

氢吗啡酮 PCIA 与吗啡 PCIA 治疗难治性癌痛的随机对照研究

董 蕙 周永红 王云华 黄坤祥

昆明医科大学第三附属医院 云南省肿瘤医院 北京大学肿瘤医院云南医院康复与姑息医学科
云南 昆明 650118

【摘 要】：目的：探讨氢吗啡酮患者自控静脉镇痛（PCIA）与吗啡 PCIA 治疗难治性癌痛的临床效果差异。方法：选取 60 例难治性癌痛患者作为研究对象，按随机数字表法分为氢吗啡酮组与吗啡组各 30 例，分别采用相应药物行 PCIA 连续治疗 72h，比较两组数字疼痛强度评分、卡氏功能状态评分、匹兹堡睡眠质量指数与不良反应发生情况。结果：治疗后 24h、48h、72h，氢吗啡酮组数字疼痛强度评分均低于吗啡组（ $P<0.05$ ）；治疗后氢吗啡酮组卡氏功能状态评分高于吗啡组、匹兹堡睡眠质量指数低于吗啡组（ $P<0.05$ ）；氢吗啡酮组不良反应总发生率低于吗啡组（ $P<0.05$ ）。结论：相较于吗啡 PCIA，氢吗啡酮 PCIA 治疗难治性癌痛镇痛效能更优，可显著改善生存质量与睡眠状况，且安全性更高。

【关键词】：氢吗啡酮；吗啡；患者自控静脉镇痛；难治性癌痛；生存质量；睡眠质量

DOI:10.12417/2811-051X.26.10.017

难治性癌痛是指经规范阿片类药物剂量滴定及辅助用药治疗仍无法获得满意镇痛效果的中重度癌性疼痛，发生率约占癌痛人群的 10%~20%^[1]。患者自控静脉镇痛（patient-controlled intravenous analgesia, PCIA）通过镇痛装置实现给药即时性及个体化调控，已成为难治性癌痛的关键干预手段之一^[2]。吗啡长期作为强阿片类 PCIA 给药的一线选择，但其活性代谢产物易在体内蓄积，便秘、嗜睡及恶心呕吐等不良反应发生率较高，限制了部分患者的持续应用^[3]。氢吗啡酮为半合成强阿片类药物，亲脂性较佳、代谢产物活性较弱，理论上更适合连续静脉给药，但其在难治性癌痛 PCIA 中的应用证据尚不充分^[4]。本研究拟通过随机对照设计，对比两种药物在镇痛效能、生存质量改善及安全性方面的差异，为难治性癌痛 PCIA 用药选择提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2024 年 2 月到 2026 年 2 月本院收治的 60 例难治性癌痛患者作为研究对象，按随机数字表法分为氢吗啡酮组与吗啡组各 30 例。氢吗啡酮组：男 17 例、女 13 例；年龄 39~74 岁，平均（ 58.43 ± 9.27 ）岁；原发肿瘤类型包括肺癌 9 例、胃癌 7 例、结直肠癌 6 例、肝癌 4 例、乳腺癌 2 例、其他 2 例；疼痛持续时间（ 5.17 ± 1.42 ）个月。吗啡组：男 18 例、女 12 例；年龄 37~75 岁，平均（ 57.86 ± 9.54 ）岁；原发肿瘤类型包括肺癌 10 例、胃癌 6 例、结直肠癌 5 例、肝癌 5 例、乳腺癌 3 例、其他 1 例；疼痛持续时间（ 5.30 ± 1.38 ）个月。两组一般资料比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。所有入组患者及其家属均充分知情并签署书面知情同意书。

1.2 临床纳入与排除标准

纳入标准：符合《难治性癌痛专家共识（2017 年版）》^[5]中难治性癌痛的诊断标准；经病理学或细胞学确诊为恶性肿瘤；预计生存期>3 个月；既往规范阿片类药物滴定治疗效果不佳或因严重不良反应无法耐受；意识清楚、能够准确表达疼痛感受并可独立操作镇痛装置；入组前疼痛强度评分 ≥ 7 分。

排除标准：合并严重心、肺、肝、肾功能不全；对研究药物存在过敏或其他禁忌；存在颅内压增高、严重呼吸抑制风险或机械性肠梗阻；近期接受过神经损毁术、椎管内置管镇痛或鞘内泵植入；合并精神疾病或认知功能障碍而无法配合疼痛评估。

1.3 方法

两组患者入院后均完善血常规、肝肾功能、电解质、凝血功能及心电图等基线检查，由康复与姑息医学科医护按癌痛规范化诊疗原则系统评估疼痛性质、强度及既往用药情况，建立中心静脉或经外周静脉中心置管通路后连接电子镇痛泵（江苏爱朋医疗科技股份有限公司，APDZ-CDS，国械注准 20233140406）。

氢吗啡酮组采用盐酸氢吗啡酮注射液（宜昌人福药业有限责任公司，2 ml：2 mg，国药准字 H20120100）配液，阿片未耐受者按 0.5 mg/次给药；耐受者计算前 24 小时阿片总量换算为氢吗啡酮 24 小时剂量，除以 24 得每小时背景剂量，爆发痛剂量为每日总量的 10%~20%，稀释至 100 ml，锁定时间 15 min。吗啡组采用盐酸吗啡注射液（东北制药集团沈阳第一制药有限公司，1 ml：10 mg，国药准字 H21022436）配液，未耐受者按 5 mg/次给药；耐受者换算前 24 小时阿片总量为吗啡

作者简介：董蕙，女（1980-12），汉族，云南昆明，副主任医师，本科，研究方向：肿瘤内科及症状管理。

基金项目：云南省教育厅科学研究基金项目（2025J0220）。

24 小时剂量，稀释至 100 ml，背景速率、单次按压剂量及锁定时间同氢吗啡酮组。两组均据滴定反应个体化调整用药。

两组连续治疗 72 h，护士每 4 h 记录 1 次镇痛效果与不良反应；爆发痛时鼓励自主按压追加，24 小时按压>5 次或平均 NRS 评分仍≥4 分者调整背景量及爆发痛剂量。不良反应处理：恶心呕吐酌情予托烷司琼和/或甲氧氯普胺（乳腺癌患者除外）和/或地塞米松；便秘予聚乙二醇 4000 散和/或乳果糖和/或开塞露，严重者经中西医结合科会诊辅以中医中药；嗜睡者减量，若出现呼吸抑制或高碳酸血症立即停药并予纳洛酮拮抗；尿潴留者先诱导排尿，必要时予坦索罗辛或新斯的明，严重者留置导尿。

1.4 观察指标

（1）数字疼痛强度评分：分别于治疗前及治疗后 24 h、48 h、72 h 采用数字疼痛强度评分量表（Numerical Rating Scale，NRS）评估疼痛强度，量表以 0~10 的数字代表疼痛程度，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，分值越高提示疼痛越剧烈。

（2）生存质量与睡眠质量：于治疗前及治疗 72 h 后采用卡氏功能状态评分（Karnofsky Performance Status，KPS）评价生存质量，评分范围 0~100 分，得分越高表明躯体功能与生存质量越佳；采用匹兹堡睡眠质量指数（Pittsburgh Sleep Quality Index，PSQI）评价睡眠状况，量表包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间等 7 个维度，总分 0~21 分，分值越高反映睡眠质量越差，正常人群参考阈值<7 分。

（3）不良反应：观察并记录治疗期间恶心呕吐、嗜睡、便秘、尿潴留及呼吸抑制发生情况，统计各项及总发生率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件分析数据。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布，以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较用独立样本 t 检验，治疗前后比较用配对 t 检验；计数资料以例 (%) 表示，组间比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后不同时点 NRS 评分比较

治疗前两组 NRS 评分组间比较 ($P > 0.05$)；治疗后 24 h、48 h、72 h 两组 NRS 评分均较治疗前明显下降，且氢吗啡酮组各时点 NRS 评分均低于吗啡组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后不同时点 NRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	氢吗啡酮组	吗啡组	t 值	P 值
例数	30	30		
治疗前	7.83±0.91	7.76±0.89	0.301	0.764

治疗后 24 h	3.27±0.74*	4.13±0.82*	4.264	<0.001
治疗后 48 h	2.43±0.68*	3.30±0.79*	4.571	<0.001
治疗后 72 h	2.07±0.58*	2.93±0.71*	5.137	<0.001

注：与治疗前对比* $P < 0.05$

2.2 两组治疗前后 KPS 评分与 PSQI 评分比较

治疗前两组 KPS 评分与 PSQI 评分组间比较 ($P > 0.05$)；治疗后两组 KPS 评分均较治疗前升高、PSQI 评分均较治疗前下降 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 KPS 评分与 PSQI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别		氢吗啡酮组	吗啡组	t 值	P 值
例数		30	30		
KPS 评分	治疗前	58.67±8.43	59.33±8.21	0.307	0.760
	治疗后	76.33±7.84*	70.67±8.27*	2.720	0.009
PSQI 评分	治疗前	14.27±2.36	14.10±2.41	0.276	0.784
	治疗后	6.43±1.85*	8.53±2.07*	4.142	<0.001

注：与治疗前对比* $P < 0.05$

2.3 两组不良反应发生情况比较

氢吗啡酮组治疗期间不良反应总发生率低于吗啡组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	氢吗啡酮组	吗啡组	χ^2 值	P 值
例数	30	30		
恶心呕吐	3(10.00)	7(23.33)		
嗜睡	2(6.67)	5(16.67)		
便秘	4(13.33)	9(30.00)		
尿潴留	1(3.33)	3(10.00)		
呼吸抑制	0(0.00)	1(3.33)		
总发生率	8(26.67)	17(56.67)	5.455	0.020

3 讨论

难治性癌痛是恶性肿瘤晚期患者最为常见且最难处理的症状之一，长期持续的疼痛刺激不仅严重削弱患者躯体功能与心理状态，还可能影响后续抗肿瘤治疗的耐受性与连续性。患者自控静脉镇痛通过预设背景输注与按需追加结合的给药模式，可在保证基础镇痛覆盖的同时兼顾爆发痛快速缓解，已成为该类患者多模式镇痛管理的重要组成部分^[6]。本研究通过对

数字疼痛强度评分、生存质量、睡眠质量及不良反应等多维指标的对比,全面评估氢吗啡酮与吗啡 PCIA 的应用价值。

镇痛效能差异方面,氢吗啡酮组治疗后各时点 NRS 评分均低于吗啡组,提示其疼痛缓解程度更为充分。氢吗啡酮属苯丙氢菲衍生物,是 μ 阿片受体的高选择性激动剂,其受体结合亲和力约为吗啡的 5~7 倍,等效镇痛剂量较吗啡显著降低^[7]。该药分子结构中 6 位酮基取代羟基使亲脂性提升约 5 倍,更易透过血脑屏障到达脊髓与脑内阿片受体,故起效迅速、镇痛深度稳定;同时其在肝脏经葡萄糖醛酸化主要转化为 3 位葡萄糖苷酸,不产生具有显著神经兴奋活性的 6 位葡萄糖苷酸,长期连续给药蓄积风险更低,对持续性疼痛与爆发痛的双重控制更具优势^[8]。

生存质量与睡眠质量改善方面,氢吗啡酮组治疗后 KPS 评分升高幅度及 PSQI 评分下降幅度均优于吗啡组,分析与镇痛效能差异密切相关。疼痛的有效控制可减少夜间觉醒次数、延长深睡眠时间,进而改善次日精力恢复与日常活动能力;氢吗啡酮镇痛深度更为稳定,可降低爆发痛发生频次,避免反复疼痛刺激引发的睡眠片段化;此外,该药镇静效应相对较轻,不易出现持续日间嗜睡,有利于患者保留更多自主活动能力,从而在躯体功能与整体生存质量上呈现更显著的提升^[9]。

安全性方面,氢吗啡酮组不良反应总发生率低于吗啡组,

差异具备统计学意义。吗啡在肝脏代谢生成具有较强活性的吗啡-3-葡萄糖苷酸与吗啡-6-葡萄糖苷酸,前者具有神经兴奋作用,可诱发恶心呕吐、嗜睡甚至痛觉过敏,后者镇痛活性较强但易在肾功能减退患者体内蓄积,加重相关不良反应风险。氢吗啡酮代谢产物以无活性的 3 位葡萄糖苷酸为主,对中枢与胃肠道的不良影响相对较小;其促组胺释放作用也较吗啡弱,过敏样反应发生率随之降低。呼吸抑制是强阿片类药物最受关注的严重不良反应,本研究中氢吗啡酮组未见呼吸抑制发生,吗啡组发生 1 例,虽因例数较少组间差异未达统计学意义,但提示氢吗啡酮镇痛深度稳定、代谢产物中枢蓄积风险较低,对呼吸中枢的抑制效应相对温和。综合来看,本研究中两组单项不良反应发生率组间比较虽未达统计学差异,但氢吗啡酮组总发生率显著降低,体现出该药物在多种不良反应叠加层面的综合安全优势^[10]。

综上所述,相较于吗啡 PCIA,氢吗啡酮 PCIA 治疗难治性癌痛可显著降低各时点疼痛评分,改善患者生存质量与睡眠质量,并降低不良反应总发生率,临床应用价值更高,可作为难治性癌痛 PCIA 的优先选择方案。本研究为单中心、小样本随机对照研究,观察周期相对较短,研究结论尚需大样本、多中心、长周期临床研究进一步验证;后续可结合不同肿瘤类型、不同分期及患者个体药物基因组学特征,深入探索氢吗啡酮 PCIA 的精准化应用方案,以进一步优化难治性癌痛的整体管理质量。

参考文献:

- [1] 中国医师协会疼痛科医师分会,国家卫生健康委能力建设和继续教育中心癌痛全程管理专家组,郑碧鑫,等.癌痛全程管理中国专家共识(2025 版)[J].中国疼痛医学杂志,2025,31(9):643-657.
- [2] 曾媛,王国华,杨勇.氢吗啡酮、舒芬太尼及吗啡在难治性癌痛合并口服困难患者静脉自控镇痛中的疗效比较研究[J].中国全科医学,2022,25(36):4537-4545.
- [3] 杨淑萍,王华,李宝英,等.氢吗啡酮与吗啡滴定患者自控静脉镇痛治疗癌痛的效果比较[J].中国医科大学学报,2022,51(8):759-762.
- [4] 曾雅迪,习诗良,汤和青.氢吗啡酮患者自控镇痛治疗癌痛的疗效及安全性 Meta 分析[J].中华疼痛学杂志,2022,18(5):670-677.
- [5] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会,难治性癌痛学组,王昆,等.难治性癌痛专家共识(2017 年版)[J].中国肿瘤临床,2017,44(16):787-793.
- [6] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会,王昆,邵月娟,等.患者自控镇痛治疗癌痛专家共识[J].中国肿瘤临床,2023,50(15):757-763.
- [7] 李荣荣,袁红斌,王洋洋,等.氢吗啡酮或吗啡用于鞘内药物输注系统治疗癌痛的疗效及安全性的 meta 分析[J].海军军医大学学报,2024,45(8):990-998.
- [8] 郭艳汝,袁媛,任晓娟,等.氢吗啡酮联合右美托咪定治疗临终期病人重度癌痛的临床疗效观察[J].中国疼痛医学杂志,2023,29(10):754-758+765.
- [9] 中国医师协会疼痛科医师分会,中华医学会疼痛学分会,国家疼痛专业医疗质量控制中心,等.癌症相关性疼痛评估中国专家共识(2023 版)[J].中国疼痛医学杂志,2023,29(12):881-886.
- [10] 苏静,薛凌飞,王颖萍,等.氢吗啡酮 PCIA 滴定与盐酸吗啡片治疗重度癌性疼痛疗效对比[J].四川生理科学杂志,2025,47(9):1926-1929.