



• 临床病例报告 •

终末期恶性肿瘤病人临终前使用吗啡注射液 44 例回顾性分析

王 飞 亢玺刚 张建伟 李 倩 张宏艳[△]
(解放军总医院第七医学中心肿瘤科, 北京 100700)

疼痛和呼吸困难是晚期恶性肿瘤最常见症状, 发生率可达 50%~80%^[1], 严重影响病人生活质量。在我国使用吗啡治疗晚期恶性肿瘤疼痛已被广泛接受, 但使用吗啡治疗呼吸困难仍有一些顾虑。国外多项随机对照试验和 Meta 分析已经证实, 以吗啡为首的阿片类药物能够明显减轻病人呼吸困难, 并且不影响病人的生存期^[1]。本研究收集 2017 年 1 月至 2019 年 12 月于解放军总医院第七医学中心肿瘤科死亡的终末期恶性肿瘤病人, 临终前使用吗啡注射液治疗疼痛和呼吸困难的病人 44 例, 分析疗效和不良反应, 现汇总报道如下。

方 法

1. 一般资料

收集 2017 年 1 月至 2019 年 12 月于我院肿瘤科死亡的终末期恶性肿瘤病人, 临终前使用吗啡注射液治疗疼痛或呼吸困难的病人 44 例, 年龄 32~83 岁(平均 64 岁), 其中男性 24 例, 女性 20 例; 疾病诊断肺癌 18 例, 结直肠癌 6 例, 乳腺癌、胰腺癌各 4 例, 前列腺癌、食管癌、胃癌各 2 例, 肝癌、肾癌、宫颈癌、鼻咽癌、口咽癌、胃梭形细胞肉瘤各 1 例; 同时合并肺部感染 31 例, 胸水 27 例, 间质性肺炎 7 例, 上肢深静脉血栓 1 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; ②病历记录中有疼痛和/或呼吸困难的相关主诉(如胸闷、气短、憋气、气喘等); ③病历记录使用盐酸吗啡注射液治疗疼痛和/或呼吸困难, 并对治疗效果进行评价。

2. 呼吸困难和呼吸抑制判定

呼吸困难(中国专家共识)定义: 呼吸困难指病人的某种不同强度、不同性质的空气不足、呼吸

不畅、呼吸费力及窒息等呼吸不适感的主观体验, 伴或不伴呼吸费力表现(如张口呼吸、鼻翼扇动、呼吸肌辅助参与呼吸运动等), 也可伴有呼吸频率、深度与节律的改变^[2]。

呼吸抑制判定: 意识不清、呼吸频率减慢低于 10 次/分, 可见针尖样瞳孔、口唇发绀, $\text{SPO}_2 \leq 90\%$, 潮气量低于基础值 25% 或潮气量 $\leq 5 \text{ ml/kg}$, $\text{PET CO}_2 \geq 6.7 \text{ kPa}$ 。

3. 数据收集

数据收集通过查阅病历和护理记录单完成, 疼痛评分采用数字评分法(numerical rating scales, NRS)评分, 0~10 分为评价标准, 吗啡给药途径包括皮下注射、静脉滴入或静脉泵入。

4. 统计学分析

应用 SPSS 19.0 进行数据处理, 数据均为计量资料, 以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm SD$)表示, 数据服从正态分布组间比较采用 t 检验, 不服从正态分布, 采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

44 例病人中仅主诉疼痛者 18 人(40.91%), 仅主诉呼吸困难者 8 人(18.18%), 主诉疼痛合并呼吸困难 18 人(40.91%)。仅主诉呼吸困难的 8 位病人中有 4 人未使用过强阿片类药物, 其余 40 人均有强阿片类药物用药史。使用强阿片类药物种类为: 盐酸羟考酮缓释片 28 例(70%), 芬太尼透皮贴剂 10 例(25%), 硫酸吗啡缓释片 2 例(5%)。盐酸吗啡注射液给药途径: 皮下注射 38 例(86.36%), 静滴/泵入 + 皮下注射 6 例(13.64%)。吗啡注射液使用情况见表 1, 单次用量为 5~10 mg, 单日用药量 5~270 mg, 中位 10 mg; 第 1 次用药至死亡

[△] 通讯作者 张宏艳 roninzhy@126.com

时间 1~44 天, 中位 6 天; 末次用药至死亡时间 0.5~138 h, 中位 17 h。

36 例主诉疼痛病人疼痛部位分别为腹部 11 例, 腰背部 8 例, 四肢、胸部各 2 例, 颈部、口腔、臀部各 1 例, 多部位疼痛 10 例, 疼痛 NRS 评分 7~9 分, 平均 8.3 ± 1.5 分 (见表 2), 使用吗啡注射液 30 分钟后评分降至 3.9 ± 1.3 分, 60 分钟后降至 1.9 ± 0.8 分, 明显低于吗啡治疗前 ($P < 0.05$)。

26 例呼吸困难病人在使用吗啡注射液前, 已使用多种措施, 包括吸氧、雾化、激素、抗生素、化痰、茶碱类药物、减少呼吸道分泌药物, 开窗通风、心理抚慰和支持等。在以上措施均效果不佳时, 使用吗啡注射液 5~10 mg 皮下注射, 26 例病人均在 15~30 min 后感觉呼吸困难症状有所缓解, 烦躁情绪减轻。病人使用吗啡注射液前后呼吸频率和血氧饱和度变化情况见表 3, 治疗前病人呼吸频率在 16~50 次/分之间, 平均 23.5 ± 8.1 , 治疗后呼吸频率下降, 但血氧饱和度与吗啡治疗前无明显变化 ($P > 0.05$)。

44 例使用吗啡注射液病人主要不良反应为嗜睡, 共有 5 例, 发生率 11.36%, 其他不良反应恶心呕吐 3 例 (6.81%), 排尿困难 2 例 (4.54%), 头晕 2 例 (4.54%), 未出现呼吸抑制。

讨 论

疼痛和呼吸困难是终末期恶性肿瘤病人临终前 6 周内最常见的症状之一, 这两种症状均为病人的一种主观感受, 无法通过客观指标进行精确定量, 而更多的需要依靠主诉、临床表现以及视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 进行间接评价。肿瘤病人发生呼吸困难的常见原因主要有: ①肿瘤侵犯肺、纵隔、胸膜等部位造成肺组织破坏、气道阻塞、炎症、积液等; ②放疗造成放射性肺损伤, 化疗或靶向治疗药物造成肺间质纤维化; ③肿瘤晚期恶液质、贫血、感染、虚弱等; ④慢性阻塞性肺炎、肺气肿、哮喘、心功能不全等基础疾病。对于晚期特别是终末期肿瘤病人, 治疗目的已经由“治疗肿瘤, 延长生存期”转换为“减轻痛苦, 提高舒适感”。因此, 对症治疗、减轻病人疼痛和呼吸困难的主观感受, 成为这一阶段的治疗重点。

吗啡作为 WHO 三阶梯镇痛药物在治疗中重度癌性疼痛方面发挥重要的作用^[1], 大部分癌痛病人通过三阶梯镇痛治疗后疼痛可以得到控制, 然而一部分晚期癌症病人可能因为各种原因发展为难治性癌痛^[3], 此时改变用药途径、进行阿片类转换可以实现更好的疗效^[2]。本研究中 36 例疼痛病人既有阿

表 1 44 例终末期恶性肿瘤吗啡注射液使用情况

	单日用药剂量 (mg)	使用时间 (天)	死亡前 1 周使用总量 (mg)	末次吗啡至死亡时间 (小时)
平均值	31.86	9.84	68.95	35.27
标准差	48.35	12.19	121.75	39.65
中位数	10	6	30	17
最小值	5	1	5	0.5
最大值	270	44	700	138

表 2 使用吗啡注射液后 NRS 评分

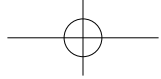
时间	NRS	<i>P</i>
吗啡前	8.3 ± 1.5	
吗啡后 30 min	3.9 ± 1.3	0.001
吗啡后 60 min	1.9 ± 0.8	< 0.001

P 值均为与使用吗啡前比较的结果

表 3 使用吗啡前后血氧饱和度和呼吸频率的变化

时间	呼吸频率	<i>P</i>	血氧饱和度	<i>P</i>
吗啡前	23.5 ± 8.1		87.7 ± 11.5	
吗啡后 1 h	19.9 ± 8.3	0.07	82.3 ± 26.7	0.38
吗啡后 2 h	19.0 ± 6.6	0.02	80.2 ± 27.8	0.24
吗啡后 3 h	17.8 ± 9.6	0.015	83.3 ± 34.7	0.43

P 值均为与使用吗啡前比较的结果



片耐受病人又有阿片未耐受病人^[4,5],使用盐酸吗啡注射液后30分钟疼痛均明显减轻。

早在20世纪90年代欧美就有使用吗啡治疗肿瘤造成呼吸困难的治疗报导。Bruera等^[6]在1993年报导一项随机双盲交叉对照临床试验,对比10例肺恶性肿瘤呼吸困难病人注射吗啡和安慰剂的疗效,结果提示注射吗啡后呼吸困难明显改善(VAS 30±23 vs. 14±18),安慰剂组则没有变化(VAS 31±27 vs. 32±27)。Grimbert等^[7]则研究了吗啡的不同给药方式,发现雾化吸入吗啡并不能有效缓解呼吸困难,提示吗啡应该主要在全身和神经系统起作用,而不像激素一样作用于呼吸道。这与本研究中26例呼吸困难病人注射吗啡后呼吸困难症状减轻但血氧饱和度无明显变化的结果相符。Tian等^[8]对343例晚期癌症病人使用吗啡、激素或氨茶碱治疗呼吸困难的单中心回顾性研究报道,吗啡、激素或氨茶碱治疗后的VAS评分为(16.8±10.8)、(25.7±15.0)及(31.9±16.0),而吗啡组并未表现出严重不良反应。

吗啡缓解呼吸困难的机制主要有^[9,10]:①镇静作用,改善疼痛、焦虑状态,减少机体耗氧量;②作用于右后脑回从而降低中枢系统对呼吸困难的感知,这一位置同样负责感知急、慢性疼痛,这也解释了为什么有时吗啡并没有明显改善血气指标,却可以减轻呼吸困难症状;③调节呼吸状态,使浅快呼吸频率减慢,改善通气,调节肺通气血流比值,减少死腔样通气。对于呼吸困难的终末期肿瘤病人,低剂量、规律性的使用吗啡并没有带来安全问题,吗啡中毒很少发生,其造成的呼吸抑制、瞳孔缩小等症状易于观察,且可以通过纳洛酮迅速对抗^[11],本研究中44例病人注射吗啡未发现中毒症状。本研究属于小样本回顾性研究,且主要观察指标NRS属于主观指标,只能从某个方面体现吗啡在呼吸困难治疗中的重要作用,还需要大样本前瞻性临床试验进一步证明。

2019年NCCN《姑息治疗指南》^[12]指出,对于呼吸困难的终末期肿瘤病人,重点是提高舒适感,使用阿片类药物是缓解症状的重要措施,吗啡是首选药物。世界卫生组织(WHO)与国际临终关怀与姑息治疗学会(IAHPC)的姑息治疗药物基本目录中,把吗啡列为治疗疼痛和呼吸困难的基本药物。我国卫计委在2017-1-25颁布的《安宁疗护实践指南(试行)》中明确提出“阿片类药物是急性重度

癌痛及需要长期治疗的中、重度癌痛治疗的首选药物”,“阿片类药物是使用最为广泛的具有中枢活性的治疗此类呼吸困难的药物”,从而使我国医师在治疗晚期癌症病人呼吸困难使用吗啡时有所遵循。建议我国对盐酸吗啡注射液的说明书做相应修改,以及时反映临床应用的最新成果,与国内外吗啡注射液的有关规定相适应。

参 考 文 献

- [1] Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, *et al.* Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: A systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Oncol*, 2012, 51(8):996-1008.
- [2] 赵诗雯,田学悛. 吗啡耐受的形成机制及治疗进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(3):210-214.
- [3] Mercadante S, Caruselli A, Meli MR, *et al.* Patients' acceptability of different fentanyl products for breakthrough cancer pain[J]. *Clin Oncol*, 2014, 26(12):806.
- [4] 李小梅,董艳娟,李慧莉,等. 阿片耐受与慢性癌痛的阿片类药物治疗[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2012, 18(9):561-565.
- [5] 薛钧,刘晶煜,李文娟,等. 加巴喷丁对癌性神经病理性疼痛病人阿片耐受指数的影响[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(2):120-124.
- [6] Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, *et al.* Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients[J]. *Ann Intern Med*, 1993, 119(9):906-907.
- [7] Grimbirt D, Lubin O, de Monte M, *et al.* Dyspnea and morphine aerosols in the palliative care of lung cancer[J]. *Rev Mal Respir* 2004, 21(6 Pt 1):1091-1097.
- [8] Tian C, Wang JY, Wang ML, *et al.* Morphine versus methylprednisolone or aminophylline for relieving dyspnea in patients with advanced cancer in China: A retrospective study[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1):1945.
- [9] Polasa R, Simidchiev A, Walterse H. Nebulised morphine for severe interstitial lung disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, 3:CD002872.
- [10] Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, *et al.* A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnea[J]. *Thorax*, 2002, 57(11):939-944.
- [11] 鲍杨,马丽敏,贺广宝,等. 超低剂量纳洛酮对阿片类药物镇痛效能的影响及可能机制[J]. *医学与哲学(B)*, 2015, 36(2):70-71.
- [12] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Palliative Care, Version 2. 2019-February 8, 2019.