

鞘内连续输注吗啡治疗顽固性癌痛的疗效观察

孙承红 董庆鹏[△] 杨小龙 李圣洪 游昶辉 周倩 郑婧 杨庆红 王云霞

(江汉大学附属湖北省第三人民医院 江汉大学附属湖北省中山医院疼痛科, 武汉 430033)

在恶性肿瘤病人中约有 52% 经历疼痛的折磨, 即使经过规范三阶梯镇痛治疗 1~2 周后, 仍有 33% 效果不佳, 其中有 10%~20% 为顽固性癌痛, 又称为难治性癌痛^[1-4], 导致病人生活质量严重下降。癌痛病人镇痛多以口服阿片类药物为主, 但存在镇痛不完善, 且随着药量加大及使用时间延长, 伴随的恶心呕吐、腹胀便秘、呼吸抑制等不良反应也让病人苦不堪言; 目前临床中通过改变阿片药物的给药方式, 剂量约为口服药量的 1/300, 达到既镇痛又无明显的药物不良反应, 从而增强病人的舒适感。将特定的留置导管穿刺置入蛛网膜下腔, 持续输注小剂量吗啡类药物而达到镇痛目的, 该方法被称为鞘内输注系统置入术 (implant drug delivery system, IDDS)。该治疗不仅能有效镇痛, 且明显减少恶心呕吐、腹胀便秘、呼吸抑制等药物不良反应的发生率, 改善病人的生活质量^[5], 我科采用鞘内连续输注吗啡治疗顽固性癌痛, 为癌痛病人提供满意的镇痛效果, 且不良反应少, 值得在该类病人中早期推广应用。

方 法

1. 一般资料

收集 2016 年 1 月至 2018 年 10 月在湖北省中山医院疼痛科接受镇痛治疗的晚期癌痛病人 25 例, 男 11 例, 女 14 例, 年龄 59~75 岁, 体重 59~65 kg, 其中肺癌 6 例、乳腺癌 5 例、胃癌 4 例、胰腺癌 2 例、胆管癌 2 例、宫颈癌 2 例, 卵巢癌 2 例; 直肠癌 2 例。所有病人均在治疗前使用阿片类药物 (奥施康定、吗啡缓释片、多瑞吉、泰勒宁等) 镇痛治疗, 所有病人治疗前行数字评分法 (numerical rating scales, NRS) 评分 6~10 分, 日常生活能力评分法 (activity of daily living, ADL) 评分 32~42 分 (见表 1)。疼痛部位肩背部、胸背部、腹部、四肢、盆腔等部位, 均有夜间 > 3 次的爆发痛。所有病人预期寿命 ≥ 3 月, 口服阿片类药物有效但不能耐受疼痛, 或不能

耐受药物不良反应; 治疗前完善血常规、电解质、凝血因子、心电图、胸腰椎 MRI 等检查排除手术绝对禁忌证, 术前按阿片类药物之间剂量换算及滴定, 经医院伦理委员会批准, 和家属沟通后, 均同意行鞘内吗啡泵植入治疗, 术前均签署手术同意书。

纳入标准: ①经病理、影像或临床诊断确诊肿瘤广泛侵犯; ②静息状态下 NRS 评分 ≥ 5, 夜间爆发痛 ≥ 3 次; ③经过 WHO 三阶梯镇痛治疗, 疗效差或不能耐受药物不良反应; ④等效换算后口服吗啡 ≥ 300 mg/24 h。

排除标准: ①合并严重心、肺、肾功能不全者; ②合并出凝血功能障碍者; ③合并智能障碍配合欠佳者; ④椎管内肿瘤侵犯所致脑脊液不畅通; ⑤手术穿刺部位有椎体破坏或椎管内感染等手术禁忌证者; ⑥颅内转移或颅内高压者。

2. 操作方法

(1) 鞘内植入系统由林华公司提供的 ZS2 系列置入式给药装置 (型号: 腔内)。病人均在 DSA (digital subtraction angiography, DSA) 室 C 形臂引导下操作, 入室后建立静脉通道、低流量吸氧、心电监测、侧卧于治疗床上, 常规手术区域消毒铺巾, 定位在 L₃₋₄ 棘间或 L₄ 棘突旁开 1.5~2 cm, 水平向上约 30° 朝向中线行蛛网膜下腔穿刺, 穿刺针的勺状面朝向头侧, 有脑脊液顺畅流出后置入带有脑脊液止流阀的导管, 在 C 形臂间断透视下放置导管到对应脊髓节段, 抽出导管内钢丝, 导管末端回抽脑脊液通畅, 并连接专用脑脊液针头防脑脊液漏, 分步退出穿刺针, 皮下缝合穿刺点, 导管末端再次回抽脑脊液通畅, 手术助手在同侧髂窝皮肤处切开和输注港 (infusion port, PORT) 直径大小的横行切口, 钝性分离皮下组织至肌层, 将 PORT 三点固定在髂窝内肌层上, 专用隧道针于穿刺点行皮下隧道连接至输液港, 用无损伤针头垂直穿刺 PORT, 注射器回抽脑脊液回流通畅后拔除无损伤针头, 逐层缝合“泵袋” (见图 1A-C)。

(2) 使用珠海福尼亚电子镇痛注药泵, 通过无损伤“蝴蝶针头”垂直皮肤刺入输液港隔膜底座,

[△] 通讯作者 1208016921@qq.com

无菌贴膜覆盖保护“蝴蝶针”，术后3天每日换药，术后每2周更换“蝴蝶针头”^[7]（见图1D）。

3. 药物配置

电子注药泵盒固定容量为175 ml（吗啡浓度：0.06~0.57 mg/ml，输注速度为0.1~0.3 ml/h），病人自控镇痛（patient-controlled analgesia, PCA）单次使用为每小时使用量的2倍，间隔时间为15~30 min，病人自行根据疼痛程度控制PCA次数。

4. 观察指标

（1）疗效评价指标：疼痛评分采用NRS评分法，0分为无痛，10分为难以忍受的疼痛，NRS < 3分为镇痛良好，3~4分为基本满意，5分以上为镇痛效果差，分别于开始镇痛给药后统计。

（2）夜间爆发痛评价指标：以每个病人治疗前后的NRS、爆发痛的次数进行统计。夜间爆发痛 < 3次、NRS评分 < 3分为镇痛满意，夜间爆发痛 > 3次、NRS评分 > 5分为镇痛差；病人在治疗前疼痛评分 > 5分后给予增加吗啡用量减轻疼痛。

（3）生活质量采用日常生活能力（ADL）评分法，包括下列10项：进食、洗澡、修饰、穿衣、控制大便、控制小便、如厕、床椅转移、平地行走、上下楼梯等，总分100分，每项自理能力分级评分，根据病人当时情况逐项选择，分数越高表明生活质量越好。

（4）获得满意镇痛后的安全性、舒适性评价指标：观察并记录获得满意镇痛后，病人出现恶心、呕吐、腹胀、便秘、尿潴留、嗜睡、瘙痒、呼吸抑制等不良反应。其中3天未解大便或大便干结，排便费力等症记为便秘；膀胱内有尿液但病人感小腹胀、不能自行排出记为尿潴留。呼吸抑制指通气不足，表现为呼吸节律不规则、呼吸频率减慢、喘息等临床症状。

5. 统计学分析

采用SPSS 16.0统计学软件进行分析，正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示，组间比较采用单因素方差分析，组内比较采用重复测量设计的方差分析，计数资料采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法进行统计分析。 $P < 0.05$ 认为差异

具有统计学意义。

结 果

1. 病人在治疗前后不同时间段吗啡用量、NRS、日常生活能力（ADL）评分的比较

与治疗前相比，病人在置入鞘内吗啡泵后1天、3天、5天、10天、30天时，吗啡药量明显下降，NRS评分及爆发痛次数明显减少，虽然仍有部分病人残留轻度疼痛，其NRS评分控制在3分以内，明显优于治疗前；并且病人ADL评分增加，病人的自理能力强于治疗前，ADL评分逐渐上升，生活质量明显优于治疗前（见表2、3）。

2. 病人治疗前后不同时间段药物不良反应的比较

与治疗前相比，在置入鞘内吗啡泵后1天、3天、5天、10天、30天时药物不良反应，恶心、呕吐、腹胀、便秘、尿潴留、嗜睡等不适明显减少，优于治疗前；治疗病人中仍有1例嗜睡，和用药时间及用量相关，但发生率低于治疗前（见表4）。

讨 论

研究结果显示，通过鞘内连续输注吗啡可明显缓解顽固性癌痛病人疼痛症状，且可以减少阿片类药物的不良反应，明显改善日常生活能力，表明鞘内置入专用导管，连续输注小剂量吗啡，具有起效快、用量少、镇痛满意、药物不良反应小、方便等优点，和Bujedo^[6]、张怀奇^[7]、魏建梅^[8]的临床报道一致。詹玮玮等^[9]研究发现将吗啡药物通过留置的专用导管注入蛛网膜下腔，药物与脊髓后角和脑组织的阿片受体快速结合，可达到镇痛作用，同时具有不影响感觉、运动和自主神经系统的优点。但单一的吗啡镇痛方式，对部分晚期癌痛病人并不能达到完全镇痛目的，还需要口服抗神经病理性疼痛或镇静安神等药物，提醒我们癌痛表现具有多面

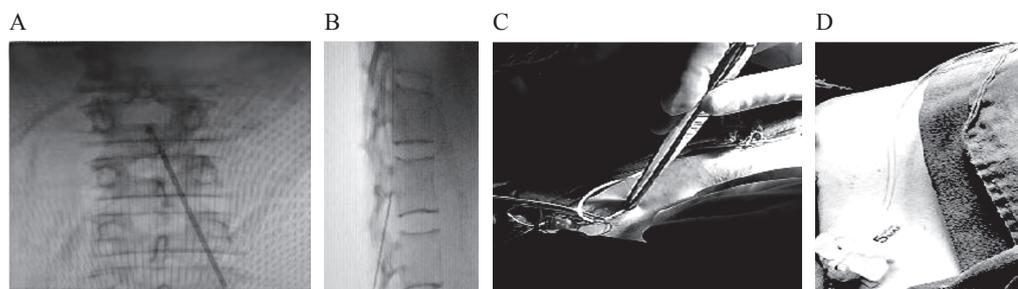


图1 (A) 穿刺正位片；(B) 穿刺侧位片；(C) 置入输注港(PORT)装置的操作图；(D) “蝴蝶翼针头”穿刺图

表 1 病人一般资料 ($\bar{x} \pm SD$)

性别 (例) 男/女	年龄 (岁)	体重 (Kg)	病程 (M)	治疗前 NRS 评分	治疗前 ADL 评分
11/14	67±8	57±8	11.7±6.4	7.5±1.6	37.5±5.3

表 2 疾病例数及治疗前后吗啡用量资料 (mg/24 h)

	肺癌	乳腺癌	胃癌	胰腺癌	胆管癌	宫颈癌	卵巢癌	直肠癌
病例数 (例)	6	5	4	2	2	2	2	2
治疗前吗啡用量	450.0±150.0	600.0±210.0	1000.0±450.0	900.0±300.0	1200.0±450.0	450.0±180.0	1800.0±600.0	600.0±450.0
术后吗啡用量	2.2±1.5*	2.5±2.0*	3.2±1.7*	3.9±1.5*	3.7±2.2*	2.3±1.4*	3.8±2.1*	2.3±1.8*

* $P < 0.05$, 与治疗前相比

表 3 不同时间段 NRS、爆发痛次数、日常生活能力 (ADL) 评分比较 ($n = 25, \bar{x} \pm SD$)

	治疗前 1 天	治疗后 1 天	治疗后 3 天	治疗后 5 天	治疗后 10 天	治疗后 30 天
NRS	7.5±2.1	5.7±2.0*	4.8±1.9*	4.0±1.0*	3.1±0.9*	2.5±0.3*
爆发痛 (次数)	6.0±2.0	5.0±2.0*	4.0±2.0*	3.0±1.0*	2.0±1.0*	2.0±1.0*
日常生活能力 (ADL) 评分	37.2±5.6	40.5±5.3*	42.8±7.6*	47.2±4.9*	50.2±7.3*	50.4±6.9*

* $P < 0.05$, 与治疗前相比

表 4 不同时间段药物不良反应比较 [例数 (%)]

不良反应	治疗前 1 天	治疗后 1 天	治疗后 3 天	治疗后 5 天	治疗后 10 天	治疗后 30 天
恶心呕吐	6 (24)	6 (24)	0 (0)*	0 (0)*	0 (0)*	0 (0)*
腹胀便秘	22 (88)	22 (88)	5 (20)*	3 (12)*	0 (0)*	0 (0)*
尿潴留	1 (4)	0 (0)	0 (0)*	0 (0)*	0 (0)*	0 (0)*
嗜睡	1 (4)	1 (4)	0 (0)*	0 (0)*	0 (0)*	0 (0)*
瘙痒	0 (0)	0 (0)	0 (0)*	0 (0)*	0 (0)*	0 (0)*
呼吸抑制	0 (0)	0 (0)	0 (0)*	0 (0)*	0 (0)*	0 (0)*

* $P < 0.05$, 与治疗前相比

性, 需要联合用药。本研究所收集的病人均为顽固性癌痛病人, 治疗前已常规口服阿片类药物镇痛, 但镇痛效果不佳或出现了不能耐受药物不良反应的症状, 在使用鞘内连续输注吗啡治疗后疼痛及生活质量明显得到缓解, 取得了良好的治疗效果。张怀奇等^[7]发现鞘内输注吗啡虽然恶心呕吐、腹胀、便秘等明显减少, 但小便困难和尿潴留的发生率并没有减少, 表明鞘内镇痛本身对排尿功能还是存在影响, 但在本研究中没有观察到该变化, 可能与观察病例数少、观察时间不够有关, 提醒我们鞘内连续输注吗啡在顽固性癌痛中的不良反应还有待临床进一步总结。同时也观察到行该治疗的病人在治疗前口服或静脉使用吗啡的量都较大, 且不良反应多, 结合病人使用该方法治疗后的疗效, 呼吁尽早对病人和家属宣传教育, 鞘内镇痛治疗不仅仅是全身性使用阿片类药物失败的补救措施, 还应尽早使用, 让病人获益时间更久, 和章沿锋等^[10]认识相同。

综上所述, 鞘内连续给药输注吗啡可为癌痛病人提供满意的镇痛效果, 不良反应少, 推荐在顽固性癌痛中尽早使用, 以提高病人的生命质量。

参 考 文 献

[1] Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, *et al.* Prevalence of pain in patients with

cancer: a systematic review of the past 40 years[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(9):1437-1449.

[2] 张宇, 唐铁珣, 历欧. 氢吗啡酮鞘内药物输注系统用于难治性癌痛病人的研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(11):823-830.

[3] Vayne-Bossert P, Afsharimani B, Good P, *et al.* Interventional options for the management of refractory cancer pain-What is the evidence[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(3):1429-1438.

[4] Currow DC, Spruyt O, Hardy J. Defining refractory pain in cancer for clinicians and researchers[J]. *J Palliat Med*, 2012, 15(1):5-6.

[5] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会 (CRPC) 难治性癌痛学组. 难治性癌痛专家共识 (2017 年版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(16):787-793.

[6] Bujedo BM. Spinal opioid bioavailability in postoperative pain[J]. *Pain Pract*, 2014, 14(4):350-364.

[7] 张怀奇, 李贺, 刘纪文, 等. 吗啡复合不同浓度右美托咪定鞘内泵注对恶性肿瘤晚期病人镇痛的疗效 [J]. *实用疼痛学杂志*, 2017, 13(6):425-430.

[8] 魏建梅, 张达颖, 王志剑, 等. 自我管理对晚期鞘内镇痛植入癌痛病人生活质量的影响 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(12):923-931.

[9] 詹玮玮, 梅保君, 陈接强. 全植入可编程吗啡泵蛛网膜下腔注药用于长期癌痛治疗 (附 1 例报告) [J]. *实用疼痛学杂志*, 2007, 3(3):204-207.

[10] 章沿锋, 杨旖欣, 冯智英. 鞘内药物输注系统植入术适应证和药物选择的进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(10):723-728.