

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.08.005

低剂量芬太尼透皮贴剂在阿片未耐受中重度癌痛病人中的疗效及安全性 *

李 擎¹ 于 洋¹ 晋 鑫¹ 王杰军² 石汉平³ 刘 勇^{1△}(¹ 东南大学附属徐州市中心医院肿瘤科, 徐州 221009; ² 第二军医大学附属长征医院肿瘤科, 上海 200010;³ 首都医科大学附属北京世纪坛医院胃肠外科/临床营养科, 北京 100038)

摘 要 目的: 探究低剂量芬太尼透皮贴剂 (12.5 µg/h) 在阿片未耐受中重度癌痛病人中的疗效与安全性。**方法:** 自 2017 年 11 月至 2019 年 12 月在全国 11 家三级医院开展了一项单臂、非随机、开放、前瞻性的多中心研究, 共纳入 285 例阿片未耐受中重度的癌痛病人。入组病人均给予低剂量芬太尼透皮贴剂 (12.5 µg/h) 进行治疗, 每 3 天进行疼痛评估。治疗前后评估肿瘤病人的生活质量与认知功能, 同时记录不良反应及不良事件发生情况。**结果:** 此研究共完成试验 267 人, 病人的疼痛总缓解率达 98.1%。始终使用低剂量芬太尼透皮贴剂 (fentanyl transdermal patch, TDF) 治疗有效的亚组病人共 78 人, 占比 29.2%; 低剂量组病人的疼痛治疗反应率在 1 周内优于其他剂量组 ($P = 0.0018$)。不良反应的发生率为便秘 7.9%、恶心 11.2%、呕吐 4.1%、嗜睡 1.9%、尿潴留 1.5%, 无谵妄、呼吸困难发生。经低剂量芬太尼透皮贴剂治疗后, 中重度癌痛病人的生活质量得到改善, 认知功能未受损。**结论:** 低剂量芬太尼贴剂可有效缓解阿片未耐受病人的中重度疼痛, 不良反应轻微, 可显著改善疼痛病人的生活质量, 对认知功能影响小。

关键词 癌痛; 阿片未耐受; 低剂量芬太尼

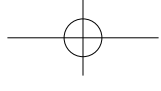
The efficacy and safety of low-dose transdermal fentanyl for moderate-to-severe cancer pain in opioid naïve patients *

LI Qing¹, YU Yang¹, JIN Xin¹, WANG Jiejun², SHI Hanping³, LIU Yong^{1△}(¹ Department of Oncology, Xuzhou Center Hospital of Southeast University, Xuzhou 221009, China; ² Department of Oncology, Long March Hospital of Second Military Medical University, Shanghai 200010, China;³ Department of Gastrointestinal Surgery, Department of Clinical Nutrition, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Abstract Objective: The aim of this study was to explore the efficacy and tolerability of low dose of fentanyl transdermal patch (TDF) (12.5 µg/h) in opioid naïve patients with moderate-to-severe cancer pain, and evaluate the influence on quality of life and cognitive function. **Methods:** A prospective, single-arm, non-randomized, open-label, multicenter trial was conducted with 285 opioid-naïve patients with moderate-to-severe cancer pain in 11 tertiary hospitals in mainland China. The initial analgesic dose of TDF was 12.5 µg/h, pain assessment (pain score, pain relief and pain response rate) was performed every 3 days for a total of 9 cycles. Adverse reactions and events were monitored over 24 days. In the meantime, quality of life and cognitive function of the patients were evaluated. **Results:** Of the 285 patients, 267 completed the trial. The total pain relief rate was 98.1%. There were 78 patients (29.2%) in the low-dose group, and the pain response rate of the low-dose group was better than that in other group within one week ($P = 0.0018$). The adverse effects were mild. The most common adverse reactions were constipation 7.9%, followed with nausea 11.2%, vomiting 4.1%, drowsiness 1.9%, and urine retention 1.5%. There was no difference in the incidence of adverse reactions between the low-dose group

* 基金项目: 国家重点研发计划项目 (2017YFC1309200); 吴阶平医学基金会 (320.6750.2020-10-41、Z-2014-6-16337)

△ 通信作者 刘勇 lyly.7011@163.com



and the other group. Meanwhile, TDF improved the quality of life of patients with moderate-to-severe cancer pain without impairing cognitive function. **Conclusion:** Low-dose TDF is effective for opioid-naïve patients with moderate-to-severe cancer pain. Adverse reactions are mild and the quality of life of patients is improved with little loss on cognitive function.

Keywords cancer pain; opioid-naïve; low-dose transdermal fentanyl patch

阿片类药物是治疗中重度癌痛的基石，而长效阿片类药物在癌痛治疗中已得到广泛的应用。低剂量芬太尼透皮贴剂 (fentanyl transdermal patch, TDF) 是临床上最常用的长效阿片制剂之一，其在中重度癌痛治疗中的疗效已经得到确认^[1-3]。尽管 TDF 是肝肾功能不全、肠梗阻和吞咽困难癌痛病人的优选镇痛药物^[4,5]，但其多用于阿片耐受病人 (NCCN 成人癌痛指南中阿片类药物耐受的定義：指阿片类药物用药达到口服吗啡每日 60 mg 或 TDF 25 μg/h 或等效剂量其他阿片类药物或更高剂量的，并维持用药持续 1 周或更长时间者)。对于中重度癌痛病人，尤其是对于无法吞咽、肠梗阻、肝肾功能不全、认知功能不全的病人，口服给药途径受到限制，无法满足癌痛病人的需求，芬太尼贴剂刚好弥补了这些缺陷。芬太尼的不良反应包括恶心、呕吐、低血压依赖性等，发生率远低于吗啡^[6]，延迟性呼吸抑制弱，治疗指数远高于吗啡，安全性更高。因此 Vargas-Schaffer^[7] 提出，在新的疼痛四阶梯治疗推荐中，口服、透皮贴剂给药均是优选。NCCN 成人癌痛指南也推荐：一般而言阿片类药物以口服给药途径最常见；然而，为最大化病人的舒适度，可考虑采用其他给药途径（静脉、皮下、直肠、经皮、经黏膜）。

成功的癌痛管理不仅包括疼痛的有效缓解，还必须包括病人生活质量的改善、心理生理状态的稳定、社会功能的提高，药物不良反应的最小化。已有研究表明，长期使用 TDF 可以降低慢性疼痛病人的疼痛强度、改善日常活动、躯体和心理功能^[8]。同时已经有小样本研究显示低剂量 TDF 起始治疗 ($\leq 12.5 \mu\text{g/h}$) 对于癌痛病人及老年癌痛病人安全有效^[9]。与吗啡口服缓释剂相比，芬太尼透皮贴剂可显著提高病人生活质量^[10]。目前在中国临床上使用的 TDF 最低剂型是 25 μg/(h·贴)，其等效吗啡日剂量 (a morphine equivalent daily dose, MEDD) 约为每日 60 mg。由于 TDF 在体内的吸收受到体温、皮下脂肪厚度等因素干扰，对于阿片未耐受病人而言 25 μg/h 仍是一个相对较高的剂量，病人可能会罹患更多的不良反应甚至增加精神依赖的风险^[11]。因此，选择低剂量 ($\leq 12.5 \mu\text{g/h}$) 的 TDF 治疗中重度癌痛可能是一个有效镇痛且不良反应轻微的镇痛策

略。尽管国外已有一些小样本的研究显示了低剂量 TDF (12.5 μg/h) 的疗效和安全性^[12,13]，但对于低剂量 TDF 治疗中重度癌痛的相关数据仍是有限的，尤其是对于中国人群仍是空白。本研究在中国地区首次开展了低剂量 TDF 在阿片未耐受中重度癌痛病人中的疗效与安全性的单臂、非随机、开放、前瞻性的多中心研究，希望能够评价低剂量 TDF (12.5 μg/h) 在癌痛病人中作为初始滴定方案的安全性和有效性；同时观察对病人认知功能以及生活质量的影响，以期临床癌痛优化管理提供依据。

方 法

1. 研究设计与一般资料

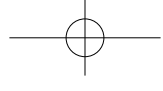
本研究经徐州市中心医院医学伦理委员会批准 (XZXY-LY-20171123-027)。本研究为单臂、非随机、开放、前瞻性的全国多中心研究，自 2017 年 11 月开始至 2019 年 12 月在全国 7 个省份的 11 家三级医院肿瘤科共筛选 295 例中重度癌痛病人，最终入组 285 例。

纳入标准：阿片未耐受中重度癌痛数字评分法 (numerical rating scales, NRS) 评分 ≥ 4 的恶性肿瘤病人，体力状况较好，预期生存时间大于 3 个月（临终病人病情评估表评估后^[14]）；入组之前已签署知情同意书并自愿加入研究的病人。

排除标准：肿瘤急症相关疼痛；既往有阿片类药物过敏病史、药物滥用史、吸毒史、重度酗酒史或精神药物依赖史；肝肾功能不全 [谷丙转氨酶 (Glutamic-pyruvic transaminase, ALT) $\geq 2.5 \times \text{ULN}$ ，谷草转氨酶 (Glutamic oxalacetic transaminase, AST) $\geq 2.5 \times \text{ULN}$ ，总胆红素 (Total Bilirubin, TBIL) $\geq 1.5 \times \text{ULN}$]；血肌酐 (Creatinine, Cr) $\geq 2.5 \times \text{ULN}$ ；妊娠、哺乳期妇女及其他研究者认为不适合参加本研究的情况也将排除入组。

2. 治疗方案

起始治疗给予 1/2 贴剂 12.5 μg/h TDF (河南羚锐制药股份有限公司)，规格：4.125 mg/贴 (3.75 cm² 贴)，每 72 h 进行剂量调整直到达到满意的镇痛效果或出现严重的不良反应。爆发痛给予当前剂量



10.0%~20.0% 等效剂量的即释阿片类药物进行处理,对于出院病人进行电话随访。本研究观察期为 24 天。最后根据最终使用剂量,分为低剂量组和其他剂量组,低剂量组使用 1/2 贴 (2.065 mg)。

3. 评价指标

分别在用药 0~1 (基线)、3~4、6~7、9~10、12~13、15~16、18~19、21~22、24 天各访视 1 次,共 9 次周期,芬太尼贴为 3 日更换 1 次,因此 3 日为 1 个访视周期。采用 NRS 评分评估疼痛程度;并在治疗前后完善生活质量评分 EORTC QLQ-C30 (V3.0) 量表及认知功能调查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 调查;皮肤刺激症状评估;治疗前后的肝、肾功能;其他可能出现的不良反应/事件。疼痛控制率为当日的 $NRS \leq 3$ 病人数占总人数的比例,疼痛治疗反应率为观察的疼痛评分较基线的疼痛评分下降 20% 及以上的人群占比。

4. 统计学分析

应用 SPSS 25.0 统计软件进行分析,疼痛评分采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示,分类变量用卡方检验,正态分布变量用 t 检验,非正态分布用 Wilcoxon 秩和检验,前后比较为配对检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 病人一般资料基线特征

来自全国 7 个省份的 11 家三甲医院参加了研究,本试验共筛选 295 例病人,其中 10 例病人不符合入选标准;共入组 285 例病人,完成 267 例病人。最小 28 岁,最大 87 岁,平均年龄 (60.0 ± 11.5) 岁。18 例病人未完成试验,5 例病人因疾病进展死亡,5 例病人与方案相违背,6 例病人因镇痛疗效欠佳要求出组,2 例病人其他非医学原因出组。总入组病人的平均治疗剂量 (6.3 ± 6.0) mg,相当于 1.53 贴。研究中统计数据显示,267 名病人中一直使用起始剂量 ($12.5 \mu\text{g/h}$) 的低剂量组病人 78 人,占比 29.2%;亦即使用半贴即可达到疼痛控制而且持续有效的病人占比近三分之一。其中在重度疼痛组中持续半贴维持有效剂量的病人占 22.2% (6/27),显示了低剂量芬太尼透皮贴剂对中重度癌痛具有良好的镇痛作用。中度与重度病人入组分别为 259 vs. 26 人,90.9% vs. 9.1% (见表 1)。始终使用低剂量 TDF 治疗有效的 ($12.5 \mu\text{g/h}$) 病人为 78 人,占比 29.2%,在亚组分析中,低剂量组病人的疼痛治疗反应率在 1 周内优于其他剂量组 ($P = 0.0018$,见表 2),

1 周后两组疼痛治疗反应率无差异。最终低剂量组与其他剂量组病人的疼痛缓解率无差异 ($P = 0.279$,见表 3)。

2. 病人治疗前后疼痛强度变化比较

病人的总疼痛控制率可达 98.1% (0 天 vs. 24 天,疼痛评分 5.2 ± 1.0 vs. 1.2 ± 0.9 ; $P < 0.001$)。病人评估疼痛评分从第 1 个观察周期明显下降,提示疼痛治疗有效,并且病人在后续治疗中持续获益 (见图 1)。第 1 个周期/第 3 天 39.0% 的病人获得疼痛控制,第 2 周期/第 6 天获益病人增加至 68.0%,并且持续稳定增加,第 4 个周期/第 12 天病人的疼痛控制率增至 90.0% 以上,低剂量 TDF 起始用于治疗阿片未耐受中重度癌痛病人的总疼痛控制率可达 98.0%。治疗前后疼痛强度变化结果显示,在不同性别、年龄、癌症类型和基线疼痛强度等方面,低剂量 TDF 均能显著缓解疼痛 ($P < 0.01$,见表 4)。ITT 分析中全分析集 (FAS, $n = 285$) 与符合方案集 (PPS = 267) 结果一致,考虑该试验结果较为可靠 (见图 2)。

3. 中度和重度疼痛病人治疗反应率比较

重度疼痛的病人疼痛治疗反应率优于中度疼痛的病人,但只在第 1 周期有差异 ($P = 0.0043$),在第 2 周期以后无显著性差异 (见表 5)。本研究中,平均疼痛控制时间为 (6.6 ± 4.2) 天,中度癌痛病人的疼痛控制时间平均在 6.7 天,而重度癌痛病人控制时间反而较短为 5.8 天 ($P = 0.3528$),但差异无统

表 1 病人的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of the patient cohort

特征 Characteristics	数值 Value
年龄 (岁) Age (years)	
中位值 (范围) Median (range)	59.6 (28-87)
< 60	136 (47.7)
≥ 60	149 (52.3)
性别 Gender	
男 Male	152 (53.3)
女 Female	133 (46.7)
癌种 Primary cancer	
肺癌 Lung	54 (19.0)
肝胆管癌 Hepatobiliary	24 (8.4)
胃癌 Gastric	36 (12.6)
食管癌 Esophageal	24 (8.4)
结直肠癌 Colorectal	32 (11.2)
头颈部肿瘤 Head and Neck	10 (3.5)
泌尿系肿瘤 Urinary system	14 (4.9)
胰腺癌 Pancreatic	17 (6.0)
妇科肿瘤 Gynecological oncology	51 (17.9)
其他 Other	23 (8.1)
疼痛基线强度 Baseline pain intensity	
平均值 ($\bar{x} \pm SD$)	5.3 ± 1.1
中位值 Median (95% CI)	5 (5.2-5.4)
中度疼痛 Moderate (4-6)	259 (90.9%)
重度疼痛 Severe (7-10)	26 (9.1%)

表 2 疼痛治疗反应率 [疼痛评分较基线下降 20% 者 *n* (%)]
Table 2 Response rate of pain treatment [Pain intensity decreased by 20% or more compared with baseline, *n* (%)]

变量 Variable	低剂量组 Low-dose group (<i>n</i> = 78)		其他剂量组 Other group (<i>n</i> = 189)		<i>P</i>
疼痛治疗反应率 (3~4 天) Response rate of pain treatment (3-4 d), <i>n</i> (%)					< 0001**
否 No	9	(11.5%)	84	(44.4%)	
是 Yes	69	(88.5%)	105	(55.6%)	
疼痛治疗反应率 (6~7 天) Response rate of pain treatment (6-7 d), <i>n</i> (%)					0.0018**
否 No	2	(2.6%)	31	(16.4%)	
是 Yes	76	(97.4%)	158	(83.6%)	
疼痛治疗反应率 (9~10 天) Response rate of pain treatment (9-10 d), <i>n</i> (%)					0.0621
否 No	1	(1.3%)	13	(6.9%)	
是 Yes	77	(98.7%)	176	(93.1%)	
疼痛治疗反应率 (12~13 天) Response rate of pain treatment (12-13 d), <i>n</i> (%)					0.6389
否 No	2	(2.6%)	7	(3.7%)	
是 Yes	76	(97.4%)	182	(96.3%)	
疼痛治疗反应率 (15~16 天) Response rate of pain treatment (15-16 d), <i>n</i> (%)					0.0651
否 No	0	(0.0%)	8	(4.2%)	
是 Yes	78	(100.0%)	181	(95.8%)	
疼痛治疗反应率 (18~19 天) Response rate of pain treatment (18-19 d), <i>n</i> (%)					0.0651
否 No	0	(0.0%)	8	(4.2%)	
是 Yes	78	(100.0%)	181	(95.8%)	
疼痛治疗反应率 (21~22 天) Response rate of pain treatment (21-22 d), <i>n</i> (%)					0.2244
否 No	1	(1.3%)	8	(4.2%)	
是 Yes	77	(98.7%)	181	(95.8%)	
疼痛治疗反应率 (24 天) Response rate of pain treatment (24 d), <i>n</i> (%)					0.0651
否 No	0	(0.0%)	8	(4.2%)	
是 Yes	78	(100.0%)	181	(95.8%)	

表 3 不同剂量亚组的疼痛缓解率 [第 24 日, *n* (%)]
Table 3 Pain relief achieved at various doses [day 24, *n* (%)]

	低剂量组 Low-dose group (<i>n</i> = 78)		其他剂量组 Other group (<i>n</i> = 189)	
完全缓解 Complete relief	16	(20.5%)	61	(32.3%)
明显缓解 Obvious relief	58	(74.4%)	115	(60.8%)
中度缓解 Moderate relief	3	(3.8%)	7	(3.7%)
轻度缓解 Mild relief	1	(1.3%)	5	(2.7%)
未缓解 No relief	0	(0.0%)	1	(0.5%)

计学意义。

4. 不良反应发生率比较

在不良反应方面, 共有 5 例病人出现皮肤的刺激情况, 其中 3 例病人为 1 级不良反应, 2 名病人为 2 级不良反应。最常见不良反应为便秘 7.9%、恶心 11.2%、呕吐 4.1%、嗜睡 1.9%、尿潴留 1.5%, 无谵妄、呼吸困难发生。始终使用低剂量 TDF 治疗有效组的不良反应发生率与其他剂量组比较差异无统计学意义 (见表 6)。

5. 治疗前后生活质量及认知功能变化比较

使用 TDF 治疗前后病人的生活质量评分中, 功能领域、总体健康领域和症状领域均得到改善 ($P < 0.01$, 见表 7)。认知功能较前下降, 但差异无统计学意义。

讨 论

近期的统计数据表明, 芬太尼在欧洲国家的使用量呈上升趋势的同时, 吗啡的使用量则呈下降趋势^[15]。在发达国家, 强阿片类药物引起的相关不良

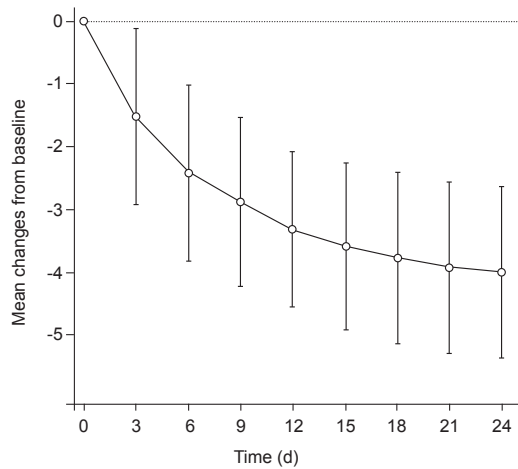


图1 疼痛强度的变化
Fig. 1 Change in mean pain score from baseline

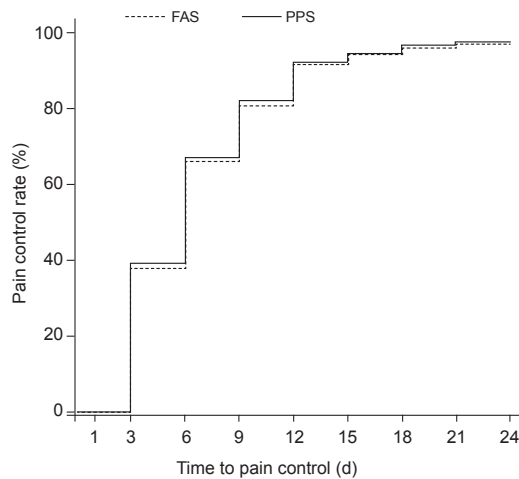


图2 疼痛控制时间
Fig. 2 Time to pain control

反应越来越引起关注，其导致的死亡率也呈现升高趋势。以芬太尼和芬太尼衍生物为代表的阿片类药物滥用现象在欧洲和北美有所增加^[16]。由于芬太尼的不良反应，有必要优化 TDF 在临床上的使用策略^[17]。虽然强阿片类药物被推荐作为中重度癌症疼痛病人的一线用药，但对于阿片类药物的初始剂量，尚无一致意见。

一项关于阿片类药物未耐受病人的癌症疼痛研究发现，在 50~60 mg 的 MEDD 范围作为强阿片类药物的起始剂量的病人中，36.0% 的病人由于严重不良事件 AE^[18] 而提前终止了试验，存在较高的无法耐受的不良反应发生率。芬太尼透皮贴剂主要用于阿片耐受癌痛病人，对于未耐受者的使用数据极其有限。有个别研究^[9] 显示：低剂量芬太尼透皮贴剂对未耐受癌痛病人可能是有效的，但缺乏前瞻

表4 治疗前后疼痛强度变化 (n=267)
Table 4 Changes in pain intensity after low-dose transdermal fentanyl treatment, compared with baseline (n=267)

特征 Characteristics	疼痛评分 Pain intensity	
	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment
总体 Total	5.3±1.1	1.2±1.0**
性别 Gender		
男性 Male	5.3±1.1	1.2±0.9**
女性 Female	5.2±1.1	1.3±1.1**
年龄 (岁) Age (years)		
< 60	5.2±1.1	1.2±0.9**
≥ 60	5.3±1.1	1.3±1.0**
既往治疗者 Previous treatment		
Yes	5.3±1.1	1.2±1.0**
癌种 Primary organ		
肺癌 Lung	5.5±1.2	1.3±0.9**
肝胆管癌 Hepatobiliary	5.1±1.0	0.9±0.8**
胃癌 Gastric	5.2±1.1	0.9±0.7**
食管癌 Esophageal	5.5±1.0	1.2±1.2**
结直肠癌 Colorectal	5.0±0.9	1.1±0.8**
头颈部肿瘤 Head and neck	5.5±1.2	1.8±1.3**
泌尿系肿瘤 Urinary system	5.0±0.8	1.0±0.8**
胰腺癌 Pancreatic	5.3±0.9	1.6±1.2**
妇科肿瘤 Gynecological oncology	5.4±1.3	1.4±1.1**
其他癌种 Others	5.0±1.0	1.2±0.9**

**P<0.01, 与治疗前相比; **P<0.01, compared with before treatment.

性大样本的研究来确证其安全性与临床效能。有数项研究表明：使用低剂量的阿片类药物 (45~80 mg MEDD) 可以有效地控制癌症病人的中度至重度疼痛^[9,19-21]。于世英等的研究则显示：中国癌痛病人平均等效吗啡日剂量约为 90 mg^[10]。本研究结果显示，267 例病人的平均使用剂量为 (6.3±6.1) mg (1.5 贴)，相当于 76.5 mg 吗啡，这与国际上的相关研究数据接近，但略低于中国数据。这可能与该研究采用起始剂量较高有关。通过本研究数据分析，我们认为低剂量起始的芬太尼透皮贴剂对于中重度癌痛是有效的，同时低剂量 (12.5 μg/h) 的等效日剂量约为 25 mg 吗啡，而此剂量被认为类似于弱阿片类药物^[22]，这也说明了该剂量起始安全性更高，不良反应更低。

本研究还显示：这充分表明了低剂量 TDF 起始治疗中重度癌痛具有优秀的镇痛效能，一周内接近 70.0% 的病人症状得到显著改善且疗效随时间逐步增加。一项来自日本的研究也显示低剂量 TDF (12.5 μg/h) 对癌痛缓解效果良好，在病人治疗的第 1 周内得到明显缓解^[21]。治疗前期由于 TDF 的药代动力学特点，需要的等效吗啡日剂量较大，但随着疼痛的逐渐控制，该剂量逐渐减少，直至 12~13 天时达到最低值。

表 5 中度和重度疼痛治疗反应率比较
Table 5 Rate of response to pain treatment in patients with moderate vs. severe pain

变量 Variable	中度疼痛 Moderate (n = 243)		重度疼痛 Severe (n = 24)		P
疼痛治疗反应率 (3~4 天) Response rate of pain treatment, (3-4 d), n (%)					0.0043
否 No	91	(37.5%)	2	(8.3%)	
是 Yes	152	(62.6%)	22	(91.7%) ^{##}	
疼痛治疗反应率 (6~7 天) Response rate of pain treatment (6-7 d), n (%)					0.0538
否 No	33	(13.6%)	0	(0.0%)	
是 Yes	210	(86.4%)	24	(100.0%)	
疼痛治疗反应率 (9~10 天) Response rate of pain treatment, (9-10 d), n (%)					0.2271
否 No	14	(5.8%)	0	(0.0%)	
是 Yes	229	(94.2%)	24	(100.0%)	
疼痛治疗反应率 (12~13 天) Response rate of pain treatment (12-13 d), n (%)					0.3375
否 No	9	(3.7%)	0	(0.0%)	
是 Yes	234	(96.3%)	24	(100.0%)	
疼痛治疗反应率 (15~16 天) Response rate of pain treatment (15-16 d), n (%)					0.3668
否 No	8	(3.3%)	0	(0.0%)	
是 Yes	235	(96.7%)	24	(100.0%)	
疼痛治疗反应率 (18~19 天) Response rate of pain treatment (18-19 d), n (%)					0.3668
否 No	8	(3.3%)	0	(0.0%)	
是 Yes	235	(96.7%)	24	(100.0%)	
疼痛治疗反应率 (21~22 天) Response rate of pain treatment (21-22 d), n (%)					0.3375
否 No	9	(3.7%)	0	(0.0%)	
是 Yes	234	(96.3%)	24	(100.0%)	
疼痛治疗反应率 (24 天) Response rate of pain treatment (24 d), n (%)					0.3668
否 No	8	(3.3%)	0	(0.0%)	
是 Yes	235	(96.7%)	24	(100.0%)	

^{##}P < 0.01, 与中度疼痛相比; ^{##}P < 0.01, compared with moderate.

表 6 不良反应发生率
Table 6 Adverse reactions in groups treated with various doses of pain medication

变量 Variable	低剂量组 low-dose group (n = 78)		其他剂量组 Other group (n = 189)		P
便秘 Constipation, n (%)					0.0526
是 Yes	3	(3.9%)	18	(9.5%)	
否 No	75	(96.2%)	171	(90.5%)	
恶心 Nausea, n (%)					0.5764
是 Yes	6	(7.7%)	24	(13.0%)	
否 No	72	(92.3%)	165	(87.0%)	
呕吐 vomiting, n (%)					0.5943
是 Yes	4	(5.0%)	7	(4.0%)	
否 No	74	(95.0%)	182	(96.0%)	
嗜睡 Drowsiness, n (%)					0.4943
是 Yes	1	(1.3%)	4	(2.1%)	
否 No	77	(98.7%)	185	(97.9%)	
呼吸抑制 Dyspnea, n (%)					0.8224
否 No	78	(100.0%)	189	(100.0%)	
幻觉 Illusion, n (%)					
否 No	78	(100.0%)	189	(100.0%)	
尿储留 Urine retention, n(%)					0.5164
否 Yes	1	(1.3%)	3	(1.6%)	
是 No	77	(98.7%)	187	(98.4%)	

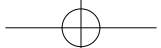


表 7 治疗前后生活质量及认知功能的变化

Table 7 Quality of life and cognitive function score before vs. after fentanyl treatment

		治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	P
生活质量量表 EORTC QLQ-C30	功能 Function	70.7±22.6	84.3±15.4**	< 0.0001
	症状 Symptom	30.4±17.8	14.7±13.3**	< 0.0001
认知功能量表 MMSE	健康 Health	46.4±17.0	67.0±18.0**	< 0.0001
	认知 Cognition	29.1±1.5	29.0±2.0	0.3

** $P < 0.01$, 与治疗前相比; ** $P < 0.01$, compared with before treatment.

亚组分析中, 低剂量组病人的疼痛治疗反应率在 1 周内优于其他剂量组 ($P = 0.0018$), 1 周后两组疼痛治疗反应率无差异; 最终低剂量组与其他剂量组病人的疼痛控制率无差异 ($P = 0.279$), 这反映了癌痛病人对芬太尼疗效的敏感性存在差异, 尤其是体现在低剂量时。有小样本研究显示低剂量 TDF 起始对于阿片未耐受病人及老年病人更有益^[9]。本研究低剂量组病人中, 老年人居多, 60 岁以上者占比 48.7%。这可能说明此类病人在临床上往往缺乏接受阿片类药物药物治疗。此外, 低剂量组病人中编码 CYP2B6 酶的基因可能存在突变。已有报道芬太尼贴剂的疗效与基因多态性有关^[23]。

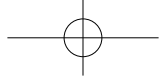
研究显示, 疼痛强度的降低在重度组大于中度组 (5.7 ± 0.9 vs. 3.9 ± 1.3 , $P < 0.001$)。重度疼痛病人疼痛治疗反应率优于中度疼痛病人, 但只在第 1 周期有差异 (62.6% vs. 91.7% , $P = 0.0043$), 两组的疼痛治疗反应率在第 2 周期及之后的评估时间点无显著性差异。该结果与 Kang 的研究结果一致^[12], 这些数据可能提示, 低剂量 TDF 在治疗重度癌痛的疗效优于中度癌痛。其深层的因素可能是对于未耐受的重度癌痛, 给予有效剂量的 TDF 后疼痛程度下降更显著, 这还与芬太尼更易透过血脑屏障及更高的受体结合率有关^[24]。此外, 68.0% 的病人在 1 周内疼痛得到控制, 这与 Hata 的研究结果相符^[21]。

TDF 用于治疗中重度癌痛病人的不良反应轻, 最常见不良反应为便秘 7.9%、恶心 11.2%、呕吐 4.1%、嗜睡 1.9%、尿潴留 1.5%、无呼吸困难发生, 无谵妄发生病例, 与相对于其他低剂量 TDF 的类似研究差异不大^[12,13,21], 便秘发生率低可能与进行宣教, 并预防性使用通便药物有关; 此外, 也与芬太尼特有的外周受体与中枢受体分布特点有关。与常规 TDF 起始量 ($25 \mu\text{g/h}$) 相比, 低剂量起始芬太尼透皮贴剂具有更低的不良反应发生率^[25], 这也反映了药理学的低剂量安全优势。值得注意的是, 本研究中无呼吸困难与谵妄发生。一个 IV 期临床研究中发现: 4 种阿片类药物 (口服吗啡/口服羟考酮/TDF 透皮贴剂/丁丙诺啡) 疗效相似, 但 TDF 谵妄

的不良反应发生率最低, 对于神经系统的影响也是最小^[26]。本研究结果再次确证了 TDF 极低的谵妄发生率优势。牛津大学疼痛研究中心 2018 年发布的数据显示: 与口服吗啡相比, 使用 TDF 可显著降低便秘、恶心呕吐、嗜睡和尿潴留等不良反应的发生率^[27]。Skaer 的研究表明, 除便秘与镇静的发生率更低外, TDF 具有更高的治疗依从性^[28]。本研究安全性分析结果与这些研究均相似。但在亚组分析中发现, 低剂量组的不良反应发生率较其他剂量组有更低的发生趋势, 但差异无统计学意义, 这与研究中总体的 TDF 用量不高有关系, 也与芬太尼的药理学特点相关。

本研究结果表明: 接受低剂量 TDF 治疗病人的躯体功能、社会功能、整体健康功能均有显著改善。Payne 等^[29]将口服吗啡缓释片与接受 TDF 的病人进行生活质量的比较发现, TDF 更能满足病人的需要。TDF 更换的频率较低, 不良反应影响较小, 这可能是接受 TDF 的癌症病人对疼痛管理更满意的原因之一。一项前瞻性研究^[30]显示, 对于慢性中重度癌痛病人, TDF 作为一线使用为病人提供了一种有效和安全的长期镇痛治疗选择。Blazeby 等^[31]发现, 生活质量量表分数与癌痛治疗结果、远期生存预测有密切相关。接受低剂量 TDF 治疗中重度癌痛病人生活质量的改善是药物良好的镇痛效能与较低的不良反应综合结果的转化所致, 但其是否能转化为生存获益有待进一步观察研究。

在本研究中, 2.1% 的病人因使用其他的药物而退出研究, 绝大部分的病人完成了研究, 同时疼痛得到改善, 生活质量获得提高, 这也说明了 TDF 使用简单方便, 因而具有很高的治疗依从性。Corli 等^[26]对比四种阿片类药物发现, 接受吗啡治疗的病人中有 22.0% 转而使用另一种阿片类药物, 服用羟考酮的病人中有 12.0% 转而使用其他阿片类药物; 相比之下, TDF 的切换和中断的百分比低于 10.0%, 依从性优于其他几类药物。Skaer^[28]的研究也证实了与其他口服阿片类药物相比, TDF 更能提高病人治疗的依从性。早在 2008 年, 慢性严重疼痛管理的



国际专家小组已经发表共识并声明：在体弱老年人的慢性疼痛治疗中着重强调，TDF 因其使用方便可增加病人的依从性，可作为优选治疗项之一^[32]。老年癌痛病人可能同时服用多种药物，这不但降低了药物使用的依从性，也增加了药物间相互作用产生不良反应的概率。TDF 高依从性、低剂量起始治疗中重度癌痛的模式，对于体能状态差的老年病人是一个较好的选择。

尽管低剂量 TDF 对中重度癌痛具有良好的镇痛效能和较低的不良反应，但不可避免，本研究仍存在一些局限和不足。主要为以下几个方面：一是研究设计为单臂且为开放性，没有采用双盲双模拟随机对照研究方法；其次是缺乏对入组病人进行相关基因层面的检测；再者是研究规模仍较小。低剂量 TDF 可有效缓解阿片未耐受癌痛病人的中重度疼痛，不良反应轻微，并在不损伤病人认知功能的前提下可显著改善疼痛病人的生活质量。未来还需更大样本的随机对照研究来进一步探讨低剂量 TDF 在阿片未耐受癌痛病人中的治疗价值。

临床试验参加单位：东南大学医学院附属徐州市中心医院、常州市第二人民医院附属金东方医院、河南省肿瘤医院、郑州大学第一附属医院、黄石市中心医院、武汉市第五人民医院、黑龙江省肿瘤医院、哈尔滨医科大学第四附属医院、江山市人民医院、临汾市中心医院、济宁市肿瘤医院。所有作者声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Berall MA. Transmukosale applikation von fentanyl: Sublingual, buccal, nasal-egal?[J]. Mmw Fortschr Med, 2017, 159(6):15-22.
- [2] Bista SR, Haywood A, Hardy J, *et al.* Exposure to fentanyl after transdermal patch administration for cancer pain management[J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(6):705-713.
- [3] 刘跃华, 黄静, 王雍, 等. 芬太尼透皮贴剂治疗中重度癌性疼痛的疗效观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2010, 12(5):318-319.
- [4] Collier JK, Christrup LL, Somogyi AA. Role of active metabolites in the use of opioids[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65(2):121-139.
- [5] Prommer. The role of fentanyl in cancer-related pain[J]. J Palliat Med, 2009, 12(10):947-954.
- [6] Wiffen J, Philip J. Systematic reviews published in the october 2013 issue of the cochrane library[J]. J Pain Palliat Care, 2014, 28(1):70-72.
- [7] Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience[J]. Can Fam Phys, 2010, 56, 514-517.
- [8] Lee J, Yoon JS, Lee JH, *et al.* Clinical usefulness of long-term application of fentanyl matrix in chronic non-cancer pain: Improvement of pain and physical and emotional functions[J]. Clin Orthop Surg, 2016(8): 465-474.
- [9] Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, *et al.* Low doses of transdermal fentanyl in opioid-naïve patients with cancer pain[J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(12):2765-2768.
- [10] 于世英, 孙燕, 吴一龙, 等. 芬太尼透皮贴剂治疗 4492 例癌痛的临床疗效分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(6):369-372.
- [11] Vielvoye-Kerkmeier AP, Mattern C, Uitendaal MP. Transdermal fentanyl in opioid-naïve cancer pain patients: An open trial using transdermal fentanyl for the treatment of chronic cancer pain in opioid-naïve patients and a group using codeine[J]. J Pain Symptom Manage, 2000, 19(3):185-192.
- [12] Kang JH, Oh SY, Song SY, *et al.* The efficacy of low-dose transdermal fentanyl in opioid-naïve cancer patients with moderate-to-severe pain[J]. Korean J Intern Med, 2015, 30(1):88-95.
- [13] Yamaguchi Y, Kagawa Y, Yoneta E, *et al.* Efficacy and safety of low-dose matrix-type transdermal fentanyl applied for opioid initiation[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2012, 39(5):765-768.
- [14] 黄建萍, 毛伯根. 临终患者病情评估表用于晚期恶性肿瘤患者生存时间预测的评价 [J]. 护理学杂志, 2014, 29(17):6-8.
- [15] Hudec R, Tisonova J, Foltan V, *et al.* Consumption of three strong opioids (morphine, oxycodone and fentanyl) in seven European countries during seven years (2003-2009) [J]. Bratisl Lek Listy, 2013, 114(10):581-583.
- [16] Gummin DD. Potent opioids and implications for national defense[J]. Toxicol Lett, 2020, 32(1):90-94.
- [17] Geile J, Maas A, Kraemer M, *et al.* Fatal misuse of transdermal fentanyl patches[J]. Forensic Sci Int, 2019, 302:109858.
- [18] Van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, *et al.* Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain[J]. Curr Med Res Opin, 2003, 19:457-469.
- [19] Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, *et al.* Low morphine doses in opioid-naïve cancer patients with pain[J]. J Pain Symptom Manage, 2006, 31:242-247.
- [20] Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, *et al.* Low doses of transdermal buprenorphine in opioid-naïve patients with cancer pain: A 4-week, nonrandomized, open-label, uncontrolled observational study[J]. Clin Ther, 2009, 31:2134-2138.
- [21] Hata A, Katakami N, Masuda Y, *et al.* Direct low-dose fentanyl patch (2.1mg) introduction for opioid naïve outpatients with cancer pain[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2011, 38:415-418.

- [22] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, *et al.* Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2):e58-e68.
- [23] Takahashi K, Nishizawa D, Kasai S, *et al.* Genomewide association study identifies polymorphisms associated with the analgesic effect of fentanyl in the preoperative cold pressor-induced pain test[J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 136(3):107-113.
- [24] Hadley G, Derry S, Moore RA, *et al.* Transdermal fentanyl for cancer pain[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 10:CD010270.
- [25] Tawfik M O, Bryuzgin V, Kourteva G, *et al.* Use of transdermal fentanyl without prior opioid stabilization in patients with cancer pain[J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20:259-267.
- [26] Corli O, Floriani, Roberto A, *et al.* Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV real life trial on the variability of response to opioids[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27:1107-1115.
- [27] Wiffen PJ, Wee B, Derry S, *et al.* Opioids for cancer pain-an overview of cochrane reviews[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6:7:CD012592.
- [28] Skaer TL. Dosing considerations with transdermal formulations of fentanyl and buprenorphine for the treatment of cancer pain[J]. *J Pain Res*, 2014, 7:495-503.
- [29] Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, *et al.* Quality of life and cancer pain: Satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(4):1588-1593.
- [30] Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, *et al.* Pain management of cancer patients with transdermal fentanyl: A study of 1828 step I, II & III transfers[J]. *J Pain*, 2004, 5(2):119-132.
- [31] Blazeby JM, Brookes ST, Alderson D. Prognostic value of quality of life scores in patients with oesophageal cancer[J]. *Br J Surg*, 2000, 87(3):362-373.
- [32] Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, *et al.* Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: Consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used world health organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone)[J]. *Pain Pract*, 2008, 8(4):287-313.
- [8] Pascual O, Ben Achour S, Rostaing P, *et al.* Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109:E197-E205.
- [9] 罗妮, 宫登辉, 郑军. 从小胶质细胞活化通路探讨化疗诱导大鼠神经病理性疼痛的发生机制 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(9):647-651.
- [10] Emmons KL, Taylor NR. Contemporary issues in Clopidogrel therapy: New evidence shaping clinical practice[J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(4):553-563.
- [11] Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y₁₂ adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2005, 31(2):174-183.
- [12] Peeters PA, Crijns HJ, Tamminga WJ, *et al.* Clopidogrel, a novel antiplatelet agent, and digoxin: Absence of pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1999, 2:51-54.
- [13] Yu T, Zhang X, Shi H, *et al.* P2Y₁₂ regulates microglia activation and excitatory synaptic transmission in spinal lamina II neurons during neuropathic pain in rodents[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3):165.
- [14] Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Miyata H, *et al.* P2Y₁₂ receptors in spinal microglia are required for neuropathic pain after peripheral nerve injury[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(19):4949-4956.
- [15] Jung Y, Lippard SJ. Direct cellular responses to platinum-induced DNA damage[J]. *Chem Rev*, 2007, 5:1387-1407.
- [16] Peters CM, Jimenez-Andrade JM, Jonas BM, *et al.* Intravenous paclitaxel administration in the rat induces a peripheral sensory neuropathy characterized by macrophage infiltration and injury to sensory neurons and their supporting cells[J]. *Exp Neurol*, 2007, 203(1):42-54.
- [17] Robinson CR, Zhang H, Dougherty PM. Astrocytes, but not microglia, are activated in oxaliplatin and bortezomib-induced peripheral neuropathy in the rat[J]. *Neuroscience*, 2014, 274:308-317.
- [18] Yu T, Zhang X, Shi H, *et al.* P2Y₁₂ regulates microglia activation and excitatory synaptic transmission in spinal lamina II neurons during neuropathic pain in rodents[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3):165.
- [19] Jing F, Zhang Y, Long T, *et al.* P2Y₁₂ receptor mediates microglial activation via RhoA/ROCK pathway in the trigeminal nucleus caudalis in a mouse model of chronic migraine[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):217.
- [20] Chen G, Zhang YQ, Ji RR, *et al.* Microglia in pain: Detrimental and protective roles in pathogenesis and resolution of pain[J]. *Neuron*, 2018, 100(6):1292-1311.
- [21] 杨美蓉, 杜冬萍. 小胶质细胞活化与神经病理性疼痛 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2009, 15(2):114-116.

(上接第 581 页)