

右美托咪啶复合吗啡静脉自控镇痛对肿瘤晚期癌痛患者 生存质量的临床观察

李鹏涛, 刘巧玲, 陈士花, 薛彩花, 韩舒, 迟瑞玲, 刘洪训*

青岛市黄岛区中心医院肿瘤科 山东青岛

【摘要】目的 探讨右美托咪啶复合吗啡静脉自控镇痛对晚期癌痛患者生存质量的临床观察。**方法** 选取 2019 年 9 月至 2022 年 8 月期间在我院肿瘤科晚期癌痛患者 52 例, 随机数字表法将患者分为观察组 (n=26) 和对照组 (n=26)。对照组给予吗啡 PCIA 镇痛, 观察组采用右美托咪啶复合吗啡 PCIA 镇痛。比较两组患者 PCIA 镇痛前后 NRS 评分、PSQI 评分、HAMA 评分、HAMD 评分、PCA 总按压次数、不良反应发生情况。**结果** PCIA 后两组患者 NRS、PSQI、HAMA、HAMD 评分均显著低于 PCIA 前, 观察组优于对照组 ($P < 0.05$)。PCIA 后观察组患者 PCA 总按压次数低于对照组 ($P < 0.05$)。PCIA 后对照组不良反应发生率 (53.85%) 高于观察组 (23.07%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 右美托咪啶复合吗啡 PCIA 可提高晚期癌痛患者的镇痛效果, 减少吗啡用量, 不良反应发生率低, 患者及家属满意度增加, 同时改善患者的生存质量。

【关键词】 右美托咪啶; 吗啡; 静脉自控镇痛; 癌痛

【基金项目】 青岛市医药卫生科研计划项目 (2019-WJZD195); 青岛大学医疗集团科研专项资金项目 (YLJT20202024)。

【收稿日期】 2023 年 9 月 15 日 **【出刊日期】** 2023 年 10 月 21 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20230327

Clinical observation of Dexmedetomidine combined with morphine for Intravenous controlled analgesia on quality of life in patients with advanced Cancer pain

*Pengtao Li, Qiaoling Liu, Shihua Chen, Caihua Xue, Shu Han, Ruiling Chi, Hongxun Liu**

Department of Oncology, Qingdao Huangdao District Central Hospital, Qingdao, Shandong

【Abstract】 Objective To investigate the effect of dexmedetomidine combined with morphine on quality of life in patients with advanced cancer pain. **Methods** Fifty-two patients with advanced cancer pain admitted to the Department of Oncology of our hospital from September 2019 to August 2022 were selected and divided into observation group (n=26) and control group (n=26) by random number table. The control group was given morphine PCIA analgesia, and the observation group was given dexmedetomidine combined with morphine PCIA analgesia. NRS scores, PSQI scores, HAMA scores, HAMD scores, total compressions of PCA and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups before and after PCIA analgesia. **Results** After PCIA, NRS, PSQI, HAMA and HAMD scores in two groups were significantly lower than those before PCIA, and observation group was better than control group ($P < 0.05$). The total number of PCA compressions in the observation group after PCIA was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After PCIA, the incidence of adverse reactions in control group (53.85%) was higher than that in observation group (23.07%). **Conclusion** Dexmedetomidine combined with morphine PCIA can improve the analgesic effect of patients with advanced cancer pain, reduce the dosage of morphine, reduce the incidence of adverse reactions, increase the satisfaction of patients and their families, and improve the quality of life of patients.

第一作者简介: 李鹏涛, 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 慢性疼痛机制研究及其诊疗;

*通讯作者: 刘洪训, 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 恶性肿瘤综合治疗。

【Keywords】 Dexmedetomidine; Morphine; Intravenous controlled analgesia; Cancer pain

疼痛是肿瘤晚期患者最常见且难以忍受的症状之一, 约有 40-50% 患者会被癌痛所困扰。生存情况与疼痛症状控制情况呈相关性, 有效疼痛管理有助于提高生活质量; 因此疼痛管理成为癌症治疗必要的一部分。晚期癌痛患者需大量口服阿片类药物镇痛, 致使便秘、嗜睡、尿潴留等不良反应增加, 且镇痛效果不满意。急需缓解癌痛、改善生存质量, 降低药物不良反应成为癌痛患者要解决的问题^[1]。

右美托咪啶 (dexmedetomidine, Dex) 是一种高选择性 α_2 -肾上腺素能激动剂, 可阻滞交感神经反应, 常用于全麻时镇静、改善镇痛效果, 且不良反应轻^[2]。研究发现, 除了阿片系统, α_2 肾上腺素能系统也参与吗啡耐受的发展。动物与临床试验证明, Dex 有助于吗啡镇痛^[3], 而在癌痛方面相关研究呈现零星报道, 药物联合镇痛使用经验不足。研究证实, 癌痛管理和抗癌已处于同等地位。在过去的几十年里, 新型镇痛药和镇痛技术不断取得发展, 患者自控镇痛泵 (Patient-controlled analgesia, PCA) 技术因其安全、便捷、实用, 逐渐得到医患双方认可。因 Dex 复合吗啡用于癌痛治疗相关研究较少, 本研究的目的是拟通过右美托咪啶复合吗啡对肿瘤晚期癌痛患者应用 PCA 技术镇痛效果进行临床观察, 旨在为临床镇痛提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 9 月至 2022 年 8 月期间在我院肿瘤科收治晚期癌痛患者 52 例, 随机数字表法将患者分为观察组 (n=26) 和对照组 (n=26); 其中男 24 例, 女 28 例, 年龄 39~93 岁, 平均年龄 (65.73±12.17) 岁, 体重 45~83kg, 身高 153~185cm。两组患者一般资料对比无统计学意义 ($P>0.05$)。本项研究经医院伦理委员会批准实施。参与本研究的所有患者均签署使用麻醉性镇痛药物知情同意书。

1.2 病例标准

(1) 纳入标准

①确诊为恶性肿瘤的晚期癌痛患者, 疼痛控制不佳; ②无明显精神、意识障碍及认知障碍患者; ③病人及家属知情同意, 愿意接受本治疗方案、依从性良好者, 并签署知情同意书。

(2) 排除标准

①存在可传播传染病者; ②合并严重的血液疾病患者; ③患有精神疾病或不能表达者; ④耐受性或依从

性差者; ⑤研究者判断不适宜该项临床实验者。符合以上任何一条者, 均不能纳入。

(3) 操作方法

本院采用的 PCA 电子镇痛泵 (江苏爱朋医疗科技股份有限公司生产, ZZB-300 型)。根据患者口服或注射镇痛药物总量进行等效换算出背景量和自控量。对照组给予吗啡注射液 (东北制药集团沈阳第一制药有限公司, 1ml: 10mg) 300 mg, 观察组在采用吗啡 300 mg 同时加用右美托咪啶 (扬子江药业集团有限公司, 2ml: 0.2mg) 400 ug。采用 0.9% 氯化钠注射液分别将两组稀释至 300 mL, 负荷剂量 10ml, 背景输注速率 2-5ml/h, 单次给药剂量 2 mL, 锁定时间 20 min。PCA 运行正常后交代患者及家属正确使用方式及注意事项。无创指脉氧监测生命体征, 观察阿片药物不良反应。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察两组患者疼痛缓解程度及 PCIA 治疗前后 NRS 评分、HAMA 评分、HAMD 评分、PSQI 评分, 同时观察 PCIA 后两组各种不良反应的发生情况。

(1) 数字疼痛分级法 (NRS) 评分

参考 NCCN 成人癌痛指南进行疼痛评分: 无痛或轻度 (0~3 分); 中度 (4~6 分); 重度 (7~10 分)。观察并记录两组患者 PCIA 前、PCIA 后 2h、4h、12h、24h、48h NRS 疼痛评分。

(2) 匹兹堡睡眠质量问卷 (PSQI) 评分

采用 PSQI 评分评估患者 PCIA 前、后的睡眠质量, 睡眠质量很好 (0-5 分); 睡眠质量还行 (6-10 分); 睡眠质量一般 (11-15 分); 睡眠质量很差 (16-21 分); PSQI 得分越高, 表示睡眠质量越差; 反之, 得分越低, 表示睡眠质量越好。

(3) 汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评分

采用 HAMA 评分评估患者 PCIA 前、PCIA 后的焦虑程度: 采用 5 级评分法 (0 分-4 分, 无症状; 轻度; 中度; 重度; 极重); 焦虑程度以 7 分为界, <7 分 (无); ≥ 7 分 (可能有); >14 分 (确定有); >21 分 (明显焦虑); >29 分 (严重焦虑)。

(4) 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分

采用 HAMD 评分评估患者 PCIA 前、PCIA 后的抑郁程度: 大部分采用 5 级评分法 (0 分-4 分, 无症状; 轻度; 中度; 重度; 极重); 少数项目采用 0~2 分的 3 级评分法 (0 分, 无; 1 分, 可疑或轻微; 2 分, 有明显症状); 抑郁程度以 7 分为界, ≤ 7 分 (无);

8~17分(轻度), 18~24分(中度), >24分(重度)。HAMA和HAMD得分越低, 说明心理状态越好。

(5) 不良反应发生情况: 观察并记录头晕、恶心、呕吐、尿潴留、谵妄、嗜睡、便秘等不良反应。

1.4 统计方法

本实验数据采用 SPSS 17.0 统计软件分析。计量资料均以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间差异显著性检验采用两独立样本的 t 检验, 计数资料采用百分数表示, 比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$, 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 NRS 疼痛评分

两组患者 PCIA 前 NRS 评分相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者 PCIA 后 2h、4h、12h、

24h、48h NRS 评分比较, 两组 NRS 评分均降低, 观察组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。PCIA 后 24h 内 PCA 总按压次数, 观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.2 两组患者生存状态比较

两组患者 PCIA 前 PSQI 评分、HAMA 评分、HAMD 评分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。PCIA 后, 两组 PSQI、HAMA、HAMD 评分均降低, 观察组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 两组患者 PCIA 后不良反应发生情况

两组患者 PCIA 后仅有不同程度的头晕、呕吐、恶心及嗜睡等轻微反应, 且对照组 (53.85%) 不良反应发生率高于观察组 (23.07%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 1 两组患者 NRS 评分 ($\bar{x} \pm s$, n=26)

组别	PCIA 前	PCIA 后					按压频率 (次/d)
		2h	4h	12h	24h	48h	
对照组	6.77±0.91	3.62±0.69	3.23±0.58	2.69±0.62	3.08±0.84	2.81±0.75	3.31±1.26
观察组	6.62±1.47	2.96±0.92*	2.81±0.92*	2.35±0.56*	2.58±0.81*	2.31±0.88*	2.50±0.71*
t 值	0.454	2.897	2.373	2.114	2.180	2.200	2.855
P 值	0.652	0.006	0.022	0.039	0.034	0.032	0.007

表 2 两组患者生存状态比较 ($\bar{x} \pm s$, n=26)

组别	PCIA 前			PCIA 后		
	PSQI	HAMA	HAMD	PSQI	HAMA	HAMD
对照组	15.11±4.09	20.46±9.67	15.54±8.81	10.15±2.85	14.73±6.53	11.42±5.63
观察组	15.58±4.42	23.11±10.85	14.73±9.26	7.88±2.53*	11.57±3.42*	8.58±3.87*
t 值	-0.390	-0.931	0.322	3.032	2.181	2.123
P 值	0.698	0.356	0.749	0.004	0.034	0.039

表 3 两组 PCIA 后患者不良反应发生情况 (n=26)

组别	头晕	恶心	呕吐	嗜睡	尿潴留	便秘	不良反应率 (%)	χ^2	P 值
对照组	2	2	3	2	2	3	14 (53.85)	5.200	0.023
观察组	1	1	1	1	0	2	6 (23.07)		

3 讨论

癌痛是影响癌症患者生活质量的主要因素, 长期忍受癌痛会引起患者抑郁、焦虑、失眠障碍、恐惧、自杀等不良情况, 减轻癌痛对癌症患者的治疗具有重要意义。患者自控镇痛 (PCA) 技术可提供自我给药和预定剂量的镇痛药物来缓解急性疼痛^[4]。PCA 中目前以阿片类药物为主, 原因主要是阿片类药物通过血清素

和去甲肾上腺素调节调节情绪状态、情绪反应有关, 其镇痛作用是由疼痛的感觉和情绪维度的衰减叠加在一起而产生的^[5]。从动物研究中积累的证据显示, 阿片受体广泛分布在边缘系统和蓝斑, 包括 μ 、 κ 、 δ 和 σ 阿片受体, 在情绪相关过程中发挥重要作用^[6,7]。Zhang P 等^[9]通过建立癌痛大鼠吗啡耐受性模型, 发现鞘内注射右美托咪啶在长期治疗癌痛过程中提高吗啡的镇痛效

果, 原因可能与右美托咪啶通过 α_2 -AR 通路增强吗啡镇痛作用; 同时可降低吗啡耐受性, 说明右美托咪啶在癌痛降低吗啡耐受中除调节 MOR 表达外, 还可能通过抑制脊髓胶质细胞的活化作用。研究报道, 持续应用吗啡可增强 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 的髓样分化蛋白-2 (MD-2) 结合, 诱导 TLR4 寡聚, 并激活 TLR4 信号通路降低受体表达, 缓解炎症及神经免疫反应^[10]。研究表明, DEX 联合吗啡给药可降低炎症疼痛和神经病理性疼痛的大鼠 TLR4 和 NF- κ B 信号通路的激活, 抑制促炎细胞因子的产生, 有效抑制吗啡诱导的炎症反应, 进一步说明通过抑制 TLR4 活性可增强吗啡镇痛^[11,12]。

本研究采用 PCIA 联合用药在晚期癌痛患者中, 发现右美托咪啶复合吗啡 PCIA 后患者 NRS 评分降低, 优于对照组 ($P < 0.05$), 说明镇痛效果增强, 且镇痛时间延长, 吗啡用量降低, 未出现明显药物成瘾、不耐受等。PCIA 后, 患者抑郁、焦虑、睡眠障碍等生存质量明显改善, 观察组优于对照组 ($P < 0.05$)。观察组不良反应情况低于对照组。说明 Dex 复合吗啡用于晚期癌痛患者镇痛疗效明显, 副作用低。

Huai-Jin Li 等^[13]研究发现, 右美托咪啶复合吗啡镇痛可使 24 小时吗啡消耗量减少了 22.3%; 然而, 右美托咪啶也有潜在的副作用, 如低血压和心动过缓, 给药时必须加以考虑^[14,15]。右美托咪啶联合吗啡用于癌痛方面的研究过少且机制未明确, 仍需进一步研究^[16]。

本研究后期在右美托咪啶复合吗啡药物基础上加入托烷司琼后发现恶心、呕吐频率进一步降低。但本研究存在一些局限性。首先, 我们通过多个评分量表来评估患者的各项指标, 这种方法存在一定主观性; 其次, 由于纳入的患者属于肿瘤晚期患者、生存期短、生活质量差、用药复杂性、机体各项机能减退等因素, 也会对药动学产生一定的影响; PCA 中单一用药还是混合用药风险程度方面存在一定争议, 特别是药物浓度及稳定性等诸多因素可能会影响所得结论的可靠性。而临床应用 PCA 镇痛可快速滴定和有效的镇痛优势已得到证实, 本次研究纳入的患者样本量较少, 为了使长期忍受癌痛的患者得到更好的治疗, 改善生存质量, 希望更多的晚期癌痛患者、特别是难治性癌痛患者纳入临床研究。

综上所述, 右美托咪啶复合吗啡 PCIA 可显著缓解肿瘤晚期癌痛, 联合使用不仅可减少阿片类药物的副作用, 且药物浓度维持稳定; 同时安全性高, 显著提高患者生存质量; 不良反应发生率较低, 值得临床推广。

参考文献

- [1] Rodriguez C, Ji M, Wang H L, et al. Cancer Pain and Quality of Life [J]. Hosp Palliat Nurs, 2019, 21(2): 116-123.
- [2] 成禹, 吴晓智, 陈国忠. 右美托咪啶对晚期癌痛患者镇静及镇痛的影响[J]. 实用疼痛学杂志, 2016, 12(05): 350-353.
- [3] 张运宏, 林鹏, 李刚, 等. 右美托咪啶自控镇痛对卵巢癌病人镇痛效应和免疫功能的影响[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(04): 312-316.
- [4] Wirz S, Seidensticker S, Shtrichman R. Patient-Controlled Analgesia (PCA): Intravenous Administration (IV-PCA) versus Oral Administration (Oral-PCA) by Using a Novel Device (PCoA® Acute) for Hospitalized Patients with Acute Postoperative Pain-A Comparative Retrospective Study[J]. Pain Res Manag. 2021;2021:2542010.
- [5] Rojas-Corrales M O, E B errocoso, Gibert-Rahola J, et al. Antidepressant-like effects of tramadol and other central analgesics with activity on monoamines reuptake, in helpless rats[J]. Life Sciences, 2002, 72(2): 143-152.
- [6] Lutz P E, Kieffer B L. Opioid receptors: Distinct roles in mood disorders[J]. Trends Neurosci, 2013, 36(3): 195-206.
- [7] Guangming, Yan, Jie, et al. Effects of patient-controlled analgesia with hydromorphone or sufentanil on postoperative pulmonary complications in patients undergoing thoracic surgery: a quasi-experimental study[J]. BMC Anesthesiology, 2018, 18(1): 37.
- [8] Fairbanks C A et al. Moxonidine, a selective imidazoline- α_2 -adrenergic receptor agonist, produces spinal synergistic antihyperalgesia with morphine in nerve-injured mice[J]. Anesthesiology, 2000, 93(3) : 765-73.
- [9] Zhang P, Bu J, Wu X, et al. Upregulation of μ -Opioid Receptor in the Rat Spinal Cord Contributes to the α_2 -Adrenoceptor Agonist Dexmedetomidine-Induced Attenuation of Chronic Morphine Tolerance in Cancer Pain[J]. J Pain Res. 2020 ,15(13):2617-2627.
- [10] Wang X, Loram L C, Ramos K, et al. Morphine activates neuroinflammation in a manner parallel to endotoxin[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(16): 6325-6330.
- [11] Eidson L N, Murphy A Z. Blockade of Toll-Like Receptor 4 Attenuates Morphine Tolerance and Facilitates the Pain

- Relieving Properties of Morphine[J]. J Neurosci, 2013, 33(40):15952-15963.
- [12] Ji Dong, et al. Anti-nociceptive effect of dexmedetomidine in a rat model of monoarthritis via suppression of the TLR4/NF- κ B p65 pathway[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5) : 4910-4918.
- [13] Li HJ, Li CJ, Wei XN, et al. Dexmedetomidine in combination with morphine improves postoperative analgesia and sleep quality in elderly patients after open abdominal surgery: A pilot randomized control trial[J]. PLoS One. 2018,13(8):e0202008.
- [14] Tang C , Xia Z . Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic[J]. J PAIN RES, 2017, 10:1899-1904.
- [15] Lee S . Dexmedetomidine: Present and future directions[J]. Korean J Anesthesiol, 2019, 72(4):323-330.
- [16] 陈浩飞, 田蜜, 朱红梅,等.吗啡联合右美托咪啶静脉自控镇痛用于难治性癌痛的临床研究[J].中国疼痛医学杂志, 2019, 25(04):52-58+63.
- 版权声明:** ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS