

·药物与临床·

# 氢吗啡酮硬膜外自控镇痛泵治疗难治性癌痛的疗效观察

陆晓琼,陈秀琼,黄澄,马启玉,韦淑宝,梁本子

(广西壮族自治区江滨医院疼痛康复科,广西 南宁 530000)

**摘要:**目的 探讨氢吗啡酮硬膜外自控镇痛泵治疗难治性癌痛患者的有效性和安全性。方法 选取 2018 年 3 月—2020 年 12 月在广西壮族自治区江滨医院住院治疗的 30 例难治性癌痛患者,使用硬膜外自控镇痛泵入氢吗啡酮治疗,比较患者治疗前 1 天及治疗后第 1、3、7、30 天疼痛评分、药物不良反应以及生活质量。结果 治疗后第 1、3、7、30 天,患者疼痛评分均较治疗前 1 天降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后第 1、3 天,患者恶心呕吐、便秘及头晕的发生率降低,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后第 7、30 天,患者恶心呕吐、便秘及头晕的发生率低于治疗前 1 天,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗 7 d 后,患者生活质量评分高于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 对于难治性癌痛患者,硬膜外自控镇痛泵入氢吗啡酮能减轻疼痛、改善患者生活质量,是一种有效、安全、简便易行的方法。

**关键词:**难治性癌痛;氢吗啡酮;硬膜外自控镇痛泵

中图分类号:R614

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.05.040

文章编号:1006-1959(2022)05-0153-03

## Effect of Hydromorphone by Self-controlled Epidural Analgesia Pump in Treatment of Refractory Cancer Pain

LU Xiao-qiong, CHEN Xiu-qiong, HUANG Cheng, MA Qi-yu, WEI Shu-bao, LIANG Ben-zi

(Department of Pain Rehabilitation, Jiangbin Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of hydromorphone by self-controlled epidural analgesia pump in treatment of refractory cancer pain. **Methods** A total of 30 patients with refractory cancer pain who were hospitalized in Jiangbin Hospital of Guangxi from March 2018 to December 2020 were selected and treated with hydromorphone by self-controlled epidural analgesia pump. The pain score, adverse drug reactions and quality of life of the patients were compared one day before treatment and 1, 3, 7 and 30 days after treatment. **Results** On the 1st, 3rd, 7th and 30th day after treatment, the pain scores were lower than those on the 1st day before treatment, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). On the 1st and 3rd day after treatment, the incidence of nausea, vomiting, constipation and dizziness decreased, but the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). On the 7th and 30th day after treatment, the incidence of nausea, vomiting, constipation and dizziness was lower than that on the 1st day before treatment, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After 7 days of treatment, the quality of life score was higher than that before treatment, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Hydromorphone by self-controlled epidural analgesia pump can significantly reduce the cancer pain in patients with refractory cancer pain, improve patients' quality of life. It is an effective, safe and simple method.

**Key words:** Refractory cancer pain; Hydromorphone; Patient-controlled epidural analgesia pump

随着医疗技术水平的提高和各种新药不断应用于临床,恶性肿瘤患者的生存期得到了明显的延长,更多的患者得以幸存,但癌痛(cancer pain)始终是困扰这些肿瘤患者最常见的症状之一。研究表明<sup>[1,2]</sup>,80%~90%的癌痛患者经过积极的、规范的治疗,疼痛可以得到缓解;但仍有 10%~20%的患者存在疼痛,即难治性癌痛<sup>[3,4]</sup>。难治性癌痛患者不仅长期暴露于持续性剧烈疼痛,还要忍受不定时的爆发痛以及止痛药引起的严重不良反应,其生活质量、心理状态等明显下降。因此,目前亟需有效的镇痛方案来提高镇痛效果及降低药物的不良反应。本文通过对 30 例难治性癌痛患者使用硬膜外自控镇痛泵持续泵入氢吗啡酮镇痛的效果进行研究,以期为临床实践提供参考依据,现报道如下。

基金项目:广西壮族自治区卫生与计划生育委员会自筹课题(编号:Z20201392)

作者简介:陆晓琼(1986.12-),女,广西来宾人,硕士,主治医师,主要从事肿瘤康复、疼痛康复研究

通讯作者:陈秀琼(1975.12-),女,广西宾阳县人,硕士,主任医师,主要从事疼痛康复、神经康复研究

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月~2020 年 12 月于广西壮族自治区江滨医院住院治疗的 30 例难治性癌痛患者作为研究对象,其中男 18 例,女 12 例,年龄 62~85 岁,平均年龄(72.06±6.32)岁。肿瘤类型:肺癌 12 例,胃癌 6 例,胰腺癌 4 例,肠癌 2 例,肝癌 2 例,脐尿管癌 1 例,多发性骨髓瘤 1 例,宫颈癌 2 例。本研究已获广西壮族自治区江滨医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意并签署硬膜外自控镇痛泵治疗同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①所有患者在使用硬膜外自控镇痛(PCA)泵前均已使用阿片类药物(吗啡、羟考酮或芬太尼贴剂)止痛治疗 2 周以上;②所有患者在行硬膜外 PCA 治疗前类比(VAS)评分为 6~9 分,生活质量评分 23~42 分;③经过病理学确诊为恶性肿瘤的患者;④经过规范化的阿片类药物治疗 1~2 周后疼痛仍不能缓解或出现严重不良反应的难治性癌痛患者<sup>[5]</sup>;⑤静息状态下 VAS 评分≥5 分和(或)夜间爆发痛≥3 次;⑥疼痛部位有较明确的脊髓节段。排除标准:①血小板减少或凝血功

能障碍,穿刺部位感染;②严重肝肾功能、心肺功能障碍;③存在认知功能障碍。

### 1.3 方法

**1.3.1 手术方法** 根据疼痛部位分布选择合适的硬膜外腔穿刺间隙,患者摆好体位,常规消毒,使用一次性硬膜外穿刺包(河南驼人医疗器械集团有限公司),采用旁入法进行硬膜外腔穿刺置管术,成功后置入内含钢丝支架硬膜外导管留管 5~7 cm 并向头侧建立皮下隧道 5 cm,引出硬膜外导管固定,再与细菌过滤器、PCA 电子输注泵(江苏亚光医疗器械有限公司)妥善连接。

**1.3.2 给药方法** 硬膜外 PCA 氢吗啡酮(宜昌人福药业,国药准字 H20120100,规格:2 ml:2 mg)的初始剂量根据患者换泵前 24 h 使用的阿片类药物总量制定。首先将其等效转换为口服吗啡的总剂量,然后再将每日吗啡总剂量按照 5:1 的比例换算为每日口服氢吗啡酮的剂量<sup>[6]</sup>,最后按硬膜外:口服为 1:100 的等效系数计算每日硬膜外使用氢吗啡酮的总剂量<sup>[7]</sup>。按使用 2 d 的氢吗啡酮量与生理盐水配置成 200 ml 的溶液,背景量为 4 ml/h,PCA 量为 2 ml/次,PCA 锁定时间为 15 min。开始使用硬膜外 PCA 的当天停止使用其他途径的阿片类药物。首次使用 PCA 泵 24 h 后使用 VAS 评估患者疼痛程度,根据患者的前 24 h 的疼痛程度及自控按压次数调整背景输入量和 PCA 量。镇痛目标为 VAS 评分 $\leq 3$  分,爆发痛次数 $\leq 3$  次。当 VAS 评分为 4~6 分时背景量可增加 25%~50%,7~10 分时可增加 50%~100%,反复调整剂量直至患者达到满意的止痛效果。在治疗开始后应密切监测患者有无呼吸抑制及意识改变,并根据患者的反应调整给药速度。

**1.4 观察指标** 采用 VAS 评分法评估患者使用硬膜外 PCA 止痛治疗前 1 天、治疗后第 1、3、7、30 天的疼痛情况,观察患者治疗过程中恶心呕吐、便秘、尿潴留、头晕、嗜睡及呼吸抑制等不良反应发生情况。采用肿瘤患者生活质量评分表(QOL 量表)评估患者治疗前及治疗 7、30 d 后的食欲、睡眠、精神、疲乏状态、日常生活共 12 个项,每项分值为 1~5 分,总分得分越高提示患者的生活质量越好。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS 23.0 软件包进行统计学分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料用( $n, \%$ )表示,采用配对设计四格表资料  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前后疼痛程度比较** 治疗后第 1、3、7、30 天,患者疼痛评分均较治疗前 1 天降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。治疗后第 30 天,有 2 例患者因肿瘤病情进展死亡,剩余 28 例仍继续使用硬膜外 PCA。

表 1 治疗前后疼痛程度比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

时间	<i>n</i>	VAS 评分	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗前 1 天	30	6.76 $\pm$ 0.93	/	/
治疗后第 1 天	30	3.20 $\pm$ 0.71	16.599	<0.05
治疗后第 3 天	30	2.47 $\pm$ 0.57	21.490	<0.05
治疗后第 7 天	30	2.57 $\pm$ 0.62	20.440	<0.05
治疗后第 30 天	28	2.75 $\pm$ 0.64	18.904	<0.05

注:\*表示与治疗前 1 天比较

**2.2 治疗前后不良反应比较** 治疗后第 3 天,患者恶心呕吐、便秘及头晕的发生率较治疗前降低,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后第 7、30 天,患者恶心呕吐、便秘及头晕的发生率低于治疗前 1 天,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 治疗前后不良反应发生情况比较[ $n(\%)$ ]

症状	治疗前 1 天	治疗后		
		第 3 天	第 7 天	第 30 天
恶心呕吐	8(26.67)	2(6.67)	0	0
便秘	18(60.00)	12(40.00)	4(13.33)	4(13.33)
尿潴留	0	0	0	0
头晕	5(16.67)	0	0	0
嗜睡	0	0	0	0
呼吸抑制	0	0	0	0
穿刺口感染	0	0	0	0
<i>t</i>			12.129	12.129
<i>P</i>			<0.05	<0.05

注:\*表示与治疗前 1 天比较

**2.3 治疗前后生活质量比较** 治疗前,患者的生活质量评分为(31.03 $\pm$ 5.31)分,治疗 7 d 后患者生活质量评分为(42.97 $\pm$ 6.57)分,治疗 30 d 后评分为(40.39 $\pm$ 6.28)分;治疗 7 d 后患者生活质量评分高于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

目前,癌痛仍然是困扰肿瘤患者和医护工作者的难题之一,特别是难治性癌痛患者。美国国家综合癌症网络(NCCN)临床实践指南提出,对于规范化药物治疗后疼痛仍无法控制的难治性癌痛患者,建议改变给药途径或采取微创介入治疗<sup>[8]</sup>。在国内,难治性癌痛治疗指南亦提出,改变给药途径如硬膜外、静脉、鞘内给药应作为难治性癌痛患者首选的治疗方案之一<sup>[5]</sup>。近年来,国内外的学者在治疗难治性癌痛时,不再将硬膜外或者鞘内给药视为大剂量全身阿片类药物无效后的补救措施,而是建议使用多学科与多模式联合疼痛管理<sup>[5,9]</sup>,并且尽早更改给药途径或采用微创介入来进行镇痛治疗<sup>[10-12]</sup>。目前临床上治疗难治性癌痛的常用方法有静脉、硬膜外、鞘内给药模式,但是至今尚无明确证据显示,何种给药模式是最佳选择或者最为合理<sup>[9]</sup>。有研究提示硬膜外给药效果与鞘内给药的镇痛效果不相上下<sup>[13]</sup>。在药

物的使用上,吗啡仍是治疗癌痛的基础药物,但长期使用会出现耐药。多项权威指南建议<sup>[7,9,14]</sup>,当吗啡出现耐药致镇痛效果不佳或出现不可耐受的毒副反应时,首先考虑阿片类药物间的轮换。研究显示<sup>[15]</sup>,氢吗啡酮经口服、静脉或鞘内给药疗效优于吗啡,是吗啡的半合成衍生物,其镇痛强度为吗啡的 5~10 倍,且有起效快、镇痛作用强、不良反应低等优点,是《难治性癌痛专家共识(2017 版)》推荐的一线药物<sup>[9]</sup>。

硬膜外自控泵入氢吗啡酮镇痛多用于外科术后镇痛治疗。有研究比较了硬膜外氢吗啡酮泵入与鞘内吗啡泵入方案在脊柱后融合术后的镇痛效果,其结果提示两种方案均具有较好的镇痛效果<sup>[16]</sup>。但是,当前氢吗啡酮硬膜外泵入给药治疗难治性癌痛的研究较少,其效果有待进一步探究。

本研究使用氢吗啡酮硬膜外 PCA 泵治疗难治性癌痛患者,结果提示使用硬膜外泵入氢吗啡酮后患者 VAS 评分下降,疼痛缓解明显,生活质量提高,且不良反应少。本研究入组患者年龄偏大,心肺等功能较年轻人代偿能力差,但在使用氢吗啡酮硬膜外 PCA 泵后,最常见的不良反应为便秘,且发生率较低,未见严重不良反应的发生。随访 30 d,除 2 例患者因肿瘤进展死亡外,其余患者均能坚持使用硬膜外镇痛泵,且具有满意的镇痛效果,未发生导管相关性感染。另外,治疗后患者的生活质量评分较治疗前提高,与国外部分研究报告一致<sup>[17,18]</sup>。Ma K 等<sup>[19]</sup>研究显示,使用氢吗啡酮鞘内输注治疗难治性癌痛患者的镇痛效果明显,不良反应发生率低;但鞘内输注系统费用昂贵,且操作技术要求高,该法在临床应用受到一定限制。而本研究使用硬膜外置管具有经济、易操作、颅内感染发生率低的优势,因此具有一定的推广潜力。

本研究不足之处:①入组样本量较少,缺乏对照研究;②对于需长期治疗或者院外治疗患者存在诸多不便,如导管相关性感染、药盒的更换、穿刺口的护理等问题;③随访时间短。今后将扩大样本量,进行对照研究,延长随访时间观察患者的长期疗效、不良反应及耐药情况。

综上所述,氢吗啡酮硬膜外 PCA 泵是一种有效、安全、经济、操作简单的治疗难治性癌痛方法,推荐在临床中广泛应用。

#### 参考文献:

- [1]Bouhassira D,Luporsi E,Krakowski I.Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer[J].Pain,2017,158(6):1118-1125.
- [2]Haumann J,Joosten EBA,Everdingen MHJ,VDB.Pain prevalence in cancer patients: status quo or opportunities for improvement?[J].Curr Opin Support Palliat Care,2017,11(2):99-104.
- [3]Afsharimani B,Kindl K,Good P,et al.Pharmacological options for the management of refractory cancer pain—what is the evi-

dence?[J].Support Care Cancer,2015,23(5):1473-1481.

[4]Wayne -Bossert P,Afsharimani B,Good P,et al.Interventional options for the management of refractory cancer pain—what is the evidence?[J].Support Care Cancer,2016,24(3):1429-1438.

[5]中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(CRPC)难治性癌痛学组.难治性癌痛专家共识(2017 年版)[J].中国肿瘤临床,2017,44(16):787-793.

[6]Pen SD,Pen AD,Hillyer J.Intrathecal Hydromorphone for Intractable Nonmalignant Pain: A Retrospective Study [J].Pain Medicine,2010,7(1):10-15.

[7]Caraceni A,Hanks G,Kaasa S,et al.Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC[J].Lancet Oncol,2012,13(2):e58-e68.

[8]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.

[9]The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC).Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines[J].Neuromodulation,2017,20(4):405-406.

[10]Filippiadis D,Tutton S,Kelekis A.Pain management:The rising role of interventional oncology [J].Diagn Interv Imaging,2017,98(9):627-634.

[11]Xing F,Yong RJ,Kaye AD,et al.Intrathecal Drug Delivery and Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Cancer Pain [J].Curr Pain Headache Rep,2018,22(2):11.

[12]Candido KD,Kusper TM,Knezevic NN.New Cancer Pain Treatment Options[J].Curr Pain Headache Rep,2017,21(2):12.

[13]Burton AW,Rajagopal A,Shah HN,et al.Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain[J].Pain Med,2004,5(3):239-247.

[14]汤洋.吗啡耐受和痛敏的  $\mu$  受体机制:伤害性感受器  $\mu$  受体的阻断可预防耐受而不影响吗啡镇痛[J].中国疼痛医学杂志,2018,24(8):576-579.

[15]Felden L,Walter C,Harder S,et al.Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine:a meta-analysis [J].Br J Anaesth,2011,107(3):319-328.

[16]Hong RA,Gibbons KM,Li GY,et al.A retrospective comparison of intrathecal morphine and epidural hydromorphone for analgesia following posterior spinal fusion in adolescents with idiopathic scoliosis[J].Paediatr Anaesth,2017,27(1):91-97.

[17]He QH,Liu QL,Li Z,et al.Impact of epidural analgesia on quality of life and pain in advanced cancer patients [J].Pain Manag Nurs,2015,16(3):307-313.

[18]Jeleazcov C,Ihmsen H,Saari TI,et al.Patient -controlled Analgesia with Target-controlled Infusion of Hydromorphone in Postoperative Pain Therapy [J].Anesthesiology,2016,124 (1): 56-68.

[19]Ma K,Jin Y,Wang L,et al.Intrathecal delivery of hydromorphone vs morphine for refractory cancer pain:a multicenter,randomized,single -blind,controlled noninferiority trial [J].Pain,2020,161(11):2502-2510.

收稿日期:2021-05-29;修回日期:2021-07-05

编辑/成森