

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.10.011

盐酸氢吗啡酮泵注治疗晚期乳腺癌癌痛对血清疼痛介质及应激反应的影响*

徐继尧¹, 徐苏颖²

(1. 武汉医药卫生学会联合办公室, 湖北 武汉 430014; 2. 湖北省肿瘤医院药剂科, 湖北 武汉 430070)

摘要:目的 探讨盐酸氢吗啡酮静脉镇痛泵给药治疗晚期乳腺癌癌痛对血清疼痛介质及应激反应的影响。方法 按信封法将晚期乳腺癌癌痛患者66例随机分为研究组和对照组,各33例。两组均常规抗癌治疗,在此基础上,研究组采用盐酸氢吗啡酮静脉镇痛泵镇痛治疗,对照组采用帕米膦酸二钠静脉滴注镇痛治疗。结果 研究组癌痛治疗总有效率和卡氏生活质量(KPS)评分改善总有效率均高于对照组($P < 0.05$);与治疗前比较,两组治疗1,2,4个月后的血清疼痛介质及应激激素水平均降低($P < 0.05$);与对照组比较,研究组治疗2,4个月后的血清疼痛介质及应激激素水平均降低($P < 0.05$);研究组癌痛治疗有效及KPS评分改善有效患者治疗1,2,4个月后血清疼痛介质及应激激素水平均低于治疗无效患者($P < 0.05$);Spearman相关分析结果显示,晚期乳腺癌癌痛患者血清5-羟色胺(5-HT)、一氧化氮(NO)、前列腺素 E_2 (PGE₂)、皮质醇(Cor)、生长激素(GH)、泌乳素(PRL)水平与其癌痛治疗总有效率和KPS评分改善总有效率均呈负相关($r = -0.824, -0.855, -0.738, -0.766, -0.825, -0.879, -0.788, -0.844, -0.865, -0.792, -0.815, -0.873, P < 0.05$)。结论 盐酸氢吗啡酮静脉镇痛泵给药治疗晚期乳腺癌癌痛镇痛效果良好,且疗效与其疼痛介质及应激激素水平密切相关,可以此作为疗效评估的参考指标。

关键词: 盐酸氢吗啡酮;静脉镇痛泵;晚期;乳腺癌;癌痛;疼痛介质;应激反应

中图分类号:R969.4;R971+.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)10-0036-04

Effect of Intravenous Analgesia Pump with Hydrochlormorphone Hydrochloride on Serum Pain Mediators and Stress Response in Patients with Cancer Pain of Advanced Breast Cancer

Xu Jiyao¹, Xu Suying²

(1. Joint Office of Wuhan Medical and Health Association, Wuhan, Hubei, China 430014; 2. Department of Pharmacy, Hubei Tumor Hospital, Wuhan, Hubei, China 430070)

Abstract: Objective To investigate the effect of intravenous analgesia pump with hydrochlormorphone hydrochloride on serum pain mediators and stress response in patients with cancer pain of advanced breast cancer. **Methods** Totally 66 patients with advanced breast cancer were randomly divided into the study group and the control group according to the envelope method, 33 cases in each group. The two groups were routinely treated with anticancer therapy. In addition, the study group was given intravenous pump analgesia with hydrochlormorphone hydrochloride, and the control group was given intravenous infusion of pamidronate. **Results** The total effective rates of the cancer pain treatment and KPS score improvement in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of serum pain mediators and stress hormone in the two groups were decreased after 1, 2, 4 months of treatment ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of serum pain mediators and stress hormone in the study group were decreased after 2, 4 months of treatment ($P < 0.05$). After 1, 2, 4 months of treatment, the levels of serum pain mediators and stress hormone of the patients with effective cancer pain treatment and KPS score improvement were significantly lower than those of the ineffective patients in the study group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the levels of serum 5-hydroxytryptamine (5-HT), nitric oxide (NO), prostaglandin E_2 (PGE₂), cortisol (Cor), growth hormone (GH) and prolactin (PRL) in the study group were negatively correlated with the total effective rates of cancer pain treatment and KPS score improvement ($r = -0.824, -0.855, -0.738, -0.766, -0.825, -0.879, -0.788, -0.844, -0.865, -0.792, -0.815, -0.873, P < 0.05$). **Conclusion** The analgesic effect of intravenous analgesia pump with hydrochlormorphone hydrochloride in the treatment of cancer pain of advanced breast cancer is good, and the curative effect is closely related to the levels of serum pain mediators and stress hormone, which can be used as the reference index for the evaluation of the curative effect.

Key words: hydrochlormorphone hydrochloride; intravenous analgesic pump; advanced; breast cancer; cancer pain; pain mediators; stress response

乳腺癌是临床常见恶性肿瘤,发病隐匿,早期诊断困难,多数患者确诊时已是晚期,病情重,癌痛症状明显^[1]。癌痛不仅给患者带来明显的不适感和不良情绪,还影响机体激素分泌,影响疾病发展和疗效^[2]。因此,控制癌痛

*基金项目:湖北省武汉市卫生和计划生育委员会科研项目[WX15D58]。

第一作者:徐继尧(1959-),男,大学本科,副主任医师,主要从事药剂科工作,(电子信箱)1764270773@qq.com。

是晚期乳腺癌治疗的重要环节。盐酸氢吗啡酮为临床常用镇痛药物,通过静脉镇痛泵给药控制疼痛效果更佳^[3]。本研究中采用盐酸氢吗啡酮静脉镇痛泵给药进行晚期乳腺癌癌痛镇痛治疗,观察镇痛效果和对健康状况的影响,并分析疗效与血清疼痛介质及应激反应指标的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:均经影像学 and 病理学检查证实为晚期浸润性乳腺癌;预计生存期半年以上;癌痛疼痛视觉模拟

评分(VAS)≥4分;卡氏生活质量(KPS)评分≥40分;年龄不限。试验符合医学伦理学标准,经医院医学伦理学委员会审核批准,患者入组前均签署知情同意书。

排除标准:1个月内曾进行抗癌治疗;合并心、肝、肾、脑部疾病;哺乳期或妊娠期女性;精神异常等。

病例选择与分组:选取我院2015年1月至2017年3月收治的晚期乳腺癌癌痛患者66例,按信封法随机分为研究组和对照组,各33例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s, n = 33$)

组别	年龄(岁)	病程(年)	体质量指数(kg/m ²)	VAS评分(分)	KPS评分(分)
研究组	49.96 ± 12.24	3.65 ± 1.24	21.18 ± 2.24	6.63 ± 1.52	52.65 ± 7.48
对照组	50.21 ± 12.71	3.32 ± 1.22	21.09 ± 2.57	6.67 ± 1.59	52.48 ± 7.85
<i>t</i> 值	0.081	1.090	0.152	0.105	0.090
<i>P</i> 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

两组均常规进行化学治疗等抗癌治疗,并口服硫酸吗啡缓释片(商品名美施康定,萌蒂<中国>制药有限公司,国药准字H10980263,规格为每片10mg/30mg/12h镇痛治疗,在此基础上,研究组加用盐酸氢吗啡酮注射液(商品名锐宁,宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20120100,规格为每支2mL:2mg)静脉镇痛泵给药,0.3mg/h;对照组将帕米膦酸二钠注射液(浙江奥托康制药集团股份有限公司,国药准字H19991037,规格为每支5mL:15mg/90mg加入0.9%氯化钠注射液500mL中连续静脉滴注4h以上,1次/月。两组均连续镇痛治疗4个月后评价疗效,试验期间不加其他镇静、镇痛药物治疗。

1.3 观察指标及疗效判定标准

治疗前及治疗1,2,4个月后取空腹静脉血5mL,检测血清5-羟色胺(5-HT)、一氧化氮(NO)、前列腺素E₂(PGE₂)等疼痛介质及皮质醇(Cor)、生长激素(GH)、泌乳素(PRL)等应激激素水平,均采用日立7010型全自动生化分析仪,相关试剂盒均由武汉博士德生物工程有限公司提供,严格按照说明书操作。镇痛治疗前1d和镇痛治疗4周时由主治医师对两组镇痛效果和KPS评分改善效果进行评价。

疼痛疗效^[4]:采用VAS法进行疼痛评价,记0~10分,得分越高表示疼痛越严重,治疗后VAS评分降低2分以上为显效,降低1~2分为有效,降低1分以下或升高为无效。KPS评分疗效^[5]:记0~100分,分值越高提示健康状况越好,治疗后KPS评分增加20分以上为显效,增加10~20分为有效,增加低于10分或降低为无效。前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以均数±标准差表示,行*t*检验;计数资料以率表示,行*Z*检验。关系判定采用Spearman相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。Spearman相关分析显示,患者血清5-HT,NO,PGE₂等疼痛介质及Cor,GH,PRL等应激激素水平与其癌痛治疗总有效率和KPS评分改善总有效率均呈负相关($r = -0.824, -0.855, -0.738, -0.766, -0.825, -0.879, -0.788, -0.844, -0.865, -0.792, -0.815, -0.873, P < 0.05$)。两组患者治疗期间均无明显的头晕头痛、呕吐、嗜睡、皮肤瘙痒、尿潴留等不良反应发生,安全性均良好。

3 讨论

乳腺癌癌痛控制困难^[6-7]。本研究中关注了乳腺癌患者的癌痛症状及健康状况,结果显示,晚期乳腺癌患者的癌痛VAS评分多在6分以上,而KPS评分平均约50分,提示患者癌痛明显,健康状况较差,生活自理能力差,可严重影响生存质量。因此,晚期乳腺癌患者的癌痛控制效果问题亟待解决。疼痛的控制以药物为主,其中盐酸氢吗啡酮是常用药物,其在手术患者的应用效果良好,亦有研究表明,其在癌痛控制中具有较好的效果,且不同给药方式的效果不一^[8-9]。静脉镇痛泵给药为临床微创给药方法,可有效控制给药速率,持续保持一定的血药浓度,达到药物的最大利用,以通过较少的药物用量取得良好的疗效^[10]。

本研究结果显示,盐酸氢吗啡酮静脉镇痛泵给药用于乳腺癌癌痛控制,可有效降低患者VAS评分,并提高

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=33$]

组别	癌痛控制效果				KPS 评分改善效果			
	显效	有效	无效	总有效	显效	有效	无效	总有效
研究组	21(63.64)	10(30.30)	2(6.06)	31(93.94)	20(60.61)	10(30.30)	3(9.09)	30(90.91)
对照组	8(24.24)	20(60.61)	5(15.15)	28(84.85)	7(21.21)	18(54.55)	8(24.24)	25(75.76)
Z 值	6.790				7.102			
P	<0.05				<0.05			

表3 两组患者血清疼痛介质及应激激素水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=33$)

时间	组别	5-HT($\mu\text{mol/L}$)	NO($\mu\text{mol/L}$)	PGE ₂ ($\mu\text{g/L}$)	Cor(ng/mL)	GH(ng/mL)	PRL(ng/mL)
治疗前	研究组	0.88 ± 0.21	27.85 ± 5.53	40.25 ± 7.62	442.28 ± 21.44	9.87 ± 2.55	95.21 ± 9.78
	对照组	0.83 ± 0.25	26.43 ± 5.79	39.22 ± 7.48	436.32 ± 21.78	9.67 ± 2.72	94.55 ± 9.66
治疗1个月	研究组	0.41 ± 0.12 ^{*Δ}	13.35 ± 2.78 ^{*Δ}	25.65 ± 5.37 ^{*Δ}	348.52 ± 16.75 ^{*Δ}	4.58 ± 1.35 ^{*Δ}	62.23 ± 8.55 ^{*Δ}
	对照组	0.65 ± 0.22 [#]	18.79 ± 3.92 [#]	32.41 ± 6.92 [#]	396.68 ± 19.21 [#]	7.26 ± 1.87 [#]	85.75 ± 9.46 [#]
治疗2个月	研究组	0.25 ± 0.09 ^{*Δ}	10.44 ± 1.78 ^{*Δ}	15.77 ± 4.21 ^{*Δ}	255.43 ± 12.62 ^{*Δ}	3.22 ± 1.06 ^{*Δ}	43.58 ± 6.89 ^{*Δ}
	对照组	0.48 ± 0.18 [#]	15.58 ± 2.62 [#]	26.65 ± 5.97 [#]	317.52 ± 17.36 [#]	5.58 ± 1.65 [#]	62.71 ± 8.76 [#]
治疗4个月	研究组	0.14 ± 0.06 ^{*Δ}	8.05 ± 1.55 ^{*Δ}	11.82 ± 3.37 ^{*Δ}	213.36 ± 10.79 ^{*Δ}	2.25 ± 0.82 ^{*Δ}	23.71 ± 4.55 ^{*Δ}
	对照组	0.31 ± 0.12 [#]	13.02 ± 2.48 [#]	19.63 ± 4.55 [#]	245.78 ± 11.85 [#]	4.36 ± 1.43 [#]	32.68 ± 5.96 [#]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$,[#] $P<0.05$;与对照组同时点比较,^Δ $P<0.05$ 。

表4 研究组癌痛有效患者血清疼痛介质及应激激素水平比较($\bar{X} \pm s$)

时间	癌痛疗效	5-HT($\mu\text{mol/L}$)	NO($\mu\text{mol/L}$)	PGE ₂ ($\mu\text{g/L}$)	Cor(ng/mL)	GH(ng/mL)	PRL(ng/mL)
治疗前	无效($n=2$)	1.22 ± 0.16	35.72 ± 5.31	42.78 ± 6.48	492.28 ± 21.75	14.42 ± 2.46	124.58 ± 9.89
	总有效($n=31$)	0.80 ± 0.08	25.93 ± 4.62	39.22 ± 6.25	433.09 ± 15.58	9.37 ± 2.13	92.66 ± 7.96
治疗1个月	无效($n=2$)	0.65 ± 0.11 [*]	22.24 ± 2.11 [*]	36.78 ± 5.21 [*]	423.75 ± 16.18 [*]	10.48 ± 1.39 [*]	102.48 ± 8.78 [*]
	总有效($n=31$)	0.39 ± 0.06	12.78 ± 2.06	24.93 ± 4.65	343.67 ± 13.44	4.20 ± 1.02	59.63 ± 6.26
治疗2个月	无效($n=2$)	0.44 ± 0.08 [*]	16.63 ± 1.58 [*]	31.16 ± 4.05 [*]	295.96 ± 12.52 [*]	8.78 ± 1.08 [*]	79.66 ± 6.78 [*]
	总有效($n=31$)	0.24 ± 0.06	10.04 ± 1.25	14.78 ± 2.96	252.82 ± 12.05	2.86 ± 1.02	41.25 ± 6.63
治疗4个月	无效($n=2$)	0.32 ± 0.05 [*]	13.12 ± 1.52 [*]	18.79 ± 3.08 [*]	267.74 ± 10.25 [*]	6.95 ± 0.84 [*]	51.72 ± 4.87 [*]
	总有效($n=31$)	0.13 ± 0.02	7.72 ± 1.26	11.37 ± 2.55	209.85 ± 8.44	1.95 ± 0.68	21.90 ± 4.03

注:与同时点总有效患者比较,^{*} $P<0.05$ 。表5同。

表5 研究组 KPS 改善患者血清疼痛介质及应激激素水平比较($\bar{X} \pm s$)

时间	生活质量改善	5-HT($\mu\text{mol/L}$)	NO($\mu\text{mol/L}$)	PGE ₂ ($\mu\text{g/L}$)	Cor(ng/mL)	GH(ng/mL)	PRL(ng/mL)
治疗前	无效($n=3$)	0.89 ± 0.22	26.75 ± 5.52	39.78 ± 7.58	442.87 ± 20.24	9.77 ± 2.42	95.68 ± 9.26
	总有效($n=30$)	0.82 ± 0.24	26.50 ± 5.31	39.41 ± 7.26	436.06 ± 18.72	9.67 ± 2.35	94.48 ± 8.31
治疗1个月	无效($n=3$)	0.72 ± 0.11 [*]	21.15 ± 2.56 [*]	34.26 ± 5.57 [*]	425.58 ± 19.26 [*]	8.23 ± 1.38 [*]	85.51 ± 6.78 [*]
	总有效($n=30$)	0.38 ± 0.06	12.57 ± 2.15	24.79 ± 5.23	340.81 ± 15.43	4.22 ± 1.05	59.90 ± 4.55
治疗2个月	无效($n=3$)	0.61 ± 0.09 [*]	18.97 ± 1.72 [*]	31.18 ± 3.78 [*]	358.26 ± 13.66 [*]	7.12 ± 1.09 [*]	63.35 ± 6.73 [*]
	总有效($n=30$)	0.21 ± 0.05	9.61 ± 1.25	14.33 ± 2.25	245.15 ± 10.72	2.83 ± 1.03	41.60 ± 6.21
治疗4个月	无效($n=3$)	0.45 ± 0.07 [*]	15.88 ± 1.63 [*]	26.75 ± 3.39 [*]	305.58 ± 10.52 [*]	5.36 ± 0.81 [*]	42.58 ± 4.96 [*]
	总有效($n=30$)	0.11 ± 0.03	7.27 ± 1.24	10.33 ± 3.03	204.14 ± 9.98	1.94 ± 0.42	21.82 ± 4.35

KPS 评分,缓解其疼痛,并改善其健康状况,且治疗期间无明显并发症发生,表明治疗的可行性和安全性良好,是乳腺癌癌痛控制安全有效的方案。

乳腺癌患者的血清 5-HT, NO, PGE₂ 等疼痛介质及 Cor, GH, PRL 等应激激素水平较高,通过盐酸氢吗啡酮静脉镇痛泵给药治疗后,随着患者癌痛的缓解,其血清疼痛介质及应激激素水平可逐渐降低,提示患者的血

清疼痛介质及应激激素水平可能与其癌痛病情相关。本研究中,癌痛治疗有效及 KPS 评分改善有效患者治疗后 1,2,4 个月的血清疼痛介质及应激激素水平均低于无效患者,提示晚期乳腺癌癌痛患者血清疼痛介质及应激激素水平与疗效相关。进一步分析显示,晚期乳腺癌癌痛患者血清疼痛介质及应激激素水平与其癌痛治疗总有效率和 KPS 评分改善总有效率均呈负相关,表明