



doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.11.017

• 合理用药 •

导言 难治性癌痛的治疗工作艰难且重要,近年来,中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会广泛推广“治痛道合-难治性癌痛规范化管理(MICP)”等一系列项目,探索一条适合中国特色的难治性癌痛治疗之路。为提升临床难治性癌痛规范化诊疗水平,通过多期的难治性癌痛临床案例MDT研讨和技能比拼,每期将评选出的对临床具有借鉴价值的典型难治性癌痛案例,邀请专家全面解析点评,刊登在《中国疼痛医学杂志》合理用药栏目中(本期为第15篇);以期为广大临床医师提供参考。

(王杰军,国家卫生健康委员会肿瘤合理用药专家委员会副主任委员、中国临床肿瘤学会肿瘤支持与康复治疗专家委员会主任委员、中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会荣誉主任委员)

氢吗啡酮治疗难治性癌痛 1 例并文献复习*

孙霞¹ 袁明¹ 吴丹¹ 王南瑶¹ 黄娴婷¹ 闫帅¹ 秦雅¹ 王琼^{1△}

(¹东南大学附属江阴市人民医院肿瘤科, 江阴 214400)

1. 一般资料

病例: 女性, 58岁, 于2017-12-22在某医院行“直肠癌根治术(Dixon)”, 术后病理提示溃疡型腺癌, 分化II-III级, 癌组织浸润肠壁浆膜下层, 脉管内见癌栓, 两切缘未见癌累及。检出肠旁淋巴结18枚, 其中1枚见癌转移(1/18), 另见癌结节1枚。术后给予FOLFOX方案化疗6次, 后未继续放疗。2018-09查PET-CT: 吻合口复发, 提示病情进展。2018-09-12起予FOLFIRI方案化疗联合贝伐单抗靶向治疗1周期。2018-10-03起针对吻合口及骶前肿块放疗, 期间联合口服卡培他滨化疗。2018-10-18于某医院行“Hartmann术”(直肠癌切除+远端关闭、近端降结肠造口术)。术中见复发肿瘤与骶前紧密粘连。术后病理: (直肠)中分化腺癌, 浸润直肠外膜层, 无神经侵犯, 脉管癌栓(+), 肠系膜淋巴结(0/2)。2018-12-28起继续FOLFIRI方案化疗8次。2019-06中旬腹盆腔CT: 骶前软组织增厚, 局部吻合口壁增厚(考虑肿瘤复发可能)。肠镜: 吻合口炎, 吻合口狭窄; 活检病理: (吻合口)黏膜组织慢性炎症, 部分腺上皮伴轻度不典型增生。至某医院就诊, 2019-07-03行“横结肠造口术”, 2019-07-10行“结肠造口开放术”。2019-08-03行XELOX方案联合贝伐单抗分子靶向治疗8周期。2020-01因病人肛门口疼痛伴肿瘤指标升高考虑肿瘤进展, 2020-02-01、2020-02-23起予雷替曲塞化疗2周期。病人肿瘤指

标继续升高, 肛门阵发性钝痛伴刀割痛加重, 考虑疾病进展, 2020-03-11予雷替曲塞4.8 g d1, 联合PD-1 200 mg免疫治疗1周期。病人因左下腹壁肿物于2020-03-26在全身麻醉下行腹壁病损切除术。术后病理示: 转移性腺癌。2020-04-14予以PD-1 200 mg联合培美曲塞化疗。2020-05-26病人出现下腹部剧痛, NRS评分8, 镇痛药控制不佳。现为行下一步治疗我院就诊, 病人仍有肛门阵发性钝痛伴刀割痛, 给予塞来昔布口服镇痛, NRS评分8, 无畏寒发热, 无胸闷气急, 食欲不佳, 睡眠可, 大小便可。

2. 入院查体

入院后查体: 神清, 精神尚可, 腹部平坦, 愈合可, 未见腹壁静脉曲张及胃肠蠕动波, 腹软, 无压痛及反跳痛, 未触及包块, 肝脾肋下未触及, 肝肾区无叩击痛, 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常。双下肢无明显水肿。

3. 疼痛评估

疼痛以肛门区域为主, 呈阵发性钝痛伴刀割痛, NRS评分8, 爆发痛频繁, 每日约15次左右, 因疼痛剧烈无法保持平卧体位, 严重影响睡眠。考虑内脏痛合并神经病理性疼痛。

4. 临床诊断

①直肠腺癌术后IV期; ②晚期癌痛。

5. 镇痛治疗

病人目前疼痛评分为重度癌痛, 依据NCCN等

* 基金项目: 无锡市卫生健康委科技成果与适宜技术推广项目(T201914)

△ 通信作者 王琼 wangqiong55@hotmail.com



国内外指南,对于既往未使用过阿片类药物的重度癌痛缓解,建议予吗啡滴定治疗。入院后24小时内,病人共出现爆发痛7次,使用吗啡片35 mg。根据前24小时吗啡片总量,2020-05-27予换用羟考酮10 mg, q12 h镇痛治疗。2020-05-29, NRS评分7,爆发痛次数4次;羟考酮20 mg, q12 h后, NRS评分6,爆发痛3次;后再次根据疼痛评分调整治疗,因病人疼痛控制欠佳,2周内予羟考酮缓释片20 mg, q12 h逐渐加量至羟考酮缓释片160 mg, q12 h,调整后疼痛评分2分,爆发痛4次,并联合普瑞巴林75 mg,每日2次。

本例病人爆发痛次数频繁,口服药物控制效果欠佳。依据《难治性癌痛专家共识》^[1]考虑该病人为难治性癌痛。病人阿片类药物使用量大,进行难治性癌痛的多学科讨论,制订下一步镇痛治疗方案。讨论后:建议病人可予以镇痛泵治疗或鞘内泵治疗,也可尝试行腹腔神经毁损术,联合一阶梯非甾体消炎镇痛药治疗,但病人及家属拒绝腹腔神经毁损及鞘内泵治疗;同时根据病人目前爆发痛次数较多,不排除与心理焦虑有关,建议加用度洛西丁镇静治疗,缓解病人焦虑症状。因病人目前体质较差,故继续以药物治疗为主。给予改为自控式静脉镇痛泵(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)镇痛治疗。基础镇痛药物为奥施康定160 mg, q12 h,换算折合口服吗啡剂量每日640 mg,换算静脉吗啡用量每日213 mg,静脉氢吗啡酮用量每日30 mg。MDT讨论后调整予配置氢吗啡酮静脉PCIA,2020-06-19起(氢吗啡酮150 mg+生理盐水90 ml,配置成液体:240 ml,每小时2 ml,冲击量3 ml,间隔时间10 min)联合普瑞巴林150 mg,每日2次,塞来昔布联合镇痛治疗后,NRS评分2~3分,24小时自控次数1次。后疼痛控制可,予居家镇痛治疗,治疗效果佳,病人生活质量明显提高。

随着病人病情进展,2020-08起再次出现疼痛加重,2020-08-17起予氢吗啡酮PCIA镇痛治疗(115 mg/120 ml,每小时1 ml,冲击量2 ml,间隔时间10 min)。病人疼痛控制可,治疗效果佳,NRS评分1~2,24小时自控次数1次。

讨 论

近年来,随着肿瘤发病率日趋增高,癌痛人群也得到了越来越多的关注。其中,难治性癌痛发病率约为10%~20%^[1,2]。国内外指南均指出,WHO三阶梯镇痛原则对大部分癌痛病人有效,但对于难

治性癌痛病人,需要加用四阶梯镇痛。第四阶梯建议采用微创介入的方式治疗疼痛,其中包括PCA镇痛技术、硬膜外给药等^[3,4]。

PCA镇痛治疗中常用的药物为吗啡、氢吗啡酮、舒芬太尼等。本例病人采用氢吗啡酮静脉自控镇痛治疗,换用氢吗啡酮后,疼痛得到了有效的控制。

氢吗啡酮(hydromorphone, HM)是一种吗啡的半合成衍生物,主要作用于 μ 阿片受体,氢吗啡酮静脉给药后5分钟内起效,在血浆浓度达到峰值后8~20分钟发挥最强镇痛作用,镇痛效果是吗啡的8~10倍^[5,6],后由肝脏代谢肾脏排出,代谢产物无活性,不易蓄积^[7]。既往有学者总结了13篇报道共1208例病人接受氢吗啡酮治疗的系统分析结果显示^[8]:氢吗啡酮与吗啡和羟考酮的不良反应相似,但病人对氢吗啡酮的不良反应耐受性优于其他两者。在本病例中也可看到,由于静脉使用氢吗啡酮起效快,真正做到了及时迅速,疼痛得到了更好的控制,尤其是在爆发痛方面提高了病人的生活质量。

在难治性癌痛治疗中,阿片类药物固然充当着基石的作用,但对于辅助药物的选择亦相当重要。根据国内外治疗指南,难治性癌痛常用辅助药物为抗抑郁药、抗惊厥药、激素及NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)受体拮抗剂等。抗惊厥药物包括卡马西平、奥卡西平等抑制钠离子药物(这类药物对快速的疼痛、闪痛更有效),以及加巴喷丁、普瑞巴林等阻断钙离子通道的药物。《难治性癌痛专家共识》将这类药物推荐用于癌性内脏痛、癌性神经病理性疼痛的辅助治疗。而对于某些特殊类型的难治性癌痛,特别是阿片类药物不敏感或阿片类药物所致痛觉敏化时,可以考虑应用氯胺酮。合理的应用抗抑郁药物还可以增强阿片药物的镇痛效果,减少阿片药物的使用量^[9]。在本例病人中,经多学科讨论,及时加用抗抑郁药物后疼痛的治疗也取得了更大成效,提示在今后的临床工作中应仔细分析疼痛的原因,适当的增加协同用药。

参 考 文 献

- [1] 王昆,金毅. 难治性癌痛专家共识(2017年版)[J]. 中国肿瘤临床,2017,44(16):787-793.
- [2] 吴官鸿,樊碧发,谢广伦. 长时间大剂量氢吗啡酮PCIA治疗难治性癌痛1例[J]. 中国疼痛医学杂志,2021,27(8):638-640.
- [3] 李小梅,等. 改进我国难治性癌痛的诊治现状[J]. 中国疼痛医学杂志,2012,18(12):709-712.
- [4] Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era: Pain



- management for patients with cancer[J]. *Ca-Cancer J Clin*, 2018, 68(3):182-196.
- [5] Felden L, Walter C, Harder S, *et al*. Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a Meta-analysis[J]. *Br J Anassth*, 2012, 7:219-228.
- [6] 胡阳, 王海宁, 林云凤, 等. 氢吗啡酮联合鞘内输注系统治疗难治性癌痛的临床观察 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(10):789-792.
- [7] 燕琳, 张传汉. 氢吗啡酮的药理作用及临床研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(9):701-703.
- [8] Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review[J]. *Palliat Med*, 2011, 25(5):471-477.
- [9] Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants[J]. *Ann Med*, 2000, 32(5):305-316.

专 家 点 评

东部战区总医院 金毅教授: 本病例为直肠腺癌晚期病人, 从疼痛的性质及部位, 考虑癌性内脏痛合并神经病理性疼痛, 疼痛诊断合理。该病例经过口服药物滴定、增量, 联合口服普瑞巴林, 疼痛依然控制不佳, 临床可断为难治性癌痛。本病例特点为爆发痛频繁、对目前使用的阿片类药物羟考酮出现耐受。因此, 考虑到病人的整体状况, 选择氢吗啡酮静脉 PCA 镇痛安全可靠, 既考虑到阿片类药物的轮替 (rotation), 又有利于爆发痛的控制, 并且兼顾到病人疼痛具有神经病理性疼痛的特性, 继续增加普瑞巴林的用量, 同时进行抗炎、抗焦虑

治疗, 使病人疼痛的控制得到整体改善, 并且随着病情进展, 利用 PCA 技术个体化调整氢吗啡酮的用量, 病人疼痛控制平稳、生活质量明显提高, 值得临床借鉴。

南京医科大学徐州临床医学院 (徐州市中心医院) 刘勇教授: 本病例为转移性直肠癌晚期病人, 诊断明确, 随着疾病进展, 出现重度疼痛, 给予常规阿片类药物治疗效果不佳, 符合难治性癌痛的诊断, 从类别上, 属于复杂的盆底 (肛周) 痛综合征。针对该综合征, 包括 IDDS 和神经毁损术在内的微创介入方式应是首选治疗, 但其存在有创和治疗费用高的缺点, 因此病人的顺应性不高。自 1976 年英国首次发明 PCA 以来, 该技术已取得了长足进步, 尤其是目前使用的微电子泵控制的 PCA, 具有稳定安全、简单方便, 且起效迅速的特点。PCA 给药途径选择较多, 尤其是皮下和静脉给药的方式更适合肿瘤科的应用。药物选择相较于吗啡镇痛效果更强的氢吗啡酮, 其治疗需要滴定、疼痛不稳定、爆发痛频繁的病人时更具优势, 目前已成为临床中最重要的阿片耐受轮换药物之一。该例病人在使用氢吗啡酮 PCIA 后取得了良好的镇痛效果, 显著提高了生活质量, 对于此类符合适应证的病人, 值得进一步临床推广。另外, 考虑到普瑞巴林的安全性更好, 该病人癌痛辅助用药普瑞巴林的应用也是非常值得肯定的。自 2020 年 NCCN 指南已推荐初始用药剂量增加的大背景下, 该病人普瑞巴林的应用规范, 起到了良好的辅助作用。

· 消 息 ·

2021 年 10 月 18 日 “世界镇痛日” ——主题：将疼痛研究成果应用于临床

自 2004 年 10 月国际疼痛学会 (The International Association for the Study of Pain, IASP) 倡议设立 “世界镇痛日” 确定每年 10 月第三个周一为 “世界镇痛日 (Global Day Against Pain)”, 并冠以一个主题, 该主题也成为一年度即 “世界抗痛年 (Global Year Against Pain)” 主题。

全国各地疼痛科可根据实际情况, 举行义诊及宣传活动, 进行疼痛科普教育、疼痛医学咨询等。我们的口号是: “免除疼痛是患者的基本权利, 是医师的神圣职责”。健康所系, 性命相托, 需要我们共同努力, 以敬畏之心做好疼痛医学研究和医疗服务!

2021—2022 年 “世界抗痛年” 主题为 “将疼痛研究成果应用于临床 (Translating Pain Knowledge to Practice)”。

2021 年 10 月 18 日 世界镇痛日

2021 年 10 月 18—24 日 中国镇痛周

2021 年 10 月—2022 年 10 月 世界抗痛年