

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.07.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210204.1559.007.html\(2021-02-04\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210204.1559.007.html(2021-02-04))

盐酸吗啡缓释片和盐酸羟考酮缓释片治疗 肝功能受损患者癌痛的疗效及安全性

张志红,陈日新,朱 州,李竞长,卫青青,石 周,黄 成,郭旭飞,覃振哲
(柳州市人民医院肿瘤科,广西柳州 545006)

[摘要] **目的** 探讨盐酸吗啡缓释片和盐酸羟考酮缓释片治疗肝功能异常患者癌性疼痛(癌痛)的疗效及安全性。**方法** 选取 2013 年 6 月至 2018 年 6 月该院收住的伴有肝功能受损的癌痛患者 52 例为研究对象,分为 A 组(27 例)和 B 组(25 例)。A 组采用口服盐酸吗啡缓释片治疗,B 组采用口服盐酸羟考酮缓释片治疗。比较两组患者治疗后疼痛缓解情况、联合用药情况、肝功能状况、主要不良反应发生情况。**结果** 治疗 1 h 后 B 组疼痛缓解率高于 A 组,治疗 24 h 后低于 A 组($P < 0.05$),治疗 72 h 后、1 周后两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。A、B 组分别有 9 例(33.3%)、10 例(40.0%)患者联用其他止痛药物,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前两组患者肝功能状况、主要不良反应发生率无差异($P > 0.05$),治疗后 B 组肝功能 2 级、便秘、恶心呕吐、眩晕发生率高于 A 组($P < 0.05$)。**结论** 盐酸羟考酮缓释片超短期内快速镇痛效果较优,对肝功能不良影响较大;盐酸吗啡缓释片镇痛持久性更优,对轻中度肝功能受损者安全性较好。

[关键词] 肝功能受损;癌性疼痛;盐酸吗啡缓释片;盐酸羟考酮缓释片;治疗结果;药物不良反应

[中图分类号] R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)07-1174-04

Efficacy and safety of morphine hydrochloride sustained release tablet or oxycodone hydrochloride sustained release tablet for treating cancer pain in patients with liver dysfunction

ZHANG Zhihong, CHEN Rixin, ZHU Zhou, LI Jingzhang, WEI Qingqing,
SHI Zhou, HUANG Cheng, GUO Xufei, QIN Zhenzhe

(Department of Oncology, Liuzhou Municipal People's Hospital, Liuzhou, Guangxi 545006, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of morphine hydrochloride sustained release tablet and oxycodone hydrochloride sustained release tablet for treating cancer pain in the patients with liver dysfunction. **Methods** Fifty-two patients with cancer pain complicating liver function injury in this hospital from June 2013 to June 2018 were selected as the study subjects and divided into the group A (27 cases) and B (25 cases). The group A orally took the morphine hydrochloride sustained release tablet, while the group B adopted oral oxycodone hydrochloride sustained release tablet. The pain relief, combined medication, liver function and major adverse reactions occurrence after treatment were compared between the two groups. **Results** The pain relief rate at 1 h after treatment in the group B was higher than that in the group A ($P < 0.05$), which at 24 h after treatment was lower than that in the group A ($P < 0.05$), and the difference at 72 h and 1 week after treatment between the two groups had no statistical significance ($P > 0.05$). The combination with other analgesic drugs were observed in 9 cases (33.3%) in the group A and 10 cases (40.0%) in the group B, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The liver function status and incidence rate of main adverse reactions before treatment had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). The incidence rates of liver function grade 2, constipation, nausea and vomiting and vertigo in the group B were higher than those in the group A ($P < 0.05$). **Conclusion** Oxycodone hydrochloride sustained release tablet has good effect in ultrashort term rapid analgesia and great influence on the liver function damage; morphine hydrochloride sustained release tablet is better in long lasting analgesia, and has good safety for the patients

with moderate liver function damage.

[Key words] impaired liver function; cancerous pain; morphine hydrochloride sustained-release tablet; oxycodone hydrochloride sustained-release tablet; treatment outcome; adverse drug reaction

临床上常用于癌性疼痛(癌痛)治疗的阿片类药物主要为吗啡缓释片、羟考酮缓释片等^[1]。由于疾病本身及其并发症的进展,以及放疗治疗对内脏器官造成的损害,很多癌症患者同时伴有肝功能异常,此外随着年龄增长很多老年人伴有肝功能减退。因此,临床上经常遇到肝功能异常的癌症患者使用强阿片类药物止痛。肝功能异常患者如何有效安全地使用强阿片类药物,相关的研究报道较少。本研究探讨盐酸吗啡缓释片与盐酸羟考酮缓释片治疗癌痛的有效性与安全性,为进一步临床合理应用强阿片类止痛药物提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 6 月至 2018 年 6 月本院收住的伴有肝功能受损的癌痛患者 52 例为研究对象。纳入标准:(1)年龄 18~80 岁,经过临床表现、影像学及病理明确为恶性肿瘤;(2)肝功能指标为正常值上限的 1~4 倍;(3)患者疼痛为肿瘤本身压迫和浸润导致,入院时疼痛数字评分(NRS)≥4 分;(4)止痛药物治疗期间未进行放疗治疗;(5)患者能配合进行镇痛效果评价。排除标准:(1)阿片类药物过敏;(2)严重心、肺、肾功能障;(3)颅内压增高;(4)高热。将患者分为 A 组和 B 组。A 组:男 17 例,女 10 例,年龄 40~80 岁,平均(64.5±13.1)岁;肺癌 8 例,结直肠癌 7 例,肝癌 6 例,胃癌 5 例,乳腺癌 1 例。B 组:男 15 例,女 10 例,年龄 43~80 岁,平均(67.0±12.6)岁;肺癌 8 例,结直肠癌 6 例,肝癌 6 例,胃癌 4 例,乳腺癌 1 例。两组患者性别、年龄、临床分期及组织学类型比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

A 组:口服盐酸吗啡缓释片(美菲康,太极集团西南药业股份有限公司,每片 30 mg,批准文号 H10930078),初始剂量口服 30 mg,每 12 小时 1 次。B 组:口服盐酸羟考酮缓释片(奥施康定,萌蒂制药有限公司,每片 10 mg,批准文号 H20120518),初始剂量口服 20 mg,每 12 小时 1 次。以短效吗啡片或吗啡注射液进行爆发痛解救。如果出现 NRS≥4 分的持续性疼痛,或者每日处理爆发痛大于 3 次,则调整剂量为前 24 h 长效阿片类药物总量+前 24 h 内爆发痛所使用的吗啡总量,直至疼痛平稳。按照等效比 1.5:1 进行吗啡与羟考酮之间的换算。两组共治疗

2 周。

1.2.2 观察指标

将连续 3 d 患者 NRS≤3 分,每日处理爆发痛小于或等于 3 次视为疼痛有效控制,观察治疗 1 h、24 h、72 h、1 周后疼痛缓解率^[2]。记录两组患者治疗 2 周内其他镇痛药物的使用情况;治疗前、治疗 2 周后总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)等指标的变化,按照不良反应通用术语标准(CTCAE-V3.0),将肝功能状态进行分级;治疗前、治疗 2 周后使用止痛药物的主要不良反应。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,两两比较方差齐采用 S-N-K,方差不齐采用 Tanhane's T_2 检验;计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疼痛缓解率比较

治疗前,A 组中度疼痛 19 例,重度疼痛 8 例,平均(5.96±1.74)分;B 组中度疼痛 16 例,重度疼痛 9 例,平均(6.16±1.72)分。治疗 1 h 后 B 组疼痛缓解率高于 A 组($P<0.05$),治疗 24 h 后低于 A 组($P<0.05$);治疗 72 h、1 周后两组疼痛缓解率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者疼痛缓解率比较

组别	n	0 度	1 度	2 度	3 度	4 度	缓解率 (%)
		(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	
A 组	27						
治疗 1 h 后		6	18	3	0	0	11.1
治疗 24 h 后		0	2	13	8	4	92.6
治疗 72 h 后		0	0	2	10	15	100.0
治疗 1 周后		0	0	0	3	24	100.0
B 组	25						
治疗 1 h 后		3	13	6	3	0	36.0
治疗 24 h 后		0	7	3	10	5	72.0
治疗 72 h 后		0	0	4	6	15	100.0
治疗 1 周后		0	0	0	1	24	100.0

2.2 两组患者其他止痛药物联用情况

A、B 组分别有 9 例(33.3%)、10 例(40.0%)患者联合应用第一阶梯镇痛药物塞来昔布胶囊,差异无

统计学意义($P>0.05$)。

2.3 两组患者肝功能状况

治疗前两组肝功能指标差异无统计学意义($\chi^2=0.12, P=0.727$), 治疗后 B 组肝功能 2 级高于 A 组($\chi^2=4.54, P=0.033$), 见表 2。

2.4 两组患者不良反应发生情况

两组患者主要不良反应为便秘、恶心呕吐、眩晕、镇静, 均为轻中度, 一般发生于治疗 2 周内, 经对症处

理后缓解或消失, 无患者出现精神依赖及药物滥用现象。治疗后 B 组便秘、恶心呕吐、眩晕发生率高于 A 组($P<0.05$), 见表 3。

表 2 两组患者治疗前后肝功能分级变化情况(n)

组别	n	治疗前		治疗后	
		肝功能 1 级	肝功能 2 级	肝功能 1 级	肝功能 2 级
A 组	27	13	14	12	15
B 组	25	12	13	5	20

表 3 两组患者治疗前后不良反应发生情况(n)

组别	n	治疗前				治疗后			
		便秘	恶心呕吐	眩晕	镇静	便秘	恶心呕吐	眩晕	镇静
A 组	27	3	1	1	0	9	6	6	2
B 组	25	2	1	1	0	16	13	13	3
χ^2		0.145	0.003	0.003	—	4.890	4.964	4.964	0.315
P		0.704	0.956	0.956	—	0.027	0.026	0.026	0.575

—: 无数据。

3 讨论

吗啡与羟考酮均为临床常用的治疗癌痛强阿片类药物。与普通片剂相比, 缓释片剂口服后血药浓度达峰时间及消除半衰期较长, 稳态时血药浓度波动较小, 效应时间持久。有研究观察到二者止痛效果有明显差异^[3], 这可能与二者作用的受体不同有关。吗啡主要为 μ 受体激动剂, 而羟考酮为纯 μ 和 κ 阿片类受体激动剂, 主要作用于 $\kappa 2b$ 受体, 而 κ 受体与内脏痛有明显的关系。由于阿片类受体作用机制及其分布的不同, 可能导致吗啡与羟考酮止痛效果的差异^[4]。另有研究发现吗啡缓释片与羟考酮缓释片止痛效果无明显差异^[5]。目前两种药物的疗效仍然存在争议, 其问题的实质可能在于影响阿片类药物疗效的因素非常广泛, 与药物代谢酶、药物转运体、作用受体等相关基因遗传多态性有关^[6]; 与年龄、TNM 分期、NRS 评分、合并疼痛部位、联合使用辅助用药等因素也可能有关^[7]。多数报道并未做深入的分层研究, 由于个体差异的存在、样本选择的偏倚, 可能导致报道结果不一。本研究观察到羟考酮缓释片在服药后 1 h 内的快速镇痛优于盐酸吗啡缓释片, 可能与其双相释放药动学特点有关, 每片羟考酮总剂量的 38% 即释成分首先快速释放, 剩余的 62% 缓释成分随后缓慢持续释放^[8]。这一药动学特点, 可能使得盐酸羟考酮缓释片在口服后超短期内的快速镇痛有一定优势^[9], 但可能由于缓释成分相对不足, 导致 12 h 内有效镇痛持续时间不足, 经剂量调整后, 72 h 后的疼痛缓解率与盐酸吗啡缓释片组无差异。

口服药物经过肝脏代谢, 肝功能受损时首关消除

效应下降, 药物不良反应发生率上升。本研究观察到治疗前两组肝功能状况无差异, 治疗后 B 组肝功能 2 级比例较高。两药对肝功能不同的影响, 可能与两药体内代谢不同有关。羟考酮在体内主要通过肝脏细胞色素 P450 酶系统完成代谢过程^[10]; 吗啡主要在葡萄糖醛酸转移酶系统的催化下完成代谢, 而该系统不但存在于肝脏, 也广泛分布于小肠、肾脏、胃、肺、结肠等全身多个组织器官^[11], 因此吗啡的体内代谢过程受肝功能的影响相对较小, 羟考酮受肝脏首关消除效应影响较大。随着体内药物积蓄的增多, 肝功能损害发生率增加。有研究提示, 阿片类药物最常见的不良反应为胃肠系统损害(38.96%)、中枢及外周神经系统损害(21.87%)、皮肤及其附件损害(10.46%)、胸闷/乏力/多汗等全身性损害(9.23%), 肝功能损害发生较少^[12]。在本研究中观察到盐酸羟考酮缓释片组用药前 7 例肝功能 1 级者(28.0%)用药后进展为肝功能 2 级, 肝功能损害率高于既往报道数据。这可能与本研究入组者均为肝功能受损患者有关, 而既往的报道多为肝功能健康人群用药观察。此外, 也可能与阿片类药物不良反应个体差异有关。

吗啡或羟考酮的主要不良反应包括便秘、恶心呕吐、眩晕、镇静等, 有研究认为羟考酮不良反应发生率低于吗啡缓释片^[5], 其原因可能主要在于阿片类对不同受体的选择性有关。通常认为吗啡的不良反主要是作用 $\mu 2$ 型受体所产生, 而羟考酮对 μ 型受体作用较弱, 其主要作用于 κ 型受体, 对心血管、呼吸系统、胃肠道等不良影响较小^[4,13]。但也有研究结果提示两药主要不良反应发生率无明显差异。因阿片类

药物不良反应不但与作用受体有关,也与基因多态性密切相关^[14-15],与患者脏器功能、年龄、性别等多因素也有密切相关,如果未做系统分层研究,样本选择偏倚,不同的研究就会出现不同的结论。以往关于吗啡或羟考酮不良反应的研究多集中在肝功能正常患者中进行,较少涉及肝功能受损患者。本研究纳入的均为肝功能受损患者,观察到 B 组有较高的便秘、恶心呕吐、眩晕发生率。可能因羟考酮组用药后肝功能受损进展较多,且受肝功能首关消除效应的影响较大,体内药物积蓄增多,不良反应发生率增加。

本研究结果提示,盐酸羟考酮缓释片超短期内快速镇痛效果较优,对肝功能不良影响较大;盐酸吗啡缓释片镇痛持久性更优,对轻中度肝功能受损者安全性较好。但由于阿片类药物镇痛作用及不良反应存在较大个体差异,今后应扩大样本量,按照不同临床或分子生物学特征进行深入的分层研究,探索吗啡与羟考酮各自不同的适用群体特征,实现不同人群选用不同用药方案的个体化治疗策略。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发癌症疼痛诊疗规范(2018 年版)的通知[EB/OL]. (2018-08-27) [2020-05-13]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=6725a91b9e424691b5c9e8ee6df1fad8>.
- [2] 王昆. 临床癌症疼痛治疗学[M]. 北京:人民军医出版社,2003:64.
- [3] 田银璞. 探讨盐酸羟考酮控释片与硫酸吗啡缓释片对晚期癌症患者的镇痛效果[J]. 中国实用医药,2019,14(20):21-22.
- [4] 黄宇,荆忍,潘灵辉. 阿片类药物与癌痛的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志,2018,10(5):412-414.
- [5] ZHOU J, WANG Y, JIANG G. Oxycodone versus morphine for cancer pain titration: a systematic review and pharmacoeconomic evaluation[J]. PLoS One,2020,15(4):e0231763.
- [6] VIEIRA C M P, FRAGOSO R M, PEREIRA D, et al. Pain polymorphisms and opioids: an evidence based review[J]. Mol Med Rep,2019,19(3):1423-1434.
- [7] 王春兰. 阿片类药物治疗癌性疼痛的止痛效果及影响因素分析[J]. 中国医师杂志,2018,20(7):1083-1085.
- [8] 喻超,隋成君,王秋石. 盐酸羟考酮缓释片联合盐酸吗啡片用于门诊中重度癌痛患者药物初始剂量滴定的临床观察[J]. 中国医科大学学报,2019,49(1):71-75.
- [9] 许元培. 羟考酮与吗啡在中重度癌痛滴定中的应用效果及安全性比较[J]. 临床合理用药,2018,12(4):81-82.
- [10] 吉嘉炜,徐铭军. 羟考酮的临床研究进展[J]. 北京医学,2017,39(6):625-627.
- [11] ODA S, NAKAJIMA M, HATAKEYAMA M, et al. Preparation of a specific monoclonal antibody against human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1 A9 and evaluation of UGT1A9 protein levels in human tissues [J]. Drug Metab Dispos,2012,40(8):1620-1627.
- [12] 隆清娥,赵丽,张程亮. 972 例阿片类药物不良反应/事件的回顾性研究[J]. 药物流行病学杂志,2019,28(5):314-318.
- [13] TURNATURI R, CHIECHIO S, SALERNO L, et al. Progress in the development of more effective and safer analgesics for pain management[J]. Eur J Med Chem,2019,183:111701.
- [14] VSUBRAMANIAM A, SALEM YEHYA A H, OON C E. Molecular basis of cancer pain management: an updated review [J]. Medicina (Kaunas),2019,55(9):584.
- [15] AHMED S, CHOUDHRY Z, BHATTI J A. Impact of genetic polymorphisms on opioid misuse: a scoping review[J]. Pharmacogenomics,2019,20(9):685-703.

(收稿日期:2020-08-23 修回日期:2020-12-20)