



• 临床病例报告 •

16 例儿童癌性疼痛皮下输注泵镇痛疗效观察 *

郭艳汝[△] 任晓娟 袁 媛 刘方硕
(沧州市人民医院疼痛(安宁疗护)科, 沧州 061000)

目前儿童癌症发病率呈逐年上升趋势, 几乎所有癌症患儿在其病程中都会经历疼痛, 其中 70% 以上患儿会有重度疼痛的经历^[1]。相对于成人而言, 儿童癌痛的管理明显落后。慢性癌痛可引起睡眠障碍、焦虑、情绪低落、抑郁等伴随症状^[2], 不但使患儿的躯体和精神承受痛苦, 而且给其家庭带来沉重的精神负担。目前, 使用阿片类药物治疗儿童癌性疼痛的证据很少, 相关治疗方案大多基于临床经验和权威机构的建议^[3]。目前国内应用阿片类药物皮下输注控制儿童癌痛的研究较少。自 2019 年 10 月始我科陆续收治 16 名癌性疼痛患儿, 大部分处于疾病终末期阶段。本研究综合分析这些患儿的临床资料, 以期总结镇痛经验, 为进一步探索合理的儿童癌痛镇痛方案提供依据。

方 法

1. 一般资料

本研究通过沧州市人民医院伦理委员会审核(伦理批号 K2021-批件-027), 收集 2019 年 10 月至 2022 年 7 月在沧州市人民医院安宁疗护科住院的癌性疼痛患儿的临床资料。所有患儿家属均签署了麻精药品、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。

纳入标准: ①年龄 0~18 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; ③合并中度或重度癌性疼痛; ④不能口服药物或口服镇痛效果不理想/无法耐受口服药物不良反应; ⑤无麻醉药品过敏史。

排除标准: ①不愿意接受皮下镇痛泵技术镇痛的患儿及患儿家属; ②阿片类药物过敏; ③意识不清、全身水肿、末梢和皮下循环不良的患儿为绝对禁忌证; ④研究者认为由于其他原因不适合纳入的。

共纳入患儿 16 例, 男 8 例, 女 8 例; 年龄 2 个月~16 岁, 平均年龄 3.35 岁; 神经母细胞瘤 7 例 (43.8%), 视网膜母细胞瘤 1 例 (6.2%), 急性淋巴细胞白血病 3 例 (18.8%), 髓母细胞瘤 1 例 (6.2%), 尤文样肉瘤 1 例 (6.2%), 横纹肌样瘤 2 例 (12.5%), 颅内占位 1 例 (6.2%, 未明确病理类型); 其中有 14 例为疾病终末期阶段, 1 例控制癌痛的同时接受化疗, 1 例接受姑息对症治疗; 9 例就诊前曾接受过镇痛治疗, 所用药物分别为曲马多缓释片 1 例、布洛芬联合吗啡片 1 例、布洛芬联合芬太尼透皮贴 1 例、布洛芬联合双氯芬酸 1 例、单纯应用布洛芬 2 例、布桂嗪 1 例、布洛芬联合曲马多及可待因 1 例、氨咖甘片 1 例, 7 例就诊前未接受过任何镇痛治疗。

2. 疼痛评估方法及标准

(1) 疼痛评估方法及程度: 最佳的疼痛管理始于准确全面的疼痛评估, 评估过程遵循“常规、量化、全面、动态”原则。目前儿童疼痛的评估主要有 3 方面: 自我报告、生物学或生理学评估、行为学评估。在进行疼痛评估时, 应根据患儿年龄特点、认知能力、疼痛特点选择合适的评估方法。年龄小于 3 岁或不能进行自我评价的患儿, 主要由医护人员及患儿家属完成评估, 采用 Flacc 量表法^[4]或者婴儿面部量表; 3~7 岁患儿采用 Wong-Baker 面部表情疼痛分级量表^[5]; 7 岁以上患儿采用疼痛数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分^[6]。其中 0 分表示无痛, 1~3 分为轻度疼痛, 4~6 分为中度疼痛, 7~10 分为重度疼痛。

(2) 疼痛类型: 根据疼痛性质癌性疼痛可分为躯体痛、内脏痛、神经病理性疼痛及混合痛 (合并两种以上的疼痛)。

(3) 疼痛缓解标准: 采用五分法^[7]进行分级。未缓解: 服药后疼痛无变化; 轻度、中度及明显缓解: 疼痛分别缓解 1/4、1/2 及 3/4; 完全缓解: 服

* 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



药后疼痛消失。依据疼痛缓解度计算疼痛缓解率及中度以上疼痛缓解率。

3. 治疗原则

参照 WHO 指导原则, 采用二阶梯治疗方案, 对于中重度癌痛患儿, 选用强阿片类药物镇痛^[8], 本研究中患儿所用药物包括吗啡、氢吗啡酮、舒芬太尼。

4. 统计学分析

采用 SPSS 27.0 进行数据的统计学处理。连续变量符合正态分布时, 采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 描述, 否则采用中位数 (四分位间距) 描述; 分类变量采用百分比描述。

结 果

1. 疼痛类型及疼痛程度

本研究患儿躯体痛 7 例, 内脏痛 3 例, 神经病理性疼痛 3 例, 混合痛 3 例 (躯体痛合并内脏痛)。中度疼痛 5 例, 重度疼痛 11 例。

2. 治疗方案

基于临床经验及安全性考虑, 3 岁以下患儿选用吗啡皮下泵, 3 岁以上患儿选用氢吗啡酮皮下泵, 其中 2 例 3 岁以上呼吸功能稍差的患儿选用舒芬太尼皮下泵, 1 例 3 岁以下患儿应用吗啡皮下泵效果不佳, 改为氢吗啡酮皮下泵治疗。镇痛药物的初始剂量参照指南及共识^[8,9], 本研究中采用的阿片类药物: 6 例氢吗啡酮, 8 例吗啡, 2 例舒芬太尼。辅助用药: 1 例急性淋巴细胞白血病伴中枢神经系统白血病联合地西泮镇静、地塞米松及甘露醇降颅压治疗, 1 例后颅窝髓母细胞瘤伴多发脑膜转移、胸段脊髓转移联合甘露醇降颅压、地塞米松抗炎及咪达唑仑镇静治疗, 1 例神经母细胞瘤合并脑转移颅高压的患儿联合激素、甘露醇治疗, 1 例神经母细胞瘤疼痛缓解后联合后续化学治疗, 1 例颅内占位合并脑积水、癫痫联合丙戊酸钠抗癫痫、激素抗炎及甘露醇降颅压治疗。如爆发痛大于每日 3 次, 则需调整背景剂量。

3. 疼痛缓解程度

本组患儿轻度缓解 1 例, 中度缓解 1 例, 明显缓解 11 例, 完全缓解 3 例。中度以上疼痛缓解率为 93.8%。

4. 不良反应

氢吗啡酮组治疗过程中出现嗜睡 1 例 (6.2%), 适当减量后好转。吗啡组出现排尿困难 1 例 (6.2%), 经热敷及按摩后症状缓解, 可正常排尿。

5. 观察及随访

所有患儿均住院进行药物滴定, 其中 13 例疼痛控制稳定后带泵回家, 3 例住院直至死亡。其中

15 例已随访至死亡, 另 1 例疼痛控制稳定后, 目前联合其他对症治疗。

讨 论

本研究患儿多为肿瘤终末期阶段, 其中 7 例就诊前未接受过任何镇痛治疗, 另 9 例虽接受过镇痛治疗, 但疼痛未有效控制。根据 WHO 指南^[8], 本研究合并中重度癌痛的患儿, 均予以强阿片类药物镇痛, 并辅以对症治疗, 其中明显缓解 11 例, 完全缓解 3 例。1 例轻度缓解的为 1 岁 10 个月的男性患儿, 为右肾横纹肌样瘤伴肺转移, 右侧大量胸腔积液, 患儿主要症状为咳嗽、胸闷、胸痛等, 患儿家属拒绝胸腔穿刺引流胸水, 此患儿应用吗啡皮下泵缓解不明显, 与家属商议后予以氢吗啡酮皮下泵治疗, 可有间断缓解, 并辅以吸氧、平喘、祛痰及对症治疗, 但终因其他症状较重, 导致疼痛评估结果受干扰因素较多, 故表现为疼痛未得到充分缓解。另 1 例中度缓解的为 3 个月的女性患儿, 为颈部横纹肌样瘤, 患儿瘤体较大, 压迫食管及气管, 鼻饲饮食后伴返流、呛咳, 颈部肿胀明显, 伴呼吸不畅。此 2 例患儿均为高症状负担者, 且这些症状经内科治疗无法有效缓解, 故导致疼痛控制不佳。其中 1 例 8 岁神经母细胞瘤患儿在疼痛控制理想后, 又进行了原发病的化学治疗, 病情得到控制后, 疼痛随之缓解, 皮下泵逐步减量直至停用, 生存期延长了 1 年 4 个月, 在疾病终末期的最后 2 个月, 因癌性疼痛, 再次予以氢吗啡酮皮下输注泵镇痛治疗, 疼痛控制理想, 减轻了患儿痛苦, 提高了终末阶段生活质量。2 例呼吸功能稍差的患儿, 为降低发生呼吸抑制的风险, 予以舒芬太尼镇痛, 舒芬太尼对 μ 受体的亲和力比芬太尼强 7~8 倍, 其镇痛效应是吗啡的 1000 倍, 是芬太尼的 5~10 倍, 较芬太尼能够提供更为长久的镇痛作用, 而且起效快。舒芬太尼不仅镇痛作用强, 而且毒性低, 安全范围广。比较阿片类药物的治疗指数 (LD50/ED50) 证实, 哌替啶为 4~7, 吗啡为 70~90, 芬太尼为 270~400, 舒芬太尼为 25000^[9]。舒芬太尼安全窗口大, 大大降低了发生呼吸抑制的风险。

对于儿童, 应以最简单、最有效、最不痛苦的途径给药^[7]。肌肉注射镇痛药物在儿童是不提倡的, 同时考虑儿童的特殊性, 对于年幼、吞咽困难及患有黏膜炎或恶心的儿童不能吞咽片剂, 需要考虑经皮或静脉途径。皮下持续输注给药在病人的舒适度及生活质量方面比静脉给药途径具有更多的优点:



①适于皮下持续给药的穿刺部位较多,所有适于皮下注射的部位均可选用,不受血管条件限制;②皮下留置针可较长时间留置,不需维持液路,不增加液体入量;③能够及时有效镇痛;④感染风险较低,避免病人反复穿刺及由此带来的不适感;病人易于接受、依从性好、满意度高;⑤操作相对简单、安全,不需特殊监测与护理,不受体位及空间限制,还可在基层医疗机构或居家应用^[10]。

皮下输注镇痛泵具有连续背景输注和按需推注的特点,可以维持稳定的血药浓度,达到持续镇痛^[11],减少根据需要给药的高峰和低谷,并在镇痛效果欠佳,或出现爆发痛时,病人或家属可通过皮下输注泵自控按钮给予预设定剂量的镇痛药物,达到按需和主动控制疼痛^[12],使血药浓度能够维持在最小有效镇痛浓度,从而保证了镇痛效果,避免了药物过量,以及减少了不良反应。皮下输注泵体积小,操作方便,便于病人携带,更主要的是病人能够“自控”和“主动”参与镇痛。本研究病例中共有4例在第1周内出现了爆发痛大于每日3次,经评估后进行背景剂量的调整,达到较好的镇痛效果,充分说明儿童癌痛大部分稳态的背景剂量即可达到较好地镇痛效果。本研究中13例在院调整至疼痛控制良好后,带泵回家,实现了儿童居家镇痛管理模式的探索。其中有1例16岁的患儿,经疼痛宣教可自控给药,其余12例8岁及以下居家的患儿,由医护人员进行宣教后,主要由照护者疼痛评估后控制给药。对于居家皮下输注镇痛患儿,均加入由我科医护人员组织的镇痛泵群,有问题可随时指导患儿或家属调节镇痛泵参数。

WHO建议的三阶梯镇痛法在2012年被修订为儿童二步治疗,即消除第二步,使用强阿片类药物治中度至重度疼痛^[7]。且根据WHO指南,儿童镇痛应坚持按时、个体化、合适的给药途径及按阶梯治疗的原则。临床上,皮下持续输注镇痛常用的药物是强阿片类药物,包括吗啡、氢吗啡酮、枸橼酸舒芬太尼等^[13-17]。配置于皮下输注泵中的药物,吗啡的有效期约为10天,氢吗啡酮的有效期约为15天^[18]。

在治疗的同时,应关注阿片类药物的不良反应,本研究患儿中出现嗜睡1例,经分析,考虑患儿疼痛得到充分控制时,出现的“补觉行为”^[19]。通常情况下,疼痛持续超过12~24小时的儿童睡眠受到严重影响,一旦疼痛得到良好控制,往往会“赶上”他们的睡眠。因此,在应用强阿片类药物后,他们可能会熟睡。需要注意的是,阿片类药物拮抗的标准是拮抗呼吸抑制水平,而非意识水平。只要生命体征(呼吸频率、呼吸幅度、血氧饱和度)正常,

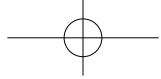
并且患儿能够被唤醒,就不会有太大问题。此患儿经观察,逐渐恢复正常。另外,低龄患儿在初次使用强阿片类药物,尤其是吗啡时,可能会导致尿潴留,应主动识别并全程关注,及时给予处理。本研究中患儿均未发现有其他明显不良反应。

综上所述,我们认为皮下输注泵镇痛是适合儿童癌性疼痛控制的良好方式,应用强阿片类药物(吗啡、氢吗啡酮、舒芬太尼)可有效镇痛。目前尚没有关于阿片类药物用于控制儿童癌痛的随机对照试验^[3],本研究的不足之处在于,目前为止未能收集足够病例进行研究。我们将进一步收集临床病例资料,为深入探索适合儿童的镇痛方式及镇痛药物提供依据。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Klinger CA, Howell D, Marshall D, *et al*. Resource utilization and cost analyses of home-based palliative care service provision: the Niagara West End-of-Life Shared-Care Project[J]. *Palliat Med*, 2013, 27(2):115-122.
- [2] Teets M, Tumin D, Walia H, *et al*. Rapid Response Team activation for pediatric patients on the acute pain service[J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(11):1148-1154.
- [3] Wiffen PJ, Cooper TE, Anderson AK, *et al*. Opioids for cancer-related pain in children and adolescents[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 7(7):CD012564.
- [4] Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, *et al*. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children[J]. *Pediatr Nurs*, 1997, 23(3):293-297.
- [5] Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, *et al*. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement[J]. *Pain*, 2001, 93(2):173-183.
- [6] von Baeyer CL, Spagrud LJ, McCormick JC, *et al*. Three new datasets supporting use of the Numerical Rating Scale (NRS-11) for children's self-reports of pain intensity[J]. *Pain*, 2009, 143(3):223-227.
- [7] 刘端祺,李小梅,王艳梅.奥施康定治疗中重度癌痛疗效观察[J].*中国肿瘤临床*, 2006, 33(16):934-936.
- [8] World Health Organization. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses[M]. Geneva: World Health Organization, 2012.
- [9] Monk JP, Beresford R, Ward A. Sufentanil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use[J]. *Drugs*, 1988, 36:286-313.
- [10] 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.
- [11] Nijland L, Schmidt P, Frosch M, *et al*. Subcutaneous or intravenous opioid administration by patient-con-



- trolled analgesia in cancer pain: a systematic literature review[J]. Support Care Cancer, 2019, 27(1):33-42.
- [12] Martin EJ, Roeland EJ, Sharp MB, *et al.* Patient-controlled analgesia for cancer-related pain: clinical predictors of patient outcomes[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(5):595-600.
- [13] 刘小立. 氢吗啡酮微创全身给药治疗难治性癌痛[J]. 中国新药杂志, 2014, 14:1647-1650.
- [14] 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.
- [15] Wiffen PJ, Wee B, Derry S, *et al.* Opioids for cancer pain-an overview of Cochrane reviews[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 7(7):CD012592.
- [16] 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.
- [17] George B, Minello C, Allano G, *et al.* Opioids in cancer-related pain: current situation and outlook[J]. Support Care Cancer, 2019, 27(8):3105-3118.
- [18] 史学莲, 刘小立, 陈丽, 等. 盐酸吗啡在无线镇痛泵系统一次性专用储液药盒中不同温度下的稳定性[J]. 实用疼痛学杂志, 2017, 13(4):266-268.
- [19] 郭艳汝, 任晓娟, 姬晓亮, 等. 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[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(8):608-613.

• 国际译文 •

背内侧前额叶参与疼痛慢性化的神经元机制

生理性疼痛原本是机体的正常保护机制, 但慢性疼痛却成为一种疾病, 在全世界范围内给医疗系统社会经济都带来了严重的负担。然而疼痛从急性向慢性转化的中枢机制仍不明晰。已有文献报道, 内侧前额叶 (medial prefrontal cortex, mPFC) 在疼痛慢性化过程中, 结构、功能上都发生了复杂的动态变化, 且调控 mPFC 中部分亚区可以缓解慢性疼痛。既往研究主要集中在脑区水平上, 对特定脑区尤其是 mPFC 是否存在疼痛特异性的神经元尚不明确。该文研究 mPFC 疼痛刺激相关神经元, 阐明 mPFC 在疼痛慢性化中的作用。主要结果: (1) 通过 c-fos 脑区激活筛选和在体光纤记录系统, 发现背内侧前额叶 (dorsomedial prefrontal cortex, dmPFC) 在小鼠受到伤害性刺激时显著激活, 免疫荧光染色结果显示 dmPFC 内的激活神经元超过 90% 为谷氨酸能的兴奋性神经元。(2) 使用头戴式双光子记录系统对清醒自由活动的小鼠进行慢性炎症痛造模前后的长时程记录, 确认 dmPFC 内存在一群对伤害性刺激响应的神经元, 定义为 dmPFC 伤害性刺激响应神经元。同时还发现, 其响应强度与比例在完全弗式佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA) 慢性炎症痛造模后的前中期显著上升。且不论造模前后, 动物接受伤害性刺激后, 激活的伤害性刺激响应神经元的平均比例与其痛相关行为强度呈显著相关。(3) 在小鼠利用四环素关闭系统 (tetracycline off, Tet-off), 可以标记 dmPFC 的这群伤害性刺激响应神经元。在 CFA 慢性炎症痛小鼠, 通过化学遗传学方法抑制这群神经元的活动, 可以有效缓解慢性炎症痛小鼠的痛觉敏化和焦虑情绪, 但并未影响盐水对照组小鼠的痛感觉和痛情绪。与之对应, 在正常小鼠, 通过化学遗传学方法来长时程激活 dmPFC 伤害性刺激响应神经元, 可以诱导小鼠出现慢性疼痛样行为, 包括痛觉超敏、痛觉过敏以及疼痛慢性化伴随的焦虑情绪。与此形成对比的是, 通过化学遗传学方法长时程激活小鼠 dmPFC 全部锥体神经元时, 并不能诱导出慢性疼痛样行为。(4) 综合使用 Tet-off 标记系统、荧光流式细胞分选 (fluorescence activated cell sorting, FACS) 和转录组测序技术对 dmPFC 伤害性刺激响应神经元的转录分子特征进行了研究, 发现在 dmPFC 伤害性刺激响应神经元中高表达的分子包括 5-羟色胺 1 型受体 F (5-hydroxytryptamine receptor 1F, Htr1F)、阿片样 1 类受体 (opioid related nociceptin receptor 1, Oprl1) 和周期素依赖蛋白激酶 3 (cyclin dependent kinase 3, Cdk3) 等。(5) 通过腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 顺行及逆行示踪, 以及在体光纤记录等技术, 发现长时程激活 dmPFC 伤害性刺激响应神经元提高了 dmPFC 下游的基底外侧杏仁核 (basolateral amygdala, BLA) 和外侧臂旁核 (lateral parabrachial nucleus, LPB) 脑区神经元的活动性, 且上调了这两个下游脑区对外周伤害性刺激的响应性。综上所述, 该研究证实 dmPFC 内存在一群响应外周伤害性刺激的神经元, 且通过影响下游 BLA 和 LPB 脑区处理和调制外周伤害性刺激信息, 在疼痛慢性化过程中发挥了重要的作用。该研究阐明了 dmPFC 在疼痛慢性化中的神经元机制, 也为慢性疼痛的中枢治疗提供了可能的新靶点。

(Qi X, Cui K, Zhang Y, *et al.* A nociceptive neuronal ensemble in the dorsomedial prefrontal cortex underlies pain chronicity. Cell Rep, 2022, 41(11):111833. 北京大学神经科学研究所, 刘风雨 译)