紊乱也较常发生。作为几乎没有抗胆碱能作用的 NASSA 类药物如米氮平,也可能导致水肿、低血压、肌肉关节痛等不良反应。各种抗抑郁药不可避免的不良反应往往降低患者治疗的依从性。

1.2.2 止痛药物联合镇静药 周建敏等^[17]选择了 60 例口服美施康定镇痛的癌痛患者,序贯泵入负荷剂量和维持剂量的右美托咪定,结果发现右美托咪定可显著改善癌痛患者的焦虑抑郁情绪($P < 0.05$),明显降低爆发痛的发生率(20.0% vs. 36.7%),治疗后癌痛患者的总体满意度明显提高。右美托咪定是一种高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、催眠、抗交感神经活性和镇痛作用。在癌性疼痛患者中,有效镇痛联合右美托咪定使镇痛疗效增强,可降低阿片类药物剂量并减少不良反应,同时减轻患者焦虑抑郁程度而增加有效睡眠时间,提高患者生存质量及治疗的总体满意度。奥氮平是一种新型抗精神病药物,具有镇静、抗焦虑、改善睡眠和增加体质量的作用。一项对肺癌骨转移伴重度癌痛患者的随机对照研究表明奥氮平可以辅助盐酸羟考酮缓释片治疗重

度疼痛,并且可以改善癌痛相关焦虑与抑郁,效果显著,患者耐受性良好^[18]。

1.3 心理和(或)护理干预 一项对 100 例老年肺癌患者进行的随机对照研究中,研究组给予心理干预与健康教育支持,对照组给予普通常规护理,结果显示心理干预和健康教育可有效消除患者负面情绪、减轻癌痛感受,并帮助患者树立良好的心态,提高生存质量,这对老年肺癌患者的治疗具有重要意义^[19]。心理干预通过医患间的反复沟通交流,消除了患者对癌性疼痛的误解和恐惧,帮助患者正确认识癌痛、阿片类药物及不良反应的相关知识,使患者克服了心理困扰,稳定了患者的情绪,改善了患者的消极心态,使患者能够向亲人朋友倾诉交流,从而得到支持和关心。这在一定程度上减轻了患者抑郁、焦虑等负面情绪。

1.4 止痛药物联合中医药治疗 中医也在癌性疼痛伴抑郁状态的干预治疗中发挥着作用。李蒂文等^[20]对 73 例恶性肿瘤患者进行随机对照研究,观察温经通络方熏蒸疗法治疗癌性疼痛伴焦虑抑郁状态的临床疗效及安全性,结果显示该方可有效改善患者的疼痛、焦虑及抑郁状态,并减少不良反应的发生。这主要是运用中药外治法来缓解疼痛从而减轻焦虑和抑郁。中西医结合治疗多从恶性肿瘤伴抑郁状态的临床观察和动物实验研究着手,对癌性疼痛伴抑郁状态的研究较少。

2 目前治疗手段和方法的不足

WHO 推行的癌痛规范化治疗降低了癌痛患者的疼痛数字评价量表(NRS)评分,减少了爆发痛次数,提高了生存质量^[21]。研究发现,满意的癌痛控制对患者负性情绪的降低有极大的促进作用^[22]。大量研究也证实,盐酸羟考酮缓释片可在止痛的同时显著改善患者的生存质量^[10,23]。然而李小梅等^[24]对 130 例癌痛伴焦虑抑郁患者的回顾性队列研究显示,癌痛控制不足的情况仍普遍存在,这显著影响了患者的生存质量,也是导致焦虑和抑郁的主要原因。因此,迅速有效的止痛仍是治疗癌痛伴抑郁状态的基石。对于规范止痛治疗后仍存在焦虑或抑郁情绪的患者,需考虑到癌痛伴抑郁状态成因复杂,临床医生在关注癌症本身、癌痛、止痛的同时,需关注患者及家属的心理状态和不良情绪,对不良情绪早发现、早干预,避免不良情绪影响治疗决策的实施和治疗效果,切实加强生物-社会-心理医学治疗模式的应用,开展认知干预,推进全社会、家庭对患者的关爱^[25],并协同应用调整情绪药物,致力于改善患者生存质量,减轻患者精神心理压力。目前,对于癌痛伴抑郁状态使用抗抑郁药物治疗的研究不多,尤其缺乏前瞻性的临床研究。止痛药物和抗抑郁药物的双重不良反应绝不仅是简单的叠加,患者的不适往往是因为原发疾病恶性肿瘤、肿瘤并发

症、各种基础疾病等使症状明显放大,因此更少的药物治疗、更多元的治疗手段、更少的不良反应、更佳的治疗依从性、更长期的治疗获益、更高的生活质量将是治疗的目标。关于镇静药物右美托咪定联合止痛药治疗癌痛伴抑郁状态的临床报道很少,考虑到右美托咪定具有循环方面的不良反应如心率下降和血压波动,故给药剂量和给药时间仍需谨慎考量^[17]。目前,我国许多医院缺乏专业的心理医生队伍,对患者心理问题的忽视和干预不足仍是完整癌痛管理的缺憾。

临床上癌性疼痛伴抑郁状态发生率高,但医患的关注度均较低,缺乏治疗指南和规范。特别对癌性疼痛和抑郁状态可能存在的共同病因和发病机制的探讨和研究不足,相关研究仍较少。

3 癌性疼痛伴抑郁状态治疗的研究方向

疼痛、抑郁可作为独立因素影响肿瘤患者生存质量及生存期。因此,安全有效、迅速地控制癌痛及缓解抑郁等不良情绪在肿瘤综合治疗中至关重要。改变传统的生物医学模式,以生物-心理-社会模式构建人与疾病间的关系,将心理治疗普遍纳入癌痛整体治疗中,或可作为研究方向之一。对癌痛患者应常规进行心理状况评定,及时、全面地了解患者不良心理状况及其严重程度,早期开展有效干预。

癌痛伴抑郁状态是一种身心疾病,单一的治疗手段不可能完全缓解患者的病情,镇痛治疗对于癌性疼痛患者抑郁状态改善的有限性是不可避免的。全面、综合的治疗方法包括有效的抗肿瘤、止痛、最佳支持、联合抗抑郁等药物治疗,及早干预治疗相关不良反应,重视并开展专业的心理干预和健康教育,以及医护患及家属多方的协作努力等,都有助于达到有效缓解疼痛和减轻患者症状的双重目的。

在反复强调癌性疼痛与抑郁状态互为因果,相互影响的同时,也应该认识到精神障碍的发生具有独特的病理生理学机制,并不是简单的情绪化问题^[26]。深入探究癌性疼痛伴抑郁状态患者特有的生物学行为,包括尝试从癌性疼痛和抑郁共病的机制着手,从整体宏观视角逐渐深入,探索二者治疗的新方向;通过抑郁状态相关基因的检测或可有助于揭示其分子遗传学机制,为未来的转化医学研究和临床治疗提供基础。

参考文献

[1] International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [EB/OL]. (2014-08-31) [2018-12-21]. <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>.

[2] ZIEGLER L, MULVEY M, BLENKINSOPP A, et al. Opioid prescribing for patients with cancer in the last

year of Life: a longitudinal population cohort study [J]. *Pain*, 2016, 157(11): 2445-2451.

[3] HO S Y, ROHAN K J, PARENT J, et al. A longitudinal study of depression, fatigue, and sleep disturbances as a symptom cluster in women with breast cancer [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2015, 49(4): 707-715.

[4] 祁小丽, 普拉提·努尔别克, 杨杰. 盆腔恶性肿瘤患者抑郁、焦虑发生影响因素分析 [J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(11): 915-918.

[5] PUIGPINOS-RIERA R, GRAELLS-SANS A, SERRAL G, et al. Anxiety and depression in women with breast cancer: social and clinical determinants and influence of the social network and social support (DAMA cohort) [J]. *Cancer Epidemiol*, 2018, 55: 123-129.

[6] WALSH K. Addressing psychosocial issues in cancer survivorship: past, present and future [J]. *Future Oncol*, 2016, 12(24): 2823-2834.

[7] DRAGIOTI E, LEVIN L Å, BERNFORTH L, et al. Insomnia severity and its relationship with demographics, pain features, anxiety, and depression in older adults with and without pain: cross-sectional population-based results from the PainS65+ cohort [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2017, 16: 15.

[8] WEI T, ZHANG J, QIN Y, et al. Increased expression of immunosuppressive molecules on intratumoral and circulating regulatory T cells in non-small-cell lung cancer patients [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(7): 2190-2201.

[9] LINTON S J, BERGBOM S. Understanding the link between depression and pain [J]. *Scand J Pain*, 2017, 2(2): 47-54.

[10] OMRAN S, MCMILLAN S. Symptom severity, anxiety, depression, self-efficacy and quality of life in patients with cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(2): 365-374.

[11] SIMONE C B, VAPIWALA N, HAMPSHIRE M K, et al. Palliative care in the management of lung cancer: analgesic utilization and barriers to optimal pain management [J]. *J Opioid Manag*, 2012, 8(1): 9-16.

[12] NADA E M, ALABDULKAREEM A. Morphine versus fentanyl patient-controlled analgesia for postoperative pain control in major hepatic resection surgeries including living liver donors: a retrospective study [J]. *Saudi J Anaesth*, 2018, 12(2): 250-255.

[13] 王剑钢. 盐酸羟考酮缓释片联合阿米替林对重度癌症疼痛伴抑郁患者疗效分析 [J]. *温州医科大学学报*, 2016, 46(3): 215-217.

[14] KANE C M, MULVEY M R, WRIGHT S, et al. Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: systematic review and meta-analysis [J]. *Palliat Med*, 2018, 32(1): 276-286.

[15] KUMAR N, BARAI S, GAMBHIR S. (下转第 1195 页)

- [43] PURI A, GULIA A, CRASTO S, et al. Does radiotherapy after surgery affect outcomes in Ewing's sarcoma of the pelvis? [J]. *Indian J Orthop*, 2018, 52(1): 73-76.
- [44] BISWAS B, RASTOGI S, KHAN S A, et al. Outcomes and prognostic factors for Ewing-family tumors of the extremities[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2014, 96(10): 841-849.
- [45] PAULINO A C, MAI W Y, TEH B S. Radiotherapy in metastatic Ewing sarcoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2013, 36(3): 283-286.
- [46] ESIASHVILI N, GOODMAN M, MARCUS R B Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades; Surveillance epidemiology and end results data[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2008, 30(6): 425-430.
- [47] RODRIGUEZ-GALINDO C, BILLUPS C A, KUN L E, et al. Survival after recurrence of Ewing tumors[J]. *Cancer*, 2002, 94(2): 561-569.
- [48] BACCI G, FERRARI S, LONGHI A, et al. Role of surgery in local treatment of Ewing's sarcoma of the extremities in patients undergoing adjuvant and neoadjuvant chemotherapy[J]. *Oncol Rep*, 2004, 11(1): 111-120.
- [49] ROBINSON S I, AHMED S K, OKUNO S H, et al. Clinical outcomes of adult patients with relapsed Ewing sarcoma; a 30-year single-institution experience[J]. *Am J Clin Oncol*, 2014, 37(6): 585-591.
- [50] MCTIERNAN A, DRIVER D, MICHELAGNOLI M P, et al. High dose chemotherapy with bone marrow or peripheral stem cell rescue is an effective treatment option for patients with relapsed or progressive Ewing's sarcoma family of tumours [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(8): 1301-1305.
- [51] FERRARI S, DEL PREVER A B, PALMERINI E, et al. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(5): 581-584.
- [52] RACIBORSKA A, BILSKA K, DRABKO K, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(10): 1621-1625.
- [53] YOON J H, KWON M M, PARK H J, et al. A study of docetaxel and irinotecan in children and young adults with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 622.
- [54] LI S, YANG Q, WANG H, et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase levels in Ewing's sarcoma; a meta-analysis[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5(6): 832-838.

(收稿日期: 2018-10-10 修回日期: 2018-12-04)

(上接第 1190 页)

- et al. Effect of mirtazapine on gastric emptying in patients with cancer-associated anorexia[J]. *Indian J Palliat Care*, 2017, 23(3): 335-337.
- [16] CORREIA J C. Depression and pain; a complex relationship[J]. *Prog Neuro Psych*, 2016, 20(1): 4.
- [17] 周建敏, 邹筱萌, 潘碧赞, 等. 右美托咪定静脉泵注治疗对癌痛患者焦虑、抑郁情绪的改善[J]. *中国现代医生*, 2015, 53(9): 107-110.
- [18] KULHAN T, MARCINCAKOVA HUSAROVA V, ONDREJKA I, et al. Anxiolytic effects of venlafaxine/olanzapine combination in treatment of anxious depression[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2018, 38(8): 579-585.
- [19] ZHAO X, CUI L, WANG W, et al. Influence of psychological intervention on pain and immune functions of patients receiving lung cancer surgery[J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(1): 155-159.
- [20] 李蒂文, 焦丽静, 许玲. 温经通络方熏蒸治疗癌性疼痛伴焦虑抑郁状态患者 41 例临床观察[J]. *中医杂志*, 2017, 58(7): 579-581, 596.
- [21] MÜCKE M, WEIER M, CARTER C, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(2): 220-234.
- [22] BERGEROT C D, LAROS J A. Assessment of anxiety and depression in cancer patients; a psychometric comparison[J]. *Psicothema*, 2014, 19(2): 198-202.
- [23] IMANAKA K, TOMINAGA Y, ETROPOLSKI M, et al. Ready conversion of patients with Well-Controlled, moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain on other opioids to tapentadol extended release[J]. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(7): 501-511.
- [24] 李小梅, 肖文华, 焦顺昌, 等. 一项癌痛患者焦虑抑郁的回顾性队列研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(5): 354-359.
- [25] KRISHNASWAMY P, NAIR S. Effect of music therapy on pain and anxiety levels of cancer patients; a pilot study [J]. *Indian J Palliat Care*, 2016, 22(3): 307-311.
- [26] 贺传勇, 吴小莉, 解为全, 等. 抑郁对宫颈癌根治术后患者外周血 T 淋巴细胞水平及预后的影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2018, 26(2): 49-53.

(收稿日期: 2018-09-28 修回日期: 2018-11-21)