

氢吗啡酮联合低剂量异丙嗪在终末期老年癌性疼痛患者中的应用*

杨影 李孝男 李晓男 方艳秋 侯俊杰**

吉林省人民医院肿瘤综合治疗科, 长春 130012

[摘要] **目的** 探讨低剂量异丙嗪联合氢吗啡酮在终末期老年癌性疼痛患者中的应用效果及安全性分析。**方法** 选取吉林省人民医院 2022 年 4—12 月收治的 58 例终末期老年癌性疼痛患者进行前瞻性研究。按照随机数字表法分为试验组(30 例)和对照组(28 例), 试验组采用低剂量异丙嗪联合氢吗啡酮止痛治疗, 对照组采用单药氢吗啡酮止痛治疗。比较两组疼痛情况[数字疼痛分级法(NRS)评估]、氢吗啡酮的日均使用剂量、睡眠质量[匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评估]、精神状态[汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评估]及不良反应等。**结果** 两组治疗后 RNS 评分较治疗前均有所下降($P < 0.05$), 且试验组低于对照组($P < 0.05$)。治疗第 7 天, 试验组氢吗啡酮日用量、PSQI 评分及 HAMD、HAMA 评分均低于治疗前($P < 0.05$), 且试验组低于对照组($P < 0.05$)。试验组便秘、恶心呕吐的发生率低于对照组($P < 0.05$), 嗜睡发生率高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 氢吗啡酮联合低剂量异丙嗪可以有效缓解终末期老年癌性疼痛患者的难治性癌性疼痛, 且不良反应可耐受, 值得临床推广。

[关键词] 氢吗啡酮; 异丙嗪; 癌性疼痛

doi:10.3969/j.issn.1674-7593.2024.06.007

The Application of Hydromorphone Combined with Low-dose Promethazine in Elderly Patients with End-stage Cancer Pain

Yang Ying, Li Xiaonan, Li Xiaonan, Fang Yanqiu, Hou Junjie**

Department of Comprehensive Oncology, Jilin Province People's Hospital

** Corresponding author; Hou Junjie, email: houjunjie1979@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the application and safety analysis of low-dose promethazine combined with hydromorphone in elderly patients with end-stage cancer pain. **Methods** A total of 58 elderly patients with end-stage cancer pain admitted to Jilin Province People's Hospital from April 2022 to December 2022 were selected for prospective study, they were randomly divided into an experimental group (30 cases) and a control group (28 cases) according to random number table method. The experimental group received low-dose promethazine combined with hydromorphone for analgesic treatment, and the control group received single drug hydromorphone for analgesic treatment. The cancer pain [numeric rating scale (NRS)], daily dose of hydromorphone, sleep quality assessment [pittsburgh sleep quality index (PSQI)], mental status assessment [Hamilton depression scale (HAMD), Hamilton anxiety scale (HAMA)] and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The RNS scores of the two groups decreased after treatment compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the experimental group was lower than the control group ($P < 0.05$). On the 7th day of treatment, daily dose of hydromorphone, the PSQI score, HAMD and HAMA scores in the test group were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the scores in the experimental group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of constipation, nausea and vomiting in the experimental group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the incidence of somnolence was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Hydromorphone combined with low-dose promethazine can alleviate intractable cancer pain in elderly patients with end-stage cancer, and demonstrate tolerable adverse reactions. Therefore, it is worthy of clinical promotion.

[Key words] Hydromorphone; Promethazine; Cancer pain

老年人作为癌症发病人数的主体, 癌性疼痛严重影响了老年患者的生活质量, 因此缓解癌性疼痛将成为提高患者生活质量重中之重。临床根

据“三阶梯止痛治疗”, 可缓解患者 80% ~ 90% 的癌性疼痛, 其中以阿片类药物治疗为主, 但是仍有少量患者缓解效果不佳^[1]。尤其晚期老年患者,

* 吉林省卫生健康科技能力提升项目(2021LC062)

** 通讯作者: 侯俊杰, 电子邮箱 houjunjie1979@163.com

大剂量及多次应用吗啡类药物不良反应风险也会显著增加。氢吗啡酮是近年来临床新研药物,为半合成的吗啡衍生物,具有起效迅速、作用强、维持时间长及成瘾性低等优势,目前在临床广泛应用^[2]。另外,由于肿瘤晚期临终患者常常伴有恶病质状态,进食差、睡眠差等症状,因此镇痛同时常常联合辅助药物治疗,异丙嗪成为这类患者的首选联合用药^[3]。氢吗啡酮与异丙嗪在终末期老年癌性疼痛方面联合应用是否存在优势互补,目前尚不清楚,因此,本研究针对此类患者展开,以期为临床有效用药提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

经吉林省人民医院伦理委员会审批(2021011),选取本院2022年4—12月收治的符合入选条件的58例住院患者为研究对象。纳入标准:①年龄>60岁;②经病理学确诊为恶性肿瘤,临床诊断为肿瘤终末期,伴癌性疼痛,既往接受阿片类药物镇痛,但阿片类耐疼痛缓解不满意,如经治疗后疼痛无改变,即数字疼痛分级法(Numeric rating scale, NRS)≥4分,和(或)每日发生爆发痛次数≥3次;③生存期预计≥1个月;④无严重心、肝、肾功能障碍;⑤具有沟通能力;⑥依从性好,可以签署知情同意书。排除标准:①未经阿片类药物或阿片类药物未耐受患者;②存在本研究用药禁忌证的患者;③存在精神疾病患者;④意识丧失,不能沟通患者。按照随机数字表法随机分为试验组(30例)和对照组(28例),试验组男18例,女12例;年龄62~80岁,平均(70.69±8.41)岁;卡氏(Karnofsky, KPS)评分45~70分,平均(51.00±12.13)分;NRS评分4~9分,平均(7.27±0.28)分。对照组男16例,女12例;年龄60~78岁,平均(69.11±9.32)岁;KPS评分45~70分,平均(50.71±11.52)分, NRS评分4~9分,平均(7.07±0.32)分。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

对照组接受单药氢吗啡酮治疗(宜昌人福药业有限责任公司,生产批号13A07041)。试验组采用盐酸异丙嗪注射液(上海禾丰制药有限公司,生产批号220326311)联合氢吗啡酮(宜昌人福药业有限责任公司,生产批号13A07041)治疗,盐酸异丙嗪注射液12.5 mg,12 h肌内注射1次。其中氢吗啡酮两组均根据既往应用吗啡类药物情况,转换为氢吗啡酮首次剂量应用(非胃肠道给药,吗啡:氢吗啡酮=10 mg 1.5 mg)。

1.3 观察指标

1.3.1 疼痛程度 比较两组治疗前及治疗第3天、第7天的疼痛评分变化。采用NRS评分进行癌性疼痛评定,疼痛程度用数字0~10代表,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。

1.3.2 KPS评分 常用于癌症患者身体机能的测定,以此量化患者的功能能力,是评估肿瘤一般情况与健康状态的常用评分系统。KPS评分越高说明健康状况越好。

1.3.3 睡眠评估 根据匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)累计得分进行评估,包括入睡时间、睡眠障碍、睡眠时间、睡眠质量等7个维度,各维度累计得分即为PSQI总分,分值越高说明睡眠质量越差。

1.3.4 精神状态评估 根据汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)进行评估。评分标准:HAMD总分<7分为正常,7~17分为可能存在抑郁,18~24分为肯定存在抑郁,>24分为存在严重抑郁;HAMA总分>29分为极重度焦虑,21~29分为重度焦虑,14~20为中度焦虑,7~13为轻度焦虑,<7分为无有焦虑。

1.3.5 不良反应 记录患者用药期间的不良反应,包括嗜睡、恶心、呕吐、尿潴留、呼吸抑制、便秘等。其中呼吸频率低于10次/min为呼吸抑制。

1.4 统计学方法

采用SPSS25.0统计学软件进行数据分析。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量方差分析或 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疼痛评分比较

重复测量方差分析结果表明,不同时间点NRS评分差异具有统计学意义($P < 0.05$),时间和组间有交互作用,即在不同的镇痛方法下,NRS评分随着时间的变化而变化。治疗前两组NRS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗第3天和第7天,两组NRS评分均低于治疗前($P < 0.05$),且试验组低于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组氢吗啡酮日用量及KPS评分比较

治疗前两组氢吗啡酮日用量及KPS评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗第7天,对照组氢吗啡酮日用量高于治疗前($P < 0.05$),两组KPS评分均高于治疗前($P < 0.05$);治疗第7天试验组氢吗啡酮日用量低于对照组($P < 0.05$),KPS评分高于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组睡眠质量和精神状态评估比较

治疗前两组PSQI评分及HAMD、HAMA评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后试验组PSQI评分及HAMD、HAMA评分均低于治疗前($P < 0.05$),且试验组均低于对照组($P < 0.05$),见表3。

表 1 两组 NRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)Tab. 1 Comparison of NRS scores between the two groups ($\bar{x} \pm s$, scores)

组别	例数	治疗前	治疗第 3 天	治疗第 7 天
对照组	28	7.07 ± 0.32	4.04 ± 0.33 ^a	3.21 ± 0.36 ^a
试验组	30	7.27 ± 0.28	2.73 ± 0.22 ^{ab}	1.97 ± 0.21 ^{ab}
组间			$F = 4.492, P = 0.038$	
时间			$F = 321.849, P < 0.001$	
交互			$F = 11.789, P < 0.001$	

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 表 2 两组氢吗啡酮日用量及 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 Comparison of daily hydromorphone dosage and KPS score between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	氢吗啡酮日用量 (mg/d)		KPS 评分 (分)	
		治疗前	治疗第 7 天	治疗前	治疗第 7 天
对照组	28	9.36 ± 2.73	14.43 ± 3.14 ^a	50.71 ± 11.52	61.43 ± 9.71 ^a
试验组	30	9.80 ± 2.94	11.07 ± 2.91	51.00 ± 12.13	67.33 ± 9.44 ^a
<i>t</i> 值		0.594	-4.228	0.092	2.348
<i>P</i> 值		0.555	< 0.01	0.927	0.022

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$ 表 3 两组精神状态及睡眠质量比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)Tab. 3 Comparison of mental state and sleep quality between the two groups ($\bar{x} \pm s$, scores)

组别	例数	PSQI		HAMA		HAMD	
		治疗前	治疗第 7 天	治疗前	治疗第 7 天	治疗前	治疗第 7 天
对照组	28	14.79 ± 0.61	5.18 ± 0.72 ^a	28.96 ± 1.30	15.64 ± 1.31 ^a	21.36 ± 1.02	12.36 ± 1.10 ^a
试验组	30	15.50 ± 0.54	3.30 ± 0.41 ^a	29.60 ± 1.03	11.00 ± 0.71 ^a	22.20 ± 0.78	8.27 ± 0.64 ^a
<i>t</i> 值		0.875	-2.280	0.385	-3.169	0.661	-3.274
<i>P</i> 值		0.385	0.028	0.702	0.002	0.511	0.002

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$

2.4 两组不良反应比较

试验组便秘、恶心呕吐的发生率低于对照组 ($P < 0.05$), 嗜睡发生率高于对照组 ($P < 0.05$),

其他不良反应组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 两组不良反应比较 [例 (%)]

Tab. 4 Comparison of adverse reactions after treatment [*n* (%)]

组别	例数	便秘	恶心、呕吐	嗜睡	尿潴留	呼吸抑制	口干	幻觉
对照组	28	21(75.00)	12(42.86)	4(14.29)	3(10.71)	1(3.57)	1(3.57)	1(3.57)
试验组	30	12(40.00)	1(3.33)	12(40.00)	1(3.33)	3(10.00)	1(3.33)	1(3.33)
χ^2 值		7.234	13.010	4.794	1.229	0.932	0.002	0.002
<i>P</i> 值		0.007	< 0.001	0.029	0.268	0.334	1.000	1.000

3 讨论

癌性疼痛是肿瘤患者常见症状之一, 有资料显示, 60% ~ 90% 的晚期肿瘤患者伴有癌性疼痛, 约 30% 临终前患者疼痛仍未得到缓解, 身体变得

更加虚弱、无力, 严重影响生活质量^[4-5]。长此以往, 还会导致无望、焦虑、抑郁, 甚至自杀等异常心理^[6]。因此有效镇痛成为临床亟待解决的问题。

目前,吗啡为此类患者的主要镇痛药物,但也存在一定弊端,易出现成瘾、呼吸困难及皮下结节等不良反应^[7-8]。氢吗啡酮,结构类似于吗啡,为半合成的吗啡衍生物,主要作用于阿片 μ 受体,并在较小程度上作用于 δ 受体,10~15 min起效,体积小,镇痛作用强,镇痛作用是吗啡的8~10倍,与吗啡相比,更容易渗透血脑屏障,因而更容易发挥中枢镇痛作用^[2,9-11]。由于氢吗啡酮在血脑屏障清除的半衰期仅为吗啡的1/6,降低了吗啡呼吸抑制的不良反应^[12-14]。国内外一些临床研究也证实盐酸氢吗啡酮在顽固性癌性疼痛中治疗的有效性。在荷兰鹿特丹大学医学部癌症中心,104例既往长期应用阿片类药物的癌症晚期患者,治疗中因出现镇痛效果差及因大剂量应用吗啡出现严重不良反应者更换为盐酸氢吗啡酮治疗,观察到疼痛可有效缓解,并且镇痛持续时间长,不良反应减少^[15]。因此,氢吗啡酮成为这部分患者镇痛的首选药物。

另外,由于晚期癌性疼痛病因较为复杂,镇痛效果往往欠佳,此时需多药联合、综合治疗,达到镇痛疗效。对于终末期患者,多数并发恶病质状态,恶心、呕吐、乏力、睡眠差以及社会、心理、精神状态异常等,辅助药物中盐酸异丙嗪为抗组胺类经典药物,与体内组胺竞争性地和H1受体结合,可减少一些疼痛物质及疼痛因素的形成,如减少组胺导致的毛细血管通透性增加而引起的水肿,减轻组胺刺激机体产生的前列腺素的再分泌,以及抑制神经元的冲动传导等,这些均有协助止痛作用;同时盐酸异丙嗪具有较好的镇静、催眠、抗焦虑的作用,明显改善了晚期恶病质患者的精神状态^[16]。因此,常作为此类患者的首选联合用药。

本研究参照姑息镇静药物剂量要求严格执行,两组难治性癌性疼痛通过治疗,疼痛评分均不同程度下降,且试验组治疗第3天NRS评分即可达到PR,试验组在治疗第3天,第7天的NRS均低于对照组;两组在氢吗啡酮日剂量增量方面也有所控制,试验组氢吗啡酮日剂量低于对照组,提示通过联合低剂量异丙嗪的治疗,疼痛控制更快速,并能减缓氢吗啡酮的增长加量作用,减少药物依赖。

但由于药物毒性的叠加,老年人药物耐受程度下降,极易出现药物的中枢抑制作用发生嗜睡等不良反应,限制了临床的应用。本研究中,随着疼痛的控制,两组睡眠也均得到了不同程度的改善,且试验组更具有优势。

本研究KPS评分即功能状态评分也有了相应的提高,尤其试验组,表明异丙嗪通过镇静镇痛,使患者疼痛缓解,对身体健康恢复有一定作用。另外,本研究还发现,通过治疗,两组HAMA、HAMD评分均有所下降,试验组更显著。疼痛是

长期经历癌性疼痛折磨患者心理状态异常的重要根源,止痛是缓解的主要手段。本研究结果说明,试验组通过联合低剂量异丙嗪后,对精神状态的改善更有优势,从而达到了肿瘤晚期姑息治疗的目的。

本研究不良反应数据显示,试验组通过联合低剂量异丙嗪后,减少了氢吗啡酮的应用,恶心、呕吐及便秘的发生率下降,这对晚期临终难治性癌性疼痛患者尤为重要,尤其伴有恶病质状态的患者,对改善营养状态有一定帮助。另外,两药联合应用有减少阿片类药物尿潴留的效果,但差异无统计学意义,这需要大样本进一步研究探索。这也预示着,对于中老年男性癌性疼痛患者,尤其伴有前列腺肥大者,联合用药可降低尿潴留发生的风险。

虽然嗜睡在试验组中比较突出,但这符合欧洲肿瘤内科学会癌性疼痛治疗指南对肿瘤终末期患者的要求,对于这部分患者,提高生活质量为主,可予姑息性镇静治疗,其理念主要是通过使用镇静药物,来降低患者意识水平,进而达到镇痛目的,这样使患者更有舒适感。因此,发生嗜睡的患者可能从联合治疗方案中获得了良好的疗效,更易获得睡眠的补充,但需要大样本多中心的研究进一步验证。

综上所述,低剂量异丙嗪联合氢吗啡酮在晚期临终老年癌性疼痛患者中应用是安全的,疼痛控制快速有效,下调阿片类药物的用量,减少了阿片类不良反应,起到了较好的镇静、镇吐、安眠、抗焦虑作用。因此,氢吗啡酮与异丙嗪联合应用在治疗老年难治性癌性疼痛方面存在优势互补,且不良反应可防可控,是晚期临终难治性癌性疼痛老年患者镇痛的良好选择。

参考文献

- [1] Erol O, Unsar S, Yacan L, et al. Pain experiences of patients with advanced cancer: a qualitative descriptive study [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2018, 33: 28-34.
- [2] 郑碧鑫,宋莉,刘慧.氢吗啡酮用于癌性疼痛治疗的研究进展[J].*中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(9): 649-652.
Zheng B X, Song L, Liu H. Research progress of hydromorphones in the treatment of cancer pain [J]. *Chin J Pain Med*, 2018, 24(9): 649-652.
- [3] 缪保红.吗啡异丙嗪合用治疗晚期重度癌性疼痛27例临床观察[J].*中国临床保健杂志*, 2007, 10(4): 397-398.
Liao B H. Clinical observation of 27 cases of advanced severe cancer pain with morphine promethazine [J]. *Chin J Clin Healthcare*, 2007, 10(4): 397-398.
- [4] Deer T R, Caraway D L, Wallace M S. A definition of refractory pain to help determine suitability for device implantation [J]. *Neuromodulation*, 2014, 17(8):

- 711 - 715.
- [5] 宋莉, 卢帆, 田杰, 等. 四川省癌痛规范化诊疗现状的调查分析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23 (1): 49 - 54.
Song L, Lu F, Tian J, et al. Hui Liu. Investigation and analysis of the current situation of standardized diagnosis and treatment of cancer pain in Sichuan Province [J]. *Chin J Pain Med*, 2017, 23 (1): 49 - 54.
- [6] Ichihara K, Ouchi S, Okayama S, et al. Effectiveness of spiritual care using spiritual pain assessment sheet for advanced cancer patients: a pilot non-randomized controlled trial [J]. *Palliat Support Care*, 2019, 17 (1): 46 - 53.
- [7] 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.
Refractory Cancer Pain Group of the Cancer Rehabilitation and Palliative Care Committee (CRPC) of the Chinese Anti-Cancer Association. Expert consensus on refractory cancer pain (2017 edition) [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2017, 44 (16): 787 - 793.
- [8] 龚黎燕, 孔祥鸣, 裘友好, 等. 盐酸羟考酮缓释片联合吗啡片滴定中重度癌痛的临床观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20 (7): 481 - 485.
Gong L Y, Kong X M, Qiu Y H, et al. Clinical observation of oxycodone hydrochloride extended-release tablets combined with morphine tablets titration of moderate to severe cancer pain [J]. *Chin J Pain Med*, 2014, 20 (7): 481 - 485.
- [9] 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.
- [10] Quigley C, Wiffen P. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2003, 25 (2): 169 - 178.
- [11] 燕琳, 张传汉. 氢吗啡酮的药理作用及临床研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21 (9): 701 - 703.
Yan L, Zhang C H. Pharmacological effects and clinical research progress of hydromorphone [J]. *Chin J Pain Med*, 2015, 21 (9): 701 - 703.
- [12] Murray A, Hagen N A. Hydromorphone [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2005, 29 (5 Suppl): S57 - 66.
- [13] Vandebossche J, Richarz U, Richards H M. Repeat-dose steady-state pharmacokinetic evaluation of once-daily hydromorphone extended-release (OROS® hydromorphone ER) in patients with chronic pain [J]. *J Pain Res*, 2012, 5: 523 - 533.
- [14] 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.
- [15] Soltani Mohammadi S, Dabir A, Shoeibi G. Efficacy of transversus abdominis plane block for acute postoperative pain relief in kidney recipients: a double-blinded clinical trial [J]. *Pain Med*, 2014, 15 (3): 460 - 464.
- [16] Amidi N, Izadidastenaee Z, Araghchian M, et al. Erratum: a behavioral study of promethazine interaction with analgesic effect of diclofenac: pain combination therapy [J]. *J Pharmacopuncture*, 2021, 24 (4): 213.

(2024 - 04 - 04 收稿)