



盐酸吗啡联合阿托品对终末期恶性肠梗阻病人的镇痛治疗

王 飞 张建伟 亢奎刚 刘彦芳 贾 佳 李 倩 张宏艳[△]

(解放军总医院第七医学中心肿瘤科, 北京 100700)

恶性肠梗阻 (malignant bowel obstruction, MBO) 指原发性或转移性恶性肿瘤造成的肠道梗阻, 是晚期肿瘤常见的并发症, 通常合并炎性水肿、电解质紊乱、肠道动力异常、肠道菌群失调及药物不良反应等因素, 从而使病情进一步复杂及恶化。对于终末期恶性肿瘤合并 MBO 病人, 剧烈的持续腹痛是影响其生活质量的最重要因素之一。专家共识^[1]推荐使用阿片类药物 (吗啡、芬太尼等) 和抗胆碱药物 (氢溴酸东莨菪碱、山莨菪碱等) 用于镇痛治疗, 在临床实践中有时镇痛效果并不理想。经过查阅资料, 发现吗啡阿托品注射液 (含盐酸吗啡 10 mg, 硫酸阿托品 0.5 mg) 用于麻醉和手术前给药可加强麻醉药的效力, 并减少病人手术前的恐怖与诱导期不适, 遂尝试其在终末期恶性肿瘤合并 MBO 能否达到更为理想的镇痛效果。本研究收集 48 例终末期 MBO 病人, 对其镇痛治疗进行分析。

方 法

1. 一般资料

经过我院伦理委员会批准, 病人均签署知情同意书, 选择 2017 年 1 月至 2019 年 12 月在肿瘤科住院的 48 例终末期恶性肿瘤合并恶性肠梗阻病人为研究对象, 按随机数字表法分为试验组 (28 例) 与对照组 (20 例)。

纳入标准: ①具有病理学诊断依据的终末期恶性肿瘤病人, 预期生存期 < 1 月; ②因腹腔广泛肿瘤转移出现完全性肠梗阻, 经多学科会诊确定无手术、内镜、支架等适应证; ③出现持续不能缓解的剧烈腹痛数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分 > 7 分, 常规内科治疗 (包括禁食、胃肠减压、灌肠以及非强阿片类药物治等) 无效。

2. 治疗方法

在病人主诉剧烈腹痛时, 试验组给予盐酸吗啡注射液 10 mg + 硫酸阿托品注射液 0.5 mg 皮下注射, 对照组给予盐酸吗啡注射液 10 mg 皮下注射, 观察疼痛变化并采用 NRS 对病人疼痛评分进行记录, 以及镇痛效果维持时间、可能出现的不良反应等。

3. 统计学分析

应用 SPSS 19.0 进行数据处理, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

试验组 28 例, 男性 15 例, 女性 13 例, 年龄 35~77 岁 (中位年龄 58 岁), 诊断胃癌 16 例, 结直肠癌 10 例, 胰腺癌 2 例; 对照组 20 例, 男性 12 例, 女性 8 例, 年龄 29~72 岁 (中位年龄 55 岁), 诊断胃癌 10 例, 结直肠癌 8 例, 卵巢癌 2 例。所有 48 例病人均为恶性肿瘤终末期, 因腹腔肿瘤广泛转移造成 MBO 并已经进展至完全性肠梗阻, 影像学检查可见明确肠管扩张、气液平面征象。

试验组与对照组在治疗前疼痛 NRS 评分相近, 均为 8~10 分 (见表 1), 治疗组平均 8.6 ± 1.6 , 对照组平均 8.4 ± 1.6 。试验组治疗后 0.5 h NRS 较治疗前明显下降, 治疗后 2~4 h NRS 有所增加但仍明显低于治疗前, 治疗前后差异有统计学意义。对照组在治疗后 NRS 较治疗前无明显变化。试验组与对照组在治疗后 NRS 有显著性差异。

试验组治疗后出现的主要不良反应为嗜睡、恶心呕吐、排尿困难及口干 (见表 2), 对照组主要不良反应为嗜睡、恶心呕吐及排尿困难; 试验组嗜睡与口干的发生率明显高于对照组, 恶心呕吐与排尿困难的发生率与对照组相当。两组均没有发生呼吸抑制等严重不良反应。

[△] 通讯作者 roninzhy@126.com

表 1 治疗前后疼痛程度评分 ($\bar{x} \pm SD$)

时间	试验组 ($n=28$)		对照组 ($n=20$)		P (试验组与对照组比较)
	NRS	P (与治疗前比较)	NRS	P (与治疗前比较)	
治疗前	8.6 $\pm$ 1.6		8.4 $\pm$ 1.6		0.75
治疗后 0.5 h	1.9 $\pm$ 0.9	< 0.01	7.7 $\pm$ 1.9	0.64	< 0.01
治疗后 2 h	4.0 $\pm$ 1.2	< 0.01	7.3 $\pm$ 1.3	0.61	< 0.01
治疗后 4 h	4.5 $\pm$ 2.0	< 0.01	8.5 $\pm$ 1.4	0.83	< 0.01

表 2 治疗后主要不良反应

不良反应	试验组 ($n=28$)		对照组 ($n=20$)		P
	例数 (n)	百分比 (%)	例数 (n)	百分比 (%)	
嗜睡	18	64.3%	3	15.0%	< 0.01
恶心呕吐	8	28.6%	5	25.0%	0.38
排尿困难	5	17.9%	3	15.0%	0.24
口干	4	14.3%	0	0	< 0.01

讨 论

肿瘤相关的 MBO 常见于晚期胃肠道和卵巢恶性肿瘤^[2]。在晚期恶性肿瘤中, MBO 发生率约 3%~15%^[3], 临床表现为恶心、呕吐、腹胀、腹痛、停止排便排气, 影像学检查可见肠道积气、肠内气液平面等征象。MBO 病情复杂, 手术治疗难度较大^[4,5], 手术治疗后病人的死亡率、严重并发症发生率、再梗阻率、二次手术率、再入院率均较高^[6]。有研究报道, MBO 病人采用药物治疗的比例高达 49% 以上^[7,8], 终末期肿瘤病人出现 MBO 通常合并有恶液质、腹腔积液、腹腔广泛转移等, 内科治疗是唯一选择。除了禁食、胃肠减压、灌肠等物理治疗手段, 还包括镇痛、止吐、激素、抗分泌以及补液支持等药物治疗, 其中奥曲肽通过抑制胃酸、胰液分泌减轻消化道负担, 在 MBO 治疗中的作用越来越受到重视^[9,10]。MBO 病人的疼痛主要包括与肠梗阻有关的疼痛和其他部位的疼痛^[11]。前者主要由肿瘤原发灶或转移灶侵犯所引起, 多为持续性钝痛, 肿瘤侵犯腹盆神经丛会导致神经病理性疼痛; 肿瘤压迫或黏连导致肠道机械性梗阻时可因肠管蠕动增加导致腹部阵发性剧烈绞痛。

我科在临床实践中发现即便经过内科积极治疗, 一部分 MBO 病人在临终前仍会出现剧烈持续性腹痛, 单用强阿片类药物 (如盐酸吗啡注射液) 或抗胆碱类药物 (如盐酸消旋山莨菪碱) 疼痛不能缓解。吗啡为纯粹的阿片受体激动剂, 有强大的镇痛作用和明显的镇静作用, 可兴奋平滑肌, 增加肠道平滑肌张力引起便秘, 并使胆道、输尿管、支气管平滑肌张力增加, 可使外周血管扩张, 收缩瞳孔; 阿托品为典型的 M 胆碱受体阻滞剂, 有解除胃肠平滑肌痉挛、抑制腺体分泌、扩大瞳孔、升高眼压、视力调节麻痹、心率加快、支气管扩张等作用。

阿托品与吗啡配伍可抵消吗啡收缩平滑肌, 经尝试在疼痛病人注射 10 mg 盐酸吗啡 30 min 无效后给予注射 0.5 mg 硫酸阿托品, 镇痛效果非常显著, 而国内外均未见类似报道, 遂开始本次临床研究。

本研究中 28 例试验组病人治疗后疼痛症状全部得到显著改善, 且未出现严重不良反应; 对照组病人因疼痛缓解不明显, 在 4 h 后使用吗啡 + 阿托品治疗同样获得了显著的镇痛效果。试验组嗜睡发生率显著高于对照组多是因为剧烈疼痛已经折磨其长期不能睡眠, 疼痛缓解后自然入睡, 而非药物不良反应, 当疼痛再次发作重复用药时嗜睡反应明显减少。

综上所述, 盐酸吗啡注射液联合硫酸阿托品注射液是缓解终末期 MBO 病人剧烈疼痛的一种安全有效的办法。由于本研究只是小样本研究, 而且主要观察指标 NRS 评分主观性较强, 还需要进一步的大样本研究予以证实。

参 考 文 献

- [1] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会.《晚期癌症病人合并肠梗阻治疗的专家共识》2007 版.
- [2] Krouse RS. Malignant bowel obstruction[J]. J Surg Oncol, 2019, 120(1):74-77.
- [3] Tuca A, Guell E, Martinez-Losada E, et al. Malignant bowel obstruction in advanced cancer patients: Epidemiology, management, and factors influencing spontaneous resolution[J]. Cancer Manag Res, 2012, 4:159-169.
- [4] Pujara D, Chiang YJ, Cormier JN, et al. Selective approach for patients with advanced malignancy and gastrointestinal obstruction[J]. J Am Coll Surg, 2017, 225(1):53-59.
- [5] 李国栋. 消化道恶性肿瘤致肠梗阻姑息性 32 例手术治疗分析 [J]. 中国药物与临床, 2018, 18(12):2171-2173.
- [6] Paul Olson TJ, Pinkerton C, Brasel KJ, et al. Palliative surgery for malignant bowel obstruction from carcino-

(下转第 880 页)