

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.044

· 临床应用 ·

氢吗啡酮 PCA 治疗晚期结直肠癌腹部难治性癌痛的临床观察

袁明^{1,2}, 杜海娜³, 王南瑶², 王琮², 孙霞², 闫帅², 黄娴婷², 朱陵君¹

1. 南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 210000; 2. 江阴市人民医院肿瘤科, 江苏 江阴 214400; 3. 南京中医药大学附属南京中医院肿瘤科, 江苏 南京 210000

通信作者: 朱陵君, E-mail: zhulingjun@njmu.edu.cn

摘要: 目的 评估氢吗啡酮患者自控镇痛 (patient controlled analgesia, PCA) 治疗晚期结直肠癌腹部难治性癌痛的疗效及安全性。方法 回顾性分析江阴市人民医院 2018 年 1 月至 2020 年 12 月收治的具有腹部难治性癌痛并经氢吗啡酮 PCA 镇痛治疗的 37 例晚期结直肠癌病例资料。观察指标为疼痛数字评分 (numerical rating scale, NRS)、简明疼痛评估表 (brief pain inventory, BPI) 评分和不良反应。结果 37 例患者采用氢吗啡酮 PCA 治疗 4 周后, 疼痛完全缓解 4 例, 部分缓解 30 例, 轻度缓解 3 例。与 PCA 镇痛治疗前比较, 治疗 4 周后患者 NRS [(1.28 ± 0.85) vs (6.64 ± 0.97), $P < 0.01$] 和 24 h 爆发痛次数 [(0.92 ± 1.11) vs (5.94 ± 1.89), $P < 0.01$] 均下降, 生活质量 BPI 评分改善 [(1.68 ± 1.10) vs (6.55 ± 1.53), $P < 0.05$]。37 例患者的药物不良反应均较少, 主要为便秘、恶心呕吐和头晕, 采取相应措施对症处理后, 均能明显缓解。结论 氢吗啡酮 PCA 治疗晚期结直肠癌腹部难治性癌痛可有效缓解疼痛和改善生活质量, 且无严重不良反应发生。

关键词: 结直肠癌; 腹部难治性癌痛; 氢吗啡酮; 患者自控镇痛

癌痛作为癌症重要的并发症给患者带来巨大的痛苦。随着三阶梯规范止痛治疗在临床的广泛应用, 80%~90% 的癌痛患者经治疗能够达到有效缓解, 但仍有 10%~20% 的难治性癌痛无法控制^[1]。部分患者确诊结直肠癌时已属晚期, 其中 50%~80% 伴有不同程度的疼痛, 严重影响患者生活质量。有 >30% 的癌痛患者临终前疼痛得不到缓解, 在痛苦中结束生命。晚期结直肠癌患者腹部癌性疼痛原因复杂, 疼痛性质多变, 常规三阶梯止痛治疗往往难以达到理想的镇痛效果。本研究回顾性分析 37 例患者患者自控镇痛 (patient controlled analgesia, PCA) 治疗晚期结直肠癌腹部难治性癌性疼痛的疼痛控制、生活质量以及不良反应等情况, 为今后 PCA 药物治疗腹部癌性疼痛提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将江阴市人民医院 2018 年 1 月至 2020 年 12 月收治的具有腹部难治性癌性疼痛的晚期结直肠

癌病例资料 37 例纳入研究。纳入标准: (1) 患者无严重脏器功能障碍; (2) 年龄 30~85 岁; (3) 病理和影像确诊为晚期结直肠癌; (4) 疼痛控制欠佳 [疼痛数字评分 (numerical rating scale, NRS) ≥ 4 分], 且符合难治性癌痛诊断 [难治性癌痛的诊断需同时满足以下 2 条标准: (1) 持续性 NRS ≥ 4 分和 (或) 爆发痛次数 ≥ 3 次/d; (2) 遵循相关癌痛治疗指南, 单独使用阿片类药物和 (或) 联合辅助镇痛药物治疗 1~2 周患者疼痛缓解仍不满意和 (或) 出现不可耐受不良反应]; (5) 镇痛治疗期间仅采取对症支持治疗; (6) 治疗时间 ≥ 4 周且患者意识清楚; (7) 排除胃炎、胃溃疡、胆囊炎、胰腺炎和尿路结石等原因引起的非癌性疼痛; (8) 使用强阿片药物氢吗啡酮 PCA 技术为主, 联合非甾体镇痛药物和普瑞巴林等镇痛治疗; (9) 如患者在治疗过程中出现病情进展或其他疾病需要其他治疗时, 则退出研究。口服、静脉及阿片类药物剂量换算参照美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 临床实践指南: 成人癌痛 (2018.V1)^[2-3]。

基金项目: 无锡市卫健委卫生适宜技术推广项目 (T201914)

<https://www.academax.com/doi/10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.044>

1.2 治疗方法

所有患者均使用氢吗啡酮 PCA 镇痛治疗。起始配方为氢吗啡酮 5 mg+ 生理盐水 115 mL, 浓度为 0.04 mg/mL, 背景量为 0.04 mg/h, 患者 PCA 单次剂量为 0.08 mg, 锁定时间 15 min。其中部分患者联合使用第一阶梯镇痛药物(主要为消炎痛栓或塞来昔布)及辅助镇痛药物(主要为加巴喷丁和普瑞巴林等)。

1.3 观察项目

对患者镇痛治疗前、PCA 镇痛 24 h 后及治疗 4 周后 NRS、24 h 爆发痛次数、生活质量及不良反应等情况进行评估。

1.3.1 癌痛评估 NRS 评分: 0 分为无痛, 1~3 分为轻度疼痛, 4~6 分为中度疼痛, 7~10 分为重度疼痛。由患者选择能代表自身疼痛程度的数字。癌痛缓解程度评定标准^[4]: NRS 降至 0 分为完全缓解(complete remission, CR); NRS 降至 1~3 分为部分缓解(partial remission, PR); NRS 分值下降但仍有中度疼痛(4~6 分)为轻度缓解(mild remission, MR); NRS 评分无下降或上升为无效(not responsive, NR)。癌痛缓解率 = (CR+PR) / 患者总例数 × 100%。

1.3.2 生活质量评分 患者生活质量评分采用简明疼痛评估表(brief pain inventory, BPI)评分, 包括疼痛对日常生活、行走、工作、情绪、社交、睡眠和兴趣等 7 个条目的影响。分数从无影响(0)到完全影响(10)表示。此处采用 7 个条目的平均分计算。

1.3.3 药物不良反应 统计患者 4 周内所有阿片类药物引起的不良反应, 包括便秘、恶心呕吐、头晕、镇静嗜睡、尿潴留和口干等。排除肿瘤或其他并发症以及其他药物所引起的不良反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较用 *t* 检验, 多组间比较用方差分析。计数资料采用频数(百分比)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 癌症患者一般情况

37 例结直肠癌癌痛患者年龄 21~85 岁, 中位年龄 63 岁。其中男性 20 例, 占 54.1%; 女性 17 例, 占 45.95%。结肠癌 23 例, 占 62.16%; 直肠癌 14

例, 占 37.84%。腹腔转移部位: 肝脏 17 例, 占 45.9%; 后腹膜淋巴结 25 例, 占 67.6%; 盆腔 16 例, 占 43.2%; 肠系膜 11 例, 占 29.7%; 腹壁 8 例, 占 21.6%。疼痛类型: 伤害感受性疼痛 16 例, 占 43.2%; 神经病理性疼痛 2 例, 占 5.4%; 混合型疼痛 19 例, 占 51.4%。镇痛药物: 盐酸氢吗啡酮 37 例, 占 100%; 联合一阶梯镇痛药物 18 例, 占 48.6%; 辅助镇痛药物 21 例, 占 56.8%。

2.2 疼痛缓解情况

37 例癌痛患者 PCA 镇痛治疗前 NRS 评分均处于中重度疼痛。PCA 镇痛 24 h 后多数患者疼痛有所缓解, 治疗 4 周后疼痛均有所缓解。治疗 4 周后 CR 4 例, PR 30 例, MR 3 例。37 例患者 PCA 镇痛 24 h 后 NRS 评分较治疗前下降 [(4.34 ± 0.76) vs (6.64 ± 0.97) , $P < 0.01$]; 治疗 4 周后 NRS 评分较治疗前下降 [(1.28 ± 0.85) vs (6.64 ± 0.97) , $P < 0.01$]。治疗 4 周后 24 h 爆发痛次数较治疗前下降 [(0.92 ± 1.11) vs (5.94 ± 1.89) , $P < 0.01$]。

2.3 生活质量评价

37 例癌痛患者 PCA 镇痛 24 h 后生活质量 BPI 评分较治疗前改善 [(3.85 ± 1.32) vs (6.55 ± 1.53) , $P < 0.05$]。治疗 4 周后生活质量 BPI 评分较治疗前改善 [(1.68 ± 1.10) vs (6.55 ± 1.53) , $P < 0.05$]。

2.4 药物不良反应

37 例癌痛患者药物不良反应较少, 其中便秘 22 例(59.5%), 恶心呕吐 14 例(37.8%), 头晕 11 例(29.7%), 镇静嗜睡 6 例(16.2%), 尿潴留 5 例(13.5%), 口干 4 例(10.8%)。采取相应措施对症处理后, 不良反应均能明显缓解。

3 讨论

随着临床医师逐步掌握世界卫生组织(World Health Organization, WHO)三阶梯镇痛治疗原则和 NCCN 成人癌痛指南^[2], 近 90% 的肿瘤患者癌痛可以通过规范治疗得以缓解, 但难治性癌痛患者仍占 10%~20%^[5-6], 仅通过常规药物治疗达不到满意效果, 且可能出现不能耐受的不良反应。

腹腔转移作为结直肠癌常见转移部位, 是导致癌性疼痛的常见原因之一^[7]。由于腹腔内脏器解剖结构的特异性, 腹部癌性疼痛往往表现为难治性癌痛: (1) 腹盆腔中除了肝脏、脾脏和胰腺等实质性脏器外, 存在胃、小肠、结肠、膀胱和子宫等空腔脏器, 结直肠癌腹腔转移灶引起癌性疼痛的原因除了肿瘤本身及周边炎性反应刺激伤害性

感受器产生的经典躯体痛以外,肿瘤还可压迫和牵拉空腔脏器导致缺血和痉挛,引起实质脏器被膜膨胀,产生疼痛;(2)腹盆腔内脏中存在的高阈值机械感受器,在正常情况下参与内脏生理反射,当出现有害的机械刺激,如扩张、膨胀和牵拉等时,会产生急性内脏痛;(3)腹盆腔内脏的疼痛传入途径分散,一个脏器的疼痛感觉纤维可由几个脊神经传入,而每个脊髓神经干又可同时接受局部区域数个内脏的传入纤维,这就导致了内脏疼痛定位模糊;(4)内脏传入纤维的神经元位于脊神经背根神经节内,与躯体伤害感受器的传入纤维的神经元通过中间神经元有广泛的突触接触,这也正是内脏痛有牵涉痛的原因;(5)内脏传入纤维的神经元通过中间神经元与交感和副交感神经脊髓中枢神经元有广泛的突触接触,且在脊髓中经多通路上行,多级换元,广泛投射,因此内脏痛往往容易同时出现自主神经反射亢进或减弱以及痛觉增敏,易出现恶心和呕吐等消化道症状,易引起焦虑和烦躁等情绪变化,易出现神经病理性疼痛;(6)腹腔肿瘤组织侵犯压迫神经组织、化疗放疗损伤和术后切口周围组织粘连瘢痕使神经受压,导致神经病理性疼痛,难以治疗^[8]。

腹部癌性疼痛是结直肠癌患者常面临的问题。对于部分难治性癌痛患者,WHO 提出的癌痛三阶梯管理方法并没有显示出疗效。目前,微创介入治疗技术提供了有效的解决方案,其中常用的技术包括患者 PCA、神经毁损术、经皮椎体成形术、放射性粒子植入术和鞘内药物输注系统植入术等。而在临床实践过程中,PCA 具有可行性强、操作简单和不良反应小等优点,成为较常用的难治性癌痛治疗手段^[9-10]。PCA 的优势在于:(1)在镇痛治疗期间,镇痛药物的血药峰浓度接近最低有效浓度,血药浓度波动小,呼吸抑制发生率低,减少镇痛治疗时过度镇静等不良反应;(2)镇痛效果好,可通过按压“自控剂量”有效控制患者活动时的疼痛评分;(3)PCA 能克服药物的药代动力学和药效动力学的个体差异,做到按需按个体化给药;(4)减轻医护人员的工作负担,并减少患者疼痛时等待医护人员的时间,提高患者及其家属对治疗的满意率^[11-12]。

针对腹部难治性癌痛,选择一种生物利用度高、镇痛效果强、不良反应少和便于滴定的药物尤为重要。盐酸氢吗啡酮静脉注射,吸收效果较好,吸收速度较快,具有较高的生物利用率^[13],较低

的不良反应^[14]。氢吗啡酮的分子结构不同于吗啡,镇痛效果约为吗啡的 6~10 倍。静脉注射盐酸氢吗啡酮在达到治疗血药浓度的情况下,与血浆蛋白的结合不受药物总浓度、剂量以及液体治疗变化的影响,且其较低的血浆蛋白结合率可以降低与其他药物之间的代谢干扰,因此对需要多种药物联合治疗的老年患者更有利。经过长期的临床观察和研究发现,内脏急性疼痛、神经性疼痛和躯体局部疼痛临床治疗过程中,盐酸氢吗啡酮的疗效较显著^[15]。

本研究结果显示,PCA 技术下使用氢吗啡酮治疗晚期结直肠癌腹部难治性癌性疼痛,治疗 4 周后,患者疼痛明显缓解,疼痛缓解率达到 91.9%。患者治疗 4 周后 24 h NRS 评分较治疗前下降($P<0.01$),24 h 爆发痛次数较治疗前下降($P<0.01$)。经过 4 周镇痛后,患者生活质量改善($P<0.05$)。此外,患者药物不良反应较少,采取相应措施对症处理,不良反应均能明显缓解。

综上所述,盐酸氢吗啡酮静脉镇痛泵给药用于晚期结直肠癌腹部难治性癌性疼痛治疗,可有效提高 NRS 评分,缓解患者疼痛,并改善生活质量,且治疗期间无严重不良反应发生,表明治疗的可行性和安全性良好,是结直肠癌腹部难治性癌性疼痛控制安全有效的方案。本研究为临床 PCA 治疗难治性癌痛用药指导提供了依据。

参考文献:

- [1] 闫晓倩,赵君慧,王森舟.癌痛规范化诊治的研究现状及影响因素分析[J].中国现代医药杂志,2015,17(10):104-106.
- [2] 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.
- [3] Swarm RA, Dans M. NCCN frameworks for resource stratification of NCCN guidelines: adult cancer pain and palliative care[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(5S): 628-631.
- [4] 程凯,蔡红,魏阳,等.盐酸羟考酮缓释片与盐酸吗啡缓释片治疗中度癌痛回顾性分析[J].中国药师,2014,17(7):1170-1172.
- [5] Vayne-Bossert P, Afsharimani B, Good P, et al. Inter-ventional options for the management of refractory cancer pain: what is the evidence? [J]. Support Care Cancer, 2016, 24(3): 1429-1438.

- [6] Bubis LD, Davis LE, Canaj H, et al. Patient-reported symptom severity among 22, 650 cancer outpatients in the last six months of life[J]. J Pain Symptom Manag, 2020, 59(1): 58–66.
- [7] 米迷, 翁姗姗, 陆德珉, 等. 2021 年晚期结直肠癌治疗研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(1): 23–28.
- [8] 丁远远, 洪涛, 韩镇锴, 等. 盐酸羟考酮缓释片联合度洛西汀治疗中重度癌痛的临床观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(4): 324–329.
- [9] Nijland L, Schmidt P, Frosch M, et al. Subcutaneous or intravenous opioid administration by patient-controlled analgesia in cancer pain: a systematic literature review[J]. Support Care Cancer, 2019, 27(1): 33–42.
- [10] Salicath JH, Yeoh EC, Bennett MH. Epidural analgesia versus patient-controlled intravenous analgesia for pain following intra-abdominal surgery in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 8(8): CD010434.
- [11] Abrolat M, Eberhart LHJ, Kalmus G, et al. Patient-controlled analgesia (PCA): an overview about methods, handling and new modalities[J]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2018, 53(4): 270–280.
- [12] Sharp D, Jaffrani A. A PRISMA systematic review on the safety and efficacy of patient-controlled analgesia (PCA) in pediatrics[J]. J Pediatr Nurs, 2021, 61: 219–223.
- [13] Han LC, Su YQ, Xiong HF, et al. Oxycodone versus sufentanil in adult patient-controlled intravenous analgesia after abdominal surgery[J]. Medicine, 2018, 97(31): e11552.
- [14] Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, et al. Assessing the 2004–2018 fentanyl misusing issues reported to an international range of adverse reporting systems[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 46.
- [15] Raff M, Belbachir A, El-Tallawy S, et al. Intravenous oxycodone versus other intravenous strong opioids for acute postoperative pain control: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Pain Ther, 2019, 8(1): 19–39.

(收稿日期: 2022-01-20)

读者 · 作者 · 编者

欢迎订阅《世界急诊医学杂志（英文）》

《世界急诊医学杂志（英文）》（World Journal of Emergency Medicine, WJEM）是由教育部主管、浙江大学和浙江大学医学院附属第二医院共同主办的一本英文学术期刊。

WJEM 主要刊登国内外急诊医学、心血管和外科等相关学科急危重症的基础和临床科研新成果、新进展及新经验等。

WJEM 已被国内外多家权威数据库收录，包括 Science Citation Index Expanded (SCIE)、PubMed、Pubmed Central、Europe PMC、EMBASE and EMCare、EBSCO、Index Copernicus、J-Gate、ProQuest、中国科学引文数据库核心期刊 (C)、中国知网、万方数据和维普《中文期刊服务平台》等。

期刊官网 (<http://wjem.com.cn>) 提供全文免费开放获取，欢迎下载阅读。

《世界急诊医学杂志（英文）》编辑部