

- [J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2016,36(10):1233.
- [6] HOMER CS, BESLEY K, BELL J, *et al.* Does continuity of care impact decision making in the next birth after a caesarean section (VBAC)? A randomised controlled trial [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2013, 13:140.
- [7] HUANG SY, SHEU SJ, TAI CJ, *et al.* Decision-making process for choosing an elective cesarean delivery among primiparas in Taiwan [J]. Matern Child Health J, 2013, 17(5):842.
- [8] MITTAL S, PARDESHI S, MAYADEO N, *et al.* Trends in cesarean delivery: rate and indications [J]. J Obstet Gynaecol India, 2014, 64(4):251.
- [9] COOK JR, JARVIS S, KNIGHT M, *et al.* Multiple repeat caesarean section in the UK: incidence and consequences to mother and child

- [J]. BJOG, 2013, 120(6):771.
- [10] MARSHALL NE, FU R, GUISE JM. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: A systematic review [J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 205(3):262.
- [11] 钱睿亚, 陈政弘, 汤丽荣, 等. 剖宫产术对产妇近远期影响的调查 [J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(2):116.
- [12] 彭兰, 陈大立, 吴晓, 等. 剖宫产后再次妊娠自然临产分娩方式的探讨 [J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(2):215.
- [13] 何镭, 陈锰, 何国琳, 等. 剖宫产术后再次妊娠阴道分娩孕妇的妊娠结局分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(8):586.

(本文编辑 刘畅)

[文章编号] 1000-2200(2019)04-0489-04

· 临床医学 ·

## 羟考酮缓释片治疗中重度癌性疼痛临床观察

喻永龙, 张振华, 朱西平, 朱永东, 张 菲

**[摘要]** **目的:** 观察羟考酮缓释片治疗中重度癌性疼痛的疗效、不良反应及病人生活质量改变情况。 **方法:** 应用羟考酮缓释片治疗 85 例中重度癌性疼痛病人, 根据疼痛评分调整剂量, 对其疗效和不良反应进行观察和统计。采用生活质量量表 EORTCQLQ-C30 对癌症病人治疗前后生活质量改变情况进行评估。 **结果:** 83 例病人服用羟考酮剂量 10 ~ 220 mg/12 h, 中度疼痛有效率为 87.5%, 重度疼痛有效率为 88.4%, 总体有效率为 88.0%。病人生活质量方面, 躯体功能、角色功能、认知功能以及情感功能较治疗前均有明显提高 ( $P < 0.01$ )。主要的不良反应为便秘 41 例 (49.4%), 其次是恶心呕吐 23 例 (27.7%), 尿潴留 6 例 (7.2%), 嗜睡 5 例 (6%)。 **结论:** 羟考酮缓释片治疗中重度癌性疼痛安全有效, 能改善病人生活质量。

**[关键词]** 疼痛; 癌症; 羟考酮缓释片

**[中图分类号]** R 441.1

**[文献标志码]** A

**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.04.020

晚期癌症引起的癌性疼痛对病人生活质量造成严重影响。据不完全统计, 约 1/4 新诊断恶性肿瘤, 1/3 正在接受治疗的病人以及 3/4 晚期肿瘤病人合并有疼痛<sup>[1-3]</sup>。有效的镇痛药物对提高病人生活质量非常重要, 而强阿片类药物往往是晚期癌性疼痛的有效药物。羟考酮缓释片对中重度癌性疼痛疗效肯定, 不良反应小。2011 年 6 月至 2015 年 2 月, 我科使用羟考酮缓释片个体化用药治疗晚期癌痛病人 85 例, 取得满意疗效。现作报道。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 85 例中男 40 例, 女 45 例; 年龄 30 ~ 78 岁。其中肺癌 27 例, 乳腺癌 16 例, 胰腺癌 5 例, 胃癌 11 例, 鼻咽癌 3 例, 食道癌 8 例, 原发性肝癌 9 例, 转移性骨肿瘤 3 例 (原发灶未明), 下咽癌 1 例, 肾癌 2 例。全部病例均有细胞学或者病理学诊

断及临床症状、体征及影像学诊断。临床分期为 IV 期。病人以原发灶及邻近区域疼痛为主要疼痛区域 45 例, 转移病灶及邻近区域的疼痛为主要疼痛区域 30 例, 化疗后肢端疼痛及关节疼痛病人 5 例, 放疗后臂丛神经支配区域或者坐骨神经支配区域疼痛 5 例。入组标准: (1) 经细胞学或者病理组织学诊断的恶性肿瘤; (2) 年龄  $\geq 18$  岁; (3) 均为癌性疼痛; (4) 有一定的文化水平可以教会使用数字分级法评分疼痛, 并且可以清楚地与医务人员交流疼痛情况; (5) 连续规范使用羟考酮缓释片  $\geq 15$  d; (6) 无阿片类药物滥用史。排除标准: 肿瘤急诊所致疼痛, 如肠梗阻、穿孔等; 严重心、肝、肺、肾、脑功能障碍; 高热; 对症治疗不能减轻耐受阿片类不良反应, 阿片类镇痛药物过敏; 孕妇及哺乳期病人。

**1.2 治疗方法** 病人均服用羟考酮缓释片 (北京萌蒂公司), 规格为 10 mg 和 40 mg。告知病人和家属羟考酮缓释片必须整片吞服, 不能掰开, 咀嚼或者研磨。对病人进行个体化用药。初始剂量根据疼痛程度, 中度和重度疼痛病人起始剂量均为 10 mg/12 h。

[收稿日期] 2016-01-27 [修回日期] 2018-02-03

[作者单位] 安徽省宁国市人民医院 肿瘤科, 242300

[作者简介] 喻永龙 (1965-), 男, 副主任医师。

既往服用过强阿片类药物根据换算成羟考酮缓释片剂量,每12 h 1次。若未到12 h而出现爆发痛时给予吗啡皮下注射或者吗啡即释片解救。具体方法为吗啡针剂和口服比例为1:3。换算成吗啡片后和羟考酮缓释片比例为2:1。吗啡即释片量为每12 h羟考酮缓释片剂量的1/4~1/3。然后依然按照2:1比例和羟考酮缓释片换算。若治疗后疼痛程度 $\geq 7$ 分,增加剂量为50%~100%。若治疗后疼痛为3~6分或者每日爆发痛 $\geq 3$ 次,增加剂量为25%~50%。直至疼痛评分 $\leq 3$ 分,则按原剂量12 h给药1次。15 d后对病人进行疼痛疗效评估。所有上述记录均在病人、家属以及疼痛护士配合下完成记录。病人用药剂量、爆发痛次数、不良反应、生命体征以及辅助用药等均需要掌握。出现不良反应需给予常规对症治疗。

**1.3 观察指标** (1)羟考酮缓释片每日使用剂量,滴定达到维持剂量持续时间,计算羟考酮缓释片日均剂量,比较不同性质疼痛使用羟考酮日均剂量的差异。(2)疼痛疗效评价。疼痛缓解程度:完全缓解(CR),无痛;部分缓解(PR),疼痛较给药前明显减轻,睡眠基本不受干扰,能正常生活;轻微缓解(MR),疼痛较给药前减轻,但是仍感觉有明显疼痛,睡眠受影响;无效(NR),与治疗前相比无明显减轻。有效率为(PR例数+CR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。疼痛评估方法:按NRS,疼痛强度采用0~10数字分级。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。根据临床表现及物理检查分为躯体性疼痛、内脏性疼痛、神经病理性疼痛和两种或者两种以上混合性疼痛。(3)生活质量评价:应用生活质量量表EORTCQLQ-C30中文版,评价病人治疗前后生活质量。(4)观察病人用药后不良反应,疼痛护士需告知医师判断是否与使用羟考酮缓释片有关,以及决定是否对症处理。如果处理,需记录处理后效果。按照WHO标准分级,观察羟考酮缓释片的不良反应。

**1.4 统计学方法** 采用方差分析、 $q$ 检验、 $t$ 检验和秩和检验。

## 2 结果

**2.1 羟考酮缓释片个体剂量结果** 85例中2例自动出院(肺癌和胃癌),中断观察。中度疼痛治疗后NRS评分较治疗前明显减少( $P < 0.01$ ),重度疼痛治疗后NRS评分亦较前明显减少( $P < 0.01$ )(见表1)。83例病人中57例(69%)需要剂量滴定调整剂

量,经过剂量调整15 d后基本能够达到NRS $\leq 3$ 分。最终观察服用羟考酮剂量10~220 mg/12 h,其中 $\leq 30$  mg/d 25例(30.1%),31~60 mg/d 39例(46.9%),61~120 mg/d 12例(14.5%), $\geq 120$  mg/d 7例(8.4%)。滴定达到有效维持剂量时间为3.1 d(1~9 d)。4种类型疼痛口服日均剂量差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。其中躯体痛和内脏痛、神经病理性疼痛和混合性疼痛日均用量差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),而躯体痛和内脏痛日均用量均小于神经病理性疼痛和混合性疼痛( $P < 0.01$ )(见表2)。

表1 滴定前后NRS评分变化比较( $n = 83; \bar{x} \pm s$ ;分)

| 观察时间              | 中度疼痛             | 重度疼痛             |
|-------------------|------------------|------------------|
| 滴定前               | 5.15 $\pm$ 0.86  | 7.98 $\pm$ 0.86  |
| 滴定后               | 1.88 $\pm$ 1.36  | 2.53 $\pm$ 1.52  |
| $\bar{d} \pm s_d$ | -3.28 $\pm$ 1.28 | -5.44 $\pm$ 1.74 |
| $t$               | 16.17            | 20.55            |
| $P$               | <0.01            | <0.01            |

表2 不同疼痛类型药物日均用量比较( $\bar{x} \pm s$ ;mg/d)

| 癌性疼痛分类  | $n$ | 日均用量                                   | $F$   | $P$   | $MS_{组内}$ |
|---------|-----|--|-------|-------|-----------|
| 躯体痛     | 32  | 58.44 $\pm$ 26.41                      |       |       |           |
| 内脏痛     | 25  | 63.20 $\pm$ 28.09                      | 9.034 | <0.01 | 872.776   |
| 神经病理性疼痛 | 10  | 100.00 $\pm$ 44.72 * * $\Delta \Delta$ |       |       |           |
| 混合性疼痛   | 16  | 94.38 $\pm$ 26.32 * * $\Delta \Delta$  |       |       |           |

$q$ 检验:与躯体痛比较\* \* $P < 0.01$ ;与内脏痛比较 $\Delta \Delta P < 0.01$

**2.2 病人疼痛缓解情况比较** 83例病人于口服第15天进行评价,其中中度疼痛有效率为87.5%,重度疼痛有效率为88.4%,总体有效率为88.0%。中重度疼痛缓解有效率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表3)。

表3 病人疼痛缓解情况比较( $n$ )

| 疼痛程度 | $n$ | CR | PR | MR | NR | 有效率/% | $u_c$ | $P$   |
|------|-----|----|----|----|----|-------|-------|-------|
| 中度疼痛 | 40  | 25 | 10 | 5  | 0  | 87.5  |       |       |
| 重度疼痛 | 43  | 16 | 22 | 3  | 2  | 88.4  | 1.93  | >0.05 |
| 合计   | 83  | 41 | 32 | 8  | 2  | 87.9  |       |       |

**2.3 病人生活质量的改善情况比较** 治疗后病人生活质量、躯体功能、角色功能、认知功能以及情感功能均较治疗前有明显提高( $P < 0.01$ )。但社会功能治疗前后变化不明显( $P > 0.05$ )(见表4)。

**2.4 病人主要不良反应** 本次观察中,完成滴定的83例病人中最常见是便秘41例(49.4%),其次是

恶心呕吐 23 例 (27.7%), 尿潴留 6 例 (7.2%), 嗜睡 5 例 (6%), 口干 3 例 (3.6%), 瘙痒 2 例

(2.4%)。对症治疗后这些不良反应基本可以耐受 (见表 5)。

表 4 滴定前后病人生活质量改善情况比较 ( $n=83; \bar{x} \pm s; \text{分}$ )

| 观察时间              | 生活质量         | 躯体功能         | 角色功能         | 认知功能         | 情感功能         | 社会功能         |
|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 滴定前               | 63.48 ± 3.66 | 62.48 ± 3.83 | 59.42 ± 4.59 | 61.58 ± 4.25 | 60.45 ± 4.11 | 60.60 ± 3.99 |
| 滴定后               | 69.42 ± 4.46 | 68.60 ± 4.58 | 67.45 ± 4.63 | 69.24 ± 4.35 | 68.52 ± 4.49 | 61.51 ± 3.88 |
| $\bar{d} \pm s_d$ | -5.94 ± 3.37 | -6.12 ± 4.76 | -8.03 ± 6.49 | -7.66 ± 4.56 | -8.07 ± 4.95 | -0.91 ± 3.72 |
| $t$               | 16.08        | 11.71        | 11.26        | 12.92        | 13.38        | 1.83         |
| $P$               | <0.01        | <0.01        | <0.01        | <0.01        | <0.01        | >0.05        |

表 5 病人主要不良反应 ( $n$ )

| 肿瘤类型   | $n$ | 便秘 | 恶心 | 口干 | 嗜睡 | 尿潴留 | 瘙痒 |
|--------|-----|----|----|----|----|-----|----|
| 肺癌     | 26  | 11 | 6  | 2  | 2  | 3   | 1  |
| 乳腺癌    | 16  | 8  | 3  | 0  | 1  | 1   | 0  |
| 胰腺癌    | 5   | 4  | 1  | 0  | 1  | 1   | 1  |
| 胃癌     | 10  | 6  | 5  | 1  | 0  | 0   | 0  |
| 鼻咽癌    | 3   | 2  | 2  | 0  | 0  | 0   | 0  |
| 食道癌    | 8   | 3  | 2  | 0  | 0  | 0   | 0  |
| 原发性肝癌  | 9   | 4  | 2  | 0  | 1  | 0   | 0  |
| 转移性骨肿瘤 | 3   | 1  | 1  | 0  | 0  | 1   | 0  |
| 下咽癌    | 1   | 1  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0  |
| 肾癌     | 2   | 1  | 1  | 0  | 0  | 0   | 0  |
| 合计     | 83  | 41 | 23 | 3  | 5  | 6   | 2  |

### 3 讨论

晚期癌症病人癌性疼痛是最常见的症状,此时药物止痛是控制癌性疼痛的主要方法。但是每个人个体差异以及不同疼痛类型使得病人对麻醉药品的敏感度不一致,所以阿片类药物并没有标准剂量。因此 WHO 推荐三阶梯止痛原则提高个体化疗用药。我科根据“国家疼痛规范化病房”标准使用羟考酮治疗癌性疼痛。

羟考酮是  $\mu$ 、 $\kappa$  受体纯的激动剂,属于强阿片类药物,是 WHO 三阶梯中重度疼痛主要止痛药物。其作用类似吗啡等纯阿片类受体激动剂,等效止痛作用强度约为吗啡的 2 倍。其他药理作用还包括抗焦虑、镇痛、止咳等。羟考酮缓释片是一种新型半合成纯阿片受体激动剂,采用 Acrocontin 控释技术<sup>[4]</sup>。药物在体内呈双向吸收峰,38% 的即释部分可在 1 h 内快速起效,62% 的缓释部分可维持病人血药浓度持续 12 h<sup>[5]</sup>。该药上市后被广泛应用于中重度癌性疼痛治疗。

本文使用羟考酮缓释片治疗癌性疼痛 83 例病

人口服剂量为 10 ~ 220 mg/12 h。中度疼痛有效率为 87.5%,重度疼痛有效率为 88.4%。大多数病人通过滴定羟考酮可以取得良好的止痛效果,有效率与文献类似<sup>[6]</sup>。但是不同肿瘤造成不能类型疼痛,从而使得口服剂量不同。躯体痛和内脏痛口服剂量低于神经病理性疼痛和混合性疼痛。需要提出的是虽然神经病理性疼痛口服剂量稍高,但是有效率高其他止痛药物。羟考酮在不同疾病状态下,具有不同阿片受体激动作用。小鼠糖尿病动物模型下羟考酮主要激动  $\kappa$  受体,而在非糖尿病模型则为  $\mu$  受体为主型,且主要与  $\mu 1$  受体结合,发挥止痛作用<sup>[7-8]</sup>。羟考酮在神经病理性疼痛治疗中的优势,还可能与其对  $\kappa$  受体的选择性激动作用有关。SUNG 等<sup>[9]</sup>研究发现,神经病理性疼痛小鼠模型的机械痛敏与其脊髓背根神经节  $\kappa$  受体 mRNA 表达增加有关。由此推断,羟考酮可能通过  $\kappa$  受体激动作用实现镇痛作用。

癌性疼痛是晚期肿瘤姑息治疗最重要的一点。癌性疼痛通过生理、心理、精神和社会多方面影响病人的生活质量。本研究显示,病人疼痛缓解后,病人生活质量均可以得以明显提升。角色功能和情感功能提升尤其明显。但是社会功能变化差异无统计学意义,这个跟量表中社会功能牵涉社会支持和对生活/经济影响两个方面,晚期癌症病人疼痛缓解对社会功能影响不大。

本研究中,羟考酮缓释片的不良反应与其他阿片类药物类似,主要为便秘和恶心呕吐。两者多发生于用药初期,随着用药时间延长和对症药物治疗,不良反应程度大多数均较低。同时尿潴留、嗜睡、口干、瘙痒发生率均较低,且分级较低,经预防和对症治疗后绝大多数均能治愈或者缓解,相比其他阿片类药物不良反应要小<sup>[10]</sup>。

综上所述,羟考酮缓释片治疗中重度癌性疼痛

安全、有效,能提高疼痛病人生活质量,是治疗中重度癌性疼痛主要药物之一。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] COHEN MZ, EASLEY MK, ELLIS C, *et al.* Cancer pain management and the JCAHO's pain standards: an institutional challenge[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2003, 25(6):519.
- [2] SVENDSEN KB, ANDERSEN SS, ARNER S, *et al.* Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms [J]. *Eur J Pain*, 2005, 9(2):195.
- [3] GOUDAS LC, BLOCH R, GIALELI-GOUDAS M, *et al.* The epidemiology of cancer pain [J]. *Cancer Invest*, 2005, 23(2):182.
- [4] LAURETTI GR, OLIVEIRA GM, PEREIRA NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(11):2027.
- [5] GALLEGO AO, BARON MG, ARRANZ EE. Oxycodone: a pharmacological and clinical review [J]. *Clin Transl Oncol*, 2007, 9(5):298.

- [6] ZHANG WZ, YU WJ, ZHAO XL, *et al.* Pharmacoeconomics evaluation of morphine, MS contin and oxycodone in the treatment of cancer pain [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(20):8797.
- [7] NOZAKI C, SAITOH A, KAMEI J. Characterization of the antinociceptive effects of oxycodone in diabetic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 535(1):145.
- [8] NOZAKI CI, KAMEI J. Involvement of mu1-opioid receptor on oxycodone-induced anti-nociception in diabetic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 560(2/3):160.
- [9] SUNG B, LOH HH, WEI LN. Association of kappa opioid receptor mRNA upregulation in dorsal root ganglia with mechanical allodynia in mice following nerve injury [J]. *Neurosci Lett*, 2000, 291(3):163.
- [10] WANG YM, LIU ZW, LIU JL, *et al.* Efficacy and tolerability of oxycodone in moderate-severe cancer-related pain: a metaanalysis of randomized controlled trials [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(2):249.

(本文编辑 姚仁斌)

[文章编号] 1000-2200(2019)04-0492-03

· 临床医学 ·

## 经单鼻孔蝶窦切除垂体腺瘤术后并发尿崩症分析

郑夏林, 姜之全, 韩 易, 孙 涛, 张少军, 姜飞云, 张 弢

**[摘要]** **目的:**探讨经鼻蝶入路两种手术方式及垂体腺瘤大小与术后尿崩症的关联。 **方法:**选取行经单鼻孔蝶手术治疗的 156 例垂体腺瘤病人为研究对象,其中神经内镜手术 84 例(微腺瘤 30 例,大腺瘤 32 例,巨大腺瘤 22 例)和显微镜手术 72 例(微腺瘤 26 例,大腺瘤 28 例,巨大腺瘤 18 例),术后第 1 天监测每小时尿量,之后监测每日 24 h 总尿量和入量,根据尿量动态监测电解质及血渗透压改变情况。 **结果:**不同大小垂体腺瘤术后尿崩症发生率比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),其中微腺瘤术后尿崩症发生率高于大腺瘤和巨大腺瘤( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ )。2 组术后不同肿瘤大小尿崩症总体发病率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。 **结论:**垂体腺瘤术后尿崩症在微腺瘤中发生率高,手术选择需谨慎。术后尿崩症与经鼻蝶入路的两种手术方法无明显相关性。

**[关键词]** 垂体腺瘤;显微镜;神经内镜;尿崩症

[中图分类号] R 736.4

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.04.021

垂体腺瘤是常见的颅内肿瘤,其发生率一般为 10%~12%。绝大多数的垂体腺瘤可经鼻蝶入路手术切除<sup>[1]</sup>,虽然该入路手术效果较以往经颅手术有了明显的提高,但其术后尿崩症仍有较高的发生率,最高可达 60%<sup>[2]</sup>。当发生永久性尿崩症时,可引起严重的水、电解质紊乱,甚至会危及生命<sup>[3]</sup>。该入路导致术后尿崩症的原因诸多,包括病人性别<sup>[4]</sup>、手术损伤垂体血供、鞍膈形态<sup>[5]</sup>等。本研究分别就经鼻蝶入路常用的 2 种手术方式即神经内镜与显微

镜和肿瘤的大小与术后尿崩症发生率的关系,进一步探讨发生尿崩症的原因,以期有效降低尿崩症的发生率,现作报道。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2015-2017 年在我科行经鼻蝶手术治疗的 156 例垂体腺瘤病人为研究对象,其中神经内镜手术组 84 例,显微镜手术组 72 例。神经内镜手术组中男 31 例,女 53 例,年龄 20~72 岁,根据病人鞍区影像学检查显示肿瘤最大直径分为微腺瘤 30 例,大腺瘤 32 例,巨大腺瘤 22 例。显微镜手术组中男 34 例,女 38 例,年龄 19~74 岁,微腺瘤 26 例,大腺瘤 28 例,巨大腺瘤 18 例。2 组病人的性

[收稿日期] 2018-05-20 [修回日期] 2019-01-09

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 神经外科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 郑夏林(1983-),男,主治医师。