

盐酸羟考酮与吗啡用于晚期癌性疼痛患者的镇痛作用及对睡眠质量影响的比较[△]

董明*, 刘芳(秦皇岛市第四医院肿瘤科, 河北 秦皇岛 066000)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)11-1348-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.11.015

摘要 目的:比较盐酸羟考酮与吗啡用于晚期癌性疼痛患者的镇痛作用及对睡眠质量的影响。方法:选取2019—2020年秦皇岛市第四医院收治的晚期癌性疼痛患者266例,以信封法随机分为对照组和研究组,每组133例。对照组患者使用吗啡治疗,研究组患者使用盐酸羟考酮治疗。采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)评估两组患者滴定前、滴定开始后24 h和转换为控/缓释型强阿片类药物72 h后的疼痛程度,比较治疗前后血清5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)及脑源性神经营养因子(BDNF)水平,观察治疗前后帕金森病综合评分量表(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)、帕金森睡眠量表(Parkinson's disease sleep scale, PDSS)和匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分情况,比较治疗前后炎症因子水平,观察不良反应发生情况。结果:研究组患者转换后72 h的VAS评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,研究组患者UPDRS、PSQI评分明显低于对照组,PDSS评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,研究组患者5-HT、BDNF水平明显高于对照组,DA水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,研究组患者 γ 干扰素、白细胞介素2水平明显高于对照组,白细胞介素4水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组患者的不良反应发生率为15.79%(21/133),明显低于对照组的31.58%(42/133),差异有统计学意义($\chi^2=9.172, P=0.002$)。结论:盐酸羟考酮与吗啡在晚期癌性疼痛患者快速滴定过程中的有效性相似,口服盐酸羟考酮的效果较吗啡更好,可明显减轻患者的炎症反应和不良反应,提高睡眠质量。

关键词 盐酸羟考酮; 吗啡; 滴定; 晚期癌性疼痛

Comparison of Effects of Oxycodone Hydrochloride and Morphine on Analgesia and Sleep Quality of Patients with Advanced Cancer Pain[△]

DONG Ming, LIU Fang (Dept. of Oncology, Qinhuangdao Fourth Hospital, Hebei Qinhuangdao 066000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the effects of oxycodone hydrochloride and morphine on analgesia and sleep quality of patients with advanced cancer pain. **METHODS:** Totally 266 patients with advanced cancer pain admitted into the Qinhuangdao Fourth Hospital from 2019 to 2020 were extracted to be divided into the control group and the study group via the envelope method, with 133 cases in each group. The control group was treated with morphine, while the study group received oxycodone hydrochloride. Visual analogue scale (VAS) was used to assess the pain degree before titration, 24 h after titration, and 72 h after conversion of controlled/sustained release strong opioids. The serum levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), dopamine (DA) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were compared between two groups before and after treatment. Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS), Parkinson's disease sleep scale (PDSS) and Pittsburgh sleep quality index (PSQI) of two groups were observed before and after treatment. The levels of inflammatory factors were compared between two groups before and after treatment, and the occurrence of adverse drug reactions was observed. **RESULTS:** The VAS scores of the study group at 72 h after conversion were significantly lower than those of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the UPDRS and PSQI scores of the study group were significantly lower than those of the control group, and the PDSS scores were significantly higher than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the 5-HT and BDNF levels of the study group were significantly higher than those of the control group, and the DA concentration was significantly lower than that of the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of interferon- γ and interleukin 2 in the study group were significantly higher than those in the control group, and the levels of interleukin 4 were significantly

△ 基金项目:2021年河北省医学科学研究课题计划(No. 20211071);秦皇岛市重点研发计划科技支撑项目(No. 201703A173)

* 副主任护师。研究方向:肿瘤、癌性疼痛。E-mail: dongming19811008@163.com

lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the study group was 15.79% (21/133), significantly lower than 31.58% (42/133) in the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 9.172, P = 0.002$). CONCLUSIONS: The effectiveness of oxycodone hydrochloride is similar to that of morphine during rapid titration in patients with advanced cancer pain. Oral oxycodone hydrochloride is more effective than morphine and can significantly reduce the inflammatory reactions and adverse drug reactions, improve the sleep quality in patients.

KEYWORDS Oxycodone hydrochloride; Morphine; Titration; Advanced cancer pain

癌性疼痛为晚期恶性肿瘤患者的常见症状,若控制不当,难以忍受的疼痛将导致患者的自我效能和生活质量大幅降低,对患者生命末期的生存体验造成极大的负面影响^[1]。目前,临床上针对晚期恶性肿瘤患者的癌性疼痛主要使用以吗啡及吗啡衍生物为主的阿片类镇痛药进行治疗,但吗啡所致恶心、呕吐和瘙痒等不良反应易对治疗效果造成一定的负面影响^[2]。盐酸羟考酮为半合成阿片类受体激动剂,在应对晚期恶性肿瘤的癌性疼痛方面有一定效果^[3]。为探讨盐酸羟考酮在癌性疼痛患者中的应用,本研究以秦皇岛市第四医院(以下简称“我院”)收治的晚期癌性疼痛患者为研究对象,分别采用经口服的盐酸羟考酮与吗啡进行疼痛缓解治疗,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2019—2020 年我院收治的晚期癌性疼痛患者 266 例。纳入标准:(1)滴定前均已口服阿片类镇痛药进行镇痛治疗>7 d,但疼痛控制效果不佳;(2)治疗前疼痛程度的视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS) ≥ 6 分;(3)患者精神状态正常,能配合填写调查表;(4)患者及家属签署知情同意书。排除标准:(1)预期生存期<1 个月的患者;(2)合并严重心、肺、脑血管疾病及肝肾功能不全者。以信封法随机分为对照组和研究组,每组 133 例。研究组患者中,男性 77 例,女性 56 例;平均年龄(54.16 $\pm$ 10.68)岁;肺癌 39 例,肝癌 46 例,胃癌 20 例,卵巢癌 15 例,直肠癌 13 例;平均病程(8.39 $\pm$ 2.17)个月。对照组患者中,男性 74 例,女性 59 例;平均年龄(55.09 $\pm$ 11.72)岁;肺癌 40 例,肝癌 48 例,胃癌 18 例,卵巢癌 13 例,直肠癌 14 例;平均病程(11.25 $\pm$ 5.28)个月。两组患者年龄、性别等一般资料相似,具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准,批准文号为 L2018090017。

1.2 方法

滴定前后的计量换算如下:口服吗啡 30 mg $\approx$ 口服羟考酮 20 mg $\approx$ 静脉吗啡 10 mg,在开始滴定前停用目前使用的阿片类药物,并根据公式将剂量换算为等效的静脉吗啡或口服羟考酮(K_0)。对照组患者使用静脉吗啡经微电脑输液泵(生产商:上海泰益公司,型号:LINS-7)滴定,背景量设定为 K_0 ,每 15 min 测定 1 次当前患者的 VAS 评分,如 VAS 评分 ≥ 4 分则增加吗啡 2 mg 经静脉注射,至 VAS 评分 ≤ 4 分为止。研究组患者口服盐酸羟考酮缓释片(规格:10 mg)滴定,起始剂量 K_0 ,每 60 min 测定 1 次当前患者的 VAS 评分,如 VAS 评分 ≥ 4 分,则在起始剂量的基础上增加 50% K_0 并在 60 min 后再次测定 VAS 评分,直至 VAS 评分 ≤ 4 分为止。对照组、研究组患者的滴定过程均持续 24 h,实际给药量=滴定总给药量/24 h,滴定

后将镇痛药转换为口服盐酸羟考酮缓释片持续镇痛。

1.3 观察指标

(1)采用 VAS 评分评估两组患者滴定前、滴定开始后 24 h 和转换为控/缓释型强阿片类药物 72 h 后的疼痛程度,分数越高表示疼痛程度越高。(2)观察两组患者治疗前后帕金森病综合评分量表(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)、帕金森睡眠量表(Parkinson's disease sleep scale, PDSS)和匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分。UPDRS 评分越低,日常生活能力和运动能力越好;PDSS 评分越高,睡眠质量越好;PSQI 评分越高,睡眠质量越差。(3)采用酶联免疫吸附试验测定两组患者血清 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)和脑源性神经营养因子(BDNF)水平。(4)采用酶联免疫吸附试验测定两组患者治疗前后炎症因子水平,包括 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素 2(IL-2)和白细胞介素 4(IL-4)。(5)比较两组患者不良反应发生情况,包括便秘、恶心呕吐、眩晕和嗜睡等。

1.4 统计学方法

所用数据使用 SPSS 21.0 进行分析,VAS 评分等计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;不良反应发生率等计数资料采用率(%)表示,进行 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VAS 评分比较

研究组患者滴定前、滴定 24 h 后的 VAS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);研究组患者转换后 72 h 的 VAS 评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 研究组与对照组患者不同时间 VAS 评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)
Tab 1 Comparison of VAS scores between the study group and the control group at different time points ($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	VAS 评分		
	滴定前	滴定 24 h	转换后 72 h
研究组($n=133$)	7.59 $\pm$ 1.12	2.61 $\pm$ 0.76	2.05 $\pm$ 0.31
对照组($n=133$)	7.86 $\pm$ 1.25	2.73 $\pm$ 0.79	2.62 $\pm$ 0.43
t	1.855	1.262	12.401
P	0.065	0.208	0.000

2.2 UPDRS、PDSS 和 PSQI 评分比较

治疗后,研究组患者 UPDRS、PSQI 评分明显低于对照组,PDSS 评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清 5-HT、DA 及 BDNF 水平比较

治疗后,研究组患者 5-HT、BDNF 水平明显高于对照组,DA 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 研究组与对照组患者治疗前后 UPDRS、PDSS 和 PSQI 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

Tab 2 Comparison of UPDRS, PDSS and PSQI scores between the study group and the control group before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	时间	UPDRS 评分	PDSS 评分	PSQI 评分
研究组 ($n=133$)	治疗前	48.69±5.39	104.76±13.28	17.97±2.29
	治疗后	38.61±3.82 [△]	123.34±15.94 [△]	13.61±1.46 [△]
对照组 ($n=133$)	治疗前	48.19±5.18	105.16±13.91	17.96±2.32
	治疗后	44.26±4.87 [△]	112.13±11.49 [△]	15.66±1.64 [△]
t 两组治疗后比较		10.527	6.579	10.767
P 两组治疗后比较		0.000	0.000	0.000

注:与本组治疗前比较, $\Delta P<0.05$
Note: vs. the same group before treatment, $\Delta P<0.05$

表 3 研究组与对照组患者治疗前后血清 5-HT、DA 及 BDNF 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of serum 5-HT, DA and BDNF levels between the study group and the control group before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	5-HT/(nmol/L)	DA/(nmol/L)	BDNF/(pg/ml)
研究组 ($n=133$)	治疗前	1507.69±102.39	523.76±55.28	4.07±1.29
	治疗后	1759.61±89.82 [△]	416.34±33.94 [△]	5.61±0.66 [△]
对照组 ($n=133$)	治疗前	1497.16±104.91	524.79±54.22	4.06±1.31
	治疗后	1582.13±72.49 [△]	437.26±36.34 [△]	4.64±0.59 [△]
t 两组治疗后比较		17.733	4.852	12.636
P 两组治疗后比较		0.000	0.000	0.000

注:与本组治疗前比较, $\Delta P<0.05$
Note: vs. the same group before treatment, $\Delta P<0.05$

2.4 炎症因子水平比较

治疗后,研究组患者 IFN- γ 、IL-2 水平明显高于对照组, IL-4 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。

表 4 研究组与对照组患者治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

Tab 4 Comparison of inflammatory factors between the study group and the control group before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

组别	观察时间	IFN- γ	IL-2	IL-4
研究组 ($n=133$)	治疗前	825.82±79.35	44.39±5.68	49.69±5.21
	治疗后	2319.19±246.07 [△]	52.34±6.71 [△]	11.93±1.25 [△]
对照组 ($n=133$)	治疗前	837.69±81.39	44.76±5.28	49.39±5.06
	治疗后	1461.61±152.32 [△]	47.34±6.04 [△]	19.17±1.95 [△]
t 两组治疗后比较		34.175	6.387	36.048
P 两组治疗后比较		0.000	0.000	0.000

注:与本组治疗前比较, $\Delta P<0.05$
Note: vs. the same group before treatment, $\Delta P<0.05$

2.5 不良反应发生情况比较

研究组患者的不良反应发生率为 15.79% (21/133),明显低于对照组的 31.58% (42/133),差异有统计学意义 ($\chi^2=9.172, P=0.002$),见表 5。

表 5 研究组与对照组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

Tab 5 Comparison of incidence of adverse drug reactions between the study group and the control group [cases (%)]

组别	便秘	恶心呕吐	眩晕	嗜睡	合计
研究组 ($n=133$)	5 (3.76)	7 (5.26)	4 (3.01)	5 (3.76)	21 (15.79)
对照组 ($n=133$)	11 (8.27)	9 (6.77)	12 (9.02)	10 (7.52)	42 (31.58)
χ^2	2.394	0.266	4.256	1.766	9.172
P	0.122	0.606	0.039	0.184	0.002

3 讨论

目前晚期恶性肿瘤患者所承受的多种不适症状中,50%~70%的患者以疼痛为主要不适^[4-6]。癌性疼痛作为一种混合型疼痛,其发生原因复杂,控制困难,且对患者精神方面的影响极大,严重者会产生强烈的自杀倾向^[7-8]。目前,晚期癌性疼痛患者的镇痛治疗应以持续性减轻疼痛、减少不良反应、提高生活质量和延长生存时间为主^[9-10]。

晚期癌性疼痛的治疗多属于世界卫生组织推荐的三阶梯止痛治疗中的第三阶段,应采用强阿片类药物缓解疼痛。传统治疗一般以吗啡作为主要镇痛手段,但吗啡一般需要 3 个周期确定滴注用量,半衰期短,且需频繁进行疼痛控制情况评价,患者临床依从性较低^[11-12]。且吗啡滴注需要频繁进行药物量换算,对医护人员的工作量产生了一定负担。盐酸羟考酮为强阿片类药物,通过对 κ 受体和 μ 受体产生激动作用从而同时减轻内脏、躯体的疼痛程度,对于处在临床疼痛分级中第三阶梯的重度疼痛有较好的缓解效果^[13]。有研究结果显示,应用盐酸羟考酮缓解疼痛,观察到血液指标中包括血清前列腺素 E2、5-HT 和组胺在内的致痛物质较单纯应用吗啡少,提示盐酸羟考酮在体内神经传导过程中的作用效果较吗啡好,但仍需进一步研究验证^[14]。盐酸羟考酮超大剂量的镇痛效果更好,且不良反应较少^[15-16];盐酸羟考酮的术后镇痛效果优于吗啡,且恶心呕吐的发生率较低^[13,17-18]。

本研究结果发现,在镇痛效果和睡眠质量的组内比较中,滴定期间使用盐酸羟考酮的研究组与使用吗啡的对照组呈现出近似的镇痛效果;而在滴定后转换为控/缓释型药物时,研究组患者的镇痛效果优于对照组。考虑到本研究中两组患者所使用的强阿片类镇痛药均为盐酸羟考酮缓释片,上述结果提示如预计使用盐酸羟考酮作为长期口服类镇痛药,在滴定时可考虑直接使用盐酸羟考酮滴定。在睡眠质量的评价中也呈现出近似结论,说明疼痛是影响晚期癌性疼痛患者睡眠的主要因素,与李毛才等^[19]的研究结果有一定的相似性。治疗后,研究组患者 IFN- γ 、IL-2 水平高于对照组,IL-4 水平低于对照组,提示盐酸羟考酮发挥了较好的抗炎作用。治疗后,研究组患者 5-HT、DA 及 BDNF 水平改善程度优于对照组,表明盐酸羟考酮可显著改善患者睡眠结构,提高睡眠质量。治疗后,研究组患者 UPDRS、PDSS 和 PSQI 评分改善程度优于对照组,表明口服盐酸羟考酮可有效促进患者神经功能修复。研究组患者的不良反应发生率 (15.79%) 低于对照组 (31.58%),提示口服盐酸羟考酮可有效减少患者的不良反应。

综上所述,盐酸羟考酮与吗啡在晚期癌性疼痛患者快速滴定过程中的有效性相似;且在使用盐酸羟考酮作为长期镇痛药的情况下,使用口服盐酸羟考酮的滴定效果较静脉吗啡更好,可明显减轻患者的炎症反应,提高睡眠质量。

参考文献

[1] 陈卓园园,韩兴平,鞠梅. 癌症患者癌痛自我效能感和生活质量现状调查[J]. 实用医学杂志,2017,33(4):636-638.
[2] 王飞,亢玺刚,张建伟,等. 终末期恶性肿瘤病人临终前使用吗啡注射液 44 例回顾性分析[J]. 中国疼痛医学杂志,2021,27(1):76-78.

(下转第 1354 页)