

# 曲马多联合高强度聚焦超声治疗胰腺癌疼痛的疗效观察

张 喆(重庆医科大学 400016)

**【摘要】 目的** 探讨曲马多联合高强度聚焦超声(HIFU)治疗胰腺癌疼痛的疗效。**方法** 54例胰腺癌患者在HIFU治疗后联合曲马多口服镇痛,分析首次起效时间,对疼痛程度采用视觉模拟评分(VAS)进行评分,对疗效进行分析。**结果** 54例患者首次起效时间为(29.13±21.59)min,治疗前平均疼痛的VAS评分为(4.81±1.27)分。治疗后平均疼痛的评分为(4.07±1.49)分,二者差异有统计学意义( $P<0.05$ ),止痛总有效率为100%。**结论** 曲马多联合HIFU治疗胰腺癌能控制肿瘤进展,有效缓解疼痛,提高生活质量。

**【关键词】** 曲马多; 高强度聚焦超声; 胰腺癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.08.016 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)08-0930-01

Effect observation of tramadol combined with HIFU on pain treatment of pancreatic carcinoma ZHANG Zhe (Chang Medical University, Chongqing 400016, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of tramadol combined with high intensity focused ultrasound (HIFU) in the pain treatment of pancreatic carcinoma. **Methods** Fifty-four patients with pancreatic carcinoma took oral tramadol to relieve pain after the HIFU treatment. The visual analogue scales (VAS) was applied to evaluate the pain degree and analyze the first onset time, then the effects were analyzed. **Results** The first onset time in 54 patients was (29.13±21.59) min, the average between scores (VAS) before and after treatment were (4.81±1.27) and (4.07±1.49) respectively. Statistical difference existed between before and after treatment. The total effective rate on relieving pain was 100%. **Conclusion** Tramadol combined with HIFU could control tumor's progress, relieve pain effectively and improve the life quality.

**【Key words】** Tramadol; HIFU; Pancreatic Carcinoma

胰腺癌的发病率在世界范围内均呈逐年上升趋势,其恶性程度高,局部发展快,手术切除率低(10%~20%),对放疗和化疗不敏感,是目前国内外医学界面临的一个重大诊疗难题<sup>[1]</sup>。75%以上患者主要症状为剧烈腹部疼痛,生活质量和生存率均非常低。在晚期胰腺癌的治疗中,改善疼痛尤其重要。美国国立癌症研究院和食品药物管理局已经认为,同时改善肿瘤相关症状本身也是当前癌症治疗的一个有价值的目标。目前多采用以服阿片类镇痛药物治疗,口服阿片类镇痛药物不良反应多,长期服用,其药效逐渐降低且易产生病态嗜好。高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)是近年来兴起的体外肿瘤治疗技术, HIFU治疗胰腺癌的过程中,癌细胞凝固性坏死,阻止疼痛性递质的合成与释放,同时病灶周围组织血管扩张,微循环加快,从而快速清除局部疼痛性递质。本研究统计1999年12月至2009年12月共54例晚期胰腺癌患者,采用曲马多联合HIFU镇痛治疗,取得较好的疗效,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 1999年12月至2009年12月重庆医科大学附属二院HIFU肿瘤中心胰腺癌患者54例,其中男36例,女18例,年龄48~83岁,平均62岁。主要临床症状表现为上腹部或腰背部疼痛、黄疸、食欲减退、体质量减轻等。其中15例经术后病理组织学活检证实为胰腺癌,39例依据临床体征、影像学及血清放射免疫学指标确诊为胰腺癌。根据国际抗癌联盟(UICC,1997年)临床分期,Ⅲ期35例,Ⅳ期19例。消化道癌相关抗原(CA19-9)及癌胚抗原(CEA)均升高。肿瘤发生部位:胰头癌36例(于HIFU治疗前均行胆-肠吻合术),胰体部癌15例,胰尾部癌3例。Kamofsku(卡氏)评分大于或等于60分,预计生存期大于3个月;入选患者1个月内没有使用过曲马多,就诊前1周的平均疼痛强度视觉模拟评分(VAS)大于或等于4分,均未接受过放化疗,无药物过敏史。

## 1.2 治疗方法

**1.2.1 HIFU治疗仪器及参数** JC型HIFU治疗设备由重庆海扶公司研制,通过治疗探头进行X、Y、Z三轴方向的运动,使高能量的焦点在治疗区域进行三维立体移动,治疗过程中依据实时监控超声声像图灰阶变化调整治疗剂量,达到原位灭活的目的。治疗参数:频率0.8 MHz,曲面直径120 mm,焦距135 mm,治疗声功率100~200 W,治疗时间1 789~5 430 s,治疗介质为脱气自来水,物理学焦域为2 mm×2 mm×8 mm,应用点累计方式形成治疗阵。

**1.2.2 曲马多联合治疗** 使用德国格兰泰有限公司生产的产品。单次使用镇痛作用持续5~6 h。所有入选患者均在术后联合曲马多进行镇痛治疗,每次2片,每12小时1次,口服,共服用8周。

**1.3 疗效评价标准** 观察患者治疗前后的疼痛强度,疼痛强度采用VAS,0~1为无疼痛,2~4为轻度疼痛,5~7为中度疼痛,8~10为重度疼痛。评分包括过去1周最疼痛程度的评分、过去1周平均疼痛程度的评分、就诊时疼痛程度的评分、治疗后最疼痛程度的评分、治疗后平均疼痛程度的评分和复诊时疼痛程度的评分。

**1.4 统计学处理** 应用统计分析软件SPSS 13.0对本次研究的一般资料进行描述性统计分析,计量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。治疗前、后的VAS评分变化采用方差分析法。

## 2 结果

记录HIFU术后首次用药后药物起效时间,不同时间疼痛强度及治疗前、后疼痛缓解程度。在用药前、后定期复查血图分析、尿分析、肝肾功能、心电图,记录不良事件(包括不良反应出现的时间、症状、体征、程度、持续时间、处理方法、随访时间等)。入选患者治疗前平均疼痛时间为(5.06±2.07)个月。HIFU治疗后首次用药起效时间为5.00~120.00 min,平均(29.13±21.59) min,95%CI为27.37~36.90,中位数为20.00。治疗前、后疼痛程度的VAS评分,差(下转第933页)

外在这方面的报道较少,彼此之间怎样相互影响尚需进一步深入研究。

本研究结果显示,实时监测 SLE 患者 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 淋巴细胞及 Foxp3 表达水平有望成为预测病情活动性、疗效及预后的免疫学指标。然而临床实践中,治疗药物对 Tregs 具体的作用机制尚不清楚,体内用什么样的药物能更好地提升该细胞免疫活性,如何维持该细胞在体内的抑制活性以达到治疗目的,期待这些问题得到更深入的研究。

参考文献

[1] van Amelsfort JM, van Roon JA, Noordegraaf M. Proinflammatory mediator-induced reversal of CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> regulatory T cell-mediated suppression in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(3): 732-742.

[2] Lee JH, Wang LC, Lin YT, et al. Inverse correlation between CD4<sup>+</sup> regulatory T-cell population and autoantibody levels in paediatric patients with systemic lupus erythematosus[J]. Immunology, 2006, 117(2): 280-286.

[3] Valencia X, Yarboro C. Deficient CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus[J]. J Immunol, 2007, 178(4): 2579-2588.

[4] Alvarado-Sánchez B, Hernández-Castro B, Portales-Pérez D, et al. Regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Autoimmun, 2006, 27(2): 110-118.

[5] Brode S, Raine T, Zaccane P. Cyclophosphamide-induced type-1 diabetes in the NOD mouse is associated with a reduction of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells[J]. J Immunol, 2006, 177(10): 6603-6612.

[6] Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices[J]. J Rheumatol, 1992, 19(10): 1551-1558.

[7] 吴伟全, 孙炎华, 邱少玲. AIHA 患者外周血 Th1/Th2、Tc1/Tc2 亚群的研究及意义[J]. 实用医技杂志, 2006, 13(7): 1044-1046.

[8] 肖红, 刘仿, 伍昌林. 特发性血小板减少性紫癜患儿外周血 T 细胞亚型的分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2006, 14(8): 722-725.

[9] Nasonov EL, Bykovskaia SN. The role of regulatory T-cells in autoimmune rheumatic diseases[J]. Vestn Ross Akad Med Nauk, 2006, (9/10): 74-82.

[10] Le NT, Chao N. Regulating regulatory T cells[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 39(1): 1-9.

[11] Ziegler SF. FOXP3: not just for regulatory T cells anymore[J]. Eur J Immunol, 2007, 37(1): 21-23.

[12] Alard P, Manirarora JN, Parnell SA, et al. Deficiency in NOD antigen-presenting cell function may be responsible for suboptimal CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T-cell-mediated regulation and type 1 diabetes development in NOD mice[J]. Diabetes, 2006, 55(7): 2098-2105.

[13] Glisic-Milosavljevic S, Waukau J, Jailwala P, et al. At-Risk and Recent-Onset Type 1 Diabetic Subjects Have Increased Apoptosis in the CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> high T-Cell Fraction[J]. PLoS One, 2007, 2(1): 1-7.

[14] Vigna-Perez M, Hernández-Castro B. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study [J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(3): 83.

[15] Liu MF, Lin LH, Weng CT, et al. Decreased CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> bright T cells in peripheral blood of patients with primary Sjogren's syndrome[J]. Lupus, 2008, 17(1): 34-39.

(收稿日期: 2011-11-22)

(上接第 930 页)

异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。疗效评价: 无疼痛 22 例, 轻度疼痛 27 例, 中度疼痛 5 例 (差为有效), 优良率达 90.74%, 止痛总有效率 (显效 + 有效) 和缓解率均为 100%。

表 1 患者疼痛程度 VAS 评分 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	最痛	平均疼痛	就诊时
治疗前	5.45 ± 1.61	4.81 ± 1.27	4.56 ± 0.90
治疗后	5.09 ± 1.36	4.09 ± 1.49	3.89 ± 1.26
t 值	2.006	2.270	2.630
P 值	>0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

胰腺癌为消化道常见恶性肿瘤, 具有发现晚、病程短、转移早、预后极差等特点, 80% 的患者确诊时已是晚期, 局部进展期和伴转移的胰腺癌患者中位生存时间分别为 6~10 个月和 3~6 个月<sup>[2-3]</sup>。剧烈腹痛是晚期胰腺癌患者的主要临床症状。疼痛是对刺激或伤害后的不愉快的感觉和情绪上的体验, 疼痛的信息调节由下丘脑、桥脑和躯体感觉皮层完成<sup>[4]</sup>。疼痛的发生机制是多方面的, 单一药物难以覆盖不同的作用机制。由于药效、安全性和耐药性等因素的限制, 镇痛药物剂量不能无限加大, 所以多模式镇痛在疼痛的控制中得到广泛的应用。因此采用 HIFU 联合曲马多镇痛, 可以减轻单一药物的剂量, 减少药物不良反应的发生<sup>[5-6]</sup>。

目前提高胰腺癌的总生存率和改善生活质量是综合治疗的目标, 其中疼痛治疗是关键, 而疼痛治疗却是胰腺癌治疗中的一大难题<sup>[7]</sup>。HIFU 治疗机利用超声波组织穿透和可聚焦性等

物理性能, 在体内肿瘤病灶处产生高热效应, 使焦点区的肿瘤组织瞬间凝固性坏死, 从而阻止疼痛性递质的合成与释放。本研究结果表明, 曲马多联合 HIFU 治疗能有效缓解胰腺癌疼痛症状, 总有效率达 100%。综上所述, 曲马多联合 HIFU 治疗晚期胰腺癌能取得较好的疗效, 延缓肿瘤进展, 有效缓解疼痛, 提高生活质量, 为胰腺癌的止痛策略提供了新方向。

参考文献

[1] 赵玉沛. 中国胰腺癌治疗 20 年的成绩和需要研究的问题 [J]. 外科理论与实践, 2007, 12(3): 193-195.

[2] Haller DG. New Perspectives in the management of pancreas cancer [J]. Semin Oncol, 2003, 30 Suppl 1: S3.

[3] 李兆申. 胰腺癌早期诊断研究的现状与展望 [J]. 解放军医学杂志, 2009, 34(1): 7-9.

[4] Li JM. Pain management in the hospitalized patient [J]. Med Clin North Am, 2008, 92(2): 371-385.

[5] Schug SA. Combination analgesia in 2005—a rational approach: focus on paracetamol-tramad [J]. Clin Rheumatol, 2006, 25(1): 16-21.

[6] 李娜, 梅琪, 丁晶, 等. 高强度聚焦超声治疗晚期胰腺癌疼痛 20 例 [J]. 武警医学, 2007, 18(8): 621-622.

[7] 彭淑牖. 胰腺癌 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 23.

(收稿日期: 2012-12-22)