



氢吗啡酮治疗癌性骨痛临床疗效及对血清 TNF- α 和 IL-6 的影响 *

郭艳汝[△] 任晓娟 姬晓亮 袁媛 刘志静 陈英 马婧

(沧州市人民医院疼痛(安宁疗护)科, 沧州 061000)

摘要 目的: 探讨盐酸氢吗啡酮注射液皮下镇痛泵治疗中、重度癌性骨痛的镇痛效果, 以及对血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 浓度的影响。**方法:** 采用回顾性研究的方法, 选取 2020 年 1 月至 2021 年 3 月采用盐酸氢吗啡酮注射液皮下镇痛泵治疗癌性骨痛病人 57 例, 采用疼痛数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分, 4~6 分为中度癌性骨痛组 (M 组) 26 例, 7~10 分为重度癌性骨痛组 (S 组) 31 例。收集两组病人资料并比较两组治疗前后镇痛效果及血清 TNF- α 和 IL-6 浓度变化。**结果:** 经盐酸氢吗啡酮注射液皮下镇痛泵治疗后两组病人疼痛均明显缓解 ($P < 0.05$), 血清 TNF- α 和 IL-6 浓度较治疗前下降 ($P < 0.05$)。**结论:** 盐酸氢吗啡酮注射液皮下镇痛泵治疗中、重度癌性骨痛效果较好, 且两组病人治疗后血清 TNF- α 及 IL-6 浓度均降低。**关键词** 盐酸氢吗啡酮注射液; 病人自控镇痛; 癌性骨痛; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6

Clinical effect of hydromorphone on the treatment of bone cancer pain and the effects on serum level of TNF- α and IL-6 *

GUO Yanru[△], REN Xiaojuan, JI Xiaoliang, YUAN Yuan, LIU Zhijing, CHEN Ying, MA Jing

(The Department of Pain Management (Palliative Care), Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, China)

Abstract Objective: To investigate the analgesic effect of hydromorphone hydrochloride injection with subcutaneous analgesic pump in the treatment of moderate and severe bone cancer pain and its effect on serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) concentrations. **Methods:** A retrospective study was carried out with 57 cases of bone cancer pain treated with hydromorphone hydrochloride injection subcutaneous analgesic pump from January 2020 to March 2021. Patients with numerical rating scale (NRS) 4-6 scores were considered as moderate bone cancer pain group (group M) (26 cases), and patients with NRS 7-10 scores were considered as severe bone cancer pain group (group S) (31 cases). The data of the two groups were collected. The analgesic effects and the changes of serum TNF- α and IL-6 concentrations were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The pain of the two groups was significantly relieved after treatment with hydromorphone hydrochloride injection subcutaneous analgesic pump ($P < 0.05$), and the serum TNF- α and IL-6 concentrations were decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Hydromorphone hydrochloride injection with subcutaneous analgesic pump is effective in treating moderate and severe bone cancer pain, and the serum TNF- α and IL-6 concentrations of the two groups of patients were decreased after treatment.

Keywords hydromorphone hydrochloride; patient controlled analgesia (PCA); bone cancer pain; TNF- α ; IL-6

据统计, 临床上前列腺癌和乳腺癌骨转移发生率为 65%~75%、肺癌为 30%~65%、晚期甲状腺癌为 47%、肾癌为 30%^[1]。癌性骨转移会引起癌性骨痛, 癌性骨痛会促进机体疼痛激素的释放, 影响机体正常的免疫功能和疾病预后^[2,3]; 如果癌性骨痛

得不到及时有效控制, 可导致病人焦虑、抑郁、睡眠紊乱等症状, 长期控制不佳的慢性疼痛可显著降低病人生存质量, 重度癌性骨痛病人甚至可能产生自杀倾向, 严重危害病人生命健康^[4,5]。癌性骨痛是肿瘤疼痛领域一个具有挑战性的研究课题, 目前尚缺

* 基金项目: 2022 年度河北省医学科学研究课题计划 (20220326)

[△] 通信作者 郭艳汝 569008413@qq.com



乏有效的治疗措施。多数骨癌痛病人未得到明显缓解,因此有效控制癌性骨痛有非常重要的临床意义。

癌性骨痛病理机制非常复杂,在肿瘤生长过程中会导致组织损伤、炎性介质释放,其中炎性介质增加可提升破骨细胞活性,加快骨质溶解,导致神经末梢对疼痛刺激致敏,进而产生疼痛。当前,对于癌性骨痛的治疗包括磷酸盐类、三阶梯用药、麻醉药品镇痛、局部手术及放射性疗法等,但很难有效控制疼痛,甚至出现大量不良反应。氢吗啡酮相比吗啡起效快、镇痛作用强、不良反应少,稳定性好,氢吗啡酮皮下镇痛是治疗癌性骨痛的适宜手段^[6,7]。国内外研究表明,氢吗啡酮已广泛应用于术后病人镇痛,且有研究证实,氢吗啡酮鞘内自控镇痛可安全有效应用于难治性癌痛^[8],但氢吗啡酮经皮下自控镇痛泵给药治疗癌性骨痛效果及作用机制研究较少。肿瘤细胞、内皮细胞、炎性细胞等释放大炎症物质和致痛物质,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是其中的两种。在癌性骨痛动物模型中, TNF- α 和 IL-6 大量释放与癌性骨痛的发生有一定的相关性^[9,10]。因此,本研究回顾性分析皮下氢吗啡酮微量镇痛泵治疗癌性骨痛的临床疗效,以及治疗前后血清 TNF- α 和 IL-6 的浓度变化,并监测其不良反应,观察其可行性及安全性。

方 法

1. 一般资料

本研究通过沧州市人民医院医学伦理委员会审核(K2021-批件-027),所有病人或家属均签署麻醉药品、第一类精神药品使用知情同意书,癌痛治疗知情同意书和皮下镇痛泵使用知情同意书。选取2020年1月至2021年3月收治于疼痛(安宁疗护)科采用盐酸氢吗啡酮注射液皮下镇痛泵治疗且符合纳入标准的癌性骨痛病人57例。采用疼痛数字评分法(numerical rating scale, NRS)评分,4~6分26例(中度癌性骨痛组, M组),7~10分31例(重度癌性骨痛组, S组)。两组病人年龄、性别、体重及原发肿瘤类型等比较差异无统计学意义(见表1)。

纳入标准:①年龄>18岁,性别不限;②病理组织学、细胞学或影像学检查确诊为恶性肿瘤且继发骨转移;③临床判定继发骨转移引起癌性骨痛;④NRS评分^[11]>3,治疗后生存期 $\geq$ 1月;⑤口服药物不能、或口服镇痛效果不理想/无法耐受口服药物不良反应;⑥无严重感染、呼吸功能不全等,无精神、意识障碍;⑦无麻醉药品过敏史;⑧测定了

盐酸氢吗啡酮注射液皮下镇痛泵治疗前血清 TNF- α 和 IL-6 浓度;⑨盐酸氢吗啡酮注射液皮下镇痛泵治疗后处于疼痛稳定期和疾病稳定期测定了血清 TNF- α 和 IL-6 浓度。

排除标准:①不愿意接受皮下镇痛泵技术镇痛的病人;②缺乏沟通评估能力者;③精神异常者;④研究者认为由于其他原因不适合纳入的。

2. 仪器设备

微量镇痛泵(韩国 Ace Medical Co.Ltd 生产的输液泵);泵盒(规格:100 ml 韩国 Ace Medical 公司生产的奥美输注装置);液态悬浮芯片检测仪(美国 Luminex 公司生产的 MAPIX 设备)。

3. 试剂

盐酸氢吗啡酮注射液(规格:2 ml:2 mg, 国药准字:H20120100, 宜昌人福药业有限责任公司生产);多重细胞因子检测试剂盒(南京艾拓生物科技有限公司生产的200T多重细胞因子检测试剂盒)。

4. 试验分组

筛选完成后共纳入57例, NRS 疼痛评分4~6分26例(中度癌性骨痛组, M组),7~10分31例(重度癌性骨痛组, S组)。其中男33例,女24例;年龄41~78岁。一般资料记录性别、年龄、体重、选择皮下镇痛泵的原因、原发肿瘤类型、治疗前24 h口服等效吗啡总量、治疗7天内氢吗啡酮日用量(mg)、治疗前后NRS疼痛评分。

5. 治疗方法

根据病人入院前每日使用吗啡量换算氢吗啡酮用量,入院当天(第1天)使用氢吗啡酮微量镇痛泵镇痛治疗,通过疼痛NRS评分动态评估,调整微量镇痛泵速度,72 h内疼痛控制在NRS评分 $\leq$ 3,分别于第1天、第3天、第7天、第15天、第30天进行NRS评分,评价镇痛效果;第1天用药前、第7天测定血清 TNF- α 和 IL-6 浓度,评价对血清 TNF- α 和 IL-6 浓度的影响;收集治疗期间第3天、第7天、第15天、第30天病人出现的不良反应,评价其不良反应。

盐酸氢吗啡酮注射液皮下镇痛泵的设置:按照皮下与口服换算比例1:2,氢吗啡酮转换吗啡关系为1:10,换算出盐酸氢吗啡酮注射液皮下镇痛泵日剂量,并在此基础上减量1/2作为起始日剂量,按照浓度为0.4 mg/ml(科室常用浓度,20支+60 ml生理盐水。一般泵速不超过2 ml/h)配置。

设定参数:(1)背景剂量设定:①阿片类药物耐受^[12]:盐酸氢吗啡酮注射液日剂量 $\div$ 24=背景剂量,设置泵速;②未使用过阿片类药物:

表 1 两组病人一般资料比较 ($\bar{x} \pm SD$)
Table 1 Comparison of count data between the two groups ($\bar{x} \pm SD$)

指标 Index		中度疼痛组 Moderate pain group (<i>n</i> = 26)	重度疼痛组 Severe pain group (<i>n</i> = 31)
性别 Gender	男/女 Male/Female	15/11	18/13
年龄 (岁) Age (Years)		54.0±16.4	58.0±14.2
体重 (kg) Weight (kg)		63.2±13.2	61.6±10.2
选择皮下镇痛泵的原因 Reasons to choose a subcutaneous analgesic pump	口服药物不能 Oral medications cannot	8 (30.8%)	12 (38.7%)
	口服镇痛效果不理想/无法耐受口服药物不良反应 Unsatisfactory oral analgesic effect/unable to tolerate the side effects of oral medication	18 (69.2%)	19 (61.3%)
原发肿瘤类型 Primary tumor type	肺癌 Lung cancer	12	16
	前列腺癌 Prostate cancer	3	3
	乳腺癌 Breast cancer	4	3
	消化道肿瘤 Gastrointestinal cancer	3	4
	其他 Other	4	5
	无需依赖 No dependence	0	0
日常生活能力评分 Activity of daily living (ADL)	轻度依赖 Mild dependence	6	4
	中度依赖 Moderate dependence	15	13
	重度依赖 Heavy dependence	5	14
治疗前 24 h 口服等效吗啡总量 (mg) The total amount of oral equivalent morphine 24 h before treatment (mg)		125.3±24.6	268.2±37.4 ^{△△△}
治疗 7 天内氢吗啡酮日均剂量 (mg) Average daily dose of hydromorphone within 7 d of treatment (mg)		3.9±1.4	6.7±4.7 ^{△△}

^{△△}*P* < 0.01, ^{△△△}*P* < 0.001, 与 M 组相比; ^{△△}*P* < 0.01, ^{△△△}*P* < 0.001, compared with group M.

0.04~0.08 mg/h 为起始背景剂量, 设置泵速; 背景剂量一般不应超过 2 ml/h, 以免局部吸收不良; (2) 首次剂量: 1 倍背景剂量; (3) 解救剂量: 1~2 倍背景剂量; (4) 锁定时间: 12 min; (5) 极限量: 每小时背景剂量 + 5 × 解救剂量。盐酸氢吗啡酮注射液自控镇痛泵参数调整方法: 根据疼痛缓解情况, 24 h NRS 评分 ≤ 3 维持剂量不变, 4~6 可增加前一日总剂量的 25%~50%, 6 以上则增加前一日总剂量的 50%~100%。24 h 后再次评估和调整剂量, 直至效果满意。72 h 内癌性骨痛至 NRS 评分 ≤ 3, 每日爆发痛 3 次以内。

穿刺方法: 用 5 ml 注射器抽取 2 ml 生理盐水, 将静脉留置针与注射器连接, 排尽留置针内空气。选取脂肪组织厚度适中、皮肤无破损的腹部或上臂, 病人卧位或者半坐位, 常规消毒, 消毒范围 8 cm, 手持套管针以 < 30° 进针, 避免刺入肌层或血管, 回抽无回血, 确定针头全部进入后再撤出针芯, 再次回抽确认无回血, 用无菌敷料覆盖固定, 记录穿刺时间。将留置针与注射器分离, 并与镇痛泵连接管接口连接。按预设参数启动运行镇痛泵。治疗期间应注意定期 (7~14 天) 更换皮下留置针的位置, 避免因吸收不良造成镇痛不足。

血清 TNF-α 和 IL-6 定量测定方法: 采集清晨空腹静脉血 2 ml 置于含分离胶和促凝剂的真空采血管中, 静置 30 min 后, 以 3500 r/min, 离心 5 min, 取血清, 置于零下 20℃ 环境中保存。采用流式荧光发光法检测标本, 测定和分析过程严格依据试剂盒说明书进行。

6. 观察指标

病人入院当天均先进行疼痛 NRS 评分和采集血清后再行氢吗啡酮微量镇痛泵镇痛治疗, 当天治疗后为 D1, 次日为 D2, 以此类推。根据 NRS 评分评估, 以 0~10 分代表不同程度的疼痛, 0 分代表无痛、1~3 分代表轻度疼痛、4~6 分代表中度疼痛、7~10 分代表重度疼痛。

疼痛缓解程度评价: 两组病人均采用 NRS 评分评估疼痛程度, 记录两组治疗前 NRS 评分及使用微量镇痛泵后第 3 天 (D3)、第 7 天 (D7)、第 15 天 (D15)、第 30 天 (D30) NRS 评分, 并进行比较。

血清 TNF-α 和 IL-6 浓度比较: 两组病人均采用流式荧光发光法检测标本记录治疗前及 D7 血清浓度, 并进行比较。

不良反应记录: 收集两组病人氢吗啡酮微量镇痛泵治疗前及治疗后 30 天的恶心/呕吐、便秘、头晕、

嗜睡、体位性低血压、皮肤瘙痒、尿潴留、呼吸抑制等不良反应，并进行比较。

7. 统计学分析

应用 Graphpad prism 8.0.2 (263) 软件进行统计学分析，计数资料用 [例 (%)] 表示，计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示，计量资料符合正态分布，采用配对样本 *t* 检验，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组病人一般资料比较

中度疼痛组 (M 组) 与重度疼痛组 (S 组) 年龄、性别、体重、原发肿瘤类型及日常生活能力评分比较，差异无统计学意义；治疗前 24 h 口服等效吗啡总量比较，S 组明显高于 M 组 (*P* < 0.001)；治疗 7 天内氢吗啡酮日均剂量对比，S 组高于 M 组 (*P* < 0.01，见表 1)。

2. 两组病人氢吗啡酮微量镇痛泵治疗前后 NRS 评分比较

两组病人氢吗啡酮微量镇痛泵治疗后 D3、D7、D15、D30 与治疗前 NRS 评分比较，疼痛程度均明显缓解 (*P* < 0.001，见表 2)，治疗后 D3、D7、D15、D30 组间比较 NRS 评分差异无统计学意义。

3. 两组病人治疗前后血清 TNF-α 浓度比较

两组病人经盐酸氢吗啡酮自控镇痛泵治疗后，血

清 TNF-α 浓度均下降 (*P* < 0.001，见表 3)；治疗前 S 组血清 TNF-α 浓度明显高于 M 组 (*P* < 0.001)；治疗第 7 天，S 组血清 TNF-α 浓度高于 M 组 (*P* < 0.001)。

4. 两组病人用药前后血清 IL-6 浓度比较

两组病人经盐酸氢吗啡酮自控镇痛泵治疗后，血清 IL-6 浓度均下降 (*P* < 0.001，见表 4)；治疗前和治疗第 7 天 S 组血清 IL-6 浓度明显高于 M 组 (*P* < 0.001)。

5. 两组病人不良反应发生率比较

两组病人氢吗啡酮微量镇痛泵治疗前及治疗后 30 天的恶心/呕吐、便秘、头晕、嗜睡、体位性低血压、皮肤瘙痒、尿潴留、呼吸抑制等不良反应比较见表 5，S 组不良反应发生率高于 M 组。

讨 论

氢吗啡酮是一种纯阿片类受体激动剂，吗啡类衍生物，通过激动中枢神经系统 μ 阿片类受体起到镇痛作用 [6]。已广泛应用于癌痛、急慢性疼痛的治疗 [13]，镇痛效价是吗啡的 5~10 倍，起效迅速，治疗指数大、安全性高。本研究发现经氢吗啡酮治疗后，两组癌性骨痛病人疼痛明显缓解，从而证实氢吗啡酮治疗中、重度癌性骨痛是非常有效的，尤其对于需大剂量使用阿片类药物镇痛病人。氢吗啡酮起效后血浆浓度稳定，当病人镇痛需求增加时可以随时追加剂量，追加后随之产生镇痛效果的提高，

表 2 中、重度癌性骨痛两组病人治疗前后 NRS 评分比较
Table 2 Comparison of NRS score before and after treatment in two groups of patients with moderate and severe bone cancer pain

组别 Group	例数 <i>n</i>	治疗前 (BT) Before treatment (BT)	治疗后 (D3) After treatment (D3)	治疗后 (D7) After treatment (D7)	治疗后 (D15) After treatment (D15)	治疗后 (D30) After treatment (D30)
中度疼痛组 (M) Moderate pain group (M)	26	5.0 ± 0.9	1.5 ± 0.8***	1.4 ± 0.8***	1.4 ± 0.8***	1.4 ± 0.8***
重度疼痛组 (S) Severe pain group (S)	31	8.1 ± 0.8 △△△	1.7 ± 0.8###	1.7 ± 0.8###	1.7 ± 0.8###	1.7 ± 0.8###

****P* < 0.001，M 组 D3、D7、D15、D30 与治疗前相比；###*P* < 0.001，S 组 D3、D7、D15、D30 与治疗前相比；△△△*P* < 0.001，与 M 组相比
****P* < 0.001，D3、D7、D15、D30 in group M were compared with those BT；###*P* < 0.001，D3、D7、D15、D30 in group S were compared with those BT；△△△*P* < 0.001，compared with group M.

表 3 中、重度癌性骨痛两组病人治疗前后血清 TNF-α 浓度比较 (pg/ml)
Table 3 Comparison of serum TNF-α concentrations between the two groups of patients before and after treatment for moderate and severe bone cancer pain (pg/ml)

组别 Group	例数 <i>n</i>	治疗前 (BT) Before treatment (BT)	治疗后 (D7) After treatment (D7)
中度疼痛组 (M) Moderate pain group (M)	26	26.05 ± 10.56	11.91 ± 5.22***
重度疼痛组 (S) Severe pain group (S)	31	62.75 ± 37.70 △△△	22.49 ± 12.70*** △△

****P* < 0.001，与治疗前相比；△△△*P* < 0.001，△△*P* < 0.01，与 M 组相比
****P* < 0.001，compared with BT；△△△*P* < 0.001，△△*P* < 0.01，compared with group M.



表 4 中、重度癌性骨痛两组病人治疗前后血清 IL-6 浓度比较 (pg/ml)

Table 4 Comparison of serum IL-6 concentrations between the two groups of patients before and after treatment for moderate and severe bone cancer pain (pg/ml)

组别 Group	例数 <i>n</i>	治疗前 (BT) Before treatment (BT)	治疗后 (D7) After treatment (D7)
中度疼痛组 (M) Moderate pain group (M)	26	79.01±74.41	11.95±18.03***
重度疼痛组 (S) Severe pain group (S)	31	177.70±154.40 ^{△△△}	97.56±65.62*** ^{△△△}

****P* < 0.001, 与治疗前相比; ^{△△△}*P* < 0.001, 与 M 组相比
****P* < 0.001, compared with BT; ^{△△△}*P* < 0.001, compared with group M.

表 5 中、重度癌性骨痛两组病人治疗后不良反应比较

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups of patients after treatment for moderate and severe bone cancer pain

组别 Group	例数 <i>n</i>	恶心/呕吐 Sick/Vomit	便秘 Constipate	头晕 Dizziness	嗜睡 Lethargy	体位性低血压 Orthostatic hypotension	皮肤瘙痒 Itchy skin	不良反应发生率 (%) The incidence of adverse reactions (%)
中度疼痛组 (M) Moderate pain group (M)	26	1	1	0	1	0	0	3 (11.5%)
重度疼痛组 (S) Severe pain group (S)	31	1	1	1	1	1	2	7 (22.6%)

通过皮下微量镇痛泵输注氢吗啡酮, 能有效地降低病人的疼痛程度。其中 4 例病人 NRS 评分降至 0, 自觉疼痛消失, 睡眠质量明显改善, 分析其原因发现这些病人未发生病理性骨折, 疼痛相对稳定, 病人较年轻, 依从性好、宣教效果好, 能够较好地使用镇痛泵, 病人接受度较高。

IL-6 和 TNF-α 为炎性因子, 是产生持续性疼痛的重要介质, 可以改变细胞膜通透性, 促进 Na⁺ 内流, 降低兴奋性阈值^[14]。动物研究发现, 癌性骨痛大鼠模型中, 脊髓、背根神经节和癌旁处星形胶质细胞大量活化增生, 能够释放包括 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 等在内的多种促炎因子^[15]。也有研究表明, 过度的促炎反应仍然是癌性骨痛发生和发展最重要的机制^[16]。人体研究表明: 口服硫酸吗啡缓释片镇痛可有效降低晚期肝癌病人疼痛水平和血清 TNF-α 及 IL-6 水平^[17]。也有研究报道吗啡可以降低脂多糖诱导的血清 TNF-α 和 IL-6 的表达^[18]。吗啡除具有镇痛效果外, 还具有降低因手术等应激性因素导致的炎症因子升高效果, 并以此改善病人的预后^[19]。本研究发现中、重度癌性骨痛病人治疗前血清 IL-6 和 TNF-α 浓度较高, 治疗后血清 IL-6 和 TNF-α 浓度明显降低, 提示氢吗啡酮除改善病人疼痛水平外, 可能对病人因疼痛所产生的应激反应也有较好地减轻作用。但本研究中癌性骨痛病人经氢吗啡酮治疗后血清 IL-6 和 TNF-α 浓度降低的机制尚不清楚, 需要进一步研究。

本研究中两组病人的不良反应发生率也提示, 重度组高于中度组。对出现不良反应的病人入院情

况资料回顾研究发现: 部分病人在治疗前即存在一些临床症状, 与氢吗啡酮的不良反应相重叠。结合入院病人的常规入院日常生活能力评分, 发现重度组病人大部分存在以下因素: 长期卧床、消化系统肿瘤、器官功能障碍等。部分病人氢吗啡酮治疗前已经存在恶心/呕吐、头晕、便秘、体位性低血压等相关症状。这也是重度组较中度组不良反应发生率高的主要因素。两组病人中均有 1 例出现嗜睡症状, 生命体征稳定, 能唤醒、未出现呼吸抑制及瞳孔变小等症状, 1~2 天后嗜睡症状缓解, 精神及体力情况好转, 考虑为是病人入院前疼痛严重影响睡眠, 入院治疗后疼痛减轻出现的“补偿性睡眠”行为。重度组出现 2 例皮肤瘙痒, 不严重, 考虑为阿片类药物引起皮肤瘙痒, 未做特殊处理, 2~3 天后症状缓解。两组病人均未出现尿潴留现象, 中度组 3 例, 重度组 2 例男性病人出现不同程度排尿困难, 经患教、口服坦洛新胶囊等对症处理后好转, 均为男性病例考虑与男性尿道解剖结构相关。氢吗啡酮在专科医师的规范性指导下, 稳步增加剂量, 未出现明显剂量依赖型的不良反应发生率增高。本研究显示: 皮下自控镇痛泵适用人群大多在用药前可能就存在不同程度的消化系统、呼吸系统、中枢神经系统临床症状, 所以在使用皮下自控镇痛泵的同时, 临床上可以预处方阿片类药物相关不良反应的对症药物或治疗措施, 以免引起或者加重病人原有的临床症状, 同时辅以全程患教, 舒适护理及人文关怀, 缓解病人及家属焦虑情绪, 提高依从性。初次使用阿



片类药物或者阿片类药物耐受病人同时合并呼吸系统基础疾病时, 尤其需要特别关注病人的生命体征, 监测呼吸系统不良反应事件的发生情况并及时干预。

通过本研究发现: 合并消化道出血、肠梗阻、吞咽困难/功能障碍、鼻饲饮食、胃/肠造瘘、胃肠道功能障碍等疾病的病人较多, 且多数已经不宜胃肠道给药。以上病人的共性问题就是存在消化道功能障碍, 进而影响口服药物的吸收及生物利用度。部分病人就诊时存在口服阿片药无效加量的情况, 即随着口服阿片药剂量增加疼痛程度未得到缓解。我们总结既往应用自控镇痛泵的病人发现: 当病人口服阿片类药物剂量偏大 ($\geq 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$)/镇痛效果不佳/不良反应难以耐受时, 及时进行给药途径的转换非常必要。皮下、静脉或鞘内给药成为备选的给药方式。氢吗啡酮的脂溶性是吗啡的 10 倍, 皮下吸收快, 适用于皮下给药。本研究中, 氢吗啡酮转换吗啡关系按照 1:10, 换算出氢吗啡酮皮下镇痛泵日剂量, 又在此基础上减量 1/2 作为起始日剂量, 也是因为考虑到大部分病人可能存在无效加量、消化道功能障碍等因素, 这也是临床上皮下途径用量比实际换算剂量偏小的原因。氢吗啡酮皮下自控给药是一种可持续、可动态调节的稳定治疗癌性骨痛的镇痛方法。

综上所述, 盐酸氢吗啡酮镇痛治疗癌性骨痛效果明显, 且两组病人治疗后血清 $\text{TNF-}\alpha$ 及 IL-6 浓度降低, 但其作用机制及分子通路还需进一步研究。疼痛缓解和血清 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 浓度都是一个动态过程, 本研究因为是回顾性分析, 不足之处在于没有持续监测血清 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 水平, 以及相关上下游因子之间的作用机制, 将在今后临床工作中进一步完善。另外, 盐酸氢吗啡酮应用于癌性骨痛的治疗, 是否可以改善病人的预后还需进一步研究。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2001, 27(3):165-176.
- [2] Wu S, Pan Y, Mao Y, *et al*. Current progress and mechanisms of bone metastasis in lung cancer: a narrative review[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(1):439-451.
- [3] Ribi K, Thurlimann B, Schar C, *et al*. Quality of life and pain in patients with metastatic bone disease from solid tumors treated with bone-targeted agents-a real-world cross-sectional study from Switzerland (SAKK 95/16) [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):182.
- [4] Tripp DA, Mihajlovic V, Fretz K, *et al*. Quality of life, depression, and psychosocial mechanisms of suicide risk in prostate cancer[J]. *Can Urol Assoc J*, 2020, 14(10):E487-E492.
- [5] Dai J, Ding Z, ZHANG J, *et al*. Minocycline relieves depressive-like behaviors in rats with bone cancer pain by inhibiting microglia activation in hippocampus[J]. *Anesth Analg*, 2019, 129(6):1733-1741.
- [6] 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.
- [7] 刘小立, 宛春甫, 马柯, 等. 皮下持续输注癌痛治疗中国专家共识 (2020 版) [J]. *中华疼痛学杂志*, 2020, 16(2):85-91.
- [8] 王伟宁, 陈晓彤, 陈付强, 等. 氢吗啡酮鞘内自控镇痛治疗难治性癌痛的临床研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(7):517-521.
- [9] 李秋月, 许海玉, 杨洪军. 促炎因子 $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 在神经病理性疼痛中的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(19):3709-3712.
- [10] 刘思兰, 杨建平, 王丽娜, 等. 癌性骨痛大鼠脊髓 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 、 IL-6 和 $\text{TNF-}\alpha$ 表达的变化 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2010, 30(9):1030-1033.
- [11] 陈杰, 吴晓英, 战颖, 等. 中文版成人疼痛行为量表的研制及信效度检验 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(1):28-33.
- [12] Swarm RA, Paice JA, Angheliescu DL, *et al*. Adult cancer pain, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(8):977-1007.
- [13] Quigley C, Wiffen P. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2003, 25(2):169-178.
- [14] Liu SH, Gao HW, Gao CZ, *et al*. Bindarit attenuates pain and cancer-related inflammation by influencing myeloid cells in a model of bone cancer[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2018, 66(3):221-229.
- [15] 朱时钰, 刘丹, 胡卫, 等. 华蟾素对癌性骨痛大鼠背根神经节细胞瞬时外向钾通道电流的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(9):1078-1082.
- [16] Lamkanfi M. Emerging inflammasome effector mechanisms[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(3):213-220.
- [17] 黄骞, 张明, 刘合代, 等. 吗啡镇痛对晚期肝癌病人血清 $\text{TNF-}\alpha$ 及 IL-6 水平影响的分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(6):991-993, 1043.
- [18] 饶艳, 王焱林, 段军民. 吗啡抑制人外周血 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 的表达的研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2003, 8(2):155-157.
- [19] Wang Y, Goralski KB, Roberts DJ, *et al*. An observational study examining the effects of a surgically induced inflammatory response on the distribution of morphine and its metabolites into cerebrospinal fluid[J]. *Can J Anaesth*, 2017, 64(10):1009-1022.