



丁丙诺啡透皮贴剂在癌痛治疗中的应用进展 *

程祝强 曾永芬 金 毅[△] 刘红军[△]

(中国人民解放军东部战区总医院疼痛科, 南京 210002)

摘 要 随着癌症发病率的持续上升, 慢性癌痛已成为疼痛管理领域关注的重点之一。阿片类药物作为中重度慢性癌痛治疗的主要药物, 主要包括芬太尼透皮贴剂、硫酸吗啡缓释片、盐酸羟考酮缓释片等强效阿片类药物。丁丙诺啡透皮贴剂 (transdermal buprenorphine, TDB) 作为阿片类药物透皮贴剂的一种, 已被广泛应用于慢性非癌痛的治疗。鉴于 TDB 具备呼吸抑制的“天花板”效应、限制药物滥用和耐受性等独特优势, 其在慢性癌痛治疗中的应用亦日益增多。然而, TDB 与临床常规使用的其他强效阿片类药物在药理特性、临床应用等方面存在显著差异。因此, 本文对 TDB 的药理特性及其在癌痛病人治疗中的应用剂量、转换方法和安全性等方面进行综合评述, 以期临床医师在使用 TDB 治疗癌痛病人时提供参考依据。

关键词 丁丙诺啡; 透皮; 贴剂; 癌痛

Advances in the application of buprenorphine transdermal patch for cancer pain management *

CHENG Zhu-qiang, ZENG Yong-fen, JIN Yi[△], LIU Hong-jun[△]

(Department of Pain Medicine, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, China)

Abstract As cancer incidence rate continue to increase globally, chronic cancer pain has emerged as a critical focus in the field of pain management. Opioid medications, serving as the principal treatment for moderate to severe chronic cancer pain, encompass potent opioids such as transdermal fentanyl (TDF), morphine sulfate extended-release tablets, and oxycodone hydrochloride extended-release tablets. Transdermal buprenorphine (TDB), a type of opioid transdermal patch, has gained widespread acceptance in the treatment of chronic non-cancer pain. Given TDB's distinctive benefits, including a "ceiling" effect on respiratory depression, mitigation of drug abuse potential, and reduced tolerance development, its utilization in the management of chronic cancer pain is also on the rise. However, TDB exhibits significant differences from other potent opioids commonly employed in clinical settings, in terms of both pharmacological properties and clinical application. Consequently, this article seeks to provide a comprehensive review of TDB's pharmacological characteristics, application dosages, conversion methodologies, and safety considerations in the context of cancer pain treatment to offer a reference for clinicians in their use of TDB for cancer pain patients.

Keywords buprenorphine; transdermal; patch; cancer pain

在当前全球范围内, 癌症的发病率呈现出显著上升趋势。根据《2022 年全球癌症统计》报告, 2022 年全球新发癌症病例达到 2000 万例, 并预计到 2050 年, 全球新增癌症病人数量将超过 3500 万例^[1]。癌症疼痛 (以下简称癌痛), 作为癌症病人因肿瘤原发、转移或治疗引发的常见症状之一, 已成为癌症管理中的一个重要问题^[2]。世界卫生组织 (WHO) 制定的药物三阶梯疗法是癌痛药物治疗的指导原则, 其中作为第三阶梯的强效阿片类药物, 是

治疗中重度癌痛的主要药物之一^[3]。

近年来, 欧洲姑息治疗协会 (European Association for Palliative Care, EAPC) 和欧洲肿瘤医学学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 等成人癌痛治疗指南提出, 对于使用非阿片药物疼痛控制欠佳的轻中度癌痛, 可考虑采用低剂量的强阿片类药物替代弱阿片类药物进行治疗, 以期获得更佳的镇痛效果和药物耐受性。在临床实践中, 常用的强阿片类药物包括吗啡、氢吗啡酮、羟考酮、芬太尼、

* 基金项目: 江苏省社会发展-医药项目 (竞争性) (BE2021728); 国家卫生健康委员会能力建设和继续教育中心-癌痛全程管理 (PMT1002-2)

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

丁丙诺啡等, 其给药途径涵盖各种即释、控缓释剂型的口服、经皮、舌下、黏膜和直肠等无创给药方式, 以及注射剂型经皮下、静脉等有创给药方式。强阿片药物无镇痛“天花板”效应, 但可能引发呼吸抑制、便秘、痛觉过敏等不良反应。丁丙诺啡透皮贴剂 (transdermal buprenorphine, TDB) 作为一种控缓释型经皮给药强阿片药物, 传统上主要用于慢性非癌性疼痛, 而在治疗癌痛方面尚存在争议, 一些高水平循证医学证据和临床实践也并不完全支持将 TDB 用于癌痛的治疗。但是, 由于 TDB 独特的药理特性以及在不良反应、成瘾性等方面展现出的优势, 近年来其在癌痛治疗中的应用亦日益增多^[4]。然而, 目前不同国家和地区对 TDB 的使用剂量范围存在差异, 临床医师对 TDB 的药理特性、临床特点、使用规范等方面可能存在认识不足的情况。因此, 本文旨在对 TDB 的药理特性、癌痛的临床应用等方面进行综述, 并与芬太尼透皮贴剂 (transdermal fentanyl, TDF) 进行比较, 以期帮助临床医师更深入地理解 TDB, 从而更加合理和规范地运用 TDB 治疗癌痛病人。

一、丁丙诺啡的药理特性

如图 1 所示, 丁丙诺啡是一种半合成的部分 μ -阿片受体 (μ -opioid receptor, μ -OR) 激动剂, 同时对 NOP 受体 (nociceptin opioid receptor, NOP) 具有激动作用, 对 κ -阿片受体 (κ -opioid receptor, κ -OR) 和 δ -阿片受体 (δ -opioid receptor, δ -OR) 具有拮抗作用^[5,6]。丁丙诺啡与 μ -OR 结合具有高亲和力和缓慢解离特性, 可产生强效镇痛, 并有助于维持一种持续时间较长的镇痛作用, 其独特的磷酸化和信号传导活性, 可产生呼吸抑制“天花板”效应和欣快感“天花板”效应, 从而减少阿片类药物常见不良事件的发生。丁丙诺啡对 κ -OR 和 δ -OR 的拮抗作用可减少阿片类药物导致的痛觉过敏、便秘、呼吸抑制、烦躁不安及阿片类药物的滥用, 从而有助于维持治疗。丁丙诺啡对 κ -OR 和 δ -OR 的拮抗作用也使其具有显著而持

久抗痛觉过敏作用, 这对于缓解癌症相关的神经病理性疼痛更为有效。丁丙诺啡对 NOP 受体的低亲和力和激动活性可在脊髓水平发挥镇痛作用, 并可能限制完全型 μ -阿片受体激动剂常见的药物滥用和耐受^[5]。

在人体内, 丁丙诺啡约有 96% 与血浆蛋白结合, 主要与 α -球蛋白和 β -球蛋白结合。约有三分之二的丁丙诺啡不经过代谢过程, 其余部分则在肝脏中通过 P-450 细胞色素同工酶 CYP3A4 的作用转化为去甲丁丙诺啡、丁丙诺啡-3-葡萄糖苷酸以及去甲丁丙诺啡-葡萄糖苷酸, 在这些代谢产物中, 去甲丁丙诺啡展现出较弱的镇痛活性。约三分之二的丁丙诺啡通过粪便排出体外, 其余部分则通过肾脏排出, 但此过程并不影响肾脏功能^[6]。丁丙诺啡给药后 2 天内血药浓度达到峰值, 其半衰期相对较长, 平均为 37 小时 (范围在 20~70 小时之间), 对于肝功能不全的病人, 其半衰期会有所延长^[7]。

二、TDB 在癌痛中的应用

1. 适应证

透皮贴剂形式的阿片类药物被推荐用于无法进行口服或口服耐受性较差以及依从性不佳的癌痛病人, 特别适用于对阿片类药物有稳定和可预测需求的病人。相较于传统口服阿片类制剂, 透皮贴剂能够规避首过代谢效应, 实现持续的药物释放, 维持稳定的血浆浓度, 从而减少不良反应并增强镇痛效果的稳定性。透皮贴剂的使用减少了给药频率, 为病人、医师及护理人员在疼痛管理过程中提供了便利, 进而提升了治疗的依从性。丁丙诺啡因其低分子量、高脂溶性和高效价特性, 能够均匀地嵌入固体聚合物基质贴片中, 非常适合经皮给药。因此, 作为透皮阿片类药物家族中的一员, TDB 对于中度至重度慢性非癌性疼痛病人而言, 是一种具有价值的治疗选择^[4]。对于对其他阿片类药物耐受性较差、疼痛控制不佳、无法口服或对口服阿片类药物耐受性较差, 以及更倾向于无创镇痛治疗的病人, TDB 同样是一个较佳的选择。TDB 具有潜在改善神经病理

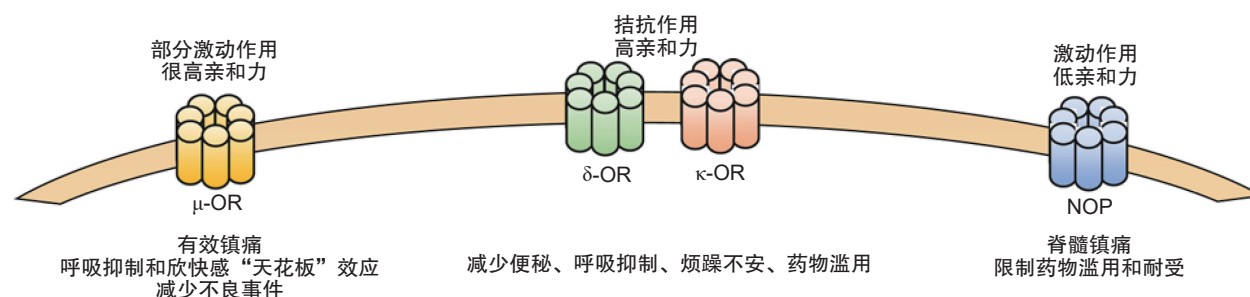


图 1 丁丙诺啡对阿片受体和 NOP 受体的作用机制^[5]



性疼痛的作用，与辅助镇痛药物（如抗抑郁药或抗惊厥药）联合使用，可用于治疗难治性癌症相关的神经病理性疼痛^[4]。值得注意的是，与所有透皮阿片类药物相同，由于 TDB 需要较长时间达到剂量稳定和具有较长的消除半衰期，因此不建议用于急性疼痛或不稳定性疼痛的治疗^[8]。

2. 镇痛效果

在一项 TDB 与 TDF 疗效对比的综合分析中，研究指出 TDB 与 TDF 在缓解癌痛方面具有相同的疗效，然而 TDB 在耐受性和呼吸抑制风险方面表现出更低的不良反应^[4]。进一步的临床研究，针对硫酸吗啡缓释片、盐酸羟考酮缓释片、TDF 和 TDB 这四种不同类型的阿片类药物在肝癌病人镇痛治疗中的应用，结果表明 TDB 与其他三种药物一样，均能实现有效镇痛效果，同时 TDB 展现出较低的不良反应发生率和较高的病人依从性，从而证实了 TDB 在癌痛姑息治疗中的实际应用价值^[9]。此外，相关报道也提到，在美国的姑息治疗门诊中，TDB 的使用能够为癌症病人提供满意的镇痛效果^[10]。

三、TDB 的临床剂量选择

在不同国家，TDB 的有效剂量强度、批准适应证以及最大批准剂量存在差异（见表 1）。具体而言，包括可连续使用 7 天的低剂量（5~20 $\mu\text{g/h}$ ）贴片（由 Butrans[®]、Norspan[®]、Sovenor[®] 和 Restiva[®] 公司生产）以及连续使用 3~4 天的高剂量（35~70 $\mu\text{g/h}$ ）贴片（由 Transtec[®] 公司生产）^[4]。不同国家批准 TDB 的最大使用剂量可能不同，例如欧洲、拉丁美洲和部分亚洲国家最高至 140 $\mu\text{g/h}$ ，而美国为 20 $\mu\text{g/h}$ ^[4]。

一项为期 4 周的非随机对照临床试验研究了 TDB 治疗未使用过阿片类药物的中度癌痛病人的效果，TDB（每贴含量 17.5 $\mu\text{g/h}$ ）起始剂量为 17.5 $\mu\text{g/h}$ ，随后每 2~3 天根据疼痛评估情况调整 TDB 剂量，

逐渐增加至 35 $\mu\text{g/h}$ 、52.5 $\mu\text{g/h}$ 和 70 $\mu\text{g/h}$ 。研究结果表明，与治疗前相比，低剂量（17.5 $\mu\text{g/h}$ ）TDB 能有效缓解未使用过阿片类药物癌痛病人的疼痛症状，而更高剂量的 TDB 并不能进一步降低疼痛评分^[11]。尽管既往的研究表明，高剂量（35~70 $\mu\text{g/h}$ ）TDB 对癌痛的缓解作用有限，但印度的一项前瞻性研究证实，在使用 40~60 $\mu\text{g/h}$ TDB 治疗中至重度癌痛的过程中，病人的疼痛评分与基线相比明显降低（TDB 由 8.1 将至 3.1，而长效吗啡由 8.2 降至 5.2，TDB 与长效吗啡相比疗效具有显著差异），且睡眠质量得到改善^[12]。一篇案例报道指出，2 例晚期癌痛病人分别使用了 210 $\mu\text{g/h}$ 和 175 $\mu\text{g/h}$ 的高剂量 TDB，获得了较好地镇痛效果，且未发生严重的不良反应，表现出较好的耐受性^[13]。因此，TDB 的剂量选择可能存在个体差异，临床医师应根据病人具体情况作出合理判断。此外，更高剂量的 TDB 相对于等效剂量的 TDF 可能在获得相同镇痛效果的同时，发生呼吸抑制的风险更低^[4]。然而，鉴于 TDB 存在剂量上限，对于需要更高剂量的阿片类药物缓解疼痛的病人，TDB 并不适用，必须考虑其他种类的阿片类药物。

四、TDB 的临床转换

对于未曾使用过阿片类药物的病人，建议 TDB 的初始剂量从 5 $\mu\text{g/h}$ 起始。对于曾经使用过弱效阿片类药物的病人，起始剂量建议在 5~10 $\mu\text{g/h}$ 之间。而对于有强效阿片类药物使用史的病人，应基于其既往使用的阿片类药物剂量进行精确换算，以确定 TDB 的初始剂量^[4]。为了实现强效阿片类药物剂量的准确转换，推荐的方法是将过去 24 h 内的等效口服吗啡剂量作为换算基准，进而计算 TDB 的平均需求量^[4]。TDB 的镇痛效力相较于口服吗啡的 70~115 倍，为简化计算过程，通常采用 100:1 的

表 1 低剂量和高剂量 TDB 的特性

特性	低剂量 TDB (Butrans [®])			高剂量 TDB (Transtec [®])		
适应证	需要使用阿片药物治疗中度以上非癌痛时			对中重度癌痛使用非阿片药物镇痛效果欠佳时		
起效时间 (h)	18~24			11~21		
血浆峰浓度时间 (h)	72			60		
血浆半衰期 (h)	13~35			25~36		
作用时间 (天)	7			4		
平均释放速率 (μg/h)	5	10	20	35	52.5	70
剂量 (mg/贴)	5	10	20	20	30	40
贴片大小 (cm ²)	6.25	12.5	25	25	37.5	50
使用时间	7 天更换			3~4 天更换		
为了方便使用，高剂量 TDB 可以每周在固定时间更换 2 次（如周一早上和周四晚上）						



效价比将口服吗啡换算为 TDB 剂量。为应对不完全交叉耐受性问题,建议在 TDB 剂量转换后,减少 25%~50% 的剂量再进行使用。TDB 亦可与 TDF 按照 0.6~0.8 的比率(即每日 0.6~1.2 mg 的 TDF 等同于每日 0.8~1.6 mg 的 TDB)进行直接换算^[14]。

在采用 TDB 作为基础镇痛治疗的病人中,若出现爆发痛,推荐使用短效镇痛药物进行干预。例如,可采用每 4 h 口服 1 次的即释阿片类药物来管理此类疼痛。对于无法口服药物的病人,可考虑经鼻、颊黏膜或舌下途径给予短效阿片制剂。一项研究中 29 例接受 TDB(平均剂量为 44.5 $\mu\text{g/h}$)作为基础镇痛治疗的晚期癌症病人,均表现出不同程度的爆发痛,在疼痛发作时,通过静脉注射吗啡进行治疗,并在 15 min 后进行疼痛评估,结果显示疼痛评分从 7.3 分下降至 2.9 分^[4]。此外,非阿片类药物或非药物治疗手段亦可作为控制爆发痛的备选方案。因此,临床实践中建议在 TDB 基础上,结合即释吗啡进行辅助镇痛,或考虑使用其他 μ -阿片受体激动剂来应对爆发痛。然而,鉴于爆发痛的成因多样,临床医师在处理此类疼痛时,必须综合考虑其发生机制、原因、严重程度及持续时间等因素,以实现个体化药物选择和剂量调整,进而制订出最适宜的治疗策略。若病人爆发痛的频率持续增加,则需重新评估其潜在原因。

TDB 达到最小有效镇痛浓度需耗时 12~24 h,因此在 TDB 治疗初期,除透皮贴剂外的其他镇痛药物应维持原剂量继续使用,直至 TDB 发挥稳定镇痛作用,并且可在 TDB 治疗初期临时使用短效镇痛剂,直至 TDB 达到预期的镇痛效果^[4]。

表 2 展示了口服吗啡与 TDB 之间的剂量转换方案,以及 TDB 治疗期间爆发痛的口服吗啡处理方案。但鉴于个体差异的存在,该方案仅供参考^[4]。根据 2024 年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布的成人癌痛临床指南,对于未曾使用或使用剂量低于等效剂量每日 30 mg 口服吗啡的病人,推荐初始剂量为 5 $\mu\text{g/h}$

的 TDB;对于等效剂量在每日 30~80 mg 口服吗啡的病人,应根据疼痛程度从 5 $\mu\text{g/h}$ 起始,逐步调整至所需 TDB 剂量(7.5、10、15 或 20 $\mu\text{g/h}$,最大剂量不超过 20 $\mu\text{g/h}$);对于超过等效剂量每日 80 mg 口服吗啡的病人,则建议采用其他镇痛药物或镇痛方案^[15]。因此,临床医师应依据病人具体情况及 TDB 的最大批准剂量,开具适宜的 TDB 处方剂量。

五、TDB 的安全性

1. TDB 在特殊人群中的使用

(1) 对老年病人和肝肾功能影响: TDB 与 TDF 在老年癌症病人姑息性镇痛治疗中的应用效果相当,两者在生存率方面无显著差异^[16]。针对 65 岁以上与 65 岁以下病人使用 TDB 的比较研究揭示, TDB 能够为老年病人提供充分的镇痛效果,并且不会引发额外的安全风险^[17]。TDB 适用于肾功能不全病人,无论肾功能损害程度如何,均不会导致药物累积,且 70 $\mu\text{g/h}$ 或更高剂量的 TDB 对肾功能不全病人无不良影响^[6]。此外, TDB 在肝脏肿瘤术后镇痛中的应用亦有报道, TDB 与硬膜外泵联合应用于肝癌术后镇痛,不仅镇痛效果显著,且未见肝功能损害发生^[18]。因此,尽管 TDB 在肝功能不全病人中半衰期有所延长,但其安全特性使其成为肝肾功能不全或老年病人适宜的镇痛药物^[4,6]。

(2) TDB 在儿童中的使用: 丁丙诺啡在儿童群体中的应用相对有限,目前的研究主要集中在意外摄入和新生儿戒断综合征的治疗方面。美国和加拿大尚未批准丁丙诺啡用于儿童。然而,若干小型研究揭示了丁丙诺啡在缓解儿童疼痛方面的潜在积极效应,且其不良反应较少。丁丙诺啡可能为儿科镇痛治疗提供更为有前景的方案^[19]。此外,丁丙诺啡已被证实能够有效控制儿童癌痛,显著提升接受姑息性治疗的癌症患儿的生活质量。对于吞咽困难或静脉留置困难的患儿,丁丙诺啡显示出其独特优势,其不良反应相较于其他阿片类药物可能更为轻微^[19]。

(3) TDB 在孕妇中的使用: 目前针对孕妇中枢神经系统(central nervous system, CNS)中 TDB 的

表 2 处理持续性疼痛和爆发痛时口服吗啡与 TDB 的剂量转换

口服吗啡 (mg/24 h)	TDB 平均剂量 ($\mu\text{g/h}$)	处理爆发痛所需的口服吗啡 (mg)
12	5	2
24	10	5
48	20	10
84	35	15
126	52.5	20
168	70	30



渗透与分布, 以及胎儿暴露情况的研究数据相对匮乏。一项研究通过在妊娠绵羊中分别施用 20 $\mu\text{g/h}$ TDB、40 $\mu\text{g/h}$ TDB 以及皮下注射 8 mg/周的丁丙诺啡, 观察母体与胎儿 CNS 中的药物浓度。实验结果表明, 丁丙诺啡在所有 CNS 样本中均有显著蓄积, 胎儿血浆及 CNS 中的药物浓度较高。此外, 分娩后 45 h 新生羊羔 CNS 中丁丙诺啡的浓度依然维持在较高水平。三种给药方案下, CNS 与血浆的浓度比值相近, 母羊的比值范围为 13~50, 而胎儿的比值范围为 26~198^[20]。该动物实验揭示了 TDB 使用后, 母体、胎儿及新生羊羔体内丁丙诺啡浓度均较高, 这可能对胎儿及新生儿构成潜在风险。

在临床实践中, 丁丙诺啡舌下含片已被证实能有效治疗阿片类药物使用障碍 (opioid use disorder, OUD)。美国进行的一项单中心病例系列研究, 针对存在 OUD 的孕妇采用 TDB 微剂量诱导治疗, 该方法作为丁丙诺啡舌下含片治疗 OUD 的过渡方案, 未导致死胎发生, 且几乎不引发戒断反应, 显示出良好的安全性和耐受性。该治疗方案能够改善产前护理并减少产科并发症。然而, 该治疗方案尚未获得美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的批准, 需要通过随机对照试验进一步验证其有效性和安全性^[21]。因此, 尽管在临床中对孕妇施用小剂量 TDB 可能具有较高的安全性, 但使用时仍需谨慎。

2. TDB 对心血管系统的影响

在维持治疗期间, TDB 对心血管系统的影响相对较小, 几乎不会或不引起 QT 间期的显著变化。健康志愿者在使用 40 $\mu\text{g/h}$ TDB 后, QT 间期可能出现轻微延长, 但并不会伴随任何风险增加^[15]。根据 FDA 和 WHO 数据库的记录, 无论低剂量还是高剂量 TDB, 在实际应用中均未显示出增加心律失常风险的证据^[22]。尽管如此, 与使用其他阿片类药物类似, 在 TDB 使用前, 应通过临床评估判断 QT 间期延长的风险, 该风险可能源自病人的先天性因素或由其他药物使用引起^[4]。

3. TDB 对呼吸系统的影响

TDB 与 TDF 均未显示出具有镇痛作用的剂量上限, 但丁丙诺啡存在呼吸抑制的剂量上限, 并且其耐药性低于 TDF, 这表明丁丙诺啡相较于 TDF 具有更高的安全性^[5,9]。尽管丁丙诺啡的呼吸抑制剂量上限存在, 但在大剂量使用时, 仍有可能出现严重的呼吸抑制, 因此在使用过程中必须谨慎, 并加强呼吸功能的监测。在丁丙诺啡导致的呼吸抑制发生时, 纳洛酮可以被用来逆转该效应, 但由于丁丙

诺啡与 μ -阿片受体的高亲和性, 为了逆转由更高剂量丁丙诺啡引起的呼吸抑制, 通常需要更长时间或多次重复给予纳洛酮^[23]。

4. TDB 对消化系统的影响

在美国进行的一项随机对照临床试验中, TDB 的主要不良事件包括轻度至中度的恶心 (3.2%)、呕吐 (5.3%)、便秘 (9.6%) 和倦怠感 (4.3%), 仅记录到 1 例可能与 TDB 相关的严重不良事件 (恶心、呕吐)^[23]。进一步地, 针对癌痛和其他慢性疼痛的空白随机双盲多中心临床试验结果表明, 在 70 $\mu\text{g/h}$ 组中, 有 2.7% 的受试者在使用 TDB 后的第 2 天出现轻度恶心、呕吐或倦怠感^[4]。总体而言, TDB 对消化系统的影响与其他阿片类药物相似, 主要表现为恶心、呕吐和便秘, 但其影响程度较轻。有限的证据支持 TDB 相较于吗啡, 其便秘的发生率较低。鉴于 TDB 导致的便秘概率和严重程度均低于吗啡, 使用泻药时应相应减少剂量。当传统泻药对 TDB 引起的便秘治疗效果不佳时, 可考虑采用作用于外周 μ -阿片受体的拮抗剂进行治疗。对于 TDB 相关性恶心、呕吐, 可采用止吐药物进行对症治疗, 通常能够获得良好的缓解或症状消失^[4]。

5. TDB 对免疫系统的影响^[24]

强效阿片类药物可能对免疫系统产生影响。例如, 吗啡可能通过减少白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 和 γ -干扰素 (γ -interferon, γ -IFN) 的产生, 并下调自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞, 对免疫功能产生显著的抑制作用^[24]。此外, 强效阿片类药物可结合脑部的 μ -阿片受体并激活肾上腺 (hypothalamo-pituitary-adrenal, HPA) 轴下行通路, 进一步诱发免疫抑制物质糖皮质激素的产生。然而, 丁丙诺啡对免疫系统的影响明显与吗啡和芬太尼产生的消极作用不同, 虽不像曲马多那样会对免疫系统产生积极作用, 但可能对免疫系统不造成任何影响。在 TDB 治疗期间, 由于肿瘤本身或其他治疗肿瘤的相关药物可能会造成免疫抑制, 因此在使用 TDB 前后应加以鉴别。

6. TDB 对内分泌系统的影响^[24]

长期应用阿片类药物可能对下丘脑-垂体-性腺 (hypothalamo-pituitary-gonadal, HPG) 轴产生影响。例如, 长期使用吗啡的病人可能出现性功能障碍、腋毛及阴毛脱落、不孕症、乳房女性化、体力减退、肌肉量减少、骨质疏松等症状。然而, 无论是男性还是女性, 丁丙诺啡不会引起体内睾酮和皮质醇的显著变化, 因此丁丙诺啡不会对 HPG 轴产生影响。

7. TDB 对皮肤的影响

局部皮肤不适作为 TDB 的不良反应之一, 通



常在 24 h 内逐渐减弱并最终消失。一项多中心临床试验结果表明, 8.9% 的受试者经历了轻度至中度的局部皮肤不适反应, 包括瘙痒、红斑、皮疹或非炎性水肿^[4]。为了减轻或消除 TDB 引起的局部皮肤不良反应, 建议在使用 TDB 前数小时或在去除 TDB 后立即在受影响的皮肤区域涂抹糖皮质激素药物^[25]。

六、TDB 使用注意事项

在 TDB 治疗的初始阶段, 临床医师需与病人紧密合作, 共同确立疼痛管理目标, 并向病人明确 TDB 的适应证、替代治疗方案、监测治疗计划、潜在不良反应及应对策略, 以最小化不良反应风险。丁丙诺啡主要经由 CYP3A4 酶代谢, 故临床医师应详尽询问病人是否正在使用 CYP3A4 抑制剂(如克拉霉素、伊曲康唑、蛋白酶抑制剂等)或 CYP3A4 诱导剂(如卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、利福平等), 因为这些药物可能影响丁丙诺啡的血药浓度^[4]。病人发热或处于较高外部温度时, TDB 的吸收可能增加, 从而提高不良反应发生的风险^[26]。因此, 临床医师向病人详细说明使用 TDB 可能产生的不良反应及应对措施至关重要。

此外, 临床医师应向病人明确 TDB 贴剂达到完全镇痛效果可能需要长达 3 天的时间, 并指导病人关于 TDB 的安全使用、储存及处置方法^[4]。TDB 起效较慢, 需 12~24 h, 直至 72 h 达到最大血浆浓度, 因此建议在使用 3 天后评估其镇痛效果。若镇痛效果不理想, 需在更换贴剂时增加剂量或调整镇痛方案, 但增加剂量只能整贴增加, 不可剪开使用。去除 TDB 后 3~4 周内, 避免在相同部位皮肤重新敷贴 TDB, 应选择其他适宜部位进行敷贴, 以防止药物吸收增加的可能性^[8]。在去除 TDB 后, 丁丙诺啡在血浆中的浓度逐渐下降, 但 24 h 内仍维持较高水平。因此, 若需继续使用其他形式或制剂的阿片类药物, 应在去除 TDB 贴片 12 h 后开始^[4]。

七、TDB 的滥用可能性

作为一类受管制的处方药物, TDB 属于麻醉药品, 而 TDB 在国内被归类为第二类精神药品, 其门诊获取的便捷性构成了其显著优势。然而, 门诊医师若未能进行合理评估, 可能导致 TDB 的不当使用。鉴于 TDB 的经皮吸收特性, 其避免了首过效应, 从而具有较高的生物利用度, 使得医师能够开出较低剂量的处方以达到良好的镇痛效果^[19], 这可能在一定程度上有助于防止药物滥用。此外, 丁丙诺啡对 NOP 受体的激动作用以及对 κ -OR 和 δ -OR 的拮抗作用, 可能限制了其滥用潜力, 并对阿片类药物依赖的治疗具有潜在的积极影响^[6,7]。一项病例

报告表明, TDB 成功用于治疗阿片药物耐受的病人, 结果显示 TDB 能够减少或中断其他阿片药物的使用^[27]。一项单臂临床研究, 针对 TDB 治疗对阿片类药物产生依赖的癌症病人, 研究结果显示 58% 的病人成功停用阿片药物, 吗啡等效日剂量从每日 98 mg 降至每日 26 mg, 阿片类药物戒断量表评分从 5.5 降至 2.8, 病人对阿片类药物的渴望在 10 分制评定量表中从 7.0 降至 3.0^[28]。这些数据表明, 相较于其他阿片类药物, TDB 的成瘾和滥用风险可能更低。

为了进一步降低 TDB 滥用的风险, 可以采用尿液检测作为监测手段, 有效评估长期接受阿片药物治疗的病人是否合理用药或存在非医嘱使用阿片药物(non-medical opioid use, NMOU)的情况。对于接受 TDB 治疗的癌痛病人, 仅依赖尿液检测可能存在假阴性结果的风险。因此, 除了尿液检测之外, 还需要结合详尽的病史记录、NMOU 筛查、体格检查、处方药监查项目回顾, 以及对阿片类药物代谢途径的深入理解, 才能为使用 TDB 的癌痛病人提供更为精准的疼痛管理^[29]。

八、总结

综上所述, 对于病情进展较慢、阿片药物需求量较小或存在肝肾功能不全、呼吸抑制风险等慢性癌痛病人, 可适当的选择性使用 TDB 进行镇痛治疗, 其呼吸抑制、恶心、呕吐、便秘等不良反应较低。临床上应根据病人个体化情况, 制订最优的镇痛方案和不良反应的应对策略。在使用 TDB 时, 临床医师应密切合作, 共同制订疼痛管理目标, 告知病人 TDB 的适应证和替代治疗方案、监测治疗计划、不良反应以及应对策略, 将不良反应的风险降到最低。丁丙诺啡主要通过 CYP3A4 代谢, 因此临床医师应详尽询问病人是否正在使用 CYP3A4 抑制剂或 CYP3A4 诱导剂, 因为这可能影响丁丙诺啡的血药浓度。如果选择 TDB 治疗癌痛, 镇痛效果欠佳时, 应及时进行评估, 合理增加剂量或更换其他类型的阿片药物镇痛。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229-263.
- [2] 中国医师协会疼痛科医师分会, 中华医学会疼痛学分会, 国家疼痛专业医疗质量控制中心, 北京市疼痛治疗质量控制和改进中心. 癌症相关性疼痛评

- 估中国专家共识(2023版)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(12):881-886.
- [3] Amaram-Davila JS, Arthur J, Reddy A, *et al.* Managing nonmedical opioid use among patients with cancer pain during the COVID-19 pandemic using the CHAT model and telehealth[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2021, 62(1):192-196.
 - [4] O'Brien T, Ahn JS, Chye R, *et al.* Understanding transdermal buprenorphine and a practical guide to its use for chronic cancer and non-cancer pain management[J]. *J Opioid Manag*, 2019, 15(2):147-158.
 - [5] Hale M, Garofoli M, Raffa RB. Benefit-risk analysis of buprenorphine for pain management[J]. *J Pain Res*, 2021, 14:1359-1369.
 - [6] Ahn JS, Lin J, Ogawa S, *et al.* Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review[J]. *J Pain Res*, 2017, 10:1963-1972.
 - [7] Dhawan A, Modak T, Sarkar S. Transdermal buprenorphine patch: potential for role in management of opioid dependence[J]. *Asian J Psychiatr*, 2019, 40:88-91.
 - [8] Poliwoda S, Noor N, Jenkins JS, *et al.* Buprenorphine and its formulations: a comprehensive review[J]. *Health Psychol Res*, 2022, 10(3):37517.
 - [9] Hirsch JM, Kale SS, Palettas M, *et al.* Transdermal buprenorphine use for pain management in palliative care[J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2021, 35(4):254-259.
 - [10] Hirsch JM, Kale SS, Palettas M, *et al.* Transdermal buprenorphine use for pain management in palliative care[J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2021, 35(4):254-259.
 - [11] Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, *et al.* Low doses of transdermal buprenorphine in opioid-naïve patients with cancer pain: a 4-week, nonrandomized, open-label, uncontrolled observational study[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(10):2134-2138.
 - [12] Choudhury K, Dasgupta P, Paul N, *et al.* A comparative study of transdermal buprenorphine and oral morphine in the treatment of chronic pain of malignant origin[J]. *Indian J Palliat Care*, 2018, 24(4):500-504.
 - [13] M J Clement P, Beuselinck B, Van Beek K, *et al.* The use of high dosages of transdermal buprenorphine for pain management in palliative cancer patients: a case study[J]. *Case Rep Oncol*, 2013, 6(1):169-173.
 - [14] Steenhof N, Flannery J, Lee J. Direct rotation from a fentanyl patch to a buprenorphine patch in a patient with chronic pain[J]. *J Opioid Manag*, 2024, 20(3):260-262.
 - [15] SNational Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain. Version 2. 2024. Published 2023. Accessed March 29, 2025. <https://www.nccn.org/guidelines>.
 - [16] Golčić M, Dobrila-Dintinjana R, Golčić G, *et al.* Differences between transdermal fentanyl and buprenorphine in the elderly hospice patients[J]. *Pain Res Treat*, 2018, 2018:8610538.
 - [17] Likar R, Vadlau EM, Breschan C, *et al.* Comparable analgesic efficacy of transdermal buprenorphine in patients over and under 65 years of age[J]. *Clin J Pain*, 2008, 24:536-543.
 - [18] 李巧云, 张莉, 陈焕伟, 等. 丁丙诺啡透皮贴在肝癌患者术后镇痛中的应用效果[J]. *中国临床药学杂志*, 2019, 28(2):85-88.
 - [19] Haupt TS, Smyth M, Gregoire MC. A scoping review of transdermal buprenorphine use for non-surgical pain in the pediatric population[J]. *Cureus*, 2019, 11(10):e5954.
 - [20] Hakomäki H, Eskola S, Kokki H, *et al.* Central nervous system distribution of buprenorphine in pregnant sheep, fetuses and newborn lambs after continuous transdermal and single subcutaneous extended-release dosing[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 178:106283.
 - [21] Galati BM, Carter EB, Perez M, *et al.* Buprenorphine patch as a bridge to sublingual treatment of opioid use disorder in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(4):713-716.
 - [22] van Dorp E, Yassen A, Sarton E, *et al.* Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression[J]. *Anesthesiology*, 2006, 105:51-57.
 - [23] Poulain P, Denier W, Douma J, *et al.* Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2008, 36(2):117-125.
 - [24] Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, *et al.* Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile[J]. *Pain Pract*, 2010, 10(5):428-450.
 - [25] Serpell M, Tripathi S, Scherzinger S, *et al.* Assessment of transdermal buprenorphine patches for the treatment of chronic pain in a UK observational study[J]. *Patient*, 2016, 9(1):35-46.
 - [26] Thomas S, Hammell DC, Hassan HE, *et al.* In vitro-in vivo correlation of buprenorphine transdermal systems under normal and elevated skin temperature[J]. *Pharm Res*, 2023, 40(5):1249-1258.
 - [27] Saal D, Lee F. Rapid induction therapy for opioid-use disorder using buprenorphine transdermal patch: a case series[J]. *Perm J*, 2020, 24:19-124.
 - [28] Kang JH, Lee KH, Huh SJ, *et al.* Efficacy of transdermal buprenorphine patch for managing withdrawal symptoms in patients with cancer physically dependent on prescription opioids[J]. *Oncologist*, 2024, 29(11):e1593-e1603.
 - [29] Jackson LK, Poon IO, Garcia MA, *et al.* Buprenorphine use for analgesia in palliative care[J]. *Pharmacy (Basel)*, 2024, 12(3):78.