



舒芬太尼与吗啡快速静脉滴定治疗晚期难治性癌痛的疗效比较*

程祝强¹ 贾宏彬¹ 曾永芬² 陈浩飞¹ 朱红梅¹ 刘红军¹ 金毅¹ 周斌^{1△}

(¹中国人民解放军东部战区总医院疼痛科, 南京 210002; ²南京大学医学院东部战区总医院疼痛科, 南京 210046)

我国肿瘤发生率逐渐增加, 癌痛病人也随之增多。尽管控制癌痛药物和理念不断更新, 但有效镇痛仍不容乐观。阿片类药物是控制中重度癌痛的公认金标准, 吗啡作为一种经典的阿片类药物, 常常作为其他阿片类药物的对照标准, 也常被用于晚期癌痛的快速滴定和维持治疗, 但部分病人使用吗啡可出现较大的不良反应, 如恶心、呕吐、瘙痒等。有研究表明, 舒芬太尼起效时间较吗啡更快, 不良反应更低^[1]。但是, 舒芬太尼因蓄积、耐受问题并不推荐用于长期维持治疗, 而短期的镇痛治疗在临床应用较多。因此, 我科自 2015 至 2018 年采用舒芬太尼和吗啡通过静脉自控镇痛 (patient-controlled intravenous analgesia, PCIA) 的方法快速滴定转换为芬太尼透皮贴剂治疗部分晚期难治性癌痛病人, 证实了舒芬太尼和吗啡都可在短期内通过 PCIA 滴定快速安全转换为芬太尼透皮贴剂, 镇痛效果均满意, 且舒芬太尼组的不良反应较吗啡组偏低。

方 法

1. 一般资料

回顾性分析 2015 年 3 月至 2018 年 11 月在中国人民解放军东部战区总医院疼痛科住院治疗的晚期癌痛病人 148 例。

纳入标准: 滴定前均已口服阿片类药物镇痛治疗超过 1 周, 但疼痛控制欠佳或不能耐受, 视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 大于 3 分。

80 例采用静脉舒芬太尼 (舒芬太尼组), 其中男性 52 例, 女性 28 例, 平均年龄 (62.2±12.0) 岁; 68 例采用静脉吗啡治疗 (吗啡组), 其中男性 42 例, 女性 26 例, 平均年龄 (59.1±11.1) 岁。所有病人中, 肺癌 41 例、食管癌 9 例、胃癌 11 例、肝癌 2

例、胰腺癌 20 例、结肠癌 11 例、直肠癌 7 例、肾癌 3 例、尿路上皮细胞癌 3 例、膀胱癌 1 例、前列腺癌 5 例、乳腺癌 2 例、卵巢癌 1 例、子宫内膜癌 3 例、宫颈癌 5 例、其他恶性肿瘤 24 例。舒芬太尼组在滴定前有 5 例同时使用羟考酮缓释片、芬太尼透皮贴剂和氨酚羟考酮, 16 例同时使用羟考酮缓释片和氨酚羟考酮, 21 例同时使用氨酚羟考酮缓释片和芬太尼透皮贴剂镇痛, 7 例同时使用芬太尼透皮贴剂和氨酚羟考酮, 2 例使用吗啡缓释片, 其余 39 例使用羟考酮缓释片镇痛。吗啡组在滴定前有 6 例同时使用羟考酮缓释片、芬太尼透皮贴剂和氨酚羟考酮, 12 例同时使用羟考酮缓释片和氨酚羟考酮, 15 例同时使用氨酚羟考酮缓释片和芬太尼透皮贴剂镇痛, 9 例同时使用芬太尼透皮贴剂和氨酚羟考酮, 其余 26 例使用羟考酮缓释片镇痛。舒芬太尼组有 15 例高血压病人, 吗啡组有 16 例高血压病人, 既往在无明显疼痛情况下口服降压药, 血压控制良好, 在滴定及转换期间未改变降压药物服用种类和剂量。所有病人在治疗前生命体征平稳, 无发热、无明显肝肾功能异常, 且均签署治疗知情同意书。

2. 滴定方法^[2]

滴定所使用的电子静脉 PCA 泵为江苏人先医疗科技有限公司生产的无线镇痛泵系统输注装置 [型号: REHN (11)] 及一次性专用储液药盒 [型号: REHN (11)-156] 进行滴定, 滴定前后根据阿片类药物等效关系进行换算: 口服吗啡 30 mg ≈ 口服羟考酮 20 mg ≈ 静脉吗啡 10 mg ≈ 静脉舒芬太尼 10 μg ≈ 芬太尼透皮贴剂 (多瑞吉) 2.1 mg (12.5 μg/h), 滴定 24 h 后转换为控、缓释阿片类药物 (芬太尼透皮贴剂), 转换后 12 h 可继续使用静脉泵, 待转换后药物起效后予以撤泵 (见图 1)。方法: ①停用正在使用的阿片类药物; ②计算正在使用的阿片类药物的剂量, 统一转化为等效剂量的静脉吗啡或舒芬

* 基金项目: 癌痛信息化管控示范体系建设及其产品研发 (BE2018669)

△ 通讯作者 wenwujun81@163.com

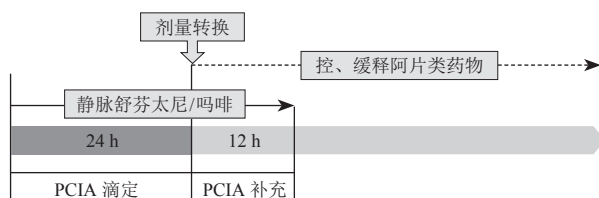


图1 PCIA 的快速滴定与转换

太尼剂量 (N_0); ③评估病人疼痛程度采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分; ④根据病人疼痛程度增量药物: a. 轻度疼痛 ($1 < \text{VAS} < 4$): 增量 25%; b. 中度疼痛 ($4 \leq \text{VAS} < 7$): 增量 50%; c. 重度疼痛 ($\text{VAS} \geq 7$): 增量 75%~100%; ⑤预估病人需要增加的剂量 (N_1); ⑥参数设定: a. 负荷量: 背景量的 1~1.5 倍; b. 背景量: $(0.5 \sim 1) (N_0 + N_1) / 24 \text{ h}$; c. PCA 量: $(1 \sim 1.2)$ 倍的背景量; d. 锁定时间: 吗啡 15 min/舒芬太尼 5 min; e. 极限量: $(1/4) (N_0 + N_1) / \text{h}$; ⑦计算 24 h 实际静脉用药的总剂量 (N_2), 转换为控、缓释阿片类药物; ⑧滴定 24 h 后可留置 PCA 泵 12 h (停背景量), 在控、缓释剂型完全起效后撤泵。

3. 观察指标

在 PCIA 滴定前评估病人疼痛程度、睡眠质量及有无相关阿片类药物的不良反应, 在滴定前、滴定 24 h、转换为控缓释剂型 12 h、24 h 时观察以下指标: ①滴定前后阿片类药物剂量: 按阿片类药物等效关系, 将滴定前的剂量全部转换为静脉舒芬太尼或吗啡剂量, 并根据静脉舒芬太尼和吗啡的等效关系, 比较两组病人滴定用量; ②疼痛程度: 采用 VAS 评分 (0 分表示无痛, 10 分表示剧烈疼痛); ③睡眠质量: 采用匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 评估病人鞘内泵治疗前后睡眠质量。PSQI 总分范围 1~21 分, 分值越高, 表示睡眠质量越差, $\text{PSQI} \geq 8$ 为睡眠质量差; ④血压和心率: 在进行疼痛评估的同时监测病人的血压和心率; ⑤不良反应: 呼吸抑制、心动过缓、血压下降、头痛、头晕、嗜睡、多汗、恶心、呕吐、胃部不适、尿潴留、便秘、瘙痒等。

4. 统计学分析

所有数据用 SPSS 19.0 统计软件分析, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 进行方差分析 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料采用率表示, 进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组病人阿片类药物使用剂量

根据阿片类药物等效关系换算, 将两组病人的所用阿片类药物均换算为静脉吗啡剂量单位。结果显示, 滴定前, 舒芬太尼组和吗啡组 24 h 静脉吗啡平均用量分别为 $52.33 \pm 12.43 \text{ mg}$ 和 $55.78 \pm 11.66 \text{ mg}$, 两组阿片类药物总的消耗量在滴定前无显著性差异; 滴定后, 舒芬太尼组和吗啡组 24 h 静脉吗啡平均用量 (PCA) 分别为 $78.42 \pm 15.53 \text{ mg}$ 和 $77.21 \pm 12.35 \text{ mg}$, 两组病人在 24 h 快速滴定过程中的阿片类药物消耗量无显著性差异。

2. 两组病人的疼痛评分变化

两组病人在滴定前均存在较重疼痛, 分别在滴定 24 h 后、转换后 12 h、转换后 24 h 与滴定前相比, 疼痛评分均显著降低 ($P < 0.05$)。滴定前两组病人疼痛评分无显著性差异, 转换后, 两组病人疼痛均控制平稳, 且疼痛评分无显著性差异 (见图 2)。

3. 两组病人的睡眠质量变化

两组病人在滴定前的睡眠质量均较差, 滴定 24 h 后, 睡眠质量均有明显改善, 且得到了持续改善, 与滴定前相比具有显著性差异 ($P < 0.05$, 见图 3)。

4. 两组病人的血压变化

舒芬太尼组中有 3 例高血压病人和 1 例非高血压病人的收缩压在滴定前大于 160 mmHg, 平均收缩压为 $(131.81 \pm 17.43) \text{ mmHg}$, 平均舒张压为 $(79.95 \pm 9.78) \text{ mmHg}$, 吗啡组分别有 1 例高血压病人和 1 例非高血压病人的收缩压在滴定前大于 160 mmHg, 平均收缩压为 $(126.94 \pm 13.79) \text{ mmHg}$, 平均舒张压为 $(77.75 \pm 8.50) \text{ mmHg}$ 。两组病人之间在滴定前的血压无显著性差异。在滴定后 24 h 以及转换为芬太尼透皮贴剂后 12 h 和 24 h 后, 两组病人血压在 96~148/59~93 mmHg 间。两组病人在滴定后的血压无显著性差异。其中 1 例血压偏低的病人为舒芬太尼组病人, 两组病人平均收缩压和平均舒张压均较滴定前显著降低。在非高血压病人中, 血压偏高的病人, 疼痛评分亦相对较高 (见图 4)。

5. 两组病人的心率变化

舒芬太尼组病人在滴定前心率为 62~120 次/分, 平均为 (81.9 ± 12.2) 次/分, 吗啡组病人在滴定前心率为 64~120 次/分, 平均为 (80.6 ± 9.1) 次/分。两组病人在滴定前的心率无显著性差异。在滴定后 24 h 以及转换为芬太尼透皮贴剂后 12 h 和 24 h 后, 舒芬太尼组病人心率为 62~95 次/分, 吗啡组病人心率为 55~110 次/分, 两组病人的心率无显著

性差异,与滴定前相比,两组病人平均心率显著降低(见图5)。

6. 不良反应发生率的比较

舒芬太尼组有2例发生呼吸抑制、3例发生恶心不适症状、1例出现呕吐。吗啡组虽然未出现呼吸抑制,但胃部不适、恶心、呕吐、尿潴留等发生率较舒芬太尼组增加。统计结果显示,吗啡组发生不良反应47例次,舒芬太尼组发生不良反应为16例次,较吗啡组显著降低($P < 0.05$,见表1)。

讨 论

病人自控镇痛静脉给药镇痛快速安全方便,

且符合药物代谢动力学,是一种个体化给药方法。PCA最早被用于围术期镇痛治疗,后来逐渐用于各种慢性疼痛的治疗,近年来已被广泛用于晚期癌痛的滴定和维持治疗,使晚期癌痛病人的生活质量得到了很大的改善,也为医护人员极大减轻了工作负担。目前临床上普遍使用的滴定或维持治疗晚期癌痛的阿片类药物为吗啡注射剂。

吗啡注射剂为水溶性,静脉注射后约7.5 min起效,脑脊液中达到峰浓度的时间为102 min,消除半衰期177 min^[3,4]。吗啡静脉注射后可在肝脏与葡萄糖醛苷结合,主要生成吗啡-3-葡萄糖苷酸(M3G)和吗啡-6-葡萄糖苷酸(M6G)两种代谢产物,M6G可产生较强的镇痛作用,而M3G可能会对抗吗啡和

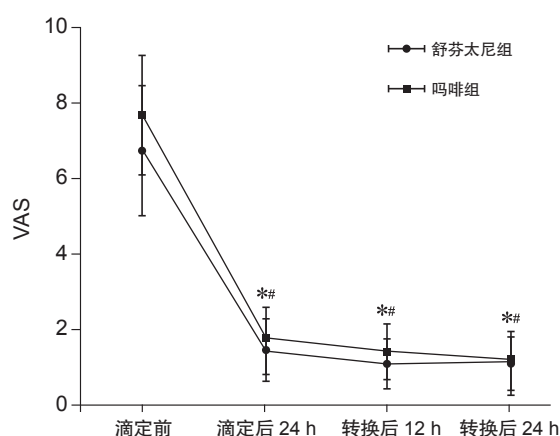


图2 舒芬太尼组和吗啡组滴定前后疼痛评分变化
* $P < 0.05$, 舒芬太尼组滴定后与滴定前相比; # $P < 0.05$, 吗啡组滴定后与滴定前相比

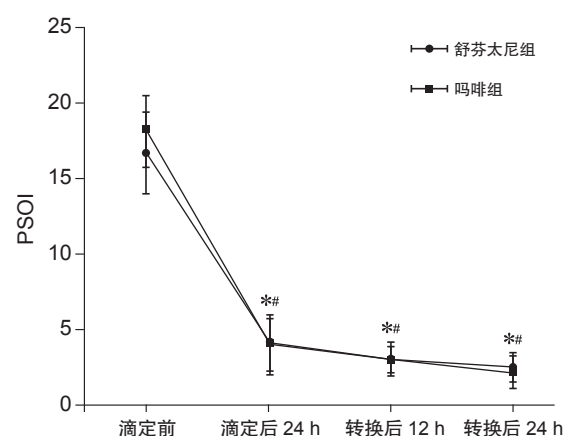


图3 舒芬太尼组和吗啡组滴定前后睡眠质量变化
* $P < 0.05$, 舒芬太尼组滴定后与滴定前相比; # $P < 0.05$, 吗啡组滴定后与滴定前相比

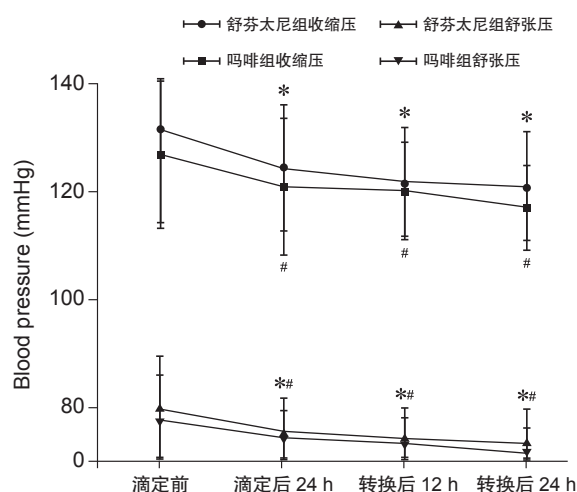


图4 舒芬太尼组和吗啡组滴定前后血压(mmHg)变化
* $P < 0.05$, 舒芬太尼组滴定后与滴定前相比; # $P < 0.05$, 吗啡组滴定后与滴定前相比

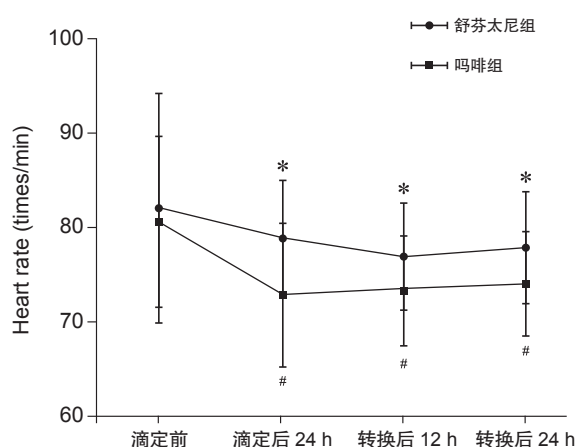


图5 舒芬太尼组和吗啡组滴定前后心率(次/分)变化
* $P < 0.05$, 舒芬太尼组滴定后与滴定前相比; # $P < 0.05$, 吗啡组滴定后与滴定前相比



表 1 滴定 24 h 后不良反应发生率 (%)

不良反应	舒芬太尼组	吗啡组
呼吸抑制	2.5	0.0
低血压	1.3	0.0
心动过缓	0.0	1.3
头痛	0.0	0.0
头晕	1.3	0.0
嗜睡	2.5	0.0
多汗	0.0	0.0
恶心	3.8	17.7
呕吐	1.3	11.8
胃部不适	0.0	17.7
尿潴留	5.0	7.4
便秘	0.0	0.0
瘙痒	2.5	10.3

M6G 的镇痛作用，且会产生超敏、痛觉异常、肌痉挛、惊厥等不良反应。另外，吗啡注射剂可产生较重的呼吸抑制、头晕、恶心、呕吐等不良反应，虽然大多数癌痛晚期病人使用吗啡治疗过程中可逐渐耐受，但是在快速滴定过程中，部分病人因短时间内不能耐受恶心、呕吐等不良反应而导致滴定失败。

舒芬太尼是芬太尼 N-4 位取代的衍生物，具有高脂溶性，为高选择性 μ -阿片受体激动剂，静脉注射后约 1 min 起效，3 min 达到血浆峰值，脑脊液中达到峰浓度的时间为 6.2 min，消除半衰期 164 min。舒芬太尼具有强大的镇痛作用，与吗啡的效价比约为 1000:1，且有较宽的安全阈范围，远远高于吗啡 (69.5)^[4,5]。本研究采用舒芬太尼对部分晚期癌痛病人进行 PCIA 快速滴定，与吗啡滴定组相比，可达到相同的镇痛效果，病人的睡眠质量较滴定前明显改善。有研究表明，疼痛可引起机体应激反应，激活交感-肾上腺系统及肾素-血管紧张素系统，导致全身血管收缩、水钠潴留而出现血压升高^[6]。本研究结果显示，两组病人的血压和心率在滴定后均有降低，且个别病人在滴定前的较高血压和较快心率均有明显降低，这可能与疼痛得到控制有关。阿片类药物也可能造成对心血管的抑制作用，但所有病人均未出现严重低血压或严重心动过缓，仅出现轻度低血压 1 例以及轻度的心动过缓 1 例，且在后续的治疗过程中均转归到正常范围内。另一方面，相对于吗啡，舒芬太尼似乎对心率的影响更小。

舒芬太尼作为一种高选择性 μ 受体阿片类药物，因对血流动力学的干扰较小，常常被用于围术期镇痛。舒芬太尼对血流动力学稳定性较好，较长

时间输注后半衰期较短，产生呼吸抑制、恶心、呕吐、瘙痒等不良反应更少^[1,7]。本研究结果表明，在 PCIA 快速滴定治疗晚期癌痛病人中，舒芬太尼与吗啡相比，其胃部不适、恶心、呕吐的不良反应发生率相对较低。 μ 受体激动剂包括 μ_1 、 μ_2 两种亚型， μ_1 受体主要与镇痛作用有关， μ_2 受体则主要与呼吸抑制、恶心、呕吐、药物依赖等不良反应有关^[8]。有研究发现， μ 阿片受体偶联的 G_i 蛋白的激活可能与疼痛有关，而 β 抑制蛋白信号通路则可能与阿片类药物相关的不良反应有关^[9,10]。相比吗啡，舒芬太尼可能是与 μ_1 受体结合更紧密，而 β 抑制蛋白信号通路受到抑制有关，但大剂量的舒芬太尼输注后仍会出现严重的不良反应，甚至阿片类药物毒性反应。

舒芬太尼用于晚期癌痛的治疗较少见，尤其是不推荐用于长期维持治疗。有研究表明，静脉单次给予舒芬太尼初始分布半衰期为 1.4 min，再分布半衰期为 17.7 min，镇痛时间短暂，因此不适合术后镇痛^[5]。本研究采用持续剂量 + PCA 的模式快速滴定给药，镇痛效果佳，未见药物蓄积等不良反应。长时间的静脉舒芬太尼维持治疗可能造成药物蓄积，导致阿片中毒。究其原因：舒芬太尼的清除与年龄、肥胖、血浆蛋白、血液 PH 值、肝肾功能等密切相关；舒芬太尼可与白蛋白、脂蛋白和 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白结合，其中约 50% 与白蛋白结合，舒芬太尼与白蛋白的结合为紧密结合方式，但癌痛晚期病人往往白蛋白、脂蛋白等含量均明显降低，血液中未结合舒芬太尼的浓度增加，可造成阿片中毒；尽管肿瘤病人 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白含量增加，但舒芬太尼与其结合方式为疏松结合，长时间的舒芬太尼输注仍会造成血液中舒芬太尼浓度的升高；晚期癌痛病人由于呼吸循环等功能障碍导致血液 PH 降低，而 PH 值降低可造成未结合舒芬太尼浓度增加；肝功能不全也将延长舒芬太尼的代谢清除，往往晚期癌痛病人存在肝功能不全的情况；对于肾功能不全病人，舒芬太尼在单次静脉给予后其代谢无明显影响，而在持续给予后可能出现蓄积^[4]。

虽然长时间的静脉给予舒芬太尼治疗晚期癌痛病人可出现药物蓄积，产生不良后果，但短时间的快速滴定并不会出现蓄积现象。统计结果显示，在滴定前，两组病人的阿片类药物用量无显著性差异，并且滴定过程中所用舒芬太尼和吗啡的等效剂量亦无显著性差异，表明采用舒芬太尼滴定并未增加阿片类药物的消耗量，24 h 内快速滴定给药并未造成病人的药物蓄积和中毒现象。但在统计结果中发现