

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.10.014

氢吗啡酮联合鞘内输注系统治疗难治性癌痛的临床观察*

胡 阳¹ 王海宁² 林云凤¹ 苏爱国¹ 李传莲¹ 樊碧发^{2△}(¹ 三峡大学第三临床医学院国药葛洲坝中心医院疼痛康复科, 宜昌 443003; ² 中日友好医院疼痛科, 北京 100029)

据世界卫生组织统计, 全世界每年新发癌症病人 1000 多万, 每年癌症死亡人数 600 多万。中国每年新发癌症人数为 180 多万, 每年癌症死亡人数 140 多万。60%~80% 的晚期癌症病人会伴有疼痛的发生, 且 1/3 为重度疼痛^[1]。癌痛的伴随, 严重影响癌症病人及其家庭的生活质量和尊严。以往癌痛治疗遵循三阶梯治疗原则, 中重度的癌痛以口服阿片类药物为主。有数据显示, 由于各种原因, 50%~80% 的癌痛未得到理想的控制。

目前, 吗啡联合鞘内输注系统广泛用于难治性癌痛的治疗。但由于吗啡相关不良反应(如恶心、呕吐、瘙痒、便秘等)限制了此技术的发展。氢吗啡酮(hydromorphone, HM)是一种新型的阿片类镇痛药, 有缓释片剂和注射液两种剂型, 均已广泛用于癌痛及慢性疼痛的治疗中。有数据显示, 氢吗啡酮用于慢性疼痛治疗的有效率可达 82%, 且不良反应少^[2]。鞘内药物输注系统(intrathecal drug delivery system, IDDs), 通过完全埋入皮下的导管和药盒相连接, 可以长时间向硬膜外腔及蛛网膜下腔输注药物。本研究将氢吗啡酮与鞘内输注系统联合用于难治性癌痛的治疗, 观察其可行性及安全性。

方 法

1. 一般资料

本研究通过国药葛洲坝中心医院伦理委员会批准(2017008)。选择我科 2016 年 1 月至 2017 年 12 月符合纳入标准的难治性癌痛病人 40 例, 其中肺癌 11 例、肝癌 6 例、胰腺癌 7 例、直肠癌 6 例、宫颈癌 5 例、胆囊癌 4 例、膀胱癌 1 例。

纳入标准: ①组织病理学检查已确诊为癌症; ②疼痛与恶性肿瘤直接相关, 其程度为重度, 即视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分 ≥ 7 ;

③依据癌痛三阶梯治疗原则, 经第一、二阶梯治疗后疼痛控制效果不佳; ④近 1 个月来未行放、化疗等抗肿瘤治疗; ⑤生存周期预估 ≤ 3 月; ⑥无意识障碍, 对使用阿片类药物知情同意者; ⑦无鞘内药物输注系统植入术的手术禁忌证。

排除标准: ①伴有颅脑损伤、呼吸抑制或慢性阻塞性呼吸道疾病者; ②重度肝肾功能不全者; ③既往有麻痹性肠梗阻、急腹症及严重便秘史; ④存在精神或心理障碍无法进行自我评估者; ⑤治疗过程中由于产生新的病情或出现无法耐受的不良反应不能按观察方案用药者; ⑥既往有药物滥用史, 依从性差, 不能遵从试验要求者; ⑦因其他各种因素自动退出研究者。

将符合纳入标准的 40 例难治性癌痛病人, 采用随机数字表法分为吗啡组(M 组)和氢吗啡酮组(H 组), 每组 20 例。两组病人的年龄、性别及治疗前的疼痛 VAS 评分等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$, 见表 1)。每组行 IDDs 植入术前均进行吗啡滴定, 滴定方法按照 NCCN 癌痛指南, 吗啡滴定的目标: ① VAS 评分 < 3 ; ②病人 24 小时内解救次数 < 3 次; ③滴定 3 天内完成。记录每位病人 24 小时口服吗啡量, 如为静脉滴定则乘以 3 换算为口服量记录。

2. 方法

每组病人排除 IDDs 植入术相关手术禁忌证。IDDs 植入方法: C 形臂 X 光引导下, 均选择 L_{4/5} 椎板间入路穿刺, 埋入式导管管尖放置于疼痛部位相应的脊髓节段, 置管后给予碘海醇造影确认导管位置。成功后再将导管通过离穿刺点 10~15 cm 的皮下隧道引至前腹连接输液壶埋入病人腹部皮下, 避开造口, 检查装配好的输液壶和导管的通畅性, 缝合后腹带加压。植入完成后采用蝶形针插入输液壶外接泵盒, M 组泵盒药物配方: 吗啡注射液(24 小

* 基金项目: 湖北省教育厅科研计划项目(B2017020)

△ 通信作者 樊碧发 fb1616@yeah.net

时滴定口服吗啡量 $\times 7/300$) + 生理盐水 = 250 ml; 泵盒参数设置为: 每小时输注量为: 24 小时滴定口服吗啡量 / $(300 \times \text{浓度} \times 24)$, PCA 量为 10% 24 小时滴定口服吗啡量 / 300, 锁定时间为 15 分钟。H 组泵盒药物配方: 氢吗啡酮注射液 (24 小时滴定口服吗啡量 $\times 7/900$) + 生理盐水 = 250 ml。泵盒参数设置为: 每小时输注量为: 每小时滴定口服吗啡量 / $(900 \times \text{浓度} \times 24)$, PCA 量为 10% 24 小时滴定口服吗啡量 / 900, 锁定时间为 15 分钟。

3. 观察指标

(1) 药物用量: 以 15 天为研究周期, 按吗啡总量 = 氢吗啡酮剂量 / 3 换算氢吗啡酮注射液剂量, 分别记录两组病人应用的吗啡总量, 记录研究周期内每例解救次数及解救用量。

(2) 疼痛程度评分及疗效评价: ①两组病人均采用 VAS 评分评估疼痛程度, 记录每组治疗前 VAS 评分 (VAS 0) 及 IDD 植入后第 1 天 (VAS 1)、第 7 天 (VAS 2) 及第 15 天 (VAS 3) 的 VAS 评分。②疼痛缓解程度 (pain relief, PAR): 将病人疼痛缓解程度分为 5 度予以记录: 未缓解 (0 度): 疼痛症状基本无减轻, 即 VAS 降低 $< 1/4$; 轻度缓解 (1 度): 疼痛减轻约 25%, 即 VAS 降低 $1/4 \sim 1/2$; 中度缓解 (2 度): 疼痛减轻约 50%, 即 VAS 降低 $1/2 \sim 3/4$; 明显缓解 (3 度): 疼痛减轻约 75%, 即 VAS 降低 $> 3/4$; 完全缓解 (4 度): 经治疗后疼痛完全消失。记录两组病人 IDD 植入后第 15 天的疼痛缓解程度。③生活质量评分 (quality of life, QOL): 根据我国试行的恶性肿瘤病人生活质量评分标准, 癌痛病人的生活质量由 12 项指标体现, 包括食欲、精神、睡眠、疲乏、疼痛、家庭理解与配合、同事理解与配合、自身对癌症的认识、对治疗的态度、日常生活、治疗的不良反应、面部表情。每项分为 5 级, 分别计 1~5 分, 生活质量总分为 60 分。记录两组病人 IDD 植入前 (L1) 及植入后 15 天 (L2)

的生活质量评分。

(3) 不良反应: 观察并记录治疗过程中两组病人的不良反应发生类型及发生率。

4. 统计学分析

因 M 组有 1 例病人研究过程中死亡, 啡吗组 19 例、氢吗啡酮组 20 例纳入数据分析, 所有数据均使用 SPSS 22.0 软件进行分析, 定量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组 VAS 评分及疼痛缓解程度比较

M 组 IDD 植入后第 1 天 (VAS 1)、第 7 天 (VAS 2) 及第 15 天 (VAS 3) VAS 评分与治疗前 VAS 评分 (VAS 0) 比较有显著统计学差异 ($P < 0.01$); H 组 IDD 植入后第 1 天 (VAS 1)、第 7 天 (VAS 2) 及第 15 天 (VAS 3) VAS 评分与治疗前 VAS 评分 (VAS 1) 比较有显著统计学差异 ($P < 0.01$); M 组与 H 组的疼痛缓解程度比较无统计学差异 ($P > 0.05$, 见表 2)。

2. 两组用药剂量与生活质量评分比较

M 组与 H 组相比, 换算后的吗啡总量、解救次数、解救剂量差异有统计学意义 ($P < 0.05$); M 组 IDD 植入后 15 天 (L2) 生活质量评分与植入前 (L1) 生活质量评分比较有显著统计学差异 ($P < 0.01$); H 组 L2 与 L1 比较有显著统计学差异 ($P < 0.01$); 两组 L1、L2 之间比较无明显统计学差异 ($P > 0.05$, 见表 3)。

3. 不良反应发生率

H 组恶心呕吐、瘙痒、嗜睡的发生率与 M 组比较有统计学差异 ($P < 0.05$); H 组便秘、呼吸抑制的发生率与 M 组比较, 无统计学差异 ($P > 0.05$, 见表 4)。

表 1 两组病人一般资料

组别	年龄	治疗前 VAS 评分
M 组 ($n = 19$)	66.4 ± 7.3	8.5 ± 1.1
H 组 ($n = 20$)	67.7 ± 8.2	8.6 ± 1.1

表 2 两组治疗前后 VAS 评分及疼痛缓解程度比较

组别	治疗前	治疗后			PAR 评分
		第 1 天	第 3 天	第 15 天	
M 组 ($n = 19$)	8.5 ± 1.1	$2.1 \pm 1.0^{\Delta}$	$2.5 \pm 0.9^{\Delta}$	$2.9 \pm 0.7^{\Delta}$	4.7 ± 0.4
H 组 ($n = 20$)	8.6 ± 1.1	$2.1 \pm 1.0^{\Delta}$	$2.6 \pm 0.7^{\Delta}$	$2.7 \pm 0.7^{\Delta}$	4.9 ± 0.3

$^{\Delta} P < 0.01$, 与治疗前相比

表3 两组用药剂量与生活质量评分比较

组别	吗啡总量 (mg)	解救次数	解救剂量 (mg)	植入前 QOL 评分	植入后 15 天 QOL 评分
M 组 ($n=19$)	33.20±5.41	28.10±8.43	2.66±0.77	27.00±3.09	45.70±3.26*
H 组 ($n=20$)	26.80±3.49 [△]	20.50±5.01 [△]	1.88±0.36 [△]	26.80±3.61	45.90±2.84*

[△] $P<0.05$, 与 M 组相比; * $P<0.01$, 与植入前生活质量评分 (L1) 相比

表4 两组不良反应发生率比较 ($n, \%$)

组别	瘙痒	恶心呕吐	便秘	嗜睡	呼吸抑制
M 组 ($n=19$)	9/47.4%	10/52.6%	10/52.6%	4/21.1%	2/10.5%
H 组 ($n=20$)	3/15% [△]	4/20% [△]	11/55%	0/0% [△]	0/0%

[△] $P<0.05$, 与 M 组相比

讨 论

癌痛是癌症常见伴发疾病, 60% 以上的癌症病人会伴有疼痛的发生, 并且有 50% 以上的疼痛未得到理想的控制^[1]。癌痛控制不良的原因包括缺乏理想的镇痛药。吗啡作为常用的阿片类药物, 对于重度癌痛而言镇痛效价不高^[3]。且吗啡具有快速耐受性, 随着剂量的不断加大, 让人无法耐受的不良反应也会逐渐增加。以往癌痛的治疗以口服、皮下或静脉给药途径为主, 但传统给药方式镇痛效果有限。由于病人自身疾病的原因无法坚持使用口服或静脉等给药途径, 从而影响治疗效果^[4]。

癌痛控制不理想的一个主要原因是给药方式单一。传统的给药方式如口服、静脉、皮下给药方式的缺点有: ①药物所需剂量较大: 口服药物会发生首关消除效应, 因此为达到相同效价口服药物的剂量为静脉给药剂量的 3 倍、鞘内给药剂量的 300 倍; ②不良反应较多: 因给药剂量较大, 所以药物的不良反应也相应增加, 不良反应的增加会降低病人治疗的耐受性; ③受病人自身情况影响较大: 有些癌症晚期病人, 例如消化道肿瘤、口咽部肿瘤或因放、化疗无法进食。而鞘内持续给药的优点有: ①药物所需剂量小: 因鞘内的药物直接作用于中枢受体, 因此只需少量药物即可达到完善镇痛; ②不良反应相对较少: 因药物剂量小, 药物所引起的不良反应也相对减少; ③操作简单, 病人耐受性好。

鞘内持续输注已成为治疗晚期癌症病人顽固性疼痛有效手段, 可进行直接、持续性给药。其具体的作用机制为: ①阿片类药物在脊髓神经元的突触后膜通过减少突触前递质的释放和突触后膜的超级化而发挥镇痛效应。②椎管内注入药物后作用于相应节段的阿片受体上, 阻断向中枢传导的通路, 同时吗啡与受体结合, 激发内啡肽释放而产生镇痛作

用^[5]。③抑制交感神经兴奋引起的去甲肾上腺素释放, 血浆中去甲肾上腺素浓度降低, 痛阈提高^[6]。本研究发现, 通过 IDD 持续输注吗啡或氢吗啡酮, 均能有效地降低病人的疼痛程度, 提高病人的生活质量评分。

氢吗啡酮 (hydromorphone, HM) 是一种新型的啡类衍生物, 作用于 μ 阿片类受体和部分 δ 受体, 但是不作用于 κ 、 σ 、 ϵ 受体, 其作用强度为同等剂量吗啡的 5~10 倍^[5,7]。本研究发现, 按同等剂量效价 3 倍^[5] 转换 HM 的剂量后, H 组的总量明显少于 M 组, 此结果证实 HM 的效价远远高于吗啡。

研究发现^[8-10], HM 起效后血浆浓度稳定, 不存在封顶效应; 当有镇痛需求时可以随时追加, 追加后随之产生镇痛效果的提高, 停止给药后血浆浓度很快降低; 另外, HM 通过血脑屏障的消除半衰期是 28 min, 远低于吗啡的 166 min, 故与吗啡相比, HM 呼吸抑制发生率较低。HM 经过肝肾代谢, 其原型及代谢产物经尿液排出。与其他阿片类药物不同, HM 不通过细胞色素 (cytochrome, CYP) P450 系统代谢, 而是被肝脏的葡萄糖苷化为氢吗啡酮-3-葡萄糖苷酸 (3-glucuronide, H3G) 和双氢异吗啡-3-葡萄糖苷酸, 这样也避免了与经过 CYP 代谢的药物发生相互作用^[9,10]。与传统的吗啡相比, HM 代谢不产生吗啡-6-葡萄糖苷酸 (morphine-6-glucuronide, M6G), 这对于肾功能不全病人至关重要。M6G 的蓄积可能会加重肾功能损伤并导致呼吸抑制或其他不良反应^[7,10-12]。本研究发现, H 组恶心呕吐、瘙痒、嗜睡的发生率明显低于 M 组, 安全性优于 M 组, 这与其他研究相吻合, H 组呼吸抑制的发生率与 M 组无明显差异, 考虑可能为本研究样本量偏小所致。

本研究结果表明, 鞘内持续输注氢吗啡酮或吗啡均能有效缓解难治性癌痛病人的疼痛程度, 提高病人的生活质量评分, 且氢吗啡酮的效价远远高于

吗啡; 氢吗啡酮恶心呕吐、瘙痒、嗜睡的发生率明显低于吗啡。综上所述, 氢吗啡酮联合鞘内药物输注系统用于难治性癌痛的治疗是安全有效的。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015.[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [2] 李小梅, 董艳娟. 阿片耐受与慢性癌痛的阿片类药物治[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2012, 18(9):55-59.
- [3] 张宇, 唐轶珣, 孔高茵, 等. 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.
- [4] Xing F, Yong RJ, Kaye AD, *et al.* Intrathecal drug delivery and spinal cord stimulation for the treatment of cancer pain[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2018, 22(2):11.
- [5] 张胜利, 赵建玲, 刘辉, 等. 盐酸氢吗啡酮硬膜外超前镇痛与静脉自控镇痛联合在腹部术后的运用 [J]. *中国临床医师*, 2013, 41(11):54-55.
- [6] 李永翠, 毛勇, 唐丽, 等. 埋入式输注系统植入鞘内

与植入硬膜外腔联合自控镇痛泵治疗顽固性癌痛的比较 [J]. *中国临床医师杂志*, 2015, 43(1):50-54.

- [7] Olson KM, Duron DI, Womer D, *et al.* Comprehensive molecular pharmacology screening reveals potential new receptor interactions for clinically relevant opioids[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6):e0217371.
- [8] Felden L, Walter C, Harder S, *et al.* Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: A Meta-analysis[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 7:219-228
- [9] Vandenbossche J, Richarz U, Richards HM. Repeat dose steady. state pharmacokinetic evaluation of once-daily hydromorphone extended-release (OROS hydromorphone ERI) in patients with chronic pain[J]. *J Pain Res*, 2012, 5:523-533.
- [10] Smith H, Bruckenthal P. Implications of opioid analgesia for medially complicated patients[J]. *Drugs Aging*, 2010, 27:417-433.
- [11] 郑碧鑫, 宋莉, 刘慧. 氢吗啡酮用于癌性疼痛治疗的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(9):649-652.
- [12] 燕琳, 张传汉. 氢吗啡酮的药理作用及临床研究进展. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(9):701-703.

· 消 息 ·

2021 年《中国疼痛医学杂志》征稿与征订

《中国疼痛医学杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 北京大学和中华医学会疼痛学分会共同主办的专业性学术期刊。报道有关疼痛基础研究和临床诊疗的综合性学术刊物。现为中文核心期刊(北京大学核心期刊)、中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊。《中国疼痛医学杂志》诚邀您投稿、订阅。

投稿: 来稿可在杂志官网投稿 <http://casp.ijournals.cn>, 请署真实姓名、工作单位、职称, 附单位介绍信(信中须注明未“一稿两投”、署名无争议、对文章内容的真实性负责、无泄密内容)。投稿时请注明通信作者及基金资助信息, 并提供详细的通信地址、邮编、联系电话、E-mail 等。衷心希望《中国疼痛医学杂志》成为您了解疼痛医学发展和发表科研成果的平台之一。

订购: 邮发代号: 82-832, 本刊为月刊, 大 16 开本, 80 页, 每册定价 32.00 元, 全年 12 期, 共 384.00 元。欢迎在当地邮局订阅或直接汇款至编辑部订阅。

编辑部地址: 北京海淀区学院路 38 号, 北京大学医学部《中国疼痛医学杂志》编辑部

投稿网址: <http://casp.ijournals.cn>

联系电话: 010-82801712; 010-82801705

电子邮箱: pain1712@126.com

联系人: 赵磊

QQ 群: 222950859 微信公众平台号: pain1712

