

肿瘤治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002507

自控式镇痛泵持续鞘内吗啡输注用于肺癌
骨转移性癌痛的疗效观察

潘娟, 汪桂青

(郑州大学附属郑州中心医院康欣舒缓病区, 郑州 450000)

【摘要】目的:自控式镇痛泵(patient controlled analgesia, PCA)联合持续鞘内药物输注系统(intrathecal drug delivery system, IDDS)用于肺癌骨转移性癌痛(bone metastasis cancer pain of lung cancer)的镇痛疗效观察。**方法:**选择 2017 年 11 月至 2018 年 11 月就诊于郑州中心医院康欣舒缓病区的肺癌骨转移性癌痛患者为研究对象。根据入组标准从中选择 30 例, 随机数字表法分为 2 组。观察组: 植入 IDDS, 并外接 PCA, 持续吗啡注射液泵注, 泵注速度(mL/h)=日初始剂量(mg)/(浓度 $\times$ 24), 不低于 0.1 mL/h。对照组: 口服吗啡缓释片为主, 吗啡注射液皮下应用处理暴发痛。在所有患者入组后规范化镇痛治疗前(T1)、治疗后 3 d(T2)及治疗后 1 周(T3), 分别记录其数字评分法(numerical rating scale, NRS)得分和吗啡日用量, 测定患者唾液 α -淀粉酶(salivary α -amylase, SAA)活性。同时观察 2 种镇痛方式的不良反应。**结果:**通过重复测量分析, 2 组病例的 NRS、SAA 活性均随治疗的进行而逐渐下降, 观察组的吗啡日用量随治疗的进行而逐渐下降; 且所有指标在相邻时间点的下降差异有统计学意义($P<0.05$); 不同治疗方式之间有统计学差异($P<0.05$)。鞘内持续用药不良反应少($P<0.01$)。**结论:**与口服吗啡相比, IDDS 联合 PCA 吗啡泵注可使肺癌骨转移性癌痛更快速、更大程度地缓解, 显著改善患者焦虑和应激状态, 且吗啡用量小, 不良反应少。

【关键词】鞘内药物输注系统; 自控式镇痛泵; 肺癌骨转移性癌痛; 唾液 α -淀粉酶

【中图分类号】R730.6

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-10-22

Observation of efficacy on self-controlled intrathecal morphine delivery
system in patients with bone metastasis cancer pain of lung cancer

Pan Juan, Wang Guiqing

(Palliative Care Ward, The Affiliated Zhengzhou Central Hospital of Zhengzhou University)

【Abstract】Objective: To investigate the feasibility of using patient controlled analgesia (PCA) combined with intrathecal drug delivery system (IDDS) in patients with bone metastasis cancer pain. **Methods:** From November 2017 to November 2018, patients with bone metastasis cancer pain in our department were included. Thirty patients were selected in accordance with inclusive criteria and randomly divided into two groups according to random digits table. Observation group: IDDS was implanted and PCA was externally connected; morphine was continuously injected, with speed (mL/h) = daily initial dose (mg) / (concentration $\times$ 24), not lower than 0.1 mL/h. Control group: oral morphine sustained release tablets were mainly used and morphine injection was subcutaneously injected to control breakthrough pain. The numerical rating scale (NRS) score, the daily morphine dose and the salivary α -amylase (SAA) activity were recorded before treatment (T1), three days after treatment (T2), and one week after treatment (T3) were recorded, and adverse reaction of two kinds of analgesia were observed. **Results:** According to repeated measurement, NRS and SAA activity were gradually decreased with the progress of treatment, and daily morphine dosage in the observation group was gradually decreased, with significant difference between the two adjacent time points ($P<0.05$), and with significant difference between different treatment methods ($P<0.05$). Usage of intrathecal sustained medication had fewer adverse reactions ($P<0.01$). **Conclusion:** Compared with oral morphine, IDDS combined with PCA can make bone metastasis cancer pain alleviate more rapidly to a greater extent, which can significantly

作者介绍: 潘娟, Email: panjuan_2006@126.com,

研究方向: 老年医学、安宁疗护。

通信作者: 汪桂清, Email: 379816461@qq.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200525.1634.003.html>
(2020-05-26)

improve patients' anxiety and stress. In addition, the dosage of morphine is small and the adverse reaction is less.

【Key words】 intrathecal drug delivery system; patient controlled analgesia; bone metastasis cancer pain of lung cancer; salivary α -amylase

根据 2017 年国家癌症中心最新统计,2014 年度全国新发恶性肿瘤达 380.4 万例,肿瘤发病率为 278.07/10 万^[1]。癌性疼痛(简称癌痛)在癌症患者中发生率为 50%~80%^[2];其中重度疼痛占癌痛患者的 10%~20%^[3]。

骨转移性癌痛常规止痛效果不理想;且长时间和(或)大剂量的阿片类药物不仅增加不良反应,还会出现阿片类药物诱导的痛觉过敏(opioid-induced hyperalgesia,OIH)^[4]。疼痛严重影响患者的生活质量,包括心理、生理、精神状态和社会等多个方面^[5-6]。因而,疼痛控制是提高患者生活质量的基础,需得到足够重视^[7]。

自 1979 年 Wang 等首次尝试蛛网膜下腔注射吗啡控制癌痛以来,鞘内镇痛在治疗各类顽固性疼痛方面因其疗效良好、不良反应少而得到国际上一致认可^[8-9];同时镇痛费用也大大降低^[10]。

本研究在治疗前后运用数字评分法(numerical rating scale,NRS)对患者癌痛情况进行量化,以利于评价肺癌骨转移性癌痛的控制效果;比较吗啡用量大小;并通过唾液淀粉酶(salivary alpha amylase,SAA)活性指标来客观评价疼痛带来的应激性刺激程度。旨在探讨鞘内镇痛治疗肺癌骨转移性癌痛的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 病例资料

1.1.1 资料来源 病例来自 2017 年 11 月至 2018 年 11 月就诊于郑州大学附属郑州中心医院康欣舒缓病区的肺癌骨转移性癌痛患者,共计 30 例。其中男性 13 例,女性 17 例。年龄 65~76 岁,中位年龄 70 岁。

1.1.2 入组标准与排除标准

1.1.2.1 入组标准 经由细胞学或病理组织学确诊的肺部恶性肿瘤并骨转移患者;经吗啡滴定治疗后疼痛再次加重:暴发痛(breakthrough pain,BTP)≥3 次/d,或吗啡日剂量≥300 mg;除外神经病理性疼痛及精神因素相关疼痛;无精神异常、定向力障碍、免疫系统及内分泌系统异常,能进行正常的交流;治疗前后可自主及时完成疼痛评分者;经医院伦理委员会批准;患者及家属知情同意,并签署治疗同意书者。

1.1.2.2 排除标准 影像学检查提示存在椎管内肿瘤或椎管重度挤压;颅内高压患者;凝血功能障碍;合并严重心、肺功能不全者;拟穿刺部位感染;全身严重感染等。

1.1.2.3 中止标准 患者疼痛控制(NRS≤3 分,BTP≤3 次/d);癌痛治疗期间因客观原因不能继续配合,如病情急剧进展、死亡等。

1.2 方法

对所有入选病例进行随机数字表法分组,观察组和对照

组各 30 人。观察组:植入鞘内药物输注系统,并外接 PCA 装置;对照组:口服吗啡缓释片为主,吗啡注射液皮下应用处理暴发痛。2 组均行规范化癌性疼痛治疗,包括滴定及评估;2 组均联合唑来膦酸抑制骨溶解治疗;必要时联合用药,如文拉法辛、加巴喷丁等。

1.2.1 鞘内吗啡测试 观察组患者术前均进行测试:计算患者吗啡日用量,取其剂量的 1/300(盐酸吗啡注射液 0.3~1.0 mg)单次缓慢注入蛛网膜下腔。观察患者疼痛改善情况,若疼痛改善大于 50%,且无严重不良反应,为测试有效,方可进一步植入鞘内药物输注系统^[4,9]。

1.2.2 植入鞘内药物输注系统 行腰椎穿刺术植入德国贝朗(B. Braun)公司生产的鞘内植入式输注系统。穿刺时首选 L2-L3 或 L3-L4 棘突间隙为穿刺点。当有脑脊液通畅流出时提示穿刺针尖已到达蛛网膜下腔;继续轻柔操作,将导管尖端留置于患者疼痛最严重部位的相应脊髓节段处,并用 X 线确认尖端位置^[11]。

1.2.3 鞘内镇痛 鞘内导管外接自控式电子镇痛泵(南通爱普医疗器械有限公司生产),PCA 借此实现,以进行持续性的鞘内镇痛。镇痛泵药物配置:盐酸吗啡注射液+0.9%氯化钠注射液,总量 300 mL^[4]。吗啡日初始剂量=术前吗啡日等效量/300。泵注速度(mL/h)=日初始剂量(mg)/(浓度·24),不低于 0.1 mL/h。患者疼痛时可自行按压电子镇痛泵上 PCA 键即时追加 1 次吗啡,设置单次追加剂量不超过日鞘内吗啡总量的 1/3,设定 PCA 锁定时间为 20 min,以免过量^[4,9]。记录患者 NRS 评分及吗啡日用量,规范调整用药,至患者疼痛控制(NRS≤3 分,BTP≤3 次/d)。

1.3 监测指标

所有患者(非)鞘内镇痛治疗前(T1)、治疗后 3 d(T2)及治疗后 1 周(T3),监测以下指标:记录其 NRS 评分,0~10 分,0 分为无痛,10 分为剧痛;记录吗啡日用量;测定患者 SAA 活性,进一步客观监测患者疼痛应激及焦虑情况。鞘内镇痛启动后加强监测,监测意识、通气、氧合等^[4,8]。同时观察并记录治疗 1 周内不良反应,如便秘、恶心、呕吐、过度镇静、呼吸抑制等,并予对症处理。

1.4 SAA 活性检测

1.4.1 唾液样本收集及保存 提前教会患者唾液收集方法、注意事项、禁忌事项。分别于 T1、T2、T3 时间段,以清晨最佳,以生理盐水漱口,在研究人员帮助下,采用口中转动棉柱法,使用棉球或棉棒等具有吸附功能材料收集。收集样本标注信息后,4℃条件下 13 000 r/min 离心 10 min,留取上层澄清样本。-80℃保存^[12]。

1.4.2 SAA 活性检测 淀粉-碘化钾法^[12]。SAA 可水解淀粉。1 mL 唾液中的淀粉酶在 37℃、30 min 水解淀粉 10 mg 为 1 个淀粉酶活性单位(U)。样本中添加过量淀粉,二者反应后加入碘液;未被水解的淀粉会与碘结合成蓝色复合物;使用可见光分光光度计,选择波长 540 nm 检测复合物光密度(optical density,OD)值。计算出相应的 SAA 活性:淀粉酶活性单位(U)=[(OD_{空白管}-OD_{测定管})×240]/OD_{空白管}。

1.5 统计学处理

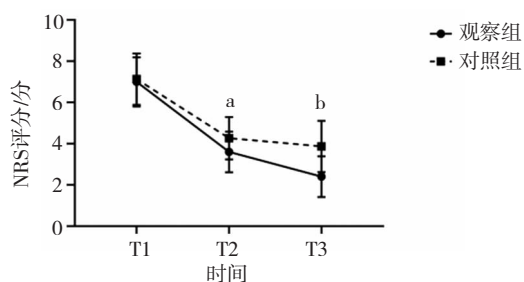
采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计学分析。计量资料用

均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,两两比较采用 LSD- t 法;时间重复测量数据比较采用重复测量设计的 Mauchly 球形度检验;定性资料用 Fisher 确切概率法检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

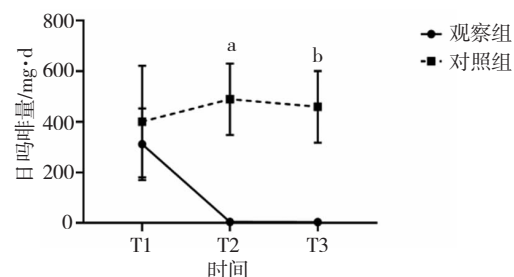
2.1 癌痛控制效果

在所有患者(非)鞘内镇痛规范化治疗前(T1)、治疗后 3 d(T2)及治疗后 1 周(T3),分别记录其 NRS 评分和吗啡日用量,了解疼痛控制情况;检测 SAA 活性,了解疼痛及其带来的焦虑紧张情况。具体情况如图 1 至图 3 所示。



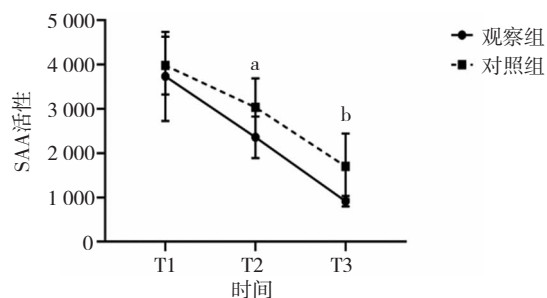
注:a,b,同一时间点,与对照组相比, $P<0.05$,差异有统计学意义

图 1 2 组患者治疗前后 NRS 评分的变化 ($n=15, \bar{x}\pm s$)



注:a,b,同一时间点,与对照组相比, $P<0.05$,差异有统计学意义

图 2 2 组患者治疗前后吗啡日用量的变化 ($n=15, \bar{x}\pm s$)



注:a,b,同一时间点,与对照组相比, $P<0.05$,差异有统计学意义

图 3 2 组患者治疗前后 SAA 活性的变化 ($n=15, \bar{x}\pm s$)

在 T1 时间点,2 组患者在 NRS 评分、吗啡日用量、SAA 活性 3 个指标方面,差别均无统计学差异($F=0.029, F=1.53, F=2.53; P=0.77, P=0.20, P=0.43$)。

在检验水准 $\alpha=0.05$ 下进行重复测量统计分析,满足球形假设($P=0.40$);方差分析结果显示差异均有统计学意义:时间效应差异($F=181.70, P=0.00$)、组别效应差异($F=852.02, P=0.00$)。

图 2 数据经校正后满足球形假设($P=0.60$);方差分析结果显示差异均有统计学意义:时间效应差异($F=18.37, P=0.00$)、组别效应差异($F=178.25, P=0.00$)。

图 3 数据经校正后满足球形假设($P=0.73$);方差分析结果显示差异均有统计学意义:时间效应差异($F=156.61, P=0.00$)、组别效应差异($F=883.32, P=0.00$)。

2.2 不良反应发生率

不良反应发生率用 Fisher 确切概率法检验,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),不良发生发生率(例数/人·次)差异具有统计学意义($P<0.01$)(表 1)。

3 讨论

阿片类药物是治疗晚期癌痛的最主要药物,吗啡为其经典代表,通过阻段阿片受体与传递痛觉的 P 物质结合,阻断疼痛的中枢传导。同时,吗啡与阿片受体结合,激发内啡肽释放,产生镇痛作用^[13-14]。阿片受体在外周神经、脊髓、大脑及脑干疼痛中枢均有分布,其中大脑和脑干处分布更密集。而吗啡因亲脂性差,静脉应用时能透过血脑屏障的不足 0.1%,且口服时生物利用度仅 25%^[15-16]。鞘内用药时,吗啡直接注入蛛网膜下腔,作用于脊髓、大脑及脑干等部位阿片类受体,产生全身镇痛作用,对正常神经功能无影响^[8,10]。对吗啡镇痛效果不佳或不良反应难以耐受的顽固性癌痛患者,鞘内途径镇痛可有效控制疼痛症状^[16-18]。目前认为鞘内微剂量吗啡(25~50 $\mu\text{g/d}$)可提供长时间有效镇痛^[19]。相对于常规间断给药及处理暴发痛的临时应用,血药浓度频繁出现,患者成瘾性及不良反应风险增加^[16-18],IDDS 联合 PCA 可持续提供基础剂量,并可即时提供小剂量鞘内给药控制暴发痛,镇痛药物用量小、疼痛控制好、不良反应更小^[19-20],还可减少 OIH 的发生机会^[4,10,21]。

当机体受到疼痛、创伤等应激刺激时,刺激信

表 1 2 组患者治疗期间不良反应发生情况 ($n=15, n, \%$)

组别	便秘	恶心呕吐	尿潴留	呼吸抑	嗜睡	锥体外系反应	其他	合计(人·次)
观察组	2(13)	1(7)	0(0)	1(7)	0(0)	0(0)	穿刺点感染 1(7);低颅压性头痛 1(7)	6(5.7)
对照组	12(80)	5(33)	7(47)	4(27)	13(87)	3(20)	瘙痒 2(13)	46(43.81)
P 值	0.00	0.17	0.01	0.33	0.00	0.22		0.00

号通过神经内分泌反应作用于靶腺体及靶细胞,进而进行再平衡调节。换言之,腺体分泌物质的量与质的变化能反映出机体受疼痛、创伤等应激刺激的程度^[12]。唾液腺属靶腺,应激可引起其分泌的唾液量及成分变化^[12]。SAA 作为唾液蛋白的主要成分,可作为反映疼痛应激的间接指标和标志物^[5]。因此,除患者自评 NRS 外,本研究采用 SAA 活性作为疼痛治疗方法的评价指标之一。

本研究对所有患者不同时间点 NRS、SAA 活性重复测量,NRS、SAA 活性均随治疗的进行而逐渐下降,两指标时间效应差异有意义,即两相邻时间点的 NRS、SAA 活性下降差异均有统计学意义,治疗均有效;两指标的组别效应差异均有统计学意义,提示不同组别(治疗方式)之间有统计学差异;提示鞘内持续用药吗啡用量少,起效快,可使疼痛更迅速缓解。与近年国内外对鞘内吗啡的研究相吻合^[13,19]。

本研究对所有患者不同时间点吗啡日用量重复测量,对照组用量随治疗进行轻度增加,观察组用量明显下降,两指标时间效应差异提示两相邻时间点日吗啡用量的变化差异有意义;组别效应差异提示不同组别(治疗方式)之间有统计学意义,鞘内持续用药吗啡用量少。

不良反应方面,对照组由于吗啡用量大,且多有联合用药,不良反应发生率较高,如便秘、恶心、尿潴留、呼吸抑制、嗜睡、锥体外系反应等,且临床对症处理很难纠正。其中嗜睡与便秘发生率最高,分别为 87%和 80%。观察组不良反应少,包括与其治疗特点相关的低颅压性头疼、便秘、穿刺点感染等,其中呼吸抑制风险性最高,对症治疗后均很快好转。通过 Fisher 确切概率法检验,2 组不良反应发生率差异有统计学意义,不良反应发生率差异具有统计学意义。提示 IDDS 联合 PCA 用于疼痛控制时安全性较高,不良反应发生率低。

综上所述,自控式镇痛泵持续鞘内吗啡输注用于肺癌骨转移性癌痛时吗啡用量少,起效快,疼痛控制效果好,且不良反应少。本研究虽得到明确结论,但疼痛相关影响因素多、受样本量少,存在一定局限性,有待进一步深入扩大研究。

参 考 文 献

[1] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2018,27(1):1-14.
[2] 宋莉,吴超然,刘慧,等. 关于华西医院肿瘤中心住院患者癌痛情况的调查分析[J]. 中国疼痛医学杂志,2014,20(9):630-634.

[3] 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.
[4] Deer TR,冯智英. 鞘内药物输注镇痛治疗和管理——多学科专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志,2013,19(10):577-579.
[5] Smith HR. Depression in cancer patients:pathogenesis,implications and treatment[J]. Oncol Lett,2015,9(4):1509-1514.
[6] 潘娟,李玲,李和平,等. 癌症疼痛规范化治疗与睡眠-觉醒节律的相关性研究[J]. 重庆医科大学学报,2015,40(8):1147-1150.
[7] 许丽媛,樊碧发,李京,等. 应用阿片类药物癌痛病人的生活质量调查分析[J]. 中国疼痛医学杂志,2018,24(7):522-527.
[8] Xing FF,Yong RJ,Kaye AD,et al. Intrathecal drug delivery and spinal cord stimulation for the treatment of cancer pain[J]. Current Pain and Headache Reports,2018,22(2):11.
[9] Deer TR,Smith HS,Burton AW,et al. Comprehensive consensus based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain[J]. Pain Physician,2011,14(3):E283-312.
[10] Patel N,Bryant A,Duncan K,et al. Cost comparison of intrathecal morphine to intravenous patient-controlled analgesia for the first 24 h post cesarean delivery;a retrospective cohort study[J]. Journal of Anesthesia,2017,31(1):44-50.
[11] 宋莉,卢帆,刘慧. 植入式鞘内药物输注系统用于顽固性癌痛患者的疗效及安全性分析[J]. 中国肿瘤临床,2016,43(8):339-343.
[12] 董文艳. 骨转移瘤患者放疗缓解癌痛的程度与 α -唾液淀粉酶活性的相关性研究[D]. 济南:山东大学,2011.
[13] Gogia V,Chaudhary P,Ahmed A,et al. Intrathecal morphine pump for neuropathic cancer pain;a case report[J]. Am J Hosp Palliat Care,2011,29:409-411.
[14] Bhatia G,Lau ME,Koury KM,et al. Intrathecal drug delivery (ITDD) systems for cancer pain[J]. F1000Research,2013,2:96.
[15] Hae KJ,Yong JJ,Soo CM. Continuous intrathecal morphine administration for cancer pain management using an intrathecal catheter connected to a subcutaneous injection port;a retrospective analysis of 22 terminal cancer patients in Korean population[J]. Korean J Pain,2013,26(1).
[16] 谢广伦. 癌痛患者阿片耐受临床治疗策略及相关基因多态性研究[D]. 郑州:郑州大学,2017.
[17] 王伍超,郭晓丽,易明伶,等. 基于评估的治疗策略在鞘内吗啡泵对癌痛管理中的应用[J]. 中国疼痛医学杂志,2016,22(9):710-715.
[18] 余慧青,冯道春,田玲,等. 硬膜外注射与鞘内注射吗啡治疗老年晚期癌症重度癌性疼痛的临床疗效及对生活质量评分的影响[J]. 中国老年学杂志,2017,37(24):6122-6125.
[19] Mastenbroek TC,Kramp-Hendriks BJ,Kallewaard JW,et al. Multimodal intrathecal analgesia in refractory cancer pain[J]. Scandinavian Journal of Pain,2017,14:39-43.
[20] 黄春燕,王晓瑛,杨昭昕,等. 持续鞘内注射吗啡镇痛对重度癌痛患者的疗效及细胞免疫功能的影响[J]. 实用疼痛学杂志,2016,12(5):345-349.
[21] 郑碧鑫,宋莉,刘慧. 阿片类药物诱导痛觉过敏的诊断及防治研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2016,22(10):777-780.

(责任编辑:唐秋姗)