



## • 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,探索具有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,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,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)

## 氢吗啡酮静脉自控镇痛泵在肝恶性肿瘤并多发转移致难治性癌痛病人中应用 1 例

赖楷贤<sup>1,2</sup> 赖和成<sup>3</sup> 陈文斌<sup>3</sup> 叶加福<sup>2</sup> 周江川<sup>3△</sup>

(<sup>1</sup> 福建医科大学药学院,福州 350122;福建省平和县医院<sup>2</sup> 药剂科;<sup>3</sup> 肿瘤科,漳州 363700)

### 1. 一般资料

病例:女性,78岁,于2023年2月因“腹痛”就诊上级医院,相关检查后发现肝部占位多处转移,诊断为“肝恶性肿瘤并多发转移(十二指肠、胆囊、肝门、胃小弯、腹膜);梗阻性黄疸;胆道感染;肝内胆管扩张”,而后予抗感染治疗、保肝、利尿等处理及经皮肝穿刺引流,治疗1周后病人出现感染性休克,转ICU予抗休克、抗感染、静脉营养支持、保肝、利尿等对症治疗,经治疗后病人休克抢救成功,肝肾功能指标较前稍改善,病人家属要求转回我院继续治疗,拟“肝恶性肿瘤并多发转移;梗阻性黄疸;胆道感染”收住院。既往病人有糖尿病病史10余年,现口服米格列醇100mg,每日3次,吡格列酮30mg,每日1次,阿托伐他汀10mg,每晚1次,那格列奈0.12g,每日3次,磷酸西格列汀100mg,每日1次及皮下注射甘精胰岛素8U,每日1次联合降糖,血糖控制尚可。

### 2. 入院查体

神志清楚,精神极度疲乏,KPS功能状态评分60分。体重减轻约3kg。入院查体:体温:36.6℃,脉搏:84次/分,呼吸:19次/分,血压:144/78mmHg。全身皮肤黏膜颜色黄疸,无皮疹,无皮下出血,无水肿,无肝掌,无蜘蛛痣。墨菲征

(Murphy)征阴性。肝上界位于右锁骨中线第5肋间,有肝浊音界,肝区叩击痛,腹部移动性浊音阴性。肠鸣音正常,每分钟4次,无振水声,其余未发现异常。

### 3. 相关检查

血细胞常规:白细胞总数 $11.74 \times 10^9/L$ ,嗜中性粒细胞比例85.70%,血红蛋白127g/L,血小板总数 $183 \times 10^9/L$ 。肿瘤指标:癌胚抗原 $>994.00 \text{ ng/ml}$ ,糖链抗原CA125 211.20U/ml,糖链抗原CA19-9 184.0U/ml,血型鉴定(ABO+Rh):B型Rh阳性。肝肾功能电解质:谷丙转氨酶156U/L,谷草转氨酶158.2U/L,谷氨酰转氨酶541.7U/L,总蛋白53.6g/L,白球比值1.0,总胆红素 $94.2 \mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素 $25.6 \mu\text{mol/L}$ ,间接胆红素 $22.1 \mu\text{mol/L}$ ,血肌酐 $226.80 \mu\text{mol/L}$ ,尿素氮 $17.0 \text{ mmol/L}$ ,钾 $5.50 \text{ mmol/L}$ ,钠 $129.9 \text{ mmol/L}$ ,钙 $1.88 \text{ mmol/L}$ 。凝血功能:凝血酶原时间18.3秒,凝血酶原时间国际单位1.54,血浆纤维蛋白降解产物 $117.87 \text{ mg/L}$ ,纤维蛋白原 $4.23 \text{ g/L}$ 。D-二聚体 $1878 \text{ ng/ml}$ 。降钙素原检测:降钙素原 $32.36 \text{ ng/ml}$ 。超敏C反应蛋白检测:超敏C反应蛋白 $147.00 \text{ mg/L}$ 。尿常规:尿糖4+,尿胆红素1+,尿比重1.008,尿蛋白+,白细胞+,隐血2+。空腹血糖 $15.67 \text{ mmol/L}$ 。腹腔彩超示:腹腔气多并有腹腔积液。胸腔彩超示:双侧胸腔积液。心脏彩超示:瓣膜退行性病变/二

△ 通信作者 周江川 811530358@qq.com



尖瓣少量反流/左室整体收缩及舒张功能未见明显异常。心包彩超示：心包未见明显积液。MSCT 胸部平扫+三维重建示：①双肺多发微小结节；②右肺中叶内侧段及左肺上叶下舌段少许斑片及实变影；③肝内胆管多发结石并扩张；④双下肺少量胸腔积液。肝脏 MRI 平扫+增强+呼吸门控示：①肝脏多发占位，考虑恶性肿瘤；肝内胆管多发结石并明显扩张，肝外胆管壁略增厚强化，胆囊壁增厚、强化；②十二指肠球后和降段信号可疑异常，相应管腔狭窄并胃潴留待除；③肝门区、胃小弯侧及腹膜后多发小淋巴结；腹盆腔少量积液；④右侧附件区囊性灶。常规心电图检查示：窦性心律频发室性早搏。

#### 4. 疼痛评估

病人诉全身不适，全身多处疼痛，右侧肋骨和剑突下持续性钝痛，腹部疼痛症状明显，伴有腹胀、乏力等症状。疼痛影响睡眠，静息时 NRS 评分 3 分，腹部痛觉敏感，进食及活动时疼痛加重，严重影响病人饮食、睡眠及活动，出现爆发痛时 NRS 评分 6 分，给予阿片类药物进行治疗可缓解。根据《NCCN 成人癌痛指南》诊断标准，病人目前持续性疼痛 NRS 评分 6 分且考虑为混合性疼痛，肝恶性肿瘤并多发转移肿瘤。

#### 5. 临床诊断

肝恶性肿瘤；十二指肠继发恶性肿瘤；肝门淋巴结继发恶性肿瘤；腹膜继发恶性肿瘤；胆囊继发恶性肿瘤；难治性癌痛；肝胆管扩张；房性心动过速；梗阻性黄疸；胆道感染；2 型糖尿病。

#### 6. 镇痛治疗

入院第 1 天，给药前病人 NRS 评分 3 分，根据《NCCN 成人癌痛指南》及《酮咯酸镇痛专家共识》等推荐 NSAIDs 具有抗炎、镇痛双重作用，不良反应少，无呼吸抑制风险。酮咯酸氨丁三醇注射液列为癌症三阶梯镇痛的基础用药，通常用于手术疼痛及较严重的急性疼痛的病人进行短期的治疗。相比于其他 NSAIDs 药物其镇痛、抗炎疗效较强。给予酮咯酸氨丁三醇注射液 30 mg 静脉注射，用药 30 min 后，疼痛症状较前缓解，NRS 评分 1 分。在用药 2 h 后，病人诉上腹部疼痛较入院前加剧无法入睡，NRS 评分 6 分。根据 WHO 癌痛三阶梯治疗方案中度疼痛（3 分 < NRS 评分 < 7 分）可使用弱阿片类药物，也可使用低剂量强阿片类药物。在疼痛的治疗过程中阿片类药物治是基础性治疗，为达到有效的控制疼痛管理，通常需要根据癌痛机制的不同联合 NSAIDs 药物和（或）辅助镇痛药物（如镇静剂、抗惊厥类药物和抗抑郁类药物等）；该病人加用吗啡注射液

10 mg，每日 1 次，皮下注射，25 min 后病人可以顺利入睡无再诉疼痛，NRS 评分为 0 分。

入院第 2 天，晨起病人诉昨日睡眠情况较前改善，入睡时间缩短，疼痛情况明显缓解。根据 NCCN 指南三阶梯治疗方案，给药前病人 NRS 评分 4 分，（换算）给予弱阿片类药物盐酸曲马多注射液 0.1 g，每日 1 次，肌肉注射 + 酮咯酸氨丁三醇注射液 30 mg，每日 2 次，静脉注射，在接下来的 6 h 内病人达到较好的镇痛效果，NRS 评分 4 分。

入院第 3~6 天，给予病人吗啡注射液 10 mg，每 8 h 1 次，皮下注射液 + 酮咯酸氨丁三醇注射液 30 mg，每日 2 次，静脉注射。入院第 4 天，病人出现便秘给予开塞露 40 ml 塞肛，便秘未缓解给予加用口服多库酯钠片 300 mg，每日 1 次，期间 NRS 评分 2~7 分，爆发痛 3 次，NRS 评分 7 分。

《癌症疼痛管理药学专家共识》《NCCN 成人癌痛指南》《难治性癌痛专家共识》及国内外指南均指出，WHO 三阶梯镇痛对大部分癌痛病人有效，但对于难治性癌痛病人，为达到有效的镇痛，需加用四阶梯镇痛方案。第四阶梯镇痛方案建议采用微创介入的方式治疗疼痛，其中包括 PCIA 镇痛技术、硬膜外给药等。氢吗啡酮的镇痛作用是吗啡的 5~10 倍，且起效时间更快，静脉给药后 5 min 起效，20 min 后达到峰值血药浓度，通过血脑屏障的消除半衰期是 28 min，低于吗啡的 166 min，氢吗啡酮代谢产物无活性，肝肾不良反应小，尤其适用于肝肾功能受损的病人。此外，氢吗啡酮的不良反应存在封顶效应，当镇痛需求增加时可以随时追加药量，加药后镇痛效能增加，药物血浆浓度保持恒定，停止给药后血药浓度很快降低，使药物的不良反应不会随药物剂量的增加而加重。

病人住院第 1 天至第 6 天期间 NRS 评分 2~7 分，使用吗啡注射联合酮咯酸氨丁三醇注射液，爆发痛 5 次，考虑病人阿片类药物联合 NSAIDs 药物镇痛效果不佳，判定为难治性癌痛，且用药期间存在便秘。根据《癌痛病人静脉自控镇痛中国专家共识 (2023)》缓解爆发痛的药物用量建议为每日阿片类药物总量的 10%~20%，PCIA 常用的强阿片类药物包括氢吗啡酮注射剂、吗啡注射剂、芬太尼注射剂、舒芬太尼注射剂、羟考酮注射剂等。氢吗啡酮适合持续模式给药（静脉或皮下），镇痛效价优于吗啡，与吗啡均可作为中、重度癌痛首选药物。

入院第 7 天给予更改镇痛药方案：氢吗啡酮注射液 40 ml (40 mg) + 0.9% 氯化钠注射液 100 ml，设定背景量每小时 2.5 ml，PCIA 量 4 ml，锁定时间



15 min, 配置前病人疼痛评估 NRS 评分 7 分。此后病人于当天次出现爆发痛 5 次, 自行按压镇痛泵镇痛, 症状缓解, 24 h 后疼痛评估 NRS 评分 3 分。计算前 24 h 的总量为  $1.14 \text{ mg} \times 5 + 17.1 \text{ mg} =$  每日 22.8 mg。入院第 8 天调整按压镇痛泵镇痛方案, 配置 PCIA 泵 (140 ml): 氢吗啡酮注射液 40 ml (40 mg) + 0.9% 氯化钠注射液 100 ml, 设定背景量每小时 3 ml, PCIA 量 5 ml, 锁定时间 15 min, NRS 评分 1 分, 无爆发痛。

该方案持续使用 4 天直至病人出院疼痛控制佳, 镇痛效果满意, 未出现明显爆发痛, 睡眠质量较前有所改善并且便秘症状缓解。病人出现呼吸稍费力, 偶有恶心、呕吐, 考虑为药物不良反应合并病人恶性肿瘤加重引起, 给予间苯三酚注射液得到有效的缓解, 对镇痛效果及病情未产生明显的影响。氢吗啡酮 PCIA 镇痛治疗过程中, 病人疼痛程度较前明显减轻, 睡眠及饮食情况较前改善, 便秘情况亦较前有所改善。氢吗啡酮 PCIA 镇痛不仅明显改善了晚期肿瘤病人的疼痛控制情况, 也有效地减少了医护工作者的工作量。

#### 7. 讨论

肝恶性肿瘤并多发转移病人由于肝肿瘤并多发肿瘤不断生长对神经组织逐渐产生损伤, 从而对机体产生较强烈的疼痛影响, 最终发展为难治性癌痛和混合型疼痛。按三阶梯镇痛治疗方案, 根据病人的 NRS 评分进行调整用药, 用药过程中病人使用吗啡出现便秘并且疼痛未能得到有效的控制, 因此由吗啡注射液改成氢吗啡酮注射液, 采用 PCIA 实现个体化给药, 该给药方式实现剂量滴定和缓解中重度癌痛的持续治疗。氢吗啡酮因其独特的化学结构, 在临床癌痛管理中表现出较吗啡更多的优势。该药能在给药后 5 min 内起效, 在血浆浓度达到峰值后 8~20 min 发挥最强镇痛作用, 随后药物迅速分布于肝脏、脾脏、肾脏和骨骼肌, 能显著降低病人的 KPS 评分和 NRS 评分, 提高病人满意度。与其他阿片类药物一样, 氢吗啡酮常见的不良反应为恶心、呕吐、便秘、头晕、尿潴留、皮肤瘙痒等。本例病人用药过程中出现恶心、呕吐不良反应, 在对症处理后有效缓解。

#### 专 家 点 评

厦门大学附属第一医院肿瘤内科 盛旺教授: 本病例为老年女性, 晚期肝癌多发转移且合并梗阻性黄疸, 肝肾功能异常等诸多合并症, 进食及消化

不佳, 一般情况差。起初予以弱阿片类药物联合非甾体药物镇痛治疗, 后加强予以吗啡注射液联合治疗, 初始疼痛控制尚可, 但出现便秘的不良反应, 且每日用药次数高达 5 次以上, 反复静脉及皮下注射, 增加了病人的痛苦及医护人员的工作量。短期此病例进展为难治性癌痛, 镇痛效果不佳。改用镇痛效能更强、不良反应尤其是肝肾功能不良反应较小的氢吗啡酮注射液, 并滴定剂量, 予以自控镇痛泵给药, 是非常合理有效的临床措施。后续治疗过程中, 设定背景量 + 自行按压镇痛泵控制爆发痛, 24 h 后即达到轻度疼痛 (NRS 评分 3 分)。镇痛泵持续使用 4 天直至病人出院, 疼痛控制佳, 镇痛满意, 未出现明显爆发痛, 睡眠质量及饮食改善, 并且便秘症状缓解, 恶心、呕吐等药物不良反应较轻。该病例使用氢吗啡酮静脉自控镇痛泵疗效好, 不良反应少, 镇痛起效较快, 爆发性疼痛得到有效的控制。体现了 PCIA 的临床应用不仅可以改善晚期肿瘤病人的疼痛, 提高满意度及生活质量, 同时也能有效地提高医护人员的用药安全并减少工作量, 值得在临床中推广, 且对于部分病人应早期使用。

厦门大学附属龙岩中医院 林麟教授: 本病例诊断明确: 肝恶性肿瘤并全腹部多发转移, 患病过程出现明显腹胀伴有全身多处疼痛, 疼痛部位及性质为右侧肋骨和剑突下持续性钝痛, 疼痛严重影响睡眠, 进食及活动时疼痛加重, 出现爆发痛次数多, 口服 NSAIDs 及弱阿片类药物滴定效果差, 严重影响病人饮食、活动, 需多次临时使用快速起效的强阿片类药物解救。肝癌的疼痛在治疗上非常棘手难以控制, NSAIDs 难以持久, 属于难治性癌痛和混合型疼痛。根据《难治性癌痛专家共识》《盐酸氢吗啡酮的临床运用进展》提及, 需方案改进, 改用盐酸氢吗啡酮以微创方式可实现个体精准给药, 因其代谢产物无活性, 肝肾毒副作用小, 特别适合此类肝癌伴有严重肝功能受损的病人, 其随时可因镇痛需求追加药量, 血浆药物浓度恒定, 停药后血药浓度迅速降低, 不良反应存在封顶。本例病人入院 1 周更改后通过自行按压及持续微量泵入, 疼痛缓解迅速直至病人出院, 出院后便秘、睡眠均改善, 其他生活质量随之提高。呼吸费力、恶心及呕吐考虑病人肿瘤进展导致, 加用间苯三酚得到缓解, 且对其他治疗无影响。本例病人滴定及药物转换后, 提高了生活质量, 提升了自理能力, 减少医护人员工作量同时提高了病人依从性又恢复了病人的自信及尊严, 治疗方式值得推广, 也是晚期难治性癌痛的新手段。