

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2024.04.006

全身阿片类药物转换为鞘内吗啡时戒断反应的临床研究 *

刘 越¹ 杜美慧¹ 曾永芬² 周晓艳² 刘红军^{2△} 金 毅^{1,2△}(¹ 徐州医科大学麻醉学院, 徐州 221004; ² 中国人民解放军东部战区总医院疼痛科, 南京 210002)

摘 要 目的: 观察全身阿片类药物转换为鞘内吗啡镇痛时的戒断反应, 探讨病人静脉自控给药治疗的可行性。**方法:** 选取 2022 年 11 月至 2023 年 9 月就诊于东部战区总医院的阿片类药物耐受的难治性癌痛病人 30 例, 经吗啡静脉病人自控镇痛 (patient controlled analgesia, PCA) 剂量滴定 24 h 后植入半植入式鞘内药物输注系统, 外接 PCA 泵鞘内持续输注吗啡。采用临床阿片类药物戒断量表 (clinical opiate withdrawal scale, COWS) 评估静脉吗啡转换为鞘内吗啡期间病人阿片戒断反应 (opioid withdrawal reaction, OWR), 记录 OWR 的发生次数、时间和程度; 根据 COWS 评分将病人分为无 OWR 组 ($n=7$) 和 OWR 组 ($n=23$), 依据 OWR 的程度分为轻 ($n=4$)、中 ($n=17$)、中重 ($n=2$) 和重度 ($n=0$) 四组。OWR 病人根据需求, 采用吗啡静脉 PCA 给药治疗。评估转换过程中病人疼痛强度、焦虑、抑郁、睡眠、病人满意度, 以及阿片类药物不良反应等。**结果:** 本研究中 OWR 发生率为 76.7% (23/30), 轻度及中度占 91.3% (21/23), 其中 87.0% (20/23) 的病人需要通过静脉吗啡 PCA 缓解 OWR。中重度组的 COWS 平均评分高于轻度组 ($P<0.05$), 中度组的 PCA 给药次数高于轻度组 ($P<0.05$)。OWR 组 ($n=23$) 入院时每日口服吗啡毫克当量与 OWR 持续时间 ($r=0.490, P=0.018$)、发生次数 ($r=0.488, P=0.018$) 和 PCA 给药次数 ($r=0.495, P=0.016$) 呈正相关。病人转换为鞘内吗啡镇痛后疼痛数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分、每日吗啡使用剂量均较入院时下降 ($P<0.05$), 焦虑、抑郁、睡眠均得到不同程度改善。出院时便秘发生率较术前明显降低 ($P<0.01$)。**结论:** 全身阿片类药物转换为鞘内吗啡镇痛时戒断反应的发生率较高, 静脉吗啡 PCA 治疗方便易行、效果确切。

关键词 难治性癌痛; 阿片类药物耐受; 吗啡; 半植入式鞘内药物输注系统; 戒断反应

Clinical study on withdrawal reactions during conversion of systemic opioid drugs to intrathecal morphine *

LIU Yue¹, DU Mei-hui¹, ZENG Yong-fen², ZHOU Xiao-yan², LIU Hong-jun^{2△}, JIN Yi^{1,2△}(¹ School of Anesthesiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; ² Department of Pain Medicine, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China)

Abstract Objective: To observe withdrawal reactions when systemic opioid medications are converted to intrathecal morphine for pain management and to explore the feasibility of patient-controlled intravenous treatment. **Methods:** Thirty patients who had suffering from intractable cancer pain and developed opioid tolerance in General Hospital of Eastern Theater Command from November 2022 to September 2023 were selected. After a 24-hour titration of intravenous morphine using patient controlled analgesia (PCA), a semi implantable intrathecal drug delivery system was implanted and connected to an intrathecal morphine infusion pump. The clinical opiate withdrawal scale (COWS) was employed to assess opioid withdrawal reactions (OWR) in patients during the transition from intravenous morphine to intrathecal, and the frequency, duration, and severity of OWR were recorded. Patients were categorized based on COWS scores into two groups: those without OWR ($n=7$) and those with OWR ($n=23$), further classified by the severity of OWR as mild ($n=4$), moderate ($n=17$), moderate to severe ($n=2$), and severe ($n=0$). Patients with OWR received intravenous morphine via PCA as needed.

* 基金项目: 江苏省社会发展医药项目 (竞争性) (BE2021728)

△ 通信作者 刘红军 spike810@163.com; 金毅 kimye@vip.163.com

Evaluate the pain intensity, anxiety, depression, sleep, patient satisfaction and adverse opioid reactions of patients during the conversion process. **Results:** The incidence of OWR in patients in this study was 76.7% (23/30), with mild and moderate cases comprising 91.3% (21/23). Among them, 87.0% (20/23) required relief via patient-controlled intravenous morphine. The moderate to severe OWR group had higher average COWS scores than the mild group ($P < 0.05$), and the moderate OWR group required more PCA administrations than the mild group ($P < 0.05$). The daily oral morphine milligram equivalents at admission of patients in the OWR group ($n = 23$) was positively correlated with the duration ($r = 0.490, P = 0.018$) and frequency ($r = 0.488, P = 0.018$) of OWR and the number of PCA administrations ($r = 0.495, P = 0.016$). After transition to intrathecal morphine, pain numerical rating scale (NRS) scores and daily morphine usage were significantly decreased compared with admission ($P < 0.05$), and anxiety, depression, sleep were all improved to varying degrees. The occurrence of constipation at discharge was significantly reduced compared with pre-operation ($P < 0.01$). **Conclusion:** The incidence of withdrawal reactions is relatively high when converting systemic opioid medications to intrathecal morphine for pain management. PCA intravenous morphine treatment is convenient and effective.

Keywords refractory cancer pain; opioid tolerance; morphine; semi implantable intrathecal drug delivery system; withdrawal reaction

阿片类药物鞘内输注已经成为治疗难治性癌痛的主要推荐疗法之一^[1,2],并得到广泛应用。鞘内阿片类药物直接作用于脊髓背角的阿片受体,相较于口服、静脉等全身给药途径,其作用效率高,不良反应更少^[3]。吗啡(morphine)是目前美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)唯一批准用于鞘内镇痛的阿片类药物,使用率高达63.3%^[4,5]。

长期大量使用阿片类药物的病人突然减少或停用该药物或使用拮抗剂,会急性出现血压升高、心动过速、瞳孔散大、流泪、流涕、哈欠、失眠、恶心、呕吐和腹泻等不良反应,称之为阿片戒断反应(opioid withdrawal reaction, OWR)^[6]。临床工作中发现,全身使用阿片类药物的病人在停止全身给药后,即使鞘内输注了等效剂量的吗啡,往往也会出现不同程度的戒断反应,而这方面国内外相关临床研究较少,对其发生率、发生程度等缺乏临床数据。目前临床多采用全身阿片逐渐减量,鞘内阿片逐渐增量的方法进行过渡,多为经验性,容易导致镇痛不足、药物过量或戒断反应控制不佳。本研究旨在观察全身阿片类药物转换为鞘内吗啡镇痛时阿片类药物耐受病人戒断反应的发生情况,探讨通过病人静脉自控给药治疗实现无缝转换的可行性,为临床提供参考。

方 法

1. 一般资料

本研究为单中心、前瞻性、观察性研究,试验通过中国人民解放军东部战区总医院伦理委员会审

核(伦理批号2022DZKY-096-01),于中国临床试验注册中心申请,注册号为:ChiCTR2300077866。

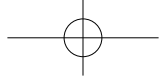
入组病人均签署知情同意书。选取2022年11月至2023年9月就诊于东部战区总医院,行鞘内吗啡镇痛治疗的阿片类药物耐受的难治性癌痛病人30例,根据诊疗时间给病人进行编号。采用临床阿片类药物戒断量表(clinical opiate withdrawal scale, COWS)评估OWR,按照全身阿片类药物转换为鞘内吗啡后病人是否发生戒断反应分为戒断反应组(OWR组, $n = 23$)和无戒断反应组(NOWR组, $n = 7$);OWR组病人按照OWR时COWS评分最高1次的数值分为轻度组($n = 4$)、中度组($n = 17$)、中重度组($n = 2$)和重度组($n = 0$)4个亚组。

纳入标准:阿片类药物耐受(口服吗啡当量 $\geq$ 每日60 mg,持续时间 ≥ 1 周)^[7],符合难治性癌痛诊断标准^[1];受试者或授权家属签署手术和治疗知情同意书。

排除标准:吗啡过敏;半植入式鞘内药物输注系统(intrathecal drug delivery system, IDDS)植入禁忌;因重要脏器功能衰竭或障碍不能耐受手术;意识障碍或精神异常,无法配合疼痛、戒断反应评估或不能自控镇痛;妊娠、哺乳期妇女;近3个月内参与过其他临床试验。

2. 设备与药品

半植入式IDDS:法国索菲亚;病人自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)电子泵:江苏人先医疗科技有限公司;一次性储药盒:江苏人先医疗科技有限公司,规格:150 ml;盐酸吗啡注射液1 ml:10 mg:东北制药集团沈阳第一制药有限公司。



3. 方法

(1) 静脉吗啡 PCA 剂量滴定: 所有病人都停用正在使用的阿片类药物, 根据阿片类药物之间的等效关系转换为等效剂量的静脉吗啡, 采用吗啡静脉 PCA 进行 24 h 剂量滴定, 计算病人 24 h 实际使用的静脉吗啡剂量。

(2) 半植入式 IDDS 植入: 病人侧卧于手术台, L₂₋₃ 或 L₃₋₄ 为穿刺点, 确认穿刺针抵达蛛网膜下腔 (脑脊液流出通畅), 向头端置入蛛网膜下腔导管, 根据疼痛部位在 X 线影像下确定导管尖端需置入的脊髓节段。输注港 (port) 埋于一侧肋弓皮下, 导管经皮下隧道与 port 港体连接, 蝶形针插入港体外接 PCA 泵。

(3) 吗啡鞘内 PCA 给药: 根据病人 24 h 静脉吗啡的实际消耗量 (Miv), 估算 24 h 鞘内所需的吗啡剂量 (Mit), Miv:Mit 约为 100:1; 鞘内 PCA 泵参数设定: 背景量为 Mit/24 h、负荷量为背景量的 1~1.5 倍、单次 PCA 量为 1~2 倍的背景量、锁定时间为 15 min、极限量为 Mit/4 h。静脉吗啡 PCA 泵停止持续给药 (背景量), 保留 PCA 给药; 根据病人疼痛缓解情况调整鞘内 PCA 给药参数。

(4) OWR 及其处理: 当病人出现烦躁、大汗、心率增快等不适症状时行 COWS 评分, 根据病人需求吗啡静脉 PCA 给药治疗, 每次给药剂量为 5%Miv, 直至戒断反应缓解或消失 (累计不超过 4 次), 记录每次戒断反应后 PCA 给药的次数, 观察至最后 1 次 OWR 出现后 48 h, 如病人未再出现 OWR 则定义为戒断反应消除。

4. 观察指标

(1) 基线资料: 记录病人性别、年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、全身麻醉手术史、是否知道自己病情、癌症种类、癌症发现时间、入院时阿片类药物使用情况 [(种类、持续使用时间)、每日剂量 (口服吗啡毫克当量)]、导管末端至枕骨粗隆的长度, 以及鞘内吗啡的浓度。

(2) 观察指标: ① 采用 COWS 评估 OWR 及其程度 (COWS 评分: < 5 无 OWR; 5~12 轻度; 13~24 中度; 25~36 中重度; > 36 重度); ② 入院时 (T-adm)、静脉吗啡 PCA 镇痛 24 h (T-iv24 h)、鞘内吗啡给药后 24 h (T-it24 h)、72 h (T-it72 h) 的疼痛数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分, 以及每日吗啡 (或吗啡当量) 剂量 (疼痛 NRS 评分前 24 h); ③ OWR 出现时间 (停止全身给药至第 1 次 OWR 发生的时间)、持续时间 (停止全身给药至最后 1 次 OWR 发生的时间)、发生次数,

以及出现 OWR 后静脉吗啡 PCA 给药次数; ④ 入院时与鞘内吗啡给药后 72 h 焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS) 和匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 评分; ⑤ 鞘内吗啡给药后 72 h 病人满意度评分 (Likert 量表, 5 分制); ⑥ 术前、术后及出院时的不良反应。

5. 统计学分析

数据通过 SPSS 25.0 进行统计分析。使用 Shapiro-Wilk 检验判断连续型数据是否服从正态分布, 用 Levene 检验评估方差齐性; 正态分布的定量数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 组间差异性分析采用单因素 ANOVA, 前后比较采用配对 *t* 检验; 偏态分布的定量数据以中位数 (四分位间距) 表示, 两独立样本采用 Mann-Whitney U 检验, 多独立样本组间差异性采用 Kruskal-Wallis 检验, 组间两两比较采用 Bonferroni 法校正, 前后比较采用 Wilcoxon 符号秩检验; 定性变量以例数 (百分比) 表示, 组间差异性分析采用独立样本 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法, 前后比较采用 McNemar 检验; 两组偏态分布的定量数据采取 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线特征

30 例病人中男性 20 例、女性 10 例, 平均年龄 (62.3 ± 11.3) 岁。其中 OWR 病人 23 例 (戒断反应组), 7 例未出现 OWR (无戒断反应组)。两组各基线特征比较差异无统计学意义 (见表 1)。

2. OWR 发生率、处理率、戒断反应组及其亚组病人 OWR 情况及补救

由全身阿片类药物转换为鞘内吗啡后, OWR 总体发生率为 76.7% (23/30), 轻度及中度占 91.3% (21/23), 其中 87.0% (20/23) 的病人需要通过静脉吗啡 PCA 缓解 OWR。OWR 病人中, 中重度组的 COWS 平均评分高于轻度组 ($P < 0.05$); 中度组的 PCA 给药次数高于轻度组 ($P < 0.05$), 余各项指标差异均无统计学意义 (见表 2)。

3. OWR 组入院时每日口服吗啡毫克当量与 OWR 出现时间、持续时间、发生次数、PCA 给药次数、COWS 最高评分、平均评分相关性分析

OWR 组 ($n = 23$) 入院时每日口服吗啡毫克当量与 OWR 持续时间 ($r = 0.490, P = 0.018$)、发生次数 ($r = 0.488, P = 0.018$) 和 PCA 给药次数 ($r = 0.495, P =$



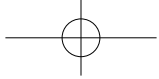
表 1 两组病人基线资料
Table 1 General data of patients in the two groups

特征 Characteristic	无戒断反应组 NOWR group (<i>n</i> = 7)	戒断反应组 OWR group (<i>n</i> = 23)	<i>F/Z/χ²</i>	<i>P</i>
年龄 (岁) Age (Years)	61.1 ± 15.2	62.6 ± 10.2	0.088	0.769
性别-男 Sex-Male	5 (71.4%)	15 (65.2%)	0.093	0.760
体重指数 (kg/m ²) BMI (kg/m ²)	19.0 (4.7)	19.1 (5.2)	-0.417	0.677
癌症种类 Tumor classification			5.093	0.405
肺癌 Lung cancer	4 (57.1%)	6 (26.1%)		
消化道肿瘤 Digestive tract tumor	2 (28.6%)	7 (30.4%)		
胰腺癌 Pancreatic cancer	0 (0.0%)	4 (17.4%)		
肝癌 Liver cancer	1 (14.3%)	1 (4.3%)		
宫颈癌 Cervical carcinoma	0 (0.0%)	2 (8.7%)		
其他 Others	0 (0.0%)	3 (13.0%)		
吸烟 Smoking	3 (42.9%)	5 (21.7%)	1.224	0.269
饮酒 Drinking	3 (42.9%)	4 (17.4%)	1.946	0.163
全身麻醉手术史 History of general anesthesia surgery	5 (71.4%)	19 (82.6%)	0.419	0.517
知道自己病情 Knowing one's condition	6 (85.7%)	20 (87.0%)	0.007	0.933
发现癌症时间 (天) Time to discover cancer (Days)	655.0 (790.0)	425.0 (490.0)	-0.589	0.556
阿片类药物种类 Types of opioid drugs			9.805	0.200
羟考酮 Oxycodone	2 (28.6%)	7 (30.4%)		
吗啡 Morphine	1 (14.3%)	6 (26.1%)		
芬太尼 Fentanyl	0 (0.0%)	3 (13.0%)		
氢吗啡酮 Hydromorphone	0 (0.0%)	2 (8.7%)		
羟考酮 + 吗啡 Oxycodone + Morphine	0 (0.0%)	2 (8.7%)		
羟考酮 + 芬太尼 Oxycodone + Fentanyl	3 (42.9%)	2 (8.7%)		
芬太尼 + 地佐辛 Fentanyl + Dezocine	1 (14.3%)	0 (0.0%)		
羟考酮 + 吗啡 + 芬太尼 Oxycodone + Morphine + Fentanyl	0 (0.0%)	1 (4.3%)		
持续阿片类药物的时间 (天) Continuous time spent using opioid drugs (Days)	49.0 (70.0)	90.0 (149.0)	-0.883	0.377
入院时每日口服吗啡毫克当量 Daily oral morphine milligram equivalents at admission	150.0 (150.0)	180.0 (170.0)	-0.590	0.555
导管末端距离枕骨粗隆的长度 (cm) The length of the catheter end from the occipital tuberosity (cm)	31.1 ± 6.8	36.9 ± 11.6	1.555	0.223
鞘内吗啡的浓度 (mg/ml) Concentration of intrathecal morphine (mg/ml)	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.549	0.465

表 2 戒断反应组及其亚组病人 OWR 情况及补救
Table 2 OWR status and remediation of patients in OWR group and its subgroups

指标 Index	轻度组 Mild group (<i>n</i> = 4)	中度组 Moderate group (<i>n</i> = 17)	中重度组 Moderate to severe group (<i>n</i> = 2)	重度组 Severe group (<i>n</i> = 0)	总体 Total (<i>n</i> = 23)
OWR 发生次数 (次/人) OWR occurrence frequency (Times/Person)	2.0 (0.8)	6.0 (7.0)	5.5 (5.0)	-	4.0 (6.0)
OWR 出现时间 (小时) OWR starting time (Hours)	4.3 (1.0)	5.3 (5.5)	6.7 (7.9)	-	4.5 (5.3)
OWR 持续时间 (小时) OWR ending time (Hours)	10.5 (11.2)	57.5 (68.2)	48.5 (69.0)	-	55.0 (67.4)
COWS 平均评分 COWS average score	7.8 (1.5)	9.2 (1.3)	15.2 (7.6)*	-	9.1 (2.0)
PCA 给药次数 (次/人) PCA administration frequency (Times/Person)	1.0 (2.8)	6.0 (4.5)*	6.5 (1.0)	-	6.0 (5.0)

**P* < 0.05, 与轻度组相比 (经 Bonferroni 法校正); **P* < 0.05, compared with group mild (adjusted with Bonferroni correction).



0.016) 呈正相关; 与 OWR 出现时间、COWS 最高评分、COWS 平均评分无相关关系(见表 3)。

4. 两组疼痛 NRS 评分、吗啡使用剂量、SAS、SDS、PSQI、病人满意度评分

与入院时相比, 静脉吗啡 PCA 镇痛 24 h 时 OWR 组和 NOWR 组病人的疼痛评分明显降低 ($P < 0.001, P < 0.01$), 鞘内吗啡给药后 24 h 时 OWR 组和 NOWR 组病人的疼痛评分明显降低 ($P < 0.001, P < 0.01$), 鞘内吗啡给药后 72 h 时 OWR 组和 NOWR 组病人的疼痛评分明显降低 ($P < 0.001$)。各时间点组间比较差异均无统计学意义(见表 4)。

与入院时相比, 静脉吗啡 PCA 镇痛 24 h 时 OWR 组和 NOWR 组病人的每日吗啡(或吗啡当量)使用剂量减少 ($P < 0.001, P < 0.05$), 鞘内吗啡给药后 24 h 时 OWR 组和 NOWR 组病人的每日吗啡(或吗啡当量)使用剂量减少 ($P < 0.001, P < 0.05$), 鞘内吗啡给药后 72 h 时 OWR 组和 NOWR 组病人的每日吗啡(或吗啡当量)使用剂量减少 ($P < 0.001$,

$P < 0.05$, 见表 4)。

与静脉吗啡 PCA 镇痛 24 h 时相比, 鞘内吗啡给药后 24 h 时 OWR 组和 NOWR 组病人的每日吗啡(或吗啡当量)使用剂量减少 ($P < 0.001, P < 0.05$), 鞘内吗啡给药后 72 h 时 OWR 组和 NOWR 组病人的每日吗啡(或吗啡当量)使用剂量减少 ($P < 0.001, P < 0.05$)。各时间点组间比较差异均无统计学意义(见表 4)。

与入院时相比, 鞘内吗啡给药后 72 h 时 OWR 组和 NOWR 组病人的 SAS 评分明显降低 ($P < 0.001, P < 0.01$); 与入院时相比, 鞘内吗啡给药后 72 h 时 OWR 组病人的 SDS 评分明显降低 ($P < 0.01$), NOWR 组病人的 SDS 评分差异无统计学意义; 与入院时相比, 鞘内吗啡给药后 72 h 时 OWR 组和 NOWR 组病人的 PSQI 评分降低 ($P < 0.001, P < 0.05$); 各时间点组间比较差异均无统计学意义。OWR 组与 NOWR 组病人满意度评分分别为 4.1 (1.0) 和 4.0 (1.0), 组间比较差异无统计学意义(见表 5)。

表 3 OWR 组入院时每日口服吗啡毫克当量与 OWR 出现时间、持续时间、发生次数、PCA 给药次数、COWS 最高评分、平均评分相关性分析

Table 3 Correlation analysis between daily oral morphine milligram equivalents at admission and OWR starting time, ending time, occurrence frequency, PCA administration frequency, COWS highest score and average score in OWR group

OWR 指标 OWR index	入院时每日口服吗啡毫克当量与 OWR 指标的相关性 ($n = 23$) Correlation between daily oral morphine milligram equivalent at admission and OWR indicators ($n = 23$)	
	Spearman 系数 (r)	P
OWR 出现时间(小时) OWR starting time (Hours)	-0.051	0.816
OWR 持续时间(小时) OWR ending time (Hours)	0.490	0.018*
OWR 发生次数(次/人) OWR occurrence frequency (Times/Person)	0.488	0.018*
PCA 给药次数(次/人) PCA administration frequency (Times/Person)	0.495	0.016*
COWS 最高评分 COWS highest score	0.125	0.570
COWS 平均评分 COWS average score	0.002	0.994

* $P < 0.05$

表 4 两组病人不同时间点疼痛 NRS 评分及每日吗啡(或吗啡当量)使用剂量

Table 4 Pain NRS score and daily dose of morphine (or equivalent) in the two groups of patients at different observation points

组别 Group		入院时 T-adm	静脉吗啡 PCA 镇痛 24 h T-iv24 h	鞘内吗啡给药后 24 h T-it24 h	鞘内吗啡给药后 72 h T-it72 h
NRS 评分 NRS score	无戒断反应组 NOWR group ($n = 7$)	5.8 ± 1.5	1.4 ± 0.9**	1.6 ± 0.8**	1.4 ± 0.7***
	戒断反应组 OWR group ($n = 23$)	6.3 ± 1.1	1.7 ± 1.0***	2.0 ± 1.1***	1.9 ± 1.1***
每日吗啡(或吗啡当量) 使用剂量 (mg) Daily dose of morphine (or equivalent) (mg)	无戒断反应组 NOWR group ($n = 7$)	150.0 (150.0)	70.0 (60.0)*	0.9 (1.0)*#	0.8 (0.8)*#
	戒断反应组 OWR group ($n = 23$)	180.0 (170.0)	80.0 (67.1)***	1.1 (1.2)***###	1.0 (1.2)***###

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, 与本组入院时相比; # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$, 与本组静脉吗啡 PCA 镇痛 24 h 相比

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, compared with T-adm of this group; # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$, compared with T-iv24 h of this group.



5. 不良反应的变化情况

与术前及术后相比病人出院时便秘发生率降低 ($P < 0.05$), 出院时头晕、恶心、呕吐发生率均较术后减小 ($P < 0.05$)。抽搐、尿潴留、瘙痒、荨麻疹、多汗、头痛、低血压、嗜睡的发生率无明显改变 (见表 6)。

讨 论

全身阿片类药物等效镇痛剂量转换为鞘内吗啡给药时病人常出现 OWR, 本研究结果显示其发生率高达 76.7% (23/30), 其中 87.0% (20/23) 的病人需要通过静脉吗啡 PCA 缓解。阿片类戒断反应的确切机制尚未完全清楚, Srivastava 等^[6]认为, 阿片激动剂与蓝斑核去甲肾上腺素能神经元上的 μ -阿片受体结合, 该神经元内环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 和 cAMP 依赖性蛋白磷酸化

减少, 抑制去甲肾上腺素释放。长期使用阿片类药物后, 腺苷酸环化酶 (将 ATP 转化为 cAMP) 和蛋白激酶 A 水平恢复, 去甲肾上腺素的释放恢复正常^[6,8,9]。如果突然失去阿片类药物对去甲肾上腺素释放的抑制, cAMP 和蛋白激酶 A 信号传导增强, 蓝斑核释放的去甲肾上腺素增加, 则会出现流泪、出汗、心动过速和瞳孔散大等阿片类戒断症状^[6,8,9]。全身使用阿片类药物病人停止全身给药转换为鞘内输注吗啡后, 一方面脑室内的阿片类药物浓度迅速降低, 另一方面脊髓鞘内吗啡尚不能及时补充维持脑室内原有药物浓度, 因此发生 OWR。随着时间的推移, 鞘内持续给药, 脑室内吗啡浓度逐渐增加, 戒断反应随之消失。Brogan 等^[10]认为区别于脑脊液循环, 鞘内药物因局部扩散、血管搏动、呼吸振荡向周围扩散, 其流速与鞘内药物递送系统的流速相似, 相较于芬太尼等亲脂性较高的阿片类物质, 亲脂性较低的吗啡通过鞘内泵输注到脑脊液中, 不被周围组

表 5 两组病人 SAS 评分、SDS 评分、PSQI 评分、病人满意度评分

Table 5 SAS score, SDS score, PSQI score and patient satisfaction score in the two groups of patients

指标 Index	入院时 T-adm		鞘内吗啡给药后 72 h T-it72 h	
	无戒断反应组 NOWR group ($n = 7$)	戒断反应组 OWR group ($n = 23$)	无戒断反应组 NOWR group ($n = 7$)	戒断反应组 OWR group ($n = 23$)
SAS 评分 SAS score	53.3 $\pm$ 7.5	53.0 $\pm$ 9.0	49.9 $\pm$ 7.5**	50.6 $\pm$ 9.6***
SDS 评分 SDS score	53.0 (21.0)	61.0 (14.0)	50.0 (21.0)	58.0 (17.0)**
PSQI 评分 PSQI score	11.1 $\pm$ 3.3	13.0 $\pm$ 3.4	9.4 $\pm$ 2.9*	10.0 $\pm$ 2.5***
病人满意度评分 Patient satisfaction score			4.0 (1.0)	4.1 (1.0)

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, 与本组入院时相比

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, compared with T-adm of this group.

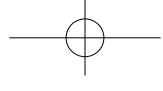
表 6 不良反应发生率

Table 6 Incidence of side effects in two groups

不良反应 Side effects	术前 Pre-operation	术后 Post-operation	出院时 Discharge
便秘 Constipation	13 (43.3%)	8 (26.7%)	2 (6.7%)*
抽搐 Hyperspasmia	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿潴留 Uroschesis	2 (6.7%)	6 (20.0%)	2 (6.7%)
瘙痒 Pruritus	1 (3.3%)	2 (6.7%)	0 (0.0%)
荨麻疹 Urticaria	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)
多汗 Hyperidrosis	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)
头晕 Dizziness	1 (3.3%)	7 (23.3%)	0 (0.0%)#
头痛 Headache	1 (3.3%)	4 (13.3%)	0 (0.0%)
恶心 Nausea	5 (16.7%)	11 (36.7%)	0 (0.0%)##
呕吐 Vomiting	5 (16.7%)	10 (33.3%)	0 (0.0%)##
低血压 Hypotension	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)
嗜睡 Drowsiness	0 (0.0%)	2 (6.7%)	0 (0.0%)

** $P < 0.01$, 与术前相比; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, 与术后相比

** $P < 0.01$, compared with pre-operation; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, compared with postoperation.



织吸收,沿着脊髓的扩散范围更广,作用范围更广。本研究中病人 OWR 持续数日后消失,可能与鞘内吗啡需经过数日持续输注才能使脑室内血药浓度得以恢复有关。

目前临床上缺少一个公认的安全有效的从全身阿片类药物转换为鞘内镇痛方案。Hatheway 等^[11]的研究中非癌性疼痛病人停止全身使用阿片类药物的中位数为行鞘内药物输注系统植入术后 175 天,停药时间漫长,病人可能需要更长时间忍受全身使用阿片类药物产生的便秘等不良反应,且病人采用的是全植入式鞘内药物输注泵 (pump),流速非常缓慢 (0.048~1 ml/24 h)。本研究病人 OWR 持续时间中位数为 55.0 h,转换过程时间较短,可能与本组癌痛病人鞘内阿片类药物剂量大、外置 PCA 泵流速快有关。

本研究病人鞘内吗啡镇痛后,疼痛 NRS 评分及阿片类药物剂量较入院前显著降低,这与既往的研究结果一致^[12]。鞘内药物输注不仅可以减轻癌痛病人的疼痛,降低阿片类药物使用剂量和不良反应,还在一定程度上有助于延长病人生存期^[2]。本研究 OWR 组和 NOWR 组病人的疼痛评分、鞘内吗啡使用剂量以及 SAS、SDS、PSQI、病人满意度评分差异无统计学意义,这提示短期且得到及时处理的 OWR 并未对病人在鞘内镇痛后的疼痛、焦虑、抑郁、睡眠质量的改善、药物剂量的降低及病人满意度评分等方面产生不良影响。

Kosten 等^[13]认为阿片类药物的半衰期影响戒断反应的发生时间及严重程度,短效药物更易发生严重戒断反应,且发生时间早,首次发生多在 12 h 以内,持续 4~7 天。本研究停用口服、贴剂等途径的阿片类药物,采用静脉吗啡 PCA 剂量滴定 24 h 后转换为鞘内吗啡,一方面可以快速缓解病人疼痛,初步估算病人鞘内吗啡所需剂量,另一方面在等效转换为鞘内吗啡后保留静脉 PCA 给药可以根据病人需求及时缓解戒断反应。OWR 组病人 OWR 首次出现时间中位数为 4.5 h,与 Kosten 等^[13]的结果相符;持续时间中位数为 55.0 h,相较于 Kosten 的结果(直接停用全身阿片类药物)短,可能与鞘内吗啡持续输注后,脑室内吗啡浓度逐渐恢复有关;轻度和轻中度 OWR 病人占 91.3% (21/23),与 Kosten 等^[13]认为短效药物易发生严重 OWR 不符,这可能与静脉吗啡 PCA 及时补救有关。

Pergolizzi 等^[14]认为阿片类药物戒断反应严重程度与口服药量、持续时间、药物种类有关。本研究中口服药量和戒断反应程度 (COWS 最高评

分、COWS 平均评分)未出现明显相关,推测与发生 OWR 后静脉吗啡 PCA 给药按需且及时有关。全身阿片类药物剂量和 OWR 持续时间、发生次数、PCA 给药次数存在正相关,与本研究中使用阿片类药物剂量较大,需要更长的时间恢复脑室内的吗啡浓度有关。

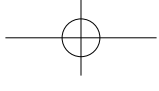
本研究中病人鞘内吗啡给药后便秘发生率显著降低 (43.3% vs. 6.7%),出院时便秘的发生率较 Cheng 等^[15]研究低,可能与本研究术后较早停用全身阿片类药物有关。在一项纳入了 22 份研究总计 3043 例受试者进行 IDDS 治疗癌痛的有效性和安全性的荟萃分析中, Duarte 等^[16]发现硬膜穿刺后头痛是 IDDS 植入术最常见的并发症,而尿潴留、恶心和呕吐是常见的不良反应。本研究病人术后头晕发生率为 23.3%、头痛 13.3%、恶心 36.7%、呕吐 33.3%,几乎均与体位有关,可能由术中脑脊液丢失引起的低颅压所致,予以去枕平卧、补液等处理后消失。病人术后尿潴留发生率为 20.0%,经过坦索罗辛口服、小腹热敷等处理后仍有 6.7% 的病人尿潴留未得到缓解,与 Dupouiron 等^[17]研究类似。

综上所述,鞘内吗啡镇痛可有效、安全、稳定地控制癌痛,改善焦虑抑郁情绪,提高睡眠质量,降低不良反应发生率。全身阿片类药物转换为鞘内吗啡镇痛时戒断反应的发生率较高,静脉吗啡 PCA 治疗方便易行、效果确切,可供临床参考。但本研究为单中心观察性研究,样本量有限,结果可能存在一定的偏倚,且无法对影响因素进行多因素分析。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 冯智英,王昆,金毅,等. 鞘内药物输注技术用于癌痛管理的中国专家共识 (2022 版) [J]. 中华疼痛学杂志, 2022, 18(5):579-589.
- [3] Deer TR, Pope JE, Hanes MC, et al. Intrathecal therapy for chronic pain: a review of morphine and ziconotide as firstline options[J]. Pain Med, 2019, 20(4):784-798.
- [4] Van Zundert J, Rauck R. Intrathecal drug delivery in the management of chronic pain[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2023, 37(2):157-169.
- [5] Abd-Sayed A, Fiala K, Weisbein J, et al. Intrathecal drug delivery systems survey: trends in utilization in pain practice[J]. J Pain Res, 2022, 15:1305-1314.



- [6] Srivastava AB, Mariani JJ, Levin FR. New directions in the treatment of opioid withdrawal[J]. *Lancet*, 2020, 395(10241):1938-1948.
- [7] 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.
- [8] Downs AM, Mcelligott ZA. Noradrenergic circuits and signaling in substance use disorders[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 208:108997.
- [9] Tabanelli R, Brogi S, Calderone V. Targeting opioid receptors in addiction and drug withdrawal: where are we going?[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13):10888.
- [10] Brogan SE, Sindt JE, Odell DW, *et al.* Controversies in intrathecal drug delivery for cancer pain[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2023, 48(6):319-325.
- [11] Hatheway JA, Bansal M, Nichols-Ricker CI. Systemic opioid reduction and discontinuation following implantation of intrathecal drug-delivery systems for chronic pain: a retrospective cohort analysis[J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(7):961-969.
- [12] 孙承红, 董庆鹏, 杨小龙, 等. 鞘内连续输注吗啡治疗顽固性癌痛的疗效观察 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(10):786-788.
- [13] Kosten TR, Baxter LE. Review article: effective management of opioid withdrawal symptoms: a gateway to opioid dependence treatment[J]. *Am J Addict*, 2019, 28(2):55-62.
- [14] Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Rosenblatt MH. Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: current understanding and approaches to management[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(5):892-903.
- [15] Cheng Y, Wang L, Zha Z, *et al.* Effects of family integrated care on refractory cancer-related pain receiving intrathecal morphine pump therapy: a cohort study[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(4):2163-2170.
- [16] Duarte R, Copley S, Nevitt S, *et al.* Effectiveness and safety of intrathecal drug delivery systems for the management of cancer pain: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuromodulation*, 2023, 26(6):1126-1141.
- [17] Dupoirion D, Lefebvre-Kuntz D, Brenet O, *et al.* Refractory cancer pain and intrathecal infusion: experience of three cancer management centers[J]. *Douleurs*, 2011, 12(3):140-146.

• 消 息 •

2024 年《中国疼痛医学杂志》征稿与征订

《中国疼痛医学杂志》是由中华人民共和国教育部主管，北京大学和中华医学会疼痛学分会共同主办的专业性学术期刊。报道有关疼痛基础研究和临床诊疗的综合性学术刊物。现已被中文核心期刊（北京大学图书馆）、中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库 (CSCD) 来源期刊、世界期刊影响力指数 (WJCI) 报告等国内权威的文献检索系统收录。《中国疼痛医学杂志》诚邀您投稿、订阅。

投稿：来稿可在杂志官网在线投稿 <http://casp.ijournals.cn>，请署真实姓名、工作单位、职称，附单位介绍信（信中须注明未“一稿两投”、署名无争议、对文章内容的真实性负责、无泄密内容）。投稿时请注明通信作者、提供伦理审查批号及证明、基金资助信息，以及详细的通信地址、邮编、联系电话、E-mail 等。衷心希望《中国疼痛医学杂志》成为您了解疼痛医学发展和发表科研成果的平台之一。

订购：邮发代号：82-832，本刊为月刊，大 16 开本，80 页，每册定价 32.00 元，全年 12 期，共 384.00 元。欢迎在当地邮局订阅或直接联系编辑部订阅。

编辑部地址：北京市海淀区学院路 38 号，北京大学医学部《中国疼痛医学杂志》编辑部

杂志官网：<http://casp.ijournals.cn>

联系电话：010-82801712；010-82801705

电子邮箱：pain1712@126.com

联系人：赵磊

