

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2023.12.011

静脉自控镇痛在癌痛伴抑郁共病联合用药中的应用研究 *

张晓杰¹ 郭兴达¹ 宋 薇¹ 李文玉¹ 郭继东^{2△}(北华大学附属医院¹ 消化内科; ² 神经内科, 吉林 132011)

“癌痛”即癌症相关性疼痛,指肿瘤本身、抗癌治疗、肿瘤转移所致的疼痛,是肿瘤病人最常见、最痛苦、持续时间最长的临床表现之一^[1]。有研究表明,新发癌症和中晚期癌症病人均可出现持续性疼痛^[2],且在规范应用镇痛药物的基础上仍会有33%~95%的癌症病人出现爆发痛,常为短暂性烧灼样或电击样突发性剧痛,严重影响病人身体、心理健康^[3,4]。抑郁症是一种以自我价值低、情绪低落、兴趣减退或快感消失为主要表现的精神性疾病,通常伴有躯体任意部位疼痛^[5]。因癌症病人常伴有抑郁症状,而抑郁因其行为、情感、认知异常也会增加病人疼痛敏感度,共病常导致癌症病人疼痛、抑郁程度加重、癌性爆发痛发作次数增加、生存质量明显降低,治疗难度增加,给病人及其家属造成极大痛苦,因此探索有效的癌痛伴抑郁共病治疗方案十分必要。

有研究表明,联合应用口服镇痛药物和抗抑郁药物是目前治疗癌痛伴抑郁共病的主要手段^[6],但口服镇痛药物和抗抑郁药物起效慢,病人癌性爆发痛发作次数多,疼痛、抑郁症状治疗效果不理想,治疗周期长。《难治性癌痛专家共识》^[7]提出,对口服药物疼痛控制不佳、爆发痛频繁的病人可应用静脉自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)技术。PCIA是医护人员根据病人疼痛程度和自身情况设置镇痛药物剂量,利用自控镇痛装置经静脉用药,使病人学会自我控制的一种疼痛管理技术^[8],是癌痛病人个体化治疗的常用形式。PCIA镇痛起效快,操作简单,血药浓度稳定,可按需给药,有利于降低病人疼痛程度和爆发痛发作次数^[9]。为此,本研究采用PCIA与口服抗抑郁药物联合治疗方案与常规口服镇痛药物和抗抑郁药物联合治疗方案对比,探讨对癌痛伴抑郁共病病人疼痛、抑郁程度及爆发痛发作次数的影响。

方 法

1. 一般资料

本研究通过北华大学附属医院伦理委员会审核(伦理批号2023年60号),选取2021年5月至2023年10月本院收治的癌痛伴抑郁共病的132例病人。采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组66例。观察组采用PCIA盐酸吗啡注射液+口服吗氯贝胺片镇痛抗抑郁治疗,其中男35例,女31例,年龄(55.0 ± 12.2)岁,癌痛伴抑郁共病病史(2.0 ± 1.2)年;对照组采用常规口服盐酸吗啡缓释片+吗氯贝胺片镇痛抗抑郁治疗,其中男37例,女29例,年龄(57.0 ± 10.7)岁,癌痛伴抑郁共病病史(1.6 ± 1.7)年。所有病人中,肺癌52例,胃癌23例,肝癌12例,胰腺癌10例,肾癌10例,直肠癌8例,乳腺癌5例,卵巢癌2例,前列腺癌2例,其他恶性肿瘤8例。在用药前有38例接受过放化疗,其中对照组17例,观察组11例。

纳入标准:①年龄 ≥ 18 周岁,文化程度小学及以上,均满足癌痛伴抑郁共病的诊断标准,经病理学等临床检查及汉密顿抑郁量表24项(Hamilton depression scale, HAMD-24)总分 > 20 分确诊;②治疗期间相关临床病历资料完整;③接受PCIA与口服抗抑郁药物联合治疗,知情并同意,可配合;④由经验丰富的医师评估病人,预计存活期 > 3 个月;⑤数字分级评分法(numerical ratings scale, NRS)评分 > 4 分,疼痛程度中度以上持续时间 > 3 个月。

排除标准:①对本研究所使用药物过敏者;②意识障碍,不能明确表达者;③有严重精神疾病、不能配合者;④既往长期应用镇静药、镇痛药、非甾体抗炎药、糖皮质激素、酗酒等。

2. 样本量计算

根据本研究方案中主要结局指标差值的比较,进行样本量计算,需要指标如下: δ : 观察组与对

* 基金项目: 吉林市科技计划项目(201536057)

[△] 通信作者 郭继东 1535935026@qq.com



照组主要指标均数之差的估计值； σ ：观察组或对照组主要指标的标准差的估计值； α ：试验中第一类错误的上限； β (power)：试验期望发现组间差异的把握度。采用 SAS 9.4 计算样本量， $\delta = 0.92$ ， $\sigma = 1.86$ ， $\alpha = 0.05$ ， $1-\beta = 0.8$ ；采用双侧检验，得到结果为最少每组需要 66 例，共 132 例。

3. 治疗方法

(1) 为保证两组病人治疗的统一性，使后续治疗避免其他因素的干扰，两组病人治疗前均采用常规口服镇痛和抗抑郁药物联合应用治疗。盐酸吗啡缓释片口服剂量为 5~15 mg 的初始剂量，每日 1 次，最大剂量 15 mg；吗氯贝胺片口服剂量为 50~100 mg 的初始剂量，每日 2 次，最大剂量 60 mg。两组均口服用药 7 天。

(2) 对照组：采用常规口服镇痛药物和抗抑郁药物联合治疗，严格执行 WHO 三阶梯镇痛方法，针对中度及以上疼痛，吗啡在治疗过程中具有明显疗效，故采用盐酸吗啡缓释片（10 mg/片，西南药业股份有限公司，国药准字 H10930001）口服，根据药品说明书，初始剂量为每次 5~15 mg，每日 15~60 mg 镇痛治疗，最大剂量每日 100 mg。同时口服吗氯贝胺片（50 mg/片，上海信谊百路达药业有限公司，国药准字 H19991138），初始剂量为每次 50~100 mg，每日 2~3 次抗抑郁治疗，最大剂量每日 600 mg。根据病人耐受程度调整用药，病人每日按时、按量服药，持续治疗 10 天。

(3) 观察组：采用 PCIA 镇痛和口服抗抑郁药物联合治疗。根据病人口服盐酸吗啡缓释片剂量转换成盐酸吗啡注射液，剂量相应增加 10%~20%，配置 PCIA 注射泵：使用 0.9% 氯化钠注射液稀释（含盐酸吗啡注射液 0.2 mg/ml），负荷剂量为 5 ml，单次给药量 2 ml，锁定时间 15 min，持续输注速度每小时 3 ml，极限量每小时 20 ml，同时口服吗氯贝胺片（50 mg/片），初始剂量为每次 50~100 mg，每日 2~3 次抗抑郁治疗，最大剂量每日 600 mg，据病人耐受程度调整用药。病人每日按时、按量、按需用药，根据病人身体及疼痛情况随时调整 PCIA 泵参数，持续治疗 10 天。

4. 观察指标

(1) 癌痛程度：采用 NRS 评分评估两组病人治疗前、均口服镇痛和抗抑郁药联合治疗 7 天、持续治疗 10 天后的癌痛程度^[10,11]。0 为无痛，1~3 为轻度疼痛，4~6 为中度疼痛，7~9 为重度疼痛，10 为剧烈疼痛，分值越小说明癌痛程度越轻。分别在治疗前、治疗后每日 14:00 测定观察并记录 24 小

时内病人癌痛程度，并观察病人是否出现呼吸抑制、心动过缓、血压下降、头晕、头痛、胃部不适、恶心、嗜睡、便秘、尿潴留、瘙痒等不良反应。

(2) 抑郁程度：采用 HAMD-24 评分测定两组病人治疗前、均口服镇痛和抗抑郁药联合治疗 7 天、持续治疗 10 天后的抑郁程度。HAMD-24 评分 < 8 分为没有抑郁；> 20 分为轻度-中度抑郁；> 35 分为重度抑郁；分值越小说明抑郁程度越轻^[12]。分别在治疗前、治疗后每日 14:30 测定并记录 24 小时内病人抑郁程度。

采用抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS) 评分对治疗前、均口服镇痛和抗抑郁药联合治疗 7 天、持续治疗 10 天后的两组病人负性情绪进行对比。SDS 包含 20 个条目，SDS 评分 ≥ 53 分表示有抑郁现象，53~62 分表示轻度抑郁，63~72 分表示中度抑郁， ≥ 73 分提示为重度抑郁。

(3) 癌性爆发痛发作次数：采用“正”字法，比较两组病人联合用药治疗后每日癌性爆发痛发作次数。

5. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据统计学分析，呈正态分布的计数资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示，组间比较采用成组 t 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组癌痛程度比较

两组均采用常规口服镇痛和抗抑郁药物联合治疗 7 天时，观察组和对照组 NRS 评分较治疗前均有所下降，但两组比较差异无统计学意义。观察组采用 PCIA 镇痛联合抗抑郁药物治疗方案 10 天后，NRS 评分下降程度明显高于对照组 ($P < 0.05$ ，见表 1)。

2. 两组抑郁程度比较

两组均采用常规口服镇痛和抗抑郁药物联合治疗 7 天时，观察组和对照组 HAMD-24 评分较治疗前均有所下降，但两组比较差异无统计学意义。观察组采用 PCIA 联合抗抑郁药物治疗方案 10 天后，HAMD-24 评分下降程度明显高于对照组 ($P < 0.05$ ，见表 2)，SDS 评分下降程度明显高于对照组 ($P < 0.05$ ，见表 3)。

3. 两组癌性爆发痛发作次数比较

两组均采用常规口服镇痛和抗抑郁药物联合治疗 7 天时，观察组及对照组每日癌性爆发痛发作次



数较治疗前均有所下降,但两组间比较差异无统计学意义。观察组采用 PCIA 联合抗抑郁药物治疗方案 10 天后,每日癌性爆发痛发作次数下降程度明显高于对照组 ($P < 0.05$, 见表 4)。

讨 论

癌痛和抑郁是肿瘤病人常见症状,目前约有 60%~80% 的病人受其影响^[13],两者常伴随发生,相互促进并相互控制,互为危险因素,疼痛可引发各种躯体与精神紧张,增加患抑郁的风险,而抑郁障碍伴随的躯体症状中也以疼痛症状为主。癌痛对抑郁的鉴别和治疗存在影响,同时抑郁也会增加癌痛的程度^[14,15]。两者共病治疗难度增加,病人生存质量降低,如何应用药物有效控制疼痛、减轻病人抑郁程度及减少爆发痛发作次数是目前临床急需解决的问题。针对癌痛伴抑郁共病的病人,采用常规口服镇痛和抗抑郁药物联合治疗,仍然存在癌痛控制不明显,爆发痛发作次数居高不下,导致其抑郁程度不缓解甚至加重的问题。因此,探索通过

PCIA 镇痛方式与口服抗抑郁药物联合应用对癌痛伴抑郁共病治疗的影响尤为重要^[16]。

据报道,80%~90% 的癌痛经有效、规范用药能够缓解,通过调整用药种类、剂量、给药途径、给药时间能充分控制癌痛^[17~19]。将吗啡口服给药方式更改为 PCIA,随着病人身体、心理、疾病的变化随时调整吗啡总剂量、持续输注量、PCIA 量及锁定时间,根据癌痛程度控制自控镇痛装置,可以达到良好的癌痛控制效果,实现有效、快速镇痛治疗,减少病人爆发痛的次数,真正实现个体化按需镇痛。

本研究观察组采用 PCIA 盐酸吗啡注射液和口服吗氯贝胺片联合用药用于癌痛伴抑郁共病治疗。结果显示,观察组病人癌痛程度较对照组 NRS 评分明显降低,爆发痛次数减少,甚至未发生。HAMD-24 评分和 SDS 评分均低于对照组,部分病人诊断无抑郁症。PCIA 镇痛在癌痛伴抑郁共病联合应用中能有效控制癌痛程度,达到最佳镇痛效果,因此,PCIA 镇痛联合口服抗抑郁药较口服镇痛药及抗抑郁药在改善病人焦虑、抑郁情绪,缓解不适

表 1 观察组和对照组 NRS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm SD$)

组别	治疗前	均口服镇痛和抗抑郁药物联合治疗 7 天	持续治疗 10 天后	P
对照组 ($n = 66$)	7.6 ± 0.1	5.8 ± 1.6 [#]	3.0 ± 1.4 [#]	< 0.05
观察组 ($n = 66$)	8.0 ± 0.2	5.6 ± 1.7 [#]	2.0 ± 1.8 ^{*#}	< 0.05
P	> 0.05	> 0.05	< 0.05	

* $P < 0.05$, 与对照组相比; [#] $P < 0.05$, 与同组治疗前相比

表 2 观察组和对照组 HAMD-24 评分比较 (分, $\bar{x} \pm SD$)

组别	治疗前	均口服镇痛和抗抑郁药物联合治疗 7 天	持续治疗 10 天后	P
对照组 ($n = 66$)	28.3 ± 1.0	26.0 ± 1.3 [#]	23.9 ± 0.8 [#]	< 0.05
观察组 ($n = 66$)	29.0 ± 0.2	26.1 ± 1.0 [#]	22.0 ± 1.0 ^{*#}	< 0.05
P	> 0.05	> 0.05	< 0.05	

* $P < 0.05$, 与对照组相比; [#] $P < 0.05$, 与同组治疗前相比

表 3 观察组和对照组 SDS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm SD$)

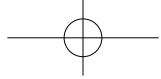
组别	治疗前	均口服镇痛和抗抑郁药物联合治疗 7 天	持续治疗 10 天后	P
对照组 ($n = 66$)	64.1 ± 7.6	56.2 ± 4.1 [#]	53.6 ± 4.9 [#]	< 0.05
观察组 ($n = 66$)	64.5 ± 7.4	56.8 ± 4.5 [#]	49.3 ± 5.2 ^{*#}	< 0.05
P	> 0.05	> 0.05	< 0.05	

* $P < 0.05$, 与对照组相比; [#] $P < 0.05$, 与同组治疗前相比

表 4 观察组和对照组每日爆发痛次数比较 (分, $\bar{x} \pm SD$)

组别	治疗前	均口服镇痛和抗抑郁药物联合治疗 7 天	持续治疗 10 天后	P
对照组 ($n = 66$)	4.9 ± 0.6	2.6 ± 1.7 [#]	1.2 ± 0.6 [#]	< 0.05
观察组 ($n = 66$)	5.1 ± 1.2	2.7 ± 1.4 [#]	0.8 ± 0.3 ^{*#}	< 0.05
P	> 0.05	> 0.05	< 0.05	

* $P < 0.05$, 与对照组相比; [#] $P < 0.05$, 与同组治疗前相比



感, 维护生存质量方面效果更好。但本研究存在样本量少、用药单一、应用局限等问题, 后续将进一步对镇痛和抗抑郁用药种类、剂量等影响因素进行深入研究。

综上所述, PCIA 镇痛药物和口服抗抑郁药物联合应用能明显降低病人癌痛、抑郁程度及癌性爆发次数, 具有临床应用价值, 为癌痛伴抑郁共病治疗提供新思路。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Bhaskar A. Interventional pain management in patients with cancer-related pain[J]. Postgrad Med, 2020, 132(3):13-16.
- [2] Kurtin S, Fuoto A. Pain management in the cancer survivor[J]. Semin Oncol Nurs, 2019, 35(3):284-290.
- [3] Enoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics[J]. Pain, 1990, 41(3):273-281.
- [4] 马建云, 孙运中, 王晓川, 等. 盐酸羟考酮缓释片联合欣百达治疗晚期癌痛自我效能感、生活质量改善效果研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(11):1480-1484.
- [5] 王英, 岳广欣, 梁媛. 慢性疼痛与抑郁症的共同病理机制 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(5):366-370.
- [6] 王鼎凯, 车程, 黄卫东. 药物治疗老年慢性疼痛与抑郁共病的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(8): 2025-2029.
- [7] 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.
- [8] 曾永芬, 程祝强. 氢吗啡酮静脉自控镇痛治疗胰腺癌疼痛病人 1 例 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(2): 159-160.
- [9] 顾静意. 静脉自控镇痛泵在晚期癌症患者疼痛护理中的应用 [J]. 护理与康复, 2009, 8(1):62-63.
- [10] 夏智谦. 吗啡联合右美托咪定静脉自控镇痛在晚期胃癌中度癌痛患者中的应用 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2022, 25(3):308-312.
- [11] Zeng J, Zhou R, Luo Z, *et al.* Clinical evidence of acupuncture and related therapy in patients with cancer-pain: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2020, 99(45):e23119.
- [12] 汤毓华, 张明园. 汉密顿抑郁量表 (HAMD)[J]. 上海精神医学, 1984, 2(2):61-64.
- [13] van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, *et al.* Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis[J]. J Pain Symptom Manage, 2016, 51(6):1070-1090.
- [14] Bair MJ, Robinson RL, Katon W, *et al.* Depression and pain comorbidity: a literature review[J]. Arch Intern Med, 2003, 163(20):2433-2445.
- [15] Patel N, Maher J, Lie X, *et al.* Understanding the patient experience in hepatocellular carcinoma:a qualitative patient interview study[J]. Qual Life Res, 2022, 31(2):473-485.
- [16] 段丽珍, 陈建平, 郭耀耀, 等. 基于“5A”目标的药物滴定护理在癌性爆发痛中的应用 [J]. 护理研究, 2023, 37(14):2640-2642.
- [17] Mercadante S. Breakthrough pain in cancer patients[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2015, 28(5):559-564.
- [18] 孙颖颖. 规范化癌痛护理干预对晚期癌痛患者焦虑抑郁及生活质量的影响 [J]. 黑龙江中医药, 2021, 50(5):361-362.
- [19] 王永, 钱晓焱, 刘颖, 等. 病人静脉自控镇痛治疗难治性癌痛的可行性: 一项回顾性分析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(7):549-554.

《中国疼痛医学杂志》编辑部

地址: 北京市海淀区学院路 38 号, 北京大学医学部

联系电话: 010-82801712; 010-82801705

电子邮箱: pain1712@126.com

杂志官网: <http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

微信公众平台号: 中国疼痛医学杂志 (cjpm1712)

