



• 临床病例报告 •

舒芬太尼皮下自控镇痛治疗晚期癌痛的临床观察 *

肖芳芳 杜宝昌 毕利萍 王帅兵 齐秀恒 郭 茜[△]
(河北中石油中心医院肿瘤科, 廊坊 065000)

在晚期癌症病人中, 癌痛严重降低了病人的生活质量, 而且还会带来焦虑、烦躁, 导致晚期癌痛病人身心受到极大创伤。因此, 有效的镇痛是晚期癌症病人姑息治疗中不可或缺的重要措施。依据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 三阶梯镇痛治疗原则和美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 成人癌痛指南进行治疗, 10%~20% 病人的疼痛属于难治性^[1]。爆发痛发生率在 40%~80%^[2], 而终末期癌痛病人中爆发痛的发生率可高达 89%^[3]。舒芬太尼 (sufentanil) 镇痛起效快, 既往多用于手术麻醉中, 但近年来逐渐开始用于癌性疼痛的治疗^[4]。皮下自控镇痛 (patient-controlled subcutaneous analgesia, PCSA) 是一种可由病人自己控制用量和用药频次的无痛、低创伤的用药方式, 适用于不能口服药物及不愿意频繁皮下或肌肉注射药物的病人^[5]。本研究通过将舒芬太尼药物与 PCSA 技术相结合, 探索该模式下晚期难治性癌痛的治疗效果, 以期对临床治疗起到指导作用, 现报道如下。

方 法

1. 一般资料

本研究已通过河北中石油中心医院伦理委员会的伦理审核 (KYLL-2019-10), 收集 2017 年 1 月至 2019 年 12 月就诊于肿瘤科的晚期癌痛病人 38 例, 其中男性 21 例, 女性 17 例, 年龄 35~74 岁, 体重 41~71 kg 之间。胃癌 5 例, 胰腺癌 5 例, 肺癌 9 例, 结肠癌 6 例, 肝癌 4 例, 宫颈癌 4 例, 乳腺癌 5 例, 肿瘤为 III 期 3 例、IV 期 35 例。治疗前所有病人疼痛数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分为 6.2~8.8 之间, 镇静 Ramesay 评分 (ramsay sedation scale, RSS) 为 1.1~1.9 之间。入组病人

按随机数字表法分为试验组 (舒芬太尼组) 20 例和对照组 (吗啡组) 18 例。

纳入标准: ①全部病人均经病理及影像学确诊为晚期恶性肿瘤, 无手术或放化疗/生物治疗适应证; ②全部病人均遵循癌痛三阶梯用药原则, 既往采用口服阿片类镇痛药物治疗; ③预计生存期在 1~3 月, 且愿意尝试皮下自控泵泵入阿片类镇痛药物治疗。

排除标准: ①恶病质状态; ②合并严重全身性疾病; ③认知功能障碍, 无法进行 NRS 评分; ④阿片类药物过敏。

所有病人癌痛类型主要以内脏痛、神经痛或骨痛为主。治疗前 NRS 评分 4~6 的中度疼痛病人 5 例 (13.2%), NRS 评分 ≥ 7 的重度疼痛病人 33 例 (86.8%)。

2. 治疗方法

镇痛药物: 枸橼酸舒芬太尼注射液 (宜昌人福药业有限公司, 批号: 1170516); 吗啡注射液 (东北制药集团沈阳第一制药有限公司, 批号: 190304-1); PCSA 泵 (驼人医疗器械有限公司)。

两组病人均采用 PCSA 泵镇痛。PCSA 泵埋置于单侧上臂内侧: 常规碘伏消毒, 将皮下穿刺软管留置于上臂内侧皮下, 透明辅料固定, 皮下针通过细软管道连接自控泵装置, 装置内一次性药品储存袋中存放镇痛药物, 其中试验组存放 50 支注射用枸橼酸舒芬太尼注射液纯液 (1 ml: 50 μ g/支), 对照组存放 30 支吗啡注射液纯液 (1 ml: 10 mg/支)。

各类阿片类药物与舒芬太尼/吗啡的换算比例为: 羟考酮: 吗啡 = 1:1.5~2; 吗啡: 舒芬太尼 = 1:500~1000; 口服: 皮下: 静脉 = 3:2:1。

试验组采用舒芬太尼纯液 2500 μ g 皮下自控泵入镇痛, 将病人既往使用的阿片类药物按照比例换算为全天 24 h 舒芬太尼总量, 以此为持续量, 追加量设置为持续量的每次 2 倍, 锁定时间为 15 min。对照组

* 基金项目: 廊坊市科技支撑计划项目 (2019013006)

[△] 通信作者 郭茜 13718558665@139.com



采用吗啡纯液皮下自控镇痛：吗啡纯液 300 mg 采用 PCSA 泵持续皮下泵入，根据病人治疗前 24 h 所用阿片类药物的总量换算为每日 24 h 吗啡皮下使用总量持续泵入，追加量为背景量的每次 2 倍，锁定时间为 15 min。

观察镇痛效果，当病人自觉镇痛效果为中度及中度以上，自行追加 1 次（锁定 15 min 内只能追加 1 次）。观察 NRS 评分变化，若 NRS 评分下降至 4 以下，目前持续量及追加量不变，观察维持时间；若 NRS 评分不变，将持续量在原有基础上增加 50%~100%，追加量仍设置为持续量的每次 2 倍，观察 NRS 评分变化，直至 NRS 评分控制在 4 以下。

3. 评定标准

疼痛程度采用 NRS 评分进行评估，0 为无痛，10 为最痛；1~3 为轻度疼痛，4~6 为中度疼痛，7~10 为重度疼痛。

镇静评分采用 Ramesay 评分 (RSS)：1 分为不安静，烦躁；2 分为安静，合作；3 分为嗜睡，听从指令；4 分为睡眠状态，能唤醒；5 分为反应迟钝；6 分为深睡不醒。

观察记录两组病人用药不良反应发生情况，包括恶心、呕吐、眩晕、嗜睡、便秘、皮肤瘙痒、呼吸抑制、成瘾倾向以及尿潴留等。记录两组病人爆发痛发生次数、程度。

4. 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件对各项数据进行分析统计，符合正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示，组间比较用 t 检验，计数资料采用卡方检验。当样本总量 $n < 40$ 时，采用 Fisher 确切概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组病人用药 48 h 内镇痛效果比较

给予负荷量后两组病人皮下自控镇痛用药 1 h 时 NRS 评分均降至 < 4 。两组病人在治疗 48 h 内各个时段的 NRS 评分比较差异无统计学意义；处理爆发痛时，两组间差异无统计学意义；两组病人爆发痛次数、程度差异无统计学意义（见表 1）。

2. 两组病人镇静 Ramesay 评分比较

两组病人用药前后镇静 Ramsay (RSS) 评分比较差异无统计学意义（见表 2）。

3. 两组病人不良反应发生情况比较

两组病人发生恶心、呕吐、眩晕、嗜睡、便秘及呼吸抑制情况比较，舒芬太尼组的例数明显少于吗啡组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；发生皮肤瘙痒、成瘾倾向及尿潴留情况比较差异无统计学意义（见表 3）。

表 1 两组病人治疗前后 NRS 评分及爆发痛发生情况比较 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	例数	治疗前 NRS 评分	用药后 NRS 评分						爆发痛时 NRS 评分	每日爆发痛 次数
			1 h 后	2 h 后	4 h 后	16 h 后	24 h 后	48 h 后		
舒芬太尼组	20	7.9 $\pm$ 0.7	2.9 $\pm$ 0.9	2.5 $\pm$ 0.9	2.6 $\pm$ 1.0	2.5 $\pm$ 1.2	2.6 $\pm$ 1.2	2.4 $\pm$ 1.1	5.6 $\pm$ 1.8	2.4 $\pm$ 1.3
吗啡组	18	7.3 $\pm$ 1.3	3.2 $\pm$ 1.0	2.6 $\pm$ 0.9	2.9 $\pm$ 1.3	3.1 $\pm$ 1.3	2.7 $\pm$ 1.2	2.9 $\pm$ 1.1	5.7 $\pm$ 1.1	2.2 $\pm$ 1.3
t		0.5	0.8	0.9	1.2	1.8	0.6	0.6	0.7	0.9
P		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 2 两组病人治疗前后 Ramesay (RSS) 评分比较 (分, $\bar{x} \pm SD$)

组别	例数	治疗前	用药后					
			1 h 后	2 h 后	4 h 后	16 h 后	24 h 后	48 h 后
舒芬太尼组	20	1.6 $\pm$ 0.5	2.7 $\pm$ 0.5	2.4 $\pm$ 0.5	2.4 $\pm$ 0.8	2.9 $\pm$ 0.9	2.3 $\pm$ 0.2	2.8 $\pm$ 0.3
吗啡组	18	1.6 $\pm$ 0.5	2.5 $\pm$ 0.5	2.3 $\pm$ 0.5	3.1 $\pm$ 0.6	2.6 $\pm$ 0.8	2.6 $\pm$ 0.6	2.9 $\pm$ 0.7
t		0.9	1.4	1.8	2.9	0.3	0.7	0.8
P		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 3 两组病人不良反应比较 (例)

组别	例数	恶心、呕吐	眩晕	嗜睡	便秘	皮肤瘙痒	呼吸抑制	成瘾倾向	尿潴留
舒芬太尼组	20	3	2	5	5	0	0	1	1
吗啡组	18	12	11	13	12	1	4	4	4
t		0.002	0.002	0.008	0.021	0.474	0.041	0.170	0.170
P		< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05



讨 论

舒芬太尼与 μ 受体高选择性结合, 可产生较强的镇痛作用^[3]。舒芬太尼 PCSA 持续治疗后, 病人 NRS 评分均明显下降^[6]。本研究中, 通过舒芬太尼/吗啡皮下持续泵入来控制癌痛, 结果显示舒芬太尼组病人在用药后 1 小时内 NRS 评分明显下降, 且在之后的 48 小时内也可与吗啡组取得相同的镇痛效果, 该结果与上述多篇文章研究结果中不亚于其他阿片类药物的镇痛效果结论一致^[4]。这与舒芬太尼为 N-4 位取代的衍生物, 具有高脂溶性, 易透过血脑屏障, 为高选择性 μ -阿片受体激动剂相关。

当病人能适当镇静, 其生活质量能得到更好提高。本研究比较两组病人的镇静情况, 发现舒芬太尼组病人在用药后 1 小时内能达到理想的镇静评分, 并能于后续 48 小时内保持, 此效果并不亚于吗啡组, 该结论与王艳冰等^[7]的研究结论相类似。分析可能与舒芬太尼血浆蛋白的结合率高达 90% 以上, 可以较快的通过细胞生物膜, 于脑内可达血药浓度有关。

舒芬太尼具有近似于一般阿片类药物相关的不良反应^[8,9], 本研究中舒芬太尼组病人发生恶心、呕吐、眩晕、嗜睡、便秘及呼吸抑制的例数明显少于吗啡组, 但在皮肤瘙痒、成瘾倾向及尿潴留方面无差异, 分析其原因可能舒芬太尼是一种高选择性 μ 受体激动剂, 它与 μ_1 受体结合力比与 μ_2 受体结合力更高, 而 μ_1 受体主要与镇痛作用相关, μ_2 主要与恶心、呕吐、呼吸抑制等不良反应相关^[10]。但这并不意味着舒芬太尼的安全性是绝对的, 较高浓度的舒芬太尼给药, 仍然会有部分镇静、加重肠道梗阻的风险^[11]。

采用 PCSA 技术与舒芬太尼结合处理晚期难治性癌痛及爆发痛, 起效快、作用持久、可按需给药、不良反应小、操控简单, 同时又避免了频繁皮下或肌肉注射、需要深静脉置管的痛苦, 目前国内已逐渐开始广泛使用。本研究亦尝试采用该种给药方式, 成功地满足了不能口服镇痛药物的晚期癌痛病人镇痛需要, 效果显著。但本研究只初步比较了舒

芬太尼与吗啡的镇痛效果, 未从药物用量、经济学上进行比较, 亦未从联合用药方面进行研究, 在后期的研究中需要进一步探讨, 更好的为临床工作提供思路。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Bubis LD, Davis LE, Canaj H, *et al.* Patient-reported symptom severity among 22,650 cancer outpatients in the last 6 months of life[J]. *Pain Symptom Manage*, 2020, 59:58-66.
- [2] 陈丽, 赵跃辉, 刘小立. 舒芬太尼在癌痛治疗中的应用进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(11):859-862.
- [3] 程祝强, 贾宏彬, 曾永芬, 等. 舒芬太尼与吗啡快速静脉滴定治疗晚期难治性癌痛等疗效比较 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(9):699-703.
- [4] 陈丽, 刘小丽, 杨娟丽. 大剂量吗啡/舒芬太尼 PCSA 治疗难治性癌痛 1 例报道 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(7):559-560.
- [5] 金玉龙, 吴密璐, 张宁, 等. 静脉和皮下自控镇痛在难治性癌痛中等治疗进展 [J]. *当代医学*, 2021, 27(10):191-194.
- [6] Nijland L, Schmidt P, Frosch M, *et al.* Subcutaneous or intravenous opioid administration by patient-controlled analgesia in cancer pain: a systematic literature review[J]. *Supportive Care Cancer*, 2019, 27(1):33-42.
- [7] 王艳冰, 孟凡颖, 李文亮, 等. 地佐辛联合舒芬太尼治疗癌痛的临床效果 [J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(3):480-489.
- [8] 贾俊香, 李冰, 帅斐. 两种硬膜外麻醉给药方案对足月初产妇分娩镇痛 VAS 评分、麻醉药物用量及不良反应的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(5):1188-1190.
- [9] 肖燕, 姚伟荣. 舒芬太尼自控式镇痛泵在重度癌痛患者中的应用进展 [J]. *江西医药*, 2019, 54(7):871-874.
- [10] 张晓琳, 雍政, 苏瑞斌. 基于阿片受体亚型等药物研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2017, 31(4):346-351.
- [11] 徐嘉莹, 桑诺尔, 任丽英, 等. 不同舒芬太尼配置浓度对术后患者静脉自控镇痛效果和不良反应的影响 [J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39(3):406-410.